

IVR関連

## 海外論文の紹介

北播磨総合医療センター 放射線診断科

宮本直和

(IVR会誌編集委員)

### はじめに

肥満は、内臓脂肪の蓄積によりインスリン抵抗性を獲得し、糖尿病、脂質異常症や高血圧などの肥満関連健康障害を伴いやすい。白人を対象にした米国におけるコホート研究によると、非喫煙者では、標準BMI (body mass index) 群に比し、BMI 35 kg/m<sup>2</sup>以上40 kg/m<sup>2</sup>未満で、死亡率は男性で2.1倍、女性で1.9倍に、またBMI 40 kg/m<sup>2</sup>以上で、男性で2.9倍、女性で2.5倍に上昇する。そこで、高度肥満症に対しては、5~10%以上の体重減少を目標として内科治療を行う。しかし、有意な体重減少が認められないBMI 35 kg/m<sup>2</sup>以上の高度肥満症に対しては、外科治療を考慮する必要がある。肥満外科手術として、胃バンディング術、スリーブ状胃切除術、Roux-en-Y胃バイパス術の3法が代表的な手法で、すでに長期にわたる減量効果と安全性が証明され、全世界では年間50万件を超える手術が行われている。日本においては2014年に腹腔鏡下スリーブ状胃切除術が保険適応となり、2018年の症例数は700例弱まで増えてきている。外科手術によって胃のvolumeが縮小することによる摂食量の減少や主要栄養素の吸収阻害に加えて、胃切除により食欲を調節するホルモンバランスに変化をもたらす、それが減量効果に重要な役割を果たしていると言われている。しかし、外科手術には、肥満患者ゆえの手術操作の難しさがあり、肥満関連の並存疾患に伴う重篤な合併症や死亡のriskも報告されている。

そこで、最近海外では肥満に対する治療として、胃動脈塞栓術の試みがいくつか報告されている。食欲を促進するホルモンであるGhrelinを多量に産生する胃底部をターゲットとして、左胃動脈や胃大網動脈から胃底部に分布する動脈を塞栓し虚血状態に

することでGhrelinの産生を抑制し空腹感を抑え減量効果をもたらす、というものである。動物実験では、胃動脈塞栓によるGhrelin産生抑制と減量効果が実証されている<sup>1)</sup>。また、上部消化管出血において、左胃動脈を塞栓した群は、それ以外の動脈を塞栓した群に比べると優位に体重減少が大きかったという報告もある<sup>2)</sup>。今回は、肥満に対する治療としての経皮的な胃動脈塞栓術についての有用性を評価したstudyを紹介したい。

### Clinical Safety of Bariatric Arterial Embolization: Preliminary Results of the BEAT Obesity Trial.

Weiss CR, et al. Radiology. 2017 May; 283 (2) : 598-608.

### Purpose

高度肥満患者に対する肥満の治療として、胃底部領域の経動脈的塞栓術の実現可能性や安全性、短期間の効能を評価するための前方視的な試験であるBariatric Embolization of Arteries for the treatment of Obesity (BEAT Obesity) Trialでの中間集計結果を評価する。

### Materials and Methods

31~49 (平均36.8±7.4)歳の平均BMI 43.8±2.9 (40.2-47.8) kg/m<sup>2</sup>、臨床的に問題となるような合併症を有さない5名の患者(女性:4, 男性:1)を登録し、胃底部領域の動脈塞栓術を行った。塞栓の2週間前から6週間後までオメプラゾール(40 mg×2/日)・スクラルファート(1 g×4/日)を内服。塞栓は全例鼠径からのアプローチで、5-FのSOS selective guiding catheter (Angiodynamics, Latham, NY)と2.9-Fのhigh-flow microcatheter (Merit Medical, Jordan, Utah)を用いて左胃動脈を選択し、胃底部領域の動脈を300-500 μmのEmbosphere (Merit Medical, Jordan, Utah)で塞栓した。1例では塞栓物質の逆流防止目的でAntireflux Catheter (Surefire Medical)を用いて塞栓した。5例中3例は胃大網動脈から胃底部に分布する動脈の塞栓も追加した。胃大網動脈の分枝を塞栓するかどうかは術者の裁量に任せられた。

### Results

全例において重篤な合併症は認めなかった。1名に一過性の膵炎、1名に塞栓から2週間後の上部消化管内視鏡で胃底部小彎側に潰瘍を認めた。5名中2名は塞栓から6時間後に退院を申し出たため帰宅し、3

名は嘔気・嘔吐・心窩部痛の管理のため入院し、48時間以内に症状は消失した。1名は3ヵ月後の上部消化管内視鏡で軽度の胃炎を認めた。塞栓から1ヵ月後の検査で胃内容物の排出遅延は認めなかった。超過体重減少率 $((術前体重 - 術後体重) / (術前体重 - BMI 25の体重) \times 100)$ は、塞栓から1ヵ月後で平均 $5.9 \pm 2.4\%$ 、3ヵ月後で平均 $9.0 \pm 4.1\%$ であった。食欲を評価するhunger and appetite scoreは、1週間後でベースラインから $66.5 \pm 31.9\%$ の低下、2週間後ではさらに $81.7 \pm 10.2\%$ まで低下するも、4週間後には $61.2 \pm 27.5\%$ 、12週間後には $17.8 \pm 0.5\%$ と食欲は徐々に回復していった。食欲を促進するホルモンであるGhrelinの血清値は、1ヵ月後で平均 $8.7 \pm 34.7\%$ の増加、3ヵ月後で平均 $17.5 \pm 29.0\%$ の減少を認めた。満腹感をもたらす食欲を抑制するホルモンであるGLP (Glucagon-like peptide)-1, PYY (Peptide YY), Leptinについては、GLP-1は1ヵ月後で $106.6 \pm 208.5\%$ の増加、PYYは1ヵ月後で $17.8 \pm 54.8\%$ の増加、Leptinは1ヵ月後で $19.6 \pm 16.9\%$ の減少、3ヵ月後で $20 \pm 3.3\%$ の減少を認めた。

## Discussion

塞栓に使用するビーズのサイズについては、Dianaらの報告<sup>3)</sup>では、豚の胃動脈の塞栓において、100-300 $\mu\text{m}$ のビーズ使用群と500-700 $\mu\text{m}$ のビーズ使用群とで比較した際、100-300 $\mu\text{m}$ のビーズ使用群の方が優位にGhrelinの低下が見られた。より小さいビーズでより末梢の動脈を塞栓した方がGhrelin産生を抑制できると思われるが、胃潰瘍のリスクと肥満治療の効果の両方を考慮すると300-500 $\mu\text{m}$ が妥当と思われた。このTrialを次の段階へ進めていく上で、より多くの症例での長期的な安全性と有効性、およびこの治療の働きにおける潜在的機序の理解をさらに深める必要がある。

## Conclusion

高度肥満患者に対する塞栓術は実現可能であり十分に容認され得るものと考えられる。少ない患者群での研究ではあるが、塞栓術は食欲低下や体重減少を誘導しているようである。この研究をさらに広げることにより、長期的な安全性や有効性についての知見が得られるであろう。

**Bariatric Embolization of Arteries for the Treatment of Obesity (BEAT Obesity) Trial: Result at 1 Year**  
Weiss CR, et al. Radiology. 2019 Jun; 291 (3) : 792-800.

## Purpose

前述したBariatric Embolization of Arteries for the Treatment of Obesity (BEAT Obesity) Trialの1年後の結果を評価する。

## Materials and Methods

高度肥満を有する20名(16名が女性)が参加し、平均年齢は $44 \pm 11$  (27-68) 歳、平均のBMIは $45 \pm 4.1$ 、平均体重は $139 \pm 20$  (99-178) kg。femoralかradialのアプローチで、左胃動脈と胃大網動脈から分岐する胃底部に分布する動脈を300-500 $\mu\text{m}$ のEmbosphere (Merit Medical, Jordan, Utah)で塞栓した。

## Results

3ヵ月のfollow upができたのが18名、6ヵ月follow upは16名、1年follow upは15名であった。全患者は、塞栓から24~48時間後に退院、1名に一過性の膵炎を認めた。2週間後の上部消化管内視鏡で8名に無症状の胃潰瘍を認めたが、3ヵ月後には治癒していた。1名に3ヵ月後の上部消化管内視鏡で軽度の胃炎を認めた。また1名に1ヵ月後の検査で胃内容物排出遅延を認めたが、6ヵ月後には胃蠕動は正常化していた。重篤な合併症は認めなかった。平均の超過体重減少率は、1ヵ月後で8.2%、3ヵ月後で11.5%、6ヵ月後で12.8%、1年後で11.5%であった。平均の体重変化は、1年後で7.6kgの減量であった。食欲を評価するhunger scoreでは、塞栓前と比較すると1ヵ月後には平均で33ポイントの減少で、その後徐々に回復していくものの、1年後の平均スコアでも術前よりは低かった。SF-36によるQuality-of-Lifeの評価では、術前 $46 \pm 8.0$ から、6ヵ月後 $53 \pm 9.1$ 、1年後で $50 \pm 9.3$ であった。

## Discussion

体重減少のピークは塞栓から6ヵ月後であった。1年後には3名の患者は塞栓前の体重に戻っていたが、塞栓前よりも体重が増えた参加者はいなかった。食欲低下は、塞栓から1ヵ月後最も顕著であり、その後徐々に回復していくが、1年後でも術前との比較で26%低かった。

他の塞栓術に関する報告も併せ、塞栓術による減量効果は10%前後である。一方、肥満外科手術では、

胃バンディング術で19%の減量<sup>4)</sup>, Roux-en-Y胃バイパス術では36%の減量効果が得られた<sup>5)</sup>とする報告がある。塞栓術は, 外科手術に取って代わる治療というよりも, むしろ生活様式を通しての減量をより容易にするための補完的な治療として提供されるべきである。

高度肥満の成人において, 塞栓術は十分容認され, 臨床的にも適切な体重減少を促進するものであり, 塞栓術が, 減量プログラムに基づいた生活様式の修正に苦しんでいる患者に必要なとされる援助を提供できるかもしれない。

## Conclusion

高度肥満患者に対する塞栓術は, 十分に容認され得るものであり, 12ヵ月後においても食欲を抑制し, 体重減少を誘導している。

**Weight Loss after Left Gastric Artery Embolization: A Systematic Review and Meta-Analysis**  
Hafezi-Nejad N, et al. *J Vasc Interv Radiol.* 2019 Oct; 30 (10): 1593-1603.

## Materials and Methods

2014年1月から2019年4月に発行された体重減少の治療として行われた胃動脈塞栓術の安全性と効能に関する6つの非ランダム化前向き試験(報告としては7つ, 前述したBEAT Obesity Trialに関する2つの報告も含まれる)と消化管出血に対する治療として胃動脈塞栓術を行った患者に関する3つの後ろ向き研究についてのメタ解析を行った。

各報告での平均年齢は38~48歳, 平均体重は79~160kg。

## Results

平均の体重減少は $8.85 \pm 1.24$  (7.62~22) kg, 平均の体重減少率は $8.11 \pm 1.46$  (4.77~17.19) % (各報告でのfollow up期間が異なるので, 直近の来院時のデータを使用)。最も一般的な有害事象は, 一過性の腹痛と胃潰瘍で, Weissらの報告<sup>6)</sup>では20名中8名, Elensらの報告<sup>7)</sup>では16名中1名, Baiらの報告<sup>8)</sup>では5名中1名, Syedらの報告<sup>9)</sup>では4名中3名に胃潰瘍を認めた。その他, 一過性の膵炎や穿刺部血腫なども見られた。重篤な有害事象としては, Elensらの報告<sup>7)</sup>で1名に重症膵炎・脾梗塞・遅発性の胃穿孔を認めた。Kimらの報告<sup>10)</sup>では1名が術後60日以内に死亡したが塞栓手技とは関係がなかった。

## Discussion

塞栓術後の8~9kgの体重減少は, ダイエットや運動療法のプログラム(多くの患者は5kg以下の体重減少)と比較すると優れていた。一方, 肥満外科手術において, Buchbaldらの報告<sup>5)</sup>では, 術後に過剰体重の62~70%の減少が得られ, 術後30日死亡率は1.1%, 患者の62~86%では体重減少は外科手術後の糖尿病や高血圧・高脂血症・睡眠時無呼吸症候群の改善と関連があった。

6つの非ランダム化前向き試験のうち, 4つは300-500  $\mu\text{m}$ のmicrosphereを, 2つは500-700  $\mu\text{m}$ のmicrosphereが使用されている。Microsphereのサイズの違いによる治療効果に関して統計学的な有意差は見られていないが, 今後microsphereのサイズに基づく患者レベルでのデータを用いた大きな臨床試験が必要と考えられる。

GhrelinやLeptinといったホルモンは, 食欲の変化や体重減少, 外科手術への反応性に関して重要な役割を担っていることはよく知られているにもかかわらず, 胃動脈塞栓術に関してはGhrelinやLeptinについて検討した患者数や研究の数が限られているため, 統計学的に有意な結論は得られていない。

## Conclusion

胃動脈塞栓術は, 短期間でのfollow upでは, 統計学的に有意な体重減少が得られる。現在示されている報告からは, 胃動脈塞栓術は, 未だ調査段階の治療法であり, 今後は合併症を回避するためにも塞栓術の手順と技術を標準化することが大切である。

## コメント

塞栓術は, 短期的にはある程度の減量効果が得られるが, 外科手術ほどの治療効果は期待できないようである。また, 重篤な有害事象が起こることは稀であるが, 胃潰瘍は一般的な合併症と考えられる。

BMIが35を超えるような病的肥満の患者では, 全身麻酔による循環・呼吸などの急激な変動に対応することが難しく, 麻酔管理の難易度を押し上げる一因になっているため, 肥満の治療として全身麻酔の必要のない塞栓術が考慮され得るかもしれない。また, 我々放射線科にとって, 手技自体は踏み込み易い領域と思われる。しかし, 病的な原因以外の, 過食や運動不足といった自己管理不足が原因の肥満症が, 医療資源を費やす対象になるのかどうかは議論のあるところであり, 適応も含めてもう少し動向を注視していく必要がある。

## 文 献

- 1) Bawudun D, Xing Y, Liu WY, et al: Ghrelin suppression and fat loss after left gastric artery embolization in canine model. *Cardiovasc Intervent Radiol* 35: 1460-1466, 2012.
- 2) Gunn AJ, Okulu R: A preliminary observation of weight loss following left gastric artery embolization in humans. *J Obes* 2014; 2014.
- 3) Diana M, et al: Embolization of arterial gastric supply in obesity (EMBARGO) : an endovascular approach in the management of morbid obesity. proof of the concept in the porcine model. *Obes Surg* 25: 550-558, 2015.
- 4) Abu Dayyeh BK, et al: Clinical Practice Update: Expert Review on Endoscopic Bariatric Therapies. *Gastroenterology* 152: 716-729, 2017.
- 5) Buchbald H, et al: Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 292: 1724-1737, 2004.
- 6) Weiss CR, et al: Bariatric Embolization of Arteries for the Treatment of Obesity (BEAT Obesity) Trial: Result at 1 Year Weiss CR, et al. *Radiology* 291: 792-800, 2019.
- 7) Elens S, et al: Gastric Embolization as Treatment for Overweight Patients; Efficacy and Safety. *Cardiovasc Intervent Radiol* 42: 513-519, 2019.
- 8) Bai ZB, et al: Bariatric Embolization of the Left Gastric Arteries for the Treatment of Obesity: 9-Month Data in 5 Patients. *Obes Surg* 28: 907-915, 2018.
- 9) Syed MI, et al: Gastric Artery Embolization Trial for the Lessening of Appetite Nonsurgically (GET LEAN): Six-Month Preliminary Data. *J Vasc Interv Radiol* 27: 1502-1508, 2016.
- 10) Kim DJ, et al: Analysis of weight changes after left gastric artery embolization in a cancer-naive population. *Diagn Interv Radiol* 24: 94-97, 2018.