

薬剤輸送経路としてのリンパ管の利用

藤村 朗¹⁾、小野寺政雄¹⁾、野坂洋一郎¹⁾、斎藤恒夫²⁾、太田敏博²⁾、世良耕一郎³⁾、二ツ川章二⁴⁾

¹⁾ 岩手医科大学歯学部口腔解剖学第一講座
020-8505 岩手県盛岡市中央通 1-3-27

²⁾ 岩手医科大学歯学部口腔外科学第一講座
020-8505 岩手県盛岡市中央通 1-3-27

³⁾ 岩手医科大学サイクロترونセンター
020-0173 岩手郡滝沢村字留が森 348-58

⁴⁾ 日本アイソトープ協会仁科記念サイクロترونセンター
020-0173 岩手郡滝沢村字留が森 348-58

1. 緒言

我々は近年開発された血管新生阻害薬が血管のみならず、リンパ管にも影響を及ぼすであろうことを想定した。過去に、ウサギの正常舌¹⁾と腫瘍増殖²⁾時のリンパ管構築を凍結連続切片によるコンピュータグラフィック三次元再構築法と5'-Nase染色法を組み合わせることにより、明らかにした後、血管新生阻害薬 TNP-470 をウサギ移植舌癌に血管内投与することにより、検索した³⁾。その結果、腫瘍の増殖は明らかに抑制されており、腫瘍周囲のリンパ管は数も面積も小さくなっていた。その結果として、所属リンパ節への転移を抑制できるものと推測した。しかしながら、すでに転移しているであろうリンパ節での転移癌細胞の増殖も完全に抑制されていた。すなわち、血管新生阻害薬が転移先のリンパ節に到達することによりリンパ節での転移癌細胞の増殖をも抑制したのではないかと推測し、同じ血管新生阻害薬で作用機序の異なる E7820 を腫瘍内に投与し、腫瘍周囲のリンパ管から所属リンパ節への薬剤の移行を前提とした実験を行った。明らかに薬剤投与部位の腫瘍増殖は抑制され、所属リンパ節における癌細胞の増殖も抑制されていた⁴⁾。残念ながら、これらの血管新生阻害薬の所属リンパ節への移行量の計測は困難であるため、我々は次に、生体内には存在しない白金をその分子構造の中に有している抗癌剤シスプラチンに注目し、抗癌剤の局所から所属リンパ節への移動量を検索した。

2. 方法

シスプラチンの濃度を、1, 0.1, 0.01mg/ml に調整し、その 10 μ l をマウス正常舌辺縁部筋肉内に注入した。注入後、0.5、1、3、6、24時間、3日、7日後に動物を屠殺し、舌、左右顎下リンパ節、腎臓、血液を採取し、硝酸灰化法により試料調製を行った。内部標準としてインジウムを添加した。白金の検出は Particle Induced X-ray

Emission (PIXE)にて行った。

3. 結果

白金の所属リンパ節への移行は24時間までは時間の経過に伴い、増加していた⁵⁾が、3日目以降には減少していた(Fig.1)。濃度が高い方が所属リンパ節への白金の移行量は高かったが、注入部位に壊死が認められた。本法の目的の一つである治療後の欠損範囲の縮小という意味から、1mg/ml、0.1mg/mlの濃度は不適切であると考えられた。

4. 考察

以上の結果から、

- (1) マウスに対する濃度は0.1~0.01mg/mlが適当である。
- (2) 薬剤注入部位は正常組織内で有効である。
- (3) 薬剤投与は1~2日おきに複数回投与することが組織内濃度を保つために必要である。投与のたびに麻酔をかけることは患者に負担をかけることになる。そのためには薬剤の徐放製剤化が必要であると考ええる。

本治療法が確立されることにより、所属リンパ節の郭清をほとんど行わないため、患者の手術による欠損部位の減少、関連部位からのリンパの流れの確保、化学療法による副作用の減少がもたらされ、患者のQOLは格段に向上するものと期待している。

参考文献

- 1) Three dimensional architecture of lymphatic vessels in the tongue.
A. Fujimura, S. Seki, M-Y. Liao, X. Hu, M. Onodera, Y. Nozaka
Lymphology 36(2) : 120-127, 2003.
- 2) Three-dimensional changes in lymphatic architecture around VX2 tongue cancer.
-Dynamics in growth of cancer -
Shotaro Seki and Akira Fujimura
Lymphology 36(3): 128-139, 2003.
- 3) Three-dimensional changes in lymphatic architecture around VX2 tongue cancer.
-Dynamics by administering of antiangiogenic agent -
Shotaro Seki and Akira Fujimura
Lymphology 36(3): 199-208, 2003.
- 4) The anti-angiogenic agent, E7820, induces changes in the architecture of lymphatic vessels around tumors.
Toshihiro Ohta and Akira Fujimura
Dent. J. Iwate Med. Univ. 29(1): 79-92, 2004.
- 5) Lymphatic vessels as a selective administration route of anti-tumor agent.
Akira Fujimura, Masao Onodera, Nobuo Saito, Toshihiro Ohta, Kohichiro Sera and Yohichiro Nozaka
The 14th Keio University International Symposium for Life Science and Medicine
“Organ Microcirculation: A Gateway to Diagnostic and Therapeutic Interventions”
The Keio Journal of Medicine 52(Suppl. 2): 59, 2003

Fig.1

Quantity of Platinum.

- : 1mg/ml
- : 0.1mg/ml
- : 0.01mg/ml

