

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和元年5月24日現在

機関番号：24402

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K10359

研究課題名(和文)肝悪性腫瘍に対するバルーン閉塞下温熱動注療法の開発

研究課題名(英文) Development of Transarterial infusion therapy with balloon catheter in VX2 rabbit model

研究代表者

山本 晃 (Yamamoto, Akira)

大阪市立大学・大学院医学研究科・講師

研究者番号：60419695

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：肝悪性腫瘍に対するバルーン閉塞下温熱抗癌剤動注化学療法の基礎実験を行った。コントロール群 CDDP5mg 動注群 バルーンカテーテル閉塞下加熱CDDP5mg 動注群の生存期間中央値は、群174日 群26日 群9日であり、有意にコントロール群が良好な予後を示した( $p=0.0215$ )。腫瘍制御評価は 群がより増大を示した。本実験でバルーン閉塞下動注の有効性を示せなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の目的は、充分とは言えない肝悪性腫瘍に対する治療のひとつとして、腫瘍を栄養する動脈に風船付きカテーテルを用いて薬剤を長く腫瘍に停滞させる治療(バルーン閉塞下温熱抗癌剤動注化学療法)の臨床応用にむけ、基礎実験を行う事である。

実験は兔に1個肝細胞癌悪性腫瘍モデルを作成、カテーテルを肝臓に挿入して、薬剤を腫瘍に注入することは確立できた。条件を変えて検討した結果、無治療群が、薬剤を肝臓から注入した群よりも長く生き、腫瘍増大も抑制されていた。本実験でプラチナ系薬剤のバルーン閉塞下動注が、肝臓悪性腫瘍を持った兔の予後延長・腫瘍制御を示すことができなかった。種を変えたより大型動物での実験が望まれる。

研究成果の概要(英文)：We performed experiment to perform transarterial infusion (TAI) therapy under balloon inflation to treat hepatic malignant tumor in rabbit VX2 model.

We divided tumor-bearing rabbits into control, CDDP-TAI, and CDDP-TAI under balloon inflation groups. Median survival was 174, 26, and 9 days, respectively. Control group showed better survival than the other groups. Tumor growth was evaluated by enhanced CT. Tumor in TAI groups showed more progression than control group.

In this study, we failed to usefulness of transarterial infusion therapy under balloon inflation to malignant tumor in rabbit VX2 model.

研究分野：放射線医学

キーワード：肝動注 肝癌 プラチナ系抗がん剤 バルーンカテーテル

## 1. 研究開始当初の背景

肝細胞癌に対する有効的な治療として、局所療法としては、外科的手術、ラジオ波焼灼術(RFA)、経皮的動脈化学塞栓術(TACE)が有効とされている。本邦ではこれらの治療が適応外となった場合、特に多発病変や血管浸潤のある肝細胞癌に対しては、抗癌剤肝動脈動注療法(Transarterial chemo infusion:TAI)が行われており、保険収載されている抗癌剤としてもシスプラチン(CDDP)粉末であるアイエーコールが使用可能な状況である。アイエーコールの有効性は奏効率が33.8%と報告されているが、その効果は充分とはいえず、また肝動脈からの動脈内投与という方法からも全身の他病変に対しては効果がない。

近年、技術の進歩とともに肝癌に使用するマイクロカテーテルが細径化され、TACE時において超選択的な血管塞栓が可能となってきた。また、塞栓療法の一つの方法として、超小型マイクロバルーンを用いた化学塞栓療法(Baloon-occluded transarterial chemo embolization:B-TACE)の有効性も報告されている。この超小型マイクロバルーンは薬事承認も得ており、4Fr.のカテーテル内を通過可能で従来の5Fr.のバルーンでは困難であった亜区域の選択的塞栓術をも可能としている。これらの技術革新により、ほぼ全例で少なくとも左肝動脈、右肝動脈前後枝のバルーン閉塞が可能となり、選択的塞栓術において奏効率向上に寄与してきた。

《バルーン閉塞下温熱抗癌剤動注化学療法(Baloon-occluded thermal transarterial chemo-infusion: BT-TAI)》

これらの超小型マイクロバルーンの登場は、動注療法においても有効であると考えられる。我々は、このマイクロバルーンを用いて、区域以下に存在する肝細胞癌に対して、加温した抗癌剤を動注することが可能と考えた(多数の区域にある場合も区域ごとに治療する)。この場合、加温された抗癌剤は血流を停滞させているために流されることがなく、比較的高温を保ったまま腫瘍に分布させることができると考えられる。

我々は仮説として、マイクロバルーン閉塞下で加温した抗癌剤を動注する事には4つの利点があると考えている。

、バルーン閉塞により行える抗癌剤の到達性、停滞性を高めた投与を可能に・・・バルーン閉塞下では腫瘍の腫瘍血流を一時的に途絶させ薬剤の収用への到達性および停滞性を高めることができると報告されている。

、バルーン閉塞による血液停滞で行える加熱による抗腫瘍効果増強を可能に・・・加温して42.5度以上の温度を保ち抗腫瘍効果を狙う温熱療法は広く行われてきた。このバルーンを用いた方法では動脈血による洗い流しが少なく、比較的高い熱を限局的に分布させることが可能であると考えられる。

、バルーン閉塞による血液停滞で行える加熱による抗癌剤の効果増強を可能に・・・多くの抗癌剤(シスプラチン(CDDP)、5-FU、マイトマイシンC、アドリアマイシン、プレオマイシン)は、加温による効果増強が報告されている。

、バルーン閉塞による血液停滞で行える加熱により抗腫瘍免疫が増強される可能性がある。これらの機序により、BT-TAIは従来の動注療法よりも効果的な治療法となる可能性が高い。

## 2. 研究の目的

本研究の目的は、肝悪性腫瘍に対するバルーン閉塞下温熱抗癌剤動注化学療法(Baloon-occluded thermal transarterial chemo-infusion: BT-TAI)の臨床応用にむけ、基礎実験を行う事である。肝悪性腫瘍に対する抗癌剤動注療法は、原発性肝癌に対して行われているが、奏効率は満足できるものではない。本研究では、家兎単発肝細胞癌腫瘍モデルを用いて、近年臨床応用された超小型マイクロバルーンを用いた温熱抗癌剤動注療法の安全性直接効果判定 予後 抗腫瘍免疫の賦活について検討する。

## 3. 研究の方法

実験には家兎を用いる。兎に肝細胞癌モデルとして肝臓に開腹下にVX2腫瘍を植え付け、単発で腫瘍が生着したことを1週後に造影CTで確認する。VX2担癌兎を、以下の各群にランダムに10頭作成する。コントロール(肝腫瘍未治療)群 CDDP5mg動注(TAI)群 加熱生食動注群 バルーンカテーテル閉塞下加熱CDDP5mg動注(B-TAI)群 各群治療前(肝腫瘍確認時)、治療後14日後に造影CTを撮影し効果判定を行う。その後予後を確認する。また 群、

群に関しては、別途肝臓VX2を生着させると同時に耳介に腫瘍免疫確認様に腫瘍を生着させ、治療前、治療後14日後、1か月後までサイズを測定する。5か月後まで生存した兎については、再度VX2腫瘍を



図1 単発モデル

耳介に注入し、チャレンジテストを行う。  
 対象：家兔 40 羽 + 免疫チェック用 10 羽 (VX2 腫瘍継代を含め、計 80 羽を予定)

#### 4. 研究成果

##### (1) 家兔 VX2 肝腫瘍単発モデルの確立

本実験に至る前の予備実験として、家兔 3 羽使用、家兔正中中部を切開し、腫瘍片を肝左葉表面に移植、2 週後に造影 CT で確認した。3 羽 VX2 単発モデルを作成した。3 羽中 3 羽で作成でき (図 1)、手技を確立したものと考えられた。後に行った本実験でも 27/29 羽 (89%) で腫瘍単発モデルが作成できている。



図 2 確立された血管造影手技

##### (2) 家兔肝動脈カテーテル挿入術の確立

家兔は人間のそれと同じくして、腹腔動脈が肝動脈が分岐する (図 3a)。十分な麻酔下に 4Fr カテーテルを大腿動脈経由で挿入する。家兔 3 羽使用し、3 頭ともカテーテル挿入と造影 (図 2a, b) が可能であり、手技を確立したものと考えられた。

##### (3) 肝腫瘍への治療 (群)

上記方法 4 群のうち、検証的な目的の強い群を除き、21 羽使用し、腫瘍を確立できた兔をランダムに群への割り付けを行い、治療を行った。評価は 2 週後の造影 CT による局所評価と予後 (カプラン=マイヤー法) を用いて評価を行った。評価は単発腫瘍モデルができなかった 2 頭、治療時にカテーテルを挿入できなかった 1 頭を除いた計 18 頭で評価を行った。コントロール群は 5 頭、TAI 群は 5 頭、B-TAI 群は 8 頭の割り付けであった。

全生存率 (図 3)

生存期間中央値は、コントロール群 174 日 TAI 群 26 日 B-TAI 群 9 日であった。有意にコントロール群が他の 2 群よりも良好な予後を示した ( $p = 0.0215$ )。

腫瘍制御 (図 4)

腫瘍制御は 14 日後の腫瘍直径で測定し、14 日生存した家兔の中では、むしろ TAI 群 B-TAI 群がコントロール群より増大を示していた (図 4)。播種結節出現割合は、コントロール群は 2/5 頭、TAI 群は 2/3 頭、B-TAI 群は 1/4 頭であり差はないものと考えられた。

##### (4) 別種類プラチナ製剤 (ミリプラチン) の適用

CDDP 治療群の腫瘍サイズ・予後ともに不良な結果を示した。造影できた一部の家兔に、多数の肝梗塞・胆管瘤がある個体が存在していた。特に早期に死亡に至る個体の中にはこれらの肝機能低下や、腎不全などの毒

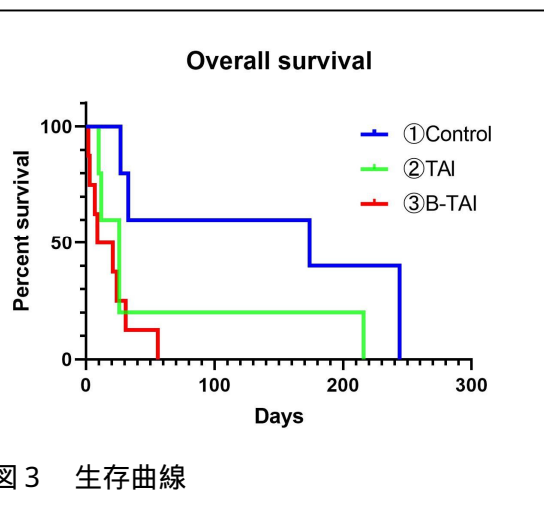


図 3 生存曲線

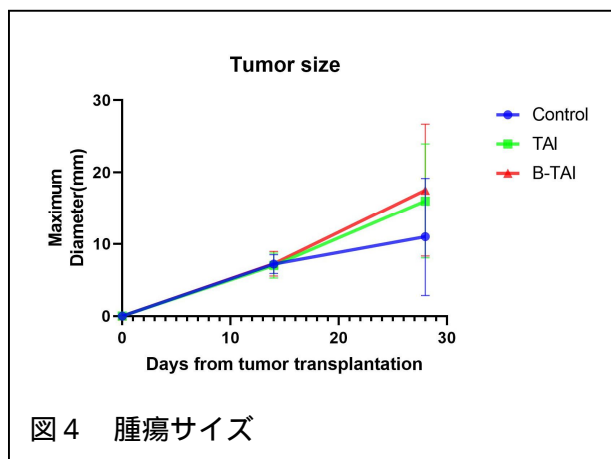


図 4 腫瘍サイズ

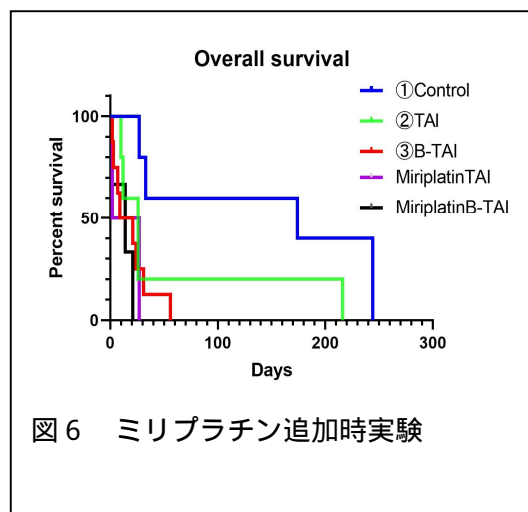


図 6 ミリプラチン追加時実験

性にかかわる問題・またそれによる全身状態悪化による免疫機能低下が考えられたため、腎毒性のないCDDP製剤であるミリプラチンを使用、同様の実験系で、治療効果を図ることとした。6羽の腫瘍をミリプラチン肝動注群、バルーン閉塞下ミリプラチン動注群に3羽振りずつ分け、検討を行った。結果、前実験のCDDP動注と大きな変化を示さなかった(図6)。また、ミリプラチン使用個体においても、同様に著しい肝障害を示したものもあった(図7)。これらより、家兎においては、人間と異なり、肝臓動脈の薬剤注入時におこる血管攣縮や損傷・薬剤注入による肝障害が起こりやすく、そのための個体死亡や全身状態不良が侵襲的な治療をした群の成績を悪化させていることが類推された。実験結果からのこれ以上の改善方法が考えにくいこと、予算・時間的問題・動物愛護の問題よりネガティブデータであるがここで実験を断念した。

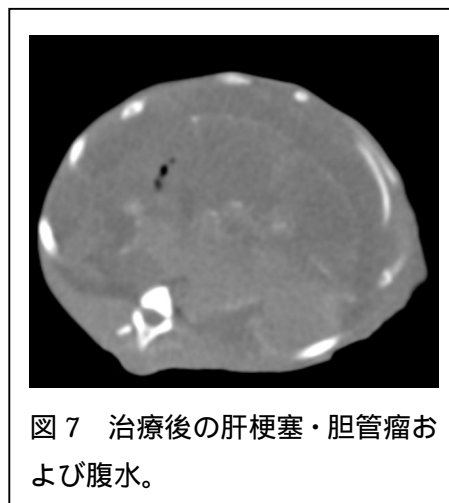


図7 治療後の肝梗塞・胆管瘤および腹水。

#### (5)要約

当実験の結果より、プラチナ系製剤の動注・バルーン閉塞下動注は、VX2 担癌兎の予後延長・腫瘍制御を示すことができなかった。種を変えたより大型動物での実験が望まれる。

#### 5. 主な発表論文等

該当なし

〔雑誌論文〕(計 件)

〔学会発表〕(計 件)

〔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：  
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：  
国内外の別：

〔その他〕  
ホームページ等

#### 6. 研究組織

##### (1)研究分担者

研究分担者氏名：

ローマ字氏名：

所属研究機関名：

部局名：

職名：

研究者番号（8桁）：

(2)研究協力者

研究協力者氏名：

ローマ字氏名：

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。