

泌尿器科領域における Neocarzinostatin に関する臨床的研究

第1報 膀胱内投与による所属リンパ節移行について

高松赤十字病院泌尿器科

桑 原 守 正
玉 置 俊 晃
米 沢 正 隆
今 川 章 夫CLINICAL STUDIES ON NEOCARZINOSTATIN
IN THE FIELD OF UROLOGYFIRST REPORT: ABSORPTION INTO REGIONAL LYMPHNODE
OF NCS BY INTRAVESICAL INSTILLATIONMorimasa KUWAHARA, Toshiaki TAMAKI,
Masataka YONEZAWA and Akio IMAGAWA*From the Department of Urology, Takamatsu Red Cross Hospital, Kagawa, Japan*

Two million I.U. of neocarzinostatin (NCS) was administered to 8 patients with bladder tumor by intravesical instillation before operations. The concentration of each tissue (normal bladder, bladder tumor and lymph nodes) and serum concentration were measured. The following results was obtained.

- 1) NCS is absorbed into the normal bladder and bladder tumor by intravesical instillation.
- 2) Absorption into regional lymph nodes was partly noted.
- 3) It is about two hours after intravesical instillation that NCS migrates towards the serum.

These results suggest that chemotherapy for regional metastatic lymph nodes after TUR-Bt would be possible by intravesical instillation of NCS.

Key words: Neocarzinostatin, Intravesical instillation, Absorption into lymphnode

緒 言

抗癌抗生物質 neocarzinostatin (NCS) は静脈内投与により腎より尿中へ速やかに排泄される¹⁻²⁾。同時に NCS は膀胱腔内より吸収されることも知られている³⁾。このような機序から膀胱腫瘍に対して NCS は有効であることが期待しうるし、臨床例も報告されている。著者は NCS の分子量が大きいことから膀胱よりの吸収機序がリンパ行性である可能性を想定した。仮にリンパ行性であれば NCS を膀胱腔内に投与することにより、少ない副作用で所属リンパ節に対する化学療法が可能ではないかと考え、膀胱内に投与した

NCS の生体内動態、特にリンパ節移行について検討を加えたので報告する。

方 法

手術を必要とする膀胱癌患者に手術前 NCS を膀胱内に注入し、手術時採取した正常と思われる膀胱、腫瘍、リンパ節の NCS 組織内濃度を測定した。同時に経時的に NCS の血液内濃度を測定した。

対象とした症例は全例移行上皮癌で男性7名女性1名、平均年齢は71.0歳である (Table 1)。悪性度は Broders の分類⁴⁾で Grade I 1例, Grade II 3例, Grade III 3例, Grade IV 1例であった。また進行

Table 1. Patients instilled NCS into the urinary bladder

Case No.	age	sex	histology	grade	operation	urinary diversion	stage
1	68	M	transitional cell ca.	3	total cystectomy	ileal conduit	T ₃ N ₁ M ₀
2	73	M	transitional cell ca.	4	pelvic exenteration	colon conduit	T ₄ N ₂ M ₁
3	50	M	transitional cell ca.	2	partial cystectomy		T ₃ N ₀ M ₀
4	79	M	transitional cell ca.	1	partial cystectomy		T ₂ N ₀ M ₀
5	84	M	transitional cell ca.	2	partial cystectomy		T ₂ N ₀ M ₀
6	71	M	transitional cell ca.	2	total cystectomy	colon conduit	T ₃ N ₁ M ₀
7	76	M	transitional cell ca.	3	total cystectomy	ileal conduit	T ₄ N ₂ M ₀
8	67	F	transitional cell ca.	3	partial cystectomy		T ₃ N ₁ M ₀

度は UICC の分類で T₂ 2例, T₃ 4例, T₄ 2例で, リンパ節転移は5例に, 遠隔転移は1例に認められた。

手術法は骨盤内臓器全摘術1例, 膀胱全摘術3例, 膀胱部分切除術4例であった。いずれの症例も術前に他の抗癌剤による化学療法は行なわれていない。これらの患者に NCS 20000 単位を執刀約1時間前に膀胱内に注入し, 血液は1時間ごとに経時的に採血, すみやかに血清分離後, -20°C に凍結保存した。手術により得られた腫瘍, 膀胱壁, リンパ節は付着した血液を極力ふきとり速かに -20°C で凍結保存した。濃度測定は鶴見大学細菌学教室において Immunoassay 法⁵⁾で行なわれた。なお手術は原則としてリンパ節郭清を最初に行ない, ついで膀胱手術, 最後に尿路変更

術を行なった。したがってリンパ節は手術開始後30分～1時間, 膀胱および腫瘍は手術開始後約1時間～2時間で摘出されている。

成 績

各症例の血清および組織内濃度を Table 2 に示した。血清中に NCS は膀胱内注入前, 手術開始時(注入1時間後)には検出しえないが, 2時間後には8例中4例, 3時間後には7例中2例, 4時間後には6例中2例, 5時間後には3例中1例に検出した(Fig. 1)。

正常膀胱および腫瘍組織内濃度を Fig. 2 に示したが, 膀胱には5例中3例に 0.0082 µg/g から 0.056 µg/g, 腫瘍では7例中4例に 0.025 µg/g から 0.14

Table 2. Concentration of Neocarzinostatin in serum and tissues (mcg/ml, g)

Case No.	Serum						Bladder tumor	Bladder wall	Lymph node	detected node / all node
	before	1h	2h	3h	4h	5h				
1	—	—	—	—	—	ne	0.0351	0.0253	—	0 / 5
2	—	—	0.0225	0.0225	—	ne	ne	ne	0.045	1 / 5
3	—	—	—	—	—	ne	0.025	—	—	0 / 3
4	—	—	0.05	ne	ne	ne	—	0.056	—	0 / 3
5	—	—	0.0039	0.0088	0.0088	0.0088	0.044	ne	0.020	1 / 2
6	—	—	—	—	—	—	—	—	—	0 / 3
7	—	—	0.164	—	—	ne	—	0.0082	0.0082 0.0328	3 / 5
8	—	—	—	—	0.011	—	0.14	ne	—	0 / 4

ne : not examined

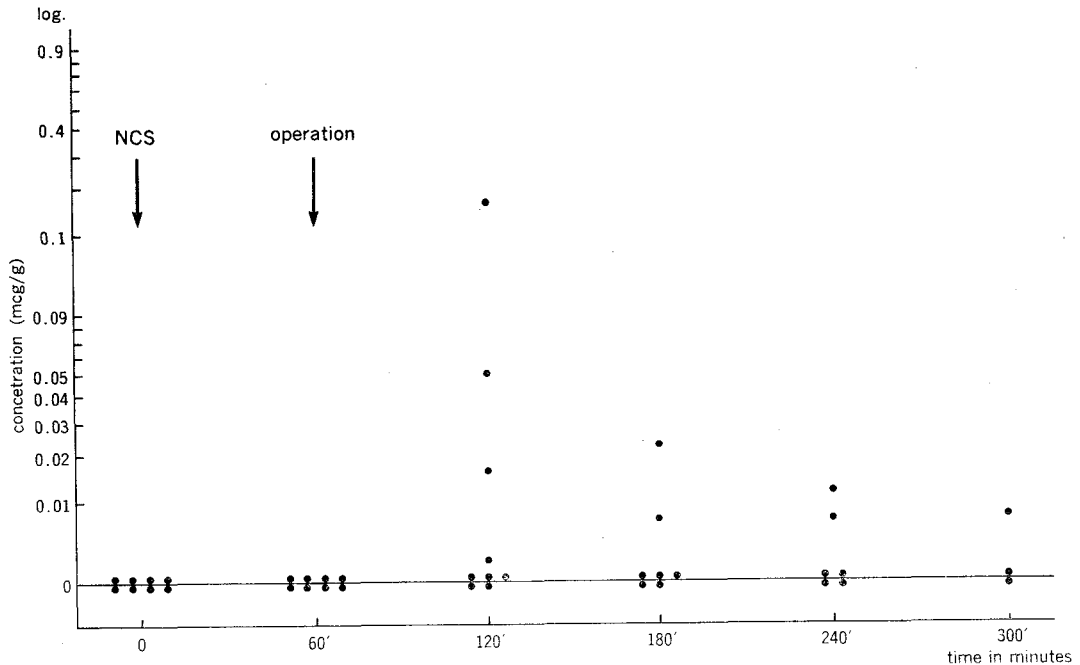


Fig. 1. Concentration of NCS in serum

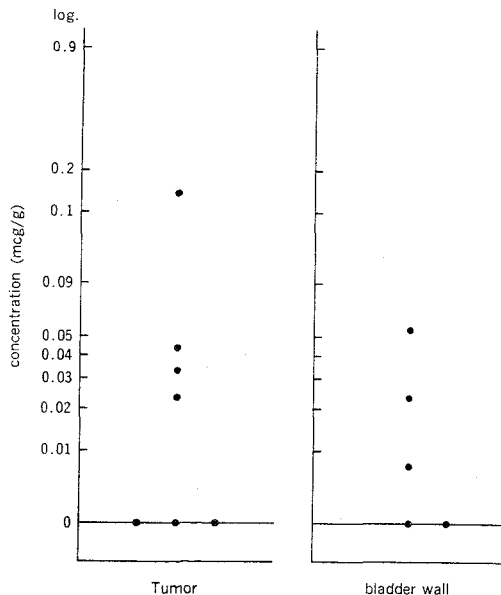


Fig. 2. Concentration of NCS in each tissue

$\mu\text{g/g}$ の NCS が検出された.

リンパ節では (Fig. 3) 30 個のリンパ節中 5 リンパ節 (16.7%) に NCS を検出した。検出されたリンパ節 NCS の濃度は $0.03 \mu\text{g/g}$ 前後であった。

考 察

膀胱内へ薬剤を注入し膀胱腫瘍を治療する方法は Semple⁶⁾ (1948) が Podophyllin を用いて以来多数報告されている。本法⁷⁾は全身投与に比し少ない副作用で高濃度の薬剤を投与することができること、外来患者にも使用しうることより、直接の抗腫瘍効果を求めるだけでなく、再発予防などにも広く用いられている。しかし膀胱内に注入された薬剤の生体内動態については知見に乏しいが、分子量が 200 以下で吸収される⁸⁾とされている。

NCS は 10,700 という分子量の大きな薬剤⁹⁾であるが、Maeda ら³⁾により膀胱壁より吸収されることが実験により確認されている。和田ら¹⁰⁾も NCS 膀胱内注入により腫瘍表面で 7.0 $\mu\text{g/g}$ 腫瘍筋層深部で 3.4 $\mu\text{g/g}$ 、正常膀胱壁で 2.1 $\mu\text{g/g}$ から 1.7 $\mu\text{g/g}$ の NCS を検出している。一方朝日ら¹¹⁾は全身投与での有効例に比し膀胱内注入では腫瘍が縮小しないことより、ヒトでは NCS が膀胱粘膜および膀胱癌細胞を通過しないとの考えを報告している。

著者の検討では NCS は膀胱内注入後 1 時間半から 2 時間半で得られたリンパ節にすでに検出され、また膀胱内注入後 2 時間から 3 時間で得られた膀胱組織、腫瘍組織にも検出した。また血清には膀胱内注入後 2 時間以降に NCS を検出した。以上より膀胱内へ

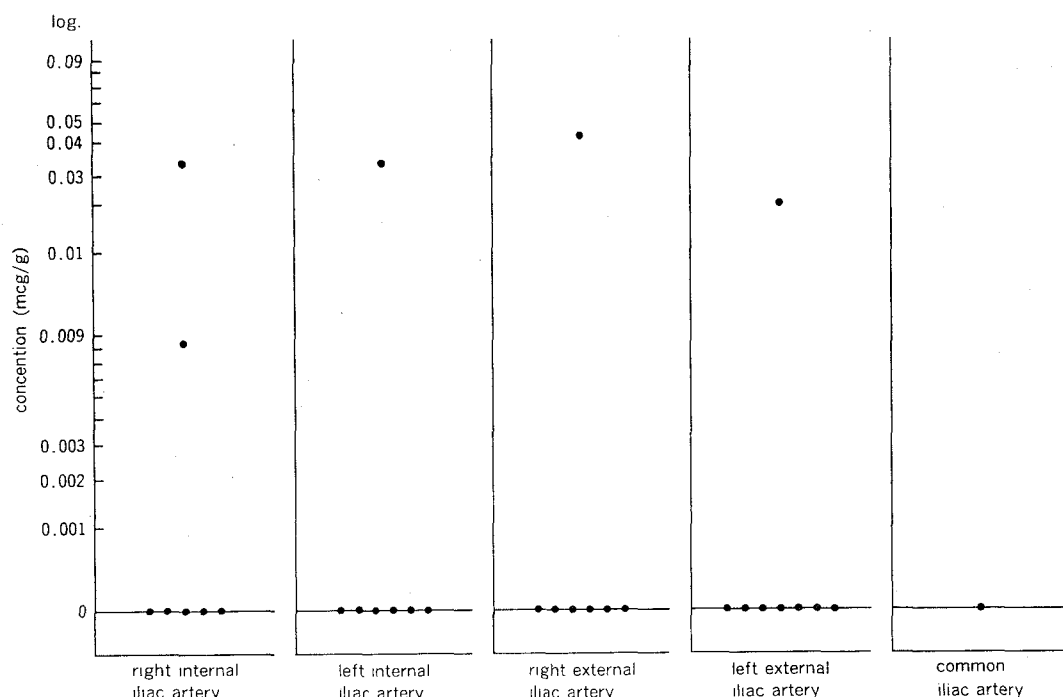


Fig. 3. Concentration of NCS in regional lymph nodes

注入した NCS は膀胱粘膜、腫瘍を透過し、リンパ節内へ移行することが証明された。

姉齒ら¹²⁾は NCS を経口投与した場合、30分後から血清中に検出され、リンパ節にも高濃度に移行することを証明しているが、その濃度は著者の膀胱内投与での成績よりも高い濃度が得られている。

抗腫瘍効果を目的として NCS を膀胱内に注入する試みはすでに行なわれているが分子量の高い NCS が膀胱内注入により吸収され、リンパ節への移行がみられた今回の結果から NCS の新しい膀胱内注入療法の可能性が示唆されている。すなわち膀胱腫瘍に対する膀胱保存手術後に NCS を膀胱内に注入することにより、薬剤との直接の接触により術中腫瘍散布を防止し、肉眼的に確認しえない腫瘍に対する効果を期待すると同時に所属リンパ節に対する治療を理論的に可能としたわけである。

しかしリンパ節への移行の頻度が低いこと、症例によって血清、各組織に NCS がまったく検出されないなど、今回の方法ではすべてのリンパ節に移行が証明されたわけではない。また今回の検討症例は進行癌が多く、膀胱粘膜および腫瘍の薬剤透過性が高くなっている可能性があり、TUR が適応となるような膀胱保存手術症例の膀胱および腫瘍が NCS を透過するかどうかについても疑問が残る。

今後、投与方法、膀胱よりの吸収を促進する薬剤との併用などについて検討しなければ所属リンパ節に対する NCS 膀胱内注入療法は確立しない。

結 語

膀胱内に注入した NCS は正常膀胱および腫瘍内を透過し、リンパ節、血清中に移行することより NCS 膀胱内注入による所属リンパ節に対する化学療法の可能性について報告した。

(NCS 濃度は鶴見大学細菌学教室において測定されたことを附記し、測定していただいた藤田 浩先生、島田 徹先生に感謝いたします。)

文 献

- 1) Maeda H, Yamamoto N, Yamanaka A: Fate and distribution of (C) succinyl Neocarzinostatin in rats. *Europ J Cancer* 12: 865~870, 1976
- 2) 雪澤 義夫・圓子 隆平: ラットに静脈注射された Neocarzinostatin の生体内動態について. *応用薬理* 11: 341~350, 1976
- 3) Maeda H, Sakamoto S, Ogata J: Mechanism of accumulation of the antitumor protein antibiotic Neocarzinostatin in bladder: Intravenous administration, urinary excretion, and

- absorption into bladder tissue.
- 4) Broders AC: Epithelioma of the genitourinary organs. *Ann Surg* **75**: 574~604, 1922
 - 5) 藤田 浩・島田 徹・小川ガイ・脇谷昌志・市川 淨英・山下 寛: Immunoassay 法による Neocarzinostatin (NCS) の血中, 臓器内濃度について. *日癌治* **14**: 233~234, 1979
 - 6) Semple JE: Papillomata of Bladder treated with Podophyllin. *Brit Med J* **1**: 1235~1237, 1948
 - 7) Pavone-Macaluso M, Ingargiola GB: Local chemotherapy in bladder cancer treatment. *Oncology* **37**: Suppl. 1, 71~76, 1980
 - 8) Jones HC, Swinney J: Thiotepa in the treatment of tumor of the bladder. *Lancet* **2**: 615~618, 1961
 - 9) Meinenhofer J, Maeda H, Glaser CB, Czombos J, Kuromizu K: Primary structure of Neocarzinostatin, an antitumor protein. *Science* **78**: 875~876, 1972
 - 10) 和田誠次・西尾正一・前川正信・川喜田順二・中西純造: 膀胱癌に対するネオカルチノスタチン(NCS)の膀胱腔内注入の経験. *泌尿紀要* **27**: 213~218, 1981
 - 11) 朝日俊彦・池 紀征・高本 均・棚橋豊子・陶山文三・藤田幸利・大森弘之・松村陽右・西 光雄: Neocarzinostatin による膀胱癌の治療. *西日泌尿* **54**: 91~94, 1979
 - 12) 姉齒安正・菊地金男・伊藤聡彦・菅野久義・本木宏昭: 投与経路からみた Neocarzinostatin (NCS) の組織内濃度について. *癌と化学療法* **4**: 625~632, 1977

(1981年5月13日受付)