制癌剤の選択的腫瘍到達性増強と用量強度

佐藤春彦・星 正彦・漆山昌伸・杉山克郎・涌井 昭*

Angiotensin II induced hypertension chemotherapy (IHC) and dose intensity (DI)

Selective increasing of drug delivery to tumor tissue is essentially required for enhancement of effects in cancer chemotherapy as same as selection of sensitive drugs. Based on the functional difference between tumor and normal tissue in microcirculation, marked and selective increase of blood flow in tumor was observed by angiotensin induced hypertension. Since 1978, clinical application has been carried out as IHC. In an experimental result, increase of life span of tumor bearing rats was obtained in the MMC under AII hypertension treatment group comparing with usual MMC i. v. group at each same dose. It suggests that total dose of drug administered obtaining the similar effect may be reduced in comparison with usual i. v. administration.

According to the clinical results of IHC, dose intensity (DI) was calculated in induction and maintenance chemotherapy courses. DI of ADM was 7.2 ± 2.8 mg/sq m/w for induction and 2.2 ± 1.2 mg/sq m/w for maintenance course, and 5-FU was 540.2 ± 341.6 , 132.9 ± 174.3 mg/sq m/w, and then MMC was 1.2 ± 0.5 , 0.2 ± 0.1 mg/m²/w, respectively. Although these DIs, furthermore, must be compared with others in usual i. v. chemotherapy, selective enhancement of drug delivery to tumor tissue would be possible either to increase effects or reduce accumulation of toxicity in the hosts.

Haruhiko Sato・Masahiko Hoshi・

Masanobu Urushiyama・Katsuo Sugiyama・

Akira Wakui*

key words : induced hypertension chemotherapy (IHC),
angiotensin II (AII), selective enhancement
of drug delivery, dose intensity (DI)

して認識され、その治療様式には強力な局所療法に加えて通常薬物療法が実施されている。しかしながら、化学療法では制癌剤が選択毒性を本来有しないためにかなりの副作用が招来され、しばしばそれ自体が治療の妨げとなることがある。

したがって、癌の化学療法を実施する場合にはそれら毒性を生体が耐容しうる用量で用いて効果を最大限に引き出すように工夫しつなされている。

この場合、効果は主として第一に癌細胞集団の薬剤感受性の有無により、第二にその薬剤の腫瘍組織への到達性の亢進に依存すると考えられてきた。前者の増強には部分同調や生化学的修飾を含む制癌剤の多剤併用や交代療法、あるいは感受性試験の試行であり、後者のそれには大量間歇投与、持続投与、各種剤型の変化、たとえば emulsion、高分子化、担体利用などの研究があげられる。

けれども、いかなる薬剤もその標的組織である腫瘍への選択的到達性が亢進しなければ効率のよい治療とはならないであろう。特に数次、年余にわたる化学療法の臨床では生存を目的に担癌生体へ蓄積する毒性を可及的に最小化しながら進めざるをえないのが現状である。

腫瘍組織は、実質の癌細胞と主たる間質である血管から構成されているが、この腫瘍血管を介して、薬剤は組織に到達する。1977年に鈴木・佐藤らにより発見された腫瘍血管の微小循環機能特性は、この点において、薬剤到達性を腫瘍へ選択的に亢進せうるきわめて重要な手段となりえてきた¹⁻³⁾。

本論文ではこの angiotensin II による昇圧が drug delivery のうえで定量的にどの程度の差を有するかを実験的に検討した。また臨床的に累積症例の解析から、これが省用量に寄与しているか

悪性腫瘍は、転移という属性のため全身疾患と

* Dept. Clin. Cancer Chemother, The Res. Inst. for Tbc. & Cancer, Tohoku University 東北大学抗酸菌病研究所臨床癌化学療法部門

を単位期間に投与した薬剤用量という指標として近年報告のある⁴⁻⁸⁾“用量強度”の面から考察してみる。

材料と方法

(1) 動物

雄のドシリウラット(日本ラット)体重 120~150 g を固形飼料, 水分自由摂取下に飼育した。

(2) 腫瘍系

腹水肝癌, AH272, AH109A を腹腔内継代移植しながら随時採取し使用した。

それぞれの腹水肝癌を 1×10^7 個/0.3 ml 生食に浮遊させ, 30 秒かけてラット尾静脈より移植し, おおの昇圧群, 非昇圧群にわけ ($n = 6$), 移植後 6, 12 日目に MMC を, 0.25, 0.5, 0.75, 1.0 および 1.25 mg/kg 静脈内投与した。

昇圧群では $2.5 \sim 5.0 \mu\text{g/ml}$ の angiotensin II (トーアエイヨー) を尾静脈より持続注入し, 平均動脈圧を $140 \sim 150 \text{ mmHg}$ となるよう円滑に誘導し, MMC を投与した。昇圧時間は 10 分である。

なお大腿動脈にカニューレーションし観血的に血圧を測定した。

非昇圧群は通常の静脈内投与とした。両群とも治療は pentobarbital sodium 30 mg/kg 筋肉内投与および ether 適宜追加麻酔下に行った。生存日数, 病理組織学的検索により効果を比較した。

成績の解析方法

1978 年 7 月より 88 年 12 月まで, 昇圧化学療法により治療されたすべての進行癌患者累積 210 症例記録のなかから, IHC 開始日より生存日数が 1 年以上の 39 例(全症例数に対する比率 18.6%), 内訳胃癌 8 例(それぞれの全症例数に対する比率, 以下同: 13.8%), 大腸癌 6 例(3.2%), 膵癌 3 例(12.5%), 肺癌 3 例(13.6%), 再発乳癌 4 例(40.0%), 頭頸部癌 4 例(28.6%), 卵巣癌 3 例(33.3%), 軟部肉腫 4 例(17.4%), 悪性リンパ腫 4 例(57.1%)を対象として, いわゆる導入療法効果出現までの投与期間, 投与量, 用量強度を算出した。さらに, 胃癌症例においては効果評価別の用量強度についても考察した。

ここに投与した ADM, 5-FU, MMC 3 剤併用計画の場合, 1978~83 年には①: 第 1~5 日に 5-

図1 correlation between ILS (%) and dose of MMC (mg/kg)

AH272 1×10^7 i.v. transplanted, MMC was administered 6 days after inoculation. HT (filled squares) and normotension (NT) (open squares), 12 days after, HT (filled triangles) and NT (open triangles) group.

FU 400~500 mg/日, 6 日目 ADM 40~50 mg, 5~7 日休業後同量の 5-FU を 5 日間投与し, 翌日 MMC 5~8 mg 投与 4 週繰り返す, 1984 年以降 ①: 第 1~3, 8~10 日 5-FU 400~500 mg/日, 第 3 日 ADM 40~50, 第 8 日 MMC 5~8 mg をおのおの投与し, 4~5 週反復となっている。

胃癌評価対象総症例 43 名の平均体表面積は 1.48 m^2 であり, ADM 40~50 mg/body/4w と投与すると計算上の 1 コースの DI は $6.6 \sim 8.3 \text{ mg/m}^2/\text{w}$ となる。また, MMC や 5-FU では $0.8 \sim 1.3, 400.0 \sim 833.3$ となった。

結果

AH272 では, 移植細胞数 $1 \times 10^8, 5 \times 10^7, 1 \times 10^7, 5 \times 10^6$ で, おおの生存日数が $14.4 \pm 1.9, 13.2 \pm 2.0, 20.8 \pm 2.9, 20.0 \pm 2.0$ 日, そして 10^6 個以下では 90 日以上生存となり, 移植は成立しなかったため 1×10^7 個により実験をした。

対照群の生存日数は 20.0 ± 3.1 日で, 全例副腎転移と後腹膜, 縦隔を主としたリンパ節転移を起こし癌性胸・腹膜炎を生じ死亡した。

非昇圧群では移植 6 日目 0.25, 0.50, 1.25 mg/kg 投与により, おおの生存日数の延長が認められ, ILS (increase of life span) (%) は 102, 122, 161% となった。さらに, 8, 15, 22 日目に 0.25 mg/

表 1 各種の進行癌で IHC 開始後 1 年以上生存した症例における用量強度

症例数	投与期間(w)	用量強度 (mg/m ² /w)					
		ADM	5-FU	MMC	CDDP	VCR	CQ
胃 癌	5	7.8±1.7	9.7	775.3	1.2		
膵 癌	2	61.5±29.1	6.7	421.6	1.0		
大腸癌	3	20.8±2.8	—	420.8	1.8		
頭頸部癌	4	16.0±8.8	6.8	—	—		
乳 癌	4	23.3±3.1	6.8	511.4	0.7		
卵巣癌	3	16.5±8.8	6.2	—	8.6		
肺 癌	2	15.4±1.9	8.3	—	—	—	
悪性リンパ腫	4	14.1±4.4	7.6			0.3	1.2
軟部肉腫	3	27.2±20.1	4.2			0.2	0.5
平均	21.0±14.9	7.2	540.2	1.2	10.7	0.3	0.9
奏効例の dose intensity (mg/m ² /w)		drug	n	DI			
		ADM	27	7.2±2.8			
		5-FU	17	540.2±341.6			
		CDDP	4	10.7±3.7			
		VCR	11	0.3±0.2			
		CQ	9	0.9±0.5			
		MMC	16	1.2±0.5			

kg ずつ 3 回計 0.75 mg/kg 投与しても ILS は 139%であった。

一方、昇圧群では 0.50, 0.75 mg/kg 投与での ILS は 146% ($P < 0.10$), 173% ($P < 0.05$) と非昇圧群より延命した。

また、移植後 12 日目の肉眼的転移が著明な時期に 1.25 mg/kg 投与した場合の生存日数は、昇圧群と非昇圧群でのおおの 29.4±2.9 日と 23.6±3.2 日 ($P < 0.01$) と昇圧群が延命した。

MMC の総投与量 (x : mg/kg) と延命増加率 ILS (y : %) の関係は、昇圧群では $y = 96.3x + 99.2$ に直線回帰し、非昇圧群では $y = 52.8x + 95.8$ とあらわされた (図 1)。

AH109A も 1×10^7 個移植により無処置対照群では 18.8±0.9 日で主に腋下、鼠径部、腰部、縦隔など全身リンパ節転移を起こし死亡した。

移植 6, 12 日目に MMC をおのおの 0.5 および 1.25 mg/kg ずつ 2 回計 1.0, 2.5 mg/kg 投与したが、昇圧群での ILS はそれぞれ 117%, 111% で非昇圧群のそれは両投与群で 97% であり、いずれも有意差はなかった。

胃癌、膵癌、頭頸部癌、乳癌、卵巣癌、肺癌、軟部肉腫、悪性リンパ腫などでは ADM を主とし

て投与したが、その奏効 27 例では表 1 に示すように ADM の DI の範囲は 4.2–9.7 mg/m²/w であり、mean±SD では 7.2±2.8 となっている。MMC の DI ($n=16$) は 1.2±0.5 であったが、大腸癌での MMC のそれは 1.8±0.3 mg/m²/w で胃癌、乳癌の 1.2±0.5, 0.7±0.3 よりも大きい傾向にあった。他の薬剤でも同様に 5-FU ($n=17$) では 540.2±341.6, CDDP ($n=4$) では 10.7±3.7, VCR ($n=11$) 0.3±0.2, CQ ($n=9$) 0.9±0.5 という結果であった。

一方、NC, MR で 1 年以上生存した、臨床的にいわゆる slowly progressive, low malignant な場合でも DI は ADM ($n=4$), 5-FU ($n=4$) でおおの 9.0±4.1, 570.5±439.5 であり、奏効例のそれと大きく異なることはなかった。

stage IV の進行胃癌症例の奏効度別の効果発現時間 (IRT), 有効的腫瘍縮小時間 (ETRT) などの因子と用量強度について検討してみると、著効群、有効群、MR 群ともに直接効果の内容の差異はあるものの、IRT に時間的差はない。しかし、つぎの ETRT になると 32.3±15.8 日と、46.1±23.3 日と効果別に時間的差異が認められる。そして ADM において著効、有効群の DI はおのおの

表 2 維持療法における用量強度

生存期間(日)	用量強度 (mg/m ² /w)				治療進行中*	
	ADM	5-FU	MMC	VC	CQ	DP
1	2000	1.34	82.95	0.15		
2	476	6.21	621.31	0.02		
3	613	1.82	159.67	0.50		
4*	>604	1.79	85.95	0.26		
5*	>341	1.88	56.32	0.14		
6	1,847	1.71	60.47	VD	0.06	
7	967	1.02	67.29	0.07	0.04	0.07
8*	>446	1.88	51.19	0.06		
9*	>647	2.16	73.4	0.26		1.47
10*	>410	1.72	70.25	0.28		
11	>3,336	1.01		0.02	0.07	
12	>3,276	1.64		0.06	0.17	
13	>638	3.12		0.12	0.37	
14*	>859	2.03		0.05		
15	611	2.43		0.08	0.23	
	1,138.1	2.16	132.88	0.19	0.06	0.18
	±1,005.9	±1.22	±174.3	±0.14	±0.03	±0.12
n	15	16	10	9	7	5

生存期間：IHCを開始したときから死亡時まで（他病死2例，無病事故死1例を含む），存命中は（>）印，1988.12.31現在

投与期間：手術後かCR判定後のIHC開始時より最終投与完了時まで，現存進行中の例では1988.12.31まで

10.3±3.0, 9.9±2.4とMR群の13.4±3.2よりも小さいが，5-FU, MMCでは差異がなかった。さらに不変，進行群でも数値は奏効群と，そして他の癌種で先に示したと同様であり，脱落群でのみDIが大きくなる傾向があった。

考 按

angiotensin II (A II)の昇圧が平均動脈血圧で150 mmHgを超えない範囲では正常組織血流量は増加せず，腫瘍のみが増加するという選択的，特異的な病態生理が発見され¹⁾，臨床的に昇圧化学療法(IHC)に応用されてきた。

實際上，奏効度の向上，効果発現時間の短縮，著明な病理組織学的改善変化などいくつかの従来とは異なった経験を認めるようになった。

これらのことは同一症例におけるdynamic CTの結果からも類推されるが⁹⁾，薬剤到達量の亢進増大が大きな要因と考えられ，症例によっては投与用量を適宜減量することも試みてきた。

しかし，薬剤感受性において個体差(individuality, heterogeneity)のあるヒト癌では，その減量

投与の効果が感受性と到達性のどちらかに依存するかは定めにくく，同じ感受性を示す癌細胞集団を使って比較する必要がある。今回の実験では，MMC 高感受性系 AH272 と低感受性 AH109A が比較された。高い感受性を有する場合，その効果がたんに投与するよりも増強され，MMCの用量が増加するにつれ増強度が大きくなった。またAH272の場合，昇圧時投与用量が約1/2で非昇圧時と同等の延命効果が得られることを示し，臨床的には導入，維持療法時の減量や間隔の延長の可能性に関連してくると思われる。一方，AH109Aの場合，有意の延命増強には関与していないが，剖検上リンパ転移巣の大きさ，拡がり昇圧群で抑制されている点は評価されるものであろう。つまり，腫瘍細胞集団の臨床的な薬剤感受性の高低の偏位幅はAH272的なものからAH109A的なものまであって予測がつきにくい，いずれの場合にも到達性増強は考えられねばならない要因であるということを示している¹⁰⁾。

つぎに，臨床結果から用量強度(DI)を計算してみた。

筆者らの用いた投与計画の DI は、他の報告のそれとくらべて大差ない¹⁰⁾。CR, PR 群の DI は、MR, NC のそれらと大きな差異はないが、これは現在の導入療法が比較的計画どおりに進められていることによるものと、そして MR, NC の場合、つぎの薬剤選択へと早目に打ち切り変更することによってと思われる。CR, PR では効果発現に至る時間が短縮するので、それまでに投与される用量は少なくすむと計算される。

ここに示した成績はすべて昇圧化学療法(IHC)により治療した症例のみであり、通常の投与による成績の報告がなく、これとの比較がなされていない。今後、比較によってさらにこの点の昇圧の臨床的意義が判明するものと考えられる。

維持療法においての DI は導入療法のそれと比較して少ない。これは投与間隔をしいに延長しながら再発を阻止しようとしている結果を示している。維持が論理的、原則的には殺細胞様式が first order kinetics に従い、導入時と同じ薬剤で毒性の蓄積をより少なくすべきという見地から進めている。

この点でも他の報告が検索できず比較されていない。さらに維持療法により癌が“治癒”と考えられる症例(表 2, 症例 1, 11, 12)の蓄積に基づいて投与期間、用量強度の計算から患者個々の化学療法の治療計画に利用しうるかもしれない。

臨床的にきわめていちじるしい効果をあげた場合(このようなときには、転移巣は臨床的検出限界以下になっているかきわめて限局してしまうが)、この効果を持続させるべく治療方針が検討される。ある場合には、手術的に切除が、あるいは局所に放射線照射が加えられ、そしてその後の化学療法も投与量、投与期間、投与薬剤の種類など内容的に変更されることが多い。

これまでに維持療法として各種の経口薬剤や BRM の投与による治療が試行され、その実績が報告されてきた¹¹⁻¹⁶⁾。しかしながら投与期間、総用量などはいまだ一定の見解を得ていない。

維持療法の目的は検出限界以下の微小転移巣の撲滅にあり、導入療法が生体の“許容しうる大いなる犠牲”の上に成り立つとは異なり、長期間にわたる化学療法による担癌生体への毒性の蓄積を可能な限り低毒性に抑えるべきで“見えざる敵

を抑制するための宿主の疲弊なき戦い”と捉えるべきで、その意味で有効な薬剤の選択と組織到達性の選択的亢進が指向されるべきと考える。

実際には、① 導入時とくらべて低毒性薬剤の長期連日投与と、② 同じ程度の毒性薬剤の間歇投与に大別されよう。いずれにも長短はあるが、今後検討されるべき課題といえる。

用量強度の考えは同様の薬剤を含むいくつかの異なった投与計画を“mg/m²/w”の単位で基準化し、その大きさと効果、副作用などの比較指標として提案された。これによりいくつかの報告のなかで異なった計画との比較により、DI の大きさと奏効率の関連解析が可能になっている。

今回は昇圧化学療法(IHC)症例のそれを示すに止めたが、投与計画を基本に総投与量、生存期間、奏効期間、効果発現時間、いわゆる QOL などの種々の癌種において比較し、より効率のよい化学療法を目指すべきではないかと思われる。

文 献

- 1) Suzuki, M., Hori, K., Abe, I., Saito, S., Sato, H.: A new approach to cancer chemotherapy. Selective enhancement of tumor blood flow with angiotensin II. *J. Natl. Cancer Inst.* 67: 663-669, 1980.
- 2) 佐藤春彦, 佐藤和朗, 佐藤幸弘, 朝村光雄, 金丸龍之介, 三又陽子, 涌井 昭: Angiotensin II による制癌剤組織到達性の選択的増強の臨床応用. *癌と化学療法* 8: 91-100, 1981.
- 3) 佐藤春彦: 癌の昇圧化学療法. *医学のあゆみ* 141: 594-598, 1987.
- 4) Green, J. A., Dawson, A. A., Fell, L. F., Murray, S.: Measurement of drug dosage intensity in MVPP therapy in Hodgkin disease. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 9: 511-514, 1980.
- 5) Hryniuk, W., Bush, H.: The importance of dose intensity in chemotherapy of metastatic breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2: 1281-1288, 1984.
- 6) Hryniuk, W., Levin, M. N.: Analysis of dose intensity for adjuvant chemotherapy trials in stage II breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 4: 1162-1170, 1986.
- 7) Levin, L., Hryniuk, W. M.: Dose intensity analysis of chemotherapy regimens in ovarian carcinoma. *J. Clin. Oncol.* 5: 756-767, 1987.
- 8) Palmer, M., Belch, A., Hanson, J., Brox, L.: Dose intensity analysis of melphalan and prednisone in multiple myeloma. *JNCI* 80: 414-418, 1988.
- 9) 佐藤春彦, 星 正彦, 漆山昌伸, 杉山克郎, 佐藤恭雄, 涌井 昭: Dynamic CT 画像上の angiotensin II 昇圧による腫瘍組織到達性増強. *臨床薬理* 19: 117-118, 1987.

- 10) 佐藤春彦, 星 正彦, 漆山昌伸, 杉山克郎, 佐藤恭雄, 涌井 昭: 薬剤到達性の増強と投与量の関連. *Drug Delivery System* 3: 249-254, 1988.
- 11) 阿部力哉, 土屋敦雄, 鯉江久昭, 小野慶一, 阿保七三郎, 齊藤和好, 塚本 長, 佐藤寿雄, 森 昌造, 元木良一, 菊地金男: 乳癌の術後補助療法に関する無作為比較試験による共同研究(第一報). *癌と化学療法* 15: 2707-2712, 1988.
- 12) 西沢征夫, 小山博記, 野口眞三郎, 宮内啓輔, 寺沢敏夫: 乳癌補助化学療法としての low dose adriamycin+tamoxifen+tegafur 療法(ATF)の評価. *J. Jpn. Soc. Cancer Ther.* 23: 728-733, 1987.
- 13) 今永 一, 中里博昭: 3つの prospective controlled study—その1. *臨床外科* 36: 175-183, 1981.
- 14) 木村 正, 小山善之: 3つの prospective controlled study—その2. *臨床外科* 36: 185-195, 1981.
- 15) Nakajima, T., Takahashi, T., Takagi, K., Kuno, K., Kajitani, T.: Comparison of 5-fluorouracil with ftorafur in adjuvant chemotherapies with combined inductive and maintenance therapies for gastric cancer. *J. Clin. Oncol.* 2: 1366-1371, 1984.
- 16) 紀藤 毅, 山村義孝: 胃癌に対する補助化学療法の適応と方法. *消化器外科* 9: 339-346, 1986.