

# 放射化微小球体を用いた肝腫瘍の 血管内放射線治療の基礎的研究

(研究課題番号 : 14570856)

平成14年度～平成16年度科学研究費補助金 (基盤研究(C)(2))

## 研究成果報告書



平成 17 年 3 月

研究代表者 **光 森 通 英**

京都大学・医学研究科・講師

# は し が き

## 研究組織

研究代表者：光森 通英（京都大学 医学研究科 講師）  
研究分担者：永田 靖（京都大学 医学研究科 助教授）  
研究分担者：荒木 則雄（京都大学 医学研究科 助手）

## 交付決定額（配分額）

（金額単価：千円）

	直接経費	間接経費	合 計
平成14年度	1,400	0	1,400
平成15年度	1,000	0	1,000
平成16年度	1,000	0	1,000
総 計	3,400	0	3,400

## 研究発表

### (1) 学会誌等

1. Kawashita M, Shineha R, Kim HM, et al.: Preparation of ceramic microspheres for in situ radiotherapy of deep-seated cancer. *Biomaterials*, 24: 2955-2963, 2003.
2. Araki N, Nagata Y, Fujiwara K, et al.: Evaluation of glass microspheres for intra-arterial radiotherapy in animal kidneys. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 49: 459-463 2001.

### (2) 口頭発表

1. Araki N, Nagata Y, Mitsumori M, Oya N, Hiraoka M, Shineha R, Kawashita M, Kokubo T: EXPERIMENTAL EVALUATION YTTRIUM-OXIDE (Y<sub>2</sub>O<sub>3</sub>) MICROSPHERE FOR INTRAARTERIAL RADIOTHERAPY OF LIVER TUMORS. ISIR & JSAIR 2002, Tokyo, 2002年5月10-12日.
2. 荒木則雄, 永田 靖, 藤原一央, 光森通英, 坂本隆吏, 坂本匡人, 平岡真寛: 放射性微小球を用いた内照射療法の基礎的検討～ICP プラズマ分光計を用いた肝組織内 Yt 微量分布の検討. 第32回日本血管造影・IVR 学会総会 神戸, 2003年5月16-17日.
3. 荒木則雄, 永田 靖, 光森通英, 藤原一央, 坂本隆吏, 坂本匡人, 大屋夏生, 平岡真寛: 肝腫瘍に対する放射性微小球を用いた新規治療法の開発. 第41回日本癌治療学会総会 札幌, 2003年10月22-24日.
4. 荒木則雄, 永田 靖, 光森通英, 藤原一央, 坂本隆吏, 坂本匡人, 大屋夏生, 平岡真寛: 放射性微小球を用いた肝腫瘍に対する内照射療法の開発. 第63回日本医学放射線学会学術集会 横浜, 2004年4月8-10日.

5. Araki N, Nagata Y, Hiraoka M, Kawashita M, Kokubo T, Inoue Y, Sawada Y: Treatment of VX2 Tumors in Rabbit Liver by Radioactive Y2O3 Microspheres. 7th World Biomaterial Congress Sydney, 2004年5月17-21日.

(3) 出 版 物  
特になし

(4) 研究成果による工業所有権の出願・取得状況  
特になし

## 研究成果の概要

### 1. 研究の背景と目的

悪性腫瘍の中で肝細胞癌 (HCC) は難治性の癌の一つに数えられる。肝腫瘍に対する放射線治療は、正常肝組織の耐容線量、HCC の放射線抵抗性、呼吸による臓器の移動などにより、従来の外照射放射線治療では根治線量には至らないのが現状である。海外では1960年代より、肝腫瘍に対する内照射療法は研究が続けられ、近年放射性微小球が市販され、臨床応用がなされている。一方、国内では、1980年代に放射性ヨードを用いた肝塞栓療法の報告を認めるが、臨床応用に至っていないのが現状である。

89-Y (イットリウム) は、中性子照射を行うと 90-Y となり、beta 線放射体となる。90-Y の半減期は64.1時間、平均飛程距離は 2.5 mm、平均エネルギーは 937 keV であり、注入された臓器内での限局的かつ効果的な放射線療法が可能となる。今回、国内発のオリジナルの放射性微小球の開発に向けて、日本白色家兎を用いた動物実験を行い、放射性微小球の血管内放射線治療の抗腫瘍効果および安全性を評価することを目的とした。

### 2. 方 法

注入に用いた微小球は、純粋な酸化イットリウム ( $Y_2O_3$ ) で構成され、サイズは直径 20~30  $\mu m$ 、末梢まで到達しやすいように高い真球性を有している。微小球の化学耐久性は京都大学工学部により評価された。16羽の日本白色家兎 (オス) を、非治療群 (N=5)、非放射化微小球注入群 (N=5)、放射性微小球注入群 (N=6) に割り付け、肝臓に、VX2 腫瘍組織片を開腹下に直接植え込んだ。2週間後に腫瘍の生育を CT 画像で確認し、家兎右大腿動脈より、カテーテルを用いて固有肝動脈を選択し、非放射化および放射化微小球をそれぞれ約 30 mg 注入した。注入に際しては、透視下で胃十二指腸動脈から溢れないように注意した。放射化微小球注入群における注入放射能は 131~173 MBq であった。腫瘍の増殖の観察は CT 画像上で行った。各微小球注入後 3週間 (腫瘍植え込みから計 5週間) で、CT 撮影後に家兎の観察を終了し、屠殺後肝臓、胃、十二指腸、脾臓、肺を切除した。それぞれの臓器より組織片を採取し、濃硝酸を用いて、7日間恒温震盪することで完全に溶解し、溶解液中に含まれる Y をプラズマ分光計により定量し、各臓器および正常肝組織、肝腫瘍への分布を評価した。

### 3. 結 果

観察終了時の各腫瘍最大径の平均値は、非治療群で 29.3 mm、非放射化微小球注入群で 25.3 mm であったのに対し、放射性微小球注入群では、11.0 mm であり有意差を認めた ( $P < 0.005$ )。各組織での Y の定量結果では、肺や脾臓などの遠隔臓器に関しては、採取したサンプルからは、Y は検出されなかった。肝臓では、非放射化微小球注入群で 74.9%、放射性微小球注入群で 73.7%、胃および十二指腸では、それぞれ 2~5% のサンプルに Y が検出された。また、注入後の肝臓の組織学的検討においては、注入した微小球は変形せずに、直径 20~30  $\mu m$  の細動脈まで到達しているのが観察された。正常肝組織においてはグリソン鞘内の小葉間動脈、腫瘍組織内では腫瘍血管内への微小球の到達が確認された。組織学的観察結果は、当科において、過去に施行した日本白色家兎腎臓での所見と同様であった。



#### 4. 考察と今後の展望

酸化イットリウム ( $Y_2O_3$ ) 微小球の家兎肝臓への血管内注入によって、VX2 腫瘍の著明な腫瘍増殖抑制効果が示された。また、他臓器への逸脱も認められず、安全性も証明することが出来た。今回我々が検討した酸化イットリウム微小球は、現在海外において臨床応用されている放射性微小球に比べ化学耐久性にも優れていると考えられ、国内外での早期臨床応用が期待される。今後は、注入組織内での塞栓物質の動態観察などを行い最適な微小球のサイズや注入量、放射能を決定すべく検討をかさねる予定である。

#### 5. 関連した研究

課題番号 (15200041) 「強磁性セラミック微小球を用いた深部がん局所高温度治療法の開発」において、交番磁場による加熱が可能な磁性体 (マグネタイト) からなる微小球 (温熱微小球) を開発中であり、直径  $10\ \mu\text{m}$  以下のコーティング核にマグネタイトをコーティングした直径  $20\sim 30\ \mu\text{m}$  の温熱微小球を、血管造影により日本白色家兎の腎動脈を選択し手動的に注入した。高周波加温装置 (3,500 e, 100 KHz) により腎を加温し温度上昇を追跡する実験を行った。結果として、家兎の腎の温度は上昇し、35分間の加温で  $36.7^\circ\text{C}$  から  $41.4^\circ\text{C}$  にまで上昇を確認した。