日消外会誌　17（1）：24～28，1984年

強化補助癌化学療法による胃癌症例の生存率の検討
―肝薬物代謝酵素賦活による―

千葉大学医学部第1外科
小田原市立病院外科*
君津中央病院外科**

藤本　茂　橋川　征夫　宮崎　勝
大山　欣昭　遠藤　文夫　志村　腎範
高橋　修　菅沢　寛健　河田　滋
太田　正保　栗原　正利　奥井　勝二
穂坂　隆義*　福田　淳*　唐木　清一**
川野元　茂**

A STUDY ON SURVIVAL RATE OF THE PATIENTS WITH GASTRIC CARCINOMA AFTER NOVEL ADJUVANT CANCER CHEMOTHERAPY
—BY INDUCTION OF HAPATIC DRUG-METABOLIZING ENZYMES—

Shigeru FUJIMOTO, Yukio KITSUKAWA, Masaru MIYAZAKI, Yoshiaki OHYAMA, Fumio ENDOH, Takanori SHIMURA, Osamu TAKAHASHI, Hirotake SUGASAWA, Shigemi KAWATA, Masayasu OHTA, Masatoshi KURIHARA, Katsuji OKUI, Takayoshi HOSAKA*, Atsushi FUKUDA*, Sei-ich KARAKI and Shigeru KAWANOMOTO****

First Department of Surgery, School of Medicine, Chiba University
*Surgical Division of Odawara City Hospital
**Surgical Division of Kimitsu Central Hospital

FT-207より5-FUへの転換率を高めることを目的として肝薬物代謝酵素をphenobarbitalとglutathioneにより賦活させる術後補助癌化学療法の比較研究を，術直後mitomycin C 0.6mg/kgを投与した切除可能胃癌202例に対して行った．酵素の賦活により血中5-FU濃度は，FT-207投与5時間後迄対照群の2～3倍に上昇したが，5生率は対照群99例と賦活群103例間においては差を見ず，I, II, IV期症例においても認められなかった．しかし，III期では賦活群が術後3，4，5年において優れた生存率（それぞれ$p<0.025$）を示した．副作用として退院時における白血球減少を両群症例の約1/3に，消化器症状も両群において約13%と略同率に認めた．また，酵素賦活のために用いた薬剤に由来する副作用は認められなかった．

索引用語：胃癌症例の術後生存率，術後補助癌化学療法，肝薬物代謝酵素

緒　言

悪性腫瘍の治療成績を向上させる手段としては早期診断が第一であり，次に治療方法の改善である．胃癌の場合手術方法の進歩により克服出来るものとして

＜1983年9月14日受理＞別刷請求先：藤本　茂
〒280　千葉市亥鼻1－8－1　千葉大学医学部第1外科

は，徹底したリンパ節郭清と周囲への浸潤に対する拡大根治術であり，胃壁への深達度と血行性転移に対しては術後補助癌化学療法が行われてきており，治療成績の向上に役立ってきた[1)2)]．

消化器癌細胞の世代時間が正常消化器粘膜細胞のそれと大差なく，さらにnon-dividing compartmentの存在を考えた場合術後補助癌化学療法は，可及的に長期間行う—当然外来治療となる—のが当然である[3)]．このため投与薬剤としては消化器癌細胞に高い感受性を有するとともに，副作用の少ないものとして弗化ピリミジン製剤が多用されてきた[1)2)]．著者らは[1)]は昭和45年より胃癌症例に対してFT-207, 5-FUの経口投与による術後補助化学療法を行ってきたが，FT-207は5-FUへの低い転換率が大きな問題点であり，5-FUへの転換率は投与されたFT-207の10%以下といわれている[4)]．FT-207などのいわゆる“masked compound”は肝小胞体に存在する薬物代謝酵素によって活性型物質となり制癌効果を発揮するが，切除可能胃癌症例に対して肝薬物代謝酵素を賦活することによりFT-207より5-FUへの転換率を上昇させて制癌効果を高める目的の術後補助化学療法を行い，先に2年生存率を報告したが[5)]，本稿では5年生存率の検討を行った．

対象および研究方法

1．対象症例と治療方法

昭和52年4月より54年3月までの期間に千葉大学医学部第一外科とその関連2病院に入院した切除可能胃癌207例を対象としたが，以下の症例（早期癌（m, n_0）症例，80歳以上の高齢者，胃以外の他臓器に重複癌を持つ症例，重篤な心・肝・腎障害を有する症例）は除外した．

治療は胃切除術とこれに併用する術後補助化学療法である．mitomycin C（MMC）を術当日0.4mg/kg静脈内に投与し，その翌日0.2mg/kgを追加投与[6)]した後，無作為に2群—FT-207のみの投与群と肝薬物代謝酵素賦活群—に分けた．FT-207のみの投与群（対照群）は術後第14病日よりFT-207 16mg/kg（静脈内点滴投与）の連日投与を行い，退院後は12mg/kgの経口連日投与を一年以上施行した．肝薬物代謝酵素賦活群（賦活群）は術後第7～10病日よりphenobarbital（PB）2mg/kg（筋注）とglutathione（GSH）25～30 mg/kg（静脈内）を連日投与し，第14病日より対照群と同様にFT-207を投与した．退院後は入院中と同量のPBとGSHを連日経口投与した．PBは1週間連投後1週間休薬，あるいは2週間連投後2週間休薬のいずれかとした．

2．観察項目，症例の層別化と生存率の検討

両群ともに1回/2～4週の割合で外来において経過を観察して前記の条件に合致し，かつ追跡しえた症例は207例中202例である．臨床検査値は一般検血，肝腎機能について検討し，異常値は「固形がん化学療法効果増強の判定基準」[7)]の副作用基準に準じて設定した．

両群の層別化は「胃癌取扱い規約」[8)]に従って4期に分類し，また生存率は昭和58年5月における生存死亡に基づいての累積生存率[8)]とした．生存率の有意差検定にはChi二乗検定を用いた．

3．血中薬剤濃度の測定

PB, GSH投与7日以降の賦活群症例の血中薬剤濃度を測定するために，測定日のみはFT-207 16mg/kgを3～5分かけて静注し，静注15, 30, 120, 180, 240, 300分後に採血して得られた血清中のFT-207, 5-FU濃度を測定した．対照群は第10～14病日に同量のFT-207を同様に投与し，経時的に採血測定した．

血中FT-207は260nmの吸光度により含有濃度を定量し，5-FU濃度はstaphylococcus aureus 209-P株を用いたbioassay法により測定した[9)]．血中薬剤濃度の比較はStudent's t-検定によりその有意差を検索した．

成　績

集計した207症例中5例の脱落症例があり解析対象症例は202例である．層別化による両群の構成はI期38例（対照群：20例，賦活群：18例），II期48例（対照群：23例，賦活群：25例），III期72例（対照群：35例，賦活群：37例），IV期44例（対照群：21例，賦活群：23例）であり，I～IV期の各群間における背景因子と治療内容の比較（Chi二乗検定）では有意の差を見出しえなかった．

1．生存率の比較

対照群99例と賦活群103例の累積生存率（図1）は両群間に全く差を認めなかった（$p<0.05$）．I期38例の両群間における生存率の差は$p<0.6$（術後3～5年）をもって認められず（図2），また，II期においても同様に認められなかった（$p<0.6$，術後3～5年）．III期症例72例の生存率（図2）は術後2年で$p<0.10$において賦活群の生存率が高い傾向を示し，3年，4年，5年においてそれぞれ$p<0.025$, $p<0.025$, $p<0.025$にて賦活群が有意に高い生存率を示した．IV期44例の生存率（図2）は両群間に差を認めなかった．

2．血中薬剤濃度の比較

図1　酵素賦活群103例と対照群99例の累積生存率の比較

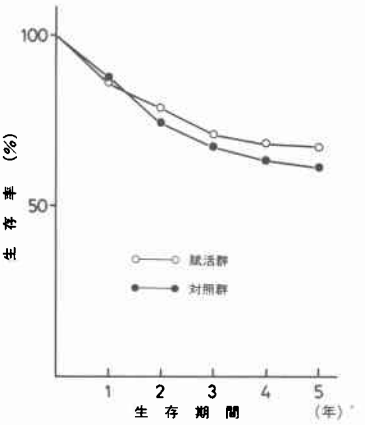
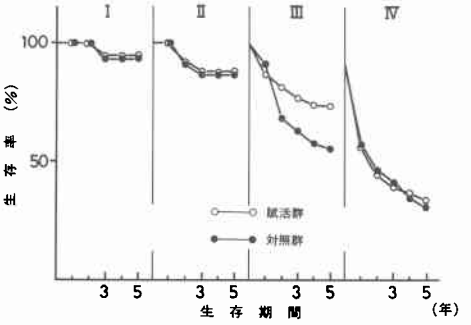


図2　賦活群と対照群のI, II, III, IV期症例の生存率の比較



対照群と賦活群の血中FT-207濃度の経過は図3のようであり，賦活群が稍低い傾向を示すが，両群間に有意の差は認められない．一方FT-207より生じた5-FU濃度（**図3**）は両群ともに血中FT-207濃度の約1/200～1/600であるが，投与後15～300分にわたって賦活群の方が2～3倍の濃度を示し，$p<0.01$～0.001をもって賦活群の有意高値を認めた．

3．副作用

対照群・賦活群共に白血球減少が退院時において症例の約1/3に認められた（**表1**）．消化器症状は両群間に差を示さず，発疹，眩暈も同様であった．PB長期の投与に伴う睡眠剤常用者も現われなかった．

考　察

術後補助化学療法がCruzら[10]により提唱されて以来約30年を経過した．その間癌細胞の世代時間が正常細胞とほとんど差を認めず，ヒト癌細胞のgrowth fractionが決して高いものではないことが判明した[11]．さらに，制癌剤の感受性に関する検索も問題を残してはいるが，解決されつつある[12]．術後補助化学療法は手術野と脈管内に残存している癌細胞を標的としているが，前記のように長い世代時間とnon-dividing compartmentを癌細胞が持っている以上，長期間にわたる制癌剤の投与が望まれる[1)3)]．この場合，長期間の術後補助化学療法を静脈内投与で行うことは不可能であり，経口投与が最も適したものと言える．胃癌細胞に対して感受性が高く[13]，長期間にわたる経口投与が可能の制癌剤は現在のところ弗化ピリミジン以外になく，その基礎的検討[14]より著者らは昭和45年より切除可能胃癌症例250例に対して弗化ピリミジンの長期間補助化学療法を行っており．昭和52年にその5生率が非投与群よりはるかに優れていることを報告した[1]．

FT-207の5-FUへの分解は肝小胞体に存在する薬物代謝酵素によって行われるが，その転換率は約3～5/100であり[15]，さらに腎よりのFT-207の速かな排泄など[4]の影響を受けるため，FT-207より産生され

図3　FT-207投与後の血中薬剤濃度の賦活群と対照群間の相違

FT-207と5-FU濃度は賦活群（87例），対照群（75例）の平均値と標準偏差を示す．

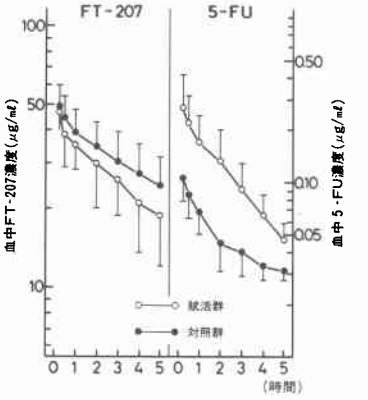


表1　賦活群と対照群における副作用の比較

	賦活群	対照群
食思不振	13.3% (10/75)	12.3% (28/81)
呕気・呕吐	9.3% (7/75)	11.1% (10/81)
上腹部不快感	8.0% (6/75)	8.6% (7/81)
下痢	6.7% (5/75)	6.2% (5/81)
白血球減少	36.0% (27/75)	34.6% (28/81)
目まい	2.6% (2/75)	1.2% (1/81)
発疹	4.0% (3/75)	2.5% (2/81)

る対照群の5-FUは図3のように血中濃度においてFT-207の1/200～1/600である．肝薬物代謝酵素はcytochrome P_{450}(C P_{450})を始めとするNADPH-cytochrome C reductase (NADPH C R)などの電子伝達系がその中心的な働きをしており，これらの伝達した電子と血中の酸素によってFT-207より5-FUへの分解を行っている．PBの投与によりC P_{450}, NADPH C Rなどの肝薬物代謝酵素は増量するとともに活性が上昇すると報告されており[16]，また，GSHは電子伝達系であるNADPH C Rよりlipid peroxideの生成のために供給する電子の流れを阻害する一競合阻害一ことによりNADPH C RよりC P_{450}への電子の伝達を増量する[17]という，PBに対する補助的な働きをしている．これらの酵素の賦活がFT-207の5-FUへの転換を良好にすることは基礎的に証明されている[15]が，図1によりPBとGSHの臨床投与量においても血中5-FU濃度の明らかな上昇を見ている．さらに，Breckenridgeら[18]は賦活作用が投与終了後2～3週間続くことを報告している．

本研究の対照群と賦活群間には背景因子に差を認めていないが，III期以外の症例には5生率において差を見出せえなかった．しかし，対照群であっても，術直後のMMC 0.6mg/kgに続いてFT-207の1～3年にわたる経口投与を行っており，その5生率は他の術後補助化療症例の成績[2]と比べて遜色を見ていない．このようなIII期の良好な成績は，その背景因子に相違がないのでFT-207よりの5-FUの産生量が2～3倍に増加したことによるものと解すべきであり，胃癌細胞に対する5-FUの感受性が約60%[13]であることが，好成績を生む原因と思われる．これに対して，IV期における対照群と賦活群間の類似した生存曲線の低下は，胃癌細胞に対する弗化ピリミジンの制癌作用の限界を示すものと解され，cytostaticに働く5-FUの制癌作用を上回る残存胃癌細胞が，手術野あるいは脈管内に残存してこれが増殖したものと推定している．

I期，II期症例においては対照群と賦活群の間で生存率に差を認めず，これは全国297施設による胃癌1,673例の「胃癌手術の補助化学療法研究会」における比較研究[2]においても，FT-207の投与と非投与症例間において同様の現象が認められ，さらに，胃癌402症例に対する術後免疫化学療法の比較研究[19]においても同様の成績が示されている．本研究のI期とII期症例86例中再発は6例(7%)であるので，両群の5-FUに対する感受性の有無の分散などに関して問題を有する可能性が残されている．

退院時略1/3の症例に白血球減少を認めたが，著者らのMMCを投与しない比較研究の場合13%の白血球減少を認めたのみ[1]であったので，これが術直後MMC 0.6mg/kg投与のためであることは明らかであるが，腫瘍根治手術とMMC 0.6mg/kgの投与は，白血病などの寛解導入療法に匹敵するものであり，著者らのMMCを使用しなかった比較研究[1]よりも本研究の対照群の成績の方が優れているので，術直後のMMC投与を負の因子とみるべきではなかろう．次に，血中5-FU濃度の上昇にもかかわらず消化器症状が対照群と賦活群において差を認めなかった．赤尾[20]はFT-207による消化器障害は胃粘膜に対してよりはむしろ大腸粘膜に著明であると報告しているが，その持続時間はMMCの略1/2と報告しており，表1の消化器障害の頻度の低さを裏付けたものといえる．また，PBの投与による副作用を1例も認めなかった．

結　語

術直後にMMC 0.6mg/kgを投与した切除可能胃癌202例に対して，肝薬物代謝酵素を賦活してFT-207より5-FUの産生を亢進する「強化された補助癌化学療法」を行った．

1. 酵素の賦活により5-FUの産生はFT-207投与後5時間にわたって2～3倍に亢進した．

2. 全症例の生存率では賦活群と対照群の間に差を認めなかったが，賦活群のIII期症例は術後3～5年において有意に高い生存率を示した．

3. 酵素の賦活に由来する副作用は認められなかった．

文　献

1) Fujimoto S, Akao T, Itoh B et al: Protracted oral chemotherapy with fluorinated pyrimidines as an adjuvant to surgical treatment for stomach cancer. Ann Surg 185: 462—466, 1977

2) 近藤達平，井口　潔，服部孝雄ほか：胃癌に対するマイトマイシンC，フトラフール併用術後化学療法の効果に関する研究一第5報．5年生存率について一．癌と化療　9: 2016—2024, 1982

3) 藤本　茂，伊藤健次郎，高橋　誠ほか：胃癌に対するAdjuvant chemotherapyの検討．手術　33: 27—37, 1979

4) 藤井節郎，奥田拓道，戸出英輝ほか：制癌剤1-(2-Tetrahydrofuryl)-5-fluorouracil(FT-207)の生体内動態(1) 吸収，体内分布および排泄．応用薬理 8: 589—595, 1974

5) Fujimoto S, Itoh K, Tazawa T et al:

Intensified cancer chemotherapy by induction of hepatic drug-metabolizing enzymes as a trial for the treatment for stomach cancer. Jpn J Surg 10：27—33, 1980
6) 服部孝雄, 伊藤一二, 三輪　潔ほか：マイトマイシン術中大量投与—胃癌姑息切除時における理論と成績—. 癌の臨　10：96—105, 1964
7) 斉藤達雄：固形がん化学療法効果増強の判定基準. 斉藤達雄編, 癌化学療法, 癌免疫療法の効果判定基準と制癌剤開発. 東京, サイエンスフォーラム, 1981, p40—47
8) 胃癌取扱い規約：改訂第10版, 東京, 大阪, 京都, 金原出版, 1979, p2—72
9) 藤田　浩：制癌剤の体内分布—測定法（第1部）. 癌と化療　1：497—503, 1974
10) Cruz EP, McDonald GO, Cole WH: Prophylactic treatment of cancer. The use of chemotherapeutic agents to prevent tumor metastasis. Surgery 40：291—296, 1956
11) 藤本　茂, 伊藤健次郎：胃癌症例の Growth fraction と生存率. 千葉医誌　51：272, 1975
12) 田口鐵男：制癌剤感受性試験の意義と歴史. 癌と化療　9：570—574, 1982
13) Fujimoto S, Akao T, Itoh B et al: In vitro sensitivity of stomach cancer tissues by the use of metal grid method. Jpn J Surg 9：285—294, 1979
14) Fujimoto S, Akao T, Itoh B et al: Effect of N_1-(2′-tetrahydrofuryl)-5-fluorouracil and 5-fluorouracil on nucleic acid and protein biosyntheses in Ehrlich ascites cells. Cancer Res 36：33—36, 1976
15) Fujimoto S, Ishigami H, Minami T et al: Metabolism of 1,3-bis(tetrahydro-2-furyl)-5-fluorouracil in mice. J Natl Cancer Inst 63：465—468, 1979
16) Ernster L, Orrenius S: Substrate-induced synthesis of the hydroxylating enzyme system of liver microsomes. Fed Proc 24：1190—1199, 1965
17) Wills ED: Lipid peroxide formation in microsomes. Relationship of hydroxylation to lipid peroxide formation. Biochem J 113：333—341, 1969
18) Breckenridge A, Orme ML'E, Davies L et al: Dose-dependent enzyme induction. Clin Pharmacol Ther 14：514—520, 1973
19) 藤本　茂, 折田薫三, 木村　正ほか：胃癌術後補助療法剤としての SPG の臨床評価—封筒法による比較対照試験—. 癌と化療　10：1135—1145, 1983
20) 赤尾建夫：制癌剤の消化管障害に関する基礎的検討. 癌の臨　21：334—340, 1975