

氏 名	ふじ 藤 原 かず ひさ 央
学位(専攻分野)	博 士 (医 学)
学位記番号	論 医 博 第 1739 号
学位授与の日付	平 成 13 年 3 月 23 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	Experimental Embolization of Rabbit Renal Arteries to Compare the Effects of Poly L-Lactic Acid Microspheres with and without Epirubicin Release Against Intraarterial Injection of Epirubicin (エピルビシン含有ポリ L-乳酸マイクロスフェアの塞栓・徐放効果の基礎的検討)
論文調査委員	(主 査) 教 授 小 川 修 教 授 米 田 正 始 教 授 平 岡 眞 寛

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】近年、化学塞栓療法はリピオドールと抗癌剤のエマールジョンにゼラチンスポンジを併用する Lipiodol-TAE が主流であるが、その治療効果の限界も明らかとなっており、徐放・塞栓効果を合わせ持つ単体としての化学塞栓物質の開発の必要性が望まれてきた。今回、ポリ L-乳酸マイクロスフェア（以下 PLA）が、化学塞栓物質として有用であるかを検討するため、PLA が有する徐放効果並びに塞栓効果の基礎的検討を行った。

【方法】PLA 1 mg に対して塩酸エピルビシン（以下 EPI）0.03 mg を oil-in-oil 法にて含有させ（EPI-PLA）、以下の検討を行った。使用した実験動物は、体重2.5～3.0 kg の日本白色家兔で、ペントバルビタールで麻酔後、マイクロカテーテルを切開露出した大腿動脈から挿入し、腎動脈を選択して50mg の EPI-PLA をにて（EPI の総量は1.5 mg）塞栓術を施行した（Chemo-TAE 群）。塞栓前、塞栓後30分、1, 2, 4, 6, 24時間に静脈血を採取し血中 EPI 濃度を測定した。次に、24時間後に屠殺した家兔の塞栓腎を摘出し、組織内の EPI 濃度測定及び摘出腎の肉眼的・組織学的検討を行った。対象群として、EPI 1.5 mg のみを腎動脈から動注する群（TAI 群）を設定した。また、EPI を含有しない PLA 単独で塞栓術を施行する群（TAE 群）をコントロール群として、それぞれの群間の比較検討を行った。なお、家兔はそれぞれにつき5羽ずつ使用した。

【結果】EPI 血中濃度の経時的測定では、TAI 群では30分後から急激にピークを迎え、24時間後にはほぼ0に近い値を示したが、Chemo-TAE 群では30分後に一過性の上昇を認めたものの、以降は24時間後まで低値で保たれていた。24時間後に摘出した腎組織内の EPI 濃度測定では、TAI 群に比して Chemo-TAE 群では明らかに高値を示していた。腎臓の肉眼的及び組織学的検討では、Chemo-TAE 群・TAE 群では、塞栓腎の細動脈内に PLA の存在が認められ、塞栓腎は全体に萎縮し、腎皮質に出血性梗塞・壊死像を認めたが、TAI 群では認められなかった。また、Chemo-TAE 群では PLA の存在する周囲の血管に、血管内皮細胞の損傷や内膜肥厚等の血管損傷と思われる所見を認めたが、TAE 群・TAI 群では認められなかった。

【考察】PLA は生体に対して無毒の Lactic Acid の重合体で、3～4週間で生体内で分解吸収される。従来、PLA にアドリアマイシンやレスプラチンを含有させ、その徐放効果を利用して癌性胸膜炎患者の胸腔内に投与し、良好な成績が報告されている。今回の結果では、Chemo-TAE 群と TAI 群の比較において、EPI-PLA の腎動脈への動注後の EPI 血中濃度は、Chemo-TAE 群では常に低値であることから、全身への影響は軽微であることが予想された。また、腎組織内 EPI 濃度は、Chemo-TAE 群でははるかに高値であることがら、Drug Delivery の観点からは優れた徐放効果を有していることが判明した。塞栓効果については、Chemo-TAE 群・TAE 群で肉眼的・組織学的に良好な塞栓効果が得られた。特に Chemo-TAE 群では、TAE 群には見られなかった、PLA の存在する周囲の血管に血管損傷の所見を認めた。これは、抗癌剤による化学的变化と考えられ、この変化によって血管の狭窄・閉塞を引き起こすことが予想されることから、物理的な塞栓効果だけではなく、化学的な塞栓効果も期待できることが判明した。

【結論】EPI-PLA は局所の抗癌剤濃度を維持する反面、血中抗癌剤濃度を低値に抑えることができ、物理的な塞栓効果のみならず、抗癌剤による化学的な塞栓効果を有する化学塞栓物質として使用できることが証明された。

論文審査の結果の要旨

動脈化学塞栓療法は各種悪性腫瘍に対する有効な治療法として臨床に用いられておりその中でより有用な塞栓材料の開発は大きな研究課題となっている。

ポリ L-乳酸マイクロスフェア（PLA）は、生体に対して無害な乳酸の単重合体であり、3～4週間に体内で加水分解される性質を有する。

本研究では、PLA に抗癌剤である塩酸エピルビシン（EPI）を含有させた EPI-PLA の化学塞栓物質としての有用性を家兎を用いて検討した。

家兎の腎動脈に EPI のみを動注する TAI（動注療法）群と、EPI-PLA にて塞栓術を施行する Chemo-TAE（化学塞栓療法）群を設定し、両者を比較検討した。血中 EPI 濃度については、TAI 群では動注後高値を示した後、速やかに消失したのに対し、Chemo-TAE 群では24時間にわたって常に低値で留まっており、全身への影響は後者で軽微であることが示された。また、腎組織内 EPI 濃度は、TAI 群に比べて Chemo-TAE 群では明らかに高値を示しており、優れた徐放効果が明らかになった。塞栓効果としては、Chemo-TAE 群では腎皮質を中心に良好な塞栓効果を認めたが、TAI 群では認められなかった。EPI-PLA が存在する血管では、早期から血管損傷の所見を認め、本塞栓物質により物理的な塞栓効果のみならず、化学的な塞栓効果も期待できることが判明した。

以上の研究は、EPI-PLA が優れた徐放性と高い塞栓効果を有しており、単体の化学塞栓物質として使用できることを明らかにしたものであり、癌治療の基礎研究に寄与するところが大きい。

したがって、本論文は博士（医学）の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、平成13年1月5日実施の論文内容とそれに関連した研究分野並びに学識確認のための試問を受け合格と認められたものである。