

## Methotrexate/5-fluorouracil 時間差投与療法による進行胃癌の治療

東京大学第2外科

小西 敏郎 真船 健一 吉田 純司 平石 守  
三山 健司 平田 泰 森 潔 出月 康夫

Biochemical modulationにより5-FUの効果を増強するMTX/5-FU時間差投与療法を進行胃癌40例(切除不能18例, 再発22例)に施行した。投与法はOK-432を併用し, MTX 100mg/m<sup>2</sup> (i.v.)の1時間後に5-FU 800mg/m<sup>2</sup> (i.v.)を投与する中等量法を主とし, 外来患者にはMTX 30mg/m<sup>2</sup>の3時間後に5-FU 600mg/m<sup>2</sup>を投与する少量法を行った。また両法ともleucovorin rescueを加えた。効果判定可能29例中PR 7例, NC(MR)16(5)例, PD 6例で, 奏効率は24%であった。未分化型胃癌に限ると奏効率は35%で, MR例を含めると半数以上(60%)に画像診断上効果が認められた。これに対し分化型胃癌ではPR例もMR例もみられなかった。胸腹水を伴った12例での本法の効果は, 腹水例の6例(60%)・胸水の2例はともに本治療により著明に改善した。また治療後の血中MTX濃度の推移も検討した。未分化型胃癌および癌性胸腹膜炎の治療にはMTX/5-FU時間差投与療法は有効な方法であると考えられる。

**Key words:** sequential methotrexate and 5-fluorouracil, advanced gastric cancer, poorly differentiated adenocarcinoma, serum MTX level, malignant effusion

### はじめに

手術治療の限界を越えた進行胃癌症例に対する化学療法には, 本邦ではmitomycin C (MMC) やフッ化ピリミジン系薬剤, adriamycin, cisplatinなどが主に用いられているが<sup>1)</sup>, 最近FT-207とuracilを組み合わせたUFT<sup>®</sup>やmethotrexate (MTX)/5-fluorouracil (5-FU)時間差投与療法などに見られるように, biochemical modulation<sup>2)</sup>により5-FUの効果増強を企図した化学療法が普及しつつある。われわれも切除不能や術後再発などの手術不能の進行胃癌例にOK-432を併用したMTX/5-FU時間差投与療法を施行してきた<sup>3)</sup>。これまでの検討から本療法は胃癌の組織型により効果が選択的に現れ, しかも癌性胸・腹膜炎による胸・腹水の治療にも本法はきわめて有効と思われるので, 本療法の有効例を分析し報告する。また本療法施行後の血中MTX濃度の推移についても検討を加えたのであわせて報告する。

### 対象と方法

われわれの行っているMTX/5-FU時間差投与療法は, 入院治療による中等量投与法を主に行っている。

MTX 100mg/m<sup>2</sup>の静注に引き続いて, 1時間後から5-FU 800mg/m<sup>2</sup>の点滴投与(1時間)を行い, MTX投与終了24時間後から5-formyl tetrahydrofolate (leucovorin<sup>®</sup>; LV) 15mgの経静脈投与を6時間ごとに2日間続けている。また副作用予防のためにMTX投与前から, acetazolamide (diamox<sup>®</sup>)の経口投与やsodium bicarbonateの点滴投与により尿のアルカリ化を図っている。以上を1サイクルとし, 副作用の有無を確認しながら毎週繰り返す。4サイクル以上続けることを原則としている。さらにMTXの血中濃度を経時的に測定し, その結果に応じてLVを追加投与したり, 以後のMTX投与量の指針としている。またbiological response modifierとしてOK432 5KE 2~3回/週を併用投与している。中等量投与法を主に施行しているが, 外来患者には副作用がより少ないと考えられる少量投与法とし, MTX 30mg/m<sup>2</sup>静注の3時間後に5-FU 600mg/m<sup>2</sup>の点滴投与(1時間)を行い, これを1~2週間ごとに繰り返している。少量投与法でもacetazolamideの経口投与やsodium bicarbonateの点滴投与を行い, 翌日にLV 15mgを経口的に2回投与することになっている。

これまでにMTX/5-FU時間差投与療法を40例の手術治療の限界を越えた進行胃癌症例に行った(Table

<1990年4月11日受理>別刷請求先: 小西 敏郎  
〒113 文京区本郷7-3-1 東京大学医学部第2外科

**Table 1** Sequential MTX and 5-FU in advanced gastric cancer.

Cases	Intermediate-dose	Low-dose	Total
Unresectable	14 cases	4	18
Recurrence	17	5	22
Total	31	9	40 cases

1). これら40例の内訳は切除不能症例18例, 切除術後の再発症例22例であった。中等量投与法を31例(切除不能14例, 再発17例)に, 少量投与法を9例(切除不能4例, 再発5例)に行った。中等量投与法の3例は治療中に白血球減少症を伴ったので, 少量投与法に変更して本法を続けた。また1例は中等量法5サイクル施行後に退院し, 外来通院時は少量法に変更し治療を続けた。中等量法では最高29サイクル, 少量法では最高21サイクル本法を繰り返した。しかし中等量法では6例, 少量法では3例の計9例が, 癌の進行や, 副作用, 家族の希望のため4サイクル未満しか施行できなかった。

MTX/5-FU 時間差投与療法後に22例49サイクルで血液中のMTX濃度を測定した。中等量法20例46サイクル, 少量法2例3サイクルであり, うち中等量法の4例8サイクルでは治療前に胸・腹水の存在が診断されていた。MTXの静注後2, 4, 24, 48, 72時間後にMTX血中濃度を測定することを原則としたが, 症例によっては1, 1.5, 6時間後にも測定を加えた。なお中等量法でのMTX濃度測定例には術後補助療法として本法を施行した8例21サイクルが含まれている。

### 成 績

本治療法を施行した40例中, 中等量投与法25例と少量投与法4例の計29例(切除不能16例, 再発13例)が, 測定または評価可能病変を有し, 胃癌取扱い規約<sup>4)</sup>に準じて治療効果の判定が可能であった。これら29例について治療効果を検討すると, complete response (CR) 0例, partial response (PR) 7例, no change (NC) 16例うち minor response (MR) 5例, progressive disease (PD) 6例で, 奏効率は24%であった(**Table 2**)。判定可能29例を胃癌の組織型から未分化型および分化型に分けると, それぞれ20例, 8例であった。切除不能例も生検組織や肉眼型を参考にしてできるだけ組織型を分類したが, NCの1例は分類できなかった。組織型が未分化型癌の20例ではPR 7例, NC (MR) 10(5)例, PD 3例で, 奏効率は35%であった。また縮小率25~50%あるいは拡大率50~100%のMR

**Table 2** Response rate of sequential MTX and 5-FU. Except one case of the unresected group, 28 evaluable cases were classified into 2 types of the poorly differentiated adenocarcinoma (poorly) and the well differentiated adenocarcinoma (well), according to histological analysis of the gastric cancer.

Evaluable cases	Total 29* cases	Poorly 20 cases	Well 8 cases
Effect			
CR	0	0	0
PR	7	7	0
NC (MR)	16 (5)	10 (5)	5 (0)
PD	6	3	3
Response rate (PR+MR)	24% (41%)	35% (60%)	0% (0%)

**Table 3** PR Cases. \* Classified from the endoscopically biopsied specimen

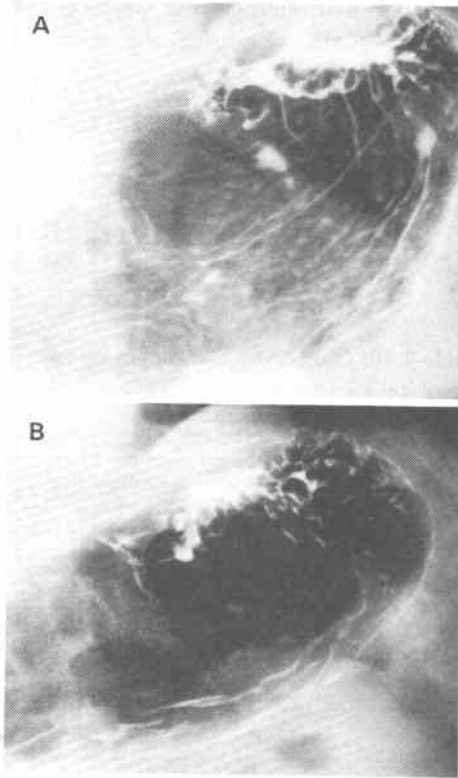
Case	Age/Sex	Gastric cancer	Macroscopic type	Histological type	Response site	Duration of response	Dose of MTX	Number of cycle
1	42/M	Unresectable	3	sig*	Stomach	3 months	Low	21
2	44/F	Unresectable	4	por*	Abdominal wall Rectum	4	Intermediate	10
3	68/M	Recurrence	5	por	Inguinal tumor	7	Intermediate	29
4	40/F	Unresectable	4	sig*	Stomach	7	Low	17
5	62/M	Unresectable	4	sig*	Rectum	3	Intermediate	7
6	55/M	Recurrence	5	por	Umbilicus	2	Low	13
7	39/F	Unresectable	4	por*	Stomach Lymph nodes	1	Intermediate	6

例を含めると, 未分化型胃癌では12例(60%)と半数以上に効果が認められた。これに対し分化型癌8例ではNC 5例, PD 3例で, 分化型癌にはPR例もMR例もみられなかった。また評価可能29例を投与法によりその効果をみると, 中等量法25例ではPR 4例, NC (MR) 15(5)例, PD 6例で, 少量法の4例ではPR 3例, NC (MR) 1(0)例であった。

PRと判定された7例について検討を加えると(**Table 3**), 5例は胃癌原発巣の肉眼型が3型または4型の切除不能例で, 他の2例は5型進行胃癌の切除術後の再発例であった。以下この7例について述べる。

症例1. 42歳, 男性。胃穹隆部の3型の比較的小さな胃癌であったが(**Fig. 1A**), 生検にて診断された両側頸部の累々としたリンパ節転移と, 腹部 computed tomography (CT) 検査で著明な腹水をともない(**Fig. 2A**), 手術適応無しと判断した。外来通院にて少量投与

**Fig. 1** Case 1 in Table 3. A Borrmann type 3 lesion at fornix (photo A-6, Jun. 1985) diminished in size with the treatment (photo B-19, Dec. 1985).

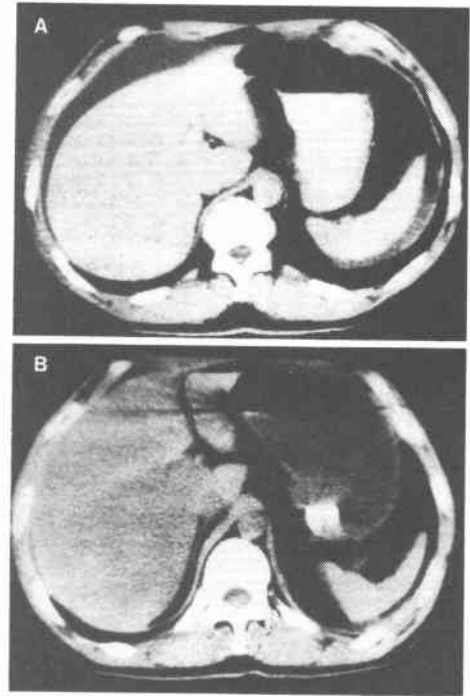


法を繰り返し、胃原発巣は胃 X 線検査では縮小率64%と縮小し(**Fig. 1B**), 内視鏡検査では病巣は平坦化し、生検にても癌陰性となり、腹水も消失した(**Fig. 2B**)。本例は奏効期間は3か月で、7か月後に脳転移にて死亡した。

症例2. 44歳、女性。4型の進行胃癌で腹水著明で、腹壁腫瘍と Schnitzler 転移を認めたので中等量投与法にて治療を開始した。2か月後には腹壁腫瘍と Schnitzler 転移は縮小し元気で退院した。奏効期間は4か月であった。

症例3. 68歳、男性。膵脾合併切除を伴う胃全摘術により治癒切除されたが(por, se, n<sub>2</sub>)、切除標本で組織学的に肛門側断端が癌陽性と判明し、非治癒切除となった胃体部の5型の進行癌症例である。術後約4か月で腹膜再発による腹水貯留と単径部の転移性腫瘍の増大を認めたので、再入院により中等量投与法を12回施行すると、単径部腫瘍は消失し、腹水は軽快し元気

**Fig. 2** Case 1 in Table 3. Abundant ascites (photo A-4, Jun. 1985) was remarkably improved with the treatment (photo B-24, Dec. 1985).

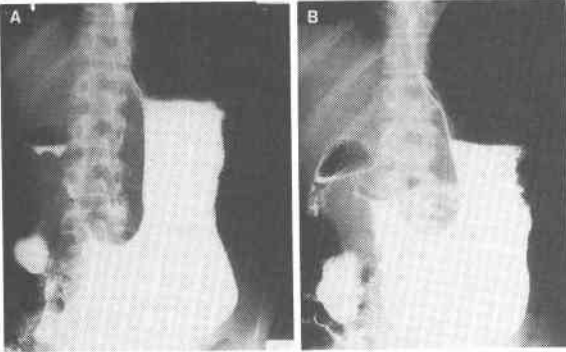


に退院した。本例は中等量法を繰り返しながら計29サイクル施行し、奏効期間は7か月で、再発後約1年の生存が得られた。

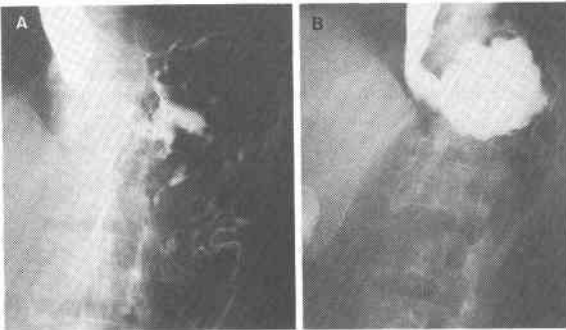
症例4. 40歳、女性。幽門前庭部を中心とした4型胃癌(**Fig. 3A**)で、腹膜播種が著明なため試験開腹に終わった。術後家族の希望により少量投与法を毎週繰り返したが、2週間後より治療前から続いていた嘔吐は消失し、全く不可能であった経口摂取が可能となり、元気に退院することができた。以後少量投与法を続け、胃 X 線検査では幽門前庭部の狭窄部は拡大率205%と拡張した(**Fig. 3B**)。有効期間は7か月であった。

症例5. 62歳、男性。胃体部全体に広がる4型胃癌で、腹部膨満・嘔吐を主訴として入院した。注腸 X 線検査で直腸と横行結腸に狭窄を認め、著明な腹水が診断されたので開腹手術の適応なしと判断し、中等量投与法を開始した。以後次第に腹部膨満は軽快し、終日続いていた嘔吐は約9週間後より消失し、腹囲も86cmから72cmとなり、腹水はほとんど認められなくなった。また直腸と横行結腸の狭窄は消失し、通常の経口摂取が可能となり元気に退院した。以後外来にて本治

**Fig. 3** Case 4 in Table 3. Stenosis at the pyloric antrum from a Borrmann type 4 gastric cancer (photo A-23, Feb. 1988) was remarkably improved (photo B-23, Jun. 1988), and vomitus disappeared perfectly a month later after commencing the treatment.



**Fig. 4** Case 7 in Table 3. Stenosis at the lower esophagus (photo A-16, Jun. 1989) caused by a Borrmann type 4 gastric cancer was remarkably improved (photo B-1, Aug. 1989).

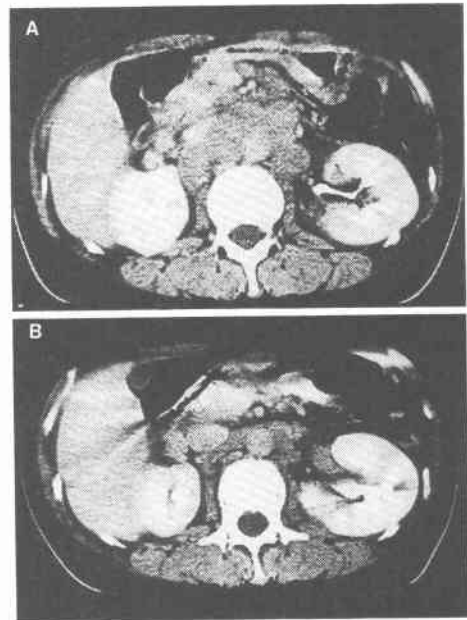


療を続けたが、約半年後に癌性腹膜炎の再燃により死亡した。

症例6. 56歳, 男性. 幽門前庭部の por の早期類似進行癌にて4年前に胃切除術を受けたが, 腹膜再発による横行結腸の狭窄でバイパス手術を受けた. その後臍部に腫瘍が増大してきたので, 少量法による治療を外来通院にて繰り返したところ, 臍部腫瘍は大きさが3.5×3.5cmから2か月後には2.5×2.4cm(縮小率51%), 4か月には1.6×1.5cm(縮小率80%)と縮小した.

症例7. 39歳, 女性. 食道進展を伴う胃体部の4型胃癌(**Fig. 4A**)にて入院したが, 腹部CT検査で著明な大動脈周囲リンパ節の腫大を認めた(**Fig. 5A**)の

**Fig. 5** Case 7 in Table 3. Large mass around the abdominal aorta (photo A-8, Jun. 1989) remarkably diminished in size (photo B-27, Jul. 1989).



で, 中等量投与法を開始した. 2サイクル後から下部食道の狭窄も消失し, 胃体部の伸展も良好となった(**Fig. 4B**). また大動脈周囲リンパ節は著明に縮小した(**Fig. 5B**). 2か月後の腹部CT検査でも大動脈周囲リンパ節の縮小は確認された.

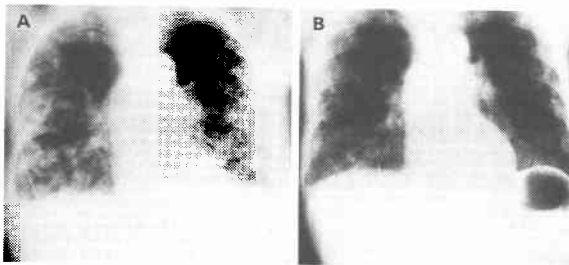
これらPRの7例はいずれも組織型は sig または por の未分化型であった. 測定上PRと判定された病巣は9部位で, 胃癌原発巣に効果がみられたのは3例で, 直腸狭窄部・転移リンパ節・腹壁または臍部の転移巣の縮小は各2例にみられた.

また切除不能3例と治癒切除術後再発2例の計5例がMRと判定された(**Table 4**). いずれも未分化型胃癌で, リンパ節再発に伴った disseminated intravascular coagulopathy (DIC) が寛解した例<sup>5)</sup>(**Table 4, case 2**)や, 肺転移巣が著明に改善した例(**Fig. 6, Table 4, case 5**)もみられた.

本法施行前に腹水のみられた10例および胸水のみられた2例について本療法の効果を見ると, 腹水例の6例(60%)は腹部超音波検査やCT検査で腹水は完全に消失するかまたは著明に減少した. また胸水の2例はともに本治療により胸部X線写真で胸水は消失した. これら胸・腹水の治療に有効であった症例は組織

**Table 4** MR Cases. \* Classified from the endoscopically biopsied specimen

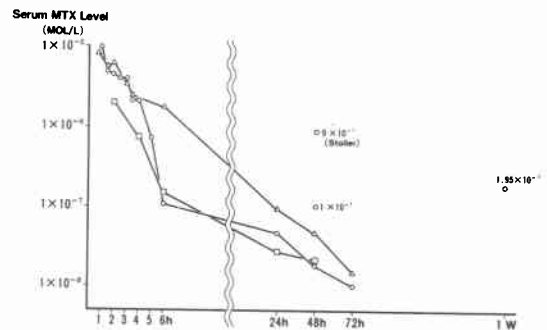
Case	Age/Sex	Gastric cancer	Macroscopic type	Histological type	Response site	Duration of response
1	81/M	Unresectable	4	por*	Cervical lymph nodes	1 week
2	39/M	Recurrence	5	por	DIC Paraaortic lymph nodes	28 days
3	54/F	Unresectable	4	sig*	Stomach	11 months
4	48/M	Unresectable	4	sig*	Transverse colon	6 months
5	66/F	Recurrence	0 (IIc + III)	por	Lung	2 months

**Fig. 6** Case 5 in Table 4. Pulmonary metastasis (photo A-8, Nov. 1988) from recurrence after gastrectomy was noticeably improved (photo B-7, Dec. 1988).

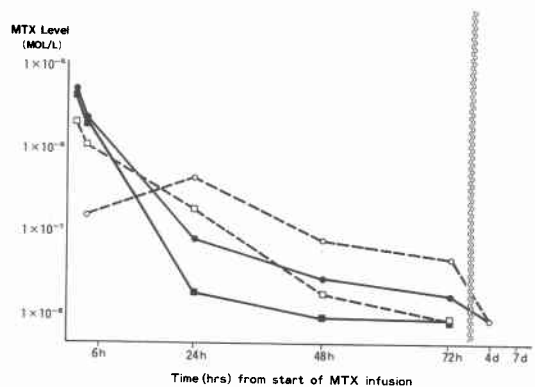
型はいずれも未分化型であった。なおこれら胸・腹水を有した12例中8例は中等量法で開始したが、うち3例は治療経過中に白血球減少症 (WBC<2,000) を認めたので、2例で以後少量法に変更して治療を続けた。

本療法での MTX の血中濃度測定結果をみると (Fig. 7), 胸・腹水のない16例の中等量投与38サイクルでは1時間後の平均値は $1.0 \times 10^{-5}$ モル/L, 2時間後 $5.01 \times 10^{-6}$ モル/Lで、6時間後には $1.06 \times 10^{-6}$ モル/Lと速やかに低下し、24時間後には $4.67 \times 10^{-6}$ モル/Lであった。しかし胸水または腹水の貯留を伴う4例での中等量投与8サイクルでの測定結果では2時間後で平均 $6.6 \times 10^{-6}$ モル/L, 6時間後でも $1.85 \times 10^{-6}$ モル/Lと高値を示し、24・48時間後でも胸・腹水のない症例に比べ高濃度が維持されていた (Fig. 7)。腹水貯留例で中等量法を施行した2例4サイクルで同時に腹水中の MTX 濃度を測定したが、いずれも6時間後から24時間後の間で腹水中の MTX 濃度が血中濃度と逆転して高くなっていた (Fig. 8, 9)。この2症例はともに2サイクルにわたり血中と腹水中の MTX 濃度を測定したが、腹水が減少した2サイクル目には血中濃度

**Fig. 7** Serum MTX level after the treatment. (○—○: intermediate-dose in 16 cases unaccompanied with any effusion, △—△: intermediate-dose in 4 cases accompanied with ascites or pleural effusion, □—□: low-dose in 2 cases). One case who had been preadministered indomethacin for back pain showed the high serum MTX concentration ( $1.95 \times 10^{-7}$ mol/L) 1 week after the intermediate-dose treatment.



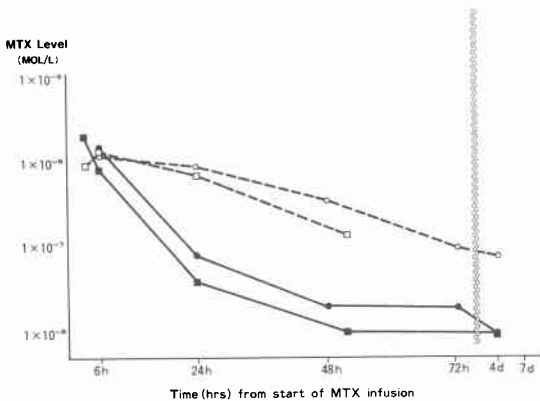
**Fig. 8** MTX level in blood and ascites after intermediate-dose treatment in a case accompanied with malignant ascites. MTX level in serum (●—●) and in ascites (○—○) at the first treatment decreased both in serum (■—■) and in ascites (□—□) at the second treatment performed 1 week later after the initial treatment, with clinical sign of diminishing ascites.



および腹水中濃度ともに初回より低い値であった。

少量投与法で血中の MTX 濃度を測定した2症例はともに胸・腹水のない症例である。血中 MTX 濃度の平均値は2時間後で $2.01 \times 10^{-6}$ モル/L, 6時間後で $1.5 \times 10^{-7}$ モル/Lと中等量法に比べ低値を示した (Fig. 7)。

**Fig. 9** MTX level in blood and ascites after intermediate-dose treatment in another case. MTX level in serum (●—●) and in ascites (○—○) at the first treatment decreased both in serum (■—■) and in ascites (□—□) at the second treatment performed 1 week later after the initial treatment, like a case in Figure 8.



副作用については、本法施行後1～2日間の嘔気・下痢はほとんどの症例に見られたが軽度で本療法施行の妨げにはならなかった。白血球数2,000以下の白血球減少症は中等量投与方法31例中6例(19%)にみられ、うち3例は以後少量投与方法に変更し治療を続けた。しかし1例は本法を1サイクル施行した後に、白血球減少症(WBC<800)に腎障害・肝障害・口内炎を併発した。本症例はMTXの尿からの排泄が遷延しており、7日後においてもMTX血中濃度は $1.95 \times 10^{-7}$ モル/Lと高い値を示していた(Fig. 7)。この症例では本治療前に癌性疼痛に対して1か月間非ステロイド消炎鎮痛剤(indomethacin)が投与されていた。また少量投与の9例では白血球数2,000以下の白血球減少症は1例もみられなかった。

### 考 察

早期発見や手術治療の進歩により胃癌の治療成績は向上したとはいえ、手術不能例や術後再発例などの進行胃癌症例の治療に難渋することはまだまだ多く経験される。われわれはbiochemical modulationによる化学療法として最近注目されているMTX/5-FU時間差投与療法を、これらの手術治療の限界を越えた進行胃癌症例の治療に行ってきた。

MTX/5-FU時間差投与療法はBertinoら<sup>6)</sup>やCadmanら<sup>7)</sup>により提唱されたが、その作用機序は、Bertinoらは葉酸代謝拮抗剤であるMTXの前投与によ

り、dihydrofolate polyglutamateが増大してチミジル酸合成酵素(thymidylate synthetase, TS)が阻害されDNA合成が低下することを主張し、Cadmanはプリンde novo合成が阻害されることによりphosphoribosyl-pyrophosphate (PRPP)が増加し、5-FUのRNAへの取り込みが高まるためとしている。

本法は欧米では主に乳癌・大腸癌・卵巣癌や頭頸部癌の治療に応用され<sup>8)~10)</sup>、当初は比較的良好な治療成績が報告されていた。しかし最近のrandomized studyでの報告で、MTX/5-FU時間差投与療法はこれらの悪性腫瘍では必ずしも良好な成績が得られていない<sup>11)~13)</sup>。これに対し本邦では胃癌に対してMTX/5-FU時間差投与療法が積極的に試みられてきた<sup>14)~18)</sup>。本法でのMTXの投与量については、少量法(MTX 30mg/m<sup>2</sup>)、中等量法(MTX 100~250mg/m<sup>2</sup>)、および大量法(MTX 1,500mg/m<sup>2</sup>)があるが、これまでの報告では胃癌に対する治療効果は、中等量法で奏効率が40.5~50%<sup>15)18)</sup>と最も良好な成績が報告されている。われわれは十分な補液、尿のアルカリ化、LVの投与、血中MTX濃度の測定、OK-432の併用などにより副作用の発現を抑えながら、主に中等量法にて治療を行ってきた。中等量投与では白血球数2,000以下の白血球減少症が6例19%にみられたが、非ステロイド消炎鎮痛剤が投与されていた1例以外は臨床的に問題となった症例はなかった。今回の血中MTX濃度の測定結果からも、中等量投与ではこの症例以外は、48時間後で安全とされている $9 \times 10^{-7}$ モル/L<sup>19)</sup>以下であった。非ステロイド消炎鎮痛剤の投与例にはMTX/5-FU時間差投与療法を避けなければいけないが<sup>20)</sup>、中等量投与法は入院治療にて慎重に管理しながら行えば安全に施行できると考えている。しかし佐々木ら<sup>14)</sup>は少量投与法が副作用も少なく、効果も十分に期待できるとしている。われわれは外来通院患者や特別の理由のある症例のみに限定して少量投与法を9例に行ってきたが、これまでのところ白血球減少症はなく、またPR例も3例得られたことから、投与量については今後さらに検討してゆきたいと考えている。

MTXと5-FUの投与間隔については、われわれは中等量法では1時間、少量法では3時間としている。MTXの血中濃度測定の結果からみると、中等量法では1時間後に $1 \times 10^{-5}$ モル/Lの高濃度が維持されており、金丸ら<sup>21)</sup>の報告ではこのMTX濃度では1時間でPRPPは増加していることから、中等量法では1時間で十分と考えている。しかし少量法では血中MTX濃

度は高くはないことから3時間の間隔が必要であると考  
えている。

今回の検討では効果判定可能な全症例での奏効率は  
24%と必ずしも高くはないが、未分化型癌のみに限定  
すると35%と良好な奏効率が得られた。しかもMR例  
を含めると未分化型癌では半数以上に画像診断上の効  
果が得られた。また未分化型胃癌では胃原発巣、転移  
リンパ節、播種による直腸狭窄や胸・腹水、腹壁腫瘤、  
肺転移巣など、肝転移巣以外の種々の部位に治療効果  
が画像診断上認められた。しかしpap・tub<sub>1</sub>・tub<sub>2</sub>など  
の分化型癌ではPR・MR例は1例もみられなかった。  
未分化型胃癌の治療にこのように特異的に高い効果が  
えられる化学療法はこれまでにはなく、今回の対象例  
が再発例や切除不能例ときわめて進行した症例ばかり  
であることを考慮すると、手術不能の未分化型胃癌の  
治療にはMTX/5-FU時間差投与療法は積極的に試み  
てよい方法と考えられる。

本法が未分化型胃癌に特異的に有効な理由として  
は、赤沢ら<sup>22)</sup>はスキルス胃癌では癌細胞内にTSが多  
く合成されているのでMTXの前投与によりdeoxy  
thymidine monophosphate (dTMP) のde novo合成  
が強く障害されるとしている。しかし理論的にはピリ  
ミジンde novo合成経路とともに、thymidine kinase  
(TK)によるdTMP合成のsalvage経路が関与する  
影響も考慮する必要がある。われわれは胃癌組織内の  
TSおよびTK両酵素の活性を直接測定し、未分化型  
胃癌では分化型胃癌に比べTS/TK比が有意に高い  
結果が得られている<sup>20)</sup>。未分化型胃癌ではTS活性が  
高いこととともに、salvage経路のTK活性が低いこ  
とが本法が未分化型胃癌の治療に有効である一因とな  
りうると考えている。逆にTSが低くTKの高い分化  
型胃癌では、本療法を行っても、deoxy-thymidineか  
らdTMPへの代謝経路が障害されないためにDNA  
合成阻害を伴わないことが考えられ、これが分化型胃  
癌に本法が効果を現さない理由と考えている。

今回の検討から特に癌性胸・腹膜炎による胸・腹水  
貯留も軽減する症例が多く見られたことは興味深い。  
癌性胸・腹膜炎にはこれまでOK432<sup>23)</sup>、MMC<sup>24)</sup>や  
cisplatin<sup>25)</sup>などの胸・腹腔内注入や、腹腔内温熱療法<sup>26)</sup>  
が試みられているが、これらの方法では癌性胸・腹膜  
炎には効果は見られても、原発巣に対しては十分な効  
果は得られがたい。この点本法では胃癌の原発巣は縮  
小し、また癌性胸・腹膜炎にも有効であることが多く、  
PR症例1, 3, 5のように癌性腹水を有する手術不能

胃癌の治療に積極的に試みてよい方法と考えている。  
しかし卵巣癌の腹水合併例でのMTX測定結果<sup>27)</sup>と  
同様に、胃癌の腹水貯留例ではMTX投与6時間後に  
腹水中のMTX濃度が血液中のMTX濃度を上回り、  
以後の血液中のMTX濃度が高いまま遷延していた。  
また血液中のMTX濃度は48時間後で $9 \times 10^{-7}$ モル/L  
以上の症例は経験しなかったが、胸・腹水(+)例にお  
ける血液中のMTX濃度は(-)例より高い値を示し  
た。腹水や胸水などの体腔液貯留例ではMTXの排泄  
遅延が見られるので、慎重に本法を行う必要があるが、  
半数以上の症例で胸腹水が減少し、症状の軽快が得ら  
れたことから、われわれは癌性胸腹膜炎例の治療に本  
法を積極的に行っている。しかもサイクルを重ね胸腹  
水が減少すると血中および腹水中のMTX濃度が低  
下していたことは、初回の治療を慎重に行えば以後は  
安全に本治療を続けることが可能であると考えている。

以上、進行胃癌に対するMTX/5-FU時間差投与療法  
の安全性と治療効果を報告したが、本法は手術不能  
の未分化型胃癌の治療に積極的に試みてよい方法と考  
えられる。

#### 文 献

- 1) 西 満正, 中島聰總, 上野雅資: 胃癌の集学的治  
療. 外科治療 60: 55-62, 1989
- 2) 太田和雄: Biochemical modulation. 医のあゆみ  
141: 572-575, 1987
- 3) 小西敏郎: MTX/5FU時間差投与による胃癌の  
biochemically modulated chemotherapy. 消外  
11: 1823-1824, 1988
- 4) 胃癌研究会編: 胃癌取扱い規約. 改訂第11版, 金  
原出版, 東京, 1985
- 5) 小池英夫, 小西敏郎, 真船健一ほか: OK-432併用  
MTX/5-FU時間差投与法で軽快したDIC併発再  
発胃癌の1例. 日外会誌 90: 1117-1121, 1989
- 6) Bertino JR, Sawicki WL, Lindquist CA et al:  
Schedule-dependent antitumor effects of meth-  
otrexate and 5-fluorouracil. Cancer Res 37:  
327-328, 1977
- 7) Cadman ED, Heimer R, Benz C: The influence  
of methotrexate pretreatment on 5-fluorouracil  
metabolism in L1210 cells. J Biol Chem 256:  
1695-1704, 1981
- 8) Tisman G, Wu SJG: Effectiveness of  
intermediate-dose methotrexate and high-dose  
5-fluorouracil as sequential combination chemo-  
therapy in refractory breast cancer and as  
primary therapy in metastatic adenocarcinoma  
of the colon. Cancer Treatment Reports 64:

- 829—835, 1980
- 9) Glimelius B, Ginman C, Graffman S et al: Sequential methotrexate-5-FU-Leucovorin (MFL) in advanced colorectal cancer. *Eur J Cancer Clin Oncol* 22 : 295—300, 1986
  - 10) Browman GP, Archibald SD, Young JEM et al: Prospective randomized trial of one-hour sequential versus simultaneous methotrexate plus 5-fluorouracil in advanced and recurrent squamous cell head and neck cancer. *J Clin Oncol* 1 : 787—792, 1983
  - 11) Mackintosh J, Coates A, Swanson C et al: Chemotherapy of advanced colorectal cancer. *Am J Clin Oncol* 10 : 210—212, 1987
  - 12) Wanderas EH, Fossa SD, Tveit KM et al: Sequential 5-fluorouracil and methotrexate. *Acta Oncol* 26 : 289—293, 1987
  - 13) Harding MJ, Kaye SB, Soukop M et al: A phase II study of sequential methotrexate and 5-fluorouracil in colorectal carcinoma. *Med Oncol Tumor Pharmacother* 5 : 239—241, 1988
  - 14) 佐々木常雄, 井深田鶴子, 今井邦之ほか: 胃癌を中心とした進行癌に対する少量メソトレキセート, 5-FU sequential 療法. *癌と化療* 11 : 2408—2413, 1984
  - 15) 赤沢修吾, 中島哲夫, 北川浩文ほか: 胃癌に対する Amethopterin (MTX) -5-FU sequential therapy の治療成績—中等量投与方法と大量投与方法の比較. *癌と化療* 12 : 91—98, 1985
  - 16) 早川 誠, 森瀬公友, 飯塚昭男ほか: 進行胃癌に対する少量 MTX・5-FU 交代療法の検討. *癌の臨* 31 : 1263—1270, 1985
  - 17) 北村正次, 栗根康行, 小西敏郎ほか: 進行・再発胃癌に対する sequential MTX-5-FU 動注療法の治療成績. *癌と化療* 13 : 1927—1933, 1986
  - 18) 村上 稔, 太田和雄, 宮崎 保ほか: 多施設共同研究によるメソトレキセート・5-FU 交代療法の進行胃癌および結腸・直腸癌に対する Phase II study. *癌と化療* 14 : 1642—1649, 1987
  - 19) Stoller RG, Hande KR, Jacob SA et al: Use of plasma pharmacokinetics to predict and prevent methotrexate toxicity. *N Engl J Med* 297 : 630—634, 1977
  - 20) 小西敏郎, 平石 守, 真船健一ほか: 進行胃癌に対する MTX/5-FU 時間差投与療法. *Oncologia* 22 : 72—80, 1989
  - 21) 金丸龍之助, 涌井 昭: RNA 代謝の面からみた抗腫瘍剤の作用. *癌と化療* 15 : 1011—1018, 1988
  - 22) 赤沢修吾, 吉田清一: スキルス胃癌に対する MTX/5-FU 時間差投与法の治療成績とそのインディケーターとしてのチミジル酸合成酵素. *癌と化療* 15 : 1273—1278, 1988
  - 23) Torisu M, Katano M, Kimura Y et al: New approach to management of malignant ascites with a streptococcal preparation, OK-432 I. Improvement of host immunity and prolongation of survival. *Surgery* 93 : 357—364, 1983
  - 24) 中島聰總, 小峪康利, 高木國夫ほか: 胃癌の腹膜播種に対する投与経路別化学療法の比較, とくに腹腔内制癌剤投与について. *癌と化療* 5 : 623—630, 1978
  - 25) 米村 豊, 松田祐一, 宮田竜和ほか: 胃癌腹膜播種に対する cis-diamminedichloroplatinum を用いた持続温熱腹膜灌流の効果. *癌と化療* 12 : 134—138, 1985
  - 26) 古賀成昌, 前田迪郎: 胃癌腹膜播種に対する温熱化学療法. *消外* 6 : 1189—1194, 1983
  - 27) Donehower RC, Rosenshein NB, Rotmensch J et al: Sequential methotrexate and 5-fluorouracil in advanced ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 27 : 90—96, 1987

### Sequential Methotrexate and 5-Fluorouracil in Advanced Gastric Cancer

Toshiro Konishi, Ken-ichi Mafune, Mamoru Hiraishi, Takeshi Miyama,  
Toru Hirata, Junji Yoshida, Kiyoshi Mori and Yasuo Idezuki

The Second Department of Surgery, Faculty of Medicine, University of Tokyo

Biochemically modulated chemotherapy preceded by administration of methotrexate (MTX) and followed by 5-fluorouracil (5-FU) was given to 40 patients with advanced gastric cancer. The standard procedure was weekly intermediate-dose therapy consisting of MTX 100 mg/m<sup>2</sup> (i.v.) followed one hour later by 5-FU 800 mg/m<sup>2</sup> (i.v.) with leucovorin rescue in the following two days with concomitant OK-432 administration, but low-dose therapy of MTX 30 mg/m<sup>2</sup> and 5-FU 600 mg/m<sup>2</sup> was an alternative for 9 ambulatory patients. Of the 29 evaluable patients, 7 showed a partial response to the treatment (response rate 24%). Although none of the well differentiated group patients responded to this treatment, the response rate in the poorly differentiated group was as high as 35%. Seven responders and 5 other minorly improved patients showed the histological characteristics of poorly differentiated



adenocarcinoma. In addition, effusion in the abdominal or pleural cavity caused by dissemination of the poorly differentiated adenocarcinoma was markedly improved in 8 of 12 patients by the treatment, retaining the relatively high serum MTX level after the intermediate-dose therapy. The rationale of this treatment for patients with poorly differentiated gastric cancer including those with malignant effusion in the pleural or abdominal cavity was revealed here.

**Reprint requests:** Toshiro Konishi The Second Department of Surgery, Faculty of Medicine, University of Tokyo  
7-3-1 Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo, 113 JAPAN

---