

## 5-FU 経口投与におけるラットおよび ヒト前立腺組織への移行に関する検討

東京女子医科大学腎臓病総合医療センター・泌尿器科 (主任: 東間 紘教授)  
合谷 信行, 柳沢 博, 中村倫之助, 東間 紘

### 5-FLUOROURACIL (5-FU) CONCENTRATION IN PROSTATIC TISSUE OF RATS AND IN PROSTATIC CANCER PATIENTS AFTER ORAL ADMINISTRATION OF 5-FU

Nobuyuki Goya, Hiroshi Yanagisawa, Rinnosuke Nakamura  
and Hiroshi Toma

*From the Department of Urology, Kidney Center, Tokyo Women's Medical College*

5-FU has been widely used in the treatment of urogenital cancers. The concentration of orally administered 5-FU was investigated in both the serum and prostate of rats and prostatic cancer patients.

In the experimental studies rats were divided into two groups. In rats in group 1 (single administration group), after oral administration of 20 mg/kg/day 5-FU, the 5-FU concentration in serum was 0 at 0 min.,  $0.916 \pm 0.694$  at 10 min.,  $2.000 \pm 1.159$  at 20 min.,  $1.029 \pm 0.570$  at 30 min.,  $0.119 \pm 0.033$  at 60 min.,  $0.020 \pm 0.020$  at 2 hr., 0 at 4 hr. and  $0 \mu\text{g/ml}$  at 24 hr.; the 5-FU concentration in prostatic tissue was 0 at 0 min.,  $0.324 \pm 0.190$  at 10 min.,  $0.843 \pm 0.544$  at 20 min.,  $0.469 \pm 0.252$  at 30 min.,  $0.132 \pm 0.027$  at 60 min.,  $0.094 \pm 0.024$  at 2 hr.,  $0.057 \pm 0.020$  at 4 hr. and  $0 \mu\text{g/g}$  at 24 hr.

In rats in group 2 (daily administration group), 20 mg/kg/day 5-FU was orally administered for seven days. On the seventh day, the 5-FU concentration in serum was 0 at 0 min.,  $1.877 \pm 0.957$  at 10 min.,  $4.091 \pm 2.184$  at 20 min.,  $1.692 \pm 1.033$  at 30 min.,  $0.345 \pm 0.084$  at 60 min.,  $0.036 \pm 0.019$  at 2 hr.,  $0.005 \pm 0.011$  at 4 hr. and  $0 \mu\text{g/ml}$  at 24 hr.; the 5-FU concentration in prostatic tissue was  $0.022 \pm 0.012$  at 0 min.,  $0.212 \pm 0.055$  at 10 min.,  $1.219 \pm 0.444$  at 20 min.,  $0.674 \pm 0.375$  at 30 min.,  $0.188 \pm 0.061$  at 60 min.,  $0.115 \pm 0.067$  at 2 hr.,  $0.082 \pm 0.042$  at 4 hr. and  $0.035 \pm 0.009 \mu\text{g/g}$  at 24 hr..

In the pharmacodynamic analysis, the AUC for group 2 serum was about double that for group 1 and  $T_{1/2}$  for group 2 was 1.8 times longer than that for group 1. The AUC for group 2 prostatic tissue was 1.3~1.7 times that for group 1.

In the clinical study, five prostatic cancer patients were given 5-FU 300 mg/day for five days preoperatively and 5-FU 200 mg on the day of transurethral resection. 5-FU concentration was  $0.016 \sim 0.094 \mu\text{g/g}$  in prostatic tissue 2~4 hr. after administration, and  $0 \mu\text{g/ml}$  in the serum at the same time.

In conclusion, the orally administered 5-FU was transferred to the prostatic tissue in rats and patients with prostatic cancer.

(Acta Urol. Jpn. 36: 549-555, 1990)

**Key words:** 5-Fluorouracil, Oral administration, Concentration in serum and prostatic tissue

#### 緒 言

5-FU (5-fluorouracil) は、ピリミジン骨格を有する代謝拮抗剤であり、消化器系悪性腫瘍や乳癌などに対し広く使用されている。またホルモン抵抗性の進行性前立腺癌における化学療法として用いられ、その有効性も報告されているが、前立腺組織への移行に関する

論文はきわめて少ない。今回われわれは、経口投与における5-FUのラットおよびヒト前立腺への移行を検討したので報告する。

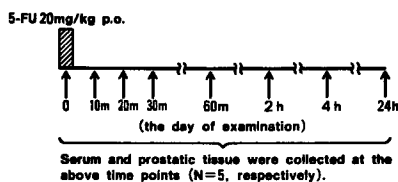
#### 対象および方法

動物実験は8~10週令のWister系正常ラットを用い、5-FU 20 mg/kg/日を経口投与し、1回投与群と

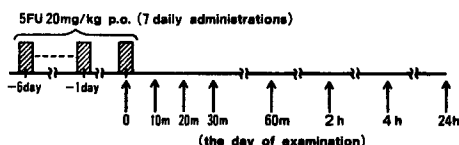
連日投与群の2群とした。1回投与群では、Fig. 1のように5-FU投与前(0分とする)および投与後10分から24時間までの血液と前立腺組織を採取した。連日投与群では、5-FU 20 mg/kg/日を6日間投与し、7日目投与後に1回投与群と同様の方法で血液および前立腺組織を採取した。この場合、投与前値は6日目投与後24時間となる。血液は採血後30分間放置した後血清として凍結保存し、前立腺組織は、採取後蒸留水で洗浄した後に、測定まで凍結保存した。またラット前立腺は、背側および腹側前立腺をできるだけ切除し、検体とした。5-FU濃度は、増池ら<sup>13)</sup>が報告した

### Experimental methods

Experimental animals: Male Wistar rats of 8-10 weeks old  
I) Single administration group



### II) Daily administration group



### Determination of 5-FU administration

Concentration was determined by HPLC.

Fig. 1. Animal experiment

方法に準じ、シリカゲルカラムを利用した HPLC 法にて測定した。両群とも各時間におけるラット数は5匹とした (Fig. 1)。

臨床試験では、排尿困難を示し経尿道的前立腺切除術 (TUR-P) を受けた前立腺癌患者5例を対象とした。術前に5-FU 300 mg/日を5日間服用させ、さらに術当日に5-FU 200 mgを投与し、Fig. 2に示す方法で2~4時間後の血清および前立腺組織内濃度を測定した。すなわち前立腺組織は、TUR-P開始後10分間の切除組織より1gを採取し、その中間の時間、つまり開始5分後を採取時間とした。また同時間に採血を行った。検体の処理および5-FU濃度測定方法は、動物実験と同様である。なお上記患者5例に対して、本試験の実施に関し十分説明をし、口頭にて了解をとった。

得られた5-FUの血清および前立腺組織内濃度について、薬動学的な解析を試みた。通常、薬動学的解析は、1個体で経時的に追跡していくべきであるが、今回の実験は小動物であるので、各ポイント毎に屠殺して検体を採取し、その平均値を以て解析した。なおAUCはモーメント解析法にて行い、血中動態は2コンパートメントモデルとして検討した。

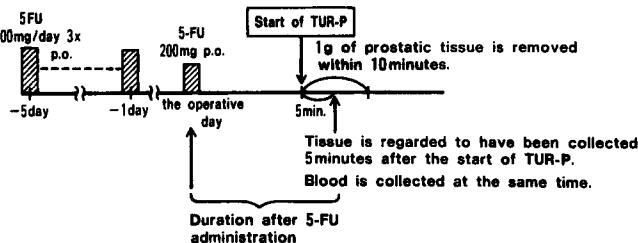
## 結 果

### (1) 血清濃度

血清濃度は、1回投与群では0分:0, 10分:0.916±0.694, 20分:2.000±1.159, 30分:1.029±0.570, 60分:0.119±0.033, 2時間:0.020±0.020, 4時間:0, 24時間:0 (μg/ml)であった。連日投与群では、0分:0, 10分:1.877±0.957, 20分:4.091±

**Materials** 5 patients with prostatic carcinoma who showed difficult urination and underwent transurethral resection of the prostate (TUR-P)

### Method of examination



### Determination of 5-FU concentration

Concentration was determined by HPLC.

Fig. 2. Clinical studies

Table 1. Serum concentration of 5-FU

Time	( $\mu\text{g/ml}$ )	
	Single administration group	Daily administration group
0 min.	0	0
10 min.	0.916 $\pm$ 0.694	1.877 $\pm$ 0.957
20 min.	2.000 $\pm$ 1.159	4.091 $\pm$ 2.184
30 min.	1.029 $\pm$ 0.570	1.692 $\pm$ 1.033
60 min.	0.119 $\pm$ 0.033	0.345 $\pm$ 0.084
2 hr.	0.020 $\pm$ 0.020	0.036 $\pm$ 0.019
4 hr.	0	0.005 $\pm$ 0.011
24 hr.	0	0

(N=5 in each group)

Table 2. Concentration of 5-FU in prostatic tissue

Time	( $\mu\text{g/g}$ )	
	Single administration group	Daily administration group
0 min.	0	0.022 $\pm$ 0.012
10 min.	0.324 $\pm$ 0.190	0.212 $\pm$ 0.055
20 min.	0.843 $\pm$ 0.544	1.219 $\pm$ 0.444
30 min.	0.469 $\pm$ 0.252	0.674 $\pm$ 0.375
60 min.	0.132 $\pm$ 0.027	0.188 $\pm$ 0.061
2 hr.	0.094 $\pm$ 0.024	0.115 $\pm$ 0.067
4 hr.	0.057 $\pm$ 0.020	0.082 $\pm$ 0.042
24 hr.	0	0.035 $\pm$ 0.009

(N=5 in each group)

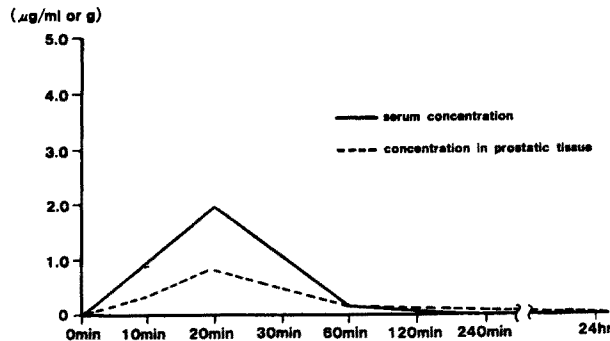


Fig. 3. 5-FU concentration in the single administration group

2, 184, 30分: 1.692 $\pm$ 1.033, 60分: 0.345 $\pm$ 0.084, 2時間: 0.036 $\pm$ 0.019, 4時間: 0.005 $\pm$ 0.011, 24時間: 0 ( $\mu\text{g/ml}$ )であった (Table 1).

(2) 前立腺組織内濃度

1回投与群における5-FU濃度は, 0分: 0, 10分: 0.324 $\pm$ 0.190, 20分: 0.843 $\pm$ 0.544, 30分: 0.469 $\pm$ 0.252, 60分: 0.132 $\pm$ 0.027, 2時間: 0.094 $\pm$ 0.024, 4時間: 0.057 $\pm$ 0.020, 24時間: 0 ( $\mu\text{g/g}$ )であった。連日投与群では, 0分: 0.022 $\pm$ 0.012, 10分: 0.212 $\pm$ 0.055, 20分: 1.219 $\pm$ 0.444, 30分: 0.674 $\pm$ 0.375, 60分: 0.188 $\pm$ 0.061, 2時間: 0.115 $\pm$ 0.067, 4時間: 0.082 $\pm$ 0.042, 24時間: 0.035 $\pm$ 0.009 ( $\mu\text{g/g}$ )の値を示した (Table 2).

(3) 1回投与群における前立腺組織内濃度 (P) と血清濃度 (S) の比較

Fig. 3 に示すように, 5-FUは血清および前立腺濃度ともに20分でピークとなり, ピーク時の P/S (前立腺組織内濃度/血清濃度)比は42%であった。

(4) 連日投与群における前立腺組織内濃度 (P) と血清濃度 (S) の比較

血清濃度は20分で最高値を示した後に, 比較的すみ

やかに血中から消失したが, 前立腺組織には低濃度ながらも長く存在し, 24時間後でも残存していた。前立腺組織内濃度のピークも20分であり, この時の P/S 比は30%であった (Fig. 4).

(5) 薬動学的解析

血中濃度について検討すると, 1回投与群では AUC (area under the curve)<sub>0→24hr</sub>: 56.93  $\mu\text{g}\cdot\text{min/ml}$ , AUC<sub>0→∞</sub>: 56.37  $\mu\text{g}\cdot\text{min/ml}$ , T1/2 (biological half-time): 23.32 min であり, 連日投与群では AUC<sub>0→24hr</sub>: 112.59  $\mu\text{g}\cdot\text{min/ml}$ , AUC<sub>0→∞</sub>: 112.89  $\mu\text{g}\cdot\text{min/ml}$ , T1/2: 42.13 min であった。同様に前立腺組織内濃度においては, 1回投与群では AUC<sub>0→24hr</sub>: 41.85  $\mu\text{g}\cdot\text{min/g}$ , AUC<sub>0→∞</sub>: 75.81  $\mu\text{g}\cdot\text{min/g}$  であり, 連日投与群では AUC<sub>0→24hr</sub>: 55.93  $\mu\text{g}\cdot\text{min/g}$ , AUC<sub>0→∞</sub>: 126.25  $\mu\text{g}\cdot\text{min/g}$  であった。前立腺組織内濃度の T1/2 は, 検討しなかった。

また 5-FU の血中動態の線形モデルを2コンパートメントモデルで求めると,

1回投与では,

$$CP = 354.95 e^{-0.0779t} + 52.85 e^{-0.0297t} + 407.74 e^{-1.6832t}$$

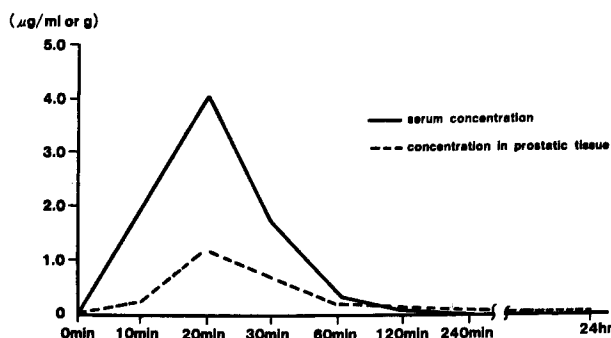


Fig. 4. 5-FU concentration in the daily administration group

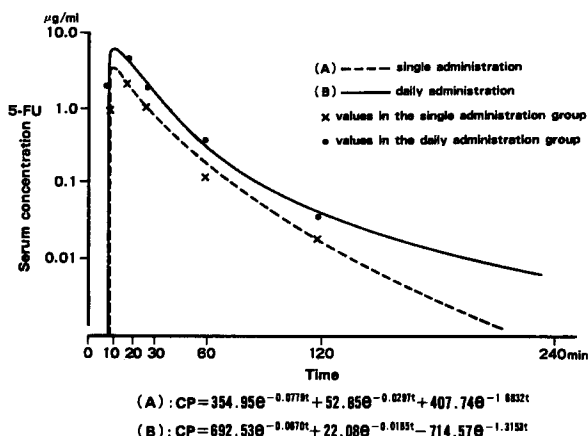


Fig. 5. Linear model of the kinetics of 5-FU in blood

Table 3. 5-FU concentration and laboratory data in patients with prostatic carcinoma

NO Patient	Age (year)	Time of sample collection (hr.)	Serum concentration (µg/ml)	Concentration in prostatic tissue (µg/g)	Pathological diagnosis	Laboratory values		
						Creatinine (mg/dl)	GOT (IU/l)	GPT (IU/l)
1 R.Y.	72	2	0	0.016	Adenoca. (por)	1.8	9	6
2 R.A.	73	2.5	0	0.027	Adenoca. (por)	0.9	20	9
3 S.T.	80	3	0	0.094	Adenoca. (por)	1.1	10	6
4 K.O.	73	3.5	0	0.070	Adenoca. (mod)	1.0	32	15
5 U.T.	76	4	0	0.081	Adenoca. (mod)	2.9	16	10

Adenoca. : adenocarcinoma  
 mod : moderately differentiated  
 por : poorly differentiated

連日投与では、  
 $CP = 692.53 e^{-0.0670t} + 22.08 e^{-0.0165t} - 714.57 e^{-1.3153t}$  であった (Fig. 5).

(6) ヒト前立腺癌患者における血清および前立腺組織内濃度：

前立腺組織内濃度は、Table 3のごとく、2時間か

ら4時間後において0.016 から0.094 µg/gの値が得られた。また同時間の血清濃度は、いずれも0であった。なお血清クレアチニン値が、症例1で1.8 mg/dl、症例5で2.9 mg/dlを示したが、残り3例は腎機能に異常なく、肝機能は全例正常であった。

## 考 察

進行性前立腺癌に対しては抗男性ホルモン療法が第一に選択されているが, ホルモン抵抗性前立腺癌や再燃癌に対しては, 非ホルモン性化学療法が必要となってくる。前立腺癌は高齢者に多く, 比較的進行が遅いという理由により, 副作用が少なく, 外来にて長期投与可能な薬剤が望まれる。

5-FU は, ピリミジン骨格を有する代謝拮抗剤であり, 消化器癌を始め種々の悪性腫瘍に対する効果が報告されている。5-FU の前立腺癌に対する有効性について, Carter ら<sup>3)</sup>は66例中19例, 29%に, Scott ら<sup>4)</sup>は31例中9例, 29%に response がみられたとしており, Schmidt ら<sup>5)</sup>は1980年の NPCP (National Prostatic Cancer Project) の報告の中で, 5-FU は進行性前立腺癌33例のうち12例, 36%に stable 以上の有効性を示したと述べている。また Torti ら<sup>6)</sup>は120例を集計し, このうち27例, 33%に効果があったと報告している。

5-FU を多剤併用療法として使用し, 有用であったとする報告は, 少なくない<sup>7,8,10,11,12)</sup>。5-FU と cyclophosphamide (CPA) および doxorubicin (DXR) との併用療法において, Merrin ら<sup>9)</sup>は再発性の進行性前立腺癌13例のうち, 7例に subjective response が, 2例に objective response が得られたと報告している。Soloway ら<sup>7)</sup>もホルモン抵抗性の転移性前立腺癌に, CPA, DXR および 5-FU の三者併用療法を行った結果, 21例中5例, 29%が subjective response を示し, 12例, 57%が stable であった。Servadio ら<sup>10)</sup>は, stage D<sub>2</sub> の前立腺癌36例にホルモン療法と 5-FU および CPA による併用療法を施行し, 11年後の生存率が55.5%であったという良好な成績を発表している。

5-FU の経口剤は, すでに消化器癌, 乳癌, 子宮癌, 卵巣癌, 膀胱癌などでその有用性が確立している。5-FU は time dependent な抗癌剤であり, 静脈内に投与した場合のような高い血中濃度が得られなくても, 標的組織内に有効に移行すれば, 長期投与により治療効果が期待できる薬剤である。前立腺癌に対しても, 先に述べたように静脈内投与における臨床効果は報告されているが, 5-FU 経口剤における検討は少なく<sup>12)</sup>, さらに前立腺組織内への移行についてはあまり調べられていないのが現状である。

今回著者らは, 5-FU 20 mg/kg/日 をラットに経口投与し, 血清および前立腺組織内の 5-FU 濃度を検討した。1回投与群における血清濃度は, 投与後20分

でピークを示し 2.0  $\mu\text{g/ml}$  であった。以後漸減し, 4時間および24時間では検出されなかった。連日投与群でも同様に20分後にピークとなったが, 4.09  $\mu\text{g/ml}$  と1回投与群よりも高かった。その後速やかに血中から消退し, 24時間では0であった。全体として, 連日投与群の方が高値を示した。前立腺組織内濃度は, 1回投与群では20分で 0.84  $\mu\text{g/g}$  と高値を示したが, 24時間後では検出されなかった。これに対し連日投与群では, 0分, 24時間後でも低濃度であるが測定された。ピークは1回投与群と同じく20分で, 1.22  $\mu\text{g/g}$  であった。10分値を除き, 1回投与群よりも連日投与群の方が高い値であった。

またヒト前立腺癌患者においても, 5例と少数ではあるが, 5-FU 300 mg/日を5日間経口投与した翌日に 200 mg 投与後2時間から4時間において前立腺組織内濃度を測定すると, 0.016~0.094  $\mu\text{g/g}$  の値が得られた。なお症例数が少ないため, 経時的な検討は行えなかった。

つぎに薬動学的解析を行ったが, 血中濃度においては  $\text{AUC}_{0 \rightarrow 24\text{hr}}$ ,  $\text{AUC}_{0 \rightarrow \infty}$  値ともに連日投与群の方が1回投与群に比べて高く, 約2倍の値を示し,  $T_{1/2}$  も1.8倍と連日投与群の方が延長した結果となった。また組織内濃度でも同様に, 連日投与群の方が1回投与群に比べ, 1.3倍 ( $\text{AUC}_{0 \rightarrow 24\text{hr}}$ ) から1.7倍 ( $\text{AUC}_{0 \rightarrow \infty}$ ) と高濃度に移行していた。これらの結果より, 連日投与群においては 5-FU の血中における蓄積性が示唆された。この理由としては, つぎのように考えている。5-FU は肝での不活化および腎での排泄により血中から消失するが, 連日投与群においては, 5-FU が肝および腎に障害をひきおこしたために血中濃度が上昇した可能性もある。しかし宮崎ら<sup>2)</sup>によると, ラットに 5-FU 15 mg/kg/日を30日間連日投与した亜急性毒性実験では, 肝および腎に非常に軽度の障害を認めたのみであると報告されている。われわれの実験は 5-FU 投与量が 20 mg/kg/日 と比較的多い量とはいえ7日間という短時間の投与であり, 肝および腎障害による要因は少ないのではないだろうか。むしろ連日投与時の生体内では, 5-FU が血中に貯留した結果血中濃度が上昇し, さらには前立腺組織内濃度も上昇したものと推察しているが, この問題については, さらに検討する必要があると思われる。

以上述べたように, 5-FU は経口投与により前立腺組織に移行することが確認され, 前立腺癌患者に対する外来治療において有効性が期待できると考えられた。

## 結 語

正常ラットおよびヒト前立腺癌患者において、5-FU 経口剤の血清および前立腺組織内濃度を測定し、次の結果を得た。

(1) 血清濃度は、1回投与群 (5-FU 20mg/kg/日, N=5) では、20分後にピークを示し平均 2.0  $\mu\text{g/ml}$  であった。以後漸減し、2時間で 0.02  $\mu\text{g/ml}$  の値であったが、4時間、24時間では検出されなかった。連日投与群 (5-FU 20 mg/kg/日, 7日間投与, N=5) でも同様に20分後にピークを示したが、4.09  $\mu\text{g/ml}$  とし1回投与群よりも高く、その後は4時間で 0.005  $\mu\text{g/ml}$ , 24時間では0であった。

(2) 前立腺組織内濃度は、1回投与群では20分で 0.84  $\mu\text{g/g}$  と最高値を示したが、4時間では 0.057  $\mu\text{g/g}$  と低下し、24時間後では検出されなかった。連日投与群では0分、24時間でもそれぞれ 0.022, 0.035  $\mu\text{g/g}$  と低濃度であるが測定された。ピークは20分で、1.22  $\mu\text{g/g}$  を示し、10分値を除き1回投与群よりも連日投与群の方が高い値であった。

(3) 血中濃度の薬動学的解析では、1回投与時と連日投与時を比較すると、連日投与では AUC が約2倍になり、 $T_{1/2}$  も1.8倍に延長した。組織内濃度については、連日投与時の AUC が1回投与時の1.3~1.7倍を示した。

(4) ヒト前立腺癌患者 (N=5) では、5-FU 300 mg/日を5日間経口投与した翌日の 200 mg 経口後2時間から4時間において、0.016~0.094  $\mu\text{g/g}$  の前立腺組織内濃度が得られた。なお血中 5-FU は、5例とも検出されなかった。

以上より、5-FU は経口投与により前立腺組織に移行することが確認された。

本論文の要旨は第76回日本泌尿器科学会総会で発表した。

## 文 献

- 1) Yagoda A: Non-hormonal cytotoxic agents in the treatment of prostatic adenocarcinoma. *Cancer* 32: 1131-1140, 1973
- 2) 宮崎英治, 今村 敏, 小山 薫, 原 卓司, 西川 智, 白水完治, 大黒友路, 清水源昭: 5-fluorouracil の経口投与時における安全性に関する研究—急性毒性, 亜急性毒性, 慢性毒性および催奇形性実験—. *基礎と臨床* 8: 2603-2636, 1974
- 3) Carter SK and Wasserman TH: The chemotherapy of urologic cancer. *Cancer* 36: 729-747, 1975
- 4) Scott WW, Johnson DE, Schmidt JE, Gibbons RP, Prout GR, Joiner JR, Saroff J and Murphy GP: Chemotherapy of advanced prostatic carcinoma with cyclophosphamide or 5-fluorouracil: results of first national randomized study. *J Urol* 114: 909-911, 1975
- 5) Merrin C, Etra W, Wajzman Z, Baumgartner G and Murphy G: Chemotherapy of advanced carcinoma of the prostate with 5-fluorouracil, cyclophosphamide and adriamycin. *J Urol* 115: 86-88, 1976
- 6) DeWys WD, Bauer M, Bolsky J, Cooper RA, Creech R and Carbone PP: Comparative trial of adriamycin and 5-fluorouracil in advanced prostatic cancer—progress report. *Cancer Treat Rep* 61: 325-328, 1977
- 7) Soloway MS, Shippel RM and Ikard M: Cyclophosphamide, doxorubicin hydrochloride and 5-fluorouracil in advanced carcinoma of the prostate. *J Urol* 122: 637-639, 1979
- 8) Schmidt JD, Scott W W, Gibbons R, Johnson DE, Prout GR Jr, Loening S, Soloway M, deKernion J, Pontes JE, Slack NH and Murphy GP: Chemotherapy programs of the National Prostatic Cancer Project (NPCP). *Cancer* 45: 1937-1946, 1980
- 9) Torti FM and Carter SK: Chemotherapy of cancer of the prostate. In: *Chemotherapy and urological malignancy*. Edited by Spiers. pp. 80-96, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 1982
- 10) Kasimis BS, Moran EM, Miller JB, Forbes KA, Kaneshiro CA, Poblet MT and Williams JL: Treatment of hormone-resistant metastatic carcinoma of the prostate with 5-FU, doxorubicin and mitomycin (FAM<sup>3</sup>): a preliminary report. *Cancer Treat Rep* 67: 937-939, 1983
- 11) Logothetis CJ, Samuels ML, von Eschenbach AC, Trindade A, Ogden S, Grant C and Johnson DE: Doxorubicin, mitomycin-C and 5-fluorouracil (DMF) in the treatment of metastatic hormonal refractory adenocarcinoma of the prostate, with a note on the staging of metastatic prostate cancer. *J Clin Oncol* 1: 368-379, 1983
- 12) 竹内弘幸: 前立腺癌治療における基調療法としてのホルモン剤と 5-fluorouracil 併用長期継続投与の効果に関する臨床的研究. *泌尿紀要* 30: 1703-1709, 1984
- 23) 増池 健年, 渡辺幾代, 武本宣教: 生体試料中の 5-Fluorouracil とその代謝物の高速液体クロマトグラフィーによる定量法. *薬学雑誌* 105: 1058-1064, 1985
- 14) Murphy GP, Huben RP and Priore R: Results of another trial of chemotherapy with and without hormones in patients with newly diagnosed metastatic prostatic cancer.

- Urology **28**: 36-40, 1986
- 15) Servadio C, Savion M and Mukamel  
E: Combined hormone-chemotherapy for  
metastatic prostatic carcinoma. Eleven-year

follow-up. Urology **30**: 352-355, 1987  
(Received on July 17, 1989)  
(Accepted on January 12, 1990)