膀胱壁の薬物透過性促進に関する研究

—リドカイン添加温水灌流法の基礎的検討—

福島県立医科大学泌尿器科学教室 高 橋 美 郎
(主任: 白岩康夫教授)

STUDY ON ENHANCEMENT OF THE PERMEABILITY OF DRUGS TO THE WALL OF THE URINARY BLADDER BY HYPERTHERMIA WITH LIDOCAINE

Yoshiro Takahashi

Department of Urology, Fukushima Medical College

(Director: Prof. Yasuo Shiraiwa)

Changes in the membranous permeability of the wall of the urinary bladder were examined in adult mongrel dogs using hyperthermia with anticancerous drugs to which lidocaine had been added. Bleomycin (BLM) was used as an anticancerous drug. As the perfusion solutions in hyperthermia of the urinary bladder, the following 4 kinds of solutions were employed: lidocaine and 60 μ g/ml BLM, lidocaine and 120 μ g/ml BLM, 60 μ g/ml BLM without lidocaine, and 120 μ g/ml BLM without lidocaine. The following results were obtained:

1) There was no significant difference in the serum levels of BLM between the groups with and without lidocaine in either the 60 μ g/ml-BLM or the 120 μ g/ml-BLM group.

2) BLM levels in the tissues of the wall of the urinary bladder were high in the whole layer and the mucosal layer of the bladder in the group with lidocaine. The difference of the level was particularly significant in the mucosal layer.

These results indicate that the membranous permeability of the wall of the urinary bladder increases due to the addition of lidocaine and easily induces the intake of drugs into the tissues (especially the mucosal layer).

要旨: 抗癌剤加温水灌流法において、灌流液にリドカインを添加することによっておこる膀胱壁の膜透過性の変化を、雑種成犬を用いて、検討した。

抗癌剤としてブレオマイシン(以下 BLM と略す)を使用し、膀胱内に注入する灌流液中の BLM 濃度によって大きく 2 群に分け(60 μ g/ml, 120 μ g/ml), さらにそれに添加するリドカインの有無によってそれぞれ 2 群に細分して実験を行った。

1) BLM 60 μ g/ml, 120 μ g/ml 群とも、BLM の濃度差による血清内 BLM 濃度に差が認められたが、各濃度群でリドカイン添加の有無による推計学的な有意差は認められなかった。

2) 膀胱壁の BLM 濃度は、膀胱全層、粘膜層でリドカイン添加群が高値を示しており、特に粘膜層において著しい差を認め、推計学的にも有意差が認められた。

これらの結果は膀胱壁の膜透過性がリドカインにより亢進し、薬物の組織内(特に粘膜)移行がより容易になることを意味している。

結 言

膀胱腫瘍を治療する場合、その臓器特性を生かした種々の方法が試みられている。

膀胱内注入療法は1948年 Semple¹⁾らが Podophyllin を用いて行ったのが最初である。以来、その有用性が

認められ、Mitomycin C, Adriamycin, BLM 等を使用した膀胱内注入療法は、確立された治療法の1つとして広く臨床に応用されるようになった^{2)~8)}。

ところが、近年その治療効果の向上をはかつて、薬物の濃度を高めるようになり、骨髄抑制などの副作用

の報告も散見されるに至った²⁾⁴⁾⁹⁾。それに対し、薬物の膜透過性を亢進させて、注入液中の薬物濃度を高めることなく組織内の抗癌剤濃度を高める方法が求められ、種々考案されてきている^{10)~13)}。

今回筆者は前述の主旨につとり、温熱(hyperthermia)とリドカインの組み合わせで膜の透過性が亢進するという Yatvin¹⁴⁾らの報告を基とし、抗癌剤加膀胱温水灌流で、リドカイン添加の有無により、抗癌剤の血清内および組織内移行がどの程度の変化を示すかを検討した。

材料と方法

I. BLM 濃度

1. 実験動物および方法

体重7~12kgの雑種成犬を使用。サイアミラール静脈麻酔下に下腹部正中切開を加え、両側尿管を下端で結紮、5号尿管カテーテルを腎盂に挿入し尿管瘻を作成、尿の流入による灌流液中 BLM 濃度の変化を防止するとともに、採取した尿は尿中 BLM 濃度測定に用いた。尿道には16号 3way balloon catheter を留置し、膀胱温水灌流を施行した。

2. 灌流液の BLM 濃度、リドカイン添加の有無および灌流法

灌流液として、下記の4種を作製した。

第I群：BLM 15mg+生理食塩水250ml (BLM 濃度60 μ g/ml)

第II群：BLM 15mg+生理食塩水245ml+10%リドカイン 5ml (BLM 濃度60 μ g/ml)

第III群：BLM 30mg+生理食塩水250ml (BLM 濃度120 μ g/ml)

第IV群：BLM 30mg+生理食塩水240ml+10%リドカイン10ml (BLM 濃度120 μ g/ml)

灌流は半閉鎖式で施行し (Fig. 1), 膀胱内に灌流液が常時70~100ml 貯留するようにスタンドの高さを調節した。膀胱内温度は balloon catheter の排液側に electric thermometer を装着し、排液温度が常に42℃以上になるように調節することにより、膀胱内温度を43℃前後になるようにした。灌流時間は4時間とし、各群とも5犬で検討した。

3. 採血時間および BLM 濃度測定

灌流開始時および開始後より30分毎に右大腿静脈より採血し、血清内 BLM 濃度を測定した。また開始後より1時間毎に全尿量を採取し、尿中 BLM 濃度を測定、さらに1時間毎の灌流液中 BLM 濃度を測定し BLM の安定性を検した。

灌流終了後ただちに犬を屠殺し、膀胱・肝・腎・肺・脾・腹壁の皮膚・筋肉を摘出し、各組織内の BLM 濃度を測定した。膀胱は生理食塩水500ml で充分洗浄後、一部を直視下に粘膜と筋層に剝離し、膀胱全層・粘膜層・筋層の組織内濃度を測定した。また他の臓器は濾紙およびガーゼで付着した血液を除去した後、測定に供した。

4. 測定方法

BLM 濃度測定はディスク平板による bioassay 法で行った。使用菌株は *Bacillus subtilis* PCI-219, 最小測定濃度は0.1 μ g である。0.1 μ g 以下の測定値はすべて trace(t) と記載し、推計学上は0.1 μ g として計算した。組織標本はホモジュネート後、等量のリン酸緩衝液を加えて測定した。

Fig. 1 Schema of the hyperthermic irrigation

II. リドカイン濃度

実験動物および灌流法は BLM 濃度測定と同一条件にて行つた。実験群を正常膀胱群と膀胱炎群の 2 群とし、各群とも 3 犬で検討した。実験的膀胱炎作製は、足立ら¹⁵⁾に準じ、静脈麻酔下にネラトンカテーテルで 30ml の麻酔用エーテルを膀胱内に注入し、30分間保留した後、生理食塩水で充分洗浄した。灌流液として、生理食塩水 200ml+10% リドカイン 50ml (リドカイン 2% 溶液) を作製し、4 時間温水灌流を行い、1 時間毎にリドカインの血清内濃度を測定した。また灌流液のリドカイン濃度も測定し、温度に対する安定性を検討した。測定は enzyme immuno assay により、基質にグルコース-6-リン酸、標識酵素にグルコース-6-リン酸脱水素酵素を使用した。

結 果

I. 血清内 BLM 濃度 (Table 1, Table 2)

60 μ g/ml 灌流液群 (group I, II) では、灌流開始時

より 2 時間 30 分まではすべて trace 値であり、それ以後も第 I 群の 1 頭にのみ BLM が検出されたが、その他では検出されず、本群での BLM の血清内移行は認められなかつた。120 μ g/ml 群 (group III, IV) では灌流開始後 1 時間 30 分から血清内への移行が認められ、最高値は 0.7 μ g/ml を示した。血清内濃度の平均をみると、I 群と II 群、III 群と IV 群に余り差は認められず、有意差検定でも差は認められなかつた。血清内への BLM の移行はリドカインによる影響をうけないと考えられた。

II. 組織内 BLM 濃度 (Table 3, Table 4)

膀胱壁の全層、粘膜層、筋層の BLM 濃度測定では、一般に粘膜層に高濃度に検出される傾向を示した。I 群と II 群を比較すると、リドカイン添加の II 群の方が膀胱全層、粘膜層において BLM を高濃度に含有していた。同様に 120 μ g/ml 灌流液群では、パラツキは大きい、粘膜層に高濃度に BLM が含有されており、それ

Table 1 Serum concentration of BLM

group time dog No		I					II					III					IV				
		1	2	3	4	5	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
0°00		t*	t	t	t	t	t	t	t	t	t	t	t	t	t	t	t	t	t	t	t
30		t	t	t	t	t	t	t	t	t	t	t	t	t	t	t	t	t	t	t	t
1°00		t	t	t	t	t	t	t	t	t	t	t	t	t	t	t	0.1	t	t	t	t
1°30		t	t	t	t	t	t	t	t	t	t	0.1	t	0.3	t	t	0.10	0.1	t	t	0.2
2°00		t	t	t	t	t	t	t	t	t	t	0.1	t	0.7	t	t	0.20	0.3	t	t	0.3
2°30		t	t	t	t	t	t	t	t	t	t	0.1	t	0.6	t	t	0.30	0.3	t	t	0.4
3°00		t	t	t	t	0.1	t	0.1	0.1	t	t	0.1	t	0.6	t	t	0.20	0.4	t	t	0.3
3°30		t	t	t	t	0.2	t	0.1	0.1	t	t	0.1	t	0.6	t	t	0.30	0.4	t	t	0.4
4°00		t	t	t	t	0.3	t	0.1	t	t	t	0.2	t	0.5	t	t	0.30	0.5	t	t	0.2

* t = under the limitation of bioassay (0.1 μ g/ml) of BLM

Table 2 Mean serum concentration of BLM (MEAN $\pm$ SD)

group time		(μ g/ml)				
		I	II	value*	III	IV
0°00		0.1 $\pm$ 0.0	0.1 $\pm$ 0.0	-	0.1 $\pm$ 0.0	0.1 $\pm$ 0.0
30		0.1 $\pm$ 0.0	0.1 $\pm$ 0.0	-	0.1 $\pm$ 0.0	0.1 $\pm$ 0.0
1°00		0.1 $\pm$ 0.0	0.1 $\pm$ 0.0	-	0.1 $\pm$ 0.0	0.1 $\pm$ 0.0
1°30		0.1 $\pm$ 0.0	0.1 $\pm$ 0.0	-	0.14 $\pm$ 0.089	0.12 $\pm$ 0.045
2°00		0.1 $\pm$ 0.0	0.1 $\pm$ 0.0	-	0.22 $\pm$ 0.268	0.20 $\pm$ 0.100
2°30		0.1 $\pm$ 0.0	0.1 $\pm$ 0.0	-	0.20 $\pm$ 0.224	0.24 $\pm$ 0.134
3°00		0.1 $\pm$ 0.0	0.1 $\pm$ 0.0	-	0.20 $\pm$ 0.224	0.22 $\pm$ 0.130
3°30		0.12 $\pm$ 0.045	0.1 $\pm$ 0.0	-	0.20 $\pm$ 0.224	0.26 $\pm$ 0.152
4°00		0.14 $\pm$ 0.089	0.1 $\pm$ 0.0	-	0.20 $\pm$ 0.173	0.24 $\pm$ 0.167

* student t-test

** N.S= not significant at p<0.05

Table 3 Tissue concentration of BLM

($\mu\text{g/g}$)

group dog tissue	NO	I					II					III					IV				
		1	2	3	4	5	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
whole layer of the bladder		0.1	0.3	0.2	t*	t	2.2	0.4	0.4	0.4	1.6	0.2	t	0.9	t	t	0.9	0.6	0.8	2.0	0.9
mucosal layer of the bladder		t	0.2	0.2	0.1	0.1	1.0	0.6	1.2	0.6	2.4	0.5	1.0	3.8	0.3	0.9	3.3	6.2	1.6	3.7	6.3
muscular layer of the bladder		0.1	t	t	0.1	t	t	t	0.4	0.1	0.8	1.5	t	0.7	t	t	0.2	0.8	0.2	0.2	1.0
liver		t	0.3	0.3	0.1	t	0.2	0.2	0.3	t	t	t	t	t	t	t	0.3	0.4	t	0.1	0.1
kidney		0.1	0.4	0.4	t	0.1	0.4	0.3	0.4	t	0.1	0.1	t	t	t	t	0.6	0.7	t	1.2	1.2
lung		t	0.2	0.2	0.1	t	t	0.2	0.2	t	t	t	t	t	t	t	0.2	0.4	t	0.1	0.1
spleen		t	0.4	0.4	0.1	t	0.3	0.4	0.4	t	0.1	t	t	t	t	t	0.3	0.2	t	0.1	0.1
skin		t	t	t	0.1	t	t	t	t	t	t	t	t	t	t	t	t	0.2	0.3	0.2	0.3
muscle		t	0.2	t	t	t	t	t	0.2	t	t	t	t	t	t	t	0.2	t	t	t	0.1

* t = under the limitation of bioassay (0.1 $\mu\text{g/g}$) of BLMTable 4 Mean tissue concentration of BLM (MEAN $\pm$ SD)($\mu\text{g/g}$)

group tissue	I	II	value*	III	IV	value
whole layer of the bladder	0.16 $\pm$ 0.089	1.00 $\pm$ 0.849	0.05	0.28 $\pm$ 0.350	1.04 $\pm$ 0.550	0.05
mucosal layer of the bladder	0.14 $\pm$ 0.055	1.16 $\pm$ 0.332	0.02	1.30 $\pm$ 1.427	4.22 $\pm$ 2.014	0.05
muscular layer of the bladder	0.10 $\pm$ 0.000	0.30 $\pm$ 0.308	-	0.50 $\pm$ 0.616	0.48 $\pm$ 0.390	N.S.
liver	0.18 $\pm$ 0.110	0.18 $\pm$ 0.084	N.S.**	0.10 $\pm$ 0.000	0.20 $\pm$ 0.141	-
kidney	0.22 $\pm$ 0.164	0.26 $\pm$ 0.152	N.S.	0.10 $\pm$ 0.000	0.56 $\pm$ 0.439	-
lung	0.14 $\pm$ 0.055	0.16 $\pm$ 0.055	N.S.	0.10 $\pm$ 0.000	0.18 $\pm$ 0.130	-
spleen	0.22 $\pm$ 0.164	0.26 $\pm$ 0.152	N.S.	0.10 $\pm$ 0.000	0.16 $\pm$ 0.089	-
skin	0.10 $\pm$ 0.000	0.10 $\pm$ 0.000	-	0.10 $\pm$ 0.000	0.22 $\pm$ 0.084	-
muscle	0.12 $\pm$ 0.064	0.12 $\pm$ 0.063	N.S.	0.10 $\pm$ 0.000	0.18 $\pm$ 0.045	-

* student t-test

** N.S. = not significant at $p < 0.05$

に比較すると筋層への BLM の移行は少なかった。

他の臓器では BLM はごく微量検出されたのみで、BLM の血清内移行が極めて少いことを考えると、血液を介して搬送される他臓器に BLM が低濃度にしか含有されないことも充分納得できる。ただ腎のみは尿中の BLM の影響をうける為か、他の臓器に比べてやや高い値に出る傾向がみられた。

各臓器の平均値をみると、膀胱壁に関しては、リドカイン添加群 (group II, IV) が膀胱全層、粘膜層で高

値を示しており、とくに粘膜層で I 群と II 群の有意差検定ではリドカイン添加群が 2 % の危険率で有意差を示している。III 群と IV 群でも、全層、粘膜層でリドカイン添加群が高値を示している。筋層の BLM 濃度は、リドカイン添加の有無による差が認められなかったが、これはリドカインによる膜の透過性促進が筋層まではおよばなかったことを示している。

他の臓器ではリドカイン添加の有無による有意差は認められなかった。これは BLM の血清内移行の少い

Table 5 Concentration of BLM in the perfusion solution

		($\mu\text{g/ml}$)																			
group dog time	NO	I					II					III					IV				
		1	2	3	4	5	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
0°		75.0	96.0	84.0	76.0	72.2 + 9.26	88.0	92.0	100.0	78.0	84.0	137.0	112.5	132.0	135.0	135.0	166.0	166.0	125.0	156.0	190.0
						80.6 + 9.26															160.6 +23.51
1°		80.0	92.0	96.0	57.0	91.2 83.2 +15.80	66.0	96.0	80.0	72.0	96.0	139.0	123.0	138.0	142.5	111.0	180.0	160.0	120.0	144.0	150.0
						88.4 + 8.29															150.8 +21.98
2°		80.0	80.0	80.0	60.8	106.0 81.4 +22.51	64.0	80.0	78.0	78.0	93.0	175.0	112.5	150.0	142.5	135.0	166.0	126.0	125.0	144.0	180.0
						78.6 +10.29															148.2 +24.38
3°		62.5	88.0	78.0	74.1	119.0 84.3 +21.44	66.0	90.0	68.0	84.0	72.0	190.0	112.5	123.0	142.5	150.0	170.0	120.0	110.0	156.0	126.0
						76.0 +10.49															136.4 +25.43
4°		83.5	86.0	84.0	100.7	89.3 88.7 + 7.08	82.0	98.0	80.0	75.0	69.0	96.0	117.0	112.5	132.0	180.0	152.0	104.0	115.0	195.0	120.0
						80.8 +10.85															137.2 +36.91

ことで説明される。

III. BLM の温度安定性 (Table 5)

灌流液は膀胱排液側で42℃以上であり、恒温槽内では52℃前後に温められている。この時の BLM の安定性を検討してみた。60 $\mu\text{g/ml}$ 溶液群 (group I, II), 120 $\mu\text{g/ml}$ 溶液群 (group III, IV) とも、全体的に予測値よりやや高い傾向にあるが、温水による BLM の力価の低下は認められなかった。

IV. リドカインの温度安定性 (Table 6)

リドカイン溶液は 2% に作製しており、予測値は 20,000 $\mu\text{g/ml}$ である。全体的に予測値よりは低い値を示しているが、時間の変化にともなうリドカインの力価の低下は認められなかった。

Table 6 Concentration of Lidocaine in the perfusion solution

		($\mu\text{g/ml}$)			
dog NO	time	1	2	3	MEAN $\pm$ S.D.
0°		20000	17000	16800	17900 $\pm$ 1927
1°		20500	18000	16000	18170 $\pm$ 2255
2°		18000	17000	16400	17130 $\pm$ 809
3°		20000	16500	16400	17600 $\pm$ 2050
4°		20000	15500	16000	17170 $\pm$ 2467

V. 血清内リドカイン濃度および全身におよぼす影響 (Table 7)

正常膀胱群では、4 時間灌流で平均で3.03 $\mu\text{g/ml}$ の最高値を示した。膀胱炎群では、血清内移行は前者に比して高く、4 時間値で8.63 $\mu\text{g/ml}$ (平均) と未処置群の約 3 倍近い移行度を示した。またリドカインの血中移行による全身状態におよぼす影響について検討した結果、心拍数の大きな変化、不整脈の出現、呼吸数の変化は認められなかった。サイアミラル麻酔の維持についても、リドカイン無添加灌流のものと比べ差がなかった。

考 案

膀胱の臓器特異性を生かした膀胱注入法は、現在単に抗癌剤を注入するだけでなく、温水との併用療法¹⁶⁾、ポリエー系物質との併用で膜透過性を亢進させる研究^{10)~13)}、抗癌剤に磁性を与え腫瘍部に集積させる方法¹⁷⁾などが考えられている。

1924年 Heilbrunn¹⁸⁾は、“リポイド遊離説”を唱え、局麻剤は細胞膜にある標的分子の流動性を高め、その流動性は脂質の含量分布により決定されると発表した。Yatvin¹⁹⁾はその報告を参考にして、実験的に E. coli を用いて、局麻剤が膜の viscosity を低下させ hyperth-

Table 7 Serum concentration of Lidocaine

		($\mu\text{g/ml}$)							
group dog time	NO	normal bladder				inflammatory bladder			
		1	2	3	MEAN $\pm$ S.D.	1	2	3	MEAN $\pm$ S.D.
0°		0	0	0	0	0	0	0	0
1°		1.0	1.3	0.3	0.87 $\pm$ 0.515	9.4	2.0	5.8	5.73 $\pm$ 3.701
2°		1.6	1.7	0.7	1.33 $\pm$ 0.552	11.0	5.3	6.3	7.53 $\pm$ 3.044
3°		2.8	2.6	0.7	2.03 $\pm$ 1.160	11.3	5.5	6.6	7.80 $\pm$ 3.081
4°		4.9	3.0	1.2	3.03 $\pm$ 1.851	10.3	8.7	6.9	8.63 $\pm$ 1.701

ermia の効果を増強させることにより, E.coli を死滅させることを報告している. この中で彼らは局麻剤が細胞膜の unsaturated fatty acid に働きかけ, その成分に変化をおこすことにより, 膜の viscosity を下げることが証明した. また Singer²⁰⁾は局麻剤の存在下に加温すると, liposome での透過性が亢進することを確認し, この現象は, 局麻剤と hyperthermia の協力作用によつておこると結論している. Yatvin¹⁴⁾らはこれらの報告をもとに, 担癌動物に局麻剤であるリドカインと hyperthermia を組み合わせることにより, その生存日数を著しく延長させており, hyperthermia の抗腫瘍効果がリドカイン非併用例よりも著しく高まることを証明した. これは, リドカインによる膜の脂質の流動化が温熱の殺細胞効果を高めるためで, 抗癌剤の作用機序とは全く異なるものであるとし, さらに hyperthermia の効果は43.5℃の時に最も優れていたと言っている.

リドカインが hyperthermia の状況下に細胞膜を変化させ, その透過性を高めるのであれば, 抗癌剤の膜透過性も亢進するのではないかと考えられる. すなわちリドカインと hyperthermia との組み合わせで細胞膜の透過性を亢進させ, その膜からより多くの抗癌剤を細胞内に移行させ, hyperthermia との協力作用でより一層の抗腫瘍効果が期待される. Hyperthermia の抗腫瘍効果²¹⁾²²⁾や, hyperthermia とある種の抗癌剤の併用による抗腫瘍効果は^{23)~25)}すでに数多く報告されている. 以上の観点から, 筆者はリドカイン添加抗癌剤加温温水灌流法を試み, 上記の実験を行つた.

BLM の血清内濃度は, BLM 60 μ g/ml 灌流液使用群ではリドカイン添加の有無による差はみられなかった. 120 μ g/ml 灌流液群では, 前者に比べ, 血清内濃度は灌流時間の経過とともに少しく増加して検出されたが, リドカイン添加による推計学上の有意差は認められず, 血清内への BLM の移行は, リドカイン添加による影響はうけないと考えられた.

膀胱壁の BLM 濃度は, 第 I 群と第 II 群を比較すると, リドカイン添加の第 II 群が高値を示している. とくに粘膜層では BLM の吸収がリドカイン添加により著しく増加しており, 推計学的にも有意差を示した. 全例とも灌流直後に充分生理食塩水で腔内を洗浄しており, 灌流液の付着などは考えられず, BLM の粘膜組織への移行がリドカインにより亢進したためと考えられる. 第 III 群と第 IV 群においても同様な結果を得た.

以上の結果から, リドカインは hyperthermia との

協力作用で, 細胞膜の不飽和脂肪酸に作用し, 膜の構造に変化をおこし, 膜の透過性を高め, BLM の組織内取り込みを容易にすると推論される. また粘膜層の BLM 濃度が高値であるにもかかわらず, 筋層内の濃度が低値なのは, リドカインが直接接している膀胱粘膜面にだけ作用し, 粘膜下層, 筋層までは作用しなかったためと考えられる. 他臓器の組織内濃度は低値であり, 血清内濃度と同様にリドカイン添加による差は認められなかった.

今回筆者が BLM を使用した理由は, BLM が臨床膀胱内単純注入や膀胱温水灌流に頻回に用いられ, その有用性が認められていること, BLM の抗腫瘍作用機序が充分解明されており, ヒト膀胱癌由来細胞に対する感受性を有していること, 骨髄抑制など全身的な副作用を有しないことなどのためである^{26)~31)}. さらに, 今回の実験結果からも立証されたように, 温熱により BLM の力価の低下は認められず, 熱に対する安定性が優れていることも大きな理由である.

リドカインは臨床上不整脈の治療薬として頻用される薬剤であり, 静脈内投与が行われる³²⁾³³⁾. 今回の実験では, BLM 灌流実験に用いたリドカインの 5~10 倍の濃度で灌流液を作製し, リドカインの血中移行, 全身状態におよぼす影響につき検討を加えた. 正常膀胱犬での平均最高血清内濃度は 3.03 μ g/ml で, この値は通常の不整脈治療濃度範囲内であり³⁴⁾³⁵⁾, さらに実験膀胱炎群では 8.63 μ g/ml の値を示したが, これも治療有効濃度上限である. また, いずれの場合も全身状態に大きな変化はみられなかった. 5~10 倍の高濃度のリドカイン実験群でのこの値をみると, BLM 実験群でのリドカインの副作用はないと考えられ, 今後臨床で使用する場合, リドカインは充分安全性を有していると考えられる.

今回の実験では, 膀胱壁とくに膀胱粘膜層に高濃度に BLM が集積し, 血清内への BLM の移行が極めて少いという結果が得られた. これは膀胱内抗癌剤注入療法において, 極めて注目すべき点で, 注入療法の一つの方向を示唆するものと考えられ, 臨床応用に期待のもてる方法と思われる.

本稿を終るにあたり, 御指導と御校閲を賜りました白岩康夫教授に深甚の謝意を表します.

また終始実験に御協力をいただいた教室の胡口正秀助手, ならびに bioassay の御指導をいただいた日本化薬(株)薬品研究所各位に深謝いたします.

なお本論文の要旨は第 70 回日本泌尿器科学会総会で発表

した。

文 献

- 1) Semple, J.E.: Papilloma of bladder treated with podophillin, preliminary report. *Brit. Med. J.*, **1**, 1235—1237, 1948.
- 2) 富山哲郎: 膀胱癌に対する抗腫瘍剤膀胱内注入療法の臨床的研究. *日泌尿会誌*, **63**, 497—518, 1972.
- 3) 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³²P の膀胱内注入療法. *日泌尿会誌*, **60**, 746—755, 1969.
- 4) 西浦常雄, 熊本悦明, 西村洋司, 田原達雄, 水谷栄之, 河田幸道, 島野栄一郎, 宮村隆三, 高崎悦司: 膀胱癌再発に対する mitomycin C 膀胱内注入の効果. *医学のあゆみ*, **65**, 637—643, 1968.
- 5) 久住治男, 打林忠雄, 内藤克輔, 三崎俊光, 宮崎公臣, 黒田恭一: 膀胱癌再発防止法としての thio-TEPA と urokinase の併用膀胱内注入療法. *泌尿紀要*, **21**, 735—742, 1975.
- 6) 新島端夫, 松村陽右, 近藤捷嘉, 片山泰弘, 尾崎雄治郎: 膀胱腫瘍に対する adriamycin の膀胱腔内注入療法. *泌尿紀要*, **21**, 233—241, 1975.
- 7) Sadoughi, N., Johnson, R.A., Ezainli, E.Z., Bush, I.M. and Guinau, P.: Intravesical bleomycin in treatment of carcinoma of the bladder. *J.A.M.A.*, **226**, 465, 1973.
- 8) Bracken, R.B., Johnson, D.E., Rodriguez, L., Samuels, M.L. and Alaya, A.: Treatment of multiple superficial tumors of bladder with intravesical bleomycin. *Urology*, **9**, 161—163, 1977.
- 9) Watkins, W.E., Kozak, J.A. and Flanagan, M. J.: Severe pancytopenia associated with the use of intravesical thio-TEPA. *J. Urol.*, **98**, 470—471, 1967.
- 10) 窪田吉信, 西村隆一, 高井修道: Polymyxin B を用いた膀胱癌注入療法の新しい試みに関する研究. *日泌尿会誌*, **68**, 867, 1977.
- 11) 河村信夫: 膀胱の薬剤透過性に関する研究—マイトマイシン C の透過性について—. *臨泌*, **33**, 261—264, 1979.
- 12) 鷺山和幸, 百瀬俊郎, 山口秋人, 原 三信: 膀胱腫瘍に対する bleomycin と polymyxin B pentamycin との 2 者併用注入療法. 第 4 回尿路悪性腫瘍研究会記録, 59, 1979.
- 13) Nakashima, T., Kuwano, M., Matsui, K., Komiyama, S., Hiroto, I. and Endo, H.: Potentiation of bleomycin by an antifungal polyene, pentamycin, in transformed animal cells. *Canc. Res.*, **34**, 3258—3261, 1974.
- 14) Yatvin, M.B., Clifton, K.H. and Dennis, W.H.: Hyperthermia and local anesthetics: Potentiation of survival of tumor-bearing mice. *Science*, **205**, 195—196, 1979.
- 15) 足立卓三: 膀胱内注入抗菌性物質の膀胱壁内移行. 尿路感染症に対する尿中抗菌性物質の意義について. *日泌尿会誌*, **62**, 220—240, 1971.
- 16) 窪田吉信: 膀胱癌の温熱 (hyperthermia) 療法の研究 (I) (II). *日泌尿会誌*, **72**, 730—741, 1981.
- 17) 根本良介, 岩田克夫, 森 久, 阿部良悦, 加藤哲郎, 原田昌典: 膀胱癌の局所治療に関する実験的研究. 2. マイトマイシン C の膀胱内注入療法について. *日泌尿会誌*, **72**, 1120—1128, 1981.
- 18) Heilbrunn, L.V.: The colloid chemistry of protoplasm. IV. The heat coagulation of protoplasm. *Am. J. Physiol.*, **69**, 190—199, 1924.
- 19) Yatvin, M.B.: The influence of membrane lipid composition and procaine on hyperthermic death of cells. *Int. J. Radiat. Biol.*, **32**, 513—521, 1977.
- 20) Singer, M.A.: Interaction of dibucaine and propranolol with phospholipid bilayer membranes. —Effect of alterations in fatty acyl composition—. *Biochem. Pharmacol.*, **26**, 51—57, 1977.
- 21) Giovanella, B.C., Lohman, W.A. and Heidelberger, C.: Effects of elevated temperatures and drugs on the viability of L 1210 leukemia cells. *Canc. Res.*, **30**, 1623—1631, 1970.
- 22) Giovanella, B.C., Morgan, A.C., Stehlin, J.S. and Williams, L.J.: Selective lethal effect of supranormal temperatures on mouse sarcoma cells. *Canc. Res.*, **33**, 2568—2578, 1973.
- 23) Braun, J. and Hahn, G.M.: Enhanced cell killing by bleomycin and 43° hyperthermia and the inhibition of recovery from potentially lethal damage. *Canc. Res.*, **35**, 2921—2927, 1975.
- 24) Hahn, G.M.: Metabolic aspects of the role of hyperthermia in mammalian cell inactivation and their possible relevance to cancer treatment. *Canc. Res.*, **34**, 3117—3123, 1974.
- 25) Johnson, H.A. and Pavelec, M.: Thermal enhancement of thio-TEPA cytotoxicity. *J. Natl. Cancer Inst.*, **50**, 903—908, 1973.
- 26) 高橋美郎, 片寄功一, 一条貞敏, 伊藤賢二, 熊 佳伸: 膀胱腫瘍におけるブレオ加温水自動灌流療法の経験. 第 4 回尿路悪性腫瘍研究会記録, 75—77, 1979.
- 27) Suzuki, H., Nagai, K., Akutsu, E., Yamaki, H., Tanaka, N. and Umezawa, H.: On the mechanism of action of bleomycin: Strand scission of DNA caused by bleomycin and its binding to DNA in vitro. *J. Antibiotics*, **23**, 473—480, 1970.
- 28) Terasima, T., Takabe, Y., Watanabe, M. and

- Umezawa, H.: Effect of bleomycin on mammalian cell survival. *J. Natl. Cancer Inst.*, **49**, 1093—1100, 1972.
- 29) Umezawa, H.: Studies on bleomycin: Chemistry and the biological action. *Biomedicine*, **18**, 459—475, 1973.
- 30) Johnson, D.E., Bracken, R.B., Brown, T.E., Prestayko, A.W. and Crooke, S.T.: Intravesical bleomycin in bladder cancer. *J.A.M.A.*, **236**, 1353—1354, 1976.
- 31) Smith, P.H. and McCollum, C.N.: Intravesical bleomycin in bladder cancer. *J.A.M.A.*, **235**, 906—907, 1976.
- 32) Grossman, J.I., Cooper, J.A. and Frieden, J.: Cardiovascular effects of infusion of lidocaine on patients with heart disease. *Am. J. of Cardiol.*, **24**, 191—197, 1969.
- 33) Gianelly, R., Groeben, J.O., Spivack, A.P. and Harrison, D.C.: Effect of lidocaine on ventricular arrhythmias in patients with coronary heart disease. *New Eng. J. Med.*, **277**, 1215—1219, 1967.
- 34) Binnion, P.F., Murtagh, G., Pollock, A.M. and Fletcher, E.: Relation between plasma lidocaine levels and induced haemodynamic changes. *Brit. Med. J.*, **16**, 390—392, 1969.
- 35) Cullhed, I.: Hemodynamic effects of lidocaine. *Acta Med. Scand.*, **186**, 53—55, 1969.
- (1983年1月12日受付)
-