

進行膀胱癌の化学療法

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・都田慶一

荒木博孝・藤原光文

小林徳朗・渡辺 決

CHEMOTHERAPY FOR ADVANCED BLADDER CANCER

Teruo MISHINA, Keiichi MIYAKODA, Hirotaka ARAKI,

Terufumi FUJIWARA, Tokuroh KOBAYASHI

and Hiroki WATANABE

*From the Department of Urology, Kyoto Prefectural University of Medicine**(Director: Prof. H. Watanabe M. D.)*

1) 1.5 g Futraful suppository was administered daily to 6 patients with advanced bladder cancer. They were 2 cases in stage B₂-C and 4 cases in stage D. The total dose ranged from 40.5 to 295.5 g. OK-432 was used simultaneously in 3 patients, and OK-432 with adriamycin instillation was used in 1 patient.

2) According to Karnofsky's criteria, 1 case was judged as 1-A and 2 cases as 1-B, therefore total effective rate was 50%.

3) Pancytopenia and stomatitis were observed in 1 case, while leukopenia in another 1 case but recovery from these side effects was achieved after the cessation of Futraful suppository with suitable treatment.

緒 言

1968年 S. A. Hiller ら¹⁾により合成された新しい抗悪性腫瘍剤 1-(2-tetrahydrofuryl)-5-fluorouracil (FT-207) は 5-fluorouracil (5-Fu) の masked compound で、血中および組織中（おもに肝臓）でその active form である 5-Fu に徐々に変換され、長時間その濃度を保ち、抗腫瘍効果を発揮する²⁻⁴⁾といわれている。

本剤の経直腸的吸収については赤沢ら⁵⁾および藤井ら⁶⁾により検討され、FT-207 を坐剤として投与した場合、血中への吸収はきわめて良好で、経口投与以上に FT-207 ならびにこれから転換された 5-Fu などの活性物質が血中に長時間高濃度に検出されることがわかった。さらに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、経口投与に比し肝臓以外の各臓器内への移行が多く、副作用が少ないことも明らかにされた。

われわれ⁷⁾も動物実験および臨床例において FT-207 坐剤の経直腸的吸収について検索した結果、経静脈性および経リンパ行性に本剤が吸収され、膀胱壁、膀胱腫瘍およびその所属リンパ節内に多量の FT-207 および 5-Fu が移行することが判明し、本坐剤が進行膀胱癌治療に有効な薬剤であると結論した。

今回進行膀胱癌6例に本坐剤を基調とした化学療法をおこない、良好な成績を得たので報告する。

対象症例および投与方法

対象症例：対象とした症例は、1977年4月から1977年10月までに京都府立医科大学 付属病院 泌尿器科に入院した6例の進行膀胱癌で、その浸潤度別内訳は stage B₂-C 2例、stage D 4例であった。なお浸潤度判定は、膀胱鏡、排泄性腎盂造影、重複膀胱造影、腰麻下双手診、骨盤動脈造影および経直腸的超音波断層法によりおこなった。

投与方法：1個 750 mg FT-207 含有坐剤を1日1

回2個あて連日投与した。FT-207 坐剤投与日数は最短27日、最長197日におよび、投与総量は40.5~295.5 gであった。

2例にはFT-207 坐剤単独療法、3例にはFT-207 坐剤と非特異性免疫増強剤OK-432の併用療法、残り1例にはFT-207 坐剤にOK-432投与とadriamycin 1日40 mg連日20回の膀胱内注入の併用療法をおこなった。

治療効果判定は、自覚症状、膀胱鏡、膀胱造影および経直腸の超音波断層法により得られた成績を参考にして、Karnofskyの判定規準⁹⁾によりおこなった。

副作用のチェックには、治療経過中の自覚および他覚症状と、毎週1回の末梢血RBC, WBC, Ht, platelets, および血清BUN, creatinine, Na, K, Cl, GOT, GPT, ALPの測定結果を指標とした。

臨床成績

進行膀胱癌6例の治療成績についてはTable 1に一括表示した。Karnofskyの判定規準に従うと、FT-207 坐剤単独例ではI-A 1例、I-B 1例となり、FT-207 坐剤とOK-432併用例では0-0 1例、0-C 2例となり、FT-207 坐剤とOK-432とadriamycin膀胱内注入との併用例ではI-B 1例となった。すなわち6例中0-C以上は5例(83%)、I-A以上は3例(50%)でI-A以上を有効とすると有効率は50%であった。Case 2およびCase 6の治療経過について詳述する。

Case 2: 無症候性血尿にて1977年4月13日当科受診。内視鏡にて膀胱三角部および後壁に母指頭大1個、小指頭大2個計3個のsolid sessile tumorを認めた。諸検査によりstage B₂~C, grade IIのtransitional cell carcinomaと判明し、5月11日TURbtを施行した。1977年6月21日、内視鏡にて再び前回腫瘍の存在した三角部に小指頭大のsolid sessile tumor

を認めた。asthmaがあり、腰麻も不可能とのことで6月21日よりFT-207 坐剤2個(1,500 mg含有)の連日投与をおこなった。坐剤投与後70日目(8月29日)の内視鏡検査では腫瘍は消失し同部のbiopsyにて腫瘍細胞を認めなかった。また全投与期間を通じて認むべき副作用は発生しなかった。1977年12月末の内視鏡検査でも腫瘍の再発は認められていない。

Case 6: 1977年6月1日頻尿と下腹部腫瘍を主訴として来院。下腹部に恥骨上3横指にわたる表面不整、石様硬度で移動性のない腫瘍を触れ、内視鏡的には膀胱左半分以上を占めるsolid sessile tumorを認めた。諸検査により膀胱原発の腺癌でstage Dと判明し、6月21日よりFT-207 坐剤2個(1,500 mg含有)の連日投与および6月28日よりOK-432の連日筋注をおこなった。OK-432の投与法は0.2 KEから開始して5.0 KEを維持量とした。また9月に入ってから、adriamycinの1回40 mg膀胱内注入療法を連日20回おこなった。これらの治療経過をFig. 1に示した。治療開始2カ月後に下腹部腫瘍は1横指となり、4カ月後には触れなくなった。経直腸の超音波断層法で治療効果をみると、Fig. 2のごとくであった。すなわち治療前には、左膀胱半分を占め膀胱壁を貫通して骨盤壁に達する腫瘍エコー像がみられたが、治療2カ月後にはまず膀胱外腫瘍エコー像の著明な縮小が現われ、治療4カ月後には膀胱内外腫瘍エコー像が消失し、わずかに膀胱壁内に腫瘍エコー像が残存するのみとなっている。治療前後の膀胱造影でも(Fig. 3), 治療前に膀胱左半分に認められた陰影欠損像は、治療4カ月後にはかなり縮小していることがわかる。治療経過中のhumorally mediated immunological responsivenessを、 α_2 -globulinと γ -globulinの変動により、またcell-mediated immunological responsivenessを、PPDおよびPHA skin test, PHAによるstimulation index (S. I.) およびperipheral blood lymphocytes

Table 1. FT-207 坐剤投与症例

氏名	年齢	性	組織	Stage	治療法	治療効果	副作用	転帰
1 山○正○	64	♂	tr.c.c.*	B ₂ ~C	FT-207 (27日) 40.5 g	I-A	—	軽快
2 田○市○	82	♂	tr.c.c.	B ₂ ~C	FT-207 (98日) 147 g	I-B	—	治癒
3 小○政○	80	♂	tr.c.c.	D	FT-207 (39日) 58.5 g OK-432	0-C	—	1.5カ月後死亡
4 倉○千○	85	♀	tr.c.c.	D	FT-207 (69日) 103.5 g OK-432	0-C	—	2.5カ月後死亡
5 岸○い	78	♀	tr.c.c.	D	FT-207 (59日) 88.5 g OK-432	0-0	pancytopenia	2.5カ月後死亡
6 白○志○	71	♀	adeno.c.**	D	FT-207 (197日) 295.5 g OK-432, ADM	I-B	leucocytopenia	軽快

*tr.c.c.: transitional cell carcinoma. **adeno.c.: adenocarcinoma

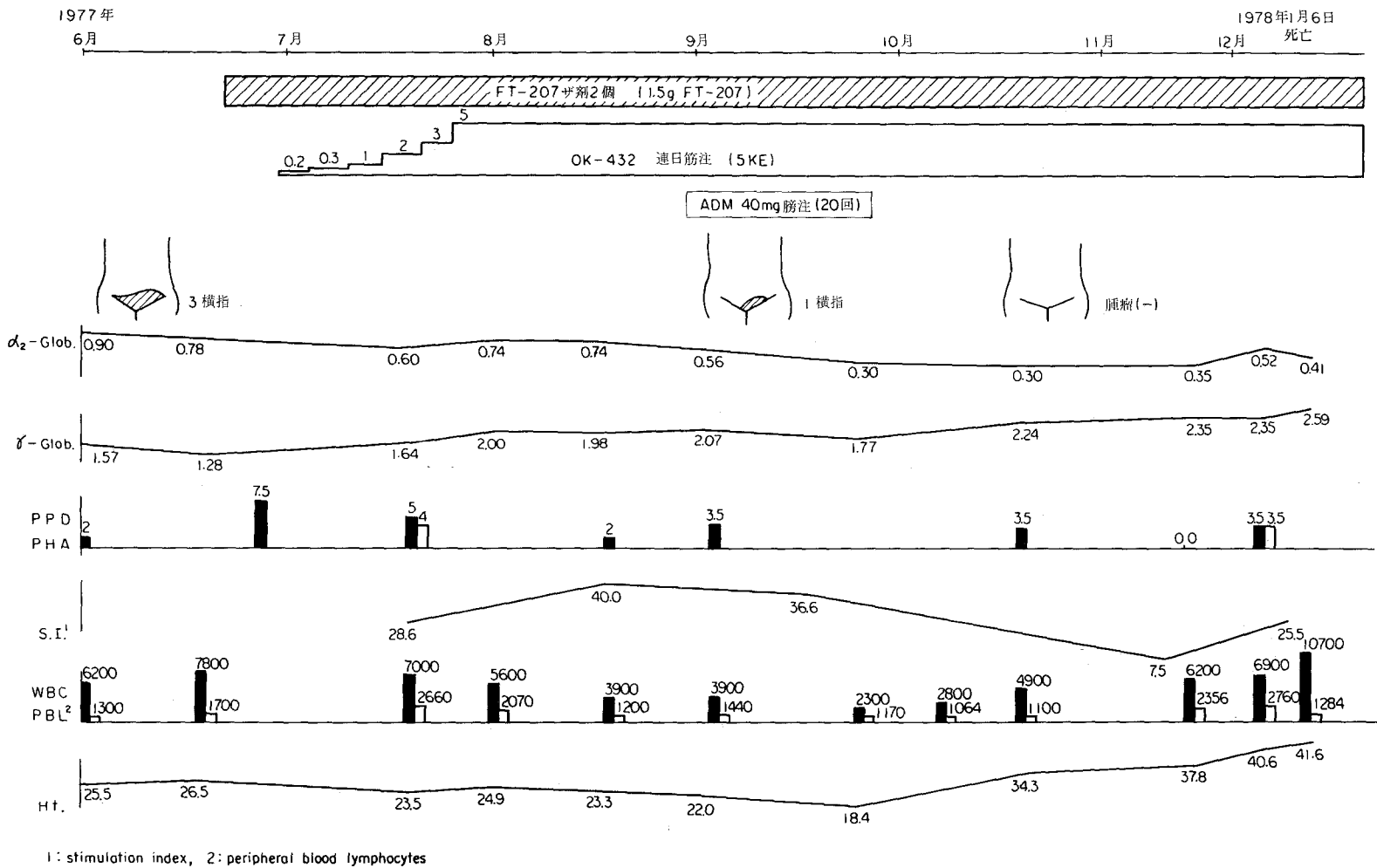
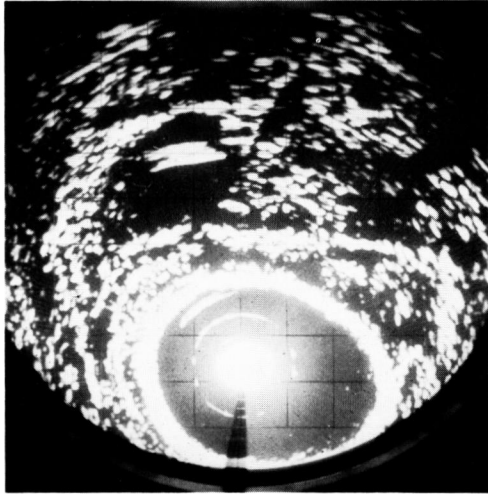
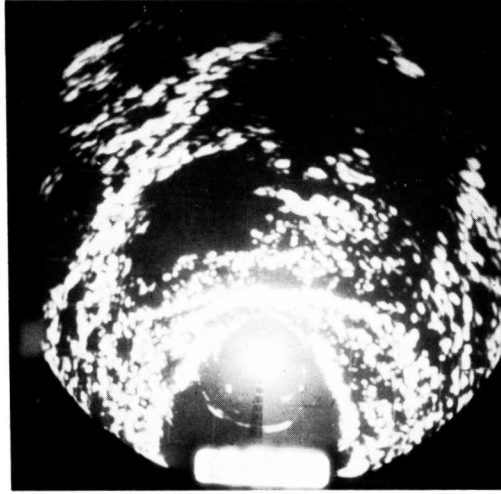


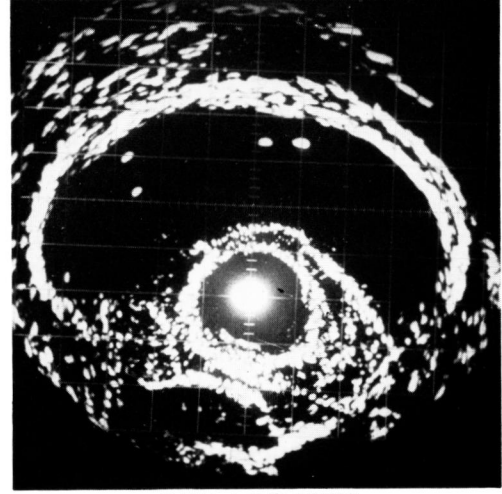
Fig. 1. Case 6 の治療経過



治療前 USTG



治療2ヵ月後 USTG



治療4ヵ月後 USTG

Fig. 2. Case 6 の経直腸的超音波断層像 (USTG) による治療経過



治療前 CG



治療4ヵ月後の CG

Fig. 3. Case 6 の治療前および治療4ヵ月後 CG

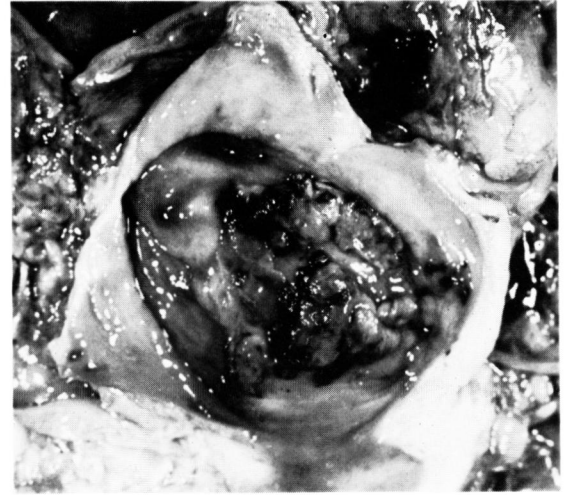


Fig. 4. Case 6 剖検時膀胱剖面

(PBL)の変動により観察したところ、 α_2 -globulinの低下、 γ -globulinの増加、S.I.の増加は認められたが、PPDおよびPHA skin testとPBLには変動はみられなかった。すなわちこれらの治療によって、ある程度の免疫増強作用はあったものと考えられる。

自覚的には認むべき副作用はなく、血液検査にて貧血および軽度の白血球減少がみられたが輸血により改善し、liver dysfunctionおよびrenal dysfunctionなどの副作用は認められなかった。

本症例は残念ながら1978年1月4日より40°Cの発熱をきたし、1月5日意識消失と髄膜刺激症状を呈し、1月6日死亡した。剖検にて腫瘍の遠隔転移は認められず、膀胱腫瘍もFig. 4に示したごとく、超音波所見と全く同じく、膀胱壁に限局するのみであった。死因はviral encephalomyelitisであった。

その他の4症例における副作用についてみると、Case 5においてFT-207坐剤投与15日目にstomatitisがみとめられ、同時にpancytopeniaが現われたが、1カ月の休業および加療により回復し、その後44日間FT-207坐剤連日投与可能であった。他の3症例(Case 1, 3, 4)においては何ら認むべき副作用はなかった。

考 察

すでに冒頭で述べたごとく、FT-207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に長時間高い血中濃度を維持し^{3,9,10)}、徐々に生体内でactive formである5-Fuに変換されるため、5-Fuとしても長時間にわたり高い血中濃度が得られる^{3,9,10)}。一方、5-Fuは主としてthymidilate synthetase 阻害作用を介してDNA合成を障害することにより抗腫瘍性を発揮する^{4,11)}が、その作用様式はDNA合成期の細胞に特異的に作用し、したがってtime dependentでしかもcytostaticである¹¹⁾。

このようにFT-207の殺腫瘍細胞型式はtime dependentであるから、分割経口投与法が最も理想的と考えられてきた¹²⁾が、経口投与の場合、吸収されたFT-207は門脈系に入り、肝においてかなりの部分が非活性物質に代謝される^{4,9)}。これに対し、経直腸的投与をおこなった場合、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、FT-207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⁾。

藤井らは経口投与より直腸内投与の方がFT-207の血中濃度が高いと報告している⁶⁾。われわれの検討結果⁷⁾で臨床例においてFT-207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FT-207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倍を示した。

以上のような根拠から進行膀胱癌6例に本坐剤を用いた結果、0-C以上5例(83%)、I-A以上3例(50%)という良好な結果が得られた。

他臓器の癌におけるFT-207坐剤の効果をみると、近田ら(1975)¹³⁾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%以上の腫瘍縮小がみとめられたと述べている。大阪癌化学療法研究会(1975)¹⁴⁾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の判定規準により0-C以上35例(27.3%)、I-A以上32例(25%)の効果を認めた。そして1日の投与量別に日本癌治療学会の効果判定規準表1により効果をみると、1g, 1.5g, 2gの3投与方式でそれぞれ32.1%, 21.5%, 57.5%の有効率であったと述べている。また古川ら(1976)¹⁵⁾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体重あたりの投与量に関係せず、ほとんどが3週間以内に現われたと述べている。三沢ら(1976)¹⁶⁾は6例の癌にFT-207坐剤1.5gを朝夕に分け連日投与し、同時にOK-432を併用した結果、0-C 3例、I-A 1例と良好な結果を得、FT-207のcytotoxic actionとOK-432のhost-mediated actionの両者が作用しあって良好な結果をもらったのではないかと示唆している。

われわれの治療成績を今述べた諸家の成績と比較した場合、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があるが、明らかにわれわれの治療効果の方が勝っているといえる。

これはわれわれの基礎的検討で得られたごとく、FT-207坐剤の吸収は血行性のみならず経リンパ行性にもおこなわれ、そのリンパ行性吸収経路が膀胱の所属リンパ節と一致すること、膀胱腫瘍内にFT-207のactive formである5-Fuが血中の4倍も検出されることと関係していると考えられる。

次にわれわれの成績からOK-432との併用療法についてみると、Case 3, 4, 5についてはとくにその意義が認められないが、Case 6においては臨床効果と諸検査成績の推移よりOK-432による免疫増強作用がうかがわれそうである。またこの症例においては、adriamycin膀胱内注入併用もおこなっているが、これも膀胱内腫瘍縮小にある程度関与したものと考えら

れる。

さて FT-207 坐剤の効果発現時期について考察すると、古川ら¹⁵⁾は投与開始後 4 週まで (総量 42 g) に 95.2%が、3 週まで (31.5 g) に 80.9%が効果をあらわしたと述べている。中野ら¹⁴⁾はこの線を 60 g とおき、また近田ら¹²⁾も 1.5 g/日投与例で 20 日 30 g としている。われわれの有効 3 例中 2 例は 1 カ月以内 (45 g) に効果があらわれているが、1 例は 2 カ月目 (75 g) ではじめて効果が認められている。したがって本坐剤は、3 週 (30 g) ~ 8 週 (75 g) が有効か否かを決定する限界と考えられる。

副作用は古川ら¹⁵⁾によれば経口剤より少なく、30 g 以上用いても何ら副作用を認めなかった症例が 68.5% に達したとしている。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 6 例中では 2 例に副作用が認められ、1 例には pancytopenia と stomatitis、1 例には軽度の leukopenia がみられたが、いずれも加療により回復した。

以上のごとく、FT-207 坐剤は進行膀胱癌に対する緩解導入および維持療法として長期にわたり用いることができ、副作用も少なく、経口摂取困難な症例にも投与でき、外来治療も可能なので、進行膀胱癌の化学療法の目的には最も優れた薬剤であろうと考えられる。

なおわれわれは現在 stage D の進行膀胱癌 7 例に 1 g FT-207 坐剤朝夕 1 個の連日投与を試み、良好な成績を収めつつあるが、その成果については別の機会に報告する予定である。

結 語

1) 進行膀胱癌 6 例 (stage B₂-C 2 例, stage D 4 例) に 750 mg FT-207 坐剤 2 個を連日 27 日~197 日投与した。2 例は FT-207 坐剤単独療法、3 例は OK-432 との併用療法、1 例は OK-432 と adriamycin 膀胱内注入の併用療法をおこなった。

2) Karnofsky の判定規準にもとづき効果判定をおこなうと、0-0 1 例、0-C 2 例、I-A 1 例、I-B 2 例で、I-A 以上を有効とすると有効率 50%であった。

3) 6 例中 1 例に pancytopenia と stomatitis が、1 例に軽度の leukopenia の発生が認められたが、治療により消失した。

本論文の要旨は第 2 回泌尿器がん化学療法研究会学術集会 (1977, 11, 4, 於西宮) および第 27 回 日本泌尿器科学会中部連合地方会 (1977, 11, 6, 於西宮) において報告した。

文 献

- Hiller, S. A., Zhuk, R. A., Lidak, M. J., Zidermane, A. A.: Patent Specification, 1168391.
- 藤田 浩: 総合臨床, 20: 1,350, 1971.
- 藤田 浩・小川カツイ・沢部孝昭・木村禧代二: 癌の臨床, 18: 911, 1972.
- 藤田 浩・小川カツイ・沢部孝昭・木村禧代二: 癌の臨床, 18: 917, 1972.
- 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: 薬剤学, 34: 47, 1974.
- 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: 薬学雑誌, 95: 732, 1975.
- 都田慶一・三品輝男・荒木博孝・藤原光文・小林徳朗・渡辺 決: 泌尿紀要, 24: 55, 1978.
- Karnofsky, D. A.: Clin. Pharmacol. and Ther., 2: 709, 1961.
- 安田行寛・東郷常夫・采見憲男・渡辺昭治・幡磨耕介・鈴江崇志: Chemother., 21: 1,171, 1973.
- 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: 応用薬理, 8: 589, 1974.
- Heidelberger, C., Kaldor, G., Mukherjee, K. L. and Danneberg, P. B.: Cancer Res. 20: 903, 1960.
- 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: 日本臨床, 33: 1,862, 1975.
- 近田千尋・坂井保信・坂野輝夫: 医療, 29: 612, 1975.
- 中野陽典・田口鉄男: 癌と化学療法, 2: 75, 1975.
- 古川喜一郎・加藤量平・花岡正儀: 癌と化学療法, 3: 193, 1976.
- 三沢信一・大熊誠太郎・井出 透・沢井公和・滝野辰郎・増田正典・森田益次・阿部達生・川井啓市・奥田庚三・大川原康夫・和田浩一郎: 日癌治, 11: 535, 1976.

(1978年5月19日受付)