

氏 名 (本籍) ^{たか}高 ^{はし}橋 ^{なお}直 ^{のり}典

学 位 の 種 類 医 学 博 士

学 位 記 番 号 医 第 2 2 4 3 号

学 位 授 与 年 月 日 平 成 2 年 9 月 12 日

学 位 授 与 の 条 件 学 位 規 則 第 5 条 第 2 項 該 当

最 終 学 歴 昭 和 53 年 3 月 31 日
 順天堂大学医学部医学科卒業

学 位 論 文 題 目 5-FU組織内濃度とAngiotensin- II 併用癌化学療法
 の臨床的研究

 (主 査)
論 文 審 査 委 員 教 授 松 野 正 紀 教 授 涌 井 昭
 教 授 鈴 木 磨 郎

論 文 内 容 要 旨

腫瘍血管には血流の自動調節能が完全に欠如していることから、Angiotensin-II（以下AT-II）の持続的静脈内投与による昇圧によって、腫瘍血流量は増加し、癌化学療法との併用により著しい抗腫瘍効果をもたらされるとされている。最近、抗腫瘍剤投与方法の多様化に伴い、AT-IIの投与も様々な方法が試みられているが、方法論的な比較に関し、臨床的に抗腫瘍剤の組織内濃度の面から検討した報告はない。

今回AT-IIの投与方法を検討する目的で、抗腫瘍剤の単独静注群、昇圧静注群、単独動注群、昇圧動注群、抗腫瘍剤とAT-IIの混合動注群を設定し、各群5例の胃癌症例を対象に、手術時5-FU 250mgを投与し、摘出胃の正常粘膜層、正常漿膜層、腫瘍組織、所属転移リンパ節を採取し、組織内5-FU濃度をGas Chromatography-Mass Fragmentography法を用いて測定した。

胃正常粘膜層における5-FU濃度の平均値は、単独静注群 0.19 ± 0.09 mcg/g（mean \pm SD）、昇圧静注群 0.17 ± 0.14 mcg/g、単独動注群 2.31 ± 2.16 mcg/g、昇圧動注群 0.60 ± 0.76 mcg/gに対し、局所的AT-II混合動注群では 15.43 ± 23.00 mcg/gと高値を示した。

腫瘍組織は単独静注群 0.20 ± 0.05 mcg/g、昇圧静注群 0.92 ± 0.70 mcg/gで、両群間に有意差があり（ $P < 0.01$ ）、単独動注群 4.82 ± 4.20 mcg/gと昇圧動注群 20.59 ± 34.58 mcg/gの間でも有意差が認められた（ $P < 0.05$ ）。さらに局所的AT-II混合動注群は 224.06 ± 219.16 mcg/gで、昇圧動注群をはじめ各群との間に有意の差を認めた（ $P < 0.01$ ）。

所属転移リンパ節は単独静注群 0.12 ± 0.03 mcg/g、昇圧静注群 0.17 ± 0.18 mcg/g、単独動注群 1.83 ± 1.13 mcg/g、局所的AT-II混合動注群 16.10 ± 11.90 mcg/gに対して昇圧動注群は 48.44 ± 82.20 mcg/gと有意に高値を示した（ $P < 0.01$ ）。

胃正常漿膜層は単独静注群 0.05 ± 0.04 mcg/g、昇圧静注群 0.07 ± 0.08 mcg/g、単独動注群 2.27 ± 3.57 mcg/g、昇圧動注群 4.69 ± 5.86 mcg/gに対し、局所的AT-II混合動注群では 66.50 ± 88.40 mcg/gの高値であった。

腫瘍組織と正常粘膜層との5-FU濃度比（T/N）は局所的AT-II混合動注群34.05、昇圧動注群17.08、昇圧静注群4.99、単独動注群2.74、単独静注群1.08の順であり、昇圧静注群は単独静注群に比して高かった。昇圧動注群、局所的AT-II混合動注群の2群は極めて高く、他の群との間に有意差が認められた（ $P < 0.01$ ）。

各種臓器の切除不能進行・再発癌を対象に昇圧静注療法、昇圧動注療法、局所的AT-II混合動注療法を行い、historicalにはあるがAT-II併用療法の有効性を検討した。

投与薬剤は原則として胃癌に対してFAMの変法、大腸癌に対してMMC、ACNU、5-FUの

組み合わせ、更に肝胆道膵癌に対してはCDDP、5-FUを組み合わせ使用した。

全体の奏効率は、昇圧静注療法17% (1 + 9/59 : CR+PR/症例数)、昇圧動注療法41% (1 + 6/17)、局所的AT-II混合動注療法24% (1 + 3/17)であった。

平均生存期間は昇圧静注療法で6.3ヶ月、昇圧動注療法9.6ヶ月、局所的AT-II混合動注療法15.1ヶ月であり、50%生存期間は昇圧静注療法で4ヶ月、昇圧動注療法で7ヶ月、局所的AT-II混合動注療法で11ヶ月であった。

AT-IIの副作用は、頭痛、胸痛、悪心等であり、出現率は昇圧静注療法で8.1% (30/370) 昇圧動注療法7.9% (11/139)、局所的AT-II、混合動注療法5.4% (3/59)で、いずれも症状は軽く、昇圧中止後速やかに回復した。

AT-IIと抗腫瘍剤の併用は、腫瘍血流を増加させ、腫瘍組織への抗腫瘍剤の到達性を高め、抗腫瘍効果を増強する。特に昇圧動注療法は、転移所属リンパ節の薬剤濃度が有意に高く、臨床における奏効率も高率であった。局所的AT-II混合動注療法は、AT-II投与量の僅かな差による血圧変動が著しく、また薬剤のリンパ節への移行が昇圧動注法に比して少なく、正常組織では過剰となる欠点はあるが、腫瘍組織への到達性が高く、延命効果が期待でき、今後進行・再発癌の治療にとどまらず術中、術後の補助化学療法に応用されるなど様々な領域において使用されることが予想される。患者の状態に応じて、これらの治療法を組み合わせ使用することにより、更に高い抗腫瘍効果を得ることが期待できるであろう。

審査結果の要旨

近年、癌化学療法効果の増強を図るための研究が活発になり、様々な方面から研究が進められているが、腫瘍組織の循環特性を利用したAngiotensin-II (AT-II) 昇圧癌化学療法は血管内から血管外への物質の移行を促進し、抗腫瘍剤の腫瘍組織への到達量を選択的に増加させ、癌のターゲティング療法としての意義を有するといわれている。本論文(5-FU組織内濃度とAngiotensin-II併用癌化学療法の臨床的研究)では、これまでの昇圧静注療法の他に、昇圧療法と動注療法との組み合わせについて組織内濃度、臨床成績の両面から検討が行われている。その要旨は下記の如くである。

AT-IIの投与法を検討する目的で、抗腫瘍剤単独静注(A)群、昇圧静注(B)群、抗腫瘍剤単独動注(C)群、昇圧動注(D)群、抗腫瘍剤とAT-II混和動注(E)群を設定し、各群5例の胃癌症例を対象に、手術時5-FU 250mgを投与し、摘出胃の正常粘膜層、漿膜層、腫瘍組織、所属転移リンパ節の組織内5-FU濃度を測定した。正常粘膜層の平均値は、A群0.19mcg/g(以下/省略)、B群0.17mcg、C群2.31mcg、D群0.60mcgに対し、E群では15.43mcgと高値を示した。腫瘍組織はA群0.20mcg、B群0.92mcgで、両群間に有意差があり、C群4.82mcgとD群20.59mcgの間でも有意差が認められ、E群は224.06mcgで、D群との間に有意差があった。所属転移リンパ節はA群0.12mcg、B群0.17mcg、C群1.83mcg、E群16.10mcgに対してD群は48.44mcgと有意に高値を示した。漿膜層はA群0.05mcg、B群0.07mcg、C群2.27mcg、D群4.69mcgで、E群は66.50mcgの高値であった。腫瘍組織と正常粘膜層との5-FU濃度比(T/N)はE,D,B,C,A群の順に高く、B群はA群に比し高く、D,E群と他群間には有意差が認められた。

各種臓器の進行・再発癌93例を対象にAT-II併用療法について投与方法別に有効性を検討した。奏効率は昇圧静注療法群17%、昇圧動注療法群41%、局所的AT-II混合動注療法群24%であり、平均生存期間は昇圧静注療法群6.3ヶ月、昇圧動注療法群9.6ヶ月、局所的AT-II混合動注療法群14.2ヶ月であった。AT-IIの副作用は、頭痛、胸痛、悪心等で、出現率9%以下、いずれも軽く、AT-II投与中止後速やかに回復した。AT-IIの併用はT/Nの上昇を招き、抗腫瘍効果を増強する。特に昇圧動注療法は所属リンパ節薬剤濃度も有意に高く、奏効率も高率であった。局所的AT-II混合動注療法は、AT-II投与量の僅かな差による血圧変動が著しく、また薬剤のリンパ節への移行が少なく、正常組織では過剰となる欠点はあるが、腫瘍組織への到達性が高く、適応の制限により延命効果が期待できる。

以上、本論文は昇圧癌化学療法についての基礎的、臨床的な方法を研究しており、これからの癌の治療に大いに寄与すると考えられ、博士論文に値する内容である。