

| | |
|---------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 氏 名 | 友澤 裕樹 |
| 学位の種類 | 博士 (医学) |
| 学位記番号 | 博士乙第 401号 |
| 学位授与の要件 | 学位規則第4条第2項該当 |
| 学位授与年月日 | 平成26年 3月10日 |
| 学位論文題目 | Antitumor effect of miriplatin-lipiodol suspension/emulsion using a VX2 liver tumor model (ウサギ VX2 肝腫瘍モデルを用いたミリプラチン-リピオドールサスペンションとエマルジョンの抗腫瘍効果の比較) |
| 審査委員 | 主査 教授 藤山 佳秀 副査 教授 岡部 英俊 副査 教授 醍醐 弥太郎 |

論文内容要旨

| | | | |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|-----------------------|
| *整理番号 | 405 | 氏名 (ふりがな) | とも ざわ ゆう ぎ 友 澤 裕 樹 |
| 学位論文題目 | Antitumor effect of miriplatin-lipiodol suspension/emulsion using a VX2 liver tumor model (ウサギ VX2 肝腫瘍モデルを用いたミリプラチン・リピオドールサスペンションとエマルジョンの抗腫瘍効果の比較) | | |
| <p>【目的】ミリプラチンは脱離基にミリスチン酸を有するプラチナ製抗癌剤で、脂溶性が高く、従来肝細胞癌に対する経皮的肝動脈化学塞栓術で用いられてきたファルモルピシンやアイエーコール等の水溶性の抗癌剤と比較し、油性造影剤であるリピオドールに安定して溶解することができる。そのためリピオドール単独との懸濁が推奨されており、動注によりリピオドールと共に腫瘍内に長期間滞留し白金成分を徐放し抗腫瘍効果を発揮するといわれている。ただし臨床での使用において、腫瘍だけでなくその周囲の正常肝実質にも比較的多くのリピオドール懸濁液が流入してしまい、腫瘍への集積が不十分となり、期待していたほどの治療効果を得られない症例をしばしば経験する。今回我々はリピオドールに様々な割合で生理食塩水あるいは造影剤を加えてミリプラチンを懸濁し（エマルジョンと定義）、リピオドール単独との懸濁群（サスペンションと定義）と抗腫瘍効果について比較、検討を行った。</p> <p>【方法】VX2 腫瘍を肝左葉に移植した日本白色ウサギ 50 羽を無作為に 5 羽ずつの 10 群に分け、移植後 2 週間で実験に使用した。ミリプラチンをそれぞれリピオドール単独との懸濁群、リピオドール+生理食塩水との懸濁群、リピオドール+造影剤との懸濁群に分け、リピオドール+生理食塩水懸濁群、リピオドール+造影剤懸濁群についてはリピオドールと生理食塩水あるいは造影剤の割合をそれぞれ 1:1/4、1:1/2、1:1、1:2 の 4 群ずつに分けた。さらにコントロールとして生理食塩水単剤投与群を加え、計 10 群とした。ミリプラチンとリピオドールの投与量については、それぞれ 2mg/kg、0.1ml/kg に統一した。ウサギに全身麻酔を施行後、右大腿動脈をカットダウンし 4Fr シースを挿入、4Fr コブラ型カテーテルにて腹腔動脈を選択した後、マイクロカテーテルを左肝動脈まで挿入し、それぞれの薬剤をなるべく逆流しないようにゆっくり注入した。動注直後とその後 24 時間の血中プラチナ濃度の推移を耳介静脈からの採血にて測定した。また MRI を用いてそれぞれの群における動注前、動注 7 日後の腫瘍のサイズを測定し腫瘍増大率の比較を行った。その後ウサギを犠牲死させ、腫瘍と周囲正常肝実質を取り出しそれぞれの組織内のプラチナ濃度を測定した。</p> | | | |

- (備考) 1. 論文内容要旨は、研究の目的・方法・結果・考察・結論の順に記載し、2千字程度でタイプ等で印字すること。
2. ※印の欄には記入しないこと。

【結果】血中プラチナ濃度は全群・全測定点において計測範囲以下であった。腫瘍増大率についてはリピオドール+生理食塩水懸濁群≒リピオドール+造影剤懸濁群<リピオドール単独懸濁群<生理食塩水単剤投与群となる傾向が見られた。また生理食塩水あるいは造影剤との混合比別で比較すると、リピオドール量の1/2の割合で加えた群で腫瘍増大率が低い傾向がみられ、リピオドール単独懸濁群とリピオドール+生理食塩水1/2懸濁群の間に有意差を認めた($p=0.02$)。腫瘍内プラチナ濃度についても生理食塩水あるいは造影剤をリピオドール量の1/2の割合で加えて懸濁した群で高い傾向が見られた。周囲正常肝実質内プラチナ濃度についてはサスペンション投与群と比較し、エマルジョン投与群で全体的に低い傾向であった。

【考察】今回の実験結果から、ミリプラチンはリピオドール単独に懸濁したサスペンションの状態よりも生理食塩水あるいは造影剤を加えたエマルジョンの状態での動注を行うほうが腫瘍増大を抑制すると考えられた。その理由として、リピオドールエマルジョンの状態ではサスペンションと比較し粘稠度が高くなるという報告があり、血管内に注入されたリピオドールの油滴はその高粘稠度に起因する表面張力のためエマルジョンでより大きな粒状~球状を呈すると考えられ、その結果正常肝実質を栄養する細い血管への流入が抑制され、より太い腫瘍血管の方へ流入しやすくなるのではないかと推測された。さらにエマルジョンの状態ではその高粘稠度による動脈の塞栓効果も加わるのではないかと考えられた。ただし、リピオドール量に比しより多くの液体を加えたoil-in-waterエマルジョンの状態では、粘稠度が低下しサスペンションに似た動態を呈すると考えられ、また懸濁液中のミリプラチン濃度も低下し結果として腫瘍内に滞留するミリプラチン量が減少すると推測され、リピオドール量の半量程度の液体を加えたwater-in-oilエマルジョンの状態での使用がより効果的と考えられた。血中のプラチナ濃度は全治療群で計測範囲以下であったが、このことはミリプラチンが腫瘍局所に選択的に滞留し全身循環への移行が少ないという薬物動態的な特徴を示していると考えられた。今回の実験では動注前後の肝機能についての評価は行っていないが、腫瘍周囲の正常肝実質のプラチナ濃度は、サスペンション投与群と比較しエマルジョン投与群で全体的に低い傾向が見られており、治療に伴う肝機能悪化への影響も少ないのではないかと考えられた。

【結論】ミリプラチンはリピオドール単独とのサスペンションの状態よりも生理食塩水や造影剤を加えたwater-in-oilエマルジョンの状態での動注を行う方がより高い抗腫瘍効果を発揮する可能性が示唆された。

学位論文審査の結果の要旨

| | | | |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|----|-------|
| 整理番号 | 405 | 氏名 | 友澤 裕樹 |
| 論文審査委員 | | | |
| <p>(学位論文審査の結果の要旨) (明朝体11ポイント、600字以内で作成のこと。)</p> <p>肝細胞癌に対する肝動注療法においてミリプラチン-リピオドール (ML) 懸濁液は腫瘍だけでなくその周囲の正常肝実質にも比較的多く流入してしまい、腫瘍内への集積が不十分となる症例をしばしば経験する。ML 懸濁液はサスペンションの状態であり、注入液の性状が腫瘍への集積や抗腫瘍効果に影響を及ぼしている可能性があると考え、ML サスペンションに水溶液を加えてエマルジョンとし、ウサギ VX2 肝腫瘍モデルを用いて抗腫瘍効果の比較を行い、以下の点を明らかにした。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) リピオドールエマルジョンは水溶液の混合比により water-in-oil エマルジョンと oil-in-water エマルジョンの状態に分類される。 2) サスペンションと比較しエマルジョンの状態で動注を行った方が腫瘍増大を抑える傾向が見られた。 3) 周囲正常肝実質への薬剤流入もエマルジョンの方が制限される傾向が見られた。 4) エマルジョン間の比較では oil-in-water より water-in-oil の状態の方がより腫瘍増大率が低かった。 5) water-in-oil エマルジョンは粘稠度が高いため、正常肝実質を栄養する毛細血管への流入が制限され、より太い腫瘍血管へ流入しやすくなると考えられた。 6) 以上の結果よりミリプラチンは water-in-oil エマルジョンの状態での使用が望ましいと考えられた。 <p>本論文は肝細胞癌治療におけるミリプラチンの使用法について新しい知見を与えたものであり、最終試験として論文内容に関連した試問を受け合格したので、博士 (医学) の学位論文に値するものと認められた。</p> <p style="text-align: right;">(総字数 593 字)</p> <p style="text-align: right;">(平成26年1月27日)</p> | | | |