

論文の内容の要旨

論文題目 胃癌腹膜播種に対する腹腔内抗癌剤治療に
関する基礎的検討

指導教員 名川弘一教授

東京大学大学院医学系研究科

平成17年4月入学

医学博士課程

外科学専攻

氏名 相馬大介

胃癌における最も頻度の高い転移・再発形式は腹膜播種である。しかし、癌性腹膜炎の治療には難渋することが多く、いまだにその標準的治療法は存在しない。PTXはその分子量が大きく、脂溶性であるという性質から腹腔内投与に適した薬剤であることが示唆されている。現在、欧米ではPTXの腹腔内投与は進行卵巣がんに対する標準治療として認識されてきており、本邦でも胃癌の腹膜播種症例に対して著効したという症例報告を認める。これらのことより、胃癌腹膜播種に対するPTXの腹腔内投与の有用性が推測されるが、まとまった症例数での臨床試験の結果はまだ報告されていない。また、腹膜播種患者の多くは、腹膜以外にも多臓器病変を有する場合が多く、腹腔内投与の播種以外の病変に対する治療効果について検討することも臨床的には重要である。

以上のことを踏まえて、第一章ではまず動物モデルとしてウサギを用いて、腹腔内投与時の PTX の薬物動態を、血中のみならず各臓器内での薬物濃度を経時的に測定し、静脈投与時と直接比較検討した。方法はウサギに PTX5mg/kg を腹腔内(IP 群)、経静脈投与(IV 群)を行い、投与後 0.5、6、24 時間で各組織を摘出、また経時的に血清を採取して HPLC 法にて各サンプルの PTX 濃度を測定した。IP 投与群の血清中 PTX は緩徐に上昇して、3 時間後以降では IV 投与群と比較して高値であり、12、24 時間後で有意差を認めた。組織中の PTX 濃度では腹膜播種の好発する大網、後腹膜組織では IP 投与群が全ての時間で上回ったことより、PTX の腹腔内投与は播種性転移好発部位に対して効率よく薬剤を集積させる極めて合理的な治療戦略であると考えられた。また、投与 6 時間後以降では全て組織で IP 投与群の PTX 濃度が上回った。特にリンパ節、胃、卵巣では AUC 値も IV 投与群の 2 倍以上高い結果であったことより、PTX の腹腔内投与は腹腔内遊離腫瘍細胞、播種性転移のみならず、リンパ節転移や原発巣などの再発巣に対しても有効性を発揮することが期待できると考えられた。

さて、現在、がん治療において、薬剤の腫瘍への局所選択的到達率を高めることにより、治療効果をあげて副作用を軽減するという目的で、抗がん剤のナノキャリアによる修飾が行われている。高分子ミセルは薬剤をミセルから安定して緩徐に放出する特徴を有すること、腹腔内リンパ系を介して緩徐に吸収されることが予想されるなどの特徴から、腹腔内投与においても強い播種抑制効果をもたらす可能性があると考えられる。現在、PTX においても高分子ミセル製剤の開発がされているが、腹腔内投与治療への応用についてはいまだ検討されていない。そこで、次に第二章では高分子ミセルに PTX を内包した薬剤を用い

て、その腹腔内投与の効果を検討することとした。

高分子ミセルとして PMB30W [2-メタクリロイルオキシエスチルホスホコリン (MPC) とメタクリル酸 n-ブチル (BMA) のコポリマー] を用いて PTX を溶解して、ナノミセル化した薬剤を作製した (PTX-30W)。In vitro での検討では PTX-30W は従来の Cremophor を溶媒とする PTX (PTX-Cre) と比較して、胃癌細胞株 MKN45P に対して、その腫瘍増殖抑制効果に差を認めなかった (IC₅₀ 値 0.060 μg/ml: PTX-30W, 0.054 μg/ml: PTX-Cre)。しかし、細胞周期の検討では PTX-30W は PTX 0.1 μg/ml 濃度という比較的高い濃度で 48 時間後により強い G2 arrest を誘導した。通常の腹腔内投与では数十から数百 μg/ml の濃度で投与されることを考慮すると腹腔内から消失する時間が遅ければ in vivo でもより強い播種抑制効果を発揮する可能性があると考えられた。次に In vivo で胃癌細胞株 MKN-45P をヌードマウスの腹腔内に投与、1 週間後より PTX-30W および PTX-Cre をそれぞれ PTX20mg/kg 量に溶解したものを PBS1ml に希釈して腹腔内に投与し、4 週間後に播種巣の数、腫瘍総重量の比較を行った。PTX-Cre と PTX-30W の 2 群で 1mm 以上の大きさの結節数と腫瘍総重量を比較すると、結節数は PTX-Cre 群平均 35.5 ± 12.5 個、PTX-30W 群 9.6 ± 8.3 個、腫瘍重量も PTX-Cre 群平均 218.8 ± 133.5g、PTX-30W 群 55.0 ± 50.2g であり、共に統計的に有意差をもって PTX-30W がより強い播種抑制効果を示していた。また、同様の方法で 60 日まで観察した生存率でも PTX-Cre 群はコントロール群と比較して有意な生存の延長を認めなかったに対して、PTX-30W 群では統計的に有意な生存の延長を認めた (P < 0.05)。次に PTX-30W、PTX-Cre の各群で播種結節を採取して、組織中の PTX の経時的濃度変化を HPLC 法にて定量したところ、腹膜播種結節中の PTX の濃度推移は、両群と

も投与後 3 時間で最も高い濃度を示し、次第に低下したが、すべての時間において、腫瘍内の PTX 濃度が PTX-30W 群で有意に高値を示した ($P < 0.05$)。以上の結果より PTX-30W は PTX-Cre と比較してより播種巣に高濃度に蓄積する性質があることが推測された。また、投与後短時間 (3 時間) での両群の濃度の差が最も大きく、次第に差が小さくなる傾向が認められたことより、この腫瘍蓄積性の違いは PTX-30W が腫瘍組織への直接浸透性が優れていることに主に起因する。高分子ミセル製剤である PTX-30W の腹腔内投与は、従来の PTX 製剤と比較してより強い播種制御能力を発揮することが判明し、高分子ミセル製剤は腹腔内投与に適した剤型として臨床応用することが可能であると考えられた。

以上の結果から、PTX の腹腔内投与は、全身臓器に対しても高い薬剤移行性を示すことが証明され、腹膜病変以外への効果も期待される。またナノキャリアによる分子修飾を行うことにより、腹膜播種に対してさらに奏効率の高い治療法となりうると考えられた。