

令和元年6月7日現在

機関番号：32612

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2018

課題番号：15K19209

研究課題名(和文) 運動器へのカテーテル塞栓術における至適プロトコールの検討

研究課題名(英文) Investigation of an optimal protocol of transcatheter arterial embolization for tendinopathy

研究代表者

小黑 草太(Oguro, Sota)

慶應義塾大学・医学部(信濃町)・講師(非常勤)

研究者番号：50383716

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：運動器のカテーテルにおける至適なプロトコールを作成するために、靱帯または腱の亜急性期から慢性期の炎症モデルの作成を行い、複数の塞栓物質を用いた塞栓術を行った。炎症が生じた部分に微細な異常血管の出現が確認され、塞栓物質を注入することで消失することが確認された。チエナムという塞栓物質を用いた塞栓術では比較的大量に注入しても大きな合併症が生じなかったが、エンボスフィアという塞栓物質を用いた塞栓術では術後早期に皮膚壊死や膿瘍形成をきたした。結果としてチエナムという塞栓物質を異常血管が消失するまで、大量に注入しても大きな合併症が生じないということが確認された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

今回の研究で、チエナムという塞栓物質を異常血管が消失するまで、大量に注入しても大きな合併症が生じないということが確認された。

すでにたくさんの患者さんが運動器のカテーテル治療を受けて肩や膝の慢性的な痛みの改善が得られている。しかし今まではどのくらい注入しても良いのかどうかという基礎的なデータがまったくない状態で行われていたため、安全性に関する検証が十分ではなかった。しかし本研究で安全性が確認されたことから今後、患者さんが安心して運動器のカテーテル治療を受けることができることになる。現在、世界的にも運動器カテーテルが注目されており、本研究の与えるインパクトは大きい。

研究成果の概要(英文)：An optimal protocol of transcatheter arterial embolization for tendinopathy was investigated. While transcatheter arterial embolization using embosphere showed necrosis and micro abscess at the skin, imipenem/cilastatin sodium did not show any adverse event. Therefore, imipenem/cilastatin sodium can be safely used for the transcatheter arterial embolization for tendinopathy.

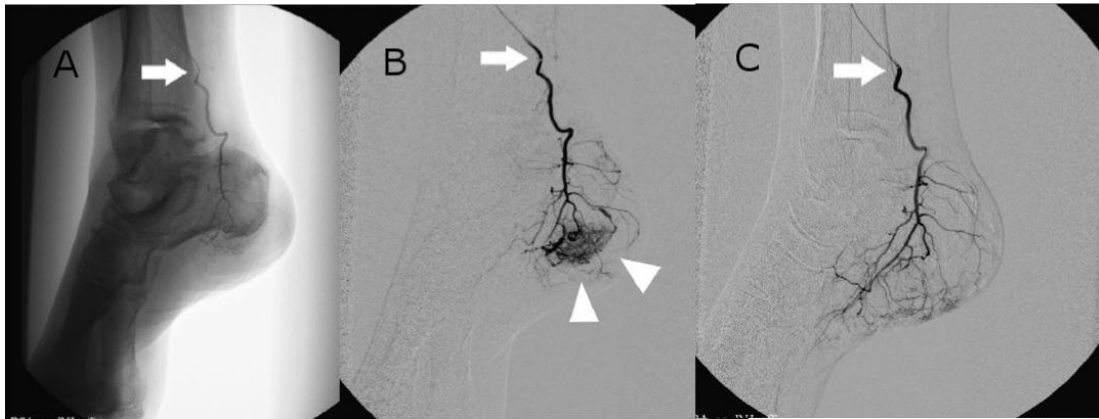
研究分野：interventional radiology

キーワード：運動器のカテーテル治療

1. 研究開始当初の背景

慢性的な関節炎、特に腱炎や腱附着部症は整形外科医にとって大きな悩みの種であり、そのうちの約 1/3 の患者さんが強い痛みを訴える(1-2)。痛みの病態生理は依然として明らかではなく、運動療法、抗炎症剤やステロイド局所注入、ショックウェーブ装置を用いた治療、platelet-rich plasma を痛みのある部位に注入する方法など、様々な方法が試されているが、いずれも失敗のリスクが 20-30%以上と高く、不十分な治療となることも少なくない(3-5)。さらに近年、慢性的な関節の炎症に対して微小な新生血管と痛みの強い結びつきがあることが報告された(6)。我々はこれに着目し、動脈内へカテーテルを挿入し、関節周囲の炎症性変化に生じた微小な新生血管を塞栓する「運動器へのカテーテル塞栓術」を行い、痛みが劇的に改善することを報告した(7-9)。実際には動脈に挿入されたカテーテルを関節近傍へ進め、イミペナム/シラスチン(商品名チエナム)を塞栓物質として少量注入する。チエナムは抗生物質として認可されている薬剤であるが、造影剤や血液に溶解しにくいことから塞栓物質としても使用できることが知られており、消化管出血時に止血目的で動脈内注入された報告もある(10)。実際の治療は、局所麻酔のみで施行可能で、治療痕が2mm弱と小さく、治療後の合併症も軽微であった。以下に1例を示す(図1)。

図1



60 歳代男性、右足底腱膜炎の患者さん。A: 右足の後脛骨動脈(➡)から造影剤を注入した像。B: 血管造影では、足底腱膜周囲に微小な新生血管を無数に認めた()。C: チエナムを用いて塞栓術を行った直後の血管造影では足底腱膜周囲の微小な新生血管は描出されなくなり、末梢の正常な血管が描出され、皮膚の正常な濃染も確認された。痛みの程度を示す Visual Analog Scale(VAS)が治療直前 9/10 から直後に 3/10 に改善した。

上記のように、運動器カテーテル塞栓術は慢性の関節炎に対して有効なことが明らかになりつつあるが、その治療方法、特にカテーテルをどの位置に留置し、どのような塞栓物質をどのくらい投与すれば良いのか、塞栓物質により末梢循環の障害の程度はどの程度なのかなど、不明な点が多数指摘されており、至適なプロトコルの解明が望まれている。

2. 研究の目的

本研究の目的は、ブタを使った動物実験で四肢末梢へのカテーテル塞栓術を行い、様々な塞栓物質による塞栓効果を比較検討し、また、病理的見地から四肢末梢への障害を検討し、運動器へのカテーテル塞栓術における安全性の確認および最適なプロトコルを解明することである。

3. 研究の方法

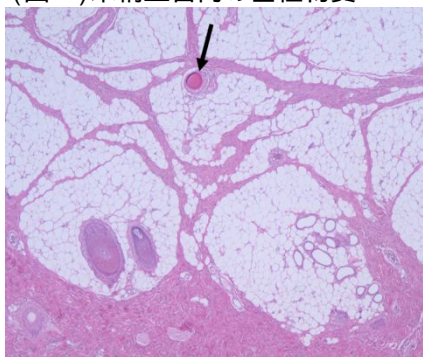
具体的な実験方法：ブタを全身麻酔、人工呼吸器管理下開腹後に両側大腿動脈および両側上腕動脈を露出し、シースを挿入。カテーテルを両側大腿動脈および両側上腕動脈の末梢へ進め、塞栓術を行った。カテーテル先端の位置を近位大腿動脈、膝窩動脈、前後脛骨動脈へ進め、それぞれの位置から、一時的な塞栓物質であるゼラチンスポンジ(800 μ m-2000 μ m)、チエナム(10-70 μ m)、永久塞栓物質であるエンボスフィア(100-700 μ m)を用いて、塞栓物質の種類、大きさ、量を変化させて塞栓した。それぞれの塞栓術後に血管造影を行い、末梢血管の塞栓具合を判断した。その際に、末梢血の酸素飽和度、バイタルの変化、末梢の皮膚の色を観察することで合併症の有無を判断した。また実験終了後屠殺し、両手足を摘出後、ホルマリン固定を行い、病理標本を得た。これらにより運動器カテーテル塞栓術の安全性および至適プロトコルを検討した。

4. 研究成果

無水エタノールを靭帯に注入することで、急性から亜急性期の腱附着部炎を作り出せることが判明した。血管造影上も、慢性炎症の部位に一致して、微小な血管の増生が確認され、塞栓物質を注入することでその微小な血管が描出されなくなることも判明した。また、塞栓後 2-3 週

間程度飼育することで、運動制限の有無を確認することができた。さらに、靭帯、皮膚の病理標本を作成し、末梢血管に塞栓物質がどのようにして存在しているかも評価した(図2)。

(図2)末梢血管内の塞栓物質



上腕動脈中枢側からエンボスフィアを用いた塞栓後の皮膚の病理標本にてエンボスフィアが血管内に存在していることが確認された(➡)。皮膚には軽度の線維化が見られる程度であった。

チエナムとエンボスフィアを用いて上腕動脈近位部から塞栓術を行う群と上腕動脈末梢側から塞栓術を行う群を比較した。いずれのブタにおいても血管造影上、慢性炎症の部位に一致して微小な血管の増生が確認され、チエナムとエンボスフィアを用いた塞栓によってその微小な血管が描出されなくなることを確認した。チエナムを用いて上腕動脈の近位側および遠位側から塞栓術を行ったブタには明らかな運動障害が見られず、病理標本上、壊死や膿瘍形成は見られなかった。エンボスフィアを用いて上腕動脈の近位側から塞栓術を行った場合は特に目立った症状はなかったが、末梢側から塞栓術を行なった場合、塞栓後5日目に四肢の腫脹と発熱を来した皮膚の壊死が見られた(図3a)。このブタの血管造影検査では、比較的太い血管が途絶していた(図3b)。病理でも皮下の微小な膿瘍形成と壊死を確認できた。末梢側から比較的大量のエンボスフィアを注入すると血管の途絶や皮膚潰瘍などを引き起こすことが判明した。



図3a

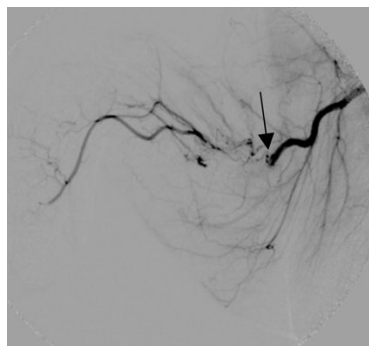


図3b

結果として、エンボスフィアを末梢の動脈から注入すると皮膚の膿瘍形成や壊死を惹起するということが判明した一方で、チエナムでは末梢の動脈から注入しても軽度な線維化が出現するのみで、安全に使用できることが判明した。

最終年度に論文を作成して提出したが、残念ながら現時点では accept に至っていない。今後、引き続き論文の accept を目指す予定である。

5. 主な発表論文等

[学会発表](計2件)

- (1) 発表者名：小黒 草太
発表標題：Evaluation of Angiographic and Microscopic Findings of Transcatheter Arterial embolization for Enthesopathy In Porcine
学会名：第29回日本骨軟部放射線研究会
発表年 2018年
- (2) 発表者名：小黒草太
発表演題：ブタ腱炎症モデルを用いたカテーテル塞栓術に関する血管造影および病理学的検討
学会名：日本IVR学会総会
発表年：2017年

6 . 研究組織 (1)研究分担者

特になし

参考文献

- 1:Hyman GS. Jumper ' s knee in volleyball athletes: advancements in diagnosis and treatment. *Curr Sports Med Rep* 2008; 7:296-302.
- 2:Paavola M, Kannus P, Paakkala T, Pasanen M, Jarvinen M. Long-term prognosis of patients with Achilles tendinopathy. An observational 8-year follow-up study. *Am J Sports Med* 2000; 28:634-642.
- 3:Andres BM, Murrell GA. Treatment of tendinopathy: what works, what does not, and what is on the horizon. *Clin Orthop Relat Res* 2008; 466: 1539-1554.
- 4:Skjong CC, Meininger AK, Ho SS. Tendinopathy treatment: where is the evidence? *Clin Sports Med* 2012; 31:329-350.
- 5:Rees JD, Maffulli N, Cook J. Management of tendinopathy. *Am J Sports Med* 2009; 37:1855-1867.
- 6:Alfredson H, Ohberg L, Forsgren S. Is vasculo-neural ingrowth the cause of pain in chronic Achilles tendinosis? An investigation using ultra- sonography and colour Doppler, immunohistochemistry, and diagnostic injections. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2003; 11:334-338.
- 7: Okuno Y, Matsumura N, Oguro S. Transcatheter arterial embolization using imipenem/cilastatin sodium for tendinopathy and enthesopathy refractory to nonsurgical management. *J Vasc Interv Radiol* 2013; 24:787-92.
- 8: Okuno Y, Oguro S, Iwamoto W, et al. Short-term results of transcatheter arterial embolization for abnormal neovessels in patients with adhesive capsulitis: a pilot study. *J Shoulder Elbow Surg* 2014; 23:e199-206.
- 9: Okuno Y, Korchi AM, Shinjo T, Kato S. Transcatheter Arterial Embolization as a Treatment for Medial Knee Pain in Patients with Mild to Moderate Osteoarthritis. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2014 Jul 4. [Epub ahead of print]
- 10: Woodhams R, Nishimaki H, Ogasawara G, et al. Imipenem/cilastatin sodium (IPM/CS) as an embolic agent for transcatheter arterial embolisation: a preliminary clinical study of gastrointestinal bleeding from neoplasms. *Springerplus* 2013; 26:2-344.

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。