

血管新生阻害剤 FR-118487の持続肝動脈内注入による 大腸癌術後肝転移抑制に関する実験的研究

岡山大学医学部第2外科学教室(指導:清水信義教授)

上 岡 路 明

VX2腫瘍を用いた家兎大腸癌モデルで、血管新生阻害剤 FR-118487 (FR) の持続肝動脈内投与の肝転移再発抑制効果について検討した。大腸癌原発巣を切除後、A 群: プロピレングリコール (PG) 持続肝動注群, B 群: FR 持続肝動注群, C 群: PG 持続門注群, D 群: FR 持続門注群の4群間で肝転移抑制効果について比較検討した。B 群の60%, D 群の29%では、肝転移は全く認めなかった。肝転移個数は、B 群が少なかったが、各群間に有意差は認めなかった。肝転移重量も、B 群が最も少なく、A 群と B 群の間 ($p < 0.01$), C 群と D 群の間 ($p < 0.05$) に有意差を認めた。第 VIII 因子関連抗原抗体を用いた免疫染色にて比較検討した腫瘍内微小血管密度は、B 群が最も少なく、また、FR 投与群は対照群より有意に少なかった ($p < 0.05$)。以上より、FR の転移抑制効果は血管新生を抑制することによりもたらされたと考えられた。

Key words : angiogenesis inhibitor FR-118487, liver metastasis from colon cancer, continuous intraarterial infusion, factor VIII related antigen, microvessel density

緒 言

大腸癌治癒切除術後の肝転移再発はしばしば経験することであるが、その要因の1つに、手術時にすでに門脈を介した微小肝転移巣が存在していることが考えられる¹⁾。この微小肝転移巣に対してさまざまな術後補助化学療法が試みられてきたが、いまだ満足すべき効果が得られていないのが現状である。

近年、腫瘍細胞自身を標的とするのではなく、腫瘍増殖や転移の成立に不可欠な血管新生を阻害することにより肝転移再発を抑制しようとする試みがなされている²⁾。

血管新生阻害剤 FR-118487は、真菌 *Scolecobasidium arenarium* F-2015の産生物質 FR-111142³⁾の誘導体であり⁴⁾、その血管新生阻害作用は選択的に血管内皮細胞の増殖を抑制することによりひきおこされると推測されているが詳細な作用機序については不明な部分が多い (Fig. 1)。

今回、我々は家兎を用いた大腸癌自然肝転移モデルを作製し、原発巣切除後早期に、持続的に門脈内および肝動脈内に血管新生阻害剤 FR-118487を投与し、そ

の肝転移再発抑制効果について実験的に検討した。

対象および方法

1. 実験動物および実験腫瘍

体重 3.0 ± 0.5 kgの日本雄性白色家兎24羽を用いた。実験腫瘍は当科にて3週間おきに家兎大腿筋肉内で継代している VX2腫瘍を用いた。VX2腫瘍は Shop papilloma virus から生じた家兎の epidermoid carcinoma より樹立した移植継代株である⁵⁾。

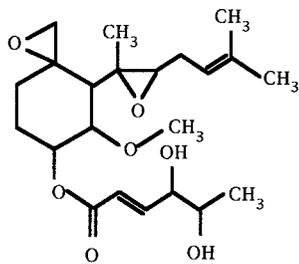
2. 腫瘍細胞浮遊液の作製

家兎大腿筋肉内で継代移植された VX2腫瘍を移植3週間後に無菌的に摘出し、壊死部を取り除いた後、Hanks[®] (株式会社コスモバイオ)液中で眼科用鉗で細切し、さらに金属メッシュにて圧出濾過後、3枚の滅菌ガーゼを通して単細胞化した。この細胞浮遊液の一部を Trypan blue 染色して生細胞のみを数え、最終的に Hanks[®]液中に VX2生細胞数 1.5×10^7 個/mlの細胞浮遊液を作製した。

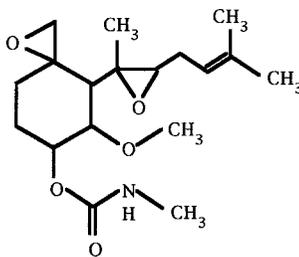
3. 大腸癌自然肝転移モデルの作製

Tabuchi ら⁶⁾の方法に準じて、術後に肝転移再発を必発する大腸癌モデルを作製した。Ketamine 筋注麻酔下に腹部正中切開にて開腹し、25G 注射針にて VX2 生細胞 3.0×10^6 個 (0.2ml) を腸間膜反対側の上行結腸漿膜下に注入移植した。刺入部は注入後すばやくモス

Fig. 1 Chemical structure of FR-118487 and FR-111142, angiogenesis inhibitors of the fumagillin type



FR-111142



FR-118487

キート鉗子にて把持し，VX2細胞が周囲に漏れないように3 0絹糸にて結紮した。

4. 原発巣切除と肝動脈および門脈内への持続注入
VX2腫瘍移植14日後に開腹して原発巣を切除した。再建は3 0 Vycryl を用い全層1層縫合にて端々吻合を行った。その後，ミニ浸透圧ポンプ（Alzet 社製，Model 2ML-1）を使用して，ただちに薬剤を持続的に注入する以下の実験群を設定した。

A 群(n=5)：脾動脈より総肝動脈に向けてカテーテル（ミニキット®18G）を留置し，2ml のプロピレングリコール（以下，PG と略記）を術後1週間肝動脈内に投与する。

B 群(n=5)：FR-118487を2ml のPG に溶解して1mg/kg/day でA 群と同様に術後1週間肝動脈内に投与する。

C 群(n=7)：上腸間膜静脈内にカテーテルを留置し，2ml のPG を術後1週間門脈内に投与する。

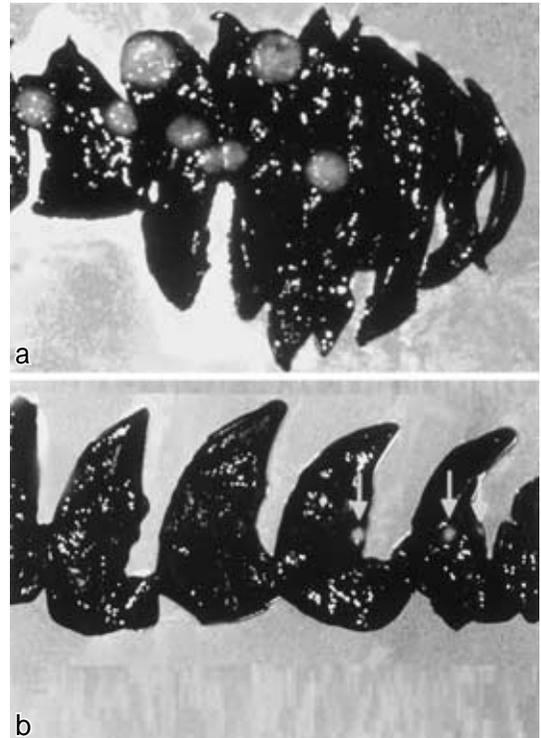
D 群(n=7)：FR-118487を2ml のPG に溶解して1mg/kg/day で術後1週間門脈内に投与する。

FR-118487は藤沢薬品株式会社より供与されたものを使用した。

Fig. 2 The findings of sliced liver after intraarterial infusion

Liver metastasis on 28th day from implantation of VX2 cells

(a)：Control group (b)：FR-118487 group，：metastatic foci



5. 犠牲死

原発巣切除後2週間目に過量のPentobarbital（ネンブタール®）にて犠牲死させて肝臓，大腸吻合部，肺を摘出し，転移，局所再発，吻合不全について検討した。

摘出標本は観察，写真撮影後，10%ホルマリン溶液により固定後，パラフィン包埋した。

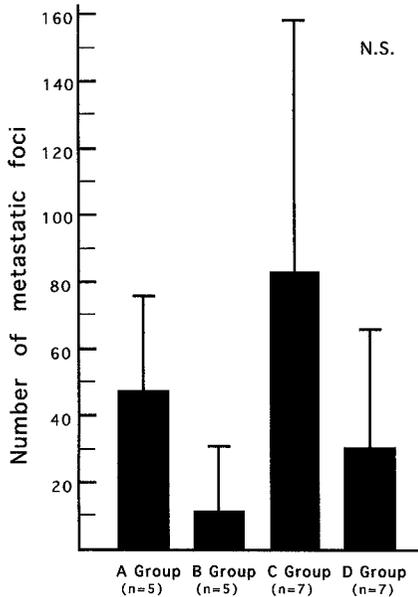
6. 肝転移抑制の評価

肝転移は肝臓を摘出し5mm 間隔に連続切片を作製して，ガラス板上に並べ肉眼的転移の有無と数を確認した（Fig. 2）。次に，カラーコピーをとりNIH image（Ver. 1.55）を用い各断面の全断面積と転移巣の全断面積を測定し，腫瘍重量を次の計算式にて近似させ求めた（腫瘍重量 = 肝重量 × 肝転移巣断面積の総和 / 肝断面積の総和）。

上記のようにして求めた肉眼的肝転移個数と腫瘍重量を各群間で比較した。肉眼的に転移が認められない

Fig. 3 Number of metastatic foci

A group : (intraarterial infusion of PG), B group : (intraarterial infusion of FR), C group : (intraportal infusion of PG), D group : (intraportal infusion of FR), PG : propylene glycol, FR : FR-118487



ときは、無作為に3切片を選出し、組織学的に転移の有無を検討した。

7. 微小血管密度の検討

血管新生抑制効果を検討するために、肝転移腫瘍内微小血管密度を以下の方法で測定比較検討した。組織切片を作製し、第VIII因子関連抗原抗体(DAKO)を用いたPAP法により肝転移腫瘍内の血管内皮細胞を免疫組織学的手法で染色し、微小血管を同定し、200倍視野にて無作為に選んだ10視野における微小血管数より1mm²あたりの微小血管密度を求め各群間で比較検討した。

8. 副作用の評価

副作用は、投与前後の体重変化、一般検血、GOT、GPT、総ビリルビン値について比較検討した。

統計学的処理は、実測値は平均値±標準偏差で表し、有意差検定は、Student-t検定を用い、p<0.05をもって有意差ありと判定した。

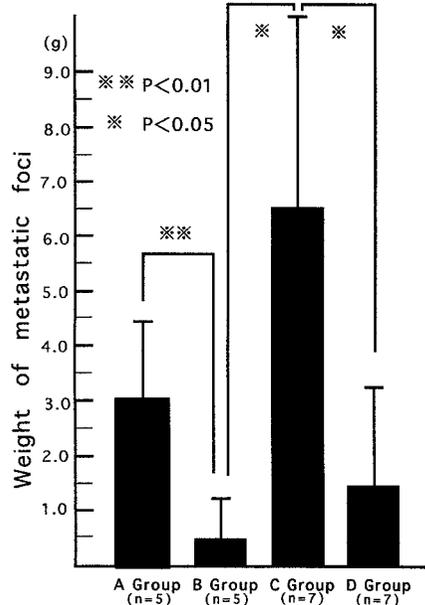
結 果

1. 原発巣

大腸腫瘍は全例で生着し、その最大径はA群で1.8±0.4cm、B群で1.9±0.3cm、C群で1.7±0.3cm、D群で

Fig. 4 Weight of metastatic foci

A group : (intraarterial infusion of PG), B group : (intraarterial infusion of FR), C group : (intraportal infusion of PG), D group : (intraportal infusion of FR), PG : propylene glycol, FR : FR-118487



1.8±0.3cmであり、各群間で差はなかった。生着した腫瘍は、肉眼的には潰瘍形成型と隆起型に分類された。また、大腸原発巣切除時には、肉眼的肝転移は1例も認めなかった。

2. 吻合部

各群とも、局所再発は認めなかった。また、全例、吻合部の治癒状態も良好であり縫合不全は認めなかった。

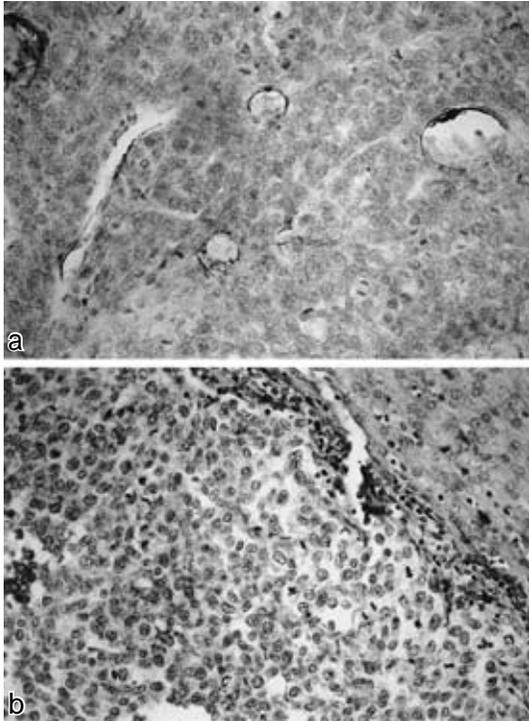
3. 転移抑制効果

肝摘出時、肝転移はA、C群で全例、B群の5例中2例(40%)、D群の7例中5例(71.4%)に認めたが、B群の残りの3例、D群の残りの2例には肉眼的、組織学的転移を認めなかった。

肝転移個数は、A群48.4±31.1個、B群11.2±21.8個、C群83.7±73.9個、D群31.0±36.0個とB群が少なかったが各群間に有意差は認めなかった(Fig. 3)。

肝転移平均重量は、A群3.0±1.4g、B群0.4±0.8g、C群6.5±4.9g、D群1.4±1.8gであり、B群が最も少なく、A、C群とB群の間(p<0.01, p<0.05)、C群とD群の間(p<0.05)に有意差を認めた(Fig. 4)。また、肺転移は各群とも1例も認めなかった。

Fig. 5 The findings of immunohistological staining (Factor VIII $\times 200$)
(a): Control group (b): FR-118487 group (after intraarterial infusion)



4. 肝転移腫瘍内微小血管密度

転移腫瘍内の微小血管密度はA群の全例, B群で転移を認めた2例, D群で肝転移を認めた5例中の3例について検討した.

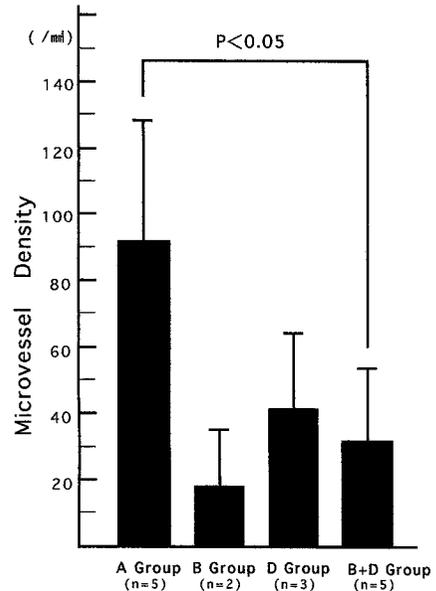
転移腫瘍内部は腫瘍の増大傾向に伴い中心壊死の傾向が認められた. 血管内皮細胞は第VIII因子染色にて褐色に染色され, 新生血管の同定は容易であった (Fig. 5a). 新生血管は壊死傾向を認める中心部では乏しく, おもに腫瘍辺縁および周囲間質内に分布する傾向を認めた (Fig. 5b). 腫瘍内血管密度は, A群が $91.2 \pm 39.0 / \text{mm}^2$, B群 $17.0 \pm 4.2 / \text{mm}^2$, D群 $42.3 \pm 22.6 / \text{mm}^2$ であった.

また, B群とD群をあわせた5例を血管新生阻害剤投与群として対照群のA群と比較検討した.

腫瘍内血管密度は, 血管新生阻害剤投与群は $32.2 \pm 21.3 / \text{mm}^2$ と対照群であるA群より有意に少かった ($p < 0.05$) (Fig. 6).

5. 副作用

Fig. 6 Microvessel density of metastatic foci ($/ \text{mm}^2$)
A group: (intraarterial infusion of PG), B group: (intraarterial infusion of FR), D group: (intraportal infusion of FR), B+D group: (FR group), PG: propylene glycol, FR: FR-118487



全例とも, 体重減少を認めたが, 各群間に有意差は認めなかった. また, 各群とも一般検血, 肝機能とも有意な副作用は認めなかった.

考 察

従来の化学療法剤は腫瘍細胞自身を標的としたものであり, in vitro, in vivo における抗腫瘍効果は確認されているものの, 術後の転移再発抑制のための補助療法として満足すべき効果を発揮していない.

化学療法が十分な効果を発揮できない理由としては, 以下の事項が考えられている. すなわち, 転移臓器中の増殖因子, 間質細胞などが転移細胞の増殖に影響し, 薬剤に対する感受性を低下させる. 血管新生前の微小転移では, 増殖中の腫瘍細胞の割合が低く, 化学療法剤がその効果を十分発揮できない. 血管新生が誘導され腫瘍の増殖が活発になれば感受性は増すが, 活発な増殖型に移行する時期には微小転移間に差があり長期投与が必要となるが, 副作用が強い化学療法剤は長く使えない. また, 血管新生前では薬剤の到達が悪い. 化学療法剤の使用により, 免疫抑制や血管内皮細胞の障害を介して転移がむしろ促進されることなど

が考えられている⁷⁾。従来の腫瘍細胞自身を標的とする化学療法に代わる新たな転移抑制治療法の開発が望まれているゆえである。

近年、腫瘍増殖、転移の成立に不可欠な血管新生を阻害することにより肝転移再発を抑制しようとする試みがなされている⁸⁾。

血管新生とは、既存の血管より血管内皮細胞が増殖して新しい血管網が形成されることであり、生理的条件下では創傷治癒や生殖、発生において、また病的条件下では固形腫瘍の増殖過程において認められる現象である⁹⁾。

Folkman⁸⁾は、腫瘍径が1~2mm以下の場合には明らかな栄養血管を持たなくても周囲組織よりの拡散により腫瘍は増殖することが可能であるが、腫瘍径がそれより大きくなると血管新生が誘導されていることを証明しており、血管新生は腫瘍の増殖過程には欠かすことの出来ない現象である。さらに、近年の研究において血管新生は癌の血行性転移の成立過程にも深く関わっていることが明らかになってきている。すなわち、1) 原発巣においては新生血管が栄養供給源となる。2) 血行性転移のルートとなる。特に、新生血管の基底膜は未成熟なために血管内への移行、浸出が容易である可能性が高いと考えられる。3) 血管新生に伴う内皮細胞の増加により内皮細胞由来の各種因子やプロテアーゼ量の増加により腫瘍細胞の浸潤、遊走能が活発になる。4) 転移臓器中において腫瘍が増大する過程で、ふたたび栄養などの供給の役割を果たすことなどである¹⁰⁾。以上のように、血管新生は転移巣に対して栄養を供給するだけでなく血行性転移の成立にも深く関わりを持っていると考えられ、血管新生を抑制することにより抗腫瘍効果を期待するだけでなく血行性転移をも抑制しようとする研究がなされている。血管新生阻害作用のある物質として今までに、軟骨抽出物¹¹⁾や各種サイトカイン¹²⁾などが報告されている。

最近になり、真菌 *Scolecobasidium arenarium* F-2015の産生物質 FR-111142より誘導された FR-118487⁴⁾は *in vitro*, *in vivo* において血管内皮細胞に対して強い増殖阻害作用を示し血管新生を阻害することが報告されている。

FR-118487は白色の結晶であり50%のプロピレングリコールでは蒸留水に比べ約8倍の溶解度をもっており今回の実験においては100%のプロピレングリコールを溶媒として使用した。

FR-118487の血管新生阻害のメカニズムは解明され

ていない点が多いが、血管内皮細胞の増殖阻害効果は cytotoxic ではなく cytostatic な作用であることがわかっている。また、フローサイトメトリーによる解析では細胞周期のG1期からS期に進行する段階を抑制しDNA合成を阻害していると考えられている。強い血管新生阻害作用をもつFR-118487は、*in vitro*, *in vivo* において血管新生を抑制することにより抗腫瘍効果を発揮することも報告されている⁴⁾。前述したように、血管新生は血行性転移の成立過程に深く関わっていると考えられ、FR-118487は血管新生を阻害することにより血行性転移も抑制する可能性があると考えられる。

しかしながら、FR-118487を転移抑制剤として用いた場合の転移抑制効果、至適投与量、投与経路についての検討はあまりなされていない。

今回用いた家兔大腸癌自然肝転移モデルでは、VX2腫瘍移植後7日後に原発巣を切除した群で移植後28日に犠牲死させても肝転移を認めないことより⁶⁾、肝転移の成立はVX2腫瘍移植後10~14日頃と考えられる。すなわち、本実験での原発巣切除時には着床直後の微小肝転移巣が存在していると考えられ¹⁾、臨床における大腸癌治癒切除術後の肝転移再発を実験的に再現したものと考えられる。このモデルを用いて血管新生阻害剤FR-118487の血行性肝転移抑制効果について検討した。

実験の結果、血管新生阻害剤FR-118487投与群では対照群に比べ肝転移重量が有意に少なく、また、肝転移個数についても少ない傾向が認められた。このことは転移先での腫瘍の発育は明らかに阻害しており、また、血行性転移も抑制している可能性が示唆された。

肝転移腫瘍内の新生血管を第VIII因子関連抗原抗体を用いて染色同定し微小血管密度を比較検討した。FR-118487投与群の肝転移腫瘍内における微小血管密度は対照群に比べ有意に少なくFR-118487が血管新生を阻害することにより転移先での腫瘍の発育を抑制していたと考えられた。また、今回の検討ではFR-118487投与群と対照群との間に肝転移個数に関しては有意差は認めなかったが、肝動脈内投与群の5例中3例、門脈内投与群の7例中2例には肉眼的、組織学的にも肝転移を認めなかった。このことは、肝臓の着床先での栄養供給を絶ち転移腫瘍の増殖を阻害するだけでなく、転移過程における血管新生の果たす多彩な役割の部分においても転移抑制効果をもたらす血行性転移過程をも抑制している可能性があると考えられた。

FR-118487の投与濃度については、文献的には1mg

/kg/day から10mg/kg/day 以上まで報告があるが5 mg/kg/day 以上の高濃度になると著明な体重減少を来した例が報告されており¹³⁾、我々の施設でも、今回と同様の実験系を用いた持続門脈内投与において、1mg/kg/day と3mg/kg/day の両濃度について検討したところ、3mg/kg/day では7例中3例に縫合不全と著明な体重減少を認め¹⁴⁾ことより、今回の実験での至適投与濃度を1mg/kg/day と設定した。また、家兔の角膜に VX2腫瘍を移植した後、FR-118487を頸静脈より1週間持続投与することで著明に新生血管の増殖を抑制したこと¹⁴⁾より、今回の実験においても投与期間を1週間と設定した。

副作用については、1mg/kg/day の肝動脈内投与、門脈内投与では各種血液検査、体重の変化、吻合部の状態に関して対照群との間に差は認めなかった。体重に関しては全例とも減少しており手術侵襲、ストレスによる影響が大きいものと思われる。また、吻合部については正常な創傷治癒過程における血管新生も抑制することも考えられ、縫合不全を起こす可能性があると思われたが、今回の検討においてはとくに問題は認めなかった。

至適投与経路について、持続門脈内投与と持続肝動脈内投与について検討したところ、肝転移抑制効果は持続肝動脈内投与の方が大きい傾向にあったが両投与経路の間に有意差は認めなかった。持続肝動脈内投与群では5例中3例とその半数以上は組織学的にも肝転移を抑制されていた。これは、肝転移巣における栄養血管は初期には、門脈血流支配であるが¹⁵⁾¹⁶⁾、やがて肝動脈支配となる¹⁷⁾ことが確認されており、微小肝転移巣の中にはすでに肝動脈支配となっているものの存在も考えられ、血管新生阻害剤の肝動脈内投与は腫瘍増殖初期の血管新生を直接的に阻害するためと考えられた。さらに、肝動脈と門脈系には類洞を通じての豊富なシャントが存在しており¹⁸⁾¹⁹⁾門脈系への効果も期待できるため、肝動脈内投与の方がより有効な投与経路であると考えられた²⁰⁾。

前述した化学療法剤の持つ問題点は、血管新生阻害剤では問題とならない。なぜなら、血管新生阻害剤の特徴として、腫瘍細胞自身が標的ではなく増殖している腫瘍血管の内皮細胞が標的であり、腫瘍細胞ほど多様ではないため薬剤耐性が問題とならない。また、正常組織での血管内皮細胞のターンオーバーはきわめておそいので、腫瘍組織内の血管内皮細胞の増殖を抑制しても正常組織への影響は少ないと考えられる。内皮

細胞は血流に直接接するので薬剤到達の問題はないことも利点である。以上のように、血管新生阻害 FR-118487の持続肝動脈内投与は、肝転移巣の血管新生を抑制することにより転移腫瘍の発育を阻害し、また、血行性転移過程をも抑制している可能性が示唆され、大腸癌術後の肝転移再発予防に有効な方法であると考えられた。

今回、微小血管密度の検討には血管新生阻害剤投与群5例とその対象としてプロピレングリコール肝動脈内投与群の5例についてのみ検討したが、血管新生阻害剤の肝転移抑制の機序を明らかにするためには今後、更なる検討が必要と思われた。

また、血管新生阻害剤単独での効果には限界があると思われるが、従来の化学療法と併用することで、より高い抗腫瘍効果、転移抑制効果が期待されると思われる。

稿を終えるにあたり、本論文の御校閲を賜った岡山大学医学部第2外科学教室の清水信義教授、また直接本研究をご指導いただいた町立宇和病院外科の曾我浩之先生に深く感謝いたします。また、本研究に御協力いただいた岡山大学医学部第2外科教室の関係各位に御礼申し上げます。

本論文の要旨は第48回日本消化器外科学会総会(1996年7月、東京)および第34回日本癌治療学会総会(1996年11月、東京)において発表した。

文 献

- 1) 高橋 孝, 児島 薫, 高橋知之ほか: 肝転移, 肝再発を来す因子とその予防対策. 日臨 39: 2150-2157, 1981
- 2) Folkman J: The vascularization of tumors. *Sci Am* 234: 59-73, 1976
- 3) Otsuka T, Shibata T, Tsurumu Y: A new angiogenesis inhibitor, FR-111142. *J Antibiot* 45: 348-354, 1992
- 4) 寺野 紘: 新規血管新生阻害剤 FR118487 炎症と免疫 4: 357-362, 1996
- 5) Rous P, Bread JW: The progression of carcinoma of virus-induced rabbit papillomas (Shope). *J Exp Med* 62: 523-548, 1935
- 6) Tabuchi Y, Nakamura T, Saitoh Y: Liver metastases induced by implantation of X2 cancer into the gastrointestinal tract. *J Surg Res* 50: 216-222, 1991
- 7) Garth LN, Susan EC: Effects of chemotherapeutic drugs on platelet and metastatic tumor cell-endothelial cell interactions as a model for assessing vascular endothelial integrity. *Cancer Res* 45: 331-336, 1985

- 8) Folkman J : Tumor angiogenesis. *Adv Cancer Res* 43 : 175 203, 1985
- 9) Folkman J, Klagsbrun M : Angiogenic factors. *Science* 235 : 442 447, 1987
- 10) Folkman J : Anti-angiogenesis : New concept for therapy of solid tumors. *Ann Surg* 175 : 409 416, 1972
- 11) Langer R, Brem H, Falterman K et al : Isolation of a cartilage factor that inhibits tumor neovascularization. *Science* 193 : 70 72, 1976
- 12) Taylor S, Folkman J : Protamine is an inhibitor of angiogenesis. *Nature* 297 : 307 312, 1982
- 13) 橋本 聖, 青木達哉 : 血管新生阻害剤の抗腫瘍効果に関する実験的検討 . *東京医大誌* 54 : 195 203, 1996
- 14) Eda I, Soga H, Ueoka M et al : The suppression of postoperative liver metastasis caused by the continuous intraportal infusion of angiogenesis inhibitor FR-118487 in a rabbit colon cancer model. *Surg Today* 28 : 273 278, 1998
- 15) Strohmeier T, Haugeberg G, Lierse W : Angioarchitecture and blood supply of micro and macrometastases in human livers. *J Hepatol* 4 : 181 189, 1987
- 16) Ackerman NB, Lien WM, Kondi ES et al : The blood supply of experimental liver metastases. I. The distribution of hepatic artery and portal vein blood to small and large tumors. *Surgery* 66 : 1067 1072, 1967
- 17) Izumi B, Tashiro S, Miyauchi Y : Anticancer effects of local administration of Mitomycin C via the hepatic artery or portal vein on implantation and growth of VX2 cancer injected into rabbit liver. *Cancer Res* 46 : 4167 4170, 1986
- 18) Lin G, Lunderquist A, Hagerstrand I et al : Post-mortem examination of blood supply and vascular pattern of small liver metastases in man. *Surgery* 96 : 517 526, 1984
- 19) Lien WN, Ackerman NB : The blood supply of experimental liver metastases. II. A microcirculatory study of normal and tumor vessels of the liver with the use of perfused silicone rubber. *Surgery* 68 : 334 340, 1970
- 20) 高橋直樹 : 大腸癌肝転移予防のための抗癌剤投与経路に関する実験的研究 . *日消外会誌* 27 : 2543 2550, 1994

Inhibitory Effect of the Angiogenesis Inhibitor FR-118487 on Liver Metastasis
in a Rabbit Colon Cancer Model by Continuous Intraarterial Infusion

Michiaki Ueoka

Department of Surgery II, Okayama University School of Medicine

The antimetastatic effect of FR-118487 was investigated in rabbit colon cancer models. Spontaneous liver metastases were induced by VX2 tumor cell implantations into ascending colonic walls. FR-118487 was administered for one week at a dose of 1mg/kg/day via the hepatic artery (IA group) or the portal vein (IP group) after resection of the primary lesion. The number of metastatic foci tended to be less in the IA and IP groups than in the control group. The weight of metastatic foci were significantly less in the IA and IP groups than in the control group ($p < 0.01$ and $p < 0.05$, respectively) Immunohistological study by factor VIII related antigen staining showed that microvessel density of metastatic foci were significantly less in the IA and IP groups than in the control group ($p < 0.05$) The continuous infusion of FR-118487 suppressed liver metastasis by inhibiting angiogenesis without any adverse effects. The incidence of liver metastasis was 40% , 71% and 100% , in the IA, IP and control groups, respectively. These results suggest that delivery of FR-118487 is more effective via the IA route than the IP route for preventing liver metastasis after resection of primary lesion.

Reprint requests : Michiaki Ueoka Department of Surgery II, Okayama University School of Medicine
2 5 1 Shikata-cho, Okayama, 700 0914 JAPAN