



Title	脳腫瘍に対する髄腔内化学療法に関する研究－抗癌剤頭蓋内分布の検討
Author(s)	黄, 祖源
Citation	大阪大学, 1988, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/36541
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

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

氏名・(本籍)	黄	祖	源
学位の種類	医	学	博 士
学位記番号	第	8265	号
学位授与の日付	昭和	63年	6月9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	脳腫瘍に対する髄腔内化学療法に関する研究－抗癌剤頭蓋内分布の検討		
論文審査委員	(主査) 教 授	最上平太郎	
	(副査) 教 授	垂井清一郎	教 授 森 武貞

論文内容の要旨

〔目的〕

悪性leptomeningeal tumorに対する抗癌剤髄腔内化学療法の有用性を検討するため、アイソトープ標識薬剤を用い、投与後の頭蓋内分布を実験動物において観察した。

〔方法ならびに成績〕

ケタラール腹腔内麻酔を行った体重150 gの正常および髄膜癌腫症ラットの大槽内に、0.1 mlの蒸留水に溶解した¹⁴C-ACNUまたは¹⁴C-5-FU 1 μ Ci、あるいは³H-MTX 10 μ Ciを経皮的に投与した。その後、正常ラットでは投与5, 15, 30, 60および180分後(各群3匹)に、髄膜癌腫症ラットでは投与5, 30, 180分後に屠殺、直ちに脳を取り出し凍結し、-18°Cに冷却したcryostatで厚さ20 μ の冠状脳切片を作成した。¹⁴C-ACNUおよび¹⁴C-5-FU投与群の脳切片は7日間、また³H-MTX投与群の脳切片では4週間、暗室でフィルムに密着露光後現像し、autoradiogramを作成し、各抗癌剤の頭蓋内分布を観察した。Autoradiogramの定量にはdensitometerを使用し、局所抗癌剤濃度を算出した。

(1) ¹⁴C-ACNU投与5分後では、脳底部、迂回槽、海馬溝などクモ膜下腔とそれに面する脳表層および脳室壁表層に強いradioactivityを認めた。投与15および30分後では、radioactivityは5分後と同様な分布を示したが、濃度は明らかに低下していた。その後時間の経過とともにradioactivityの低下を認め、脳表層より深部への浸透は見られなかった。局所濃度を経時的に定量評価すると、脳表層では投与5分後に最大値を示し、局所濃度半減期は約10分であった。脳表層より1 mmの部位でも、radioactivityは投与5分後に最大値を示した。

(2) $^{14}\text{C}-5-\text{FU}$ 投与5分後では、 $^{14}\text{C}-\text{ACNU}$ と同様にクモ膜下腔、脳表層および脳室壁表層に強いradioactivityが認められた。投与15および30分後ではradioactivityは脳表層より脳深部へ浸透するのが観察された。その後、時間の経過とともに全体としてradioactivityの低下が認められたが、脳深部への浸透はさらに進んだ。定量的には、脳表層のradioactivityは $^{14}\text{C}-\text{ACNU}$ と同様投与5分後に最大値を示したが、その後の低下は緩徐で局所濃度半減期は約21分であった。脳表層より1mmの部位では、投与5分後局所濃度はすでに脳表層の40%に達していた。

(3) $^3\text{H}-\text{MTX}$ 投与5分後では、クモ膜下腔に強いradioactivityを認めた。脳組織内への浸透は、わずかであった。投与30分後では、クモ膜下腔のradioactivityは低下していたが、脳組織内への浸透はやや増加していた。その後時間の経過とともにradioactivityの低下を認めたが、深部への浸透はそれほど認めなかった。局所濃度の経時的定量評価では、脳表層および深さ1mmの部位におけるradioactivityは投与15分後に最大値を示した。脳表層における局所濃度半減期は、約40分であった。

(4) 頸膜癌腫症ラットにおいては、腫瘍細胞がクモ膜下腔で10-20層に増殖した比較的早期の病態では、 $^{14}\text{C}-\text{ACNU}$ は正常脳と同様な分布を示した。しかし、腫瘍の増殖がさらに進み髄液腔の閉塞が生じると、分布が左右不均一となったり停滞するのが見られた。さらに腫瘍が増殖し塊状となると、 $^{14}\text{C}-\text{ACNU}$ は腫瘍の表層にのみ分布し、内部へは浸透しなかった。

〔総括〕

水溶性抗癌剤である $5-\text{FU}$ およびMTXは、髄腔内投与後脳深部へ浸透するが、その大きさは分子量に影響される。一方脂溶性抗癌剤であるACNUは、正常ラット髄腔内投与後クモ膜下腔および脳表層に速やかに分布するが、血中への消失が早く脳内部への浸透は極めて弱いことを実験的に示すことができた。Leptomeningeal tumor存在下では、腫瘍増殖の比較的早期の段階でACNUはクモ膜下腔および腫瘍組織に正常脳におけると同様均一に分布した。しかし、腫瘍増殖が進行し髄液腔の閉塞が生じると局所に高濃度の薬剤が接触する危険がある。また、塊状に増殖した腫瘍の内部までは抗腫瘍効果は期待できない。以上、悪性leptomeningeal tumorに対する髄腔内化学療法は、投与法、投与量および病期などを選ぶことにより、比較的安全で有用な治療法となる可能性が示された。

論文の審査結果の要旨

悪性gliomaや癌の髄腔内播種すなわち髄膜膠腫症や癌腫症は比較的高率に発生する重篤な病態であるが、未だ有効な治療法は確立されていない。本研究は本病態に対し抗癌剤髄腔内投与による治療についてラットを用い、薬剤の頭蓋内分布をautoradiographyにより検討したものである。

その結果、水溶性抗癌剤と比較し、脂溶性抗癌剤であるACNUは髄腔内投与後脳表層にのみ分布、脳深部への浸透は極めて弱いことが示された。ラット髄膜癌腫症ではACNUはくも膜下腔にうすく増殖した腫瘍細胞には到達するが、塊状をなす腫瘍内部には浸透しないことが示された。

以上の結果、ACNU髄腔内投与は毒性の面から正常脳に対して比較的安全であり、髄膜膠腫症等に

対し有効な治療法となりうるもので、臨床応用上極めて有用であり、学位に値する研究と考える。