

## 直腸癌の術前補助化学療法 —FT-207直腸内投与の試み—

久留米大学医学部第1外科

林田 啓介 磯本 浩晴 白水 和雄 梶原賢一郎  
福永 淳治 小島 敏生 土田 勇 小野 真一  
山内 胖 掛川 暉夫

社会保険田川病院外科

弓 削 啓 仁

### PREOPERATIVE ADJUVANT CHEMOTHERAPY FOR RECTAL CANCER —A TRIAL OF RECTAL ADMINISTRATION OF FT-207—

Keisuke HAYASHIDA, Hiroharu ISOMOTO, Kazuo SHIROHIZU,  
Kenichiroh KAZIWARA, Jyunji FUKUNAGA, Toshio KOBATAKE,  
Isamu TSUCHIDA, Shinichi ONO, Yutaka YAMAUCHI  
and Teruo KAKEGAWA

The First Department of Surgery, Kurume University School of Medicine

Hirohito YUGE

Department of Surgery, Social Insurance Tagawa Hospital

直腸癌55例に対し手術までの待機期間を利用してFT-207直腸内投与を試みた。その結果、末梢血・腫瘍・リンパ節の5-Fu濃度は10g未満の少ない投与量でも平均0.05mcg程度は維持され、投与量が増すとともに高い濃度が得られた。腫瘍への直接効果は、組織学的にみると30g以上の投与が必要と考えられた。治癒切除例を対象としたFT-207術前投与群と非投与群のretrospectiveな検討から、両者間の5生率には有意差なかったが、再発については $n_0$ 群でFT-207群が有意( $p < 0.05$ )に少なかった。また、投与量についてはFT-207群のなかで非再発例の平均投与量が15.1g、再発例8.9gと差( $p < 0.1$ )がみられたことから、補助療法として効果を期待するには15g以上の投与が必要と考えられた。

索引用語：直腸癌の術前補助化学療法，FT-207直腸内投与，FT-207・5-Fu濃度，直腸癌の予後

#### I. はじめに

最近、本邦における大腸癌は食生活や生活環境の変化に伴い増加の傾向にある。なかでも直腸癌は術後再発率が高く、結腸癌に比べて予後が悪い<sup>1)</sup>。とくに直腸周囲の解剖学的特殊性からみた機能温存を考えた上で治療成績の向上を計るには外科的治療のみではおのずと限界があり、有効な補助療法が必要となってくる。

1966年 Hillerらによって開発されたFT-207は、

1975年近田ら<sup>2)</sup>により坐剤として直腸内投与法が提唱され、その低毒性、易吸収性、長時間持続性および投与の簡便さから臨床面でも広く応用されてきた。

今回、私どもは直腸癌症例に対し、外来診断時から手術までの期間を利用してFT-207坐剤の術前投与を試み、その組織内FT-207濃度およびその活性型である5-Fu濃度を測定した。加えてその組織学的効果ならびに予後についても検索し、術前投与によるFT-207坐剤の補助療法としての有効性について若干の知見を得たので報告する。

## II. 対象および方法

昭和52年から54年の pm 以上の進行直腸癌切除例 118例中55例に FT-207坐剤の術前投与を行った。このうち FT-207坐剤術前投与例（以下 FT-207群と略す）は治癒切除43例，非治癒切除12例であった。同時期における FT-207の術前非投与例（以下非投与群と略す）は治癒切除40例，非治癒切除23例であり，これを対照群として比較検討した。これら対象例の概略を表1に示す。

薬剤の投与方法と期間は FT-207坐剤750mg を1日1～2回投与，または1,000mg の1日1回投与を手術前日まで行った。

なお，本論文中に使用した，部位，Stage 分類，リンパ節，深達度，組織型などの名称はすべて大腸癌取扱規約<sup>4)</sup>に基づいた。

## 1. FT-207・5-Fu 濃度の測定

FT-207群55例のうち，組織内の FT-207，5-Fu の濃度を測定しえたのは昭和53年から54年の治癒切除20例，非治癒切除12例の32例であった。

FT-207坐剤の総投与量は3.0g から57.75g までにおよび，症例により投与量が異なるため，投与量別に I 群10g 未満，II 群10～20g 未満，III 群20～30g 未満，IV 群30g 以上の I～IV 群に分けて検討した。各群の投与量の平均値 (mean±SE) は I 群5.81±0.90g (n=8)，II 群13.06±0.56g (n=16)，III 群24.45±1.86g (n=5)，IV 群42.93±7.45g (n=3) であった。このうち IV 群は投与量がおのおの34.3g，36.75g，57.75g の3例で，少数例のため30g 以上として一括して取り扱った。部位別では Rs 1例，Ra 8例，Rb 22例，P 1例，組織型は分化型腺癌26例，粘液癌3例，印環細胞癌1例，扁平上皮癌2例であった（表2）。

検体の採取は末梢血を手術直前に，腫瘍・正常組織・リンパ節を術中に採取した。採取した末梢血はただちに血漿を分離し，各検体とも濃度測定まで-20℃にて凍結保存した。

FT-207・5-Fu の濃度測定は bioassay 法および chemical assay 法<sup>5)</sup>で行い，Bioassay 法は5-Fu 濃度測定の一部に用い，他は chemical assay 法によった。なお，両者のデータは相関するもの<sup>5)</sup>として同一に取り扱った。bioassay 法との測定下限値は5-Fu 0.020 mcg/ml or g，chemical assay 法の測定下限値は FT-207 0.025mcg/ml or g，5-Fu 0.001mcg/ml or g である。各濃度は平均値 (mean±SE) で示し，濃度差の検定は Wilcoxon の検定を用い5%以下を有意差ありと

表1 対象症例

進行直腸癌切除例 118例 (S.52～54)

	FT-207坐剤 術前投与例	FT-207坐剤 術前非投与例
治癒切除	43	40
非治癒切除	12	23
年齢	平均60.5 (33～81)	平均57.7 (27～81)
男/女	30/25	38/25
部位		
Rs	4	12
Ra	18	11
Rb	31	35
P	2	5
Stage		
1	10	3
2	10	19
3	13	6
4	13	21
5	9	14

表2 FT-207・5-Fu 濃度測定症例

	FT-207坐剤 投与量	症例数	部位	分化型腺癌	粘液癌	印環細胞癌	扁平上皮癌
I 群	- 10g 未満 (平均 5.81g)	8	Rb P	6			1 1
II 群	10 - 20g (平均 13.06g)	16	Ra Rb	6 9	1		
III 群	20 - 30g (平均 24.45g)	5	Ra Rb	1 1	2	1	
IV 群	30g 以上 (平均 42.93g)	3	Rs Rb	1 2			

した。

## 2. 組織学的効果

FT-207・5-Fu 濃度測定で対象とした32例の腫瘍部について，その中心切片標本を Hematoxylin-eosin (HE) 染色にて検索した。組織学的効果は下里，大星ら<sup>6)7)</sup>の Grade 分類に基づいて検討を加えた。

## 3. 遠隔成績

昭和52年から54年までの FT-207群55例中治癒切除の43例から他病死1例を除いた42例について，その5年生存率と再発について検討した。また，同時期の治癒切除例中非投与群40例のうち他病死3例を除く37例との比較検討を加えた。予後に対する検定は Fisher の直接確率検定法を，FT-207の投与量の検定は t-検定を用い，ともに5%以下を有意差ありとした。

## III. 成績

## 1. FT-207・5-Fu 濃度

## (1) 末梢血

14症例について測定した。FT-207濃度は I 群 0.916±0.153mcg/ml (n=3)，II 群 7.696±4.227mcg/ml (n=5)，III 群 7.670±2.855mcg/ml (n=4)，IV 群 5.323±3.292mcg/ml (n=2) と I 群を除き平均5.0

mcg/ml 以上を示した。5-Fu 濃度は I 群  $0.106 \pm 0.068$  mcg/ml (n=3), II 群  $0.126 \pm 0.062$  mcg/ml (n=5), III 群  $0.132 \pm 0.054$  mcg/ml (n=4), IV 群  $0.018 \pm 0.002$  mcg/ml (n=2) と I~III 群に平均  $0.1$  mcg/ml 以上が得られたが、投与量が多い IV 群では低い濃度を示した。なお、FT-207・5-Fu 濃度とともにばらつきが多く各群とも一定した濃度は得られなかったが、大半は FT-207 濃度が  $1.0$  mcg/ml 以上、5-Fu 濃度が  $0.05$  mcg/ml 以上を示した (図 1)。

(2) 腫瘍

腫瘍組織はその周堤部から採取した。検討したのは占居部位が Rs 1 例, Ra 2 例, Rb 9 例の 12 例で, Rs の 1 例は投与量をもっとも多い  $57.75$  g の症例であった。FT-207 濃度は I 群  $1.773 \pm 0.783$  mcg/g (n=3), II 群  $1.453 \pm 0.193$  mcg/g (n=5), III 群  $2,439 \pm 0.350$  mcg/g (n=2), IV 群  $8.713 \pm 6.546$  mcg/g (n=2) と各群とも平均  $1.5$  mcg/g 以上を示し、なかでも IV 群の  $36.75$  g 投与例に  $15.24$  mcg/g の高値が得られた。5-Fu 濃度は I 群  $0.050 \pm 0.012$  mcg/g (n=3), II 群  $0.055 \pm 0.011$  mcg/g (n=5), III 群  $0.063 \pm 0.025$  mcg/g (n=2), IV 群  $0.582 \pm 0.033$  mcg/g (n=2) と各群  $0.05$  mcg/g 以上を示し、なかでも IV 群に高値が得られたが少数例のため有意差は得られなかった。なお、末梢血と比べて FT-207・5-Fu とともにばらつきが少なく、IV 群の 5-Fu 濃度は末梢血より高値を示した。部位別には Rs, Ra の 3 症例も Rb と遜色ない濃度であった。組織型は I 群に扁平上皮癌の 1 例, III 群に粘液癌の 1 例が含まれるが、他はすべて分化型腺癌であるために組織型別の検討はできなかった。しかし扁平上皮癌の 1 例をみるかぎりでは FT-207・5-Fu 濃度とも分化型腺癌に劣らず高い濃度が得られた (図 2)。

(3) 正常組織と腫瘍の比較

同一症例で正常組織と腫瘍内濃度を測定しえた 7 例について検討した。正常組織は腫瘍より口側約  $10$  cm の大腸壁全層を採取した。症例は I 群 2 例, II 群 3 例, III 群 1 例, IV 群 1 例であった。FT-207 濃度をみると正常組織  $1.274 \pm 0.312$  mcg/g, 腫瘍  $1.610 \pm 0.300$  mcg/g, 5-Fu 濃度は正常組織  $0.035 \pm 0.011$  mcg/g, 腫瘍  $0.122 \pm 0.082$  mcg/g と FT-207, 5-Fu とともに腫瘍に高い濃度が得られたが、有意差は認めなかった。

(4) リンパ節

対象としたリンパ節は、251 (19 個), 252 (14 個), 253 (3 個), 272 (4 個), 292 (1 個) の計 41 個で 26 症例から採取した。検体のなかには sample 量が少なく

図 1 各投与群の末梢血中濃度

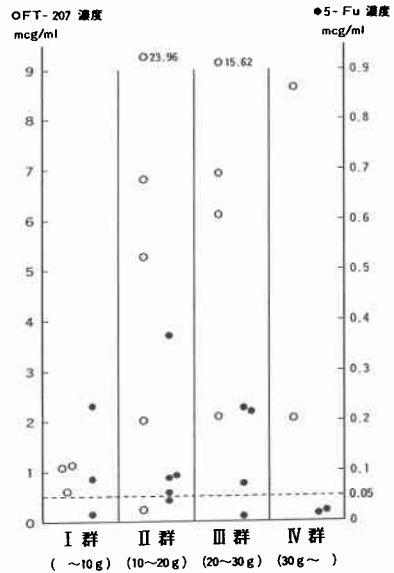
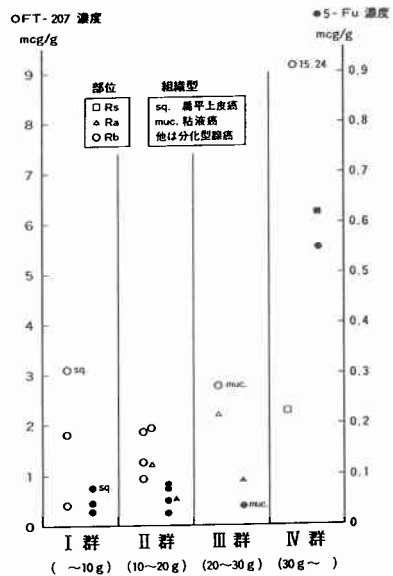


図 2 各投与群の腫瘍内濃度



試料の希釈の関係上、測定限界値に及ばないものがあつたため FT-207, 5-Fu とともに測定しえたのは 22 個, FT-207 のみ測定 13 個, 5-Fu のみ測定 6 個であつた。各リンパ節を大腸癌取扱規程<sup>4)</sup>に準じ 251 を N<sub>1</sub> 群, 252・253・272・292 を含めて N<sub>2</sub> 以上群として取り扱つた。

a) 全リンパ節

まず全リンパ節を一括して対象とした。FT-207 濃度

は18例35個について検討した。各群の濃度はI群  $2.599 \pm 0.723 \text{mcg/g}$  (n=5), II群  $3.574 \pm 0.891 \text{mcg/g}$  (n=21), III群  $1.617 \pm 0.322 \text{mcg/g}$  (n=4), IV群  $1.275 \pm 0.598 \text{mcg/g}$  (n=5)とI, II群は腫瘍に劣らずFT-207の取り込みがみられたが、投与量の多かったIII, IV群についてはやや低い濃度であった。

5-Fu濃度は19例25個について検討した。各群の平均値はI群  $0.053 \pm 0.020 \text{mcg/g}$  (n=6), II群  $0.127 \pm 0.047 \text{mcg/g}$  (n=13), III群  $0.142 \pm 0.062 \text{mcg/g}$  (n=4), IV群  $0.197 \pm 0.028 \text{mcg/g}$  (n=5)と腫瘍に劣らず各群とも平均  $0.05 \text{mcg/g}$  以上を示し、なかでもII~IV群は平均  $0.1 \text{mcg/g}$  以上を示した。また、投与量の増加とともに高濃度が得られ、I・IV群間に有意差 ( $p < 0.05$ ) を認めた(図3)。

b) N<sub>1</sub>群とN<sub>2</sub>以上群

FT-207濃度はI群: N<sub>1</sub>  $2.630 \pm 1.309$  (n=3), N<sub>2</sub>以上  $2.554 \pm 0.344 \text{mcg/g}$  (n=2), II群: N<sub>1</sub>  $3.554 \pm 1.202 \text{mcg/g}$  (n=8), N<sub>2</sub>以上  $3.587 \pm 1.273 \text{mcg/g}$  (n=13), III群: N<sub>1</sub>  $1.716 \pm 0.434 \text{mcg/g}$  (n=3), N<sub>2</sub>以上  $1.320 \text{mcg/g}$  (n=1), IV群: N<sub>1</sub>  $1.968 \pm 0.772 \text{mcg/g}$  (n=3), N<sub>2</sub>以上  $0.235 \pm 0.055 \text{mcg/g}$  (n=2)とN<sub>1</sub>群とN<sub>2</sub>以上群との差はIV群を除きほとんど認められなかった。5-Fu濃度はI群: N<sub>1</sub>  $0.024 \pm 0.009 \text{mcg/g}$  (n=3), N<sub>2</sub>以上  $0.082 \pm 0.034 \text{mcg/g}$  (n=3), II群: N<sub>1</sub>  $0.138 \pm 0.035 \text{mcg/g}$  (n=5), N<sub>2</sub>以上  $0.120 \pm 0.075 \text{mcg/g}$  (n=8), III群: N<sub>1</sub>  $0.122 \pm 0.106 \text{mcg/g}$  (n=2), N<sub>2</sub>以上  $0.163 \pm 0.106 \text{mcg/g}$  (n=2), IV群: N<sub>1</sub>  $0.205 \pm 0.049 \text{mcg/g}$  (n=3), N<sub>2</sub>以上  $0.186 \pm 0.021 \text{mcg/g}$  (n=2)とN<sub>1</sub>群に劣らずN<sub>2</sub>以上群でも高値が得られた(図3)。

c) 転移リンパ節と非転移リンパ節

検体が多いII群のリンパ節について検討した。FT-207濃度は転移リンパ節 N<sub>1</sub>  $4.604 \pm 2.713 \text{mcg/g}$  (n=4), N<sub>2</sub>以上  $6.076 \pm 2.958 \text{mcg/g}$  (n=5), N<sub>1</sub>+N<sub>2</sub>以上  $5.422 \pm 1.815 \text{mcg/g}$  (n=9), 非転移リンパ節 N<sub>1</sub>  $2.503 \pm 1.133 \text{mcg/g}$  (n=4), N<sub>2</sub>以上  $2.031 \pm 0.691 \text{mcg/g}$  (n=8), N<sub>1</sub>+N<sub>2</sub>以上  $2.188 \pm 0.569$  (n=12)と非転移リンパ節に比べて転移リンパ節にやや高い濃度が得られた。5-Fu濃度は転移リンパ節 N<sub>1</sub>  $0.155 \pm 0.055 \text{mcg/g}$  (n=3), N<sub>2</sub>以上  $0.141 \pm 0.122 \text{mcg/g}$  (n=5), N<sub>1</sub>+N<sub>2</sub>以上  $0.146 \pm 0.075 \text{mcg/g}$  (n=8), 非転移リンパ節 N<sub>1</sub>  $0.112 \pm 0.045 \text{mcg/g}$  (n=2), N<sub>2</sub>以上  $0.086 \pm 0.035 \text{mcg/g}$  (n=3), N<sub>1</sub>+N<sub>2</sub>以上  $0.096 \pm 0.025 \text{mcg/g}$  (n=5)とFT-207濃度と同様に転移リン

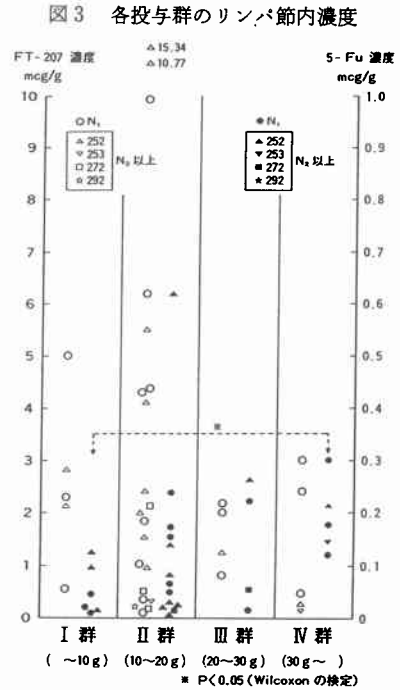


図3 各投与群のリンパ節内濃度

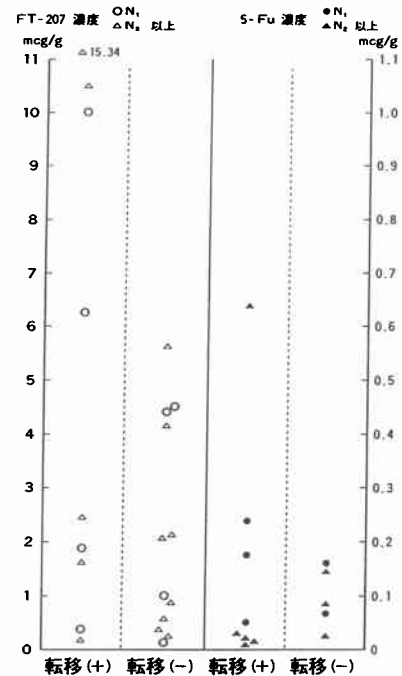


図4 リンパ節転移陽性例と陰性例の濃度

パ節にやや高い濃度が得られたが、両者とも有意差は得られなかった(図4)。

2. 組織学的効果

投与量が少ない I, II 群については組織学的効果は認められず, Grade-I 以上の効果を認めたのは III 群 1 例, IV 群 2 例であった(表 3)。III 群の 1 例は Grade-IIa の効果(図 5)を認め, その投与量は 29.25g であり, IV 群の 2 例はともに Grade-I の効果(図 6)を認め, 投与量は 34.3g, 57.75g であった。これら 3 例の組織型

表 3 組織学的効果

	症例数	Grade 0	Grade I	Grade II a
I 群 (~10g)	8	8	0	0
II 群 (10~20g)	16	16	0	0
III 群 (20~30g)	5	4	0	1
IV 群 (30g~)	3	1	2	0

図 5 Grade-IIa (29.25g 投与例)。細胞の空胞化, 核濃縮などの癌細胞の変性が認められるが胞巣パターンは破壊は認められない。(HE 染色, ×200)

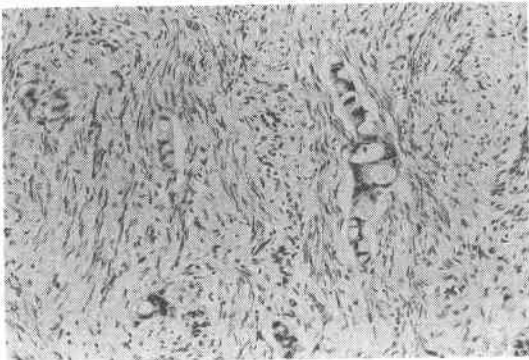
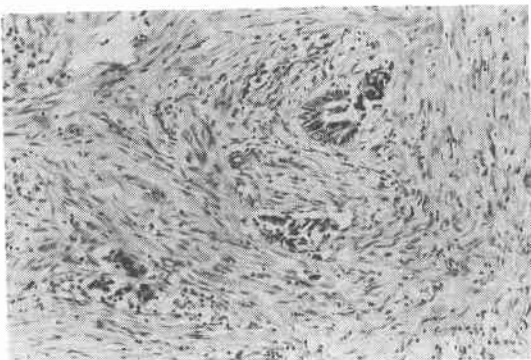


図 6 Grade-I (34.3g 投与例)。癌細胞の変性を軽度で認めるが, 癌胞巣は Viable と思われる細胞で占められており, 胞巣パターンの破壊は認められない。(HE 染色, ×200)



はいずれも分化型腺癌であった。なお, これら 3 例のうち腫瘍内濃度を測定したのは 57.75g 投与の 1 例で, FT-207 濃度 2.186mcg/g, 5-Fu 濃度 0.615mcg/g と 5-Fu 濃度の高値を認めた。同様に投与量が多かった IV 群の分化型腺癌で 36.75g の 1 例は FT-207 濃度 15.229 mcg/g, 5-Fu 濃度 0.549mcg/g と両者とも高値を示したにもかかわらず組織学的効果判定は Grade-0 であった。

3. 遠隔成績

5 年生存率をみると FT-207 群 33/42 (79%), 非投与群 27/37 (73%) と FT-207 群にやや良好な成績であったが有意差は認められなかった。stage 別には FT-207 群 stage 1 8/9 (89%), stage 2 10/10 (100%), stage 3 9/12 (75%), stage 4 6/11 (55%), 非投与群 stage 1 3/3 (100%), stage 2 15/18 (83%), stage 3 4/5 (80%), stage 4 5/11 (46%) と stage 2, 4 では FT-207 群に良好, stage 1, 3 では非投与群に良好な結果を得たが, 有意差は得られなかった(表 4)。なお, 両群とも他の補助的化学療法として, 術前, 術中の Mitomycin C (以下 MMC) 動注や門脈内投与, 術後の MMC, 5-Fu, Endoxan の点滴静注や FT-207 坐剤および内服など種々の投与が行われているが, これらの投与群間において生存率や再発率に有意差は認めていない。

次に FT-207 群と非投与群の再発を検討した。stage 別にみると, stage 1・2 では FT-207 群 1/19 (5.3%), 非投与群 5/21 (23.8%) と FT-207 群に再発が少なく, stage 3・4 でも FT-207 群 9/23 (39.1%), 非投与群 8/16 (50%) と FT-207 群に再発が少なかったが, 有意差は得られなかった。FT-207 群のなかでみると投与量が 15g 以上の群では 0/11 と再発が無く, 15g 未満群に 10/

表 4 FT-207 坐剤術前投与例と非投与例の 5 生率 (他病死 4 例を除く)

FT 207 投与例		FT 207 非投与例	
100% 生存率	stage	生存率	100%
89% $\frac{8}{9}$	1	$\frac{3}{3}$	100%
100% $\frac{10}{10}$	2	$\frac{15}{18}$	83%
75% $\frac{9}{12}$	3	$\frac{4}{5}$	80%
55% $\frac{6}{11}$	4	$\frac{5}{11}$	45%
79% $\frac{33}{42}$	total	$\frac{27}{37}$	73%

31 (32.3%) と再発が集中してみられた。そこで FT-207 群の再発10例と非再発32例の投与量を比較すると、再発例  $8.9 \pm 1.3g$  に比べて非再発例  $15.1 \pm 2.1g$  と非再発例に多い傾向 ( $p < 0.1$ ) がみられ、投与量の多寡と予後との関係が示唆された。また、再発が多い、進行度のたかい stage 3・4群にかぎってみても再発例  $9.6 \pm 1.2g$ 、非再発例  $15.5 \pm 2.8g$  にみられるごとく非再発例に投与量が多い傾向 ( $p < 0.1$ ) を得た。再発形式は FT-207 群に局所再発 3 例、血行性再発 7 例を認めるが、この血行性再発 7 例の内訳は門脈系の肝転移が 3 例、肝転移を伴わない大循環系の肺・脳・骨転移が 4 例であった。非投与群は局所再発 9 例、血行性再発 4 例、このうち血行性再発は肝転移 3 例、骨転移 1 例であった。両群を比較すると FT-207 群に血行性再発が多く、非投与群に局所再発が多い傾向 ( $p = 0.074$ ) にあった (表 5)。

次に対象例の背景因子 (部位・組織型・深達度・リンパ節転移) を表 6 に示すが、これらの因子と再発に

表 5 FT-207 投与量と stage 別にみた予後 (治癒切除例)

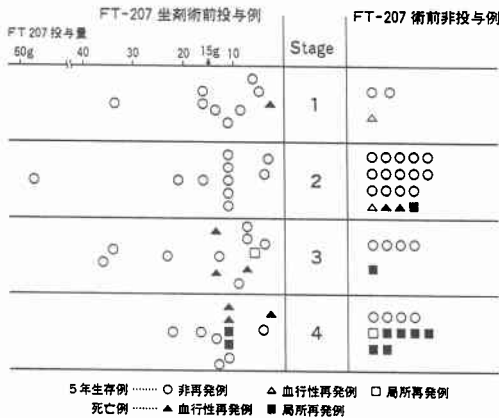


表 6 諸因子からみた再発

a. 部位		Rs	Ra	Rb	P
FT-207 投与群	症例数	4	15	22	1
	再発例	0	3	6	1
非投与群	症例数	8	7	20	2
	再発例	2	0	10	1

b. 組織型		分化型腺癌	粘液癌	印環細胞癌
FT-207 投与群	症例数	39	3	0
	再発例	8	2	0
非投与群	症例数	33	3	1
	再発例	9	3	1

c. 深達度		pm	ss・a <sub>1</sub>	s・a <sub>2</sub>	s <sub>1</sub> ・a <sub>1</sub>
FT-207 投与群	症例数	10	5	20	7
	再発例	2	0	6	2
非投与群	症例数	3	11	19	4
	再発例	1	3	7	2

d. リンパ節転移		n <sub>0</sub>	n <sub>1</sub>	n <sub>2</sub>	n <sub>3</sub>
FT-207 投与群	症例数	23	8	10	1
	再発例	1	4	5	0
非投与群	症例数	23	3	9	2
	再発例	6	0	6	1

\* P = 0.048 (Fisher の直接確率検定)

表 7 n<sub>0</sub> 症例の組織型と深達度

		分化型腺癌	粘液癌	pm	ss・a <sub>1</sub>	s・a <sub>2</sub>	s <sub>1</sub> ・a <sub>1</sub>
FT-207 投与群	症例数	23	0	9	5	5	4
	再発例	1	0	1	0	0	0
非投与群	症例数	21	2	3	9	9	2
	再発例	4	2	1	2	2	1

ついて検討すると、両群とも再発が多いのは部位別では Rb・P の下部直腸、組織型では少数ながら粘液癌、印環細胞癌、また、深達度やリンパ節転移が高度な症例であった。これらの各因子のなかで n<sub>0</sub> 症例における再発率は FT-207 群 1/23 (4.3%)、非投与群 6/23 (26.1%) と FT-207 群に再発が少なく有意差 ( $p = 0.048$ ) を認めた。しかし他の因子では有意差は得られなかった。この n<sub>0</sub> 群の背景因子を両群間で比較すると表 7 に示すように、FT-207 群は粘液癌が無く、深達度 ~ss・a<sub>1</sub> までが 14/23 (61%) と半数以上を占めるのに比べて、非投与群は粘液癌 2 例を認め、深達度 ~ss・a<sub>1</sub> までが 12/23 (52%) とやや少なかった。ちなみに分化型腺癌にかぎって再発率をみると FT-207 群 1/23 (4.3%)、非投与群 4/21 (19%) とやはり FT-207 群に低率だが有意差は得られなかった。

腫瘍内 5-Fu 濃度と予後との関連について、治癒切除例中 5-Fu 濃度を測定し得た 10 例について検討すると、このうち非再発例は 7 例 (I 群 2 例, II 群 2 例, III 群 1 例, IV 群 2 例) で、5-Fu 濃度は 0.033~0.615mcg/g であった。再発の 3 例は I 群 (1 例) 0.026mcg/g (血行性再発), II 群 (2 例) 0.023mcg/g (血行性再発), 0.074mcg/g (局所再発) と非再発例の最低値 0.033mcg/g に比べて 2 例が低値を示したが、明確な差は得られなかった。

なお、今回の FT-207 坐剤術前投与例のなかには長期間、大量投与を行った症例も含まれたが、副作用発現のため薬剤の投与を中止した症例は経験しなかった。

IV. 考察

赤沢ら<sup>8)</sup>、藤井ら<sup>9)</sup>の報告によれば動物実験における FT-207 の直腸内投与法は FT-207 及び 5-Fu の血中濃度が投与早期から上昇しており、経静脈的あるいは経口投与法に劣らず経直腸的に速やかな吸収が行われ、濃度の持続性も経口投与と著しい差は無く保持されている。藤井ら<sup>9)</sup>によると直腸からの吸収は門脈と下大静脈への 2 経路に分けられるために、FT-207 の肝臓での代謝に時差が生じて代謝が遅れるため血中濃度が維

持され、それと比例して諸臓器の濃度も高くなると報告している。近田ら<sup>9)</sup>は臨床例においても血中濃度持続性は良く保たれるとし、特に1日1回投与方法より2回投与方法が血中濃度や臨床効果からみて優れていると報告している。福田ら<sup>10)</sup>によれば門脈血、下大静脈血、末梢血のFT-207・5-Fu濃度を測定し3者とも大差ないとしている。自験例における末梢血濃度は投与量を中心に検討したため、投与から検体採取までの時間が一定せず多少のばらつきを認めた。しかし5-Fu濃度は大半が0.05mcg/g以上を示しており、田中ら<sup>11)</sup>の報告からも初回投与よりも連日投与例に5-Fu濃度の高値が得られており、血中濃度は十分に維持されると考える。

腫瘍内5-Fu濃度は実験的<sup>9)</sup>にも臨床的<sup>11)~13)</sup>にも良好な結果が報告されているが、奥田ら<sup>14)</sup>は高分化腺癌が低分化腺癌に比べ高値を示したと、組織型による濃度の違いを報告している。腫瘍内濃度の違いについて、副島ら<sup>15)</sup>は胃癌について検討し、腫瘍組織の間質の線維化を問題視している。また、藤井ら<sup>16)</sup>は5-Fu感受性細胞と5-Fu耐性細胞との取り込みの違いを実験によって指摘している。自験例での腫瘍内5-Fu濃度は各群とも平均0.05mcg/g以上を示し、とくにIV群で0.5mcg/g以上の高値が得られ、投与量の増加とともに腫瘍への蓄積が示唆された。なお、組織型別の検討は行いえなかったが、扁平上皮癌の1例に良好な結果が得られた。中野ら<sup>17)</sup>は再発例や手術不能な各種の癌に投与し、主に腺癌に有効とされているが扁平上皮癌にも効果が期待できると報告している。このことから投与に際しては腫瘍の組織型などの考慮が必要であろう。正常組織と腫瘍とを比較した報告<sup>11)~13)</sup>をみると、腫瘍内濃度がより高値を示している。自験例でも有意差は得られなかったが、やはり腫瘍に高値であった。この件に関して北島ら<sup>18)</sup>は腫瘍内血流が関与していることを示唆しており、興味深いところである。

藤井ら<sup>9)</sup>の報告をみると、リンパ経路への移行は良好なようである。田中ら<sup>11)</sup>によると、リンパ節内5-Fu濃度は腫瘍に劣らず高値を示しており、転移リンパ節と非転移リンパ節の濃度を比較したところ、FT-207濃度は有意に転移リンパ節が高値であったが、5-Fu濃度は差がなかったと報告している。自験例のリンパ節内5-Fu濃度は各群とも腫瘍内濃度に劣らず高値を示し、N<sub>2</sub>以上の遠隔リンパ節もN<sub>1</sub>群に劣らず良好な濃度が得られた。加えて、転移リンパ節でも非転移リンパ節に遜色ない濃度であった。

組織学的効果に関しては、小山ら<sup>19)</sup>は大腸癌切除症例にFT-207の術前投与を行い、Grade-IIa以上の効果を認めたのは8例(28%)で、そのうち7例が経口投与で20g、経直腸投与で30g以上の投与量であったと報告している。自験例でも29.5g投与の1例にGrade-IIaを、30g以上投与の2例にGrade-Iを認めており、組織学的効果を得るには量的な問題が相関するようで、一応の指標として30g以上の投与が必要と考えられる。古川ら<sup>19)</sup>はやはり30g以上の投与例で腫瘍の縮小率が25%以上を示した大腸癌は35.7%にみられ、これは経口投与の7.1%に比べて坐剤が高い有効率を示したと報告している。なお、今回の検索から腫瘍内5-Fu濃度と組織学的効果の関連については、症例が少なく示唆は得られなかった。

大腸癌の補助化学療法に関しては多くの報告をみるが、controlled studyを行ったものとして、本邦ではMMCの術中・術後投与を中心とした厚生省今永班の研究がある。その成績をみると、若干の生存率の差はあるものの統計学的有意差を得るほどの結果は得られていないようである。このなかでn(-)症例においてMMCの門脈や支配動脈への術中投与が対照群に比べ再発率が少なく、また、n(+)症例においてはMMCの門脈内投与+Endoxan長期投与が対照群と差がみられており、その効果が示唆されている<sup>20)</sup>。大腸癌症例が多い欧米の補助化学療法は、5-Fuとmethyl CCNUを中心に免疫療法や放射線療法を付加した種々のcontrolled studyが進行中のようである。このなかのGastrointestinal Tumor Study Groupの研究から、検討可能な直腸癌187例の成績をみると、外科的治療のみ群の再発率52%に比べて、術後の化学療法+放射線療法群のそれは21%と有意に低率であり、なかでも局所再発に効果的なようである<sup>21)</sup>。このように種々の補助療法が試みられ、一部にはその効果が示唆されているが、どんな症例にも効果的な薬剤や投与方法はまだまだ発見されていないようである。

今回、私どもが報告したFT-207の術前投与については、その組織内濃度の測定に関しては多くの報告をみるが、手術成績に関する効果や有効投与量については報告をみない。私どもは少数例ではあるが、術前FT-207直腸内投与を行い治癒手術が施行された症例について、その5年生存率や再発を検討して補助療法としての可能性をさぐった。5年生存率は非投与群に比べFT-207群にやや良好であったが、両者間に有意差は得られなかった。再発からの検討では、予後因子

のなかで  $n_0$  群においてのみ FT-207 群の再発が有意に低率であった。しかし、両者間の背景因子が多少異なり、分化型腺癌のみにかざると FT-207 群にやはり低率だが有意差は得られなかった。FT-207 群のなかでは投与量が 15g 以上の群に再発がなく、非再発例の平均投与量  $15.1 \pm 2.2$ g に比べて再発例  $8.9 \pm 1.3$ g と非再発例に投与量が多い傾向 ( $p < 0.1$ ) が得られ、投与量の多寡と予後との関係が示唆された。これは stage 3・4 の比較的進行した症例にかざってもほぼ同じ結果であった。再発形式をみると、FT-207 群に局所再発が少なく、これはリンパ節や腫瘍の 5-Fu 濃度が比較的良く維持されることから、局所への効果を示唆するものとも考えられるが、今回の検討では controlled study を行っておらず、また、再発に関しては多くの因子が存在するため、その効果を評価するのは困難であった。

有効投与量については、腫瘍への直接効果<sup>18)19)</sup>を考慮すれば自験例からも 30g 以上の投与が必要と考えられるが、自験例の FT-207 群における非再発例の平均投与量が  $15.1 \pm 2.1$ g であることや 15g 以上の投与例に再発が無いこと、加えて末梢血、腫瘍、リンパ節の 5-Fu 濃度が I 群 (~10g 未満) の少ない投与量から平均 0.05mcg 程度を維持しており、15g 以上の投与量であれば補助療法として効果が期待できると考えられた。これは 1 日 1.5g 投与として 10 日間を要すが、FT-207、5-Fu が time dependent であることから一定の投与期間が必要であり、下山<sup>22)</sup>の報告からもこの程度の期間を置いた方が効果的と考えられる。

### V. 結 語

直腸癌症例に対し手術までの待機期間を利用して FT-207 直腸内投与を試み、組織内 FT-207、5-Fu 濃度、組織学的効果、治癒手術例の予後について検討し、以下の知見を得た。

1. 末梢血、腫瘍、リンパ節の 5-Fu 濃度は 10g 未満 (平均 5.81g) の少ない投与でも平均 0.05mcg 程度を維持しており、腫瘍やリンパ節は投与量が増すとともに濃度も高くなり、リンパ節の 10g 未満群と 30g 以上群の間に有意差を認めた。また、転移リンパ節や  $N_2$  以上の遠隔リンパ節でも良好な濃度が得られた。

2. 組織学的効果は下里・大星の分類から Grade-I 2 例、Grade-IIa 1 例とわずかながら効果が得られたが、30g 以上の投与量が必要と考えられた。

3. 治癒手術例の予後を FT-207 術前投与群と非投与群と比較すると、5 年生存率には差がなく、再発率からみると  $n_0$  症例において FT-207 群が有意に低率で

あった。しかし、背景因子を分化型腺癌にかざると有意差は得られなかった。FT-207 群のなかでは 15g 以上の投与例に再発がなく、非再発例の投与量  $15.1 \pm 2.1$ g に比べ再発例は  $8.9 \pm 1.3$ g と投与量が少ない傾向 ( $p < 0.1$ ) にあった。

以上の結果から、組織内 5-Fu 濃度は 10g 未満の投与量でもある程度維持されており、手術症例の予後からみて、15g 以上の投与量であれば補助療法として期待できると考えられた。加えて、今回の検討で効果が期待されたのは  $n_0$  症例に限られており、今後は 15g 以上の投与を目標として n (+) 症例など比較的進行した症例の検討や、また、症例によって効果に差があることが示唆されており<sup>14)~18)</sup>、投与に際して症例の選択の検討も必要と考える。

### 文 献

- 1) 小山靖夫, 北條慶一, 森谷宜皓: 大腸癌の手術法と遠隔成績. 癌の臨 25: 474-479, 1979
- 2) 山田栄吉, 宮石成一, 中里博昭ほか: 大腸癌とくに直腸癌の再発について. 外科 39: 1402-1408, 1977
- 3) 近田千尋, 坂井保信, 坂野輝夫: 抗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—. 医療 29: 612-621, 1975
- 4) 大腸癌研究会編: 大腸癌取扱い規約. 第 3 版, 東京, 金原出版, 1983
- 5) 丸中照義, 梅野彦彦, 長町正弘ほか: 生体試料中の 1-(Tetrahydro-2-furanyl)-5-fluorouracil (FT-207) 及び 5-Fluorouracil (5-FU) の定量法. 医薬品研 11: 307-313, 1980
- 6) 下里幸雄, 馬場謙介, 大星章一ほか: 肺癌に対する Mitomycin-C 気管支動脈内投与の病理組織学的検討. 癌の臨 14: 945-957, 1968
- 7) 大星章一: 化学療法の病理. 癌と治療 1: 131-134, 1974
- 8) 赤沢 明, 渡辺信夫, 安田行寛ほか: 1-(2-Tetrahydrofuryl)-5-Fluorouracil のラット直腸吸収におよぼす坐剤基剤の影響. 薬剤学 34: 47-53, 1974
- 9) 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. 薬学雑誌 95: 732-740, 1975
- 10) 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. 癌と治療 8: 1382-1389, 1981
- 11) 田中康博, 宮田正彦, 中尾量保ほか: 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. 日消外会誌 18: 105-112, 1985



- 12) 有馬純孝, 木梨 守, 志村秀彦: N<sub>1</sub>-2-(Tetrahydrofuryl)-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
- 13) 北島政樹, 加賀文貴, 池田義毅ほか: NN-(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—. 日消外会誌 15: 78—85, 1982
- 14) 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
- 15) 副島清治, 西田 伝, 永野 毅ほか: 術後遠隔時再発防止のための外来長期癌化学療法への適応に関する研究. 癌と化療 4: 569—578, 1977
- 16) 藤井節郎, 白坂哲彦: 放射線および抗癌剤の使用上の基礎的な問題. 化学療法の立場から. 癌の臨 23: 1063—1069, 1977
- 17) 中野陽典, 田口鉄男: 共同研究による FT-207坐剤の臨床成績. 癌と化療 2: 799—806, 1975
- 18) 小山靖夫, 小平 進, 北條慶一ほか: 大腸癌に対するフトラフル術前投与. 癌の臨 22: 1257—1266, 1976
- 19) 古川喜一郎, 加藤景平, 花岡正儀: 共同研究による FT-207坐剤の臨床成績. 癌と化療 3: 983—990, 1976
- 20) 加藤王千: 大腸癌に対する化学療法・免疫療法. 外科 Mook 6: 247—259, 1979
- 21) Sugarbaker PH, Macdonald JS, Gunderson LL: Colorectal Cancer. Edited by Devita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA. Principles & Practice of Oncology. Philadelphia, Lippincott, 1982, p704—706
- 22) 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. —培養吉田肉腫を中心に—. 日癌治療会誌 10: 195—201, 1975