

大腸癌に対する UFT 投与後の組織内 5-FU  
濃度と Thymidylate Synthase 阻害率  
および腫瘍組織変性に関する研究

新潟大学医学部第一外科学教室 (主任: 武藤輝一教授)

牛山 信

A Study on Concentration of 5-FU and Thymidylate Synthase  
Inhibition Rate in Neoplastic and Non-Neoplastic Tissues  
Related to Degeneration of Colorectal Neoplastic Tissue

Makoto USHIYAMA

*First Department of Surgery,  
Niigata University School of Medicine  
(Director: Prof. Terukazu MUTO)*

UFT, a derivative of 5-FU, was administered orally to patients with colorectal carcinoma before surgery. materials for analysis consisted of neoplastic and non-neoplastic tissues from colorectal tract, lymph nodes involved and uninvolved, and metastatic tissue from the liver.

Concentration of 5-FU was  $0.148 \pm 0.014 \mu\text{g/g}$  in neoplastic tissue, sufficient for clinical effect ( $0.05 \mu\text{g/g}$ ). There was no significant difference of the TS inhibition rate (averaging 42.5%) among the tissues abovementioned. There was a correlation between the concentration of 5-FU in the TS inhibition rate in all cases, but, no correlation in sex, stages, and location and histologic types of the tumors. In patients with age under 75 years, however, there was a correlation ( $p < 0.05$ ) between the two previously described.

To evaluate degeneration of neoplastic tissue, effects were determined in accordance with "The General Rules for the Gastric Cancer Study". Eight of 47 evaluated by histology indicated histologic degeneration Grade Ia; 2 of them also showed degeneration in lymph nodes involved. The TS inhibition rate was  $41.6 \pm 2.2\%$  ( $n=39$ ) in group of negative degeneration and  $55.2 \pm 2.1\%$  ( $n=8$ ) in group of positive degeneration; it was

Reprint requests to: Makoto USHIYAMA,  
First Department of Surgery, Niigata  
University School of Medicine, Asahimachi-  
dori 1, Niigata City, 951, JAPAN.

別刷請求先: 〒951 新潟市旭町通1番町  
新潟大学医学部第一外科学教室

牛山 信

significantly high in the latter group showing over 50% in all but one case.

It was considered that there was a possibility of histologic degeneration in neoplastic tissue in patients with a high TS inhibition rate over 50%.

Key words: colorectal carcinoma, 5-FU, thymidylate synthase, degeneration of neoplastic tissue

大腸癌, 5-フルオロウラシル, チミジル酸合成酵素, 腫瘍組織変性

## 要 旨

5-FU の誘導体である UFT を大腸癌症例50例に術前経口投与し、組織内 5-FU 濃度、組織内 Thymidylate Synthase (以下、TS) 阻害率、および腫瘍組織変性について、切除標本を用いて検討した。

材料は腫瘍組織、非腫瘍組織 (5 cm 口側および 10 cm 口側)、転移陽性リンパ節、転移陰性リンパ節および肝転移巣から採取された。5-FU 濃度は、腫瘍組織において  $0.148 \pm 0.014 \mu\text{g/g}$  で、臨床的組織内有効濃度 ( $0.05 \mu\text{g/g}$ ) に十分達していた。TS 阻害率は、各組織において差はなかった (平均 42.5%)。腫瘍組織内 5-FU 濃度と TS 阻害率は全症例では相関が認められず、また、性別、stage 別、局在別、組織型別でも相関を認めなかった。しかし、年齢で75歳未満に限ると腫瘍組織内 5-FU 濃度と TS 阻害率との間には正の相関が認められた ( $p < 0.05$ )。

腫瘍組織変性については、胃癌取扱い規約に準じて効果判定を行った。組織学的に検索しえた47例中8例 (17%) に Grade Ia の組織変性を認めた。また、主病巣に組織変性をきたしていた8例中2例は転移リンパ節にも組織変性を認めた。

TS 阻害率との関係を見ると、組織変性陰性群で TS 阻害率  $41.6 \pm 2.2\%$  ( $n=39$ )、陽性群で  $55.5 \pm 2.1\%$  ( $n=8$ ) と有意に組織変性陽性群で TS 阻害率が高値であった。また、腫瘍組織変性陽性症例は1例を除き TS 阻害率が50%以上であり、TS 阻害率が50%を越える例で組織変性をきたす可能性が示唆された。なお統計学的有意差の検定は student's t-test によった。

## はじめに

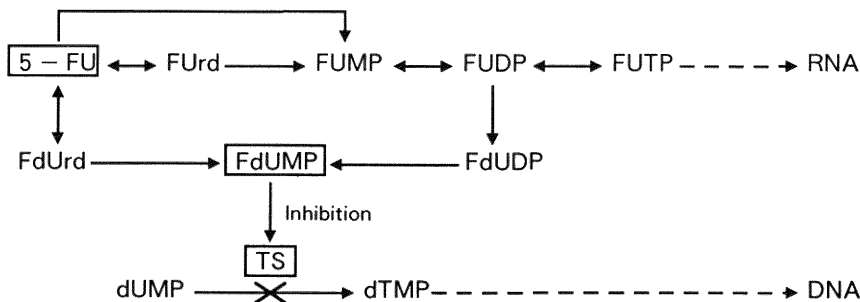
5-fluorouracil (5-FU) は1957年に Heidelberger らにより合成され<sup>1)</sup>、以来、現在に到るまで広く制癌剤として使用されている<sup>2)3)4)</sup>。

その作用機序には大きく分けて2つの経路が推定されている。1つは RNA に取り込まれ、RNA 代謝異常

をきたすものであり<sup>5)~8)</sup>、もう1つは DNA の de novo 合成にあずかる酵素である Thymidylate Synthase (以下 TS) を競合的に阻害し、DNA 合成阻害をきたすものである<sup>9)~12)</sup>。どちらが重要な経路であるかについては多くの報告があるが、いまだに結論が得られていない。しかし、RNA 代謝異常をきたすには 5-FU の肝での代謝能を飽和するほどの投与量が必要であるとの報告<sup>13)</sup>もあり、臨床的投与量では TS 阻害による DNA 合成阻害が主であると考えられている<sup>14)15)</sup>。そこで今回、大腸癌症例に対して、5-FU の誘導体である UFT<sup>R</sup> (1カプセル中 tegafur 100 mg, uracil 224 mg を含有、大鵬薬品工業 K.K.) を術前投与し、組織内 5-FU 濃度、組織内 TS 阻害率および腫瘍組織変性との関係について検討したので報告する。図 1 に 5-FU の代謝経路、およびその代謝物質である F-dUMP の TS に対する阻害部位を示しておいた<sup>16)</sup>。

## 対象と方法

1990年4月~1991年3月の1年間に当科およびその関連施設において外科的に切除された大腸癌症例50例を対象とした。内訳は、結腸癌33例、直腸癌17例、性別は男:女=29:21、年齢35~84歳 (平均 64.6 歳)、Dukes 分類では A が結腸癌および直腸癌がそれぞれ 1 例、B は 13 例、8 例、C が 19 例、8 例であり、組織型では高分化腺癌 30 例、中分化腺癌 14 例、低分化腺癌 5 例、扁平上皮癌 1 例であった。UFT の投与方法は術前 7 日間、6 カプセル/日分 3、および術当日 2 カプセル、合計 tegafur として 4.4 g 投与した。組織は術中切除標本から採取し、直ちに凍結保存した。組織採取部位は、腫瘍組織、非腫瘍組織 (腫瘍より口側 5 cm、10 cm の 2 カ所)、所属リンパ節 (転移陽性、転移陰性)、肝転移巣であり、それぞれから 1 g ずつ採取した。なお、非腫瘍組織は腸管全層を測定材料とした。ただし、リンパ節で採取量が 1 g に達しないものは、測定不能例として除外した。組織内濃度の測定は、5-FU 濃度を gas chromatography-mass fragmentography (GC-MF 法) (図 2)、TS 濃



Abbreviation

- |                                      |   |
|--------------------------------------|---|
| <b>5-FU</b> : 5-fluorouracil         | FdUrd : 5-fluorodeoxyuridine                      |
| FUr[d] : 5-fluorouridine             | <b>FdUMP</b> : 5-fluorodeoxyuridine monophosphate |
| FUMP : 5-fluorouridine monophosphate | FdUDP : 5-fluorouridine diphosphate               |
| FUDP : 5-fluorouridine diphosphate   | dUMP : deoxyuridine monophosphate                 |
| FUTP : 5-fluorouridine triphosphate  | dTMP : deoxythymidine monophosphate               |
|                                      | <b>TS</b> : thymidylate synthase                  |

図1 Metabolic pathways of 5-fluorouracil<sup>16)</sup>

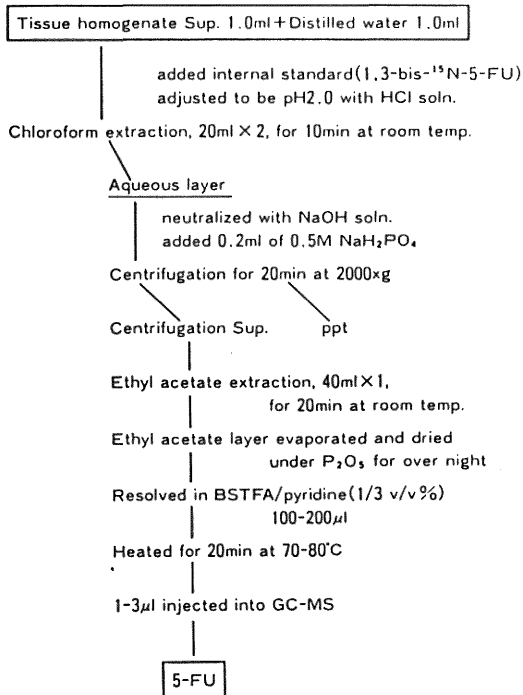


図2 5-FU 濃度の測定: GC-MS 法

度を Spears の変法 (図3) にて行った。

TS は酵素活性をもつ TS-free と、5-FU の代謝物である F-dUMP と結合した TS-FdUMP からなり、TS-free と TS-FdUMP を合わせたものが TS-total となる。しかし、TS 測定時30℃にて20分間 incubation する操作の際に、FdUMP 結合 TS の13%は解離後、再び [<sup>3</sup>H] FdUMP と結合してしまうため、Spears の変法にて求められた TS-free はみかけの TS-free (TS-F<sup>add</sup>) となり、真の TS-free は次式で求められる<sup>17)</sup>。

$$TS-F = \frac{TS-F^{add} - 0.13TS-T}{0.87}$$

TS 阻害率は TS-total と TS-free の値から算出した。すなわち、

$$TS \text{ 阻害率} = \frac{TS-total - TS-free}{TS-total} \times 100 (\%)$$

である。

組織変性の評価は切除標本を腫瘍の最深部を通る切片で切り出し、Hematoxylin-Eosin 染色後、胃癌取扱い規約<sup>18)</sup>の組織学的効果判定基準によって行った (表1)。

結 果

組織内 5-FU 濃度 (μg/g) については、腫瘍組織と

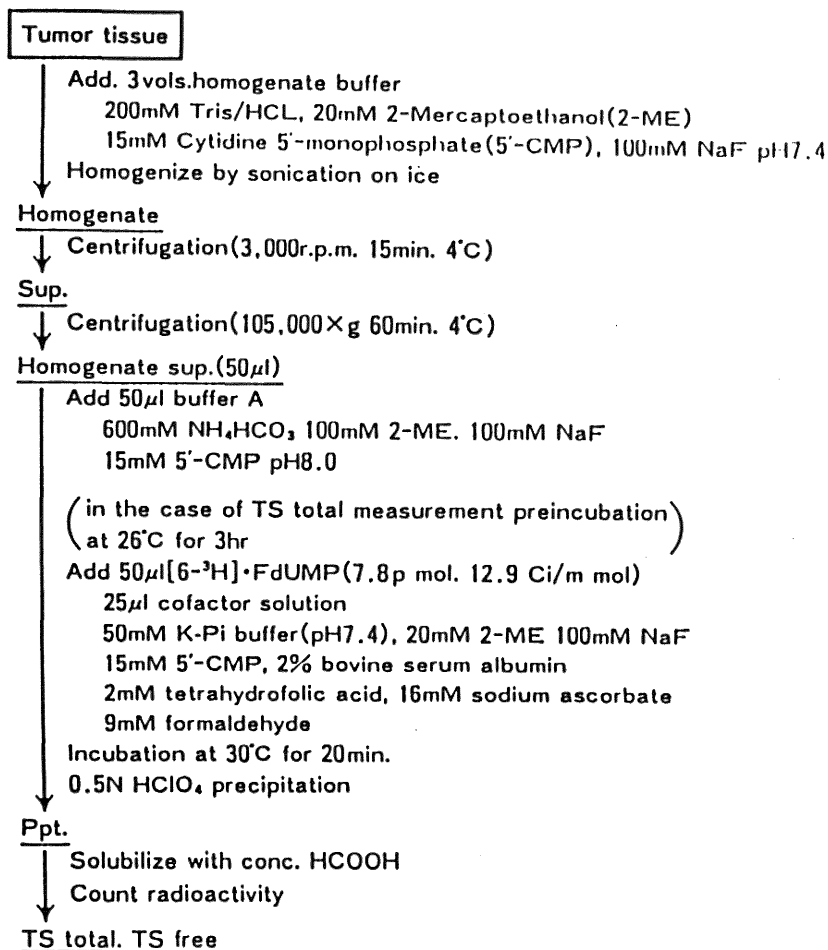


図 3 Thymidylate Synthase 濃度の測定: Spears の変法

表 1 組織学的効果判定基準 (胃癌取扱い規約)<sup>18)</sup>

【Grade 0: 無効】

癌組織, 癌細胞に, 治療による変性, 壊死などの障害をほとんど認めない場合.

【Grade 1: 軽度の効果】

a) ごく軽度の効果

癌の約 1/3 未満に癌細胞の変性, 壊死などを認める場合.

b) 軽度の効果

癌の 1/3 以上 2/3 未満に癌細胞の変性, 壊死ならびに融解などを認める場合.

【Grade 2: かなりの効果】

癌の 2/3 以上に著明な変性, 壊死ならびに融解, 消失などを認める場合.

【Grade 3: 著効】

癌全体はすべて壊死に陥っているか, または, 融解, 消失した場合.

肉芽腫様組織, あるいは線維化巣で置き換えられている場合.

他の組織では有意に ( $p < 0.01$ ) 腫瘍組織内の 5-FU 濃度が高値であった (図 4).

TS-total と TS-free (pmol/g) は肝転移巣以外の組織で有意に ( $p < 0.01$ ) TS-free が低値であった (図 5). 肝転移巣は  $n=2$  と少なかったが平均すると TS-total は 6.94, TS-free は 2.89 と同様の後者が低値を示した.

TS 阻害率 (%) は腫瘍組織, 非腫瘍組織 (口側 5 cm), 非腫瘍組織 (口側 10 cm), 所属リンパ節 (転移陽性), 所属リンパ節 (転移陰性) それぞれの組織間に有意差を認めなかった (図 6). 以上の結果をまとめると表 2 のようになるが, 非腫瘍組織および転移リンパ節における TS 阻害率の症例数が TS-total の値が 1.5 pmol/g より小さいものは TS 阻害率の評価不能例として除外されたためである.

腫瘍組織内 5-FU 濃度と TS 阻害率との関係を見ると, 全症例では相関関係が認められず (図 7), また,

性別, stage 別, 局在別, 組織型別でも相関はみられなかった. しかし, 75歳以上の高齢者と75歳未満の群に分けて検討すると, 75歳未満の群で正の相関が認められた (相関計数  $r=0.3655$ ,  $p < 0.05$ ) (図 8).

組織学的に腫瘍の変性をみると, 検索しえた47症例中, 8例 (17%) に Grade 1a の組織変性を認めた (表 3).

5-FU 濃度および TS 阻害率の組織変性との関係を見ると 5-FU 濃度 ( $\mu\text{g/g}$ ) は組織変性陰性群で  $0.143 \pm 0.017$  ( $n=39$ ), 陽性群で  $0.174 \pm 0.031$  ( $n=8$ ) で有意差はなかった. TS 阻害率 (%) は組織変性陰性群で,  $41.6 \pm 2.2$  ( $n=39$ ), 陽性群で  $55.58 \pm 2.1$  ( $n=8$ ) で有意に ( $p < 0.01$ ) 陽性群が高値であった (表 4). これを75歳未満に限定すると36例中5例 (13.9%) が組織変性陽性であった (表 5). 5-FU 濃度 ( $\mu\text{g/g}$ ) は組織変性陰性群で  $0.110 \pm 0.033$  ( $n=31$ ), 陽性群で  $0.213 \pm 0.033$  ( $n=5$ ) となり, TS 阻害率 (%) は, 組織変

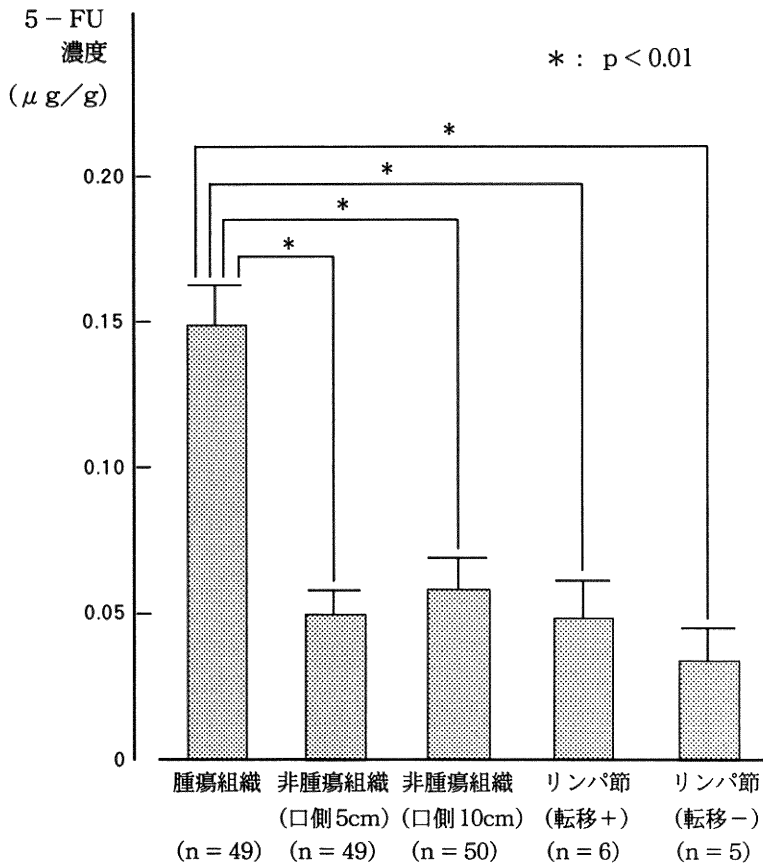


図 4 UFT 投与後の組織内 5-FU 濃度

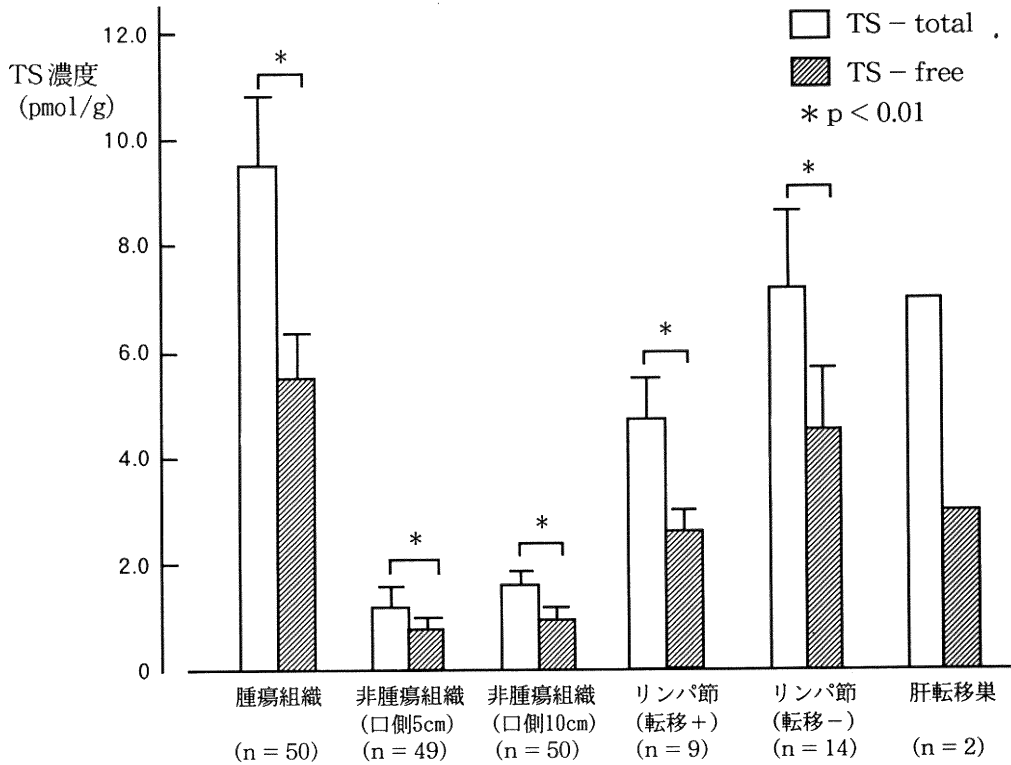


図 5 UFT 投与後の組織内 Thymidylate Synthase 濃度

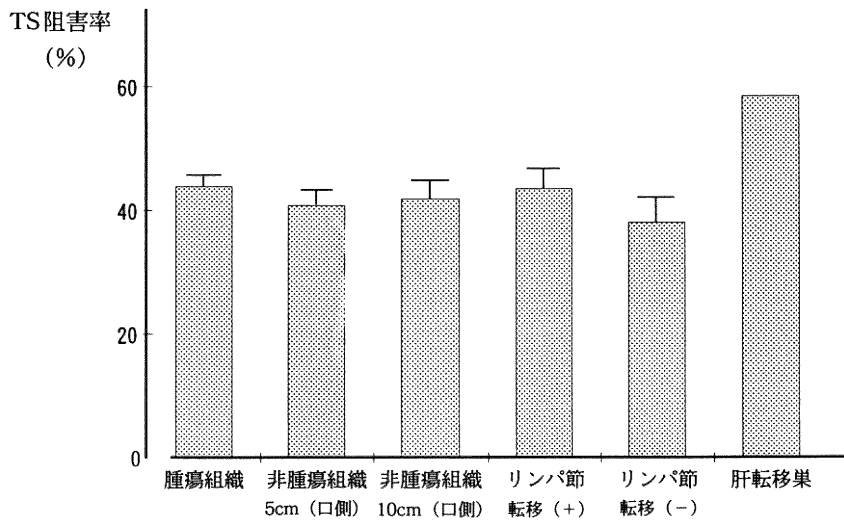


図 6 UFT 投与後の各組織における TS 阻害率

表2 各組織における5-FU濃度, TS濃度およびTS阻害率

	5-FU ( $\mu\text{g/g}$ )	TS-T ( $\text{pmol/g}$ )	TS-F ( $\text{pmol/g}$ )	TS阻害率 (%)
腫瘍組織	$0.148 \pm 0.014$ n=49	$9.58 \pm 1.25$ n=50	$5.52 \pm 0.87$ n=50	$43.8 \pm 1.9$ n=50
非腫瘍組織 5cm (口側)	$0.050 \pm 0.006$ n=49	$1.42 \pm 0.14$ n=49	$0.88 \pm 0.06$ n=49	$40.8 \pm 2.8$ n=17
非腫瘍組織 10cm (口側)	$0.059 \pm 0.008$ n=50	$1.59 \pm 0.14$ n=50	$0.93 \pm 0.07$ n=50	$41.7 \pm 3.1$ n=16
リンパ節 転移 (+)	$0.049 \pm 0.011$ n=6	$4.76 \pm 0.83$ n=9	$2.56 \pm 0.38$ n=9	$43.3 \pm 3.9$ n=8
リンパ節 転移 (-)	$0.035 \pm 0.010$ n=5	$7.21 \pm 1.36$ n=14	$4.55 \pm 1.15$ n=14	$37.9 \pm 5.3$ n=14
肝転移巣		6.94 n=2	2.89 n=2	58.2 n=2

(mean  $\pm$  S.E.)

TS-T : TS-Total

TS-F : TS-free

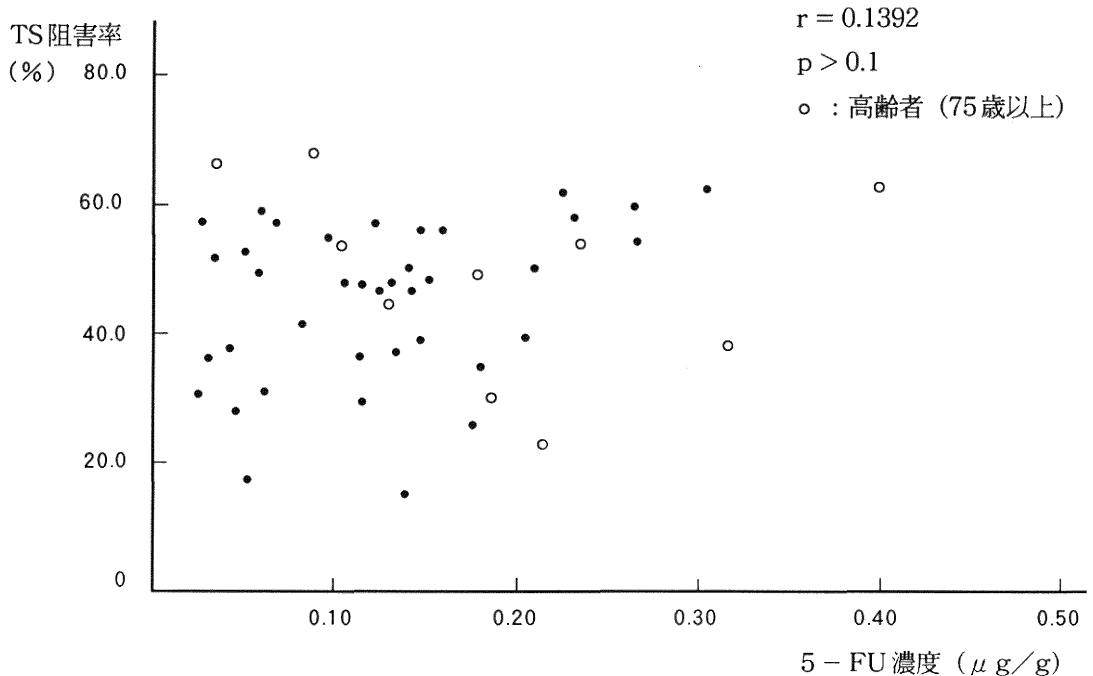


図7 腫瘍組織内の5-FU濃度とTS阻害率の関係(全症例)

性陰性群  $41.4 \pm 2.4$  (n=31), 陽性群  $56.0 \pm 2.1$  (n=5) で有意に ( $p < 0.01$ ,  $p < 0.05$ ) 陽性群で高値であった(表6). また, 転移リンパ節に組織変性のみられたものが47例中2例(4.2%)あり, Gradeはそれぞれ1a, 1bであった(図9). この2例は主病巣の腫瘍組織変性陽性群の8例に含まれていた. しかしながら, 転移リンパ

節の5-FU濃度, TS濃度は測定していなかったため, 5-FU濃度, TS阻害率の評価はできなかった.

腫瘍組織変性が陽性の8例中1例を除くとそれぞれのTS阻害率は50%以上であり, 75歳未満の症例はすべて50%以上であった(図10).

全症例および組織変性陽性例を組織型で分類すると

(表 7), 全症例に比し, 組織変性陽性例では中分化腺癌の比率が高かった。しかし, 統計学的には有意差はなかった。

考 察

組織内 5-FU 濃度に関しては, in vitro では 0.03  $\mu\text{g/g}$  で細胞増殖抑制が始まるとされており<sup>19)</sup>, 臨床例では 0.05  $\mu\text{g/g}$  が有効濃度とされている<sup>20)</sup>。今回の研究では腫瘍組織, および非腫瘍部が臨床的有效濃度に達していたが, 特に腫瘍組織における濃度は 0.148  $\mu\text{g/g}$  と他の組織における濃度より有意に ( $p < 0.01$ ) 高値であった。これは従来<sup>21)22)</sup>にあるように, tegafur から 5-FU への変換が肝の薬物代謝酵素 P-450 による以外に, 腫瘍組織における thymidine phosphorylase によっても活発化されること, および UFT に含まれる uracil が腫瘍組織における 5-FU の分解を阻害する

表 3 腫瘍の組織変性頻度 (全症例)

組織変性度	例数	頻度
Grade 0	39例	83.0%
Grade 1 a	8例	17.0%
b	0例	0%
Grade 2	0例	0%
Grade 3	0例	0%

表 4 腫瘍の組織変性と 5-FU 濃度および TS 阻害率 (全症例)

腫瘍組織変性	5-FU 濃度 ( $\mu\text{g/g}$ )	TS 阻害率 (%)
陰性群 (n=39)	0.143 $\pm$ 0.017	41.6 $\pm$ 2.2
陽性群 (n=8)	0.174 $\pm$ 0.031	55.5 $\pm$ 2.1

\* :  $p < 0.01$

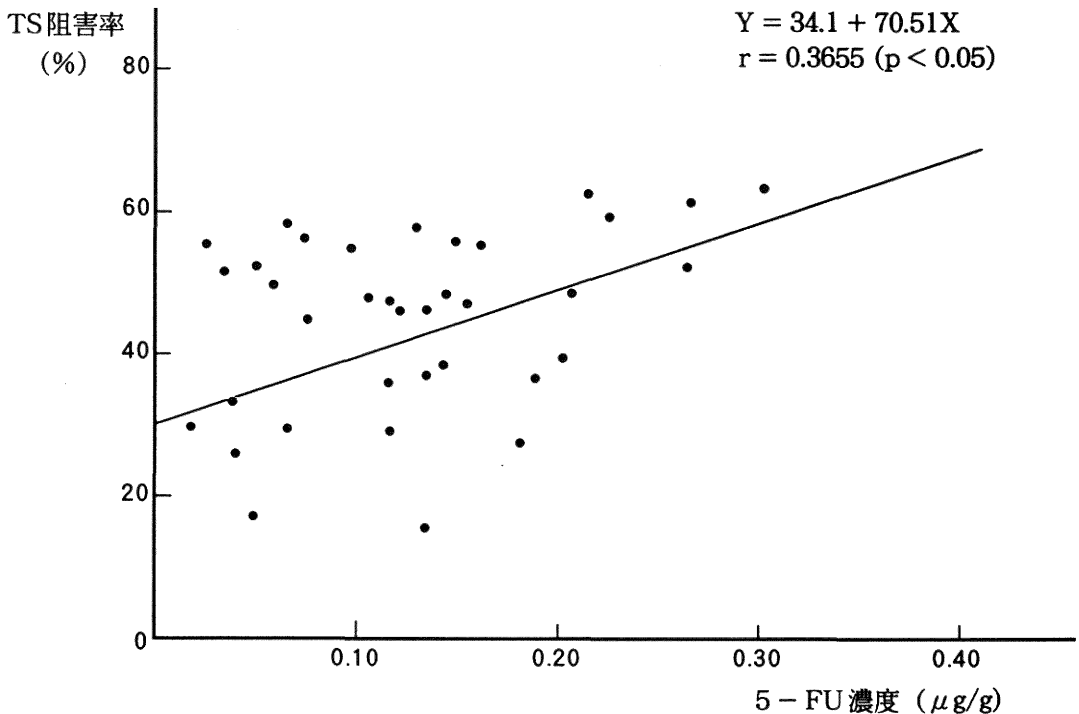


図 8 腫瘍組織内の 5-FU 濃度と TS 阻害率の関係 (75歳未満)



ことにより、腫瘍組織内 5-FU 濃度を特異的に高値にしたと思われる。

TS 阻害率に関しては、各組織間に差はなく、全体の平均は 42.5% であった。肝転移巣は 2 例のみであり、統計的有意差はないものの、それぞれ 57.4%、58.9%、

平均 58.2% と他の組織に比べ高値であった。これは肝転移巣に抗腫瘍効果がより期待できる可能性を持っていると考えられ、さらに症例の蓄積が必要である。

腫瘍組織の 5-FU 濃度と TS 阻害率との間には全症例では相関は認められなかったものの、75歳以上の高齢者を除くと、これら両者には正の相関 ( $p < 0.05$ ) が認められた。in vitro では、組織内 5-FU 濃度と TS 阻害率が相関することが知られているが、高齢者では 5-FU の代謝過程での uridine phosphorylase, orotic acid phosphorybosyl transferase, thymidine kinase などの酵素活性の低下などが潜在的に存在しているためかもしれない。

TS 阻害率と抗腫瘍効果との関係は in vitro では正の相関があることがすでに報告されている<sup>9)23)24)</sup>。今

表 5 腫瘍の組織変性頻度 (75歳未満)

組織変性度	例数	頻度
Grade 0	31例	86.1%
Grade 1 a	5例	13.9%
b	0例	0%
Grade 2	0例	0%
Grade 3	0例	0%

表 6 腫瘍の組織変性と 5-FU 濃度および阻害率 (75歳未満)

腫瘍組織変性	5-FU 濃度 ( $\mu\text{g/g}$ )	TS 阻害率 (%)
陰性群 (n=31)	0.110 $\pm$ 0.033	41.1 $\pm$ 2.4
陽性群 (n=5)	0.213 $\pm$ 0.033	56.0 $\pm$ 2.1

\*\* :  $p < 0.01$  \* :  $p < 0.05$

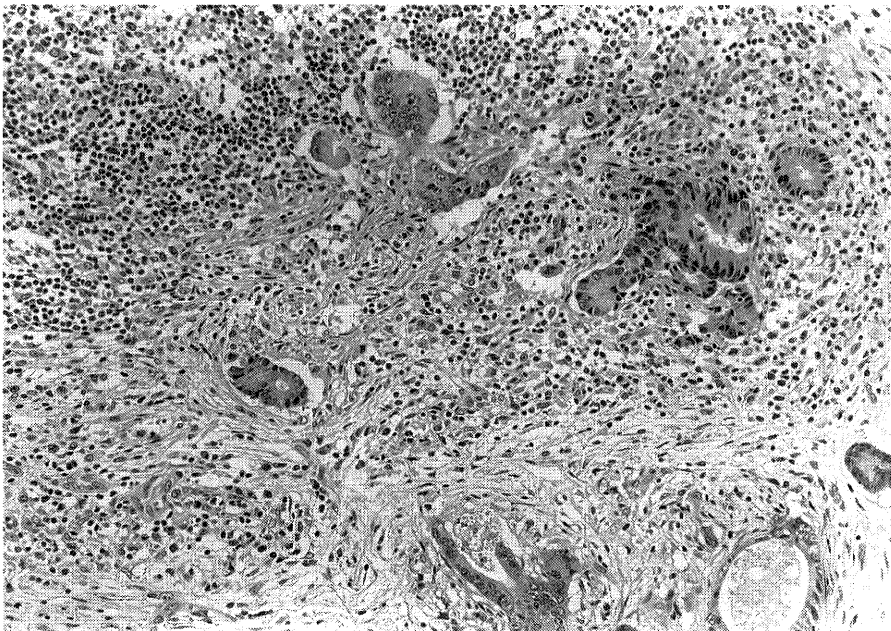


図 9 72歳男性, Gradelb を示した症例の壁にリンパ節癌腺管は変性萎縮し, 間質には線維化と慢性炎症細胞浸潤を認める。

回の研究で腫瘍組織変性と TS 阻害率との関係を見ると、組織変性陽性例は陰性例に比し、有意に TS 阻害率が高値 ( $p < 0.01$ ) であり、さらに 1 例を除くと組織変性陽性例では TS 阻害率がそれぞれ 50% 以上である。また、75 歳未満に限定すると組織変性陽性例はすべて TS 阻害率が 50% 以上である (図 9)。組織学的検索をしえた 47 例中 18 例が TS 阻害率 50% 以上であり、そのうち 7 例 (38.9%) が組織変性陽性例であり、腫瘍組織変性陽性例は TS 阻害率高値を反映していると考えられる。組織変性度としては最も軽微な Grade 1a であった

が、東風<sup>25)</sup>らは大腸癌症例 48 例に対し術前 UFT6cap/日を 10 日以上連日投与し、組織学的効果判定で Grade 2 以上の症例が 12 例 (25%) であったと報告しており、投与量、投与日数などを考慮すると、時間の経過とともに組織変性頻度が増加し、Grade もさらに高くなることが予想される。また、転移リンパ節に組織変性をきたした例は 2 例とも主病巣の組織変性陽性例であり、転移リンパ節においても主病巣と同様の 5-FU 感受性が期待できるのではないかと推測される。

組織型では組織変性陽性例では全症例に比し高分化腺

表 7 組織型と組織変性

組織型	高分化腺癌	中分化腺癌	低分化腺癌	扁平上皮癌	計
全症例	30	14	5	1	50
組織変性陽性例 (主病巣)	2	5	1	0	8
組織変性陽性例 (転移リンパ節)	0	2	0	0	2

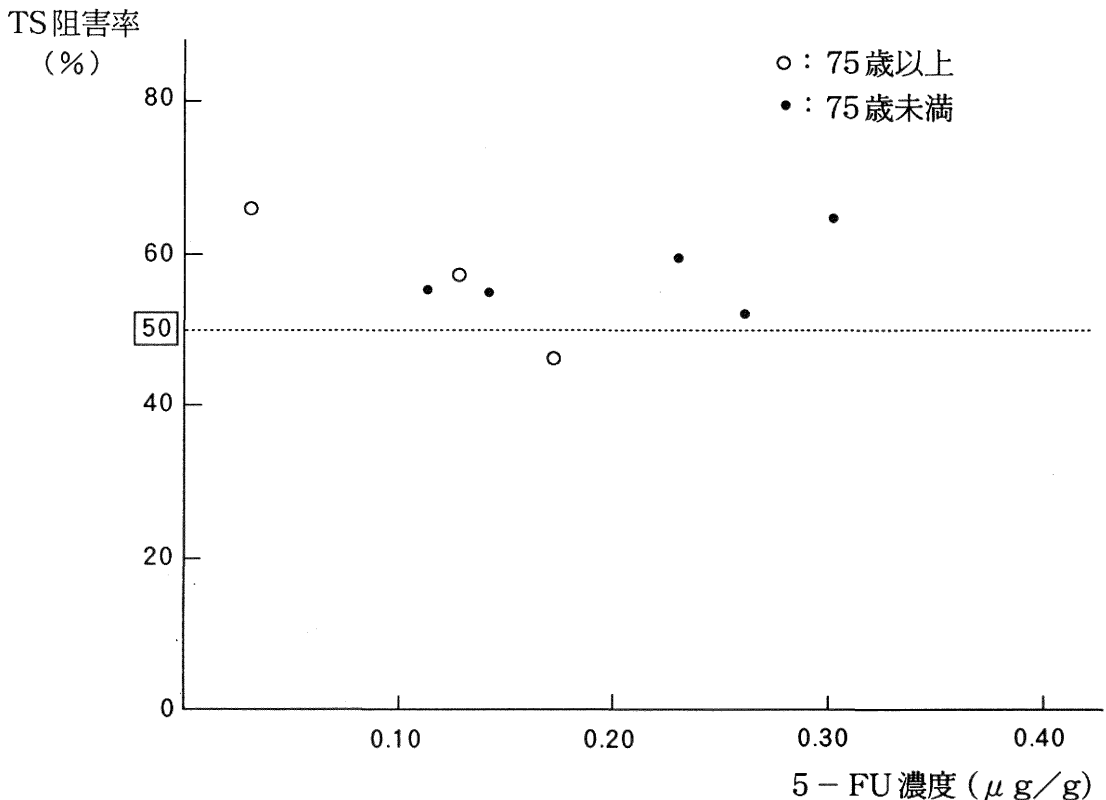


図10 腫瘍組織内の 5-FU 濃度と TS 阻害率 (腫瘍組織変性陽性群)

癌よりも中分化腺癌の比率が高く、症例を蓄積し組織型別の組織変性頻度の比率、Gradeの進行程度を更に検討すべきであると考ええる。

5-FUの臨床的投与量では、抗腫瘍効果はRNAのmaturation阻害よりもDNA合成阻害によるものが主であると考えられているが、DNA合成経路は、TSを介するde novo経路のみでなく、Thymidine kinase等によるsalvage経路も存在している。哺乳類では遊離ピリミジン塩基に対するsalvageはde novo系に比べ効率が悪いとされているが、TS阻害率が上昇するとthymidine kinase活性は抑制されず、むしろ上昇するという報告<sup>23)</sup>もあり、TS阻害によるDNA合成阻害に対して、salvage経路によるDNA合成促進が癌細胞においてどの程度拮抗するか未解決である。またTSに対してF-dUMPの結合による競合的阻害の他に、TSの触媒作用に不可欠なTetrahydrofolateの量、などの問題もあり、今後の研究がのぞまれる。

### 謝 辞

稿を終えるにあたり、ご指導、ご校閲頂きました武藤輝一教授に深謝いたします。また、直接のご指導、ご助言を頂きました畠山勝義講師、須田武保先生、そして、多大なご助力を頂きました大鵬薬品工業 K.K. 新藤恭司氏ほかの方々へ深謝いたします。

### 参 考 文 献

- 1) Heidelberg, C., Chandhuri, N.K., Danneberg, P., Mooren, D., Griesbach, L., Duschinsky, R., Schnitzer, J., Plevin, E. and Scheiner, J.: Fluorinated Pyrimidines, A New Class of Tumour-Inhibitory Compounds. *Nature*, **179**: 663~666, 1957.
- 2) Heidelberg, C. and Ansfield, F.J.: Experimental and Clinical Use of fluorinated Pyrimidine in Cancer Chemotherapy. *Cancer Research*, **23**: 1226~1243, 1963.
- 3) Krakoff, I.H.: The Present Status of Cancer Chemotherapy. *Medical Clinics of North America*, **55**: 683~701, 1971.
- 4) Seifert, P., Baker, L.H., Reed, M.L. and Vaitkevicius, V.K.: Comparison of Continuously Infused 5-Fluorouracil with bolus Injection in Treatment of Patients with Colorectal Adenocarcinoma. *Cancer*, **36**: 123~128, 1975.
- 5) Wilkinson, D.S., Tlsty, T.D. and Hanas, R.J.: The Inhibition of Ribosomal RNA Synthesis and Maturation in Novikoff Hepatoma Cells by 5-Fluoridine. *Cancer Research*, **35**: 3014~3020, 1975.
- 6) Wilkinson, D.S. and Crumley, J.: Metabolism of 5-Fluorouracil in Sensitive and Resistant Novikoff Hepatoma Cells. *The Journal of Biological Chemistry*, **252**: 1051~1056, 1977.
- 7) Cory, J.G., Breland, J.C. and Carter, G.L.: Effect of 5-Fluorouracil on RNA Metabolism in Novikoff Hepatoma Cells. *Cancer Research*, **39**: 4905~4913, 1979.
- 8) Glazer, R.I. and Hartman, K.D.: The Effect of 5-Fluorouracil on the Synthesis and Methylation of Low Molecular Weight Nuclear RNA in L1210 Cells. *Molecular Pharmacology*, **17**: 245~249, 1979.
- 9) Spears, C.P., Shahinian, A.H., Moran, R.G., Heidelberg, C. and Corbett, T.H.: In Vivo Kinetics of Thymidylate Synthase Inhibition in 5-Fluorouracil-sensitive and-resistant Murine Colon Adenocarcinomas. *Cancer Research*, **42**: 450~456, 1982.
- 10) Hartman, K.U. and Heidelberg, C.: Studies on Fluorinated Pyrimidines. *The Journal of Biological Chemistry*, **286**: 3006~3019, 1961.
- 11) Langenbach, R.J., Danenberg, P.V. and Heidelberg, C.: Thymidylate Synthase: Mechanism of Inhibition by 5-Fluoro-2'-Deoxyuridine. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **48**: 1565~1569, 1972.
- 12) Santi, D.V. and McHenry, C.: 5-Fluoro-2'-Deoxyuridylate: Covalent Complex with Thymidylate Synthase. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **69**: 1855~1857, 1972.
- 13) 池中一裕, 田中宏和, 川合清洋, 白坂哲彦, 藤井節郎: 5-Fluorouracilの作用機序に関する研究. 癌と化学療法, **10**: 227~231, 1981.
- 14) Evans, R.M., Laskin, J.D. and Hakala, M.T.: Assessment of Growth-limiting Events Caused by 5-Fluorouracil in Mouse Cells and in Human Cells. *Cancer Research*, **40**: 4113~4122, 1980.

- 15) Spears, C.P., Gustavsson, B.G., Mitchell, M.S., Spicer, D., Berne, M., Bernstein, L. and Danenberg, P.V.: Thymidylate Synthase Inhibition in Malignant Tumors and Normal Liver of Patients Given Intravenous 5-Fluorouracil. *Cancer Research*, **44**: 4144~4150, 1984.
- 16) 馬淵和範, 金子 洋, 小針孝司: 5-Fluorouracil 誘導体投与後のマウス腫瘍内 Thymidylate Synthase 阻害率および FdUMP, dUMP 濃度の推移. 薬理と治療, **14**: 5683~5690, 1986.
- 17) Kubota, K., Fujita, S., Kodaira, S., Yamamoto, T., Josui, K., Arisawa, Y., Suto, A., Ishibiki, K., Abe, O., Mabuchi, K. and Fuse, M.: Antitumor Activity of Fluoropyrimidines and Thymidylate Synthase Inhibition. *Japanese Journal of Cancer Research*, **82**: 476~682, 1991.
- 18) 胃癌研究会(編): II, 組織学的効果判定基準. 胃癌取扱い規約(改訂第11版), 金原出版, 1985, p. 126~127.
- 19) Reeves, W.J. and Cailleau, R.: Mechanism of Growth Inhibition by 5-Fluorouracil. Reversal Studies with Pyrimidine Metabolite in Vitro. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine.*, **131**: 1068~1072, 1969.
- 20) 吉川 澄, 岩崎輝夫, 兩宮 彰, 江本 節, 藤井 真, 韓 憲男, 伊藤 篤, 辻村 俊: 転移性肝癌における Tegafur-Uracil 配合剤(UFT)投与時の組織内移行および組織変化について. 癌と化学療法, **17**: 1333~1337, 1990.
- 21) 関口 勳, 鈴木光明, 玉田太郎, 西田正人: UFT 投与下での担癌マウス血中および諸組織中 5-FU 濃度. 癌と化学療法, **12**: 1094~1098, 1985.
- 22) 鈴木光明, 関口 勳, 大和田倫孝, 玉田太郎: UFT 投与下での子宮頸癌組織中 5-FU 濃度. 癌と化学療法, **12**: 2139~2144, 1985.
- 23) 中村秀次, 王玉琴, 宮内 俊, 西岡信幸, 田中宏和, 原田直己, 白坂哲彦, 藤井節郎: 5-FU, FT207 および UFT の Thymidylate synthase 阻害と腫瘍増殖抑制との関連性について. 癌と化学療法, **11**: 1049~1055, 1984.
- 24) 武田節夫, 内田淳二, 山田雄次, 采見憲男, 藤井節郎: フッ化ピリミジン系抗癌剤における Thymidylate Synthase 阻害と抗腫瘍効果との関連性について. 癌と化学療法, **15**: 2125~2130, 1988.
- 25) 東風 貢, 藤井雅志, 田中 隆, 根本則道, 桜井 勇: 大腸癌術前化学療法に関する検討. 日大医学雑誌, **49**: 1063~1075, 1990.

(平成3年12月17日受付)