

5-Fluorouracil の経口投与による抗腫瘍効果

穴田久雄・芦沢 忠・中村信雄

協和醸酵工業株式会社富士工場医薬研究所

(昭和 49 年 2 月 21 日受付)

5-Fluorouracil (以下、5-FU と略す) は 1956 年 DUSCHINSKY¹⁾によりピリミジン骨格を有する代謝拮抗剤として合成され、HEIDELBERGER²⁻⁴⁾を中心として基礎的、臨床的試験が行なわれた結果、優れた抗腫瘍性が認められ、以後広く使用されている制癌剤である。

現在 5-FU は主として静脈内への点滴投与によつて使用されているが、腸管からの吸収が良いところから⁵⁾、さらには治療の便宜上から内服療法の検討もなされてきた。しかし 5-FU は経口投与した場合、静脈内投与よりも不活性化の割合が強い^{2,3)}、あるいは消化管障害が強いとの懸念から一部錠剤の臨床試験⁶⁾が試みられただけで、充分な臨床評価がなされていなかった。最近 LAHIRI⁷⁾、BATEMAN⁸⁾は 5-FU を液剤として経口投与し、消化器系癌を中心とする腺癌に対して、優れた効果を報告している。わが国では、久保らが基礎的な検討から^{9,10)}、5-FU の経口投与が臨床应用到有意義であることを示唆している。また中津ら¹¹⁾も消化器系癌に対して 5-FU の注射剤の経口投与を試み、安全で簡便なところから、通院治療に有効であると報告している。今回われわれは実験腫瘍のレベルで、5-FU の経口投与による抗腫瘍効果を、静脈内投与による効果と比較しながら種々検討し、興味ある結果を得たので報告する。

実験材料および実験方法

1. 試料溶液の調製と投与

5-FU は蒸留水に溶解して使用した。投与量は経口および静脈内投与ともに、マウスは体重 20 g 当り 0.5 ml、ラットは体重 100 g 当り 0.5 ml とした。経口投与は胃ゾンデによる投与、静脈内投与は尾静脈内注射を行なった。

2. 実験腫瘍に対する治療実験

a) Leukemia L 1210 : L 1210 腹水細胞を滅菌ハンクス液にて希釈し、 10^5 個を CDF マウス (19~23 g) の腹腔内に移植した。1 群 5 匹とし移植 24 時間後から 1 日 1 回 7 日間 5-FU を経口、あるいは静脈内投与し、対照群は無処置とした。薬剤投与群の対照群に対する平均生存日数の割合を抗腫瘍性の指標とした。

b) Sarcoma 180 結節型 : 腫瘍組織片移植後 7 日目のマウスから良好な腫瘍を摘出して、約 2 mm 立方の腫瘍細片とし、移植針にて dd マウス (♂ 18~22 g) の左腋

窩部皮下に移植した。1 群 10 匹とし、移植 24 時間後から 1 日 1 回 9 日間 5-FU を経口、あるいは静脈内投与し、対照群は無処置とした。10 日目のマウスを屠殺して腫瘍を摘出し、その重量を測定した。薬剤投与群の対照群に対する平均腫瘍重量の割合を抗腫瘍性の指標とした。

c) YOSHIDA Sarcoma 結節型 : YOSHIDA Sarcoma 腹水細胞 5×10^6 個をドンリュウラット (♂ 100~120 g) の右腹側部皮下に移植した。以下、実験方法は b) と同様であるが、5-FU は 1 日 1 回 7 日間投与し、8 日目に腫瘍重量を測定した。

d) YOSHIDA Sarcoma 腹水型 : YOSHIDA Sarcoma 腹水細胞を滅菌ハンクス液で希釈し、 5×10^6 個をドンリュウラット (♂ 100~120 g) の腹腔内に移植した。1 群 10 匹とし、以下実験方法は a) に準じた。

e) EHRlich Carcinoma 腹水型 : EHRlich carcinoma 腹水細胞を滅菌ハンクス液で希釈して 5×10^6 個を dd マウス (♂ 21~23 g) の腹腔内に移植した。以下実験方法は a) に準じた。

f) マウス乳癌 KSP-1 : マウス乳癌 KSP-1 は C_3H ♀ マウスに自然発生した乳癌で、現在皮下移植で安定に継代されている腫瘍系である。この腫瘍系は平均生存日数が約 40 日と腫瘍増殖が遅いため、薬物の長期間投与の実験に適している。16 代移植後 25 日目の良好な腫瘍を摘出して約 2 mm 立方の腫瘍細片とし、移植針にて C_3H マウス (♀ 18~22 g) の右腹側皮下に移植した。1 群 10 匹とし、移植後 7 日目、腫瘍が米粒大に成長した時期から 5-FU を 3 週間連日経口投与し、対照群には連日水道水を経口投与した。抗腫瘍性は腫瘍の長径と短径の平均値から腫瘍増殖曲線を求め、対照群と薬剤投与群を比較した。

3. 末梢白血球数の測定

1 群 10 匹の dd マウス (♂ 19~21 g)、あるいは 1 群 6 匹のドンリュウラット (♂ 100~120 g) に 5-FU を 1 日 1 回 9 日間、経口、あるいは静脈内投与し、経口的に眼窩静脈から採血し、東亜ワイヘム 7 にて溶血後、マイクロセルカウンター (東亜医用電子) を用いて白血球数を測定した。結果は血液 mm^3 あたりの平均白血球数を求め、薬剤投与前の平均白血球数に対する百分率で示し

た。

4. 5-FU の腫瘍内濃度

移植後7日目の Sarcoma 180 担癌マウスに 5-FU 50 mg/kg を経口あるいは静脈内投与して、0.5, 1, 4, 8, 16, 24 時間後にそれぞれ1群3匹を屠殺し、腫瘍を摘出した。ついで腫瘍をホモジナイズ後、ホモジネートに4%の過塩素酸を加えて酸可溶性画分を得、これをカセイカリで中和した抽出液中の 5-FU を *Staphylococcus aureus* 209 P 株を試験菌とした生物学的定量法で測定した。また投与後 15, 30, 60 分の血液を採取し、血漿中の 5-FU を同様に測定した。培地には感受性ディスク

用培地を使用し、カップ法でおこなった。

腫瘍内には 5-FU のほかに Fluorouridine や Fluorouridinemonophosphate などの活性代謝産物が存在^{3,12)}し、抗菌活性を示す¹³⁾ことが知られているが、本実験では一括して 5-FU として測定した。

実験結果

1. 実験腫瘍に対する治療成績

a) Leukemia L 1210

Table 1 は Leukemia L 1210 に対し、5-FU を経口投与あるいは静脈内投与したときの抗腫瘍効果を示したものである。経口投与群と静脈内投与群はそれぞれ 40

Table 1 Effects of 5-FU on the lifespan of mice bearing Leukemia L1210 by oral or intravenous administration

	Route	Dose (mg/kg/day)	Frequency	Average survival days	T/C *
Control		untreated		8.0	—
	P. O.	10	7	8.6	1.08
		20	7	10.4	1.30
		30	7	12.0	1.50
		40	7	13.8	1.73
		50	7	10.0	1.25
5-FU	I. V.	10	7	9.8	1.22
		20	7	11.6	1.45
		25	7	12.8	1.60
		30	7	9.6	1.20

*: Treated/Control

Table 2. Effects of 5-FU on the tumor growth of Sarcoma 180 by oral or intravenous administration

	Route	Dose (mg/kg/day)	Frequency	Body weight change (g)	Average tumor weight (g) *	T/C **
Control		untreated		+5.5	2.22±0.99	—
	P. O.	20	9	+4.1	1.60±0.81	0.72
		30	9	+2.4	0.80±0.36	0.36
		40	9	+0.8	0.13±0.12	0.06
5-FU	I. V.	10	9	+5.5	0.88±0.58	0.40
		15	9	+4.7	0.45±0.28	0.20
		20	9	+3.0	0.15±0.09	0.07

*: Mean±S.D. Tumor weights were measured on the 10th day.

** : Treated /Control

mg/kg, 25 mg/kg の連投でもつとも良い成績を示しているが, 50 mg/kg, 30 mg/kg の連投では毒性のために延命効果が認められなかつた。この結果は, 経口投与と静脈内投与の有効量には2倍近くの差があることを示唆している。

c) Sarcoma 180 結節型

Table 2 はマウス結節腫瘍 Sarcoma 180 に5-FU を経口投与したときと, 静脈内投与したときの抗腫瘍効果

を比較したものである。5-FU の投与量は L 1210 の成績を考慮して, 経口投与は静脈内投与のそれぞれ2倍量とした。経口投与 20 mg/kg と静脈内投与 10 mg/kg の抗腫瘍効果を比較すると静脈内投与が優れていたが, 経口投与 30 mg/kg, 40 mg/kg は静脈内投与 15 mg/kg, 20 mg/kg にそれぞれ対応する効果を示した。また体重増加の抑制は経口投与 40 mg/kg に強く認められた。

c) YOSHIDA Sarcoma 結節型

Table 3 Effects of 5-FU on the tumor growth of YOSHIDA sarcoma solid type by oral intravenous administration

	Route	Dose (mg/kg/day)	Frequency	Body weight change (g)	Average tumor weight (g)*	T/C**
Control		untreated		+18.5	3.64±1.10	—
	P. O.	20	7	+15.5	2.48±0.62	0.68
		30	7	+ 1.0	1.76±0.92	0.48
		40	7	-13.9	0.98±0.43	0.27
5-FU	I. V.	10	7	+18.2	2.25±0.62	0.62
		15	7	+ 4.2	2.06±0.43	0.57
		20	7	+ 5.3	1.26±0.77	0.35

*: Mean±S. D. Tumor weights were measured on the 10th day.

** : Treated/Control

Table 4 Effects of 5-FU on the life span of animals bearing ascitic tumors by oral or intravenous administration

Tumor	Route	Dose (mg/kg/day)	Frequency	Average survival days	T/C	
EHRlich ascites carcinoma	Control	untreated		15.7	—	
		P. O.	5	7	18.7	1.19
			10	7	17.7	1.13
	5-FU	P. O.	20	7	18.0	1.15
			I. V.	5	7	17.1
		10		7	17.3	1.10
		20		7	16.6	1.06
YOSHIDA sarcoma ascites type	Control	untreated		8.7	—	
		P. O.	20	7	8.5	0.98
			30	7	9.1	1.05
	5-FU	P. O.	40	7	8.4	0.97
			5-FU	10	7	8.3
		20		7	8.8	1.01
		30		7	8.7	1.00

Table 3 はラット結節腫瘍 YOSHIDA Sarcoma に対して、5-FU を経口投与したときと静脈内投与したときの抗腫瘍効果を比較したものである。5-FU の投与量は b) と同様に経口投与においては静脈内投与量の倍量とした。経口投与 20, 30, 40 mg/kg の抗腫瘍効果は静脈内投与 10, 15, 20 mg/kg のそれとほぼ対応する効果を示した。しかし、経口投与 40 mg/kg では体重減少が強かった。

d) EHRLICH carcinoma, YOSHIDA sarcoma 腹水型

Table 4 は EHRLICH carcinoma 腹水型, YOSHIDA Sarcoma 腹水型に対する 5-FU の経口投与, あるいは静脈内投与による延命効果を示したものである。5-FU は経口投与, 静脈内投与ともにほとんど延命効果を示さなかつた。

e) マウス乳癌 KSP-1

マウス乳癌 KSP-1 に対する 5-FU の経口投与による抗腫瘍効果を Fig. 1 に図示した。移植後 7 日目から 5-FU 20 mg/kg, あるいは 30 mg/kg を連日経口投与したが、体重増加の抑制は少なく、3 週間の長期投与が可能であった。腫瘍の成長を経時的に測定して比較すると、5-FU 投与群は対照群に比して明らかな腫瘍増殖の抑制が認められた。とくに 5-FU 30 mg/kg 経口投与群において腫瘍の増殖抑制が顕著であった。

Fig. 1 Effects of 5-FU on the tumor growth of mammary carcinoma KSP-1 by oral administration

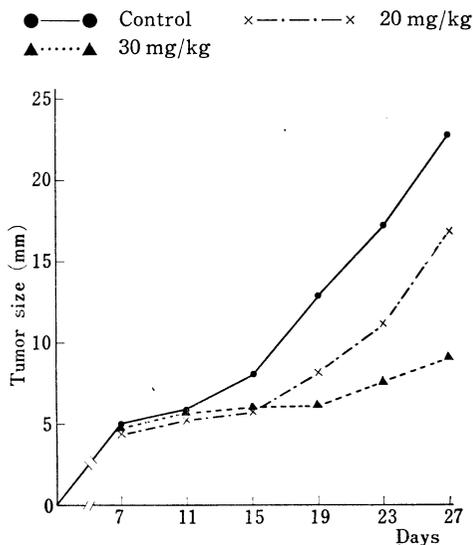
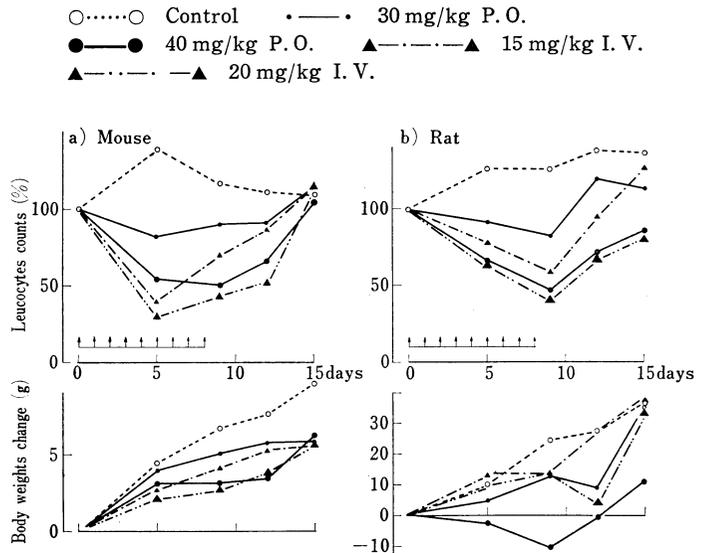


Fig. 2 Leucocytes counts in the peripheral blood after oral or intravenous administration



2. 末梢白血球数に対する影響

5-FU の Sarcoma 180, および YOSHIDA sarcoma に対する抗腫瘍効果において、経口投与による 30 mg/kg, 40 mg/kg と静脈内投与による 15, 20 mg/kg がほぼ対応していたのでこれらの投与量における白血球数の変動を測定し、両投与方法による抗腫瘍効果と副作用の関係を比較した。

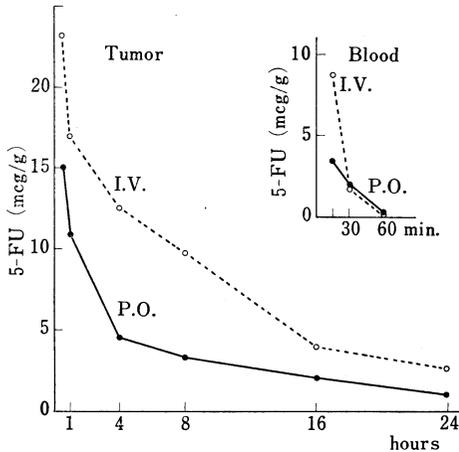
Fig. 2 a) は正常マウスに 0 日から 8 日まで 9 日間 5-FU を経口投与, あるいは静脈内投与し, 0, 5, 9, 12, 15 日目の白血球数と体重を測定した結果を図示したものである。図から経口投与群は静脈内投与群と比較して、白血球減少は弱いことが明らかになった。また体重増加の抑制には顕著な差がなかつた。5-FU 投与終了後は両投与群とも 1 週間以内に白血球数の回復が認められた。Fig. 2 b) は正常なドンリュウラットを用いておこなった実験の結果を図示したものである。マウスの場合と同様に経口投与群は静脈内投与群と比較して、白血球の減少が弱いことが明らかになった。いつぼう、体重増加の抑制はやや強いことが観察された。

3. 5-FU の腫瘍内濃度

実験腫瘍系において、5-FU を経口投与したときの抗腫瘍効果が、静脈内投与時のそれよりも劣っていたため、両投与方法による 5-FU の腫瘍内濃度を比較した。Fig. 3 は Sarcoma 180 担癌マウスに 50 mg/kg の 5-FU を経口, あるいは静脈内投与後腫瘍内の 5-FU 濃度を経時的に測定した結果を図示したものである。図で明らかにように、5-FU を経口投与したときの腫瘍内 5-

Fig. 3 Concentration of 5-FU in the blood and tumors after oral or intravenous administration of 5-FU in Sarcoma 180 bearing mice

Administered edos of 5-FU : 50 mg/kg



5-FU 濃度は静脈内投与時のそれよりも低く、約 1/2 程度であつた。また血中の 5-FU 濃度は急速に低下し、消失しているのに比し、腫瘍内 5-FU 濃度は投与方法にかかわらず、投与 24 時間後も持続していることが明らかになつた。

考 察

5-FU を経口投与した場合、同じ投与量を静脈内投与したときとくらべて抗腫瘍効果が劣ることは、HEIDELBERGER ら²⁾によつても報告されている。これは消化管から吸収された 5-FU が分解がもつとも強くおこなわれる肝臓³⁾をまず経由するため、腫瘍に到達する 5-FU 量が静脈内投与時よりも減少していることによるものと思われる。Fig. 3 に示したとおり、経口投与時の腫瘍内 5-FU、ならびにその活性代謝産物の濃度が静脈内投与時の約 1/2 であることは、これをうらづけている。しかし、著者らは投与量を増加させることによつて、静脈内投与時に匹敵する抗腫瘍効果が得られることを明らかにした。すなわち、L 1210, Sarcoma 180, YOSHIDA sarcoma の実験腫瘍系では静脈内投与時の約倍量の 5-FU を経口投与することにより、同程度の効果を得ることができた。また自然発生のマウス乳癌に対しては長期間の連続経口投与によつて、腫瘍の増殖を顕著に抑制することができた。EHRlich carcinoma, YOSHIDA sarcoma の腹水型腫瘍に対しては、経口投与も静脈内投与も延命効果を示さなかつたが、腹腔内投与した場合、強い延命効果を示すことは HEIDELBERGER ら²⁾によつて確認されている。5-FU を経口投与、あるいは静脈内投

与したときは腹腔内への 5-FU の分布量が低下するため、腹水腫瘍には無効となるものと思われる。

副作用に関しては、マウスとラットにおいて同程度の抗腫瘍効果を示す 5-FU 量を経口投与、あるいは静脈内投与して比較した。その結果、白血球減少は静脈内投与時のほうが強いことを明らかにした。いつぼう、体重増加の抑制は経口投与時にやや強い傾向が認められた。とくにラットにおいてこの傾向が強く、マウスよりも 5-FU の消化管障害が強く発現することを示唆しているものと思われる。また 5-FU は血中からの消失が急速であることが知られているが¹⁴⁾、腫瘍内濃度はさらに長時間持続していることを Fig. 3 に示した。この結果は CHADWICK¹²⁾ らが、L 1210 結節型腫瘍において、5-FU を静脈内投与したときの腫瘍内 5-FU ならびにその活性代謝産物が長時間持続していることを明らかにした報告を支持するものである。5-FU とその活性代謝産物の腫瘍内における持続性は、間歇投与が有効であり、しかもこの投与方法により副作用が軽減できる可能性を示している。実際に臨床のレベルでは JACOBS ら¹⁵⁾が週 1 度の静脈内投与の有効性を明らかにしており、BATEMAN ら⁸⁾も週 1 度の経口投与によつて、転移性肝癌に対して著効を示した例を報告している。

5-FU の経口投与時における生体内動態については検討中であるが¹⁶⁾、上記の実験腫瘍に対する成績は 5-FU の内服療法が投与量、投与間隔を適宜選択することによつて、静脈内投与に匹敵する効果を示し、かつ副作用も軽減できる可能性を示唆したものと思われる。

結 論

1. 5-FU は経口投与でも投与量を約 2 倍量に増加させることで、Leukemia L 1210, Sarcoma 180, YOSHIDA sarcoma に対し、静脈内投与に匹敵する抗腫瘍効果を示した。

2. 5-FU は 3 週間連日経口投与することで、マウス乳癌に強い抗腫瘍効果を示した。

3. 5-FU を経口投与したときの腫瘍内 5-FU 濃度は静脈内投与時の約 1/2 であつた。また腫瘍内 5-FU 濃度は血中濃度よりも長時間持続した。

4. 抗腫瘍効果が近似する投与量において、経口投与時のほうが静脈内投与時よりも白血球減少は弱い傾向を示したが、体重増加の抑制は強い傾向を示した。

謝 辞

本研究にあたり、終始御協力いただいた平野水恵氏、化学療法実験室の方々、ならびに御指導いただいた研究所長 田中正生博士、丸茂博大氏に厚く感謝します。

文 献

1) DUSCHINSKY, R.; F. PLEVEN & C. HEIDELBER-

- GER : The synthesis of 5-fluoropyrimidine. J. Am. Chem. Soc. 79 : 4559~4560, 1967
- 2) HEIDELBERGER, C.; L. GRIESBACH; B. J. MONTAG; D. MOOREN & O. CRUZ : Studies on fluorinated pyrimidines. II. Effects on transplanted tumors. Cancer Res. 18 : 305~317, 1958
 - 3) CHAUDHURI, N. K.; K. L. MUKHERJEE & C. HEIDELBERGER : Studies on fluorinated pyrimidines. VII. The degradative pathway. Biochem. Pharmacol. 1 : 328~341, 1959
 - 4) CURRERI, A. R.; F. J. ANSFIELD; F. A. MCIVER; H. A. WAISMAN & C. HEIDELBERGER : Clinical studies with 5-fluorouracil. Cancer Res. 18 : 478~484, 1958
 - 5) COLE, D. R.; L. M. ROUSSELOT; J. SLATTER & A. J. CONTE : Absorption patterns of intraluminal 5-fluorouracil in the isolated right colony of the dog. Surgery 55, 2 : 252~257, 1964
 - 6) STALEY, C. J.; J. T. HART; F. V. HAGEN & F. W. PRESTON : Various methods of administering 5-fluorouracil. Cancer Chemother. Rep. 20 : 107~112, 1962
 - 7) LAHIRI, S. R.; G. BOILEAU & T. C. HALL : Treatment of metastatic colorectal carcinoma with 5-fluorouracil by mouth. Cancer 28.4 : 902~906, 1971
 - 8) BATEMAN, J. R.; R. P. PUGH *et al.* : 5-Fluorouracil given once weekly : Comparison of intravenous and oral administration. Cancer 28.4 : 907~913, 1971
 - 9) 久保完治, 田村 潤, 他 : 経口および経静脈的に投与された 5-fluorouracil ならびにそのリボタイドの生体内分布. 医学と生物学 86.1 : 69~72, 1973
 - 10) 久保完治, 田村 潤, 他 : 経口投与された 5-fluorouracil の効果ならびに毒性に関する検討. 医学と生物学 86.1 : 77~81, 1973
 - 11) 中津喬義, 佐藤次良, 他 : 5-FU 注射剤の経口投与。癌の臨床 19.10 : 986~993, 1973
 - 12) CHADWICK, M. & W. I. ROGERS : The physiological distribution of 5-fluorouracil in mice bearing solid L 1210 lymphocytic leukemia. Cancer Res. 32 : 1045~1056, 1972
 - 13) 久保完治, 田村 潤, 他 : 5-Fluorouracil 投与後生体内に証明される 3 種類の抗菌物質, 続報. 医学と生物学 86.1 : 63~68, 1973
 - 14) 藤田 浩 : Bioassay 法による抗癌剤の体内分布, 排泄, 不活性化の特性について. 総合臨床 20.7 : 1350~1359, 1971
 - 15) JACOBS, E. M.; J. R. BATEMAN *et al.* : Treatment of cancer with weekly 5-fluorouracil. Proc. Amer. Ass. Cancer Res. 8 : 34 (abstr.) 1967
 - 16) 穴田久雄, 中村信雄 : 投稿準備中

STUDIES ON ANTITUMOR EFFECTS OF 5-FLUOROURACIL BY ORAL ADMINISTRATION

HISAO ANADA, TADASHI ASHIZAWA and NOBUO NAKAMURA
Pharmaceutical Research Laboratories, Fuji Plant,
Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd.

Antitumor effects of 5-FU by oral administration were studied using several experimental tumors and compared with the effects when given intravenously.

1. When about two times dose of 5-FU was given orally, its antitumor effect was comparable to the effect when given intravenously in Leukemia L-1210, solid tumors of Sarcoma 180 and YOSHIDA sarcoma.

2. Oral administration of 5-FU daily for 3 weeks inhibited markedly the growth of mammary carcinoma KSP-1.

3. The concentration of 5-FU in the tumor when given orally was lower about two times than that when given intravenously, and the level of 5-FU concentration in the tumor remained longer than the blood level of 5-FU.

4. The leucocyte depression caused by the oral administration of 5-FU was weaker than that by the intravenous administration at the dose of the approximately same antitumor effect.

In the both routes the depression of the increase in the body weight was observed, but slightly stronger in the oral administration.