

(43)

氏名(生年月日)	ヤマ 山	ガタ 縣	ジュン 淳
本籍			
学位の種類	医学博士		
学位授与の番号	乙第645号		
学位授与の日付	昭和59年2月17日		
学位授与の要件	学位規則第5条第2項該当(博士の学位論文提出者)		
学位論文題目	<b>Mitomycin Cの大量療法に関する研究</b> 活性炭による吸着除去効果		
論文審査委員	(主査)教授 太田 和夫 (副査)教授 鎮目 和夫, 教授 菊地 録二		

### 論文内容の要旨

#### 目的

本研究は活性炭吸着療法(DHP)のKineticsを解析することを目的とした。マーカーとして制癌剤を選び、DHPによる薬剤の急速除去が、その毒性の軽減に有効か否か、さらに同療法の臨床応用の可能性についても検討した。

#### 方法

活性炭吸着筒はHydron coated activated charcoal DHP-1(クラレ)を使用し、雑種成犬の大腿動静脈に挿入したカニューレを通して血流量100ml/minで吸着筒内を180分間灌流させた。マーカーとして使用した薬剤はmitomycin C(MMC, 協和醗酵)で、1mg/kg(LD<sub>50</sub>量)を大腿静脈よりone shotで投与し、ただちにDHPを開始した。DHPを施行しなかった群をcontrolとし、MMCは前腕静脈より投与した。MMCの濃度はbioassayで測定し、Kineticsの解析はSORD M100 ACEでESTRIP programを使用した。解析モデルとしてはtwo compartment open modelを採用しsimulation curve  $C=A \cdot e^{-\alpha t} + B \cdot e^{-\beta t}$ のparameter A,  $\alpha$ , B,  $\beta$ は最少二乗法で求めた。clearance constant ( $K_{12}$ ,  $K_{21}$ ), distribution volume ( $V_1$ ,  $V_{dss}$ ), clearance, 吸着筒によるMMCの除去量をcomputerにより算出した。統計学的検定は対応のないt-testで行ない危険率5%以下を有意差とした。

#### 結果

control群の6頭は薬剤投与後8日以内にすべてMMCの毒性のため死亡したが、DHP群の7頭は観察

終了の21日目まで全犬生存した。KineticsをみるとDHP群でrate constant  $\alpha$ ,  $\beta$ , clearance constant  $K_{12}$ がcontrol群にくらべて有意に大きくdistribution volume, clearanceもDHP群の方が統計学的有意差をもって大きかった。

活性炭吸着筒によるMMCの除去量は投与量の13%と算出された。

制癌剤を動脈内に投与するとその領域の薬剤濃度を、それ以外の部の血中濃度の約30倍にまで高めることが可能であった。

#### 考察

制癌剤の動脈内投与は目的組織の薬剤濃度を高めるには適しているが、全身に及ぼす副作用は静脈内投与の場合とほぼ同程度にみられる。しかしこの副作用はDHPを併用することにより回避させることが可能であった。two compartment open modelでこのDHP療法のKineticsを検討すると $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $V_1$ ,  $V_{dss}$ ,  $K_{12}$ , clearanceの増大としてとらえられた。

実験に吸着筒により除去されたMMC量としては投与量の13%と算出され、毒性を回避させるに十分な量が除去されたとは考えられないが、薬剤が組織に結合する前に急速除去されたために副作用が軽減したと考えられる。

#### 結論

1) MMC 1mg/kgを雑犬に投与すると毒性のためすべて死亡したが、DHPを併用することにより完全に毒性を回避させることが可能であった。

2) その Kinetics を two compartment open model で解析すると DHP 群で rate constant  $\alpha$ ,  $\beta$ , clearance constant  $K_{12}$ , distribution volume, clearance の増大がみられた。

3) 制癌剤の動注療法と DHP を併用すれば高濃度の薬剤を目的組織に作用させ、しかも副作用を軽減させることが可能であった。

## 論文審査の要旨

本論文は抗癌剤マイトマイシン C(MMC)を動脈ないしは静脈より注入すると同時に血液を体外循環させ、マイクロカプセル化をほどこした活性炭カラムで MMC を吸着除去することにより、同薬剤の副作用の発生を著しく減少させることを、動物実験により示したもので、学問的に価値あるものと認める。

### 主論文公表誌

Mitomycin C の大量療法に関する研究  
活性炭による吸着除去効果

人工臓器 第12巻 第5号

934~942頁 (昭和58年12月発行)

### 副論文公表誌

1) 移植腎機能評価としての血中、尿中  $\beta_2$ -microglobulin の意義。

移植 16 (6) 476~480 (1981)

2) Administration of anticancer agent in combination with hemoperfusion over charcoal.

(活性炭吸着療法併用による制癌剤大量療法)  
Trans Am Soc Artif Infern Organs 26  
532~534 (1981)

3) 活性炭血液灌流による制癌剤除去効率。

人工臓器 11 (2) 469~471 (1982)

4) 進行癌に対する制癌大量療法と吸着療法の併用。

人工臓器 12 (2) 693~696 (1983)

5) 制癌剤の動脈内大量投与と活性炭吸着療法による進行癌の治療。

癌と化学 10 (10) 2139~2144 (1983)