

シスプラチンおよび新誘導体の実験動物における臓器中、腹水中濃度

高尾亜由子・岡本 公彰・藤田 浩

鶴見大学歯学部細菌学教室*

(平成2年2月8日受付・平成2年3月17日受理)

シスプラチン (CDDP) およびその新誘導体である 254-S, NK-121, CBDCA, DWA-2114 R を Sarcoma 180 担癌マウスとウサギに投与し、組織中の platinum (Pt) 濃度を比較検討した。等毒性量投与において、5種類の薬剤の Pt 臓器分布は、類似したパターンで推移し、腎、肝、皮膚に高濃度を示した。血中から組織中への移行は速やかで、かつ、投与1週間後まで、ほとんどの臓器で Pt が検出された。CDDP の dose limiting factor が腎毒性であるのに対し、新誘導体では骨髄抑制が強いが、すべての薬剤で、腎の Pt 濃度が高く、骨髄には中等度に分布し、臓器中濃度と副作用の発現部位に関連性は見いだされなかった。等モル量投与では、各誘導体の臓器内 AUC 値は CDDP に比べて低値であった。次に、Ehrlich 腹水癌担癌マウスを用いて、5種類の薬剤を、静注または腹腔内投与し、血中、腹水中、腹水癌細胞中の Pt 濃度を比較した。その結果、各薬剤の腹水中の Pt AUC は、腹腔内投与時に、静注時の約 2~3 倍の高値を示し、これに伴って腹水癌細胞中の Pt AUC も上昇した。CDDP の腹腔内投与は、すでに臨床的に用いられているが、CDDP、新誘導体とも、この投与方法により、腹水癌細胞中に選択的に高濃度の Pt を分布させることが可能となり、癌性腹水や腹膜播種に対する制癌効果の上昇が期待できると思われた。

Key words : プラチン誘導体、静脈内投与、腹腔内投与、体内動態、実験動物

シスプラチン (CDDP) は、現在、臨床で広く用いられている薬剤であるが、副作用が強く、特に腎障害は、dose limiting factor (DLF) となっている。より低毒性で、かつ高い抗腫瘍効果を持つ薬剤を求めて、多くの platinum 誘導体が合成されている¹⁻³⁾。

前報⁴⁾で、我々は、CDDP を対照薬として、254-S, NK-121, CBDCA, DWA-2114 R の4種の誘導体について、実験動物の血中濃度の面から比較検討を行った。本報では、前述の5薬剤の組織内 Platinum (Pt) 濃度について報告する。

一方、CDDP の局所投与方法として、腹腔内投与が臨床にすでに用いられている^{5,6)}。そこで、さきの5薬剤を、Ehrlich 腹水癌 (EAC) 担癌マウスに静注または腹腔内投与し、血漿中、腹水中、腹水細胞中の Pt 濃度を測定し、体内動態の差異を検討した。

I. 材料と方法

1. 薬剤

前報に従い、CDDP および4種類の Pt 誘導体 254-S, NK-121, CBDCA, DWA-2114 R を用いた。

2. 動物および腫瘍

ICR 系マウス、日本白色種ウサギの購入、Sarcoma 180 (S. 180) 皮下担癌マウスの作製は、前報に従って行った。

Ehrlich 腹水癌 (EAC) 細胞は、マウス腹腔内にて継代維持しているものを用いた。

EAC 担癌マウスは、EAC 細胞を 5×10^6 /mouse 腹腔内接種し、8日後に実験に用いた。

3. 薬剤投与

1) 組織内 Pt 分布

5薬剤の等毒性量の設定および投与方法は前報に従い、CDDP 1 に対し、254-S 約 3, NK-121 約 7, CBDCA および DWA-2114 R 10 の割合の投与量を、各動物に静注した。

経過時間毎に、ウサギは各薬剤 1~2羽ずつ、S. 180 担癌マウスは5匹ずつ、クロロホルムにて麻醉死させ、臓器のサンプリングを行った。

等モル量薬剤の投与では、S. 180担癌マウスに、CD-
DP 10 mg/kg を基準として、254-S 10.1 mg/kg, NK

*横浜市鶴見区鶴見 2-1-3

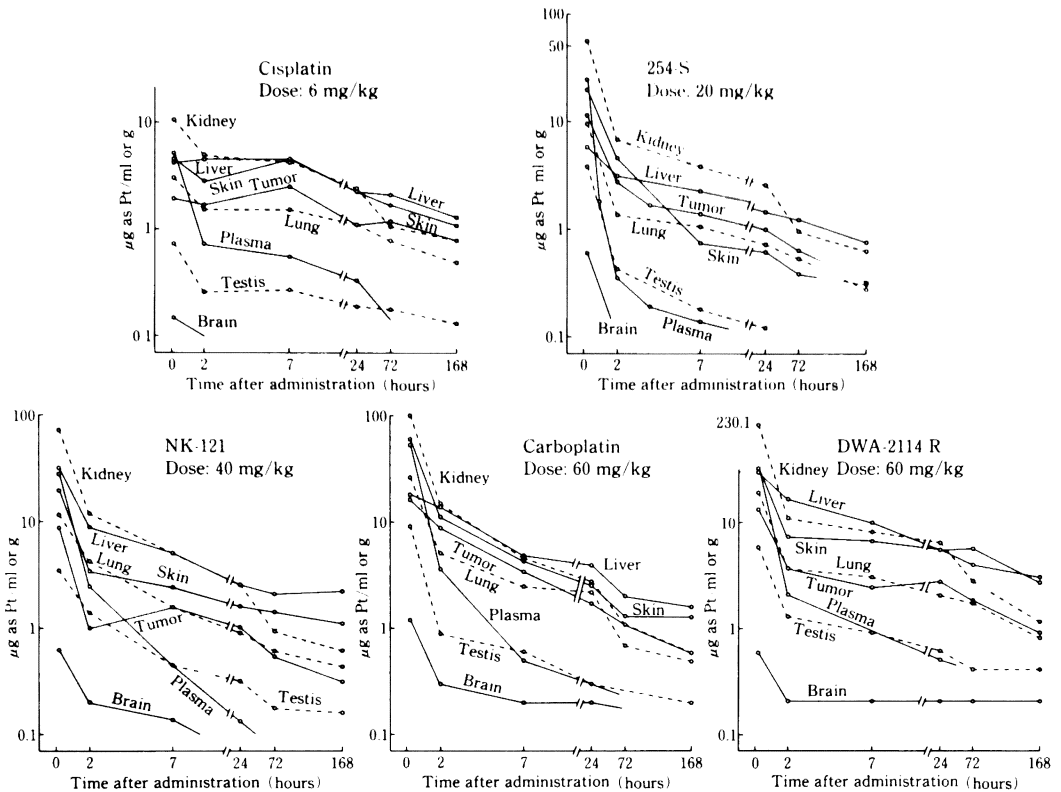


Fig. 1. Pt levels in the tissues of S. 180 bearing mice after i.v. administration of cisplatin and its derivatives

-121 14.7 mg/kg, CBDCA 12.4 mg/kg, DWA-2114 R 15.5 mg/kg を静注し、経過時間毎に、各薬剤につき 10 匹ずつより、サンプリングを行った。

2) 静注時と腹腔内投与時の体内動態の比較

EAC 担癌マウスに、CDDP 6 mg/kg, 254-S 10 mg/kg, NK-121 40 mg/kg, CBDCA 60 mg/kg, DWA-2114 R 60 mg/kg を、静注または腹腔内投与し、経過時間毎に、各薬剤につき 5 匹ずつから血漿、腹水、腹水癌細胞および臓器のサンプリングを行った。血漿、腹水の一部は、前報同様、セントリフリーによって濾過性画分を分取した。腹水癌細胞は、生理的食塩水で 1 回洗浄し、混入する腹水を除いた。

4 Pt の測定

サンプルは、前報に従い、フレームレス原子吸光法により、Pt の測定を行った。

II. 結 果

1) Pt 組織内分布

S. 180 担癌マウスに、CDDP と 4 種類の誘導体を等毒性量投与した場合の組織内 Pt 濃度を、Fig. 1 に示

した。各薬剤とも、血中から組織中への移行は速やかで、また、ほとんどの臓器で、投与 1 週間後まで、持続して Pt が検出された。臓器分布のパターンは、各薬剤間で類似しており、腎、肝、皮膚に高値であった。0~168 時間 (1 週間) の濃度曲線下面積 (AUC^{0-168h}) を算出すると、いずれの薬剤でも、腎、肝、皮膚に高値、腫瘍、肺、脾、胸腺に中等度、以下、心、膵、胃、小腸、筋肉、睾丸の順で、脳が最も低値であった (Fig. 2)。

薬剤間の差異としては、NK-121, DWA-2114 R で、CDDP, 254-S に比べ、心 AUC が高値で、254-S では、皮膚 AUC が低い傾向があった。

ウサギにおいても、Pt は腎、肝に高濃度であった (Fig. 3)。腎では、Pt は投与初期には髄質に高濃度で、時間経過につれ、皮質に高くなる傾向がみられた。骨髄には、すべての薬剤で中等度に Pt が分布し、胸骨部と大腿部では、胸骨部でやや高値であった。薬剤の投与量を等モルにして、S. 180 担癌マウスの組織内分布を比較すると、 AUC^{0-168h} は、全臓器において、CDDP

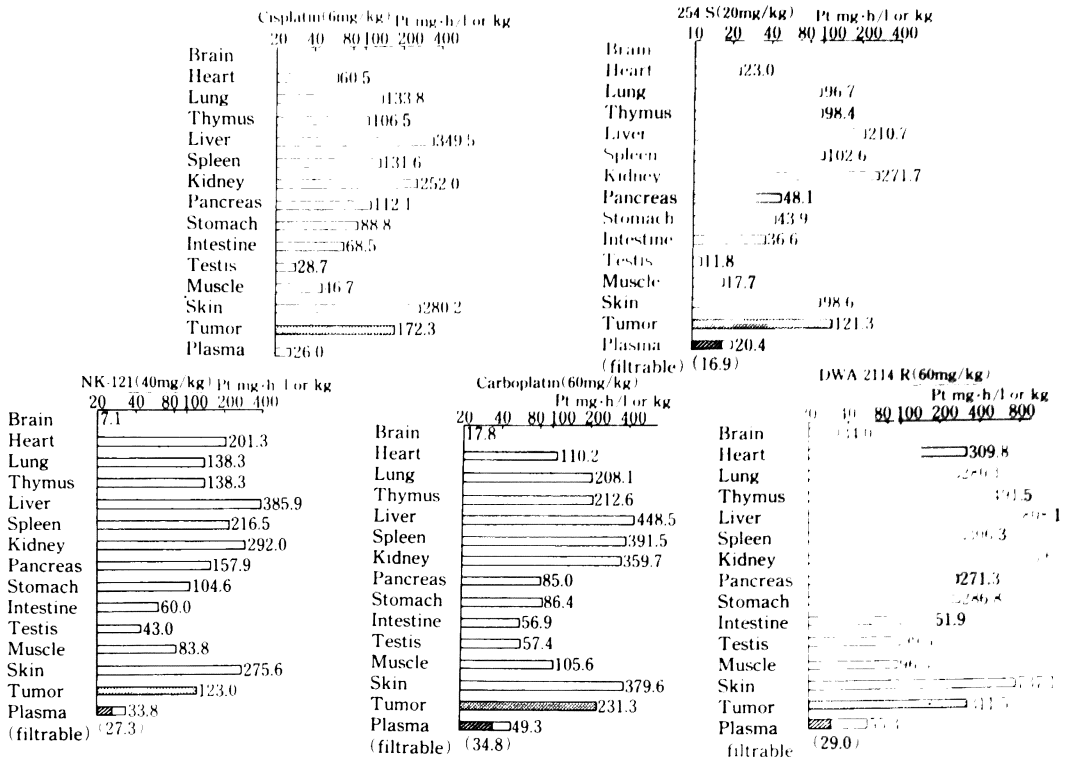


Fig. 2. AUC (0~168 h) of Pt in the tissues of S. 180 bearing mice after i.v. administration of cisplatin and its derivatives

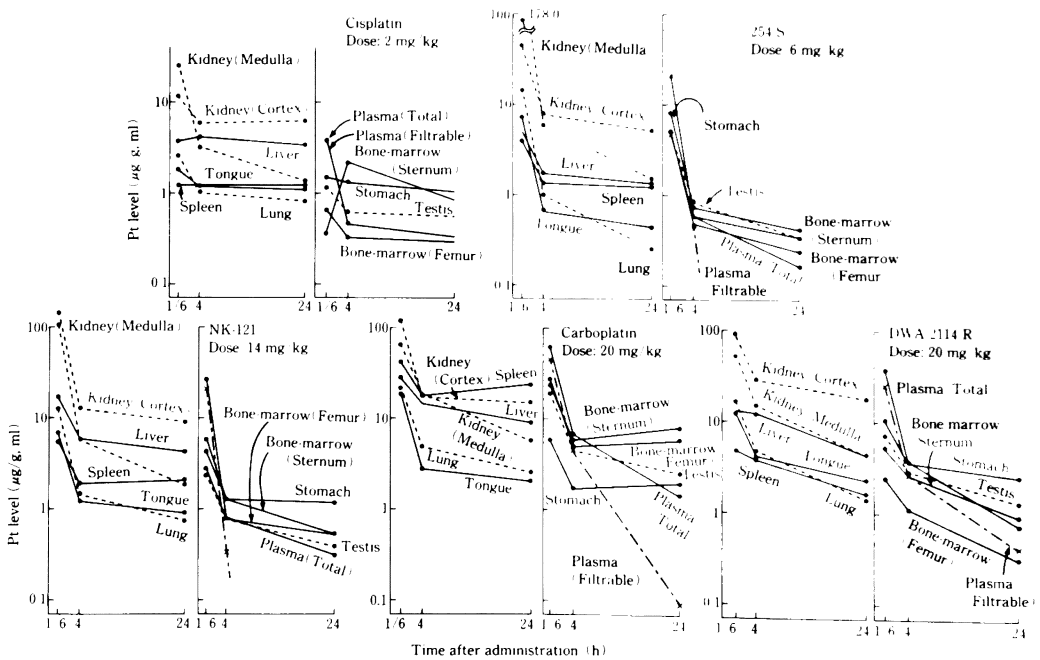


Fig. 3. Pt levels in the tissues of rabbits after i.v. administration of cisplatin and its derivatives

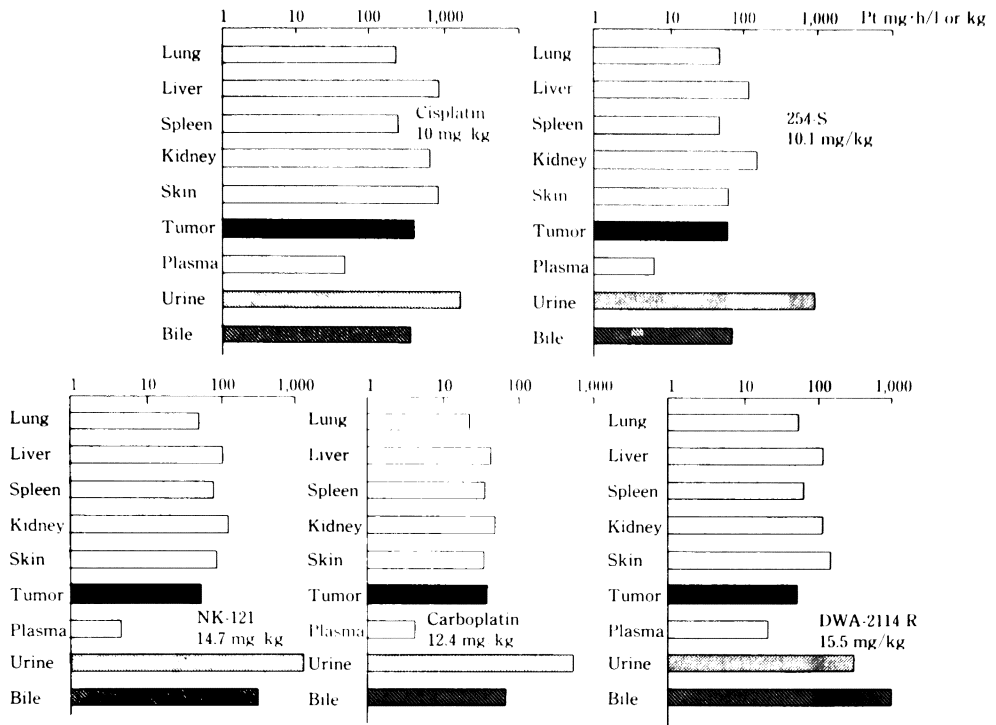


Fig. 4. AUC (0~168 h) of Pt in the tissues of S. 180 bearing mice after i.v. administration of cisplatin and its derivatives

が最も高く、各誘導体の2倍以上であり、CBDCAが最も低値であった (Fig. 4)。すべての薬剤で尿中 AUC 値が高いが、DWA-2114 R では、胆汁中 AUC 値が尿中値を上回っていた。

2) 静注時と腹腔内投与時の体内動態の比較

EAC 担癌マウスにおける各薬剤の静注時、腹腔内投与時の Pt 濃度の推移を Fig. 5 に示した。いずれの薬剤でも、腹腔内 (i. p.) 投与によって、血中の総 Pt 濃度、濾過性 Pt 濃度が速やかに上昇し、静注 (i. v.) 時と同等の値であった。一方、腹水中の Pt 濃度は、i. p. 時の特に投与初期に高値を示し、この腹水中の高濃度を反映して、腹水癌細胞中の Pt 濃度にも明らかな上昇が見られた。

主要正常組織および腹水癌細胞の AUC^{0-24h} を、i. v., i. p. について計算し、Fig. 6 に示した。

正常組織では、DWA-2114 R で i. v. < i. p., NK-121 および CBDCA で i. v. > i. p. の傾向があり、CDDP, 254-S は AUC 値に差が見られなかった。

腹水癌細胞の AUC は、全薬剤で、i. v. < i. p. であり、i. p./i. v. 比は、CBDCA, DWA-2114 R および NK-121, CDDP, 254-S の順で高かった。

III. 考 察

前報に引き続き、CDDP と 4 種類の新誘導体の体内動態について、Pt の組織内濃度の面から検討を加えた。

その結果、CDDP と新誘導体の組織内 Pt 分布のパターンは類似しており、腎、肝に高値を示した。CDDP の dose limiting factor (DLF) が腎障害であるのに対し、新誘導体の DLF はいずれも骨髄抑制であるが、Pt の体内分布からは、副作用の差異に関係づけられるような知見は得られなかった。腎毒性については、薬剤の排泄過程⁷⁾、細胞毒性の発現機序⁸⁾等との関連を示唆する報告もあり、各薬剤の生体内変化の過程⁹⁾を含め、より詳細な検討を要すると思われる。

一方、近年 CDDP の腹腔内投与が、主に、消化器系癌、卵巣癌等の癌性腹膜炎に対する局所投与方法として、臨床的に用いられている。今回の実験では、腹水癌担癌マウスにおいて、薬物動態が i. v. 時と i. p. 時でどの程度異なるか、比較検討を行った。

Intravenous 投与を行った場合、各薬剤とも、Pt は速やかに血中から腹水中に移行し、血中、腹水中の AUC 値はほぼ同等であったが、i. p. 時では、腹水で 2

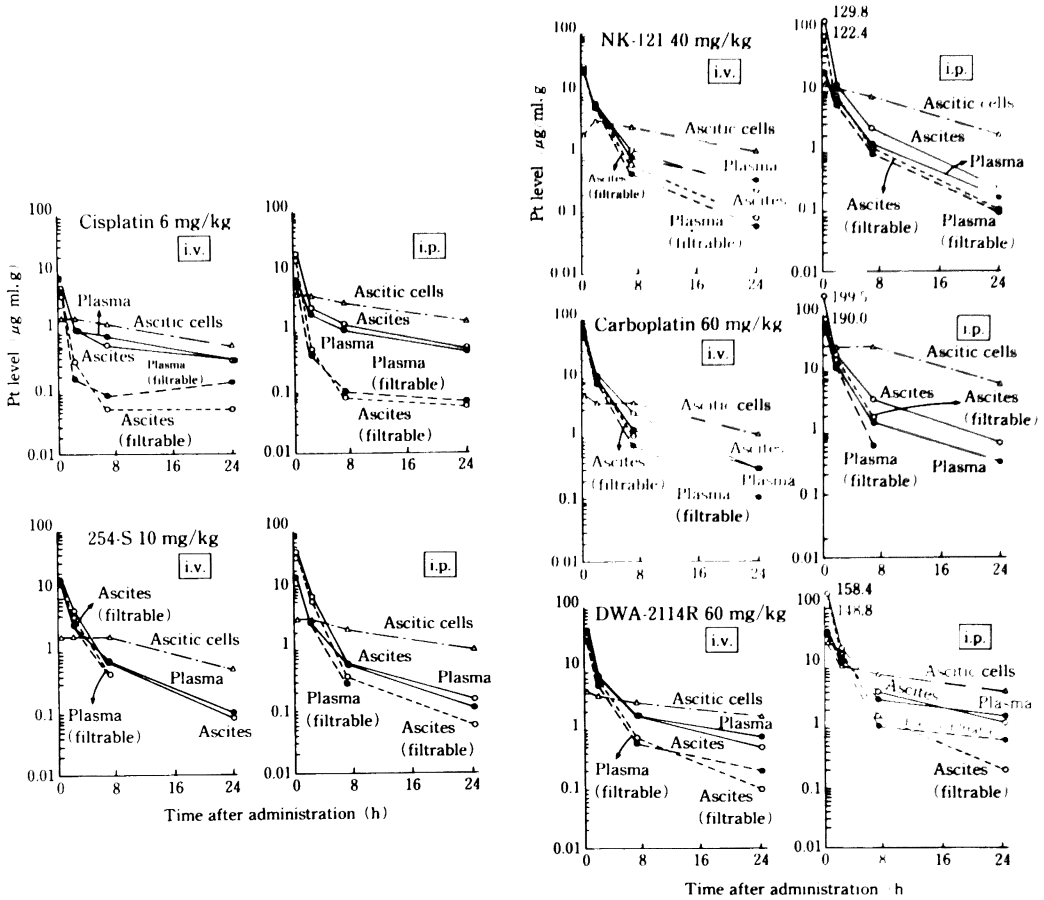


Fig. 5. Pt levels in plasma, ascitic fluid and ascites tumor cells of EAC bearing mice after i.v. or i.p. administration of cisplatin and its derivatives

～3倍の高値を示した。低分子薬剤で、主に腹膜から吸収されて循環血に移行する場合、i.p.投与時の腹腔からのクリアランスと分子量との間には良好な相関関係が成り立つことが報告されている¹⁰⁾。したがって、蛋白結合率の高い薬剤ほど、腹腔内に長く留まることが予想されるが、実際、i.p.投与時に、総Ptの腹水からのクリアランス(投与量/腹水中AUC)は、CDDP < DWA-2114R < NK-121 < CBDCA < 254-Sであり、蛋白結合率⁹⁾とは逆の順を示した。Ptの各薬剤の血中濃度は、両投与方法で、同レベルまたはi.v. < i.p.であり、AUC値も同様であった。腹水の循環速度は、癌性腹水の存在時に、非存在時に比べ、著しく亢進することが報告されており^{11,12)}、i.p.時にも、全身的な副作用に対する配慮は必要と思われた。正常組織では、i.p.時のAUCは、DWA-2114Rを除いて、i.v.時と同等か、i.v.を下回る値であったが、腹水癌細胞では、腹

水中Pt濃度を反映して、i.p.時の腹水癌細胞中のAUCが、5薬剤すべてにおいてi.v.投与時よりも上昇した。腹水癌細胞中AUCのi.p./i.v.比をとると、CBDCAでは、ほぼ7に達し、DWA-2114RとNK-121で約3、以下、CDDP 2.3、254-S 1.5であった。

本実験では、腹水癌細胞は、腹水中に浮遊しており、腹水からの薬剤の移行が非常に速い状態にあると考えられるが、活性薬剤が長時間腹腔内に留まり、かつ、腹水癌細胞に高濃度に分布する薬剤において、i.p.投与の有効性がより高く発揮されると思われた。

CDDPでは、i.p.投与時にi.v.で拮抗剤等を併用する方法^{13,14)}が研究されており、今後、さらに薬剤を選択的に作用させうる可能性からも、CDDPおよび各誘導体のi.p.投与の臨床的有用性は高いと考えられた。

謝辞

本研究の一部は、文部省がん特別組織助成金「馬場

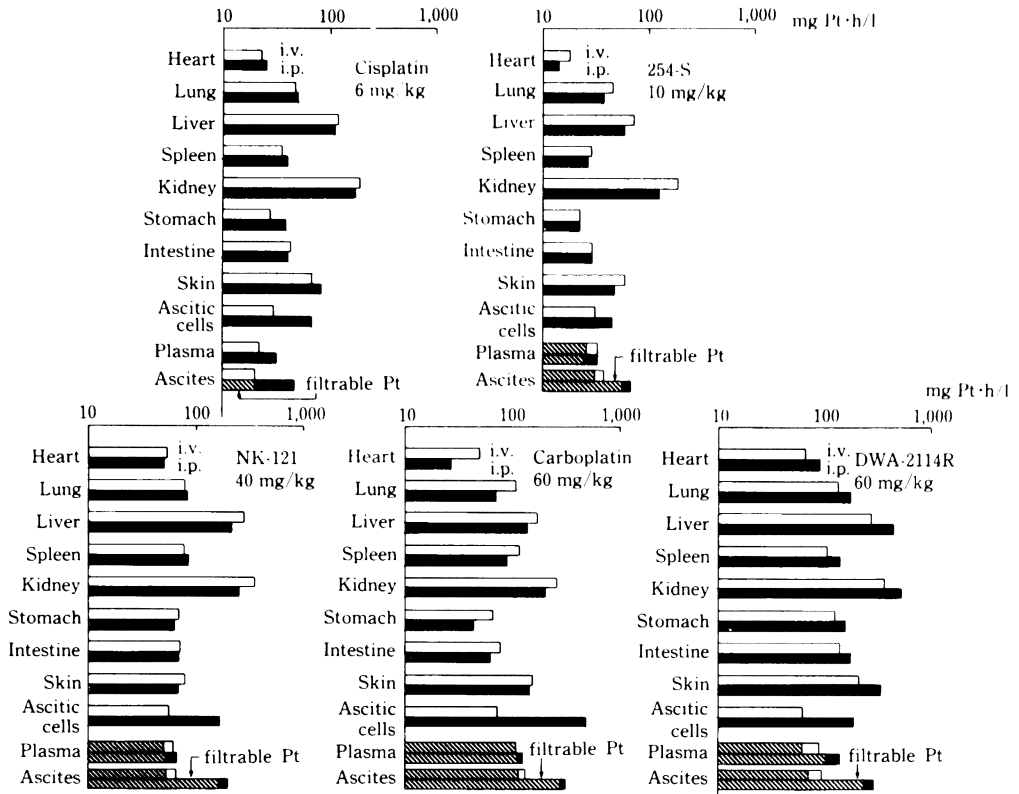


Fig. 6. AUC (0~24 h) of Pt in the tissues of EAC bearing mice after i.v. or i.p. administration of cisplatin and its derivatives

班」によった。また、薬剤の提供および濃度測定に御協力いただいた日本化薬(株)、塩野義製薬(株)、 Bristol-Myers(株)、中外製薬(株)に深謝致します。

文 献

- 1) 有吉 寛, 太田和雄: 誘導体の開発(review)。癌と化学療法 14: 1043~1050, 1987
- 2) 田代田鶴子: Cisplatin 誘導体開発の現況と問題点—基礎の立場から—。癌と化学療法 16: 1358~1365, 1989
- 3) 馬島 尚: 白金錯体誘導体。癌と化学療法 16: 1373~1377, 1989
- 4) 岡本公彰, 高尾亜由子, 藤田 浩: シスプラチンおよび新誘導体の実験動物における薬動力学的解析。Chemotherapy 38: 639~645, 1990
- 5) 菊池 深, 藤崎真人, 田村哲郎, 高橋隆一, 栗原英二, 高田育明, 水渡哲史, 植松義和: CDDP の体腔内投与についての検討。癌と化学療法 14: 3253~3257, 1987
- 6) 平林光司: 腹腔内投与。癌と化学療法 16: 180~186, 1989
- 7) SIDDIK Z H, NEWELL D R, BOXALL F E, HARRAP K R: The comparative pharmacokinetics of carboplatin and cisplatin in mice and rats. Biochem Pharmacol 36: 1925~1932, 1987
- 8) 鈴木和雄, 宇佐美隆利, 須床 洋, 大田原佳久, 田島 惇, 河邊香月, 阿曾佳郎: Carboplatin 臓器障害に関する実験的研究—Cisplatin との比較。癌と化学療法 15: 2153~2157, 1988
- 9) MISTRY P, LEE C, MCBRIEN D C H: Intracellular metabolites of cisplatin in the rat kidney. Cancer Chemother Pharmacol 24: 73~79, 1989
- 10) MYERS C E, COLLINS J M: Pharmacology of intraperitoneal chemotherapy. Cancer Investigation 1: 395~407, 1983
- 11) HIRABAYASHI K, GRAHAM J: Genesis of ascites in ovarian cancer. Amer J Obstet Gynec 106: 492~494, 1970
- 12) CASPER E S, KELSEN D P, ALCOCK N W, LEWIS J L, Jr: I. p. cisplatin in patients with malignant ascites: Pharmacokinetic evaluation and comparison with the i. v. route. Cancer Treat Rep 67: 235~238, 1983

- 13) HOWELL S B, PHELLI C E, WONG W E, OLSHEN R A : Intraperitoneal cis diamminedichloro platinum with systemic thiosulfate protection. *Cancer Res* 43 : 1426~1431, 1983
- 14) KOBAYASHI H, HASUDA K, AOKI K, KUROIWA T, TANIGUCHI S, BABA T : "Two route chemotherapy" using cis diamminedichloroplatinum (II) and its antidote, sodium thiosulfate, combined with angiotensin II is effective against peritoneally disseminated cancer in rats. *Cancer Chemother Pharmacol* 24 : 141~147, 1989

DISTRIBUTION OF PLATINUM IN TISSUES, ASCITES AND ASCITIC
TUMOR CELLS AFTER
ADMINISTRATION OF CISPLATIN AND
ITS NEW DERIVATIVES IN EXPERIMENTAL ANIMALS

AYUKO TAKAO, MASAOKI OKAMOTO and HIROSHI FUJITA

Department of Bacteriology, School of Dental Medicine, Tsurumi University,
2-1-3 Tsurumi, Tsurumi-ku, Yokohama 230, Japan

After the administration of cisplatin (CDDP) and its new derivatives, 254-S, NK-121, CBDCA, DWA-2114 R, in Sarcoma 180 (S. 180) bearing mice and rabbits, tissue distribution of platinum (Pt) was studied.

In the case of the equi-toxic dose, a high level of Pt was detected in the kidney, liver, skin and the patterns of tissue distribution of Pt were similar for the five drugs. Pt distributed rapidly and remained for a week in almost all tissues. Though the dose limiting factor of the new derivatives is myelosuppression and that of CDDP is nephrotoxicity, Pt levels in the kidney and the bone-marrow were only slightly different between CDDP and its derivatives.

In the case of the equi-molar dose, tissue AUC values for the new derivatives were lower than those for CDDP.

Using Ehrlich ascites carcinoma (EAC) bearing mice, Pt levels of plasma, ascites and ascitic tumor cells after intraperitoneal (i. p.) administration of the five drugs were studied in comparison with intravenous (i. v.) administration.

By i. p. route, Pt AUC values of the ascites were 2-3 fold higher than those by i. v. route and the AUCs of ascitic tumor cells also increased.

Intraperitoneal administration of CDDP has already been applied clinically and this study suggests that i. p. route chemotherapy is useful not only with CDDP but also with these new derivatives.