

研究速報

5-fluorouracil の持続的静脈内投与における
薬物代謝の circadian rhythm について

花上 仁 菅野 公司 奥村 輝
田島 知郎 三富 利夫 小川 暢也

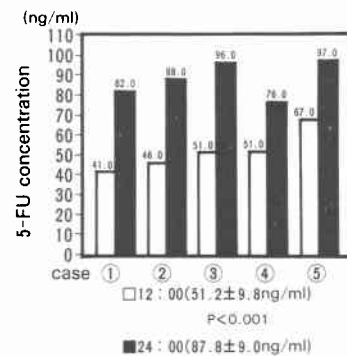
5-FU 持続的静脈内投与 (FU 持続静注) の目的は担癌生体の 5-FU 濃度を常に最少有効濃度以上に保つことである。そのため毎時一定量の 5-FU を持続的に投与するが肝薬物代謝酵素活性には circadian rhythm (CR) があると言われている。本研究では FU 持続静注症例において末梢静脈血の 5-FU 濃度を経時的に測定するとともに肝代謝能の指標として、グルクロン酸代謝の最終産物：尿中グルカリン酸排泄量 (uGA)¹⁾ についても検討した。

対象と方法：肝機能検査で異常が認められなかった胃癌術後患者 5 例を対象とした。全例男性で平均年齢は 65.6 歳である。320mg/m²体表面積/日の FU 持続静注を infusion pump STC-503 (テルモ社製) を用い連続 5 日間行った。投与開始後 5, 10, 30, 60, 240, 480, 720 分, および 3 日目の 12:00 と 24:00 に末梢静脈血を採取し 5-FU 濃度を測定した。投与開始 3 日目の 6:00~18:00 および 18:00~6:00 の蓄尿から uGA を測定した。5-FU は高速液体クロマトグラフ法で、グルカリン酸は Colombi ら²⁾ の変法で行った。

成績：5-FU 濃度は投与開始後 30 分で最高値に達した後に漸減し 480~720 分で安定した濃度 (55.5±11.4 ng/ml) を維持した。3 日目の 5-FU 濃度は全例が 12:00 に比較し 24:00 に高値を示した。平均値は 12:00 (51.2±9.8ng/ml), 24:00 (87.8±9.0ng/ml) であり, 24:00 の濃度が有意に高かった (Fig. 1)。uGA は, 6:00~18:00 が 22,950±1,397μmol で 18:00~6:00 の 12,463±2,641μmol に比較し有意に高かった。

考察：5-FU は, 投与時間依存性薬剤と考えられているための持続投与方法が現在注目されているが, 本研究において 5-FU 持続静注投与時の血中濃度には夜間に高値となる CR が確認された。この CR は, 5-FU 投

Fig. 1 5-FU concentration in peripheral venous blood on the third day after the initiation of continuous intravenous administration of 5-FU (320mg/m²/day).



与量の設定時, 特に他の制癌剤との併用による biochemical modulation を行う場合や副作用発現時などにおける血中濃度モニタリングにおいて, 十分考慮されなければならない。同時に測定した uGA は昼間高く夜間は低値を示し, 5-FU の血中濃度とは逆相関的であった。uGA が健常人において CR を示すことは既にわれわれは報告しており³⁾, 今後 5-FU の酵素誘導, グルクロン酸抱合との関連についてさらに検討する。

Key word : metabolism of 5-FU

文献：1) Hunter J, Maxwell JP, Stewart DA et al: Urinary D-Glucaric acid excretion and total liver content of cytochrome P-450 in guinea-pigs. Biochem Pharmacol 22: 743-747, 1973 2) Colombi A, Maroni M, Antoni C et al: Low-pH method for the enzymatic assay of D-glucaric acid in urine. Clin Chem Acta 128: 337-347, 1983 3) 遠藤一, 惣田典子, 花上 仁ほか: 尿中グルカリン酸の測定とその臨床意義。医検査 40: 1545-1551, 1991

The Circadian Rhythm of Drug Metabolism under the Continuous Intravenous Administration of 5-Fluorouracil Hitoshi Hanaue¹⁾, Kohshi Kanno¹⁾, Akira Okumura¹⁾, Tomoo Tajima²⁾, Toshio Mitomi²⁾ and Nobuya Ogawa³⁾

1) Department of Surgery, Tokai University Oiso Hospital, 2) Department of Surgery II, Tokai University School of Medicine, 3) Department of Pharmacology, Ehime University School of Medicine

<1992年 3月11日受理> 別刷請求先: 花上 仁 〒259-01 神奈川県中郡大磯町月京21-1 東海大学大磯病院外科