

Title	脳腫瘍に対するACNU髄腔内化学療法に関する実験的・臨床的研究：髄腔内投与ACNUの急性毒性，薬理学的動態ならびに悪性leptomeningeal tumorの治療効果について
Author(s)	永谷，雅昭
Citation	大阪大学，1988，博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/36475
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、 https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed 大阪大学の博士論文について 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

氏名・（本籍）	なが 永	たに 谷	まさ 雅	あき 昭
学位の種類	医	学	博	士
学位記番号	第	8357	号	
学位授与の日付	昭和63年10月19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	脳腫瘍に対するACNU髄腔内化学療法に関する実験的・臨床的研究—髄腔内投与ACNUの急性毒性、薬理学的動態ならびに悪性leptomeningeal tumorの治療効果について—			
論文審査委員	(主査)			
	教授 最上平太郎			
	(副査)			
	教授	森	武貞	教授 園田 孝夫

論文内容の要旨

〔目 的〕

悪性 leptomeningeal tumor とくに悪性 glioma の脳軟膜への播種，すなわち menigeal gliomatosis の治療成績はきわめて悪い。従来，悪性 leptomeningeal tumor に対する治療として，中枢神経系放射線療法および化学療法が行われている。とくに本病態に対する特異的な化学療法として，MTX, Ara-Cなどの髄腔内投与が可能な抗癌剤による髄腔内化学療法が試みられている。しかし，menigeal gliomatosis においては，これらの抗癌剤は glioma に対し抗腫瘍効果が低く，私たちの経験でも有効な治療効果は得られていない。一方 nitrosourea 系抗癌剤 ACNU (nimustine hydrochloride) は，glioma に対する強い殺細胞効果を有する脂溶性薬剤であるが，親水性要素を併せもち髄腔内投与も可能な薬剤と考えられる。本研究では，meningeal gliomatosis に対する ACNU 髄腔内投与による治療の妥当性を検討した。

〔方法ならびに成績〕

動物実験に置いて ACNU 髄腔内投与は，投与量を選択することにより (1.5mg/kg)，局所のおよび全身的毒性を避けることができた。さらに Wistar ラットの大型槽内に Walker256 carcinosarcoma cell を移植し作成した実験的悪性 leptomeningeal tumor において，1.5mg/kg の ACNU 髄腔内投与療法により有意な治療効果が得られた。また ACNU 投与後の pharmacokinetics の検討で，静脈内投与では glioma 細胞に対し殺細胞効果のある髄腔内 ACNU 濃度は得られなかった。しかし全身投与の 1/10 量の ACNU 髄腔内投与を行った実験では，投与局所およびその近傍で少なくとも 60 分以上 glioma に対し殺細胞効果のある髄腔内 ACNU 濃度が得られることが確認された。しかし ACNU 髄腔内投与で

も遠隔部の髄腔内ACNU濃度は十分に上昇しないことが明らかにされた。ついで臨床研究として、従来の治療が無効であった悪性 leptomeningeal tumor 6 例に対し生理的食塩水に溶解したACNUを1回5mgないし10mgを脳室内あるいは腰部くも膜下腔に投与した。投与後、意識障害、痙攣、局所症状、などの局所急性毒性によると考えられる神経症状の発現は認められなかった。6例中3例で治療経過中に、髄液細胞診の陰性化がみられた。さらに、ACNU10mg脳質内投与例で、少なくとも60分間、投与局所で glioma に対し十分に殺細胞効果のあるACNU濃度が得られた。しかし投与後腰部くも膜下腔より得られた髄液、ならびに静脈血中では、ACNU濃度は測定限界 ($0.04 \mu\text{g}/\text{ml}$) 以下であった。ついでACNU10mgを100mlの生理的食塩水に溶解し、20分で脳室内へ注入し、同時に腰椎穿刺により髄液を腰部より自然排出させる、ACNU髄腔内灌流を試みた。この方法によりACNU脳室内投与でも腰部くも膜下腔液内ACNU濃度は glioma に対し殺細胞を有する濃度が得られた。

〔総括〕

難治性の病態である悪性 leptomeningeal tumor, とくに menigeal gliomatosis に対する新たな治療法を探るためACNUの髄腔内投与による治療を試みた。その結果、投与量を選ぶことにより局所的、全身的副作用を避けることが可能であった。また動物実験で有意な治療効果が得られた。臨床例においても急性毒性は認められなかった。pharmacokinetics の検討では投与局所およびその近傍で、毒性の認められない投与量で glioma 細胞に対し有効な濃度が検出された。しかし投与部よりはなれた髄液内では十分なACNU濃度の上昇はみられなかった。ACNU溶液を脳室より腰部くも膜下腔へ灌流する投与法で、腰部くも膜下腔髄液中にも有効なACNU濃度が検出された。またACNU髄腔内投与では血液中のACNU濃度の上昇は低く、全身的副作用を避け得ることが示唆された。よって、比較的頻回な投与も可能であると考えられた。以上よりACNU髄腔内投与は悪性 leptomeningeal tumor に対し、それぞれの病態による投与経路、投与方法を工夫することにより、新たに有効な治療法となり得ることが示唆された。

論文の審査結果の要旨

悪性 leptomeningeal tumor とくに menigeal gliomatosis の治療成績は悪く、現在のところ有効な治療法がない。本研究は抗癌剤ACNU髄腔内投与による本病態治療の可能性について、実験的・臨床的に検討したものである。動物を用いた実験的研究で、ACNU髄腔内投与は投与量を選べば急性毒性を避けることが可能であり、また髄膜癌腫症動物で治療効果を有することが判明した。薬理学的動態の研究では、ACNU髄腔内投与で glioma に対し殺細胞効果のある髄腔内濃度が一定時間得られることが確認された。しかし投与部より遠隔部の髄液内濃度は十分に上昇しないことが明らかにされた。さらに臨床的研究により、上記の実験結果が裏づけられた。本研究は、難治性の leptomeningeal tumor に対する新しい治療法開発の可能性を示したものであり、学位に値するものとする。