



Title	カルボプラチン・リピオドール懸濁液のリンパ管内注入療法に関する基礎的検討
Author(s)	清水, 匡; 油屋, 潤; 西岡, 健 他
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1993, 53(12), p. 1371-1374
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/15689
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

カルボプラチン・リピオドール懸濁液の リンパ管内注入療法に関する基礎的検討

帯広厚生病院放射線科

清水 匡 油屋 潤 西岡 健
橋本 井子 白土 博樹

(平成4年10月16日受付)

(平成5年2月22日最終原稿受付)

Lymphangial Infusion of Carboplatin and Iodized-oil Emulsion : Phase I Trial

Tadashi Shimizu, Jun Aburaya, Takeshi Nishioka,
Seiko Hashimoto and Hiroki Shirato
Department of Radiology, Obihiro Kosei Hospital

Research Code No. : 510.9

Key words : Microscopic metastasis, Lymph node,
Carboplatin, Iodized-oil

We examined lymphography as an interventional radiological technique for suppressing microscopic metastasis to the pelvic and paraaortic lymph nodes. There were no reports on this method in our survey of the literature. We performed a dose-escalation study as a phase I trial to determine the maximum dose that could be given without intolerable complications. From September 1991 to April 1992, carboplatin and iodized-oil emulsion was injected into both feet of 10 patients by the Kinmonth method. In the first 5 patients 5 mg of carboplatin was injected into each foot, and 10 mg was injected in the next 5 patients. When the injection of 15 mg was attempted, the injection could not be completed because carboplatin powder was deposited in the syringe. The amount of carboplatin was limited by the instability of the carboplatin-lipiodol emulsion at 15 mg in the present study. There were no intolerable complications. In one case in which 10 mg was injected into each foot, the average platinum concentration in resected pelvic lymph nodes was 0.83 $\mu\text{g/gWet}$ (maximum : 3.51 $\mu\text{g/gWet}$) even a week after treatment. Serum platinum was undetectable ($<50 \text{ ng/ml}$). These results suggest that a high concentration of carboplatin can be preserved for a long time by this novel interventional technique.

はじめに

リンパ管に直接リピオドールなどの造影剤を注入するリンパ造影は1952年にKinmonth¹⁾により発表され、リンパ系の診断法として施行されて

きて久しい。リピオドールは、肝臓癌への経動脈的 interventional radiology や食道癌の局注療法において、抗癌剤の徐放性基剤としての有用性が確かめられており^{2),3)}、従ってリンパ系の癌治療

にもその効果が期待できる^{4),5)}。リンパ管造影手技を用いた interventional radiology の発想自体は、いままでも試みられたことがあるかもしれないが、我々の文献的検索では報告例が見あたらず、リピオドール中に組織破壊の少ない種類の抗癌剤を安定に懸濁することが困難だったのか、少なくとも臨床的に有効な方法として確立された形跡はない。我々は、骨盤、傍大動脈リンパ節への微視的転移の撲滅を目的として、カルボプラチン粉末とリピオドールの超音波懸濁液を Kinmonth 法により両足背のリンパ管から副作用無く注入する方法の検討を開始したので報告する。

対 象

1991年9月から1992年4月の間に12例に本法を施行した。このうち1例は片側足背からの注入が不完全であり、1例は注入中に懸濁液に沈澱を生じて注入したカルボプラチン量が不正確であったため評価対象から除外した。この2例を除く10例の内訳は男性6例、女性4例、年齢39—83歳、平均63.7歳であり、疾患は前立腺癌4例(Stage B 3例, D2 1例)、子宮頸癌3例(Stage II b, III b, IV 各1例)、子宮体癌1例(Stage I a)、直腸癌1例(Stage unknown)、悪性リンパ腫1例(Stage III)であった(Table)。

全例、組織学的に悪性腫瘍が確定されており、全身状態は良好で、病期的に骨盤腔内あるいは大動脈周囲のリンパ節に微視的なリンパ節内転移・浸潤がありうる症例であった。事前に本法の実験

的性格・仮説の意義・方法の危険性の説明を行い、本人および家族の同意の得られた者にものみ施行された。

治療日からの観察期間は、1カ月—8カ月で、平均4.5カ月である。

方 法

カルボプラチン粉末の必要量(10 mg, 20 mg, 30 mg)とリピオドール10 mlを超音波攪拌器で混和し、これを両下肢に注入するために2等分した。このカルボプラチン・リピオドール懸濁液を Kinmonth 法にて両足背より注入した。Phase I studyとしてカルボプラチンの総投与量は10 mg(片側5 mg)ずつ5例毎に増量した。なお、初期値として総投与量10 mgを任意に決定した。各投与量毎に1例ずつカルボプラチンの血中濃度を肘静脈採血により注入直後、30分後、1, 2, 3, 6時間後に測定した。本法施行後の手術例については両側内、外、総腸骨の郭清リンパ節の一部を検体として、リンパ節内プラチナ濃度を測定した。本法によると思われる許容できない副作用(リンパ管炎、リンパ管・リンパ節周囲組織の壊死等)が出現した場合、次例より総投与量を5 mg減じる方針とした。

結 果

正確に注入された10例のカルボプラチン総投与量は5例で10 mg, 5例で20 mgであった(Table)。

Table Patients characteristics

No.	Age	Sex	Diagnosis	Stage	Dose	Complication
1	67	M	Prostate Ca.	B	10 mg	(-)
2	39	F	Cervical Ca.	IV	10 mg	(-)
3	62	M	Prostate Ca.	D2	10 mg	(-)
4	82	M	Rectal Ca.	?	10 mg	(-)
5	83	M	Prostate Ca.	B	10 mg	(-)
6	69	F	Cervical Ca.	III b	20 mg	(-)
7	68	M	Malignant Lymphoma	III	20 mg	(-)*1
8	51	F	Cervical Ca.	II b	20 mg	(-)
9	69	M	Prostate Ca.	B	20 mg	(-)
10	47	F	Endometrial Ca.	I a	20 mg	(-)

*1: Swelling and redness at the suture

前立腺癌の1例（カルボプラチン総投与量 20 mg）に片側足背の発赤，腫脹を認めたが，皮膚縫合の抜糸不完全によると思われる，カルボプラチンのリンパ管内注入に起因する重篤な副作用は発現しなかった。

プラチナの血中濃度はカルボプラチン総投与量 10 mg, 20 mg のいずれも測定限界の 50 ng/ml 未満であった。

総投与量 20 mg の2例で1例は注入 48 時間後，1例は1週間後の手術時郭清リンパ節 6カ所の組織内プラチナ濃度を Fig. 1 に示す。最低 0.32 $\mu\text{g/gWet}$ 未満（測定限界）と低い値を示したリンパ節もあったが，最大では注入1週間後の右総腸骨リンパ節で 1.01 $\mu\text{g/gWet}$ ，注入 48 時間後の右内腸骨リンパ節で 3.51 $\mu\text{g/gWet}$ と明らかに静脈中濃度より有意に高い値を示した。カルボプラチン・リピドール懸濁液が取り込まれたリンパ節に，病理組織上マクロファージがリピドールを貪食している像が見られたが，明らかな構造の破壊は認められなかった（Fig. 2）。

総投与量 30 mg で注入中にシリンジ内に沈澱を生じ，全量投与できなかった。

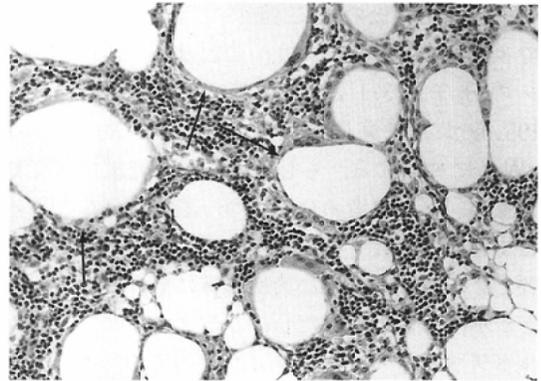


Fig. 2 Microscopic view of the resected lymph node. Note the phagocytosis of the oil-deposit by the macrophage (solid arrow).

考 察

総投与量 20 mg までの 10 例において，カルボプラチンをリンパ系に直接注入したことによると思われる副作用の発現はなく，この投与量は安全域内と思われた。骨盤内リンパ節の総重量あるいは体積を正確に測定することはできなかったが，経静脈の全身投与，経動脈の投与における一般的な総投与量の 1/15~1/30 のカルボプラチンが副作用なく局所リンパ節に集中的に投与されたことになる。この事実から，濃度依存性の強い本剤による治療効果が期待されると言えよう。

本法施行直後の経時的血中プラチナ濃度は総投与量 20 mg までにおいて測定限界（50 ng/ml）未満であり，また，投与1週間後のリンパ節内にプラチナが残存していたことから注入直後はカルボプラチン・リピドール懸濁液は骨盤内・傍大動脈リンパ節に集中的に取り込まれ，その後も長期にわたってカルボプラチンが残留していることが示唆された。

三谷らは lipiodol-bleomycin の気管分岐下リンパ節への直接注入にて他縦隔リンパ節への薬剤の順行性移行を証明している⁴⁾。今回の解析で，内腸骨リンパ節で高値が得られこれに矛盾するが，当該例のリンパ管造影では内腸骨リンパ節の描出はなく，懸濁液から溶出したカルボプラチンの逆流が推察された。

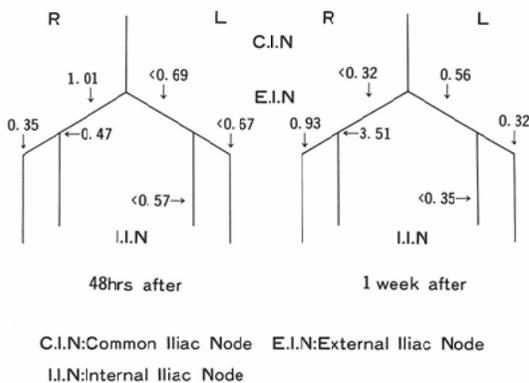


Fig. 1 Illustrative presentation of lymph nodes resected for the measurement of intra-nodal platinum concentration. (Unit: $\mu\text{g/gWet}$)

Left case: 47 year old female, endometrial cancer (stage Ia). Platinum concentrations were measured 48 hours after injection.

Right case: 51 year old female, cervical cancer (stage II b). Platinum concentrations were measured 1 week after injection.

投与1週間後のリンパ節内プラチナ濃度は最大で3.51 $\mu\text{g/gWet}$ であり、これは、カルボプラチンの分子量371.25およびプラチナの分子量195.08から換算してカルボプラチン約6.7 $\mu\text{g/gWet}$ に相当する。もし仮に、この組織内濃度で体重60 kgの患者の全身に均一濃度で分布させるとすればカルボプラチン投与量は約400 mgを必要とし、本法が長期高濃度維持に有効であったことが示唆された。ただし、リピオドール内でのカルボプラチンの分解やリンパ節内でのプラチナと蛋白の結合によるある程度の不活性化の可能性は否定できず、今後の検討課題である⁶⁾。大屋らの実験ではカルボプラチンの安定度は光と熱に影響されやすく、遮光、超音波攪拌時に発生する熱に注意を要する⁷⁾。

扁平上皮癌や悪性リンパ腫、睾丸腫瘍などに対するカルボプラチンの高い抗腫瘍効果を考えると⁸⁾、本法による選択的持続的リンパ節投与は、微視的病巣への高い効果が期待できる。放射線治療との組合せによって、放射線治療効果のリンパ節病変への選択的増強も期待できる。しかし、CTで描出されるような巨視的病変は、リピオドールからの抗癌剤の拡散のみによる治療では効果が期待できず、むしろ栄養血管に抗癌剤がある程度の濃度で入っていく静脈投与のほうが治療比が高いかもしれない。

なお、本報告は phase I trial に関するものであり、本法の有効性については十分な検討を行う段階ではないが、今後、主にCT、超音波断層による画像診断によって検討し、腫瘍マーカー高値例（前立腺癌のPSA、PAP、子宮頸癌のSCC、直腸癌のCEA等）についてはこれも含めて検討する予定である。また、他の治療法との比較、手術所見の検討、経過観察を行っていく必要がある。

結 論

本法は現時点で最大20 mgのカルボプラチンを副作用なく、局所に集中的に投与しうることが確認された。本法によりカルボプラチンは局所リンパ節内に高濃度で集積し、徐放性に溶出することが示唆された。総投与量30 mgにおいて沈澱を生じ、全量投与が困難であったことから、これ以上の投与量増加には投与法の改善が必要であり、現在開発中である。治療効果についてはまだ確認されていないが、注入可能な最大濃度の決定とともに今後検討していく必要がある。

文 献

- 1) Kinmonth, J. B.: Lymphography in man. Clin. Sci. 11: 13-20, 1952
- 2) Ohisi H, Uchida H, Yoshimura H, et al: Hepatocellular carcinoma detected by iodized oil, Use of anticancer agents. Radiology 154: 25-29, 1985
- 3) 稲津一穂: 食道リンパ流に関する実験的および臨床的研究, 医学研究, 54: 535-556, 1984
- 4) 三谷惟章, 下高原哲朗, 山王邦博, 他: 肺癌の術中補助療法としての経リンパ行性制癌剤投与に関する実験的・臨床的検討, 胸部外科, 39: 29-33, 1986
- 5) 小野原信一, 中條政敏, 阿辺山和浩, 他: 肺癌の局注療法を目的とした Cisplatin Lipiodol Suspension (CLS) の家兎肺への経皮的局注実験, 日医放, 52: 1433-1442, 1992
- 6) Yuen-Wah Chueng, James C. Craock, B. Rao Vishnuvajjala, et al: Stability of Cisplatin, iproplatin, carboplatin and tetraplatin in commonly used intravenous solutions. Am J Hosp. Pharm. 44: 124-130, 1987
- 7) 大屋彰利, 小島寛之: カルボプラチンの安定性. 化学療法領域, 6(10): 2186-2191, 1990
- 8) Laurence H. Einhorn, Stephen D. Williams: The Role of Cis-Platinum in Solid-Tumor. NEJM 300: 289-291, 1979