

【原著・臨床】

表在性膀胱腫瘍の再発予防のための pirarubicin 連続膀胱内注入療法

林 典宏^{1) a)}・和田 鉄郎¹⁾・阿部 和宏¹⁾・波多野孝史²⁾・清田 浩¹⁾・大石 幸彦¹⁾¹⁾東京慈恵会医科大学泌尿器科学教室 (a)現:平塚共済病院泌尿器科*²⁾平塚共済病院泌尿器科

(平成 14 年 1 月 10 日受付・平成 14 年 3 月 1 日受理)

表在性膀胱癌の経尿道的切除術 (transurethral resection of bladder tumor; TUR-BT) 後の膀胱腔内再発予防のための pirarubicin (以下 THP) 連続膀胱内注入療法の有用性と安全性を明らかにする目的で、THP 注入後の腫瘍組織内濃度を測定するとともに、THP 膀胱内注入療法の再発予防効果と副作用の有無について検討した。(1) THP 組織内濃度の検討: 1992 年 3 月から 1995 年 2 月までに東京慈恵会医科大学にて表在性移行上皮癌と診断された初発膀胱癌症例 32 例を対象とした。対象症例を THP 30 mg/body 膀胱内注入 1 時間後 (26 例) と 24 時間後 (6 例) の 2 群に分け、それぞれ正常膀胱粘膜組織と腫瘍組織における THP 組織内濃度を HPLC 法により測定した。1 時間後の腫瘍組織内 THP 濃度は、正常膀胱粘膜組織のそれらに比べ有意に高値であったが、24 時間後では腫瘍、正常膀胱粘膜組織ともに測定感度以下の値であった。(2) 5 日間連続 THP 膀胱内注入療法の表在性膀胱癌術後再発予防効果: 1998 年 7 月から 1999 年 8 月までに富士市立中央病院において TUR-BT 施行後、表在性移行上皮癌と診断された 24 例を対象とし、THP 30 mg/body 5 日間連続膀胱内注入療法を施行した。平均観察期間は 8.8 か月 (範囲: 2~26 か月) で、24 例中 7 例に術後 2~8 か月に再発が認められ、近接効果としての非再発率は 70.8% であった。副作用は、45.8% (11/24 例) に膀胱刺激症状が認められたが、これによって投与を中止した症例は認められなかった。5 日間連続 THP 膀胱内注入療法後の血中 THP 濃度は測定限界値以下であり、全身的副作用はなかった。以上より 5 日間連続 THP 膀胱内注入療法は安全で、しかも表在性膀胱癌術後に優れた再発予防効果があるものと考えられた。

Key words: pirarubicin, intravesical therapy, superficial bladder cancer, prophylaxis

表在性膀胱癌に対する経尿道的切除術 (transurethral resection of bladder tumor; 以下 TUR-BT) 後の膀胱内局所再発率は、50~70% と報告されている¹⁾。そして、この再発を予防するためには全身的な化学療法ではなく、抗腫瘍薬や Bacillus calmette guerin (以下 BCG) の膀胱内注入療法が現在広く施行されている。しかし、注入に用いる薬剤の量や期間はまだ確立されていないのが実情である。

今回われわれは、pirarubicin (以下 THP) の膀胱内注入時の腫瘍内濃度を測定するとともに、THP 5 日間連続膀胱内注入療法の有用性と安全性を臨床的に検討した。

I. 対象および方法**1. THP 組織内濃度の検討**

1992 年 3 月から 1995 年 2 月までに東京慈恵会医科大学附属病院泌尿器科にて TUR-BT を施行した初発の表在性膀胱癌症例 32 例を対象とした。症例の内訳は、男性 26 例、女性 6 例で、平均年齢は 58 歳 (範囲: 43~80 歳) であった。病理組織学的に pT 1 以下の表在性移行上皮癌の grade 1 および 2 を対象とし、悪性度が高い grade 3 症例は除外した。症例の内訳を Table 1 に示す。本研究を施行するにあたり、事前に研究目的、方法、

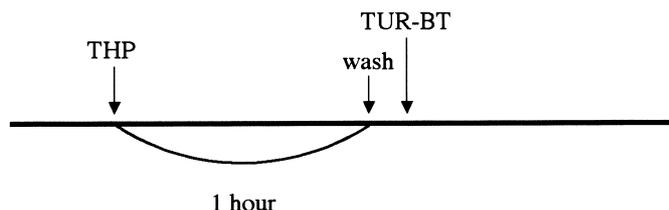
考え得る有害事象につき文章または口頭にて説明をし、承諾を得られた患者のみを本研究の対象とした。

方法は THP 30 mg を生理食塩水にて 40 mL に溶解後、TUR-BT 術後に膀胱内に注入した。32 例のうち、26 例は THP を膀胱内に注入 1 時間後に TUR-BT を行い、残る 6 例では TUR-BT の 24 時間前に THP を膀胱内に注入し、その 1 時間後に排尿させた。そして、TUR-BT の際には灌流液 (ウロマチック[®]) にて膀胱内を洗浄後、正常組織と腫瘍組織を経尿道的に切除した (Fig. 1)。

Table 1. Patients profiles for the THP tissue concentration study

		After 1 hour	After 24 hour
Patients	male	21	5
	female	5	1
Tumors	solitary	19	5
	multiple	7	1
Tumor grade	1	6	3
	2	20	3
Tumor stage	pTa	13	4
	pT 1	13	2

Pirarubicin (THP) was administered transurethraly 1 hour before transurethral resection in 26 patients



Pirarubicin (THP) was administered transurethraly 24 hours before transurethral resection in 6 patients

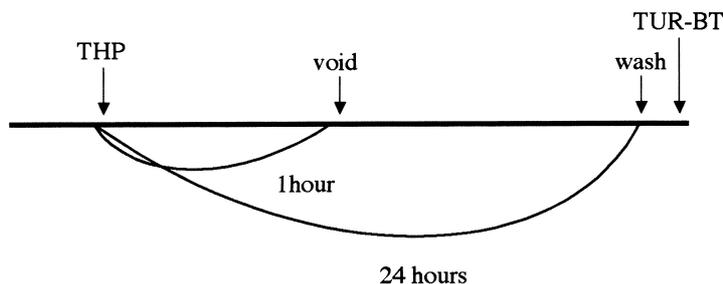


Fig. 1. The schedule of the between from intravesical administration of pirarubicin (THP) to transurethral resection (TUR-BT).

切除組織はただちに -80°C にて凍結保存し、各検体のTHPの組織内濃度は高速液体クロマトグラフィー法(HPLC法)²⁾にて測定した。すなわち、各検体に生理食塩水0.6 mLを添加してホモジネートし、10,000 rpm, 5分間遠心分離した。そして、 NH_4 緩衝液(pH 9.0)2 mLを添加し、内部標準液0.25 mLを加えた後、6 mLのクロロホルム/メタノール(2:1)を添加、振盪抽出し、3,000 rpm, 10分間遠心分離した。さらに残った水層部にクロロホルム5 mLを添加し、再抽出した。これを窒素気流中 35°C 以下で減圧乾固した。水/メタノール(1:1)混液0.4 mLを添加し、超音波槽で10分間抽出した。この抽出液を10,000 rpm, 5分間遠心分離し、その上清をHPLCの試料とした。カラムはイナートシル ODS-24.6 mm I.D \times 150 mm (ジーエルサイエンス製)を用い、0.2 M 酢酸緩衝液(pH 4.0)/アセトニトリル(70/30)で移動相流速1.0 mL/min. で展開し、Ex 470 nm, Ex 550 nmの蛍光検出器を用いて測定した。

腫瘍組織と正常組織のTHP組織内濃度の比較はMann-WhitneyのU検定にて有意差を検討した。

2. 表在性膀胱癌術後THP 5日間連続膀胱内注入療法の再発予防効果の検討

1998年7月から1999年8月までに富士市立中央病院泌尿器科においてTUR-BTを施行し、病理組織学的診断にてpT1b以下の表在性移行上皮癌と診断された患者24例(男性17例, 女性7例, 平均年齢68歳(範

囲: 41~84歳)を対象とした。なお、上皮内癌を含む症例は除外した。症例の内訳をTable 2に示す。本研究も検討1と同様に、本研究を文書または口頭にて説明をし、承諾の得られた患者のみを対象とした。

方法は病理診断確定後(術後5~7日目)より5日間連続してTHP 30 mg/bodyを膀胱内に注入した。そして、THPの膀胱内注入療法に伴う局所の副作用を、以下のごとく4段階に分類し評価した。

Grade 0: 副作用なし。

Grade 1: 膀胱刺激症状, 頻尿があるが, 処置を要さないもの。

Grade 2: 膀胱刺激症状, 頻尿があり, 処置を必要としたもの。

Table 2. Patients profiles for the THP intravesical therapy study

Patients	male	17
	female	7
Primary recurrence		18
		6
Tumors	solitary	8
	multiple	16
Tumor grade	1	17
	2	6
	3	1
Tumor stage	pTa	13
	pT1	11

Grade 3: 副作用により治療を中止したもの。

また、THP 膀胱内注入療法後には3か月ごとに定期的な尿細胞診と膀胱鏡検査を実施し、膀胱内の再発の有無を確認した。平均観察期間は8.8か月(範囲: 2~26か月)であった。初発・再発別, 単発・多発別, 深達度別にそれぞれ log-rank 検定, 一般化 Wilcoxon 検定にて有意差を検討した。

THP 5日間連続膀胱内注入療法を施行した24例のうち3例について, 血中 THP 濃度を THP 投与前, 初回投与24時間後, 5回目投与後に HPLC 法で測定した。

II. 結 果

1. THP 組織内濃度の検討

THP 組織内濃度は膀胱内注入1時間後では正常組織で平均 $0.137 \pm 0.192 \mu\text{g/g}$ (0.010–0.716 $\mu\text{g/g}$), 腫瘍組織で平均 $0.800 \pm 1.272 \mu\text{g/g}$ (0.020–4.705 $\mu\text{g/g}$) (Table 1) と腫瘍組織において有意に ($p < 0.0001$) 上昇していた。症例ごとに比較すると, 腫瘍組織内濃度は正常組織内濃度に比較して平均42.49倍(0.04–384.80倍)であった。膀胱内注入24時間後では正常組織で平均 $0.012 \pm 0.004 \mu\text{g/g}$ (0.010–0.020 $\mu\text{g/g}$), 腫瘍組織で平均 $0.121 \pm 0.267 \mu\text{g/g}$ (0.010–0.666 $\mu\text{g/g}$) と両者において有意差は認められなかった ($p = 0.5752$)。

2. 表在性膀胱癌術後の THP 5日間連続膀胱内注入療法の再発予防効果の検討

膀胱内の腫瘍再発は, 24例中7例に認められた。近接効果としては, 非再発率は70.8%, 再発までの平均期間は5.7か月(2~8か月)であった。非再発率は初発例77.8%, 再発例50.0%であり, 有意に ($p = 0.0150$) 初発例の方が非再発率が高かった (Fig. 2)。しかし, 単発と多発別, 深達度別では非再発率に有意差を認めなかった(それぞれ $p = 0.144$, $p = 0.344$)。

排尿痛, 残尿感といった膀胱局所の副作用の発現は18例(75.0%)に認められ, その内訳は grade 0: 6例(25.0%)

%, grade 1: 11例(45.8%), grade 2: 7例(29%)であり, grade 3の症例はなく, これらの副作用により投与を中止した例はなかった。

血中 THP 濃度は, THP 投与前, 投与24時間後, 5回目投与後のすべてにおいて測定限界以下(0.010 $\mu\text{g/mL}$ 以下)であった。

III. 考 察

表在性膀胱腫瘍に対しては TUR-BT による外科的切除が gold standard であるが, TUR-BT 後の膀胱内再発率は高い¹⁾。この TUR 後の膀胱内再発予防として, 種々の薬剤を使用した膀胱内注入療法が広く施行されている。膀胱内注入療法に使用される薬剤は, BCG や各種抗腫瘍薬である。BCG に関しては, 膀胱内再発予防効果は非再発率58~80%と他の抗腫瘍薬に比べ高いが, 副作用がしばしば問題となり, 局所的な副作用としては排尿痛56.9%, 頻尿54.4%に加え, 膀胱容量の減少が16.9%にみられる³⁾。全身的な副作用としては発熱が31.3%に起こり, 特に重篤な合併症としては BCG の全身感染やアナフィラキシー反応があり, いままでに7例の死亡例が報告されている³⁾。これに対し, 抗腫瘍薬のなかでも THP は組織移行性, 組織親和性が共に高く, 腫瘍細胞に速やかに, かつ高濃度に取り込まれるため, 副作用が少なくもっとも有用な薬剤のひとつと考えられている⁴⁾。

本研究では, まず表在性膀胱腫瘍において, THP 膀胱内注入後の腫瘍組織と正常組織の THP 組織内濃度について検討した。膀胱内注入1時間後では, 腫瘍組織内濃度は正常組織内濃度に対し有意に上昇していたが, 膀胱内注入24時間後では, 正常組織内濃度と腫瘍組織内濃度には有意差は認められず, THP が膀胱注入24時間後にはほぼ wash out されていることが示された。諸家の報告と比較すると, 横田ら⁵⁾は, THP 30 mg/40 mL 膀胱内注入2時間後の濃度の検討において, THP 腫瘍

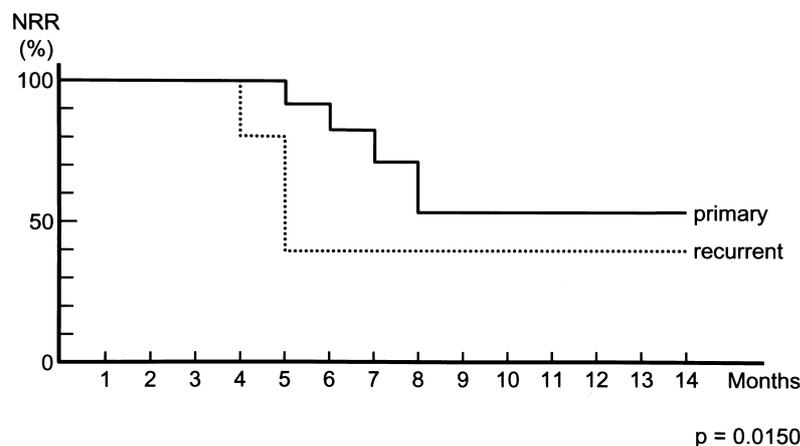


Fig. 2. Nonrecurrence rate (NRR) of primary and secondary bladder cancers after TUR-BT; NRR of primary bladder cancer was significantly higher than that of recurrent bladder cancer.

Table 3. Normal and tumor tissue concentration of THP after intravesical administration

Tissue	1 hour*	24 hours**
	mean \pm S. D	
Normal	0.137 \pm 0.192	0.012 \pm 0.004
Tumor	0.800 \pm 1.272	0.121 \pm 0.267

(μg/g)

*tissue concentration of THP 1 hour after THP intravesical administration

**tissue concentration of THP 24 hours after THP intravesical administration

組織内濃度は平均 17.468 μg/g であったと報告しており、われわれの結果よりかなり高い値である。しかし、腫瘍発育形態において乳頭状腫瘍は非乳頭状腫瘍に比し、有意に腫瘍組織内 THP 濃度が高いことを示しており、薬剤接触面積すなわち腫瘍の表面積が THP 移行量に大きく影響していることも一因と考えられる。連続投与に関しては、鈴木ら⁶⁾のウサギの実験において、膀胱壁の組織像の変化が THP 単回投与ではみられないが、連続投与では注入時間、投与期間および濃度依存性に強くなる傾向を認めている。また、THP 深達度に関しては、中川ら⁷⁾は膀胱内注入した薬剤の深達度はイオン化定数、分配係数、分子量の 3 因子により規定でき、THP の理論的深達度は粘膜下まで達するとしているが、実際、菅野ら⁸⁾が THP 膀胱内注入による THP 深達度を蛍光顕微鏡にて測定したところ、30 分間で腫瘍全層におよぶ取り込みがみられたのは単回投与では 29 例中 4 例のみであり、頻回の反復投与により深達度が深くなる可能性を示唆している。

本研究で得られた近接効果は、非再発率 70.8% であり、諸家の報告^{9,10)}とほぼ同等であった。これらのなかで、黒田ら¹⁰⁾は術後 THP 短期間集中膀胱内注入群が非連続投与群に比し、有意に再発予防効果が高かったとも報告しており、連続投与の有用性を支持する報告もある。また、近年 TUR-BT 後の膀胱内再発の原因が腫瘍細胞の implantation によるものと考えられるようになり、このような観点から術後早期の膀胱内注入療法にて良好な結果を得たとの報告¹¹⁾がなされている。

副作用に関しては、局所症状である膀胱刺激症状がもっとも多く、本研究では、副作用が grade 2 以上の患者は 24 例中 7 例 (29%) に見られたが、全例で膀胱内注入終了後 1~2 日で症状が消失し、治療中止症例はなかった。副作用発現率は THP を用いた他の注入治療法の報告^{1,8)}と比較して差はみられなかった。また、今回 5 日間連続投与前後の血中 THP 濃度測定も施行したが、

全例にて血中 THP 濃度の上昇は認められなかった。したがって、THP 連続膀胱内注入による全身的副作用は問題となることはないと考えられた。

以上より、THP は、連日膀胱内投与しても問題となる副作用はなく安全で、良好な再発予防効果を期待できるものと考えられた。

文 献

- 1) 三木恒治, 野々村のり男, 児島康行, 他: 表在性膀胱腫瘍に対する塩酸ピラルビシン (THP) の膀胱内注入による長期再発予防効果。泌尿紀要 43: 907~912, 1997
- 2) 増田宏昭, 広瀬 淳, 大田原佳久, 他: 腎細胞癌, 膀胱腫瘍における 4'-O-tetra-hydropyranyladriamycin の腫瘍組織内濃度。癌と化学療法 12: 1975~1979, 1985
- 3) 赤座英之, 亀山周二, 垣添忠生, 他: 表在性膀胱癌および膀胱上皮内癌に対する BCG 東京 172 株の膀胱内注入療法の抗腫瘍効果と再発予防効果の検討。日泌尿会誌 83: 183~189, 1992
- 4) 雑賀隆史, 津島智靖, 那須保友, 他: ヒト膀胱癌培養細胞およびヒト正常膀胱粘膜培養細胞における Pirarubicin および Adriamycin の細胞内濃度と薬剤接触時間に関する基礎的研究。癌と化学療法 23: 905~909, 1996
- 5) 横田欣也, 秋山昌範, 住吉義光: 表在性膀胱癌に対する Pirarubicin 膀胱内注入療法における血中および腫瘍組織内濃度に関する検討。西日泌尿 53: 533~537, 1991
- 6) 鈴木平治郎, 早川千春, 大西正敏, 他: ピラルビシンの膀胱壁刺激性に関する検討。基礎と臨床 26 (13): 62~68, 1992
- 7) 中川修一, 小島宗門, 高田 仁, 他: 膀胱内薬物動態研究より考案した Pirarubicin の膀胱内短時間留置注入療法の臨床的検討。癌と化学療法 19: 1873~1877, 1992
- 8) 菅野 理, 庄司則文, 畠山孝仁, 他: ピラルビシン膀胱内注入療法における注入時間の検討。癌と化学療法 23: 1169~1174, 1996
- 9) 雑賀隆史, 野田雅俊, 明比直樹, 他: Adriamycin (ADM) 抵抗性表在性膀胱腫瘍に対する (2''R)-4'-tetrahydropyranyl-adriamycin (THP) 膀胱腔内注入療法の検討。西日泌尿 54: 168~171, 1992
- 10) 黒田加奈美, 石井延久, 白井将文, 他: 表在性膀胱癌に対するピラルビシン (THP) 短時間膀胱内注入療法の再発予防効果について。泌尿紀要 44: 547~552, 1998
- 11) Oosterlinck W, Kurth K H, Schroder F, et al.: A prospective European organization for research and treatment of cancer genitourinary group randomized trial comparing transurethral resection followed by a single intravesical instillation of epirubicin or water in single stage Ta, T1 papillary carcinoma of the bladder. J Urol 149: 749~752, 1993

Intravesical therapy of pirarubicin (THP) against bladder cancer: Penetration of THP into bladder cancer tissue and its prophylactic effect against intravesical recurrence of bladder cancer after transurethral resection

Norihiro Hayashi^{1)a)}, Kazuhiro Abe¹⁾, Takashi Hatano²⁾, Teturo Wada¹⁾,
Hiroshi Kiyota¹⁾ and Yukihiko Oishi¹⁾

¹⁾From Department of Urology, Jikei University School of Medicine, 9-11 Oiwake, Hiratsuka, Kanagawa, Japan

^{a)}Present address: Department of Urology, Hiratuka Kyousai Hospital

²⁾Department of Urology, Hiratuka Kyousai Hospital

We studied the penetration of pirarubicin (THP) into bladder cancer tissue and its prophylactic effect in 5-day intravesical administration against intravesical recurrence of bladder cancer after transurethral resection (TUR-BT), to clarify its effectiveness and safety.

(1) Penetration of THP into bladder cancer tissue after intravesical administration: Subjects were 32 patients with superficial bladder cancer. THP (30 mg) was administered transurethrally 1 hour before TUR in 26 patients and 24 hours before in 6. Bladder cancer tissue and normal bladder mucosa were obtained from each patient by TUR. THP concentrations in bladder cancer tissue and normal bladder mucosa were measured by HPLC and compared. THP concentrations in bladder cancer tissue were significantly higher than in normal mucosa, when THP was administered 1 hour before TUR, but no significant difference was seen in THP concentrations between bladder cancer tissue and normal mucosa when THP was administered 24 hours before TUR.

(2) Prophylactic effect of intravesical administration of THP against intravesical recurrence of bladder cancer after TUR-BT: Subjects were 24 patients with superficial bladder cancer. After TUR-BT, THP (30 mg) was administered transurethrally for 5 days. Mean follow-up was 8.8 months (2 to 26 months). Seven of 24 had intravesical recurrence 2 to 8 months postoperatively, so the short-term prophylactic effect was 70.8%. Adverse effects occurred in 11 (45.8%), mostly low-grade vesical irritability without stopping intravesical THP therapy. No general adverse effect such as leukocytopenia and heart damage were seen.

These results indicate that 5-day intravesical THP therapy is safe and effective for prophylaxis against intravesical recurrence of superficial bladder cancer after TUR-BT.