

Cyclophosphamide により誘発されたとと思われる 腎盂腫瘍の 1 例

三重大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 川村壽一教授)

吉村 暢仁, 神田 英輝, 鈴木 竜一, 山川 謙輔

林 宣男, 有馬 公伸, 柳川 眞, 川村 壽一

CYCLOPHOSPHAMIDE-INDUCED RENAL PELVIC TUMOR —A CASE REPORT—

Nobuhito YOSHIMURA, Hideki KANDA, Ruichi SUZUKI, Kensuke YAMAKAWA,
Norio HAYASHI, Kiminobu ARIMA, Makoto YANAGAWA and Juichi KAWAMURA
From the Department of Urology, Mie University Faculty of Medicine

We report a case of transitional cell carcinoma in the left renal pelvis, which occurred in a 24-year-old man. He had been treated with cyclophosphamide (CPM) for a period of 27 months for retroperitoneal rhabdomyosarcoma diagnosed at the age of 10. At first 1.2 g CPM had been given twice intravenously for 3 months, followed by oral administration of 41 g CPM for 23 months. Drip infusion pyelography revealed a filling defect in the left renal pelvis. A left renal pelvic tumor was strongly suspected on computerized tomography and magnetic resonance imaging. Left nephroureterectomy was then performed. Histological diagnosis of the left renal pelvic tumor was transitional cell carcinoma, grade 2, pT1N0M0. No recurrence was detected 17 months later. This case seems to be the second case of cyclophosphamide-induced upper urothelial carcinoma reported in Japan.

(Acta Urol. Jpn. 46: 177-180, 2000)

Key words: Renal pelvic tumor, Cyclophosphamide, Secondary cancer

緒 言

Cyclophosphamide (以下 CPM と略す) は各種悪性疾患に対してのみでなく、広く免疫抑制剤としても用いられているアルキル化剤であるが、近年 CPM と膀胱癌発症との関連を示唆する報告が増加している。今回われわれは後腹膜横紋筋肉腫に対し27カ月間、総量 43.4 g の CPM を含む化学療法を施行し、14年経た後に腎盂腫瘍を発生した1例を経験したので報告する。文献的な考察に加え疫学的な見地からも検討を加えた。

症 例

患者: 24歳, 男性

主訴: 排尿時痛

既往歴: 10歳時 (1973年) に、左仙腸関節部横紋筋肉腫にて腫瘍摘出術を施行。残存腫瘍に対し、27カ月にわたっての全身化学療法 (Vincristine (VCR), Actinomycin D (ACD), CPM, Doxorubicin (DXR)) を受け寛解し、その後再発を認めていない。CPM は最初2コースは各 1.2 g の静注、3コース目以降は1日 60 mg の内服で投与され、CPM の総投与量とし

ては 43.4 g であった。他の抗癌剤の総投与量は VCR 21.6 mg, ACD 16.9 mg, DXR 486 mg であった。出血性膀胱炎の既往はなかった。

家族歴: 特記事項なし

嗜好歴: 1日30本10年間の喫煙歴

現病歴: 1997年10月頃より、排尿時痛を認め、STD に罹患したのではないかと心配になり近医を受診。クラミジア尿道炎との診断にて投薬をうけた。他覚的所見上、軽快しないため精査し、静脈性腎盂造影にて左腎盂に欠損像を認めたため、精査加療目的にて当科紹介入院となった。

入院時現症: 入院時所見では体温 36.5°C で左側腹部叩打痛を認めず。表在性リンパ節は触知せず。切開創を左傍腹直筋部に認めた。

入院時検査成績: WBC 10,890/mm³ とやや高値であったが、CRP <0.20 mg/dl, 赤沈 2時間値 5 mm, SCC 1.1 ng/ml, CEA 5.6 ng/ml, IAP 319 μg/ml, TPA <70 U/l と正常であった。検尿は正常。尿細胞診は class II であった。

画像診断: 排泄性および逆行性腎盂造影では左腎盂に陰影欠損像を認めた (Fig. 1)。また逆行性腎盂造影時に採取した腎盂尿の細胞診は class I であった。腹

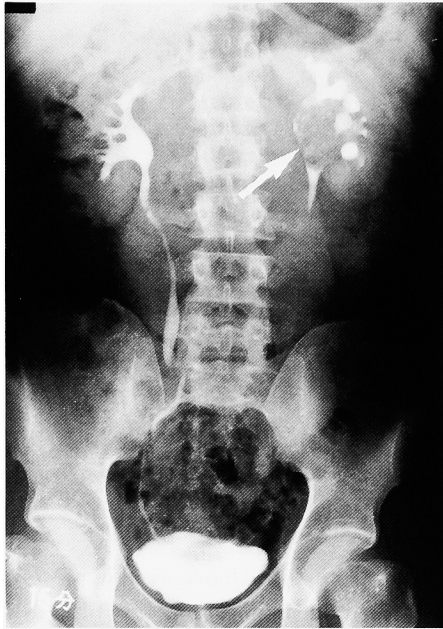


Fig. 1. DIP demonstrate filling defect in the left renal pelvis (arrow).

部 CT では左腎盂内に隆起する腫瘤性病変を認め、造影 CT にて弱い造影効果を認めた (Fig. 2A). MRI では左腎盂内腫瘍は単純 T1 強調像で低信号であったが、enhanced MRI の T1 強調像においては不均一な造影効果を認めた (Fig. 2B).

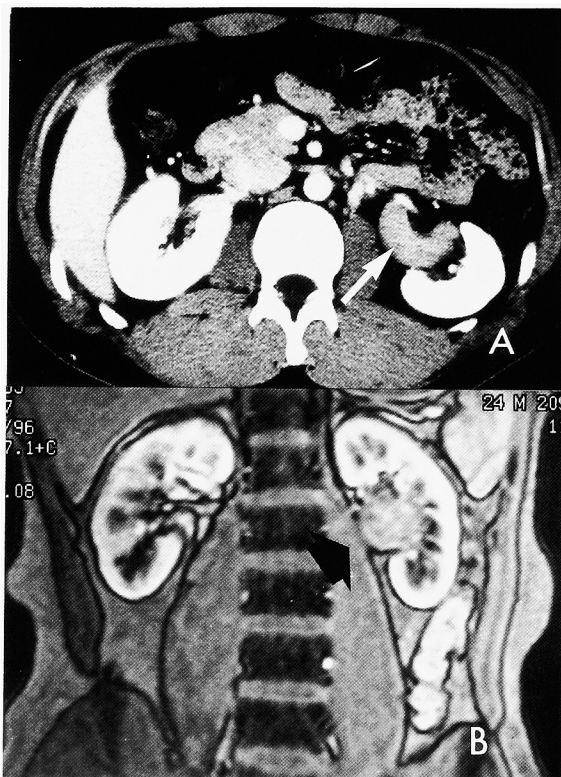


Fig. 2. A: CT demonstrates the left renal pelvic mass (open arrow). B: The mass is slightly enhanced on T1 weighted image of MRI (closed arrow).

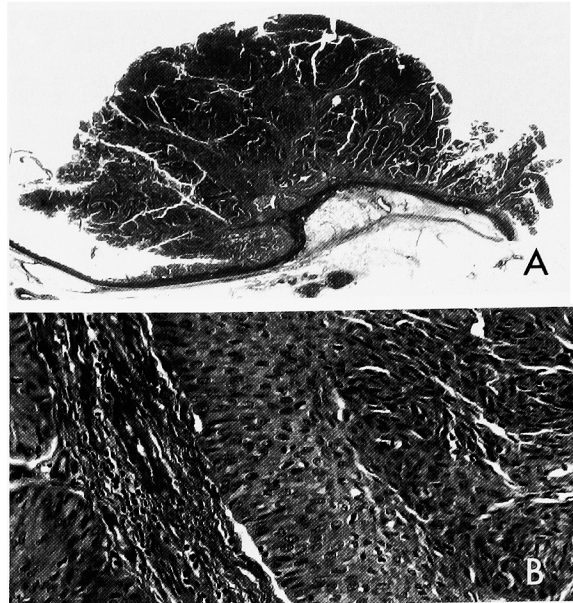


Fig 3. A: Microscopic appearance of the pelvic tumor. Non-papillary tumor arising from urothelial mucosa with broad stalk is recognized (H & E, $\times 4$). B: Higher magnification of the tumor in Fig. 3. A. The tumor shows transitional cell carcinoma, grade 1 and pT1 (H & E, $\times 200$).

膀胱鏡検査：膀胱内に異常所見は認めなかった。以上の所見から若年であるものの、CPM 投与による二次性発癌の左腎盂腫瘍と考え、臨床病期 T2 以下 N0M0 の診断にて1997年12月4日左腎尿管全摘除術を施行した。

摘出腎の剖面において腎盂より隆起する 37×29 mm の非乳頭状広基性腫瘍を認めた。尿路上皮の他の部位には肉眼的に異常は認めなかった (Fig. 3A)。

組織診断は TCC, grade 2, $INF\alpha$, pT1N0M0, (pL0, pV0) であった (Fig. 3B)。術後補助化学療法は施行せずに経過観察中であるが、術後17カ月現在、腫瘍の転移、再発を認めていない。

考 察

CPM は1958年、抗癌剤としては最初に導入され、以後免疫抑制剤としても使用されているアルキル化剤である。抗癌剤の中でもアルキル化剤は一般に発癌性があるとされるが、特に CPM では1971年の Worth ら¹⁾の報告を最初として、二次性膀胱腫瘍の報告が散見される。現在までに報告された症例数については、Fernandes ら²⁾が1996年に膀胱腫瘍として78例を集計しており、その後の Ridder ら³⁾、Talar-Williams ら⁴⁾の臨床統計を加えると、欧米では100例を超えるものと推測される。一方、腎盂尿管腫瘍については、1998年に稲垣ら⁵⁾が欧米での9例を集計している。その後 Rhode ら⁶⁾が報告した1例と自験例とを加えた

Table 1. Reported cases of cyclophosphamide-induced upper urothelial cancer

| Author | Year | Age | Sex | Original disease | CPM | | Interval* | Pathological diagnosis | Prognosis |
|------------------|------|-----|-----|------------------------------|----------------|----------|-----------|------------------------|---------------|
| | | | | | Total dose (g) | Duration | | | |
| 1. McDougal | 1981 | 47 | F | Cerebral vasculitis | 182 | 5 y | 5 y | SCC | 2 m dead |
| 2. Fuchs | 1981 | 56 | M | Lymphoma | 150 | 9 y | 9 y | TCC G3 | 8 w dead |
| 3. Fuchs | 1981 | 52 | M | Reticular cell sarcoma | 275 | 6 y | 8 y | TCC G3 | 2 m dead |
| 4. Schiff | 1982 | 81 | F | Interstitial pneumonia | 230 | 16 m | 27 m | TCC G4 | 3 m dead |
| 5. Brenner | 1987 | 68 | F | Non-Hodgkin's lymphoma | 60 | 5 y | 10 y | TCC (poorly) | 5 m dead |
| 6. Shetty | 1987 | 61 | F | Ovalian cancer | 116 | 4 y | 8 y | TCC (moderate) | not described |
| 7. Cannon | 1991 | 43 | M | Hodgkin's lymphoma | 146 | 4 y | 23 y | TCC (non-invasive) | not described |
| 8. Levine | 1992 | 20 | M | Malignant hemangiopericytoma | 29 | 20 m | 6 y | TCC G2 | 4 m alive |
| 9. 稲垣 | 1998 | 57 | F | Non-Hodgkin's lymphoma | 290 | 13 y | 17 y | TCC G3 | 6 m alive |
| 10. Rhode | 1998 | 46 | F | Hodgkin's lymphoma | not described | 4 y | 14 y | TCC G2-3 | 12 m dead |
| 11. present case | 1998 | 24 | M | Rhabdomyosarcoma | 43 | 27 m | 14 y | TCC G2 | 17 m alive |

(*: interval between the initiation of CPM and the detection of urothelial cancer).

計11例を表に示した (Table 1). CPM の平均投与量は 152.1 g, 平均投与期間は 5 年で, 長期間大量に投与されている傾向があった. また, CPM 投与開始から腎盂腫瘍発見までの期間は平均10.5年であった. 組織学的には移行上皮癌が多かったが, grade 1 は 1 例もなく分化度の低い症例が多かった. 本症例では CPM の総投与量が 43 g, 投与期間は 27 カ月で, 発症まで 14 年であった.

CPM を含むアルキル化剤は, 二次性発癌として白血病も報告されている. Travis ら⁷⁾の報告によるとアルキル化剤の一種である procarbazine による二次性白血病の相対危険率は 12.6 倍と高いが, CPM では危険率は有意ではなかったとされる. 一方, Fairchild ら⁸⁾は CPM による尿路上皮腫瘍の危険率は有意に高いと報告している. すなわち担癌患者で, CPM を使用した群では使用しなかった群の 9 倍膀胱癌の発生率が高く, 全米の膀胱癌発生率と比較すると 45 倍であった. 総投与量と二次性発癌の危険率については, Travis ら⁹⁾は 20 g から 49 g 投与群で 6 倍, 50 g 以上投与群で 14.5 倍と報告しており, 長期間, 大量に CPM を投与すると危険率は高まるとしている.

このように CPM が二次性白血病よりも尿路上皮腫瘍を高率に誘発するのは, CPM の代謝産物である acrolein の存在によるものと考えられる. すなわち, acrolein は肝で合成された後に尿中に排泄される. Cohen ら¹⁰⁾は acrolein が膀胱癌を誘発することを, ラットを用いて証明した.

二次性膀胱癌の組織学的特徴については芝らが過去の文献を review している. それによると海外の CPM 誘発膀胱腫瘍 43 例中, 移行上皮癌 32 例, 扁平上

皮癌 5 例, 腺癌 1 例で, また移行上皮癌の grade については 65% 以上が G3 以上であったと報告しており¹¹⁾, 予後不良の側面がうかがえる.

CPM は経口投与が可能な抗癌剤であり, 長期投与が可能な反面, 副作用に対する対策が不十分になることは否めない. 当教室においても CPM 投与後 18 年目に発生をみた膀胱平滑筋肉腫を経験しており¹²⁾, CPM 投与後には, リスクの高い症例では数十年にわたって二次性尿路上皮腫瘍の発生が起こりうるものとして対処していく必要があると思われる. また CPM の投与時期によっては, 本症例のごとく若年例に発生することも念頭においておく必要があると思われる.

結 語

10 歳時に横紋筋肉腫の後治療として CPM を大量に使用され, それにより誘発されたと考えられる 24 歳男性の腎盂腫瘍の 1 例を経験したので報告した.

文 献

- 1) Worth PHL: Cyclophosphamide and the bladder. *BMJ* **3**: 182, 1971
- 2) Fernandes ET, Manivel CM, Reddy PK, et al.: Cyclophosphamide associated bladder cancer—a highly aggressive disease: analysis of 12 cases. *J Urol* **156**: 1931-1933, 1996
- 3) Ridder DD, Poppel HV, Demonty L, et al.: Bladder cancer in patients with multiple sclerosis treated with cyclophosphamide. *J Urol* **159**: 1881-1884, 1998
- 4) Talar-Williams C, Hijazi YM, Walther MM, et al.: Cyclophosphamide-induced cystitis and bladder

- cancer in patients with Wegener granulomatosis. *Ann Med Intern* **124**: 477-484, 1996
- 5) 稲垣 武, 戎野庄一: Cyclophosphamide による
と考えられる膀胱 腎盂癌の1例. *日泌尿会誌*
89: 674-677, 1998
 - 6) Rhode D and Jakse G: Involvement of the
urogenital tract in patients with five or more
separate malignant neoplasms. case and review.
Eur Urol **34**: 512-517, 1998
 - 7) Travis LB, Curtis RE, Stovall M, et al.: Risk of
leukemia following treatment for non-Hodgkin's
lymphoma. *J Natl Cancer Inst* **86**: 1450-1457,
1994
 - 8) Fairchild WV, Spence CR, Solomon HD, et al.:
The incidence of bladder cancer after cyclophos-
phamide therapy. *J Urol* **122**: 163-164, 1979
 - 9) Travis LB, Curtis RE, Glimelius B, et al.: Bladder
and kidney cancer following cyclophosphamide
therapy for non-Hodgkin's lymphoma. *J Natl
Cancer Inst* **87**: 524-530, 1995.
 - 10) Cohen SM, Garland EM, St. John M, et al.:
Acrolein initiates rat urinary bladder carcino-
genesis. *Cancer Res* **52**: 3577-3581, 1992
 - 11) 芝 龍寛, 野口純男, 矢尾正祐, ほか: Wegener
肉芽腫症に対する Cyclophosphamide 長期投与後
に発症した膀胱癌の1例. *泌尿紀要* **37**: 393-
396, 1991
 - 12) Kawamura J, Sakurai M, Tsukamoto K, et al.:
Leiomyosarcoma of the bladder eighteen years after
cyclophosphamide therapy for retinoblastoma.
Urol Int **51**: 49-53, 1993

(Received on August 2, 1999)
(Accepted on November 29, 1999)