

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 9 日現在

機関番号：24601

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24591819

研究課題名(和文) 進行膵癌に対するIVR技術を駆使した新規治療法の開発

研究課題名(英文) Development of novel interventional therapy for advanced pancreatic cancer

## 研究代表者

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

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,200,000円

研究成果の概要(和文)：膵癌肝転移の新規治療法の開発として新規球状塞栓物質を用いた血管塞栓術の研究を行った。まず、基礎研究として動注リザーバーのビーズ通過実験を行い、500 $\mu$ m以下のサイズのビーズであれば投与可能であることが確認された。次に初期臨床症例として乏血性肝腫瘍に対してビーズbland-TAEを行い良好な治療効果が得られた。さらにイリノテカン溶出性ビーズの基礎研究としてVX2腫瘍移植家兔を用いてTACEを行い140 $\mu$ mのビーズが腫瘍内部の細い血管に分布し高い抗腫瘍効果が得られること、さらに薬理学的にも優れていることを示した。

研究成果の概要(英文)：To develop novel interventional therapy for liver metastases from pancreatic cancer. First, in ex vivo study, feasibility of bead-TAE using arterial port system was examined. Beads under 500 $\mu$ m in size could pass through the port. Next, for hypovascular liver metastases, bland-TAE using beads was conducted, and high anti-tumor effect was shown. In a study of irinotecan eluting beads, using VX2 tumor rabbits, 40 $\mu$ m beads TACE was conducted and histologically beads were distributed inside of the tumors with high necrotic ratio and also pharmacological advantage was shown.

研究分野：インターベンショナル・ラジオロジー

キーワード：膵癌 血管塞栓術 球状塞栓物質 薬剤溶出性ビーズ

## 1. 研究開始当初の背景

膵癌の予後は極めて不良であり、5年生存率は7%程度である。国内での死亡数は、今なお漸増しており、現在年間2万6千人を越し、癌死の第5位とされている。外科的切除が治癒を期待し得る唯一の治療法であるが、診断時すでに局所の高度進行や遠隔転移を認めるものも多く、切除率は約20-30%程度にすぎない。切除不能膵癌に対する治療は、2001年に塩酸ゲムシタピンが本邦に導入されて以来、10年間目覚ましい進歩はみられていない。これまでに、新規抗癌剤や分子標的薬を用いたランダム化比較試験が多く行われてきたが、塩酸ゲムシタピン単剤を有意に上回る成績は得られていない。

近年、国内外から進行膵癌に対する動注化学療法の有用性を示唆する発表がなされている。我々は2004年から進行膵癌に対する膵動注化学療法の基礎的・臨床的研究を行い成果を上げてきた。膵癌の転移臓器として最も頻度が高いのは肝臓であり、肝転移の制御が膵癌患者の予後を改善するという報告がなされている。近年、欧米では転移性肝癌に対して球状塞栓物質を用いた肝動脈化学塞栓療法が注目されており、今後膵癌肝転移に対する応用が期待される。

## 2. 研究の目的

本研究は、進行膵癌に対するIVRの技術を用いた新規経カテーテル的治療として、肝転移に対する、新規球状塞栓物質を用いた肝動脈塞栓術の安全性と有用性を明らかにすることを目的とする。

## 3. 研究の方法

(1) 動注カテーテルポートからの球状塞栓物質(ビーズ)注入に関する、ex vivo実験: 100, 250, 500, 900, 1300 $\mu$ mのビーズをそれぞれカテーテルと接続したポートから注入し、注入後のビーズの破損・変形の有無を走査型電子顕微鏡で確認した。

(2) 乏血性肝がんに対するビーズTAEの初期臨床研究: まず、乏血性肝細胞癌に対して40 $\mu$ mのビーズを用いたbland-TAEを施行。さらに乏血性転移性肝腫瘍患者に動注リザーバーシステムを埋没し、2週間ごとに繰り返し100 $\mu$ mのマイクロスフェアでTAEを行った。動注リザーバーからの経時的な造影で肝動脈の再開通の有無を評価した。

(3) 家兎VX2肝腫瘍モデルを用いて40 $\mu$ mイリノテカン溶出性ビーズのTACEを行い、その組織学的、薬物動態学的有利性について検討した。合計24羽の家兎を1群: 全量イリノテカン含浸、完全塞栓群、2群全量イリノテカン含浸、不完全塞栓群、3群半量イリノテカン含浸、完全塞栓群に分類し、治療後最長7日間経過観察した。

## 4. 研究成果

(1) 動注リザーバーシステムを用いたビーズTAE/TACEにおいては、注入可能なビーズサイズは500 $\mu$ m以下で900, 1300 $\mu$ mのビーズで注入後破損・変形が認められることが明らかとなった。この基礎研究結果から小さなサイズのビーズを動注リザーバーシステムから繰り返し注入する治療法が可能であることが証明された。

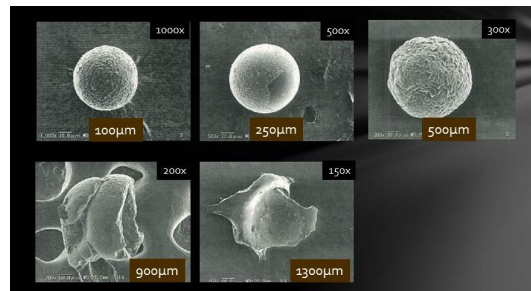
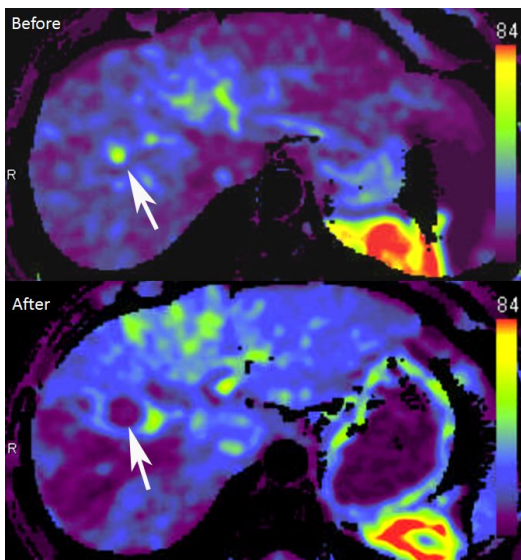


図: 動注リザーバーから注入後のビーズの電子顕微鏡による評価: 900 $\mu$ m、1300 $\mu$ mのビーズに破損がみられる。

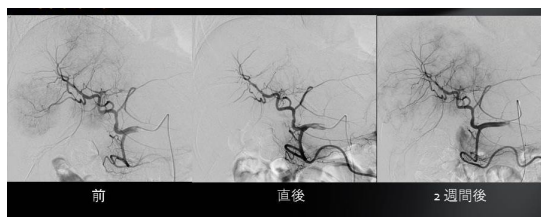
(2) 乏血性肝細胞癌症例において40 $\mu$ mのビーズを用いたbland-TAEは、乏血性腫瘍の細かな腫瘍血管を完全に塞栓させ、腫瘍虚血によ

る高い抗腫瘍効果が得られた。また、治療後の肝機能の変動も軽微で有害事象はみられなかった。



図：40 μm ビーズを用いた bland-TAE 前後の perfusion CT による評価（上段前、下段後）完全な血流欠損が認められる。

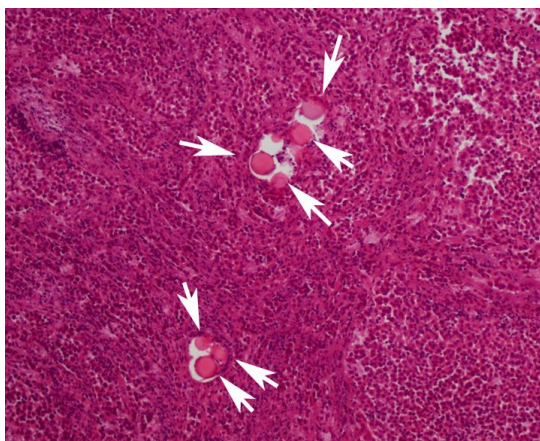
次に、乏血性転移性肝腫瘍症例においては、ビーズの再分布現象が原因で肝動脈の再開通が生じることが明らかとなり、繰り返し治療が必要であると考えられた。このことから動注リザーバーシステムを用いたビーズ TAE の有用性が示された。



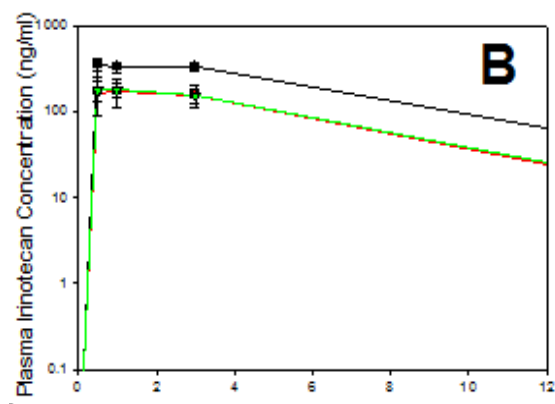
図：動注リザーバーからの肝動脈造影、TAE 直後には十分な腫瘍血管の塞栓が得られているにもかかわらず、2週間後には肝動脈の再開通と腫瘍濃染の出現を認める。ビーズの再分布減少が原因と考えられる。

100 μm 以下の小さなサイズのビーズを用いて繰り返し bland-TAE を行うことで乏血性の転移性肝癌においても腫瘍壊死が得られることが明らかになった。

(3)家兎肝腫瘍モデルにおいて 40μm のビーズは腫瘍内の細径の血管まで到達しており腫瘍壊死を来すことが明らかになり、



イリノテカンの薬物動態は TACE24 時間後、72 時間後に高い腫瘍内イリノテカンおよび SN38 濃度(イリノテカン 28415 ng/g 24 時間後、65.7ng/g 72 時間後、SN38 2758 ng/g 24 時間後、266 ng/g 72 時間後)が検出され、薬剤溶出性ビーズの薬理学的有利性が証明された。



図：末梢血中のイリノテカン濃度、TACE 後 3-4 時間は濃度曲線が水平を示すことから、ビーズの均一で緩徐な薬剤放出が示唆される。

## 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3件)

1. Tanaka T, et al. Pharmacokinetics and antitumor efficacy of chemoembolization

- using 40µm irinotecan-loaded microspheres in a rabbit liver model. J Vasc Intervent Radiol 2014, 25:1034-1044
2. Tanaka T, et al. Repeated bland-TAE using small microspheres injected via an implantable port-catheter system for liver metastases: an initial experience. Cardiovasc Intervent Radiol 2014; 37:493-497
  3. Tanaka T, et al. An early-stage, non-hypervascular HCC successfully treated by superselective, bland transarterial embolization using 40-µm microspheres. Anticancer Res 2014; 34:1947-1952

[学会発表](計2件)

1. Tanaka T, et al. An early-stage, non-hypervascular HCC successfully treated by superselective, bland transarterial embolization using 40-µm microspheres. CIRSE 2013 バルセロナ
2. Tanaka T, et al. Pharmacokinetics and antitumor efficacy of chemoembolization using 40µm irinotecan-loaded microspheres in a rabbit liver model. CIRSE 2014 グラスゴー

## 6 . 研究組織

### (1)研究代表者

田中利洋 (TANAKA Toshihiro )  
奈良県立医科大学 放射線科 准教授  
研究者番号 : 70326338