ACNU 動注療法における薬物動態について

奥村 禎三・山下 純宏・徳力 康彦・半田 肇・岩川 精吾*・塚本 豊久*
奥村 勝彦*・堀 了平*

Pharmacokinetics in Intra-arterial ACNU Therapy for Malignant Brain Tumors

Teizo OKUMURA, Junkoh YAMASHITA, Yasuhiko TOKURIKI, Hajime HANDA,
Seigo IWAKAWA*, Toyohisa TSUKAMOTO*, Katsuhiko OKUMURA*
and Ryohei HORI*

*Departments of Neurosurgery and *Pharmacy, Kyoto University, Kyoto*

Abstract

The intra-arterial administration of 3-[4-(amino-2-methyl-5-pyrimidinyl)methyl]-1-(2-chloroethyl)-1-nitrosourea hydrochloride (ACNU) was carried out in an attempt to achieve more effective delivery of ACNU to tumor cells with fewer systemic side effects. The concentration of ACNU in the blood, tumor tissue, and cerebrospinal fluid in 20 cases of malignant brain tumor was measured by high-performance liquid chromatography and the pharmacokinetics of ACNU were compared between intravenous and intra-arterial administration of the same dose of ACNU, using parameters of the mean concentration (MC) and area under the curve (AUC), and analyzed by the two compartment model. In three cases, intra-arterial administration of ACNU was carried out following blood-brain barrier (BBB) disruption. (1) The MC and AUC in the blood were not significantly different between the intravenous and intra-arterial administration groups. (2) On the other hand, both MC and AUC in the brain tumor tissue were significantly higher in the intra-arterial administration group than in the intravenous administration group. (3) The concentration of ACNU in the cerebrospinal fluid remained below 1 ng/ml in both groups. (4) Analysis using the two compartment model also revealed that the concentration of ACNU in tumor tissue was consistently higher in the intra-arterial administration group than in the intravenous administration group. (5) In the hyperosmolar BBB disruption group, MC and AUC in tumor tissue tended to be higher but varied among the cases. (6) No marked side effects due to the intra-arterial administration of ACNU were observed. This study indicates the superiority of intra-arterial ACNU administration to intravenous administration.

Key words: brain neoplasms, pharmacokinetics, intra-arterial chemotherapy, ACNU

I はじめに

悪性脳腫瘍に対する化学療法剤としては、血液脳関門(以下 BBB)を通過し、cell cycle nonspecific agent であるニトロソウレア系抗腫瘍剤が広く使われている。ACNU は

本邦で開発されたニトロソウレア系抗腫瘍剤であり、水溶性故に血管内投与が容易であるという特徴を持っている³⁾。ACNU の投与方法は 2~3 mg/kg を約 6 週間ごとに静脈内に投与するのが一般的であるが²¹⁾、最近では腫瘍局所への高濃度投与を目的として頸動脈内投与が試みられて

京都大学脳神経外科 *同薬剤部

Address reprint requests to: T. Okumura, M.D., Department of Neurosurgery, Kyoto University, 54 Kawahara-cho, Shogoin, Sakyo-ku, Kyoto 606.

受稿 1986年1月6日 受理 1986年10月27日

いる^{12,24,27)}。しかしながら、生体内に投与された ACNU の動態については未解決な部分が多い。今回 ACNU の薬物動態を解析するため、グリオーマを中心に静脈内投与と頸動脈内投与における ACNU の血中濃度、腫瘍組織内濃度および髄液中濃度の経時的变化を測定し、併せて一部の頸動注例において mannitol による BBB disruption についても検討したので報告する。

II 症例および方法

1. 静脈内投与と頸動脈内投与の比較

20例の脳腫瘍症例(glioblastoma 6例, astrocytoma 7例—うち1例は術後診断: radiation necrosis, oligodendroglioma 5例, medulloblastoma 1例, metastasis 1例)に ACNU を投与した(Table 1)。静脈内投与群10例中6例において腫瘍組織内濃度が測定され、4例において髄液中濃度が測定された。頸動脈内投与群10例中8例において腫瘍組織内濃度が測定され、2例において髄液中濃度が測定された。いずれの症例においても血中濃度を同時に測定した。腫瘍の局在は20例中17例が主に一側の中大脳動脈により栄養される部位にあった。

ACNU は、いずれも 2~3 mg/kg を 15 ml の生理的食塩水に溶かして約 3 分間かけて投与した。腫瘍組織内濃度を測定した症例では、術中に腫瘍が術野に現れた時点で総頸動脈を経皮的に直接穿刺して ACNU を頸動注もしくは静注し、0, 5, 10, 15, 20, 30, 60分(または45分)後に末梢血 1 ml および腫瘍組織(300~1,000 mg)を採取した。髄液中濃度を測定した症例では、留置した腰椎穿刺針または腫瘍摘出後の tumor bed に留置した Ommaya's reservoir を介して髄液を採取した。

2. Mannitol 頸動注による BBB disruption

3 症例において mannitol を頸動注し、3 分後に ACNU を投与した。Mannitol は 0.6~0.8 g/kg を約 3 分間で投与した。

3. ACNU 定量法

ACNU の濃度は Nakamura らの方法¹³⁾に準じて高速液体クロマトグラフィーにて測定した。ACNU は分解が速いため、サンプルが血液や髄液のような液体の場合は、採取後ただちに dichloroethane 7 ml, internal standard (2-phenylbenzimidazole 8 mg を 0.001 規定 HCl 1,000 ml に溶解したもの) 1 ml の溶液に入れ、3 分間震盪することにより dichloroethane の中に抽出し、安定化させた。腫瘍組織も採取後ただちに同溶液中にて homogenize し、抽出した。予備実験から抽出溶液中に血液が存在すると抽出率が良いことが判ったので、腫瘍組織および髄液の抽出には牛血液 1 ml を加えた。

Table 1 List of patients treated with ACNU

Case No.	Age & Sex	Histological diagnosis	Route	Dose (mg/kg)	Samples		
					B	T	CSF
1	68M	glioblastoma	IV	1.8	●	●	
2	49F	glioblastoma	IV	2.0	●	●	
3	50M	oligodendroglioma	IV	2.1	●	●	
4	71M	oligodendroglioma	IV	2.5	●	●	
5	11F	medulloblastoma	IV	2.0	●	●	
6	14F	radiation necrosis	IV	1.85	●	●	
7	74F	glioblastoma	IV	2.07	●		●
8	50M	astrocytoma	IV	3.0	●		●
9	35M	oligodendroglioma	IV	2.45	●		●
10	51F	metastasis#	IV	2.22	●		●
11	44M	glioblastoma	IC	2.42	●	●	
12	33M	astrocytoma	IC	2.0	●	●	
13	34M	astrocytoma	IC	1.9	●	●	
14	35M	astrocytoma	IC	2.31	●	●	
15	50M	oligodendroglioma	IC	3.2	●	●	
16	31M	glioblastoma	IC	2.3	●		●
17	39M	astrocytoma	IC	2.5	●		●
18	10M	oligodendroglioma	IC*	2.08	●	●	
19	39M	astrocytoma	IC*	2.42	●	●	
20	59M	glioblastoma	IC*	2.42	●	●	

B indicates blood; T, tumor tissue; CSF, cerebrospinal fluid; IV, intravenous injection; IC, intracarotid injection; IC*, intracarotid injection after blood-brain barrier disruption. #Meningeal carcinomatosis.

Dichloroethane に抽出後は 4°C に保ち、2,500 rpm で 5 分間遠沈し、水分を含む上清を丁寧に除き、さらに少量の硫酸ナトリウムを加えて脱水した。脱水後は炭酸ガスにて dichloroethane を気化させ、再び基準液に溶解し、高速液体クロマトグラフィーにて測定した。

症例ごとに検量線を作成し、測定の正確さを期した。検量線の ACNU 濃度は、血液用が 10, 5, 1, 0.5, 0.2 g/ml, 腫瘍組織および髄液用が 5, 1, 0.5, 0.2, 0.1 g/ml とした。

4. 薬物動態学的解析

定量により得られた ACNU 濃度は平均値にて比較するとともに、曲線下面積(area under the curve, 以下 AUC) による比較ならびに two compartment model を用いた解析を行った。

AUC による解析: AUC (以下 S で表示) とは $S = \int_0^T C dt$ (C: 濃度) で表され、各組織が一定時間内に薬剤に ex-

poseされた値を示す。実際には台形公式²⁶⁾による直接積分により実測値からAUCを算出した。時間 t_i における濃度を C_i とすると、時間 t_i から t_{i+1} における S_i は

$$S_i = 1/2 (C_i + C_{i+1}) (t_{i+1} - t_i)$$

と表されるので、AUCは

$$S = \sum_{i=0}^{n-1} S_i = \sum_{i=0}^{n-1} 1/2 (C_i + C_{i+1}) (t_{i+1} - t_i)$$

から算出される。今回の測定では30分値までのデータが多かったので、0~30分値のAUCにて比較した。

Two compartment modelによる解析：Two compartment modelによる解析ではFig. 1のごとく、他のcompartmentの物質収支に影響しないmicro compartment (腫瘍組織または脳脊髄液に相当する)がcentral compartmentと平衡にあると仮定した。このモデルでは動注時に直接micro compartmentに移行する薬剤が存在すると仮定しており、この移行率が r で示されている(静注時には $r=0$ である)。血中濃度が C_c 、腫瘍組織内もしくは髄液中濃度が C_m に相当する。時間 t におけるcentral compartmentの濃度 $C_c(t)$ は

$$C_c(t) = \frac{\text{dose}}{T \cdot V_c} \left\{ \frac{k_{21} - \alpha}{\alpha(\alpha - \beta)} (e^{-\alpha t} - e^{-\alpha(t-T)}) + \frac{k_{21} - \beta}{\beta(\beta - \alpha)} (e^{-\beta t} - e^{-\beta(t-T)}) \right\} \dots (1)$$

で表され、micro compartmentの濃度 $C_m(t)$ は静注時には

$$C_m(t) = \frac{\text{dose} \cdot k_{1m}}{T \cdot V_m} \left\{ \frac{k_{21} - \alpha}{\alpha(\alpha - \beta)(k_{m1} - \alpha)} (e^{-\alpha t} - e^{-\alpha(t-T)}) + \frac{k_{21} - \beta}{\beta(\beta - \alpha)(k_{m1} - \beta)} (e^{-\beta t} - e^{-\beta(t-T)}) + \frac{k_{21} - k_{m1}}{k_{m1}(k_{m1} - \alpha)(\beta - k_{m1})} (e^{-k_{m1}t} - e^{-k_{m1}(t-T)}) \right\} \dots (2)$$

ただし、 α, β は $\alpha + \beta = k_{21} + k_{12} + k_{el}$, $\alpha\beta = k_{el} \times k_{21}$ から決定され、 $V_m = 1.2$ kg (脳)もしくは140 ml (脊髄液)とする。動注時には

$$C_m(t) = \frac{\text{dose} \cdot r}{T \cdot V_m' \cdot k_{m1}} (e^{-k_{m1}t} - e^{-k_{m1}(t-T)}) + \frac{\text{dose} \cdot k_{1m}}{T \cdot V_m} \left\{ \frac{k_{21} - \alpha}{\alpha(\alpha - \beta)(k_{m1} - \alpha)} (e^{-\alpha t} - e^{-\alpha(t-T)}) + \frac{k_{21} - \beta}{\beta(\beta - \alpha)(k_{m1} - \beta)} (e^{-\beta t} - e^{-\beta(t-T)}) + \frac{k_{21} - k_{m1}}{k_{m1}(k_{m1} - \alpha)(\beta - k_{m1})} (e^{-k_{m1}t} - e^{-k_{m1}(t-T)}) \right\} \dots (3)$$

ただし、 V_m は脳全体を表し、1.2 kg、 V_m' は一侧の内頸動脈が灌流する脳組織で、0.4 kgと仮定する。

これらの式を用いて実測値から各種のパラメータを算出し、各濃度のシミュレーションカーブを描いた。

Fig. 1 Kinetic model for the distribution of ACNU in the blood, tumor tissue, and cerebrospinal fluid. V: volume of distribution, C: concentration, k: rate of constant, T: infusion time, r: transfer ratio to micro compartment, c and m : central compartment, m : micro compartment, p : peripheral compartment, el : elution; for example, k_{1m} means rate of constant from central compartment to micro compartment.

III 結 果

1. 平均値による比較

Fig. 2Aは、静脈内投与群の血中濃度、腫瘍組織内濃度および髄液中濃度の経時変化を10例の平均値で比較したものである。血中濃度は $8 \mu\text{g/ml}$ 前後から減少し、腫瘍組織内濃度は20分値で $2.7 \mu\text{g/g}$ とピークを示した。これに比べ、髄液中濃度はあまり上昇しなかった。Fig. 2Bは頸動脈内投与群の濃度変化であるが、静脈内投与群に比べ腫瘍組織内濃度は高く推移し、20分値で $4.5 \mu\text{g/g}$ を示した。髄液中濃度を測定した症例は2例のみのため、グラフには

Fig. 2 Mean concentrations (MC) of ACNU in the blood, tumor tissue, and cerebrospinal fluid (CSF) after intravenous (A) and intracarotid (B) injection. Values are mean $\pm$ SE.

表示していないが、静脈内投与群と大差はなかった。

次に、これらの濃度変化を血中濃度および腫瘍組織内濃度別に表示したのが Fig. 3 である。Fig. 3A のごとく、血中濃度は頸動注において静注よりもやや低い傾向を示したが、有意の差ではなかった。腫瘍組織内濃度を比較すると (Fig. 3B), ACNU の腫瘍組織への移行は頸動注のほうが良いことが判った。

2. AUC による比較

0 分から30分までの AUC を Fig. 4A に示す。血中濃度では静脈内投与群で $143.6 \pm 35.7 \mu\text{g} \cdot \text{min}/\text{ml}$, 頸動脈内投与群で $128.6 \pm 50.0 \mu\text{g} \cdot \text{min}/\text{ml}$ と有意な差は認められなかったが、腫瘍組織内濃度では静脈内投与群が $55.8 \pm 12.1 \mu\text{g} \cdot \text{min}/\text{g}$, 頸動脈内投与群が $170.5 \pm 68.0 \mu\text{g} \cdot \text{min}/\text{g}$ と有意差を示した ($p < 0.05$)。また、ピーク時での両者の比 (腫瘍組織内濃度/血中濃度) をみると (Fig. 4B), 静脈内投与群が 0.412 ± 0.134 , 頸動脈内投与群が 1.360 ± 0.99 となり、ピーク時の同一血中濃度に対する腫瘍組織内濃度は後者で有意に高かった ($p < 0.01$)。

3. Two compartment model による解析

(1)~(3)式から算出したパラメータを Table 2 に、これ

Fig. 3 Comparison of MC of ACNU in the blood (A) and in tumor tissue (B), between the intravenous (IV) and intracarotid (IC) administration groups. Values are mean $\pm$ SE.

らから得られたシミュレーションカーブを Fig. 5 に示す。このモデルによる解析でも、腫瘍組織への ACNU の移行は頸動脈内投与群のほうが静脈内投与群よりも優れていた。

4. Mannitol による BBB disruption

〈症例18~20〉の3例において mannitol による BBB disruption を行ったが、〈症例19〉だけが一侧の中脳動脈からのみ栄養される腫瘍の局在であった。〈症例19〉での濃度変化および AUC を Fig. 6 に示す。腫瘍組織内濃度 (Fig. 6A) は10分値で $50 \mu\text{g}/\text{g}$ を越えており、15分値で $10 \mu\text{g}/\text{g}$ 前後に低下しているが、それでも ACNU 単独投与例の約3倍であった。AUC において ACNU 単独投与例との比較を行うと (Fig. 6B), 血中濃度での差はなかったが、

Fig. 4 A: Area under the curve (AUC) of ACNU concentration from 0 to 30 minutes in 20 cases. AUC in the blood is not significantly different between the IV and IC administration groups, but the AUC in tumor tissue is significantly higher in the IC administration group than in the IV administration group. B: The ratio of AUC in the tumor tissue to AUC in the blood is also high in the IC administration group. Values are mean $\pm$ SD.

Table 2 Pharmacokinetic parameters calculated from the two compartment model

V_c (l/kg)	α (/min)	β (/min)	k_{12} (/min)	k_{21} (/min)	k_{el} (/min)	k_{1m} (/min)	k_{m1} (/min)	r (%)
0.20	0.57	0.040	0.16	0.38	0.059	0.0063	0.071	0.73

V_c : volume of distribution in central compartment, k : rate of constant, $_1$: central compartment, $_2$: peripheral compartment, el : elution, $_m$: micro compartment, r : transfer ratio. α and β are rate of constant determined from the following formula: $\alpha + \beta = k_{21} + k_{12} + k_{el}$, $\alpha\beta = k_{el} \cdot k_{21}$.

Fig. 5 Observed data and simulation curves of ACNU distribution in the blood (A) and in the tumor tissue (B), using pharmacokinetic parameters calculated from the two compartment model shown in Table 2. The concentration of ACNU in the IC administration group is consistently higher than in the IV administration group. Circles and bars indicate mean and SE.

Fig. 6 The MC (A) and AUC (B) of ACNU in the blood and in the tumor tissue of Case 19, in which hyperosmolar blood-brain barrier (BBB) disruption was carried out before IC administration of ACNU. In B, AUC of IC administration group without BBB disruption is shown (IC) for comparison. Concentration of ACNU in tumor tissue of Case 19 is significantly higher than that without BBB disruption. Bars indicate SD.

腫瘍組織内濃度は3倍以上の高値を示した。他の2例では栄養動脈が単一でなかったため、ACNUの著明な上昇は認められなかった。

IV 考 察

悪性脳腫瘍の動注療法は、抗癌剤を腫瘍の栄養動脈に注入することにより1回日の循環時に高濃度の薬剤を栄養動脈に分布させ、全身を循環する薬剤を少しでも減らそうという目的を持っている¹⁰⁾。脳腫瘍の化学療法が他臓器の化学療法と異なる点の一つにBBBの存在がある。高濃度の抗癌剤が栄養動脈に分布しても、これがBBBを通過し、活性型で、腫瘍細胞に取り込まれなければ効果を発揮しない¹⁰⁾。この点でニトロソウレア系抗腫瘍剤はBBBを通過しやすく、動注療法に適している^{4,10,24)}。特にACNUは水溶性でもあるため血管内投与が容易であり³⁾、BCNUなどの脂溶性薬剤にも劣らぬ有効性が報告されている^{12,23,27)}。

ACNUの作用機序はアルキル化による核酸合成障害で

あり³⁾、この作用はcell cycle phaseに非特異的で、どの細胞にも生じるが、生物学的効果は特にS期の細胞に強く現れる。したがって、実験腫瘍に比べG₁期の長いヒト脳腫瘍では、いったんアルキル化されてもS期までに修復する可能性があるという²³⁾。一方、このような殺細胞効果のほかに、分裂している細胞群を放射線感受性の高いG₂M期に蓄積させる同調効果もあると報告されている¹⁹⁾。Mellet¹¹⁾によれば、抗癌剤のBBB透過性を左右する生理的および薬理的因子として、①logP(分配率係数, partition coefficient), ②pKa(生理的pH下でのイオン係数), ③薬剤の分子量, ④半減期, ⑤腫瘍局所の血流量および血中濃度, ⑥薬剤の接触時間および最小濃度が挙げられており、Haradaら²⁾はさらに腫瘍の局在部位やBBB破壊の程度も関与しているという。これらのうちでニトロソウレア系薬剤の最大の特徴はlogPであり、Levinら⁷⁾によれば、これが0.37に近付くほど抗腫瘍効果は高くなると

いう。logPはオクタノール-水分解係数の逆対数であり、この値が高いほど脂溶性が強くなり、負の値をとると水溶性になる⁸⁾。ちなみに各ニトロソウレア系薬剤のlogP値はMe-CCNUで3.3, CCNUで2.83, BCNUで1.53, PCNUで0.37である^{4,22)}。ACNUはpH 7.4の生理的条件下では大部分はイオン化せず約90%が中性分子となって存在するため、logP=0.92となり、脂溶性を示すが、塩酸基が付加されているため、水に溶けやすくなっている¹⁰⁾。

局所脳血流や投与量、投与速度と抗腫瘍効果との関連も検討されており、Fenstermacherら¹¹⁾のkinetic modelでは、①投与量が同じであれば静注よりも動注のほうが組織濃度の平均値およびAUCは高くなる、②組織内濃度は投与速度に左右されない、③局所の血流速度が遅いほど動注時の薬剤の移行は良くなると報告されている。また、マウスの実験脳腫瘍における投与方法の検討²⁰⁾においても、分割投与よりも1回大量投与のほうが抗腫瘍効果が高いという結果が得られており、これらはいずれも我々の頸動注法を支持するものである。一方、脳腫瘍組織の血流はもともと低下していると言われているが、バルーンカテーテルを用いたsuperselectiveなACNUの投与²⁷⁾は薬剤の接触時間を延ばし、きわめて有効と思われる。

ACNUがBBBを通過しやすいと言っても、臨床的には思ったほどの効果が上がらないことが多い。それは腫瘍と正常脳の境界部にはBBBが存在し、同部への薬剤の取り込みが少ないためと言われており²²⁾、Yamadaら²³⁾のラットグリオーマにおける局所脳血流と毛細血管透過性を調べた実験でも、腫瘍径の増大につれて新生血管が生じ、腫瘍辺縁部のviable portionでの血流量が増加すると報告されており、viableな部分への薬剤の移行が難しいという可能性が示唆されている。このような問題を解決するために、Neuweltら^{14,16)}はmannitolによるBBB disruptionを行っている。BBBが開くメカニズムについては、Rapoportら¹⁷⁾、Neuweltら¹⁶⁾は血管内皮細胞が浸透圧により縮むために内皮細胞間の結合が開くとしており、Houthoffら⁵⁾は内皮細胞のpinocytosisが活性化され、内皮細胞内のchannelが開くとしているが、詳細は不明である。BBB disruptionを臨床的に捉える方法として、宮上ら⁹⁾は造影CTにて増強効果の強い腫瘍は組織内濃度が高いと報告しており、BBB disruptionの適応を決め、効果を見るには簡便で良い方法と思われる。また、佐藤ら¹⁸⁾は術中の蛍光撮影によりBBBの変化を観察している。BBB disruptionの合併症としては、Neuweltらの85回の経験¹⁶⁾のうち12回で痙攣発作が生じたと報告されているが、これは併用した造影剤(meglumine iohalamate)によるものであり、RI scanで

follow-upしたものでは痙攣発作は認められなかったという。我々の全麻下でのmannitol併用例でもACNU単独投与例に比べ、特に合併症を認めなかった。

我々の今回の測定では、10例ずつの悪性脳腫瘍において静注と頸動注時のACNUの薬物動態について検討した。平均値の経時的变化だけでなく、時間と濃度の積で表されるAUC^{11,26)}は各組織が薬剤にexposeされた値を示し、実際の効果を判定する良い指標である。AUCによる評価では静注と頸動注において血中濃度の差はなかったが、腫瘍組織内濃度では頸動注において有意にAUCの上昇を認めた。さらに、mannitolによるBBB disruption例でも腫瘍組織内濃度のAUCは有意に上昇した。

髄液内のACNUの薬物動態についても静注例においていくつかの報告があり、一般的に髄液への移行は良いと言われているが¹¹⁾、ばらつきが多く、腫瘍組織への移行ほど良くはないとも言われている⁶⁾。我々の測定例は症例数も少なかったが、静注、頸動注ともACNUの髄液への移行はあまり良くなかった。

ACNUの動注療法は安全に行える方法で、腫瘍局所に高濃度の薬剤を移行させることができる。我々はセルジンガー法によるsuperselectiveなACNUの投与のほか、外来での頸動脈直接穿刺によるACNUの投与も行っており、良好な成績を収めている。ACNU動注療法の臨床効果に関してはデータを集計中であり、別個に報告する予定である。

V ま と め

1. グリオーマを中心に20例の悪性脳腫瘍において静注・頸動注時の血中濃度、腫瘍組織内濃度および髄液中濃度を測定し、各濃度の経時的变化、AUCの比較およびtwo compartment modelによる解析を行った。
2. 同程度のACNUの投与における血中濃度は静注および頸動注において有意差を認めなかった。
3. 髄液中濃度はいずれもあまり上昇しなかった。
4. 腫瘍組織内濃度は静注に比べ頸動注において有意に上昇した。これはmannitolによるBBB disruptionにより増強される可能性が示唆された。

本研究の一部は、昭和61年度厚生省がん研究助成金(61-17)によった。

本論文の要旨は、第44回日本脳神経外科学会総会(1985年10月、長崎)および第23回日本癌治療学会(1985年10月、広島)において発表した。

文 献

- 1) Fenstermacher JD, Cowles AL: Theoretic limitations of intra-carotid infusion in brain tumor chemotherapy. *Cancer Treat Rep* 61: 519-526, 1977
- 2) Harada K, Kiya K, Uozumi T: Pharmacokinetics of a new water-soluble nitrosourea derivative (ACNU) in human gliomas. *Surg Neurol* 15: 410-414, 1981
- 3) 長谷川洋, 早川 徹, 堀 正治, 中川秀光, 最上平太郎, 中田陽造: ニトロソウレア系薬剤の抗脳腫瘍効果に関する実験的研究. 脳と神 29: 891-898, 1977
- 4) 星野孝夫: 悪性脳腫瘍の化学療法 そのpharmacokinetics -. 脳神経外科 8: 1007-1016, 1980
- 5) Houthoff HJ, Go KG, Gerrits PO: The mechanism of blood-brain barrier impairment by hyperosmolar perfusion. *Acta Neuropathol (Berl)* 56: 99-112, 1982
- 6) 今川健司, 川崎道朗, 戸田祐三, 林 誠之, 浅井 昭, 野村隆吉: ACNUの髄液内pharmacokinetics. 癌と化療 9: 1543-1548, 1982
- 7) Levin VA, Kabra P: Effectiveness of the nitrosoureas as a function of their lipid solubility in the chemotherapy of experimental rat brain tumors. *Cancer Chemother Rep* 58: 787-792, 1974
- 8) Mellet LB: Physicochemical considerations and pharmacokinetic behavior in delivery of drugs to the central nervous system. *Cancer Treat Rep* 61: 527-531, 1977
- 9) 宮上光祐, 賀川幸英, 坪川孝志: Osmotic blood brain barrier modificationによるACNUの悪性脳腫瘍組織内への移行. 脳神経外科 13: 955-963, 1985
- 10) 最上平太郎, 生塩之敬, 早川 徹, 山田和雄: 脳腫瘍に対する動注化学療法の現況. 癌と化療 8: 200-205, 1981
- 11) 森 照明, 峯浦 一喜, 片倉隆一: 新水溶性 nitrosourea 系制癌剤 ACNU の脳腫瘍患者における pharmacokinetics に関する考察. 脳と神 31: 601-606, 1979
- 12) 村岡浄明: ACNUの悪性脳腫瘍組織内および血中への移行. 脳と神 35: 1199-1206, 1983
- 13) Nakamura K, Asami M, Kawada K, Sasahara K: Quantitative determination of ACNU, a new water-soluble anti-tumor nitrosourea, in biological fluids and tissues of patients by high-performance liquid chromatography. 1. Analytical method and pharmacokinetics. *Annual Report of Sankyo Research Laboratories* 29: 66-74, 1977
- 14) Neuwelt EA, Frenkel EP: Is there a therapeutic role for blood-brain barrier disruption? *Ann Intern Med* 93: 137-139, 1980
- 15) Neuwelt EA, Maravilla KR, Frenkel EP, Rapoport SI, Hill S, Moore RJ: Osmotic blood-brain barrier disruption. Computerized tomographic monitoring of chemotherapeutic agent delivery. *J Clin Invest* 64: 684-688, 1979
- 16) Neuwelt EA, Specht HD, Howienson J, Haines JE, Bennett MJ, Hill SA, Frenkel EP: Osmotic blood-brain barrier modification. Documentation by enhanced CT scanning and/or radio-nuclide brain scanning. *AJR* 141: 829-835, 1983
- 17) Rapoport SI, Hori M, Klatzo I: Reversible osmotic opening of the blood-brain barrier. *Science* 173: 1026-1028, 1971
- 18) 佐藤周三, 戸谷重雄, 大谷光弘: 脳腫瘍における blood-brain barrier opening microcirculation. 脳と神 37: 109-113, 1985
- 19) 設楽信行: 脳腫瘍の cellular synchronization radiation therapy に関する基礎的研究ならびに臨床例の解析. 神研の進歩 22: 119-131, 1978
- 20) 鈴木康夫, 田中隆一: 実験脳腫瘍に対する ACNU の抗腫瘍効果. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 20: 405-413, 1980
- 21) Takakura K, Abe H, Tanaka R, Kitamura K, Miwa T, Takeuchi K, Yamamoto S, Kageyama N, Handa H, Mogami H, Nishimoto A, Uozumi T, Matsutani M, Nomura K (Japanese Brain Tumor Chemotherapy Study Group): Effects of ACNU and radiotherapy on malignant glioma. *J Neurosurg* (印刷中)
- 22) 生塩之敬, 早川 徹, 最上平太郎: グリオーマの化学療法. 癌と化療 4: 497-505, 1977
- 23) 涌井 昭: ニトロソウレア. 癌と化療 9: 1327-1338, 1982
- 24) Yamada K, Bremer AM, West CR, Ghoorah J, Park HC, Takita H: Intra-arterial BCNU therapy in the treatment of metastatic brain tumor from lung carcinoma. *Cancer* 44: 2000-2007, 1979
- 25) Yamada K, Hayakawa T, Ushio Y, Arita N, Kato A, Mogami H: Regional blood flow and capillary permeability in the ethyl-nitrosourea-induced rat glioma. *J Neurosurg* 55: 922-928, 1981
- 26) 山岡 清, 谷川原祐介: マイコンによる薬物速度論入門. 東京, 南江堂, 1983, pp 113-139
- 27) Yamashita J, Handa H, Tokuriki Y, Ha YS, Otsuka S, Suda K, Taki W: Intra-arterial ACNU therapy for malignant brain tumors. Experimental studies and preliminary clinical results. *J Neurosurg* 59: 424-430, 1983

[別刷請求先: 〒606 京都市左京区聖護院川原町54, 京都大学脳神経外科, 奥村禎三]