

平成 30 年 6 月 21 日現在

機関番号：32643

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K19821

研究課題名(和文)リアルタイム抗がん剤濃度コントロールによる革新的閉鎖循環下骨盤内抗がん剤灌流療法

研究課題名(英文) Negative balanced isolated pelvic perfusion under realtime anticancer drug control

研究代表者

小野澤 志郎 (Onozawa, Shiro)

帝京大学・医学部・講師

研究者番号：10544398

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では即時的血中プラチナ濃度測定法をウサギモデルとブタモデルを用いて研究する予定であったが、有効な即時的血中プラチナ濃度測定法の確立に至ることができなかった。ウサギモデルおよびブタモデルに於いてプラチナ濃度計測実験を行い得た。また、企業や有識者と会議を行い今後の研究に有用な見識を得ることができた。期間途中での所属変更も重なったことが要因の一つと考えられた。

研究成果の概要(英文)：The purpose of this study is to establish the rapid platinum concentration measurement in the blood. Unfortunately, we could not reach the efficient point of this study period. We had experienced the rabbit and pig model study to measure the platinum concentration and we also had a good communication among the specialists in this field. One of the reason we could not achieve the study enough was thought that I moved the institution during the study period.

研究分野：IVR

キーワード：IVR

1. 研究開始当初の背景

手術不能な進行性骨盤内腫瘍に対する治療は全身および局所化学療法を主体として施行されているが、既存の治療法には限界があり、新たな治療法が希求されている。治療効果の向上のため、我々は革新的な閉鎖循環下骨盤内抗がん剤灌流療法を開発し、現在までの基礎および臨床研究により、閉鎖循環内の抗がん剤濃度を著しく上昇させ、全身循環の抗がん剤漏出は顕著に減少させることに成功し一定の治療効果が得られているが、一方で、閉鎖循環内の抗がん剤濃度のばらつきが大きいことが判明している

2. 研究の目的

血中の抗がん剤濃度をリアルタイムにモニタリングすることにより、本治療法の効果ならびに副作用をコントロールすることにある

3. 研究の方法

平成 27 年度はウサギモデルを用いたリアルタイム抗がん剤濃度測定を行う。ここでブタモデルでなくウサギモデルを用いるのはブタに比べてウサギは個体サイズが小さく、実験での取り扱いが容易であること、必要な薬剤量が少なく済み経済的であるためである。ウサギの両側大腿動静脈をカットダウンし、両側大腿動静脈よりシースを挿入する。腹部大動脈および下大静脈の閉塞は開腹にて行う。30 分間の閉鎖循環下骨盤内灌流療法を行い、血中シスプラチン濃度測定を行う。リアルタイム血中シスプラチン濃度測定は、赤外吸収スペクトル法を用いるが、比較のためゴールドスタンダードである液体クロマトグラフィ法による血中濃度測定との比較を行う。また、実際の赤外吸収スペクトル法での濃度測定時間を 3 分以下に抑える必要があるため、抗がん剤灌流回路や灌流方法の工夫を考慮する。

平成 27 年度後半にはブタモデルによるリアルタイム抗がん剤濃度コントロール法の研究に移行する方針である。ブタモデルを用いるのは骨盤の大きさや血管床が人に近く、ウサギに比べて許容量も大きいためである。具体的には両側大腿動静脈をカットダウンし、臨床で使用しているシステムをそのまま利用する。両大腿のタニケットの代わりに両側大腿動脈を結紮しておく。血管床の推定には生理食塩水のみを灌流を行い、骨盤内と全身血の赤血球数を計測することで、骨盤部の血管床を推定する。閉鎖循環下骨盤内抗がん剤灌流療法では通常、シスプラチンは 3 回（開始時、5 分後、10 分後）に分けて投与され、最大血中濃度となるのは灌流開始から 7 分または 12 分時であることがこれまでに判明している。7 分あるいは 12 分値が不十分であれば、推定された血管床および薬剤投与リザーバ一体積の合計から推測される必要抗がん剤量を投与し、抗がん剤濃度の上昇が得られ

るかを確認する。逆に血中濃度が高すぎる場合には、生理食塩水を投与することで抗がん剤濃度の低下が得られるかを確認する。また、抗がん剤濃度上昇あるいは低下により、骨盤内臓器（子宮、膀胱、直腸および筋、リンパ節）の抗がん剤濃度測定を行い、血中濃度変化と臓器内濃度の変化を観察する。

リアルタイム抗がん剤濃度測定が十分に短い時間で測定し得ない場合は、川澄化学工業の協力を得て、抗がん剤灌流回路の改良を行い、できうる限り短時間で抗がん剤濃度を計測できるよう工夫する。また、リアルタイム抗がん剤濃度コントロール法の検討で濃度増加あるいは減少が得られない場合には、投与する抗がん剤濃度が低いことが考えられるため、液体製剤（最大濃度が 50mg/100ml）でなく、粉末製剤を用いて最大濃度上昇をはかる。減少が不十分な場合にはリザーバー内から抗がん剤を除去し、生理食塩水を追加するなどの工夫をする。

平成 28 年度は 27 年度で終了しなかったブタモデルを用いた検討を引き続き行う。

リアルタイム抗がん剤濃度測定が十分に短い時間で測定し得ない場合は、川澄化学工業の協力を得て、抗がん剤灌流回路の改良を行い、できうる限り短時間で抗がん剤濃度を計測できるよう工夫する。また、リアルタイム抗がん剤濃度コントロール法の検討で濃度増加あるいは減少が得られない場合には、投与する抗がん剤濃度が低いことが考えられるため、液体製剤（最大濃度が 50mg/100ml）でなく、粉末製剤を用いて最大濃度上昇をはかる。減少が不十分な場合にはリザーバー内から抗がん剤を除去し、生理食塩水を追加するなどの工夫をする。

H29 年度は実験上の遅延があればそれを行いつつ論文作成、研究成果の報告を行う方針であった。

4. 研究成果

即時的プラチン濃度測定法の確立が査定の期間内に行う事ができず、それに伴いウサギモデルによる抗がん剤灌流実験は行うことができなかった。ウサギモデルによる骨盤内閉鎖循環下抗がん剤灌流療法のための基礎実験としてウサギモデルにおける閉鎖循環モデル作成を行い、閉鎖循環用シース、バルーンカテーテル挿入を行い得た。またブタモデルにおける抗がん剤濃度測定を行ったが、即時的抗がん剤濃度計測ができなかったため、本研究における主たる部分であるリアルタイム抗がん剤濃度計測および抗がん剤濃度調整法の実験および確立を行い得なかった。平成 29 年度は主に今後の研究方針検討のため、企業および国内外の有識者と会合を行った。

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 1 件)

Murata S, Onozawa S, Yasui D, Ueda T, Sugihara F, Shimizu A, Suzuki K, Satake M. Evaluating the Feasibility of Isolated Pancreatic Perfusion for Chemotherapy Using Computed Tomography: An Experimental Study in Pig Models. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2018 Mar 26. doi: 10.1007/s00270-018-1943-y. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 29582129.

Tajima H, Kaneshiro T, Takenoshita N, Ichikawa T, Isshiki S, Murata S, Onozawa S, Nakazawa K. Endovenous Treatment for Acute Massive Pulmonary Thromboembolism. *Ann Vasc Dis*. 2017 Dec 25;10(4):338-344. doi: 10.3400/avd.ra.17-00082. PubMed PMID: 29515693; PubMed Central PMCID: PMC5835445.

Yasui D, Murata S, Ueda T, Sugihara F, Onozawa S, Kawamoto C, Kumita S. Novel treatment strategy for advanced hepatocellular carcinoma: combination of conventional transcatheter arterial chemoembolization and modified method with portal vein occlusion for cases with arterioportal shunt: a preliminary study. *Acta Radiol*. 2018 Mar;59(3):266-274. doi: 10.1177/0284185117717762. Epub 2017 Jun 27. PubMed PMID: 28651444.

Moriya A, Yamamoto M, Kobayashi S, Nagamine T, Takeichi-Hattori N, Nagao M, Harada T, Tanimura-Inagaki K, Onozawa S, Murata S, Tamura H, Fukuda I, Oikawa S, Sugihara H. ACTH stimulation test and computed tomography are useful for differentiating the subtype of primary aldosteronism. *Endocr J*. 2017 Jan 30;64(1):65-73. doi: 10.1507/endocrj.EJ16-0297. Epub 2016 Oct 1. PubMed PMID:27725373.

Kimura T, Murata S, Onozawa S, Mine T, Ueda T, Sugihara F, Yasui D, Miki I, Kumita S, Ogawa T. Combination Therapy of Interventional Radiology and Surgery for Infarction of the Small Intestine Caused by Portal Vein and Mesenteric Vein Thrombosis: A Patient Report. *Yonago Acta Med*. 2016 Sep 12;59(3):237-240. eCollection 2016 Sep. PubMed PMID: 27708540; PubMed

Central PMCID: PMC5050274.

Onozawa S, Murata S, Kimura T, Ueda T, Sugihara F, Yasui D, Tajima H. Diaphragm height varies with arm position: comparison between angiography and CT. *Jpn J Radiol*. 2016 Nov;34(11):724-729. Epub 2016 Sep 9. PubMed PMID: 27613643.

Onozawa S, Murata S, Yamaguchi H, Mine T, Yasui D, Sugihara H, Tajima H. Canan enhanced thin-slice computed tomography delineate the right adrenal vein and improve the success rate? *Jpn J Radiol*. 2016 Sep;34(9):611-9. doi: 10.1007/s11604-016-0564-0. Epub 2016 Jul 6. PubMed PMID: 27384332.

Onozawa S, Murata S, Mine T, Sugihara F, Yasui D, Kumita SI. Amplatzer Vascular Plug Anchoring Technique to Stabilize the Delivery System for Microcoil Embolization. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2016 May;39(5):756-760. doi: 10.1007/s00270-015-1248-3. Epub 2015 Nov 24. PubMed PMID: 26604115.

Murata S, Onozawa S, Sugihara F, Sakamoto A, Ueda T, Yamaguchi H, Yasui D, Mine T, Kumita S. Feasibility and Safety of Negative-Balance Isolated Pelvic Perfusion in Patients with Pretreated Recurrent or Persistent Uterine Cervical Cancer. *Ann Surg Oncol*. 2015 Nov;22(12):3981-9. doi: 10.1245/s10434-015-4494-3. Epub 2015 Mar 11. PubMed PMID: 25758191.

Murata S, Onozawa S, Mine T, Ueda T, Sugihara F, Yasui D, Kumita S, Shimizu A, Satake M. Minimizing Systemic Leakage of Cisplatin during Percutaneous Isolated Pancreas Perfusion Chemotherapy: A Pilot Study. *Radiology*. 2015 Jul;276(1):102-9. doi: 10.1148/radiol.15141596. Epub 2015 Feb 27. PubMed PMID:25734552.

Murata S, Onozawa S, Mine T, Ueda T, Sugihara F, Yasui D, Kumita S, Satake M. Retrograde-outflow percutaneous isolated hepatic perfusion using cisplatin: A pilot study on pharmacokinetics and feasibility. *Eur Radiol*. 2015 Jun;25(6):1631-8. doi: 10.1007/s00330-014-3558-2. Epub 2014 Dec 18. PubMed PMID: 25519978.

〔学会発表〕(計 5 件)

S Onozawa, Y Katada, T Takano
Embolization for type 1a endoleak
after TEVAR via direct transthoracic
puncture in pig models. Leipzig
Interventional course 2018. Leipzig

小野澤志郎、大内邦枝、片田芳明、高田
悟朗、田島廣之、村田智、市川誠二、池
野裕太 AVM 直接穿刺治療における syngo
Dyna4D システムの初期臨床使用 第 23
回血管内治療学会総会 奈良

小野澤志郎、大内邦枝、片田芳明、高田
悟朗、市川誠二、池野裕太 AVM 直接穿刺
治療における syngo Dyna4D システムの臨
床使用について 第 14 回日本血管腫血
管奇形学会学術集会 福島

Shiro Onozawa, Satoru Murata Massive
pulmonary embolization due to
embolization for renal arteriovenous
fistula with huge renal vein sac.
Leipzig Interventional course 2017.
Leipzig

Shiro Onozawa, Satoru Murata,
Hidenori Yamaguchi, Takahiko Mine,
Hiroyuki Tajima
Thin-slice enhanced computed
tomography for delineating the right
adrenal vein before adrenal venous
sampling European Venous Forum 2016
London

〔図書〕(計 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況(計 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

小野澤 志郎 (ONOZAWA, Shiro)
帝京大学・医学部・講師
研究者番号：10544398

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

()

研究者番号：

(4) 研究協力者

村田 智 (MURATA, Satoru)
帝京大学・医学部・教授

片田 芳明 (KATADA, Yoshiaki)
東京女子医科大学・医学部・准教授