

令和 3 年 6 月 1 日現在

機関番号：32713

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2020

課題番号：17K11257

研究課題名(和文) カニクイザルを用いた危機的産科出血に対する子宮動脈塞栓術の基礎的研究

研究課題名(英文) The investigation of safety of TAE for massive hemorrhage during pregnancy using monkey

研究代表者

五十嵐 豪 (IGARASHI, SUGURU)

聖マリアンナ医科大学・医学部・講師

研究者番号：00386955

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：産後出血の治療法として子宮動脈塞栓術(UAE)が普及しつつあるが、基礎的な知見が十分ではない。このことから、我々はUAEの安全性を検証するための基礎的研究を行った。8頭のカニクイザルに対し、永久塞栓物質を用いてUAEを実施し、その後に子宮筋層部の組織学的検査、電子顕微鏡による精査、造影CTによる側副血行路の検証を行った。その結果、塞栓から一週間後には血流の改善傾向を認め、一か月後には動脈相での再開通を認めた。また、側副血行路の発達も認め、明らかな壊死像はなかった。さらに、子宮以外の部位にも明らかな壊死像の広がりを認めなかったことから、本法は比較的 safely に実施し得る方法であることが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究成果は、産後出血の治療法として普及しつつある子宮動脈塞栓術の安全性を実証する知見のひとつと成り得る。特に霊長類を用いた基礎研究は本研究以外に実施されておらず、本研究成果の信頼度は高いものと考えられる。今後、さらに止血能力の高い塞栓物質の開発などを行う場合、その安全性の検証方法のひとつを示したことのみならず、安全性の指標の一つと成り得ると考えられる。

研究成果の概要(英文)：Uterine artery embolization (UAE) is becoming widespread as a treatment for postpartum bleeding, but basic knowledge is insufficient. For this reason, we conducted basic research to verify the safety of the UAE. Eight cynomolgus monkeys were subjected to UAE using a permanent embolic material, followed by histological examination of the myometrium, electron microscopic examination, and verification of collateral circulation by contrast-enhanced CT. As a result, a tendency of improvement in blood flow was observed one week after the embolization, and recanalization in the arterial phase was observed one month later. In addition, the development of collateral circulation was also observed, and there was no clear necrotic image. Furthermore, no obvious spread of necrotic images was observed in areas other than the uterus, suggesting that this method is a relatively safe method.

研究分野：産婦人科学

キーワード：産科危機的出血 カニクイザル 動脈塞栓術

1. 研究開始当初の背景

妊娠期の母体死亡の主な要因として、分娩時ならびに産後の産科危機的出血が挙げられる。産科危機的出血はしばしば播種性血管内凝固症候群を伴うことから、止血を目的とした手術療法を実施することも困難な場合があり、母体救命に難渋する。そのことから、近年は放射線科医師と共同し、子宮動脈塞栓術による出血コントロールが行われることがあり、わが国でも普及しつつある。しかしながら、本法に関しては基礎的な知見が十分ではなく、子宮動脈塞栓術後患者における妊娠や出産の安全性が確立されていないという問題点がある。さらに、子宮動脈塞栓術後の合併症として、子宮壊死や、それに合併する感染症などの発症も稀ではなく、急性期を過ぎたとしても、子宮全摘を余儀なくされるケースも散見される。このことから、我々は霊長類を用いて本法を再現し、その安全性を検証するための基礎的研究を立案した。

2. 研究の目的

霊長類を用い、子宮動脈塞栓術の安全性について基礎的検証を行う。

3. 研究の方法

8頭のカニクイザルを用い、永久塞栓物質であるNBCA（シアノアクリレート系薬剤）にて内腸骨動脈を塞栓する。動脈塞栓術の後（一週間、一か月、一年後）に、子宮筋層部の組織学的検査、電子顕微鏡による精査、造影CTによる側副血行路の検証を行った。

なお、本研究は和歌山県にあるイブバイオサイエンス社にて、生命倫理委員会の認可のもと実施された。

4. 研究成果

・子宮動脈塞栓術後の血流の再開

造影CTによる検証の結果、塞栓から一週間後には平衡相にて造影効果を認めたことから、血流の改善傾向が直後より開始していると考えられた。さらに、一か月後には動脈相での再開通を認めた（図1 a, b, c, d）。

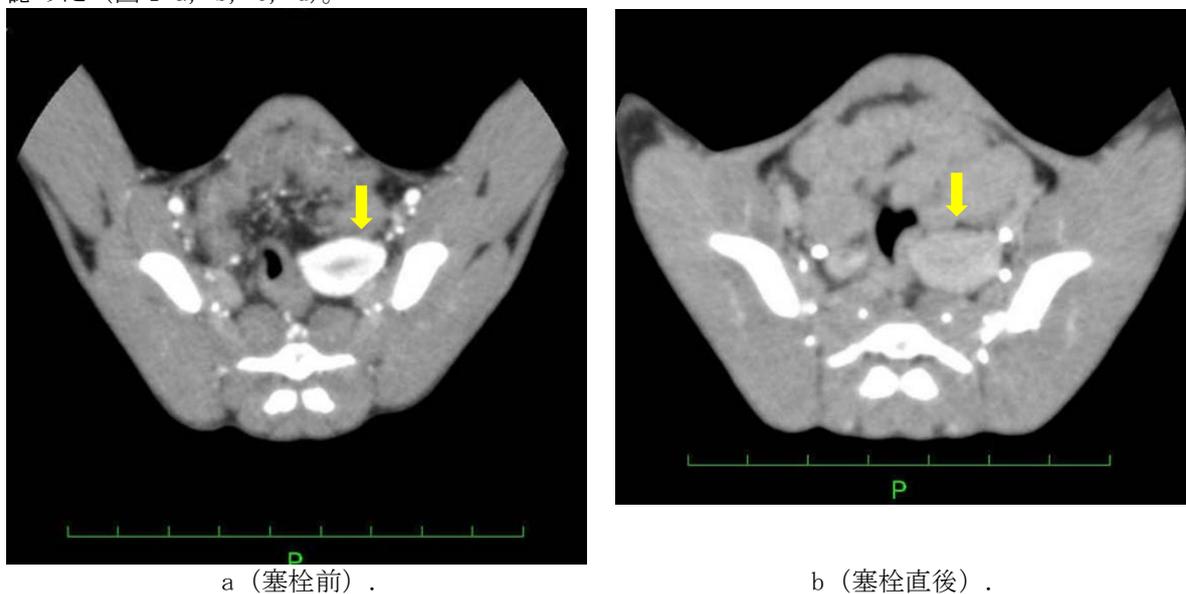
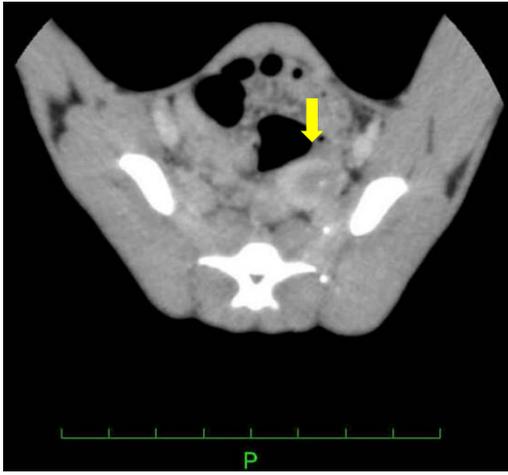


図1, 子宮動脈塞栓術後の造影CT像 (a, b) . ※黄色矢印は子宮を指す。

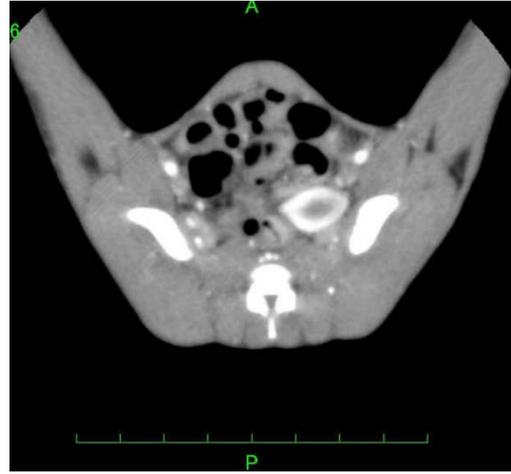
以上のことから、子宮動脈塞栓後、速やかに子宮の血流が再開することが示された。

・子宮動脈塞栓術による子宮へのダメージの評価

子宮動脈塞栓術から一か月～一年後に子宮を摘出し、肉眼的ならびに組織学的評価を行った。肉眼的な評価では、特に壊死している所見はなく、組織学的評価においても血管内のNBCAは認められたものの、明らかな壊死の所見は認められなかった（図2 a, b, 図3 a, b, 図4 a, b）。



c (塞栓から1週間後, 平衡相).



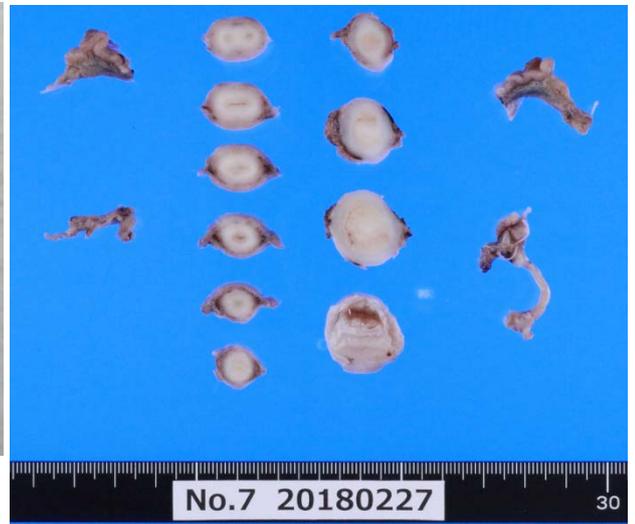
d (塞栓から1か月後, 動脈相).

図1, 子宮動脈塞栓術後の造影CT像 (c, d)

※黄色矢印は子宮を指す。

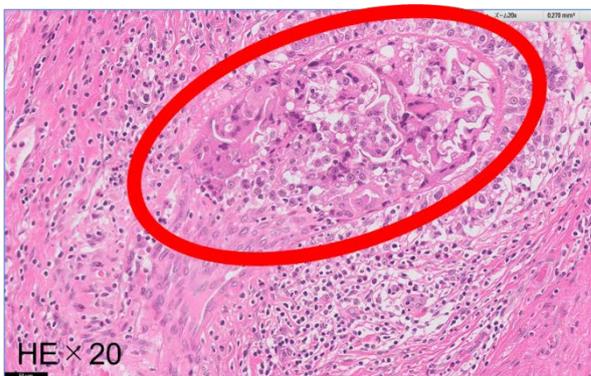


a 摘出された内性器.

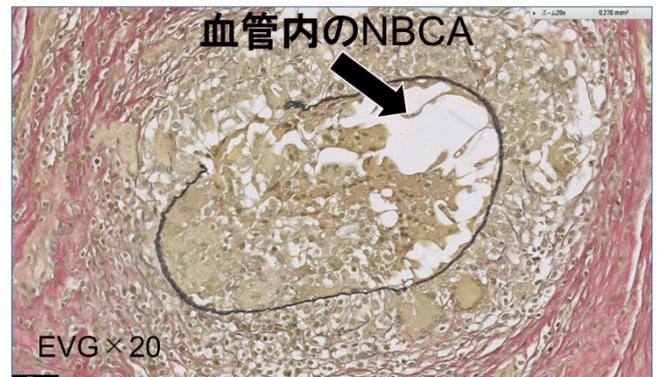


b 検体切り出し図.

図2, 子宮動脈塞栓術から一か月後に摘出した雌性内性器 (a, b).



a, HE 染色.



b, EVG 染色.

※Bar はそれぞれ 50 μm.

図3, 子宮動脈塞栓術から一か月後に摘出した子宮の筋層組織 (a, b).

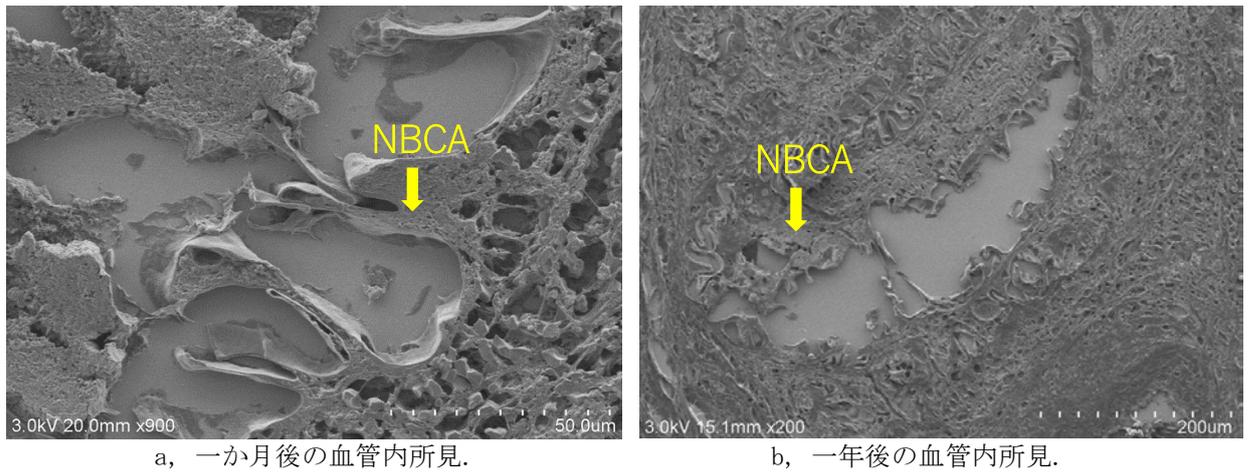
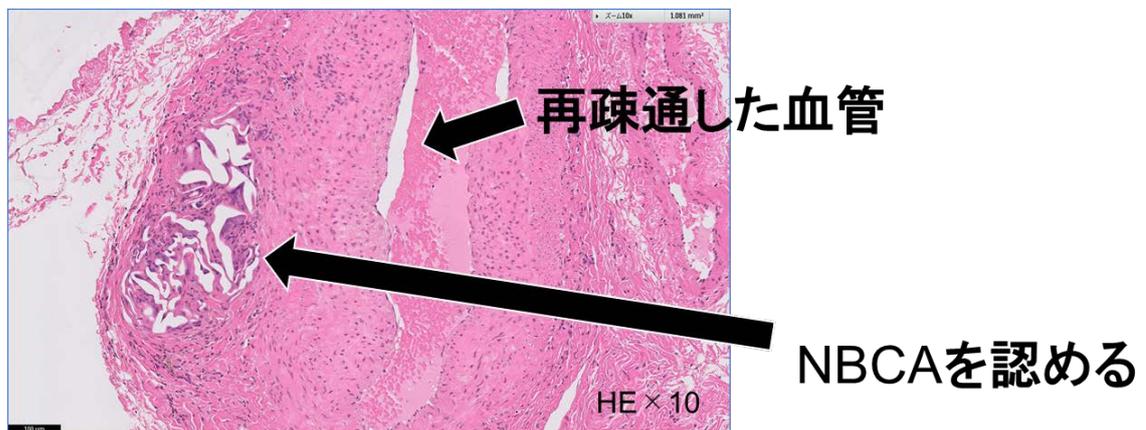


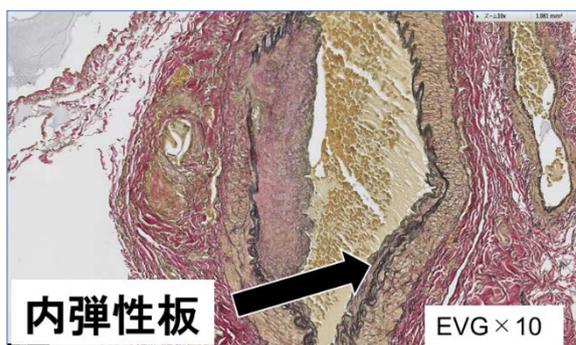
図4, 走査型電子顕微鏡による血管内およびNBCA.

・子宮動脈塞栓術後の血管再開通について

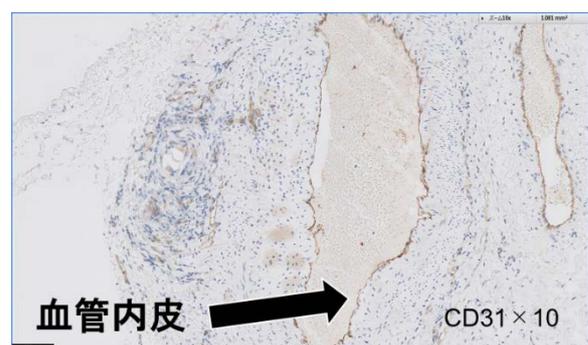
子宮動脈塞栓術より一年後の無い腸骨動脈に関し、組織学的検索を進めたところ、血管が再疎通している像が散見された。一方、毛細血管のいたるところにNBCAが残存している像も認められた(図5 a, b, c)。



a, HE 染色.



b, EVG 染色.



c, IHC (CD31).

図5, 子宮動脈塞栓術より一年後の内腸骨動脈像.

まとめ

本研究結果から、子宮動脈塞栓術後に血流が速やかに改善することが示された。これは、血管の再疎通ならびに側副血行路の発達によるものと考えられた。いずれにしても明らかな壊死所見が認められなかったことから、本手法の一定の安全性が示唆された。しかし、最終エンドポイントである、妊娠と出産の安全性の検証という課題が残っており、そこが本研究のリミテーション

トである、妊娠と出産の安全性の検証という課題が残っており、そこが本研究のリミテーション

であろうと考えられる。また、実臨床では壊死を発症することがあり、そのような症例の背景の解明も今後の課題と考えられる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 五十嵐豪
2. 発表標題 カニクイザルを用いた危機的参加出血に対する動脈塞栓術の基礎的研究
3. 学会等名 第71回 日本産科婦人科学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 五十嵐豪
2. 発表標題 カニクイザルを用いた危機的産科出血に対する動脈塞栓術の基礎的研究
3. 学会等名 第71回 日本産科婦人科学術集会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	荒井 保典 (ARAI YASUNORI) (40621420)	聖マリアンナ医科大学・医学部・助教 (32713)	
研究分担者	橋本 一樹 (HASHIMOTO KAZUKI) (30528386)	聖マリアンナ医科大学・医学部・助教 (32713)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------