

N-(2-Tetrahydrofuryl)-5-Fluoro-uracil (FT 207) の 直腸内投与による血中, 腫瘍内濃度に ついての一考察 (第1報) —病理組織学的抗腫瘍効果と腫瘍内分布を中心に—

杏林大学第1外科学教室

北島 政樹 加賀 文貴 池田 義毅
検見崎博樹 上田 光久 八木田旭邦
小野美貴子 立川 勲 相馬 智

杏林大学病院病理部

福住 直由

EXPERIMENTAL AND CLINICAL EVALUATION OF FTORAFUR (1-(TETRAHYDRO-2-FURANYL)-5-FLUOROURACIL WITH SPECIAL REFERENCE TO TISSUE CONCENTRATION AND MICROVASCULAR-STRUCTURE OF TUNOR

Masaki KITAJIMA, Fumitaka KAGA, Yoshitake IKEDA, Hiroki KENMIZAKI,
Mitsuhisa UEDA, Akikuni YAGITA, Mikiko ONO,
Isao TATEKAWA and Satoru SOHMA

1st Department of Surgery, School of Medicine Kyorin Univ

Naoyoshi FUKUZUMI

Department of Clinical Pathology, School of Medicine Kyorin Univ

Time dependent である FT207 坐剤を用い、実験的および臨床的検討を行なった。雑種成犬により血中内濃度の推移をみると、投与後 9 時間まで有効濃度を保っていた。担癌患者における血中内濃度は 1500mg 投与では 8 時間、750mg 投与では 6 時間、有効血中濃度以上を示した。以上の成績を基に胃癌 23 例、大腸癌 9 例に対し術前投与を行なった。その結果、総投量が 8.0g 以上の投与例において、FT207 の活性物質である 5 Fu の腫瘍組織内濃度は有効血中濃度以上であった。これらの高値は胃癌では Borrmann I 型、II 型および大腸癌では限局潰瘍型であった。微細血管構築像を検討してみるといずれも hyper vascular であり、血流が関与していることが想定された。

索引用語：FT207 坐剤、腫瘍組織内濃度、微細血管構築像、5 Fu、抗腫瘍効果

緒 言

消化器癌に対する根本的治療は外科手術であるということは論をまたないが、近年、補助療法として手術後の免疫療法および化学療法が注目されるようになった。すなわち手術による遠隔成績が拡大根治術などの

導入により飛躍的に向上したとはいえ、なおかつ 40% 前後の癌死が存在するからである。それゆえに免疫、化学療法と外科手術の併用療法の必要性が生じてくるわけである。そこで入院から外科手術までの期間を有効に用いるために、time dependent である FT207 坐剤

を用いて、その臨床効果について検討した。

今回は主として、胃癌および大腸癌を対象にし、FT207およびその活性物質である5 FUの腫瘍内濃度および血中濃度を測定し、さらに、癌型による濃度の差を検討した。同時に基礎実験として、雑種成犬を用いて、門脈、下大静脈および胃液への移行濃度を測定し、さらに粘膜血流と組織内濃度の相関関係につき、併せ検討した。

対象および実験方法

体重10g前後の雑種成犬5頭を用い、24時間絶食後、直腸内にFT207坐剤1500mgを挿入した。坐剤は肛門より3cm以内におき、投与後、肛門は結紮閉鎖した。観察時間は投与後9時間であり、9時間後直腸内には坐剤の残存は認められなかった。濃度測定方法はネブタール、笑気および酸素で全身麻酔後、腹部正中切開にて開腹し、シリコンチューブを下大静脈および門脈に挿入した。さらに噴門、幽門を結紮し、Kader法にて胃瘻を造設し、同部より経時的に胃液を採取した。胃液分泌を刺激するためにテトラガストリン4 γ /kgを筋注した。血液および胃液採取は30分、1時間毎に

図1 血中および胃液におけるN-)2-Tetrahydrofu-ryl)-5-Fluorouracilの実験方法

- | | |
|----|----------------------------------|
| 1) | 実験動物：雑種成犬 |
| 2) | 体 重：7~10kg |
| 3) | 麻酔方法：ペントバルビタール・ナトリウム
および酸素、笑気 |
| 4) | 投与経路：直腸 |
| 5) | 坐剤投与量：1500mg |
| 6) | 実験時間：9時間 |



行い、以後1時間毎、9時間にわたり行い測定した(図1,2)。さらに粘膜血流量と5 Fu組織内濃度との関係を知るために、3頭の雑種成犬の小腸を用いて実験を行った。すなわち小腸間膜の血管を結紮することにより、2点の部位の血流量を作成した。まず2点の粘膜血流量を水素イオンガス、クリアランス法にて測定した。粘膜血流測定には漿膜側より白金電極(UHE-201, 1mm)を粘膜内に刺入し、10%水素ガスを2分間吸入させた後に、水素クリアランス式組織血流計(UHメーター, PHG-201, 2チャンネル)を用いて減衰曲線を記録した。減衰曲線の値を片対数表にプロットし、血流量の算出を行ったが、biexponential curveを示したためにSymon¹⁾の方法に準じ、最初の1分間の値をすて、次の2分間の値より血流量を算出する2 minutes initial slope法を用いた。FT207坐剤750mg。犬の肛門に挿入した後、2時間後に2点間の粘膜血流量を測定した。そして同部より粘膜を約1g採取し、組織内の5 Fu濃度を測定した。

臨床研究としては担癌患者に750mg, 1500mgのFT207坐剤を投与した後に、その活性物質である5 Fuの末梢血内濃度を測定した。以上の実験的および臨床的成績を参考にして、胃癌および大腸癌患者に対し、術前FT207坐剤1500mgを術前投与し、切除標本の腫瘍内濃度および健常部組織内濃度を図3のごとく方法を用いて測定した。すなわちFT107はHPLC法(High pressure liquid chromatography)にて、また5 FuはGC-MF法(Gras chromatography-mass fragment-grahy)にて測定した(図3)。

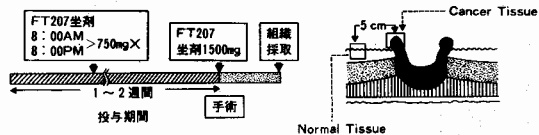
図2

SCHEME OF EXPERIMENTAL DESIGN



- A : Gastrostomy
- B : Portal Vein
- C : Inf Caval Vein

図5 N-(2-Tetrahydrofuryl)-5-Fluorouracilの投与方法と組織採取方法



リン、エオジン染色標本より FT207の病理組織学的効果について検討を加えた。なお病理組織の効果判定の基準として、大星下里分類²⁾を参考に行った。すなわち癌細胞は破壊の程度を Grvade 0より Grade IVまで5段階に分類したものである。

実験および臨床成績

雑種成犬における門脈血および下大静脈血における FT207濃度は投与後30分で上昇し、ほぼ4時間で最高濃度に達した。以後9時間迄の測定では急激に減少することなく、有効濃度を保っていた。門脈および下大静脈の濃度には差は認められなかった。一方胃液内の移行濃度をみると血中内濃度に比較して有意に低値であったが、血中内濃度の推移と同様な傾向を示した(図6)。また粘膜血流量と組織内濃度の相関関係について、その成績をみると A、B 2点間の血流量は A点 $0.919 \pm 0.157 \text{ ml/min/g}$ 、B点 $0.289 \pm 0.122 \text{ ml/min/g}$ (Mean \pm S. D.) ($P < 0.01$)と有意に血流量の差を示した。FT207および 5 Fu の組織内濃度は A点 $33.519 \pm 1.928 \text{ mcg/g}$ 、 $0.065 \pm 0.009 \text{ mcg/g}$ であり、B点では $32.760 \pm 2.269 \text{ mcg/g}$ 、 $0.037 \pm 0.007 \text{ mcg/g}$ と FT207では有意差は認められなかったが、活性物質である Fu では有意に濃度差を認めた ($P < 0.05$) (図7)。

FT207坐剤が Time dependent の抗癌剤であることをさらに臨床的に裏付けるために、担癌患者に対し750 mg および1500mg の坐剤を投与し、その末梢血中の濃度を測定した。両群とも投与後、2時間で最高濃度に

図6 N-(2-Tetrahydrofuryl)-5-Fluorouracil 直腸内投与後の経時的血中内濃度の推移

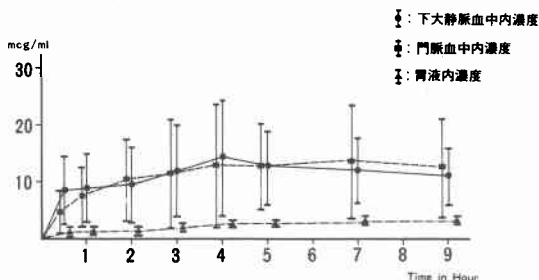
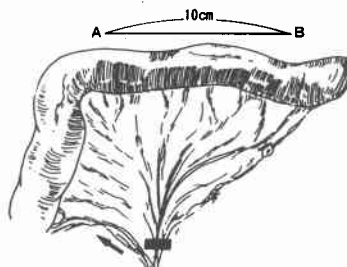


図7 粘膜血流量と FT207および 5 Fu 組織内濃度に関する基礎実験

【実験方法】

- 1) 実験動物：雑種成犬、体重10~15kg
- 2) 血流測定臓器：小腸
- 3) 血流測定方法：水素イオンクリアランス法
- 4) 測定時期：FT207坐剤(750mg)投与後2時間

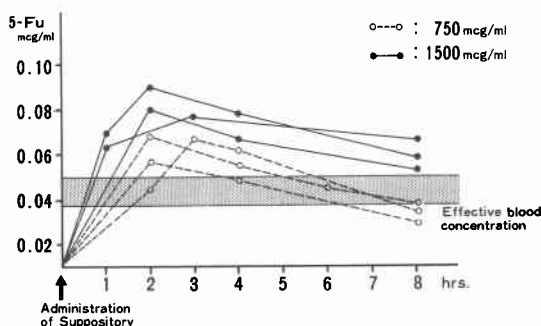


FT207および5Fu組織内濃度と粘膜血流 (Mean \pm S. D.)

測定値 測定部位	粘膜血流量 (ml/min/g)	FT207組織内濃度 (mcg/g)	5Fu組織内濃度 (mcg/g)
A	0.919 ± 0.1567	33.5188 ± 1.9276	0.0653 ± 0.0092
B	$0.2886 \pm 0.1221^*$	32.7600 ± 2.2688	$0.0370 \pm 0.0073^{**}$

* $P < 0.01$ ** $P < 0.05$

図8 担癌患者における FT207坐剤の直腸投与後の血中 5 Fu 濃度の推移



達し、1500mg 投与群では8時間経過しても、有効血中濃度以上を維持していた。一方750mg 投与群では8時間経過するとすでに有効血中濃度以下になり、本成績は投与濃度により有効血中濃度を維持する時間が異なることを示唆する成績であった(図8)。

以上の成績より胃癌、大腸癌患者に対し、FT207坐剤を投与し、術前化学療法としての臨床評価をその組織内濃度から検討した。

対象胃癌23例の男女比は15:8であり、早期癌3例、進行癌20例であった。進行癌20例のうち、研究条件を十分満足し、切除が可能であった10例について組織内濃度を測定した。他の症例は非切除であったり、早期

図9 胃癌における手術時間と組織内濃度の関係

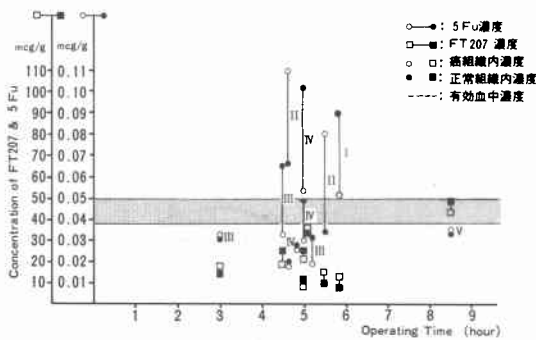
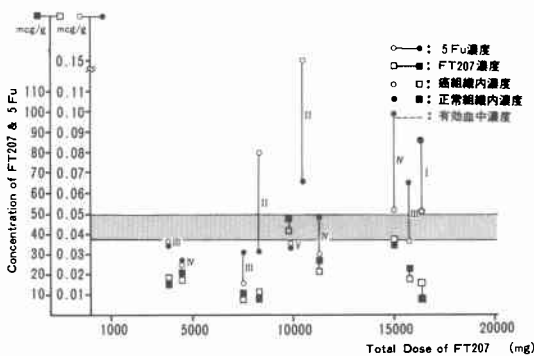


図10 胃癌におけるFT207坐剤総投与量と組織内濃度の関係



癌のため、測定を行い得なかった。従って早期癌3例に対しては病理組織学的検討のみにとどめた。大腸癌は全例進行癌であり、限局潰瘍型1例であった。9例全例が腫瘍組織内濃度の測定が可能であった。

まず胃癌における手術時間と組織内濃度について検討した。麻酔前FT207坐剤1500mgを挿入し手術を開始した。10例中8例が4～6時間の手術時間を要し、切除胃におけるFT207濃度に比較して、5-Fu濃度は腫瘍組織内濃度と健常部組織内濃度の差が著明であった。8例中4例が腫瘍組織内で有効血中濃度以上の濃度を示した。とくにBorrmamm I型の隆起部およびBorrmamm II型の周堤部で組織内濃度が高かった(図9)。さらにFT207総投与量と組織内濃度の関係についても検討を加えた。投与量は投与開始より手術までの期間が異なったために4.0g～17.9gと多岐にわたったが、9.0g以上の投与症例において、腫瘍組織内の5-Fu濃度が高い傾向にあった。とくにBorrmamm I型およびII型の周堤部では5-Fuが健常組織に比べて高かった(図10)。

図11 大腸癌における手術時間と組織内濃度の関係

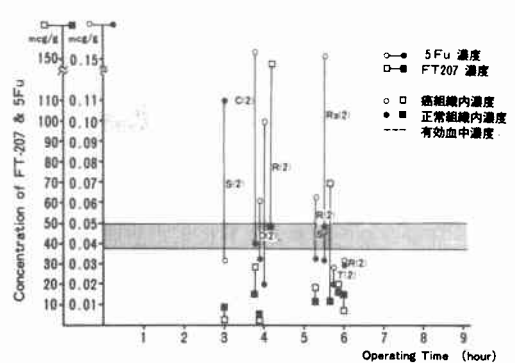
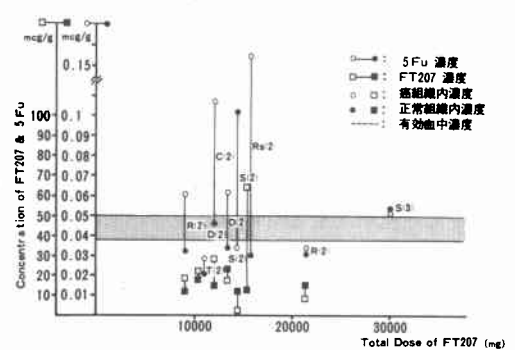


図12 大腸癌におけるFT207坐剤総投与量と組織内濃度の関係



次に大腸癌の組織内濃度についても同様に検討を加えてみた。全症例とも手術時間は3時間から7時間であり、胃癌と同様にFT207は腫瘍内濃度と健常組織内濃度の差は少なく、5-Fuにおいては有意な差が認められた。癌の占居部位により組織内濃度の特異性は認められないが、胃癌と同様に活性物質の5-Fuが限局潰瘍型で健常組織に比べると高濃度の症例を認めた(図11)。FT207の総投与量が9.0gより16.0gになると、9例中5例に腫瘍組織内の5-Fu濃度が有効血中濃度以上を呈したことは、投与量の1つの指標と考えられた(図12)。

以上の胃癌、大腸癌の組織内濃度からみて腫瘍組織と健常組織内での濃度差が何故おこるかは血流の多寡によると想定し得たので、切除標本(今回は胃癌についてのみ検討した)にて、各癌型の微細血管像について検討した。

その結果、Borrmann I型は腫瘤を中心に hyper-vascular type の血管像を呈し、血管新生が著明であり、血流が豊富であることを示唆する所見と考えられ

図13 各種胃癌型と微細血管構築像

MICROANGIOGRAPHY OF GASTRIC CANCER

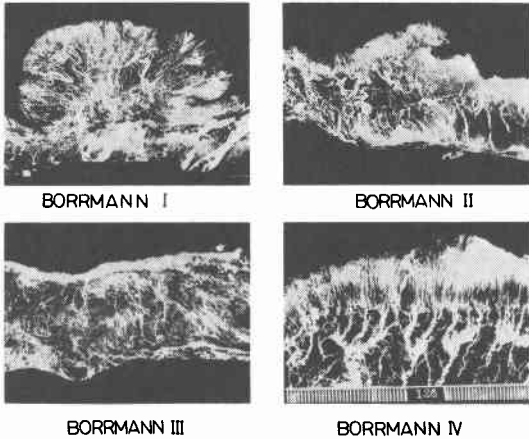
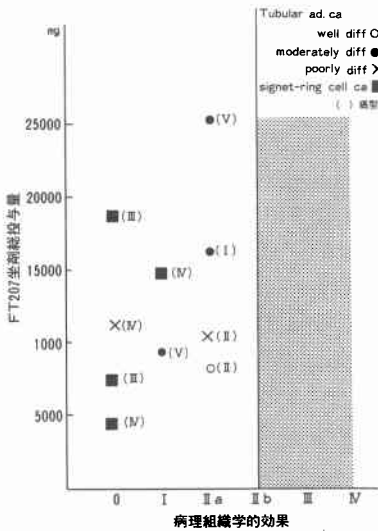


図14 FT207坐剤総投与量と病理組織学的効果



た、Borrmann II型は潰瘍底および健常組織に比較して、周堤部で hypervascular type を呈したが、Borrmann III型では周堤部と健常組織では血管密度に有意差は認められなかった。Borrmann IVはとくに興味深く、粘膜下層を中心に螺旋状血管が認められ、個々の血管の口径と長さは増していた (図13)。

以上の血管構築像の差より、5-Fuの組織内が Borrmann I型およびII型の同堤部で濃度が高いという事実は腫瘍のもつ血管密度、すなわち血流に關係していることが推定された。

最後に切除胃より抗腫瘍効果について病理組織学的

図15 FT207坐剤投与後の胃癌病理組織像 (GrI) 癌細胞の変性は認められるが、癌胞巣パターンの破壊は認めない。

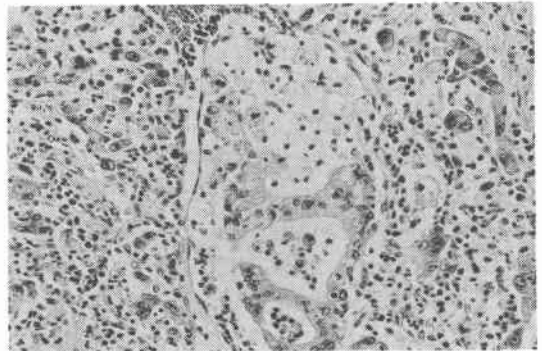
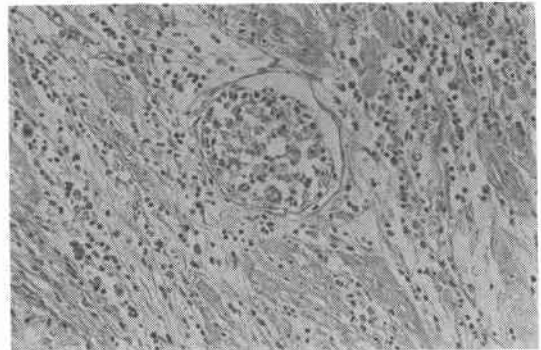


図16 FT207坐剤投与後の胃癌病理組織像 (Gr II a) 癌細胞変性および癌胞巣パターンの破壊はあるが、再増殖し得る可能性の強い、形態はよく保たれた癌細胞が腫瘍の広範囲を占めている。



検討を行なった。(図14)胃癌10症例のうち、治療効果が全く認められない Gr 0は4例(40%)、癌細胞の変性は認められるが、癌胞巣パターンの破壊はない Gr Iは2例(20%) (図15) および癌細胞変性、癌胞巣の破壊があるが、再増殖し得る可能性の強い、形態的にかなりよく保たれた癌細胞が腫瘍の広範囲を占める Gr II aは4例(40%)であり (図16) G II bは認められなかった。

考 案

FT207(1-(2-Tetrahydrofuryl)-5-fluorouracil)は代謝拮抗腫瘍剤として知られている5-fluorouracilの一誘導体である。FT207はすでに多くの研究により静脈および経口投与において基礎的ならびに臨床的効果が認められ、かつ低毒性であると報告されている³⁾⁴⁾。

坐剤の直腸内投与によるFT207の吸収に関しては家兎を用いた藤田⁹⁾やラットによる赤沢¹⁰⁾らの報告がある。FT207坐剤の利点としては経口投与と比較して、活性物質である5-Fuの血中濃度が長時間維持され、吸収量の50%以上が門脈循環を回避するために、経口投与の不可能な症例においても投与することができる利点を有している。著者も臨床応用の基礎データを得るために、雑種成犬を用い直腸内投与における血中濃度を下大静脈および門脈に分け測定した。同時に胃癌患者への術前投与を行うために、あらかじめ胃液への移行濃度についても併せて検討を行なった。藤田の報告と同様に著者の成績においても投与後30分で血中濃度は上昇を示した、4～5時間にかけて最高濃度に達した。以後、長時間にわたり高濃度を維持し、Time dependent 抗腫瘍剤であることが理解出来た。また藤田らの云う門脈系、大循環系における血中濃度の差は認められなかったが、これは坐葉の直的内における挿入部位の差によるものと思われた。また胃液内への移行濃度は血中濃度に比較して非常に低値を示すが、これは胃液によりFT207が容易に不活化されるためと考えられた。しかし一方ではこのような考えに対しては異論もあることである¹¹⁾。

著者は今回、静脈、経口投与に比較して長時間、血中に有効濃度を保つという前述の基礎実験の成績のもとに、担癌患者に対し、750mg および1500mg 投与における血中濃度を比較検討した。750mg 投与では2～3時間で血中濃度は最高濃度を示し8時間経過すると有効血中濃度以下になった。しかし1500mg 投与では同様に2～3時間で最高血中濃度を呈し、8時間経過しても有効血中濃度以上を示した。

近田¹²⁾らは1gの1回投与法および2回投与法において同様に腫瘍効果と副作用を比較しているが、1g投与法では血中濃度は1～4時間で最高血中濃度を呈するが、8時間では有効血中濃度以下となっている。一方2回投与法では12時間経過しても有効血中濃度を示していた。しかしながら1回投与法においては腫瘍効果の質的向上も認められたが、同時に副作用の増加も認められており、今後は腫瘍効果ならびに副作用の軽減を加味した有効な投与法および投与量の検討がなされるべきと考えられた。

さて、FT207坐剤の直腸内投与による血中および臓器内濃度についての検討は有馬¹³⁾らや奥塚¹⁴⁾らの研究報告がある。腫瘍内濃度の差が癌型や血流の多寡による差について言及した報告は少ない、著者らは組織内

濃度の分布は、実際の血流が関与していることを想定し、形態学および血行動態の面から検討を加えたわけである。実験的には雑種成犬の小腸を用い、小腸間膜動脈を結紮することにより血流勾配を作成した。2点間の血流測定には水素イオンガス、クラランス法を用いたが、本法はその操作が容易であるということも多く臓器に応用されている¹¹⁾¹²⁾。しかし白金電極刺入部位により、その血流量の差も認められるので確認を要するわけである。本実験において血流量の多少により、とくにFT207の活性物質である5-Fuの組織内濃度の差が生じるという知見を得た。しかし著者の用いた実験モデルはあくまでも正常組織であり、実際に組織内濃度を測定したのは癌組織であるため問題は残されている。すなわち腫瘍血管は肉芽組織における血管新生と殆ど同様であり、血流の自動調節能がまったく欠如した受動血管床であるためである¹⁵⁾。従って現時点においては胃癌組織の血流量を正確に測定する方法が研究されていないために、水素イオンガス、クラランス法は臨床応用が不可能である。そこでMicrofilt 注入法¹⁴⁾による微細血管構等像を検討したわけである。

すなわち進行胃癌のBorrmann I型およびBorrmann IV型はhypervascular typeであり、逆にBorrmann II型およびIII型ではhypovascular typeであった。II型では潰瘍底はhypovascularであるが、周堤はむしろhypervascularを呈していた¹⁵⁾。以上の血管分布の密度の差がFT207の腫瘍内濃度の差と想定し得たが、Borrmann IV型ではhypervascularに比して濃度は低く、低分化の腫瘍細胞自身の問題かあるいは有効血流量が供給されていないのか疑問点が残された。

下里¹⁶⁾も肺癌について気管支動脈より墨汁を注入し、腫瘍の部位による抗腫瘍効果の差は血管分布の差によると指摘している。さらに磯橋¹⁶⁾も胃癌について墨汁注入実験を行い、硬性浸潤を示す単純癌では腫瘍間質への墨汁の注入はわずかであり、これに対し分化の高い腺癌では腫瘍間質への墨汁の注入は極めて豊富で、間質内血管分布がよく保たれていると報告している。

さらに市岡¹⁷⁾は術前化学療法としてFT207の代りにマイトマイレンを注入し、病理組織学的所見について検討したが、組織像による効果の差を認めている。

以上の報告は著者らの成績とはほぼ一致していると考えられた。

まとめ

Time dependent の抗癌例である FT207 坐剤を胃癌、大腸癌患者に対し術前投与を行い、病理組織学的には癌細胞変性および癌胞巣パターンの破壊を認めることができた。しかしこれ以上の効果を期待するためには、胃癌、大腸癌の癌型、病理組織像などについてよく理解した上で投与し、さらには FT207 坐剤単独ではなく、活性化を高める何らかの手段との併用の重要性を感じた。

そこで近年、注目をあびている肝薬剤代謝誘導による強化化学療法の施行が必要と痛感し、現在検討を続けている。

本論文の一部は第17, 18回癌治療学会総会, 第80回日本外科学会総会において発表した。

文 献

- 1) Symon, L., et al.: Physical responses of local areas of the cerebral circulation in experimental primates determined by method of hydrogen clearances. *Stroke*, 4: 632-642, 1973.
- 2) 下里幸雄: 肺癌に対する MMC 気管動脈投与の病理組織学的検討。癌の臨床, 114: 945-959, 1968.
- 3) 采見憲男他: N_1 -(2'-tetrahydrofuryl)-5-fluorouracil (FT207) の抗腫瘍性に関する基礎的研究。癌の臨床, 17: 731-742, 1971.
- 4) 黒川利男他: 新制癌例 FT207 の臨床治験予報。医学のあゆみ, 76: 911-913, 1971.
- 5) 藤田 浩他: FT207 直腸内投与後の FT207 およびその活性物質の血中濃度について。FT207 研究会記録, 1974 (東京)。
- 6) 赤沢 明他: 1-(2-Tetrahydrofuryl)-5-Flu-

onouracil のラット直腸吸収に及ぼす坐剤基剤の影響。薬剤学, 34: 47-53, 1964.

- 7) 木村禮代二他: 抗癌剤の殺腫瘍細胞作用型式とその投与方法に関する知見。日本臨床, 33: 1862-1872, 1975.
- 8) 近田千尋他: 抗癌剤の経口投与と直腸内投与。—FT207 の経口投与, FT207 坐剤の直腸内投与を中心に—。医療, 29: 94-103, 1975.
- 9) 有馬純孝他: N_1 -(2-tetrahydrofuryl)-5-fluorouracil (FT207) の直腸内投与による血中、臓器内濃度について。癌の臨床, 24: 613-617, 1978.
- 10) 鬼塚敏男他: FT207 坐剤による血中および臓器内移行濃度に関する一考察。癌と化学療法, 8: 590-595, 1981.
- 11) Haining, J.L., et al.: Measurement of local cerebral blood flow in the unanesthetized rat using a hydrogen clearance method. *Circ. Res.*, 23: 313-324, 1968.
- 12) 田村 晃他: 家兎脊髄血流量の測定—胸髄中心灰白質血流量と炭酸ガス反応性。脳と神経, 30: 383-386, 1978.
- 13) 鈴木磨郎: 腫瘍と微小循環—実験腫瘍学の立場から—微小循環。125-133, 中山書店, 1979.
- 14) 北島政樹他: 胃癌に対する選択的動脈造影像の分析—微細血管構築像との対比—胃と腸, 10: 513-522, 1975.
- 15) 北島政樹他: 胃癌に合併する吐血—検査のすすめ方と手術適応。外科, 43: 354-359, 1981.
- 16) 磯橋 保: 胃癌の胃壁内進展に関する形態学的研究。日本外科室函, 32: 125-148, 1963.
- 17) 市岡五道他: 胃癌に対する術前化学療法の研究 (第一報, Mitomycin C 術前投与例のレ線, 内視鏡像の変化と組織学的所見との比較検討。癌と化学療法, 2: 275-281, 1975.