

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 28 年 5 月 17 日現在

機関番号：10101

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2015

課題番号：25861051

研究課題名(和文)新しいNBCA塞栓術“balloon閉塞下NBCA塞栓術”の開発

研究課題名(英文)Establishment of "balloon occluded NBCA embolization technique"

## 研究代表者

阿保 大介 (Abo, Daisuke)

北海道大学・大学病院・助教

研究者番号：30399844

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：N-butyl-2-cyanoacrylate(NBCA)は強力かつ即効性の液状塞栓物質で、血液と接触することにより重合硬化して血管内を閉塞させるが、血流の存在する部位で用いた場合、硬化する位置は重合時間に依存するため、塞栓位置を正確に制御することが困難であった。  
風船付きカテーテルを用いて血流を一時的に遮断し、かつブドウ糖液を充填してからNBCAを注入することで、血液と接触するまでの時間を延長させることにより、単なるカテーテルからの注入に比べ塞栓位置を制御しうることを3頭の豚動脈を用いた実験で見出した。2016年5月現在、その内容を国際学術誌に投稿する準備中である。

研究成果の概要(英文)：A n-butyl-2-cyanoacrylate(NBCA) is liquid embolic material which provides a strong and instant embolic effect due to formation of glue cast in the blood vessel, promoted by exposure to blood. The one of disadvantages of embolization with NBCA is a difficulty of accurate control of the site of embolization in the vessel, because the site of cast formation is strongly affected by the polymerization time.  
We found it possible to control the site of embolization by embolization technique under flow control, followed by glucose injection with microballoon catheter, compared with ordinary embolization technique under non-flow control in swine model.

研究分野：Interventional radiology

キーワード：NBCA 画像下治療 塞栓術 flow control microballoon

## 1. 研究開始当初の背景

(1)塞栓に頻用されるコイルに対し、凝固異常状態でも短時間で塞栓できる利点を持つ NBCA 塞栓術の最大の欠点は、血流に受動的に運搬されている間に血液中のイオンと重合してキャストを形成し塞栓子が形成される特性上“塞栓位置の制御が難しい”事即ち“塞栓の不正確性”である。

(2)造影剤であるリピオドールウルトラフルイド(以下リピオドール)と混和することで視認性を持たせるのみでなく混和比によって NBCA 重合時間を一定程度調整できるが、同じ混和比であっても、血流速、血管の蛇行、狭窄、分枝等の要素によって NBCA がキャストを形成する位置(塞栓位置)は容易に影響を受ける。つまり通常の NBCA 塞栓術では、NBCA キャストが形成される部位が正確に事前予測することが困難で、かつ術者の瞬時の判断力や技量・経験により塞栓結果が左右される。

(3)このように取扱が難しい NBCA 塞栓術をより容易にし、手技の標準化を目指して、申請者は豚血管を用いたコイル補助下 NBCA 塞栓術の研究を行い(平成 23 年度若手 B 採択)コイルが NBCA を捕捉する結果、予測される NBCA 到達点よりかなり手前でコイルごと塞栓子を形成し、意図した位置で短時間閉塞が可能となることをつきとめた。これによりカテーテル到達が可能な動脈の場合は、コイルと NBCA を併用する事で NBCA 塞栓術のもつ塞栓の不正確性を解決する 1 つの方法論を確立できたものと考えている。しかしカテーテル到達困難な動脈に大して NBCA を用いる場合、或いは到達は物理的には可能でも対象血管数が多い場合には申請者が見出した方法論は適応できない。

(4)これを解決するには、NBCA 塞栓術の欠点の根源である、“血流によって運搬される”という受動的・不確定な要素を解消すれば良いと着想するに至った。即ち、局所の血流を一時的に遮断し、血流によって受動的に運搬されるのではなく、術者による“能動的な NBCA 注入”に手技を変化させることで、画像上到達したい位置まで任意に NBCA 注入を行い、重合する時間待機してから血流を再開させて塞栓を完成させる、“balloon 閉塞下 NBCA 塞栓術”ともいうべき手法の開発である。

## 2. 研究の目的

(1)これを解決するには、NBCA 塞栓術の欠点の根源である、“血流によって運搬される”という受動的・不確定な要素を解消すれば良いと着想するに至った。

(2)即ち、局所の血流を一時的に遮断し、血流によって受動的に運搬されるのではなく、術者による“能動的な NBCA 注入”に手技を

変化させることで、画像上到達したい位置まで任意に NBCA 注入を行い、重合する時間待機してから血流を再開させて塞栓を完成させる、“balloon 閉塞下 NBCA 塞栓術”ともいうべき手法の開発である。

## 3. 研究の方法

(1)雌豚 3 頭の左右対称性に存在する動脈(肋間動脈、腎動脈、骨盤動脈) 18 対合計 36 本を対象とした。

(2)大腿動脈より挿入された血管造影用 6F sheath より 4 or 5F 診断用カテーテル或いはガイディングカテーテルを親カテーテルとして、動脈造影を施行。1 対の動脈のうち、左側に通常の microcatheter を用いた自由血流下で NBCA 注入を行う flow dependent technique(以下 F 法)を、右側に microballoon catheter(Logos, Pilax 社)を用いた balloon 閉塞下 NBCA 塞栓術(以下 B 法)を施行し、F 法と比較した B 法の特長、実行可能性を見出すこととした。

(3)F 法では、標的血管の選択的用手造影を施行。NBCA の早期重合予防目的に 5%ブドウ糖液を 2ml を microcatheter に注入し、50%NBCA-lipiodol 混和液(50%NBCA)を注入。カテーテル先端部まで逆流・到達した時点でカテーテルを抜去した。この際の NBCA 注入時間、NBCA 注入量を記録。NBCA 注入は DSA 撮影で観察した。

(4)B 法では、標的血管の選択的用手の造影を balloon 閉塞前後で施行。NBCA の早期重合予防目的に 5%ブドウ糖液 2ml を microballoon catheter に注入し、50%NBCA-lipiodol 混和液(50%NBCA)を F 法に比較して緩徐に注入。NBCA 注入は NBCA が標的血管主幹部で停止するか、カテーテル先端部と balloon 部との間に逆流・到達した時点で注入を停止。15 から 30 秒待機した後に balloon を開放しカテーテルを抜去した。この際の NBCA 注入時間、NBCA 注入量を記録。NBCA 注入は注意深い X 線透視観察下で行い、適宜キー画像撮影を撮像し観察した。

(5)両法とも、catheter 先端部が対となる標的血管内で、可能な限り左右対称性に位置するよう留意した。

(6)評価項目は以下の通りとした。血管径、キャスト長、50%NBCA 注入量、50%注入時間、キャスト断片化の有無、カテーテルトラブル(カテーテル先端部周囲への NBCA 逆流、カテーテル固着、カテーテル破損)カテーテル抜去の可否。統計解析には t-test, Fisher's exact test を用いた。

## 4. 研究成果

(1)血管径平均は F 群 2.6 ( $\pm 0.2$ ) mm、B 群

2.6 (±0.2) mm と 2 群間に差は認めなかった。キャスト長は F 群 43.7±10.8 mm、B 群で 103.2±63.0 mm で統計学的優位に B 群が大きかった (p=0.0005)。50%NBCA 注入量は F 群 0.6±0.1ml、B 群で 0.8±0.1 ml で統計学的優位に B 群が大きかった (p=0.0014)。50% NBCA 注入時間、は F 群で 15.0±3.3 秒、B 群は 57.1±12.5 sec (p < 0.0001)。キャスト断片化の有無は F 群で 17/18 本 (94.4%)、B 群で 1/18 本 (5.6%) で生じ統計学的優位に F 群の頻度が高かった (p < 0.0001)。

(2)即ち B 群では同濃度の NBCA を注入した F 群に比べ、より長いキャスト形成を生じさせることができ、結果として NBCA 注入量も B 群が F 群に比して大きくなったものと考えられる。しかも B 群では、1 本を除いて発症した F 群に比較しキャスト断片化が 1 本を除いて生じておらず対照的な結果であった。B 群は F 群に比べてキャスト延長のみでなく、断片化の頻度も低いことから、自由血流下で NBCA を注入することよりも、血流遮断下で NBCA を注入することが、任意性を持って遠位への NBCA 到達・キャスト形成を促し、それを相当低いキャスト断片化の頻度で実現可能であることが示されたと考ええる。

(3)カテーテル先端部周囲への NBCA 逆流は F 群で 7/18 本 (38.9%)、B 群で 15/18 本 (83.3%) で生じカテーテル固着は F 群で 1/18 本 (5.6%)、B 群で 12/18 本 (66.7%) で生じ、いずれも統計学的優位に B 群の頻度が高かった (p=0.0153、p=0.0003)。カテーテル破損は F 群で 0/18 本、B 群で 1/18 本 (5.6%) でみられ、B 群で 1 度観察されたのみであった。カテーテル抜去の可否 F 群、B 群とも全例で抜去可能であった。これらは両群に有意差は認めなかった。

(4)即ち B 群では F 群に比較し、NBCA 注入によるカテーテル先端部への逆流が多く、カテーテル固着も多く見られ、カテーテル抜去が不可能となるリスクがあったものと考えられるが、実際にはカテーテル破損も 1 回みられたのみで、抜去も全例可能であった。カテーテル固着や破損といったリスクの更なる低減は必要と考えられるが、カテーテル抜去が可能であったことから実臨床への応用自体には概ね問題はないと考えられる。カテーテル固着の原因は NBCA の逆流であることは明らかであり、逆流の低減が望まれる。これには注入時間の更なる緩徐化が鍵かもしれない。更なる手技の改良が望まれる。

(5)以上の結果より、balloon 閉塞下 NBCA 塞栓術は、自由血流下での NBCA 塞栓術と比較することにより、balloon による血流制御状態で NBCA-lipiodol 混和液を注入することで、最小限のキャストの断片化の頻度で、より遠位までの連続的なキャスト形成・塞栓が可能

となることが示された。これにより自由血流下での NBCA 塞栓術では、十分な塞栓効果が期待できない状況下 (閉塞した標的部までカテーテルが到達出来ない出血や動静脈奇形等) で、本法を実行していくための技術的方法論が一定程度確立できたものと考ええる。

本研究の成果は、臨床上極めて実用的な知見であり、速やかに臨床応用可能である。

## 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 0 件)

[学会発表](計 4 件)

阿保大介、作原祐介、曾山武士、高橋文也、工藤與亮: Microballoon catheter を用いた wedge technique による NBCA 塞栓術の初期経験～豚動脈を用いた実行可能性の検討～、第 27 回日本 IVR 学会北日本地方会、長陵会館 (仙台)、2014.9.6

阿保大介、高橋文也、曾山武士、作原祐介、吉野裕紀、工藤與亮: Microballoon catheter を用いた wedge technique による NBCA 塞栓術の初期経験～豚動脈を用いた実行可能性の検討～、第 62 回北海道血管造影・Interventional Radiology 研究会、北海道学術交流会館 (札幌)、2014.8.30

阿保大介、作原祐介、曾山武士、高橋文也、工藤與亮: Microballoon catheter を用いた wedge technique による NBCA 塞栓術の初期経験～豚動脈を用いた実行可能性の検討～、第 130 回日本 I 医学放射線学会北日本地方会、コラッセ福島 (福島)、2014.6.28

阿保大介、作原祐介、曾山武士、高橋文也、工藤與亮: Microballoon catheter を用いた wedge technique による NBCA 塞栓術の初期経験～豚動脈を用いた実行可能性の検討～、第 43 回日本 IVR 学会総会、奈良百年会館・ホテル日航奈良 (奈良)、2014.6.5

[図書](計 0 件)

[産業財産権]

出願状況 (計 0 件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

出願年月日:

国内外の別:

取得状況 (計 0 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年月日：  
国内外の別：

〔その他〕  
ホームページ等

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

阿保 大介 (ABO DAISUKE)  
北海道大学・北海道大学病院・助教  
研究者番号：30399844

### (2) 研究分担者

なし

### (3) 連携研究者

なし