

Title	新しい動脈塞栓物質-高吸水性ポリマー(SAP-Microsphere)の特性と塞栓効果-
Author(s)	姚, 家其; 堀, 信一; 南谷, かおり 他
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1996, 56(1), p. 19-24
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/17007
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

新しい動脈塞栓物質

—高吸水性ポリマー (SAP-Microsphere) の特性と塞栓効果—

姚 家其¹⁾ 堀 信一¹⁾ 南谷かおり¹⁾ 橋本 達¹⁾ 吉村 英明¹⁾
野村 直子¹⁾ 石田 毅¹⁾ 福田 春樹²⁾ 友田 要¹⁾ 中村 仁信¹⁾

1) 大阪大学医学部放射線医学教室 2) 同付属病院病理部

A New Embolic Material : Super Absorbent Polymer (SAP) Microsphere and Its Embolic Effects

Yao Jiaqi¹⁾, Shinichi Hori¹⁾, Kaori Minamitani¹⁾,
Toru Hashimoto¹⁾, Hideaki Yoshimura¹⁾,
Naoko Nomura¹⁾, Takeshi Ishida¹⁾,
Haruki Fukuda²⁾, Kaname Tomoda¹⁾
and Hironobu Nakamura¹⁾

SAP-Microsphere (sodium acrylic acid-vinyl alcohol copolymer) has the ability to absorb fluids within a few minutes and increase its diameter. Its diameter can also be calibrated. The diameters in ionic contrast material and human serum are 2.1 and 3.5 times larger, respectively, than the original size. It can pass through a microcatheter with an ionic contrast material, and swells at the occluding point into the desired size. It can be recognized under fluoroscopy due to its absorption of contrast material.

A total of 10 rabbit kidney embolizations were done followed by resection in 1-14 weeks. Recanalization was absent in all cases. No adhesion to the perirenal tissue was found. Limited reactive change in endothelial cells was found at one week. No changes in the smooth muscle layer were found at any time during the study. Limited infiltration of neutrophil cells was found in perivascular tissue within a period of one week. SAP-Microspheres maintained their spherical shape during a 14-week period. Extensive fibrosis and calcification were found after 4 weeks.

SAP-Microspheres are promising as an embolic agent to obtain satisfactory results of embolization therapy.

Research Code No. : 501.4, 508, 4

Key words : Embolic agent, Embolization, Angiography, AVM

Received Oct. 7, 1994 ; revision accepted Jan. 11, 1995

1) Department of Radiology, Osaka University, Medical School

2) Department of Pathology, Osaka University, Medical School

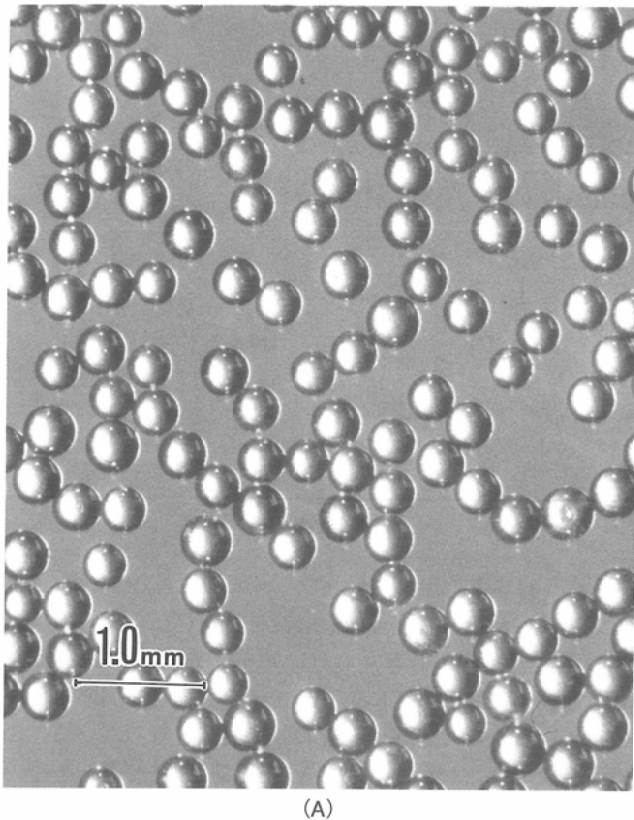
はじめに

現在、日常の臨床に用いられている動脈塞栓材料がさまざまな欠点を持ち、理想的な塞栓材料が存在しないのは周知の事実である。われわれは、取扱いが容易で毒性がなく、塞栓する血管の径によって粒子の大きさを調節することができる、新しい塞栓物質の研究開発を行っている。この研究で用いた材料は、水を短時間に吸収して著しくその体積を増す高吸水性樹脂で、これをイオン性造影剤に混和して家兎の腎動脈内へ注入し、動脈塞栓効果および腎の組織学的変化を検討した。この実験から高吸水性ポリマーが、塞栓物質としての要件を備えるものであることを確認したので報告する。

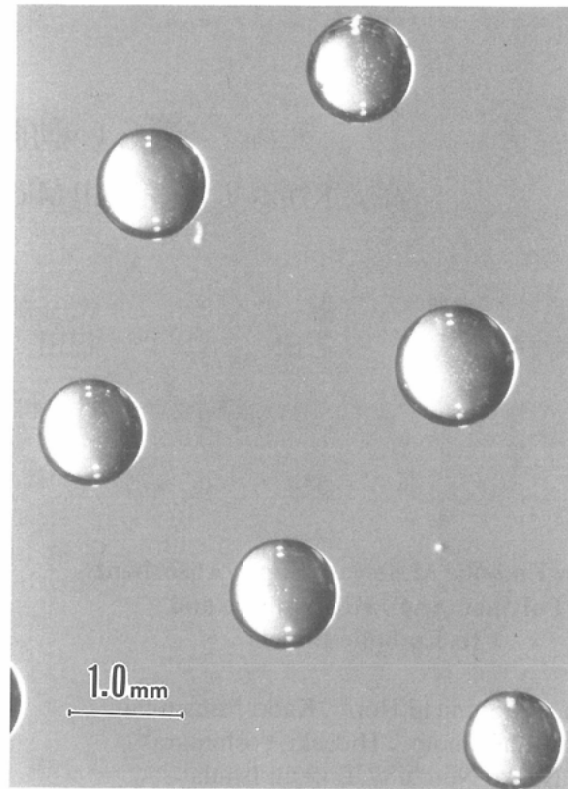
材料と方法

アクリル酸ポリマーのナトリウム塩をはじめとする高吸水性ポリマー (Super Absorbent Polymer) は、すでに衛生材料などとして広く用いられている合成樹脂で、水分を短時間に吸収しゲル化する能力を持つ。本研究では、動脈塞栓材料としてアクリル酸ナトリウム塩とビニールアルコールの共重合体を選び、塞栓材料として使用できるかを検討した。この粒子はほぼ完全な球形を示し、われわれはSAP-Microsphereと呼んでいる (Fig.1)。この素材は生理的食塩水と接触すると数分間で直径が約3.5倍になり、ゲル強度が高いために膨潤してもその形状は保たれる。これらの粒子は直径0.05mmから0.5mmまでの大きさに分布し、メッシュフィルターを用いて必要とする大きさの粒子を得ることができる。SAP-Microsphereの吸水量は液体の種類により異なり、吸水量に比例して直径が増加することから、無水アルコール、イオン性造影剤、血清、生理的食塩水、非イオン性造影剤、蒸留水の中でそれぞれの直径を計測した (n = 50)。

SAP-Microsphereの造影性を調べるために、造影剤とSAP-Microsphereを接触させ、吸収された造影剤の量を測定した。SAP-Microsphere 20mgを5mlの60%ウログラフィンおよびイオパミドール300mg/ml中に10分間置き、吸収されずに



(A)



(B)

Fig. 1 SAP-Microspheres microscopic views
(A)SAP-Microspheres in absolute alcohol
(B)SAP-Microspheres in 60% Urografin

残った造影剤の量とヨード濃度を測定した。

SAP-Microsphereによる、急性、亜急性毒性は認められていない¹⁾。SAP-Microsphereの滅菌は、無水アルコールに浸けて超音波処理を1時間行った後、無水アルコール中に24時間放置した。その後、真空乾燥器でアルコールを完全に蒸発させ、真空容器に保存した。滅菌処理を行ったバイアル8本を無作為に選び無菌試験を行った。

動脈塞栓効果の検討のために使用した動物は、日本白色兔(n=10)で、ペントバルビタール(0.7ml/Kg)を用いて静脈麻酔を行った。次に右ソケイ動脈を露出し19Gエラストー針(八光商事)を留置し、これに止血弁(テルモ)を装着した。止血弁を介してTracker 18 Catheter(ターゲット)を直接大動脈内から腎動脈に挿入し、次にイオパミロン300(日本シエーリング)、2.0mlを手圧注入し血管撮影を行い、その後、腎動脈の塞栓術を行った。SAP-Microsphereは平均直径0.28mm(SD:0.037)を用い、60%ウログラフィン(日本シエーリング)に混合して、2.0mg/mlの濃度とした。透視下において腎動脈の血流が完全に停止するまでSAP-Microsphere混合液をゆっくり注入し(n=8)、血流停止後、再び血管造影を行い、カテーテルを抜去しソケイ動脈を結紮した。1-16週後に左ソケイ動脈からカテーテルを進めて再び血管造影を行い、その直後に放血致死させ両側の腎を摘出し、組織学的検討を行った。

さらに組織に対する反応を検討するために、生理的食塩水にて膨潤させたSAP-MicrosphereをWistar系のラットの背

部の皮下に注入し、1, 2, 3週間後に組織学的検討を行った。

結 果

塞栓材料としての特性

SAP Microsphereをメッシュフィルターを用いて0.25mmから0.30mmの粒子径にそろえ、各液体中でその直径を計測した(n=50)。無水アルコールはまったく吸収せず、イオン性造影剤、血清、生理的食塩水、非イオン性造影剤、蒸留水の順に吸収量が多くなり、この吸収量に比例して直径が大きくなった(Table 1)。ウログラフィンを吸収した粒子を生理的食塩水に移すと、数分で生理的食塩水中での大きさに増大し、イオパミロンを吸収した粒子を生理的食塩水に移すと、数時間で生理的食塩水中での大きさに縮小した。

20mgのSAP-Microsphereに吸収されたイオパミロン300の量は3.1mlで残った1.9mlのヨード濃度は307mgI/mlであった。コントロールとして計測したイオパミロン300のヨード濃度は297.8mgI/mlであった。同様に20mgのSAP-Microsphereに吸収された60%ウログラフィンの量は0.2mlで残った4.8mlのヨード濃度は283mgI/mlであった。コントロールとして計測した60%ウログラフィンのヨード濃度は287.4mgI/mlであった。これらよりSAP-Microsphereにイオパミロン300、60%ウログラフィンがそのまま吸収されたと考えられ、造影剤で膨潤したSAP-Microsphereの粒子は造影

Table 1 Sizes of SAP microsphere in various fluids

FLUIDS	Alcohol	IOX 320	76% UG	60% UG	Human Serum	0.9% NaCl	IOP 370	IOP 300	Distilled Water
Mean Size (SD) mm n=50	0.269 (0.023)	0.542 (0.039)	0.566 (0.047)	0.665 (0.054)	0.933 (0.076)	0.963 (0.061)	1.383 (0.086)	1.483 (0.093)	1.948 (0.127)
SIZE RATIO	1.00	2.01	2.10	2.47	3.47	3.58	5.14	5.51	7.24

IOX 320 : Meglumine sodium ioxaglic acid 320 mg/ml
 76% UG : Meglumine sodium amidotrizoic acid 370 mg/ml
 60% UG : Meglumine sodium amidotrizoic acid 292 mg/ml
 IOP 300 : Iopamidol 300 mg/ml
 IOP 370 : Iopamidol 370 mg/ml

剤と同程度のX線の不透過性を持つものと考えられた。

真空容器に保存されたSAP-Microsphereはチオグリコレート培地で行った無菌試験、ブドウ糖ペプトン培地で行った真菌試験ともに陰性で、無菌状態を保っていることが証明された。

家兔腎動脈における塞栓効果と組織反応

家兔の腎動脈の血流停止に要したSAP-Microsphereの量は、1.0-3.0mg(平均1.4mg:液量0.7ml)であった。X線写真上、直径500 μ m以下の血管はすべて消失した。腎摘出前の造影では全例において塞栓時より閉塞の程度は進んでおり、再開通を示すものはなかった。塞栓した腎からの造影剤の排泄は認められなかった(Fig.2)。

塞栓した腎と腎被膜との軽度の癒着を認めたが、腎周囲組織との癒着はほとんどなく腎の摘出は容易であった(Fig.3)。摘出重量は1週間後で、塞栓側は非塞栓側に比べ1.2倍を示したが、4週以降では平均0.67倍であった。

組織的所見は塞栓後の時期によりさまざまな変化を示した。まず1週間後(Fig.4(A))においてはSAP-Microsphereの粒子は動脈内に充満した形で認められた。粒子に接する内膜には反応性的変化は少なく、粒子から離れた部分に内皮細胞の増殖があったが、これは血流停止で生じたフィブリンによるものと考えられた。SAP-Microsphereの血管内充填部の中枢側では血栓とその器質化を認めた。血管内、血管壁に炎症細胞の出現はなく、血管壁の平滑筋の変性もなく、血管周囲組織に好中球を主とする白血球の浸潤が軽度認められるものの、貪食細胞の出現は認めなかった。一

部の粒子は血管外と考えられる場所に認められた。これらの粒子の周囲には線維芽細胞の出現が認められた。尿管は壊死を起し石灰化が始まっていた。血管塞栓部の末梢では間質の核破砕など阻血による壊死性変化が皮質から髄質に及んで楔状に認められた。4週間後では(Fig.4(B))、血管内充填している粒子にはほとんど変化がなく、血管平滑筋の変化も認められなかった。血管外の粒子の周囲には肉芽腫が形成されていたが粒子の破壊は認められなかった。疎血による変化はさらに進行し、広範な実質の線維化と皮質を中心とする石灰化が認められた。16週間後では(Fig.4(C))、SAP-Microsphereは動脈内に同様の形状を保っており、血管壁の壊死変性は認めなかった。血管外の粒子の周囲には一層厚い肉芽腫が形成されていた。疎血部には石灰化が著明で一部には骨化も生じていた。集合管に相当する部位では移行上皮化生が認められた。すべての時期において血管の再開通を示唆する所見はなく、糸球体には阻血による変性が認められ、排泄機能は失われているものと考えられた。

ラットの皮下に注入されたSAP-Microsphereの粒子の周囲には、1週間後では白血球の浸潤を認めるのみで貪食細胞の出現はなかった。2週間後では炎症巣と壊死巣が出現し炎症性肉芽と粒子の周囲に被膜形成が認められた。3週間後では炎症性肉芽の増加を認め白血球の浸潤は減少していた。SAP-Microsphereの粒子は3週間後においても形を保ち残存していた。

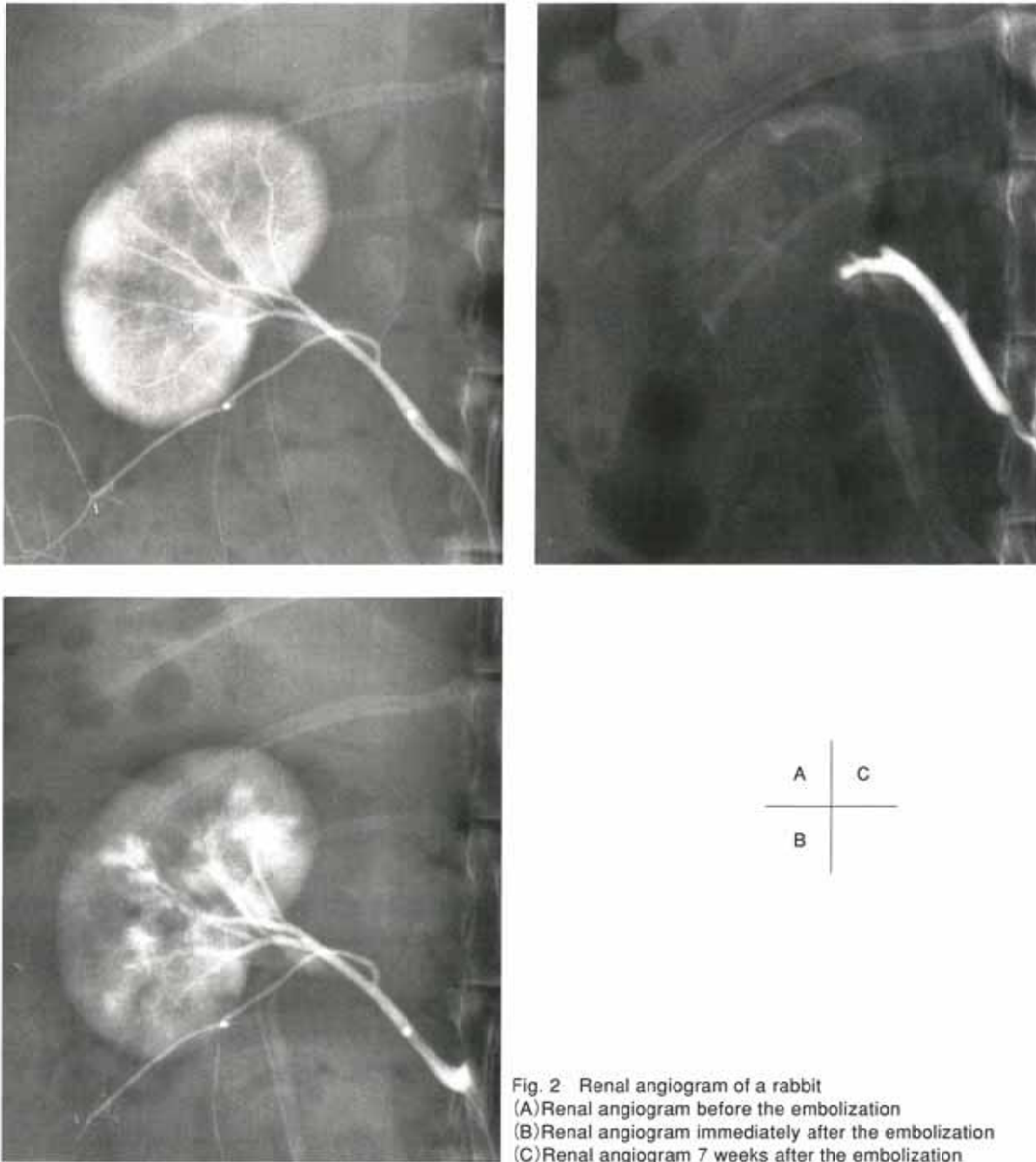


Fig. 2 Renal angiogram of a rabbit
(A)Renal angiogram before the embolization
(B)Renal angiogram immediately after the embolization
(C)Renal angiogram 7 weeks after the embolization



Fig. 3 A cut surface of the resected kidney 7 weeks after the embolization

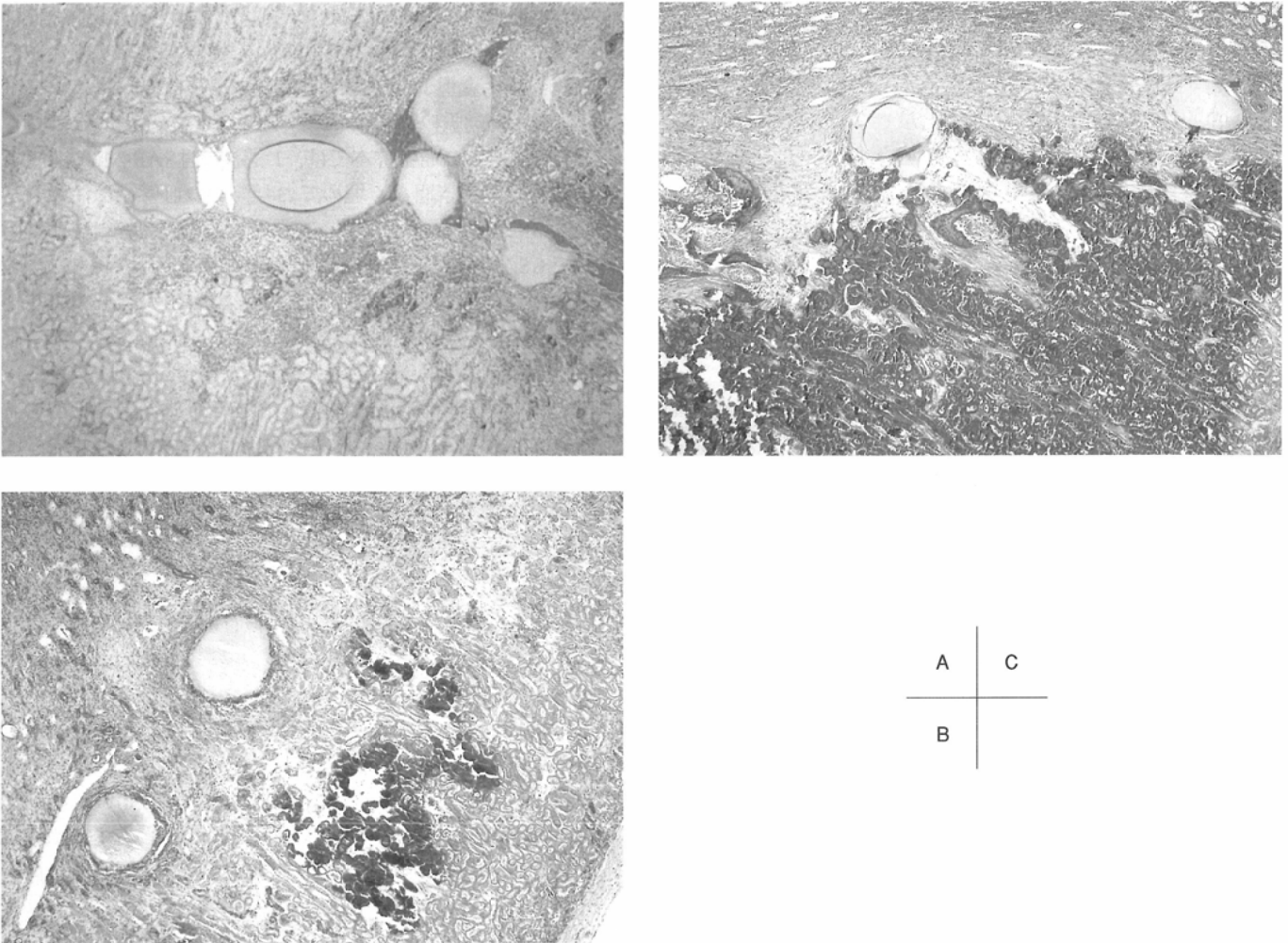


Fig. 4 Light microscopic photograph (H-E stain, × 200) of the rabbit's kidney embolized with SAP-Microspheres
 (A) Sacrificed 1 week after the embolization. The arteries in the renal parenchyma were filled with the SAP-Microsphere. The reactive changes of the endothelial cells attached to the SAP-Microspheres were not seen.
 (B) Sacrificed 4 weeks after the embolization. SAP-Microspheres maintained their spherical shape. The particles of the extravasation were surrounded by granulomas, but the shape was kept.
 (C) Sacrificed 16 weeks after the embolization. SAP-Microspheres were not destroyed. Marked calcification and extensive fibrosis were seen in the parenchyma.

考 案

われわれは、高吸水性ポリマーのひとつであるアクリル酸ポリマーのナトリウム塩が塞栓物質としてユニークな特徴を有し、ごくわずかの量で効率的な動脈塞栓が行えることを実験モデルにより確かめて報告した²⁾。しかしながらこの高吸水性ポリマーは、ゲル強度が比較的弱く血管を塞栓したときは血管内で樹枝状となり、毛細血管近くまで塞栓されると考えられる³⁾。このことは、悪性腫瘍の塞栓術にはきわめて有利であるが、AVMなどの塞栓術には不利な性質である。その理由として、静脈への通過の恐れがあること、閉塞を起こさせる血管径を選べないことである。そこでAVMなどの塞栓術に適した塞栓材料が新たに必要と考えられた。今回の研究では、血管内で膨張し塞栓する高吸水性ポリマーの特性を生かし、かつ閉塞が起こる血管径を予測できる材料としてSAP-Microsphereを選んだ。SAP-Microsphereは、ほぼ球形の材料でゲル強度が高く変形して

も破壊されにくい素材である。本研究ではSAP-Microsphereを材料として用いた場合のその特質について検討した。

現在臨床で使われている塞栓物質の中で球状の形状をしているものはない。塞栓物質が球形の粒子である利点は、他の複雑な粒子形の材料に比べ塞栓する動脈をすき間なく埋めることができ、効率的な血流遮断が可能なことである。SAP-Microsphereでは必要とする直径の粒子は、メッシュフィルターを用いることにより容易に得ることができ、塞栓材料として大きな利点である。しかしながら現段階では、SAP-Microsphereの粒子径を完全にそろえることが難しく、小さな粒子がごく稀に混入することがあり、これを完全に取り除くことが今後の課題である。粒子径をそろえることができるものとしてPVAがあるが⁴⁾、粒子が複雑な形状をしているために、凝集しやすく予想以上に太い血管を塞栓する可能性が挙げられる⁵⁾。一方、SAP-Microsphereは凝集することではなく、閉塞する血管の径を予測しやすい。SAP-Microsphereは接触する液体の種類により吸収量が異なる

り、無水アルコールはまったく吸収されない。このことを利用して、無水アルコールで滅菌処理を行い、真空乾燥機にかけた後、真空バイアルに保存した。この処理でSAP-Microsphereを無菌状態に保つことができ、アルコールは完全に蒸発してSAP-Microsphere内に残存することはない。臨床でよく用いられる液状塞栓物質は、アルコールなどの有機溶媒を含む場合、動脈塞栓時に血管内膜刺激に起因する激しい痛みを伴うことがある^{6), 7)}。塞栓材料には特に刺激性のないことが望まれるが、この点でもSAP-microsphereでは有機溶媒をまったく含まないことから、血管に対する刺激性は低いと思われる。

SAP-Microsphereは、イオン性造影剤に接触すると元の粒子径の2.0から2.5倍になり、この粒子を血清中に移すと約1分間で3.5倍になる。SAP-Microsphereの粒子は固くまったく変形しないが、イオン性造影剤を吸収したものは柔らかく変形性に富む、家兎の実験には内径が0.53mmのトラックー18カテーテルを用いたが、60%ウログラフィン中では平均径0.7mmを示す粒子が、破壊されずにトラックー18カテーテルを通過した、このようにSAP-Microsphereは、粒子径より細かいカテーテルを通過し、血管内に送り込まれ血液中でさらに膨潤し塞栓物質として働くことが期待できる、これは家兎の腎動脈中に認められたSAP-Microsphereの直径が注入した粒子よりもいずれも大きかったことから、実際の臨床例においても同じ現象が起きるものと考えられる。

SAP-Microsphereは膨潤した後も接着性はなく、マイクロカテーテルをつまらせたり組織とカテーテルとを接着してしまうことはない。このため、高価なマイクロカテーテルを何本も必要とするcyanoacrylate⁸⁾に比べ、使いやすい塞栓材料と考えられる。

造影剤を吸収したSAP-Microsphereは、その粒子中にほぼ造影剤と同等のヨード濃度を含むので粒子は透視下で明瞭に認められる。家兎の実験では、動脈内に停滞するSAP-Microsphereは明瞭に確認できるので、目的としない動脈へ

の逆流を避けることができた。しかしながら、組織中では粒子が小さいことや、わずかの量で塞栓が完成するために塞栓部位を透視下で確認することは困難であった。

家兎の腎動脈の塞栓はごく少量のSAP-Microsphereで行うことができた。組織標本では、1週後にはSAP-Microsphereは血管腔をすき間なく埋めており、その血管径は注入したSAP-Microsphereよりもすべて大きかった。塞栓術後16週間後でもSAP-Microsphereは動脈内で球状の形状を保ち、その破壊は認められない。皮下組織に注入したSAP-Microsphereの粒子では、3週間後において線維性結合組織にとりかこまれたまま形状を保っていた。SAP-Microsphereは、皮下組織内においても吸収分解されないと推定される。以上の所見から、SAP-Microsphereを塞栓材料として使用した場合には再開通の機序が働くとは考えにくく、永久塞栓物質と考えてよい。このことは腎摘出前に行った血管造影からも明らかで、腎動脈においてSAP-Microsphereは永久塞栓効果を有するものであった。

SAP-Microsphereの組織に対する毒性の有無については、今回の組織学的検討のみでは明らかにし得ないが、少なくとも血管内膜の反応は乏しく、血管壁の平滑筋細胞に対する障害は認められなかった。血管周囲組織や皮下組織内においても粒子の周囲に肉芽の形成が見られるのみで、炎症反応に乏しかった。また経口毒性試験ではLD50値が10g/Kg以上であることや¹⁾、皮膚粘膜刺激試験においても刺激性は認められず、抗原性も認められていない¹⁾ことから毒性はきわめて低いものと考えられる。この点に関しては引き続き動物実験が必要であるが、現在のところ他の塞栓物質に比べて強い毒性を持つことを示す結果はない。

現在臨床で使用できる動脈塞栓物質は多くの問題点を有するが、SAP-Microsphereはこれらの問題点を解決する可能性があり、将来有望な動脈塞栓物質として用いることができると考えている。

文 献

- 1) 元橋忠一, 小倉真人, 渡部政支: 高吸水性樹脂スミカゲル. 住友化学 35-47, 1985
- 2) 堀 信一, 前島宗也, 友田 要, 他: 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. 日本医放会誌 53: 50-56, 1993
- 3) 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
- 4) Kerber CW, Bank WO, Horton JA: Polyvinyl alcohol foam: prepackaged emboli for therapeutic embolization. AJR 130: 1193-1194, 1978
- 5) Szwarc IA, Carrasco H, Wallace S, et al: Radiopaque suspension of polyvinyl alcohol foam for embolization. AJR 146: 591-592, 1986
- 6) Taki W, Yonekawa Y, Iwata H, et al: A new liquid material for embolization of arteriovenous malformations. AJNR 11: 163-168, 1990
- 7) Kinoshita A, Yamada K, Ito M, et al: Ethylene vinylacetate copolymer particles dissolved in polyvinyl alcohol (2,000-mer) solution as an embolic material for vascular anomalies. Neuroradiology 36: 65-68, 1994
- 8) Pelz DM, Fox AJ, Viuela F, et al: Preoperative embolization of brain AVMs with isobutyl-2 cyanoacrylate. AJNR 9: 757-764, 1988