

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 1 日現在

機関番号：32644

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2015

課題番号：25861129

研究課題名(和文) リピオドールの粘度調整法の確立と低粘度油性造影剤の開発

研究課題名(英文) Control of viscosity of Lipiodol and development of low-viscosity oily contrast media

研究代表者

嶺 貴彦(MINE, Takahiko)

東海大学・医学部・講師

研究者番号：00631293

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)：NBCAとリピオドールの混合液を混合比率と温度を変化させながら粘稠度の測定を行った。高温であり、NBCAの混合比率が高いほど粘稠度が低くなるという結果を得た。ついで、NBCA-リピオドール混合液の粘稠度別の塞栓範囲の比較試験を行った。ウサギの腎動脈より3/20/50度と3種の温度のNBCA-リピオドール混合液(50/33/25%の比率で混合)を経カテーテル的にIVR手技を用いて注入した。摘出した腎臓を用いて病理標本を作成。oil red染色を用い、混合液の末梢到達性を温度別・混合比別に病理学的に比較した。結果では、低粘稠度である程、混合液は末梢側まで注入可能であることが示された。

研究成果の概要(英文)：As in vitro study, we evaluated the influence of temperature on the viscosity of mixtures with different NBCA-Lipiodol concentration. In the result, warming of the mixture decreases the viscosity and the higher concentration of NBCA within the mixture make the viscosity lower. As in vivo study, we performed transcatheter arterial embolization of renal arteries of rabbits using NBCA-Lipiodol mixtures with various temperatures (3, 20 and 50 degrees) and concentrations (50, 33, 25 % of NBCA). Then, the difference of the distribution of NBCA-Lipiodol mixture within the renal artery was histopathologically evaluated using Oil Red staining. In the result, the mixture with the lower viscosity tends to distribute in the renal arteries with the smaller diameters.

研究分野：放射線医学

キーワード：放射線医学 血管内治療 肝細胞がん 肝動脈化学塞栓術 リピオドール NBCA

1. 研究開始当初の背景

(1) 我々はこれまで、肝動脈化学塞栓術において抗がん剤の担体として用いられる油性造影剤(リピオドール)の、肝動脈注入後の肝内分布特性に関する基礎実験を行ってきた。リピオドールの粘稠度低減により腫瘍内の抗がん剤集積量の増加と抗腫瘍効果の向上が得られるものと考察している。

(2) またリピオドールは、液体塞栓物質である NBCA (n-butyl cyanoacrylate) との混和液を用いた血管塞栓術にも応用されている。血管内における NBCA の重合時間はリピオドールとの配合比率により変化し、血管内の通過性はリピオドールの粘稠度に大きく依存する。リピオドールの粘稠度調整法の確立は、NBCA を用いた塞栓術においても画期的な進歩に繋がるものである。

(3) これまでリピオドールの粘稠度調整に関する研究は複数試みられているが、確固たる指標や方法論の普及には至っていない。

2. 研究の目的

本研究の目的は、リピオドールの粘稠度調整方法を確立し、低粘稠度の新たな油性造影剤を開発・臨床応用することで、肝動脈化学塞栓術や NBCA を用いた血管塞栓術の治療水準を向上させることにある。

3. 研究の方法

(1) 異なる温度環境下でのリピオドールの粘稠度を定量的に計測し、温度と粘稠度の関係を粘稠度コントロールの指標として発表する。次のステップとして、多種の溶剤とリピオドールの溶解液を作成し、これらの安定性と粘稠度を定量的に評価する。これにより、低粘稠度かつ安定性が高い溶解液を実現させる溶剤と温度環境を選定する。

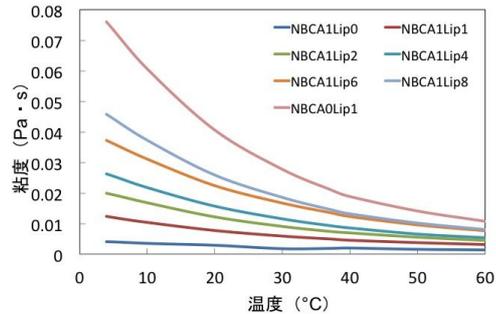
(2) リピオドール溶解液と NBCA との混和液を用いた動物実験を行う。具体的には、ウサギの腎動脈に各種のリピオドール溶解液と NBCA を混和した塞栓物質による経カテーテル的動脈塞栓術を行った後にウサギを安楽死させて腎臓を摘出し、病理学的評価を行う。リピオドール溶液の粘稠度と塞栓物質の末梢到達性の関係性を評価することで、リピオドールの調整法に関する指針を確立し、発表する。

4. 研究成果

(1) リピオドール単体の温度別の粘稠度測定と多種溶剤との混合液作成を行った。リピオドール単体の粘稠度に関しては客観性と再現性のある結果を導くことができ、また、リピオドールと複数の脂肪酸製剤との安定性のある混合溶液を作成するに至った。

(2) NBCA とリピオドールの混合液を混合比率と温度を変化させながら粘稠度の測定を行った。高温であり、NBCA の混合比率が高いほど粘稠度が低くなるという結果を得た(図1)。

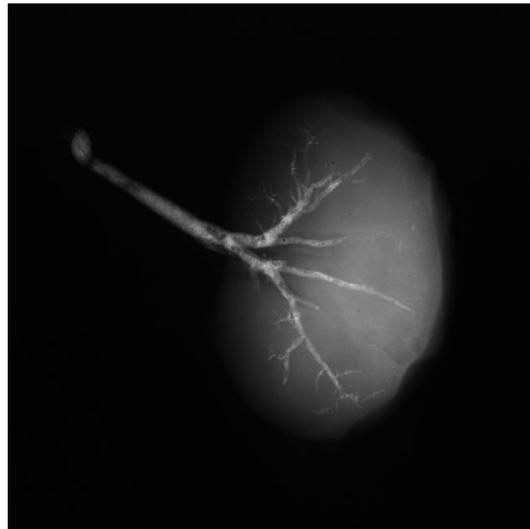
図1. NBCA-リピオドール混合液の濃度別・混合比別の粘稠度



(3) 動物実験 1: NBCA-リピオドール混合液の粘稠度別の塞栓範囲の比較試験。ウサギの腎動脈より 3 度/20 度/50 度と 3 種の温度の NBCA-リピオドール混合液 (50/33/25% の比率で混合) を経カテーテル的に IVR 手技を用いて注入した。以下を評価項目とした検討を行った。

放射線学的評価: NBCA 注入後にウサギを安楽死させ腎臓を摘出し、摘出した腎臓を軟 X 線装置を用いて撮像した。X 線画像中(図 2)の腎動脈内のリピオドールの分布を放射線学的に評価した。

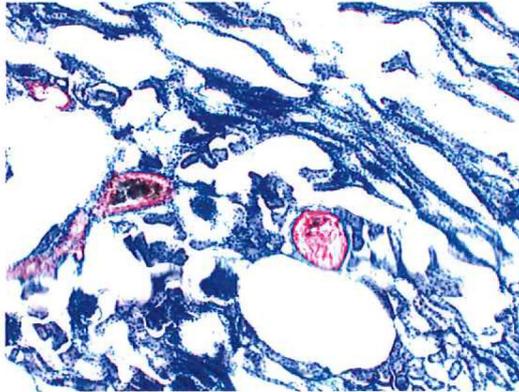
図 2. 塞栓術後の軟 X 線画像



病理学的評価: 摘出した腎臓を用いて病理学標本を作成。染色は oil red 染色を用いた(図 3)。観察視野内の塞栓された葉間動脈、弓状動脈、小葉間動脈、輸入管、系球体、輸出管の本数をそれぞれ数えて、結果をスコア化し、NBCA-リピオドール混合液の末梢到達性を温度別・混合比別に比較した。結果では、X 線学的評価及び病理学的評価ともに低粘稠度であればある程 NBCA-リピオドール混合液は末梢側まで注入可能であるこ

とが示された。

図3. 塞栓術後の病理標本(Oil Red 染色, x10)



(4) 動物実験2: ウサギ VX2 肝腫瘍モデルの作製。大腿筋内 VX2 担がんウサギより腫瘍を摘出してペースト状に細断し、遠心分離した上清液を、ウサギの肝臓へ小開腹下に注入した。2 週間後に開腹して肝腫瘍の生着有無と腫瘍サイズ等を確認し、各行程へフィードバックさせることで、安定した VX2 肝腫瘍モデルを作製することができた。

(5) 論文作成と今後の取り組み。これまでの結果のうち、NBCA-リピオドール混合液の粘稠度測定の結果と動物実験(NBCA-リピオドール溶液の粘稠度別の塞栓範囲の比較試験)に関しては現在英語論文を作成し、投稿の前段階にある。また、動物実験(ウサギ VX2 肝腫瘍モデルの作製)を経て、新たな動物実験(ウサギ VX2 肝主要に対する低粘稠度リピオドールを用いた肝動脈化学塞栓術)を現在計画中である。

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 15 件)

Mine T, et al. (6 人中 1 番目) Glue Embolization of a Blunt Traumatic Hepatic Arteriovenous Fistula under Inflow and Outflow Control. J Nippon Med Sch. (査読有) 2016;83:27-30.
DOI: 10.1272/jnms.83.27.

Murata S, Mine T, et al. (8 人中 3 番目) Minimizing Systemic Leakage of Cisplatin during Percutaneous Isolated Pancreas Perfusion Chemotherapy: A Pilot Study. Eur Radiol. (査読有) 2015 Jun;25:1631-8.
DOI: 10.1007/s00330-014-3558-2.

Akiba A, Mine T, et al. (9 人中 3 番目) Volume change and liver parenchymal signal intensity in Gd-EOB-DTPA-enhanced magnetic resonance imaging after portal vein

embolization prior to hepatectomy. Biomed Res Int. (査読有) 2014;2014:684754.

DOI: 10.1155/2014/684754.

Yasui D, Mine T, et al. (9 人中 4 番目) Improved efficacy of transcatheter arterial chemoembolization using warmed miriplatin for hepatocellular carcinoma. Biomed Res Int. (査読有) 2014;2014:684754.

DOI: 10.1155/2014/684754.

Mine T, et al. (7 人中 1 番目) Endovascular recanalization techniques for popliteal arterial occlusive injury with limb-threatening ischemia secondary to trauma. Acta Radiol Short Rep.

(査読有) 2014 Jan 6;3(1):2047981613518772.

DOI: 10.1177/2047981613518772.

Mine T, et al. (3 人中 1 番目) Response to "transcatheter arterial embolization for gastroduodenal ulcer bleeding: the use of cyanoacrylate glue has gained acceptance". Acta Radiol. (査読有) 2014 Apr;55:327.

DOI: 10.1177/0284185113514162.

Mine T, et al. (8 人中 1 番目) Contribution of extrahepatic collaterals to liver parenchymal circulation after proper hepatic artery embolization. J Gastroenterol Hepatol. (査読有) 2014;29:1515-21.

DOI: 10.1111/jgh.12571.

Murata S, Mine T, et al. (10 人中 5 番目) Endovascular embolization strategy for renal arteriovenous malformations. Acta Radiol. (査読有) 2014 Feb;55:71-7.

DOI: 10.1177/0284185113493085.

嶺 貴彦, 他 (10 人中 1 番目)【非静脈瘤性消化管出血の治療戦略】出血性上部消化管潰瘍に対する NBCA 塞栓術 循環への寄与と粘膜治癒の経過. 日本腹部救急医学会雑誌 (査読有) 34 巻, 2014, 1289-1293.

嶺 貴彦, 他 (10 人中 1 番目)【NBCA 塞栓術の現状と病理組織学的影響】消化管出血に対する NBCA を用いた塞栓術. IVR: Interventional Radiology (査読有) 29 巻, 2014, 243-251.

嶺 貴彦, 他 (7 人中 1 番目)【血管腫・血管奇形 2014: 診断から IVR・治療まで】IVR 各論 四肢骨盤部動脈静脈奇形に対する血管内治療. 臨床画像 (査読有) 30 巻, 2014, 524-533.

Ueda T, Mine T, et al. (5 人中 4 番目) Comparison of the antitumor efficacy of transcatheter arterial chemoembolization with a

miriplatin-iodized oil suspension and a cisplatin-iodized oil suspension for hepatocellular carcinoma. *Hepatol Res.* (査読有) 2013 Oct;43:1071-7.

DOI: 10.1111/hepr.12212.

Mine T, et al. (8人中1番目) Glue embolization for gastroduodenal ulcer bleeding: contribution to hemodynamics and healing process. *Acta Radiol.* (査読有) 2013 Oct;54:934-8.

DOI: 10.1177/0284185113484644.

Murata S, Mine T, et al. (7人中2番目) Transcatheter arterial chemoembolization based on hepatic hemodynamics for hepatocellular carcinoma. *ScientificWorldJournal.* (査読有) 2013 Mar 27;2013:479805.

DOI: 10.1155/2013/479805.

Mine T, et al. (6人中1番目) Novel endovascular techniques to control in-outflow with dual approach for large pelvic arteriovenous malformation. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* (査読有) 2013 Apr;1:212-5.

DOI: 10.1016/j.jvsv.2012.09.003.

〔学会発表〕(計5件)

Mine T, et al. Balloon-occluded arterial stump pressure before balloon-occluded transarterial chemoembolization. 25th IASGO. 2015.9.4-6. Fuzhou, China.

Mine T, et al. Contribution of extrahepatic collaterals for liver parenchymal circulation after proper hepatic artery embolization. 10th symposium of Scandinavia Japan Radiology Society. 2014.6.11-13. Turk, Finland.

Mine T, et al. Embolization via a percutaneous transhepatic approach for portal venous laceration caused by blunt hepatic injury. CIRSE2014. 2014.9.13-17. Glasgow, UK.

Mine T, et al. Glue embolization for gastroduodenal ulcer bleeding: Contribution to hemodynamics and healing process. 2014 SIR 39th Annual Scientific Meeting. 2014.3.26. San Diego, USA.

嶺 貴彦, 他. 出血性胃十二指腸潰瘍に対するNBCA塞栓術後の粘膜障害の評価. 第42回日本IVR学会総会. 2013.5.17. 軽井沢プリンスホテル. 長野・軽井沢.

〔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〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

嶺 貴彦 (MINE, Takahiko)

東海大学・医学部・講師

研究者番号: 00631293