

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

金沢大学医学部泌尿器科学教室

三 崎 俊 光・久 住 治 男

富山赤十字病院泌尿器科

酒 井 晃

富山市民病院泌尿器科

神 田 静 人

石川県立中央病院泌尿器科

宮 城 徹 三 郎

鳴和総合病院泌尿器科

折 戸 松 男

市立小松総合病院泌尿器科

亀 田 健 一

公立加賀中央病院泌尿器科

奥 村 良 二

藤田病院泌尿器科

宮 崎 公 臣

福井県済生会病院泌尿器科

竹 前 克 朗

富山県立中央病院泌尿器科

中 村 武 夫

厚生連高岡病院泌尿器科

美 川 郁 夫

国立金沢病院泌尿器科

勝 見 哲 郎

能登総合病院泌尿器科

川 口 光 平

公立石川中央病院泌尿器科

北 川 清 隆

福井赤十字病院泌尿器科

南 後 千 秋

福井県立病院泌尿器科

島 田 宏 一 郎

金沢大学医学部衛生学教室

橋 本 和 夫

A RANDOMIZED CONTROLLED STUDY TO COMPARE 1-HEXYLCARBAMOYL-5-FLUOROURACIL (HCFU) AND 1-(2-TETRAHYDROFURYL)-5-FLUOROURACIL (TEGAFUR) FOR PREVENTION OF POST-OPERATIVE RECURRENCE OF BLADDER CANCER

Toshimitsu MISAKI and Haruo HISAZUMI

From the Department of Urology, School of Medicine, Kanazawa University

(Director: Prof. H. Hisazumi)

Akira SAKAI

From the Department of Urology, Toyama Red-Cross Hospital

Takeo NAKAMURA

From the Department of Urology, Toyama Prefectural Central Hospital

Shizuto KANDA

From the Department of Urology, Toyama Municipal Hospital

Ikuo MIKAWA

From the Department of Urology, Takaoka Hospital of Toyama

Prefectural Welfare Federation of Agricultural Cooperatives

Tetsusaburo MIYAGI

From the Department of Urology, Ishikawa Prefectural Central Hospital

Tetsuro KATSUMI

From the Department of Urology, Kanazawa National Hospital

Matsuo ORITO

From the Department of Urology, Naruwa General Hospital

Kohei KAWAGUCHI

From the Department of Urology, Noto General Hospital

Kenichi KAMEDA

From the Department of Urology, Komatsu Municipal Hospital

Kiyotaka KITAGAWA

From the Department of Urology, Ishikawa Central Hospital

Ryouji OKUMURA

From the Department of Urology, Kaga Central Hospital

Chiaki NANGO

From the Department of Urology, Fukui Red-Cross Hospital

Kimiomi MIYAZAKI

From the Department of Urology, Fujita Hospital

Kouichiro SHIMADA

From the Department of Urology, Fukui Prefectural Hospital

Katsuro TAKEMAE

From the Department of Urology, Fukui Saiseikai Hospital

Kazuo HASHIMOTO

From the Department of Hygiene, School of Medicine, Kanazawa University

(Controller: Prof. K. Hashimoto)

To evaluate the effect of 1-hexylcarbamoyl-5-fluorouracil (HCFU), a derivative of 5-fluorouracil (5-FU), in preventing postoperative recurrence of bladder cancer, a randomized controlled study with 1-(2-tetrahydrofuryl)-5-fluorouracil (Tegafur) as the reference standard was performed. HCFU was given orally 600 mg a day and Tegafur was given orally, 800 mg a day. The following results were obtained: Of 103 patients, 51 were given HCFU and 52 Tegafur, the non-recurrence rate in the group treated with HCFU was 70.8% after 1 year and 54.9% after 2 years of follow up, and that of the group treated with Tegafur was 56.5% and 46.2% respectively. The rate of non-recurrence in the HCFU group was significantly higher ($p < 0.01$) than that of the Tegafur group during the period of follow up between 450 and 539 days. Of the 87 patients, who took the drugs for more than 90 days, the rate of non-recurrence in 43 patients receiving HCFU was 79.2% after 1 year and 60.4% after 2 years, compared to 62.5% and 50.0% respectively for 44 patients receiving Tegafur. The non-recurrence rate of the HCFU group was also significantly higher than that of the Tegafur group in the period between 450 and 539 days after operation ($p < 0.05$).

The incidence of side effects was 35.6% and 51.7% in HCFU and Tegafur patients, respectively. No significant difference of side effects was found between HCFU and Tegafur.

Key words: 1-hexylcarbamoyl-5-fluorouracil, 1-(2-tetrahydrofuryl)-5-fluorouracil, Bladder cancer

緒 言

表在性膀胱腫瘍に対する膀胱保存手術後においては再発のいちじるしいことが知られている。この原因として腫瘍周囲粘膜のみならず、腫瘍より離れた粘膜における carcinoma in situ や異形成をともなった上皮性変化の存在¹⁾、手術施行時の腫瘍細胞の播種²⁾ および尿中の癌原物質による新たな腫瘍発生³⁾ などの可能性が示唆されている。

このような膀胱腫瘍再発に対し、膀胱の貯留臓器としての解剖学的特性を利用して、各種抗癌剤の注入療法が広く検討されており、その有効性に関しては多くの報告がなされている。

いっぽう、内服薬剤による検討としては、 β -glucuronidase 活性抑制剤である 2,5-di-O-acetyl, D-glucaro(1-4)(6-3)dilactone (以下 SLA と略す) や 5-fluorouracil (以下 5-FU と略す) のマスク型誘導体である 1-(2-terahydrofuryl)-5-fluorouracil (以下 Tegafur と呼ぶ) において再発防止効果が認められたとの報告が散見されるにすぎない⁴⁻⁷⁾。

今回われわれは各種実験腫瘍系において、5-FU, Tegafur よりも強い抗腫瘍効果と抗腫瘍スペクトルを有することが報告されている 5-FU 系の新しい経口制癌剤である 1-hexylcarbamoyl-5-fluorouracil (以下 HCFU と略す)⁸⁾ の膀胱保存手術後の再発予防効果を Tegafur を対照とした randomized controlled trial をおこない、比較検討したので報告する。

研 究 方 法

1. 対象症例

1981年7月より1983年9月までの26カ月間に本研究に参加した16施設において膀胱保存手術を施行された膀胱移行上皮癌症例127例を対象とした。

対象症例の条件は以下のごとくとした。

1) 病理組織診断により膀胱移行上皮癌が確定され、かつ膀胱癌の既往を有しない新鮮例で腎盂尿管腫瘍の合併例は除いた。

2) TUR や膀胱部分切除術などの膀胱保存手術が可能な浸潤度 T₂ までの症例。

3) 活動性の重複癌のない症例。

4) 腎機能、肝機能、骨髄機能に高度の障害を有しない症例。

5) 術前2週間以内に他の抗癌療法のおこなわれていない症例。

これらの条件を満足しない症例は除外し、また解析上不適当と判断された投薬不備および記載不備症例は

脱落例として解析から除いた。

2. 投与方法

投与方法をA群およびB群の2群に分け、A群は術後、経口摂取可能な時点より HCFU を1日量 600 mg 投与し、B群は Tegafur を1日量 800 mg 投与することとし、各治療群が各施設の手術施行順に無作為に配分されるように封筒法を用いて症例の割付をおこなった。症例の追跡は1984年3月末までとし、その間3カ月に1度の膀胱鏡検査および尿細胞診、1カ月に1度の血液学的検査をおこない、再発および副作用の有無について観察をおこなった。

3. 効果判定

本療法の成績は actuarial method により累積非再発率を算出し検討した。A群およびB群の各治療群間の非再発率の差の検討は、Greenwood の近似式を用いた Z-test および generalized Wilcoxon test によりおこなった。

成 績

1. 症例内分け

全開封症例数は127例で、このなかに T₃ および T₄ の高浸潤度癌の症例が5例、また非新鮮例が3例含まれていた。これらの症例を除外した残り119例につき、患者背景因子および投薬状況につき検討をおこなった。さらに他の抗癌治療を同時にうけた6例と3カ月末満で再発または追跡不能となった10例を脱落例として除き、A群51例、B群52例、計103例を解析症例として非再発率の解析をおこなった (Table 1)。

2. 患者背景因子

A群およびB群の患者背景因子すなわち、性別、年齢、腫瘍要因 (増殖様式、数、大きさ、異型度、PT 分類) および術式について両群間の構成の片寄りの有無を χ^2 検定を用いて検定した結果、すべての因子について有意差は認められなかった (Table 2)。

3. 投薬状況

投与継続中の症例も含め、薬剤の平均投与日数はA群240日、B群221日、平均投与量はA群 143 g、B群 180 g で投与日数および投与量ともに両群間に差は認められなかった (Table 3, 4)。投薬は再発が認めら

Table 1. 症 例 数

	HCFU 投与群	Tegafur 投与群
開封症例数	64	63
除外症例数	5	3
対象症例数	59	60
脱落症例数	8	8
解析症例数	51	52

Table 2. 背景因子

投与群		A 群 B 群		計	χ^2 test
背 景					
性 別	男	44	46	90	N.S.
	女	15	14	29	
年 齢	49歳以下	5	6	11	N.S.
	50～59歳	12	14	26	
	60～69歳	21	20	41	
	70歳以上	21	20	41	
増殖様式	乳頭状・有茎	51	49	100	N.S.
	非乳頭状・有茎	3	3	6	
	乳頭状・広基性	3	5	8	
	非乳頭状・広基性	2	3	5	
数	単 発	39	35	74	N.S.
	多発・5未満	16	21	37	
	多発・5以上	4	4	8	
大 き さ	1 cm以下	15	12	27	N.S.
	1～3 cm	31	35	66	
	3 cm以上	13	13	26	
術 式	TUC	0	0	0	N.S.
	TUR	38	38	76	
	TVC	0	0	0	
	SVR	10	7	17	
	S R	6	11	17	
	その他	5	4	9	
異 型 度	G ⁰	0	2	2	N.S.
	G ¹	18	20	38	
	G ²	28	25	53	
	G ³	12	12	24	
	Gx	1	1	2	
pT 分 類	Tis	0	0	0	N.S.
	Ta	26	26	52	
	T ¹	28	25	53	
	T ²	2	4	6	
	Tx	3	5	8	

N.S.: Not significant

Table 3. 投薬状況—総投薬日数—

総投薬日数	HCFU投与群	Tegafur投与群
90日未満	14	14
90日以上	15	16
180日以上	11	10
270日以上	6	9
360日以上	5	5
450日以上	2	3
540日以上	2	0
630日以上	0	1
720日以上	4	2

れ、再発に対する治療が施行された時点で中止されたが、この他に副作用の出現によりA群で12例(20.3%)、B群で16例(26.7%)が投薬を中止された。

Table 4. 投薬状況—総投与量—

総投与量	HCFU投与群	Tegafur投与群
60g未満	16	12
60g以上	17	12
120g以上	8	12
180g以上	10	9
240g以上	1	7
300g以上	3	1
360g以上	0	3
420g以上	1	0
480g以上	3	4

4. 術後非再発率

A群およびB群のおののについて全解析症例の術後非再発率を actuarial method に従って算出し、累積非再発率 (Table 5) および非再発曲線を求めた (Fig. 1). 術後1年および2年における非再発率はA群が70.8%および54.1%, B群では56.5%および46.2%であった。

generalized Wilcoxon test による全期間を通しての両群間の検定においては有意差が認められなかったが、Z-test による各期間における比較の結果、術後450日～539日の期間においてA群の非再発率が有意に高く ($P < 0.01$), また540～629日の期間内においてもA群の非再発率が高い傾向にあった ($P < 0.10$). いっぽう、投薬が90日以上おこなわれたA群43例、B群44例について同様に非再発率を算出し (Table 6) 非再発曲線を求めた (Fig. 2). 術後1年および2年の非再発率はA群が79.2%および60.4%で、B群においてはそれぞれ62.5%, 50.0%であり、A, B両群間の非再発率の差の検定は、全解析症例の場合と同様に術後450～539日の期間でA群の非再発率の有意の高値を認めた。

5. 副作用

HCFU の投与をうけた59症例中21例 (35.6%), Tegafur の投与をうけた60症例中31例 (51.7%) に薬剤によると考えられる副作用が出現し、このため薬剤の投与中止にいたった症例はA群12例 (20.3%), B群16例 (26.7%) であった。しかしながら消化器症状、血球減少、皮膚障害、精神神経症状および肝機能障害など各項目について χ^2 検をおこなったが、両群間に差は認められなかった (Table 7). 手術および薬剤の影響などを考慮せず、術後に認められた尿路系症状、消化器症状および精神神経系症状のおののについて、ごく軽度 (±) から重度 (卅) の4段階に分類し、記録した結果を Table 8 に示した。頻尿、排尿痛などの尿路系症状および食欲不振、悪心・嘔吐など

Table 5. 膀胱癌術後非再発率—全解析症例—
HCFU 投与群

術後日数 (日)	当初の 非再発	再発	観察 中止	観察中	有効 非再発	期間 再発率	期間 非再発率	術後累積 非再発率
～90	51	0	0	0	51	0.000	1.000	1.000
90～	51	2	3	1	48	0.042	0.958	0.958
180～	44	7	0	7	41	0.173	0.827	0.793
270～	30	3	1	3	28	0.107	0.893	0.708
360～	23	0	1	3	21	0.000	1.000	0.708
450～	19	0	2	3	17	0.000	1.000	0.708
540～	14	1	0	1	14	0.074	0.926	0.655
630～	12	2	0	1	12	0.174	0.826	0.541
720～	9	0	0	9	5	0.000	1.000	0.541

Tegafur 投与群

術後日数 (日)	当初の 非再発	再発	観察 中止	観察中	有効 非再発	期間 再発率	期間 非再発率	術後累積 非再発率
～90	52	0	0	0	52	0.000	1.000	1.000
90～	52	6	1	0	52	0.116	0.884	0.884
180～	45	7	4	4	41	0.171	0.829	0.733
270～	30	2	4	3	27	0.075	0.925	0.677
360～	21	3	1	5	18	0.167	0.833	0.565
450～	12	2	0	2	11	0.182	0.818	0.462
540～	8	0	0	1	8	0.000	1.000	0.462
630～	7	0	1	3	5	0.000	1.000	0.462
720～	3	0	0	3	2	0.000	1.000	0.462

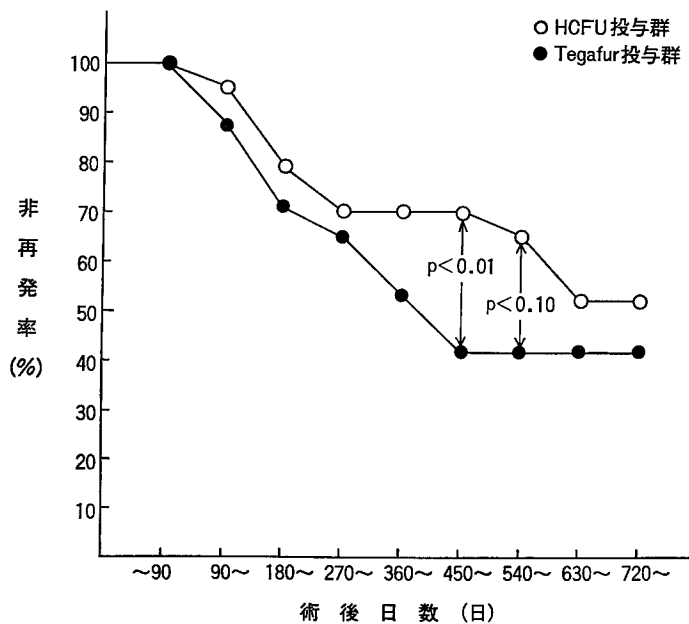


Fig. 1. 膀胱癌術後非再発率—全解析症例—

Table 6. 膀胱癌術後非再発率—総投薬日数90日以上—
HCFU 投与群

術後日数 (日)	当初の 非再発	再発	観察 中止	観察中	有効 非再発	期間 再発率	期間 非再発率	術後累積 非再発率
～90	43	0	0	0	43	0.000	1.000	1.000
90～	43	0	2	1	42	0.000	1.000	1.000
180～	40	4	0	7	37	0.110	0.890	0.890
270～	29	3	1	3	27	0.111	0.889	0.792
360～	22	0	1	3	20	0.000	1.000	0.792
450～	18	0	2	3	16	0.000	1.000	0.792
540～	13	1	0	0	13	0.077	0.923	0.731
630～	12	2	0	1	12	0.174	0.826	0.604
720～	9	0	0	9	5	0.000	1.000	0.604

Tegafur 投与群

術後日数 (日)	当初の 非再発	再発	観察 中止	観察中	有効 非再発	期間 再発率	期間 非再発率	術後累積 非再発率
～90	44	0	0	0	44	0.000	1.000	1.000
90～	44	2	1	0	44	0.046	0.954	0.954
180～	41	5	4	4	37	0.135	0.865	0.825
270～	28	2	3	3	25	0.080	0.920	0.759
360～	20	3	1	5	17	0.176	0.824	0.625
450～	11	2	0	2	10	0.200	0.800	0.500
540～	7	0	0	1	7	0.000	1.000	0.500
630～	6	0	1	2	5	0.000	1.000	0.500
720～	3	0	0	3	2	0.000	1.000	0.500

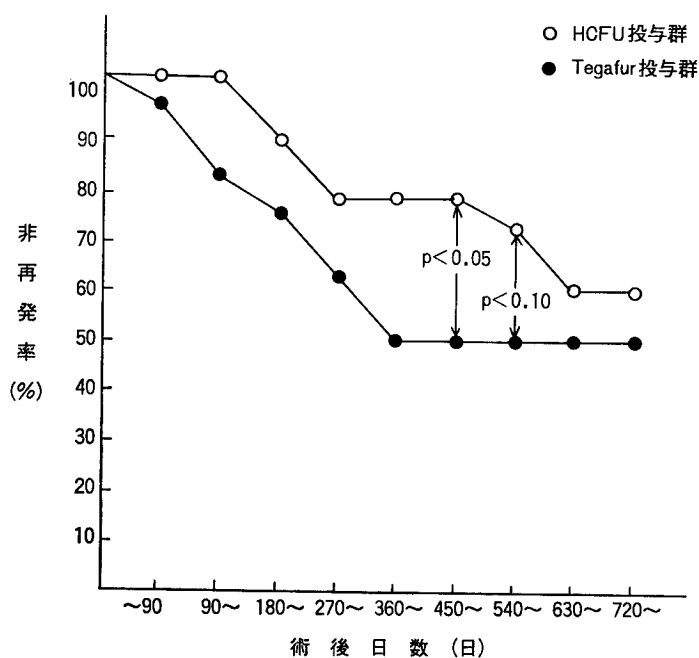


Fig. 2. 膀胱癌術後非再発率—総投与薬日数90日以上—

Table 7. 副作用

症状	件数	HCFU 投与群			Tegafur 投与群		
		発 現	減量・ 休 薬	中 止	発 現	減量・ 休 薬	中 止
消化器		13	3	6	20	7	8
血液		3		2	3		2
皮膚		1		1	4	1	1
精神神経系		5		5	4		3
肝機能		1		1	4		4
その他		2	1		2	1	
合 計		25	4	15	37	9	18
症例数		21	3	12	31	8	16

Table 8. 臨床症状・自覚症状

症 状	件 数	HCFU 投与群 (59例)					Tegafur投与群(60例)				
		±	+	++	+++	計	±	+	++	+++	計
尿 血	尿		5			5	4	1			5
路 頻	尿		11	2	1	14	12	2			14
系 排 尿 痛		1	7	1		9	5	1			6
症 排 尿 困 難			2	1	1	4	2	1			3
状 そ の 他			1			1	1				1
消 食 欲 不 振			4	7	2	13	12	7	2		21
化 悪 心 嘔 吐			6	3		9	10	2			12
器 下 痢 腹 痛		1	3			4	5		1		6
症 口 内 炎 ・ 口 唇 炎			3		1	4	2		1		3
状 そ の 他		1	1			2	1		1		2
皮 膚 症 状			1	1		2	2	1	1		4
精 経 眩 暈 痺 れ 感			1	1		2		1	1		3
神 症 鬱 状 態							1				1
神 状 そ の 他			1			1	1				1
アルコール相互作用			3	2		5					
そ の 他			2	1		3	1				2
合 計			2	47	20	5	78	54	13	6	84

の消化器症状がA, Bいずれの群にも認められたが, 両群間の発現件数に差は認められなかった. HCFU 投与群においてアルコールとの相互作用が5例に認められ, いずれも飲酒量の低下, 顔面の紅潮などを訴えたものであり, 脳貧血様の症状は認められなかった.

臨床検査値は小山・斎藤の判定基準⁹⁾ 2以上を異常値として集計した. 異常値発現件数はA群30件, B群26件で, 症例数ではA群24例, B群18例であった. このうち薬剤投与中止にいたった症例はA群で白血球減少を認めた1例のみであったが, B群においては5例に認められた (Table 9).

考 察

低浸潤度膀胱移行上皮癌に対する膀胱保存手術後の腫瘍再発は膀胱癌治療上の大きな問題として論議されている. 再発の特徴は多中心性であり, 緒言でも述べたごとく膀胱全摘標本¹⁾や serial multiple-site biopsies¹⁰⁾の組織学的検討より, 腫瘍部以外の一見正常に見える粘膜にすでに腫瘍発生の素地となりうる上皮の変化が存在することが指摘され, 再発の大きな原因のひとつとして考えられている. これら高頻度に認められる再発を防止する目的でさまざまな化学療法, 放射線療法, 温熱療法および免疫療法などが試みられて

Table 9. 臨床検査値の異常

検査項目	[正常範囲]	異常値発現件数		χ^2 検定
		HCFU	Tegafur	
血液	RBC $300 \times 10^4 \leq$	4	3 (1)	N.S.
	WBC $3000 \leq$	4 (1)	2 (1)	
	PLT $7.0 \times 10^4 \leq$		2 (1)	
	Hb $9.5 \leq$	1		
	Ht $30 \leq$	1		
肝機能	GOT ≤ 40	4	6 (3)	N.S.
	GPT ≤ 40	4	12 (4)	
	ALP ≤ 10		1 (1)	
	LDH ≤ 400	9	7 (1)	
腎・その他	BUN 8~18	1	1	N.S.
	尿蛋白 (±)	1	1	
	尿糖 (±)		1	
合 計		30 (1)	36 (12)	
異常値発現例数		24 (1)	18 (5)	

() 内は中止件数または例数

きたが、なかでも Jones and Swinney¹¹⁾, Veenema¹²⁾ により報告された膀胱内抗癌剤注入療法は今や広く用いられ、多くの薬剤での検討がなされている。

膀胱保存手術後、なんらの再発予防的治療がおこなわれなかった場合の再発のほとんどが1~2年以内に認められ、その再発率は術後2年で32.1%~71.2%と報告されている^{4,13,14)}。今回の成績では全解析症例の再発率(1-非再発率)はHCFU群で1年29.2%, 2年45.1% Tegafur群では1年43.5%, 2年53.8%であったが、これらの症例中には治療開始が遅く、十分な投薬がなされていない症例や、なんらかの理由により3カ月未満で投薬が中止された症例が含まれており、これら16例を除いて3カ月以上投薬がなされた87例について検討した結果では、HCFU群で1年再発率20.8%, 2年39.6%で、Tegafur群においては1年37.5%, 2年50.0%であった。今回の検討はHCFUとTegafurの再発予防効果の比較が目的であったため、無処置群を有しておらずまたこれまでに報告された成績とは多くの背景因子が異っており、これらとの比較は困難であるが、HCFU群においては一応の防止効果が認められたものと考えられた。また術後450~539日の観察期間においてHCFU投与群に有意の再発率低下が認められることから、その効果は1年以降に発現する可能性が考えられた。SLAによる再発防止効果の検討においても同様の所見が報告されており、米瀬⁹⁾はSLA投与群では1年再発率24%, 2

年で27%であり、いずれも無処置群と比較して有意の再発率低下が認められ、しかも時間の経過とともにその効果は増大したと述べ、また磯松⁹⁾はSLA投与により術後2年以内における効果は認められず、2年以上の投与例において無処置群との間に有意の再発率の低下を認めたと報告している。いっぽう、今回の検討ではTegafur投与群にはあきらかな再発防止効果が認められなかったが、小幡⁷⁾はTegafurの投与により、2年未満までの再発率の低下、とくに10カ月までは推計学的に有意の低下が認められたと報告している。今回の成績では(Table 5, 6)で示したごとく両群ともに450日以上長期観察がなされた症例は十分でなく、今後これら期間内の症例数の増加にともない、より明確な成績の得られることが期待された。また膀胱内への抗癌剤注入療法は早期の再発に対してのみ有効であったとする報告¹⁵⁾や磯松⁹⁾の述べているごとくSLA内服においてadriamycinやmitomycin Cの膀胱内注入療法の併用により、早期の再発をも防止可能であったとの報告もあり、今後HCFU投与と他抗癌剤膀胱内注入療法の併用も試みられるべき治療法と考えられた。

HCFUの副作用に関するこれまでの報告においては、消化器症状は他のfluoropyrimidine系薬剤とはほぼ同程度に認められるが、骨髄機能障害や皮膚症状は軽微であるとされている。また熱感、尿意頻数、便秘といった一過性の中枢刺激症状が7~17%に見られている¹⁶⁾。今回の検討でもやはり消化器症状がもっとも多く認められたが、その他HCFUに起因すると考えられる重篤な副作用は認められず、また今回調査した膀胱刺激症状や熱感などの中枢刺激に由来するとされる症状に関しても、Tegafur群との比較において差が認められず、術後の影響もあり、HCFUによる副作用とは考えられなかった。HCFU投与によりアルコールとのdisulfiram様の相互作用が報告されており¹⁷⁾、今回の検討においても5例に認められ、投与に際しての十分な注意が必要と考えられた。

以下HCFU 1日600mgの投与は重篤な副作用も少なく、長期投与も可能で、Tegafurに比べ膀胱癌再発防止効果もすぐれており、今後投与量、投与期間の検討および他抗癌剤注入療法との併用などにより膀胱保存手術後の再発防止を目的とした薬剤として十分応用可能と考えられた。

結 語

5-FU系の経口制癌剤である1-hexylcarbonyl-5-fluorouracil (HCFU) (1日600mg 連日投与)

の膀胱腫瘍の術後再発予防効果を 1-(2-tetrahydrofuryl)-5-fluorouracil (Tegafur) (1 日 800 mg 連日投与) を対照として比較検討し、以下の結果を得た。

1. 全解析症例 103 例における累積非再発率は HCFU 投与群で 1 年 70.8%, 2 年 54.1%, Tegafur 投与群で 1 年 56.5%, 2 年 46.2% であり、術後 450~539 日の観察期間内において HCFU 投与群に有意の再発抑制が認められた。いっぽう、上記全解析症例中、投薬が 90 日以上なされた 87 例における非再発率は HCFU 投与群で 1 年 79.2%, 2 年 60.4%, Tegafur 投与群ではそれぞれ 62.5%, 50.0% であり、全解析症例におけると同様、HCFU 群にきらかな再発率低下が認められた。

2. HCFU 投与群 59 例中 21 例 (35.6%), Tegafur 投与群 60 例中 31 例 (51.7%) に副作用が認められ、このうち薬剤投与中止に到った症例は HCFU 投与群で 12 例 (20.3%), Tegafur 投与群で 16 例 (26.7%) であった。各投与群とも消化器症状がもっとも多く、皮膚症状、精神神経症状が数例に認められたが、両群間に有意差は認められなかった。HCFU 投与群でアルコールとの相互作用が 5 例に認められた。

文 献

- 1) Koss LG, Tiamson EM and Robbins MA.: Mapping cancerous and precancerous bladder changes. A study of the urothelium in ten surgically removed bladders. *JAMA* 227: 281, 1974
- 2) Soloway MS and Masters FS: Urothelial susceptibility to tumor cell implantation. *Cancer* 46: 1158, 1980
- 3) Bonser GM, Clayson DB and Jull JW: An experimental inquiry into the cause of industrial bladder cancer. *Lancet* 2: 286, 1951
- 4) 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, 1970
- 5) 片山泰弘: 膀胱腫瘍再発予防に関する研究. 日泌尿会誌 63: 951, 1972
- 6) 磯松幸成・錦木 豊・神保 進・真下 透・三木正也・山中英寿: 膀胱腫瘍の再発予防に関する検討. 癌と化学療法 10: 1958, 1983
- 7) 小幡浩司・村瀬達良・本多靖明・夏目 紘・吉田和彦・浅井 順・欄 芳郎・大島伸一・小野佳成・浅野晴好: 膀胱腫瘍の再発防止に関する研究. 泌尿紀要 27: 451, 1981
- 8) Hoshi A, Iigo M, Nakamura A, Yoshida M and Kureitani K: Antitumor activity of 1-hexylcarbamoyl-5-fluorouracil in a variety of experimental tumors. *Gann* 67: 725, 1976
- 9) 小山善之・斉藤達雄: がん化学療法の臨床効果判定基準—厚生省がん研究助成金による研究班報告. P 28, 1980
- 10) Soloway MS, Murphy W, Rao MK and Cox C: Serial multiple-site biopsies in patients with bladder cancer. *J Urol* 120: 57, 1978
- 11) Jones HC and Swinney J: Thio-TEPA in the treatment of tumours of the bladder. *Lancet* 2: 615, 1961
- 12) Veenema RJ, Dean AL Jr, Usen AC, Roberts M and Longo F: Thiotepa bladder instillations: Therapy and prophylaxis for superficial bladder tumors. *J Urol* 101: 711, 1969
- 13) 富山哲郎: 膀胱癌に対する抗腫瘍剤膀胱内注入療法の臨床的研究. 日泌尿会誌 63: 497, 1972
- 14) 朝日俊彦・藤田幸利・池 紀征・尾崎雄次郎・棚橋豊子・陶山文三・吉本 純・大森弘之・松村陽右・西 光雄・片山泰弘: 膀胱腫瘍の再発に関する臨床統計的観察. 泌尿紀要 24: 1025, 1978
- 15) Zincke H, Utz DC, Taylor WF, Myers RP and Leary FJ: Influence of thiotepa and doxorubicin instillation at time of transurethral surgical treatment of bladder cancer on tumor recurrence; a prospective, randomized double-blind, controlled trial. *J Urol* 129: 505, 1983
- 16) 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. 癌と化学療法 7: 1181, 1980
- 17) 本田哲朗・初鹿信一・内田 潔・大山和一郎・伊藤真郎・高田研太・広川剛夫・今野董夫・竹田千里: HCFU と放射線併用による頭頸部癌の治療成績. 癌と化学療法 10(3): 799, 1983

(1985年2月4日迅速掲載受付)