



Title	新しい血管塞栓物質の研究-高吸水性ポリマー・リビオドール懸濁液-
Author(s)	堀, 信一; 前島, 宗也; 友田, 要 他
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1993, 53(1), p. 50-56
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/16466
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

新しい血管塞栓物質の研究

—高吸水性ポリマー・リピオドール懸濁液—

大阪大学医学部放射線医学教室

堀 信一 前島 宗也 友田 要 橋本 達
石田 豊 三谷 尚 村上 卓道 中西 克之
中村 仁信 小塙 隆弘

大阪成人病センター放射線診断科

井 上 悅 男 黒 田 知 純

（平成4年3月4日受付）

（平成4年6月9日最終原稿受付）

An Experimental Study of a New Embolic Material —Lipiodol Suspension of Water-Absorbent Particle—

Shinichi Hori¹⁾, Souya Maeshima¹⁾, Kaname Tomoda¹⁾, Toru Hashimoto¹⁾, Tsuyoshi Ishida¹⁾,
Takashi Mitani¹⁾, Takamichi Murakami¹⁾, Katsumi Nakanishi¹⁾, Hironobu Nakamura¹⁾,
Takahiro Kozuka¹⁾, Etsuo Inoue²⁾ and Chikazumi Kuroda²⁾

¹⁾Department of Radiology, Osaka University Medical School

²⁾Department of Radiology, The Center for Adult Diseases, Osaka

Research Code No. : 501.4, 508.4

Key Words : Embolic agents, Embolization, Angiography,
AVM

A water-absorbent particle (a polymer of polyacrylic acid soda) was investigated as a new embolic material. The size of a single particle is 200 μm (N-100) or 10 μm (NP-1010). A particle absorbs 100 times its own weight of physiologic NaCl solution within a few seconds. The particles have no acute or chronic toxicity or immunogenicity. This material suspended by Lipiodol was evaluated in an *in vitro* study using an AVM model composed of a plastic syringe and polyurethane sponge. The AVM model was perfused by physiological NaCl solution at a pressure of 150 mmHg. The swollen polymer worked as an adequate embolic material in the AVM model, using a minimum quantity. The embolic effect depended upon the quantity and concentration of the suspension. Restoration of flow was not observed within a period of ten minutes. The embolized part was clearly visualized due to the retention of Lipiodol. This material is a promising agent for arterial embolization.

I. はじめに

現在、動脈塞栓術に際して臨床に用いることのできる塞栓物質はいずれも欠点を有することから、新たな塞栓物質の開発が望まれている。我々は、取り扱いが容易で、毒性がなく、完全塞栓効果をもつ新しい血管塞栓物質の開発を目的に研究

を行った。本研究は自重の約1,000倍の水を瞬時に吸水膨潤する高吸水性樹脂を血管塞栓物質として用い、塞栓する血管の内で高吸水性樹脂を膨潤させ、動脈の永久塞栓効果を得ようとするものである。この新しい塞栓物質は、現在臨床に用いられている塞栓物質の欠点を補い、より安全確実な血

管塞栓術を可能にするものと期待される。

II. 材 料

研究材料として用いたスミカゲル(N-100, NP-1010)は、我国で開発された高吸水性樹脂の一つであり、アクリル酸ソーダの重合体、白色無定型の粉末で、以下の性質を有する¹⁾。

スミカゲル (N-100, NP-1010)

外観：白色粉末

平均粒子径：N-100；200μm

NP-1010；10μm

pH：ほぼ中性

吸水能：純水；1,000ml/g

0.9%NaCl；100ml/g

増粘性：

吸水後は著しい増粘作用を有する。

安全性：

経口急性毒性（マウス）；LD₅₀ > 10,000mg/kg

亜急性毒性（ラット）；なし

抗原性（モルモット）；なし

人における皮膚刺激性；なし

滅菌：無水アルコール24時間

この高吸水性樹脂を血管塞栓物質として使用するため、油性造影剤のリピオドールとの懸濁液を作成した(Fig. 1)。この高吸水性樹脂の粒子はリピオドールに包まれた状態で動脈末梢まで流れ、そこで被膜の油が離れ血液中の水と出会いと瞬時に水を吸収し、直径を増して塞栓物質として作用するものである(Fig. 2)。

III. 実験方法

この懸濁液が塞栓効果を持つことを確かめるため動静脈瘻を想定した血管モデルを作製した。塞

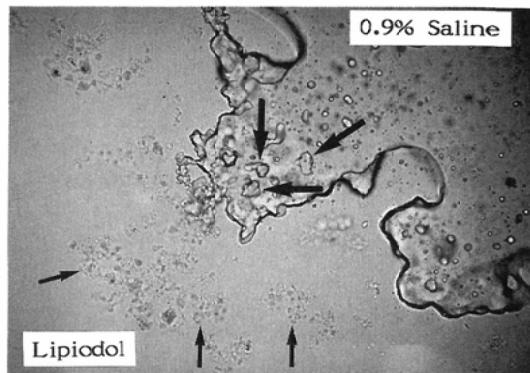


Fig. 1 A microscopic view of Lipiodol suspension of NP-1010. Particles of NP-1010 become large absorbing water on the interface between suspension and 0.9% saline.

栓血管モデルは、約2.0mlの容積を持つプラスチックチャンバーのなかに円筒形(高さ42mm、直徑18mm)のウレタンフォームスポンジを充填したもので、空包の平均径は約100μm(50~200μm)である(Fig. 3)。血液はこのチャンバーを抵抗なく通過する。この塞栓血管モデルに500mlから1,000mlの生理的食塩水のボトルを接続し、このボトルに自動加圧装置を用いて150mmHgの定常圧を加え、平均流量の0.5ml/秒の定常流をチャンバーに流した。

この血管モデルを用い、コントロールしてリピオドール単独の塞栓効果について測定を行い、次にスミカゲル注入量による塞栓効果の変化、スミカゲル濃度による塞栓効果の変化を測定した。

人血液においても生理的食塩水と同じ吸水能を示すことを確認するために、人血清を用い生理的

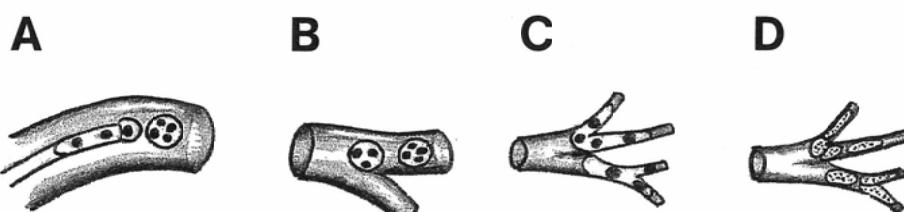


Fig. 2 The concept of an embolic effect of water absorbent particle.

A : passing a catheter, B : passing a large artery, C : contact with a vascular wall,
D : absorption and occlusion

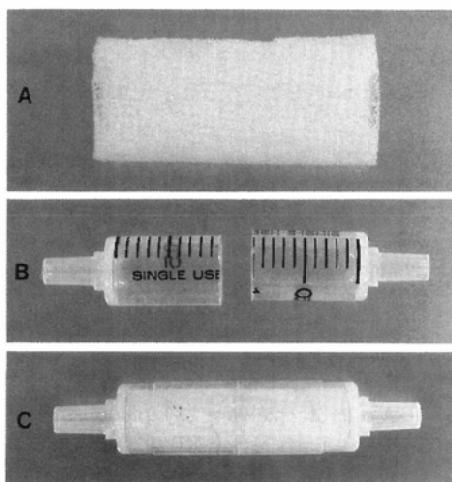


Fig. 3 AVM model chamber. The chamber is composed of polyurethane sponge and 2.5ml plastic syringes cut into 1.0ml capacity.
A : column of polyurethane sponge (diameter : 18 mm, length : 42mm). B : plastic syringes. C : AVM model chamber (capacity 2.0ml)

食塩水と比較した。

IV. 結 果

まず、リビオドール単独の塞栓効果を調べた。リビオドール単独を注入した場合、注入量に比例して流量の低下を認めるが、0.5ml程度のリビオドール量では、1分以内に水流は回復し、塞栓効

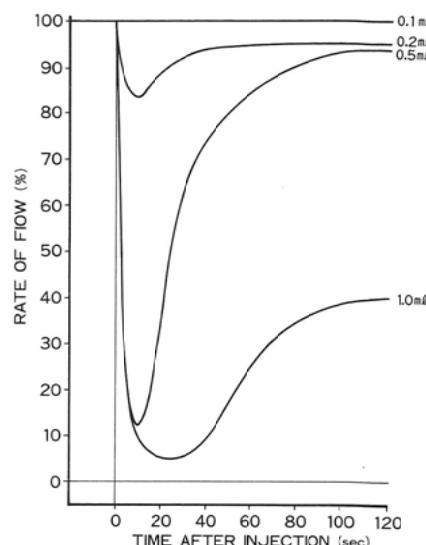


Fig. 4 An Embolic Effect of Lipiodol

果を持たないことが示された (Fig. 4)。また、リビオドールの量が増す程、チャンバーから流出する傾向にあった (Fig. 5)。

次に、リビオドール0.5mlとNP-1010, 3.0mgから7.0mgの懸濁液を注入してNP-1010の塞栓効果を調べた (Fig. 6, 7)。NP-1010, 3.0mgではリビオドール0.5mlと同じく、塞栓効果をもたないが、5.0mg以上では注入2分後でも全く水流の

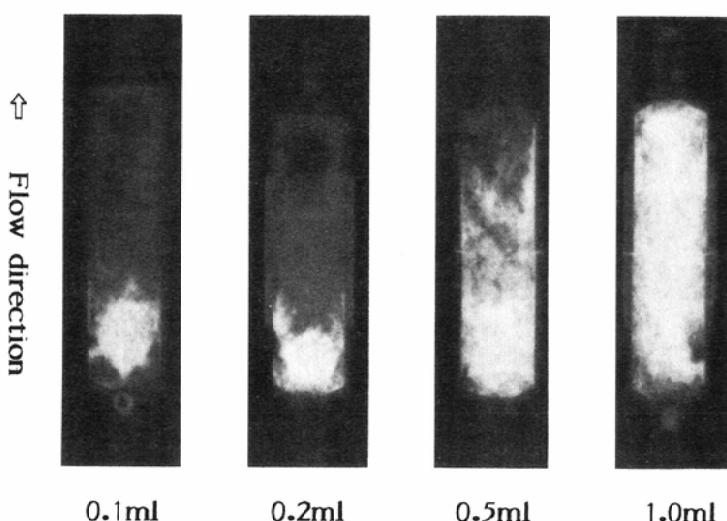


Fig. 5 X-ray photographs of chambers after injection of Lipiodol.

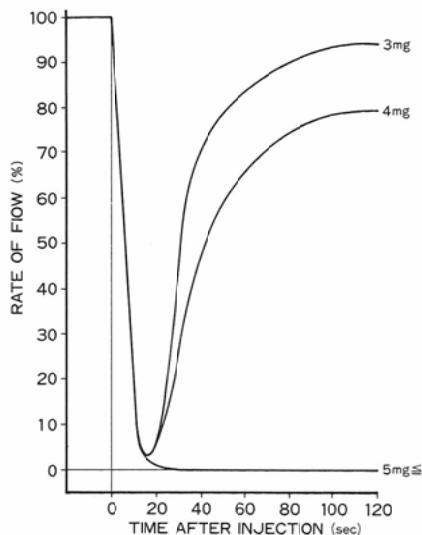


Fig. 6 An Embolic Effect of 0.5ml Lipiodol Suspension of NP-1010. A Relationship between Dose of NP-1010 and Flow

回復は認められなかった。6.0mg以上ではリピオドールはチャンバーの入り口付近で止まり、この部分で塞栓が完全に行われていることが示された。N-100では0.25mg(リピオドール0.25mg)(Fig. 8)の極少量で塞栓効果を得ることができ、N-100の量が多いほどチャンバーの入り口付近で

塞栓されていることが示された(Fig. 9)。いずれの場合も塞栓効果は膨潤したスミカゲルによるものと考えられ、塞栓部位に一致してリピオドールが停滞し、透視下で塞栓効果の判定に役立つものである。チャンバーの塞栓にはスミカゲルの粒子が小さいNP-1010の方が多くの量を必要としたことから、NP-1010はN-100に比べて、より小さな空包に適し塞栓物質として働いていると考えられる。

NP-1010の量を5.0mgとして、リピオドールの量を変化させ、懸濁液中のスミカゲルの濃度による塞栓効果の変化を調べた。これにより同じ投与量でも濃度により塞栓効果が異なる事が示された(Fig. 10, 11)。50mg/mlから15mg/mlの高い濃度では懸濁液の量が少ないためにチャンバーに到達する前にチューブの壁に懸濁液が付着したり、チャンバー内で均一に懸濁液が拡がらず部分的な塞栓が起こるためと考えられた。2.0mlではチャンバーからリピオドールがわずかに流出するのが認められた。これは量が増すほどチャンバー全体にリピオドールが分布し、塞栓がチャンバー全体で行われていると考えられるが、2mg/ml以下(液量2.0ml以上)の薄い濃度では空包内がリピオドールで満たされるため生理的食塩水が空包から

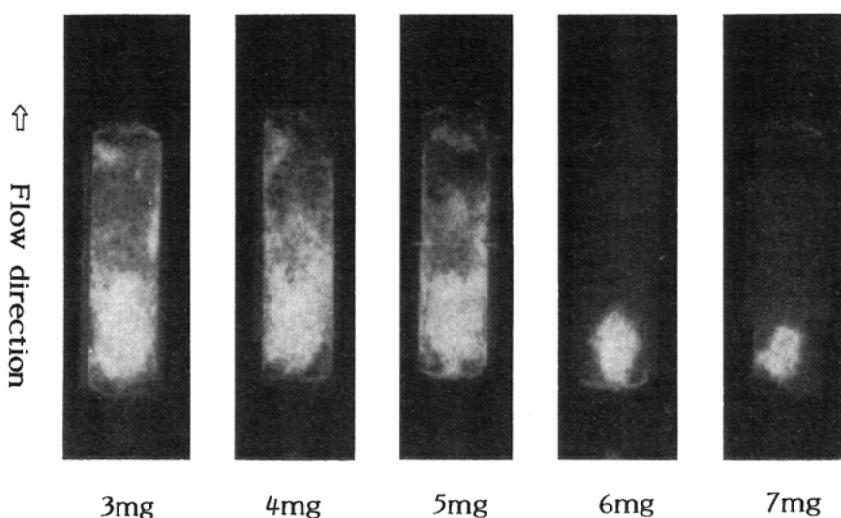


Fig. 7 X-ray photographs of chambers after injection of 0.5ml of NP-1010 Lipiodol suspension.

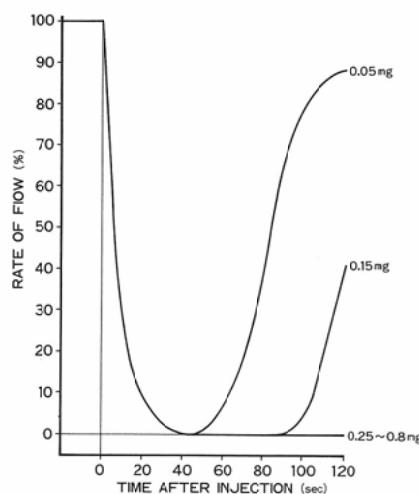


Fig. 8 An Embolic Effect of 0.5ml Lipiodol Suspension of N-100. A Relationship between Dose of N-100 and Flow

追い出され、吸水が不完全となり膨潤しないままチャンバーから流出する可能性のあることを示している(Fig. 11)。この実験系においては、10mg/ml から4mg/ml が理想的な NP-1010 の濃度であると考えられた。この濃度では、チャンバーからのリビオドール及びスミカゲルの流出は全く認め

られなかった。

10ml プラスチック試験管に N-100, 10mg を入れ生理的食塩水を注入した。吸水は 1 秒以内に起こり、生理的食塩水 1.0ml 以下でゲル化し流動性を失った。生理的食塩水 1.1ml 以上では流動性が認められた。一方、人血清では、吸水には 3 ~ 5 秒かかり吸水速度の遅延が認められたが、やはり 1.0ml 以下で流動性が失われた。流動性は、試験管を逆さにした状態で全く動かない場合に活動性なしと判定した。

V. 考 案

現在、動脈塞栓術、特に頭蓋内の動静脈奇形の塞栓術に用いられている Cyanoacrylates (isobutyl-2-cyanoacrylate, n-butyl cyanoacrylate) は、有用な塞栓物質として認められているが、nidus で重合させる為に濃度などの調整を行うのに経験を要すること^{2)~5)}、頭痛などの副作用を生じ、しばしばカテーテル内で重合しカテーテルの閉塞を起こしたり、カテーテルと重合した Cyanoacrylates とが接着を起こす危険がある²⁾⁵⁾⁶⁾などの欠点を有する。接着性の問題を解決するために少量の Cyanoacrylates を数回に分けて注入する方法⁵⁾が報告されているが、細心の注意が必要で

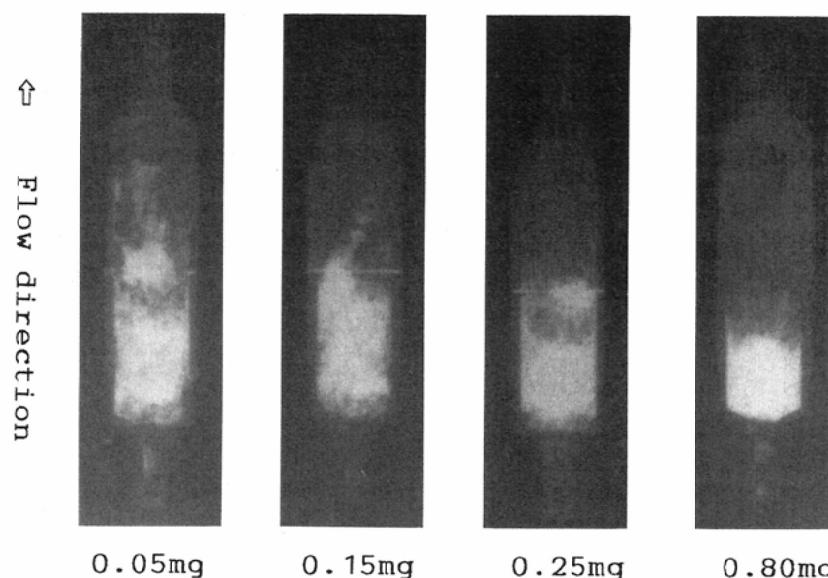


Fig. 9 X-ray photographs of chambers after injection of 0.5ml of N-100 Lipiodol suspension

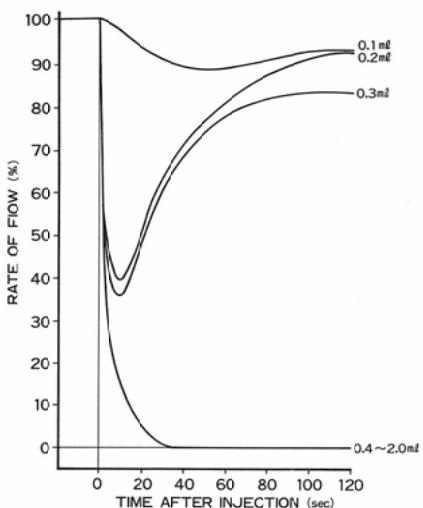


Fig. 10 An Embolic Effect of Lipiodol Suspension of 5mg NP-1010. A Relationship between Dose of Lipiodol Suspension and Flow

あることに変わりはない。我が国においては cyanoacrylates の欠点を補うために滲らの開発した EVAL⁶が多くの施設で用いられているが、有機溶媒を必要とし、カテーテルとの適合性が悪い場合があり、扱い易く毒性のない塞栓物質の開発が望まれている。一方、塞栓材料に Polyvinyl Alcohol (PVA)^{7)~10)}や縫合糸⁹⁾を用いる報告も多

いが、動脈が中枢側で塞栓されるため動静脈奇形の再開通の率が高く、なるべく nidus に近い場所で塞栓できる材料が望ましい。このため Ethanol や Avitene (microfibrillar collaten) を混ぜて使うなどの工夫が必要である⁵⁾¹¹⁾。頭蓋内の塞栓術に際して塞栓物質に求められる条件は、極めて細いカテーテルを通過すること、造影性がよいこと、nidus を通過しないこと、永久塞栓効果をもつこと、毒性のないことが挙げられる。本塞栓物質の特徴は、塞栓物質の粒子が血液と出会うことにより吸水し、その直径を増して塞栓物質として作用することにある。この高吸水性樹脂を水溶性造影剤と混合すれば、直ちに膨潤してしまうため、通常の塞栓物質と変わりはないが、油性造影剤に懸濁させた状態では、カテーテル内部や太い動脈内で膨潤しない。膨潤前の高吸水性樹脂の粒子は小さく細いカテーテルでも通過し、粒子径に近い径の動脈末梢まで流れる。ここでリピオドールの膜がはがれて吸水が起り、直径を増して血管内腔を充分に満たすことにより完全塞栓物質として働くと考えられる。この高吸水性樹脂は、塞栓する血管の径や形態に合わせて粒子の大きさを変えることができる。また、カテーテル内部で膨潤しないことから、カテーテルの閉塞も防止できる。こ

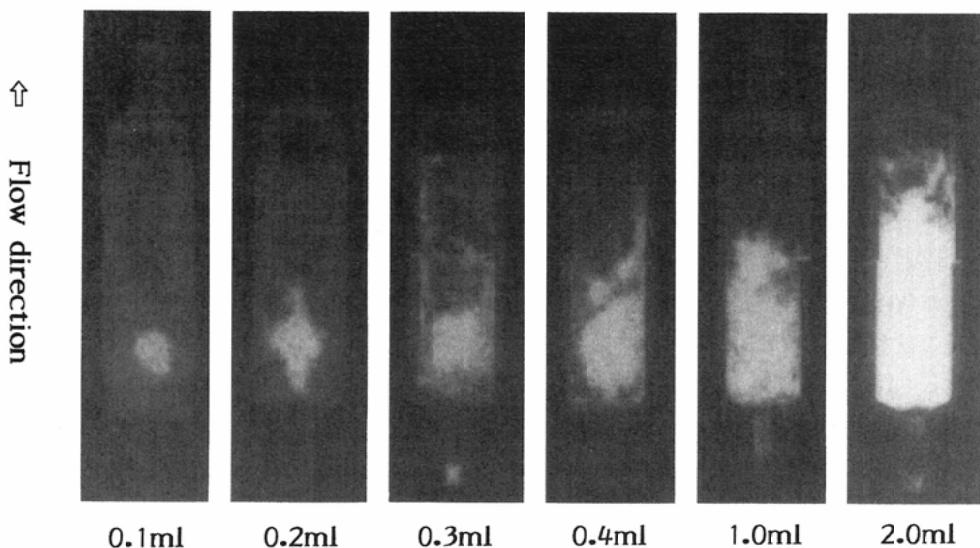


Fig. 11 X-ray photographs of chambers after injection of 5.0mg NP-1010 suspended by Lipiodol

の懸濁液の分散媒は油性造影剤であることから、透視中に視認が容易で血流の停止を確認でき、過剰投与による塞栓物質の逆流をさけることができる。この高吸水性樹脂の毒性、抗原性は低く、かつ、塞栓を完成するのに極めて微量しか必要としないことは、副作用の低減化に寄与するものと考えられる。また、有機性溶媒に起因する副作用はない。

更に、この塞栓物質は肝などの実質臓器や悪性腫瘍の塞栓材料として用いることができる。NP-1010を用いて、雑種成犬の肝動脈区域塞栓術を行い、塞栓効果を組織学的に検討した¹²⁾。高吸水性樹脂は肝小葉の類洞に達して塞栓効果を示しており、これは従来の塞栓物質にはない特徴であった。塞栓した肝区域は完全なうっ血性梗塞壊死を示し、動脈側から塞栓術を行っても、肝の区域性梗塞を来す新しい塞栓物質であることを報告した。高吸水性樹脂の確実な永久塞栓効果により腫瘍組織の完全な疎血が期待できる。このことは、腫瘍組織を含めた肝組織の梗塞による非外科的肝部分切除の可能性を示している。

本研究にはAVMのモデルとしてウレタンフォームを充填したプラスチックチャンバーを用いたが、実際のAVMと性状の異なることが予想され、さまざまな型のモデルを用いた実験が望まれる。また、in vivoの研究により、この懸濁液の至適投与法の設定が必要である。更に、臨床使用に向けて血管内長期停滞による組織反応の検索ならびに高吸水性樹脂の代謝、吸収の有無を調べる必要があると思われる。

結論

高吸水性樹脂（スミカゲル：NP-1010、N-100）は、急性、亜急性毒性を持たない物質であり、既に衛生材料の吸水剤として広く用いられているものである。我々は、この物質が瞬間に吸水膨潤して著しくその径を増すことに注目し、この性質を血管塞栓作用として利用することを考えた。実験結果よりスミカゲルの大きさ、量、懸濁液の濃度の調整により、塞栓部位、塞栓効果の調節を行うことができると考えられる。血流遮断に必要なスミカゲルの量は極めて微量であり、塞栓材料と

しての長所である。この塞栓物質には接着性がないために、カテーテルの閉塞をおこすことはない。また、塞栓を来たした部位にはリピオドールが残留することが確かめられ、塞栓部位の確認が容易に行える。今後、動物実験を重ね塞栓効果を確認し、臨床使用する予定である。

文献

- 元橋忠一、小倉真人、渡辺政支：高吸水性樹脂スミカゲル。住友化学：35—47, 1985
- Debrun G, Vinuela F, Fox A, et al: Embolization of cerebral arteriovenous malformations with bucrylate. J Neurosurg 56: 615—627, 1982
- Salomonowitz E, Gottlob R, Castaneda-Zuniga W, et al: Transcatheter embolization with cyanoacrylate and nitrocellulose. Radiology 149: 445—448, 1983
- Spiegel SM, Viñuela F, Goldwasser JM, et al: Adjusting the polymerization time of Isobutyl-2 cyanoacrylate. AJNR 7: 109—112, 1986
- Pelz DM, Fox AJ, Viñuela F, et al: Preoperative embolization of brain AVMs with sio-butyl-2 cyanoacrylate. AJNR 9: 757—764, 1988
- Taki W, Yonekawa Y, Iwata H, et al: A new liquid material for embolization of arteriovenous malformations. AJNR 11: 163—168, 1990
- Tadavarthy SM, Moller JH, Amplatz K: Polyvinyl alcohol (Ivaron)—A new embolic material. AJR 125: 609—616, 1975
- Szwarc IA, Carrasco H, Wallace S, et al: Radiopaque suspension of polyvinyl alcohol foam for embolization. AJR 146: 591—592, 1986
- Eskridge JM, Hartling RP: Preoperative embolization of brain AVMs using surgical silk and polyvinyl alcohol. AJNR 10: 882, 1989 (Abstract)
- Purdy PD, Samson D, Batjer HH, et al: Preoperative embolization of cerebral arteriovenous malformations of cerebral arteriovenous malformations with polyvinyl alcohol particles: Experience in 51 adults. AJNR 11: 501—510, 1990
- Dion JE, Viñuela F, Lylyk P, et al: Ivaron-33% ethanol-Avitene embolic mixture: Clinical experience with neuro-radiological endovascular therapy in 40 arteriovenous malformations. AJNR 9: 1029, 1988 (Abstract)
- 井上悦男、堀信一、鳴海善文、他：高吸水性樹脂による肝区域動脈塞栓術の試み、日本医放会誌, 50: 1439—1441, 1990