

機関番号：13301

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2008～2010

課題番号：20591472

研究課題名（和文） 肝動脈塞栓物質の動態解析：静脈叢を介した門脈血流域の塞栓効果に関するインビボ解析

研究課題名（英文） Hemodynamic analysis of embolic material during hepatic arterial embolization.

研究代表者

南 哲弥（MINAMI TETSUYA）

金沢大学・附属病院・助教

研究者番号：60436813

研究成果の概要（和文）：肝動脈塞栓術は切除不能肝細胞癌に対する治療法として広く行われている治療法であり、治療に際して現在は粒子塞栓物質が広く用いられている。今回の我々の調査によって、この肝細胞癌の基幹的な治療法の一つである塞栓術に際しては、新しい液体塞栓物質のエチレンビニルアルコールは根治的な治療となりうる塞栓物質であると考えられた。

研究成果の概要（英文）：Hepatic arterial embolization (HAE) has been widely performed for unresectable hepatocellular carcinoma. Percutaneous materials are exclusively used as an embolic agent. Our experiments reveal that Ethylene Vinyl Alcohol: a newly industrialized embolic material is optimal material in HAE of hepatocellular carcinoma.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	1,500,000	450,000	1,950,000
2009年度	800,000	240,000	1,040,000
2010年度	1,200,000	360,000	1,560,000
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・放射線医学

キーワード：肝細胞癌，肝動脈塞栓術

1. 研究開始当初の背景

肝細胞癌に対する経動脈的塞栓術は比較的確立された治療法であるが、局所再発の可能性も少なくないのが現実である。これは肝癌辺縁域の血管支配に関しては門脈血の関与もあると思われ、腫瘍周囲の門脈側までの塞栓を目指した手技の確立が望まれている。これに対して、塞栓物質の動態観察ならびに種々の塞栓物質による塞栓法の至適性を判断するための実験を行ない、至適な塞栓物質とその投与方法を明らかにすると着想するに至った。

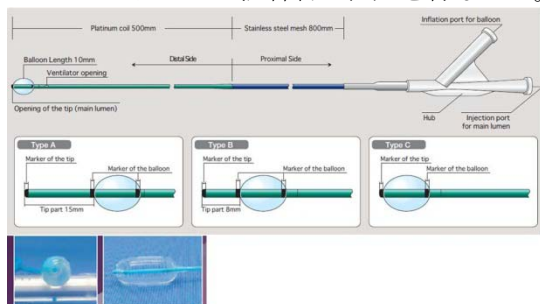
2. 研究の目的

肝の経動脈的塞栓術において、塞栓時における塞栓された正常肝組織の血行動態と塞栓効果ならびにその範囲における組織学的な変化を *in vivo* で観察することとした。この背景として、肝組織は動脈ならびに門脈の二重支配を受けているため、従来の粒子による肝動脈側のみでの塞栓では腫瘍周辺の肝実質（セーフティマージン）までの壊死効果は得られない。動脈側から門脈側に至る経路として胆管周囲静脈叢が存在し、この経路を超えての塞栓物質の到達を得るために至適な塞栓物質は液状の物質であると考えた。従来我が国でもちられているリピオドールは粘

調な物質であり、胆管周囲静脈叢に多くがとどまり、一部はそれを超えて分布することが証明されていた。しかしながら塞栓物質として十分な効果を発揮することはできないことも同時に観察されていた。今回は非接着性の液体塞栓物質である Ethylene Vinyl Alcohol (エバル) とエタノールの混合物を肝動脈内に注入することで肝組織の新たな塞栓療法の開発を目指した。

3. 研究の方法

ブタ (38~43kg) 4頭を対象とし、エバル・エタノールにて塞栓術を行うこととした。塞栓物質としてのエバル・エタノールの混合物の組成としては 4g Ethylene Vinyl Alcohol Copolymer (0.68mol Vinyl Alcohol, 0.32mol Ethylene, degree of polymerization=1100), 60g iopamidol (300mg/ml), 36g 96% ethanol を 80°C, 30分加温し溶解した溶液である。常温では EVAL が析出するため使用前に 80°C, 5分以上加温し溶解, 溶液を 37°C とし塞栓に用いた。カテーテル内での析出を防ぐためにカテーテルを 30% ethanol でフラッシュした後に使用した。全身麻酔下に右大腿動脈を露出し 6Fr シースを導入しカテーテル操作を行った。上腸間膜動脈造影による経動脈性門脈造影を行い、肝内門脈の走行ならびに形状の検査を行った後に、腹腔動脈造影を施行し、肝内の動脈枝の形態を観察した。その後塞栓物質を注入するためのカテーテルを導入する目的でガイドワイヤーを用いて肝動脈壺区域枝を選択した。塞栓物質の注入にはバルーン付マイクロカテーテル (IIGUMAN Type C 2.8Fr 10mm, FUJI systems corporation, Japan, 図 1.) を用いた。これは従来の動脈の流れにまかせた状態での塞栓術よりもバルーンにて肝動脈を閉塞した状態で液体塞栓物質を加圧状態で注入するほうが効果的であると考えられたので、このようなバルーン補助下での注入法を考案するに至った。バルーンによる血流遮断下にマイクロカテーテルより 2.5ml ロック付シリンジを用いてエバル・エタノール混合物の注入を行なった。



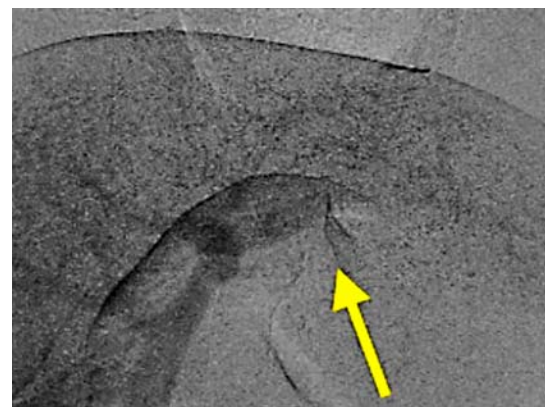
(図 1.)

門脈内への塞栓物質流入が透視下に認められた時点ないしは注入圧が上昇し手圧での注入が困難となった時点と塞栓術の終了点とした。塞栓後には再度、上腸間膜動脈造影による経動脈性門脈造影、腹腔動脈造影を行い画像を確認したのちに閉創し、手技を終了とした。塞栓直後 (n=1) および塞栓 28 日後 (n=3) に KCl 静中により屠殺。肝葉を摘出しホルマリン固定後、1cm 厚にスライスしパラフィン包埋、薄切し Hematoxylin-Eosin 染色 (H-E 染色) を行なった。塞栓手技の成否、塞栓前後の血管造影所見の変化、塞栓物質の末梢血管への到達性および肝実質壊死の有無に関して評価を行った。

4. 研究成果

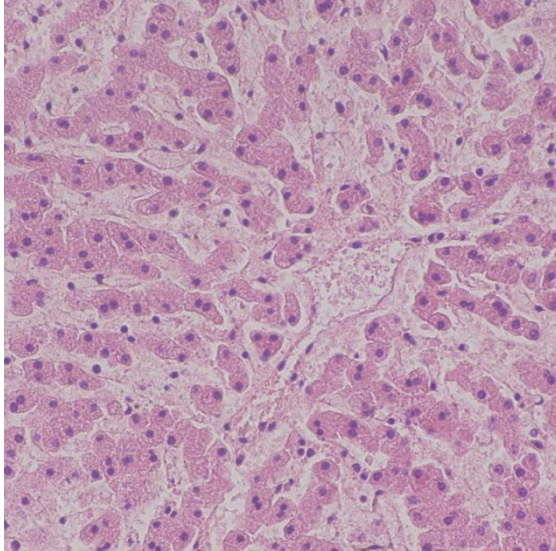
血管造影と肝動脈塞栓術に関しては特に技術的に問題となるような合併症等はなく、前例において手技は完遂された。肝動脈細枝である壺区域枝へのバルーン付きマイクロカテーテルの導入は軽度の血管攣縮を生じたが一過性のものであり困難な手技であるとは思われないと判断された。また、バルーンを用いたことにより塞栓物質が肝動脈の近位あるいは他枝への逆流は認められず、有用な塞栓手段であると考えられた。経過にて対象動物の健康には特に問題はなく生存しており、侵襲的な手技ではなく臨床的にも応用可能な手技であると考えられた。

塞栓後の血管造影検査では、腹腔動脈造影において塞栓された肝動脈枝は塞栓直後ならびに経過観察期間後においても観察されなかった。上腸間膜静脈造影においては門脈造影相にて前例で塞栓術を施行した動脈領域の門脈枝は描出されない状態 (図 2.) となっていた。これはエバル・エタノールによる塞栓によって肝動脈のみならず門脈ないしは肝類洞のレベルをも塞栓していると考えられた。



塞栓後に門脈の途絶が見られる
(図 2.)

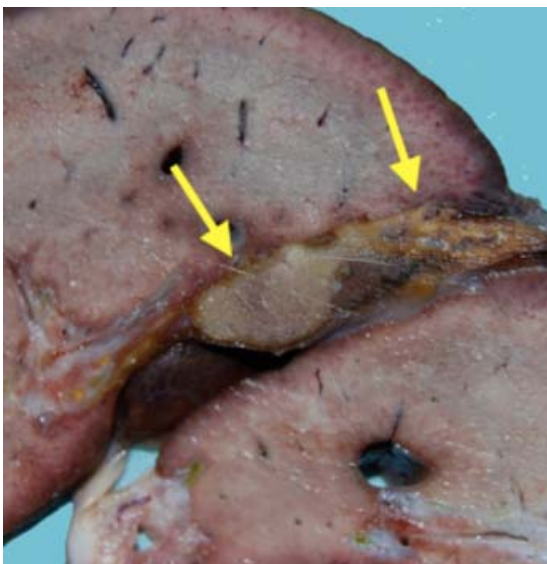
塞栓直後に屠殺した1頭の標本組織ではエバルによる塞栓領域で、肝動脈の85%、門脈の81%にEVALが認められた。類洞内には100%の小葉において鑄型状にEVALが認められた(図3.)。



類洞内にエバルが観察される

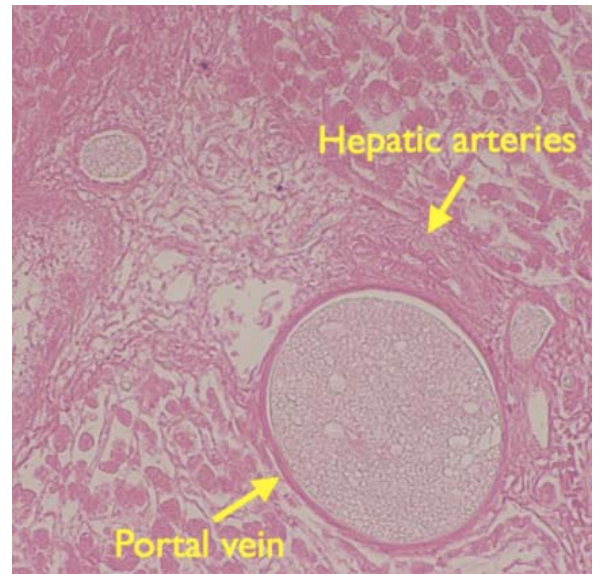
(図3.)

塞栓28日後の標本では塞栓領域に強い肝実質の委縮と壊死が見られた(図4.)。鏡頭的にも肝動脈、門脈、類洞内に鑄型状のエバルが認められた(図5.)。



肝実質の壊死・委縮が観察される

(図4.)



肝動脈・門脈共にエバルが観察される

(図5.)

エバルは肝動脈からの注入により静脈叢を介して門脈、さらには類洞へと達し、脈管を鑄型上に塞栓しており、これにより肝実質の壊死が得られることが組織学的にも判明した。エバルは溶媒であるエタノールが拡散することで析出し、固体化するまでの時間が緩徐であるために微小血管構造への到達性が非常に良いと考えられる。それに加えて、バルーン付きのカテーテルを用いることにより肝動脈血流が遮断され混ざり合う血液が少なく、固体化するまでの時間がより延長する効果が得られたものと推察される。エバルは組織への接着性は乏しいが脈管を鑄型状に塞栓するために再開通を起こしにくく、強固な塞栓が得られたと考えられる。この成果は第38回日本IVR学会総会に発表し「奨励賞」を獲得した。

このような肝動脈塞栓術は通常のカテーテルによる経動脈的塞栓術というよりもむしろ経動脈的アブレーション治療と呼称するほうがふさわしいと考えられ、流入血管を肝動脈/流出血管を主に門脈・類洞とする肝細胞癌の治療への応用が期待される。

今後は臨床への応用を図るべく、さらなる実験等による手技の一般化によって安全性や効果の均一性を明らかにしたい。

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 3 件)

- ① Ozaki K, Matsui O, Kobayashi S, Sanada J, Koda W, Minami T, et al, Selective atrophy of the middle hepatic venous drainage area in hepatitis C-related cirrhotic liver: morphometric study by using multidetector CT, Radiology, 257 (2010), 705-714, 査読有
- ② Pugacheva O, Matsui O, Kozaka K, Minami T, et al, Detection of small hypervascular hepatocellular carcinomas by EASL criteria: comparison with double-phase CT during hepatic arteriography. Eur J Radiol, 18(2010), Epub ahead of print, 査読有
- ③ 南哲弥, 小林聡, 香田渉, et al.: "早期肝癌診断における CTHA/CTAP の意義" 肝胆膵画像 11(1). 17-23 (2009), 査読無

[学会発表] (計 3 件)

- ① Minami T, et al, Anatomy of hepatic communicating arteries in hilar plate of the liver: Analyzed by hepatic arteriography assisted MDCT, APCCVIR 2010, 2010, 6, 3, Sheraton Grande Walkerhill (Korea)
- ② Takahiro Ogi, Matsui O, Minami T, et al, Transcatheter ablation of the liver, experimental study of balloon catheter assisted transcatheter high pressure injection of a nonadhesive liquid embolic agent" CIRSE2010, 2009, 9, 19, Centro de Congressos de Lisboa, (Portugal)
- ③ 扇 尚弘, 松井 修, 南 哲弥(他 3 名), EVAL/ethanol を用いたマイクロバルーンカテーテル補助下加圧注入法による肝動脈塞栓術" 第 38 回日本 IVR 学会, 2009 年 7 月 3 日, ハイアット リージェンシー 大阪(大阪)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

南 哲弥 (MINAMI TETSUYA)
金沢大学・附属病院・助教
研究者番号：60436813

(2) 研究分担者

松井 修 (MATSUI OSAMU)
金沢大学・医学系・教授
研究者番号：10019961