

## 肝転移予防を目的とした門脈内抗癌剤反復投与の至適投与量, 投与回数に関する実験的検討

山梨医科大学第2外科  
中 込 博

家兎および VX2腫瘍を用いた経門脈性肝転移モデルを作成し, Adriamycin(ADR)を投与薬剤として門脈内投与における至適投与量を決定し, その投与量における転移抑制効果を検討した。

至適投与量の決定のため, 培養 VX2細胞の ADR 感受性試験より最小有効濃度を求めた(実験1), 0.2mg/kg, 0.4mg/kg, および0.8mg/kgの投与量で門脈内投与と静脈内投与の薬物動態を比較した。少量投与がより肝に取り込まれる ADR の比率が大きく, 全身への影響が軽減できるものの, 肝組織内濃度を最少有効濃度以上にあげるためには, 0.4mg/kgの投与量が必要であった(実験2), 0.4mg/kgの至適投与量において, 散布 VX2細胞の多寡に関わらず完全な転移抑制効果を得るための投与回数を検討したが, 7日間の門脈内反復投与が必要であった(実験3)。

**Key words:** repetitive portal administration adriamycin, VX2 tumor, liver metastasis, optimal dose of adriamycin

### はじめに

消化器癌, とくに大腸癌における肝転移は最も多い再発様式であり, 患者の予後を決定する最大の要因である<sup>1)</sup>にもかかわらず, 従来の補助化学療法によっては十分に制圧できていないのが現状である<sup>2)</sup>。

肝転移の発症機序としては, 手術時可視的な大きさに至っていない微小転移巣が発育し肝再発として発見される場合と手術操作による腫瘍細胞の静脈内散布が原因となり術後の宿主免疫能が低下した状況下で, 散布された腫瘍細胞が門脈を経て肝内で転移巣を形成する場合が想定されている<sup>3)</sup>。

そのような肝転移に対する積極的な予防手段として術中門脈内にカテーテルを留置し, 一定の期間制癌剤を投与する試みは1980年代前半よりなされ効果が期待できると報告されている<sup>4)~7)</sup>。これらの報告は制癌剤の門脈内投与の意義に着目し clinical randomised trialとして検討されたものであるが, 投与薬剤, 投与方法に関する基礎的検討は実施されていない。

われわれの施設においても1986年より大腸癌症例を中心に, 術中門脈内に留置したカテーテルより抗癌剤を間歇的反復投与し肝転移予防を試みているが, その

実施にあたり門脈内抗癌剤反復投与方法の意義を VX2腫瘍を用いた実験モデルを作成し検討した。投与薬剤として, 諸家の報告<sup>8)</sup>また当科で実施した薬剤感受性試験の結果 VX2腫瘍に対し感受性の優れる Adriamycin (ADR)を採用し, ADRの門脈内投与における薬物動態および各臓器の組織内濃度を静注群と比較し至適投与量を求め, その投与量における門脈内反復投与の転移抑制効果より至適投与回数を決定した。

### 実験方法

#### 材料

実験動物: 家兎; Japanese White 雄性, 体重 2.5~3.5kg を使用した。

実験腫瘍: VX2当科において家兎大腿筋内で10数代継代しているものを使用した。

薬剤: Adriamycin: 塩酸ドキソルビシン。

実験1: VX2腫瘍に対する Adriamycin の最少有効濃度の決定。

家兎大腿筋内に移植した VX2腫瘍を摘出し, メスにて細切後150 $\mu$ m のステンレスメッシュを通し細胞浮遊液を作成した。mediumとして10%FCS 含極東 DM170培地を用い CO<sub>2</sub> 5%, 37 $^{\circ}$ C, 水蒸気飽和の条件で培養しフラスコ底一面に増殖した培養細胞を用いて ADR 感受性試験を行った。0.25%トリプシン液によ

り細胞をフラスコ底よりはがし $10^4$ 個/mlの細胞浮遊液に調整し、24 wellのmicroplateに1mlずつ注入し培養した。細胞がフラスコ底に定着するのを待ち、ADRを $10^3 \sim 10^{-2} \mu\text{g/ml}$ の各種濃度を含むmediumに換え、1時間あるいは3時間incubate後さらにADRを含まないmediumに換え1週間培養し、コロニーの形態を位相差顕微鏡で観察した。コロニー形成の認められないもの(-)、変性コロニーが優位なもの(±)増殖コロニーが優位なもの(+)と判定し<sup>9)</sup>(-)ないし(±)と判定した最低濃度を最少有効濃度とした。

実験2：ADRの血漿中および臓器組織内濃度の検討と至適投与量の決定。

家兎の耳静脈よりネブタール25mg/kgにて静脈麻酔し、自発呼吸下に右大臍静脈にテフロン針を留置し採血用とした。開腹後門脈内投与(門注群)では前腸間膜静脈末梢である回結腸静脈より、また静脈内投与(静注群)では下大静脈よりADR 0.2mg/kg, 0.4 mg/kg, 0.8mg/kgを、5秒間one shotで投与した。1, 3, 5, 7, 10, 20分に採血し30分後多量のネブタールで犠牲死させ主要臓器として肝臓、心臓、腎臓を摘出し血漿中および組織内のADR濃度を測定した。ADRの濃度は高速液体クロマトグラフィー法で測定した<sup>10)11)</sup>。

血中濃度はtwo compartment open modelにあてはめて解析した<sup>12)</sup>。すなわちADRのそれぞれの時間tと血中濃度Ctを次式にあてはめ、A, B,  $\alpha$ ,  $\beta$ の定数を非線型最少2乗法で求めた。

$$C_t = A e^{-\alpha t} + B e^{-\beta t}$$

これらの値を用い、血中初期濃度( $C_0$ —the blood concentration at  $t_0$ )血中濃度時間曲面下面積(AUC—Area under the blood concentration versus time curve)を次式より求めた。

$$C_0 = A + B$$

$$AUC = A/\alpha + B/\beta$$

また、各投与群における門注群と静注群のAUCを比較すると、その差はADRが門脈を経て肝を初回に通過する際に肝に吸着する割合に近似し、その割合を初回肝除去効果(E: first pass extraction ratio)として次式で求めた。

$$E = 1 - \text{門注後のAUC} / \text{静注後のAUC}$$

0.2mg/kg, 0.4mg/kg, 0.8mg/kgの投与量において $C_0$ , AUCおよび肝, 心, 腎組織内濃度を、門注群と静脈群で比較した。門注の薬物動態を検討するとと

もに、肝組織内濃度が実験1で求めた最少有効濃度以上になり、かつ全身への影響を最大限に抑えられる投与量を至適投与量とした。

血漿濃度、各組織内濃度および $C_0$ , AUCの平均値はStudent's t testにより門注、静注間の有意差を検討した。

実験3：Rabbit-VX2肝転移モデルにおける検討

家兎をネブタール麻酔下に開腹、回結腸静脈より門脈内にヘパリンコーティングカテーテルを留置、注入端は背部に誘導し固定した。VX2細胞浮遊液を実験1の方法に準じて作り、カテーテルより注入し肝転移モデルを作成した。門脈内散布細胞数によりA群： $1 \times 10^4$ 個/ml, B群： $1 \times 10^6$ 個/mlの2群に分けた。ADRは腫瘍散布1時間後に1回目を開始し以後連日反復投与した。投与日数により各群をI群(7日間)II群(3日間)にわけた。投与量は実験1, 2の結果より求めた至適投与量としたA群の3羽は生理食塩水を3日間投与しコントロール群とした。

A群：VX2腫瘍細胞  $1 \times 10^4$ 個 門脈内散布

A-I群 (n=6) ADR 7日間反復投与

A-II群 (n=5) ADR 3日間反復投与

A-C群 (n=4) 生理食塩水1ml 3日間反復投与

B群：VX2腫瘍細胞  $1 \times 10^6$ 個 門脈内散布

B-I群 (n=5) ADR 7日間反復投与

B-II群 (n=5) ADR 3日間反復投与

4週間後に犠牲死させ、各群の体重変化率、肝重量、肉眼的肝転移個数について比較検討した。

肝重量平均値の有意差はStudent's t testにより検定した。

## 結 果

実験1：Table 1にVX2腫瘍のADR感受性を示した。1時間接種群では、 $2 \mu\text{g/ml}$ 以上、3時間接種群では $1 \mu\text{g/ml}$ 以上でVX2腫瘍のコロニー形成は抑制され、VX2腫瘍に対する最少有効濃度は $1 \sim 2 \mu\text{g/ml}$ と判定した。

実験2：Two compartment open modelによる薬物動態の解析をTable 2に示した。AUC $C_0$ を各投与量において門注群と静注群で比較するといずれも門注群で低値であった。AUCより求めた初回肝除去効果をみると、0.8mg/kg, 0.4mg/kg, 0.2mg/kgで22%, 25%, 50%と投与量を減じると肝で吸着されるADRの比率は増大した。

投与30分後の各臓器の組織内濃度(Fig. 1)をみると門注群では、静注群に比較して、心、腎の濃度は低く、

**Table 1** Results of sensitivity test in VX2 tumor against Adriamycin Concentration of Adriamycin ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )

Time	$10^3$	$10^2$	10	1	$10^{-1}$	$10^{-2}$
1 hrs	—	—	±	+	+	+
3 hrs	—	—	—	±	+	+
	10	5	2	1	0.5	0.2
1 hrs	—	±	±	+	+	+
3 hrs	—	—	±	±	+	+

+ proliferative colony > degenerative colony  
 ± proliferative colony < degenerative colony  
 — only single cell or degenerative colony

**Table 2** Pharmacokinetic parameters of intraportal intravenous injection of Adriamycin

	Co ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )	AUC ( $\mu\text{g}\cdot\text{min}/\text{ml}$ )	E %
0.2 mg/kg i.p. (n=4)	$0.557 \pm 0.160$	$1.650 \pm 0.614$	50 %
0.2 mg/kg i.v. (n=4)	$0.648 \pm 0.125$	$3.275 \pm 0.750$	
0.4 mg/kg i.p. (n=4)	$1.281 \pm 0.211$	$3.542 \pm 0.365$	25 %
0.4 mg/kg i.v. (n=4)	$2.063 \pm 0.140$	$4.558 \pm 0.489$	
0.8 mg/kg i.p. (n=4)	$1.843 \pm 0.430$	$8.045 \pm 1.962$	22 %
0.8 mg/kg i.v. (n=4)	$2.941 \pm 0.179$	$10.27 \pm 2.014$	

Co---- The blood concentration at t0  
 AUC--- Area under the concentration versus time curve  
 E ---- First pass extraction ratio

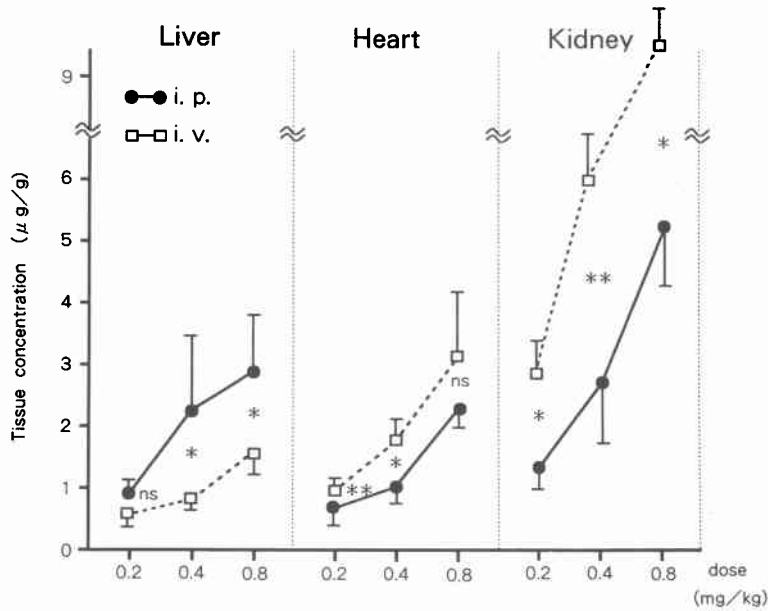
かつ肝の組織内濃度は高値であった。しかし0.2mg/kg投与における肝組織内濃度および0.8mg/kgの心組織内濃度に有意差は認められなかった。さらに組織内濃度の平均値 (Table 3) をみると肝組織内濃度は0.2mg/kg, 0.4mg/kg, 0.8mg/kgでそれぞれ $0.51 \pm 0.13 \mu\text{g}/\text{g}$ ,  $2.26 \pm 1.34 \mu\text{g}/\text{g}$ ,  $2.97 \pm 0.71 \mu\text{g}/\text{g}$ であり0.4mg/kgの投与量で最少阻止濃度を越える肝組織内濃度が得られるとともにip/iv ratioも3.05と肝組織内濃度が有効に上昇した。心、腎の組織内濃度のip/iv ratioは、0.5前後に抑えられたが、0.8mg/kgにおける心組織内濃度のip/iv ratioは0.71と高値であった。すなわち、0.4mg/kgの投与量では、門注により心、腎への影響は静注の50%前後に抑えられ、肝組織内濃度は3倍に上昇した。

以上の結果より初回肝通過効果 (E) は0.2mg/kgの

少量投与が優れるものの有効な肝組織内濃度が得られ、なお全身への影響が静注群に比べ軽減できる至適投与量は0.4mg/kgと判定した。

実験3: Table 4に実験3の結果を示した。摘出肝の転移個数をみると7日間門注のA-I, B-I群では完全に転移は抑制されたが、3日間門注のA-II群では $7.6 \pm 7.7$ 個、B-II群で $10.8 \pm 6.8$ 個と転移巣の形成が認められた。肝重量は転移個数とほぼ相関したが、A-I, B-I群はA-II, B-II群にくらべて有意に低値であった。1か月後の体重変化はコントロール群で0.94と減少を認めたが、他群では増加した。以上の結果より散布VX2腫瘍の多寡に関わらず完全な転移抑制効果を得るためには、至適投与量において7日間の反復投与が必要であることが認められた。

**Fig. 1** The tissue concentration of main organs ns : no significance \* : p<0.05  
\*\* : p<0.01



**Table 3** The tissue concentration of organs. (µg/g)

	Liver	Heart	Kidney
0.2mg/kg i. p.	0.74 ± 0.21 (1.45)	0.41 ± 0.07 (0.51)	1.41 ± 0.07 (0.58)
0.2mg/kg i. v.	0.51 ± 0.13	0.81 ± 0.06	2.40 ± 0.45
0.4mg/kg i. p.	2.26 ± 1.34 (3.05)	0.89 ± 0.19 (0.55)	2.56 ± 0.96 (0.43)
0.4mg/kg i. v.	0.74 ± 0.21	1.61 ± 0.36	6.01 ± 1.08
0.8mg/kg i. p.	2.98 ± 0.71 (1.95)	2.09 ± 0.48 (0.71)	5.39 ± 1.00 (0.57)
0.8mg/kg i. v.	1.54 ± 0.43	2.96 ± 1.23	9.40 ± 1.94

i. p. intraportal injection  
i. v. intravenous injection  
( ) ip/iv ratio

**Table 4** Results of suppression effect of repetitive portal administration of Adriamycin

Group			
A-I (n=6)	1.11	98 ± 10	(-)
A-II (n=5)	1.09	126 ± 22	* 7.6 ± 7.7
A-C (n=5)	0.94	212 ± 68	* multiple
B-I (n=5)	1.11	94 ± 9.6	(-)
B-II (n=5)	1.10	120 ± 19	* 10.8 ± 6.8

\* --- P < 0.05  
ns --- not significant

**考 察**

抗癌剤門脈内投与は、1964年 Flecher の報告<sup>13)</sup>に始まり、肝局所療法における肝動注の補助的な方法として実施されてきた<sup>14)15)</sup>。これは肝癌の栄養血管は原発性、転移性を問わず肝動脈の血流を受けるものの、腫瘍辺縁や娘病巣は門脈血流の支配も受けるとの考え<sup>16)17)</sup>から、門脈も抗癌剤の投与経路として意義が認められたからである。

また、経門脈性肝転移の形成において、門脈内に散布された腫瘍細胞が小葉間静脈あるいは洞様毛細血管

で捕捉され肝内に着床し微小転移巣を形成する<sup>18)</sup>までを対象とした場合、門脈内投与は肝転移予防のために最も有効な投与方法と思われる。この点に着目し大腸癌の肝転移予防を目的とした抗癌剤門脈投与が試みられてきた<sup>19)20)</sup>。

さらに門脈内投与の利点について考えると岩崎らが述べたように<sup>21)</sup>、手術中の操作として門脈内にカテーテルを留置することは比較的簡便であり、術後の補助化学療法的手段として実施可能であることがあげられる。また肝動注では、他臓器への血流を遮断する操作が必要であるのに対し肝硬変などの特別な状況下でない限り、門脈内に投与された薬剤は全てが肝に到達し均等に分布し効率がよいなどの利点が挙げられる。

さて、家兎門脈より VX2腫瘍を散布することで経門脈性肝転移モデルを作成したが、VX2腫瘍においては門脈内より腫瘍散布後約14日で2~3mmの腫瘍結節を形成し、栄養血管も出現するが、それ以前は栄養血管は存在せず肝実質内での拡散により栄養されるとの報告がある<sup>22)</sup>。そうすると門脈内腫瘍散布後1週間においては、抗癌剤の肝組織内濃度が腫瘍組織内濃度を意味することになり、腫瘍血流を重視して投与経路を決定する必要はなく、肝組織内濃度をあげる投与経路が優れることになろう。門脈内投与と肝動脈内投与の薬物動態はほぼ同等であるとの報告もあり<sup>23)</sup>、それらの報告からは門脈内投与は肝動脈内投与と同等の効果が得られるものと考えられる。

以上のように抗癌剤門脈内投与の意義は認められながらも、臨床の場において術中門脈内に one shot で抗癌剤を投与する補助化学療法の regimen では十分な肝転移抑制効果は得られていないのが現状である<sup>24)</sup>。Taylor らが門脈内にカテーテルを留置し5FUの持続投与を試み、はじめて効果が認められるに至ったが、これも大腸癌 Dukes'B のみ生存率の向上が得られたに過ぎず満足できる結果ではなかった<sup>4)</sup>。門脈内抗癌剤投与による効果を確立させるためにはさらに投与薬剤、投与方法に関する基礎的な検討を必要とするものと思われた。

投与薬剤については、Taylor ら<sup>4)20)</sup>は5FUの持続門注を試みているが、われわれは門注においても、動注療法と同じく殺腫瘍細胞能に優れた薬剤を、十分な組織内濃度になるように投与することが有利と考え、dose-dependent な薬剤の间歇的反復投与を試みており、今回の実験モデルでは VX2腫瘍にもっとも感受性がすぐれる ADR を投与薬剤として使用した。

ADR は antracyclin 系の抗腫瘍性抗生物質で、殺細胞能に優れ組織移行性が高いことまた、全身への副作用の発現頻度が高いことが特徴である<sup>25)</sup>。したがって、動注あるいは門注といった局所投与は、薬剤の効果をあげるためにも、また副作用軽減の為にも有効な ADR の投与方法と思われた。

今回の薬物動態の解析からも、門脈内投与は静脈内投与にくらべ、AUC, Co また心、腎組織内濃度を低値に抑え、肝組織内濃度を有効にあげることが明らかに認められた。Eksborg ら<sup>23)</sup>は、ヒトにおいて50mgの投与量で動注、静注、門注の AUC, Co を比較しているが、動注と門注に差はなく、静注は動注にくらべ AUC, Co は1.5倍、1.7倍としている。城<sup>26)</sup>は、イヌにおいて、0.2mg/kgの投与量で門注と静注の臓器内濃度を比較し、肝において門注は静注の2倍の濃度が得られ、心筋濃度は1/3に抑えられると報告している。われわれの検討では投与量を3段階に換え、AUC, Co 肝、心、腎の組織内濃度を静注、門注で比較したが、投与量において相違を認め、0.4mg/kgの至適投与量において、肝組織内濃度は門注は静注の3倍になり、心、腎組織内濃度はおよそ1/2に抑えられた。また、投与量別の初回肝除去効果(E)をみると、投与量が少なくなるのに従い増加を認めた。このことは、梅北ら<sup>27)</sup>が述べたように1回の通過で肝に吸着可能な ADR 量には限界があり、大量投与では肝に取り込まれる ADR の比率は少なく、末梢静脈にはほとんど通り抜け全身への影響が大きくなることを示している。

少量投与により有効に肝に取り込ませることが可能であるならば、同量の抗癌剤を少量持続投与することにより、より大量の抗癌剤を肝に吸着させることができる可能性がある。しかしながら、持続投与は肝組織内濃度が有効に上がらないとする報告<sup>28)</sup>が多く、ADR に関しては、one shot の投与が優れると考える。

このように投与量により、門注の薬物動態が異なることは興味深く思われるとともに、至適投与量を決定することは、抗癌剤門脈内投与法を確立するうえで極めて重要な操作と思われた。

Rabbit-VX2モデルにおいて、最少有効組織内濃度をみだし、また全身への影響を最少限に抑えることができる投与量を至適投与量として、肝転移抑制効果を検討すると1週間の反復投与が転移を完全に抑えるためには必要であった。つまり、感受性のある抗癌剤に至適投与量で投与しても1週間の投与期間が必要と考えられる。投与量を増加したと仮定しても、薬物動態

の結果より類推すると、全身への副作用が増加するのみで、転移抑制効果はさほど変化はせず同様に頻回の反復投与を必要にするものと思われた。

癌の肝転移に対する有効組織内濃度は不明であり<sup>29)</sup>癌種別に制癌剤に対する感受性も異なり<sup>30)</sup>至適投与量を厳密に決定することは不可能であるが、今回の実験結果より臨床での至適投与回数を7日間と決定し効果判定を進めている。

今回、抗腫瘍効果の面から至適投与量、投与回数を決定したが、術直後の補助化学療法をうける患者に対しその投与量が適量であるかどうかは残された問題であると思われる。過剰の抗癌剤の投与はかえって宿主の免疫能をおさえ癌の着床、発育を促進させることになる。今後は臨床例における効果判定とともに、門注の副作用の問題を検討し、さらに高い肝転移抑制効果を得るために、抗癌剤のみならず biological response modifiers の併用効果をも検討する必要がある。

本論文の要旨は第32回消化器外科学会総会で発表した。

稿を終えるにあたり、御指導、御校閲を賜った上野 明教授、ならびに本研究に直接懇篤な御指導、御教示を賜った岩崎 甫講師に深甚なる謝意を表します。またアドリアマイシン濃度の測定に協力いただいた協和ディクス分析センターの諸氏に深謝いたします。

#### 文 献

- 佐野開三, 山本康久: 大腸癌の転移様式. 外科 51: 888-893, 1989
- 富永 健: 手術補助化学療法. 北條慶一, 近田千尋編. 大腸癌の化学療法. 基礎と臨床. 癌と化学療法 基礎と臨床. 癌と化学療法社, 東京, 1989, p110-124
- Fisher ER, Turnbull RB: The cytologic demonstration and significance of tumor cells in the mesenteric venous blood in patients with colorectal carcinoma. Surg Gynecol Obstet 100: 102-108, 1955
- Taylor I, Machin D, Mullee M: A randomised controlled trial of adjuvant portal vein cytotoxic perfusion in colorectal cancer. Br J Surg 72: 359-363, 1985
- Morales F, Bell M, Gerald O et al: The prophylactic treatment of cancer at the time of operation. Ann Surg 146: 588-595, 1957
- Metzger U, Mermillod B, Aebelhard P et al: Intraportal chemotherapy in colorectal carcinoma as an adjuvant modality. World J Surg 11: 452-458, 1987
- Hunt TM, Windle R: Cannulation of portal vein for cytotoxic liver perfusion in colorectal carcinomas: an alternative approach. Ann R Coll Surg Engl 68: 36-38, 1986
- Alexander JS, James RB, John HR: Intraarterial versus intravenous adriamycin in the Rabbit VX2 tumor system. Cancer 53: 1397-1404, 1984
- 近藤達平: 制癌剤感受性の決定. 金原出版, 東京, 1985, p38-49
- 増池健年, 大嶽純一, 武本宣教ほか: 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. 薬誌 104: 614-649, 1984
- 増池健年, 大嶽純一, 武本宣教ほか: 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. 薬誌 104: 620-623, 1984
- 山岡 清: マイコンによる薬物体内動態解析法. 南江堂, 東京, 1978
- Flecher WS, Chander JJ, Donald SS et al: Hepatic chemotherapy by arterial and venous infusion. JAMA 187: 829-831, 1964
- Storer EH, Akin TJ: Chemotherapy of hepatic neoplasms via the umbilical portal vein. Am J Surg 111: 56-58, 1966
- Balch CM, Levin B: Regional and systemic chemotherapy for colorectal metastasis to the liver. World J Surg 11: 521-526, 1987
- 本庄一夫, 鈴木 敏: 肝癌と肝血行. 外科 37: 245-251, 1975
- Ackerman NB, Lien WM, Kondi ES et al: The blood supply of experimental liver metastasis. I. The distribution of hepatic artery and portal vein blood to "small" and "large" tumors. Surgery 66: 6067-1072, 1967
- 久崎真行: 肝移植腫瘍の血管構築よりみた局所化学療法の意義について. 日外会誌 75: 681-692, 1974
- Cruz EP, McDonald GO, Cole WH et al: Prophylactic treatment of cancer. The use of chemotherapeutic agent to prevent tumor metastasis. Surgery 40: 291-296, 1956
- Taylor I, Rowling J, West C: Adjuvant cytotoxic liver perfusion for colorectal cancer. Br J Surg 66: 833-837, 1979
- 岩崎 甫, 中込 博, 上野 明ほか: 抗癌剤門脈内反復投与法による肝転移予防の実験的研究. 日消外会誌 21: 1050-1053, 1988
- Izumi B, Tashiro S, Miyauchi Y: Anticancer effect of local administration of Mitomycin C via the hepatic artery or portal vein on implantation and growth of VX2 cancer injected into rabbit liver. Cancer Res 46:

- 4167—4170, 1986
- 23) Eksborg S, Cedermark BJ, Strandler HS: Intrahepatic and intravenous administration of Adriamycin —A comparative pharmacokinetics study in patient with malignant liver tumors—. *Med Oncol Tumor Pharmacother* 2: 47—54, 1985
- 24) 松田泰次, 船井貞往, 安富正幸: 大腸癌肝転移の予防対策. *外科* 51: 903—913, 1989
- 25) 協和発酵医薬研究所: アドリアマイシン注文献集基礎編. 協和発酵工業株式会社, 東京, 1985, p1—9
- 26) 城 一也: 門脈内アドリアマイシン (ADM) 注入法の実験的研究ならびに臨床例による検討. *日小外会誌* 24: 797—806, 1988
- 27) 梅北信孝, 岩崎 甫, 中込 博: 門脈内注入時の薬物動態. *山梨医大誌* 2: 69—72, 1987
- 28) 金 義孝: アドリアマイシン肝動注時の臓器組織内濃度に関する実験的研究—血中および肝組織内濃度を指標とした至適投与法, 投与量に対する考察—. *日小兒外会誌* 22: 1011—1018, 1986
- 29) 林 四郎, 佐野 博, 竹前徹也ほか: 肝癌の化学療法—経門脈的局所注入の検討もふくめて—. *外科治療* 23: 634—644, 1970
- 30) 市橋秀仁, 野垣正樹: 感受性テスト. 北條慶一, 近田千尋 編. *大腸癌の化学療法 基礎と臨床*. 癌と化学療法社, 東京, 1989, p28—40

### **An Experimental Study about the Dosage and the Number for an Adequate Repetitive Portal Administration of an Anticancer Drug as a Liver Metastatic Prophylaxia**

Hiroshi Nakagomi

Second Department of Surgery, Yamanashi Medical College

We made a metastatic liver tumor model by injecting VX2 tumor cells into the portal vein of a rabbit. We then examined the suppressive effect of Adriamycin against liver metastasis, when administered through the portal vein in an adequate dose determined by a pharmacokinetic study. The minimum effective ADR concentration was determined in a sensitivity test using cultured VX2 tumor cells. And the pharmacokinetics of portal and systemic administration was analyzed with doses of 0.2, 0.4 and 0.8 mg/kg of body weight. The liver extraction ratio was higher with the smaller doses, but satisfactory liver concentration over the minimum effective concentration was achieved with a dose of 0.4 mg/kg. Complete suppression of liver metastasis was achieved by administering ADR 7 times at a dose of 0.4 mg/kg.

**Reprint requests:** Hiroshi Nakagomi Yamanashi Medical College  
1110 Shimokata, Tamaho-cho, Nakakoma-gun, Yamanashi, 409-38 JAPAN