



Title	PolysaccharideをCarrierとした抗癌剤動注療法
Author(s)	佐古, 正雄; 清水, 雅史; 広田, 省三 他
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1985, 45(9), p. 1278-1280
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/19020
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

研究速報

Polysaccharide を Carrier とした抗癌剤動注療法

神戸大学医学部放射線医学教室

佐古 正雄 清水 雅史 広田 省三 大槻 修平
長谷川正和 渡辺 英明 奥田謙一郎 土師 守

（昭和60年7月2日受付）

Intraarterial Infusion Therapy with Polysaccharide Solution as a Carrier of Anticancer Drugs

Masao Sako, Tadahumi Shimizu, Shozo Hirota, Shuhei Ohtsuki, Masakazu Hasegawa,
Hideaki Watanabe, Kenichiro Okuda and Mamoru Hase
Department of Radiology, Kobe University, School of Medicine

Research Cord No. : 514.4

Key Words : Polysaccharide, Mitomycin, Intraarterial infusion,
Hepatoma

Concentrated polysaccharide solution (PS) was utilized as a carrier of anti-cancer agents in order to prolong the effect of intraarterial infusion therapy. PS consists of dextran 40 (14%), sodium carboxymethyl cellulose (5%) and saline solution.

In this investigation, Mitomycin C (MMC) was dissolved in PS at a selected rate between 0.2 to 1 mg/ml.

Serologic and histologic data in experimental animals, normal dog livers and VX2 rabbit carcinomas at the thigh, showed the evidence of prolonged release of MMC from PS without any untoward reactions to the normal tissue.

The new agent was subsequently applied to 3 patients with advanced hepatoma, causing marked decrease of alpha fetoprotein with improved symptoms. In one patient with main portal occlusion, recanalization occurred as a result of diminution of tumor thrombus.

Concerning the mechanism of this agent, it may be postulated that high molecular polysaccharide solution will hold MMC for certain period of time in combination with its high viscosity, giving rise to lowering the velocity of blood flow, and adhering in some degree to the vascular intima, where MMC will be released slowly.

In conclusion, we consider polysaccharide solution has potential as a carrier of anti-cancer agents for prolonged release in intraarterial infusion therapy.

抗癌剤動注療法における効果増強を目的とする新しい試みとして、粘稠な polysaccharide 液に MMC を混和することにより局所滞留性の向上を図る動注療法を考案したので報告する。

I. 実験方法

Polysaccharide 液¹⁾（以下 PS）は、dextran 40と carboxymethylcellulose-Na（以下 CMC）をそれぞれ14%, 5%の割合で生理食塩水に溶解した

粘稠な液体で、更に造影能をもたせるために280 mgI/ml の Metrizamide を添加し、これに MMC を混和した溶液を作成した。以下 PS-MMC と略す。

次に PS-MMC の安全性、徐放性を確認するため、4頭の雑種成犬（10～12kg）の肝動脈内にカテーテルを留置し PS-MMC 2ml (MMC 0.2mg/kg)を注入し、経時的に X 線撮影及び末梢血中で

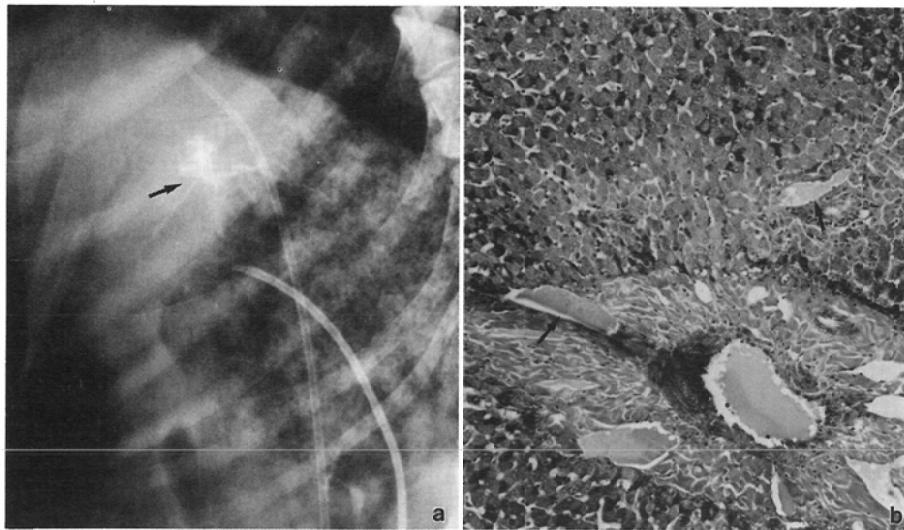


Fig. 1a The film taken at 10 min after infusion of PS-MMC (2ml) into left hepatic artery of a dog shows that arteries are still visualized with contrast seepage to the adjoining tissue (arrow).

Fig. 1b Histologic specimen of a dog liver obtained at 120min after infusion shows that PS still remains within the peripheral arteries less than 500 μ in diameter (arrow).

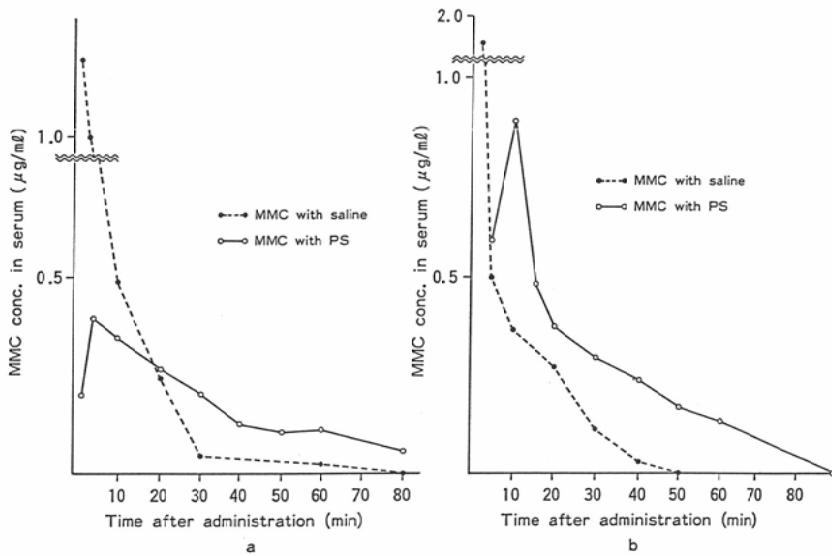


Fig. 2 The serum concentration of Mitomycin following intraarterial administration at a dose of 0.2mg/kg.
a) 4 dog livers. b) 4 rabbit VX2 carcinomas at the thigh.

の MMC 濃度を測定した。2 時間後 2 頭を屠殺し肝胆の組織学的検討を行なった。また、腫瘍内で動態を調べるために下腿に VX2 腫瘍を移植した 4 羽の家兎 (2~3kg) の患側総腸骨動脈にカーテ

ルを挿入し、PS-MMC 2ml (MMC 0.2mg/kg) を注入し成犬に対する実験と同様の検討を行なった。

II. 実験結果

成犬肝動脈による実験では、動注10分後のX線像で肝動脈内に鉄型状に造影剤が残存し、動脈周囲肝実質には extravasation による濃染像を認めた (Fig. 1-a)。この像は20分後にはほとんど消失し、120分後の造影では肝動脈は末梢迄明瞭に造影された。動注後の末梢血中の MMC 濃度は (Fig. 2-a), MMC 単独動注群では直後に $1.2\mu\text{g}/\text{ml}$ と最高値を示して以後急速に低下し大部分の MMC が肝を短時間に通過したことを示した。一方、PS-MMC 動注群では直後の最高値は $0.4\mu\text{g}/\text{ml}$ でその下降は緩徐であり局所滞留性により MMC の末梢血への移行が遅延することを示した。動注2時間後の PAS 染色による肝組織像では、径 500μ 以下の小動脈内に PS が残存していた (Fig. 1-b)。しかし、血栓形成や動脈壁への障害、胆のう壁の

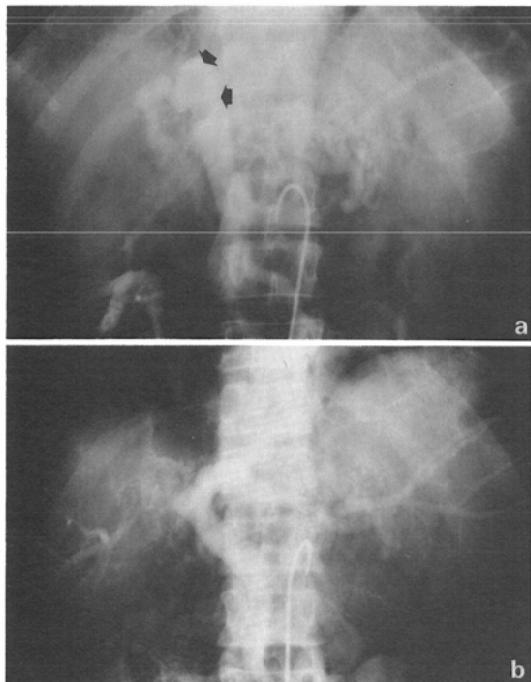


Fig. 3a A 54year-old man with hepatoma. Portogram shows tumor thrombus in the right main portal vein extending to main portal trunk (arrow).

Fig. 3b Four weeks after infusion of 10ml PS-MMC (10mg) into proper hepatic artery, tumor thrombus is markedly diminished with resultant recanalization of right postero-inferior branch. As the result, patient received hepatic embolization.

異常はみられなかった。家兎下腿 VX 2 腫瘍による実験でも、同様に PS-MMC の局所滞留性が示された (Fig. 2-b)。

III. 臨床応用

以上の実験から PS-MMC の局所滞留性及び安全性が確認されたので、動脈塞栓術が不可能であった進行肝癌 3 例に応用を試みた。なお、臨床応用に際しては CMC の含有量が 2% の PS を使用した。PS-MMC 10ml (MMC 10mg) を固有肝動脈より注入した結果、全例で AFP 値の低下と自覚症状の改善がみられ、うち 1 例では、A-P shunt と門脈 1 次分枝の腫瘍栓が著明に縮小し、動脈塞栓術が可能となった (Fig. 3)。腹痛や発熱など、何ら副作用は認められなかった。

IV. 考案

高度な肝機能障害や門脈腫瘍塞栓などのため、動脈塞栓術ができない進行肝癌例に対して従来 one shot 動注療法が行なわれてきたが、治療効果は必ずしも期待できず、更に優れた動注方法の開発が望まれている。この観点から今回の動注法を考案した。PS-MMC の作用機序に関しては、高分子多糖類がもたらす粘稠性により血流遅延や一過性の塞栓状態をきたすこと、また PS 内に保持された MMC が徐々に放出される結果高濃度の制癌剤が局所に停滞し、強い抗腫瘍効果を生じると考えられる。このことは動物実験で120分後の局所に PS を検出したこと、及び末梢血中の MMC 濃度が緩徐に下降したことからも推測される。PS は水溶性であるために種々薬剤の carrier となることや、安全性に関しては AV shunt の存在下でも肺塞栓を危惧することなく安全に投与でき、肝癌のみならず種々の悪性腫瘍に対する動注療法として応用が可能である。さらにバルーン閉塞下動注療法との併用により局所滞留効果の一層の向上が期待でき、現在検討中である。

References

- Sako, M., Yokogawa, S., Sakamoto, K., Adachi, S., Hirota, S., Okada, S. and Murao, S.: Transcatheter micrombolization with ferropolysaccharide A new approach to ferromagnetic embolization of tumors: Preliminary report. Investigative Radiology, Vol. 17 No. 6: 573-582, 1982