

## 切除不能膵癌に対する動注療法における Angiotensin-II, Prostaglandin E<sub>1</sub> 使用時の血流動態について

大阪府立成人病センター外科

大東 弘明 石川 治 中森 正二  
佐々木 洋 今岡 真義 岩永 剛

### PHARMACOLOGICAL EFFECT OF ANGIOTENSIN II AND PROSTAGLANDIN E<sub>1</sub> ON THE HEMODYNAMIC CHANGE IN PATIENTS WITH UNRESECTABLE PANCREAS CANCER TREATED WITH INTRAARTERIAL INFUSION CHEMOTHERAPY

Hiroaki OOHIGASHI, Osamu ISHIKAWA, Syoji NAKAMORI,  
Yoh SASAKI, Shingi IMAOKA and Takeshi IWANAGA  
Departments of Surgery, The Center for Adult Diseases, Osaka

切除不能膵癌10例に対し、開腹下に超選択的に脾動脈あるいは胃十二指腸動脈に挿管し、血管作動性薬剤である Angiotensin-II を併用した抗癌剤注入による動注化学療法を行った。また、methotrexate 使用例には十二指腸などに対する rescue の投与時に、Prostaglandin E<sub>1</sub> を併用した。この際の、膵における血流動態を水素ガスクリアランス法や radioisotope (<sup>81m</sup>Kr) を用いて測定した。膵癌の組織血流は22.9±17.4ml で非癌部膵の1/3と低値であったが、Angiotensin-II により(腫瘍/非腫瘍部膵)の比 (T/C) は0.48から1.2と増加し、腫瘍部全体の血流も、2.1倍に増加し、腫瘍への薬剤の選択性、到達性が高められた。逆に、Prostaglandin E<sub>1</sub> 併用では、T/C が0.33から0.21へと減少し、腫瘍への選択性が低下した。

索引用語：膵癌動注療法, angiotensin-II, prostaglandin E<sub>1</sub>, 組織血流量, <sup>81m</sup>Krypton

#### はじめに

膵癌は診断時すでに著しく進行しており、とくにその解剖学的位置が大動脈、下大静脈さらにその分枝などの大血管に接していることから、遠隔転移が無くてもこれらへの局所浸潤のために切除不能となることが多い。これまで切除不能膵癌に対しては種々の制癌剤を用いて全身的化学療法が行われてきたが、一般の膵癌は血管造影上腫瘍血管に乏しく、むしろ動脈の irregularity や encasement 像としてとらえている<sup>1)</sup>。すなわち乏血性腫瘍であるため、制癌剤の到達性が悪く、十分な制癌効果が得られ難い一因となっている。進行膵癌症例の直接死因としては、遠隔転移によるものも多いが、原発巣の増大による胆道の閉塞や逆

行性感染、胃、十二指腸への浸潤、狭窄、出血あるいは腸間膜根部への浸潤による腸管麻痺、浮腫など原発巣そのものに起因するものが少なくない<sup>2)</sup>。したがって、原発部位である膵に対する効果的な治療がまず第一であろう。その点で、近年放射線療法が膵臓癌の治療として普及しつつある一因となっている。

一方、動注療法も同様の目的を有する手段ではあるが、膵癌に対するこれまでの方法の多くは非手術的に大腿動脈よりカテーテルを挿入し、その先端を腹腔動脈起始部付近に留置するなどの亜選択的なものであった<sup>3,4)</sup>。しかし、これらの方法ではカテーテルの位置がずれやすいうえ、膵への選択性は低く、まして膵癌への十分な制癌剤の到達は期待しがたい。しかも、膵の支配血管は脾動脈、総肝動脈の第一分枝である胃十二指腸動脈、さらに上腸間膜動脈からの分枝など多岐にわたっているうえに、これらは同時に肝、十二指腸、

<1985年12月11日受理> 別刷請求先：大東 弘明  
〒537 大阪市東成区中道3-1-1 大阪府立成人  
病センター外科

胃、脾などを支配している。したがって、脾癌への動注療法を行ううえで、癌巣の部位に応じた適切な位置にカテーテルを挿管、留置し、さらに他臓器への制癌剤の流入を防止することが極めて重要である。すでにわれわれはカテーテル留置の際にこれらの目的を達するよう工夫し、さらに脾癌への選択性および到達性を高めるために、血管作動性薬剤である Angiotensin-II, Prostaglandin E<sub>1</sub> を併用した動注化学療法<sup>6)</sup>を開発し、臨床的に十分な効果を得つつある<sup>6)</sup>。

これまで動注療法施行時を含め、脾癌の血流動態を定量的に測定した報告は無く、本稿では、動注療法施行における最も効果的な投与方法を求めるために、これら血管作動性薬剤による血流動態への影響を検討した。

### 対象症例

患者は37歳から71歳(平均61歳)の脾癌患者10例で、いずれも著しい局所浸潤や他臓器転移を伴っていたために切除不能であった。

これら10例の癌の占居部位は体部および体尾部8例、頭部2例であり、腫瘍の最大径はT<sub>3</sub>とT<sub>4</sub>症例がそれぞれ5例であった。後腹膜浸潤(Rp)はRp<sub>2</sub>の1例を除き他の9例がRp<sub>3</sub>であり、動脈浸潤(A)は、A<sub>2</sub>が3例、A<sub>3</sub>が7例、門脈系浸潤(V)は全例V<sub>3</sub>であった。遠隔転移は、2例に腹膜播種(P<sub>2</sub> 1例、P<sub>3</sub> 1例)を認め、2例に肝転移(H<sub>3</sub> 2例)を認めた。

### 方 法

1) 動注カテーテルの挿入：9例に摘脾後、脾動脈断端から起始部に向かって逆行性に14Gageのウロキナーゼ固定化カテーテル(ユニチカ社製、大阪)を挿入した。カテーテルの先端は可能な限り脾動脈起始部付近まで進めた。また、脾頭部からは胃十二指腸動脈起始部から末梢側へ向かって順行性に同カテーテル(16G)を挿入した。脾頭部上縁に癌の浸潤が認められ、胃十二指腸動脈起始部の露出が困難であった症例では、右胃大網動脈から逆行性に胃十二指腸動脈へ挿管した。10例中4例は脾動脈のみに、5例は脾動脈とともに胃十二指腸動脈にも、ほかの1例には胃十二指腸動脈と肝動脈に挿管した。

2) カテーテル位置の確認：カテーテル留置に際しては、青色の色素であるインジゴカルミンを同カテーテルから注入して、その染色範囲を調べた。さらに、脾体尾部周囲を切離したのち脾動脈および胃十二指腸動脈から再び色素を注入して、脾癌またはそれに最も近い部位が青染されるカテーテルの位置を求めた。同

時に、脾以外の他臓器への流入や、静脈からの流出の程度をみた。

3) 脾周囲の血行遮断：脾動脈に挿管した症例では、脾以外の臓器へ流入する後胃動脈やほかの細小動脈を遮断するために、脾体尾部上下縁において後胃動脈を含む胃脾ひだや、横行結腸間膜を可能な限り切離し、また、門脈の閉塞あるいは狭窄により発達した門脈系側副血行路の遮断も行った。胃十二指腸動脈へ順行性に挿管した4例、または右胃大網動脈から胃十二指腸動脈に挿管した2例では右胃大網動脈を結紮し、その近傍の大網を胃大弯から切離した。再度、カテーテルからインジゴカルミンを注入し、脾が特異的に青染されることを確認し、脾以外の胃、十二指腸壁の染色の程度に応じて上記の切離をさらに追加した。なお、1例を除きほかの全例に対しては左胃動脈の結紮は行わなかった。

カテーテルの他端は前胸部の皮下を経て左鎖骨下より体外へ誘導し、固定した。

4) 血流動態の測定(Angiotensin-II, Prostaglandin E<sub>1</sub>による影響)：脾癌および非癌部脾の組織血流や血行動態を知るために、術中、A)水素ガスクリアランス法で、術後は、B)動注カテーテルを利用した血管造影やdynamic CT、さらにradioisotope (<sup>81m</sup>Krypton)を用いて脾癌および非癌部脾の組織血流や血行動態の変化を検索した。

A) 水素ガスクリアランス法：測定時、呼吸回路は非再呼吸で、酸素濃度(40%)および換気量を一定に保った。大腿動脈直上の皮膚に不関電極を、測定組織内にニードル型白金電極(ユニークメディカル社製)を刺入し、水素ガスを吸気の10%として吸入させ、組織内に十分拡散させた。水素ガスが血流によって洗い出されるにつれて刺入した電極に流れる電流が低下し、それにより生じる電流の変化をUHメーターPGH-201(同社製)を用いて測定した。また、2症例において、Angiotensin-II(以下AT-II)5μg, Prostaglandin E<sub>1</sub>(以下PGE<sub>1</sub>)5μgをおのおの生理食塩水5mlに溶解し、脾動脈内カテーテルから1分間で注入して、その前後の組織血流量を測定した。組織血流量の測定は、Ketyの理論<sup>7)</sup>に基づいて行った。

B) 血管造影とdynamic CT：カテーテルから造影剤(ウログラフィン65%, 5ml)を3秒間で注入して血管造影、およびdynamic CTを行った。造影剤注入の直前にAT-II 10μg、またはPGE<sub>1</sub> 10μgをおのおの5mlの生理食塩水に溶解してカテーテルより注入し、無

処置, AT-II 使用時, PGE<sub>1</sub> 使用時の3シリーズを, 同一の条件で行った。血管造影は動脈内に造影剤注入直後より0.5秒間隔で3枚, 1秒間隔で3枚, 2秒間隔で8枚の計15枚を連続撮影し, dynamic CT では撮影時間2秒, 間隔1.2秒で6枚連続撮影した。なお, dynamic CT の際には, 腫瘍, 非腫瘍部脾, 肝臓が可能ながぎり同一の撮影面にとらえられるスライスで比較した。

C) radioisotope <sup>81m</sup>Kr による血流動態測定: <sup>81m</sup>Km ジェネレーター(日本メジフィクス社製)を用いて5%ブドウ糖に<sup>81m</sup>Kr(半減期135秒)を溶出させ, カテーテルから7ml/min で注入し, ガンマーシンチレーションカメラ  $\gamma$ -view H(日立)で経時的に測定した。またその際, 血管作動性薬剤使用時の血流動態測定のため, AT-II, PGE<sub>1</sub> を生理食塩水に溶解し回路の途中に設けた三方活栓から注入した。5例に AT-II 6 $\mu$ g/kg/hour を, うち2例には, PGE<sub>1</sub> 3 $\mu$ g/kg/hour を1から3分間で注入した。他の5例においては, AT-II 0.4 $\mu$ g/kg/hour, PGE<sub>1</sub> 0.2 $\mu$ g/kg/hour を持続注入機(Truth BII 型, エイコー社製)を用いて20分間で注入した。

データの収集および解析は核医学データ処理装置 EDR 4200HD(日立)を用い, 64 $\times$ 64マトリックスで10秒を1フレームとして放射活性を360フレーム(60分間)測定した。測定後, 全放射活性値を集積したイメージ像をディスプレイ上に描出させ, 腫瘍部, 非腫瘍部脾に同一の面積の Region of Interest (ROI: 関心領域)を設け, その放射活性値の各フレームごとの変化を算出させ, グラフに描出させた。また, 同様のイメージ像上に腫瘍部の全領域を含むように ROI を設け, その放射活性値の各フレームごとの変化を求めた。

5) 動物実験: 雑種犬(体重9kg から13kg)を用い, 濃度の異なる AT-II を持続投与した際の, 血流量の変化とその作用時間の差異を水素ガスクリアランス法を用いて測定した。麻酔は ketamine を用いて導入, 維持し, 開腹下に脾動脈末梢より外径1mm のカテーテルを逆行性に挿管し, その先端を総肝動脈内に留置した。さらに, カテーテルから, インジゴカルミンを注入してその染色範囲を確認した。

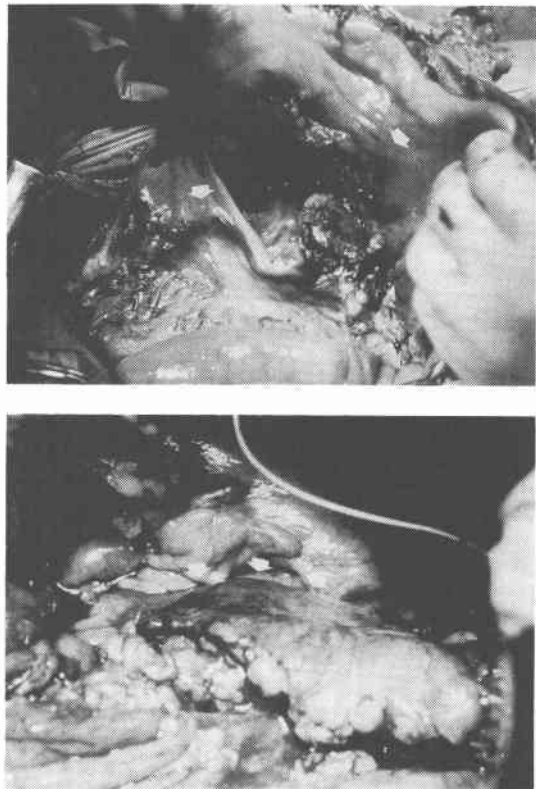
不関電極を大腿動脈直上の皮下に埋没し, 白金電極を色素注入時に染色が確認された部位の脾実質内に刺入した。臨床例と同様に, 呼吸回路を非再呼吸方式とし, 吸気の10%の水素ガスを回路内に流入させた。AT-II を生理食塩水に溶解し, カテーテルから持続注入した際に, 投与量が0.2, 0.4, 0.8 $\mu$ g/kg/hour となるよう

に各濃度を調整した。持続注入機(前述)を用いて10分間, 生理食塩水をカテーテルから注入し, ひきつづき AT-II 溶解液を30分間注入, さらに10分間生理食塩水を注入した。この間の脾の組織血流量を測定し, これを前述の各濃度について比較した。

### 結果

1) 術中色素注入による染色領域: 脾動脈にカテーテルを挿管し, 脾体尾部周囲の切離を行う前に色素を注入すると, 脾は尾部を中心に青く濃染されたが, 腫瘍部は淡青色に染色された。同時に胃小弯や結腸間膜も広範に濃染した。また発達した側副門脈血行路から色素が腸間膜内の血管を経て流出し, 横行結腸も青染された(図1上段)。脾上下縁の周囲結合組織の切離後は胃小弯をはじめ, 他臓器は染色されず, もっぱら脾およびこれに付着した周囲結合組織が青く濃染された(図1下段)。また, 胃十二指腸動脈からカテーテルを挿管した際には, 胃幽門前庭部小弯や大網が濃染され

図1 上段は脾周囲組織の切離前。→は胃小弯の青染と側副血行路からの流出を示す。下段は切離後の脾の濃青染。



たが、右胃大網動脈またはその分枝を結紮，切離することにより胃および大網の青染は著しく減少した。

2) 術中水素ガスクリアランス法による組織血流量の測定：術中，水素ガスクリアランス法を用いて脾癌および非癌部脾の組織血流量を測定したところ，癌巣部（7例）では $22.9 \pm 17.4 \text{ ml/min/100g}$ ，非癌部脾（8例）では $66.1 \pm 30.6 \text{ ml/min/100g}$ であった（図2）。さらにAT-II  $5 \mu\text{g}$ ， $\text{PGE}_1$   $5 \mu\text{g}$ をカテーテルから1分間で注入して測定した2症例では，AT-IIにより癌巣部の組織血流量は42から $76 \text{ ml/min/100g}$ へと増加（+81%）した。 $\text{PGE}_1$ では癌巣部で25から $18 \text{ ml/min/100g}$ へと減少（-28%）が認められた。逆に，非癌部では $\text{PGE}_1$ によって37から $66 \text{ ml/min/100g}$ へと増加（+78%）が認められた。

3) 血管造影およびdynamic CT：術後の脾動脈内カテーテルからの造影では，脾体尾部の脾内血管が広範かつ末梢まで造影され，胃十二指腸動脈内カテーテルから造影を行った場合（図3上段）には，脾内分枝は頭部だけでなく体部から尾部の一部まで造影され，十二指腸も球部から下行脚にかけて造影された。いづれの場合においても，腫瘍部の不整狭窄を示す血管は

図2 術中，水素ガスクリアランス法による脾癌および非癌部脾の組織血流量

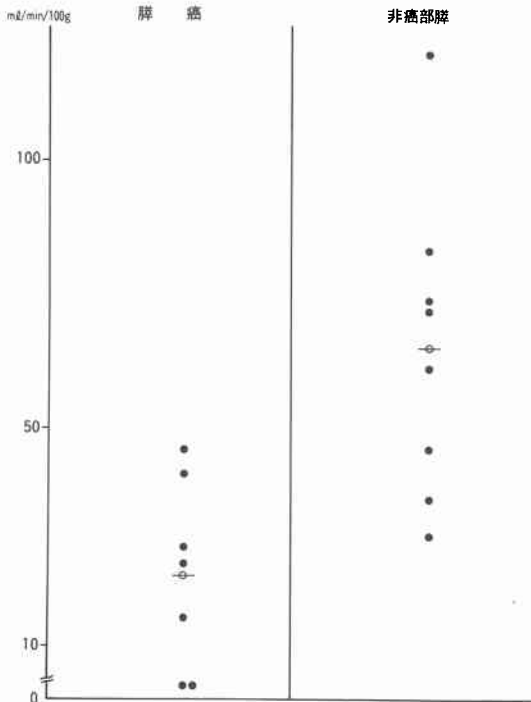
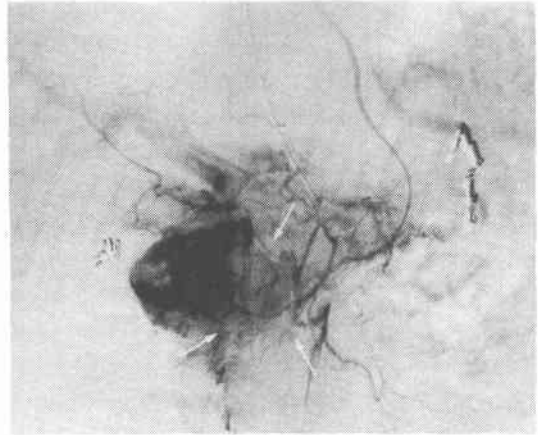
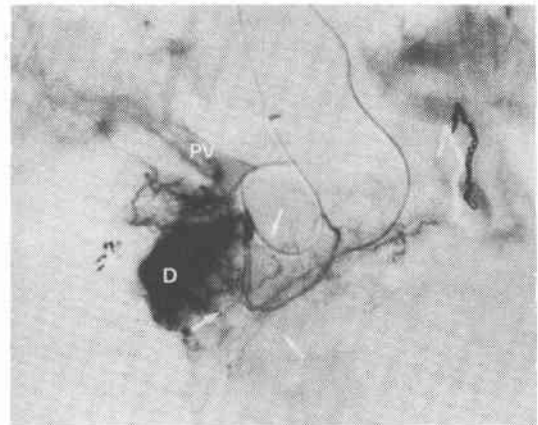


図3 動注カテーテルを用いた血管造影



無処置

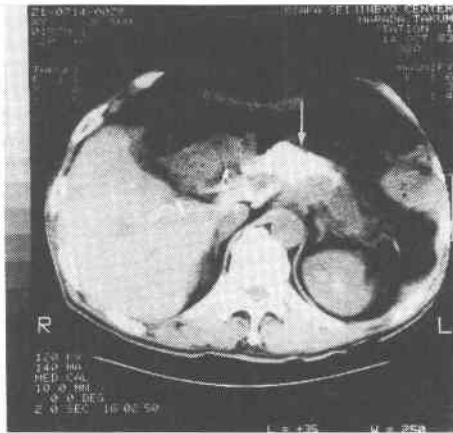


PGE<sub>1</sub>

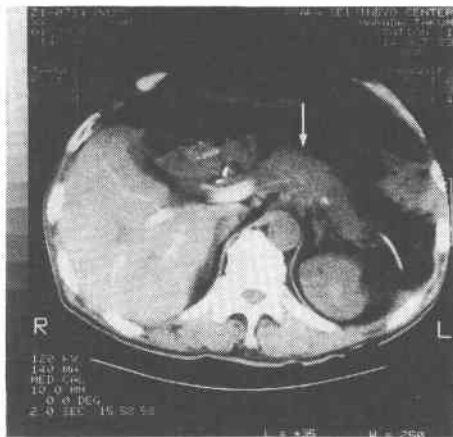
通常の選択的動脈造影に比べて，より末梢まで造影された。AT-IIを使用すると，十二指腸の陰影は著しく減少し，同時に腫瘍部の不整狭窄を示す血管はより末梢まで造影された。また， $\text{PGE}_1$ 使用時（図3下段）には，脾内分枝の陰影はやや減少し，十二指腸陰影は増強された。dynamic CTにおいて，AT-II使用時には，癌巣部およびその周囲の非癌部脾が著しく増強されたが，同時間の $\text{PGE}_1$ 使用時の画像では脾は増強されず肝内の門脈および肝実質が描出された（図4）。胃十二指腸動脈から行った画像では脾頭部および十二指腸が増強され，AT-IIでは十二指腸のdensityは減少し， $\text{PGE}_1$ では増強された。

4) radioisotope ( $^{81\text{m}}\text{Kr}$ )による血流動態：腫瘍部，非腫瘍部の同一面積のROIにおける（図5上）の放射活性値の経時的変化を求め（図5下），その比をT/C

図4 動注カテーテルを用いた dynamic CT



AT-II



PGE<sub>1</sub>

(腫瘍部 T (tumor) と、非腫瘍部 C (control) との比)として表し、AT-II, PGE<sub>1</sub>投与前後でその値を比較した。投与前の T/C は AT-II, PGE<sub>1</sub>投与直前の値を、投与後の T/C はその最大変化時の値を用いた。AT-II 使用前後における T/C は  $0.48 \pm 0.25$  から  $1.2 \pm 0.67$  に増加し、PGE<sub>1</sub> では  $0.31 \pm 0.19$  から  $0.19 \pm 0.18$  へと減少した。

つぎに腫瘍全体に ROI をとり、その放射活性値を経時的に示すグラフを描出させ、AT-II, PGE<sub>1</sub> を持続投与した際の総放射活性値の変化を比較した。AT-II, PGE<sub>1</sub> 投与前の値で持続したと仮定した場合の総放射活性値 S と、AT-II, PGE<sub>1</sub> 投与時の総放射活性値 S + ΔS (ΔS は変化量) との比、(S + ΔS)/S で求めた (図 6)。AT-II 使用によって、(S + ΔS)/S は  $2.3 \pm 1.6$  となり、PGE<sub>1</sub> の使用では  $0.98 \pm 0.08$  となった (図 7)。

図5 上段は放射活性の集積像および腫瘍と非腫瘍部腫に設けた同一面積の ROI。下段はその ROI における放射活性値の各フレームごとの値の変動を示す。

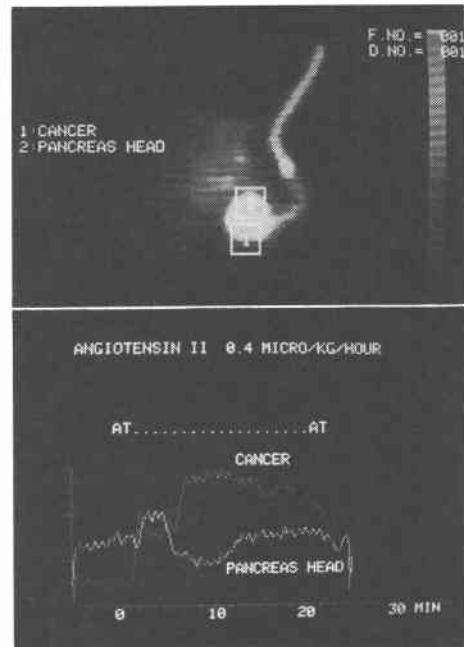
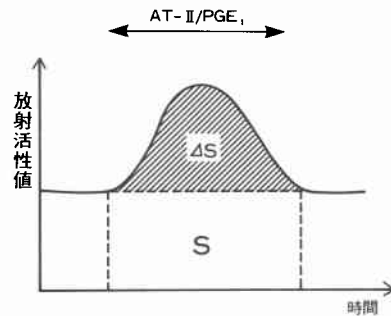


図6 (SはAT-IIあるいはPGE<sub>1</sub>動注前の値を維持した場合の総放射活性値、S+ΔSは実測値)



5) 動物実験：各濃度 (0.2, 0.4, 0.8 μg/kg/hour) の AT-II を持続動注時した際の、雑種犬の健常膵における組織血流量の変化を (図 8) に示した。組織血流量は 3 分後に最も減少し、その後一定値を保った。0.2 から 0.4 μg/kg/hour の投与量では、30 分後の投与終了時まで膵の組織血流は約 30ml/min/100g の値を維持したが、0.8 μg/kg/hour の投与量ではいったん減少した血流量は 10 分後から漸増し、30 分後には投与前の値に復帰した。なお、いずれの濃度においても全身血圧の変動を認めなかった。

図7 AT-II, PGE<sub>1</sub>動注時による (S+ΔS)/Sの変動

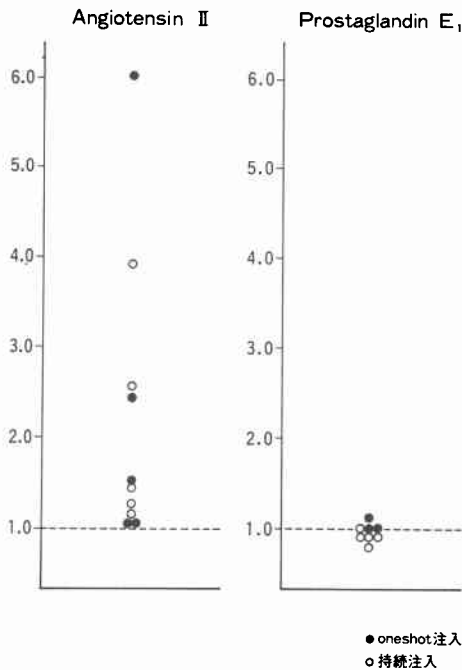
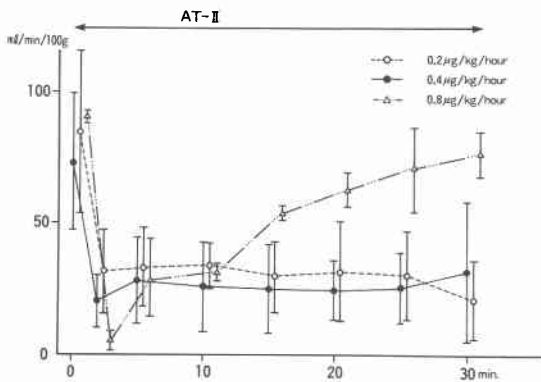


図8 雑種犬の正常肺における AT-II 局所持続動注時の組織血流量の変動



考 察

組織血流測定の方法として、水素ガスクリアランス法をはじめレーザードップラー法、交叉熱電対式、電磁血流計、<sup>133</sup>Xe クリアランス法などの radioisotope を用いるものなど種々の測定法が考案され、おのおのの特徴を生かして用いられている。

レーザードップラー法<sup>9)</sup>は組織の表面から1mm という表層の毛細血管の血流を測定するものであり、非侵襲的に連続的な測定が可能であるが、腫瘍の深部血

流を測定したり、組織血流量を絶対値で求めることは不可能である。交叉熱電対式血流計<sup>9)</sup>は腫瘍深部の血流を測定することは可能であるが、絶対値で求めることができないうえ、血流変化率を求めるためには動物を屠殺しなければならず、臨床上使用することは不可能である。

われわれが用いた水素ガスクリアランス法は Auckland ら<sup>10)</sup>によって開発されたもので、上記の方法と異なり組織血流量の絶対値を求めることが可能であることから広く用いられている。また、微細な電極を刺入するだけで腫瘍の深部の血流の測定も可能である。この方法では組織内の水素ガス濃度をある程度まで上昇させ、血流による水素ガスの流出度から組織血流量を求めるため、水素ガスを吸入させる約1分間は測定できず、連続的に長時間測定することは不可能である。しかし、われわれの雑種犬を用いた実験において、3分から5分程度の間隔で準連続的に測定することが可能であった。

radioisotope を用いるものでは、<sup>99m</sup>Tc, <sup>131</sup>I, <sup>51</sup>Cr, <sup>198</sup>Auなどで標識した microsphere やコロイドを用いてその分布から血流を求める方法<sup>11)</sup>や、<sup>133</sup>Xe などを用いて<sup>12)</sup>、放射活性が血流によって流出されて減衰する程度から血流状態を知るものなど、多くの方法が用いられている。<sup>81m</sup>Kr は、上記の radioisotope とは異なり、その半減期が13秒と極めて短い。したがって、<sup>81m</sup>Kr は一定流量で局所へ連続注入して平衡状態とした時、その放射活性値は流入血流量を反映するはずである。その際<sup>81m</sup>Kr の肺や肺癌における分配計数が不明であるため、血流量を絶対値で求めることはできなかった。Fazio ら<sup>13)</sup>は、0から150ml/min/100gまでの局所血流において、その放射活性値は血流に相関すると記している。われわれが検索しえた限りでは肺癌における報告例は無く、初めての試みである。この方法では少量のブドウ糖液を注入させるのみであるため生理的な血流動態を乱すことなく測定しえるだけでなく、60分以上に及ぶ連続的な測定が可能であり、持続動注時の局所血流の相対的分布や、dynamic な血流動態の検討には最適の方法であろう。

術後にはカテーテルから制癌剤を投与した際の到達領域や、肺内における血管像の変化とともに他臓器との関連を含めて検討するため、動注カテーテルを利用した血管造影や dynamic CT を用いた。肺癌では乏血性腫瘍であるために、通常の血管造影では描出されがたい腫瘍血管の変化も、動脈内に挿管留置したカテー

テルからの血管造影によって、より詳細に検討できた。しかも、カテーテルから制癌剤を投与した際の到達領域や十二指腸や肝などの他臓器との関連を含めて検討することができた。さらに、dynamic CTを使用することによって、立体的、かつ動的な変化をも検討することが可能であった。しかし、これらの方法においては造影剤の注入速度による制約があるため、長時間の持続的な変化をとらえることは不可能であった。そこで、60分以上におよぶ連続的な測定が可能である<sup>91m</sup>Krを用いたが、腫瘍部および非腫瘍部のROIは、先に行った血管造影、dynamic CTおよび手術所見から詳細に検討して正確に設けることができるため、極めて信頼性が高いものと考えられる。

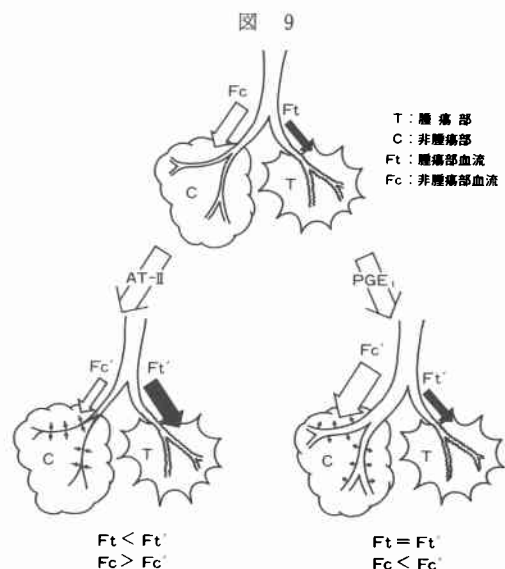
このように、種々の方法を相補的に併用し、腫瘍病巣のみならず、周囲組織や他臓器との関連を含めた血流動態の変化を検索することによって、初めて動注療法施行の際の血流動態を正確に把握することができた。

Abrams<sup>14)</sup>が epinephrine を腎癌に対する血管造影に際して用いて以来、血管収縮剤を血管造影に用いて腫瘍陰影を増強させる方法が広く応用されている。その機序として腫瘍血管は正常組織の血管と異なり平滑筋を欠き<sup>15)</sup>、adrenergic nerve に乏しい<sup>16)</sup>などが考えられている。すなわち、血管収縮性薬剤を投与した際、正常組織の血管は収縮して抵抗が高くなる反面、腫瘍部の血管は収縮せず、血管抵抗は元のままであるため、血流分布比が変化すると考えられている<sup>17)18)</sup>。しかし、腫瘍血管でも epinephrine や norepinephrine などに反応し、腫瘍血流が低下すると報告もみられる<sup>19)20)</sup>。Hafstrom<sup>20)</sup>は、epinephrine や norepinephrine などを経静脈的に投与した際に、筋肉や皮膚の血流は低下し、同部に移植した腫瘍の筋、皮膚に対する血流比の低下を認めている。しかし、AT-II に関してはこのような報告は見られておらず、上記の現象は腫瘍血管における  $\alpha$ -receptor の存在を示唆するものとも考えられる。Kaplan<sup>21)</sup>は血管造影において norepinephrine を用いた際、腸管の血管では、その反応性はほかの臓器にくらべて弱く、これは  $\alpha$ -receptor だけでなく、血管拡張作用を有する  $\beta$ -receptor の存在によるものであると考へ、血管拡張作用を有しない AT-II を血管造影に用いている。

ところで、われわれの水素ガスクリアランス法を用いた測定では、腫瘍組織の血流量は非常に少なく、非腫瘍部腫の1/3以下であった。Ishida ら<sup>22)</sup>は水素ガスクリ

アランス法を用いて、ヒトの正常および慢性肝炎の膵の組織血流量を測定しているが、おのおの  $87.8 \pm 20.6$ ,  $58.0 \pm 33.3 \text{ ml/min/100g}$  であったと報告している。われわれが術中に水素ガスクリアランス法を用いて測定した非腫瘍部膵の組織血流量は、 $66.1 \pm 30.1 \text{ ml/min/100g}$  で Ishida らの報告した正常膵の血流量と比較し低値であり、慢性肝炎のそれに近い値であった。このことは、われわれが扱った非腫瘍部膵の多くは随伴性膵炎を伴っていたと考えられる。慢性膵炎を伴う場合には、epinephrine に対する反応性は低下すると Kaplan<sup>21)</sup> は述べているが、われわれが術中に AT-II や  $\text{PGE}_1$   $5 \mu\text{g}$  を動注し、組織血流量の変化を測定した結果、このような膵組織でも AT-II や  $\text{PGE}_1$  に対して十分反応することが確認された。

種々の測定法を用いて検討した結果、局所動注された AT-II が流入領域の非腫瘍部膵や、十二指腸などの血管を収縮させて局所的な血流抵抗が増加し、血流量が減少した(図9,  $\text{Fc} < \text{Fc}'$ )。一方、AT-II に反応しない腫瘍部へは血液流入量が増加するもの(図9,  $\text{Ft} < \text{Ft}'$ )と考えられた。この際、腫瘍は乏血性の腫瘍で、腫瘍血管は不整狭窄や細小化を伴っているため、腫瘍部血流の増加が生じたいということも想像されたが、われわれの得た結果では腫瘍血流量の絶対値も増加していた。腫瘍、非腫瘍部膵および十二指腸を支配する胃十二指腸動脈は血管収縮剤に対する反応に乏しいといわれている<sup>23)</sup>。正常の膵や十二指腸の末梢血管が収縮した際においても、胃十二指腸動脈が血管収縮剤に対



して反応せず、腫瘍への血流がその中枢側で妨げられることが少ないことが、腫瘍血流の増加が認められた一因であろう。

ところで、著者らの行った少量の AT-II の持続投与では血圧の変動を認めず、全身の血圧は関与しないことが特徴的であった。鈴木<sup>24)</sup>は、全身的に血圧が上昇した場合、正常組織はその組織血流量を一定に保とうとする自動調節能を有しているが、腫瘍組織の血管はその自動調節能を欠いており、そのため AT-II を、経静脈的に投与し全身の血圧を上昇させると、腫瘍組織においては受動的に組織血流が増加し化学療法の効果が増強されると報告している。これらの報告では、血圧を平常時の約50%程度上昇させているが、その投与量はわれわれの使用量の10倍から20倍である。また、他の経動脈的投与の報告例<sup>19)25)</sup>においても約4倍から13倍の量が用いられている。これらの血圧を50%程度増加させる方法では、高齢者な高血圧症の患者などに対しては目標とする血圧まで昇圧できないことが多い。また頭痛、胸痛、不整脈などの副作用が30%近くの症例に認められ<sup>26)</sup>、一度血圧を下降させると再び昇圧させることが困難ともいわれている。われわれの雑種犬を用いた実験においても、0.2から0.4 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hour}$ で持続投与したところ、AT-IIの効果は30分後においてもほとんど変化なく認められたが、逆に0.8 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hour}$ 以上では早期に tachyphylaxis を来すことから、経動脈的投与においては全身の昇圧を来すような多量の AT-II を動注しても、その効果持続時間は極めて短いことが予想された。

Richardson ら<sup>27)</sup>は、経門脈的に AT-II を10から20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ で5分間注入したところ、門脈の血流抵抗が一過性に増加し、また0.05から20 $\mu\text{g}$ の種々の濃度の AT-II を1分間で投与した場合5 $\mu\text{g}$ 以下の投与量ではその効果は投与量と相関して増加するとしている。本法においても、臍を経由した AT-II が経門脈的に肝へ流入し、門脈圧を亢進させた可能性も考えられる。この場合、臍へ流入した制癌剤は門脈圧亢進のため流出が妨げられて、臍により長時間停滞することが考えられる。さらに、貝原ら<sup>28)</sup>は門脈遮断によって組織内やリンパ液への制癌剤の移行が増加したと報告しているように、門脈系へ流出した AT-II がより制癌効果を高めるよう作用していることも考えられる。

つぎに、 $\text{PGE}_1$ は、Carlson ら<sup>29)</sup>が下肢動脈閉塞症の患者に対して用いて以来、末梢血行傷害の治療などに対してしばしば用いられているが、宮崎<sup>19)</sup>は家兎にお

いて腹腔動脈起始部直上の大動脈内にカテーテルを留置して  $\text{PGE}_1$  を0.6 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ で動注したところ、肝腫瘍 (VX2) の血流が15%増加したと報告している。瀬尾<sup>17)</sup>も同様の実験において、肝腫瘍の血流が48.2%増加しており、また正常臍においても、26%の増加を認めている。しかし、これらはいずれも hypervascular な腫瘍あるいは正常組織であるが、臍癌における組織血流は、これらの報告とは反対に低下していた。また、 $\text{PGE}_1$  を持続動注し<sup>31)</sup>  $^{81}\text{mKr}$  を用いて血流を測定した結果では T/C は減少するが、臍癌の血流はほとんど不変であった。これは、 $\text{PGE}_1$  は平滑筋を有するすべての細動脈や前毛細血管を拡張させ、血流増加<sup>30)</sup>および末梢血管抵抗を減少させる<sup>31)</sup>強力な作用を有しているが、AT-II と同様に平滑筋を有していない腫瘍血管には作用しない可能性が考えられる。また、本来腫瘍血管に乏しい臍癌では、 $\text{PGE}_1$  が作用してもその変化はごくわずかであると考えられ、この場合、正常組織の血管拡張による血流抵抗の減少がより強く反映し非腫瘍部への血流が増加 (図9,  $\text{Fc} < \text{Fc}'$ ) するため、腫瘍への血流が逆に減少、あるいは増加しない (図9,  $\text{Ft} = \text{Ft}'$ ) のではないかと考えられる。したがって、 $\text{PGE}_1$  の作用としては、AT-II とは逆に腫瘍への選択性が低下 (T/C の低下) するのであろう。なお  $\text{PGE}_1$  の投与の際には、正常部の血管は拡張し、AT-II の時とは逆に動注した  $\text{PGE}_1$  は広範囲に拡散するため、非腫瘍部における血流増加作用がやや低減し、T/C の減少が著しくなかったものと思われる。

塩野谷ら<sup>32)</sup>はイヌの大腿動脈から  $\text{PGE}_1$  を動注し、<sup>133</sup>Xe のクリアランス法を用いて下肢の血流の変化を測定したところ0.01 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  (0.6 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hour}$ ) の濃度で1分間動注したところ血流の増加を認めなかったが、0.1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  (6 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hour}$ ) では2倍から5倍近くも増加したと記している。しかし、三島<sup>33)</sup>は  $\text{PGE}_1$  を持続動注した際、0.01 $\text{ng}/\text{kg}/\text{min}$  (0.6 $\text{ng}/\text{kg}/\text{hour}$ ) から血流の増加がみられ0.42 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hour}$  では200%増加したとしており、臨床的にも末梢動脈閉塞症などに対する  $\text{PGE}_1$  の投与量は0.05から0.1 $\text{ng}/\text{kg}/\text{min}$  (0.003から0.006 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hour}$ ) で十分であるといわれている<sup>32)</sup>。

しかし、川崎ら<sup>34)</sup>は雑種犬に同量の  $\text{PGE}_1$  を動注した場合においても、投与部位によって差がみられ、その効果は大腿動脈、総頸動脈、上腸間膜動脈の順に減弱すると報告しており、Kaplan は種や臓器によって血管収縮剤の効果に差があると報告している<sup>21)</sup>。  $\text{PGE}_1$



において同様のことも予想され、脾への局所動注では動物実験における大腿動脈での投与量に比べ、より多量の PGE<sub>1</sub> を要する可能性も考えられる。実際、われわれが術中に PGE<sub>1</sub> 5 $\mu$ g を one shot で投与した際には脾癌の血流減少が認められたが、持続投与ではほぼ不変であった。

われわれは 0.2 $\mu$ g/kg/hour で PGE<sub>1</sub> を脾動脈や胃十二指腸動脈から投与して、血圧の変動を来さずに非癌部脾や十二指腸の血流が増加することを認めている。しかし、宮崎<sup>19)</sup>は 0.6 $\mu$ g/kg/min (36 $\mu$ g/kg/hour) で PGE<sub>1</sub> を家兎の大動脈内に持続投与したところ、血圧はわずかに低下したが、肝および肝腫瘍の組織血流は増加したと報告している。塩野谷ら<sup>20)</sup>の結果をも考慮すると、われわれの用いた投与量は、やや少なかった可能性もあり、0.6 $\mu$ g/kg/hour 以上で用いれば、より効果的であったかもしれない。しかし、従来 PGE<sub>1</sub> は、そのほとんどが肺で代謝され不活性化されるといわれていたが<sup>35)</sup>、Golub ら<sup>36)</sup>は、肺で不活性化されるものは 68% に過ぎないと報告しており、過量の PGE<sub>1</sub> の投与は逆に全身的血圧の低下を招いて本来の効果を期待できない<sup>34)</sup>ことも危惧される。今後、さらに詳細な投与量の検討が必要であるが、それによって T/C をより一層改善させることが期待できよう。

なお、PGE<sub>1</sub> の長時間持続投与は末梢動脈閉塞症などに対して行われており、AT-II に見られたような著明な tachyphylaxis は、認められていない。したがって、われわれが用いているような投与時間では tachyphylaxis の問題は無いと思われる。

### 結 語

血管作動性薬剤を併用した脾癌動注療法における血流動態を検討した。AT-II により腫瘍への選択性、到達性が高められ、PGE<sub>1</sub> では逆に低下することが明らかとなった。したがって AT-II は制癌剤の投与に、PGE<sub>1</sub> は rescue の投与に併用することに適している。

### 文 献

- 1) Reuter SR, Readman HC: Gastrointestinal angiography 2nd. ed. Philadelphia, Saunders, 1977, p161-176
- 2) Whittington R, Solin L, Mohiuddin M et al: Multimodality therapy of localized unresectable pancreatic adenocarcinoma. *Cancer* 54: 1991-1998, 1984
- 3) Suzuki T, Kawabe K, Imanura M et al: Percutaneous double catheter infusion technique for the treatment of cartinoma in the abdomen.

- Surg Gynecol Obstet 134: 403-408, 1972
- 4) 三浦 健, 石田正統, 和田達雄ほか: 進行胃癌に対する化学療法の実験. 臨外 31: 1151-1165, 1976
- 5) 大東弘明, 石川 治, 市川 長ほか: 切除不能脾癌に対する動注療法の工夫. 日消外会誌 17: 1801, 1984
- 6) 石川 治, 大東弘明, 岩永 剛: 脾癌に対する動注化学療法—血管作動性薬剤による新しい試み—. 癌と化療 12: 235-244, 1985
- 7) Kety SS, Schmit CF: Theory and applications of the exchange of inertgas at the lungs and tissues. *Pharmacol Rev* 3: 1-41, 1951
- 8) Stern MD, Lappe DL, Bowen PD et al: Continuous measurement of tissue blood flow by laser-doppler spectroscopy. *Am J Physiol* 232: H441-H448, 1977
- 9) Grayson J: Internal calorimetry in the determination of thermal conductivity and blood flow. *J Physiol* 118: 54-72, 1952
- 10) Aukland K, Bower BF, Berliner RW: Measurement of local blood flow with hydrogen gas. *Circ Res* 14: 164-187, 1964
- 11) Bartrum RJ, Berkowitz DM, Hollenberg NK: A simple radioactive microspheremethod for measuring regional flow and cardiac output. *Invest Radiol* 9: 126-132, 1974
- 12) Mallet BL, Veall N: The measurement of regional cerebral clearance rates in man using Xe-133 inhalation and extracranial recording. *Clin Sci* 29: 179-191, 1965
- 13) Fazio F, Nardini M, Fieschi C et al: Assessment of regional cerebral blood flow by continuous carotid infusion of Krypton-81m. *J Nucl Med* 18: 962-966, 1977
- 14) Abrams HL: The response of neoplastic renal vessels to epinephrine in man. *Radiology* 82: 217-223, 1964
- 15) Krylova NW: Characteristic of microcirculation in experimental tumor. *Biol Anat* 10: 301-303, 1969
- 16) Masson J: Adrenergic innervation of tumor blood vessels. *Cancer Lett* 3: 347-351, 1967
- 17) 瀬尾泰雄: 動注化学療法における血流変化の与える影響に関する研究. 川崎医会誌 9: 133-148, 1983
- 18) Sasaki Y, Imaoka S, Hasegawa Y et al: Distribution of arterial blood flow in human hepatic cancer during chemotherapy—Examination by short-lived 81mKr. *Surgery* 97: 409-414, 1985
- 19) 宮崎 勝: 肝悪性腫瘍に対する制癌剤動注療法の検討—とくに肝内薬剤動態と血管作動性薬剤の併

- 用効果について. 日外会誌 83 : 1295—1306, 1982
- 20) Hafstroem L, Persson B, Sundqvist K : Influence of vasoactive drugs on blood flow in subcutaneous tumors. *J Surg Oncol* 14 : 359—366, 1980
  - 21) Kaplan JJ, Bookstein JJ : Abdominal visceral pharmacangiography with angiotensin. *Radiology* 103 : 79—83, 1972
  - 22) Ishida H, Makino T, Kobayashi M et al : Laparoscopic measurement of pancreatic blood flow. *Endoscopy* 15 : 107—110, 1983
  - 23) Kaude JV, Wirtanen GW : Celiac epinephrine enhanced angiography. *Am J Roentgenol* 110 : 818—826, 1970
  - 24) 鈴木啓郎, 堀 勝義, 阿部郁夫ほか : 腫瘍内循環の特性と化学療法. *癌と化療* 5 : 77—80, 1978
  - 25) Sasaki YO, Imaoka S, Hasegawa Y et al : Changes in distribution of hepatic blood flow induced by intra-arterial infusion of angiotensin II in human hepatic cancer. *Cancer* 55 : 311—316, 1985
  - 26) 高橋直典, 国井康男, 菅野久義ほか : 制癌剤・Angiotensin-II 併用療法の臨床的研究. *癌と化療* 9 : 1640—1645, 1982
  - 27) Richardson PDI, Withrington PG : The effects of intraportal injections of noradrenaline, adrenaline, vasopressin and angiotensin on the hepatic portal vascular bed of the dog : Marked tachyphylaxis to angiotensin. *Br J Pharmacol* 59 : 293—301, 1977
  - 28) 貝原信明, 井上文夫, 東儀公哲ほか : 門脈遮断下制癌剤投与による薬剤の組織内移行の増強. *癌の臨* 25 : 789—791, 1979
  - 29) Carlson LA, Eriksson I : Femoralartery infusion of Prostaglandin E1 in severe peripheral vascular disease. *Lancet* 20 : 155—156, 1973
  - 30) Messina EJ, Weiner R, Kaley G : Microcirculatory effects of prostaglandin E1, E2, and A2 in the rat mesentery and cremaster muscle. *Microvasc Res* 8 : 77—89, 1974
  - 31) Nakano J, McCurdy JR : Cardiovascular effects of prostaglandin E1. *J Pharmacol Exp Therap* 156 : 538—547, 1967
  - 32) 塩野谷恵彦, 伴 一郎, 仲田幸文ほか : 末梢動脈閉塞症に対するプロスタグランディン持続動注療法. *外科治療* 34 : 213—218, 1976
  - 33) 三島好雄 : PGE1の臨床. 総論. プロスタグランディンとその周辺. 東京, 現代医療社, 1980, p185—192
  - 34) 川崎晃義, 石井権二, 北川敏一ほか : Prostaglandin E1・ $\alpha$ -cyclodextrin 抱合化合物 (PGE1・CD) の実験的急性動脈閉塞モデルに対する作用—血流量増加作用と血小板凝集阻害作用に関連して. *応用薬理* 17 : 1043—1060, 1979
  - 35) Hammond GL, Cronau LH, Whittake D et al : Fate of prostaglandin E1 and A1 in the human pulmonary circulation. *Surgery* 81 : 716—722, 1977
  - 36) Golub M, Zia P, Mastuno M et al : Metabolism of prostaglandin A1 and E1 in man. *J Clin Invest* 56 : 1404—1410, 1975