様　式　Ｃ－１９、Ｆ－１９－１、Ｚ－１９　（共通）

科研費 KAKENHI

科学研究費助成事業　　研究成果報告書

令和　５ 年　６ 月 １１ 日現在

機関番号：２４７０１
研究種目：若手研究
研究期間：2019～2022
課題番号：１９Ｋ１７２７８

研究課題名（和文）NLE(NBCA、Lipiodol、Ethanol)を用いたブタ門脈塞栓研究

研究課題名（英文）Portal vein embolization using N-butyl-2-cyanoacrylate, Lipiodol, Ethanol in swine.

研究代表者
上硲　敦文（Kamisako, Atsufumi）

和歌山県立医科大学・医学部・助教

研究者番号：３０７５０９１３

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費）　　3,100,000円

研究成果の概要（和文）：NLE(NBCA:lipiodol:ethanol=2:2:1)を用いてブタ門脈塞栓術は問題なく行えた。バルーンカテーテルへのNLE固着も認めなかった。対照群としてのゼラチンスポンジ＋lipiodol塞栓は門脈から流れ出してしまい、やはり蓋をするコイルなどの塞栓物質が別途必要であった。その他対照群として、NL(NBCA: lipiodol=1:2)はバルーンカテーテルに固着してしまった。NLI(NBCA:lipiodol:iopamidol)の2:3:1と1:4:1はともにバルーンへの固着はなかった。NLEおよびNLIはバルーンカテーテルを用いた門脈塞栓術に有用な塞栓物質と考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義
NLE(NBCA:lipiodol:ethanol)もしくはNLI(NBCA:lipiodol:iopamidol)を用いてバルーンカテーテルをwedgeさせた状態でブタ門脈塞栓術を行うことに成功した。この結果、人体においてもNLE,NLIを用いた門脈塞栓術を行うことが可能と考えられる。安全に肝切除を行うための術前門脈塞栓術において、この2種類の塞栓物質を用いたさらなる研究が加速することが推察される。

研究成果の概要（英文）：Portal vein of swine embolization was successfully performed using NLE (NBCA:lipiodol:ethanol=2:2:1). No NLE adherence to the balloon catheter was observed. The gelatin sponge + lipiodol mixture used as a control group flowed out from the portal vein, and another embolic material such as a coil for covering was also necessary. As another control group, NL (NBCA: lipiodol=1:2) stuck to the balloon catheter. Both 2:3:1 and 1:4:1 of NLI (NBCA:lipiodol:iopamidol) did not adhere to the balloon. NLE and NLI were considered to be useful embolic materials for portal vein embolization using a balloon catheter.

研究分野：放射線医学

キーワード：門脈塞栓術　NBCA　無水エタノール

※科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

１．研究開始当初の背景

経皮経肝門脈塞栓術（percutaneous transhepatic portal embolization；PTPE）は、術後肝不全防止を目的として、肝切除術前に切除肝の門脈を塞栓することにより、残肝体積の増加を狙う手技である。進行胆道癌や肝癌に対する肝切除の適応拡大と術後肝不全の予防として広く PTPE が施行されている。従来の塞栓物質としては、フィブリン糊やゼラチンスポンジ、金属コイル、エタノール、N-butyl-2-cyanoacrylate (NBCA)　mixture などが使用されている。

フィブリン糊やゼラチンスポンジは、短期間で溶解する塞栓物質（2～4 週間）であり、塞栓門脈枝の再開通がおこりうる。金属コイルは、永久塞栓物質で塞栓効果が高いが、中枢塞栓になると門脈末梢枝が開存する場合があり、また、高価である。エタノールは高い塞栓力を有しているが、X 線透視下で視認性がなく、さらに蛋白凝固壊死作用のため、術中の強い疼痛が生じる。さらに、エタノールの非塞栓域への流入による標的外の門脈塞栓が生じると、手術不可能になる可能性がある。

そこで従来から研究が重ねられている NBCA-Lipiodol-Ethanol (NLE)に着目した。液体塞栓物質である NBCA にヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステル注射液（商品名 Lipiodol; Lp）と無水エタノールを混和撹拌した混合液が NLE である。NLE は NBCA に Lp と無水エタノールを混和撹拌することにより、重合速度の変化が生じ、NBCA と異なり接着性が低い点が特徴となる。そのため、バルーンカテーテルにて wedge させた状態で NLE を注入することができる。

研究開始時の背景として、NLE を用いて人体に PTPE を行った報告はなく、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再開通の防止及び残肝体積の増加の促進が期待できる可能性があった。また、視認性もよく、バルーンカテーテルで wedge させた状態で注入が可能であり、標的外塞栓の確率も格段に低下する。NLE が PTPE の塞栓物質として最適なものとなる可能性があった。そこで、まず人体と似た血管解剖である大型動物のブタを用いて実験を行うことを考えた。

２．研究の目的

本研究の目的は、NLE を用いて正常ブタ門脈に PTPE を行い、その安全性と有用性について評価を行うことである。

３．研究の方法

正常ブタ 3 頭を使用。肝臓両葉の門脈を塞栓するため、n=6 とした。対照群として従来のゼラチンスポンジ (GS)を用いた塞栓群、NBCA-Lp mixture (NL)と 2019 年より当科で研究を開始した NBCA-Lp-Iopamidol (NLI)を用いた塞栓群を準備した。

① Lp を混ぜた 2mm 角の GS (n=1)、② NLE 2:2:1 (n=1)、③ NLI 2:3:1 (n=2)、④ NLI 1:4:1 (n=2)、⑤ NL1:2 (n=1)の 5 群にて実験を行った。

実験は各群とも以下の手法で行った。

全身麻酔下でブタを開腹し、直視下に回結腸静脈を 18G 針で穿刺し、0.035inch ガイドワイヤーを用いて 6Fr ショートシースを回結腸静脈に挿入した。5Fr バルーンカテーテルを門脈本幹に挿入し、術前の門脈造影を施行。マイクロカテーテルと 1mL シリンジを用いて、バルーン閉塞下に４種類の塞栓物質で両側門脈を塞栓する。塞栓術のエンドポイントは透視下で門脈末梢から起始部まで塞栓物質が充満し、バルーンカテーテル先端まで塞栓物質が達することとした。３分後にバルーンを収縮させ、塞栓物質とバルーンカテーテルの接着性を評価した。バルーン収縮の 5 分後に術後の血管造影を行い、門脈の塞栓状態を評価。そのまま sacrifice を行い、ブタの肝臓を摘出し、病理学的評価を行った。

４．研究成果

Lp＋GS 群では塞栓物質が塞栓門脈枝にとどまらずに漏れ出してしまい、不成功におわった（図１）。

NLE 2:2:1 を用いた塞栓は良好であった。バルーンカテーテルへの NLE の接着も認めなかった(図２)。

NLI 2:3:1(図３)と NLI 1:4:1（図４）を用いた塞栓も同様に良好に鋳型に門脈を塞栓することができた。塞栓物質のバルーンカテーテルへの接着も認められなかった。NL 1:2 (図 4)を用いた場合、門脈末梢枝が他の塞栓物質と比較して描出が悪く、中枢塞栓となっている様相であった。また、バルーンカテーテルへの固着がみとめられた。塞栓物質の Migration に関しては NBCA を用いた群では認められなかった。

Lp+GS のみでは門脈塞栓術が完遂できなかった。NL は中枢塞栓となり、バルーンカテーテルへの固着も認められた。NLE と NLI はバルーンカテーテルへの固着や塞栓物質の migration もなかった。

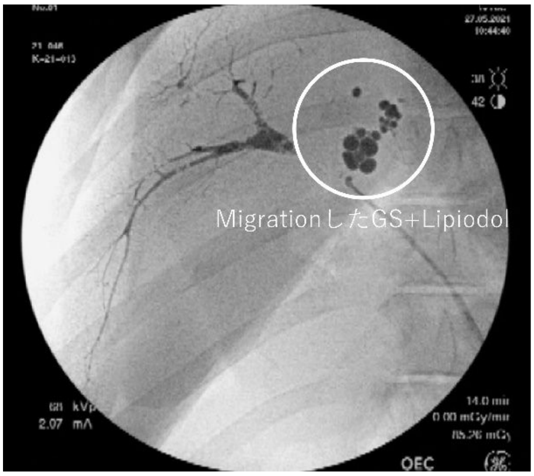

図1

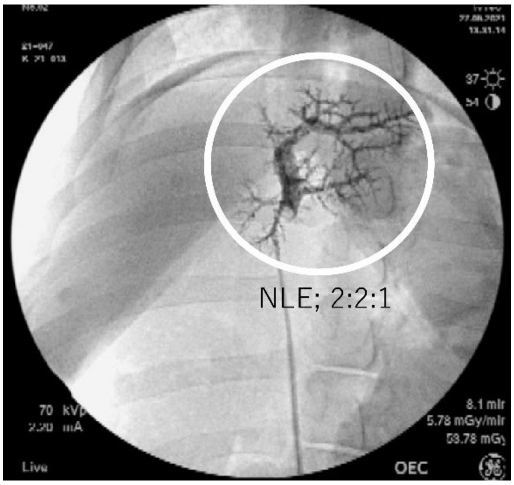

図2

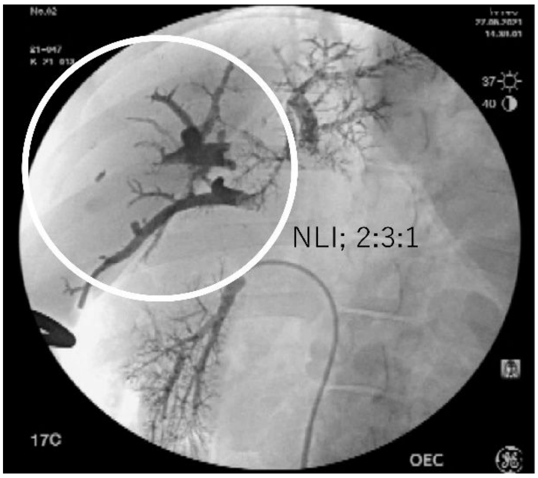

図3

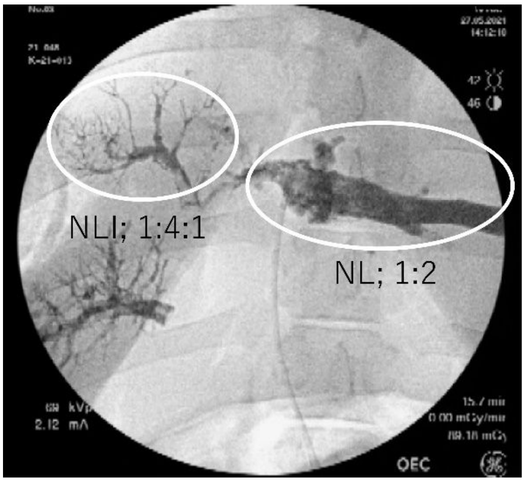

図4

続いて、摘出した肝臓の塞栓した部位をホルマリン固定し、HE 染色を行った上で門脈塞栓部位周囲の組織像の病理学的評価を行った。

Lp+GS 群では径 3mm 程度の門脈内に塞栓物質が残存していた。GS と考えられた。また、リピオドールも門脈内やその周囲に認められた。（図５）

NL、NLI と NLE 群では同様の所見が得られた。1mm 程度までの門脈内に NBCA と思われる塞栓物質が充満していた。炎症細胞浸潤や血管内皮障害性は指摘できなかった。（図６）

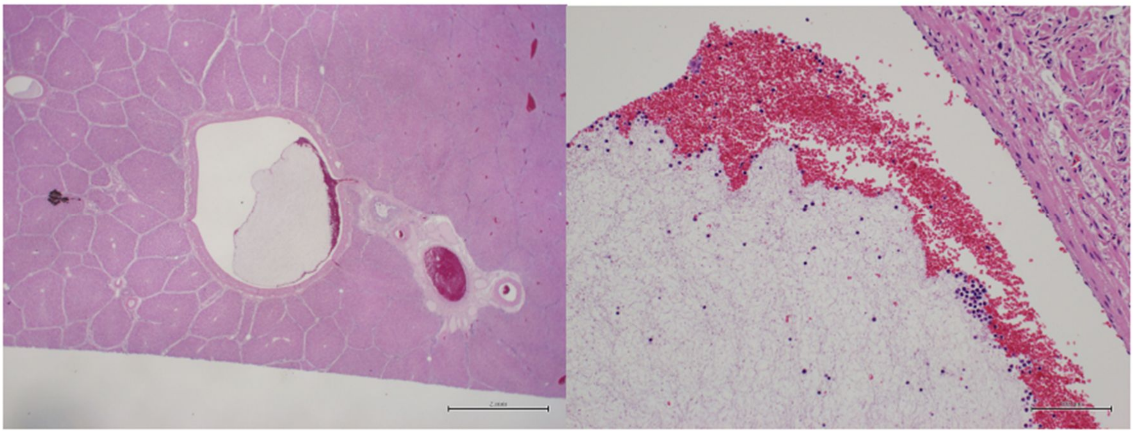

図５

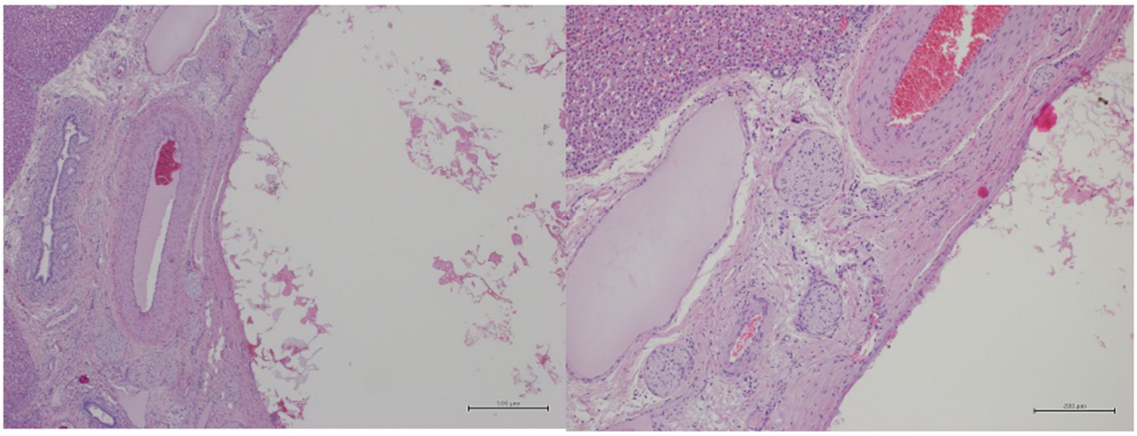

図6

【考察】

Lp+GS 群では塞栓物質がバルーンカテーテル抜去後に流れ出してしまった。実臨床でも金属コイルでフタをして漏れ出ないようにするため、何らかの物質でフタをする必要があると考えられた。純粋な塞栓効果という点では、やはり Lp+GS のみではかなり不十分と言わざるを得ない結果であった。現時点で PTPE における臨床応用が行われている NL に関してはバルーンカテーテルへの固着が起こってしまう結果となった。バルーンカテーテルなどを用いて flow control をしつつ塞栓を行わなければ標的外塞栓が起こる可能性もあり、実臨床では安全性の観点から習熟した技量が求められる。NLI, NLE に関してはバルーンカテーテルへの固着や塞栓物質の migration がなく、安全に手技を完遂できた。少なくとも短期的な塞栓能力は今回の実験で得られた結果上、NL, NLE, NLI ともに差は認めなかった。病理学的評価においては、組織障害性は少なくとも塞栓後数時間の超急性期の状態では3者ともに大きな差は認められなかった。sacrifice までが数時間と短く、炎症細胞浸潤などの反応が起こる前の状態であると推察され、今回の実験では長期的な炎症反応など慢性期の生体反応がいかなるものになるかは評価できない。今後のさらなる生体を用いた長期実験が必要と考えられる。

【結語】

NLI, NLE を用いたバルーンカテーテル閉塞下のブタ門脈塞栓術は安全かつ効果的に実施することができた。

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