



Title	抗癌剤動注療法の動脈壁に及ぼす影響-実験的並びに臨床検討-
Author(s)	上田, 英二; 佐古, 正雄; 廣田, 省三
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1992, 52(7), p. 960-970
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/15462
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

抗癌剤動注療法の動脈壁に及ぼす影響

—実験的並びに臨床的検討—

神戸大学医学部放射線医学教室（主任：河野通雄教授）

上田 英二 佐古 正雄 廣田 省三

（平成4年2月3日受付特別掲載）

（平成4年4月20日最終原稿受付）

Experimental and Clinical Study of Arterial Damage Induced by Anti-Cancer Drug Infusion

Eiji Ueda, Masao Sako and Shozo Hirota

Department of Radiology, Kobe University School of Medicine

(Director: Prof. Michio Kono)

Research Code No. : 508

Key Words : Anti-cancer drug arterial infusion,
Endothelial cell injury, Steroid

In order to reduce the arterial damage following arterial chemo-infusion, arterial reaction to anti-cancer drugs and Corticosteroid were studied experimentally and clinically. In experiment, chemo-infusions (Mitomycin C, Adriamycin, Cisplatin) with or without Corticosteroid were carried out into the auricular and femoral arteries of rabbits, and the arterial changes were examined angiographically and histopathologically. The histologic examination showed the damages of various degrees characterized by intimal edema with pyknosis of endothelial cells, thrombus formation and detachment of intimal layer. The degree and frequency of the damage increased as the drug dose and concentration increased. However, higher blood flow and Corticosteroid could reduce the damages in some degrees. Clinically, bronchial arterial infusion of Cisplatin with or without Corticosteroid were studied.

In conclusion, when angiography following ACI reveals narrowing and/or irregularity of the target artery, reduction of drug concentration and dose as well as elongation of infusion intervals are advised.

I. はじめに

抗癌剤の動脈内注入（以下動注）療法は経カテーテル的に抗癌剤を直接腫瘍の栄養動脈内に投与して腫瘍内濃度を高め、優れた抗腫瘍効果と副作用の軽減を図る方法で、既に1950年代から広く行われている^{1)~6)}。特に近年、新しい抗癌剤の出現や、持続ないし反復投与のための装置や手技の開発に伴い⁷⁾⁸⁾、多くの優れた治療成績が報告されている。

しかしその一方で、抗癌剤の動注により当該動脈に狭小化や時に閉塞が生じ、特に動注回数が増す場合には頻発する。この結果治療の続行が困難となり⁹⁾¹⁰⁾、治療成績の向上を妨げる大きな要因となっている。

我々がすでに行った家兎を用いた予備実験の結果から、抗癌剤動注により、血管内膜の浮腫状変化を生じることが認められている¹¹⁾。そこで本研究では、実験的に抗癌剤が動脈壁に及ぼす影響と

その程度を、抗癌剤の種類、注入濃度及び量との関連の下に観察し、動脈損傷を軽減させる投与方法につき検討した。さらに、浮腫状変化を軽減すると考えられるコルチコステロイド剤（以下ステロイド剤）を併用し、その効果についても実験的並びに臨床的に検討した。

II. 実験的研究

1) 対象並びに方法

体重約3kgの日本白色家兎を対象とし、血流量が異なる耳介動脈及び大腿動脈内へ異なった種類の抗癌剤を種々の濃度で投与し、主として1週間後に血管造影並びに動脈の組織学的検索を行い、血管損傷の状態や機序につき検討した。またステロイド剤の効果に関する検討では、非併用群と比較し、血管損傷の程度を観察した。

a. 使用抗癌剤と投与量、濃度

抗癌剤の種類と血管損傷の程度を検討するため、使用抗癌剤は臨床的に最も一般的に用いられている Adriamycin (ADM)¹²⁾、Mitomycin C (MMC)¹³⁾¹⁴⁾、及び Cisplatin(CDDP)^{15)~17)}の3種類とした⁶⁾。

また抗癌剤の投与量、濃度と血管損傷の関係をみるため、種々の投与量、濃度を設定した。すなわち、投与量は臨床的に体重60kgの成人に通常投与する量(ADM: 20~40mg, MMC: 10~20mg, CDDP: 80~150mg)を基準とし、体重3kgの家兎に対応するよう算定した。濃度を一定にして、投与量を変えた場合と投与量を一定にして、濃度を変えた場合を設定した。すなわち、ADMでは2mg/8ml, 2mg/4ml, 1mg/2ml, 2mg/2ml, 4mg/2mlとし、MMCでは0.5mg/2ml, 1mg/2ml, 2mg/2mlとした。また、CDDPは製剤が水溶液であることから、2.5mg/5ml, 5mg/10ml, 7.5mg/15ml及び10mg/20mlの4種類を作成した。

b. 抗癌剤の動注方法と血管造影手技

実験に用いた家兎は sodium pentobarbiturate (30mg/kg)を静脈内投与し全身麻酔を施した。

i) 耳介動脈注入群: 耳介根部の動脈に末梢へ向けて24ゲージのアンギオカット針を刺入し、これを介して抗癌剤溶液を注入した。また、臨床的に通常行われている20ml/3~5minの注入速度を

想定し、注入速度は10~15秒間に1mlの割合とした。血管造影は同様の手技で造影剤 (Iohexol® 300)2mlを4秒間で注入し、注入終了直前に撮影した。

ii) 大腿動脈注入法: i)と同様家兎を全身麻酔した後、鼠径部を切開して、大腿動脈を露出し、これに24ゲージ・アンギオカット針を末梢に向けて刺入し、これを介して抗癌剤を注入した。血管造影は同様の手技で刺入した針より造影剤4mlを4秒間で注入し撮影した。

c. ステロイド剤併用群

ステロイド剤は市販のもの(ハイドロコルチゾン®)を用い、体重60kgの成人に250~500mgを投与することを基準に、体重3kgの家兎に15mgを抗癌剤注入直後に同一の針から動注した。

d. 血管造影及び病理組織の評価方法

血管造影は抗癌剤注入前、並びに注入7日後に行い、それぞれの造影像での内腔の狭小化、壁不整、閉塞の有無や程度につき観察した。なお観察に際しては、針の刺入やカテーテル先端の操作による影響を考慮し、これらの部位より2cm末梢部と血流により抗癌剤がより一層希釈されると考えられる更に末梢部(耳介動脈では約5cm, 大腿動脈では約10cm)での血管像を Fig. 1にて図示した部位にて評価した。

又病理組織学的検索は抗癌剤注入後7日目に、Fig. 1に図示したように各2箇所から周囲組織を含む動脈を約1cmの長さに摘出し、ホルマリン固定後へマトキシリン・エオジン染色を施し、連続切片にして標本とした。その上で特に血管造影所見が認められた部位と対比させ、病理組織学的

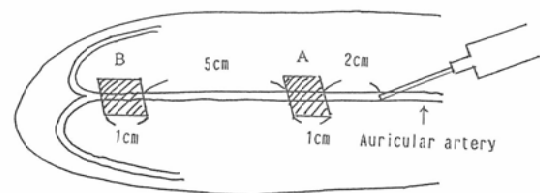


Fig. 1 After angiography of auricular artery, angiographic findings on A and B areas were examined with subsequent resection of these areas for histo-pathologic examination.

検索を行った。血管損傷の評価は生理食塩水のみを注入した対照群から同様にして得た組織標本と比較し行った。又 CDDP 5mg 動注症例でステロイド剤併用例と非併用例各 1 例は電顕像にて比較し、ステロイド剤併用による影響を検討した。

2) 結果

a. 血管造影並びに病理組織学的所見

抗癌剤を投与して 1 週間後の血管造影像では、抗癌剤の濃度、種類などによりさまざまな程度の内腔の狭小化や壁不整及び閉塞が認められた。

一方、病理組織像は核濃縮、空胞変性及び内膜の浮腫を主体とした軽度の内膜損傷を示すものから、内膜の剥離と同時に、内皮細胞及び中膜細胞の増生を示す程度のもや、更に内膜剥離とその部位に血栓が付着し、血管壁内に偽好酸球の浸潤を示すものがみられた。この所見の一部はすでに本学会誌研究速報で報告した¹¹⁾。

この他、動脈周囲の組織像では、浮腫、フィブリンの析出、出血、細胞浸潤に加えて、表皮の変性や壊死が認められた。しかし、これらの変化は血管外膜より離れた部位での所見であることから、抗癌剤による血管外組織の損傷と考えられ、今回の検討対象からは除外した。

以上述べたごとく、抗癌剤の動注が動脈壁にさまざまな損傷を惹起することが明らかとなった。そこで、この損傷の程度や頻度をできるだけ客観的に評価するため、損傷の程度に関しては、病理組織学的に内膜の損傷につき次の 4 段階に分類した。すなわち、損傷がみられない場合を(Grade 0)

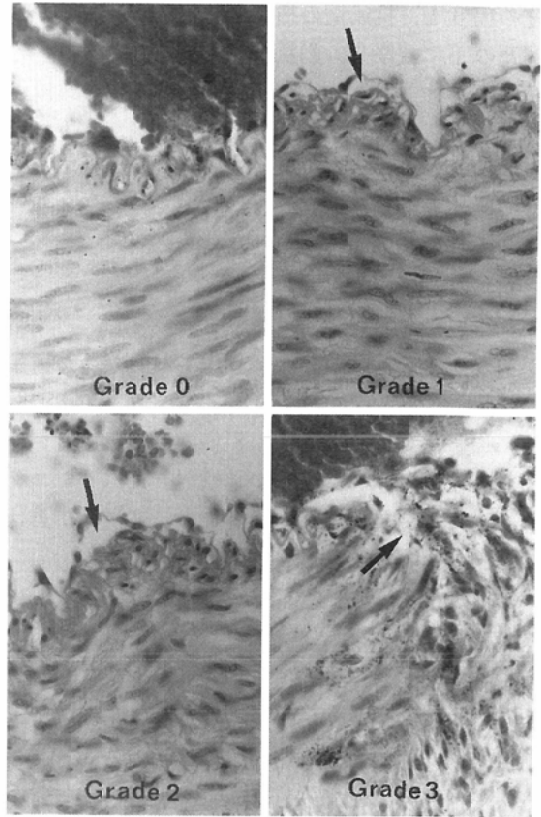


Fig. 2 Classification of pathological grade of damage

Grade 0: no change, Grade 1: slightly edematous intimal layer and pyknosis of endothelial cells, Grade 2: severe edema of intimal layer and pyknosis of endothelial cells, Grade 3: detachment of intimal layer and/or thrombus formation

Table 1 Comparison of pathologic grade and angiographic findings

Pathologic grade	Angiographic findings			Normal		
	Narrowing	Irregularity	Occlusion			
0	proximal	11	1	0	24	
	distal	17	3	3(3)		
1	proximal	17	10	3(3)	1(1)	10
	distal	9	4	2	0	
2	proximal	5	5	4(4)	1(1)	0
	distal	5	4	2(1)	1(1)	
3	proximal	0	0	0	0	0
	distal	2	1	0	2(1)	

33vessels

() case with Narrowing.

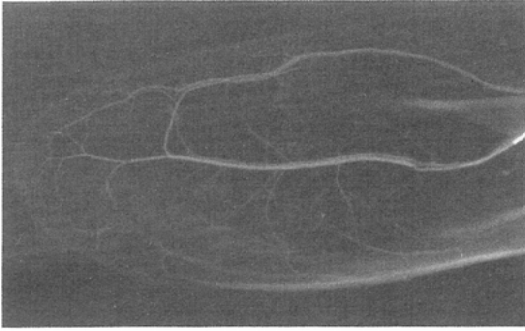


Fig. 3 An angiogram of rabbit's auricular artery before anti-cancer drug infusion

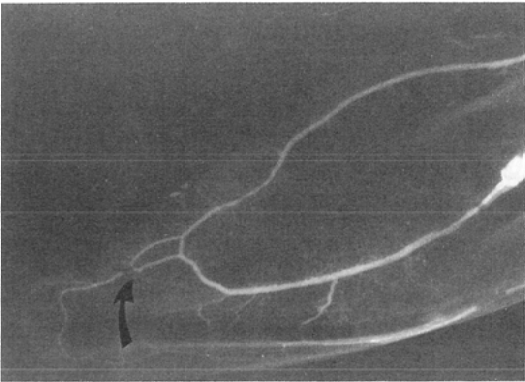


Fig. 4 An angiogram of rabbit's auricular artery 7th day after infusion of 7.5mg/15ml CDDP showing occlusion of distal arteries (∟)

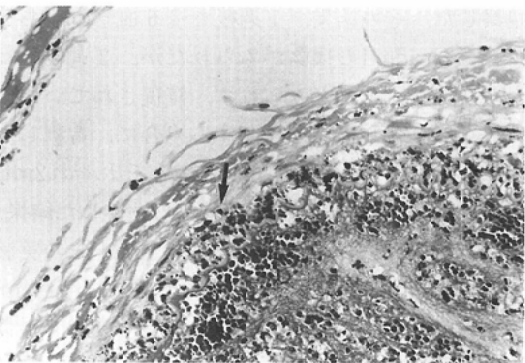


Fig. 5 Histologic feature (H.E. ×400) demonstrates detachment of intimal layer and infiltration pseudo-eosinophiles (←) with accompanying thrombus formation.

とし、内膜の軽度の浮腫と内皮細胞の空胞変性と核濃縮をみるもの (Grade 1) 内膜の浮腫が高度となり内皮細胞の変性、核濃縮も広範囲にみられるが内膜剝離をきたしていないもの (Grade 2)、内皮細胞の変性が高度で、内膜剝離を生じ、血栓形成を伴っているもの (Grade 3) とした (Fig. 2)。

Table 1 に組織像における損傷の程度と血管造影像の両者を対比しえた33血管における中枢側及び末梢側での成績を示す。病理組織学的に Grade 0及び1では、血管造影所見とは必ずしも対応せず、病理組織学的に損傷がみられなかった Grade 0の28部位中4部位では血管造影像は壁不整や狭窄の false positive な所見を示した。また、損傷が軽度であった Grade 1の26部位中10部位では血管造影像は異常所見を示さず、false negativeであった。しかし、他の Grade 2及び Grade 3では両所見は良く一致した (Fig. 3, 4, 5)。

b. 抗癌剤の種類と血管損傷 (Fig. 6)

3種類の抗癌剤の常用量 (方法の項参照) を投与した1週間後における血管損傷の程度と頻度につき検討した結果、いずれの抗癌剤においても、中枢、末梢側共に92~100%の高い頻度で何らかの血管損傷がみられた。Fig. 6は血管損傷の程度と頻度を中枢側、末梢側につき、抗癌剤別に示したもので、抗癌剤の種類により異なった結果を得た。すなわち、MMCでは中枢側では83%が Grade 1、17%が Grade 2を示し Grade 3は見られなかった。末梢側では Grade 1~3の損傷がそれぞれ17、33、17%に見られた。ADM群では、中枢側の67%が Grade 2を示し、残りは Grade 1であった。末梢側では Grade 1と2がそれぞれ33%、50%に見られたが Grade 3は見られなかった。また、CDDPでは、中枢、末梢側のそれぞれ83%が Grade 1を示し、Grade 3は末梢側の17%に見られたのみであった。

以上の結果から、常用量では ADMが中枢、末梢側共に中等度 (Grade 2) の損傷を来す頻度が他より高かった。また、高度 (Grade 3) な損傷は MMCと CDDPの投与末梢側でそれぞれ17%に見られたのみで、中枢側では見られなかった。また、中枢側と末梢側での損傷の頻度を全体として

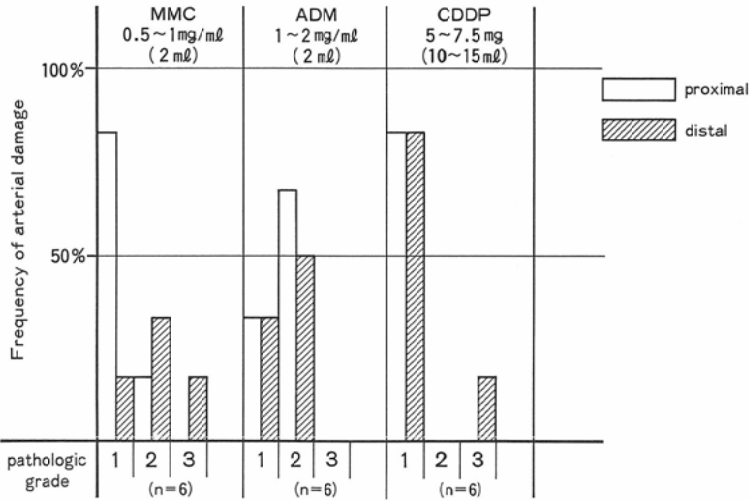


Fig. 6 Relationship between pathologic grade and frequency of arterial damage without steroid

見た場合、中枢側でやや頻度が高い傾向はあるものの、両者間に有意差 (χ^2) は見られなかった。

c. 血管損傷の客観的評価方法について

血管損傷の程度と頻度を客観的に評価するため、損傷の程度と頻度を合わせてスコア化した。すなわち、各対象血管での損傷の Grade 数の総和を、対象部位の数で除した値を求め、「損傷スコア」とした。例えば、対象とした3血管で、それぞれ中枢側での損傷 Grade 数の和が5とすると、損傷スコアは $5/3=1.7$ となる。したがって、数値が大きくなると損傷の程度や頻度が増加することを意味する。この方法を、以下に述べる抗癌剤濃度、投与量と血管損傷の程度・頻度との関係を出来る限り客観化する方法として採択した。

d. 抗癌剤動注濃度と血管損傷

次に3種類の抗癌剤とそれぞれの投与濃度と1週間後の血管損傷との関連につき述べる。なお、b)項で述べたごとく、対象血管の中枢側と末梢側での損傷の頻度・程度に明らかな有意差が見られなかったことから、両部位を各1部位と見なし評価した (各 $n=6$)。

1) MMC: 生理食塩水2mlに、MMCをそれぞれ0.5mg, 1mg, 2mgと3段階の濃度に溶解した場合、各損傷スコアは0.8, 1.5, 1.8と上昇した。すなわち、血管損傷は投与濃度に応じて高度とな

り、特に濃度を0.25mg/mlから0.5mg/mlに上昇させた時、血管損傷は急激に増加したが、0.5mg/mlから1mg/mlに上昇させた場合では、損傷の増加は緩徐であった。

2) ADM: 生理食塩水2mlに、ADMをそれぞれ1, 2, 4mgの3段階に溶解し投与した場合、損傷スコアはそれぞれ0.3, 1.3, 1.7と上昇した。この成績はMMCの場合と同様の傾向を示し、投与濃度が0.5mg/mlから1mg/mlに上昇すると血管損傷は急激に増加したが、1mg/mlから2mg/mlへの上昇では、損傷の増加は緩徐であった。又2mg/2ml投与群では投与1週後と2週後の変化も観察した。その結果、1週後では6血管のうち2血管でGrade1の損傷がみられたが、2週後ではこの変化はほとんどみられず、修復されていた。

次に、ADM2mgを投与する場合に、希釈して投与した場合の影響を調べるため、それぞれ2ml, 4ml, 8mlの生理食塩水に溶解して投与した結果、損傷スコアは1.4, 0.6, 0.2と減少した。先の実験成績の1mg/2ml投与と希釈実験成績の2mg/4ml投与はいずれも濃度は0.5mg/mlであるが、損傷スコアはそれぞれ0.3と0.6で、投与の濃度が同じでも、絶対投与量が多いと血管損傷が増加することが示唆された。

3) CDDP: 投与量を2.5, 5, 7.5, 10mgと増加

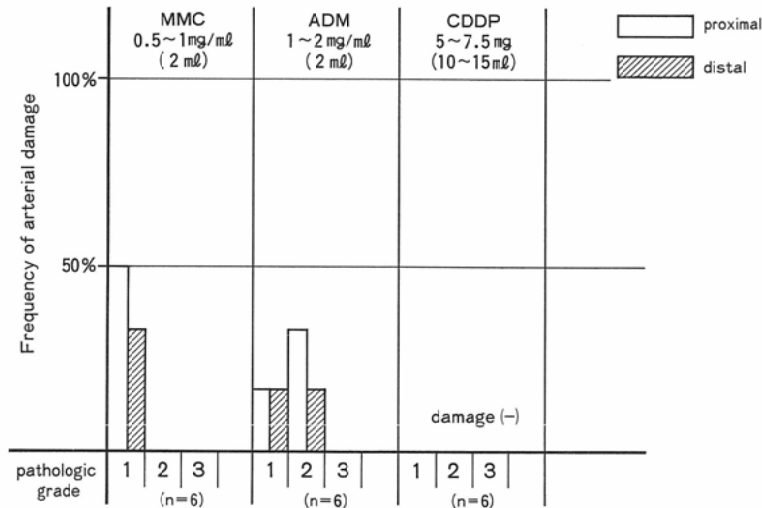


Fig. 7 Relationship between pathologic grade and frequency of arterial damage with steroid.

させるにつれ、損傷スコアもほぼ直線的に増加し、MMCやADMで見られたような急激に増加する傾向は見られなかった。

e. 血流量と血管損傷

耳介動脈での血管損傷の結果と明らかに血流量が異なる大腿動脈での結果を比較した。血管損傷は動注1週間後に観察したもので、損傷の程度・頻度はさきに述べた損傷スコアで算定した。

MMCでは、0.5mg/2mlを投与し、損傷スコアは耳介動脈で1.5、大動脈で0.5であった。

ADMでは、2mg/2mlを投与し、それぞれ1.3、0.5で、CDDPでは、7.5mgを投与し、それぞれ1.3、0.5であった。いずれの抗癌剤でも、大腿動脈に投与した場合の血管損傷の程度・頻度は耳介動脈の約1/3と低かった。

f. ステロイド剤投与による影響 (Fig. 7)

Fig. 7は3種類の抗癌剤動注で、ステロイド剤を併用した場合の血管損傷の病理組織学的結果を示す(各n=6)。

MMCでは、Grade 1の損傷が中枢側で50%に、末梢側で33%にみられたが、Grade 2, 3の損傷は認められなかった。ADMでは、Grade 1の損傷が中枢側・末梢側共に17%に見られ、また、Grade 2の損傷が中枢側で33%に、末梢側で17%に見られたが、Grade 3の損傷は認められなかった。CDDP

では、損傷は全く見られなかった。

Fig. 8はステロイド剤併用、非併用群の中枢、並びに末梢部での損傷スコアを対比したものである。

ADMでは、中枢部1.8が1.0に、末梢部1.3が0.7と減少し、MMCでは、中枢部0.8が0.5に、末梢部2.0が0.3に減少した。CDDPではステロイド剤併用後損傷は全くみられなくなった。

この成績からも、ステロイド剤を併用しなかった群と比べ、損傷の程度や頻度が明らかに少ないことがわかる。

Table 2, は3種類の抗癌剤の常用量を動注した1週間後の血管造影所見をステロイド併用群と非併用群で比較したものである。いずれの所見も、ステロイド剤併用群でも著しく減少した。

次に電顕像において、1. 内皮細胞の核形態、2. 粗面小胞体及び滑面小胞体の拡大と空胞化、3. ミトコンドリアの腫大、4. 内皮細胞の変性と離合、5. 内膜への血小板付着及び血栓形成、6. 基底膜の肥厚、等を検討した。ステロイド非併用例では内皮細胞の核形態の不均一、粗面小胞体の拡大、ミトコンドリアの腫大、内皮細胞の変性と離合、内膜への血小板付着及び血栓形成が認められたが、ステロイド剤併用例では、内皮細胞の変性と離合、粗面小胞体の拡大がみられず、内膜の血栓

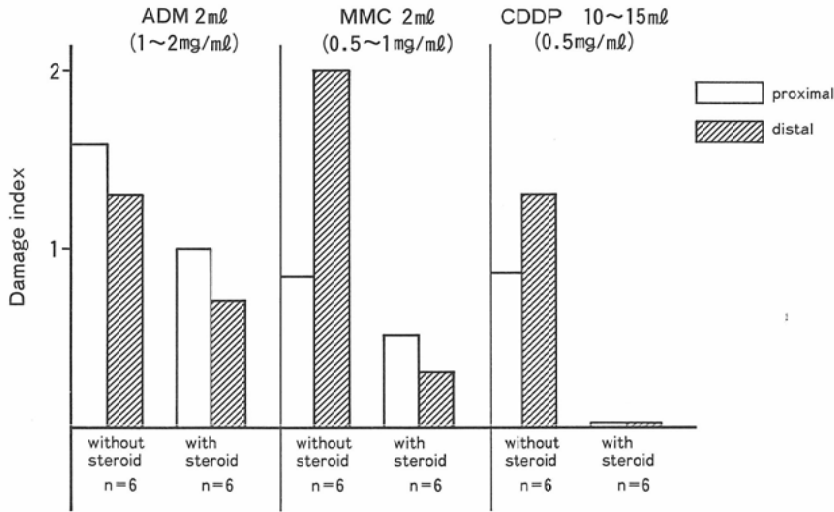


Fig. 8 Damage index with or without steroid

Table 2 Angiographic findings with or without steroid

Findings	without steroid n=18		with steroid n=18	
		proximal	11/18(61%)	8/18(44%)
Narrowing	distal	9/18(50%)	3/18(17%)	
	proximal	8/18(44%)	4/18(22%)	
Irregularity	distal	7/18(39%)	3/18(17%)	
	proximal	2/18(11%)	0/18(0%)	
Occlusion	distal	3/18(17%)	1/18(5%)	

Table 3 Angiographic findings before and after BAI with or without subsequent infusion of steroid

Angiographic findings	CDDP (80~100mg)	
	with steroid (n=8)	without steroid (n=12)
+	3	9(*3)
-	5	3

*Occlusion of main branch

形成も極めて軽度に認められたのみであった。

III. 臨床的検討

1) 対象並びに方法

肺癌に対する抗癌剤の気管支動脈内投与 (bronchial arterial infusion: BAI) における血管損傷の程度・頻度とステロイド剤併用の影響につき検討した。

対象とした肺癌患者20例の病理組織学的内訳は扁平上皮癌14例, 腺癌1例, 小細胞癌3例, 大細胞癌2例で使用した抗癌剤はCDDP (80~100mg/体表面積)で, 注入速度は3.5mg/minである。また, 8例ではステロイド剤(リンデロン®20mg)をCDDP動注直後に, 同じカテーテルから注入し

た。他の12例では, ステロイド剤は併用しなかった。

血管損傷の程度・頻度は動注前及び動注2~3週後の血管造影像で, 実験的検討項目と同様に, 内腔の狭小化, 壁不整, 閉塞につき検討した。

2) 成績 (Table 3)

ステロイド剤を併用しなかった12例では, 9例(75%)に内腔の狭小化や壁不整が見られ (Fig. 9), その中3例では気管支動脈本幹の閉塞が見られた。一方, ステロイド剤を併用した8例では, 3例(37.5%)に狭小化や壁不整が見られたが, 閉塞は認められず, ステロイド併用群で明らかに血管損傷の程度や頻度は少なかった。

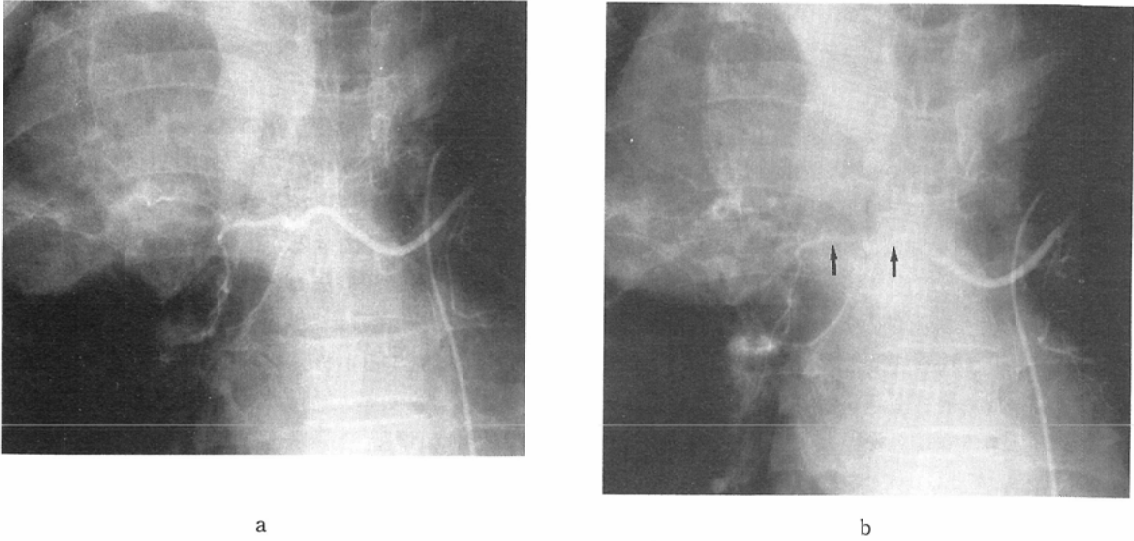


Fig. 9 Bronchial arteriograms of a 68 year-old man with lung cancer (squamous cell carcinoma) before (a) and after (b) 120mg CDDP infusion without injection of Corticosteroid. Note narrowing and irregularity on the main and first branches of bronchial artery.

IV. 考 案

1) 動注による血管損傷の機序

抗癌剤動注による血管損傷に関する報告は少なく、特に病理組織学的に検討した報告は、我々が検索しえた範囲では3編に過ぎない。そのうち2編では、肺癌に対するBAI療法の手術例或は剖検例で、動注したMMC或はCDDPの動脈への影響として、内膜浮腫、血栓形成、器質化による内腔の狭小化を挙げている¹⁸⁾¹⁹⁾。今の1編²⁰⁾では、実験的に家兎腸間膜動脈内にMMCを投与し、その影響を検討し、ほぼ同様の所見を得ている。しかし、抗癌剤の種類や投与濃度と血管損傷の程度につき論じた報告は見られない。

以上の報告や今回の我々の検討結果から、動注による血管損傷の機序は次の通りと考えられる。すなわち、抗癌剤と接触した血管内皮細胞は、①空胞変性や核濃縮を伴った浮腫性変化を来し、②やがて細胞間の解離や剝離が生じる。この部位では、組織因子(T, F)の合成が始まり凝固促進性となる結果、血栓形成が生じる²¹⁾。③更に器質化や中膜細胞の増生が惹起され、血管内腔に非可逆性の狭小化や閉塞が完成する。このような損傷の程度

は投与された抗癌剤濃度などの様々な因子の程度に応じて生じるものと考えられる。

損傷の程度と修復の可能性に関しては、今回、ADM投与例で1週間後と2週間後で経過を観察しえた例での結果から、Grade 1の場合には損傷は軽度で、修復可能な可逆性変化と思われる。Grade 3は明らかに非可逆性であるが、Grade 2では、反復動注することにより内膜剝離が高度となれば非可逆性となるものと推察される。

2) 血管損傷を左右する因子

a. 抗癌剤の種類

今回の成績から、MMC, ADM, CDDPの常用投与量に換算した濃度での損傷の程度や頻度には、明らかな有意差は見られず、どの薬剤を用いる場合にも、血管損傷に対する同様の配慮を要すると言える。

b. 抗癌剤の濃度及び投与量

投与濃度の上昇や投与量の増大に伴い、血管損傷の程度や種類も上昇した事は当然の結果とも言える。しかし、今回の成績で興味ある事は、MMCとADMでは、ある濃度を越えると血管損傷の程度や頻度が急激に増加した点で、一方、CDDPでは、このような傾向は見られず、投与量にほぼ比

例して損傷も増加した事で、今後の動注療法に対する極めて有用な示唆と考えられる。

c. 血流量による差異

家兎の耳介動脈は平均内径が0.75mmで、その血流量は約0.07ml/secで²¹⁾、大腿動脈は平均内径1.7mmで、血流量は約0.5~0.7ml/secとされている²²⁾²³⁾。抗癌剤を同濃度で同量を投与し、大腿動脈での血管損傷の程度と頻度は耳介動脈に比し約1/3に減少した。血流量の多い場合には、抗癌剤は速やかに希釈される結果と考えられるが、今回の成績から、血流量と損傷の程度や頻度との関連を論じることは必ずしも妥当とは言えず、今後の課題としたい。なお、家兎の凝固能については、プロトロンビンの相対レベルにおいて人と同レベルとされており²⁴⁾²⁵⁾、人と有意差はないと考えられている。

d. カテーテルによる物理的刺激

カテーテル操作や留置カテーテル先端部の内膜への物理的刺激や損傷は抗癌剤動注による血管損傷を一層増大させるものと考えられる。住吉ら²⁶⁾は家兎のカテーテルによる内皮損傷につき経時的に観察した。内皮損傷部に血栓形成が生じ、8~10日後には新たな内皮が増殖してこれを被い、器質化が完成するが、新生内皮は透過性が高いとしている。この新生内皮が抗癌剤と接触すれば、内皮のみならず中膜への損傷が進展することが予想される。

e. ステロイド剤の併用

ステロイド剤の併用により、実験的にもまた臨床的にも血管損傷が軽減し、光顕像及び電顕像でも、損傷の軽減が確認された。これはステロイド剤の主として細胞膜の保護作用により、内皮細胞自体の損傷を防ぎ、浮腫性変化や細胞間の解離を妨げたことによると思われる。今回の実験では、ステロイド剤は抗癌剤の投与直後に併用したが、逆に抗癌剤投与の前に投与することが更に有効である事も考えられ、検討の余地があると言える。

3) 動注による血管損傷の軽減対策

今日、動注療法は数多くの施設で行われ、その有効性は異論のない処であるが、投与濃度や量及び投与方法は、各施設によりかなり異なっている

事も事実である。これは、元来静注による全身投与を目的として開発されたものを、出来る限り高濃度で腫瘍内へ到達させるため、考案された投与方法で、投与濃度や投与量の基準値は必ずしも定められていない現状である^{6)27)~29)}。

より高濃度の抗癌剤を動注すれば、より高い抗腫瘍効果が期待できるが、反面、動脈の狭窄や閉塞を招き、動注療法の続行が不可能になるのみならず、それ以後に予定された放射線療法や全身化学療法に対する治療効果にも悪影響を及ぼす結果となる⁹⁾¹⁰⁾。更に、動脈の損傷は腫瘍治療過程で重要な免疫応答、組織修復など宿主側の因子をも不利に導く²¹⁾³⁰⁾。この観点から考え、抗癌剤の投与濃度や量のある程度減じて、動脈を温存する事がより妥当であると言える。

今回の実験データから、Grade 2以上において血管造影と病理組織学的所見が良く対応した。そこで、動注後に血管造影上微細な狭小化や壁不整等を呈する場合には、それ以後は抗癌剤の投与濃度や量を減じることや投与期間を延ばすことが動脈損傷を軽減すると考えられる。

又臨床的に最適な投与濃度や量、投与間隔については、今後多施設間のrandomized studyにより検討が行われるべきだと思われる。

V. 結 論

抗癌剤が動脈壁に及ぼす影響とその機序を解明し、且つ動脈損傷を軽減させるための投与方法、ステロイド剤の併用とその有用性について家兎を用いた実験的研究を行った。さらにCDDP-BAIによる臨床的検討を加えた。

1. 実験的研究

1) 動注による血管損傷の機序は、1. 空胞変性や核濃縮を伴った浮腫性変化、2. 細胞間の解離や剝離、3. 血栓形成、4. 非可逆性の狭小化、閉塞の段階で完成すると考えられた。

2) Grade 2, 3では血管造影像と病理組織像はよく対応し、動注後に血管造影上微細な狭小化、壁不整等を呈する場合には、それ以後は抗癌剤の投与濃度や量を減じることや投与期間を延ばすことが動脈損傷を軽減すると考えられた。

3) MMCでは0.5mg/ml、ADMでは1mg/ml

に濃度を上げると損傷が急激に増加した。一方 CDDP では投与量にはほぼ比例して損傷も増加した。すなわち抗癌剤の種類により、ある濃度を越えると急激に損傷が増加した。

4) ステロイド剤併用により血管損傷の頻度や程度が軽減された。

2. 臨床的研究

1) CDDP-BAI による血管損傷の程度、頻度を検討し、ステロイド非併用群では75%に、併用群では37.5%に、内腔の狭小化、壁不整がみられ、ステロイド併用の有効性が認められた。

2) 臨床的に最適な投与濃度や量については今後多施設間の randomized study により検討が行われるべきだと思われる。

稿を終えるに臨み、御指導と御校閲を賜りました河野通雄教授に深甚の謝意を表します。また終始暖かい御援助をいただきました神戸大学放射線医学教室の諸兄に深く感謝いたします。

本論文の要旨は第48, 49, 50回日本医学放射線学会総会(1989, 1990, 1991年)及び第27回日本癌治療学会総会(1989年)に於いて発表した。

文 献

- 1) Bieman HR, Byron RL, Miller ER, et al: Effect of intra-arterial administration of nitrogenmustard. *Amer J Med* 8: 535, 1950
- 2) Klopp CT, Alford TC, Bateman J, et al: Fractionated intra-arterial cancer chemotherapy with bis amine hydrochloride: A preliminary report. *Ann Surg* 132: 811-832, 1950
- 3) Hsiao-Sheng George Chen: Intra-arterial infusion of anticancer drugs: Theoretic aspects of drug delivery and review of responses. *Cancer Treat Reports* 64: 31-40, 1980
- 4) 田口鐵男: 動注化学療法の理論と実際—薬物動力学的研究の重要性—, *癌と化学療法*, 11: 1717-1728, 1984
- 5) 田口鐵男: 動脈内投与の理論とその臨床応用—投与量と投与スケジュール—, *癌と化学療法*, 12: 839-843, 1985
- 6) 伊坪真理子: 抗癌剤の動脈内投与, *癌と化学療法*, 16: 199-206, 1989
- 7) 荒井保明: 皮下埋め込み式リザーバー使用による動注化学療法, *癌と化学療法*, 12: 270-277, 1985
- 8) 高安幸生: 間歇的 DSM 化学塞栓療法のための動注ポートシステムとその留置技術, *癌と化学療法*, 16: 3075-3080, 1989
- 9) Lucas RJ, Tumacdar O, Wilson GS: Hepatic artery occlusion following hepatic artery catheterization. *Ann Surg* 173: 238, 1971
- 10) Kudo S, Chuang VP, Wallace S, et al: Transcatheter thrombolysis in cancer patients. *Cardio Vascular Interventional Radiology* 8: 1-7, 1985
- 11) 上田英二, 佐古正雄, 廣田省三, 他: 抗癌剤動注療法の血管系への影響に関する基礎的研究, *日本医放会誌*, 49: 1439-1442, 1989
- 12) 広瀬 洋, 青山政史, 宇土一道, 他: 肝細胞癌に対する化学療法—特に Adriamycin の high dose one shot 動注療法について, *癌と化学療法* 9: 2216-2221, 1982
- 13) 秋庭真理子, 他: 肝胆道膵癌の抗癌剤動注療法—one shot と持続注入法—, *日本臨床*, 40: 175-182, 1982
- 14) 西岡幹夫, 他: 肝癌の化学療法 I: 制癌剤の肝動脈内注入による肝細胞癌の治療, *肝臓* 19: 894-899, 1978
- 15) Kajanti M, Rissanen P, Virkkunen P, et al: Regional intra-arterial infusion of cisplatin in primary hepatocellular carcinoma. A phase II study. *Cancer* 58: 2386-2388, 1986
- 16) Onohara S, Kobayashi H, Shinohara S: Intra-arterial cis-platinum infusion with sodium thiosulfate protection and angiotensin II induced hypertension for treatment of hepatocellular carcinoma. *Acta Radiologica* 29: 197-202, 1988
- 17) Abe W, Akiyoshi T, Koba F, et al: Two-route chemotherapy using intra-arterial cisplatin and intravenous sodiumthiosulfate, its neutralizing agent, for hepatic malignancies. *Eur J Cancer Clin Oncol* 24: 1671-1674, 1988
- 18) 下里幸雄, 馬場謙介, 大星章一, 他: 肺癌に対する Mitomycin C 気管支動脈内投与の病理組織学的検討, *癌の臨床*, 14: 945-957, 1968
- 19) 村上昌雄, 橋村孝久, 廣田省三, 他: 肺癌患者に対する CDDP の気管支動脈内注入療法による気管支動脈障害, *肺癌*, 30: 471-475, 1990
- 20) 金沢利定: 癌化学療法の基礎的、臨床的研究(3). 抗癌剤動脈内注入時の血管像の変化, *日外報*, 47: 594-600, 1978
- 21) Cotran RS: New roles for the endothelium in inflammation and immunity. *Am J Pathol* 129: 407-413, 1987
- 22) William FB, Curtis MS, Thomas DB: A microvascular anastomotic device. Part 1, A hemodynamic evaluation in rabbit femoral arteries and vein. *Micro Surg* 10: 21-28, J 1989
- 23) Langille BL, Michael A, et al: Injury and repair of endothelium at sites of flow distur-

- bances near abdominal aortic coarctations in rabbits. *Arteriosclerosis* 6: 146-154, 1986
- 24) Lewis JH, Didisheim P: Differential diagnosis and treatment in hemorrhagic disease. *AMA Arch Intern Med* 100: 157-168, 1957
- 25) Didisheim P, Hattori K, Lewis JH: Hematologic and coagulation studies in various animal species. *J Lab Clin Med* 53: 866-875, 1959
- 26) 住吉昭信: 血栓からみた動脈硬化発生モデル, 実験医学, 6: 1482-1488, 1988
- 27) 小林尚志, 小山隆夫, 園田俊秀: 肝細胞癌に対する MMC one-short 動注療法の検討, 癌と化学療法, 9: 529-533, 1982
- 28) 平井賢治, 熊谷雅信, 川副良治: 肝細胞癌患者における肝動脈内抗癌剤 one shot 療法—MMC と ADM の交差投与の臨床的評価—, 日癌治, 19: 1252-1258, 1984
- 29) 今枝孟義, 山脇義晴, 広田敬一: 肝細胞癌に対する抗癌剤併用肝動脈塞栓療法と肝動脈内抗癌剤 one sot 注入療法の治療成績の比較検討, 臨放, 32: 807-813, 1987
- 30) 木村修治: 癌の放射線治療効果に関する 2, 3 の宿主側因子, 日本医放会誌, 41: 559-573, 1981
-