



岐阜大学機関リポジトリ

Gifu University Institutional Repository

Transcatheter arterial chemoembolization therapy with epirubicin hydrochloride, mitomycin C-iohexol-Lipiodol emulsion (EMILE) for hepatocellular carcinoma

メタデータ	言語: eng 出版者: 公開日: 2008-02-22 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 兼松, 雅之 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/20.500.12099/15306

氏名(本籍)	兼松雅之(岐阜県)
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	乙第973号
学位授与日付	平成7年3月24日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
学位論文題目	Transcatheter arterial chemoembolization therapy with epirubicin hydrochloride, mitomycin C-iohexol-Lipiodol emulsion (EMILE) for hepatocellular carcinoma
審査委員	(主査)教授 土井偉誉 (副査)教授 高見剛 教授 武藤泰敏

論文内容の要旨

肝細胞癌(以下 肝癌)に対する経カテーテル肝動脈塞栓術は、カテーテルや血管撮影装置等の技術的な進歩とあいまって、塞栓物質や抗癌剤にLipiodolを併用することで、近年までにその治療成績が向上してきた。Lipiodolを肝動脈に注入(以下、肝動注)すると、肝癌の微細な腫瘍血管にLipiodolが塞栓し、腫瘍選択的にLipiodolが残留する。この現象が抗癌剤とLipiodolを肝動注するTranscatheter arterial Lipiodol chemoembolization therapy(抗癌剤およびLipiodolを用いた経カテーテル肝動脈塞栓術、以下 TALCE)の発展の背景となった。さらに、Lipiodol中に抗癌剤を分散させたエマルジョンやサスペンション等の剤形を肝動注に用いることで、Lipiodolの腫瘍選択性とLipiodolからの抗癌剤の徐放効果により、抗癌剤とLipiodolを個別に肝動注するTALCEよりも抗腫瘍効果が高いことが従来のいくつかの報告により明らかにされてきた。肝癌に対する抗癌剤-Lipiodol混合剤形の開発とその有用性に関しては、すでにいくつかの報告があるが、これらの剤形を用いたTALCEと、抗癌剤およびLipiodolの個別動注によるTALCEの手術例を対象とした比較検討は少ない。本研究ではepirubicin hydrochlorideとmitomycin Cを抗癌剤として用いた抗癌剤-Lipiodolエマルジョン(以下、EMILE)を作製し、その基礎的検討を行い、さらにTALCE後のLipiodol CTと肝切除後に得られた切除標本を検討し抗腫瘍効果を評価した。

研究方法

1. epirubicin hydrochloride 20mgとmitomycin C 10mgを非イオン性造影剤であるiohexol溶液(Omnipaque 240[®], 以下 iohexol) 3 mlに50°Cの恒温槽内で溶解し、これと3, 6, 9 mlのLipiodolをガラスシリンジによるポンピング法により37°Cの恒温室内にてエマルジョン化し、水:油比が1:1, 1:2, および1:3のepirubicin hydrochloride, mitomycin C-iohexol-Lipiodol emulsionを作製した。
2. 37°C下でのiohexol, 抗癌剤-iohexol溶液, およびLipiodolの比重を測定した。つぎに、水:油比が1:1, 1:2, および1:3の各EMILE 5 mlを試験管にとり、37°C下で層分離の発生の有無、層分離までの時間を測定した。また、光学顕微鏡を用い、37°C下でのエマルジョンの種類(water-in-oil, oil-in-water), エマルジョン粒子径, エマルジョンの安定性を観察した。さらに、日本薬局方に準拠したパドリング法により各混合比のEMILEの時間-溶出濃度曲線を作成した。
3. 1991~1993年にわたり、最大径2.0~5.0cm(平均3.1cm)の単結節型肝細胞癌患者17名(40~70歳, 平均57歳)に対し、水:油比が1:3のEMILEを適宜、ゼラチンスポンジと併用し、TALCEを施行した(EMILE群)。対照群として1989~1991年にLipiodolと抗癌剤溶解液の個別動注に適宜、塞栓物質を併用し、TALCEを施行した最大径1.0~7.0cm(平均3.3cm)の単結節型肝細胞癌患者17名(45~73歳, 平均62歳)を用いた(非

EMILE群)。両群とも5または6.5Frのカテーテルに適宜、子カテーテルを用い、肝癌区域から肝癌垂区域に対して選択的にTALCEを施行した。

4. 抗腫瘍効果判定はTALCE後、EMILE群で7～34日後(平均18日)、非EMILE群では7～21日後(平均19日)に撮像した単純CT上の腫瘍最大断面における残留Lipiodol面積/腫瘍面積比からLipiodol停滞率[%]を求めた。さらに、TALCE後、EMILE群で20～92日後(平均46日)、非EMILE群で31～92日後(平均53日)に施行された肝切除術により得られた腫瘍標本の最大断面のHE染色標本を光学顕微鏡下に観察し、腫瘍壊死部分面積/腫瘍面積比から腫瘍壊死率[%]を求めた。

結 果

iohexol, 抗癌剤-iohexol溶液, およびLipiodolの比重はそれぞれ1.254, 1.374, および1.276であった。試験管内での層分離は、1:1のエマルジョンでは作製直後より、1:3および1:2のエマルジョンでは約10分後から認められた。光学顕微鏡による観察において、1:1および1:2のエマルジョンは油滴が3～30 μ mのoil-in-waterの状態が主体であり、1:3のエマルジョンは水滴が5～30 μ mのwater-in-oilの状態が主体であった。パドリング法による溶出試験では1:1および1:2のエマルジョンに比べ1:3のエマルジョンは明らかな抗癌剤の徐放性を示した。

EMILE群および非EMILE群のCT上のLipiodol停滞率は平均91.5%, および平均46.8%であった($p < 0.0005$)。また、HE染色切除標本の検鏡による腫瘍壊死率は平均63.2%, および平均42.9%であった(NS)。

Lipiodol停滞率および腫瘍壊死率をそれぞれ非独立変数とし、腫瘍径, epirubicin hydrochloride, mitomycin C, Lipiodol, ゼラチンスポンジの投与量, およびEMILEの使用の有無を独立変数として多重回帰分析を施行した結果、Lipiodol停滞率に対してEMILEの使用の有無のみが($p < 0.01$)、腫瘍壊死率に対してゼラチンスポンジとepirubicin hydrochloride投与量のみが($p < 0.005$, $p < 0.01$)有意に相関した。

結 語

本研究で作製した水:油比が1:3の抗癌剤-Lipiodolエマルジョン(EMILE)がin-vitroで最も安定しており、しかも、抗癌剤の徐放性が高かった。また、手術例における抗腫瘍効果は、抗癌剤とLipiodolの個別動注によるTALCE群に比較して、EMILEを用いたTALCE群の方が高い傾向を認めた。

論文審査の結果の要旨

申請者 兼松雅之は、抗癌剤を1:3のwater-in-oilエマルジョン化することにより、抗癌剤の徐放性が得られることを確認した。この事実より、経カテーテルLipiodol肝動脈塞栓術の効果向上を目的としてLipiodol-抗癌剤エマルジョンを作製し、単結節型肝細胞癌17例に肝動脈塞栓術を実施した。効果評価はLipiodolと抗癌剤をエマルジョン化せずに投与した17例を対象とした。塞栓術施行後に行われた肝部分切除により得られた手術標本のHE染色組織像から腫瘍壊死率を計測すると、Lipiodol-抗癌剤エマルジョン群で63.2%、非エマルジョン群で42.9%であった。本研究の成果は肝癌治療に新知見を加え、同時にInterventional Radiologyの進歩に少なからず寄与するものと認めます。

[主論文公表誌]

Transcatheter arterial chemoembolization therapy with epirubicin hydrochloride, mitomycin C-iohexol-Lipiodol emulsion (EMILE) for hepatocellular carcinoma

平成7年4月発行予定 Journal of Gastroenterology 30(2):掲載予定