

尿路性器腫瘍に対する Futraful 坐剤の使用経験

筑波大学臨床医学系泌尿器科（主任：北川龍一教授）

林 正 健 二・加 納 勝 利
小 川 由 英・高 橋 茂 喜
矢 崎 恒 忠・石 川 悟
根 本 真 一・北 川 龍 一

国立水戸病院泌尿器科（部長：染野 敬博士）

染 野 敬
守 屋 至

土浦協同病院泌尿器科（部長：酒井邦彦博士）

酒 井 邦 彦
北 原 聡 史

水戸赤十字病院泌尿器科（部長：鈴木良二）

鈴 木 良 二

水戸協同病院泌尿器科（部長：小泉雄一郎博士）

小 泉 雄 一 郎
石 塚 源 造

CLINICAL EXPERIENCE WITH FUTRAFUL THERAPY FOR UROGENITAL MALIGNANT TUMOR

Kenji RINSHO, Shori KANO, Yoshihide OGAWA,
Shigeki TAKAHASHI, Tsunetada YAZAKI, Satoru ISHIKAWA,
Shinichi NEMOTO and Ryuichi KITAGAWA

*From the Department of Urology, Faculty of Medicine, Tsukuba University
(Director: Prof. R. Kitagawa M.D.)*

Takashi SOMENO and Itaru MORIYA

*From the Department of Urology, National Mito Hospital, Mito
(Director: Dr. T. Someno)*

Kunihiko SAKAI and Satoshi KITAHARA

*From the Department of Urology, Tsutiura Co-operative Hospital, Tsutiura
(Director: Dr. K. Sakai)*

Ryoji SUZUKI

*From the Department of Urology, Mito Red Cross Hospital, Mito
(Director: Dr. R. Suzuki)*

Yuichiro KOIZUMI and Genzo ISHIZUKA

*From the Department of Urology, Mito Co-operative Hospital, Mito
(Director: Dr. Y. Koizumi)*

Futraful was administered to 119 patients with urogenital malignant tumor. In the 25 of 80 patients with bladder tumor, recurrence was recognized within 30 months after operation. Six of other 7 patients with inoperable bladder tumor died within 18 months. Side effects occurred in 15.1% of patients, but disappeared soon after cease of the use.

結 言

Futraful は 5-fluorouracil の N_1 の位置に tetrahydrofuran が結合したもので、肝臓において代謝され活性を示す masked compound (潜在性物質) である。藤井ら¹⁾の実験によれば、骨盤内腫瘍の場合、Futraful は経口投与よりも直腸内投与の方が単純拡散で薬剤が浸透しやすい傾向を持つと考えられている。

われわれは今回尿路性器悪性腫瘍 119 例に対し、Futraful 坐剤を使用したので、その結果を報告する。

対 象

1978年4月より1980年10月までの2年7カ月間に、表記の施設を訪れた尿路性器悪性腫瘍患者 119 例である (Table 1)。疾患の内わけは、腎癌 6 例、腎盂癌 3 例、尿管癌 3 例、膀胱癌 87 例、前立腺癌 7 例、尿道癌 4 例、睾丸腫瘍 3 例、陰茎癌 2 例、その他 4 例であった。

投 与 方 法

上記の症例に対し、1日 750 mg から 1500 mg を連日投与した。

3 例は術前のみ投与し、術後の再発防止のため投与

したのは 109 例である。手術不能例は 7 例であった。

なお施設によっては主として膀胱腫瘍患者に対し、Futraful 坐剤以外の薬剤を併用した。すなわち筑波大学ではアドリアシンの動脈内注入、マイトマイシンの膀胱内注入を、国立水戸病院ではピシバニールの筋注、ブレオマイシンまたはアドリアシンの膀胱内注入を、土浦協同病院ではピシバニールの筋注を、水戸赤十字病院ではピシバニールの筋注、エスキノン、ネオカルチアスタチンまたはマイトマイシンの膀胱内注入を併用した。

結 果

膀胱腫瘍以外は症例数が少ないため、副作用の検討のみを行なった。

膀胱腫瘍の患者を手術施行例と不能例に大別し、前者は再発の有無を、後者は延命効果につき検討した (Table 2, 3)。

手術不能例は 7 例中 6 例が、発見後 1 年半以内に死亡した。

手術施行例 80 例中 25 例が、2 年以内に再発をきたし、4 例が死亡した。経尿道的手術を施行した 48 例中 15 例に再発がみられた。

Table 1. 施設別投与対象内訳

施設名	疾患名									計
	腎癌	腎盂癌	尿管癌	膀胱癌	前立腺癌	尿道癌	睾丸腫瘍	陰茎癌	その他	
国 立 水 戸 病 院	4		1	16	2	2			1	26
土 浦 協 同 病 院				14						14
水 戸 赤 十 字 病 院				13						13
水 戸 協 同 病 院	2		2	18	5	2	3	2	3	37
筑波大学附属病院		3		26						29
計	6	3	3	87	7	4	3	2	4	119

Table 2. 手術症例

症例	年齢	性別	投与前 の治療	組織	grade	stage	1日投与量 (mg)	投与日数 (days)	投与総量 (g)	再発	再発の 部位	術後日数	副作用
1	73	♀	部分切除 S 54. 6. 25	移行上皮	II	T ₂	1500	224	336	—	—	1年3ヵ月	—
2	36	♂	部分切除 S 53. 9. 16	//	II	T ₁	1500	35	52.5	—	—	2年	—
3	54	♂	部分切除 S 55. 1. 8	//	IV	T ₃	1500	238	357	+	膀胱 リンパ節	S 55. 6	下腹部痛
4	72	♀	TUR S 55. 5.	//	I	T ₁	1500	56	84	—	—	4ヵ月	—
5	63	♂	部分切除 S 55. 2. 15	//		T ₂	1500	186	279	—	—	7ヵ月	下腹部痛
6	68	♂	部分切除 S 55. 5. 12	//		T ₂	1500	126	189	—	—	4ヵ月	—
7	53	♂	TUR S 55. 1.	//	III	T ₂	1500	252	378	+	膀胱	S 55. 10	—
8	65	♂	全摘 S 55. 2.	//	IV	T ₄	1500	28	42	—	—	7ヵ月	—
9	53	♂	TUR S 55. 4. 14	//	I	T ₁	1500	56	84	—	—	5ヵ月	下腹部痛
10	48	♀	部分切除 S 55. 2.	//	II	T ₂	1500	98	147	—	—	7ヵ月	—
11	73	♂	部分切除 S 55. 3. 16	//	II	T ₂	1500	237	355.5	—	—	8ヵ月	—
12	71	♀	TUR S 55. 1.	//	I	T ₁	1500	7	10.5	—	—	7ヵ月	テネスマス
13	60	♀	部分切除 S 54. 10. 12	//	II	T ₂	1500	196	294	—	—	1年	黒色表層角化症 黒色色素沈着爪
14	59	♂	TUR S 53. 12. 8	//	II		1500	579	868.5	—	—	1年10ヵ月	—
15	49	♂	部分切除 S 54. 5. 15	//	II		1500	456	684	—	—	1年5ヵ月	—
16	37	♂	TUR S 54. 6.	//	II		1500	457	685.5	—	—	1年4ヵ月	—
17	65	♂	TUR S 54. 8. 13	//			750	356	267	—	—	1年2ヵ月	—
18	66	♀	TUR S 52. 7. 21	//	II		750	143	107.25	—	—	3年2ヵ月	—
19	71	♂	TUR S 53. 5. 24	//	II	T ₁	750	288	216	+	膀胱	S 54. 3	肝障害
20	66	♂	TUR S 52. 8. 9	//	II		750	60	45	+	膀胱	S 55. 10	—
21	52	♂	TUC S 53. 8. 5	//	I	T ₁	750	786	589.5	+	膀胱	S 55. 7	—
22	31	♂	TUR S 53. 3. 29	//	II	T ₁	750	872	654	+	膀胱	S 53. 9, S 53. 11 S 54. 7	—
23	76	♂	TUR S 53. 8. 29	//	II		750	715	536.25	—	—	2年1ヵ月	—
24	61	♂	全摘 S 53. 7. 6	//	IV	T ₄	750	7	5.25	+	全身	S 53. 11死亡	—
25	74	♀	TUR S 53. 11. 14	//	II	T ₂	750	517	387.75	—	—	1年10ヵ月	—
26	69	♀	TUR S 53. 11. 28	//	II	T ₂	750	576	432	+	膀胱	S 55. 7	—

症 例	年 齢	性 別	投 与 前 の 治 療	組 織	grade	stage	1 日 投 与 量 (mg)	投 与 日 数 (days)	投 与 総 量 (g)	再 発	再 発 の 部 位	術 後 日 数	副 作 用
27	51	♂	TUR S 54. 4. 12	移行上皮	II		750	22	16.5	+	膀胱	S 55. 10	全身の色素沈着
28	64	♂	TUR S 54. 4. 24	//	II	T ₁	750	43	32.25	-	-	1 年 6 ヶ月	血小板減少症
29	74	♂	TUR S 54. 5. 17	//	II	T ₁	750	466	349.5	-	-	1 年 4 ヶ月	-
30	74	♂	TUR S 54. 12. 2	//	II		750	370	277.5	+	膀胱	S 55. 1	-
31	68	♀	TUR S 54. 10. 19	//	II	T ₁	750	344	258	+	膀胱	S 55. 1	-
32	68	♀	部分切除 S 54. 11. 14	尿管腫瘍			750	94	70.5	-	-	1 年	-
33	68	♀	TUR S 54. 12. 6	移行上皮	II	T ₁	750	267	200.25	-	-	10 ヶ月	-
34	45	♂	TUR S 54. 8	//	I	T ₁	750	290	217.5	+	膀胱	S 55. 4, S 55. 9	-
35	78	♂	TUR S 55. 2. 5	//	II		750	205	153.75	-	-	8 ヶ月	-
36	66	♂	TUR S 55. 2. 6	//	II		750	206	159.5	-	-	8 ヶ月	-
37	75	♂	TUR S 55. 2. 5	//	II	T ₁	750	210	157.5	-	-	8 ヶ月	-
38	71	♂	TUR S 55. 2. 28	//	II		750	190	142.5	-	-	8 ヶ月	-
39	31	♂	TUR S 55. 4. 24	//	II	T ₁	750	143	107.25	-	-	6 ヶ月	-
40	67	♂	TUR S 55. 7. 23	//	II	T ₁	750	92	69	-	-	3 ヶ月	-
41	75	♂	切除 S 54. 4. 2	//	II		750	21	15.75	-	-	1 年 5 ヶ月	めまい
42	76	♂	TUR S 54. 4. 10	//	II		750	7	5.25	-	-	1 年 5 ヶ月	本人が拒否
43	60	♀	部分切除 S 54. 8. 3	//	II		750	63	47.25	+	膀胱 骨	S 55. 1, S 55. 4	-
44	76	♀	TUR S 54. 11. 19	//	II		750	28	21.0	+	膀胱	S 55. 1, S 55. 6	鼻出血
45	75	♂	TUR S 55. 6. 2	//	II		750	70	52.5	-	-	3 ヶ月	-
46	54	♂	切除 S 54. 12. 14				750	200	150	+	膀胱	S 55. 2	-
47	74	♂	TUR S 54. 8. 31	移行上皮	II		750	389	291.75	+	膀胱	S 55. 8	-
48	64	♀	TUR S 54. 4. 16				750	134	100.5	-	-	1 年 5 ヶ月	発疹
49	69	♂	TUR S 54. 6. 4				750	102	76.5	+	膀胱	S 55. 1	-
50	73	♂	TUR S 54. 11. 12	移行上皮	II		750	329	246.75	-	-	10 ヶ月	-
51	76	♂	TUR S 54. 10. 22	//	III		750	98	73.5			S 55. 2 死亡	-
52	56	♂	TUR S 54. 9. 17	//			750	348	261	+	膀胱	S 55. 4	-

症例	年齢	性別	投与前 の治療	組織	grade	stage	1日投与量 (mg)	投与日数 (days)	投与総量 (g)	再発	再発の 部位	術後日数	副作用
53	77	♂	切除 S 54. 11. 9				750	170	127.5	+	膀胱	S 55. 2	—
54	51	♂	部分切除 S 54. 7. 17	移行上皮	Ⅲ		750	53	39.75	—	—	1年2ヵ月	—
55	54	♂	MMC 膀胱内注入 S 53. 7				750	92	69	—	—	2年2ヵ月	—
56	53	♂	部分切除 S 54. 6. 6	移行上皮			750	153	114.75	—	—	1年3ヵ月	—
57	68	♂	TUR S 55. 3. 6				750	182	136.5	—	—	6ヵ月	—
58	75	♂	TUR S 55. 3. 27				750	182	136.5	—	—	6ヵ月	肛門痛
59	74	♂	TUR S 54. 1. 25				750	46	34.5	—	—	1年8ヵ月	—
60	59	♂	TUR S 53. 12. 20	移行上皮			750	212	159	—	—	1年9ヵ月	—
61	49	♂	TUR S 53. 8	//			750	7	5.25	—	—	2年2ヵ月	肛門痛
62	61	♂	部分切除 S 53. 12. 6				750	31	23.25			S 54. 1以降の 経過不明	—
63	67	♀	TUR S 54. 3. 12				750	78	58.5	—	—	1年6ヵ月	—
64	67	♂	全摘 S 54. 4. 11	未分化癌			750	29	21.75	+		S 55. 8死亡	—
65	76	♂	全摘 S 54. 5. 9				750	89	66.75	+		S 55. 1死亡	肛門部不快感
66	74	♂	TUR S 54. 6. 26				750	29	21.75	—	—	1年3ヵ月	—
67	67	♂	全摘 S 54. 4. 25	未分化癌			750	36	27	+	肺	1年5ヵ月	—
68	72	♂	TUR S 54. 5. 30	移行上皮			750	34	25.5	—	—	1年4ヵ月	—
69	69	♂	温熱 S 54. 5	//			750	36	27	+	膀胱		—
70	72	♀	TUR S 54. 5. 8	//			750	52	39	+	膀胱	S 54. 12	—
71	67	♂	全摘 S 54. 4. 18	//			750	11	8.25	—	—	1年5ヵ月	—
72	77	♂	部分切除 S 54. 5. 15	//			750	23	17.25	—	—	1年4ヵ月	—
73	51	♂	部分切除 S 55. 2. 12	//			1000	46	46	—	—	7ヵ月	—
74	56	♂	全摘 S 55. 3. 12	//			1000	65	65	—	—	6ヵ月	—
75	62	♀	部分切除 S 55. 1. 16	//			1000	33	33	—	—	8ヵ月	—
76	69	♂	TUR S 54. 8. 28	//			1000	23	23	—	—	1年1ヵ月	爪の変化
77	76	♀	部分切除 S 54. 7. 11				1000	20	20	—	—	1年2ヵ月	—
78	81	♀	温熱 S 54. 9~10				1000	68	68	+	膀胱		—

症例	年齢	性別	投与前の治療	組織	grade	stage	1日投与量 (mg)	投与日数 (days)	投与総量 (g)	再発	再発の部位	術後日数	副作用
79	47	♂	部分切除 S 55. 6.11	移行上皮		T ₁	1000	28	28	—	—	3ヵ月	—
80	77	♂	TUR S 55. 7.22	//			1000	28	28	—	—	2ヵ月	—

Table 3. 手術不能症例

症例	年齢	性別	初診	組織	grade	stage	1日投与量 (mg)	投与日数 (days)	投与総量 (g)	転帰	副作用
1	63	♂	S 54. 6. 4	移行上皮			1500	395	592.5	S 55. 7 死亡	—
2	54	♀	S 54. 3.10	腺			1500	460	690	S 55. 6 死亡	—
3	53	♀	S 52.12.14	移行上皮	Ⅲ		750	46	34.5	S 53. 4 死亡	—
4	73	♂	S 53. 6.23	//	Ⅲ		750	81	60.75	S 54. 3 死亡	—
5	87	♂	S 54. 8.17	//			750	78	58.5	S 54.10 死亡	—
6	86	♀	S 53.11. 4				750	30	22.5	S 55. 3 死亡	—
7	78	♂	S 54. 5	移行上皮			750	51	38.25		—

副作用

119例中18例 (15.1%) に何らかの副作用を認めた。下痢・肛門痛・下腹部痛・テネスマスが9例 (7.6%)、発疹・爪や皮膚への色素沈着が5例 (4.2%)、貧血1例 (0.8%)、血小板減少1例、肝臓機能障害1例、鼻出血1例、めまい1例である。

これらは投与中止によりすべて消失しており、副作用として重篤なものはみられなかった。

肛門痛・テネスマスなどの消化器症状は、剤型上やむをえないものと思われる。

発疹、爪や皮膚への色素沈着は5例と少ないが、医師・患者ともに他の副作用に気を取られて注意深く観察しなかったためとも思われ、注意を要する (Fig. 1, 2)。

またセミノーマにて高位除辜術施行後、放射線療法とともに本剤を使用した32歳の症例では、自家感作性皮膚炎を生じた (Fig. 3, 4)。放射線および本剤による免疫能の低下が、原因として推測される。

考察

119例の尿路性器悪性腫瘍患者に Futraful 坐剤を投与した。

このうち手術・水圧療法・温熱療法・免疫療法・他

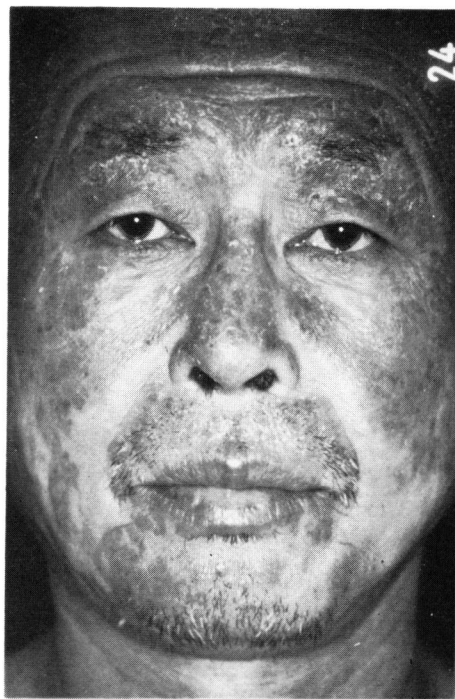


Fig. 1. 顔面に生じた薬疹

の抗癌剤との併用などあらゆる処置を行なった膀胱腫瘍患者80例中25例 (31.3%) に、2年半以内の再発が



Fig. 2. 爪と皮膚への色素沈着 (acanthosis nigricans)



Fig. 3. 自家感作性皮膚炎

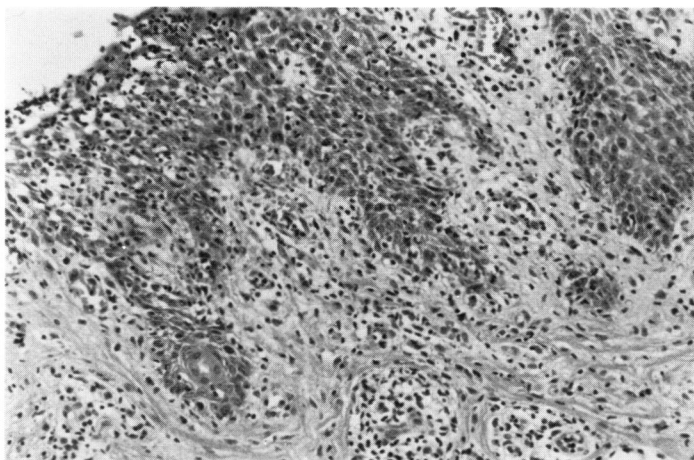


Fig. 4. Fig. 3 の組織像, マルピギー層の単核球性海綿状態がみられる.

みられた。内わけは、膀胱全摘除術施行7例中4例(57.1%)、膀胱部分切除術施行19例中2例(10.5%)、経尿道的手術施行48例中15例(31.2%)、単純切除施行3例中2例(69.7%)、その他3例中2例(69.7%)であった。

しかし経過観察期間が2年7カ月から2カ月と差があり、浸潤度、悪性度の異なる対象のため、再発防止に対する有用性の有無を結論づけることは不可能であった。

副作用の発現率は119例中18例(15.1%)であり、重篤なものも見られなかった。それ故長期投与は可能と思われるが、再発予防のための投与期間をいつまでとするかは不明である。

今回の検討において、膀胱腫瘍の場合、総投与量と再発との間に、はっきりとした相関関係は認められなかった。

結 語

尿路性器悪性腫瘍患者119例に、Futrafal 坐剤を1

月あたり 750 mg から 1500 mg 投与して、効果を検討した。

手術その他の処置を併用した膀胱腫瘍患者80例中25例(31.3%)に、2年6カ月以内あ再発を認めた。

副作用は18例(15.1%)に出現したが、重篤なものはなく、全例投与中止により消失した。

Fig. 1~4 はすべて水戸協同病院小泉部長の提供によるものである。また Table 2 の術後日数で年月日は再発を確認した時期を意味する。

文 献

- 1) 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 I-(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.
(1981年1月12日迅速掲載受付)