



Title	動注化学療法における5-Fluorouracilの至適投与法に関する実験的研究
Author(s)	太田, 潤
Citation	大阪大学, 1984, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/33624
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 ＜a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed >大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

氏名・（本籍）	おお 太	た 田	じゅん 潤
学位の種類	医	学	博 士
学位記番号	第	6 2 7 5	号
学位授与の日付	昭和 59 年 1 月 9 日		
学位授与の要件	学位規則第 5 条第 2 項該当		
学位論文題目	動注化学療法における 5-Fluorouracil の至適投与法に関する 実験的研究		
論文審査委員	(主査)		
	教授 田口 鐵男		
	(副査)		
	教授 和田 博 教授 木谷 照夫		

論文内容の要旨

（目 的）

ラットを用いた持続動注法を開発し、5-FU の投与量および注入時間の相違による抗腫瘍効果と副作用の比較を行ない、さらに腫瘍内、組織内 5-FU 濃度と抗腫瘍効果、副作用の関連について比較検討を加えた。

（方法ならびに成績）

（方法）持続動注実験は、呑竜ラットの大腿動脈よりポリエチレンチューブを大動脈内に挿管し、注入側は皮下トンネルを通して背部より皮下に出した。皮下のカテーテルは、Harness の装置でラットに固定した後、Swivel の装置を介して持続注入ポンプに接続し、ヘパリン加生食水の持続注入を行ない、必要に応じて薬剤（5-FU）注入に変更した。ラットの四肢および後肢に、吉田肉腫（ 1×10^7 個）を皮下移植し腫瘍を作成した後、5-FU を大動脈内注入し治療した場合、後肢腫瘍は動注の効果、前肢腫瘍は静注に準ずる効果を反映し、同一個体にて動注と静注の抗腫瘍効果を同時に観察、比較できると考え、治療実験を行なった。実験は移植後 3 日目に大動脈内挿管、4 日目より 3 日間、5-FU を投与した。投与量は 50 mg 、 30 mg 、 10 mg 、 5 mg/kg/day とし、注入時間はワンショット、1 日 1 時間、1 日 6 時間、7 2 時間持続注入とした。移植後 8 日目に屠殺し、前後肢の腫瘍重量の比較、副作用等について検討した。

次に投与量を 10 mg/kg/day とし、注入時間をワンショット注入、3 日間の群と、7 2 時間持続注入群の 2 群に分け、前述のスケジュールに従い 5-FU を投与し、それぞれ経時的にラットを屠殺し、5-FU の腫瘍内濃度を測定した。さらに、5-FU 50 mg/kg を動注した際の組織内濃度の推移について

ても検討を加えた。

(成績) 後肢腫瘍に対する 5-FU の効果、すなわち動注の効果、対照群腫瘍重量に対する比率 (T/C) により比較すると、ワンショット注入の効果は、50 mg 群 T/C=0, 30 mg 群 T/C=0, 10 mg 群 T/C=0.69, 5 mg 群 T/C=1.03 と高投与量群に明らかな効果がみられた。一方、72 時間持続注入の場合 50 mg 群 T/C=0.13, 30 mg 群 T/C=0.48, 10 mg 群 T/C=1.17 と注入時間の持続性は効果の減弱を示した。

前肢腫瘍に対する効果は、後肢腫瘍に対する効果とほぼ同様の傾向を示したが、その (T/C) は後肢より低下していた。

副作用の面からみると、腫瘍の消失した 50 mg, および 30 mg ワンショット群では、明らかな体重減少、骨髄障害が観察された。しかし体重減少は注入時間をわずか 1 時間延長することにより、明らかに軽減できた。

腫瘍内 5-FU 濃度の経時的变化をみると、ワンショット群において、後肢腫瘍および前肢腫瘍内濃度は投与 30 秒後では、それぞれ $7.1 \mu\text{g/g}$, $0.7 \mu\text{g/g}$ と明らかな差を認めたが、2 時間後には $0.65 \mu\text{g/g}$, $0.57 \mu\text{g/g}$ と、その差はほとんど認めなくなった。2 日目、3 日目においてもほぼ同様の变化であった。持続注入群においては、腫瘍内濃度はワンショット群に比べ、全経過中低濃度であり、前肢後肢腫瘍間の濃度差も顕著ではなかった。

5-FU, 50 mg/kg をワンショット動注又は 24 時間動注した時の脾臓、小腸、後肢腫瘍および肝臓内の薬剤濃度の推移をみると、いずれの臓器においても、ワンショット注入では初期に一旦取りこまれた 5-FU は長期間にわたり臓器内に留まり、持続注入群に比べ高濃度を維持することが判明した。ことに肝臓では、50 mg/kg と大量の 5-FU を投与したにもかかわらず、持続注入では全経過にわたり全く 5-FU が検出されなかった。これは 5-FU が肝臓において代謝されることを示したが、ワンショット投与時に肝内に 5-FU を検出したのは、肝臓の 5-FU 代謝能力が飽和された為と考えられた。

(総括)

1. 抗癌剤の持続動注法の検討の為に、ラットを用いた持続動注モデル動物を開発した。
2. 5-FU 動脈内投与では動注支配動脈に栄養される臓器には、より高濃度の 5-FU が取りこまれており、実際、大動脈内投与による後肢に対する抗腫瘍効果は前肢に対するそれより優れていた。
3. 5-FU は短時間注入することにより抗腫瘍効果を増強し得た。これより、5-FU が時間依存性の抗癌剤であるという理由のみで長時間にわたり注入することが、必ずしも臨床上、有利でないことが示唆された。しかし副作用は長時間注入により軽減した。
4. 5-FU の動注は、目的臓器に可及的近い動脈内から、可及的高濃度で注入し、かつ余分な 5-FU が速やかに肝臓で分解される肝臓 5-FU 代謝能力以内の濃度になる程度の、可及的短時間注入が望ましい。

論文の審査結果の要旨

5-Fluorouracil (5-FU)は、現在広く臨床的に用いられている代謝拮抗性抗癌剤の一つであるにもかかわらず、適切な投与方法は、なお確立していない。又抗癌剤の動脈内注入法に関しても、臨床的にはその有用性が示されているものの、手技的な問題から、実験的に詳細な検討まで行なった報告はない。

本論文は、小動物ラットを用いた持続動注方法を開発した点で、抗癌剤の投与方法と効果、副作用の検討を行なう上で有用である。又、今後本モデルを用い、各種薬剤の薬理動態学的検討を行ない得ると考えられる。

又、5-FUの投与量および注入時間のちがいによる抗腫瘍効果と副作用の比較を行ない、さらに腫瘍内、各種臓器内薬剤濃度と効果、副作用の関連について行ない、5-FUの短時間投与の有用性を示した成績は、今後、臨床的に5-FUによる治療を行なう上に、重要な示唆を与えたと考えられる。