

令和 6 年 6 月 7 日現在

機関番号：33920

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2023

課題番号：20K16806

研究課題名（和文）抗菌・鎮痛性能を有すX線可視化高吸水性ポリマー製球状物質を用いた血管塞栓術の確立

研究課題名（英文）Radiopaque microsphere with antibacterial and analgesic effect; from bench to clinic

研究代表者

成田 晶子 (Narita, Akiko)

愛知医科大学・医学部・助教

研究者番号：00762080

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,100,000円

研究成果の概要（和文）：高吸水性ポリマー製球状塞栓物質(SAP-MS)は薬剤溶出ビーズとして臨床的に使用されている。本研究ではSAP-MSを造影剤や抗生剤、鎮痛剤とその混合物に含浸させ、薬剤吸着能や薬剤溶出能、大きさ、X線透視下での視認性をin vitroにて検討した。各薬剤やその組み合わせにより程度は異なるが、SAP-MSは薬剤を吸着し、薬剤を溶出した。吸着においてはSAP-MSは15分程かけて膨潤し、その後平衡状態となった。造影剤を含む薬剤含浸SAP-MSは視認可能であった。視認可能かつ各種薬剤の溶出能を有する球状塞栓物質の作成は可能であったが、生体内での更なる検討が望まれると考える。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では視認可能かつ各種薬剤の溶出能を有する球状塞栓物質の作成が可能であった。抗生剤や鎮痛剤の薬剤溶出が確認できたため、感染の予防や治療、除痛等が可能となり、新たな治療法になりうると考える。また、X線透視下で視認可能であったことは経験によるところが大きいと言われる塞栓の状況判断を容易にし、治療効果と安全性の向上に加え、技術の均一化に寄与すると考える。

研究成果の概要（英文）：Superabsorbent polymer microspheres (SAP-MS) have been clinically used for the treatment as drug-eluting beads. In this study, SAP-MS were suspended in drug solutions: contrast material, antibiotics, analgesics and their mixture, and the characteristics of drug-loaded SAP-MS such as drug absorption, drug release, diameter, and visibility were examined in vitro. SAP-MS absorbed and released contrast material, antibiotics and analgesics although the degree varied with each drug and drug combination. The diameter of SAP-MS increased for approximately 15 min and then came to an equilibrium. SAP-MS containing contrast material were visible under X-ray imaging.

Although it was possible to create microsphere with visible and various drug-eluting ability, further in vivo studies are needed.

研究分野：放射線科学

キーワード：SAP-MS 血管塞栓術 塞栓物質 薬剤溶出ビーズ デリバリーシステム

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

血管塞栓術には種々の塞栓物質が用いられている。その中で、球状塞栓物質は標的血管にのみ十分な塞栓を行うことが理論上可能とされる。この性能に加え、薬剤を吸着し、腫瘍内で薬剤を持続的に放出する機能を持つ球状塞栓物質を薬剤溶出ビーズ (DEB) と言う。これまで DEB に抗癌剤を吸着させた報告は多数あるが、その他の薬剤を吸着させた報告はほとんどない。

本邦で臨床使用されている DEB に高吸水性ポリマー製球状塞栓物質 (SAP-MS) がある。造影剤を吸収させた SAP-MS は X 線透視下において視認可能であることがわかっている。X 線透視下で視認可能であるということは経験によるところが大きと言われる塞栓の状況判断を容易にし、治療効果と安全性の向上に加え、技術の均一化に寄与すると考える。加えて抗生物質や鎮痛剤等を吸着させると、感染の予防や治療、除痛等に有用ではないかと考えた。

### 2. 研究の目的

造影剤と抗生剤や鎮痛剤等の各種薬剤を併せて SAP-MS に浸し、視認可能かつ薬剤溶出による種々の作用を有する球状塞栓物質を作成する。

### 3. 研究の方法

各薬剤(造影剤:iopamidol、抗生剤:cefazolin、鎮痛剤:lidocaine)とその混合物を用いて SAP-MS を膨潤させ、薬剤吸着能、薬剤溶出能、大きさ、X 線透視下での視認性を検討した。

SAP-MS は HepaSphere 150-200 $\mu$ m (Merit Medical, South Jordan, UT, USA) を使用した。各種薬剤は造影剤として iopamidol 300mgI/mL (iopamiron; Bayer, Osaka, Japan)、抗生剤として cefazolin sodium (Nipro, Osaka, Japan)、鎮痛剤として 0.5% lidocaine (Xylocaine; Sandoz, Tokyo, Japan) を使用した。

検討した薬剤溶液は(a)cefazolin; cefazolin sodium 1g を生理食塩水 10ml で溶解したもの (b)lidocaine; lidocaine 10ml (c)cefazolin+iopamidol; cefazolin sodium 1g を iopamidol 10ml で溶解したもの (d)lidocaine+opamidol; lidocaine 5ml と iopamidol 5ml を混和したものの (e)cefazolin+lidocaine+iopamidol; cefazolin sodium 1g を lidocaine 5ml と iopamidol 5ml の混和物に溶解したものである。

#### 薬剤吸着能

注入前として各溶液(a)-(e)を 20 $\mu$ l 採取した。次に各溶液(a)-(e)を SAP-MS(25 mg per vial)のバイアルに入れ、最初の 15 分間は手動的に攪拌し、その後は検体採取の 1 分前のみ攪拌した。2、5、10、15、20、25、30、60、120、180 分のタイミングで SAP-MS 外の溶液 20 $\mu$ l を内径 460 $\mu$ m のガラス毛細管 (Brand, Wertheim, Germany) を用いて採取した。逆相高速液体クロマトグラフィー (HPLC, Symmetry C18 column, 250 mm  $\times$  4.6mm) を用いて濃度を計測した。移動相は 0.1% 酢酸溶液と 0.1% 酢酸メタノールであった。UV 検出は lidocaine が 220nm、iopamidol と cefazolin が 300nm であった。その後、薬剤含浸 SAP-MS を金属フィルターでろ過し、SAP-MS 外の溶液量とフィルター付着量を計測した。また、フィルター付着量のみを計算するため、溶液のみをろ過し、計測した。吸着の過程は 3 回行い、平均化した。最終的に 180 分後の薬剤吸着能を下記の計算式で見積もった。

薬剤吸着量 (mg) = 注入した溶液量  $\times$  注入前の溶液の薬剤濃度 - (フィルターでろ過された溶液量 + フィルターに付着した溶液量)  $\times$  180 分後の溶液の薬剤濃度

薬剤吸着率 (%) = 薬剤吸着量 / (注入した溶液量  $\times$  注入前の溶液の薬剤濃度)  $\times$  100

#### 薬剤溶出能

各溶液(a)-(e)に SAP-MS を 180 分含浸させ、その後フィルターでろ過した。ろ過した SAP-MS と金属フィルターをプラスチック容器内で 100ml の生理食塩水と混和した。最初の 2 分間はフィルターから SAP-MS を落とすために攪拌し、その後は検体採取の 1 分間前のみ攪拌した。混和してから 0.5、1、2、5、10、30、60、180 分後、1、3、7、10 日後のタイミングで SAP-MS 外の溶液を 250 $\mu$ l マイクロピペットで採取し、HPLC にて濃度を計測した。溶出の過程は 3 回行い、平均化した。また、フィルターに付着した量を計測するために各溶液を 3 回追加でろ過し、ろ過に使用したフィルター 3 枚をそれぞれ生理食塩水 100ml と混合し、濃度を測定、平均化した。最終的に下記の計算式から薬剤溶出能を見積もった。

累積薬剤溶出量 (mg) = (溶液の薬剤濃度 - フィルターのための溶液の薬剤濃度)  $\times$  100ml

薬剤溶出率 (%) = 累積薬剤溶出量 / 薬剤吸着量  $\times$  100

#### 大きさ

SAP-MS をシャーレ上で各溶液(a)-(e)に含浸させ、実体顕微鏡 (SZX 16-3111, Olympus, Tokyo, Japan) を用いて大きさの変化を観察した。0、2、5、10、15、25、30、45、60、120、180 分で直径を 20 個計測し、平均値を計算した。180 分後の平均値を吸着後の値として 100% とし、90% 膨潤と 95% 膨潤を呈する時間を調べた。

#### X 線透視下での視認性

SAP-MS を各溶液(a)-(e)に含浸させ、30分含浸させ、金属フィルターでろ過した。血管撮影装置 (Azurion 7 M20; Philips, Amsterdam, Netherlands)の患者寝台上に載せたシャーレ内でろ過した薬剤含浸 SAP-MS を生理食塩水 20ml と混和し、0.5分後にデジタルX線撮影を施行した。SIDは100cm、X線源の焦点からベッドまでの距離は70cm、FOVは11inchであった。管電流、管電圧、フィルターは自動設定とした。視認性をCNRにて評価した。CNRは下記の計算式で計測した。

$$CNR = (\text{薬剤含浸 SAP-MS のピクセル値の平均値} - \text{背景のピクセル値の平均値}) / \text{背景の標準偏差}$$

薬剤含浸 SAP-MS は 10 個、背景は 3 か所計測し、平均化した。

また、2人のIVR医でX線撮影下で視認可能であるかのコンセンサスを得た。

#### 統計

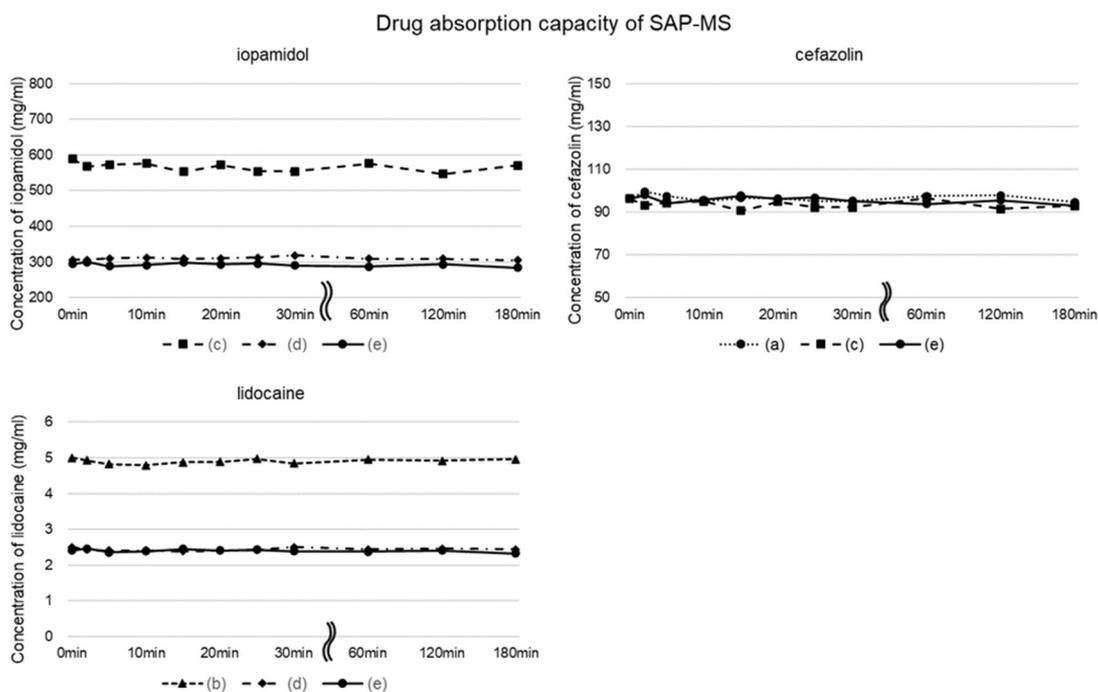
SAP-MSの吸着能において、各薬剤のSAP-MS外の溶液の濃度変化に関してはFriedman検定にて統計学的有意差を検討した。統計の解析にはSPSS (version 26.0, SPSS, IBM Corp., Armonk, NY)を使用した。有意差は0.05とした。

### 4. 研究成果

#### 薬剤吸着能

各溶液の薬剤濃度は変わらず、有意差は認めなかった(図1)。計算した薬剤吸着量と薬剤吸収率は(a)cefazolin: 265.4mg, 26.5%、(b)lidocaine: 19.6mg, 39.1%、(c)iopamidol: 830.2mg, 13.6%、cefazolin: 137.6mg, 13.7%、(d)iopamidol: 1620.6mg, 52.9%、lidocaine: 13.5mg, 54.0%、(e)iopamidol: 643.7mg, 21.0%、cefazolin: 194.0mg, 19.4%、lidocaine: 5.3mg, 21.1%であった。

(図1: 吸着過程における各溶液の薬剤濃度)

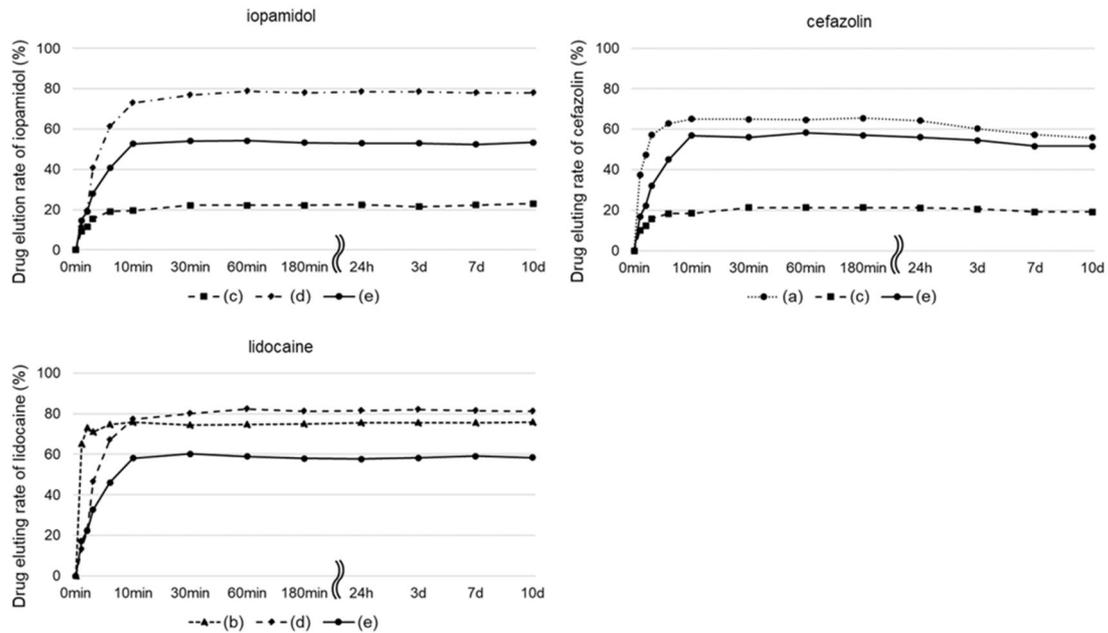


#### 薬剤溶出能

薬剤溶出率は最初の10分間は上昇し、その後は平衡状態に達した(図2)。24時間後の累積薬剤溶出量と薬剤溶出率は(a)cefazolin: 170.4 mg, 64.2%、(b)lidocaine: 14.8 mg, 75.6%、(c)iopamidol: 186.8 mg, 22.5%、cefazolin: 29.1 mg, 21.2%、(d)iopamidol: 1272.8 mg, 78.5%、lidocaine: 11.0 mg, 81.4%、(e)iopamidol: 340.4 mg, 52.9%、cefazolin: 108.6 mg, 51.6%、lidocaine: 3.0 mg, 58.4%であった。

(図2: 経時的な薬剤溶出率の変化)

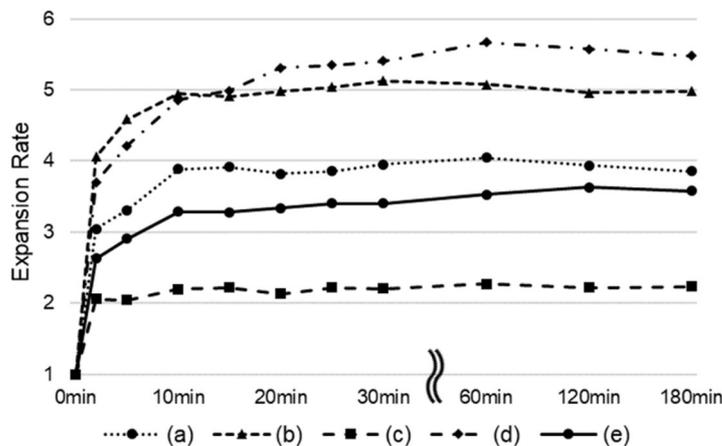
Drug release capacity of drug-loaded SAP-MS



SAP-MS の大きさ

SAP-MS は経時的に増大し、15 分程度で平衡状態に達した(図 3)。最終的な直径と膨潤倍率は表 1 に示す。膨潤倍率は(a)3.9 倍、(b)5.0 倍、(c)2.2 倍、(d)5.5 倍、(e)3.6 倍であった。いずれの薬剤含浸 SAP-MS も 15 分以内に 90%以上の膨潤に達し、25 分以内に 95%以上の膨潤に達した。

(図 3: SAP-MS の大きさの変化)



(表 1: SAP-MS 直径の変化と膨潤倍率)

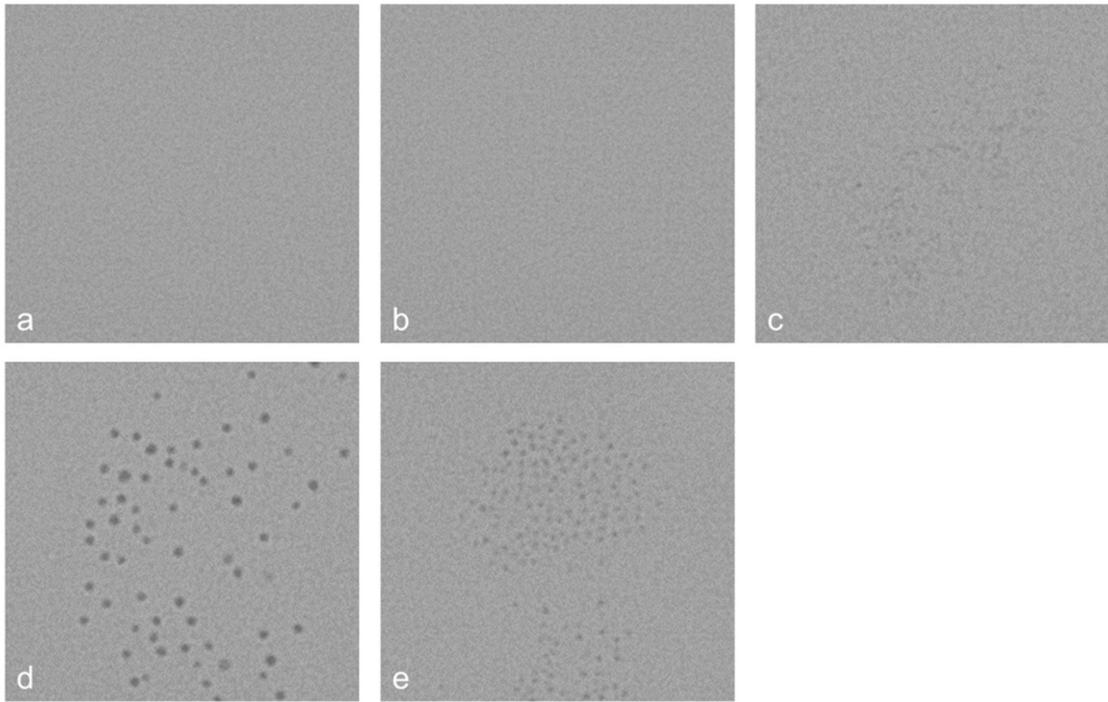
	Diameter of SAP-MS		Size ratio (times)
	Before drug absorption (means ± SD)	After drug absorption at 180 min (means ± SD)	
(a)	163.4 ± 10.4 μm	630.3 ± 29.5 μm	3.9
(b)	167.0 ± 7.4 μm	832.3 ± 48.4 μm	5.0
(c)	160.2 ± 5.9 μm	358.5 ± 21.9 μm	2.2
(d)	161.1 ± 12.2 μm	882.4 ± 35.9 μm	5.5
(e)	165.4 ± 10.1 μm	591.5 ± 38.8 μm	3.6

(a) cefazolin, (b) lidocaine, (c) iopamidol and cefazolin, (d) iopamidol and lidocaine, (e) iopamidol, cefazolin, and lidocaine

X 線透視下での視認性

iopamidol を含まない(a)(b)の薬剤含浸 SAP-MS は X 線透視下で視認できなかったが、iopamidol を含んだ薬剤含浸 SAP-MS(c)(d)(e)は視認可能であった(図 4)。管電流は 1mA で管電圧は 56kV であった。CNR は(c)3.0、(d)9.0、(e)4.5 であった。

(図 4: 薬剤含浸 SAP-MS のデジタル X 線画像)



以上より SAP-MS は iopamidol や cefazolin、 lidocaine を吸着し溶出することが分かった。

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 0件）

1. 著者名 Narita Akiko, Nakano Yuta, Okada Hiroaki, Yamamoto Takahiro, Matsunaga Nozomu, Ikeda Shuji, Izumi Yuichiro, Kitagawa Akira, Ota Toyohiro, Suzuki Kojiro	4. 巻 46
2. 論文標題 In Vitro Characterization of Drug-Loaded Superabsorbent Polymer Microspheres: Absorption and Release Capacity of Contrast Material, Antibiotics and Analgesics	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 CardioVascular and Interventional Radiology	6. 最初と最後の頁 1632 ~ 1640
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s00270-023-03559-y	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2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Akiko Narita, Hiroaki Okada, Takahiro Yamamoto, Nozomu Matsunaga, Shuji Ikeda, Akira Kitagawa, Yuichiro Izumi, Toyohiro Ota, Kojiro Suzuki
2. 発表標題 In-vitro Characterization of Drug Eluting Superabsorbent Polymer Microspheres: Absorption and Eluting Capacity of contrast material, antibiotics and/or analgesics
3. 学会等名 RSNA 2022（第108回北米放射線会議）（国際学会）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 成田晶子、高畑恭兵、丸地佑樹、岡田浩章、山本貴浩、松永望、池田秀次、北川晃、泉雄一郎、太田豊裕、鈴木耕次郎
2. 発表標題 高吸水性ポリマー製球状塞栓物質(SAP-MS)における薬剤含浸の特性の検討
3. 学会等名 第52回日本IVR学会総会
4. 発表年 2023年

〔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
---------	---------