

## 動注癌化学療法における血流変化の与える影響に 関する研究 (第II報)

川崎医科大学 消化器外科  
(指導: 佐野開三教授)

瀬 尾 泰 雄

(昭和59年10月30日受付)

### Studies on the Influence of Vasoactive Agents in Intra-arterial Infusion Chemotherapy (Part II)

Yasuo Seo

Division of Gastroenterology, Department of Surgery,  
Kawasaki Medical School

(Accepted on October 30, 1984)

動注癌化学療法における腫瘍組織血流量の増加は、制癌剤の局所到達性を高め、特に **Angiotensin II** を併用すると、高い抗腫瘍効果がえられるものと考えられた。

Following intra-arterial infusion chemotherapy, an increase in tumor blood flow elevated the concentration of chemotherapeutic drugs in tumor tissue, and additional administration of angiotensin II was thought to be very suitable for enhancing anti-cancer activities.

Key Words . ① Intra-arterial infusion ② Tissue blood flow ③ Angiotensin II

#### 緒 言

動注癌化学療法(以下動注療法と略す)における腫瘍組織周辺への制癌剤の分布は、腫瘍組織血流量に多大の影響をうけることは当然である。したがって、腫瘍組織への制癌剤の到達性を増し、抗腫瘍効果を高めることを目的として、実験的肝癌モデルを対象に、その動注療法に、pharmacangiography に用いられる angiotensin II,<sup>1)</sup> epinephrine,<sup>2)</sup> prostaglandin E<sub>1</sub><sup>3)</sup> の3種の血管作動薬を併用し、腫瘍組織血流量の変化、それによる腫瘍組織制癌剤濃度の変化を検討した結果、それぞれの増加率は非

常に類似しているが、なかでも、angiotensin II の増加率は大で、高い抗腫瘍効果がえられるという知見を既に報告<sup>4)</sup>した。

今回は、これらの効果判定のために、実験的腫瘍動物における延命効果、組織学的変化について検討した。

#### 実験材料および方法

既報<sup>4)</sup>のように、成熟白色家兔(体重2Kg前後)の肝左葉前区に、VX2腫瘍(細胞数 $0.5 \times 10^6$ 個)を移植し、2週後に孤立性VX2肝癌が作製されていることを確認し、腫瘍径

2 cm 前後のものを以下の実験に供した。動注薬剤には bleomycin (以下 BLM と略す) を、血管作動薬には, angiotensin II, epinephrine, prostaglandin E<sub>1</sub> (以下 ANG II, EPI, PGE<sub>1</sub> と略す) を用いた。下記の 5 群に分類し比較検討した。① BLM 非投与群 (control 群), ② BLM 単独投与群 (BLM 群), ③ ANG II 併用群 (ANG II 群), ④ EPI 併用群 (EPI 群), ⑤ PGE<sub>1</sub> 併用群 (PGE<sub>1</sub> 群) である。

### 1. 体重および腫瘍径の変化の検討

移植 2 週後の体重測定を行い, 全麻下に開腹し, VX2 肝癌の長径と短径を計測した。大腿動脈より動注用カテーテルを挿入し, 先端を第 11 胸椎上縁に留置した。他方の大腿動脈へもカテーテルを挿入し, 圧トランスデューサーに接続し, 脈拍数, 血圧測定用とした。

動注は one shot で BLM を 0.6 mg/Kg 注入し, control 群には生食を注入した。血管作動薬併用群は, 既報<sup>4)</sup> のように, 薬剤をゆっくり動注用カテーテルより注入し始め, 1.0 μg/Kg/min で 5 分間維持し, BLM の one shot 動注を行った。動注後閉腹し, さらに 2 週後の

体重および腫瘍径を測定した。

### 2. 他臓器への転移の有無および組織学的変化の検討

1 の操作後, 家兎を屠殺し, 他臓器への転移の有無を検索し, 肝および腫瘍をホルマリン固定し, Hematoxylin-Eosin 染色を行い組織学的変化を検討した。

### 3. 生存日数の検討

1 と同様の操作下に, BLM の one shot 動注を行い, 生存日数を比較検討した。

## 実験結果

### 1. 体重の変化

BLM 動注前の体重は, control 群 2267.5 ± 66.1 g, BLM 群 2264.0 ± 234.6 g, ANG II 群 2284.3 ± 160.1 g, EPI 群 2386.7 ± 230.2 g, PGE<sub>1</sub> 群 2106.0 ± 325.0 g であったが, 動注 2 週後の体重は, control 群では全て 11 日以内に死亡したが, 死亡時の体重は, 1756.7 ± 244.7 g, BLM 群 2068.3 ± 319.1 g, ANG II 群 2115.7 ± 241.3 g, EPI 群 1946.7 ± 309.1 g, PGE<sub>1</sub> 群 1874.0 ± 236.4 g であった。Control 群の体重減少は著しく, ANG II 群, PGE<sub>1</sub> 群, BLM 群の体重減少は, 他群に較べ少なかった (Fig. 1)。

### 2. 腫瘍径の変化

BLM 動注前後の腫瘍の長径と短径の和で比較すると, Control 群 3.4 ± 0.2 cm → 10.3 ± 3.6 cm, BLM 群 4.0 ± 0.9 cm → 8.0 ± 1.5 cm, ANG II 群 4.1 ± 0.2 cm → 6.7 ± 1.3 cm, EPI 群 4.2 ± 0.5 cm → 6.8 ± 0.8 cm, PGE<sub>1</sub> 群 3.2 ± 0.2 cm → 7.2 ± 1.4 cm であり, control 群の腫瘍は著明に増大しているが, 他群での増殖は抑制され, なかでも, ANG II 群ではその作用は顕著であった (Fig. 2)。

### 3. 生存日数の検討

Control 群 24 ± 1 日, BLM 群 30 ± 5 日, ANG II 群 39 ± 1 日,

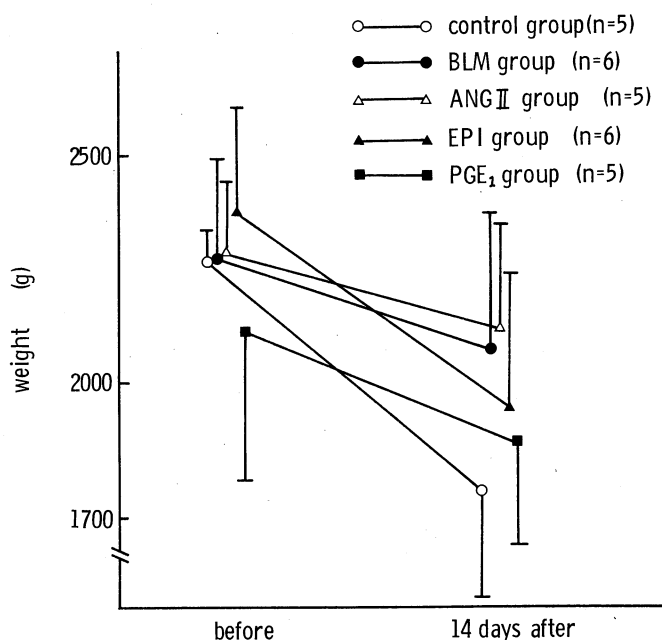


Fig. 1. Changes of body weight before and after intra-arterial infusion of bleomycin.

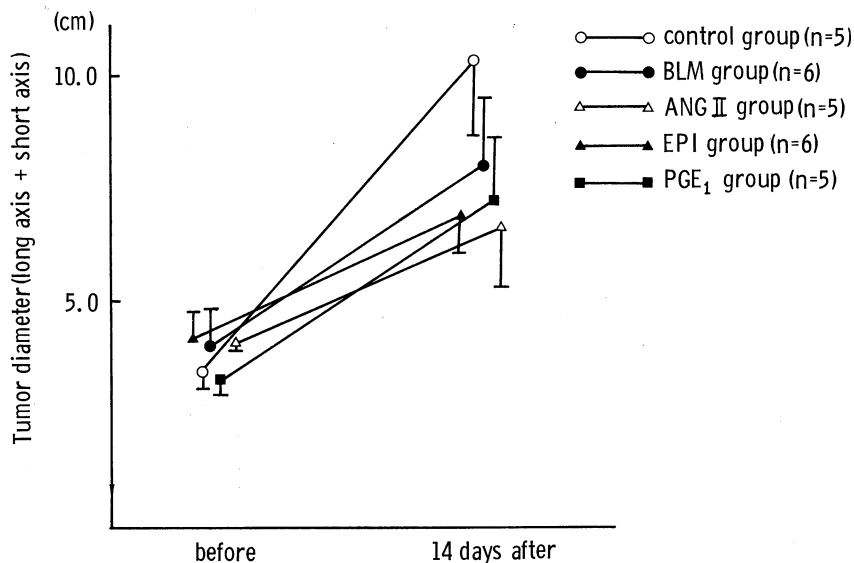
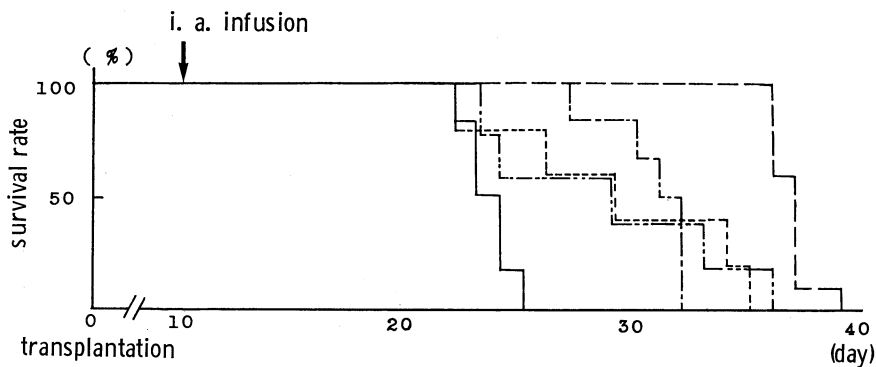


Fig. 2. Changes of tumor diameter before and after intra-arterial infusion of bleomycin.



	No	survival days	long-term survival no (over 28 days)
— control group	6	24 ± 1	0 / 6
- - - BLM group	5	30 ± 5*	3 / 5
- - - ANG II group	5	39 ± 1**	5 / 5
- - - EPI group	6	31 ± 2*	5 / 6
- - - PGE <sub>1</sub> group	5	29 ± 5*	3 / 5

\*P < 0.05 compared with control group

\*\*P < 0.01 compared with control group

Fig. 3. Estimation of survival rate.

EPI 群  $31 \pm 2$  日, PGE<sub>1</sub> 群  $29 \pm 5$  日であった. Control 群に較べ他群は有意に延長し, 特に, ANG II 群は  $p < 0.01$  でより延長し, しかも, 全例が28日以上長期生存しえた(Fig. 3).

4. 転移の有無の検討

肝内転移, 肺転移, 大網, 腹壁への直接浸潤, 癌性腹膜炎の有無を検討した. 肝内転移は, control 群に比べ他群は少なく, ANG II および BLM 群では認められなかった. 肺転移は多発性か散在性かで検討したが, control 群 BLM 群, EPI 群は, 全例に転移があったが, ANG II 群は, 5 例中3例で, 1例が多発性であった. Control 群の1例に癌性腹膜炎を併発してい

た. 肝内転移, 他臓器転移は, ANG II 群で少ない傾向にあった(Table 1).

5. 組織学的変化の検討

移植2週後の腫瘍は, 充実性の癌巣よりなり, 細胞の異型性は強く, 間質成分は少なく, 単純性充実性扁平上皮癌で, 正常肝と腫瘍との境界部の組織反応も少ない(Fig. 4).

Control 群は正常肝内へ腫瘍が著明に発育浸潤しており, 間質および腫瘍周辺の細胞反応も少ない(Fig. 5). しかし, BLM 投与群では, 多少なりとも, 腫瘍細胞の空胞化変性, 壊死を認め, 間質, 腫瘍周辺に, リンパ球様細胞の浸潤を認めた. なかでも, ANG II 群は, 腫瘍細

Table 1. Existence of intrahepatic and other organ metastasis.

	No.	Intrahepatic metastasis	Lung metastasis		Omentum invasion	Peritonitis carcinomatosa
			Multiple	Scattered		
Control group	5	3/5	3/5	2/5	5/5	1/5
BLM group	6	0/6	3/6	3/6	4/6	0/6
ANG II group	5	0/5	1/5	2/5	3/5	0/5
EPI group	6	1/6	4/6	2/6	5/6	0/6
PGE <sub>1</sub> group	5	1/5	3/5	1/5	4/5	0/5

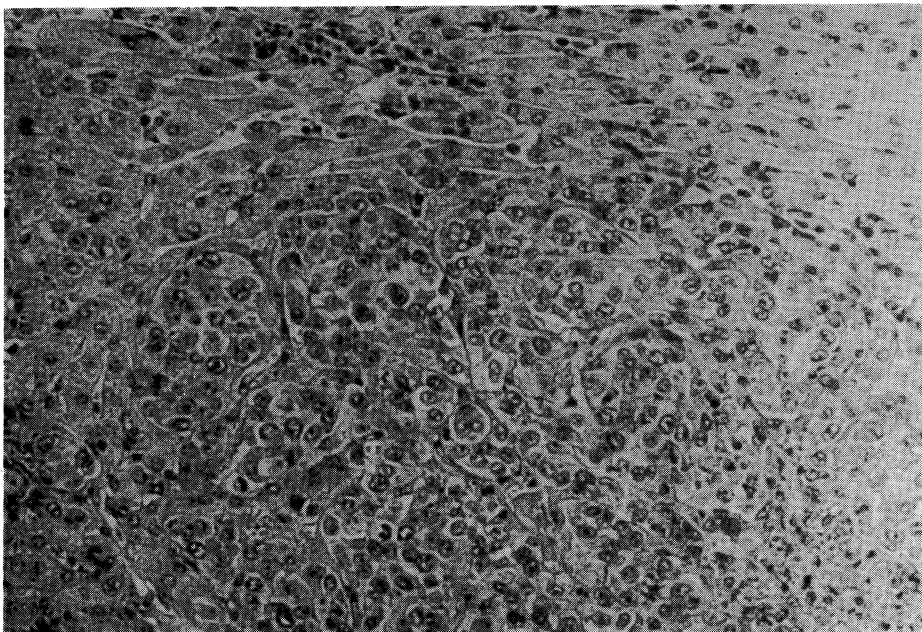


Fig. 4. VX2 tumor and liver of 14 days after transplantation (H-E, x100).

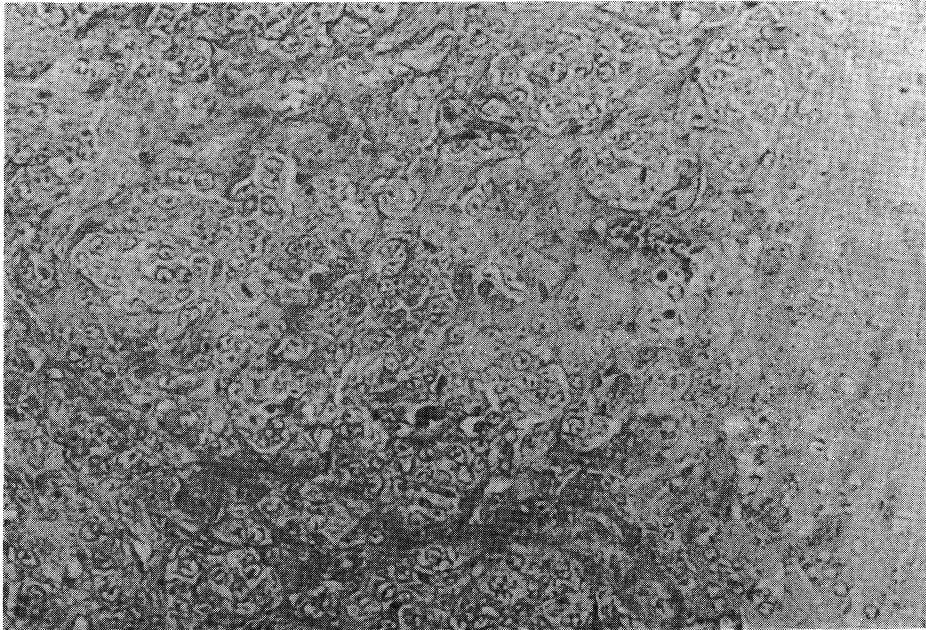


Fig. 5. VX2 tumor and liver of control group (H-E,  $\times 100$ ).

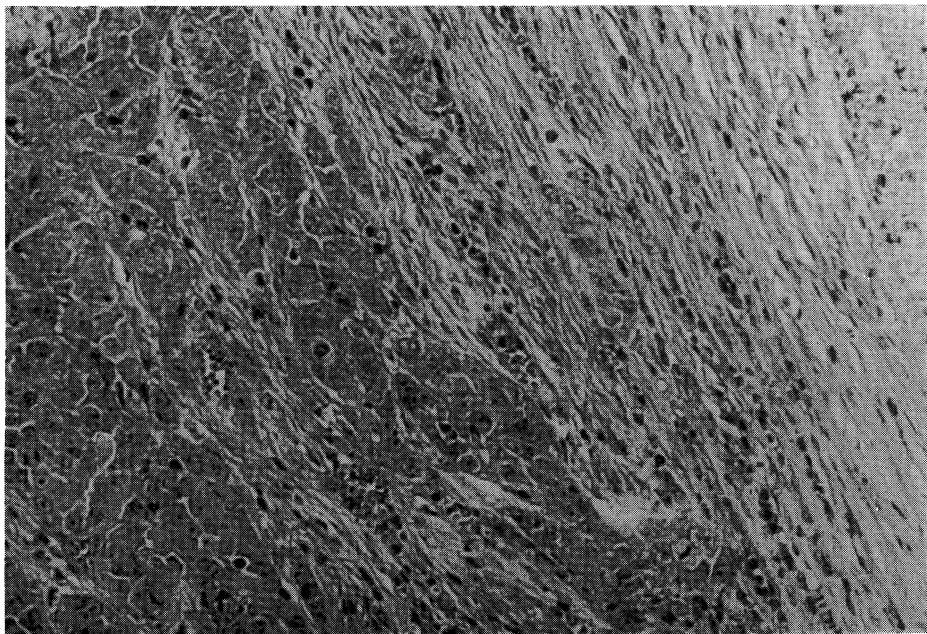
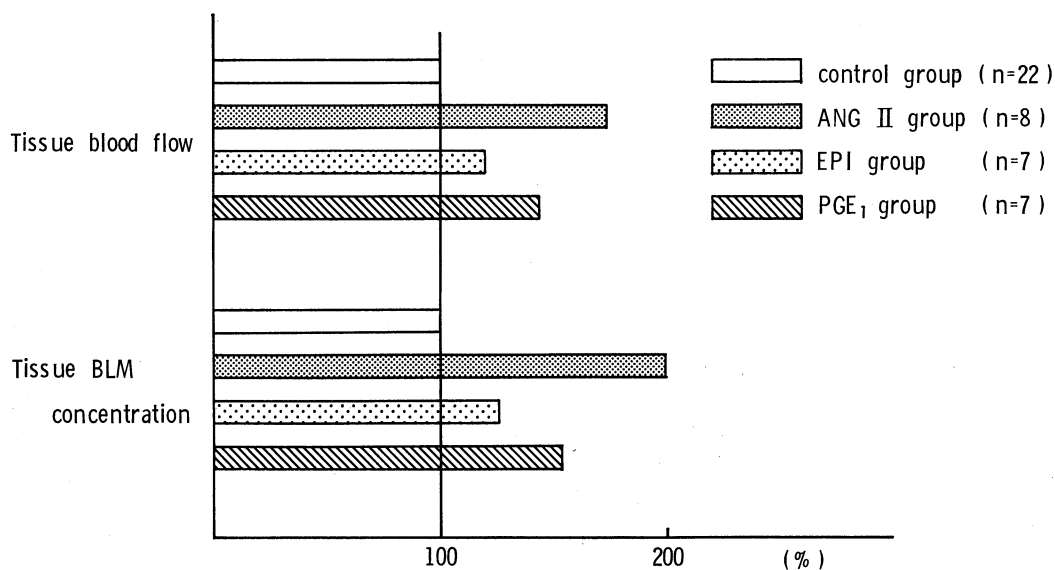


Fig. 6. VX2 tumor and liver of ANG II group (H-E,  $\times 100$ ).

胞の変性，壊死は他群よりも強く，間質への細胞浸潤も多く，腫瘍周辺に，腫瘍の被膜かのような厚い線維性成分の細胞反応も一部に認められた (Fig. 6).

#### 考 察

癌化学療法において，制癌剤の感受性と癌組織への到達性の亢進は重要なことである．感受



Control group is calculated as a hundred percent

Fig. 7. Percent changes in tissue blood flows and BLM concentrations of VX2 carcinomas.

性をもつ薬剤であっても、癌巣内に到達しなければ、その薬剤の効果は十分といえない。

動注療法は、全身投与に比べ、腫瘍局所へより高濃度の薬剤を作用させ、全身的副作用を軽減し、薬剤到達の面からも有用な癌化学療法の一手段である。<sup>5)</sup> この動注療法において、腫瘍への薬剤の分布は、腫瘍血管および腫瘍組織の血流量に多大の影響をうけることは言うまでもない。したがって、血流量を増加させることにより、制癌剤をより多く腫瘍に到達、作用させるべく本研究を行った。

既報<sup>4)</sup>のごとく、ANG II, EPI, PGE<sub>1</sub>による血流量の変化を、RI-microsphere法で検討したが、腫瘍血流量は、ANG IIにより76.5%、EPIにより18.2%、PGE<sub>1</sub>により48.2%増加した (Fig. 7)。それによる腫瘍組織制癌剤濃度は、ANG IIにより98.1%、EPIにより22.6%、PGE<sub>1</sub>により53.6%増加し (Fig. 7)、両者の増加率は非常に類似していた。このことより、動注療法において、腫瘍組織血流量の増加は、制癌剤の局所到達性を高め、特に、ANG IIの効果は大きいことがわかった。

鈴木ら<sup>6)</sup>は、ANG IIにより腫瘍血流量は4~6倍に増加し、脳、肝、骨髄の血流量に変化はなく、正常組織には、血圧の変動に対して血管床の血管抵抗を変えて、血流量を一定に保とうとする autoregulation<sup>7)~9)</sup>が存在すると述べており、腫瘍血管には、この autoregulation が欠如し、いかなる血管作動薬にも反応しないとされている。<sup>10), 11)</sup> 著者は、腫瘍血流量と全身の正常各臓器の血流量の変化を詳細に検討したが、腫瘍血流量は増加したにもかかわらず、他の正常臓器の多くは、血流量が保たれ、autoregulationの存在が示唆された。このことは、ANG IIが腫瘍血流量を選択的に増加し、正常組織の血流量は増加させず、投与した薬剤がより腫瘍に到達するものといえる。実際に、腫瘍組織制癌剤濃度も血流量の増加と比例的に増加していた。

しかし、血管内に投与した制癌剤が、血管外で発育する癌巣内へより移行する機作に関しては疑問があるが、堀ら<sup>12)</sup>は、腫瘍血管の圧力を皮下透明窓を作製し、微小循環学的に検討しているが、ANG IIにより腫瘍血管床の圧力も

2~3倍増加したとし、圧力勾配による濾過で、腫瘍内へ制癌剤が移行するのではないかとしている。

今回、延命効果、組織学的変化を検討した。Control群に比べ他の群は、延命、組織学的変化から、抗腫瘍効果を認めたが、なかでも、ANG IIによる効果は大であった。

以上より、動注癌化学療法における腫瘍組織血流量の増加は、制癌剤の局所到達性を高め、特に、ANG IIを併用すると、高い抗腫瘍効果がえられるものと考えられた。

現在、ANG II併用動注療法を、臨床的に応用し施行しているが、良好な成績をえている。

## 結 語

動注癌化学療法における腫瘍組織血流量の増加は、制癌剤の局所到達性を高め、特に、ANG IIを併用すると、高い抗腫瘍効果がえられることを実験的に示した。

本論文の要旨は、第5回動注癌化学療法研究会(昭和58年5月)において発表した。

稿を終えるにあたり、御指導、御校閲を賜った佐野開三教授に深甚なる謝意を捧げるとともに、研究に協力して頂いた教室員各位に心よりお礼申し上げます。

## 文 献

- 1) Ekelund, L. and Lunderquist, A.: Pharmacoangiography with angiotensin. *Radiology* 110: 533—540, 1974
- 2) Kaude, J. V. and Wirtanen, G. W.: Celiac epinephrine enhanced angiography. *Am. J. Roentgenol.* 110: 818—826, 1970
- 3) Davis, L. J., Anderson, J. H., Wallace, S., Gianturco, C. and Jacobson, E. D.: The use of Prostaglandin E<sub>1</sub> to enhance the angiographic visualization of the splanchnic circulation. *Radiology* 114: 281—286, 1975
- 7) 瀬尾泰雄: 動注癌化学療法における血流変化の与える影響に関する研究(第1報). *川崎医会誌* 9: 133—148, 1983
- 5) Chen, H.-S. G. and Gross, J. F.: Intra-arterial infusion of anticancer drugs: Theoretic aspects of drug delivery and review of responses. *Cancer Treat. Rep.* 64: 31—40, 1980
- 6) Suzuki, M., Hori, K., Abe, I., Saito, S. and Sato, H.: A new approach to cancer chemotherapy; Selective enhancement of tumor blood flow with Angiotensin II. *J.N.C.I.* 67: 663—669, 1981
- 7) Johnson, P. C.: Review of previous studies and current theories of autoregulation. *Circ. Res.* 14 (Suppl. 1): 2—9, 1964
- 8) Hinshaw, L. B., Flaig, R. D., Carlson C. H. and Thuong, N. K.: Pre- and postglomerular resistance changes in the isolated perfused kidney. *Am. J. Physiol.* 199: 923—926, 1960
- 9) Brauer, R. W.: Autoregulation of blood flow in the liver. *Circ. Res.* 14(Suppl. 1): 213—224, 1964
- 10) Wickersham, J. K., Barrett, W. P., Furukawa, S. B., Puffer, H. W. and Warner, N. E.: An evaluation of the response of the microvasculature in tumors C3H mice to vasoactive drugs. *Bibl. Anat.* 15: 291—293, 1977
- 11) 奥平雅彦, 佐々木憲一, 中 英男: 悪性腫瘍の血管構築. *脈管学* 19: 229—232, 1979
- 12) 堀 勝義, 鈴木磨郎, 阿部郁夫, 斎藤祥子, 佐藤春郎: Angiotensin IIによる昇圧書の腫瘍血管圧の変化. *癌と化学療法* 8 (Suppl.): 84—90, 1981