

膀胱腫瘍に対する膀胱保存手術後の 1-hexylcarbamoyl-5-fluorouracil (HCFU) および HCFU と 2.5-di-O-acetyl-D-glucaro (1-4) (6-3) dilactone (SLA) の再発予防効果の検討

大阪市立大学医学部泌尿器科学教室

(主任：前川正信教授)

和田 誠次, 安本 亮二

岸本 武利, 前川 正信

和泉市立病院泌尿器科 (部長：川喜多順二)

川 喜 多 順 二

大阪市立十三市民病院泌尿器科 (部長：森川洋二)

森 川 洋 二

市立伊丹市民病院泌尿器科 (部長：山本啓介)

山 本 啓 介

吹田市民病院泌尿器科 (部長：柏原 昇)

柏 原 昇

大阪通信病院泌尿器科 (部長：早原信行)

早 原 信 行

市立豊中病院泌尿器科 (部長：西島高明)

西 島 高 明

大阪鉄道病院泌尿器科 (部長：堀井明範)

堀 井 明 範

大阪市立城北市民病院泌尿器科 (医長：杉本俊門)

杉 本 俊 門

大阪市立北市民病院泌尿器科 (部長：辻田正昭)

辻 田 正 昭

大阪市立住吉市民病院泌尿器科 (医長：千住将明)

千 住 将 明

八尾市立病院泌尿器科 (部長：山口哲男)

山 口 哲 男

大阪市立桃山市民病院泌尿器科 (医長：江崎和芳)

江 崎 和 芳

公立忠岡病院泌尿器科 (医長：梅田 優)

梅 田 優

STUDY OF PREVENTIVE EFFECT OF 1-HEXYLCARBAMOYL-5-FLUOROURACIL (HCFU) OR COMBINATION OF HCFU AND 2.5-DI-O-ACETIL-D-GLUCARO (1-4) (6-3) DILACTONE (SLA) AFTER PRESERVATIVE OPERATION AGAINST BLADDER CANCER

Seiji Wada, Ryoji Yasumoto,

Taketoshi Kishimoto

and Masanobu Maekawa

From the Department of Urology,
Osaka City University Medical School

Junji Kawakita

From the Department of Urology,
Izumi Municipal Hospital

Yoji Morikawa

From the Department of Urology,
Juso Municipal Hospital

Keisuke Yamamoto

From the Department of Urology,
Itami Municipal Hospital

Noboru Kashiwara

From the Department of Urology,
Suita Municipal Hospital

Nobuyuki Hayahara

From the Department of Urology,
Osaka Teishin Hospital

Takaaki Nishijima

From the Department of Urology,
Toyonaka Municipal Hospital

Akinori Horii

From the Department of Urology,
Osaka Hospital of National Railway

Toshikado Sugimoto

From the Department of Urology,
Shirokita Municipal Hospital

Masaaki Tsujita

*From the Department of Urology,
Kita Municipal Hospital*

Masaaki Senju

*From the Department of Urology,
Sumiyoshi Municipal Hospital*

Tetsuo Yamaguchi

*From the Department of Urology,
Yao Municipal Hospital*

Kazuyoshi Ezaki

*From the Department of Urology,
Momoyama Municipal Hospital*

Masaru Umeda

*From the Department of Urology,
Tadaoka Municipal Hospital*

To treat superficial bladder cancer or invasive bladder cancer presenting as a solitary tumor, conservative therapy such as transurethral resection of bladder tumor or partial cystectomy has long been carried out. We studied the effect of 1-hexylcarbamoyl-5-fluorouracil (HCFU), and the effects of the combination of HCFU and 2,5-di-O-acetyl-D-glucaro-(1-4)(6-3) dilactone (SLA) which is an anti- β -glucuronidase agent, for preventive therapy. In the patients treated with HCFU, the recurrence rate was 3.6% and 26.6% one year and two years, respectively, after conservative operation. In the patients treated with both SLA and HCFU, the recurrence rate was lower than in those treated with HCFU one year or more after conservative operation, and a long-term preventive effect was expected for nondrinkers.

(Acta Urol. Jpn. 38: 19-24, 1992)

Key words: 1-hexylcarbamoyl-5-fluorouracil, Bladder cancer

緒 言

膀胱腫瘍はわが国では尿路性器腫瘍中、最も頻度の高いもので、易再発性、多中心性の性格を有し、表在性膀胱腫瘍の約10%は浸潤性腫瘍になると報告されている¹⁾。膀胱という蓄尿器は人体の生命維持に直接関与する器官ではないが、社会活動を行う上では重要な器官ゆえ、表在性腫瘍に対しては経尿道的切除術(TUR)やたとえ浸潤性腫瘍であったとしても異型度がよく、単発腫瘍では膀胱部分切除術といった保存的手術がよくなされてきた。

ところで、前述したごとく膀胱腫瘍では再発率が非常に高いことより BCG²⁾ や各種抗癌剤膀胱内注入療法³⁻⁵⁾ や 5-FU⁶⁾ などの内服薬剤療法の再発予防効果が検討され、種々報告されている。

今回、脂溶性が高いため腫瘍組織への移行性が良く、また、自然分解により徐々に 5-FU に変換されるため、血中・リンパ液中・腫瘍組織内濃度が高く、かつ持続性に優れるという HCFU (ミフロール®)⁷⁾ の膀胱腫瘍再発予防効果および HCFU と SLA (グルカロン®) 併用効果について検討した。

研究 方 法

まず HCFU の膀胱腫瘍に対する再発予防効果を検討した。1982年4月より3年間に本研究に参加した12施設において膀胱癌保存的手術を受けた57例を対象

症例とした。

対象症例のプロトコルは以下に示す通りとした。

- 1) 膀胱癌保存的手術後の症例
- 2) PS grade 0~3 の症例
- 3) 肝機能、骨髄機能に高度の障害のない症例
- 4) 重篤な合併症のない症例
- 5) HCFU の最低投与期間 4 週間

手術の内分けは TUR-bt 49例、膀胱部分切除術 8例であった。異型度別では low grade (G0, G1) 7例、high grade (G2, G3) 50例で、HCFU の一日投与量は 300~600mg であった。

つぎに HCFU と SLA の併用効果については 1985年4月より厳密を期すため、上記の1)~5)の条件をみたす87例を封筒法により、A群またはB群に1対2の比率で割り振った。

A群は術後経口摂取可能な時期より、HCFU を1日量 300~600mg および SLA 1日量 1,125mg を連日経口投与した。一方B群は HCFU 300~600mg を可能なかぎり長期間連日経口投与した。

効果判定は HCFU の膀胱腫瘍再発予防効果および HCFU と SLA の併用効果の検討については、生存率および非再発率を Kaplan-Meier 法によって算出し、比較検討した。後者の生存率および非再発率の差の検定は Log-Rank test を採用した。

成 績

1. 解析症例

集積された症例はすべて対象症例の条件を満たしていた。また薬剤の投与がプロトコールのごとく、4週間以上行われたものは解析対象としたところ、登録例全例がこの条件を満たしていた。従って、再発予防効果については57例、HCFU と SLA の併用効果についてはA群34例、B群53例計87例を解析対象とした。

2. 背景要因の検討

封筒法 study を試みた HCFU と SLA の併用についてのみ検討した結果は、Table 1 に治療成績に関係すると考えられる各種の背景要因の分布について示した。性別では男性が多く、男性が69%、女性が31%であった。全体の平均年齢は66.8歳、A群は67.8歳、B群は66.2歳であった。組織型はほとんど TCC であった。一方、grade 別に検討するとA群、B群とも grade 2 症例が最も多く、再発の有無では両群とも初発症例が圧倒的に多く、腫瘍数については両群で単発腫瘍が多かった。stage の明白な部分切除術例11例について stage 別に検討したところ、A群は4例で、うち pT3a 3例、pT3b 1例、B群は7例で、うち pT2 1例、pT3a 4例、pT3b 2例であった。

各背景要因について質的要因は χ^2 -test、量的要因は U-test を用いて両群間の分布差を検定した。その結果、両群間に各要因の分布上の片寄りは認められなかった。

3. 投薬状況

ミフロールの一日投与量はA群は300mg 26例(76%)、400mg 2例(6%)、600mg 6例(18%)、B群は300mg 42例(79%)、400mg 3例(6%)、600mg 8例(15%)であった。

薬剤の平均投与日数はA群は280日、B群は263日であり、ミフロールの平均総投与量はA群は101g、B群は92gであった。投与日数、平均総投与量ともに両群間に差は認められなかった。

4. 副作用

HCFU と SLA の併用効果での検討において副作用は詳細に調べられた (Table 2)

A群に34例中6例(17.6%)、B群に53例中5例(9.4%)に副作用の発現が認められた。

症状別では熱感4例、頻尿3例、嘔気・嘔吐1例、冷汗1例、ふらつき2例であった。これらのうち熱感、嘔気・嘔吐、ふらつきは HCFU に起因すると思われる。これらの副作用については、アルコール飲酒者、非飲酒者とも含まれており、飲酒者においてどれ

Table 1. 背景要因

		A 群	B 群	計	検定
性別	男	23 (68)	37 (70)	60 (69)	N.S.
	女	11 (32)	16 (30)	27 (31)	
年齢	40歳未満	0 (0)	2 (4)	2 (2)	N.S.
	40歳以上	0 (0)	2 (4)	2 (2)	
	50歳以上	9 (26)	10 (19)	19 (22)	
	60歳以上	6 (18)	18 (34)	24 (28)	
	70歳以上	14 (41)	14 (26)	28 (32)	
	80歳以上	5 (15)	7 (13)	12 (14)	
組織型	SCC	1 (3)	1 (2)	2 (2)	N.S.
	TCC	32 (94)	50 (94)	82 (95)	
	その他	1 (3)	2 (4)	3 (3)	
grade	0	4 (12)	9 (17)	13 (15)	N.S.
	1	9 (26)	15 (28)	24 (28)	
	2	18 (53)	23 (43)	41 (47)	
	3	3 (9)	6 (12)	9 (10)	
再発の有無	初発	31 (91)	46 (87)	77 (89)	
	再発	3 (9)	7 (13)	10 (11)	
腫瘍の個数	単発	22 (65)	35 (66)	57 (66)	N.S.
	多発 (5コ未満)	10 (29)	14 (26)	24 (28)	
	(5コ以上)	2 (6)	4 (8)	6 (6)	

() : %

Table 2. 副作用

	A 群	B 群	計
熱感	2	2	4
尿意	1	2	3
嘔気・嘔吐	0	1	1
冷汗	1	0	1
ふらつき	2	0	2

位の頻度で副作用が出現したかははっきりしない。ところで、HCFU にはアルコールとの相互作用があるため患者にはアルコール飲酒は行わないように注意をしたが、飲酒による antabuse 様症状が3例にみられた。しかしながら、重篤な副作用は1例もみられなかった。

5. 生存率および非再発率

生存率を Fig. 1 および Fig. 2 に示した。57例の TUR-bt および膀胱部分切除術における生存率は1年では96.5%、2年では93.0%であった。一方、封筒法にて検討した HCFU と SLA 併用群での生存率については、HCFU 単独治療のB群の2年生存率が89.8%であるのに対し、HCFU に SLA を併用したA群に死亡例は認められず、生存率は100%であった。両群間の生存率の差を Log-Rank test で検定したところ、A群で生存率が高い傾向が認められた ($p=0.0905$)。一方、再発予防効果および HCFU と SLA

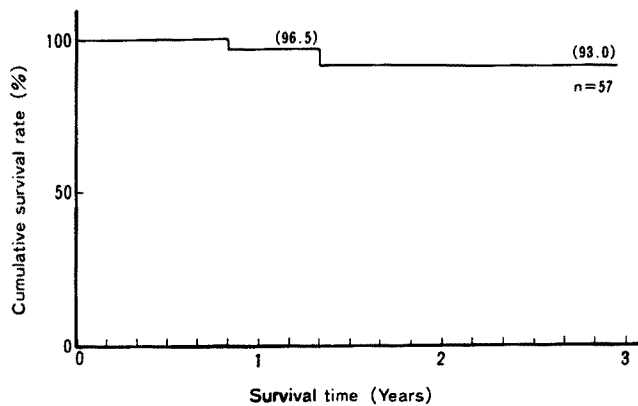


Fig. 1. 生存率

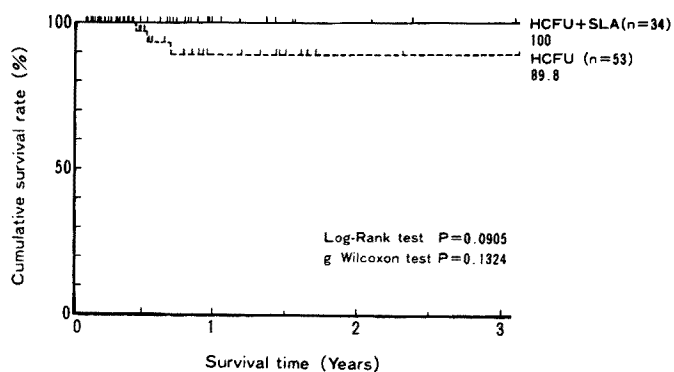


Fig. 2 生存率

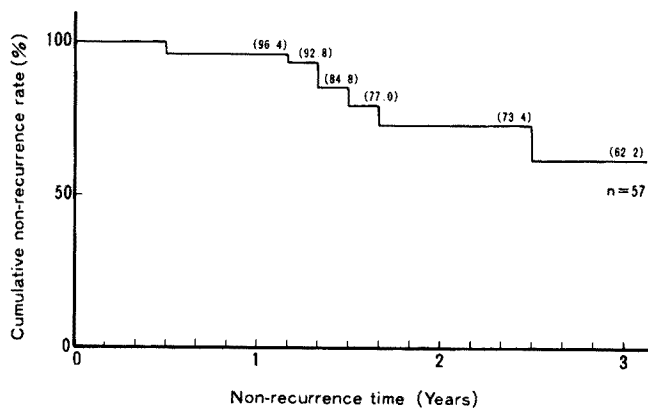


Fig. 3. 非再発率

の併用効果に関する非再発率はそれぞれ Fig. 3 および Fig. 4 に示した。

再発予防効果の HCFU 投与群 57 例については、各主治医により尿細胞診または膀胱鏡検査にて再発予防効果が検討されていたが、HCFU と SLA の併用効果については原則として 3 ないし 6 カ月毎の膀胱鏡

検査にて調べられた。

まず、HCFU 投与群 57 例での 1 年後再発率は 3.6 %、2 年後再発率は 26.6 %、3 年後再発率は 37.8 %であった。一方、HCFU と SLA の併用効果については、A 群で 1 例、B 群で 2 例再発に関する追跡不明例が認められたが、2 年後の B 群の非再発率が 67.1 %で

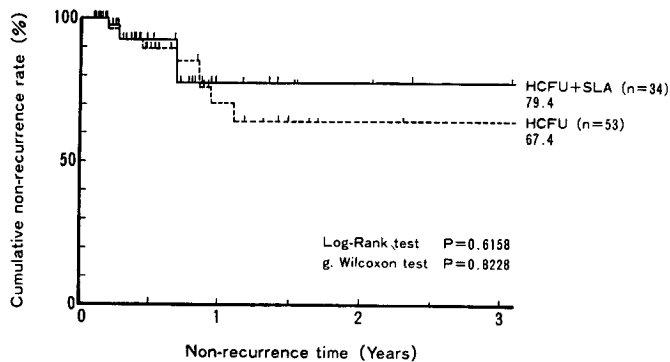


Fig. 4. 非 再 発 率

あるのに対し, A群は79.4%であり, SLA 併用群の非再発率が高い傾向にあるが, Log-Rank test による検定では有意差は認められなかった ($p=0.6158$).

high stage の多かった膀胱部分切除術について生存率および非再発率について検討したところ, 生存率については HCFU, SLA 併用のA群では4例と症例は少ないが, 2年生存率は100%であったが, HCFU 単独投与のB群では7名中, 2年生存者は4名で, 生存率は57.1%であった. 一方, 非再発率についてはA群では2年後の非再発率は50%であるのに比し, B群では42.9%であった.

考 察

膀胱腫瘍の特徴の一つとして, 易再発性, 多中心性をあげることができ, 最近では手術施行時の腫瘍細胞の播種を考慮して膀胱部分切除術症例は減少している.

膀胱腫瘍の再発の一因として腫瘍辺縁上皮細胞の metamorphosis による深部浸潤癌, 転移性癌への変換が挙げられている⁸⁾. それゆえ, 再発予防目的にて thio-TAPE をはじめ各種の抗癌剤の膀胱内注入が試みられてきた³⁻⁵⁾. 最近では, 溶解液として生食の代りに徐放剤の hydroxypropylcellulosum を用いることで, 膀胱内での抗癌剤の長時間の残留が期待でき, 良好な再発予防効果をえている^{9,10)}. また, 経口剤としては従来より β -glucuronidase 活性抑制剤である SLA¹¹⁾ や 5-FU のマスク型誘導体である Tegaful¹²⁾ などが用いられてきた. 今回, 5-FU 系抗癌剤である HCFU のわれわれの施設での膀胱保存手術後の再発予防効果を調べたが, 術後2カ年以内での再発率は1年で3.6%, 2年で26.6%であった. 1年再発率が3.6%と低いのは, 再発のチェックを主治医の判断にて尿細胞診または膀胱鏡検査にて行ったが, 尿細胞診の診断率が低かったためと考えられる. 表在性膀胱腫瘍に

対する TUR や膀胱部分切除術後, まったく再発予防治療を行わなかった場合の再発率は諸家によれば, 1年で18~41%, 2年で32~50%であり¹³⁻¹⁵⁾, HCFU の再発予防効果はあると考えられた. 三崎ら¹⁶⁾によれば, HCFU の再発予防効果は Tegaful 以上であり, さらにHCFU の効果は投与後1年以降に発現する可能性があるとして報告している.

米瀬¹⁷⁾は SLA の効果も時間の経過とともに増大したと報告しているため, 今回さらに HCFU と SLA 併用の再発予防効果を封筒法にて HCFU 単独投与群とで比較した. 再発率は1年未満で差はなかったが, 1年以後併用群で低く (Fig. 4), かつ生存率でも併用群で良好な結果をえた (Fig. 2).

HCFU の副作用については, 今回は HCFU と SLA 併用群および HCFU 単独投与群の87例について調べたが, 11例13%にみられた. 諸家の報告^{16,18)}と同様で熱感, 尿意頻数といった中枢刺激症状は数例でみられた他に, fluoropyrimidine 系薬剤とほぼ同程度に消化器症状がみられた. 飲酒による antabuse 様症状は3例でみられたが, 重篤な副作用は1例もなかった.

西尾¹⁹⁾らによれば, HCFU は経口投与後, 120分まで血中 5-FU 濃度が増加し, 尿中 5-FU 濃度は時間の経過とともに高濃度を維持することより, 臨床的にも十分有用な薬剤と考えられた.

結 語

膀胱保存手術後の術後再発予防に対する HCFU の効果および HCFU と SLA の併用効果について検討し, 以下の結果をえた.

1. 57例の膀胱手術後の再発率は1年3.6%, 2年26.6%であった.
2. 87例を対象として封筒法にて HCFU および SLA 併用群と HCFU 単独群での再発予防効果は,

1年以上で併用群で成績が良好であった。

3. 副作用は13%にみられたが、重篤な副作用は1例もなかった。

文 献

- 1) 垣添忠生, 松本恵一, 鷺巣賢一, ほか: 乳頭状, 表在性膀胱癌の発育, 進展に関する考察. 日泌尿会誌 **78**: 1065-1070, 1987
- 2) Lamm DL: Bacillus Calmette-Guerin immunotherapy for bladder cancer. *J Urol* **134**: 40-47, 1985
- 3) Veenema RJ, Dean AL Jr, Uson AC, et al.: Thiotepe bladder instillations: therapy and prophylaxis for superficial bladder tumors. *J Urol* **101**: 711-715, 1969
- 4) 森山正敬, 窪田吉信, 三浦 猛, ほか: 表在性膀胱癌に対する膀胱内注入療法の実績. 泌尿紀要 **29**: 351-355, 1983
- 5) 九州泌尿器科共同研究会: マイトマイシンC膀胱内注入による膀胱腫瘍の再発防止効果. 西日泌尿 **36**: 535-539, 1974
- 6) 田中敏博, 湯浅 誠, 山本 明, ほか: 膀胱腫瘍における再発予防の検討. 癌の臨床 **32**: 1439-1442, 1986
- 7) 三浦哲夫, 内山武夫, 高橋正道, ほか: 1-hexyl-carbamoyl-5-fluorouracil (HCFU) の物理学的性質および安定性. 医学品研究 **11**: 73-81, 1980
- 8) Hinmann F: The recurrence of bladder tumors. *J Urol* **83**: 294-300, 1960
- 9) 上田公介, 増井靖彦, 岡村武彦, ほか: 膀胱腫瘍に対する粘膜付着性抗癌剤の研究. 日泌尿会誌 **79**: 44-48, 1988
- 10) 安本亮二, 浅川正純, 尾崎祐吉, ほか: Hydroxypropylcellulosum を用いた peplomycin 膀胱内注入療法 薬物動態解析による評価. 日泌尿会誌 **79**: 1765-1768, 1988
- 11) 白石恒雄, 仁平寛己: 膀胱癌再発に対する Diacetyl-glucaro-(1-4)(6-3) dilactone (SLA) 投与の検討. 泌尿紀要 **16**: 586-592, 1970
- 12) 小幡浩司, 村瀬達良, 本多靖明, ほか: 膀胱腫瘍の再発防止に関する研究. 泌尿紀要 **27**: 451-457, 1981
- 13) National bladder cancer collaborative group A (NBCCGA): Surveillance initial assessment and subsequent progress of patients with superficial bladder cancer in a prospective longitudinal study *Cancer Res* **37**: 2907-2910, 1977
- 14) 斎藤 清, 窪田吉信, 高井修道: 膀胱腫瘍の保存的治療後の再発について. 日泌尿会誌 **69**: 373-380, 1978
- 15) 朝日俊彦, 藤田幸利, 池 紀征, ほか: 膀胱腫瘍の再発に関する臨床統計的観察. 第3報 再発防止療法施行群の再発率について. 泌尿紀要 **24**: 1025-1029, 1978
- 16) 三崎俊光, 久住治男, 酒井 晃, ほか: 表在性膀胱腫瘍に対する 1-hexylcarbamoyl-5-fluorouracil (HCFU) および 1-(2-tetrahydrofuryl)-5-fluorouracil (Tegafur) 剤内服による再発防止効果の比較検討. 泌尿紀要 **31**: 1233-1241, 1985
- 17) 米瀬泰行: 膀胱腫瘍への Glucarolactone の臨床的応用—Ⅱ膀胱腫瘍の再発に及ぼす SLA の影響. 日泌尿会誌 **61**: 995-1003, 1970
- 18) 小山善之: 共同研究による新抗癌剤 1-hexylcarbamoyl-5-fluorouracil (HCFU) 錠の phase II study. 癌と化療 **7**: 1181-1190, 1980
- 19) 西尾正一, 岸本武利, 前川正信, ほか: 泌尿器科腫瘍, 特に膀胱腫瘍に対する術後補助化学療法剤として Carmofur (ミフロール®) の効果について. 泌尿紀要 **33**: 295-303, 1987

(Received on April 5, 1991)
(Accepted on September 9, 1991)

(迅速掲載)