



家兔肝転移モデルにおけるアドリアマイシンの投与方法に関する実験的研究：経門脈的投与およびカルシウム拮抗剤併用に関する検討

黒田, 勝哉

(Degree)

博士 (医学)

(Date of Degree)

1994-12-14

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

乙1886

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D2001886>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



氏名・(本籍)	黒田勝哉 (兵庫県)
博士の専攻分野の名称	博士(医学)
学位記番号	博ろ第1428号
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
学位授与の日付	平成6年12月14日
学位論文題目	家兎肝転移モデルにおけるアドリアマイシンの投与方法に関する実験的研究 —経門脈的投与およびカルシウム拮抗剤併用に関する検討—
審査委員	主査 教授 斎藤 洋一 教授 岡田 昌義 教授 伊東 宏

論文内容の要旨

はじめに

消化器癌の肝転移症例に対する治療成績は今だに十分なものとは言えず、より有効な投与方法の開発、工夫が必要である。今回我々は家兎肝転移モデルを使用し、アドリアマイシン(以下ADMと略す)の投与経路別に腫瘍内ADM濃度の経時的推移および抗腫瘍効果について検討した。さらに近年注目されているbiochemical modulatorの一つであるカルシウム拮抗剤の併用によるADMの抗腫瘍効果増強についても検討を加えた。

材料および方法

1. 肝転移モデルの作成

肝転移モデルは体重約2kgの雌性家兎にVX2腫瘍細胞 2×10^6 個を腸間膜静脈より移植して作成した。

2. ADM投与方法および末梢血、肝、心筋、肺、腫瘍組織内ADM濃度の経時的測定

正常家兎およびVX2腫瘍移植後約2週間目の肝転移モデルで、経肝動脈的(以下動注と略す)、経門脈的(以下門注と略す)にADM(2mg/kg)を投与し、末梢血、肝、心筋、肺、肝腫瘍組織内のADM濃度を経時的に測定した。

3. ADM投与経路別の抗腫瘍効果

VX2腫瘍移植後4日目の家兎に対して経肝動脈的および経門脈的にADMを投与し無治療群と比較検討した。ADMは、動注群、門注群ともそれぞれ1mg/kg、2mg/kgを投与した。

4. カルシウム拮抗剤併用による門注群の組織内ADM濃度の変化と抗腫瘍効果

VX2腫瘍移植後2週間目の肝転移モデルに、カルシウム拮抗剤ベラパミル0.5mg/kgとADM2mg/kgを同時に門注投与した群と、ADM2mg/kgを単独門注投与した群の腫瘍内ADM濃度を経時的に比較検討した。また、VX2腫瘍移植後4日目の家兎に対し、ADM2mg/kgとベラパミル0.5mg/kgを同時に門注投与した群とADM単独門注群の腫瘍結節個数を比較検討した。

結 果

1. 肝転移モデルにおける腫瘍結節の推移

肝転移モデルにおける腫瘍結節はV X 2腫瘍細胞移植後4日目から10日目までは片対数グラフ上ほぼ直線的に増加し、10日目以降では個数は増加しないが肝全体に大小多数の腫瘍結節の癒合を認めた。

2. 正常家兎における投与経路別にみた末梢血および肝、心筋、肺のADM濃度の経時的推移

末梢血中のADM濃度は、動注群、門注群とも投与直後より急速に低下し、両群間に有意差はなかった。肝、心筋、肺内のADM濃度も動注群、門注群に差はみられなかった。

3. 肝移植モデルにおける投与経路別にみた腫瘍内ADM濃度の経時的推移

動注群では投与後60分で $2.64 \pm 0.13 \mu\text{g/g}$ とピークを示し、投与後120分、180分では急激に低下した。これに対し門注群では投与後60分のピーク値は $2.30 \pm 0.26 \mu\text{g/g}$ と動注群と差はなかったが、投与後120分で $2.17 \pm 0.23 \mu\text{g/g}$ 、180分で $2.21 \pm 0.31 \mu\text{g/g}$ と有意に高いADM濃度が維持された。

4. 肝転移モデルにおける投与経路別にみたADMの抗腫瘍効果

ADM 2 mg/kg 投与群の腫瘍結節個数は動注群で 104 ± 49 個、門注群で 87 ± 45 個と両群とも無治療群 351 ± 56 個に比べ腫瘍結節は有意に少なく、動注群と門注群の比較では有意差はなかった。しかし、ADM 1 mg/kg 投与では動注群 159 ± 25 個、門注群 93 ± 51 個と両群とも無治療群に比べ有意に少ない腫瘍結節個数で、また、動注、門注の比較では門注群で有意に腫瘍結節が少なかった。

5. ベラパミル併用時の組織内ADM濃度の経時的推移と抗腫瘍効果

ベラパミル併用群では、腫瘍内ADM濃度は投与後30分、60分で $4.56 \pm 1.41 \mu\text{g/g}$ 、 $3.51 \pm 1.06 \mu\text{g/g}$ とADM単独門注の $2.20 \pm 0.41 \mu\text{g/g}$ 、 $2.11 \pm 0.39 \mu\text{g/g}$ に比べ有意に高い濃度を示した。

ベラパミル併用群の移植後10日目の腫瘍結節個数は 29 ± 28 個でADM単独門注群の 77 ± 41 個に比較して有意な減少をみた。

考 察

現在、消化器癌の肝転移は転移経路がほとんど経門脈的であるにもかかわらず動注療法が多く行われている。その根拠は腫瘍の増大とともに腫瘍の血流は動脈支配に傾くため経動脈的な治療が有効であるとする報告が多くなされているためであろう。しかし、転移成立初期では動脈および門脈の両経路により腫瘍が栄養され門脈血行も大きく関与しており、経門脈的な抗癌剤投与の効果を検討することが必要と考えられる。今回、著者らはこのような観点からADMを使用し家兎V X 2腫瘍肝転移モデルで門注、動注の投与経路別に腫瘍内ADM濃度と抗腫瘍効果について比較検討した。

血中および正常組織内のADM濃度の経時的推移に関しては動注群と門注群との間に差は見られなかった。しかし腫瘍内ADM濃度についてみると、ピーク値は門注群、動注群に差はなかったが、門注群で長時間高濃度が維持されていた。したがって、抗腫瘍効果を薬物動態学的に検討する際に重要な薬物濃度下面積 (area under the blood concentration vs. time curve. 以下AUC) は門注群で動注群の約2倍大きく、この肝転移モデルにおいては、門注の方がより高い効果が期待できると考えられた。そこで投与経路別の抗腫瘍効果についてみると、ADM 2 mg/kg では動注群、門注群とも無治療群と比較し有意な抗腫瘍効果がみられたが、動注、門注の二群間に有意な差はなかった。このAUCの差が抗腫瘍効果の差として現れにくかった理由としては、dose dependentなADMを家兎のLD₅₀の1/3量と大量に投与したため、各投与法による腫瘍内ピーク濃度が抗腫瘍効果に大きく

作用し、ADMの接触時間の差が出にくかったのではないかと考えられる。そこでADMの投与量を1mg/kgに減量して検討すると、動注群に比べ門注群で有意に高い抗腫瘍効果がみられた。すなわち、転移成立の比較的初期段階におけるADM投与は動注よりも門注の方が有用と考えられ、その差は2mg/kgの投与量よりも1mg/kgであきらかであった。臨床的には手術時すでに微小肝転移巣を有している可能性のある肝転移high risk症例に対して抗癌剤の術中経門脈的投与が肝転移予防に有用で、さらに投与量に制限がある場合にも経門脈的投与が経動脈的投与より適していると考えられた。

次に最近抗腫瘍効果を増強するbiochemical modulatorの一つとして注目されているカルシウム拮抗剤について検討を加えた。カルシウム拮抗剤はアドリアマイシンの細胞外排出を阻害し、細胞内濃度を上昇させると考えられている。今回の研究ではADMとベラパミルを同時に門注すると腫瘍内ADM濃度はADM単独門注に比べあきらかに上昇し、また抗腫瘍効果についてもあきらかな増強が認められた。一方、心筋におけるADM濃度の上昇は見られなかった。したがってより低濃度のADM門注でもベラパミルを同時併用することにより高濃度のADMを投与した場合と同様の効果を期待できると考えられ、化学療法に伴う副作用軽減のためにもADM門注にカルシウム拮抗剤の同時併用が有用と考えられた。

論文審査の結果の要旨

独自に作成した家兎肝転移モデルを用いて、アドリアマイシン（以下、ADMと略す）の投与経路別に腫瘍内ADM濃度の経時的推移および抗腫瘍効果について検討し、さらにbiochemical modulatorの一つであるカルシウム拮抗剤の併用によるADMの抗腫瘍増強効果を検討する目的で実験を行った。

(I) 方法

- (1) 肝転移モデルは体重約2kgの雌性家兎にV X 2腫瘍細胞 2×10^6 個を腸間膜静脈より移植して作成した。
- (2) 正常家兎およびV X 2腫瘍移植後約2週間目の肝転移モデルで、経肝動脈的（以下動注と略す）、経門脈的（以下、門注と略す）にADM（2mg/kg）を投与し、末梢血、肝、心筋、肺、肝腫瘍組織内のADM濃度を経時的に測定した。

一方、V X 2腫瘍移植後4日目の家兎に対して経肝動脈的および経門脈的にADMを投与し無治療群と比較検討した。さらに、V X 2腫瘍移植後2週間目の肝転移モデルに、カルシウム拮抗剤ベラパミル0.5mg/kgとADM 2mg/kgを同時に門注投与した群とADM 2mg/kgを単独門注投与した群の腫瘍内ADM濃度を経時的に比較検討し、また、V X 2腫瘍移植後4日目の家兎に対し、ADM 2mg/kgとベラパミル0.5mg/kgを同時に門注投与した群とADM単独門注群の腫瘍結節個数を比較検討した。

(II) 成績：

- (1) 肝転移モデルにおける腫瘍結節はV X 2腫瘍細胞移植後4日目から10日目までは片対数グラフ上ほぼ直線的に増加し、10日目以降では個数は増加しないが肝全体に大小多数の腫瘍結節の癒合を認めた。
- (2) 末梢血中肝、心筋、肺のADM濃度は、動注群、門注群とも投与直後より急速に低下し、両群間に有意差はなかった。
- (3) 肝転移モデルにおける投与経路別にみた腫瘍内ADM濃度の経時的推移は投与60分後には動注群と門脈群では差がなかったが、投与後120分、180分で門脈群に有意に高いADM濃度が維持された。

(4) 肝転移モデルにおける投与経路別にみたADMの抗腫瘍効果をみるとADM 2 mg/kg投与群の腫瘍結節個数は動注群と、門注群の両群とも無治療群に比べ腫瘍結節は有意に少なく、動注群と門注群の比較では有意差はなかった。しかし、ADM 1 2 mg/kg投与では動注群、門注群両群とも無治療群に比べ有意に少ない腫瘍結節個数で、また、動注、門注の比較では門注群で有意に腫瘍結節が少なかった。

(5) ベラパミル併用時の組織内ADM濃度の経時的推移と抗腫瘍効果はベラパミル併用群では、腫瘍内ADM濃度は投与後30分、60分でADM単独門注に比べ有意に高い濃度を示した。

また、ベラパミル併用群の移植後10日目の腫瘍結節個数はADM単独門注群に比較して有意な減少をみた。

これらの成績から、肝転移high risk症例に対して抗癌剤の術中経門脈的投与が肝転移予防に有用で、さらに投与量に制限がある場合にも経門脈的投与が経動脈的投与より適している。さらにカルシウム拮抗剤の併用はアドリアマイシンの細胞外排出を阻害し、細胞内濃度を上昇させると考えられ、ADMはベラパミルを同時に門注すると腫瘍内ADM濃度はADM単独門注に比べあきらかに上昇し、また抗腫瘍効果についてもあきらかな増強が認められた。

したがってより低濃度のADM門注でもベラパミルを同時併用することにより高濃度のADMを投与した場合と同様の効果を期待できるとの結論を導き出している。

本研究は消化器癌の肝転移抑制に対する化学療法投与方法について検討したものであるが、従来ほとんど行われなかった投与ルートならびに効果増強手段について重要な知見を得たものとして価値ある集積であると認める。よって、本研究者は、博士(医学)の学位を得る資格があると認める。