

渡邊 睦

鹿野 真人

CDDP の頸部組織への移行に関する比較研究 —経動脈的投与と経静脈的投与—

福島県立医科大学医学部
耳鼻咽喉科学教室

目的：超選択的 CDDP 動注療法は原発巣制御に高い効果が認められている。临床上、本療法で原発巣だけでなく頸部の転移リンパ節が縮小する症例を経験するが、頸部組織への CDDP の移行について検討された報告はない。そこで動注された CDDP の動態を基礎的に検討することを目的として本研究を行った。

対象と方法：ラットを用いて動注法と静注法での CDDP (Pt) の血中濃度動態、舌組織内濃度動態、左右別の頸部組織内濃度動態を比較検討した。動注法では左総頸動脈に、静注法では左外頸静脈に翼状針を刺入して CDDP (10mg/kg) を投与し、30分ごとに120分まで Pt 濃度を測定した。頸部組織の採取は、頸部の軟部組織から顕微鏡下で筋肉、血管を除き、投与側 (左)、非投与側 (右) に分けて行った。

結果：血中 Pt 濃度は投与後から緩徐に減少し両群間に有意差を認めなかった。舌の組織内 Pt 濃度も経時的に緩徐に減少したが、投与後30分の Pt 濃度に両群間で有意差 ($p < 0.05$) を認めた。頸部組織内 Pt 濃度は、動注群の投与側のみが動注群非投与側や静注群より有意に ($p < 0.01$) 高濃度を示した。さらに、動注群投与側の頸部組織内 Pt 濃度は、投与後90分まで上昇し、静注群の減少と著しい time lag を認めた。

結論：動注群投与側の頸部組織での CDDP の濃度動態から、標的臓器から頸部組織へ血行性ではなくリンパ行性に CDDP が移行する経路が存在することが推察された。このことから、従来、原発巣に対する治療法の域を出ないとされていた動注療法が所属リンパ節を含めた周囲組織に対しても効果的な治療法となりうる基礎的な根拠が示された。

キーワード：動注療法、シスプラチン、頸部組織の薬物動態、ラット

はじめに

頭頸部癌は、大部分は扁平上皮癌であり、現在、抗癌剤として最も広く用いられているのは cis-dichlorodiammine platinum(II) (CDDP) である。CDDP は白金 (Pt) 原子に2つの塩素 (Cl) と2つのアミン (NH₂) がシス位に配位した錯体化合物で、1969年に Rosenberg ら¹⁾ により初めて抗腫瘍作用のあることが報告された。CDDP の薬理学的効果は濃度依存性といわれており²⁾、血中濃度を高めることが本剤の抗腫瘍効果を高めることにつながるが、多くの副作用、特に重篤な腎機能障害が dose limiting factor となって高用量の全身投与には限界がある。このような薬剤特性から、腫瘍の栄養動脈へ直接 CDDP を投与する動脈内注入法 (動注法) が考案され

た。動注法では抗腫瘍効果を有する³⁾ 蛋白非結合型 CDDP (free Pt) を高濃度で腫瘍組織内に移行させることが可能となるだけでなく、静注全身投与に比し少ない投与量ですむため有害事象の軽減にも優れているとされた⁴⁾。さらに1992年に Robbins ら⁵⁾ が超選択的 CDDP 動注療法を報告し、以来、超選択的 CDDP 動注療法の高い原発巣制御効果が認められている。当科においても1998年から積極的に超選択的 CDDP 動注療法を臨床に用いてきた。一般に超選択的動注療法は原発臓器に対する局所療法として位置づけられているが、症例数が増加するにつれて、頸部リンパ節転移陽性例で原発巣の腫瘍の縮小と同時に転移リンパ節の縮小をも認める症例をしばしば経験した。これまでに動注された CDDP の所属

リンパ節における薬物動態については膀胱癌⁶⁾、子宮癌⁷⁾で検討されているが、頭頸部癌においては原発巣と血流支配の異なる頸部転移リンパ節や頸部組織内の薬物動態を検討した報告はない。この点を明らかにすることは、頭頸部癌に対するCDDP動注法の抗腫瘍効果が及ぶ範囲を考察するうえで基礎的な根拠を示すことになるだけでなく、超選択的動注療法の頸部リンパ節転移陽性例への適応の拡大や臨床上触知されない潜在的リンパ節転移に対して行われる予防的頸部郭清術に代わる治療法としての可能性につながると考えられた。そこで今回、動注されたCDDPの頸部組織移行性について明らかにするために、頭頸部のリンパ流の経路であるリンパ節を含む頸部組織内のPt濃度を動注群と静注群について比較検討し、興味ある知見が得られたので報告する。

実験方法

実験ⅠではCDDPの頸部組織への薬物動態を動注群と静注群で比較検討した。実験Ⅱでは動注されたCDDPの第1回目の灌流(first flow)が投与側にのみ流れるのかどうかを炭素を用いて検討した。さらに、実験Ⅲでは、舌から頸部組織への薬剤移行の速度を検討した。

実験Ⅰ. CDDPの頸部組織への薬物動態に関する検討

1. 使用動物、飼育条件および薬剤投与方法

Fisher系雄性ラット(F344ラット、日本SLC)を使用した。実験動物は、福島県立医科大学附属実験動物研究施設で飼育した。主な飼育条件は以下のとおりである。

室温：21～23℃。湿度：45から60%。照明：7時点

灯、19時消灯の12時間照明。換気回数：14～16回/hr。飼育容器：FRPブラケットケージ。飼料：マウス・ラット用固形飼料(日本クレア製：CE-2)を不断給餌。飲料水：水道水を給水フィルター(日本クレア製：CL-2766)を介して自動給水装置にて与えた。

このラット40匹を以下の2群に分けて使用した。

1群) 動注群 (n=20)：CDDP (10mg/kg) を左総頸動脈へ投与した。

2群) 静注群 (n=20)：CDDP (10mg/kg) を左外頸静脈へ投与した。

CDDPはCDDP原末(ブリストル・マイヤーズスクイブより供与)を生理食塩水(大塚)にて溶解し1mg/mlに調製した。Rompun cocktail(ketamine hydrochloride 4.4mg/ml：商品名ケタラル；三共, xylazine 6.6mg/ml：Lot23H0524；Sigma混合液) 1.5ml/kgにて筋注麻酔した。

動注群：麻酔下に頸部の剃毛、四肢の固定を行った後、左鎖骨上に皮切を加え皮下組織を鈍的に分け、胸鎖乳突筋に達した。胸鎖乳突筋の内面に沿って必要最小限の剥離を進め、左総頸動脈を確認した。総頸動脈を剥離し絹糸にて牽引しつつ心臓側から末梢側へ向け27G翼状針を刺入し(図1)、血液の逆流を確認した後、瞬間接着剤を滴下し固定した。刺入部からの薬剤の漏出がないことを確認してCDDP 10mg/kgを自動注入器(使用機種：日本光電CFV-3200)を用いて1ml/minの速度で投与した。投与後に逆流した血液の拍動で動脈の開存を確認した。

静注群：動注群と同様の麻酔、剃毛、固定、皮切で左外頸静脈を確認し、末梢側から心臓側へ向け27G翼状

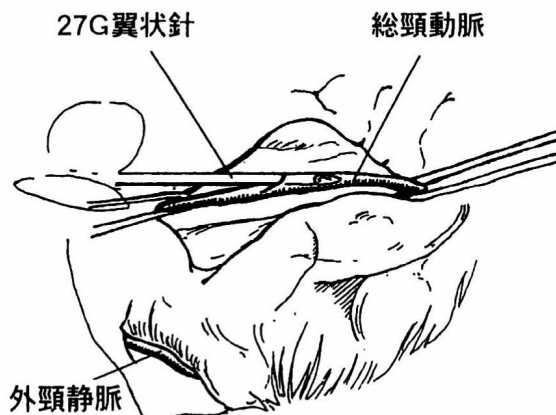
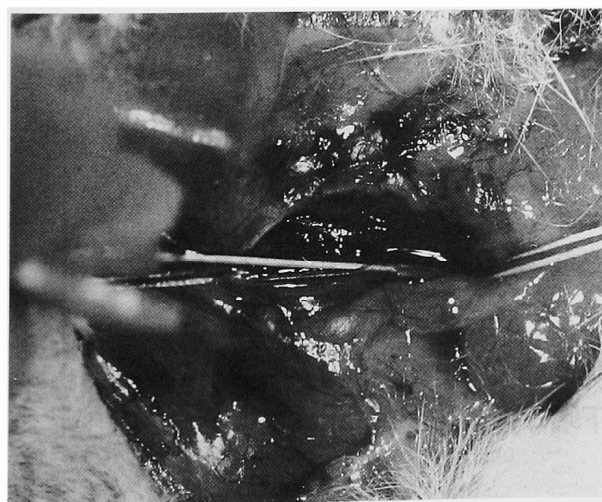


図1 投与方法(動注法)

左総頸動脈に27G翼状針を図のごとく刺入し、血液の逆流を確認したのち瞬間接着剤で固定した。薬剤の投与は自動注入器にて一定速度で行った。

針を刺入し、逆流を確認した後、瞬間接着剤を滴下して固定した。動注群と同量の CDDP を同速度で投与した。

動注群、静注群とも血管内へ刺入できなかったり、注入時に薬液の漏出を認めたものは総数に含めず除外した。

2. 検体の採取と Pt 濃度の測定

各群をさらに 4 つに分け CDDP 投与後 30 分、60 分、90 分、120 分に各々右心房より静脈血を採取し 3000 回転 10 分間の遠心分離により血清を分離し静脈血中 total Pt 濃度測定の試料とした。得られた試料を TritonX-100 で希釈した後、原子吸光分光光度計を用いて血中 total Pt 濃度を定量した。また、採血直後に脱血屠殺し、頸部正中および両鎖骨上で逆 T 字に皮切を加え広頸筋下に皮弁を挙上した。筋肉を除いた頸部軟部組織(上方端は下顎骨、下方端は鎖骨、顎下腺・耳下腺・甲状腺は含まず)を総頸動脈、外頸静脈、その他の血管を可及的に含まぬように顕微鏡下で CDDP 投与側(左側)および非投与側(右側)に分けて採取した(図 2)。採取組織重量は 0.53g～0.97g であった。また、標的臓器として舌を全摘し採取した。各々の試料を重量測定後、液体窒素にて凍結し、組織を過塩素酸と硝酸で加熱分解した後、希塩酸に溶解し原子吸光分光光度計を用いて組織内 Pt 濃度を定量した。Pt 濃度の測定は血清、組織とも住友金属バイオサイエンス㈱に委託した。なお、Pt 濃度測定を 120 分後までとしたのは、抗腫瘍効果を持つとされる³⁾ free Pt が投与後約 2 時間ではほぼ消失するとの報告⁸⁾⁹⁾にもとづき、free Pt が十分に血液中に存在している時間内での Pt 動態を明らかにすることが臨床的にも重要と考えられたためである。

3. 検定

動注群と静注群間の血中 Pt 濃度および頸部組織内 Pt 濃度の有意差検定には Student-t 検定を用いた。

実験Ⅱ. 動注された CDDP が first flow で流れる領域の検討

動注された CDDP が投与側のみに灌流されているかどうかを確認するための実験を行った。動物は実験Ⅰと同条件で飼育された Fisher 系雄性ラット 3 匹を用いた。実験Ⅰの動注群と同じ手技で左総頸動脈から、carbon black ($\phi 22\mu\text{m}$, 昭和化学) 10mg/ml と分散補助剤としての polyvinylpyrrolidone (和光純薬) 4mg/ml とを生食(大塚)に加え、ローター(井内盛栄堂: MR-3)を用いてローラー分散法にて混和したものを 2ml 投与した。舌および頸部組織を採取し、パラフィン切片を作製して H-E 染色を施し、光学顕微鏡下に観察した。

実験Ⅲ. 舌組織から頸部組織への薬剤移行の速度に関する検討

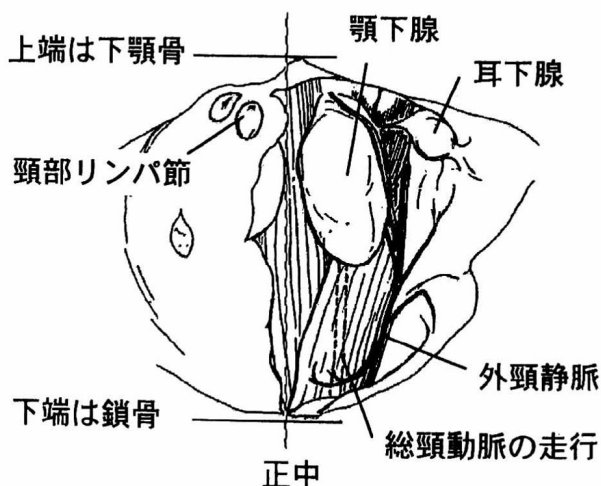
舌組織から頸部組織へ向かう薬剤移行の速度を確認するための実験を行った。動物は実験Ⅰと同条件で飼育された Fisher 系雄性ラット 3 匹を用いた。麻酔下に舌組織内にリンパ管造影に用いられる油性造影剤(商品名リビオドール® ウルトラフルイド; 三井)を 0.5ml 注入した後 30 分毎に X 線撮影を行い、頸部への造影剤の移行と要した時間を測定した。

本研究は福島県立医科大学動物実験指針、動物の保護および管理に関する法律(第 105 号)に沿って、動物実験委員会の承認(承認番号: 980107)のもとに実施されたものである。



図 2 頸部組織の採取範囲

頸部組織の採取は上端は下顎骨、下端は鎖骨とし、顎下腺、耳下腺、総頸動脈、外頸静脈、その他の血管を可及的に含まぬように、顕微鏡下で投与側および非投与側を別々に採取した(図は投与側頸部組織採取後)。



結 果

1. 血中 Pt 濃度動態 (図3)

動注群と静注群ともに血中 total Pt 濃度は投与30分後から緩徐に減少した。動注群では30分後 $6.02\mu\text{g/ml}$, 60分後 $3.77\mu\text{g/ml}$, 90分後 $2.68\mu\text{g/ml}$, 120分後 $2.18\mu\text{g/ml}$, 静注群では30分後 $5.38\mu\text{g/ml}$, 60分後 $3.12\mu\text{g/ml}$, 90分後 $3.20\mu\text{g/ml}$, 120分後 $2.37\mu\text{g/ml}$ であり, 両群間の血中 total Pt 濃度に有意差は認められなかった。

2. 標的臓器 (舌) 組織内 Pt 濃度動態 (図4)

動注群の組織内 Pt 濃度は, 投与後30分の $5.61\mu\text{g/gWet}$ を最大値として, 60分後 $4.32\mu\text{g/gWet}$, 90分後 $3.34\mu\text{g/gWet}$ と減少し, 120分後 $3.38\mu\text{g/gWet}$ と推移した。一方, 静注群は投与30分後に $3.95\mu\text{g/gWet}$, 60分後 $3.60\mu\text{g/gWet}$, 90分後 $3.29\mu\text{g/gWet}$, 120分後 $3.21\mu\text{g/gWet}$ とごく緩徐に減少した。投与30分後の動注群と静注群の組織内 Pt 濃度にのみ有意差 ($P<0.05$) を認めた。

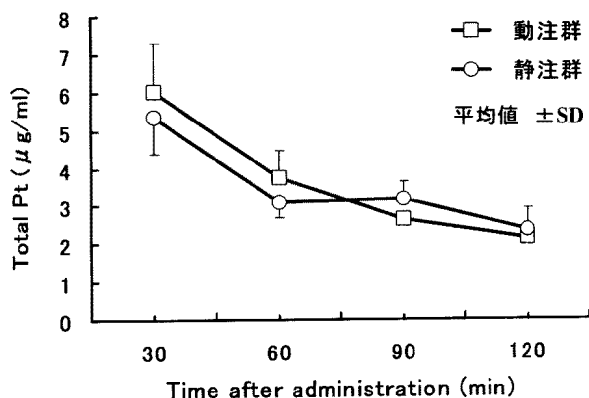


図3 血中 Pt 濃度
動注群, 静注群ともに緩徐に減少し,
2 群間に有意差は認めなかった。

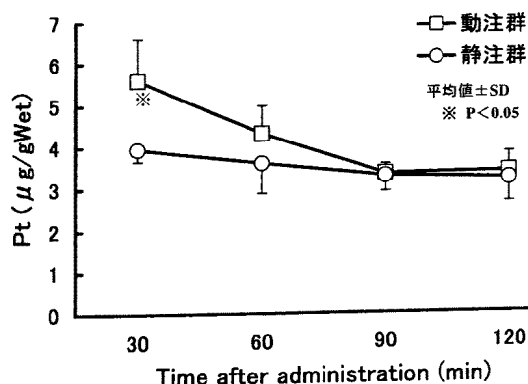


図4 標的臓器 (舌) 組織内 Pt 濃度
投与30分後では動注群と静注群に
有意差 ($P<0.05$) を認めた。

3. 頸部組織内 Pt 濃度動態

1) CDDP 投与側 (図5)

投与側 (左) 頸部組織内 Pt 濃度は, 動注群では30分後 $2.73\mu\text{g/gWet}$, 60分後 $3.99\mu\text{g/gWet}$, 90分後 $4.03\mu\text{g/gWet}$ と上昇し, その後減少し120分後には $2.52\mu\text{g/gWet}$ となった。静注群では30分後が最も高く $1.52\mu\text{g/gWet}$ となり, 60分後 $1.44\mu\text{g/gWet}$, 90分後 $0.91\mu\text{g/gWet}$, 120分後 $0.99\mu\text{g/gWet}$ と推移した。動注群が静注群より常に高濃度を示し, 投与30分後では動注群の濃度は静注群の1.80倍, 60分後には2.85倍, 90分後4.43倍, 120分後2.55倍となり, 両群間にいずれも有意差 ($P<0.01$) を認めた。さらに動注群では舌の濃度動態とは異なり, 投与後60~90分で最高濃度となり, その後減少した。

2) CDDP 非投与側 (図6)

非投与側 (右) の頸部組織内 Pt 濃度は, 動注群では投与30分後 $1.44\mu\text{g/gWet}$, 60分後 $1.25\mu\text{g/gWet}$, 90分

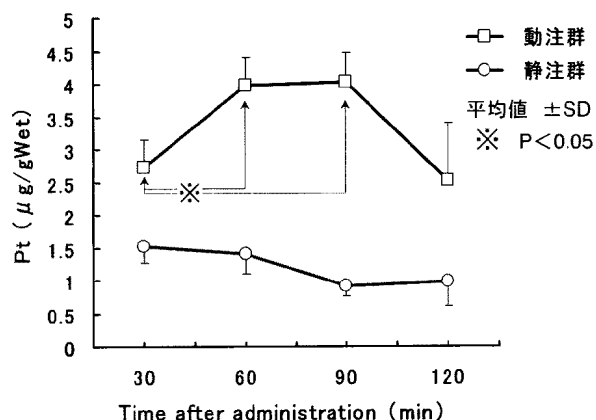


図5 CDDP 投与側の頸部組織内 Pt 濃度
動注群の組織内濃度は静注群よりも有意に
($P<0.01$) 高く, 動注群では90分後まで
組織内濃度が上昇した ($P<0.05$)。

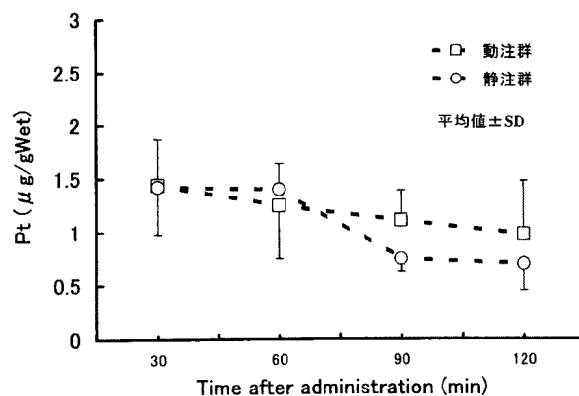


図6 CDDP 非投与側の頸部組織内 Pt 濃度
動注群, 静注群ともに経時的に緩徐に減少し,
両群間に有意差は認めなかった。

後 $1.11\mu\text{g/gWet}$, 120分後 $0.98\mu\text{g/gWet}$ となり, 静注群では投与30分後 $1.42\mu\text{g/gWet}$, 60分後 $1.40\mu\text{g/gWet}$, 90分後 $0.75\mu\text{g/gWet}$, 120分後 $0.70\mu\text{g/gWet}$ となり, 両群とも緩徐に減少し, 両群間に有意差を認めなかった。

3) 動注群における CDDP 投与側と非投与側の Pt 濃度の比較 (図 7-1)

投与側は非投与側よりも常に有意に高く ($P<0.01$), 投与30分後では投与側が非投与側の1.90倍, 60分後3.19倍, 90分後3.63倍, 120分後2.57倍となった。投与側の Pt 濃度から非投与側の Pt 濃度を差し引いた値, すなわち動注によって得られる実質的な Pt 濃度の上昇の経時変化でも, 90分後で最高値を示した (図 7-2)。

4) 静注群における CDDP 投与側と非投与側の Pt 濃度の比較 (図 8)

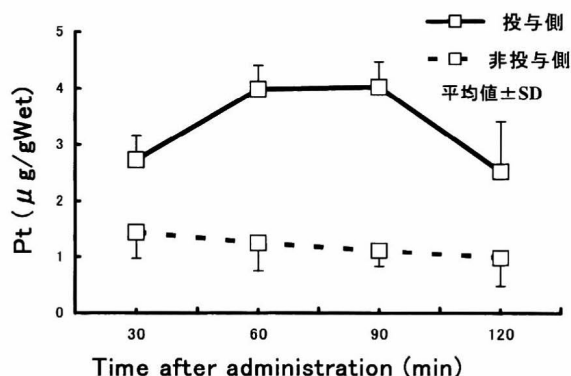


図 7-1 動注群における CDDP 投与側と非投与側の頸部組織内 Pt 濃度
投与側は非投与側より有意に ($P<0.01$) 高濃度を示した。

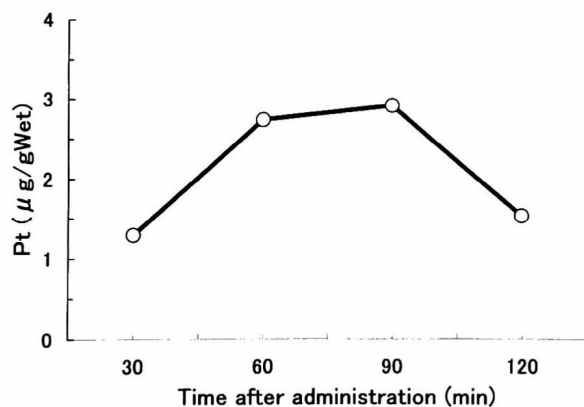


図 7-2 動注群における CDDP 投与側と非投与側の頸部組織内 Pt 濃度の差
組織に含まれる血液内の Pt や, 再循環血液からの移行を除いた動注で得られる正味の Pt 濃度の上昇を表している。

投与側の Pt 濃度は非投与側よりやや高い傾向を示したが, 有意差を認めなかった。

4. 動注された CDDP が first flow で流れる領域 (carbon black 動注時の舌の組織学的所見)

H-E 染色により顕微鏡下に観察すると, 舌では投与側の動脈内にも炭素粒子が充満していた (図 9)。また, 頸部組織では微小管腔内のごく一部にわずかに炭素粒子を認めた。3 匹ともに同様の所見であった。

5. 舌から頸部組織への薬剤移行の速度 (図 10)

舌組織に注入した油性造影剤が注入部周囲へ拡散したと考えられる舌周囲の均一な造影剤の広がり, とそれは別に頸部組織を線状に鎖骨方向へ伸びる造影剤が観察された。3 匹とも注入後60分で造影剤の先端が鎖骨部に到達していた。

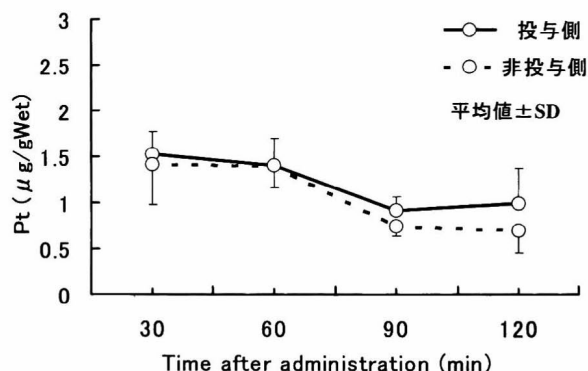


図 8 静注群における CDDP 投与側と非投与側の頸部組織内 Pt 濃度
投与側は非投与側よりも高い傾向を示したが, 有意差を認めなかった。

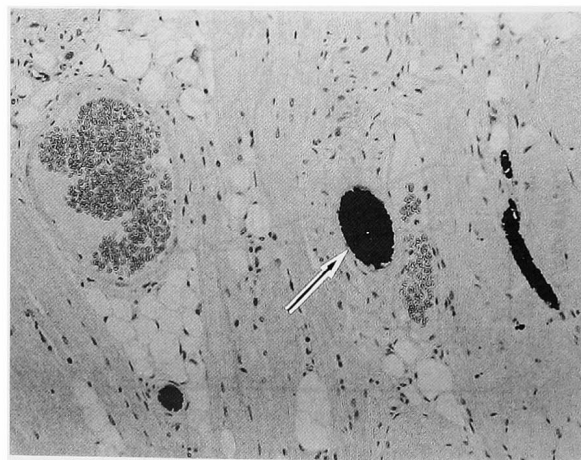


図 9 carbon black 動注時の舌組織所見 (H-E 染色)
舌の投与側 (左) では動脈内に炭素粒が充満していた (矢印)。

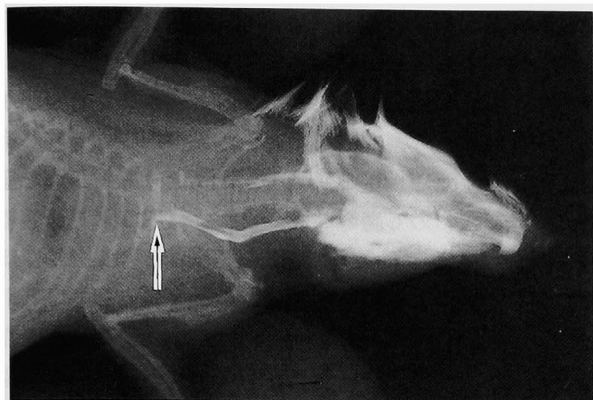


図10 舌組織から頸部組織への造影剤の移行（60分後）
舌注入部周囲での造影剤の均一な拡散と、左右の
頸部に線状に移行する造影剤を認めた。
3匹とも60分後には頸部に線状に移行する造影剤
の先端は鎖骨部まで到達した（矢印）。

考 察

CDDPは抗腫瘍効果を示すのは蛋白非結合型とされている³⁾が、組織内のfree Pt濃度を測定することは不可能である。従って、今回の検討は、組織内でのtotal Pt濃度とfree Pt濃度が相関するとの前提に基づいて行った。

1. 血中Pt濃度動態について

1) 静注法による血中Pt濃度動態

各種動物におけるCDDPの血中濃度動態はLe Royら¹⁰⁾、Litterstら¹¹⁾、入江ら¹²⁾、立山ら¹³⁾が詳細に報告しており、静脈内に単回投与されたCDDPを反映する血中total Pt濃度は動物種を問わず分単位で半減期で急速に減少する α 相と日単位で半減期で緩徐に減少する β 相を持つ二相性の減衰曲線を描いて血中から消失していくことが知られている。 α 相から β 相への境界はおおむね1時間以内であるが、半減期の長さは動物種、報告者によるばらつきが大きい。ラットでの半減期を計測した報告¹¹⁾¹²⁾¹⁴⁾¹⁵⁾¹⁶⁾においても、 α 相5.9分～43分、 β 相15.6時間～44.9日とかなりの差がみられる。ヒトにおける血中動態の検討でも、静脈内単回投与時の血中total Pt濃度は他の動物種と同様に二相性を示すと報告されている¹⁷⁾。そこで、より効果的な投与方法を探るために急速注入法から24時間持続法まで様々な投与方法が試みられ、その血中動態と臨床的効果の関係が比較検討されてきた¹⁴⁾¹⁸⁾。しかし、静注法においては投与時間を変えても臨床的効果に有意差は生じないと結論されている。CDDPの臨床的な抗腫瘍効果は蛋白非結合型Pt (free Pt)の血中濃度曲線下面積(AUC)と相関している²⁾が、CDDPは血液中に投与されるとすみやかに血漿蛋白と

結合して抗腫瘍効果を持たない蛋白結合型となる³⁾¹⁹⁾²⁰⁾。free Ptは投与後2時間ですべて蛋白結合型へと変化してしまう¹⁾²¹⁾ため、free Pt AUCは投与時間、投与速度の影響を受けない⁸⁾。このことが投与時間の違いで臨床効果に差が生じない理由と考えられている。

2) 動注法と静注法での血中Pt濃度動態の比較

静注法におけるfree Ptの組織への送り込みの限界が明らかになると、高濃度のfree Ptを組織へ移行させることを目的とした選択的動注法が試みられるようになった。動注法と静注法での血中のPt動態を比較した報告としては、動物実験では犬の腹大動脈への動注での入江らの報告¹²⁾があり、また、ヒトでの臨床薬理動態を検討したものでは、松山らの膀胱癌への選択的動注での報告²²⁾、Campbellらの報告²³⁾、Stewartらの報告²⁴⁾、松本の報告²⁵⁾がみられる。いずれの報告においてもtotal Pt、free Pt AUCとも動注法と静注法の間に有意差はない。また静注法の場合と同様に動注法においてもfree Pt AUCは投与速度に影響されないとする佐久間の報告²⁶⁾もみられる。松山ら²²⁾は動注法と静注法において血中Pt濃度動態に有意差を認めないことから、原発巣に対する局所療法とされてきた動注法でも静注法と同程度の全身的效果が期待できるとしている。

今回のわれわれの実験結果は、動注法、静注法とも経時的に緩徐に減少したことから主として β 相を反映しており、 α 相は30分以前に存在しているものと考えられた。血中Pt濃度は動注法と静注法で有意差を認めず、過去の報告と一致した。今回の実験での血中Pt濃度測定の目的の一つは血管内にCDDPが正しく注入されているか否かの判定にあった。得られた数値の分散から実験系における投与量の誤差は小さいものと判定できた。もう一つの目的は採取した頸部組織に含まれる血液中のPtが、組織内濃度の比較に及ぼす影響を考慮することにあった。動注法と静注法での血中Pt動態が有意差を認めなかったことから、頸部組織に含まれる血液中のPtは両者の比較に際して無視できるものと考えられた。また、血中Pt濃度の測定をtotal Pt濃度のみとしたのは、実験の目的である頸部組織内Pt濃度の測定において組織内ではfree Pt量を測定することが不可能であり、total Pt濃度でのみ検討が可能であったためである。

2. 組織内Pt濃度動態について

静脈内に単回投与されたCDDPの各組織への移行については、血中動態と同じく各種動物で詳細に報告^{10)～13)}されている。それによると腎臓、副腎を除くほとんどの臓器において組織内Pt濃度は投与直後に最大値を示すが、 α 相は存在せず初めから緩徐に減少する。一度組織内へ移行したPtが長時間蓄積されることが血中動態と

大きく異なる点であり、このことは、移行したPtが長くその組織内で抗腫瘍効果を発現しうることを示す。静注法と比べ動注法の最大の利点は、多量の抗癌剤を腫瘍栄養血管に直接投与することにより、標的臓器でのPt濃度を高めることが可能な点である。田口²⁷⁾は動注法と静注法の血流モデルの検討から、薬剤分布の因子として投与法、注入速度、標的臓器の血流量、血管透過性、組織と薬剤の親和性、薬剤の代謝、分解と排泄の速度などを示し、動注法の特徴は第1回の循環時に高濃度の薬剤が腫瘍の栄養血管に分布することであると述べている。

1) 舌組織内Pt濃度動態について

標的臓器の組織内Pt濃度を選択的動注法と静注法による全身投与との間で比較した報告として、子宮、卵巣において動注法が静注法の約10倍の濃度を得られたとする立山らの報告¹³⁾、頭頸部癌において動注法が静注法の約3倍の濃度であったとする藤田らの報告²⁸⁾がある。このように動注法では高い組織内Pt濃度を得ることが可能で、標的臓器においては静注法よりも高い抗腫瘍効果が期待できる。橋井ら⁷⁾は動注後に摘出された子宮癌組織を用いて組織内Pt濃度と抗腫瘍効果とを病理組織学的に比較検討し、組織内Pt濃度が高い症例ほど病期、組織型にかかわらず高い抗腫瘍効果を示したと報告している。また、Losら²⁹⁾は頭頸部腫瘍を用いた分子生物学的な検討から、CDDPの抗腫瘍効果の発現の指標とされるcisplatin-DNA adduct formationの形成と大量動注療法での腫瘍内Pt濃度が正の相関を示すと報告している。これらのことから、標的臓器での抗腫瘍効果については動注法は静注法よりも優れていると考えられている。

今回の結果では標的臓器である舌の組織内Pt濃度は動注法が静注法に比べ高値で推移した。有意差を認めた投与30分後では、動注法での組織内Pt濃度は静注法に比べて約1.4倍の値を示した。両者の差が頸部組織内濃度の差に比べて小さくなったのは、検体量の点から舌全体の濃度での比較となったこと、舌組織には血液が多く含まれており血中の高濃度のCDDPが影響したことが考えられる。

2) 頸部組織内Pt濃度動態について

頸部組織にもわずかに血液が含まれており、その影響を否定できないが、以下の考察は動注群と静注群、投与側と非投与側の差について検討しており、濃度差には誤差の要因は相殺されて影響しないものと考えられた。

(1) 動注法と静注法での組織内Pt濃度動態の比較

一方、所属リンパ節での組織内Pt濃度については、わずかに比嘉ら⁶⁾、橋井ら⁷⁾による報告がみられるのみである。比嘉ら⁶⁾は犬の膀胱を用いて動注法でのCDDP

の動態を検討し、外腸骨リンパ節の組織内Pt濃度が静注法に比べて約2倍と有意に上昇したと報告している。橋井ら⁷⁾は子宮動脈へのCDDP選択的動注法を施行された子宮頸癌進行例での臨床的検討で、内腸骨リンパ節組織内Pt濃度が同量のCDDPを静注全身投与された症例に比べてきわめて高いこと、また骨盤内リンパ節での組織内Pt濃度が標的臓器である子宮組織内Pt濃度にはば比例して上昇する傾向にあったことを報告している。

今回の実験結果は、投与側での頸部組織内Pt濃度の比較で動注法が静注法に比べ1.80~4.43倍と有意に高値を示した。この結果は、膀胱や子宮の場合と同じく、舌の所属リンパ節やリンパ管を含む頸部の周囲組織においても、動注法で高い組織内Pt濃度を得ることが可能であることを示している。また、動注法の投与側では、Pt濃度動態が特異な変化を示した。すなわち他の部位では投与後30分より減少傾向を示したのに対し、動注法の投与側では投与後90分まで上昇し、その後減少した。

(2) 投与側と非投与側の組織内Pt濃度動態の比較

静注法における投与側と非投与側の組織内Pt濃度の比較で有意差を認めなかったのは、CDDPが大循環に注入された後すみやかに希釈され均一に組織へ移行した結果と考えられる。一方、動注法でも非投与側では静注法とはほぼ同じ動態を示し有意差を認めなかった。動注法の非投与側では、動脈から投与されたCDDPは組織、静脈を経由して静注法と同じく一度大循環に還流して希釈され、再び頸部へ流れる血液から頸部組織へ移行したものと考えられる。この環流血液によるPtの移行は動注法の投与側でも同様に生じているものと考えられるため、投与側の濃度から非投与側の濃度を引いた値が、動注法によって得られる実質的なPt濃度上昇の変化を表しているといえる(図7-2)。このグラフでは、30分後の値より60~90分後の値が高くなっており、血中濃度動態や舌組織内濃度動態が経時的な減少を示したのと異なり、最大値となるまでに著しいtime lagが生じている点が特徴的である。このことは、頸部でのPt濃度上昇には血行性によらない移行経路が関与している可能性を示唆している。

3. 動注法での投与側頸部組織へのCDDPの移行経路について

橋井ら⁷⁾は子宮動脈へのCDDP選択的動注法を施行された子宮頸癌進行例での臨床的検討の中で、動注が行われた子宮と支配動脈を同じくする内腸骨リンパ節だけでなく、支配動脈が異なるため高濃度のPtを含む血液が流れることがない外腸骨リンパ節においても静注法の約10倍の組織内Pt濃度が得られたこと、外腸骨リンパ節でのPt濃度と標的臓器である子宮のPt濃度に正の比

例関係を認めたこと、転移リンパ節においても標的臓器に匹敵する病理学的抗腫瘍効果を認めたことの3点から子宮における所属リンパ節へのCDDPの移行経路にはリンパ行性での薬剤の拡散がかなり関与しており、しかも、抗腫瘍作用を持つ活性型の状態で移行していることが考えられるとしている。

今回の実験で動注法の投与側へCDDPが移行した経路としては、まず、血行性の経路が考えられる。これを裏付ける要素としては、頸部組織内Pt濃度が30分後にすでに静注法に比べて有意に上昇していること、carbon black動注で頸部の微小血管腔のごく一部にも炭素粒を認めたことが挙げられる。すなわち、頸動脈からの高濃度のCDDPを含む第1回目の循環血液（first pass）の一部が頸部の血管を環流することで頸部組織へCDDPが移行する経路である。

一方、頸部組織内Pt濃度の最大値が60～90分後にtime lagをもって現れることが示唆する別の移行経路としては、標的臓器の組織からの薬剤の拡散の他に橋井ら⁷⁾の示した子宮におけるリンパ行性の移行経路が頸部組織の標的臓器と頸部組織の間にも存在すると仮定しうる。すなわち舌組織から頸部組織への薬剤移行の速度をみた実験Ⅲにおいて、舌周囲の均一な造影剤の拡散とは別に、線状に移行する造影剤を認めること、さらにこの線状に移行する造影剤が頸部下端まで到達するのに60分を要することがリンパ行性の移行経路の存在を示唆している。血流以外のCDDP移行の経路として、頸部においても子宮の場合と同様に、動脈から舌、咽頭、顔面の組織、または組織間へ高濃度に移行したCDDPがリンパ流を介して頸部組織へと移行する経路が存在しており、とくに動注法の場合には頸部組織へCDDPが移行する主たる経路となっていることが推測される（図11）。

4. 超選択的CDDP動注療法の頸部リンパ節転移に

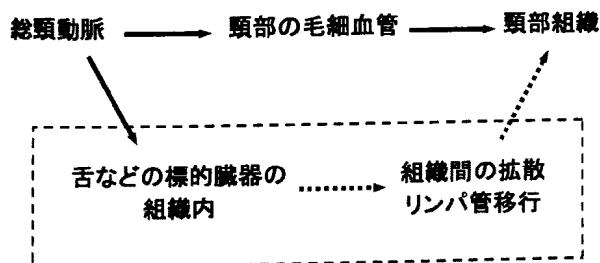


図11 動注法による頸部組織へのCDDP移行経路
今回の実験結果から、舌から動注法投与側の頸部組織へ至る血流とは異なるCDDPの移行経路が存在すると推測される。

→ 血行性の移行経路

..... 推測される移行経路（リンパ流など）

対する効果について

子宮において橋井ら⁷⁾が指摘した標的臓器から所属リンパ節へ至るCDDPのリンパ行性の移行経路が、今回の実験結果から頸部においても存在することが示唆された。われわれが超選択的CDDP動注療法で経験した転移リンパ節の縮小は、この移行経路によってもたらされたCDDPの抗腫瘍効果によると考えることが可能である。これはすなわち超選択的CDDP動注療法は標的臓器からのリンパ流が途絶えていなければ転移リンパ節においても抗腫瘍効果を期待しうることを示唆している。

今回の実験では、比較検討のため動注法、静注法ともに同量のCDDPを投与したが、実際の臨床では、有害事象の点から静注全身投与には休薬期間が必要なのに対し、超選択的CDDP動注療法はチオ硫酸ナトリウムを中和剤として用いることで有害事象を軽減し、短期間に繰り返し行うことが可能である。この反復投与が可能である点が、超選択的動注療法で静注全身投与に比べ高い標的臓器組織内Pt濃度を得ることを可能にしている。また今回の結果から、頸部の所属リンパ節を含めた周囲組織においても、静注全身投与より高い組織内Pt濃度が得られていると推察される。今回の検討により、従来、原発巣に対する治療法の域を出ないとされていた動注療法が所属リンパ節を含めた周囲組織に対しても効果的な治療法となりうる基礎的な根拠が示されたといえる。

ま と め

CDDPの頸部組織への移行について動注法と静注法で比較検討するために、ラットを用いて血中Pt濃度、舌組織内Pt濃度、頸部組織内Pt濃度の経時変化を測定し、以下のことが明らかになった。

1. 血中Pt濃度動態は動注法と静注法の間に有意差を認めなかった。
2. 頸部組織内Pt濃度は動注法の投与側において有意に高く、また、経時的に減少せずに60～90分後に最大値となる特異的な動態を示した。
3. 動注法での投与側の頸部組織内Pt濃度の上昇にtime lagが存在することから、頸部へのCDDPの移行経路としては、血行性の移行経路に加え、リンパ行性の移行経路が存在することが示唆された。このことから従来、原発巣に対する治療法の域を出ないとされていた動注療法が所属リンパ節を含めた周囲組織に対しても効果的な治療法となりうる基礎的な根拠が示された。

参 考 文 献

- 1) Rosenberg B, Van Camp L, Trasko JE, Mansour VH: Platinum compounds: a new class of potent antitumor

- agents. *Nature* 1969; 222: 385-386.
- 2) 齊藤芳国, 森 清志, 横井香平, 富永慶晤, 宮沢直人: 非小細胞肺癌に対するシスプラチン単独5日間持続点滴静注法 (Pilot Phase II Study). *癌と化学療法* 1989; 16: 2081-2086.
 - 3) 藤井正人, 犬山征夫, 増野精二, 田中寿一, 高岡哲郎: ヒト血漿中でのシスプラチンの抗腫瘍活性について. *癌と化学療法* 1984; 11: 1875-1876.
 - 4) 高田道夫: 化学療法における動注療法と静注療法の比較. *産婦人科の実験* 1990; 39: 213-219.
 - 5) Robbins KT, Storiniolo AM, Kerber C, Seagren S, Berson A, et al: Rapid superselective high-dose cisplatin infusion for advanced head and neck malignancies. *HEAD & NECK* 1992; 14: 364-371.
 - 6) 比嘉 功, 早川正道, 宍戸清一郎, 小倉秀章, 謝花政秀, 他: 動注療法の理論的根拠と臨床効果. *西日泌尿* 1990; 52: 425-430.
 - 7) 橋井康二, 立山一郎, 森 崇英, 播磨敬三, 播磨洋子, 他: 進行子宮頸癌に対するCDDPを中心としたTAE併用術前動注化学療法の効果. 一特に頸部病巣と骨盤内リンパ節におけるPt組織内濃度と病理組織学的抗腫瘍効果の検討—日癌治 1994; 29: 1885-1897.
 - 8) Himmelstein KJ, Patton JF, Belt RJ, Taylor S, Repta AJ, et al: Clinical kinetics of intact cisplatin and some related species. *Clin Pharmacol Ther* 1981; 29: 658-664.
 - 9) 立山一郎, 紙谷尚之, 富永敏朗, 柴田登志也, 山下敬司, 他: 進行性卵巣癌に対するCDDP選択的動脈注入法. *日癌治* 1984; 19: 2296-2304.
 - 10) LeRoy AF, Lutz RJ, Dedrick RL, Litterst CL, Guarino AM: Pharmacokinetic study of cis-dichlorodiammineplatinum(II) (DDP) in the beagle dog: Thermodynamic and kinetic behavior of DDP in a biologic milieu. *Cancer Treat Rep* 1979; 63: 59-71.
 - 11) Litterst CL, LeRoy AF, Guarino AM: Disposition and distribution of platinum following parenteral administration of cis-dichlorodiammineplatinum(II) to animals. *Cancer Treat Rep* 1979; 63: 1485-1492.
 - 12) 入江 毅, 橋本 豊, 入江朱美, 石橋正元, 宮崎 浩, 他: イヌ及びラットにおけるシスプラチンの吸収・排泄・分布. *医薬品研究* 1983; 14: 384-410.
 - 13) 立山一郎, 森 崇英, 富永敏朗, 紙谷尚之, 松本貞夫, 他: 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* 1987; 22: 614-620.
 - 14) Litterst CL, Torres IJ, Guarino AM: Plasma levels and organ distribution of platinum in the rat, dog, and dogfish shark following single intravenous administration of cis-dichlorodiammineplatinum(II). *J Clin Hematol Oncol* 1976; 7: 169-179.
 - 15) Wolf W, Manaka RC: Synthesis and distribution of 195mPt cis-dichlorodiammineplatinum(II). *J Clin Hematol Oncol* 1976; 7: 79-95.
 - 16) De Conti RC, Toftness BR, Lange RC, Creasey WA: Clinical and pharmacological studies with cis-dichlorodiammineplatinum(II). *Cancer Res* 1973; 33: 1310-1315.
 - 17) 堀内正敏, 犬山征夫, 甲能直幸, 増野精二, 藤井正人: Cis-dichlorodiammineplatinum(II)の体内動態. *癌と化学療法* 1982; 9: 632-637.
 - 18) Vermorken JB, van der Vijgh WJF, Klein I, Gall HE, van Groeningen CJ, et al: Pharmacokinetics of free and total platinum species after rapid and prolonged infusions of cisplatin. *Clin Pharmacol Ther* 1986; 39: 136-144.
 - 19) Cole WC, Wolf W: Preparation and metabolism of a cisplatin / serum protein complex. *Chem-Biol Interactions* 1980; 30: 223-235.
 - 20) Takahashi I, Ohnuma T, Kavy S, Bhardwaj S, Holland JF: Interaction of human serum albumine with anticancer agents in vitro. *Br J Cancer* 1980; 41: 602-608.
 - 21) 犬山征夫: 頭頸部癌治療における化学療法の役割, 第2章動注化学療法. 犬山征夫編, 東京医学社; 1997: 11-16頁.
 - 22) 松山豪泰, 山本憲男, 吉弘 悟, 酒徳治三郎, 藤田俊生, 他: 膀胱癌に対する抗癌剤動注療法時のCDDPの薬物動態. *Chemotherapy* 1990; 38: 477-483.
 - 23) Campbell TN, Howell CB, Pfeifle CE, Wung WE, Bookstein J: Clinical pharmacokinetics of intraarterial cisplatin in humans. *J Clin Oncol* 1983; 1: 755-762.
 - 24) Stewart DJ, Benjamin RS, Zimmerman S, et al: Clinical pharmacology of intraarterial cis-dichlorodiammineplatinum(II). *Cancer Res* 1983; 43: 917-920.
 - 25) 松本誠一: 血中動態からみたシスプラチン投与法の検討. *日癌治* 1987; 22: 621-631.
 - 26) 佐久間 寛, 木南義男, 関野秀継, 竹由 茂, 西田良夫, 他: CDDP肝動注療法時におけるFree-Platinumの血中動態の検討. *癌と化学療法* 1991; 18: 1357-1362.
 - 27) 田口鐵男: 動注化学療法の理論と実際. *癌と化学療法* 1984; 11: 1717-1728.
 - 28) 藤田俊生, 松岡加津子, 神代 昭, 中島嘉助, 篠崎文彦: Cisplatinの静脈および動脈投与時の体内動態. *臨床薬理* 1988; 19: 115-116.
 - 29) Los G, Blommaert FA, Barton R, Heath DD, Engelse LD, et al: Selective intra-arterial infusion of high-dose cisplatin in patients with advanced head and neck cancer results in high tumor platinum concentrations and cisplatin-DNA adduct formation. *Cancer Chemother Pharmacol* 1995; 37: 150-154.

稿を終わるに臨み、ご指導、ご校閲を賜りました恩師大谷
巖教授に深甚なる謝意を捧げます。また、本研究に際してご
指導、ご協力を頂きました当教室の諸先生、諸氏に感謝いた
します。

なお、本論文の要旨の一部は第22回日本頭頸部腫瘍学会に

おいて発表した。

(2001年12月10日受稿 2002年7月12日受理)

別刷請求先 〒960-1247 福島市光が丘1

福島県立医科大学耳鼻咽喉科学教室 渡邊 陸

Comparative Studies of Platinum Concentrations in the Neck Tissues of Rats
between Intraarterial and Intravenous Infusion of CDDP

Mutsumi Watanabe, M.D. and Makoto Kano, M.D.

Department of Otolaryngology, Fukushima Medical University School of Medicine, Fukushima

We studied the comparative pharmacokinetics of platinum between intraarterial and intravenous CDDP infusion in male rats. Platinum concentrations in cervical tissues, serum, and tongue tissues were measured by a single intraarterial infusion or an intravenous infusion at a CDDP dose of 10 mg/kg. Intraarterial infusion was conducted through the left common carotid artery and intravenous infusion through the left external cervical vein. Tissues and blood samples were collected from bilateral sides every 30 minute for 120 minutes after completion of CDDP infusion.

Platinum levels in serum showed no significant difference between the 2 routes. Platinum levels in tongue tissue showed a significant difference between the 2 routes favoring of intraarterial administration 30 minutes after infusion.

Platinum levels in left cervical tissue following intraarterial administration peaked 90 minutes after infusion, significantly higher than that in right cervical tissue or that following intravenous administration.

These findings suggest that CDDP transfers from target organs to neck tissues of the dosage side via the lymphatic duct, and that intraarterial infusion chemotherapy is effective at the target organ and at cervical lymph nodes or cervical tissues.

Keywords: intraarterial infusion, cisplatin, pharmacokinetics, neck tissue, rat