

A C N U 膀 胱 内 注 入 療 法

京都府立医科大学泌尿器科学教室（主任：渡辺 決教授）

荒 木 博 孝 三 品 輝 男
都 田 慶 一 藤 原 光 文
小 林 徳 朗 渡 辺 決

ACNU BLADDER INSTILLATION THERAPY

Hirotaka ARAKI, Teruo MISHINA, Keiichi MIYAKODA,
Terufumi FUJIWARA, Tokuroh KOBAYASHI and Hiroki WATANABE*From the Department of Urology, Kyoto Prefectural University of Medicine, Kyoto, Japan
(Director: Prof. H. Watanabe)*

ACNU was instilled into the bladder of dogs and patients with bladder tumors. After the instillation, the concentration of ACNU in the serum, the bladder wall and the lymph nodes was measured.

On the other hand, bladder instillation therapy with ACNU was performed in patients with bladder tumors.

The results were as follows:

1) In dogs, the concentration of ACNU after the instillation was very low in the serum and was enough to inhibit tumor growth in the bladder wall and lymph nodes.

2) In patients with bladder tumor, the concentration of ACNU in the serum after the instillation was higher than that in dogs although the concentration in the bladder wall was similar to that in dogs.

3) In 7 patients with bladder tumor, ACNU bladder instillation therapy resulted in necrosis on the surface of tumors in 2 out of them. Slow but considerable bone marrow depression, however, was noticed in those two patients.

4) Accordingly, ACNU bladder instillation therapy should be done carefully with frequent checking on side effects.

結 言

近年米国を中心に種々のニトロソ尿素系制癌剤が開発され、本邦でも臨床試験が行なわれているが、これらの化合物は脂溶性が高く、イオン化傾向が低いため

に血管内投与が難しく、また骨髓、肝、腎に遅延的な毒性を有するため、6～8週に1回の投与を余儀なくされるなどの欠点を有していた。

1974年三共（株）により合成された新しいニトロソ尿素系制癌剤 ACNU (CS-439, Fig. 1) は、水溶性であるため注射剤として用いることができ、比較的遅延毒性も少ないといわれている。その作用機序は DNA 合成の選択的阻害にある。

今回われわれは ACNU を雑種成犬および膀胱腫瘍患者の膀胱内に注入し、その血清内濃度、膀胱組織内濃度、所属リンパ節内濃度を測定し、合わせて臨床的に7例の膀胱腫瘍患者に ACNU を注入し、その効果、副作用などについて若干の知見を得たので報告する。

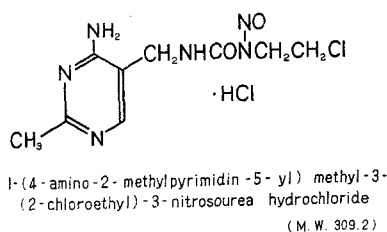


Fig. 1. Chemical structure of ACNU.

ACNU の膀胱壁よりの吸収

1. 対象および方法

まず動物における検索として 5.5~14 kg の雑種成犬 5 頭を用い、ケタラール 30 mg/kg 筋肉注射により麻酔し、開腹後膀胱を空虚にし、注射器にてあらかじめ溶解しておいた ACNU 30 mg/kg を直接膀胱内に注入した。注入前に採血、注入後 1 時間、2 時間、3 時間後に採血および膀胱壁切除、所属リンパ節摘出を行なった。血液は血清分離後、摘出臓器は水洗後それぞれ凍結保存し、各試料について ACNU の chemical

assay は以下のごとく行なった。

a) 抽出法

1) 血清試料は Fig. 2 に示すごとく、1,2-dichloroethane (DCE) 抽出を行ない ACNU 定量試料を調製した。

2) リンパ節および組織試料は Fig. 3 に示すごとく、1,2-dichloroethane を加え Polytron® で粉碎し、遠心分離後 DCE 層を定量試料とした。

b) 定量法

1) 試料に 2.0 ml の 50% メタノール溶液を加え抽出し、ミリポアフィルター (50 μ) で濾過し、試料溶液とした。

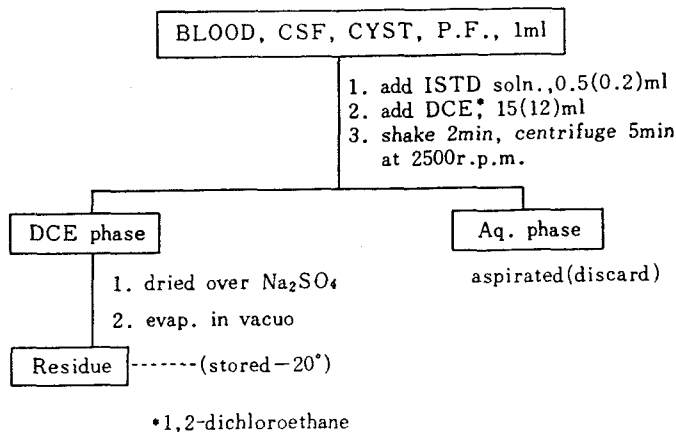


Fig. 2. Procedure for the extraction of ACNU from biological fluids.

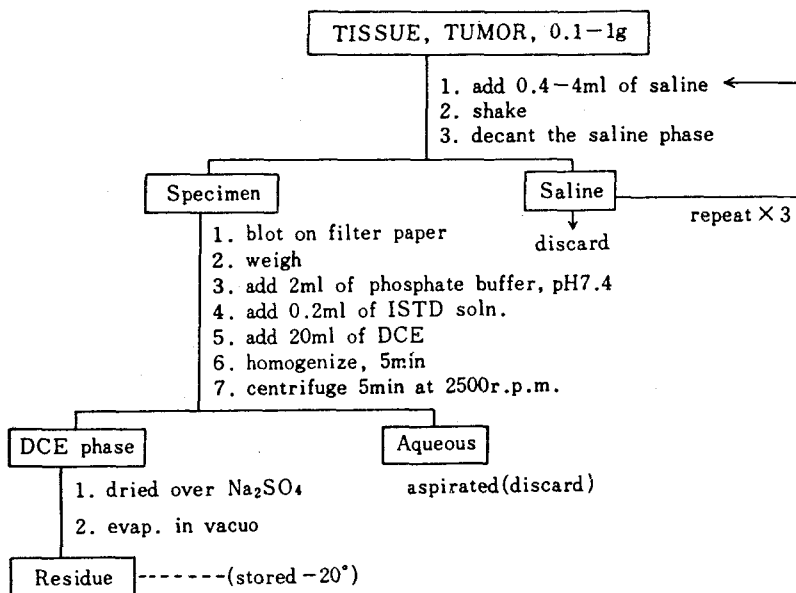


Fig. 3. Procedure for the extraction of ACNU from tissues and tumor.

2) 試料 25 μ l を注入して高速液体クロマトグラフィ (ALC-402, 検出器, UV, 254 nm) を行ない, 別に作成した ACNU 検量線より ACNU 濃度を算出した。
 3) ACNU 検量線は ACNU 0~4 μ g/ml の間に 4 点を取り, 2 回以上 25 μ l を注入し, ピーク高さに平均値を求め, 横軸に ACNU 濃度, 縦軸にピーク高さを取り検量線とした。

つぎに臨床例における検索として, 1977年10月より1978年1月までの間に京都府立医科大学泌尿器科に入院した患者中より, 膀胱腫瘍の診断で, 膀胱部分切除術および全摘除術の対象となった患者 4 名を選び, あらかじめ研究内容および目的の了解のもとに, つぎの操作を行なった。すなわち術前全身麻酔下に, 導尿により膀胱を空虚にした後, あらかじめ溶解しておいた ACNU 100mg を膀胱内に注入し, 注入前に採血, 注入後 1~2 時間後 (すなわち膀胱部分切除術および全摘除術終了時) に再び採血を行ない, 血液は血清分離後, 摘出臓器は水洗後に冷凍保存し, 各試料について ACNU 濃度の chemical assay を行なった。なお術前少なくとも 72 時間以上, すべての抗生物質および抗菌剤の投与を中止した。

2. 結 果

イヌにおける検索結果は Table 1 のごとく, 血清中への ACNU の移行は 5 頭中 2 頭のみにみられ, 全例における平均値は, 1 時間後 0.007 mcg/ml, 2 時間後, 0.004 mcg/ml, 3 時間後 0 mcg/ml であった。膀胱壁には平均値で, 1 時間後 4.78 mcg/g, 2 時間 1.64 mcg/g, 3 時間後 0.64 mcg/g の吸収が見られ, 所属リンパ節には平均値で, 1 時間後 1.46 mcg/g, 2 時間後 0.37 mcg/g, 3 時間後 0.30 mcg/g と血清中よりはるかに大量の吸収が認められた。

ヒトにおいては Table 2 のごとく, ACNU の血清中への移行は平均値で 0.07 mcg/ml, 膀胱壁への吸収は平均値で 3.13 mcg/g であった。

臨床投与成績

1. 対象および方法

1977年10月より1978年1月までの期間に当科を受診した患者のうち, 膀胱腫瘍と診断された 7 例 (入院および外来患者) を対象とした。

この内訳は, 40歳から77歳までの男 5 例, 女 2 例であり, 経尿道的生検にて組織学的に transitional cell carcinoma 5 例, transitional cell papilloma 2 例で, stage は A 5 例, B 1 例, C 1 例であった (Table 3)。

1 回注入量を 100 mg とし, 外来患者に対しては

Table 1. Serum and tissue level of ACNU after the instillation into the urinary bladder in dogs.

No. of case	Serum (mcg/ml)			Bladder wall (mcg/g)			Lymph nodes (mcg/g)		
	1 hr	2 hr	3 hr	1 hr	2 hr	3 hr	1 hr	2 hr	3 hr
1	0.018	0.18	0	9.42	5.60	0.89	2.15	0.72	0.30
2	0.015	0	0	3.31	0.47	0.19	3.65	0.83	0.86
3	0	0	0	1.05	1.20	1.20	—	—	—
4	0	0	0	3.23	0.17	0.09	0.71	—	—
5	0	0	0	6.90	0.75	0.67	0.81	0.30	0.33
Mean value	0.007	0.004	0	4.78	1.64	0.64	1.46	0.37	0.30

Table 2. Serum and tissue level of ACNU after the instillation into the urinary bladder in patients with bladder tumor.

No. of Case	Name & Sex	Age	Serum (mcg/ml)	Bladder wall (mcg/g)
1	Y. N. ♂	73	0	2.75
2	K. K. ♂	74	0.12	6.67
3	B. O. ♂	64	0.06	2.19
4	H. O. ♂	72	0.08	0.09
Mean value			0.07	3.13

Table 3. Cases treated with ACNU instillation therapy. * pap.=papilloma

No of case	Name & sex	Age	Histology	Stage	Dose	Effect	Side effect
1	K. I. ♂	50	Tr. c. c.	C	1,800mg	—	—
2	M. M. ♀	76	Tr. c. c.	B	1,800mg	+	leukopenia
3	K. N. ♀	69	Tr. c. c.	A	850mg	+	leukopenia
4	S. K. ♂	77	Tr. c. pap.	A	500mg	—	—
5	M. O. ♂	77	Tr. c. pap.	A	400mg	—	—
6	T. K. ♂	56	Tr. c. c.	A	2,000mg	—	—
7	S. N. ♂	40	Tr. c. c.	A	2,000mg	—	—

週 3 回, 入院患者に対しては連日, ACNU の膀胱内注入を行ない, その臨床的効果, 副作用の有無を検討した。

効果判定の基準としては, 膀胱鏡的に腫瘍の完全消失を認めたもの (卅), 腫瘍の著しい縮少を認めたもの (卅), 腫瘍の表面が壊死を起こしたもの (+), 変化を認めなかったもの (—) とした。

2. 結 果

全 7 例中, 効果 (+) と判定したものは 2 例 (28.5%) であった。ただしこの 2 例には, 副作用として著しい骨髄抑制が見られたので, これらの症例について簡単に述べる。

症例 2 : 76 歳, 女。

1977年10月より肉眼的血尿あり, 当科を受診し膀胱

腫瘍の診断にて入院の上、1977年11月20日から12月4日まで連日16日間 ACNU 1600 mg の膀胱内注入を行なった。注入後の膀胱鏡では腫瘍表面が壊死を起こしたのみ（効果(+)）であったので、12月14日膀胱全摘除術および両側尿管皮膚瘻術を施行した。術後経過は良好であったが、12月31日の血液検査で、白血球数 $500/\text{mm}^3$ 、血小板数 $12 \times 10^3/\text{mm}^3$ と骨髓抑制が著明で、出血傾向も現れてきたので、新鮮血輸血、副腎皮質ホルモン療法などを開始、約2週間後には血液所見も正常に復し、術後5週目に退院した（Fig. 4）。

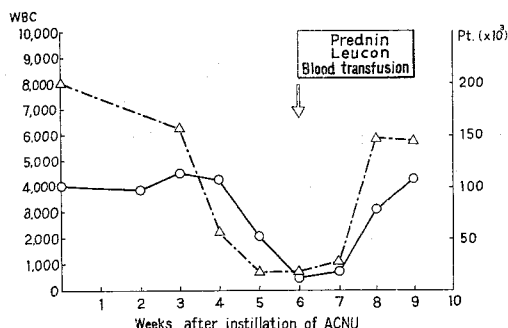


Fig. 4. WBC and platelet in case 2.

症例 3：69歳，女．

1977年9月より肉眼的血尿を訴えて当科受診し、膀胱腫瘍と診断された。11月1日より外来通院にて、週3回合計11回 ACNU 850 mg の膀胱内注入を行なった。注入後の膀胱鏡にて表面が壊死を起こしたのみ（効果(+)）であったので、1977年12月20日入院、12月26日 TUR-bt を行なった。

術後経過良好にて1978年1月4日退院し、その後外

来にて経過観察を行なっていたが、1月16日（注入開始後11週目）の血液検査にて、白血球 $1,600/\text{mm}^3$ 、血小板数 $56 \times 10^3/\text{mm}^3$ と骨髓抑制によると思われる副作用が出現したため、副腎皮質ホルモン療法などを行なったところ、2週間後には血液検査成績も正常に復した（Fig. 5）。

考 察

従来のニトロソ尿素系制癌剤は、高度の脂質溶解性をもち、イオン化傾向が低いため、脳血液関門を通過することが知られており、他の制癌剤では効きにくい脳腫瘍の治療に用いられてきた。ACNU は水溶性ではあるが、脂質溶解性をもつので、脳神経系統の腫瘍に対する基礎的および臨床的実験はかなり広く行なわれている。

膀胱腫瘍に対する各種制癌剤の膀胱内注入療法は、外国においてはおもに thio-TEPA を、本邦においてはおもに mitomycin C を用いて行なわれており、最近ではさらに 5-FU, FT-207, adriamycin, bleomycin, carboquone など各種制癌剤の膀胱内注入が試みられているが、ACNU の膀胱内注入は新しい試みといえる。

制癌剤を経膀胱的に投与する場合、その薬剤の血中移行の有無は非常に重要なことであるが、この点に関する報告は少なく、Jones and Swinney¹⁾ (1961) が16例の膀胱腫瘍患者に thio-TEPA を注入し、thio-TEPA の約 1/3 量が膀胱粘膜より吸収され、2例において leukopenia が認められたと報告したのが最初である。小川²⁾ (1969) は膀胱に腫瘍、潰瘍、炎症などが存在している場合は、MMC の血中内移行濃度が

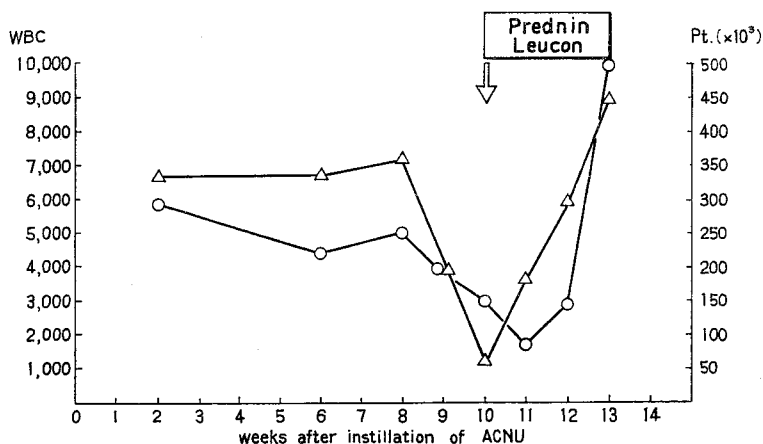


Fig. 5 WBC and platelet in case 3.

多く認められたと述べており、川井・小川³⁾ (1970) は膀胱粘膜は分子量 200 以下の物質を吸収するとした。また三品ら⁴⁾ (1975) は 5-Fu (分子量 130.08) や FT-207 (分子量 200.17) は、経膀胱的に血中へ移行するが、MMC (分子量 334.32) ではほとんど血中移行が認められなかったと報告した。

われわれが ACNU を用いた実験においては、イヌでは血中への移行はごくわずかであったが、膀胱腫瘍患者では、その投与量がイヌの場合よりはるかに少量であったにもかかわらず、イヌの約10倍の血中移行が認められた。また膀胱壁にはイヌ、ヒトともに腫瘍発育阻止に十分であると思われる吸収が認められ、さらにイヌの実験において、所属リンパ節へも腫瘍のリンパ節転移に十分に有効である程度の移行があることが証明された。

しかしながら臨床的な効果は、膀胱腫瘍患者 7 例中 2 例において効果 (+) と判定されたのみで、残り 5 例には無効であった。また副作用として 2 例に遅延性の骨髄抑制が認められたことは、われわれの検討で明らかにされたように、膀胱腫瘍患者において ACNU の経膀胱的吸収による血中移行が多いことを示唆していると思われる。この事実は大変興味深く、薬剤の経膀胱的吸収には、その薬剤の分子量のみならず、その薬剤の性質、膀胱の性状も関与している可能性が考えられる。

制癌剤の膀胱内注入療法における理想的な薬剤は、局所には著しい抗腫瘍性を示し、経膀胱的吸収による全身の副作用を起こさないものであることはいうまでもないが、このように ACNU 膀胱内注入療法においては、経膀胱的吸収という点で多少の問題があり、投与量や投与間隔に留意し、頻回の血液検査を行ないながら副作用の予防を心がける必要があると思われる。

結 語

ニトロソ尿素系制癌剤 ACNU の膀胱壁よりの吸収を検討し、また臨床的に膀胱腫瘍患者に膀胱内注入療法を試み、次の結果を得た。

1) イヌにおいて、ACNU 膀胱内注入後の血清中濃度はごくわずかであるが、膀胱壁、所属リンパ節ともに十分な吸収がみられた。

2) 膀胱腫瘍患者において ACNU 膀胱内注入後の血清中濃度はイヌに比べるとはるかに大きく、膀胱壁にも十分な吸収が認められた。

3) 膀胱腫瘍患者 7 例に ACNU 注入療法を試みたところ、2 例に腫瘍表面に壊死が認められたが、同時にその 2 例に遅延時の骨髄抑制が見られた。

4) したがって ACNU 膀胱内注入療法は、十分副作用の予防に留意しながら慎重に行なうべきであると思われる。

文 献

- 1) Jones, H. C. & Swinney, J.: Thio-TEPA in the treatment of tumors of the bladder. *Lancet*, 2: 615~618, 1961.
- 2) 小川秀弥: 膀胱腫瘍患者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 ³²P の膀胱内注入療法. (II) M. M. C. の膀胱内注入に関する基礎的研究 (膀胱組織内濃度). *日泌尿会誌*, 60: 724~727, 1969.
- 3) 川井 博・小川秀弥: 膀胱腫瘍の化学療法. *臨泌*, 24: 1093~1099, 1970.
- 4) 三品輝男・ほか: 膀胱癌に関する研究. 第 3 報: 抗癌剤の経膀胱的吸収について. *京府医大誌*, 84: 613~630, 1975.
- 5) *Am. Rep. Sankyo Res. Lab.* 29: 66~74, 1977.
(1978年9月27日受付)