

氏 名 (本籍)	もり 森	てる 照	あき 明
学 位 の 種 類	医	学	博 士
学 位 記 番 号	医	第 1101	号
学位授与年月日	昭和53年2月22日		
学位授与の要件	学位規則第5条第2項該当		
最 終 学 歴	昭和45年3月 東北大学医学部医学科卒業		
学位論文題目	新Nitrosourea剤 ACNOによる悪性脳腫瘍 の治療 —基礎的臨床研究—		

(主 査)

論文審査委員 教授 鈴木 二郎 教授 斎藤 達雄

教授 板原 克哉

# 論文内容要旨

## I はじめに

脳腫瘍の化学療法はいまだ満足すべき成績は得られていないが、近年脳腫瘍の生長解析、血液脳関門と pharmacokinetics の解明、動物実験モデルの確立がなされる様になりその治療方針にも基礎的な理論が導入され BCNU, CCNU で代表される脂溶性ニトロソウレア系薬剤を中心にとした新しい概念の治療法が施行される様になった。今回著者はわが国で新しく開発された水溶性ニトロソウレア剤 ACNU の悪性脳腫瘍に対する臨床応用を目的として基礎的・臨床的検討を行ったので報告する。

## II 脳腫瘍の培養細胞に対する *in vitro* での ACNU の効果

a 長期継代脳腫瘍培養細胞 (KS-1 cell-164) におよぼす ACNU の細胞増殖抑制効果の検討 (平板シャーレ法)。方法; 組織培養滅菌シャーレに KS-1 cell を  $5 \times 10^4$  cell 植え込み 24 時間後各濃度の ACNU の  $ED_{50}$  は  $2.5 \mu\text{g}/\text{ml}$  であり、 $0.25 \mu\text{g}/\text{ml}$  でも 25% の増殖抑制効果を呈した。

b 各種脳腫瘍初代培養細胞におよぼす ACNU の感受性試験 (Microtest plate 法)。方法; 当科で初代培養し得た 5 系列の細胞につき Takasugi らの方法により Microtest plate 法にて感受性試験を行った。結果; glioblastoma cell に対する ACNU の  $ED_{50}$  は  $0.5 \mu\text{g}/\text{ml}$  であるが meningioma cell, teratoma cell の各 1 例は  $5 \mu\text{g}/\text{ml}$  又はそれ以上であり glioblastoma cell に高い感受性がみられた。

## III 臨床使用症例の検討

前項の実験結果により ACNU は脳腫瘍臨床例に於ても使用可能であると考え、以下の検討を行った。

A ACNU の髄液内移行度の検討。対象および方法; 14 例の各種脳腫瘍症例に ACNU  $100 \sim 150 \text{mg}/\text{body}$  を静注し、怪時的に血液と共に脳室内持続ドレナージより髄液を採取し、凍結保存し、高速液体クロマトグラフィーにて ACNU 濃度を測定した。結果; ACNU 静注後 30 分で血液内濃度の平均 30% ( $0.59 \pm 0.36 \mu\text{g}/\text{ml}$ ) の移行を示し以後漸減した。meningioma の 2 例は glioma 症例に比べ移行が高い傾向が認められた。

B 悪性脳腫瘍に対する ACNU の治療症例の検討。1. 対象および検討方法; ACNU によって治療を行った悪性脳腫瘍 24 例を治療方法別に次の 3 群に分類し、その治療成績を検討した。

A 群; ACNU 単独投与群 7 例, B 群; ACNU + FT207 併用投与群 6 例, C 群; ACNU + FT207 + 放射線 3 者併用群 11 名である。原則として ACNU は 1 回  $100 \sim 150 \text{mg}/\text{body}$  を 5 ~ 7 週毎に投与し, FT207 は  $800 \text{mg}/\text{day}$  を朝夕 2 分与し連日投与した。 $^{60}\text{Co}$  は漸増法にて約

1 カ月半で6000 rad 照射した。治療効果判定は i) 臨床所見より神経学的所見と自覚症状が共に4週間以上改善したものを「軽快」, 両者共に不変か, 他覚所見は軽快でも自覚症状の悪化は「不変」, 他覚所見の悪化を「悪化」とした。更に ii) CT scan に於て増強法による病変部面積が26%以上縮小したものを「軽快」, 増大又は縮小が25%以下を「不変」, 26%以上の増大を「悪化」と判定し i) 臨床所見を優先させ ii) CT scan 所見を参考として判定した。以上の方法により治療成績, 副作用, 著効例の検討を行った。2. 結果; 1) 治療成績; 24 症例中軽快は5例(20.8%), 不変12例(50%), 悪化7例(29.1%)であった。治療法別では単独投与群では軽快例はなく, FT207 併用群で6例中1例, 放射線3者併用群で11例中4例の軽快をみた。2) 副作用; ACNU 初回投与で4~5週後に白血球減少( $4000/\text{mm}^3$ 以下), 血小板減少( $1 \times 10^4/\text{mm}^3$ 以下)が55%に認められた。この骨髓末抑制は通常6~7週で自然回復したが, 2例は敗血症で死した。その後GOT, GPTの一過性上昇, 尿中17KS, 170HCSの低下がみられたが, その他免疫グロブリン等, 血液・生化学検査では異常は認められなかった。3) 著効例の検討; 悪性上皮腫の30才女性, 乳癌多発性脳転移の47才の女性の2症例に著効をみたが之等はいずれも3者併用群であった。

#### IV 総括および考按

Cell cyclenon specific agentであるACNUの脳腫瘍への臨床応用を目的とし基礎的臨床的検討を試みた。in vitroでの脳腫瘍培養細胞に対する感受性試験ではKS-1 cellに対しACNUのED<sub>50</sub>は25  $\mu\text{g}/\text{ml}$ であり glioblastoma cellに高い感受性がみられる事が判明した。脂溶性ニトロソウレア剤とはほぼ同様に臨床例に対し使用可能であると考え, 臨床例でのACNU髄液移行度を検討した結果, 血液内濃度の平均30%が移行する事が明らかとなった。そこで24症例の悪性脳腫瘍症例に投与し, 前述の治療効果判定基準で判定した結果ACNU + FT207 + 放射線三者併用群に著効例をみた。これはACNUの腫瘍細胞のG<sub>2</sub>M期同調作用, FT207のS-phase specific agentとしての効果に放射線治療の3者の相乗効果が期待し得たものと考えられ今後の治療への一つの方向を示した。副作用として骨髓機能障害はさけられないものであり, そのため予防, 早期治療は投与量の問題と共に今後検討すべきと考える。

#### V 結 語

1. 脳腫瘍培養細胞KS-1 cellに対するACNUのED<sub>50</sub>は25  $\mu\text{g}/\text{ml}$ であり glioblastomaに感受性の高い傾向がみられた。2. 脳腫瘍14名の血液・髄液移行度は30分後平均30%であった。3. 著者の効果判定基準により24例中5例(20%)に軽快を認めた。4. 初回投与側の55%に骨髓機能障害認めた。以上よりACNUは今後その治療内容の検討はなされなければならないが, 悪性脳腫瘍の臨床応用は可能であると思われた。

## 審査結果の要旨

悪性脳腫瘍の治療には手術、放射線、化学あるいは免疫療法などの分野での着実な進歩はみられるものの、いずれも満足すべき成績ではなく、high malignant gliomaは依然として1年以内にその大部分は死亡している現況であり、化学療法に関しても新しい薬剤の開発、理論的な薬剤の投与法の確立が待たれていた。近年細胞レベルでの生長解析 Pharmacokinetics の解明がなされる様になり新しい概念の化学療法が見なおされる様になった。その中心的な薬剤の1つにニトロソウレア剤があるが、BCNU、CCNU等の脂溶性のものに関する検討は多くなされている。近年わが国で新しく開発されたニトロソウレア剤ACNUは水溶性の薬剤であるが、まだ開発されて間もなく、その制癌剤としての評価が未だ十分に決定されておらず脳腫瘍に関する論文も皆無に等しい。この様な観点より著者はこのACNUの脳腫瘍への臨床応用をめざし、本論文において基礎的、臨床的検討を行い下記の如きいくつかの事実を明らかにした。

すなわち、脳腫瘍細胞に対する invitro の実験により培養細胞に対するACNUのED<sub>50</sub>を決定し、各種脳腫瘍培養細胞の感受性を明らかにしている。

次にこの細胞レベルでのED<sub>50</sub>より判断し、実際に臨床に応用し、脳腫瘍の化学療法に欠くべからざる条件、すなわち本剤が静注法により血液脳関門を通過し、脳脊髄液に移行することも明らかにした。

又、ACNUを24名の悪性脳腫瘍患者に投与しその治療成績、副作用、著効例を詳細に検討したが、従来、ともすれば我田引水になりやすい治療効果の判定に際し、神経学的所見に加え新たに導入されたCTscanにより腫瘍を定量化させるなど客観的判定法を導入する試みを行った。CTscanによる情報にはまだ限界があり、今後の課題とも考えられるが期して待つべき判定基準である。

治療成績の検討では結局著効例はACNU+FT<sub>207</sub>+放射線三者併用療法に認められたがニトロソウレア系薬剤に特有の副作用に関しても詳細に検討しており、ACNU使用にあたっての投与時期および注意事項についても明らかにしている。会后更に投与量、投与方法など治療内容に関しての検討が必要ではあるが、基礎的研究より出発し、臨床応用へのいくつかの可能性を示唆しておりその内容は学位授与に値するものである。