

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 28 年 6 月 13 日現在

機関番号：17401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25461884

研究課題名(和文) 出血傾向を有した産科危機的出血に対する永久塞栓物質を用いた子宮動脈塞栓術の検討

研究課題名(英文) Postpartum Hemorrhage Treated with Uterine Arterial Embolization using NBCA

研究代表者

池田 理 (Ikeda, Osamu)

熊本大学・その他の研究科・准教授

研究者番号：00372780

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：臨床的には、今回の多施設共同研究の結果で、熊本産婦人科学会・熊本県産婦人科会合同緊急周産期医療連絡会議(に?)「熊本県における産科危機的出血の現状から連携システム構築の再提言」を行い、速やかな緊急異型輸血と子宮動脈塞栓術の受け入れ体制を決定し、DICを伴うような出血の場合、熊本大学病院および熊本日赤病院への患者搬送およびNBCAを用いた子宮動脈塞栓術の実施体制を確立し、最終年度は熊本県における産科危機的出血による母胎死亡は認められなかった。基礎実験はNBCAを用いた子宮動脈の安全性は確認出来たが、塞栓深度の詳細な検討は不十分であった。

研究成果の概要(英文)：Based on the results obtained through multi-center collaborative studies, we re-submitted several opinions as to implementing clinical treatment in the gynecological field. We proposed "Creating a Coordination System for Obstetrics Critical Bleeding based on the Present Medical Care Conditions in Kumamoto. We suggested the prompt establishment of a receiving facility system for performing emergency atypical blood transfusion and uterine artery embolization. In cases of bleeding accompanied by DIC, the patients should be taken to Kumamoto University Hospital or the Japanese Red Cross Kumamoto Hospital. A system for uterine artery embolization using NBCA should be established. Deaths due do obstetrics critical bleeding in Kumamoto for 2015 could not be confirmed through this study. The safety of uterine arteries that were embolized with NBCA was confirmed through basic experiments, but detailed examination of embolus depth was insufficient.

研究分野：放射線科

キーワード：産科危機的出血 子宮動脈塞栓術 DIC NBDA

## 1. 研究開始当初の背景

2010年4月日本産婦人科学会を中心に産科危機的出血へのガイドラインが制定された。その中で動脈塞栓術は、動脈結紮および子宮摘出術と併記されるのみで、その適応・手技については各施設の状況に委ねられている。我々は産科危機的出血・子宮頸癌に対するGSを用いたUAE (uterine artery embolization) において良好な成績を報告し、臨床応用しているが、DIC(disseminated intravascular coagulation)を併発した症例では、NBCA (N-butyl-2-cyanoacrylate; Histoacryl, B. Braun, Melsungen, Germany) を使用せざる得ない。しかし、NBCAを用いた選択的動脈塞栓術の有用性および安全性の報告は消化管出血での報告がほとんどである。これらの報告では生体豚で各種塞栓物質 (GS(gelfoam : Pharmacia & Upjohn, NJ)・NBCA・金属コイル) を用いた基礎実験および臨床使用での安全性・有効性が報告されているが、出血傾向での基礎実験の報告はなく、臨床例でもNBCAを用いた選択的動脈塞栓術の症例報告が散見される程度である。

ヘパリンを用いて模擬的に出血傾向の状態にした生体豚を用いて、一時塞栓物質 (GS) での動脈塞栓状態を検証した後、永久塞栓物質 (NBCA、Embospheres(BioSphere Medical Inc., Rockland, MA, USA)) を用いたUAEの塞栓状態および子宮血流の検証を行い、その後、臨床症例においては永久塞栓物質(NBCA、Embospheres) を用いたUAEの安全性および有効性を多施設共同研究で検証する。

## 2. 研究の目的

周産期管理の進歩により母体死亡率は著明に低下したものの、出血は依然、母体死亡の主要な原因である。また、大量出血や比較的少量の出血でも羊水塞栓症により産科DICを併発しやすいという特徴がある。当施設では産後出血に対する一時塞栓物GSを用いたUAEを1985年より導入し、良好な成績をあげ

ているが、DICを併発した症例や出血傾向のある症例では、永久塞栓物質 (NBCA、Embosphere) を使用せざる得ない。本研究の目的は、出血傾向を有した産科危機的出血に対する永久塞栓物質を用いたUAEの有効性および安全性を検証する。

## 3. 研究の方法

### ➤ 基礎実験

安全性の確認：ヘパリンを用いて生体豚で擬似的に出血傾向の状態において両側子宮動脈をGS・NBCA・Embosphereルを用い塞栓し、子宮動脈の血栓・塞栓状態を確認した後、子宮の組織学的変化および卵巣動脈への逆流を検証し、安全性の確認を行う。

### ➤ 臨床症例

安全性の検証：臨床使用例でNBCA・GSを用いたUAEの安全性および有効性を検証する。卵巣被曝およびUAEの手技

1. FPD搭載DSA装置に表示される入射皮膚線量 (mGy)と透視時間 (min)を記録した。
2. FPD搭載DSA装置のfilterがCu(厚さ0.2mm)が使用されており、Table 3(Calibration Conditions for X- and Gamma-Ray Mesuring Instruments(Lanparti and O'Brien, 2001)を使用し、Al(厚さ5mm)とした。
3. 皮膚入射線量はNational Radiological Protection Board-R262, 1994を用い、係数0.083 (Al・5mm、電圧80kV)を乗じて求めた。
4. UAE後の卵巣機能および妊孕性についての追跡調査

有用性の検証：多施設共同研究でNBCA・GSを用いたUAEの安全性および有効性を検証する。多施設共同研究の登録状況で、熊本県内の産科危機的出血の受け入れ状態を把握し、産科開業医および産科医師に広報し、産科危機的出血に対する啓蒙を行う。

4. 研究成果

➤ 基礎実験

ヘパリンを用いて生体豚で擬似的に出血傾向の状態において両側子宮動脈を GS・NBCA・Embosphere を用い塞栓した。GS では十分な塞栓ができなかったが、NBCA では子宮動脈の完全な塞栓があられたが、子宮筋層の壊死や卵巣動脈への逆流は認めなかった。

Embosphere を用いると子宮動脈の完全な塞栓が得られるまで、大量の Embosphere が必要であった。

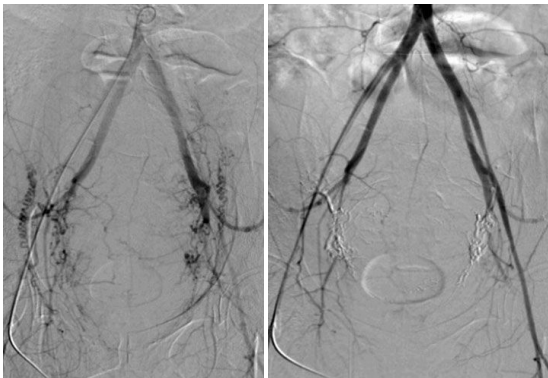
➤ 臨床症例

安全性の検証

● UAE 時の被曝量

透視時間	平均 22min
入射線量	平均 1850mGy
卵巣被曝線量	平均 128mGy

永久不妊の卵巣被曝量 20Gy 以下に抑えられ、UAE 時の被曝線量に問題がないことが示唆された。



UAE 前                                      UAE 後  
NBCA 使用症例

透視時間: 9.4min  
入射線量: 2128mGy  
卵巣被曝線量: 284mGy

● UAE の成功率および患者状態

出血量	平均 4522ml
ヘモグロビンレベル	平均 7.4g/dl
血圧	平均 102*/54mmHg
手技的成功率	100%
再出血	なし
合併症	なし

ショックバイタルの患者でも再出血や重篤な合併症は認められなかった。

● UAE 後の卵巣機能および妊孕性についての調査

全員 6 カ月以上経過観察し、正常な整理周期になり、2 名は妊娠し、1 名は満期で Cesarean section で出産した。

有用性の検証

熊本産科婦人科学会・熊本県産婦人科医学会合同緊急周産期医療連絡会議を行った。

提言内容：熊本大学医学部附属病院では産科婦人科と画像診断・治療科の協力の下、産後出血に対する UAE を全国に先駆けて 1985 年より導入した。UAE は産科危機的出血の多彩な原因を問わず、妊孕性を温存しつつ高い有効性が期待でき、一時塞栓物質でも十分な止血効果が得られている。しかしながら UAE が奏効するためには血中の凝固因子が確保されている必要があり、また大量失血により血管が虚脱した状態ではカテーテル操作が困難となるため、予め適切な全身管理が行われていなければならない。現在、熊本県下の多くの中核的病院において血管内治療(IVR)が可能であるが、産科危機的出血に対して 24 時間体制で応需可能な施設は限られており、産科医療機関は各地域の中核的病院放射線科と連携体制について了解を得ておくことが求められる。

熊本県の現状についての報告  
産科危機的出血への UAE の応需体制

		NBCA 使用	緊急異型輸血
熊本市	熊本大学附属病院	可	可
	熊本市市民病院	不可	可
	熊本赤十字病院	可	可
	国立病院機構熊本医療センター	不可	可
	熊本森都病院	不可	可
八代市	熊本労災病院	可	可
	熊本総合病院	可	不可
水俣市	水俣総合医療センター	可	
天草市	天草中央総合病院	不可	不可

\* 熊本地震により熊本市民病院および熊本森都病院は受け入れできない状態である。

熊本県における産科危機的出血の現状から連携システム構築の再提言：熊本県では、母体搬送の主な受け入れ施設である5施設（熊本大学医学部附属病院、熊本市民病院、愛育会福田病院、熊本赤十字病院、熊本労災病院）の受け入れ担当者間でPHSの専用回線によるネットワーク（PHS ホットライン）を構成しており、母体搬送の依頼を受けた施設が受け入れできない場合には、最初に依頼を受けた医療機関の担当医がPHSホットラインを通じて受け入れ先を打診するシステムを構築している。UAEが可能な受け入れ機関を提示し、DICを伴うような重篤な産科危機的出血については熊本大学附属病院および熊本赤十字病院に搬送しUAEを施行することを確認した。

#### 5. 主な発表論文等

（研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線）

〔雑誌論文〕（計 8 件）

1. Ikeda O, Nakasone Y, Yokoyama K, Inoue S, Tamura Y, Yamashita Y. Simultaneous coil embolization and angioplasty using a self-expanding nitinol stent to treat pancreaticoduodenal artery aneurysms associated with celiac artery stenosis. Acta Radiol 査読有 2013;54:949-953.
2. Ikeda O, Nakasone Y, Yokoyama K, Inoue S, Takamori H, Baba H, Yamashita Y. Successful Treatment of Mesenteric Varices by Retrograde Transvenous Obliteration by the Delivery of N-butyl-2-cyanoacrylate via an Abdominal Wall Vein. Cardiovasc Intervent Radiol 査読有 2014; 37:533-536.
3. Yokoyama K, Ikeda O, Kawanaka K, Nakasone Y, Inoue S, Tamura Y, Yamashita Y. Pain control in patients with hepatocellular carcinoma treated by percutaneous radiofrequency ablation: comparison of the efficacy of one-shot and continuous intravenous fentanyl delivery. Acta Radiol 査読有 2014;55:1219-1225.
4. Yokoyama K, Ikeda O, Kawanaka K, Nakasone Y, Tamura Y, Inoue S, Sakamoto F, Yoshida M, Shiraishi S, Yamashita Y. Comparison of CT-guided percutaneous biopsy with and without registration of prior PET/CT images to diagnose mediastinal tumors. Cardiovasc Intervent Radiol 査読有 2014;37:1306-1311.
5. Sakaguchi I, Ohba T, Ikeda O, Yamashita Y, Katabuchi H. Embolization for post-partum rupture of ovarian artery aneurysm: case report and review. J Obstet Gynaecol Res. 査読有 2015;41:623-627.
6. Kuramoto K, Beppu T, Namimoto T, Hayashi H, Imai K, Nitta H, Hashimoto D, Chikamoto A, Ishiko T, Iyama KI, Ikeda O, Yamashita Y, Baba H. Hepatic angiomyolipoma with special attention to radiologic imaging. Surg Case Rep. 査読有 2015;1:38.
7. Inoue S, Ikeda O, Nakasone Y, Beppu T, Masuda T, Yokoyama K, Utsunomiya D, Baba H, Yamashita Y. Percutaneous transhepatic portal embolization using foam ethanolamine oleate and carbon dioxide (CO<sub>2</sub>): a pilot study. Acta Radiol. 査読有 2015 ;56:1361-1367.
8. Kidoh M, Utsunomiya D, Ikeda O, Tamura Y, Oda S, Funama Y, Yuki H, Nakaura T, Kawano T, Hirai T, Yamashita Y. Reduction of metallic coil artefacts in computed tomography body imaging: effects of a new single-energy metal artefact reduction algorithm. Eur Radiol. 査読有 2016;26:1378-1386.

〔学会発表〕(計 12 件)

1. Nakasone Y, Ikeda O, Inoue S, Beppu T, Masuda T, Yokoyama K, Baba H, Yamashita Y, Preoperative percutaneous transhepatic portal embolization using foam ethanolamine oleate and carbon dioxide, 28th Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe, Barcelona, 2013
2. Inoue S, Ikeda O, Nakasone Y, Tanaka H, Beppu T, Masuda T, Yokoyama K, Baba H, Yamashita Y, Transcatheter coil embolization of spontaneous dissection of the celiac artery with a pseudoaneurysm of the splenic artery in a patient with acute pancreatitis, 28th Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe, Barcelona, 2013
3. Yamamura S, Shigematsu Y, Yokoyama Y, Ikeda O, Hirai T, Yamashita Y. Excellent success rate of adrenal venous sampling after simple modification of routine protocol, 99th Radiological Society of North America, Chicago, 2013
4. Inoue S, Ikeda O, Tamura Y, Nakasone Y, Yamashita Y, Transcatheter Embolisation of Visceral Artery Pseudoaneurysm, The Asia Pacific Congress of Cardiovascular and Interventional Radiology, Singapore, 2014
5. Ikeda O, Kawanaka K, Yokoyama K, Inoue S, Tamura Y, Nakasone Y, Yamashita Y. Can mediastinal tumors be diagnosed by CT-guided percutaneous biopsy with registration of prior PET/CT images? 29th Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe, Glasgow, 2014
6. Ikeda O, Sato Y, Baba Y, Yasumoto T, Osuga K, Abo D, Gohara H, Yamakado K, Hirota S, Minami T. Unresectable neuroendocrine liver metastases treated by transcatheter intraarterial therapy: results of a Japanese multicenter study 29th Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe, Glasgow, 2014
7. Ikeda O, Inoue S, Tamura Y, Nakasone Y, Yamashita Y. Transcatheter embolization of visceral artery pseudoaneurysms 29th Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe, Glasgow, 2014
8. Tamura Y, Ikeda O, Inoue S, Nakasone Y, Yamashita Y, Shono T, Kounoe T, Sasaki Y. Balloon-occluded retrograde transvenous obliteration of esophageal varices via the azygos vein 29th Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe, Glasgow, 2014
9. Ikeda O, Tamura Y, Nakasone Y, Inoue S, Shono T, Kounoe T, Sasaki Y, Yamashita Y. Successful treatment of duodenal varices combining transvenous balloon occlusion and endoscopic injection sclerotherapy, 29th Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe, Glasgow, 2014
10. Inoue S, Ikeda O, Nakasone Y, Tamura Y, Yamashita Y. Balloon-Occluded TACE Using Miriplatin or Cisplatin for Unresectable Hepatocellular Carcinoma: Pilot study, Society of Interventional Radiology, Atlanta, 2015
11. Nakasone Y, Ikeda O, Tamura Y, Inoue S, Yamashita Y, Selective ethanol ablation using balloon catheter for isolated draining intrahepatic biliary ducts after hepatic resection: two cases, 30th Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe, Lisbon, 2015
12. Inoue S, Ikeda O, Tamura Y, Nakasone Y, Yamashita Y, Massive perirectal arteriovenous malformation treated by transcatheter coil, 30th Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe, Lisbon, 2015

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

池田 理 (IKEDA Osamu)

熊本大学・生命科学研究部・准教授

研究者番号：00372780

### (2) 研究分担者

田村 吉高 (TAMURA Yoshitaka)

熊本大学・生命科学研究部・特任助教

研究者番号：60508422

### (3) 連携研究者

山下 康行 (YAMASHITA Yasuyuki)

熊本大学・生命科学研究部・教授

研究者番号：60220349