

## 抗癌剤の生体内動態とその臨床応用

鶴見大学歯学部細菌学教室 (主任: 藤田 浩教授)

藤 田 浩

THE IN VIVO MOVEMENT OF THE ANTI-CANCER AGENTS  
AND ITS CLINICAL SIGNIFICANCE

Hiroshi FUJITA

*From the Department of Bacteriology, Tsurumi University School of Dental Medicine**(Director : Prof. H. Fujita)*

The absorption from the gastrointestinal tract, the blood level, tissue distribution, excretion, activation and inactivation were investigated on the anti-cancer agents such as adriamycin group, bleomycin group, mitomycin C and 5-Fu group. The clinical significance of the in vivo dynamics of these drugs was discussed.

抗癌剤が効果を発揮するためには、腫瘍がその薬剤に感受性を有することはもちろんであるが、薬剤が腫瘍内の作用部位 (site of action) に一定濃度に、一定時間分布することが必要である。

作用部位の薬剤の濃度と持続時間は、薬剤の吸収、組織細胞への取込み、貯蔵、代謝、排泄との間のバランスに依存している。

抗癌剤は癌細胞に対してのみならず、哺乳動物の正常細胞にも強い親和性を有することから薬剤の生体内動態に関する知見は副作用の防止のため、癌の治療効果の向上のため、また薬理作用の把握のために、重要で欠くべからざるものである。生体内動態の知見は、抗癌剤の適切な投与方法、投与量を設定するのに多くの示唆を与えるのである。

以下、各論的に各種制癌剤の消化管よりの吸収、血中濃度、組織内分布、排泄、活性化および不活性化の特性について、われわれの成績を中心として述べ、これらの生体内動態のもつ臨床的意義と応用についても述べる。

### I Adriamycin (ADM), daunomycin (DNM), aclacinomycin A (ACM-A), actinomycin D (Act-D), chromomycin A<sub>3</sub> (CHRM)

これらの薬剤はともに DNA-binder で、DNA dependent の RNA 合成を阻害するが、生体内動態においても、かなりの共通性がみられる。

血中濃度は静注後、きわめて速やかに下降し、低値となる。10分以内に90数%が血中より消失する。そして、いったん、下降消失した血中濃度は数時間後に低値であるが再上昇 (rebound) の山がみられる。血中濃度の早期下降の原因は薬剤が速やかに組織内に拡散し強く吸着されるためである。再上昇の原因として、胆汁中へ排出された薬剤の小腸よりの再吸収や組織に吸着された薬剤の解離などが考えられる。

組織内濃度は速やかに高値となり、長時間(数日間)持続する。とくに、肝、腎、脾、肺、心、消化管、唾液腺などが高値を示す。骨髄、脾、リンパ節、腫瘍組織は長時日にわたり薬剤が保持され蓄積される。本系薬剤の細胞毒性は薬剤濃度の高低よりも、むしろ、薬剤の滞留時間が関係すると思われる。薬剤の組織への易移行性から、ADM など、動注が盛んにおこなわれている。本系薬剤の組織内での高濃度、長時日分布性から蓄積毒性、遅延毒性をきたし易いことに留意し、一定期間の休薬をおこなわねばならない。

ACM-A 以外の本系薬剤は経口的にはほとんど吸収されない。ACM-A は脂溶性を有し、単純拡散により経口的によく吸収され、また各種の physiological membranes を比較的よく通過する。ACM-A は脳内へ移行可能であるが、他の本系薬剤は血液—脳関門を通過しない。

本系薬剤は胆汁へ優先的に排泄される特徴を有する。Act-D, DNM は24時間で50%の薬剤が、ADM

は32時間で50%が胆汁中へ排泄される。胆汁から十二指腸へ出た薬剤は大部分はそのまま糞便中に出るが、一部は小腸より再吸収され、enterohepatic circulationをおこなう。尿へも中等量の薬剤が排泄される。

## II Bleomycin (BLM), Neocarzinostatin (NCS)

本群薬剤は polypeptide あるいは protein からなる比較的高分子の抗癌抗生物質であり、一次的あるいは二次的に DNA に対し阻害作用を示す。

つぎのような生体内動態の特徴を有する。

両薬剤は高い値の最高血中濃度を示す。この現象は薬剤の組織への吸着や取り込みが I 群薬剤に比しおそいことを示唆する。最高血中濃度は高いが薬剤が速やかに尿に排泄されるため、血中濃度は比較的速かに下降する。

BLM と NCS は共に、癌組織のほか、皮膚、腎、肺へ高濃度分布する。NCS はさらに、骨髄、膀胱、胃、直腸、脾、唾液腺へも高濃度分布する。

薬剤の大部分がそのままの形で尿から排泄される。BLM のヒト尿中回収率は24時間で80%、NCS のマウス尿中回収率は投与後5時間までに77.5%である。通常、尿へ優先的に排泄されるためには、高度に親水性で、イオン化した薬剤、代謝のおそい薬剤であることが多い。BLM、NCS のほか、methotrexate, cycloctidine など80%あるいはそれ以上が未変化のまま尿へ排出される。腎機能障害のある患者には、これら薬剤の毒性が強くなることを注意しなければならない。

両薬剤は肝で中等度に、脾、腎などで軽度に不活性化されるが、皮膚、肺、癌組織では、ほとんど不活性化を受けない。この薬剤の組織内分布と不活性化の特性が、薬剤の選択毒性の要因をなしている。

肝組織における両剤の不活性化に対し、Cu は抑制作用を、SH 化合物は促進作用を有する。臨床的に、BLM と glutathione の併用がおこなわれ、皮膚や粘膜に対する BLM の副作用の軽減が報告されている。

BLM の殺細胞作用は薬剤濃度と作用時間の両方に依存性であるといわれている(下山)。本剤の分布時間に持続性を与えるため、デポ型剤形として、ゴマ油に薬剤を浮遊させた oil-bleomycin が考案された(木村ら)。本剤形の筋注により、BLM の最高血中濃度は通常の水溶性 BLM より低いが、中等度濃度が長時間持続し、その血中濃度の面積は水溶性 BLM より大きく、Oil-BLM の抗腫瘍性の向上が期待される。また、Oil-BLM は局所滞留時間が長いので、直接腫瘍内へも投与されている。耳鼻科、口腔外科、皮膚科、婦人科領域の癌に、Oil-BLM の腫瘍内投与がおこな

われ、かなりの成績を収めている。

高橋らは BLM の fat-emulsion を考案した。本剤形は emulsion のもつリンパ指向性のため、リンパ液やリンパ節内の薬剤濃度が高い特性をもつ。

佐藤、渡辺らは針状の固形 BLM を開発した。固形 BLM は局所投与専門の剤形として、腫瘍内や腫瘍近辺に刺入したり、穴あきチューブに入れて腫瘍近辺に設置する。本剤形の利点として、癌細胞の最も多く存在する場所に集中的に薬剤を作用させることができること、固形化により流動性の Oil-BLM のような注射部よりの薬剤の洩れがなく、また、体腔内の一定の部位にチューブのまま固定し設置できることなどである。

BLM は高濃度でも、近辺の筋肉や血管など、正常組織におよぼす影響が少ないので、各種の剤形が可能となったのである。このような、薬剤の剤形の変化による制癌作用の向上へのくふうが、最近、盛んにおこなわれている。

## III Mitomycin C (MMC)

MMCはその構造の中に、キノン、ウレタン、アジリジンの3つの抗癌性官能基を有する抗生物質であり、生体内で還元されて活性化され、2本鎖 DNA のグアニンの部と cross-link して、DNA 合成を阻害する。

その作用機序は polyfunctional なアルキル化剤と似ており、その生体内動態、反応性などに類似性が推測される。また、MMC の活性化、不活性化には NADPH を co-factor とする酵素による還元性の変化が伴うので、この反応に影響を及ぼす因子が本剤の生体内動態にも影響する。

MMC の最高血中濃度は比較的高いが、肝などにおける不活性化が速やかに進行するため、血中濃度は短時間しか持続しない。

血中濃度の半減期 (HLT) は MMC の投与量により異なる。患者に 30 mg 投与の HLT は17分、20 mg では10分、10 mg で9分、2 mg で6分と、投与量が少なれば少ない程、HLT は短くなる。それで、2 mg を10回投与するより、20 mg を1回投与したほうが、血中薬剤総量は多い。MMC の殺細胞作用は濃度依存性であり、この血中薬剤量からいっても、本剤は大量または中等量の間歇投与が優れていることが示唆され、臨床的にもこのような投与方法が用いられている。

MMC は局所薬剤濃度を高め、全身血濃度を低くして、抗腫瘍性の上昇と副作用の軽減をきたすべく、臨床的に各種の投与方法が考案され、実施されている。本剤の投与量を均一にした場合の癌患者の局所血濃度

は、灌流>動注>体腔内投与>上半身インフュージョン法>急速静注>点滴静注>経口投与の順となり、投与法の工夫により、きわめて大きな差が生れることが明らかである。

MMCの組織内濃度は bioassay 法では一般に低値で、特筆すべき臓器親和性がみられない。<sup>3</sup>H-MMCを用いた放射活性による測定ではほとんどの臓器に比較的多量に、長時間証明される。この差は本剤が臓器内で速かに反応し、不活性化されるためと思われる。

MMCの尿中濃度は血中濃度より1桁高値を示すが、未変化薬剤の尿中回収率は投与量の10%以下である。

MMCはおもに不活性化により消失する薬剤である。この不活性化は肝、脾、腎、腎皮質、脳、心などで、嫌氣的条件で強く生じ、NADPHを補因子とする嫌氣的、酵素的な反応による。肝障害で、この解毒機構が弱まったならば、MMCの副作用が強くなる。

MMCの肝における不活性化に種々の物質が影響を与え、これを促進する。すなわち、ビタミンB<sub>6</sub>、B<sub>2</sub>、C、ニコチン酸アミド、システイン、 $\alpha$ -チオラ、グルタチオン、イノシンなどが促進効果を有する。臨床的にも、グルタチオンやビタミンB<sub>6</sub>がMMCと併用して用いられている。その結果、MMCの白血球減少などの副作用が軽減され、より長期間、より多量のMMCの投与が可能となり、好結果をえている。

MMCが不活性化、解毒される機構と、活性化され、細胞障害作用をあらわす機構は初めの段階は同様の構造変化を伴うと考えられている。Schwartzによれば、活性化されたMMCが、癌細胞などで non-vitalな nucleophilic center (たとえば、有機、無機の各種の陰イオンなど)と結合すれば不活性化、解毒に導かれると推測される。

#### IV 5-Fluorouracil (5-Fu), futraful (FT-207)

5-Fuは代謝拮抗物質であり、癌組織などでFu-D-RMPに同化され、これがthymidylate synthetaseをブロックし、チミジン産生の欠乏によりDNA合成阻害をきたすことと、Fu RTPからF-RNAへと組込まれ、RNAに障害を与えることなどにより細胞障害をきたすといわれている。

FT-207は5-Fuの構造のN<sub>1</sub>の部位にフランが結合した誘導体で、生体内で活性化され、長時間にわたり徐々に活性物質(5-Fu)を放出してくる。すなわち、FT-207は5-Fuのmasked compoundである。

両剤は結局は同一物質が制癌性を発揮するのであるが、生体内動態には著明な差異が認められるので、両

剤を対比して述べる。

5-Fuは経口投与後、能動輸送で吸収されるが、5-Fuドライシロップを用いたわが国の研究では、1回100mg、1日2~3回服用後、5-Fu濃度は胃粘膜、胃腫瘍内、所属リンパ節、門脈血中には比較的高いが、上部消化管への薬剤の吸着や肝による異化、不活性化のため5-Fuの全身血濃度は低く、短時間しか持続しない。そのため、本剤の経口投与はむしろ胃癌に対する局所投与的な意義が強い。

5-Fuは静注後、血中濃度は比較的速く消失する。半減期は21分で、2時間後にはbioassay法では証明されなくなる。この成績は本剤が容易に組織にとり込まれ、速やかに代謝されることを示唆する。本剤の効果は時間依存性であるので投与はゆっくり時間をかけおこなうことが望ましい。また、局所への易移行性から、持続的動注法も盛んにおこなわれている。

5-Fuのmasked compoundであるFT-207は脂溶性があり、単純拡散により消化管から能率よく吸収され、数時間にわたり高い全身血濃度を維持し、徐々に活性物質(5-Fu)を放出する。

FT-207はone shotに静注しても血中、組織中に長時間留まり、高い濃度を維持する。FT-207の長時間持続性は代謝拮抗物質による化学療法に有利な性質であり、また簡便な経口投与や直腸坐薬が利用できること、masked compoundであるので副作用が少ないことなどのため、連日、長期間投与が可能であり、現在わが国において癌のmaintenance therapyに広く用いられている。

5-FuおよびFT-207の組織内濃度は腫瘍組織や腎、脾、消化管などに比較的高濃度である。5-Fuは血液脳関門を通過しにくい、FT-207は脂溶性であるので、速やかに血液脳関門を移行し、脳やCSF中に高濃度に長時間分布する。そして体温による自然分解が加わって、徐々に5-Fuに転化する。臨床的にFT-207は転移性脳腫瘍(腺癌)や原発性脳腫瘍に用いられ、ある程度の効果がみられている。

5-Fuは対応する正常物質(uracil)を同化あるいは異化すると同じ酵素で代謝され、活性化あるいは不活性化される。

5-Fuの同化作用は大腸癌などの癌組織で最も著明におこる。

一方、5-Fuは肝などの正常組織で異化され、dihydro-5-FuからFuGA、F- $\beta$ -alanine、FuPA、尿素、NH<sub>3</sub>、CO<sub>2</sub>へと分解され不活性化される。

一般に、5-Fuなどantimetabolitesの標的細胞内の活性型薬剤濃度は同化酵素活性と異化酵素活性との比

率に依存している。この比率は cell type により異なり、抗癌剤の選択毒性の原因となっている。

FT-207 の 5-Fu への変化は一部分は37°Cでの自然(熱)分解によりおこなわれるが、主としては肝ミクロゾーム分画にある肝小胞体の薬物代謝酵素 P-450 によりおこなわれるのである。P-450 は薬物の中でも、脂溶性の高い化合物を酸化する酵素であり、FT-207 は本酵素と NADPH および O<sub>2</sub> の存在下に水酸化されてフランがはずれて 5-Fu となり活性型となる。産生された 5-Fu の一部は肝細胞内で異化作用をうけ不活性化されるが、一部は血中すなわち、肝静脈中へ出流し、標的癌細胞に到達する。

肝小胞体の薬物代謝酵素 P-450 は種々の物質により誘導され作用を増強することや、逆に抑制をうけることが知られている。現在までの実験で、FT-207 の P-450 による活性化は CCl<sub>4</sub>, chloramphenicol, SKF-525 A などにより抑制され、phenobarbital により著明に促進される。この phenobarbital による促進は glutathione を併用するときさらに著明となり、FT-207 の分解の促進、5-Fu 産生の増進が観察された。この理由として、glutathione が P-450 の構造維持、脂質不飽和反応抑制作用などを通じて、薬物代謝酵素の活性の促進効果を現したためと思われる。現在臨床的にもこの phenobarbital+glutathione が FT-207 と併用して用いられ、FT-207 の腫瘍効果の増強が計られて

いる。

一般に、癌患者は老齢、低蛋白、肝機能低下、胆癌などの因子が重なって、薬物代謝酵素の活性が低下している。そこで、P-450 に関連して活性化される FT-207 の抗癌性を上げるために、phenobarbital+glutathione の投与をおこない、酵素作用の上昇を誘導することは意義があると考えられる。

本論文は、第2回泌尿器がん化学療法研究会(1977年11月神戸市)における特別講演として発表されたものである。

## 文 献

- 1) 藤田 浩・ほか：癌化学療法の基礎と臨床。癌と化学療法社，1977，東京
- 2) 桜井欽夫・ほか：臨床薬理学大系，11巻B。抗腫瘍薬。中山書店，1973，東京
- 3) Holland, J. F. et al.: Cancer medicine. Lea and Febiger, 1973, Philadelphia.
- 4) 大平真雄・ほか：癌と化学療法，3: 663, 1976.
- 5) 下山正徳：日癌治，10: 63, 73, 195, 202, 1975.
- 6) 藤田 浩・ほか：医薬ジャーナル，13: 49, 1977.
- 7) 藤田 浩：新薬と治療，No. 207: 31, 1976.
- 8) 木村禧代二：日内会誌，60: 60, 1971.

(1978年3月15日受付)