

## 5-fluorouracil の投与スケジュールと抗腫瘍効果の関係

—ヌードマウス移植ヒト消化器癌3株の検討—

花谷 勇治・小平 進・浅越 辰男・三吉 博・長岡 信彦

帝京大学第一外科\*

(平成7年6月16日受付・平成7年8月7日受理)

我々は5-fluorouracil (5-FU) に高感受性の胃癌株 (SC-1-NU) を用い、5-FU の総投与量を同一にした場合、大量間歇投与は少量連日投与より優れた抗腫瘍効果を示すことを報告した。今回はこの現象が他の腫瘍でも観察されるか否かを知るために、ヌードマウス移植ヒト胃癌1株 (St-4) および結腸癌2株 (Co-3, Co-4) を用いて追加検討を行った。ヌードマウス皮下に移植した腫瘍が100~300 mg に達した時点より、5-FU を連日あるいは4日毎に腹腔内投与した。10 mg/kg および20 mg/kg の5-FU を連日投与した場合のT/C比の最小値は、St-4では93.0%および67.5%、Co-3では73.6%および40.3%、Co-4では96.7%および98.7%であり、いずれも5-FUには低感受性と判定された。5-FU 40 mg/kg を4日毎に投与した場合のT/C比の最小値はSt-4では88.5%、Co-3では69.1%、Co-4では103%であり、10 mg/kg 連日投与の成績と差を認めなかった。SC-1-NUも含めた4株の検討では、5-FUに対する感受性と投与スケジュールによる成績の比との間には推計学的に有意の相関関係が認められた ( $r=0.971$ ,  $P<0.05$ )。すなわち、SC-1-NUは5-FUに高感受性であったため大量間歇投与が有意に良好な成績を示したのに対し、今回検討した3株は5-FUに対する感受性が低かったため投与スケジュールによる成績に差が認められなかったと推定された。これまでの検討では5-FUの少量連日投与が大量間歇投与に比べ有意に優れた成績を示した株は認められなかった。さらに腫瘍株を追加して検討する必要があるものの、5-FUの大量間歇投与では少量連日投与と同等以上の抗腫瘍効果が発揮されると期待された。

**Key words:** 5-fluorouracil, 投与スケジュール間歇投与, ヌードマウス, 消化器癌

5-fluorouracil (5-FU) は代表的な代謝拮抗薬であり、古くから消化器腺癌に対して使用されている。しかし、その至適投与方法に関する議論は多く、いまだに合意に達していない<sup>1)</sup>。

我々は5-FUに高感受性のヌードマウス移植ヒト胃癌株 (SC-1-NU) を用い、総投与量が同一の場合、5-FUの間歇投与は連日投与よりも優れた抗腫瘍効果を示す可能性があることを報告した<sup>2)</sup>。今回はこの現象が他の腫瘍株でも観察されるか否かを知るため追加検討を行ったので報告する。

## I. 対象と方法

動物はBALB/cヌードマウス (体重20~25 gの雄) を用いた。ヌードマウスの飼育は当大学中央動物施設のアイスラック内で行い、滅菌した水と飼料を与えた。

腫瘍はヌードマウス可移植性ヒト胃癌1株 (St-4; 低分化型腺癌) および結腸癌2株 (Co-3; 高分化型腺癌, Co-4; 低分化型腺癌) を用いた。腫瘍の継代に際しては、眼科用ハサミで3 mm角に細切した腫瘍ブロック1個をマウスの両側背部に套管針を用いて皮下移植した。

薬剤は協和発酵(株)から供与された注射用5-FU (50 mg/ml) を使用した。投与経路は腹腔内投与とし、①10 mg/kg を連日32回または40回、②20 mg/kg を連

日32回または40回、③40 mg/kg を4日毎に8回または10回投与した。

治療実験は推定腫瘍重量が100~300 mg に達した時点より開始した。治療開始後は腫瘍測定のためごとに、対照群と各治療群について相対腫瘍重量比、すなわち各測定時と治療開始時の推定腫瘍重量の比を算出し、腫瘍増殖曲線を描いた。

推計学的検定にはt検定を用い、 $P<0.05$  を有意差ありとした。

## II. 成績

## 1) 連日投与による抗腫瘍効果

消化器腺癌3株に対する5-FU連日投与の効果を、相対腫瘍重量比におけるT/Cの最小値で示した (Table 1)。

St-4は10 mg/kgでは93.0%、20 mg/kgでは67.5%と5-FUに抵抗性を示した。Co-3は10 mg/kgでは73.6%と無効であったが、20 mg/kgでは40.3%とわずかに増殖抑制効果を認めた。Co-4は20 mg/kgでもT/C比の最小値は98.7%で、5-FUがまったく無効であった。

## 2) 投与スケジュールによる成績の比較

\* 東京都板橋区加賀 2-11-1

Table 1. Antitumor effect of 5-FU on human tumor xenografts

	10 mg/kg	20 mg/kg
St-4	93.0%	67.5%
Co-3	73.6%	40.3%
Co-4	96.7%	98.7%

5-FU was administered daily for 32~40 days.

Figures indicate the lowest T/C ratios.

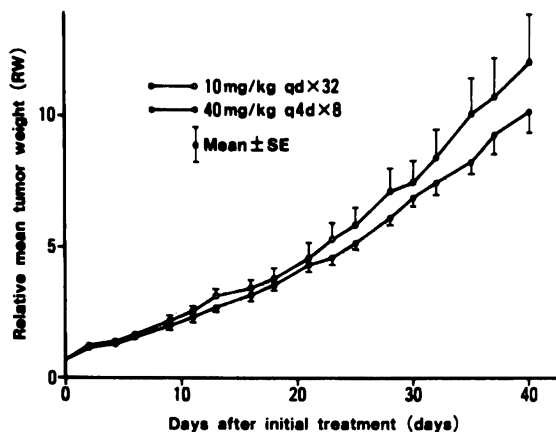


Fig. 1. Antitumor effect of 5-FU against St-4 according to dosage schedule; comparison between 10 mg/kg qd x 32 and 40 mg/kg q 4 d x 8.

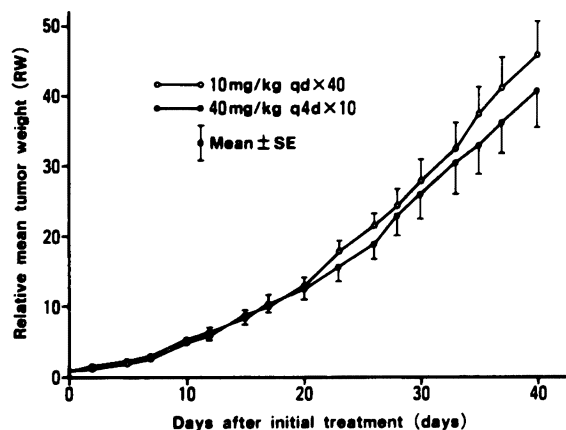


Fig. 2. Antitumor effect of 5-FU against Co-3 according to dosage schedule; comparison between 10 mg/kg qd x 40 and 40 mg/kg q4d x 10.

10 mg/kg 連日投与と 40 mg/kg 4 日毎投与の成績の比較を Figs. 1~3 に示した。

St-4 および Co-3 では、40 mg/kg 4 日毎間歇投与の方がやや良好な成績で、治療開始後 20 日目ごろより両群間の差が広がる傾向を認めたが、有意差には至らなかった。Co-4 では反対に 10 mg/kg の方がやや良好な成績を示したが、有意差は認めなかった。

3) 投与スケジュールによる成績比と腫瘍の 5-FU 感受性との相関

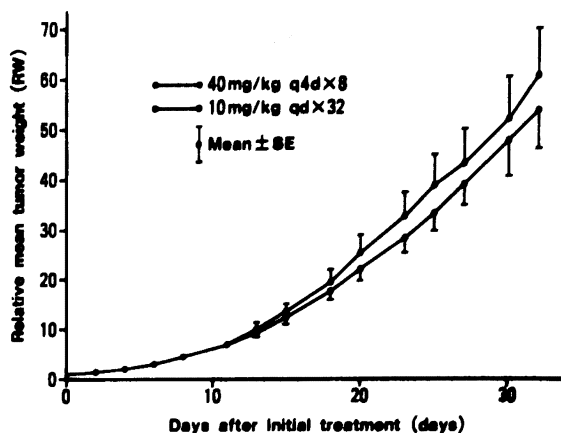


Fig. 3. Antitumor effect of 5-FU against Co-4 according to dosage schedule; comparison between 10 mg/kg qd x 32 and 40 mg/kg q 4 d x 8.

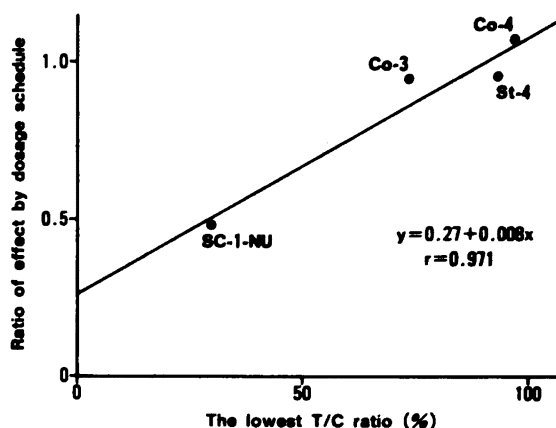


Fig. 4. Correlation between antitumor effect of 5-FU and its dependency on dosage schedule.

40 mg/kg 間歇投与の成績 (T/C 比の最小値) の 10 mg/kg 連日投与のそれに対する比を縦軸に、10 mg/kg 連日投与における T/C 比の最小値を横軸にとり、SC-1-NU を含めたヒト消化器腺癌 4 株の成績をプロットしたところ (Fig. 4), 両者間に推計学的に有意の正の相関関係を認めた ( $r=0.971$ ,  $P<0.05$ )。

### III. 考 察

5-FU の効果は *in vitro* の検討では薬剤濃度よりも、薬剤との接触時間に依存するとされている<sup>3)</sup>。また、臨床では投与時間を長くするほど副作用が減少すると報告されており<sup>4)</sup>、5-FU の投与方法としては少量頻回投与あるいは持続投与が推奨されている。しかし、動物実験では短時間投与あるいは大量間歇投与の成績が優れているとの報告も散見される<sup>5,6)</sup>。

我々は 5-FU に高感受性を示すヌードマウス移植ヒト胃癌株 (SC-1-NU) を用いた実験で、5-FU の総投与量を同一にした場合、4 日毎間歇投与の 30 日目および 60 日目の相対腫瘍重量比は  $7.63 \pm 3.62$  および  $14.5$

±2.60で、連日投与のそれ(16.1±7.38および29.8±9.26)に比べ有意に低値であり(P<0.05およびP<0.01)、大量間歇投与の有用性を認めたと報告した<sup>1)</sup>。

今回検討した3株では、10 mg/kg連日投与と40 mg/kg 4日毎投与の成績に差は認められず、前回の成績とは異なった結果が得られた。SC-1-NUも含めた4株の検討では、5-FUに対する腫瘍の感受性と投与スケジュールによる抗腫瘍効果の成績比との間には有意の相関関係が認められ、5-FUに高感受性株ではSC-1-NUと同様に、大量間歇投与が優れた成績を示す可能性があると考えられた。

一方、これまでの検討では、5-FUの少量連日投与が大量間歇投与に比べ有意に優れた成績を示した株は認められなかったことから、“5-FUの大量間歇投与は少量連日投与と同等以上の効果が期待される”といえよう。最近、臨床で注目されているmethotrexateによる5-FUのbiochemical modulation<sup>7)</sup>では、5-FUは大量間歇投与となっており、我々の成績はこの方法の裏付けとなるかも知れない。

5-FUは生体内で代謝を受け、DNAとRNAの双方に作用をおよぼすが、少量頻回あるいは持続投与では前者に、大量bolus投与では後者に、より強く作用するとされている<sup>8)</sup>。我々は現在、RNA障害の指標として腫瘍内F-RNA量を、DNA合成阻害の指標として腫瘍内thymidylate synthase活性を測定し、5-FUの投与方法によるDNAおよびRNAに対する作用の相違を追求中である。今後は5-FUに感受性を示す腫瘍株についての検討を追加するとともに、SC-1-NUとは異なった成績

が得られた原因を検討する予定である。

#### 謝 辞

稿を終るにあたり、腫瘍の分与を受けた慶応義塾大学外科の久保田哲朗博士に感謝します。また、動物の飼育にご協力いただいた本学中央動物施設の田村弘助教授ならびに職員各位に感謝します。

#### 文 献

- 1) 古江 尚: 弗化ピリミジン化合物—投与方法—。癌と化療 11: 2329~2334, 1984
- 2) 花谷勇治, 小平 進, 浅越辰男, 三吉 博, 蓮見直彦, 長岡信彦: 投与スケジュールによる5-fluorouracilの抗腫瘍効果—ヌードマウス移植ヒト胃癌株を用いた検討—。Chemotherapy 42: 1015~1020, 1994
- 3) 下山正徳, 木村禰代二: 各種抗がん剤の*in vitro*における殺細胞作用について—L-1210細胞を中心に—。最新医 28: 1024~1040, 1973
- 4) Lokich J, Bothe A, Fine N, Perri J: Phase I study of protracted venous infusion of 5-fluorouracil. Cancer 48: 2565~2568, 1981
- 5) 太田 潤: 動注化学療法における5-fluorouracilの至適投与方法に関する実験的研究(第1報)—持続動注モデル動物の作成と5-fluorouracilの投与方法による効果と副作用の比較—。癌と化療 10: 2353~2361, 1983
- 6) Isobe Y, Kubota T, Asanuma F, Kurihara H, Inada T, Fukutomi T, Ishibiki K, Abe O: Pharmacodynamic aspects of *in vitro* and *in vivo* chemosensitivity tests. Jpn J Cancer Res 78: 983~990, 1987
- 7) 村上 稔, 太田和雄: MTX-5-FU研究の現況。癌と化療 15: 409~417, 1988
- 8) 稲葉 實: 薬剤耐性機構と克服; g. 5-FU耐性。currenty review 癌化学療法 1990~91 (鶴尾 隆・西條長宏編), p. 84~90, 中外医学社, 東京, 1990

## Antitumor effect of 5-FU according to the dosage schedule

—Experimental study on 3 human gastrointestinal adenocarcinomas serially transplanted into nude mice—

Yuji Hanatani, Susumu Kodaira, Tatsuo Asagoe,  
Hiroshi Miyoshi and Nobuhiko Nagaoka

First Department of Surgery, Teikyo University School of Medicine,  
2-11-1, kaga, Itabashi, Tokyo, Japan

We previously studied the antitumor effect of 5-FU according to the dosage schedule using a human stomach cancer xenograft to nude mice (SC-1-NU), and reported that 5-FU might be more effective with given by intermittent dosage than by daily dosage, if the total dose of the drug was equal. In this report, we performed an additional study on 3 human gastrointestinal adenocarcinomas (St-4, Co-3 and Co-4) serially transplanted to nude mice to determine whether the above-mentioned phenomenon might happen in other tumors. Treatment was begun when the estimated tumor weight reached 100~300 mg. 5-FU was administered intraperitoneally daily (10 and 20 mg/kg qd $\times$ 40) or intermittently (40 mg/kg q 4 d $\times$ 10). The sensitivities of the 3 cancers to 5-FU were low; the minimum T/C ratios when 10 and 20 mg/kg of 5-FU was administered daily were 93.0% and 67.5% (St-4), 73.6% and 40.3% (Co-3), 96.7% and 98.7% (Co-4), respectively. The minimum T/C ratios when 5-FU was administered intermittently were equal to those of daily dosage: 88.5% (St-4), 69.1% (Co-3) and 103% (Co-4), respectively. A statistically significant correlation was found between the sensitivities of 4 cancers (SC-1-NU, St-4, Co-3 and Co-4) and the ratios of the effects obtained by intermittent dosage to those by daily dosage ( $r=0.971$ ,  $P<0.05$ ). It was considered that the antitumor effects of 5-FU on the 3 cancers were similar with intermittent and daily dosages, because the sensitivity of the tumors to 5-FU was low. Up to now we had experienced no tumor in which the effect of 5-FU given by daily dosage was significantly superior to that given by intermittent dosage. Although additional study is required, it was suggested that 5-FU might be more effective when given by intermittent dosage than by daily dosage.