

127 CDDP マイクロカプセルの臨床応用に 関する基礎的研究(第2報)

弘前大

太田真司, 佐藤重美, 丸山英俊, 蓮尾 豊,
斎藤良治

〔目的〕婦人科悪性腫瘍に対しより効果的な抗癌剤の投与法を目指し,これまで以上に徐放性の高いCDDPのマイクロカプセル(CDDP-mc)を作製し,その臨床応用の可能性につき基礎的検討を行うこと.〔方法〕CDDP-mcを前回の本学会で報告した方法の一部を改良して作製し,その徐放性の程度を回転バスケット法による溶出試験で検討した.また, CDDP-mc ($50\text{mg}/\text{m}^2$)をウサギ大腿動脈より動注のうえ,各臓器のCDDP濃度を原子吸光法により測定した.ついでCDDP-mcの抗腫瘍効果の検討を 2×10^5 個の吉田肉腫を腹腔内に移植されたドンリュウラットを用いて検討した.さらに 4×10^6 個の吉田肉腫をラット背部皮下に移植のうえ, CDDP-mc(1mg)を直接腫瘍内に投与した効果についても検討した.〔成績〕(1)改良CDDP-mcの溶出試験では48時間で約90%が溶出したが,生体内ではさらに溶出時間が延長するものと推測された.(2)CDDP-mcをウサギに動注した際の各臓器のCDDP濃度は投与3日目で腎が最も高く,次いで肝,子宮,下肢,肺,卵巣の順であった.(3)ラット腹腔内移植吉田肉腫に対する抗腫瘍効果をその平均生存日数でみると改良CDDP-mc群が19.4日でコントロール群の7.3日,市販CDDP溶液群の11.7日に比して有意に延命効果があった.(4)ラット背部皮下移植吉田肉腫に対する抗腫瘍効果はコントロール群で全例が移植後12日以内に死亡したのに対し,市販CDDP溶液群では8/9例(1例は生存)のみが,また改良CDDP-mc群では5/9例(4例は生存)のみがそれぞれ移植後15日以内に死亡した.〔結論〕以上の成績より改良された48時間溶出のCDDP-mcは臨床的にも腹腔内あるいは直接腫瘍内に投与が可能で,その抗腫瘍効果も十分期待できると思われた.

128 CDDP・シリコン・シート状徐放性製 剤のラットにおける腹腔内刺激試験

群馬大, 日本化薬総合研究所*

南雲秀紀, 永山雅之, 小菅利弘, 塚越俊夫,
大和田信夫, 伊吹令人, 米川仁朗*, 岡田峯明*

〔目的〕卵巣癌をはじめは腹腔内に局限しており腹腔内投与がその効果を増強させると思われる。今回腫瘍組織内有効濃度の長期維持を目的として、Cisplatinの徐放性製剤を作製しその安全性と有効性を検討した.〔方法〕7週令の雄性SDラットを用い、 $0.42\text{mg}/\text{cm}$ および $0.83\text{mg}/\text{cm}$ のCDDPを含有するシリコン・シート状徐放性製剤(以下CDDPシート)を作成し、 $2 \times 1\text{cm}$ の大きさに切断し使用した。Ⅰ群：無処置対照群(N=3),Ⅱ群：シートを腹腔内に移植した処置対照群(N=9),Ⅲ群：CDDP $0.42\text{mg}/\text{cm}$ シートを腹腔内に移植した検体処置群(N=9),Ⅳ群：CDDP $0.84\text{mg}/\text{cm}$ シートを移植した検体処置群(N=9)を設定した。シートは腹腔中央部に移植,移植後週に2回体重測定,Ⅱ群,Ⅲ群,Ⅳ群は2,3,4週目に,Ⅰ群は4週目に各群3匹ずつ屠殺剖検し採血(WBC, RBC, PLT, BUN)を実施。肝,腎,脾,消化管,脾,腹壁及び腹膜について10%緩衝ホルマリン液にて固定,H.E.およびAzan染色標本作製し病理学的に観察した.〔成績〕1)Ⅱ,Ⅲ,Ⅳ群の各群に2週目まではほぼ同程度の体重増加抑制が見られた。2)RBCは各群ともに2週目でやや減少傾向が見られた。WBC及びPLTは各群ともに6週目で増加を見た。BUN値には著明な変化は認められなかった。3)処置群全例にシート周囲にlocalized peritonitisが認められた。しかしCDDP処置群と処置対照群の間に有意な差はなく組織学的にもCDDPに起因したと思われる変化は認められなかった.〔結論〕CDDP/シリコン・シート状徐放性製剤の腹腔内投与は,シート自体に対する生体反応による変化が認められたものの, CDDPに由来する毒性は認められず,臨床的に腹腔内臓器癌の術後再発,術中播種に対して毒性の低い療法として応用できる可能性が示唆された。