

学位論文題名

血管系 Interventional Radiology における 液体薬剤の動態に関する研究

学位論文内容の要旨

第1章 造影剤の粘稠度が血管造影に及ぼす影響

【背景と目的】血管系 Interventional Radiology(IVR) は血管造影所見に基づいて進められるため、良好な画像を得ることが重要で、その指標として iodine delivery rates (IDR) = 造影剤ヨード濃度 × 造影剤流量が用いられる。

最近、細径化されたマイクロカテーテルが発展し、外径 2 french (F) 前後の selective type と 2.7F 前後の high flow type が使い分けられている。

カテーテルを用いた造影実験の報告は複数あり、カテーテルの内径、長さ、耐圧性能と造影剤粘稠度が造影剤流量を規定する因子とされているが、日常的に使用可能な high flow type のマイクロカテーテルにおける造影剤流量と造影剤粘稠度を検討した報告はない。

日常用いている high flow type のマイクロカテーテルを用いた造影においても、低粘稠度の造影剤で高い流量が得られるかどうかを確認することを目的とした。

【材料と方法】最小内径 0.68mm、先端外径 2.7F、カテーテル長 138cm、最高耐圧 1200 pounds per square inch (psi) の high flow type のマイクロカテーテル、300mgI/ml 非イオン性モノマー型造影剤 (iopamidol, iomeprol, iohexol) を用いた。37°Cにおける粘稠度はそれぞれ 4.4、4.3、6.1 mPa·s である。

造影剤注入条件を、圧限度 1200psi、造影剤流量 5.4ml/s、注入時間 4s、造影剤総量 20.8ml (rise time は 0.3s) と設定した。インジェクターを用いて、37°Cに加温した造影剤を注入し、各造影剤に対して 9 回、合計 27 回測定した。

インジェクターの操作盤上に表示された実際の注入総量、流量、注入圧、注入時間を記録し、IDR を計算した。

各造影剤における流量、IDR、注入圧を、analysis of variance、post-hoc test: Tukey method を用いて解析し、 $p < 0.05$ を有意とした。

【結果】造影剤流量と IDR は iohexol より iopamidol と iomeprol で有意に高く (造影剤流量、それぞれ $p < 0.01$, $p < 0.01$; IDR、それぞれ $p < 0.01$, $p < 0.01$)。

注入圧は iohexol よりも iopamidol と iomeprol で有意に低かった (それぞれ $p = 0.01$, $p = 0.03$)。

【考察】カテーテルに造影剤を注入する場合、「Poiseuille's law」、「Blasius's law」のどちらも正確に適用することができないが、high flow type のマイクロカテーテルにおいて、粘稠度の低い造影剤で、高い流量と IDR、低い注入圧が得られる。

【結論】今まで報告されていたカテーテルと造影剤流量に関する検討結果と等しく、high flow type のマイクロカテーテルにおいても、粘稠度の低い造影剤で、高い造影剤流量と IDR が得られ、血管造影における診断能向上に寄与すると予想された。

第2章 液体薬剤の比重が造影効果、塞栓効果に及ぼす影響

【背景と目的】無水エタノールは経皮經肝門脈塞栓術(PTPE)にしばしば用いられるが、欠点はそのX線透過性である。そのため、バルーン閉塞下で無水エタノール注入を行っても、術者は注入速度や量に多大な注意を払う必要がある。異所性塞栓の危険性と術者の負荷を軽減するためには、無水エタノールの動態に関する正確な知識が必要で、事前にその分布を予測することが有用と考える。

無水エタノール注入前に、注入量決定、注入シミュレーション、残存している門脈領域確認のため、バルーン閉塞下門脈造影を行うが、塞栓前に右門脈後区域枝が優位に造影されたにもかかわらず、1回目の無水エタノール注入後に前区域枝が優位に塞栓されるという状況を経験する。つまり、門脈造影は、無水エタノールの分布予測、注入シミュレーションの役割を果たしていない可能性がある。この場合、術者は無水エタノールが非標的領域に流出したと誤解するかもしれないし、塞栓後門脈造影の造影剤量や、無水エタノール総量を決定する上で支障となることが危惧される。また、PTPE後に最も問題となる再開通は、塞栓物質の分布と密接に関連していると推測される。

無水エタノールを用いたPTPEにおいて、造影剤と無水エタノールの比重が造影および塞栓に与える影響とその分布予測が可能かどうかを明らかにすることを目的とした。

【対象と方法】2002年2月から2009年10月に門脈右枝のPTPEが施行され、条件を満たした50名について検討した。

PTPEには塞栓物質として無水エタノール、造影剤として300mgI/mlのiopamidol、iomeprol、iohexolを用いた。

門脈造影所見（穿刺部位、造影パターン、塞栓パターン）、PTPE前造影CTでの前区域枝と後区域枝の角度、PTPE1-2週後造影CTでの再開通を評価した。

門脈造影所見、門脈角度、再開通に関して、Fisher's exact test、McNemar's testを用いて解析し、 $p < 0.05$ を有意とした。

【結果】造影パターンと塞栓パターンは70%で一致せず、統計学的に有意であった(McNemar's test, $p < 0.001$)。前区域枝角度と塞栓パターンには有意な関連が認められ、 -5° 、 0° 、 10° 、 15° で2群に分けたとき、後区域枝優位の塞栓パターンの頻度が $\leq -5^\circ$ 、 $\leq 0^\circ$ 、 $\leq 10^\circ$ 、 $\leq 15^\circ$ の群で有意に多かった(Fisher's exact test, それぞれ $p = 0.041$, $p = 0.017$, $p = 0.011$, $p = 0.002$)。後区域枝再開通の頻度は $-61^\circ \sim -120^\circ$ の群で、有意に多かった(Fisher's exact test, $p = 0.017$)。

【考察】背臥位で前区域枝よりも背側に位置する後区域に造影剤が優位に分布し、無水エタノールは前区域枝に優位に分布する傾向であった。これは血液、無水エタノール、造影剤の比重の違いが原因であると推測された(それぞれ 1.053-1.057, 0.794-0.797, 1.325-1.371)。門脈の角度により、優位に塞栓される領域や再開通に差が認められることも、無水エタノールの比重がその分布に影響していることを支持すると考えられた。

【結論】無水エタノールを用いた門脈右枝のPTPEでは、造影剤と無水エタノールはその比重に従って、腹側に存在する前区域枝は、無水エタノールが良好に分布するため優位に塞栓され、背側に存在する後区域枝は、造影剤が良好に分布することにより優位に造影されるが、無水エタノールの分布が不十分となり、再開通につながる危険性があることが判明した。また、無水エタノール分布予測と再開通予測には、PTPE前の造影CTでの門脈角度測定が有用である可能性が示され、再開通の危険性が高い症例を事前に予測し、PTPE手技を改良することによって治療効果が改善されることが予想された。

学位論文審査の要旨

主　查　教　授　平　野　聰
副　查　准教授　神　山　俊　哉
副　查　教　授　石　川　正　純
副　查　教　授　白　土　博　樹

学位論文題名

血管系Interventional Radiologyにおける 液体薬剤の動態に関する研究

本研究は Interventional Radiology(IVR)で使用される液体薬剤の特性と体内動態を検討し、それらが診断能や治療効果に及ぼす影響を明らかにすることを目的とした。まず、第1章において造影剤の粘稠度が細径化されたカテーテルを用いた血管造影にどのような影響を及ぼすかを検討した。また、第2章において液体薬剤(造影剤、無水エタノール)の比重が肝臓の血管造影における造影効果や、経皮経肝門脈塞栓術(PTPE)における塞栓効果に及ぼす影響について検討した。結果として、第1章では、今まで報告されていたカテーテルと造影剤流量に関する検討結果と同様に、high flow type のマイクロカテーテルにおいても粘稠度の低い造影剤で高い流量と iodine delivery rates が得られることが明らかになった。また、第2章では無水エタノールを用いた門脈右枝の PTPE において、造影剤と無水エタノールはその比重に従って血管内に分布することが判明した。即ち、腹側に存在する前区域枝には比重の小さい無水エタノールが良好に分布するため優位に塞栓され、背側に存在する後区域枝は、比重の大きい造影剤が良好に分布することにより優位に造影されるが、無水エタノールの分布が不十分となり、再開通につながる危険性があることが判明した。また、無水エタノールの分布予測と再開通危険性予測には、PTPE 前の造影 CT による門脈の水平面に対する角度測定が有用である可能性が示された。液体薬剤の粘稠度や比重といった物性が造影効果、塞栓効果に及ぼす影響を十分理解し、事前に予測することにより IVR 手技を改善し、診断能や治療効果に反映することができると考えられた。例えば、粘稠度の低い造影剤を選択することにより、血管造影の診断能向上に寄与すると予想された。また、無水エタノールを塞栓物質として用いる場合、再開通の危険性が高い症例を事前に把握し、PTPE 手技を改良することによって治療効果の改善が予想されると結論した。

質疑応答では造影剤粘稠度の違いが実際の血管造影の診断能にどのような影響を及ぼすかという質問に対し、iodine delivery rates は良好な血管造影画像の指標となるが、実際の診断能を評価するには、診断する項目毎(血管の形態評価や腫瘍の診断、出血の有無等)に血管造影画像の読影実験を行い、評価することが必要になると回答した。また、今回の

検討で用いた high flow type のマイクロカテーテルよりも、更に径が小さいカテーテルの方が粘稠度の影響が大きく、実際の血管造影でも差異が生じやすいと回答した。PTPE 時の無水エタノール注入速度は術者によるばらつくのではないかという質問に対し、注入速度は約 1ml/s というコンセンサスで行っているが、用手的に注入している以上、多少のばらつきが起こり得ると考えられると回答した。PTPE で再開通を減少させる方法についての質問に対し、再開通の危険性が高い症例を選択し、体位を変換することで無水エタノールを後区域枝に分布しやすくする方法、前区域枝と後区域枝にカテーテルを入れ分けて塞栓する方法が考えられるが、後者が現実的な方法と考えられ、臨床に適用していくべきであると回答した。また、寝台角度の変更が可能な血管造影装置を開発すれば、体位変換と同様の効果が得られるのではないかという指摘を受けた。無水エタノール分布評価を客観的に評価することを含めた今後の研究はどのようなものが考えられるかという質問に対し、無水エタノール分布を客観的に評価するためには現時点では塞栓の都度 CT を撮像することが考えられるが、造影剤使用量と被曝量増加等の観点から臨床研究では難しく、動物を用いた研究が望ましいと回答した。

本論文は、臨床における問題点を解決するために計画され、液体薬剤の物性が造影効果や塞栓効果に及ぼす影響を明らかにした点、特に PTPE で最も問題となる再開通危険性予測を検討し、その改善策を考察した点で高く評価され、今後、血管造影における診断能向上や PTPE における再開通の減少効果が期待される。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や単位取得なども併せ申請者が博士（医学）の学位を受けるのに充分な資格を有するものと判定した。