

## 膀胱癌の経尿道的切除直後における膀胱注入 doxorubicin の血清中への移行について

防衛医科大学校泌尿器科 (主任: 中村 宏教授)

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\*

### SERUM UPTAKE OF DOXORUBICIN INTRAVESICALLY ADMINISTERED SOON AFTER TRANSURETHRAL RESECTION OF BLADDER CARCINOMA

Kazuhiko NAGAKURA, Masaya TAKAO, Kunio ODAJIMA,

Kazuo IEDA, Toshio FUJIOKA, Masamichi HAYAKAWA,

Masaru MURAI and Hiroshi NAKAMURA

*From the Department of Urology, National Defense Medical College*

To obtain the maximum prophylactic effect of intravesical chemotherapy on the bladder tumor recurrence treatment should be started early. Since 1983, we have been initiating prophylactic instillation of doxorubicin hydrochloride (DXR) on the first post-transurethral resection (TUR) day. This study was conducted to define serum uptake of DXR and systemic toxicity in the early post-TUR period. Fifteen TURs were carried out on 14 patients with superficial bladder carcinoma. DXR (30 mg) in normal saline (30 ml) was intravesically administered 1, 3, 5, 7 and 14 days after TUR, and every 4 weeks thereafter. DXR solution was kept in the bladder for 2 hours. The serum DXR concentration was measured 30 minutes and 2 hours after the instillation through 1 to 5 days after TUR. Intolerable vesical irritability was seen in 4 of 60 instillations. No systemic side effects, however, were observed. Three of 24 samples contained a detectable level (10 ng/ml) of DXR on the post-TUR day 1, 6 of 22 samples on the post-TUR day 3, and 6 of 14 samples on the post-TUR day 5. Overall, 15 of 60 samples contained more than 10 ng/ml DXR. The highest serum DXR level was 47 ng/ml at the post-TUR day 1. Frequency of detection and average levels of serum DXR in 30-minute and 2-hour samples were not significantly different. Average concentrations in patients with multiple or diffuse tumor and solitary tumor were also not significantly different. These results indicate that intravesical instillation starting within 24 hours after TUR does not produce significant serum uptake of DXR, and systemic toxicity can thereby be avoided.

(Acta Urol. Jpn. 35: 1509-1512, 1989)

**Key words:** Doxorubicin hydrochloride, Bladder carcinoma, Bladder instillation, Prophylactic therapy, Serum uptake

#### 緒 言

膀胱腫瘍に対する抗腫瘍剤の膀胱内注入療法の目的は現存する腫瘍の治療と再発予防の2つに大別される。doxorubicin hydrochloride (Adriamycin®, 以下 DXR) はこれらの膀胱注入療法に用いられ、優れた抗腫瘍効果が認められている。われわれも

DXR を術後再発予防の目的でルーチンに使用しているが、DXR を術後のいつから投与を開始すべきであるか明確な基準はない。しかしながら、術中の腫瘍細胞の implantation を考慮する場合、なるべく早期に開始することが望ましいと考えられ、また、TUR 術中の1回の投与によっても再発率を抑制するとの報告もあり<sup>1)</sup>、われわれも1983年以来 TUR 術後第1日から DXR の注入を行ってきた。

一方、DXR は強い毒性を有する薬剤であり全身

\* 現: 琉球大学医学部泌尿器科

Table 1. Cases with detectable DXR in the serum after bladder instillation

| Days after TUR | Time after Instillation | Positive Sample /Total Examined | *DXR Level in Positive Sample (ng/ml) |
|----------------|-------------------------|---------------------------------|---------------------------------------|
| 1 day          | 30 min                  | 1/12                            | 47                                    |
|                | 2 hr                    | 2/12                            | 10-20                                 |
| 3 days         | 30 min                  | 3/11                            | 20-30                                 |
|                | 2 hr                    | 3/11                            | 10-30                                 |
| 5 days         | 30 min                  | 3/7                             | 20-40                                 |
|                | 2 hr                    | 3/7                             | 10                                    |

\* Minimum detectable level of DXR is 10 ng/ml.

的投与を行う場合はときに重篤な副作用を伴うことがあるとされているものの、膀胱注入ではわずかしき吸収されず、重症な副作用をきたすことはきわめて稀であるとされている<sup>2-5)</sup>。しかしながら、TUR 直後は手術操作による膀胱粘膜の欠如や粘膜浮腫などが存在し、DXR がこれまでの報告にみられるのと同様に吸収されにくく安全であるかどうか不明である。そこで、今回われわれはこのような TUR 後早期に膀胱内に注入された DXR による臨床的副作用の有無に関する調査と、DXR 血中濃度の測定とを行い、その安全性について検討を加えたので報告する。

### 対象ならびに方法

今回対象としたのは膀胱腫瘍患者の男性9名、女性5名の計14名で、年齢は42~81歳、平均68歳であった。14名に対し経尿道的腫瘍切除（以下TUR）を行ったが、うち1名は6カ月後に再発のため2回目のTURを行っており、今回対象となったTURは計15例である。

15例の腫瘍中再発は5例で、腫瘍が多発ないしびまん性に存在したのは8例であった。stageは0またはAが11例で、B、C、Dがおのおの1例ずつであった。

これらの症例のTUR後に再発予防を目的としてDXR 30 mg を 30 ml の生理的食塩水に溶解したものを膀胱腔内に注入した。滞留時間は2時間とした。注入は原則として術後第1、3、5、14、21日に行い、以後術後1カ月から毎月1回行った。今回検討を行ったのは術後1~5日目、DXR 注入前の血清をコントロールとし、注入30分後および2時間後の血清中DXR 濃度を蛍光強度ないしは高速液体クロマトグラフィー（HPLC）で定量した。

### 結 果

14名の患者に対し計15回のTUR-BTを行い、術後第1日から第5日までの各2回、計30回のDXR

の注入についてDXR 血中濃度を測定した。DXR 注入後膀胱刺激症状のため2時間経過前に排液したものが4回あり、平均滞留時間は1時間52分であった。

副作用では、膀胱刺激症状が上記の4回、3例を含め、術後3カ月の間に6例（40%）に認められた。全身的副作用では、術前に放射線療法（6,000 rads）を受けていた1例に投与開始3カ月後に白血球減少症（3,400/mm<sup>3</sup>）を認めたが、休薬により回復した。

DXR 注入前のコントロール血清中のDXR 濃度はすべて測定限界（10 ng/ml）以下であった。10 ng/ml 以上のDXR が検出されたのは15回のTUR中7回、注入30回中9回、測定60検体中15検体であった（Table 1）。検出されたDXR 濃度は10~47 ng/ml で、測定したDXR の平均血清中濃度（測定限界以下は0として計算）は術後第1日では30分で4.2 ng/ml、2時間で2.6 ng/ml、第3日では各々6.4、6.4 ng/ml、第5日では10.0、4.3 ng/ml であった。術後第1日から第5日までの平均血清中濃度をみると、30分値は $6.3 \pm 2.4$  ng/ml、2時間値は $4.3 \pm 1.6$  ng/ml（mean  $\pm$  S.E.）であった。これを単発腫瘍例と多発例とに分けると、単発例では30分、2時間でそれぞれ2.5、5.0 ng/ml であるのに対し、多発例ではそれぞれ8.9、3.9 ng/ml であった（Table 2）。

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

| Time after Instillation | Solitary (n=12) | Multiple or Diffuse (n=18) | Total (n=30)  |
|-------------------------|-----------------|----------------------------|---------------|
| 30 min                  | 2.5 $\pm$ 1.8   | 8.9 $\pm$ 3.8              | 6.3 $\pm$ 2.4 |
| 2 hr                    | 5.0 $\pm$ 2.9   | 3.9 $\pm$ 1.8              | 4.3 $\pm$ 1.6 |

Data are mean  $\pm$  S.E. (ng/ml).

### 考 察

DXR の膀胱注入療法はすでに膀胱腫瘍の治療あるいは再発予防を目的として広く行われている。本剤を再発予防の目的で用いる場合の最適な投与法は未だ

確立されていないが、最大の効果を期待すれば、副作用の起こらない限り、できるだけ早期にかつ高濃度の注入が好ましいと考えられる。量的なものについては、その副作用により自動的に限界が敷かれるものと考えられるが、早期投与に関しては、Zincke ら<sup>1)</sup>は TUR 中に DXR を膀胱内注入し再発に対する抑制効果を認めており、また、Shulmann ら<sup>6)</sup>は今回示したのとはほぼ同様の投与方法により抑制効果を見出している。これらは腫瘍細胞の implantation の可能性を考慮し、術後なるべく早期に開始することにより、より高い抗腫瘍効果を期待するものである。今回の症例を含め、これまでのわれわれの施設における結果でも、DXR の早期膀胱注入は退院後に開始する他剤の膀胱注入療法に比べて低い再発率を示し<sup>7)</sup>、本投与法の有用性が示された。

一方、術後の早期注入は高い有効率が期待できる反面、吸収による副作用が増す可能性が予想される。術中または術後早期においては膀胱粘膜の欠損や手術操作、カテーテル留置による膀胱粘膜の異常があり、注入された薬剤が手術を行っていない時、あるいは術後時間の経過した後とは異なった薬理動態を示す可能性がある。そこで、今回われわれは、一般的には安全とされる DXR の膀胱注入が TUR 直後においても安全に行えるかどうかを確認することを試みた。

今回の結果では、15例中術後早期の時点で全身的副作用を示した症例はなく、注入開始3カ月後に白血球減少症を1例に認めたが、これは術前に放射線療法を受けている患者であり、休薬によってただちに回復した。DXR 膀胱注入の本邦におけるこれまでの全身的副作用の報告をみると、尾崎ら<sup>2)</sup>は 1000  $\mu\text{g/ml}$  の濃度で9例中1例に脱毛を、2000  $\mu\text{g/ml}$  投与46例中に粒球減少と異常 EKG を各1例認めているが、その他では全身的副作用はなかったとの報告が多い<sup>8,9)</sup>。本邦以外でも Crowford ら<sup>10)</sup>が6例の重篤な副作用を報告している以外、重症例はみられていない<sup>4,5)</sup>。DXR 注入による副作用で最も一般的なのは膀胱刺激症状で、10-60%の発生率が報告されている<sup>2,4,5,8,9)</sup>。これらの報告と比較すると、今回のわれわれの症例における副作用発生率はほとんど差がなく、早期の注入療法開始が、これまでの注入方法と同様に安全で、かつより有用であることが示された。

一方、注入 DXR の血中移行をみると、今回の TUR 術後第1日から第5日の注入後 DXR 血清中濃度は最高でも 47 ng/ml、平均 4.3~6.3 ng/ml であった。Lundbeck ら<sup>3)</sup>によれば、注入された DXR の1時間後の吸収率はおよそ4%。また、Jacobi ら<sup>11)</sup>

は TUR 直後において膀胱注入された DXR 濃度の 50,000-100,000分の1が血清中にみられたと述べている。これらはいずれも 30 mg を 30 ml の溶液として注入された場合、全身吸収量として 1.2 mg、また血清中濃度として 20~10 ng/ml となる。本邦では、尾崎ら<sup>2)</sup>は 1000  $\mu\text{g/ml}$  の注入濃度での血清中濃度を 0 から 400 ng/ml と報告している。今回の結果は、これらの報告による血清中濃度と同等か、それ以下であり、TUR 直後であっても膀胱からの DXR 吸収が著明に増加することのないことが判明した。また今回の値は、60 mg の DXR の静注24時間後の血清中濃度 35 ng/ml<sup>12)</sup> と比べても高くはなく、注入療法の安全性を示したといえる。

しかしながら、DXR は組織親和性が高く、膀胱腔内に注入された DXR が血清中にごくわずしか見出せないものの、肝、脾、腎、心などに高濃度に移行するとの報告<sup>13)</sup>や、粘膜からの吸収は少なくとも、腫瘍への吸収は多いとの報告<sup>14)</sup>、さらには稀ではあるが重症な副作用例<sup>15)</sup>も報告されている。これらは DXR の安全性が血清中濃度のみの測定ですべて把握できるわけではないことを示しているが、少なくとも今回の結果は、術後早期に注入を開始することが、危険性を増大させることのないことが示された。

## 結 語

1. 膀胱腫瘍に対する TUR の術後第1日目より 1,000  $\mu\text{g/ml}$  の濃度で DXR 注入を行い、その副作用と DXR の血中移行について検討した。

2. 術後第1日目より開始する DXR 注入療法は通常の注入療法に比べて、副作用は増加せず、また血中移行も亢進することはなく、これまでの方法と同様に安全であることが確認された。

## 文 献

- 1) Zincke H, Utz DC, Taylor WF, Myers RP and Leary FJ: Influence of thiotepa and doxorubicin instillation at time of transurethral surgical treatment of bladder cancer on tumor recurrence: a prospective, randomized double-blind, controlled trial. J Urol 129: 505-509, 1983
- 2) 尾崎雄治郎: 膀胱腫瘍に対する Adriamycin の膀胱内注入療法。その1. 主として臨床成績の検討。日泌尿会誌 69: 933-944, 1977
- 3) Lundbeck F, Pederson D, Stroyer I and Uldall A: Absorption of doxorubicin hydrochloride during bladder washing in treatment of noninvasive bladder tumors. Urology 18: 161-163, 1981

- 4) Kurth KH, Schroder FH, Tunn U, Ay R, Pavone-Macaluso M, Debruyne F, De Pauw M, Dalesio O, Ten Oate F and Members of the European Organization for Research on Treatment of Cancer, Genitourinary Tract Cancer Cooperation Group: Adjuvant chemotherapy of superficial transitional cell bladder carcinoma: preliminary results of a European organization for research on treatment of cancer randomized trial comparing doxorubicin hydrochloride, ethoglucid and transurethral resection alone. *J Urol* 132: 258-262, 1984
- 5) Soloway MS: Overview of treatment of superficial bladder cancer. *Urology* 24: 18-26, 1985
- 6) Schulman CC, Denis LJ, Oosterlink W, De Sy W, Chantrie M, Bouffipux C, Van Changh PJ and Van Erps P: Early adjuvant Adriamycin in superficial bladder carcinoma. *World J Urol* 1: 86-88, 1983
- 7) 高尾雅也, 長倉和彦, 木村文宏, 頼母木洋, 相原正弘, 松崎章二, 浅野友彦, 小田島邦男, 家田和夫, 藤岡俊夫, 村井 勝, 中村 宏, 田付二郎, 辻 明: 表在性膀胱癌に対する抗癌剤膀胱注入. 第76回日本泌尿器科学会総会予稿集, p182, 1988
- 8) 宇山 健, 香川 征, TEKK Group: Adriamycin 膀胱内注入. *西日泌尿* 39: 916-924, 1977
- 9) 佐々木秀平, 高橋崎三, 湊 修嗣, 小倉裕幸, 瀬尾喜久雄, 鈴木信行, 松井繁和, 藤塚 勲, 青木光, 安達雅史, 榊原敏文, 小池博之, 鈴木 安, 川村繁美, 久保 隆: 膀胱腫瘍に対する Adriamycin の膀胱内注入療法. *泌尿紀要* 27: 1109-1117, 1981
- 10) Crawford ED, McKenzie D, Mansson W, Totonchy M, Grossman HB, Davis M, Lamm DL and Duchek M: Adverse reactions to the intravesical administration of doxorubicin hydrochloride: report of 6 cases. *J Urol* 136: 668-669, 1986
- 11) Jacobi GH and Kurth KH: Studies on the intravesical action of topically administered G<sup>3</sup>H-doxorubicin hydrochloride in men: plasma uptake and tumor penetration. *J Urol* 124: 34-37, 1980
- 12) 小野 浩, 中野 博, 広本宣彦, 仁平寛己, 白石恒雄, 平山多秋, 松木 暁, 福重 満, 中津博, 梶尾克彦: 尿路癌に対する Adriamycin の基礎的, 臨床的研究. *癌と化療* 7: 55-62, 1980
- 13) 永田一夫: 抗癌剤の経膀胱的吸収に関する研究—膀胱内注入療法の基礎—第2報. <sup>3</sup>H-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
- 14) 中田 瑛, 秋谷 徹, 嘉川宗秀, 片山 嵩: 膀胱腫瘍患者に対する膀胱内注入 Adriamycin の腫瘍内濃度. *日泌尿会誌* 74: 1015-1022, 1983  
(1988年12月7日受付)