

## 5 投与後24時間のカルボプラチンの薬物動態と高気圧酸素療法の検討

鈴木由布<sup>1)</sup> 田中克之<sup>1)</sup> 吉田泰之<sup>1)</sup>  
清水万紀子<sup>2)</sup> 山崎浩史<sup>2)</sup> 橋本卓雄<sup>2)</sup>

- ( 1 ) 聖マリアンナ医科大学 脳神経外科  
( 2 ) 昭和薬科大学 薬物動態学研究室

【はじめに】我々は、高気圧酸素療法 (HBO) の併用による抗腫瘍薬の体内滞留時間 (MRT) 延長が抗腫瘍効果と高い相関性を持つことを報告してきた。そこで24時間以降の薬物動態に着目し、2日目のHBOの意義を検討したので報告する。[対象・方法]対象は2006年3月?2008年2月までに当院でHBO併用化学療法を行った12例 (神経膠芽腫7例, 退形成性神経膠腫2例, 脳幹部神経膠腫3例: 27~66才), 27血液検体と22尿検体である。1日目Carboplatin (CBDCA) 400mg/m<sup>2</sup>点滴静脈注射後, HBO (SECHRIST社 Model 2500Bにて2.0ATA 1hr, 加減圧各15分) を行った。2日目はHBOのみを行った。治療期間中に採血・尿を行い, 高速液体クロマトグラフィーを用いてCBDCA血・尿中濃度を測定した。

【結果】血中CBDCA濃度は, 点滴終了後 (60分) 22.1 ± 8.5 μg/ml (平均±SD), HBO終了後 (270分) 4.7 ± 2.3 μg/mlであった。2日目は全検体で検出限界 (0.1 μg/ml) 以下であった。尿中CBDCA濃度は2日目で15 ± 24.7 μg/ml (14検体) あるいは検出限界以下 (8検体) であった。

【考察】CBDCAはHBO後速やかに血中濃度を減じ, 2日目は検出限界以下となり, 尿中濃度より1日目にほぼ排泄されている事がわかった。この結果からCBDCAのMRT延長には1日目のHBO治療が重要であり, 2日目のHBOは不要であることが示唆された。さらに今後抗腫瘍効果をより修飾する投与設計を考える上で重要であると思われた。

## 6 高気圧酸素状態下における抗癌剤カルボプラチンの血液・脳関門透過性亢進

田中克之<sup>1)2)</sup> 山崎浩史<sup>3)</sup> 清水万紀子<sup>3)</sup>  
根岸大輔<sup>3)</sup> 鈴木由布<sup>2)</sup> 吉田泰之<sup>2)</sup> 橋本卓雄<sup>2)</sup>

- ( 1 ) 川崎市立多摩病院脳神経外科  
( 2 ) 聖マリアンナ医科大学脳神経外科  
( 3 ) 昭和薬科大学薬物動態学

【目的】高気圧酸素療法併用化学療法の抗腫瘍効果増強作用の機序のひとつとして, 血液脳関門 (BBB) における抗癌剤 carboplatin (CBDCA) の膜輸送に影響していると考え, 脳血管細胞モデルを用いて検討した。【方法】ウシ脳血管内皮細胞モデル (仏Cellal社) を用いて, P-糖蛋白 (P-gp) 基質であるdoxorubicin hydrochloride (DXR) とCBDCAとの膜透過性の変化をP-gp拮抗剤であるベラパミル verapamil hydrochloride 添加群・非添加群と高気圧酸素療法 (HBO) 併用・非併用群にて比較検討した。

【結果】DXRはベラパミル添加群・HBO群にてともに透過性が有意に亢進し (1.5倍, 1.3倍), CBDCAでは両群ともに透過性が著しく有意に亢進していた (1.8倍) (p < 0.05)。さらにベラパミル・HBO併用群ではさらに亢進していたが, 統計学的には有意ではなかった。

【考察】今回の検討により化学療法にHBO併用することによりP-gpを抑制することができることを確認できた。この結果から, HBO併用化学療法による脳組織内抗癌剤濃度上昇には, BBBにおける膜蛋白の抗癌剤汲み出し作用抑制が関与しており, これが抗腫瘍効果増強作用の機序の一つと考えられた。