Experimental Studies on An Anticancer Drug Delivery System for Management of Cartinomatous Peritonitis

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/8121

金沢大学十全医学会雑誌　第98巻　第3号　600－613（1989）

癌性腹膜炎治療を目的とする制癌剤徐放システムの実験的研究

金沢大学医学部第一外科学講座（主任：岩　　喬教授）
大　平　政　樹
（平成1年4月25日受付）

癌性腹膜炎に対し，新たな制癌化学療法システムの開発を目的として，生体内分解性高分子ポリL-乳酸を素材とする5フルオロウラシルポリ L-乳酸マイクロカプセル（5-Fluorouracil poly L-microcapsule, 5Fu-mc）を調整し，その薬剤徐放性と抗腫瘍効果について実験的検討を行なった．実験には5週齢ドンリュウラットを用いた．5Fu 結晶をポリ L-乳酸にて被覆した 5Fu-mc は直径約 200 μm の小粒子であり，5Fu を約40％含有していた．5Fu-mc からの 5Fu 放出時間は in vitro で約50時間，in vivo で約48時間であった．5Fu 放出後のポリ L-乳酸の腹腔内代謝は緩徐であり，2か月で約1％の重量減少を認めたのみであった．5Fu-mc は該当量の 5Fu 水溶液と比べ，その毒性発現の期間や症状には変化を認めなかった．また，病理組織学的検討においても高い安全性を有していた．5Fu-mc を AH-130 癌性腹膜炎ラットの腹腔内に投与した場合の 5Fu 濃度は腹水中では長時間高値を示したのに反し，血中では低値であった．この結果は該当量の 5Fu 水溶液腹腔内投与と比べて有意な生命延長と，軽微な全身的副作用となって示された．以上のことから，5Fu-mc は癌性腹膜炎における化学療法の一手段として，十分にその有用性を発揮するものと考えられた．

Key words drug delivery system, poly L-lactic acid, 5-Fluorouracil microcapsule, cartinomatous peritonitis

今日の癌化学療法における最大の問題点は，各種制癌剤の治療係数が極めて低いことである．すなわち，制癌剤はその由来と作用機序の如何にかかわらず，腫瘍細胞と正常細胞に対する毒性発揮値が近似しており，標的臓器への移行効率が低く，広く体内に分布する為に副作用が発現し，治療の中断を余儀なくされてきたことはよく知られている[1)～3)]．このような状況下にあって，最近の癌化学療法の研究の一つの動向として，drug delivery system (DDS) の開発が上げられる[1)2)4)5)]．これは近年急速な進歩をみせた医用高分子化学により開発された各種素材を，薬物担体 (drug carrier) として利用し，制癌剤を癌細胞または癌病巣に選択的に集中させ，かつ長時間作用させることにより，既存の制癌剤においてもその治療効果を飛躍的に向上させることを目的としたものである．その実際上の効用は新種の制癌剤の開発にも匹敵するといわれ，開発に力が注がれている．

このDDSを応用したものとして教室では，岩ら[6)]，平野ら[7)]，山下[8)]の腫瘍組織内への直接刺入投与を目的とした徐放性制癌剤針，岩，酒徳[9)]らの腫瘍動脈閉塞を目的とした徐放性マイクロカプセルなどの研究が続けられてきた．本研究はそれらの一環として，癌性腹膜炎治療において，長い局所滞留性と低い毒性を有する新たなDDS開発を目的として行なったものである．

材料および方法

1．実験材料

1．5-Fluorouracil poly L-microcapsule (5Fu-mc) の調整は，既に報告されているように[9)]，分子量30,000～47,000ダルトン，融点160～168°C，分解点265°CのポリL-乳酸を用いて，相分離法にて作成した．

Abbreviations: Blanc-mc, Blanc-microcapsule; DDS, drug delivery system; 5Fu-mc, 5-Fluorouracil poly L-microcapsule; GOT, glutamic oxaloacetic transaminase; GPT, glutamic pyruxic transaminase; PBS, phosphate buffered saline

概述すると，3％ポリL-乳酸ジクロロメタン溶液30mlに，5Fu結晶0.5gを懸濁，攪拌しながら，n-ヘプタン30mlを滴下する．ついで，この懸濁液を氷冷，静置し，沈殿物を採取する．この沈殿物に，さらにn-ヘプタン30mlを加え攪拌，静置操作を二度繰り返すことにより小球体状の沈殿物が形成される．この小球体状沈殿物をn-ヘキサンにて数度にわたり洗浄し，風乾することにより5Fu-mcが得られる．この5Fu-mcをメッシュにて濾過し，粒子を揃えた後，120℃，24時間乾熱滅菌し，以下の実験に供した．このようにして調整された5Fu-mcは，粒径195.4±35.7μm (mean±SE, n=100) であり，5Fu結晶はポリL-乳酸で完全に被覆，マイクロカプセル化し，重量比で40％の5Fuを含んでいた (図1)．一方，5Fuを含まないポリL-乳酸小球体を作成，ブランクマイクロカプセル (Blank-microcapsule, Blank-mc) として実験に供した．

2．実験動物および移植腫瘍

実験には5週齢雄性ドンリュウラット (平均体重142g) を使用した．

実験腫瘍はラット腹水肝癌AH130を金沢大学癌研究所より供与を受け，ラット腹腔内で継代移植した．AH130腫瘍は移植後10日目のラットより無菌的に癌細胞浮遊腹水を採取し，トリパンブルーで生細胞を確認後，phosphate buffered saline (PBS, pH7.4) で希釈し，生細胞数が 1×10^7 個/ml (PBS) となるように調整した後，ラット腹腔内に移植，癌性腹膜炎モデルを作成し，実験に供した．

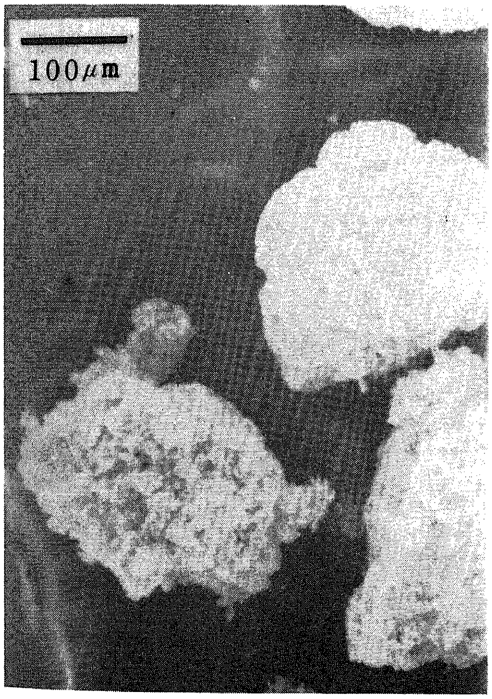


Fig. 1. An phase electron micrograph of 5Fu-mc. 5Fu-mc is about 200μm in diameter and 5Fu crystal is fully covered with poly L-lactic acid.

II．実験方法

1．5Fu-mcの徐放性及び分解に関する実験

1) in vitroにおける5Fu-mcの5Fu放出速度の検討

すでに報告されているように，5Fu-mc150mgを上下面に孔径30μmのメッシュを有する容器に入れ，pH7.4のPBS300mlで37℃，200rpmで攪拌，経時的にPBSを全量採取し，PBS中の5Fu濃度を，黄色ブドウ球菌209p株を用いる薄層カップ法により定量した．PBS中の溶出5Fu量を計算することにより，5Fu放出率を求めた[9]．

2) in vivoにおける5Fu-mcの5Fu放出速度と分解に関する実験

健常ラット36匹を使用し，エーテル麻酔下に30μmのメッシュにくるんだ40mgの5Fu-mcを腹腔内に埋め込んだ．以後，経日的に任意に6匹のラットを屠殺，メッシュを取り出し，5Fu-mcの残存5Fu量を測定することにより，5Fu-mcからの5Fu放出率を算出した．

5Fu-mcの薬物担体であるポリL-乳酸の生体内における分解，吸収速度については，Blank-mcと比較検討した．すなわち，5Fu-mcおよびBlank-mc40mgを30μmのメッシュにくるみ，それぞれ36匹の健常ラット腹腔内にエーテル麻酔下に埋め込んだ．以後，経日的に各6匹のラットを屠殺，メッシュを取り出し，乾燥後重量を測定し，重量比から減少率 (％) を算出した．

2．5Fu-mcの急性毒性に関する実験

健常ラット47匹の腹腔内に100～200mgの5Fu-mcまたは5Fu水溶液を投与し，20日間飼育，副作用の所見を観察し，その間の生死を比較検討した．被検動物は6匹で一群とし，Litchfield法[10]により LD_{50} を求めた．20日以内に死亡した動物は当日に，また20日以上生存したものは21日目に屠殺し，剖検した．剖検では従来報告されている5Fuによる病的変化と5Fu-mcによる病的変化との相違を主眼に，肉眼的，組織学的に検討した．

3．5Fu-mcの全身的副作用に関する実験

5Fu-mcによる全身的副作用について検討を加える

ため，一群8匹の健常ラットを用い，次の四群について検討を加えた．すなわち，コントロール群，生理食塩水 1ml を腹腔内に注射した群；Blank-mc 群，Blank-mc 20mg/1ml を腹腔内に注射した群；5Fu-mc 群，5Fu-mc20mg/1ml を腹腔内に注射した群；5Fu 水溶液群，5Fu8mg/1ml を腹腔内に注射した群である．

1）血液，生化学的検査

上述の四群について処理前，処理後7日目，14日目に採血し，赤血球数，白血球数，血小板数，glutamic oxaloacetic transaminase (GOT) 値，glutamic pyruxic transaminase (GPT) 値を測定した．

2）組織学的検査

上述の四群について採血後，屠殺，諸臓器を摘出し，組織学的検査を行ない，各薬剤投与7日後，14日後，一か月後，二か月後の変化に検討を加えた．

4．癌性腹膜炎ラットにおける 5Fu-mc の腹腔内投与後の 5Fu の動態

癌性腹膜炎ラット (AH130 細胞腹腔内移植4日目) の血性腹水貯留を確認後，一群6匹のラットを用いて次の四群について検討した．すなわち，5Fu-mc40mg 群，5Fu-mc40mg/1ml を腹腔内に注射した群；5Fu-mc20mg 群，5Fu-mc20mg/1ml を腹腔内に注射した群；5Fu 水溶液 16mg 群，5Fu 水溶液 16mg/1ml を腹腔内に注射した群；5Fu 水溶液 8mg 群，5Fu 水溶液 8mg/1ml を腹腔内に注射した群である．

1）腹水中 5Fu 濃度の測定

上述の四群について，処置後経時的に腹水を採取した．採取腹水はただちに遠心し，血球成分を除去後凍結保存し，後日一括して薄層カップ法により 5Fu 濃度を測定した．

2）血中 5Fu 濃度の測定及び臓器内 5Fu 濃度の測定

上述の四群の腹水採取後，エーテル麻酔下に開腹，全採血し屠殺した．採取血液はただちに遠心血清分離後，凍結保存し，後日一括して薄層カップ法にて血中 5Fu 濃度を測定した．また，屠殺ラットから腹腔内臓器として，大網，腸間膜，肝臓，脾臓を，腹腔外臓器として肺，心臓を採取，凍結保存した．採取した諸臓器試料は，後日一括して適当量の PBS (pH 7.4) を加えてホモジナイズし，その遠心上清の 5Fu 濃度を測定し，臓器内 5Fu 濃度とした．

本実験で用いた薄層カップ法では，5Fu 測定限界は 0.01μg/ml，または0.01μg/g である．

5．5Fu-mc の抗腫瘍性に関する実験

癌性腹膜炎ラット (AH130 細胞腹腔内移植2日目及び4日目) の血性腹水貯留を確認後，2日目，4日目の50匹をそれぞれ任意に五群に分別し，以下の処理を行なった．すなわち，コントロール群，生理食塩水 1ml を腹腔内に注射した群；5Fu-mc40mg 投与群，5Fu-mc40mg/1ml を腹腔内に注射した群；5Fu-mc 20mg 投与群，5Fu-mc20mg/1ml を腹腔内に注射した群；5Fu 水溶液 16mg 投与群，5Fu 水溶液 16mg/1ml を腹腔内に注射した群；5Fu 水溶液 8mg 投与群，5Fu 水溶液 8mg/1ml を腹腔内に注射した群である．上述の五群について，処理後の延命効果を検討した．

6．統計学的検定

得られた計測値はすべて平均値±標準偏差を求め，各群の平均値の差の検定には，Student's t 検定を，生存曲線は，Ceneralized Wilcoxon test を用い，$p<0.05$を有意とした．LD_{50}は，Litchfield 法[10] を用いた．

成　　　績

I．5Fu-mc の徐放性及び分解についての検討

1．in vitro における 5Fu-mc の 5Fu 放出速度の検討

37℃，PBS (pH 7.4) 中における 5Fu-mc からの 5Fu 放出率は，1時間後に12%，2時間後に20%，5時間後に55%，15時間後に85%，20時間後に90%，25時間後に92%，40時間後に95%，50時間後には100%

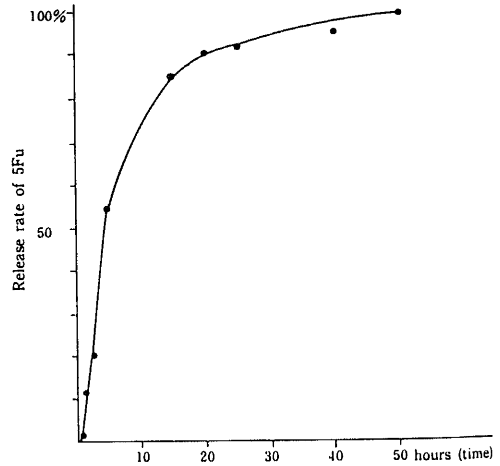


Fig. 2. 5Fu release curve from 5Fu-mc in vitro. (reproduced from Sakatoku: J. Juzen Med. Soc., 94, 193-207, 1985) The 5Fu-mc released 5Fu rapidly within 24 hours and slowly thereafter. Release of 5Fu was complete 100% after 50 hours.

と完全に放出された．

以上のように，5Fu-mc からの 5Fu 放出は，20時間以内は急速に進行するが，以後は緩徐となった（図2）．

2．in vivo における 5Fu-mc の 5Fu 放出速度の検討

健常ラット腹腔内における 5Fu-mc からの 5Fu 放出率は，6時間で48%，12時間で67%，18時間で88%，24時間で92%，36時間で97%であった．

以上のように，in vivo での 5Fu-mc からの 5Fu 放出は，in vitro よりわずかに早いものの，約2日間は持続していた（図3）．

3．in vivo における 5Fu-mc の分解についての検討

5Fu-mc の1週間目での重量変化は，5Fu の放出に伴ない急激に減少し，62%であった．しかし，5Fu 放出後の変化はほとんど認めず，3か月でわずか1%の重量減少が認められただけであった．一方，Blank-mc でも2か月で1%，3か月で2%の重量減少が認められたのみであった（図4）．

以上のように，ポリL-乳酸のラット腹腔内における分解は，極めて緩徐であり，5Fu-mc が完全に分解，吸収されるにはかなりの長時間を要するものと思われた．

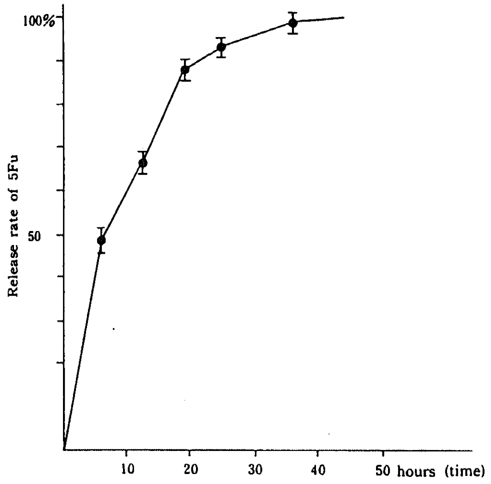


Fig. 3. 5Fu release curve from 5Fu-mc in vivo (rat). The kinetics of the 5Fu release in vivo resembled the kinetics in vitro release with the former slightly faster than the latter.

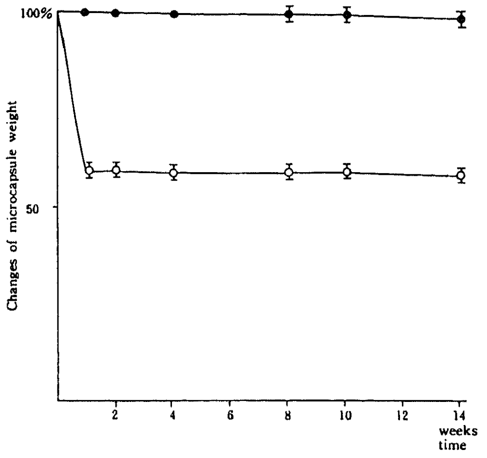


Fig. 4. Changes of microcapsule weight after the adiministration in rat. 5Fu-mc weight decreased rapidly with the release of 5Fu until the 7th day. After the completion of 5Fu release 5Fu-mc weight chaged no more. ●, Blanc-mc ; ○, 5Fu-mc.

Table 1. Acute toxicity of 5Fu-mc & 5Fu.

	Dose (mg/kg)	Mortality	Days after dosing ( )=No of death				LD_{50} (mg/kg)
5Fu-mc	1,971	6/6	8(1)	9(2)	10(2)	11(1)	1,780
	1,831	4/6	8(1)	9(1)	10(1)	11(1)	
	1,690	1/6			10(1)		
	1,549	0/6					
	1,408	0/6					
5Fu solution	1,268	6/6	8(1)	9(2)	10(3)		978
	1,120	5/6	8(1)	9(1)	10(1)	11(2)	
	986	3/6		9(1)	10(1)	11(1)	
	855	1/6				11(1)	
	704	0/5					

Acute toxicity was evaluated with LD_{50} (by Litchfield method). LD_{50} in 5Fu-mc group was 1.5 times as much as that in 5Fu solution group.

II．5Fu-mc の急性毒性の検討

5Fu-mc，5Fu 水溶液のラット腹腔内投与による急性毒性実験では，5Fu-mc では 1780mg/kg，信頼限界 1680～1870 (p＝0.05)，5Fu 水溶液では 978mg/kg，信頼限界 875～1073 (p＝0.05) の LD_{50} が得られた．5Fu-mc は 5Fu 水溶液に比べ，LD_{50} は約1.5倍であった (表 1)．5Fu-mc，5Fu 水溶液とも腹腔内投与数時間以内では，特に著明な変化はなかったが，投与後 3～4 日目より下痢や被毛の粗剛が著明となり，痩せ，衰弱に伴って運動は不活発となり，8 日目より死亡が認められた．死亡しないラットにおいても，全身衰弱，痩せ，被毛の粗剛などの一般状態の悪化が著明であった．死亡を認めなかった低用量投与群では，全身衰弱の程度は，10日目から14日目以降に回復してきたが，中高用量投与群では，死亡をまぬがれた個体においても，20日目までは完全には常態への回復はみられなかった．

LD_{50} 前後の投与群における死亡例の剖検所見は，5Fu-mc，5Fu とも以下の如くであった．

脾：肉眼的に萎縮が著明で，斑状出血も認められた．組織学的には両髄共に著明な萎縮を認め，リンパ球はほとんど消失している場合もあった (図 5)．

肝：肉眼的には軽度の鬱血を認めた．組織学的にも，鬱血と，散在性の実質細胞の空胞化を認めた．

腎：肉眼的には著明な鬱血を認めた．組織学的には糸球体を含めた腎全体の鬱血と，尿細管上皮の空胞化を認めた．

副腎：組織学的に両髄の著明な鬱血と，髄質の萎縮を認めた．

肺：肉眼的，組織学的にも，著明な鬱血，点状出血を認めた．

腹膜：肉眼的にも，組織学的にも，著明な鬱血，点状出血を認めた (図 6)．

消化管：粘膜の発赤，腫脹を認め，点状出血も所々に認めた．

また20日以上生存し，屠殺した例では上記の変化は消失または軽快傾向を示した．

以上，5Fu-mc と 5Fu 水溶液との間には，急性毒性に至る用量には著しい差を認めたものの，毒性発現の期間や症状，各臓器の剖検所見には差を認めなかった．以上の結果より，5Fu-mc は 5Fu 水溶液に比べ，腹腔内投与においては安全性が高いと思われた．

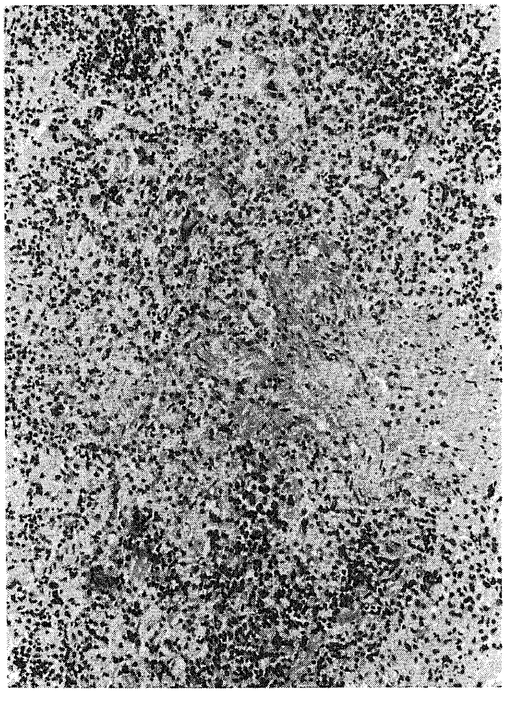


Fig. 5. A photomicrograph of spleen after administration of 5Fu-mc into the abdominal cavity. Pathologically significant atropy and fewer number of lymphocytes were observed.

Fig. 6. A photomicrograph of peritoneum after administration of 5Fu-mc into the abdominal cavity. Significant congestion was observed.

III．5Fu-mc 投与による全身的副作用の検討

1．血液・生化学的検査

血球成分については，5Fu-mc 投与群の投与7日目では，白血球数62.0±15.5×10^4/mm^3，血小板数64.2±17.0×10^4/mm^3 とコントロール群に比し有意($p<0.05$)に減少していたが，赤血球数では有意差を認めなかった．また，これらの減少も投与後14日目には回復していた．これに反し，5Fu 水溶液投与群では，いずれの血球成分でもコントロール群，Blank-mc 群，5Fu-mc 群に比し，著しく($p<0.01$)減少していた(図7)．

血清トランスアミナーゼ値については，5Fu-mc 投与群で，投与後7日目の GOT が78.5±12.1IU/l，GPT が37.5±6.2IU/l と有意に上昇していたが，5Fu 水溶液投与群での GOT 90.2±12.2IU/l，GPT 42.5±4.2IU/l の上昇に比べ軽度であり，投与後14日目には回復していた(図8，表2)．

2．組織学的検査

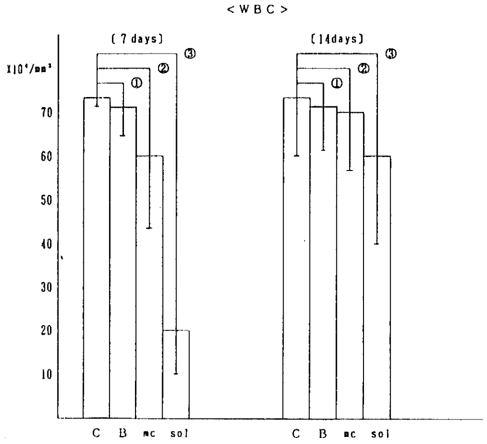
5Fu-mc 投与後7日目の腹腔内組織像では，散布した 5Fu-mc が腸間膜，大網などに付着し，マイクロカプセル周囲に線維芽細胞の増殖と炎症細胞浸潤を認める(図9)．しかし，投与後2週間では 5Fu-mc 周囲の炎症所見は軽減し，マイクロカプセル周囲に薄い線維性被覆の形成が見られた(図10)．

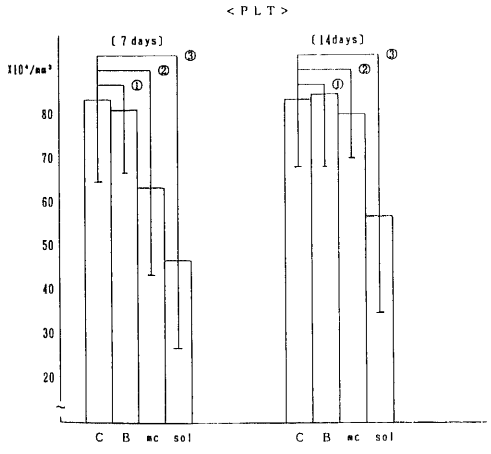
以上の結果から，5Fu-mc 腹腔内投与は同一薬効を持つと考えられる 5Fu 腹腔内投与に比較すれば，副作用が軽微であると思われた．

IV．癌性腹膜炎ラットにおける 5Fu-mc の腹腔内投与後の 5Fu の動態の検討

1．腹腔内濃度の検討

5Fu-mc20mg 腹腔内投与後の腹水中の 5Fu 濃度は，投与直後より漸増し，2時間後に10.1±0.7μg/ml とピークを示した後は漸減し，48時間後には1.1±0.3μg/ml となった．一方，5Fu 水溶液 8mg の腹腔内投与





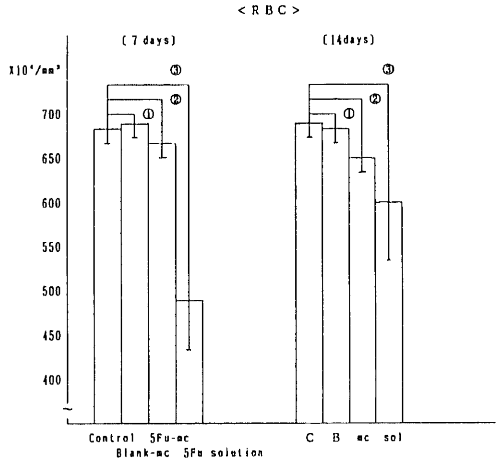
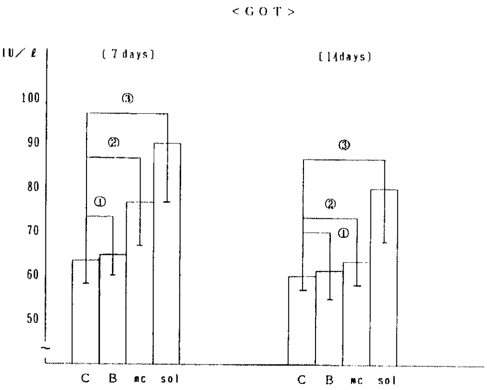


Fig. 7. Changes of WBC, PLT and RBC count in each group on the 7th day and 14th day after administration into the abdominal cavity. Differences in blood cell count between each group were evaluated with Student's t test. Statistical significance was defined as $p<0.05$. C, control group; B, Blank-mc group; mc, 5Fu-mc group; sol, 5Fu solution group; <WBC>-7days, ①t=0.208, ND ②t=2.204, $p<0.05$ ③t=9.732, $p<0.001$; <WBC>-14days, ①t=0.242, ND ②t=0.368, ND ③t=1.639, ND; <PLT>-7days, ①t=0.083, ND ②t=2.395, $p<0.05$ ③t=4.716, $p<0.001$; <PLT>-14days, ①t=0.091, ND ②t=0.518, ND ③t=3.053, $p<0.01$; <RBC>-7days, ① t=0.757, ND ②t=2.036, $p<0.1$ ③t=9.924, $p<0.001$; <RBC>-14days, ①t=0.8728, ND ②t=2.950, $p<0.01$ ③t=4.657, $p<0.001$.

後の腹水中の 5Fu 濃度は，投与直後より急速に減少し，投与後60分では0.8±0.2μg/ml となった．また，投与 2 時間後には全例で測定限界値以下となった（図11）．

更に，5Fu-mc40mg，5Fu 水溶液 16mg 投与群における腹水中の 5Fu 濃度の経時的変動も，5Fu-mc20mg 投与群，5Fu 水溶液 8mg 投与群と同様の推移であった．

以上の結果から，癌性腹膜炎ラット腹腔内に投与された 5Fu-mc は，5Fu 水溶液に比べ，高濃度の 5Fu



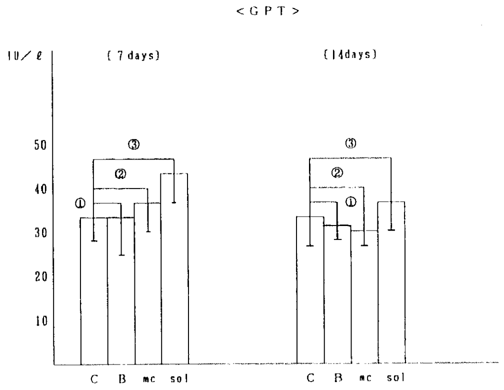


Fig. 8. Changes of GOT and GPT in each group on the 7th day and 14th day after administration into the abdominal cavity. Differeces in GOT and GPT between each group were evaluated as presented by Fig. 7.
<GOT>-7days, ①t=0.224, ND ②t=3.319, p<0.01 ③t=5.870, p<0.001 ; <GOT> -14days, ①t=0.202, ND ②t=0.592, ND ③t=4.168, p<0.001 ; <GPT> -7days, ①t=0.097, ND ②t=1.397, ND ③t=4.106, p<0.001 ; <GPT>-14days, ①t=0.737, ND ②t=0.714, ND ③t=0.582, ND.

Table 2. Comparison of blood cells, GOT and GPT among each group (Control. Blank-mc. 5Fu-mc. 5Fu solution) after administration into the abdominal cavity.

	Control		Blank-mc		5Fu-mc		5Fu solution	
	7 days after	14 days after	7 days after	14 days after	7 days after	14 days after	7 days after	14 days after
RBC (X10⁴/mm²)	687.1±15.1	689.2±16.1	692.2±13.5	682.8±15.1	672.1±22.1	659 ±30.8	492.3±57.1	592.9±60.1
WBC (X10⁴/mm²)	73.5±12.3	72.7±11.5	72.5± 7.5	71.5± 9.5	59.0±15.5	70.5±13.8	21.2±10.5	59.7±20.9
Platclet (X10⁴/mm³)	84.2±18.5	83.5±15.9	83.5±17.2	84.2±16.7	64.2±17.0	80.1±11.7	47.1±19.3	56.2±21.7
GOT (IU/ℓ)	63.5± 6.2	62.7± 5.4	64.1± 5.1	63.3± 7.1	78.5±12.1	64 ± 3.8	90.2±12.2	78.2± 9.8
GPT (IU/ℓ)	33.9± 4.7	34.1± 6.7	34.2± 8.0	33.2± 3.9	37.5± 6.2	32.1± 5.1	42.5± 4.2	35.6± 3.9

WBC and PLT count in 5Fu-mc group on the 7th day after administration into the abdominal cavity decreased significantly in comparison with that in control group. The decrease recovered until the 14th day. In 5Fu solution group every blood cell count decreased more significantly in comparison with that in other groups. (see Fig. 7.) GOT and GPT in 5Fu-mc grpup on the 7th day after administration into the abdominal cavity elevated significantly. (see Fig. 8.) The elevation in 5Fu-mc group was less than in 5Fu solution group and recovered until the 14th day.

を長時間安定して腹水中に保持できるものと思われた．

2．血中 5Fu 濃度の検討

5Fu-mc20mg 投与群の血中 5Fu 濃度は，1時間後に0.7±0.1μg/ml，2時間後に1.1±0.1μg/ml と漸増し，以後漸減し，48時間後には0.1μg/ml とほぼ測定限界値となった．一方，5Fu 水溶液 8mg 投与群の血中 5Fu 濃度は，投与直後より急増し，5分後に180±20μg/ml とピークを示した後は急減し，60分後には全例で測定限界値以下となった．5Fu-mc40mg，5Fu 水溶液 16mg 投与群における血中 5Fu 濃度の経時的変動も，5Fu-mc20mg 投与群，5Fu 水溶液 8mg 投与群と同様の推移であった (図12)．

血中 5Fu 濃度持続時間は，腹腔内投与された 5Fu の全身への移行速度，すなわち，5Fu-mc 及び 5Fu 水

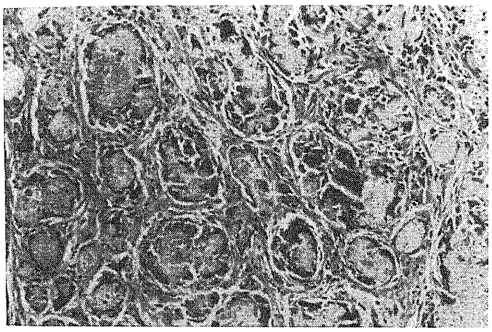


Fig. 9. A photomicrograph of the intraabdominal tissue of the 7th day after administration of 5Fu-mc. Around the microcapsules infiltration of inflammatory cells and proliferation of fibroblasts were observed.

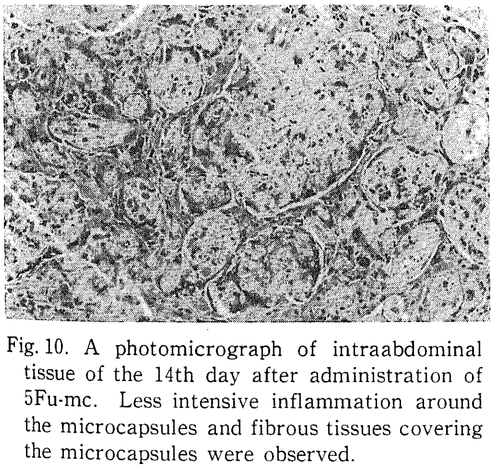


Fig. 10. A photomicrograph of intraabdominal tissue of the 14th day after administration of 5Fu-mc. Less intensive inflammation around the microcapsules and fibrous tissues covering the microcapsules were observed.

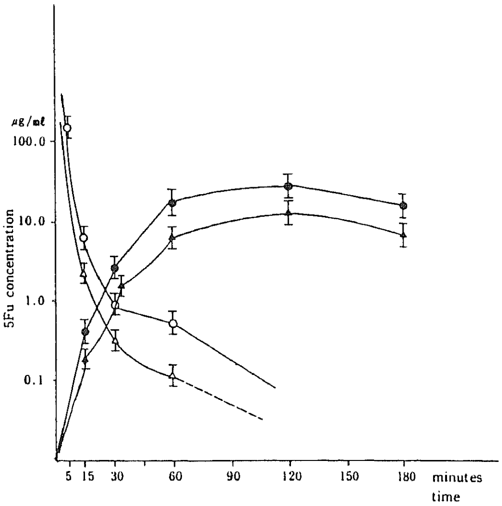


Fig. 11. 5Fu concentration in ascites after administration of 5Fu-mc and 5Fu solution into the abdominal cavity of rats. In rats administered with 5Fu solutions 5Fu concentration reached the peak immediately after administration and then decreased gradually. After 2 hours it was below the lower limit of measurement. In rats administered with 5Fu-mc the concentration of 5Fu reached the pqak after 2 hours and remained at about 1.1mg/ml even after 48 hours. △, 5Fu-SOL8mg; ▲, 5Fu-mc20mg; ○, 5Fu-SOL16mg; ●, 5Fu-mc40mg.

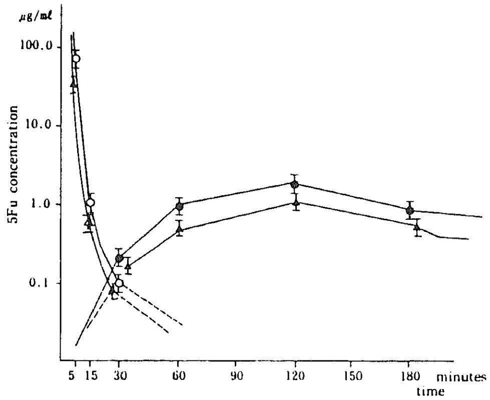


Fig. 12. 5Fu concentration in blood after administration of 5Fu-mc and 5Fu solution into the abdominal cavity of rats. In rats administered with 5Fu solution, 5Fu concentration reached the peak after 5 minutes, then decreased rapidly becoming unmeasurable after 60 minutes. In rats administered with 5Fu-mc, the 5Fu concentration reached the peak after 2 hours and then decreased gradually until 48 hours when it could not be measurable. △, 5Fu-SOL8mg; ▲, 5Fu-mc20mg; ○, 5Fu-SOL 16mg; ●, 5Fu-mc40mg.

溶液の腹腔内での局所滞留性の指標と考えられるが，実験結果は 5Fu-mc のすぐれた局所滞留性を証明するものであると考えられた．

3．5Fu-mc 投与後の臓器内 5Fu 濃度の検討

5Fu-mc 投与群の諸臓器の 5Fu 濃度は，脾臓の 12.5±2.1μg/g を最高とし，大網，腸間膜，肝などの腹腔内臓器では，3時間後でも測定限界値以上を維持していたが，肺，心臓などの腹腔外臓器では，常に測定限界値以下であった．一方，5Fu 水溶液投与群での諸臓器の 5Fu 濃度は，投与5分後の肺で，1.1±0.2 μg/g であった以外，常に測定限界値以下であった（図13）．

以上の結果は，5Fu-mc の脾，肝，大網などの腹腔内臓器での高い 5Fu 濃度保持能力と全身への低い移行性を示すものであると考えられた．

V．5Fu-mc 抗腫瘍性に関する実験

無処置対照群は，AH-130 細胞移植後10日〜14日の間に全て死亡し，その平均生存日数は11.6日であった．一方，腫瘍移植後2日目の癌性腹膜炎初期に治療を行なった場合，5Fu 水溶液投与群は，8mg では20日以内，16mg では23日以内にすべて死亡したが，5Fu-mc20mg では10匹中2匹が死亡したのみで，40mg 投与群では死亡はなかった．延命効果を

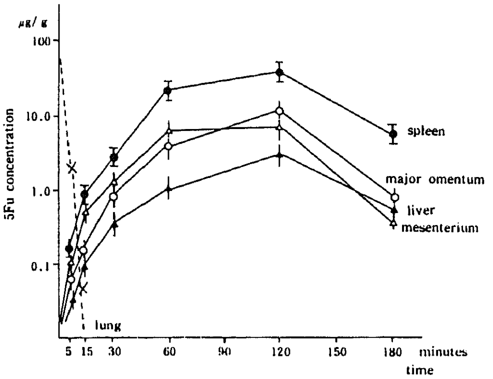


Fig. 13. 5Fu concentration in various organs after administration of 5Fu-mc and 5Fu solution into the abdominal cavity of rats. The 5Fu concentration in the intraabdominal organs (liver. major omentum, spleen and mesenterium) remained over the measurable lebel even after 3 hours. But the 5Fu concentration in the extraabdominal organ (lung) fell rapidly becoming below the measurable lebel in 15 min.
……, 5FuSOL8mg; ——, 5Fu-mc20mg; ●, spleen; ○, major omentum; ▲, liver; △, mesenterium.

5Fu-mc と 5Fu 水溶液との間で Wilcoxon 検定を行なうと，有意（p<0.01）の延長を認めた（図14）．

腫瘍移植後4日目の癌性腹膜炎中期に治療を行なった場合，5Fu 水溶液投与群では，8mg で15日以内，16mg で18日以内に全例死亡した．一方，5Fu-mc 投与群では，20mg で20日以内に，40mg で23日以内に全例死亡した．延命効果を 5Fu-mc と 5Fu 水溶液との間で Wilcoxon 検定を行なうと，5Fu-mc40mg 投与群では有意差を認めた（p<0.01）が，5Fu-mc20mg 投与群では有意差を認めなかった．しかし，コントロール群と比較すると両群とも有意（p<0.01）に延長を認めた（図15）．

また，80日以上生存した 5Fu-mc 投与群における剖検では，AH-130 癌性腹水腫瘍に特徴的な血性腹水は全く認められず，完全治癒したものと判定された．

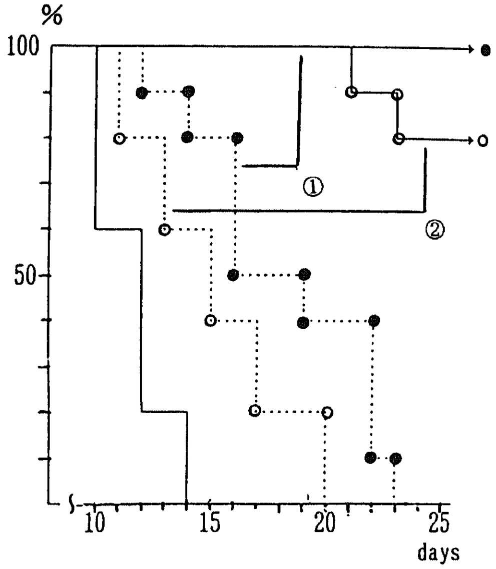


Fig. 14. The survival curve of tumor-bearing rats adiministered with 5Fu on the 2nd day after transplantation of tumor cells. All the tumor-bearing rats administered with 5Fu solution (8mg) died within 20 days and all the tumor-bearing rats died within 23 days when given with 5Fu solution (16mg). Among the rats administered with 5Fu-mc (20mg) only 2 died in 25 days and among the rats given with 40mg of 5Fu-mc, none died in the same period. (n=10) Differences in survival times between 5Fu-mc group and 5Fu solution group were evaluated with the Wilcoxon test. Statistical significance was defined as $p<0.05$.
●—●, 5Fu-mc40mg; ●…●, 5FuSOL16mg; ○—○, 5Fu-mc20mg; ○…○, 5FuSOL8mg; ——, control; ①p<0.01; ②p<0.01.

考　察

診断技術の進歩に伴い，早期癌症例は徐々に増加してきたが，依然として進行癌が大多数を占めている現状に変りはない．これら大多数の進行癌に対し，拡大根治手術と手術後の合併免疫化学療法が施行され，癌の治療成績は確実に向上してきた．

しかし，切除不能にまで進行した末期癌や，再発癌に遭遇し，その治療に苦慮することが多いのも事実である．とりわけ，癌性腹膜炎は外科治療や放射線療法などの局所療法の適応とはならず，癌の末期状態として，治療の主体は，患者の主訴軽減におかれているといってもいいすぎではないのが現状である．癌性腹膜炎に対する唯一の治療法は現在のところ制癌剤による化学療法であり，とりわけ，制癌剤の腹腔内投与は，

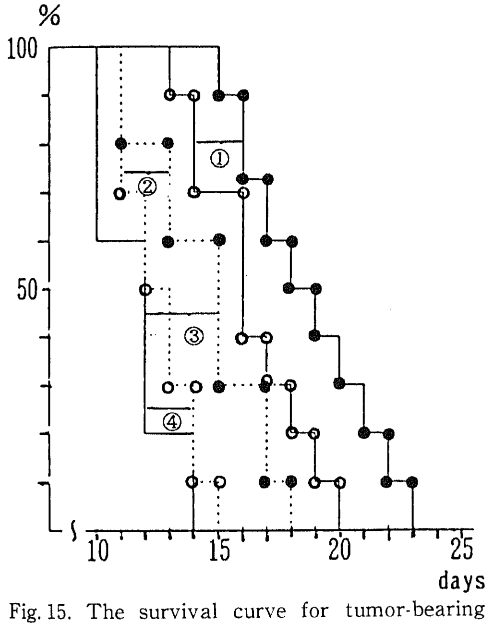


Fig. 15. The survival curve for tumor-bearing rats adiministered with 5Fu on the 4th day after transplantation of tumor cells. All the rats administered with 5Fu solution (8mg) died within 15 days and all the rats administered with 16mg of 5Fu solution died within 18 days. In 5Fu-mc administered rats all died within 20 days when given 20mg of 5Fu-mc and all died within 23 days when given 40mg of 5Fu-mc. (n=10) Differences in survival times between each group were evaluated as presented by Fig. 13.
●—●, 5Fu-mc40mg ; ●…●, 5FuSOL16mg ; ○—○, 5Fu-mc20mg ; ○…○, 5FuSOL8mg ; ①$p<0.01$; ②ND ; ③④$p<0.01$.

古くから行なわれてきた[11)~13)]．腹腔という一つの腔の中で癌細胞が増殖，発育している癌性腹膜炎に対する制癌剤の腹腔内投与は，癌細胞と制癌剤が直接，高濃度で接触するという癌化学療法の理想的な方法である[14)]．しかし，本法は，一時的な腹水消失の面からは最も反応性が高いとはいうものの，患者の延命効果をもたらすところまで至っていないのが現実である．これは腹腔内投与された制癌剤が，速やかに腹膜，大網などから吸収され，制癌効果を発揮するに十分な濃度を維持できない為とされてきた[15)]．本研究は治療困難な現状にある癌性腹膜炎に対し，長い局所滞留性と低い毒性を有する新たな DDS の開発を目的として行なわれたものである．

制癌剤における DDS の素材は，内に含む制癌剤の性質，標的臓器などにより決定されるべきものであるが[16)]，一般的には不純物を含まず，生体への毒性がなく，低温で処理が可能であることが望ましいとされる．現在報告されている素材としては，エチルセルロース[17)]，アルブミン[18)]，油性造影剤[19)]，デキストラン[20)]，マウス蛋白[21)]，活性炭[22)]などがあるが，癌性腹膜炎に対する DDS としては，萩原が開発したマイトマイシンを吸着した活性炭が唯一である[22)]．癌性腹膜炎の治療を目的とした場合，反復投与が可能であり，炎症，癒着などの組織反応の少ない生体内分解物質が望ましいが，上記の物質はいずれも生体内非分解物質であったり，異種蛋白であったりと，反復投与には問題点が多く，さらに改良が加えられるべきものであるといえる．

5Fu-mc の素材は，分子量30,000～47,000ダルトン(平均43,000ダルトン) のポリL-乳酸である．ポリL-乳酸は乳酸を重合成して得られるポリラクチド類であり，主鎖骨格中に比較的加水分解をうけやすいエステル結合をもっている為，生体内で徐々に加水分解を受けて分子量が次第に減少し，その分解生成物は，生体の代謝機構の中に組み込まれて，最終的には H_2O と CO_2 にまで分解，吸収される生体内分解性高分子である[23)24)]．その生体内での安全性と親和性は，ポリ乳酸とグリコール酸との共重合体が，外科手術用の吸収性縫合糸として広く使用され，また，骨接合用材料[25)26)]や，人工腱[27)]，薬剤徐放用素材[8)9)]としての利用を試みられていることから十分確証されており，本研究の素材としては適しているものと考えられる．本研究では主剤である制癌剤として 5Fu を用いた．5Fu はピリミジン代謝拮抗剤[28)]で広い抗癌スペクトラムを有する[29)30)]ことから，最も頻用されている制癌剤である．5Fu は低濃度であっても，腫瘍細胞に長時間接触することに

より殺細胞効果を発揮する時間依存性制癌剤である[31]が，経口，筋肉内，静脈内，腹腔内のいずれの投与においても，血中に入れば，大部分が急速に肝で分解され，呼気，尿中に排泄され，一部分のみが活性型代謝物質となり，抗腫瘍性を発揮するとされている[32]．5Fu の薬効，体内動態を考えれば，本研究の主剤としては適していると考えられた．

5Fu-mc の徐放性と分解に関する in vitro の実験において，5Fu-mc は 5Fu 放出に伴う急激な重量減少を示したが，素材のポリL-乳酸の重量は，ほとんど減少していなかった．これより，5Fu-mc の薬剤徐放性の機序は，5Fu 結晶を被覆しているポリL-乳酸の加水分解に伴い，5Fu が溶出してくるのではなく，5Fu-mc 周囲の溶液がその表面から内部に浸潤し，浸潤した溶液により 5Fu 結晶が溶解，濃度勾配が引き金となり，周囲の溶液に拡散してゆくものと推測された．薬剤担体として高分子化合物を用いる場合には，薬剤と高分子または高分子添加剤，触媒などとの相互作用による薬効の変化に留意する必要があるとされる[33]．本実験の溶液を採取し，生物学的活性を薄層カップ法にて測定したところ，活性に変化は認められなかった．これは主剤として用いた 5Fu が，5Fu-mc を作成する際の温度変化や，ポリL-乳酸，n-ヘプタンなどからの化学的変化にも影響を受けておらず，5Fu-mc は薬剤として安定した状態にあるものと推測された．

5Fu-mc の大きさは，直径約 200μm のものを作成し，本研究に用いた．5Fu-mc の薬剤放出機序を考えれば，粒子径の大きいものほど薬剤放出時間が長くなる．しかし，粒子を大きくすればするほど，使用する際に生理食塩水中での粒子の重合がおき，懸濁状態とはなりにくくなる為，本研究では使用上の便宜を考え，粒子径を約200μm とした．5Fu-mc の分解に関する in vitro の実験において，5Fu-mc，Blank-mc とも生体内分解速度は，きわめて緩徐であり，投与後 2 か月後においても，ポリL-乳酸自体の重量変化は，わずか数%であった．Miller らは，ポリL-乳酸のラット腹腔内での半減期は約 6 か月であるとし[34]，Kulkarni らは，ラット皮下では 3 か月で14%の重量減少をみたとし[24]，山下は，ポリL-乳酸針のラット皮下埋め込みで 7 か月で約20%の重量減少をみたと報告している[8]．このように，ポリL-乳酸の分解速度については報告者によりかなりの相違がみられる．この原因としては，試用された試料の分子量，作製条件，形状，埋没場所などにより，分解速度が著しく影響をうける為，一概には比較できぬものの，完全に分解，吸収されるには半年以上は必要であると思われた．

5Fu-mc 腹腔内投与後の腹腔内所見として，肉眼的には，腸閉塞などの所見は全く認めなかったが，組織学的検査にて，投与後 2 週までは，マイクロカプセル周囲の壊死と炎症性変化を認めた．しかし，その変化もその後消失し，投与後 1 か月では，マイクロカプセル周囲に線維組織による薄い被膜が形成されるのみとなった．また，肺，肝，小腸，大腸，脾，膵などの諸臓器にも全く組織学的異常を認めず，ポリL-乳酸の生体内適合性は，極めてすぐれたものであると考えられた．Kulkarni らも，ポリL-乳酸の粉末やフィルムをモルモット皮下に埋め込み，その組織学的変化に検討を加えているが，同様の所見であったと報告している[24]．

5Fu 水溶液の腹腔内投与における LD_{50} は，宮崎らによればウィスターラットで，1025mg/kg と報告されている[32]．本実験では 5Fu-mc の LD_{50} は1780mg/kg であり，5Fu 水溶液の LD_{50} に比べ，約1.5倍であること，剖検例において，5Fu-mc 投与群と5Fu 水溶液投与群との毒性検討をしたところ，全く組織学的変化を認めなかったことにより，5Fu-mc は実験の臨床的投与量においては，局所的ならびに全身的副作用の発現は，憂慮の必要がないと思われた．

5Fu-mc は健常ラット，癌性腹膜炎ラットのいずれにおいても極めてすぐれた局所滞留性と，低い血中移行を示した．このことは，5Fu による抗腫瘍性の増強と，全身的副作用の軽減をはかるという本剤の目的に極めて適合した結果であった．低い血中移行は，全身的副作用としての骨髄抑制や肝機能障害の程度の低下でも証明され，本剤を使用する場合には，5Fu 量に換算してかなり大量まで安全に投与可能であると思われた．

AH-130 腫瘍を用いた抗腫瘍実験において，5Fu-mc 投与群では，用量依存的に著しい抗腫瘍効果が認められた．この効果は初期の癌性腹膜炎ラットモデルにおいてより顕著であった．このような 5Fu-mc の AH-130 腫瘍に対する増殖抑制効果は，AH-130 細胞が 5Fu に感受性があることにも起因するが，これまでの実験結果から明らかなように，5Fu-mc から放出される 5Fu が，持続的かつ高濃度で放出された為であると考えられる．このことは対照とした 5Fu 水溶液投与群においても生存率の延長が認められるものの，その効果は持続しなかったことからもうかがわれる．中期の癌性腹膜炎ラットにおいては，1 回投与のみでも生存日数の延長を認めるものの，有意な延長とはならなかった．しかし，本剤の反復投与を行なえば，生存日数の更なる延長は十分可能であると考えら

れた.

以上，一連の実験により，著者らの開発した5Fu-mc は，5Fu 水溶液には認められぬ優れた局所滞留性と低い毒性により，大きな治療効果を持つことが判明した．従って，本剤は従来有効な治療手段のなかった癌性腹膜炎に対する有効な一手段となりうるものと考えられた.

結　　論

癌性腹膜炎に対する制癌剤の効果増強と副作用軽減を目的として，生体内分解性高分子ポリL-乳酸と代謝拮抗剤 5Fu を複合調整した 5Fu-ポリL乳酸マイクロカプセル (5Fu-mc) を開発し，その薬剤徐放性と制癌効果について実験的検討を行ない，以下の知見を得た.

1．5Fu-mc の 5Fu 放出速度はラット腹腔内で約2日間であった.

2．5Fu-mc のラット腹腔内での代謝速度は極めて緩徐であった.

3．5Fu-mc の 5Fu 薬剤徐放性機序は濃度勾配により溶出してくるものと考えられた.

4．5Fu-mc の LD_{50}は 5Fu 水溶液に比べて約1.5倍であった.

5．5Fu-mc のラット腹腔内での生体適合性は極めて良好であった.

6．5Fu-mc のラット腹腔内滞留性は良好であり，長時間の 5Fu 濃度維持が可能であった.

7．5Fu-mc の腹腔内投与にる血中 5Fu 濃度は極めて低く，全身的副作用は軽微であった.

8．5Fu-mc の AH-130 癌性腹膜炎ラットに対する抗腫瘍性は 5Fu-mc 水溶液に比べ優れていた.

謝　　辞

稿を終えるにあたり御指導，御校閲を賜りました恩師岩喬教授に深甚の謝意を表します．また，終始御指導，御教示頂きました金沢大学第一外科前講師，山田哲司先生並びに，消化器グループ各位に感謝いたします.

また，本剤の調整に当たり，多大の御協力を頂きました三井東圧化学株式会社坂井勝也氏，実験腫瘍 AH-130 の提供を頂いた金沢大学癌研究所化学療法部前教授，越村三郎先生に深謝いたします.

文　　献

1) **瀬崎　仁**：DDS の概要．月間薬事，**22,** 1819-1822 (1980).

2) **森本雍憲**：癌化学療法におけるドラッグデリバリーシステム．ドラッグデリバリーシステム－現状と将来 (中野真帆，森本雍憲，杉林堅次編)，第1版，121-160 頁，南山堂，東京，(1986).

3) **Tubiana, M., Richard, J. M. & Malaise, E.**: Kinetics of tumor growth and of cell proliferation in U. R. D. T. cancers －therapeutic implications. Laryngoscope, **85,** 1039-1052 (1975).

4) **Kato, T.**: Encapsulated drugs in targeted cancer therapy. In Stephen D. Bruck ed., Controlled Drug Delivery, Vol. II, p189-240, CRC Press, Florida (1983).

5) **水島　裕**：Drug Delivery System とは－医学の立場から．最新医学，**40,** 1791-1794 (1985).

6) **岩　　喬，平野　誠，若狭林一郎**：体内吸収性高分子化合物と制癌薬の複合体による癌治療の開発．医学のあゆみ，**121,** 1136-1138 (1982).

7) **平野　誠，酒徳光明，山下良平，岩　　喬**：新しい徐放性制癌製剤の研究－5-Fu-ポリグリコール酸複合体針について．癌と化学療法，**11,** 1569-1572 (1984).

8) **山下良平**：ポリL-乳酸を素材とする制癌剤徐放システムについての実験的研究．日外会誌，**88,** 401-412 (1987).

9) **酒徳光明**：新しい制癌化学塞栓物質の基礎的ならびに実験的研究．十全医会誌，**94,** 193-207 (1985).

10) **高橋和明，奥田教隆**：急性毒性試験－新しい毒性試験と安全の評価 (白須泰彦，松岡　明編)．第1版，154-163 頁，ソフトサイエンス社，東京 (1975).

11) **Paladine, W., Cunningham, T, J. & Sponzo, R.**: Intracavitary bleomycin in the management of malignant effusions. Cancer **38,** 1903-1908 (1976).

12) **Suhrland, L. G., & Weisberger A. S.**: Intracavitary 5-Fluorouracil in malignant effusions. Arch. Intern. Med., **116,** 431-433 (1965).

13) **中島聰總，小鍛冶明照，野浪敏明，梶谷　鐶**：局所療法－胃癌の腹膜播種に対する制癌剤腹腔内投与．臨床外科，**36,** 213-219 (1981).

14) **佐藤　博，市村宏子**：制癌剤の腹水肝癌スペクトラム－制癌剤のスクリーニングにおける動物実験の成績を人癌に適応するための仮説．日本臨床，**29,** 1818-1826 (1971).

15) **Rusznyak, I., Foldi, M. & Szabo, G.**: Absorption of Water and Crystalloid Molecules from Serous Cavities, Lymphatics & Lymph Circulation－Physiology & Pathology, 2nd ed., 495-497, Pergamon Press, London (1967).

16) **Spratt, J. S., Adcock, R. A. & Muskovin, M.:** Clinical delivery system for intraperitoneal hyperthermic chemotherapy. Cancer Res., **40,** 256-260 (1980).

17) **Kato, T. & Nemoto, R.:** Microencapsulation of mitomycin C for intraarterial infusion chemotherapy. Proc. Japan Acad., **54,** 413-417 (1978).

18) **Lee, T. K., Sokoloski, T. D. & Royer, G. P.:** Serum albumin beadsan injectable biodegradable system for the sustained release of drugs. Science, **213**,.233-235 (1981).

19) **Takahashi, T., Mizuno, M.,Fujita, Y., Ueda, S., Nishioka, B. & Majima, S.:** Increased concentration of anticancer agents in regional lymph nodes by fat emulsions with special reference to chemotherapy of metastasis. Gann, **64,** 345-350 (1973).

20) **Hashida, M., Kato, A. & Kojima, T.:** Antitumor activity of mitomycin C-dextran conjugate against various murine tumors. Gann, **72,** 226-234 (1981).

21) **Garnett, M. C., Embleton, M. J., Jacobs, E. & Baldwin, R. W.:** Preparation and properties of a drug-carrier-antibody conjugate showing selective antibody-directed cytotoxicity in vitro. Int. J. Cancer, **31,** 661-670 (1983).

22) **萩原明郎:** 活性炭吸着マイトマイシン製剤の開発とその臨床応用のための基礎的研究．秋田医学，**10,** 187-229 (1983).

23) **筏 義人:** 生体分解性高分子－特にポリラクチドを中心に．高分子加工，**30,** 208-219 (1981).

24) **Kulkarni, R. K. Pani, K. C., Neuman, C. & Leonard, F.:** Polylactic acid for surgical implants. Arch. Surg., **93,** 839-843 (1966).

25) **Cutright, D. E. & Hunsuck, E. E.:** The repair of fractures of the orbital floor using biodegradable polylactic acid, Oral Surg., **33,** 28-34 (1972).

26) **Getter, L., Cutright, D. E., Bhaskar, S. N. & Augusburg, J. K.:** A biodegradable intraosseous appliance in the treatment of mandibular fractures. J. Oral. Surg., **30,** 344-348 (1972).

27) **Alexander, H., Parsons, J. R., Strauchler, I. D. & Corcoran, S. F.:** Canine patellar tendon replacement with a polylactic acid polymer-filamentous carbon degrading scaffold to form new tissue. Orthopaedic Review, **10,** 41-51 (1981).

28) **Duschinsky, R., Pleven, E. & Heiderberger, C.:** The synthesis of 5-fluoropyrimidines. J. An. Chem. Soc., **79,** 4559-4560 (1967).

29) **Ansfield, F. J., Schroeder, J. M. & Curreri, A. R.:** Five years clinical experience with 5-Fluorouracil. J. A. M. A., **181,** 295-299 (1962).

30) **Heidelberger, C. & Ansfield, F. J.:** Experimental and clinical use of fluorinated pyrimidines in cancer chemotherapy. Cancer Res., **23,** 1226-1243 (1963).

31) **太田和雄:** 抗癌剤の投与法理論とその臨床応用－持続投与．癌と化学療法，**12,** 798-805 (1985).

32) **宮崎英治，今村 敏，小山 薫，原 卓司，西川智，白水完治，大黒友路，清水源昭:** 5-fluorouracil の経口投与時における安全性に関する研究－急性毒性，亜急性毒性，慢性毒性および催奇形性実験．基礎と臨床，8, 2603-2640 (1974).

33) **FU, J. C., Kale, A. & Moyer, D. L.:** Diffusion of pyrimethamine from silicone rubber and flexible epoxy drug capsules. J. Biomed. Mater. Res., **7,** 193-200 (1973).

34) **Miller, R. A., Brady, J. M. & Cutright, D. E.:** Degradation rates of oral resolbable implants (polylactates and polyglycolates)-Rate modification with changes in PLA/PGA copolymer ratios. J. Biomed. Mater. Res., **11,** 711-719 (1977).

Experimental Studies on An Anticancer Drug Delivery System for Management of Cartinomatous Peritonitis Masaki Ohhira, Department of Surgery (I), School of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa 920—J. Juzen Med. Soc., 98, 600—613 (1989)

Key words drug delivery system, poly L-lactic acid, 5-fluorouracil microcapsule, cartinomatous peritonitis

Abstract

For the purpose of developing a new drug delivery system of anticancer chemotherapy for cartinomatous peritonitis. I constructed 5-fluorouracil poly L-microcapsules and examined their gradually releasing nature and antitumor effects. The microcapsules consisted of in vivo resolvable polymolecular poly L-lactic acid and 5Fu crystal which was covered with poly L-lactic acid. The microcapsule was about 200 μm in diameter and was about 40% in 5Fu content. 5Fu releasing time from the microcapsule was about 50 hours in vitro and about 48 hours in vivo. After the release of 5Fu, poly L-lactic acid was metabolized very slowly in the abdominal cavity and the weight loss was only about 1% in 2 months. The microcapsule showed the same degree of toxicity as the 5Fu solution containing the same 5Fu contents. In addition. toxic effects of the microcapsule to various organs were not observed, as shown by macroscopic and microscopic examination of these organs of rats. After adiministration of 5Fu-mc into the abdominal cavity of AH 130-cartinomatous peritonitis rats, 5Fu concentration remained at high levels for a long duration in ascites but fell rapidly to low levels in blood. In conclusion, the present studies indicate that the 5Fu-microcapsules were much more effective for the prolonging of the life of tumor-bearing hosts while showing less systemic side effects in comparison with the 5Fu solution. Therefore, it is expected that the 5Fu-mc would be efficient in the chemotherapy for cartinomatous peritonitis.