

ヒドロキシプロピルセルロース混合ペプロマイシン 投与後の膀胱腫瘍内ペプロマイシン濃度について

大阪鉄道病院泌尿器科 (医長: 堀井明範)

堀井 明範, 姜 宗憲

大阪市立大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 前川正信教授)

安本 亮二, 浅川 正純, 森川 洋二, 田中 重人

柿木 宏介, 岸本 武利, 前川 正信

CLINICAL EFFECT ON TUMOR REGRESSION AND TISSUE CONCENTRATION OF PEPLMYCIN TREATED WITH PEPLMYCIN EMULSION IN HYDROXYPROPYLCELLULOSUM

Akinori Horii and Munenori Kyo

From the Department of Urology, Osaka General Hospital of West Japan Railway Company

Ryoji Yasumoto, Masazumi Asakawa, Yoji Morikawa,
Shigeto Tanaka, Kosuke Kakinoki, Taketoshi Kishimoto
and Masanobu Maekawa

From the Department of Urology, Osaka City University Medical School

Peplomycin emulsified in hydroxypropyl cellulose (HPC-PEP) was prepared for intravesical chemotherapy. Clinical efficacy of HPC-PEP and tissue concentration of peplomycin (PEP) were studied in 12 patients with bladder tumor. Histopathology showed transitional cell carcinoma; 2 in grade 1, 8 in grade 2, and 2 in grade 3. The total volume of 30 ml HPC-PEP was prepared from a mixture of 2% HPC and 90 mg PEP in 15 ml saline, and was intravesically administered through a urethral catheter and retained for two hours. Clinical evaluation 7 days after the initial instillation demonstrated good tumor regression in 2, good response in 5, and no change in 5. The mean PEP level in tumor tissue was 0.36 $\mu\text{g}/\text{gr}$ after 7 days and 0.19 $\mu\text{g}/\text{gr}$ even after 14 days. These clinical observations and tissue levels of PEP suggest that HPC-PEP might be useful as an intravesical instillation agent for bladder tumor.

(Acta Urol. Jpn. 37: 21-24, 1991)

Key words: Bladder tumor, Intravesical instillation therapy, Peplomycin concentration in the tumor, Drug delivery system, Peplomycin emulsion in hydroxypropylcellulose

緒 言

表在性膀胱腫瘍に対する膀胱内注入療法は治療や再発予防に有用な方法の一つとして多くの施設で行われている^{1,2)}。最近、上田ら³⁾は膀胱腫瘍に対してヒドロキシプロピルセルロース (hydroxypropylcellulose: HPC) に adriamycin (ADM) を混合して膀胱内に注入し、ADM 生食溶解液の注入時より高い抗腫瘍効果を示すことを報告している。この方法の特色は粘稠性のある HPC が膀胱粘膜に附着し、通常

の注入療法より長く ADM が膀胱内に滞留し腫瘍組織と接触する点である。

私たちも上田ら³⁾の方法に従い、ペプロマイシン peplomycin (PEP) を用いて HPC と混合したもの (以下 HPC-PEP と略す) を膀胱内注入を行い、薬物動態解析での評価⁴⁾ や抗腫瘍効果など⁵⁾ について報告してきた。しかし、HPC-PEP 投与後の腫瘍内 PEP 濃度についての検討はなされておらず、今回その点について検討を加えたので報告する。

対象および方法

対象は本院泌尿器科を受診した初発の膀胱腫瘍12症例である。性別は、男性9例、女性3例、年齢分布は43歳から91歳で平均年齢70歳であった。病理組織型は全症例移行上皮癌で、Ta が8例、T1 が4例で、組織学的分化度はG1 が2例、G2 が8例、G3 が2例であった。腫瘍の形態的分類では乳頭状有茎性9例、非乳頭状広基性3例で、単発10例、2個以上の多発したものが2例であった。

注入製剤の作成はすでに報告した通りで^{4,5)}、概要は2% HPC 15 ml に PEP 90 mg を生理食塩水15 ml に溶解したものを混合し総量 30 ml とした。それを尿道カテーテルで注入し、注入後約2時間薬剤を膀胱内に保持せしめた。

効果判定は、注入後7日目に施行した内視鏡と尿細胞診にて行った。内視鏡的に腫瘍が完全に消失し、かつ尿細胞診も陰性の場合著効、内視鏡的に腫瘍が50%以下に縮小した場合を有効、大きさに変化を認めないかあるいは増大した場合無効と3段階に分けて効果判定を行った。

さらに PEP の膀胱腫瘍内への移行を知る目的のため、Table 1 に示す症例5、6以外に膀胱摘出術などを行った4症例について、得られた組織内の PEP 濃度を HPC-PEP 投与後7、14日目に測定した。PEP の測定は bioassay 法にて行った。

結 果

1. 抗腫瘍効果について

12例の HPC-PEP 療法の効果は、著効2例、有効5例、無効5例で、有効率58%であった。癌の深達度別では Ta 8例中6例に有効以上を、T1 4例中1例に有効の結果が見られた。組織学的分化度よりみた判定ではG1 の2例中1例が有効を、G2 8例中5例が有効以上の評価であったが、G3 は全例無効であった。また腫瘍の形態では非乳頭状広基性は全例無効であった。単発多発での有効率についてみると、単発10例中5例が有効以上であったが、2個以上多発したものでも2例中全例有効であった。

また、腫瘍の大きさ別による効果について調べてみると、腫瘍の直径1 cm 以下では6例中4例、1 cm 以上では6例中3例が有効以上を示した。なお、HPC-PEP 膀胱内注入による膀胱刺激症状等の合併症はみられなかった。

2. 膀胱腫瘍内 PEP 濃度について

HPC-PEP を注入した後の、血中 PEP 濃度と腫

Table 1. 今回検討を行った症例一覧ならびに HPC-PEP の臨床効果

No. Pt	Clinical and pathological characteristics							Clinical effect
	Age	Sex	Stage	Grade	P/NP	S/M	Size (cm)	
1	77	M	Ta	2	P	S	≤1	CR
2	66	M	Ta	2	P	S	≤1	CR
3	75	M	Ta	2	P	S	≤1	PR
4	74	F	Ta	2	P	S	1<	PR
5	62	M	Ta	2	P	M	1<	PR
6	71	M	Ta	2	P	M	1<	PR
7	76	F	Ta	1	P	S	≤1	NC
8	69	M	Ta	2	P	S	1<	NC
9	43	M	T1	1	P	S	≤1	PR
10	64	M	T1	2	NP	S	≤1	NC
11	72	F	T1	3	NP	S	1<	NC
12	91	M	T1	3	NP	S	1<	NC

CR: complete response; PR: partial response; NC: no change; P: papillary; NP: non-papillary; S: single; M: multiple.

Table 2. ペプロマイシンの腫瘍内および血中濃度

No. Pt	Clinical effect	Peplomycin concentration ($\mu\text{g/g}$) after instillation of HPC-PEP		
		in tumor		in serum
		7th days	14th days	7th days
11	NC	0.11		nd
12	NC	0.12		nd
16	ne	0.15		nd
5	PR	0.17		nd
13	ne	0.2	0.1	nd
14	ne	0.86	0.27	nd
15	ne	0.45	0.2	nd
6	PR	1.02		nd
mean		0.36	0.19	

PR: partial response; NC: no change; ne: not evaluable; nd: not detected.

瘍組織内濃度の推移を検討した結果、いずれの時期においても血中に PEP は検出されなかった。腫瘍内には投与後7日目、14日目平均 0.36 $\mu\text{g/g}$ (0.11~1.02 $\mu\text{g/g}$)、0.19 $\mu\text{g/g}$ (0.1~0.27 $\mu\text{g/g}$) の PEP 濃度が検出された。その中で臨床効果が有効を示した症例5、6では組織内 PEP 濃度がそれぞれ 0.17 $\mu\text{g/g}$ 、1.02 $\mu\text{g/g}$ であったのに対し、無効を示した症例ではそれより値が低く 0.11 $\mu\text{g/g}$ 、0.12 $\mu\text{g/g}$ であった。

考 察

表在性膀胱腫瘍に対する膀胱内注入療法は腫瘍の治療や再発予防に有用な方法の一つであることは多くの

の報告者の一致した考えである^{1,2,5-9)}. 新島ら²⁾は, 膀胱腫瘍に対する膀胱内注入療法に使用される抗癌剤としては, 膀胱腫瘍に感受性を有すること, 血中に吸収され難いこと, 正常膀胱粘膜への影響の少ないこと等の条件が必要と述べているが, さらに注入される抗癌剤ができるだけ長時間, しかも高濃度で腫瘍組織に分布することが望ましいと考えられている.

さて, 従来, 抗癌剤の投与方法としては一般に生理的食塩水に溶かしており, そのため膀胱腫瘍との接触時間は2時間程度と考えられ, このため膀胱内へ注入を頻回に行わなければならない, そのつど尿道カテーテル操作が必要であった. 最近, 上田ら³⁾は, 粘着性のある HPC に ADM を混合したものを一回膀胱内注入するだけで, ADM が膀胱内, 膀胱粘膜および粘膜下層に滞留し高い抗腫瘍効果を増大させる方法を報告した. 私たちの研究グループも, PEP を用いてその投与方法の評価を薬物動態面より行い, 生食に PEP を溶解した saline-PEP 法では尿中 PEP の半減期が平均4.18時間であるのに対し, HPC-PEP 法では平均51.0時間と有意に延長していた. また PEP の有効薬物濃度を $1 \mu\text{g/ml}$ と設定した時の有効濃度膀胱内貯留時間は, saline-PEP 法では3.89時間であったのに対し HPC-PEP 法では226.5時間と明らかに延長しており, dose and time dependent である PEP の特徴からみてこの投与方法の有用性が示唆され, HPC-PEP 法が従来法の saline-PEP 法より優れている投与方法であると報告してきた⁴⁾. さらに, 今回の検討でも腫瘍内濃度が7日目でも $0.36 \mu\text{g/gr}$, 14日目でも $0.19 \mu\text{g/gr}$ の値を示していた. 一方, saline-PEP 群での腫瘍組織における濃度については, われわれが以前報告した例では, $1,000 \mu\text{g}$ 膀胱内注入10回後において, $0.47 \mu\text{g/gr}$ であり今回とは条件が異なるため一律には論じ難いが, 頻回に注入を反覆する必要のないこと, 膀胱内滞留時間が長いことを考慮すると, この方法は患者に苦痛が少なく投与しうる新しい方法と考えられた.

HPC-PEP の膀胱内注入療法の臨床面での有用性について, 私たちの研究グループの安本ら⁹⁾は62例について HPC-PEP の評価を行い, 著効10例, 有効26例の計36例 (58%) に有効以上の成績が得られたと述べている. 以上の成績よりこの方法は膀胱内注入として有用な投与方法であると思われる. 今後, 対象症例を増やし, HPC-PEP 療法の一次効果と予防的長期投与との関係や PEP の膀胱壁内での局在等の基礎的検討, さらに, HPC を用いた他の抗癌剤や他の薬剤での臨床的検討もあわせて行っていく予定である.

結 語

1. 膀胱腫瘍12症例に対して HPC-PEP 膀胱内注入療法を行い, 著効2例, 有効5例, 無効5例, 有効率58%の結果を得た.

2. HPC-PEP 膀胱内注入時の血中 PEP 濃度と腫瘍組織内濃度を調べた結果, 血中に PEP はいずれの時期においても検出されず, 腫瘍内には投与後7日目, 14日目のそれぞれの PEP 濃度は平均 $0.36 \mu\text{g/gr}$ ($0.11 \sim 1.02 \mu\text{g/gr}$), $0.19 \mu\text{g/gr}$ ($0.1 \sim 0.27 \mu\text{g/gr}$) であった.

3. このように HPC-PEP 療法は膀胱内注入療法として諸条件を満たしており, また注入回数も従来の方法に比べて少なくてすみ臨床的に有用な方法と考える.

稿を終えるにあたり, HPC の作成等で終始御協力を頂いた大阪鉄道病院薬剤部の方々衷心より感謝いたします. 本論文の要旨の一部は第40回日本泌尿器科学会西部総会にて発表した.

文 献

- 1) 赤座英之: 膀胱癌およびその他の尿路移行上皮癌の治療の現状. 癌と化療 **15**: 205-211, 1988
- 2) 新島端夫, 松村陽右, 近藤捷嘉, ほか: 膀胱腫瘍に対する Adriamycin の膀胱腔内注入療法 (予報). 泌尿紀要 **21**: 233-241, 1975
- 3) 上田公介, 増井靖彦, 岡村武彦, ほか: 膀胱腫瘍に対する粘膜付着性抗癌剤の研究. 日泌尿会誌 **79**: 44-48, 1988
- 4) 安本亮二, 浅川正純, 尾崎祐吉, ほか: Hydroxypropylcellulose を用いた peplomycin 膀胱内注入療法: 薬物動態解析による評価. 日泌尿会誌 **79**: 1765-1768, 1988
- 5) 浅川正純, 前川たかし, 仲谷達也, ほか: Hydroxypropylcellulose を用いた peplomycin 膀胱内注入療法一臨床効果について一. 泌尿紀要 **35**: 39-42, 1989
- 6) Veenema R.J, Dean H.L and Uson A.C: Thio-TEPA bladder instillations: therapy and prophylaxis for superficial bladder tumours. J Urol **101**: 711-715, 1969
- 7) Bracken R.B, Johnson D.E and Rodriguez L.: Treatment of multiple superficial tumours of bladder with intravesical bleomycin. Urology **9**: 161-163, 1977
- 8) Mishina T, Oda K, Murata S, et al.: Mitomycin C bladder instillation therapy for bladder tumours. J Urol **114**: 217-219, 1975
- 9) 安本亮二, 浅川正純, 井関達男, ほか: 膀胱腫瘍

に対する徐放性基剤 Hydroxypropylcellulosum
(HPC) を用いた Peplomycin (PEP) 膀胱内
注入療法の臨床的評価. 日泌尿会誌 **80**: 1728-

1732, 1989

(Received on March 2, 1990)
(Accepted on May 1, 1990)