

氏名・(本籍)	朝 倉 庄 志 (京都府)
学位の種類	医学博士
学位記番号	医博第82号
学位授与の要件	学位規則第5条第1項該当
学位授与年月日	平成2年3月24日
学位論文題目	Intralymphatic chemotherapy for lymph node metastasis of cancer (癌リンパ節転移に対する経リンパ行性制癌剤投与法の研究)

審 査 委 員	主 査 教 授	小 玉 正 智
	副 査 教 授	森 渥 視
	副 査 教 授	服 部 隆 則

論 文 内 容 要 旨

〔目 的〕

癌のリンパ節転移に対して選択的に高濃度の制癌剤を移行させることを目的として、経リンパ行性制癌剤投与法の一変法を考案した。同治療法において、生体内加水分解性の合成高分子ポリ乳酸を drug carrier とする複合制癌剤、すなわちアクラシノマイシン含有ポリ乳酸マイクロスフェア (ACM-MS) を用いて、そのリンパ指向性と制癌剤の長期徐放性および抗腫瘍効果について検討し、同剤の経リンパ行性制癌剤としての有用性について検討を試みた。

〔方 法〕

1. ACM-MS の in vitro における ACM 溶出実験

ポリ乳酸分子量が 3600 で粒子径が異なる 3 種類の ACM-MS (small size : submicron, middle size : 1~10 micron, large size : 10~100 micron) を磷酸緩衝液中に分散させ、それぞれの上澄み液中の ACM 濃度を経時的に測定した。同様に、粒子径が middle size でポリ乳酸分子量 (3600, 7200, 10000) の異なる ACM-MS を磷酸緩衝液中に分散させ ACM 濃度を経時的に測定した。

2. ACM-MS の家兎リンパ管内注入実験

実験モデルとしては、NZW 系家兎の浅腹壁静脈随伴リンパ管に VX2 癌細胞浮遊液を注入し下腰リンパ節内に実験的癌転移を作成した。癌細胞注入 1 週間後に、同リンパ管から ACM 水溶液 (ACM 1mg/生理食塩水 1ml) 0.2ml, small, middle, large の各 size の ACM-M

S (ACM $1\text{mg}/\text{ml}$, ポリ乳酸分子量 3600) 0.2ml を注入し、経時的に下腰リンパ節内 ACM 濃度を測定した。次に、middle size でポリ乳酸分子量 7200 の ACM-MS を注入しリンパ節内 ACM 濃度を測定した。なお、摘出リンパ節には組織学的検索も併せて行なった。

〔結果〕

1. ACM-MS の in vitro における ACM 溶出曲線

ACM 溶出曲線において ACM-MS の粒子径による大きな違いは見られなかった。ポリ乳酸の分子量を 3600, 7200, 10000 の 3 種類に変えて ACM-MS からの ACM 溶出曲線を見ると、ポリ乳酸分子量の高い ACM-MS ほど ACM の溶出が抑制される結果となった。

2. 家兎リンパ管内 ACM-MS 注入後の下腰リンパ節内 ACM 濃度

ACM 水溶液注入群では下腰リンパ節内 ACM 濃度は注入後 48 時間で検出不能となった。ポリ乳酸分子量 3600 を用いた small, middle, large size の ACM-MS のリンパ管注入後の下腰リンパ節内 ACM 濃度の経時変化を見ると、middle size の ACM-MS で注入 1 日後に $37.19 \pm 8.77 \mu\text{g}/\text{g}$ (mean \pm S. E.) と高い ACM 濃度を得ることができたが、それ以外はいずれも低値であった。ポリ乳酸分子量 7200 を用いた middle size の ACM-MS 注入後の下腰リンパ節内 ACM 濃度の経時変化を見ると、注入 14 日後で $2.49 \pm 0.69 \mu\text{g}/\text{g}$ と比較的高い濃度を示しており、優れた ACM 長期徐放性を示した。

3. ACM-MS の下腰リンパ節内癌転移巣に対する抗腫瘍効果

ACM-MS 注入群では、大部分の癌細胞が著明な変性や壊死をおこしている著効例と、一部の癌細胞のみが変性や壊死をおこしている軽度効果例の 2 群に大別される傾向が認められた。

〔考察〕

3 種類の粒子径の ACM-MS (ポリ乳酸分子量 3600) の家兎リンパ管注入実験の結果より、middle size の ACM-MS が経リンパ行性制癌剤としてリンパ節への到達性およびリンパ節での停留性に最も優れた剤型であると判定された。

in vivo においてより長期の ACM 徐放性を得ることを目的に、middle size の ACM-MS のポリ乳酸分子量を 3600 から 7200 に増量してリンパ管注入実験を行なった。同実験で優れた ACM 徐放曲線を得ることができ、middle size でポリ乳酸分子量 7200 の ACM-MS が経リンパ行性制癌剤としてリンパ節への到達性、リンパ節内停留性、ACM 徐放性のいずれの点でも優れていることが証明された。

組織学的な抗腫瘍効果判定において、著効例と軽度効果例の 2 群に分かれる傾向が見られた。これは家兎のリンパ系局所解剖と癌転移の様相の個体差により、ACM-MS のリンパ節内流入量に大きな差異ができるためであると考えられた。

〔結 論〕

1. ACM-MSの *in vitro* のACM溶出曲線においてポリ乳酸分子量の高いACM-MSほどACMの溶出速度が抑制された。
2. 家兎 VX2 癌リンパ節転移モデルでのACM-MSのリンパ管注入実験において、middle size でポリ乳酸分子量 7200のACM-MSがリンパ節への到達性、リンパ節内停留性、ACM徐放性のいずれの点においても優れていることが証明された。
3. 組織学的検索において、ACM-MS注入群では転移リンパ節 32個中15個 (46.9%) に著効を認めていることより、ACM-MSリンパ管注入療法の抗腫瘍効果が証明された。

学位論文審査の結果の要旨

本研究は、癌のリンパ節転移に対して選択的に高濃度の制癌剤を移行させることを目的として、生体内加水分解性の合成高分子ポリ乳酸を drug carrier とする複合制癌剤、すなわちアクラシノマイシン含有ポリ乳酸マイクロスフェア (ACM-MS) を作成して、その経リンパ行性制癌剤としての有用性について評価した。実験モデルは家兎の下腰リンパ節内に VX2 癌転移を作成し、これを標的としてリンパ管内に制癌剤を注入し検討した。得られた結果は次の通りである。

- 1) 粒子径の異なる 3 種類の ACM-MS をリンパ管に注入したところ、middle size の ACM-MS 注入 1 日後に非常に高いリンパ節内 ACM 濃度が検出され、同 size の ACM-MS がリンパ節への到達性とリンパ節での停留性に最も優れた剤型であると確認された。small size の ACM-MS は粒子径が小さすぎてリンパ節内に trap されにくいと考えられた。また、large size の ACM-MS は粒子径が大きいためリンパ管内やリンパ節流入部で凝集をおこし、リンパ節内に到達しにくいと考えられた。
- 2) middle size の ACM-MS のポリ乳酸分子量を 3600 から 7200 に増量してリンパ管注入実験を行なったところ、優れた ACM 徐放曲線を得ることができ、middle size でポリ乳酸分子量 7200 の ACM-MS がリンパ節への到達性、リンパ節内停留性および ACM 徐放性のいずれの点においても優れていることが判明した。
- 3) 組織学的検索において、ACM-MS 注入群では摘出した転移リンパ節 32 個中 15 個 (46.9%) に著効を認めていることより、ACM-MS の抗腫瘍効果が確認された。

本研究は、新しい複合制癌剤、特に経リンパ行性制癌剤であるアクラシノマイシン含有ポリ乳酸マイクロスフェア (ACM-MS) を作成し、術中に郭清困難な微小癌転移リンパ節に有効な癌化学療法を確立したものであり、医学博士の学位論文に値するものと認められる。