

原 著

門脈内注入時の Adriamycin の薬物動態

梅 北 信 孝・岩 崎 甫
中 込 博・上 野 明

山梨医科大学第2外科

抄 録: 肝転移予防に対する抗癌剤門脈内注入療法の基礎的検討として adriamycin (以下 ADR) の門脈投与時の薬物動態を検討した。

家兎をもちい 0.4 mg/kg の ADR の門脈内注入群 (A群) と末梢静脈注入群 (B群) につき投与後20分迄の ADR 血中濃度と肝, 腎, 心の ADR 組織内濃度を測定した。血中濃度は two compartment open model により解析した。血中初期濃度はA群でB群の 67% であり, 血中濃度時間曲面下面積より求めた肝における ADR の初回通過効果は約 21% であった。肝組織内濃度はA群はB群の約3倍と有意に高く, 逆に心および腎組織内濃度はB群で有意に高かった。以上より ADR の門脈内注入法は肝を標的臓器とした場合有効な投与方法と考えられた。

キーワード 肝癌, 抗癌剤門脈内注入療法, 薬物動態, アドリアマイシン

緒 言

消化管悪性腫瘍の肝転移は主として門脈経由で起こるため¹⁾ 原発巣切除時に抗癌剤を門脈内に投与すれば肝転移の予防となる可能性がある^{2), 3)}。また原発性および転移性いずれの肝癌も血行は肝動脈優位であるが, 被膜や娘細胞では門脈血の支配も受けており⁴⁾ 肝動脈塞栓療法は補助療法としても抗癌剤門脈内注入療法 (以下門注) は有効と考えられる。しかし門注に関する臨床例の報告は少なく, また末梢静脈投与と比較した報告はない。

今回我々は抗癌剤の門脈内投与と末梢静脈投与とを比較して, 門注により標的臓器である肝臓での組織内濃度が高まるのか, また全身の合併症を減少できる可能性があるのかを検討した。動脈内抗癌剤注入療法においては時間依存性の代謝拮抗剤よりも濃度依存性で殺細胞効果の強い抗癌剤が有効であるといわれている⁵⁾。門注においても同様であると考えられるので我

々は実験薬剤として濃度依存性の抗癌剤で組織吸着性の高いといわれている Adriamycin (以下 ADR) を用いた。

方法および材料

体重 2.5-3.5 kg の家兎をネブタール麻酔下に開腹しまた両側大腿静脈を露出したのち以下の2群にわけた。

A群(門注群): 0.4 mg/kg の ADR を腸間膜静脈の分枝より門脈内に one shot で注入した群 (n=4)。B群(末梢静脈投与群): 0.4 mg/kg の ADR を大腿静脈内に one shot で注入した群 (n=4), 投与後 1, 3, 5, 7, 10, 15, 20分に, 静注にもちいなかった対側の大腿静脈より採血し ADR 血中濃度を測定した。静注30分後多量のネブタールで犠牲死させ肝臓の4葉, 腎臓, 心臓を採取し ADR 組織内濃度を測定した。ADR の血中濃度および組織内濃度の測定は増池らの高速液体クロマトグラフィ法によった^{6), 7)}。

Pharmacokinetic evaluation

血中濃度は two compartment open model に

*山梨県中巨摩郡玉穂町下河東1110

受付: 1987年2月19日

より薬物動態的に解析した。すなわち ADR 血中濃度時間曲線は次式でよく近似された。

$$C(t) = Ae^{-\alpha t} + Be^{-\beta t}$$

C(t) は時間 t における ADR の血中濃度である。A, B, α , β はそれぞれの例について micro computer を用いて non-linear least square method により計算した。これらの値をもちい血中初期濃度 (C_0 -the blood concentration at t_0), クリアランス (Cl-total body clearance), 血中濃度時間曲線下面積 (AUC-area under the blood concentration versus time curve) などを求めた⁸⁾。

結 果

血中初期濃度 ($\mu\text{g/ml}$) は A 群 1.39 ± 0.21 , B 群 2.07 ± 0.14 , AUC ($\mu\text{g} \cdot \text{min/ml}$) は A 群 3.59 ± 0.37 , B 群 4.56 ± 0.49 , Cl (ml/min) は A 群 0.11 ± 0.01 , B 群 0.09 ± 0.01 であった (table 1)。門脈に投与された薬物は肝を経て初めて循環血内に入るがこのさい肝により除去

Table 1. Pharmacokinetics parameters of adriamycin with a two-compartment model

	C_0	Ke	AUC	CL
i. p. v				
no. 1	1.42187	0.405196	3.50908	0.11399
3	1.2164	0.374547	3.24765	0.123166
5	1.23559	0.352073	3.50945	0.113978
7	1.66945	0.406175	4.11017	0.097320
mean	1.38583	0.384498	3.59409	0.112103
sd	0.21057	0.026133	0.36549	0.010768
i. v.				
no. 2	1.85504	0.436553	4.24929	0.0941516
4	2.09944	0.423621	4.95594	0.0897112
6	2.15176	0.430963	4.9929	0.0801138
8	2.14681	0.53217	4.03407	0.0991553
mean	2.06526	0.4558268	4.55805	0.088533
sd	0.14080	0.0511703	0.488978	0.0095887

CL. Total body clearance

AUC. Area under the blood concentration versus time curve

C_0 . The blood concentration at t_0

Ke. Elimination rate constant

i. p. v. Intra portal vein injection

i. v. Intravenous injection

Table 2. Tissue concentration of adriamycin ($\mu\text{g/g}$)

	Intra portal vein injection	Intra femoral vein injection
liver 1	1.47 ± 0.81	0.67 ± 0.10
liver 1	2.22 ± 0.48	0.83 ± 0.14
liver 3	2.39 ± 0.90	0.81 ± 0.31
liver 4	2.95 ± 2.41	0.67 ± 0.26
mean	$2.26 \pm 1.34^{**}$	0.74 ± 0.21
heart	$0.89 \pm 0.19^{**}$	1.61 ± 0.36
kidney	$2.56 \pm 0.96^*$	6.01 ± 1.08

** $p < 0.01$ * $p < 0.05$

される。この割合を E とすると、 $E = 1 - \text{門注後の AUC} / \text{静注後の AUC}$ で表される。すなわち肝における ADR の初回通過効果は約 21% であった。

肝の 4 カ所における組織内濃度 ($\mu\text{g/g}$) は A 群では 1.48 ± 0.81 , 2.22 ± 0.48 , 2.39 ± 0.9 , 2.95 ± 2.41 で全体の平均は 2.26 ± 1.34 , B 群では 0.67 ± 0.10 , 0.83 ± 0.01 , 0.81 ± 0.31 , 0.67 ± 0.26 で全体の平均は 0.74 ± 0.21 で有意に A 群で高かった ($p < 0.01$)。心および腎組織内濃度 ($\mu\text{g/g}$) は A 群では 0.89 ± 0.19 , 2.56 ± 0.96 , B 群では 1.61 ± 0.36 , 6.01 ± 1.08 で有意に A 群で高かった (心 $p < 0.01$, 腎 $p < 0.05$) (table 2)。

考 案

Taylor は大腸、直腸癌手術後の肝転移を予防する目的で門注を臨床例に施行し良好な成績を報告している³⁾。彼は 5-Fluoro-Uracil (5-FU) を 1000 mg/day の割合で術後 1 週間にわたり持続的に門注して再発肝転移を減少させることができたとしている。しかし同量の抗癌剤の末梢静脈投与との randomized controlled study は行っておらず、また血中濃度などの基礎的な検討もみられない。

先にのべたように対象臓器を限定した門注や動注は 5-FU のような時間依存性の抗癌剤よりも濃度依存性の抗癌剤の方が有効である。時間依存性薬剤は低濃度でも持続的に投与されれば有効であり、末梢静脈投与でも、また消化管吸

収の行われる 5-FU の場合経口投与でも効果があると考えられる。

濃度依存性の抗癌剤をもちいる場合でも末梢静脈投与との血中濃度を比較する事は必要である。肝臓における extraction ratio が小さい薬剤では門脈内に投与しても末梢静脈投与と変わらない可能性あるからである。

今回用いた ADR は streptomyces peucetius 変異菌の培養株から分離した Anthracycline 系の抗腫瘍性抗生物質であり濃度依存性であることが知られている⁹⁾。ADR は血液中から組織内に急速に移行し組織内に蓄積されたあと徐々に長時間にわたって血液中に放出される。排泄は遅く24時間で尿中に 12%、糞中に 29% が排泄されるという¹⁰⁾。ADR の代謝に関しては種差があるといわれ in vivo, in vitro の実験結果についての統一的な見解はないが、ラットでは尿中、胆汁中に排泄される物質は ADR の未変化体のみである。

ADR 0.4 mg/kg の門脈内投与では1回の通過で肝へ取り込まれる量は約 20% と考えられ、血中初期濃度では末梢静脈投与の約 2/3 となった。これから単純に考えれば全身における ADR の合併症の可能性は 0.4 mg/kg の門注では約 0.3 mg/kg の末梢静脈投与時に等しくなると推定される。ADR は動脈内注入時には末梢静脈投与と比較して AUC, 血中初期濃度ともに 1.5-1.7 倍との報告があり¹¹⁾門注時もこれにはほぼ一致した。

ADR では臨床上心毒性が問題とされるが¹²⁾、心筋への吸着量も門注時は約半量であった。

肝における組織内濃度は門注時は末梢投与時の約 3 倍で有意に高かった。門注時には血流の関係で肝の部位における組織内濃度が異なる可能性が危惧されたが、薬の異なる 4 カ所では有意差はなかった。

門注を実際に施行するにあたっては至適投与量の検討が必要である。肝への ADR の取り込みが肝組織への吸着であるとすれば肝での 1 回の取り込み量には限界があり、投与量を増せば肝の組織濃度は高まるが肝での extraction ratio

が減少し末梢静脈への通過量が増加する可能性がある。また少ない投与量ならばほぼすべての ADR が、肝に蓄積されるであろう。今回はしめさなかったが 1 羽ずつの検討で 0.8 mg/kg 投与ではほぼ全量が肝を通過し 0.2 mg/kg 投与では約 50% が肝に取り込まれるようである。理想的には肝で全量が吸着されその組織内濃度が最小有効濃度を上回ることが望まれる。しかし ADR において最小有効組織内濃度を論じた報告はない。したがって今回の検討のみから至適投与量を論ずる事はむずかしい。さらに投与量、投与間隔をかえた検討が必要と考えられる。

しかし少なくとも門注では肝での ADR の蓄積量は同量の末梢静脈投与よりも多くまた他臓器における蓄積量は少ないので肝を標的臓器とした場合門注は ADR では有効な投与方法と考えられた。

ま と め

門注時の ADR の薬物動態を家兎を用いて実験的に検討した。0.4 mg/kg の門脈内投与時には肝における除去率は約 21% であり、同量の末梢静脈投与時と比較すると肝の組織内濃度は約 3 倍であり、また心、腎の組織内濃度は約半量となった。以上より肝を標的臓器とした場合 ADR においては門注は有効な投与方法と考えられた。

アドリアマイシンの測定に御協力いただいた協和ディックス分析センター、関根清二、菊沢智美氏に深謝いたします。

文 献

- 1) Fisher, D. R. and Turnbull, R. B.: The cytologic demonstration and significance of tumor cells in the mesenteric venous blood in patients with colorectal carcinoma. Surg. Gynec. & Obst., **100**, 102-108, 1955.
- 2) Cruz, E. P., McDonald, G. O. and Cole, W. H.: Prophylactic treatment of cancer, The use of chemotherapeutic agents to prevent tumor metastasis. Surgery, **40**, 291-296, 1956.
- 3) Taylor, I., Machint, D., Mullett, M., Trotter, G., Cooke, T., West, C.: A randomized con-

- trolled trial of adjuvant portal vein cytotoxic perfusion in colorectal cancer. *Br. J. Surg.*, **72**, 359-363, 1985.
- 4) Breedis, C., Young, G.: The blood supply of neoplasms in the liver. *Amer. J. Path.*, **30**, 969-977, 1954.
 - 5) 田口鉄男: 肝癌の外科的 化学療法——動注療法——. *癌と化学療法*, **4**, 61-66, 1978.
 - 6) 増池健年, 大嶽純一, 武本宣教: 高速液体クロマトグラフィーによる生体試料中のアドリアマイシンとその代謝物の定量 (第1報) 直接注入法による血清, 血漿の分析. *薬学雑誌*, **104**, 614-619, 1984.
 - 7) 増池健年, 大嶽純一, 小波藏政弘, 野田忠晴, 武本宣教: 高速液体クロマトグラフィーによる生体試料中のアドリアマイシンとその代謝物の定量 (第2報) 抽出法による組織の分析. *薬学雑誌*, **104**, 620-623, 1984.
 - 8) 山岡 清: マイコンによる薬物体内動態解析法 南江堂, 東京, 1984.
 - 9) 北浦皓三, 渡辺善博, 石原由紀子, 高平汎志: Adriamycin に関する研究——実験腫瘍に対する効果について——. *Jap. J. Antibiotics*, **25**, 65-71, 1972.
 - 10) 根岸嗣治, 高平汎志: The absorption, excretion, distribution and metabolism of adriamycin. *基礎と臨床*, **7**, 73-79, 1973.
 - 11) Ecksborg, S., Cedermark, B. J., Strandler, H. S.: Intrahepatic and intravenous administration of adriamycin a comparative pharmacokinetic study in patients with malignant liver tumours. *Medl. Oncol. Tumor Pharmacother.*, **2**, 47-54, 1985.
 - 12) Crater, S. L.: The clinical evaluation of analogs III, Anthracyclines. *Cancer Chemother. Pharmacol.*, **4**, 5-10, 1980.

A Pharmacokinetic Study of Adriamycin after Intraportal Injection

Nobutaka Umekita, Masaru Iwasaki, Hiroshi Nakagomi and Akira Ueno

The Second Department of Surgery, Yamanashi Medical College

As a fundamental study of efficacy of intraportally administration using adriamycin (ADR) for prophylactic treatment of liver metastasis from gastrointestinal cancer, the pharmacokinetics of adriamycin were studied in rabbits after intraportal injection. The maximum plasma concentration was reduced 67% after intraportal injection compared to intravenous injection. The hepatic extraction of ADR was about 21%, as calculated from the areas under the plasma concentration time curve of both administrations. The liver concentration of ADR after intraportal injection was three times larger than that after intravenous injection. Cardiac and renal concentrations were higher after intravenous injection.

From these findings, it is suggested that intraportally administration could reduce systemic toxic side effects of ADR and maintain higher concentration of ADR in the liver compared to intravenous injection. This suggests that intraportally administration of ADR is useful for prophylactic treatment of liver metastasis.

Key words: liver tumor, intraportal injection chemotherapy, pharmacokinetics, adriamycin