

学位論文審査の結果の要旨

審査区分 課・論	第 <sup>633</sup> <del>634</del> 号 査 査	氏名	多田 和裕
審査委員会委員		主査氏名	白尾 国昭 (白尾)
		副査氏名	小林 隆志 (小林)
		副査氏名	松本 重清 (松本)
<p>論文題目                  Pharmacokinetic and toxicodynamic evaluation of 5-fluorouracil administration after major hepatectomy in a rat model                  (ラット大量肝切除モデルを用いた5-FUの薬物動態および毒性の検討)</p> <p>論文掲載雑誌名                  Cancer Chemotherapy and Pharmacology</p> <p>論文要旨                  &lt;背景&gt;大腸癌の予後を左右するものは遠隔転移であり中でも肝転移が最多である。肝転移に対しては積極的な肝切除が推奨されるが、一方で肝切除後の再発率は約70%と高い。術後再発を防ぐためには補助化学療法が重要と考えられるが、確立された治療レジメンはない。その理由として、大量肝切除後の肝再生期に薬剤の代謝能が著しく障害され副作用が増強されるためと推察されるが、根拠となるデータは存在しない。&lt;方法&gt;7週齢雄のWisterラット36匹を用い、試験開腹群(C群: n=6)、試験開腹+5-FU投与群(CC群: n=12)、70%肝切除群(H群: n=6)、70%肝切除+5-FU投与群(HC群: n=12)を作成した。CC群とHC群は術後4日目から連日、中心静脈カテーテルから5-FUの静脈投与を行った。5-FU投与初日と最終日は、複数ポイントで尾静脈採血を行い、5-FUの血中濃度をUPLC-MS/MS法により測定した。また、最大血中濃度(C<sub>max</sub>)、Area under the curve(AUC)、クリアランス(CL)を算出し両群間で比較検討した。術後7日目に犠死させ、肝再生率、肝組織中のDihydropyrimidine dehydrogenase(DPD)値をELISA法により測定した。5-FUの副作用の評価として、回腸のプレパラート標本を作成しHE染色の後、絨毛長を測定した。&lt;結果&gt;肝再生率はH群に比べHC群において有意に減少し、肝再生期における5-FU投与は肝再生を妨げている可能性が示唆された。また、肝組織中のDPDはCC群に比べHC群では有意に低く、肝切除後はDPDが減少していた。5-FUの血中濃度に関しては、CC群に比べHC群ではAUCが51%、C<sub>max</sub>が32%増加し、CLは33%低下していた。また小腸の絨毛丈はCC群に比べHC群では有意に低く、肝切除により5-FUの副作用が増強していた。&lt;結語&gt;本研究では、肝切除後の肝再生期には肝組織中のDPDが減少し、5-FUの代謝活性が低下することによって5-FUの血中濃度が上昇し、副作用の1つである腸管粘膜障害が増強することを動物実験によって示した。大量肝切除後は、肝組織中のDPDの減少に伴い5-FUの血中濃度上昇および毒性増強が引き起こされるため、投与量の減量または休薬期間の延長などの科学的根拠に基づいた治療レジメンの改変が必要である。</p> <p>本論文は、肝切除後の肝再生期には肝組織中のDPDが減少し、5-FUの代謝活性が低下すること、これにより、副作用の1つである腸管粘膜障害が増強することを動物実験によって示した。本研究は大腸癌肝転移切除後の補助化学療法の投与方法について重要な知見をもたらすものと考えられる。よって、審査員の合議により学位論文に値すると判定した。</p>			

最終試験  
の結果の要旨  
学力の確認

審査区分 (課)・論	第 <sup>633</sup> <del>634</del> 号 	氏名	多田 和裕
審査委員会委員	主査氏名		白尾 圓昭 
	副査氏名		小林 隆志 
	副査氏名		松本 重清 

学位申請者は本論文の公開発表を行い、各審査員から研究の目的、方法、結果、考察について以下の質疑・指摘を受けた。

- ・5-FU の副作用として腸炎以外にどのようなものがあるか。
- ・5-FU の毒性の指標として絨毛長を選択した理由は？
- ・5-FU の副作用・効果は血中濃度または AUC に依存するか？ 急速静注と持続静注の違いは？
- ・DPD の発現レベルはどのように調節されているのか。
- ・5-FU 投与により肝再生が抑制されたのに DPD 量は変わらないのはなぜか。
- ・癌が 5-FU に耐性を獲得することはあるのか。あるとすれば、その機序は？
- ・担がんモデルで肝切除すると、低濃度の 5-FU で癌抑制の効果が期待されるか。
- ・肝切除により血中 5-FU 濃度が上昇し、副作用が増強したと考えられるが、予め 5-FU 投与量を減らせば副作用は改善すると考えられるか。
- ・肝切除における 5-FU の副作用を抑えるのに DPD の投与は有効だと考えられるか。
- ・DPD 合成を阻害する要因は肝切除以外（肝機能や肝実質の傷害など）にないのか？
- ・再発肝腫瘍自体に DPD が少ない方が 5-FU の抗腫瘍効果が高いと考えていいのか？
- ・CC では DPD 正常であるにもかかわらず、絨毛長が低下するのはなぜか？
- ・絨毛長の低下は肝切除ではなく、食事摂取量による影響が大きいのではないか？
- ・CC と HC の AUC、CL は Day4 では有意差があるが、Day7 では有意差がない。その理由は？
- ・肝切除にて DPD 発現が減少、副作用増強につながった。一方で、抗腫瘍効果も増強することになると思われるが、実際の臨床ではどのように理解されているか？
- ・大腸癌が肝転移しやすいのは、解剖学的な理由の他に接着分子やケモカインのような分子の関与はないか。
- ・肝再生率はどのように算出したのか。
- ・尾静脈からの採血量は 1 回につきどの程度か？ CC と HC は体重減少や食物摂取量が有意に低下しており、脱水があると思われる。複数回の採血に伴う血液濃縮が測定値に及ぼす影響は？手技的に困難ではなかったか？何か工夫した点はあるか？
- ・採血ポイントの設定について説明せよ。
- ・何日で肝再生が完成するか？それによって、術後補助化学療法の開始、投与量の変更、終了時期を設定することが可能か？
- ・肝組織中の DPD 量と血中 DPD の関係は？
- ・免疫チェックポイント阻害剤の副作用に肝切除はどのように影響すると考えられるか。
- ・腸組織の再生を補助するのにサイトカインは有効と考えられるか。
- ・臨床で 5-FU による消化管障害に対して何か有効な治療はあるか？

これらの質疑・指摘に対し申請者は概ね適切に解答した。よって審査委員の合議の結果申請者は学位取得有資格者と認定した。

(注) 不要の文字は 2 本線で抹消すること。

## 学 位 論 文 要 旨

氏名 多田 和裕

## 論 文 題 目

Pharmacokinetic and toxicodynamic evaluation of 5-fluorouracil administration  
after major hepatectomy in a rat model

(ラット大量肝切除モデルを用いた 5-FU の薬物動態および毒性の検討)

## 要 旨

〔 緒 言 〕 本邦の大腸癌患者数は男女ともに年々増加傾向であり、臓器別の癌死亡数では、大腸癌は男性で3位、女性で1位となった。大腸癌の予後を左右するものは遠隔転移であり中でも肝転移が最多である。大腸癌肝転移に対しては積極的な肝切除が推奨され、5年生存率も50%程度と報告されている一方で肝切除後の再発率は約70%と高い。術後再発を防ぐためには補助化学療法が重要と考えられているが、確立された治療レジメンはない。その理由としては、大量肝切除後の肝再生期には薬剤の代謝能が著しく障害され副作用が増強されるためと推察されているが、根拠となるデータは存在しない。本研究では、ラット肝切除モデルを用いて肝切除後の肝再生期における血中 5-FU 薬物動態および 5-FU の最大の代謝酵素の1つである Dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) 発現を解析し、5-FU の毒性についての検討を行った。

〔 研究対象および方法 〕 7週齢雄のWisterラット36匹を用い、試験開腹群（C群: n=6）、試験開腹+5-FU投与群（CC群: n=12）、70%肝切除群（H群: n=6）、70%肝切除+5-FU投与群（HC群: n=12）を作成した。CC群とHC群は術後4日目から連日、中心静脈カテーテルから5-FUの静脈投与を行った。5-FU投与初日と最終日は、複数ポイントで尾静脈採血を行い、5-FUの血中濃度をUPLC-MS/MS法により測定した。また、最大血中濃度（ $C_{max}$ ）、Area under the curve（AUC）、クリアランス（CL）を算出し両群間で比較検討した。術後7日目に犠死させ、肝再生率、肝組織中のDPD値をELISA法により測定した。5-FUの副作用の評価として、回腸のプレパラート標本を作成しHE染色の後、絨毛長を測定した。

〔 結 果 〕 肝再生率はH群に比べHC群において有意に減少し、肝再生期における5-FU投与は肝再生を妨げている可能性が示唆された。また、肝組織中のDPDはCC群に比べHC群では有意に低く、肝切除後はDPDが減少していた。5-FUの血中濃度に関しては、CC群に比べHC群ではAUCが51%、 $C_{max}$ が32%増加し、CLは33%低下していた。また小腸の絨毛丈はCC群に比べHC群では有意に低く、肝切除により5-FUの副作用が増強していた。

〔 考 察 〕 5-FUの毒性は、容量依存性に増強し、特にAUCの増加が関連している。また5-FUは、約80%がDPDによって代謝されるため、DPD代謝活性の低下は血中5-FUの増加を引き起こし、DPDの欠失は致命的な副作用を引き起こすことも報告されている。本研究では、肝切除後の肝再生期には肝組織中のDPDが減少し、5-FUの代謝活性が低下することによって5-FUの血中濃度が上昇し、副作用の1つである腸管粘膜障害が増強することを動物実験によって示した。

〔 結 語 〕 大量肝切除後は、肝組織中のDPDの減少に伴い5-FUの血中濃度上昇および毒性増強が引き起こされるため、投与量の減量または休薬期間の延長などの科学的根拠に基づいた治療レジメンの改変により、大腸癌肝転移の予後改善につながることを期待される。