

肝切除不能症例に対する経皮経肝的抗癌剤投与の基礎的研究

東京慈恵会医科大学第2外科

中本 実 高橋 恒夫 井出 哲也
森永 泰良 成瀬 勝 高橋 正人
加藤 信夫 三穂 乙実 長尾 房大

FUNDAMENTAL RESEARCH OF PERCUTANEUS TRANSHEPATIC CHEMOTHERAPY FOR UNRESECTABLE HEPATOMA

Minoru NAKAMOTO, Tsuneo TAKAHASHI, Tetsuya IDE,
Yasuyoshi MORINAGA, Masaru NARUSE, Otomi MIHO,
Masato TAKAHASHI, Nobuo KATOH and Fusahiro NAGAO
2nd Dpt. of Surgery, Jikei University School of Medicine

肝切除不能肝癌症例に対して間歇的に、経皮経肝的による直接抗癌剤の局注を肝癌周囲に投与してはと考へ、ラットを使用し、その肝に対する組織学的変化の影響と、ならびに抗癌剤の肝組織中および血中の時間的推移を検討した。使用した抗癌剤は5FUとTegafulであるが、組織中の濃度はTegafulでは24時間、5FUでは4時間まで、約0.5mcg/gを保つことが出来たが、血中ではTegafulは6時間、5FUでは2時間まで約0.4mcg/mlを維持出来た。Transaminaseの異常は両者とも大した差はなく、72時間で投与前に近似した値を呈した。

組織学的に見ると、穿刺注入部周囲への影響は、穿刺直後は出血が主であるが、3時間後になると、円形細胞浸潤が出現し、中心静脈域のanoxic changeがあり、6時間目には抗癌剤の投与部と非投与部の境界が鮮明となり、その区域には2核を有する細胞が多数出現、48時間になるとfibrinの析出が著明となってきた。抗癌剤投与部の影響は穿刺部位からの細胞層から見ると、5FUの影響がやや強いように感じられた。

以上のように、肝局注による抗癌剤の影響は一過性であり、抗癌剤の組織中停滞率も期待出来、臨床的に大いに応用出来ると考へられた。

索引用語：肝切除不能肝癌，経皮経肝的抗癌剤局注，5FU，Tegaful

緒 言

最近、転移性肝癌も含めた原発性肝癌に対する肝切除症例は次第に増加し、長期生存例も出現してきているが、まだほんの少数に限られ、切除不能例が多くを占めているのが現状で、早期発見の対策と切除不能例に対する化学療法に苦心している。

われわれは特に肝癌切除不能例に対する化学療法の投与方法について、経皮経肝的に肝癌周囲への抗癌剤の直接穿刺注入はいかなるものであるかを考へ、その基礎実験として、ラットを使用し、肝局注を行い、ラットに対する肝障害の程度を生化学的変化と組織学的変化とを経時的に測定し、検討した。また、抗癌剤の肝組織中および血中濃度を測定し、抗癌剤の時間的推移

を検討した。

実験方法

Wister系ラットをNembutal麻酔下にて開腹し、肝1葉全体(全重量の約1/3)に万遍なく、27G針にて約5mm間隔に0.2mlの抗癌剤、Controlとして生食水を投与した。

使用した抗癌剤は、毒性をもとに、5-fluorouracil (5FU) 15mg/kg、N-(2'-tetrahydrofuryl)-5-fluorouracil (Tegaful) 300mg/kgを投与した。controlとして、生食水1ml/100gの割合で投与した。

組織中、血中抗癌剤濃度、組織学的検索は投与直後、15分、30分、1、2、3、4、6、24、48および72時間に採取測定した。採血は下大静脈より行なった。

Glutamic Oxaloacetic Transaminase (GOT), Glutamic Pyruvic Transaminase (GPT), Lactic Dehydrogenase (LDH), および Alkaline Phosphatase (Al-P)は24, 48および72時間に採血測定した。

同一症例ではできないので、5匹ずつで統計処理した。

結 果

I. 肝組織中および血中 5 FU 濃度 (図1)

i. 5 FU 投与群

a. 肝組織中濃度

投与直後は60.407±19.538mcg/gと著しい高濃度を呈したが、15分値では1.117±0.599mcg/g, 30分値では0.722±0.683mcg/g, 1時間値では0.520±0.346mcg/g, 3時間値は0.485±0.102mcg/g, 4時間値では0.484±0.135mcg/gとなり、24時間値で0.151±0.083mcg/g, 48時間値では0.045±0.039mcg/gと低濃度となってきた。

b. 血中濃度

投与直後は1.538±0.660mcg/ml, 15分値では0.577±0.264mcg/ml, 30分, 1時間値では平均0.303±0.178mcg/ml, 2時間値以後24時間までは0.037~0.022mcg/mlで、48時間値では0.005mcg/gと痕跡をとどめる低濃度を呈した。

ii. Tegaful 投与群 (図1)

a. 肝組織中 5 FU 濃度

投与直後, 5 FU 濃度として, 5 FU 投与群に比較して低い濃度であるが, 14.546±7.313mcg/gと高値を示し, 15分値では4.548±1.869mcg/gと, 逆に5 FU 投与群より高値を示し, 半減速度はゆるやかであった。30分値では2.346±0.143mcg/g, 1時間値2.669±0.793mcg/g, 2時間値では3.224±0.907mcg/gと1時間値に比べ, 高値を示した。2時間以後は再び漸減し, 3時間値は2.437±0.631mcg/g, 4時間値および6時間値は平均0.684±0.125mcg/g, 24時間値は0.522±0.193mcg/g, 48時間値でも0.201±0.073mcg/gを維持し, 72時間では0.109±0.067mcg/gとなった。

b. 血中 5 FU 濃度

投与直後は6.243±0.432mcg/ml, 15分値では1.612±0.663mcg/ml, 30分値では1.686±0.530mcg/ml, 1時間値0.896±0.094mcg/ml, 2時間値0.387±0.191mcg/mlで, この値は6時間迄維持した。24時間値では0.105±0.010, 48時間から72時間では0.012mcg/mlと低値を示した。

II. 生化学的変化

i. 5 FU 投与群

GOT 値の変動 (図2): 24時間値では725±135.7u., 48時間値は267±10.6u., 72時間値では114.5±25.0と投与前値に近い値となった。

GPT 値の変動 (図3): 24時間値では628±186.9u.,

図1 Tegaful および 5 FU 肝局注投与における肝および血中 5 FU 濃度

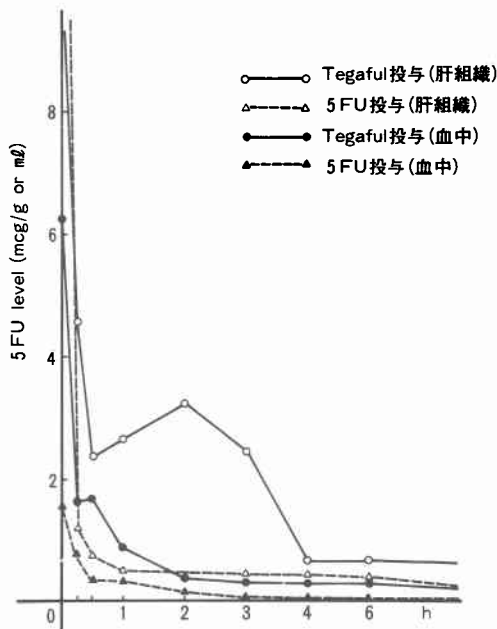


図2 血清 GOT 値の時間的推移

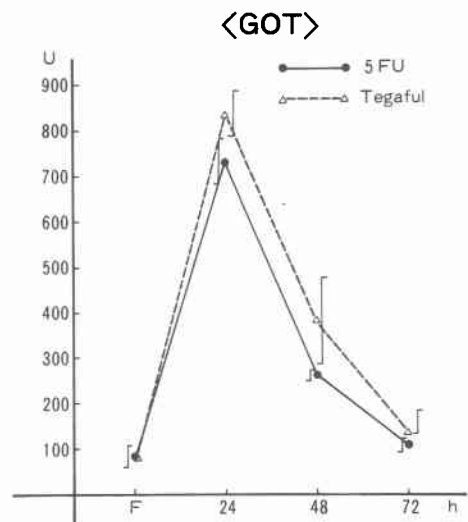


図3 血清 GPT 値の時間的推移

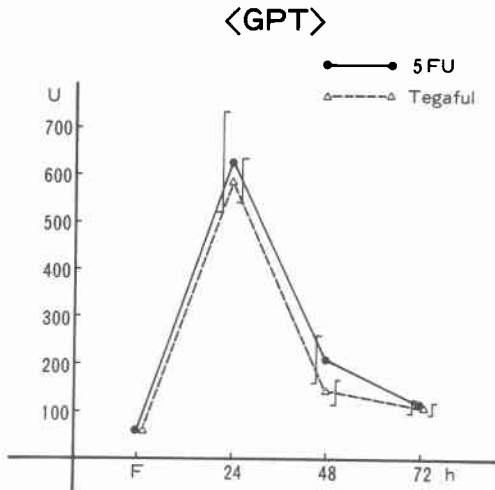
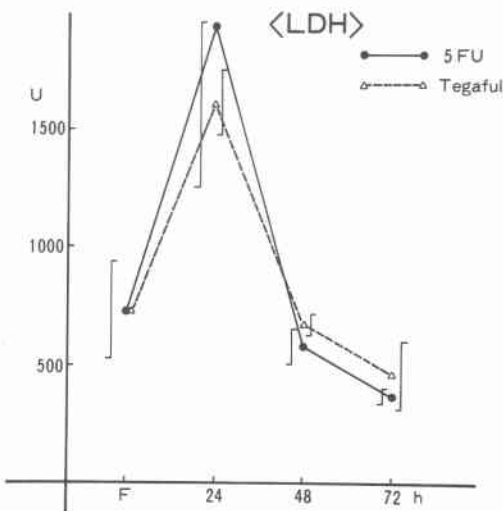


図4 血清 LDH 値の時間的推移



48時間値では $209 \pm 110.5u.$, 72時間値では $119 \pm 25.8u.$, と下降してきた。

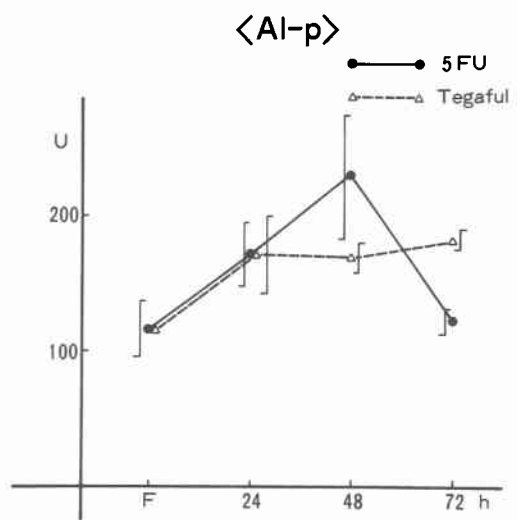
LDH 値の変動(図4): 24時間値では $212.5 \pm 712.6 u.$, 48時間値は $567 \pm 169.8u.$, 72時間値は $362 \pm 65.5u.$, と投与前値に近い値となった。

Al-P 値の変動(図5): 24時間値では $170.5 \pm 49.5u.$, 48時間値は 231 ± 91.9 , 72時間値は $124.5 \pm 16.4u.$, と Al-P 値はやや低下速度が遅いようであった。

ii. Tegafur 投与群

GOT 値の変動(図2): 24時間値では $843 \pm 105.0u.$, 48時間値は $386 \pm 227.7u.$, 72時間値では $148 \pm 48.6u.$,

図5 血清 AL-P 値の時間的推移



と低下してきた。

GPT 値の変動(図3): 24時間値では $589 \pm 93.9u.$, 48時間値は $142 \pm 35.7u.$, 72時間値では $113 \pm 27.6u.$, と投与前に近くなってきた。

LDH 値の変動(図4): 24時間値では $161.5 \pm 273.3 u.$, 48時間値は $680 \pm 107.6u.$, 72時間値では 458 ± 310.6 となった。

Al-P 値の変動(図5): 24時間値では $170.8 \pm 42.3u.$, 48時間値は $168.2 \pm 24.7u.$, 72時間値では $180.3 \pm 19.1 u.$, と 5 FU 投与群と同様, やや漸減速度が遅いようであった。

iii. Control 群

生食水を投与した control 群では, GOT, GPT 値ともに $113 \pm 45.7u.$, $59 \pm 24.5u.$, と正常値と大差が見られなかった。LDH 値も $774 \pm 000u.$, と大した上昇ではなく, Al-p 値が $153 \pm 45.5u.$ とやや高値を示したが, 抗癌剤投与群に比較して問題は見られなかった。

III. 組織学的変化

i. 5 FU 投与群(図6, 7)

投与後, 1時間齢では出血が主で他に強い所見はない。3時間齢になると, 円形細胞濃度が出現し, 循環不全のため, 中心静脈域の anoxic change があり, 細胞の pycnotic change もあり, mitochondria の edema や vacuolization も観察された。6時間になると, cytoplasm の eosinotic change や, 出血壊死の所があり, 抗癌剤の投与部と非投与部の境界が鮮明で, その区域は 2 核を有する細胞が多数出現してきてい

図6 5FU 投与6時間
出血壊死, 核の vacuolization が著明である。

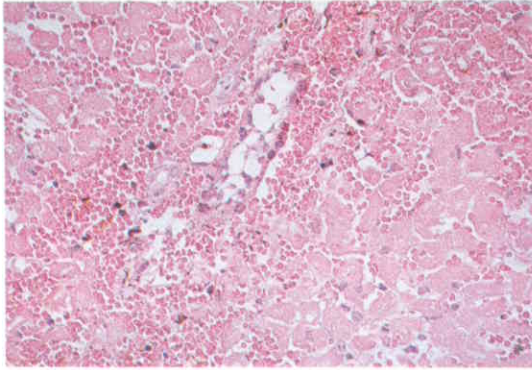


図7 5FU 投与48時間
投与部と周囲組織の境界が明瞭となってきた。約10層位の肝細胞が障害を受けている。fibrinの析出, 円形細胞浸潤が著明である。

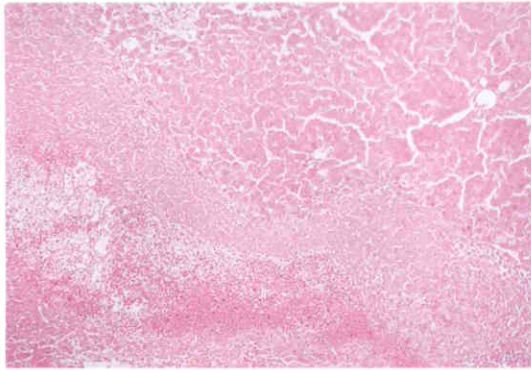


図8 Tegaful 投与後1時間
出血, 細胞の崩壊, 核の空胞化, ミトコンドリアの腫大が見られる。

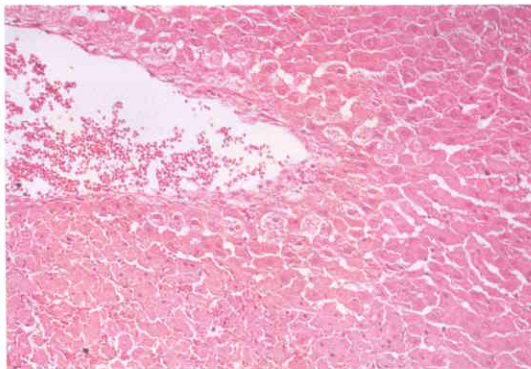


図9 Tegaful 投与後48時間
投与周囲の fibrin の析出が著明, ミトコンドリアの膨化, 2核細胞の出現が見られる。

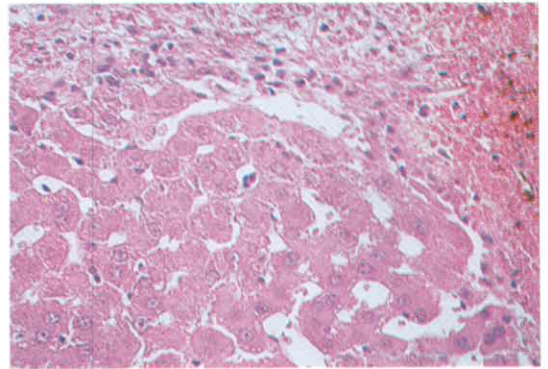


図10 Tegaful 投与後72時間
核の融解 phagocyte の出現, fibroblast の著明な出現, 2核細胞の出現が多く見られてくる。

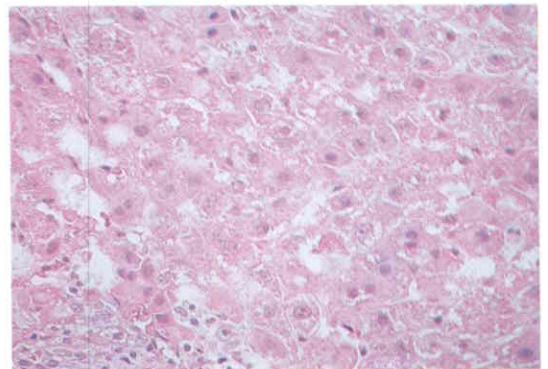
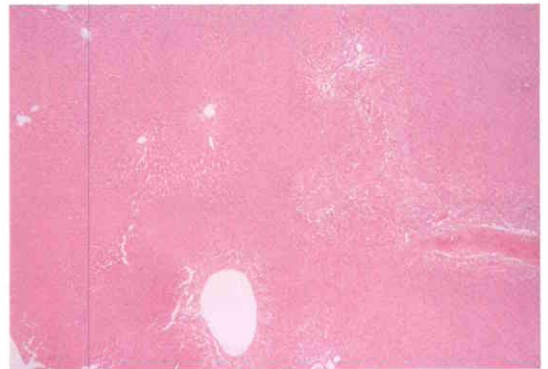


図11 Control 群 生食水投与後6時間
細胞の崩壊は抗癌剤投与例に比べ障害は殆んどない。



る。核の肥大も見られた。また、fibrinの析出も少量見られた。48時間になると、fibrinの析出が著明となり、周囲に円形細胞浸潤があり、hemosidelineを貪食する細胞が多数見られていた。全般的に投与部から約10層位の細胞が影響を受けている様に観察された。

ii. Tegaful 投与群 (図8, 9, 10)

投与後1時間齢では5 FU群と左程変化ない。cytoplasmaの崩壊があり、核の空胞化、pycnotic changeが見られ、mitochondriaの膨化が散見された。

6時間齢では、5 FU投与群と同様、fibroblast flastが出現し、fibrinの析出が見られた。

間質はedematousで、cytoplasmaのnecrosis vacuolizationなどがあり、核は腫大し、sinusoidがはっきりしない所がある。

48時間目では、anoxic changeのため、mitochondriaのvacuolizationがあり、循環不全の状態が続いている様に観察された。

72時間齢では核が融合し、phagocyteで貪食されfibroblast著明で、fibrosisを起こし、この辺りに円形細胞浸潤が著明である。

Tegaful投与部と非投与部の境界にfibrosisが起こり、2核の細胞が出現し、再生機構がうかがわれた。投与部から6～7層の細胞に影響を受けているように観察された。

iii. Control 群 (図11)

生食水投与による、穿刺のための出血は見られ、中心静脈域に軽い循環不全が見られる所見で、vacuolar changeは見られず、正常範囲内の肝細胞所見で、すぐに回復していた。

考 察

肝に直接抗癌剤を投与し、長時間高濃度を維持してくれば、抗腫瘍効果は大きいと考え、ラットを使用し、抗癌剤濃度を時間的推移に測定し、検討した。ただし、直接抗癌剤の投与が、肝組織自体、あるいは人体に影響が強すぎても良くない訳で、GOT、GPT、LDHおよびAl-P値を測定また、肝組織を光顕的に観察した。

使用した薬剤は5 FUとTegafulとした。これらは濃度測定が容易で、Tegafulは大部分肝で活性化され5 FUとなり抗腫瘍効果を発揮するということから使用してみた。

結論から先に述べると、正常肝組織に抗癌剤を局注した結果、生体に与える悪影響は少なく、肝組織中の抗癌剤の停滞、高濃度を維持し、臨床的に応用出来る

のではないかと考えられた。

肝局注による組織内濃度を見ると、経静脈的、経口的あるいは経肝門的に投与した場合に比較し^{1)~4)}、高濃度を腫瘍周囲に与えることが出来ると思われる。

肝局注での5 FUとTegafulの濃度差を見ると、5 FUは投与直後、極端な高値60mcg/gを示したが、15分値では約1/8に、1時間後には約1/90と急下降した。4時間までは0.484mcg/gの値を維持したが、24時間では0.151mcg/gとなった。Tegafulは投与直後は5 FU投与の約1/4の15mcg/gを示し、15分値では約1/4、1時間値では約1/7の1.995mcg/g、2時間値では理由は明確ではないが約3mcg/gと上昇した。24時間値でも0.522、48時間値でも0.201mcg/gとTegafulの方が5 FU濃度の維持時間が長く保っているように見られ、抗腫瘍効果が期待出来るように思われた。

生化学的に肝機能をcheckすると、GOT、GPT値からでは、両抗癌剤とも、24時間値で700u.前後を示したが、2日目には1/4に、3日目にはほぼ正常に近い値を示した。LDH、Al-P値についてもだいたい同じ推移をとり、5 FU、Tegafulとも差異は認められなかった。

組織学的に見ても、肝の修復過程にはほとんど差異は認められないが、穿刺周囲の肝細胞障害が、5 FUが10層位、Tegafulが6～7層位で、やや5 FUの障害が強いかという程度であった。穿刺注入による抗癌剤の影響として、中心静脈域の循環不全によるanoxic changeが主で、48時間にはfibrosisが著明で、肝再生過程が見られた。

以上のようなことから、抗腫瘍効果は見えないが、穿刺注入による副作用は左程心配なく、時間的推移から抗癌剤濃度の停滞による効果が期待できそうである。また、抗癌剤投与により、腫瘍周囲にanoxic changeあるいはfibrosis変化が、腫瘍の孤立化を起すのではないかと考えられ、治療にとって効果あるものではないかとも考えられた。

今後、抗腫瘍効果について検討すべきと思っている。

結 論

1. 抗癌剤の肝局注は、肝組織内濃度は、高濃度、停滞時間の延長が見られた。

2. 5 FUに比べ、Tegafulの方が、48時間迄、肝組織中濃度が高値を示した。

3. 生化学的变化はGOT、GPT、LDHおよびAl-P値は3日目にはほぼ正常値に回復した。

4. 抗癌剤の肝局注による組織への影響は5 FU、Tegafulともに、ほとんど差は認められなかった。両者

とも、48時間には fibrosis が著明となり、2核の細胞が出現し、修復過程が観察された。

5. 以上の結果から、抗癌剤の肝局注による肝組織、生化学的変化には左程心配することなく、抗腫瘍効果が期待できそうであった。

文 献

1) 杉山 貢, 山中 研, 滝沢利男ほか: In vivo での制癌剤の肝臓における活性化について。独に FT207[N₁-(2'-tetrahydrofuryl)-5-fluorouracil],

診断と治療 63:1200—1206, 1975

2) 鬼塚敏男, 長谷川宏, 山内秀人ほか: FT-207坐薬による血中および臓器内移行濃度に関する一考察。癌と化療 8:590—595, 1981

3) 金田敏郎, 市川 均: 経直腸投与した FT-207の臓器移行に関する実験的研究。癌と化療 6:1073—1081, 1979

4) 松野正紀, 江尻友三, 柿崎健二ほか: FT-207の直腸内投与による血中, 脾液, 胆汁, 脾組織内への移行。癌と化療 9:79—84, 1982