

令和 3 年 6 月 16 日現在

機関番号：16401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2020

課題番号：17K10451

研究課題名(和文) 胃静脈瘤に対する最適な塞栓硬化物質としての新規開発塞栓物質NLEの可能性

研究課題名(英文) Obliteration of veins using n-butyl-2-cyanoacrylate-lipiodol-ethanol mixture in swine

研究代表者

南口 博紀(MINAMIGUCHI, HIROKI)

高知大学・教育研究部医療学系臨床医学部門・准教授

研究者番号：90364091

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,200,000円

研究成果の概要(和文)：胃静脈瘤に対するカテーテル治療法であるBRTO(バルーン閉塞下逆行性経静脈的硬化術)時に使用する新規塞栓硬化物質としてのNLE(NBCA、リピドール、エタノールの混和物)をブタ実験モデルに使用し、塞栓効果および安全性を評価した。従来から使用されているE01(オレイン酸エタノールアミンとイオパミドールの等量混和物)を対照群とし、NLE221群とNLE151群の計3群で各6か所の静脈を塞栓硬化し、塞栓の程度や移動の有無、バルーン固着の有無を比較評価した。総合的にはNLE151群が最適でE01から置換可能と考えられたが、表在に近い可動部位や分枝が少ない場所での移動のリスクに注意する必要がある。

研究成果の学術的意義や社会的意義

BRTOの標準使用硬化剤であるE01から新規塞栓硬化物質であるNLEの151混合比(NBCA: Lipiodol: Ethanol=1:5:1)への置換は可能と考える。NLEはBRTO時のみならずより症例数の多い食道胃静脈瘤に対するEIS(内視鏡的瘤内硬化術)時にも強力かつ安全な塞栓硬化剤として応用可能と考えられる。

研究成果の概要(英文)：We evaluated embolic efficacy and safety of n-butyl-2-cyanoacrylate-lipiodol-ethanol mixture as a novel sclerosant used during BRTO (balloon-occluded retrograde transvenous obliteration) in swine models. Using the conventionally used E01 as the control group, obliteration was performed in six veins in each of three groups (E01, NLE221 and NLE151 groups), and viscosity of sclerosants, stagnation, obliteration, migration, balloon adhesion and catheter occlusion were compared and evaluated. Overall, the NLE151 group was considered to be optimal and replaceable from E01, but the risk of migration should be noted in superficial mobile sites or where there are few branches.

研究分野：放射線医学

キーワード：動物実験 BRTO 新規塞栓硬化剤(NLE)

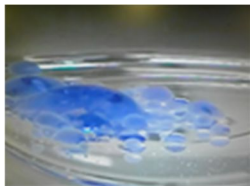
様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

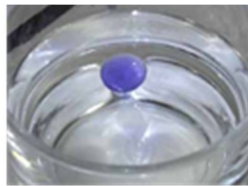
胃静脈瘤の治療としてより低侵襲な EIS(内視鏡的瘤内薬剤注入硬化療法)や経カテーテル治療である BRTO (バルーン閉塞下逆行性経静脈性硬化術) が主流となっている。

BRTO は 1991 年から金川らにより施行された本邦発の独創的かつ画期的な治療法である [1]。金川らの原法では、硬化剤の 10% オルダミンとヨード造影剤の 1:1 混合液が使用され、30 分間の硬化術後手技を終了していた。しかし肺血栓塞栓症を続発する報告が散見され、このリスクを下げるためバルーン閉塞下硬化術を一晩継続し、翌日抜去する改良法がひろがり、肺血栓塞栓症は激減している。ただし患者は一晩の臥位安静を強制されている。

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広く用いられている。しかし NBCA はその高い接着性のため、血管内膜とカテーテルとの接着やカテーテル内閉塞などを引き起こす可能性があり、時間的制約や医療事故の可能性もある。そこで我々は NBCA に Lipiodol と無水エタノールを混和攪拌した混合液、N-butyl 2-cyanoacrylate-lipiodol-ethanol 液(NLE)を開発し、基礎的・臨床的研究を行ってきた。NLE は NBCA に Lipiodol と無水エタノールを混和攪拌することにより、重合速度の変化が生じ、NBCA と異なる接着性の低い新たな塞栓物質となる。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、ペースト状になることを明らかにしてきた(下図) [2-3]。



a. NBCA-lipiodol (1:1)



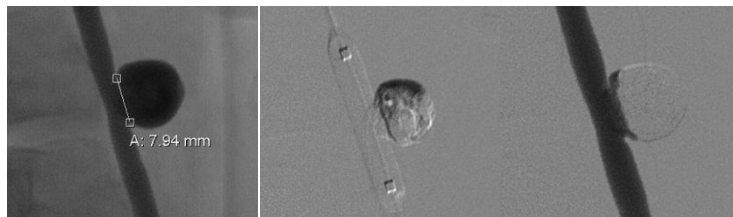
b. NLE (NBCA:Ethanol:lipiodol=1:2:1)



c. NLE

(NBCA:Ethanol:lipiodol=1:3:1)

さらに動脈瘤の動物実験モデルで瘤内の良好な貯留・塞栓効果を示すことを明らかにした(下図)[4]。



前述した塞栓器具としての金属コイルや Vascular plug は、永久塞栓物質で塞栓効果が高いが高価であり、時に多数が必要となるため医療経済的な欠点がある。硬化剤としての NBCA にはカテーテルとの接着性やカテーテル内閉塞が危惧される。一方で NLE は、NBCA の塞栓性とエタノールによる血管内皮障害作用などの相乗効果により、従来の塞栓物質よりも強力な塞栓効果が期待でき、しかも安価で視認性もよく、安全に手技を施行できると考えられる。

2. 研究の目的

豚に胃静脈瘤モデルを作成し、瘤内を NLE で塞栓硬化し、塞栓硬化術の塞栓効果及び安全性を評価することである。

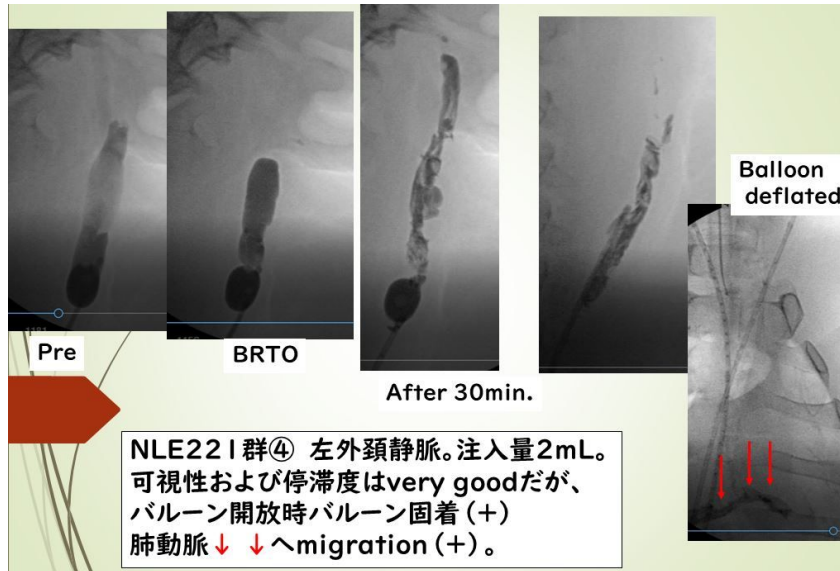
3. 研究の方法

実験ブタ(40kgB.W.、2頭)を全麻下に開腹し、下大静脈から頭側尾側方向に 6Fr 血

管造影用シースを複数留置した。

9～20mm バルーンカテーテルが留置可能な静脈（外頸、鎖骨下、内・外腸骨）にバルーン閉塞下逆行性に以下3種類の硬化剤（EOI群（EOとヨード造影剤の1:1混和物）、NLE221群（NBCA:Lipiodol:ethanolの2:2:1混和物）、NLE151群（同1:5:1混和物））で各6カ所に30分間の塞栓硬化を重複しないよう順に施行した。

バルーン径や注入量を記録した。塞栓硬化剤の可視性、停滞度合い、塞栓硬化の程度、薬剤迷入の程度については0～3の4段階で評価した。また、バルーン固着やカテーテル内閉塞の有無も記録した。



4. 研究成果

薬剤ごとの可視性、停滞度合い、追加注入量、塞栓の程度、migrationの程度、バルーン固着については以下のごとくであった。

EO	可視性	停滞度合い	追加注入	塞栓の程度	migration	バルーン固着
①	2	1	1	2	0	なし
②	2	1	1	1	2	OK
③	2	1	0.5	バルーン破裂あり、評価対象から除外		
④	2	2	1	1	0	なし
⑤	2	2	なし	1	0	なし
⑥	2	1	なし	1	0	なし
NLE221	可視性	停滞度合い	追加注入	塞栓の程度	migration	バルーン固着
①	3	3	なし	3	0	なし
②	3	3	なし	3	2	固着あり、内腔閉塞
③	3	3	なし	3	0	わずかに固着
④	3	3	なし	2	2	固着あり、内腔閉塞
⑤	3	3	なし	2	1	なし
⑥	3	2	なし	2	1	わずかに固着
NLE151	可視性	停滞度合い	追加注入	塞栓の程度	migration	バルーン固着
①	3	3	なし	3	0	なし
②	3	3	なし	2	1	なし
③	3	3	なし	2	2	なし
④	3	1	なし	0	2	なし
⑤	3	1	なし	0	2	なし
⑥	3	3	なし	1	0	なし

平均値の比較と解釈は以下のごとくであった。

平均値の比較			
	EO群	NLE221群	NLE151群
バルーン径(mm)	10.4	14.7	12.7
注入量(mL)	1.4	1.4	0.9
可視性	2.0	3.0	3.0
停滞度合い	1.4	2.8	2.3
塞栓硬化度	1.2	2.5	1.3
薬剤迷入度	1.0	1.0	1.2

✓ 可視性と停滞度合いはEO群でやや不良、NLE群は非常に良好。
✓ NLE群のうち塞栓硬化度はNLE221群で非常に良好、薬剤迷入度は同程度。
✓ バルーン固着やカテーテル内閉塞はNLE221群の4/6例でのみ確認。

考察は以下のごとくである。

EOはNLEよりも可視性が経時的に不良となるため、追加注入を必要とした。臨床例でもしばしば同じ経験をする。

NLE2群間の比較では、NLE221(NBCA濃度40%)のほうが停滞度や塞栓硬化度が良好である。ただし、バルーン固着やカテーテル内閉塞の一方または両者が67%の症例で確認されたため、実臨床では使用困難と考える。

総合的にはNLE151が最適と考えるが、表在に近い可動部位や分枝が少ない部位で特にmigrationのリスクが高まる。その際はバルーン閉塞時間延長、流出路にコイルやバスキュラープラグを追加留置、などが必要と考える。

今回の研究の限界としては、胃静脈瘤モデルおよび静脈瘤モデルを実験動物に作成できなかったこと、実験動物数や施設利用時間の制限で薬剤を3種類のみ、かつ各群30分の静置しかできなかったこと、があげられる。

まとめとしては以下のことが明らかとなった。

BRTOの標準使用硬化剤であるEOIから新規塞栓硬化物質であるNLEの151混合比への置換は可能と考える。

NLEはBRTO時のみならずEIS時でも使用しうる強力かつ安全な塞栓硬化剤としても応用可能と考える。

【参考文献】

1. Kanagawa H, et al. Treatment of gastric fundal varices by balloon-occluded retrograde transvenous obliteration. J Gastroenterol Hepatol 1996; 51-58
2. Kawai N, Sato M, Minamiguchi H, et al. Basic study of a mixture of N-butyl cyanoacrylate, ethanol, and lipiodol as a new embolic material. J Vasc Interv Radiol. 23(11):1516-21, 2012.
3. Tanaka F, Kawai N, Sato M, et al. Effect of transcatheter arterial embolization with a mixture of n-butyl cyanoacrylate, lipiodol, and ethanol on the vascular wall: macroscopic and microscopic

studies. *Jpn J Radiol.* 33(7):404-9, 2015.

4. Tanaka F, Kawai N, Sato M, et al. Balloon-assisted packing of wide-neck aneurysms with a mixture of n-butyl cyanoacrylate, Lipiodol, and ethanol: an experimental study. *Jpn J Radiol.* 33(8):517-22, 2015.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 南口博紀
2. 発表標題 胃静脈瘤に対するBRT0時における新規塞栓硬化物質としてのNLEの有用性について プタ静脈を使用した動物実験の検討
3. 学会等名 第19回高知大学リサーチミーティング
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 南口博紀
2. 発表標題 NLE混和物を用いたBRT0の基礎的検討 - プタ静脈を使用した動物実験- Obliteration of veins using n-butyl-2-cyanoacrylate-lipiodol-ethanol mixture in swine
3. 学会等名 第49回日本IVR学会総会
4. 発表年 2020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
研究分担者	小山 貴生 (KOYAMA TAKAO) (00644519)	和歌山県立医科大学・医学部・助教 (24701)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------