

血液吸着を併用した制癌剤動注化学療法に 関する基礎的研究

—各種制癌剤による体内動態の比較検討について—

神戸大学医学部泌尿器科学教室（主任：石神襄次教授）

中 野 康 治

FUNDAMENTAL STUDY ON INTRA-ARTERIAL CHEMOTHERAPY WITH DIRECT HEMOPERFUSION

Yasuharu NAKANO

From the Department of Urology, School of Medicine, Kobe University

(Director: Prof. J. Ishigami)

Pharmacokinetics of anti-neoplastic agents (Cis-platinum: CDDP, Mitomycin C: MMC and Doxorubicin hydrochloride: ADM) in intra-arterial infusion chemotherapy with direct hemoperfusion (DHP) for bladder cancer were compared using dogs.

For all of the three drugs, the blood drug concentration in peripheral veins of the group with DHP was lower than that of the group without DHP.

The clearance of the DHP cartridges was relatively high, 82 ml/min for MMC, 76–79 ml/min for ADM, and 78 ml/min for CDDP at the end of the first 30 minutes. The clearance of MMC and ADM remained high throughout the following 90 minutes, but that of CDDP decreased with the increase in DHP operating time.

The calculated amounts of the drugs adsorbed in the cartridges were 45.6 mg for CDDP, 19.2 mg for MMC and 42.0 mg for ADM, which were nearly half of the total administered doses.

The urinary recovery rate of CDDP was 22.3% in the group with DHP and 41.8% in the group without DHP. The actual amount of CDDP adsorbed in the cartridges was 48.3% of the total administered dose, which makes the sum of urinary recovery rate and DHP adsorption rate 70%. The use of DHP was effective to eliminate the renal toxicity of the drug.

This study shows that it is most effective when the use of DHP is completely simultaneous with intra-arterial infusion chemotherapy from the start to the end.

Key words: Chemotherapy, Direct hemoperfusion, Anti-cancer drug, Intra-arterial infusion, Bladder cancer

結 言

浸潤性膀胱癌の単独療法には、膀胱を全摘除する手術療法、放射線療法、化学療法ときに免疫療法などがあげられる。しかし、これらのうち本症の治療に現状でもっとも信頼され、主治療法として位置している手術療法でもその治療成績には限界がある。すなわち遠隔転移を認めない浸潤性膀胱癌の根治的膀胱全摘除術

症例の5年生存率は、30%前後と低く満足しうるものではない^{1,2)}。この事実から浸潤性膀胱癌に対する手術療法は根治療法といえるかとの疑問さえ提起されるところとなる。いっぽう、放射線療法および化学療法もそれぞれ単独では手術療法以上の治療成績を期待しえないこともまたあきらかな事実である³⁻⁵⁾。このため浸潤性膀胱癌に対するより有効な治療様式が望まれるところであり、さまざまな併用療法が試みられてい

る⁶⁻⁹⁾。術前放射線療法と膀胱全摘除術の併用療法もそのひとつで、遠隔治療成績が向上したとの多くの報告がみられ、治療様式として確立された感があるが、その5年生存率は30~50%であり⁷⁻⁹⁾、子宮癌のそれ¹⁰⁾と比較して十分なものとはいえない。

浸潤性膀胱癌に対する術前化学療法と膀胱全摘除術の併用療法の報告は少なく⁶⁾、また放射線療法に比べ浸潤性膀胱癌に対する化学療法の有効性は一般に低いとされており、従来の化学療法では抗腫瘍効果および副作用の点から術前療法としては不適当と考えられた。そこで著者は膀胱の解剖学的特徴を考慮し、人工臓器を併用した新しい化学療法を考案し¹¹⁾、すでに臨床応用してきた^{12,13)}この人工臓器を併用した新しい化学療法は、抗腫瘍効果を増強させるために膀胱の支配動脈に大量の制癌剤を動注し、結果として全身性副作用の原因となる還流静脈血中の制癌剤を血液透析または血液吸着により除去し、副作用の軽減化を図り、可及的速やかに手術をおこなう治療法である。

本化学療法におけるCis-platinum (以下CDDPと略す)、Mitomycin C (以下MMCと略す)およびDoxorubicin hydrochloride (以下ADMと略す)についての体内動態については、その一部がすでに報告されているが^{11,12,14)}、この3剤を同一モデルにて比較検討した報告は見られず、またCDDPの血液吸着や尿中排泄を初めとしてなお検討すべき点も多い。今回これらCDDP、MMCおよびADMの血液吸着併用時の体内動態を新しいイヌ実験モデルを用いて比較検討し、興味ある知見を得たので報告する。

研 究 方 法

1) 対象および材料

使用動物は雑種雄健常成犬16頭で、それらの体重は13.5~15.0 kgであった。吸着筒はクラレ社製人工補助肝臓DHP-1¹⁵⁾を使用した。本吸着筒は吸着剤としてハイドロソ[®]ポリマー (ヒドロキシエチルメタクリレート系のポリマー) でコーティングされた石油ビーズ状活性炭が用いられ、その規格は、容積200 cc、総重量480 g、活性炭充填量100 g (乾燥重量) および血液充填量70 mlである^{15,16)}。

2) 動物実験モデル (Fig. 1)

イヌは塩酸ケタミン麻酔により導入され、GOF全身麻酔下に次の実験がおこなわれた。

透視下Seldinger氏法により大腿動脈より大動脈分岐部に制癌剤動注用カテーテル (KIFA, red, 長さ20 cm) が挿入留置された。また、今回は新しく、動脈側ブラッドアクセスとして大腿静脈から下大静脈にポリエチレン製カテーテル (HIBIKI, No. 10, 20 cm) を、静脈側として右外頸静脈から右鎖骨下静脈にカテーテル (アトム, 多用途チューブ, 8 F) を設置した。ついで下大静脈→血液ポンプ (NIKKISO, BP-22) →吸着筒→右鎖骨下静脈からなる制癌剤吸着用血液回路が連結され、いっぽう制癌剤を2時間で持続注入できるように動注用カテーテルに注入器 (中川誠光堂, ツルース万能注入器, B II) が接続された。

3) 使用薬剤と血液吸着

使用薬剤およびその投与量はCDDP 6 mg/kg, MMC 3 mg/kg および ADM 6 mg/kg で、前述の

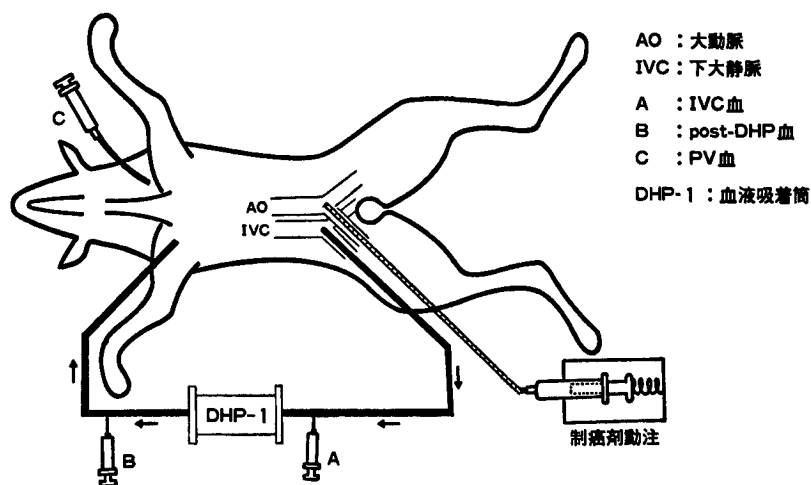


Fig. 1. 犬実験モデル (ブラッドアクセス, 吸着回路および制癌剤動注部位)

注入ポンプにて動注された。動注開始と同時に、血液流量 90 ml/min にて血液吸着が始められ、最初の吸着筒（以下第 1 吸着筒と略す）は動注終了直後の 2 時間目で新しい吸着筒（以下第 2 吸着筒と略す）と交換され、さらに 2 時間血液吸着がおこなわれた。血液吸着施行中の 4 時間で、500 ml の生理的食塩水が左外頸静脈のカテーテルから点滴静注された。血液吸着終了後ブラッドアクセス用カテーテルを抜去し、イスを代謝ケージに収納、その後の経過が観察された。

各制癌剤について動注と血液吸着を併用した実験群（以下 DHP 群と略す）と動注のみ施行した対照群の 2 群を作成し、各群 2～4 匹ずつについて実験をおこなった。

4) 採血部位および採尿 (Fig. 1)

採血部位は吸着筒の前後および末梢静脈である。すなわち、吸着筒へ流入する前のカテーテル部 (Fig. 1 の A 部位、以下この部位から採血されたサンプルを IVC 血と略す)、吸着筒からの浄化血が流出するカテーテル部 (Fig. 1 の B、前述と同様に以下 post-DHP 血と略す) および左外頸静脈の末梢静脈 (Fig. 1 の C 前述と同様に以下 PV 血と略す) の 3 カ所で、動注開始前および 30、60、90、120、150、180、210、240 分後に 2.5 ml ずつヘパリン採血され、制癌剤濃度測定に供された。それぞれの血液サンプルを 1,500 g、10 分間遠心分離し、血漿を得た。

CDDP 実験群では処置後 5 日目までの PV 血採血および導尿により実験開始後の 4 時間尿と別に 1、2 および 3 日間の全日尿を蓄尿採取した。

なお対照群の採血部位は下大静脈血と末梢静脈血で DHP 群と同部位であり、前者からのサンプルを IVC 血、後者からのサンプルを PV 血とした。

5) 制癌剤の定量法

① CDDP

a. 血漿中および尿中 CDDP

試料は前処置として硝酸および過酸化水素水により湿式灰化後、塩酸溶液とし、原子吸光計（日立、Zeeman-Efflect Atomic Absorption Spectrophotometer, type 170-70）にて白金濃度が定量され、すべて CDDP 相当量に換算された¹⁷⁾。定量限界は 0.20 μg/ml である。

b. 吸着筒内活性炭に吸着された CDDP

個々のビーズ状活性炭の CDDP 濃度は必ずしも均一でないことが予測されたため、活性炭は自然乾燥後十分に混和され、測定に供された。活性炭の全重量を測定後、そのうちの 2 g を迅速低温灰化装置 (International Plasma Co. IPC-1101 B 型) にて乾式灰

化し、1 N 塩酸溶液で溶解、血漿および尿と同様に原子吸光計にて白金量を定量し、すべて CDDP 相当量に換算した。

② MMC

血漿サンプルは直ちに -20℃ に保存され、各実験群の濃度測定は一括しておこなわれた。測定方法は検定菌として *E. coli* B を用いた薄層カップ法、すなわち宮村氏法に準じておこなった¹⁸⁾。定量限界は 0.002 μg/ml である。

③ ADM

測定方法は ADM 中のアグリコンに起因する蛍光強度を物理化学的に測定する蛍光分析法によった¹⁹⁾。定量限界は 0.01 μg/ml である。

6) 各制癌剤に対する吸着筒のクリアランス (Table 1)

血液吸着筒のクリアランスは、IVC 血と post-DHP 血の各制癌剤濃度、および回路内の血流量 (90 ml/min) から算出された²⁰⁾。

Table 1. クリアランス計算法

$$C = \frac{C_{in} - C_{out}}{C_{in}} \times Q$$

C : クリアランス

C_{in} : 吸着筒流入血濃度

C_{out} : 吸着筒流出血濃度

Q : 血液流量

7) 制癌剤吸着量の計算値 (Table 2)

吸着筒の CDDP 吸着量は吸着筒内の活性炭白金含有量を測定することにより定量されたが、活性炭に吸着された MMC および ADM の定量法は確立さ

Table 2. 制癌剤吸着量の計算法

制癌剤吸着量の計算値 (120分の場合)

$$\begin{aligned} &= \left(\frac{C_{in}^{30}}{2} - \frac{C_{out}^{30}}{2} \right) \times Q \times 30 \\ &+ \left(\frac{C_{in}^{60} + C_{in}^{90}}{2} - \frac{C_{out}^{60} + C_{out}^{90}}{2} \right) \times Q \times 30 \\ &+ \dots + \left(\frac{C_{in}^{90} + C_{in}^{120}}{2} - \frac{C_{out}^{90} + C_{out}^{120}}{2} \right) \times Q \times 30 \end{aligned}$$

C_{in} = 吸着筒流入血濃度

C_{out} = 吸着筒流出血濃度

Q = 血液流量

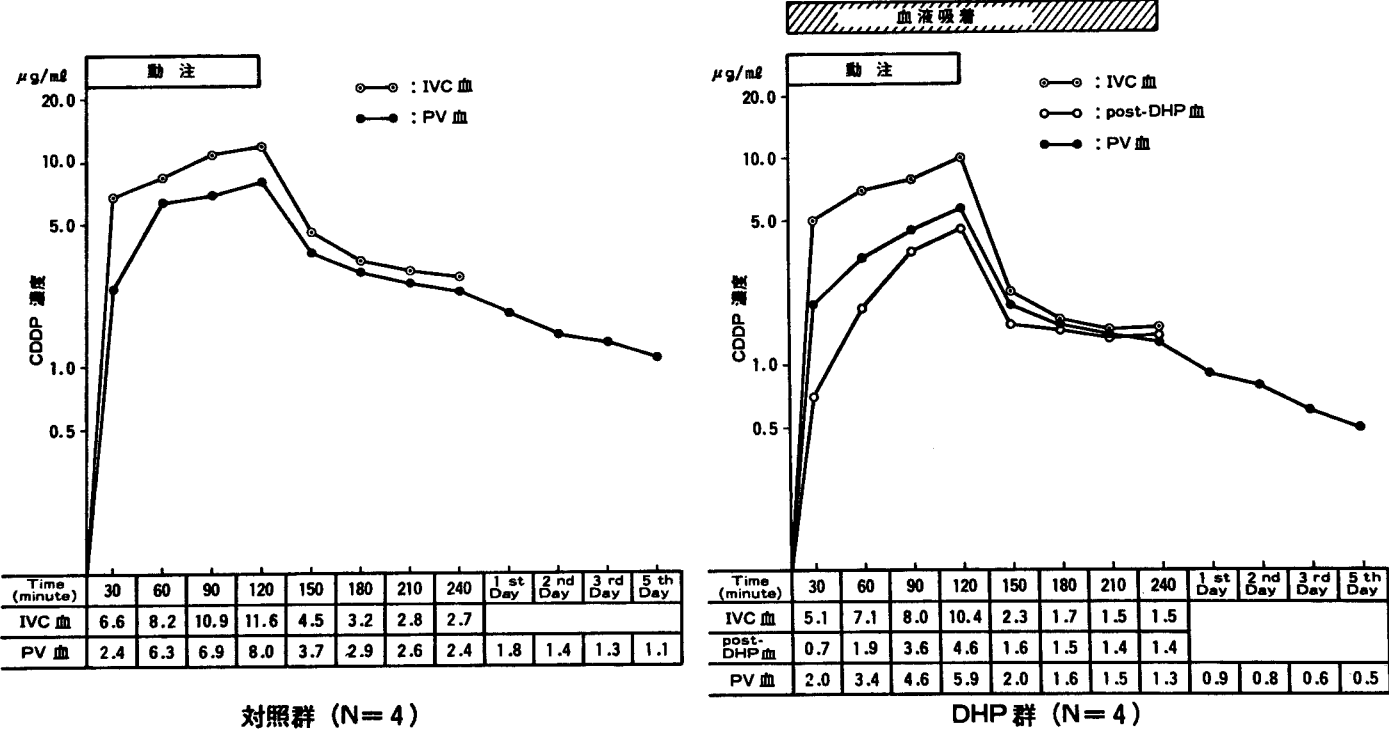


Fig. 2. CDDP 6 mg/kg 投与群の血漿中濃度

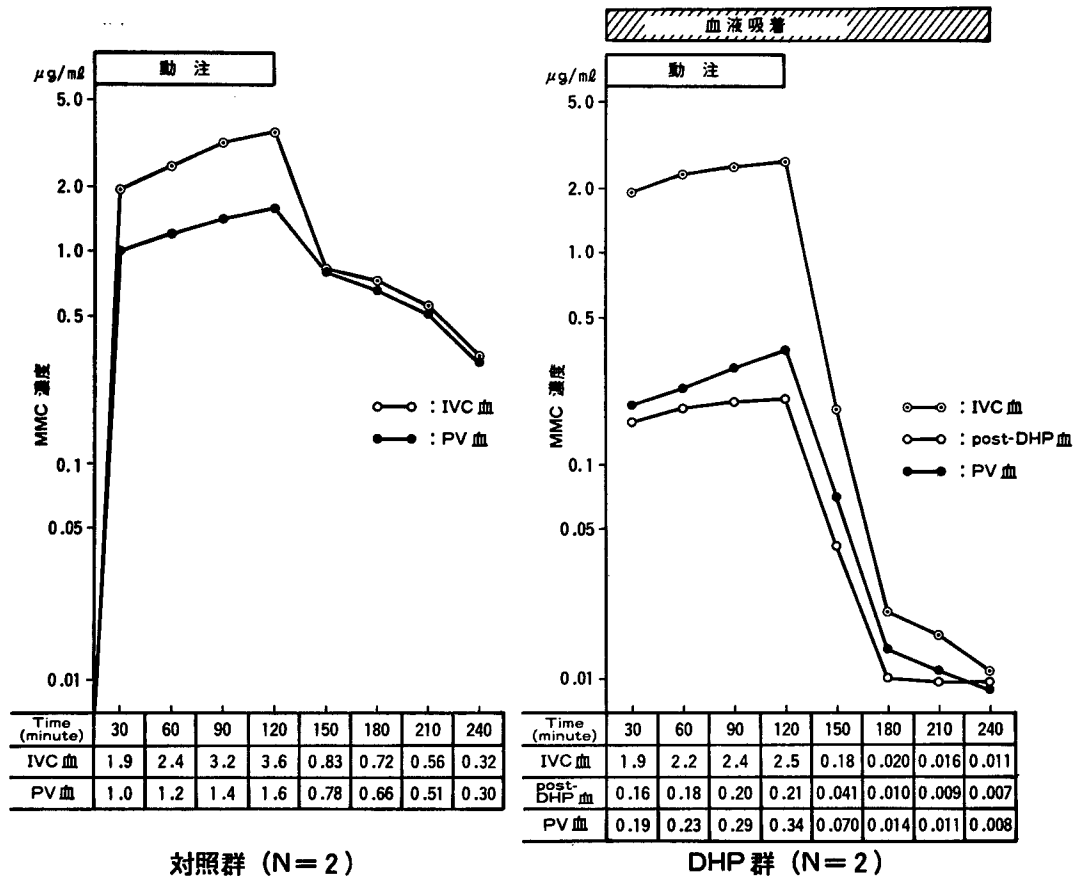


Fig. 3. MMC 3 mg/kg 投与群の血漿中濃度

れていないため、それらの吸着量はクリアランスの概念より計算された。

その算定方法は、30分毎に吸着量を計算し、それを積算した。なお、濃度測定時以外の制癌剤濃度は未知のため、直線的に推移したものと仮定した。すなわち、30分毎の平均 IVC 血濃度より、平均 post-DHP 血濃度を減じたものに30分毎の吸着筒の血流量を乗じたものを、この30分間の吸着量とした (Table 2)。CDDP についてもそれら実測値と計算値を比較する目的で、同様に吸着量が計算された。

結 果

1) 各制癌剤の血漿中濃度 (Fig. 2~4)

① CDDP (6 mg/kg 動注群): 対照群およびDHP群の IVC 血中 CDDP 濃度は、動注開始直後より急速に上昇し、以後漸増して動注終了時の120分で最高に達し以後、低下するパターンを示した。対照群の IVC 血最高濃度は 11.6 $\mu\text{g/ml}$ 、PV 血で 8.0 $\mu\text{g/ml}$

であり、動注終了2時間後の240分値は IVC 値 2.7 $\mu\text{g/ml}$ 、PV 血 2.4 $\mu\text{g/ml}$ であり、常に PV 血より IVC 血の方が高値を示した。DHP 群の最高濃度は IVC 血で 10.4 $\mu\text{g/ml}$ 、post-DHP 血 4.6 $\mu\text{g/ml}$ 、PV 血 5.9 $\mu\text{g/ml}$ であり、動注終了2時間後の240分値は IVC 血 1.5 $\mu\text{g/ml}$ 、post-DHP 血 1.4 $\mu\text{g/ml}$ 、PV 血 1.3 $\mu\text{g/ml}$ であった。採血部位別の濃度を比較すると240分値を除き IVC 血がもっとも高く、ついで PV 血、post-DHP 血の順であった。

DHP 群の PV 血および IVC 血 CDDP 濃度は対照群に比べ有意 ($p < 0.05$) に低かった (Fig. 2)。

② MMC (3 mg/kg 動注群): CDDP と同様に対照群と DHP 群ともにその濃度は動注開始直後より急速に上昇し、以後漸増して動注終了時の120分で最高に達し、以後急速に低下した。対照群の各採血部位でのMMC 最高濃度は IVC 血 3.6 $\mu\text{g/ml}$ 、PV 血 1.6 $\mu\text{g/ml}$ であり、動注終了2時間後の240分値は IVC 血 0.32 $\mu\text{g/ml}$ 、PV 血 0.30 $\mu\text{g/ml}$ と、常に PV 血

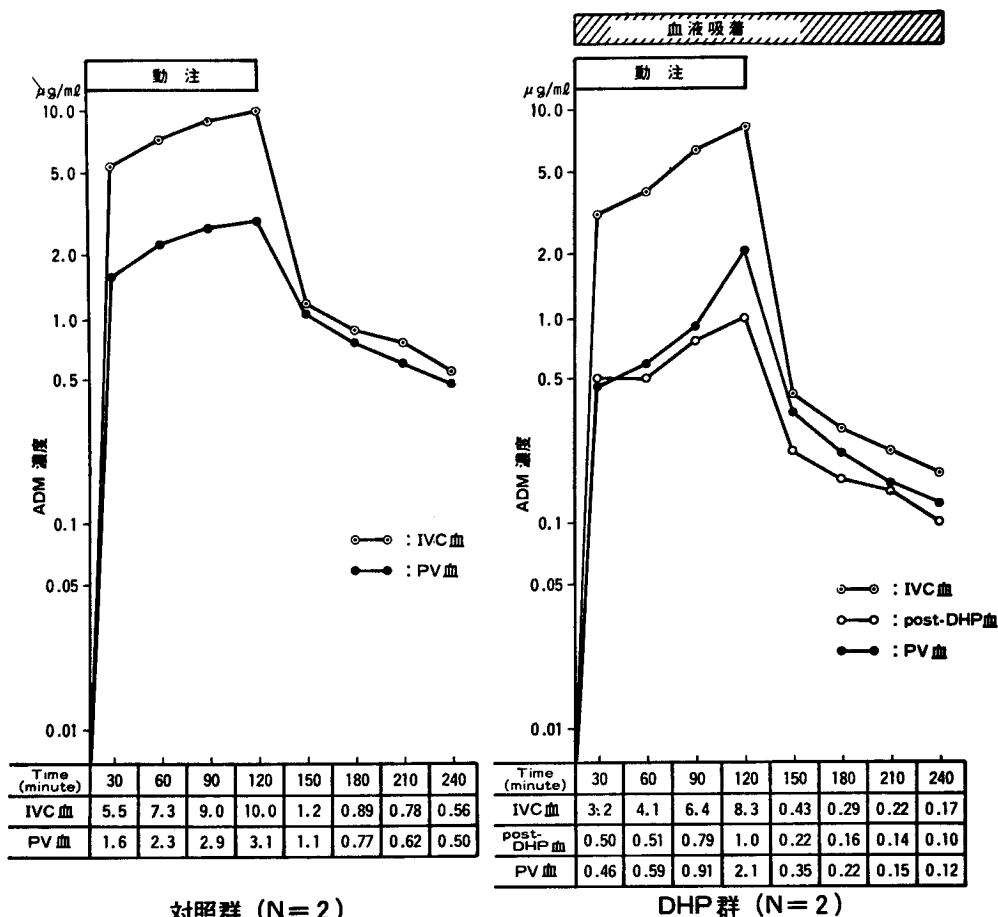


Fig. 4. ADM 6 mg/kg 投与群の血漿中濃度

より IVC 血の方が高値を示した。DHP 群の濃度も対照群とはほぼ同様の傾向を示し、最高濃度は IVC 血 2.5 $\mu\text{g/ml}$, post-DHP 血 0.21 $\mu\text{g/ml}$, PV 血 0.34 $\mu\text{g/ml}$ であり、動注終了2時間後の240分値は IVC 血 0.011 $\mu\text{g/ml}$, post-DHP 血 0.007 $\mu\text{g/ml}$, PV 血 0.008 $\mu\text{g/ml}$ であった。採血部位別の濃度は240分値を除き、IVC 値がもっとも高く PV 血, post-DHP 血の順であった。

DHP 群の PV 血および IVC 血 MMC 濃度は、ともに対照群より低値を示した (Fig. 3)。

③ ADM (6 mg/kg 動脈): 対照群および DHP 群の ADM 血中濃度の推移は前二者の制癌剤のパターンと全般的に同じ傾向にあった。対照群の最高濃度は IVC 血 10.0 $\mu\text{g/ml}$, PV 血 3.1 $\mu\text{g/ml}$ であり、動注終了2時間後の240分値は IVC 血 0.56 $\mu\text{g/ml}$, PV 血 0.50 $\mu\text{g/ml}$ であり、やはり前二者と同様に PV 血より IVC 血の方が高値を示した。DHP 群の

濃度も対照群とはほぼ同様の傾向を示し、最高濃度は IVC 血 8.3 $\mu\text{g/ml}$, post-DHP 血 1.0 $\mu\text{g/ml}$, PV 血 2.1 $\mu\text{g/ml}$ であり、動注終了2時間後の240分値は IVC 血 0.17 $\mu\text{g/ml}$, post-DHP 血 0.10 $\mu\text{g/ml}$, PV 血 0.12 $\mu\text{g/ml}$ である。採血部位別では30分値を除き、IVC 血がもっとも高く、ついで PV 血, post-DHP 血の順であった。

DHP 群の PV 血および IVC 血 ADM 濃度は、ともに対照群より低値を示した (Fig. 4)。

2) 吸着筒の各制癌剤クリアランス (Fig. 5)

第1吸着筒の MMC のクリアランスは 82.4~82.5 ml/min および ADM のそれは 75.9~79.2 ml/min と両者のそれはほぼ一定であった。これらに対し、CDDP の30分でのそれは 77.6 ml/min とほぼ前二者と同様のクリアランスを示したものの、120分では 50.2 ml/min と低下していた。

制癌剤動注終了後の第2吸着筒では、3薬剤とも制

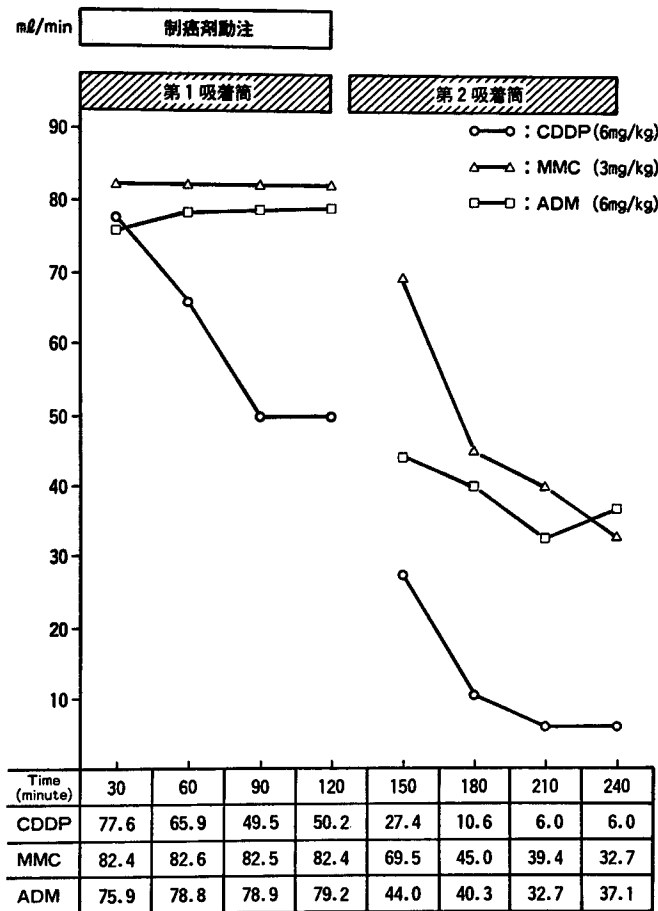


Fig. 5. 各制癌剤のクリアランス

癌剤注入中のクリアランスより低値を示し、経時的に低下していた。

3) 制癌剤吸着量の計算値 (Table 3)

CDDP 吸着量は、第1吸着筒 45.6 mg および第2吸着筒 10.7 mg で、総吸着量は 56.3 mg と総投与量の67.0%に相当した。

MMC 吸着量は、第1吸着筒 19.2 mg および第2吸着筒 3.5 mg で、総吸着量は 22.7 mg と総吸着量の55.6%に相当した。

ADM 吸着量は、第1吸着筒 42.0 mg および第2吸着筒 11.1 mg で、総吸着量は 53.1 mg と総投与量の64.1%に相当した。

4) CDDP の尿中回収量 (Table 4)

動注後3日までの総尿中回収量(率)は、対照群35.4 mg (41.8%), DHP 群 18.7 mg (22.3%)と、DHP 群の方が有意 ($P < 0.05$) に低かった。2群の経時的な回収率を比較すると、血液吸着を施行した4時間で

は、対照群29.1%, DHP 群7.4%と DHP 群で低値であったが、血液吸着終了後より24時間後までの回収量(率)は対照群 3.6 mg (4.3%) に対し、DHP 群は 8.0mg (9.5%) であり DHP 群の方が高かった。2日目および3日間の回収率は、DHP 群より対照群の方がやや高値を示していた。なお血液吸着終了までの4時間の尿量には大差を認めなかった。

5) CDDP の実測吸着除去量 (Table 5)

DHP 群における CDDP 実測総吸着量は、40.6 mg で、これは総投与量の48.3%に相当した。動注施行中用いた第1吸着筒の吸着量は 36.4 mg で総吸着量の約90%にあたり、動注終了以後に用いられた第2吸着筒では、4.2 mg と総吸着量の約10%であった。

6) CDDP の総回収量 (Table 5)

DHP 群における CDDP の実測吸着除去量に尿中回収量を加えた総回収量は 59.3 mg で、総投与量の70.6%と、対照群における総回収率すなわち尿中回

Table 3. 制癌剤 吸着計算量 (率)

	投与量 mg/kg	吸着量		計
		第1吸着筒 mg ($\frac{\text{吸着量}}{\text{総投与量}} \times 100, \%$)	第2吸着筒 mg ($\frac{\text{吸着量}}{\text{総投与量}} \times 100, \%$)	
CDDP	6	45.6 (54.3)	10.7 (12.5)	56.3 (67.0)
MMC	3	19.2 (47.1)	3.5 (8.6)	22.7 (55.6)
ADM	6	42.0 (50.8)	11.1 (13.4)	53.1 (64.1)

Table 4. CDDP の尿中回収量 (率)

	総投与量 mg	尿中回収量 $\text{mg} \cdot \left(\frac{\text{尿中回収量}}{\text{総投与量}} \times 100, \% \right)$				
		≤ 4 時間	4 時間～1 日	2 日	3 日	3 日間の総和
対照群	84.8	24.8 (29.1)	3.6 (4.3)	3.1 (3.7)	3.9 (4.6)	35.4 (41.8)
DHP 群	84.0	6.2 (7.4)	8.0 (9.5)	2.3 (2.7)	2.2 (2.6)	18.7 (22.3)

Table 5. CDDP の実測吸着除去量 (率) と総回収量 (率)

	総投与量, 尿中回収量 mg	吸着量			計	総回収量 mg ($\frac{\text{総回収量}}{\text{総投与量}} \times 100, \%$)
		第1吸着筒 mg ($\frac{\text{尿中回収量}}{\text{総投与量}} \times 100, \%$)	第2吸着筒 mg ($\frac{\text{吸着量}}{\text{総投与量}} \times 100, \%$)	第3吸着筒 mg ($\frac{\text{吸着量}}{\text{総投与量}} \times 100, \%$)		
対照群	84.8	35.4 (41.8)	—	—	—	35.4 (41.8)
実験群	84.0	18.7 (22.3)	36.4 (43.3)	4.2 (5.0)	40.6 (48.3)	59.3 (70.6)

収率41.8%より有意に高値であった。

考 察

膀胱癌に対する全身投与時の各制癌剤単独の有効率は決して良好とはいえない。今回検討された CDDP で33～57%²¹⁻²³⁾, MMC で21%²⁴⁾ および ADM で9.5～36%^{25, 26)} とされている。ところで、術前療法と

して化学療法がおこなわれるには、その化学療法の有効率がきわめて高く、副作用の少ないことが理想であり、また要求される。臨床効果が期待しうるほどでなく、しかも副作用が強い化学療法は、いたずらに手術時期を遅延させるのみで有用とはいえない。また、症例によっては劇的に奏功するとされる regimen も、感受性試験などにより前もってその有効性を知りうる

場合を除き、無効症例に適用されると adverse effect のみを患者に与えることになるため、やはり術前化学療法として不適当と考える。したがって、適用される術前化学療法はあらゆる症例に少なくとも最大公約数的になんらかの抗腫瘍効果が認められ、化学療法後できるだけ早期に手術をおこないうるものでなければならない。この目的のために、著者は人工臓器を併用した動注化学療法を開発した¹¹⁻¹⁴⁾。本治療様式は、(1) 制癌剤の大量動注療法により局所の薬剤濃度を上昇させることにより、その抗腫瘍効果を拡大・増強させ、制癌剤の有用性を高め、(2) 人工臓器 (DHP) を用いて腫瘍領域外へ溢流する制癌剤を吸着除去することにより全身性副作用を軽減するものである。現状では前述の術前療法としての条件を完全に充足しえたとはいえないが、すでに MMC, ADM あるいは CDDP を用いて評価しうる臨床成績を報告してきた^{12,13)}。本化学療法の臨床応用に先立っては、イヌ実験モデルにおける前述の制癌剤の吸着除去やその体内動態について検討されており、その一部はすでに報告されている^{11,12,14)}。しかし、3 剤を同一実験モデルにて比較検討した報告はなく、とくに CDDP については腎毒性を考慮し尿中排泄などの検討が必要と思われた。今回これら 3 者間の血液吸着併用時の体内動態を新しいイヌ実験モデルを用いてさらに比較検討した。今回著者が用いた実験モデルの制癌剤吸着血液回路は下大静脈→血液ポンプ→吸着筒→右鎖骨下静脈からなり、従来のモデルにおいては大腿動脈→血液ポンプ→血液透析あるいは吸着筒→大腿静脈の回路を使用していた^{11,12)}。膀胱への制癌剤動注において溢流する制癌剤を効率よく除去するには、膀胱により近い還流静脈血を人工臓器へ導き、制癌剤の吸着除去をおこなうことがより効果的であり、本来の人工臓器を併用した動注療法の目的になかった法であると考えられた。以上より、動脈側ブラッドアクセスとして下大静脈を用いることが実用的と考えられ、また臨床応用も可能と推察されたため、今回の実験モデルが創案された。また、守殿らは MMC 除去には血液吸着がより効果的としている¹¹⁾ことから、今回も他の 2 剤ともに人工臓器として血液透析を併用せず血液吸着のみが用いられた。

今回使用した吸着筒 (DHP-1[®]) は、組織親和性の高い Hydron[®] でコーティングされた活性炭が充填されており、分子量 100~1,000 の中分子量領域物質の吸着性能が良好とされている¹⁶⁾。CDDP, MMC および ADM の分子量はそれぞれ 300.05, 334.33 および 579.99 であり、いずれも吸着可能と考えられた。実験動物に対するこれら 3 薬剤の投与量設定には、従来の

基礎および臨床成績を考慮し、臨床投与量の 2~3 倍として CDDP 6 mg/kg, MMC 3 mg/kg および ADM 6 mg/kg とした¹²⁻¹⁴⁾。3 種薬剤のうち CDDP は、MMC および ADM と比べ血中に速やかに比較的強固に血漿蛋白と結合するため、活性炭による吸着が妨げられる危険性が推測され²⁷⁾、また後 2 者では肝などでの吸着・不活性化・代謝により急速に血中濃度が低下するとされている^{28,29)}ことから、これら薬剤の特性が DHP-1 の吸着にいかに関与を及ぼすかを比較検討することは重要なことと考えられた。また血液吸着施行時間は、約 2 時間が適当とされているため¹⁶⁾、動注時間に適応したより有効な血液吸着法についても検討された。

DHP 群の 3 薬剤の PV 血濃度は、対照群のそれよりも低値を示した。このことは動注後に腫瘍領域外へ溢流した制癌剤により惹起される全身毒性が、DHP 群では対照群よりも少ないことを裏付ける成績であり、血液吸着の併用により全身性副作用が軽減されることを示唆している。膀胱組織内の制癌剤濃度がある程度反映するかと考えられる IVC 血濃度が DHP 群では対照群より低値を示した。しかし、この DHP 群での IVC 血濃度の低下は、対照群に比べ制癌剤濃度が低下していた PV 血の混入により惹起されたものと推測している。

動注期間中の第 1 吸着筒のクリアランスは、MMC および ADM においてはほぼ一定値に保たれているが、CDDP においては経時的に低下していた。CDDP のクリアランスは第 2 吸着筒においても、他の 2 剤と比較して吸着筒交換後にもかかわらず低値を示し、第 1 吸着筒と同様に経時的な低下がみられた。CDDP におけるこのクリアランスの低下は、CDDP の体内動態の特異性に起因すると考えられた。血中に投与された CDDP は約 1 時間後にはその半量が血漿蛋白と結合するとされており²⁷⁾、循環血中には非蛋白結合型 (free) の CDDP と蛋白結合型 (bound) の CDDP が混在する。このように CDDP は蛋白結合をしないとされている MMC および ADM^{30,31)} と異なった体内動態をとると考えられる。いっぽう、吸着筒に用いられている活性炭はその分子量依存性からもあきらかにように、血漿蛋白をほとんど吸着しない¹⁶⁾。すなわち、蛋白結合型の CDDP は活性炭により吸着されがたいことが推測され、循環血中の蛋白結合型が経時的に増加するにつれクリアランスが低下するものと推察される。したがって制癌剤動注終了後の第 2 吸着筒のクリアランスは、制癌剤動注中の第 1 吸着筒のそれに比べて交換直後にもかかわらず低値を示すこと

になり、また経時的にも低下する。以上より CDDP のクリアランスの低下は経時的な CDDP と蛋白との結合増加によるものと考えられた。MMC および ADM における第2吸着筒のクリアランスの低下および経時的な吸着能の低下は、それらの IVC 血濃度が低いことと関連しているものと考えられる。MMC のクリアランスは約 $0.1 \mu\text{g}/\text{ml}$ を境界として低下し、ADM のクリアランスも MMC と同様に約 $0.5 \mu\text{g}/\text{ml}$ を境界として低下している。このことから MMC および ADM のクリアランスは、薬剤濃度が低濃度となるにしたがって低下するものと解釈される。すなわち、活性炭の吸着速度は、血液中の制癌剤濃度と活性炭中の制癌剤濃度の差に比例するため、吸着がすすみこの差が低下すると吸着速度すなわち吸着能が低下する¹⁶⁾。

以上、第2吸着筒のクリアランスすなわち動注終了後の DHP 併用効果が不良であったことから吸着効率の良い DHP 併用法は動注期間に一致させて血液吸着をおこなうことであり、著者はすでにこの成績に基づいて動注と吸着を同期間おこなうことにしている¹³⁾。

活性炭に吸着された薬剤の定量は、薬剤を前もってラジオアイソトープにて標識しておき、活性炭に吸着された薬剤の放射能を測定する方法が考えられる。しかし、制癌剤を標識して実験材料として用いることはきわめて高価であり、一般的には不可能である。このため吸着筒に吸着された制癌剤 (MMC および ADM) 量は、クリアランスの成績から計算値を求めた。CDDP は1分子中に白金1原子を含有しているため、CDDP が吸着された活性炭を灰化して白金量を定量すれば、その吸着量を測定できる¹⁷⁾。この方法によって実測した CDDP の吸着量は、総投与量の 48.3% に相当し、腫瘍領域外へ溢流した制癌剤が効率よく吸着されていることを実証している。CDDP のクリアランスは他の二剤に比べ良好とはいえなかったが、本剤では血中濃度が高値に維持されていたため、吸着率が結果的に良かったものと考えられる。この実測値より判断すると DHP 群の全身毒性は対照群の 1/2 以下と推測される。CDDP の主な全身毒性には、腎毒性、胃腸障害、血液毒性および神経毒性がある³²⁾。腎毒性は尿細管に分泌された高濃度の CDDP により惹起され、その濃度が高いほど、また高濃度が長く持続するほど、高度の障害が引き起こされる^{33,34)}。通常、CDDP は利尿状態下に投与され、その尿細管濃度を低下させることにより、腎毒性を軽減するように工夫されている^{35,36)}。DHP 群の4時間までの尿中

回収率は対照群の約 1/4 であるのに対し、動注4時間までの尿量は、二群間に大差を認めなかった。この事実は DHP 群の尿中 CDDP 濃度は、対照群のそれの約 1/4 であったと推測され、血液吸着の併用により尿細管での CDDP 濃度が低下し、かつ CDDP の高濃度持続時間の短縮により腎毒性が軽減されるものと推測される。CDDP の全身投与は、前述のごとく通常水負荷による利尿状態下に施行されるが一般に尿路悪性腫瘍患者は、原疾患に基づく腎機能障害ならびに高齢のため心障害を有する者が多いので、水負荷が困難な場合が存在する。このような症例に対して血液吸着を併用すれば、水負荷を施行せずに CDDP の腎毒性を軽減でき、本薬剤を安全に使用することが可能と推測される。

CDDP 吸着量の計算値と実測値を比較すると、第1吸着筒の CDDP の計算値は実測値に比べ 9.2 mg 高く、第2吸着筒では 6.5 mg 高かった。この相異は、動注開始から30分および動注終了以後の30分間の急激な濃度変化を直線的に推移するものと仮定して算定した結果と考えている。前述の誤差と実測値との比率は、それぞれ約 25% ($9.2/36.4$) および約 150% ($6.0/4.2$) であった。第1吸着筒についてはクリアランスの概念による計算法がある程度あてはまるが、第2吸着筒については計算法の誤差が非常に大きく、この計算法は適切でないと判断された。第1吸着筒における3薬剤の計算値は CDDP 45.6 mg, MMC 19.2 mg および ADM 42.0 mg であり、投与量が 6 mg/kg と同一である CDDP と ADM を比較すると、両者はほぼ同程度の吸着量であったことから、ADM の実測値は CDDP のそれに近似するものと推測される。MMC は他の2剤の投与量の 1/2 である 3 mg/kg を投与したため、CDDP との比較は困難であるが、総投与量に対する吸着率は CDDP とほぼ同様であったと推測される。クリアランスの推移および第1吸着筒における吸着量の計算値より血液吸着の効率について3種薬剤を比較すると、投与量が同じである CDDP および ADM ではクリアランスの低下が軽度である ADM がすぐれ、ADM と MMC では投与量が前者の半量にもかかわらず吸着率がほぼ同様である MMC がすぐれていた。これら成績のみで本治療様式における3薬剤の有用性を論じるのはいささか早計であるが、制癌剤の抗腫瘍効果を考慮しなければ、血液吸着を併用した動注療法には、MMC がもっとも適し、ついで ADM および CDDP の順に適するものと考えられる。今回使用した3薬剤とも動注と血液吸着を併用することにより、その総投与量の約50%に

相当する腫瘍領域外溢流制癌剤の吸着が可能であることを示しており、本治療様式により全身性副作用の軽減が可能と結論される。

結 語

膀胱癌に対する血液吸着を併用した制癌剤大量動注化学療法における、制癌剤 (CDDP, MMC および ADM) の体内動態をイヌ実験モデルを用い比較検討し次の結果を得た。

1) 各制癌剤の血中濃度の経時的推移はほぼ同じ傾向を示し、すなわち末梢静脈血濃度は3薬剤ともに血液吸着併用群が非併用群より低値であり、全身性副作用の軽減が示唆された。

2) 各薬剤に対する吸着筒のクリアランスは、第1吸着筒では MMC および ADM ではほぼ一定値を保ち、前者で約 82 ml/min および後者で約 76~79 ml/min であったが、CDDP では30分値は約 78 ml/min と良好であるもその後漸次低下していた。第2吸着筒のクリアランスは、3薬剤ともに制癌剤動注中の第1吸着筒に比べ低値を示し、時間とともに低下していた。

3) 第1吸着筒の制癌剤吸着量の計算値は CDDP 45.6 mg, MMC 19.2 mg および ADM 42.0 mg でいずれも総投与量の約半量であったが、第2吸着筒の計算値は低かった。

4) CDDP の総尿中回収率は血液吸着併用群22.3%および非併用群41.8%であった。血液吸着併用群では総投与量の48.3%が吸着されていたため、尿中回収を加えた総回収率は70.6%である。末梢血 CDDP 濃度も非併用群より低いことより、血液吸着の併用は腎毒性の軽減に有効と考えられた。

5) 動注と血液吸着のもっとも吸着効率の良い血液吸着併用法は動注期間に一致させて血液吸着をおこなうことである。

本論文の一部は第20回日本癌治療学会総会において発表した。

なお、本研究の一部は文部省科学研究費補助がん特別研究 II-57015067によりおこなわれた。

稿を終えるにあたり、御指導と御校閲を賜った恩師石神襄次教授に深謝いたします。本研究に際し直接御指導いただきました守殿貞夫助教授ならびに多くの助言をいただいた浜見学講師に感謝の意を表し、御協力いただいた当教室員各位に御礼申し上げます。また制癌剤測定において多くの援助をいただいた本学公衆衛生学教室住野公昭教授に御礼申し上げます。

文 献

- 1) Grossman HB: Current therapy of bladder carcinoma. *J Urol* **121**: 1~7, 1979
- 2) Skinner DG: Current perspectives in the management of high-grade invasive bladder cancer. *Cancer suppl* **7**, 45: 1866~1874, 1980
- 3) Goffinet DR, Schneider MJ, Glatstein EJ, Ludwig H, Ray GR, Dunnick NR and Bagshaw MA: Bladder cancer: Results of radiation therapy in 384 patients. *Radiol* **117**: 149~154, 1975
- 4) Schwartz S, Yagoda A, Natale RB, Watson RC, Whitmore WF and Lesser M: Phase II trial of sequentially administered cisplatin, cyclophosphamide and doxorubicin for urothelial tract tumors. *J Urol* **130**: 681~684, 1983
- 5) Carter SK and Wasserman TH: The chemotherapy of urologic cancer. *Cancer* **36**: 729~747, 1975
- 6) Merrin C and Beckley S: Adjuvant chemotherapy for bladder cancer with doxorubicin hydrochloride and cyclophosphamide. Preliminary report. *J Urol* **119**: 62~63, 1978
- 7) Van der Werf-Messing B: Carcinoma of the bladder T₃N₁M₀ treated by preoperative irradiation followed by cystectomy. *Cancer* **36**: 718~722, 1975
- 8) Smith JA Jr, Batata M, Grabstald H, Sogani PC, Herr H and Whitmore WF Jr: Preoperative irradiation and cystectomy for bladder cancer. *Cancer* **49**: 869~873, 1982
- 9) Wallace DM and Bloom HJG: The management of deeply infiltrating (T₃) bladder carcinoma: controlled trial of radical radiotherapy versus preoperative radiotherapy and radical cystectomy (first report). *Br J Urol* **48**: 587~594, 1976
- 10) 高見沢裕吉・岩沢博司: 子宮・卵巣がん. 総合臨床 **33** No 1: 113~118, 1984
- 11) Kamidono S, Hamami G, Fujii A and Ishigami J: A fundamental study of regional chemotherapy given by intraarterial infusion with concomitant hemodialysis and hemoperfusion. *Invest Urol* **19**: 176~178, 1981
- 12) Kamidono S, Fujii A, Hamami G, Nakano

- Y, Umezu K, Oda Y and Ishigami J: New preoperative chemotherapy for bladder cancer using combination hemodialysis and direct hemoperfusion: Preliminary report. *J Urol* **131**: 36~40, 1984
- 13) Hamami G, Morishita S, Itani A, Nakano Y, Shimizu T, Fujii A, Kamidono S and Ishigami J: Preoperative intraarterial high dose cisplatin chemotherapy with simultaneous direct hemoperfusion for bladder cancer. *The Nishinohon Journal of Urology* **47**: 1, (in press) 1985
 - 14) Hamami G, Oda Y, Itani A, Shimizu T, Nakano Y, Fujii A, Kamidono S, Sumino K and Ishigami J: Experimental study on simultaneous use of direct hemoperfusion in intrarterial CDDP infusion chemotherapy for bladder cancer. *Proc. 4th Inter Soci. Arti. org: Con.* (in press) 1984
 - 15) 稲生綱政・大坪 修・太田和夫・阿岸鉄三・中川成之輔・中林宣男: HEMA系ポリマー被覆ビーズ状活性炭を用いた吸着型血液浄化器の臨床応用. *人工臓器* **8**: 505~509, 1979
 - 16) 中島俊秀・高倉孝一・古元嘉昭・中林宣男・稲生綱政: HEMA系ポリマー被覆ビーズ状活性炭を用いた吸着型血液浄化器の基礎研究. *人工臓器* **8**: 460~465, 1979
 - 17) Miller RG and Doerger JU: Determination of platinum and palladium in biological samples. *At absorpt newsl* **14**: 66~77, 1975
 - 18) 宮村定男・庭山清八郎・重野直也: Mitomycin Cの体液中濃度測定. *J. Antibiotics ser B* **14**: 251~254, 1961
 - 19) Rosso R, Ravazzonit C, Esposito M, Sala R and Santi L: Plasma and urinary levels of adriamycin in man. *Europ J Cancer* **8**: 455~459, 1972
 - 20) Wolf AV, Donald GR, Kiley JE and Currie GD: Artificial kidney function: Kinetics of hemodialysis. *J Clin Invest* **30**: 1062~1070, 1951
 - 21) Soloway MS: Cis-diamminedichloroplatinum II in advanced urothelial cancer *J Urol* **120**: 716~719, 1978
 - 22) Yagoda A, Johnson DE and Samuels ML: Phase II trials in bladder cancer at Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, 1975~1978. *Cancer of the genitourinary tract. New York: Raven press*: 107~119, 1979
 - 23) Merrin C: Treatment of advanced bladder cancer with cis-diamminedichloroplatinum (II); A pilot study. *J Urol* **119**: 493~495, 1978
 - 24) Early K, Elias EG, Mittelman A, Albert D and Murphy GP: Mitomycin C in the treatment of metastatic transitional cell carcinoma of urinary bladder. *Cancer* **31**: 1150~1153, 1973
 - 25) Turner AG, Durrant KR and Malpas JS: A trial of bleomycin versus adriamycin in advanced carcinoma of the bladder. *Br J Urol* **51**: 121~124, 1979
 - 26) O' Bryan RM, Luce JK, Talley RW, Gottlieb JA, Baker LH and Bonajonna G: Phase II evaluation of adriamycin in human neoplasia. *Cancer* **32**: 1~8, 1973
 - 27) Manaka RC and Wolf W: Distribution of cis-platin in blood. *Chem Biol Interact* **22**: 353~358, 1978
 - 28) 奥村修造・出口隆志・中溝 喜博: 7-N-(p-Hydroxyphenyl)-mitomycin Cの生体内動態および薬物速度論 *Jap J Antibiotics* **35**: 1967~1976, 1982
 - 29) 根岸嗣治・高平汎志: The absorption, excretion, distribution and metabolism of adriamycin (Adriamycinの生体内動態). *基礎と臨床* **7**: 73~79, 1973
 - 30) 田坂定孝・真下啓明・黒田善雄・原田敏雄・清水喜八郎・大河内一雄・島山正己・国井乙彦・中川真也・山中羊吾・関口英輔: Mitomycinの生体内動態. *最新医学* **14** (7): 1845~1854, 1959
 - 31) 北浦皓三・渡辺善博・石原由起子・高平汎志: Adriamycinに関する研究. *Japan J Antibiotics* **25** (2): 65~71, 1972
 - 32) Madias NE and Harrington JT: Platinum nephrotoxicity. *Am J Med* **65**: 307~314, 1978
 - 33) Bitran JD, Desser RK, Billings AA, Kozloff MF and Shapiro CM: Acute nephrotoxicity following cisdichlorodiammine-platinum. *Cancer* **49**: 1784~1788, 1982
 - 34) Dennis DC, Levi J, Jacobs C, Kosek J and Weiner MW: Mechanism of cis-platinum ne-

- phrotoxicity: II. Morphologic observations. J Pharmacol Exp Ther **213**: 551~556, 1980
- 35) Hayes DM, Cvitkovic E, Golbery RB, Scheiner E, Helson L and Krakoff IH: High dose cis-platinum diammine dichloride. Cancer **39**: 1372~1381, 1977
- 36) Cvitkovic E, Spaulding J, Bethune V, Martin J and Whitmore WF: Improvement of cis-dichlorodiammineplatinum (NSC 119875): Therapeutic index in an animal model. Cancer **39**: 1357~1361, 1977

(1984年12月28日受付)