

## 胃癌患者の術後補助化学療法における1-(2-tetrahydrofuryl)-5-fluorouracil の fat emulsion 化によるリンパ移行性効果について

帝京大学第1外科

花上 仁 黒澤 努 北野 善昭 宮川 貞昭  
堀江 文俊 根本 明久 箭本 浩 西村 志郎  
浅越 辰男 四方 淳一

### THE EFFECT OF FAT EMULSIFICATION ON LYMPHATIC TRANSPORT OF 1-(2-TETRAHYDROFURYL)-5-FLUOROURACIL IN POSTOPERATIVE ADJUVANT CHEMOTHERAPY FOR GASTRIC CANCER PATIENTS

Hitoshi HANAUE, Tsutomu KUROSAWA,  
Yoshiaki KITANO, Sadaaki MIYAKAWA, Fumitoshi HORIE,  
Akihisa NEMOTO, Hiroshi YAMOTO, Shiroh NISHIMURA,  
Tatsuo ASAGOE and Jun-ichi SHIKATA

1st Department of Surgery, Teikyo University School of Medicine

FT-207のリンパ移行に対する fat emulsion 化の効果を検討した。胃癌術後7例を対象とし、FT-207の油中水滴型 emulsion (FT-w/o) と水中油滴型 emulsion (FT-o/w) をそれぞれ1g 経口投与し経時的に胸管リンパ液と末梢静脈血を採取し FT-207および5FU 濃度を測定した。FT-207濃度についてみると FT-w/o では、リンパ、血液中とも、投与後30~60分において、また、5FU 濃度では投与後30~120分において、それぞれ FT-w/o に比較し有意に高値を示した。FT-w/o は優れたリンパおよび血液移行性を持つので胃癌術後補助化学療法剤として有用と考えられた。

索引用語：胃癌術後補助化学療法，胸管リンパ液，油中水滴型 emulsion，水中油滴型 emulsion，制癌剤のリンパ移行性

#### 緒 言

診断技術の進歩や広範囲リンパ節郭清ならびに他臓器合併切除を伴う拡大根治術の普及により、わが国における胃癌の治療成績は飛躍的に向上した<sup>1)2)</sup>。しかし、根治術後においてもリンパ組織内再発は高率に認められ、胃癌の外科治療に対する大きな障害となっている<sup>3)</sup>。このような再発を防止するためには、手術に加え適切な補助化学療法を行い、リンパ液やリンパ節内の制癌剤濃度を高く保つことによって遺残した癌細胞を消滅せしめることが望ましい。

制癌剤のリンパ組織移行性を高めるために

Mitomycin C (MMC)<sup>4)</sup>、Bleomycin (BLM)<sup>5)</sup>、5-fluorouracil (5-FU)<sup>6)</sup>、ならびに、1-(2-tetrahydrofuryl)-5-fluorouracil (FT-207)<sup>7)</sup>において fat emulsion 化が試みられており、特に動物実験においてリンパ移行性の増強が報告されている。しかし、制癌剤の生体内代謝に関与する酵素系には種特異性がある<sup>8)</sup>ので、臨床例における検討が必要である。

FT-207は5FUの masked compound で、腺癌において5FUに比較し抗腫瘍効果が有意に優れ、骨髄抑制が少ない<sup>9)</sup>ので、わが国において胃癌の術後補助化学療法剤として広く使用されている。

本研究では、FT-207の油中水滴型 emulsion (FT-w/o) と水中油滴型 emulsion (FT-o/w) を作製し、経口投与によるリンパ液および血液移行性について、臨

<1985年3月13日受理> 別刷請求先：花上 仁  
〒173 板橋区加賀2-11-1 帝京大学医学部第1外科

床例における比較を行った。

対象と方法

根治的胃切除の後、Billroth I 法にて再建がなされた胃癌 7 例を対象とした。全例男性で平均年齢は53歳である。

FT-207の fat emulsion は、Nakamoto ら<sup>7)</sup>の方法により作製した。FT-207は、市販品(フトラフル)を使用した。

胸管瘻は以下のごとく造設した。左鎖骨上窩において局所麻酔を行った後、約5cmの皮膚切開を鎖骨上縁にそって加え、広頸筋と胸鎖乳突筋鎖骨脚を切離した。内頸静脈の外側で鎖骨静脈の頭側、前斜角筋の前面にある脂肪組織を Virchow リンパ節と共に切除し病理組織学的検索に供した。頸静脈角を露出し、流入する胸管に5~6号の多用途チューブを挿入し胸管瘻とした。

FT-207の投与法は、1,000mgの1回経口投与とした。剤型変更によるリンパ組織と血液移行性の変化を知るため、投与前、投与後30分、60分、120分、240分、360分、480分において、胸管リンパ液と末梢静脈血を同時に採取した。

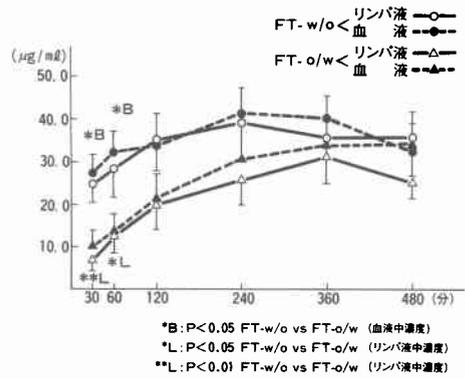
FT-207と5FUの測定は、Marunaka ら<sup>10)</sup>の方法。すなわちFT-207は high pressure liquid chromatography にて、5FUは gas chromatography-mass fragmentgraphy にて測定した。

成績

FT-207投与前後における胸管リンパ液と血液中のFT-207濃度を表1に示す。

FT-207濃度は両剤型において胸管リンパ液ならびに血液とも投与後30分で上昇した後、漸増傾向を示し240分~480分で最高濃度に達した。両剤型のFT-207濃度を比較すると、FT-w/oはFT-o/wに比較し胸管リンパ液、血液中ともに投与後30分~60分において有

図1 FT濃度の推移



意に高値を示した(図1)。両剤型において胸管リンパ液中と血液中のFT-207濃度を比較したが、いずれの時点においても有意の差は認められなかった。

FT-207投与前後における胸管リンパ液と血液中の5FU濃度を表2に示す。

5FU濃度は両剤型において胸管リンパ液ならびに血液とも投与後30分で上昇した後、漸増傾向を示し120分~480分で最高濃度に達した。FT-w/oでは、5FU濃度は投与後30分において胸管リンパ液中濃度0.063±0.010µg/ml、血液中濃度0.060±0.008µg/mlと上昇し、投与後120分において胸管リンパ液中濃度0.089±0.016µg/ml、投与後240分において血液中濃度0.101±0.014µg/mlとそれぞれ最高濃度に達し、投与後480分においても胸管リンパ液中濃度0.075±0.011µg/ml、血液中濃度0.082±0.001µg/mlと5FUの最小有効濃度(0.05~0.06µg/g)<sup>11)12)</sup>を十分に上まわる濃度が維持された。

FT-o/wでは、5FU濃度は投与後30分において胸管リンパ液中濃度0.024±0.006µg/ml、血液中濃度0.022±0.005µg/mlと上昇し、投与後240分において

表1 胸管リンパ液と血液中FT-207濃度の推移

		投与前	投与後(分)					
			30	60	120	240	360	480
リンパ液	FT-w/o	ND	24.772±4.274	28.537±4.983	34.628±6.683	39.072±7.518	35.659±5.627	34.577±5.812
	FT-o/w	ND	7.028±2.533	13.261±4.702	20.099±5.868	25.785±5.846	30.410±5.621	24.784±3.961
血液	FT-w/o	ND	27.546±5.163	31.092±5.300	33.891±5.777	40.998±6.166	39.408±6.166	32.081±6.333
	FT-o/w	ND	10.235±3.550	13.519±4.129	21.405±7.505	30.627±7.483	33.652±6.770	32.731±5.716

M±SEM (µg/ml)

n=7

ND: not detectable

表 2 胸管リンパ液と血液中 5FU 濃度の推移

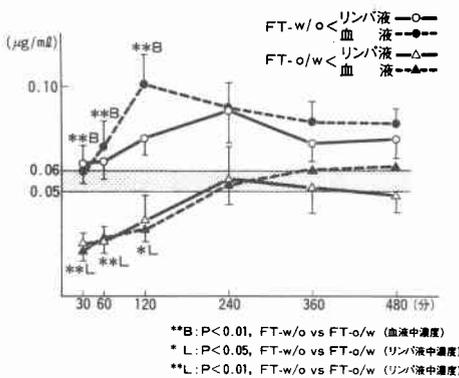
		投与前	投 与 後(分)					
			30	60	120	240	360	480
リンパ液	FT-w/o	ND	0.063±0.010	0.064±0.008	0.075±0.008	0.089±0.016	0.073±0.011	0.075±0.011
	FT-o/w	ND	0.024±0.006	0.028±0.007	0.037±0.010	0.055±0.016	0.057±0.014	0.051±0.014
血液	FT-w/o	ND	0.060±0.008	0.071±0.008	0.101±0.014	0.089±0.013	0.083±0.010	0.082±0.001
	FT-o/w	ND	0.022±0.005	0.028±0.006	0.032±0.006	0.054±0.012	0.060±0.011	0.064±0.011

M±SEM (μg/ml)

n=7

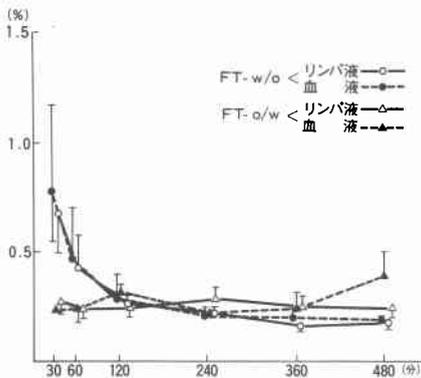
ND: not detectable

図 2 5-FU 濃度の推移



最少有効濃度を黒点領域で示す。

図 3 5-FU/FT 濃度比



胸管リンパ液中濃度 $0.055 \pm 0.016 \mu\text{g/ml}$ 、血液中濃度 $0.054 \pm 0.012 \mu\text{g/ml}$ と5FUの最小有効濃度を上まわった後、投与後480分まで高値が維持された。両剤型の5FU濃度を比較すると、FT-w/oはFT-o/wに比較し、胸管リンパ液、血液中ともに投与後30分~120分において有意に高値を示した(図2)。

両剤型において胸管リンパ液と血液中の5FU濃度

を比較したが、いずれの時点においても有意の差は認められなかった。

胸管リンパ液および血液中における5FUとFT-207の濃度比を図3に示す。投与後30分について、FT-w/oがやや高値を示したが、有意の差は認められず、投与後60分以降では両剤型とも0.5%以下の値を維持した。

考 察

制癌剤の組織移行性を検索する目的で、各組織中の制癌剤濃度が測定されている。しかし、臨床例においては、単一の制癌剤投与後のある一時点における組織内濃度が測定されるのみであり、経時的な測定は不可能である。

われわれは、5FU emulsion 経口投与において、胸管リンパ液と胃の所属リンパ節や胃壁内の5FU濃度の推移が極めて類似していると云う動物実験の成績<sup>13)14)</sup>から、臨床例においても胸管リンパ液内の制癌剤濃度を経時的に測定することにより、制癌剤のリンパ組織移行の状態を類推できるものと考えた。

FT-w/oを経口投与することにより、FT-o/wの場合に比較し、投与後早期から有意に高い5FU濃度がリンパ液においてのみならず血液中においても得られることが示された。5FUの最小有効濃度は $0.05 \sim 0.06 \mu\text{g/g}$ とされている<sup>11)12)</sup>。また、5FU emulsion 経口投与では、所属リンパ節や胃壁内の5FU濃度は胸管リンパ液の1.5~10倍に達する<sup>13)14)</sup>ので、FT-w/oにおいて、投与後長時間にわたり胸管リンパ液中の5FUが $0.06 \mu\text{g/ml}$ 以上の高値を維持したことは、胃癌術後補助化学療法剤として極めて優れた特性と考えられる。

FT-o/wではFT-207および5FU濃度は、FT-w/oに比較すると胸管リンパ液ならびに血中とも低値を示した。fat emulsion 中では、FT-207の大部分は水相に含まれるので、FT-o/wではFT-207が最外層に存在するため emulsion 効果が不十分となることや、FT-o/w

が消化液により分解されてその成分であるゼラチン消化産物が腸管の吸収上皮に吸着し薬剤の吸収を阻害することなどが、この原因として考えられた。

これに対し、FT-w/oは、消化液中でFT-w/o/wに容易に変換され、FT-207は最内層に含まれるので、安定した吸収がなされるのではないかと考えられる。

制癌剤のtargetingを考える時、血液中の制癌剤濃度は低値なことが望ましい。しかし、われわれの成績では、FT-w/o投与後の血中5FU濃度は胸管リンパ液中濃度と同様に上昇し両者の間に有意差は認められなかった。この結果はNakamotoら<sup>7)</sup>のratにおいてFT-w/oを小腸内に注入し、5FUの血中濃度を上昇させることなく胸管リンパ液中濃度を高めた成績と異なる。この理由としては、種や投与量ならびに投与方法の差によると思われるが、FT-207のfat emulsionについての臨床成績は少ないので、文献的な比較検討はできない。

FT-207の生体内における5FUへの交換効率を知るために、胸管リンパ液および血中の5FUとFT-207の濃度比を求めたが、いずれの剤型においても0.5%以下の低値を示した。この値は、江口ら<sup>1)</sup>の坐剤による約0.1%や藤田ら<sup>1)</sup>の静脈内投与による0.5~2%とほぼ一致していることから、FT-207の活性化率は、剤型の変更や投与経路の違いによる影響を受けにくいものと考えられた。

本剤によりさらに高い5-FU濃度を得るためには、肝薬物代謝酵素系の賦活や組織における分解抑制などの面からの検討が必要ではないかと考えられる。

### 結 語

胃癌術後の7例において、FT-207のfat emulsionを経口投与し、胸管リンパ液および血液移行性について検索し以下の結論を得た。

1) FT-w/oは、FT-o/wに比較しリンパ液ならびに血液移行性において、投与後120分までは、有意に優れていた。

2) FT-w/oならびにFT-o/wにおいてリンパ液と血液中のFT-207および5FU濃度の間には、有意差は認められなかった。

3) FT-w/oならびにFT-o/wにおいてリンパ液と血液中の5FU、FT-207濃度比はいずれも0.5%以下の低値を示した。

4) 以上より、FT-w/oは、胃癌術後補助化学療法剤として有用と考えられた。

### 文 献

- 1) Jinnai D: Evaluation of extended radical operation for gastric cancer. with regard to lymph node metastasis and followup results. *Gann* 3: 225-231, 1968
- 2) Kodama Y, Sugimachi K, Soejima K et al: Evaluation of extensive lymph node dissection for carcinoma of the stomach. *World J Surg* 5: 241-248, 1981
- 3) Iwanaga T, Koyama H, Furukawa H et al: Mechanisms of late recurrence after radical surgery for gastric carcinoma. *Am J Surg* 135: 637-640, 1978
- 4) Nakamoto Y, Fujiwara M, Noguchi T et al: Studies on pharmaceutical modification of anticancer agents. I. Enhancement of lymphatic transport of Mitomycin C by parenteral emulsions. *Chem Pharm Bull* 23: 2232-2238, 1975
- 5) Nakamoto Y, Hashida M, Muranishi S et al: Studies on pharmaceutical modification of anticancer agents. II. Enhanced delivery of Bleomycin into lymph by emulsions and drying emulsions. *Chem Pharm Bull* 23: 3125-3131, 1975
- 6) Takahashi Y, Kono K, Yamaguchi T et al: Enhancement of chemotherapeutic effect on lymph node metastasis by anticancer agents in fat emulsion. *Gann Monogr Cancer Res* 20: 195-206, 1977
- 7) Nakamoto Y, Takeeda Y, Sakikawa F et al: Enhancement of lymphatic transport of 1-(2-tetrahydrofuryl)-5-fluorouracil by water-in-oil emulsion. *J Pharmacobiodyn* 2: 45-51, 1979
- 8) 白坂哲彦, 永山纈夫, 北野静雄ほか: ピリミジンヌクレオシドホスホリラーゼに関する研究—ラット, マウス, ヒトの肝および腫瘍を中心に—。癌と化療 8: 262-269, 1981
- 9) Valdivieso M, Bodey GP, Gottlieb JA et al: Clinical evaluation of ftorafur (pyrimidine-deoxyribose N-1-2'-furanidyl-5-fluorouracil). *Cancer Res* 36: 1821-1924, 1976
- 10) Marunaka Y, Umeno Y, Yoshida K et al: High-pressure liquid chromatographic determination of ftorafur [1-(tetrahydro-2furanly)-5-fluorouracil] and GLC-Mass Spectrometric determination of 5-fluorouracil and uracil in biological materials after oral administration of uracil plus ftorafur. *J Pharm Sci* 69: 1296-1300, 1980
- 11) Suga S, Kimura K, Yokoyama Y et al: Studies on the desiging of chemotherapy for gastric cancer in man, based on the tumor

- tissue concentration of anticancer agents. Gastroenterol Jpn 17 : 295—300, 1982
- 12) 江口実美, 原 泰寛, 河野 洋ほか: 局所動注による制癌剤(5FU)組織内濃度から推定される有効濃度について. 癌と化療 6 : 373—377, 1979
  - 13) Watanabe S, Nakao E, Cho E et al: Basic experiments on oral administration of 5-fluorouracil emulsion as adjuvant chemotherapy to surgical treatment for gastric cancer. Jpn J Surg 8 : 41—50, 1978
  - 14) Takahashi Y, Kono K, Yamaguchi Y: Enhancement of the cancer chemotherapeutic effect by anticancer agents in the form of fat emulsion. Tohoku J Exp Med 123 : 235—246, 1977
  - 15) 江口実美, 松村祐二郎, 野村 和ほか: FT-207坐剤の頭頸部癌への試用とその薬剤濃度. 癌と化療 6 : 1397—1403, 1979
  - 16) 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
-