

平成 30 年 6 月 20 日現在

機関番号：24601

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2017

課題番号：16K19843

研究課題名(和文) 肝癌に対するビーズTACEにおけるIVR手技の標準化を目指した基礎研究

研究課題名(英文) Basic research for standardization of IR procedure relating to Beads-TACE for liver cancer

研究代表者

佐藤 健司 (Sato, Takeshi)

奈良県立医科大学・医学部附属病院・研究員

研究者番号：80773788

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,100,000円

研究成果の概要(和文)：In vivo実験において、ウサギVX2肝腫瘍モデルに対して、薬剤溶出性ビーズを用いた肝動脈化学塞栓療法(DEB-TACE)を行い、生体内薬物動態、ビーズの腫瘍内到達レベルおよび抗腫瘍効果を評価した。この結果、VX2腫瘍のような非多血性肝腫瘍においては、ビーズサイズが小さい方が腫瘍内部までビーズが到達しやすく、さらに、高い腫瘍内抗がん剤濃度が維持されることが示された。

研究成果の概要(英文)：In our in vivo study, pharmacokinetics and histopathological findings of transarterial chemoembolization (TACE) using drug-eluting beads (DEB-TACE) were evaluated in a rabbit VX2 liver tumor model. As a result of our in vivo study, small size microspheres can contribute to the better distribution of microspheres and a higher drug concentration in non-hypervascular liver tumors such as VX2 tumor.

研究分野：Interventional Radiology

キーワード：薬剤溶出性ビーズ DEB-TACE ビーズサイズ VX2腫瘍 非多血性肝腫瘍

1. 研究開始当初の背景

(1)

Interventional Radiology (IVR)の技術を用いた肝動脈化学塞栓術(TACE)は肝細胞癌を代表とする多血性肝腫瘍に対する治療として広く行われている。使用する血管塞栓物質は、本邦ではこれまでゼラチン細片/粒子のみであったが、近年、球状塞栓物質(ビーズ)が導入され、有効な新規治療法として期待されている。

(2)

これまでに国内外でビーズの注入方法に関する報告はなされておらず、ビーズ TACE 手技は標準化されていない。今後本邦でビーズ TACE が普及することが想定されるため、ビーズ注入の最適な方法を科学的に分析することは重要であると考えられる。

(3)

ビーズ注入方法と治療効果の関係を評価するためには、動物の腫瘍モデルを用いた in vivo 実験が必要となるが、申請者はこれまでに、ラット大腸癌肝転移モデルや家兎 VX2 肝腫瘍モデルの作成および経カテーテル的 TACE についての研究発表を行っており、実験手技は確立されている。

2.

研究の目的

本邦に球状塞栓物質(ビーズ)が新規導入され、肝癌に対する肝動脈化学塞栓術(TACE)は治療成績の向上が期待されている。しかし、ビーズ TACE の手技は未だ国内外で定まっておらず、最適な方法が模索されているのが現状である。本研究の目的は、ex vivo および in vivo の基礎研究において、ビーズの注入方法と抗腫瘍効果の関係を明らかにし、最適なビーズ TACE の方法を見いだすことである。本研究成果はビーズ TACE 手技の標準化の推進に寄与することが期待できる。

3.

研究の方法

(1)

ビーズ TACE における種々のビーズ注入条件が、注入後のビーズの挙動に与える影響を血管モデルを用いた ex vivo の実験で評価する。

(2)

家兎 VX2 肝腫瘍モデルを用いた in vivo 実験で、ビーズ TACE の手技(造影剤濃度、希釈倍率、注入速度を調整)によるビーズの到達深度および抗腫瘍効果の違いを組織学的に評価する。

体重 3~4kg 程度の健康なニュージールランド・ラビットに、2~3mm 大のブロックに形成した VX2 腫瘍細胞を開腹下で肝左葉に移植する。移植は、メドミジンとケタミンを用いて全身麻酔下で行う。移植から 2~3 週間経過した後、体表から超音波で腫瘍の存在・発育の程度を確認する。腫瘍が確認されたら、大腿動脈をカットダウンし、X 線透視下に 4 Fr-カテーテルを用いて腹腔動脈、上腸間膜動脈を選択造影する。肝動脈に 1.7Fr-マイクロカテーテルを挿入して、X 線透視で観察しながら、抗がん剤(シスプラチンやエピルビシン)を含浸させた薬剤溶出性ビーズを用いて、ビーズ TACE を行う

TACE 終了 1, 24, 72 時間後に動物を犠牲死させ、ビーズの腫瘍内到達レベルを組織学的(H&E 染色、TUNEL 染色)に評価する。また、腫瘍の壊死率を評価し、注入方法と治療効果の対比を行う。

4 .

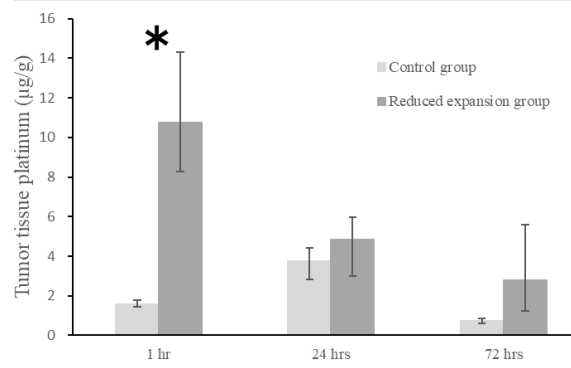
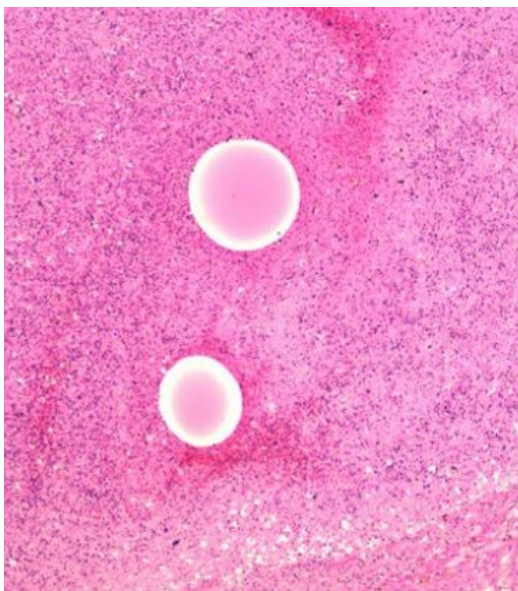
研究成果

(1)

Ex vivo 実験において、血管モデルを用いてビーズの挙動を評価した。この結果、エピルピシン（抗がん剤）を 100-300 μm のサイズのディーシービーズ（球状塞栓物質）に含浸させた薬剤溶出性ビーズ (Drug eluting beads) の場合、ヨード濃度が約 200 mgI/mL のヨード造影剤と混和すれば、薬剤溶出性ビーズの浮遊や沈殿が抑制されて良好な拡散が得られることが示された。

(2)

In vivo 実験において、ウサギ VX2 肝腫瘍モデルに対して、薬剤溶出性ビーズを用いた肝動脈化学塞栓療法 (DEB-TACE) を行い、生体内薬物動態、ビーズの腫瘍内到達レベルおよび抗腫瘍効果を評価した。この結果、VX2 腫瘍のような非多血性肝腫瘍においては、ビーズサイズが小さい方が腫瘍内部までビーズが到達しやすく、さらに、高い腫瘍内抗がん剤濃度が維持されることが示された。腫瘍の壊死率に関しても、ビーズサイズが小さい方が、高い腫瘍壊死率が得られたが、統計学的な有意差は示されなかった。



(3)

臨床においても、転移性肝癌のような非多血性肝腫瘍に対しては、サイズの小さいビーズを用いた DEB-TACE の方が、より効果的である可能性が示唆された。

(4) 今後の研究の展開としては、さらに小さなサイズのビーズや、多血性肝腫瘍である肝細胞癌 (HCC) モデルを用いた In vivo 実験において、ビーズの腫瘍内到達レベルおよび抗腫瘍効果を評価することが必要と思われる。

5 .

主な発表論文等

〔学会発表〕(計 3 件)

佐藤 健司、シスプラチン含浸ヘパスフィアの膨潤抑制法の有用性に関する基礎的検討、日本 IVR 学会総会、2017.5.19、岡山コンベンションセンター（岡山県）

佐藤 健司、A reduced expansion technique of cisplatin-loaded HepaSphere for chemoembolization in rabbit VX2 liver tumors、日本医学放射線学会総会、2017.4.16、パシフィコ横浜（神奈川県）

佐藤 健司、In vivo evaluation of the reduced expansion technique of cisplatin-loaded QuadraSphere microspheres for use in chemoembolization of rabbit VX2 liver tumors、Society of Interventional Radiology (SIR)、2017.3.6、ワシントン D.C. (アメリカ)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

取得状況 (計 0 件)

6 . 研究組織

(1)研究代表者

佐藤 健司 (SATO, Takeshi)

奈良県立医科大学・医学部附属病院・医員

研究者番号 : 80773788

(2)研究分担者

()

研究者番号 :

(3)連携研究者

()

研究者番号 :