

シスプラチンの選択的動注法における腫瘍組織内濃度に関する基礎的検討

—腫瘍と他臓器における組織内白金濃度の静注法との比較検討—

森 俊博

頭頸部癌および子宮癌に対し、シスプラチン (CDDP) の超選択的動注法は腫瘍縮小効果が著明であるとの臨床報告を散見するが、その至適投与量および投与速度に関する検討は少ない。今回、家兔の右下腿に VX 2 腫瘍を移植し、腫瘍に対する CDDP の選択的動注法 (以下動注法) と静注法における血漿中白金動態と腫瘍および他の正常組織内白金濃度を測定し、比較検討した。3 kg 雌家兔を56羽使用し、動注法では右伏在動脈にカテーテルを留置し、大腿動脈より CDDP 0.83 mg/kg と1.67 mg/kg を15分間あるいは30分間で注入した。血中濃度は、血漿中の総白金と限外濾過された遊離白金を投与後0, 5, 10, 15, 30, 60分に測定し、腫瘍およびその周囲筋、肺、肝臓、腎臓、子宮、舌の組織内濃度は投与直後と投与60分後で測定した。組織内白金濃度は、腎臓で最も高値を示し、舌と肺の白金濃度は静脈投与で有意に高値であった。腫瘍内白金の AUC (area under the curve) は動注法で静注の約1.4倍であった。腫瘍内白金濃度を高値に保ちつつ、腎臓内白金濃度を低値とする投与法は、CDDP 0.83 mg/kg を15分間で動注する方法であるとの結論を得た。

(平成10年10月24日受理)

Basic Studies on Selective Intra-arterial Injection of Cisplatin (CDDP) — Comparative Studies of Tissue Concentrations of Platinum in Tumors and Other Organs —

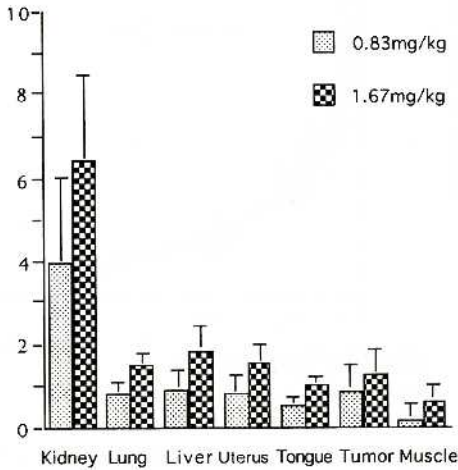
Toshihiro MORI

Comparative pharmacokinetic studies of tissue concentrations and plasma concentrations following selective intra-arterial and intravenous injection of CDDP in mature female rabbits with VX 2 rabbit carcinoma implanted in the lower leg were carried out. Twenty eight selective intra-arterial injections of 0.83 or 1.67 mg/kg CDDP to the rabbits were made through the right femoral artery at the branching area of the right saphenous artery and 28 intravenous injections of 0.83 or 1.67 mg/kg CDDP were made through the left auricular vein. Each injection was administered for 15 or 30 minutes by a micro-infusion pump. Pharmacokinetic studies were carried out at 0, 5, 10, 15, 30 and 60 minutes after termination of the CDDP injection, and revealed the same characteristics between intra-arterial injections and intravenous injections. Measurement of platinum concentrations in the tumor, muscles around the tumor, the liver, kidney, lung, uterus and

intra-arterial injection (for 15 min)
(immediately after administration)

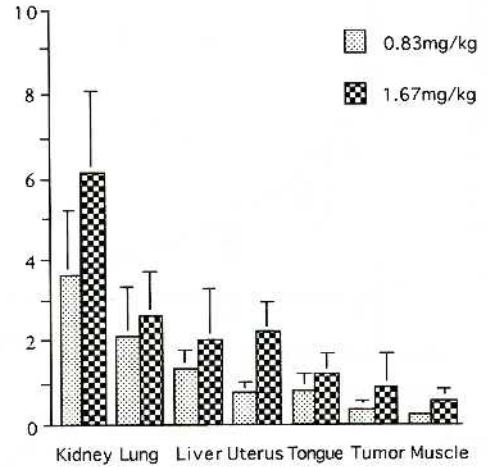
intravenous injection (for 15 min)
(immediately after administration)

$\mu\text{g/gwet}$



A

$\mu\text{g/gwet}$

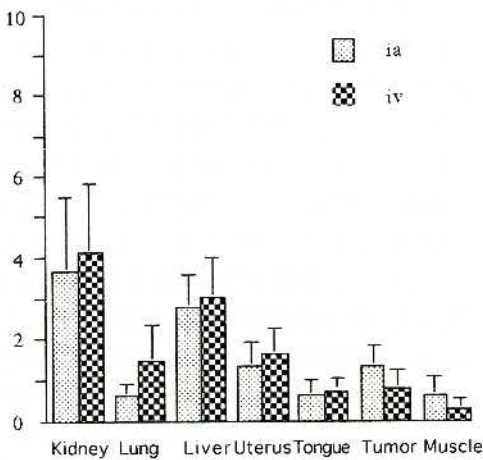


B

CDDP 1.67mg/kg for 15 min
(60 min after administration)

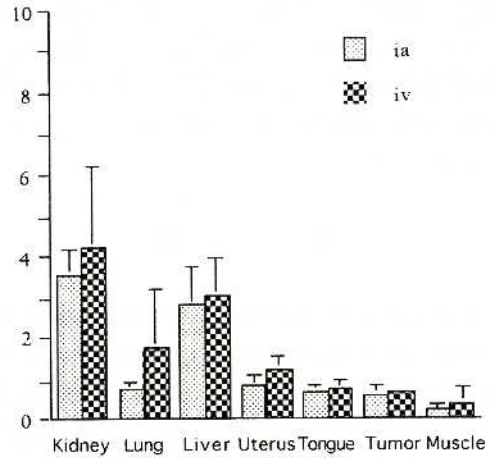
CDDP 1.67mg/kg for 30 min
(60 min after administration)

$\mu\text{g/gwet}$



C

$\mu\text{g/gwet}$



D

Fig. 3. Platinum concentrations in the tumor, muscles around the tumor, lung, liver, kidney, tongue and uterus
ia : intra-arterial injection
iv : intravenous injection

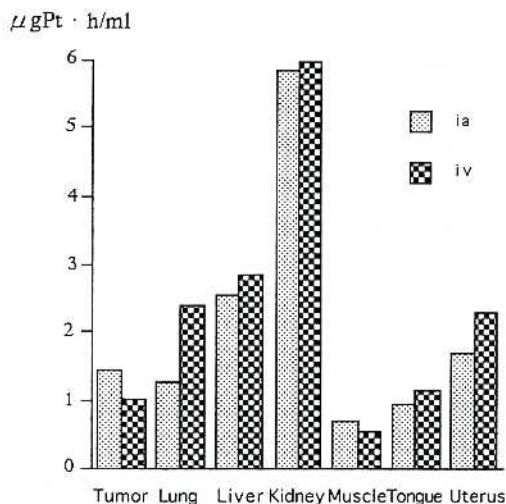


Fig. 4. Mean AUC in each tissue after injection of CDDP 1.67 mg/kg for 15 minutes
ia : intra-arterial injection
iv : intravenous injection

投与群では、投与経路にかかわらず、15分間投与群で腫瘍内白金濃度（投与終了後60分）が高値を示した。腫瘍内白金濃度が高値を示す投与群における他臓器への影響を観察することを目的としたため、CDDP 0.83 mg/kg 投与群は、15分間投与群のみの実験とした。

腫瘍内白金濃度は投与経路間で有意差は認めなかったものの、CDDP 1.67/15注入時の腫瘍内 AUC を見ると、動注1.44 $\mu\text{gPt} \cdot \text{h/ml}$ と静注1.02 $\mu\text{gPt} \cdot \text{h/ml}$ に比べ高い傾向にあった (Fig. 4)。CDDP 1.67 mg/kg 投与の場合、投与終了後60分の腫瘍内白金濃度は、動注の15分間投与群で1.35 $\mu\text{g/g wet}$ と全ての投与群の中で最も高値を示し、動注の場合15分間投与が30分間投与に比べ有意に高値 ($p = 0.0049$) であった (Fig. 3C, D)。CDDP 1.67/15投与群における、投与終了後60分の腫瘍周囲筋内白金濃度は同様に0.66 $\mu\text{g/g wet}$ と最も高値を示した (Fig. 3C)。つまり、投与終了後60分の組織内濃度の検討では、動注領域以外は静注法の組織内濃度が高く、腫瘍とその周囲筋のみが選択的動注で白金濃度が高値を示した。しかし、CDDP 1.67/30投与群の投与終了後60分の組織内濃度を見ると、肺以外は動注と静注における有意差はなかった。つまり、動注による薬剤分布は腫瘍組織のみでは

なく、周囲の正常筋組織にもより多く分布する。高田¹⁷⁾によると、分岐する動脈がカテーテル先端より腫瘍寄りに多数ある時には、注入速度を速める方がよいと報告している。本実験は腫瘍へ超選択的ではなく、選択的に動注しているため投与速度の速い15分間投与の動注群における腫瘍内白金濃度が高値となったと考察される。

CDDP 0.83と1.67 mg/kg 投与群の投与終了直後の腫瘍内濃度を比較すると、CDDP 1.67/15, IA が1.23 $\mu\text{g/g wet}$ と最も高値だが、CDDP 0.83/15, IA の0.85 $\mu\text{g/g wet}$ と有意差はなかった (Fig. 3A, B)。

2) 他臓器組織内濃度

肺内白金濃度は投与終了直後、投与終了後60分ともに、静注群で有意に高値を示した ($p = 0.0002, 0.01115$) (Fig. 3A~D)。本結果は、立山らも述べているように¹⁴⁾、CDDPの初回通過効果が生じ、CDDP投与のごく早期に free Pt が組織内に移行したと考えられる。

腎内白金濃度は、投与経路間で有意差はなく、CDDP 0.83 mg/kg 投与群で最も低かった (Fig. 3A, B)。また、投与時間でも有意差はなかった¹⁸⁾ (Fig. 3C, D)。15分間投与群において、投与直後の組織内白金濃度を各投与群で比較すると、動注、静注ともに排泄臓器である腎内白金濃度が最も高値を示し、動注群では肝が、静注群では肺が次に高値であった (Fig. 3A, B)。肝臓が高値を示したのは、肝臓がCDDPの代謝に関与するためと考えられる¹⁹⁾。

CDDP 0.83/15, IA では、腫瘍内白金濃度が三番目に高値を示し、子宮、肺、舌、腫瘍周囲筋と続くが (Fig. 3A)、CDDP 1.67/15, IA では、三番目に子宮が、次に肺、腫瘍、舌、腫瘍周囲筋 (Fig. 3A)と15分間静注群の組織内白金濃度と類似している。これらのことより、各臓器の血流量やCDDPの移行性と残留性が非常に関与しており¹⁸⁾、腫瘍に対し選択的動注を行っているとはいえ、CDDPの投与量が標的臓器に対し大量投与すると腎、肝以外の臓器の白金濃度は静注と同じ様に高くなると思われる。以上より、CDDPの抗腫瘍効果が組織内白金濃度に

依存するという前提の基に、本実験結果より、腫瘍に対する選択的動注は、CDDP 0.83 mg/kg の15分間動注群が腎への副作用を軽減し、腫瘍内白金濃度を高くすることが可能であると示唆された。

結 語

1) CDDP の選択的動注療法と静注療法における標的腫瘍と他臓器における組織内白金濃度を比較検討するために28羽ずつの家兎を使用し、血漿中 Pt 動態、腫瘍およびその周囲筋、腎、肝、肺、舌、子宮の白金濃度を測定した。

2) 血漿中 Total-Pt と UF-Pt は動注と静注法における血中動態の有意差はなく、きわめて類似していた。

3) 標的臓器である腫瘍組織に対し、CDDP 0.83 mg/kg を15分間で選択的動注療法することにより、腫瘍内白金濃度を静注療法に比べ高値に保つことができ、1.67 mg/kg 動注群と同

等の効果が期待できると示唆された。

4) CDDP 1.67 mg/kg を15分間で選択的動注療法を施行した時の腫瘍以外の組織内白金濃度は、CDDP 0.83 mg/kg の15分間動注群と比較し静注群と類似していた。

5) 肺内白金の AUC は、静脈投与が動脈投与の2倍であったが、これは静脈投与で肺における初回通過効果が生じたと考えられる。

稿を終えるにあたり、御指導、御検閲を賜りました川崎医科大学 放射線医学教室(診断)梶原康正教授に深謝いたします。また、御協力いただきました放射線医学教室の諸兄に深く感謝します。

なお、本研究の一部は川崎医科大学プロジェクト研究費(7-305, 8-302)と平成7年度私立大学等経常費補助金特別補助(高度化の推進)大学院重点特別経費学生分の補助によって行われたものである。

本論文の要旨は、第56回日本医学放射線学会総会(平成9年4月、横浜)において発表した。

文 献

- 1) 安藤和夫, 小田切邦雄, 北村達夫, 山下浩介, 土井内恒宏, 木下隆広, 妹尾健五: 子宮頸癌放射線治療後の局所再発に対する balloon-occluded arterial infusion chemotherapy について. 日医放射線誌 58: 1-6, 1998
- 2) 大杉文雄, 山田哲久, 多田信平: 進行子宮頸癌における CDDP 少量連日動注療法-骨盤内血行改変術とリザーバーの有用性-. 日医放射線誌 55: 380-389, 1995
- 3) 高安幸生, 井上淳一, 山野理子, 中尾宣夫: 特集・各種悪性腫瘍に対する動注化学療法-適応と限界-転移性肝癌. 日血管造影・Intervent Radiol 研究会誌 13: 304-307, 1998
- 4) Imai S, Kajihara Y, Munemori O, Kamei T, Mori T, Handa T, Akisada K, Orita Y: Superselective cisplatin (CDDP) - carboplatin (CBDCA) combined infusion for head and neck cancers. Eur J Radiol 21: 94-99, 1995
- 5) Korogi Y, Hirai T, Nishimura R, Hamatake S, Sakamoto Y, Murakami R, Baba Y, Arakawa A, Takahashi M, Uji Y, Taen A: Superselective intraarterial infusion of cisplatin for squamous cell carcinoma of the mouth: Preliminary clinical experience. AJR 165: 1269-1272, 1995
- 6) Robbins KT, Storniolo AM, Kerber C, Seagren S, Berson A, Howell SB: Rapid superselective high-dose cisplatin infusion for advanced head and neck malignancies. Head Neck 14: 364-371, 1992
- 7) 永田 靖, 小久保雅樹, 光森通英, 藤原一央, 奥野芳茂, 斉藤秀和, 平岡真寛, 片岡信彦, 小西郁生: 特集・各種悪性腫瘍に対する動注化学療法-適応と限界-子宮頸癌. 日血管造影・Intervent Radiol 研究会誌 13: 308-315, 1998
- 8) 平井俊範, 興招征典, 高橋睦正, 宇治保義, 田縁 昭: 特集・各種悪性腫瘍に対する動注化学療法-適応と限界-頭頸部癌-口腔癌を中心に-. 日血管造影・Intervent Radiol 研究会誌 13: 278-284, 1998

- 9) 大槻修平, 佐古正雄, 広田省三: 温熱療法の血管系に及ぼす影響に関する実験的研究-特に家兔 VX-2 腫瘍における血管造影並びに組織像との対比による検討-. 日医放線会誌 48: 130-143, 1988
- 10) 本間 稔, 須田博喜, 江部和勇, 畠中雅夫, 中西 敬: 家兔 VX-2 下腿腫瘍に於ける簡便な動注および血管造影法. 日医放線会誌 50: 426-428, 1990
- 11) 伊東克能, 藤田岳史, 本間 稔, 佐々井一彦, 中西 敬: Lipiodol の MR 画像に及ぼす影響-家兔 VX-2 腫瘍に対する Lipiodol 動注 dynamic MRI による検討-. 日医放線会誌 53: 596-598, 1993
- 12) LeRoy AF, Wehling ML, Sponseller HL, Friauf WS, Solomon RE, Dedrick RL: Analysis of platinum in biological materials by flameless atomic absorption spectrophotometry. Biochem Med 18: 184-191, 1977
- 13) Knox RJ, Friedlos F, Lydall DA, Roberts JJ: Mechanism of cytotoxicity of anticancer platinum drugs: Evidence that cis-Diamminedichloroplatinum (II) and cis-Diamine- (1,1-cyclobutane-dicarboxylato) platinum (II) differ only in the kinetics of their interaction with DNA. Cancer Res 46: 1972-1979, 1986
- 14) 立山一郎, 森 崇英, 富永敏朗, 紙谷尚之, 松本貞夫, 下山直樹: CDDP 動注法と静注法における Platin の性器組織内濃度および血中・尿中動態の比較研究. 日癌治療会誌 22: 614-620, 1987
- 15) 藤田俊生, 松岡加津子, 神代 昭, 中島嘉助, 篠原文彦: 第 8 回日本臨床薬理学会・Cisplatin の静脈および動脈投与時の体内動態. 臨薬理 19: 115-116, 1988
- 16) 陳 瑞東, 荷見勝彦: Continuous CDDP-CBDCA 投与法における Platinum の Pharmacokinetics と生化学的変動. 癌と化療 22: 653-657, 1995
- 17) 高田道夫: 特集・婦人科癌の動注化学療法-化学療法における動注療法と静注療法との比較. 産婦人科の実際 39: 213-219, 1990
- 18) 宮崎康二, 鳥田 清, 岡村 均, 福島昭二, 中野真汎: 日本婦人科悪性腫瘍化学療法研究会第 3 回学術集会記録集-子宮癌に対するシスプラチン動注療法における至適動注速度についての検討. Oncol Chemother 7: 96-99, 1991
- 19) 栃木達夫, 小野久仁夫, 吉田和行, 星 宣次, 折笠精一, 今井克忠: Cisplatin 投与後における Platinum のヒト組織内濃度について. 癌と化療 15: 269-275, 1988