



Title	動注用油性抗癌剤MMC-oil suspension(MOS)の試作について
Author(s)	加治屋, 芳樹; 小林, 尚志; 日高, 仁 他
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1984, 44(4), p. 624-627
Version Type	VoR
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/17173">https://hdl.handle.net/11094/17173</a>
rights	
Note	

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

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

The University of Osaka

## 研究速報

## 動注用油性抗癌剤 MMC-oil suspension (MOS) の試作について

鹿児島大学医学部放射線医学教室

(主任: 篠原慎治教授)

加治屋芳樹	小林 尚志	日高 仁	小野原信一
前田 敏幸	池田 耕治	井上 裕喜	小山 隆夫
園田 俊秀	篠原 慎治		

(昭和59年2月6日受付)

(昭和59年2月23日最終原稿受付)

## MMC-oil suspension (MOS) as a new chemoembolic agent

Yoshiki Kajiya, Hisashi Kobayashi, Hitoshi Hidaka, Shinichi Onohara,  
 Toshiyuki Maeda, Koji Ikeda, Hiroki Inoue, Takao Oyama,  
 Toshihide Sonoda, and Shinji Shinohara

Department of Radiology, Kagoshima University, School of Medicine  
 (Director: Prof. Shinji Shinohara)

Research Cord No. : 514.4, 502.4

Key Words : Lipiodol, MMC, Chemo-embolic agent, Interventional radiology, Hepatoma

The lymphographic agent, Lipiodol (Ethiodol), has been found to selectively remain in tumor vessels. Based on this finding, a new chemoembolic agent for treatment of hepatoma, MMC-oil suspension (MOS) was prepared by a simple method of dispersing MMC into Lipiodol mixed with aluminium monostearate which served as a dispersing agent. Comparison of MOS with simple mixture of MMC and Lipiodol in vitro revealed that serial absorbance and titer of MMC were much higher in the former than in the latter up to 72 hours. This experimental result encouraged us to infuse MOS into the proper hepatic artery or more peripheral branch of 4 patients with hepatoma. Marked decrease in plasma AFP level followed this therapy without serious complications in these patients.

## はじめに

最近 chemo-embolic agents として、油性造影剤 Lipiodol と抗癌剤を組み合わせ腫瘍血管内に oil-embolization を惹起し、抗癌剤の抗腫瘍効果増強を期待する新しい動注療法が注目されている<sup>1)</sup>。今回われわれは油性造影剤 Lipiodol 中に抗癌剤を高度に均質化分散させ長時間停滞させうる

新しい chemo-embolic agent として MMC-oil suspension を試作したので若干の臨床経験をも加えて報告する。

## I. 材料および調製法

## (1) 材料

## a) Lipiodol Ultra Fluid

リンパ管造影用の Lipiodol Ultra Fluid (以下

Lipiodolと略す)はケシ油の脂肪酸エステルで、ヨード含有量38%w/vである。

### b) Aluminium Monostearate

Aluminium Monostearate(以下AMSと略す)は、ステアリン酸( $C_{18}H_{36}O_2$ )のアルミニウム化合物で日本薬局方第II部に掲載されている安全な分散安定剤で油性ペニシリソの懸濁性を維持する為に臨床的にも使用されている<sup>2)</sup>。

#### (2) 調製法

瑪瑙乳鉢にAMSの一定量(100mg)を取り出し、これにLipiodolの10mlを加え乳鉢でよく攪拌研和後、300メッシュの濾過器でろ過し均一とした後、130°Cにて30分間加熱する。以上の如き手順で作製したLipiodolとAMSの混合液1mlに対し市販のMMC末を2~6mgの割合で加え、乳鉢でよく攪拌研和することによりMMC-oil suspension(以下MOSと略す)を無菌操作にて試作した。

## II. 検討方法及び結果

### 1) In vitroにおける懸濁度と力価の経時的変化:

MOSの懸濁度を分光光度計(自記分光光度計

UV240/250、島津)にて経時的に測定し、同時に液クロマトグラフィーにて懸濁液1g中のMMCの力価も経時的に測定し、これらをMMCとLipiodolを単純混和した場合の測定値と比較した。

分光光度計による懸濁度の測定に関しては(Fig. 1a)。MOSでは混和後6時間までの吸光度3.000ABSを維持し、その後徐々に吸光度の低下を示し72時間後2.300ABSとなり平衡状態となつた。一方単純混和の場合、混和より10分後には吸光度3.000より1.200へと急激な低下を示し、以後平衡状態に達している。このようにMOSでは単純混和に比較して高い懸濁性が長時間得られたことより、MMCのLipiodol中の停滞性が高いことが示された。これは懸濁液中のMMCの力価(Fig. 1b)でみても、ほぼ同様の結果が得られている。

### 2) 塞栓術不能の進行肝癌に対する臨床応用:

無菌的に作製したMOS 2.5ml~5.0ml(MMC力価で10mg~30mg)を進行肝癌4例に超選択的な肝動脈内投与を施行し、 AFP(Table 1)肝機能、腎機能などの変化について検討した。

副作用としては、4例中2例に動注時軽い腹痛

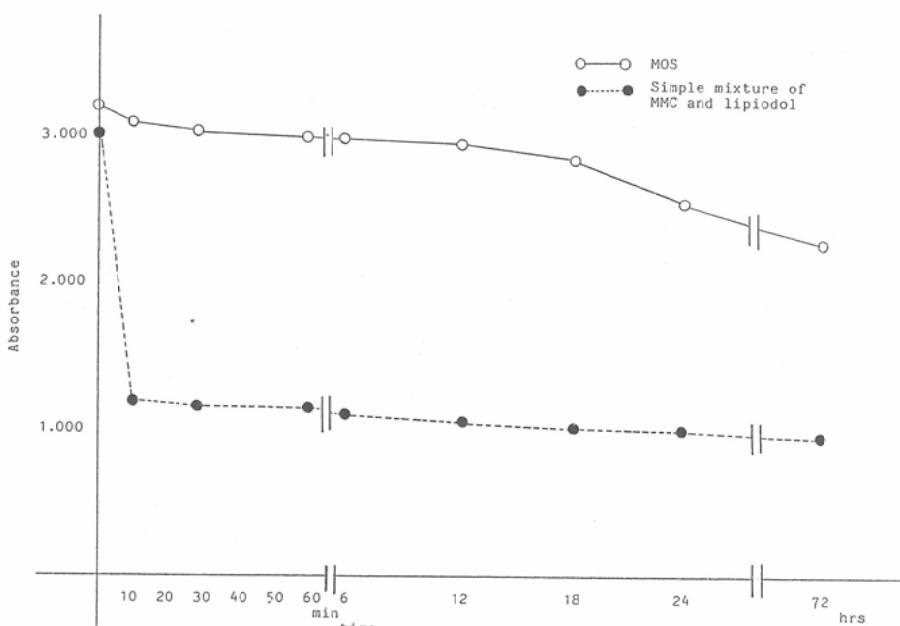


Fig. 1a. Change of absorbance by spectrophotometer in the MOS and the simple mixture of MMC and Lipiodol

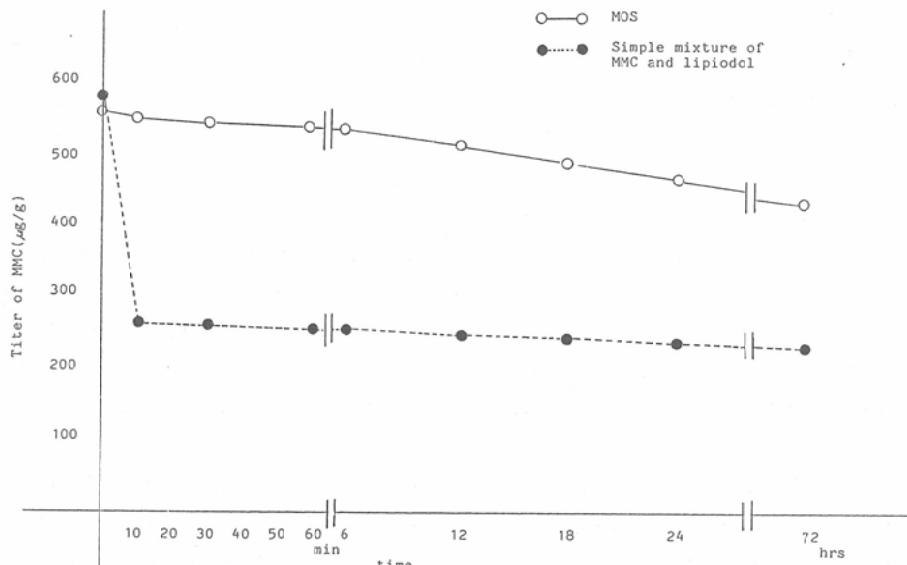


Fig. 1b. Titer of MMC in the MOS and the simple mixture of MMC and Lipiodol

Table 1 List of patients

Case	Age, Sex	Type of hepatoma	Infused artery	Dose of MOS (Titer of MMC)	AFP level (ng/ml)	
					Before infusion	3 weeks after infusion
1	55 yrs M	massive	proper hepatic	5 ml (16 mg)	2168	1296
2	49 yrs M	massive	proper hepatic	2.5 ml (10 mg)	1600	800
3	69 yrs M	massive	proper hepatic	5 ml (30 mg)	220000	110000
4	65 yrs F	mixed	right hepatic	3 ml (18 mg)	3209	1086

を認めたが、動注後の肝機能、腎機能には特に変化は認められなかった。一方 AFP は動注後 3 週目での follow up で全例に動注前値の約 50% の著明な低下が認められた。

### III. 考 素

近年肝癌に対する治療法として動脈塞栓術が確立されつつあり、治療成績でも外科切除に匹敵する効果をあげるようになってきている。しかし動脈塞栓術も外科切除と同様に限界があり、高度肝機能低下例、門脈本幹閉塞例は予後不良でありこれらの中例に対しては、従来通り抗癌剤の one-shot 動注などが実施されているが期待される程の効果は得られず肝癌治療における隘路となつて

いる。

一方最近 Lipiodol の腫瘍集積性に関する報告がみられ、当教室でも<sup>131</sup>I-Lipiodol を用い Lipiodol が超選択的に投与されることにより腫瘍部にのみ比較的長期間集積していることを確かめた<sup>3)</sup>。そこで Lipiodol を利用し抗癌剤の targeting を目的とした新しい chemo-embolic agent の開発を試みた。

今回われわれは、本来水溶性である MMC の固体粒子を油剤である Lipiodol 中に容易に混合させる方法として、分散安定剤 AMS に着目し Lipiodol の油剤としての性状を残したまま均一な MMC-oil suspension を作りうることに成功し

た。またこれらはMMCに限らずADR(Adriamycin), 5Fuなどでも応用可能なことをin vitroで確認している。さらにわれわれは、MOSを進行肝癌4例に臨床的に応用し全例においてAFPの著明な低下を認めかつMOSが安全に使用可能であることを確かめた。今後われわれの試作したMOSあるいは他の抗癌剤を用いたoil suspensionは進行肝癌に対する動注療法の新しい, chemo-embolic agentとして充分に利用しうるものと考えている。

## 文 献

- 1) 今野俊光, 前田 浩, 横山育三, 岩井 顯, 緒方

賢治, 田代征記, 上村邦紀, 持永瑞恵, 渡辺栄二, 中熊健一朗, 森永哲夫, 宮内好正:原発性肝癌の新治療法:油性リンパ管造影剤リビオドールと親油性高分子制癌剤スマンクスの肝動脈内投与とその臨床成績。癌と化学療法, 9(11):2005-2015, 1982.

- 2) Thomas, E.W., Lyons, R.H., Romansky, M.J., Rein, C.R., Kitchen, D.K.: Newer repository penicillin products. J. Am. Med. Assoc., 137: 1517-1519, 1948.
- 3) 小林尚志, 中条政敬, 島袋国定, 城野和雄, 坂田博道, 小山隆夫, 園田俊秀, 篠原慎治: Radioactive LipiodolのTranscatheter Arterial Embolizationによる肝癌治療の可能性について。日本医学会誌, 44:96-98, 1984.