〔泌尿紀要32巻10号
1986年10月〕

UFT 経口投与による血中および膀胱腫瘍組織内 5-FU 濃度の検討

滋賀医科大学泌尿器科学教室（主任：友吉唯夫教授）
高山秀則
神波照夫
小西平
朴勺
友吉唯夫

STUDIES ON 5-FU CONCENTRATION IN SERUM AND BLADDER TUMOR TISSUE AFTER ORAL ADMINISTRATION OF UFT

Hidenori TAKAYAMA, Teruo KONAMI, Taira KONISHI, Kyun PAK and Tadao TOMOYOSHI
From the Department of Urology, Shiga University of Medical Science
(*Director: Prof. T. Tomoyoshi*)

The concentration of 1-(2-tetrahydrofuryl)-5-fluorouracil (FT), 5-fluorouracil (5-FU) and uracil in blood, the bladder tumor tissue and the bladder mucosa after oral administration of 600 mg per day of UFT for 7 consecutive days was examined in 10 cases of bladder tumors. The concentration of FT and uracil in the tumor tissue did not significantly increase as compared with that in the blood and the bladder mucosa. However, the concentration of 5-FU in the tumor tissue remarkably increased and was 10.7 and 4 times as much as that in the blood and the bladder mucosa, respectively. These results show that administration of UFT meaningfully increases the 5-FU content in bladder tumors and enhances the antitumor activity.

Key words: Bladder cancer, Intratumorus concentration, Tegafur uracil

はじめに

UFT は，1-(2-tetrahydrofuryl)-5-fluorouracil（以下 FT と略す）と非抗癌物質 Uracil を1　4の割合で配合した抗癌剤であり[1]，その特徴は FT の活性物質である 5-FU の不活性化を Uracil により阻害し[2]，血中および正常組織に比し，腫瘍内 5-FU 濃度を特異的に高め[3]，選択的抗腫瘍作用を示すもの[4]といわれている．すでに，膀胱腫瘍においては，FT は，BBN 誘発ラット膀胱腫瘍に対して腹腔内投与[5]，経口投与[6]，経直腸投与[7]での単独あるいは併用での有効性が認められており，臨床においても膀胱腫瘍に対する腫瘍縮小効果[8]や再発抑制効果[9]が認められている．一方，UFT の臨床研究は，すでに消化器癌および乳癌などで数多く行なわれて，その抗腫瘍効果が報告されているが[10~12]，膀胱腫瘍については一部有効性が報告されているが[13~15]，症例数がいまだ十分でないのが現状である．

今回われわれは膀胱腫瘍症例10例に UFT を投与し，血中，腫瘍組織および一部膀胱粘膜の FT, 5-FU, Uracil 濃度につき比較検討したので報告する．

対象および方法

滋賀医科大学泌尿器科にて膀胱腫瘍のため膀胱全摘

Table 1. Concentration of FT, 5-FU and Uracil in blood, bladder tumor tissue and bladder mucosa after oral administration of UFT

Cases	Sex	Age	Serum (μg/ml) FT	5-FU	Uracil	Bladder Tumor (μg/g) FT	5-FU	Uracil	Bladder Mucosa (μg/g) FT	5-FU	Uracil
1. K. K.	M	60	17.354	0.018	2.053	4.155	0.525	11.248	3.113	0.045	12.353
2. K. O.	F	79	2.557	0.013	0.157	1.764	0.049	16.085	1.599	0.021	10.564
3. K. T.	M	63	9.255	0.017	0.028	5.579	0.240	45.601	6.531	0.070	11.876
4. K. H.	F	59	11.343	0.068	0.418	8.203	0.062	11.622			
5. K. K.	F	69	5.174	0.009	0.134	4.234	0.214	29.280			
6. M. I.	M	61	8.235	0.010	0.115	2.916	0.057	13.801			
7. S. K.	M	76	9.893	0.059	1.110	8.913	0.391	20.071			
8. S. Y.	M	68	3.750	0.008	0.103	1.679	0.035	45.171			
9. M. N.	M	61	9.953	0.009	0.139	1.557	0.038	14.002			
10. H. H.	F	67				4.768	0.204	46.694			

除術を施行した10症例（男6例，女4例）を対象とした．手術前7日前より，UFT 600 mg/日を連日経口的に投与し，手術当日の朝まで服用させた．膀胱摘出時に9例に血中濃度測定のための採血を行ない，膀胱摘出直後に10例に膀胱腫瘍組織約1gを採取し，うち3症例には肉眼的に正常部の粘膜をも採取し，各々FT, 5-FU, Uracil 濃度を測定した．測定は大鵬薬品研究所に依頼し，丸中ら[16]の方法により高速液体クロマトグラフィー（HPLC）法およびガスクロマトグラフィー，マスフラグメントグラフィー（GC-MF）法にて行なわれた．

結　　果

10例の UFT 投与による血清，正常膀胱粘膜，腫瘍組織内の FT, 5-FU, Uracil の濃度は Table 1 に示した．

1) FT 濃度

血清を採取しえた9例の FT 濃度は 7.721±4.652 μg/ml であった．これに対し正常膀胱粘膜を採取しえた3例の FT 濃度は 3.748±2.527 μg/g，また10例の腫瘍組織内では 4.377±2.605 μg/g といずれも血清中よりもやや低値を示し，膀胱粘膜/血清の濃度比は0.49であり，腫瘍組織/血清の濃度比は0.57であったが，いずれも有意の差は認められなかった．

2) 5-FU 濃度

血清中の 5-FU 濃度は 0.017±0.016 μg/ml であるのに対し，膀胱粘膜中の 5-FU 濃度は血清中に比べ

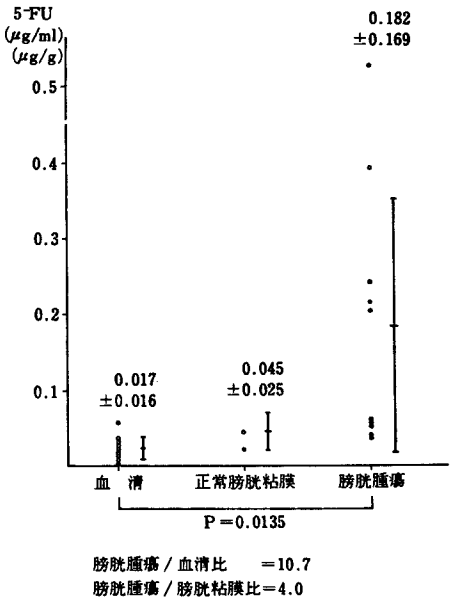

Fig. 1. UFT 投与時の血中，組織内 5-FU 濃度

有意（P<0.05）に高い 0.045±0.025μg/g を示し，膀胱粘膜/血清の濃度比は2.6であった．また腫瘍組織中の 5-FU 濃度は 0.182±0.169 μg/g で血清中に比べ有意（P<0.05）に高く，腫瘍組織/血清の濃度比は10.7，また腫瘍組織/膀胱粘膜の濃度比は4.0であった（Fig. 1）．

3) Uracil 濃度

血清中の Uracil 濃度は 0.428±0.696 μg/ml と低

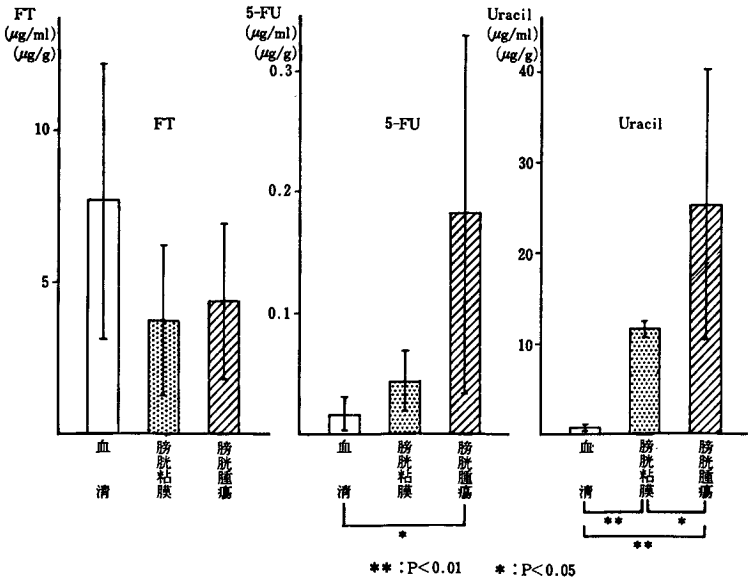

Fig. 2. UFT 投与時の血中，組織内の FT, 5-FU および Uracil 濃度

値を示した．これに対し，膀胱粘膜中の Uracil 濃度は血清中に比べ有意（P<0.001）に高く，11.598±0.926 μg/g と高値を示し，膀胱粘膜/血清の濃度比は27.1であった．また腫瘍組織中の Uracil 濃度は血清中および膀胱粘膜に比べ有意（それぞれ P<0.001, P<0.05）に高く，25.353±15.045 μg/g であった．膀胱組織/血清の濃度比は59.2，また腫瘍組織/膀胱粘膜の濃度比は2.2であった．以上，血中，腫瘍組織，粘膜の FT、5-FU，Uracil 濃度値をグラフに示すと Fig. 2 のごとくであった．

考　　察

UFT は FT に核酸系ピリミジン塩基の一つである Uracil を1：4のモル比で配合した抗悪性代謝拮抗剤である．UFT の主成分である FT は 5-FU の masked compound であり，主として肝 microsome の薬物代謝酵素である P-450 により，また一部は腫瘍内において 5-FU に転換されることが確認されており[17,18]，時間依存性であるフッ化ピリミジン系薬剤の誘導体として有用であるといわれている．また Uracil はヒト生体中に普通に含有されており，生体中でリン酸化され，核酸の構成塩基として不可欠の物質といわれている．この FT と Uracil を1：4のモル比で併用することにより，5-FU の不活化の代謝経路を Uracil が阻害し[2]，血中の 5-FU 濃度を上昇させることなく，腫瘍内 5-FU 濃度を選択的に上昇させ[3]，基礎的にも実験腫瘍[4]，ヌードマウス移植ヒト癌[19]，BBN ラット膀胱腫瘍[20]に対し優れた抗腫瘍効果が報告されている．また臨床においても膀胱腫瘍に対し有効例[13~15]が報告されている．

UFT 投与時の腫瘍内 5-FU 濃度については各種の腫瘍について検討されているが，前田ら[21]は胃癌で腫瘍内 5-FU 濃度は 0.090±0.061 μg/g であり，腫瘍組織/血清比は8.18，末益ら[22]は乳癌で 0.226 μg/g であり，腫瘍組織/正常組織比は4.71，草間ら[23] は頭頸部腫瘍で 0.193 μg/g、腫瘍組織/血清比は 9.19 と報告しており，また木村ら[24]は各種の癌患者で検討した結果 UFT 投与により平均 0.1 μg/g の腫瘍内濃度が12時間後においても維持されたと報告している．

5-FU の腫瘍組織内有効濃度は 0.05 μg/g 以上といわれている[25]が，今回われわれが膀胱腫瘍に検討した結果，腫瘍組織内 5-FU 濃度は 0.182±0.169 μg/g であり，血清中の 10.7 倍と有意（P<0.05）に高く，また正常膀胱粘膜と比べても 4.0 倍と高値を示し，UFT 投与により腫瘍内 5-FU 濃度が高値を維持することが認められた．

一方，血清および正常膀胱粘膜に比べ Uracil 濃度の高値を示す腫瘍組織において高い 5-FU 濃度が認められたことは，生体中において 5-FU の不活化が Uracil により阻害されることを示唆するものと考えられた．

これらのことから UFT が選択的抗腫瘍効果を高

めることを目的とした投与の有用性が膀胱腫瘍においても認められ，膀胱腫瘍の治療に有用と考えられた．また，膀胱粘膜内の 5-FU 濃度も血中より高値を示したことから，膀胱腫瘍の再発予防にも有効性が示唆される．

結　　語

膀胱腫瘍10例に対し UFT 1日 600 mg，連日1週間の経口投与を行ない，その血清，正常膀胱粘膜および膀胱腫瘍組織内の FT, 5-FU, Uracil の濃度をそれぞれ測定した．

1）FT 濃度は血清 7.721±4.652 μg/ml に対し，膀胱粘膜 3.748±2.527 μg/g，膀胱腫瘍組織 4.377±2.605 μg/g と各間に差はみられなかった．

2）5-FU 濃度は血清 0.017±0.016 μg/ml，膀胱粘膜 0.045±0.025 μg/g と低値を示したのに対し，腫瘍内 5-FU 濃度は血清に比べ有意（$P<0.05$）に高い 0.182±0.169 μg/g を示し，腫瘍/血清比は10.7，また腫瘍/膀胱粘膜比は4.0であった．

3）Uracil 濃度も腫瘍内において血清および正常膀胱粘膜に比べ，有意（それぞれ $P<0.01$, $P<0.05$）に高値を示した．

4）以上のことから UFT は膀胱腫瘍において腫瘍組織内 5-FU 濃度を選択的に上昇させることが認められ，膀胱腫瘍に対する有用な治療薬剤と考えられた．

文　　献

1）藤井節郎・北野静雄・池中一裕・白坂哲彦：FT-207 および 5-FU 誘導体と Uracil との同時併用療法に関する研究．癌と化学療法 **6**：377～384，1979

2）Fujii S, Ikenaka K, Fukushima M and Shirasaka T: Effect of Uracil and its derivatives on antitumor activity of 5-fluorouracil and 1-(2-tetrahydrofuryl)-5-fluorouracil. Gann **69**: 763～772, 1978

3）福井好彦・今林伸康・西　正晴・間島是武・山村学・日置紘一郎・山本政勝：UFT による腫瘍組織内への浸達性増強に関する臨床的研究．癌と化学療法 **7**：2124～2129，1980

4）Unemi N, Takeda S, Tajima K, Kawaguchi Y and Yasuda A: Studies on combination therapy with 1-(tetrahydro-2-furanyl)-5-fluorouracil plus uracil. 1 effect of coadministration of uracil on the antitumor activity of 1-(tetrahydro-2-furanyl)-5-fluorouracil and the level of 5-fluorouracil in AH 130 bearing rats. Chemotherapy **29**: 164～175, 1981

5）岡島英五郎・本宮善恢・伊集院真澄・肱岡　隆・小原壮一・塩見　努・馬場谷勝廣・田中正己・丸山良夫：BBN によるラット膀胱腫瘍に対する FT-207 の効果—第1報：膀胱腫瘍発生過程における FT-207 の腹腔内投与による影響—．癌と化学療法 **4**：805～811，1977

6）岡島英五郎・平松　侃・貴宝院邦彦・伊集院真澄・平尾佳彦・小原壮一・馬場谷勝廣・田中正己・丸山良夫：BBN によるラット膀胱腫瘍に対する FT-207 の効果 —第2報：膀胱腫瘍発生過程における FT-207 の経口投与による影響—．癌と化学療法 **9**：473～479，1982

7）香川　征・黒川一男・桜井紀嗣：FT-207 坐剤の膀胱腫瘍に対する基礎的検討．西日泌尿 **42**：699～703，1980

8）岡田謙一郎・池田達夫・小松洋輔・吉田　修：N-(2'-Tetrahydrofuryl)-5-fluorouracil (Futraful) による泌尿器科領域悪性腫瘍の治療について．癌と化学療法 **5**：605～613，1978

9）小幡浩司・村瀬達夫・本多靖明・夏目　紘・吉田和彦・浅井　順・欄　芳郎・大島伸一・小野佳成・浅野晴好：膀胱腫瘍の再発防止に関する研究—フトラフール内服による再発防止効果—．泌尿紀要 **27**：451～457，1981

10）渡辺　裕：共同研究による UFT 経口投与の臨床成績．癌と化学療法 **7**：1588～1596，1980

11）村上　稔：共同研究による悪性腫瘍に対する UFT の臨床成績 (Phase II study)．癌と化学療法 **7**：1579～1580，1980

12）瀧野辰郎：UFT による進行癌化学療法の臨床的研究．癌と化学療法 **7**：1800～1810，1980

13）朝日俊彦・松村陽右・尾崎雄治郎・吉本　純・金重哲三・公文裕巳・津島知靖・大森弘之：膀胱腫瘍に対する UFT の臨床効果．癌と化学療法 **9**：503～507，1982

14）志田圭三・山中英寿・伊藤善一・島崎　淳・井坂茂夫・横川正之・福井　巌・川井　博・秋元成太・吉田和弘・町田豊平・増田富士男：泌尿器悪性腫瘍に対する UFT の Phase II Study．癌と化学療法 **11**：1307～1314，1984

15）増田富士男・荒井由和・田代和也・町田豊平：尿路性器腫瘍に対する UFT の臨床成績．泌尿紀

要 **30**：81～85, 1984

16) 丸中照義・梅野達彦・長町正弘・吉田耕造・吉田真由美：生体試料中の 1-(tetrahydro-2-furanyl)-5-fluorouracil (FT-207) 及び 5-Fluorouracil (5-FU) の定量法. 医薬品研究 **11**：307～313, 1980

17) Au JL and Sadee W: Activation of Ftorafur〔R, S-1-(tetrahydro-2-furanyl)-5-fluorouracil〕to 5-fluorouracil and τ-butyrolactione. Cancer Res **40**: 2814～2819, 1980

18) Kono A, Hara Y and Matsushima Y: Enzymatic formation of 5-fluorouracil from 1-(tetrahydro-2-furanyl)-5-fluorouracil (Tegafur) in human tumor tissues. Chem Pharm Bull **29**: 1486～1488, 1981

19) 仁尾義則・大垣和久・土谷利晴・戸部隆吉：ヌードマウス可移植ヒト癌に対する化学療法. 日癌治療会誌 **21**：126～135, 1986

20) 三馬省二・田畑尚一・中辻史好・吉江 貫・守屋昭・松木 尚・渡辺秀次・馬場谷勝・平尾佳彦・岡島英五郎：BBN によるラット膀胱腫瘍発生に対する UFT の効果. 癌と化学療法 **12**：1661～1668, 1985

21) 前田迪郎・泉 明夫・浜副隆一・尾崎行男・清水法男・古賀成昌：FT-207 および Uracil の同時併用 (UFT) による腫瘍内 5-FU 濃度. 医学のあゆみ **116**：97～100, 1981

22) 末益公人・東 靖宏・野本親男：UFT 投与による乳癌患者の血中組織内濃度の検討. 癌と化学療法 **9**：667～671, 1982

23) 草間幹夫・宇津宮幸正・小野富昭・名倉英明・榎本昭二：頭頸部悪性腫瘍患者における UFT 投与による 5-FU 腫瘍内濃度の上昇について. 癌と化学療法 **15**：1796～1802, 1983

24) Kimura K, Suga S, Shimaji S, Kitamura M, Kubo K, Suzuoki Y and Isobe K: Clinical basis of chemotherapy for gastric cancer with uracil and 1-(2'-tetrahydrofuryl)-5-fluorouracil. Gastroenterol Jpn **15**: 324～329, 1980

25) 下山正徳：抗癌剤の殺細胞様式と cell killing kinetics について一培養吉田肉腫細胞を中心に一. 日癌治療会誌 **10**：195～201, 1975

(1986年5月30日迅速掲載受付)