

令和 3 年 6 月 1 日現在

機関番号：24701

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2020

課題番号：19K17242

研究課題名(和文)豚における溶解型ゼラチンスポンジを用いた肥満に対する血管塞栓術の検討

研究課題名(英文)Efficacy and safety of Bariatric Embolization using soluble gelatin sponge in swine

研究代表者

佐藤 大樹 (Sato, Hirotatsu)

和歌山県立医科大学・医学部・助教

研究者番号：40612966

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：我々はブタの胃の血管を溶解型ゼラチンスポンジとマイクロスフィアを用いてそれぞれ塞栓し、その治療効果を比較しました。胃を肉眼的に観察すると、溶解型ゼラチンスポンジは4個の胃のうち1個で小さな浅い胃潰瘍がみられました。一方、マイクロスフィアでは2個でより大きな深い胃潰瘍がみられ、そのうち1つでは胃に穴があいていました。胃を顕微鏡的に観察すると、食欲増進ホルモン分泌細胞は、溶解型ゼラチンスポンジとマイクロスフィアで同じくらい減少していました。これらのことから、溶解型ゼラチンスポンジは、マイクロスフィアより安全で、かつ同様の治療効果が期待できる可能性があると考えられました。

研究成果の学術的意義や社会的意義

肥満の治療法としてカテーテル治療があります。体重減少効果は良好ですが、胃潰瘍などの副作用も高頻度で起きるとされています。我々は従来使われている塞栓物質(マイクロスフィア)が副作用を引き起こしている可能性があるのではと考え、別の塞栓物質(溶解型ゼラチンスポンジ)を使って治療した場合との比較を、ブタを用いて行いました。その結果、我々の溶解型ゼラチンスポンジは従来と同様の成績をもちながら副作用を減らせる可能性があると考えられました。今回の我々の結果は、この治療をさらによりよいものとしていく一助となると考えています。

研究成果の概要(英文)：We embolized swine gastric arteries using soluble gelatin sponge particles (SGS) and microspheres(MS), respectively, and compared their therapeutic effects. Grossly, SGS caused a small gastric ulcer in one out of four stomachs. On the other hand, MS caused large gastric ulcers in two of the four stomachs, and in one of them, the stomach was perforated. Microscopically, appetite-stimulating hormone-secreting cells were equally reduced in SGS and MS. These results suggest that SGS are safer than MS and may have a similar therapeutic effect.

研究分野：放射線医学

キーワード：肥満 血管内治療 径カテーテル的動脈塞栓術

1. 研究開始当初の背景

肥満は BMI (Body Mass Index) 30kg/m² 以上 (日本では 25kg/m² 以上) と定義され、糖尿病や脂質代謝異常、高血圧、心疾患、変形性関節症など様々な疾患の原因となる。その治療としてまずは生活習慣の改善 (食事制限や運動) が行われるが、奏功しない際には内服治療や外科手術、内視鏡治療、血管内治療が考慮される。血管内治療 (Bariatric Arterial Embolization; BAE) は低侵襲であるという点で注目されつつあった。その内容は胃を栄養する動脈を塞栓するというもので、比較的良好と思われる治療効果が得られていたが、合併症として高頻度で胃潰瘍がみられたという報告があった。治療法としてはまだ改善の余地があり、より安全に手技を行う方法が模索されている段階であった。

2. 研究の目的

本研究の目的は、BAE をより安全に施行できる塞栓物質を明らかにすることである。過去の BAE の報告では塞栓物質として microsphere や PVA などが用いられているが、これらは血管内で溶解しない永久塞栓物質であり胃粘膜への阻血効果は比較的強いと思われた。我々はこれら従来のもとは異なる塞栓物質を用いることで胃潰瘍の発生を抑制できる可能性があると考えた。我々は再生医療用ゼラチン (RM-Gelatin®) を摂氏 110-135 度未満で加温することにより溶解すること、溶解時間は熱架橋の温度と相関することを以前に明らかにしており、塞栓物質として動脈塞栓術で使用した場合、この溶解型ゼラチンスポンジは非溶解型塞栓物質と比較し阻血時間が短いため、塞栓を施行した際の組織障害が低減されることが予想された。具体的には、BAE においては胃潰瘍などの合併症の発生率低下が得られると期待された。本研究は、豚に対して microsphere と溶解型ゼラチンスポンジで BAE を実施し、その結果を比較することで溶解型ゼラチンスポンジが安全な塞栓物質たりえるかを検証するものである。

3. 研究の方法

今回の研究では、正常豚 12 頭を用いて実験を行った。全身麻酔下で上部消化管内視鏡を実施し、胃潰瘍の有無を確認した。その後、4Fr カテーテル、2Fr マイクロカテーテルを用いて左胃動脈、副左胃動脈、右胃動脈、左胃大網動脈の塞栓を行った。塞栓物質として 4 頭は 300-500µm 24 時間溶解型ゼラチンスポンジ、4 頭は 300-500µm microsphere (Embosphere®) を用いた。塞栓の endpoint は溶解型ゼラチンスポンジは本幹の描出がなくなるまで (stasis)、マイクロファイアは分枝の描出がなくなるまで (near stasis) とした。4 頭はコントロール群とし、塞栓物質を使用せず生理食塩水を注入した。塞栓前、1 週間後に体重検査、血液検査 (グレリン) を行った。1 週間後に豚をと殺し、胃を摘出し肉眼的及び免疫組織学的検討を行った。具体的には胃潰瘍の個数やサイズ、その程度及び胃底部でのグレリン分泌細胞の多寡の比較を溶解型ゼラチンスポンジで塞栓した群と microsphere で塞栓した群、及び対象群で行った。以上の方法で、溶解型ゼラチンスポンジを用いた BAE の安全性と有効性を評価した。

4. 研究成果

豚 12 頭のうち、11 頭は分枝すべてにカニューレションを実施することができた。残り 1 頭 (コントロール群) は副左胃動脈が細く、カニューレションできなかつた。術中に有害事象はみられなかつた。1 週間後の豚の体重変化量は溶解型ゼラチンスポンジ群が -0.25 ± 0.62 kg、microsphere 群が -0.62 ± 0.36 kg、コントロール群が 0.47 ± 0.19 kg であった。すべての群で術前後で有意差はみられなかつた。溶解型ゼラチンスポンジ群と microsphere 群、溶解型ゼラチンスポンジ群とコントロール群、microsphere 群とコントロール群のいずれの群の間にも有意な差はみられなかつた (それぞれ $p = 0.75$, $p = 0.19$, $p = 0.077$)。1 週間後の豚の体重変化率は溶解型ゼラチンスポンジ群が -0.62 ± 1.55 %、microsphere 群が -1.62 ± 0.95 %、コントロール群が 1.24 ± 0.50 % であった。溶解型ゼラチンスポンジ群と microsphere 群、溶解型ゼラチンスポンジ群とコントロール群、microsphere 群とコントロール群のいずれの群の間にも有意な差はみられなかつた (それぞれ $p = 0.57$, $p = 0.15$, $p = 0.077$)。

1 週間後の血中グレリンの変化量は溶解型ゼラチンスポンジ群が -70.9 ± 133.0 pg/ml、microsphere 群が -22.32 ± 70.7 pg/ml、コントロール群が 16.2 ± 58.7 pg/ml であった。すべての群で術前後で有意差はみられなかつた。溶解型ゼラチンスポンジ群と microsphere 群、溶解型ゼラチンスポンジ群とコントロール群、microsphere 群とコントロール群のいずれも有意な差はみられなかつた (それぞれ $p = 0.99$, $p = 0.90$, $p = 0.99$)。1 週間後の血中グレリンの変化率は溶解型ゼラチンスポンジ群が -9.9 ± 27.0 %、microsphere 群が 21.4 ± 54.3 %、コントロール群が 27.6 ± 56.0 % であった。溶解型ゼラチンスポンジ群と microsphere 群、溶解型ゼラチンスポンジ群とコントロール群、microsphere 群とコントロール群のいずれも有意な差はみられなかつた (それぞれ $p = 0.90$, $p = 0.90$, $p = 0.99$)。

術後の切除標本では、溶解型ゼラチンスポンジ群では 1 例で体部に 1mm 程度のびらんが 1 個みられた。microsphere 群では、潰瘍は 2 例でみられた。1 例は 2 個 (体部 35mm、底部 50mm)、

もう1例も2個(体部27mm,体部12mm)で、そのうち1個(35mmの病変)は貫壁性病変であり、胃と肝左葉が癒着していた。その他の3個の潰瘍は筋層まで達していた。これらの潰瘍部では炎症細胞浸潤がみられた。対象群では潰瘍はみられなかった。

胃底部の切除標本では、溶解型ゼラチンスポンジ群では塞栓物質は確認できなかった。microsphere群では8標本中2標本で塞栓物質が確認できた。残り6標本では塞栓物質は確認できなかった。ブタの胃はcontrol群を含むすべての標本で軽度の炎症細胞浸潤がみられていたが、microsphere群の塞栓物質周囲には高度の炎症細胞浸潤がみられた。

グレリン分泌細胞の割合は溶解型ゼラチンスポンジ群で $2.73 \pm 0.89\%$ 、microsphere群で $2.51 \pm 1.03\%$ で、コントロール群では $3.73 \pm 1.27\%$ であった。溶解型ゼラチンスポンジ群とコントロール群、microsphere群とコントロール群で有意な差が認められた(それぞれ $p = 0.038$, $p = 0.016$)。溶解型ゼラチンスポンジ群とmicrosphere群では有意な差は認められなかった($p = 0.90$)。以上より、溶解型ゼラチンスポンジは病理学的にも生じた合併症的にもmicrosphereより安全と考えられ、かつ効果も期待できる塞栓物質であると考えられた。

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
--	---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------