

科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）研究成果報告書

平成 25 年 5 月 20 日現在

機関番号：10101
 研究種目：若手研究(B)
 研究期間：2011～2012
 課題番号：23791381
 研究課題名（和文） コイル補助下NBCA塞栓術の確立～血管塞栓術の標準化を目指して～
 研究課題名（英文） Establishment of coil-assisted NBCA embolization technique
 - Toward the standardization of vascular embolization
 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

研究成果の概要（和文）：

2012年3月までに3頭の雌豚を用いた実験を行い、その結果の解析を行った。この結果を2012年度中に北海道IVR研究会で発表した後、2013年4月に日本医学放射線学会総会、同5月に日本IVR学会総会の2つの国内学会で発表した。通常診療で頻用される血管塞栓用コイルのみでの閉塞困難な動脈瘤や出血に対する塞栓術症例に対し、n-butyl-2-cyanoacrylate (NBCA)を併用することは、しばしば行われているが、その組み合わせの方法論について確立したものは存在していなかった。本研究は、その方法論の確立を行ったものであり、その着眼点が大きく評価された。2013年5月現在、その内容を国際学会誌に投稿する準備中である。

研究成果の概要（英文）：

To establish the methodology and assess feasibility of coil-assisted N-butyl-2-cyanoacrylate (NBCA) embolization technique, thirty-eight arteries of three swine were embolized as target arteries.

In half of the target arteries, a single anchoring coil was placed (Group A; n=19). In the remaining, a coil mixture made by coil-in-coil technique was used (Group B; n=19). In both groups, 50% NBCA-lipiodol mixture (50%NBCA) was injected via microcatheter. Flow delay after coil placement, the length of cast formation over the coil mass (>1cm) and cast fragmentation were evaluated.

As a result, all arteries occluded just after embolization. Flow delay after coil placement occurred more frequently in Group B (11/19) than in Group A (4/19) (p=0.0448). Cast formation over the coil mass and cast fragmentation were observed less frequently in Group B (3/19 and 4/19, respectively) than in Group A (9/19 and 7/19, respectively) (p=0.0463 and 0.0489). Cast formation over the coil mass occurred less frequently in the arteries with flow delay (1/15), compared to their counterparts (13/23) (p=0.0021). Cast fragmentation did not occur in any artery with flow delay (p<0.001).

From these results, we concluded that coil-assisted NBCA embolization technique is feasible for embolization in short segment of target vessels, if the coil induces a sufficient flow delay. Coil-in-coil technique is recommended to enhance flow delay.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
交付決定額	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：血管塞栓術、コイル、N-Butylcyanoacrylate

1. 研究開始当初の背景

血管塞栓術は、近年その治療の低侵襲性から、動脈瘤、静脈瘤、血管奇形（特に動静脈奇形）、動脈出血、悪性腫瘍、術後出血等の様々な良性悪性疾患に対象が広がり有効性が認知されるようになった。血管塞栓術は、カテーテルとそれからデリバリーされる塞栓物質の両者により成立する。特に遠位部正常血管への塞栓物質流出を回避しながらカテーテル周囲・近傍を塞栓することを必要とするような瘤や血管奇形、出血等の治療において血管塞栓用コイル（以下コイル）が最も頻用されている。コイルが血管内腔に充填されることに加えて、ファイバー付きコイルの場合は、ファイバーによる血栓化が加味され、コイル留置部に血栓化を生じることが塞栓の機序である。しかしコイル単独での塞栓術ではコイル充填が十分できず塞栓距離の延長を生じるばかりか、コイルの手前血管への不要な逸脱即ち異所性塞栓を生じることがしばしば経験される。また特に凝固能が低下している場合には血栓化が遅延し、血流停滞が得にくい場合が知られており、当施設でも治療に難渋した経験を持つ。

このような場合には液状塞栓物質である N-Butylcyanoacrylate (以下NBCA) による塞栓術が有用という認識が広がり報告が増えている。NBCA は血液内のイオンと重合することによりキャストを形成し即座に閉塞状態を作るため、塞栓に要する時間は概して短く済むのは利点である。またコイルと異なり、凝固能に影響されないため、凝固能不良な患者であっても確実な塞栓を行うことが可能である利点も併せ持つ。このような特性から、脳血管以外でも他の領域での塞栓術に用いられ、その有用性が報告されている。塞栓による血流停止の確実性、塞栓に要する時間の短さはNBCA塞栓術がコイル塞栓術に勝る。塞栓位置の制御の正確さにおいては、概してNBCA塞栓術よりコイル塞栓術の方が勝る。NBCAは重合時間をリピオドールウルトラフルイド（以下リピオドール）との混和比率による調整を行うが、特に混和比率が低い（NBCA濃度が高い）場合は、重合時間が短く、NBCAキャスト（以下キャスト）が形成され血流が停滞すると即座に注入NBCAが逆流し注入カテーテル先端部

にNBCAが付着してカテーテル先端が接着固定されてしまう事故を生じる危険性が高まるため、治療には熟練を要する。一方混和比率が高い（NBCA濃度が低い）と、カテーテル先端接着固定は生じにくくなる一方、重合時間も延長する結果遠位塞栓が生じやすくなるジレンマを生じる。

2. 研究の目的

以上の背景を元に着想に至った方法が、コイル補助下NBCA塞栓術である。塞栓位置の設定がしやすく、遠位塞栓の可能性が低いコイルの利点を利用して、まず塞栓標的部位にコイルを留置する。この先はコイル追加・充填にて塞栓を行うのではなく、この留置コイルに対して、短時間で確実に塞栓される利点を持つNBCA塞栓術を加えることで、同部にてキャスト形成が生じ塞栓子（コイル+NBCA）が完成することにより血流停滞が完成するという構図である。過去に報告されている(1,3)ようなコイル塞栓術で完遂できない場合の、ある意味やむを得ない追加塞栓としてのNBCA塞栓術という意味ではない。コイルをキャスト形成促進材として用いるコイル補助下NBCA塞栓術という積極的にNBCAを用いようという独創的発想である。NBCA単独であれば遠位塞栓を生じうる混和比率のNBCAをコイルに併用してコイル部で塞栓子が完成できれば、NBCA塞栓術のもつ“塞栓位置の制御が難しい”“遠位塞栓が生じやすい”という欠点を克服することができる。一方コイル塞栓術から見れば、“塞栓距離が長く”、“手技時間も長くなりがち”で、かつ“塞栓の確実性がやや低い”（凝固能不良では特に）という欠点を克服することになる。言い換えれば、同一混和比率のNBCA-リピオドール混和液を用いた場合、NBCA塞栓術に比べコイル補助下NBCA塞栓術の方が、コイルに絡まりキャスト形成が促進されキャスト形成までの距離（塞栓距離）が短くなると予想・期待される。即ちコイル補助下NBCA塞栓術はコイル塞栓術、NBCA塞栓術両者の欠点を補完し、利点のみを融合した治療法に昇華する可能性をもつ。本研究の目的は、塞栓位置の設定がしやすく、遠位塞栓の可能性が低いコイルの利点と、短時間で確実に塞栓される利点を

持つ NBCA 塞栓術を組み合わせた、コイル補助下 NBCA 塞栓術の方法論の確立と有用性の実証である。

3. 研究の方法

雌豚 3 頭の動脈（総頸動脈、肝動脈、腎動脈、上腸間膜動脈、腸骨動脈、大腿動脈等）を対象とした。

NBCA に組み合わせるコイルの数は可能な限り少ないものとするを目的として、標的血管内に枠組みコイル 1 本のみを留置する A 群、枠組みコイル内にコイルを追加し充填率を上げた B 群の 2 群に分けて実験を施行した。A 群 (n=19) では標的動脈内に動脈径より大径の枠組みコイルを 1 本留置。B 群 (n=19) では標的動脈内に動脈径より大径の枠組みコイル内に小径コイルを充填（コイルは各 1 本）して留置した。使用コイルは GDC 2D Helical, Interlocking detachable coil (IDC), Interlock から選択した。枠組みコイルは血管径より 60%以上サイズの大きいものを選択し、長さは 20-30cm とした。枠組みコイル内に充填する小径コイル径は血管径よりも小さいものを選択し、枠組みコイル内に充填するように留置した。

両群共にコイル部の血流残存を確認後、コイル近位から 50%NBCA-lipiodol 混和液（50%NBCA）を注入しコイル手前まで逆流・到達した時点でカテーテルを抜去した。

評価項目は以下の通りとした。血管径、50%NBCA 注入直前のコイル部血流遅延の有無、50%NBCA 注入によるコイル偏位の有無、標的血管閉塞の有無、コイル遠位端を超えたキャスト形成の有無、コイル遠位へのキャスト延長距離、キャスト断片化の有無。

統計解析には t-test, Fisher's exact test を用いた。

4. 研究成果

血管径平均は A 群 4.19 (±0.99) mm、B 群 4.55 (±0.94) mm。50%NBCA 注入直前のコイル部血流遅延が見られたものは A 群で 4/19 本、B 群で 11/19 本で、B 群が A 群に比べ統計学的有意に多くみられた (P=0.0448)。両群とも 50%NBCA 注入直後に標的血管は完全閉塞を確認した。コイル偏位は A 群 4/19 本、B 群

1/19 本でみられ、A 群に多い傾向に見えるが、これは統計学的有意差が見られなかった。コイル遠位端を超えたキャスト形成は A 群で 9/19 本、B 群 5/19 本で、これは統計学的有意差が見られなかったが、コイル遠位へのキャスト延長距離が 1cm 以上であったかどうかに着目すると A 群では 9/19 本、B 群では 3/19 本であり、B 群が、これは統計学的有意に少ない傾向が見られた (P=0.0463)。キャスト断片化は A 群で 7/19 本で、B 群では 4/19 本にみられ、B 群で統計学的有意に少ない傾向が見られた (P=0.0489)。即ち、枠組みコイル内に小径コイルを充填した B 群では、枠組みコイル単独である A 群と比較し、コイル部での血流遅延が多く、またコイル部を 1cm 以上超えた NBCA 流出や NBCA の断片化が有意に少ないという結果であった（下図）。これは、コイルの充填率が血管内腔で高まることで、コイル部での血流遅延、乱流が生じていることが、主たる要因と推定された。

結果

枠組みCoilのみ
(A群; n=19)



Coil-in-coil
(B群; n=19)



B群はA群に比べ
コイル部での血流遅延が多く
キャストの1cm以上の距離延長・断片化が有意に少ない

短区間塞栓の実現には
Coil-in-coilと50%NBCAの組み合わせ

そこで、コイルの留置方法に関わらず、50%NBCA 注入直前のコイル部血流遅延の有無で 2 群に分けて再度解析した。コイル遠位端を超えたキャスト形成は、血流遅延が見られた 15 本中 1 本で、血流遅延が見られなかった 23 本中 13 本でみられ、血流遅延が見られない群で統計学的有意に多かった (P=0.0021)。またキャスト断片化は血流遅延が見られた 15 本中 0 本即ち全く観察されなかったが、血流遅延が見られなかった 23 本中 17 本と大多数で観察され、統計学的にも有意に多かった (P<0.001)。これは NBCA がコイル部にあっても捕獲され、かつコイル部を越えて流出せず、また断片化しないで、全体としてコンパクトな塞栓子を形成する上で、NBCA 注入前の

コイル部での血流遅延が最も重要な因子であることが示されたものと考えている。また血流遅延に至るためのコイル留置方法は、必ずしも枠組みコイル内の充填コイルが必要あるわけではないが、実験結果が示すように、枠組みコイル単独よりも、小径コイルを充填した方が血流遅延が生じやすいことが示されている。このため、標的動脈内のコイルは、枠組みコイル内部に小径コイルを充填することが血流遅延を生じさせる上で、推奨されるという結論に至った。

以上の結果より、コイル補助下 NBCA 塞栓術では、コイル留置による血流遅延状態で NBCA-lipiodol 混和液を注入することで、キャストの断片化なく短区間での塞栓子を形成し、塞栓が可能となることが示された。これによりコイル単独では、十分な塞栓効果が期待できない状況下、或いは時間を短縮するためにコイルと NBCA を積極的に組み合わせたい場合いずれの状況下であっても、それを安全に実現していくための技術的方法論が確立できたものとする。

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 3 件)

- ① 阿保大介、「豚動脈を用いたコイル併用 n-butyl-2-cianoacrylate (NBCA) 塞栓術の実現性の検討」第 59 回北海道 IVR 研究会、2013. 2. 16、札幌市 北海道大学
- ② 阿保大介、「豚動脈を用いたコイル併用 n-butyl-2-cianoacrylate (NBCA) 塞栓術の実現性の検討」第 72 回日本医学放射線学会総会、2013. 4. 12、横浜市 パシフィコ横浜
- ③ 阿保大介、「豚動脈を用いたコイル併用 n-butyl-2-cianoacrylate (NBCA) 塞栓術の実現性の検討」第 42 回日本 IVR 学会総会、2013. 5. 16、軽井沢市 軽井沢

プリンスホテル

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