第8回 日本臨床薬理学会 1987年11月19~20日 松江

塩酸ニムスチン (ACNU) の血液および脳・脳腫瘍組織内濃度—マンニトールによるBBB openingの影響—

堀 智 勝*¹ 竹 信 敦 充*¹ 岡 本 久 代*¹
渡 辺 高 志*¹ 山 根 雅 之*² 田 淵 二 三 枝*²
龍 原 徹*²

ニトロソウレア系の抗悪性腫瘍剤である塩酸ニムスチン (ACNU) は、脳腫瘍、消化器癌などに用いられている薬剤であるが、脳腫瘍治療の際には内頸動脈注入がしばしば用いられる。

ACNU は、1) 欧米でよく使用されている BCNU のように溶解するさいアルコールを必要としないためにアルコールに伴う視力障害がおきない、2) 水溶性：脂溶性両方の性質をもつ (log P=0.92) 薬剤であるために容易に溶解することができるので注入にともなう血管痛や血管毒性がない、3) 半減期が約 40 分と短く組織内に急速に分配される、4) 静注に比べて悪性脳腫瘍組織内への取込みが有意に高い、等の特徴を有するため脳腫瘍の治療にさいしても動注療法がしばしば用いられる由縁である。

われわれは従来より ACNU の内頸動脈注入が静注より有意にヒト脳腫瘍組織内移行に関して優れていることを報告してきた。今回マンニトール (M) による血液脳関門の一時的 opening が薬剤の脳、脳腫瘍、腫瘍近傍組織での取込みを増加させるか否かを、担脳腫瘍ラットモデルをもちいて検討したので報告する。

方法：Neuwelt らの方法に従い、体重 280~320 g の CD Fischer 雄 rat を用い、ネンブタール麻酔下気管切開を行う。ついで外頸動脈を露出

し、内径 1.67 mm、外径 2.42 mm の cannule を外頸動脈から総頸動脈に bevel を内頸動脈に向けて挿入 mannitol などの薬剤注入用とした。さらに大腿静脈から 2% Evans Blue (2 ml/kg) を BBB 開存の指標として注入した。Rat を 3 群にわけ生食、20% mannitol (M)、25% M 注入群とした。実験を 2 群にわけ正常群、担脳腫瘍群についてマンニトールの影響を検討した。担脳腫瘍 rat の作製は 20±1 日で腫瘍死する RG-12 glioma モデルを用いた。すなわち培養脳腫瘍細胞 (RG-12)、10,000 個を半定位的に rat 脳内に移植したのち神経症状の出現をみた段階で実験に移した。

Evans Blue 注入後内頸動脈に生食、20 M、25 M を 0.12 ml/sec×30 sec かけて注入した。注入後ただちに ACNU 20 mg/kg を同一カニューレからさらに注入しその 10 分後に開胸し、心臓より採血後、開頭し脳を採取した。

単位重量あたりの ACNU 濃度測定は Me-OH-0.1% NH₄H₂PO₄ (20:80)、pH 2.8 の条件で血液は同量の pH 3.5 の緩衝液と混合し、脳は約 20 倍容量の緩衝液を加えホモジナイズし遠心分離後、上清液をそれぞれエキストレートで処理し、HPLC で分析した。資料の血液および脳サンプルに既知量の ACNU を添加し検量線を求めて計測した。

正常脳では、右脳/血液比を算出し生食 (n=5)、20 M (7)、25 M (5)、3 群で有意差検定 (Wil-

*¹ 鳥取大学脳神経外科
〒683 米子市西町 36-1

*² 同 薬剤部

Tab. ACNU Level Ratio of Tissue to Blood
Group I

Saline injected group	BT	AB	DB	CB
1	1.97	1.10	1.06	0.80
2	2.68	1.60	1.71	1.19
3	2.91	1.22	1.56	0.65
4	1.00	0.33	0.47	0.22
5	0.71	0.68	1.27	0.45
mean	1.85	0.99	1.21	0.66

Group II

20% mannitol inj. group	BT	AB	DB	CB
1	2.37	1.91	1.84	1.25
2	3.29	2.47	2.91	1.23
3	3.08	3.69	3.85	2.30
4	4.14	3.08	3.99	1.87
5	4.81	5.32	4.65	1.49
mean	3.54	3.29	3.45	1.63

Group III

25% mannitol inj. group	BT	AB	DB	CB
1	7.93	6.47	9.93	2.77
2	5.57	3.16	3.59	1.40
3	3.87	3.96	3.74	1.27
4	10.13	7.81	5.85	1.48
5	3.57	1.78	1.26	0.44
mean	6.21	4.64	4.87	1.47

BT: brain tumor, AB: adjacent brain,
DB: distant brain, CB: contralateral brain.

coxon rank sum test) を行った。担脳腫瘍モデルでは脳腫瘍(BT), 脳腫瘍近傍組織 (adjacent brain tumor tissue [AB]), 脳腫瘍遠隔部位 (distant brain tissue [DB]), 反対側脳組織 (contralateral brain tissue [CB]) ACNU 濃度/血液濃度を各群(5匹ずつ)で算出し t 検定を行った。

結果: 正常脳では ACNU 注入側(右)で I 群(生食)の脳/血液比平均 2.21, II 群(20 M)平均 2.91, III 群(25 M)平均 4.19 で 25 M 群は生食群より有意に ACNU の脳内移行が高かった。担脳腫瘍実験では, Tab. のごとくであり,

有意差検定では, 脳腫瘍組織では, 20% M, 25% M 群はいずれも組織/血液比が生食群より有意に高かった。20% M と 25% M では 25% M 群で増加傾向にあったが有意差がなかった。AB でも脳腫瘍組織での検討と同じ結果であった。DB でも同じ傾向であり, 20% M で生食注入群に比べ, 明らかに腫瘍, 腫瘍近傍組織, 腫瘍遠隔部, 反対側脳組織で ACNU の組織内移行率が優れていた。これらの結果は水溶性薬剤であるメトトレキサートなどで 25% M でないと腫瘍移行率が有意差を示さないという結果と異なっていた。

結論: 本実験では水溶性, 脂溶性両方の性質をもつ ACNU は, 20% マンニトールで明らかに腫瘍および近傍組織内薬剤移行率が高く, 正常脳での実験では 25% M でないと ACNU の脳内移行率は生食注入に比べて有意差を示さなかった。すなわち薬剤の移行を増加させる目的でマンニトールを脳腫瘍治療にもちいる場合には 20% が正常脳にたいする毒性軽減の観点からは適当であるとおもわれた。

またこれらの結果は脳血液関門の本態を解明するうえに重要な知見であると考えられる。

さらに ACNU の髄液への移行を含めて臨床および実験的に研究を続けてゆきたい。

文 献

- 1) Hori, T., Muraoka, K., Saito, Y., et al.: Influence of modes of ACNU administration on tissue and blood drug concentration in malignant brain tumors. *J. Neurosurg.*, **66**: 372-378 (1987).
- 2) Nakamura, T., Asami, M., Kawada, K. et al.: Mechanism of action of 1-(4-amino-2-methylpyrimidine-5yl) methyl-3- (2-chloroethyl) -3-nitrosourea (ACNU) in leukemia cells. *Jpn. J. Cancer Chemother.*, **5**: 991-1000 (1978) (in Japanese).
- 3) Neuwelt, E. A., Frenkel, E. P., Diehl, J. et al.: Reversible osmotic blood-brain barrier disruption in humans: implications for the chemotherapy of malignant brain tumors. *Neurosurgery*, **7**: 44-52 (1980).