

令和 4 年 4 月 27 日現在

機関番号：14501

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2021

課題番号：18K16311

研究課題名(和文) 経皮的肝灌流門注化学療法の臨床応用にむけた薬物血中動態に関する研究

研究課題名(英文) Investigation of pharmacokinetics for percutaneous intrahepatic portal perfusion chemotherapy

研究代表者

水本 拓也 (Mizumoto, Takuya)

神戸大学・医学部附属病院・医員

研究者番号：60761260

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)：本研究では経門脈的経皮的肝灌流化学療法の臨床応用に向けたシステムを構築するため、動物モデルにより薬物血中動態を中心とした基礎的データの収集を目指した。ex vivoにおける検討においては活性炭吸着装置であるHEMOSORBAを用いて体外循環モデルを作成し、細胞外液、ヒト全血を用いてL-OHPの吸着能を検証した。細胞外液中においてもヒト全血中においてもHEMOSORBAは良好なL-OHP吸着能を示した。ビーグル犬を用い、L-OHPを経門脈的に投与し、肝静脈から脱血した血液をHEMOSORBAを通して下大静脈に返血した際の血中薬物動態検証モデルを作成中である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

近年、膵癌に対してoxaliplatin (L-OHP)を用いた多剤併用化学療法の有効性が報告されている。膵癌の転移先として最も多い肝転移に対する治療の確立は喫緊の課題である。経皮的肝灌流化学療法(PIHP)は抗癌剤の高用量投与と有害事象の軽減が可能な肝局所療法として有望な可能性があり、本研究ではL-OHPを用いたPIHPの臨床応用に向け基礎的な実験を行った。本研究では活性炭吸着装置であるHEMOSORBAがヒト全血を用いた体外循環回路内で良好にL-OHPを吸着することを示した。in vivoにおけるL-OHPを用いたPIHPにおける薬物動態を解明すべく、動物モデルを構築中である。

研究成果の概要(英文)：In the present study, we sought to investigate the pharmacokinetics of L-OHP using animal model of percutaneous isolated liver perfusion (PIHP) model for future clinical use in human. For ex vivo model, we used extracorporeal perfusion model to investigate the absorption ability of HEMOSORBA, a commercial charcoal hemoperfusion cartridge. Both in Ringer's solution and in whole human blood, the concentration of L-OHP decreased rapidly during perfusion. Our project is still under progress, building up a beagle model to investigate the pharmacokinetics of L-OHP using PIHP system (perfusing L-OHP from portal vein) in vivo.

研究分野：膵癌治療

キーワード：膵癌 肝転移 経皮的肝灌流化学療法

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

膵癌は難治性癌の一つであり、肝転移は最も強力な予後不良因子のひとつである。膵癌肝転移の抑制・制御は膵癌の予後を改善する上で重要な役割を果たすと考えられる。我々はこれまでにカテーテルによる肝静脈分離灌流と活性炭吸着筒(HEMOSORBA®)を用いた経皮的肝灌流化学療法(Percutaneous Isolated Hepatic Perfusion: PIHP)を開発し、高用量抗癌剤の経肝動脈的投与と抗癌剤の全身への副作用の低減を両立させてきた。膵癌は経門脈的に肝転移を引き起こすため、今回我々はPIHPの原理を応用し、経門脈的高用量L-OHP投与を可能とし、強い抗腫瘍効果と副作用の低減が期待できると考えた。

2. 研究の目的

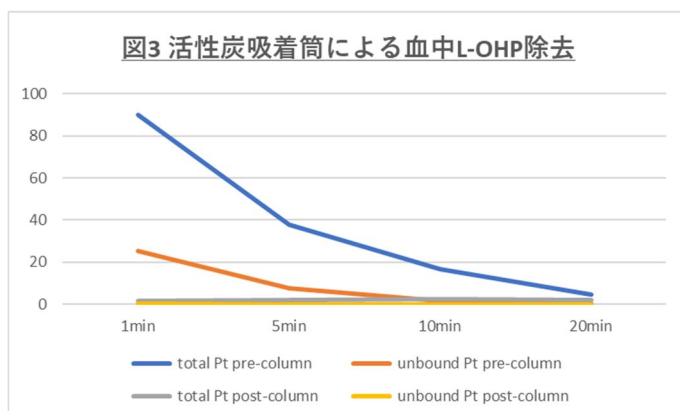
従来のPIHPシステムでは経動脈的に薬剤を投与しており、経門脈的に投与されたL-OHPの肝臓内での薬物動態や活性炭吸着筒での除去率、肝組織への影響などについては不明である。本研究では経門脈的PIHPのシステムを構築するため、動物モデルにより薬物血中動態を中心とした基礎的データを収集することを目的とした。

3. 研究の方法

当科ではこれまで第二世代の白金製剤であるIA-CaII®の肝動注によるPIHPシステムの基礎検討を行ってきた。本研究期間ではIA-CaII®の肝動注によるPIHPシステムで得られた知見をもとに、L-OHPの経門脈投与によるPIHPシステムの臨床応用にむけ、HEMOSORBA®を用いた体外循環モデルを構築し、L-OHPの吸着能につき検討した。また、L-OHP製剤の高濃度経門脈投与および体外濾過除去が可能かビーグル犬を用いた動物モデルで検討することとした。

4. 研究成果

高濃度L-OHPを含むリンゲル液を体外循環ポンプを用いて循環させ活性炭吸着筒(HEMOSORBA®)の前後で白金濃度を測定した予備実験ではL-OHPが活性炭吸着筒の前後で良好に吸着除去されることが分かった。L-OHPは血中蛋白と結合しその薬物動態が変化することが知られているためヒト全血を用い同様の実験を行ったところ、蛋白結合型、非結合型を問わず同様にHEMOSORBA®によってL-OHPは良好に吸着されることがわかった(図)。



現在、ビーグル犬を用いた PIHP における薬物動態を解明すべく、動物モデルを構築中である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔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
--	---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------