

Title	新動脈塞栓材料-Carbazilquinone含有ゼラチンスポンジの作製と応用
Author(s)	伊丹, 道眞; 山田, 龍作; 中塚, 春樹 他
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1981, 41(1), p. 75-78
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/18081
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

研究速報

新動脈塞栓材料—Carbazilquinone 含有ゼラチン スポンジの作製と応用

大阪市立大学医学部放射線医学教室

伊丹 道眞 山田 龍作 中塚 春樹 中村 健治
佐藤 守男 小林 伸行 高島 澄夫 水口 和夫
山下 彰 小野山靖人

(昭和55年9月5日受付)

(昭和55年10月6日最終原稿受付)

New Embolic Material for Therapeutic Embolization of Malignant Tumor —Gelatin Sponge Containing Carbazilquinone—

Michinao Itami, Ryusaku Yamada, Haruki Nakatsuka, Kenji Nakamura,
Morio Sato, Nobuyuki Kobayashi, Sumio Takashima,
Kazuo Minakuchi, Akira Yamashita and
Yasuto Onoyama

Department of Radiology, Osaka City University Medical School
(Director: Prof. Yasuto Onoyama)

Research Code No.: 514

Key Words: Angiography, Embolization therapy, Embolic material,
Malignant tumor, Anti-cancer therapy

A new embolic material containing anti-cancer agent is developed in order to obtain anti-tumor effect produced by both prolonged-release property of anti-cancer agent and prevention of blood supply by means of arterial occlusion.

This material consists of gelatin sponge containing crystallized carbazilquinone. Experimental and clinical evaluations of this material are carried out. Experimentally, it is proved to provide a sustained release property of carbazilquinone in vitro. Clinically, a case of renal cell carcinoma was treated by transcatheter arterial embolization therapy using this material. Follow-up angiography revealed a marked reduction of the tumor size and disappearance of the tumor vessels. These preliminary results in experimental and clinical trial are encouraging in the field of anti-cancer therapy.

I. はじめに

最近、動脈塞栓術が悪性腫瘍の新しい治療法として注目されており、著者らも各種悪性腫瘍に対

し抗癌剤併用動脈塞栓術を施行し、良好な成績をおさめている¹⁾²⁾。しかし、従来の方法では、抗癌剤を塞栓物質（ゼラチンスポンジ）にしみ込

せてあるだけで、薬剤は容易に血中に流出してしまう欠点があった。そこで著者らは、ゼラチンスポンジによる阻血効果に加えて抗癌剤の徐放効果を狙い、ゼラチンスポンジに抗癌剤を結晶の形で組み込んだ新塞栓材料を開発し、基礎的検討を加え、更に臨床的応用を試みたので報告する。

II. 新塞栓材料の作製

新塞栓材料は、現在動脈塞栓材料として広く用いられ安全性の確認されているゼラチンスポンジを基礎材料に用い、抗癌剤として選択的動脈内注入療法にしばしば用いられる Carbazilquinone (以下 CQ) を含有させたもの (以下 CQ スポンジ) である。その製法の概略は、微細結晶化した CQ 粉末をゼラチン溶液に混和し、これをスポンジ状に成型したものであり、従来のゼラチンスポンジと同様の形態をなしている。また CQ 結晶の大きさは約 70—180 μ で、スポンジ状のゼラチン中に均等に組み込まれている (Fig. 1a)。

III. 基礎的検討

スポンジから CQ が徐放性をもって溶出するか否かを調べる目的で、以下の実験を行った。ガラス製カラム内に CQ スポンジ 50mg (含有する CQ 量は 8.3mg) を入れ、上方より pH 7.0 リン酸緩衝液を滴下し、カラムを通過した CQ 溶液

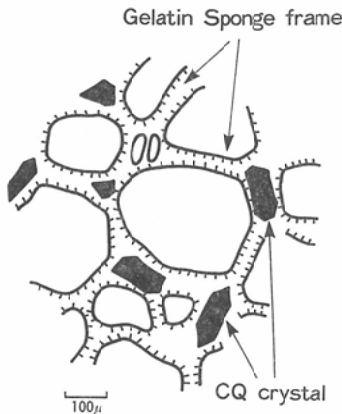


Fig. 1a Schematic diagram of the newly developed gelatin sponge containing crystallized carbazilquinone (CQ sponge). Crystallized carbazilquinone (70-180 μ in size) are uniformly scattered in the frame of gelatin.

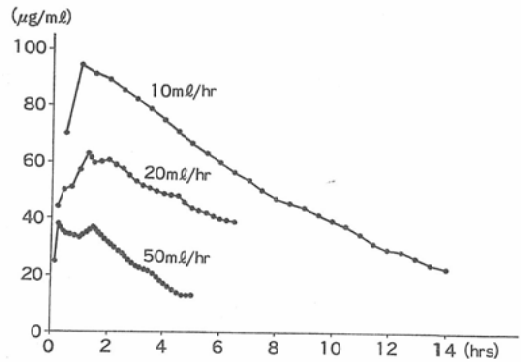


Fig. 1b Concentration of solution extracted from CQ sponge in the phosphate buffer at various flow rate. These results indicate this material having sustained release property of carbazilquinone

を 5ml ずつ経時的に集め、溶液中 CQ 濃度を測定した。毎時 50ml, 20ml, 10ml とリン酸緩衝液の滴下速度を 3 種類設定し、各々の溶出 CQ 濃度の経時的変動を調べた (Fig. 1b)。リン酸緩衝液の滴下速度がいずれであっても、溶出 CQ 濃度は 1 時間以内に最高値に達したのち徐々に低下するパターンを示した。そしてこの溶出 CQ 濃度は滴下速度が遅くなるほど高値を示し、流速を毎時 10ml と最も遅くした場合、溶出 CQ 濃度は 1 時間後に最高値 (95 μ g/ml) に達し、その後徐々に低下したが、14 時間後においても 20 μ g/ml の濃度を維持した。

IV. 臨床例

57歳、男性。左腎癌症例 (Fig. 2a) に対し、CQ スポンジ約 60mg (含有 CQ 量約 6mg) を用いて左腎動脈塞栓術を施行した。術後 4 週目の左腎動脈造影 (Fig. 2b) で腫瘍は縮小し、腫瘍血管の消失が著明であった。術後、重篤な副作用は認めなかった。

V. 考察

血管カテーテルを用いた動脈塞栓術は、対症療法としてのみならず各種悪性腫瘍に対する抗腫瘍療法として用いられてきている¹⁾²⁾。その塞栓物質は種々のものが考案されているが、現在最も普及しているゼラチンスポンジは、① 入手しやす

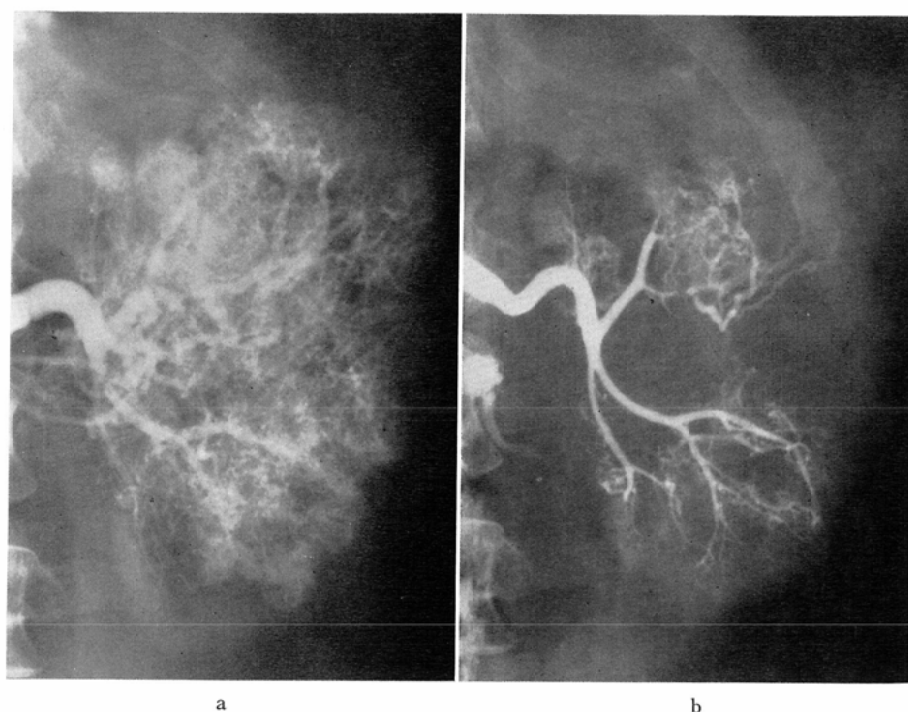


Fig. 2a, 2b 58-year-old-male with renal cell carcinoma of left kidney was treated by transcatheter arterial embolization therapy using CQ sponge. Selective lt. renal arteriogram before the embolization (a). A marked reduction of the tumor size and disappearance of the tumor vessels were demonstrated 4 weeks thereafter (b).

く、② 細断加工が容易で細いカテーテルを通じて注入することができ、③ 組織に対する毒性がなく、抗原性や強い異物反応を示さない、といった利点がある³⁾。著者らも各種悪性腫瘍に対し抗癌剤を滲み込ませたゼラチンスポンジを用いて本法を施行し、ある種の腫瘍、特に肝癌において極めて良好な成績を得ている²⁾。しかし腎癌などでは閉塞血管の早期再開通をきたし³⁾、ゼラチンスポンジに抗癌剤を単に滲み込ませるだけでは塞栓物質としても、抗癌剤の局所投与方法としても十分であるとは言い難かった。一方、抗癌剤に持効性を賦与する試みは、抗癌化学療法の分野で種々の方法が考案されている⁴⁾。著者らは動脈塞栓術の際にゼラチンスポンジに抗癌剤を保持する構造を与えれば、腫瘍に対して抗癌剤の腫瘍組織内持効性による抗腫瘍効果と、ゼラチンスポンジ塞栓による血流遮断をもたらす阻血効果を同時に期待で

きると考え、Carbazilquinone 含有ゼラチンスポンジを考案、作製した。溶出試験では、カラムを流れる緩衝液の流速が遅くなるほど溶出CQ濃度は高くなり、かつ高濃度が長時間維持された。従って、本材の局所動脈内注入によって局所の血流はほとんど静止に近い状態となり、局所のCQ濃度を長時間高濃度に維持し得ると考えられ、抗腫瘍効果を増強させる得ると考えられた。事実、本材の腎癌症例への応用では、従来の抗癌剤を滲み込ませただけのゼラチンスポンジに比し、著しい腫瘍血管の減少、消失をみた。以上の成績から本材は、阻血効果のみならず、抗癌剤の徐放性によって良好な抗腫瘍効果の期待できる新しい塞栓材料として有用であるとの結論を得た。

VI. まとめ

新動脈塞栓材料、Carbazilquinone 含有ゼラチンスポンジを考案、作製し、基礎的および臨床的

に検討した。本材の局所動脈内投与は局所の CQ 濃度を長時間高度に維持し得ると考えられた。本材を腎癌症例に応用し、重篤な副作用がなく良好な抗腫瘍効果が得られ、今後広く臨床に応用され得ると考えられた。

本研究の一部は厚生省癌研究助成金(班長高橋睦正)、文部省科学研究費の援助を受けた。

文 献

- 1) 山田龍作, 中塚春樹, 中村健治, 水口和夫, 山口真司, 佐藤守男, 宮本 武, 玉木正男: 各種悪性腫種に対する Transcatheter arterial em-

bolization therapy の経験. 脈管学, 18: 563—571, 1978

- 2) 山田龍作, 水口和夫, 中塚春樹, 中村健治, 佐藤守男, 伊丹道真, 小野山靖人: 血管塞栓術—肝腫瘍に対する栄養動脈塞栓術—. 臨外, 35: 319—324, 1980
- 3) 中塚春樹: セラチン スポンジの動脈内注入による非親血的抗腫瘍療法に関する基礎的, 臨床的検討. 阪市医誌, 28: 191—223, 1979
- 4) 加藤哲郎, 根本良介, 熊谷郁太郎, 西本 正, 森久: マイクロカプセル化抗癌剤の研究. I. マイクロカプセル化マイトマイシンの試作とその特性. 日癌治, 14: 152—156, 1979