

Pharmacokinetic Modulating Chemotherapy (PMC 療法) が奏効した 大腸癌術後再発の 2 例

宗岡 克樹

新津医療センター病院外科

白井 良夫・畠山 勝義

新潟大学大学院医歯学総合研究科
消化器・一般外科学分野（外科学第一教室）

須田 剛士

新潟大学大学院医歯学総合研究科
肝臓病学分野（内科学第三教室）

味岡 洋一

新潟大学大学院医歯学総合研究科
分子・病態病理学分野（病理学第一教室）

Pharmacokinetic Modulating Chemotherapy for Recurrent Colorectal Cancer: Report of 2 cases

Katsuki MUNEOKA

Department of Surgery, Niitsu Medical Center Hospital

Yoshio SHIRAI and Katsuyoshi HATAKEYAMA

*Division of Digestive and General Surgery,
Graduate School of Medical and Dental Sciences Niigata University*

Takeshi SUDA

*Division of Hepatobiliary Oncology,
Graduate School of Medical and Dental Sciences Niigata University*

Youichi AJIOKA

*Division of Molecular and Functional Pathology,
Graduate School of Medical and Dental Sciences Niigata University*

Reprint requests to: Katsuki MUNEOKA
Department of Surgery
Niitsu Medical Center Hospital
610 Koda,
Niitsu 956-0025 Japan

別刷請求先：〒956-0025 新津市古田 610
新津医療センター病院外科 宗岡 克樹

要 旨

大腸癌術後再発に対する有効な抗癌剤治療法は確立されていない。今回、UFT400mg/day の連日経口投与に週 1 日の 5-FU (600mg/m²/24h) 持続静注を併用する pharmacokinetic modulating chemotherapy (PMC) に l-leucovorin (LV) 投与を加えた PMC-LV 療法を、大腸癌術後再発の 2 症例に施行し有効であったので報告する。症例 1 は 74 歳男性。横行結腸癌に対し切除術を施行し、3mm の肝転移巣も同時に切除した。術後 7 か月後の CT で径 8cm 大の肝転移巣が発見され、右横隔膜および肺への直接浸潤、胸水も見られたため切除不能と判断され、外来通院にて週 1 回の PMC + LV 療法を施行した。10 クール施行後 4cm へ縮小し (PR) 投与を継続中である。症例 2 は 68 歳男性。直腸癌に対し低位前方切除術を施行し、20 か月後に血清 CEA 値が上昇し、超音波内視鏡にて吻合部背側に再発腫瘤を認めたため直腸切断術を施行した。その後も CEA 値が上昇を続けたため再発を疑い、外来通院にて週 1 回の PMC-LV 療法を施行した。血清 CEA 値のピークは 596ng/ml であったが、16 クール施行後 399ng/ml へと低下し投与を継続中である。両症例において Grade2 以上の副作用は見られず、通院加療が可能であった。PMC-LV 療法施行日における血清 5-FU 濃度のピーク値は、症例 1 が 203ng/ml、症例 2 が 129ng/ml と高値であった。大腸癌の術後再発に対し PMC-LV 療法は有用な治療法であり、その効果は血清 5-FU 濃度を高く維持できることによると考えられた。

キーワード：5-FU concentration, UFT, PMC, colorectal neoplasm

はじめに

大腸癌術後再発に対する有効な抗癌剤治療法は未だ確立されていない¹⁾。Pharmacokinetic modulating chemotherapy (PMC) 療法は、tegafur-uracil 配合剤 (UFT) の経口投与と 5-FU (5-fluorouracil) 持続静注とを併用し、血清 5-FU 濃度を高く保つことによる抗腫瘍効果を期待する療法である²⁾。今回、PMC 療法に l-leucovorin (LV) 投与を加えた PMC-LV 療法を、大腸癌術後再発の 2 症例で施行し有用であったので報告する。

症 例

症例 1：74 歳、男性

現病歴：便潜血陽性に対し大腸内視鏡検査が施行された。横行結腸に 2 型の進行癌が発見され、手術目的に当科入院となった。

入院後経過：横行結腸切除術を施行した。肝 S6 に 3 mm の同時性肝転移巣が認められ、肝部分切除も施行された。その後の経過は順調であったが、術後 7 か月目には血清 CEA 値が 66ng/ml、と上昇し、CT では肝 S7 に 8 × 6cm 大の低吸収域

が見られ肝転移と診断された。転移巣は横隔膜を介して右肺へ直接浸潤しており、切除不能と判断され、PMC-LV 療法を行うこととした。

局所麻酔下に左鎖骨下皮下に静注用ポートを留置した。本症例における PMC 療法では、UFT 400 mg/day を連日経口投与し、5-FU 600mg/m² (本症例では 1000mg/body) を週 1 回 24 時間かけて持続静注した。7 日間を 1 クールとして効果がある限り継続した。さらに、LV250mg/m² を週 1 回の 5-FU 投与開始 1 時間前から 2 時間かけて点滴静注した。PMC 開始後、腫瘍は 8 か月間縮小し続けており PR と判断された (図 1)。さらに、腫瘍マーカーも正常域にまで低下した。Grade2 以上の副作用は見られず外来で本療法を継続中である。

症例 2：68 歳、男性

現病歴：人間ドックで便潜血陽性を指摘された。当院内科での大腸内視鏡検査により下部直腸癌と診断され、手術目的に当科入院となった。

入院後経過：下部直腸癌にたいし低位前方切除術が施行された。病理所見では高分化腺癌で mp, ly1, v1, n0 であり、術後 1 か月目に退院した。

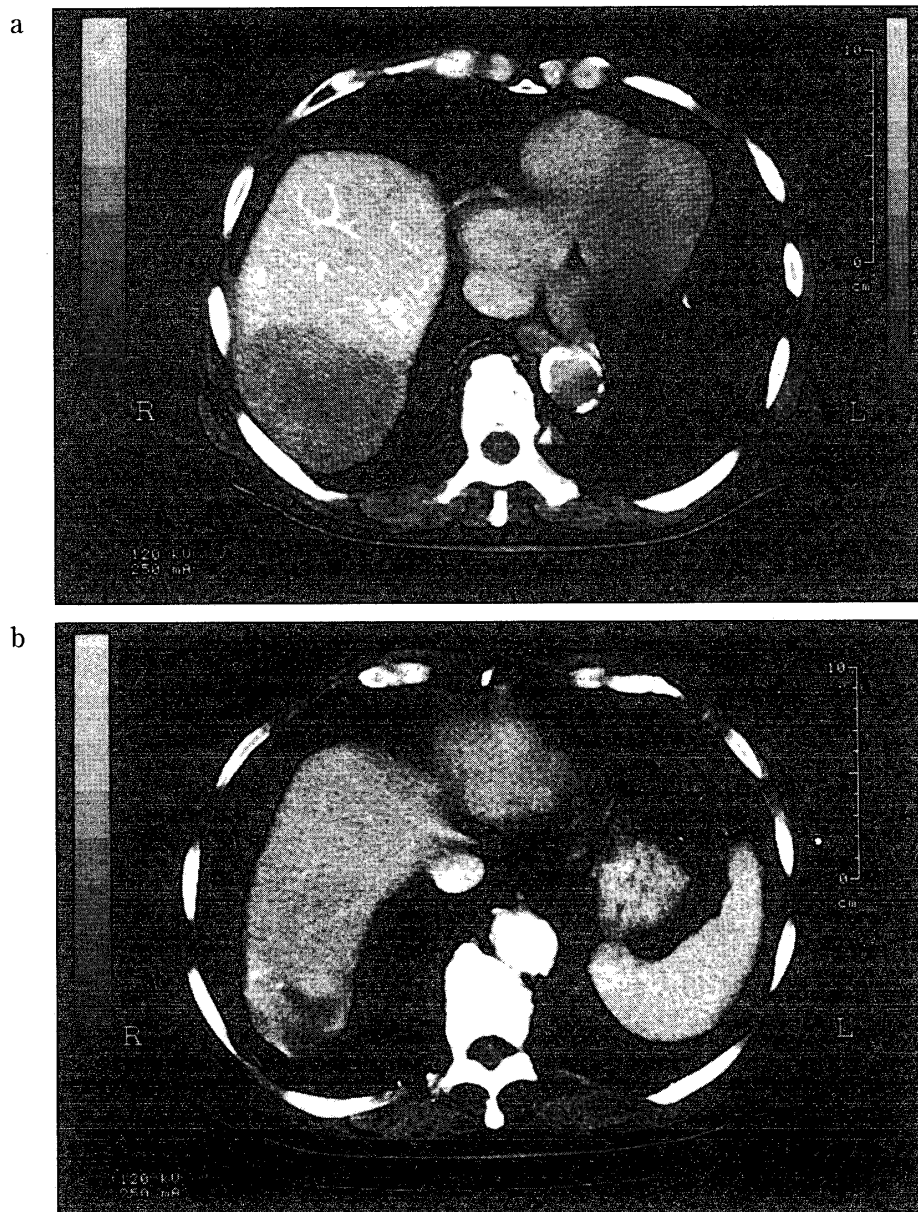


図1 PMC-LV療法前後の造影CT像

a (治療前) b (治療後)

治療後に肝腫瘍 (T) は著明に縮小した。縮小率は62%でPRと判断された。

術後20か月目に血清CEA値204ng/ml, 血清CA19-9値57U/mlと上昇し, 臀部に疼痛も見られたため局所再発を疑った。経直腸的超音波内視鏡検査が施行され, 吻合部背側に約3cm大の低エコー腫瘍が発見された。以上の所見から局所再発と診断し, 低位前方切除後23か月目に再切除術(直腸切断術)を施行した。組織検索では直腸癌の局所再発であった。術後経過は順調であり臀

部痛も消失した。しかし, 再切除後3か月目の血清CEA値, CA19-9値は596ng/ml, 198U/mlとさらに上昇した。画像上, 転移巣は描出されなかったが, 局在不明の癌遺残と判断しPMC-LV療法を行うこととした。

局所麻酔下に静注用ポートを左鎖骨下皮下に植え込み, 症例1と同じレジメでPMC-LV療法を開始した。16クール終了後には血清CEA値が

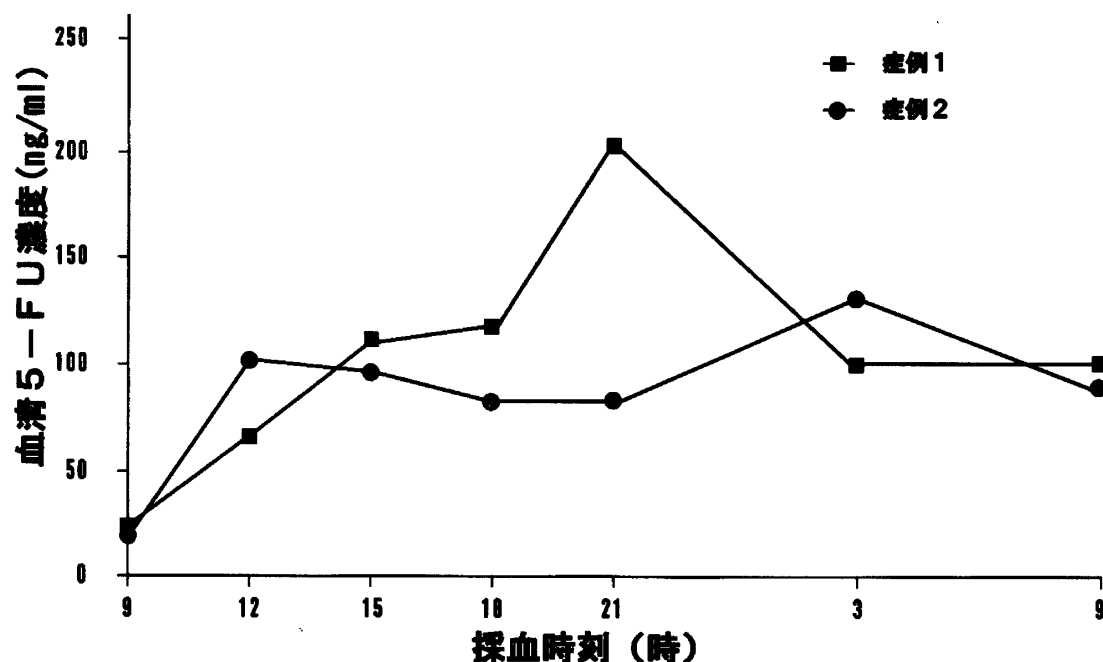


図2 PMC-LV療法施行日における血清5-FU濃度の変動

399ng/ml, 血清 CA19-9 値が 40U/ml へと低下した。経過中 Grade2 以上の副作用は見られなかった。現在、外来で本療法を継続中である。

PMC-LV療法施行日の血清5-FU濃度

自験2症例において、PMC-LV療法施行日に5-FU濃度を経時的に測定した。9時、12時、15時、18時、21時、3時、9時の計7回採血し、血清5-FU濃度を gas chromatography を用いて測定した。2症例とも夜間の血中濃度が高く、症例1が 203ng/ml, 症例2が 129ng/ml であった (図2)。

考 察

1989年、藤井らは²⁾ラットで5-FUの持続静注と経口UFTを併用すると、5-FU単独投与に比べ5倍の血清5-FU濃度と2倍の抗腫瘍効果が得られることを報告した。楠らは³⁾、この理論に基づきUFT 400mg/日と5-FU 600mg/m²/週を組み合わせたPMC療法を切除不能大腸癌の治療に応用し、良好な成績(3年生存率60%, 生存期間中央値26.6ヶ月)を報告した。PMC療法の有効性は、「UFTに含まれるウラシルが dihydropyrimi-

dine dehydrogenase (DPD) による5-FU分解を阻害し、血清5-FU濃度を高く維持する」ことによると考えられている⁴⁾。

PMC療法では血清5-FU濃度は夜間に高値を示す。腫瘍細胞は夜間にDNA合成が活発であり、一方、正常の多核白血球や直腸粘膜のDNA合成は昼間にピークが存在するとされており⁵⁾、これがLeviらにより提唱された癌のchronotherapy(時間治療)の理論的根拠となっている⁶⁾。Leviらは⁶⁾、クロノポンプを用いて5-FUを投与し、午前4時の血清5-FU濃度を最高にすれば高い抗腫瘍効果が得られることを報告した。さらに、PMC療法による副作用は骨髄抑制や肝障害であるが概して軽微であり、Grade3以上の発生率は2%以下とされている⁷⁾。以上よりPMC療法の利点は、「夜間の血清5-FU濃度を高く保ち高い抗腫瘍効果を得る」こと、および「昼間の相対的に低い血清5-FU濃度により正常組織への障害(副作用)を軽減する」ことの2点であると考えられる。

吉川らは⁴⁾、ヒト大腸癌細胞株の増殖抑制に必要な5-FU濃度について検討した結果、p53正常株でも100ng/ml以上の5-FU濃度が必要である

ことを報告した。自験例では、夜間の血清5-FU濃度が高く保たれた(図2)ことにより抗腫瘍効果がえられたものと考えられる。さらに、自験例ではPMC療法に加えてLV投与も行った。これは、「LVが腫瘍内で還元型葉酸となり、5-FUの抗腫瘍効果を増強する」⁸⁾⁹⁾ことを期待したものである¹⁰⁾。

結 語

夜間の血清5-FU濃度を高く保つPMC療法は、抗腫瘍効果増強および副作用軽減の観点から優れた治療法であり、大腸癌術後再発に対して試みられるべき治療法のひとつと考えられる。

文 献

- 1) 山本 亘, 遠藤 済, 佐藤 温, 松川正明: がん化学療法. 日臨 60: 168-173 2002.
- 2) Fujii S, Fukushima M, Shimamoto Y and Shirasaka T: Pharmacokinetic Modulation of Plasma 5-fluorouracil Concentration to Potentiate the Antitumor Activity of Continuous Venous Infusion of 5-Fluorouracil. Jpn J Cancer Res 80: 509-512 1989.
- 3) Kusunoki M, Yanagi H, Noda M and Yamamura T: The Usefulness of Pharmacokinetic Modulating Chemotherapy (UFT plus 5-FU) in the Treatment of Unresectable Colorectal Carcinomas. Oncol Rep 6: 547-552 1999.
- 4) Yoshikawa R, Kusunoki M, Yanagi H, Noda M, Furuyama J, Yamamura T and Hashimoto T: Dual Antitumor Effects of 5-Fluorouracil on the Cell Cycle in Colorectal Carcinoma Cells a Novel Target Mechanism Concept for Pharmacokinetic Modulating Chemotherapy. Cancer Res 61: 1029-1037 2001.
- 5) 大戸茂弘, 樋口 駿: 抗腫瘍薬の時間薬理学: 細胞動態と投薬のタイミング. Mol Med 34: 322-332 1997.
- 6) Levi F, Zidani R, Misset J and Giacchetti S: Randomized Multicentre Trial Chromotherapy with Oxaliplatin, Fluorouracil and Folic Acid in Metastatic Colorectal Cancer. Lancet 350: 681-686 1997.
- 7) 柳 秀憲, 楠 正人, 山村武平: 大腸癌治療のプロトコル. 臨外 55: 91-98 2000.
- 8) Feliu J, Gonzalez M, Espinosa E, Garcia Giron C, de le Gandara I, Epinosa J, Colmenaejo A, Jalon JL, Fernandez Y and de Castu J: Uracil and Tegafur Modulated with Leucovorin. Cancer 79: 1884-1889 1997.
- 9) Yang TS, Hsu KC, Chiang JM, Jang R, Chen JS, Changchien CR and Wang JY: A Simplified Regimen of Weekly High Dose 5-Fluorouracil and Leucovorin as a 24-Hour Infusion in Patients with Advanced Colorectal Carcinoma. Cancer 85: 1925-1930 1998.
- 10) Dohden K, Ohmura K and Watanabe Yoh: Ternary Complex Formation and Reduced Folate in Surgical Specimens of Human Adenocarcinoma Tissues. Cancer 71: 471-480 1993

(平成14年10月23日受付)