

FT-207 坐剤の泌尿器悪性腫瘍への 応用に関する基礎的研究

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

荒 木 博 孝・藤 原 光 文

小 林 徳 郎・渡 辺 決

BASIC STUDY ON THE APPLICATION OF FT-207 SAPPOSITORY FOR UROGENITAL MALIGNANT TUMORS

Keiichi MIYAKODA, Teruo MISHINA, Hirotaka ARAKI,
Terufumi FUJIWARA, Tokuroh KOBAYASHI and Hiroki WATANABE

From the Department of Urology, Kyoto Prefectural University of Medicine

(Director: Prof. H. Watanabe M. D.)

FT-207 suppository was administered intrarectally to the experimental animals as well as to the clinical cases. Bioassay study of the serum, bladder wall, prostate and regional lymph nodes detected both FT-207 and 5-FU above the minimum concentration required for the total cell kill.

Intrarectal administration of this drug was proved to be rational as an adjunct treatment for urogenital malignancies. The clinical usefulness of FT-207 suppository can be greatly expected in future.

緒 言

1-(2-tetrahydrofuryl)-5-fluorouracil (以下 FT-207 と略す) は、1968年ソビエト連邦の S. A. Hiller ら¹⁾によって合成された新しい抗悪性腫瘍剤である。FT-207 は血中および組織中で、活性物質である 5-fluorouracil (以下 5-FU と略す) に変換され、長時間その濃度を保ち、抗腫瘍効果を発揮するといわれている²⁾。また毒性についても 5-FU よりはるかに低く³⁾、masked compound であるために副作用がほとんどみられないといわれている。

藤田ら⁴⁾、藤井ら⁵⁾により本邦でさかんに基礎実験がおこなわれ、時間依存性でありかつ長時間作用性の経口抗悪性腫瘍剤として、臨床的にも一躍脚光を浴びた。さらに経口剤の肝臓による first pass 効果を避け、多量連続投与をおこなうためのより副作用の少ない投与として直腸内投与が考案されるに至った⁶⁾。われわれは脂溶性である FT-207 が、直腸内投与によってリンパ行性にも吸収され、泌尿器悪性腫瘍ばかりでなくその所属リンパ節に対する化学療法としても合理的であり有効な薬剤ではないかと考え、bioassay 法を用

いてその証明を試みた。

対象および方法

動物実験としては、雑種成犬 7 頭(平均体重 8.5 kg)を用い、ケタラール麻酔下に FT-207 坐薬 1 個 (750 mg, 平均 90 mg/kg) を直腸内投与し、血液 および膀胱壁の一部を投与後 1 時間、2 時間、3 時間および 4 時間で採取した。また所属リンパ節である腸骨動脈リンパ節あるいは傍大動脈リンパ節を、投与後 1 時間、2 時間および 3 時間で採取した。さらに前立腺も、3 頭のみにおいて、投与後 3 時間で採取した。血液は遠沈によって血清を分離し、組織標本とともにただちに冷凍庫に保存した。後日、bioassay 法を用いて、それらの試料中の FT-207 と 5-FU の濃度を測定した。

次に臨床例としては、1976年11月より1977年5月までに京都府立医科大学附属病院泌尿器科に入院した前立腺腫瘍患者 11 例、膀胱癌患者 8 例および睾丸腫瘍患者 1 名を対象とした。これらの症例の手術に際して、術前 72 時間以上抗生物質および抗菌剤の投与をおこなわずに、FT-207 坐薬を 2 個 (FT-207 1500 mg 含有、平均 30 mg/kg) 投与し、腫瘍および所属リンパ節

を摘出した時に同時に採血をおこなった。これらの組織および血液は坐薬挿入2～4時間後に採取できた。動物実験と同様な操作により、bioassay法を用いてそれぞれの試料中のFT-207、5-FUの濃度を測定した。濃度測定の方法はFig. 1に示した。bioassay法には

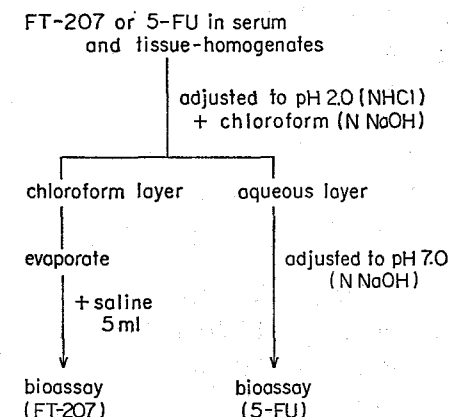


Fig. 1. Separation of FT-207 and 5-FU

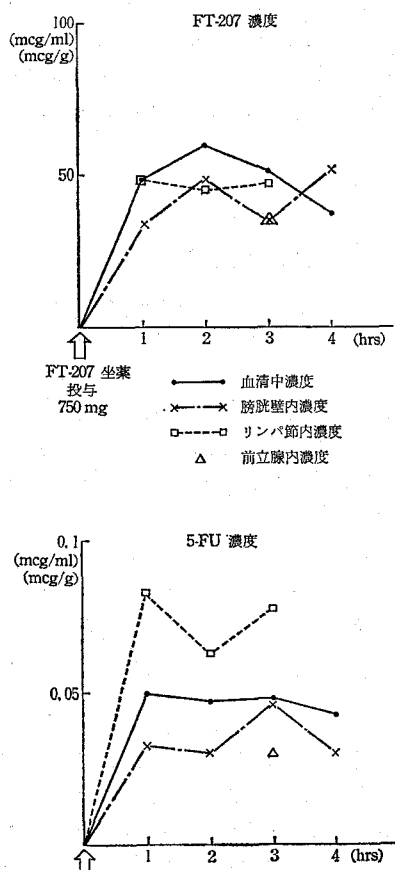


Fig. 2. 雑種成犬における成績

Staphylococcus aureus 209 株を用いた。

結 果

雑種成犬における成績はFig. 2のごとくで、FT-207と5-FUの濃度の経時的な変化を各測定値の平均値で示した。直腸内投与のFT-207は血清中に早期によく吸収され、2時間後60.5 mcg/mlと最高濃度を示し、その後は緩徐に低下した。一方、5-FU血清中濃度は1時間後0.05 mcg/mlで、その後4時間までこの高濃度を維持した。

膀胱壁内濃度はFT-207、5-FUともに血清中濃度よりもやや下まわった値を示したが、投与後4時間までじゅうぶんな高濃度を維持した。

所属リンパ節内濃度については、FT-207は血清中濃度とほぼ同様の値を示し、5-FUは血清中濃度を上まわった。

前立腺内濃度については、FT-207は3時間後35.2 mcg/g、5-FUは0.03 mg/gであり、同様によく移行していた。

臨床例における成績はFig. 3のごとくで、同じく

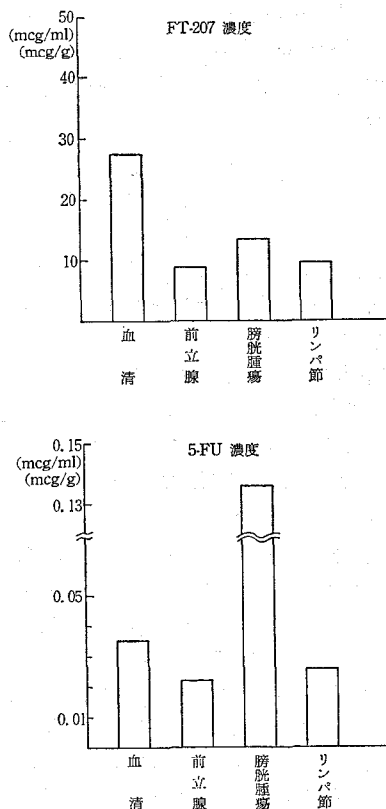


Fig. 3. 臨床例における成績 (FT-207 1500 mg 直腸内投与後2～4時間)

各測定値の平均値を示した。FT-207 坐剤 2 個直腸内投与 2~4 時間後の血清、前立腺腫瘍、膀胱癌および所属リンパ節内に含まれる FT-207 の濃度は、それぞれ 27.5 mcg/ml, 9.0 mcg/g, 13.4 mcg/g, 9.5 mcg/g であった。一方、5-FU の濃度は、それぞれ 0.035mcg/ml, 0.022 mcg/g, 0.136mcg/g および 0.025mcg/g であり、膀胱腫瘍内の 5-FU 濃度は血清中濃度の約 4 倍の高濃度を示した。

考 察

FT-207 の活性化は、藤田ら⁹⁾によれば、肝臓で最も強く、次いで筋肉、肺、腎、胃の順であり、これら各臓器の細胞内には活性化をおこす酵素が存在するであろうことが推定されている。とくに注目すべきは、体内の温度で FT-207 が自然分解し 5-FU を放出すると述べられていることである。一方、5-FU の不活性化は小腸、肝臓でとくに強いので、FT-207 を経口投与すれば、小腸から吸収されて門脈を経て肝臓に至るために不活性化されるものが多いであろうと思われる。また FT-207 を多量連続投与すると、胃腸粘膜を刺激することがある。これらの不利な点を除くために、直腸内投与が考案されたわけである。

FT-207 の直腸壁からの吸収経路をみると、血管系ではほとんど大部分が下直腸静脈から内腸骨静脈を経て下大静脈、全身へと至り、のこりの直腸膨大部より上部の部分だけが中直腸静脈より門脈を経て肝臓に至る。すなわち坐剤を直腸下部に投与することによって血中への薬物吸収が肝臓を迂回し、first pass 効果をまぬかれる利点がある。藤井ら⁸⁾は経口投与より直腸内投与のほうが FT-207 の血中濃度が高いと報告している。

直腸リンパ系においても、血管と同様に、多くは腸骨リンパ節を経て大動脈に沿って上昇し、直腸上部では腸間膜リンパ節に至る。この経路は、泌尿器悪性腫瘍の所属リンパ節と一致しており、これらに対して化学療法をおこなうのに直腸内投与は合理的な方法である。所属リンパ節にもとり込まれた FT-207 は、藤田ら⁹⁾の報告に従えば、何らかの酵素の存在や自然分解によって 5-FU となり、抗腫瘍性を発揮することが期待できる。

動物実験では、FT-207 の血中濃度、リンパ節内濃度がほぼ等しく、FT-207 は早期に吸収され、3~4 時間にわたって高濃度を維持した。これは木村ら⁸⁾の報告に類似する。この点から、吸収経路は血行性およびリンパ行性 ほぼ 同程度であることがわかる。また 5-FU の血清中濃度も投与後 4 時間にわたって約 0.05

mcg/ml とじゅうぶんな水準にあり、さらに 5-FU のリンパ節内濃度は血清中濃度を上まわっていた。膀胱壁、前立腺においてもじゅうぶんな FT-207, 5-FU の濃度が得られた。

なお FT-207 の膀胱内注入においても、その所属リンパ節内に FT-207 はよく移行し、活性化あるいは自然分解により 5-FU が高濃度に得られる⁹⁾。すなわち FT-207 は脂溶性物質のため膀胱粘膜あるいは直腸粘膜よりリンパ行性によく吸収をうけリンパ流によって所属リンパ節へ移行するのである。

臨床例でも、木村ら⁸⁾の報告と同じく、FT-207 および 5-FU のじゅうぶんな血清中濃度が得られた。とくに膀胱癌組織中の 5-FU 濃度は非常に高かったが、これは藤井¹⁰⁾のいうごとく、腫瘍細胞では 5-FU の分解が悪いために 5-FU が蓄積する傾向を示すものであろうか。そうであればこれは全く好都合といわざるを得ない。

下山¹¹⁾は、L-1210 mouse leukemia 培養細胞を用いて、FT-207 および 5-FU の殺腫瘍細胞作用を述べ、11日間薬剤と細胞を接触させておけば、FT-207 の 1~2 mcg/ml で total cell kill が可能であるとしている。すなわち、FT-207 の作用は時間依存性であり、長期間 1~2 mcg/ml 以上の濃度を保つことによって抗腫瘍性が発揮される。われわれのおこなった実験において、FT-207 坐剤の 1 回投与により、膀胱癌、前立腺癌、所属リンパ節に対して殺腫瘍細胞性を発揮するためにじゅうぶんな濃度が、少なくとも 4 時間にわたって一定して得られたことは、時間依存性である FT-207 坐剤の臨床的応用が非常に有効であることを示唆している。しかもこの坐剤は、直腸壁よりリンパ行性に吸収された FT-207 がその所属リンパ節へと移行する点において、とくに泌尿器悪性腫瘍の補助療法にとり有用であることも注目値する。

FT-207 の坐剤による臨床的応用は、近田ら⁶⁾を初めとし、中野ら¹²⁾、古川ら¹³⁾によってつぎつぎと報告され、進行癌患者に対する有効率は 25~30% とされている。われわれの教室でも、すでに臨床的応用の段階にはいっており、泌尿器進行膀胱癌患者に対して FT-207 坐剤を 1 日に 2 個 (1500 mg) ずつ長期間投与をおこなっている。いまのところ連続投与においても顕著な副作用はなく、きわめて順調にその成果を挙げつつある。その臨床結果は次の機会に報告する予定である。

結 語

動物実験および臨床例において、FT-207 坐剤の直

腸内投与をおこなったところ、血清中、膀胱壁、前立腺および所属リンパ節内に、腫瘍細胞の total cell kill に必要な最少濃度以上のFT-207, 5-FU を検出した。

また、本剤の直腸内投与が泌尿器悪性腫瘍に対する補助療法として合理的であり、今後臨床の応用がじゅうぶん期待しうる事がわかった。

本論文の要旨は第10回国際化学療法学会（1977年9月22日，スイス・チューリッヒ）および第15回 日本癌治療学会総会（1977年10月8日，福岡市）において報告した。

参 考 文 献

- 1) S.A. Hiller, R. A. Zhuk, M. J. Lidak, A. A. Zidernane: Patent Specification, 1168391.
- 2) 藤田 浩：総合臨床，20：1350, 1971.
- 3) 尾崎 隆・丸 伝章・虎谷慶子・滝川勝雄・播磨耕介：応用薬理，5：543, 1971.
- 4) 藤田 浩・小川カツイ・沢部孝昭・木村禧代二：癌の臨床，18：917, 1972.
- 5) 藤井節郎・奥田拓道・戸出英輝・渡辺信夫・多比良和基・橋本貞夫：応用薬理，8：589, 1974.
- 6) 近田千尋・坂井保信・坂野輝夫：医療，29：612, 1975.
- 7) 藤田 浩・小川カツイ・沢部孝昭・木村禧代二：癌の臨床，18：917, 1972.
- 8) 木村禧代二・仁井谷久暢・坂井保信・近田千尋・下山正徳・坂野輝夫・井深田鶴子・湊 啓輔・竹中武昭・佐々木常雄・井上雄弘：日本臨床，33：1862, 1975.
- 9) 三品輝男・都田慶一・渡辺康介・荒木博孝・渡辺 決：日泌尿会誌，67：911, 1976.
- 10) 藤井節郎：フトラフル研究会講演記録 1974（東京）
- 11) 下山正徳：FT-207 研究会記録 1972（東京）
- 12) 中野陽典・田口鉄男：癌と化学療法 2：75, 1975.
- 13) 古川喜一郎・加藤量平・花岡正儀：癌と化学療法，3：193, 1976.

（1977年12月21日受付）