

抗癌剤の経膀胱的吸収に関する研究

—膀胱内注入療法の基礎—

第3報 Adriamycin の膀胱腫瘍組織内濃度

山口大学医学部泌尿器科学教室（主任：酒徳治三郎教授）

永 田 一 夫

STUDIES ON THE ABSORPTION OF ANTICANCER
AGENTS THROUGH THE BLADDER

—BASIS OF THE INSTILLATION THERAPY—

III. URINARY EXCRETION AND VESICAL TISSUE CONCENTRATION OF THE
INSTILLED ADRIAMYCIN IN THE PATIENTS WITH BLADDER CANCER

Kazuo NAGATA

*From the Department of Urology, Yamaguchi University School of Medicine**(Chairman: Prof. J. Sakatoku)*

The absorption of adriamycin through the human bladder was studied, and following results were obtained :

1. Urinary excretion of the instilled adriamycin.

Studies were made concerning 4 cases in which urinary diversion was forced by progressive vesical carcinoma. After the instillation of adriamycin (60 mg/20 ml saline) over a one hour period, blood samples and the urine were collected every hour for 6 hours. The blood concentrations of adriamycin after the instillation were trace. Concerning the amount of adriamycin excreted into the urine of patients with urinary diversion, $0.41 \pm 0.19\%$ was excreted during 6 hours on average.

2. Tissue concentration of adriamycin in patients with vesical cancer.

Eighteen patients with vesical carcinoma were examined. Microscopic examination established a diagnosis of transitional cell carcinoma in 14 cases and anaplastic carcinoma in 4 cases. Adriamycin (60 mg/20 ml saline) was instilled in the bladder. One hour later, the tumors were collected by TUR or cystectomy.

The average concentration of adriamycin in the tissues of the bladder carcinoma was $10.3 \pm 14.4 \mu\text{g/g}$. The average concentration of transitional cell carcinoma was $5.3 \pm 4.5 \mu\text{g/g}$ and that of anaplastic carcinoma was $27.1 \pm 21.8 \mu\text{g/g}$.

緒 言

これまで著者^{1,2)}は、尿管瘻および胆管瘻を造設したラットを用い、各種抗癌剤の経膀胱的吸収、吸収後の生体内動態、排泄などについて調べ、報告を行ってきた。その結果、膀胱内注入後、血中にはほとんど証明されないことから全身組織への吸収はないとみな

されてきた薬剤のなかにも、実際には経膀胱的に吸収され、全身に分布し、尿中または胆汁中に排泄されているものもあることがあきらかとなった。

すなわち、5FUはラット膀胱内に約1時間注入の後、血中には0ないしtrace程度証明されるのみであるが、尿管尿中には6時間目までに約0.08%が回収された。また、adriamycinについても、血中にはほと

んど認められないが12時間後までに胆汁中に4.1%尿管尿中に1.9%が回収された。さらに、 ^3H -adriamycinを用いて行なった同様の実験では、注入1時間後にすいで、肝、脾、腎、心にそれぞれ0.19, 0.36, 0.31, 0.21 $\mu\text{g/g}$ が分布し、12時間後においてもなお、同程度に認められた。

こうした事実は、従来のように膀胱内注入後、血中濃度のみで経膀胱的吸収をうんぬんするわけにはいかないことを示している。そこで今回は、このような動物実験の結果をもとにして、さらに臨床例について、adriamycinの経膀胱的吸収に関する検討を行なったので報告する。

対象および実験方法

1. 膀胱内注入 adriamycin の尿中回収率

1) 対象

膀胱内に注入された adriamycin の尿中回収をみる目的で、進行膀胱癌のため、膀胱を残したまま尿路変更術のみを施行した4症例について検討を行なった。

症例1: 79歳の男性. stage C, grade IV の移行上皮癌のため回腸導管術を施行した。

症例2: 78歳の男性. stage C, grade IV の移行上皮癌で、右無機能腎、左水腎症となったため、左尿管皮膚瘻術を施行した。

症例3: 67歳の男性. stage D, grade IV の移行上皮癌のため回腸導管術を施行した。

症例4: 53歳の男性. stage D, grade IV の移行上皮癌で尿管皮膚瘻術を施行した。

2) 方法

血液、尿を採取した後、adriamycin 60 mg を20mlの生理的食塩水に溶解し(3.000 $\mu\text{g/ml}$)、ネラトンカテーテルにて膀胱内に注入した。1時間後、再び導尿を行ない、注入液を回収し、さらに膀胱内を約100mlの生理的食塩水にて洗浄した。膀胱内注入 1, 2, 3, 6

時間後に採血するとともに、その間の尿(尿路変更尿)を全量採取し濃度測定を行なった。

2. 膀胱内注入 adriamycin の膀胱腫瘍組織内濃度

1) 対象

18症例について検討した。うち15例はTURBt, 2例は膀胱全摘除術, 1例は膀胱部分摘除術を施行した。組織学的には14例が移行上皮癌, 4例が未分化癌であった。

2) 方法

採血および導尿を行ない膀胱内容を空にした後、adriamycin 60 mg を20 mlの生理的食塩水に溶解したものを膀胱内に注入した。1時間後、再び採血と導尿を行ない注入液を回収、さらに約100 mlの生理的食塩水にて洗浄を行ない、膀胱内に残存している adriamycin の回収につとめた。

その後直ちに、TURBt または膀胱摘除術を開始した。手術後得られた組織のうち1g以下のものを試料としてもちいた。

adriamycin の濃度測定方法

液状試料の測定方法については、すでに第1報に記載した。

組織試料については、1g以内の組織片を測定にもちいた。これに10倍量の蒸留水を加えて、ポリトロンにてホモジナイズした。1500 rpm, 15分間遠心分離の後、その上清0.5 ml をとり、これに蒸留水1.5 ml, NaCl 800 mg を加えて、100°C で10分間加熱した。室温になるのを待って、4 ml の n-butanol を加え、往復式振盪器にて15分間振盪抽出を行なった。これをさらに3,500 rpm 15分間の遠心分離の後、上澄の n-butanol 層の液量を読み、波長 Ex 470 nm, Em 585 nm にて蛍光強度を測定した。測定には204型日立分光蛍光光度計を用いた。標準液は10, 1, 0.1 $\mu\text{g/ml}$ をそれぞれ調整し、3者の蛍光強度に直線性があるのを確認した後、使用した。back ground の測定につ

Table 1. Blood levels and urinary recovery rates of the instilled adriamycin in patients with urinary diversion.

Case	Age	Sex	Histology	Urinary diversion	Blood levels				Urinary recovery			
					1h	2h	3h	6h	0-1h	1-2h	2-3h	3-6h
F.A.	79	M	Trans.	Ileal conduit	0	0	0	0	73.0 μg (0.12%)	112.8 μg (0.19%)	131.2 μg (0.22%)	63.9 μg (0.11%)
G.S.	78	M	Trans.	Cutaneous ureterostomy	0	0	0	0	11.4 (0.02%)	53.8 (0.09%)	21.6 (0.04%)	34.0 (0.06%)
S.T.	67	M	Anapl.	Ileal conduit	0	0	0	0	27.4 (0.05%)	22.8 (0.04%)	29.0 (0.05%)	53.0 (0.09%)
A.K.	53	M	Trans.	Cutaneous ureterostomy	0	0	0	0	10.4 (0.02%)	156.2 (0.26%)	55.8 (0.09%)	108.8 (0.18%)

いては、adriamycin 未注入の膀胱腫瘍組織を用い、同上の処理を行ない蛍光強度を求めた。adriamycin の組織添加回収率についても、1 µg/ml と 5 µg/ml の標準液をそれぞれ、adriamycin 未注入腫瘍組織のホモジネートに添加し、同上の処理を行ない測定した。

成 績

進行膀胱癌のため尿路変更術のみ施行した4例における、adriamycin 膀胱内注入の尿中回収率を Table

1 および Fig. 1 に示した。膀胱内注入1, 2, 3, 6時間後の血中濃度はいずれも測定限界以下であったが、尿中回収率は0~1時間で0.05±0.04%, 1~2時間で0.12±0.08%, 2~3時間で0.12±0.08%, 3~6時間で0.11±0.04%であった。6時間後までの総回収率は0.41±0.19%であった。

adriamycin の膀胱腫瘍組織内濃度についてみると、注入後の血中濃度は、わずかに2例について、trace程度認めるのみで、大多数は測定限界以下であった。

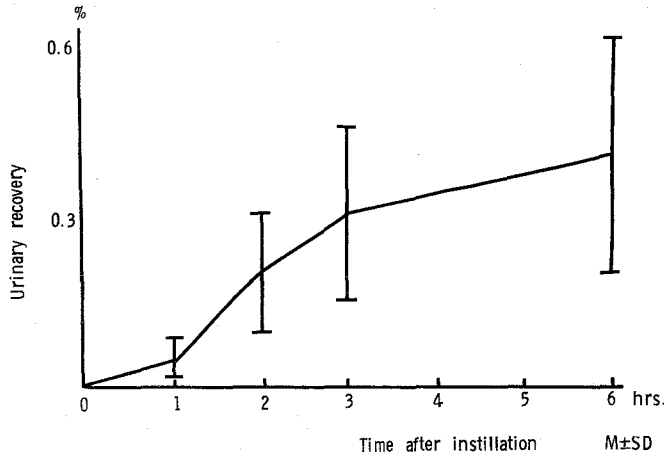


Fig. 1. Urinary recovery of the instilled adriamycin in patients with urinary diversion (n=4)

Table 2. Adriamycin levels in blood and bladder carcinoma tissue after instillation for 1 hour.

Case	Age	Sex	Tumor		Recovery rates of the instilled ADM	Blood levels			Tissue levels
			Histology	Grade		Before	1 h. later	2 h.	
K.F.	73	M	Trans.	II	54.8 %	0 µg/ml	0 µg/ml	0 µg/ml	3.6 µg/g
T.K.	72	M	Anapl.	-	-	0	0	0	11.3
M.T.	77	M	Anapl.	-	35.0	0	0	0	24.4
M.S.	73	F	Trans.	II	53.4	0	0.024	0	13.0
M.Y.	61	M	Trans.	II	43.1	0	0	0	1.6
T.K.	62	M	Trans.	II	58.8	0	0	0	0.2
T.S.	71	M	Trans.	I	45.2	0	0	0	3.1
T.K.	62	M	Trans.	II	43.2	0	0.016	0	4.2
K.S.	65	M	Trans.	II	49.9	0	0	0	1.5
S.T.	82	F	Trans.	I	48.2	0	0	0	1.9
K.I.	80	F	Trans.	III	63.8	0	0	0	9.4
H.T.	54	M	Anapl.	-	-	0	0	0	11.0
T.T.	53	M	Anapl.	-	95.6	0	0	0	64.4
S.I.	79	M	Trans.	II	82.0	0	0	0	10.9
Y.T.	34	M	Trans.	II	89.1	0	0	0	13.7
R.M.	62	M	Trans.	II	53.7	0	0	0	1.1
J.H.	65	F	Trans.	I	-	0	0	0	3.0
Y.U.	48	F	Trans.	I	42.5	0	0	0	6.8

しかし、腫瘍組織内濃度は平均 $10.3 \pm 14.4 \mu\text{g/g}$ であり、注入液の回収率は平均 $57.2 \pm 17.5\%$ であった (Table 2). これを病理組織別にみると、移行上皮癌では、組織内濃度は $5.3 \pm 4.5 \mu\text{g/g}$ 、注入液の回収率は $56.0 \pm 14.1\%$ 、未分化癌では $27.1 \pm 21.8 \mu\text{g/g}$ 、 $57.2 \pm 17.5\%$ であった. (Table 3) とともに、 0.05% 以下の危険率では両者の間に有意差は認められなかった.

つぎに、膀胱全摘除または部分摘除術を施行した3例について、摘出後の腫瘍組織を表、中、深層に分け、それぞれ濃度測定を行なった結果、腫瘍表層では平均 $11.9 \mu\text{g/g}$ であるが中、深層ではいずれも測定限界以下であった (Table 4).

添加回収率は $1 \mu\text{g/ml}$ で 24.2% 、 $5 \mu\text{g/ml}$ で 25.0% であり、平均 24.6% であった.

Table 3. Histology and adriamycin levels in bladder carcinoma tissue.

No. of cases	Histology	Tissue levels \pm SD	Recovery rates \pm SD
14	T.c.c.	$5.3 \pm 4.5 \mu\text{g/g}$	$56.0 \pm 14.1\%$
4	Anaplastic	27.1 ± 21.8	57.2 ± 17.5

考 察

初期膀胱癌に対する抗癌剤の膀胱内注入療法は、現在広く行なわれている局所化学療法の一つである.

1955年、Bateman³⁾ が thio-tepa を膀胱内に注入して以来、thio-tepa をはじめ幾種類もの抗癌剤が注入療法にもちいられ、それぞれ優れた治療成績をあげている.

一方、Jones ら⁴⁾ は thio-tepa の膀胱内注入療法に付随した重篤な全身的副作用について報告. さらに、Bruce ら⁵⁾、Watking ら⁶⁾ も同様の報告を行なうにいたり、抗癌剤の膀胱からの吸収といったことは膀胱内注入療法にとって無視できぬ問題となってきた.

しかしながら、実際には抗癌剤の経膀胱的吸収に関する基礎的研究は非常に少なく、しかも、そのほとんどは膀胱内注入後の血中濃度をもとに吸収を論ずる程度である.

これに対して著者は^{1,2)} ラット尿管尿中、および胆汁中の抗癌剤濃度を測定し、抗癌剤の中には血中に証明されなくても経膀胱的に吸収され、全身に分布しているものもあることをあきらかにしてきた. そして、抗癌剤の経膀胱的吸収に関しては、個々の薬剤についてさまざまな角度からの検討が必要であることを強調した.

こうした、動物実験により得られた新たな見解を、今回の臨床例におけるデータはより確たるものになっているといえる. その一つは、尿路変更術のみ施行した膀胱癌症例における adriamycin 膀胱内注入後の尿中排泄をみたものである. それは、すでに前報で述べた、ラットにおける尿管尿中への adriamycin 排泄動態とはほぼ類似した結果となっている. すなわち、膀胱内注入後、直ちに尿中に排泄されており、注入後2ないし3時間をピークとし、6時間後においてもなお持続して排泄されている. ラットにおける実験結果から推測すると、6時間以後も排泄され続けるとともに、より高値の adriamycin が胆汁中に排泄されているものと思われる. Conklin ら⁷⁾ は、イヌ膀胱内に注入した nitrofurantoin が尿管尿中に排泄されることをあきらかにし、nitrofurantoin は経膀胱的に吸収され、全身に分布していると述べている. しかし、抗癌剤については、著者の知る限り、このような方法で吸収を検討したものはない. adriamycin はあきらかに経膀胱的に吸収され、全身に分布している.

つぎに、膀胱内注入後の、adriamycin の膀胱腫瘍組織内濃度をみると、注入1時間ですでにかかなりの量が吸収されていることがわかる. これを腫瘍組織別に検討した結果では、統計学的には有為の差とはいえない

Table 4. Adriamycin levels in bladder carcinoma tissue after instillation for 1 hour.

Case	Age	Sex	Histology	Operation	Blood levels 1 hour later	Tissue levels		
						Superficial	Middle	Profound
H.T	54	M	Anapl.*	Total cystectomy	0 $\mu\text{g/ml}$	11.0 $\mu\text{g/g}$	0 $\mu\text{g/g}$	0 $\mu\text{g/g}$
S.I.	34	M	T.c.c.	Partial cystectomy	0	10.9	0	0
Y.T.	79	M	T.c.c.	Total cystectomy	0	13.7	0	0

* Anaplastic

いまでも、移行上皮癌に比べて未分化癌の組織内濃度の方が高い傾向にある。Borzelleca ら⁸⁾は、あらかじめ DMSO (dimethyl sulfoxide) 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。また、Turnbull⁹⁾ は cyclophosphamide を投与した後のラット膀胱上皮の透過性と、その時の上皮の微細構造について報告した中で、cyclophosphamide による透過性の亢進は膀胱上皮細胞間の tight junction が破壊されたためであると結論している。さらに、Lunglmayr ら¹⁰⁾、Pavone-Macaluso ら¹¹⁾ は膀胱内注入液の回収率から、間接的に経膀胱的吸収を検討し、正常組織より移行上皮癌、それ以上に未分化癌の方が吸収率が高かったと報告している。一般に、移行上皮癌では intercellular tight junction は保たれているものの、未分化癌では破壊されていることから、こうした吸収の違いに intercellular tight junction が大きく影響していることは疑いないであろう。

このようにして、膀胱粘膜を透過した後の adriamycin はどのような経路で全身に分布するのであろうか。Table 4 に示した症例は膀胱全摘除または、部分摘除術を施行したものである。そのため、腫瘍表層、中層、深層にはっきりと分けて試料を得ることができた。それによると、腫瘍表層には adriamycin は認められるが、中層、深層ではすべて測定限界以下であった。こうした事実から判断すると、膀胱粘膜を透過した adriamycin は直達的に膀胱組織深層に浸透していくとは考えにくく、血流の豊富な粘膜下層に達し、ここから血行性またはリンパ行性¹²⁾に全身組織に分布しているものと思われる。その後はすでに述べたように、徐々に組織から遊離し、胆汁中および尿中より排泄される。

抗癌剤の経膀胱的吸収には、影響を与える数多くの複雑な factor があるため、これを画一的にとらえることは不可能である。今後、あらたに出現する抗癌剤の中にも、膀胱内注入療法にもちいられるものかいくつかあるであろうが、経膀胱的吸収に関しても、個々の薬剤について、さまざまな角度から検討する必要がある。

ま と め

adriamycin の経膀胱的吸収を、臨床例について検討した。結果はつぎのごとくであった。

1) 進行膀胱癌のため尿路変更術のみ施行した4例における、adriamycin 膀胱内注入後の尿中回収率は、0~1時間で $0.05 \pm 0.04\%$ 、1~2時間で $0.12 \pm 0.08\%$ 、

2~3時間で $0.12 \pm 0.08\%$ 、3~6時間で $0.11 \pm 0.04\%$ であった。この間の血中濃度はいずれも測定限界以下であった。

2) 膀胱内法入1時間後の adriamycin の膀胱腫瘍組織内濃度を18例について検討した。腫瘍組織内濃度の平均は $10.3 \pm 14.4 \mu\text{g/g}$ であった。これを病理組織別にみると、移行上皮癌では $5.3 \pm 4.5 \mu\text{g/g}$ (14例)、未分化癌では $27.1 \pm 21.8 \mu\text{g/g}$ (4例)であった。

3) 膀胱内注入後、膀胱全摘除または部分摘除術を施行した3例については、摘出標本を表、中、深層に分け、それぞれ濃度測定を行なった。その結果、腫瘍表層では平均 $11.9 \mu\text{g/g}$ であるが、中、深層ではいずれも測定限界以下であった。

adriamycin はヒト膀胱においても、経膀胱的に吸収され、全身に分布する。抗癌剤の経膀胱的吸収には、影響を与える数多くの factor があり、個々の薬剤について、さまざまな角度から検討する必要がある。

本論文の要旨は第66回日本泌尿器科学会総会ならびに第16回癌治療学会総会において報告した。稿を終えるに際し、御指導、御校閲をいただいた恩師酒徳治三郎教授ならびに直接御指導いただいた桐山富夫助教授 (現 京都大学助教授)、広中 弘講師に深謝します。

参 考 文 献

- 1) 永田一夫：抗癌剤の経膀胱的吸収に関する研究—膀胱内注入療法的基础— 第1報 5-FU, MMC, BLM, ADM の経膀胱的吸収。泌尿紀要, 25 : 481~487, 1979.
- 2) 永田一夫：抗癌剤の経膀胱的吸収に関する研究—膀胱内注入療法的基础— 第2報 ³H-Adriamycin の経膀胱的吸収, 体内分布, 排泄について。泌尿紀要, 25 : 891~895, 1979.
- 3) Bateman, J. C.: Chemotherapy of solid tumors with triethylene thiophosphoramidate. New Engl. J. Med. 252 : 879~987, 1955.
- 4) Jones, H. C. and Swinney, J.: Thiotepa in the treatment of tumors of the bladder. Lancet, 2 : 615~618, 1961.
- 5) Bruce, D. W. and Edgcomb, J. H.: Pancytopenia and generalized sepsis following treatment of cancer of the bladder with instillations of triethylene thiophosphoramidate. J. Urol., 97 : 482~485, 1967.
- 6) Watkins, W. E. et al.: Severe pancytopenia

- associated with the use of intravesical thio-tepa. *J. Urol.*, **98** : 470~471, 1967.
- 7) Conklin, J. D. and Hollifield, R. D.: Studies on the movement of nitrofurantoin across the dog urinary bladder. *Invest. Urol.*, **5** : 244~249, 1967.
 - 8) Borzelleca, J. F. et al.: The effect of dimethylsulfoxide on the permeability of the urinary bladder. *Invest. Urol.*, **6** : 43~52, 1968.
 - 9) Turnbull, G. J.: Ultrastructural basis of the permeability barrier in urothelium. *Invest. Urol.*, **11** : 198~204, 1973.
 - 10) Lunglmayr, G. and Czech, K.: Absorption studies on intraluminal thio-tepa for topical cytostatic treatment of low stage bladder tumors. *J. Urol.*, **106** : 72~74, 1971.
 - 11) Pavone-Macaluso, M. et al.: Permeability of the bladder mucosa to thiotepa, adriamycin and daunomycin in men and rabbits. *Urol. Res.*, **4** : 9~13, 1976.
 - 12) Milroy, E. J. G. et al.: The bladder lymphatics. A study of drug transport. *Invest. Urol.*, **12** : 69~73, 1974.

(1980年3月10日受付)