

平成 30 年 6 月 20 日現在

機関番号：32612

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2014～2017

課題番号：26861017

研究課題名(和文)油性造影剤の比重変化が塞栓術時の生体内における造影剤分布に与える影響に関する研究

研究課題名(英文)To investigate the influence of the specific gravity change of ethiodized oil on its distribution after arterial injection in the in-vivo model.

研究代表者

塚田 実郎 (Tsukada, Jitsuro)

慶應義塾大学・医学部(信濃町)・助教

研究者番号：50573276

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,800,000円

研究成果の概要(和文)：生体外研究の結果、血液と等比重となるように調整された油性造影剤で作成した懸濁液は、高比重な油性造影剤で作成した懸濁液と比較して粘性度が低く、肝動脈塞栓術や動脈内化学療法において有効な素材となりえる可能性が示唆された。また生体内研究の結果、等比重油性造影剤は、従来の高比重油性造影剤と比較して、動脈内に注入されたのちの組織分布が重力の影響を受けにくく、より均一に分布する可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：As a result of our in vitro studies, a suspension made of an isobaric ethiodized oil contrast medium adjusted to have an equal specific gravity as human blood has lower viscosity than the suspension made of a high specific gravity oil contrast medium so that it might be a useful material for the transcatheter arterial chemoembolization or the hepatic arterial infusion chemotherapy for primary hepatocellular carcinoma or metastatic hepatic tumors. In addition, our in vivo studies showed that isobaric ethiodized oil contrast medium was less effected the gravity effect and more evenly distributed after arterial injection compared with conventional high specific gravity oil contrast medium.

研究分野：医歯薬学

キーワード：油性造影剤 比重変化

### 1. 研究開始当初の背景

進行肝細胞癌に対する肝動脈化学塞栓術 (TACE) および肝動脈動注化学療法 (HAIC) は局所療法の対象とならない多血性肝細胞癌に対する治療法として推奨されている。リピオドールのもつ腫瘍集積性により、リピオドールと抗癌剤を懸濁して肝動脈に投与する TACE/HAIC は現在原発性肝細胞癌あるいは転移性悪性肝腫瘍に対する標準的な治療法となっている。またリピオドールのもう一つの重要な臨床的使用用途として、N-ブチルシアノアクリレート (NBCA) と混合することにより、塞栓物質として使用する方法があげられる。上記二つの方法はどちらも、リピオドールを他の薬剤と混合することで X 線視認性をあげ、薬剤の担体として目的とする病変に対して経血管的に到達させるという使用方法であるが、対象とする病変に薬剤を到達させられるかどうかは、リピオドールの生体内における物理学的性質が影響を与えていると推測される。このリピオドールの、比重をはじめとする流体力学的特徴に関する研究や、性質を改変させたリピオドールが血管内投与されたのち生体組織内でどのような分布を示すかに関する研究は、まだ十分に報告がなされていない。

### 2. 研究の目的

「油性造影剤の比重変化が塞栓術時の生体内における造影剤分布に与える影響に関する研究」油性造影剤 (リピオドール) は、肝動脈化学塞栓療法・動注化学療法における抗癌剤の担体として汎用されている。またシアノアクリレート系薬剤 (NBCA) と混和することで血管病変における塞栓物質として臨床的に広く使用されている。本研究は、比重を調節したリピオドールを作成し、生体外における物理学的特徴を調べるとともに、ブタ肝・腎血管を使用し、生体内においてリピオドールの比重変化が組織内薬剤分布に与える影響を明らかにすることを目的とした実験研究である。

### 3. 研究の方法

(1) リピオドールを作成している Guerbet に依頼し、従来の血液よりも高比重 (1.270-1.292) である正規品のリピオドール (高比重リピオドール) とは別に、血液と等比重 (1.055) となるように調整された等比重リピオドールおよび、血液よりも低比重 (0.999) となるように調整された低比重リピオドールを作成した。

(2) 高比重、等比重、低比重リピオドールそれぞれについて単体としての粘性度を 24 度、37 度において測定した。また TACE/TAI で使用される状況を模するため、それぞれのリピオドールと同じ比重となるように調整された水溶性造影剤との懸濁液を作成し、懸濁液の安定性の評価、24 度および 37 度における粘

性度測定、X 線視認性検証を行った。

### (3) 生体外 (In vitro) 実験

リピオドールの比重変化が組織内分布に与える影響を調べる目的で、循環ポンプシステムと鉛直方向、水平方向、斜め方向への分岐モデルを用いて、簡易的な in vitro 実験系を作成し、低流速・高流速の 2 種類の流速下における各比重リピオドールの挙動を調べる実験を行った。分岐後に採取された 2 つの試料に対して CT を撮影し、得られた画像から採集されたリピオドールの体積を計測した。

### (4) 生体内 (In vivo) 実験

#### HAIC モデル

(3) の In vitro 実験の結果を参考に、ブタ肝動脈内における高比重リピオドールと等比重リピオドールの分布差を検証する実験を行った。全身麻酔下にブタ右総大腿動脈にシースを留置し、カテーテルを用いて総肝動脈から血管造影検査および造影 Cone-Beam CT (CBCT) 撮影を行い、腹側と背側に分岐する血管を同定した。マイクロカテーテルを分岐直前まで進め、非造影および水溶性造影剤を用いた CBCT を撮影したのち、比重の異なる 2 種類のリピオドールの一方を分岐直前から段階的 (総量 2ml, 3ml, 4ml の 3 段階) に緩徐に注入し、それぞれの段階において CBCT を撮影した。同様の実験を肝右葉・左葉それぞれにおいて 1 日 2 頭 4 日間、合計 16 例のデータを採取した。解析用ソフトウェア (Osirix) を用いて、得られたデータを基にブタ肝の腹側領域および背側領域それぞれに集積されたリピオドールの量を計測した。注入領域の体積差が与える影響を除外するため、注入直前に撮影された造影 CBCT 画像を基に、腹側領域、背側領域の体積を計測した。計測されたデータを基に、リピオドール集積率/体積値を算出した。得られた 2 群のデータは Wilcoxon 順位和検定を用いて統計学的に比較した。p 値は 0.05 未満で統計学的に有意な差であると判断した。

#### NBCA モデル

(3) の In vitro 実験の結果を参考に、リピオドールのもう一つの臨床的使用方法である塞栓物質として使用する上で、NBCA と混合したリピオドールの比重変化が生体内分布に与える影響について調べた。ブタを使用し、高比重および低比重リピオドールと NBCA を混合した液状塞栓物質を作成し、血流をバルーンで閉塞した状態下に注入した際の腎臓内の分布を CBCT で評価した。10 例のデータを採取し、解析用ソフトウェアを用いて、ブタ腎腹側および背側領域それぞれ

に集積されたりピオドールと、腹側および背側領域の造影される腎体積を計測し、リピオドール集積率/体積値を算出した。得られた2群のデータはWilcoxon順位検定を用いて統計学的に比較し、p値は0.05未満で有意と判断した。

#### 4. 研究成果

##### (1) 各リピオドールの性質

###### <温度別粘性度>

温度( )	粘性度(mPa.s)		
	高比重	等比重	低比重
24	55.1±1.3	50.3±0.1	48.4±0.1
37	32.2±0.1	33±0.02	32.2±0.08

いずれのリピオドールにおいても粘性度は温度が上昇するにつれ減少したが、各リピオドール単体の粘性度に相違はみられなかった。

温度( )	粘性度(mPa.s)		
	高比重懸濁	等比重懸濁	低比重懸濁
24	67.5±4.5	14.7±3.7	1.21±0.03
37	57.0±4.0	13.1±3.3	0.92±0.03

混合する水溶性造影剤の粘性度に応じて、懸濁液の粘性度も高比重となるほど高く、低比重となるほど低くなった。温度変化に伴う粘性度変化は、単体時と比較すると小さかった。

###### <懸濁液安定性>

安定性は高比重、等比重では比較的安定した懸濁液を作成可能であったのに対し、低比重では水溶液側を1以下の比重に調整することができないため、早期に分離してしまう結果となった。

###### <X線視認性>

X線視認性は高比重リピオドールでは単純X線、CTのいずれにおいても良好であったのに対し、等比重リピオドールは単純X線での視認性がやや悪く、CTでの視認性は確認された。低比重リピオドールはCTであっても視認性が悪かった。

##### (2) 生体外(In vitro)実験

高比重リピオドールは鉛直上向き分岐に対して鉛直下向き分岐の方がより多くの集積がみられ、より低流速である方が比重の影響が強く生じた。一方、低比重リピオドールでは45度斜め上向きが45度斜め下向きよりも多くの集積が得られたが、鉛直方向実験では得られた画像のCT値が低く解析に伴う偽陰性率が高く、評価に値する体積が得られていない結果となった。この実験によりリピオドール比重変化は流速下における流体力学的結果に影響を及ぼすことが示唆されたが、低比重リピオドールの画像による解析方法には課題が生じた。

##### (3) 生体内(In vivo)実験

###### HAICモデル

###### <結果>

手技は16例全例で成功したが、2例データ再構成障害によりデータ欠損が生じた。14例のうち、7例に高比重リピオドールを注入し、残り7例に等比重リピオドールを注入した。2ml注入の結果、高比重リピオドールは7例中6例で背側に有意に多く分布し、等比重リピオドールは7例中全例で腹側に有意に多く分布した。 $(p < 0.01)$  3ml注入の結果、高比重リピオドールは7例中6例で背側に有意に多く分布し、等比重リピオドールは7例中6例で腹側に有意に多く分布した。 $(p < 0.01)$  4ml注入の結果、高比重リピオドールは7例中全例で背側に有意に多く分布し、等比重リピオドールは7例中4例が腹側、3例が背側に分布し、分布に有意差がみられなかった。 $(p = 0.277)$

###### <考察>

高比重リピオドールは少量投与時から一貫して背側に多く集積され、注入量を増やしてもその傾向に変化はみられなかった。一方、等比重リピオドールは少量投与時には腹側に多く集積され、注入量増加後は腹側・背側両者に均一に分布するように集積した。この結果より、油性造影剤の比重を血液と同程度に調整することで、動脈から注入した際に、より均一な組織内分布を得られるとわかった。一方、等比重リピオドールのX線視認性は高比重リピオドールに比べると不良であった。同様にCBCTにおいても等比重リピオドールは高比重リピオドールに比べるとCT値が低く、検出が困難であった。

###### NBCAモデル

###### <結果>

高比重リピオドール/NBCAおよび低比重リピオドール/NBCAはいずれも5例中3例が腹側に多く集積し、分布に有意差がみられなかった。

###### <考察>

(3)のHAICモデルでは、高比重リピオドールと等比重リピオドールの動注後の肝臓内分布に相違がみられたのに対し、バルーンで血流を遮断した状態で行った液状塞栓物質を用いた実験では、両者の生体内分布に相違がみられなかった。これは血流遮断により塞栓物質が均一に注入されたことに起因したと考えられ、リピオドールを生体内で均一に注入する上で血流の影響は比重以上に大きなものであることが示唆された。ただし注入液が塞栓物質という性質上、血管に接触した時点でその場に留まり末梢まで到達しないことが本研究結果に対して影響を与えている可能性があった。

#### <総括>

生体外実験により、等比重懸濁液、低比重懸濁液は高比重懸濁液よりも粘性度が低い結果となり、これは混合する水溶性造影剤の粘性度に起因するものと考えられた。原発性肝腫瘍あるいは転移性肝腫瘍に対する HAIC においては、しばしば抗癌剤-リピオドール懸濁液の高い粘性度が不均一な集積結果をもたらし、薬剤到達率の低下を招くことが知られる (Kora et al., Hepatology Research 2013; 43: 1100-1104)。この点、等比重懸濁液の低い粘性度は効果的な薬剤到達をもたらす可能性が示唆された。しかし低比重リピオドールは懸濁液の安定性が不良である点、また X線透過性が著しく悪い点から臨床的有用性は乏しいものと考えられた。

生体内実験の結果、高比重リピオドールはどの注入タイミングにおいても背側に有意に多く集積した一方、等比重リピオドールは注入量を増やしていくにつれ、腹側・背側の集積差は減少していき、最終的には両者の間に差がなく集積する結果となった。この結果から、リピオドールの比重変化は肝臓内集積に影響を与えることが示唆された。HAIC においては多くの因子がリピオドール集積に寄与すると考えられている。具体的には解剖学的因子(血管径、腫瘍微小血管環境、腫瘍の大きさ、虚血・壊死の有無など)、物理学的因子(局所血流、ずり応力、血圧、血管透過性など)、抗癌剤や懸濁液によってもたらされる物理化学的因子などがあげられる (Crit Rev Oncol Hematol. 2013 Dec;88(3):530-49.)。しかし、臨床的に HAIC は肝両葉に多発する悪性腫瘍に対して適応されることが多く、このような患者においては解剖学的因子や物理学的因子といったもの以上に、抗癌剤や懸濁液そのものによる物理化学的因子の与える影響が分布に影響を与えている可能性がある。この点から、高比重リピオドールや高比重懸濁液に比べて、等比重リピオドールや等比重懸濁液は、より均一な肝内分布を達成しうる可能性があると考えられる。

#### 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 1 件)

・塚田実郎、中塚誠之、遠山兼史、成松英俊、御須学、伊東伸剛、井上政則、陣崎雅弘、  
Comparison of hyper and isobaric ethiodized oil distribution in swine liver、  
第 47 回日本 IVR 学会総会、2018 年

〔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：

#### 6. 研究組織

##### (1) 研究代表者

塚田 実郎 (Tsukada, Jitsuro)  
慶應義塾大学・医学部(信濃町)・助教  
研究者番号：50573276

##### (2) 研究分担者

なし

##### (3) 連携研究者

なし

##### (4) 研究協力者

中塚 誠之 (Nakatsuka, Seishi)  
井上 政則 (Inoue, Masanori)  
伊東 伸剛 (Ito, Nobutake)  
御須 学 (Misu, Manabu)  
遠山 兼史 (Toyama, Kenji)  
成松 英俊 (Narimatsu, Hidetoshi)