

平成 27 年 6 月 16 日現在

機関番号：32666

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2014

課題番号：25861130

研究課題名(和文) 肝臓がんに対する門脈逆流式閉鎖循環下肝灌流療法の開発

研究課題名(英文) Retrograde-outflow isolated hepatic perfusion therapy for hepatic tumor

研究代表者

小野澤 志郎 (ONOZAWA, Shiro)

日本医科大学・医学部・助教

研究者番号：10544398

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)：ウサギにおける門脈逆流式閉鎖循環下肝灌流療法回路作成実験およびVX2腫瘍モデルの作成を主体に行った。ウサギにおける閉鎖循環下肝灌流療法では門脈の経皮的穿刺が不可能であるため、開腹下での処置を必要とした。一方、VX2腫瘍モデルの自作で腫瘍の播種や癒着により実験は難渋した。特に回路作成では、VX2腫瘍植え込みの際に生じる癒着により門脈の露出が困難であった。これらから、安定して門脈逆流式閉鎖循環下肝灌流療法をVX2担がんウサギに作成することは非常に困難であった。しかしながら、これらの実験によりVX2腫瘍モデル作成および閉鎖回路作成のノウハウが得られ、今後の研究のための大きな基盤が得られた。

研究成果の概要(英文)：We performed retrograde-outflow isolated hepatic perfusion circuit in normal rabbit and implantation of VX2 tumor for rabbit liver. The rabbit hepatic isolated perfusion circuit required the open laparotomy to cannulate the portal vein instead of percutaneous access because of the small rabbit liver and portal vein. On the other hand, it was not easy to create the rabbit VX2 liver tumor model because of the dissemination of the tumor and adhesion due to tumor and surgical intervention. In particular, creating the isolated hepatic circuit in the VX2 tumor model was the biggest issue because the adhesion after VX2 implantation interfered with portal venous cannulation. However the know-how to create the isolated hepatic circuit and of VX2 implantation were very important to advance the research further more.

研究分野：Interventional Radiology

キーワード：ドラッグデリバリーシステム 肝灌流療法 IVR

1. 研究開始当初の背景

閉鎖循環下肝灌流療法（以下、肝灌流療法）は、肝臓がんに対し、肝動脈から高濃度の抗がん剤を動注し、肝静脈から抗がん剤を多く含んだ血液を回収することで、肝臓がんを多量の抗がん剤で曝露し、同時に全身への抗がん剤漏出を減少させる方法である。肝静脈から血液を回収するためには、肝上部および下部での下大静脈の閉鎖と肝静脈血流の回収を同時に行う必要がある。しかしながら肝上部下大静脈は非常に短いため、経皮的に挿入された下大静脈バルーンを用いて肝上部下大静脈の閉塞と肝静脈肝部下大静脈間の血流を保つことは非常に困難であり、さらにバルーンが容易にずれてしまうため、肝臓外への抗がん剤漏出が増加する。このため、肝灌流療法は外科的肝灌流療法として基礎研究・臨床研究が行われてきた。外科的肝灌流療法では、開腹術により下大静脈および門脈の一時的閉塞を行うこととなる。このため経皮的肝灌流療法と比較して侵襲が大きく、外科的肝灌流療法を繰り返し行うことは不可能とされており、化学療法としては大きな不利益である。世界が求める肝灌流療法は外科的開腹術を伴わない繰り返し施行可能な治療法であるが、既存の治療法では、肝外への抗がん剤漏出率が高く、肝灌流療法普及への大きな問題点となっている。

一方で我々の研究室はこれまでに日本医科大学放射線科村田智准教授とともに骨盤内悪性腫瘍に対する閉鎖循環下骨盤内灌流療法をはじめとして、大動脈周囲リンパ節転移に対する治療である大動脈周囲灌流療法などの Drug Delivery System の開発と研究を行ってきた。今までの研究により蓄積された灌流療法のテクニック、これまでに我々が開発してきた特殊型バルーン知見と数多くの基礎研究・臨床研究をしてきた肝臓の血行動態、血管造影技術および知見

と灌流療法で得られた知識・技術により、肝部下大静脈を閉塞することで、門脈を排水路とする全く新しい門脈逆流式経皮的閉鎖循環下肝灌流療法回路を開発した。本法により、これまでの肝灌流療法で問題であった外科的介入を必要としない、肝静脈からの血液回収を必要としないという2点を解決し、最終的に繰り返し化学療法が可能であると考えられる。

我々は現在までにブタモデルによる門脈逆流式経皮的閉鎖循環下肝灌流療法の確立に成功しており、主に薬物動態の研究を行ってきた。ブタモデルの利点は、40kg 程度のブタを用いることで人と同サイズのカテーテル、灌流療法装置が用いられることであるが、一方で腫瘍モデルがないため抗腫瘍効果の検討は行い得なかった。本研究は、ウサギ VX2 腫瘍モデルを用いることで腫瘍モデルにおける安全性、実際の抗腫瘍効果、腫瘍および肝内の薬物動態といったこれまで検討不可能であった点を評価・検討することである。

表 1

	繰り返し施行	漏れ少ない
外科的肝灌流療法	×	
経皮的肝灌流療法		×
門脈逆流式閉鎖循環下肝灌流療法		

表 1 は、外科的肝灌流療法と既存の経皮的肝灌流療法および本治療法の問題点と利点を示している。本法では、既存の方法で成しえなかった繰り返しの施行と漏出の減少が同時に達成可能で、今までにない非常に画期的な方法である。また、我々の研究室ではウサギ VX2 腫瘍モデルを用いた研究を行って、

論文発表を行っている。( Ueda T, Murata S, Mine T, Onozawa S, et al. ScientificWorldJournal. 2012;2012:961-986 )

## 2 . 研究の目的

手術不能な原発性肝臓がんおよび転移性肝臓がん(以下、肝臓がん)に対する治療は全身および局所化学療法を主体として施行されているが、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。治療効果の向上のため、我々は革新的な門脈逆流式閉鎖循環下肝灌流を開発した。しかし、今までの研究はブタを用いた非担癌モデルでの安全性試験であったため腫瘍の治療効果判定は行い得なかった。本研究の目的は肝腫瘍モデルとしてウサギ VX2 腫瘍を用いて門脈逆流式閉鎖循環下肝灌流を行うことで、当治療法の安全性と腫瘍内薬物動態ならびに治療効果を評価し臨床応用に繋げることにある。

## 3 . 研究の方法

本研究で行う門脈逆流式閉鎖循環下肝灌流療法は、当研究室 村田智准教授とともに研究・開発した閉鎖循環下肝灌流療法に基づいて実験を遂行する。具体的には、当初の1年半でウサギ VX2 肝腫瘍モデルを作成業者に依頼作成する。作成されたウサギ VX2 腫瘍モデルに対し門脈逆流式閉鎖循環下肝灌流療法を実施する。至適抗がん剤注入速度の検討のため、抗がん剤注入速度を段階的に変化したモデルを用いて実験を行う。次いで急性期および亜急性期における肝障害の有無の検討のため、経時的採血と肝組織の病理学的検討を行う。さらに至適抗がん剤注入速度における VX2 腫瘍の治療効果判定を行う。

## 4 . 研究成果

初年度は、ウサギにおける門脈逆流式閉鎖循

環下肝灌流療法回路を確立するための実験および VX2 腫瘍モデルの作成を主体に行った。門脈逆流式閉鎖循環下肝灌流療法回路の確立に当たっては、全身麻酔下に非担がんウサギを用いて実験を行った。通常のブタモデルと異なり、ウサギモデルにおける閉鎖循環下肝灌流療法では門脈の経皮的穿刺が不可能であるため、開腹下に門脈のカニューレーションを必要とした。動注はマイクロバルーンを用いて行ったが、カテーテルサイズが大きく、回路の確立に難渋した。

また、VX2 担がんモデルは当初外部業者への委託購入を考慮していたが、購入費用が高騰してしまったため、自作することとした。自作はウサギを全身麻酔下に小開腹し、肝左葉に業者から購入した VX2 担がんウサギから採取した組織片を移植することによって行った。担がんウサギモデルの作成は当初比較的安定して VX2 がんの肝臓への移植が行えたものの、その後、腹腔内播種やウサギの死亡が続いたため、安定した VX2 肝癌ウサギの作成を得るために、繫代および肝癌ウサギ作成に時間を費やす必要があった。また、回路作成では、VX2 腫瘍植え込みの際に生じる癒着により門脈の露出が困難で、また閉鎖循環作成のためのカテーテルが血管径に比して大きく、閉鎖回路の作成に難渋した。これらから、安定して門脈逆流式閉鎖循環下肝灌流療法を VX2 担がんウサギに作成することは非常に困難であった。

以上から、最終的な研究は当初の予定から遅れている状況であるが、今までの研究により VX2 腫瘍モデル作成および肝灌流療法モデルの作成のノウハウが得られたため、今後の研究の基盤として多いに役立つものと考えられる。

## 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 14 件)

- 1: Murata S, Onozawa S, et al. Feasibility and Safety of Negative-Balance Isolated Pelvic Perfusion in Patients with Pretreated Recurrent or Persistent Uterine Cervical Cancer. *Ann Surg Oncol*. 2015 Mar 11. 査読有
- 2: Murata S, Onozawa S, et al. Minimizing Systemic Leakage of Cisplatin during Percutaneous Isolated Pancreas Perfusion Chemotherapy: A Pilot Study. *Radiology*. 2015 Feb 27;141596. 査読有
- 3: Murata S, Onozawa S, et al. Retrograde-outflow percutaneous isolated hepatic perfusion using cisplatin: A pilot study on pharmacokinetics and feasibility. *Eur Radiol*. 2015 Jun;25(6):1631-8. 査読有
- 4: Miyachi H, Onozawa S, et al. Treatment of visceral malperfusion in acute type B aortic dissection by percutaneous endovascular fenestration using a stent, with additional stenting of the true lumen. *J Nippon Med Sch*. 2014;81(5):340-5. 査読有
- 5: Murata S, Onozawa S, et al. Interventional treatment for unresectable hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol*. 2014 Oct 7;20(37):13453-65. doi: 10.3748/wjg.v20.i37.13453. 査読有
- 6: Akiba A, Murata S, Mine T, Onozawa S, et al. Volume change and liver parenchymal signal intensity in Gd-E0B-DTPA-enhanced magnetic resonance imaging after portal

vein embolization prior to hepatectomy. *Biomed Res Int*. 2014;2014:684754. doi: 10.1155/2014/684754. Epub 2014 Sep 11. 査読有

- 7: Yasui D, Murata S, Onozawa S, et al. Improved efficacy of transcatheter arterial chemoembolization using warmed miriplatin for hepatocellular carcinoma. *Biomed Res Int*. 2014;2014:359296. 査読有

- 8: Mine T, Onozawa S, et al. Contribution of extrahepatic collaterals to liver parenchymal circulation after proper hepatic artery embolization. *J Gastroenterol Hepatol*. 2014;29(7):1515-21. doi: 10.1111/jgh.12571. PMID: 24628501. 査読有

- 9: Tajima H, Onozawa S, et al. Angiography-assisted computed tomography for the detection and intervention of a subtle aneurysm of the omentum. *Jpn J Radiol*. 2014 Apr;32(4):238-41. 査読有

- 10: Onozawa S, Murata S, et al. Evaluation of right adrenal vein cannulation by computed tomography angiography in 140 consecutive patients undergoing adrenal venous sampling. *Eur J Endocrinol*. 2014 Mar 8;170(4):601-8. 査読有

- 11: Uchiyama F, Murata S, Onozawa S, et al. Management of gastric varices unsuccessfully treated by balloon-occluded retrograde transvenous obliteration: long-term follow-up and outcomes. *ScientificWorldJournal*. 2013

Dec 21;2013:498535. 査読有

12: Murata S, Onozawa S, et al.  
Negative-balance isolated pelvic perfusion in patients with incurable symptomatic rectal cancer: results and drug dose correlation to adverse events. Acta Radiol. 2014 Sep;55(7):793-801. 査読有

13: Murata S, Onozawa S, et al.  
Endovascular embolization strategy for renal arteriovenous malformations. Acta Radiol. 2014 Feb;55(1):71-7. 査読有

14: Mine T, Onozawa S, et al. Glue embolization for gastroduodenal ulcer bleeding: contribution to hemodynamics and healing process. Acta Radiol. 2013 Oct;54(8):934-8. 査読有

〔学会発表〕(計 9 件)

1. Shiro Onozawa, Satoru Murata, Takahiko Mine, Fumie Sugihara, Daisuke Yasui, H. Yamaguchi, Tatsuo Ueda, Isumi Miki and Shinichiro Kumita Negative- balance isolated pelvic perfusion for the uterine cervical cancer CIRSE 2014 Glasgow, Great Britain, 2014年09月13日~2014 年09月17日

2. S. Murata, S. Onozawa, T. Mine, T. Ueda, F. Sugihara, D. Yasui, S. Kumita, M. Satake Pilot study of percutaneous isolated pancreas perfusion chemotherapy: pharmacokinetic and histological assessment in a pig model CIRSE 2014 Glasgow, Great Britain, 2014年09月13日~2014 年09月17日

3. 三樹いずみ, 村田智, 小野澤志郎, 中澤賢, 嶺貴彦, 上田達夫, 山口英宜, 杉原史恵, 秋葉絢子, 安井大祐, 汲田伸一郎 臓器虚血が出現したStanford B型急性大動脈解離に対し経皮的腹部大動脈開窓術を施行した一例 第42回日本IVR学会総会, 2013/5/16 軽井沢

4. 杉原史恵、村田 智、中澤 賢、小野澤志郎、山口英宣、秋葉絢子、安井大祐、三樹いずみ、汲田伸一郎 小腸出血におけるIVRの有用性 第72回日本医学放射線学会総会 2013/4/12 横浜

5. 杉原史恵、村田 智、中澤 賢、小野澤志郎、嶺 貴彦、山口英宣、上田達夫、秋葉絢子、安井大祐、三樹いずみ、會田久美子、汲田伸一郎 小腸出血におけるIVRの有用性と予後因子に関する検討 第42回IVR学会総会 2013/5/16 軽井沢

6. 杉原史恵、村田智、小野澤志郎、嶺貴彦、山口英宜、安井大祐、三樹いずみ、川本章、内田英二、汲田伸一郎 難治性肝膿瘍に対して抗生剤動注療法を施行した3例の検討 第8回日本IVR学会関東地方会 2013/7/12 品川

7. 小野澤志郎、村田智、山口英宣、嶺貴彦、牧田幸三、高瀬圭、田島廣之、川俣博志、西田典史、前田弘彰、金崎周造、鶴崎正勝、保本卓、石口恒男、齋藤博哉 副腎静脈サンプリングの現況と展望 第42回日本IVR学会総会 2013/5/17 軽井沢

8. 小野澤志郎、田島廣之、村田智、山口英宣、嶺貴彦、杉原仁、汲田伸一郎 Angio-CT併用による副腎静脈サンプリング 第33回静脈学会総会 2013/6/28 倉敷

9. Shiro Onozawa, Hiroyuki Tajima,  
Takahiko Mine, Tetsuro Morota, Jiro  
Kurita, Masami Ochi Endovascular  
repair for severe late failure of Zenith  
stent graft 2000 model Lipzig  
Interventional course 2014 2014/1/31  
ライプチヒ、ドイツ

〔図書〕(計 1件)

1. 小野澤 志郎、福島 善光、根井 貴仁、  
林 宏光、汲田 伸一郎 弦間 昭彦編、肺  
動静脈瘻 呼吸器疾患診療最新ガイドライ  
ン 2014年9月出版 株式会社総合医学社  
165-169

〔産業財産権〕

出願状況(計 0件)

名称：

発明者：

権利者：

種類：

番号：

出願年月日：

国内外の別：

取得状況(計 0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

小野澤 志郎 (ONOZAWA, Shiro)

日本医科大学・医学部・助教

研究者番号：10544398

(2)研究分担者

( )

研究者番号：

(3)連携研究者

( )

研究者番号：