

2390

2つの転移モデルを用いた5-FU協和の低用量経口投与の延命および転移抑制効果の検討: 超来源¹, 二口充², 橋本俊¹, 鈴木達也¹, 白井智之², 真辺忠夫¹ (1名市大・医・1外, 2名市大・医・1病理)

Effect of low dose 5-FU on survival and lung metastasis of two animal metastasis model: ZHAO Laiyuan¹, FUTAKUCHI Mitsuru², HASHIMOTO Takashi¹, SUZUKI Tatsuya¹, SHIRAI Tomoyuki², MANABE Tadao¹ (1st Dept. Surg., Nagoya City Univ. Med. Sch., 2 1st Dept. Pathol., Nagoya City Univ. Med. Sch.)

2種類の転移モデルを用いて、低用量5-FU投与の延命効果および転移抑制作用を検討した。

【方法】ラット前立腺癌細胞株をヌードマウスの背部皮下に移植し、移植後4週から5-FUを混餌にて300ppm連続投与、300ppm間欠投与、150ppm連続投与を行った。またF344ラットに、diethylnitrosamine (DEN)をおよびn-nitrosomorpholine (NMOR)投与により肝癌を誘発した後、肺転移巣形成期に5-FU協和を混餌で200ppm間欠投与、200ppm連続投与、100ppmおよび50ppmを連続投与し22週で屠殺剖検した。両実験とも肺転移の頻度および数を定量した。

【結果】前立腺癌の肺転移では、間欠投与では抑制効果は弱く、連続投与で濃度依存性に肺転移抑制効果がみられたが、延命率に差は見られなかった。肝癌自然肺転移では、間欠および連続投与とも明瞭な肺転移抑制効果や延命率の延長効果はみられなかった。

【結論】5-FU低用量経口投与により、延命率の延長は見られなかったが、転移抑制作用は転移モデルにより効果が異なり、その効果は腫瘍細胞に依存することが判明した。

2392

乳癌組織内およびリンパ節内DPD測定の臨床的意義: 片岡健, 角舎学行, 杉桂二, 高橋護, 春田るみ, 浅原利正, 土肥雪彦 (広島大・医・2外)

Significance of estimating DPD activity in tumor or lymph node of breast cancer: KATAOKA Tsuyoshi¹, KADOYA Takayuki¹, SUGI Keiji¹, TAKAHASHI Mamoru¹, HARUTA Rumi¹, ASAHARA Toshimasa¹, DOHI Kiyohiko¹ (2nd Dept. Surg., Hiroshima Univ. Sch. Med.)

【目的】DPD (dihydropyrimidine dehydrogenase) は生体内での5-Fluorouracil (FU) 代謝における重要な律速酵素の一つである。そこで乳癌腫瘍内およびリンパ節内DPD測定が乳癌に対する5-FU剤の治療効果や予後因子となりうるか否かについて検討した。

【方法】術前診断の得られた乳癌症例のうち、術前5日間UFT 600mg/日投与群8例、非投与群21例の合計29例において、術中可能な限り凍結保存した乳癌腫瘍組織、正常乳腺、転移リンパ節、正常リンパ節および末梢血単核球のDPD活性を測定した。

【結果】(1)腫瘍組織内DPD活性は 157.75 ± 142.70 pmol/min/mg.proteinであり、正常乳腺(51.24 ± 47.21)に比して有意($p < 0.01$)に高値であった。(2)リンパ節内DPDは正常乳腺に比して有意に高値を示したが、転移の有無とは相関が見られなかった。(3)腫瘍内DPDはt, n, stageなどとは明らかな相関関係を認めなかった。

【結語】DPD活性が正常乳腺に比して腫瘍内に有意に高値を示したことより、DPD活性を制御することがFU系抗癌剤の効果増強に関与するものと思われる。今後更に症例を加えて報告する。

2391

5-FU血中濃度とDPD活性の日内変動に関する基礎的研究: 近藤建, 片岡政人, 市原透, 堀澤増雄 (国立名古屋大・外)

Study on circadian rhythm of 5-FU and DPD: KONDO Ken¹, KATAOKA Masato¹, ITIHARA Tooru¹, HORISAWA Masuo¹ (Dept. Surg. Nagoya, National Hospital.)

【目的】今回我々は、5-FUの至適投与時間の指標とすることを目的とし、5-FU血中濃度とDPD活性の日内変動を測定した。(対象と方法)進行再発胃癌・大腸癌の患者で、1998年8月～1999年1月の化学療法施行中の患者のうち本研究に同意を得られた9例を対象とした。5-FU 500mg/24hを14時より投与開始し投与2時間後より4時間毎の5-FU血中濃度を測定した。5例の同一患者で投与開始8時間後と20時間後の尿を採取しDPD活性を測定した。5-FU濃度はHPLC法により測定し、16時の血中濃度を1とし比で血中濃度の推移をみた。DPD活性は、尿中クレアチニン・尿中FU・FDHUを測定しFDHU/FU比によりDPD活性とした。

【結果】5-FU血中濃度比は、20時 0.99 ± 0.450 時 1.35 ± 0.454 時 1.21 ± 0.348 時 1.32 ± 0.361 時 1.05 ± 0.80 となり深夜0時から12時の間血中濃度は上昇する傾向がみられた。DPD活性は5例全例午後8時が午前8時よりも高値であった。

【考察】今回のわれわれの結果ではDPD活性は夜高いという結果であり、5-FU血中濃度との明らかな相関はみられなかった。5-FU血中濃度には個人により異なる変化がみられる場合があるためと思われる。

2393

ヒト肺癌培養細胞株におけるアドレナリン $\beta 2$ 受容体刺激薬のシスプラチン感受性増強作用: 坂東琢磨¹, 笠原寿郎², 藤村政樹² (1浅ノ川総合病・内, 2金沢大・医・3内)

Beta-2-Adrenoceptor Agonists Enhances Sensitivity to Cisplatin in Human Lung Cancer Cell Lines: BANDO Takuma¹, KASAHARA Kazuo², FUJIMURA Masaki² (1Dpt. Med., Asanogawa General Hosp., 2 3rd Dept. Med., Kanazawa Univ. Sch. Med.)

【背景と目的】先にアドレナリン β 受容体刺激薬Isoproterenolがシスプラチン感受性を増強することを報告した(89th Annual Meeting of AACR, New Orleans)。今回は、ヒト肺癌培養細胞株のシスプラチン(CDDP)感受性における選択的 β 受容体刺激薬の効果を検討する。

【方法】ヒト肺癌由来EBC-1, PC-3, RERF-LC-MSにおいてCDDP感受性をMTT assayを用いて決定し、選択的 β 受容体刺激薬であるDenopamine ($\beta 1$), Procaterol ($\beta 2$), SM-11044 ($\beta 3$)添加の影響を検討した。また、CDDP細胞内取り込み量を原子吸光度法により測定し、各刺激薬添加の影響を検討した。「結果と考察」各株のCDDPに対するIC50値は、Procaterol添加により有意に改善し細胞内への取り込み量が増加した。Denopamine, SM-11044添加による感受性の改善は認められなかった。以上より、選択的 $\beta 2$ 受容体刺激薬はヒト肺癌細胞株においてCDDPの細胞内蓄積を増加させることにより感受性を増強することが示唆された。