

令和 5 年 6 月 28 日現在

機関番号：24601

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2019～2022

課題番号：19K08205

研究課題名（和文）肝細胞癌TACEにおける多孔性ガラス膜新規乳化デバイスの製品化に向けた開発

研究課題名（英文）Development of emulsification device in TACE for HCC

研究代表者

正田 哲也（Masada, Tetsuya）

奈良県立医科大学・医学部・研究員

研究者番号：60727593

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）：肝細胞癌に対する肝動脈化学塞栓療法(TACE)は標準的治療法として広く行われている。最も一般的に行われているTACEの手法では、抗がん剤の水溶液とリピドールを混和してエマルションを作成し、マイクロカテーテルから腫瘍の栄養血管に選択的に注入する。近年、多孔性ガラス膜を用いた乳化デバイスを開発し、高い安定性・腫瘍内停滞性・血管塞栓性を有するエマルションが生成可能となった。今回の研究では、新規乳化デバイスを、*ex vivo*実験と臨床研究で評価した。その結果、抗がん剤の徐放性と腫瘍への良好なリピドールの集積が認められた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究で開発、評価された新規デバイスを用いて肝動脈化学塞栓療法をおこなうことで、肝細胞癌患者に対するTACEの治療成績向上が得られ、患者の予後延長が期待できる。

研究成果の概要（英文）：Transarterial chemoembolization is widely used as a standard treatment for hepatocellular carcinoma. The technique most frequently used is that an emulsion is created by mixing anticancer drug solution and lipiodol and it is selectively injected via tumor feeding artery. Recently, an emulsification device with multi-pour glass membrane was developed and stability, high accumulation effect and high embolic effect were achieved. In this study, we evaluated this device in *ex vivo* and clinical examinations. As the results, slow release of anticancer drugs and dens lipiodol accumulation were shown.

研究分野：インターベンショナル・ラジオロジー

キーワード：インターベンショナル・ラジオロジー 肝細胞癌 肝動脈化学塞栓療法 TACE

1. 研究開始当初の背景

肝細胞癌患者数は近年緩やかな減少傾向にあるが、癌死亡原因の第 5 番目と依然多く、特に高齢患者数はむしろ増加している。肝動脈化学塞栓療法(TACE)は低侵襲であることから高齢者に対しても忍容性が高く本邦で年間約 4-5 万件施行されている。TACE は油性造影剤であるリピオドールと抗癌剤水溶液を三方活栓で混和する方法が標準的であるが、この調整方法では生成されるエマルジョンの特性に限界がある。近年、多孔性ガラス膜を用いた乳化デバイスを開発し、従来法と比較して高い安定性・腫瘍内停滞性・血管塞栓性を有するエマルジョンが生成可能となった。

2. 研究の目的

新規乳化デバイスの臨床応用に向け、ex vivo 実験でエピルピシンとシスプラチンの2種類の薬剤を使用して、それぞれ多孔質ガラス膜乳化デバイスを用いた作成したエマルジョンの薬剤溶出性を分析し、さらに、臨床研究として TACE の抗腫瘍効果や有害事象を評価することが目的である。

3. 研究の方法

エピルピシン含有エマルジョンにおける薬剤溶出性の比較

多孔質ガラス膜を用いた新規乳化デバイス(孔径 100 μ m)および、三方活栓を用いてエマルジョンを作成。分散相溶液として抗癌剤水溶液(エピルピシン 50mg + ヨード造影剤(イオパミドール 300mg/ml) 2ml + 生理食塩水 0.5ml)、連続相溶液としてリピオドール 5ml を用いた。希釈法による漏出エピルピシンの経時的な採取は、希釈用水溶液 0.9%NaCl + 0.1%Tween80(界面活性剤)にエマルジョンを全量投入。37、60rpm で攪拌、溶出した水溶液を遠心分離(3000rpm)にかけ上澄みを採用した。分光光度計によるエピルピシン濃度の測定。検量線($y=Ax$)を作成。分光器のエピルピシン水溶液吸光度測定用の波長は 480nm に設定。経時的に吸光度($Abs=y$)を測定し、検量線からエピルピシン濃度($mg/ml=x$)を算出した。

シスプラチン含有エマルジョンにおける薬剤溶出性の比較

シスプラチン微小粉末とリピオドールのエマルジョンを評価した。リピオドールにシスプラチン微小粉末を混和したサスペンション、シスプラチン微小粉末を加温ヨード造影剤に溶解し、リピオドールとデバイスを用いて混和したサスペンション(ただし造影剤に完全に溶解した場合と不完全に溶解した場合に区分)上記のサスペンションと造影剤単体をデバイスで混和した、サスペンションーエマルジョンを作成した。エマルジョンおよびサスペンションーエマルジョンは従来の三方活栓を用いても作成し、コントロールとした。エマルジョンの状態を顕微鏡で確認し、W/O の割合、water drop の粒子径、粘度、薬物動態を測定した。

In Vivo での比較検討

ラット HCC モデルの作成は、体重 300g 程度のラット(SD rat, 10 週令, 雄)を開腹下で肝左葉へ、細胞株(NISI, 5×10^6 cells/100 μ L)を注入して移植した。腫瘍生着は移植から 1 週間後に超音波 B-mode にて確認した。左頸動脈を 20G 針で穿刺しアクセスルートを確認。続いて X 線透視下に 1.6Fr-マイクロカテーテルと 0.014-inch のマイクロガイドワイヤーを用いて肝動脈を選択。造影剤とリピオドールの 1:2 混合比で多孔質ガラス膜ポンピングデバイスおよび 3 方活栓を用いてエマルションを作成。カテーテルから 0.3mL 動注、0.2mL、0.1mL を注入し、抗腫瘍効果を比較した。

臨床評価では、多孔質ガラス膜ポンピングデバイスを用いて作成したエマルションで選択的 TACE を行った肝細胞癌 10 結節と従来の 3 方活栓を用いて作成したエマルションで選択的 TACE を行った 10 結節の腫瘍内 Lip 集積程度と有害事象を比較した。エマルションはエピルピシン水溶液と Lipiodol 比を 1:2 で作成した。

4. 研究成果

エピルピシン含有エマルジョンにおける薬剤溶出性

ガラス膜を用いたエマルションを希釈用水に投入直後の溶出率は $1.73 \pm 1.05\%$ であったのに対して、3 方活栓を用いたエマルションでは $41.02 \pm 7.27\%$ であった。これは、ガラス膜を用いたエマルションの W/O 生成率が約 98%であるのに対して、3 方活栓を用いたエマルションでは W/O が約 60%しか含まれないことから説明できる。言い換えれば、O/W は希釈用水に投入直後すぐに拡散してしまうことがわかる。T50%は、ガラス膜を用いたエマルションが 175 ± 25 分、3 方活栓を用いたエマルションが $8 \pm$ 分と、ガラス膜を用いたエマルションが約 20 倍溶出を抑制することが明らかになった。この結果は Cardiovasc Intervent Radiol. 2020 ;43:135-139 に掲載された。

シスプラチン含有エマルジョンにおける薬剤溶出性

W/O 率は、デバイスを用いるとエマルションデバイス(98.1%完全溶解、98.1%不完全溶解)、サスペンション-エマルションデバイス(99.0%)であった。デバイスで作成した粒子径は均一であり、粘度はサスペンション 50,54cP, エマルション 104.83cP, サスペンション-エマルション 127.16cP であった。溶出速度 T50%はサスペンション 135min, エマルション 197min(完全溶解) 244min(不完全溶解), エマルション-サスペンション 478min であった。3 方活栓を用いたエマルションやサスペンション-エマルションはシスプラチン微小粉末が未溶解の場合に O/W となった。これは、未溶解の親水性粒子であるシスプラチンが、界面活性粒子として働き、3 方活栓によるポンピングでは、ピッカリング・エマルションとしての O/W に転相されたものと考えられる。一方で、ガラス膜を用いると親水性粒子を有する状況下でも強制的に W/O が生成されるといえる。この結果は Cardiovasc Intervent Radiol.44:766-773 に掲載された。

In Vivo 研究

ラット HCC モデルを用いた検討では、治療 7 日後、5 日後、3 日後の評価では両群においてほぼ 100%の腫瘍壊死が得られており比較困難であった。

臨床研究では、塞栓腫瘍体積、エマルション投与量、Lipiodol 沈着肝体積、Lipiodol

の門脈描出、3D safety marginの有無は両群で有意差がなかった。術直後、1 週後、1 か月後、3 か月後の腫瘍の平均 CT 値は多孔質ガラス膜群で 528 ± 240 、 331 ± 206 、 339 ± 262 、 339 ± 290 HU、三方活栓群で 504 ± 204 、 256 ± 184 、 235 ± 235 、 232 ± 221 HU であり、1 週後 ($P=0.039$)、1 か月後 ($P=0.027$)、3 か月後 ($P=0.034$) で多孔質ガラス膜群が有意に高値であった。3 か月後の局所 CR 率は多孔質ガラス膜群は 7/10 結節 (70%)、三方活栓群は 5/10 結節 (50%) であった ($P=0.65$)。また、術直後の塞栓後症候群の程度やその他の有害事象は両群間で有意差はなかった。マイクロマジックを用いた選択的 cTACE は従来の三方活栓法と比較して有意に密な腫瘍への Lipiodol 集積を得ることができ、高い抗腫瘍効果が期待できると評価された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Tanaka Toshihiro, Nishiofuku Hideyuki, Masada Tetsuya, Fukuoka Yasushi, Sato Takeshi, Tatsumoto Shota, Matsumoto Takeshi, Marugami Nagaaki, Fujihara Mitsuteru, Kichikawa Kimihiko	4. 巻 43
2. 論文標題 Drug Release Property of Lipiodol Emulsion Formed by Glass Membrane Emulsification Device for Transarterial Chemoembolization	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 CardioVascular and Interventional Radiology	6. 最初と最後の頁 135 ~ 139
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s00270-019-02311-9	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Tanaka Toshihiro, Iwamoto Hideki, Fujihara Mitsuteru, Nishiofuku Hideyuki, Masada Tetsuya, Suzuki Hiroyuki, Koga Hironori, Torimura Takuji, Kichikawa Kimihiko	4. 巻 44
2. 論文標題 Efficacy of a Glass Membrane Emulsification Device to Form Mixture of Cisplatin Powder with Lipiodol on Transarterial Therapy for Hepatocellular Carcinoma	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 CardioVascular and Interventional Radiology	6. 最初と最後の頁 766 ~ 773
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s00270-020-02757-2	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	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	田中 利洋 (Tanaka Toshihiro) (70326338)	奈良県立医科大学・医学部・教授 (24601)	

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