微粒子活性炭を carrier とした targeting 化学療法

symposium

DDS を利用した癌の targeting 化学療法

Drug Delivery System

萩原明於・高橋俊雄・沢井清司*

Targeting chemotherapy using activated carbon particles

Activated carbon particles adsorbing anticancer drugs release the anticancer components at designated levels for a long period at the target tissues, while distribute at a low level to the whole body. Moreover, the particles target the carcinomatous tumor because of the tendency to adhere the tumor surface. In animal experiments, relatively large particles of activated carbon adsorbing mitomycin C(MMC-CH) decreased the toxicity into 18.5%, and its therapeutic efficacy on carcinomatous effusion(LD₅₀/ED₅₀) was 3 times, as compared with those in mitomycin C aqueous solution. Intraperitoneal MMC-CH extended the survival time of rabbits with peritoneal carcinomatosis longer than mitomycin C aqueous solution did. In clinical trials, 51 of 81 patients with carcinomatous effusion(63%) responded well to the MMC-CH therapy. The survival time of the patients with gastric cancer invading into the peritoneum was increased by intraoperative MMC-CH therapy statistically significantly higher than that of historical control group. Very small activated carbon particles adsorbing peplomycin(PEP-CH) showed superior therapeutic effects on lymphatic metastases and a low pulmonary toxicity, as compared with peplomycin aqueous solution. Seven inoperative patients underwent local injection of PEP-CH against esophageal cancer. The response rate was 86% and the mean survival time was 14.3 months.

Akeo Hagiwara・Toshio Takahashi・
Kiyoshi Sawai*

key words: Carcinomatous peritonitis,
lymphatic metastasis, drug delivery system,
activated carbon, targeting chemotherapy

活性炭吸着抗癌剤は、微粒子活性炭に多量の抗癌剤を吸着させた剤形であり、局所滞留性、リンパ指向性、薬剤の濃度調節的徐放性や癌表面に付着する性質がある。本剤形は、標的存在する部位ごとに、さまざまな粒子径の活性炭とそれに見合った投与法が工夫されているが、本稿ではこの剤形の一般的特徴とともに、漿膜播種性転移とリンパ節転移に対する応用について述べたい。

活性炭吸着抗癌剤の特徴

(1) 癌腫瘍表面への付着性

活性炭粒子は癌の腫瘍表面に付着する性質を持っている¹⁾。吉田肉腫をラット腹腔内に移植すると、癌の腫瘍が大網に形成される。このラットに活性炭吸着抗癌剤を腹腔内投与すると、癌の腫瘍の表面に活性炭が付着するのが認められる。大網の癌の腫瘍と、腹腔内の癌でない組織を採取して、それぞれの組織の抗癌剤濃度を測定すると、癌の腫瘍では非癌組織にくらべて著しく高い抗癌剤濃度を示した(図1)。また、投与後数日して屠殺剖検すると、活性炭の付着している癌の部分では、著しい組織の変性を認めたが、非癌組織では変性が認められなかった。

(2) 濃度調節的徐放機能

活性炭吸着抗癌剤では、被吸着抗癌剤と遊離抗癌剤濃度は動的平衡関係を保っている。遊離抗癌剤濃度が活性炭の周囲で低下すると、その減少を補う量の抗癌剤が活性炭から放出される。このように、活性炭粒子の周囲の遊離抗癌剤濃度は一定に保たれながら、抗癌剤は徐々に放出されるので、活性炭の周囲の癌組織には長期間にわたり一定範囲の濃度の抗癌剤が作用する結果となる²⁾。

この遊離抗癌剤の濃度は、調剤にあたって任意に設定調節することができる。このように、作用

* The First Department of Surgery, Kyoto Prefectural University of Medicine 京都府立医科大学第一外科

図1 活性炭吸着マイトマイシンCの癌腫瘍への targeting

大網に生じた吉田肉腫の腫瘍部と非癌部である小腸につき、活性炭吸着マイトマイシンC (MMC-CH) 投与後にマイトマイシンCの濃度を測定した。腫瘍部では非癌部に比べていちじるしく高いマイトマイシンC濃度が認められ、活性炭粒子による癌腫瘍への targeting が示された。

図2 活性炭吸着マイトマイシンCの局所滞留性

吉田肉腫腹腔内移植により癌性腹水の生じたラットに、活性炭吸着マイトマイシンC (MMC-CH) を腹腔内投与した。MMC-CH 投与群の腹水中のマイトマイシンC濃度は、マイトマイシンC水溶液投与群にくらべて長期間高値を保った。

させる抗癌剤濃度を調節できることは、この剤形の大きな特色であるといえる。

播種性転移に対する体腔内投与

体腔内投与には、比較的粒子の大きな活性炭を使用している。40 μm 以下の粒子径の活性炭を主成分とし、これにマイトマイシンCを重量比で7.5:1の割合で生食中に混合した活性炭吸着マイトマイシンC (MMC-CH) については、製法は既報に述べた¹⁾。

(1) 局所滞留性

吉田肉腫を腹腔内移植して癌性腹水が貯留したラットに、マイトマイシンCとして5 mg/kgのMMC-CHまたはマイトマイシンC水溶液を腹腔内投与し、その後経時的に腹水を採取してそのマイトマイシンC濃度を測定した(図2)。MMC-CH投与群では4時間後でも0.1 $\mu\text{g/ml}$ 以上のマイトマイシンC濃度を検出したのに対し、マイトマイシンC水溶液投与群では2時間以内に測定限界値(0.0066~0.0033 $\mu\text{g/ml}$)以下に低下した¹⁾。

(2) 毒性と治療効果

呑竜ラットを用いて、腹腔内投与時の致死急

性毒性を Litchfield-Wilcoxon 法で検討した。MMC-CHのLD₅₀値はマイトマイシンC量として16.5 mg/kgで、マイトマイシンC水溶液の3.05 mg/kgにくらべて5倍で、毒性は1/5ということができる³⁾。

癌性腹水に対する局所的治療効果を吉田肉腫を用いて検討した。Litchfield-Wilcoxon 法によるED₅₀値は、MMC-CHでは1.03 mg/kgで、マイトマイシンC水溶液では0.59 mg/kgであった。毒性に対する相対的治療効果をLD₅₀/ED₅₀でくくると、MMC-CHでは16.0とマイトマイシンC水溶液の5.17の約3倍の高さであった⁴⁾。

腹膜播種性転移に対する延命効果を、家兎 VX₂ 腫瘍を用いて検討した。VX₂ 腫瘍を腹腔内移植して7日後に、MMC-CHをマイトマイシンCとして1 mg/kgを腹腔内投与した。マイトマイシンC水溶液としては、これと毒性が同じである量、すなわち0.185 mg/kgのマイトマイシンC水溶液を腹腔内または静脈内に投与した。

MMC-CH投与群では、マイトマイシンC水溶液腹腔内投与群やマイトマイシンC水溶液静脈内投与群にくらべて、推計学上有意に大きい延命効果を認めた⁵⁾。

表 1 MMC-CH による腹膜播種に対する延命実験

治療法	生存日数±標準偏差	動物数	統計学的有意差
MMC-CH 腹腔内投与	59.4±12.5	5	} P<0.05 P<0.01
マイトマイシンC水溶液 腹腔内投与	42.8± 5.6	5	
活性炭腹腔内投与	36.6± 6.4	5	
MMC-CH 腹腔内投与	68.2±14.0	5	} P<0.02 P<0.01
マイトマイシンC水溶液 静脈内投与	45.2± 6.2	5	
無治療	43.3± 7.2	4

図 3 胃癌手術例 (H_0P_1 , H_0P_2) に対する MMC-CH 投与
MMC-CH の術中腹腔内投与により, his-
torical control に対して, 200 日と 300 日
目で, 有意に生存率が向上した (Kaplan-
Meier 法).

(3) 癌性腹水に対する臨床応用

癌性腹水 64 例と癌性胸水 17 例の計 81 例に対し MMC-CH 療法を行った^{6,7)}. 体腔穿刺により体腔液を排液し, マイトマイシン C の量として 80 から 120 mg の MMC-CH を 1 回だけ体腔内に注入した. 体位変換と腹式深呼吸により MMC-CH の粒子を体腔の隅々に行きわたらせた. 斎藤・小山らの固形癌化学療法直接効果判定基準の“癌性体腔液に関する効果判定基準”によって効果を判定した.

癌性腹水における効果は CR 30 例, PR 7 例, NC と PD 27 例で, 奏効率 58%であった. また, 癌性胸水では CR 12 例, PR 2 例, NC と PD 3 例で奏効率は 82%, 全体の奏効率は 63%であった.

(4) 胃癌における術中 MMC-CH 腹腔内投与

胃癌切除術施行例のうち胃癌取扱い規約の H_0P_1 と H_0P_2 , または H_0P_0se と H_0P_0sei と判定された患者に対し, マイトマイシン C として 50 mg の MMC-CH を, 閉腹前に腹腔内投与した.

図 4 胃癌手術例 (P_0se , P_0sei) に対する MMC-
CH 投与
MMC-CH の術中腹腔内投与により, his-
torical control に対して, 600 日目まで,
有意に生存率が向上した (Kaplan-Meier
法).

教室の過去の症例を historical control として, Kaplan-Meier 法により生存率を比較した. H_0P_1 と H_0P_2 の 17 例では, 投与後 200 から 300 日の間で非投与群にくらべて有意に高い生存率が得られた.

しかし 500 日目では, MMC-CH 投与群の生存率は 43%と非投与群にくらべて高いものの有意差はなかった(図 3).

H_0P_0se と H_0P_0sei の症例では, 投与後 150 日から 600 日までの全期間で, MMC-CH 投与群 (11 例)の生存率のほうが非投与群にくらべて有意に高値であった(図 4).

リンパ節転移に対する組織内注射

リンパ節転移の化学療法に用いる活性炭は, 分散粒子径が 200 nm の微細な懸濁液である⁸⁾. 活性炭吸着ペプロマイシン (PEP-CH) の製法は既報⁹⁾に述べた.

図5 リンパ節内ペプロマイシン濃度
PEP-CH またはペプロマイシン水溶液を
イヌの胃壁内に注射し、胃所属リンパ節のペ
プロマイシン濃度を測定した。PEP-CH 投与
群ではペプロマイシン水溶液にくらべて、高
いペプロマイシン濃度を持続した。

(1) リンパ指向性

イヌの胃壁に PEP-CH を注射し、経時的に胃所属リンパ節のペプロマイシン濃度を測定した。PEP-CH 投与群ではペプロマイシン水溶液投与群の6から32倍と高値であった(図5)⁹⁾。

(2) リンパ節転移の治療実験

Tsuruo らの方法をもとにして、治療効果を検討した。MH134 腫瘍をマウス後肢足背に皮下移植後、同側膝窩リンパ節に転移が形成されたころ、同側後肢足底に PEP-CH を注射した。投与4日後に同側膝窩リンパ節を摘出し、非担癌マウスの腹腔内に移植。このマウスの生存期間をもとに、癌細胞数検量曲線から、リンパ節内癌細胞数を求めた。PEP-CH 投与群ではリンパ節内癌細胞数は30個以下と、ペプロマイシン水溶液投与群の 4.4×10^4 個にくらべいちじるしく小であった¹⁰⁾。

(3) 食道癌に対する臨床応用

耐術能の面から手術不能の食道扁平上皮癌(進行癌7, 表在癌2)に、PEP-CH(ペプロマイシンとして総量20から110mg)を10から30mg/週、内視鏡下に原発巣とその周辺の食道壁に注射した。進行癌には⁶⁰Coの体外照射を併用した。

原発巣における効果を斎藤・小山らの固形癌化学療法直接効果判定基準により判定した。進行癌ではCR 3例, PR 1例, NC 1例, また表在癌ではCR 2例で、全体の奏効率は86%であった。

7例中4例が現在生存中であり、平均生存期間は現時点で14.3カ月である。

おわりに

活性炭吸着抗癌剤による治療は、局所療法の一つにすぎないので、標的病巣以外の癌組織が併存する症例では、残された病巣に対する治療が併用されなければならない。それゆえに、本剤形が臨床的に効果をあげるためには、本剤形の特色と患者の病態を十分に把握したうえで、適切な併用療法を組み合わせるなどの工夫が必要と考えられる。

文 献

- 1) 萩原明郎：活性炭吸着マイトマイシン製剤の開発とその臨床応用のための基礎的研究。秋田医学 10:187-229, 1983.
- 2) 萩原明郎, 高橋俊雄, 岡本 貢・他：活性炭吸着抗癌剤製剤の試作。秋田医学 9:439-444, 1983.
- 3) Hagiwara, A., Takahashi, T., Ueda, T. et al.: Toxicity and pathological effects of a new dosage form of mitomycin C for carcinomatous peritonitis. Anticancer Res. 7:105-108, 1987.
- 4) Hagiwara, A., Takahashi, T., Lee, R. et al.: Enhanced chemotherapeutic efficacy on carcinomatous peritonitis using a new dosage form in animal experiments. Anticancer Res. 7:167-170, 1987.
- 5) Hagiwara, A., Takahashi, T., Ueda, T. et al.: Intraoperative chemotherapy with carbon particles adsorbing mitomycin C for gastric cancer with peritoneal dissemination in rabbits. Surgery 104:871-881, 1988.
- 6) 高橋俊雄, 萩原明郎, 伊藤 孝：癌性腹膜炎に対する抗癌剤の腹腔内投与。癌と化学療法 11:1550-1556, 1984.
- 7) Hagiwara, A., Takahashi, T., Lee, R. et al.: Chemotherapy for carcinomatous peritonitis and pleuritis with MMC-CH, mitomycin C adsorbed on activated carbon particles. Cancer 59:245-251, 1987.
- 8) 萩原明郎, 高橋俊雄, 上田 忠・他：微粒子炭素の懸濁液粒子径とリンパ指向性。リンパ学 10:51-53, 1987.
- 9) Hagiwara, A., Takahashi, T., Ueda, T. et al.: Activated carbon particles as anti-cancer drug carrier in to regional lymph nodes. Anti-Cancer Drug Design 1:313-321, 1987.
- 10) Hagiwara, A., Takahashi, T., Ueda, T. et al.: Enhanced therapeutic efficacy on lymph node metastasis by the use of peplomycin adsorbed on small activated carbon particles. Anticancer Res. 8:287-290, 1988.