

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 17 日現在

機関番号：32666

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2013～2014

課題番号：25670539

研究課題名(和文)高温温熱灌流療法の開発に対する研究

研究課題名(英文)Pilot study of the hyperthermic isolated perfusion therapy

研究代表者

村田 智 (Murata, Satoru)

日本医科大学・医学部・准教授

研究者番号：80322501

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：うさぎVX2肝腫瘍モデル19羽を用いて実験を行った。恒温槽装置で溶液の温度を調節して、コントロール群では25度と43度の溶液を動注したが腫瘍の明らかな増大を認めた。シスプラチンを含めた同温度の溶液群では、腫瘍増大傾向は著明に減少した。採血データは3～5日目にはほぼ治療前の値に戻っていた。溶液温度保持が困難なためフッ素チューブで再実験を行ったが、肝実質温度はカテーテル出口43度で40.5～41度。48度では42.2～43度に留まった。最大溶液温度48度では腫瘍縮小は認められたが腫瘍消失には至らなかった。以上の結果から高温動注療法は有効な手段であるが48度が限界であり、新素材の開発が急務と考えられた。

研究成果の概要(英文)：Nineteen rabbit VX2 liver tumor models were used in this study. In the groups which performed intraarterial injection of the solution which were 25 and 43 degrees as the control groups, they showed the apparent increase of tumor. In the cisplatin groups of 25 and 43 degrees, tumor enlargement decreased remarkably, but there were no tumor reduction. The laboratory data almost came back to the pretreated value after 3-5 days of the treatment. The solution temperature at the catheter tip remained in the 48 degrees even if we put up an incubator device to 75 degrees and did not reach 55 degrees. Liver parenchymal temperature was a 40.5-41 degree by setting of catheter tip 43 degrees and a 42.2-43 degree at 48 degrees. We used maximal solution temperature 48 degrees, but the tumor reduction did not reach the tumor loss. The hyperthermic intraarterial injection may be an effective method, but 48 degrees was a limit, and development of the new material was thought to be important.

研究分野：放射線医学

キーワード：Intervention 温熱療法 I灌流療法 VX2肝がん 動物実験 カテーテル

1. 研究開始当初の背景

手術不能な肝がん・膵がん・骨盤内がんに対する有効な治療方法は達成されているとは言いがたく、新たな治療法が希求されている。我々は肝臓の血行動態の研究(Murata S, et al. Radiology, 1995, 1997)から極めて独創的な世界初の IVR による閉鎖循環下肝灌流療法を考案し、臨床試験を行っている。臨床試験は終了していないが、化学療法は効果がないとされている手術不能胆管がんにおいても腫瘍縮小効果、患者の QOL の向上が得られ、世界の医学の常識を根底から覆す結果となった。さらに膵がんの灌流療法も開発し(特許出願(米国): Perfusion system for pancreas treatment 12182286)、手術不能な骨盤内がんに対しても新しい抗がん剤灌流療法の開発・治療を行ってきた(Murata S, et al. J Cancer Res Clin Oncol 2005, 2007 および Radiology 2012、日本国特許取得; 登録 4024506、米国特許取得: 7914478)。現在、欧州を始め諸外国でも我々の灌流療法を開始してきている。すなわち、新たな治療選択肢を世界に提供してきた。しかし、胆管がんや膵がんの肝転移では腫瘍縮小効果は認めるが完治には至っておらず、さらなる治療効果向上のため我々の灌流療法に高温温熱療法を組み合わせた高温温熱灌流療法を考案した。既存の温熱療法では設定温度が低い(42 度)ため抗腫瘍効果は不十分で、腫瘍死滅温度である 50 度 (Yamada K, et al. Int J Hyperthermia, 2010) を超える高温温熱療法を組み合わせた高温温熱灌流療法は難治性がんに対する根治的治療を提供する新たな治療選択肢となり得る可能性が非常に高い。

2. 研究の目的

手術不能な難治性がんに対する既存の治療法には限界があり、新たな治療法が希求されている。我々は難治性がんに対し、Interventional Radiology(IVR)の技術を用いて低侵襲で効率的な経皮的灌流療法を研究・開発し、臨床研究でも著明な治療効果の向上を得た。さらなる治療効果の向上を得ることが本研究の主題であり、灌流療法に高温温熱療法を加味した高温温熱灌流療法(Ultra-hyperthermia perfusion therapy)の前臨床研究としての動物実験を行い、客観的な安全性と治療効果を得たのち当治療法の臨床研究を行う。本研究は難治性がんにより引き起こされる病態の改善から根治的治療まで新たな治療選択肢を提供し、低侵襲で効率的な治療法が可能となる革新的新技術の開発・臨床応用を目的とする。

3. 研究の方法

VX2 腫瘍を Inoculate したうさぎに我々の開発した肝・膵・骨盤内灌流療法システム(抗がん剤を含めた溶液と含めない溶液)

を用いて灌流療法を施行する。溶液は室温(25 度)、43 度および 55 度に加温したものをを用いる。安全性を評価するため、各々の群で血液を採取し、治療前後 1 週間の血液生化学データを分析・検討する。また、腫瘍縮小率を分析するため腫瘍径を治療前および治療 1 週後に超音波で計測する。さらに壊死率の分析と正常組織の障害の程度を分析するため治療 1 週間後に担癌組織を含む標的臓器を摘出して病理学的検討を加え、当治療法の安全性と腫瘍縮小率・壊死率を各々の群で比較検討する。

4. 研究成果

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 20 件)

Murata S, Onozawa S, Sugihara F, Sakamoto A, Ueda T, Yamaguchi H, Yasui D, Mine T, Kumita S. Feasibility and safety of negative-balance isolated pelvic perfusion in patients with pretreated recurrent or persistent uterine cervical cancer. Ann Surg Oncol. 2015 (Epub ahead of print). DOI: 10.1245/s10434-015-4494-3 (査読有)

Murata S, Onozawa S, Mine T, Ueda T, Sugihara F, Yasui D, Kumita S, Shimizu A, Satake M. Minimizing systemic leakage of cisplatin during percutaneous isolated pancreas perfusion chemotherapy: A pilot study. Radiology 2015. (Epub ahead of print). DOI: 10.1148/radiol.15141596 (査読有)

Murata S, Niggemann P, Lee EW, Hol PK. Diagnostic and Interventional Radiology for Liver Diseases. Biomed Res Int. 2015: DOI:10.1155/2015/147583. (査読有)

Murata S, Onozawa S, Mine T, Ueda T, Sugihara F, Yasui D, Kumita S, Satake M. Retrograde-outflow percutaneous isolated hepatic perfusion using cisplatin: A pilot study on pharmacokinetics and feasibility. Eur Radiol. 25(6):1631-1638, 2015. DOI: 10.1007/s00330-014-3558-2(査読有)

Akiba A, Murata S, Mine T, Onozawa S, Sekine T, Amano Y, Kawano Y, Uchida E, Kumita S. Volume change and liver parenchymal signal intensity in Gd-EOB-DTPA-

enhanced magnetic resonance imaging after portal vein embolization prior to hepatectomy. *BioMed Res Int.* 2014; 2014:684754. 7 pages. DOI: 10.1155/2014/684754. (査読有)

Yasui D, Murata S, Onozawa S, Mine T, Ueda T, Sugihara F, Kawamoto C, Uchida E, Kumita S. Improved efficacy of transcatheter arterial chemoembolization using warmed miriplatin for hepatocellular carcinoma. *Biomed Res Int.* 2014; 2014:359296. 10 pages. DOI: 10.1155/2014/359296. (査読有)

Murata S, Mine T, Sugihara F, Yasui D, Yamaguchi H, Ueda T, Onozawa S, Kumita S. Interventional treatment for unresectable hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol.* 20(37): 13453-13465, 2014. (査読有)

Mine T, Murata S, Ueda T, Takeda K, Onozawa S, Yamaguchi H, Kawano Y, Kumita SI. Contribution of extrahepatic collaterals to liver parenchymal circulation after proper hepatic artery embolization. *J Gastroenterol Hepatol* 29(7):1515-1521, 2014. (査読有)

Onozawa S, Murata S, Tajima H, Yamaguchi H, Mine T, Ishizaki A, Sugihara H, Oikawa S, Kumita SI. Evaluation of right adrenal vein cannulation by computed tomography angiography in 140 consecutive patients undergoing adrenal venous sampling. *Eur J Endocrinol* 170(4): 601-608, 2014. (査読有)

Murata S, Onozawa S, Kim C, Tajima H, Kimata R, Uchida E, Kumita SI. Negative-balance isolated pelvic perfusion in patients with incurable symptomatic rectal cancer: results and drug dose correlation to adverse events. *Acta Radiol* 55(7):793-801, 2014. doi:10.1177/0284185113507253 (査読有)

Murata S, Jeppsson B, Lunderquist A, Ivancev K. Hemodynamics in rat liver tumor model during retrograde-outflow isolated hepatic perfusion with aspiration from the portal vein: angiography and in vivo microscopy. *Acta Radiol* 55(6): 737-744,

2014. doi:10.1177/0284185113505258 (査読有)

Murata S, Onozawa S, Nakazawa K, Akiba A, Mine T, Ueda T, Yasui D, Sugihara F, Kondoh Y, Kumita S. Endovascular embolization strategy for renal arteriovenous malformations. *Acta Radiol* 55(1):71-77, 2014. (査読有)

Miki I, Murata S, Nakazawa K, Onozawa S, Mine T, Ueda T, Yamaguchi H, Yasui D, Takeda M, Kumita S. Anatomical relationship between the common carotid artery and the internal jugular vein during head rotation. *Ultrasound* 2014; 22: 99-103. DOI: 10.1177/1742271X14524571 (査読有)

Mine T, Murata S, Yasui D, Tajima H, Kawamata H, Yokota H, Kumita S. Endovascular recanalization techniques for popliteal arterial injury with limb-threatening ischemia secondary to trauma. *Acta Radiol Short Rep.* 2014 Jan 6:3(1):2047981613518772. doi: 10.1177/2047981613518772 (査読有)

Mine T, Murata S, Kumita S. Response to "Transcatheter arterial embolization for gastroduodenal ulcer bleeding: the use of cyanoacrylate glue has gained acceptance". *Acta Radiol.* 55(3):327, 2014. (査読有)

Uchiyama F, Murata S, Onozawa S, Nakazawa K, Sugihara F, Yasui D, Narahara Y, Uchida E, Amano Y, Kumita S. Management of gastric varices unsuccessfully treated by balloon-occluded retrograde transvenous obliteration: long-term followup and outcomes. *ScientificWorldJournal* 2013: 498535. (査読有)

Ueda T, Murata S, Yasui D, Mine T, Kumita S. Comparison of the antitumor efficacy of transcatheter arterial chemoembolization with a miriplatin-iodized oil suspension and a cisplatin-iodized oil suspension for hepatocellular carcinoma. *Hepatol Res* 43(10):1071-1077, 2013. (査読有)

Sugihara F, Murata S, Uchiyama F, Watari J, Tanaka E, Muraishi N, Satoh E, Kumita S. Transcatheter

arterial embolization of anomalous systemic arterial supply to the basal segment of the lung. Acta Radiol Short Rep 2013:498535. (査読有)

Mine T, Murata S, Nakazawa K, Onozawa S, Ueda T, Miyauchi M, Morita S, Kumita S. The role of glue embolization for gastroduodenal ulcer bleeding; Contribution for healing process of ulcer. Acta Radiol 54(8):934-8, 2013. (査読有)

Murata S, Mine T, Ueda T, Nakazawa K, Onozawa S, Yasui D, Kumita S. Transcatheter arterial chemoembolization based on hepatic hemodynamics for hepatocellular carcinoma. ScientificWorldJournal. 2013: 479805. (査読有)

[学会発表](計9件)

Satoru Murata. Interventional management for advanced liver and pancreatic malignancies: percutaneous isolated perfusion chemotherapy. IASGO December 2014, Vienna, Austria. (招待講演)

村田 智: 緊急 IVR と最先端のがん治療。第4回城東画像研究会 東京 2014年10月(招待講演)

Satoru Murata, Shiro Onozawa, Takahiko Mine, Tatsuo Ueda, Fumie Sugihara, Daisuke Yasui, Shin-ichiro Kumita, Mitsuo Satake. Pilot study of percutaneous isolated pancreas perfusion chemotherapy: pharmacokinetic and histological assessment in a pig model. CIRSE Glasgow, United Kingdom, September 2014. (国際学会)

村田 智: AMPLATZER™ Vascular Plug。日本 IVR 学会総会 奈良 2014年6月(教育講演)

村田 智: 消化管出血の IVR。ミッドサマーセミナー 神戸 2014年7月。(セミナー)

村田 智: 肝動脈塞栓術と肝灌流療法。第32回 Microwave Surgery 研究会 東京 2013年9月(特別講演)

Murata, Shiro Onozawa, Takahiko Mine, Tatsuo Ueda, Fumie Sugihara, Daisuke Yasui, Shin-ichiro Kumita, Mitsuo Satake. Phase I/II trial of retrograde-outflow, percutaneous,

isolated hepatic perfusion for advanced liver malignancies: preliminary results. CIRSE Barcelona, Spain, September 2013. (国際学会)

村田 智: IVR における肝がんの治療戦略。第25回日本肝胆膵外科学会 栃木 2013年6月(特別講演)

村田 智: New embolization device: Amplatzer vascular plug. 第41回日本 IVR 学会総会 軽井沢 2013年5月(教育講演)

(学術賞)

Satoru Murata, Lorenzo Capussotti Award, IASGO. Minimal Invasive Radiology. 2014年12月 Vienna, Austria.

Satoru Murata. Magna Cum Laude, CIRSE. Pilot study of percutaneous isolated pancreas perfusion chemotherapy: pharmacokinetic and histological assessment in a pig model. CIRSE (Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe) 2014年9月 Glasgow, United Kingdom.

[図書](計 件)

[産業財産権]
出願状況(計 1件)

名称: 膵灌流装置及びその制御方法。
発明者: 村田 智
権利者: コーセイアドバンス株式会社
種類:
番号: 日本国特願 2013 - 207612
出願年月日: 2013年10月2日特許出願
国内外の別: 国内

取得状況(計 件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
出願年月日:
取得年月日:
国内外の別:

[その他]
ホームページ等

6. 研究組織
(1) 研究代表者

村田 智 (MURATA Satoru)

日本医科大学・医学部・准教授
研究者番号：80322501

(2)研究分担者
()

研究者番号：

(3)連携研究者
()

研究者番号：