

膀胱癌に対する抗癌剤動注療法時のCDDPの薬物動態

松山 豪泰・山本 憲男・吉 弘 悟・酒徳治三郎

山口大学医学部泌尿器科学教室*

藤 田 俊 生

同 附属病院薬剤部

中 島 嘉 助

同 歯科口腔外科学教室

(平成元年9月2日受付・平成2年1月11日受理)

浸潤性膀胱癌10例に対し内腸骨動脈よりCDDPを含む抗癌剤注入療法を行い、①CDDPの静注法と動注法の薬物動態の差②動注時の薬物動態上のパラメーターと治療効果との関連③腫瘍内プラチナ濃度と治療効果との関連について検討した。

方法はCDDP 50～120 mg, ADM 30 mg, アンギオテンシンII 20 μ gを10～15分で患側内腸骨動脈より注入し、これを症例により1～3クール行った。同時にライナック治療(総量30 Gy)を行った。

全身的抗腫瘍効果を最も良く反映するパラメーターといわれる free Pt AUC を動注法と静注法で検討したが、動注法ではCDDP量(mg/m²)/クレアチニンクリアランス(L/day)とfree Pt AUCの間に $r=0.728$ の相関が認められ、この関係は静注法のとときとほぼ差がなく、単位CDDP量あたりのfree Pt AUCは動注法と静注法ではほぼ同じであることが示唆された。しかし動注時の局所治療効果と薬物動態との関連はみられず、動注時のターゲティング効果が前面にでているものと思われた。また腫瘍内Pt濃度は組織学的効果(大星, 下里の分類)Grade II₀以上の有効群ではII₀以下の無効群に比べ高値を示し、2 μ g/g以上の症例が多かった。

局所療法と評価されている動注療法もCDDPのfree Pt AUCからみると静注法と同程度の全身的效果が期待でき、腫瘍内Pt濃度をあげるという点で浸潤性膀胱癌の併用療法として期待できると思われた。

Key words : 膀胱癌, 抗癌剤動注療法, CDDP, 薬物動態

シスプラチン(cis-diaminedichloroplatinum, 以下CDDP)は種々の抗癌剤のなかでも最も膀胱癌に有効な薬剤の一つである。しかし抗腫瘍効果を有するといわれる蛋白非結合型Pt(以下free Pt)は静注時、低濃度で比較的速度やかに血液中より消失してしまう。そこで我々は高濃度のfree Ptを腫瘍組織に接触させるために内腸骨動脈よりCDDPを注入する動注療法を浸潤性膀胱癌に対して行ってきた。今回CDDPの薬物動態を解析し、①CDDPの動注法と静注法の薬物動態の差②動注時の薬物動態上のパラメーターと治療効果との関連③腫瘍内Pt濃度と治療効果との関連について検討した。

I. 対象と方法

1. 対象

対象は術前臨床評価がT₂以上の浸潤性膀胱癌10例で計17回の動注療法を施行した。

2. 方法

1) 動注方法

(1) Seldinger法により大腿動脈から挿入した血管カテーテルを用いて骨盤動脈造影を行い、内腸骨動脈の走行と腫瘍の栄養血管を確認し、上殿動脈分岐部付近までカテーテルを進める。

(2) CDDP 50～100 mg, ADM 30 mg (20 ml 生理食塩水に溶解)、アンギオテンシンII 20 μ gを混ぜ、

*山口県宇部市大字小串1144

Table 1. Clinical therapeutic effect of intra-arterial infusion therapy

• Radiographical evaluation of effect of chemotherapy

evaluable cases : 9

CR : 0

PR : 6

NC : 3

efficacy rates 67%

• Histological evaluation of effect of chemotherapy*

evaluable cases : 10

Grade I : 2

II a : 3

II b : 2

III : 1

IV : 2

excellent (Grade IV) : 2 ————— efficacy rates 50%

effective (Grade II b, III) : 3 —————

* : SHIMOSATO Y et al. Jpn. J. clin. Oncol. 1 : 19 ~ 35, 1971

半量を15分の割合で注入する。このとき血圧をモニターし、収縮期血圧が180 mmHgを越えないようにする。

(3) 反対側の内腸骨動脈にカテーテルを留置し、残りの半量を注入する。注入量は左右1:1でなく腫瘍側の動脈の割合を増やして行く。

動注療法は二週間ごとに行いライナック治療(総量30 Gy)を併用した。また動注は症例により1~3回行った。

2) 検体採取および測定法

採血は投与直後、30分、1, 2, 4, 6, 12, 24および48時間後の計9回行い、血液はただちに遠心分離器で血清を分離し、その一部は簡易限外濾過キット(モルカットII TK, 日本ミリポア)を用いて加圧限外濾過を行った。

定量は180-80型偏光ゼーマン原子吸光分光光度計(日立製作所)を用いて行った。

3) データ解析

得られたデータは非線形最小二乗法プログラム(MULTI)¹⁾を用いて2-compartment open modelへのcurve fittingを行った。

4) 効果判定

動注療法の効果は①治療終了後一か月目の直接効果判定(小山, 斉藤班)②大星, 下里らの組織学的効果判定²⁾の二法で評価した。

なお臨床病期分類は膀胱癌取り扱い規約にもとづいて行った。

II. 結 果

1) 臨床効果 (Table 1)

画像診断による直接効果判定では評価可能症例9例中CR 0, PR 6 (67%), NC 3で有効率は67%であった。

組織学的効果判定ではGrade IV(著効)2 Grade IIIおよびII b(有効)3で有効率は50%であった。

2) 各症例の薬物動態パラメータ (Table 2)

各症例について得られた測定値よりAUC (area under the curve), Vss (total volume of distribution), $t_{1/2 \alpha}$, $t_{1/2 \beta}$ を血清および限外ろ液について求めたが、同一症例においても各パラメーターにばらつきがみられた症例もあった。また限外ろ液中Pt AUC (以下 free Pt AUC) と限外ろ液中Ptの C_{max} (maximum plasma concentration) との間に相関 ($r=0.815$) が認められた。(Fig. 1)。

3) 臨床効果とパラメーターとの関係 (Table 3)

抗腫瘍効果を反映するといわれている free Pt AUC と臨床効果との関係を検討した。

直接効果判定ではNC群に比べ、PR群は高値であったが有意差は認められなかった。

組織学的効果判定ではGrade II a以下の無効群とII b以上の有効群との間に差は認められなかった。

Table 2. Pharmacokinetic parameters of free Pt in plasma receiving intra-arterial infusion therapy

Case no. (age)	$C_{max}^{1)}$ ($\mu\text{g/ml}$)	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{h/L}$)	$V_{SS}^{2)}$ (L/kg)	$t_{1/2\alpha}$ (min)	$t_{1/2\beta}$ (h)	CDDP dose (mg)	Ccr (L/day)	CDDP excretion in urine (%)
1 (68)	0.65 ② 0.39 ③	0.851 0.61 1.10	0.56* 4.44 2.02	26.2 62.4 96.7	2.07 3.04 1.79	50 100 50	38 36.5 24	7.38 6.38 14.1
2 (70)	1.45 ② 3.56	1.83 3.43	9.13 1.71	38.1 10.4	49.5 1.84	80 100	109.5 70 *	33.3 36.0
3 (59)	0.75	1.99	0.75*		44.9 (min)	120	85	34.5
4 (62)	1.90	2.33	6.02	28.9	36.6	100	79.4	49.2
5 (65)	0.97 ② 1.93	3.0 2.47	5.46 0.63*	41.7 48.8 (min)	15.4	100 100	84.7 82.3	34.5 34.5
6 (74)	7.21	4.54	0.863	21.6	11.9	75	67.2	21.5
7 (67)	1.55	2.28	7.26	32.7	29.2	100	74.5	44.3

1) maximum Pt concentration

2) total volume of distribution

* volume of distribution of central compartment

4) 腫瘍内 Pt 濃度と臨床効果の関係 (Fig. 2)

組織学的効果判定で Grade II a 以下の無効群は $1.31 \pm 1.01 \mu\text{g/g}$ に対し, II b 以上の有効群は $4.00 \pm 2.22 \mu\text{g/g}$ と高値をとる傾向がみられた。

5) 薬物動態上の動注法と静注法の違い (Fig. 3)

腎機能で補正した体表面積あたりの CDDP 投与量と free Pt AUC との関係を動注法と静注法で比較検討した。動注時, CDDP 量 (mg/m^2)/24 時間クレアチニンクリアランス (L/day) と free Pt AUC との間に $r=0.728$ ($\tan\theta=2.53$) 静注法も $r=0.918$ ($\tan\theta=3.00$) の相関が認められた。

III. 考 察

CDDP の動脈内投与法は抗腫瘍効果を有する free Pt を高濃度で腫瘍組織に接触させることができ, 膀胱癌⁹⁾の他, 頭頸部癌⁴⁾, 肺癌⁵⁻⁷⁾肝癌などで行われている。しかし各臓器で血行動態が異なり, 動注療法の

有用性を一律に論ずることはできない。膀胱癌の動注療法もその有用性の報告^{9,10)}は数多くみられるが, その薬物動態を詳細に検討した報告はほとんどみられない。CDDP 静注時の薬物動態解析は VERMORKEN ら¹⁰⁾が詳細に報告しており, 抗腫瘍効果を反映するパラメーターは free Pt AUC であり, これは投与時間に影響されないと述べている。斎藤ら⁹⁾も静注例で free Pt AUC が高値であるほど良好な抗腫瘍効果が得られたと報告している。また MATSUSHIMA ら¹¹⁾は human tumor clonogenic assay を用いて CDDP の抗腫瘍効果を検討し, 1 時間接触時に比べ, 24 時間接触群は

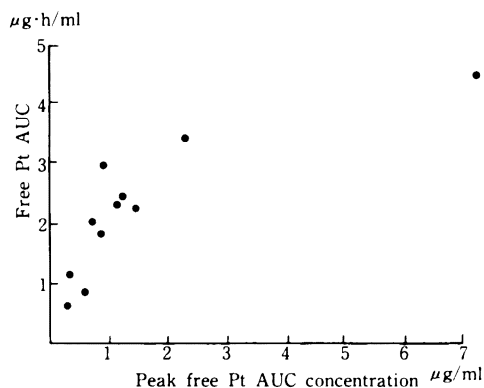
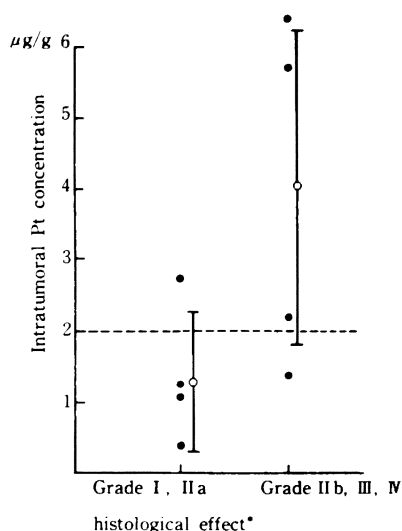


Fig. 1. Relationship between free Pt AUC and peak free Pt concentration correlation coefficient $r=0.815$ ($p<0.01$)



* histological effect : SHIMOSATO Y et al. Jpn. J. Clin. Oncol 1 : 19-35, 1971.

Fig. 2. Relationship between histological effect and intratumoral Pt concentration

Table 3. Relationship between therapeutic effect and free Pt AUC, intratumoral Pt concentration

	Grade I, II a (ineffective cases) (n = 5)	Grade II b, III, IV (effective cases) (n = 5)	NC cases (n = 5)	PR cases (n = 3)
Free Pt AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{h/L}$)	2.95 ± 1.14 (1.99 ~ 4.54)	2.13 ± 1.56 (0.85 ~ 2.74)	1.42 ± 0.81 (2.29 ~ 4.54)	2.91 ± 0.93 (0.85 ~ 1.99)
	┌────────── NS ─────────┐		┌────────── NS ─────────┐	
Intratumoral Pt concentration ($\mu\text{g/g}$)	1.31 ± 1.01 (0.40 ~ 2.75)	4.00 ± 2.22 (1.40 ~ 6.64)	1.71 ± 0.93 (0.96 ~ 2.75)	3.22 ± 2.79 (0.40 ~ 6.64)
	┌────────── p<0.1 ─────────┐		┌────────── NS ─────────┐	

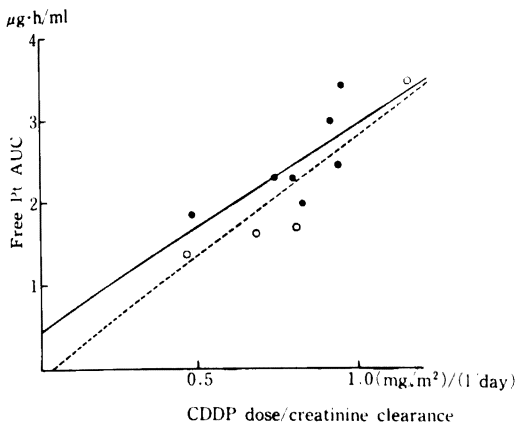


Fig. 3. Relationship between CDDP dose/Ccr and free Pt AUC

- intra-arterial infusion group (n=7)
correlation coefficient $r=0.728$ (—)
- intravenous infusion group (n=4)
correlation coefficient $r=0.918$ (-----)

約 63 倍のコロニー抑制効果があったと報告している。これは CDDP の time-dependent な一面を示唆したものであり、時間的要素の加味された free Pt AUC が抗腫瘍効果を反映するパラメーターであるという臨床結果と一致する。一方福岡ら⁷⁾は抗腫瘍効果に影響を与えるのは free Pt の C_{max} であると述べている。我々の結果では free Pt AUC と C_{max} のあいだに相関性を認めており抗腫瘍効果を free Pt AUC で評価することに大きな誤りはないと思われる。

さて free Pt AUC を動注法と静注法で比較してみると、我々の結果では腎機能を加味した CDDP 投与量あたりの free Pt AUC はほぼ同じかまたは動注法のほうが高かった。石原ら⁵⁾は肺癌に対する CDDP の気管支動注法と静注法を比較し、free Pt AUC は動注法が約 3 倍高値であったと報告している。free Pt AUC は末梢の静脈血を用いて測定されたものであることより、これらの結果は動注法における全身の抗腫瘍効果は静注法のそれと比較してまさるとも劣らないことを示唆している。しかし局所、つまり膀胱腫瘍に対する抗腫瘍効果は動注法では free Pt AUC とは相関がみられなかった。その原因として① CDDP が動注時の抗腫瘍効果に影響をあたえていない、つまり ADM や放射線治療による抗腫瘍効果が主体である② ターゲティング効果により注入時、腫瘍は高濃度の CDDP に接触することになり薬物動態を反映しない、の二点が考えられる。①を検討するため腫瘍内の CDDP 濃度を測定した。ここで問題となるのは各症

例で CDDP の投与から腫瘍摘出までの期間が異なることで、これが腫瘍内濃度に与える影響を検討するため、MBT 2 を移植した C 3 H/He マウスに CDDP を腹腔内に投与し、腫瘍内濃度を経時的に測定したが、3 日目以降 21 日目まではほとんど腫瘍内濃度に差は認められなかった (未発表)。これはある一定期間以上経過すると腫瘍組織と結合した Pt はほとんど解離しないことを示唆しており、時間的ファクターはあまり考慮しなくてもよいと思われる。腫瘍内 Pt 濃度は組織学的効果判定で無効群と有効群の間に $2 \mu\text{g/g}$ を境に差を認めたが、これはすなわち動注療法で CDDP の抗腫瘍効果が中心的な役割を果たしていることを示唆するものであろう。山本¹²⁾は臨床検体を用いた human tumor clonogenic assay で CDDP の抗腫瘍効果を検討しているが、1 時間接触で 70% 以上のコロニー抑制を感受性ありとした場合、 $0.25 \mu\text{g/ml}$ では全例感受性がなかったが、 $2.5 \mu\text{g/ml}$ では 7 例中 3 例に感受性がみられ、いずれも臨床的にも有効であったと報告している。 $2.5 \mu\text{g}$ CDDP は Pt として約 $1.5 \mu\text{g}$ に相当し、 $2 \mu\text{g/g}$ の腫瘍内 Pt 濃度は抗腫瘍効果が期待できる濃度といえよう。動注療法のターゲティング効果を論じるには動注法と静注法で組織内濃度を比較しなければならない。残念ながら膀胱癌での静注法の腫瘍内濃度のデータはないが、頭頸部癌⁴⁾では動注法は静注法に比べ、約 3 倍の組織内濃度であった。寺島ら¹³⁾は膀胱癌で摘出直前に CDDP 20 mg を内腸骨動脈より注入し、腫瘍内濃度は平均 $1.63 \mu\text{g/g}$ (静注時 $0.61 \mu\text{g/g}$) であったと報告している。これらの報告より膀胱癌においても動注時の腫瘍内濃度は静注時のそれより高値であるといえよう。我々はさらにアンギオテンシン II を併用しており、これにより永井らの報告⁶⁾にもあるように抗腫瘍効果の向上が期待できると思われる。

今回 CDDP 動注時の薬物動態の解析と腫瘍内 Pt 濃度測定により従来局所療法を越えてないといわれていた動注療法が全身の抗腫瘍効果も静注法と同等に有しており、さらに局所的にはターゲティング効果により治療効果を高め得ることが示された。副作用については稿を改め、報告したい。

本論文の要旨は第 37 回日本化学療法学会総会にて発表した。

謝 辞

アンギオテンシン II の供与ならびに御助言を頂いた 呉共済病院泌尿器科、光畑直喜先生 徳山中央病院泌尿器科、林田重昭先生ならびに那須誉人先生に謝意を表します。

文 献

- 1) YAMAOKA K, TANIGAWA Y, NAKAGAWA T, et al. : Pharmacokinetic analysis program (MULTI) for microcomputer. *J. Pharm. Dyn.* 4 : 879 ~ 885, 1981
- 2) SHIMOSATO Y, OBOSHI S, BABA K : Histological evaluation of effects of radiotherapy and chemotherapy in carcinoma. *Jpn. J. Clin. Oncol.* 1 : 19 ~ 35, 1971
- 3) MITSUHATA N, SEKI M, MATSUMURA Y, OHMORI H : Intra-arterial infusion chemotherapy with angiotensin II for advanced bladder cancer. *J. Urol.* 136 : 580 ~ 585, 1986
- 4) 藤田俊生, 松岡加津子, 神代 昭, 中島嘉助, 篠崎文彦 : cisplatin の静脈および動脈投与時の体内動態。臨床薬理 19 : 115 ~ 116, 1988
- 5) 石原重樹, 見上光平, 堤 正夫, 石川創二, 鈴木光子 : 気管支動脈内制癌剤注入療法におけるシスプラチンの血漿中, 尿中濃度について。肺癌 27 : 361 ~ 365, 1987
- 6) 齋藤芳国, 森 清志, 横井香平, 富永慶晤, 宮沢直人 : 非小細胞肺癌に対するシスプラチン単独 5 日間持続点滴静注法 (Pilot Phase II Study)。癌と化療 16 : 2081 ~ 2086, 1989
- 7) TAKAHASHI K : Antitumor activity and toxicity of serum protein binding platinum formed from cisplatin. *J. Cancer Res.* 76 : 68 ~ 74, 1985
- 8) 福岡正博, 他 : 制癌剤 (シスプラチン)。日胸疾会誌 25 : 44 ~ 49, 1987
- 9) 永井 敦, 赤枝輝明, 光畑直喜 : 膀胱癌に対する angiotensin II 併用抗癌剤 (CDDP, ADM) 動注療法の実験。西日泌尿 49 : 1051 ~ 1055, 1987
- 10) STEWART D J, BENJAMIN R S, ZIMMERMAN S, et al. : Clinical pharmacology of intra arterial cis-Diamminedichloroplatinum (II). *Cancer Res.* 43 : 917 ~ 920, 1983
- 11) VERMORCKEN J B, VAN DER VIJGH W I J, KLEIN I, et al. : Pharmacokinetics of free and total platinum species after rapid and prolonged infusions of cisplatin. *Clin. Pharmacol. Ther.* 39 : 136 ~ 144, 1986
- 12) MATSUSHIMA Y, KANZAWA F, HOSHI A, et al. : Time schedule dependency of the inhibitory activity of various anti cancer drugs in the clonogenic assay. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 14 : 104 ~ 107, 1985
- 13) 山本憲男 : Colony Assay 研究の現況。泌尿器科癌—Dose response curve と cut off point を中心として—。癌と化療 12 : 1573 ~ 1581, 1985
- 14) 寺島保典 : CDDP の膀胱腫瘍内濃度—動注例と静注例の比較—。日癌治 23 : 45 ~ 52, 1988

PHARMACOKINETIC STUDY ON INTRA-ARTERIAL CDDP INFUSION IN BLADDER CANCER

HIDEYASU MATSUYAMA, NORIO YAMAMOTO, SATORU YOSHIHRO and JISABURO SAKATOKU
Department of Urology, School of Medicine, Yamaguchi University, Ube, Japan

TOSHIO FUJITA
Clinical Pharmacy, Yamaguchi University Hospital

YOSHISUKE NAKAJIMA
Department of Oral Surgery, School of Medicine, Yamaguchi University

Ten patients with advanced bladder cancer (T 2-T 4) were treated by intra-arterial infusion, and the following pharmacokinetic parameters related to CDDP were studied:

1) the pharmacokinetic behavior of intravenous (i.v.) and intra-arterial (i.a.) CDDP administration.

2) the relationship between pharmacokinetic parameters (free Pt AUC) and clinical efficacy.

3) the relationship between intratumoral concentration of platinum (Pt) and clinical efficacy.

Fifty to 120 mg/body of CDDP, 30 mg/body of ADM, and 20 μ g/body of angiotensin II were infused through both internal iliac arteries within 15 min and this protocol was repeated 1 to 3 times simultaneously with 30 Gy irradiation.

There was good correlation between the free Pt AUC and i.a. administered CDDP dose/creatinine clearance ($r=0.728$), and an even higher correlation for i.v. administration ($r=0.918$). The relationship between free Pt AUC and clinical efficacy was not significant. However, intratumoral Pt concentrations in clinically effective cases were higher than in ineffective cases, the critical Pt concentration being 2 μ g/g (wet tissue).

Intra-arterial CDDP infusion therapy has not only a regional, but also a systemic chemotherapeutic effect. It is noteworthy that the free Pt AUC was not significantly different for i.a. and i.v. administration.