

令和元年5月24日現在

機関番号：24701

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2018

課題番号：15K09969

研究課題名(和文) 豚タイプ2エンドリークモデルに対するNLEによる予防的瘤内塞栓術の基礎的検討

研究課題名(英文) Type II endoleak model creation and intraoperative aneurysmal sac embolization with n-butyl cyanoacrylate-lipiodol-ethanol mixture (NLE) in swine.

研究代表者

中井 資貴 (Nakai, Motoki)

和歌山県立医科大学・医学部・准教授

研究者番号：30464671

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：NLEは、NBCAと異なる接着性の低い塞栓物質である。正常豚6頭の腹部大動脈に動脈瘤を作製後、ステントグラフトを内挿し、Type IIエンドリークモデルを作製し、NLEを用いた瘤内充填術を行い、その塞栓効果及び安全性を評価した。2頭はcontrol群として塞栓は施行せず、4頭に対して動脈瘤内をNLEにて塞栓術を施行した。塞栓直後及び3日後に血管造影を施行し、塞栓状態を確認後、動脈瘤を摘出し、ホルマリン固定後、HE染色を行った。NLE塞栓群では、大動脈瘤内へのNLEの高密度の充填と完全な塞栓が得られ、エンドリークはすべて消失した。摘出標本では、瘤内の血栓化、動脈瘤血管壁の炎症性変化が認められた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

豚腹部大動脈瘤のType IIエンドリークモデルを作製し、我々が考案したNLE(NBCA-lipiodol-ethanol液)で瘤内の塞栓術を行い、その有効性及び安全性を確認した。作製した腹部大動脈瘤にステントグラフト内挿術を行い、同時にNLEを動脈瘤内に注入・充填することにより、分枝血管からの動脈瘤内への血流を遮断し、Type IIエンドリークの発生を防止することができた。すなわち、実臨床においてNLEを用いた予防的動脈瘤塞栓術は、ステントグラフト内挿術後のエンドリークの発生及び瘤径拡大を抑制でき、ステントグラフト内挿術の治療成績の向上につながると期待できる。

研究成果の概要(英文)：NLE is a less adhesive embolic material than NBCA. In six swine, after creating abdominal aortic aneurysm (AAA), stent-graft was inserted, and type II endoleak model was created, and then intraoperative aneurysmal sac embolization using NLE was performed. The purpose of this study was to evaluate the feasibility and efficacy of intraoperative aneurysmal sac embolization during EVAR using NLE for type II endoleak in swine. As control group, EVAR without sac embolization was performed in two swine. In four swine, AAA sac was embolized using NLE immediately after EVAR (NLE embolization group). Aortography was performed immediately and three days after the procedure, and then the aneurysms were extracted and HE staining was performed. In NLE embolization group, endoleak disappeared three days after the procedure and AAA sac was occupied with thrombus and embolic material, and inflammatory changes were recognized in aneurysmal sac wall.

研究分野：IVR・血管内治療

キーワード：NBCA エタノール NLE EVAR エンドリーク ステントグラフト 予防的動脈瘤塞栓術

## 1. 研究開始当初の背景

現在、腹部大動脈瘤に対してステントグラフト内挿術(EVAR)が施行されているが、EVAR 後の経過中に主に問題となるのが Type2 エンドリークである。通常ほとんどの Type2 エンドリークは自然に消失するが、約 10-25%は残存し、中には増大するものも認められる[1-4]。大きなエンドリークや瘤拡大を伴う場合は、動脈瘤破裂の危険性もあり、塞栓術などの second intervention が必要になる[5-7]。我々の臨床成績においても、6 カ月後の Type2 エンドリーク残存率は 26.7%、1 年後の残存率は 23.1%、2 年後の残存率は 21.7%であった[8]。

N-butyl 2-cyanoacrylate (NBCA)は、血液と接するとすばやく重合し固形化する生体接着剤であり、接着性が高く短時間での確実な血栓化が得られるため、近年、動脈性出血や仮性動脈瘤などに対する経カテーテル的塞栓術においても用いられている。

NLEはNBCAにlipiodolと無水ethanolを混和攪拌した混合液であり、重合速度の変化が起こることで、NBCAと異なる接着性の低い新たな塞栓物質となる[9]。我々は、NLEを血液や生理食塩水などの電解質液内に注入すると、小さな油滴状とはならず、大きな1つの塊やペースト状になることを明らかにした。さらに動物実験にて、wide neck動脈瘤に対してバルーンアシスト下でのNLE塞栓を行い、バルーンとの接着なく瘤内の良好な貯留・塞栓効果を示すことを明らかにした[10]。このNLEを用いてステントグラフト留置後予防的瘤内充填術を施行することで、安全に瘤内の完全な血栓化とエンドリークの予防が期待できると考えられる。

### 【参考文献】

1. Makaroun M, Zajko A, Sugimoto H, Eskandari M, Webster M. Fate of endoleaks after endoluminal repair of abdominal aortic aneurysms with the EVT device. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1999; 18:185–190
2. Veith FJ, Baum RA, Ohki T, et al. Nature and significance of endoleaks and endotension: summary of opinions expressed at an international conference. *J Vasc Surg* 2002; 35:1029–1035
3. Greenberg RK, Chuter TA, Sternbergh WC 3rd, Fearnot NE; Zenith Investigators. Zenith AAA endovascular graft: intermediate-term results of the US multicenter trial. *J Vasc Surg* 2004; 39:1209–1218
4. Nakai M, Sato H, Sato M, et al. : Clinical significance of endoleaks characterized by computed tomography during aortography performed immediately after endovascular abdominal aortic aneurysm repair: prediction of persistent endoleak. *Jpn J Radiol.*2013 ;31:16-23.
5. Golzarian J, Struyven J, Abada HT, et al. Endovascular aortic stent-grafts: transcatheter embolization of persistent perigraft leaks. *Radiology.* 1997;202:731-4.
6. Barbiero G, Baratto A, Ferro F, et al. Strategies of endoleak management following endoluminal treatment of abdominal aortic aneurysms in 95 patients: how, when and why. *Radiol Med.* 2008 ;113:1029-42.
7. Gorlitzer M, Mertikian G, Trnka H, et al. Translumbal treatment of type II endoleaks after endovascular repair of abdominal aortic aneurysm. *Interact Cardiovasc Thorac*

Surg. 2008 ;7:781-4.

8. Nakai M, Sato M, Sato H, et al. Midterm results of endovascular abdominal aortic aneurysm repair: comparison of instruction-for-use (IFU) cases and non-IFU cases. Jpn J Radiol.2013; 31:585–592

9. Kawai N, Sato M, Minamiguchi H, Ikoma A, Sanda H, Nakata K, Tanaka F, Nakai M, Sonomura T.: Basic study of a mixture of N-butyl cyanoacrylate, ethanol, and lipiodol as a new embolic material. J Vasc Interv Radiol. 2012 ;23:1516-21.

10. Tanaka F, Kawai N, Sato M\*, Minamiguchi H, Nakai M, Nakata K, Sanda H, Sonomura T : Balloon-assisted packing of wide-neck aneurysms with a mixture of n-butyl cyanoacrylate, Lipiodol, and ethanol: an experimental study. Jpn J Radiol. 33 : 517-22, 2015.

## 2 . 研究の目的

本研究の目的は、EVAR術中のNLEを用いた予防的瘤内塞栓術の有効性と安全性を、豚腹部大動脈瘤Type IIエンドリークモデルを用いて基礎的に評価することである。

## 3 . 研究の方法

正常豚 6 頭の腹部大動脈に嚢状瘤を作成し、左腎動脈と腹部大動脈瘤を吻合後、腹部大動脈瘤部にステントグラフトを挿入し、Type II エンドリークモデルを作製した。2 頭は control 群として塞栓は施行せず、4 頭に対して瘤内に留置したマイクロカテーテルより NLE を注入し、動脈瘤内の塞栓を施行した。塞栓直後及び 3 日後に血管造影を施行し、塞栓状態を確認した。その後、豚をと殺し、動脈瘤を摘出し、摘出標本をホルマリン固定後、HE 染色を行った。

## 4 . 研究成果

腹部大動脈瘤内へのNLEの高密度の充填と完全な塞栓が得られ、NLE塞栓群ではすべてType IIエンドリークは消失した。摘出標本では、瘤内の血栓化、動脈瘤血管壁の炎症性変化が認められた。

## 5 . 主な発表論文等

・ M Nakai, A Ikoma, R Loffroy, M Midulla, A Kamisako, N Higashino, K Fukuda, T Sonomura : Type II endoleak model creation and intraoperative aneurysmal sac embolization with n-butyl cyanoacrylate-lipiodol-ethanol mixture (NLE) in swine. Quant Imaging Med Surg. 2018;8(9):894-901

・ Nakai M, Ikoma A, Higashino N, Inagaki T, Sonomura T : Balloon-Occluded Retrograde Transvenous Obliteration of a Gastric Varix with the Use of an N-Butyl Cyanoacrylate-Lipiodol-Ethanol Mixture. J Vasc Interv Radiol. 2018 ;29(9):1325-1327.

・ 中井資貴，生駒顕，園村哲郎：NLE(N-butyl-2-cyanoacrylate-Lipiodol-Ethanol 混和液)の基礎的検討と臨床応用 Rad Fan 15(12) :38-42, 2017

〔雑誌論文〕(計 3 件)

〔学会発表〕(計 4件)

〔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：

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：

国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等：なし

## 6. 研究組織

### (1) 研究分担者

研究分担者氏名：生駒 顕

ローマ字氏名：Ikoma Akira

所属研究機関名：和歌山県立医科大学

部局名：医学部

職名：講師

研究者番号(8桁)：60458065

研究分担者氏名：上裕 敦文

ローマ字氏名：Kamisako Atsufumi

所属研究機関名：和歌山県立医科大学

部局名：医学部

職名：助教

研究者番号（8桁）：30750913

(2)研究協力者

研究協力者氏名：

ローマ字氏名：

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。