

令和 2 年 5 月 21 日現在

機関番号：24303

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2019

課題番号：16K19841

研究課題名（和文）NBCA血管塞栓術におけるNBCA専用調整剤の開発

研究課題名（英文）Development of NBCA polymerization adjuster for vascular embolization

研究代表者

林 奈津子（Hayashi, Natsuko）

京都府立医科大学・医学（系）研究科（研究院）・客員講師

研究者番号：70736173

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）：NBCA-リピオドール混合液は血管塞栓術において強力な塞栓物質として有用であるが、有害事象の報告もある。より安全な塞栓術を確立するために、血流下での混合液の挙動を明らかにする実験を行った。NBCA-リピオドール混合液による血流停止時間はこれまで報告がないことから、血流モデルを開発し混合液による血流停止時間を測定した。同じNBCA濃度で静止系でのNBCA-リピオドール混合液の硬化時間と血流モデルでの血流停止時間を比較したところ、有意差をもって血流停止時間が短いことが証明された。これにより、NBCAの硬化が完了する前に、血管内ではNBCAが塞栓物質としての作用を生じていることが明らかとなった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

NBCAの挙動が静止系モデルと血流モデルで大きく異なることを実験で証明した。我々の開発した血流モデルは静止系で行う実験よりもより生体内に近い環境であると考えられることから、実臨床においてもNBCAによる血管塞栓効果はの静止系実験で報告されてきた硬化時間よりも早期に生じていることが推測される。今回の実験結果を踏まえてカテーテル操作を行うことにより、合併症の少ないより安全な手技を行うことができると期待される。

研究成果の概要（英文）：n-Butyl cyanoacrylate (NBCA) is widely used as strong embolic agent for vascular embolization, but adverse events such as catheter adhesion and migration into non-target vessels are known. In order to clarify the behavior of NBCA-Lipiodol mixture and establish safer procedure, we developed a pulsating flow model. The flow cessation time of NBCA-Lipiodol mixture in the flow model was measured and compared to the polymerization time in the static model at the same concentration of NBCA. The flow cessation time of NBCA was significantly shorter than its polymerization time in our in vitro experiments. It suggested that NBCA possibly stops the blood flow before the completion of polymerization in the vascular system.

研究分野：放射線医学

キーワード：NBCA インターベンショナルラジオロジー リピオドール

1. 研究開始当初の背景 (図 1)

NBCA はシアノアクリレート系薬剤の 1 種で医療用瞬間接着剤として使用されている。外科領域における皮膚創傷の接着、内視鏡領域における食道胃静脈瘤に対する硬化療法に対して使用されるほか、血管塞栓術に対しては経カテーテル的に用いられる。コイルやゼラチンなど他の塞栓物質とは異なり、その塞栓効果が血液凝固能に依存しないことから、救急医療における制御不能な大量出血例に対しても有用である。

図 1 NBCA とリピオドール



NBCA は血管内に投与されると、血漿中の陰イオンに接触することですみやかに重合を生じ、ポリマー形成して硬化接着する。標的血管の確実な塞栓を達成するためには重合速度をコントロールする必要がある。また X 線透視下での注入に際し視認性を得る必要もある。そのため、NBCA に油性造影剤であるリピオドールを加えた混合液が使用される。リピオドールの混合比を変化することにより重合速度を遅延させることができるが、リピオドールはそれ自体が塞栓物質としての効果を示し、一定の粘稠性を有する。そのため、標的血管まで混合液が到達できず近位塞栓や、標的血管外に溢流することで標的外臓器虚血を来すなどの合併症が報告されている。また、NBCA-リピオドール混合液の重合作用による硬化時間は、これまでの論文では静止系での手法で測定されている。実臨床において血流下に投与すると、血管塞栓は硬化時間より早期に生じるという知見はあるものの、客観的データで示された報告は存在せず、NBCA の詳細な血管内の挙動については不明な点も多い。現在、NBCA の混合物質はリピオドール が唯一使用されているが、この混合液の血流内での挙動が明らかとなり、標的血管の血流に対し適正な粘稠性を保ち精密に重合時間をコントロールすることが可能な、X 線不透過性を有する新たな混合液が作成できれば、さらに安全かつ正確な血管塞栓が施行できるようになると考えられた。

2. 研究の目的

NBCA の重合速度と塞栓深度のコントロールをより正確に行うことができる混合物質を明らかにし、安全な血管塞栓術を行うための使用方法を確立することを目的とした。

3. 研究の方法

NBCA はビー・ブラウンエースクラップ株式会社(ヒストアクリル)、リピオドールはゲルベ社のものを使用する。

(1)NBCA とリピオドールの混合液 (NBCA-リピオドール混合液) の血管内挙動の解析

血管内での挙動を評価するデバイスとして、血流モデルを開発する。このモデルを用いて、血流内での NBCA-リピオドール 混合液の血流停止時間を測定する。コントロールとしてこれまでの論文を参考に静止系での混合液の硬化時間を測定し、種々の NBCA 濃度で作成した混合液の硬化時間と血流停止時間を測定する。血流モデルにおいては実験後、チューブの X 線撮像を行い、NBCA の濃度と混合液の到達距離の関連を評価する。

(2)NBCA に対する新規混合物質の作成、NBCA-リピオドール混合液と比較

(3)新規開発した混合液をブタ血管に注入、塞栓した血管と周囲組織を病理学的に評価し、塞栓物質の到達血管径や周囲組織への影響を評価

4. 研究成果

(1)NBCA とリピオドールの混合液 (NBCA-リピオドール混合液) の血管内挙動の解析(図 2)

静止系での NBCA 硬化時間の測定(図 2a)

シャーレに容れたウシ血清に、6 種類の濃度に調整した NBCA-リピオドール混合液 (100, 66, 50, 40, 33, 20 vol%) を滴下した。混合液の形態変化が完了するまでの時間を硬化時間と定義し、ハイスピードカメラで撮像した画像を評価した。それぞれの NBCA 濃度で 6 回ずつ測定した。NBCA 濃度が低下するにつれて硬化時間が延長する傾向が認められた(表 1)。

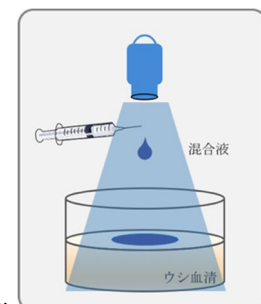
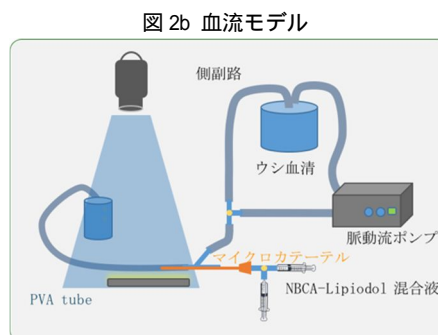


図 2a 静止系モデル

血流モデルによる NBCA での血流停止時間の測定 (図 2b)

脈動流ポンプ (ALPHA FLOW, フヨー株式会社) ポリビニルアルコールチューブ (内径 2mm) を用いて血流モデルを開発し、ウシ血清を灌流させた。生体内血流を模するため、標的血管に加えて回路には側副路を接続した。回路内にマイクロカテーテル (内径 0.64mm) を挿入し、(1)と同じ濃度に調整した NBCA-リピオドール混合液を注入、チューブ先端からのウシ血清流出が停止するまでの時間を血流停止時間と定義し、それぞれの NBCA 濃度で 6 回ずつ測定した。NBCA 濃度が低下するにつれて血流停止時間が延長する傾向が認められた (表 1)。



また、血流モデルの実験後に X 線撮像したチューブを NBCA 濃度で比較すると、NBCA 濃度が低下するにつれてより遠位に到達する傾向が認められた。

静止系での硬化時間と血流モデルでの血流停止時間の比較 (表 1, 図 2c)

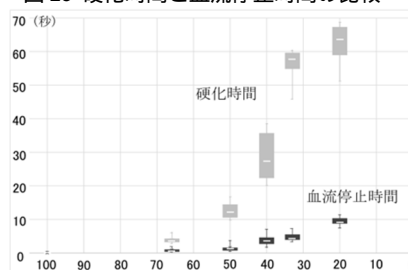
NBCA-リピオドール混合液 (20-66 vol%) においては、有意差をもって血流停止時間が硬化時間よりも短いという結果が得られた。これは NBCA の硬化が完了する前にゼリー状となった混合液が塞栓物質として血流停止を来しているためと考えられる。この結果から、過去の報告にある硬化時間よりも早期に血流停止が生じていることが実証された。測定した血流停止時間が実臨床におけるカテーテル抜去タイミングの参考値となると考えられる。

一方、リピオドールを含まない 100 vol% の NBCA のみ、硬化時間が血流停止時間より有意に短いという結果であった。これは、リピオドールが混合液中に含まれると血流停止を促進する作用があることが示唆され、リピオドールのもつ粘稠性が寄与していると考えられた。

表 1 硬化時間と血流時間の中央値 (範囲)

NBCA 濃度 (%)	硬化時間 (秒)	血流停止時間 (秒)
100	0.12 (0.07-0.14)	0.28 (0.26-0.36)
66	3.72 (3.14-4.85)	0.78 (0.41-1.44)
50	12.30 (10.01-15.47)	1.43 (0.65-2.27)
40	27.41 (21.25-37.83)	3.75 (2.38-5.50)
33	57.68 (51.87-60.33)	4.50 (3.87-6.12)
20	63.67 (56.47-68.00)	9.29 (8.40-10.97)

図 2c 硬化時間と血流停止時間の比較



(2)NBCA に対する新規混合物質の作成、NBCA-リピオドール混合液と比較

リピオドールに代わる混合物質として、オリーブオイルを挙げ、上記静止系モデルおよび血流モデルを用いて硬化時間と血流停止時間を測定した。リピオドールと同様の傾向が認められ、オリーブオイルを使用した混合液も使用可能であると考えられた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Natsuko Hayashi, Yoshito Takeuchi, Hiroshi Miura, Yusuke Arima, Mitsuaki Toda, Toshiyuki Okamoto, Shunsuke Asai, Koji Sakai, Tatsuya Hirota, Kei Yamada	4. 巻 43
2. 論文標題 Is the Cessation of Blood Flow Faster than the Polymerization of an n-Butyl Cyanoacrylate-Lipiodol Mixture? An In Vitro Phantom Study.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 CardioVascular and Interventional Radiology	6. 最初と最後の頁 630, 635
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s00270-019-02393-5.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計5件（うち招待講演 1件／うち国際学会 3件）

1. 発表者名 Natsuko Hayashi, Hiroshi Miura, Yoshito Takeuchi, Yusuke Arima, Mitsuaki Toda, Shunsuke Asai, Koji Sakai, Tatsuya Hirota, Kei Yamada
2. 発表標題 Flow cessation time of NBCA-lipiodol mixture in a pulsating flow model
3. 学会等名 Global Embolization Symposium and Technologies - GEST 2019（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 林 奈津子, 三浦 寛司, 竹内 義人, 有馬 祐介, 戸田 満秋, 浅井 俊輔, 酒井 晃二, 廣田 達哉, 山田 恵
2. 発表標題 脈動流モデルを用いたNBCA-Lipiodol混合液による血流停止時間の検討
3. 学会等名 第48回 日本IVR学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Natsuko Hayashi, Hiroshi Miura, Yoshito Takeuchi, Yusuke Arima, Mitsuaki Toda, Toshiyuki Okamoto, Shunsuke Asai, Koji Sakai, Tatsuya Hirota, Kei Yamada
2. 発表標題 Flow cessation time and morphological evaluation of NBCA-lipiodol mixture in an in vitro flow model
3. 学会等名 Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe - CIRSE 2019（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 林 奈津子, 竹内 義人, 三浦 寛司, 有馬 祐介, 戸田 満秋, 岡本 敏幸, 浅井 俊輔, 酒井 晃二, 廣田 達哉,
2. 発表標題 NBCA-lipiodol 混合液による血流停止時間の検討
3. 学会等名 第44回リザーバー研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Natsuko Hayashi
2. 発表標題 Embolization Techniques for Vascular Malformations
3. 学会等名 XVII Balkan Congress of Radiology (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

〔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