

## 超選択的動注化学療法および化学塞栓療法の基礎的研究

## (3) 一脂質製剤の使用一

粟飯原輝人

目的: 新しく調整したリポソーム-シスプラチン懸濁液 (liposome-CDDP {*cis*-Diamminedichloroplatinum} emulsion: Lip-CDDP) と VX2 腫瘍をもちいて, 超選択的動注化学療法 (superselective transcatheter arterial chemotherapy: STAC) およびイミペネム・シラスタチン懸濁液 (imipenem-cilastatin sodium: IPM/CS) 併用超選択的微小塞栓療法 (superselective transcatheter arterial chemo-microembolization: STACME) を行い結果を分析するとともに, 既報のシスプラチン (CDDP) 単体投与の結果と比較し, 抗癌剤封入脂質製剤の有用性を検討した。

材料と方法: 体重 4 kg の雄性日本白色家兎耳介に VX2 腫瘍細胞浮遊液を移植。移植 14 日後に, ①耳介動脈から Lip-CDDP のみを超選択的に動注した STAC/Lip 群 (n=9) および② IPM/CS 懸濁液 2 ml 先行投与後を超選択的に動注した STACME/Lip 群 (n=9) の 2 群を設定し, 投与直後, 5 分後, 15 分後の腫瘍, 腎, 血液プラチナ (platinum: Pt) 濃度を測定した。また, 移植 7 日後の担癌家兎を用い, STAC/Lip 群 (n=3) および STACME/Lip 群 (n=3) の薬剤投与 5 日後の腫瘍成長率, および腫瘍と腎 Pt 濃度を測定した。併せて, 以前報告した CDDP 単体投与における STAC (STAC/Cis 群) および STACME (SRACME/Cis 群) の結果と比較検討した。

結果: 投与直後, 5 分後, 15 分後の STAC/Lip 群の腫瘍内 Pt 濃度は, それぞれ  $17.0 \pm 1.6 \mu\text{g/g}$ ,  $18.7 \pm 2.6 \mu\text{g/g}$ ,  $12.9 \pm 1.8 \mu\text{g/g}$  であり, STACME/Lip 群においては  $18.2 \pm 1.4 \mu\text{g/g}$ ,  $14.3 \pm 4.4 \mu\text{g/g}$ ,  $20.9 \pm 2.1 \mu\text{g/g}$  であった。CDDP 単体投与との比較では, 15 分後に STACME/Lip 群は STAC/Cis 群, STACME/Cis 群と比較してそれぞれ有意に高い濃度を示した ( $p < 0.05$ )。

投与 5 日後における STAC/Lip 群と STACME/Lip 群の腫瘍成長率は,  $88.0 \pm 23.8\%$ ,  $22.9 \pm 8.8\%$  であり, 両群間に有意差を認めた ( $p < 0.05$ )。CDDP 単体投与との比較では, STAC/Lip 群と STACME/Lip 群は, STAC/Cis 群 ( $p < 0.01$ ) および対照群 ( $p < 0.01$ ) と比較して有意に成長が抑制されていた。投与 5 日後の腫瘍内 Pt 濃度は, STAC/Lip 群, STACME/Lip 群ともに  $0.99 \pm 0.22 \mu\text{g/g}$ ,  $1.27 \pm 0.14 \mu\text{g/g}$  と比較的高い濃度を維持しており, CDDP 単体投与と比較して有意に高い値を示した。

結論: リポソームを用いた CDDP の STAC および STACME は, 長期にわたる腫瘍内 Pt 濃度の維持と, 優れた腫瘍成長抑制効果を示し, 効果的な投与方法であることが示唆された。

(平成11年10月26日受理)

## A Basic Study of Superselective Transcatheter Arterial Chemotherapy and Chemoembolization (III) — A New Drug Carrier : Liposome-CDDP —

Teruhito AIHARA

### Purpose

The purpose of this study was to clarify the usefulness of liposome-CDDP emulsion in cancer treatment when administered with or without imipenem cilastatin sodium suspension (IPM/CS) by the superselective transcatheter arterial chemotherapy method.

### Materials and Methods

VX2 tumors about of 20 mm in diameter, which had been inoculated into rabbit auricles 14 days earlier were used in this experiment. The platinum concentration was adjusted to 0.25 mg/kg with a saline solution and the solution was mingled with liposome until it became a CDDP-liposome emulsion. Then the emulsion was injected into an auricular artery of the tumor bearing rabbit by the superselective transcatheter arterial chemotherapy method (STAC/Lip) or the chemomicroembolization method (STACME/Lip). In the latter case, the emulsion was injected secondary to the initial injection of IPM/CS. In several tissues, such as tumor and kidney tissues and blood platinum concentrations were assayed by atomic absorption spectroscopy at 0, 5, and 15 min after the injection of platinum.

The anti-tumor effect of STAC/Lip and STACME/Lip was compared by measuring the growth rate of the tumors of about 10 mm in diameter in three rabbits on the fifth day of the treatment. The rabbits were sacrificed thereafter to measure platinum concentration in the tissues and blood platinum concentrations.

### Results

Regarding the elapsed time after CDDP administration, the platinum concentration of the tumors in the STACME/Lip group showed a statistically significant difference when compared with that of the STAC/Lip group assayed at 5 min. but the difference was not significant between the groups when assayed at 0 and 15 min. Comparison of the platinum concentrations in a previously reported study<sup>7)</sup> (expressed as STAC/Cis and STACME/Cis, hereafter) with those in present study showed a statistically significant difference. In short, there was a higher tumor platinum concentration in the STACME/Lip group at 15 min. than in STAC/Cis and STACME/Cis groups after the same length of time.

The growth rates of the tumors of the STAC/Lip and STACME/Lip groups measured at the fifth days after the treatment were  $88.0 \pm 23.8\%$  and  $22.9 \pm 8.8\%$ , respectively, and the difference between the two groups was statistically significant ( $p < 0.05$ ). A comparison of the growth rates of the tumors in STAC/Lip and STACME/Lip groups with that in STAC/Cis and non-therapy control groups indicated that tumor growth was more strongly suppressed in the former than in the latter, and the difference was statistically significant.

The platinum concentrations of the tumors in the STAC/Lip and STACME/Lip groups

measured at the fifth days after treatment were  $0.99 \pm 0.22 \mu\text{g/g}$  and  $1.27 \pm 0.14 \mu\text{g/g}$ , respectively. These levels were significantly higher than those in the STAC/Cis and STACME/Cis groups measured on fifth day.

### Conclusion

Liposome-CDDP emulsion administered with or without IPM/CS was proved to be valuable in attaining high tissue platinum concentration levels and a suppression effect on tumor growth.

(Accepted on October 26, 1999) *Kawasaki Igakkaishi* 25(4): 287-295, 1999

**Key Words** ① Experimental study ② Liposome-CDDP suspension  
③ Superselective transcatheter arterial chemotherapy

## はじめに

脂質製剤の一つであるリボソームは毒性の低いドラッグ・キャリアーとして注目されており、抗癌剤封入リボソームの使用は悪性腫瘍に対する化学療法の一つの方法として確立されつつある<sup>1)~5)</sup>。

以前著者は、家兎耳介に VX2 腫瘍を移植した超選択的動注化学療法 (superselective transcatheter arterial chemotherapy: STAC) の動物実験モデルの作製と、微小塞栓物質としてのイミペネム・シラスタチン懸濁液 (IPM/CS suspension) に関する検討を行い第 1 報として報告した<sup>6)</sup>。更に第 2 報で、それらを使用して、STAC および超選択的化学微小塞栓療法 (superselective transcatheter arterial chemo-microembolization: STACME) の基礎的検討を行い、その有効性についても報告した<sup>7)</sup>。今回は同じ実験系で、リボソーム・シスプラチン懸濁液 (liposome-CDDP emulsion/Lip-CDDP) を用いた STAC および STACME の実験を行い、第 2 報の結果と比較し、抗癌剤封入脂質製剤の STAC および STACME における有用性を検討したので報告する。

なお以下の実験は川崎医科大学動物実験委員会の承認 (承認番号: 98-088, 99-096) を受け、川崎医科大学動物実験指針に基づき施行されたものである。

## 材料と方法

### 1. 実験動物と使用薬剤

実験動物は、体重 4 kg の雄性日本白色家兎を使用した。実験腫瘍は、耳介に PBS (phosphate buffer solution) で  $1 \times 10^6$  個/ml に濃度調節した VX2 細胞浮遊液  $5 \times 10^4$  個/0.05 ml を移植し作製した<sup>6)</sup> (Fig. 1A)。

微小塞栓物質は、IPM/CS 0.5 g にイオギザグレード 10 ml を加え、30 分間ポンピングし懸濁液 (IPM/CS 懸濁液, Fig. 1B) を作製<sup>6)</sup> して使用した。

投与薬剤は、CDDP 溶液 0.25 mg/kg を実験用リボソーム (コートソーム EL, 日本油脂, 東京) に懸濁して使用した。

### 2. 実験方法

#### I) Lip-CDDP 封入率の測定

Lip-CDDP の封入率は、懸濁した 3 検体の Lip-CDDP をセルロース透析膜内に密封し、未封入の CDDP を生理食塩水 (6 時間毎に交換) で 48 時間透析除去した後、透析膜内に残存した Pt を封入 CDDP として、原子吸光法で測定した。

II) 腫瘍内および腎プラチナ濃度と血中、尿中プラチナ濃度の経時的推移の比較

実験には、径約 20 mm に発育した移植 14 日目の家兎耳介腫瘍を用いた。

実験方法はまず、腫瘍栄養動脈から Lip-CDDP を 5 秒間で投与した (1) STAC/Lip 群 (n=9) と、IPM/CS 懸濁液 2 ml を 5 秒で先行投与し、その 30 秒後に Lip-CDDP をわずかな

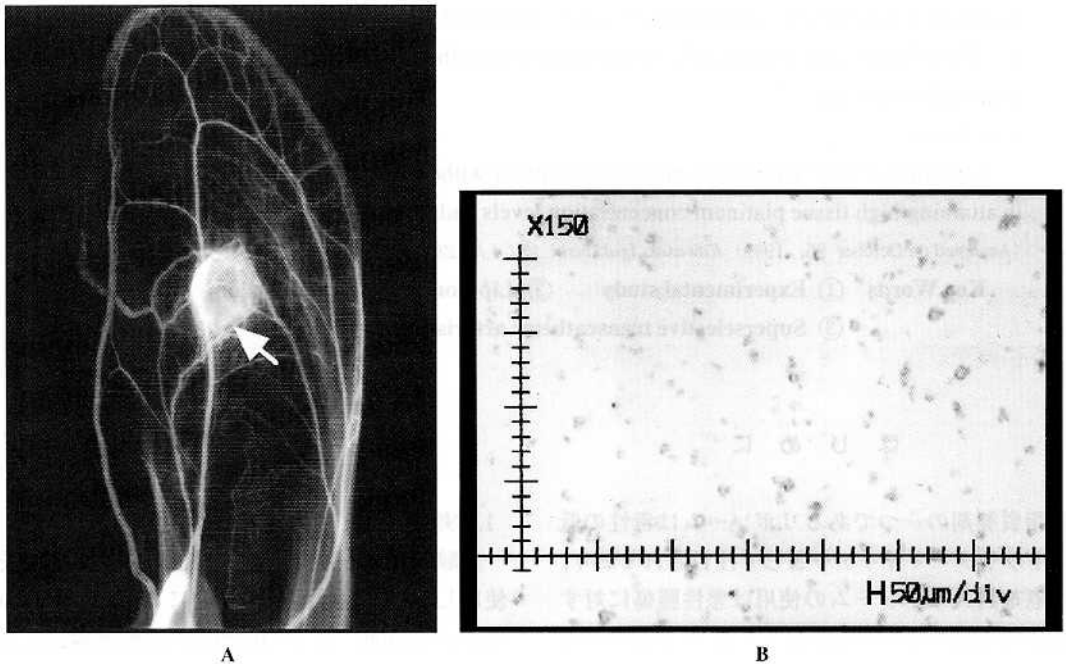


Fig. 1. A : Angiogram of VX2 tumor (arrow) inoculated 14 days before.

B : Photomicrograph of imipenem-cilastatin (IPM/CS) sodium particles in suspension (IPM/CS sodium/ioxaglic acid : 0.5 g/10 ml)

加圧で同じく5秒で投与した(2) STACME/Lip群 (n=9) の2群に分け、各群のCDDP総投与量を0.25 mg/kgに調整した上で、以下の諸事項につき検討を加えた。

両群のそれぞれ各3羽を薬剤投与終了直後、5分後、15分後に犠牲死させ、腫瘍と腎臓を摘出するとともに下大静脈、膀胱から血液、尿を採取した。腫瘍、腎臓については組織内プラチナ(platinum: Pt)濃度を測定し、血液、尿については血中、尿中Pt濃度を測定した。摘出腫瘍、腎組織のプラチナ濃度の測定は、各組織を細切、ホモジナイズの後、原子吸光法で行った。また、血液については腎障害の指標としての血中BUNも併せて測定した。得られた結果は同様の方法でCDDP単体投与を行った既報<sup>7)</sup>の結果(以後CDDP単体投与のSTAC群はSTAC/Cis, STACME群はSTACME/Cisと表記する)と比較検討した。

### Ⅲ) 抗腫瘍効果の検討

腫瘍径が約10 mm(移植7日後)の担がん家

兎6羽を前述の(1), (2)群に分け、薬剤投与5日後の腫瘍成長率を計測・記録した。対照群としては、既報の同実験における未治療対照群の結果を用いた。また、5日目における腫瘍、腎、血液のPt濃度を測定するため、腫瘍径計測直後に犠牲死させ、データを収集した。さらに腎障害の程度を把握するために血清BUNも測定した。

得られた結果は、既報のSTAC/Cis群とSTACME/Cis群の結果と比較し検討した。

### 3. 統計解析

各実験結果は平均値±標準偏差で表示し、群間の有意差はStudent-t検定で検定の上、 $p < 0.05$ を有意差ありと判断した。

## 結 果

### I) Lip-CDDP封入率の測定

得られた封入率は、 $0.82 \pm 0.25\%$ であった。

### II) 腫瘍内および腎Pt濃度と血中、尿中Pt

## 濃度の経時的推移の比較

腫瘍内 Pt 濃度は、投与直後の測定で STAC/Lip 群, STACME/Lip 群がそれぞれ,  $17.0 \pm 1.6 \mu\text{g/g}$ ,  $18.7 \pm 2.6 \mu\text{g/g}$  であり, この両群間に有意差を認めなかった。また 5 分後にはそれぞれ  $12.9 \pm 1.8 \mu\text{g/g}$ ,  $18.2 \pm 1.4 \mu\text{g/g}$  となり, この両群間には有意差が認められた ( $p < 0.01$ )。さらに, 15 分後には  $14.3 \pm 4.4 \mu\text{g/g}$ ,  $20.9 \pm 2.1 \mu\text{g/g}$  となり, 5 分後と比較して濃度の上昇が見られたものの, 有意差は認めなかった。

既報における CDDP 単体投与との比較では, 投与直後値では, STAC/Lip 群および STACME/Lip 群は, STAC/Cis 群, STACME/Cis 群といずれの組み合わせの比較においても有意差が認められなかったが, 5 分後では全般的に STAC/Lip, STACME/Lip 群が高値を示したものの, 有意差は STACME/Lip 群と STAC/Cis 群間にのみ認められた ( $P = 0.026$ )。また 15 分後は STACME/Lip 群は STAC/Cis 群, STACME/Cis 群と比較しそれぞれ有意に高い濃度を示した (STACME/Lip 群 vs STAC/Cis 群  $P = 0.038$ , STACME/Lip 群 vs STACME/Cis 群  $P = 0.034$ ) (Fig. 2)。

循環血中 Pt 濃度は, 投与直後の STAC/Lip 群, STACME/Lip 群がそれぞれ  $976.0 \pm 333.4 \text{ ng/ml}$ ,  $1343.3 \pm 193.0 \text{ ng/ml}$  となり, 両群間に有意差を認めなかった。また 5 分後では, 両群の Pt 濃度がそれぞれ  $501.7 \pm 73.6 \text{ ng/ml}$ ,  $534.7 \pm 111.0 \text{ ng/ml}$  となり, 15 分後では  $340.0 \pm 4.4 \text{ ng/ml}$ ,  $472.3 \pm 96.5 \text{ ng/ml}$  となった。検定の結果いずれの time point においても両群間に有意差は認められなかった。既報の CDDP 単体投与との比較では, STAC/Lip 群および STACME/Lip

Lip 群は, STAC/Cis 群, STACME/Cis 群に対し, いずれの time point, いずれの組み合わせにおいても有意差は認められなかった (Fig. 3)。

腎 Pt 濃度の投与直後, 5 分後, 15 分後値は, STAC/Lip 群はそれぞれ  $0.56 \pm 0.06 \mu\text{g/g}$ ,  $1.2 \pm 0.33 \mu\text{g/g}$ ,  $1.01 \pm 0.19 \mu\text{g/g}$  であり, また, STACME/Lip 群では  $0.62 \pm 0.04 \mu\text{g/g}$ ,  $1.81 \pm 0.35 \mu\text{g/g}$ ,  $0.8 \pm 0.14 \mu\text{g/g}$  となり, とともに 5 分後が一番高値であったが, 各 time point における両群の比較では有意差は認めなかった。CDDP 単体投与<sup>7)</sup>との比較においては, STAC/Lip

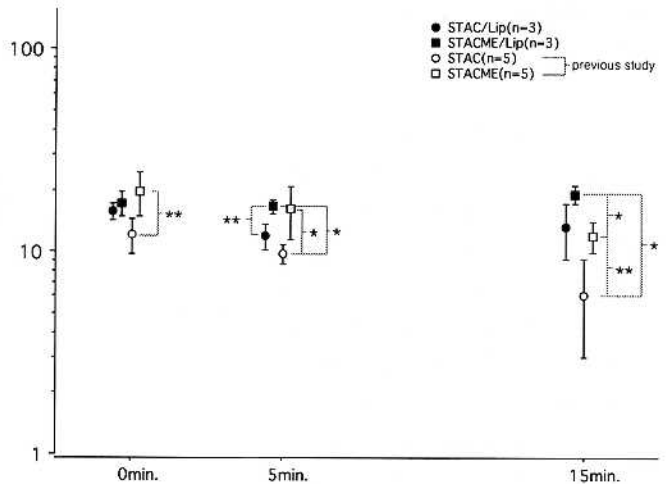
Pt. conc. :  $\mu\text{g/g(wet)}$ 

Fig. 2. Pt. concentration in tumor

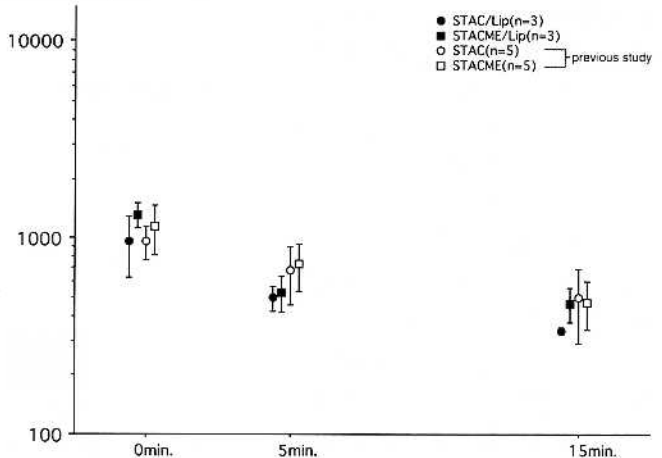
\*  $P < 0.05$   
\*\*  $P < 0.01$ Pt. conc. :  $\text{ng/ml}$ 

Fig. 3. Pt. concentration in circulating blood

Lip 群および STACME/Lip 群は, STAC/Cis 群, STACME/Cis 群に対し, 直後, 5 分後ともにいずれの組み合わせでも有意差は認めなかったが, 15 分後には STAC/Lip 群および STACME/Lip 群は STAC/Cis 群に対し有意に高値を示した (STAC/Lip 群 vs STAC/Cis 群  $p < 0.01$ , STACME/Lip 群 vs STAC/Cis 群  $p < 0.05$ ) (Fig. 4).

尿中 Pt 濃度は, STAC/Lip 群, STACME/Lip 群ともに時間経過に従い増加傾向を示したが, 両群間に有意差を認めるには至らず, CDDP 単体投与との比較においても有意差を認めなかった。

血中 BUN についても同様で, 両群間および CDDP 単体投与との比較で有意差は見られなかった。

### Ⅲ) 抗腫瘍効果の検討

投与 5 日後における STAC/Lip 群と STACME/Lip 群の腫瘍成長率は,  $88.0 \pm 23.8\%$ ,  $22.9 \pm 8.8\%$  であり, 両群の成長率には有意差が認められた ( $p < 0.05$ ). 比較の対象とした既報の CDDP 単体投与の結果は, STAC/Cis 群が  $254.9 \pm 76.1\%$ , STACME/Cis 群が  $64.0 \pm 32.5\%$  であり, 対照群が  $348.4 \pm 19.8\%$  であったので, 今回の 2 群の腫瘍成長率は, 既報の STAC/Cis 群および対照群と比較して有意に抑制されていた (STAC/Cis 群に対しいずれも  $p < 0.05$ , 対照群に対しいずれも  $p < 0.01$ ). しかし, 既報の STACME/Cis 群と今回の 2 群間には有意差は認められなかった (Fig. 5).

投与 5 日後の腫瘍内 Pt 濃度は STAC/Lip 群が  $0.99 \pm 0.22 \mu\text{g/g}$  であったのに対し, STACME/Lip 群では  $1.27 \pm 0.14 \mu\text{g/g}$  であり, STACME/Lip 群が若干高値であったが統計学的な有意差は認めら

れなかった ( $p = 0.056$ ) (Table 1). CDDP 単体投与の STAC/Cis 群は測定限界以下, STACME/Cis 群は  $0.43 \pm 0.2 \mu\text{g/g}$  であり, STAC/Lip 群および STACME/Lip 群は STAC/Cis 群および STACME/Cis 群に対し有意に高値であった (いずれの組み合わせでも  $p < 0.01$ ).

同様に投与 5 日後の腎 Pt 濃度は STAC/Lip 群の 3 検体中 2 検体で測定範囲下限ぎりぎりの  $0.12 \mu\text{g/g}$  で検出された. しかし, STACME/Lip 群は測定限界以下であった. また投与 5 日後の血中 Pt 濃度は今回実験を行った両群とも, 測定限界以下であった. 既報の STAC/Cis 群, STACME/Cis 群の投与 5 日後における腎およ

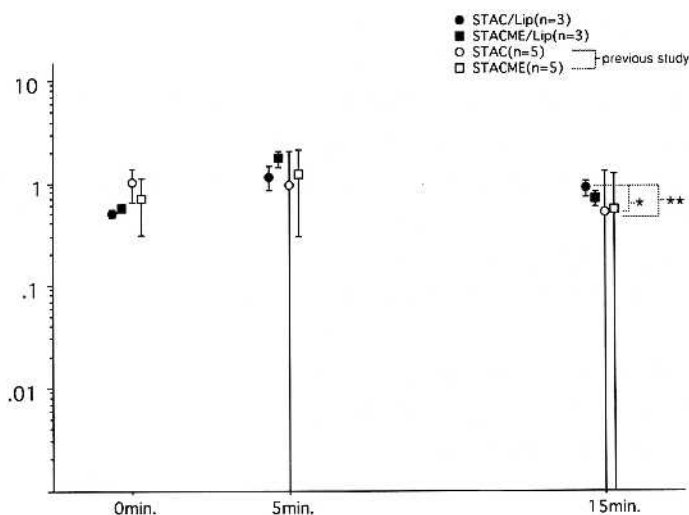


Fig. 4. Pt. concentration in kidney

\*  $P < 0.05$   
\*\*  $P < 0.01$

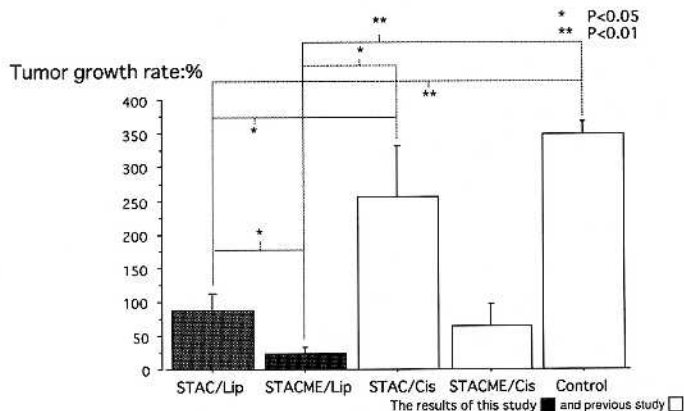


Fig. 5. Tumor growth rate (n = each 3)

Comparison of the tumor growth rate in each methods at 5 days after administration

**Table 1.** Pt. concentration in tumor of each methods at 5 days after administration

	Pt conc.( $\mu\text{g/g}$ )
STAC/Cis	0.12<
STACME/Cis	0.43 $\pm$ 0.20
STAC/Lip	0.99 $\pm$ 0.22
STACME/Lip	1.27 $\pm$ 0.14

\* p<0.05  
\*\* p<0.01

び血中Pt濃度は測定限界以下であった。

投与5日後の血中BUNは、STAC/Lip群およびSTACME/Lip群間に統計学的な有意差を認めず、前述の投与直後、5分後、15分後の値と比較しても有意な変化はみられなかった。また、投与直後、5分後、15分後および5日後のSTAC/Cis群、STACME/Cis群との比較においても有意差を認めなかった。

## 考 察

1965年に初めてBanghamら<sup>8)</sup>によって報告されたリポソームは、生体膜の構成成分であるリン脂質が水和して形成される脂質二分子膜からなる微細な閉鎖小腔であり、細胞の基本構造を有する最も単純な系とされる特徴から、生体内分解性で、毒性や抗原性もほとんど無く非常に生体適合性に優れた素材とされている<sup>9)</sup>。リポソームは、脂質膜が水相を内包するために薬剤を化学的に無処理で封入させることができる。このような特徴から、本物質は様々な薬理的性質を持つ各種抗癌剤の悪性腫瘍に対する薬剤送達システム (drug delivery system: DDS) の一つとして広く応用されている<sup>10,11)</sup>。さらに脂質膜の構成成分を変化させることにより、その薬剤放出機構を調節することが可能<sup>7)</sup>で、これに関する多様な報告が見られる<sup>12)~16)</sup>。

コートソームELは、L- $\alpha$ -ジパルミトイルスホスファチジルコリン、コレステロール、ステアリルアミンをモル比52:40:8で混合してリポソームを作製後、凍結乾燥させた製剤であり、

粒子径100~300nm、相移転温度約40°Cの実験用製剤である(以上日本油脂株式会社コートソームEL技術資料から抜粋)。今回このリポソームを採用した理由としては、封入薬剤としてのCDDPの保持および放出が、粒子径数十nmの一枚膜リポソーム (small unilamellar vesicle: SUV) より、数百nmの一枚膜リポソーム (large unilamellar vesicle: LUV) の方が優れている為であり<sup>17)</sup>、均一で再現性のよい品質のCDDP封入LUVが簡便に調節できる利点がある。しかしCDDP等の水溶性薬剤はアドリマイシン等の脂溶性薬剤と比較して封入率が極端に悪く<sup>18)</sup>、今回の実験でもCDDP封入率は約1%であり、40%~100%に近いアドリマイシンのリポソーム封入率<sup>2),19)</sup>と比較すると極端に低値であった。また、リポソームは徐放性であるため<sup>20)</sup>、CDDP封入リポソームのみのSTACでは、超選択的動注療法の最大の利点である投与直後の高い腫瘍内薬剤濃度を得にくいことが推測される。しかしこれ迄の実験結果<sup>7)</sup>では、超選択的動脈内投与におけるCDDP単体および微小塞栓併用CDDP投与法が投与直後から高い腫瘍内Pt濃度を示すことが分かっている<sup>7)</sup>。すなわち投与直後は未封入CDDPの腫瘍間質への移行により、充分な腫瘍内薬剤濃度が得られ、それ以後は、封入CDDPによる徐放効果でさらに薬剤濃度の維持が得られるため、抗腫瘍効果を高めることが期待できる。

Lip-CDDPを用いた今回の実験(STAC/Lip群、STACME/Lip群)における、腫瘍内Pt濃度の経時的变化を既報のCDDP単体投与(STAC/Cis群、STACME/Cis群)と比較すると(Fig. 2)、投与直後のLip-CDDP群はCDDP単体投与群と比較しても有意差無く高い腫瘍内濃度を示し、CDDP単体投与群が時間経過とともに下降していくのに比べ、高い薬剤濃度の維持が可能であった。特にSTACME/Lip群は、5、15分後で投与直後よりも腫瘍内濃度が上昇し、15分後ではSTACME/Cis群と比較しても有意に高い値を示した。つまり、前述した投与直後に極めて高い腫瘍内薬剤濃度が得られる同療法の効果と、

微小塞栓併用による、腫瘍内停滞 Lip-CDDP からの CDDP の徐放性放出による効果が示されたものと思われる。同様に、投与5日後の腫瘍内 Pt 濃度については、CDDP 単体投与群の STAC/Cis 群が測定限界以下、STACME/Cis 群が  $0.43 \pm 0.2 \mu\text{g/g}$  であったのに対し、STACME/Lip 群では  $1.27 \pm 0.14 \mu\text{g/g}$  と有意に高い値を示しており、徐放効果の持続が示唆されている。一方、STAC/Lip 群が  $0.99 \pm 0.22 \mu\text{g/g}$  と STAC/Cis 群、STACME/Cis 群より有意に高い腫瘍内薬剤濃度を示した理由は、LUV リポソーム単体の塞栓効果が関与していると考えられ<sup>2)</sup>、ここでも腫瘍局所で塞栓されたりポソームの徐放効果が出たものと推測される。また、STAC/Lip 群の腎 Pt 濃度が15分後で STAC/Cis 群、STACME/Cis 群より有意に高値で、5日後の測定でも唯一測定可能であったのは、投与後腫瘍内を通過した CDDP 封入リポソームが腎毛細血管に塞栓した結果生じたものと考えられる。今回腎障害の指標として計測した BUN は5日後でも異常値を示さなかったが、更に正確を期する為、長期の経過観察で確認する必要がある。

循環血中 Pt 濃度は CDDP 単体投与群 (STAC/Cis 群, STACME/Cis 群)、Lip-CDDP 使用群 (STAC/Lip 群, STACME/Lip 群) とともに各 time point の計測で有意な変動を示さなかった。これは、CDDP 単体投与群、Lip-CDDP 使用群における CDDP の毛細血管通過がほぼ一定であり、投与薬剤全体からみると、腫瘍内に停留した Pt が極めて少量であり、他の大部分は正常組織または全身の循環血液中に拡散しており、結果的に有意差がでなかったもの<sup>7)</sup>と判断される。

薬剤投与5日後の腫瘍成長率は、STACME/Lip 群は STAC/Lip 群と比較して有意に抑制されていた。しかし CDDP 単体投与群の中で最も抑制されていた STACME/Cis 群との比較では両群ともに有意差を証明できなかった。これまでの基礎実験において未治療耳介 VX2 腫瘍は移植14日後以降になると腫瘍内部の壊死巣が増大し、退縮することが確認されている。本腫瘍の cell loss factor の大きさを考え、腫瘍成長率

が測定できる腫瘍最大径が 10 mm 程度にしか設定できなかったことが関係している可能性がある。事実、投与後 STACME の CDDP 単体及び liposome 封入群でともに腫瘍径が大幅に縮小しており、測定時の小さな腫瘍径が原因で測定誤差の影響が加味され、結果的に統計学的有意差がでなかったものと思われる。しかしながら有意差はなかったものの、STAC の高い薬剤腫瘍内濃度を微小塞栓とリポソームの徐放効果で長時間維持できた STACME/Lip 群が結果的に最も腫瘍成長率が抑制されており、より効果的な投与方法であることには異論はないものと考えられる。今後リポソーム CDDP 封入率の改善および耳介 VX2 腫瘍の腫瘍成長率計測時期の再検討を行うことで更に詳しい検討が可能になるとと思われる。

## ま と め

①リポソーム-シスプラチン懸濁液をもちいて STAC および STACME の実験を施行し、CDDP 単体投与群と比較検討した。

② STACME/Lip 群は優れた腫瘍成長率抑制効果と、長時間にわたり高い腫瘍内 Pt 濃度を示し、最も効果的な投与方法であることが示唆された。

## 謝 辞

稿を終えるにあたり、ご指導ご校閲を賜りました川崎医科大学放射線医学(治療)教室 今城吉成教授に深謝します。また終始懇切なご助言を賜りました川崎医科大学放射線医学(治療)教室 平塚純一助教授、同放射線医学(診断)教室 梶原康正教授、今井茂樹助教授、同耳鼻咽喉科学教室 原田 保教授、秋定 健助教授をはじめ医局員の諸先生に深く感謝いたします。

本論文の要旨は、日本耳鼻咽喉科学会第25回中国四国地方部会連合学会(1999, 徳島)にて発表した。

本研究の一部は、川崎医科大学プロジェクト研究費[11-806]の援助を受けました。記して感謝の意を表します。



## 文 献

- 1) Iga, K : Optimum formulation of thermosensitive liposome for targeted tumor drug delivery. *J Takeda Res Lab* 51 : 45-72, 1992
- 2) 上野雅晴, 邹 一愚, 小野敦央, 堀越 勇 : 温度感受性リボソームを用いた肝癌化学塞栓療法の基礎的検討 - 動物実験 -. *癌と化学療法* 18 : 2183-2185, 1991
- 3) Iga K, Ogawa Y, Toguchi H : Heat-induced drug release rate and maximal targeting index of thermosensitive liposome in tumor-bearing mice. *Pharm Res* 9 : 658-662, 1992
- 4) 小野幸彦, 大草昭彦, 岡藤龍正, 山本 敬, 川上 朗, 新藤 啓, 石田 修, 小木曾太郎, 木下登裕, 吉岡寛康 : Cisplatin 封入 Liposome 肝動注によるラット肝癌への影響. *癌と化学療法* 20 : 965-967, 1993
- 5) 佐塚泰之, 中井慎一郎, 宮城島惇夫, 野澤靖夫, 広田貞雄 : Polyethyleneglycol 修飾 adriamycin 含有リボソームの抗腫瘍効果および副作用. *DDS* 10 : 181-187, 1995
- 6) 栗飯原輝人 : 超選択的動注化学療法および化学塞栓療法の基礎的研究 (1) - 動物実験モデルと微小塞栓物質の製作 -. *川崎医会誌* 25 : 47-54, 1999
- 7) 栗飯原輝人 : 超選択的動注化学療法および化学塞栓療法の基礎的研究 (2) - 実験的検討 -. *IVR 会誌* 14 : 466-473, 1999
- 8) Bangham AD, Standish M, Watkins JC : Diffusion of univalent ions across the lamellae of swollen phospholipid. *J Mol Biol* 13 : 238-252, 1965
- 9) 際田弘志 : DDS の進歩1995-96 II DDS の技術 1. リボソームによる DDS (水島 裕編). 東京, 中山書店. 1995, pp 44-48
- 10) 吉村哲郎 : ライフサイエンスにおけるリボソーム. 第10章 病気とリボソーム 10.2 リボソーム利用による治療 (寺田 弘, 吉村哲郎編). 東京, シュプリンガー・フェアラーク東京. 1994, pp 315-332
- 11) 熊井浩一郎, 多田隈卓史, 保田立二 : リボソームを担体とした DDS による癌治療. *DDS* 6 : 415-421, 1991
- 12) Yatvin MB, Weinstein JN, Dennis WH, Blumenthal R : Design of liposomes for enhanced local release of drugs by hyperthermia. *Science* 202 : 1290-1293, 1978
- 13) Iga K, Hamaguchi H, Igari Y, Ogawa Y, Toguchi H, Shimamoto T : Heat-specific drug release of large unilamellar vesicle as hyperthermia-mediated targeting delivery. *Int J Pharm* 57 : 241-251, 1989
- 14) 越智 章, 柴田尚武, 森 和夫, 佐藤智典, 砂本順三 : リボソーム封入シスプラチンによる脳腫瘍ターゲティング療法-2. プルラン被覆リボソームと脳腫瘍指向性-. *DDS* 5 : 261-265, 1990
- 15) 奥 直人, 土井香苗子 : アドリアマイシン内封 RES 回避リボソームの癌治療への応用. *DDS* 9 : 89-95, 1994
- 16) 森村有美子, 新植幸彦, 有馬英俊, 坂本直俊, 李 仁淑, 土屋晴嗣 : Plasmid DNA のカチオニックリボソームとの複合体形成によるヌクレアーゼに対する安定性の獲得. *DDS* 14 : 165-169, 1999
- 17) Iga K, Hamaguchi N, Igari Y, Ogawa Y, Toguchi H, Shimamoto T : Increased tumor cisplatin levels in heated tumors in mice after administration of thermosensitive, large unilamellar vesicles encapsulating cisplatin. *J Pharm Sci* 80 : 522-525, 1991
- 18) Perez-Soler R, Lopez-Berestein G, Khokhar AR : Design and development of liposome-dependent antitumor agents. *In Liposomes in the Therapy of infectious diseases and cancer.* Lopez-Berestein G, Fidler IJ (eds). New York, Alan R Liss. 1989, pp 59-69
- 19) 丸本一雄, 岡本亜紀, 小島周二, 杉中昭典, 岩鶴素治 : アドリアマイシン封入ガングリオシド GM1 付与リボソームの体内動態と抗腫瘍効果. *DDS* 7 : 345-350, 1992
- 20) 福森哲也, 乾真登可, 関 豊, 西井正高, 野村城二, 森 厚, 田川俊郎 : シスプラチン封入リボソームを用いた化学療法に関する基礎的研究. *口腔外科学会誌* 43 : 537-542, 1994