

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年 5月25日現在

機関番号：24303
 研究種目：基盤研究（C）
 研究期間：2009～2011
 課題番号：21591597
 研究課題名（和文）
 薬剤溶出性ビーズを用いた動脈塞栓化学療法術の確立
 研究課題名（英文）
 Trans-arterial chemo-embolization with drug-eluting beads
 研究代表者
 山上 卓士（YAMAGAMI TAKUJI）
 京都府立医科大学・医学研究科・講師
 研究者番号：10257537

研究成果の概要（和文）：

数種類の抗がん剤の溶液に、数種類の塞栓ビーズを一定時間浸漬させたのちビーズ内の抗がん剤含有を顕微鏡で評価し、すべての抗がん剤とビーズの組み合わせで、抗がん剤がビーズに充分含まれるまでの至適時間を導き出す。この研究は現在継続中でありまだ結果がでていないが、この課題により得られた成果が今後研究を継続していく上で重要なものとなる。臨床研究として、ジェルパート、Embozeneなどの塞栓物質と種々の抗がん剤を組み合わせた動注化学療法を行った。現在治療効果を調査中である。

研究成果の概要（英文）：

After dipping several kinds of embolic agents into solution of anticancer drugs for certain period of time, degree of including anticancer drugs in embolic agents was evaluated. Optimum time for anticancer drugs to be included in embolic agents was led. This research is going on. As a clinical research, trans-hepatic arterial chemo-embolization was performed with combination of several kinds of anticancer drugs and embolic agents such as Gelpart and Embozene. Currently, clinical effectiveness is under evaluation.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	2,200,000円	660,000円	2,860,000円
2010年度	700,000円	210,000円	910,000円
2011年度	600,000円	180,000円	780,000円
年度			
年度			
総計	3,500,000円	1,050,000円	4,550,000円

研究分野：放射線科学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・放射線科学

キーワード：インターベンショナルラジオロジー（IVR）

1. 研究開始当初の背景

肝臓の局所療法としては、侵襲的治療として外科的切除がある。しかし外科切除は肝機能や肝腫瘍の数により適応が制限される。この

ため外科的切除の適応とならない症例に対しては、動脈から抗がん剤と塞栓物質を投与する肝動脈塞栓化学療法（TACE）、超音波やCTガイドに行われる経皮的アルコール注入療法や

ラジオ波凝固療法などの画像誘導下低侵襲的治療が行われてきた。本邦における肝動脈塞栓化学療法の歴史は古く、アドリアマイシン系の抗がん剤に油性造影剤であるリピオドールのエマルジョンを動注し、スポンゼル細片にて塞栓するという方法が長く用いられ良好な成績が得られてきたが、最近、塞栓物質に関しては多孔性ゼラチン粒（ジェルパート、日本化薬）が、抗がん剤については肝動注用に開発された微粉末化シスプラチン製剤（アイエーコール、日本化薬）が相次いで市販され、TACE療法にも変化が見られるようになってきた。さらに欧米を中心に薬剤（抗がん剤）を含ませた塞栓物質（薬剤溶出性ビーズ）が開発され、TACEにおける試みとして高い注目を浴びている。

当施設では上述したわが国で広く行われているレジメンでの肝動脈塞栓化学療法は臨床現場で数多く行い、臨床経験は豊富である。またこの治療法での学会発表、論文発表も数多く行ってきた。このためわが国における一般的な方法を用いた肝動脈塞栓化学療法の抗腫瘍効果に関してはその有用性、副作用ともについても熟知している。

しかし、最近欧米を中心に注目を浴びている薬剤溶出性ビーズについては、どの塞栓ビーズと抗がん剤の組み合わせがもっとも適切な治療法であるかについての研究報告はほとんどない。そもそも現在欧米を中心に注目されている薬剤溶出性ビーズを用いた TACE が従来の TACE より効果があるか否かも判明していない。

2. 研究の目的

本研究では、肝癌に対する TACE 療法の中で、どの抗がん剤と塞栓物質、薬剤溶出性ビーズの組み合わせがもっとも抗腫瘍効果が高くかつ安全であるかを明らかにする。

3. 研究の方法

実験 1：抗がん剤がビーズに充分含まれるまでの至適時間の検討

経動脈的に注入可能で腫瘍に貯留しやすい薬剤溶出性ビーズの作成を *in vitro* で行う。数種類の抗がん剤の溶液に、数種類の塞栓ビーズを 1 分、10 分、20 分、30 分、60 分、120 分浸漬させたのちビーズ内の抗がん剤含有を顕微鏡で評価し、すべての抗がん剤とビーズの組み合わせで、抗がん剤がビーズに充分含まれるまでの至適時間を導き出す。使用する抗がん剤はファルモルピシン、ドキシソルピシン、アイエーコール、塞栓ビーズはジェル

パート（径 1mm）、Embosphere（径 500 μ m 未満）、PVA（径 500 μ m 未満）、BeadBlock（径 500 μ m 未満）、Contour-SE（径 500 μ m 未満）、SAP-MS（径 500 μ m 未満）。溶解が必要な塞栓ビーズには造影剤などを使用する。

実験 2：種々の薬剤溶出性ビーズの抗腫瘍効果についての検討

次に血流に富む腫瘍モデルである VX2 を肝臓に移植したウサギ 40 羽を用いて、抗腫瘍効果が高い抗がん剤、塞栓ビーズの組み合わせを求める。方法としては、1 で導かれた至適時間の間抗がん剤を浸漬させた 18 種類の薬剤溶出性ビーズおよび、現在わが国で肝動注の際に使用されることの多いアイエーコールとリピオドールの混合液、造影剤で溶解したファルモルピシンとリピオドールのエマルジョンをそれぞれ 2 羽の実験ウサギの動脈から注入し、その直後および 14 日後に肝臓を摘出し、腫瘍壊死領域を組織学的に観察する。

実験 3：薬剤溶出性ビーズの溶出持続時間の検討

実験 2 で抗腫瘍効果の高い抗がん剤、塞栓ビーズの組み合わせを 5 パターン選び出し、VX2 を肝臓に移植したウサギ（合計 $n=30$ ）に動注。直後、1 日、3 日後、7 日後、14 日後、21 日後に肝臓を摘出し、腫瘍壊死領域を経時的に組織学的に観察する。

実験 4：薬剤溶出性ビーズの有用性、安全性の検討

実験 2 で抗腫瘍効果が高いと推察された 5 種類の薬剤溶出性ビーズを全身麻酔下に X 線透視下に肝動脈にカテーテルを留置した生体豚（体重 40kg）（それぞれ $n=2$ 、合計 10 頭）に動注する。また従来のレジメンでの TACE（ファルモルピシンとリピオドールのエマルジョン動注後ジェルパートにて肝動脈を塞栓）を別の生体豚 2 頭ずつに行う。術直後から 1 ヶ月間（直後、1 日、3 日後、7 日後、14 日後、21 日後、28 日後）、エコーガイドに経皮的に肝生検を行い、肝実質内抗がん剤濃度を調べ、経時的な薬剤溶出について調べる。一カ月後肝臓を取り出し正常肝組織への影響、抗がん剤分布を調べる。他の臓器への影響についても検索する。また動注が行われた生体豚の術中、術後のモニタリングを通じて、合併症の有無について調べる。

上記の基礎実験でのデータをもとに、安全で高い抗腫瘍効果がながく持続すると考えられる薬剤溶出性ビーズを 3 種類選び出し、臨床の場でこれらの薬剤溶出性ビーズを用いて肝癌に対する TACE、症例を蓄積していく。

治療効果の判定はダイナミック CT および MRI を 3 ヶ月ごとに行い判定する。もちろん本格的な臨床応用に際しては安全性について十分な調査を行う。

4. 研究成果

経動脈的に注入可能で腫瘍に貯留しやすい薬剤溶出性ビーズの作成を in vitro で行っている。数種類の抗がん剤の溶液に、数種類の塞栓ビーズを 1 分、10 分、20 分、30 分、60 分、120 分浸漬させたのちビーズ内の抗がん剤含有を顕微鏡で評価し、すべての抗がん剤とビーズの組み合わせで、抗がん剤がビーズに充分含まれるまでの至適時間を導き出す。使用する抗がん剤はファルモルルピシン、ドキシソルピシン、アイエーコール、塞栓ビーズはジェルパート(径 1mm)、Embosphere (径 500 μm 未満)、PVA(径 500 μm 未満)、BeadBlock (径 500 μm 未満)、Contour-SE (径 500 μm 未満)、SAP-MS(径 500 μm 未満)。溶解が必要な塞栓ビーズには造影剤などを使用している。この研究は現在継続中でありまだ結果がでていないが、この課題により得られた成果が今後研究を継続していく上で重要なものとなる。

臨床研究として、ジェルパート、Embozene などの塞栓物質と種々の抗がん剤を組み合わせた動注化学療法を行った。現在治療効果を調査中である。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 7 件)

1. Yamagami, Terayama K, Yoshimatsu R, et al. Embolisation of the right gastric artery in patients undergoing hepatic arterial infusion chemotherapy using two possible approach routes. Br J Radiol 83, 2010, 578-584

2. Yamagami T, Tanaka O, Yoshimatsu R, Miura H, Nishimura T. Venous thromboembolism after removal of retrievable inferior vena cava filters. Cardiovasc Intervent Radiol 33:74-9, 2010.

3. Yamagami T, Yoshimatsu R, Tanaka T, Tsuji K, Miura H, Tanaka O, Nishimura T. Implantation of port-catheter system for hepatic arterial infusion chemotherapy with catheter tip fixation in a patient

with celiac arterial obstruction. J Vasc Interv Radiol 21:409-11, 2010.

4. Yamagami T, Tanaka O, Yoshimatsu R, et al. Value of embolization of collateral veins from gastric varices before balloon-occluded retrograde transvenous obliteration. Journal of Medical Imaging and Radiation Oncology 55, 2011, 26-32

5. Yamagami T, Yoshimatsu R, Tanaka O, Miura H, Ito T, Doi K, Yaku H, Nishimura T. Transcatheter arterial embolization for hemorrhage from the inferior epigastric artery injured after stoma construction. Japanese Journal of Radiology 29: 144-147, 2011.

6. Yamagami T, Tanaka O, Yoshimatsu R, Miura H, Nishimura T, Minami M, Yoshikawa T, Nishimura T. Successful balloon-occluded retrograde transvenous obliteration for large gastric varices in combination with temporary occlusion of the splenic artery. J Vasc Interv Radiol 22: 1343-1345, 2011.

7. Yamagami T, Miura H, Yoshimatsu R, Tanaka O, Ono S, Iehara T, Hosoi H, Nishimura T. Experience of fluoroscopy-aided thoracoscopic resection of pulmonary nodule localised with Lipiodol in a child. Journal of Medical Imaging and Radiation Oncology 55: 401-403, 2011.

[学会発表] (計 4 件)

1. 吉松梨香、山上卓士、田中 治、奥田孝太郎、西村恒彦. 心膜横隔静脈経路で胃静脈瘤に対するB-RT0を施行した一例. 第17回日本門脈圧亢進症学会. 2010. 9. 9. 富山

2. 吉松梨香、山上卓士、田中 治、三浦寛司、西村恒彦、新井祐志、寺内 竜、久保俊一. 反復性膝関節血腫に対する動脈塞栓術. 第40回日本IVR学会総会 2011. 5. 19-21, 青森.

3. 三浦寛司、山上卓士、田中 治、吉松梨香、山口寛二、落合登志哉、吉川敏一. 肝細胞癌治療中に生じた肝動脈胆管瘻に対してコイル塞栓術を行った一例. 日本IVR学会第30回

関西地方会. 2011. 6. 18 奈良

4. 田中 治、山上卓士、吉松梨香、三浦寛司.
長期経過観察が可能であった大腸静脈瘤破裂
の 1 例. 第 18 回日本門脈圧亢進症学会.
2011. 9. 16. 福岡

[その他]

6. 研究組織

(1) 研究代表者

山上 卓士 (YAMAGAMI TAKUJI)
京都府立医科大学・医学研究科・講師
研究者番号：1025753

(2) 研究分担者

西村 恒彦 (NISHIMURA TSUNEHICO)
京都府立医科大学・医学研究科・特任教授
研究者番号：70237733

田中 治 (TANAKA OSAMU)
京都府立医科大学・医学研究科・助教
研究者番号：70317246

(3) 連携研究者

()

研究者番号：