

令和 2 年 6 月 15 日現在

機関番号：11301  
 研究種目：基盤研究(C) (一般)  
 研究期間：2016～2019  
 課題番号：16K10340  
 研究課題名(和文) 副腎静脈サンプリング技術を応用した原発性アルドステロン症の低侵襲的治療法の開発  
  
 研究課題名(英文) Development of minimally invasive treatment of primary aldosteronism using adrenal vein sampling technique  
  
 研究代表者  
 清治 和将 (SEIJI, KAZUMASA)  
  
 東北大学・大学病院・講師  
  
 研究者番号：50400247  
 交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：副腎静脈内に挿入・留置して閉塞可能なマイクロバルーンカテーテルとガイディングカテーテルを開発した。はじめに3次元血管モデルで操作性を評価し、次にブタ生体副腎を用いて副腎静脈の閉鎖性能とエタノールの静脈内注入による副腎組織の壊死範囲の測定、周囲組織への影響について評価を行った。副腎組織の大部分はうっ血と出血を伴う凝固壊死に陥っていることを確認した。副腎周囲組織にはほとんど損傷を認めなかった。副腎内支脈の閉塞を企図した細径のマイクロバルーンカテーテルによる生体ブタ副腎を用いた評価では、バルーン拡張による細径静脈の損傷と同部からのエタノール漏出を認め、副腎組織の安定した壊死を得ることができなかった。

#### 研究成果の学術的意義や社会的意義

原発性アルドステロン症(PA)は二次性高血圧症の最大の原因であり、PAの主たる要因はアルドステロン産生性副腎腺腫(APA)である。APAの低侵襲性治療法として腹部を切開することなくマイクロバルーンカテーテルを用いて経静脈的に治療する方法の開発を行った。副腎静脈内にマイクロバルーンカテーテルを挿入・留置し、バルーンにより副腎静脈を閉塞させることは可能であり、無水エタノールの注入により副腎組織を壊死させることを確認した。今後実臨床に応用するためには副腎全体ではなくAPAが存在する領域を選択的に壊死させるために、副腎静脈内支脈に挿入・留置し安定して閉塞可能なマイクロカテーテルの開発が必要である。

研究成果の概要(英文)：We developed a micro-balloon catheter that can be inserted and placed in the adrenal vein and can be occluded the adrenal vein. First, the operation performance of the micro-balloon catheter was evaluated using a 3D blood vessel model, and then the adrenal vein closure performance by balloon and the necrosis range of the adrenal tissue by intravenous infusion of absolute ethanol were measured using porcine adrenal glands, and the effects on surrounding tissues were evaluated. Most of the adrenal tissue was found to have coagulated necrosis with congestion and bleeding. Little damage was observed in the peri-adrenal tissues. Evaluation of small-sized microcatheter designed to obstruct the adrenal tributary vein using porcine adrenal glands revealed damage to the small-diameter vein due to balloon dilatation and absolute ethanol leakage from the damaged site. Therefore, we were unable to stably necrotic adrenal tissue.

研究分野：インターベンショナルラジオロジー

キーワード：副腎 原発性アルドステロン症 副腎静脈サンプリング 血管 放射線 インターベンショナルラジオロジー カテーテル 血管内治療

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

(1) 原発性アルドステロン症 (PA) は 2 次性高血圧症のなかで最も頻度が高く、全高血圧症の 10% 程度 (本邦で推定約 400 万人) を占める。アルドステロンは血圧上昇作用に加え、臓器への直接障害作用も有するため、通常の高血圧症に比べ脳卒中、心筋梗塞、慢性腎不全、心房細動等の合併症発症率は 2 - 4 倍と高率である。

(2) PA と確定診断され、選択的副腎静脈サンプリングにて片側アルドステロン過剰分泌が証明された場合に、現在は腹腔鏡下の病側副腎の全摘術が標準的治療法として選択されている。良性疾患であること、潜在的症例数が多くしかも将来的に非手術側副腎にも PA を発症する可能性があることを考慮すると、今後は副腎部分摘出術やインターベンショナルラディオロジー (IVR) の技術を用いたより低侵襲的治療法の選択が望まれる。IVR の技術を応用した治療法として、経皮的ラジオ波焼灼術 (RFA) がすでに施行されている (保険適応外) が、その適応となるのは PA の一部にとどまり、大部分は経皮的 RFA の適応外である。

### 2. 研究の目的

原発性アルドステロン症の治療法選択には責任病変 (APA) の正確な局在診断が必須であり、そのためには選択的副腎静脈サンプリング (AVS) が不可欠である。この AVS の手技を応用し、経血管的アプローチによる低侵襲的治療 (血管内治療) のためのデバイスおよび手技を開発すること。

### 3. 研究の方法

(1) 副腎静脈内分支 (支脈) への挿入・留置に最適なデバイスデザインの作成と試作  
微細径静脈である支脈への挿入とバルーン閉塞下逆行性エタノール注入に適したマイクロカテーテルやマイクロカテーテルを誘導する親カテーテルのデザインを、流体力学的解析や医工学的解析を基にコンピューターシミュレーションを参照し作成する。またデバイスの試作を行う。

### (2) デバイスの試作とその性能評価・改良

上記で試作したデバイスについて血管モデル等および動物実験にて、操作性や耐久性、バルーンによる血管閉塞性能等について評価・検討を行い、必要に応じ改良を加える。さらに副腎壊死範囲を病理組織学的に測定・評価し、組織壊死能力の検討を行う。

### 4. 研究成果

(1) 臨床で得た画像データ (CT、血管撮影) に基づきヒトの副腎およびその周囲静脈について 3 次元データを作成し、それをもとに実際のカテーテルの性能・評価実験の実施が可能となる 3 次元血管モデル (血管内しゅじゅつシミュレータ) の開発を行った。なお、副腎支脈の直径は 0.6 mm 以下と微細計であるが、シリコンを用いた 3 次元モデルでは内径約 1 mm 未満の血管モデルまでは作成困難であったため、3 次元血管モデルの内径は 1 mm とした。

(2) 副腎静脈内に挿入可能な細径バルーンカテーテルについて、既に市販され他の部位・疾患で用いられているバルーンカテーテルの形状や性能を参考にし、さらに医工学的な解析も踏まえてデザインを考案した。細径バルーンカテーテルの試作品を作成し、上記 (1) で作成した 3 次元血管モデルで操作性に関して評価を行い、適宜改善を加えた。

また、細径のバルーンカテーテルを副腎静脈まで誘導するためのガイディングカテーテルについても同様の手順により試作品を作成し、操作性能の評価を行い、適宜改善を加えた (図 1)。

(3) 上記 (2) で作成・改善した細径のバルーンカテーテルとガイディングカテーテルについて、ブタ生体副腎を用いて副腎静脈へのバルーンカテーテルの挿入・留置やバルーン拡張による静脈の閉塞の可否に関して評価を行った。さらに、閉塞した副腎静脈内に無水エタノールを逆行性に注入し、副腎組織の壊死範囲の測定および副腎周囲組織への影響について評価を行った。副腎組織の壊死については、静脈閉塞部より遠位の大部分がうっ血と出血を伴う凝固壊死に陥っていることを確認した (図 2)。その一方で、副腎周囲組織にはほとんど損傷を認めなかった (図 3)。

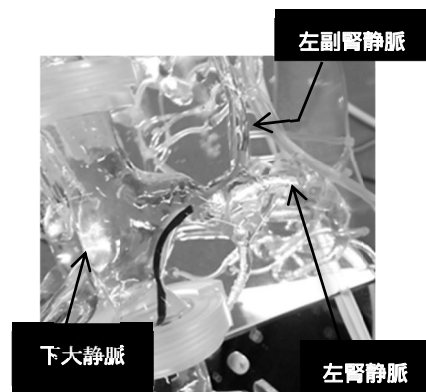


図 1 3 次元血管モデルを用いたシミュレーション

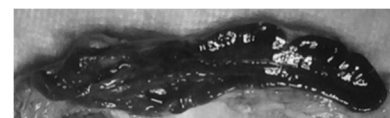


図 2 バルーン閉塞下エタノール注入後  
摘出した左副腎 (断面)

(4) 副腎内支脈の閉塞を企図してより細径のマイクロバルーンカテーテルを作成し、生体ブタ副腎を用いて評価を行った。ブタ副腎静脈を(3)で閉塞した部位よりもさらに遠位(血管径が小さい部位)でバルーン拡張による閉塞の可否および無水エタノール注入による副腎組織の壊死範囲の評価を行った。バルーン拡張により細径静脈の損傷が生じ、同部からの無水エタノールの血管外漏出を認めた。このため副腎組織の安定した壊死を得られなかった。このため、副腎内支脈内で拡張しても支脈を損傷することなく閉鎖可能なマイクロバルーンの開発を目指したが、本課題の研究期間内には開発することができなかった。



図3 左副腎周囲組織の損傷評価

(5) 本課題研究の結果から、副腎静脈をバルーン閉塞し、無水エタノールを逆行性に注入することで、副腎組織を凝固壊死に陥らせることが可能であることが示された。その一方で、片側副腎全体ではなく、原発性アルドステロン症の主たる原因であるアルドステロン産生副腎腺腫が存在する領域のみを選択的に凝固壊死させるためには、副腎静脈支脈を損傷することなく閉塞可能なマイクロバルーンの作成が不可欠である。今後の展望としては、副腎内支脈を安全かつ確実に閉塞できるような、低圧でも血管壁に広く接して血管閉鎖が可能なマイクロバルーンを開発することである。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分担者	高瀬 圭  (Takase Kei)  (60361094)	東北大学・医学系研究科・教授   (11301)	
研究 分担者	森本 玲  (Morimoto Rei)  (30547394)	東北大学・大学病院・准教授   (11301)	
研究 協力者	森 謙二  (Mori Kenji)		