

Title	Parenteral Nutrition Decreases Hepatic Dihydropyrimidine Dehydrogenase Activity and Modulates Catabolism of 5-Fluorouracil in Rats
Author(s)	谷口, 仁章
Citation	大阪大学, 2005, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/45991">https://hdl.handle.net/11094/45991</a>
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">〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉</a> 大阪大学の博士論文について <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈/a〉</a> をご参照ください。

***Osaka University Knowledge Archive : OUKA***

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

Osaka University

氏名	谷口 眞章
博士の専攻分野の名称	博士 (医学)
学位記番号	第 19093 号
学位授与年月日	平成 17 年 1 月 31 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 2 項該当
学位論文名	Parenteral Nutrition Decreases Hepatic Dihydropyrimidine Dehydrogenase Activity and Modulates Catabolism of 5-Fluorouracil in Rats (ラットでの、静脈栄養による肝 Dihydropyrimidine Dehydrogenase 活性低下と 5-Fluorouracil 代謝への影響)
論文審査委員	(主査) 教授 門田 守人  (副査) 教授 福澤 正洋 教授 野口眞三郎

### 論文内容の要旨

#### 【目的】

5-fluorouracil (5-FU) は消化器癌をはじめとする多くの癌の治療に用いられている。5-FU 分解の律速酵素は dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) で、生体に投与された 5-FU の 95% は肝の DPD で分解される。したがって DPD 活性が低下するような条件下では 5-FU の毒性が増強する可能性がある。

消化器進行癌患者に対する抗癌剤治療は、経口摂取が不十分なため完全静脈栄養 (TPN) 下に行われることが多いが、TPN の代謝性合併症の中に肝障害があり、TPN により薬物代謝酵素の活性が低下するという報告もある。

本研究の目的は、ラット TPN モデルを用いて TPN の肝 DPD 活性および 5-FU 代謝に及ぼす影響を調べることにある。

#### 【方法ならびに成績】

(1) 雄性ドンリュウラットの外頸静脈より中心静脈カテーテルを挿入したのち 2 群に分け、1 群を自由摂食 (FED) 群、他群を静脈栄養 (PN) 群とした。1 週間後の午前 4 時、午前 10 時、午後 4 時、午後 10 時に、ラットを犠死せしめ肝を摘出し、HPLC 法にて肝 DPD 活性を測定した。

PN 群では FED 群に比し午前 10 時 ( $0.564 \pm 0.121$  vs.  $0.871 \pm 0.041$  nmol/min/mg protein,  $p < 0.001$ ) と午後 4 時 ( $0.647 \pm 0.222$  vs.  $0.934 \pm 0.060$  nmol/min/mg protein,  $p < 0.05$ ) で有意に低値を示した。

(2) FED 群および PN 群に対してそれぞれ 6 日目午前 10 時から 7 日目午前 10 時まで 5-FU (40 mg/kg body/24 hr) を静脈カテーテルより投与し、投与終了時に採血および空腸を摘出し、血清中 5-FU 濃度および空腸粘膜の thymidylate synthase (TS) レベルを測定した。

血清中 5-FU 濃度は、PN 群 ( $156.8 \pm 51.9$  ng/ml) が FED 群 ( $100.5 \pm 51.9$  ng/ml) より有意に高値であった ( $p < 0.001$ )。空腸粘膜の TS レベルは、total TS、FdUMP bound TS、free TS いずれも PN 群において有意な高値を示した。しかし、DNA 合成阻害の指標となる TS 阻害率は、両群間に有意な差は認めなかった。

(3) 輸液栄養投与リズムの影響をみるために、持続静脈栄養 (con-PN) 群と間歇静脈栄養 (cyc-PN) 群を作成し、静脈栄養開始後 7 日目午前 10 時に肝を摘出し、肝 DPD 活性を測定した。

Con-PN、cyc-PN 両群間において DPD 活性に有意差はなかった。

(4)雄性ドンリュウラットの背部に、 $1 \times 10^6$  個の吉田肉腫細胞を植え、7 日後に生着を確認した後、自由摂食 (FED) 群と静脈栄養 (PN) 群の 2 群に分け、6 日目午前 10 時から 7 日目午前 10 時まで 5-FU (40 mg/kg body/24 hr) を静脈カテーテルより投与した。7 日目午前 10 時に採血および腫瘍を摘出し、血清中 5-FU 濃度および腫瘍組織内の TS レベル、5-FU 濃度を測定した。

血清中 5-FU 濃度は PN 群で有意に高値を示したが、腫瘍内濃度は PN 群で高い傾向はあるが、統計学的には差は認めなかった。TS レベルにも両群間に差は認めなかった。

#### 【総括】

ラット PN モデルにおいて、静脈栄養の肝 DPD 活性および 5-FU 代謝へ及ぼす影響を検討した。1 週間の静脈栄養により肝 DPD 活性は低下し、その結果 5-FU 投与時の 5-FU の血中濃度が増加することが明らかとなった。静脈栄養下では、5-FU 投与時の空腸粘膜の TS 阻害率に変化はみられなかったが、total TS、FdUMP bound TS、free TS いずれも有意な高値を示しており空腸粘膜内の 5-FU が高濃度であったためと考えられた。一方、腫瘍内 TS レベルは静脈栄養により変化しなかった。以上より静脈栄養下では 5-FU の抗腫瘍効果は変わらず、腸管粘膜毒性などの副作用が、増強される可能性が示唆された。

### 論文審査の結果の要旨

5-fluorouracil (5-FU) は消化器癌をはじめとする多くの癌に感受性を示し、現在、化学療法において最も汎用される抗癌剤である。一方、進行した消化器癌患者は経口摂取が困難なために、化学療法は完全静脈栄養 (TPN) 下に行われることが少なくない。TPN の合併症として肝障害があるが、生体に投与された 5-FU の 95% は肝の dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) で分解されることを考慮すると、TPN 施行により 5-FU の代謝が変動し、抗腫瘍効果、副作用の出現に対し重篤な影響を与える可能性がある。本研究は、ラットの TPN+腫瘍移植モデルを用いてこれを明らかにしようとした。

1) 肝 DPD 活性は、TPN 群では自由摂食群に比し有意に低値を示し、5-FU 投与後の、血中 5-FU 濃度は、TPN 群が自由摂食群より有意に高値であった。2) 移植腫瘍内の 5-FU 濃度、5-FU の標的分子である thymidylate synthase (TS) の蛋白発現量および細胞障害の指標となる TS 阻害率は、TPN 群と自由摂食群の間に差を認めなかった。3) 副作用標的臓器である空腸粘膜の TS 発現量は TPN 群において有意な高値を示した。しかし、TS 阻害率には有意差を認めなかった。4) TPN による DPD 活性の低下は、間歇的 TPN や TPN 輸液の経腸投与により改善しなかった。

TPN による肝 DPD 活性の低下と血中 5-FU 濃度の上昇は、小腸粘膜の TS 発現を誘導しており、5-FU 長期投与により副作用出現の可能性が高いと思われる。本研究は、TPN 施行患者に対する 5-FU 投与に際して副作用の出現に注意を促すものである。これは臨床上重要な研究であり、学位の授与に値すると考えられる。