

平成 26 年 5 月 22 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23591819

研究課題名(和文) 球状ビーズの血管内動態と最適化に関する検討：血管塞栓術のパラダイムシフトに向けて

研究課題名(英文) Evaluation of intravascular behavior and optimization of embolization microspheres for the paradigm shift of vascular embolotherapy

研究代表者

大須賀 慶悟 (Osuga, Keigo)

大阪大学・医学(系)研究科(研究院)・講師

研究者番号：90332741

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円、(間接経費) 1,170,000円

研究成果の概要(和文)： 独自に開発した流速可変型模擬血管ファントムを用いて血管塞栓用球状ビーズ(以下、ビーズ)の血管内挙動をシミュレーションした。また、イヌ・モデルを用いた検討では、異なる物性を持つ各々のビーズの最適エンドポイントは、対象臓器と目的に応じて異なり、腎臓のような実質臓器の完全な阻血効果を得るには、高弾性・高粘弾性のビーズによる完全塞栓が適当と示唆された。一方、小腸のような管腔臓器で虚血を回避するには、500 μ m以上の粒子径による限局塞栓が適当であることが示唆された。

研究成果の概要(英文)： We developed a vessel phantom with variable flow-velocity for simulating intravascular behavior of embolization microspheres. The in-vivo study using canine models suggested that optimal embolization endpoint was different among mechanical properties of microspheres in addition to the target organ and purpose of embolization. To achieve the total ischemia of parenchyma organs like the kidney, complete embolization using microspheres with high elasticity and high viscoelasticity seemed necessary. To minimize the ischemic damage of hollow organs like the small intestine, limited embolization with microspheres equal to or larger than 500 micron seemed appropriate.

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：血管塞栓術 血管塞栓物質 球状ビーズ

1. 研究開始当初の背景

約 100 μm~1mm 未満の細い動脈を塞栓するための血管塞栓物質として球状塞栓物質(ビーズ)が本邦でも最近認可された。ビーズは約 200 μm 毎に複数規格があり、選んだサイズにより塞栓深度が予測できるため、病変部位の標的塞栓による治療効率の向上と有害事象の軽減が期待される。しかし、個々の製品毎に物性が異なるため、血管内挙動も一定しないことが予想され、使用法を誤ると不測の作用を示しかねない。しかし、ビーズの特性に応じたサイズ選択や塞栓方法は明らかでない。

2. 研究の目的

本研究では、ビーズの弾性や粘弾性などの機械的特性に規定される血管内挙動や臓器虚血などの生体反応の違いを検討し、対象臓器や局所血管解剖に応じた最適な塞栓様式(エンドポイント)を探索することを目的とした。

(1) 模擬血管ファントム実験

独自の血管ファントムを作成し、水流下に血管ファントム内に注入したビーズの形状の変化や塞栓位置の変化を捉えることにより、ビーズの流動挙動を把握することを目的とした。

(2) 塞栓後超急性期のビーズの血管内挙動
イヌ腎臓モデルにおいて、物性の異なるビーズの血管塞栓後超急性期の血管内移動と塞栓深度を比較検証することを目的とした。

(3) ビーズ塞栓による実質臓器梗塞について
イヌ腎臓・肝臓モデルにおいて、物性の異なるビーズを用いた塞栓術により各臓器梗塞を惹起するための至適塞栓エンドポイントの検証を目的とした。

(4) ビーズ塞栓による管腔臓器虚血について
イヌ小腸モデルにおいて、物性の異なるビーズを用いた塞栓術により腸管虚血を回避するための至適サイズ、量及び至適塞栓エンドポイントの検証を目的とした。

3. 研究の方法

(1) 模擬血管ファントム実験

直径 1mm 程度のビーズの塞栓挙動が観察可能な 1 本のテーパ状の単純型モデル (Fig.1) と 2 分岐をもつ分岐型モデル (Fig.2) のアクリル製血管ファントムを作成した。出口部の内径は 0.5mm とした。流速可変型模擬血流システム (Fig.3) は、オーバーフロータンクの高さを変えることにより、流速を任意に変更でき、顕微鏡と高速 CCD カメラでビーズ挙動を観察した。使用したビーズは高弾性・高粘弾性の Embosphere® (ES) 900-1200 μm, 低弾性・高弾性の BeadBlock® (BB) 900-1200 μm, 低弾性・低粘弾性の Embozene® (EZ) 900 μm の 3 種類を用いた。

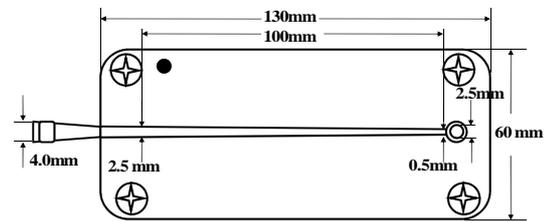


Fig.1 Overview of the flow channel phantom (Linear tube type)

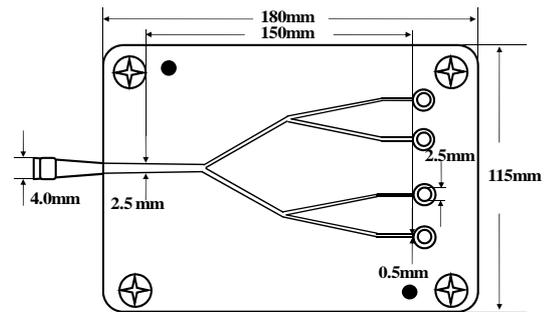


Fig.2 Overview of the flow channel phantom (Branch type)

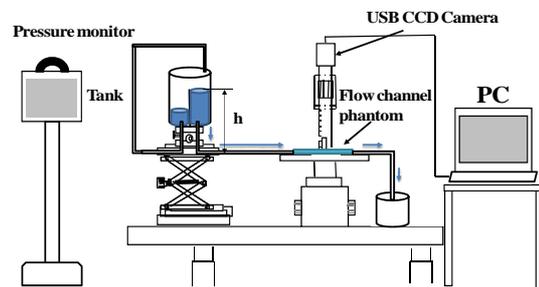


Fig.3 Overview of the flow channel system

(2) 塞栓後超急性期のビーズの血管内挙動
主に弾性で規定される初期到達点及び主に粘弾性で規定される最終到達点の評価は、各々注入完了 1 分後及び 5 分後が妥当と判断した。これに基づき、イヌ腎臓モデルにおいて、物性の異なるビーズ ES500-700 μm と EZ400 μm を用いて探索実験を行った。全身麻酔下に開腹下に腎動脈をテーピング確保し大腿動脈経由でマイクロカテーテルより各ビーズ浮遊液を腎動脈 1 次分枝より 1mL 注入し、1 分後及び 5 分後に腎動脈を結紮後、各々腎を摘出し、病理学的にビーズの塞栓深度、塞栓部位における粒子径、及び粒子の変形を検討した。塞栓深度は、level 1~5 (1=本幹-1 次分枝, 2=葉間動脈, 3=皮質-髓質境界, 4=小葉間動脈近位, 5=小葉間動脈遠位) に分類した。粒子の変形は、ひずみ度 (%) = (長径 - 短径) / (長径 + 短径) × 100 を指標とした。

(3) ビーズ塞栓による実質臓器梗塞について
腫瘍塞栓術によく用いられる小さいビーズ径について実質臓器梗塞を惹起するための塞栓エンドポイントを (i) 限局塞栓 (5 心

拍間造影剤が停滞)と(ii)完全塞栓(親動脈で造影剤が停滞のまま)の2段階を設定した。これに基づき,ES 100-300 μ mとEZ250 μ mを用いてイヌ肝臓・腎臓モデルで実験を行った。全身麻酔下に大腿動脈経由でマイクロカテーテルより各ビーズ浮遊液を腎動脈1次分枝と肝動脈2次分枝より各エンドポイントまで注入し,2日後に腎・肝を摘出した,腎臓は8分割した7断面で腎梗塞の有無と梗塞形態(全域梗塞・部分梗塞)を検討した。肝臓も同様に塞栓葉を8分割した7断面で肝梗塞の有無と胆管の炎症有無を検討した。

(4)ビーズ塞栓による管腔臓器虚血について
下部消化管出血塞栓術を想定して,腸間膜動脈塞栓術における虚血回避のための至適サイズ・ビーズ量・塞栓エンドポイントを検討した。イヌ10頭に対し上腸間膜動脈を選択し,ビーズESで1頭当たり各6本を塞栓した。ESはサイズ100-300,300-500,500-700 μ m,及び量0.05,0.025,0.0125,0.00625mlの12通りの組合せで,各5本を最終辺縁動脈レベルで塞栓した。48時間後腸管を摘出し,ビーズの分布と腸管壁の虚血の範囲を組織学的に評価した。またビーズ注入後の血管造影より塞栓の程度をA群:vasa rectaのみ消失,B群:辺縁動脈より中枢まで消失に分け,虚血の範囲との関係性を評価した。

4. 研究成果

(1)模擬血管ファントムの実験

流速可変型模擬血管ファントムの精度
単純型モデルにて,フロータンクの高さhと流量及び水圧変化の関係を調べた。hを5cm,30cmにおける平均流量は各々0.725cc/s,2.94cc/sでほぼ直線的に増加した(R²=0.98)。また,模擬血管モデル入口部の水圧もhが増加すると直線的に増加し良好な比例関係を示した。

各ビーズの流動挙動

単純型モデルにES, BB, EZ各ビーズを注入したところ,いずれも,ファントム内でやや楕円状に変形しながら静止する様子が観察された。しかし,推定よりも初期到達点から最終到達点までの制動距離が長く,初期到達点と最終到達点を同時に同画面上に記録することは困難であった。

ビーズの形状変化と塞栓位置の変化

h=30,40,50,60cmにおいて,ESの流動実験を行った。ビーズが静止してから20分間画像を記録した。h=60cmまで上げて20分後のビーズの形状及び位置の変化は認めなかった。従って,本実験条件下では粘弾性を現象として捉えることは困難であった。

(2)塞栓後超急性期のビーズの血管内挙動

病理組織評価において,ESは1分後と5分後の平均塞栓深度(level)は 2.0 ± 0 及び 2.5 ± 0.50 ,平均粒子短径は各々 $342 \pm 64.4 \mu$ m及び $392 \pm 84.4 \mu$ m,ひずみ度は $8.6 \pm 5.8\%$ 及び

$5.3 \pm 4.1\%$ であった。また,EZは1分後と5分後の平均塞栓深度(level)は 2.3 ± 0.45 及び 2.7 ± 0.45 ,平均粒子短径は各々 $176 \pm 39.1 \mu$ m及び $199 \pm 30.5 \mu$ m,ひずみ度は $7.5 \pm 6.3\%$ 及び $6.5 \pm 5.9\%$ であった。1分後と5分後の比較をFisher検定で検討すると,平均塞栓深度に関してはES(p=0.022)・EZ(p=0.015)といずれのビーズも,5分後に有意に末梢側への移動を認めた。但し,塞栓部位での粒子の変形(ひずみ)に有意差はなく粘弾性の影響は低いと思われた。

(3)ビーズ塞栓による実質臓器梗塞について

腎臓は両ビーズのいずれの塞栓エンドポイントにおいても7断面全てで梗塞を認めた。梗塞形態は,ES(限局塞栓),ES(完全塞栓),EZ(限局塞栓),EZ(完全塞栓)で7断面中各々2断面,0断面,5断面,4断面に部分梗塞を認めた。両ビーズとも限局塞栓と完全塞栓において部分梗塞の程度に有意差は認めなかったが,完全塞栓にて全梗塞が得られやすい傾向を認めた。またビーズ間比較では,完全塞栓でもEZはESより有意に部分梗塞が多く(p=0.018),低粘度・低粘弾性のEZでは経時的な末梢移動による部分的な血流再開が示唆された。従って,全域梗塞を得るためには高弾性・高粘弾性のESでの完全塞栓によるエンドポイントが適当と示唆された。

肝臓では,両ビーズともいずれのエンドポイントでも肝梗塞または胆管炎症は認められず,動脈・門脈の二重血流支配を受ける肝実質においては100-300 μ m程度のビーズによる塞栓の影響は乏しいことが示唆された。

(4)ビーズ塞栓による管腔臓器虚血について

ビーズのサイズと塞栓血管径には,有意な相関がみられ(P<0.0001),小さいビーズはより末梢の血管を塞栓した。虚血範囲は,サイズと量それぞれに相関がみられた(P=0.004, <0.0001)。虚血範囲は100-300,300-500 μ mではA群で低い傾向があるが,両群に有意差は認めなかった(P=0.29, 0.05)。500-700 μ mではA群で虚血は認めず,虚血範囲はA群で有意に低かった(P=0.001)。従って,100-300 μ mは腸管虚血の頻度が高く,かつ重症化の可能性があるため,腸間膜動脈塞栓術には不適切と考えられた。血管造影上vasa rectaのみを限局塞栓することで,虚血性変化はみられない(500-700 μ m)が軽度みられるのみ(300-500 μ m)で,特に500-700 μ mが腸間膜動脈塞栓術に適切と考えられた。

従って,(3)及び(4)の実験結果からは,ビーズの最適塞栓エンドポイントは臓器と目的に応じて異なり,実質臓器の完全な阻血効果を得るには,高弾性・高粘弾性のビーズによる完全塞栓が適当と示唆された。一方,管腔臓器の虚血を回避するには,500 μ m以上の粒子径による限局塞栓が適当と示唆された。

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)

大須賀慶悟、前田登、東原大樹、他：肝動脈塞栓療法における球状塞栓物質 IVR 学会誌 28(4):427-435, 2013

〔学会発表〕(計3件)

日高国幸、中村匡徳、大須賀慶悟：ビーズの物性と血流が塞栓血管径に及ぼす影響 第42回日本 IVR 学会総会 2013年5月16日 軽井沢

大須賀慶悟：肝癌治療における TACE の洗練化 ~ビーズの時代を迎えて 第49回日本肝癌研究会 2013年7月12日東京

岸本健太郎、大須賀慶悟、他：球状ビーズを用いたイヌ小腸に対する腸間膜動脈塞栓術の塞栓効果の実験的検討 第43回日本 IVR 学会総会 2014年6月6日奈良

〔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

大須賀慶悟 (OSUGA, Keigo)

大阪大学・大学院医学系研究科・講師

研究者番号：90332741

(2)研究分担者

前田登 (MAEDA, Noboru)

大阪大学・大学院医学系研究科・助教

研究者番号：00506488

東原大樹 (HIGASHIHARA, Hiroki)

大阪大学・大学院医学系研究科・助教

研究者番号：90423186

日高国幸 (HIDAKA, Kuniyuki)

大阪大学医学部附属病院・医療技術部 放

射線部・その他

研究者番号：50437430