

Title	脳腫瘍の化学療法，とくに制癌剤の髄腔内投与方法について
Author(s)	山田，良平
Citation	大阪大学，1969，博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/29997">https://hdl.handle.net/11094/29997</a>
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉</a> 大阪大学の博士論文について <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈/a〉</a> をご参照ください。

***Osaka University Knowledge Archive : OUKA***

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

Osaka University

【 44 】

氏名・(本籍)	やま 山	だ 田	りょう 良	へい 平
学位の種類	医	学	博	士
学位記番号	第	1858	号	
学位授与の日付	昭和44年12月15日			
学位授与の要件	学位規則第5条第2項該当			
学位論文題目	脳腫瘍の化学療法，とくに制癌剤の髄腔内投与法について			
論文審査委員	(主査) 教授 陣内傳之助			
	(副査) 教授 芝 茂 教授 石上 重行			

論 文 内 容 の 要 旨

〔目 的〕

脳腫瘍の化学療法においては従来制癌剤の全身ならびに内頸動脈内投与が行なわれてきたが、これらの投与法以外にも中枢神経系に特異的に存在する髄液腔を介する制癌剤の投与法も考えられる。しかし本投与法に関する研究は極めて少なく、かつ断片的であり、未開発の領域であったといえる。本研究は正常ならびに実験的脳腫瘍動物を用いて制癌剤の髄腔内投与を行ない、その有効性ならびに副作用について全身および内頸動脈内投与法との比較検討を試み、髄腔内投与法の有用性を研究した。

〔方法ならびに成績〕

A：正常動物における制癌剤投与後の濃度分布に関する研究

- 1) 血清・髄液・脳組織における濃度分布： 雑種成犬に Endoxan (EX), mitomycin C (MMC) を髄腔内 (IT) 投与 (大槽内に EX 10mg/kg または MMC 0.1mg/kg) し、その血清・髄液・脳組織内濃度の時間的推移を、静脈内 (IV) 投与 (EX 100mg/kg または MMC 1mg/kg), 内頸動脈内投与 (IA) 投与 (IV と等量を30分で注入) のそれと比較検討した。EX 濃度は比色定量法である Epstein-Friedman-Morita 法を用い、MMC 濃度は E. coli B を用いる宮村法により測定した。IV 投与では EX, MMC とともにその血清の濃度は急速に減少する。髄液中の濃度は1時間後に最高となるが血清中の濃度の 1/2-1/5 にとどまる。IA 投与では注入終了30分後でも EX 総量, MMC とともに注入側頸静脈血清に大腿動脈血清の濃度よりも高値をみとめるが、EX 活性化物質では差がない。髄液中の濃度は IV 投与よりも少し高い。しかし IT 投与では EX (総量および活性化物質とも), MMC とともに髄液中の濃度はIV, IA 投与よりもはるかに高値を示した。しかし髄液における EX 活性化物質／

総量の比は常に低値（3—10%）である。

- 2) 脳内各部における濃度分布：家兎に  $^{32}\text{P}$ -thio-TEPA (1 mg 15 $\mu\text{C}$ ) を IV・IA (1 mg/kg), IT (0.1mg/kg) 投与し、1時間後の脳内各部の  $^{32}\text{P}$  の分布を追求した。IT 投与では注入部近傍の脳組織（小脳・後頭部・延髄など）に IV, IA 投与よりも分布が高い。下垂体には各投与方法とも分布が高い。

#### B：制癌剤髄腔内投与方法における副作用に関する研究

- 1) 局所的副作用：家兎に種々の濃度の各種制癌剤を IT 投与し、大脳および小脳の48時間後における脳浮腫発生の程度を、24時間前に投与した RISA (10 $\mu\text{C}$ /kg) の血清に対する脳組織の取り込み率で追求した。

- 2) 全身的副作用：体重約 100 g のラットに 1) と同様種々の濃度の各種制癌剤を IT 投与し、体重増加に与える影響を約 1 カ月観察した。

1) 2) の実験成績はほぼ同様の傾向を示し、EX, Methotrexate (MTX) は比較的多量 (15.0mg/kg, 1.0mg/kg) でも副作用が少ない。MMC, thio-TEPA では 0.1mg/kg, 0.2mg/kg で局所的・全身的副作用がかなり強く惹起される。Nitromin (HN<sub>2</sub>-0), 5-fluorouracil (5-FU), vinblastine sulfote (VLB) では少量の IT 投与で死亡するものもあり、IT 投与には不適と考えられる。

#### C：脳腫瘍動物における制癌剤投与方法の研究

- 1) 深部脳腫瘍に対する制癌剤の投与方法：家兎大脳の深部に VX 2 癌腫を移植し、実験的脳腫瘍を作り、7—10日目に EX の IT (大槽内に 10mg/kg) 投与を行ない、その血清・髄液・腫瘍部・脳正常部における濃度の時間的推移を、IV (100mg/kg), IA (IV と同量を20分で注入) 投与のばあいと比較検討した。腫瘍部における EX 総量濃度は IA 投与が最も高く、注入開始後30分で対側脳正常部の約 4 倍に達する。IV 投与でも 1 時間後の腫瘍部には脳正常部の約 2 倍の濃度を認める。IT 投与では 4 時間後でも髄液における濃度は極めて高いが、この深部脳腫瘍には脳正常部とほぼ等しく低値をみるにすぎない。

- 2) 表在性脳腫瘍に対する制癌剤髄腔内投与方法：2～3×10<sup>5</sup> 個腹水型吉田肉腫細胞を、Lindberg にならって体重約 100 g の呑竜系ラット頭蓋内クモ膜下腔に移植し、48時間後より種々の濃度の EX, MMC, MTX を IT 投与し、腹腔内 (IP) 投与群ならびに非治療群と生存日数を比較した。非治療群は表在性脳腫瘍を生じて平均 6 日で死亡するが、制癌剤投与群は IT, IP 投与群とも生存日数の延長がみられ、とくに IT 投与群は IP 投与群よりも少ない量で非治療群の 1.5～2 倍の延命効果がえられた。

#### D：臨床経験

上記基礎実験の成績に基づいて臨床例に制癌剤の IT 投与を行なった。すなわち glioma や転移性脳腫瘍の手術時、腫瘍摘出または切除局所に EX 100mg ないし MMC 1.0mg を 27 例に投与した。さらにこれらのうち 11 例には MTX を 5 mg/日または 10mg/日/週 2 回を 1 カ月以上にわたって、Ommaya c. s. f. reservoir などを介して脳室内または腫瘍切除残腔に投与した。経過観察期間が短かく（最長 1 年 4 カ月）、症例も少なく、正確を期しがたいが、

現在10例が生存しており、またこれまで特記すべき副作用も認めていない。さらに長期間の観察が必要であるが再発の防止・延命に効果があるものと考えている。

〔総括〕

脳腫瘍に対する制癌剤の髄腔内投与法の有用性について研究し、つぎの結論をえた。

- ①髄腔内投与に用いる制癌剤は、EX, MTX では比較的少量を用いても過量による副作用は少なく、MMC, thio-TEPA は比較的少量なら可能である。HN<sub>2</sub>-0, 5-FU, VLB は適しない。
- ②髄腔内投与は全身および頸動脈内投与に比して髄液における薬剤 (EX, MMC) 濃度が比較的長時間、著るしく高く維持される。
- ③髄腔内投与 (thio-TEPA) を行なうと、注入部近傍の脳組織に薬剤の分布が高い。各投与法とも下垂体には高い分布をみる。
- ④髄腔内投与法は脳深部の腫瘍に対する効果は疑わしく、表在性脳腫瘍に対しては効果が期待される。
- ⑤脳腫瘍患者に制癌剤 (EX, MMC, MTX) の髄腔内投与を行ない、再発の防止・延命に効果をえたと考える。

### 論文の審査結果の要旨

脳腫瘍の化学療法、とくに制癌剤の髄腔内投与法について、正常動物における濃度分布の特徴および副作用 (急性期の脳腫瘍の発生の程度および長期間にわたる体重増加の影響) について、さらに深部脳腫瘍および表在性脳腫瘍における腫瘍の濃度分布および治療効果について基礎的実験を行ない、全身投与・頸動脈内投与法との比較検討を行なった。そして次の結論をえた。

- 1) 髄腔内投与法は血中投与の少量で、髄液の濃度に非常に高い値が数時間綿持され、投与部近傍の脳組織に取り込みが高い。
- 2) 髄腔内投与のさい、副作用のみられない投与量は Endoxan 15.0mg/kg, Mitomycin 0.03 mg/kg, thio-TEPA 0.1mg/kg, Methotrexate 0.3 mg/kg である。なお Nitromin, 5-fluorouracil, Vinblastine は適さないと考えられる。
- 3) 天幕上の深部脳腫瘍に対する制癌剤の大槽内投与は腫瘍への取り込みが低いが、しかし、髄液の接触の広い表在性脳腫瘍に対しては、全身投与よりも遙るかに少ない投与量で延命効果がえられた。
- 4) 以上の結果にもとずいて、glioma, medulloblastoma などの臨床例 (計27例) に投与を試み、これらの中、とくに11例には長期間投与を行なった。副作用としては発熱以外とくに認められず、効果は現在なお追跡中であるが統計的予後より考えて生存期間は延長している。