日消外会誌　25（3）：935，1992年

研究速報

実験的大腸癌微小肝転移に対する5-fluorouracil・uracil・degradable starch microsphere門脈内投与の転移抑制効果

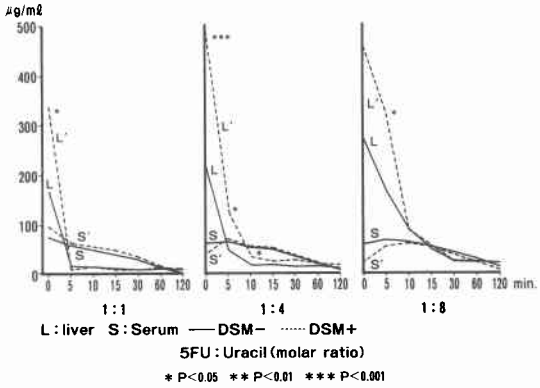
花上　仁　　菅野　公司　　久保　博嗣
安田　聖栄　　田島　知郎　　三富　利夫

大腸癌肝転移は根治することがきわめて困難なため予後を悪化させる因子となるので発症を防止する対策が重要である．大腸癌微小肝転移モデル[1]において5-fluorouracil（5-FU）・uracil・degradable starch microsphere（DSM）を門脈内投与（門注）し，5-FUの転移抑制作用増強効果を検討した．

材料と方法：実験動物はBALB/Cマウス雄性を7～9週で用いた．マウス可移植性大腸癌colon 26の腫瘍細胞10^5個をマウスに門注し8日目に実験に供した．投与薬剤（量）は5-FU（30mg/kg体重），Uracil（モル比で5-FUと同量，4倍，8倍），DSM（5mg/kg体重）とした．各薬剤の肝および血清中濃度は薬剤を門注した直後，および5，10，15，30，60，120分経過したマウスから肝および血液を採取し高速液体クロマトグラフ法で測定した．Areas under the curves（AUC）0～120，μg/g・minは台形公式で算出した．転移抑制作用の評価は薬剤投与後7日目のマウスを屠殺，肝表面の転移コロニー数と肝湿重量を測定し転移抑制効果を比較した．統計学的解析にはStudentのt検定を用い，危険率5％以下を有意差ありと判定した．

成績：肝5-FU濃度はuracil投与量に比例し上昇しDSM投与によりさらに高値を維持した（**Fig. 1**）．AUCはDSM投与群で5-FU対uracil比の1：1群，1：4群，ならびに1：8群において1,760.5，4,155.6ならびに5,832.5であり，DSM非投与群における1,267.1，2,180.7，ならびに4,533.8に比較し高値だった．血清5-FU濃度はuracil投与量やDSM投与の影響は受けず肝5-FU濃度の上昇にもかかわらず変動しなかった．肝表面転移コロニー数では，5-FU・uracil（1：8群）投与群が対照群に比較し有意に低値だったがDSM投与の影響は受けなかった．肝湿重量では，

Fig. 1　Time-course of 5-FU concentration in the liver and serum after intraportal administration of 5-FU and uracil in molar ratios of 1：1, 1：4, and 1：8 with or without DSM.



5-FU・uracil（1：8群）．DSM投与群が他のすべての群に比較し有意の低値を示した．

考察：5-FU・uracil・DSM併用門注は実験的大腸癌微小肝転移に5-FU単独に比べ有効であった．DSMの一時的塞栓効果で5-FUとその分解阻害剤であるuracil[2]が肝内に滞留したため，高い肝5-FU濃度が血清5-FU濃度の上昇なしに得られたためと思われる．肝5-FU濃度や転移抑制効果からみてuracil量はモル比で5-FUの8倍が適当と思われるが5-FUとDSM量については今後の検討がさらに必要である．

Key word：microscopic liver metastases

文献：1）安田聖栄，野登　隆，池田正人ほか：大腸癌肝転移モデルを用いた実験的化学療法．日本大腸肛門病会誌 **43**：595—600，1990　2）Ikenaga K, Shirasaka T, Kitano S et al：Effect of uracil on metabolism of 5-fluorouracil in vitro. Jpn J Cancer Res **70**：353—359，1979

Suppressive Effect of the Intraportal Injection of 5-fluorouracil・Uracil・Degradable Starch Microsphere on Experimental Microscopic Liver Metastases of Colon Cancer

Department of Surgery, Tokai University Oiso Hospital
Hitoshi Hanaue, Kohshi Kan-no, Hirotzugu, Kubo, Seiei Yasuda*, Tomoo Tajima* and Toshio Mitomi*
*Department of Surgery II, Tokai University School of Medicine

＜1991年12月10日受理＞別刷請求先：花上　仁　〒259-01 神奈川県中郡大磯町月京21—1　東海大学大磯病院外科