

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 17 日現在

機関番号：24701

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2014

課題番号：25861728

研究課題名(和文) 高度凝固障害を伴う重症外傷TAEで救急医が平易に扱える強力な塞栓物質の新規開発

研究課題名(英文) Hemostatic durability of gelatin sponge particles with tranexamic acid in Transcatheter Arterial Embolization for Acute Arterial Hemorrhage in a Coagulopathic Condition in a Swine Model

研究代表者

米満 尚史 (Yonemitsu, Takafumi)

和歌山県立医科大学・医学部・助教

研究者番号：80382331

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,400,000円

研究成果の概要(和文)： 救急医でも比較的習熟しやすい一般的な塞栓物質であるゼラチンスポンジ(GS)の高度凝固障害時の塞栓力をトラネキサム酸(TXA)混和で強化するために、ミニブタを使用し実験的検討を行った。

ミニブタ(2年間で計8頭/32腎損傷)の外傷性出血(のみ)モデルと外傷性出血+線溶亢進(ウロキナーゼ投与)モデルの2群を作成し、それぞれ「GS塞栓」「GS+TXA塞栓」を行い、1)一次塞栓完了の可否評価、2)塞栓完了後5分・10分・15分・30分の再出血の有無評価、3)塞栓血管の病理学的評価、を行った。結果、高度凝固障害のある外傷ブタモデルではTXA-GS塞栓の方が、塞栓効果が高い可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)： The aim of this experimental study in a swine model is to strengthen the embolic effect of gelatin sponge as an ordinary embolic agent which even emergency physician can use easily in a coagulopathic condition with adding tranexamic acid.

We assigned eight swines ( 32 kidney injuries ) to traumatic hemorrhage models with or without coagulopathy by intravenous urokinase, and embolise bleeding artery with gelatin sponge alone ( GS ) or geratin sponge plus tranexamic acid (TXA-GS). We evaluated 1) primary hemostasis, 2) rebleeding in 5 min, 10 min, 15min and 30min after primary hemostasis, 3) pathological diagnosis. Consequently, it was suggested that TXA-GS embolization is more effective GS embolization in a coagulopathic condition in a swine model.

研究分野： 救急医学 集中治療医学 放射線医学

キーワード： 外傷 TAE 塞栓物質 凝固障害 ゼラチンスポンジ トラネキサム酸

## 1. 研究開始当初の背景

外傷診療技術が発達した現代においても、救命救急センターにおける急性期外傷死の30-40%は止血困難に陥った大量出血症例とされる(J Trauma 38:185-193,1995)。またヨーロッパにおける外傷出血管理ガイドラインでは、高度凝固障害(PT-INR 1.5以上や血小板数 5万/uL以下)が存在すると、外科的手術・TAEなどの止血治療が困難となるとしている(Crit Care 11:R17,2007)。

一方、1970年代に大量消化管出血に対する選択的動脈塞栓術の有用性が報告(Am J Roentgenol 125:119-126,1975)されて以来、カテーテル器具の改良とともに外傷性出血に対してもTAE手技が応用されるようになり、外科的手術と相補的な関係を保ちつつ、現在TAEは外傷性出血の止血治療において重要な位置を占めるようになってきている(J Trauma 54:647-654,2003)。

前述のように重症外傷で高度凝固障害を伴う場合、血管塞栓自体が完遂不可能であったり再出血を来したりするため、臨床現場の状況に応じて放射線科医がOncology領域のTAEで培った技術を元に塞栓物質選択を含む塞栓方法を工夫し止血率・救命率の改善に努めてはいるが、現状で高度凝固障害を伴う重症外傷の止血TAEに最適化された明確な塞栓方法は未だ確立されていない。

最も使用頻度が高く一般的な塞栓物質であるゼラチンスポンジは、本邦が欧米に先駆けて確立した肝細胞癌TAE治療における基本的な塞栓物質(Radiology 26:81-96,1980)であり、それゆえに本邦の放射線科医は最も使用に習熟しており、止血TAEにおいてもまず第一選択となる塞栓物質である。ただし、ゼラチンスポンジは注入直後に血流低下した血管に形成される赤色血栓の補助下に血管閉塞効果を発揮する塞栓機序のため、生体の凝固能が低下した状態では塞栓効果が著しく低下する(Nippon Acta Radiologica 43:977-1005,1983)。このため、高度の凝固障害を伴った外傷性出血に対してゼラチンスポンジを用いてTAEを行った場合、その塞栓機序ゆえに塞栓不成功・再出血リスクが高くなる問題がある。金属コイルはゼラチンスポンジよりも物理的な血管閉塞効果が強い塞栓物質とされるが、やはり同様に生体凝固能による血栓形成を前提として設計されており、高度凝固障害を伴う症例では少なからず血管再開通の弱点が問題となっていた。

NBCA(N-Butyl Cyanoacrylate)は、血管内投与直後に血液電解質と重合し瞬時に硬化する塞栓物質のため生体凝固能に依存しない塞栓機序をもち、理論上は高度凝固障害があっても他の塞栓物質よりも高い塞栓能力を発揮すると考えられていたが(J Vasc Interv Radiol 15:689-695,2004)、実際に高度凝固障害を伴う急性動脈出血におけるNBCAの有用性に関する研究は皆無であった。

そこで本研究応募者は高度凝固障害時の動脈性出血に対するゼラチンスポンジ・金属コイル・NBCAの各塞栓効果の臨床比較検討(J Vasc Interv Radiol 20:1176-1187,2009)や、豚を用いた実験研究(平成19年度科学研究費助成金 萌芽研究「凝固能異常時のTAEにおけるNBCAの有用性についての研究」交付金額2400千円、Cardiovasc Intervent Radiol 33:1192-1197,2010)を実行することにより、高度凝固障害を伴う急性動脈出血におけるNBCA塞栓の有用性を示した。

このようにNBCAは他の塞栓物質に比し強力な塞栓効果を示す一方、脂溶性造影剤リピオドールとの混和比率を変え重合時間や塞栓範囲を調整しなければならないという煩雑な手技上の面から、NBCA塞栓に習熟した放射線科医が使用しなければ適切な止血塞栓ができないばかりか重篤な虚血合併症を引き起こす場合もあり、NBCAは一般普及・汎用性の面で大きな問題点を抱えている。ゼラチンスポンジのように短期間で使用に習熟することが可能で、かつ高度凝固障害時においても止血塞栓効果が保たれる塞栓方法/塞栓物質の新規開発が強く望まれているのが現状である。

## 2. 研究の目的

NBCA使用に際する手技上の煩雑さや習熟の困難さは強い塞栓効果の保持と引き替えであり、NBCA塞栓手技を簡略化することは不可能と考え、本実験研究ではゼラチンスポンジ塞栓手技の汎用性を保ったまま止血塞栓効果を高めた塞栓方法を検討する。

外傷では受傷直後より、組織損傷の局所でおこる血管内皮損傷と内皮下組織露出による血小板凝集とともに、血管内へ組織因子(Tissue Factor;TF)が遊離されフィブリン血栓が形成されるが、同時に過剰なフィブリン血栓による血管閉塞を防ぐ生体防御機構が働き二次的に線溶亢進(プラスミン活性化)が惹起され、出血傾向に転じる(Semin Thromb Hemost 27:585-592,2001)。損傷が修復されない状態が持続すると、低酸素刺激などが加わり血管内皮細胞から組織型 Plasminogen Activator(t-PA)遊離が促進されプラスミノゲン-プラスミン変換が過剰発現し、さらなる線溶亢進が加速する悪循環が生じる(Int J Hematol 59:233-255,1994)。この血栓形成能の低下が外傷早期でのTAE止血困難に影響する高度凝固障害の一主因となると考えられる。

臨床出血病態で使用されるトラネキサム酸は抗プラスミン(抗線溶)作用をもつ薬剤で、線溶を司るプラスミノゲンやプラスミンのフィブリンアフィニティ部位であるリジン結合部位(LBS)と強固に結合することでプラスミノゲン・プラスミンがフィブリンに結合するのを阻止し、プラスミンによるフィブリン分解を強く抑制(J Biol Chem 254:1211,1979)、血栓形成能を維持する機能がある。Shakurらは大規模な多施設前向きランダム化試験を行い、外傷急性期におけるトラネキサム酸の全身投与(静脈注射)が、血栓閉塞合併症リスクを増大させずに外傷出血死リスクを有意に低下させたと報告した(Lancet 376:23-32,2010)。本実験研究の目的は、この抗線溶

(血栓形成維持)作用をもつトラネキサム酸を、最も平易な手技で使用可能なゼラチンスポンジと混和し出血部位に選択的動脈塞栓を行うことで、外傷損傷局所での過剰線溶亢進状態を制御して塞栓効果を増強し、かつ手技の汎用性も保つことである。

### 3. 研究の方法

まず、クラウン系ミニブタを臨床でのヒト外傷性出欠・線溶亢進状態に可能な限り近似させるため、以下のような手順で実験モデルを作製する。ブタの外傷性出欠は全身麻酔下に露出した腎臓上極/下極末梢を外科学剪で直接鋭的損傷させることで作製、予め損傷部位直筋までカテーテル挿入しておき血管造影、造影剤漏出所見を評価する (Cardiovasc Intervent Radiol 33:1192-1197, 2010)。損傷部位からの出血は最小限とし瀉血により人工的に出血量を調整することで、個体間で出血量に大きな差が出ないようにする。通常の外傷出血のみモデルに加えて、さらに過剰線溶亢進病態が併存するモデルを作製するために、ウロキナーゼ静注を併用する。

以下の手順で外傷性出血(のみ)と外傷性出血+線溶亢進の各モデルに対する、「ゼラチンスポンジ(GS)塞栓」群・「ゼラチンスポンジ(GS)+トラネキサム酸(TXA)塞栓」群の各塞栓効果を比較検討する。

ブタに対して気管挿管し麻酔導入、イソフルレン吸入で麻酔維持。目標深部体温 38 で低体温を防止。輸液負荷を中心に血圧(目標収縮期血圧 100mmHg)・心拍数など循環維持。血圧維持のためのノルアドレナリン・ドパミンは血管収縮・血管攣縮の原因となり塞栓効果に影響する可能性があるため原則使用しない。再出血リスク防止のため血圧の過上昇は避ける。酸素化・換気は人工呼吸により通常通り維持 (FiO2=0.5)。

セルディンガー法で 5Fr. シースを両側の大動脈静脈にそれぞれ留置。右代々動脈(Rt-FA)：カテーテル操作、左大腿動脈(Lt-FA)：動脈圧ライン・各種採血/瀉血用、右大腿静脈(Rt-FV)：急速輸液負荷(細胞外液)/輸血(自己血)用、右大腿静脈(Lt-FV)：各種薬剤投与用(ウロキナーゼ)。経開腹で両側腎臓を露出。

Lt-FA から総循環血漿量(体重/13×1000mL)の10%量を瀉血、同時に Rt-FV から瀉血量の4倍量の細胞外液を急速輸液。瀉血した血液は自己血貯血用バッグに保存しておき、細胞外液のみで循環維持できない場合に輸血する。

損傷予定の腎臓末梢(両側腎臓の上極 or 下極)まで予め 5Fr.カテーテル・マイクロカテーテルを選択的挿入した後、露出した腎臓末梢を外科学剪で直視下損傷し、直後に血管造影(腎動脈造影)を行う。損傷による造影剤漏出所見(extravasation)を確認したら、すぐさま下記の塞栓手技を行う。

外傷性出血+線溶亢進モデルに対しては、瀉血開始と同時に Lt-FV よりウロキナーゼ 48万単位静注を追加し、線溶亢進状態とする。

外傷性出血モデルと外傷性出血(4頭/16腎臓損傷)+線溶亢進モデル(4頭/16腎臓損傷)の2群に対し、GS単独塞栓と GS+TXA 塞栓をそれぞれ行う。GS 塞栓は GS(1 毎分)2mm 角細片+生理食塩水 5mL+造影剤 5mL で

混和作製、GS+TXA 塞栓は GS(1 毎分)2mm 角細片+10%トラネキサム酸 5mL+造影剤 5mL で混和作製とする。

評価項目としては、1)一次塞栓完了の可否評価、2)塞栓完了後 5分・10分・15分・30分の再出血の有無評価、3)塞栓血管の病理学的評価、を各々行った。塞栓完了ができない場合は NBCA 塞栓で手技終了とする。病理学的評価は塞栓血管の中核側・末梢側を切片作製し HE 染色にて血栓量などを評価。

### 4. 研究成果

高度凝固障害のある外傷ブタモデルでは、GS 単独塞栓よりも TXA-GS 塞栓の方が、一次塞栓成功率が高い傾向にあった。また再出血率も少ない傾向がみられた。本実験研究により、救急医でも習熟しやすいゼラチンスポンジ塞栓の効果をトラネキサム酸混和により強化できる可能性が示唆され、臨床現場での重症外傷に対する新たな TAE 戦略の創出や、さらなる研究発展にもつながることが考えられた。

### 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 0 件)

〔学会発表〕(計 0 件)

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

名称：

発明者：

権利者：

種類：

番号：

出願年月日：

国内外の別：

取得状況(計 0 件)

名称：

発明者：

権利者：

種類：

番号：

出願年月日：

取得年月日：

国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

### 6. 研究組織

(1)研究代表者

米満 尚史 (YONEMITSU, Takafumi)

和歌山県立医科大学・医学部・助教  
研究者番号：80382331

(2)研究分担者  
( )

研究者番号：

(3)連携研究者  
( )

研究者番号：

(4)研究協力者  
柴田 尚明 (SHIBATA, Naoaki)  
和歌山県立医科大学・医学部・学内助教  
研究者番号：60597201

小川 敦裕 (OGAWA, Atsuhiro)  
和歌山県立医科大学・医学部・学内助教  
研究者番号：726705