

令和元年6月10日現在

機関番号：14501

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2018

課題番号：15K10164

研究課題名(和文) 肝灌流化学療法システムへの白金製剤の導入

研究課題名(英文) Novel extracorporeal hemoperfusion system for hepatic arterial infusion of cisplatin

研究代表者

武部 敦志 (Takebe, Atsushi)

神戸大学・医学研究科・医学研究員

研究者番号：00444597

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：従来の肝への抗癌剤大量投与を可能にした肝静脈分離・活性炭吸着を用いた経皮的肝灌流化学療法(PIHP)システムにおけるcisplatinの薬物動態では除去率は時間とともに低下していた。2つの活性炭吸着筒を用いた新システムでは、Free cisplatinの血中濃度は肝動注開始後15分・20分において、従来に比して有意に低値であった。また今回の実験において、cisplatin動注時には、肝臓を初回通過直後はほとんど全てのcisplatinがタンパク質と結合しておらず、cisplatinは肝動注に非常に適した薬剤と考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

今まで我々は高度進行肝細胞癌に対するPIHPの臨床効果について多数報告してきたが、今回の研究で、致死量のcisplatinを重篤な毒性なく使用する方法について明らかにした。今後の高度進行肝細胞癌患者に対する、臨床的PIHPに新規手法の確立に向けての大きな進歩と考える。

また、今後cisplatinを用いたPIHPが臨床応用可能となれば、肝細胞癌に対するセカンドラインの薬剤としてだけでなく、他の原発性肝癌(肝内胆管癌など)や転移性肝癌に対する治療効果が期待でき、画期的な治療方法の確立につながる可能性がある。

研究成果の概要(英文)：an improved hepatic isolated chemotherapy with a high-dose hepatic arterial infusion of CDDP with hepatic venous isolation and extracorporeal charcoal hemoperfusion using 2 columns in an animal model has been successfully developed without complications.

研究分野：肝胆膵外科

キーワード：肝動注 肝細胞癌

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

従来我々は HVI-CHP (Hepatic venous isolation and extracorporeal hemoperfusion) と呼ばれる肝静脈分離・活性炭吸着による抗がん剤大量肝動注システムを用い、肝動注時における抗がん剤の全身への影響を軽減させてきた。臨床応用においては PIHP (percutaneous isolated hepatic perfusion) と呼称し、200 例を超える高度進行肝細胞癌に対し高容量の抗がん剤肝動注を施行しその良好な治療成績を報告してきた。PIHP に用いた主な抗がん剤は doxorubicin, mitomycin C であった。cisplatin は多くの癌腫の化学療法において Key Drug の一つであり、濃度依存性に抗腫瘍効果が高まるとされている。しかし濃度依存性に腎毒性を主とする副作用も増加するとされる。今までに HVI-CHP を用いた活性炭による cisplatin 吸着・除去の実験を行ったが、吸着効果は限定的であり臨床応用には結びつかなかった。

2. 研究の目的

活性炭吸着フィルターを 2 つ使用した新たな回路を用い、HVI-CHP の Cisplatin 大量肝動注における薬物動態および腎機能への影響を評価した。

3. 研究の方法

20 匹の 1 歳の雌のビーグル犬 (7.9-10.7kg) を用いた。実験終了後に実験動物は安楽死した。実験手順はすべて the Institutional Animal Care and Use Committee of Shin Nippon Laboratories. で行い、同社の動物実験規約を遵守した。実験動物はすべて cisplatin (IA-call™) 4mg/kg を 20 分間の肝動注を行った。活性炭吸着の内容によって、それぞれ 3 つのグループに分けた。

Group I (n=4): HVI-CHP 併用肝動注を活性炭吸着筒を 1 つ用いて行った。HVI-CHP は 1 つの活性炭吸着筒にて 20 分間行った。血液採取は HAI 開始後 5・10・15・20 分後に行った。肝組織採取は肝動注終了後および 24 時間後に行った。

Group II (n=8): HVI-CHP 併用肝動注を活性炭吸着筒を 2 つ用いて行った。HVI-CHP は 2 つの活性炭吸着筒を切り替え合計 20 分間 (1 つあたり 10 分間) 行った。血液採取は肝動注開始後 5・10・15・20 分後、および 24 時間後に行った。8 頭中 4 頭は Group I と同様に肝動注終了時および 24 時間後に肝組織の採取を行った。残る 4 頭は 3・5・7 日後に血液採取を行い、7 日後に腎組織の採取を行った。

Group III (n=8): HVI-CHP は行わず、肝動注のみ行ったもの。血液採取、肝・腎組織の採取時期は Group II と同様とした。

活性炭吸着筒における cisplatin の除去割合 (Extraction rate:ER) を Group I,II において解析を行った。腎機能に対する影響は Group II,III に対し解析を行った。

HVI-CHP を行う群では活性炭吸着筒前・後および右内頸動脈 (全身血) より血液採取を行った。採取した血液における cisplatin 濃度は Centrifuge micropartition devices による限外濾過法によって測定した。肝・腎実質内 cisplatin 濃度は ETHOS TC microwave digestion system により測定した。

薬物除去率 (ER) は $(ICa - OCa) / ICa \times 100$ として求めた。(ICa: a 分後における活性炭吸着筒前の Cisplatin 濃度、OCa: a 分後における活性炭吸着筒後の Cisplatin 濃度)

4. 研究成果

全 cisplatin (Total cisplatin) 中のタンパク非結合 cisplatin (Free cisplatin) は 90% 以上であった。Group I、Group II のそれぞれの Free・Total cisplatin の ER は Group I では 5 分・20 分後いずれも 80% 以上と高値を示したが、時間経過とともに ER は明らかに低下した。(20 分値 ER 50%)。Group II では 15・20 分後でも明らかに高い ER を認めた。

全身血中の Free cisplatin 濃度に関しては Group III に比べ、Group I・Group II では全身血中の Free cisplatin が有意に低値であった。さらに 15・20 分時において、Group I に比べ Group II で有意に低値であった。しかし、3 群間において肝臓内 cisplatin 濃度に有意差を認めなかった。

Group II において、4 頭中 3 頭に腎機能障害を認めなかった。残り 1 頭は血清クレアチニン値 0.71 から 1.46 (7 日目) と腎機能障害を認めた。Group III において、4 頭中 2 頭は 4 日目に重篤な腎機能障害によって死亡した。7 日目の血清クレアチニン値は Group II において Group III よりも有意に低値であった。(0.80 vs. 8.04, P=0.004) 腎実質の cisplatin 濃度は Group II で 666 ng/g、Group III で 6925 ng/g と Group III で有意に高値であった。7 日目の腎病理組織像では、Group II の 4 頭中 3 頭は明らかな変化を認めず、残り 1 頭は遠位尿細管の軽度拡張を認めた。Group II の 4 頭において、重篤な尿細管障害、壊死を認めた。

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 1 件)

Novel Extracorporeal Hemoperfusion System for Hepatic Arterial Infusion of Cisplatin.
So S, Komatsu S, Takebe A, et al. Anticancer Research. 2018; 38: 6445-6452

〔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 :

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：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：木戸 正浩
ローマ字氏名： Kido Masahiro
所属研究機関名：神戸大学
部局名：医学研究科
職名：特命教授
研究者番号(8桁)：00403246

研究分担者氏名：具 英成
ローマ字氏名： Ku Yonson
所属研究機関名：神戸大学
部局名：医学研究科
職名：名誉教授
研究者番号(8桁)：40195615

研究分担者氏名：福本 巧
ローマ字氏名： Fukumoto Takumi
所属研究機関名：神戸大学
部局名：医学研究科
職名：教授
研究者番号(8桁)：70379402

(2)研究協力者

研究協力者氏名：小松 昇平
ローマ字氏名：Komatsu Shohei

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。