

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 5 月 22 日現在

機関番号：14202

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23591817

研究課題名(和文) 320列CTと二酸化炭素を用いた肝腫瘍栄養血管描出技術の開発

研究課題名(英文) 320-detector-row computed tomography arteriography using CO2 gas to detect malignant liver tumors

研究代表者

園田 明永 (SONODA, AKINAGA)

滋賀医科大学・医学部・助教

研究者番号：00571051

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,800,000円、(間接経費) 840,000円

研究成果の概要(和文)：動物実験での基礎検討を行ったあと320列マルチスライスCTとCO2を用いた肝動脈造影にて、肝悪性腫瘍支配血管同定能の検討を行った。症例は、腎機能低下または造影剤アレルギーの7症例、35結節。31結節中9結節で亜区域枝まで、11結節で栄養血管まで同定できた。8結節は分布する血管は不明であった。有意傾向($p=0.052$)をもって、S3やS4にて支配血管の描出が良好であった。左右本幹近傍の結節は分布する血管の同定が困難であった($p<0.01$)。総肝動脈より腹側にある亜区域枝の描出は良好であった($p<0.05$)。CO2を用いた320列CTAは選択的な径カテーテル治療を行う上で有用であると考えられた。

研究成果の概要(英文)：We present the initial steps for 320-detector-row computed tomography arteriography using CO2 gas to detect the vascular area of malignant liver tumors. We studied six patients with primary and metastatic liver tumors ($n=26$) and allergic reactions to iodinated contrast media or a tendency for renal failure. CO2 was injected at 1 ml/sec into the common hepatic artery and a CT scan was acquired 12 sec after the start of injection. The detection of the vascular area of the tumor or of intratumor air was evaluated with respect to the relationship between the size and location of the tumors. The vascular area was detected in 17 of the 26 tumors (65.4%). There was a correlation between the detection of the adjacent vascular area on CTA images acquired with the use of CO2 and the tumor site observed on previously-acquired MRI or CT images. 320-MDCT CO2 arteriography with microcatheters may be useful for the detection of the vascular area.

研究分野：放射線医学

科研費の分科・細目：血管内治療

キーワード：CO2 マルチディテクター MDCT ガス 血管造影 TACE

1. 研究開始当初の背景

従来から肝悪性腫瘍患者の治療手技の一つとして、カテーテルを肝動脈末梢にすずめ、肝細胞癌への栄養動脈へ抗がん剤と塞栓物質を流す治療が行われてきた。この手技は、主として非イオン性血管造影剤を用いて行われるものの、造影剤にアレルギーを持つ患者や腎機能が低下した患者では、従来法での施行は困難である。よって、非イオン性造影剤の代わりとして二酸化炭素を用いた造影にて血管を描出することがある(1-3)。しかし、二酸化炭素は、ガスであるため、造影剤としてのコントラストは低く、また、液体造影剤と異なり、血液を押しよけて一度にカテーテルから爆発するように噴出し、瞬く間に血液に置換されるため、血管造影画像や従来の全肝撮影に数秒以上要する CT 下での血管造影画像では、正確な腫瘍血管の分布評価は困難であった。

Mahnken AT 達や Bae KT 達のグループは、CT を使用した CO₂ angiography の有用性を報告しているが(4)(5)、それはあくまでも末梢血管や肺動脈での話であり、現在のところ、肝細胞癌の栄養血管同定に使用された報告は認めない。腫瘍を栄養する血管は細く、複雑な走行をするため、ガスが広がるのに時間を有し、また、広がる過程でガスは次々と血液に置換されるため従来全肝の撮像に数秒かかる CT では、ガスの走行を包括的・連続的に追跡することは困難であった。

東芝にて開発された最新鋭の CT である 320 列 Area-Detector CT (Aquilion ONE™) は、全肝臓を 0.35 秒程度で撮像可能である(6-8)。よって、CO₂ ガスが血管内にある程度満ちたタイミングでの撮像が可能である。つまり、ガス像がカテーテル先端から腫瘍近傍まで連続している状態を可視化できるため、腫瘍への栄養血管の分布評価がより厳密になり、効果的かつ低侵襲な治療(薬剤や塞栓物質の選択的注入)が行えるようになる可能性がある。しかし、そのためには、ガスを効率よくかつ一定して噴出できる条件の構築や、コントラストの低い陰性造影剤であるガスを明確に画像化できる撮像アルゴリズムの開発が不可欠となる。

2. 研究の目的

造影剤アレルギーや腎機能低下患者に対して二酸化炭素(CO₂)を用いて血管造影を行うことがしばしば行われるが、ガスはコントラストが低く、瞬く間に血管内から無くなりかつ腫瘍濃染も不明なため腫瘍への支配血管同定には難渋し、選択的塞栓術などは現状では困難なことが多い。0.35 秒で全肝を撮影できる 320 列 Area Detector-CT (Aquilion ONE™) を用いて CT 下血管 CO₂ 造影技術の開発を行い、造影剤アレルギーや腎機能低下患者においても効果的な経皮経血管治療が行える方法を確立する。

3. 研究の方法

血管造影に使用されるカテーテルは、内腔の

容積や近位部・遠位部の口径に製品の違いが大きい。たとえばテルモ社が販売しているマイクロカテーテル(u7 110 形式 MSP2.8F-110-ST、Sniper2 revo SELECTIVE 形式 MSR2.9F-110-ST、Sniper 2 Highflow 形式 MHX2.9F-110-ST)の三種類を例にあげると、それぞれ内腔容積は 0.41ml、0.38ml、0.59ml であり、遠位の口径は 2.0Fr、2.0Fr、2.7Fr、近位の口径は 2.8Fr、2.9Fr、2.9Fr であり明らかに違いがある。ガスは注入されるとまずシリンジ内またはカテーテルの近位側で圧縮され、それから内腔に広がり、先端から放出されるため、近位・遠位の径や内腔容積・形状によりその噴出状態は大きく変化すると考えられる。よって、内腔容積や近位・遠位側の口径が異なるカテーテルを用いて、注射筒とガス容量、ガス注入速度などを変化させてカテーテル先端からのガス噴出タイミング・ガス噴出持続時間・ガス噴出終了時間を計測し、各カテーテル毎のガス噴出特性を調査する。そしてこの結果を元に、人の固有肝動脈に比較的口径に近いウサギ腎動脈を用いて生体でのガス噴出タイミング・ガス噴出持続時間・ガス噴出総量、ガス噴出終了時間を計測。生体での各カテーテルのガス噴出特性を調査する。また、同時にガス噴出条件によりどの程度までなら血管損傷が起きないかについても調査する。

次に肝臓に VX2 を移植したウサギを用い、実際に腹腔動脈から CO₂ CT angiography を行い 320 列 Area-Detector CT (Aquilion ONE™) で撮像しながら、最適な撮像条件や画像処理アルゴリズムを明らかにする。

上記研究で得たデータから、10 症例を目標に、肝臓悪性腫瘍患者にて CO₂ CT angiography を行い 320 列 Area-Detector CT (Aquilion ONE™) で撮像しながら栄養血管の同定、効果的な治療を行う。

(1) 自動注入機 Autoenhancer A60、extension tube (1.8ml、1m)、マイクロカテーテル 5 種類 (MSP2.8F-110-ST、MSR2.9F-110-、MHX2.9F-110-ST、ホルティエコード 800-000-8171、ミラボールコード 800-001-0177) を用い、注入速度 (1、2、3、4、5、6ml/s)、注入量 (8、16、32ml)、注射筒容量 (8、16、32、100ml) をそれぞれ組み合わせることで CO₂ ガスの噴出タイミング、ガス噴出持続時間・ガス噴出終了時間などのガス噴出特性をそれぞれのカテーテルにて明らかにする。

CO₂ 注入システムは、CO₂ を自動注入する機会として、CT で使用される一般的な造影剤注入器である Autoenhancer A60 (Nemoto, Co. Ltd., Tokyo, Japan) を用い、これに 100ml disposable syringe (Nemoto) を装着し、1.8ml extension tube (CT-L1000CH; Hakko, Tokyo, Japan) を接続し作製する。

これに接続した各カテーテル先端を蒸留水を張った深さ 10cm のピーカー中に沈め、前述した各条件にてカテーテル先端からの CO₂

ガスの噴出タイミング、ガス噴出持続時間・ガス噴出終了時間をストップウォッチにて各条件で10回ずつ計測し、カテーテル毎のガス噴出特性を調べる。

この基礎研究に2-3カ月をかける。

そして上記結果を元に、当施設の動物実験許可をとった後、各カテーテル毎にウサギ3羽の計15羽を用いてガス条件(注入速度(1、3、6ml/s)、注入量(8、16、32ml)、注射筒容量(8、16、32、100ml))をそれぞれ組み合わせ、CO₂注入システムで腎動脈CO₂血管造影を行い、透視下でCO₂ガスの噴出タイミング、ガス噴出持続時間・ガス噴出終了時間をストップウォッチにて各条件で3回ずつ計測し、カテーテル毎のガス噴出特性が生体内で変化しないか、また血管損傷を起こさないか調べる。

そして、肝臓にVX₂腫瘍を移植したウサギ5羽を用い各カテーテル中もっとも先端が細いポルティエカテーテルをウサギ腹腔動脈に留置。注入速度(1ml/s)、注入量(8ml)、注射筒容量(8ml)にて実際に320列Area-Detector CT(Aquilion ONE™)で撮像しながら、肝臓内のガスが明瞭に追える撮像条件、画像処理アルゴリズムの開発を行う。上記の実験時にはウサギの皮下に塩酸メドトミジン(0.1mg/kg)と塩酸ケタミン(48mg/kg)を皮下注射し、全身麻酔下で行う。ウサギが眠ったのを確認し、右大腿を切開し、右大腿動脈を露出させる。切開前に1%キシロカイン0.5mlで十分に局所麻酔する。Ohta達のグループが行っている方法(1)(2)で、露出した大腿動脈から10cm4Frシース(メディキット)を挿入。シースから4Frコブラカテーテルを右腎動脈や腹腔動脈に挿入。これを通して、各マイクロカテーテルを腎動脈本幹内に留置する。

(2)ウサギを用いた研究結果から得られた情報をもとに血管造影の対象となる造影剤アレルギーや腎機能低下でCO₂血管造影の適応となる10人の肝臓悪性腫瘍の患者にて臨床研究を行う。当院で行われるCO₂血管造影の患者はこの5年間で年間5-7人程度であり、10名の患者に行うには、少なくとも2年かかると思われる。

動物実験のデータを元に、当施設の倫理委員会に研究計画書類を提出。倫理委員会から臨床研究を認可された時点で開始する。

肝臓悪性腫瘍を持ちカテーテル治療の対象となる患者の中で造影剤アレルギーや腎機能低下の患者を対象とする。研究分担者がすべての患者に外来にて書面と口頭でインフォームドコンセントを行い、臨床研究の同意を得る。鼠頸部からセルジンガー法で25cm5Frシース(メディキット)を大動脈内に留置。普段行う血管造影と同様に、5Frカテーテルを腹腔動脈に留置する。腹腔動脈起始部にて手押し(10mlシリンジ)でCO₂造影を行い、総肝動脈の位置を明らかにし、マイクロカテーテルを総肝動脈に留置。ストレッ

チャーにてCT室に移動。23年度の実験と同様のCO₂注入システムを用いてCO₂CTangiographyを行う。この画像(水平画像、miniP画像、CTangio画像)および術前のCTやMRI画像を比較して選択すべき血管を検討。その血管までカテーテルを進め、再度CT室にてCO₂撮影を行い栄養血管であることを証明する。

その後は通常通り、薬剤注入や塞栓治療を行う。

4. 研究成果

動物実験での基礎検討を行ったあと320列マルチスライスCTと二酸化炭素を用いた肝動脈造影にて、肝悪性腫瘍支配血管(亜区域枝、栄養血管)同定能の検討を行った。症例は、術前3カ月以内にMRIまたは造影CTでの撮像歴がある、腎機能低下または造影剤アレルギーの7症例、35結節(内4結節は撮像範囲外のため除外)。東芝Aquilion One(320列CT)、自動注入機(根本杏林堂)、マイクロカテーテルu7(テルモ)にて総肝動脈よりで造影した。腫瘍へ分布する支配血管(亜区域枝、栄養血管)の描出を腫瘍サイズ、腫瘍存在位置(葉、左右肝動脈との遠近、総肝動脈の前後、椎体を基準に内外側)について2人の放射線科医で比較した。有意差(p<0.05)はカイ2乗検定を用いて計算した。その結果、31結節中9結節で亜区域枝まで、11結節で栄養血管まで同定できた。8結節は、分布する血管は不明であった。支配血管の描出は、腫瘍サイズや内外側の位置とは大きな関連を認めなかった。有意傾向(p=0.052)をもって、S3やS4にて支配血管の描出が良好であった。左右本幹近傍の結節は、分布する血管の同定が困難であった(p<0.01)。総肝動脈より腹側にある亜区域枝の描出は良好であった(p<0.05)。結論としてCO₂を用いた320列CTAは亜区域の分枝レベルや栄養血管をある程度の頻度で同定でき選択的な径カテーテル治療を行う上で有用であると考えられるものの、ガスは重力とは逆方向にたまるため、腫瘍の位置によってはガスが走行しやすいように体位変換を行うことも重要と考えられた。

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 1件)

Sonoda A, Nitta N, Ushio N, Nitta-Seko A, Tomozawa Y, Watanabe S, Ohta S, Takahashi M, Murata K. 320-detector-row computed tomography arteriography using CO₂ gas to detect malignant liver tumors.

Minim Invasive Ther Allied Technol. 2013 Apr;22(2):89-96 (査読有り)

〔学会発表〕(計 1件)

園田明永、新田哲久、渡辺尚武、友澤裕樹、瀬古安由美、大田信一、土屋桂子、大谷秀司、高橋雅士、村田喜代史 320-row CT

Angiography for Hepatic Tumor Using CO₂
Gas instead of Iodinated Contrast Agents
日本医学放射線学会春季総会 2011.04

6 . 研究組織

(1)研究代表者

園田明永 (SONODA, Akinaga)
滋賀医科大学・医学部・助教
研究者番号：000571051

(2)研究分担者

大田信一 (OHTA, Shinichi)
滋賀医科大学・医学部・講師
研究者番号：30583637

(3)研究分担者

新田哲久 (NITTA Norihisa)
滋賀医科大学・医学部・講師
研究者番号：40324587