頭頸部悪性腫瘍に対する 5-FU Dry Syrup の治療成績および腫瘍組織内濃度の検討

伊藤由紀子・三吉 康郎・坂倉 康夫・鵜飼幸太郎

由井誠一郎・福喜多啓三・坂田 富美

A Clinical Study of 5-FU Dry Syrup in Head and Neck Cancer, and a Quantitative Analysis of 5-FU Concentration in the Tumor Tissues

Yukiko Ito, Yasuro Miyoshi, Yasuo Sakakura, Kotaro Ukai,
Seiichiro Yoshii, Keizo Fukukita and Fumi Sakata

(Mie University)

The clinical effect of 5-FU Dry Syrup was studied in 50 patients with head and neck cancer. Forty of the cases were squamous cell carcinoma, and most of them received combined therapy of 5-FU and irradiation and/or operation. The patients were given 5-FU Dry Syrup at doses of 300 mg daily.

Following the criteria proposed by the Tokyo Cancer Chemotherapy Association, the initial effect of 5-FU Dry Syrup was evaluated when the tumor reached a minimum size without surgical excision. The rate of effectiveness was 81.4%. The long-term effect was evaluated after about 2 years of a follow-up period and was 62.5%. The rate of initial effectiveness was 80% for maxillary cancer and 87.5% for laryngeal cancer. The rate of initial and long-term effectiveness for squamous cell carcinoma were 82.3% and 56.3%, respectively.

Clinical symptoms and laboratory findings considered to be attributable to the side effects of this agent were observed in 19 cases. In detail, gastrointestinal disorders were experienced in 10 patients, hematopoietic disorder in 10 and eruption in one. These side effects were encountered during the period of radiation therapy and were temporary in duration without any serious consequences.

5-FU concentrations in the tumor tissue and serum of 13 patients with head and neck cancer were determined by the bioassay technique. The samples were obtained one to two hours after oral administration in a dose of 200 mg of 5-FU Dry Syrup. In four of the 13 tumor tissues and three of the 13 sera the concentrations of 5-FU were quantified and averaged 1.03 mcg/g and 0.053 mcg/ml, respectively.

On the basis of the above findings, we consider that 5-FU Dry Syrup is an useful agent against head and neck cancer.

は じ め に

5-FU は pyrimidine の代謝拮抗剤として1957年 Duschinsky 等¹⁾により合成され、臨床的には静脈内投与により種々の悪性腫瘍に応用されていた。本剤の経口投与に関しては、Curreri 等²⁾や Gold 等³⁾の報告をはじめとし、錠剤、ゼラチンカプセルとしての投与も試みられたが⁴⁾⁵⁾、効果ならびに副作用の点で静脈内投与に劣るとされていた。その後 Bateman 等⁶⁾や Lahiri 等⁷⁾は注射剤を用いた経口投与を試み、我が国でも久保等⁸⁾、穴田等⁹⁾の注射剤の経口投与に関する基礎的研究等により静脈内投与に劣らぬ効果が得られ、副作用も軽微であることが確かめられた。1973年 5-FU Dry Syrup が開発されて以来、投与方法が簡便で重篤な副作用がなく外来治療にも使用できることから、各種悪性腫瘍に経口投与が試みられた。特に消化器癌、乳癌に対しては多くの臨床成績が報告され¹⁰⁾¹¹⁾、その有効性が証明されており、最近では 5-FU の腫瘍組織内濃度の検討も次々と報告されている¹²⁾¹³⁾。頭頸部領域に関しては、5-FU Dry Syrup を単独で使用できる機会が少なく大部分が放射線、手術併用例であり、制癌剤の臨床効果判定を行うにあたって種々の問題点を含んでいるため、現在まで 4 例の報告¹⁴⁾¹⁵⁾¹⁶⁾¹⁷⁾をみるにすぎず、腫瘍組織内濃度に関しても斎藤等¹⁸⁾の報告があるのみである。

今回我々は1977年、教室の古田等¹⁴⁾の報告した頭頸部腫瘍30例に新たに20例を追加し、これらの症例について早期治療効果判定を行い、さらにその後の経過追跡により総合治療効果判定を行って検討した。又 5-FU の腫瘍組織内濃度および血中濃度を13例について測定したのであわせて検討した。

経口投与に関する研究

1. 対象および投与方法

1975年9月から1978年6月までの期間に当耳鼻咽喉科で治療した頭頸部悪性腫瘍50例で、新鮮例42例、再発例8例であった。腫瘍の原発部位は、上顎および口蓋18例、喉頭9例、舌7例、下咽頭5例、食道3例、上咽頭3例、その他舌根部、口腔底、耳の耳下腺、口蓋扁桃がそれぞれ1例ずつであった。病理組織診断は扁平上皮癌40例、移行上皮癌5例、細網肉腫3例、腺癌1例、腺房細胞癌1例であった。治療法別頻度は表1の如くで、大半が放射線、手術を併用し、5-FU 単独は1例のみであった。

投与方法は連日経口投与とし、1日量は表2のNa₂₆が200mg/日である以外すべて300mg/日で食後3回に分服投与した。経口摂取本能例では経鼻栄養カテーテルより注入投与した。使用期間は現在継続中の例も含まれているが、最短3日から最長494日にわたり、投与総量は0.9gから148.2gであった。

表1 治療法別頻度

治 療 法	例 新
5-FU D.S.+放射線	29
5-FU D.S.+放射線+手術	13
5-FU D.S.+放射線+動注	4
5-FU D.S.+放射線+動注+手術	1
5-FU D.S.+手術	2
5-FU D.S.単独	1
計 50	

2. 効果判定と追跡期間

連続4週間以上、総量として8.0g以上投与しえた症例について、東京癌化学療法共同研究会効果判定基準¹⁹⁾を参考として効果判定を行なった。8.0g未満の症例は判定不能とした。早期治療効果判定は腫瘍が最も縮小した時点で行い、手術療法を併用した症例では、手術直前までの期間に最も腫瘍が縮小した時点とした。総合治療効果判定は、その後の転帰を加味し、1979

年7月末に行なった。照射併用例，手術施行例では本剤による治療効果を厳密に判定することはできないが，あくまで併用療法としての効果として判定を行なった。追跡期間は平均2年1か月で，最長3年8か月から最短1年4か月であった。

3. 治療成績

全症例の一覧表を表2に示した。効果判定を著効，有効，やや有効，無効，判定不能の5段階に分類し，早期治療効果判定と総合治療効果判定を比較すると表3に示す如くで，有効率はそれぞれ81.4%，62.5%であった。総合治療効果判定では他因死も含めて判定不能としたので，効果判定しえた症例は40例となった。50例の平均投与量は $27.6\text{g} \pm 30.5$ であった。

原発巣別有効率は表4の如くで，食道，下咽頭，舌，上咽頭では長期追跡により有効率はかなり低下していたが，上顎および喉頭では両者でさほど差がなく，高い有効率が示された。総合治療効果判定を行なった40例について，総投与量と有効率とは特に有意な関係は認められなかった。8.0g未満の症例は判定不能としたが，これら7例のうち5例は一年以内に死亡した。

最多の扁平上皮癌に対する有効率は，早期治療効果判定では82.3% (28/34)，総合治療効果判定では56.3% (18/32)であった。

治療法別有効率は表5の如くで，早期治療効果判定，総合治療効果判定の両者でその傾向はよく似ており，5-FU Dry Syrup+放射線+手術が最も有効率が高く，両者共90% (9/10)であった。5-FU Dry Syrup+放射線ではそれぞ

表3 判定時期と有効率

	早期治療効果判定	総合治療効果判定
著効	19	12
有効	12	7
やや有効	4	6
無効	8	15
判定不能	7	10
有効率	35/43 (81.4%)	25/40 (62.5%)

表4 原発巣別有効率

	有 効 率	
原 発 巣	早期治療効果判定	総合治療効果判定
上顎および口蓋	12/15 (80%)	10/13 (76.9%)
喉 頭	7/8 (87.5%)	5/7 (71.4%)
舌	6/6 (100%)	4/6 (66.6%)
下咽頭	3/5 (60%)	1/5 (20%)
食 道	1/2 (50%)	0/2 (0%)
上 咽 頭	3/3 (100%)	2/3 (66.6%)
その他	1/1	1/1
{ 舌根部	0/1	0/1
{ 耳下腺	1/1	1/1
{ 耳	1/1	1/1
{ 口蓋扁桃	1/1	1/1

れ62.9% (17/27)，50% (13/26)であった。

4. 副作用

50例中19例に何らかの副作用を認めた。白血球減少，貧血等の造血器系10例，嘔気，嘔吐，食欲不振，胃部不快感等の消化器系10例，その他薬疹1例であった。全例放射線治療を併用しており，ほとんど照射中に副作用が発生していた。体重40kg以下(7.5mg/kg/日以上)の投与の8例中7例に副作用が出現したが，このうちの5例は造血器系の副作用であった。これらの副作用は休薬又は投薬中止により改善し，重篤な症状を呈した症例はなかった。

表5 治療法別有効率

治 療 法	有 効 率	
	早期治療効果判定	総合治療効果判定
5-FU D. S. +放射線	20/27 (74%)	13/24 (48%)
5-FU D. S. +放射線+手術	8/9 (88%)	8/9 (88%)
5-FU D. S. +放射線+動注	2/2	1/2
5-FU D. S. +放射線+動注+手術	1/1	1/1
5-FU D. S. +手術	1/1	1/1
5-FU D. S. 単独	判定不能	判定不能

表 2 症 例

No.	氏名・年齢・性	臨床診断	病理組織診断	治療方法	5-FU D. S.投与量 (g)
1	(55m)	上顎癌(T ₃ N ₁ M ₀)	腺 癌	5-FU+放射線+手術	0.9
2	(68 f)	" (T ₃ N ₁ M ₀)	扁平上皮癌	"	34.2
3	(69m)	" (T ₃ N ₀ M ₀)	"	"	68.2
4	(63m)	" (T ₄ N ₀ M ₀)	"	5-FU+放射線+動注	3.0
5	(72m)	" (T ₂ N ₀ M ₀)	"	"	59.4
6	(50m)	上顎癌再発	"	5-FU+放射線	23.1
7	(40m)	"	"	5-FU+放射線+手術	7.2
8	(69 f)	"	"	5-FU+放射線	9.0
9	(53m)	"	"	5-FU+手術	12.6
10	(37m)	舌 癌(T ₃ N ₀ M ₀)	"	5-FU+放射線	27.0
11	(70m)	" (T ₄ N ₁ M ₀)	"	"	16.5
12	(20m)	" (T ₂ N ₀ M ₀)	"	"	18.0
13	(48m)	" (T ₂ N ₀ M ₀)	"	"	36.0
14	(46 f)	" (T ₁ N ₀ M ₀)	"	"	20.6
15	(33 f)	" (T ₂ N ₁ M ₀)	"	"	11.2
16	(75 f)	舌癌頸部転移	"	5-FU+放射線+手術	6.3
17	(73m)	喉頭癌(T ₄ N ₃ M ₁)	"	5-FU+放射線	40.2
18	(80m)	" (T ₃ N ₀ M ₀)	"	"	10.2
19	(51m)	" (T ₂ N ₀ M ₀)	移行上皮癌	5-FU+放射線+手術	12.6
20	(74m)	喉頭癌再発	扁平上皮癌	5-FU+放射線	49.2
21	(73m)	"	"	5-FU单独	3.3
22	(51m)	頸部食道癌(T ₂ N ₀ M ₀)	"	5-FU+放射線	59.7
23	(69 f)	頸部食道癌再発	"	"	6.3
24	(49 f)	下咽頭腫瘍(T ₃ N ₂ M ₀)	"	"	14.4
25	(51m)	" (T ₂ N ₁ M ₀)	"	"	136.5
26	(67m)	上咽頭腫瘍(T ₁ N ₂ M ₀)	"	"	64.0
27	(51m)	耳下腺癌	腺房細胞癌	5-FU+放射線+手術	44.2
28	(80 f)	耳 腫 瘍(T ₂ N ₂ M ₀)	扁平上皮癌	5-FU+放射線	11.4
29	(38m)	口腔底腫瘍(T ₁ N ₀ M ₀)	"	"	0.9
30	(57 f)	上咽頭腫瘍(Stage II)	細網肉腫	"	13.5
31	(77m)	上顎癌(T ₃ N ₀ M ₀)	扁平上皮癌	5-FU+放射線+動注	11.4
32	(72 f)	" (T ₃ N ₀ M ₀)	移行上皮癌	"	8.4
33	(55m)	" (T ₂ N ₀ M ₀)	"	5-FU+手術	11.4
34	(77 f)	" (T ₃ N ₀ M ₀)	"	5-FU+放射線+動注+手術	20.7
35	(57 f)	" (T ₂ N ₀ M ₀)	"	5-FU+放射線+手術	12.6~
36	(57m)	口蓋腫瘍(T ₂ N ₀ M ₀)	扁平上皮癌	"	31.5
37	(73m)	" (T ₂ N ₀ M ₀)	"	"	148.2
38	(72m)	" (T ₃ N ₀ M ₀)	"	"	10.4
39	(75m)	" (T ₂ N ₀ M ₀)	"	"	10.5
40	(68m)	喉 頭 癌(T ₂ N ₀ M ₀)	"	5-FU+放射線	20.7
41	(60m)	" (T ₂ N ₀ M ₀)	"	"	28.5
42	(60m)	" (T ₂ N ₀ M ₀)	"	"	8.4
43	(70m)	" (T ₂ N ₀ M ₀)	"	5-FU+放射線+手術	90.2
44	(59m)	舌根部腫瘍(Stage II)	細網肉腫	5-FU+放射線	24.0
45	(67 f)	下咽頭腫瘍(T ₃ N ₀ M ₀)	扁平上皮癌	"	27.6
46	(72 f)	" (T ₃ N ₁ M ₀)	"	"	17.6
47	(55 f)	" (T ₃ N ₀ M ₀)	"	"	12.6
48	(58m)	頸部食道癌(T ₄ N ₀ M ₀)	"	"	13.8
49	(65m)	上咽頭腫瘍(T ₂ N ₁ M ₀)	"	"	41.1
50	(41 f)	扁桃腫瘍(Stage II)	細網肉腫	"	12.6

一 覧 表

放射線量 (rads)	手術術式	副作用	転帰	経 過	早期治療 効果測定	総合治療 効果測定
6600	上顎全摘 選択的頸部リンパ節摘出	嘔気嘔吐	2 Y 7 M 死	他因死	判定不能	判定不能
6800	〃	〃	3 Y 2 M 生		やや有効	有効
7200	上顎全摘	〃	1 Y 2 M 死		有効	判定不能
6000	〃	食欲不振	5 M 死		判定不能	判定不能
7030	〃	〃	1 Y 2 M 死		著効	無効
5400 5890 5000 13000(ラジウム針)	上顎全摘 再発腫瘍摘出	〃 〃 〃 胃部不快感	1 Y 8 M 死 6 M 死 3 M 死 2 Y 11 M 生 2 Y 死	頸部リンパ節転移→ 摘出, 放射線	無効 判定不能 無効 無効 著効	無効 判定不能 無効 無効 有効
5000 12000(ラジウム針) 12000(ラジウム針)	〃 〃 〃	〃 〃 〃	4 M 死 2 Y 10 M 生 3 Y 生		有著効	無効 有効
8600(ラジウム針) 11000(ラジウム針)	〃 〃	〃 〃	2 Y 10 M 生 2 Y 7 M 生		著効	著効
3200 6520 7000 3000 5200	選択的頸部リンパ節摘出 〃 〃 喉頭水平部分切除 〃	貧血 〃 嘔気, 嘔吐 〃 〃	2 Y 9 M 生 1 Y 6 M 死 1 Y 2 M 死 2 Y 9 M 生 8 M 死	他因死	判定不能 著効 著効 著効 無効	判定不能 判定不能 無効 効効 無効
〃 10000 5020 7000 7400	〃 〃 〃 〃 〃	〃 白血球減少 嘔気, 嘔吐 〃 〃	37日 死 1 Y 10 M 死 5 M 死 4 M 死 1 Y 3 M 死		判定不能 有効 判定不能 無効 著効	判定不能 無効 判定不能 無効 無効
11000 5800 6000 15000(ラジウム針) 6000	耳下腺全摘 選択的頸部リンパ節摘出 〃 〃 〃	〃 〃 白血球減少 胃部鈍重感 〃	1 Y 7 M 死 2 Y 10 M 生 8 M 死 2 Y 8 M 生	他死因 頸部リンパ節転移→ 摘出 局所再発	有無効 無効 著効 判定不能 著効	無効 効効 著効 判定不能 著効
4600 5400 〃 6000 6000	〃 上顎部分切除 〃 上顎全摘 上顎部分切除	食欲不振 〃 〃 食欲不振 白血球減少 〃	1 Y 11 M 生 1 Y 7 M 死 1 Y 4 M 生 1 Y 4 M 生 1 Y 5 M 生		有無効 無効 有効 有効	有効 判定不能 やや有効 有効
3000 6000 3000 3000 7500	〃 〃 〃 〃 〃	白血球減少 〃 薬疹 〃 貧血	1 Y 5 M 生 1 Y 5 M 生 1 Y 8 M 生 2 Y 1 M 生 2 Y 5 M 生		やや有効 やや有効 著効 著効 著効	やや有効 やや有効 著効 著効 効効
7000 7000 6000 7000 8400	〃 〃 〃 〃 〃	腹部不快感 〃 〃 〃 白血球減少	2 Y 3 M 生 1 Y 11 M 生 1 Y 4 M 生 2 Y 3 M 生 2 Y 3 M 生		著著効 著効 効効効 効効効	著効 やや有効 効効効 効効効
5400 6600 7000 6000 4000	〃 〃 〃 〃 〃	〃 〃 〃 〃 食欲不振 白血球減少	11M 死 7M 死 2M 死 1 Y 9 M 生 2 Y 1 M 生	局所再発 局所再発	無無効 無効 効効効 効効効	無無効 無効 無効効 効効効

腫瘍組織内濃度に関して

1. 対象

1978年2月～4月に手術療法を行なった, 上顎癌 9 例, 喉頭癌 2 例, 耳下腺腫瘍 1 例, 甲状腺癌の頸部リンパ節転移 1 例の計13例について, 5-FU の組織内濃度を測定した. 組織学的診断では扁平上皮癌 8 例, 移行上皮癌 3 例, その他細網肉腫, 膵臓腺癌が各 1 例であった. 個々の症例についての 5-FU 内服状況, 組織採取時までに受けた放射線量は表 6 に示した.

2. 投与法および組織内濃度の定量

手術当日, 手術室担送直前に 5-FU Dry Syrup 200mg を内服させ, 術中, 腫瘍部より 2 g 以上の組織を切り出し, 同時に静脈血 6 cc 採血した. 内服から組織採取までの時間は大半が 1 ～ 2 時間であった. 採取組織と血清は -20°C で凍結し, 5-FU の定量を協和発酵に依頼した. 測定方法は staphylococcus aureus ATCC 6539 p を用いた Bioassay 法で行なった. なお抗菌物質による影響をさけるため, 術前, 術中の抗生剤の使用を禁じた.

3. 成績

表 6 の如く頭頸部領域の腫瘍組織13検体中 4 検体 (31%) に 5-FU が定量され, 平均 1.03 mcg/g であり, 他の 9 検体は 5-FU は痕跡的で定量しえなかった. 定量しえた検体の部位はいずれも副鼻腔領域であった. 定量しえた例の 5-FU 投与から組織採取までの時間は平均 1 時間40分であり, 非定量例との有意差はなかった. 血中濃度では13検体中 3 検体 (23%) に 5-FU が定量され, 平均 0.053mcg/ml であり, 他の 10 例は 5-FU は痕跡的であった. 血中濃度は腫瘍組織内濃度に比して低い値であった. 表 6 の No 1 ～ No 6 は表 2 に示した No 43, 36, 37, 33, 34, 35 と同一症例であり, 腫瘍組織採取前に 5-FU Dry Syrup を投与されていたが, その投与量と組織内濃度および血中濃度の間には, 特別な関係は認められなかった. 又組織採取時までに受けた放射線量とも特別な関係は認められなかった.

表 6 5-FU の腫瘍組織内濃度と血中濃度

No.	氏名・年齢・性	摘出部位	病理組織診断	5-FU 内服から組織採取までの時間	組織内濃度 (mcg/g)	血中濃度 (mcg/ml)	組織採取前日までの5-FU投与量 (g)	組織採取前日までの放射線量 (rads)
1	(70m)	喉 頭	扁平上皮癌	3 h 21'	t	t	12.6	3000
2	(57m)	頬部歯肉部粘膜	扁平上皮癌	1 h 15'	t	t	8.4	3000
3	(73m)	上顎歯槽突起部	扁平上皮癌	2 h	t	t	7.5	3000
4	(55m)	上 顎	移行上皮癌	1 h 55'	t	t	11.4	3000
5	(77 f)	上 顎	移行上皮癌	1 h 15'	t	0.04	5.1	/
6	(57 f)	篩骨蜂巣	移行上皮癌	2 h 40'	0.5	t	12.6	3000
7	(41 f)	上 顎	扁平上皮癌	1 h 30'	t	t	/	1400
8	(69 f)	上 顎	扁平上皮癌	1 h	1.15	0.054	/	1800
9	(66 f)	上 顎	扁平上皮癌	1 h	2.00	0.064	/	2000
10	(42m)	喉 頭	扁平上皮癌	1 h	t	t	/	3400
11	(62m)	上 顎	扁平上皮癌	2 h	0.47	t	/	5000
12	(80m)	耳 下 腺	細網肉腫	2 h	t	t	/	/
13	(77m)	頸部リンパ節	膵臓腺癌	1 h	t	t	/	4400

t = trace

 $0 < t < 0.015 \mu\text{g/ml}$ (最小定量閾値)

考 察

頭頸部領域の悪性腫瘍に対しては 5-FU を単独で使用する機会が少なく、手術・放射線との併用がほとんどである。放射線との併用においては、これまでに 5-FU の増感効果について種々の報告があり²⁰⁾²¹⁾、著しい腫瘍縮小を認めるが、長期の follow up によって再発を来す症例も少なくない。5-FU Dry Syrup が外来通院で使用できるという利点から、再発予防の意味で初回治療後も 5-FU の内服を長期間続ける症例が増し、このような症例に対しては腫瘍縮小効果の他、長期の follow up を行い、その期間中の社会復帰、日常生活の状態などからある程度効果判定が行なえるのではないと思われる。このような観点から、今回早期治療効果は腫瘍縮小効果を主に、総合治療効果はその後の転帰を加味し、社会復帰、日常生活の状態などを主に検討した。

治療法別有効率についてみると、追跡期間や各治療法における症例数が異なるためいまいちは言えないが、5-FU Dry Syrup + 放射線は、早期治療効果判定では有効率74%と好成績であるが、総合治療効果判定では48%と低下しているのに対し、動注、手術併用例では両者であまり差がなく80%以上の高い有効率が得られた。原発巣別有効率では上顎、喉頭で有効率が高く、これはこれらの症例に手術併用例が集中しているためと考えられる。

5-FU Dry Syrup の有効率について頭頸部領域における他の報告と比較すると、古田等は69.2% (18/26)、松尾等は53.3% (8/15) で、これらは大半が放射線、手術併用例であるが、いずれも初回治療時の腫瘍縮小効果がきわめてすぐれていたという点で共通し、我々の成績もこれらによく似た傾向を示した。一方大野等は12週以上の投与を行なった頭頸部悪性腫瘍例を検討し、38.6%の臨床効果を報告している。5-FU Dry Syrup 単独使用例に関しては、酒井等は20% (3/15) に軽快をみたと報告している。

副作用は38%に認められたが、ほとんど照射中であり、造血器系の副作用は特に40kg以下の症例に高頻度に発生する傾向が認められたので、7.5mg/kg/日以上の投与は注意を要すると思われる。教室の山際等²²⁾による FT-207 経口投与の治験では、副作用は28例中5例に認められたが造血器系は無く、犬山等²³⁾の治験でも造血器系に対する副作用はほとんどないとされている。臨床的に効果発現に必要な量は5-FU では5g、FT-207では15g付近とされている²⁴⁾。両者の効果発現については検討していないが、副作用の面から言えば、5-FU は FT-207 よりやや造血器系副作用の出現頻度が高いようである。しかし重篤な副作用はなく、投与量に注意すれば投与方法も簡便ですぐれた抗腫瘍剤と言えよう。

頭頸部領域における 5-FU Dry Syrup の組織内濃度については、斎藤等¹⁸⁾によると担癌組織で41%、非担癌組織で30%の症例で 5-FU が検出され、検出部位については、口腔周囲では比較的良く移行し、副鼻腔領域では移行しにくい傾向があると報告されている。我々の成績では4例共副鼻腔で定量された。5-FU 血中濃度に関しては、我々の行なった方法とほぼ同じ条件で測定されている副島等¹²⁾の報告によると、75%の症例で0.09~0.03mcg/mlの 5-FU が検出され、末梢血内 5-FU 濃度はよい持続性を示したとされているが、我々の成績では23%しか定量されておらず、定量限界の相異によるものかと思われる。

管野等¹³⁾によると、5-FU 静注例では15分でピークに達するのであるが、5-FU Dry Syrup 経口投与後の血中濃度はこれよりややおくれでピークに達し、やや緩慢な曲線を描いて低下し、大多数は2時間後に測定不能となるが、組織内濃度と時間的経過の間には明らかな関連性は認められず、経口投与後3~4時間経過してもなお 5-FU 測定可能と報告されている。又穴

田等²⁵⁾は、血中濃度と腫瘍組織内濃度が常に比例するとはかぎらず、血中濃度が低下ないし測定不能になっても腫瘍組織内濃度が長く持続する点に経口投与の特異性があると述べており、斎藤等の報告でも、5-FU 経口投与後16~17時間経過しているにもかかわらず、担癌組織で41%の検出率が示されている。5-FU が放射線によって破壊されたDNAの修復過程を阻害することによって増感効果をもたらすことから、腫瘍組織内濃度が長く持続することは非常に好都合と思われる。頭頸部領域においては、5-FU の

放射線増感効果を期待して使用する場合が多いので、放射線量と腫瘍組織内濃度の関係を明らかにすることも興味深いと思われる。江口等²⁶⁾は5-FU 組織内有効濃度として、5-FU 単独では0.056mcg/g、放射線併用では0.005mcg/gと報告している。今回の我々の組織内濃度の平均は1.03mcg/gであり、斎藤等は0.141mcg/gであったので、頭頸部領域では経口投与でも十分にその効果が期待できることが推測された。

ま と め

1975年9月より、1978年6月までに当耳鼻咽喉科で扱った頭頸部悪性腫瘍患者50例に対して制癌剤 5-FU Dry Syrup の経口投与を行い、下記の成績を得た。又13例について腫瘍組織内濃度および血中濃度の測定を行なった。

1) 早期治療効果判定、総合治療効果判定で有効率は各々、81.4% (35/43)、62.5% (25/40)であった。

2) 原発巣別有効率では、食道、下咽頭、舌、上咽頭では長期追跡により有効率がかなり低下したが、上顎および喉頭では著しい差はなかった。

3) 扁平上皮癌に対する有効率は、早期治療効果判定、総合治療効果判定で各々、82.3%、56.3%であった。

4) 治療法別有効率では、5-FU+放射線+手術が最も好成績であった。

5) 副作用は38%に認められたが、ほとんど放射線照射中であり、休薬、投薬中止により改善した。7.5mg/kg/日以上投与で副作用出現が高頻度であった。

6) 腫瘍組織内濃度測定では31% (4/13) に 5-FUが定量され、平均 1.03mcg/g であり、これらの部位は副鼻腔領域であった。

7) 血中濃度測定では23% (3/13) に 5-FU が定量され、平均 0.053 mcg/mlであり、腫瘍組織内濃度に比し低い値であった。

参 考 文 献

- 1) Duschinsky, R. et al. : The Synthesis of 5-Fluoropyrimidines. J. Am. Chem. Soc. 79 : 4559~4560, 1957.
- 2) Curreri, A. R. et al. : Clinical Studies with 5-Fluorouracil. Cancer Res. 18 : 478~484, 1958.
- 3) Gold, G. et al. : A Clinical Study of 5-Fluorouracil. Cancer Res. 19 : 935~939, 1959.
- 4) Staley, C. J. et al. : Various Methods of Administering 5-Fluorouracil. Cancer Chemother. Rep. 20 : 107~112, 1962.
- 5) Khung, C. L. et al. : A Clinical Trial of Oral 5-Fluorouracil. Clin. Pharm. Therap. 7 : 527~533, 1966.
- 6) Beteman, J. R. et al. : 5-Fluorouracil given once weekly : Comparison of intravenous and oral administration. Cancer 28 : 907~913, 1971.
- 7) Lahiri, S. R. et al. : Treatment of Metastatic Colorectal Carcinoma with 5-Fluorouracil by

- Mouth. Cancer 28: 902~906, 1971.
- 8) 久保完治, 他: 経口投与された 5-Fluorouracil の効果ならびに毒性に関する検討. 医学と生物学 86: 77~81, 1973.
- 9) 穴田久雄, 他: 5-Fluorouracil の経口投与による抗腫瘍効果. Chmothorapy 22: 1074~1079, 1974.
- 10) 藤本幹夫, 他: 5-FU Dry Syrup の臨床使用成績. 癌と化学療法 I: 819~824, 1974.
- 11) 中津喬義, 他: 共同研究による 5-FU Dry Syrup 経口投与の臨床成績. 癌と化学療法 2: 131~135, 1975.
- 12) 副島清治, 他: 術後遠隔時再発防止のための外来長期癌化学療法の適応に関する研究—I. 経口制癌剤 5-FU dry syrup の腫瘍内濃度に関する臨床的検討. 癌と化学療法 4: 819~825, 1977.
- 13) 菅野久義, 他: 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.
- 14) 古田茂, 他: 頭頸部悪性腫瘍に対する 5-FU Dry Syrup の使用経験. 診療と新薬 14: 1335~1342, 1977.
- 15) 酒井俊一, 他: 頭頸部癌に対する 5-FU ドライシロップ経口投与の臨床成績. 癌と化学療法 5: 163~166, 1978.
- 16) 大野政一, 他: 頭頸部癌に対する 5-FU ドライシロップ長期・投与例の検討. 耳鼻 824: 812~818, 1978.
- 17) 松尾正彦, 他: 頭頸部悪性腫瘍における 5-FU Dry Syrup の使用経験. 新薬と臨床 28: 433~436, 1979.
- 18) 斎藤等, 他: 5-FU の経口投与による頭頸部悪性腫瘍組織内濃度. 耳鼻臨床 71: 385~392, 1978
- 19) 渡辺裕, 他: 共同研究による FT-207 経口投与の臨床成績. 癌と化学療法 I: 111~121, 1974.
- 20) Bagashow, M. A. et al.: Possible Role of Potentiators in Radiation Therapy. Am. J. Roent. 85: 822~833, 1961.
- 21) Gollin, F. F. et al.: Combined Chemotherapy and Irradiation in inoperable Bronchogenic Carcinoma. Cancer 15: 1209~1217, 1962.
- 22) 山際幹和, 他: 頭頸部悪性腫瘍に対する FT-207 (経口投与) の使用経験. 耳展 18: 601~609, 1975.
- 23) 犬山征夫, 他: 頭頸部悪性腫瘍に対する Futraful (経口投与) の使用経験. 癌と化学療法 3: 737~742, 1976.
- 24) 桜井欽夫: 新しい制癌剤. 内科 38: 911~917, 1976.
- 25) 穴田久雄, 他: 経口投与によるフッ化ビリミジン誘導体の抗腫瘍性. 癌の臨床 23: 35~40, 1977.
- 26) 江口実美, 他: 局所動注による制癌剤 (5-FU) 組織内濃度から推定される有効濃度について. 癌と化学療法 6: 補 II, 373~377, 1979.

原稿到着: 昭和55年1月31日

別刷請求先: 伊藤由紀子

〒514津市江戸橋2-174

三重大学医学部耳鼻咽喉科学教室