

機関番号：17501

研究種目：基盤研究 (C)

研究期間：2008 ～ 2010

課題番号：20591480

研究課題名 (和文) 胃静脈瘤に対するコアキシャルバルーンカテーテルシステムを使用した治療法の確立

研究課題名 (英文) By using the coaxial balloon catheter system for gastric varices treatment establishment

研究代表者

清末 一路 (KIYOSUE HIRO)

大分大学・医学部・准教授

研究者番号：40264345

研究成果の概要 (和文)：

その高い致死率から破裂胃静脈瘤または破裂の危険性の高い胃静脈瘤に対する治療は重要である。本邦では胃静脈瘤に対する治療法として、バルーン閉塞下経静脈的逆行性塞栓術 (Balloon occluded retrograde transvenous obliteration:以下 B-RTO) が広く普及しているが、良好な治療効果を得るためには胃静脈瘤内に十分量の硬化剤を停滞させる必要があり、症例によっては側副路のコイル塞栓術などの煩雑な手技の併用を要することもしばしば認められる。本研究では過去に開発したカテーテルシステム(ダブルコアキシャルバルーンカテーテル)の検討と改良を行い、更に他の治療手技(バルーンを用いた脾動脈血流の一時遮断)を併用することでより簡便に効果的な B-RTO が可能となる事を示した。

研究成果の概要 (英文)：

The rupture of gastric varices results in high mortality rate because of larger blood flow. Recently, balloon-occluded retrograde transvenous obliteration (BRTO) has become a standard option for gastric varices in Japan. The technical success of treatment depends on sufficient stagnation of the sclerosing agent in the variceal cavity, but we have sometimes experienced technically difficult cases due to many collateral drainage veins and multiple afferent veins. In this study, we assessed safety and efficacy of B-RTO using coaxial balloon catheter system. The usefulness of temporary occlusion of splenic artery during B-RTO to reduce pressure gradient of variceal cavity was confirmed. Furthermore, we improved double coaxial balloon catheter system. Gastric varices can be treated more effectively and safely using these innovations.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	2,800,000	840,000	3,640,000
2009年度	500,000	150,000	650,000
2010年度	400,000	120,000	520,000
年度			
年度			
総計	3,700,000	1,110,000	4,810,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・放射線科学

キーワード：インターベンショナルラジオロジー (IVR)、血管塞栓術

## 1. 研究開始当初の背景

(1)胃静脈瘤は門脈圧亢進症に伴い多く見られる疾患であるが、破裂した場合にはしばしば致死的事となることから、破裂胃静脈瘤または破裂の危険性の高い胃静脈瘤に対する治療は重要である。胃静脈瘤は食道静脈瘤と異なり血流が早くかつ内腔が大きいこと、胃穹隆部という解剖学的位置より内視鏡的治療は困難である。近年これらの胃静脈瘤に対する治療法として、バルーン閉塞下経静脈的逆行性塞栓術 (Balloon occluded retrograde transvenous obliteration:以下 B-RTO) がその簡便性および高い閉塞率から本邦では広く普及しつつある。同手技による胃静脈瘤の閉塞率は 85-100%と非常に良好な治療成績が多く報告で示されている。

(2)多くの胃静脈瘤は B-RTO により治療可能であるが、胃腎短絡以外の流出路を有する症例や、多数の流入静脈が関与する症例では、十分量の硬化剤を瘤内に停滞させる事が出来ないこともしばしば経験される。前者の場合は、バルーンカテーテルを胃静脈瘤の直前まで挿入することができれば問題は解決するが、流出路は複雑な走行をすることが多く、従来のカテーテルシステムでは静脈瘤近傍での閉塞は困難であった。後者の場合、経皮経肝的アプローチなどにより、他の流入路の塞栓を併用する事も可能であるが、侵襲性や手技の煩雑化が問題であった。

(3)流出路が問題となり B-RTO 困難な症例に対して、当講座ではより胃静脈側で流出路を閉塞させるため、9F のシャフトの硬い親バルーンカテーテルと 5F の柔軟な子バルーンカテーテルから構成される新たなシステム (double coaxial balloon catheter system) を企業と共同で開発した。このシステムはすでに市販化されている (CANDIS: メディキット 東京)。多数の流出路の存在が問題となる症例では、胃静脈瘤内の圧勾配によって、硬化剤の不十分な停滞を来すと考えられ、静脈瘤内の圧勾配を変化させる事により治療効果を

上げることができると考えられる。

## 2. 研究の目的

(1)胃静脈瘤の近傍まで挿入が可能な新たなコアキシャルバルーンカテーテルシステムを用いて、胃静脈瘤のより簡便かつより効果的な治療法を確立することを最終目標とする。

(2)コアキシャルバルーンカテーテルシステムを臨床応用し、その有用性と改善点を検討し、さらに治療デバイスを発達させ、また脾動脈の一時的血流遮断による治療効果の向上を多数例にて検証することにより、胃静脈瘤の新しい安全かつより有効な治療法を確立する。

(3)現時点での B-RTO 用のバルーンカテーテルはフレキシブルな 5F サイズのバルーンカテーテルとガイドイングバルーンカテーテルを基本構造としている。また脾動脈血流遮断用のバルーンカテーテルは 5F サイズのバルーンカテーテルである。それらのカテーテルの胃静脈瘤に対する臨床応用を行い、B-RTO 用カテーテルの操作性、静脈瘤近傍の流出路までの選択性、手技的成功率や硬化剤の使用量、側副血行路のコイル塞栓術の有無などについて従来の方法・カテーテルと比較し、その有用性について検討する。そして、さらなる改良を加え新たな方法による B-RTO の標準化・普及に取り組む。

## 3. 研究の方法

(1)平成 19 年度までに新たな治療法(コアキシャルバルーンカテーテルシステムを用いての治療、及び多数の流入静脈を有する症例に対する脾動脈の一時的血流遮断の併用治療)にて加療した胃静脈瘤例を、その治療成績に関して評価を行い、従来の B-RTO 法にて加療した症例と比較して利点・問題点を検討する。

(2)B-RTO を行った胃静脈瘤について、関与する胃静脈瘤の流入・流出静脈の種類、数、血管径、静脈瘤・短絡路との連続様式などの項目に関し血管造影、CT 像を対比検討する。

(3)カテーテルの特性などに詳細な評価が必要と判断された場合、特に材質や形状にさらなる改良を加え、基礎実験を再度行って問題点を再検討する。基礎実験に関しては、臨床重要と思われる 2 項目、すなわちカテーテルに関しては屈曲した血管内での追従性、バルーンに関しては拡張時のバルーン強度、血管壁への圧着の程度について行う。

(4)平成 21 年度以降の新規症例に関しては、改良を加えたカテーテルを使用して B-RTO を施行し、従来の方法により治療症例との比較・検討を行う。

(5)これらの検討により、カテーテルシステムや治療手技にさらなる改良を加え、新たな方法による B-RTO の標準化・普及に取り組む。

#### 4. 研究成果

(1)まず、平成 15 年度から 19 年度までの期間で、当施設にてコアキシャルバルーンカテーテルを用いて B-RTO を行った胃静脈瘤 31 症例について、平成 15 年度までに従来の方法で B-RTO を施行した 72 例を対照群として、手技成功率、側副流出静脈に対する追加塞栓手技、硬化剤使用量、手技に直接関連した合併症について検討を行った。手技成功率 (BRTO により胃静脈瘤に十分な硬化剤の停滞が得られたものと定義)は 31 例中 30 例 (97%)であり、対照群では 90%であった。手技成功が得られた症例のうち、側副流出静脈に対する追加塞栓手技は 30 例中 8 例に施行され(27%)、対照群での 36 例 55%と比し有意に少ない結果であった。硬化剤使用量も対照群と比較して有意に少なかった(コアキシャルバルーンカテーテル使用群  $15.1 \pm 9.6 \text{ml}$ 、対照群  $26.4 \pm 15.7 \text{ml}$ ,  $p < 0.01$ )。コアキシャルバルーンカテーテルシステムは胃静脈瘤

に対する B-RTO において、追加閉塞手技の頻度や硬化剤使用量を有意に減少させ、手技の簡略化の点で有用と考えられた。この結果については門脈圧亢進症学会総会(2008 年 11 月)で口演発表、ISIR&JSIR(2008 年 5 月)で展示発表を行った。

(2)上述の如く、コアキシャルバルーンカテーテルシステムを用いて、可及的に胃静脈瘤近傍をバルーン閉塞する事で、流出路が要因となり従来法では B-RTO が困難な症例、多量の硬化剤や煩雑な追加手技を要する症例についても、より簡便に B-RTO が可能になったと言える。現行のシステムの欠点のひとつとしてガイディングカテーテル外径が 9F とやや大径である点が挙げられ、現在カテーテルを 8.5F とした細径化モデル開発に取り組んでいる。現行モデル、試作した細径化モデルを 6 本ずつ使用して、カテーテル追従性試験としてシリコン血管モデルを使用してカテーテル挿入距離を測定、バルーン強度試験として推奨容量の空気注入、温水内での 40 分間保持、バルーン拡張収縮の反復試験を行ったところ、有意差を持ってカテーテルの追従性は細径型で良好であり(5F カテーテル挿入距離  $46.9 \text{cm} : 25.1 \text{cm}$ ,  $p < 0.001$ )、試験によるバルーン破損は認められなかった。システム細径化によりバルーンの耐久性を損なうことなく屈曲したアクセスルートでの子バルーンの追従性向上が確認された。この結果は第 39 日本 IVR 学会総会(2010 年 5 月)で口演発表を行った。平成 21-22 年度には 9 例の胃静脈瘤に対して試作型カテーテルの臨床応用を行ったが、いずれの症例も胃腎短絡の拡張・屈曲蛇行が高度な症例であったが、全例で BRTO は成功し、少量の硬化剤で良好な胃静脈瘤の血栓化が得られた。

(3)胃静脈瘤が比較的広範に存在し左胃、後胃、短胃静脈の多数の静脈が流入路として関与する胃静脈瘤では、各胃静脈の圧格差によって流出路バルーン閉塞時に静脈瘤内に圧勾配が生じ、硬化剤が静脈瘤内に均等に停滞し

ない事が経験される。我々の施設における B-RTO 後 6 ヶ月以上経過観察しえた症例 69 例の検討では、3 本以上の流入静脈が関与する胃静脈瘤では、1 ないし 2 本のみ流入静脈を有する症例と比較して、B-RTO 後胃静脈瘤が部分的な血栓化に終わる頻度が高く(流入静脈 3 本以上の群：7/27 例<25%>、2 本以下の群：4/42 例<9%>)、また部分的血栓化で終わった症例の 45%で B-RTO 後 6 ヶ月以上経過して胃静脈瘤の再発が認められた。この結果についてはすでに論文掲載済みである (Partial thrombosis of gastric varices after balloon-occluded retrograde transvenous obliteration: CT findings and endoscopic correlation. AJR 2011 年 196 巻)。

(4)この結果を踏まえ、平成 20 年度以降の新規症例において、術前 CT で胃静脈瘤に左胃静脈、後胃静脈、短胃静脈の 3 本以上の胃静脈が流入する症例については、静脈瘤内の圧勾配を改善する目的で脾動脈にバルーンカテーテルを挿入し、B-RTO 時に一時的な脾動脈血流遮断を行い治療し、良好な治療成績を得ている。この結果については近日中に論文掲載予定である(JVIR)。

(5)成果の位置づけと今後の展望：B-RTO による胃静脈瘤の治療成績に関してはいくつかの報告がすでになされており、治療困難例に対する工夫も当施設を含め報告が見られる。しかしそれらはマイクロカテーテル・金属コイル・経皮経肝的なアプローチ・内視鏡との併用など特殊な手技を含むものが多い。流出静脈が要因となって B-RTO が困難な症例についてはコアキシャルバルーンカテーテルを用いる事で、また多数の流入静脈が関与して B-RTO 時の静脈瘤内の圧勾配が問題となる症例については、脾動脈の一時的バルーン閉塞を併用する事で、B-RTO をより簡便かつ洗練された治療法として確率できるものと考えられる。今後、症例を増やして多数例での臨床成績の検討を続行していくとともに、コアキシャルバルーンカテーテル

システムの細径化モデルの製品化へと移行してゆく。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 5 件)

1) Kiyosue H, Tanoue S, Kondo Y, Maruno M, Takaji R, Matsumoto S, Mori H. Temporary balloon occlusion of the splenic artery during balloon-occluded retrograde transvenous obliteration for effective treatment of complicated gastric varices supplied by multiple gastric veins. Journal of Vascular and Interventional Radiology. 2012 年. in press. 査読あり

2) Takaji R, Kiyosue H, Matsumoto S, Okahara M, Tanoue S, Kondo Y, Mori H. Partial Thrombosis of Gastric Varices After Balloon-Occluded Retrograde Transvenous Obliteration: CT Findings and Endoscopic Correlation. AJR Am J Roentgenol. 2011 年. 196(3)巻. 頁 686-691. 査読あり

3) 清末 一路, 田上 秀一、丸野 美由希、高司 亮、森 宣. 特集 エキスパートに学ぶ I VR のテクニック、適応、合併症 B-RTO. 肝胆膵. 2010 年. 61(4)巻. 頁 553-567

4) 高司 亮□清末 一路□森 宣. Double coaxial balloon catheter system (CANDIS) について. Rad Fan. 2009 年. 7(11)巻. 頁 98-100. 査読なし

5) 清末 一路. 門脈圧亢進症に対する IVR 治療. 胃(食道)静脈瘤. Jpn J Intervent Radiol 2008 年. 23(4)巻. 頁 20-30. 査読なし

[学会発表] (計 18 件)

1) Hiro Kiyosue. Interventional Management of Portal

Hypertension:BRTO. The9th International Intensive course for Interventional Radiology. 2011年2月14日-18日. 韓国・ソウル

2) 丸野 美由希、清末 一路、田上 秀一、高司 亮、本郷 哲央、松本 俊郎、森 宣. B-RTO(balloon occluded retrograde transvenous obliteration)中で破裂した十二指腸静脈瘤の一例. 第15回大分最小侵襲治療法研究会 (MIT). 2010年12月18日. 日本・福岡

3) 清末 一路. 僕と猫と IVR: IMPRESSIVE CASE REVIEW. 第29回 耳学門の会 -Academic Eva of Radiology. 2010年10月29日. 日本・東京

4) 清末 一路. 血管短絡の塞栓術. 第18回 宮崎血管治療 IVR 研究会. 2010年10月2日. 日本・宮崎

5) 丸野 美由希、清末 一路、田上 秀一、高司 亮、本郷 哲央、松本 俊郎、森 宣. B-RTO(balloon occluded retrograde transvenous obliteration)中で破裂した十二指腸静脈瘤の一例. 第15回大分最小侵襲治療法研究会 (MIT). 2010年10月1日. 日本・大分

6) 清末 一路、森 宣、相良 佳子、本郷 哲央、岡原 美香. 十二指腸静脈瘤に対する経常脈の逆行性塞栓術. 第24回腹部放射線研究会 2010年6月11日-12日. 日本・長野

7) Hiro Kiyosue. BRTO:Advanced Techniques. 9th Asia Pacific Congress of Cardiovascular and Interventional Radiology (APCCVIR2010). 2010年6月1日-4日. 韓国・ソウル

8) 清末 一路. 血管短絡に対する経静脈塞栓

術:術前画像評価と治療戦略. 浜松血管造影勉強会 200回記念特別講演会. 2010年5月29日. 日本・静岡

9) 高司 亮、清末 一路、田上 秀一、松本 俊郎、相良 佳子、丸野 美由希、森 宣. Double coaxial balloon catheter system 細径化の試み. 第39日本IVR学会総会. 2010年5月20日-22日. 日本・東京

10) 岡原 美香、清末 一路、上田 真也、柏木 淳之、森 宣. 上腸間膜静脈-右生殖腺静脈短絡に発生した十二指腸静脈瘤に対する逆行性経静脈的塞栓術. 第39日本IVR学会総会. 2010年5月20日-22日. 日本・東京

11) 相良 佳子、清末 一路、田上 秀一、森 宣. BRTOによる硬化剤停滞困難な症例に対する逆行性NBCA注入併用胃静脈瘤閉塞. 第5回日本IVR学会九州地方会. 2009年12月19日. 日本・福岡

12) Ryo Takaji, Hiro Kiyosue, Shunro Matsumoto, Shuichi Tanoue, Hiromu Mori. Systematic review of balloon-occluded transvenous obliteration for the treatment of gastric varices. Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe 2009. 2009年9月19日ポルトガル・リスボン

13) Ryo Takaji, Hiro Kiyosue, Shunro Matsumoto, Shuichi Tanoue, Hiromu Mori. Partial thrombosis of gastric varices after balloon-occluded transvenous obliteration: frequency and long-term outcomes. Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe 2009. 2009年9月19日. ポルトガル・リスボン

14) 丸野 美由希、清末 一路、田上 秀一、松本 俊郎、森 宣. 胃静脈瘤に対する double

coaxial balloon catheter system を用いた  
BRTO. 第 38 回日本 IVR 学会総会. 2009 年  
8 月 5 日. 日本・大阪

15) 丸野 美由希、清末 一路、田上 秀一、  
松本 俊郎、森 宣. 胃静脈瘤に対する double  
coaxial balloon catheter system を用いた  
BRTO. 第 15 回門脈圧亢進症学会総会.2008  
年 11 月 11 日. 日本・福岡

16) Ryo Takaji, Hiro Kiyosue, Hiromu Mori.  
Partial thrombosis of gastric varices after  
Balloon occluded retrograde transvenous  
obliteration. Society of gastrointestinal  
intervention 2008. 2008 年 10 月 10 日. 韓  
国・ソウル

17) Hiro Kiyosue. Anatomic and  
hemodynamic consideration in treating  
gastric varices. Society of gastrointestinal  
intervention 2008. 2008 年 10 月 10 日. 韓  
国・ソウル

18) Hiro Kiyosue. Partial thrombosis of  
gastric varices after balloon-occluded  
transvenous obliteration. ISIR&JSIR 2008.  
2008 年 5 月 14 日. 日本・長野

〔図書〕 (計 0 件)

〔産業財産権〕

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

なし

## 6. 研究組織

### (1)研究代表者

清末 一路 (KIYOSUE HIRO)

大分大学・医学部・准教授

研究者番号 : 40264345

### (2)研究分担者

田上 秀一 (TANOUE SHUITHI)

大分大学・医学部・助教

研究者番号 : 50398252

松本 俊郎 (MATSUMOTO SHUNRO)

大分大学・医学部・助教授

研究者番号 : 80219500

森 宣 (MORI HIROMU)

大分大学・医学部・教授

研究者番号 : 20128226

高司 亮 (TAKAJI RYO)

大分大学・医学部・その他(医員)

研究者番号 : 90464453

### (3)連携研究者

なし