

令和 6 年 6 月 10 日現在

機関番号：24405

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2023

課題番号：19K17277

研究課題名（和文）ACPKDに対する経カテーテル的腎静脈塞栓術（TRVE）

研究課題名（英文）Transcatheter renal vein embolization for ACPKD

研究代表者

寒川 悦次（SOHAWA, Etsuji）

大阪公立大学・大学院医学研究科・研究員

研究者番号：80572643

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）：経カテーテル的腎静脈塞栓の技術的成功率は100%であり、周術期ならびに術後経過中にもプラグの移動は認めなかった。経静脈塞栓群は塞栓直後より発生する腎実質のうっ血、腫大が遷延する。3か月の経過で塞栓腎における萎縮の程度は経静脈塞栓群は塞栓物質の併用でより良好な萎縮が得られたが、動脈塞栓群が最も良好な萎縮を呈した。非塞栓腎の代償性肥大は塞栓方法にかかわらず、150%程度であった。また経静脈塞栓群30%で早期死亡、30%で後腹膜出血を認めた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究はACPKDにおけるTAEの合併症を低減する目的で、10例と少数例だが技術的成功は100%であり、AVPの移動は1例もなかったことは意義深いと考える。一方で重篤な合併症が30%発生し、対策が必要と考えられた。血圧上昇や膿瘍形成、炎症反応の遷延などは認めず、術後3日のノルアドレナリン値はコントロールのTAE群よりも高い傾向があった。社会的意義としては、TRVEは実現性と一定の効果はあるが、TAEには及ばない。現在臨床の現場でよく施行されているTAEは塞栓後の腎縮小効果が高く、重篤なものも含む合併症発生率が非常に低く、効果と安全性が証明された。

研究成果の概要（英文）：The technical success rate of transcatheter renal vein embolization was 100%, and no plug migration was observed during the perioperative or postoperative period. In the transvenous embolization group, congestion and swelling of the kidney, which occurred immediately after embolization, persisted. After a 3-month course, the degree of atrophy of the embolized kidney was better in the transvenous embolization group with gelatin sponge particles than another group without embolic agent, however, the transarterial embolization group showed the best atrophy. Compensatory hypertrophy of the non-embolized kidney was about 150%, regardless of the embolization method. Furthermore, early death occurred in 30% of the transvenous embolization groups, and retroperitoneal hemorrhage occurred in 30% of the same groups.

研究分野：IVR Embolization TRVE TAE

キーワード：TRVE IVR embolization ACPKD

1. 研究開始当初の背景

常染色体優性多発性嚢胞腎 (ADPKD) は経年的に腫大し続ける腎臓による他臓器圧迫症状が透析導入後や腎移植時に問題となる。本邦における 2013 年の集計で慢性透析患者のうち ADPKD 患者は約 900 人 (2.5%) を占めている。従来、外科的切除や嚢胞穿刺術が行われてきたが、より低侵襲である動脈塞栓術 (TAE) の報告が 2002 年に本邦より発信されている。TAE では様々な塞栓物質 (コイル、エタノール、スポンゼル、NBCA など) による腎動脈塞栓術が報告されているが、合併症として、疼痛・発熱はほぼ必発で、稀ではあるが発生すると重篤な腎膿瘍の発生や腎血管性高血圧などの合併症もあり、結果として外科的切除となる報告も散見される。これら合併症の低減を研究開始当初の背景である。

2. 研究の目的

本研究の目的は、常染色体優性多発性嚢胞腎 (ADPKD) に対する経カテーテル的腎静脈塞栓術 (TRVE) の臨床応用に向け、基礎的実験を行うことである。腎静脈塞栓術は現時点で動物実験・臨床例の報告はない。大型動物 (イヌ) の腎臓に対して、その安全性、臨床効果、腎機能に与える影響、至適塞栓物質および合併症について検討を行う。これらの実験結果に基づき、今後臨床応用となった際の理論的背景の礎を築く。

3. 研究の方法

腎静脈塞栓術の安全性と腎容積縮小率、腎容積縮小が出現するまでの期間、至適塞栓物質および方法の選択、重篤な合併症の発生率の評価し、腎動脈塞栓術 (TAE) をコントロール群として比較・評価する。以下に具体的な計画を記す。

実験には 13 頭のビーグル犬を用いて、以下の片腎塞栓モデルを作成した。

A 群: 腎動脈塞栓群 (コントロール群) 3 頭

B 群: 腎静脈塞栓群 (AVP 単独群) 5 頭

C 群: 腎静脈塞栓群 (AVP + 末梢腎静脈側ゼラチンスポンジ注入群) 5 頭

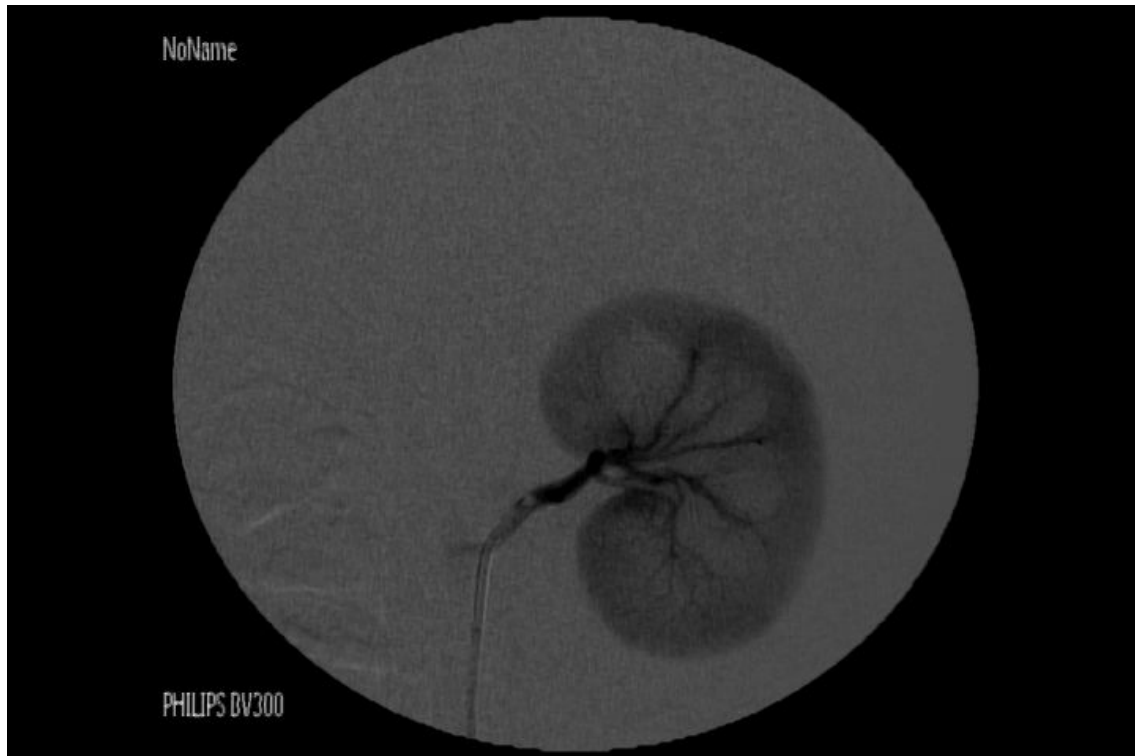
これら 3 群に対して治療後 3 日、1 週間、1 か月、3 か月に以下項目について検討する。検査項目は動脈血圧測定およびホルモン値の変動、採血による炎症反応、腎機能や電解質の評価、塞栓腎および非塞栓腎に起きる変化の観察、画像評価として CT による全身合併症の有無および無治療側に対する、治療側腎臓容積評価とする。

IVR 手技 対象: 犬 13 頭

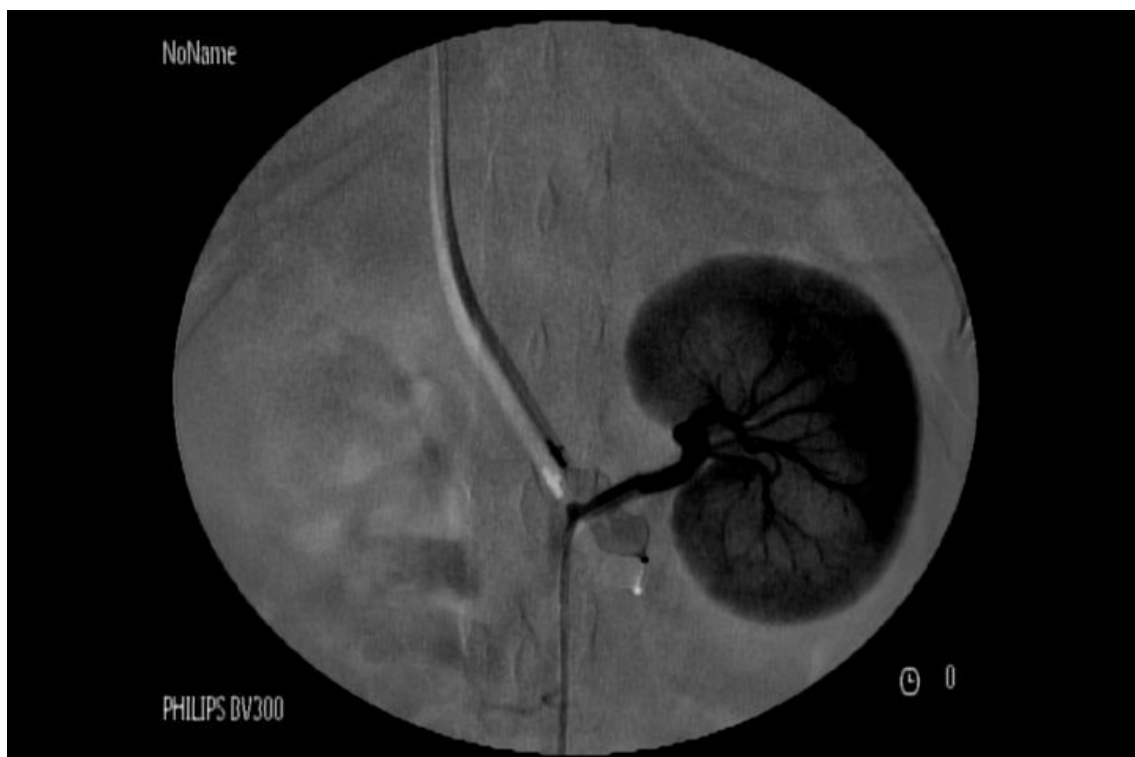
血管造影および塞栓の方法: 十分な麻酔下に 4Fr カテーテルを大腿動脈および大腿静脈

経由で挿入する。腎動脈および腎静脈を選択、造影を行い、腎実質および腎動静脈の本数、形態確認を行う。この際、動脈圧の直接計測を行い、腎動脈性高血圧のコントロールとする。

腎動脈塞栓群はゼラチンスポンジおよびコイルによる腎動脈塞栓を行う。



腎静脈塞栓群に関してはAVPをデリバリーする必要があるため、腎動脈造影にて腎実質の確認造影後に、経静脈より6Frガイドラインカテーテルを挿入したのち、グループによって指定された方法で、腎動脈(コントロール群)および腎静脈本幹を各々塞栓した。いずれの症例も腎動静脈は1本であった。また塞栓前後で採決、血圧測定、CT撮影を行った。



各群に対して、白血球数、CRP、BUN、クレアチニン、電解質の測定を行う。CTにて治療前、

治療後 3 日、1 週間、1 か月、3 か月後の腎容積の変化および合併症の有無を評価する。

～ 群分けによる検討項目～

A 群: 腎動脈塞栓群(コントロール群)

片側腎動脈をコイルおよびゼラチンスポンジにて塞栓する群。すでに臨床応用されている方法を行い、イヌの正常腎における腎梗塞や腎機能の推移、腎容積変化などのコントロールとする。

B 群: 腎静脈塞栓群(AVP 単独群)

片側腎静脈を AVP のみで塞栓する群。末梢側からの血流が十分に停滞する部位に AVP を留置することで末梢静脈は血栓閉塞を来す。随時動脈造影を行う。

C 群: 腎静脈塞栓群(AVP + ゼラチンスポンジ注入群)

片側腎静脈を AVP で閉鎖し、かつ鼠径部から末梢側に留置した 4Fr カテーテルよりゼラチンスポンジを注入・塞栓する群。ゼラチンスポンジは細切後に造影剤を含浸させるため、透視下に、静脈塞栓レベルが判断可能となる。

4. 研究成果

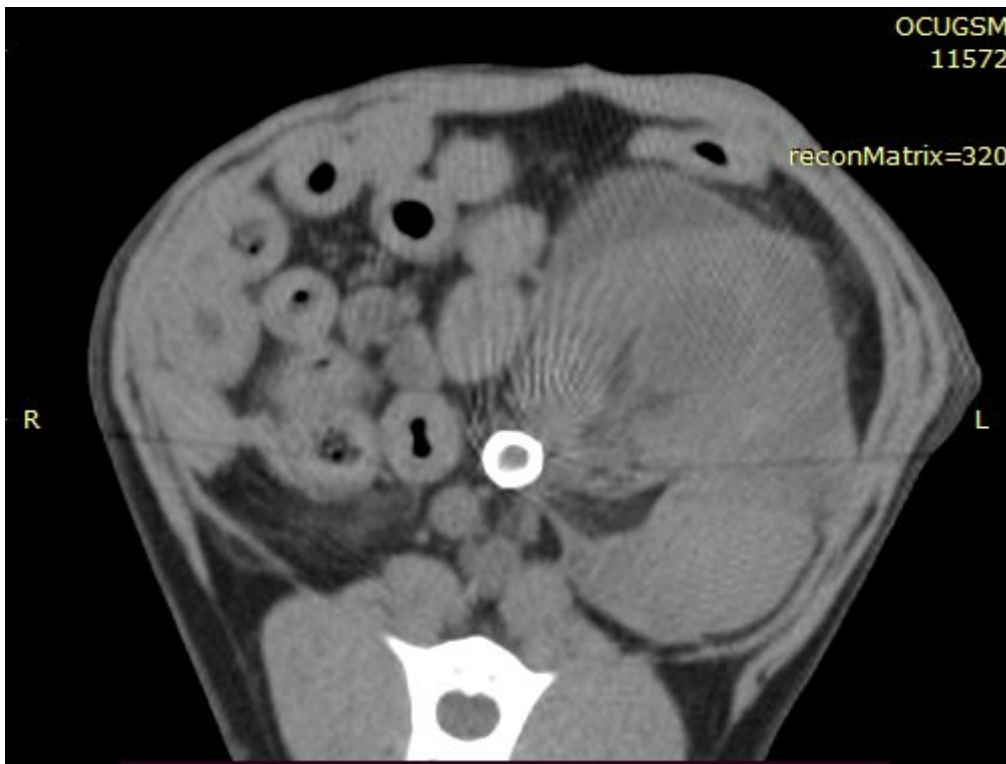
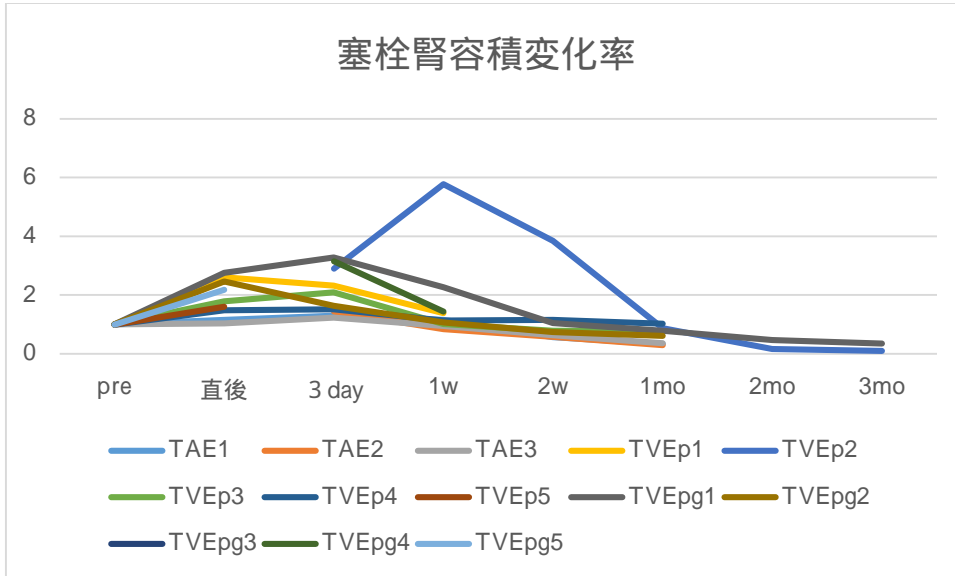
各郡経カテーテル的塞栓術はトラブルなく成功し、技術的成功率は 100%であった。実験開始後、1 例早期死亡があり、手術直後の合併症の確認のための CT を追加したところ、予想外に腎静脈塞栓群はうっ血による腎実質の腫脹が強く認められた。さらに術後に塞栓腎の被膜下出血が 2 例に発生した。経過観察中血圧の変動は明らかではなく、腎被膜下出血もうっ血による影響がもっとも疑われた。採血結果では、炎症反応の変化も乏しい状況で、腎機能、電解質の変化も乏しい。術後数日～1 週までの期間において、カテコラミンがコントロールと比較して 5～10 倍程度の上昇認められた。特に静脈塞栓群では上昇の程度が高く、遷延する腎うっ血、腫脹による疼痛、防御反応と考えられた。

CT による腎容積の Volumetry では動脈塞栓群では直後に軽度腫大するものの、1 週間には容積縮小に転じるに比較して、静脈塞栓群はうっ血による実質の腫脹が強く、これは約 1 週間～1 か月ほど遷延していた。その後、腎容積は縮小に傾いている。静脈塞栓においても塞栓物質の併用の有無で、塞栓効果は異なり、腎静脈の分枝からのある程度の側副路形成による影響があるものと考えられた。A 群: 動脈塞栓群、B 群: 腎静脈塞栓群(AVP 単独群)、C 群: 腎静脈塞栓群(AVP + ゼラチンスポンジ注入群)の塞栓腎の容積は各々平均して、13.2%、32.2%、67%であった。他方、非塞栓腎においては 153%、154%、121%であった。

非塞栓腎の代償性肥大のなった症例は術後後腹膜出血症例であり、この影響が高いものと考えられた。

以上、腎静脈塞栓に関しては技術的には可能なものの、腎動脈塞栓と比較して、腎容積縮小効果、安全性ともに明らかに低く、臨床応用は極めて困難と考えられた。またうっ血腎における突然死の一部は後腹膜出血であったが、2 例においては原因不明であり、何らかのホルモン、サイトカインストームなどの影響が考察され、これらの病態解明はうっ滞や肝腎症候群、

心腎症候群などの病態解明の一助となる可能性がある。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 0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 Nota T, Kageyama K, Yamamoto A, Jogo A, Sohgwawa E, Yonezawa H, Murai K, Ogawa S, Miki Y.	4. 巻 18
2. 論文標題 Feasibility of gel-like radiopaque embolic material using gelatin sponge and contrast agent for tract embolization after percutaneous treatment.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 PLoS One	6. 最初と最後の頁 e0281384
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1371/journal.pone.0281384	査読の有無 無
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 -
1. 著者名 Iwakoshi S, Ogawa Y, Dake MD, Ono Y, Higashihara H, Ikoma A, Nakai M, Taniguchi T, Ogi T, Kawada H, Tamura A, Ieko Y, Tanaka R, Sohgwawa E, Nagatomi S, et al	4. 巻 77
2. 論文標題 Outcomes of embolization procedures for type II endoleaks following endovascular abdominal aortic repair	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 J Vasc Surg	6. 最初と最後の頁 114-121
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jvs.2022.07.168	査読の有無 無
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 -
1. 著者名 Ogawa Y, Fujimura N, Yamaguchi M, Banno H, Furuyama T, Yamaoka T, Sumi M, Fukuda T, Morikage N, Sohgwawa E, Onitsuka S, Nishimaki H, Ichihashi S	4. 巻 31
2. 論文標題 Outcomes of the Gore Excluder Iliac Branch Endoprosthesis for Japanese Patients With Aortoiliac Aneurysms: A Study Based on J-Preserve Registry	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 J Endovasc Ther	6. 最初と最後の頁 55-61
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1177/15266028221109477	査読の有無 無
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 -
1. 著者名 Asano K, Kageyama K, Yamamoto A, Jogo A, Uchida-Kobayashi S, Sohgwawa E, Murai K, Kawada N, Miki Y	4. 巻 31
2. 論文標題 Transcatheter Arterial Chemoembolization for Treatment-Naive Hepatocellular Carcinoma Has Different Treatment Effects Depending on Central or Peripheral Tumor Location	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Liver Cancer	6. 最初と最後の頁 576-589
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1159/000530441	査読の有無 無
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 -

1. 著者名 Jogo A, Yamamoto A, Kageyama K, Sasaki F, Oura T, Mitsuyama Y, Terayama E, Matsushita K, Asano K, Sakai Y, Ozaki M, Harada S, Murai K, Nakano M, Sohgawa E, Kita R, Kaminou T, Miki Y.	4. 巻 18
2. 論文標題 Afferent vein embolization via retrograde approach as a potential treatment strategy for bleeding duodenal varices.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Radiol Case Rep	6. 最初と最後の頁 4327-4330
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.radcr.2023.08.096	査読の有無 無
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
---------	---------