



## 要 旨

【目的】 Pharmacokinetic modulating chemotherapy (PMC 療法) は血清 5-FU 濃度を高濃度に保つことにより、高い抗腫瘍効果を得る治療法である。本研究の目的は、PMC 療法中の血清 5-FU 濃度の推移を明らかにすることである。

【方法】 対象は大腸癌術後再発 7 症例であり、全例が評価可能な再発病変を有していた。原発部位は結腸 5 例、直腸 2 例であり、再発部位は肝+肺 3 例、肝+肺+リンパ節 1 例、腹膜単独 2 例、リンパ節単独 1 例であった。PMC 療法 (週 1 回の 5-FU 600 ~ 900mg/m<sup>2</sup>/24h 持続静注および UFT 400mg/day の週 5 ~ 7 日間経口投与) を施行し、5-FU の 24h 持続静注時の血清 5-FU 濃度を測定した (HPLC 法)。

【成績】 7 症例における PMC 療法の施行期間は 6 ~ 15 か月 (中央値 10 か月) であった。PR 5 例、NC2 例 (内 1 例 MR) であり、6 例で腫瘍が縮小した。肝+肺再発の 2 例、肝+肺+リンパ節再発の 1 例および腹膜単独再発の 2 例では PR が得られた。Grade2 以上の副作用は認められなかった。PMC 療法 (5-FU 投与量 600mg/m<sup>2</sup>/24h) 中の血清 5-FU 濃度は、日中低く夜間に最高値 (153 ~ 313ng/ml, 中央値 240ng/ml) となった。

【結語】 大腸癌術後再発に対し PMC 療法は有効である。PMC 療法中の血清 5-FU 濃度の推移は、日中低く夜間に最高値となる。PMC 療法の有効性は、夜間の高い血清 5-FU 濃度によるものと考えられる。

**Key words:** pharmacokinetic modulating chemotherapy, serum 5-FU concentration, colorectal neoplasms

## 緒 言

Pharmacokinetic modulating chemotherapy (PMC 療法) とは、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、週 1 回血清 5-FU 濃度を高く保つことにより抗腫瘍効果を期待する療法である<sup>1)2)</sup>。今回、大腸癌術後再発症例に対して PMC 療法を施行し、本療法施行中の血清 5-FU 濃度を測定した。本研究の目的は PMC 療法中の血清 5-FU 濃度の推移を明らかにすることである。

### 対象および方法

対象は大腸癌術後再発 7 症例であり、全例が評価可能な再発病変を有していた。原発部位は結腸 5 例、直腸 2 例であり、転移部位は肝+肺 3 例、肝+肺+リンパ節 1 例、腹膜単独 2 例、リンパ節単独 1 例であった (表 1)。

今回の PMC 療法では 7 日間を 1 クールとし、1 日目に 5-FU 600 ~ 900mg/m<sup>2</sup>/24h の持続静注と UFT 400mg/day の経口投与を併用し、その後

UFT 400mg/day を 6 日間経口投与した。さらに、leucovorin 250mg/m<sup>2</sup> を 5-FU 投与日 (1 日目) に 2 時間かけて点滴静注した。5-FU 投与は午前 10 時開始とし、UFT は午前 8 時、午後 10 時に 2 分割で投与した。5-FU 投与量は 600mg/m<sup>2</sup>/24h から開始し、PD 症例では増量した。UFT は連日投与を原則としたが、副作用の強い症例では週 5 日間投与とした。

患者の左鎖骨下皮下に静注用ポート (Cellsite port; Toray Medical Co., Ltd, Tokyo, Japan) を局所麻酔下に留置して PMC 療法を実施した (図 1)。5-FU 投与予定量にヘパリン 5ml, 生食適量を加え、全量 40ml としてポンプ (Infusor LV5; Baxter Healthcare Co., Deerfield, IL) に充填し、ポートに接続して在宅で 24 時間持続静注した。

PMC 療法開始時および 5-FU 投与量の変更時に血清 5-FU 濃度を測定した。すなわち、PMC 療法施行日に計 7 回 (9 時, 12 時, 15 時, 18 時, 21 時, 3 時, 9 時) 採血し、血清 5-FU 濃度を液体クロマトグラフィーを用いて測定した (HPLC 法<sup>3)</sup>)。

PMC 療法の効果は評価可能病変の CT 所見で

表 1 大腸癌術後再発症例に対する PMC 療法の臨床成績

症例	年齢	性別	原発部位	組織型*	再発部位	PMC 療法	
						施行期間(月)	抗腫瘍効果
1	74	M	T	中分化型腺癌	肺+肺	15	PR
2	5	M	Rs	中分化型腺癌	腹膜単独	11	PR
3	55	M	T	中分化型腺癌	肺+肺	10	NC (MR)
4	71	F	A	中分化型腺癌	腹膜単独	11	PR
5	58	F	Rs	高分化型腺癌	リンパ節+単独	7	NC
6	70	F	A	低分化型腺癌	肺+肺+リンパ節+	6	PR
7	57	F	S	高分化型腺癌	肺+肺	8	PR

\* 原発巣の組織型

† 大動脈周囲リンパ節

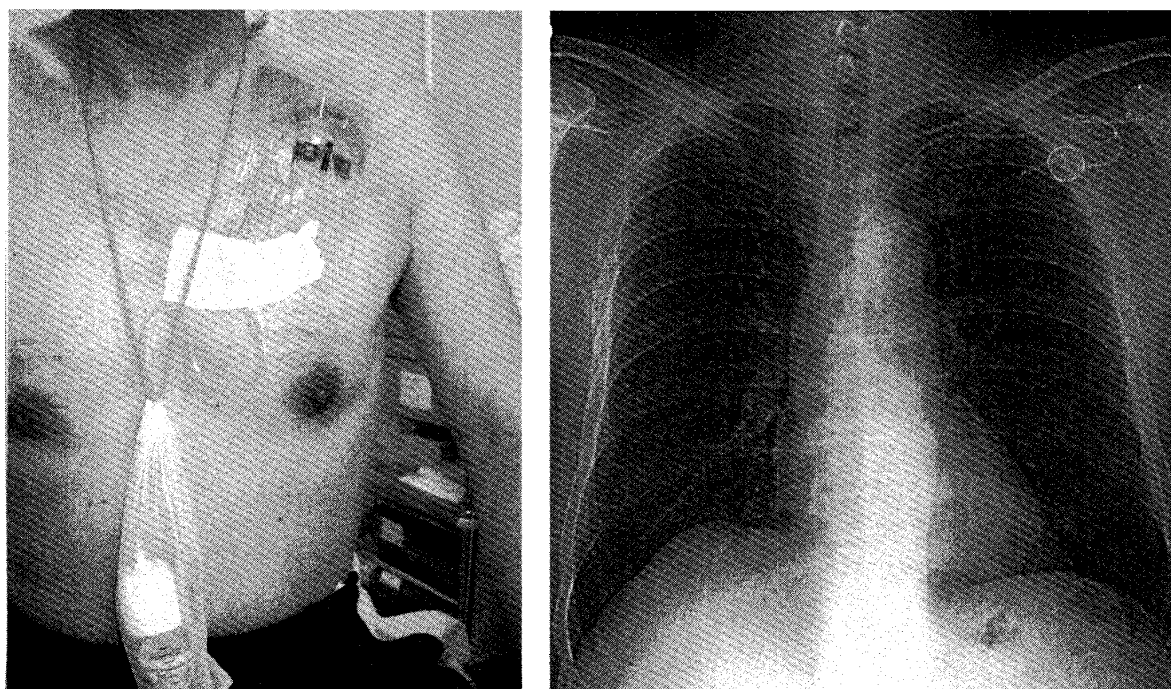


図 1 PMC 療法の実際

左：左鎖骨下皮下にポートが植え込まれている

右：カテーテルの先端は上大静脈にある

判定し、大腸癌取扱い規約、薬物療法の効果判定基準<sup>4)</sup>に従い記載した。

## 成 績

### PMC 療法の臨床成績 (表 1)

7 症例における PMC 療法の施行期間は 6 ~ 15

か月 (中央値 10 か月) であった。PR5 例, NC2 例 (内 1 例で MR) であり, 6 例で腫瘍が縮小した。肝+肺再発の 2 例, 肝+肺+リンパ節再発の 1 例, 腹膜単独再発の 2 例では PR が得られた。副作用に関しては, 1 例 (症例 4) で Grade 1 の骨髄抑制を認めたのみであった。

PMC 療法施行中の血清 5-FU 濃度の推移 (図 2)

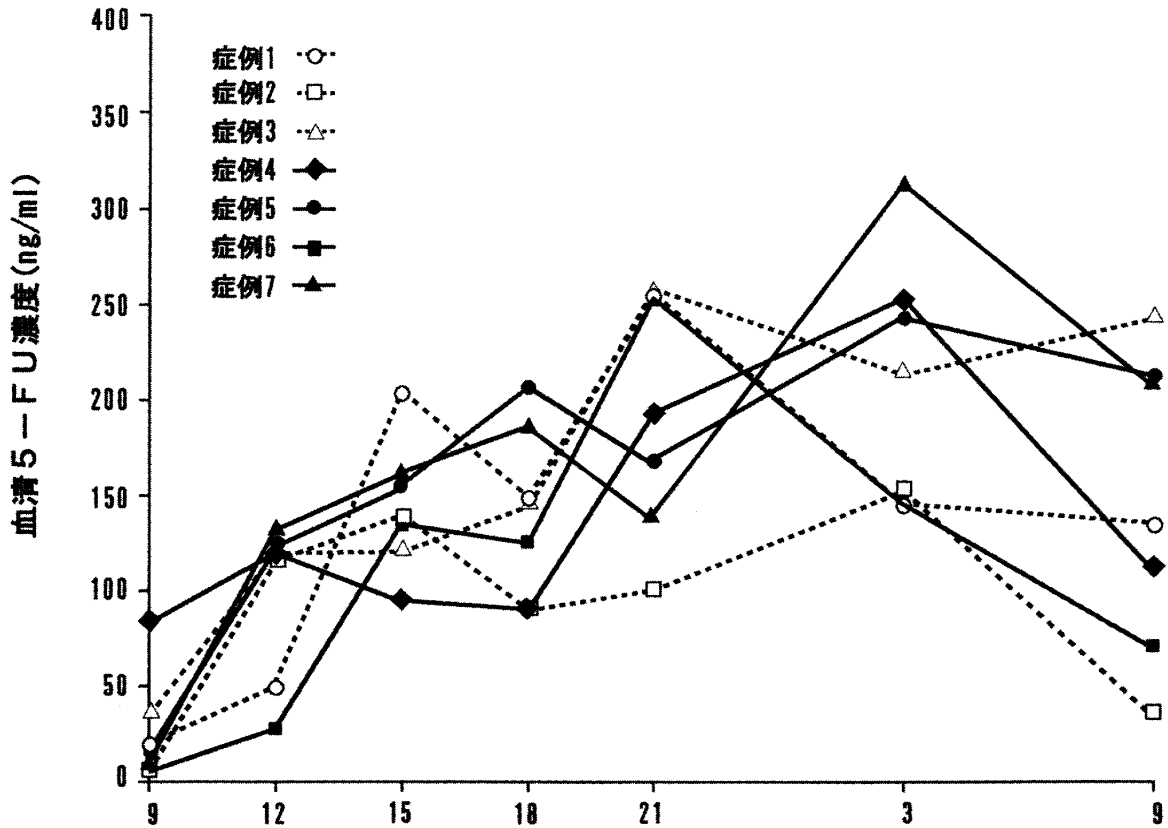


図2 PMC療法 (5-FU600mg/m<sup>2</sup>/24h) 施行日における血清5-FU濃度の推移

PMC療法 (5-FU 600mg/m<sup>2</sup>/24h) 施行中の血清5-FU濃度は、日中低く夜間に最高値 (153～313ng/ml, 中央値 240ng/ml) を示した。血清5-FU濃度曲線は症例ごとに異なっていた。

### 考 察

楠ら<sup>2)</sup>は、UFTの経口投与に週1回の5-FU持続静注を組み合わせたPMC療法により切除不能大腸癌を治療し、良好な成績 (3年生存率43%, 生存期間中央値26.6か月) を報告した。PMC療法では、UFTに含まれるウラシルのdehydropyrimidine dehydrogenase (DPD) 阻害作用により夜間に血清5-FU濃度が高く保たれるとされており<sup>5)</sup>、自験例でも同様の成績であった。

正常細胞と癌細胞との間で細胞動態 (細胞周期やDNA合成の日周リズムなど) が異なることは

知られており、Leviら<sup>6)</sup>はこの原理を応用して癌の時間治療 (chronotherapy) を提唱した。癌細胞では夜間にDNA合成が高まるとされる<sup>7)8)</sup>。一方、正常細胞のDNA合成のピークは、骨髄細胞が12時、直腸粘膜が7時とされている。この正常細胞と癌細胞の差異を利用して、抗腫瘍効果の増強および副作用の軽減を図るのが癌のchronotherapyの原理である。Leviら<sup>6)</sup>は、進行大腸癌症例に対しクロノポンプを用いて5-FU投与を行い、投与を午後10時に開始し、投与速度のピークを午前4時にした場合に高い抗腫瘍効果および副作用の軽減が得られることを報告した。これは、癌のDNA合成が盛んな夜間に高濃度の5-FUを投与することによる効果であると考えられる。自験例におけるPMC療法の有効性も同様の機序によるものであろう。

Gamelinら<sup>9)</sup>の進行大腸癌に対する5-FU8時間持続静注の成績では、血清5-FU濃度を日中

2000ng/ml 以上に保ったときの 3 年生存率 24 %，生存期間中央値は 9 か月であった。楠ら<sup>2)</sup>の PMC 療法では，血清 5-FU 濃度のピーク値は夜間の 400ng/ml 前後と低値であるにもかかわらず，3 年生存率 43 %，生存期間中央値 26.6 か月と良好であった。この両者の成績の差異は 5-FU 夜間投与の有効性を示すものと考えられる。

本研究では大腸癌術後再発 7 症例に対し PMC 療法を施行し，PMC 療法施行日の血清 5-FU 濃度を測定した。血清 5-FU 濃度には個人差が大きく，最高値に 2 倍の差が生じた (図 2)。この理由は DPD 活性の個人差にあると考えられる。全症例において，血清 5-FU 濃度は夜間に上昇しており，午前 3 時にピーク値に達した。前述の chronotherapy の原理に基づいて考察すると，血清 5-FU 濃度が夜間高く日中低く保たれたことで，高い抗腫瘍効果および副作用の軽減が得られたものと推測される。

## 結 論

大腸癌術後再発に対し PMC 療法は有効である。PMC 療法中の血清 5-FU 濃度の推移は，日中は低く夜間に最高値となる。PMC 療法の有効性は夜間の高い血清 5-FU 濃度によるものと考えられる。

## 謝 辞

稿を終えるにあたり，5-FU 濃度の測定をいただいた協和発酵工業株式会社の諸氏に深謝する。

## 文 献

- 1) 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.
- 2) 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.
- 3) Stein TA, Burns GP and Bailey B: Measurement of 5-fluorouracil and its active metabolites in tissue. *J Chromatogr* 507: 259-265 1990.
- 4) 大腸癌研究会：大腸癌取扱い規約 第 6 版. 金原出版，東京，1998，pp 44-51.
- 5) Kusunoki M, Yanagi H, Noda M and Yamamura T: Results of pharmacokinetic modulating chemotherapy in combination with hepatic arterial 5-fluorouracil infusion and oral UFT after resection of hepatic colorectal metastases. *Cancer* 89: 1228-1235 2000.
- 6) Levi F: Circadian chronotherapy for human cancers. *Lancet Oncology* 2: 307-315 2001.
- 7) Levi F, Zidani R, Misset J and Giacchetti S: Randomized multicentre trial chronotherapy with oxaloplatin, fluorouracil and folic acid in metastatic colorectal cancer. *Lancet* 350: 681-686 1997.
- 8) Smaaland R, Lote K, Sothorn RB Laerum O and Bjerknes R: DNA synthesis and ploidy in non-Hodgkin's lymphomas demonstrate variation depending on circadian stage of cell sampling. *Cancer Res* 53: 3129-3138 1993.
- 9) Gamelin E, Boisddron M, Delva R, Regimbeau C, Cailleux P, Alleaume C, Maillet M, Goudier M and Robert J: Long-term weekly treatment of colorectal metastatic cancer with fluorouracil and leucovorin; Results of a multicentric uracil dosage optimization by pharmacokinetic monitoring in 152 Patients. *J Clin Oncol* 16: 1470-1478 1998.

(平成 15 年 4 月 28 日受付)