



Title	多相系材料によるコーティングを施したリザーバー留置用カテーテルの抗血栓性についての評価
Author(s)	松本, 俊郎; 山田, 康成; 清末, 一路 他
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1997, 57(5), p. 238-243
Version Type	VoR
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/17018">https://hdl.handle.net/11094/17018</a>
rights	
Note	

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

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

The University of Osaka

# 多相系材料によるコーティングを施したリザーバー留置用カテーテルの抗血栓性についての評価

松本 俊郎<sup>1)</sup> 山田 康成<sup>1)</sup> 清末 一路<sup>1)</sup> 道野慎太郎<sup>1)</sup> 森 宣<sup>1)</sup>  
今川 全晴<sup>2)</sup> 野村 芳雄<sup>2)</sup> 豊田 弘之<sup>3)</sup> 島田 達生<sup>3)</sup>

1)大分医科大学放射線医学教室 2)同泌尿器学教室 3)同解剖学教室

## *In Vivo* Evaluation of the New Antithrombogenic Reservoir-Catheter Coated with Polymer Blend Copolymer

Shunro Matsumoto<sup>1)</sup>, Yasunari Yamada<sup>1)</sup>, Hiro Kiyosue<sup>1)</sup>, Shintaro Dono<sup>1)</sup>, Hiromu Mori<sup>1)</sup>, Masaharu Imagawa<sup>2)</sup>, Yoshio Nomura<sup>2)</sup>, Hiroyuki Toyoda<sup>3)</sup> and Tatsuo Shimada<sup>3)</sup>

We evaluated the antithrombogenicity of 4F-catheters coated with the new antithrombogenic material fluorine-acryl-styrene-urethane-silicone (FASUS) graft-block copolymer by dissecting microscopic and scanning electron microscopic observations. These catheters were temporarily used for the infusa-A-port, which was prepared for the treatment of four patients with bladder cancer. Two heparin-coated catheters were also evaluated.

All FASUS-coated catheters contained thrombi consisting of red thrombi and/or fibrin thrombi. Massive red thrombus was seen at the site of curvature of the catheters, 1cm distal to the tip of the catheter. However, the portion 20cm distal to the tip of the catheter had no red thrombus, but contained minimal fibrin thrombus or plasma protein. The heparin-coated catheters showed the same findings as the FASUS catheters. The FASUS-coated catheters were not superior in antithrombogenicity to the heparin-coated catheters. It was concluded that the FASUS-coated catheters used in this study seemed to have problems in regard to their preshaped curvature and the material used in catheter. These aspects need to be improved.

Research Code No. : 501.9, 508.9

Key words : Thrombosis, Catheter

Received Jun. 10, 1996; revision accepted Feb. 12, 1997

- 1) Department of Radiology, Oita Medical University  
2) Department of Urology, Oita Medical University  
3) Department of Anatomy, Oita Medical University

## はじめに

動注化学療法に用いられるリザーバーシステムのカテーテルは、現在ヘパリン化親水性材料でコーティングされたものが主に使用されており、その優れた抗血栓性については既に高い評価を受けている<sup>1)-3)</sup>。しかし、ヘパリンそのものが生理活性物質であるがゆえに流出や失活の問題点が残されており、長期間のカテーテル留置に関しては、必ずしも安全性が確立されているといえない。これらの問題点を克服する目的で、ダイヤモンド社(千葉)がFluorine-Acryl-Styrene-Urethane-Silicone(以下、FASUS)と呼ばれる多相系材料からなる新しいコーティング材料を開発した。本材料は、分子レベルにおいて親水-疎水型ミクロ相分離構造を有しており、その不均質な表面構造が生体膜と化学的に類似する機序から抗血栓性を発現させようとしたものである<sup>4)-6)</sup>。したがって、カテーテルの表面構造そのものに抗血栓作用があるため、理論上は長期間のカテーテル留置が可能である。川人<sup>7)</sup>は、FASUS copolymerコーティングを施したチューブをウサギ頸動脈間シャントモデルおよびイヌVeno-arterial bypassモデルに使用し、その優れた抗血栓性を閉塞時間および走査電子顕微鏡(以下、SEM)所見の点から証明している。また、このFASUS copolymerをヘパリンコーティングを主とした抗血栓性経皮的心肺補助システムの一部に臨床応用し、同様に優れた抗血栓性を認めている。しかし、これらはいずれも短期間留置での評価であり、また実際に動注化学療法のリザーバーシステムに応用したものではない。

今回われわれは、FASUS copolymerコーティングを施した4Fの血管造影用カテーテルを膀胱癌患者のリザーバー留置に使用し、治療終了後にこれらのカテーテルを取り出して実体顕微鏡およびSEMにて観察することにより抗血栓性の評価を行ったので報告する。

## 対象と方法

### 1. 対象

1994年11月～1995年10月の期間で、大分医科大学付属病

院にて、制癌剤動注の治療目的でリザーバー留置が施行された膀胱癌患者を対象とした。そのうち、4人の患者に今回の研究目的であるFASUS copolymerでコーティングを施したカテーテル(以下、FASUSカテーテル)を留置した。また、FASUSカテーテルの比較対照として、従来より使用している5FのアンスロンP-Uカテーテル(東レ株式会社、東京)を2人の患者に留置し、同様な方法で抗血栓性の検討を行った。内訳は全例男性で、年齢は58~77歳である。なお、いずれの患者も臨床および血液検査上、凝固系に異常は認められなかった。

## 2. 材料

FASUS copolymerは、メタアクリル酸エステルとスレチンの共重合体、フッ素化合物、ウレタン、シリコンから構成される親水-疎水型ミクロ相分離構造を有した多相系材料である。本材料は親水性(アクリル、ウレタン)と疎水性(フッ素化合物、スレチン、シリコン)の高分子化合物がミクロのレベルで不均質に配列した表面構造をなしており、生体膜におけるタンパク質(親水性)と脂質(疎水性)の不均質構造を化学的に模倣させたものである。本材料の表面をSEMで観察すると、特徴ある層状構造を呈しており、lamella-coatingとも表現されている(Fig.1)。今回は、先端から8mmまでの長さをJ型に屈曲させた4Fのナイロン系樹脂製カテーテル(メディキット社、東京)に、FASUS copolymerによるコーティングを施したものを使用した。カテーテルの先端に屈曲を施したのは、このFASUSカテーテルのみで選択的骨盤動脈造影から動脈のコイル塞栓術まで遂行しようという試みからである。

一方、比較対照に用いた5FのアンスロンP-Uカテーテル



Fig.1 Scanning electron microscopic(SEM)image of the luminal surface of a catheter coated with FASUS copolymer. The surface shows lamellar microdomain appearance. ( $\times 3,600$ )

は、素材にポリエーテル型ポリウレタンを使用しており、これにカテーテルの表面全体と内面は先端から10cmまでにヘパリンコーティングの処理が施されている。なお、今回使用した2種類のカテーテルとも、適合するガイドワイヤー径は同じ0.035インチであった。

## 3. カテーテル留置および治療方法

原則として、最初にSeldinger法にて大腿動脈を穿刺した後、シースイントロデューサーを用いずに4.5Fの側孔付きストレートカテーテル(Cook, Co.Ltd, USA)を血管内に挿入して骨盤動脈造影を行った。大腿動脈の穿刺は、前もって膀胱鏡検査、膀胱内超音波検査、CTなどで確認されている病巣側とは反対の部位で行った。つぎにカテーテルをFASUSカテーテルに交換し、選択的動脈造影とそれに引続き病巣側の上殿動脈および健側の内腸骨動脈のコイル塞栓術を施行した。FASUSカテーテルでコイル塞栓術が困難な症例に対しては他のカテーテルに交換し、最終的にFASUSカテーテルの先端を病巣側の内腸骨動脈に留置した。カテーテルとポート(Infusa-a-Port, Strato Medical.Co.Ltd., USA)の接続は直接には行わず、ポートにあらかじめセットされている接続用の柔らかいカテーテルを介して行った。一方、アンスロンP-Uカテーテルを留置する場合は、4Fのシースイントロデューサー(日本シャード社、東京)と4Fの血管造影用カテーテルを用いて前述の手技を行った後、最終的にシースイントロデューサーを抜去し、同カテーテルを留置した。なお、アンスロンP-Uカテーテルとポートとの接続は、前述したFASUSカテーテルの症例と同じ方法で行った。

制癌剤治療は、リザーバーシステム設置後7~12日目より、シスプラチン50mgを生理的食塩水200mlとともに、ポートより4時間かけて機械的に注入した。シスプラチンの動注は週2回で、総量300mgを目標とした。また、10MVX線による放射線療法(1日2Gy, 週5回, 計30Gy)を併用して行った。

リザーバーシステムの維持方法として、ヘパリンの原液2mlによるヘパリンロックを、治療期間中は週2回動注直後に、また治療終了後は週1回定期的に行った。この際、対象とした全てのカテーテルにおいて、最初に生理的食塩水10mlが入った注射器でポートからの血液の逆流を確認した後、カテーテルおよびポート内を生理的食塩水にて十分フラッシュしておき、ついで注射器を替えヘパリンを注入する方法をとった。治療期間は3週間で、治療後3~4週間目に膀胱鏡、膀胱内超音波、CTで治療効果を評価した後、最終的に手術室にてリザーバーシステムを抜去した。

## 4. カテーテルの観察

取り出したカテーテルは先端から5cmまでの長さとし、先端から20cm離れた領域での前後5cmの長さを切り出し、直ちに2.5%グルタルアルデヒド-2%パラホルムアルデヒド溶液に浸漬して固定を行った。数日以上経てからカテーテルを取り出し、カコジレート緩衝液で洗浄した後にカテーテルをメスの刃で用手的に切断し、実体顕微鏡用の標本を作製した。顕微鏡標本は、カテーテルの先端から6~7mm

Table 1 Optical microscopic findings of FASUS catheters

Case	Duration (day)	Distance from the tip of catheter (cm)						
		0	1	2	3	4	5	20
1	65	△	+++	△	++ △	++ △	+ △	-
2	67	+ △	+	△	+ △	+ △	++	△
3	66	+ △	+++	+++*	△△△	△	NA	△
4	77	-	+	-	++*	+*	+	△

+: minimum red thrombus, ++: moderate red thrombus, +++: marked red thrombus, △: minimum fibrin thrombus, △△△: marked fibrin thrombus, -: no evidence of clots, \*: mixed thrombus, NA = not applicable

間隔ごとに3mm幅ずつ輪切りにしたものと、その間のカテーテルの部分を長軸方向に切断したものと2種類とした。実体顕微鏡による観察終了後は、カテーテルを1%オスミウム液に数時間漬け、その後アルコール液による脱水、凍結乾燥、白金蒸着の順で処理を施して、SEM標本を作製した。

#### 5. 検討項目

以下の点についてFASUSカテーテルの抗血栓性の評価を行った。

- カテーテルの内面における血栓形成の程度
- カテーテルの各部位における血栓形成の差異
- SEM標本からみた血栓および付着内容物の性状
- アンスロンP-Uカテーテルとの比較。なお、カテーテルの外表面に関しては、カテーテルを抜去する際やカテーテルをメスの刃で切断していく際の人工的操作により血栓の

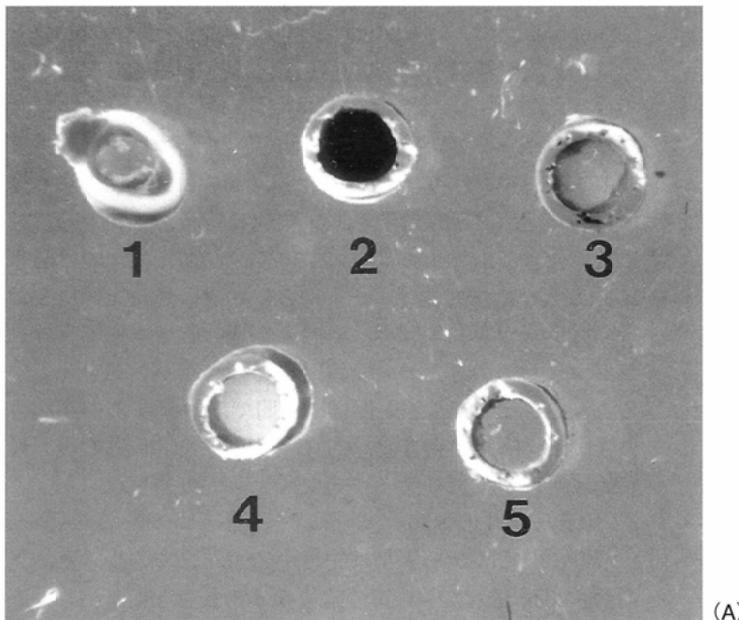


Fig.2 FASUS catheter in Case No.3 (proximal site).

A) Dissecting microscopic observation of the catheter cut with a razor demonstrates that the lumens are filled with red thrombus at the site 2 (1cm distal to the tip) and with fibrin thrombus at the site 4.

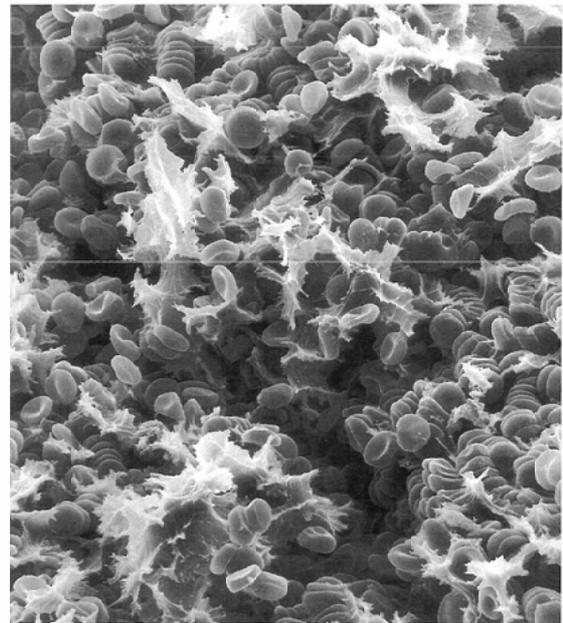
B) SEM observation of the catheter of the site 2 shows thrombus mainly consisting of erythrocytes. (× 1,400) C) SEM of the surface of the site 4 catheter demonstrates that the thrombus consists of a dense network of fibrin. (× 694)

付着状態が変化すると判断し、今回は検討項目から除外した。

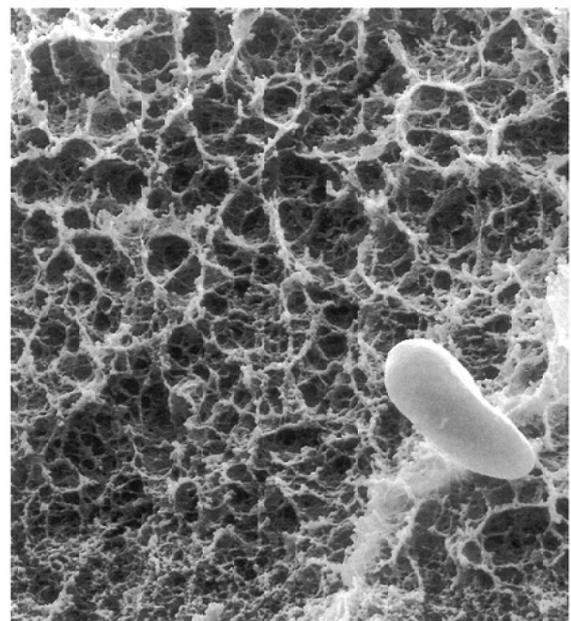
## 結 果

### 1. FASUSカテーテルの実態顕微鏡による抗血栓性の評価 (Table 1)

リザーバーシステムの留置期間中(65~77日, 平均69日), 臨床的にはカテーテルの閉塞は認めなかった。実体顕微鏡による観察では, 程度に差はあるものの, 全例でカテーテルの内面に血栓の付着を認めた。症例1と症例3 (Fig.2)では血栓形成は著明であり, また症例2および症例4 (Fig.3)では比較的軽度であった。カテーテルの部位における検討では, 先端から



(B)



(C)

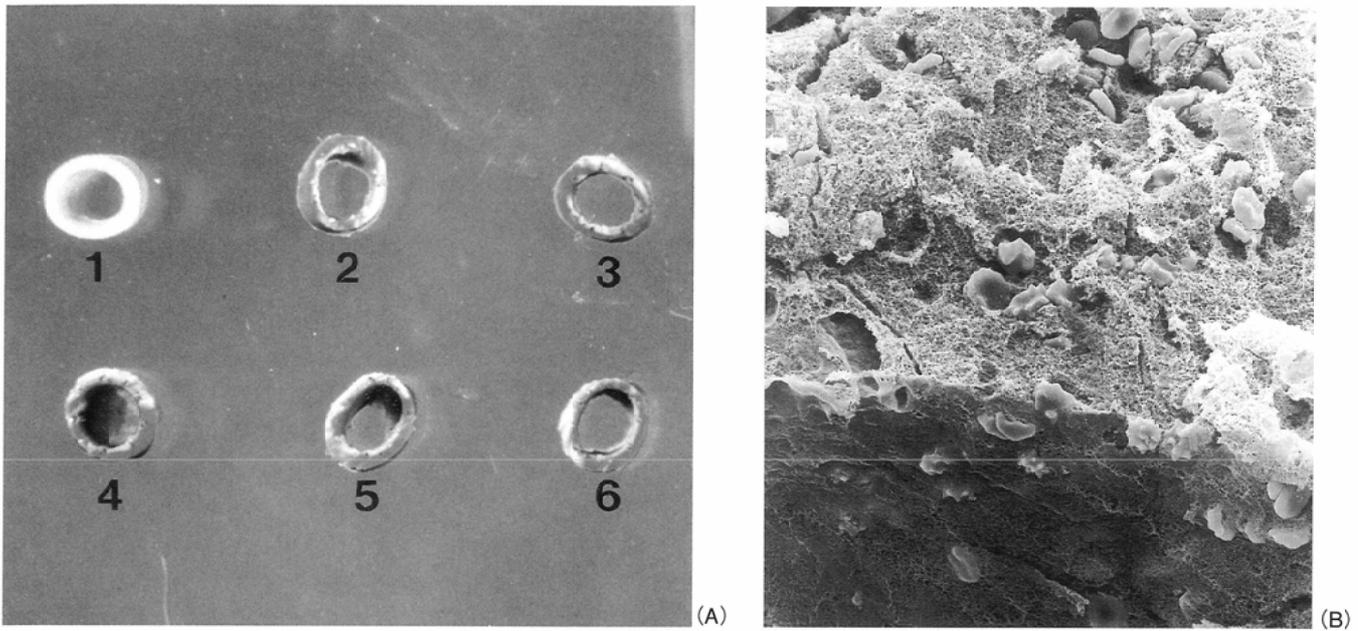


Fig.3 FASUS catheter in Case No.4 (proximal site).

A) Dissecting microscopic observation demonstrates that there is moderate amount of thrombus at the site 4 (3cm distal to the tip). B) SEM observation of the site 4 catheter demonstrates that the thrombus consists of both a large amount of fibrins and many erythrocytes.

1cm付近, すなわちカテーテルの屈曲部領域に最も強い赤色調の血栓形成 (Fig.2) が認められ, またカテーテルの先端から2~4cmの領域ではフィブリン様血栓 (Fig.2), あるいはこれに赤色調血栓が混在した所見 (Fig.2, 3) が優位に認められた。しかし, カテーテルの先端から20cm前後の領域では, 3例で軽度のフィブリン様血栓の付着はみられたものの, 少なくとも赤色調血栓の形成はいずれのカテーテルにおいて

も認められなかった。

## 2. SEM標本からみた血栓および付着内容物の性状

赤色調の血栓は, フィブリン網を基盤に形成された大部分が赤血球からなる赤色血栓であった (Fig.2)。一方, フィブリン様の塞栓物質は, 肥厚したフィブリン物質が塊状に蓄積したフィブリン血栓であり, 血球成分はほとんど認められなかった (Fig.2)。また, 実体顕微鏡所見にて両者が混

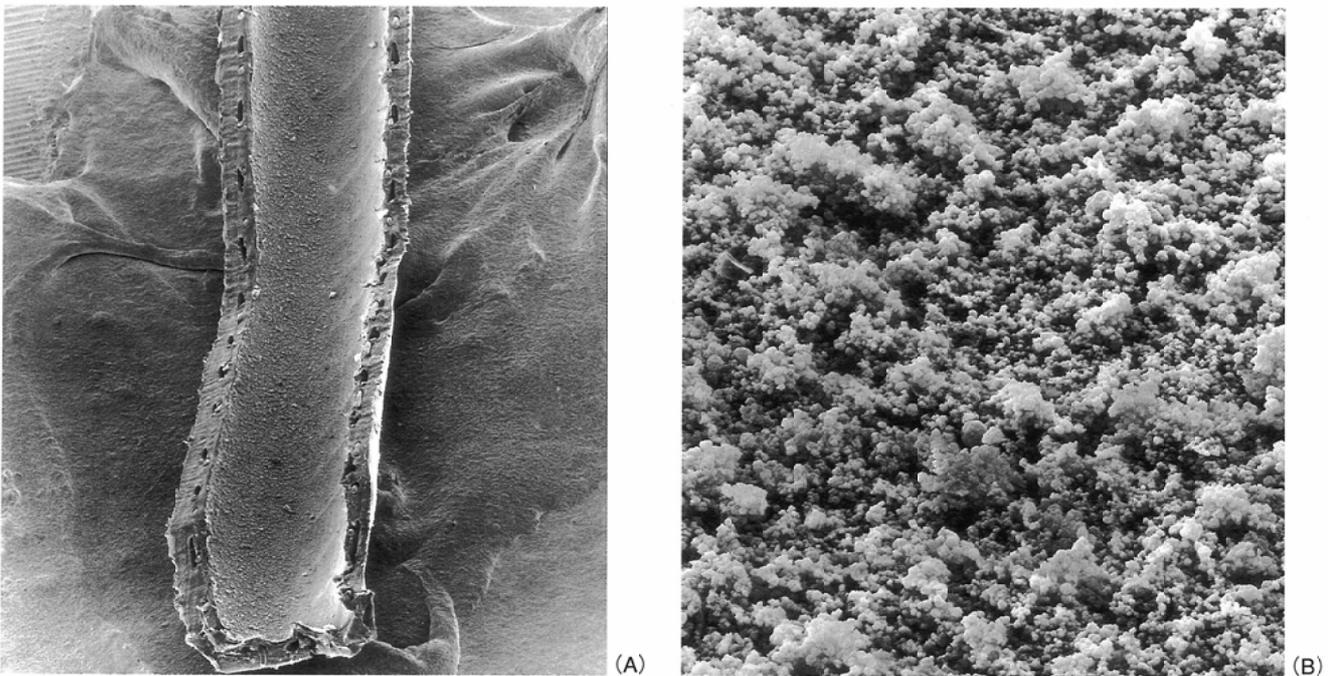


Fig.4 FASUS catheter in Case No.4 (distal site).

A) SEM observation demonstrates that numerous granular substances are attached to the luminal surface of the catheter. These substances are not visible under a dissecting microscope. (× 20)

B) Higher magnification view of the granular substances. They are probable plasm proteins, forming a thin sheet. (× 1,400)

Table 2 Dissecting microscopic findings of heparin coating catheters

Case	Duration (day)	Distance from the tip of catheter (cm)						
		0	1	2	3	4	5	20
1	65	+*	+*	+*	+*	+*	+*	△
2	67	++	++	++	+	+	+*	△

+: minimum red thrombus, ++: moderate red thrombus, △: minimum fibrin thrombus,  
\*: mixed thrombus

在してみられた部分は、塊状のフィブリン血栓の中に赤血球成分が埋まり込む状態で観察された(Fig.3)。実体顕微鏡上、血栓形成が明らかでなかった領域にも、SEM所見上カテーテルの先端部ではフィブリン網や変形した血小板成分の付着を、またカテーテルの先端から20cm前後の領域(Fig.4)では血漿タンパクによる薄層形成を認めた。

### 3. アンスロンP-Uカテーテルとの比較 (Table 2)

留置期間中(65~67日, 平均66日), 臨床的にはカテーテルの閉塞は認めなかったが, FASUSカテーテルと同様に2例とも血栓の付着が確認された。実体顕微鏡による観察では、血栓の付着はカテーテルの先端から約5cmまでの範囲では比較的均一な傾向にあり、程度としては1例(Fig.5)で軽度、他の1例では中等度であった。一方、先端から20cm前後の領域では、軽度のフィブリン様血栓の付着はみられたものの、明らかな赤色調血栓の形成は認められなかった。SEM標本では、血栓形成の高度の部位は赤血球主体の赤色血栓であり、また軽度の部位(Fig.5)はフィブリン網を基盤に中等度の赤血球成分から形成されていた。カテーテルの先端から20cm前後の領域では、FASUSカテーテルと同様に血漿タンパクによる薄層形成を認めた。

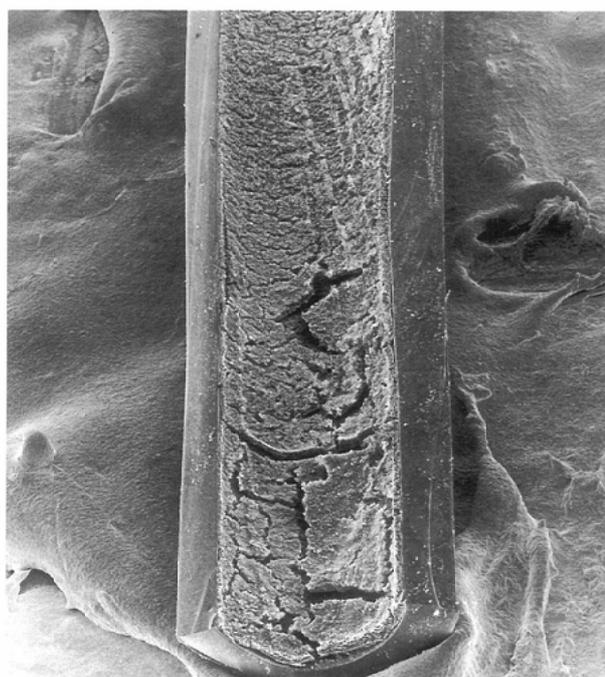
## 考 察

近年、リザーバーシステムは制癌剤治療を主体とした集学的治療の普及に伴い、腹部骨盤領域の進行癌などに対して数多く使用されている<sup>8)-10)</sup>。その利用方法も治療期間を限定して一時的に留置するもの<sup>9)</sup>から、外科的手術の際に同時に動脈を結紮して永久に

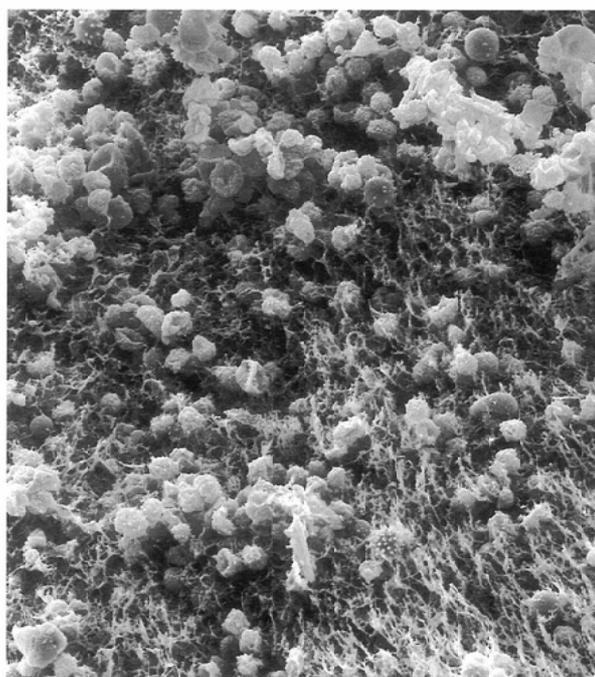
留置するもの<sup>10)</sup>など幅広い。したがって、リザーバーシステムに用いるカテーテルは長期間血栓による閉塞や感染などの合併症を起こさない安全なものが望まれる。

カテーテルの表面に生じる血栓形成は、血液中の凝固系、線溶系、キニン系、補体系タンパクや血小板系が複雑に連動して起こるとされている<sup>11),12)</sup>。すなわち、カテーテルの表面に血液が接触すると、速やかに血漿蛋白が吸着し、続いて、血小板、凝固系の活性化が起こり、血栓形成へ進行すると考えられている。したがって、血栓形成を防御する方法としては、血液との相互作用の低減化、生理活性物質の固定化、生体機能の活用、等が考えられている<sup>11),12)</sup>。

今回、われわれが使用したカテーテルは血液との相互作用の低減化を計ったものであり、既成のナイロン系樹脂製カテーテルにFASUS copolymer と呼ばれる多相系材料によるコーティングを施した。本材料は親水-疎水型ミクロ相分離構造<sup>4)</sup>を有しており、生体膜を持つタンパクと脂質とによるミクロ不均質構造をポリマーブレンドにより人工的に模倣したものである。表面組成として、親水性-疎水性、結晶性-非結晶性など表面エネルギーの異なる不均質で異種のドメインが分布しており、多相系の種類や組み合わせ



(A)



(B)

Fig.5 Heparin coating catheter in Case No.1 (proximal site).

A) SEM observation demonstrates that the luminal surface is coated by a relatively thick sheet of thrombus. (×27)

B) Higher magnification view of the thrombus. It is composed of both agglutinated erythrocytes and numerous fibrins.

せ、ドメインの大きさなどから血小板の吸着抑制が発現されると考えられている<sup>4)・6)</sup>。したがって、ヘパリンやウロキナーゼなどの生理活性物質を固定化したものとは異なり、理論上、長期の抗血栓性の維持が可能である。

しかし、今回われわれの研究では、FASUSカテーテルの留置期間は65～77日(平均69日)であったが、全例で血栓の付着を認めた。症例数は4例と少なかったが、少なくともアンスロンP-Uカテーテルを凌ぐような抗血栓性の評価は得られなかった。その問題点として以下の点が考察された。

第一点として、選択的造影から動脈のコイル塞栓術までFASUSカテーテルのみで遂行することを試み、カテーテルの先端をJ型に屈曲させた点が挙げられる。結果として、血栓の付着はカテーテルの最先端部より屈曲部領域あるいはそれより遠位の部位に高度に認められた。カテーテルの先端が血管壁に完全にウェジした症例はなかったが、屈曲型のカテーテルのため微妙な先端の向きが血栓形成に影響を与えたことは否めない。

第二点として、血流変更術の目的で一人の患者に対し2～3回のコイル塞栓術を行っており、これによりカテーテルの内面に傷が出来、血栓形成が生じやすい状態となった可能性が考えられる。

第三点として、今回ナイロン系樹脂製カテーテルにFASUS copolymerコーティングを施したが、SEMによる観察では4例中2例でコーティングが全体的に剥がれていた。部分的なコーティングの剥離ではなく全体的なコーティングの剥離であったため、コイル塞栓術以外の要因によるものと思われる。SEM標本の作製過程(アルコール脱水等)において生じたことも予測されるが、同様な処理を行った未使用のカテーテルにおいてはコーティングの剥離は認められなかった。したがって、留置中に既にコーティングが剥がれていたかどうかは確認できないが、少なくともコーテ

ィングが剥がれやすい状態にあったのは事実といえる。また、今回使用したカテーテルは材質的にも硬い問題点があり、今後はコーティングを施すカテーテルに関しても検討を加える必要があると思われる。

FASUS copolymerのこれまでの臨床評価としては、川人<sup>7)</sup>がヘパリンコーティングを主とした抗血栓性経皮的心肺補助システムの一部に応用したものが唯一である。その結果、1～88時間と短期間の評価ながら、臨床上、カニューラに血栓塞栓症を示した症例(n=18)はなかったと報告している。しかし、SEMによる観察では、12時間を越える症例で人工肺の血流停滞部や遠心ポンプの軸の部分に血栓形成を認めており、長期間の留置に関してはやはり課題が残されている。リザーバー留置に基づくカテーテルの血栓形成に関しては、その材料の抗血栓性が最も重要と考えられるが、それ以外にカテーテルのサイズ(内径、外径)と血管内径の比、留置部位、留置方法、ヘパリンによる維持方法、患者の血液凝固能および血管壁の状態、等さまざまな要因が関与するものと思われる。

今回のわれわれの研究は、多相系材料によるコーティングに関する臨床でのpreliminary studyであり、その具体的な血栓形成の要因、あるいはヘパリンコーティングカテーテルとの抗血栓性の詳細な差については解明できなかった。しかし、現在多用されているヘパリンコーティングカテーテルにおいても、2カ月以上の留置では2例ながらいずれも血栓形成を認めており、必ずしも現状のままでも容認される結果とはいえなかった。したがって、FASUS copolymer材料に関しては、今後コーティングを施すカテーテルの材質、形状およびサイズ、留置方法、などの点で改良を加え検討を続けていく価値はあると考えている。また、多相系材料の組み合わせを変え、より優れた抗血栓性のコーティング材料を追及していくことも一方では必要であると思われる。

## 文 献

- 1) 与那覇朝英, 出月康夫, 山田洋介, 他: 走査電顕による各種カテーテル材料表面における血栓形成の観察. 人工臓器 8(1): 201-203, 1978
- 2) 山田洋介, 出月康夫, 萩原 優, 他: 走査電顕による各種カテーテル材料表面における血栓形成の観察. 人工臓器 8(1): 276-279, 1979
- 3) Mori Y, Nagaoka S, Masubuchi Y, et al: The effect of released heparin from the heparinized hydrophilic polymer(H-PS) on the process of thrombus formation. Trans Am Soc Artif Intern Organs 24: 736-745, 1978
- 4) 岡野光夫, 桜井靖久, 篠原 功: 医用高分子の界面化学, 高分子-血液間相互作用の分子レベルあるいは細胞レベルの解析. 化学と工業 32: 900-903, 1979
- 5) Singer SJ, Nicolson GL: The fluid mosaic model of the structure of cell membrane. Science 175: 720-731, 1972
- 6) 片岡一則, 岡野光夫, 由井伸彦, 他: 抗血栓材料の設計. 高分子学会編: 生体適合成ポリマー. p. 57-109, 1988, 共立出版, 東京
- 7) 川人宏次: 新しい抗血栓材料を用いた抗血栓性経皮的心肺補助システムの開発. 日本胸部外科会誌 41(9): 1467-1477, 1993
- 8) 荒井保明: リザーバーとは. リザーバー研究会編, p. 1-7, 1990, 蟹書房, 東京
- 9) Monzen Y, Mori H, Matsumoto S, et al: Intraarterial infusion of cisplatin with and without preoperative concurrent radiation for urinary bladder cancer: A preliminary report. Radiation Medicine 13(3): 149-152, 1995
- 10) 島村善行, 清水久和, 竹中能文, 他: 肝ガンの集中的治療-節付きヘパリン加工カテーテル留置によるTAI. TAE療法-癌と化学療法 13(4): 1596-1602, 1986
- 11) 末岡明伯: 抗血栓材料. 阿岸鉄三編: 人工臓器 1992 Artificial Organs '92-Annual Review, p. 219-225, 1992, 中山書店, 東京
- 12) 片岡一則, 岡野光夫, 由井伸彦, 他: 高分子材料の血液適合成. 高分子学会編: 生体適合成ポリマー. p. 5-35, 1988, 共立出版, 東京