

小腸出血に対する経カテーテル的動脈塞栓術の開発
各種塞栓物質の動脈内動態と塞栓効果の実験的研究

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/4547

小腸出血に対する経カテーテル的動脈塞栓術の開発

—各種塞栓物質の動脈内動態と塞栓効果の実験的研究—

金沢大学大学院医学系研究科循環医学専攻経血管診療学

(旧講座名：放射線医学)

(主任：松井 修教授)

西 田 宏 人

腸管壁からの出血に対しその出血源の同定や止血に血管造影検査及び塞栓術が重要な役割を果たしている。しかし塞栓術の安全性に関する基礎的および臨床的研究は少なく、腸管壊死や再出血等が問題となる。今回我々は、腸管に対する安全で止血効果の高い動脈塞栓術を開発する目的で、塞栓物質の腸管壁血管内での動態を観察し、また塞栓物質の腸管壁に対する影響を比較することにより、最適な塞栓物質の選択に関する検討を行った。ラットの小腸腸間膜を体外に露出し、回腸枝3次分枝を逆行性に穿刺し、近傍の腸管壁動脈が限局的に塞栓できるようにした。塞栓物質としては、日常臨床においてよく用いられている塞栓物質であるゲルフォーム、ポリビニルアルコール (polyvinyl alcohol, PVA)、リピオドール、シアノアクリレートのほか、コントロールとして臨床には使用されていない、大きさの均一なマイクロスフェアであるスチレンジビニルベンゼン共重合体球形ビーズを用いた。開腹した状態で実体顕微鏡下にそれぞれの塞栓物質の血管内での動態を観察した。また48時間後に肉眼的に、また血管鑄型により腸管壁の障害や側副路に関して検討した。マイクロスフェアは表面平滑な球形の粒子でその大きさは比較的均一であり、血管内で形状が変化しないため主として粒子径が血管径と一致するレベルに限局的に停滞した。このため側副路が発達し腸管壁の障害が軽かった。ゲルフォーム粒子は大きさにばらつきが多く、血管内で変形しやすいためその大きさよりもかなり細いレベルの末梢まで流入した。また血管内でゲルフォーム粒子が停止してもなかなか血流の低下は見られず、カラム状を呈する状態となって初めて血流が鬱滞した。この結果として側副路を形成する2, 3次分枝や5次分枝も塞栓され、障害が強かった。PVA粒子は血管内で大きさや形状が変わりにくく、その有棘の形態で血管系が一致した部位や分枝分岐部で停滞し、一個もしくは数個の粒子で血流を鬱滞させることができた。しかし大きさにばらつきがありこのためマイクロスフェアに比し分布が広範であり、側副路の発達がやや悪く、腸管壁の障害の程度は3者の中間であった。リピオドールは一時的には末梢動脈に塞栓効果がみられるが、大部分は静脈に還流した。リピオドール-シアノアクリレート混合液は腸間膜内動脈に広汎な塞栓を惹起した。以上の結果から本研究に用いた塞栓物質のなかでは粒子径が均一なマイクロスフェアで直動脈本幹近位側を塞栓する大きさのものが最適塞栓物質と考えられた。現在臨床で用いられている塞栓物質はいずれも塞栓効果の予測が困難であり新たな塞栓物質の開発が必要と考えられた。しかしながらPVA粒子でヒト直動脈(約400~500 μ m径)に近い大きさで均一な粒子を作成し、数本の直動脈レベルにマイクロカテーテルを用いて超選択的に塞栓する方法が現時点では最良の方法と考えられた。

Key words transcatheter arterial embolization (TAE), embolus, small intestine

経カテーテル的動脈塞栓術 (transcatheter arterial embolization, TAE) は動脈性出血の緊急止血法として広く普及し救急医療に成果をあげている。特に、口腔、鼻咽腔出血、咯血、腹腔内出血、腎出血、子宮出血、骨盤外傷などにおける有用性は大きく必須の方法として定着している。消化管出血においては、内視鏡的止血が困難な胃十二指腸出血に対してTAEの有効性、安全性は確立されており多くの施行例がある^{1)~14)}。これは、胃、十二指腸は起始部の異なる複数の動脈で栄養される(多重支配)のために、出血動脈の塞栓による虚血性変化を比較的軽度に抑えることができるからである¹⁵⁾¹⁶⁾。一方、大腸出血、小腸出血に対してTAEは今だ一般的に施行されるには至

っていない。その理由としては高頻度に合併する腸管壊死があげられる^{17)18)~19)}。しかしながら、特に小腸出血例では内視鏡的止血は困難であり安全性の高い確実なTAEの確立が望まれる。

小腸に対するTAEについてはいくつかの報告があり、その安全性についてもいくつかの検討がある¹⁶⁾²⁰⁾。Gordonら²¹⁾は小腸腸間膜動脈を金属コイルを使用することで小腸壊死をさけることができると報告しているが、少数例での検討であり十分な客観性のある報告とは言えない。また、金属コイルによる近位塞栓では側副路による早期再出血が予想されるが、腸管動脈のどのレベルでの塞栓が適当であるかの研究は少ない。このよう

平成13年11月27日受付, 平成14年1月25日受理

Abbreviations : TAE, transcatheter arterial embolization; PVA, polyvinylalcohol;血管鑄型, 血管鑄型透徹標本

にこれまで小腸動脈塞栓術に最適な塞栓物質やその動態を実験的に十分に検討した報告はない。臨床例における経験や報告からは、小腸や大腸における緊急治療を必要とする出血は直動脈本幹レベルからの出血が多い¹⁶⁾²²⁾。したがって、直動脈主幹を近位より閉塞させ、かつ末梢の血行が側副路で維持され、結果として腸管壁に明らかな壊死を惹起しない塞栓術が最適と考えられる。このような条件をみたます塞栓物質を用いれば安全で止血効果の高いTAEが可能と考えられる。

一方、小腸における塞栓物質に関する実験的研究の少ない原因のひとつに、腸管の蠕動による生体顕微鏡での観察の困難性があげられる。最近開発された高精細デジタルマイクロスコープでは蠕動下で腸管壁内細動脈内の血流や塞栓物質の観察が可能で、この領域の生体内動態の解析に新しい展開が期待される。

本研究では、ラットの小腸を用いて塞栓物質の血管内での動態を高精細デジタルマイクロスコープで観察し、また塞栓物質の腸管壁に対する影響を比較することで、臨床での小腸出血における安全性の高いTAE療法のための塞栓物質を探索することを目的とする。

対象および方法

I. 実験動物

ウイスター (Wistar)系 ラット、雄、体重200～250g、43匹を対象とした。

II. 塞栓方法

ペントバルビタール (ネプタール、大日本製薬、大阪) 腹腔内投与にて麻酔し、正中切開にて開腹後、小腸腸間膜を体外へ露出し、上腸間膜動脈回腸枝の3次分枝レベルを25ゲージ針にて逆行性に穿刺し、塞栓物質を動注し、穿刺した分枝に隣接する分枝領域の腸管壁を限局的に順行性に塞栓した (図1)。実体顕微鏡下に、臨床の場合と同様に腸管壁動脈血流が鬱滞する程度まで塞栓を行った。

III. 塞栓物質

臨床に使用されている各種塞栓物質の動態や塞栓効果の検討におけるコントロールとするために、大きさや形状がほぼ均一な微小球形粒子 (マイクロスフェア、microsphere) としてスチレンジビニルベンゼン共重合体球形ビーズ (Aminex, Bio-Rad Laboratories, Hercules, USA) の径7～11, 30～35, 53～106 μm の三種類を検討材料とした。

臨床的に使用されている塞栓物質としては、アブソバブルゼラチンスポンジ (ゲルフォーム、日本アップジョン、東京) の粉末、ポリビニールアルコール (polyvinylalcohol, PVA) 粒子、ヨード化ケシ脂肪酸エステル (Lipiodol ultrafluid, Byk-Gulden, Konstanz, France)、リピオドールとプチルシアノアクリレート (histoacryl blue, B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Germany) の混合液 (リピオドールヒストアクリル混合液) を検討対象とした。

ゲルフォーム粒子は粉末を33, 45, 65, 125 μm の四種類のふるいにかけて、33～45, 45～65, 65～125 μm の三種類を検討対象とした。PVA粒子は、実際の臨床での使用と同様にPVA多孔質体スポンジシート (OKD吸収スポンジ、岡田医材株式会社、東京) を尖刃刀で細断し、さらに乳鉢で破碎して作成した。これをゲルフォーム粉末と同様の方法で3種類の大きさとしたものを検討対象とした。マイクロスフェア、ゲルフォームおよびPVA粒子は、実体顕微鏡下での観察が可能となるように、青色の色素で着色した。マイクロスフェアはメチレンブルーで、ゲルフォームおよびPVA粒子は青色のインクおよびごく少量のイソジン液にて着色した。リピオドールは青色のインクとの

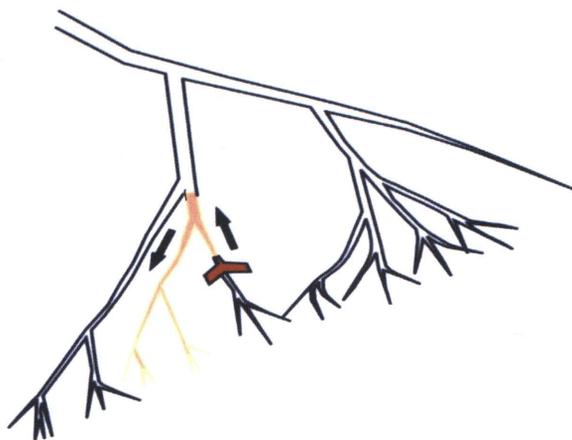


Fig. 1. Injection method of embolic materials. A third order branch of the superior mesenteric artery of a rat was punctured retrogradely, and embolic materials were injected until retardation of the arterial flow was observed under vital microscopy in the adjacent small intestinal wall. The arrows indicate the flow direction of the injected embolic materials.

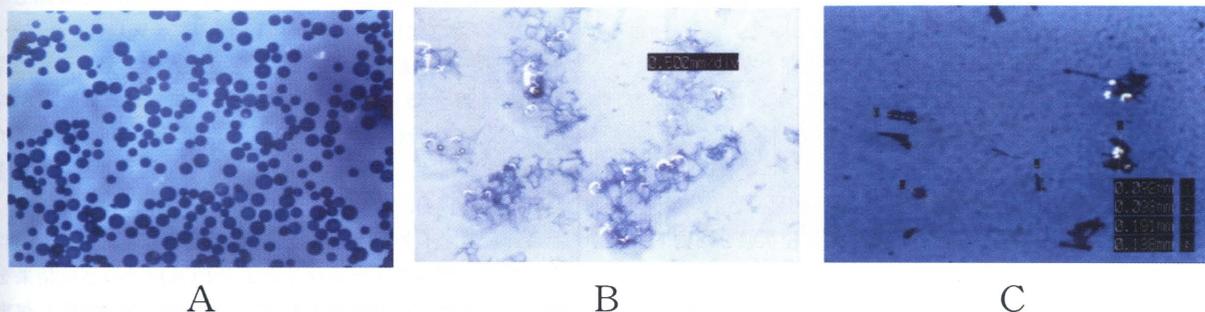


Fig. 2. Microscopic view of embolic materials in contrast medium. (A) Microsphere particles stained with methylene blue were relatively uniform in size and round. (B) Gelfoam particles stained with blue ink lost their original shape and were variably sized. (C) Polyvinylalcohol particles stained with blue ink were prickly in shape and showed no changes in size.

エマルジョンを作製し、実体鏡下での観察を可能とした。リビオドールヒストアクリル混合液は臨床での細動脈閉塞に使用される濃度、すなわち、Stoessleinら²³⁾の報告に従い重合時間が10秒程度となるように混合比(1:4)を決定した。

マイクロスフェアは実体顕微鏡下の観察では表面平滑な球形の粒子でありその大きさは比較的均一であった。造影剤中でも形状の変化はみられなかった(図2-A)。ゲルフォーム粒子は不整な形態を呈し、造影剤中では水分を吸収しスポンジ状に膨張し大きくなった(図2-B)。また、より微小な粒子の混入が認められた。PVA粒子は有棘状の不整な形態を示し、より微小な粒子の混入がみられた。造影剤中での形状の変化はみられなかった(図2-C)。

IV. 観察方法

1. 実体顕微鏡による観察

実体顕微鏡は高精度デジタルマイクロスコープVP-6300(キーエンス社、大阪)を使用した。同顕微鏡は、被写界深度が深く画質改善機能を有し良好な画像を得やすいという特徴を有している。したがって従来の生体顕微鏡では観察が困難であった蠕動下の小腸壁内微小動脈の観察が可能である。

麻酔下に開腹し、実体顕微鏡下にそれぞれの塞栓物質による塞栓の状態を観察してビデオに記録した。その後閉腹し、48時間後に再開腹し腸管壁の変化を観察した。同時に回結腸動脈を25ゲージ針にて逆行性に穿刺し、そこより青インクを逆行性に動注、塞栓領域(血流遮断域)の範囲や側副血行路について実体顕微鏡下で観察してビデオに記録した。

2. ラット腸管血行支配の鋳型標本による観察

無処置および塞栓48時間後に再開腹したラットの血管鋳型を以下の方法で作成した。ネプタール静脈内投与にて屠殺後、腹部大動脈を21G針にて逆行性に穿刺し針先を上腸間脈根部におき、下大静脈を開放した状態で生理食塩水で十分に環流した。その後シリコンラバー(Microfil, Flow Tech Inc., Carver, Massachusetts, USA)を用手的に注入した。この状態で24時間冷所保存し25%, 50%, 75%, 95%, 純アルコールにて順次24時間処理を行い最後にメチルサリチル酸で48時間処理した。これらの処理で作成した血管鋳型透徹標本(血管鋳型)を実体顕微鏡で観察した。

V. 検討項目および検討方法

1. 正常ラット小腸腸管壁の血管解剖

本実験の検討の基礎とするために、無処置のラット3匹で実体顕微鏡を用いて生体における小腸壁血管解剖を検討した。その後、血管鋳型を作製し正常ラットの腸管壁の微細血管解剖について検討した。

2. 生体血管内での塞栓物質の動態

塞栓物質の種類や大きさによる血管内での動態、塞栓部位や塞栓効果の違いを検討するために、マイクロスフェア、ゲルフォーム粒子、PVA粒子のそれぞれの大きさの塞栓物質をラット4匹ずつ、またリビオドールエマルジョン、リビオドールヒストアクリル混合液については2匹ずつ(計40匹)を用いて、実体顕微鏡を用いて塞栓物質の血管内動態や塞栓状態を蠕動下に観察した。

3. 塞栓物質による側副路の形成状況と小腸壁障害の検討

マイクロスフェア、ゲルフォーム粒子、PVA粒子による塞栓例で塞栓48時間後に再開腹し、腸管壁の障害の程度を肉眼的に観察した。この際、周囲との境界が明瞭で灰白色の変化が認

められる箇所を壊死域、境界不明瞭で乳白色を呈した箇所を褪色域(虚血性変化)と判定した。壊死域は、1~2本の腸管壁直動脈(直動脈)の領域内のもを小壊死域、それより大きなものを大壊死域とした。肉眼的観察後、それぞれ4匹中2匹において青インクを動注し実体顕微鏡にて生体での腸管壁血行の状態を観察した。残りの2匹では屠殺後血管鋳型標本を作製して同様の検討を行った。血管鋳型はアーチファクト(標本作製時の血栓形成)が少ないと判断した部位で評価した。

4. 臨床例における小腸動脈分枝径の計測

ラットにおける実験結果を臨床応用する際の示標として、臨床例(5例10本、男4、女1、平均年齢57.4)における小腸動脈分枝の径を動脈造影像から計測した。

結 果

I. 正常ラット小腸腸管壁の血管解剖

無処置のラットでは、蠕動下でも腸管壁内で壁内直動脈とその2次および3次分枝、細かなネットワーク様の動脈がそれぞれ伴走する静脈とともに観察可能であった。腸管壁に入った直動脈は分枝を介して近傍の直動脈と交通していた。また直動脈は腸管の非腸間膜付着側を越えて対側の直動脈と交通していた。また、腸管壁に達する直前で直動脈起始部間に交通が認められた(図3)。

ラットの腸管壁内の動脈は、腸間膜の小動脈より分岐し腸管の筋層と粘膜下層の間を通過する直動脈(1次分枝)、筋層と粘膜下層の間を走行し直動脈間を交通する2次分枝、3次分枝、および筋層内を走行する5次分枝からなるという報告がある²⁰⁻²²⁾。今回はこれらを直動脈、2次分枝および3次分枝、およびネットワーク様血管と命名し以下の検討に使用した。また直動脈に関しては塞栓物質の停滞部位を示すため、近位側1/3を近位、遠位側1/3を遠位、中間を中間位と分類し検討した。3匹のラットの実体鏡下での観察で、直動脈は30~100 μ m、2次、3次分枝は20~30 μ m、ネットワーク様血管は数 μ m~10 μ m程度の太さであった。

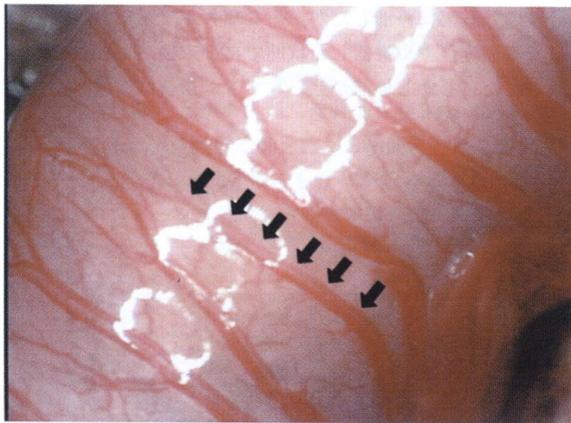
無処置のラットにおいて作成した血管鋳型で、直動脈、2および3次分枝、ネットワーク様血管がより詳細に確認できた(図4)。

II. 生体血管内での塞栓物質の動態

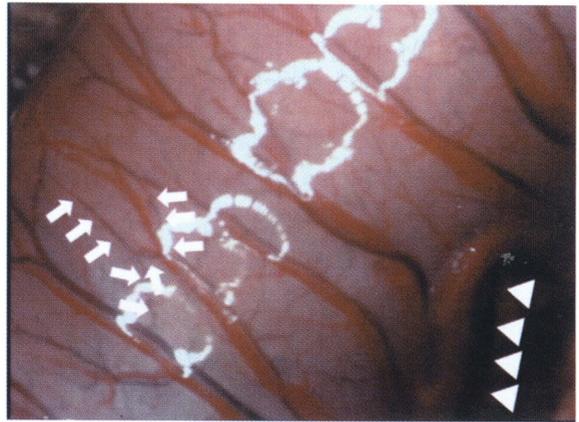
1. マイクロスフェア

動脈内に注入されたマイクロスフェアは、粒子径が血管径と一致するレベルや分枝分岐部に停滞した。当初は血流の鬱滞はみられないか軽度であり、その後流入する粒子が数個以上集積することで閉塞が認められた(図5)。再開通は30分以上の観察で認められなかった。径7~11 μ mのマイクロスフェアは、ネットワーク様血管の所々に停滞したが、大部分は静脈に環流した。径30~35 μ mのマイクロスフェアは、直動脈本幹遠位や2次、3次分枝末梢に停滞した。径53~106 μ mのマイクロスフェアは、直動脈本幹近位から中間位に主として停滞した(図6-B、表1)。

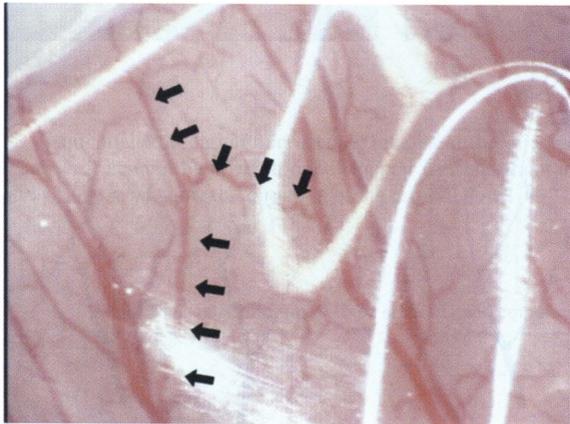
これらのマイクロスフェアにおける実験結果をコントロールとして、ゲルフォーム粒子およびPVA粒子の塞栓結果を評価した。すなわち直動脈本幹遠位および2、3次分枝レベルの塞栓の程度を径30~35 μ mのマイクロスフェアの塞栓結果と、また直動脈本幹中間位および近位での塞栓の程度を径53~106 μ mのマイクロスフェアの塞栓結果と比較した。



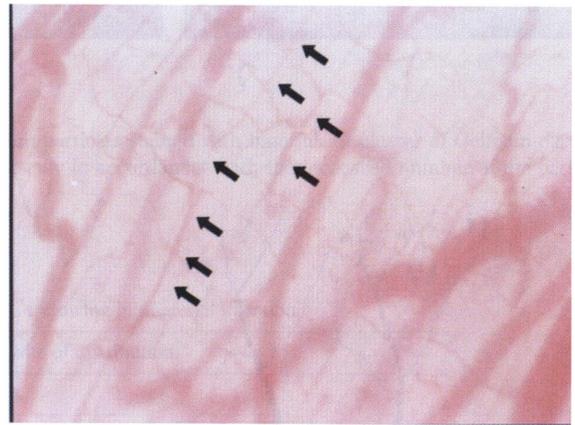
A



B



C



D

Fig. 3. Digital vital microscopic picture of the small intestine in a normal rat. (A) Vasa recta and accompanying veins were shown (arrows). (B) Second and third branches of the vasa recta were demonstrated following blue ink injection (arrows). Communications between each vasa recta were seen just before intestinal wall (arrowhead). (C) In the magnified view, second and third branches connecting each of vasa recta were shown (arrows). (D) In the magnified view, fine arterial networks connecting second and third branches were shown (arrowhead).

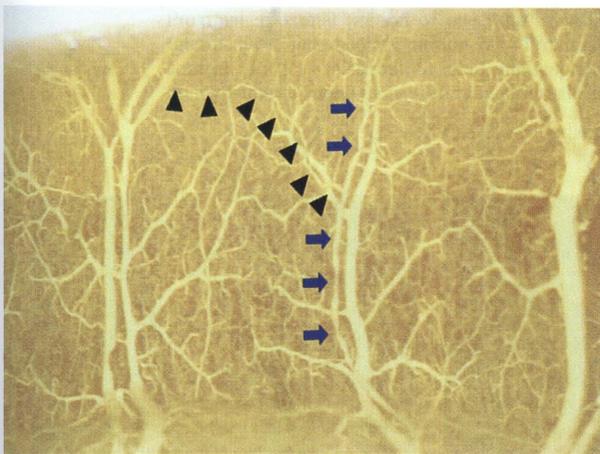


Fig. 4. Vital microscopic view of transparent specimen of the microvascular cast of small intestine of a rat. Vasa recta (arrows), second and third order branch (arrowheads), and network-like small arteries connecting them were well visualized. Accompanying veins were also well shown.

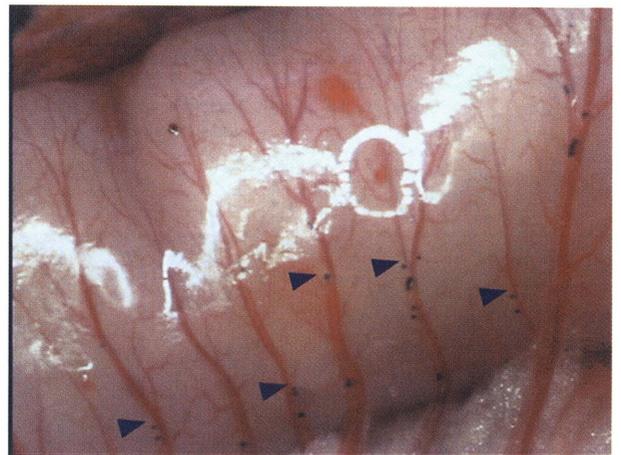


Fig. 5. Vital digital microscopic view of embolized 53 ~ 106 μ m sized microspheres stained with methylene blue. The distribution of embolized microspheres was confined to several points of arteries in the small intestine, according to the sizes of their aggregates. Retardation of arterial flow was observed following the aggregation of several particles (arrowhead).

2. ゲルフォーム粒子

ゲルフォーム粒子は生体血管内では変形しやすく、その大きさよりもかなり細かいレベルの末梢まで流入し停滞した。多くは

分枝の分岐部に停滞したが、新たなゲルフォームが流入し一塊になり血流がやや鬱滞した状態で再び末梢へと移動するのが観察された。しかし停滞が見られても、当初は血流の明らかな低

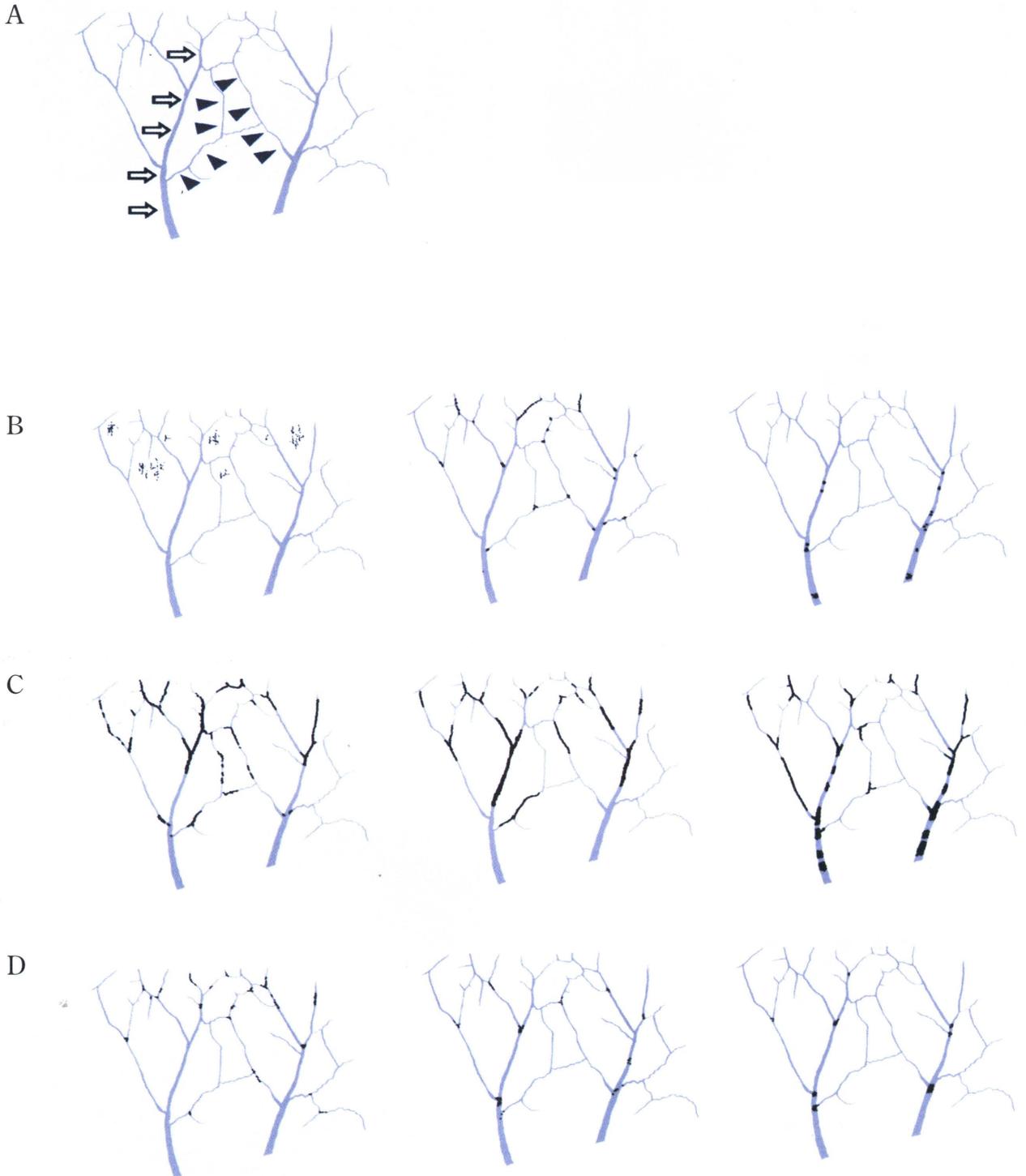


Fig. 6. Distribution of each embolic materials following intraarterial injection. (A) Anatomy of the schema. Vasa recta (arrow), second and third order branches (arrowheads). (B) The distribution of microspheres. 7 ~ 11 μm (left), 30 ~ 35 μm (middle), 53 ~ 106 μm (right). (C) The distribution of Gelfoam particles. 33 ~ 45 μm (left), 45 ~ 65 μm (middle), 65 ~ 125 μm (right). (D) The distribution of PVA particles. 33 ~ 45 μm (left), 45 ~ 65 μm (middle), 65~125 μm (right). Dots indicate embolic materials.

下は見られず、引き続いて流入するゲルフォーム粒子が血管内でカラム状を呈する状態となって初めて血流の停滞が見られた(図7)。完全に血流が遮断された動脈でも数分の観察で血流の再開通が認められることがあった。最終的に径33~45 μm のゲルフォーム粒子は、直動脈本幹遠位から中間位あたりまでカラム状に分布し、2次、3次分枝にも分布が認められた。径45~65 μm のゲルフォーム粒子は、直動脈本幹遠位から中間位に

主として分布したが、径33~45 μm のものと比較して中間位の分布が多く、2次、3次分枝にも分布が認められた。径65~125 μm のゲルフォーム粒子は、直動脈本幹中間位から近位に主として分布した。さらに遠位にもカラム状に分布し、2、3次分枝末梢にも少量分布が認められた(図6-c)。それぞれの部位での塞栓に必要な塞栓子の分布長は、ほとんどの場合コントロールに比し長かった。(表1)

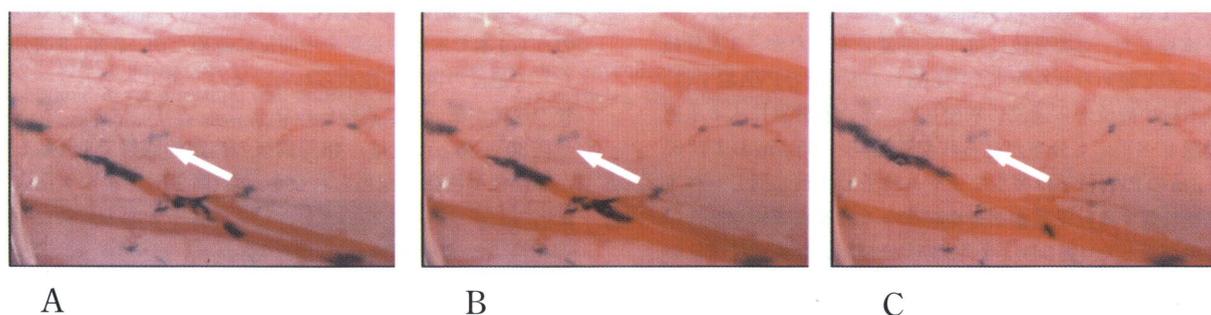


Fig. 7. Sequential vital digital microscopic images of the injected Gelfoam particles stained with blue ink. A cluster of Gelfoam particles (33~45 μm) stained blue which once stopped (A), and then, moved distally in accordance with the increased number of the particles (B and C). (Arrows show the direction of the arterial flow).

Table 1. Distribution of three sizes of each embolic materials following intra-arterial injection

Particle	Size of particles (μm)	Site of distribution				
		Vasa recta			2 nd branch	3 rd branch
		Proximal	Intermediate	Distal		
Microsphere	7~11	-	-	-	-	+
	30~35	-	-	+	+	+
	53~106	+	+	-	-	-
Gelfoam	33~45	-	L	W	W	W
	45~65	-	W	W	W	W
	65~125	W	W	W	W	L
PVA	33~45	-	-	L	L	L
	45~65	-	W	L	L	L
	65~125	W	W	-	L	-

Proximal, proximal portion of one third of vasa recta; Distal, distal portion of one third of vasa recta; Intermediate, intermediate portion of 'Proximal' and 'Distal'. W, wider distribution than microsphere control; L, less distribution than microsphere control. Microsphere, spherical beads of styrene divinylbenzene copolymers; Gelfoam, absorbable gelatin sponge; PVA, polyvinylalcohol.

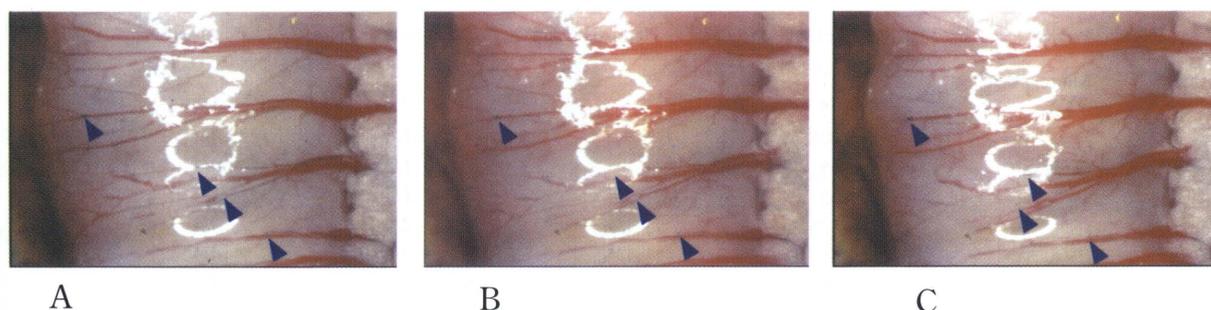


Fig. 8. Sequential vital digital microscopic images of the injected polyvinylalcohol particles stained with blue ink. A few polyvinylalcohol particles (45~65 μm) stained blue (arrowhead) could evoke the obstruction of arterial flow and dislodgement was not observed. (sequential from A to C).

3. PVA粒子

PVA粒子は生体血管内でも大きさや形状は変化せず、血管系が一致した部位や分枝分岐部で停滞し、一個もしくは数個の粒子ですみやかに塞栓局所の血流が鬱滞、閉塞するのが観察された(図8)。塞栓物質の移動はゲルフォームと比較して少なく、30分以上の観察で再開通は認められなかった。実体顕微鏡下での観察では、径33~45 μm のPVA粒子は直動脈本幹遠位の分枝分岐部に主に停滞し、2次、3次分枝の分岐部にも分布が見られた。径45~65 μm のPVA粒子は、直動脈本幹遠位から中間位を塞栓した。2次分枝にはごく少量分布したが、3次分枝にはほとんど認められなかった。径65~125 μm のPVA粒子は、直動脈本幹中間位から近位に塞栓した。また腸管壁に入る手前の直動脈レベルにも分布が見られた。径45~65 μm および65~125 μm のPVA粒子はゲルフォーム粒子と比較し同じレベルでの塞栓に要する粒子量が明らかに少なく、また末梢レベルの分布も少なかった(図6-D)。2次、3次分枝および直動脈遠位で塞栓に必要であった塞栓子の分布長はコントロールのそれより短かった。一方、直動脈本幹中間位および近位での塞栓子の分布はコントロールより長かった(表1)。

Ⅲ. 塞栓物質による側副路の形成状況や壁障害の差異

1. マイクロスフェア(表2,3)

径7~11 μm では、48時間後の肉眼的観察で、4例とも明らかな褪色や壊死は認められなかった(図9-A)。インク注入では2例とも直動脈や2次、3次分枝には異常所見は認めなかった。一方、ネットワーク様血管が部分的に描出されない部がみられ、その近傍に拡張したネットワーク様血管が認められた(図10)。1例で非腸間膜附着側の辺縁近くにインク流入不良域が認められた。48時間後の血管鋳型では検討し得た2例中4本の直動脈のうち1本で本幹の途絶を中間位に認めたが、2次、3次分枝を介して遠位の再建が認められた。また一例でネットワーク様血管の途絶が部分的に認められた。

径30~35 μm では、48時間後の肉眼的観察で4例とも明らかな褪色や壊死は認められなかった(図9-B)。インク注入では拡張したネットワーク様血管が目立つ箇所が認められたが、明らかな2次、3次分枝の途絶はみられず、またインク流入不良域も明らかではなかった。48時間後の血管鋳型では検討し得た2例中5本の直動脈のうち3本は遠位で、1本は中間位で途絶が認められた。遠位での途絶を認めた3本ともに末梢の再建は認

Table 2. Occlusion and reconstruction of vasa recta in microvascular cast of microfile following injection of three sizes of each embolic materials

Particle	Size of particles (μm)	Number of occlusion (reconstruction) of vasa recta		
		Proximal	Intermediate	Distal
Microsphere	7~11	—	1/4 (1/1)	—
	30~35	—	1/5 (1/1)	3/5 (0/3)
	53~106	1/5 (1/1)	5/5 (5/5)	2/5 (0/2)
Gelfoam	33~45	—	—	4/4 (0/4)
	45~65	—	2/4 (2/2)	4/4 (2/4)
	65~125	2/4 (2/2)	4/4 (2/4)	4/4 (4/4)
PVA	33~45	—	—	4/4 (1/4)
	45~65	—	2/5 (2/2)	2/5 (1/2)
	65~125	*	4/5 (3/4)	5/5 (1/5)

Proximal, proximal of one third of vasa recta; Distal, distal one third of vasa recta; Intermediate, intermediate portion of between 'Proximal' and 'Distal'. *, One of vasa recta occluded just before intestinal wall and focal reconstruction was observed.

Table 3. Injury of small intestine following injection of three sizes of each embolic materials

Particle	Size of particles (μm)	Number of injuries		
		Necrosis (Large)	Necrosis (Small)	Discoloration
Microsphere	7~11	—	—	—
	30~35	—	—	1/4
	53~106	—	1/4	4/4
Gelfoam	33~45	—	1/4	4/4
	45~65	3/4	1/4	4/4
	65~125	1/4	2/4	4/4
PVA	33~45	1/4	2/4	4/4
	45~65	—	—	4/4
	65~125	1/4	—	4/4

Necrosis is an area whose color is darkly gray and margin is clear. Small, Area of necrosis is included of the basin of one or two vasa recta; Large, larger necrosis than 'small'; Discoloration is an area of which color is milk-white and margin is vague.

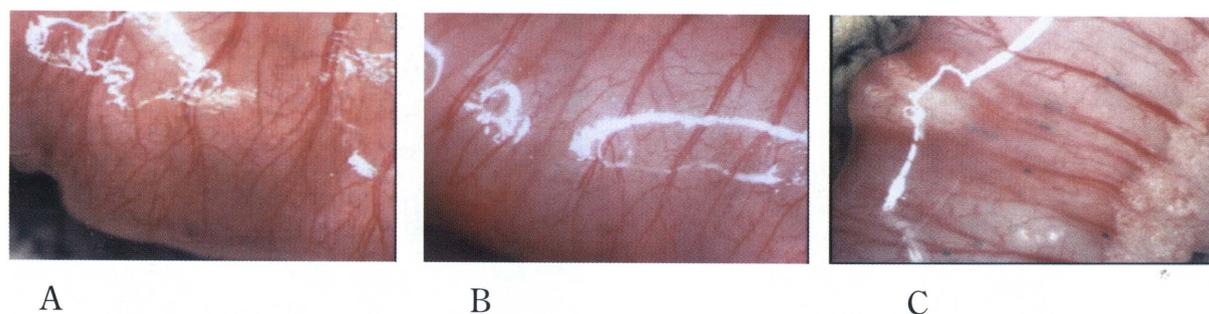


Fig. 9. Vital microscopic view of small intestine 48 hrs after embolization by microspheres. (A) Discoloration or necrosis were not observed in rat intestinal wall embolized with 7 ~ 11 μm particles. (B) Discoloration or necrosis were not observed with 30-35 μm . (C) Discoloration was seen with 53 ~ 106 μm .

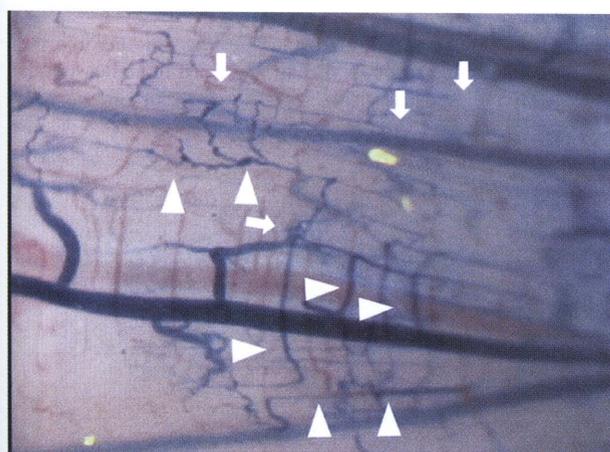


Fig.10. Vital microscopic view of small intestine 48 hrs after embolization with 7 ~ 11 μm sized microspheres. Blue ink injection into the mesenteric artery showed the obstruction of a part of the network-like arteries (arrow) and dilatation of the neighboring arteries (arrowhead).

められず、中間位の途絶は2次、3次分枝を介する側副路で末梢の再建が認められた。2次、3次分枝は途絶している箇所が多く、一部にネットワーク様血管を介して再建が認められた。部分的にネットワーク様血管の拡張が目立つ箇所があった。

径53 ~ 106 μm では、48時間後の肉眼的観察で全例に褪色域が認められた。また4例中1例に非腸間膜附着側に小壊死域が認められ、周囲にはネットワーク様血管の拡張が目立った(図9-C)。インク注入では直動脈本幹の途絶が見られ、2次、3次分枝やネットワーク様血管を介しての側副路が発達していた(図11-A)。途絶域と壊死の領域はほぼ一致していた。また非腸間膜附着側で局所的なインク流入不良域が認められた。直動脈の塞栓部より遠位に2、3次分枝を介して流入が認められ、さらに別の2次、3次分枝への流れが認められた。血管鑄型では検討しえた2例中5本の直動脈のうち近位で1本、中間位で5本、遠位で2本が途絶していた。近位の途絶した1本、中間位の途絶した5本では周辺の2次、3次分枝を介する側副路で遠位の再建が認められたが(図11-B)、遠位の途絶した2本ではその末梢の再建は認められず非腸間膜附着側でネットワーク様血管が目立つ箇所が散在性にみられた。

2. ゲルフォーム(表2,3)

径33 ~ 45 μm では、48時間後の肉眼的観察で全例で広汎に褪色域が認められた、小壊死域が1例に認められた(図12-A)。インク注入では直動脈遠位が部分的に閉塞し、2次あるいは3次分枝を介しての側副路で再建される個所がみられた。またゲルフォーム粒子の残存が確認できるにもかかわらず同部で血流が再開している所が見られた(図13-A)。48時間後の血管鑄型では、検討しえた2例中4本の直動脈のうち4本に遠位での途絶が認められ、4本ともにその末梢の再建は認められなかった。非腸間膜附着側の直動脈間に血管構造が認められない領域が、鑄型標本を作製した2例ともに見られた(図13-B)。またネットワーク様血管が目立つ領域が認められた。

径45 ~ 64 μm では、48時間後の肉眼的観察で3例で非腸間膜附着側で大壊死域を認め、1例で小壊死域を認めた(図12-B)。インク注入ではすべての例で直動脈本幹中間位までしか流入が認められなかった。血管鑄型では、2例中検討しえた直動脈4本のうち4本で遠位での途絶が見られ、2本で中間位での途絶が認められた。途絶が認められた遠位の4本のうち2本で2次、3次分枝を介する側副路による末梢の再建が認められ、中間位で途絶が認められた2本でも2次、3次分枝を介する末梢の再建が認められた。非腸間膜附着側で血管構造が認められない領域があった。

径65 ~ 125 μm では、48時間後の肉眼的観察では1例で非腸間膜附着側の直動脈間に局所的な褪色域を認め、周囲に鬱血を認めた(図12-C)。また大壊死域が1例に、小壊死域が2例に認められた。インク注入では壊死域が認められた領域にほぼ一致して局所的な流入不良域が認められた。血管鑄型では検討しえた2例中4本の直動脈のうち2本で近位での途絶が認められた。全例で中間位での途絶が認められた。近位で途絶が認められた2本では2次、3次分枝を介する末梢の再建が見られ、中間位の途絶は4本中2本に2次、3次分枝を介する末梢の再建が認められネットワーク様血管の拡張が認められた。

3. PVA(表2,3)

径33 ~ 45 μm では、48時間後の肉眼的観察で全例で帯状の褪色域が認められ、非腸間膜附着側で楔状の小壊死域を認めたものが2例、大壊死域が認められたものが1例あった(図14)。インク注入では、楔状の壊死部、帯状の褪色域の部分にインク流入を認めなかった。48時間後の血管鑄型では検討しえた2例中4本の直動脈のうち4本で遠位での途絶を認めた。4本中1本で2次、3次分枝を介する末梢の再建が認められた。分枝の描出は少なかった。

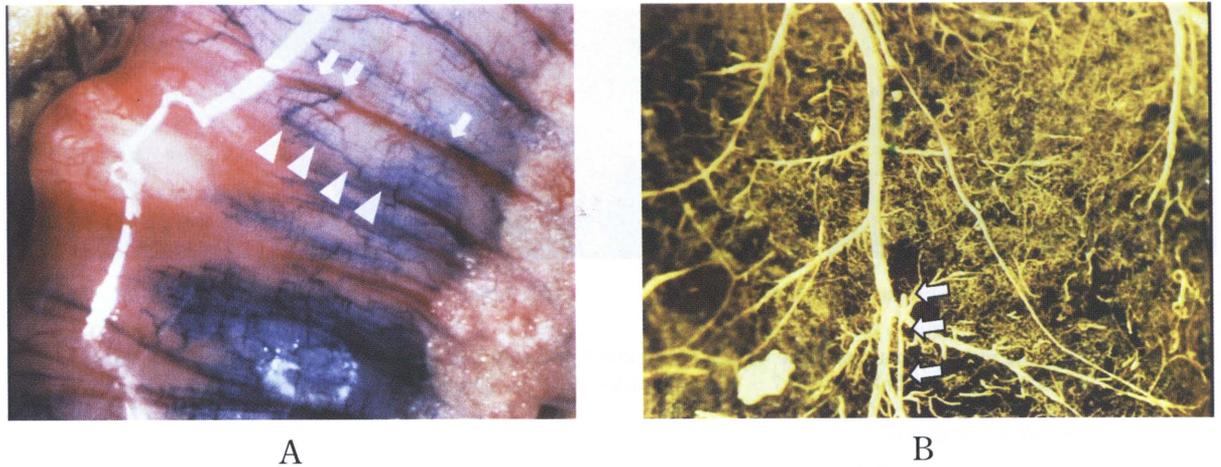


Fig. 11. Vital microscopic view of small intestine 48 hrs after embolization with 53 ~ 106 μm sized microspheres. (A) Blue ink injection into the mesenteric artery showed the occlusion of vasa recta (arrows) and reconstruction through second and third branches (white arrowheads). Dilatation of a part of the network-like arteries was also seen. (B) Microvascular cast revealed obstruction of the vasa recta and reconstruction through second and third branches (arrows).

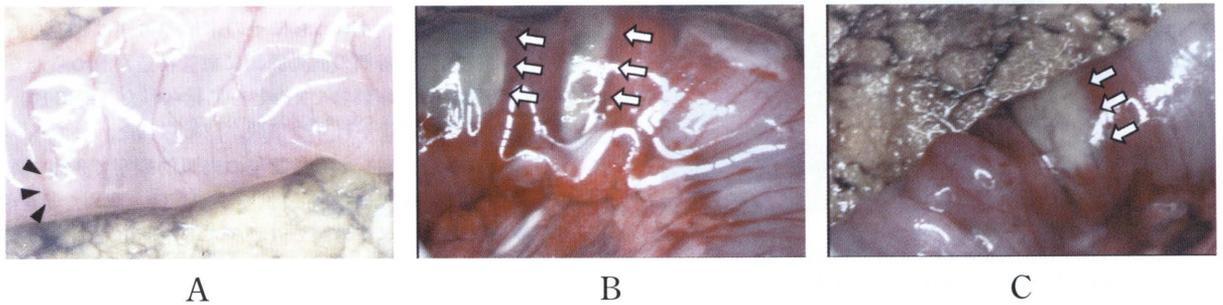


Fig. 12. Vital microscopic view of small intestine 48 hrs after embolization by Gelfoam particles. (A) Broad discoloration and small area of necrosis were observed in rat intestinal wall embolized with 33 ~ 45 μm Gelfoam particles (arrowheads). (B) Large area of necrosis was revealed with 45-65 μm (arrows). (C) Large area of necrosis was seen with 53 ~ 106 μm (arrows).

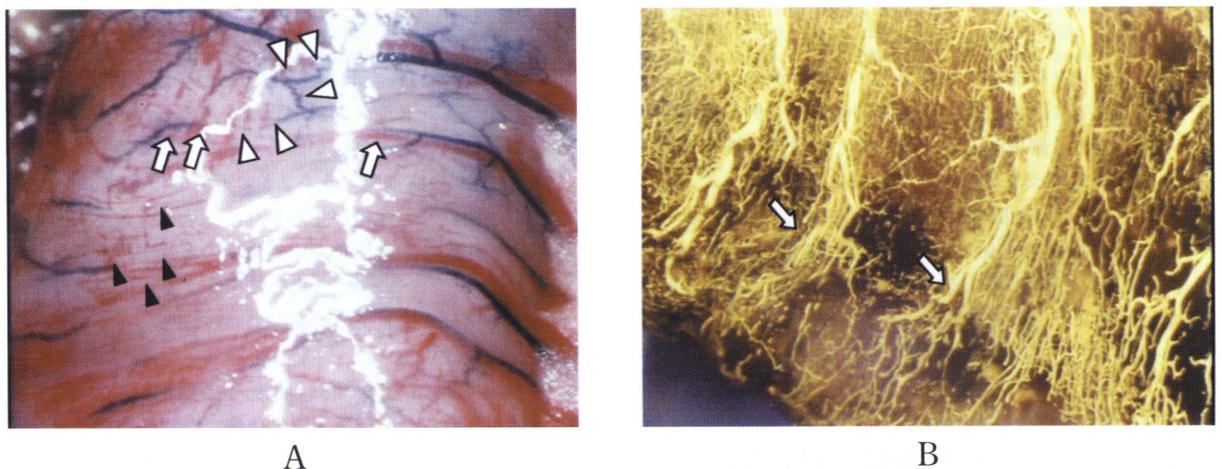


Fig. 13. Vital microscopic view of small intestine 48 hrs after embolization with 33 ~ 45 μm sized Gelfoam particles. (A) Blue ink injection into the mesenteric artery showed the occlusion of vasa recta (arrows) and reconstruction through second and third branches (white arrowheads). Dilatation of a part of the network-like arteries was also seen (arrowheads). (B) Microvascular cast revealed obstruction of the vasa recta (arrows) and avascular areas in the antimesenteric border of the small intestine.

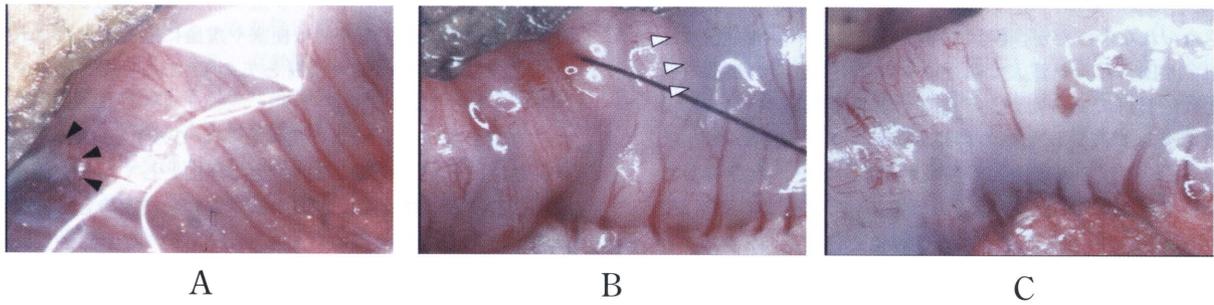


Fig. 14. Vital microscopic view of small intestine 48 hrs after embolization by polyvinylalcohol particles. (A) Band shaped discoloration and small necrosis (arrowheads) were observed in rat intestinal wall embolized with 33 ~ 45 μ m PVA particles. (B) Wedge or band shaped discoloration was seen with 45 ~ 65 μ m (white arrowheads). (C) Broad discoloration and large area of necrosis were revealed with 65 ~ 125 μ m.

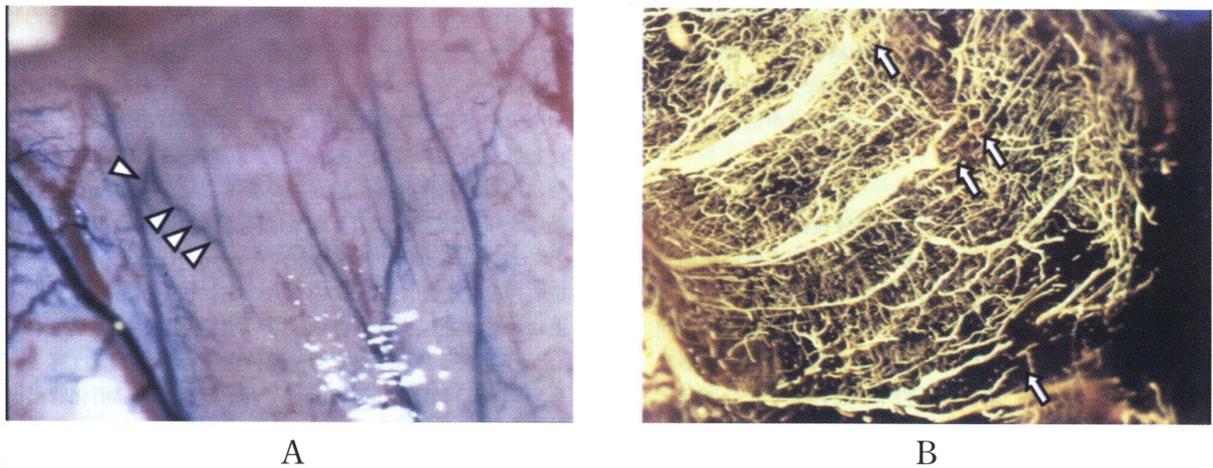


Fig. 15. Vital microscopic view of small intestine 48 hrs after embolization with 33 ~ 45 μ m sized polyvinylalcohol particles. (A) Blue ink injection into the mesenteric artery showed no definite occlusion of the proximal portion of the vasa recta. However, reconstruction of peripheral portion of the vasa recta through second and third branches was seen in some area of the small intestine (arrowheads). (B) Microvascular cast reveals obstruction of the distal or middle portion of the vasa recta (arrows) and reconstruction through second and third branches (arrows). Prominent network-like arteries were also visualized.

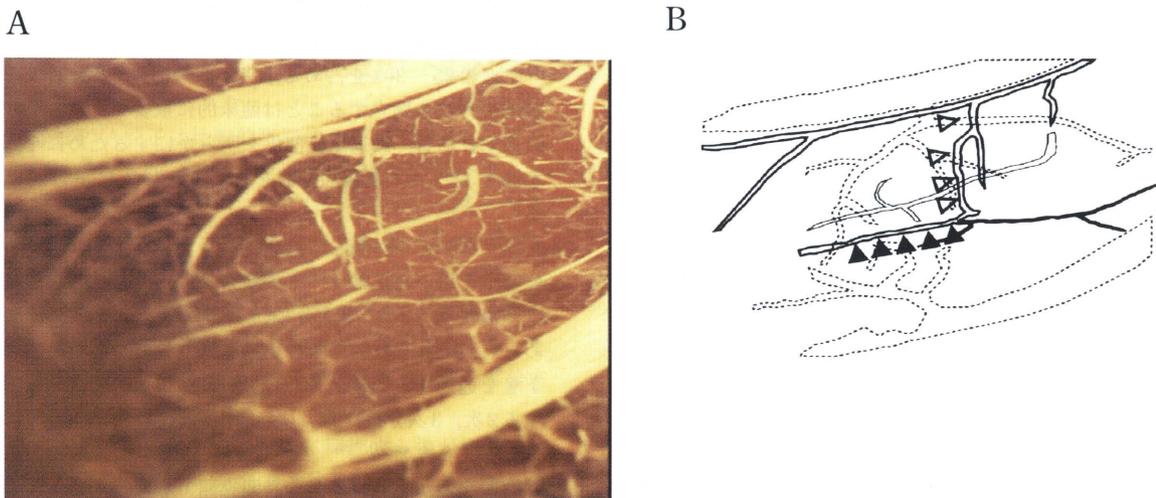


Fig. 16. Microvasculer cast of intestinal wall 48 hrs after embolization with 65 ~ 125 μ m polyvinylalcohol particles. (A) Microscopic view of microvascular cast. (B) Microvascular cast revealed obstruction of the middle portion of the vasa recta and reconstruction (black arrowheads) through second and third branches (white arrowheads).

径45～65 μm では、48時間後の肉眼的観察で明らかな壊死域は認められなかったが、楔状や帯状の褪色域が全例で認められた(図14-B)。インク注入では近位および中間位の直動脈の描出は比較的良好であったが、一部の非腸間膜付着側で2次、3次分枝を介して直動脈末梢の再建が認められる個所があった(図15)。また帯状の軽度流入不良域が認められた。血管鑄型では検討しえた2例中5本の直動脈のうち2本で遠位での途絶が、2本で中間位での途絶が認められた。遠位での途絶の2本中1本で、中間位での途絶の2本中2本で2次、3次分枝を介して末梢の再建が見られネットワーク様血管が目立った(図15)。

径65～125 μm では、48時間後の肉眼的観察で全例で全体に褪色が目立ち、血管構造はほとんど認められなかった(図14-C)。1例で大壊死域が認められた。インク注入では一部の直動脈が近位で描出され、2次、3次分枝が局所的に近位から中間位で描出されるのみであった。血管鑄型では検討しえた2例中5本の直動脈のうち5本で遠位での途絶、4本で中間位での途絶が認められた。また1本では腸管壁に入る直前での途絶を認めた。遠位での途絶5本のうち2本、中間位での途絶4本のうち3本で、2次、3次分枝を介する末梢の再建が認められた(図16)。また腸管壁に入る直前での途絶が認められた1本では中間位付近で局所的な再建が認められた。

4. その他の塞栓物質

リビオドールは直動脈本幹や2次、3次分枝部にカラム状に分布し、一部はリビオドールと血液が層状を呈し血流は停滞した。ネットワーク様血管内にもリビオドールは認められた。リビオドールは緩徐に末梢に移動し、本幹の中枢側の血流は再開したが末梢側は停滞したままであった。また静脈に還流するリビオドールが観察された。塞栓直後のインク注入では地図状に造影不良域が観察された。数分後の注入では非腸間膜付着部に造影不良域が観察されたが、中枢側の造影不良域は消失していた。血流の再開を認めたため以後の検討は行わなかった。

リビオドール-ヒストアクリル混合液(1:4)を注入すると環流域全体が褪色し血流が遮断された。一部の直動脈が認められるのみで他の動脈枝は認められなかった。ヒストアクリルが固化化する際に所々間隙が生じてしまい、血流を完全には遮断できない例があった。血流の再開通は認められず、塞栓域の全腸管壊死が予測され、以後の検討は行わなかった。

5. 人の小腸壁血管径の測定

5例10本の測定の結果は平均値0.45mm径、標準偏差0.008であった。

考 察

1968年にNusbaumら²⁷⁾は、門脈圧亢進症による上部消化管出血に対し血管収縮剤の動注療法を施行しその有効性を報告した。その後、消化管出血に対してバソプレッシン動注療法の比較的良好な成績が報告されていた^{28)～31)}。しかしながら、持続的動注による虚血性腸管壊死、不整脈、高血圧、虚血性心疾患等の副作用やカテーテルの長時間留置に伴う弊害といった手技的な問題も多く指摘され、また、バソプレッシンではコントロールできない出血が存在することも明らかとなった³²⁾³³⁾。これに対して、1972年にRoschら³⁴⁾は上部消化管に対するTAEの有効性を報告した。その後、Goldbergerら³⁵⁾をはじめとして消化管動脈性出血に対するTAEの有用性を確認する報告が相次ぎ、現在では一般臨床で広く施行されている^{6)17)19)35)～38)}。特に、胃

十二指腸などの上部消化管は多重の動脈血管支配を受けているため出血動脈の塞栓のみでは梗塞や虚血に陥ることはまれであり、この領域からの出血に対してのTAEは手技的に確立されたものとなっている。

一方、下部消化管からの出血に対してのTAEに関してはその有効性は確立されていない。その理由としては、大腸および小腸における動脈支配に起因する高頻度な梗塞の合併が挙げられる。下部消化管出血に対するTAEはその臨床的必要性から緊急的に導入されたが、初期の報告では上腸間膜動脈1次分枝レベル等の比較的近位側からのゲルフォームや自家血血栓をもちいた塞栓が行われており、塞栓後の梗塞の高頻度の合併の報告された。その後下部消化管に対するTAEは一般に禁忌とされてきた。Snidermanら³⁹⁾は、直動脈は腸管壁に入るまでは吻合が無い場合、直動脈を塞栓することが梗塞の原因と報告している³⁴⁾⁴⁰⁾。これに対し、Palmazら⁴¹⁾は末端動脈枝レベルでの大きさに作成したゲルフォーム細片や同レベルでのマイクロコイルを用いた塞栓では梗塞は認められなかったと報告した⁴²⁾。同時に、マイクロカテーテルを用いた二重管法の発達によって超選択的に直動脈本幹や直動脈壁在部レベルの動脈へのカテーテル挿入が可能となってからは、下部消化管出血に対し超選択的な動脈塞栓法の報告が続いた。直動脈の超選択的塞栓術は梗塞に陥る可能性のある範囲をできるだけ小さくでき、近傍の直動脈からの側副路により虚血性障害を回避できる可能性が高いと考えられる。Guyら²⁰⁾は8例で大腸にTAEを行いごく軽度の虚血性変化を2例に認めたのみであった。Gordonら²¹⁾は小腸出血に対して超選択的に直動脈での塞栓を行い虚血性障害を認めなかったことから、なるべく遠位側での塞栓を行うべきと主張している。またLedermannら¹⁹⁾は、5例の下部消化管出血の患者に対して超選択的にTAEを行い、梗塞や虚血が認められなかったと報告している。これらの報告から、小腸からの動脈性出血で手術リスクの高い緊急例や内視鏡的に処置できない大腸からの出血に対しても積極的に選択されるようになってきている⁴³⁾⁴⁴⁾。しかしその報告数は少なく臨床例としてまとまった報告もない。また塞栓物質の動態や最適塞栓物質に関する基礎的研究もほとんどなされておらず^{45)～47)}、小腸に代表される下部消化管壁への塞栓術は経験的に行われているのが現状である。そのために、梗塞の発生の予測は困難で依然として確立された方法とはなっていない。

下血の25～30%を占める小腸からの出血⁴⁸⁾⁴⁹⁾に対する安全なTAEの方法を確立することは臨床的に重要であり、そのための最適塞栓物質、最適塞栓部位を明らかにするために今回ラット小腸をもちいて実験的検討を行った。以下に項目別に考察する。

ラットモデルに関して、デジタルマイクロスコープおよび血管鑄型を用いた正常ラットの観察では、ラットの腸管壁内の血管は直動脈、2次、3次分枝、およびネットワーク様血管が認められ、それぞれ腸間膜の小動脈より分岐し腸管の筋層と粘膜下層を通過する1次分枝(直動脈)、粘膜下層で直動脈間を交通する2次、3次分枝、および筋層内を走行する5次分枝に相当すると考えられた^{24)～26)}。ラットの直動脈が腸管壁に入る直前で互いに交通があり、また非腸間膜側でも交通があったことはこれまでの報告と同じであった⁵⁰⁾。一方、ヒトの腸間膜内の動脈走行は空腸から回腸へと遠位に行くほどアーケードの数が増え、そのアーケードから直動脈が分岐している。直動脈は腸管

壁に入るまではそれぞれに交通が無く、直動脈の長さは空腸側のほうが長い。壁内に入った血管は直動脈壁在部と呼ばれ、直接もしくは叢状に交通する。直動脈は非腸間膜付着縁を越えて対側の直動脈と交通する。また漿膜側に向かい多数の分枝を出し漿膜面で非常に細かな表層血管網を形成している。大腸では直動脈壁在部間の交通がさらに少なく、長動脈間の交通も少ない^{51)~54)}。このようにラットとヒトの小腸および腸間膜の血管構築は類似しており、今回ラットの腸管をモデルとして腸間膜動脈の塞栓の研究を行ったことに問題はないと言える。しかし3次分枝レベルから逆行性に塞栓物質を動注したため、複数の直動脈の還流域を塞栓していることやラットには腸管壁近傍で直動脈間に交通が存在する点は、直動脈より近位側で塞栓を考える場合に注意が必要である。

塞栓物質⁵⁵⁾としては、日常臨床においてよく用いられている塞栓物質と、コントロールとするため臨床には使用されていない、大きさの均一なマイクロスフェアであるスチレンジビニルベンゼン共重合体球形ビーズを用いた。ゲルフォーム粒子やPVA粒子は3種類の大きさを実際の臨床と同様に金属ふるいで作成したが、実際にサイズ分けした塞栓物質を観察すると、より小さなサイズのものが混入していた。大きさは、基礎実験によるラット腸間動脈の各レベルから適当と考えられる大きさを選択したが、実体鏡下での塞栓部位からは実験の目的に適った大きさと考えられた。

生体顕微鏡下における塞栓物質の動態に関しては、マイクロスフェアは粒子径と血管径が一致する箇所や分枝分岐部での限局的な集簇で塞栓効果が観察された。その理由として粒子が球形で血管内でもその形状が変化しないことと粒子径が均一であった点が考えられた。一方、ゲルフォーム粒子は一旦ある位置で停滞しても、しばらくすると末梢側へと移動し再開通が生じることがしばしば観察された。これはゲルフォーム粒子の変形しやすい性質によるものと考えられ、臨床例で十分な塞栓を行う際には注意が必要である。過去において腸間膜動脈一次分枝レベルなどの比較的低位からのゲルフォームを用いた塞栓で障害の程度に様々な差異が認められたのは、ゲルフォームによる塞栓部位が様々な径の血管であったためと考えられる。^{1)6)7)17)~19)56)} さらにゲルフォーム粒子には、作成時に離断してさらに小さな断片が生じる傾向があるため血管内をカラム状に埋める形で停滞し、またより細かな血管にも流入する。これらの結果からゲルフォーム粒子は比較的限局的な範囲の塞栓には不適当であると考えられた。

これに対しPVA粒子は比較的限局的な範囲で停滞し、塞栓される血管の径もゲルフォーム粒子と比較すると均一であった。これはPVA粒子が血液内での形状に変化が少なく、有棘状を呈しているためと考えられた。この結果はCastaneda-Zuniga⁵⁷⁾の犬を用いた観察結果と一致している。PVA粒子が血管内で断片化することがあるとの報告があるが⁴⁶⁾、実体顕微鏡下での観察では明らかではなかった。PVA粒子はその大きさを均一にすることによって標的とする動脈塞栓レベルを塞栓するのに適した臨床塞栓物質と考えられた。

リピオドールは動注後直ちに静脈に環流するのが観察された。同時に、直動脈末梢や2次、3次分枝の一部やネットワーク様血管に部分的に停滞し血流を一時的に遮断することが確認された。臨床的にも末梢レベルでのある程度の塞栓効果を持つことが知られているが、よく一致する観察結果であった。また

大量に動注すれば主幹レベルの動脈でも塞栓可能であることが考えられた。

ヒストアクリルは、塩化合物によってすみやかに重合化が起こるため、カテーテルからの塞栓に適している。Stoesslein²⁹⁾は、混和させるリピオドールの比率を変えることでヒストアクリルの重合化の時間を変えることができると報告している。今回の検討では逆行性に注入を行ったためにヒストアクリル:リピオドールを1:4とした。ヒストアクリルは血管に鑄型状に流入しその形状のまま固形化し、塞栓範囲内の側副血行路の形成はほとんどみられなかった。一方で、鑄型が完全に形成されず血管壁との間に隙が生じ、血流が完全には遮断できないことがあった。臨床使用でも同様のことが生じる可能性があり注意が必要と思われた。したがって、ヒストアクリル/リピオドールは上部消化管出血に対する塞栓物質としての有用性は報告されているが³⁸⁾、下部消化管での塞栓物質としては塞栓範囲の予測が困難であり使用すべきではないと考えられた。

塞栓物質による側副路の形成や壁障害の差異については、7~11 μm のマイクロスフェアではネットワーク様血管の一部に閉塞がみられるのみで周辺からの側副路で血行の再建がみられた。これはこの大きさでは毛細管を通過してほとんどが静脈に環流するためと考えられ、小腸壁障害もほとんど認められなかった。すなわち、この大きさではラット小腸動脈の塞栓物質としては不適当と結論できる。30~35 μm の大きさでの粒子は、直動脈の末梢及び2次、3次分枝の起始部を閉塞し血流の停滞を認めたが、48時間後では2次、3次分枝の明らかな途絶や血行不良域もみられなかった。また腸管壁の壊死や明らかな虚血性変化も認められなかった。血管鑄型では直動脈の末梢部や2次、3次分枝の途絶がみられたが、周辺の壁内動脈ネットワークを介して良好に血行は再建されていた。この結果からこの大きさの径の粒子は腸管壁障害が少ない点で塞栓物質として優れるものの、早期の側副路形成による再出血の可能性が大きいと考えられた。53~106 μm の大きさの粒子は直動脈本幹近位で主に塞栓し、小腸壁には虚血性変化が認められたが、明らかな壊死域は一部に小範囲に観察されたのみであった。インク注入や血管鑄型では2次、3次分枝およびネットワーク様血管による側副路形成と血行再建がみられ、非腸間膜側を中心に血行不良域が残存するものの壊死域は軽度であった。すなわちこの大きさでは、ラット小腸壁直動脈近位部が主として塞栓され、腸管壁の主幹を塞栓できるにも関わらず壁障害は最小限に維持できる可能性が示唆された。臨床例においても、直動脈近位部の選択的塞栓が有効な塞栓域となることが考えられた。

ゲルフォーム粒子では、いずれの大きさでも腸管壁の虚血性変化や壊死がみられた。これは粒子径の不均一性や可塑性のために、ネットワーク様血管から2次、3次分枝および直動脈遠位に流入し閉塞するために壁内での側副路が十分に形成されなためと考えられた。特に45~64 μm の大きさのものがこの傾向が強く、もっとも壁障害が強かった。33~45 μm の大きさでは45~64 μm や65~125 μm のものに比べて比較的障害の程度が軽かったのは、直動脈本幹の閉塞部位が末梢側に限定されており中枢側での塞栓の程度が軽かったためと考えられる。しかしながら直動脈近位側では閉塞はほとんど認められず、臨床例では再出血の可能性が高いと考えられた。65~125 μm の大きさの粒子のほうが45~64 μm の大きさのものより壁障害が軽度であったのは、後者のほうが2次、3次分枝やネット

ワーク様血管等への分布が少なかったため、側副路の形成がより可能であったためと考えられた。

PVA粒子では33～45 μm のものがもっとも障害が強かったが、これは直動脈および2次、3次分枝起始部やさらにネットワーク様血管にも分布しており、実体顕微鏡下で観察されたように側副路が形成されにくかったためと考えられる。血管鋳型でも壁内側副路形成は不良であった。しかし、これらの障害の程度はゲルフォーム粒子45～64 μm 、65～125 μm に比しより軽度であった。PVA粒子45～64 μm では壁障害は比較的軽度であったが、これは2次、3次分枝部以下の閉塞が少なかったためと考えられる。しかしこの大きさでは直動脈の閉塞はほとんど見られず、臨床応用時には直動脈レベルでの塞栓において十分な止血効果が得られない可能性が高いと考えられた。65～125 μm では小腸壁に虚血性変化や壊死がみられ比較的強い壁障害がみられた。これは直動脈のより中枢側や腸管壁に到達する手前のレベルで塞栓を生じたため塞栓領域が広範囲になったために非塞栓領域からの側副路を介しての血流では充足しなかったためと考えられた。さらにGelfoamよりは頻度は少なかったが、2次、3次分枝にも塞栓が起きたため側副路の形成が十分ではなかった点も関与していると考えられた。

以上のように、マイクロスフェアは球形で血管内でも形状が変化しないことに加えて粒子径が比較的均一であったため、塞栓部位が限局的であった。そのため側副路の形成が容易であった。一方ゲルフォーム粒子は、血管内で形状が変わりやすく、また断片化しやすいという特性に加えて、ふるいにかけたにもかかわらず小さな大きさのものが混入しやすくその大きさはきわめて不均一であったため塞栓における分布は広範囲にわたっていた。これに加えて粒子一個一個の塞栓力は弱いためカラム状を呈するまで塞栓効果が得られず、分布が広範囲にわたるために側副路の形成が難しかった。このためゲルフォーム粒子はPVA粒子に比して腸管壁に壊死や褪色といった障害をもたらしやすかったと考えられる。臨床的には小さなゲルフォーム粒子は重篤な合併症を惹き起こすことはよく知られている⁵⁸⁾が、今回の検討はそれを裏付ける結果であった。PVA粒子はゲルフォーム粒子と同様に大きさは不均一であり、また血管内で形状が変化しにくく不整形であるため粒子一個一個の塞栓力は強かった。その結果として塞栓における分布はマイクロスフェアほど限局的ではなく、ゲルフォーム粒子ほど広範囲ではなかった。側副路の形成も2者の間であった。Kusanoら⁴⁶⁾は大きなPVA粒子でも断片化し粘膜下層の血管を閉塞させることがあり、そのため彼らはPVA粒子はゲルフォームよりも粘膜の虚血の危険性が高いと述べている。しかし今回の検討ではゲルフォーム粒子に比較してPVA粒子の塞栓の方が障害は軽微であり、これらの主張とは異なった結果であった。リピオドールは塞栓効果に乏しく塞栓物質としては不適当と考えられた。またリピオドール・ヒストアクリル混合液は、近位から遠位の鋳型状の塞栓のために小腸壁障害が大きいこと、塞栓部位の予測が困難なことなどから同様に不適当と考えられた。

臨床応用については、小腸や大腸からの動脈性出血に対するTAEの最大の問題点として腸管梗塞の合併が挙げられる。これらの動脈に近位より大量の塞栓物質を注入し血行を遮断すれば、当然の結果として広範な腸管梗塞が惹起される。一方前述のごとく、マイクロカテーテルを用いて超選択的に出血部位近位で塞栓すれば、臨床的に問題となるような腸管梗塞を避け得

ると同時に長期的な止血も得られることが報告されている¹⁶⁾²¹⁾⁴⁶⁾。しかしこれらの報告はいずれも経験的なものであり、同様の手法でも塞栓物質や塞栓部位の差異で十分な止血が得られなかったり、あるいは腸管に虚血性変化を来す場合がある²⁰⁾。前述のように、臨床例では直動脈本幹レベルからの出血が問題となることが多く、したがって、直動脈主幹を近位より閉塞させ、かつ末梢の血行が側副路で維持され、結果として腸管壁に明らかな壊死を惹起しない塞栓術が最適と考えられる。腸管壁において側副路は、主たる流れが閉塞するとそれまで比較的血流が少なかった血管の血流が増えることで形成されるが、本幹が長い区間に渡って閉塞したり側副路になりえる分枝が塞栓された場合には側副路の形成が難しくなり腸管壁に虚血性の障害を生じやすい。また腸管壁において直動脈間の2次、3次分枝部はある程度有効な側副路となりえるが、広範な塞栓領域を代償することは難しかった。過去において腸間膜動脈の1次分枝レベル付近からの塞栓で腸管壁に障害が生じたのは、塞栓物質が様々な太さの血管に塞栓され、側副路の形成が阻害されたか、かなり中枢側で塞栓が生じたため側副路からの血液供給では代償されなかったためと考えられる。マイクロカテーテルの発達により超選択的な塞栓が可能となり、直動脈レベルからPVA粒子やマイクロコイルを用いた塞栓では障害が少なかった事実はそれらの塞栓物質が直動脈本幹レベルを塞栓でき側副路となる2次、3次分枝以下の血管の閉塞が少なかったためと考えられ、この推論と合致している²⁰⁾⁴⁶⁾。

今回の実験結果では、マイクロスフェアで主として直動脈レベルを塞栓する粒子径の均一な塞栓物質がこの目的に最も合致すると考えられた。しかし本塞栓物質は、生体組織に対する反応は検討されておらず臨床に使用できないものであり、今後こうした粒子径の均一な塞栓物質の開発が望まれる。血管造影像で計測した人での生体内における直動脈近位径は今回の計測の結果、約0.4～0.5mmであり、この大きさの生体に無害な物質による粒子をマイクロカテーテルで出血部位を含む小範囲に注入することで安全で有効な塞栓療法が可能と考えられた。一方、現在臨床使用の可能な塞栓物質のなかでは、直動脈径と同様な径のPVA粒子が最適と考えられた。ただし出来るだけ径の均一な製剤が望ましく作成にさいしては留意が必要である。ゲルフォーム粒子は上部消化管を含めて最も一般的に広く使用されている塞栓物質であるが、これまで述べてきたような性状から塞栓効果や腸管障害の予測が困難な問題があり、下部消化管動脈に対する塞栓物質としては不適当と考えられた。金属コイルも最も一般的な塞栓物質であるがその効果は手術による腸管動脈結紮と同様であり長期的止血効果は期待できない。しかしながら、マイクロカテーテルとマイクロコイルの進歩で直動脈中枢端近辺まで挿入可能となり、下部消化管出血に対する塞栓物質として有効とする報告がある。今回のラットによる実験では金属コイルを用いることはできなかったが、出血する直動脈近位に挿入可能であれば今回の実験結果から類推して、その有効性と安全性は高いものと考えられ積極的に臨床応用すべき方法と考えられる。

ただし、直動脈径の判定には年齢、性差などの個体差や測定部位による違い、測定誤差等の考慮は当然必要であり、また出血時には血管は攣縮状態や虚脱状態となっている可能性も高く、塞栓物質の大きさの考慮やカテーテルを進めることが困難な際の選択枝を含めてさらなる検討が必要である。

結 論

本研究では小腸出血に対する安全性の高いTAE療法を確立するために、塞栓物質の血管内動態と腸管壁に与える影響をラットを用いて実験的に検討した。本検討では、従来観察の困難であった蠕動下での生体観察を可能とするデジタルマイクロスコプを用いた。臨床的に止血困難な小腸出血の原因動脈は直動脈の本幹からのものであり、従って直動脈本幹を閉塞し、かつ小腸壁に明らかな梗塞を惹起しない塞栓物質が安全で効果的なTAE療法に必須である。これらの観点からみた各種塞栓物質の実験結果から得られた特徴は以下のようであった。

1. コントロールとして用いたマイクロスフェアは、球形で血管内でも形状が変化せず、大きさが均一であるという特徴を持ち、直動脈近位を塞栓する大きさのものが血流を遮断でき、かつ末梢の側副路形成が良好であり、小腸壁の障害も軽度であった。

2. ゲルフォーム粒子は、作成過程でより微少な粒子を含むことおよび不整形で血管内で形状が変化しやすい特性があった。このため塞栓レベルが限局されにくく、またカラム状に広範囲に塞栓する傾向が強く、塞栓効果の予測が困難であった。また側副路形成が不良であり壁の障害が強かった。

3. PVA粒子は、不整形で血管内で形状が変化しにくく塞栓レベルは比較的限局していたが、個々の大きさにばらつきがあり、マイクロスフェアよりは塞栓レベルには幅があった。このため腸管壁の障害はマイクロスフェアとゲルフォーム粒子との中間であった。

4. リピオドールは一時的には末梢動脈に塞栓効果がみられるが、大部分は静脈に還流した。

5. リピオドールヒストアクリルは腸間膜内動脈に広汎な塞栓を惹起した。

以上の結果から本研究に用いた塞栓物質のなかでは粒子径が均一なマイクロスフェアで直動脈本幹近位側を塞栓する大きさのものが最適塞栓物質と考えられた。現在臨床で用いられている塞栓物質はいずれも塞栓効果の予測が困難であり新たな塞栓物質の開発が必要と考えられた。しかしPVA粒子でヒト直動脈(約400~500 μ m径)に近い大きさで均一な粒子を作成し、数本の直動脈レベルにマイクロカテーテルを用いて超選択的に塞栓する方法が現時点では最良の方法と考えられた。

謝 辞

稿を終えるにあたり、御指導と御校閲を賜りました恩師金沢大学大学院医学系研究科循環医学専攻血管病態制御学経血管診療学松井 修教授に深甚なる謝意を表します。また、直接御指導、御教示いただきました同講座の小林 聡助手、真田順一郎助手に深謝いたします。さらに本研究の遂行に際し多大な御支援、御協力をいただきました同講座の皆様にご心より感謝いたします。

本論文の要旨の一部は、第30回日本血管造影・インターベンショナルラジオロジー学会総会(平成13年5月18日 福岡)において発表した。

参 考 文 献

- 1) Bookstein J, Chlosta E, Foley D, Walter J. Transcatheter Hemostasis of Gastrointestinal Bleeding Using Modified Autogenous Clot. *Radiology*: 113 277-285, 1974
- 2) Gold R, Grace D. Gelfoam Embolization of the Left Gastric Artery for Bleeding Ulcer. *Experimental Considerations*.

Radiology 116: 575-580, 1975

3) Goldman M, WC Land J, Bradley E, Anderson J. Transcatheter Therapeutic Embolization in the Management of Massive Upper Gastrointestinal Bleeding. *Radiology* 120: 513-521, 1976

4) Goldman M, Freeny P, Tallman J, Galambos J, Bradley E, Salam A, Oen K, Gordon I, Mennemeyer R. Transcatheter Vascular Occlusion Therapy with Isobutyl 2-Cyanoacrylate(Bucrylate) for Control of Massive Upper-Gastrointestinal Bleeding. *Radiology* 129: 41-49, 1978

5) Reuter S. Embolization of Gastrointestinal Hemorrhage. *AJR* 133: 557-558, 1979

6) Jander H, Russinovich N. Transcatheter Gelfoam Embolization in Abdominal, Retroperitoneal, and Pelvic Hemorrhage. *Radiology* 136: 337-344, 1980

7) Rahn N, Tishler J, Han S, Russinovich N. Diagnostic and Interventional Angiography in Acute Gastrointestinal Hemorrhage. *Radiology* 143: 361-366, 1982

8) 中 英男, 吉田宗紀, 北爪伸仁, 奥平雅彦. 病理学的立場からみた消化管出血性病変に対するカテーテル塞栓術の意義. *臨放* 26: 29-40, 1981

9) Feldman L, Greenfield A, Waltman A, Novelline R, Breda A, Luers P, Athanasoulis C. Transcatheter Vessel Occlusion: Angiographic Results Versus Clinical Success. *Radiology* 147: 1-5, 1983

10) Lieberman D, Keller F, Katon R, Rosch J. Aterial Embolization for Massive Upper Gastrointestinal Tract Bleeding in Poor Surgical Candidates. *Gastroenterology* 86: 876-85, 1984

11) Vallieres E, Jamieson C, Haber G, Mackenzie R. Pancreatoduodenal Necrosis after Endoscopic Injection of Cyanoacrylate to Treat a Bleeding Duodenal Ulcer: A Case Report. *Surgery* 106: 901-3, 1989

12) 岡崎正敏, 帆足俊男, 小金丸史隆. 十二指腸動脈性出血に対する救急動脈塞栓術. *臨放* 35: 331-335, 1990

13) 小金丸史隆, 岡崎 正. 出血性胃潰瘍に対する救急左胃動脈塞栓術の検討. *臨放* 35: 607-613, 1990

14) Lang E. Transcatheter Embolization in Management of Hemorrhage from Duodenal Ulcer: Long-term Results and Complications. *Radiology* 182: 703-707, 1992

15) Shapiro N, Brandt L, Sprayregan S, Mitsudo S, Glotzer P. Duodenal Infarction After Therapeutic Gelfoam Embolization of a Bleeding Duodenal Ulcer. *Gastroenterology* 80: 176-80, 1981

16) Ledermann H, Schoch E, Jost R, Zollikofer C. Embolization of the Vasa Recta in Acute Lower Gastrointestinal Hemorrhage: A Report of Five Cases. *Cardiovasc Intervent Radiol* 22: 315-320, 1999

17) Walker W, Goldin A, Shaff M, Allibone G. Per Catheter Control of Haemorrhage from the Superior and Inferior Mesenteric Arteries. *Clin Radiol* 31: 71-80, 1980

18) Shenoy S, Satchidanand S, Wesp E. Colonic Ischemic Necrosis Following Therapeutic Embolization. *Gastrointest Radiol* 6: 235-237, 1981

19) Rosenkrantz H, Bookstein J, Rosen R, Goff W, Healy J. Postembolic Colonic Infarction. *Radiology* 142: 47-51, 1982

- 20) Guy G, Shetty P, Sharma R, Burke M, Burke T. Acute Lower Gastrointestinal Hemorrhage: Treatment by Superselective Embolization with Polyvinyl Alcohol Particles. *AJR* 159: 521-526, 1992
- 21) Gordon R, Ahl K, Kerlan R, Wilson M, LaBerge J, Sandhu J, Ring E, Welton M. Selective Arterial Embolization for the Control of Lower Gastrointestinal Bleeding. *Am J Surg* 174: 24-28, 1997
- 22) 中 英男. 血管構築の立場からみた消化管病変. *胃と腸* 14 (5):593-605, 1979
- 23) Stoesslein F, Ditscherlein G, Romanniuk P. Experimental Studies on New Liquid Embolization Mixtures (Histoacryl-Lipiodol, Histoacryl-Panthopaque). *Cardiovasc Interventi Radiol* 5: 264-267, 1982
- 24) Gore R, Bohlen H. Pressure regulation in the microcirculation. *Fed Pro* 34: 2031-2037, 1975
- 25) Ohtani O. Three-dimensional Organization of Lymphatics and Its Relationship to Blood vessels in Rat Small Intestine. *Cell Tissue Res* 248: 365-374, 1987
- 26) Bohlen H. Determinants of Resting and Passive Intestinal Vascular Pressures in Rat and Rabbit. *Am J Physiol* 253: G587-G595, 1987
- 27) Nusbaum M, Baum S, Kuroda K, Blakemore W. Control of Portal Hypertension by Selective Mesenteric Arterial Drug Infusion. *Arch Surg* 97: 1005-13, 1968
- 28) Sherman L, Shenoy S, Cerra F. Selective Intra-arterial Vasopressin. *Ann Surg* 189: 298-302, 1979
- 29) Baum S, Rosch J, Dotter C, Ring E, Athanasoulis C, Waltman A, Courey W. Selective Mesenteric Arterial Infusions in the Management of Massive Diverticular Hemorrhage. *J Med* 288: 1269-1272, 1973
- 30) TW Twiford J, Goldstein H, Zornoza J. Transcatheter Therapy of Gastrointestinal Arterial Bleeding. *Dig Dis* 23:1046-1053, 1978
- 31) Waltman A, Greenfield A, Novelline R, Athanasoulis C. Pyloroduodenal Bleeding and Intraarterial Vasopressin: Clinical Results. *AJR* 133: 643-646, 1979
- 32) Conn H, Ramsby G, Storer E, Muthnick M. Intraarterial Vasopressin in the Treatment of Upper Gastrointestinal Hemorrhage: A Prospective, Controlled Clinical Trial. *Gastroenterology* 68: 211-221, 1975
- 33) Renert W, Button K, Fuld S, Casarella W. Mesenteric Venous Thrombosis and Small-Bowel Infarction Following Infusion of Vasopressin into the Superior Mesenteric Artery. *Radiology* 102: 299-302, 1972
- 34) Rösch J, Dotter C, Brown M. Selective Arterial Embolization A New Method for Control of Acute Gastrointestinal Bleeding. *Radiology* 102: 303-306, 1972
- 35) Goldberger L, Bookstein J. Transcatheter Embolization for Treatment of Diverticular Hemorrhage. *Radiology* 122: 613-617, 1977
- 36) Katzen B, Rossi P, Passariello R, Simonetti G. Transcatheter Therapeutic Arterial Embolization. *Radiology* 120: 523-531, 1976
- 37) Bookstein J, Naderi M, Walter J. Transcatheter Embolization for Lower Gastrointestinal Bleeding. *Radiology* 127: 345-349, 1978
- 38) Toyoda H, Nakano S, Kumada T, Takeda I. Estimation of usefulness of N-butyl-2-cyanoacrylate-lipiodol mixture in transcatheter arterial embolization for urgent control of life-threatening massive bleeding from gastric or duodenal ulcer. *J Gastroenterol Hepatol* 11: 252-258, 1996
- 39) Sniderman K, J Franklin j, SOS T. Successful Transcatheter Gelfoam Embolization of a Bleeding Cecal Vascular Ectasia. *Am J Roentgenol* 131: 157-159, 1978
- 40) Cho K, Reuter S. Embolic Control of Superior Mesenteric Artery Hemorrhage Caused by Abdominal Abscesses. *Am J Roentgenol* 128: 1041-1043, 1977
- 41) Palmaz J, Walter J, Cho K. Therapeutic Embolization of the Small-Bowel Arteries. *Radiology* 152: 377-382, 1984
- 42) Okazaki M, Furui S, Higashimura H, Koganemaru F, Sato S, Fujimitsu R. Emergent Embolotherapy of Small Intestine Hemorrhage. *Gastrointest Radiol* 17: 223-228, 1992
- 43) Encarnacion C, Kadir S, Beam C, Payne C. Gastrointestinal Bleeding: Treatment with Gastrointestinal Arterial Embolization. *Radiology* 183: 505-508, 1992
- 44) Zuckerman D, Bocchini T, Birnbaum E. Massive Hemorrhage in the Lower Gastrointestinal Tract in Adults: Diagnostic Imaging and Intervention. *AJR* 161: 703-711, 1993
- 45) Boley S, Krieger H, Schultz L, Robinson K, Siew F, Allen A, Schwartz S. Experimental Aspects of Peripheral vascular Occlusion of the Intestine. *Surg Gynecol Obstet* 121: 789-794, 1965
- 46) Kusano S, Murata K, Ohuchi H, Motohashi O, Atari H. Low-Dose Particulate Polyvinylalcohol Embolization in Massive Small Artery Intestinal Hemorrhage. Experimental and Clinical Results. *Invest Radiol* 22: 388-392, 1987
- 47) Han YM, Lee JM, Jin KY, Lee SY, Kim CS. Embolization of Superior Mesenteric Artery Branches in Dogs. Ischemic Bowel Changes Depend on Location of Vessel Occlusion and Embolic Materials. *Invest Radiol* 34: 629-635, 1999
- 48) Casarella W, Gallway S, Taxin R, Follett D, Pollock E, Seaman W. "Lower" Gastrointestinal Tract Hemorrhage: New Concepts Based on Arteriography. *Am J Roentgenol* 121: 357-368, 1974
- 49) Briley C, Jackson D, Johnsrude I, Mills S. Acute Gastrointestinal Hemorrhage of Small-Bowel Origin. *Radiology* 136: 1980
- 50) Ohashi Y, Kita S, Murakami T. Microcirculation of the Rat Small Intestine as Studied by the Injection Replica Scanning Electron Microscope Method. *Arch histol jap* 39: 271-282, 1976
- 51) Noer R. The Blood Vessels of the Jejunum and Ileum: A Comparative Study of Man and Certain Laboratory Animals. *J Anat* 73: 293-335, 1943
- 52) Ross J. Vascular patterns of small and large intestine compared. *Br J Surg* 39: 330-333, 1952
- 53) Griffiths J. Exramural and Intramural Blood-Supply of Colon. *Br Med J* 4: 323-326, 1961

- 54) Michels N, Siddharth P, Kornblith P, Parke W. The Variant Blood Supply to the Small and Large Intestine: Its Import in Regional Resection. *Cardiovasc Surg* 39: 127-170, 1963
- 55) Kunstlinger F, Brunelle F, Chaumont P, Doyon D. Vascular Occlusive Argents. *AJR* 136: 151-156, 1981
- 56) Cho K, Schmidt R, Lenz J. Effects of Experimental Embolization of Superior Mesenteric Artery Branch on the Intestine. *Invest Radiol* 14: 207-212, 1979
- 57) Castaneda-Zuniga W, Jauregui H, Rysavy J, Amplatz K. Selective Transcatheter Embolization of the Upper Gastrointestinal Tract: An Experimental Study. *Radiology* 127: 81-83, 1978
- 58) Rosch J, Keller F, Kozak B, Niles N, Dotter C. Gelfoam Powder Embolization of the Left Gastric Artery in Treatment of Massive Small-Vessel Gastric Bleeding. *Radiology* 151: 365-370, 1984

Development of transcatheter arterial embolization for the small intestine: experimental study of intra-arterial dynamics and embolic effects of various embolic materials Hiroto Nishida, Department of Radiology, Graduate School of Medical Science, Kanazawa University, Kanazawa 920-8640 — *J. Juzen Med Soc.*, **111**, 82 — 97 (2002)

Key words transcatheter arterial embolization (TAE), embolic material, small intestine

Abstract

To investigate the optimal embolic material in transcatheter arterial embolization therapy (TAE) for small intestinal arterial bleeding, the dynamics of various embolic materials in the blood vessel and their influence on the intestinal wall were experimentally analyzed in rats. The third ileal branch of the rat small intestine was retrogradely punctured, and the adjacent intestinal wall artery was locally embolized. Gelfoam particles, polyvinyl alcohol (PVA) particles, Lipiodol, and a cyanoacrylate/Lipiodol mixture were employed, as embolic materials, while uniformly sized styrene divinylbenzene copolymer microspheres, which are not used clinically, were selected as a control. The *in vivo* dynamics of the embolic materials in the vessels was observed using a vital digital microscope. Forty eight hours after the embolization, presence of small intestinal wall injuries was also determined macroscopically, and collateral pathway formation was investigated using the ink injection method and vascular casts. Microspheres are smooth-surfaced, globular particles which are relatively uniform in size. Because their configuration does not change within vessels, they mostly accumulate locally. For this reason, collaterals readily developed, and the injury to the intestinal wall was mild. Gelfoam particles show a great variation in size, with their configuration tending to alter in vessels, and so flowed into vessels narrower than their original size. And blood flow was retarded only after the particles had packed into column-like aggregates. As a result, the 2nd and 3rd branches that make up the collaterals were embolized, as were the distal branches too, and the injury to the small intestinal wall was severe. Because PVA particles do not readily change their size or configuration in the blood vessels and their shape is prickly, anything from one to a very few PVA particles was able to induce stasis of the blood flow. However, since the particles vary in size, the distribution was wider than that of the microspheres, the development of collaterals was somewhat less, and the degree of injury to the intestinal wall was in between that of microspheres and Gelfoam particles. Lipiodol showed a transient embolizing effect in the distal arteries, but most of it was removed due to venous drainage. Lipiodol/cyanoacrylate mixture induced widespread embolization in the arteries in the mesentery. These results suggest that microspheres with a uniform particle diameter of the right size to embolize the proximal side of the vasa recta would be the optimal embolic material. Prediction of the embolic effect is difficult with all of the embolic materials currently used clinically, and the development of new embolic materials with uniformly sized particles is necessary. At present, however, creation of uniform PVA particles with a diameter similar to that of the human vasa recta (approx. 400 ~ 500 μ m) for use is super-selective micro embolization at the level of the vasa recta is considered to be the best available method.