〔泌尿紀要31巻7号
1985年7月〕

FT-207 と 5-FU の経膀胱的吸収に関する比較

—雑種成犬を用いた基礎的検討—

京都府立医科大学泌尿器科学教室（主任：渡辺　決教授）
中川　修一・小林　徳朗・中尾　昌宏
豊田　和明・三品　輝男
愛生会山科病院泌尿器科（部長：都田慶一）
都　田　慶　一

COMPARISON BETWEEN FT-207 AND 5-FU ON INTRAVESICAL ABSORPTION

—EXPERIMENTAL STUDY ON INTRAVESICAL ABSORPTION IN DOG—

Shuichi NAKAGAWA, Tokuro KOBAYASHI, Masahiro NAKAO, Kazuaki TOYODA and Teruo MISHINA
From the Department of Urology, Kyoto Prefectural University of Medicine
(Director: Prof. H. Watanabe)
Keiichi MIYAKODA
From the Urological Clinic, Aiseikai Yamashina Hospital
(Chief: K. Miyakoda)

FT-207 and 5-FU (1,200 mg) were administrated intravesically to 5 mongrel dogs, and their concentration in the serum and bladder wall was measured.

The serum concentration was high in both groups because their moleculer weights are less than 200.

The serum concentration of FT-207 was approximately 40 times higher than that of 5-FU. This difference may be due to the fact that non-ionized molecules in FT-207 account for more than 80% but those in 5-FU account for less than 10%.

Key words: FT-207, 5-FU, Intravesical absorption, Ionization constant, Non-ionized molecules.

緒　　言

われわれは，膀胱内注入療法における抗癌剤の経膀胱的吸収の機序について研究をおこなってきた．そのなかで互いに関連性の深い Tegafur(1-(2-tetrahydrofuryl)-5-fluorouracil, 以下 FT-207 と略す）と 5-Fluorouracil（以下 5-FU と略す）の経膀胱的吸収に関する臨床的検討をすでに報告した．今回は，雑種成犬を用い，さらに FT-207 と 5-FU の経膀胱的吸収に関する検討をおこない，新しい知見をえたので報告する．

対象および方法

雑種成犬10頭（平均体重 10.1 kg）を，5頭ずつ2群に分け，一方は FT-207 注入群（Case No. 1～5）とし，他方は 5-FU 注入群（Case No. 6～10）とした．

前日より絶食させ，ケタラール全身麻酔下に腹部正中切開をおこない，両側尿管を結紮後，経尿道的に尿管カテーテルを挿入し膀胱を空虚にした．つぎに FT-

207 1,200 mg または 5-FU 1,200 mg を蒸留水 10 ml に溶解し，膀胱内に注入した．注入後，排出されるのを防ぐため尿道を結紮した．各薬剤の注入時間は1時間とし，1時間後に排除した．

各群いずれも血液（投与後15分，30分，1時間，2時間，3時間，4時間）および，膀胱壁（投与後1時間，4時間）の採取をスケジュール通りにおこなった．血液はただちに血清を分離して凍結保存し，組織標本も生理食塩水にて十分洗浄したのち凍結保存して，後述する chemical assay に供した．

FT-207 は生体内で一部 5-FU などに代謝される．そこで FT-207 と代謝産物としての 5-FU を丸中らの方法[1]により分離した．FT-207 の定量は HPLC 法にて LC-2 型高速液体クロマトグラフを使用して測定した．HPLC 法での FT-207 検出下限は 0.020 μg/ml である[1]．5-FU の定量は GC-MF 法にて JMSD-300 型質量分析計を使用して測定した．この GC-MF 法での 5-FU の検出下限は 0.001 μg/ml である[1]

結　　果

FT-207 注入群における FT-207 および 5-FU の血清および膀胱壁内濃度を Table 1,2 に示した．膀胱壁から吸収された FT-207 の血清濃度は15分後には 5.59 μg/ml を示し，以後2時間まで漸増し，19.2 μg/ml と最高値に達した．そして投与後4時間まで漸減傾向を示し，4時間値は 16.0 μg/ml であった．膀胱壁内濃度は1時間値で 349 μg/g と高値を示したが，4時間値は 11.2 μg/g と著明に減少していた．

また代謝産物としての血清中の 5-FU 濃度は，15分後には 0.017μg/ml を示し，30分後に 0.028 μg/ml と最高値を示した．そして投与後4時間まで漸減傾向を示し，4時間値は 0.019 μg/ml であった．膀胱壁内濃度は1時間値 0.359 μg/g と血清濃度をいちじるしくうわまわり，経時的減少はあるものの，FT-207 が激減するのにくらべ，5-FU 濃度は4時間値でも 0.149 μg/g とあきらかに壁内残留傾向を示した．

5-FU 注入群における 5-FU の血清および膀胱壁

Table 1. FT-207 concentration in serum (μg/ml) and bladder wall (μg/Lg) after the intravesical administration of 1,200 mg FT-207

Case No.	Serum						Bladder Wall	
	15 min	30 min	1 hr	2 hr	3 hr	4 hr	1 hr	4 hr
1	4.89	6.51	11.9	13.6	10.6	10.5	119	9.00
2	6.19	9.45	15.4	41.7	36.3	35.2	704	29.4
3	4.97	9.41	12.4	12.4	8.05	13.0	285	6.79
4	3.50	7.22	7.8	10.1	8.63	7.86	238	6.45
5	8.42	13.6	15.4	18.2	22.5	13.4	400	4.55
Mean ± SD	5.59 ±1.67	9.24 ±2.46	12.5 ±3.0	19.2 ±11.5	17.2 ±10.9	16.0 ±9.8	349 ±192	11.2 ±9.1

Table 2. 5-FU concentration in serum (μg/ml) and bladder wall (μg/Lg) after the intravesical administration of 1,200 mg FT-207

Case No.	Serum						Bladder Wall	
	15 min	30 min	1 hr	2 hr	3 hr	4 hr	1 hr	4 hr
1	0.005	0.009	0.012	0.016	0.015	0.015	0.425	0.068
2	0.003	0.005	0.005	0.021	0.015	0.017	0.339	0.111
3	0.028	0.077	0.038	0.045	0.037	0.026	0.333	0.241
4	0.024	0.027	0.031	0.028	0.025	0.026	0.225	0.137
5	0.025	0.021	0.023	0.015	0.016	0.016	0.474	0.190
Mean ± SD	0.017 ±0.017	0.028 ±0.025	0.021 ±0.012	0.025 ±0.010	0.022 ±0.007	0.019 ±0.006	0.359 ±0.086	0.149 ±0.106

Table 3. 5-FU concentration in serum (μg/ml) and bladder wall (μg/Lg) after the intravesical administration of 1,200 mg 5-FU

Case No.	Serum						Bladder Wall	
	15 min	30 min	1 hr	2 hr	3 hr	4 hr	1 hr	4 hr
6	2.87	2.52	2.33	0.221	.0.163	0.130	2434	32.9
7	1.07	0.958	0.499	0.249	0.050	0.017	1237	5.99
8	0.892	0.468	0.359	0.339	0.289	0.157	1468	1.95
9	2.02	0.478	0.469	0.459	0.167	0.131	931	28.4
10	2.95	1.52	1.26	0.409	0.268	0.110	992	7.75
Mean ± SD	1.96 ±0.865	1.19 ±0.769	0.982 ±0.747	0.335 ±0.091	0.187 ±0.086	0.109 ±0.048	1412 ±545	15.4 ±12.7

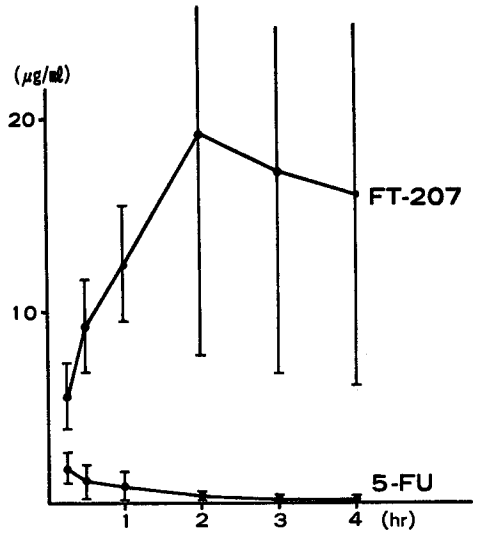


Fig. 1. FT-207 or 5-FU concentration in serum after each administration

内濃度を Table 3 に示した．膀胱壁から吸収された 5-FU の血清濃度は，15分後に 1.96 μg/ml と最高値を示し，以後漸減傾向を示し，4時間値は 0.109 μg/ml であった．これは FT-207 の血清濃度とくらべ，いちじるしく低い値であった．膀胱壁内濃度は1時間値の平均が 1,412 μg/g と，血清濃度とくらべいちじるしく高かったが，壁内残留傾向は示さず，4時間値は 15.4 μg/g と著明に減少した．

考　　察

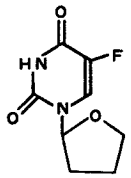
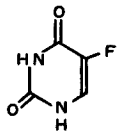
膀胱壁からの薬剤吸収に関する研究は Segalas[2] (1824) によって最初の報告がなされ，その後多くの報告がみられる．とくに抗癌剤の経膀胱的吸収については Jones & Swinney[3] (1961) の thio-TEPA の報告以来，MMC (1969)[4]，FT-207, 5-FU (1975)[5,6]，ADM (1979)[7]，ACNU (1979)[8] などの報告がある．

膀胱壁からの薬剤吸収においては，薬剤がいったん膀胱表面の細胞膜を通過しさえすれば，分子量600以上の物質でも細胞間を連絡する直径 20 Å の channel を自由に移動し，容易に粘膜下に達し，そこに存在する血管より血中に吸収される[9]．つまり表面の細胞膜が物質吸収の barrier である．そして著者のひとり三品[10]は，その細胞膜からの吸収をコントロールしている facter として，1) イオン化定数 Pka, 2) 分配係数 P, 3) 分子量，の3者をあげ，これらによって膀胱壁からの薬剤吸収が規定されていることをあきらかにした．

今回雑種成犬を用い，構造的に互いによく似た FT-207, 5-FU の経膀胱的吸収の比較を試みた．その結果，FT-207 の吸収率は 5-FU の約40倍高かった (Fig. 1)．そこでなぜこのような差が生じたのか考察する．FT-207, 5-FU 両薬剤の物理化学的特性を Table 4 に示した．

まず，イオン化定数 pka は物質固有の定数である．多くの物質は弱酸か弱塩基のいずれかに属しており，水溶液中でイオン型分子と非イオン型分子に分かれ，その割合は Henderson-Hasselbalch の方程式で規定されている[11]．イオン化定数 pka がわかれば，その物質の尿の PH に相当する pH 6～7 の領域での非イオン型存在率が計算できる．すなわち FT-207 および 5-FU の非イオン型存在率は，それぞれ 82～98%，0.97～8.93%である．いっぽう，各 pH における物質の非イオン型存在率と吸収率とは，S字型あるいは逆S字型の曲線を描いてよく相関することが，

Table 4

	構造式	分子量	イオン化定数 pka	分配係数 P
FT-207		200.17	7.65 (酸性抗癌剤)	log P=−0.4
5-FU		130.08	8.01 (塩基性抗癌剤)	log P=−1.0

家兎を使った実験でわかっている[10]．以上より，イオン化定数 pka からは FT-207 が 5-FU に比しはるかによく吸収されることが証明された．

つぎに，どれだけ油に溶けやすいかを示す分配係数Pがある．一般生体膜において，分配係数Pの対数が物質の生体膜透過度のよい指標となることが見出され[12]，膀胱においてもそれが実証された．すなわち log P が−0.4〜−1.2あるいは−7.5〜−8.0であれば膀胱壁深達度は粘膜内にとどまり，log P が−1.2〜−7.5であれば粘膜下組織以上に達することが色素を使った実験でわかっている[10]．FT-207，5-FU の log P を Hansch-Fujita の定量的構造活性相関理論より求めると，それぞれ−0.4−1である[12,13]．つまり分配係数Pからは両薬剤とも粘膜内にとどまることを示している[10]

最後に分子サイズをあらわす分子量があげられる．生体膜に存在する蛋白の小孔の直径は 10 Å であり[14,15]，分子サイズ 10 Å は分子量約 200 に相当する．そしてこの蛋白の小孔は分子量 200 以下の物質の非イオン型分子のみを通すといわれている[16,17]．FT-207 の分子量は約200，5-FU の分子量は約130であり，両者ともこの蛋白の小孔を容易に通過できる．

以上の観点より，FT-207 は82〜98%の非イオン型分子が存在し，分配係数Pによる深達度は粘膜内であるが，分子量が約 200 なので蛋白の小孔から細胞内に容易に吸収され，粘膜下層に達する．いっぽう，5-FU は非イオン型存在率は10%以下で，分配係数Pによる深達度は粘膜内であるが，分子量は約 130 なので，蛋白の小孔から細胞内に吸収され粘膜下層に達する．このため，両薬剤の血中への吸収率は高い．ところが蛋白の小孔からの吸収は分子量 200 以下の非イオン型分子だけであるため[16,17]，非イオン型存在率が約90%の FT-207 の吸収のほうが10%以下の 5-FU にくらべ，血中濃度が非常に高くなるのである．

以前，早期膀胱腫瘍患者における FT-207 と 5-FU の経膀胱的吸収に関して検討をおこなった際には，両者の吸収の差は脂溶性の差によると推測した[18]が，その後の研究によって，両者の差は pH 6〜7 における非イオン型存在率の差，すなわち両薬剤のイオン化定数 pka の差によることがあきらかになった．

抗癌剤の膀胱内注入により血中への吸収率が高いことは，全身副作用の出現と関係する．幸い，早期膀胱腫瘍患者における全身的副作用は 5-FU 11例，FT-207 15例において皆無であった[19]．これは FT-207，5-FU は経膀胱的に多量吸収されるものの，これら薬剤そのものの全身毒性が低かったためと思われる．

結　　論

雑種成犬10匹を2群に分け，FT-207 あるいは 5-FU をそれぞれ 1,200 mg 膀胱内に注入した．その結果，FT-207，5-FU ともに血中に吸収され，その上 FT-207 の吸収率は 5-FU の約 40 倍高かった．両薬剤とも血中によく吸収されたのは分子量が小さいことによるもので，両薬剤の吸収率の差は pH 6〜7 における非イオン型分子の存在率の差，つまりイオン化定数 pka の差によることがわかった．

本稿を終えるに当り，御校閲を賜わりました恩師渡辺　決教授に深謝いたします．

文　　献

1）丸中照義・梅野幸彦・長町正弘・吉田耕造・吉田

真由美：生体試料中の 1-(2-tetrahydrofuryl)-5-fluorouracil (FT-207) 及び 5-fluorouracil (5-FU) の定量法. 医薬品研究 **11**：307～313, 1980

2) 犬塚 信：下部尿路における治療其他の薬物溶液の吸収に関する実験的研究（第Ⅸ篇），膀胱における各濃度硫酸マグネシウム溶液の吸収（態度）に関する生化学的研究. 日泌尿会誌 **49**:785～820, 1958

3) Jones HC and Swinney J : Thiotepa in the treatment of tumors of the bladder. Lancet **22**: 615～618, 1961

4) 小川秀彌：膀胱腫瘍に対する抗腫瘍剤膀胱内注入療法の臨床的研究. 日泌尿会誌 **63**：497～518, 1969

5) 三品輝男・村田庄平・大江 宏・田中重喜・都田慶一・渡辺康介：膀胱癌に関する研究第3報，抗癌剤の経膀胱的吸収について. 京府医大誌 **84**：613～630, 1975

6) 三品輝男・都田慶一・渡辺康介・荒木博孝・渡辺決：膀胱癌に関する研究. 日泌尿会誌 **67**：911～917, 1976

7) 永田一夫：抗癌剤の経膀胱的吸収に関する研究. 泌尿紀要 **25**：891～895, 1979

8) 荒木博孝・三品輝男・都田慶一・藤原光文・小林徳朗・渡辺 決：ACNU 膀胱内注入療法，泌尿紀要 **25**：37～41, 1979

9) Pappas GD : Junctions between cells, Cell Membranes; Biochemistry. Cell biology & Pathology, Weissmann G and Claiborne R 87～94, HP Publishing Co., Inc., New York, 1975

10) 三品輝男：膀胱内注入療法の基礎と臨床. 日泌尿会誌 **73**：1516～1522, 1982

11) 内藤俊一：pka 値とその臨床応用，臨床薬剤学・臨床薬学の展望，200～213，広川書店，東京，1976

12) 藤田稔夫：構造活性相関の意義と役割，薬物の構造活性相関，化学の領域増刊 **122**：1～42，南江堂，東京・京都，1979

13) 窪田種一・山川真透・寺田 弘・吉本昌文：定量的構造活性相関，薬物の構造活性相関，化学の領域増刊 **122**，43～154，南江堂，東京・京都，1979

14) Singer SJ and Nicolson GL: The fluid mosaic model of the structure of cell membranes. Science **175**: 720～731, 1972

15) Bangham AD : Models of cell membranes, Cell Membranes; Biochemistry. Cell biology & Pathology, Weissmann G and Claiborne R 24～44, HP publishing Co., Inc,. New York, 1975

16) 進藤英世・駒井 亨：薬物の吸収と分布に及ぼす構造上の要因，薬物の構造活性相関，化学の領域増刊 **122**，365～404，南江堂，東京・京都，1979

17) 山本隆一・山田秀雄・渡辺 淳：薬物の吸収，薬物の生体内移行，75～117，南江堂，東京・京都，1969

18) 都田慶一・三品輝男：FT-207 と 5-FU の経膀胱吸収に関する比較，泌尿紀要 **28**：949～952, 1982

19) Mishina T, Watanabe H, Fujiwara T, Kobayashi T, Maegawa M, Nakao M and Nakagawa S : Therapeutic use of mitomycin C bladder instillation : Comparative study of bladder instillation therapy for low stage bladder tumors using eight anticancer drugs. Mitomycin C Current Impact on Cancer Chemotherapy. Ogawa M, Rozencweig M and Staquet MI : 163～175, Excerpta medica : Amsterdam, Princeton, Geneva-Tokyo, 1982

（1984年11月27日受付）