

膀胱癌, 腎細胞癌に対する UFT の使用経験

日本医科大学附属第一病院泌尿器科 (部長: 中神義三)

中神 義三・林 昭棟・伊藤 博・平沢 精一

河北総合病院泌尿器科 (科長: 淡輪邦夫)

淡輪 邦夫・藤岡 良彰

関東通信病院泌尿器科 (部長: 小川秀弥)

小川 秀弥・田中 求平

日本医科大学附属第二病院泌尿器科 (部長: 山田記道)

山田 記道・石井 洋二・引間 規夫

CLINICAL EXPERIENCE OF TEGAFUR-URACIL (UFT) AGAINST
BLADDER CANCER AND RENAL CELL CARCINOMA

Yoshizo NAKAGAMI, Tsaw Tung LIN,

HIROSHI ITO and Seiichi HIRASAWA

*From the Department of Urology, First Hospital of Nippon Medical School**(Chief: Dr. Y. Nakagami)*

Kunio TANNAWA and Yoshiaki FUJIOKA

*From the Department of Urology, Kawakita Sogo Hospital**(Chief: Dr. K. Tannawa)*

Hideya OGAWA and Kyuhei TANAKA

*From the Department of Urology, Kantoteishin Hospital**(Chief: Dr. H. Ogawa)*

Norimichi YAMADA, Yoji ISHII and Norio HIKIMA

*From the Department of Urology, Second Hospital of Nippon Medical School**(Chief: Dr. N. Yamada)*

The safety of prolonged administration of UFT in which tegafur and uracil were mixed in a ratio of 1 : 4 in molar fraction was studied in 44 cases of bladder cancer and 10 cases of renal cell carcinoma. Daily doses of UFT were 300–600 mg, and average total doses administered were 102.0 g for bladder cancer and 116.6 g for renal cell carcinoma cases.

Incidence of adverse effects were 25.0% in bladder cancer and 18.5% in renal cell carcinoma cases. Anorexia, nausea, vomiting and decrease in WBC were observed, but rates of having discontinued the administration of UFT were very low, being 9.1% in bladder cancer and 10.0% in renal cell carcinoma.

Thus, UFT was considered to be tolerable during prolonged use in bladder cancer and renal cell carcinoma and also a drug in which more usefulness is expected in multidisciplinary treatments in future.

Key words: Bladder cancer, Renal cell carcinoma, UFT

はじめに

1-(2-tetrahydrofuryl)-5-fluorouracil (以下 FT と略す) は, 5-fluorouracil (以下 5-FU と略す) の masked compound として, 生体内ではおもに肝で中間代謝産物を経て徐々に 5-FU となり, thymidylate synthase と不可逆的に結合して DNA 合成を阻害する¹⁾. Uracil は 5-FU の体内での分解を阻害し腫瘍内濃度を上昇させることにより FT の抗腫瘍効果を増強させる作用があり, FT と uracil の比率が 1 : 4 の時, 腫瘍内と血液中の 5-FU 濃度比が最大となることが明らかとなった^{2,3)}. これらの結果から FT と uracil をモル比で 1 : 4 に配合した UFT が開発された.

そこで今回われわれは UFT を泌尿器科領域の悪性腫瘍患者に投与したので, その臨床成績について報告する.

対象および方法

1. 対象症例

対象は, 1984年1月より1985年12月までの間に共同研究4施設で加療した膀胱癌44例, 腎癌10例, 合計54例である.

2. 投与方法

UFT は FT-207 量として1日 300~600 mg を可及的に長期間を目標とし, 分割経口投与した.

成績

1. 背景因子

本研究における膀胱癌, 腎癌の背景因子は下記の通である.

(1)膀胱癌

性別は男性33例, 女性11例であり平均年齢は59.8歳であった. T分類では Tis から T₂ までの表在性膀胱癌が34例で大多数を占めていたが肺に転移のある症例も2例あった.

手術の有無別では高齢のため手術非施行例が6例あり, 化学療法として MMC, TY 勝注または CDDP 静注を施行した. 手術施行例は38例で術式の内訳では TUR が27例と多数を占めていた.

また組織分類では TCC が39例と最も多く, 寛解導入療法では CAP (CDDP, ADM, EX) CDDP 単独および MMC 勝注, 静注施行例がそれぞれ4例, 5例, 7例であった (Table 1).

(2)腎細胞癌

性別の内訳は男性6例, 女性4例であり平均年齢は

Table 1. 背景因子 (膀胱癌).

●性別		●術式	
男性	33	TUR	27
女性	11	TUF	3
		部分切除	5
●年齢		膀胱全摘	2
30才以下	0	SVR	1
31~40	7		
41~50	5	●組織分類	
51~60	11	TCC	39
61~70	8	TCP	3
71~80	10	TCC>AC	1
80才以上	3	TCC+SC	1
平均59.8才			
●T分類		●異型度	
Tis	5	0	2
Ta	3	I	13
T ₁	18	I~II	1
T ₂	8	II	18
T ₃	6	II~III	1
T ₄	3	III	8
Tx	1	不明	1
		●寛解導入使用薬剤	
●転移部位		CAP	4
肺	2	CDDP	5
		MMC勝注	2
●合併症		MMC静注	5
有*	2	CQ.TY勝注	1
無	42		
*ネフローゼ, 高血圧,			
各1例			
●手術			
有	38		
無*	6		
*MMC勝注3例,			
TY勝注2例,			
CDDP静注1例			

63.4歳であった. 手術の有無別では全例手術を施行しており術式は腎摘出であり, 寛解導入使用薬剤では PLM, VCR などが使用されていた (Table 2).

2. UFT 投薬状況

膀胱癌に対する UFT 1日投与量は 300 mg が症例の88.6%を占めていた. 膀胱癌, 腎細胞癌への平均投与期間はそれぞれ318.1日, 287.8日で, 最長症例は577日, 576日に及んだ. また平均総投与量は膀胱癌, 腎細胞癌に対しそれぞれ 102.0 g, 116.6 g であった. なお腎細胞癌に対し, UFT を1日 600 mg にて3例投与していたが, そのうち1例は食欲不振, 悪心・嘔吐のため 300 mg に減量し継続投与した (Table 3).

3. 副作用

(1)膀胱癌

UFT の投与を受けた44症例中11例 (25.0%) に副

Table 2. 背景因子 (腎細胞癌).

●性別		●合併症	
男性	6	有	0
女性	4	無	10
●年齢		●手術	
40才以下	0	有	10*
41~50才	2	無	0
51~60才	3	* 全例腎摘出	
61~70才	2		
71~80才	3		
平均63.4才			
●T分類		●組織分類	
T ₁	1	mixed subtype	3
T ₂	6	clear cell type	6
T ₃	2	alveolar type	1
T ₄	1		
●転移部位		●寛解導入使用薬剤	
肺	1	ADM・VCR・PLM	1
骨	2	PLM VCR	1
		MMC・5-FU	1
		CDDP	1
		CPM・VCR・PLM	1

Table 3. UFT 投薬状況.

	膀胱癌(例数)	腎細胞癌(例数)
●1日投与量(mg)		
300	39	5
400	3	2
600	2	3*
●投与期間(日数)		
100日以下	3	1
101~200	5	2
201~300	13	3
301~400	11	2
401~500	7	1
501~600	5	1
601日以上	0	0
平均投与期間	318.1日	287.8日
●総投与量(g)		
100g以下	25	5
101~200	18	4
201~300	0	0
301~400	1	1
平均総投与量	102.0g	116.6g

* 1例は食欲不振, 悪心・嘔吐のため300mgに減量

作用が出現し, UFT 投与中止にいたった症例は4例(9.1%)であったが, 全例 MMC などの薬剤による, 膀胱内注入を併用しており, UFT 単独投与例では投

Table 4. 自他覚的副作用 (膀胱癌).

	全 症 例	UFT 単独 投 与 例
例 数	44	27
副作用発現症例数	11	5
副作用発現例(%)	25.0	18.5
副作用によるUFT 投与中止例*	4	0
発現件数(%)		
副作用の種類	全 症 例	UFT 単独 投 与 例
副作用なし	33(75.0)	22(81.5)
WBC 減少(<3000)	2(4.5)	1(4.5)
RBC 減少(<350万)	1(2.3)	1(4.5)
Hb 減少(<11)	1(2.3)	1(4.5)
GOT, GPT 上昇(>50)	3(6.8)	
尿蛋白値上昇	1(2.3)	1(4.5)
食欲不振	3(6.8)	
悪心・嘔吐	1(2.3)	
発 疹	3(6.8)	1(4.5)

* 内訳: 食欲不振2例, 発疹1例
食欲不振及び悪心・嘔吐1例

与中止にいたった症例はなかった. また副作用のおもな症状は, 食欲不振6.8%, WBC 減少4.5%, GOT, GPT 上昇6.8%, 尿蛋白値上昇2.3%であった (Table 4).

UFT の総投与量別の副作用発現状況は, UFT 総投与量 20g 以下で副作用発現件数15件中6件(40.0%)出現しており投与初期に副作用が発現することが示唆された (Table 5).

(2)腎細胞癌

UFT 投与症例10例中3例(30.0%)に副作用の発現が認められたが, 投与中止にいたった症例は1例で下痢および悪心・嘔吐によるものであった. 副作用の症状としては, 食欲不振, 悪心・嘔吐20.0%などであった (Table 6).

また UFT の総投与量別副作用発現状況は, 総投与量 10g 以下で副作用発現件数10件中8件(80.0%)発現しており, 膀胱癌と同様投与初期に発現していた (Table 7).

4. 再発および転帰

(1)膀胱癌

UFT 投与後の生死は, 生存例41例, 死亡例3例であり死因は癌死2例, 他病死1例であった. 担癌例3例(部位: 肺2例, 膀胱1例)を除いた症例の再発の有無別では無再発例37例, 再発例は4例であり, 再発部位は膀胱3例, リンパおよび皮膚1例であった

Table 5. 膀胱癌：UFT 総投与量別副作用発現頻度。() UFT 単独投与例

	20g以下	21~40g	41~60g	61~80g	81~100g	計
WBC減少(<3000)	2(1)					2(1)
RBC減少(<350万)		1(1)				1(1)
Hb減少(<11)		1(1)				1(1)
GOT.GPT(>50)	2	1				3
尿蛋白	1(1)					1(1)
食欲不振			1	1	1	3
悪心・嘔吐			1			1
発疹	1(1)			1	1	3(1)
計	6(3)	3(2)	2	2	2	15(5)

(Table 8).

(2)腎細胞癌

腎細胞癌での UFT 投与後の生死は生存例 7 例、死亡例は 3 例であり死因は全例癌死であった。担癌例 3 例(部位：肺 1 例、骨 2 例)を除いた症例の再発の有無については全例無再発であった (Table 9)。

考察および結語

膀胱癌は泌尿器科領域のなかでも発生頻度の高い腫瘍であり、高齢者に好発し男性に多い。組織学的には 90%以上が移行上皮癌である。吉田らの治療成績では、膀胱固有筋層に浸潤の及ばさない表在性膀胱の 5 年生存率は 74%であるが、浸潤性膀胱癌では 26%である⁹⁾。

表在性膀胱癌の場合は半数以上が再発をきたすといわれ、その高い再発率を下げる目的で、また浸潤性膀胱癌の場合はその手術の根治性を高める目的でさまざまな化学療法が試みられている。

また腎細胞癌に対して基本的な治療法としては手術療法がある。その他、補助療法として化学療法、放射

Table 6. 自覚的副作用 (腎細胞癌)。

	全症例	UFT 単独投与例
例数	10	7
副作用発現症例数	3	1
副作用発現率(%)	30.0	14.3
副作用による UFT 投与中止例*	1	1

副作用の種類	発現件数(%)	
	全症例	UFT 単独投与例
副作用なし	7 (70.0)	6 (85.7)
WBC減少(<3000)	1 (10.0)	
RBC減少(<35万)	1 (10.0)	
Hb減少(<11)	1 (10.0)	
食欲不振	2 (20.0)	1 (16.7)
悪心・嘔吐	2 (20.0)	1 (16.7)
色素沈着	1 (10.0)	
口内炎	1 (10.0)	
下痢	1 (10.0)	

* 内訳：下痢、悪心・嘔吐のため、

Table 7. 腎細胞癌：UFT 総投与量別副作用発現頻度。() UFT 単独投与例

	10g以下	11~20g	21~30g	31~40g	計
WBC減少(<3000)	1				1
RBC減少(<350万)	1				1
Hb減少(<11)	1				1
食欲不振	1			1(1)	2(1)
悪心・嘔吐	1			1(1)	2(1)
色素沈着	1				1
口内炎	1				1
下痢	1				1
計	8			2(2)	10(2)

線療法、ホルモン療法、免疫療法などがあるが、現在のところこれらの効果は決して満足のいくものとはいえない^{5,6)}。

そこでテガフルとウラシルを 1 : 4 に配合した UFT は岡山らの BBN によるラット膀胱腫瘍に対し優れた抑制効果を示しており⁷⁾、増田らによる膀胱

Table 8. 転帰 (膀胱癌).

●生 死	●再 発**
生 41	有*** 4
死* 3	無 37

- 死因: 癌死2例, 他病死1例
- ** 担癌例3例(部位: 肺2例, 膀胱1例)を除く
- *** 再発部位: 膀胱3例, 皮膚・リンパ1例

Table 9. 転帰 (腎細胞癌).

●生 死	●再 発**
生* 7	有 0
死 3	無 7

- 全例癌死
- ** 担癌例3例(部位: 肺1例, 骨2例)を除く

癌に対する Phase II study において 26.1%の高い奏効率を得ている⁸⁾.

また腎細胞癌に対しては, 町田らによる UFT 投与による組織内 5-FU 濃度を測定したところ血清中に比べ腫瘍腎組織内 5-FU 濃度は3.9倍と高濃度を維持しており⁹⁾, 新島らによる進行腎癌に対する臨床成績では37.5%の高い奏効率を得ている¹⁰⁾.

そこで今回われわれは, 膀胱癌と腎細胞癌に対し集学的治療の一環として UFT の長期投与の安全性について検討した.

投与症例は膀胱癌44例, 腎細胞癌10例であり, UF は1日 300~600 mg で平均総投与量は膀胱癌 102.0g 腎細胞癌 116.6g であった.

副作用の発現件数は膀胱癌25.0%, 腎細胞癌18.5%であり, 食欲不振, 悪心・嘔吐の他 WBC の減少も認められたが, 副作用による UFT 投与の中止率は膀胱癌9.1%, 腎細胞癌10.0%で非常に低率であった.

以上より泌尿器悪性腫瘍, 特に膀胱癌, 腎細胞癌に対して UFT は長期投与に耐え得る薬剤と考えられ, 今後集学的治療の中で, より有用性が期待される薬剤と考えられる.

文 献

- 1) 藤田 浩・小川カツイ・沢部孝昭・ほか: N₁-(2'-tetrahydrofuryl)-5-fluorouracil (FT-207) の代謝. 癌の臨床 18 (12): 917~922, 1972
- 2) 田口鐵男・中野陽典・軸屋紘蔵・ほか: Uracil と FT-207 の併用経口投与 (UFT 療法) による抗腫瘍効果の増強について (その1) 癌と化学療法 5 (6): 1161~1165, 1978
- 3) 田口鐵男・中野陽典・藤井節郎・ほか: Uracil と FT-207 の同時経口投与による癌組織内 5-FU レベルの特異的上昇について (その2). 癌と化学療法 5 (6): 1167~1172, 1978
- 4) 吉田 修: 膀胱癌の治療. 癌の臨床 28 (6): 626~631, 1982
- 5) 町田豊平・大西哲郎: 腎細胞癌の診断と治療. 癌と化学療法 10 (10): 2103~2110, 1983
- 6) 里見佳昭・高井修道・古畑哲彦: 腎細胞癌の化学療法. 日泌尿会誌 73: 1422~1430, 1983
- 7) 岡島英五郎・三馬省二・ほか: 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 (8): 1661~1668, 1985
- 8) 増田富士男・志田圭三・ほか: 泌尿器悪性腫瘍に対する UFT の Phase II study. 癌と化学療法 11 (6): 1307~1314, 1984
- 9) 町田豊平・増田富士男・ほか: UFT および FT 投与による腎細胞癌患者の血中および組織内 5-FU 濃度の検討. 癌と化学療法 12 (2): 320~324, 1985
- 10) 新島端夫・小関清夫・ほか: 進行腎癌に対する UFT の臨床成績. 癌と化学療法 12 (10): 2061~2064, 1985

(1987年4月6日迅速掲載受付)