

Hydroxypropylcellulosum を用いた Peplomycin 膀胱内注入療法

臨床効果について

大阪市立大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 前川正信教授)

浅川 正純, 前川たかし, 仲谷 達也, 堀井 明範

安本 亮二, 岸本 武利, 前川 正信

A NEW CLINICAL TRIAL INTRAVESICAL CHEMOTHERAPY WITH INSTILLATION OF PEPLOMYCIN PREPARATION EMULSION IN HYDROXYPROPYLCELLULOSUM

—PRELIMINARY STUDY OF PATIENTS WITH BLADDER TUMOR—

Masazumi ASAKAWA, Takashi MAEKAWA, Katushi MORI, Yukichi OZAKI,
Akinori HORII, Ryoji YASUMOTO, Shoichi NISHIO and Masanobu MAEKAWA

*From the Department of Urology, Osaka City University Medical School
(Director: Prof. M. Maekawa)*

A new peplomycin (PEP) preparation was employed as an emulsion form in hydroxypropylcellulosum (HPC), which is familiar to have a liniment effect with a strong affinity to mucosa of the organ, in the management of 6 patients with bladder tumors. This emulsified PEP in HPC (HPC-PEP) was instilled and thereafter, maintained for at least 2 hours at the frequency of once a week. All 6 patients had histopathologically confirmed T1 or T2 transitional cell carcinoma on biopsied specimen. The histological grading of the tumors were divided to 2 in G1, 3 in G2, and 1 in G3 of transitional cell carcinoma. The instilled agent was prepared from the mixture of 15 ml of 6% HPC and 90 mg PEP in 15 ml saline prior to use. A response to this treatment was evaluated primarily by cystoscopic findings and urine cytology 7 days after the instillation. In the present study, the beneficial effects of this treatment were briefly segregated into 4 categories as follows: excellent, good, fair and no responses were referred respectively to as complete eradication of visible tumor with negative urine cytology, a complete disappearance of the primary tumor with a persistent positive cytology, regression of the tumor size and no change of the primary tumor with sustained positive cytology. According to this estimation, 6 patients were categorized to 1 in excellent, 2 in good, 2 in fair and 1 in no responses to this new therapeutic preparation. Furthermore, urinary and serum levels of PEP were determined daily for 7 days after the instillation. PEP was not largely absorbed via bladder mucosa since no significant PEP was detected in the serum. Even 4 days after the HPC-PEP instillation, significant concentration of PEP was still detected in the urine. Judging from these results we can expect an extension of clinical trial without adverse effects although a large number of patients should be entered in this clinical trial.

(Acta Urol. Jpn. 35: 39-42, 1989)

Key words: Hydroxypropylcellulosum, Peplomycin, Bladder tumor

緒 言

膀胱癌に対して Hydroxypropylcellulosum (HPC) に Adriamycin (ADM) を混合して膀胱内に注入すると ADM 生食溶解液の注入より高い抗腫瘍効

果を示すことが上田らにより報告されている¹⁾。これは粘稠性のある HPC が膀胱粘膜に付着し、通常の注入療法より長く ADM が膀胱内に滞留し、腫瘍組織と接触するためと考えられる。今回われわれは、ADM のかわりに Peplomycin (PEP) を用いて

Table 1. 対象症例の臨床病理所見

1. M.M.	男	77才	乳頭状	T ₁	G2	単発	<1cm	有 効
2. T.M.	女	67才	乳頭状	T ₁	G1	単発	<1cm	著 効
3. Y.H.	男	91才	非乳頭状	T ₂	G3	単発	1~2cm	無 効
4. S.M.	男	67才	乳頭状	T ₂	G2	単発	1~2cm	やや有効
5. M.Y.	女	67才	乳頭状	T ₁	G1	単発	<1cm	やや有効
6. E.A.	男	81才	乳頭状	T ₁	G2	単発	<1cm	有 効

HPC と混合したもの（以下 HPC-PEP と略す）を調剤し、膀胱癌症例 6 例に対して膀胱内注入を行い、その臨床的効果を検討したので報告する。

対象および方法

HPC-PEP 療法の対象は 1988 年 1 月から 3 月までに大阪市大を受診した初発の膀胱癌 6 症例である。

対象症例の臨床病理所見は Table 1 に示すが、男性 4 例、女性 2 例、年齢分布は 67 歳から 91 歳で平均 75 歳であった。病理組織型は全症例移行上皮癌で、T₁ 4 例、T₂ 2 例で、その組織学的分化度は G1 2 例、G2 3 例、G3 1 例であった。また腫瘍の形態では乳頭状有茎性 5 例、非乳頭状広基性 1 例で、単発 4 例、2 個以上多発したものが 2 例であった。

注入製剤は、2% HPC 15ml に PEP 90mg を生理食塩水 15ml に溶解したものを混合し、総量 30ml とした (PEP; 3000 μ g/ml)²⁾。注入方法は、細いカテーテル (Fr. 8~12) で膀胱内の尿を完全に排出してから HPC-PEP を注入し、注入後は 1 時間以上注入薬剤を保持せしめた。

効果判定は、注入後 7 日に施行した内視鏡と尿細胞診にて行った。内視鏡的に腫瘍が完全に消失し、かつ尿細胞診も陰性の場合著効、内視鏡的に腫瘍が消失したが、尿細胞診が陽性の場合有効、大きさに変化を認めないかあるいは増大した場合無効と 4 段階に分け

Table 2. HPC-PEP 療法における効果判定基準

HPC-PEP 療法後 7 日目の内視鏡及び尿細胞診にて効果判定を行なう

著 効:	腫瘍の消失かつ尿細胞診陰性
有 効:	腫瘍は消失したが尿細胞診陽性
やや有効:	腫瘍の縮小
無 効:	腫瘍の変化を認めないかあるいは腫瘍の増大

て効果判定を行った (Table 2)。

さらに PEP の血中への移行および膀胱内での滞留時間を知る目的で HPC-PEP 注入後の血中と尿中の PEP 濃度を経時的に測定した³⁾。

結 果

6 例の HPC-PEP 療法の効果は、著効 1 例、有効 2 例、やや有効 2 例、無効 1 例であった。著効を示した症例は、T₁, G1, 単独で乳頭状腫瘍であった。また HPC-PEP 注入後経時的に血中および尿中の PEP 濃度を測定した結果、6 症例の平均値は血中 PEP 濃度では、6 時間後 0.013 μ g/ml、12 時間後 0.036 μ g/ml、24 時間後 0.017 μ g/ml、48 時間後 0.017 μ g/ml、72 時間後 0.017 μ g/ml、96 時間後 0.007 μ g/ml であった。尿中 PEP 濃度では、6 時間後 61.0 μ g/ml、12 時間後 16.4 μ g/ml、24 時間後 18.3 μ g/ml、48 時間後 13.1 μ g/ml、72 時間後 6.25 μ g/ml、96 時間後 0.010

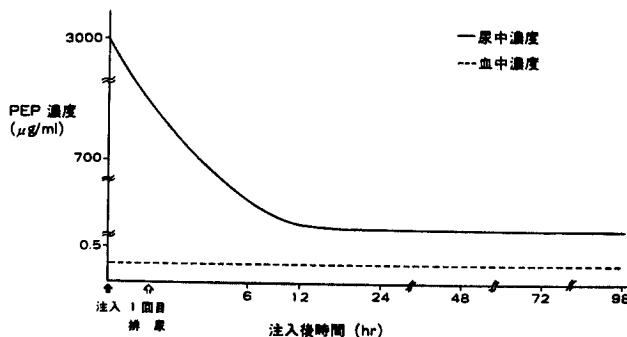


Fig. 1. HPC-PEP (3,000 μ g/ml) 療法後の血中及び尿中 PEP 濃度の経時的変化

$\mu\text{g/ml}$ であった (Fig. 1). また HPC-PEP 膀胱内注入による膀胱刺激症状などの合併症はみられなかった.

考 察

膀胱癌に対する膀胱内注入療法に使用される抗腫瘍剤には, 従来から膀胱癌に感受性を有すること, 血中に吸収され難いこと, 正常膀胱粘膜への影響の少ないことなどの条件が必要とされているが^{4,5)}, さらに注入される抗腫瘍剤ができるだけ長時間, しかも高濃度で腫瘍組織に分布することが望ましいと考えられている. 上田らは, 粘着性のある HPC に ADM を混合して膀胱内注入すると HPC の粘着性によって ADM が長時間, 高濃度で膀胱粘膜および粘膜下層に滞留し, 抗腫瘍効果が増大したと報告している¹⁾. 今回われわれは上田らの方法に準じ, ADM のかわりに膀胱刺激作用が少なく, 抗腫瘍効果が dose-dependent であると言われている²⁾ PEP を HPC と混合し HPC-PEP 療法を試みた.

In vitro の抗腫瘍効果で ADM 20 mg に相当する PEP は 90 mg とされているため²⁾, HPC-PEP 療法では 1% HPC-PEP 90 mg (計 30ml) を用いた. すなわち, 注入薬剤中 PEP は 3000 $\mu\text{g/ml}$ となる.

対象症例は全例初発の膀胱移行上皮癌で T1~T2, G1~G3 であったが, 著効 1 例, 有効 2 例の計 3 例は現在 1 カ月に 1~2 回の HPC-PEP 療法で経過観察中である. やや有効と判定された 2 例には TUR-Bt を施行したが, HPC-PEP 療法で腫瘍の縮小がみられたことから PEP に感受性ありと考えられ, TUR-Bt 後の再発予防に 1 カ月に 1 回の HPC-PEP 療法を継続し行っている.

次に HPC-PEP 療法における PEP の薬物動態に関する検討では, PEP の血中移行は, 従来からの方法である PEP 生理食塩水溶液 (Saline-PEP) の膀

胱内注入時の血中 PEP 濃度とほぼ同じであった (Fig. 2). また尿中 PEP 濃度は注入後 3 日目でも 6.25 $\mu\text{g/ml}$ であった. 一方 Saline-PEP では膀胱内注入後 1 回目の排尿でほぼ全量尿中に排出された (Fig. 2). 安本ら⁶⁾は, この HPC-PEP 療法を one compartment model とみなし, PEP の動態を解析して, PEP の半減期を 17.8 時間と報告している. このように HPC-PEP 療法は膀胱内注入療法として諸条件を満たしておりまた注入回数も従来の方法に比べて少なくすみ臨床的に有用な方法と考える. さらに手術後の再発予防として HPC-PEP 療法を行う場合, 術前に本治療を施行することによって, 個々の症例に対して PEP が感受性を有するか否かの判断もある程度可能と考えられる.

今後対象症例を増やし, HPC-PEP 療法に対する総合的評価を行うとともに, PEP の膀胱内での局在等の基礎的検討もあわせて行う予定である.

結 語

1. 膀胱癌 6 例に対して HPC-PEP 膀胱内注入療法を行い, 著効 1 例, 有効 2 例, やや有効 2 例, 無効 1 例の結果を得た.

2. HPC-PEP 膀胱内注入後の血中および尿中の PEP 濃度を経時的に測定した結果, PEP の血中移行はほとんどなく, 尿中排出は注入後 3 日目まで続くことが判明した.

3. 以上のことから HPC-PEP 療法は有用な治療法と考えられた.

文 献

- 1) 上田公介, 増井靖彦, 岡村武彦, 大田黒和生, 井上和彦: 膀胱腫瘍に対する粘膜付着性抗癌剤の研究. 日泌尿会誌 79: 44-48, 1988
- 2) 山下 巧, 伊藤潤平, 高橋克俊, 榎本 真: 膀胱内注入療法の動物評価モデルの検討, 癌と化学療法 15: 2087-2092, 1988
- 3) 藤田 浩, 島田 徹, 小川カツイ, 木村福代二: Pepleomycin (NK-631) の生体内動態について Jpn J Antibiot 31: 664-671, 1978
- 4) 新島端夫, 松村陽右, 近藤捷嘉, 片山泰弘, 尾崎雄二郎: 膀胱腫瘍に対する Adriamycin の膀胱腔内注入療法 (予報). 泌尿紀要 21: 233-241, 1975
- 5) Mishina T, Oda K, Murata S, Ooe H, Mori Y and Takahashi T: Mitomycin-C bladder instillation therapy for bladder tumors. J Urol 114: 217-219, 1975
- 6) 安本亮二, 浅川正純, 尾崎祐吉, 堀井明範, 梅田 優, 田中重人, 森 勝志, 川喜多順二, 西島

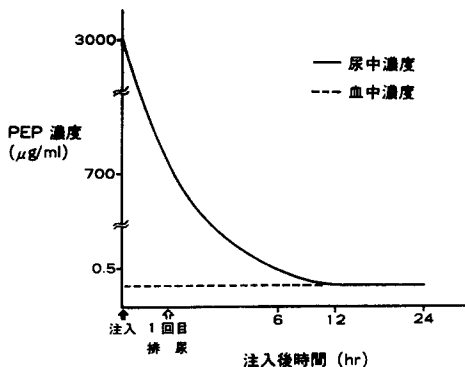


Fig. 2. Saline-PEP (3,000 $\mu\text{g/ml}$) 療法後の血中及び尿中 PEP 濃度の経時的変化

高明, 山口哲男, 西尾正一, 前川正信: Hydroxy-propylcellulosum を用いた Peplomycin 膀胱注入療法: 薬物動態解析による評価. 日泌尿会誌

79: 1765-1768, 1988

(1988年7月1日迅速掲載受付)