

## 癌患者における 1-(2-tetrahydrofuryl)-5-fluorouracil の組織内濃度について

Helpa 静注剤および Urokinase ならびに Dextran sulfate 併用による検討

中村 孝・橋本伊久雄・沢田康夫・三上二郎

天使病院外科

戸次英一・平沢貞子・阿部 弘

天使病院内科

葛西洋一・中西昌美

北大第一外科

(昭和 54 年 7 月 17 日受付)

癌化学療法において、目的とする癌組織内における制癌剤の動態を検索することは極めて有意義であると考えられる。

9 例の癌患者の術中に 1-(2-tetrahydrofuryl)-5-fluorouracil を静注し、手術時摘出した癌組織内濃度および他の正常組織内の本剤およびその活性型である 5-FU の濃度を測定した。さらに本剤の静注に先立ち Urokinase 6,000~30,000 国際単位の静注を 10 例に、硫酸デキストラン (以下、MDS と略す) 900 mg の静注を 6 例に併用して同様に組織内濃度を検索した。

内服剤に比較し、静注剤は癌組織内高濃度移行を認めた。また Urokinase および MDS 併用時には、単独静注群に比して、とくに 5-FU の高濃度ならびに長時間移行を認めた。一方、正常組織内においては、とくに 5-FU 濃度が低値であり、癌組織との間に大差を認めた。

癌組織および正常組織内濃度の経時的変動はごく一部の例で検索し得たにすぎないが、とくに Urokinase, MDS 併用例では、早期から大量の癌組織内 5-FU 濃度をみとめ、長時間高濃度を持続する傾向があったが、正常組織では濃度の上昇も低く、しかも比較的早期に消失する傾向があった。

この結果から 1-(2-tetrahydrofuryl)-5-fluorouracil の静注時に Urokinase あるいは MDS を併用することは、癌組織内濃度を増量し有効性を高めると考えられ、一方、正常組織内濃度は低く、副作用の点でも有意義であると言える。

### 緒 言

臨床上、抗癌剤が目的とする癌組織にどの程度移行し、どの程度の量を維持できるかを検索することは、副作用を防ぎ、適切な投与量および投与間隔を決定する上に、極めて意義あるものと言える。

さらに薬剤の併用等により、抗癌剤の癌組織内濃度を上昇させ、この結果全身投与量を減じ、しかも十分な効果を収め得る投与法の開発は臨床家に課せられた重要な研究課題と言えよう。

われわれは、1-(2-tetrahydrofuryl)-5-fluorouracil の内服剤および静注剤について若干の研究を行なって来たが<sup>1-3)</sup>、今回さらに本剤の静注剤と Urokinase および硫酸デキストランの併用による癌組織内濃度の差異について検索し、若干の興味ある知見を得たので報告する。さ

らに一部の例において癌組織内濃度の経時的変動についても検索を試み、若干の成績を得たのであわせて報告する。

### 研究 方 法

#### 1. 使用薬剤

1-(2-tetrahydrofuryl)-5-fluorouracil 剤として、Helpa (台糖ファイザー、以下 F-5FU) の静注用 Vial 剤を用い、さらに組織内濃度増強剤として、Uronase (持田製薬、以下 UK)、および硫酸デキストラン (興和新薬、以下 MDS) を用いた。

Helpa は 5-FU のマスク型製剤として、生体内に長時間とどまり、次第に 5-FU に転換されて抗腫瘍作用をしめす薬剤で、Helpa 1 Vial は本剤 400 mg を含有する。

UK は 1 Vial, 6,000 国際単位を有する Urokinase 剤で、さらに MDS は 1 アンプル内に硫酸デキストラン 300 mg を含有する製剤である。UK, MDS は通常血流状態改善剤として広く用いられているが、抗癌剤、とくに Mitomycin C, 5-FU 等と併用することにより、これらの腫瘍内濃度が増強されるとされている<sup>9-11)</sup>。

## 2. 使用症例

昭和 53 年 3 月から 12 月までの 10 カ月間に治療した腫瘍患者 25 例を対象とした。大部分は入院患者であるが、一部外来患者も含まれている。

疾患別では胃癌 8 例、結腸癌 2 例、直腸癌 1 例、乳癌 8 例、甲状腺癌 4 例、頸部悪性腫瘍 2 例、計 25 例である。このうち 9 例に Helpa 単独静注を行ない、10 例に UK を併用、MDS 併用は 6 例である。この他に 3 例の良性疾患がある。癌症例の性別では男 10 例、女 15 例であった。

## 3. 資料の採取

腫瘍患者の手術直前または術中に F-5FU 800 mg を約 3 分間にて静注し、手術中摘出した臓器組織を約 1~3g 以上採取して試料とした。一方、摘出臓器の血行遮断時に末梢血 5 ml をとり参考とした。

UK, MDS は F-5FU の静注に先立って、UK 6,000~30,000 国際単位を静注、MDS は 900 mg を静注し、3~5 分後に F-5FU を静注して、単独静注例および併用例の差異を求めることとした。

F-5FU 静注後、なるべく経時的に末梢血を採血、さらに切除臓器の血行遮断時の末梢血濃度を測定するように心掛けるとともに、採取時間をチェックして資料とした。また切除組織と患者の負担にならぬようにしながら可能な限り経時的に採取することを心掛けた。

Table 1 Recovery rate of F-5FU and 5-FU in serum

Tissue	F-5FU (20 $\mu$ g/ml) Bioassay (%)	5-FU (0.08 $\mu$ g/ml) Bioassay (%)
Whole Serum	92.5	90.0
2 fold Serum	92.5	92.0
4 fold Serum	95.0	93.8

血液はなるべく速やかに遠心分離して血清をとり、 $-20^{\circ}\text{C}$  にて凍結保存し、切除組織は表面の血液をぬぐい去り、生理食塩液にて軽く洗滌して  $-20^{\circ}\text{C}$  にて凍結保存し、測定に供した。

## 4. 測定方法

測定は台糖ファイザー株式会社研究室（愛知県知多郡武豊町）に試料を送付して行なった。

血清は測定時溶解して、組織は破碎後ホモジネートを作製して上清を使用した。藤田らの方法に準じ<sup>5,6)</sup>、検定菌として *Staphylococcus aureus* 209 P 株を用い、MÜLLER HINTON 培地（栄研）を使用する Cup Assay Method にて F-5FU および 5-FU を分離測定した。血清は生理食塩液にて 2 倍稀釈し、Fig. 1 にしめす方法により、F-5FU および 5-FU を分離測定した。各組織も生理食塩液にて 2 倍稀釈し Homogenize し、3,000 rpm 10 分間にて遠心分離後、Fig. 1 にしめした方法により測定した。この操作法により全血清、2 倍および 4 倍稀釈血清に添加した F-5FU および 5-FU の回収率は Table 1 にしめすとおり、いずれも 90% 以上であった。

F-5FU および 5-FU の標準曲線は生理食塩液による F-5FU および 5-FU 標準品の稀釈溶液液を用いて試料測定のと度求めた。F-5FU の測定限界濃度は  $5 \mu\text{g/ml}$  であり、5-FU の測定限界濃度は  $0.01 \mu\text{g/ml}$  であった。

Fig. 1 Separation and determination of F-5FU and 5-FU from human serum and tissue  
Samples were two-folds diluted with saline.

Samples (Serum or supernatant solution of tissue homogenate)

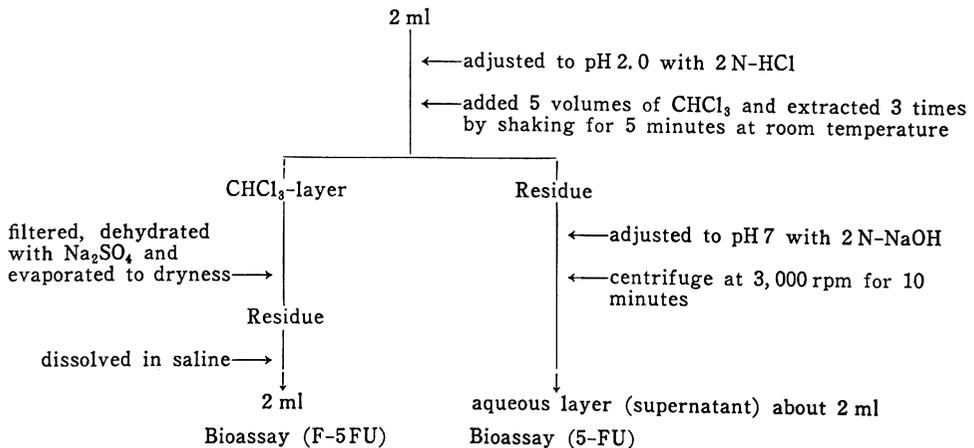


Table 2 Various tissue concentration of F-5FU and 5-FU in benign patients after single oral or intravenous administration of Helpa 800mg capsules or solution before or during operation

Case, Name, Age, Sex, Body weight	Diagnosis, Remarks	Time after administration	Tissues	Concentration ( $\mu\text{g/ml}$ or $\text{g}$ )			
				in plasma		in tissue	
				F-5FU	5-FU	F-5FU	5-FU
1. HO 46 M 50 kg	gastric ulcer, ulcer IV, 800 mg intravenous injection	immediately 28 minutes	gastric ulcer tissue healthy gastric wall omental lymph node	66.0	0.061		
				32.0	0.021	16.2	0.01
						46.4	trace
				45.0	3.00		
2. KS 41 F 45 kg	right breast tumor, mastopathy, 800 mg oral administration	1 hr 5 min	breast tumor tissue	48.4	trace		
		1 hr 30 min				14.2	trace
3. SM 28 F 48 kg	left breast tumor, mastopathy, 800 mg intravenous injection	19 minutes	breast tumor tissue			39.3	0.2880
		20		49.4	0.0636		

## 成 績

### 1. 良性疾患における F-5FU, 5-FU の組織内濃度について (Table 2)

Ulcus IV の胃潰瘍組織および正常胃壁は 28 分後の値でそれぞれ F-5FU 16.2  $\mu\text{g/g}$  および 46.4  $\mu\text{g/g}$ , 5-FU では 0.01  $\mu\text{g/g}$  および trace の値を得た。これは同時に採取した末梢血に比して、とくに 5-FU の低値を認めた。しかしリンパ腺では F-5FU 45.0 および 5-FU 3.00  $\mu\text{g/g}$  の値であった。

一方、乳腺症においては Helpa 内服剤の 1 時間～1 時間半後の 5-FU 値が trace であったのに比して、静注剤では 20 分値で 0.288  $\mu\text{g/g}$  のかなりの高値をしめた。

### 2. 癌患者における Helpa 800 mg 単独静注後の組織内濃度 (Table 3)

胃癌 3 例, 乳癌 2 例, 甲状腺癌 2 例, 直腸癌 1 例, その他 1 例の計 9 例について測定を行ない得た。癌組織内濃度は従来行行った内服剤に比して、とくに 5-FU が高値をしめた。

症例 5 の右乳癌例では、皮下脂肪組織の経時的濃度変化を追跡したが、静注終了直後には F-5FU 13.6  $\mu\text{g/g}$  であったが、35 分後には 9.1  $\mu\text{g/g}$  と低下していた。一方、5-FU は直後には trace であったが、次第に上昇し 5 分後には 0.051  $\mu\text{g/g}$  のピークに達し、35 分後には trace となった。

癌組織の手術は、周辺の癌浸潤部を含めて 1 ブロックとして切除するのが原則であり、従って癌組織内濃度の経時的変化を追うことは極めて困難であるが、右甲状腺癌の 51 才の 1 例において、Helpa 800 mg 静注後の腫

瘍組織内濃度の経時的測定を行ない得た。Table 3 Case 9 にその経過をしめすが、45 分後にも F-5FU 14.4, 5-FU 0.196  $\mu\text{g/g}$  の値を認めた。

### 3. UK 併用時の Helpa 癌組織内濃度について (Table 4)

一般的に癌組織内濃度は Table 3 の単独静注群に比して高値を認め、とくに 5-FU の高値が目立つ。Table 4 Case 7 の乳癌例で皮下脂肪の経時的変化を測定したが、静注直後から 5-FU 値は 0.172  $\mu\text{g/g}$  をしめし、1 時間後にも 0.206  $\mu\text{g/g}$  の値を認めた。しかしこの際の癌組織内濃度では 5-FU 値が 0.440  $\mu\text{g/g}$  であり、2 倍以上の高値となっていた。また左頸部転移癌において (Table 4 Case 9), 癌組織内濃度の経時的変化を測定したが、1 時間 17 分値にも 2.50  $\mu\text{g/g}$  の 5-FU 値を認め、高値を長時間持続することが示唆された。また癌組織内移行の悪いとされる Scirrhus においても、とくに癌組織内濃度の高値を認めた (Table 4 Case 8)。

一方、正常組織は癌組織に比べて、とくに 5-FU の低値を認め、trace であるものもあり、癌組織が高値であるのと対照的であった。また、UK の投与量に関しても 6,000 iu 投与のものより 30,000 iu 使用例に高値のものが多く、例数が少いために結論は出し難いが、UK の投与量に比例する傾向があるものと言える。

### 4. MDS 併用時の Helpa 癌組織内濃度について (Table 5)

UK と同様に単独使用群に比して、とくに 5-FU 値の高値が認められるようである。しかし正常組織内濃度との差は UK 使用時よりはやや小さい傾向がある。血中濃度において 5-FU の値が比較的早く trace になる傾向

Table 3 Various tissue concentration of F-5FU and 5-FU in cancer patients after single intravenous administration of Helpa 800 mg solution during operation

Case, Name, Age, Sex, Body weight	Diagnosis, Remarks	Time after injection	Tissues	Concentration ( $\mu\text{g/ml}$ or g)			
				in plasma		in tissues	
				F-5FU	5-FU	F-5FU	5-FU
1. SF 65 F 64.5 kg	gastric cancer, well differentiated tubular adenocarcinoma	45 minutes	cancer tissue center	33.6	0.0204	30.0	0.51
			periphery of cancer tumor			29.6	0.093
			healthy gastric wall			28.0	0.0244
			metastatic lymph node			24.6	0.64
2. SO 80 M 41.5 kg	gastric cancer, tubular adenocarcinoma	50 minutes	gastric cancer tissue			28.0	0.4915
			healthy gastric wall			25.5	0.2038
3. MS 45 M 45 kg	gastric cancer, signet ring cell carcinoma	1 hour	gastric cancer tissue			24.7	0.2041
			healthy gastric wall			19.6	0.1894
			metastatic lymph node			21.6	0.4082
			major omentum			18.8	0.1327
4. SS 72 F 57 kg	right breast cancer, medullary tubular adenocarcinoma	3 minutes	cancer tissue center	34.4	0.01	25.0	1.18
		5 minutes	periphery of cancer tumor			10.2	0.80
subcutaneous fatty tissue	10.2		0.01				
metastatic lymph node	29.4		1.00				
5. TK 50 F 57 kg	right breast cancer, medullary tubular adenocarcinoma	immediately	subcutaneous fatty tissue	94.0	0.128	13.6	trace
		5 minutes	"			12.4	0.051
		10 minutes	subcutaneous fatty tissue	40.4	0.059	12.6	0.0342
		15	"	38.4	0.35	13.4	0.0316
		20		30.4	0.0304	9.1	trace
		30	subcutaneous fatty tissue			10.8	0.22
		35	breast cancer tissue	10.1	trace		
40	healthy mammary gland	18.1	0.92				
	metastatic lymph node	23.6	0.0256	16.3	1.00		
	Virchow lymph node						
6. MO 51 F 69.5 kg	rectal cancer, well differentiated tubular adenocarcinoma	37 minutes	rectal cancer tissue	28.0	0.0322	25.4	1.14
			healthy rectal wall			30.4	0.258
7. II 72 M 60 kg	malignant lymphoma of neck	45 minutes	lymphoma lymph node	18.8	0.0180	15.1	0.4570
8. CY 58 F 53.5 kg	right thyroid cancer, follicular adenocarcinoma	30 minutes	thyroid cancer tissue	38.2	0.022	42.4	0.148
			healthy thyroid tissue			27.6	0.2024
			metastatic lymph node			27.0	0.338
9. SI 51 M 72.5 kg	right thyroid cancer, papillary adenocarcinoma	20 minutes	thyroid cancer tissue	25.8	0.0166	20.0	0.147
		30 minutes	"			11.2	0.308
		40	"			17.4	0.224
		45	"			14.4	0.196
	healthy thyroid tissue			15.8	0.258		

Table 4 Various tissue concentration of F-5FU and 5-FU in cancer patients after single intravenous administration of Helpa 800 mg solution during operation, Urokinase 6,000~30,000 iu intravenous administration before 5 minutes Helpa injection

Case, Name, Age, Sex, Body weight	Diagnosis, Remarks	Time after injection	Tissues	Concentration ( $\mu\text{g/ml}$ or g)									
				in plasma		in tissues							
				F-5FU	5-FU	F-5FU	5-FU						
1. CI 32 F 52 kg	right breast cancer, medullary tubular adenocarcinoma, Urokinase 6,000 iu	15 minutes	cancer tissue healthy mammary gland major pectral muscle metastatic lymph node	48.0	0.0188	26.2	0.620						
		24						13.4	0.0272				
2. TD 35 M 53 kg	gastric cancer, signet ring cell carcinoma, Urokinase 6,000 iu	30	gastric cancer tissue healthy gastric wall metastatic lymph node	45.0	trace	32.4	0.0386						
		51 minutes						26.2	0.320				
3. YH 75 F 30.5 kg	early gastric cancer, signet ring cell carcinoma, Urokinase 6,000 iu after 5 minutes Helpa injection	1 hour	cancer with gastric wall nonmetastatic lymph node	31.0	0.0178	16.8	trace						
		35 minutes						23.2	0.320				
4. KS 37 F 45 kg	right breast cancer, medullary tubular adenocarcinoma, Urokinase 12,000 iu	36	metastatic lymph node breast cancer tissue	38.2	0.031	14.4	0.590						
		13 minutes						34.0	0.378				
5. SO 53 F 57 kg	sigmoid cancer and cholelithiasis, well differentiated adenocarcinoma, Urokinase 30,000 iu	15 minutes	sigmoid cancer tissue healthy sigmoid wall omentum metastatic lymph node gall bladder wall B-bile appendix	110.0	0.0322	40.0	1.04						
		immediately						32.4	0.176				
		35 minutes								11.4	0.136		
		1 hour										32.6	0.316
1 hr 10 min	23.6	0.108											
6. HI 71 F 49 kg			sigmoid cancer, well differentiated adenocarcinoma, Urokinase 30,000 iu	25 minutes	cancer tissue center periphery of cancer tumor healthy sigmoid wall nonmetastatic lymph node	44.2	0.055	11.6	0.01				
				30						18.8	0.0184		
7. SH 51 F 51 kg			right breast cancer, medullary tubular adenocarcinoma, Urokinase 30,000 international units	40	subcutaneous fatty tissue " " " " " "	212.0	0.486	28.2	0.172				
	1 hour	18.8		0.196									
8. HM 78 F 47.5 kg	right breast cancer, scirrhus carcinoma, Urokinase 30,000 iu		15 minutes		breast cancer tissue healthy mammary gland major pectral muscle	50.6	0.220	22.4	0.226				
		12 minutes	27.4	0.440									
9. FM 73 M 65 kg	left cervic cancer, squamous cell carcinoma, Urokinase 30,000 iu	15 minutes			cervic cancer tissue " " " " " "	90.0	0.070	15.4	0.670				
		immediately	57.6	3.30									
		5 minutes								68.4	0.068		
		25										39.0	2.28
		30											
43	28.8	2.12											
1 hr 17 min			32.8	2.50									
10. HS 26 F 51 kg					gastric cancer, signet ring cell carcinoma, Urokinase 30,000 iu	40 minutes	cancer tissue center periphery of cancer tumor healthy gastric wall omentum lymph node(metas.) No 3 lymph node (metastat)	40.0	trace	30.6	0.6730		
						45						28.4	0.5765
1 hour					21.3	0.1009							

Table 5 Various tissue concentration of F-5FU and 5-FU in cancer patients after single intravenous administration of Helpa 800 mg solution during operation, added MDS 900 mg intravenous administration before 5 minutes Helpa injection

Case, Name, Age, Sex, Body weight	Diagnosis, Remarks	Time after injection	Tissues	Concentration ( $\mu\text{g/ml}$ or g)				
				in plasma		in tissues		
				F-5FU	5-FU	F-5FU	5-FU	
1. MS 51 M 50 kg	gastric cancer, poorly differentiated adenocarcinoma	40 minutes	gastric cancer center	32.0	0.0388	27.6	0.5289	
			periphery of cancer tumor			25.6	0.4738	
			healthy gastric wall			22.5	0.2448	
			metastatic lymph node			28.5	0.5588	
			major omentum			14.2	0.0534	
2. MU 31 M 69 kg	left thyroid cancer, papillary adenocarcinoma	26 minutes	thyroid cancer tissue	30.4	trace	19.8	0.5546	
			healthy thyroid tissue			24.4	0.5765	
3. MW 35 M 76.5 kg	gastric cancer, moderately differentiated tubular adenocarcinoma	1 hour	gastric cancer center			22.4	0.4042	
			periphery of cancer tumor 1			18.4	0.4358	
			" 2			15.8	0.4358	
			" 3			20.3	0.5567	
			healthy gastric wall			17.1	0.1867	
			metastatic lymph node 1			18.4	0.7247	
			" 2			17.4	0.4525	
			major omentum			trace	0.0391	
			minor omentum			5.4	0.0800	
			spleen			8.6	0.5050	
4. ST 45 F 63 kg	right breast cancer, medullary tubular adenocarcinoma	immediately		59.8	0.0245			
		40 minutes	breast cancer tissue	39.2	trace	16.8	0.1701	
			healthy mammary gland			9.8	0.0563	
			subcutaneous fatty tissue			8.3	0.0448	
		1 hour 1 hr 30 min		39.2	trace			
5. SS 46 F 44 kg	left breast cancer, medullary tubular adenocarcinoma	45 minutes		36.3	0.0250			
		50 minutes	breast cancer tissue				22.4	0.1428
			healthy mammary gland				26.0	0.0706
			pectral muscle				27.9	0.0275
			subcutaneous fatty tissue				12.0	0.0469
	metastatic lymph node		17.8	1.0716				
6. YO 17 M 75.5 kg	right thyroid cancer, papillary adenocarcinoma	30 minutes	metastatic lymph node			19.9	0.4654	
		1 hour	thyroid cancer tissue			10.0	0.3932	
			healthy thyroid tissue			12.1	0.0627	
			metastatic lymph node			13.3	0.5938	

があることは興味あることである。

MDS は全例 900 mg 静注を Helpa 静注に先立って行なったので、MDS の量の差異による変化は不明である。また他の投与方法による差異も不明であるが、MDS は Helpa との併用により癌組織内の F-5FU および 5-

FU の濃度を上昇させる傾向にあることが示唆された。

#### 考 按

癌化学療法に際して、抗癌剤の癌組織内濃度が測定できれば、治療上極めて有意義であることは論を待たない。しかし、これを人体内で測定することは極めて困難

であり、主として動物実験において測定されているのが現状と言える。しかし、動物実験の結果をそのまま人体に応用することは問題が多く、われわれの抗生剤に関する研究でも、多症程度による組織内濃度の変化が認められている<sup>12-14)</sup>。

測定が非常に困難な抗癌剤の人体内組織内濃度も、最近藤田ら<sup>5,6)</sup>を始め、副島<sup>7)</sup>、菅野<sup>8)</sup>らによる研究成績が散見されるようになった。しかし、人体組織の試料を得ることは困難であり、患者によってのばらつきも大きく、さらに経時的に試料を採取する機会は皆無に等しい。従って多数の資料により組織内濃度の分布経過を推定し得るにすぎない<sup>5-8)</sup>。

今回の検索においても、良性疾患である胃潰瘍および乳腺症は、術前の外来検索にて悪性腫瘍を疑われ、術後の病理組織学的検索にて良性と確定診断された症例である。これらのうち組織内濃度において、とくに 5-FU 濃度が低値であることは、癌組織との比較において興味あるところである。われわれが以前に行なった FH および F-5FU の研究でも<sup>1-4)</sup> 良性腫瘍組織ではとくに 5-FU の低値が認められており、本剤にはこういう傾向があるものと推定される。

Helpa の単独静注例にても、その癌組織内濃度は内服剤に比して高いものが多い。長時間の観察はできなかったが、正常組織に比して癌組織内の濃度は持続する傾向にあり、長時間高濃度を保つようであるが、Helpa 静注剤の単独使用では 1 日 2 回程度の点滴静注が望ましいと言えるようである。

本剤のどの程度の量が存在すれば有効な抗癌効果をしめすかは非常に興味ある問題であるが、今日まだ確定されるには程遠い段階である。しかし一部の研究者は 5-FU 値にして癌組織内濃度で 0.05  $\mu\text{g/g}$  以上、血清値にして 0.1  $\mu\text{g/ml}$  以上を長時間維持することが望ましいとしている。われわれも現在検討中であるが、効果判定の困難性もあり、現在なお結論を得るには至っていない。

UK の併用による Helpa 癌組織内濃度は単独静注例に比して高いものが多い。症例 Table 4 Case 3 の早期癌は、腫瘍組織が小さいため、腫瘍部を含めた胃壁全体を試料としたので、5-FU 値は trace であったが、他の例では 5-FU 値 0.32  $\mu\text{g/g}$  以上の値をしめし、1.8~3.30  $\mu\text{g/g}$  以上の値をしめすものが多いことは併用療法の有用性をしめすものとも言えよう。また癌組織内濃度の低い Scirrhous でも 0.670  $\mu\text{g/g}$  の 5-FU 値を認めている。しかも正常組織ではとくに 5-FU 値は癌組織内濃度に比して低く、trace のものすらあり、両者間の 5-FU 値の差は 20~70 倍におよんでいる。しかも 1 時

間以上にわたり癌組織内 5-FU 濃度は 0.4~2.50  $\mu\text{g/g}$  の値を保持している。

MDS の併用例もほぼ同様であり、癌組織内濃度と正常組織内濃度において、とくに 5-FU 値に大差を認めた。

さらに F-5FU, 5-FU の組織内濃度の経時変化を検索すると、単独静注例では皮下脂肪の検索 1 例、甲状腺癌組織の経時的濃度推移 1 例、UK 併用例で皮下脂肪 1 例、頸部転移癌 1 例の計 4 例に過ぎないが、併用例ではとくに 5-FU 値の長時間高濃度維持が認められる。

われわれの抗生剤における検索の結果によれば<sup>12-16)</sup>、一般に静注剤にては、直接静注では投与量に比例して組織内に移行し、5~15 分でピークに達するが、炎症のない或いは炎症程度の軽い組織では比較的速かに消失する。これに反し炎症の強い組織では長時間高濃度を維持することを認めている<sup>15,16)</sup>。抗癌剤で抗生剤と同様の経過をとるかは疑問であるが、今回の成績により、癌組織では 3~5 分の早期から、F-5FU および 5-FU の移行が認められ、しかも長時間高濃度が維持され、一方、正常組織ではとくに 5-FU の移行が少なく、しかも比較的早期に低下していくようである。このことは本剤使用の目的から考えて、作用すべき組織に早期から多量に移行し、かつ長時間維持され、しかも必要のない組織には少なく移行し、かつ早期に消失するという極めて合理的な結果であると言えよう。とくに UK あるいは MDS の併用例でこの傾向が強いということは、本併用療法が極めて有効であることを示唆すると言えよう。

## 謝 辞

稿を終えるに当り、試料の測定に協力された台糖ファイザー株式会社研究室の諸氏に深謝する。

## 文 献

- 1) 中村 孝, 吉川春夫, 太田公威, 他: 癌患者におけるカプセル「三井」の血中および組織内濃度について。診療と新薬 14: 433~437, 1977
- 2) 葛西洋一, 中村 孝, 譚 健栄, 他: 疾患者における 1-(2-tetrahydrofuryl)-5-fluorouracil (FH カプセル, 細粒「三井」) の血中ならびに組織内濃度の検討。診療と新薬 15: 253~260, 1978
- 3) NAKAMURA, T.; I. HASHIMOTO, *et al.*: 5-(2-Tetrahydrofuryl)-5-fluorouracil concentrations in human cancer tissues after oral administration, Current Chemotherapy, Proceedings of the 10th International Congress of Chemotherapy, II, 1132~1135, 1978
- 4) 中村 孝, 戸次英一, 他: 癌患者における 1-(2-tetrahydrofuryl)-5-fluorouracil (Helpa capsule および静注剤) の組織内濃度について。診療と新薬 16: 167~174, 1979
- 5) 藤田 浩: *in vivo* における FT-207 の分布と活

- 性について, フトラフル研究会, 1974
- 6) 藤田 浩: Bioassay 法による抗癌剤の体内分布, 排泄, 不活性化の特性について。総合臨床 20: 1350~1357, 1971
  - 7) 副島清治, 西田 伝, 永野 毅, 石川義信: 術後遠隔再発防止のための外来長期癌化学療法 of 適応に関する研究, 1. 経口制癌剤 FT-207 の腫瘍内濃度に関する臨床的検討。癌と化学療法 4: 569~575, 1977
  - 8) 菅野久義, 菊地金男, 姉齒安正, 国井康男: 組織内濃度からみた 5-FU Dry Syrup の臨床的検討。癌と化学療法 5: 155~161, 1978
  - 9) 山本正勝, 山田武夫, 福永州宏, 他: 制癌剤の効果増強策について, Urokinase 併用の意義。癌の臨床 17: 750~759, 1971
  - 10) 山本政勝, 長島 明, 永松正字, 他: 制癌剤の効果増強策に関する研究, とくに Dextran sulfate の併用効果について。最新医学 28: 996~1009, 1973
  - 11) 柴 忠明, 竹内節夫, 鈴木孝雄, 他: 癌患者の線溶系および癌への線溶療法の応用に関する検討。血管と脈管 7: 661~665, 1976
  - 12) 中村 孝, 橋本伊久雄, 沢田康夫: Doxycycline 静注液の組織内濃度について。Jap. J. Antibiotics 28: 775~779, 1975
  - 13) NAKAMURA, T.; I. HASHIMOTO, Y. SAWADA, *et al.*: Bacampicillin concentration in various tissues of patients. Chemotherapy 27 (Suppl. 4): 202~205, 1979
  - 14) NAKAMURA, T.; I. HASHIMOTO, Y. SAWADA, *et al.*: Dibekacin concentration in various tissues of patients. Chemotherapy 26: 377~378, 1978
  - 15) 葛西洋一, 橋本伊久雄, 佐橋佳郎, 他: Cefmetazole の組織内濃度について (特に炎症組織内濃度の経時的变化について)。Chemotherapy 27: 275~282, 1979
  - 16) 中村 孝, 橋本伊久雄, 沢田康夫, 他: Cefamandole sodium の組織内濃度について (特に炎症との関係について)。Chemotherapy 27 (Suppl. 5): 340~347, 1979

HELPA, 1-(2-TETRAHYDROFURYL)-5-FLUOROURACIL,  
CONCENTRATION IN VARIOUS TISSUES FROM  
PATIENTS WITH CANCER FOLLOWING  
INTRAVENOUS ADMINISTRATION,  
WITH USED ALONE AND  
UROKINASE OR DEXTRAN SULFATE

TAKASHI NAKAMURA\*, IKUO HASHIMOTO\*, YASUO SAWADA\*, JIROH MIKAMI\*,  
EIICHI BEKKI\*\*, SADAKO HIRASAWA\*\*, HIROMU ABE\*\*,  
YOICHI KASAI\*\*\* and MASAMI NAKANISHI\*\*\*

\*Department of Surgery, Tenshi General Hospital

\*\*Department of Internal Medicine, Tenshi General Hospital,  
(Franciscan Missionaries of Mary), Sapporo, Japan

\*\*\*Department of First Surgery, School of Medicine,  
Hokkaido University, Sapporo, Japan

An anticancer drug HELPA [1-(2-tetrahydrofuryl)-5-fluorouracil, the same substance as FT-207, shortened to F-5FU] was tested in 25 cases: 8 gastric, 3 colon and rectal, 8 breast, 4 thyroid and 2 metastatic cervical lymph nodes.

To 9 cases (3 gastric, 2 breast, 2 thyroid, 1 rectal and 1 cervical malignant lymphoma), F-5FU in a dose of 800 mg was given alone during the operation. The F-5FU and 5-fluorouracil (5-FU) concentrations in the cancer tissues were higher than those which gained by the oral administration. In a case of breast cancer, the subcutaneous fatty tissues were taken at intervals during the operation. The concentrations of 5-FU in the fatty tissues were trace, 0.0342, 0.0316  $\mu\text{g/g}$  and trace, at 0, 15, 20 and 35 minutes after injection, respectively. A 5-FU concentration in the breast cancer tissue at 35 minutes after F-5FU injection, it was 0.22  $\mu\text{g/g}$ , that of the normal breast tissue was trace, and that of the metastatic lymph node was 0.92  $\mu\text{g/g}$ . In a case of right thyroid cancer, the 5-FU concentrations in the cancer tissues were 0.147, 0.308, 0.224 and 0.196  $\mu\text{g/g}$  at 20, 30, 40 and 45 minutes after injection, respectively.

In 10 cases (3 gastric, 4 breast, 2 colon and 1 metastatic cervical cancer), Urokinase (shortened to UK) in a dose of 6,000 to 30,000 international units (IU) was additionally administered intravenously 5 minutes before F-5FU injection. In these cases the F-5FU and 5-FU concentrations in the cancer tissues were much higher than those in the cases of a F-5FU injection alone. In a case of left cervical cancer, the 5-FU concentrations in cancer tissues were 3.30, 2.28, 1.40, 2.12 and 2.50  $\mu\text{g/g}$  at 5, 25, 30, 43 and 77 minutes after injection, respectively. The 5-FU concentrations in cancer tissues when UK was additionally administered were directly proportional to the dose of UK.

In 6 cases (2 gastric, 2 breast and 2 thyroid cancer), Dextran sulfate (MDS) was added in a dose of 900 mg intravenously 5 minutes before F-5FU injection. In these cases, the 5-FU concentrations in cancer tissues were higher than those in the cases of a F-5FU injection alone, but lower than those in the UK cases.

The effective distribution of HELPA in human cancer tissues were recognized. Moreover, reinforcement of it will be expectable by using together with UR or MDS.