

抗瘤剤膀胱内注入療法の基礎的、臨床的研究

神戸大学医学部泌尿器科学教室（主任：石神裏次教授）

安室朝三

CLINICAL AND EXPERIMENTAL STUDY ON INTRAVESICAL
INSTILLATION THERAPY OF ANTICANCER AGENTS
FOR BLADDER CANCER

Chozo YASUMURO

*From the Department of Urology, School of Medicine, Kobe University**(Director: Prof. J. Ishigami)*

Intravesical instillation therapy of Mitomycin C (MMC) was attempted in 79 cases with the aim of prophylaxis against recurrence of bladder cancer after surgery. 20 ml saline solution containing 10 mg MMC was instilled into the bladder and retained for 2 hours once every week for a total of 10 instillation. The tumor free-rate of this treatment was 75.9% after 1 year, 69.5% after 2 years and 63.6% after 5 years, and the tumor-free rate of 32 cases without chemoprophylaxis was 60.7% after 1 year, 57% after 2 years and 47.4% after 5 years. The shape, multiplicity and pathological growth pattern of the cancer was clinically of "high risk" recurrence. On the basis of our observations, this prophylactic instillation therapy with MMC is concluded to be useful for preventing the recurrence of bladder cancer after removal.

Transport of anticancer agents (FT-207, BLM, MMC) through the rabbit's vesical mucosa and the effect of dimethylsulfoxide (DMSO), urokinase and hyaluronidase combined with anticancer to permeability were studied. The vesical mucosa was placed tightly between two syringes and transportation of anticancer material from one chamber to the other was investigated. In decreasing order, 11.1% of FT-207, 8.2% of BLM, and 2.7% of MMC, were transported within 4 hours. The permeability was not influenced by combination with urokinase or DMSO, but increased with hyaluronidase. The prevention of recurrence of bladder cancer was attempted in 13 cases by means of combined intravesical instillation of MMC and hyaluronidase. No recurrence was found for the postoperative 6~14 month period and slight miction pain was found in 2 out of 13 cases receiving the combined instillation therapy. I have concluded that this treatment is safe and useful for preventing the recurrence of bladder cancer.

Key words: Bladder tumor, Intravesical instillation therapy, Mitomycin C, Hyaluronidase

緒 言

膀胱腫瘍に TUR of BT（経尿道的電気切除術）や膀胱部分切除術などの膀胱保存的手術がおこなわれた場合、残存膀胱における再発頻度は、決して低いも

のではない¹⁾。これは、膀胱腫瘍が多中心発生性であること、また術中に、腫瘍細胞が播種されるなどの原因にもとづくと考えられている。したがって、膀胱保存的手術後の腫瘍再発をいかに予防するかは、本腫瘍の治療上大きな課題である。この目的で好んでおこなわれ

るのが抗癌剤膀胱内注入療法であり、本療法は、術後膀胱粘膜に接着して腫瘍接種の危険性を有する残存腫瘍細胞を抹殺すること、および、手術時肉眼的に確認しえなかった、あるいは、新しい腫瘍発生予防を目的としておこなわれてきた²⁾。Burnand ら³⁾は、Thio-tepa の術後再発予防効果について、再発率が対照群の97%に比べ、Thio-tepa 群は58%であると良好な成績を報告している。いっぽう、Schlman ら⁴⁾は、対照群と Thio-tepa 群で、再発に差がなかったとしている。

また、TUR をおこなわずに Thio-tepa 膀胱内注入療法により、表在性腫瘍を治療した場合、partial response 以上の有効率は、47~79%と報告され⁵⁻⁸⁾、本療法の成績は良好との印象であるが、有効例は low stage でかつ、low grade、また乳頭状腫瘍と、その治療適応には限界がある。本療法にはほかに Mitomycin C, Adriamycin はじめ、多くの抗癌剤が用いられ、有用とする治療成績が報告⁹⁻¹²⁾されているが、Thio-tepa と同様有効な腫瘍は一般的に表在性腫瘍に限られている。

著者は、過去9年間、膀胱腫瘍に対し、術後、再発予防の目的で、抗癌剤の膀胱内注入を試みてきた。そこで、過去におけるその治療成績を検討するとともに、家兎膀胱粘膜を用いた抗癌剤の透過性実験をおこない、その実験成績にもとづき、Mitomycin C と Hyaluronidase の併用膀胱内注入療法を、臨床的に試みたので、それらの成績を報告する。

膀胱腫瘍再発予防に対する抗癌剤膀胱内注入療法

1) 対象症例

1971~1979年末までの9年間に、神戸大学医学部附属病院泌尿器科を受診した膀胱腫瘍患者のうち、TUR, simple tumorectomy および、partial cystectomy などの膀胱保存手術がおこなわれた症例を対象として、再発の有無を検討した。術後抗癌剤膀胱内注入をおこなった症例は110例で、ならん予防処置をおこなわなかった対照症例が32例、その他の治療が11例であった。膀胱内注入に使用した抗癌剤は Table 1 のごとく、Mitomycin C (MMC) が90例と多く、そのうち単独使用が79例、Thio-tepa, Cytrabine との併用が、それぞれ6例、5例である。他に Adriamycin と Carboquone が、それぞれ7例、その他が6例である。今回は、多数例におこなわれた MMC の単独膀胱内注入療法の再発予防効果を、主として背景因子別に検討した。

MMC 膀胱内注入をおこなった対象症例の年齢分布、および、性別比は、Table 2 に示すごとく50歳台から70歳台に多く、全体の88.6%を占め、男女比は、3:1で男性が多い。79例のうち、初発症例は70例、再発例は9例である。腫瘍の形態は、乳頭状腫瘍が66例、非乳頭状腫瘍が13例、大きさ別では、2 cm 以上が25例、0.5~2 cm 未満のもの34例、0.5 cm 未満20例である。単発性腫瘍は79例中59例と大半を占め、多発性は20例、悪性度別では、low grade が54例と多く、high grade は20例、浸潤度別では low stage が61例、high stage が8例である。high stage のものは、すべて partial cystectomy 後の再発予防として本療法がおこなわれたため、対象に含まれている。治療法別分類では、partial cystectomy 29例、simple tumorectomy 15例、TUR 35例である。

2) 投与方法

Table 1. Recurrence rate of the bladder tumors after surgical treatment

Postoperative therapy		No. Pts	No. recurrence.	Recurrence rate (%)
A	MMC	79	29	36.7 %
	MMC + Thio-tepa	6	3	50 %
	MMC + Cytrabine	5	1	20 %
	Intravesical instillation ADM	7	0	0 %
	Carboquone	7	4	57.1 %
	Others	6	3	50 %
	Total	110	40	36.4 %
B	Another therapy	11	4	36.4 %
C	Non-therapy	32	15	45.5 %

Table 2. Postoperative intravesical instillation therapy with MMC

		No. Pts	No. Recurrence	Tumor free rate (%)				
				0 - 1 yrs	1 - 2 yrs	2 - 3 yrs	3 - 4 yrs	4 - 5 yrs
Sex	Man	59	18	83.1%*	77.9%*	76.2%*	70.2%*	70.2%*
	Femal	20	11	65.0*	49.4*	49.4*	49.4*	42.8*
Age	-49	9	2	100	88.9	77.8	77.8	77.8
	50-59	21	10	76.2	61.9	61.9	56.5	56.5
	60-69	24	10	70.8	70.8	66.2	61.3	56.5
	70-	25	7	80.0	72.0	72.0	72.0	72.0
Previous history	Primary case	70	25	78.6	71.5	68.5	68.5	65.0
	Recurrent case	9	4	55.6	55.6	55.6	55.6	55.6
Shape of tumor	Papillary tumor	66	22	78.8	71.2	67.9	66.1	66.1*
	Non-papillary	13	7	77.0	69.3	69.3	62.3	45.9*
Size of tumor	≥ 2 cm	25	8	76.0	72.0	72.0	72.0	65.4
	0.5 - < 2 cm	34	13	79.4	73.5	67.4	64.0	64.0
	< 0.5 cm	20	8	75.0	59.6	59.6	59.6	59.6
Multiplicity of tumor	Solitary tumor	59	14	83.1*	79.5*	79.5*	77.5*	75.3*
	Multiple tumor	20	15	55.0*	45.0*	34.4*	23.0*	23.0*
Histological gradings	G ₀ -G ₂	54	21	75.9	68.4	64.3	64.3	61.9
	G ₃	20	7	75.0	69.8	69.8	69.8	63.2
Pathological Stagings	PT ₁ -PT ₂	61	24	68.9	63.9	63.9	60.0	60.0
	PT ₃	8	3	87.5	75.0	75.0	75.0	73.7
	Partial cystectomy	29	6	86.2	86.2*	86.2*	82.5*	78.5*
Method of surgical treatment	Simple tumorectomy	15	8	72.4	57.9	57.9	50.2*	50.2
	Transurethral resection	35	15	74.3	62.6*	59.0*	55.5*	55.5*

(* P < 0.05)

膀胱内注入は、術後可及的早期から開始した。カテーテルを用いた導尿後、MMC 10 mg を生食 20 ml に溶解して膀胱内に注入し、15~30分ごとに体位変換をおこなわせ、約2時間保持させた。注入間隔は週1~2回、注入総回数は最少6回、最大15回(平均10回)で、その期間は最短6週、最長15週(平均9.5週)であった。術後、定期的に尿沈渣、尿細胞診および内視鏡検査を施行し、腫瘍再発の有無を検索した。再発観察期間は、最短1年、最長9年である。

治療成績は、生命表理論にもとづき腫瘍の非再発率を求め、標準誤差は、Greenwood の近似式で求めた。なお、観察開始日以後に2回以上にわたり再発を認めたものは、第1回目のみを対象とし、2回目以後の再発は考慮しなかった。

3) 成績

a) MMC 膀胱内注入の再発予防効果

Fig. 1 に MMC 膀胱内注入群と非注入群の9年間におよぶ術後非再発率が示されている。注入群79例の再発例数は29例で、1年非再発率75.9%、2年非再発率69.6%、3年非再発率66.8%、5年非再発率63.6%である。非注入群32例の再発例は15例で、1年非再発率60.7%、2年非再発率57.0%、5年非再発率47.4%である。非再発率は注入群で高い傾向にあったが、推計学的な有意差は認められなかった。

b) MMC 膀胱内注入の背景因子別観察

腫瘍の性状などによる再発予防効果を検討するために性別、年齢別、病歴既往、腫瘍の形態、大きさ、および数の各項目について、それぞれの累積非再発率を算出した (Table 2)。

性別術後非再発率は、男性1年83.1%、5年70.2%、女性1年65%、5年42.8%となり非再発率は男性のほうが高かった (P < 0.05, Table 2)。

年齢別非再発率の検討では、49歳以下および70歳以上が他の2群に比し各期間において全般的に非再発率が高い傾向にあったが、有意差は認められなかった (Table 2)。

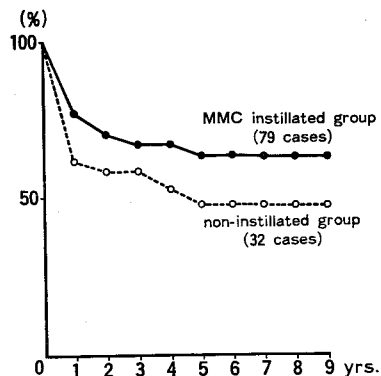


Fig. 1. Tumor free rate of the bladder tumors after intravesical instillation of MMC

初発例と再発例の術後非再発率は、初発例が再発例に比し高く、初発例の再発がより少ないことが示されたが、有意の差ではなかった。再発例ではすべて治療後1年以内に再発していた (Table 2, Fig. 2)。

乳頭状と非乳頭状腫瘍別の非再発率は5年で乳頭状腫瘍が66.1%、非乳頭状腫瘍が45.9%と推計学的に有意に高かった (Table 2, Fig. 3)。

腫瘍の大きさ別に0.5 cm 未満, 0.5~2.0 cm, 2 cm以上の3群に分け、非再発率を比較すると、0.5 cm 未満の2年目で他の2群に比し低い傾向が見られたが有意ではなかった (Table 2, Fig. 4)。

単発性腫瘍と多発性腫瘍では、単発性腫瘍の非再発率は1年83.1%、5年75.3%で、多発性腫瘍の1年55%、5年23%の成績に比し非再発率はあきらかに高く、多発性腫瘍の場合は再発をきたしやすいことが判明した ($P < 0.05$, Table 2, Fig. 5)。

対象症例79例のうち病理組織学的に grade のあきらかな症例は74例で、Grade 0-2 (low grade) は54例、Grade 3 (high grade) は20例、Grade の不明な症例は5例であった。low grade と high grade の非再発率には推計学的有意差は認められなかった (Table 2, Fig. 6)。

stage 別非再発率をみると high stage の非再発率が高いが推計学的には有意差は認められなかった (Table 2)。

c) 手術術式別非再発率

術式別の術後非再発率は Table 2. に示すごとく partial cystectomy では1年86.2%、5年78.5%、simple tumorectomy は1年72.4%、5年50.2%、および TUR が1年74.3%、5年55.5%であった。partial cystectomy の非再発率は simple tumorectomy と比較すると4年目で、TUR とでは2年以上

の期間で有意に高かった。simple tumorectomy と TUR との間には有意差はなかった (Table 2, Fig. 7)。

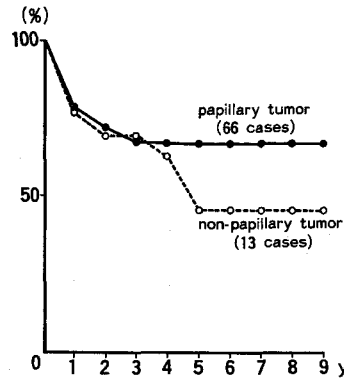


Fig. 3. Tumor free rate of the bladder tumors according to shape ($P < 0.05$)

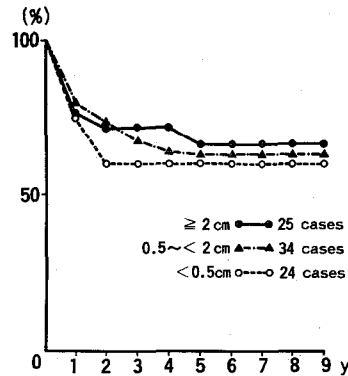


Fig. 4. Tumor free rate of the bladder tumors according to size

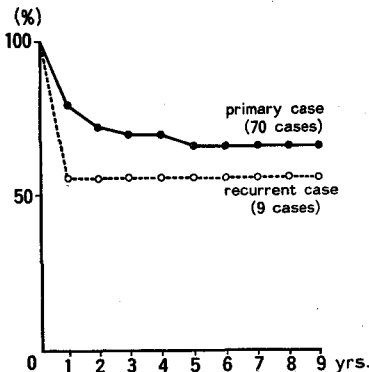


Fig. 2. Tumor free rate of the bladder tumors according to previous history

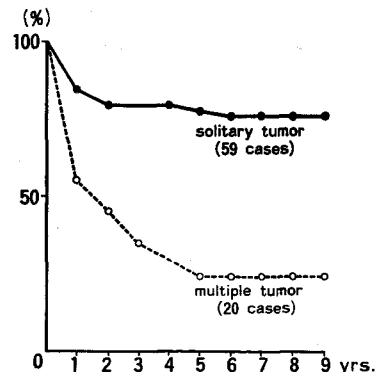


Fig. 5. Tumor free rate of the bladder tumors according to multiplicity ($P < 0.05$)

抗癌剤の膀胱粘膜透過性に関する基礎的研究

抗癌剤を膀胱内に注入した場合、膀胱粘膜からどの程度組織内および血中へ移行するかということは、その治療効果、副作用を論ずる上において重要な問題である。小川¹³⁾は家兎の膀胱内に MMC を注入し、その血中濃度を測定したが、血中濃度は測定限界以下であると報告し、その理由として、たとえ抗癌剤が吸収されても、血漿成分あるいは体内組織にただちに吸着されるか、不活化されるためであると述べている。血中での不活化について、田坂ら¹⁴⁾は、MMC の血清による力価の低下はきわめて少ないが、肝・腎などにおいて MMC が不活化されることを報告している。

膀胱組織での不活化についてはその詳細は不明であるが、膀胱組織では MMC の血中移行をさまたげるような組織吸着は認められなかったと報告されている¹³⁾。このように *in vitro* では、抗癌剤の膀胱粘膜を介する透過性を正確に知ることは困難である。著者は家兎膀胱粘膜を利用した実験モデルを作製し、抗癌剤の膀胱粘膜に対する透過性の問題を検討した。この実験モデルは血漿あるいは体内組織の吸着、不活化の影響を受けずに、粘膜独自の抗癌剤の透過を正確に知ることができると思われるからである。

1) 実験材料および方法

a) 材料； 平均体重 2.5 kg の雄性家兎の膀胱粘膜を使用した。pentobarbitalum (25 mg/kg) による静脈麻酔下に膀胱を摘除後、膀胱粘膜を粘膜固有層との間で剝離した。この粘膜は実験に供するまで、Hanks 組織培養液に保存された。

b) 実験装置； 大久保¹⁵⁾の装置にないポリエチレン製のシリンジ (内径 20 mm) を利用し、Fig. 8 に示すように実験モデルを作製した。主室 (CA および CB) の間に、前記膀胱粘膜を隔膜 (M) として粘膜面が CA 側に向くように挿入した。溶質 (抗癌剤) の均一化をはかるため、各室内の溶液は、エアーポンプから注射針を通して空気を副室 (S) に送ることにより、連結管を経て灌流した。なお主室間の容積および圧はピストンを移動することにより調節可能である。主室 CA および CB それぞれに 40 ml の灌流液を注入し、膀胱腔側として CA に各抗癌剤を添加した。サンプルは測定時にその都度 2 ml の被験液を副室より採取し、各抗癌剤の定量に供した。灌流液には Hanks の組織培養液を用いた。実験をおこなった各抗癌剤の CA における薬剤濃度は、MMC 250 mcg/ml, Bleomycin

よう添加、調整された。また、抗癌剤の膀胱粘膜透過性が Urokinase (UK), Dimethylsulfoxide

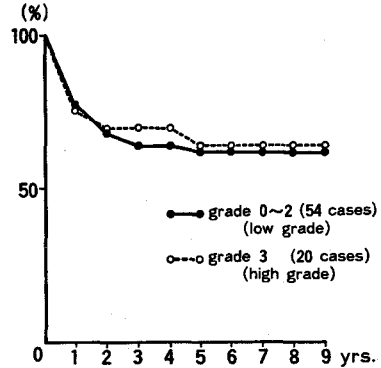


Fig. 6. Tumor free rate of the bladder tumors according to histopathological grading

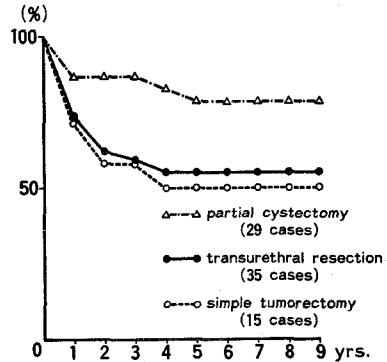


Fig. 7. Tumor free rate of the bladder tumors according to the method of surgical treatment (P<0.05)

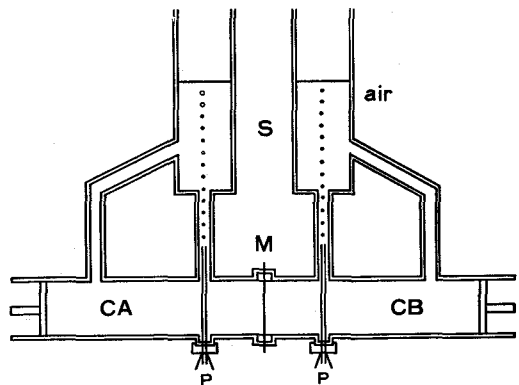


Fig. 8. Diagram of circulation system for transport of anticancer agents through the vesical mucosa of rabbit. Components are: M, vesical mucosa. CA, contained Hanks' solution and anticancer agent. CB, Hanks' solution. P, Pump

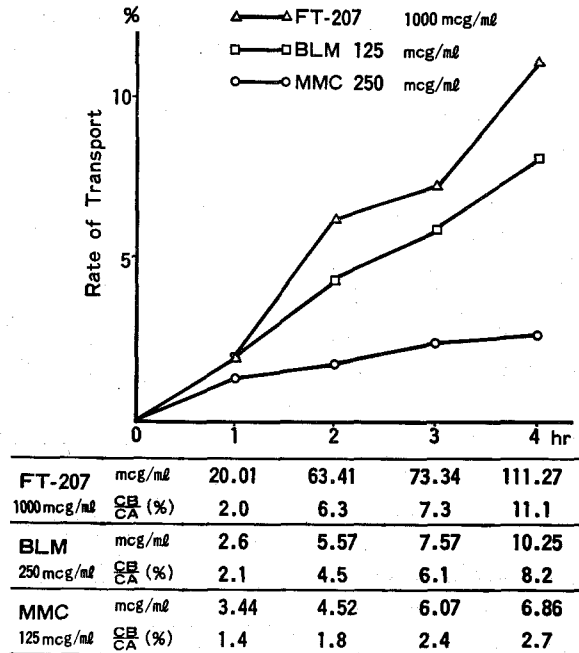


Fig. 9. Transport of MMC, BLM and FT-207 through the vesical mucosa

(BLM) 125 mcg/ml, FT-207 1000 mcg/ml になる (DMSO), および Hyaluronidase (H Dase) によって亢進されるか否かを検討した. 採取したサンプルは定量されるまで, すべて -20°C にて凍結保存した.

c) 抗癌剤の定量法; 宮村氏¹⁶⁾の薄層カップ法による bioassay 法にて測定. 各定量法の検定菌, 測定域は次のようである.

検定菌

- I MMC: *E. coli* B
(測定域 0.002 mcg/ml)
- II BLM: *Bacillus subtilis* PCI-219
(測定域 0.05 mcg/ml)
- III FT-207: *Staphylococcus aureus* 209 P
(測定域 0.02 mcg/ml)

2) 成績

a) CBにおける MMC, BLM, FT-207 の1時間値の濃度ならびに割合は, それぞれ 3.44 mcg/ml (2.0%), 2.6 mcg/ml (2.1%), 20.01 mcg/ml (2.0%) であるが, 4時間値では, MMC 6.86 mcg/ml (2.7%), BLM 10.25 mcg/ml (8.2%), FT-207 111.27 mcg/ml (11.1%) となり, FT-207 の透過率ももっとも良く, ついで, BLM, MMC の順である (Fig. 9).

b) MMC 250 mcg/ml 溶解液に DMSO (50%) UK (6000 u), H Dase (300 u) をそれぞれ添加した

時の MMC のCBへの透過濃度は, DMSO 添加時 1時間 3.71 mcg/ml, 4時間 7.58 mcg/ml, UK 添加時 1時間 2.97 mcg/ml, 4時間 8.16 mcg/ml, H Dase 添加時 1時間 3.17 mcg/ml, 4時間 7.38 mcg/ml となる. MMC 単独の1時間 3.44 mcg/ml, 4時間 6.86 mcg/ml と比較すると DMSO, UK, H Dase 添加した時の MMC の粘膜透過に差は認められなかった (Fig. 10).

c) BLM 125 mcg/ml 溶解液に DMSO (50%) UK (6000 u), HDase (300 u) をそれぞれ併用した時のCBの BLM 濃度は, 4時間値で BLM 単独 10.25 mcg/ml に対し, DMSO 併用時 4.83 mcg/ml, UK 併用時 3.50 mcg/ml, HDase 併用時 1.08 mcg/ml となり, BLM 単独のほうが併用剤を用いた場合より, 透過が良好であった (Fig. 11).

d) FT-207 1000 mcg/ml と DMSO (50%), UK (6000 u), HDase (300 u) の併用溶液における FT-207 の透過は, 4時間値で単独 111.27 mcg/ml に比べ, DMSO 併用時 50.66 mcg/ml, UK 併用時 30.97 mcg/ml, HDase 併用時 33.58 mcg/ml と併用による透過亢進は認められなかった (Fig. 12).

e) FT-207 1000 mcg/ml 単独と同濃度の FT-207 に HDase 300 u, HDase 3000 u を併用した場合の FT-207 の粘膜透過は, HDase 300 u 濃度時は単独

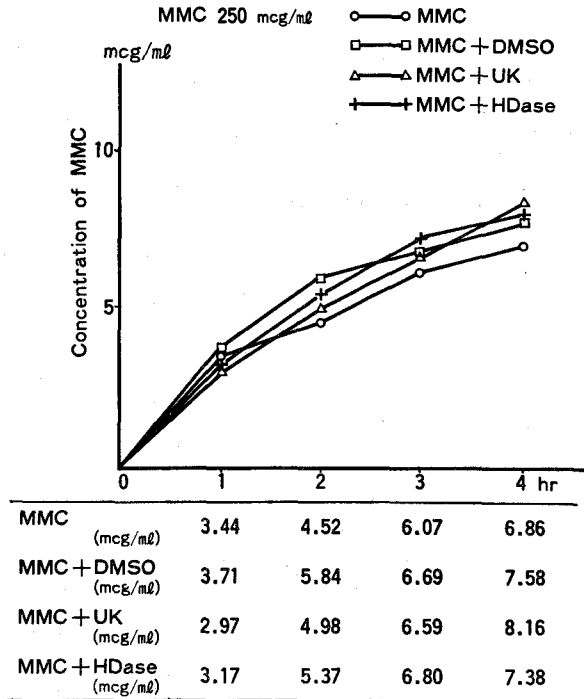


Fig. 10. Transport of MMC combined with DMSO, urokinase, and hyaluronidase through the vesical mucosa

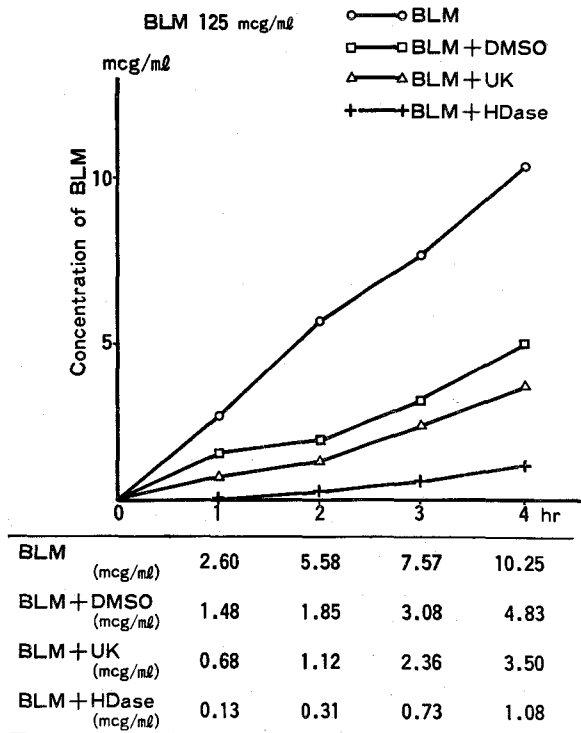


Fig. 11. Transport of BLM combined with DMSO, urokinase, and hyaluronidase through the vesical mucosa

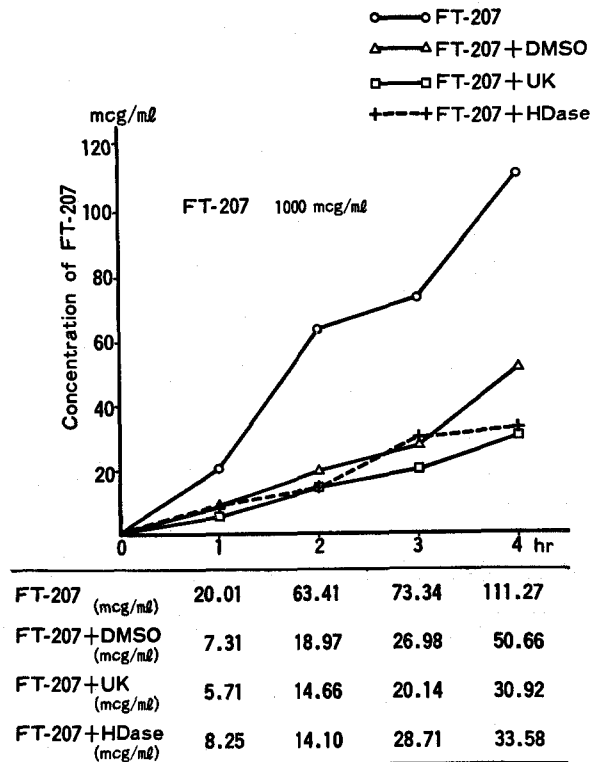


Fig. 12. Transport of FT-207 combined with DMSO, urokinase, and hyaluronidase through the vesical mucosa

に比べて低いが、3,000 u 高濃度添加では1時間145.54 mcg/ml, 4時間199.26 mcg/ml となり, FT-207 単独の成績に比べて, 1時間で7.2倍, 4時間では1.8倍と透過性の亢進がみられた (Fig. 13).

f) MMC 250 mcg/ml 単独と, 同濃度の MMC に HDase 300 u, 3,000 u を併用した場合, 4時間後の MMC の透過は単独で6.86 mcg/ml, HDase 300 u 併用時で7.38 mcg/ml, HDase 3,000 u 併用時で9.27 mcg/ml となった。HDase 3,000 u 併用時には, MMC 単独に比べ約1.35倍の増加傾向を示したが, 有意の差は認められなかった (Fig. 14).

MMC と HDase 併用膀胱内注入療法の臨床的研究

著者のおこなった家兔膀胱粘膜に対する抗癌剤の透過実験では FT-207, BLM, MMC の順に透過率が高かった。しかし, 膀胱内注入療法に関しては, FT-207 はおもに肝での代謝産物が抗腫瘍効果を有し¹⁷⁾, また BLM は単剤での膀胱内注入より, hyperthermia との併用で抗腫瘍効果が強くあらわれるとされている¹⁸⁾。したがって, 現時点では3剤のうちで MMC

がもっとも膀胱内注入療法に適すると思われる。また, 抗癌剤の膀胱粘膜透過性を亢進させる薬剤として, DMSO, UK, HDase を用いた実験では, HDase が MMC, FT-207 の透過性を1.35倍, 1.8倍と増加させ, 他の2剤は抗癌剤の粘膜透過には, なら影響を与えなかった。以上より, 著者は MMC と HDase を併用した膀胱内注入療法を試みた。

1) 対象および方法

a) 表在性膀胱腫瘍患者5例に対し, MMC 20 mg と HDase 1,000 u を生食20 ml に溶解し, 導尿直後の膀胱内に注入, 約2時間保持させた。注入前, 注入後1, 2, 3, 4 および6時間に採血をおこない, 血中 MMC 濃度を測定した。

b) 膀胱腫瘍で膀胱全摘出術施行患者4例に対し, 術前に前記 a) と同様に MMC と HDase 膀胱内注入をおこない, 注入前, 注入後1時間ごと, 4時間までの MMC 血中濃度を測定した。さらに, 約2時間後に摘出した膀胱壁および腫瘍の組織内 MMC 濃度を測定した。

c) 表在性膀胱腫瘍患者13例に対し, 手術 (TUR) 後再発予防として, MMC 20 mg と HDase 1,000 u

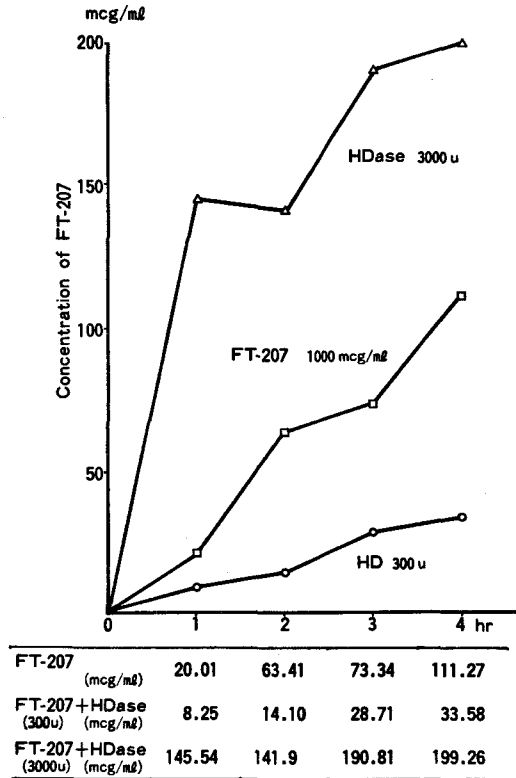


Fig. 13. Transport of FT-207 combined with low and high concentrated hyaluronidase

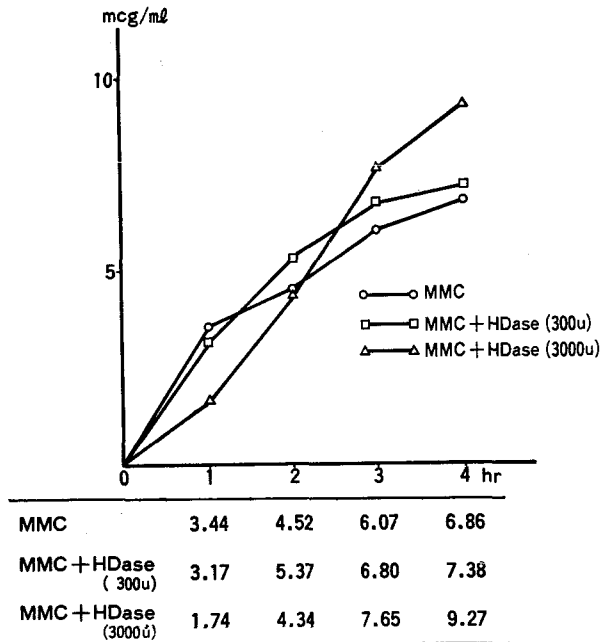


Fig. 14. Transport of MMC combined with low and high concentrated hyaluronidase

Table 3. MMC concentration in blood and bladder carcinoma tissues after instillation of MMC and hyaluronidase

Cases	1	2	3	4
Tumor Histological grade	T.C.C 3	T.C.C 3	T.C.C 3	T.C.C 3
Blood Concentration	Trace	Trace	Trace	Trace
Tissue Concentration				
mucosa	0.046	0.22	trace	trace
Lamina propria	0.015	0.16	trace	trace
muscle	trace	trace	trace	trace
supuficial	7.2	0.22	trace	trace
Tumor Tissues				
middle	trace	trace	trace	trace
profund	trace	trace	trace	trace

併用膀胱内注入療法をおこなった。注入は、術後可及的早期より開始し、週2～3回で総計10回おこない、副作用を検討した。化学療法後の経過観察は3カ月ごとにおこなっている。

2) 成績

a) 表在性膀胱腫瘍患者5例のMMC血中濃度はいずれも測定限界未満(定量限界0.0063 mcg/ml)であった。

b) 膀胱全摘出患者4例のMMC血中濃度は、いずれも測定限界未満であった。これら4名の患者はいずれも軽度～中等度の慢性膀胱炎を併発していた。

摘除膀胱組織は肉眼的に正常と思われる部分を粘膜、粘膜固有層、筋層と3分割し、腫瘍部は表層、中間層、深層に分けて、それぞれMMC濃度を測定した。なお、腫瘍は4例ともT.C.C, Grade 3の非乳頭状腫瘍であった。

第1の症例は、正常粘膜に0.046 mcg/g、粘膜固有層に0.015 mcg/g、腫瘍表層部に7.2mcg/gのMMCを認めた。なお、筋層は測定限界未満であった。第2例は正常粘膜に0.22 mcg/g、筋層に0.16 mcg/gを認めたが、腫瘍内の濃度は測定限界未満であった。第3、第4の症例は、いずれの部位においてもMMC濃度は測定限界未満であった(Table 3)。

c) 対象症例は初発腫瘍6例と再発腫瘍7例の計13例である。腫瘍の病理組織学的所見は全例、T.C.C, Grade 1～2のlow gradeであった。全症例に再発を認めていないが、経過観察期間が最短6カ月、最長14カ月、平均10.5カ月と短かく、今後の検討が必要である。副作用は2例に排尿痛、頻尿を認めたが、途中で中止することなく続行可能であった。臨床検査では骨髄機能の抑制もなく、血清学的肝機能および腎機能も全例異常を認めなかった。

考 察

膀胱乳頭腫に対する抗癌剤膀胱内注入療法は、Jonesら¹⁹⁾がThio-tepaを用いたのが最初であり、その後諸家によって本療法の有用性が報告されている²⁰⁻²¹⁾。MMCを用いた報告には志田ら²³⁾、西浦ら²⁴⁾、小川²⁵⁾、富山ら⁹⁾の報告があり、さらにCarboquone²⁴⁾、Adriamycin²⁵⁾、FT-207²⁶⁾、Cytosine-arabioside²⁷⁾などを用いた注入療法が施行されている。さらに相加、あるいは相乗作用を期待した抗癌剤の多剤併用注入療法は、加藤(MMC, Cytosine-arabioside)³⁰⁾、小川ら(Carboquone, Cytosine-arabioside)³¹⁾によって報告され、久住³²⁾は、Thio-tepaとUrokinaseの併用膀胱内注入療法をおこなっている。いずれの報告者においても、本療法は有茎性でlow gradeの腫瘍に有効ではあっても、浸潤性腫瘍には無効な場合が多いと報告している。

膀胱腫瘍の保存的手術後にその再発が高率にみられることは、良く知られた事実である¹⁾。富山ら¹⁰⁾は、術後再発予防対策をおこなわなかった場合の術後4年までの再発率は73.5%、米瀬ら³³⁾は1年43%、2年60%、王丸ら⁹⁾は1年44%、5年74%の高い再発率を報告している。著者の術後再発予防をおこなわなかった32症例の経験でも、5年以内に45.5%と高い再発率である。Hinmann²⁾が述べているごとく、膀胱腫瘍は多中心発生性で術後異所性再発があること、手術操作による腫瘍細胞の散布移植、正常と思われる粘膜にすでに上皮性変化が存在するなどの事実が、結果として膀胱腫瘍の易再発性に関連するものと考えられる。

したがって、術後抗癌剤を膀胱内に注入し、再発を防止する試みが広くおこなわれつつある。Veenemaら³⁴⁾は、再発性膀胱腫瘍患者30例に、再発予防の目的で、Thio-tepa 30～60 mgを1～2週間に1回、計4～8回おこない、15例が3～7年間腫瘍を認めず、再

発を認めた15例でもその回数、腫瘍の数の減少を報告している。Burnand ら³¹⁾は、Thio-tepa の術後再発予防効果として、再発率が対照群の97%に比べ58%、Koontz ら³²⁾は60%が40%に減少したと報告、斉藤²²⁾は、2年間に限定し66.6%が24.7%に減少したと報告している。

MMC の再発防止の有用性については、西浦ら²⁴⁾、蔡ら³⁵⁾、によって報告され、王丸ら³⁶⁾は、対照群は1年以内に44%再発したが、術後 MMC 注入群では、1年以内の再発は24%に減少したとし、さらに九州泌尿器科共同研究会³⁶⁾によって多数例が検討され、術後 MMC 注入群247例の術後再発率は、1年29.1%、3年47.4%、5年53.8%となり、対照群230例の再発率1年38.3%、3年57.3%、5年71.4%に比べ、かなりの再発予防効果を認めたと報告している。MMC 膀胱内注入療法の有用性に関して、川井³⁷⁾は、1) 膀胱腫瘍細胞は MMC に対して感受性が高く、腫瘍表面の抗癌剤の濃度は細胞完全発育阻止濃度をはるかに越えている。2) 正常膀胱組織は MMC の影響を受けない。3) 膀胱壁よりの吸収が少ない。4) 腫瘍細胞に強度の退行性変化が認められる。などの理由をあげている。著者は、膀胱腫瘍に対し、保存的手術を受けた79症例に再発予防の目的で MMC の膀胱内注入をおこない、術後1年の非再発率76%、5年63.6%の成績を得た。この成績は、術後再発予防処置を講じなかった対照群の非再発率1年60.7%、5年47.4%に比し、あきらかに再発予防効果を認めた ($P < 0.05$)。本療法により再発予防効果が顕著に認められたのは初発腫瘍で、単発性、あるいは乳頭状の表在性腫瘍にかぎられ、多発性のものでは成績は不良であった。腫瘍の大きさに関しては注入効果に差を認めなかった。

腫瘍の病理組織学的分化度と MMC 膀胱内注入の有効性に関して、一般的に low grade の腫瘍に効果が高いと言われている³⁸⁾。自験例では、low grade と high grade の再発率に差はなかった。これは high grade 腫瘍に本療法が有効であったと考えるより、術式の差がより強く影響したものと考えられる。すなわち、high grade 20例について手術術式との関係を考慮すると、膀胱壁が広範にかつ全層にわたって切除される partial cystectomy が13例に施行され、そのうち再発例は、1例(再発率7.7%)と良好な成績で、このために low grade 腫瘍との再発率に差をみなかったものとする。なお、high grade 腫瘍に TUR がおこなわれた7例のうち、再発は5例(再発率71%)と再発率が高かった。この事実は、high grade のものには膀胱壁全層切除が望ましいことを示唆する

成績と考えられるが、症例数が少ないため、今後さらに検討されねばならない問題である。

今回、膀胱腫瘍の術後再発予防を目的として MMC 10 mg を週1~2回、総計6~15回の膀胱内注入を施行したが、再発予防の目的で抗癌剤を注入する場合、どのような方式を採択すれば良いかは、諸家の報告でもまちまちで、現在模索段階といえる。抗癌剤の種類、注入量、保持時間、注入期間などの再検討が必要である。

膀胱粘膜の薬剤透過性の機序については、柴田ら³⁸⁾は、尿管結紮をおこなった成犬、白ネズミを用いて、膀胱に墨汁、牛乳、オリーブ油、32P を注入して、そのとり込みを形態学的に観察し、それぞれの物質は上皮細胞自身によって摂取されたものであり、その後粘膜炎下層にむかって放出されるのであろうと述べている。Borzelleca³⁹⁾は家兎を用いた研究で、膀胱の吸収能力はすべて passive であり、主として上皮細胞が lipid-protein であることから、薬剤はその lipid-water partition coefficient にしたがって膀胱粘膜を透過し、いっぽう、水溶性薬剤は上皮の aqueous pores をつうじて組織内へ移行し、とくに、後者の場合には、この pore と薬剤の molecule の大きさにしたがって透過すると述べている。西村ら⁴⁰⁾は、成犬の正常膀胱および炎症性膀胱に Sulfamethyazole を注入した実験で、炎症時には薬剤の血中、組織内吸収が高いと報告している。抗癌剤の経膀胱的吸収に関して、小川¹²⁻²⁵⁾は家兎の膀胱内に MMC を注入し、その血中濃度を測定したが測定限界以下であった。しかし、膀胱癌患者の膀胱内に 80 mg の MMC を注入した時には、血中濃度は注入後30分、60分でそれぞれ平均0.0026, 0.0025 mcg/ml を測定しえた。この理由として、注入量が大量で、膀胱に腫瘍、潰瘍、炎症が存在していたため吸収が亢進したものであろうと報告している。尾崎¹¹⁾は Adriamycin を膀胱腫瘍患者の膀胱内へ注入し、その血中濃度は 0~0.40 mcg/ml であり、また尿中回収率は18.4~135.4%であったと述べ、永田⁴¹⁾は尿管瘻を作成したラットの膀胱内に 5-FU, MMC, BLM, ADM を注入し、それぞれの血中濃度、尿中濃度を測定し、いずれも0ないし trace であるが、5-FU, ADM は尿中にそれぞれ5.4~5.5 mcg/ml, 3.5~7.0 mcg/ml が回収され、MMC, BLM は尿中にはほとんど証明されなかったと報告している。これら血中濃度が微量か測定限界以下である理由として、抗癌剤が経膀胱的に吸収され血中へ移行しても、ただちに血液で稀釈され、かつ組織に吸着され不活化をうけることがあげられる^{13,14)}。

著者の作製した実験モデルは薬剤の腫瘍効果は別に
して、直接また経時的に抗癌剤の膀胱粘膜に対する透
過性を検討することができ、さらに粘膜の透過性に影
響する薬剤を併用することも容易である。今回検討し
た3剤の透過率を比較すると、FT-207 がもっとも良
く透過し、4時間で11.1%、ついでBLM 8.2%、
MMC 2.7%の順である。薬剤の分子量はFT-207、
200.17, MMC. 334, BLM. 1,400 であり、分子量の低
いFT-207 がもっとも良く透過しているが、MMC より
分子量の高いBLMがMMCより透過率が高い結果とな
った。FT-207 の良好な透過性は、前記永田⁴³⁾
の尿管瘻作成ラットの実験結果と同様の成績である。

膀胱粘膜の薬剤透過性を高めるものとしては、can-
tharidine⁴²⁾, ethel⁴³⁾, DMSO⁴⁴⁾などが報告されてい
る。足立⁴⁵⁾は膀胱内にエーテルを注入し、炎症性変化
を起こさせた実験的炎症性膀胱に Tetracycline,
Colimycine および Streptomycine を注入した場合、
正常膀胱の場合と比較して3剤ともいちじるしく高い
組織内濃度を示し、尿中への移行薬剤も増加したと
記載している。Borzelleca⁴⁶⁾によると、あらかじめ
DMSO で処理した膀胱は薬剤の経膀胱的吸収を増大
させるが、これは DMSO が膀胱粘膜を破壊するた
めであろうと述べている。しかし、著者の実験モデル
では DMSO を併用しても抗癌剤の透過性に対する増
強効果は認められなかった。

担癌生体は低線溶、過凝固の状態にあるといわれて
おり、Urokinase は腫瘍周囲の凝固物質を除去し、抗
癌剤の腫瘍効果を増大させると考えられる⁴⁵⁾。久住³²⁾
は、Thio-tepa と Urokinase を併用した膀胱内注
入療法をおこない、18カ月の観察期間で、再発率は
Thio-tepa 単独の時32.6% Urokinase 併用例は7.9
%であったとし、Urokinase 併用の有用性を述べてい
るが、膀胱腫瘍患者の血中濃度に関しては、両者に差
はなかったと報告している。著者の FT-207, BLM
および MMC の Urokinase 併用膀胱粘膜透過実験
では Urokinase による透過亢進は認められなかった。
Hyaluronidase は Hyaluronic acid (関節液、皮膚
その他の結合織の間質中に広く分布する粘性の高い
muco-poly saccharide) の acetyl-glucosamin 結合
を加水分解する酵素であり、Hyaluronic acid を加
水分解することによりその粘度を低下させ、組織の透
過性を増し、注入した薬剤の組織への吸収および拡散
を容易ならしめる。大久保¹⁵⁾は、皮膚基底膜の実験で
色素 (methylene blue, ethylene blue) は分子量
の大小、荷電のいかんを問わず基底膜を通らないが
Hyaluronidase で処理すると約10%透過する。しか

し、collagenase や trypsin 処理すると色素の透過
性は上昇するが、後には破孔すると述べ、Hyaluroni-
dase が選択的に基底膜に作用していることを述べて
いる。著者の実験モデルにおける Hyaluronidase
3000 u 併用時の FT-207 や MMC の家兎膀胱粘膜
透過実験成績ではそれぞれ4時間で199.26 mcg/ml,
9.27 mcg/ml となり FT-207, MMC 単独の4時間
111.27 mcg/ml, 6.86 mcg/ml に比し透過性は約1.8倍、
1.35倍増加した。Hyaluronidase は局所における抗
生剤の濃度を高め、また炎症組織への抗生剤の滲透力
を高めるために抗生物質と併用されることもある⁴⁶⁾。
しかし、Hyaluronidase の膀胱内注入の例はいまだ
かつて報告されていない。

このような事実から、著者は膀胱腫瘍の保存的手術
後の再発予防を目的として、MMC の膀胱粘膜に対す
る吸収を高め、また腫瘍効果を高めるために、MMC
と Hyaluronidase 併用膀胱内注入をおこなった。膀
胱腫瘍患者9例の MMC 血中濃度はいずれも測定限
界未満であるが、組織内濃度を測定した4例のうち2
例の膀胱粘膜、粘膜固有層、腫瘍表面に MMC を認
めた。さらに13例の表在性膀胱腫瘍患者の TUR
後に本療法を施行したが全例に再発を認めず、また重
篤な副作用、血液学的異常も認めていない。以上より、
MMC, Hyaluronidase 併用膀胱内注入療法は膀胱腫瘍
の術後再発予防として有用な治療法と考える。

結 語

1) 1971~1979年末までの9年間に神戸大学医学
部附属病院泌尿器科を受診した膀胱腫瘍患者のうち、
保存的手術後に MMC 膀胱内注入療法をおこなった
79症例と術後無治療32例の再発の有無を検討し、つぎ
の結果を得た。注入群の非再発率は1年75.9%、5年
63.6%である。術後無治療群の非再発率1年60.7%、
5年47.4%と比較すると注入群の非再発率が高かった。
初発腫瘍と再発腫瘍を比較した場合は初発腫瘍に、乳
頭状と非乳頭状腫瘍を比較した場合は乳頭状腫瘍に、
単発性腫瘍と多発性腫瘍の場合は単発性腫瘍に、それ
ぞれ予防効果が高く認められた。

2) 家兎膀胱粘膜の抗癌剤透過性に関する実験結果
は、FT-207 の透過率が良好で4時間値11.1%、ついで
BLM 8.2%、MMC 2.7%であった。膀胱粘膜の透
過性に変化を与えるとされる薬剤との併用実験では、
Hyaluronidase が抗癌剤の透過性を促進させうる薬
剤であった。

3) MMC と Hyaluronidase 併用による膀胱内

注入療法は副作用も少なく、膀胱腫瘍の術後再発予防として有用な治療法と考えられる。

本論文の要旨は、第16回ならびに第20回日本癌治療学会総会において発表した。

稿を終えるにあたり、御指導、御校閲を賜った恩師石神襄次教授、守殿貞夫助教授、御指導、御協力を賜った藤井昭男講師に深謝致します。

文 献

- 1) Greene LG et al: Benign papilloma or papillary carcinoma of the bladder. *J Urol* **110**: 205~207, 1973
- 2) Hinmann F Jr: Recurrence of bladder tumors by surgical implantation. *J Urol* **75**: 695~696, 1956
- 3) Burnand KG et al: Single-dose intravesical thio-tepa as an adjuvant to cystodiathermy in the treatment of transitional cell bladder carcinoma. *Br J Urol* **48**: 55~59, 1976
- 4) Schlman C et al: Adjuvant therapy of T1 bladder carcinoma: Preliminary results of an EORTC randomized study. *Recent Results Cancer Res* **68**: 338~345, 1979
- 5) Veenema et al: Bladder carcinoma treated by direct instillation of thio-tepa. *J Urol* **88**: 60~63, 1962
- 6) Abbassian A et al: Intracavitary chemotherapy of diffuse non-infiltrating papillary carcinoma of the bladder. *J Urol* **96**: 461~465, 1966
- 7) Edmyr F and Boman J: Instillation of thio-teta (tyfosyl) in vesical papillomatosis. *Acta Radio* **9**: 395~400, 1970
- 8) Koontz WW Jr et al: Use of intravesical thio-tepa in management of non-invasive carcinoma of bladder. *J Urol* **125**: 307~312, 1981
- 9) 王丸鴻一・ほか: 膀胱腫瘍再発予防に対する抗腫瘍剤の膀胱内注入療法. *西日泌尿* **35**: 510~514, 1973
- 10) 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
- 11) 尾崎雄治郎: 膀胱腫瘍に対する Adriamycin の膀胱内注入療法. *日泌尿会誌* **68**: 934~944, 1977
- 12) 小野 浩・ほか: 膀胱腫瘍に対する Carboquone 膀胱内注入療法の基礎的、臨床的検討. *泌尿紀要* **26**: 619~627, 1980
- 13) 小川秀弥: 膀胱腫瘍に対する抗腫瘍剤マイトマイシンCおよび放射性同位元素 ^{32}P の膀胱内注入療法. *日泌尿会誌* **60**: 717~723, 1969
- 14) 田坂定孝・真下啓明・ほか: Mitomycin に関する基礎的ならびに臨床的研究. *癌の臨床* **5**: 411~412, 1959
- 15) 大久保達也: 基底膜の生化学と機能. *臨床皮膚科* **25**: 715~720, 1971
- 16) 宮村定男・ほか: Mitomycin C の体液中濃度測定. *The Journal of antibiotics Ser B* **14**: 251~255, 1961
- 17) 藤井節郎・ほか: 制癌剤 1-(2-Tetrahydrofuryl)-5-fluorouracil (FT-207) の生体内動態 (1) 吸収体内分布及び排泄. *応用薬理* **8**: 589~595, 1974
- 18) 高井修道: 膀胱癌の Hyperthermia, Intravesical chemotherapy (BLM), Radiation の単独または種々組合せによる療法について, 第1回尿路悪性腫瘍研究会記録, 21~28, 1978
- 19) Jones HC and Swinney J: Thiotepa in the treatment of the bladder. *Lancet* **2**: 615~618, 1961
- 20) Oravisto KT: Topical use of Thio-TEPA for tumors of the bladder. *Urol Int* **20**: 23~28, 1965
- 21) Wescott JW: The prophylactic use of Thio-TEPA in transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol* **56**: 913~918, 1966
- 22) 斎藤宗吾: 膀胱癌の局所的化学療法. *西日泌尿* **31**: 501~507, 1969
- 23) 志田圭三・ほか: 膀胱腫瘍に対するマイトマイシンCの膀胱内注入療法. *臨泌* **21**: 1057~1058, 1967
- 24) 西浦常雄・ほか: 膀胱癌再発に対する Mitomycin C 膀胱内注入の効果. *医学のあゆみ* **65**: 637~643, 1968
- 25) 小川秀弥: 膀胱腫瘍に対する抗腫瘍剤マイトマイシンCおよび放射性同位元素 ^{32}P の膀胱内注入療法. *日泌尿会誌* **60**: 746~755, 1969
- 26) 長山忠雄・宮内武彦: 多発性再発膀胱腫瘍に対するカルボコンの膀胱内注入療法. *泌尿紀要* **25**: 633~641, 1979

- 27) 宇山 健・香川 征: Adriamycin 膀胱腔内注入療法. 西日泌尿 39: 916~924, 1977
- 28) 上田正山・谷野 誠: 膀胱腫瘍に対する FT-207 膀胱内注入療法. 泌尿紀要 25: 1211~1215, 1979
- 29) 徳永 毅・ほか: キロサイド膀胱内注入による膀胱腫瘍の再発防止効果. 泌尿紀要 26: 229~238, 1980
- 30) 加藤廣海・ほか: 膀胱腫瘍に対する MMC および Cytosine Arabinoside の膀胱内注入療法. 泌尿紀要 24: 595~608, 1978
- 31) 小川 肇・ほか: 表在性膀胱腫瘍に対する Carboquone と Cytosine Arabinoside の併用注入療法の臨床的効果について. 泌尿紀要 26: 1437~1448, 1980
- 32) Hisazumi H et al: The prophylactic use of thio-tepa and urokinase in transitional cell carcinoma of the bladder. J Urol 114: 394~398, 1975
- 33) 米瀬泰行: 膀胱腫瘍への Glucarolactone の臨床的応用. 日泌尿会誌 61: 995~1003, 1970
- 34) Veenema et al: Thio-tepa instillation; therapy and prophylaxis for superficial bladder tumor. J Urol 101: 711~715, 1969
- 35) 蔡 衍欽・早川常彦: マイトマイシンCの膀胱腫瘍における膀胱内注入療法について. 診療と新薬 5: 1933~1935, 1968
- 36) 九州泌尿器科共同研究会: マイトマイシンC膀胱内注入による膀胱腫瘍の再発防止効果. 西日泌尿 36: 535~539, 1974
- 37) 川井 博・小川秀弥: 膀胱腫瘍の化学療法. 臨泌 24: 1093~1099, 1970
- 38) 柴田勝博・ほか: 膀胱の吸収について. 生体の科学 4: 235~237, 1953
- 39) Borzelleca JF: Studies on the mechanisms of drug movement from the isolated urinary bladder. J pharm exp ther 148: 111~116, 1965
- 40) 西村洋司・河村 毅: 尿路感染症の化学療法, 尿中に排泄された抗菌物質による臨床効果の意義について. 日泌尿会誌 59: 520~525, 1968
- 41) 永田一夫: 抗癌剤の経膀胱的吸収に関する研究. 泌尿紀要 25: 481~487, 1979
- 42) Macht DI: On the absorption of local anesthetics through the genito-urinary Organs. J Pharm exp Ther 16: 435~448, 1920
- 43) 足立卓三: 膀胱内注入抗菌性物質の膀胱内移行. 日泌尿会誌 62: 220~240, 1971
- 44) Borzelleca JF et al: The effect of dimethylsulfoxide on permeability of the urinary bladder. Inves Urol 6: 43~52, 1968
- 45) Yamamoto M et al: Experimental and clinical studies on the measures for potentiating the effect of anti-tumor drugs-with special reference to the efficacy of concomitant use of urokinase. The medical postgraduates 11: 277~294, 1974
- 46) 榊原 仟: ヒアルロニダーゼの臨床応用. 医学のあゆみ 15: 320~331, 1953

(1983年3月18日迅速掲載受付)