

氏 名（本籍） 張 秋 航

学位の種類 博 士（医学）

学位記番号 医 第 2360 号

学位授与年月日 平成 3 年 9 月 11 日

学位授与の条件 学位規則第 4 条第 2 項該当

最終学歴 西暦 1985 年 12 月 25 日  
中国 白求恩医科大学大学院卒業

学位論文題目 進展期の中樞神経系白血病に対する昇圧癌化学療法の実験的検討

（主 査）

論文審査委員 教授 鈴木 磨 郎 教授 吉 本 高 志

教授 金 丸 龍之介

# 論文内容要旨

## 【目 的】

中枢神経系（CNS）とくに髄膜への白血病浸潤巣に対する化学療法においては、その効果が期待し難いといわれている。その理由を薬剤到達の側面から解析し、そして腫瘍血流の増加による薬剤到達亢進をもたらす昇圧癌化学療法によつてのCNS白血病治療の可能性について実験的に検討した。

## 【材 料 と 方 法】

I. 動物と腫瘍細胞：脳脊髄膜の微小循環の解析には体重150～200gの雄Donryuラット，化学療法には体重90～110gの同種のラットを使用した。用いた腫瘍細胞はわれわれの研究室で継代性の腹水白血病細胞DBLA-6である。この細胞は塩酸ドウノルピシン（DM）に対する感受性があることが既にip-ipシステムによつて知られている。1×10<sup>6</sup>個DBLA-6細胞/0.04mlを脳内移植し5日後の増殖巣を，CNS白血病のモデルとした。II. 血圧測定と昇圧：コンピュータ導入による昇圧癌化学療法支援システムにより昇圧制御及び治療データ管理を行なった。III. 脳血管透過性の観察：脳内移植後5日目にsaccharated ferric oxide 12mg/0.6mlとパーオキシダーゼ15mg/0.5mlを各々尾静脈より注入し，40分後心臓から灌流固定し，頭蓋骨をはずし，同じ固定液で2～3時間固定した。ゼラチン包埋で凍結切片を作成し，色素の透過性を観察した。IV. 化学療法効果の病理組織学的検討：化学療法の施行は25mg/kgのペントバルビタールナトリウムを皮下に注射し，小動物麻酔装置を用いたエンフルラン麻酔下で行った。無治療対照群（n=9），DM単独投与群（n=8），DM 4 mg/kgを移植後5日目に尾静脈から投与した。AT II（angiotensin II）昇圧癌化学療法群（n=8），移植後5日目に尾静脈からAT IIを自動投与して，血圧を150mmHgまで昇圧させ，直ちにDM 4 mg/kgを尾静脈から投与した。化学療法後3日目，即ち移植後8日目に全部の動物を屠殺して，病理組織学的検討を行なった。V. 化学療法の生存日数に及ぼす効果：上記と同様の方法で脳内移植した130～150gのSPF Donryuラットを，無治療対照群（n=7）；DM単独群（n=8）；昇圧化学療法群（n=9）の3群に分け，移植後5日目に前述の病理組織学的検討と同様の方法で化学療法を施行し，その後動物の生存日数を検討した。VI. データ処理：データの有意性はFisher's direct probability testにより検定された。

## 【結 果】

I. 脳血関門の機能障害：鉄コロイド透過性とパーオキシダーゼの血管透過性の観察の結果は同様であり、正常ラットでは軟膜および脳実質の血管から鉄コロイドとパーオキシダーゼの血管外漏出が認められなかったが、脳内移植された動物では昇圧、非昇圧とも脳内増殖巣内血管およびその近くの軟膜と脳実質の一部血管から鉄コロイドとパーオキシダーゼの血管外漏出が明らかに見られた。II. 化学療法の効果：1. 組織学的検索 頭蓋内浸潤に対する治療効果；グループ I（無治療対照群）では硬膜とクモ膜下腔、脳実質、脈絡叢あるいは脳室へのびまん性白血病細胞浸潤が著明あるいは中等度であった。グループ II（DM単独投与群）ではクモ膜下腔および脳実質等への白血病浸潤は認められたが、硬膜への浸潤はグループ I に比して有意に減少していた（ $p < 0.01$ ）。グループ III（昇圧化学療法群）では腫瘍血流増加を目的したAT II 昇圧（平均動脈血圧150mmHg）下での化学療法によって頭蓋内増殖巣は完全に消失し、グループ II と比して治療効果は著しく増強した（ $p < 0.01$ ）。CNS以外の臓器における化学療法の効果：無治療対照群では肝、肺、脾臓にDBLA-6細胞の転移浸潤が認められたが、単独投与群と昇圧化学療法群ではこれらの臓器に浸潤細胞は認められなかった。2. 生存率および生存日数 グループ I（無治療対照群）では9～17日目に7頭全例死亡し、50%生存は12日であった。グループ II（DM単独群）では移植後14～24日目に8頭中7頭が死亡し、50%生存は19日であった。1頭は移植後120日間生存した。グループ III（昇圧化学療法群）では9頭中3頭がそれぞれ移植後18, 20, 24日目に死亡した。剖検の結果、これらの3頭のラットでは脳、肝、肺、脾臓へのDBLA-6細胞浸潤が、著明であった。6頭は120日間生存した。移植後120日間生存したこれら7頭は屠殺剖検の結果、治癒したものとみなされた。

本研究において、白血病細胞のCNS浸潤の進展期に脳血関門は部分的に無く、化学療法を施行した結果、DM単独投与群では殆ど効果が見られなかったが、angiotensin II 昇圧によるdrug delivery systemである昇圧化学療法群では著明な効果増強がもたらされた。

## 審査結果の要旨

中枢神経系白血病と臨床的に認識される疾患は、白血病細胞が中枢神経系に転移し、多発性または、び漫性に増殖することに起因する。この転移巣は予後が不良であり、また化学療法の効果出現が極めて低いとされる。脳軟膜転移による髄膜白血病は化学療法の聖域とまで呼ばれている。髄膜白血病の最初期では、血脳関門の存在が化学療法の隘路となる証明が既になされているが、本研究は進展期中枢神経系白血病の化学療法効果が何故に低いかを薬剤到達の面から解析し、そして腫瘍血流の選択的増加によるDrug delivery system（アンギオテンシンⅡ昇圧化学療法）を用いて化学療法効果の増強をもたらす得ることを実験的に証明したものである。すなわち、ラット白血病細胞を用いて中枢神経系転移巣のモデルを作成し、移植後5日（高度または中等度の増殖期）のクモ膜下腔および脳実質の増殖巣の血管を検索すると、そこには腫瘍血管の形成がかなり認められた。また2つのトレーサーを用いての解析では腫瘍血管および既存の血管の血脳関門は部分的に消失しているのを認めた。部分的ながら、これらトレーサーの血管外移行は平圧時より昇圧時に著明であった。

同じ時期に、Daunomycinで化学療法を行った結果、単独治療群では他臓器の転移巣は治癒し、また脳硬膜では無処置群に比し有意の効果を認めたにも拘わらず、クモ膜下腔および脳実質の増殖巣には効果がみられなかった。一方、アンギオテンシンⅡ昇圧化学療法群（昇圧群）では、組織学的には、他臓器転移巣を含め中枢神経系増殖巣が完全に消失した。また、延命効果の検討では、昇圧群の9頭中6頭が治癒し、単独投与群に比し明らかな延命効果を認めた。用いた腫瘍細胞はDaunomycinに感受性を持つことが確かめられており、種々の側面から、この実験結果は薬剤到達の問題に帰すと結論された。本報の増殖進展期における血脳関門の部分的な消失は、単独投与群においては、頭蓋内の組織圧亢進と相俟って薬剤到達は充分でないと考えられている。アンギオテンシンⅡ昇圧は腫瘍血流を選択的に増加せしめ薬剤到達を著しく亢進するが、その事実を利用することにより実験的中枢神経系白血病の化学療法効果を増強し得たのである。本実験の血管機能の解析を中枢神経系だけで充分に行うのは技術的に限界もあり、本実験結果の考察は、他組織での腫瘍血管に関する多くの解析結果を嚮導としているが、腫瘍循環の本質を捉え、よく纏められている。本論文は、腫瘍循環の立場から、難治といわれている中枢神経系白血病の化学療法に新しい知見と重要な意義をもたらしたものであり、学位の授与に値するものと評価した。