

肝悪性腫瘍動注療法に用いる Cisplatin-Lipiodol suspension の 肝臓、腎臓への影響に関する実験的研究

日 原 敏 彦

山梨医科大学放射線医学教室

抄 録 : Cisplatin-Lipiodol suspension (CLS) の固有肝動脈内動注後の早期の影響をしらべる目的で、四塩化炭素により作製した肝硬変ウサギおよび正常ウサギあわせて28羽に対して CLS (n=6), Cisplatin (CDDP) 単独 (n=6), Lipiodol 単独 (n=6), 生理食塩水 (n=8) をそれぞれ投与した。2羽は組織学的対照として用いた。処置後の CDDP の体内動態を検討するため、血清中および切除した肝臓と腎臓の白金濃度を測定した。肝臓および腎臓の組織学的変化と GOT, GPT, BUN, 血中クレアチニンの経時的変化を調べた。CLS を投与した肝硬変ウサギでは GOT, GPT が高値 ($P<0.01$) を示した。CDDP を投与した正常ウサギでは BUN, 血中クレアチニンが高値 ($P<0.01$) を示した。組織学的には CLS を投与した肝硬変ウサギで肝細胞変性と炎症浸潤が顕著であった。CDDP を投与した正常ウサギの腎臓で近位尿細管の変性と壊死が顕著であった。白金濃度の値は早期の肝臓と腎臓の障害の程度と関連性を示した。結論として、CLS 動注後早期に肝硬変ウサギで肝障害が重度(腎障害は軽度)になる傾向にあった。CLS を肝硬変に伴う肝悪性腫瘍に用いる際に注意が必要であることが示唆された。

キーワード シスプラチン・リピオドール懸濁液、動脈内投与、副作用、肝臓、腎臓

はじめに

肝悪性腫瘍に対する動注療法の効果増強の手段として抗癌剤を Lipiodol (LPD) と共に投与する方法が開発され、その際の薬剤として油性抗癌剤 SMANCS (Styrene Maleic Acid Neocarcinostain)¹⁾, Adriamycin (ADR)²⁾, MitomycinC (MMC)³⁾ などが用いられてきた。その後 Cisplatin (cis-diamminedichloroplatinum, CDDP) を用いた Cisplatin-Lipiodol Suspension (CLS)⁴⁾ が開発され現在に至っている。我々の施設でも CLS を用いて肝動脈内注入療法を行っておりその有用性を報告⁵⁾しているが、その反面 CLS による副作用が問題

となる。臨床においては肝悪性腫瘍に対する化学塞栓療法時の肝障害の指標として、血清トランスアミナーゼ (GOT, GPT) が用いられており、ゼラチンスポンジ細片を用いた肝動脈塞栓術後早期に上昇(1-2日目)することが知られている^{6), 7)}。CLS を用いた場合にも同様の上昇を認めると言われているが⁸⁾、我々は臨床的経験から肝硬変症例の方が正常症例より血清トランスアミナーゼが高値を示す傾向が認められる症例を経験している。しかしこの差は実際には腫瘍壊死によって流出する血清トランスアミナーゼが存在するため、肝実質の障害を反映しているか否か判定が困難である⁹⁾。また CLS を構成している CDDP は腎障害¹⁰⁾の強い抗癌剤であることが知られている。そこで我々は CLS 投与による肝臓および腎臓への早期の影響をウサギを用いて検討した。

対象および方法

1. 研究対象(表1)

日本白色種ウサギ雄28羽(体重2,900~3,000 g, 平均2,950 g)を実験動物として用いた。14羽ずつをそれぞれ肝硬変群と正常群に分けた。肝硬変群と正常群をさらにCLS群, CDDP溶液群, LPD群および生理食塩水群(0.6 ml, 12 ml)および, 組織学的対照として生理食塩水を入れないもの(一)に分けた。

2. 肝硬変作製

四塩化炭素(和光純薬)を等量のオリーブ油(吉田製薬)に溶かした混合液1.5 ml/kgを週2回12週にわたってウサギ背部に皮下注射することにより組織学的には乙型の肝硬変を作製した。

3. 各種薬剤の投与方法

Sodium pentobarbital (25 mg/kg)をウサギ耳介静脈に注射して全身麻酔を行なった。右大腿動脈にカテラン針(22ゲージ)を穿刺し, ガイドワイヤーを固有肝動脈まで進め, 3Fポリエチレンカテーテル(Cook社)を挿入した。透視下に60%Urografin 0.2 mlを注入し, カテーテ

ル先端の位置を確認後(図4)手動下に各薬剤を2分かけてゆっくり注入した。CLS 0.6 ml, CDDP溶液12 ml, CDDP 0.6 mlと, 薬剤に対する対照としてそれぞれの薬剤の量に相当する生理食塩水0.6 ml, 12 mlを固有肝動脈より注入した。CLSはCDDP溶液を乾燥させ粉末化した後, LPDと懸濁した。CLSの製造法の詳細に関してはすでに報告した⁵⁾。CDDP溶液12 ml, CLS 0.6 mlにはCDDP 6 mgを含有する。

4. 検討項目と検討方法

表1に示す実験群のうち組織学的基準を得るため屠殺した生理食塩水(一)(表1-f)以外の各群から実験開始時より心臓穿針法を用いて採血を行ない, 3日後に屠殺した。

1) 血清中白金濃度

CDDPの化学式は $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_2]$ であり, 白金(Pt)濃度の測定はCDDP濃度を直接反映している⁵⁾, すなわち白金濃度はCDDPの生体内動態を示している。そこで血清中, 組織内白金濃度と肝臓および腎臓の障害との関係の評価することを目的として白金濃度を測定した。CLS群, CDDP溶液群のウサギより投与後5分, 15分, 30分, 1時間, 12時間, 24時間に採血した血液を遠心分離して血清白金濃度を原子吸光光度法¹¹⁾により測定し, 得られた白金濃度は片対数グラフに標示した。なお測定には日立偏光ゼーマン原子吸光光度計Z-8000を用いた。

2) 組織内白金濃度

CLS群, CDDP溶液群のウサギを3日後に屠殺し肝組織と腎組織の1部を切離し, 測定試料を調整するため0.3~1 gの切片とした。その後, キレート抽出法¹²⁾にて処理し, 組織内白金濃度を原子吸光光度法により測定した。

3) 血清トランスアミナーゼ(GOT, GPT)の測定

各群のウサギより投与前, 投与後12時間, 24時間, 48時間, 72時間に採血した血液を遠心分離し, 各々の血清を比色計を用いて測定した。

4) 血中尿素窒素(BUN)と血中クレアチニン

表1. 実験群

肝硬変群		
a. Cisplatin-Lipiodol suspension (CLS) 群	(0.6 ml)	3羽
b. Cisplatin(CDDP) 群	(12 ml)	3羽
c. Lipiodol (LPD) 群	(0.6 ml)	3羽
d. 生理食塩水群	(0.6 ml)	2羽
e. 生理食塩水群	(12 ml)	2羽
f. 生理食塩水	(一)	1羽
正常群		
a. Cisplatin-Lipiodol suspension (CLS) 群	(0.6 ml)	3羽
b. Cisplatin(CDDP) 群	(12 ml)	3羽
c. Lipiodol (LPD) 群	(0.6 ml)	3羽
d. 生理食塩水群	(0.6 ml)	2羽
e. 生理食塩水群	(12 ml)	2羽
f. 生理食塩水	(一)	1羽
合 計		28羽

の測定

3) と同様の血清を用いて、BUN は Urease Indophenol 法、クレアチニン は Folin-Wu 法により測定した。

3)～4) で得たデータのうち各時点での各々の薬剤のデータと同量の生理食塩水投与より得られたデータとを比較した。統計学的解析には Student's *t*-test を用い有意水準の 5%, 1% 以下の 2 段階で表示した。

5) 組織学的分析

実験群(表 1)のウサギを屠殺後、開腹して採取した肝組織と腎組織を 10% ホルマリン溶液で固定し、パラフィン包埋後、薄切切片に hematoxylin-eosin (HE) 染色を行い、組織学的検討を行なった。

組織学的障害程度は光学顕微鏡下の各組織像内での障害性所見の出現頻度を比較し、4 段階(— なし, + 軽度, ++ 中等度, +++ 重度)に分類して判定した。障害性所見としては、肝臓では肝細胞好酸性変性、肝細胞膨化、炎症性細胞浸潤(小葉内、間質)、腎臓では近位尿細管上皮の変性・壊死、糸球体の LPD による空胞を用いた。

結 果

1. 血清中白金濃度(図 1)

肝硬変群では初期値は低く、CLS 群、CDDP 溶液群ともにゆるやかな低下を示した。正常群の CDDP 溶液群では 2 相性の濃度変化を示し、1 相目は急激な低下を示した。

2. 肝臓および腎臓の組織中白金濃度(表 2)

CLS 群は CDDP 溶液群よりも肝臓での濃度が高く、CDDP 溶液群は CLS 群より腎臓での濃度が高い傾向を示した。また統計学的に有意ではないが肝硬変群は正常群より肝臓への集積濃度が高い傾向を示した。

3. 肝機能検査(GOT, GPT), (図 2 -a, b, c, d)

肝硬変群において CLS 群の GOT では 24 時間をピークとする上昇がみられた($P<0.01$)。GPT では肝硬変の CLS 群は 48 時間にピークを

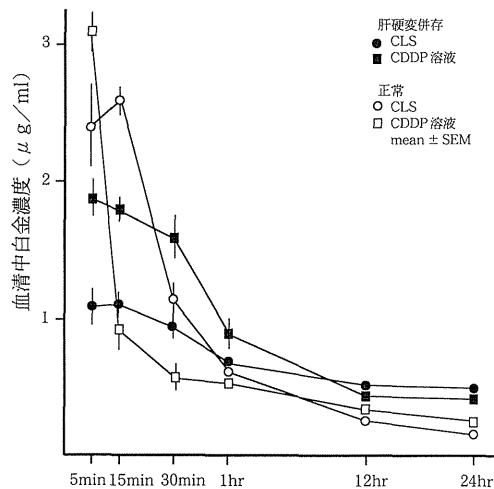


図 1. 血清中白金濃度の推移

表 2. 3 日後の組織内白金濃度(μg/g)

		肝硬変群	正 常 群
肝臓	CLS 群	1.62±0.8	1.52±0.1
	CDDP 溶液群	1.45±0.2	1.35±0.1
腎臓	CLS 群	5.21±0.7	5.1 ±0.3
	CDDP 溶液群	6.30±0.5	6.74±0.6

Mean±SEM.

示した($P<0.01$)。他の変化はほぼ GOT と同様であった。正常群の CLS 群でも GOT において 24 時間後に有意な上昇がみられた($P<0.05$)。

4. 腎機能検査(BUN, クレアチニン), (図 3 -a, b, c, d)

肝硬変群の CLS 群と CDDP 溶液群は 48 時間まで上昇し、その後低下を示した。正常群での CDDP 溶液群は 72 時間まで直線的に上昇を示した($P<0.01$)。クレアチニンにおいてもほぼ同様の変化が認められた。

5. 組織学的分析(表 3 -a, b)

1) 肝硬変群(図 5 -a, b, c, d, e, f)

四塩化炭素を 12 週皮下注射することによりおむね肝臓は隔壁性線維増殖による偽小葉を形

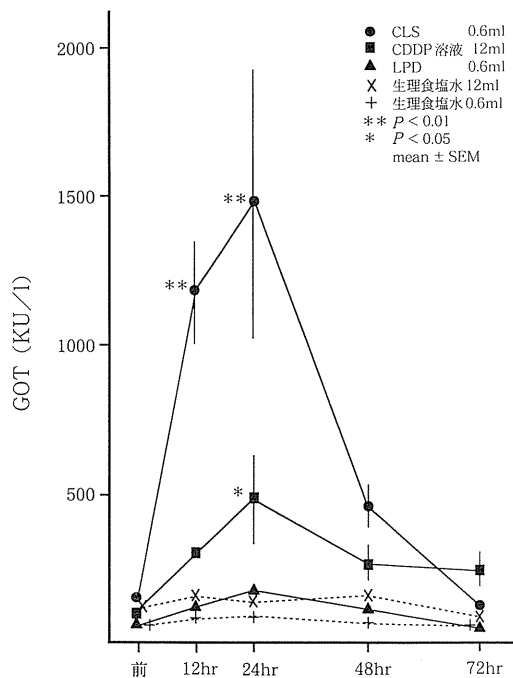


図 2-a. GOT の推移(肝硬変群)

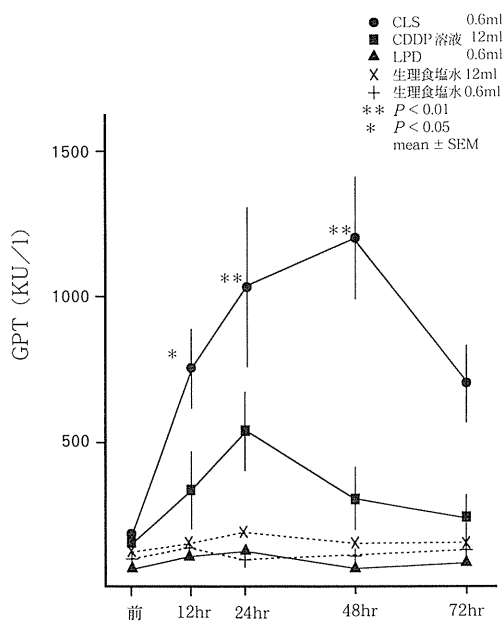


図 2-c. GPT の推移(肝硬変群)

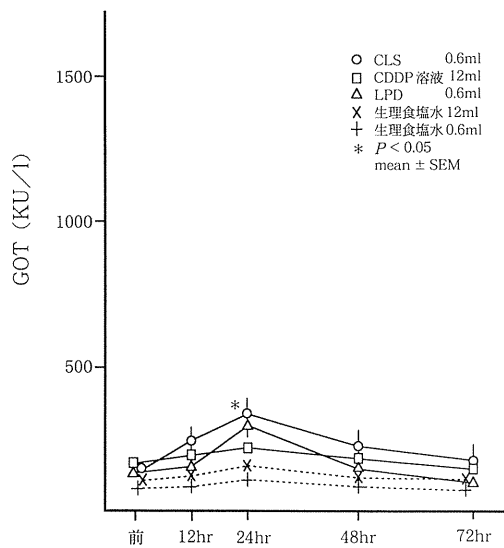


図 2-b. GOT の推移(正常群)

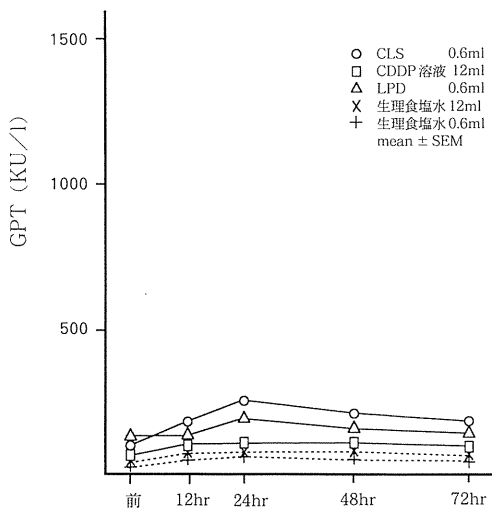


図 2-d. GPT の推移(正常群)

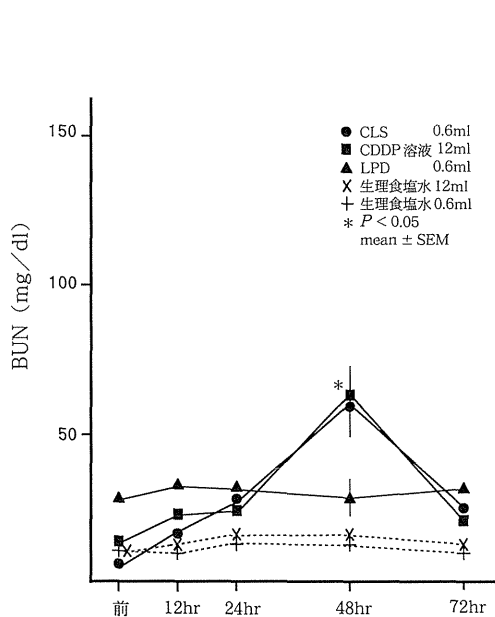


図 3-a. BUN の推移 (肝硬変群)

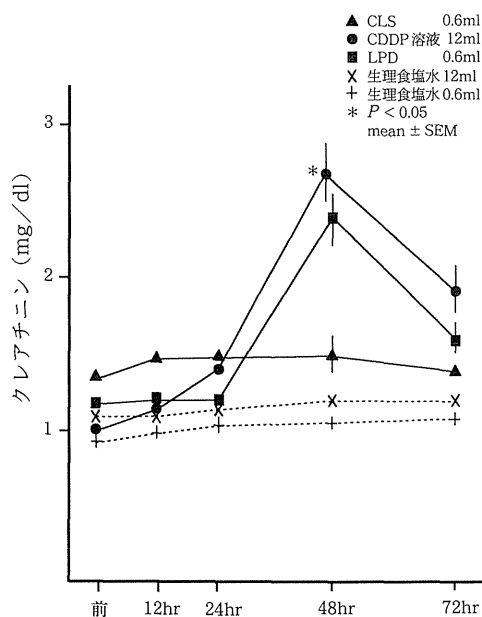


図 3-c. クレアチニンの推移 (肝硬変群)

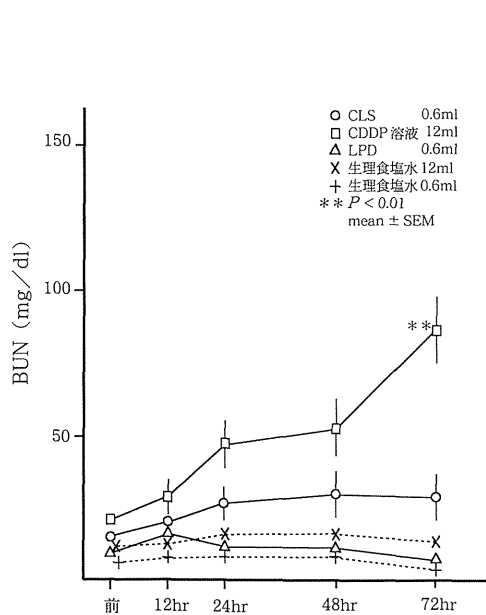


図 3-b. BUN の推移 (正常群)

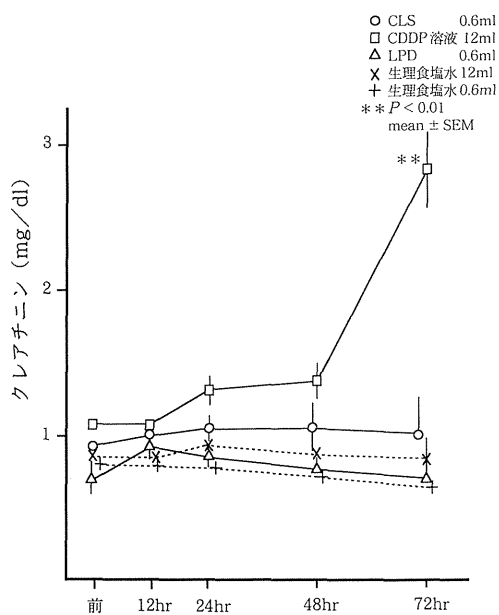


図 3-d. クレアチニンの推移 (正常群)

表 3-a. 肝臓の組織像

		肝硬変群	正 常 群
生理食塩水群	肝細胞好酸性変性	+	—
	肝細胞の膨化	+	—
	炎症性細胞浸潤		
	小葉(偽小葉)内 間質	+	— —～+
CLS 群	肝細胞好酸性変性	+++	+
	肝細胞の膨化	+～++	—～+
	炎症性細胞浸潤		
	小葉(偽小葉)内 間質	++ +	—～+ +～++
CDDP 溶液群	肝細胞好酸性変性	+	—
	肝細胞の膨化	++	—～+
	炎症性細胞浸潤		
	小葉(偽小葉)内 間質	+	— —～+
LPD 群	肝細胞好酸性変性	+	—
	肝細胞の膨化	+	—
	炎症性細胞浸潤		
	小葉(偽小葉)内 間質	+	— —～+

— なし, + 軽度, ++ 中等度, +++ 重度

成し, 中心静脈は消退し, 胆管壁の肥厚がみられ, 乙型肝炎硬変の像を呈した(図 5-a)。生理食塩水を入れた群(表 1-d, e)でも同様の所見を得た。CLS 群では好酸性変性を示す肝細胞の増加と偽小葉内炎症細胞の増加が肝全体で観察された(図 5-b)。CDDP 溶液群では肝細胞細胞質の膨化(淡明化)が肝臓の一部にみられた(図 5-c)。LPD 群では生理食塩水と比較して

著しい変化を認めなかった(図 5-d)。以上の結果をまとめたのが表 3-a である。

腎臓においては, 生理食塩水群では近位および遠位尿細管, 集合管, 糸球体に明らかな異常は認められなかった。しかし, CLS 群, CDDP 溶液群では近位尿細管上皮の変性・壊死を認め(図 5-e), CLS 群と LPD 群では糸球体に空胞を認めた(図 5-f)(表 3-b)。

2) 正常群(図 5-g, h, i, j, k, l)

生理食塩水(—)および生理食塩水を入れた群は正常の肝小葉構造を示した(図 5-g)。

CLS 群においては, グリソン鞘内と類洞に LPD による空洞がみられ, また間質性炎症反応も顕著に見られた。その周囲には好酸性変性肝細胞の出現が認められた。間質にも LPD による空洞が観察された(図 5-h)。CDDP 溶液群では肝細胞細胞質膨化(淡明化)が肝臓の一部に認められた(図 5-i)。LPD 群にも CLS 群と同様の変化が認められたが, その範囲は CLS 群より狭い範囲であった(図 5-j)。以上の結果をまとめたのが表 3-a である。

腎臓においては CDDP 溶液群で近位尿細管上皮領域に変性・壊死が認められた(図 5-k)。同様の変化が CLS 群にも認められたが, CDDP 溶液群ほど著しくはなかった。CLS 群, LPD 群のいずれにおいても糸球体内に LPD による空洞を認めた(写真 2-l)(表 3-b)。

表 3-b. 腎臓の組織像

		肝硬変群	正 常 群
生理食塩水群	近位尿細管上皮の変性・壊死	—	—
CLS 群	近位尿細管上皮の変性・壊死	+	+
	糸球体の LPD による空胞	+	+
CDDP 溶液群	近位尿細管上皮の変性・壊死	+	+～++++
LPD 群	近位尿細管上皮の変性・壊死	—	—
	糸球体の LPD による空胞	++	+～++

— なし, + 軽度, ++ 中等度, +++ 重度

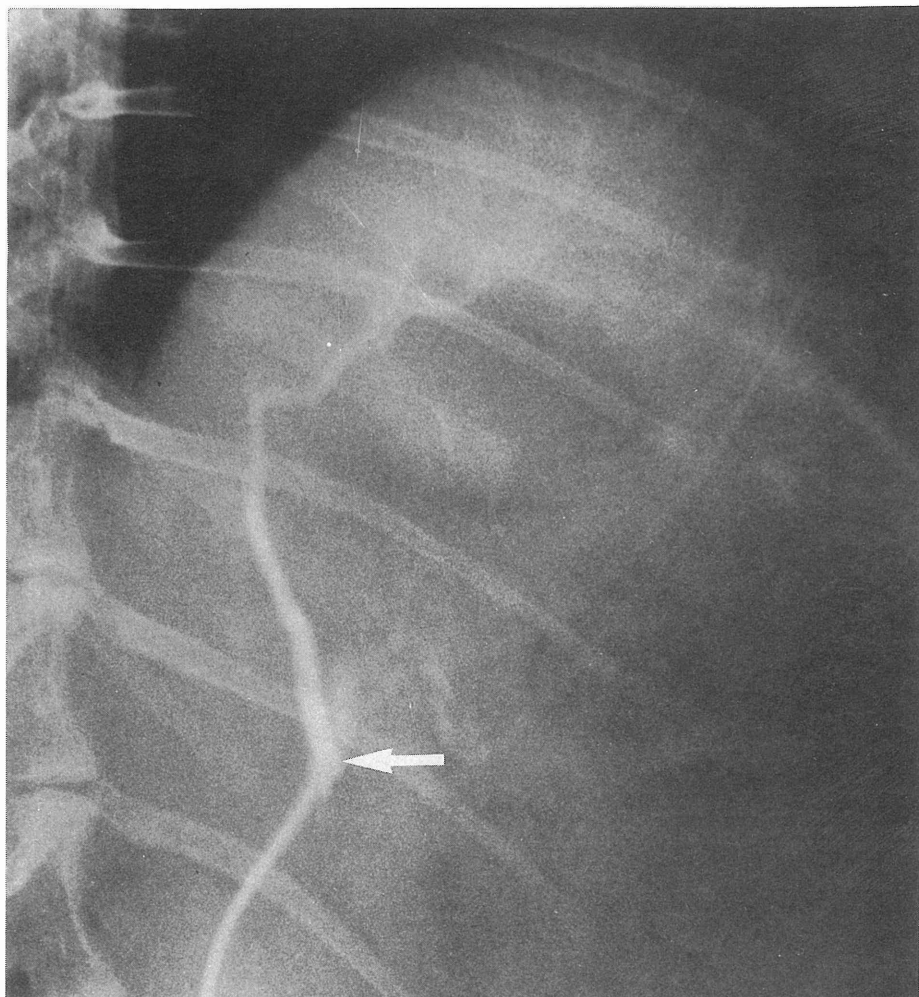
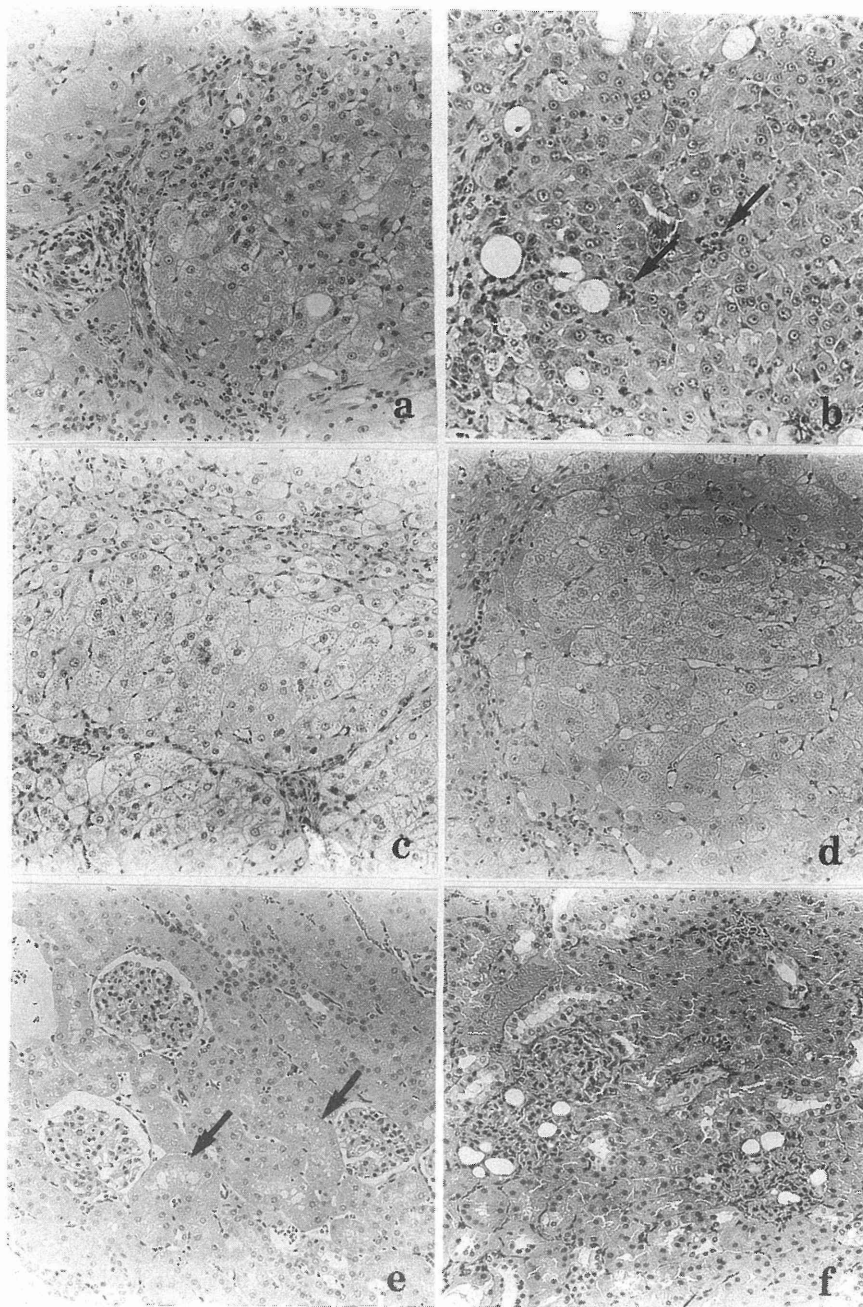


図4. ウサギ固有肝動脈造影(右側面像)
各種薬剤をこの動脈内にカテーテル先端(矢印)をおいて注入した.

考 案

CDDP は、1965年に Rosenberg ら¹³⁾により発見された錯塩で、最初は E. Coli に対する分裂阻害作用が研究され、動物腫瘍でその効果が証明された。1971年に Hill ら¹⁴⁾により臨床に導入されて現在に至っている。作用機序の詳細は不明であるがDNA合成を阻害するとされている。臨床効果の有効性の高いものとして睾丸腫瘍¹⁵⁾、卵巣腫瘍¹⁶⁾、膀胱腫瘍¹⁷⁾、子宮頸癌¹⁸⁾など注目すべき成績をあげている。また本剤の

副作用として腎障害¹⁰⁾が最も注意すべき障害として指摘されている。本剤が肝細胞癌の治療に CLS として使用された報告は1986年の佐々木ら⁴⁾の報告が最初でそれ以前の点滴静注法¹⁹⁾や肝動注法²⁰⁾では十分な効果が得られていない。我々の施設でも1986年より CLS を肝腫瘍(主に肝細胞癌)に用いその有効性を報告⁵⁾してきているが、CLS の肝臓への障害を調べるため固有肝動脈から動注した症例において、術後2日目の血清トランスアミナーゼが正常肝に比べて肝硬変で高い傾向が認められた。しかしな



- 図 5 a. 肝硬変群の生理食塩水(－)例
中心静脈の消退，隔壁状の線維性増生，胆管壁の肥厚がみられる。(HE 染色， $\times 200$)
- b. 肝硬変群の CLS 注入群
好酸性変性を示す肝細胞が著しく増加している。さらに偽小葉内に炎症性細胞の浸潤がみられる(矢印)。(HE 染色， $\times 200$)
- c. 肝硬変群の CDDP 溶液注入群
肝細胞細胞質の膨化(淡明化)がみられる。(HE 染色， $\times 200$)
- d. 肝硬変群の LPD 注入群
生理食塩水(－)例との間に差を認めない。(HE 染色， $\times 200$)
- e. 肝硬変群の CDDP 溶液注入群の腎臓組織
近位尿管上皮の変性・壊死が部分的に認められる(矢印)。(HE 染色， $\times 200$)
- f. 肝硬変群の LPD 注入群の腎臓組織
糸球体内に LPD による空胞がみられる。(HE 染色， $\times 200$)

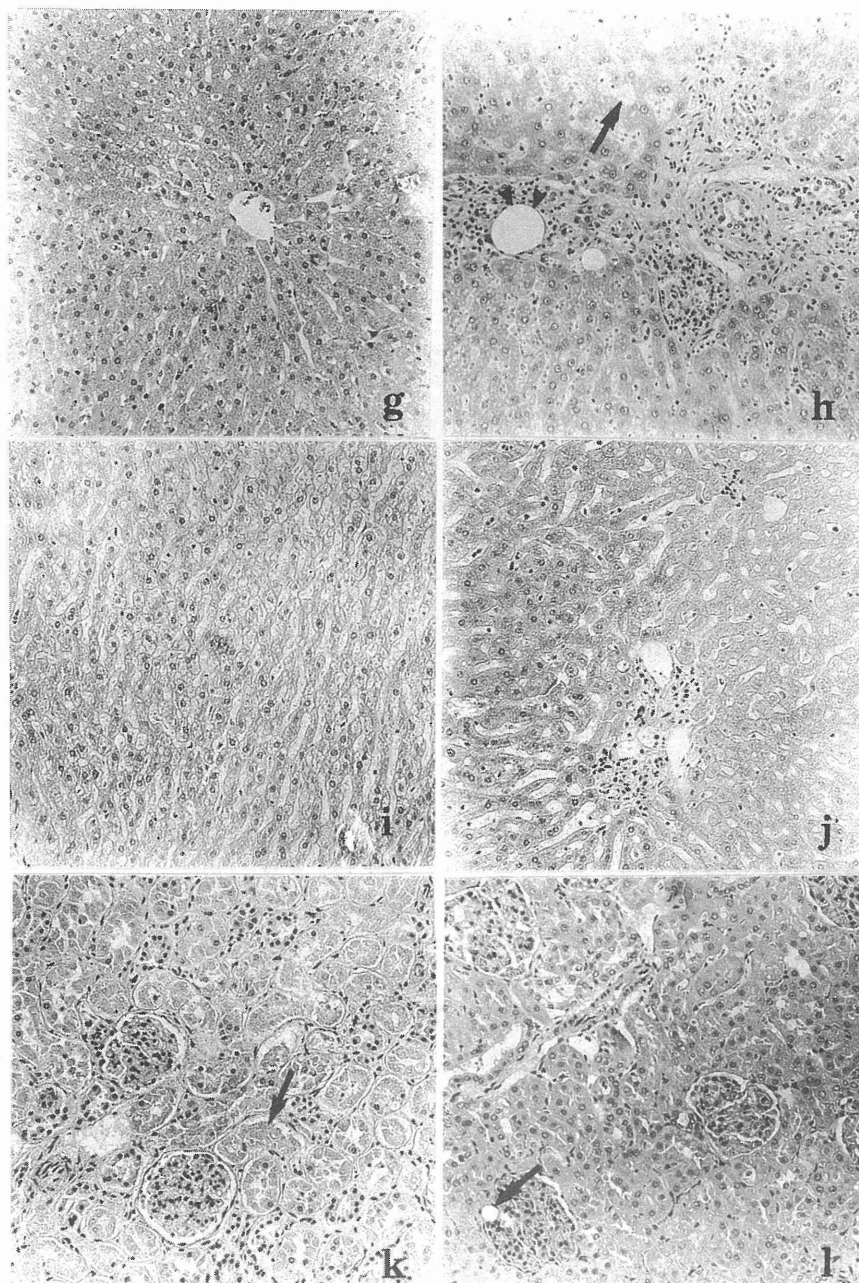


図 5 g. 正常群の生理食塩水(ー)例. (HE 染色, $\times 200$)

h. 正常群の CLS 注入群

類洞に LPD による空胞がみられる(矢印). 間質性の炎症反応があり, その部分にも LPD による空胞がみられる(矢頭). 間質性炎症反応周囲の肝細胞に好酸性変性がみられる. (HE 染色, $\times 200$)

i. 正常群の CDDP 溶液注入群. (HE 染色, $\times 200$)

肝細胞細胞質の軽度の膨化(淡明化)がみられる. (HE 染色, $\times 200$)

j. 正常群の LPD 注入群

CLS 群と同様の変化がみられるが, その範囲は CLS 群と比べると狭い. (HE 染色, $\times 200$)

k. 正常群の CDDP 溶液注入群の腎臓組織

近位尿管上皮に変性, 壊死がみられ, 上皮細胞の核の消失が認められる(矢印). (HE 染色, $\times 200$)

l. 正常群の CLS 注入群の腎臓組織

糸球体内に LPD による空胞がみられる(矢印). (HE 染色, $\times 200$)

がら、肝細胞癌自体壊死に至ると血清トランスアミナーゼを放出するため肝硬変部の障害が著しいかどうか判定するのは難しい⁹⁾。そこで我々は CLS による肝障害の程度を四塩化炭素で作成した肝硬変ウサギと正常ウサギで評価してみた。

血清中の白金濃度に関しては肝硬変群の CLS 群、CDDP 溶液群は初期値も低くゆるやかな血清中濃度の低下を示した。これは CLS からの CDDP の遊離が徐放性であることと肝硬変による肝血流の低下が関与している可能性があると考えられる。正常群の CDDP 溶液群は最も早く濃度が低下した。

3 日後の組織内白金濃度を測定した結果で肝硬変群と正常群の間に統計的有意差は認めなかった。CLS 群で肝組織内濃度が高い傾向がみられた。また CDDP 溶液群では腎組織内濃度が高い傾向がみられた。この所見は血清中の白金濃度の推移と比較して矛盾しないと思われる。

血清トランスアミナーゼの変化は肝硬変群で 24 時間に有意な上昇を示した。肝硬変群では CDDP の停滞が長いこと肝障害が顕著に出現することが推察される。血中の BUN、クレアチンに関しては肝硬変群の CLS 群、CDDP 溶液群では一過性に障害を示したが回復する傾向を示した。一方正常群では CLS 群、LPD 群は変化が乏しかったが CDDP 溶液群は 72 時間まで上昇を続けた。この上昇は急激に CDDP が腎臓に排出され、高濃度の CDDP に腎臓が障害されたと考えられ組織学的所見と一致する。

3 日後の組織学的検討において肝硬変群の CLS 群に好酸性変性をおこした肝細胞の増加と偽小葉内炎症細胞の増加が認められたが、正常群で見られた間質性炎症反応は軽度であった。この原因に関しては不明であったが、肝硬変群と正常群の循環動態の違いが関与していると考えられる。正常群では LPD 群で頰洞内とグリソン鞘内に LPD によると思われる空胞を認め、CLS 群では同様の所見がやや広範囲に観察された。CDDP 溶液群では肝細胞細胞質

膨化(淡明化)が肝臓の一部に認められたが、CDDP の影響による肝細胞変性の一所見と考えられる。すなわち CDDP 溶液群では高濃度の CDDP が、肝臓を短時間に通過する状態であり、CLS 群では LPD から徐々に長時間流出する状態、この違いが肝細胞の変性の違いとして認められたと考えられる。以上述べてきた結果より肝硬変では CLS によって障害が顕著に現われる傾向にあり CDDP の肝内停滞時間が長いことがそれを助長しているようである。

腎障害は肝硬変群では肝臓からの CDDP の流出の遅れを反映しているため腎障害がある程度軽減されているようである。臨床において、我々の施設で肝硬変を伴う肝細胞癌 5 例に CLS を選択的に肝動注した際に、その前後で腎機能を評価したが異常は認められなかった²¹⁾。このことは腫瘍外の肝実質に流出した量に関連性があると考えられる。3 日後にウサギを屠殺して調べたこれらの組織学的所見は、薬剤注入後血液の生化学的変化が 24 時間、48 時間をピークとしておこったことから考えて、薬剤の作用効果をよく反映しているものと考えられることができる。

本研究によると、実験的肝硬変における CLS による肝障害は顕著に現われており臨床に用いるときにはこの実験結果をそのままあてはめることはできないにしても注意が必要であろう。諸家の報告では、薬理学的に昇圧剤である Angiotensin II を投与して正常血管を収縮させ、相対的に腫瘍内血流を増大させる⁸⁾、また CDDP の中和剤である Sodium thiosulfate (STS) を上腸間膜動脈から動注して門脈経由で肝実質内の CDDP を中和させるなどの方法⁴⁾がとられている。我々は腫瘍の存在する区域ないし亜区域までカテーテルを進め超選択的に動注する方法を用いている²²⁾。腫瘍血管が CLS で飽和した時点で動注を中止するなどの工夫も行っている。また、CDDP 溶液を静注に用いる場合には同時に大量の補液を行って腎臓への CDDP の停滞を除去しているが²³⁾ CLS を用いる場合でもその障害がないわけではなく同様の

処置が必要と思われる。

結 語

肝悪性腫瘍の動注療法に用いられる CLS の肝臓および腎臓に対する注入後早期の影響を肝硬変ウサギと正常ウサギを用いて検討した。

1. 血清トランスアミナーゼは肝硬変群のCLS群で有意($P<0.01$)な上昇を示した。このことは肝硬変の肝臓からの CDDP の流出遅延が関連していることが示唆された。

2. 一方、肝硬変群の CLS 群では腎臓の障害が軽減する傾向が認められた。

3. 組織学的所見では、肝硬変群の CLS 群では好酸性変性を示す肝細胞の増加、偽小葉内炎症細胞の増加(HE 染色)が他の群より多く観察された。組織学的にも CLS の肝障害性が顕著であることが示唆された。

4. 本研究の結果を臨床にあてはめるとすれば、肝悪性腫瘍に CLS を用いる場合、特に肝硬変を合併している症例においては著しい肝障害がおこることが考えられ、腫瘍外肝実質への取り込みを軽減する工夫が必要であろう。

謝 辞

稿を終わるに当たり、助言をいただいた内山暁教授、荒木力助教授、第一病理の須田耕一助教授に深謝を表すると共に、医局員の皆様への御協力に深く感謝致します。また薬剤作成に御協力いただいた薬剤部諸先生方に深く感謝致します。

本実験は山梨医科大学動物実験指針に沿って行なわれた。

文 献

1) 今野俊光, 前田 浩, 横山育三, ほか. 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新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. 1982; **9**: 2005-2015.

2) 佐々木洋, 今岡真義, 中森正二, ほか. 動脈塞栓を併用したリビオドール・アドリマイシン懸濁液動注による肝細胞癌の治療—主として組織学的検討からみた有効性について—. 日癌治. 1985; **20**: 1357-1365.

3) 加治屋芳樹, 小林尚志, 日高 仁, ほか. 動注用油性抗癌剤 MMC-oil suspension (MOS) の試作について. 日医放会誌. 1984; **44**: 1313-1321.

4) 佐々木洋, 今岡真義, 岩永 剛, ほか. 肝細胞癌に対する新しい動注化学塞栓療法—リビオドール, シスプラチンサンドイッチ療法—日癌治. 1986; **21**: 647-654.

5) Araki T, Hihara T, Kachi K, *et al.* Newly developed transarterial chemoembolization material: CDDP-Lipiodol suspension. Gastrointest Radiol 1989; **14**: 46-48.

6) Yamada R, Sato M, Kawabata M, *et al.* Hepatic artery embolization in 120 patients with unresectable hepatoma. Radiology 1983; **148**: 397-401.

7) 市田隆文, 小島 隆, 紺田健彦, ほか. 肝細胞癌に対する Transcatheter Arterial Embolization 療法の臨床病理学的検討—適応と限界に関する研究—. 肝臓. 1982; **23**: 629-640.

8) 柴田淳治, 木村俊一, 近沢秀人, ほか. リビオドール中シスプラチン懸濁液(LPS)による肝細胞癌の動注化学療法そのⅡ—臨床的検討—. 日癌治. 1988; **23**: 2750-2759.

9) 竜崇正, 山本 宏, 平沢博之, ほか. 肝動脈塞栓術, リビオドール動注後の肝機能の変化に関する検討—動脈血中ケトン体比を中心に—. 肝臓. 1987; **71**: 745-753.

10) Von Hoff DD, Schilsky R, Reichert CM, *et al.* Toxic effects of cis-dichlorodiammineplatinum (II) in man. Cancer Treat Rep 1979; **63**: 1527-1531.

11) Leroy AF, Wehling ML, Stonseller HL, *et al.* Analysis of platinum in biological materials by flameless atomic absorption spectrophotometry. Biochem Med 1977; **18**: 184-191.

12) Sekiya S, Iwasawa H, Takamizawa H. Comparison of the intraperitoneal and intravenous routes of cisplatin administration in an advanced ovarian cancer model of the rat. Am J Obstet Gynecol 1985; **153**: 106-111.

13) Rosenberg B, Van Camp L, Trosko JE, Mansour VH. Platinum compounds: a new class of potent antitumor agents. Nature 1969; **222**: 385-386.

14) Hill JM, Loed E, Maclellan A. Clinical studies of platinum coordination compounds in the treatment of various malignant diseases. Cancer Chemother Rep 1975; **59**: 647-659.

- 15) Merrin C. A new method to prevent toxicity with high doses of cis-diammine platinum. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1976; **17**: 243.
- 16) Bruckner HW, Cohen CJ, Gusberg SB. Chemotherapy of ovarian cancer with adriamycin (ADM) and cis-platin (DDP). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1976; **17**: 287.
- 17) Yogoda A. Future implications of phase 2 chemotherapy trials in ninety five patients with measurable advanced bladder cancer. *Cancer Res* 1977; **37**: 2775-2780.
- 18) 橋井康二, 高橋 晃, 貫田朋子, ほか. 婦人科悪性腫瘍進行例に対する CDDP 大量局所注入療法. *日癌治*. 1990; **25**: 1472-1481.
- 19) Melia WM, Westaby D, Williams R. Diamminedichloride platinum (cis-platinum) in the treatment of hepatocellular carcinoma. *Clin Oncol* 1981; **7**: 275-280.
- 20) 市田隆文, 緒田健彦, 柴田 貢, ほか. 肝腫瘍に対する CDDP (シスプラチン) 大量動注 one shot 療法の検討. *日消誌*. 1982; **79**: 1800.
- 21) 可知謙治, 荒木力, 日原敏彦, ほか. 肝悪性腫瘍に対する CDDP-LPD suspension 動注療法—血中 CDDP 濃度の推移—. *日医放会誌*. 1988; **48**: 267.
- 22) 日原敏彦, 荒木 力, 可知謙治, ほか. 肝腫瘍に対する化学塞栓療法後の肝区域・亜区域内の Lipiodol 停滞の検討. *山梨医大誌*. 1989; **4**: 133-139.
- 23) Gonzalez-Vitale JC. The renal pathology in clinical trials of cis-platinum (II) diamminedichloride. *Cancer* 1977; **39**: 1361-1371.

Early Influence of Intraarterial Administration of Cisplatin-Lipiodol Suspension (CLS) on the Liver and Kidneys

Toshihiko Hihara

Department of Diagnostic Radiology, Yamanashi Medical College

The early influence of intraarterial administration of cisplatin-lipiodol suspension (CLS) in 28 rabbits with normal and CCl₄-induced cirrhotic liver was evaluated. In these rabbits, CLS (n=6), cisplatin (CDDP) (n=6), lipiodol (n=6), and control saline (n=8) were injected into the proper hepatic artery. Two rabbits were examined as a histologic control. Platinum concentrations in serum, and in hepatic and renal specimens were determined to evaluate CDDP pharmacokinetics. Histologic changes in hepatic and renal specimens, and GOT, GPT, BUN, and creatinine serum levels were evaluated. CLS produced high serum levels of GOT and GPT ($P<0.01$) in the cirrhotic rabbits. CDDP produced high serum levels of BUN and creatinine ($P<0.01$) in the normal rabbits. Administration of CLS resulted in marked hepatocellular degeneration and inflammatory infiltrate in the livers of the cirrhotic rabbits, while administration of CDDP resulted in marked proximal tubular degeneration and necrosis in the kidney of the normal rabbits. Early hepatic and renal damage was related to platinum concentration. After intraarterial administration of CLS, there was marked hepatic reaction and mild renal reaction in the cirrhotic liver. It is suggested that this preparation should be used with caution in cirrhotic patients with malignant hepatic neoplasms.

Key words: Cisplatin-Lipiodol suspension (CLS), Intraarterial administration, Side-reaction, Liver, Kidneys