

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 5 月 23 日現在

機関番号：17401

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2015

課題番号：25861111

研究課題名(和文) 泡沫硬化剤を用いた経皮経肝的門脈塞栓術の臨床的有用性、安全性に関する検討

研究課題名(英文) Percutaneous transhepatic portal embolization using foam ethanolamine oleate and carbon dioxide (CO₂): a clinical study

研究代表者

中曽根 豊 (Nakasone, Yutaka)

熊本大学・医学部附属病院・その他

研究者番号：50530151

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,500,000円

研究成果の概要(和文)：当研究の目的は、泡沫硬化剤を用いた経皮経肝的門脈塞栓術の安全性と有用性を確立し、手技の標準化を目指すことにあり、動物実験による基礎研究と、臨床における安全性、有用性の検討を行った。豚腎を用いた実験では、泡沫硬化剤に強い変化が観察されないことを確認した。臨床研究として、十分な観察期間があった15例について、重大な合併症は認めず、塞栓効果は良好で、十分な有効性が確認された旨、文献的報告を行った。

研究成果の概要(英文)：Percutaneous transhepatic portal embolization (PTPE) can induce atrophy of the embolized- and hypertrophy of the residual area. These effects are advantageous in patients scheduled for extended hepatectomy. To evaluate the experimental clinical safety and effectiveness of foam sclerotherapy with foam ethanolamine oleate (EO) and carbon dioxide (CO₂) for PTPE. Sclerotherapy using foam EO and CO₂ is clinically safe and effective for PTPE before hepatectomy.

研究分野：放射線医学

キーワード：経皮経肝的門脈塞栓術 泡沫硬化剤 オルダミン

1. 研究開始当初の背景

(1) 肝癌の治療に対しては、経動脈的化学塞栓術、動注療法、経皮的エタノール注入療法、ラジオ波凝固療法などが登場し、集学的治療が可能となっているが、今日でも、肝細胞癌、転移性肝癌、胆管細胞癌などの根治的な治療は、肝切除術が担っているのが現状である。従って、多発性病変でない限り、治療の第一選択として肝切除術が考慮されることになる。

(2) 残肝予備能の問題で根治的肝切除を施行することができない患者もしばしば存在するが、このような患者に対しても、根治的肝切除の適応拡大を図る目的で、患側門脈枝に対する経皮経肝的門脈塞栓術 (PTPE) が考案され、施行されている(1,2)。また、経皮経肝的門脈塞栓術 (PTPE) は、経門脈的肝内転移の防止、門脈腫瘍性の進展阻止などにも適応の拡大が図られている。このような背景から、当院においても積極的に施行を試みている現状である。

(3) 経皮経肝的門脈塞栓術 (PTPE) にあたっては、フィブリン糊、エタノール、シアノアクリレート、金属コイル、ゼラチンスポンジなど様々な塞栓物質が使用されているが、当院では、再疎通率を低減させる試みで、5% ethanolamine oleate を用いて経皮経肝的門脈塞栓術を施行してきた(3)。

(4) 下肢静脈瘤やバルーン下逆行性経静脈的塞栓術などでは CO₂ と 5% ethanolamine oleate を混合し、foam 化した硬化剤の有用性が近年、報告されており(4)、これを経皮経肝的門脈塞栓術 (PTPE) に応用することで、再疎通率のさらなる低減が可能ではないかと予想された。

<参考文献>

1. Makuuchi M, Thai BL, Takayasu K, Takayama T, Kosuge T, Gunve'n P, et al. Preoperative portal embolization to increase safety of major hepatectomy for hilar bile duct carcinoma: a preliminary report. *Surgery*. 1990;107:521-7.
2. Abdalla EK, Hicks ME, Vauthey JN. Portal vein embolization: rationale, technique and future prospects. *Br J Surg*. 2001;88: 165-75.
3. Beppu T, Iwatsuki M, Okabe H, Okabe K, Masuda T, Hayashi H, Sugiyama S, Horino K, Komori H, Hayashi N, Takamori H, Ishiko T, Baba H. A new approach to percutaneous transhepatic portal embolization using ethanolamine oleate iopamidol. *J Gastroenterol*. 2010 Feb;45(2):211-7.
4. Peterson JD, Goldman MP. An investigation of side-effects and efficacy of

foam-based sclerotherapy with carbon dioxide or room air in the treatment of reticular leg veins: a pilot study. *Phlebology*. 2012 Mar;27(2):73-6.

2. 研究の目的

(1) 上記の背景とこれまでの臨床的経験を踏まえ、本研究は CO₂ foam を用いた経皮経肝的門脈塞栓術 (以下、foam-PTPE) の臨床的有用性及び安全性について明らかにし、経皮経肝的門脈塞栓術の定型の手技へと確立するための基盤となる研究を行う。

従来法と比較し、foam-PTPE の手技的成功率及び術後の再疎通率 (臨床的成功率) について検討を行う。

従来法と比較し、foam-PTPE 後の肝臓の容積変化について検討を行う。

従来法と比較し、foam-PTPE における合併症、安全性について検討を行う。また、採血データの変化についても検討を行う。

(2) 経皮経肝的門脈塞栓術は繰り返し施行することが困難であるために、確実な塞栓が行われることが前提となった手技である。塞栓物質及び方法に関して緒論あるとことであり、確立されているとはいえないところが現状である。CO₂ foam は下肢静脈瘤、胃静脈瘤など静脈系の硬化療法において、拡散性や塞栓力など有用性が報告されており、経皮経肝的門脈塞栓術への応用も期待されることである。foam-PTPE の有用性と安全性を明らかにすることは、臨床的にも非常に特色のある研究になると思われ、本研究は経皮経肝的門脈塞栓術手技の標準化を目指すものである。

3. 研究の方法

(1) CO₂-foam の作成に必要な備品が揃い次第、根治的肝切除の適応拡大、経門脈的肝内転移の防止、門脈腫瘍性の伸展阻止が必要となる患者に対しては、順次 foam-PTPE を施行し、以下の ~ について、それ以前に施行していた従来法の群と比較し、有用性、安全性について検討する。

治療時に手技的成功率を算出し、その後、1ヶ月、3ヶ月、半年、一年 (その後、一年毎。肝切除待機患者に関しては肝切除までの期間) に造影 CT を施行し、術後の再疎通率 (臨床的成功率) を算出する。

1ヶ月、3ヶ月、半年、一年 (その後、一年毎。肝切除待機患者に関しては肝切除までの期間) に造影 CT を元に、肝臓の容積変化を算出する。

治療前後で採血を施行し、採血データの推移を明らかにする。

(2) foam-PTPE の方法ならびに概要

対象：根治的肝切除の適応拡大、経門脈的

肝内転移の防止、門脈腫瘍性の伸展阻止のため、経皮経肝的門脈塞栓術が必要となる患者。

使用装置及び薬剤

CT：CT透視機能装置付 IVR - CT（熊本大学中央放射線部血管造影室に設置済み）

CO2発生装置

Triple-lumenカテーテル：セレコン MP カテーテル（テルモ・クリニカルサプライ株式会社）

実際の治療方法

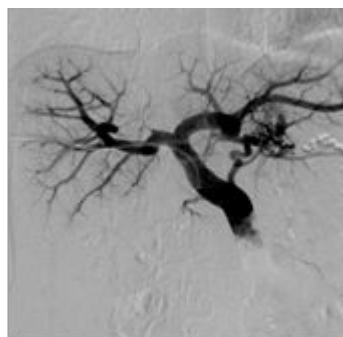
門脈右枝又は左枝を超音波ガイド下に穿刺したのち、Triple-lumenカテーテルを門脈右枝あるいは門脈左枝の根部に留置する。その後、ジェルパートにて軽度の先行塞栓を行った後に、CO2と5% ethanolamine oleateによりfoam化した硬化剤を注入する。10分ほど放置したのち、造影にて塞栓を確認する。その後、ジェルパートを用いてルート塞栓を行いながらシステム全体を抜去する。

（3）動物実験

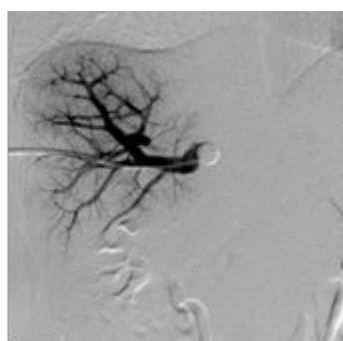
代用実験として豚を用いる。豚肝臓の静脈にはカテーテル挿入は困難である。また、両側それぞれに手技が追加可能であることから、臓器は腎を用いることとする。全身麻酔下に両側の大腿部を切除し、バルーンカテーテル挿入のためのシースを挿入する。同シースからバルーンカテーテルを腎静脈に挿入し、バルーン閉塞下に造影を行う。その後、造影に必要なであった用量と同程度の硬化剤を注入する。Sacrifice後、豚腎を摘出し、病理学的変化について、ヘマトキシリン・エオジン染色等施行し、検討を行う。

<70代男性 胆管細胞癌：肝右葉切除目的に経皮経肝的門脈塞栓術を施行>

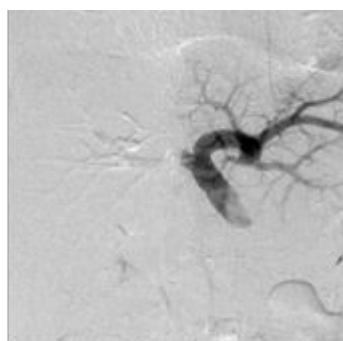
経皮経肝的門脈造影



門脈右枝に対するバルーン閉塞後の門脈右枝造影



門脈右枝塞栓術後の門脈造影



4. 研究成果

（1）豚腎を用いた代用実験を施行した。左右の腎静脈にバルーンカテーテルを挿入後、それぞれ、同量の通常の硬化剤及び泡沫化した硬化剤の注入を行った。通常手技に準拠し、20分の閉塞時間を経たのち、バルーン閉塞を解除、豚腎の摘出を施行した。それぞれの病理組織に特異的な差は認めず、泡沫化硬化剤で強い病理学的変化は観察されなかった。

（2）平成25年度以降、症例の蓄積ならびに、手術までの期間が延長された症例では経過観察期間の延長を行いつつ、得られた結果の集計し、治療効果の評価ならびに、早期から晩期にわたる合併症、有害事象について評価を施行した。十分な経過観察が可能であつ

た 15 症例について、オルダミンの使用は許容範囲内で、重大な合併症は認めず、塞栓効果は良好で、十分に残肝予備能を拡大できるという点について、下記のごとく、パイロットスタディとして文献的報告を行った。

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 1 件)

Inoue S, Ikeda O, Nakasone Y, Beppu T et al. Percutaneous transhepatic portal embolization using foam ethanolamine oleate and carbon dioxide(CO2); a pilot study. ACTA RADIOLOGICA, 査読有, Vol.56, 2015, pp.1361-7
DOI:10.1177/0284185115590285

〔学会発表〕(計 0 件)

〔図書〕(計 0 件)

なし

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

なし

6. 研究組織

(1)研究代表者

中曾根 豊 (NAKASONE, Yutaka)

熊本大学医学部附属病院 非常勤診療医師

研究者番号 : 50530151

(2)研究分担者

なし

(3)連携研究者

なし

(4)研究協力者

山下 康行 (YAMASHITA, Yasuyuki)

河中 功一 (KAWANAKA, Koichi)

池田 理 (IKEDA, Osamu)

別府 透 (BEPPU, Toru)