

膀胱癌の経尿道的切除術直後における 膀胱内注入のピラルビシンの血中移行について

防衛医科大学校泌尿器科学講座（主任：中村 宏教授）

高尾 雅也，長倉 和彦，清水 俊次，川畑 幸嗣

木村 文宏，澤村 正之，浅野 友彦，小田島邦男

中島 史雄，家田 和夫，村井 勝，中村 宏

ABSORPTION OF TETRAHYDROPYRANYL ADRIAMYCIN ADMINISTERED INTRAVESICALLY IMMEDIATELY AFTER TRANSURETHRAL RESECTION OF BLADDER CARCINOMA

Masaya Takao, Kazuhiko Nagakura, Shunji Shimizu,
Kouji Kawabata, Fumihiro Kimura, Masayuki Sawamura,
Tomohiko Asano, Kunio Odajima, Fumio Nakajima,
Kazuo Ieda, Masaru Murai and Hiroshi Nakamura

From the Department of Urology, National Defense Medical College

Absorption of tetrahydropyranyl adriamycin (THP) administered immediately after transurethral resection of bladder carcinoma (TUR-Bt) has not been reported. In this study, we have examined the absorption of THP and the systemic toxicity in the early post-TUR period.

Of 21 patients with bladder carcinoma, 10 had a solitary tumor and 11 multiple tumors. Twenty mg THP in 40 ml of sterile water was intravesically administered on days 1, 3, 5, 7, 14 and 28, and then every 4th week. The THP solution was retained for 2 hours. The blood THP concentration was measured 30 minutes and 2 hours after the intravesical administration on days 1, 7 and 28.

No systemic side effects were observed. Thirteen of the 38 (34%) samples contained a detectable level (more than 1 ng/ml) of THP on the post-TUR-Bt on day 1, 8 of 42 (19%) on day 7, and 3 of 18 (17%) on day 28. Altogether, 24 of the 98 (24%) samples contained more than 1 ng/ml THP. The highest blood THP level was 23 ng/ml on day 1. The differences between frequency of detection of blood THP in the samples at 30 minutes and 2 hours were not statistically significant. The difference between average concentration of blood THP of patients with solitary and multiple tumors also was not significant.

These results indicate that intravesical THP administration starting within 24 hours after TUR-Bt can not result in significant systemic absorption of THP, and the systemic toxicity can be avoided.

(Acta Urol. Jpn. 36: 1163-1166, 1990)

Key words: Tetrahydropyranyl adriamycin, Bladder carcinoma, Bladder instillation, TUR-Bt, Absorption of tetrahydropyranyl adriamycin

緒 言

膀胱腫瘍に対する抗腫瘍剤の膀胱内注入には，治療と再発予防の2通りの目的がある．tetrahydropyranyl adriamycin（以後 THP と略す）は，anthracycline 系の新しい誘導体であり，抗腫瘍効果は doxorubicin（以後 DXR と略す）より強く^{1,2)}，

心毒性は低いとされている³⁾．われわれは第76回日本泌尿器科学会総会において，DXR の経尿道的膀胱腫瘍切除術（以後 TUR-Bt と略す）直後の頻回膀胱内注入療法が再発率の低下をもたらすと報告した⁴⁾．THP の膀胱癌に対する抗腫瘍効果も DXR 以上とされており⁵⁾，十分に再発予防効果も期待できると考え，われわれが行っている DXR と同様に TUR

直後から開始する投与方法を試みた。しかしながら、TUR-Bt 直後の膀胱内注入療法における THP 全身副作用については十分に検討されていないため、TUR 直後に膀胱内に注入した THP の血中への移行と副作用について検討したので報告する。

対象および方法

表在性膀胱腫瘍のため TUR-Bt を行った男性18名、女性3名の計21名を対象とした。平均年齢は63±14歳であった。

単発性腫瘍10名、多発性腫瘍11名であった。

THP の投与方法は、THP 20 mg を精製水 40 ml に溶解後、空虚な膀胱内に注入し2時間把持した。THP は、TUR-Bt 術後1, 3, 5, 7, 14, 28日目、以後4週間毎に膀胱注した。THP の血中濃度測定用の採血は、TUR-Bt 術後1, 7, 28日目の膀胱内注入前、同注入後30分および2時間に行った。血中 THP の測定は全血を用いて high performance liquid chromatography 法により行った。つまり、氷冷下で全血 1.5 ml にアンモニウムバッファ (pH 9) 5 ml を加え Polytron ホモジナイザーを用いてホモジネイト後、CHCl₃ とメタノール (混合比2:1) の混合液 18 ml を加え 1500 G で10分間遠沈した。organic layer を採取・乾固後、前出の CHCl₃ とメタノールの混合液 1 ml で溶解し、標準液を加えた後、再度乾固したものを水と CH₃CN (混合比65:35) の混合液 0.2 ml で溶解し、HPLC カラムに 50 μl を注入した。カラムは Waters 社製の Micro-Bondapak Phenyl を使用し、CH₃CN/0.035 M HCOOH-HCOONH₄ バッファ (混合比 35:65) を用いて flow rate 1.3 ml/min で展開し、島津社製蛍光モニターRF-500 LC (ex. 470 nm em. 550 nm) で測定した。THP の検出感度は、1.0 ng/ml 以上であり、検出感度以上の症例を THP の血中への移行症例とした。

結 果

術後1日目では、膀胱内注入30分後で19例中5例、同2時間後で19例中8例に血中に THP が検出され、血中濃度は 1.0-23.0 ng/ml であった。術後7日目では、膀胱内注入30分後で21例中4例、同2時間後で21例中4例に血中に THP が検出され、血中濃度は 1.3-8.0 ng/ml であった。術後4週間目では、膀胱内注入30分後で9例中2例、同2時間後で9例中1例に血中で THP が検出され、血中濃度は 1.8-3.9 ng/ml であった。いずれの時期においても、膀胱内注入

Table 1. THP levels in the blood after bladder instillation

Days after TUR	Time after instillation	Pos./total examination	THP level in pos. sample (ng/ml)
1 day	30min	5/19	1.0- 2.9
	2 hr	8/19	1.1-23.0
7 days	30min	4/21	1.4- 8.0
	2 hr	4/21	1.3- 4.1
4 weeks	30min	2/9	1.8- 3.9
	2 hr	1/9	2.1

Table 2. Blood THP levels in the patients with solitary or multiple bladder tumors

Days after TUR	Time after instillation	Solitary (n=10)	Multiple (n=11)	Total
1 day	30min	1.73±0.59	1.75±0.65	1.74±0.38
	2 hr	2.35±0.68	7.33±5.24	4.84±2.62
7 days	30min	1.90±0.20	4.70±3.30	3.30±1.57
	2 hr	1.73±0.34	4.10	2.33±0.64
4 weeks	30min	2.85±1.05	N.D.	2.85±1.05
	2 hr	2.10	N.D.	2.10

(Mean±S.E. ng/ml)

Table 3. Alteration of CBC after THP instillation

Days after TUR	WBC (/mm ³)	Platelets (×10 ³ /mm ³)
before	6300±400	26.7±1.7
7 days	6700±400	28.4±1.8

(Mean±S.E)

前には血中に THP は検出されなかった (Table 1)。

膀胱腫瘍の単発性・多発性別での、THP の血中検出濃度は、TUR-Bt 術後1日目および7日目では、有意差はないものの、多発性腫瘍の TUR-Bt 術後の方が、血中 THP 濃度が高い傾向にあった (Table 2)。

THP の膀胱内注入療法前と注入療法開始後7日目の白血球数および血小板数に、有意な変化は認められなかった (Table 3)。

THP の膀胱内注入による膀胱刺激症状については、頻尿を訴えたものは21名中4名、排尿時痛を訴えたものは21名中7名、残尿感のみられたものは21名中1名であった (Table 4)。

考 察

抗腫瘍剤の膀胱内注入においては、局所における膀胱刺激症状と、膀胱粘膜からの薬剤の吸収による全身

Table 4. Symptoms after THP instillation therapy

	Frequency	Pain on voiding	Residual sense
Positive	4	7	1
Negative	17	14	20
Total	21	21	21

的な副作用を考慮しなければならない。

膀胱粘膜からの薬剤の吸収については、分子量 200 以下の薬剤は吸収され易いが、膀胱粘膜が正常であれば、それ以上の分子量の薬剤は吸収されにくいとされている^{6,7)}。また、THP と同じ anthracycline 系の薬剤である DXR については、膀胱粘膜が正常であれば、ほとんど吸収されないとされている^{8,9)}。さらに、われわれは、DXR の TUR-Bt 術直後の膀胱内注入療法においても、その血中への移行はわずかであることを報告した¹⁰⁾。THP の分子量は 627.65 であり、膀胱粘膜が正常であれば、分子量からみて膀胱内注入では血中への移行はわずかであると考えられるが、ヒトにおける THP の膀胱内注入による血中への移行について検討したものはない。しかし、Mross らは¹¹⁾、13 例の in situ の膀胱癌に対して epi-DXR 30 mg を膀胱内注入し、膀胱内注入の約 20% が膀胱組織内および血中へ吸収され、血漿中 epi-DXR 濃度は最高 34 ng/ml に達したと述べている。井口ら¹²⁾は、ウサギにおける THP 1 mg/dl 濃度の正常膀胱内注入では、血漿中に THP は検出されず、赤血球中に 7.9 ng/ml の濃度で検出されたと述べている。

膀胱腫瘍の再発予防効果を高めるためには、術後早期からの抗腫瘍剤の膀胱内注入が有効であると考えられるが¹³⁾、TUR-Bt が THP の膀胱内注入における血中移行について及ぼす影響について検討を加えたものはない。われわれの検討では、TUR-Bt 術後 1 日目から THP を 500 μ g/ml の濃度で膀胱内に注入しても、血中への移行は 1.0~23.0 ng/ml とわずかであった。術後経過をみると、有意差はなかったものの、血中への移行症例数および血中濃度は術後日が経つにつれて減少または低下する傾向を示した。膀胱腫瘍の単発性・多発性別に検討を加えると、多発性腫瘍の TUR-Bt 術後の方が、血中 THP 陽性例における血中濃度が高い傾向がみられた。このことは、TUR-Bt による膀胱粘膜の欠損が、膀胱内注入における THP の吸収を亢進させている可能性を示唆しているものと考えられるが、血中 THP 濃度の最高値は 23.0 ng/ml であった。

全身的副作用の指標として、白血球数および血小板数について、THP の膀胱内注入療法開始前と、注入療法開始後を比較検討したが、TUR-Bt 術直後から頻回に THP を膀胱内注入しても白血球減少症や血小板減少症を引き起こすことはなく、TUR-Bt による膀胱粘膜欠損のため THP の吸収がわずかに増加するが、血中濃度は低く、THP の安全性に影響を及ぼさないと考えられた。

局所における膀胱刺激症状については、新島⁵⁾は、THP の膀胱内注入療法では頻尿が 50% に、排尿時痛が 38% にみられたと述べている。増田ら¹⁴⁾も、THP 500 μ g/ml の濃度による膀胱内注入療法では、膀胱刺激症状が 50% にみられたと述べている。われわれの検討では、頻尿 20%、排尿時痛 38% であり、TUR-Bt 術直後から THP を頻回に膀胱内に注入したにもかかわらず、膀胱刺激症状の発現頻度に今までの報告と差は認められず、THP の膀胱内注入は TUR-Bt 術直後から開始しても特に副作用が増加する傾向は認められなかった。

結 語

1. 膀胱腫瘍に対する TUR-Bt の術後第 1 日目から 500 μ g/ml の濃度で THP 膀胱内注入を行い、その副作用と THP の血中移行について検討した。

2. 術後第 1 日目から開始する THP 膀胱内注入療法は通常の膀胱内注入療法に比べて副作用は増加せず、血中移行もわずかであり、安全であると思われた。

文 献

- 1) 鶴尾 隆: アドリアマイシンのテトラヒドロピラニル誘導体の抗腫瘍性。癌と化療 8: 179-180, 1981
- 2) Tsuruo T, Iida H, Tsukagoshi S, Tsukagoshi S and Sakurai Y: 4'-O-Tetrahydropyranyl-adriamycin as a potential new antitumor agent. Cancer Res 42: 1462-1467, 1982
- 3) Dantchev D, Paintrand M, Hayat M, Bourut C and Mathe G: Low heart and skin toxicity of a tetrahydropyranyl derivatives of adriamycin (THP-ADM) as observed by electron and light microscopy. J Antibiot 32, 1085-1086, 1979
- 4) 高尾雅也, 長倉和彦, 木村文宏, 頼母木 洋, 相原正弘, 松崎章二, 田付二郎, 辻 明, 浅野友彦, 小田島邦男, 家田和夫, 藤岡俊夫, 村井勝, 中村 宏: 表在性膀胱腫瘍に対する膀胱内注入療法について。西日泌尿 32: 1-5, 1990
- 5) 新島端夫: 共同研究による (2''R)-4'-O-tetrahydropyranyl-adriamycin (THP) の泌尿器科領

- 悪性腫瘍に対する phase II study — 全身投与および膀胱内注入療法 —. 癌と化療 **13**: 224-231, 1986
- 6) Jones HC and Swinney J: Thiotepa in the treatment of tumors of the bladder. *Lancet* **2**: 615-618, 1961
- 7) 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**: 497-518, 1972
- 8) 新島端夫, 松村陽右, 近藤捷嘉, 片山泰弘, 尾崎雄治郎: 膀胱腫瘍に対する Adriamycin の膀胱内注入療法. 泌尿紀要 **21**: 233-241, 1975
- 9) Schmidbauer CP, Porpacz P, Georgopoulos A and Rameis H: Absorption of doxorubicin-hydrochloride and mitomycin-C after instillation into noninfected and infected bladders of dogs. *J Urol* **131**: 818-821, 1984
- 10) 長倉和彦, 高尾雅也, 小田島邦男, 家田和夫, 藤岡俊夫, 村井 勝, 中村 宏, 早川正道: 膀胱癌の経尿道的切除術直後における膀胱注入 doxorubicin の血清中への移行について. 泌尿紀要 **35**: 1509-1512, 1989
- 11) Mross K, Maessen P, Van der Vijgh WJF, Bogdanowicz JF, Kurth KH and Pinedo HM: Absorption of epidoxorubicin after intravesical administration in patients with in situ transitional cell carcinoma of the bladder. *Eur J Cancer Clin Oncol* **23**: 505-508, 1987
- 12) 井口博史, 清崎 俊雄, 利根 弘. (2''R)-4'-O-Tetrahydropyranyladriamycin のウサギ膀胱内投与における吸収, 分布, 代謝. 三栄株式会社中央研究所資料
- 13) Fitzpatrick JM, West AB, Butler MR, Lane V and O' flynn JD: Superficial bladder tumors (stage pTa, grades 1 and 2): the importance of recurrence pattern following initial resection. *J Urol* **135**: 920-922, 1986
- 14) 増田宏昭, 広瀬 淳, 鈴木和雄, 田島 惇, 阿曾佳郎: 膀胱腫瘍における THP の膀胱内注入療法. 癌と化療 **13**: 2411-2414, 1986

(Received on April 23, 1990)

(Accepted on June 26, 1990)

(迅速掲載)