

原 著



温熱の ACNU・pharmacokinetics に及ぼす影響

佐藤 透 守山英二 西本 詮

岡山大学脳神経外科

Effect of heat on ACNU pharmacokinetics in normal monkey

Toru Satoh, M. D., Eiji Moriyama, M. D., and Akira Nishimoto, M. D.

Department of Neurological Surgery, Okayama University Medical School.

Summary :

The effect of heat on ACNU pharmacokinetics was studied *in vitro* and *in vivo*. 1) ACNU at 10 mM was incubated with phosphate buffer (pH 7.4, shaded) at 30–42°C for 40–120 mins. Physicochemical half-life was strongly affected by the temperature, showing 88 mins for 30°C, 28 mins for 37°C, 18 mins for 40°C, and 16 mins for 42°C, respectively. 2) Blood ACNU level was sequentially measured in normal monkeys and was analysed by one compartment open model. Biological half-life was revealed 37.8 ± 4.9 mins ($n=6$) at $36.9 \pm 0.5^\circ\text{C}$ and V_d/kg was 1.00 ± 0.50 litter/kg. 3) The regional cerebral blood flow (rCBF) was measured before and after local brain heating under generalized hypothermia (esophageal temperature : $30.2 \pm 0.4^\circ\text{C}$, $n=5$). rCBF increased by heating from 20.33 ± 6.37 ml/100g brain/ml (tissue temperature : $30.0 \pm 0.1^\circ\text{C}$) to 40.84 ± 12.37 ml/100g brain/min ($37.4 \pm 0.9^\circ\text{C}$). 4) Biological half-life at the above hypothermia was 82.5 ± 3.0 mins and V_d/kg was 1.07 ± 0.12 litter/kg. 5) Those results indicated that half-life of ANCU depended markedly upon the blood temperature. The drug delivery to the local brain may be enhanced by heat via increased rCBF.

Key Words :

ACNU	ACNU
薬物動力学	pharmacokinetics
高温温熱療法	Hyperthermia
低温温熱療法	Hypothermia

1. はじめに

悪性脳腫瘍は、種々の治療にもかかわらず予後は依然不良である。近年、温熱療法が悪性腫瘍に対する新しい補助療法として試みられ、頭頸部・乳癌・子宮癌などにおいては比較的良好な治療成績が報告されている²⁾。これら一般の悪性腫瘍と同様に、悪性脳腫瘍に対しても温熱療法を応用した集学的治療が期待される。

高温温熱（ハイパーサーミア）と化学療法との併用は、1960年に Woodhall ら²⁾が実験動物（兎）と頭頸部癌の臨床例に対し、抗癌剤を加えた加温血液で局所灌流を行った報告が最初と思われる。彼らは、ほとんどの細胞内代謝・酵素過程が温度依存性であることから、”it can be assumed that the effect of any antitumor substance upon a tumor cell will be increased in the presence of a

hyperthermic environment.”と述べている。これまでに、高温温熱の併用により、bleomycin, adriamicin などの抗癌性抗生物質、cyclophosphamide, thio-TEPA, nitrosourea 系薬剤などのアルキル化剤^{1,3,9)}、その他 cis-DDP^{1,11)} などについて in vitro のみならず in vivo においても増感効果が報告されている。

Nitrosourea 系薬剤である ACNU {1-[4-amino-2-methyl-5-pyridinyl)methyl]-3-(2-chloroethyl)-3-nitrosourea hydrochloride} は、血液脳関門を通過するため、悪性脳腫瘍に対して臨床で広く使用されている。悪性脳腫瘍の治療に ACNU を併用した温熱化学療法を応用する場合には、温熱併用による薬剤増感のみならず、併用薬剤の pharmacokinetics (薬物動力学) を知ることが抗腫瘍効果を考える上で重要となる。常温下での ACNU の pharmacokinetics については、これまでにいくつかの優れた報告がある^{4,8,16)}。しかしながら、低温もしくは高温など温熱と ACNU の pharmacokinetics については十分検討されてない。そこで、本研究では、(1) ACNU の物理化学的温度安定性、(2) 温熱の ACNU・pharmacokinetics に及ぼす影響、(3) 温熱の局所脳血流量に及ぼす影響について検討し、興味ある結果を得たので報告する。

II. 方法

1) ACNU の物理化学的温度安定性についての in vitro 予備実験

溶解液中の ACNU 濃度を経時的に追跡することにより、溶解液温度が ACNU の物理化学的半減期に及ぼす影響を検討した。リン酸緩衝液 (pH7.4) を溶解液とし、初期濃度 10mM の ACNU 液を作製した。遮光下に、この ACNU 液を恒温槽内で 30°C, 37°C, 40°C, 42°C の一定温度に保ち、ACNU 溶解後、10 分、20 分、30 分、40 分、60 分、120 分と経時的に溶解液各 2 ml を採取した。採取後の溶液は直ちに凍結し、定量まで保存した。経時的に得られた ACNU 濃度から残存率 (%) を算出し、最小自乗法 (一次回帰分析)

にて、各溶解液温度における ACNU の物理化学的半減期を求めた。

2) 常温下血中 ACNU 濃度の測定

実験動物には、岡山大学医学部附属動物実験施設から供給された健康な日本ザル (*Macaca fuscata fuscata*) 6 頭、雄、体重 5.1-11.3kg (8.9±2.1kg, 平均値±標準偏差) を使用した。

実験動物は、Ketamine hydrochloride (20mg/kg) i.m.にて全身麻酔後、pancronium bromide (0.4mg/kg) i.m.により無動化し、気管内挿管後、レスピレータを使用し室内空気にて調節呼吸とした。一側大腿動脈よりカテーテルを留置し、持続的に腹大動脈圧を測定した。血液 pH, PaO₂, PaCO₂ は pH/Blood gass system (model 165/2, Corning) を使用し適宜測定した。また、大腿静脈にもカテーテルを留置しハルトマン液の持続点滴を行った。実験中は、動物を保温し、経鼻-食道カテーテルを介して食道内にサーミスタプローブを留置し、食道温を持続的に測定した。

ACNU 10-20mg/body (2.07±0.21mg/kg) を 3 分間かけて大腿静脈内に投与した。投与後、5 分、15 分、30 分、60 分、120 分と経時的に血液各 2 ml を採取した。検体は直ちに凍結し、定量まで保存した。なお、動物は実験終了後、回復室にて麻酔から覚醒させた。

3) 全身低体温下・脳局所加温下での局所脳血流量 (rCBF) および血中 ACNU 濃度の測定

(1) 実験動物

日本ザル 5 頭、雄、体重 9.2-11.3kg (10.5±1.9kg) を使用した。このうち、実験 2) で使用後 7-10 日経過し、発熱など全身状態に特に異常が認められないもの 3 頭を再度使用した。

実験 2) と同様に、全身麻酔下にレスピレータにて調節呼吸とし、大動脈圧、血液 pH, PaO₂, PaCO₂, 食道温を測定した。実験動物の頸部以下の全身を冷水槽に漬け、2 時間かけて約 30°C の全身低体温とした。一側前頭開頭後、硬膜を切開し脳表を露出した。脳表下約 10mm の深さの脳白質に直径 0.7mm のサーミスタプローブ (Type T, Omega Engineering) を、その近傍に局所脳血流量

測定用の直径 0.15mm の関電極 (UHE-100, ユニークメヂカル) を刺入した。

2450MHz マイクロ波照射装置(HMS-010, アロカ)を使用し, 直径 16cm の空間放射型ヘリカルアンテナにて脳表から脳局所を約 37°Cに加温し 3.5 時間維持した。

(2)局所脳血流量 (rCBF) の測定

rCBF は吸入式水素クリアランス法により, 加温前 30°Cの低脳温時と 37°C加温 1 時間時とで反復測定した。7 - 10%水素ガスをレスピレータから 5 分間吸入させ, 関電極での拡散電流を UHメータ (PH-203, ユニークメヂカル) にて検出し, 水素ガスのクリアランス曲線を片対数時間軸にプロットし, 半減期 (T_{1/2}) を求め, 次式で rCBF を算出した。

$$rCBF = 69.3 / T_{1/2} \text{ (ml/100g} \cdot \text{brain/min)}$$

(3)血中 ACNU 濃度の測定

ACNU 20-25mg/body (2.02±0.21mg/kg) を 3 分間かけて, 実験 2) と同様に, 大腿静脈内に投与した。投与後, 5 分, 15 分 30 分 60 分 120 分と経時的に血液各 2ml を採取し凍結・保存した。

4) ACNU 定量法

血中 ACNU は高速液体クロマトグラフィー法 (HPLC 法) にて分析した。検体は分解を防ぐため直ちに凍結し, 氷冷・遮光条件下で 1-2-dichloro-ethane 抽出後, 逆相カラムを用いるペアードイオンクロマトグラフィにより分離し, U.V.254nm における吸光度からピーク高さ法で定量した。

5) Pharmacokinetics (薬物動力学) の解析

動物実験で得られた経時的血中 ACNU 濃度は片対数時間軸 [縦軸に ACNU 濃度 (μg/g), 横軸に投与後時間 (min)] にプロットし, 直線部のデータについて, 次式の one compartment open model で解析し, ACNU の生物学的半減期 (T_{1/2}) および分布容積 (Vd/kg) を求めた。

$$C_p = C_p(0) \cdot e^{-kel \cdot t}$$

C_p: 時間 t における濃度

C_p(0): 初期濃度 (t = 0)

kel: 消失速度定数 (min⁻¹)

$$T_{1/2} = 0.693 / kel \text{ (min)}$$

$$Vd/kg = Dose / C_p(0) \text{ (litter/kg)}$$

III. 結果

1) ACNU の物理化学的温度安定性

溶解液温度, 30°C, 37°C, 40°C, 42°Cでの各々の経時的 ACNU 残存率 (%) および物理化学的半減期 (min) を Table 1 に示した。遮光・pH7.4 の条件下で, ACNU の半減期は, 溶解液温度 30°C で 88 分に対して 37°Cでは 28 分, 40°Cでは 18 分, さらに 42°Cでは 16 分と著しく短縮し, ACNU の物理化学的安定性は温度に強く影響されることが明らかになった。

Table 1 Percentage of remaining ACNU in pH 7.4 phosphate buffer incubated at 30°C, 37°C, 40°C and 42°C for 40-120 mins in vitro. Physicochemical half-life (T_{1/2}) of ACNU was calculated for each incubated temperature.

Temp. (°C)	Time after Initiation (mins)*							T _{1/2} (mins)
	0	10	20	30	40	60	120	
30	100	87.2	81.6	74.8	69.9	59.0	39.7	88
37	100	77.5	66.0	48.0	39.2	22.0	7.0	28
40	100	67.2	46.0	35.0	31.8			18
42	100	64.9	42.6	27.6	16.6			16

* Initial concentration of ACNU: 10 mM (100%)
Temp.: temperature of incubation

2) 常温下血中 ACNU 濃度

常温下実験群での体温 (食道温) は 36.4-37.5°C (36.9±0.5°C, n = 6) と正常範囲内であり, 約 3 時間の実験中, 変動はほとんど認められなかった。PaCO₂は個体により 27.6-45.2torr (37.5±6.7torr) とバラツキがみられたが実験時間中は特に補正はせず, 各個体での PaCO₂の変動は 15%以内に維持された。Table 2 に体重, 体温, 平均動脈圧, 動脈血pH, 血液ガス分圧を示した。

Table 2 Parameters of the esophageal temperature, blood pH, PaO₂, PaCO₂, and mean arterial blood pressure (MABP) for the normothermic animals

No. of Animals	Weight (kg)	Temp. (°C)	Blood pH (Torr)	PaO ₂ (Torr)	PaCO ₂ (Torr)	MABP (Torr)
1	9.9	37.5	7.425	126.6	34.5	144
2	8.8	36.4	7.493	119.5	27.6	140
3	11.3	36.4	7.410	143.3	33.8	124
4	8.6	37.0	7.378	98.2	45.2	124
5	5.1	37.5	7.478	148.2	40.8	124
6	9.7	36.8	7.458	140.4	43.1	100
Ave.	8.9	36.9	7.440	129.4	37.5	126
S.D.	2.1	0.5	0.044	18.7	6.7	17

ACNU は 2.07±0.21mg/kg を静脈内に投与した。ACNU 濃度は投与5分後が最も高値で、2.61-3.77μg/g (3.08±0.42μg/g) を示し以後漸減した。生物学的半減期は 31.8-45.4 分 (37.8±4.9 分), Vd は 0.38-1.86 liter/kg (1.00±0.50 liter/kg) であった。Table 3 に経時的に測定した ACNU 濃度および各実験動物について解析された ACNU の生物学的半減期・分布容積を示した。

Table 3 Time course of the blood ACNU level (μg/g) with pharmacokinetic parameters for the normothermic animals

No. of animals	Dose/body (mg/kg)	Time (mins) after administration					T1/2 (mins)	Vd/kg (l/kg)
		5	15	30	60	120		
1	2.02	3.77	2.29	1.63	0.50	0.31	31.8	0.66
2	2.27	2.72	1.67	1.19	0.69	0.24	38.0	1.08
3	1.77	2.97	1.45	1.07	0.59	0.22	38.8	0.96
4	2.33	3.33	1.97	1.35	0.66	0.27	39.5	1.08
5	1.96	3.08	1.98	1.49	0.78	0.23	33.3	0.38
6	2.06	2.61	1.14	0.72	0.43	0.18	45.4	1.86
Ave.	2.07	3.08	1.75	1.24	0.78	0.24	37.8	1.00
S.D.	0.21	0.42	0.42	0.33	0.37	0.04	4.9	0.50

3) 全身低体温下・脳局所加温下での局所脳血流量 (rCBF)

冷水浴による全身低体温法により、実験動物は食道温 29.8-30.8°C (30.2±0.4°C, n = 5) の全身低体温状態となり、これを約 3.5 時間の実験中維

持した。食道温が安定した段階での PaCO₂ は 34.4-45.6 torr (40.1±4.4 torr) で、実験2)と同様に個体によるバラツキがみられた。Table 4 に各実験動物の体重、体温、平均動脈圧、動脈血 pH、血液ガス分圧を示した。

Table 4 Parameters of the esophageal temperature, blood pH, PaO₂, PaCO₂, and mean arterial blood pressure (MABP) for the local brain heating under generalized hypothermia

No. of Animals	Weight (kg)	Temp. (°C)	Blood pH (Torr)	PaO ₂ (Torr)	PaCO ₂ (Torr)	MABP (Torr)
1	9.9	29.8	7.395	120.0	42.8	110
2	8.8	30.8	7.444	119.3	37.5	130
3	11.3	29.8	7.432	133.0	40.2	118
7	13.4	30.2	7.468	80.6	45.6	110
8	9.2	30.2	7.493	141.8	34.4	128
Ave.	10.5	30.2	7.446	118.9	40.1	119
S.D.	1.9	0.4	0.037	23.4	4.4	10

加温前の低脳温状態で測定した脳表下約 10mm の深さの脳白質での脳組織温および rCBF は、それぞれ 29.8-30.2°C (30.0±0.1°C), 12.38-28.80ml/100g・brain/min (20.33±6.37ml/100g・brain/min) であった (Table 5)。

脳表からのマイクロ波照射加温により脳組織温は速やかに上昇し、± 0.5°Cの変動範囲内でそれぞれ 36.7-38.7°C (37.4±0.9°C) の一定温度に維持された。加温1時間時に反復測定された rCBF は 28.88-55.5ml/100g・brain/min (40.84±12.37ml/100g・brain/min) で、各々加温前値の 1.75-2.33 倍の rCBF の増加を示した (Table 5)。

Table 5 The regional cerebral blood flow (rCBF) vs tissue temperature, before and after local brain heating under generalized hypothermia

No. of animals	Before Brain Heating		After Brain Heating	
	rCBF (ml/100g/min.)	Temp. (°C)	rCBF (ml/100g/min.)	Temp. (°C)
1	12.38	30.2	28.88	38.7
2	10.50	30.1	28.90	36.7
3	23.90	29.8	51.33	36.8
7	20.09	30.0	39.60	37.9
8	28.80	30.0	55.50	37.0
Ave.	20.33	30.0	40.84	37.4
S.D.	6.37	0.1	12.37	0.9

4) 全身低体温下・脳局所加温下での血中 ACNU 濃度

37°C加温時の rCBF を測定後、実験2)と同様に、ACNU 2.02±0.21mg/kg を静脈内に投与した。ACNU 濃度は、実験2)と同様に、投与5分後が最も高値で、2.20-3.84μg/g (3.05±0.58μg/g)を示し以後漸減した。生物学的半減期は79.2-87.0分 (82.5±3.0分)、Vd/kg は0.93-1.18 liter/kg (1.07±0.12 liter/kg)であった。経時的 ACNU 濃度および生物学的半減期・分布容積を Table 6 に示した。

Table 6 Time course of the blood ACNU level (μg/g) with pharmacokinetic parameters for the local brain heating under generalized hypothermia

No. of animals	Dose/body (mg/kg)	Time (mins) after administration					T1/2 (mins)	Vd/kg (l/kg)
		5	15	30	60	120		
1	2.02	3.16	2.27	1.85	1.13	0.72	80.7	0.93
2	2.27	2.97	2.17	1.59	1.15	0.68	83.6	1.17
3	1.77	3.84	2.13	1.55	0.95	0.69	81.8	0.97
7	1.87	3.07	2.07	1.25	0.97	0.61	87.0	1.18
8	2.17	2.20	1.77	1.51	1.14	0.63	79.2	1.11
AVE.	2.02	3.05	2.08	1.55	1.07	0.67	82.5	1.07
S.D.	0.21	0.58	0.19	0.21	0.10	0.05	3.0	0.12

IV. 考 察

1) ACNU の温度安定性について

抗癌剤には、MTX, 5-FU, Vincristine, vinblastine など投与された形のままで効果を発揮するものと、Endoxan, procarbazine, nitrosourea 剤など体内で分解・代謝されて初めて有効になるものがある⁵⁾。

Nitrosourea 剤の細胞毒性は、その大部分が分解して出てくるジアゾニウムイオンがアルキル化を起こすことによるとされる^{5,6,20)}。従って、nitrosourea 剤の投与量よりも一定時間内に分解されて出来てきたジアゾニウムイオンの量が細胞致死効果に深く関係すると考えられる。Wheeler²⁰⁾は生物学的半減期と薬物のアルキル化活性は反比例し、半減期の短い nitrosourea 剤ほど強力なアルキル化作用を示すと報告した。同様に、

Levin⁶⁾は、CCNU が BCNU に比べてより急速に分解されるため、より強力な抗癌作用を示したとしている。

一方、薬剤の組織到達の見地からは、nitrosourea 剤が血中で分解・代謝をあまり受けることなく目的とする腫瘍細胞に到達することが望まれる。Levin⁷⁾は、薬剤の毛細血管壁からの到達距離についてモデル解析を行ない、薬剤の分解半減期の長短が薬剤の組織内移行に大きく影響することを示唆した。また、星野⁵⁾は、nitrosourea 剤など比較的組織透過性の良好な薬剤について、十分な薬剤の組織内到達には半減期が80分以上は必要であると述べている。従って、血中半減期は、nitrosourea 剤の分解・消失速度の指標としてその pharmacokinetics を考える上で重要となる。

(2)ACNU の温度による物理化学的半減期と生物学的半減期・Vd 値について

温熱による薬剤の増感効果の機序ははまだ詳細は不明である。生物学的には、薬剤の細胞内取り込みや細胞外流出、薬剤と標的分子との反応、薬剤による細胞垂致死効果の修飾などが関与するとされている^{3,11)}。一方、ACNU などの nitrosourea 剤については、生物学的な薬剤-細胞間の相互作用以前に、薬剤が薬液中で温熱により物理化学的変化を来し易いか否かも検討されなければならない。

本実験-Iの結果、リン酸緩衝液 (pH7.4) 中での ACNU の物理化学的半減期は温度に反比例して著しく延長することが明らかとなった。同様に実験-IIでは、ACNU の生物学的半減期は低温血中で明らかに延長した。食道温 30.2°Cでの血中半減期 (82.5分)は、36.9°Cでのそれ (37.8分)の2.2倍を示し、物理化学的安定性の差とよく一致した。一方、組織内 (体液流の少ない組織、細胞間隙など)への移行を示す Vd/kg は、常温下で 1.00±0.50l/kg, 低体温下で 1.07±0.12l/kg と、低温により若干高値を示したが、いずれにおいても組織内移行は良好と考えられた。

堀ら⁴⁾は悪性脳腫瘍7例に、常温下で ACNU

(1.84mg/kg)を静脈内投与し、血中濃度を経時的に測定した結果、Vd/kg は 1.25 ± 0.25 l/kgと、自験結果と近似した値を示した。しかし、ACNU の血中半減期は 44.5 ± 6.4 分であり、自験結果 (36.9°Cで半減期は 38.8 分) に比べ若干長い。これは、採血時の体温の記載はないが、手術時全身麻酔下で軽度低体温の状態にあり、血中半減期が若干延長したことが考えられる。しかしながら、nitrosourea 剤の血中半減期に影響を及ぼす温度以外の要因としては、血中 pH、アルブミン濃度、脂質量、phenobarbital 剤の慢性投与、さらには肝臓での代謝、腎臓からの排泄など多要因があげられ⁵⁾、詳細は不明である。

2) ACNU の組織到達性について

(1)ACNU. pharmacokinetics における rCBF の意義

ACNU や BCNU などの nitrosourea 剤は脂溶性薬剤であり、親水性薬剤に比べて組織浸透性も早く、また血液脳関門に関係なく、腫瘍自体にも、その周辺組織、正常組織にも容易に移行することが知られている⁵⁾。最終的な薬剤の脳組織内分布状態および毛細血管からの拡散距離は、各々の薬剤の有する脂質と水への親和性の比 (分配律係数: partition coefficient : logP) および脳 (組織) 血流量に依存するとされる⁶⁾。ACNU の logP は 0.92 (この場合は octanol と水への分配律係数; 測定温度 20°C) とされ、良好な脂質親和性が認められている⁸⁾。従って、ACNU など脂溶性薬剤の脳組織到達には、脳血流量が最も重要な要因となる。

温熱の脳血流・代謝に及ぼす影響については、これまで全身低体温や全身加温における報告が散見されるが、選択的脳加温時の局所脳血流量について検討したものは少ない^{18,19)}。本実験-IIの結果から、全身低体温下に局所脳組織を 30.0°C から 37.4°C に加温すると rCBF は約 2 倍に増加した。この値は、全身低体温時に脳血流・代謝の変化から得られた諸家の報告とほぼ一致した^{15,18)}。従って、ACNU などの脂溶性薬剤は、脳局所を選択的に加温し rCBF を増加させることにより脳

組織到達度が増大する可能性が推察された。温熱による rCBF の反応は、脳局所加温法、特に組織内加温法と薬剤の全身投与とを併用する上で考慮しなければならない重要な要因と考えられた。

(2)ACNU の組織内濃度および組織内半減期について

血中 ACNU 濃度が静脈内投与後 5 分で最高値を示すのに対し、組織内濃度は投与後 10 分で最も高いと報告されている^{4,8,16)}。斎藤ら¹⁶⁾は、開頭手術時に組織を採取した結果、脳皮質・腫瘍周囲脳白質、囊腫内容に比べ脳腫瘍組織で最も高い濃度を得たと報告した。一方、Sako ら¹⁷⁾は、組織内での nitrosourea 剤の分解・蓄積について、実験脳腫瘍内への ¹⁴C-labelled BCNU の取り込みを測定した。その結果、対側 (正常) 脳組織に比べて、腫瘍内では BCNU が最高 1.56 倍の高濃度に集積し、また急速に分解し isocyanate が蓄積されたと述べている。

組織内での薬剤の半減期は、組織内に到達した nitrosourea 剤の活性の指標として有意義と考えられる。堀ら⁴⁾は臨床例において、脳腫瘍組織内 ACNU 濃度を経時的に測定し、ACNU の組織内半減期は血中半減期よりも短く、平均 30.3 分であったと報告した。実験的に組織内半減期を求めるには、採取部位により薬物濃度が異なることから、常に一定の部位から検体を採取することが必須条件となる。しかし腫瘍組織や加温脳では、血液脳関門の破綻、周囲脳浮腫、脳組織内温度、組織の heterogeneity など種々の要因により、局所の代謝、血流環境が著しく異なるため、組織内半減期を正確に求めることは実際上困難と考えられる。また、組織内半減期が短いほうが抗腫瘍効果が高いかどうかについては十分解明されておらず、今後の検討が必要と考えられる。

3) 全身低体温下、脳局所加温処置における温熱と ACNU. pharmacokinetics について

1965 年、Popovic と Masironi¹²⁾はハムスター移植腫瘍モデルを用いて、4°Cの全身低体温下に腫瘍局所のみを 37°Cの常温に 10 時間保つと腫瘍は完全に消失することを報告した。また、これ

に代謝拮抗剤である5-FUを併用すると、常温に保たれた腫瘍は1時間の処置で消失することを観察した¹³⁾。さらに、30°Cの全身低体温下に5-FUを併用すると、10時間の腫瘍局所加温により73%に抗腫瘍効果が認められた¹⁰⁾。

全身低体温下に腫瘍局所のみを常温もしくは高温に加温するアイデアは、特に、温度依存性に抗腫瘍活性が変化する薬剤を併用した温熱化学療法を行う上で、いくつかの利点が挙げられる^{10,14,19)}。(1)、まず、全身低体温下では、血液・肝臓などでの薬物の分解代謝の低下、腎臓からの排泄遅延などにより、抗癌剤の血中濃度を持続的に比較的高く保つことが可能である。(2)、全身代謝の抑制により、骨髄など低温正常組織での副作用(中毒作用)が軽減される。(3)、特に、低温脳では、脳血流・代謝の抑制により、正常脳のみならず浮腫や虚血などに陥った病的脳が保護されること、薬物障害・放射線障害が軽減されることなどが考えられる。(4)、一方、加温された腫瘍局所では、温熱単独の抗腫瘍効果に加えて、血流・代謝は持続的に増大することから、局所での抗癌剤の増感効果が推察される。

本研究で示されたごとく、ACNUは温度に対し不安定で、全身低体温下では薬物の半減期は著しく延長し、血中ACNU濃度は持続的に比較的高く保たれた。また、加温された局所組織では、局所脳血流量が温度依存性に増大した。先に述べたように、ACNUの脳組織への移行及び組織からの除去は血流律速となるため、加温された脳組織局所へ取り込まれる薬剤の絶対量は、全身低体温下で血中半減期が長いほど高いものと考えられる。

逆に、ACNUなどのnitrosourea剤は生体内で分解して初めて抗腫瘍活性を持つため、物理的な温度の影響が大きく、高温(ハイパーサーミア)では抗腫瘍活性が増強され、低温(ハイポサーミア)では減弱するものと推測される。この点、温熱とACNUの増感効果をin vitro・培養細胞で検討する際には注意を要する。すなわち、ACNUの生物学的温度増感効果の一部は、培養

液中のACNUが、単に高温溶液環境下で物理化学的に変化し、抗腫瘍活性をもつ分解産物(ジアゾニウムイオン)が急速に産生されたため、抗腫瘍効果が増大したことに因るものと考えられる。

本実験において、全身低体温下に、加温された局所脳組織に集積されたACNUが、加温温度レベルでの抗腫瘍活性を示すか否かについては不明である。今後、加温局所脳における組織内半減期の変化を含め、動物実験的な検討が必要と考えられる。

V. まとめ

- 1) 悪性脳腫瘍の治療にACNUを併用した温熱化学療法を応用する目的で、温熱のACNU・pharmacokinetics(薬物動力学)に及ぼす影響について、in vitro および in vivo で検討した。
- 2) リン酸緩衝液(遮光下、pH7.4)中でのACNUの物理化学的半減期は、液温30°Cでは88分、37°Cでは28分、40°Cでは18分、42°Cでは16分であり、ACNUの物理化学的安定性は温度に強く影響された。
- 3) 常温下(食道温 $36.9 \pm 0.5^\circ\text{C}$, $n = 6$)で、実験動物(サル)にACNU($2.07 \pm 0.21\text{mg/kg}$)を静脈内投与した場合、生物学的半減期は 37.8 ± 4.9 分、Vdは 1.00 ± 4.9 liter/kgであった。
- 4) 実験動物を全身低体温(食道温 $30.2 \pm 0.4^\circ\text{C}$, $n = 5$)とし、脳局所を脳組織温 $37.4 \pm 0.9^\circ\text{C}$ に加温すると、局所脳血流量は加温前($20.33 \pm 6.37\text{ml}/100\text{g} \cdot \text{brain}/\text{min}$, 脳組織温 $30.0 \pm 0.1^\circ\text{C}$)の約2倍($40.84 \pm 12.37\text{ml}/100\text{g} \cdot \text{brain}/\text{min}$)に増大した。
- 5) この全身低体温下でACNU $2.02 \pm 0.21\text{mg}/\text{kg}$ を静脈内投与した場合、生物学的半減期は 82.5 ± 3.0 分、Vd/kgは 1.07 ± 0.12 liter/kgであった。
- 6) 全身低体温下に脳局所を加温し、ACNUを投与した場合、半減期が延長するため、血中ACNU濃度は高く保たれ、且つ、局所脳血流量が増大し、加温脳組織内へのACNU到達は増加すると考えられ、加温局所での抗癌剤の増感効果が推察

された。

稿を終えるにあたり、ACNU の濃度測定に御協力いただいた三共(株)生産技術研究所、笹原邦宏博士に深く感謝致します。

本研究の一部は文部省科学研究費(課題番号 5948030, 60015057)の援助を受けた。

文 献

- 1) Da Silva V. F., Raaphorst G. P., Goyal R. and Feeley M. : Drug cytotoxicity at elevated temperature. *J. Neurosurg* 67 : 885-888, 1987.
- 2) Emami B., Perez C. A., Leybovich L., Staube W. and Vongerichten D. : Interstitial thermoradiotherapy in treatment of malignant tumors. *Int. J. Hyperthermia* 3 : 107-118, 1987.
- 3) 古川雅代, 加納永一: ハイパーサーミアと薬剤, ハイパーサーミア(菅原努, 阿部光幸編), マグプロス出版, pp.313-325, 1984.
- 4) Hori T., Muraoka K., Saito Y., Sasahara K., Inagaki H., Inoue Y., Adachi S. and Anno Y. : Influence of modes of ACNU administration on tissue and blood drug concentration in malignant brain tumors. *J. Neurosurg.* 66 : 372-378, 1987.
- 5) 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.
- 6) Levin V. A. : A pharmacologic basis for brain tumor chemotherapy. *Seminars in Oncology* 2 : 57-61, 1975.
- 7) Levin V. A. : Current trends in brain tumor therapy. *Multidisciplinary aspects of brain tumor therapy* (Paoletti P., Walker M. D., Butti G., Knerich R. eds) Elsevier, Amsterdam, pp. 165-172, 1979.
- 8) 森照明, 峯浦一喜, 片倉隆一: 新水溶性 nitrosoourea 系制癌剤 ACNU の脳腫瘍患者における pharmacokinetics に関する一考察. *脳と神経* 31 : 601-606, 1979.
- 9) 仲宗根進: 培養グリオーマ細胞に対する温熱の殺細胞効果に関する研究. *岡山医学会雑誌* 99 : 1151-1166, 1987.
- 10) 大橋威雄: Differential hypothermia のハムスター移植腫瘍に及ぼす影響について. *岡山医学会雑誌* 89 : 955-977, 1977.
- 11) 奥村寛: 薬剤とハイパーサーミアの併用効果. *日本ハイパーサーミア誌* 5 : 337-347, 1989.
- 12) Popovic V. P. and Masironi R. : Disappearance of eutermic tumors after 10-hour generalized hypothermia. *Life Science* 4 : 533-543, 1965.
- 13) Popovic V. P. and Masironi R. : Enhancement of 5-Fluorouracil action on normothermic tumors by generalized hypothermia. *Cancer Res.* 26 : 2353-2356, 1966.
- 14) Popovic P. and Popovic V. P. : Protective effect of differential hypothermia. *Depressed metabolism* (Muscchia X. J. and Sanders J. F. eds) American Elsevier, New York, pp. 499-524, 1969.
- 15) Rosomoff H. L. and Holaday D. A. : Cerebral blood flow and cerebral oxygen consumption during hypothermia. *Am. J. Physiol.* 179 : 85-88, 1954.
- 16) 斎藤義一, 高見政美, 村岡浄明, 外間康男: 悪性脳腫瘍に対する新しいニトソウレア (ACNU) の治療経験. *癌と化学療法* 5 : 779-794, 1978.
- 17) Sako K., Diksic M., Farrokhzad S., Yamamoto L. and Feidel W. : Pharmacokinetics of ¹⁴C-BCNU in experimental brain tumor. *J. Neuro-Oncol.* 3 : 229-235, 1985.
- 18) 佐藤透: 温熱の正常サル局所脳血流量に及

- ぼす影響. 岡山医学会雑誌 100 : 655-667, 1988.
- 19) Satoh T., Nakasone S. and Nishimoto A. : Cerebral blood flow response to tissue temperature in tumour and brain tissues. Int. J. Hyperthermia 5 : 683-696, 1989.
 - 20) Wheeler G. P., Bowdon B. J., Grimsley J. A. and Lloyd H. H. : Interrelationships of some chemical, physiochemical, and biological activities of several 1- (2-haloethyl) -1-nitrosoureas. Cancer Res. 34 : 194-200, 1974.
 - 21) Woodhall B., Pickrill K. L., Georgiade N. G., Mahaley Jr M. S. and Duke H. T. : Effect of hyperthermia upon cancer chemotherapy, Application to external cancers of head and face structures. Ann. Surg. 151 : 750-759, 1960.