

膀胱癌 M-VAC 動注併用化学療法における 局所静脈内薬剤濃度の検討

関西医科大学泌尿器科学教室 (主任 : 松田公志教授)

岡田 日佳*, 大口 尚基, 内田 潤二

三上 修, 松田 公志

STUDY ON PLATINUM CONCENTRATION IN INTERNAL ILIAC VENOUS BLOOD AFTER ILIAC ARTERY CISPLATIN INFUSION FOR INVASIVE BLADDER CANCER

Hiyoshi OKADA, Naoki OGUCHI, Junji UCHIDA,

Osamu MIKAMI, and Tadashi Matsuda

From the Department of Urology, Kansai Medical University

We evaluated the usefulness of internal iliac artery infusion of cisplatin (CDDP) in the M-VAC therapy for bladder cancer. CDDP (average 72 mg) was administered into the internal iliac artery with an infusion time of 15 minutes in 8 cases of bladder cancers. After the end of CDDP intra-arterial injection, we measured the total and free platinum (Pt) levels in the internal iliac venous blood and systemic venous blood. Both total and free platinum levels in the internal iliac venous blood were about 4 times higher than those in the systemic vein. No significant difference was found in total or free platinum level in the systemic blood between the intra-arterial and intra-venous infusion methods. Intra-arterial CDDP therapy is effective in the treatment of the local tumor and systemic micrometastasis.

(Acta Urol. Jpn. 45 : 145-148, 1999)

Key words : CDDP, Intra-arterial chemotherapy, Platinum concentration, M-VAC

緒 言

Sternberg ら¹⁾が膀胱癌に有効な化学療法として M-VAC 化学療法を報告した。これは、シスプラチンを中心とした多剤併用化学療法であり、副作用も強い。化学療法の副作用を軽減し、作用の増強を目的として日本では動脈内注入 (動注) 療法を行うことが多い。関西医科大学でも、これまでに浸潤性膀胱癌に対して動注併用 M-VAC 化学療法 (CDDP, ADM 動注) を施行してきた。動注の目的は高濃度の薬剤を局所病変に作用させ、全身 (末梢静脈) 的には低濃度の薬剤しか作用させないようにするものである。しかし、抗癌剤が実際に動注時に局所静脈および末梢静脈にどの程度の濃度で作用するのか、詳細には知られていない。今回、浸潤性膀胱癌に対する動注併用 M-VAC 化学療法時、局所静脈 (内腸骨静脈) 薬剤濃度および、その時の末梢静脈薬剤濃度を測定検討した。

対 象 と 方 法

対象は1994から1995年に関西医科大学病院で M-

VAC 化学療法を施行した12例、内訳は動注併用 M-VAC 化学療法を施行した膀胱癌8例 (pT2 以上6例, pT1b でリンパ管内浸潤を認めた2例, 局所再発1例) および術後または転移再発例に対する静脈投与4例である。動注群は男7例, 女1例で年齢60歳から87歳 (平均68.5歳) であった (Table 1)。動注群の組織型は全例移行上皮癌, G2 : 3例, G3 : 4例 (再発例は不明) であった。静脈投与群は男3例, 女1例で, 63から75歳 (平均69歳)。原発巣の組織型は全例移行上皮癌であった (Table 2)。

M-VAC 化学療法は, Sternberg らの原法に従い, 第1日に MTX 30 mg/m² を静脈内投与 (静注) し, 第2日に VBL 3 mg/m² を静注した後, 動注群では CDDP 70 mg/m², ADM 30 mg/m² を動注した。動注回数は1から4回 (平均2.3回) であった。動注の方法は, 総量を腫瘍の局在により2分し (例 : 左側に全体の2/3があったとすれば左内腸骨より, 総量の2/3量を動注する。), Seldinger 法により左右内腸骨動脈で上殿動脈分岐部末梢にカテーテルを留置し, 1側15分 (10から22分, 平均15.2分) を目安として動注した。なお, 血流改変は併用していない。採血は1側動注終了時に, 内腸骨静脈および末梢静脈血総 Pt お

* 現 : 松下記念病院腎不全科

Table 1. Patients' characteristics of angio M-VAC chemotherapy

Case	Age	Sex	Course of chemotherapy	Histology	Grade	pT	Aim of angio M-VAC
K.S.	68	m	3	TCC	3	2	Neoadjuvant
H.I.	63	m	2	TCC	3	2	Neoadjuvant
A.H.	87	m	1	TCC	2	2	Treatment
M.A.	60	m	2	TCC	2	2	Neoadjuvant
M.N.	76	f	4	TCC	2	4	Treatment
M.K.	61	m	2	TCC	3	1b	Adjuvant
N.M.	68	m	2	TCC			Relapse
K.H.	65	m	2	TCC	3	1b	Adjuvant

Table 2. Patients' characteristics and results of drip infusion M-VAC chemotherapy

Case	Sex	Age (yr)	Lesion	Dose (mg)	Infusion time (min)	Peripheral vein	
						Total Pt	Free Pt ($\mu\text{g/ml}$)
Y.Y.	m	69	Adjuvant	110	120	2.58	0.73
N.M.	m	67	Metastasis	100	60	2.33	0.16
M.T.	m	63	Metastasis	110	60	2.75	1.31
U.R.	f	75	Metastasis	95	60	3.04	1.09
Average		68.5		103.75	75	2.68	0.82

よび Free Pt 濃度を測定した。採血時期を全量投与時ではなく、1 側終了時としたのは、当院での血管造影は 1 側から両側の造影を施行しているの、CDDP の半減期が 10 分単位であることより対側の動注を始めるまでの 5 分から 10 分を無視できないと考えたためである。具体的な採血方法は、動注に先立ち大腿静脈に 2 重内腔シースを留置し、その内腔を通して内腸骨静脈にカテーテルを留置し、カテーテルより内腸骨静脈血を、シースより末梢血を採血した。静脈投与群では CDDP 70 mg/m² を 1 時間（1 例で 2 時間）で投与し、その終了時に対側上肢より採血した。Free Pt はヘパリン採血し血清分離、限外ろ過フィルター MPS-

3 (centri-free) を用いて、4,000 rpm、20 分で遠心分離し、原子吸光法で測定した。動注群では同一症例で同様の測定を 2 回行ったものが 4 例あり、同時に両側内腸骨静脈採血を行ったものが 1 例ある。

結 果

動注群での採血時 CDDP 投与量は 37 から 105 mg、平均 72.9 mg であった。このときの内腸骨静脈総 Pt 濃度は 15.1 ± 10.1 ($\mu\text{g/ml}$)、Free Pt 濃度は 8.08 ± 7.98 ($\mu\text{g/ml}$) であり、末梢血総 Pt 濃度 4.11 ± 1.72 ($\mu\text{g/ml}$)、Free Pt 濃度 2.00 ± 1.59 ($\mu\text{g/ml}$) であった (Table 3)。同時に両側内腸骨静脈濃度を測定しえ

Table 3. CDDP concentration and clinical results of angio-M-VAC chemotherapy

Case	Dose (mg)	Infusion time (min)	Internal iliac vein		Peripheral vein		Clinical response	Subsequent treatment	Prognosis
			Total Pt	Free Pt	Total Pt	Free Pt			
K.S.	37	10	8.04	2.16	5.64	1.48	pCR	Chemoradiation	Alive (34 mo.)
H.I. (1)	105	22	7.18	1.66	2.47	0.96	PD	Cystectomy	Death (22 mo.)
H.I. (2)	52	15		6.25		1.05			
A.H.	56	15	8.68	2.51	3.02	0.68	NC	Radiation	Death (15 mo.)
M.A. (1)	60	15	8.81	6.38	2.56	1.61	PR	Cystectomy	Alive (33 mo.)
M.A. (2)	60	15	14.3	3.44	3.02	1.06			
M.N.	60	10	23.1	19.2	6.14	4.79	PR	(-)	Death (9 mo.)
M.K. (1)	70	15	9.33	3.91	2.42	0.9	Adjuvant	(-)	Alive (32 mo.)
M.K. (2)	70	15	15.1	2.55	2.72	0.41			
N.M. (1)	100	17	23.5	18.9	6.14	4.55	NC	Chemoradiation	Death (21 mo.)
N.M. (2)	100	13	8.43	5.48	6.7	4.13			
K.H.	105	20	40	24.5	4.34	2.36	Adjuvant	(-)	Alive (33 mo.)
Average	72.9	15.2	15.13	8.08	4.11	2.00			

($\mu\text{g/ml}$)

た1例では, 動注側: 総 Pt 濃度 40 ($\mu\text{g/ml}$), Free Pt 濃度 24.5 ($\mu\text{g/ml}$) であるのに対して, 対側: 総 Pt 濃度 17.9 ($\mu\text{g/ml}$), Free Pt 濃度 10.5 ($\mu\text{g/ml}$) であり約2倍の差を認めた. 同一症例で2回の測定を行ったものでは, 末梢静脈内濃度はほぼ同程度の濃度であるが, 局所静脈内濃度には3倍程度の差がみられ, 動注部位, 局所の血流動態などが影響を与えるものと考えられた. そこで, 個々の症例において局所静脈内濃度と末梢静脈内濃度を比べてみた. 内腸骨静脈薬剤濃度は末梢静脈薬剤濃度と比べて, 総 Pt 濃度では1.3~9.2倍, 平均3.8倍, また Free Pt 濃度では1.3~10.4倍, 平均4.2倍, 高濃度であった. 動注併用 M-VAC 化学療法の近接効果と局所静脈濃度の間に一定の傾向は今回認められなかった. 動注併用 M-VAC 化学療法8例の短期効果は, 術前化学療法3例中, pCR 1例 (化学放射線療法を追加し膀胱温存中, 34カ月), 残る2例は PR で膀胱全摘を追加して1例は生存中 (33カ月), 1例は恥骨に再発し癌死 (22カ月), 高齢進行手術不能2例では NC 1例 (15カ月後, 癌死), PR 1例 (9カ月後, 癌死). pT1b, 1y (+) 2例は, 膀胱内再発は認めるものの悪性度の進行, 転移は認めず, とともに生存中 (32カ月, 33カ月). 再発1例では NC (21カ月, 癌死). 静脈投与群では, 採血時 CDDP 投与量は95から 110 mg, 平均 103.8 mg であった. このときの末梢静脈総 Pt 濃度は 2.68 ± 0.30 ($\mu\text{g/ml}$), Free Pt 濃度は 0.82 ± 0.50 ($\mu\text{g/ml}$) であった (Table 2).

考 察

浸潤性膀胱癌に対する治療として根治的膀胱全摘術のみでは十分効果が期待できない症例がある. これまでに, 予後改善を図って放射線療法, 化学療法の術前, 術後併用が試みられてきた. 化学療法を外科治療に併用するには, その副作用を最小に抑えながら, 効果を最高に得る必要がある. 日本では化学療法に動注を併用することにより効果増強と副作用軽減が図られてきた. 動注の目的は濃度依存性の薬剤を高濃度で局

所病変に作用させ, 全身 (末梢静脈) 的には低濃度の薬剤しか作用させないようにするものである. では, 抗癌剤が実際に動注時に局所静脈, および末梢静脈にどの程度の濃度で作用するのか?

松本ら²⁾によれば下肢骨肉腫 (10例, 14コース) に対する動注に際して動脈内濃度は末梢血内濃度の2から3倍であった. 骨盤腫瘍に対する動注に関する薬剤濃度を報告したものとして, 寺島ら³⁾によれば膀胱全摘に先立ち内腸骨動脈より CDDP を動注し, 腫瘍内 Pt 濃度を測定したところ, 静注投与と比べて2.7倍の濃度であった. また, 久保田⁴⁾, 比嘉ら⁵⁾は, 犬を用いた実験で動注することにより膀胱粘膜に有意に薬剤濃度が高いと報告している.

また, 佐久間ら⁶⁾は, 今回のわれわれと同様の手技で, 消化器癌の肝転移巣に対する肝動注に際して肝静脈 Free Pt 濃度を測定している. その報告によると CDDP 100 mg の10分または40分肝動注で, 肝静脈 Free Pt 濃度 ($\mu\text{g/ml}$) は10分群 10.3 ± 1.4 ($\mu\text{g/ml}$) であり, 40分群 4.4 ± 1.1 ($\mu\text{g/ml}$) であった. 肝静脈 Free Pt 濃度は末梢静脈濃度に比べて, 10分動注群では約3倍, 40分動注群では約2倍高濃度であった. また末梢血 Free Pt 濃度は動注速度により差はなかったとしている.

今回の検討でも, 浸潤性膀胱癌に対する内腸骨動脈 CDDP 動注時の内腸骨静脈濃度は, 末梢静脈濃度に比べて総 Pt では平均3.8倍, Free Pt では平均4.2倍の高濃度であった.

内腸骨動注により得られる局所静脈濃度は, 総 Pt 濃度で 15.13 ± 10.13 ($\mu\text{g/ml}$) であり, Free Pt 濃度では 8.08 ± 7.98 ($\mu\text{g/ml}$) であった. これまでの血中濃度報告例^{7,8)}によると, 今回の動注による局所静脈内濃度を静注で得ようとすれば, CDDP 150 mg/m² を30分で投与する必要がある (Table 4). しかし, この投与法は副作用という点から, 血液毒性が100%発現し, 不耐容量とされる方法である. 副作用を抑えながら, 局所腫瘍にこれだけの高濃度の抗癌剤を投与できる方法として動注併用は有用である.

Table 4. Review of peripheral venous Pt concentration in CDDP chemotherapy

Author	Infusion method	Dose (mg/m ²)	Infusion time (min)	n=	Total Pt C max ($\mu\text{g/ml}$)	Free Pt C max ($\mu\text{g/ml}$)	Reference
自験例	i.v.	70	60-120	4	2.68 ± 0.30	0.82 ± 0.50	
北島恵子	i.v.	80	30-120	6	6.25 ± 0.66	3.08 ± 1.65	7
同上	i.v.	120	30-120	9	8.14 ± 2.32	4.42 ± 1.44	7
同上	i.v.	150	3 days	7	4.56 ± 0.93	1.83 ± 1.49	7
同上	i.v.	150	120	1	4.22	1.13	7
同上	i.v.	150	30	4	12.05 ± 4.08	8.41 ± 2.15	7
堀内正敏	i.a.	80	120	3	3.76		8
同上	i.a.	150	5 days	1	1.69		8

i.v. = intra-venous infusion, i.a. = intra-arterial infusion

副作用を抑えるという点からは、今回の動注時の末梢静脈濃度は総 Pt 濃度 4.11 ± 1.72 , Free Pt 濃度 2.00 ± 1.59 であり、対照である静脈投与時の末梢静脈総 Pt 濃度 2.68 ± 0.30 ($\mu\text{g/ml}$), Free Pt 濃度 0.82 ± 0.50 ($\mu\text{g/ml}$) との間に有意な差は認められなかった。動注時末梢静脈内濃度が静注時と同程度であることから動注療法においても静注時と同等の micrometastasis に対する治療効果が期待できる。また、先に内田ら⁹⁾が、動注併用 M-VAC 化学療法においても静注投与時とほぼ同等の副作用がみられることを報告しており、これを裏付ける根拠ともなる。

今回の検討および文献より、動注を併用することにより局所静脈薬剤濃度は末梢静脈に比べ2から4倍となり、これは動注併用ではじめて施行可能となる濃度である。動注時の末梢静脈内薬剤濃度は、静脈内投与時の濃度と同等であり、静脈内投与と同等の全身的な micrometastasis に対する効果が期待できる。一方で、副作用発現に関しても静脈投与と同等程度に認められると考えられる。

結 語

1. 膀胱癌8例に動注併用 M-VAC 化学療法を施行し、CDDP 動注時に内腸骨静脈内および末梢静脈内 Pt 濃度を測定した。

2. 内腸骨静脈内総 Pt 濃度は、 15.13 ± 10.13 ($\mu\text{g/ml}$), Free Pt 濃度は、 8.08 ± 7.98 ($\mu\text{g/ml}$) であった。また、この時末梢静脈 Pt 濃度は総 4.11 ± 1.72 , Free Pt 2.00 ± 1.59 ($\mu\text{g/ml}$) であった。

3. 動注時の局所静脈内薬剤濃度は、末梢静脈薬剤濃度の約4倍であった。

4. 動注時も末梢血薬剤濃度は静脈投与時と同等に認められ、このため、動注併用 M-VAC 化学療法時

も副作用は静脈投与時と同等に発現すると考えられる。

文 献

- 1) Sternberg CN, Yogoda A, Scher HI, et al.: Preliminary results of M-VAC (methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin) for transitional cell carcinoma of the urothelium. *J Urol* **133**: 403-407, 1985
- 2) 松本誠一: 血中動態からみたシスプラチン投与法の検討. *日癌治療会誌* **22**: 621-631, 1987
- 3) 寺島保典: CDDP の膀胱腫瘍内濃度—動注例と静注例の比較— *日癌治療会誌* **23**: 859-866, 1988
- 4) 久保田洋子: 膀胱癌の術前 One-shot 動注療法. 1. 薬剤選択に関する基礎的検討. *日泌尿会誌* **77**: 901-908, 1986
- 5) 比嘉 功, 早川正道, 穴戸清一郎, ほか: 動注療法の理論的根拠と臨床効果. *西日泌尿* **52**: 425-430, 1990
- 6) 佐久間寛, 木南義男, 関野秀継, ほか: CDDP 肝動注療法における Free-Platinum の血中動態の検討. *癌と化療* **18**: 1357-1362, 1991
- 7) 北島恵子, 福岡正博, 小林 貞, ほか: Cisplatin 静注時の血中動態と副作用からみた至適投与法の検討. *癌と化療* **14**: 2517-2523, 1987
- 8) 堀内正敏, 犬山征夫, 甲能直幸, ほか: Cis-dichlorodiammineplatinum (II) の体内動態. *癌と化療* **9**: 632-637, 1982
- 9) 内田潤二, 岡田日佳, 大口尚基, ほか: 尿路上皮癌に対する M-VAC 化学療法における全身投与と動注投与の副作用の比較. *泌尿紀要* **43**: 637-640, 1997

(Received on November 24, 1998)

(Accepted on December 7, 1998)