

直腸癌に対する 5-FU 坐薬の術前投与の 基礎的・臨床的検討

秋田大学医学部第1外科

河野 研一 山口 俊晴
成沢 富雄 高橋 俊雄

CLINICAL AND EXPERIMENTAL STUDIES ON PREOPERATIVE ADMINISTRATION OF 5-FU SUPPOSITORY FOR RECTAL CANCER

Ken-ichi KOHNO, Toshiharu YAMAGUCHI, Tomio NARISAWA
and Toshio TAKAHASHI

1st Department of Surgery, Akita University, School of Medicine

直腸癌に対して 5-FU 坐薬を試作し、その術前投与に関して基礎的・臨床的研究を行った。基礎的実験で 5-FU 坐薬は末梢血、門脈血、リンパ節への移行と高濃度の薬剤が大腸壁組織にみられた。臨床例でも同じように腫瘍組織に高濃度の薬剤とリンパ節への移行がみられた。42例の直腸癌患者に坐薬400mg を連日10日以上投与した。切除例のうち29例にその効果をみると、2,000mg 以上の投与例に腫瘍の縮小、癌周堤の平坦化などがみられ、組織学的に癌細胞の変性・融解・壊死などの変化を示し有効と判定されたものは50%であった。肛門部痛、テネスマス、出血などの副作用がみられたが重篤なものではなく、血液、肝機能障害はみられなかった。

索引用語 直腸癌, 5-Fluorouracil (5-FU) 坐薬, 癌化学療法

はじめに

直腸癌に対する根治手術として1908年 Miles¹⁾ によりリンパ節廓清を伴う腹会陰式直腸切断術が完成され、それまで70~80%という高頻度であった局所再発を著明に減少させ得ることが示された。しかし、局所再発に限ってみると乳癌や胃癌に比し高率であり、小山ら²⁾は23%にみられると報告している。この直腸癌に対して術前に副作用の少ない高濃度の薬剤を腫瘍に作用させ、原発巣の癌細胞数の減少と周囲浸潤やリンパ節転移癌細胞に対しても作用させ、術後の再発防止を行うための有効な化学療法の検討を行った。直腸癌は坐薬として癌組織に直接化学療法剤を投与可能な解剖学的特徴を有しているのでこの点を利用して、われわれは化学療法剤を坐薬として投与することを試みてきた³⁾。化学療法剤として直接効果をもち、かつ消化器癌に有効性が高い時間依存性の

5-Fluorouracil (以下 5-Fu) を選んだ。本稿ではその基礎ならびに臨床的成績について述べたい。

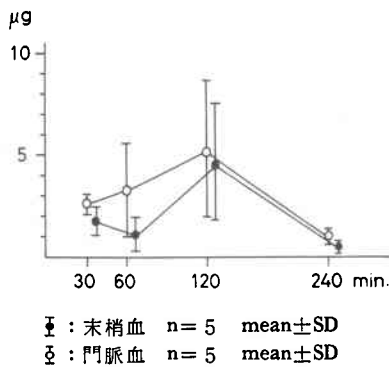
1. 5-FU 坐薬の組成

Witespol H15, Witespol E75を基剤に1個あたり5-FU 250mg を含有する 5-FU 坐薬を昭和48年より京都府立医大薬剤部と共同試作して用いたが、その後、1個あたり 5-FU 200mg 含有する坐薬を用いた。

2. 5-FU 坐薬の基礎的検討

体重約150g の雌呑竜ラットを用いて、5-FU 坐薬の大腸内投与後の末梢血、門脈血、所属リンパ節、大腸壁内の 5-FU 濃度を検討した。ネブタール麻酔下(4mg/100g)にラット大腸内に50mg/kg 量の 5-FU 坐薬を投与し、30, 60, 120, 240分と経時的に5頭ずつ屠殺して末梢血、門脈血、所属リンパ節および大腸壁を採取した。各試料中の 5-FU 濃度は Staphylococcus aureus 209p 株

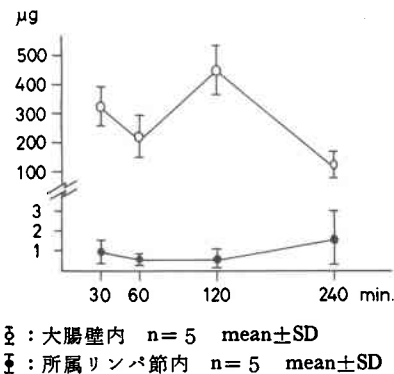
図1 5-FU 坐薬投与後の末梢血，門脈血中の薬剤濃度



を試験菌とした薄層カップ法で行った。

末梢血，門脈血中には30分後より検出され，120分後で $5\mu\text{g/ml}$ 前後のピークを示し，末梢血，門脈血ともに同程度で濃度の差はみられなかった(図1)。また所属リンパ節においても低濃度ながら30分後より検出され，240分後において最高濃度がみられ，所属リンパ節へも持続的に長時間活性のある5-FUが移行し得ることが確かめられた。大腸壁においては当初より高濃度を示し，120分でピークがみられ長時間滞留して5-FUのもつ腫瘍直接効果を発揮し得るものと考えられる(図2)。

図2 5-FU 坐薬投与後の大腸壁内，所属リンパ節内の薬剤濃度



以上より，5-FU 坐薬は大腸壁局所に高濃度の薬剤の長時間滞留がみられ，さらに所属リンパ節への移行と門脈血中へも移行し得ることが判明し，直腸癌に対して有効な癌化学療法剤と考えられた。

3. 5-FU 坐薬の臨床的検討

対象症例は秋田大学第1外科・京都府立医大第1外科において入院加療した直腸癌患者42例であり，このうち31例に直腸切除手術を施行し，人工肛門造設に終わったものは11例であった。これら42例に対して5-FU坐薬(1個中5-FU 250mg又は200mg含有)を朝排便後あるいは朝・夕の2回できるだけ癌病巣に直接接触するように，術前5~20日間(10日以上)の投与を目標にして)投与し，また根治不能で人工肛門造設術に終わった症例には副作用のみられない限り可及的長期にわたって投与した。

4. 組織内・血中の5-FU濃度

5-FU坐薬400mg投与後，末梢血中，門脈血中および組織内濃度を基礎的実験同様にBioassay法で5-FU濃度を測定した。末梢血中濃度は5-FU坐薬投与後，経時的に肘静脈より採血して測定した。投与後1時間までで $0.1\mu\text{g/ml}$ 以下と低濃度であるが検出されたがそれ以降は検出されなかった。門脈血は術中上直腸静脈より採血を行い，腫瘍摘出後腫瘍組織，正常直腸粘膜，直腸旁リンパ節，上直腸動脈根部リンパ節を採取して測定した。腫瘍組織内からは5/10例に $4.5\sim 45\mu\text{g/g}$ の5-FUが検出され，直腸正常粘膜では8/10例に $3.6\sim 36\mu\text{g/g}$ の5-FUが検出された。所属リンパ節においては直腸旁リンパ節で3/7例に $1.0\sim 2.7\mu\text{g/g}$ ，上直腸動脈根部リンパ節に1例 $1.8\mu\text{g/g}$ が検出された。上直腸静脈より採血した3例全例において $2.7\sim 13\mu\text{g/ml}$ の5-FUが検出された(表1)。

表1 5-FU 5坐薬投与後の組織内濃度

	検出率	濃度
腫瘍組織	5/10	$4.5\sim 45\mu\text{g/g}$
正常粘膜	8/10	$3.6\sim 36\mu\text{g/g}$
直腸旁リンパ節	3/7	$1.0\sim 2.7\mu\text{g/g}$
下腸間膜静脈血	3/3	$2.7\sim 13\mu\text{g/ml}$

5. 摘出標本の肉眼的および組織学的効果

秋田大学第1外科において本法施行例の切除標本を肉眼的ならびに組織学的にその効果を検討した。肉眼的には術前のX線・内視鏡の所見より，腫瘍の縮小・癌周堤のくずれ・平坦化・潰瘍底の清浄化などを目安にして検討した。切除11例中，腫瘍の縮小したものの2例，癌周堤の平坦化のみられたもの7例，潰瘍底の清浄化のみられたもの5例で，これらの変化のいずれかが認められたものを変化ありとすると11例中7例に変化が認められた(表2)。

表2 5-FU 坐薬投与後の肉眼的変化

症例	腫瘍の縮小	高隆起の平坦化	浸潤底の清浄化
腫瘍型	1	0	0
限局潰瘍型	10	2/10	7/10
合計	11	2/11 (18%)	7/11 (64%)

表3 組織学的効果判定規準

効果判定度	癌細胞の組織学的変化
Grade 0	変化なし
Grade 1	細胞質の膨化・空胞化、核の濃縮などの細胞障害の認められるもの
Grade 2	癌細胞の巨細胞化、腺腔の単純化・破壊などの癌巣パターン破壊が認められるもの
Grade 3	癌細胞の変性、融解、ムシ喰い像などの変化が大部分を示すもの

摘出標本の癌病巣における組織学的効果を検討するため表3のごとく効果判定規準を定めた。癌病巣全体に占める組織学的効果の最も多い変化をもって grade 0 から grade 3 までに分類した。組織学的効果判定にはできるだけ投与前の Biopsy の所見と切除標本とを対比しつつ、grade 2, 3 の変化がみられるものを有効例とした。この基準では組織学的に11例中3例が有効と判定された。これの肉眼的変化との関係を見ると表4のごとく、

表4 5-FU 坐薬投与後の肉眼的変化と組織学的効果

肉眼的変化	組織学的効果 (Grade)			
	0	1	2	3
+	7	4	2	1
-	3	1	0	0
	8 (63%)		3 (27%)	

肉眼的に変化のあるものでは組織学的にも grade 2, 3 の変化が多くみられた。肉眼的変化と組織学的変化は平行するが肉眼的変化が過大に評価される傾向であった。

現在までに京都府立医大・秋田大学で本法を行い組織学的に検索し得た29例についてみると有効と判定された grade 2, 3 は13例の46%にみられ、組織学的には約半数が有効と判定された(表5)。これら5-FU 投与総量との関係についてみると、投与総量の多いほど有効例が多く、2,000mg 以下の投与例では有効例はみられず、2,000mg 以上の投与例において24例中12例の50%に有効例が認められた(表6)。

6. 副作用

5-FU 坐薬400~500mg の連日投与において術前投与の範囲では3,000以下の白血球減少や10万以下の血小板

表5 5-FU 坐薬投与による組織学的効果

組織学的効果	例数 (%)
Grade 0	5 (18)
Grade 1	11 (39)
Grade 2	9 (32)
Grade 3	4 (14)

(46)

表6 5-FU 坐薬投与量と組織学的効果

投与総量 (mg)	組織学的効果			
	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3
2000	2	2	-	-
2000 - 4000	1	3	2	-
4000 - 6000	2	1	4	1
6000 -	-	5	3	2

減少とうの骨髓機能抑制や血清 GOT, GPT の上昇等の肝機能障害は認められなかった。自覚症状では肛門部痛が8例、テネスマス4例、出血3例にみられたがいずれも重篤なものではなく、投与中止するほどではなかった。また切除不能で人工肛門造設に終わった症例にも用いたが長期投与によっても重篤な骨髓抑制や肝機能障害はなく、肛門部痛や出血等の自覚症状はみられても軽度であった(表7)。

表7 副作用

肛門痛	8/42 (19%)
テネスマス	4/42 (9%)
出血	3/42 (7%)
血小板減少	10万以下 (-)
白血球減少	3000以下 (-)
肝機能障害	(-)

切除標本の正常粘膜に対する影響を検索すると11例中5例にビマン性の発赤が、一部例ではビランがみられ、最も広範囲のものでは歯状線から18cm 口側にまでおよび、組織学的には colitis の状態であった。このことより5-FU の直接効果は正常粘膜を含めてほぼ直腸全体に及ぶものと考えられる。

考 察

直腸癌ことに直腸切断術を要する下部直腸癌においては高い局所再発率がみられ、廓清を上方、側方に拡大した“Miles 拡大術式”により局所再発、5生率の向上をはかたり²⁾、手術時癌細胞が血管・リンパ節を介して散布されるのを防ぐ目的で管腔内に大量の5-FU を注入閉鎖して手術成績の向上を得よう⁴⁾と種々の工夫がなされている。われわれも直腸癌手術操作時に癌細胞が散布

されるのを防ぐ目的と腫瘍直接効果を期待して薬剤とその剤型の検討を行ってきた。

胃癌において、われわれは術前の制癌剤投与としてリンパ指向性を持たせた 5-FU fat emulsion を開発して、術前 1 日 500mg、総量 5,000mg 以上を経口投与して、組織学的に有効性を報告してきた⁵⁾⁶⁾⁷⁾。この胃癌の術前制癌剤投与において 5-FU fat emulsion は分化型腺癌に高い感受性を示したが、このことは限局型・分化型腺癌が大多数を占める直腸癌にもまた有効であろうと考えた。この 5-FU を腫瘍およびその周囲に高濃度に接触させ、容易に長期間投与できる剤型として坐剤を開発して使用した。制癌剤の坐薬としては FT 207 坐薬が開発されているが、FT 207 には腫瘍直接効果はなく、全身投与法の 1 つとして坐薬は使用され経口剤・注射剤に比して長時間高い血中濃度が保たれ容易に反復投与可能な剤型として注目をあつめている⁸⁾⁹⁾のは周知である。

動物実験ならびに臨床例における薬剤の組織内濃度の測定から 5-FU 坐薬は直腸壁に長時間高濃度に滞留し、さらに吸収されて所属リンパ節や門脈血中にもある程度移行するので末梢血中にも活性のある 5-FU がみられることが判明した。したがって 5-FU 坐薬はその直接効果によって直腸癌自身に強い制癌作用を及ぼすと同時に所属リンパ節・肝転移などにもある程度の効果が期待できるので直腸癌の術前補助化学療法ならびに末期直腸癌で人工肛門造設に終わった例にも有効な薬剤・剤型だと考えられた¹⁰⁾¹¹⁾。

われわれはこの 5-FU 坐薬を昭和 48 年より試作し腫瘍直接効果を期待して直腸癌症例に投与を行ってきた³⁾。切除標本をみると大部分の症例において肉眼的に腫瘍の縮小・癌周堤の平坦化・潰瘍底の清浄化が認められ 5-FU 坐薬の腫瘍直接効果が発揮されるものと考えられる。この肉眼的変化と組織学的変化の関係をみると肉眼的変化のあるものにおいて grade 2, 3 の組織学的変化がみられたが、肉眼的変化が過大に評価される傾向であった。

組織学的効果については、われわれが胃癌に対する術前 5-FU エマルジョン投与例に対して行っている組織学的効果判定規準でみると有効としている grade 2, 3 が 46% においてみられ 5-FU 坐薬の腫瘍直接効果と判定された。この組織学的効果も投与総量の多いほど有効例が多くて、少なくとも 2,000mg 以上の投与が必要と考えられ、現在では総量 4,000mg 以上を目標にして術前投与を行っている。

副作用については直腸癌の術前投与として使用した範囲では血小板数の減少や白血球数の減少はみられず、自覚症状としては肛門部痛、テネスマス、出血などがみられたがいずれも軽度で投与中止するほどのものではなかった。しかし直腸癌自体、このような症状が主症状のため、患者の自覚症状のないことも考えられるが少なくとも本剤の投与により症状の増悪する例はなく、逆に出血の消失のみられた症例も認められた。

切除標本の正常粘膜部分の検索で約半数例において発赤、一部例ではビランがみられ、組織学的に colitis の所見を呈していた。このことより 5-FU の腫瘍直接効果は正常粘膜を含めて直腸全体に及ぶと考えられるのでこの 5-FU 坐薬の投与は直腸癌には良い適応と考えられるが、他の部の癌に対しては慎重に投与すべきであろうと考えられる。

文 献

- 1) Miles, W.E.: A method of performing abdominoperineal excision for carcinoma of the rectum and of the terminal portion of the pelvic colon, *Lancet.*, **18**: 1812—1813, 1908.
- 2) 小山靖夫: 直腸癌における拡大根治手術. 外科治療, **36**: 41—47, 1977.
- 3) 高橋俊雄, ほか: 直腸癌に対する 5-FU 坐薬の術前投与. 癌と化学療法, **4**: 1377—1384, 1977.
- 4) Rousselot, L.M., et al.: Adjuvant chemotherapy with 5-fluorouracil in surgery for colorectal cancer: eight-year progress report. *Dis. Colon. Rectum.*, **15**: 169, 1972.
- 5) Takahashi, T., et al.: Attempt at local administration of anticancer agents in the form of fat emulsion. *Cancer*, **38**: 1507—1514, 1976.
- 6) 高橋俊雄, ほか: 制癌剤エマルジョン化によるリンパ節親和性を目標とした化学療法. 癌と化学療法, **4** (Supplement): 119—124, 1977.
- 7) 高橋俊雄, ほか: 胃癌の補助療法としての 5-FU emulsion 術前経口投与の組織学的効果の検討. 癌と化学療法, **3**: 251—256, 1976.
- 8) 藤井節郎, ほか: 制癌剤 1-(2' tetrahydrofuryl)-5-fluorouracil (FT-207) の体内動態 (1), 吸収, 体内分布および排泄. 応用薬理, **8**: 589—595, 1974.
- 9) 藤田 浩, ほか: Furanidyl-5-Fluorouracil (FT-207) の体内分布, 排泄, 代謝について, 第 31 回日本癌学会総会記事, 141, 1972.
- 10) 大山欣昭: 5-FU 坐薬の基礎的, 臨床的検討. 癌の臨床, **23**: 1404—1408, 1977.
- 11) 荻野彰人ほか: 直腸, S 字状結腸癌に対する 5-FU 坐薬剤の術前投与の効果について. 癌と化学療法, **5**: 1257—1262, 1978.