活性炭吸着アクリルビシンの基礎的検討

小林 理・高谷育男・牧野達郎・西連寺意勲・本橋久彦¹⁾・杉政征夫・武宮省治・
岡本 堯²⁾・麻賀太郎・増沢千尋³⁾・玉井拙夫・飯森和人⁴⁾・村上賢二⁵⁾

*Experimental study of activated carbon adsorbed
aclarubicin*

For anticancer effects on metastatic lymph node, activated carbon adsorbed anticancer drugs were injected preoperatively into the present study, the adsorption isotherm of activated carbon adsorbed aclarubicin (ACR) was measured and its stability in solution was investigated. The adsorption isotherms of 5-FU and MMC were prepared and compared with that of aclarubicin. In the adsorption isotherm of CH-40 activated carbon, the amount of ACR adsorbed was better than that of 5-FU and MMC. The amount of ACR adsorbed for CH-1500 activated carbon was also better than that for CH-40 activated carbon. The stability of ACR adsorbed on activated carbon solution decreased as the concentration of the activated carbon increased. The stability when the activated carbon and ACR concentration ratio was constant in saline solution was 100% after 2 hours and 40% after 7 days.

Osamu Kobayashi・Ikko Takatani・

Tatsuro Makino・Taro Asaga・

Motonori Sairenji・Yukio

Sugimasa・Shoji Takemiya・

Chihiro Masuzawa・Hisahiko Motohashi・

Takashi Okamoto^{*1)}・Setsuo Tamai・

Kazuto Iimori^{*2)}・Kenji Murakami^{*3)}

key words : gastric cancer, activated carbon, ACR

炭素微粒子活性炭の持っている吸着活性を利用して、種々の制癌剤を吸着させた新しい剤型が開発研究されている。制癌剤吸着活性炭は、投与方法を工夫することにより、目的部位に高濃度の制癌剤を到達させることが可能である。この性質を

利用して5-フルオロウラシル吸着炭素微粒子懸濁液を胃壁内注入し、胃癌の薬物的リンパ節郭清の可能性を報告してきた¹⁻³⁾。今回は、活性炭吸着アクリルビシンの吸着等温線の測定と水溶液中での安定性を検討した。

さらに、5-フルオロウラシル(5-FU)とマイトマイシンC(MMC)の吸着等温線を作製し、アクリルビシン(ACR)の吸着等温線と比較検討したので報告する。

方 法

実験使用薬剤はACR(ACR・HCL 原末, 三栄), 5-FU(250 mg/5 mL, アンプル: 5-FU, 協和), MMC(原末: マイトマイシン, 協和)を用いた。活性炭はミツビシ#40(三菱化成), ミツビシ#1500 A(三菱化成)を使用した。分散補助剤としてポリビニルピロリドンを使用した。制癌剤濃度はHPLC法で測定した。

(1) 吸着等温線の作製

① ミツビシ#40(以後#40と略す)の吸着等温線: #40活性炭の制癌剤吸着能をACR, 5-FU, MMCで比較検討した。吸着等温線の作製は、活性炭と薬剤の吸着能を37°Cの生食中で測定した。薬剤と活性炭の濃度比をさまざまにかえて37°Cの生食中に1時間振盪し、水相中の遊離薬剤濃度を測定した。

② ミツビシ#1500 A(以後#1500)の吸着等温線: #1500活性炭のACR吸着能を測定した。また、吸着時の[活性炭/薬剤]濃度比に対する[吸着量/活性炭]の関係を検討した。

(2) 活性炭吸着アクリルビシンの水溶液中での安定性

#40活性炭吸着アクリルビシンの水溶液中濃度

^{*1)} Department of Surgery, ^{*2)} Department of Gastroenterology, ^{*3)} Department of Clinical Laboratory, Kanagawa Cancer Center Hospital 神奈川県立がんセンター, ¹⁾ 外科第三科, ²⁾ 第四科, ³⁾ 第二科

⁴⁾ 内科第二科, ⁵⁾ 検査

図1 adsorption isotherm of ACR, MMC and 5-FU to #40 carbon

図3 the influence of carbon/ACR ratio on adsorption of ACR to activated carbon (#1,500)

を経時的に測定し、ACR 濃度から各種溶液での安定性を検討した。

使用した溶液は、生食、PBS、Tris buffer、dog serum である。

結 果

(1) 吸着等温線

① #40の吸着等温線：測定した吸着等温線を図1に示す。この結果、ACRの被吸着量が5-FUやMMCにくらべてもっともよく、また遊離濃度も十分であった。

② #1500の吸着等温線：測定した吸着等温線を図2に示す。この結果、#1500活性炭のACR被吸着量は#40よりも良好であった。また、ACR遊離濃度は有効濃度内で幅広く遊離していた。吸着時の[$\#1500/\text{ACR}$]濃度比に対する[吸着ACR

図2 adsorption isotherm of ACR to activated carbon

表1 stability of ACR-CH after 2 hours

ACR (mg/ml)	carbon (mg/ml)	pH	kind	remaining (%) after 2 hrs
5.0	0	7.4	PBS	100.6
5.0	5.0	7.4	PBS	95.2
5.0	10.0	7.4	PBS	71.7
5.0	15.0	7.4	PBS	57.8
5.0	20.0	7.4	PBS	54.4
5.0	25.0	7.4	PBS	55.3

PBS : phosphate buffer saline

表2 stability of ACR-CH after several time

ACR (mg/ml)	carbon (mg/ml)	kind	Initial	remaining (%) after			
				2 hrs	1 day	3 days	7 days
5.0	15.0	saline	(100)	100.5	79.0	63.9	40.9
5.0	15.0	PBS	(100)	57.8	21.6	16.7	
5.0	15.0	Tris	(100)	93.3	63.4	32.9	27.8
5.0	15.0	dog serum	(100)	93.8	49.3	33.1	32.9

PBS : phosphite buffer saline

Tris : tris buffer

量/ $\#1500$]の関係を図3に示す。この結果、たとえばACRの遊離濃度が $10 \mu\text{g/ml}$ となる活性炭吸着アクリルピシン懸濁液を調製するには、図2より $\#1500$ 活性炭1mg当り $310 \mu\text{g}$ のACRを吸着させる必要があり、図3から[$\#1500/\text{ACR}$]濃度比が3.2となるような組成比で活性炭吸着アクリルピシン懸濁液を調製すればよいことがわかった。

(2) 活性炭吸着アクリルピシンの水溶液中での安定性

PBSを溶液としたときの活性炭濃度差による

2時間後の安定性を表1に示す。この結果、活性炭の濃度が高いほど安定性がわるくなった。活性炭と ACR の濃度比を一定にしたときの溶液別の安定性を表2に示す。この結果、生食では2時間後100%、7日後40%であった。pH 7.4 の dog serum では、2時間後93.8%、7日後は32.9%であった。

考 察

リンパ節転移のある胃癌の手術成績は、転移のない症例にくらべて満足できるものではない。リンパ節転移があると思われる進行胃癌の切除成績を向上させるために、腹膜の切除範囲やリンパ節郭清の拡大が試みられているが、自ずと限界がある。そこで、筆者らは、手術で完全に郭清することが困難なリンパ節に対する制癌効果を目的として萩原ら⁴⁾の開発した活性炭吸着制癌剤による胃癌のリンパ節転移の治療を開始した。

最近では、薬剤に種々の改良を加えて目的部位にもっとも効果的に到達し、高濃度、長期間の制癌効果をめざし、なおかつ副作用の軽減を目的とした drug delivery system (DDS) の概念が研究開発されてきた。炭素微粒子活性炭の薬剤吸着性およびリンパ移行性は DDS の一種であり、特にリンパ節に対する targeting chemotherapy に有力な治療法と思われる。そこで、胃癌のリンパ節転移に対する制癌効果(薬物的郭清)を目的とした5-FU 吸着炭素微粒子活性炭(#40)懸濁液を作製し、胃壁内注入した。

筆者らの行った動物実験¹⁾や臨床例²⁾での経験では、胃壁内注入した活性炭懸濁液は速やかに所属リンパ節に到達しており、転移リンパ節の25%に懸濁液が移行していた。また、摘出リンパ節の制癌剤濃度は、注入後10日でも高い濃度を保っていた。特に、薬物的郭清の標的となる第3群や大動脈周囲リンパ節に有効濃度以上の制癌剤が到達していた³⁾。これらのことから、制癌剤吸着活性炭はリンパ節転移に対する targeting chemotherapy として有望であることが判明した。そこで、より有効な活性炭吸着製剤を開発する目的で今回

の検討を行った。

制癌剤吸着活性炭による実験腫瘍に対する効果^{5,6)}が報告されている。臨床では、胃癌に対する術前内視鏡下注入療法⁷⁾や癌性胸腹膜炎に有効であるとされている⁸⁾。今回、筆者らが検討したところによると、アクリルピシンの活性炭への吸着性は、5-FU や MMC よりも高く、また#1500 活性炭は#40 活性炭よりも吸着性が大きいことが判明した。さらに、今回得られた吸着等温線を用いることにより、種々の遊離濃度を有する活性炭吸着製剤を調製することが可能である。

結 語

アクリルピシンの活性炭への吸着性は高く、また種々の遊離濃度の活性炭吸着製剤の調製が可能である。

文 献

- 1) 小林 理, 本橋久彦, 岡本 堯・他: 5-FU 吸着炭素微粒子の臨床応用. 癌と化学療法 13: 2230-2232, 1986.
- 2) 小林 理, 本橋久彦, 岡本 堯・他: 抗癌剤吸着活性炭の術前内視鏡下注入による胃癌リンパ節転移の治療. 癌の臨床 34: 299-304, 1988.
- 3) 小林 理, 本橋久彦, 岡本 堯・他: 5-FU 吸着炭素微粒子懸濁液胃壁内注入による胃癌の薬物的リンパ節郭清—5-FU 濃度からみた可能性—. 癌と化学療法 15: 619-624, 1988.
- 4) 萩原明於: 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.
- 5) 今田敏夫, 天野富薫, 松本昭彦・他: 活性炭およびエロジール吸着制癌剤の基礎実験的研究. Drug Delivery System 3: 255-261, 1988.
- 6) 萩原明於, 高橋俊雄, 上田 忠・他: 活性炭吸着ペブロマイシンの癌リンパ節転移に対する抗腫瘍性. 癌の臨床 34: 447-450, 1988.
- 7) 萩原明於, 高橋俊雄, 上田 忠・他: 胃癌に対する吸着剤吸着マイトマイシンC製剤(MMC-CH 44)の術前内視鏡下注入療法. 癌と化学療法 10: 2588-2564, 1983.
- 8) 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.