経口投与された 5-Fluorouracil の効果ならびに 毒性に関する検討

宇佐美久良^{*1} 久保完治^{*2}

(受付: 1981 年 5 月 22 日) (特別掲載)

A Study on the Anti-Tumor Efficacies and Toxicities of Orally
Administered 5-Fluorouracil

Hisayoshi USAMI^{*1} and Kanji KUBO^{*2}

^{*1} Department of Pharmacy, National Nagoya Hospital

^{*2} Department of Surgery, National Nagoya Hospital

Based upon our preceeding studies which indicated the usefulness of oral administration of 5-fluorouracil, we studied on the anticancer efficacy and the toxicity of this particular usage, especially in the situation of long-term daily-dose schedule. This study is consisted of the animal experiments and the clinical trial for advanced breast cancer.

In the animal experiment, DMBA induced mammary tumor bearing S-D rats were used to assess the anti-tumor efficacy. The drug administration was made either through gastric catheter or through caudal vein. The obtained results were as follows :

1. Young S-D rats well tolerated daily oral dose 20 mg/kg/day of 5-fluorouracil longer than 400 days. The body weight growth curve of this group of rat was not so much suppressed, comparing with that of control group. Among the rats which were given same dosage through intravenous route, marked growth suppression was observed.
2. The size of DMBA mammary tumors showed significant range of shrinkage, after 30 days of oral administration of 20 mg/kg/day of 5-fluorouracil, comparing with that of non-treated group of DMBA tumor bearing rat.

^{*1} 国立名古屋病院薬剤科

〒460 名古屋市中区三の丸 4-1-1

^{*2} 国立名古屋病院外科

3. There were no differences of drug distributions to the DMBA tumors between oral administration group and intravenous administration group.
4. The response rate (UICC, 1971) among the patients with advanced breast 38%. As to the side-effects in this schedule, nausea and anorexia were the common limiting factors, but the majority of the patients well tolerated more than 6 months of medication. Myelosuppression encountered during this trial were easily controllable. Neither hepatic nor renal impairment was experienced.

Key words : 5-fluorouracil, oral administration, anti-tumor efficacy, toxicity

従来 5-fluorouracil (5-FU) は静脈内に投与されるべきものとされてきたが、^{1)~4)}その抗癌効果発現機序の面からは、持続的な血中濃度を期待でき、かつ長期間の治療に適する経口投与法がのぞましいと考えられる。著者らは、さらに、5-FU は経口的に与えた場合でも静脈内注射に匹敵する吸収がみられることを報告した⁵⁾。このことは 5-FU の経口投与法の臨床応用の有意義なことを示唆しているが、なお検討を要する点が多い。すなわち Staley⁴⁾、Nadler⁶⁾ らは 5-FU の経口投与の臨床試験を行い、下痢などの消化器系障害が多いことを報告している。また、一般に、静脈内投与の場合でも下痢がよくみられるのに、まして経口的に与えればもっと強い消化器系の障害が起こるのではないかとの考えが多い。しかし、この面での基礎研究は、ほとんど行われていないので、著者らは、長期間連続経口投与に耐える薬剤量で、果して抗腫瘍効果が期待できるかどうかの検討を、ラットを用いて、静脈内注射の場合と対比して行った。

また、動物実験の結果を検討のうえ進行乳癌患者に 5-FU を経口投与し、効果と副作用について臨床研究を行った。

研究方法

1. 動物実験

実験には、SD-JCL 系雌性ラットを使用した。5-FU は協和醸酵 K. K. の注射液 (1 ml 中 5-FU 50 mg) を水で希釈したものを与えた。経口投与は

金属カテーテルによる胃内強制注入、静脈内投与は無麻酔で尾静脈内に注射する方法による。

抗腫瘍効果の判定には、従来一般に行われている可移植腫瘍によらず、その発育速度や宿主との形態学的関係がヒトの乳癌に近い DMBA 誘発乳癌を用いた。すなわち、Huggins ら⁷⁾および Teller⁸⁾ らの方法に従って、7 週齢のラットに、それぞれ 20 mg の 7, 12-dimethylbenzanthracene (D. M. B. A.) を 1 ml のゴマ油に溶解し胃内注入し、その約 150 日後、乳癌が誘発されたものについて実験を行った。

組織内薬剤濃度の測定は、藤田⁹⁾の記載に従って、黄色ブドウ球菌 (209-P) を用いるバイオアッセイによる。

2. 臨床研究

昭和 40 年 1 月以降、国立名古屋病院外科で、経口抗癌療法に行われた手術適応を欠く原発進行乳癌と根治手術後の再発症例に 5-FU (協和醸酵 K. K. の 5-FU 注射液) 250 mg を 30 ml の蒸留水に溶かし、1 日 1 回空腹時 (午後 3 時) に連日服用せしめた。評価は 4 週間以上連続して服用した症例について行った。

効果判定規準は、UICC (国際対癌連合) 「進行乳癌における治療効果の判定規準」に準じた。すなわち、complete response (CR) はすべての病変の消失、partial response (PR) は病変の 50% 以上の縮小、no change (NC) は病変の縮小が 25% 未満または増大が 25% を越えないもの、failure (ID) は一部または全部の病変が増大するものとし、さ

らにこの他に 25%以上, 50%以下の腫瘍縮小をも有効とみなし minor response (MR) とした。

副作用は, 血液学的な検査として, 白血球 (WBC), 血小板 (PLT), および赤血球 (RBC) を, 生化学検査として, 血清ビリルビン (BIL), トランスアミナーゼ (GOT, GPT), 乳酸脱水素酵素 (LDH) およびアルカリ性ホスファターゼ (ALP) を測定して評価した。自覚的副作用としては, 調査表を患者にわたし, 毎日記入させ, それをもとにして患者に interview し, 薬剤の副作用と判断したものを評価した。

成績

1. 薬剤濃度と耐薬性 (予備試験)

5% (原液), 2.5%, 1% の 5-FU 溶液を, 100 mg/kg の割合で, 5 匹ずつのラットに胃内注入したところ, 5% では 24 hr 以上生存できず, 2.5% では死亡はみられなかったが衰弱が強く, 1% ではよく耐えた。このため, 以下の経口投与実験は 1% 液を使用することとした。

2. 亜急性毒性

体重 100 g 前後の幼若ネズミ 5 匹ずつに, 20 mg/kg/day の 5-FU を, 連日胃内注入または静

注し, 体重を計測した。その成長曲線は Fig. 1 に示したように, 薬剤投与で抑制されるが, その程度は経口投与群より静注群の方が強かった。この実験を行った 30 日の間に, 下痢や衰弱を認めたラットはなかった。実験終了時の剖検でも, 消化管その他に異常を認めなかった。

なお, コントロール群 5 匹には, 同容量の生理的食塩水を連日胃内注入した。

Fig. 1 Growth curves.

Fig. 2 Growth curves.

3. 長期連日経口投与における耐薬量

20 mg/kg/day および 30 mg/kg/day の 5-FU をそれぞれ 5 匹ずつのラットに 400 日間連日胃内注入し、その体重増加曲線を生理的食塩水のみを胃内注入した 5 匹の対照群と比較した。

20 mg 群では、すべてのラットが最後まで実験に耐え、その成長阻害も Fig. 2 のごとく軽度で、下痢もみられず元気であった。しかしながら 30 mg 群では、実験開始後 16 日、28 日、および 137 日に死亡がみられ、成長阻害も著明であった。

4. 長期耐薬量による抗腫瘍効果

前項の結果から 20 mg/kg/day を一応長期耐薬量とし、この量を連日、DMBA 乳癌を誘発したラット 15 匹に経口投与し、15 匹の無処置の発癌ラットを対照として、30 日間投与後の腫瘍直径をしらべた。その結果は Fig. 3 のごとくで、この量で充分腫瘍縮小のみられることを知った。なお、同量の 5-FU を 15 匹の担癌ラットに連日静注したが、尾部の壊死などのため、投与量が不正確になり評価の対象となし得なかった。

5. 担癌ラットにおける薬剤の生体内分布

20 mg/kg の 5-FU を、DMBA 誘発乳癌をもったラットに、経口投与または静注し、30 min, 90 min, 4 hr, 8 hr で 5 匹ずつのラットを屠殺して、薬剤の組織内濃度をしらべた。その結果は Fig. 4 のごとく、経口投与でも、静注に劣らぬ薬剤分布が腫瘍組織で認められた。なお、血液その他諸臓器における薬剤分布も、経口投与で静注に劣らぬレベルが得られた。

6. 5-FU の臨床的有効性と副作用

5-FU が経口投与された症例のうち評価に困難を伴う遠隔転移などを除外し、外表から正確に計測できる原発進行乳癌と根治手術後の胸壁や所属リンパ節の再発症例 21 例について、5-FU を単独投与し、その有効率を調査した。その結果は Tab. 1 および Tab. 2 の如くで、有効率は 38.1%であった。

5-FU の連続服用可能期間を調査したところ、単独投与の症例では、過半数が 3 カ月以上の連日内服が可能であった。また腫瘍が 25%以上縮小し

Fig. 3 Effect of oral FU on DMBA-tumor.

Fig. 4 Tissue distributions in DMBA rat after the oral dose of 20 mg/kg of FU.

たときを効果発現の時期とすると、5-FU 単独療法では平均 6 週間で効果の発現をみた (Tab. 2).

各症例とも、5-FU 投与後 2 週間まで血液学的な検査と生化学的検査が行われていて、Tab. 3 に示すようにならかなり造血機能抑制が認められたが、重篤なものは殆んど認められなかった。また生化学的検査で、血清トランスアミナーゼ高値を示すものはなかった。

5-FU 経口投与期間中の自覚的副作用は、最も懸念された下痢はみとめられず、Tab. 3 に示すように悪心・嘔吐が 43%にみられた。また、その他の副作用として頭部の脱毛が 10%に認められた。

Tab. 1 Tumor Regression Effects of "FU"

Response	[CR]	[PR]	[MR]	[NC]	[ID]	[XR]	Total
No. of Cases	5	1	2	9	3	1	21

"FU" : 5-fluorouracil 250 mg/d at 3.00 pm on fasting

Evaluation criteria :

- [C R]—complete response—complete disappearance of all known lesions for at least 4 weeks.
 [P R]—partial response—50% or more decrease of tumor size for at least 4 weeks
 [M R]—minor response—25% or more decrease of tumor size for at least 4 weeks
 [N C]—no change—stable state, decrease of tumor size less than 25% and tumor enlargement less than 25%
 [I D]—increasing disease—appearance of new neoplastic lesions, or tumor enlargement more than 25%
 [X R]—mixed response—some regress while others progress.

Tab. 2 Response Rates, Onset and Duration of Effects and Medication Period of "FU"

Response rate (%)		(Mean weeks)			No. of Evaluated Cases
CR + PR	CR + PR + MR	Effect Continuation	First Response	Medic. Period	
28.6	38.1	20.5	6.0	12.2	21

Tab. 3 Incidence of Toxic Responses (%)

Leucopenia	Thrombopenia	Hepatic	Renal	Cystitis	Stomatitis	Nausea & vomiting	Alopecia
29	0	29	0	0	0	43	10

Toxicities, the following data were regarded as toxic responses.

(1) Myelosuppression:

leucopenia, WBC less than 3,000/cmm, thrombocytopenia, PLT less than 75,000/cmm, anemia, RBC less than 3.5 M/cmm, HGB less than 10 g/dl.

(2) Hepatic impairment: when elevated above the following levels.

BIL 0.8 mg/dl, GOT 40 u/ml, GPT 30 u/ml, LDH 400 u/ml, ALP 20 u/ml.

(3) Renal disorder:

Proteinuria, BUN above 20 mg/dl, c-nin above 1.5 mg/dl

(4) GI disturbance: transient anorexia was not counted as toxic.

考 察

5-FU の経口投与法を臨床に応用する際もっとも懸念される副作用は、冒頭にも述べたごとく、消化管の障害であり、第二は高濃度の薬剤が門脈系を通過して肝に到達するので、肝障害であろう。体重は、このような消化管の障害や肝の障害を推測する一つの指標となり得るものと考えられる。

亜急性毒性の検討に際して得た成績では、経口投与した群の方が、同量の 5-FU を静脈内に与えた群より、成長阻害が軽度であった。すなわち、経口的に与えられた 5-FU が最初に高濃度で接触する消化管粘膜や肝などの局所的な障害は、問題にしくなくてもよいのではないかと考えられる。経口投与の場合の体重増加の抑制は、静注の際と同様、全身的一般的な毒性の現れとするのが自然であると考えられる。なお、この点については、前報⁵⁾において述べたように、水溶液とし経口的に与えられた 5-FU は、主として胃から吸収されて小腸には殆んど到達しないので、消化吸収に大きな影響を与える小腸大腸の障害が少ないのかもしれない。また胃粘膜はこの種薬剤によく耐える力をもっているため、栄養障害が少ないとも推測できる。

次に、著者らがよく取り扱っている手術不能の乳癌や手術後再発乳癌などの場合、その進行がかなり緩和なものが多い。実地临床上、このような症例には可及的長期間抗癌療法を行った場合、すぐれた効果が得られることをしばしば経験している。内服抗癌療法は、外来通院で治療を続行できるので、この点からも有意義と考えられる。そこで、どの程度の投与量まで長期投与に耐え得るか、また何か予期しない障害が起こらないかなどについての検討を 400 日間にわたる経口投与実験で行った。この実験で、ラットは予想以上の大量の投与量に耐え 20 mg/kg/day までの量では下痢も起こらないことを知った。

この結果は、5-FU の内服投与法を臨床に応用することの有用性を示唆するものであると考えられる。なお、この投与実験終了時の剖検で 5-FU

により誘発されたと考えられる悪性腫瘍は発見できなかった。

そこで、この長期連用の可能な投与量で、抗腫瘍効果はどの程度期待できるだろうか、また腫瘍組織にとり込まれる薬剤量は、静脈内に投与した場合とくらべてどんなものだろうかの検討を試みた。この際、通常抗腫瘍性の検定に用いられる可移植性腫瘍は発育速度が速やかでこの実験には適しないと考えられた。また実地臨床では、根治手術後再発予防に用いる場合以外は、相当大きく増殖して手術のできないほどになったものが治療の対象となる。そこで著者らは、宿主との形態学的関係もヒトの乳癌によく似た像を示すことの多い DMBA 乳癌で、ある程度まで発育したものを用いて、腫瘍直径の変化を観察した。この結果も、連日経口投与で相当の効果がみられ、経口投与法を臨床に応用することを支持することができると思われた。さらにこの投与量で、DMBA 乳腺腫瘍の組織にみられる薬剤の濃度は、経口投与でも静注に決して劣らない値が得られた。

なお、予備試験で 5-FU がその濃度によって毒性を異にするという結果を得たが、これは予想できなかったことで、今後さらに確かめることが必要であると考えている。

基礎実験の結果から、5-FU の経口投与が水剤の形で行われている限り、心配された副作用もなく、抗腫瘍効果も大きいことがわかったので臨床使用を試みた。今まで 5-FU の経口投与については、胃癌などを対象とした症例は多いが、乳癌の症例はきわめて少ない。我々が対象とした乳癌患者は消化器の障害を伴うことが少ないので、消化器癌などのように薬物吸収に個体差を生ずることが少なく、経口投与の有効性を評価するのに適しているし、外表から正確に腫瘍縮小効果を計測出来る利点をもっている。一般に抗癌化学療法は、患者のそのときの症状に対して最も有効性が高いと思われる療法が行われるので、通常多剤併用療法が多く、従って、これまでに乳癌患者に対する 5-FU の単独経口投与の臨床成績は非常に少なく、著者らの得た成績と対比することは出来

ない。しかし PR 以上を有効とした Carter ら¹⁰⁾の集計によると、5-FU 静注では 28%の有効率があったとしているので、我々の成績も同様の規準で評価すると有効率は 28.6%となり、経口投与で静注と殆んどかわらない成績が得られたことになる。

また中津ら¹¹⁾は 5-FU を乳癌に経口投与した場合に全身的な有効性を示唆しているし、花岡ら¹²⁾は乳癌の著効例を経験したと報告している。以上のような臨床成績は 5-FU の経口投与導入の有用性を示すものと考えられる。

5-FU の経口投与時の毒性は、抗癌剤一般にみられる骨髓造血機能抑制、肝機能障害、腎機能障害、消化管症状、口内炎などである。静脈内投与の時と同様骨髓造血機能抑制は比較的軽度で、3 カ月以上 2,000/mm² の白血球減少はみられず連用可能であった。

5-FU 経口投与の際は、門脈血中および肝内濃度が静脈内投与の際より高いことから慢性あるいは急性肝障害の発生が懸念されたが、各種生化学検査の成績からその危惧のないことが明らかとなった。

静脈内投与で、60%もの高頻度で経験した頑固な下痢が、経口投与ではもっと高率に出現するのではないかという心配が大きかったが、実際には 21 例中下痢を認めた症例はなく、悪心、嘔吐が 43%に認められたが、軽度で服薬を中止した例はなかった。

著者らの行った動物実験および臨床研究の結果から、5-FU の経口投与は、抗腫瘍効果の点からみても、副作用の点からみても、静注と同等もしくはそれ以上の有用性が認められ、寛解期の患者に対する化学療法剤の投与方法としては非常に有意義である。

なお、今後は 5-FU の masked type である futraful (FT 207) および 1-hexylcarbamoyl-5-fluorouracil (HCFU) の経口投与と、5-FU の経口投与について、至適投与量での効果ならびに毒性について比較検討したい。

結 論

1. 20 mg/kg/day の 5-fluorouracil を経口的に与えた場合の、幼若ラットの成長阻害は、同量を静脈内に与えた場合より軽度であり、経口投与により特に消化管障害や肝障害が増強するとはいいにくい。

2. ラット (SD-JCL 雌) は 20 mg/kg の 5-fluorouracil 連日経口投与に 400 日以上耐える。

3. ラットに D. M. B. A. で誘発した乳腺腫瘍は、20 mg/kg/day の 5-fluorouracil を 30 日間経口的に与えることで、著明な縮小をみた。

4. 20 mg/kg の 5-fluorouracil を経口投与した場合の D. M. B. A. 乳腺腫瘍組織内の薬剤分布は、同量を静脈内に与えた場合にくらべ劣らない。

5. 臨床応用の結果は、有効率 38.1%で、副作用として最も懸念された下痢も殆んどなく、肝障害の危惧もなく、骨髓造血機能抑制も比較的軽度である。

本研究にあたり御指導いただいた岐阜薬科大学杉浦衛学長、国立名古屋病院木村禧代二院長に深甚の謝意を表します。

本稿の要旨は一部、第 2 回臨床薬理学研究会において発表し、速報紙「医学と生物学、86:77-81 (1973).」に掲載した。

文 献

- 1) Heidelberger, C., Griesbach, L., Montag, B. J. et al.: Studies on fluorinated pyrimidines II. Effects on transplanted tumors. *Cancer Res.*, **18**: 305-317 (1958).
- 2) Heidelberger, C. and Ansfield, F. T.: Experimental and clinical use of fluorinated pyrimidines in cancer chemotherapy. *Cancer Res.*, **23**: 1227-1243 (1963).
- 3) Chaudhuri, N. K., Mukherjee, K. L. and Heidelberger, C.: Studies on fluorinated pyrimidines VII. The degradative pathway. *Pharmacol.*, **1**: 328-341 (1959).
- 4) Staley, C. J., Hart, J. T. V. Hagen, F. et al.: Various methods of administering 5-fluorouracil. *Cancer Chemotherapy Reports*, **20**: 107-112 (1962).
- 5) 久保完治, 田村潤, 宇佐美久良ほか: 経口およ

- び経静脈的に投与された 5-Fluorouracil ならびにリポタイドの生体内分布. 医学と生物学, **86** : 69-72 (1973).
- 6) Nadler, S. H. Oral administration of fluorouracil. Arch. Surg. (Chicago), **97** : 654-656 (1968).
 - 7) Charles Huggins, H., Grand, L. H. and Brilantes, F. P. : Mammary cancer induced by a single feeding of polynuclear hydrocarbons and its suppression. Nature (London), **189** : 204-207 (1961).
 - 8) Teller, M. N., Stock, C. C., Stohr, G. et al. : Biologic characteristics and chemotherapy of 7, 12-dimethyl[α]anthracene-induced tumors in rats. Cancer Res., **26** : 245-252 (1966).
 - 9) 藤田浩 : 抗癌剤の Bioassay について, メディアサークル, **92** : 259-270 (1967).
 - Livingston, R. B. and Carter, S. K. : Single agents in cancer chemotherapy, 1st ed., Plenum, New York, pp. 195-226 (1970).
 - 10) 中津喬義, 植松義和, 鈴木吉太郎 : 共同研究による 5-FU Dry Syrup 経口投与の臨床成績. 癌と化学療法, **2** : 131-135 (1975).
 - 11) 花岡正儀, 古川喜一郎 : 5-FU 経口剤による癌患者の治療経験. 診療と新薬, **11** : 129-135 (1974).