The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	制癌剤1, 3-bis (2-chloroethyl) -1-nitrosourea (BCNU) の家兎前房水中および硝子体中における薬物動力学
Author(s)	上野, 則夫
Citation	大阪大学, 1982, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/33531
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、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

【21】

氏名・(本籍)	上野則夫（うえの のりお）
学位の種類	医学博士
学位記番号	第 5761 号
学位授与の日付	昭和57年7月29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	**制癌剤1,3-bis(2-chloroethyl)-1-nitrosourea(BCNU)の家兎前房水中および硝子体中における薬物動力学**
論文審査委員	(主査) 教授 真鍋 禮三 (副査) 教授 吉田 博 教授 和田 博

論文内容の要旨

〔目　的〕

制癌剤1,3-bis(2-chloroethyl)-1-nitrosourea(BCNU)はアルキル化剤の1種であり，種々の人癌の治療に用いられている。悪性眼内腫瘍に対する化学療法の確立を目標にして，私たちは実験的に家兎虹彩上に移植されたBrown-Pearce epithelioma やGreene melanoma に対してBCNU眼内注射や結膜上に埋没されたシリコーンバルーンによるBCNU持続投与が有効であることを報告した。本研究は薬物動力学の手法を用いて，点眼法，結膜下注射，静脈注射によるBCNUの前房内および硝子体内への移行経路を調べ，それらの投与法を評価したものである。

〔方法ならびに成績〕

前房水中および硝子体中のBCNUはエーテル抽出後Bratton-Marshall 試薬による比色法により定量した。

1．静脈注射後のBCNU血中濃度

BCNU(5mg/kg体重)を家兎の耳静脈に注射後，3～20分間隔で約2.5mℓの血液を耳動脈より採取し，血中BCNU濃度を求めた。BCNU濃度のtime course を作り，薬物動力学のパラメーターを計算し，下記のシュミレーション式(two-compartment model)を得た。

$$Cb=0.422e^{-0.00568t}+3.17e^{-0.136t} \quad \cdots\cdots\cdots\cdots(1)$$

ただし，Cbは血中BCNU濃度，tは経過時間，eは自然対数の底である。

2．静脈注射後の前房水中および硝子体中BCNU濃度

上記と同様の方法で前房水中および硝子体中のBCNU濃度のtime-course を作り，薬物動力学パ

ラメーターを計算し，下記のシュミレーション式を得た。

前房濃度　$Ca=1.29e^{-0.0304t}+0.919e^{-0.218t}$　……(2)

硝子体濃度　$Cv=0.247^{-0.00519t}+0.241e^{-0.0388t}$　……(3)

さらに，前房水中硝子体中の理論初濃度とそれぞれの体積と BCNC の拡散に関与する接触面積から単位面積当りの理論輸送量を計算すると，前房へは0.00109 μg / mm²，硝子体へは 0.00105 μg/mm² となりほぼ同じ値を得た。この結果から，BCNU の眼内移行量はそれが拡散する接触面積に関連し，blood-aqueous barrier や blood-retina barrier などの生理学的な barrier 機能とは関係がないことが明らかになった。

3．結膜下注射（2 mg / eye）後の前房および硝子体中の BCNU 濃度

前述と同様の方法で薬物濃度の time-course を求め，下記の式を得た。

$Ca=4.14e^{-0.0360t}+62.3e^{-0.169t}-98.6e^{-0.248t}$　……(4)

$Cv=1.31e^{-0.0380t}-1.44e^{-0.0948t}$　……(5)

4．点眼（0.2mg/eye）後の BCNU 前房内濃度

time-course より薬物動力学パラメーターを計算し，下記の式を得た。

$Ca=45.7e^{-0.105t}-50.1e^{-0.203t}$　……(6)

5．薬物濃度曲線下面積（Area under the curve)（AUC）の計算

Bioavailability の指標である AUC を(2)〜(6)式を用いて，それぞれの投与法について計算した。また文献より推定された BCNU の治療濃度を基準にして，治療農度を保持し得る部分の time-course について AUC を計算した。それらの結果は下表の通りであった。

Area under the curve(AUC) after BCNU treatment of rabbits

	Aqueous[(μg/mℓ)・min]			Vitreous[(μg/mℓ)・min]	
	IV	SC	TA	IV	SC
$AUC_{sim}^{0\to\infty}$	46.6	140	190	53.4	19.3
$AUC_{sim}^{t\to t'(c=0.4)}$	33.3	129	187	3.98	1.99
$AUC_{sim}^{t\to t'(c=0.05)}$	45.0	139	190	43.7	18.0

IV, intravenous injection; SC, subconjunctival injection; TA, topical application. IV dose was 5 mg/kg body weight(mean total dose, 19.2 mg/rabbit); SC dose, 2 mg/eye; TA dose, 0.2 mg/eye.

〔総　括〕

1．静脈注射後の BCNU の眼内移行は，blood-aqueous barrier や blood-retina barrier を通過して，物理的 BCNU 拡散に関与する接触面積に関連することが明らかになった。

2．結膜下注射後の BCNU の眼内移行には，pharmacokinetic parameter の計算により，前房へは two-compartment model，硝子体へは one-compartment model があてはまることが推定された。また点眼後の BCNU 眼内移行は前房のみに認められ，one-compartment model があてはまった。

3．AUC の計算結果より，前房内の腫瘍には点眼法が有効であり，網膜あるいはブドウ膜の腫瘍に

対しては静脈注射による投与法が有効であると推論された。

論文の審査結果の要旨

制癌剤 1,3-bis(2-chloroethyl)-1-nitrosourea(BCNU) を，点眼法，結膜下注射，静脈注射により家兎に投与し，前房と硝子体における BCNU のtime-course を求め，それらを薬物動力学の手法で解析し，下記の事柄を明らかにしている。1．静脈注射後の眼内移行は blood-ocular barrier の影響を受けず，単純拡散による。2．結膜下注射後の眼内移行は，前房へは two-compartment model，硝子体へは one-compartment model があてはまる。3．点眼後の BCNU は前房のみに認められ，one-compartment model があてはまる。次に，それらの投与法を評価するため薬物濃度曲線下面積(AUC) を計算し，前房における最も大きい AUC を得る投与法は点眼法であり，硝子体におけるそれは静脈注射であることを明らかにしている。したがって，本研究は化学療法剤による眼内悪性腫瘍の治療法の確立に寄与するものである。