

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 8 日現在

機関番号：14202

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26461849

研究課題名(和文) 原発性アルドステロン症の新たな治療法の開発：静脈塞栓術による副腎梗塞法の基礎研究

研究課題名(英文) New therapy for primary aldosteronism: Adrenal obliteration by balloon-occluded retrograde venous ethanol injection in swine model

研究代表者

大田 信一(Ota, Shinichi)

滋賀医科大学・医学部・講師

研究者番号：30583637

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：梗塞を生じさせるには、一般的に動脈塞栓を行うが、副腎の場合、動脈が3本あり、組織全体を梗塞させることは難しい。1本の静脈塞栓により、副腎梗塞を起こすことができれば、効率よい副腎塞栓が行える。バルーン閉塞下に副腎静脈から逆行性に無水エタノールを投与し、副腎のMRI画像変化、組織学的変化、副腎ホルモン値の推移を評価した。

バルーン閉塞下副腎静脈塞栓術により、副腎は出血を伴う凝固壊死を経て線維化を伴い萎縮し、結果として副腎の細胞の大半は壊死した。バルーン閉塞下副腎静脈塞栓術は副腎梗塞を生じさせる一つの方法と考えられた。

研究成果の概要(英文)：Transarterial embolization (TAE) are less invasive procedures for adrenal neoplasms. However, it is sometimes difficult to select the appropriate feeding arteries in TAE. It is relatively easy for the interventional radiologists who are familiar with adrenal venous sampling (AVS) to select the bilateral adrenal veins. Therefore, venous approach is feasible to obliterate the adrenal gland. Absolute ethanol is the most appropriate embolic agent for balloon occluded adrenal venous embolization owing to effective results in histopathological and angiographic evaluation.

Moreover, we evaluated the changes over time and effects of balloon occluded adrenal venous embolization using absolute ethanol in order to review MRI findings, histopathological findings and hormonal examinations. Then, balloon occluded adrenal venous embolization using absolute ethanol caused partial adrenal hemorrhagic infarction and it was one of procedure to cause adrenal obliteration.

研究分野：血管内治療

キーワード：副腎静脈塞栓術 エタノール バルーン閉塞下

1. 研究開始当初の背景

副腎腫瘍の治療として、外科的切除は確立された治療であるが、画像ガイド下での焼灼術や動脈塞栓術はより低侵襲な治療として認識されている。血管内治療で梗塞を生じさせるには、通常、動脈塞栓を行うが、副腎の場合、動脈が3本あり、組織全体を梗塞させることは難しい。放射線科医は、原発性アルドステロン症の診断として、副腎静脈サンプリングを頻繁に行っており、静脈選択には精通している。そこで1本の副腎静脈塞栓により、副腎梗塞を起こすことができれば、効率よい副腎塞栓が行える。

2. 研究の目的

(1) バルーン閉塞下に副腎静脈塞栓を行う際に最適な塞栓物質を比較検討する。
 (2) バルーン閉塞下に副腎静脈から逆行性無水エタノールを投与し、副腎の画像変化、組織学的変化、副腎ホルモン値の推移を評価する。

3. 研究の方法

(1) バルーン閉塞下副腎静脈塞栓術に用いる塞栓物質の基礎的研究：
 対象はミニブタ5頭。比較する塞栓物質は、ポリドカノール 0.02ml/kg、無水エタノール 0.02ml/kg、オルダミン 0.02ml/kg である。全身麻酔下に右鼠径部をカットダウンして、右大腿静脈を穿刺し 4Fr シースを挿入。4Fr カテーテルを左副腎静脈に挿入して、静脈造影を施行。2.1Fr マイクロバルーンカテーテルを挿入して、左副腎静脈からバルーン閉塞下にポリドカノール 1ml (n=2)、無水エタノール 1ml (n=2)、オルダミン 1ml (n=1) で塞栓した。8 週後に左副腎静脈造影、左副腎静脈採血(コルチゾール、アルドステロン)を行い、副腎を摘出し組織学的変化を評価した。評価項目は、血管造影像、ホルモン値、病理組織学的所見である。

(2) 無水エタノールを用いたバルーン閉塞下副腎静脈塞栓術の基礎的研究：
 対象はミニブタ6頭。全身麻酔下に右鼠径部をカットダウンして、右大腿静脈を穿刺し 4Fr シースを挿入。4Fr カテーテルを左副腎静脈に挿入して、静脈造影を施行。2.1Fr マイクロバルーンカテーテルを挿入して、左副腎静脈からバルーン閉塞下に無水エタノール 3ml を投与し 5 分間待機した後に副腎実質が造影されないことを確認した。犠牲死は塞栓後 1 日(n=1)、3 日(n=1)、7 日(n=2)、14 日(n=2)に行った。

評価項目は 造影 MRI : 塞栓前(n=6)、塞栓後 1 日(n=1)、3 日(n=5)、7 日(n=4)、14 日(n=2)、左副腎静脈造影、塞栓前と犠牲死直前の副腎静脈採血(アルドステロン、コルチゾール)、両側副腎の重量測定、組織学的評価である。

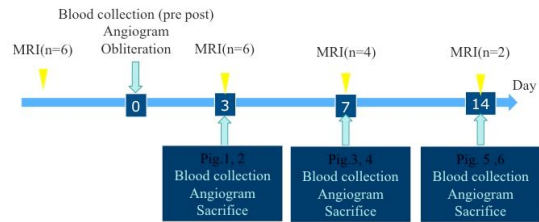


図1：造影 MRI、血管造影、採血、犠牲死の施行タイミング

4. 研究成果

(1) バルーン閉塞下副腎静脈塞栓術に用いる塞栓物質の基礎的研究：

2 頭では血管損傷を生じ、薬剤投与を行うことができなかったため、n 数はそれぞれ、ポリドカノール(n=1)、無水エタノール (n=1)、オルダミン (n=1) となっている。血液採取は全例で成功した。しかし、病理学的評価のための組織採取では、ポリドカノール(n=1)と血管損傷(n=1)では左副腎を採取できなかった。

ポリドカノール：ホルモン値に低下を認めしたが、静脈造影で近位部の実質、静脈が残存していた。

無水エタノール：塞栓時にバルーンが留置されていた部位のみ造影された。ホルモン値に低下を認め、組織学的評価では部分的な線維化を認めた。

オルダミン：左副腎静脈を選択できなかった。ホルモン値に変化を認めなかったが、組織学的に部分的な線維化を認めた。

血管損傷：ホルモン値に低下を認めしたが、組織学的変化は全くみられなかった。

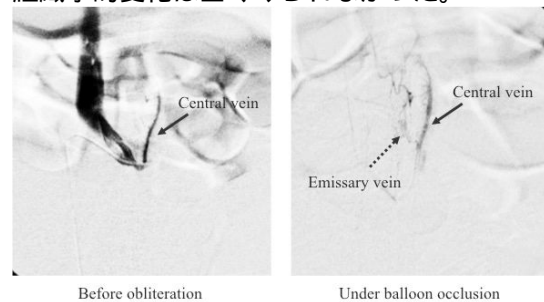


図2：塞栓前の血管造影所見(バルーン閉塞前と閉塞後)

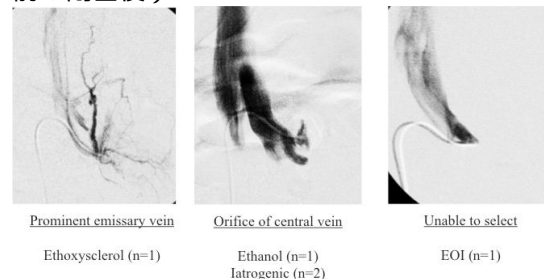


図3：塞栓後の血管造影所見

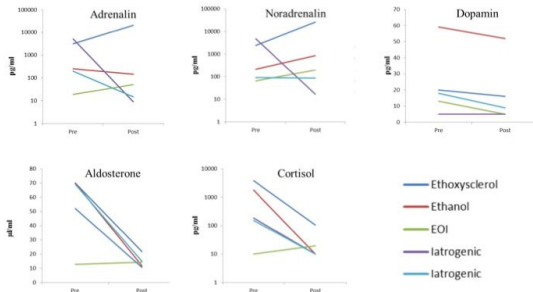


図 4：ホルモン値の推移

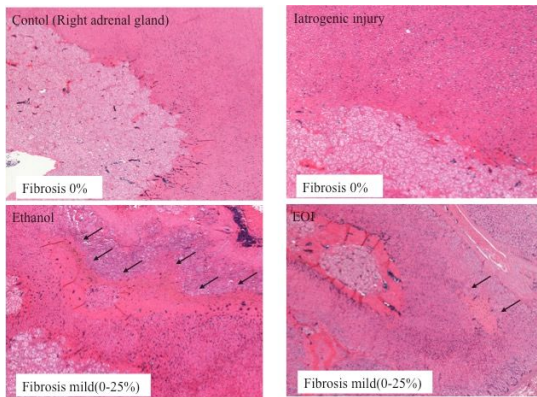


図 5：病理学的所見

	Angiogram	Medullary hormones	Cortical hormones	Histopathology
Ethoxysclerol	Emissary vein	↑	↓	Unavailable
Absolute ethanol	Orifice of central vein	A: ↓ NA: ↑	↓	Mild fibrosis
Ethanolamine oleate	None	↑	↑	Mild fibrosis
Iatrogenic injury	Orifice of central vein	↓	↓	Unavailable
Iatrogenic injury	Orifice of central vein	↓	↓	Intact

表 1：所見のまとめ

考察：

カテコラミン値に関しては、それぞれのブタによって違いが大きかった。これは、手技によるストレスで引き起こされたカテコラミンの放出のためと考えられた。

また、ホルモン値の推移と病理学的所見には乖離があった。例えば、オルダミンを使用したブタでは、広範な線維化を副腎組織内に観察されるのにも関わらず、コルチゾルやアルドステロンは上昇していた。これは、右副腎が残存しているため、代償性に放出していることが一因と考えられた。そのため、色々は影響を受けるホルモン値のデータは重要視しないこととし、病理学的所見を重要視することとした。さらに使用のしやすさとコストの事を鑑みて、無水エタノールが最も適切な塞栓物質と考えた。

制約：

それぞれのブタの n 数が少ない。ポリドカノールを使用したブタでは、病理学的評価を行っていない。

結論：

3 つの評価項目とも効果的な結果を示した無水エタノールが最も有効かつ容易な塞栓物質と考えられた。ただし、組織学的評価における線維化が部分的であり、完全壊死を目的とした場合、投与量 1ml では不十分と考えら

れた。

(2) 無水エタノールを用いたバルーン閉塞下副腎静脈塞栓術の基礎的研究：

造影 MRI：塞栓後 1 日では副腎実質の造影欠損を認めた。3 日では副腎実質の出血と、被膜および中心部静脈の造影効果を認めた。7 日では副腎実質の造影効果を認めた。14 日では副腎は縮小し、T2 強調像で低信号を示し、均一に造影された。

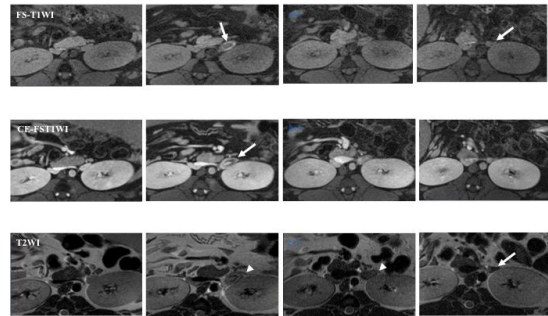


図 7：造影 MRI

	Pre (n=6)	Day3 (n=5)	Day7 (n=4)	Day14 (n=2)
Homogeneity (T2WI)				
Homogeneous	6	0	0	2
Heterogeneous	0	5	4	0
Hemorrhage (FST1WI)				
Patchy	0	4	4	0
Laminar	0	1	0	0
Enhancement				
Homogeneous	6	0	0	2
Patchy	0	0	0	0
Peripheral	0	5	4	0
Inflammatory findings (T2WI)				
Fluid collection	0	2	0	0
Fat stranding	0	5	4	1

表 2：MRI での所見

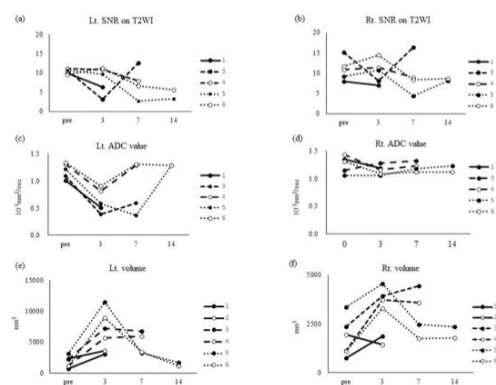


図 8：MRI での信号の経時変化

左副腎静脈造影：塞栓後 1 日では 1 例で実質の造影効果が消失し静脈のみ残存しており、7 日以降では 4 例でバルーン留置部より遠位で消失していた。

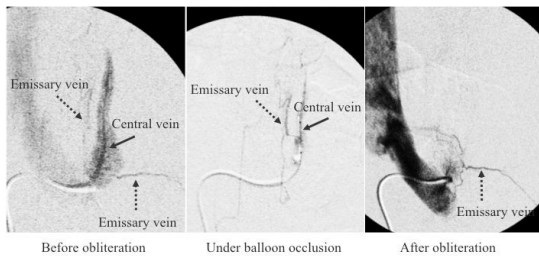


図 9：血管造影

副腎静脈採血：2 例でアルドステロン、コルチゾールの低下、3 例で上昇を認めた。

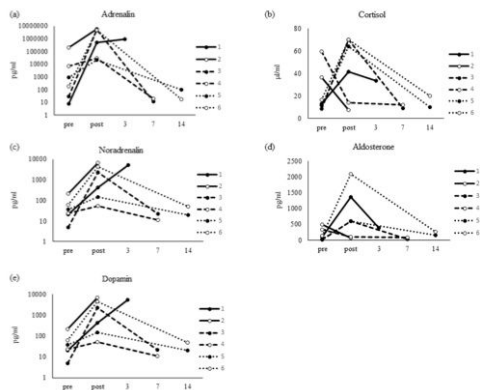


図 10：ホルモン値の経時変化

副腎重量比(左副腎/右副腎)：塞栓後 1 日で 1.2、3 日で 3.5、7 日で 1.5、14 日で 0.70 であった。

No.	Day	BW (kg)	RAG (g)	LAG (g)	L/R ratio
1	3	39.7	4.2	5.1	1.2
2	3	44.9	4.4	15.5	3.5
3	7	49.3	4.6	5.6	1.2
4	7	51.5	4.2	7.3	1.8
5	14	57.8	8.0	5.3	0.7
6	14	56.8	4.1	3.1	0.7

RAG: Right adrenal gland, LAG: Left adrenal gland

表 3：ブタの体重、左右副腎の重量、重量比

組織学的評価：塞栓後 1 日では出血、鬱血を認め、3 日では凝固壊死、7 日では線維化が出現し、14 日には線維化と残存した細胞を認めた。

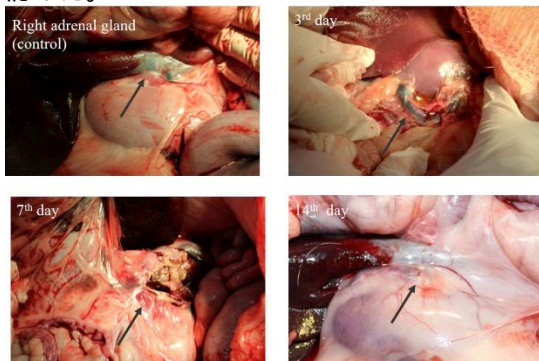


図 11：開腹所見

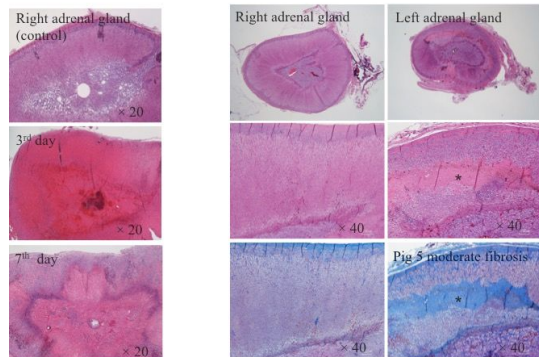


図 12：病理学的所見

考察：

無水エタノールを使用したバルーン閉塞下副腎静脈塞栓は、結果的に不完全な塞栓を生じてしまった。一方、MRI では左後腹膜腔に炎症所見を認めた。これらは両側副腎の表面から導出静脈が周囲脂肪へ伸びており、無水エタノールがそちらへ流れたためと思われる。十分な副腎静脈塞栓を行うには、こういった導出静脈を事前にコイルなどで閉塞させておく必要があると思われる。

カテコラミンの値は、術後 3 日目で極めて上昇した。Fintelmann らは、正常副腎組織の焼灼は、カテコラミンの急上昇の予見となりうると報告している。(Fintelmann FJ, et al. J Vasc Interv Radiol. 2016;27:395-402) 今回の実験では、正常副腎を塞栓している。中心静脈は、バルーンで閉塞しているが、カテコラミン放出を防ぐことはできないと思われる。

右副腎の体積や重さは術後 3 日目で、一時的に増加した。Nakayama らは、片側副腎摘出後の代償的な副腎増大を報告している。(Nakayama T, et al. Endocr J. 1993;40:523-527)

左副腎静脈塞栓後に代償的な右副腎増大が生じたものと思われる。

結論：

バルーン閉塞下副腎静脈塞栓術により、副腎は出血を伴う凝固壊死を経て線維化を伴い萎縮し、結果として副腎皮質および髄質の細胞の大半は壊死した。バルーン閉塞下副腎静脈塞栓術は副腎梗塞を生じさせる一つの方法と考えられた。

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 1 件)

Inoue A, Ohta S, Nitta N, Tsuboi S, Sonoda A, Tomozawa Y, Watanabe S, Mukaisho K, Murata K. Adrenal obliteration by balloon-occluded retrograde venous ethanol injection in a swine model. Minim Invasive Ther Allied Technol. 2017 May 19;1-9. doi:10.1080/13645706.2017.132638

6. 査読有

〔学会発表〕(計3件)

Akitoshi Inoue, Adrenal obliteration by balloon-occluded retrograde venous ethanol injection in swine model. Asian Congress of Abdominal Radiology 2017, 2017/4/21-22 Busan(Korea)

井上明星、バルーン閉塞下副腎静脈塞栓術に用いる塞栓物質の基礎研究 第45回日本IVR学会総会、2016年5月27日 ウェスティンナゴヤキャッスル 愛知県名古屋市

井上明星、無水エタノールを用いたバルーン閉塞下副腎静脈塞栓術の基礎的研究 第45回日本IVR学会総会、2016年5月27日 ウェスティンナゴヤキャッスル 愛知県名古屋市

6. 研究組織

(1)研究代表者

大田 信一 (OTA, Shinichi)
滋賀医科大学・医学部・講師
研究者番号：30583637

(2)研究分担者

新田 哲久 (NITTA, Norihisa)
滋賀医科大学・医学部・准教授
研究者番号：40324587

園田 明永 (SONODA, Akinaga)
滋賀医科大学・医学部・助教
研究者番号：00571051

渡邊 尚武 (WATANABE, Shobu)
滋賀医科大学・医学部・特任助教
研究者番号：60570364

友澤 裕樹 (TOMOZAWA, Yuki)
滋賀医科大学・医学部・助教
研究者番号：90585689