FT-207術前直腸内投与による組織内移行に関する臨床研究

大阪大学第1外科

 田中
 康博
 宮田
 正彦
 中尾
 量保

 坂本
 嗣郎
 橋本
 創
 伊豆蔵正明

 坂口
 寛正
 浜路
 政靖
 川島
 康生

TISSUE DISTRIBUTION OF FT-207 FOLLOWING PREOPERATIVE RECTAL ADMINISTRATION

Yasuhiro TANAKA, Masahiko MIYATA, Kazuyasu NAKAO Tsuguo SAKAMOTO, Tsukuru HASHIMOTO, Masaaki IZUKURA Hiromasa SAKAGUCHI, Masayasu HAMAJI and Yasunaru KAWASHIMA

The First Department of Surgery, Osaka University Medical School

胃癌18例および大腸癌16例の手術例計34例を対象とした。術前にFT-207の経直腸投与を行い血中ならびに摘出臓器内のFT-207および5-FU濃度を測定した。腫瘍内5-FU濃度は同一症例の腫瘍発生母地正常組織内濃度および腫瘍摘出時点での末梢静脈血中濃度より有意に高値であった。5-FU濃度は腫瘍内および腫瘍発生母地正常組織内ともに大腸癌症例が胃癌症例より有意に高値であった。FT-207投与日数と腫瘍内5-FU濃度との間には同一臓器の同一組織型の症例においては有意の相関が認められた。リンパ節内5-FU濃度は腫瘍内濃度との間に有意差が認められない程度に高値であった。

索引用語: FT-207坐剤, 腫瘍組織内 FT-207濃度, 腫瘍組織内5-FU 濃度, リンパ節内 FT-207濃度, リンパ節内 5-FU 濃度

緒 言

 N_1 -(2-Tetrahydrofuryl)-5-Fluorouracil (FT-207)はそれ自体は抗癌作用を有さず,生体内で徐々に活性物質である5-Fluorouracil (5-FU) に変換され抗腫瘍効果を発揮する 11 . 本剤は静脈内投与のみならず経口投与あるいは直腸内投与によっても十分に吸収され,5-FU の生体内濃度の長時間持続性が示されている 21 ~ 41 .

FT-207の抗腫瘍効果を論ずるにあたり, 固形癌においてはその腫瘍内5-FU 濃度が最も重要である。しかしながら臨床例においてはいまだそれらの組織内濃度は十分に検討されていない。われわれは胃癌および大腸癌症例において術前に FT-207坐剤を投与し, 血中ならびに各摘出臓器内の FT-207 (以下 FT),5-FU(以

<1984年10月17日受理>別刷請求先:田中 康博 〒553 大阪市福島区福島1−1−50 大阪大学医学 部第1外科 下FU) 濃度を測定した。

対象および方法

対象:昭和55年より58年までの当科における胃癌, 大腸癌手術例のうち34例を対象とした。症例は胃癌18 例,大腸癌16例である(表1)。胃癌18例中5例は早期 癌,13例は進行癌である。病理組織学的には管状腺癌 8例(高分化型6,中分化型2),低分化腺癌7例,乳 頭腺癌2例,腺扁平上皮癌1例である。大腸癌16例の うち結腸癌は8例,直腸癌は8例でいずれも進行癌で ある。病理組織学的にはすべて管状腺癌で高分化型13 例,中分化型3例である。

方法: 胃癌18例中10例, 大腸癌16例中11例の計21例に対し, FT 坐剤750mg/日の術前3日ないし41日間の連日投与を行った。坐剤は朝, 排便後に挿入せしめた。また34例全例において術当日には早期, 浣腸あるいは洗腸により十分排便せしめたのち, 麻酔導入開始より約30分前にFT 坐剤750mg の投与を行った。34例中13

表 1 対 象

胃癌症例

症例	年齡,性別		肉眼的分類 Borr 3	組織型低	術式	FT坐剤 投与日数
1	34 男				胃切	
2	59	女	Borr 3	低	197日丁 — 15日曜・月15日	22
3	19	男	Borr 3	高	胃全摘	12
4	36	男	Borr 3	低	胃全摘	7
5	52	男	Borr 3	低	胃切	1
6	48	女	Borr 1	高	胃切	1
7	50	男	Iс	低	胄全摘	11
8	48	女	Iс	低	胃切	3
9	53	男	Borr 3	^{腺扁平} 上#薬 胃全摘		10
10	65	男	Borr 3	中	胃全摘	3
11	81	男	I c	高	胃切	1
12	69	男	Borr 3	高	胃切	1
13	53	男	Borr 3	乳頭腺癌	胃切	1
14	70	男	Ιc	高	胃切	1
15	65	女	Borr 1	乳頭腺癌	噴切	3
16	57	女	∏a+∏c	中	胃切	8
17	72	男	Borr 3	低	胃切	1
18	67	男	Borr 3	高	胃切	1

大腸癌症例

症例	年齡,性別		癌占処部 位		組織型	術式	FT 坐剤 投与日数
1	51	女	直	腸	高	Miles	1
2	55	女	横行	結腸	中	情订薪馬 切除	3
3	70	男	直	腸	高	低位前方 切除	20
4	56	男	S状	結腸	ф	S 祆結腸 切除	16
5	53	男	直	腸	高	Miles	41
6	74	女	上行	結腸	高	右半結腸 切除	4
7	64	女	直	腸	高	Miles	3
8	52	男	直	腸	高	Miles	3
9	45	男	直	腸	高	低位前方 切除	14
10	48	女	上行	結腸	高	石半結腸 切除	1
11	51	男	S状	結腸	高	5 状粘腸 切除	1
12	51	女	S 状	結腸	中	多状粘膜 切除	4
13	69	女	直	腸	高	低位前方 切除	8
14	53	男	直	腸	高	Miles	3
15	58	女	上行	結腸	高	右半結腸 切除	1
16	49	女	横行	結腸	高	横汀結腸 切除	1

Borr: Borrmann, 高:高分化管状腺癌, 中:中分化管状腺癌, 低:低分化腺癌,

胃切: 幽門側胃切除, 噴切: 噴門側胃切除.

例は術当日にのみ FT 坐剤投与を行った(表1).

これらの症例において以下の項目を検討すべく血中ならびに組織内の FT および FU 濃度について測定した。

- 1. 血中濃度の変動について
- (1) 連日投与による血中濃度の蓄積効果の検討 34例全例において術当日早朝, FT 坐剤投与前に末 梢静脈血を採取し FT・FU 濃度を測定した。
- (2) 非手術侵襲下における FT 坐剤投与後の血中濃 度の経時的変動の検討

末梢静脈血中 FT および FU 濃度の経時的変動を調べるため、術前症例 7 例(連日投与 3 例、初回投与 4 例)において坐剤投与後24時間にわたり末梢静脈血を採取し FT および FU 濃度を測定した。

(3) 術中の血中濃度の経時的変動の検討

34例全例において術当日,FT坐剤投与前より投与後8時間目までの末梢静脈血を経時的に採取しFT・FU濃度を測定した。そのうち14例においては術中門脈血をも採取しFT・FU濃度を測定した。

採取した血液は氷冷し 4 \mathbb{C} で血漿を分離したのち、 $\mathbf{FT} \cdot \mathbf{FU}$ 濃度測定まで-20 \mathbb{C} で凍結保存した.

2. 組織内濃度について

34例全例において臓器摘出後にただちに試料を採取 し、-20℃に凍結し測定まで保存した. 腫瘍組織, 腫瘍 発生母地正常組織、肝臓、所属リンパ節の各組織内の FT および FU 濃度を測定した。

測定は丸中ら50の方法により、①FTは HPLC法 (High pressure liquid chromatography),②FUはGC-MF法(Gas chromatography-mass fragmentgraphy)により行った。検出下限はそれぞれFTは0.020mcg/ml or g、FUは0.001mcg/ml or g である。検体の希釈倍率は10倍未満であった。

結果は平均値±標準誤差で表わした。有意差検定は Student の paired & unpaired t-test を用い, p<0.05 をもって有意とした。

結 果

- 1. 血中 FT・FU 濃度
- (1) 連日投与による血中濃度の蓄積効果について 坐剤非投与例の末梢静脈血中に FT ならびに FU は 検出されなかった。一方,連日投与例においては術当 日早朝の坐剤投与直前の末梢静脈血中 FT 濃度は 7.829±1.840mcg/ml (n=21) で,同じく FU 濃度は 0.010±0.001mcg/ml であった。
- (2) 非手術侵襲下における末梢静脈血中 FT・FU 濃度の経時的変動

末梢静脈血中 FT 濃度は FT 坐剤投与後 1~4 時間で頂値に達し以後漸減した。連日投与例の3例は初回投与例の4例にくらべ高い血中濃度を維持した(図

図1 非手術侵襲下における末梢静脈血中 FT 濃度

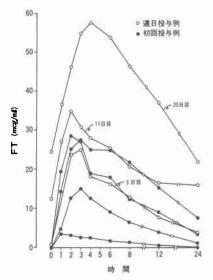
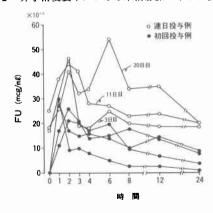


図 2 非手術侵襲下における末梢静脈血中 FU 濃度



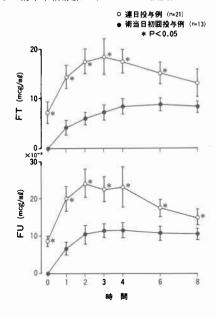
1).末梢静脈血中 FU 濃度は FT 坐剤投与後 1~6時間で頂値に達し以後漸減した。連日投与例は初回投与例にくらべ高い血中濃度を維持した(図2)。

(3) 術中末梢静脈血中 FT・FU 濃度 (図3)

術当日初回投与群の末梢静脈血中 FT 濃度は坐剤投与後6時間目に頂値9.051±1.299mcg/ml となり, FU 濃度は4時間目に頂値0.011±0.001mcg/ml となった。連日投与群の FT 濃度は3時間目に頂値18.477±2.867mcg/ml となり以後漸減し, FU 濃度は2時間目に0.024±0.003mcg/ml となり以後漸減した。

連日投与群の FT 濃度は術当日初回投与群にくらべ 坐剤投与後 0~6 時間の時点において有意に高値で あった。FU 濃度は 0~8 時間の時点において連日投 与群が初回投与群にくらべ有意に高値であった。

図3 衛中末梢静脈血中 FT・FU 濃度 Mean ± SE.



(4) 非手術侵襲下と手術侵襲下における末梢静脈血中 FT・FU 濃度の変動の比較

末梢静脈血中 FT・FU 濃度を、非手術侵襲下と手術侵襲下の両群間について初回投与例において比較した。非手術侵襲下における FT 濃度は坐剤投与後 3時間目に頂値18.147±5.946mcg/ml (n=4) となり以後漸減した。いずれの時点においても FT 濃度は非手術侵襲下と手術侵襲下の両群間において有意の差は認められなかった。非手術侵襲下における FU 濃度は 2時間目に頂値0.018±0.004mcg/ml となり以後漸減した。いずれの時点においても FU 濃度は非手術侵襲下と手術侵襲下の両群間において有意の差は認められなかった。しかし、手術侵襲下における FT ならびに FU 濃度の頂値はそれぞれ坐剤投与後 6 時間目と 4 時間目に見られ、非手術侵襲下におけるよりも遅れて頂値が出現した。

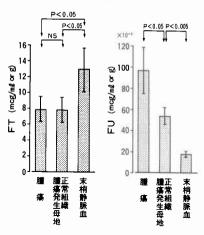
(5) 術中門脈血中 FT • FU 濃度

術中に採取した門脈血中のFT 濃度は 22.854 ± 6.141 mcg/ml(n=14)で、同時点での末梢静脈血中FT 濃度 13.629 ± 2.511 mcg/ml より有意に高値であった。門脈血中FU 濃度は 0.018 ± 0.005 mcg/ml で、同時点での末梢静脈血中濃度 0.017 ± 0.004 mcg/ml との間に有意の差は認められなかった。

2. 摘出臓器内 FT·FU 濃度

(1) 胃癌症例の腫瘍内 FT・FU 濃度 (図4)

図4 胃癌症例における血中ならびに臓器内 FT・FU 濃度、Mean±SE (n=18).

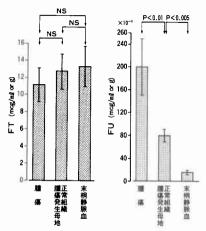


胃癌症例群における腫瘍内 FT 濃度は7.888±1.735 mcg/g で腫瘍発生母地正常組織内濃度7.796±1.695 mcg/g との間に有意の差は認められなかったが、腫瘍 摘出時点での末梢静脈血中濃度12.921±2.751mcg/mlより有意に低値であった。腫瘍内 FU 濃度は0.097±0.022mcg/gで、腫瘍発生母地正常組織内濃度0.054±0.008mcg/g および腫瘍摘出時点での末梢静脈血中濃度0.018±0.003mcg/mlより有意に高値であった。

(2) 大腸癌症例の腫瘍内 FT・FU 濃度 (図5)

大腸癌症例群における腫瘍内 FT 濃度は11.151±2.047mcg/g で, 腫瘍発生母地正常組織内濃度12.808±2.288mcg/g および腫瘍摘出時点での末梢静脈血中濃度13.383±2.754mcg/ml との間に有意の差

図 5 大腸癌症例における血中ならびに臓器内 FT・ FU 濃度、Mean±SE (n=16).



は認められなかった. 腫瘍内 FU 濃度は0.207±0.047 mcg/g で, 腫瘍発生母地正常組織内濃度0.081±0.013 mcg/g および腫瘍摘出時点での末梢静脈血中濃度0.016±0.003mcg/ml より有意に高値であった.

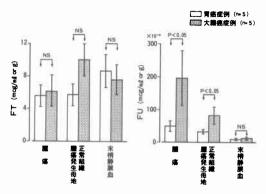
(3) 腫瘍組織分類による検討

胃癌症例群において高分化管状腺癌と低分化腺癌とを術当日初回投与例においてのみ比較した. 腫瘍内FT 濃度は高分化型5.348±2.446mcg/g (n=5), 低分化型5.343±4.274mcg/g (n=2) で両者の間に差は見られなかった. しかし, 腫瘍内 FU 濃度は高分化型0.047±0.017mcg/g, 低分化型0.020±0.001mcg/gで,高分化型で高値を示すものが多かった. 大腸癌症例群においてはほとんどの症例が高分化型であり低分化型症例がなく,比較しえなかった.

高分化管状腺癌のうち術当日初回投与例の腫瘍内FT・FU濃度を胃癌症例と大腸癌症例とで比較した(図6). 腫瘍内FT濃度は胃癌症例群5.348±2.446 mcg/g, 大腸癌症例群6.151±2.113mcg/g で両群間に有意の差は見られなかった。しかし, 腫瘍内FU濃度は胃癌症例群0.047±0.017mcg/g, 大腸癌症例群0.197±0.091mcg/g で大腸癌症例群が胃癌症例群より有意に高値であった。

術当日初回投与例の腫瘍発生母地正常組織内 FT・FU 濃度を胃癌症例と大腸癌症例とで比較した.FT 濃度は胃癌症例群5.687±1.569mcg/g (n=8), 大腸癌症例群10.080±2.517mcg/g (n=5) で両群の間に有意の差は認められなかった.FU 濃度は胃癌症例群0.034±0.007mcg/g, 大腸癌症例群0.082±0.030mcg/g で大腸癌症例群が胃癌症例群より有意に高値であった。腫瘍切除時の末梢静脈血中 FT・FU 濃度は胃癌症例群と

図6 術当日初回投与例(高分化管状腺癌)における 血中ならびに臓器内 FT・FU 濃度。胃癌症例と大腸 癌症例との比較。Mean±SE.



大腸癌症例群との間に有意の差は認められなかった。

(4) 肝臓内 FT · FU 濃度

胃癌症例のうち11例において肝臓を採取し肝内FT・FU濃度を測定した。肝内FT濃度は6.982±2.351mcg/gで同一症例の腫瘍内濃度6.889±2.664mcg/g,腫瘍発生母地正常組織内濃度7.560±2.351mcg/g および末梢静脈血中濃度11.503±4.188mcg/mlとの間に有意の差は認められなかった。肝内FU濃度は0.164±0.037mcg/gで,腫瘍内濃度0.117±0.036mcg/g,腫瘍発生母地正常組織内濃度0.047±0.011mcg/g および末梢静脈血中濃度0.017±0.005mcg/mlより有意に高値であった。

(5) リンパ節内 FT・FU 濃度

リンパ節内 FT・FU 濃度を測定しえた症例は非転移 リンパ節で 9 例、転移リンパ節で12例であった。

非転移リンパ節内 FT 濃度は8.510±1.305mcg/g (n=9)で,同一症例の腫瘍内濃度11.416±1.830mcg/g および腫瘍発生母地正常組織内濃度11.608±1.720 mcg/g より有意に低値であった。非転移リンパ節内 FU 濃度は0.143±0.030mcg/g で,腫瘍組織内濃度0.163±0.037mcg/g との間に有意の差は認められず,腫瘍発生母地正常組織内濃度0.072±0.011mcg/g より有意に高値であった。

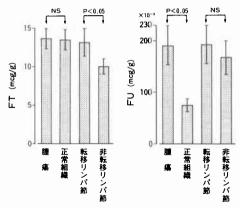
転移 リンバ 節内 FT 濃度 は11.923±2.254mcg/g (n=12)で,同一症例の腫瘍内濃度13.582±2.180mcg/g および腫瘍発生母地正常組織内濃度13.630±2.149 mcg/g との間に有意の差は認められなかった。転移リンパ節内 FU 濃度は0.168±0.035mcg/g で,腫瘍組織内濃度0.192±0.049mcg/g との間に有意の差は認められず,腫瘍発生母地正常組織内濃度0.076±0.013 mcg/gより有意に高値であった。

同一症例で転移リンパ節および非転移リンパ節の両方を摘出でき、しかもそれぞれのリンパ節内 FT・FU 濃度を測定しえた症例は 7 例であった(図 7). 転移リンパ節内 FT 濃度は13.251±2.098mcg/gで、非転移リンパ節内濃度10.101±1.005mcg/gより有意に高値であった。FU 濃度は転移リンパ節で0.193±0.043 mcg/g, 非転移リンパ節では0.168±0.031mcg/gで両者の間に有意差は認められなかった。

(6) 術前投与日数と腫瘍内 FU 濃度

胃癌症例の連日投与例10例においては、術前 FT 坐 剤投与日数と腫瘍内 FU 濃度との間には有意の相関性は認められなかった。そこで、同一組織型の症例について検討した。胃癌症例では低分化腺癌の連日投与例

図7 リンパ節内 FT・FU 濃度。Mean±SE (n=7).



5 例において,術前 FT 坐剤投与日数と腫瘍内 FU 濃度との間には r=0.888 (p<0.01)で有意の相関が認められた。胃癌症例における連日投与例のうち低分化腺癌以外の組織型については,症例数が少なく検討しえなかった。

大腸癌症例では連日投与例11例はすべて管状腺癌 (高分化型 8 例,中分化型 3 例)であり,r=0.666 (p<0.05) で有意の相関が認められた。

なお、対象とした34例全例において自他覚的に著明な副作用は認められなかった。

老 齊

消化器外科領域においては術前, 術中の腫瘍細胞の 拡散はきわめて憂慮すべき問題である. 術前化学療法 は癌細胞の viability を低下させ, 術中の癌細胞のちら ばりを防止するためにも意義のあるものである. この ような観点から今回 FT 坐剤の投与を検討した.

FTを坐剤の形で投与することは臨床的には近田らのによってはじめられ、臨床例においてもFT直腸内投与後の体液および臓器内へのFT・FUの分布が検討されてきている。従来、FT・FU濃度の測定はほとんどが感受性菌を用いたmicrobiological assay (Bioassay)法により行われていた。しかし、Bioassay 法は臓器内濃度測定に際し臓器内物質の影響を受け、とくに低濃度のFT・FUの測定は困難である。さらに他の薬剤との併用、とくに抗生物質などの抗菌性を有する薬剤との併用投与後の試料では正確な定量ができない。一方、Chemical assay 法では生体成分あるいは他の薬剤の影響を全く受けず Bioassay 法に比べて検出感度および精度ともにすぐれより正確な FT・FUの定量が可能である。そこでわれわれは Chemical assay 法による血中ならびに組織内濃度の検討を行った。

臨床例においてFT坐剤投与後の末梢静脈血中FT・FU濃度を長時間観察した報告は少ない、投与後24時間にわたる血中FT・FU濃度の経時的変動については福田らⁿの Chemical assay 法による測定報告を見るにすぎない、今回の結果では末梢静脈血中FT・FU濃度は坐剤投与後速やかに上昇し、1~6時間後に頂値に達し、従来の報告^{na)}と同様の傾向が認められた。連日投与例では初回投与例よりも高いFT・FUの血中濃度を維持し蓄積効果が認められた。

FT 坐剤投与時の生体内への吸収に関しての藤井 ら3)のラットによる実験によれば、FT が直腸粘膜から 吸収される場合2つの経路にわかれ、一方は下大静脈 へ移行し他方は門脈系へ吸収される。臨床例において は FT 坐剤投与後の門脈血中 FT•FU 濃度を測定した 報告は福田ら7,有馬ら9の成績を見るにすぎない。福 田らの結果では13例の胃癌症例の衛中門脈血中 FT・ FU 濃度は同時点での末梢静脈血中濃度とほぼ同等で ある。有馬らの胃癌をはじめとする臨床例5例の結果 では、有意差は明らかでないが FT・FU 濃度の平均値 はともに門脈血中濃度が同時点での末梢静脈血中濃度 より低値である。今回のわれわれの測定結果では、FT は門脈血中濃度が同時点での末梢静脈血中濃度より有 意に高値であった。一方, FU 濃度は門脈血と同時点で の末梢静脈血との間に有意の差は認められなかった. われわれの結果と前2者との相違の原因は不明であ る. われわれの得た結果からは、FT が主として門脈系 に吸収され肝臓を介して大循環に入り、希釈され末梢 へ輸送されるため門脈血中 FT 濃度が末梢静脈血中濃 度より高値であったと考えられる。また、FT の一部は 肝臓において FU に交換され、FU は大循環を介して 全身に分配されるため FU 濃度は末梢静脈血と門脈血 との間に有意の差が生じなかったのではないかと考え られる.

胃癌および大腸癌症例のFT 直腸内投与における摘出臓器内FT・FU 濃度に関する報告は Bioassay 法では有馬ら⁹¹⁰)、奥田ら¹¹⁾の報告、Chemical assay 法では北島ら⁸⁾、有馬ら¹²⁾の報告がある、いずれの報告においても FU は腫瘍内によく取り込まれ腫瘍内 FU 濃度は腫瘍発生母地正常組織内濃度より高値を示している。今回のわれわれの結果でも胃癌、大腸癌症例ともに FU 濃度は腫瘍内において腫瘍発生母地正常組織内濃度より有意に高値であった。その詳細な機序は不明であるが、腫瘍においては正常組織におけるよりも FU の取り込みが亢進しているのか、あるいは腫瘍内

においては FU の不活化がほとんどおこらないものと 考えられる。一方、ヒト肺癌において thymidine phosphorylase の関与により腫瘍内での FT から FU への 変換が正常組織に比べて有意に亢進しているという報 告がある13)。消化器癌においても phosphorylase の関 与により腫瘍内において FT の分解が亢進していても 不思議でなく、FU 濃度が腫瘍内で高値を示す理由の ひとつではないかと推測される。さらに詳細に胃癌症 例と大腸癌症例とを比較検討してみると、 両群間の腫 傷内 FU 濃度に明らかな差異が認められた。すなわち、 同じ高分化管状腺癌でも大腸癌症例は胃癌症例よりも 腫瘍内 FU 濃度は有意に高値であった。また、腫瘍発 生母地正常組織内においても FU 濃度は大腸癌症例が 胃癌症例より有意に高値であることが判明した。FT・ FU 濃度には臓器による差異が通常認められるのであ ろうか

FT 投与における生体内分布に関する動物実験での 報告はいくつか認められる2)3)12)14). そのうち藤井ら2)3) のラットを用いた実験では、経静脈投与および経口投 与の場合, FT 濃度は肝臓, 腎臓において高くそのほか の組織への移行はほぼ一様であり投与方法の違いによ る著しい差異は認められていない。経直腸投与では投 与した付近の組織、たとえば直腸内の FT 濃度は経口 投与時より有意に高い、一方、有馬ら12)の家兎を用いた FT の経口投与と経直腸投与の比較実験によると、結 腸および直腸の FT・FU 濃度は両投与群間に差は認め られない。しかし、両投与群とも直腸内 FU 濃度は上 部消化管における濃度よりも高値である。臨床例につ いての FT 投与時の生体内分布に関し詳細な報告はな い. 今回のわれわれの測定結果では坐剤投与部位であ る直腸より十分に離れた部位である結腸右半の FU 濃 度も高値を示しており、坐剤が経粘膜的に直接測定試 料中に移行したため結腸組織内濃度が高値となったと は考え難い、すなわち大腸の FU 濃度が胃より有意に 高濃度であったこと, ならびに推計学的有意差は認め られなかったが大腸内 FT 濃度も胃内 FT 濃度より高 値であったことは,FT あるいは FU の大腸への取り 込みが亢進していると考えられる。今回, 坐剤以外の 投与方法との比較検討はしていないが、直腸内投与に おいては FT は血液循環のみならずリンパ流を介して 大腸に高濃度に移行し、おそらく自然分解による FU 産生も加わり FU が大腸において高濃度で検出された 可能性も推察される.

組織型別には副島ら15)の FT 経口投与における胃癌

症例の検討で、管状腺癌は低分化腺癌に比べて腫瘍内FT・FU 濃度は高値である。FT 直腸内投与では奥田らいの大腸癌症例での検討で、高分化管状腺癌が低分化腺癌に比べて腫瘍内FT・FU 濃度は高値を示している。今回、大腸癌症例においては組織型別には比較検討し得なかったが、胃癌症例における直腸内投与においても少数例の検討ではあるが腫瘍内FU 濃度は高分化管状腺癌症例において低分化腺癌症例よりも高値を示すものが多く、上記報告と同様の傾向を示した。組織型別に見られる腫瘍内FT・FU 濃度の差異についてはその理由は明らかでないが、間質の線維化の程度や血流の関与がによる制癌剤の腫瘍内への到達性の相違が示唆されている。一方、腫瘍内におけるFTの代謝がの速度が腫瘍組織型により異なることが腫瘍内FU濃度に差を生じせしめたのではないかとも推測される。

臨床的見地から所属リンパ節(ことに准行癌症例に おいては転移リンパ節)へのFUの取り込みについて の知見は重要である。しかしながらリンパ節内 FT・ FU 濃度に関する系統的報告はない、本研究の結果、リ ンパ節内 FU 濃度は腫瘍内濃度と有意差がない程度に 高値であった。リンパ節においては転移の有無にかか わらず、FUの取り込みが胃または大腸の正常組織よ りも亢進しているものと思われる。リンパ節内 FT 濃 度は転移リンパ節が非転移リンパ節より高値を示し, 転移の有無により FT の取り込みに差のあることが明 確となった。この差異の生じた機序は不明である。し かし、FT 坐剤の吸収は血中への移行のみならずリン パ液へも高濃度に移行する16)、転移リンパ節において は癌転移によりリンパ液のうっ滞を来すため、FT 濃 度がより高値となったものと考えられないであろう か. 一方. FU は主として肝臓で FT より活性化された のち大循環を介して全身へ配布されるため、FU 濃度 には転移の有無により有意の差が生じなかったと考え られる.

術前FT坐剤投与日数すなわちFT坐剤総投与量と腫瘍内FU濃度との間には、従来の報告では有意の相関は認められていない。今回のわれわれの検討結果では、胃癌症例の低分化腺癌および大腸癌症例の管状腺癌において、FT投与日数と腫瘍内FU濃度との間に有意の相関が認められた。すなわち、同一臓器の同一組織型の症例間においては有意の相関が認められた。従来の報告では組織型別には検討されておらず、管状腺癌はじめ種々の組織型のものを含め検討されてきたため相関が得られなかったものと思われる。

悪性腫瘍に対する FU の有効濃度については、下 山¹⁷⁾の動物実験の結果では腫瘍内FU濃度が0.050 mcg/g以上で薬剤と腫瘍との長時間の接触を要する。 今回対象とした症例では、胃癌症例のうち低分化腺癌 症例でも、腫瘍内 FU 濃度は3日以上の連続投与例で は全例0.050mcg/g 以上であった。一方, 腫瘍内 FU 濃 度が低分化腺癌より高値を示すものが多い高分化管状 腺癌のなかにも、初回投与では腫瘍内 FU 濃度が測定 感度以下のものがあり、また3日間の連続投与でも 0.050mcg/g に達しないものも存在し、臨床において は FT の吸収および臓器内移行は個体差が大きいこと を念頭に置き投与量および投与方法を決定する必要の あることが明らかとなった。さらに、術前 FT 投与症 例においては制癌剤の効果を切除標本で組織学的に検 討すると同時に腫瘍内 FU 濃度を測定することは、術 後の制癌剤選択の一助ともなりらると思われる。すな わち、悪性腫瘍症例のうち従来5-FU が有効であると 考えられている症例においても、制癌剤の吸収や臓器 内移行が悪く腫瘍内 FU 濃度が高くないことが判明し た症例においては、術後の化学療法としては投与量の 増量や多剤併用療法を考慮すべきであると考えるから である

以上の考察の結果,以下の臨床応用上の示唆を得た.本剤は,(1)術前化学療法として有用であるのみならず,(2)リンパ節転移症例(術前症例,手術不能症例,不完全郭清症例あるいは再発症例)においても抗腫瘍効果が期待できるが,(3)腫瘍内 FU 濃度が高くないことが判明した症例においては,投与量の増量あるいは投与方法の変更を考慮すべきである.

結 語

胃癌ならびに大腸癌症例に対し FT の直腸内投与を行い, 血中ならびに手術時に採取した臓器内の FT および FU 濃度を測定し以下の知見を得た.

- 1. FT は速やかに生体内に吸収され FU に転換され全身へ移行した。
- 2. 胃癌症例ならびに大腸癌症例ともに, 腫瘍内 FU 濃度は腫瘍発生母地正常組織内濃度および末梢静脈血 中濃度より有意に高値であった.
- 3. FU 濃度は腫瘍内および腫瘍発生母地正常組織 内のいずれにおいても大腸癌症例が胃癌症例より有意 に高値であった。
- 4. FT 坐剤投与日数と腫瘍内 FU 濃度との間には、同一臓器の同一組織型の症例においては有意の相関が認められた。

5. リンパ節内 FU 濃度は転移ならびに非転移リンパ節のいずれにおいても、腫瘍内濃度との間に有意の差が認められない程度に高値であった。

本論文の主旨は第19回日本消化器外科学会総会, 第69回 日本消化器病学会総会において発表した。

文 献

- Schenkman JB, Remmer H, Estabrook RW: Spectral studies of drug interaction with hepatic microsomal cytochrome. Mol Pharmacol 3:113-123, 1967
- 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
- 3) 藤井節郎, 奥田拓道, 赤沢 明ほか:制癌剤1-(2-tetrahydrofuryl)-5-fluorouracil (FT-207) の生体 内運命(第3報), 直腸内投与による吸収, 体内分 布, 排泄および代謝. 薬誌 95:732-740, 1975
- 4) 木村禧代二, 仁井谷久暢, 坂井保信ほか:抗癌剤の 殺腫瘍細胞作用型式とその投与法に関する知見. 日臨 33:1862-1872, 1975
- 5) Marunaka T, Umeno Y: Quantitative determination of 1,3-bis (tetrahydro-2-furanyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidinedione and its metabolites in plasma by high-pressure liquid chromatography and gas chromatography-mass fragmentography. J Chromatogr 157: 321—330, 1978
- 6) 近田千尋,坂井保信,坂野輝夫ほか:制癌剤の経口投与と直腸内投与。-FT-207の経口投与,FT-207 坐剤の直腸内投与を中心に一。医療 29:94 -103,1975
- 7) 福田和馬, 小松原正吉, 佐藤 源ほか:1-(2-tetrahydrofuryl)-5-fluorouracil (FT-207)による術前, 術中癌化学療法, 癌と化療 8:1382-1389, 1981
- 8) 北島政樹, 加賀文貴, 池田義毅ほか: N-(2-tetrahydrofuryl)-5-fluorouracil (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) 一病理組織学的抗腫瘍効果と腫瘍内分布を中心に一. 日消外会誌 15:78-85, 1982
- 9) 有馬純孝,木梨 守,志村秀彦:FT-207直腸内投与による血中組織内濃度に関する臨床的研究。癌の臨 25:1303-1310, 1979
- 10) 有馬純孝, 木梨 守, 志村秀彦: N₁-(2-tetrahy-drofuryl)-5-fluorouracil (FT-207) の直腸内投与による血中臓器内濃度について. 癌の臨 24: 613-617, 1978
- 11) 奥田 誠, 寺本龍生, 吉田博之ほか:FT-207坐剤 術前投与による大腸癌症例の血清および組織内濃 度の臨床的研究. 癌と化療 9:1580-1588, 1982
- 12) 有馬純孝, 木梨 守, 三股俊夫ほか:制癌剤の経口・直腸内投与に関する基礎的・臨床的検討. -FT-207腸溶顆粒とFT-207坐剤を中心にして - . 癌と化療 7:1813-1820, 1980
- 13) Kono A, Hara Y, Matsushima Y: Enzymatic formation of 5-fluorouracil from 1-(tetrahydro-2-furanyl)-5-fluorouracil (Tegafur) in human tumor tissues. Chem Pharm Bull 29: 1486—1488. 1981
- 14) 藤田 浩, 小川カツイ, 沢部孝昭ほか:N₁-(2'-tetrahydrofuryl)-5-fluorouracil (FT-207) の体内 分布, 癌の臨 18:911—916, 1972
- 15) 副島清治,西田 伝,永野 叡ほか: 術後遠隔時再発防止のための外来長期癌化学療法の適応に関する研究. I. 経口制癌剤 FT-207の腫瘍内濃度に関する臨床的検討. 癌と化療 4:569-578, 1977
- 16) 楠瀬賢三, 森田純二, 小島 聖ほか:フトラフール 坐剤の血中, リンパ液中濃度について. ーリンパ節 転移抑制の試み一. 日癌治療会誌 11:311-312, 1976
- 17) 下山正徳: 抗がん剤の殺細胞作用の様式と cell-killing kinetics について. 一培養吉田肉腫細胞を中心に一. 日癌治療会誌 10:195-201, 1975