



Title	悪性脳腫瘍に対するACNUの選択的動注化学療法
Author(s)	村山, 重行; 河合, 隆治; 平吹, 度夫 他
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1988, 48(2), p. 144-153
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/18881
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

悪性脳腫瘍に対する ACNU の選択的動注化学療法

大阪大学医学部放射線科

村山 重行 河合 隆治* 平吹 度夫
三浦 尚 御供 政紀 小塚 隆弘

大阪大学医学部脳神経外科**

生 塩 之 敬

（昭和62年 4 月 6 日受付）

（昭和62年 7 月18日最終原稿受付）

Intra-arterial ACNU Chemotherapy for Malignant Glioma

Shigeyuki Murayama, Ryuji Kawai*, Norio Hirabuki, Takasi Miura

Masanori Mitomo and Takahiro Kozuka

Department of Radiology, Osaka University School of Medicine

Yukitaka Usio

Department of Neurosurgery, Osaka University School of Medicine

Research Code No. : 503

Key words : ACNU, Intra-arterial chemotherapy Brain tumor, CT

We treated six patients with malignant brain tumors with intra-arterial ACNU infusions via transfemoral selective catheterization. The patients consisted of two anaplastic astrocytomas, one astrocytoma grade 2, two astrocytoma grade 3 and one thalamic glioma. After the treatment, three patients showed improvement on CT evaluation, including one case of complete response.

Four of five patients with tumors which had blood supply from the peripheral branches of internal carotid artery underwent superselective catheterizations with microcatheter system in order to achieve the increased exposure of ACNU and to prevent the ocular side effect. Eleven intra-arterial infusions with supraophthalmic carotid catheterization were accomplished for these four patients, including seven intra-middle cerebral arterial catheterizations.

There was no immediate complication in sixteen ACNU infusions, however, one patient who underwent superselective carotid catheterization developed a delayed complication of unilateral blindness.

はじめに

本邦で開発されたACNU（1-(4-amino-2-methyl-5-pyrimidinyl)-methyl-3-(2-chloroethyl)-3-nitrosourea hydrochloride）は、従来のニトロソウレア系薬剤と異なり脂溶性とともに水溶性をも有する抗癌剤で、血管内投与も容易である¹⁾。近

年 ACNU の経頸動脈投与による脳腫瘍の化学療法が行われ、静脈内投与にまさる効果が期待されている^{2,3)}。また、脂溶性のニトロソウレア系薬剤 BCNU を用いた脳腫瘍の動脈内注入化学療法（以下、動注療法）の際、マイクロカテーテルをより末梢の動脈分枝まで進め、病変部における高い薬剤濃度を得るとともに、眼動脈への重篤な副作用を防ぐ試みが報告されている^{4)~7)}。

* 現在 阪南中央病院放射線科

** 現在 熊本大学医学部脳神経外科

本研究では、6例の悪性脳腫瘍症例を対象に施行した ACNU 動注療法について、その抗腫瘍効果、副作用等につき検討した。

対象および方法

対象は1984年12月から1986年3月までの間に、大阪大学医学部放射線科において ACNU 動注療法を施行した再発脳腫瘍症例6例である。年齢・性・病変部位・組織診断・ACNU 動注療法以前の治療を Table 1 に記す。視床神経膠腫の1例を除く5例には開頭手術が施行され、生検にて病理組織学的診断が得られた。放射線治療は全例に初回約50Gyの照射を行い、2例には再発時に二回目の照射を行った。

動注療法は Seldinger 法により大腿動脈より挿入したカテーテルから行った。内頸動脈領域に腫瘍が存在する場合には、G. Debrun の jet controlled balloon catheter system (INGENOR Co. Paris) を用いて、マイクロカテーテル (2.5F.) の先端を眼動脈分岐部より末梢に留置した。症例1, 2, 5では腫瘍部位へより高濃度の薬剤が達するように、できるだけ中大脳動脈起始部にマイクロカテーテルの先端を留置するようにした。ただし、症例2, 5, 6では calibrated-leak balloon をはらずして使用し、症例3では、内頸動脈起始部にカテーテル (7F.) を留置した。腫瘍への血流が椎骨動脈の分枝から分布している場合 (症例2, 4) には、左椎骨動脈の起始部にカテーテル (7F.) を留置した。

マイクロカテーテル使用の場合は、その先端の

位置を Digital Subtraction Angiography (DSA) にて確認したのち、成人では100mg、小児では50mgの ACNU を30mlの生理食塩水に溶かし、自動注入器を使用して15分間で注入した (Fig. 1)。また、治療効果評価のために ACNU 動注療法の前後おおむね1カ月以内に CT を全症例に対し施行し、CT 像上の変化と臨床症状の推移を検討した。

結 果

各症例の治療開始から ACNU 動注療法施行までの期間・動注部位・ACNU 投与量・CT 上の効果判定を Table 2 に記す。

マイクロカテーテルを使用した11回の動注療法で眼動脈より末梢にカテーテル先端を留置でき、このうち7回で中大脳動脈まで進めることができた。

治療効果は、ACNU 動注療法前後の CT 像を比較して、造影剤で増強効果をしめす腫瘍 (enhanced mass) の大きさ、圧迫所見 (mass effect)、および周囲の浮腫等の変化から評価した。その結果、消失 (complete) 1例、縮小 (partial) 2例、不変 (stable) 1例、増悪 (progression) 2例で、右視床神経膠腫の1例に腫瘍の完全消失をみとめた。臨床症状の改善は、症例2, 4にそれぞれ失語の改善、知覚障害の消失を、動注療法後数日以内にみとめた。動注時および直後の頭痛、痙攣、麻痺、悪心、嘔吐等の副作用はいずれの症例にもみとめなかった。しかし、症例6では動注療法施行後約1カ月後に左眼瞼の腫脹が出現し、さらに

Table 1 Clinical Summary of 6 Patients with Brain Tumor

Case No. Age/Sex	Diagnosis/ Site	Previous Therapy		
		Ope.	Radiation	Chemo.(iv)
1. 30 y / M	Anaplastic Astro./ lt. frontoparietal	biopsy	52.5Gy (1st) 30Gy (2nd)	MeCCNU 100mg/2m ×22
2. 32 y / M	Anaplastic Astro./ lt. parietal-basal ganglia	biopsy	50.5Gy	—
3. 33 y / F	Astrocytoma G-3/ lt. temporal	lt. temp. lobectomy	50.5Gy (1st) 27Gy (2nd)	ACNU 100mg/6w ×9
4. 11 y / M	Thalamic Glioma/ rt. thalamus	V-P shunt	50Gy	ACNU 50mg/6w ×3
5. 28 y / F	Astrocytoma G-3/ rt. basal ganglia	biopsy	51Gy	ACNU 100mg/6w ×4
6. 21 y / F	Astrocytoma G-2/ lt. frontoparietal	biopsy	50Gy	—



Fig. 1a

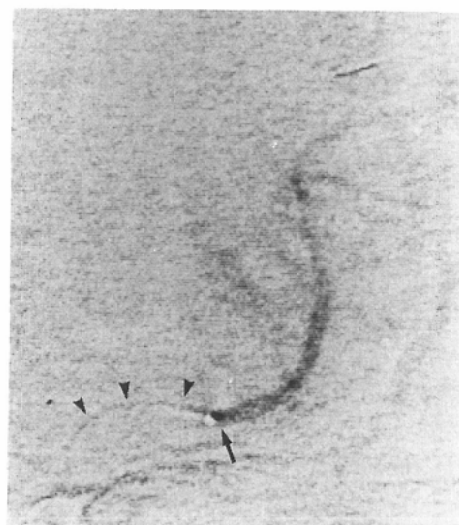


Fig. 1b

Fig. 1 Superselective catheterization with calibrated-leak balloon catheter. (Case 1)

a. left internal carotid arteriogram showing medially stretched lenticulostriate arteries and inferiorly displaced sylvian point. b. Digital subtraction angiogram showing the tip (arrow) of the microcatheter (arrow heads) placed in the left middle cerebral artery.

Table 2 Summary of Intra-Arterial ACNU Chemotherapy

Case No.	Period*	Location of catheter tip	Dose of ACNU(mg)	CT Response
1.	1 5y4m	lt. MCA	100	Partial
	2 5y6m	lt. MCA	100	
	3 5y9m	lt. ICA(C1)	100	
2.	1 3y7m	lt. MCA	100	Progression
	2 3y8m	lt. MCA+lt. VA	50+50	
	3 3y10m	lt. MCA+lt. VA	50+50	
	4 4y	lt. MCA+lt. VA	50+50	
3.	1 1y7m	lt. ICA(cervical)	100	Progression
	2 1y9m	lt. ICA(cervical)	100	
4.	1 7m	lt. VA	50	Complete
	2 9m	lt. VA	50	
	3 1y	lt. VA	50	
5.	1 7m	rt. MCA	100	Stable
	2 9m	rt. ICA(C2)	100	
	3 1y1m	rt. ICA(C1)	100	
6.	1 1y	lt. ICA(C2)	100	Partial

*: period after the first treatment at the intraarterial ACNU chemotherapy

左眼の視力低下, 眼瞼下垂, 対光反射の鈍麻をきたし, 2 カ月後の脳血管造影検査において左眼動脈の完全閉塞がみとめられた。

症 例

症例 1. 30歳男性, 左頭頂葉の anaplastic astrocytoma の症例で初期治療開始から 5 年後に, 右手のしびれ感, 右顔面神経痙攣を伴って再発, ACNU 動注療法 1 週間前の CT では, 左前頭頭頂葉に広範囲な低吸収域 (LDA) と mass effect をみとめた (Fig. 2a)。

バルーン・マイクロカテーテルを用いて左中大脳動脈から 2 回, 左内頸動脈 C₁-portion から 1 回, 計 3 回の ACNU 動注療法を行った。3 回目の動注療法から 3 カ月後の CT では, 左前頭頭頂葉の LDA と mass effect は改善している。しかし, 反対側の右頭頂葉に新たに LDA と enhanced mass の出現をみとめ脳梁を介した腫瘍の浸潤と考えら

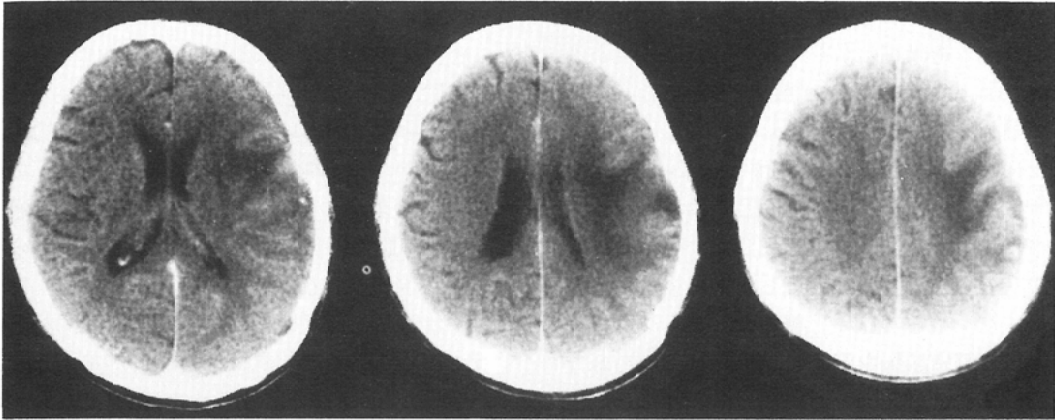


Fig. 2a

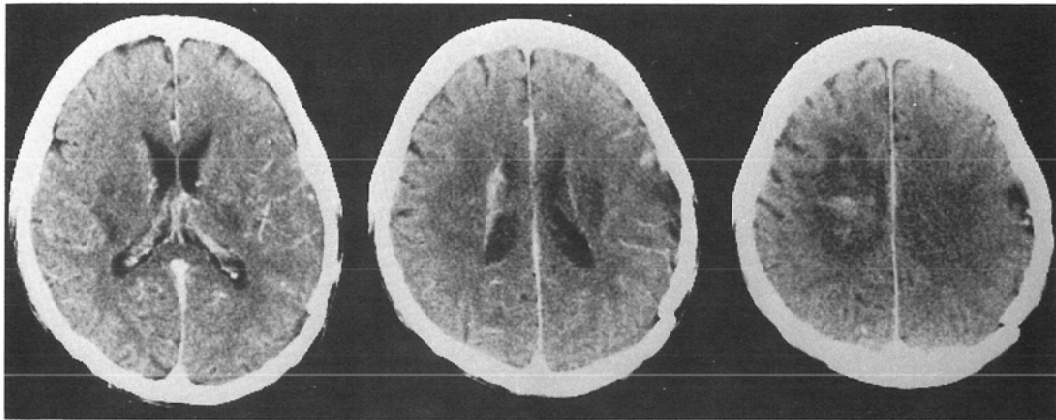


Fig. 2b

Fig. 2 Case 1. A 30-year-old man with left frontoparietal anaplastic astrocytoma started receiving intra-arterial (i.a.) ACNU chemotherapy on Nov. 15, 1985. Contrast-enhanced CT scans obtained prior to the first courses of i.a. chemotherapy (a: Nov. 7, 1985) and after the third (b: Jun. 23, 1986) show improvement of mass effect and edema of left frontoparietal lobe and appearance of enhanced tumor with surrounding edema of right parietal lobe.

れる(Fig. 2b). この症例ではACNU動注療法が腫瘍の増殖抑制に関して一定の効果を示したと考える。

症例2. 32歳男性. 左頭頂葉から基底核にかけて広がるanaplastic astrocytomaの症例で, 初期治療は放射線治療のみで経過観察されていたが, 約3年半後に右手の脱力を伴って再発. CT上では, 左側頭頭頂葉から基底核におよぶLDAとその内部にenhanced massをみとめ, 脳幹部への浸潤も疑われた. 1回目のACNU動注療法はマイ

クロカテーテルを用いて左中大脳動脈から行った. 動注療法後数日のうちにaphasiaの改善をみとめた. 2回目以降の動注療法では, 腫瘍部位への椎骨動脈領域からの血流も確認されたため, ACNU 50mgずつを左中大脳動脈と左椎骨動脈から投与した(Fig. 3a). 2回目の動注療法から1カ月後のCTでは腫瘍の著明な増大と脳幹部への浸潤がみられた(Fig. 3b, c).

症例4. 11歳男性. 右視床神経膠腫に対し, 放射線治療後3カ月の間に3回ACNU 50mgの静

注化学療法を行った症例である。3回目のACNU
静注治療後1週間目のCTで放射線治療直後より
も contrast enhancement, mass effect とともに明
らかに増強をきたし、左手のしびれ感も出現して
来たため、左椎骨動脈から3回のACNU動注療
法を行った(Fig. 4a, b)。1回目の動注療法後数
日以内に左手のしびれ感は消失した。3回目の動
注療法時のCTで腫瘍は消失し石灰化巣を残すの
みとなった。さらに11ヵ月後のCTでもシャント
不全による脳室拡張を示すのみで再発はみられな
い(Fig. 4c, d)。

考 察

悪性脳腫瘍の化学療法は、1950年代から60年代
にかけて種々の薬剤を用いて頸動脈注入、髄腔内
投与等を含めいろいろの投与法で、臨床的に試み
られたが、十分な成果を挙げるには至らなかった⁸⁾。その理由の一つとして、血液脳関門を通して
の薬剤の腫瘍部位への移行およびその分布の問題
が注目されている。

すなわち、親水性の薬剤では血液脳関門が保た
れている腫瘍の周囲組織への移行が不十分である
が、脂溶性の薬剤では分子量約450前後のものまで

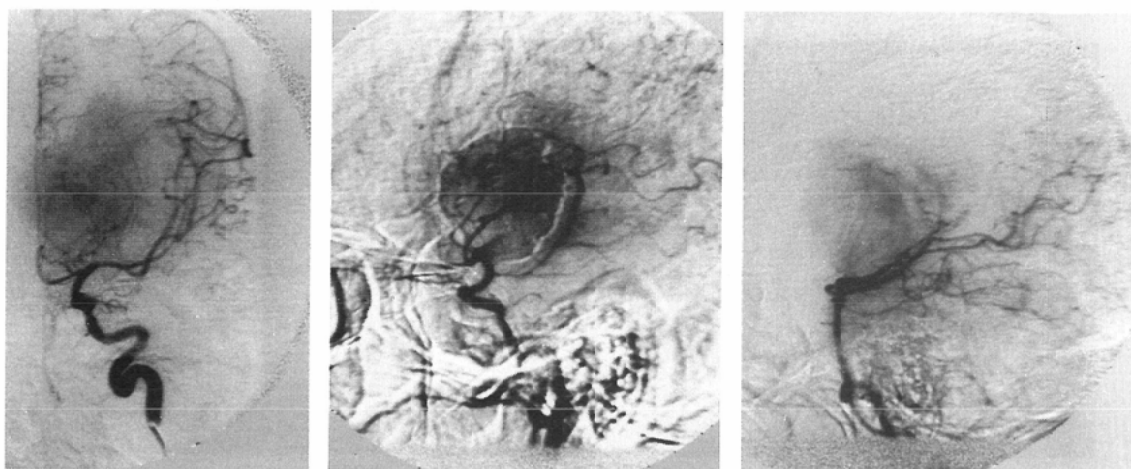


Fig. 3a

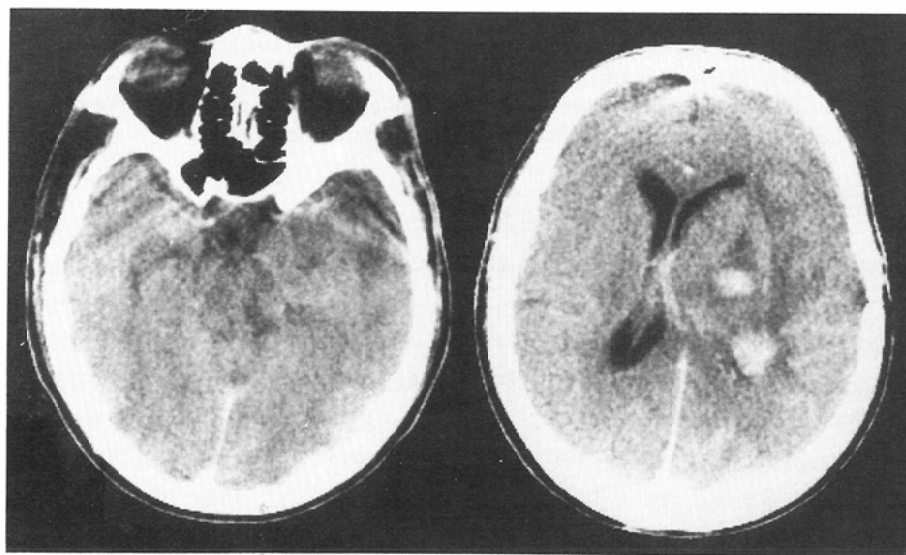


Fig. 3b

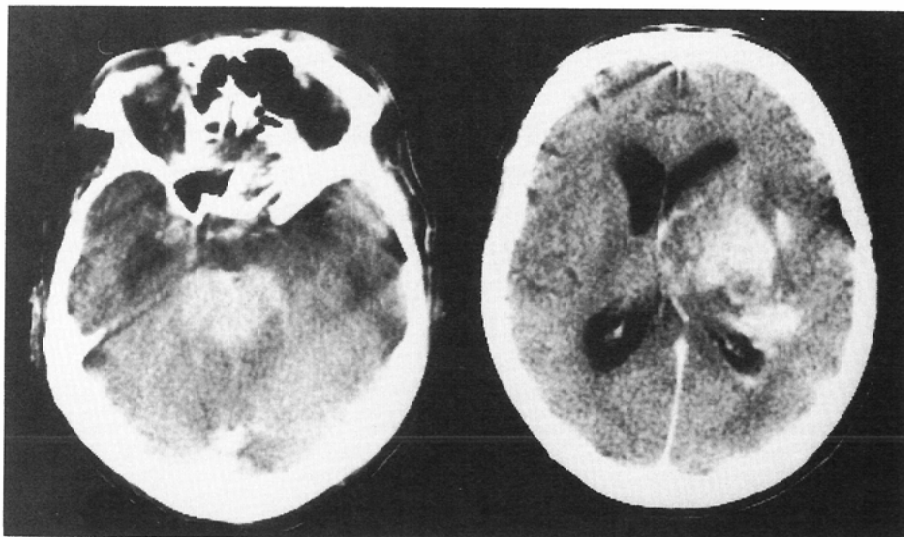


Fig. 3c

Fig. 3 Case 2. A 32-year-old man with anaplastic astrocytoma started receiving i.a. chemotherapy on Jan. 11, 1985. Digital subtraction angiogram obtained at the second courses of i.a. chemotherapy (a: Mar. 1, 1985) show tumor stain with feeding arteries from branches of both left internal carotid and vertebral arteries. Contrast-enhanced CT scans obtained prior to the first courses of i.a. chemotherapy (b: Dec. 17, 1984) and one month after the second (c: Apr. 1, 1985) demonstrate progression of enhanced tumor and surrounding edema and tumor invasion to brain stem.

血液脳関門を容易に透過し、周囲組織、正常脳組織にもよく移行する。もとより脳腫瘍は頭蓋内に限局して存在し、かつ比較的限られた主要動脈からの血流を受けており、静脈内投与に比べて局所の高い薬剤濃度を達成しつつ全身的な副作用を軽減できる動脈内投与が適した腫瘍といえ、ここに悪性脳腫瘍に対する脂溶性抗癌剤による選択的動脈内注入療法が再注目されてきた理由がある⁹⁾¹⁰⁾。

Yamashita らは、17例の glioblastoma に対し ACNU 2 から 3mg/kg を 8 例には静注、9 例には頸動脈内に注入してその生存率を比較し、統計的に有意とは言えないがわずかに動注例が良好であり、また血小板減少の程度は明らかに動注例の方が軽度であったとしている³⁾。

ACNU と同じ脂溶性のニトロソウレア系抗癌剤である BCNU を用いた Greenberg らの報告によると、放射線治療後再発を来した 24 例の astrocytoma (grade 1~2, 5 例, grade 3~4, 19 例)

に対し BCNU の内頸動脈あるいは椎骨動脈からの動注療法を行い、CT 所見上 3 例の complete response を含む 17 例に有効であった¹¹⁾。本研究で検討した ACNU 動注療病例 6 例では、4 例に有効であったと考えられ有効率のみからみる限りほぼ同等の成績と考えられる。

また、Greenberg らによると、放射線治療前に BCNU の動注療法を行った 12 例を含む 36 例中 9 例に動注側の網膜に血管炎がみられ、そのうち 3 例は失明している¹¹⁾。このような BCNU を用いた際の眼への重篤な副作用についてはいくつかの報告がなされており、BCNU 自体の毒性のほかに BCNU の溶解に使われるアルコールによる障害の可能性が示唆されている^{12)~14)}。ACNU はピリミジン塩基の塩酸塩製剤であり水溶性を有するが、生体内では大部分が非イオン化分子として存在し、octanol/water 分配率 (partition coefficient: log P) は 0.92 で脂溶性を示す¹⁾。われわれは ACNU を

生理食塩水に溶解して使用しているので、正常器官および正常脳組織への副作用はACNU自体の毒性だけが問題となる。

また、Levinらによると、ニトロソウレア系薬剤の抗腫瘍効果に対して、脂溶性の至適値が想定でき $\log P$ の値で0.37であるという¹⁵⁾。BCNUの $\log P$ は1.53であり、この点でもACNUの方がBCNUに比べて有利と考えられる。

BCNUの眼への副作用を克服するために眼動脈より末梢に先端を進められる新しいカテーテルの開発もいくつか報告されている^{5)~7)}。われわれは13回の内頸動脈領域への動注療法のうち11回でマイクロカテーテルを使用して、カテーテルの先端を眼動脈分岐部より末梢に留置することができた。しかし、このうちの1例に失明を来した事実は教訓的である。その原因として、自動注入器に

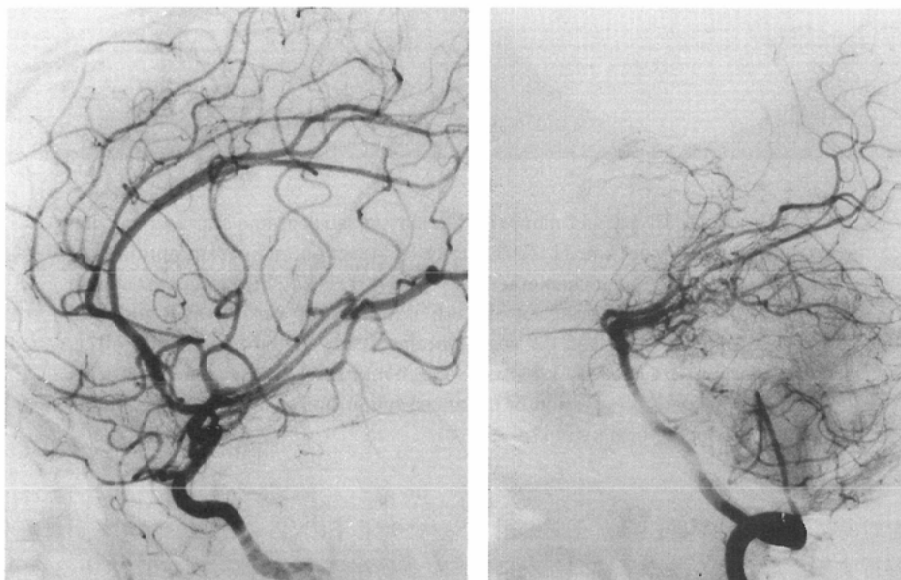


Fig. 4a



Fig. 4b

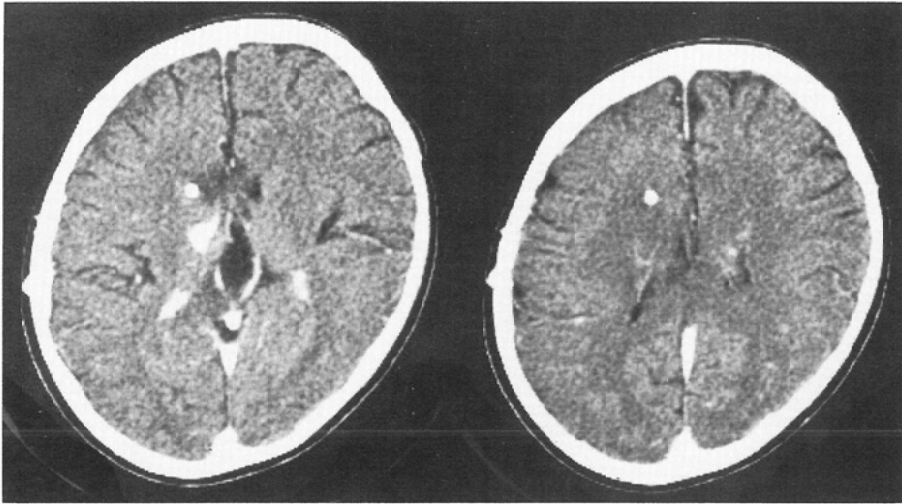


Fig. 4c

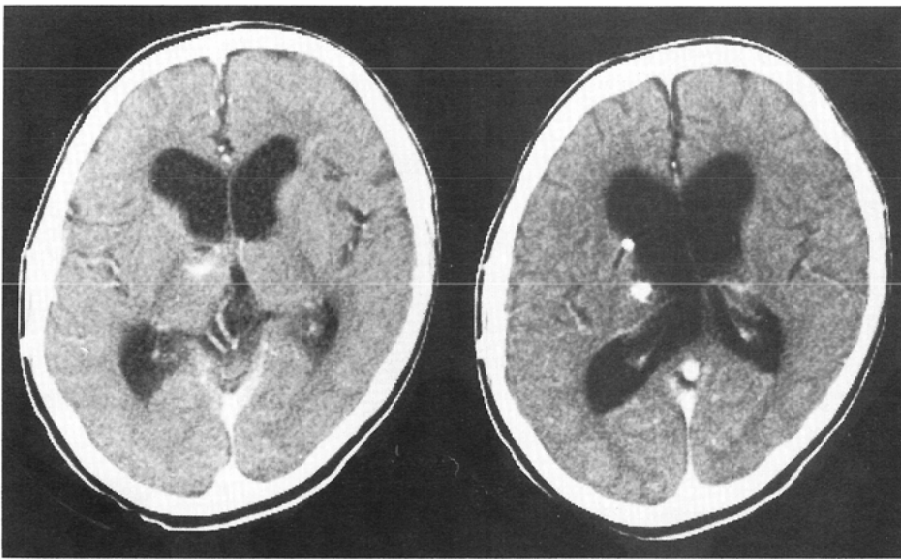


Fig. 4d

Fig. 4 Case 4. A 11-year-old boy with right thalamic glioma started receiving i. a. ACNU chemotherapy on Mar. 22, 1985. Right internal carotid and vertebral arteriograms obtained prior to radiation therapy (a) revealed dilatation of lateral ventricles and no tumor stain. Contrast-enhanced CT scans obtained six weeks before the first courses of i.a. chemotherapy (b: Feb. 8, 1985) show right thalamic enhanced tumor and calcification with mass effect. The follow-up CT (c: Aug. 12, 1985; d: Jul. 11, 1986) show tumor regression and disappearance with remnant of calcification and dilatation of ventricular system due to shunt failure.

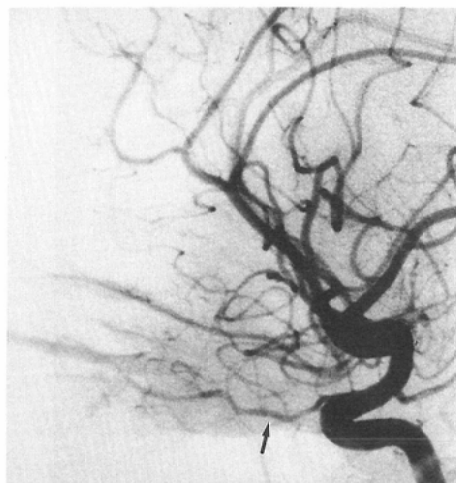


Fig. 5a

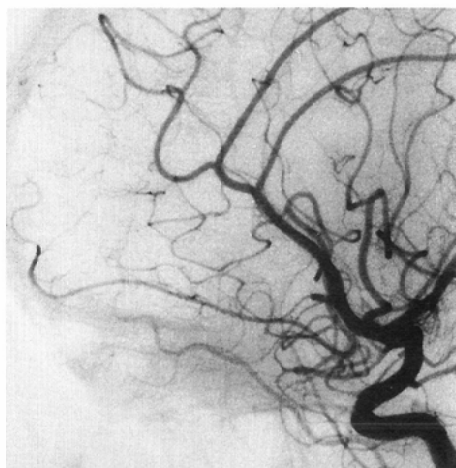


Fig. 5b

Fig. 5 Case 6. A 21-year-old woman with left frontoparietal astrocytoma grade 2.

a. Left internal carotid angiogram obtained one year before i.a. ACNU chemotherapy showing left ophthalmic artery. (arrow) b. Two months after i.a. chemotherapy, left ophthalmic artery was completely occluded at its orifice.

よる動注のあいだにカテーテルの先端が後退し、眼動脈に比較的高濃度の薬剤が流入したと考えるのが妥当と思われる。またこの際注入速度も関係していると考えられる¹⁶⁾。すなわち、2ml/min程度のゆっくりとした注入速度では、血中に入った薬液は攪拌されにくい状態で流れるため、もしカテーテル先端が眼動脈分岐部より近位の屈曲した内頸動脈前壁側に接していた場合、かなりの薬液が眼動脈に流入する可能性がある (Fig. 5)。マイクロカテーテルによる超選択的動注療法における注入中の先端確認の必要性ならびに手技の煩雑さを考慮するとき、より近位からの投与によるACNU動注療法についても検討が必要である。

脳腫瘍に対するACNU動注療法は、腫瘍部位へのdrug exposureをより高めることができ、本研究に示したように放射線治療や静注化学療法で効果の少ない再発脳腫瘍にも有効性が期待されることから、さらに経験を重ねながら改良を進める必要があると考える。

結 語

1) 再発悪性脳腫瘍例6例に対してACNUの動注療法を行い、CT上4例に腫瘍の消失を含め

増殖の抑制がみられた。

2) 経大腿動脈的にマイクロカテーテルを挿入した11回の動注のうち7回(64%)で中大脳動脈内にカテーテル先端を留置できた。

3) マイクロカテーテルを使用した1例に重篤な眼副作用を経験した。

本論文の一部については第213回日本医学放射線学会関西地方会において発表した。

文 献

- 1) 長谷川洋, 早川 徹, 堀 正治, 他: ニトロソウレア系薬剤の抗脳腫瘍効果に関する実験的研究—水溶性剤ACNUと脂溶性剤Me-CCNUの比較—, 脳と神経, 29: 891—898, 1977
- 2) 斉藤義一, 村岡浄明, 中家康博, 他: 悪性脳腫瘍に対する新しいニトロソウレア (ACNU) の治療経験, 癌と化学療法, 5: 779—794, 1978
- 3) Yamashita J, Handa H, Tokuriki Y, et al: Intra-arterial ACNU therapy for malignant brain tumors. Experimental studies and preliminary clinical results. J Neurosurg 59: 424—430, 1983
- 4) Kapp JP, Ross RL, Tucker EM: Supraophthalmic carotid infusion for brain-tumor chemotherapy. Technical note. J Neurosurg 58: 616—618, 1983
- 5) Debrun GM, Davis KR, Hochberg FH: Super-

- selective injection of BCNU through a latex calibrated-leak balloon. *AJNR* 4: 399—400, 1983
- 6) Charnsangavej C, Lee Y, Carrasco CH, et al: Supraclinoid intracarotid chemotherapy using a flow-directed soft tip catheter. *Radiology* 155: 655—657, 1985
- 7) Kapp JP, Parker JL, Tucker EM: Supra-ophthalmic carotid infusion for brain chemotherapy. Experience with a new singlelumen catheter and maeuverable tip. *J Neurosurg* 62: 823—825, 1985
- 8) 星野孝夫: 悪性脳腫瘍の化学療法. その pharmacokinetics, *脳神経外科*, 8: 1007—1016, 1980
- 9) Greenberg HS, Ensminger WD, Seeger JF, et al: Intra-arterial BCNU chemotherapy for the treatment of malignant gliomas of the central nervous system. A preliminary report. *Cancer Treat Rep* 65: 803—810, 1981
- 10) Doppman JL, Dedrick RL, Shook DR, et al: Glioblastoma: Catheter techniques for isolated chemotherapy perfusion. *Radiology* 159: 477—483, 1986
- 11) Greenberg HS, Ensminger WD, Chandler WF, et al: Intra-arterial BCNU chemotherapy for treatment of malignant gliomas of the central nervous system. *J Neurosurg* 61: 423—429, 1984
- 12) Grimson BS, Mahaley MS Jr, Dubey HD, et al: Ophthalmic and central nervous system complications following intracarotid BCNU (carmustine). *J Clin Neurol Ophthalmol* 1: 261—264, 1981
- 13) Shingleton BJ, Biefang DC, Albert DM, et al: Ocular toxicity associated with high-dose carmustine. *Arch Ophthalmol* 100: 1766—1772, 1982
- 14) Gebarski SS, Greenberg HS, Gabrielsen TO, et al: Orbital angiographic changes after intracarotid BCNU chemotherapy. *AJNR* 5: 55—58, 1984
- 15) Levin VA, Kabra P: Effectiveness of the nitrosoureas as a function of their lipid solubility in the chemotherapy of experimental rat brain tumors. *Cancer Chemother Rep* 58: 787—792, 1974
- 16) Blacklock JB, Wright DC, Dedrick RL, et al: Drug streaming during intra-arterial chemotherapy. *J Neurosurg* 64: 284—291, 1986