

表 大腸癌肝転移に対する肝動注(ia)対全身化学療法(iv)の比較試験結果概要

	報告年	症例数 (ia/iv)	薬剤(ia/iv)	生存期間中点値(月)(ia/iv)	生存期間中点値(月)(ia/iv)
City of Hope ¹⁴⁾	1985	9/6	FUDR/5-FU	55/20(p=0.2)	13.8/11.6(NS)
NCCTG ¹⁵⁾	1987	39/35	FUDR/5-FU	48/21(p=0.02)	12.6/12.5(p=0.53)
MSKCC ¹⁶⁾	1987	46/49	FUDR/FUDR	62/20(0.001)	17/12(p=0.4)
NCI ¹⁷⁾	1989	32/32	FUDR/FUDR	62/17(p<0.003)	17/12(p=0.27)
NCOG ¹⁸⁾	1990	67/76	FUDR/FUDR	42/10(p=0.0001)	16.7/16.1(NS)
France ¹⁹⁾	1992	81/82	FUDR/5-FU	49/49	15/11:2年生存率23/13%(p<0.02)
UK-HAPT ²⁰⁾	1994	51/49	FUDR/—(control)		405日/226日(p=0.03)
Germany ²²⁾	2000	57/57	FU-LV/FU-LV		18.7/17.6(NS)
UK ²³⁾	2000	41/43	FUDR+FU-LV/FU-LV		390/340日(p=0.79)
UK ²⁴⁾	2003	145/145	de Gramont		14.7/14.8(NS)

れた。その他の癌腫では行われていない。1980年代後半よりフッ化ピリミジン系薬剤を用いた全身化学療法との比較試験が7つ行われた(表)^{14)~20)}。米国で行われた5つの試験では、肝動注群は奏効率42~62%と全身化学療法群に比べ明らかに良好であったが、MSTは12.6~17カ月で全身化学療法群と有意差は認められなかった。また、仏、英の試験では、前者では2年生存率、後者ではMSTで、肝動注群が有意に良好であったが、対照群に無治療例が含まれていた、前者ではMSTに有意差がなかった、後者では対照群のMSTが7.5カ月と極端に短かったなどの問題があり、総合的には、「肝動注化学療法は全身化学療法との比較において予後延長に寄与しない」と判断された。これら7つの比較試験のメタ・アナリシスにおいても、奏効率では肝動注群が明らかに優れていたが、全身化学療法を受けた対照群との間には、生存期間で明らかな有意差は認められなかった²¹⁾。

さらに、2000年代に入り3つの報告がなされた。Lorenzらの168例を対象とした5-FUとcalcium folinate(leucovorin; LV)の肝動注、FUDRの肝動注、5-FUとLV静注の3群の

比較試験では、MSTは5-FU/LV肝動注群で18.7カ月、FUDR肝動注群で12.7カ月、5-FU/LV静注群で17.6カ月であり、FUDR肝動注群は有意に不良で、5-FU/LV肝動注と5-FU/LV静注とでは差がなかった²²⁾。Allen-Mershらも84例を対象としたFUDR肝動注+5-FU/LV静注と5-FU/LV静注との比較試験では、肝動注の併用が予後を改善することはないと報告し²³⁾、さらにKerrらは、290例を対象にde Gramontレジメンをベースとする投与法の肝動注と静注との比較試験を行い、MSTは肝動注群14.7カ月、静注群14.8カ月で有意差はないと報告した²⁴⁾。

2. 臨床試験結果の解釈

欧米で行われた1980年代後半から現在までの10の比較試験のすべてにおいて、「肝動注化学療法が全身化学療法に比し予後を延長する」という評価は一度も下されていない。これはIaのエビデンスであり、少なくとも「肝動注化学療法を切除不能大腸癌肝転移に対する1st-lineの治療として扱うエビデンスはない」と言える。反面、これらの比較試験は肝動注化学療法の劣性を証明したのではなく、肝動注化

学療法が全身化学療法に比べ「生存期間の点で劣っている」と結論するものではない。

一方、肝転移に対する腫瘍縮小効果に限るならば、肝動注化学療法は全身化学療法に比べ明らかに優れている²¹⁾。ただし、現在標準的治療となっている infusional 5-FU に irinotecan hydrochloride (CPT-11), oxaliplatin (L-OHP) を加えた全身化学療法は当時より明らかにパワーを増しており、フッ化ピリミジン系薬剤のみを用いた肝動注化学療法が「生存期間の点で劣っていない」可能性は大きくないと考えられる。

他方、欧米におけるこれらの臨床試験については、前述した本邦で標準化されている技術面から見ると以下の3点を指摘することができる。第一点は、肝動注のためのカテーテル留置がすべて全身麻酔下の開腹術により行われている点、第二点は、薬剤分布の評価がまったく行われていない点、第三点は肝動注化学療法の実行性が低い点である。たとえば、Kerr らの試験²⁴⁾では、肝動注群の患者の37%がカテーテル留置不能や開腹術後の全身状態悪化で肝動注が開始されておらず、さらに29%では予定されていた2週間ごと6コースの治療がカテーテルトラブルのため中央値で2コースしか施行できずに静注治療に変更されている。また、カテーテル留置後の薬剤分布についての評価も行われていない。すなわち、欧米の試験における技術は本邦の状況とは大きく乖離しているといえる。

逆に、欧米²⁵⁾と本邦の試験^{9)~13)}の結果で共通しているのは、肝外病変の進展が予後を規定しているという点である。注入薬剤の全身循環への流出があるとはいえ、肝動注化学療法はあくまで肝に対する局所療法であり、「肝外病変を制御しえない」という点で肝動注化学療法に明らかな限界のあることが確認されている。

3. 現時点における肝動注化学療法の認識

以上より、消化器癌肝転移に対する肝動注化学療法は現時点で以下のように総括される。

- 1) 施行には適切な技術が必要である。
- 2) 肝転移に対する腫瘍縮小効果は全身化学療法に比べ高い。
- 3) 肝外病変に対する効果はない。
- 4) 肝外病変のない症例に対しても、1st-line 治療とする根拠はない。

IV. 肝動注化学療法の扱い

この項のポイント

- 全身化学療法で対処困難な場合は許容される。
- 肝転移が切迫している場合、主たる病巣の場合は許容される可能性があるが、十分なI.C.が必要。

臨床試験で得られたエビデンスに基づくかぎり、消化器癌肝転移症例に対し肝動注化学療法の採用が許容される状況はかなり限られている。しかし、臨床現場で常に臨床試験の結果をそのまま外挿できるわけでもない。そこで、上述した肝動注化学療法の認識に基づき、肝動注化学療法の扱いに関わる具体的な状況を列挙する。

1. 肝転移が予後規定因子で、かつ全身化学療法が無効の場合

肝動注化学療法の採用がもっとも正当化されるのがこの状況である。ただし、「全身化学療法が無効」と判断するためには、少なくとも大腸癌の場合には本邦で可能な5-FU系薬剤ならびにCPT-11による治療が前提とされるべきである。また、胃癌の場合にも5-FU系薬剤、cisplatin (CDDP), CPT-11, Taxan系薬剤など、現時点で標準的治療に近いと考えられる治療が前提とされるべきである。なお、「無効」でなくとも、肝転移機能低下、骨髄抑制などにより標準的全身化学療法の施行が「困

難」な場合も同様と考えられる。また、このような状況下においては、肝外病変の有無は肝動注化学療法の採用に影響しない。

2. 肝転移が切迫した予後規定因子の場合

前述のごとく、肝外病変がなく肝転移のみの場合であっても、肝動注化学療法を1st-line治療とするエビデンスはない。反面、肝転移の程度が重度で、切迫した予後規定因子となっている症例のみを対象とした臨床試験があるわけでもない。このため、「肝転移に対する腫瘍縮小効果が全身化学療法に比べ高い」ことを根拠に、このような症例に肝動注化学療法を1st-line治療として行うことは許容される可能性がある。ただし、肝転移に対する腫瘍縮小効果が低いとはいえ、全身化学療法によっても肝転移が制御できる可能性はあるわけであり、エビデンスのない選択としての十分な説明と同意のうえで行うべきである。なお、この場合にも、肝外病変の有無は判断に影響しない。

3. 肝外病変の有無を問わず肝転移が主たる病巣の場合

肝転移が主たる病巣の症例に対し、肝転移ならびに肝外病変をともに制御しようとする観点から全身化学療法との併用で肝動注化学療法を行うことは許容される可能性がある。ただし、実際的な投与方法やその安全性、効果は確認されていない。このため、あくまで臨床試験、あるいはこれに準ずる試験的な治療として、十分な説明と同意の下に行われるべきである。

4. 肝転移が予後規定因子あるいは主たる病巣でない場合

肝転移に対する局所療法を支持する根拠は皆無であり、肝動注化学療法の適応とはならない。

V. 実臨床において考慮すべき事項

この項のポイント

- 臨床現場では、確かな技術、画像診断の不確実性の認識、予後規定因子・肝転移の重症度の判断に注意を払うべきである。

実際の臨床現場で肝動注化学療法の適応を判断するうえでは、以下の点に注意を払うべきである。

1. 適切な技術で施行できるか否か

肝動注化学療法の技術は本邦ではほぼ標準化されているが、未だすべての施設で均質に行える状況ではない。よって、単なる病態としての適応だけでなく、当該施設にこれを行う技術があるか否かを慎重に見極める必要がある。この場合、カテーテル留置手技だけでなく、治療開始後の薬剤分布評価の体制が備わっているかも重要である。

2. 画像診断の不確実性

肝外病変の評価は通常画像診断で行われるが、部位ならびに活用する画像診断法によりその精度は著しく異なる。検出不可能な病変が存在している可能性があるという画像診断法の不確実性は常に認識されるべきである²⁰⁾。

3. 予後規定因子、肝転移重症度についての判断

肝動注化学療法の適応判断には重要な規準であるが、ともに明確な判断規準がなく、また、これらを考慮した臨床試験もない。このため、現時点では経験的な判断に頼らざるをえないが、くれぐれも独善的な判断に陥らぬよう、協議して判断する姿勢が必要と思われる。

おわりに

近年の消化器癌に対する全身的薬物療法の進歩には目を見張るものがある。しかし、乳癌、肺癌などの癌腫ではすでに種々の病態や進展形式に合わせた治療法が検討されているのと同様に、消化器癌では未だ対象全体を「転移再発」といったまとめ方で捉え、標準的治療が確立、あるいは確立されつつあるにすぎない。すなわち、「肝転移」という特殊な病態についての治療法を論じる以前の段階であり、この特殊な病態に対する治療法である肝動注化学療法について結論するのは、時期尚早なのかもしれない。

「古い治療法」である肝動注化学療法の評価が時期尚早というのは奇異な印象を受けるかもしれないが、あくまでこの治療法は「薬剤の特殊な投与方法」である。全身的薬物療法の進歩により肝転移を特別扱いする必要のない状況が実現すればなんらこの治療に固執する必要はないが、逆に、全身的薬物療法が進歩した後も肝転移が問題として残るようであれば、そこで改めてこの「薬剤の特殊な投与方法」を検討すればよいのではないと思われる。よって、肝動注化学療法は現時点では基本的にきわめて控えめに、眼前の肝転移症例に対し、ほかに適切な治療法がない場合の最終兵器の一つとして位置づけておくのが妥当であろう。

文 献

- 1) Collins, J. : Pharmacologic rationale for regional drug delivery. *J. Clin. Oncol.* 2 ; 498-504, 1984
- 2) Arai, Y., Inaba, Y. and Takeuchi, Y. : Interventional techniques for hepatic arterial infusion chemotherapy. Wilfrido, R., Castaneda-Zuniga (eds.) : *Interventional Radiology*. Wil-

- liams & Wilkins Pub., Baltimore, 192-205, 1997
- 3) Tanaka, T., Arai, Y., Inaba, Y., et al. : Radiologic placement of side-hole catheter with tip fixation for hepatic arterial infusion chemotherapy. *J. Vasc. Interv. Radiol.* 14 ; 63-68, 2003
- 4) Seki, H., Kimura, M., Kamura, T., et al. : Hepatic perfusion abnormalities during treatment with hepatic arterial infusion chemotherapy : value of CT arteriography using an implantable port system. *Comput. Assist. Tomogr.* 20 ; 343-348, 1996
- 5) Seki, H., Kimura, M., Yoshimura, N., et al. : Development of extrahepatic arterial blood supply to the liver during hepatic arterial infusion chemotherapy. *Eur. Radiol.* 8 ; 1613-1618, 1998
- 6) Takeuchi, Y., Arai, Y., Inaba, Y., et al. : Extrahepatic arterial supply to the liver : observation with a unified CT and angiography system during temporary balloon occlusion of the proper hepatic artery. *Radiology* 209 ; 121-128, 1998
- 7) Yamagami, T., Iida, S., Kato, T., et al. : Using n-butyl cyanoacrylate and the fixed-catheter-tip technique in percutaneous implantation of a port-catheter system in patients undergoing repeated hepatic arterial chemotherapy. *AJR Am. J. Roentgenol.* 179 ; 1611-1617, 2002
- 8) Seki, H., Kimura, M., Yoshimura, N., et al. : Hepatic arterial infusion chemotherapy using percutaneous catheter placement with an implantable port : assessment of factors affecting patency of the hepatic artery. *Clin. Radiol.* 54 ; 221-227, 1999
- 9) Arai, Y., Inaba, Y., Takeuchi, Y., et al. : Intermittent hepatic arterial infusion of high-dose 5-FU on a weekly schedule for liver metastases from colorectal cancer. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 40 ; 526-530, 1997
- 10) Arai, Y., Inaba, Y., Matsueda, K., et al. : Weekly 5 hour hepatic arterial infusion of high dose 5-FU for unresectable liver metastases from colorectal cancer in patients without extra-hepatic lesions. *Proc. ASCO* 17 ; 285 a, 1998

- 11) 熊田 卓, 荒井保明, 伊藤和樹, 他 : 大腸癌肝転移に対する大量5-FU週1回5時間持続動注療法—多施設共同研究—JHAISG(Japan Hepatic Arterial Infusion Study Group). 日本癌治療学会誌 28 ; 1449, 1993
- 12) Arai, Y., Sone, Y., Tohyama, N., et al. : Hepatic arterial infusion for unresectable liver metastases from gastric cancer. Proc. ASCO 11 ; 176, 1992
- 13) Kumada, T., Arai, Y., Itoh, K., et al. : Phase II study of combined administration of 5-fluorouracil, epirubicin and mitomycin-C by hepatic artery infusion in patients with liver metastases of gastric cancer. Oncology 57 ; 216-223, 1999
- 14) Kemeny, M. M., Goldberg, D. A., Browning, S., et al. : Experience with continuous regional chemotherapy and hepatic resection as treatment of hepatic metastases from colorectal primaries. A prospective randomized study. Cancer 55 ; 1265-1270, 1985
- 15) Chang, A. E., Schneider, P. D., Sugarbaker, P. H., et al. : A prospective randomized trial of regional versus systemic continuous 5-fluorodeoxyuridine chemotherapy in the treatment of colorectal liver metastases. Ann. Surg. 206 ; 685-693, 1987
- 16) Kemeny, N., Daly, J., Reichman, B., et al. : Intrahepatic or systemic infusion of fluorodeoxyuridine in patients with liver metastases from colorectal carcinoma. A randomized trial. Ann. Intern. Med. 107 ; 459-465, 1987
- 17) Hohn, D. C., Stagg, R. J., Friedman, M. A., et al. : A randomized trial of continuous intravenous versus hepatic intraarterial floxuridine in patients with colorectal cancer metastatic to the liver : the Northern California Oncology Group trial. J. Clin. Oncol. 7 ; 1646-1654, 1989
- 18) Martin, J. K., O'Connell, M. J., Wieand, H. S., et al. : Intra-arterial floxuridine vs systemic fluorouracil for hepatic metastases from colorectal cancer. A randomized trial. Arch. Surg. 125 ; 1022-1027, 1990
- 19) Rougier, P., Laplanche, A., Huguier, M., et al. : Hepatic arterial infusion of floxuridine in patients with liver metastases from colorectal carcinoma : long-term results of a prospective randomized trial. J. Clin. Oncol. 10 ; 1112-1118, 1992
- 20) Allen-Mersh, T. G., Earlam, S., Fordy, C., et al. : Quality of life and survival with continuous hepatic-artery floxuridine infusion for colorectal liver metastases. Lancet 344 ; 1255-1260, 1994
- 21) Meta-Analysis Group in Cancer : Reappraisal of hepatic arterial infusion in the treatment of nonresectable liver metastases from colorectal cancer. Meta-Analysis Group in Cancer. J. Natl. Cancer. Inst. 88 ; 252-258, 1996
- 22) Lorenz, M. and Muller, H. H. : Randomized, multicenter trial of fluorouracil plus leucovorin administered either via hepatic arterial or intravenous infusion versus fluorodeoxyuridine administered via hepatic arterial infusion in patients with nonresectable liver metastases from colorectal carcinoma. J. Clin. Oncol. 18 ; 243-254, 2000
- 23) Allen-Mersh, T. G., Glover, C., Fordy, C., et al. : Randomized trial of regional plus systemic fluorinated pyrimidine compared with systemic fluorinated pyrimidine in treatment of colorectal liver metastases. Eur. J. Surg. Oncol. 26 ; 468-473, 2000
- 24) Kerr, D. J., McArdle, C. S., Ledermann, J., et al. : Intrahepatic arterial versus intravenous fluorouracil and folinic acid for colorectal cancer liver metastases : a multicentre randomised trial. Lancet 361 ; 368-373, 2003
- 25) Begos, D. G. and Ballantyne, G. H. : Regional chemotherapy for colorectal liver metastases : thirty years without patient benefit. J. Surg. Oncol. 56 ; 139-144, 1994
- 26) 松枝 清, 稲葉吉隆, 荒井保明 : 肝転移症例における肝外病変の診断. 消化器画像 1 ; 533-539, 1999

Summary

Hepatic Arterial Infusion Chemotherapy for Liver Metastasis from Gastrointestinal Cancer

Yasuaki Arai*

Hepatic arterial infusion chemotherapy has been recognized as a hopeful therapeutic strategy for liver metastasis treatment in periods of underpowered systemic chemotherapy. However, clinical trials have failed to show survival benefits of hepatic arterial infusion chemotherapy. Thus, in a period when systemic chemotherapy is showing significant advances, the use of hepatic arterial infusion chemotherapy should be limited to uncontrolled liver metastasis by systemic chemotherapy and to special situations where it can be used due to evidence obtained from clinical studies. On the other hand, the results of clinical studies must be considered based on a deep understanding of tech-

niques for hepatic arterial infusion chemotherapy. If advances in systemic chemotherapy fail to control liver metastasis, a reappraisal of hepatic arterial infusion chemotherapy may be required.

Key words : liver metastasis, hepatic arterial infusion chemotherapy, colorectal cancer, gastric cancer

**Department of Diagnostic Radiology, National Cancer Center Hospital, 5-1-1 Tsukiji, Chuo-ku, Tokyo 104-0045, Japan*

新薬も含め実地臨床に必要なup-to-dateの知識を解説

2004年3月刊

消化器がん化学療法 2004

編集：市倉 隆 A5判 約250頁 【本体価格】4,200円送料340円

序文より

消化管原発の悪性リンパ腫では従来外科手術が選択されることが多かったが、近年では化学療法あるいは化学療法+放射線照射が標準治療になりつつある。食道癌でも放射線化学療法により外科切除にも匹敵する遠隔成績が得られたとの報告以来、にわかに同治療が注目を集め、ガイドラインにも通常行われている治療として記載記されている。

ホームページアドレス：<http://www.nmck.co.jp>



日本メディカルセンター

〒101-0051 東京都千代田区神田神保町1-64

☎03(3291)3901(代) FAX03(3291)3904

大腸疾患

NOW

監修 武藤徹一郎

編集 渡辺 英伸

杉原 健一

多田 正大

第一部 大腸癌診断と治療の最新情報

大腸癌の前癌病変とchemoprevention

大腸sm癌EMRと経過観察

大腸癌外科治療の現況

大腸癌肝転移に対する肝動注化学療法的位置づけ

再発直腸癌の現況

大腸癌化学療法の現況

肛門扁平上皮癌の現況

第二部 炎症性腸疾患をめぐる最近の話題

炎症性腸疾患診断のピットフォール

炎症性腸疾患の病理診断のピットフォール

炎症性腸疾患の治療の変遷

炎症性腸疾患治療の新しい展開

2005

4

大腸癌肝転移に対する
肝動注化学療法的位置づけ

荒井 保明

はじめに

肝転移は進行・再発大腸癌症例の予後を規定する重要な要因の一つである。肝動注化学療法はこの肝転移に対する治療法として、全身化学療法に比べ大きな可能性をもつと期待されてきた。しかし、これは5-fluorouracil (5-FU) 以外に有効な薬剤のない時代における期待であり、irinotecan (CPT-11) や oxaliplatin (L-OHP)、さらには分子標的治療薬などの出現により全身的薬物療法が著しく進歩している現在、その扱いもこのような状況の変化に対応して柔軟に変化させていく必要がある。

本稿では、種々の臨床試験で得られたエビデンス、ならびにこれらのエビデンスを解釈するうえで必要なこの治療のもつ特殊性を解説し、そのうえで激動しつつある大腸癌治療における肝動注化学療法の扱いを述べる。

I 肝動注化学療法の理論と技術

動注化学療法の薬理学的有利性については、局所薬剤濃度の上昇による効果の増強 (increased local concentration without first pass effect) と注入された薬剤の全身循環への逸脱低下による副作用の軽減 (first pass effect)

の二点から説明されており、5-FUにおける経動脈的投与の有利性は静注投与の場合の約40倍とされている¹⁾。一方、実際の臨床において、この理論的な有利性を発現させるためには、技術的問題として以下の三点が必要となる。

第一点は、「至適薬剤分布の確保」である。標的とする腫瘍に薬剤が確実に分布することはこの治療が効果を上げるうえで必須であるが、他方、高濃度の薬剤が肝以外の隣接臓器に流入すれば重篤な合併症を惹起するため、これを避けることも必要である。この両者を満足する「至適薬剤分布の確保」、すなわち投与された薬剤が肝のすべての病巣に到達し、肝以外の隣接臓器に流入しないことはきわめて重要な条件である。

第二点は、「至適薬剤分布による投与を反復施行するための技術」である。肝動脈に薬剤投与を繰り返すためにはカテーテルの留置が必須であるが、その手法については欧米と本邦で大きな相違があり、欧米では開腹下での外科的カテーテル挿入留置が、本邦ではIVR技術を用いた経皮的カテーテル留置^{2),3)}が標準となっている。

第三点は、「薬剤分布の評価と維持」である。肝転移病巣への動脈血供給は肝動脈のみからと誤解されがちであるが、実際には肝動脈以外に肝周囲の血管から種々の寄生動脈が動脈血を供

給することが知られており^{4)~6)}, さらには治療の継続に伴いこれら寄生動脈の関与も変化する。このため、肝動注化学療法の施行にあたっては定期的に薬剤分布を評価し、必要があればこれを修正する技術が要求され、本邦では留置カテーテルからの造影下CT (CTA) による評価ならびに血管撮影手技による修正の必要性が広く認識されている。

薬理学的理論から示される肝動注化学療法の有利性は、あくまでこのような技術的裏づけのもとに成立するものであり、肝動注化学療法の位置づけを考えるうえで、これら肝動注化学療法における技術の重要性を十分に理解して臨む必要がある。

II 臨床試験における結果

1. 欧米の臨床試験

1980年代後半から、肝外病変のない切除不能大腸癌肝転移症例を対象にフッ化ピリミジン系薬剤を用いた全身化学療法との比較試験七つ^{7)~13)}が報告された(表I-4-1)。

米国で行われた五つの試験では、肝転移に対する奏効率42~62%と肝動注群が明らかに良好であったが、生存期間中央値(MST)は12.8~17カ月であり、全身化学療法群と有意差は認められなかった。仏、英で行われた比較試験では、肝動注群のMSTは前者が15カ月、後者が13.5カ月であり、前者では2年生存率で、後者ではMSTで、肝動注群が対照群に比べ有意に良好であると報告されたが、ともに対照群に無治療例が含まれており、仏の試験ではMSTに有意差がなかったこと、英の試験では対照群のMSTが7.5カ月とあまりに短かったことなどから、総合的には「肝動注は全身化学療法との比較において予後延長に寄与しない」と判断される結果となった。これら七つの比較試験については、メタ・アナリシスも行われたが、奏効率は肝動注群が明らかに優れていることが立証されたが、全身化学療法を受けた対照群との生存期間には有意差は認められなかった¹⁴⁾。

2000年代に入り、再び三つの報告がなされた。Lorenzらの168例を対象とした5-FUと

表I-4-1 大腸癌肝転移に対する肝動注 (ia) 対全身化学療法 (iv) の比較試験結果概要

	報告年	症例数 (ia/v)	薬剤 (ia/v)	奏効率 (%) (ia/v)	生存期間中央値 (月) (ia/v)
City of Hope ⁷⁾	1985	9/6	FUDR/5-FU	55/20 (0.2)	13.8/11.6 (NS)
NCCTG ⁸⁾	1987	39/35	FUDR/5-FU	48/21 (0.02)	12.6/12.5 (0.53)
MSKCC ⁹⁾	1987	46/49	FUDR/FUDR	62/20 (0.001)	17/12 (0.4)
NCI ¹⁰⁾	1989	32/32	FUDR/FUDR	62/17 (<0.003)	17/12 (0.27)
NCOG ¹¹⁾	1990	67/76	FUDR/FUDR	42/10 (0.0001)	16.7/16.1 (NS)
France ¹²⁾	1992	81/82	FUDR/5-FU	49/49	15/11 : 2年生存率 23/13% (<0.02)
UK-HAPT ¹³⁾	1994	51/49	FUDR/- (control)		405日/226日 (0.03)
Germany ¹⁵⁾	2000	57/57	FU-LV/FU-LV		18.7/17.6 (NS)
UK ¹⁶⁾	2000	41/43	FUDR+FU-LV/ FU-LV		390/340日 (0.79)
UK ¹⁷⁾	2003	145/145	de Gramont		14.7/14.8 (NS)

leucovolin (LV) の肝動注, fluorodeoxyuridine (FUDR) の肝動注, 5-FU と LV の静注 3 群の比較試験では, MST は 5-FU/LV 肝動注群で 18.7 カ月, FUDR 肝動注群で 12.7 カ月, 5-FU/LV 静注群で 17.6 カ月であり, FUDR 肝動注群は有意に不良で, 5-FU/LV 肝動注と 5-FU/LV 静注とでは差がなかった¹⁵⁾. Allen-Mersh らも 84 例を対象とした FUDR 肝動注+5-FU/LV 静注と 5-FU/LV 静注との比較試験において, 肝動注の併用が予後を改善することはないと報告し¹⁶⁾, さらに Kerr らは, 290 例を対象に 5-FU/LV を初めに急速注入後, 5-FU を 2 日間かけて持続注入するいわゆる de Gramont レジメンをベースとする投与法の肝動注と静注との比較試験を行い, MST は肝動注群で 14.7 カ月, 静注群で 14.8 カ月であり有意差はないと報告した¹⁷⁾.

2. 本邦の臨床試験

全身化学療法との比較試験により大腸癌肝転移に対する 1st-line の治療法としての肝動注化学療法を評価しようとする試験は本邦では行われていない. 本邦では FUDR が承認されず, また欧米で用いられていた埋め込み型の持続注入ポンプの入手が困難であったため, 5-FU の間欠的な投与法が検討され, Arai らにより大量 5-FU 週 1 回 5 時間持続肝動注化学療法 (Weekly High-dose 5-FU: WHF 肝動注療法) が開発され¹⁸⁾, 現在まで本邦における肝動注化学療法の標準的な投与スケジュールとして用いられている.

その治療成績は, あくまで第 II 相試験としての結果であるが, 肝転移が予後規定因子と判断された肝外病変を有す 11 例を含む 32 例において, 奏効率 75%, MST 22 カ月 (肝外病変 (-) 例では 25 カ月) であった. 続いて行われた画像上肝外病変のない 30 例を対象とした第 II 相試験では, 奏効率 83%, MST 26 カ月であった¹⁹⁾. 他方, 肝外病変 (+) 例を含む 133

例を対象に行われた Japan Hepatic Arterial Infusion Study Group (JHAISG) による多施設共同研究では, 奏効率 52%, MST 16.3 カ月 (肝外病変 (-) 例では 17.9 カ月) であった²⁰⁾.

このように, 本邦の試験では, 上述の欧米の比較試験の動注化学療法の成績に比べかなり良好な結果が示されたが, いずれも第 II 相試験であり全身化学療法との比較試験が行われていないため, 肝動注化学療法の扱いを示すエビデンスは得られていない.

III 臨床試験の結果に対する解釈

1. エビデンスとしての重み

欧米で行われた 1980 年代後半から現在までの 10 の比較試験のすべてにおいて, 「肝動注は全身化学療法との比較において予後延長に寄与する」という評価は一度も下されていない. これは Ia のエビデンスであり, 少なくとも「肝動注化学療法を切除不能大腸癌肝転移に対する 1st-line の治療として扱うエビデンスはない」と言える.

一方, 肝転移に対する腫瘍縮小効果に限るならば, 肝動注化学療法は全身化学療法に比べ優れていることが確認されている¹⁴⁾.

また, 個々の比較試験は肝動注化学療法の劣性を証明したものではないため, 肝動注化学療法が全身化学療法に比べ「生存期間の点で劣っている」と結論するものでもない. しかし, これらの試験における対照群の全身化学療法が, フッ化ピリミジン系薬剤の単独あるいはこれにロイコボリンを加えたものであり, MST が 12~16 カ月であった点を考慮すれば, infusional 5-FU をベースとし CPT-11 や L-OHP を加えることにより奏効率が 50% 近く, MST が 20 カ月前後に達している最近の全身化学療法に比べ, 生存期間において肝動注化学療法が劣っていない可能性はより少なくなっ

いると考えられる。

2. 技術面からみたエビデンスとしての問題点

他方、欧米におけるこれらの臨床試験については、前述した肝動注化学療法の技術的特殊性から以下の3点を指摘することができる。第一点は、肝動注のためのカテーテル留置がすべて全身麻酔下の開腹術により行われている点、第二点は、薬剤分布の評価がまったく行われていない点、第三点は治療継続期間の短い点である。

たとえば、Kerrらの試験¹⁷⁾では、肝動注群の患者の37%がカテーテル留置不能や開腹術後の全身状態悪化で肝動注が開始されておらず、さらに29%では予定されていた2週間毎6コースの治療がカテーテルトラブルのため中央値で2コースしか施行できずに静注治療に変更されている。また、カテーテル留置後の薬剤分布についての評価も行われていない。これに対し、本邦で独自の発展を遂げた肝動注化学療法のための経皮的技術の場合、実行性についてはYamagamiらは93例に対し97%で肝動注が開始できたことを²¹⁾、Tanakaらは426例を対象にカテーテル留置成功率99.8%と肝動脈の1年開存率81.4%、2年開存率58.1%³⁾を、またSekiらは49例を対象に1年開存率78.4%²²⁾を報告している。すなわち、肝動注化学療法に必須のカテーテル留置手技の実行性については欧米と本邦の間に大きな乖離が存在している。加えて、本邦では薬剤分布についても入念な評価と修正の技術が一般化しているため、欧米の臨床試験における動注化学療法の成績を懐疑的に見る傾向が生じている。

3. 肝動注化学療法の限界

欧米²³⁾ならびに本邦の臨床試験^{19),20)}において共通しているのは、肝外病変の進展が予後を規定しているという点である。注入薬剤の全身循環への流出があるとはいえ、肝動注化学療法があくまで肝に対する局所療法であり、「肝外

病変を制御しえない」という点で肝動注化学療法に明らかな限界のあることが確認されている。

以上より、臨床試験で示された結果ならびに肝動注化学療法の特殊性を考慮した臨床試験結果に対する上述の解釈に基づけば、現時点における肝動注化学療法は以下のように総括される。

- 1) 施行には適切な技術が必要である。
- 2) 肝転移に対する腫瘍縮小効果は全身化学療法に比べ高い。
- 3) 肝外病変に対する効果はない。
- 4) 肝外病変のない症例に対しても、1st-line治療とする根拠はない。

IV. 肝動注化学療法の位置づけ

臨床試験で得られたエビデンスに基づくかぎり、大腸癌肝転移症例に対する肝動注化学療法の採用が許容される場面はきわめて限られている。しかし、実際には臨床試験における対象から逸脱するような、あるいは臨床試験の結果をそのまま外挿できないような状況も少なくない。そこで、可能なかぎり上述した臨床試験の結果に対する解釈に基づき、実臨床における肝動注化学療法の扱いが考慮される具体的な状況を列挙する。

1. 肝転移が予後規定因子で、かつ全身化学療法が無効の場合

肝動注化学療法を支持するエビデンスが示されていない現在、肝動注化学療法の採用がもっとも正当化されるのがこの状況である。全身化学療法が大きく進歩したとはいえ、その効果にも限界がある以上、この状況が生じる頻度は少なくない。ただし、「全身化学療法が無効」と判断するためには、少なくとも本邦で可能なinfusional 5-FUあるいは5-FU系薬剤による十分な治療とCPT-11による治療が前提とされるべきであろう。

なお、「無効」とは言えないまでも、肝転移による肝機能上昇などにより、これらの標準的全身化学療法の施行が困難な場合もこれに該当すると考えられ、肝動注化学療法の採用は許容されると考えられる。また、この状況下においては、肝外病変の有無は肝動注化学療法の採用に影響しないと考えられる。

2. 肝転移が切迫した予後規定因子の場合

前述のごとく、肝外病変がなく肝転移のみの場合であっても、肝動注化学療法を 1st-line 治療とするエビデンスはない。しかし、肝転移の程度が重度で、予後規定因子としての肝転移が切迫した状況にある症例を対象とした臨床試験があるわけではない。このため、「肝転移に対する腫瘍縮小効果が全身化学療法に比べ高い」ことを根拠に、このような症例に対し肝動注化学療法を 1st-line 治療として行うことは許容される可能性がある。この場合の肝動注化学療法は、肝転移に対する緊急避難的治療としての採用であり、肝外病変の有無は判断に影響しない。

ただし、肝転移に対する腫瘍縮小効果が低いとはいえ、全身化学療法によっても肝転移が制御される可能性はあるわけであり、エビデンスのない選択としての十分な説明と同意のうえで行うべきである。

3. 肝外病変の有無を問わず肝転移が主たる病巣の場合

肝転移が主たる病巣の症例に対し、肝転移ならびに肝外病変をともに制御しようとする観点から全身化学療法との併用で肝動注化学療法を採用することは、許容されるかもしれない。

ただし、実際的な投与方法やその安全性、効果は確認されていない。このため、あくまで臨床試験、あるいはこれに準ずる試験的な治療として、十分な説明と同意の下に行われるべきである。

4. 肝転移が予後規定因子あるいは主たる病巣でない場合

肝転移に対する局所療法を支持する根拠は皆無であり、肝動注化学療法の適応とはならない。

V 考慮すべき事項

肝動注化学療法の適応を判断するうえでは、以下の点に注意を払うべきである。

1. 適切な技術で施行できるか否か

肝動注化学療法に必須の種々の技術は、本邦ではかなり普及しているが、なお特殊なものであり、治療として活用する場合にはかなりの完成度が要求される。不十分な技術で行われた場合には、きわめて重篤な合併症を惹起する可能性があり、単なる病態としての適応だけでなく、当該施設にこれを行う技術があるか否かを慎重に見極める必要がある。この場合、単なるカテーテル留置手技だけではなく、治療開始後の薬剤分布評価の体制が備わっているかも重要な点である。

2. 画像診断の不確実性

肝動注化学療法の適応を考えるうえで重要な肝外病変の評価は、通常画像診断で行われるが、部位ならびに活用する画像診断の種類によりその精度は著しく異なる。よって、原疾患の組織型や進行度、臨床経過などを含む、総合的な観点から判断する必要がある。いかなる画像診断法を用いても、検出不可能な微小病変が存在している可能性は常にあることを認識して臨む必要がある²⁴⁾。

3. 予後規定因子、肝転移重症度についての判断

肝動注化学療法の適応の判断にしばしば用いられる規準であるが、どの病巣が予後規定因子であるのか、あるいはどの程度の肝転移が切迫

した予後規定因子であるのかについては、明確な判断規準がなく、また、これを用いた臨床試験もない。将来的にはなんらかの規準の設定やこれによる評価が望まれるが、現時点では経験的な判断に頼らざるをえない。くれぐれも、独善的な判断に陥らぬよう、協議して判断する姿勢が必要と思われる。

おわりに

かつて全身化学療法の効果ที่ไม่十分な時代に脚光を浴びたことのある肝動注化学療法であるが、現在は全身的薬物療法が跳躍している時代である。よって、肝動注化学療法は基本的にきわめて控えめに、ほかの方法がない場合の治療法の一つとして位置づけるのが妥当であろう。しかし、全身的薬物療法も到底治癒が期待できるわけではなく、自ずとその効果には限界がある。全身的薬物療法の評価が一定のレベルに達した段階で、もし必要があれば、その残された領域における肝動注化学療法の役割を改めて検討すればよいと思われる。

文献

- Collins J: Pharmacologic rationale for regional drug delivery. *J Clin Oncol* 1984; 2: 498-504
- Arai Y, Inaba Y, Takeuchi Y: Interventional Techniques for Hepatic Arterial Infusion Chemotherapy. Wilfrido R Castaneda-Zuniga (ed): *INTERVENTIONAL RADIOLOGY*. 1997, Williams & Wilkins Pub, Baltimore, p. 192-205
- Tanaka T, Arai Y, Inaba Y, et al: Radiologic placement of side-hole catheter with tip fixation for hepatic arterial infusion chemotherapy. *J Vasc Interv Radiol* 2003; 14: 63-68
- Seki H, Kimura M, Kamura T, et al: Hepatic perfusion abnormalities during treatment with hepatic arterial infusion chemotherapy: value of CT arteriography using an implantable port system. *Comput Assist Tomogr* 1996; 20: 343-348
- Seki H, Kimura M, Yoshimura N, et al: Development of extrahepatic arterial blood supply to the liver during hepatic arterial infusion chemotherapy. *Eur Radiol* 1998; 8: 1613-1618
- Takeuchi Y, Arai Y, Inaba Y, et al: Extrahepatic arterial supply to the liver: observation with a unified CT and angiography system during temporary balloon occlusion of the proper hepatic artery. *Radiology* 1998; 209: 121-128
- Kemeny MM, Goldberg DA, Browning S, et al: Experience with continuous regional chemotherapy and hepatic resection as treatment of hepatic metastases from colorectal primaries. A prospective randomized study. *Cancer* 1985; 55: 1265-1270
- Chang AE, Schneider PD, Sugarbaker PH, et al: A prospective randomized trial of regional versus systemic continuous 5-fluorodeoxyuridine chemotherapy in the treatment of colorectal liver metastases. *Ann Surg* 1987; 206: 685-693
- Kemeny N, Daly J, Reichman B, et al: Intrahepatic or systemic infusion of fluorodeoxyuridine in patients with liver metastases from colorectal carcinoma. A randomized trial. *Ann Intern Med* 1987; 107: 459-465
- Hohn DC, Stagg RJ, Friedman MA, et al: A randomized trial of continuous intravenous versus hepatic intraarterial floxuridine in patients with colorectal cancer metastatic to the liver: the Northern California Oncology Group trial. *J Clin Oncol* 1989; 7: 1646-1654
- Martin JK, O'Connell MJ, Wieand HS, et al: Intra-arterial floxuridine vs systemic fluorouracil for hepatic metastases from colorectal cancer. A randomized trial. *Arch Surg* 1990; 125: 1022-1027
- Rougier P, Laplanche A, Huguier M, et al: Hepatic arterial infusion of floxuridine in patients with liver metastases from colorectal carcinoma: long-term results of a prospective randomized trial. *J Clin Oncol* 1992; 10: 1112-1118
- Allen-Mersh TG, Earlam S, Fordy C, et al: Quality of life and survival with continuous hepatic-artery floxuridine infusion for colorectal liver metastases. *Lancet* 1994; 344: 1255-1260
- Meta-Analysis Group in Cancer: Reappraisal of hepatic arterial infusion in the treatment of nonresectable liver metastases from colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 252-258
- Lorenz M, Muller HH: Randomized, multicenter trial of fluorouracil plus leucovorin ad-

- ministered either via hepatic arterial or intravenous infusion versus fluorodeoxyuridine administered via hepatic arterial infusion in patients with nonresectable liver metastases from colorectal carcinoma. *J Clin Oncol* 2000 ; 18 : 243-254
- 16) Allen-Merish TG, Glover C, Fordy C, et al: Randomized trial of regional plus systemic fluorinated pyrimidine compared with systemic fluorinated pyrimidine in treatment of colorectal liver metastases. *Eur J Surg Oncol* 2000 ; 26 : 468-473
- 17) Kerr DJ, McArdle CS, Ledermann J, et al: Intrahepatic arterial versus intravenous fluorouracil and folinic acid for colorectal cancer liver metastases: a multicentre randomised trial. *Lancet* 2003 ; 361 : 368-373
- 18) Arai Y, Inaba Y, Takeuchi Y, et al: Intermittent hepatic arterial infusion of high-dose 5 FU on a weekly schedule for liver metastases from colorectal cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 1997 ; 40 : 526-530
- 19) Arai Y, Inaba Y, Matsueda K, et al: Weekly 5 hour hepatic arterial infusion of high dose 5-FU for unresectable liver metastases from colorectal cancer in patients without extra-hepatic lesions. *Proc ASCO* 1998 ; 17 : 285 a
- 20) 熊田 卓, 荒井保明, 伊藤和樹, 他: 大腸癌肝転移に対する大量 5-FU 週 1 回 5 時間持続動注療法—多施設共同研究—JHAISG (Japan Hepatic Arterial Infusion Study Group). *日本癌治療学会誌* 1993 ; 28 : 1449
- 21) Yamagami T, Iida S, Kato T, et al: Using n-butyl cyanoacrylate and the fixed-catheter-tip technique in percutaneous implantation of a port-catheter system in patients undergoing repeated hepatic arterial chemotherapy. *AJR Am J Roentgenol* 2002 ; 179 : 1611-1617
- 22) Seki H, Kimura M, Yoshimura N, et al: Hepatic arterial infusion chemotherapy using percutaneous catheter placement with an implantable port: assessment of factors affecting patency of the hepatic artery. *Clin Radiol* 1999 ; 54 : 221-227
- 23) Begos DG, Ballantyne GH: Regional chemotherapy for colorectal liver metastases: thirty years without patient benefit. *J Surg Oncol* 1994 ; 56 : 139-144
- 24) 松枝 清, 稲葉吉隆, 荒井保明: 肝転移症例における肝外病変の診断. *消化器画像* 1999 ; 1 : 533-539



Effect of interfacial tension on the dynamic behavior of droplet formation during microchannel emulsification

Shinji Sugiura,^{a,b,c} Mitsutoshi Nakajima,^{a,*} Tatsuya Oda,^d Mitsuo Satake,^e and Minoru Seki^f

^a National Food Research Institute, Kannondai 2-1-12, Tsukuba, Ibaraki 305-8642, Japan

^b The Organization for Pharmaceutical Safety and Research, Chiyoda Ku, Tokyo 100-0013, Japan

^c Radiology Division, National Cancer Center Hospital East, Kashiwa, Chiba 277-8577, Japan

^d Department of Surgery, Institute of Clinical Medicine, University of Tsukuba, Tsukuba, Ibaraki 305-8573, Japan

^e Diagnostics Radiology Division, National Cancer Center Hospital, Chuo Ku, Tokyo 104-0045, Japan

^f Department of Chemistry and Biotechnology, The University of Tokyo, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8656, Japan

Received 18 March 2003; accepted 30 July 2003

Abstract

Microchannel (MC) emulsification is a novel technique for producing monodisperse emulsions. In this study, we investigated the effect of interfacial tension on the dynamic behavior of droplet formation with various surfactant concentrations. Interfacial tension did not affect the resultant droplet diameter in lower flow velocity ranges, but it did affect the time-scale parameters. These results were interpreted using the droplet formation mechanism reported in our previous study. At surfactant concentrations below 0.3%, the emulsification behavior was differed from that at higher surfactant concentrations. An analysis of diffusional transfer indicated that dynamic interfacial tension affects the emulsification behavior at lower surfactant concentrations. Dynamic interfacial tension that exceeded the equilibrium value led to a shorter detachment time. This resulted in stable droplet formation of monodispersed emulsions by spontaneous transformation, even at flow velocities above the predicted critical flow velocity. A previous study predicted that the droplet formation would become unstable and polydispersed larger droplets would form over critical flow velocity. Wetting of the MC with the dispersed phase at lower surfactant concentrations induced formation of larger polydispersed droplets at high flow velocities.

© 2003 Elsevier Inc. All rights reserved.

Keywords: Microchannel emulsification; Monodispersed emulsion; Droplet formation; Interfacial tension; Dynamic interfacial tension; Surfactant concentration; Sodium dodecyl sulfate; Diffusion; Wetting

1. Introduction

Emulsions have been utilized in various industries, including food, cosmetics, and pharmaceuticals. The stability, rheology, appearance, chemical reactivity, and physical properties of emulsions are influenced by both the average size and the size distribution of the droplets [1–3]. Monodispersed emulsions are useful for fundamental studies since the interpretation of experimental results is much simpler than for polydispersed emulsions [3]. Various instruments have been used to produce emulsions on industrial and laboratory scales, including high-speed blenders, colloid mills, and high-pressure homogenizers [1,4]. The role of surfactants in these emulsification processes is impor-

tant because they exert dynamic effects on the interface and reduce the interfacial tension. Dynamic interfacial behaviors, such as dynamic interfacial tension, interfacial tension gradients, and interfacial rheological properties (dilational elasticity/viscosity), affect the resulting emulsion [5,6]. The interfacial tension of the droplets is neither constant nor uniform when the droplets are disrupted. The average value of interfacial tension will be greater than at equilibrium if transport of the surfactant between the bulk solution and interface by convective flow and diffusion is slower than both the surface extension of the drops and their break-up. The interfacial tension gradients enable the interface to resist tangential stresses from the adjoining flowing liquid. The Gibbs–Marangoni effect, which is based on interfacial tension gradients, contributes to stabilization against coalescence. The interfacial viscoelasticity resists movement of the interface.

* Corresponding author.

E-mail address: mnaka@nfri.affrc.go.jp (M. Nakajima).

Membrane emulsification is a promising technique for producing emulsions with narrow size distributions [7–9]. The emulsions are produced by pressurizing a dispersed phase into a continuous phase through a microporous membrane; the emulsion droplet size is controlled by the membrane pore size. This technique can be used to prepare emulsions without excessive mechanical stress at a lower energy input than conventional emulsification techniques [10]. The dynamic interfacial tension reportedly affects the emulsification behavior during the membrane emulsification process [10,11].

We recently proposed a novel method for generating monodispersed emulsion droplets from a microfabricated channel array [12]. This emulsification technique is known as microchannel (MC) emulsification. Emulsions with a coefficient of variation of approximately 5% have been successfully prepared by applying this technique. The droplet size is controlled by MC geometry [13,14]. We have applied it to preparations of several types of oil-in-water emulsions, water-in-oil emulsions [15,16], lipid microparticles [17], and polymer microparticles [18]. The role of the surfactant is important in MC emulsification [16,19]. Anionic surfactants and hydrophilic surfactants are suitable for producing oil-in-water emulsions; hydrophobic surfactants are suitable for water-in-oil emulsions. Surfactant molecules maintain a hydrophilic MC surface and prevent wetting of the MC plate with the dispersed phases in production of oil-in-water emulsions [19].

Droplet formation in MC emulsification is based on a unique mechanism. MC emulsification exploits interfacial tension, the dominant force on a micrometer scale, as the driving force for droplet formation [20]. Monodispersed droplets are formed by spontaneous transformation from a distorted (elongated) disklike shape to a spherical shape, driven by interfacial tension. The energy input for MC emulsification is very low compared to the conventional emulsification technique since droplet formation from the MC is based on spontaneous transformation. The droplet diameter can be predicted from the MC structure based on the droplet formation mechanism [14]. The MC structure consists of a narrow channel and a terrace; there is a deeply etched well at the terrace edge. The droplet diameter corresponds to the volume of the dispersed phase flowing into the well during droplet formation, which is determined by terrace length and channel depth. The MC structure also affects the emulsion productivity [21]. Droplet formation behavior changes significantly above the critical flow velocity (U_C). U_C can be predicted by the critical capillary number [21]. Interfacial tension, the driving force of droplet formation in MC emulsification, dominates other forces below U_C . Monodispersed droplets are subsequently formed. The viscous drag force, which induces laminar flow, dominates the interfacial tension above U_C . The dispersed phase consequently flows out continuously like a laminar flow, and larger droplets are formed. The droplet formation behavior is determined by

the balance between the interfacial tension and the viscous force.

Considering the droplet formation mechanism in MC emulsification, interfacial tension affects the emulsification behavior. Previous studies investigated the effects of the surfactant on the potential for emulsification and the resultant droplet diameter [15,16,19]. We further investigated the effect of (dynamic) interfacial tension in this study by examining the dynamic droplet formation behavior at different interfacial tensions with various surfactant concentrations.

2. Materials and methods

2.1. Materials

Triolein (purity > 90%) obtained from Nippon Lever B. V. (Tokyo, Japan) was used as the dispersed oil phase, and MilliQ water as the continuous water phase. Sodium dodecyl sulfate (SDS) purchased from Wako Pure Chemical Ind. (Osaka, Japan) was used as the surfactant for emulsification.

2.2. MC emulsification

Figure 1 schematically illustrates the MC plates used in this study, which were described previously [20]. The MC plates were fabricated by photolithography and orientation-dependent etching [23]. The MC structure consists of a channel and a terrace, and there is a deeply etched well over the terrace edge.

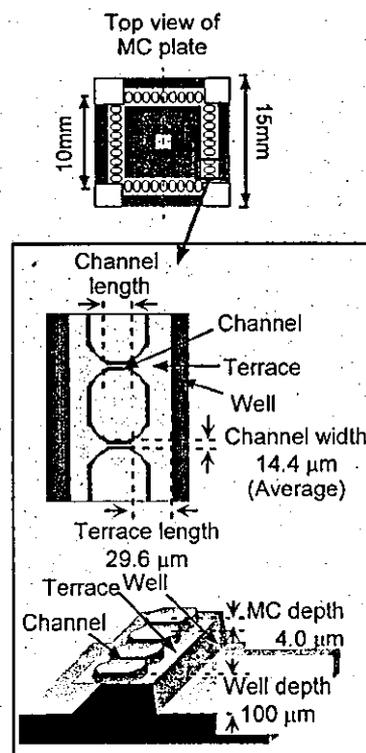


Fig. 1. Schematic of the MC plate.

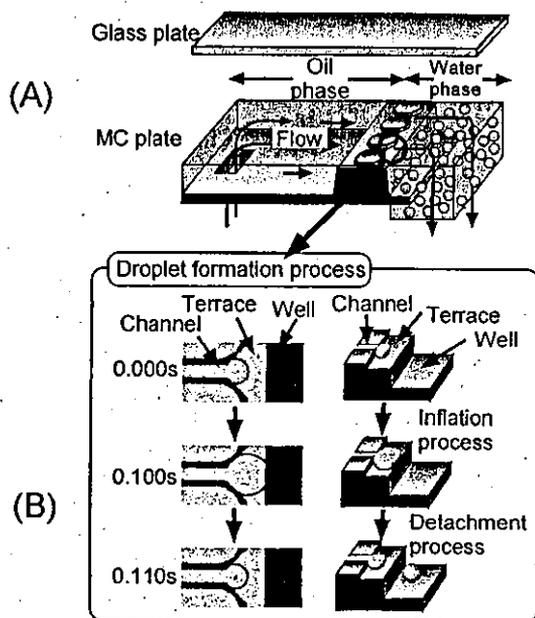


Fig. 2. Schematics of the emulsification process (A) and the droplet formation process (B).

The laboratory-scale apparatus for MC emulsification has been described previously [12]. Figure 2 depicts the schematic flow of the dispersed oil phase through the MC. The emulsification behavior was observed through a glass plate using a microscope video system with a total magnification of $\times 1000$. A high-speed camera (FASTCAM Ultima 1024; Photron Ltd., Tokyo, Japan) that can capture 16 000 frames/s was attached to the microscope to record the dynamic droplet formation behavior in this study.

The droplet formation process is also depicted in Fig. 2B and was described previously [20]. The distorted dispersed phase is spontaneously transformed into spherical droplets by interfacial tension during droplet formation. The dispersed phase, which has passed through the channel, inflates on the terrace in a disklike shape (the inflation process). This distorted disklike shape is essential for spontaneous transformation since a disklike shape has more interface area than a spherical shape, resulting in instability from interface free energy. The dispersed phase reaches the edge of the terrace, detaches from the terrace, and spontaneously transforms into spherical droplets (the detachment process).

2.3. Measurement and analytical method

The droplet diameters were determined from pictures taken with the microscope video system. Winroof (Mitani Corporation, Fukui, Japan) software was used to analyze the captured images. The interfacial tension was measured with a fully automatic interfacial tensiometer (PD-W; Kyowa Interface Science Co., Ltd., Saitama, Japan) using the pendant drop method.

3. Results and discussion

We first investigated the relationship between the surfactant concentration and the interfacial tension for our experimental system. We used SDS as a surfactant since anionic surfactants are suitable for producing monodispersed emulsions [19]. SDS was dissolved with the water phase. Triolein was used as the oil phase. Figure 3 presents the interfacial tension measurements. We used Fig. 3 to determine the critical micelle concentration (CMC) as 0.28% SDS, which is slightly more than in previous studies [24,25]. This variance from previous studies is reasonable and is attributed to differences in the experimental system and analytical method.

We performed MC emulsification utilizing triolein as the dispersed phase and various concentrations of SDS aqueous solution as the continuous phase. We used surfactant concentrations of 0.05, 0.1, 0.3, and 1.0%. The interfacial tension varied from 3.6 mN/m (1.0% of the surfactant concentration) to 17.5 mN/m (0.05% of the surfactant concentration). We measured the droplet diameter, droplet formation rate, time for inflation, and time for detachment at different flow velocities of the dispersed phase to investigate the dynamic droplet formation behavior. The droplet formation rate is defined as the number of droplets produced within 1 s. We calculated the droplet formation rate in the images captured with the high-speed camera. The inflation time is defined as the time from the endpoint of the previous detachment process (just after the previous droplet formation, 0.00 s in Fig. 2B) to the point at which the dispersed phase reaches the terrace edge (0.10 s in Fig. 2B). The detachment time is defined as the time from the point at which the dispersed phase reaches the terrace edge (0.10 s in Fig. 2B) to the point at which the dispersed phase detaches from the MC and forms separate droplets (0.11 s in Fig. 2B). We measured the inflation time and detachment time in the images captured with the high-speed camera. Details of the time-sequence images were described previously [20]. We examined droplet formation from a single channel located at the center of the terrace line. The flow velocities of the dispersed phase through the channel were calculated from the droplet diameters and

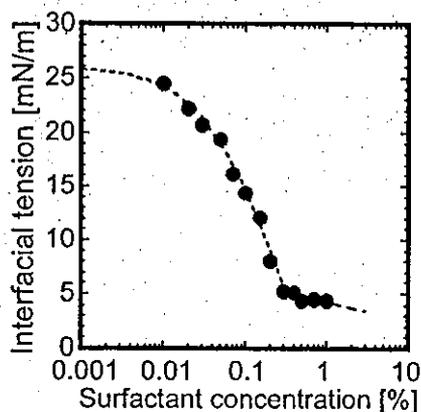


Fig. 3. Relationship between surfactant concentration and interfacial tension.

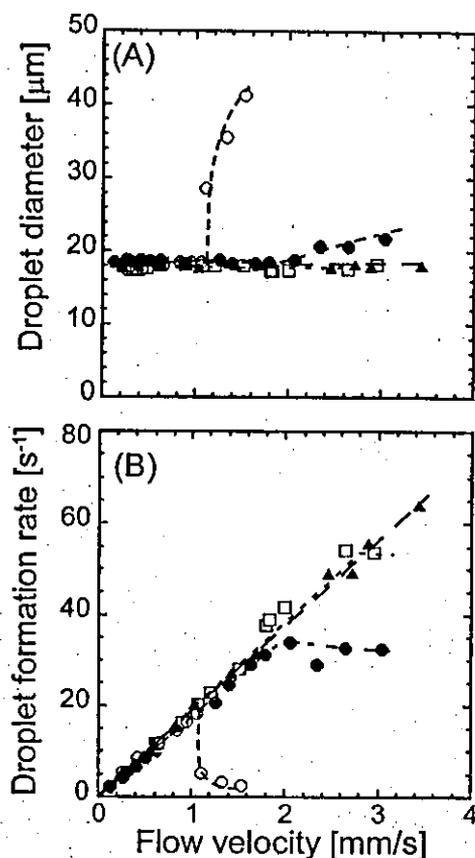


Fig. 4. Effect of interfacial tension on the droplet diameter (A) and droplet formation rate (B) at different flow velocities of the dispersed phase. The SDS concentrations and interfacial tensions were 1.0% and 3.6 mN/m (O), 0.3% and 4.5 mN/m (\blacktriangle), 0.1% and 13.7 mN/m (\square), and 0.05% and 17.5 mN/m (\bullet).

droplet formation rates. MC emulsification was carried out at 25 °C.

Figure 4 illustrates the effect of the interfacial tension on the number-averaged droplet diameters and droplet formation rates at different flow velocities of the dispersed phase. Figure 5 depicts the effect of interfacial tension on inflation time and detachment time at different flow velocities of the dispersed phase. Number-averaged values were used for inflation and detachment times. The experimental results indicated that the formed droplet diameters were independent of the interfacial tension and independent of the flow velocity in lower flow velocity ranges. These results are explained by the droplet formation mechanism described in previous articles [14,20] and depicted in Fig. 2. The previous study demonstrated that the droplet diameter is determined by the volume of the dispersed phase flowing into the well during the detachment process [14]. The results depicted in Fig. 5 indicate that the detachment process is much faster than the inflation process, even though the times for inflation and detachment differed under varied conditions. Therefore, the volume of the dispersed phase flowing into the well can be determined by the MC geometry and is independent of the interfacial tension and flow velocity. Consequently, the in-

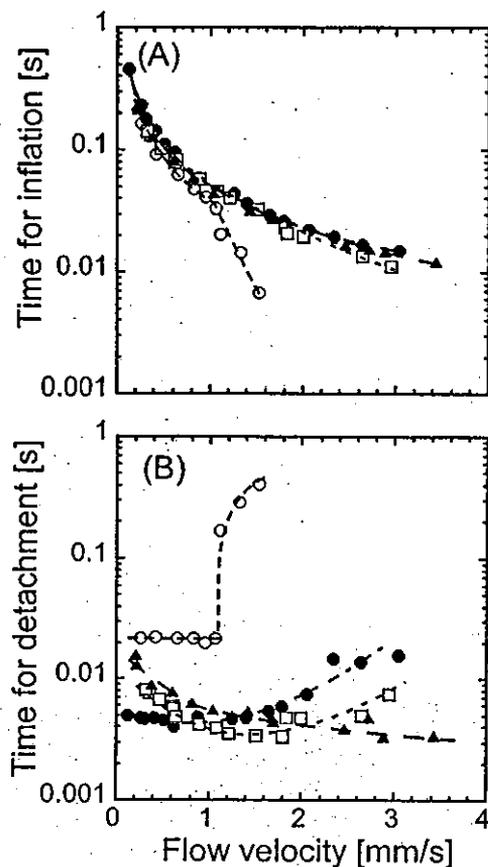


Fig. 5. Effect of interfacial tension on inflation time (A) and detachment time (B) at different flow velocities of the dispersed phase. The SDS concentrations and interfacial tensions were 1.0% and 3.6 mN/m (O), 0.3% and 4.5 mN/m (\blacktriangle), 0.1% and 13.7 mN/m (\square), and 0.05% and 17.5 mN/m (\bullet).

terfacial tension and flow velocity did not affect the droplet diameter; they only affected the time-scale parameters for droplet formation.

The inflation times decreased at each SDS concentration in inverse proportion to the flow velocity. This is reasonable since the droplet diameters were independent of the SDS concentration in low flow velocity ranges (Fig. 4A).

The formed droplet diameters were constant below a 1 mm/s flow velocity for a 1% SDS concentration, but increased significantly at velocities over 1 mm/s (Fig. 4A). Other parameters, such as the droplet formation rate and detachment time, also significantly changed at a velocity over 1 mm/s (Figs. 4B and 5). These results are similar to those observed in our previous work [22]. The interfacial tension dominated the other forces at a flow velocity below 1 mm/s (critical flow velocity, U_C), and monodispersed droplets were formed. The viscous force dominated the interfacial tension above U_C . Consequently, the dispersed phase flowed out continuously like a laminar flow, and larger droplets were formed.

The emulsification behavior at 0.3, 0.1, and 0.05% SDS concentrations differed from that at a 1% SDS concentration. The formed droplet diameters were almost constant over a 2 mm/s flow velocity. Spontaneous transformation by in-

terfacial tension was dominant, and monodisperse droplets were formed. Our previous work [22] demonstrated that the critical capillary number (Ca_C), which corresponds to U_C , was constant if the viscosity ratio of both phases and the MC geometry were the same,

$$Ca_C = \frac{\eta U_C}{\gamma} = \text{constant}, \quad (1)$$

where η is the liquid viscosity and γ is the interfacial tension. Equation (1) indicates that U_C should be proportional to γ if the other parameters have the same value, and larger droplets should form above U_C . However, U_C was not observed even at 3 mm/s of flow velocity for the 0.3% SDS concentration in Fig. 4A, while the ratio of γ between 0.3 and 1% SDS concentrations was 1.3. This result conflicts with our previous study. The detachment time profiles for 0.3, 0.1, and 0.05% SDS concentrations also differed from that for the 1% SDS concentration. The detachment times decreased with increasing flow velocities, particularly for lower SDS concentrations.

We believe our results are related to the dynamic interfacial tension. We use the term “dynamic interfacial tension” here to describe the state in which the interfacial tension has a higher value than the equilibrium due to the limitation of surfactant transportation. Previous studies demonstrated that the dynamic interfacial tension affects the emulsification behavior for conventional emulsification [5,6] and membrane emulsification [10]. The dynamic interfacial tension depends on the rate at which the surfactant can be transported to the newly created interface. This transport in the present system is achieved by diffusional transfer since MC emulsification is carried out without a continuous phase flow. The diffusional transfer is composed of two steps. The first step is diffusion in the well from the edge of the MC plate to the terrace (see Fig. 1). The second step is diffusion to the newly created interface in association with the rate of interface extension.

We will first discuss diffusion from the end of the MC plate to the terrace. The diffusional transfer of the surfactant molecule can be estimated from the creation rate of the new interface, assuming that the surfactant molecules immediately adsorb onto the whole newly created interface. New interfaces are created constantly at the exit of the MC during MC emulsification. The interface area (dA/dt) creation rate from one channel is estimated by the equation

$$\frac{dA}{dt} = N\pi d^2, \quad (2)$$

where N is the droplet formation rate and d is the droplet diameter. The surfactant molecules that adsorb onto the interface are transferred by diffusion from the end of the MC plate to the exit of the MC (near the terrace line). The surfactant flux (j) necessary for adsorption onto the whole newly created interface is calculated by assuming that the surfactant molecules diffuse in the water phase between the close

packed oil droplets,

$$j = \frac{N\pi d^2 \Gamma_\infty}{lh(1-p)}, \quad (3)$$

where Γ_∞ is the saturation adsorption, l is the interval length between MCs (90 μm), h is the well depth (100 μm), and p is the packing rate of hexagonal closed packing (0.74). The diffusion flux is given by Fick's law as

$$j = -D \frac{dC}{dx}, \quad (4)$$

where D is the diffusion coefficient for the SDS and C is the surfactant concentration. The concentration gradient necessary for diffusional transfer in the well is calculated from Eqs. (3) and (4) by the following equation:

$$\frac{dC}{dx} = \frac{-N\pi d^2 \Gamma_\infty}{Dlh(1-p)}. \quad (5)$$

The value of $-dC/dx$ is calculated as $3.6 \times 10^4 \text{ mol/m}^4$ based on Eq. (5) and using values of 20 droplets/s as N , 18 μm as d , $2.5 \times 10^{-6} \text{ mol/m}^2$ as Γ_∞ [25], and $6 \times 10^{-10} \text{ m}^2/\text{s}$ as D [26]. The diffusion length, which corresponds to the well length from the exit of the MC to the edge of the MC plate, is $3 \times 10^{-4} \text{ m}$. Therefore, the concentration difference between the exit of the MC and the end of the MC plate is 11 mol/m^3 (0.3%). This concentration difference is comparable to the concentration used in this study, although the value of Γ_∞ is different in other articles. It is difficult to reach saturation adsorption at the exit of MC when the surfactant concentration is less than 0.3%. The diffusional transfer rate of the surfactant in the well appears to affect the dynamic interfacial tension, and the dynamic interfacial tension subsequently exceeds the equilibrium value.

We will next discuss the second step, the diffusion rate compared with the interface extension. The effect of diffusional transfer is evaluated by comparing the relative rate of interface extension, $\delta \ln A / \delta t$, with the diffusion time scale, τ_d [6]. The diffusion is too slow at relatively high extension rates to resupply the expanding interface, which will behave as an emulsifier-free interface:

$$\frac{\delta \ln A}{\delta t} \gg (\tau_d)^{-1} \rightarrow \gamma \approx \gamma^0. \quad (6)$$

The emulsifier diffusion is fast enough for the interfacial tension to achieve equilibrium at sufficiently low rates of interface extension:

$$\frac{\delta \ln A}{\delta t} \ll (\tau_d)^{-1} \rightarrow \gamma \approx \gamma^{\text{eq}}. \quad (7)$$

The value of $\delta \ln A / \delta t$ corresponds to the change in interface area during the inflation process. We roughly estimated it using the following equation from the image captured with the high-speed camera,

$$\frac{\delta \ln A}{\delta t} \approx \frac{\ln A_2 - \ln A_1}{\Delta t_i}, \quad (8)$$

where A_1 and A_2 are the interface areas before and after the inflation process (840 and 2240 μm^2) and Δt_i is the time for

the inflation process. The value of $\delta \ln A / \delta t$ is estimated as $20 \text{ (s}^{-1}\text{)}$ using the value of 0.05 s as the inflation process time. The adsorption kinetics for the ionic surfactant have been studied in depth [23,27,28], although they are not as simple as the nonionic surfactant because of the existence of an electrical double layer. The theoretical model predicts τ_d to be on the order of 10^{-3} to 10^{-4} s for an SDS concentration of 0.03% [27]. Measurements using the capillary-wave method [23] also yield an adsorption relaxation time on the order of 10^{-3} s for SDS in concentration ranges similar to those in our experiment. These values seem rapid compared to the interface extension estimated by Eq. (8), although τ_d is affected significantly by the surfactant concentration, and the actual surfactant concentration at the exit of MC is unknown due to the limitation of diffusional transfer in the well. Therefore, the rate-determining step for diffusional transfer is the first step, i.e., diffusional transfer from the edge of the MC plate in the well.

The above discussion suggests that the dynamic interfacial tension during MC emulsification may exceed the equilibrium value. The dynamic interfacial tension is greater at lower surfactant concentrations and higher flow velocities because the diffusion of SDS molecules is slow and creation of the new interface is accelerated. Greater dynamic interfacial tensions led to shorter detachment times, which accords with the experimental results (Fig. 5). These phenomena were not observed at a 1% SDS concentration because transfer of the SDS molecules is sufficiently high relative to the creation of new interfaces.

The droplet diameters were constant above a 1 mm/s flow velocity for SDS concentrations of less than 0.3% , even though the droplet diameters increased significantly at a velocity over 1 mm/s for the 1% SDS concentration. The increased dynamic interfacial tensions of lower SDS concentrations contribute to the stable droplet formation driven by interfacial tension, even in higher flow velocity ranges. This enables droplets to form by spontaneous transformation at high flow velocities of 2 to 3 mm/s . However, the emulsification behavior depends on the position of the MC. The data shown in Figs. 4 and 5 were measured for MCs at the center of the terrace line. The dispersed phase flowed out at a lower flow velocity for MCs near the end of the terrace than for MCs near the center of the terrace, primarily because the diffusion efficiency depends on the geometry of the MC plate. MCs near the end of the terrace have an advantage in diffusional transfers because no MCs are fabricated at the outer $150 \mu\text{m}$ of the terrace. Therefore, surfactant molecules diffuse into the newly formed interfaces more easily near the end of the terrace than at the center. The dynamic interfacial tension near the end of the terrace was lower than that at the center, resulting in an outflow of dispersed phase at a lower flow velocity. Comprehensive and quantitative treatment of the dynamic interfacial tension is complicated because it is affected by MC geometry, the position of the terrace line on the MC plate, and diffusion onto the newly created interface. Quantitative treatments for cross-flow MC plates [29]

and straight-through MC plates [30] are more complicated because they include convective transfer of the surfactant. However, clarifying the dynamic interfacial behavior is important for designing an MC emulsification process and for understanding the MC emulsification phenomena.

The droplet formation behavior changed for 0.05% SDS concentrations at flow velocities exceeding 2 mm/s . The droplet diameter increased slightly, the droplet formation rate was not proportional to the flow velocity, and the detachment time gradually increased. The same phenomena were observed for a 0.1% SDS concentration at a 2.6 mm/s flow velocity. These phenomena are probably due to the wetting of the MC with the dispersed phase. Figure 6 depicts the detachment process from a wetted channel. The wetted part displayed in the broken circle disturbs the movement of the interface, resulting in the formation of larger droplets. The MC plate must be wetted with a continuous water phase for stable droplet formation [19]. Surfactant molecules adsorbed onto the interface keep the water molecules between

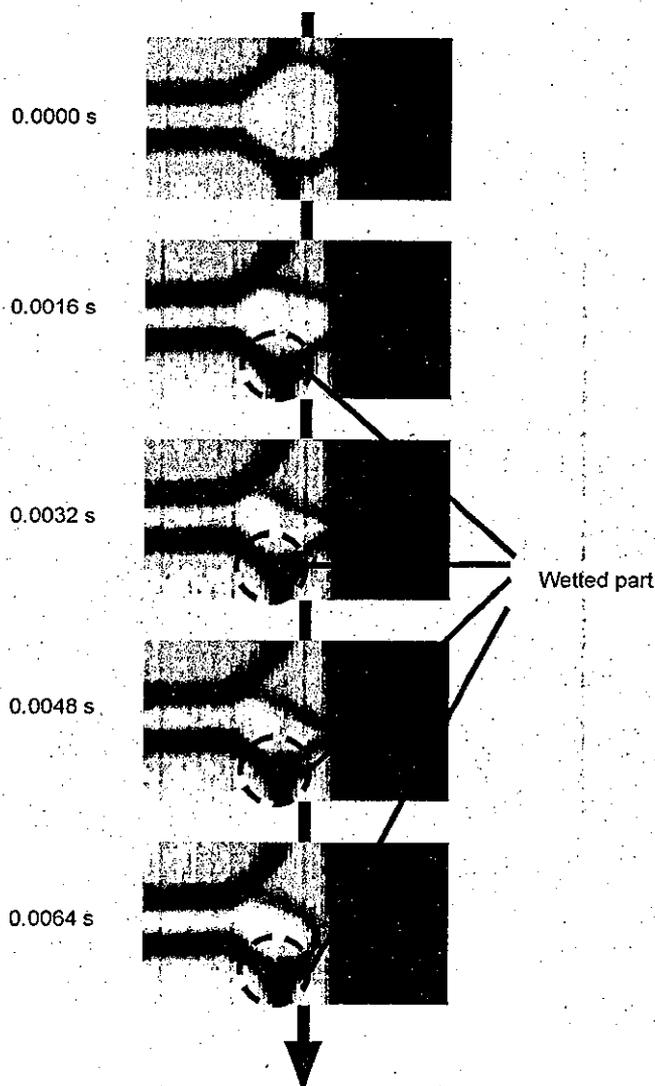


Fig. 6. Detachment from a wetted MC.