

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 19 日現在

機関番号：32666

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2011～2013

課題番号：23390306

研究課題名(和文) 難治性膵がんに対する革新的膵灌流療法の開発と臨床応用に関する研究

研究課題名(英文) Study on development and clinical application of the innovative isolated pancreas perfusion therapy for the refractory pancreatic 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

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,100,000円、(間接経費) 3,930,000円

研究成果の概要(和文)：難治性膵癌に対し、低侵襲で効率的な新技術の開発を目的とした膵灌流療法で、最適の抗がん剤注入速度は安全面から40 ml/minであり、この注入速度での追加実験で有害事象の発現及び病理学的異常は認めなかった。薬理的動態も非常に優れており、得られた新知見は新しく特許出願を行った。以上の結果を踏まえて臨床試験を開始し、5例の進行膵癌患者(IVb期)に対し、膵灌流療法を施行したが、Grade 2以上の有害事象は認めず、膵癌縮小効果と膵周囲のリンパ節転移に対して有効であった。本治療法は、世界初の膵灌流療法であり、新たな化学療法の展開と優れた治療成績を得る可能性が高い。

研究成果の概要(英文)：The aim of this study was to evaluate the feasibility of percutaneous isolated pancreas perfusion (PIPP). (1) Animal study: PIPP was performed at 4 infusion rates. The organs were examined angiographically and histopathologically, and the maximum platinum concentration (Cmax) and the concentration-time curve (AUC) were measured. (2) Clinical study: We have begun the 3 + 3 cisplatin (from 20 mg/m<sup>2</sup>) dose-escalation design was selected to determine the dose-limiting adverse events toxicity (DLT) and maximum tolerated dose for advanced pancreas cancer. (1) Angiography confirmed the PIPP system. Histopathological examinations showed no abnormalities in the pancreas only at an infusion rate of 40 ml/min. The pancreas to systemic exposure ratio was over 70-fold in terms of Cmax and 58-fold in terms of AUC. (2) PIPP was successfully performed in 5 patients. No DLTs were observed until 25 mg/m<sup>2</sup> of cisplatin. In conclusion, PIPP appears a safe and feasible technique for pancreas cancer.

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：膵 灌流療法 経皮的 急性期障害 亜急性期障害 病理学的変化 臨床試験

## 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)。さらに、手術不能群では標準治療である gemcitabine を投与しても平均生存率はほぼ6カ月である。また、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。

(2) 研究代表者の村田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による肝臓に対する閉鎖循環下灌流療法を考案した。臨床試験を開始し14症例に施行した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。

(3) 我々は肝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行動態をもち、膵臓の閉鎖循環システムを考案した。基盤研究(B) (平成20 - 22年度、研究代表者: 村田) 「難治性膵臓に対する革新的膵灌流療法システムの開発」の科学研究費補助金の支援により膵臓の灌流療法を開発した {特許出願(米国): Perfusion system for pancreas treatment 12182286}。

(4) 膵灌流療法はブタを用いた動物実験では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優れた結果であり、システムとしては完成したが、臨床試験に向けて確定しなければならない課題も残った。すなわち、抗がん剤の注入速度の面で注入速度を早くすると病理学的に膵浮腫が生じることが判明した。

(5) この世界初の革新的膵灌流療法の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った。また、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・確定する必要があった。

(6) 本治療法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転移も治療対象に含まれ、今までの研究成果を考慮すると圧倒的に優れた治療成績を得る可能性が高い。

## 2. 研究の目的

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し、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) 平成20 - 22年度の基盤研究(B) 「難治性膵臓に対する革新的膵灌流療法システムの開発。」での研究により膵臓に対する膵の灌流療法システムはハード的には完成に至った。臨床試験に向けて灌流療法での抗がん剤注入速度と膵浮腫が生じる関係を解明し、安全域を確定する。

(2) 安全域が確定されたのち膵灌流療法後の急性期・亜急性期の障害の有無およびその程度を研究・分析する。

(3) 最終的には臨床試験に向けて必要なデータ分析と世界に発信するため全論文を権威のある医学雑誌に投稿すると同時に臨床試験を開始する。

(4) 具体的には以前の研究で注入速度を120ml/min以上にすると全例で膵灌流療法後の病理検査で膵に浮腫性変化を来すことが確認されている。よって、注入速度を40, 60, 80, 100 ml/minの4段階で行い、安全性と有効性の両面から最良の注入速度を決定することであり、評価項目は、

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検討した。

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)」を測定した。(cisplatin, 1.5 mg/kg)

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を行った。

最良の注入速度を用いて急性期・亜急性期の障害の有無を検討した。

## 4. 研究成果

(1) 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を客観的に証明できた。

(2) 膵灌流療法での抗がん剤注入速度と膵浮腫等との関係を病理学的に再検討したところ、注入速度80, 100 ml/minでは膵浮腫が確認された。60 ml/minでは2例で膵浮腫が軽度ではあるが認められた。40 ml/minでは、病理学的異常は一切認めなかった。よって、安全性の面から最良の注入速度は40 ml/minと決定した。

(3) 最良の注入速度40 ml/minでさらに3頭のブタに膵灌流療法を施行し、1週間の生

化学検査の経時的変化と病理学的検討を行った結果、アミラーゼ等の治療1日後の上昇は認めるものの2日目からは下降し、5日から1週間以内には正常値に全例で戻った。病理学的検討でも膵および他の臓器にも異常は認めなかった。よって、注入速度40 ml/minでは急性期・亜急性期の grade3 以上の有害事象は認めなかった。

(4) 薬理学的動態としては、注入速度40 ml/minにおいて膵の最大抗がん剤濃度  $C_{max}$  は52.3 mg/Lでこれは全身系の最大抗がん剤濃度(0.7 mg/L)の74.7倍であった。さらに単位時間内の抗がん剤曝露量(AUC)は膵で754.5 min·mg·L<sup>-1</sup>であり、全身系で12.8 min·mg·L<sup>-1</sup>であったため58.2倍膵で高かった。これらの結果は他の灌流療法と比較しても非常に優れた結果であった。

(5) 以上の結果を踏まえて1年前より臨床試験を開始した(Pilot study)。5例の進行膵癌患者(IVb期)に対し、膵灌流療法を施行した。Grade 2以上の有害事象は認めず、5人中2人で腫瘍縮小効果を認め、残り3人では癌の進行を抑えていた。注目すべき点は膵周囲のリンパ節転移に対しても当治療が有効であったことである。

#### 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 15件)

(1) 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* 査読有 2014;55(6): 734-744.  
DOI: 10.1177/0284185113505258

(2) Murata S, Mine T, Sugihara F, et al. (8人中1番目)。Interventional treatment for unresectable hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 査読有2014 (in press).

(3) Mine T, Murata S, Ueda T, et al. (8人中2番目)。Contribution of extrahepatic collaterals to liver parenchymal circulation after proper hepatic artery embolization. *J Gastroenterol Hepatol* 査読有 2014 (Epub ahead of print).  
DOI: 10.1111/jgh.12571

(4) Onozawa S, Murata S, Tajima H, (9人中2番目)。Evaluation of right adrenal vein cannulation by computed tomography angiography in 140 consecutive patients undergoing adrenal venous sampling. *Eur J*

*Endocrinol* 査読有 2014;170(4):601-608.  
DOI: 10.1530/EJE-13-0741

(5) Murata S, Onozawa S, Kim C, et al. (7人中1番目)。Negative-balance isolated pelvic perfusion in patients with incurable symptomatic rectal cancer: results and drug dose correlation to adverse events. *Acta Radiol* 査読有 2013 (Epub ahead of print).  
doi:10.1177/0284185113507253

(6) Sugihara F, Murata S, Uchiyama F, et al. (8人中2番目)。Transcatheter arterial embolization of anomalous systemic arterial supply to the basal segment of the lung. *Acta Radiol Short Rep* 査読有 2013 Nov 26;2(7):2047981613511363.  
doi: 10.1177/2047981613511363

(7) Uchiyama F, Murata S, Onozawa S, et al. (10人中2番目)。Management of gastric varices unsuccessfully treated by balloon-occluded retrograde transvenous obliteration: long-term followup and outcomes. *ScientificWorldJournal* 査読有 2013: 498535. DOI: 10.1155/2013/498535

(8) Murata S, Onozawa S, Nakazawa K, et al. (10人中1番目)。Endovascular embolization strategy for renal arteriovenous malformations. *Acta Radiol* 査読有 55(1):71-77, 2014.  
DOI: 10.1177/0284185113493085

(9) Murata S, Mine T, Ueda T, et al. (7人中1番目)。Transcatheter arterial chemoembolization based on hepatic hemodynamics for hepatocellular carcinoma. *ScientificWorldJournal* 査読有2013: 479805.  
DOI: 10.1155/2013/479805

(10) Ueda T, Murata S, Yasui D, et al. (5人中2番目)。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* 査読有 43(10): 1071-1077, 2013.  
DOI: 10.1111/hepr.12212

(11) Mine T, Murata S, Nakazawa K, et al. (8人中2番目)。Glue embolization for gastroduodenal ulcer bleeding; Contribution for healing process of ulcer. *Acta Radiol* 査読有 54(8):934-938, 2013.  
DOI: 10.1177/0284185113484644

(12) Mine T, Murata S, Ueda T, et al. (7人中2番目) Comparative study of cisplatin-iodized oil suspension and emulsion for transcatheter arterial chemoembolization of rabbit VX2 liver tumors. Hepatol Res. 査読有 42 (5): 473-481, 2012.

DOI:10.1111/j.1872-034X.2011.00942.x.

(13) Murata S, Onozawa S, Oda T, et al. (7人中1番目) Pharmacologic Advantages of Negative-Balance Isolated Pelvic Perfusion: Achievement of Intensive Exposure of the Pelvis to Platinum without Systemic Leakage. Radiology. 査読有 262 (2): 503-510, 2012.

DOI: 10.1148/radiol.11102453

(14) Ueda T, Murata S, Mine T, et al. (8人中2番目) Comparison of Epirubicin-iodized Oil Suspension and Emulsion for Transcatheter Arterial Chemoembolization in VX2 Tumor. ScientificWorldJournal. 査読有 2012:961986.

DOI: 10.1100/2012/961986

(15) Murata S, Onozawa S, Nakazawa K, et al. (8人中1番目) Glue Embolization for Endoscopically Unmanageable Gastrointestinal Haemorrhage. Hepatogastroenterology. 査読有 59 (116): 1126-1130, 2012.

DOI: 10.5754/hge11631

〔学会発表〕(計 16件)

Satoru Murata. Phase I/II trial of retrograde-outflow, percutaneous, isolated hepatic perfusion for advanced liver malignancies: preliminary results. CIRSE, Barcelona, Spain, September 2013.

Satoru Murata. Retrograde outflow percutaneous isolated hepatic perfusion for advanced liver malignancies. APCCVIR, Kobe, Japan, May 2012

Satoru Murata. Retrograde outflow percutaneous isolated hepatic perfusion for HCC: Clinical application from fundamental researches. APCCVIR, Kobe, Japan, May 2012.

Satoru Murata. Retrograde outflow percutaneous isolated hepatic perfusion for advanced liver malignancies. 9<sup>th</sup> symposium of Scandinavia Japan Radiology Society. Tokyo, Japan, September 2012.

Satoru Murata: Management of HCC with

marked arterio-portal shunts. The 2nd Asia-Pacific Conference on Interventional Oncology (APC10 2nd) and The 12th Chinese National Congress on Interventional Oncology (CNC10 12th), Hangzhou, China, October 2011.

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)

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)

村田 智: Interventional Radiology の現状と将来の展望: 肝灌流療法も含めて。IVR 技術交流会 東京 2012年11月(招待講演)

村田 智: ミリプラ集積向上のための工夫。第37回リザーバー研究会 横浜 2012年11月(特別講演)

村田 智: 肝がん治療の現状と今後の展望。第2回ミリプラフォーラム in 長野東北信 長野 2012年9月(招待講演)

村田 智: 肝がん治療の現状と今後の展望。ミリプラフォーラム in 新潟 新潟 2012年9月(招待講演)

村田 智: 肝細胞癌の最新治療。第71回日本医学放射線学会総会 横浜 2012年4月(教育講演)

村田 智: 肝がん治療の現状と今後の展望。肝細胞癌治療研究会 横浜 2012年3月(招待講演)

村田 智: 難治性肝がんに対する I V R : 現状から将来の展望について。第40回日本 IVR 学会総会 弘前 2011年5月(特別講演)

村田 智: 下大静脈フィルター留置。第70回日本医学放射線学会総会 横浜 2011年4月(教育講演)

〔図書〕(計 件)

〔産業財産権〕  
出願状況(計 2件)

名称: 肝灌流装置及びその制御方法  
発明者: 村田 智  
権利者: 村田 智、株式会社コーセイアドバンス

種類：特許  
番号：特願 2013 - 207612  
出願年月日：2013 年 10 月 2 日  
国内外の別： 国内

名称：医療用器具保温器  
発明者：村田 智  
権利者：株式会社メディキット  
種類：特許

番号：特願 2012- 44986  
出願年月日：2012 年 3 月 1 日  
国内外の別： 国内

取得状況（計 1 件）

名称：傍大動脈リンパ節腫瘍への薬剤灌流設備。

発明者：隈崎達夫、村田 智  
権利者：隈崎達夫、村田 智  
種類：特許

番号：4977340  
取得年月日：2012 年 4 月 20 日  
国内外の別： 国内

〔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：