

制癌剤の経カテール門脈内投与による実験的肝転移の抑制効果の検討及び制癌剤を内包するW/O/Wエマルションの応用

メタデータ	言語: jpn 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2014-10-23 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 吉田, 雅行 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/896

学位論文の内容の要旨及び論文審査の結果の要旨

学位記番号	医博第 43号	学位授与年月日	昭和62年 3月26日
氏名	吉田雅行		
論文題目	制癌剤の経カテーテル門脈内投与による実験的肝転移の抑制効果の検討及び制癌剤を内包する W/O/W エマルジョンの応用		

医学博士 吉田 雅行

論文題目

制癌剤の経カテーテル門脈内投与による実験的肝転移の抑制効果の検討及び制癌剤を内包するW/O/Wエマルジョンの応用

論文の内容の要旨

消化器癌の術後再発、特に肝転移は治療切除例の予後を左右する重要な因子の一つであり、再発後は種々の方法によってもいまだ満足のゆく結果は得られていない。

本庄らをはじめとする諸家の報告より、①転移の形成は主に経門脈的である。②転移形成初期には栄養血管は門脈優位であることから、制癌剤の門脈内投与による肝転移抑制の実験的研究や臨床的試みに対する報告もみられる。すなわち栄養血管が門脈優位である転移形成初期に、選択的に、より高濃度投与可能な門脈内投与により、優れた肝転移抑制効果を期待することができる。また、近年薬物の徐放化や、指向化を目的とする剤形としてエマルジョンが注目されている。

そこで、制癌剤(アドリアマイシン、ブレオマイシン)の経カテーテル門脈内投与による肝転移抑制効果について、家兎可植性VX2癌を経カテーテル門脈内注入した家兎肝転移モデルを用いて、投与方法により比

比較検討を行った。さらに、制癌剤を内包するW/O/Wエマルジョンによる肝転移抑制効果の可能性を探る目的で、血中及び組織内濃度を中心に検討を行った。

①制癌剤（アドリアマイシン、プレオマイシン）の経カテーテル門脈内投与は、静注より優れた肝転移抑制効果を示した。

②アドリアマイシンの各投与方法（静注、門脈内投与—以下門注、W/O/Wエマルジョン—アドリアマイシン門注—以下W/O/W-ADM門注）による血中濃度の比較では、いずれの投与方法でもアドリアマイシン（ADM）の濃度は急速に低下するが、W/O/W-ADM門注直後の血中ADM濃度は、他の投与方法と比較して最も低く、30分後では反対に最も高値となり徐放性が示唆された。

③肝組織内ADM濃度は、W/O/W-ADM門注が最も高く、以下ADM門注、ADM静注の順で、逆に、心組織内ADM濃度は、W/O/W-ADM門注が最も低く、以下ADM門注、ADM静注の順であった。

④W/O/Wエマルジョンによって門脈圧は平均4.6 cmH₂O上昇し、注入終了後は、速やかに低下し、組織学的検索でも、肝、肺、脾、腎、心いずれの臓器においても脂肪塞栓などはみられず塞栓状態ではなかった。

⑤W/O/W-ADM門注により肝転移抑制効果は認められた（ $p < 0.01$ ）が、ADM門注には及ばなかった。

⑥W/O/Wエマルジョン自体は肝転移抑制に関与していないことが判明した。

以上より、投与方法では静注より門注が、剤形では全身への移行が少なく高い肝への集積性と徐放効果が得られるW/O/W-ADM門注が、最も優れた抑制効果が得られると考えられたが、ADM門注がより優れた転移抑制効果を示した。今後、薬剤の安定性、安全性、他の投与方法、投与薬剤など検討すべき点は多いが、水溶性及び油性の制癌剤を、さらに複数の制癌剤を封入できる可能性もあり、肝転移の予防、治療にむけ研究を重ねる意義があると考えられる。

論文審査の結果の要旨

胃や大腸の癌は、原発巣が切除され所属リンパ節が郭清され根治手術が行われたとみなされても、血行性に肝転移が発生し患者が死に至る場合が少なくない。術後肝転移の初期に治療する手段が発見されれば多くの患者に永久治癒をもたらすことができる。

申請者はこの目的のため動物における肝転移のモデル実験を行い次のような結果を得た。

材料は日本白色家兎を用い、カテーテルを通じて上行結腸間膜静脈から可移植性のVX2癌を一定数注入した。先ず目的にかなうモデルをつくるため、癌細胞を注入後経時的に屠殺観察した所、注入後3週間が肝転移巣の数も多く、転移結節も融合せず適当な大きさであることがわかった。次に、制癌剤としてアドリアマイシンとプレオマイシンを投与し転移抑制効果を門注群と静注群と比較した所、門注群がより強いことがわかった。また少量連日投与よりも一回、大量投与の方が効果的であった。

次に、更により効果をうる目的で、W/O/Wエマルジョンとして上記の薬剤を門注し比較検討した。肝臓の組織内濃度ではアドリアマイシン門注群で最も高くその減少も最も緩やかであり、一層優れた肝転移抑制効果が期待された。W/O/Wプレオマイシン、W/O/Wアドリアマイシン門注群では対照群より有意に転移抑制効果を示した。しかし、これらはそれぞれのW/O/W非処理単独門注群の抑制効果に及ばなかった。

（本論文の評価）

以上の知見により、第一に、比較的安定した肝転移実験モデルの作製法は、従来必ずしも容易な方法がなかったため、高く評価された。第二に、肝転移の初期に経門脈的に薬剤を投与し、かなりの転移抑制を示した結果を得たことは、患者の術後に適用できる可能性を高めたことで評価された。第三に、W/O/Wに薬剤を包みこみ長期高濃度に肝組織内に薬剤をとどまらせることに成功したことも評価された。

一方、次のような問題点が指摘され質疑討論が行われた。

- 1) W/O/Wを使用した実験は結果的にはより高い抑制効果を示さなかったのは何故か。
- 2) W/O/Wの作製法を改善する方向性は見いだされているか。

- 3) 肝転移の結節数にかなりばらつきがあるが、このばらつきをもっと減少させられないか。
4) 現在迄、臨床的に、術後抗癌剤の門脈投与がいくたびか試みられているが、それが一般化されていないのは何故か。

これらの質疑に対して、申請者から概ね説得性のある回答がなされ、今後肝転移予防ないし治療に対する研究の方向性が示された。

以上、審査の結果、本委員会は本論文が学位授与に値する十分の内容を備えているものと判定した。

論文審査担当者	主査	教授	喜納	勇					
	副査	教授	松下	寛	副査	教授	吉村	敬三	
	副査	助教授	金井	弘一	副査	助教授	馬場	正三	