

【目的】 腹膜播種など腹腔内腫瘍の転移は予後が極めて不良であり新たな治療法が求められている。抗がん剤の腹腔内腫瘍への送達効率と治療効果の向上を目的に、抗がん剤を腹腔内 (i.p.) 投与する腹腔内化学療法の臨床研究が進められているが、静脈内 (i.v.) 投与と比較し明確な生存期間の延長は認められていない。近年、免疫チェックポイント阻害剤 (ICI) によるがん免疫療法は従来の治療では根治困難な進行がんにも効果を示すことが報告されているが、奏効率は20%で、必ずしも多くの患者では効果がなく、奏効率の向上が課題である。ICI の腹腔内腫瘍への送達効率の向上と奏効率改善を目的として、腹膜播種モデルマウスにおいてICI である抗 PD-L1 抗体のi.p.投与の有用性をi.v.投与と比較し検証した。

【方法】 大腸がん細胞 MC38 を i.p. 投与し腹膜播種モデルマウスを作製し、¹¹¹In を標識した抗 PD-L1 抗体を i.v. もしくは i.p. 投与後、血液や腫瘍組織中の放射活性から濃度推移を、また SPECT/CT により全身分布を評価した。腹膜播種組織内の抗 PD-L1 抗体の分布を蛍光組織免疫染色で評価した。また抗 PD-L1 抗体を i.v./i.p. 投与後の腹膜播種重量や腹水量から抗腫瘍効果を評価した。

【結果】 ¹¹¹In 標識抗 PD-L1 抗体を i.v./i.p. 投与後の SPECT/CT 評価の結果、i.p. 投与後は腹腔内における濃度が高く維持されていた。体内動態評価の結果、i.v. 投与と比較し i.p. 投与後に腹膜播種へ約 10 倍移行量が向上していることが示された。i.v. 投与後は抗 PD-L1 抗体は血管周囲にのみ局在していたのに対し、i.p. 投与後は、時間依存的に腫瘍表面から深部へ浸透している様子が観察された。Ex vivo 腹膜播種でも抗 PD-L1 抗体は時間依存的に組織表面から深部への浸透が確認された。従って、i.p. 投与後、抗 PD-L1 抗体は腹腔内空間から腹膜播種へ直接移行し浸透することで、i.v. 投与の 10 倍の移行量が達成されたと考えられる。その結果、抗 PD-L1 抗体の i.v. 投与と比較して i.p. 投与後の腹膜播種重量は有意に減少し一部個体では腫瘍が消失していた。またがん進行に伴い増加する腹水の減少も確認された。一方で、体重減少など副作用は観察されなかった。以上より、腹腔内投与はICI の治療において有用な投与経路であり、ICI の腹膜播種治療における奏効率の向上に向け、今後ヒトにおける腹腔内 ICI 投与法の臨床研究が進むことが期待される。

i.v./i.p.投与後の免疫チェックポイント阻害剤の腹腔内腫瘍移行メカニズム

