

診 療

産婦人科悪性腫瘍に対する UFT 経口投与の臨床成績

高知医科大学産科婦人科学教室

相良 祐輔 秋山 実男 武田 佳彦

Key words: Gynecological malignant tumors・UFT・Post operative chemotherapy

はじめに

1-(2-tetrahydrofuryl)-5-fluorouracil (FT-207) は体内で 5-fluorouracil (5-FU) に変換され、血中及び組織内濃度を長時間持続し、毒性も軽微で長期連用に極めて便利な薬剤である。FT-207 の長期維持化学療法による延命効果については子宮癌、卵巣癌に関しても報告¹⁾²⁾されている。藤井・田口ら³⁾⁴⁾は FT-207 に Uracil を併用することにより腫瘍内の 5-FU 濃度が特異的に高められることを報告し、FT-207 と Uracil をモル比 1:4 に混合した抗悪性腫瘍剤 (Tegafur, uracil 配合剤 UFT) が開発された。渡辺ら⁵⁾は Phase II Study

により UFT が大腸癌・乳癌・胃癌に奏効率が高いと報告しているが、婦人科悪性腫瘍に対して用いた報告はない。

今回我々は、卵巣癌・子宮癌を中心とした婦人科悪性腫瘍16例に対し UFT 経口投与を行なったので、その臨床成績を報告する。

対 象

対象は表 1 に示すように、昭和57年2月より昭和58年8月までの間に当科で入院治療を行なった卵巣癌10例、子宮体癌4例、子宮頸癌1例、子宮肉腫1例の計16例であり、平均年齢は53.1歳であった。病理組織所見は肉腫1例、嚢胞腺腫2例の

表 1 症例

	年齢	体重	臨床診断	病理組織	治 療	総投与量
1	49歳	74kg	卵巣癌 Ia 期	漿液性嚢胞腺癌	単摘+両付属器摘出	11.2g
2	40	53	卵巣癌 Ia	ムチン性腺癌	単摘+両附摘+MMC 20mg ip	16.8
3	49	55	卵巣癌 Ic	類内膜癌	単摘+両付属器摘出	16.8
4	61	44	卵巣癌 IIc	漿液性嚢胞腺癌	単摘+両付属器摘出+MMC 10mg ip, CAP	16.8
5	50	63	卵巣癌 IIc	腺癌	単摘+両付属器摘出	16.8
6	52	62	卵巣癌 III	漿液性嚢胞腺癌	単摘+両付属器摘出	84.0
7	50	47	卵巣癌 再発	腺扁平上皮癌	UFT のみ	67.2
8	59	63	卵巣嚢腫 Ia	ムチン性嚢胞腺腫 (低悪性度)	左付属器摘出	16.8
9	55	47	卵巣嚢腫 Ia	ムチン性嚢胞腺腫 (低悪性度)	左付属器摘出	16.8
10	57	53	クルーケンベルグ腫瘍	腺癌	単摘+両付属器摘出+MMC 40mg ip	33.6
11	74	54	子宮体癌 Ib	内膜癌	単摘+両付属器摘出+放+CAP	50.4
12	55	44	子宮体癌 Ib	内膜癌	単摘+両付属器摘出	33.6
13	54	53	子宮体癌 III	内膜癌	単摘+両付属器摘出+放+MMC 40mg ip	100.8
14	53	51	子宮体癌 IVa	内膜癌	UFT のみ	50.4
15	31	53	子宮頸癌 IIb	腺癌	単摘+両付属器摘出+放+CAP	33.6
16	53	44	子宮肉腫	肉腫	単摘+両付属器摘出+放	67.2

単摘：単純子宮全摘術，放：放射線治療，MMCip：MMC 腹腔内投与，CAP：Cisplatin+Adriamycin+Endoxan

他は全て腺癌であつた。

投与法

症例3, 7(子宮体癌, 卵巣癌)には, UFT 単独投与を行なつたが, 他の全症例には術後維持化学療法を目的とし, 原発臓器摘出後または放射線治療, 他の抗癌剤による初回治療終了後に投与を開始した。

投与量は症例1にはFT-207として1日量400mgの投与を4週間行なつたが, 全く副作用の発現をみながつたので, 以後1日量600mgとした。投与法は1クールを4週間とし, 2週間の休薬期間をおきながら, 副作用のない限り長期投与とした。

治療成績

UFTによる単独治療を行なつた症例3及び7の進行癌2例の治療開始前のperformance statusは共に1であり, 腫瘍計測値はそれぞれ6×4, 28×34(mm)であつた。UFT治療1クール終了後のperformance statusは2例とも1で, 全身状態に著変はなく, 腫瘍径はそれぞれ6×2, 16×21(mm)と縮小しており縮小率は50%, 64%であつた。投与終了4週間後に到つても腫瘍の増大はみられず奏効果は両例とも有効(partial response)と判定した。他の14例に関しては計測腫瘍はなく直接の効果判定は不可能であるため16例全例の奏効率は全対象例数16例, うち有効例数2例であることから12.5%となり, 評価症例の奏効率は, 全評価症例数2例, うち有効症例数2例で100%であつた。しかしながら, 計測腫瘍による直接的効果判定できない14例のうち, 投与中にVirchow転移を来し, 他の薬剤に変更した1例を除く13例は再発の徴候はなく初回治療後平均307日目の現在も日常生活を営んでいる。このことは術後長期維持化学療法に本剤は適切な薬剤と考えられる。

副作用

副作用は8例(50%)にみられ(表2), このうち4例は休薬の後治療が継続できたが, 他の4例は副作用のため中止せざるを得なかつた。治療継続可能であつた副作用は口内炎, 全身倦怠, 心窩部痛, 白血球減少であつたが, これらは一過性で

表2 副作用

	休薬例(4例)	中止例(4例)	発現頻度(N=16)
食欲不振	0	1*	6.25
口内炎	2*	0	12.5
全身倦怠	2*	0	12.5
心窩部痛	1	1	12.5
白血球減少	2*	1	18.75
肝機能障害	0	2	12.5

* 他の副作用と重複している例

軽く, 1週間から2週間の休薬の後, 再投与が可能であり特に処置を講ずる必要はなかつた。副作用が原因で投与中止した4例のうち, 心窩部痛を訴えた1例はKrukenberg腫瘍にて胃全摘後の症例であり, 白血球減少の1例は60歳の虚弱体質で, 治療前の白血球数3200/mm³, 1クール終了後2000/mm³以下で2週間の休薬にても改善がみられず投与を中止した。残りの2例は肝機能障害により中止に到つたが(図1), 投与2週目よりGOT, GPTが上昇し休薬により一時下降するが再開すると再び上昇し, 明らかにUFT投与による肝障害と判断された症例である。他の臨床検査所見は図2に示すように, 軽度の白血球及び血小板の減少傾向はみられるが, いずれも投与中止に到る程度ではない。またBUNは幾分上昇傾向はみられるものの, 有意ではなく腎障害を示唆する

図1

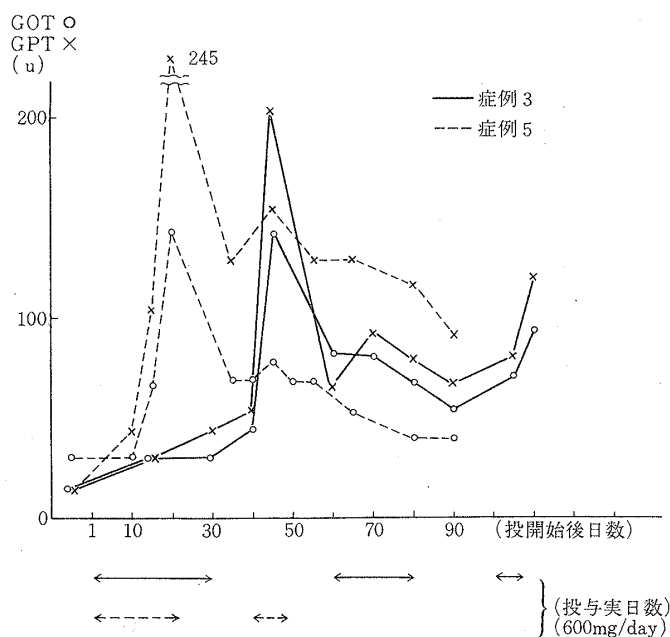
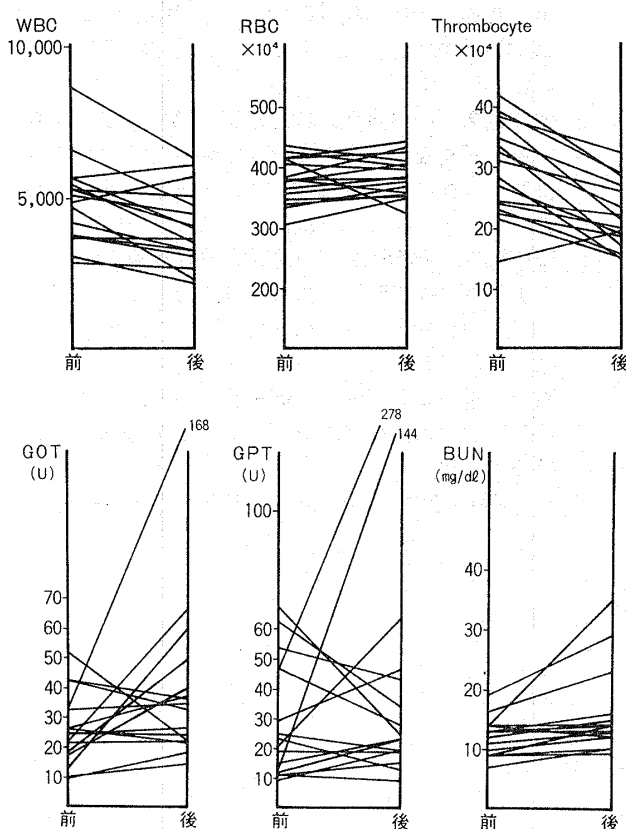


図 2



ものではなかった。

考 案

早期発見が困難で、ある程度の進行癌の状態では、手術・放射線療法のみで根治することは極めて困難であり、化学療法は不可欠である。また、組織診断が放射線感受性の低い腺癌である子宮体癌の場合も手術後の化学療法、ことに長期維持療法が必要である。長期維持化学療法に対しては、制癌効果の評価が確立しており、かつ副作用の少ない薬剤が望まれる。

藤井・田口らはUracilの投与により5-FUのCatabolismが阻害され腫瘍内の5-FU濃度が特異的に上昇することから⁴⁾UracilとFT-207を同時に投与することにより、抗腫瘍効果の増強を報告した³⁾。渡辺らのPhase II study⁵⁾によればUFTがFT-207よりはるかに優れた抗腫瘍効果を示し、かつ副作用が少ないことから、筆者らは腺癌組織を有する婦人科癌への応用を試みた。

今回の投与量はFT-207として、一日量600mg

としたが、体重による副作用の差は認められなかった。渡辺ら⁵⁾は、一日投与量が11~14mg/kgで最も奏効し、それ以上でも以下でも奏効率は劣るとしており、我々の16例の平均体重が53.1kgであるから、600mg/dayは11.3mg/kgとなり投与量としては適当であると思われる。

治療効果は症例3, 7において、不幸にも進行癌のため癌性イレウスによる死の転帰をとつたがpartial responseが得られ、卵巣癌・子宮体癌に対する直接的抗腫瘍効果を有すると判断された。また計測腫瘍のない14例中、13例が平均307日間日常生活を営んでいることは長期維持療法に適する薬剤と考えられる。

副作用は4週間連続投与を1クールとしてその前後の臨床検査所見では、白血球数は平均22%血小板数は27%の減少が認められるがいずれも処置の必要はなく、その後の2週間の休薬で自然回復している。またBUNは平均33%上昇しているが、いずれも正常範囲であつた。以上のことから、骨髓抑制、腎障害は急激な経過をとることはなく、投与前の所見が正常範囲であれば安全に使用できるものと考ええる。しかし肝機能はGOT, GPTともに平均56%, 76%の上昇がみられ、ことに症例5, 6(図1)では明らかなUFTの直接的肝障害作用がみられた。渡辺らはUFTでは肝障害は無いと報告⁵⁾しているが、我々の成績からは16例中2例(12.5%)に明らかな肝障害を認め、投薬中止の止むなきに到っている。その他、訴えとして口内炎、全身倦怠がみられたが、いずれも休薬で早期自然回復する程度のものであつた。

今回は600mg/dayの投与量にて主に術後維持療法を行ない、副作用を中心に検討を行なつたが、長期維持療法剤としての治療効果についてはさらに長期間継続投与し、follow upすることにより追求したい。また今後、初回導入治療、腫瘍残存例に対する治療的投与のためにさらに大量投与例の検討も併せて行なう予定である。

結 語

モル比FT-207 1:Uracil 4の割合に調合した新抗腫瘍剤UFTにより、卵巣癌及び子宮体癌16例につき単独治療及び術後維持療法を行ない、次の

結果を得た。

(1) 1日投与量600mgにて腫瘍計測可能であった2例では直接的抗腫瘍効果が得られた。

(2) 長期術後維持療法に有効と考えられる。

(3) 16例中2例(12.5%)に明らかにUFTによる肝機能障害が認められた。

(4) 1クール投与では、骨髄抑制、腎機能障害はほとんどみられなかった。

文 献

1. 木寺義郎, 杉森 甫, 田中正久, 自見昭司, 渡辺英一, 加藤義徳, 森田 隆, 執行律夫, 山下裕国, 西村篤乃, 川上昌男, 豊田 泰, 塚本直樹, 松山敏剛: 婦人科悪性腫瘍に対するFT-207の維持療法. 癌と化学療法, 9:1407, 1982.
2. 杉森 甫, 田中正久, 自見昭司, 渡辺英一, 加藤

義徳, 森田 隆, 執行律夫, 山下裕国, 西村篤乃, 川上昌男, 豊田 泰, 塚本直樹, 松山敏剛, 滝 一郎: 卵巣癌に対するFT-207による維持療法. 日癌治, 16:633, 1981.

3. 田口鐵男, 中野陽典, 軸屋紘蔵, 藤井節郎, 池一裕, 福島正和, 白坂哲彦: 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. 癌と化学療法, 5:1161, 1978.
4. 田口鐵男, 中野陽典, 藤井節郎, 白坂哲彦: 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, 5:1167, 1978.
5. 渡辺 裕, 山本 繁, 内藤敏徳: 共同研究によるUFT経口投与の臨床成績. 癌と化学療法, 7:1588, 1980.

(特別掲載 No. 5504 昭59・5・9受付)