

FT-207 と 5-FU の経膀胱吸収に関する比較

京都府立医科大学泌尿器科学教室 (主任: 渡辺 決教授)

都 田 慶 一
三 品 輝 男COMPARISON BETWEEN FT-207 AND 5-FU
ON INTRAVESICAL ABSORPTION

Keiichi MIYAKODA and Teruo MISHINA

From the Department of Urology, Kyoto Prefectural University of Medicine, Kyoto, Japan

(Director: Prof. H. Watanabe)

FT-207 or 5-FU (200 mg) was administered intravesically to 5 patients with early bladder tumor which ranged from bean- to walnut-size. The concentrations of FT-207 and 5-FU in the serum and urine were measured by a chemical assay. The concentration of FT-207 in the serum was about 23 times higher than that of 5-FU. We presume that FT-207 is easily absorbed through the free membrane of the most external cells in the bladder mucosa, possibly because of its high liposolubility.

Key words: FT-207, 5-FU, Intravesical absorption

緒 言

膀胱腫瘍に対する膀胱内注入療法がかなり定着してきた今日、注入薬剤の膀胱壁からの吸収に興味が集まることも多い。われわれは、膀胱腫瘍を有するヒト膀胱内に 1-(2-tetrahydrofuryl)-5-fluorouracil (以下 FT-207 と略す) あるいは、5-fluorouracil (以下 5-FU と略す) を注入し、関連性の深い FT-207 と 5-FU の動態に関する若干の知見を得たので報告する。

対象および方法

大豆大からクルミ大の早期膀胱腫瘍 (Stage O~A, Grade I~II) 患者10例を5例ずつ2群に分け、一方は FT-207 注入群とし、他方は 5-FU 注入群とした (Table 1)。

薬剤はすべて 200 mg, 50 ml 溶液 (濃度 40 mg/ml) とし、ネラトンカテーテルを用いて膀胱内を完全に空虚にしたのち、経尿道的に注入した。注入後30分、1時間、2時間で採血終了にネラトンカテーテルにて膀胱内薬剤を回収した。

血液はただちに血清を分離し、また回収した尿から 5 cc をとり、いずれも冷凍保存した。後日、大鷗薬品

Table 1 Patients with early bladder tumor

CaseNo.	Drug	Size	Stage	Grade
1	FT-207	Pigeon egg	A	II
2	FT-207	Walnut	A	II
3	FT-207	Bean	O	I
4	FT-207	Pigeon egg	A	II
5	FT-207	Walnut	A	II
6	5-FU	Thumb	O	I
7	5-FU	Thumb	A	I
8	5-FU	Bean	O	I
9	5-FU	Thumb	A	II
10	5-FU	Walnut	A	II

株式会社 技術 研究部の協力により、chemical assay 法にてそれら試料中の FT-207 や 5-FU の濃度を測定した。

FT-207 含有試料は、丸中らの方法¹⁾によって FT-207 とその代謝産物としての 5-FU に分離した。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。なお、この HPLC 法条件下での FT-207 の検出下限は、0.020 mcg/ml である²⁾。5-FU の定量は GC-MF 法にて、JMS D-300 型質量分析計を使用して測定した。この GC-MF

Table 2 FT-207 and 5-FU concentration in serum and urine (mcg/ml) after intravesical administration of 200 mg FT-207

CaseNo.	Determinant	Serum			Urine		Recovery Rate(%)
		1/2hr	1 hr	2 hr	2 hr	Recovery Vol.	
1	FT-207	5.84	4.60	8.05	7792	235ml	91.6
	5-FU	0.010	0.010	0.014	9.35		
2	FT-207	9.27	6.37	8.16	9703	180	87.3
	5-FU	0.039	0.018	0.019	15.9		
3	FT-207	2.30	4.23	5.74	4863	280	68.1
	5-FU	0.008	0.010	0.011	6.81		
4	FT-207	0.76	1.49	2.15	8911	180	80.2
	5-FU	0.005	0.007	0.007	12.1		
5	FT-207	6.43	12.6	10.4	9732	160	77.9
	5-FU	0.017	0.008	0.014	13.4		
Mean ±S.D.	FT-207	4.92 ±3.0	5.87 ±4.0	6.89 ±2.8			81.0 ±8.3
	5-FU	0.015 ±0.013	0.011 ±0.003	0.013 ±0.004			

Table 3 5-FU concentration in serum and urine (mcg/ml) after intravesical administration of 200 mg 5-FU

CaseNo.	Serum			Urine		Recovery Rate(%)
	1/2hr	1 hr	2 hr	2 hr	Recovery Vol.	
6	0.178	0.629	0.158	6289	267ml	84.0
7	0.208	0.141	0.341	6021	265	79.8
8	0.215	0.201	0.426	16571	115	95.3
9	0.332	0.353	0.242	2876	460	66.2
10	0.163	0.110	0.135	5485	220	60.4
Mean ±S.D.	0.219 ±0.060	0.287 ±0.190	0.266 ±0.105			77.1 ±12.8

法条件下での 5-FU の検出下限は、0.001 mcg/ml である²⁾。

結 果

FT-207 注入群における FT-207 および 5-FU の血清、尿中濃度、注入薬剤回収率を Table 2 に示した。膀胱腫瘍および膀胱壁から吸収された FT-207 の血清濃度を平均値で示すと、30分値 4.92 mcg/ml、1 時間値 5.87 mcg/ml、2 時間値 6.89 mcg/ml と漸増傾向を示した。また代謝産物としての血清中の 5-FU 濃度は、30分値 0.015 mcg/ml、1 時間値 0.011 mcg/ml、2 時間値 0.013 mcg/ml とほぼ一定の傾向がみられた。

尿中回収率は、68~92%、平均81%であった。なお、膀胱内尿中における FT-207 の自然分解率、すなわち (5-FU 濃度/FT-207 濃度)×100 の値は 0.12~0.16 %、平均 0.14%/2 hr であった。

5-FU 注入群における 5-FU の血清、尿中濃度、

回収率を Table 3 に示した。5-FU の濃度を平均値で示すと、30分値 0.219 mcg/ml、1 時間値 0.287 mcg/ml、2 時間値 0.266 mcg/ml とほぼ一定の傾向を示した。尿中回収率は、60~95%と一定せず、平均77%であった。

なお、FT-207 および 5-FU の膀胱粘膜からの吸収を血清濃度で比較した場合、その吸収比率は、平均約 23:1 であり、FT-207 は 5-FU より分子量が大きいにもかかわらず、よく吸収されていた。また、FT-207 および 5-FU を同量、同濃度にして膀胱内へ注入した場合、5-FU 血清濃度は約 1:20 の比率で得られたことになる。

考 察

膀胱壁からの吸収に関する研究は、内外を問わず多くの報告がみられるが、とくに抗癌剤の経膀胱的吸収については、Jones & Swinney (1961)³⁾ の thio-TEPA に関する報告が最初のものである。その後、

抗癌剤の経膀胱吸収についての報告としては、小川の MMC (1969)⁴⁾、三品らの FT-207, 5-FU (1975)^{5,6)}、永田の ADM (1979)⁷⁾、荒木らの ACNU (1979)⁸⁾ などがあげられる。

抗癌剤の粘膜上皮からの吸収、すなわちリポイド膜の通過は、おもに単純拡散でおこなわれ、脂溶性すなわち水と脂質の分配係数の高い薬剤、イオン化率の低い薬剤が吸収効率が良い⁹⁾とされている。いっぽう、5-FU などの antimetabolites は消化管では能動輸送による吸収がおこなわれる¹⁰⁾という。膀胱粘膜上皮は、単純拡散によって薬剤が移行する¹¹⁾とされており、経膀胱吸収を律する因子としては、その他薬剤の分子量^{3,11)}や濃度、溶液の PH、膀胱壁の構造、腫瘍を有する場合は tight junction 構造の破壊度や細胞間隙の開離の程度などが考えられる。

薬剤の経膀胱吸収を証明する場合、血中濃度や胆汁濃度、さらには尿管皮膚瘻を用いて尿管尿中濃度を測定する方法が用いられるが、各薬剤の吸収の程度を比較することはきわめて困難なことといえる。なぜなら、薬剤の組織吸着性、代謝、排出経路などが実験対象の個体差などによって影響されるために、結果の比較も間接的とならざるをえないからである。今回は上にあげた3者の測定方法のうち、他の因子の介在による影響の比較的少ないと思われる血中濃度を用いて、FT-207 と 5-FU の吸収率の比較を試みた。

その結果、FT-207 (分子量約 200) の吸収効率は、経膀胱的には 5-FU (分子量約 130) の約23倍高かった。なぜこのような差があるかを考えてみると、分子量からみれば FT-207 は 5-FU より大きい、FT-207 は 5-FU よりはるかに脂溶性である。そのほかには特に両者の間で大きな違いのある要素はみられない。すなわち、単純拡散による膀胱粘膜からの吸収は、FT-207 と 5-FU に関するかぎり、分子量よりはむしろその薬剤の脂溶性によって大きく左右されることがわかる。

さて、脳血流関門の通過性は、脂溶性、イオン化率、血漿蛋白結合率などに左右され、barrier として脳神経細胞の tight junction 構造が介在するといわれている¹²⁾。脂溶性のすぐれた抗癌剤である thio-TEPA (分子量約 188)¹³⁾、FT-207, ACNU (分子量約 309) のうち、後2者が脳血流関門の通過性にすぐれており、thio-TEPA は通過しがたいとされている。しかし経膀胱的吸収に関しては、thio-TEPA が最も優れ¹³⁾、FT-207⁶⁾、ACNU⁸⁾ も他の抗癌剤に比べ良好である。

脳血流関門の通過性と経膀胱吸収の比較は、薬剤が血液を介するか尿を介するかの相違はあるが、barrier

の構造 (tight junction) が近似するために興味あるところである。多くの報告によれば、水と脂質の分配係数が低いと思われる 5-FU⁹⁾、MMC (分子量約334)⁴⁾、ADM (分子量約 580)⁷⁾、CA (分子量約 243)¹⁴⁾ などの経膀胱吸収は、分子量に関係なく、一様に血中濃度が得られていない。

以上述べた各種抗癌剤について、各報告の条件の差を一切無視し、同一濃度の溶液を膀胱に注入したと仮定した場合の経膀胱吸収の効率を血中濃度で比較すれば、thio-TEPA > FT-207 > ACNU < (MMC, 5-FU, CA, ADM) のごとき傾向があるように思われた。ここで脂溶性の優れた thio-TEPA, FT-207, ACNU だけについてみると、経膀胱吸収の程度は分子量と逆相関を示していることが興味深い。

また ADM については膀胱最表層細胞間の tight junction を破壊する性質があり⁷⁾、組織吸着性も高いため、経膀胱吸収を血中濃度のみで論ずるのは問題があることも事実であろう。

このように、抗癌剤の経膀胱吸収を電顕的超微細構造から考えてみると、第1に膀胱自由表面のリポイド膜をどれだけ通過しやすいか (thio-TEPA, FT-207, ACNU)、第2に膀胱粘膜最表層上皮間の tight junction を破壊し通過する性質がどれだけあるか (ADM) のいずれかによると推測できる⁷⁾。

今後、抗癌剤の経膀胱吸収の比較がより一定した条件のもとでなされ、このような仮説がさらに明らかにされることが望まれ、教室でも三品を中心としてこの問題にとりくんでいる。

今回の FT-207 および 5-FU の経膀胱的吸収に関する実験は、同一条件とはいえ早期膀胱腫瘍に対するものであるから、この比較を直ちに正常膀胱壁の特徴と言い切ることはできない。しかし、布施ら¹⁶⁾によれば、第1～2度移行上皮癌では、電顕的に細胞間隙の軽度増大はあるものの tight junction 構造を認めるとしており、早期膀胱腫瘍であれば経膀胱吸収に関する構造上の問題は、正常膀胱壁のそれとあまり変わらないように思われる。

FT-207 と 5-FU は化学構造上からも密接な関係にあり、FT-207 は代謝あるいは自然分解されて 5-FU に変換されるが³⁾、両者の経膀胱的吸収の相違は明らかであり、その吸収度の差は、両者の薬剤に関するかぎり、分子量とは関係なくむしろ脂溶性の差によって生じたものであろうと推測された。

結 語

早期膀胱腫瘍患者10例を5例ずつに分け、いっぽう

は FT-207 注入群 他方は 5-FU 群とし、それぞれ 2,000 mg を同一条件のもとに経尿道的に注入した。血清および尿中の FT-207, 5-FU 濃度を chemical assay 法にて測定した。その結果、経膀胱吸収に関し、FT-207 は 5-FU より約 23 倍の吸収効率があり、これは FT-207 がより脂溶性であるために膀胱最表層細胞の自由表面を通過しやすいことによるものと推測された。

文 献

- 1) Marunaka T and Umeno Y: Quantitative determination of 1,3-bis(tetrahydro-2-furanyl)-5-fluoro-2,4-ymidinedione and its metabolites in plasma by high-pressure liquid chromatography and gas chromatography-mass fragmentography. *J chromatogr* **157**: 321~330, 1978
- 2) 丸中照義・ほか：生体試料中の 1-(2-tetrahydro-furyl)-5-fluorouracil (FT-207) …… 5-fluorouracil (5-FU) の定量法. *医薬品研究* **11**: 307~313, 1980
- 3) Jones HC and Swinney J: Thiotepa in the treatment of tumors of the bladder. *Lancet* **2**: 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・ほか：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**: 613~629, 1975
- 6) 三品輝男・ほか：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・ほか：ACNU 膀胱内注入療法. *泌尿紀要* **25**: 37~41, 1979
- 9) Schanker LS and Jeffrey JJ: Active transport of foreign pyrimidines across the intestinal epithelium. *Nature* **190**: 727~728, 1961
- 10) Borzelleca JF: Studies on the mechanisms of drug movement from the isolated urinary bladder. *J Pharmacol exp Ther* **148**: 111~116, 1965
- 11) 川井 博・小川秀彌：膀胱腫瘍の化学療法. *臨泌* **24**: 1093~1099, 1970
- 12) Lewis AJ: *Mechanism of Neurological Disease*, p86, Little, Brown and Company, Boston, 1976
- 13) 富山哲郎：膀胱癌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, 1972
- 14) 小野泰道・ほか：1--D-Arabinofuranosyl cytosine の家兎膀胱内投与に関する研究. *基礎と臨床* **10**: 3268~3272, 1976
- 15) 布施裕輔・ほか：膀胱移行上皮癌の組織的電顕的研究. *日泌尿会誌* **64**: 808~828, 1973

(1982年 4 月 9 日迅速掲載受付)