

令和 4 年 6 月 4 日現在

機関番号：32667

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2021

課題番号：18K09755

研究課題名(和文)逆行性動注化学療法における新型カテーテルと新規治療プロトコルの確立

研究課題名(英文) Establishment of new catheters and new treatment protocols for retrograde intraarterial infusion chemotherapy

研究代表者

不破 信和 (Nobukazu, Fuwa)

日本歯科大学・新潟生命歯学部・客員教授

研究者番号：50156981

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：口腔がんに対する逆行性動注化学療法の治療効果、精度向上を目的にCT、MRIの画像解析による血管走行の解析、組織内造影剤濃度の解析を行った。CT画像解析では、動脈の走行パターンのカテゴリライズを試みたが、過去の手術時間などとの関連を明確にできなかった。MRIの画像解析では、投与量とMRI解析(FSE法)により組織内濃度と投与量の間に有意な相関を認めることができた。研究成果については英論文で社会に公開した。今後本治療法における抗がん剤の投与量決定の根拠となるデータを蓄積できる可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究により、逆行性動注化学療法について、現在まではっきりしていなかった投与量と腫瘍組織内の薬剤濃度について、画像解析による安定した定量が可能になる可能性が示唆された。これは今後の同治療における精度向上を可能にするものであり、将来的により低侵襲な治療が可能になるものと思われる。

研究成果の概要(英文)：For the purpose of improving the therapeutic effect and accuracy of retrograde intraarterial infusion chemotherapy for oral cancer, we analyzed blood vessel running by CT and MRI image analysis and analyzed the concentration of contrast medium in the tissue. In MRI image analysis, a significant correlation was found between the tissue concentration and the dose by dose and MRI analysis (FSE method). It was suggested that it may be possible to accumulate data that will be the basis for determining the dose of anticancer drugs in this treatment method in the future.

研究分野：口腔外科

キーワード：逆行性動注化学療法

## 1. 研究開始当初の背景

本研究者らは、進行口腔癌に対する治療戦略の一つとして動脈留置カテーテルを用いた逆行性動注化学療法を施行し、臓器の温存を可能にし、良好な局所制御率を報告してきた。さらに、新たな治療デバイスの開発として ECAS システムを確立し、現在治療現場で施行している。昨今国民の高齢化により治療対象者も多様化し、より安全な治療デバイスと治療プロトコルの開発が望まれている。口腔癌に対する動注併用放射線治療の歴史は古いが、近年の良好な成績から再び注目されてきている。その方法には2つの経路があり、浅側頭動脈から逆行性にカテーテルを挿入する方法と大腿動脈から Seldinger 法でカテーテルを挿入する方法である。我々は脳血管障害のリスクを低減できる逆行性動注化学療法を25年にわたって1,000例以上施行してきており、標準治療とされている手術療法と比較しても遜色ない治療成績を報告してきた(上田 潤, 田中 彰, 不破信和ら, : 当科における口腔癌 T4 症例に対する逆行性動注化学療法の検討: 頭頸部癌 (1349-5747)43 巻 2 号 Page237(2017.05))。側頭部にカテーテルを留置して行う本治療は、複数の栄養動脈を持つ腫瘍に対しての治療では留置されるカテーテルも複数になるため感染症などのリスクの増加が問題であった。高齢化が進行する昨今、このリスクは致命的となり得るため、その対応が必要不可欠であった。これらの問題を解決するために、申請者らは浅側頭動脈から挿入出来るシース:ECAS (External Carotid Artery Sheath)を開発した。ECAS は長さ 15 cm, 径 5Fr であり、材質は長期留置を可能にするヘパリンコーティングがされ、先端部は顎動脈と顔面動脈の間に留置する。このカテーテルの内部に新規に開発したマイクロカテーテル、先端の屈曲を操作可能なステアリングカテーテルを挿入し、透視下に複数の目的動脈に挿入して超選択的に抗癌剤を投与することが可能になった。さらに戦略的に各動脈への投与量の調整も可能で臨床の現場でも多数の症例に適応し、高齢者にも適応が可能な治療と考えてきた。しかしながら、具体的な抗がん剤の投与量については、経験値等によって行われることが多く、治療効果についても正確性を持った妥当性のある投与量が確定できていない現状があった。

## 2. 研究の目的

本研究の目的はより繊細で精度の高い、安全なカテーテルデバイスの開発と、治療による抗癌剤の組織分布を定量することで治療の安全性と精度の向上を目指し、治療効果の高い新たな口腔癌治療プロトコルを確立・標準化することであった。研究は、CT, MRI を用いた画像的なアプローチから治療精度向上を目指す計画が立てられた。CT については、画像解析ソフトを用いて画像を解析し、それぞれの症例の動脈走行、直径や曲線などについてカテゴリー分けを行い難易度や治療効果と比較する予定とし、MRI についてはカテーテルにより選択された動脈に造影剤を注入し組織内濃度を画像から測定することで、確実性のある薬剤投与をめざす予定として研究を開始した。

## 3. 研究の方法

### (1) CT の画像解析による手術手技の精度向上について

過去の症例、現在治療を行っている口腔癌患者に対して、CT 画像解析ソフト(mimics®)を用い

て頭頸部の動脈，その分枝の形状，太さ，角度などについて検証する．腫瘍栄養動脈を超選択的に治療するためにカテーテルの改良とその選択にこの解析データを反映させる．上記に記載した先端部分が J 型になっているマイクロカテーテルと国内で開発されたカテーテル先端部が可動するステアリングマイクロカテーテルの改良を進める．具体的な改良点としては，先端部の形状，湾曲の角度，硬さ，長さなどが改良点となる．新型カテーテルによる治療：患者は逆行性動注化学療法の適応となった患者のうち，本研究への参加を同意したものを対象者として，新型カテーテルを使用した治療を行う．目的は腫瘍栄養動脈への確実な抗癌剤の投与なので，従来型のカテーテルも必要であれば使用する．使用した印象をフィードバックし，カテーテルの形状，硬さなどについて改良を行う．

#### ( 2 ) 造影剤組織内濃度の測定と最適投与量の検討

上記のカテーテルで超選択した腫瘍栄養動脈にどれだけの抗癌剤を投与することが最も効果が高く有害事象が少ないのかを明らかにするべく，カニューレション時に造影剤の組織内濃度を MRI 画像より解析し，臨床データと比較する．カニューレション時に MRI 室に移動して MRI 造影剤を投与し，その動脈の還流範囲内での腫瘍および正常組織の MR 造影剤を定量化することにより薬剤濃度を定量化する．MRI 造影剤の組織内の分布は投与される抗癌剤の分布と深く相関するため，複数の栄養動脈を持つ腫瘍に対する治療においてはその抗癌剤の分配，最適な投与量を決定するのに極めて有用となると思われた．

### 4 . 研究成果

#### ( 1 ) CT の画像解析による手術手技の精度向上について

過去の症例と現行の症例についての画像解析であったので，当初より画像の解析は順調に進んだ．口腔がんの治療について超選択される動脈の末端は主に顔面動脈，舌動脈，顎動脈で，それら末端の動脈に至るまでに内頸動脈，外頸動脈を経ており，逆行性動注については耳介前方にある浅側頭動脈よりカテーテルを挿入し逆行性に進めた後に腫瘍栄養動脈を選択する．一連の手技は動脈の走行状態や湾曲，直径，分岐の位置などにより難易度が変わるため，CT の画像解析から走行のパターンをカテゴライズすることを目標に進めたが，個々の血管の走行は非常にユニークであり，パターンをカテゴライズするまでには至らなかった．更に手技の時間や難易度については，走行の複雑性との間に明らかな相関を確認することはできなかった．手術に対しての経験値や画像解析で明らかにできていない要素があると思われる．今後も症例を重ね，大きなデータで再度検討を予定している．

#### ( 2 ) 造影剤組織内濃度の測定と最適投与量の検討

上記の方法 ( ECAS システム ) を用いて超選択された腫瘍栄養動脈に対して，MRI の造影剤を注入し，注入した量と MRI 画像解析により抽出した組織内造影剤濃度の間で定量の一致があるかを検討した．腫瘍栄養動脈が超選択された症例と，外頸動脈に選択的に留置されたカテーテルから造影剤を注入し，それぞれの腫瘍組織内濃度分布を MRI にて比較し検証をおこなった．結果として，外頸動脈留置よりも超選択された症例で組織内濃度は有意に高かった．造影剤の組織内濃度

と治療効果を比較しても、濃度が高かった症例で治療が有意に効果的であったことが明らかとなった。これにより、逆行性動注化学療法における薬剤組織内濃度についてMRIから推定することが可能となった。将来的には、データの蓄積によりMRIによる組織内濃度測定を行わなくても動注化学療法の薬剤投与量を決定できる可能性が示唆された。今後も症例を蓄積しデータの精度向上を目指している。研究の成果については、学術誌に投稿し掲載された。(Shintaro Ito, Nobukazu Fuwa, et al : Drug concentration estimation using contrast-enhanced MRI in intra-arterial chemotherapy for head and neck cancers. *Auris Nasus Larynx* 48 (2021) 496-501. )

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Shintaro Ito, Nobukazu Fuwa, Miwako Nomura, Suguru Ota, Takayuki Morishima, Takashi Daimon, Yoshikazu Maeda, Jun Ueda, Iwai Tohnai, Noriko Ii, Tosiaki Miyati	4. 巻 48
2. 論文標題 Drug concentration estimation using contrast-enhanced MRI in intra-arterial chemotherapy for head and neck cancers	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Auris Nasus Larynx	6. 最初と最後の頁 496-501
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.anl.2020.10.012	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 （ローマ字氏名） （研究者番号）	所属研究機関・部局・職 （機関番号）	備考
研究分担者	上田 潤  (Ueda Jun)  (20610281)	日本歯科大学・新潟生命歯学部・助教   (32667)	
研究分担者	田中 彰  (Tanaka Akira)  (60267268)	日本歯科大学・新潟生命歯学部・教授   (32667)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------