

膀胱腫瘍に対する Tegafur 坐剤の応用

京都府立医科大学泌尿器科学教室 (主任: 渡辺 決教授)

三品 輝男・小林 徳朗・前川 幹雄

中尾 昌宏・中川 修一・渡辺 決

CLINICAL APPLICATION OF TEGAFUR SUPPOSITORIES
FOR BLADDER TUMORTeruo MISHINA, Tokuro KOBAYASHI, Mikio MAEGAWA, Masahiro NAKAO,
Shuichi NAKAGAWA and Hiroki WATANABE*From the Department of Urology, Kyoto Prefectural College of Medicine**(Director: Prof. H. Watanabe, M.D.)*

A Tegafur suppository of 750 mg was administered daily to 20 patients with bladder tumors, whose ages ranged from 43 to 84 years (average age 63.7). Histological study revealed transitional cell papilloma in 6 cases, transitional cell carcinoma in 12 cases, squamous cell carcinoma in 1 case and malignant tumor with extensive necrosis in 1 case. The result of staging and grading was as follows: 8 cases of pT_a, 5 cases of pT₁, 9 cases of pT₂, 1 case of pT_{3a}, 2 cases of pT_{3b} and 1 case of T₄; and, 6 cases of G₀, 6 cases of G₁, 5 cases of G₂, 2 cases of G₃ and 1 case of unknown grade.

According to Saitoh and Koyama's criteria, no cases showed complete response (0%), 5 cases partial response (25%), 3 cases minor response (15%), 10 cases no change (50%) and 2 cases progressive disease, making the total effective rate 25.0%.

Some side effects were observed in 6 of the cases (30%): General malaise in 4 cases (20%), loss of appetite in 3 cases (15%), diarrhea in 1 case (5%), edema in 1 case (5%), anemia in 2 cases (10%), an elevation of both GOT and GPT in 1 case (5%) and thrombocytopenia in 1 case (5%). A recovery from these side effects was achieved after discontinuing the use of Tegafur suppositories.

Key words: Tegafur suppository, Bladder tumor

はじめに

Tegafur (1-(2-tetrahydrofuryl)-5-fluorouracil) は、1968年 S. A. Giller ら¹⁾により合成された新しい抗悪性腫瘍剤で、5-Fluorouracil (5-FU) の masked compound である。本剤は血中および肝臓にてその active form である 5-FU に徐々に転換され、長時間その濃度を維持するため、抗腫瘍効果を発揮するといわれている²⁻⁴⁾。

Tegafur を坐剤として投与した場合にも、血中への移行はきわめて良好で、Tegafur ならびにこれから

転換された 5-FU などの活性物質が、経口投与以上に血中に長時間高濃度に検出されることが、赤沢ら⁵⁾および藤井ら⁶⁾によりあきらかにされた。また経口投与に比し、直腸より吸収されたものの50%以上が門脈循環を回避するため、肝臓以外の各臓器への移行が多く、副作用が少ないこともあきらかにされた。

われわれも Tegafur 坐剤の経直腸的吸収について、雑種成犬ならびに膀胱腫瘍症例において検討した。その結果、Tegafur 坐剤は経静脈性および経リンパ行性に吸収され、膀胱壁、膀胱腫瘍およびその所属リンパ節内に多量の Tegafur および 5-FU が移行すること

が判明した⁷⁾。また一部の膀胱腫瘍臨床例に本剤を応用したところ、満足すべき臨床効果が得られた⁸⁾。

そこで今回は、さらに本剤の臨床効果を確認するため、20例の膀胱腫瘍症例に本剤を投与し、満足すべき結果が得られたので報告する。

対象症例

対象とした症例は、1981年4月～1982年6月までに、京都府立医科大学附属病院泌尿器科に入院した膀胱腫瘍症例中より無作為に抽出した20例である。症例の性別は全例男子で、年齢は43～84歳に分布しており、平均63.7歳であった。病理組織学的分類では、transitional cell papilloma 6例、transitional cell carcinoma 12例、squamous cell carcinoma 1例および malignant tumor with extensive necrosis

1例であった。腫瘍浸潤度分類は、膀胱癌取扱い規約⁹⁾によれば、pTa 8例、pT1 5例、pT2 3例、pT3a 1例、pT3b 2例および T4 1例であった。また腫瘍悪性度分類は、膀胱癌取扱い規約によれば G0 6例、G1 6例、G2 5例、G3 2例および不明1例であった (Table 1)。

各症例の一般状態 Performance status (PS) は Table 4 の Grade 分類によりなされた¹⁰⁾。

なお浸潤度判定は、膀胱鏡、排泄性腎盂造影、膀胱造影、腰麻下双手診、骨盤動脈造影、CTおよび超音波検査などを参考に、手術時の摘出標本の病理組織学的検索によりなされた。

投与方法

原則として、Tegafur 750 mg 含有坐剤を1日1個

Table 1. Tegafur 坐剤投与症例

No.	氏名	年齢	性	P.S.	病理組織診断	腫瘍深達度 (TNM)	腫瘍悪性度 (WHO)
1	T.K.	65	♂	0	tr. c. papilloma	TaNxMo	G 0
2	S.S.	44	♂	0	tr. c. papilloma	TaNxMo	G 0
3	S.I.	40	♂	0	tr. c. papilloma	TaNxMo	G 0
4	N.S.	43	♂	0	tr. c. papilloma	TaNxMo	G 0
5	S.K.	78	♂	0	tr. c. papilloma	TaNxMo	G 0
6	M.M.	67	♂	0	tr. c. papilloma	TaNxMo	G 0
7	M.T.	71	♂	0	tr. c. carcinoma	TaNxMo	G 1
8	N.T.	55	♂	0	tr. c. carcinoma	TaNxMo	G 1
9	T.K.	76	♂	0	tr. c. carcinoma	T ₁ NxMo	G 1
10	I.T.	63	♂	0	tr. c. carcinoma	T ₁ NxMo	G 1
11	T.S.	56	♂	0	tr. c. carcinoma	T ₁ NxMo	G 1
12	M.A.	52	♂	0	tr. c. carcinoma	T ₁ NxMo	G 2
13	K.T.	79	♂	1	tr. c. carcinoma	T ₁ NxMo	G 2
14	Y.T.	61	♂	0	tr. c. carcinoma	T ₂ NxMo	G 2
15	S.T.	75	♂	1	tr. c. carcinoma	T ₂ NxMo	G 2
16	K.A.	56	♂	1	tr. c. carcinoma	T ₂ NxMo	G 2
17	M.K.	65	♂	0	tr. c. carcinoma	T _{3a} NxMo	G 1
18	I.H.	69	♂	1	tr. c. carcinoma	T _{3b} N ₂ Mo	G 3
19	I.I.	75	♂	2	sq. c. carcinoma	T _{3b} NxMo	G 3
20	H.S.	84	♂	3	malignant tumor	T ₄ NxMo	G 3

P.S.: Performance status (一般状態)

Table 2. Tegafur 坐剤投与量と治療効果

No.	1 投与 (mg)	日 量	投与日数 (日)	総投与量 (g)	腫瘍径(cm×cm)		A-C間	P-R 期間	部位別 効果	症例 効果	
					投与 前	投与後(週)					
1	750		51	38.25	0.5×0.5	0.2×0.2(4) 0.0×0.0(8)	4	4	PR	PR	
2	1500 750		18 42	58.5	①	2.0×2.0	2.0×2.0(4) 2.0×2.0(6)			NC	NC
					②	0.1×0.1	0.1×0.1(4) 0.1×0.1(6)			NC	
					③	0.1×0.1	0.1×0.1(4) 0.1×0.1(6)			NC	
3	750		31	23.25	2.0×2.0	2.0×2.0(8)			NC	NC	
4	750		40	30.0	0.5×0.5	0.3×0.3(2) 0.1×0.1(4)		持続期間 4週未満	MR	MR	
5	750		56	42.0	0.3×0.3	0.3×0.3(4) 0.3×0.3(6)			NC	NC	
6	750		23	17.25	2.0×2.0	2.0×2.0(1) 2.0×2.0(3)			NC	NC	
7	1500		38	66.0	0.5×0.5	0.5×0.5(1) (-) (4) (-) (6)		持続期間 4週未満	MR	MR	
8	750		43	32.35	①	0.5×0.5	0.4×0.4(2) 0.2×0.2(4) 0.1×0.1(6) 0.1×0.1(8)	4	4	PR	PR
					②	0.8×0.8	0.3×0.3(4) 0.2×0.2(6) 0.2×0.2(8)	4	4		
9	750		37	27.75	2.0×2.0	2.0×2.0(1) 2.0×2.0(2)			NC	NC	
10	750		44	33.0	2.0×2.0	1.0×1.0(2) 1.0×1.0(3) 0.5×0.5(4) 0.5×0.5(6)	2	4	PR	PR	
11	750		42	31.5	0.5×0.5	0.5×0.5(4) 0.5×0.5(6)			NC	NC	
12	750		51	38.25	①	2.0×2.0	2.0×2.0(2) 1.5×1.5(4) 1.0×1.0(6) 1.0×1.0(8)	4	4	PR	PR
					②	2.0×2.0	2.0×2.0(2) 1.0×1.0(4)	4	4	PR	

No.	1日 投与量 (mg)	投与日数 (日)	総投与量 (g)	腫瘍径(cm×cm)		A-C間	P-R 期間	部位別 効果	症例 効果
				投与前	投与後(週)				
				③ 1.0×1.0	0.5×0.5(6) 0.5×0.5(8) 0.5×0.5(2) 0.2×0.2(4) 0.1×0.1(6) 0.1×0.1(8)	2	6	PR	
13	750	38	28.5	① 2.0×2.0	2.0×2.0(2) 1.0×1.0(4) 1.0×1.0(6) 1.0×1.0(8)	4	4	PR	PR
				② 2.0×2.0	2.0×2.0(2) 1.0×1.0(4) 1.0×1.0(8)	4	4	PR	
14	750	26	19.5	① 1.0×1.0	1.0×1.0(2) 1.0×1.0(4)			NC	NC
				② 0.5×0.2	0.5×0.2(2) 0.5×0.2(4)				
15	750	36	27.0	2.5×2.5	2.5×2.5(1) 2.0×2.0(4)			NC	NC
16	750	37	27.75	2.0×2.0	2.0×2.0(2) 2.0×2.0(4) 2.0×2.0(6)			NC	NC
17	750	28	21.0	2.0×2.0	2.0×2.0(3) 2.0×2.0(4)			NC	NC
18	750	66	49.5	4.0×5.0	4.0×4.0(4) 4.0×3.0(6) 4.0×3.0(10)	縮小率40%		MR	MR
19	750	161	120.75	① 3.0×3.0 ② 胸水腫瘍細胞(-)	3.0×3.0(26) 胸水腫瘍細胞(+)	胸水癌性細胞出現		NC PD	PD
20	750	41	30.75	5.0×5.0	5.0×5.0(3) 肺転移増大	転移巣増悪		PD	PD

PR: 有効, NC: 不変, PD: 進行, MR: Minor response
A-C間: 治療開始から, 50%以上の腫瘍縮小をきたした期間

あて最短23日から最長161日間連続投与した。平均投与日数は, 47.45日, 1例においては1日2個18日間, 他の1例においては1日2個38日間であった。Tegafur 投与総量は最低17.25gから最高120.75gで, 平均34.45gであった。

効果判定規準

Tegafur 坐剤4週投与後において可能な限り腫瘍

の長径を計測し, その長径と同じ平面上でそれに直角に交わる最大径の積を求め, 次式により腫瘍の縮小率を算出した。

$$\text{縮小率} = \frac{(\text{治療前の積}) - (\text{治療後の積})}{(\text{治療前の積})} \times 100\%$$

これをもとに奏効度を以下のごとく, 斉藤-小山班の固形がん化学療法直接効果判定規準¹⁰⁾に準じ, 判定した。著効 Complete Response (CR): 測定可能病

Table 3. Tegafur 坐剤投与による副作用

No.	副作用	副作用の種類	発生期間	備考
1	-			
2	+	食欲不振 全身倦怠感	1週 1週	投与中止後消失 投与中止後消失
3	-			
4	-			
5	-			
6	-			
7	-			
8	-			
9	-			
10	+	GOT, GPT 軽度上昇	2週	
11	-			
12	-			
13	+	貧血 PLT 減少 食欲不振 全身倦怠感	4週 4週 4週 4週	輸血をおこなう
14	-			
15	+	食欲不振 全身倦怠感 浮腫	4週 4週 4週	投与を中止する。 急性腎盂腎炎に対する抗生物 質投与のため、肝機能障害。
16	+	貧血	6週	
17	-			
18	-			
19	+	下痢 全身倦怠感	20週 20週	投与初期より強まる。
20	-			

Table 4. Performance status (一般状態)の Grade

Grade	Performance status
0	無症状で社会活動ができ、制限を受けることなく、発病前と同等にふるまえる。
1	軽度の症状があり、肉体労働は制限を受けるが、歩行、軽労働や坐業はできる。例えば軽い家事、事務など。
2	歩行や身の廻りのことはできるが、時に少し介助がいることもある。軽労働はできないが、日中の50%以上は起居している。
3	身の廻りのある程度のことはできるが、しばしば介助がいり、日中の50%以上は就床している。
4	身の廻りのこともできず、常に介助がいり、終日就床を必要としている。

Table 5. Tegafur 坐剤による治療効果

No. of cases eligible	No. of cases evaluable	CR	PR	MR	NC	PD	Response rate
20	20	0	5	3	10	2	25.0%

Table 6. Tegafur 坐剤投与症例における副作用発現頻度

副作用評価例数	20例
副作用発現症例数	6例 (30%)
全身倦怠感	4例 (20%)
食欲不振	3例 (15%)
下痢	1例 (5%)
浮腫	1例 (5%)
貧血	2例 (10%)
GOT, GPT 上昇	1例 (5%)
血小板減少	1例 (5%)

変、評価可能病変および二次的病変がすべて消失し、新病変の出現がない状態が4週間以上持続したもの。

有効 Partial Response (PR): 1) 二方向測定可能病変の縮小率が50%以上であるとともに、評価可能病変および腫瘍による二次的病変が増悪せず、かつ新病変の出現しない状態が少なくとも4週間以上持続した場合。 2) 一方向測定可能病変において、それぞれの算定式で求めた縮小率が30%以上であり、評価可能病変および腫瘍による二次的病変が増悪せず、かつ新病変の出現しない状態が少なくとも4週間以上持続した場合。

不変 No change (NG): 二方向測定可能病変の縮小率が50%未満、一方向測定可能病変においては縮小率が30%未満であるか、またはそれぞれの25%以内の増大にとどまり、腫瘍による二次的病変が増悪せず、かつ新しい病変が出現しない状態が少なくとも4週間以上持続した場合。

進行 Progressive Disease (PD): 測定可能病変の積または径の和が25%以上の増大、または他病変の増悪、新病変の出現がある場合。

CRおよびPRの条件に満たない症例の取り扱いについて: 二方向測定可能病変の50%以上または一方向測定可能病変の30%以上の縮小が4週未満持続する症例および、二方向測定可能病変の25%以上50%未満の縮小が4週以上持続した症例は minor response (MR) として別途に記録する。ただしMRは奏効率の算出に加えてはならない。

以上の判定規準にもとづき、各症例の Tegafur 坐剤投与による治療効果判定をおこない、次式により奏効率を算出した。

$$\text{全症例の奏効率} = \frac{(\text{CR例数}) + (\text{PR例数})}{\text{全対象例数}} \times 100\%$$

臨床成績

Tegafur 坐剤投与20症例に対する1日投与量、投与日数、総投与量、治療効果および副作用については、症例ごとに Table 2, 3, 5, 6 に一括表示した。

治療効果は、原則として Tegafur 坐剤投与後4週目の時点において評価され、先述した効果判定規準により決定された。ただ症例6, 9, 19および20においては、それぞれ3週目、2週目、26週目および3週目において評価された。1症例において数個の膀胱腫瘍を有する場合は、それぞれの腫瘍に番号を附し、個々の腫瘍ごとに部位別効果を出し、これらを総合して症例別効果を決定した。

対象症例20例すべてについて治療効果が検討された結果、CR 0例 (0%), PR 5例 (25.0%), MR 3

例 (15.0%), NC 10例 (50.0%) および PD 2例 (10.0%) で、奏効率 Response rate は25.0%であった (Table 5).

副作用は、20例中6例 (30%)に認められた (Table 3). 自覚症状としては、全身倦怠感が4例 (20%)に、食欲不振が3例 (15%)に、下痢が1例 (5%) および浮腫が1例 (5%)に認められた。これら自覚症状は、休薬により自然消失し、なんら特別の治療を必要としなかった。他覚症状としては、貧血が2例 (10%)に、GOT, GPT の軽度上昇が1例 (5%)に、血小板減少が1例 (5%)に認められた。GOT, GPT の軽度上昇は、なんらの処置を必要とせず、自然に消滅した。貧血と血小板減少が同時に認められた症例13においては、輸血を必要とした。症例16に認められた貧血は軽度で、治療の休止や特別の治療を必要としなかった。

考 察

すでに述べたごとく、Tegafur そのものはほとんど抗腫瘍作用をもたないが、体内で安定であるため、徐々に生体内で active form である 5-FU に変換され、5-FU として長時間にわたり高い血中濃度が得られる^{3,11,12}。いっぽう、5-FU は主として thymidilate synthetase 阻害作用を介して DNA 合成を阻害することにより、抗腫瘍性を発揮するが^{4,13}、その作用様式は DNA 合成期の細胞に特異的に作用し、time dependent でしかも cytostatic である¹³。

したがって、Tegafur の投与方法としては、分割経口投与方法がもっとも理想的と考えられてきたが¹⁴、経口投与の場合、吸収された Tegafur は門脈系にのり、肝においてかなりの部分が非活性物質に代謝される^{4,11}。これに対し、経直腸的に投与した場合、その相当量が門脈系を介さず大循環系に入るために、いわゆる first pass 効果をまぬがれるので、Tegafur の高血中濃度が得られ、優れた抗腫瘍効果が期待できる⁶。

われわれもこの点につき検討し⁷、臨床例において Tegafur 坐剤2個直腸内投与2～4時間後には、血清、膀胱癌および所属リンパ節内に多量の Tegafur を認め、とくにその active form である 5-FU の膀胱腫瘍内濃度は血清中の濃度の4倍に達することを示した。

以上のような根拠から、われわれは進行膀胱癌に本剤を投与し^{8,15}、良好な結果を得て、すでに報告した。すなわち1978年に報告した膀胱癌6例中、Tegafur 坐剤単独投与例は2例で、OK-432 との併用3例、OK-432 および ADM 膀胱内注入1例であった。効果判

定規準には Karnofsky's criteria¹⁶が用いられ、1A 以上を有効例とした場合、6例中3例有効で、有効率50%であった⁸。また1982年に報告した膀胱癌30例には、Tegafur 坐剤、OK-432 および ADM 膀胱内注入の併用療法がおこなわれており、Karnofsky's criteria による判定規準では、1A 以上17例で有効率57%であった。ただし、これらの症例は、Tegafur 坐剤単独療法でなく、immunopotentiator である OK-432 の全身投与あるいは Adriamycin の膀胱内注入が併用されており、純粋に Tegafur 坐剤単独の効果とは言いがたい。

そこで今回は、Tegafur 坐剤単独療法を20例の膀胱腫瘍患者におこない、Tegafur そのものの膀胱腫瘍に対する有効性を検討した。また治療効果判定規準として、自覚症状の改善をも含む Karnofsky の判定規準¹⁶を採用せず、腫瘍そのものに対する効果が評価できる斎藤一小山班の固型がん化学療法直接効果判定規準¹⁰を用いた。その結果、20例中CR 0例 (0%), PR 5例 (25%), MR 3例 (15%), NC 10例 (50%) およびPD 2例 (10%) で Response rate (奏効率) 25%であった。

他臓器における Tegafur 坐剤の効果を見ると、近田ら (1975)¹⁷は、消化器癌などに対して本剤を1日1回1g 連日投与して31例中4例13%、同じく1日2回連日投与して10例中6例60%に効果を認め、とくに後者においては5例に50%以上の腫瘍縮小を認めたと述べている。大阪癌化学療法研究会 (1975)¹⁸は、各種進行癌128例に対して0.5g, 0.75g, 1g, 1.5g あるいは2g の連日投与をおこない、Karnofsky の判定規準¹⁶によりO-C 以上35例 (27.3%), 1A 以上32例 (25%) の効果を認めた。また古川ら (1976)¹⁹は、進行癌患者96症例に本坐剤を投与し、69例につき効果判定をおこない、30.4%に有効で、その効果発現時期はほとんどが3週間以内であったと述べている。

われわれの治療成績をこれら諸家の成績と比較してみると、投与対象が外科的疾患であり、効果判定規準が必ずしも一致しないので問題はあるが、諸家の成績と比較して遜色はないものと考えられる。これはわれわれの基礎的検討で得られたごとく、Tegafur 坐剤投与により、膀胱腫瘍内に Tegafur の active form である 5-FU が血中の4倍も検出されること⁷に関係していると考えられる。

Tegafur 坐剤の効果発現時期についてみると、古川ら¹⁹は投与開始後3週まで (総量31.5g) に80.9%が効果をあらわしたと述べ、近田ら¹⁸も1日1.5g 投与例で、この線を20日30g とし、中野・田口¹⁸もこ

の線を60gとしている。われわれのPR 5例は、最短38日28.5g(症例17) 最長51日38.25g(症例1, 12)にて効果があらわれている。したがって本坐剤では、40日(30g)~80日(60g)が有効か否かを決定する限界と考えてよからう。

副作用について古川ら¹⁰⁾は、経口剤の場合より少なく、30g以上用いてもなんら副作用が認められなかった症例が68.5%あったとしている。この場合おもな副作用は、食欲不振18.2%、嘔気・嘔吐14.7%、下痢11.3%、口内炎11.3%であったという。われわれの場合においては、20例中6例(30%)に副作用が認められ、その内容は、古川らのとはほぼ同じであったが、貧血、血小板減少およびGOT、GPTの軽度上昇という、いわゆる骨髄抑制および肝機能障害が3例に認められた。これは、われわれが治療の対象としている症例がほとんど高齢者であるためと思われる。3例中1例にのみ輸血を必要としたが、他の2例においては、特別の治療を必要としなかった。

以上のごとく、Tegafur坐剤は、膀胱腫瘍症例に対して単独で用いてもある程度の効果が期待でき、副作用もそれほど重篤でないゆえ、注意して用いれば、比較的長期投与を外来通院にておこなうことが可能と思われる。また経口摂取不可能な症例にも用いる。したがって本剤は、術前および術後のadjuvant chemotherapyにもっとも適した抗癌剤のひとつと考えられ、またimmunopotentiatorおよび膀胱内注入療法との併用をおこなえば、進行膀胱癌に対してもかなりの治療効果を期待しうらと思われる¹⁵⁾。

結 語

1. 膀胱腫瘍20例(TaNxMo 8例, T1NxMo 5例, T2NxMo 3例, T3aNxMo 1例, T3bN2Mo 1例, T3bNxMo 1例, T4NxMo 1例)に750mg Tegafur坐剤1個を連日23~161日(平均47.45日)を投与した。投与総量は17.25~120.75g(平均34.45g)であった。

2. 斉藤・小山班の固形がん化学療法直接効果判定基準にもとづき効果判定をおこなうと、CR 0例(0%)、PR 5例(25%)、MR 3例(15%)、NC 10例(50%)、PD 2例(10%)で、Response rate(奏効率)は25.0%であった。

3. 20例中6例(30%)になんらかの副作用が認められた。すなわち全身倦怠感4例(20%)、食欲不振3例(15%)、下痢1例(5%)、浮腫1例(5%)、貧血2例(10%)、GOT・GPT上昇1例(5%)および血小板減少1例(5%)が認められた。しかし、

これら副作用も投薬の休止および保存的療法にて消滅した。

文 献

- 1) Giller SA, Zhuk RA, Lidak MJ and Zidermane AA: Patent Specification. 1: 168, 391
- 2) 藤田 浩: Bioassay 法による抗癌剤の体内分布、排泄、不活性化の特性について。総合臨床 20: 1350~1359, 1971
- 3) 藤田 浩・小川カツイ・沢部孝昭・木村禧代二: NI-(2'-tetrahydrofuryl)-5-fluorouracil (FT-207) の体内分布。癌の臨床 18: 911~916, 1972
- 4) 藤田 浩・小川カツイ・沢部孝昭・木村禧代二: NI-(2'-tetrahydrofuryl)-5-fluorouracil (FT-207) の代謝。癌の臨床 18: 917~922, 1972
- 5) 赤沢 明・渡辺信夫・安田行寛・福永育史・清水史郎・矢野圭介・古河 宏・近田千尋: 1-(2-tetrahydrofuryl)-5-fluorouracil のラット直腸吸収におよぼす坐剤基剤の影響。薬剤学 34: 47~53, 1974
- 6) 藤井節郎・奥田拓道・赤沢 明・安田行寛・川口安郎・福永育史・西川栄郎: 制癌剤 1-(2-tetrahydrofuryl)-5-fluorouracil (FT-207) の生体内運命(第3報)直腸内投与による吸収、体内分布、排泄および代謝。薬学雑誌 95: 732~740, 1975
- 7) 都田慶一・三品輝男・荒木博孝・藤原光文・小林徳郎・渡辺 決: FT-207 坐剤の泌尿器悪性腫瘍への応用に関する基礎的研究。泌尿紀要 24: 55~58, 1978
- 8) 三品輝男・都田慶一・荒木博孝・藤原光文・小林徳郎・渡辺 決: 進行膀胱癌の化学療法。泌尿紀要 24: 541~546, 1978
- 9) 日本泌尿器科学会・日本病理学会: 第2部病理学的事項、膀胱癌の組織学的分類、泌尿器科・病理膀胱癌取扱い規約、第1版、p.62 金原出版株式会社、東京・大阪・京都、1980
- 10) 小山善之: 固形がん化学療法直接効果判定基準、癌化学療法・癌免疫療法の効果判定基準と制癌剤開発。斉藤達雄編、p.28. サイエンスフォーラム、東京、1981
- 11) 安田行寛・東郷常夫・采見憲男・渡辺昭治・幡磨耕介・鈴江崇志: Bioassay 法による制癌剤 NI-(2-tetrahydrofuryl)-5-fluorouracil (FT-207) の体内分布、排泄、代謝。Chemother 21: 1171~1178, 1973

- 12) 藤井節郎・奥田拓道・戸出英輝・渡辺信夫・多比良和基・橋本貞夫：制癌剤 1-(2-tetrahydrofuryl)-5-fluorouracil (FT-207) の生体内動態(1) 吸収, 体内分布および排泄. 応用薬理 8 : 589~595, 1974
- 13) Heidelberger C, Kaldor G, Mukherjee KL and Danneberg PB: Studies on fluorinated pyrimidines XI. in vitro studies on tumor resistance. *Cancer Res* 20 : 903~909, 1960
- 14) 木村禧代二・仁井谷久暢・坂井保信・近田千尋・下山正徳・坂野輝夫・井深田鶴子・湊啓輔・竹中武昭・佐々木常雄・井上雄弘：抗癌剤の殺腫瘍細胞作用形式とその投与方法に関する知見. 日本臨床 33 : 96~106, 1975
- 15) Mishina T, Watanabe H, Fujiwara T, Kobayashi T, Maegawa M, Nakao M and Nakagawa S: Immunotherapy for Advanced Bladder Cancer Using FT-207, Adriamycin and OK-432. *Tohoku J exp Med* 138 : 161~165, 1982
- 16) Karnofsky DA: Clinical evaluation of anticancer drugs, in *Cancer Chemotherapy. Gann Monograph* 2 : 223~234, 1967
- 17) 近田千尋・坂井保信・坂野輝夫：抗癌剤の経口投与と直腸内投与 FT-207 の経口投与, FT-207 坐剤の直腸内投与を中心に. 医療 29 : 94~103, 1975
- 18) 中野陽典・田口鉄男：共同研究による FT-207 坐剤の臨床成績. 癌と化学療法 2 : 75~82, 1975
- 19) 古川喜一郎・加藤量平・花岡正儀：共同研究による フトラフル 坐剤の臨床成績. 癌と化学療法 3 : 983~990, 1976

(1983年4月14日迅速掲載受付)