

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 6 月 4 日現在

機関番号：34417

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2009～2011

課題番号：21591600

研究課題名（和文）マイクロバブル化炭酸ガスを用いた超短時間型塞栓剤の開発

研究課題名（英文）Development of ultra short acting embolic material using microbubble carbon dioxide

研究代表者

澤田 敏（SAWADA SATOSHI）

関西医科大学・医学部・教授

研究者番号：80121937

研究成果の概要（和文）：CO₂ マイクロバブルは超短時間型塞栓物質となりうる。CO₂ マイクロバブルを使用した豚の腎動脈塞栓に成功し、さらに動脈は短時間で再開通した。したがって CO₂ マイクロバブルは超短時間型塞栓物質であり、塞栓が禁忌とされていた臓器にも応用できる可能性がある。

研究成果の概要（英文）：CO₂ microbubble can become an embolic material. In the swine, a renal artery could be embolized using the CO₂ microbubble, and then the artery was recanalized in a short time. Thus, the CO₂ microbubble can become an ultra short acting embolic material, and has the possibility that the organ to which the embolization is assumed to be a contraindication can be applied.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009 年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2010 年度	1,200,000	360,000	1,560,000
2011 年度	1,000,000	300,000	1,300,000
年度			
年度			
総計	3,200,000	960,000	4,160,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・放射線科学

キーワード：マイクロバブル・炭酸ガス

1. 研究開始当初の背景

現在、臨床で血管造影のため非イオン性ヨード造影剤が使用されている。本研究者らはその代替として人体に毒性がなく使用量に制限のない炭酸ガスを陰性造影剤として血管造影に用い有用性を報告した。しかし炭酸ガスを造影剤として使用するとヨード造影と異なり連続して造影することができない。すなわち炭酸ガスは血液にすぐに溶解し消失するとされているが、溶解までの短時間に炭酸ガス塞栓が生じ血流を阻害していると考えられる。われわれはこの特性を利用し炭酸ガスを超短時間型一時的血管塞栓物質と

して利用することに着想した。

なおわれわれがこの塞栓物質に求める効果は、超短時間の一時的塞栓であり、臓器が虚血になるものの壊死に陥る前に機能が回復するものである。現在使用されている一時的塞栓物質は固体であり溶解に時間がかかり、数分で壊死に陥り機能回復しない臓器には使用できない。

従来、血管内への炭酸ガス投与はシリンジからカテーテルを通して注入していたため炭酸ガス注入の微調整は気液二相流を生じるため不可能であった。われわれはこれを解決するため炭酸ガスをマイクロバブル化し液

体として挙動する投与技術を開発した。これはマイクロバブル化炭酸ガスを造影剤として使用するために開発したものである。マイクロバブル径と基剤となる液体（生理食塩水や抗癌剤を混ぜた液体）の注入速度をコントロールすることにより炭酸ガスの注入を微調整することを可能にした。

2. 研究の目的

この研究の目的は、各臓器に対するマイクロバブル化炭酸ガスの塞栓効果をあきらかにすることである。

(1)21、22年度：

従来一時的塞栓術の適応となる臓器は肝、脾、腎、肺であり、ならない臓器は虚血に弱い中枢神経、消化管、心筋である。これは現在臨床使用されている塞栓物質での基準であり、我々が考案した超短時間型塞栓物質にコントロール可能であるマイクロバブル化炭酸ガス塞栓剤は、従来塞栓術の適応とならない臓器への使用も可能と推測した。21年度はマイクロバブル化炭酸ガスが短時間型一時的塞栓を可能であることを証明することを目的とした。

(2)23年度

マイクロバブル化炭酸ガスの塞栓時間を明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

(1)21年度：

全身麻酔下で二頭の豚を用い、肝動脈、腎動脈、上腸間膜動脈、肺動脈の塞栓を行った。本実験ではマイクロバブル化炭酸ガスの塞栓効果がよく保たれる条件で生成した。ヘッドハンタータイプのカテーテルで肝動脈、左右腎動脈、上腸間膜動脈、肺動脈を選択した。肝動脈、右腎動脈、上腸間膜動脈、肺動脈をマイクロバブル化炭酸ガスで塞栓した。左腎動脈に限り比較のため自家血栓にて塞栓した。

(2)22年度：

豚3頭を用いてCO₂マイクロバブルによる塞栓実験を行った。血管撮影装置を用い上腸間膜動脈、腎動脈、脾動脈、肺動脈の塞栓を行った。

(3)23年度

引き続き塞栓効果のデータ収集のため豚4頭を用いてCO₂マイクロバブルと自家凝血塊による腎動脈塞栓の比較実験を行った。片腎をCO₂マイクロバブルで塞栓し、対側を自家凝血塊で塞栓し、塞栓前、塞栓直後、1、3、5、10、20、60、120分後の腹部大動脈血管造影を行った。

4. 研究成果

(1)21年度：

いずれの臓器の塞栓においても血管造影上血流停止状態まで塞栓できた。その後、経時的に血管造影を行い血管の塞栓状態を評価した。マイクロバブル化炭酸ガス塞栓では10分後から開通する兆候が認められ、60分後には塞栓前と同等の血流となり臓器の造影効果も塞栓前同等に保たれた。一方自家血栓で塞栓した左腎は60分後も血流の回復はきわめて不良で塞栓状態が維持されていた。塞栓実験後、豚を屠殺し塞栓した臓器の状態を調べた。肝、腸管、肺においては肉眼的に虚血の所見は認められなかった。マイクロバブル化炭酸ガス塞栓をした右腎においては虚血変化と思われる色調を認めたが血管内には血栓を認めなかった。自家血栓で塞栓した左腎は虚血と思われる変化は強く、血管内に血栓が充満していた。今回生成したマイクロバブル化炭酸ガスは短時間型一時的塞栓剤として使用できることが証明された。

(2)22年度：

豚No.1では脾動脈塞栓後25分で開通、上腸間膜動脈塞栓後5分で開通、左腎動脈塞栓後5分で主要動脈は開通したが40分後もまだら状に実質の造影効果欠損が持続。屠殺後に脾臓、腸管、腎臓を肉眼で調べたが虚血壊死の変化を認めなかった。豚No.2では左腎動脈塞栓後10分で開通、上腸間膜動脈塞栓後10分で開通、屠殺後に腸管、腎臓を肉眼で調べたが虚血壊死の変化を認めなかった。豚No.3では左腎動脈塞栓術後5分で主要動脈は開通したが90分後もまだら状に実質の造影効果欠損持続、下葉肺動脈塞栓術後8分で開通、上腸間膜動脈塞栓術後5分で開通。いずれの塞栓実験でも一時的に完全に血流停止させる塞栓が可能であった。またその後いずれも短時間で再開通した。少量の塊状血栓が一時的塞栓中に血流停止した血管の中枢側に認められた。これはヘパリン化を行うことにより解決された。また高度なヘパリン化状態（ACT500前後）であってもマイクロバブルによる一時的塞栓術に支障はなかった。

マイクロバブル化炭酸ガスは塞栓効果を有する。動脈塞栓により虚血壊死が生じやすく一時的塞栓であっても広範囲の塞栓は禁忌とされていた腸管の塞栓も壊死に陥ることなく行うことができた。したがって短時間型一時的塞栓物質として使用可能である。また塞栓には炭酸ガス、生理食塩水、自己血液以外を使用しないため毒性はないものと考えられる。またコストが極めて安価である。マイクロバブルCO₂塞栓は従来化学塞栓術ができないとされ動注化学療法のみ行われていた臓器に対しても化学塞栓術ができる可

能性がある。

(3)23 年度：

C02 マイクロバブル生成機とカテーテルを直結し C02 マイクロバブル塞栓材を生成機から取り出すことなくカテーテルから注入できるようにデバイスを改良した。この塞栓材は、C02 と自家血をミキシングして生成される C02 マイクロバブルである。本デバイスには注入速度をコントロールする機構を設けていたが、微調整が困難であることが判明した。この対策として、豚を用いた動物実験を行い、カテーテル側での注入コントロールの調整に成功した。いずれの塞栓にも成功し、直後の大動脈造影で、腎動脈、腎実質の描出はなかった。C02 マイクロバブル塞栓では時間とともに腎動脈の血流は再開通し、腎動脈本幹、二次分枝レベルは、すべての豚で描出され、腎実質も不完全ながら造影効果を認めた。一方、自家凝血塊による塞栓では、腎動脈、腎実質の描出は 120 分後まで認められなかった。屠殺後取り出した腎は、C02 マイクロバブル塞栓では血管内に血栓を認めず虚血に陥っていなかった。自家凝血塊による塞栓では血管内に血栓を認め腎は虚血に陥っていた。C02 と自家血をミキシングした C02 マイクロバブルは塞栓物質となりうる。これは短時間で開通する塞栓材であり、塞栓が禁忌とされていた臓器にも応用できる可能性がある。また塞栓には炭酸ガス、自家血液以外を使用しないため毒性がない。さらにコストが安価である。C02 マイクロバブルは、超短時間型の塞栓であるため化学塞栓術ができないとされていた臓器に対しても塞栓術の適応となり、癌治療、出血などの治療に役立つ。

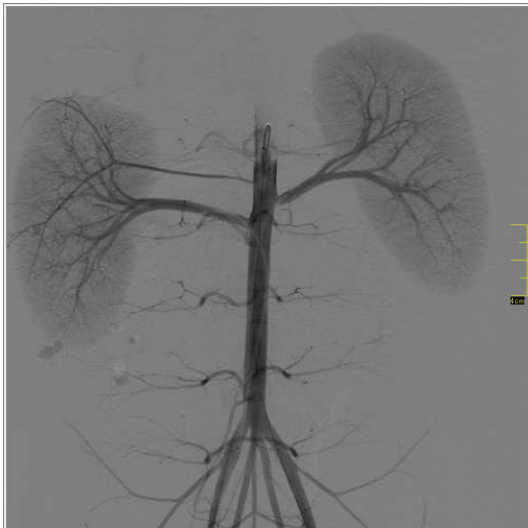


図 1 塞栓術前の豚の大動脈造影。左右の腎動脈の描出あり

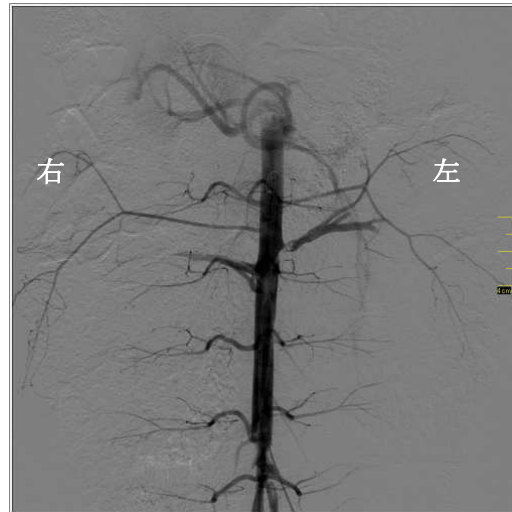


図 2 右腎動脈を C02 マイクロバブルで塞栓、左腎動脈を自家凝血塊で塞栓。塞栓直後の大動脈造影。左右腎動脈の閉塞あり。



図 3 塞栓 15 分後の大動脈造影。右腎動脈の一部開通を認める。

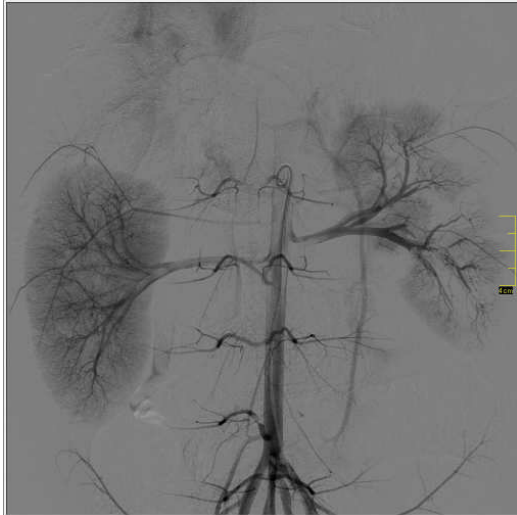


図4 塞栓60分後の大動脈造影。CO2 マイクロバブルで塞栓した右腎動脈はほぼ開通し、腎実質の造影効果は塞栓前の大動脈造影に等しい。自家凝血塊で塞栓した左腎動脈に不完全な開通とまだらな腎実質の造影効果を認める。



図5 塞栓120分後の大動脈造影。CO2 マイクロバブルで塞栓した右腎動脈は開通を維持。自家凝血塊で塞栓した左腎動脈の開通は60分前に同じ。左腎実質の造影効果はまだらで、左腎は梗塞に陥るものと思われる。

6. 研究組織

(1) 研究代表者

澤田 敏 (SAWADA SATOSHI)
関西医科大学・医学部・教授
研究者番号：8012937

(2) 研究分担者

狩谷 秀治 (KARIYA SHUJI)
関西医科大学・医学部・講師
研究者番号：40368220

(3) 研究分担者

谷川 昇 (TANIGAWA NOBORU)
関西医科大学・医学部・准教授
研究者番号：90227215

(4) 研究分担者

中谷 幸 (NAKATANI MIYUKI)
関西医科大学・医学部・助教
研究者番号：10533424