

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 14 日現在

機関番号：24601

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26461868

研究課題名(和文) 進行肝細胞癌に対する薬剤溶出性ビーズを用いた新規肝動脈塞栓術の開発

研究課題名(英文) Development of TACE using drug eluting microspheres for HCC

研究代表者

阪口 浩 (Sakaguchi, Hiroshi)

奈良県立医科大学・医学部・非常勤講師

研究者番号：10205734

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：切除不能肝細胞癌に対する治療法として一般的に肝動脈塞栓術が行われているが、近年マイクロスフィアを用いた治療に期待が持たれている。本研究では家兎肝腫瘍モデルを用いてマイクロスフィアを用いた肝動脈塞栓療法の基礎的検討を行った。生体内で分解されるスターチ・マイクロスフィアとシスプラチンを混和した塞栓術とシスプラチン溶液の動注を比較したところ、腫瘍内薬物の濃度は有意にスターチ・マイクロスフィアを用いた方が高く、強い抗腫瘍効果が認められた。また、マイクロスフィアが24時間後には分解され消失していることも確認された。

研究成果の概要(英文)：Transarterial chemoembolization (TACE) is widely used for unresectable hepatocellular carcinoma. Recently, TACE using microspheres has been developed. In this study, in a rabbit liver tumor model, TACE using microspheres was evaluated. When comparing TACE using starch microspheres mixed with cisplatin arterial infusion, TACE was superior in the tumor drug concentration and the efficacy. In addition, microspheres dissolved within 24 hours.

研究分野：interventional radiology

キーワード：chemoembolization liver cancer

### 1. 研究開始当初の背景

肝動脈化学塞栓術(TACE)は再発・進行肝細胞癌に対する治療として重要な役割を担っている。現在、本邦では油性造影剤であるリピオドールと抗がん剤の混和物を肝動脈から注入後にゼラチン粒子で塞栓するリピオドールTACE が用いられている。一方、欧米では、薬剤溶出性のマイクロスフィアが開発され、広く普及している。リピオドールTACE はこれまでに本邦中心に多くの基礎研究がなされてきたが、マイクロスフィアTACE に関する基礎研究は少ない。特にマイクロスフィアがX線透視で可視できないという理由から、マイクロスフィアの肝動脈内投与後の動態は不明な点が多い。また、薬剤溶出性マイクロスフィア投与後の薬物動態や作用についても、限られた基礎実験の報告のみで、十分に解明されているとは言えない。

### 2. 研究の目的

家兔肝腫瘍モデルを用いた基礎実験において、マイクロスフィアの生体内動態を解明し、薬物動態、マイクロスフィアの分布、抗腫瘍効果の評価を行う。

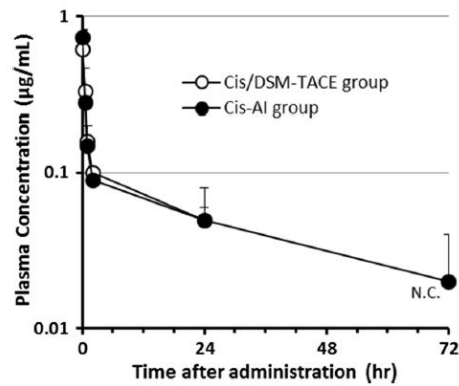
### 3. 研究の方法

大腿から摘出したVX2腫瘍細胞を体重4kg 前後のニュージージーランド・ラビットの肝臓左葉に移植し、2週間後に肝腫瘍モデルを完成させた。術前に超音波で腫瘍の血流評価を行った。TACEは大腿動脈をカットダウンし4Fカテーテルを腹腔動脈に挿入し、血管造影装置を用いて1.7Fr マイクロカテーテルを左肝動脈に選択的に挿入しマイクロスフィアTACEを行った。塞栓物質は、スターチ・マイクロスフィアを用いた。抗がん剤であるシスプラチン粉末とスターチ・マイクロスフィアの混合物を用いてTACEする群 (Cis/DSM-TACE)

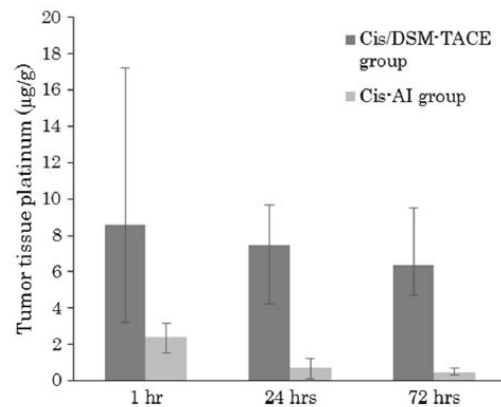
と、シスプラチン溶液を動注する群 (Cis-AI) の2群において、腫瘍内プラチナ濃度、血中プラチナ濃度、組織学的変化、血液学的有害事象について比較検討した。また、マイクロスフィアの生体内動態を超音波と摘出標本から評価した。

### 4. 研究成果

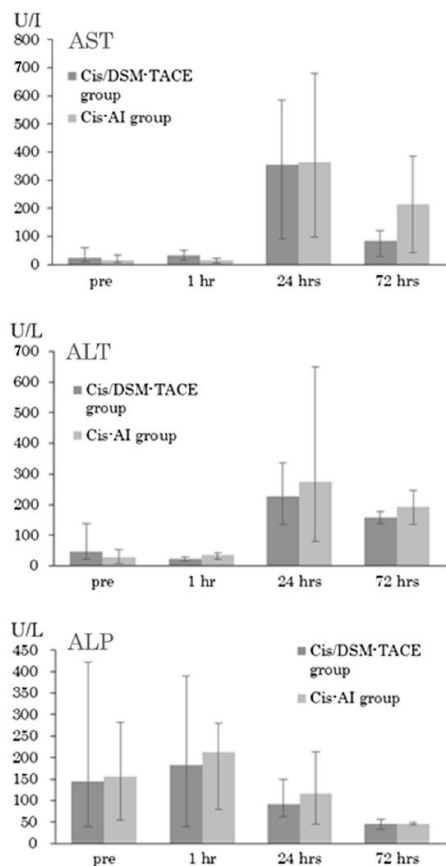
末梢血の血中プラズマ濃度は2群間に差はなかった (図1)



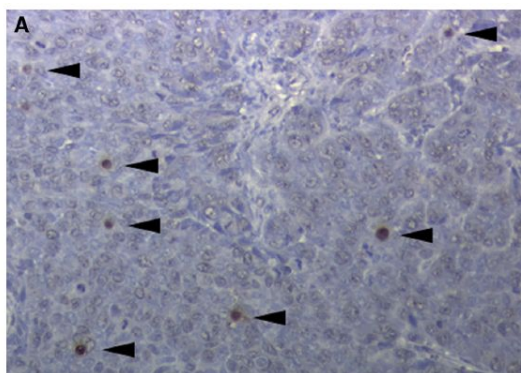
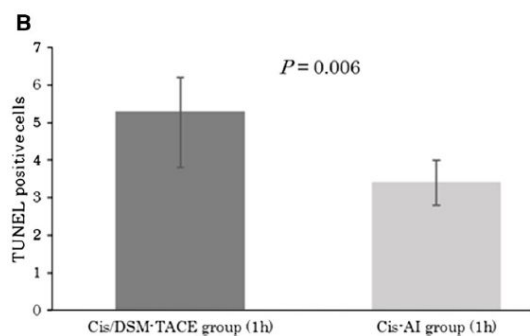
治療1時間、24時間、48時間後の組織内プラチナ濃度はいずれもTACE群で高値をしめた (図2)



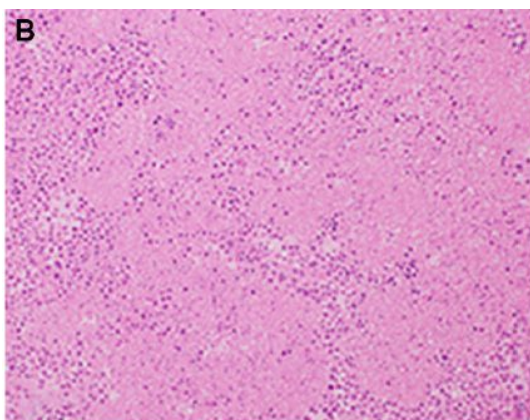
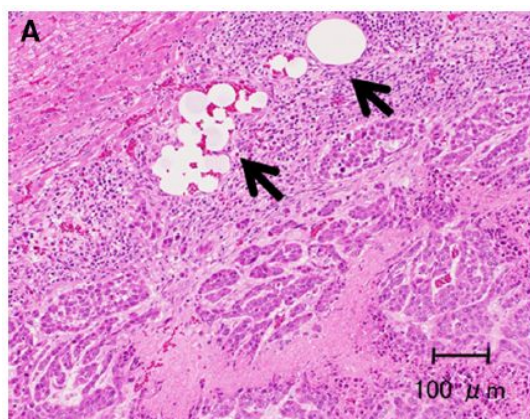
治療後 1 時間、24 時間、72 時間の肝機能（血清 AST,ALT,ALP 値）は 2 群間に有意な差はみとめなかった。（図 3）



組織学的に評価した結果、アポトーシスの割合が TACE 群で有意に効率であった。（図 4）



マイクロスフィアの生体内動態として、細かな腫瘍血管内への粒子の流入を認め、24 時間後に完全に分解されていることも確認された。（図 5）



## 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 1 件)

<sup>1</sup> Sato T, Tanaka T, Nishiofuku H, Fukuoka Y, Sakaguchi H, Masada T, Tatsumoto S, Marugami N, Takano M, Yamato I, Sho M, Ohbayashi C, Hirai T, Kichikawa K.

Pharmacokinetics and Histopathological Findings of Chemoembolization Using Cisplatin Powder Mixed with Degradable Starch Microspheres in a Rabbit Liver Tumor Model.

Cardiovasc Intervent Radiol. 2017  
40 :438-444.

〔学会発表〕(計0件)

〔図書〕(計0件)

〔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：  
取得年月日：  
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等  
なし

## 6. 研究組織

### (1)研究代表者

阪口 浩 (SAKAGUCHI, Hiroshi)  
奈良県立医科大学・医学部・非常勤講師  
研究者番号：10205734

### (2)研究分担者

田中 利洋 (TANAKA, Toshihiro)  
奈良県立医科大学・医学部・准教授  
研究者番号：70326338

### (3)連携研究者

平井 都始子 (HIRAI, Toshiko)  
奈良県立医科大学・医学部・病院教授  
研究者番号：00208802