

機関番号：32666

研究種目：基盤研究（B）

研究期間：2008～2010

課題番号：20390331

研究課題名（和文） 難治性膵癌に対する革新的膵灌流療法システムの開発

研究課題名（英文） Innovation of isolated pancreatic perfusion therapy for pancreas cancer.

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

研究成果の概要（和文）：背側膵動脈より投与した抗がん剤は膵を曝露し、全身系に漏出する抗がん剤は投与量の約2%しか認めず、膵灌流システムは当初予想していた以上の低漏出率であった。実験終了後、膵の病理学的組織変化の検討では膵への抗がん剤注入速度を120 ml/min以上にすると膵浮腫が生じていた。又60 ml/minで注入した場合、膵浮腫は生じなかった。世界初の膵灌流システムは完成したが、臨床試験を実施するためには注入速度と膵浮腫が生じる関係を解明する必要性がある。

研究成果の概要（英文）：As the result of anatomical research of the blood flow inside the pancreas of pigs, it was proved that the dorsal pancreatic artery is the most important artery in order to perfuse the anticancer agent because the arterial flow through the dorsal pancreatic artery reaches all over the pancreas among all the arterial flows. We have performed a percutaneous isolated pancreatic perfusion (PIPP). The leakage rate via the pancreatic circulation into the systemic circulation was only 2%. Histopathological examinations showed no ischemic changes or other abnormalities in the liver, duodenum, small intestine, or colon. However, they showed edematous changes in the pancreas with in-flow rate of 120 mL/min or more. On the other side, there was no edematous change in the pancreas with 60 mL/min in-flow rate. To apply this innovative therapy for pancreas cancers, we need to investigate adequate in-flow rate of PIPP therapy.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	5,100,000	1,530,000	6,630,000
2009年度	4,700,000	1,410,000	6,110,000
2010年度	1,600,000	480,000	2,080,000
年度			
年度			
総計	11,400,000	3,420,000	14,820,000

研究分野：医歯薬学

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（IVR）

## 1. 研究開始当初の背景

(1) 膵癌は手術の有無に関わらず予後が不良であり、特にリンパ節転移がある場合、手術群と非手術群との生存率は有意差がなく、むしろ手術を行わないで化学療法を施行した方が低死亡率の傾向にある (Takada T, et al. Cancer 2002; 95(8):1685-95)。

(2) 膵癌の手術適応症例でも平均生存率は 2 年にも満たない。

(3) 放射線治療・化学療法を組み合わせた集学的治療にて治療成績の向上を目指しているが、有効な治療効果が達成されているとは言い難く、新たな治療法が希求されている。

(4) 研究代表者の村田は肝と肝癌の血行動態の研究 (Murata S, et al. Radiology, 1995, 1997) から始まり、Interventional Radiology の技術を用いた閉鎖循環下抗がん剤灌流療法の研究を 14 年間行ってきたが肝癌の灌流療法は完成に至っている。

(5) この肝癌の灌流療法の研究を行っている際に、膵臓は流入路が動脈であるが、流出路は門脈という特殊な血流動態をもち、肝灌流療法の研究と成果により膵臓の閉鎖循環システムを作成できる可能性が十分にあると考え、膵癌の灌流療法システムの着想に至った。

## 2. 研究の目的

(1) 本研究は難治性膵癌の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する。

(2) 低侵襲で効率的な治療法が可能となるがん治療のための新技術の開発を目的としている。

## 3. 研究の方法

(1) 膵臓への流入路は動脈であるが、流出路は門脈という特殊な血流動態をもつ。

(2) 膵臓の流入動脈・流出静脈をバルーンカテーテルを用いて制御することで膵の閉鎖

循環システムを作成し、人口心肺装置を用いて動脈から投与した薬剤 (抗癌剤を含む) を流出路である門脈から回収するという方法で全身への薬剤漏出を防ぎ、特異的に標的臓器である膵のみに薬剤曝露を可能とさせる世界初の Drug delivery system の前臨床実験・開発を行なった。

(3) 実験は 16 頭の雄ブタ (平均体重; 41 kg) を用いて膵灌流療法を施行した。抗がん剤はシスプラチン (cisplatin, 1 mg/kg) を用いた。

## (4) 評価項目について

① 膵閉鎖循環下での血管造影で画像的に膵閉鎖循環が保たれているか否かの検討。

② 膵内および全身系での抗がん剤濃度「最大抗がん剤濃度 the maximum platinum concentration ( $C_{max}$ ) と単位時間内の抗がん剤曝露量 area under the concentration-time curve (AUC)」の測定。

③ 膵灌流療法終了後に膵・肝・大腸・小腸を摘出して病理学的検討を行ない膵灌流療法による有害事象の検討。

## 4. 研究成果

(1) 膵灌流システムでは背側膵動脈より投与した抗がん剤は膵を曝露し、全身系に漏出する抗がん剤は投与量の約 2 % しか認めず、当初予想していた以上の低漏出率であった (米国特許出願 ; Perfusion system for pancreas treatment 12182286)。

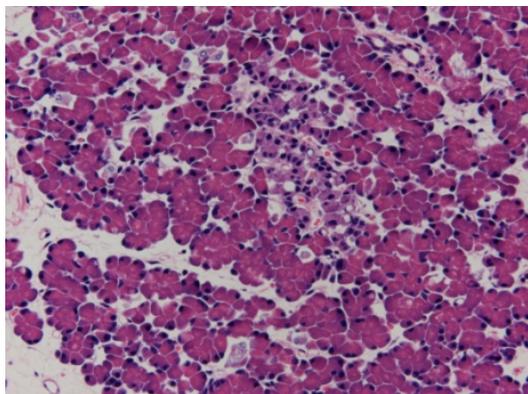
(2) 膵閉鎖循環下での血管造影で膵閉鎖循環が保たれていることが画像的に証明できた。

(3) 膵の最大抗がん剤濃度  $C_{max}$  は 80.2 mg/L で全身系での最大抗がん剤濃度  $C_{max}$  は 0.84 mg/L であり、膵/全身系の抗がん剤比は実に 95.5 倍と驚異的な良好な結果を得た。

(4) 膵の単位時間内の抗がん剤曝露量 AUC は 1340.2 min·mg/L であり、全身系での単位時間内の抗がん剤曝露量 AUC は 11.8 min·mg/L で膵/全身系の抗がん剤曝露量比は 113.6 倍であり、膵灌流システムは完成に近づいた。

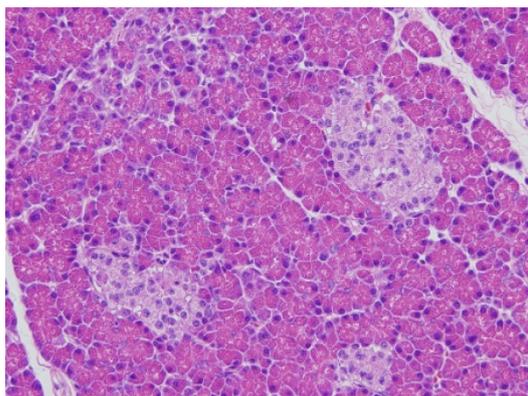
(5) 病理学的検討では、臍への抗がん剤注入速度を

①180 ml/min にするとブタ 5 頭中 5 頭 (100%)、120 ml/min では 5 頭中 4 頭 (80%) で臍浮腫が生じていた (図 1 参照)。



(図 1) 注入速度 120 ml/min での臍の組織変化 (40 倍)。臍の著明な浮腫状変化が認められる。

②60 ml/min で注入した場合、臍浮腫発生は 6 頭中 0 頭 (0%) であった (図 2 参照)。



(図 2) 注入速度 60 ml/min での臍の組織変化 (40 倍)。臍の浮腫状変化は認めず、病理学的異常を認めない。

(6) 臍組織内抗がん剤濃度は抗がん剤注入速度が 180 ml/min、120 ml/min 群の方が 60 ml/min で注入した群より有意に高かったが、180 ml/min、120 ml/min 群の 2 群では有意差はなかった。臍灌流システムは完成したが、臍臓への注入速度が早すぎると病理学的に臍浮腫が生じることも判明した。

(7) この世界初の臍灌流療法を臨床応用するためには臍臓への適切な注入速度急を決定する必要がある。さらに急性期・亜急性期の

障害の発生の有無または障害の程度を経時的に観察・確定する必要もある。

(8) 本研究は、世界になく極めて独創的である。

(9) 本治療法の開発は標的領域の局所制御効果は高く、閉鎖循環下範囲によりリンパ節の転移も治療対象に含まれる。

(10) 安全域の小さな薬剤も適応範囲の拡大になり、非標的領域への抗がん剤の暴露を回避することで、新たな化学療法の展開が期待できる。

(11) 難治性臍癌に有効な治療法は世界が希求するところであり、本治療法の臨床試験は圧倒的に優れた治療成績を得る可能性が高い。

## 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 6 件)

① Murata S, Onozawa S, Oda T. et al. 6 人中 1 番目. Pharmacological advantages of negative-balance isolated pelvic perfusion: Achievement of intensive exposure of the pelvis to platinum without systemic leakage. Radiology, 査読有, 2011 in press

② Kimata R, Kondo Y, Nemoto K, Murata S. et al. 5 人中 3 番目. The negative-balance isolated pelvic perfusion method using ultrahigh-dose cisplatin for invasive bladder cancer with poor risk. Int J Clin Oncol 査読有, Vol15, No. 5, 2010, pp433-439

③ Murata S. et al 6 人中 1 番目. Initial experience of transcatheter arterial chemoembolization during portal vein occlusion for unresectable hepatocellular carcinoma with marked arterioportal shunts. European Radiology, 査読有, Vol. 19 No. 8, 2009, pp2016-2023

④ Onozawa S Murata S et al. 7 人中 2 番目. Comparative study of transcatheter Renal

arterial embolization with and without closed renal circuit: pharmacokinetic and Histological Assessment in Pigs. Radiology, 査読有、Vol250, No. 3, 2009, Pp714-720

⑤Murata S, et al.7人中1番目. Oily chemoembolization combined with degradable starch microspheres for HCC with cirrhosis. Hepatogastroenterology. 査読有、Vol55, No. 84, 2008, pp1041-1046

⑥Murata S, et al.5人中1番目、Pilot study of transcatheter arterial ethanol embolization under closed renal circuit for large renal cell carcinomas. European Radiology. 査読有. Vol 18, No.7, 2008, pp1464-1472

[学会発表] (計3件)

①Satoru Murata, Retrograde-outflow isolated hepatic perfusion without laparotomy in a pig model, CIRSE2010, 10.2-6, 2010 Valencia, Spain

②Satoru Murata, Retrograde-outflow percutaneous isolated hepatic perfusion without laparotomy. 8th Symposium of the Scandinavian Japanese Radiological Society. 9.6.2010, Vejle, Denmark

③村田智、門脈内2ルート法による肝閉鎖循環下抗がん剤灌流療法の基礎的研究、第67回日本医学放射線学会、4.5.2008、

[産業財産権]

○出願状況 (計1件)

名称: Perfusion system for pancreas treatment

発明者: 村田 智

権利者: (株) コーセイ・アドバンス

種類: 特許

番号: 12182286

出願年月日: 2008年7月30日

国内外の別: 国外 (米国)

## 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  
なし ( )

研究者番号:

(3) 連携研究者  
なし ( )

研究者番号: