原 著

温熱療法と Degradable Starch Microspheres による動脈塞栓法併用における腫瘍効果に関する研究

村田 貴史 長谷川武夫 吉田 正徳
田中 敬正

関西医科大学 放射線科

キーワード：

温熱療法，動脈塞栓術，腫瘍血流，VX2 腫瘍。

Effectiveness of Degradable Starch Microsphere Embolization combined with Hyperthermia in the Treatment of Tumors.

Takasei MURATA Takeo HASEGAWA Masanori YOSHIDA,
Yoshimasa TANAKA,

Department of Radiology, Kansai medical university.

Key words ; Hyperthermia, Arterial Embolization, Blood flow, VX2 carcinoma.

Several studies indicated that hyperthermia was effective in the treatment of human and animal tumors. But this hyperthermic effects are strongly influenced by the conditions of tissue blood flow.

We investigated the effectiveness of Degradable Starch Microsphere (D.S.M.) embolization combined with hyperthermia in the treatment of VX2 carcinoma. These microspheres temporarily obstructed blood flow at the precapillary arteriole levels. In our study, the blood flow in tumors was inhibited longer than in normal muscle tissues and during heating, the temperature of tumors was increased by D.S.M. embolization. The tumor growth was inhibited and the damages of normal muscle were not so remarkable by these combined treatment.

はじめに

Degradable starch Microspheres (Spherex, Pharmacia 社製, Sweden) (以下 D.S.M. と略する) は40から50 μ , 平均45 μ の直径を持つ蔗糖粒子で, 血中アミラーゼによって分解される. この粒子を動脈内に注入すると, 一過性の又可逆的な動脈血流阻害を生じる.(1) 欧米では組織の低酸素化(2), 又腫瘍組織内薬剤濃度の上昇(3)を図る目的で実験が進められている.

一方温熱療法は, 現在腫瘍治療の目的で放射線療法及び化学療法と併用され, 実験的にも効果が確められている.(4, 5) しかし温熱療法は組織血流によって加温エネルギーが拡散をうけ加温効率が悪くなってしまうという問題点を持っている.(6, 7) そこで我々はこの D.S.M. を用い腫瘍血流を途絶した条件下で温熱療法の併用について検索し, 若干の知見を得たので報告する.

材料及び方法

白色家兔の右下腿部に VX2 癌を移植し、直径約 3 cm に腫瘍が成長した時点で実験を開始した。12羽の家兔を対象にして、左大腿動脈又は左右頸動脈から右総腸骨動脈にカテーテルを挿入し、D.S.M. 1 ml (直径 $40\mu\sim 50\mu$, 6×10^6 /ml 含有), 0.75ml, 0.5ml, 0.25ml を生理的食塩水と混ぜて計 2 ml になるようにし、30秒間かけカテーテルより注入した。その後経時的に右下腿部腫瘍、正常筋肉部の血流量を Polarography を利用し、Fick の原理に基く水素クリアランス法(8)により求め観察した。

次に D.S.M. 1 ml, 0.5ml を同様に、カテーテルより右内腸骨動脈に注入し、温水槽 44°C 、40分間、右下肢を浸し、各 3羽計 6羽加温した。その間、及び後の腫瘍部 (腫瘍周辺部より 5 mm 内部) の温度変化を観察した。

次に温熱処理後腫瘍の大きさの変化を 21日後まで併せて計測した。組織学的には正常筋肉部、腫

瘍部に対するこの併用療法の影響を観察した。

結 果

D.S.M. は図 1 a で示すように、 45μ の直径を持ち一定の球形粒子である。

図 1 b は D.S.M. 0.2ml に家兔血清 1 ml を混ぜ、図 1 a の D.S.M. 濃度と同じようになるようにし、 37°C 20分間振盪後の D.S.M. の像である。血清中のアミラーゼにより分解され粒子径の縮小、数の減少が見られる。

1) D.S.M. を使用した動脈塞栓術後の筋肉、腫瘍部血流の変化について

D.S.M. 含有液の量を 0.25, 0.5, 0.75, 1 ml と変えて塞栓術を行った全ての例で (図 2 a, b, c, d.) 正常筋肉血流、腫瘍血流ともに術前の血流量に比べ 30% 以下に低下した。又どの D.S.M. 量においても一定の時間の経過により塞栓前の血流量まで回復した。回復までの時間は、D.S.M. 1 ml 注入 (図 2 a) にて筋肉部で約 100分、

図1 a. D. S. M. 粒子
b. D. S. M. 粒子と家兔血清混和
 37°C 20分後の粒子像を示す。

Blood Flow Recovery

図2 a. D. S. M. 0.25ml, b. D. S. M. 0.5ml
c. D. S. M. 0.75ml, d. D. S. M. 1ml
各量動脈注入後の下肢 VX 2 癌, 正常筋肉部の
血流回復の変化を示す。

腫瘍部にて110分, 0.75ml 注入 (図2 b) にて筋肉部で60分, 腫瘍部で80分, 0.5ml (図2 c) にて筋肉部で40分, 腫瘍部で60分, 0.25ml 注入 (図2 d) にて筋肉部で20分, 腫瘍部で30分であった。図3は図2の値により, 横軸に D.S.M. の量, 縦軸には D.S.M. 注入後, 完全に組織血流が回復した時間をとって, 筋肉部と腫瘍部について比較した。どの D.S.M. 量においても腫瘍血流の方が強く, 長く抑制されていた。

図3 完全に血流回復を示す時間と注入する D. S. M. 量の関係を示す。
(腫瘍部 ○印、正常筋肉部 ×印)

2) D.S.M. を使用した塞栓術によって温熱の効果は上がるか?

a) 加温時の温度変化について

D.S.M. 液, 0.5ml, 1 ml を注入して加温することにより (図4), 加温直後より2つの群で温度上昇が急激に起こり, 動脈を結紮して血流量をなくした場合と同程度の温度上昇を示した。又, 44℃の加温により加温15分後で D.S.M. の注入しない群に比べ, 0.5℃の上昇が認められた。43℃以上の腫瘍内温度は, 注入なしで17分, 0.5ml 注入にて, 26分, 1 ml 注入にて37分と延び, 加温効率が良くなった。0.5ml D.S.M. を注入した群の場合, 40分の加温後, 室内での腫瘍部の温度の低下は, 注入をしなかった群と同様に速かに生じた。

b) 腫瘍, 正常部に対する効果について

腫瘍の発育は (図5) D.S.M. による塞栓術だけの腫瘍発育阻止効果はなかった。しかし温熱処理を加える事により, 温熱療法単独で処理21日後には処理前の腫瘍径の3.3倍になったにもかかわらず

図4 D. S. M. 0.5ml、1ml注入後44°C 40分 温水槽にて加温時後の腫瘍部の温度変化を示す。

図5 D.S.M. 1ml注入後温熱処理施行後の腫瘍発育曲線(○印)を示す。
対称として・印温熱療法単独施行例の変化を示す。

図6 a. 正常筋肉部 未処理時の組織像
b. 同部 温熱処理後の組織像
c. 同部 D. S. M. 注入単独での組織像
d. 同部 併用例での組織像
を示す。

らず、2つの療法の併用によって2.7倍と抑えられた。組織像の上から、併用効果について検索した所、腫瘍組織において、処理後の10日目には未処理の腫瘍組織に比べ、併用群において強い細胞集団の減少、中心壊死巣の増大が見られた。

正常筋肉の組織像では未処理に比べ (図6 a), 筋肉組織の脱落、萎縮は併用群 (6 d) で強く見られたが、温熱単独施行例の筋肉組織の変化 (図6 b) と明らかな差異は認めなかった。D.S.M. による塞栓術単独施行での筋肉組織への影響は、(図6 c) 殆ど未処理の組織像と変化が見られなかった。

考 察

温熱療法は腫瘍細胞特に低酸素細胞に対して致死効果を持つだけでなく、腫瘍血管に対しても鬱血、閉塞、出血を生じさせる。(9) しかし大きな問題点として加温を均一にできないと言う技術的な問題とともに(10) 組織血流により熱の拡散が起こり、その結果組織の冷却が生じて温熱効果を減少させてしまう。(11) 逆に組織血流を減少させることは、加温効果を高め組織の熱感受性を高める事が出来ると考えられる。動脈血流を減少させる手段として動脈結紮術、バルーンカテーテルによる一時的な血流阻害、及び、各種塞栓物質を使用した動脈塞栓術が考えられ臨床に応用されている。しかしどの方法に於ても側副血行路の早期開通のため、血流阻害の効果が永く続かないと言う問題点を持つ。(12) またこれらの大部分の血流途絶方法は、正常組織に対しても同じように血流阻害を起こして治療上の問題点となる。我々が塞栓術に用いた D.S.M. (Degradable Starch Microspheres) は、動脈より注入する事によって細動脈レベルに塞栓を生じ、時間の経過と共にアミラーゼにより分解されて血流阻害効果を失ってしまう。(1, 13) またその生体内の分解は血中アミラーゼ量によって決定される。

Lote ら(13)は猫の上腸間膜動脈に D.S.M. を注入後電磁血流計を用いて血流の変化を観察し、一時的な血流途絶効果を認めており、Lindell ら(14)は

D.S.M. をラットに注入して最終的に中程度の太さの小動脈に運ばれ塞栓し、肝動脈への繰り返す塞栓術によっても常に同様な血流阻害効果を認めたと報告している。

我々の Polarography を利用した水素クリアランス法で得られた塞栓術後の組織血流量の変化は、D.S.M. の量を変えてもある一定の時間が経過すれば、塞栓前の組織血流に戻り、諸家の報告に一致し、D.S.M. の塞栓術は一過性で血管障害を起さないと考えられる。図3で見られるように、塞栓術に使用する D.S.M. が変わっても腫瘍部血流の方が強く阻害され、常に、正常部血流の方が強く阻害され、常に正常部血流の方は軽い阻害しか受けていない。

今回検索した血流途絶手段と温熱療法との併用は、Hill ら (15) がマウス下肢移植腫瘍を材料として実験を行っている。彼らは血行途絶下での温熱療法によって腫瘍の発育阻止を認めており、この方法の有用性を報告している。また、我々 (16) も家兔移植腫瘍を用い、動脈結紮術と温熱療法併用療法を行い有用な腫瘍治療効果を報告している。

今回我々が行った、D.S.M. を使用した動脈塞栓術後加温することで、組織の温度上昇は速やかに起こった。また、最高温度も上昇し加温効率は良くなったと考えられる。

加温後の温度変化において、0.5ml D.S.M. 液注入群に組織温度の急激な低下が見られた。この原因は加温時間中に D.S.M. が分解され、血流の再開による拡散効果と思われる。組織学的に検索して D.S.M. を使用した動脈塞栓術を温熱療法と併用する事は、我々が結紮術と温熱療法との併用における報告で問題とした正常筋肉組織に対する障害は著明ではない。

(15) この D.S.M. を使用した塞栓術を温熱療法に併用することは、腫瘍血流を選択的に一定期間の阻害をした条件下での加温効果と考えられ、細胞実験に近い温熱効果を期待できる。将来特に深部臓器の温熱療法に併用し、優れた選択的腫瘍効果をこの D.S.M. を使用した塞栓術は、発揮すると考えられる。

結 論

D.S.M. を使用した動脈塞栓術により一過性で可逆的な組織障害を作ることができ、温熱療法に併用することで、加温効率の上昇、そして腫瘍発育抑制が強く認められ、正常組織障害はそれほど強くないという結果を家兎下腿部移植 VX2 腫瘍を材料にして得られた。深在腫瘍に対しこの D.S.M. を使用した動脈塞栓術に温熱療法の併用は有用性が高いと思われる。

文 献

- 1) Lindel, Bo., Aronsen, K., Frederic, N.B., Rothman, Ulf., ; Studies in pharmacokinetics and tolerance of substances temporarily retained in the liver by microsphere embolization. *Ann.Surg.* 187: 95-99, 1978.
- 2) Forsberg, J.O., Larsson, b., ; Mucosal protection of exteriorized rat ileum effect of hypoxia induced microsphere. *Acta Radiol. Oncology* 17: 485-496, 1978.
- 3) Aronsen, K.F., Holmberg, J., Hellokant, Rothman, Ulf., Teder, H., ; Controlled blockage of hepatic artery flow with enzymatically degradable microspheres combined with oncolytic drugs. *Eur. Surg.Res.* 11: 99-106, 1979.
- 4) Overgaard, K., Overgaard, J., ; Radiation sensitizing effect of heat. *Acta Radiol. Oncology.* 13: 501-511, 1974.
- 5) Morgan, J.E., Bleehe, N.E., ; Response of EMT6 multicellular tumor spheroids to hyperthermia and cytotoxic drugs. *Br.J.Cancer*, 43: 384, 1981.
- 6) Crile, G., ; The effects of heat and radiation on cancer implanted on the feet of mice. *Cancer Res.* 23: 372-380, 1963.
- 7) Song, C., ; Effect of hyperthermia on vascular functions of normal tissues and experimental tumors. *J.Natl.Cancer Inst.*, 60: 711-713, 1978.
- 8) Aukland, K., ; Measurement of local blood flow with hydrogen gas. *Cir.Res.* 14: 164-175, 1964.
- 9) Eddy, H.A., ; Alterations in tumor microvasculature during hyperthermia. *Radiology* 137: 515-521, 1980.
- 10) Rodman, H.C., ; Arterial collaterals in the liver hilus. *Radiology* 94: 575-579, 1970.
- 11) Patterson, J., Strang, R., ; The role of blood flow in hyperthermia. *Int.J.Radiation Oncology.* 5: 235-241, 1979.
- 12) Cates, T.C., ; Temperature measurement microwave diathermy fields. *International Symposium by Hyperthermia and Radiation.* Washington D.C. 193-203, 1975.
- 13) Lotes, K., Folling, M., Rosengen, B., Svanes, K., Lekven, J., ; Transient intestinal ischaemia induced by Degradable Starch Microspheres. *Acta Radiol. Oncology.*, 19: 343-351, 1980.
- 14) Lindell, B., Aronsen, K., Rothman, Ulf., ; Repeated arterial embolization of rat livers by Degradable Microspheres. *Eur.Surg.Res.*, 9: 347-356, 1977.
- 15) Hill, S.A., ; The effect of vascular occlusion on the thermal sensitization of a mouse tumor. *Br.J.Radiol.* 997-1002, 1978.
- 16) Murata, T., Hasegawa, T., Tanaka, Y., ; The effectiveness of arterial therapeutic blockage combined with hyperthermia in the treatment of tumors. *4th International Symposium on Hyperthermic oncology.* Aafus 141-144, 1984.