

ABPC, CEZ, KM および OLM の膀胱壁移行に 関する実験的研究

京都大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 吉田 修教授)

桐 山 菅 夫

山口大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 酒徳治三郎教授)

広 中 弘・永 田 一 夫

上 領 頼 啓・林 田 重 昭

山 城 清 治・安 井 平 造

STUDIES ON THE MOVEMENT OF AMINOBENZYL PENICILLIN, CEFAZOLIN, KANAMYCIN AND OLEANDOMYCIN THROUGH THE ISOLATED URINARY BLADDER

Tadao KIRIYAMA

From the Department of Urology, Faculty of Medicine, Kyoto University

(Chairman: Prof. O. Yoshida, M. D.)

Hiroshi HIRONAKA, Kazuo NAGATA, Yoriaki KAMIRYO
Shigeaki HAYASHIDA, Seiji YAMASHIRO and Heizo YASUI

From the Department of Urology, Yamaguchi University School of Medicine

(Chairman: Prof. J. Sakatoku, M. D.)

Studies were performed on the movement of ABPC, CEZ, KM or OLM through the isolated urinary bladder of the rat. In advance of the studies, mechanography of the isolated bladders was recorded, and it was found that there were no changes on the mechanograms when the bladders were perfused with oxygenated Krebs' solution alone or the solution containing 60 mcg/ml of ABPC, CEZ, KM or OLM or 120 mcg/ml of KM. It was also found that oxygenated TC-Medium 199 (Difco) solution caused decrease followed by augment in tonus and contractibility of the smooth muscle of the bladder.

In the studies on the movement of the antibiotics in the direction of from the inside of the bladder outwards, the bladders were filled with 0.7 ml of 60 mcg/ml of the antibiotic in PBS and and perfused with oxygenated Krebs' solution. The bladders were divided to two groups. One group was used to measure the concentration of the antibiotic after 3 hours and the other after 6 hours. In the studies on the movement in the opposite direction, the bladders containing 0.7 ml of PBS in them were perfused with 40 mcg/ml of the antibiotic in oxygenated Krebs' solution. The concentrations of the antibiotics were measured 2 and 4 hours later. The series of the experiments were conducted at 37°C and at constant flow of 10 ml/min of the perfusate.

Any of four types of the antibiotic moved more rapidly into the inside through the bladder wall than did out of the bladder. Velocity was in following order; $ABPC < CEZ \approx OLM < KM$ in the direction of from the inside of the bladder outwards, $KM < ABPC \approx CEZ \approx OLM$ in the direction of from the outside of the bladder inwards.

緒 言

膀胱からの薬剤などの吸収についての研究は Segalas (1824) に始まったといわれているごとく、その歴史は古いが膀胱の吸収能に対して否定な意見もみられた¹⁰⁾こともあって、それほど臨床医の注目もあびなかった。近時、膀胱癌に対する膀胱内注入療法の普及などと相まって、膀胱壁の薬剤透過性に関心が持たれ、抗菌剤、制癌剤など医療薬剤^{2,3,13,15,17,22-29)}についても実験がすすめられている。これらの多くの実験の結果から正常膀胱粘膜からも薬剤によっては吸収が行なわれるとする考えが定着している。一方、上領²⁶⁾によれば全身的に投与され、直接的に、経膀胱的に膀胱内腔に透過してくる抗生剤、抗菌剤のあることも確められている。

膀胱壁の薬剤透過性の問題は、きわめて多くの要因が複雑にからみあっていて、従来の研究にしても、*in vivo* における透過性の有無を検討したもののが大部分である。われわれはこれらの多数の要因のなかで、主として生体側の要因、たとえば被透過物質の代謝または不活性化、血中またはリンパ液中濃度の変動、血流またはリンパ液の循環動態、蛋白結合率などを除外し、真に膀胱壁の薬剤の特性のみに問題をしばって、膀胱壁の薬剤透過性についての研究を探る意味で、*in vitro* で2つの研究を試みた。その方法と成績をここに発表する。

方 法

I. 使用抗生物質、検定菌株および培地

抗生物質としてつぎのものを使用した。

aminobenzylpenicillin-Na (ABPC: 力価 915 mcg/mg, 明治製菓株式会社)

cefazolin-Na (CEZ: 力価 944.5 mcg/mg, 藤沢薬品工業株式会社)

Kanamycin sulfate (KM: 力価 700 mcg/mg, 明治製菓株式会社)

oleandomycin phosphate (OLM: 力価 830 mcg/mg, 台糖ファイザー株式会社)

抗生物質の濃度測定のために使用した検定菌株および培地はつぎのとおりである。

KM, ABPC, CEZ の測定には、*Bacillus subtilis* ATCC 6633 を検定菌とし、ポリペプトン 5g, 肉エキス 3g, クエン酸ナトリウム 10g, 寒天 (栄研) 10g, 蒸留水 1,000 ml, pH 7.2 を培地とした。

OLM の測定には、検定菌として *Bacillus subtilis* ATCC 6633 を使用し、培地として、ペプトン 6g, 酵

母エキス 3g, 肉エキス 1.5g, ブドウ糖 1g, 寒天 (栄研) 15g, 蒸留水 1,000 ml, pH 7.8 を使用した。

II. 抗生物質濃度の測定

平板ディスク法で行なった。ディスクは抗生物質検定用ディスクろ紙 (東洋ろ紙株式会社, 8 mm, thin) を用いた。

標準曲線の作成にはリン酸緩衝液で倍数希釈した標準希釈溶液を用いた。

III. mechanography

張力トランスジューサー (force-displacement transducer SB-1T 日本光電), 増巾器 (carrier amplifier RP-3 日本光電), 記録器 (Hitachi recorder QPD 53 日立), 恒温槽 (Lab-thermo LH-800E 東洋) を Fig. 1 のごとくに組立てて mechanography を記録した。amplifier および recorder の条件は 4-2-max-0.5 および 240 mm/hr. とした。

Krebs 液または TC-Medium 199 (Difco) を 37°C に保温し、O₂ 95%, CO₂ 5% の混合ガスで O₂ を飽和しつつ、30分ごとに更新し灌流液とした。抗生物質の mechanogram に与える影響を観察するためには ABPC, CEZ または OLM を 60 mcg/ml に混和し、KM の場合には 60 mcg/ml および 120 mcg/ml に混和した。

IV. *in vitro* における抗生物質の膀胱壁移行

抗生物質の膀胱壁透過性の実験には前記の膀胱の mechanography 記録に使用した装置から記録装置をはずし、実験槽を Fig. 2 のごとく代えた灌流槽を使用した。恒温槽で Krebs 液を 37°C に維持し、O₂ 95%, CO₂ 5% の混合ガスで O₂ を飽和して 10 cc/min 灌流した。

抗生物質の膀胱内から灌流液中への移行の実験では、40 µg/ml になるよう抗生物質を溶解した生理的食塩水の 0.6 cc を膀胱に注入して、ラットより摘出した。逆に灌流液から膀胱内への移行の実験では、生理的食塩水 0.6 cc を注入した膀胱を、60 µg/ml になるよう抗生物質を溶解した灌流液中に置いた。

抗生物質の膀胱内から灌流液中への移行についての実験では、1.5時間、3時間 および 6時間値を測定し、抗生物質の灌流液から膀胱内への移行についての実験では、1時間、2時間 および 4時間値を測定した。各群5標本ずつ作成したが膀胱内に注入した液のまれなどのためそれよりも数の減った群もあった。

V. 遊離膀胱標本の作製

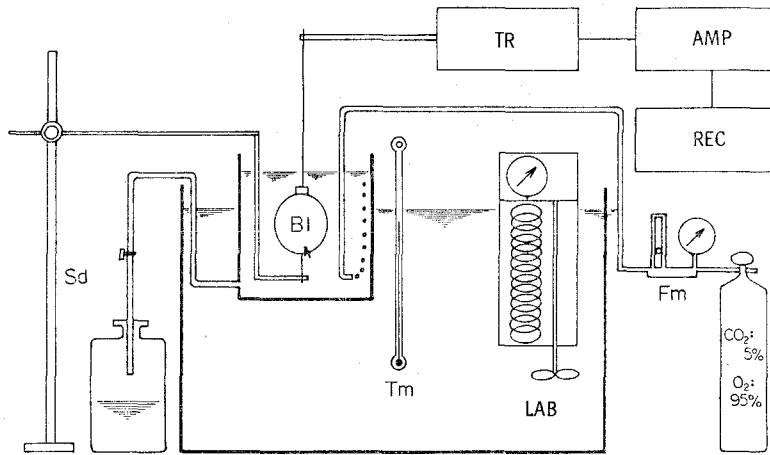
350 g 前後の雄性 Wistar 系ラットおよび 400 g の雄性モルモットを使用した。エーテル麻醉下に開腹し、膀胱頸部を剝離し、後部尿道をナイロン糸 #03 で結紮

した。ついで膀胱頂部を穿刺し、尿を排出したあと生理的食塩水で洗滌した、mechanography および抗生物質の膀胱内への移行の実験では生理的食塩水 0.6 cc を、抗生物質の膀胱外への移行の実験では抗生物質を 40 ug/ml に含有する生理的食塩水 0.6 cc を膀胱に注入した。この刺入部をナイロン糸 #03 で結紮し、尿道を結紮部より末梢部で切断して膀胱を摘出した。

成 績

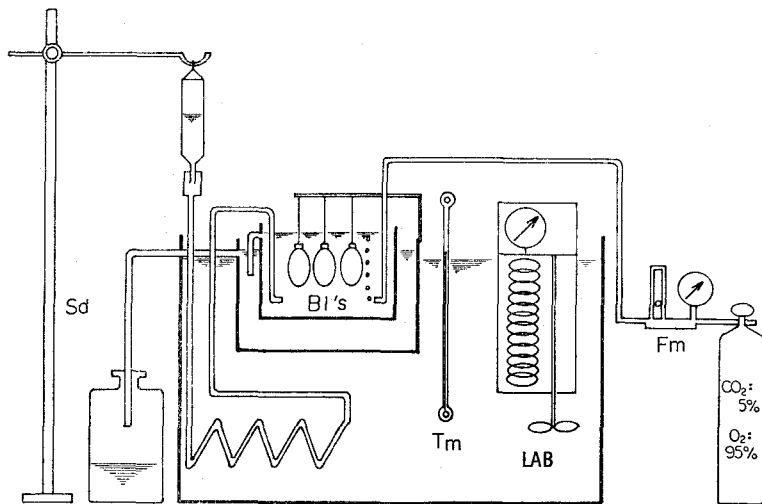
I. 灌流液の選択——膀胱の **mechanogram** に及ぼす **TC-Medium 199** の影響

Krebs 液を 3 cc/min の割合で灌流しつつラット遊離膀胱の **mechanography** を施行すると最初の30分ないし4時間は、徐々にその **tonus** を減じ、したがっ



TR: Force-displacement transducer SB-1T, Nihon Kohden. AMP: Carrier amplifier RP-3, Nihon Kohden. REC: Hitachi Recorder QPD 53, Hitachi. LAB: LAB-Thermo LH-800E, Toyo. Fm: Flow meter. Tm: Thermometer. Sd: Stand. Bl: Bladder.

Fig. 1. Schema of the instrument for recording mechanogram of the isolated rat bladder.



LAB: LAB-Thermo LH-800E, Toyo. Fm: Flow meter. Tm: Thermometer. Sd: Stand. Bl: Bladder.

Fig. 2. Schema of the instrument for studying movement of antibiotics across rat bladder wall.

Krebs'→M-199. (O_2 -95%, CO_2 -5%. Rat.)

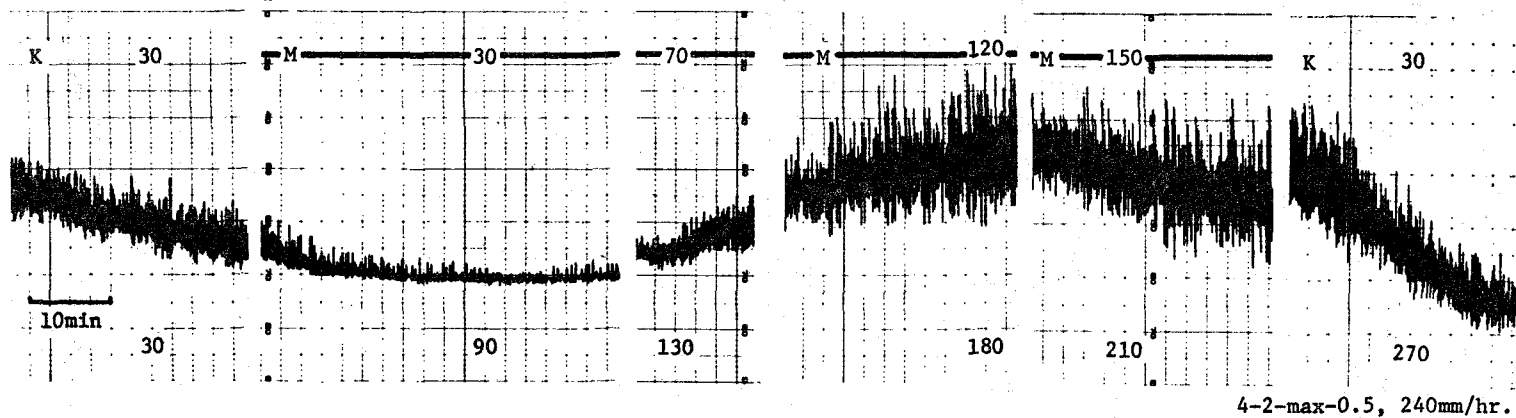
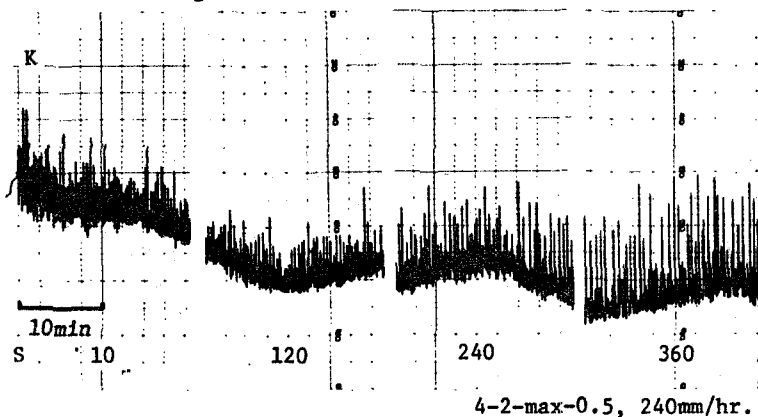


Fig. 3. A mechanogram of the rat isolated bladder when perfused with Krebs' solution or TC Medium-199.

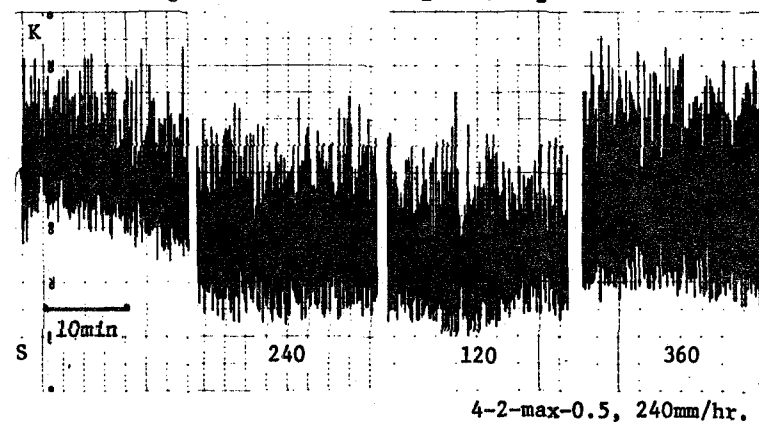
A mechanogram shows the isolated bladder continues to hold autonomous contraction with a slight decrease in Krebs' solution (K) during the first several-hour period. TC-Medium 199 solution (M) causes decrease in contractility followed by hypertonicity and excessive contractility. The hypertonicity and excessive contractility rapidly returns to normal level after the TC-Medium 199 solution was changed to Krebs' solution.

AB-PC 60 mcg/ml. (Krebs' sol. O₂-95%, CO₂-5%. Rat.)



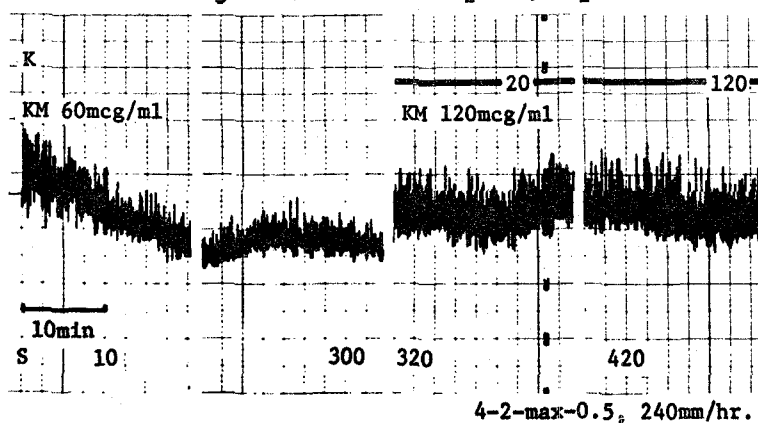
4-A

CEZ 60 mcg/ml. (Krebs' sol. O₂-95%, CO₂-5%. Rat.)



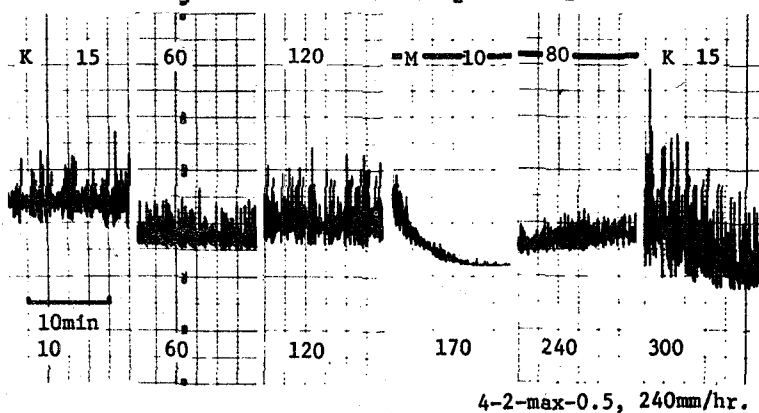
4-B

KM 60-120 mcg/ml. (Krebs' sol. O₂-95%, CO₂-5%. Rat.)



4-C

OLM 60 mcg/ml. (Krebs→M-199, O₂-95%, CO₂-5%. Rat.)



4-D

Fig. 4. Mechanograms of the rat isolated bladder when perfused with 60 or 120 mcg/ml of antibiotic in Krebs' solution.

Addition of 60 or 120 mcg/ml of ABPC (4-A), CEZ(4-B), KM(4-C) and OLM (4-D) to Krebs' solution offers no changes on mechanograms.

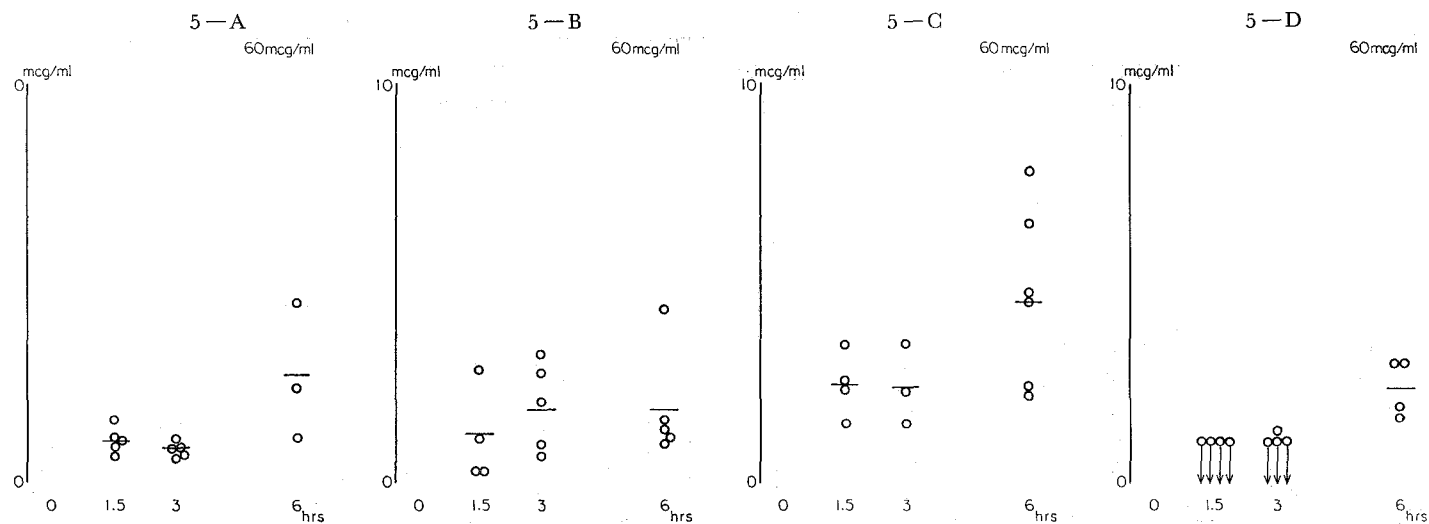


Fig. 5. Movement of ABPC (5-A), CEZ (5-B), KM (5-C) or OLM (5-D) from perfusate (60 mcg/ml of any antibiotic, at constant flow of 10 ml/min) to 0.7 ml of PBS in the isolated bladder.

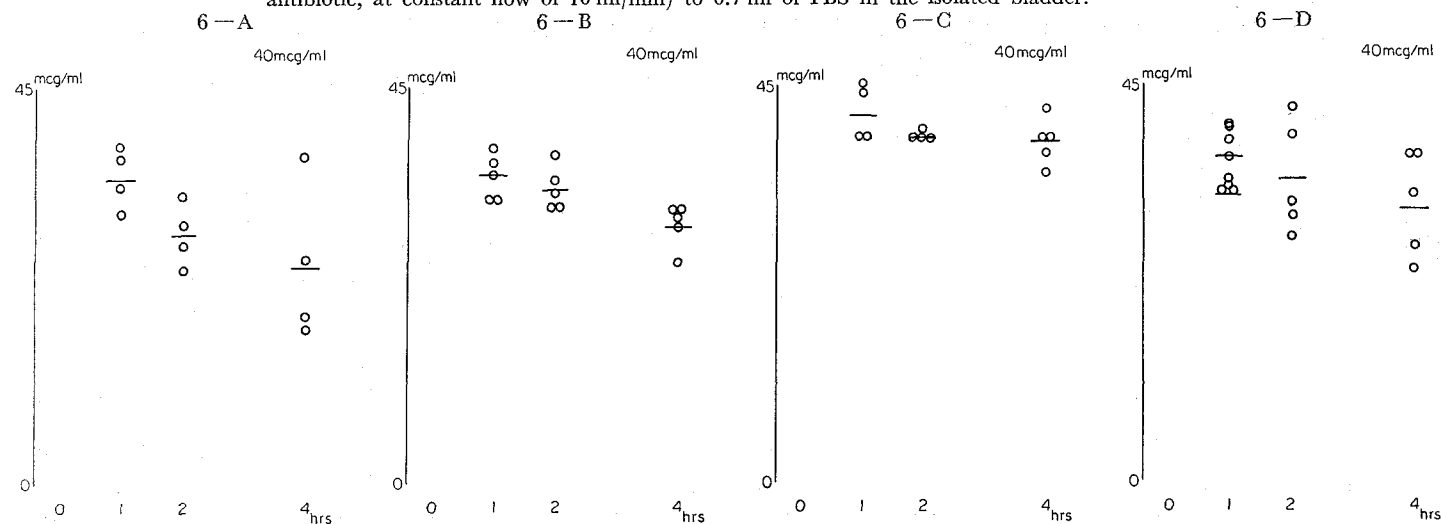


Fig. 6. Movement of ABPC (6-A), CEZ (6-B), KM (6-C) or OLM (6-D) from 0.7 ml of any antibiotic in PBS in the isolated bladder to perfusate (Krebs' solution alone, at constant flow of 10 ml/min).

て mechanogram は全体としてゆるやかに右下りとなる。しかしその後は一定し 以後12時間大きな変化はない。振巾もこの期間中はほぼ同じである（かりに正常相と呼ぶ）。Krebs 液の代りに TC-Medium 199 を使用すると当初出現していた自動収縮の振巾は、tonus の低下とともに小さく（弛緩相）になり 30分前後で最小となるが40～45分ごろから再び自動収縮の振巾と緊張が大きくなり始め、1時間30分ごろには当初の振巾に達し、さらに時間の経過とともに次第に振巾と tonus を増大する（興奮相）。モルモットの膀胱を使用するとこのラットの膀胱でみられる興奮相は全くみられず、3時間にわたって tonus の低下と自動収縮の消失がつづく。

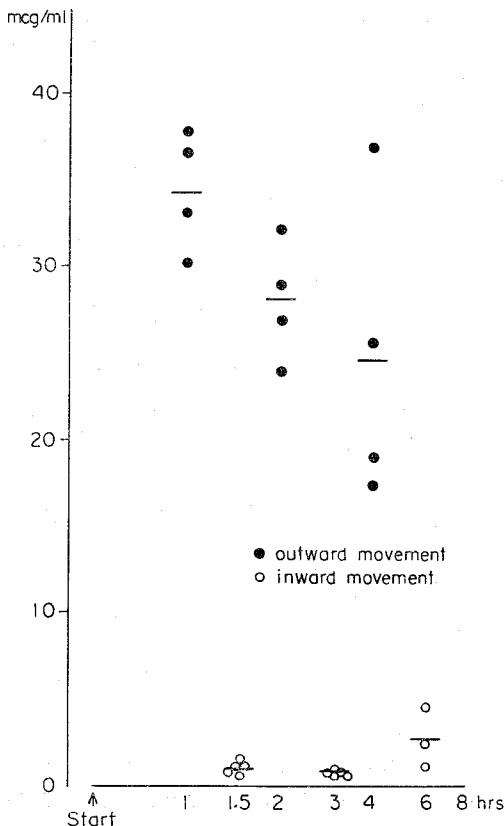
この TC-Medium 199 によるラット膀胱の tonus および自動収縮の変化、Krebs 液によるそれらの復原の様子を Fig. 3 に示す。すなわち Krebs 液（表中 K）で1時間、TC-Medium 199（表中 M）に代えて3時間、さらに Krebs 液で1時間灌流して計5時間にわたって記録した mechanogram を断続的に示してある。

II. 抗生物質の mechanogram に及ぼす影響の検討

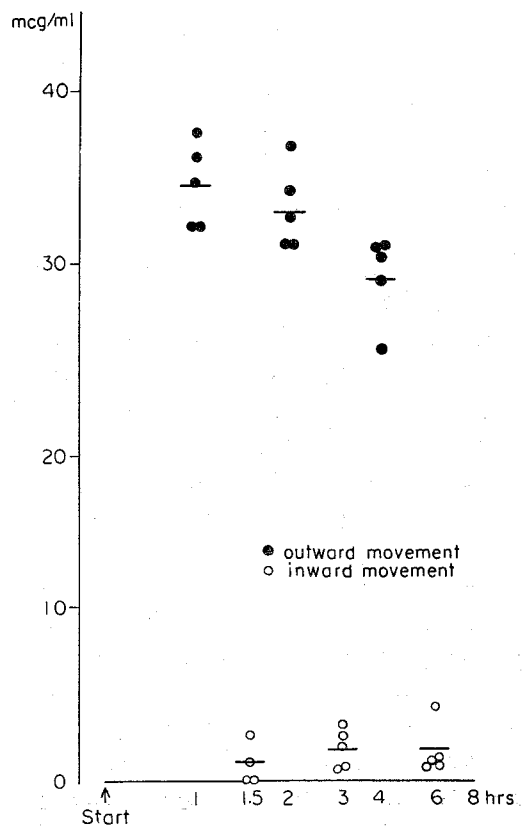
ABPC (Fig. 4—A), CEZ (Fig. 4—B), KM (Fig. 4—C) および OLM (Fig. 4—D) を Krebs 液に 60 mcg/ml の割合に付加して灌流しつつ mechanography を施行すると、60 mcg/ml の範囲内ではいずれの抗生物質も何ら影響を及ぼさないことが明らかである。neuromuscular junction を block するといわれている KM を120 mcg/ml に増量しても変化はない。Fig. 4 A—Dを通じて4～6時間位後までは緩徐な totus の低下を示し、その後再び totus の回復をきたすが、これと同時にまたは totus の低下と同時に徐々に自動収縮の振巾を増しているが、これは全標本にみられた共通の所見である。なお OLM 60 mcg/ml を加えた TC-Medium 199 を使用すると前述の弛緩相と興奮相が出現し、これを OLM 添加の Krebs 液に代えると一時と収縮が増大するが次第に正常相に戻る (Fig. 4—D)。

III. 抗生物質の移行

1. 抗生物質の膀胱内への移行



7-A



7-B

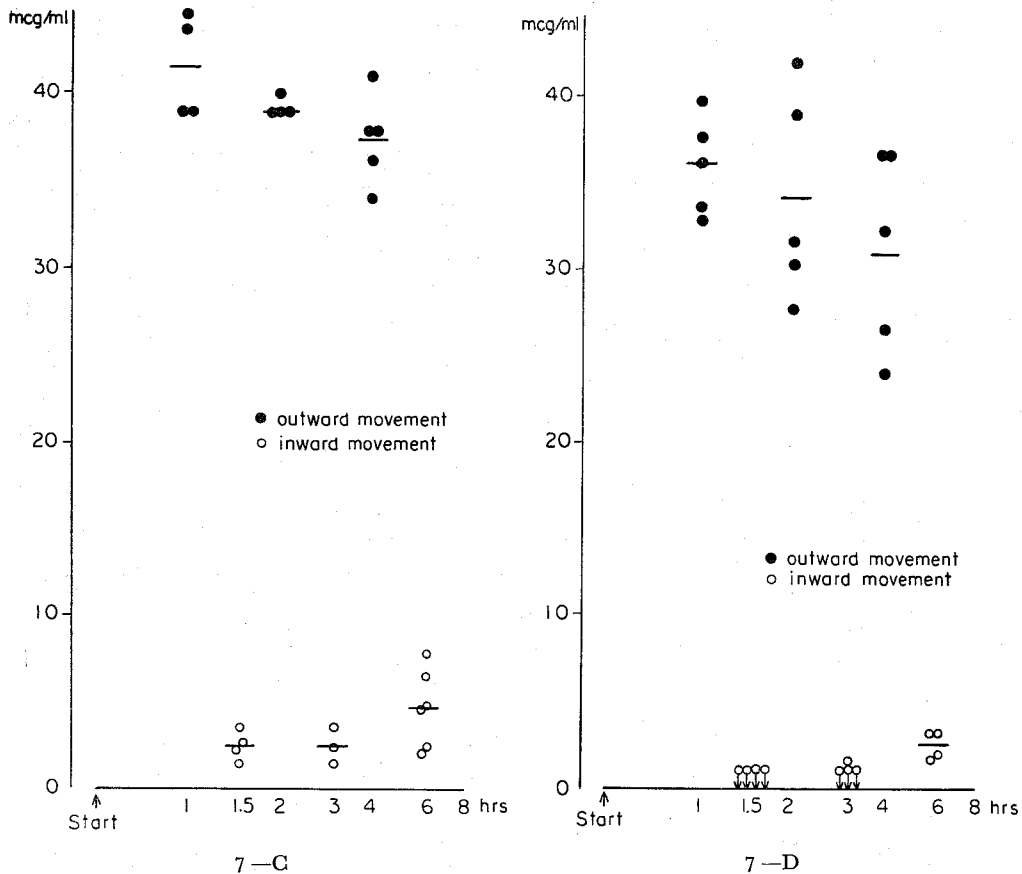


Fig. 7. Movement of ABPC (7-A), CEZ (7-B), KM (7-C) or OLM (7-D) in the outward and inward direction through the urinary bladder wall drawn on the same dimension.

ABPC, CEZ, KM および OLM の灌流液から膀胱内への移行の成績を図示すると, Fig. 5-A ~ 5-D, Fig. 7-A ~ 7-D のごとくなる. すなわち1.5時間, 3時間, 6時間後の膀胱内生理的食塩水中濃度は, 平均で ABPC 1.03 mcg/ml, 0.85 mcg/ml, 2.53 mcg/ml, CEZ 1.08 mcg/ml, 1.64 mcg/ml, 1.65 mcg/ml, KM 2.34 mcg/ml, 2.30 mcg/ml, 4.46 mcg/ml, OLM 1.00 mcg/ml (測定限界) 以下, 1.00 mcg/ml 以下, 2.51 mcg/ml であった.

2. 抗生物質の膀胱外への移行

ABPC, CEZ, KM および OLM の膀胱内から灌流液への移行の成績を図示すると Fig. 6-A ~ 6-D, Fig. 7-A ~ 7-D のごとくなる. すなわち当初40 mcg/ml の濃度であった膀胱内食塩水中濃度は, 1時間, 2時間, 4時間後平均 ABPC 34.4 mcg/ml, 29.7 mcg/ml, 24.1 mcg/ml, CEZ 35.1 mcg/ml, 33.2 mcg/ml, 29.2 mcg/ml, KM 41.8 mcg/ml, 39.1 mcg/ml, 37.6 mcg/ml, OLM 36.7 mcg/ml, 34.8 mcg/ml, 31.3

mcg/ml となった.

考 案

哺乳動物の膀胱の吸収能について形態学的立場^{4,7)}から, あるいは生理学的立場¹⁾から研究が進められ, すでに総括的な論文も1, 2^{5,14)}発表されている. 研究の対象となった物質も, 生理的な興味から行なわれた水^{6,10~12,16,19)}, Na^{6,8,9,11,12,16)}, K⁹⁾, Ca¹⁸⁾, P¹⁸⁾, PO₄⁹⁾, ブドウ糖⁵⁾, 尿素¹²⁾, 炭酸ガス²¹⁾のみならず, 臨床的な必要性から, nitrofurantoin³⁾, tetracycline¹³⁾, kanamycin¹⁷⁾などの抗菌剤や thiotepa^{2,15)}, daunomycin¹⁵⁾, adriamycin^{24,29)}, bleomycin²⁹⁾, fluorouracil^{28,29)}, Futrafur²⁸⁾, mitomycin C^{23,29)}などの抗癌剤も取り上げられている.

われわれ泌尿器科医にとって, 膀胱よりの薬剤の吸収が問題となってきたのは, 膀胱癌に対する抗癌剤の膀胱内注入療法が創始され, 普及し, 薬剤による副作用が報告されるようになってきたからである. また逆

に、defunctionalized bladder の感染の予防、治療という臨床上の必要性から、全身的に投与された抗菌剤の膀胱内への移行という膀胱の薬剤透過性が問題となってきた。

われわれは、これらの問題を取り上げ、検討してきた。永田は、膀胱内に注入されても吸収されないとされてきた adriamycin でも血中には検出されないが、尿中および胆汁中には明らかに証明され、adriamycin が経膀胱的に吸収されることを実証した。上領は、両腎を摘除し尿流を膀胱から遮断したラットで、全身的に投与された抗菌剤の膀胱内移行を検討し、濃度に差はあっても KM, DKB, GM, ABPC, SBPC, CEZ, RFP および NA は膀胱を透過してくるが、CET および OLM はその活性を膀胱腔内に認めることはできなかったとしている。膀胱壁を介しての薬剤の移行は、おもに *in vivo* でしかも膀胱からの吸収という面でのみ検討されてきた。少なくとも抗生物質に限ってみても、膀胱を介しての移行は、抗生物質の膀胱内外への移行速度係数、抗生物質の体内よりの消失の速さ、代謝または不活性の速さ、血中濃度やリンパ液中濃度およびこれらの循環動態、蛋白結合率や分子量、抗生物質の膀胱内での安定性、膀胱粘膜の形態的な変化の有無などさまざまな因子の入りくんだ複雑な問題である。

われわれはここで、抗生物質の膀胱壁を介しての移行について、膀胱からの吸収能と膀胱を通しての排泄能に差があるのかどうか、換言すれば膀胱内外への移行速度係数に差があるのかどうかを知る目的で、*in vitro* で膀胱の抗生物質移行性を実験した。

膀胱の薬剤透過性を決定する因子は上皮細胞のプラズマ膜であるが、これの状態を直視下に簡単に記録する方法がないので、平滑筋細胞の自動収縮能を利用し、膀胱の mechanography を描記した。灌流液として Krebs 液を使用すると膀胱の mechanography は少なくとも12時間は一定である。しかし、組織培養用の TC-Medium 199 (Difco) を使用するとラットの摘出遊離膀胱は、tonus が低下し、自動収縮が小さくなる。ついで逆に tonus は上昇し、収縮も大きくなる。これらの変化を便宜上正常相、弛緩相、興奮相と呼んでおく。この弛緩相または興奮相にあるラットの遊離膀胱を Krebs 液で灌流すると正常相に復帰する。またモルモットの膀胱では、この興奮相がなく、弛緩相が持続し、最後には全く収縮がみられなくなってしまう。Krebs 液の膀胱上皮細胞の薬剤透過性に与える影響を検討することはできなかったが、TC-Medium 199 が平滑筋細胞の機能に何らかの影響を

与え、その自動収縮の変化が薬剤透過性に異常をきたす恐れが多分にあるので、爾後の研究には Krebs 液を使用した。家兎の遊離膀胱を使用した Borzelleca の実験¹⁾では灌流液に Tyrode 液を用いている。

つぎに使用する抗生物質の mechanography に与える影響を検討したところ 60 $\mu\text{g/ml}$ の ABPC, CEZ, KM および OLM の灌流液の附加は全く mechanogram に変化を及ぼさず、とくに neuromuscular junction を block するといわれる KM²⁰⁾ を 120 $\mu\text{g/ml}$ にまで増量しても、このような遊離膀胱標本に少しの影響を与えないことを知った。

Fig. 7 に示すごとく ABPC, CEZ, KM および OLM のいずれにおいても膀胱内腔より灌流液への移行の方が、灌流液より膀胱内腔への移行よりもはるかに大きいことを知った。しかも膀胱内から膀胱外への移行では $\text{ABPC} > \text{CEZ} \approx \text{OLM} > \text{KM}$ の順であったが、逆に膀胱外から膀胱内への移行では $\text{KM} > \text{ABPC} \approx \text{CEZ} \approx \text{OLM}$ の傾向があった。

一般に細胞膜を介しての薬剤の移行は、細胞膜に存在する aqueous pores を通る戸過または脂質と水の分配係数の差に基づく単純拡散による passive transport が普通である。Borzelleca の家兎の isolated bladder specimen による実験で、膀胱の薬物吸収能も passive transport によるものと論証されている。ただ、膀胱壁を介して内から外へ、外から内への2方向の移行で、明らかに移行速度に差が見られることは薬剤の移行に関して、膀胱壁に何か構造的な相違が存在することが想像されるが、これは実験手技の改善とあいまって今後検討されるべき問題であろう。また、膀胱外から膀胱内への移行で、先の動物実験の成績と差があることも、薬剤の移行に関して循環動態、組織間液圧などの限外戸過や抗生剤の蛋白結合率などが大きな役割を果していることも当然想像されることである。

結 語

ラット膀胱の遊離標本で ABPC, CEZ, KM および OLM の膀胱壁移行性を検討した。

1) 膀胱平滑筋の自動収縮能を mechanography として記録し、これによって実験中の膀胱上皮細胞の正常機能維持の判定の材料とした。Krebs 液で灌流するときにはラット膀胱は12時間以上にわたって正常な mechanogram を示すが、TC-Medium 199 (Difco) が灌流すると mechanogram に変化をきたす。60 mcg/ml に ABPC, CEZ, OLM, 60 mcg/ml または 120 mcg/ml に KM を Krebs 液に混和しても mechanogram に変化をきたさなかった。

2) ABPC, CEZ, KM または OLM を 60 mcg/ml に含有する Krebs 液で灌流するとき, 1.5, 3, 6 時間後の膀胱内生理的食塩水中平均濃度は, ABPC 1.03, 0.85, 2.53 mcg/ml, CEZ 1.08, 1.64, 1.65 mcg/ml, KM 2.34, 2.30, 4.46 mcg/ml, OLM 1.00 以下, 1.00 以下, 2.51 mcg/ml であった。

3) ABPC, CEZ, KM または OLM を 40 mcg/ml に含有する生理的食塩水 0.66 cc をその内腔に有する膀胱を Krebs 液で灌流するとき, 1, 2, 4 時間の平均濃度は, ABPC 34.4, 29.7, 24.1 mcg/ml, CEZ 35.1, 33.2, 29.2 mcg/ml, KM 41.8, 39.1, 37.6 mcg/ml, OLM 36.7, 34.8, 31.3 mcg/ml となった。

4) ABPC, CEZ, KM および OLM のいずれも膀胱内より膀胱外への移行の方が, 逆の方向への移行よりもはるかに大きく, $ABPC < CEZ \approx OLM > KM$ の順であった。膀胱外から膀胱内への移行は $KM > ABPC \approx CEZ \approx OLM$ の傾向にあるが, いずれにせよその量はわずかであった。

文 献

- 1) Borzelleca, J. F.: Studies on the mechanisms of drug movement from the isolated urinary bladder. *J. Pharmacol. exp. Ther.*, **148**: 111~116, 1965.
- 2) Cole, D. R. et al.: Absorption and activity studies on intraluminal thio-tepa in the dog's bladder. *J. Urol.*, **94**: 556~558, 1965.
- 3) Conklin, J. D. et al.: Studies on the movement of nitrofurantoin across the dog urinary bladder. *Invest. Urol.*, **5**: 244~248, 1967.
- 4) Fellows, J.: Permeability of normal and diseased human bladder epithelium. *Proc. roy. Soc. Med.*, **65**: 299~300, 1972.
- 5) Fellows, G. J. et al.: The permeability of mammalian urinary bladder epithelium. *Rev. europ. Études clin. et biol.*, **16**: 303~310, 1971.
- 6) Fellows, G. J. et al.: The permeability of human bladder epithelium to water and sodium. *Invest. Urol.*, **9**: 339~344, 1972.
- 7) Fulker, M. J. et al.: Proliferation and ultrastructure of papillary transitional cell carcinoma of the human bladder. *Cancer*, **27**: 71~82, 1971.
- 8) Hatrim, A. A. et al.: Fluxes of Na^+ and Cl^- in the dog urinary bladder. *Invest. Urol.*, **2**: 348~354, 1965.
- 9) Hlad, C. J. et al.: Transfer of electrolytes across the urinary bladder in the dog. *Amer. J. Physiol.*, **184**: 406~411, 1956.
- 10) Hicks, R. M.: The permeability of rat transitional epithelium: the relationship between structure and function. *Br. J. Derm.*, **81**: 23~30, 1969.
- 11) Maluf, N. S. R.: Absorption of water, urea and electrolytes through the human bladder. *J. Urol.*, **69**: 396~404, 1953.
- 12) Maluf, N. S. R.: Further studies on absorption through the human bladder. *J. Urol.*, **73**: 830~835, 1955.
- 13) Milroy, E. J. G. et al.: The bladder lymphatics: A study of drug transport. Scientific exhibit at the 68th annual meeting of AUA, 1973.
- 14) Pavone-Macaluso, M. et al.: Absorption of drugs from the bladder and intravesical chemotherapy. *Urol. Res.*, **4**: 1~3, 1976.
- 15) Pavone-Macaluso, M. et al.: Permeability of the bladder mucosa to thio-tepa, adriamycin, and daunomycin in men and rabbits. *Urol. Res.*, **4**: 9~13, 1976.
- 16) Rapoport, A. et al.: Movement of electrolytes across the wall of the urinary bladder in dogs. *Amer. J. Physiol.*, **198**: 191~194, 1960.
- 17) Schoenrock, G. et al.: Absorption of kanamycin from urinary bladder of the dog: A Kinetic study. *Surg. Forum*: 556~558, 1973.
- 18) Strohmenger, P. et al.: Resorption radioaktiv markierter Substanzen aus Harnblase und isolierter Dunndarmschlinger. *Urol. int.*, **21**: 538~548, 1966.
- 19) Turnbull, G. J. et al.: Permeability of the urinary bladder of the rabbit. *Rev. europ. Etudes clin. et biol.*, **17**: 745~749, 1972.
- 20) Weinstein, L.: Antimicrobial agents. Streptomycin, gentamicin, and other aminoglycosides. The pharmacological basis of therapeutics. ed. by Goodman and Gilman, 5 ed., 1167~1182, Macmillan publishing Co., Inc., New York, 1975.
- 21) Wesson, L. G.: Permeability to carbon dioxide of the urinary bladder of the dog. *Amer. J. Physiol.*, **183**: 391~394, 1955.
- 22) 小幡浩司・ほか: 膀胱腫瘍に対する Carboquone

- の膀胱内注入療法療法. 泌尿紀要, 22: 761 ~ 766, 1976.
- 23) 小川秀彌：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. (I) ~ (IV). 日泌尿会誌, 60: 717 ~ 755, 1969.
- 24) 尾崎雄治郎：膀胱腫瘍に対する Adriamycin の膀胱腔内注入療法. その1. 主として臨床成績の検討. 日泌尿会誌, 68: 934~944, 1977.
- 26) 上領頼啓：抗菌剤の膀胱腔内への移行にかんする研究. I. 両腎摘除ラットにおける各種抗菌剤の血清ならびに膀胱内生理的食塩水中濃度について. 泌尿紀要, 24: 807~818, 1978.
- 27) 桐山畜夫・ほか：抗菌剤の膀胱腔内への移行にかんする研究. 補遺：両腎摘除ラットに投与された KM, ABPC, CEZ および OLM の早期における膀胱内生理的食塩水中濃度について. 泌尿紀要, 24: 1031~1035, 1978.
- 28) 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. 京都医大誌, 84: 613~630, 1975.
- 29) 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1報 5-FU, MMC, BLM, ADM の経膀胱的吸収. 泌尿紀要, 25: 481~487, 1979.

(1979年5月20日受付)