

## 腹膜播種再発防止を目的とした活性炭吸着 マイトマイシンC術中腹腔内投与について

京都府立医科大学第1外科

近藤 慎治 沢井 清司 山口 俊晴 萩原 明於  
横田 隆 下間 正隆 岩本 昭彦 高橋 俊雄

### INTRAOPERATIVE CHEMOTHERAPY USING MITOMYCIN C ADSORBED ON ACTIVATED CARBON PARTICLES FOR GASTRIC CANCER WITH SEROSAL INVASION

Shinji KONDOH, Kiyoshi SAWAI, Toshiharu YAMAGUCHI,  
Akeo HAGIWARA, Takashi YOKOTA, Masataka SHIMOTSUMA,  
Akihiko IWAMOTO and Toshio TAKAHASHI

The First Department of Surgery, Kyoto Prefectural University of Medicine

活性炭に多量の制癌剤を吸着した剤型である活性炭吸着マイトマイシンC(MMC-CH)を開発した。基礎的実験による検討ではMMC-CHはMMC水溶液と比較して、①機能的徐放効果、②局所滞留性、③癌表面への付着性、④マクロファージの活性化作用などの面で優れていた。そこで、漿膜露出胃癌48例に対してMMC量として50mgのMMC-CH術中腹腔内投与を行い、P<sub>0</sub> se, sei症例ではMMC-CH投与群が対照群に比べて600日目における生存率が有意(p<0.05)に高く、P(+)胃癌でもP<sub>1-2</sub>症例では延命効果が認められた。

索引用語：活性炭吸着マイトマイシンC, 制癌剤腹腔内投与

#### はじめに

教室における漿膜露出胃癌の再発形式では腹膜播種性再発が53.3%と最も高かった。また、著者らが胃癌手術の操作前後に行った腹腔内洗滌細胞診の結果では、操作前に28.4%であった遊離癌細胞陽性率が操作後には39.7%に増加していた。この遊離癌細胞に対して制癌剤を腹腔に投与する試みは、他の投与方法に比べ有効であることが報告されている<sup>1)</sup>。しかし、腹腔内に投与された水溶性薬剤は腹膜あるいは大網から速やかに吸収され末梢血中に流出するので、腹腔内に長時間制癌剤を高濃度に保つことができず、十分な効果が得られないのが現状である。そこで腹腔内という局所に

限って薬剤濃度を長時間高く保つことにより、腹腔内での治療効果の増強と全身的副作用の軽減を目的として、活性炭吸着マイトマイシンC(MMC-CH)を開発した。このMMC-CHは癌性胸膜炎を来した患者にMMC量として100mgの胸腔および腹腔内投与を行い良好な直接効果を得たことはすでに報告した<sup>2)</sup>。今回は腹膜播種防止を目的として漿膜露出胃癌に対するMMC-CHの術中腹腔内投与を行い、その有効性について検討したので報告する。

#### MMC-CHの基礎的検討

MMC-CHは市販の活性炭CHR-30をボールミルにて粉碎した後、100meshの篩通過成分を乾熱滅菌(120℃, 2時間)した。そして、投与直前に活性炭3.75mg/mlに対してMMC500μg/mlの割合で混和し、よく攪拌して使用した。図1に示した等温吸着線より周囲の遊離MMC濃度と被吸着MMC濃度は動的平衡関係にあり、遊離MMC濃度が低下するとそれを補う

\*第32回日消外会総会シンポ1・漿膜露出胃癌治療の工夫

<1988年10月12日受理>別刷請求先：近藤 慎治  
〒602 京都市上京区河原町通り広小路上ル梶井町465  
京都府立医科大学第1外科

図1 等温吸着線 (MMC-活性炭, 37°C, 生食)

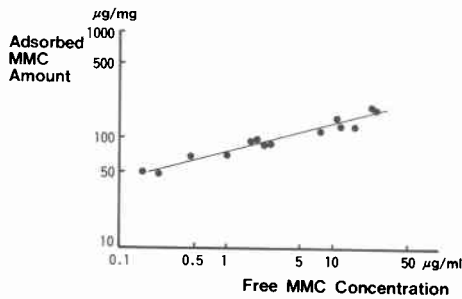
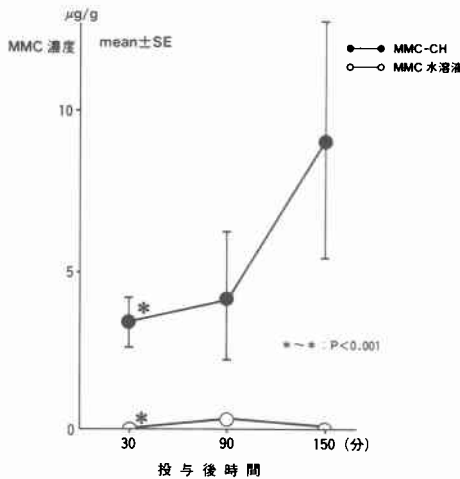


図2 大網内での MMC 濃度 (家兎に $10^6$  cell の VX<sub>2</sub> 癌を投与後 7 日目に MMC-CH, MMC を投与し, 30, 60, 150 分後に測定)



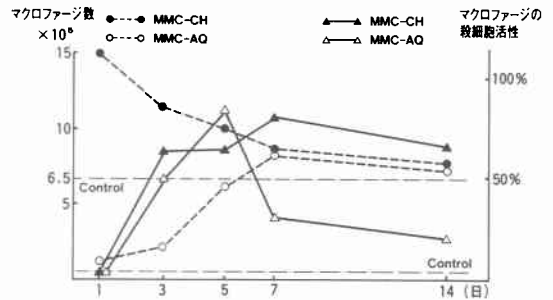
MMC が活性炭から遊離される。したがって、本剤の最大の特性は従来の徐放剤と異なる機能的徐放効果を有することである。

また、ラットを用いた実験では MMC-CH は MMC 水溶液に比べ急性毒性は 18.5% と低く、吉田肉腫に対する治療係数は約 3 倍であった。これは MMC-CH が局所滞留性に優れており、腹腔内より容易に血中に移行しないためであると考えられた。

次に腹膜播種モデルとして家兎を用いて VX<sub>2</sub> 腫瘍を腹腔内に投与後 7 日目に MMC-CH, MMC 水溶液を腹腔内投与し大網内での MMC 濃度を経時的に測定した(図 2)。その結果、MMC-CH 投与群では転移を有する大網内の MMC 濃度が高かった。これは MMC-CH が長時間癌表面に付着しているためであると考えられた<sup>3)</sup>。

さらに MMC-CH 腹腔内投与による免疫学的変化

図3 MMC-CH 投与後の腹腔内マクロファージの動態



を見るため、C57/Black mouse に B16 melanoma を用いて MMC-CH 投与群と MMC 水溶液投与群の腹腔内のマクロファージ数、その抗腫瘍活性を比較した(図 3)。この際、MMC 投与量は両者とも 4mg/kg とした。腹腔内でのマクロファージ数は MMC-CH 投与群は control 群に比べ増加するのに対し、MMC 水溶液投与群では低下した。マクロファージの抗腫瘍活性は MMC-CH 水溶液では 5 日目より低下するの比べ、MMC-CH ではその後も高い活性化が得られた。したがって、MMC-CH の抗腫瘍効果は MMC-CH により活性化されたマクロファージの関与も重要な役割を果たしていると考えられた<sup>4)</sup>。

以上の一連の実験により MMC-CH は①機能的徐放効果を有すること、②腹腔内における局所滞留性に優れていること、③長期間癌表面に付着する性質を有すること、④マクロファージ数を増加させ、それによる抗腫瘍効果を併て持つことなどが明らかになった。

### MMC-CH の臨床応用

MMC-CH (MMC 量として 50~100mg/body) を胃癌患者 48 例 (49 回) に術中腹腔内投与した。漿膜露出症例 (se, seiPoHo) ; 11 例の他に、予後改善の目的で P(+) 症例 [切除例 : 31 例 (P<sub>1</sub> ; 7 例, P<sub>2</sub> ; 10 例, P<sub>3</sub> ; 14 例), 切除不能例 : 6 例] にも投与した。腹腔内投与は閉腹直前とし、全例腹腔内にドレーンを留置した。

図 4 は初回手術時に MMC-CH を投与した症例の術中写真である。前回播種を認めた部位に一致して MMC-CH が集積し、同部の腫瘍塊は肉眼的に壊死消失していた。これより、MMC-CH が癌表面に優れた付着性を有していること、また、MMC 量として 50mg の MMC-CH が肉眼的に明らかな播種巣に対しても縮小効果があることが明らかになった。

腹腔内に留置したドレーンより浸出液を採取し、

図4 MMC-CH 投与後、3週間目に再開腹した症例の術中写真

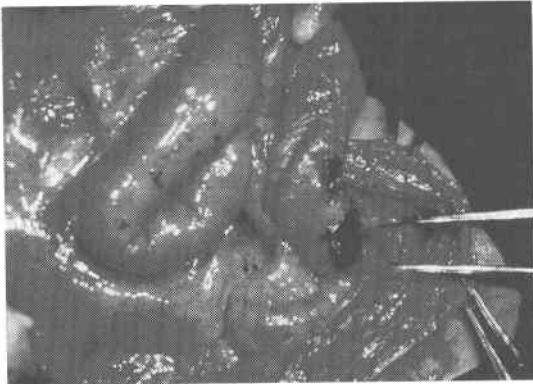
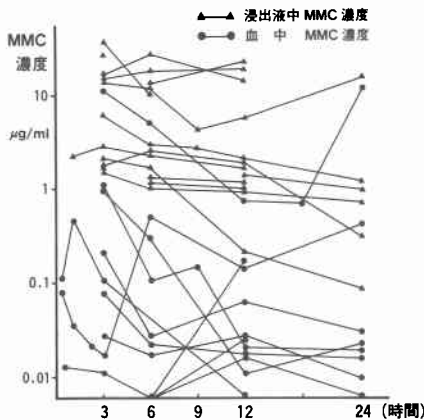


図5 MMC-CH (50mg) 術中腹腔内投与後の浸出液と血中MMC濃度



MMC濃度を測定したところ、長時間高値(3時間後；平均8.57μg/ml, 6時間後；平均4.07μg/ml)を維持した。一方、この間の末梢血中濃度は低値(3時間後；平均0.51μg/ml, 6時間後；平均0.25μg/ml)であった(図5)。これはMMC-CHの持つ機能的徐放効果、局所滞留性が術中投与でも十分に発揮されている結果であると考へた。

副作用では発熱12.2%, 排ガス遅延8.2%, 縫合不全4.8%, 腸閉塞4.1%, 術中投与直後の血圧低下6.1%, 白血球減少4.1%, 血小板減少6.1%, 肝機能障害16.3%を認めた。これらはMMC量として50~100mg/bodyの大量投与にかかわらず比較的軽微であり、創傷治癒に特別な悪影響を及ぼした例は経験しなかつた(表1)。

MMC-CH 術中投与症例の生存期間を最近経験した

表1 副作用, MMC-CH (40~100mg) 術中投与症例: 49回 (48症例)

発熱 38℃以上(5日以上)	12.2% (6/49)
排ガス遅延 (5日以上)	8.2% (4/49)
創部の硬結・壊死	0% (0/49)
縫合不全	4.8% (2/42)
腸閉塞	4.1% (2/49)
血圧低下(術中投与直後)	6.1% (3/49)
白血球減少(3000以下)	4.1% (2/49)
血小板減少(10万以下)	6.1% (3/49)
肝機能障害(GOT, GPT上昇)	16.3% (8/49)
腎機能障害(BUN, クレアチニン上昇)	0% (0)

図6 P<sub>0</sub> se, sei 症例の生存期間 (Kaplan-Meier 法)

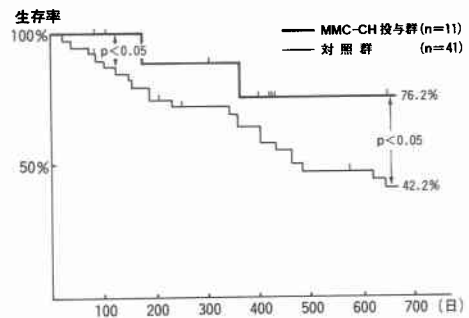
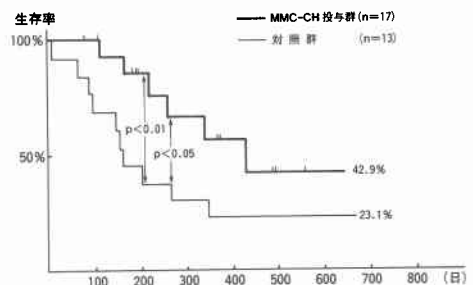


図7 P<sub>1-2</sub>症例の生存期間 (Kaplan-Meier 法)



胃癌症例と比較検討した。まず、P<sub>0</sub> se, sei 症例での生存期間を比較すると、600日目での生存率はMMC-CH 投与群では76.2%であり、対照群の42.2%に比べ有意(p<0.05)に高かつた(図6)。P<sub>1-2</sub>症例では600日目での生存率はMMC-CH 投与群では42.9%であ

り、対照群の23.1%に比べ高いが有意差は認めなかった(図7)。P<sub>3</sub>症例ではMMC-CH投与群と対照群との間には生存率の差は得られなかった。

### 考 察

漿膜露出胃癌に対する腹膜播種性再発防止を目的とした制癌剤の術中腹腔内投与はかなり以前より行われている。

この際、腹腔内での制癌剤濃度を高め、かつ副作用を防止するための種々の工夫が試みられている。中島は術中にシリコンチューブを腹腔内に留置し、術後制癌剤を反復投与する方法<sup>6)</sup>を開発し、MMC静注例と比べて良好な予後が得られたと報告している。また、佐々木らは超大量の薬剤を撒布したのち、一定時間後に洗滌除去する方法<sup>9)</sup>を行い、深達度seの症例で生存率の改善が認められたと報告している。最近ではシスプラチンの腹腔内投与が有効であるとする報告もある<sup>7)</sup>。一方、貝原は腹腔内の灌流温熱療法とMMCの併用療法を行い、P<sub>0</sub>症例で生存率の差が得られたことを報告している。いずれの報告もP(-)症例では遠隔成績のある程度の改善が認められているが、P(+ )症例で延命効果を得るのは難しいのが現状である。これに対して著者が行ったMMC-CH投与はP<sub>3</sub>症例で差を認めなかったものの、P<sub>1-2</sub>症例では延命効果が認められた。今後、さらに症例数を増加させ再検討したい。

### おわりに

漿膜露出胃癌の予後向上を目的にMMC-CH術中腹腔内投与を施行した。

術後腹腔内に留置したドレーンより浸出液を採取し

MMC濃度を測定したところ、長時間高値が持続した。MMC-CH術中腹腔内投与によりP<sub>0</sub>se, sei症例では600日目での生存率は対照群と比較して有意に高かった。また、P<sub>1-2</sub>症例では有意差は得られないもののMMC-CH投与群では600日目での生存率は高かった。

### 文 献

- 1) 中島聡総, 高木国夫, 梶谷 鑽ほか: 胃癌腹膜播種に対する投与別化学療法と比較—とくに腹腔内制癌剤投与について—。癌と化療 5: 255—263, 1973
- 2) Hagiwara A, Takahashi T et al: Chemotherapy for carcinomatous peritonitis and pleuritis with MMC-CH, mitomycin C adsorbed on activated carbon particle. Cancer 59: 241—251, 1987
- 3) Hagiwara A, Takahashi T, Itoh T et al: Selective delivery of high level of mitomycin C to peritoneal carcinomatosis using a new dosage form. Anticancer Res 6: 1161—1164, 1986
- 4) 岩本昭彦, 咲田雅一, 高橋俊雄: 活性炭吸着制癌剤によるマクロファージの活性化とその機序について。日癌会46回総会記 46: 477, 1987
- 5) 中島聡総, 梶谷 鑽, 野浪敏明ほか: 局所化学療法: 胃癌腹膜播種に対する制癌剤腹腔内投与。臨外 36: 213—219, 1981
- 6) 佐々木迪郎, 荻田征美: 胃癌に対するマイトマイシンC(MMC)術中腹腔内大量洗滌療法—その2臨床成績。癌と化療 7: 1427—1431, 1980
- 7) 菊池 潔, 藤崎真人, 植松義和: CDDPの体腔内投与についての検討。癌と化療 14: 3253—3258, 1987