

Cyclophosphamide 誘発性と考えられる 膀胱癌の3例

東京医科歯科大学医学部尿路生殖機能学教室 (主任: 木原和徳教授)

木島 敏樹, 増田 均, 鈴木 理仁, 岡田 洋平
矢野 雅隆, 兵地 信彦, 藤井 靖久, 川上 理
林 哲夫, 小林 剛, 木原 和徳

CYCLOPHOSPHAMIDE-INDUCED BLADDER CANCER: THREE CASE REPORTS

Toshiki KIJIMA, Hitoshi MASUDA, Masahito SUZUKI, Yohei OKADA,
Masataka YANO, Nobuhiko HYOCHI, Yasuhisa FUJII, Satoru KAWAKAMI,
Tetsuo HAYASHI, Tsuyoshi KOBAYASHI and Kazunori KIHARA
*From the Department of Urology and Reproductive Medicine,
Graduate School, Tokyo Medical and Dental University*

Three cases of cyclophosphamide (CPM)-induced transitional cell carcinoma (TCC) of the bladder are reported. A 36-year-old female (case 1) and a 63-year-old male (case 2) received CPM at total doses of 104 g and 100 g, respectively, for the therapy of Wegener's granulomatosis. A 50-year-old female (case 3) received CPM at a dose of 57 g for the therapy of recurrent breast cancer. They visited our institute with the chief complaint of macrohematuria. In all cases, cystoscopy revealed bladder tumor with hemorrhagic cystitis. They underwent transurethral resection of bladder tumor. Histological examination revealed grade 2 TCC in cases 1 and 2 and grade 3 TCC in case 3. All patients underwent intravesical instillation of Mitomycin C with or without hyperthermia. Including our 3 cases, 17 cases of CPM-induced bladder tumor have been reported in the Japanese literature.

(Acta Urol. Jpn. 49: 483-486, 2003)

Key words: Cyclophosphamide, Bladder cancer

緒 言

アルキル化剤である cyclophosphamide (以下 CPM) は各種の悪性疾患の化学療法剤として, また自己免疫疾患や臓器移植患者に対する免疫抑制剤として広く用いられている。また, 同物質が出血性膀胱炎を惹起することはよく知られた事実であるが, 近年, 膀胱癌発症との関連性を示唆する報告も見られる^{1,2)}。今回われわれは, Wegener 肉芽腫症と乳癌再発例に対する CPM 大量投与後に発生した膀胱癌の3例を経験したので, 若干の文献的考察を加えて報告する。

症 例

症例 1

患者: 36歳, 女性

主訴: 肉眼的血尿

現病歴: 1987年1月, Wegener 肉芽腫症と診断され, CPM 100 mg/day の内服を開始。その後11年間で計 104 g の投与を受けた。1999年4月, 肉眼的血尿を認め当科受診し, 膀胱鏡にて出血性膀胱炎と診断さ

れ, CPM 内服を中止。2000年3月, 再度血尿を認め当科再診し, 膀胱鏡にて左尿管口付近に小豆大の多発性乳頭状腫瘍を認めた。

検査所見: 検尿; 潜血 (3+)。尿沈渣; RBC >100/視野。尿細胞診: class III

臨床経過: TUR-Bt を施行したところ, 病理所見は TCC, G2, pTa であった (Fig. 1A)。術後1年間で, 2回の再発を認めたため, MMC 温熱化学療法³⁾ を施行。なお同療法は, Colombo ら⁴⁾ の方法に準じ, アプリケーター付きのバルーンを挿入し, 膀胱内に蒸留水 20 ml に溶解した MMC 20 mg を注入し, クランプ 加温装置 (前立腺肥大症用の温熱装置である Thermexl を利用) をアプリケーターに接続し, 膀胱腔内を, 42~45度に局所加温する方法であり, 現在, 当施設で, 再発, 多発性表在性膀胱腫瘍に対する治療の1手段として施行している。その後も2回の再発を認めた。現在は維持療法として3カ月に1度の MMC 温熱化学療法を施行中であり, 18カ月間再発は認めない。Wegener 肉芽腫症についても寛解状態である。

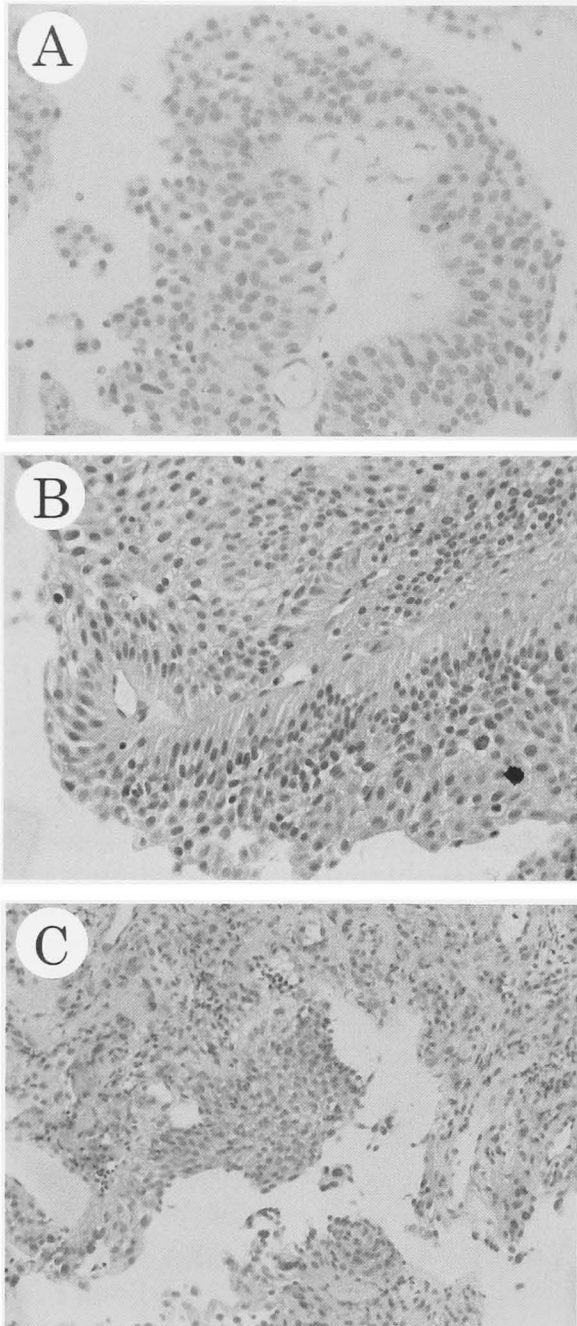


Fig. 1. Histological examinations demonstrated transitional cell carcinoma (TCC), G2, pTa in case 1 (A) and 2 (B) and TCC, G3, pT1 in case 3 (C).

症例 2

患者：63歳，男性

主訴：肉眼的血尿

既往歴：1968年，Wegener 肉芽腫症と診断された。1982年より同疾患に伴う視力障害に対し CPM 50 mg/2 days の内服を開始。投与期間は11年，総投与量は 100 g であった。1993年 6月に肉眼的血尿を認めたため当科を初診。膀胱鏡にて左尿管口付近に大豆大で単発の乳頭状腫瘍を認め，CPM の内服を中止とした。

検査所見：血算；Plt $5.3 \times 10^4/\text{mm}^3$ 生化；LDH 509 U/l, γ -GTP 77 U/l, Glu 148 mg/dl. 検尿；異常所見なし。尿細胞診；class I.

臨床経過：同年 7月に，TUR-Bt を施行。病理診断は TCC, G2, pTa であった (Fig. 1B)。1994年 8月，多発性乳頭状腫瘍の再発を認め TUR-Bt を施行。病理所見は前回と同様であった。1999年 4月に再発を認めたが，肝硬変 肺真菌症の合併のため，TUR は施行せず，MMC の膀胱内注入療法 (20 mg/回，計 20回) を施行し，腫瘍は消失した。2000年 8月，原疾患の増悪に伴う呼吸不全にて死亡した。

症例 3

患者：50歳，女性

主訴：肉眼的血尿

現病歴：1998年，右乳癌に対する乳房切除術後の胸壁再発に対し，CPM 100 mg/day を 4週間投与 (計 3 g)。2002年 1月，左乳腺転移 肝転移を認め CPM 200 mg/day の投与を開始した。同年 9月，汎血球減少を認めたため CPM 内服を中止，投与期間は 4年，総投与量は 57 g であった。2002年 9月，肉眼的血尿を認め当科初診。膀胱鏡にて，後壁から右壁にかけて広範囲に粘膜の発赤と血管拡張を認め，その中心に径 2 cm の非乳頭状広基性腫瘍を認めた。

検査所見：血算；WBC $2,400/\text{mm}^3$, RBC $216 \times 10^4/\text{mm}^3$, Hb 9.3 g/dl, Ht 27.0%, Plt $4.4 \times 10^4/\text{mm}^3$, 検尿；潜血 (3+)。尿沈渣；RBC $>100/\text{視野}$ 。尿細胞診；class III.

臨床経過：入院時 CT にて，膀胱右壁の肥厚を認めた。その後持続的な膀胱出血を認めたため，2002年 11月，経尿道的凝固止血術および膀胱腫瘍生検術を施行。病理診断は TCC, G2~3, pT1 であった (Fig. 1C)。深達度の再評価目的にて同年 12月，再生検施行し，深達度は同様に pT1 であった。現在 MMC 温熱化学療法にて治療中であり，乳癌についても著明な増悪を認めていない。

考 察

CPM 投与後に発症した膀胱癌は 1971年に Worth により報告されて以来⁵⁾，海外では 78例が集計されている⁶⁾。一方，本邦報告例は自験 3例を含め 17例であった^{1,2,7,8)} (Table 1)。CPM による膀胱癌の発症の予測因子として，総投与量と投与期間が重要と考えられており，総投与量では 50 g 以上⁹⁾，投与期間では 6~13年で発症すると報告されている¹⁰⁾。本邦報告例においても，平均投与量は 128 g，投与期間は 6.67年であり，同様の傾向であった。CPM 投与の契機となる原疾患は，悪性疾患が 13例，良性疾患が 4例であり，後者は自験例も含めて全て Wegener 肉芽腫症であった。本邦報告例では，CPM 誘発性膀胱癌の

Table 1. Reported cases of cyclophosphamide-induced bladder cancer in Japan

症例	報告者	報告年	年齢	性別	原疾患	総投与量 (g)	総投与期間 (y)	病理診断	治療	転帰
1	北村ら	1978	60	M	多発性骨髄腫	77	3	TCC, G1	TUR-Bt	不明
2	木原ら	1981	72	M	肺癌	160	5	TCC, G3	TUR-Bt	1 y, 他因死
3	加藤ら	1981	54	F	Hodgkin	18	1	不明	TUR-Bt	3 m, 局所再発
4	Shuin and Kubota	1983	47	M	多発性骨髄腫	174	5	TCC, G1	放射線治療, ADM 膀胱注	6 m, 他因死
5	渡辺ら	1983	68	F	乳癌	169	5	TCC, G3	膀胱全摘	1 m, 他因死
6	三馬ら	1984	57	M	肺癌	110	6	TCC, G1	TUR-Bt	1 m, 癌死
7	杉山ら	1986	77	M	non-Hodgkin	106	8	TCC, G3	なし	癌死
8	岩淵ら	1988	73	M	多発性骨髄腫	99	7	TCC, G3	ADM 膀胱注	6 m, 癌死
9	芝ら	1989	31	M	Wegener 肉芽腫	240	8	TCC, G1	TUR-Bt	3 m, 生存
10	高井ら	1993	64	M	びまん性リンパ腫	21.6	1.5	TCC, G3	膀胱全摘	不明
11	吉本ら	1994	61	M	non-Hodgkin	55	2.5	TCC	TUR-Bt, THP 膀胱注	不明
12	稲垣ら	1996	57	F	non-Hodgkin	290	13	TCC, G3	膀胱全摘	6 m, 上部尿路再発
13	清水ら	1999	60	F	Wegener 肉芽腫	370	18.9	TCC, G3	膀胱全摘	7 m, 癌死
14	友松ら	2002	76	M	non-Hodgkin	12.2	3.5	TCC	腎尿管全摘, 膀胱部分切除	3 m, 癌死
15	自験例 1	2003	36	F	Wegener 肉芽腫	104	11	TCC, G2	TUR-Bt	18 m, 生存
16	自験例 2	2003	63	M	Wegener 肉芽腫	100	11	TCC, G2	TUR-Bt	7 y, 他因死
17	自験例 3	2003	50	F	乳癌	57	4	TCC, G2-3	TUR-Bt	4 m, 生存

組織型は全て移行上皮癌で, 約半数が G3 症例であった。海外の報告でも, 43 例中 32 例が TCC, 5 例が SCC で, TCC の 32 例中 19 例が G3 であり¹⁾, 悪性度の高い疾患であることが示唆された。一方, 自験 2 例の如く, 再発性表在性膀胱癌症例もあり, その生物学的特性はさらなる検討を要する。

治療法は, 表在性であれば TUR-Bt と MMC などの膀胱内注入療法による保存的治療, 浸潤性であれば膀胱全摘が主体となるが, Fernandes らは CPM による膀胱癌は予後が不良なため, 膀胱全摘を第 1 選択とすべきであると報告している⁶⁾。しかし, CPM 誘発性膀胱癌に対する治療法の選択に際しては, 原疾患の予後が重要な因子であり, 自験症例 3 は G3, pT1 であるが, 進行性乳癌による期待余命が 2 年以内であるため, MMC 温熱化学療法による保存的治療を継続している。

CPM による出血性膀胱炎や膀胱癌の発生には, その代謝産物の 1 つである Acrolein が関係すると推定される。CPM は肝臓で代謝され, phosphamide mustard と acrolein になり¹¹⁾, Acrolein は代謝されることなく, 直接的に DNA への変異原性を示すことが言われている¹²⁾。動物実験では, Acrolein の膀胱内への直接投与による膀胱上皮の著明な過形成¹³⁾や, 腹腔内投与による膀胱癌の発生¹⁴⁾などが報告されているが, そのメカニズムは十分には分かっていない。臨床的には, CPM による出血性膀胱炎や膀胱癌の予防法として, acrolein と膀胱上皮の接触時間を減らすべく十分な利尿, 頻回の排尿を励行すること, お

よび acrolein と結合して, その作用を弱める 2-mercaptoethane sulfonate (MESNA) の使用が効果的であると言われている¹⁵⁾。

移行上皮癌以外の担癌患者において, CPM の投与群では, 非投与群と比較して膀胱癌の発生頻度が 9 倍であったという報告もあり¹⁶⁾, CPM の長期経口投与患者においては, 出血性膀胱炎および膀胱癌発生の危険性について他科領域への啓蒙が重要と思われる。症例 1 のように, 出血性膀胱炎のみの像から, 後に膀胱癌が発生する症例もあり, 泌尿器科を含めた形での尿細胞診・膀胱鏡検査などによる経過観察が重要と思われた。

結 語

CPM 誘発性と考えられる膀胱癌の 3 例を経験したので若干の文献的考察を加えて報告した。

本論文の要旨は第 559 回日本泌尿器科学会東京地方会にて発表した。

文 献

- 芝 龍寛, 野口純雄, 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
- 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
- 増田 均: 膀胱腫瘍再発予防に効果を発揮. 新医

- 療 **11** : 102-103, 2002
- 4) Colombo R, Brausi M, Da Pozzo LF, et al. : Thermo-chemotherapy and electromotive drug administration of mitomycin C in superficial bladder cancer eradication : a pilot study on marker lesion. *Eur Urol* **39** : 95-100, 2001
 - 5) Worth PHL : Cyclophosphamide and the bladder. *BMJ* **3** : 182, 1971
 - 6) 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
 - 7) 清水亮行, 植田 健, 古谷雄三, ほか : Wegener肉芽腫症に対する Cyclophosphamide 投与後に発症した浸潤性膀胱癌の1例. *日泌尿会誌* **90** : 53-56, 1999
 - 8) 友松秀哲, 島 正則, 小方康生, ほか : Cyclophosphamide により誘発されたと思われる腎盂および膀胱移行上皮癌の1例. *泌尿器外科* **15** : 251-255, 2002
 - 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) Edward MM : Urothelial tumors of the urinary tract. *Campbell's Urology*. Edited by Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, et al. 8th ed, pp 2732-2784, Saunders, Philadelphia, 2002
 - 11) Cannon J, Linke CA and Cos LR : Cyclophosphamide associated carcinoma of urothelium : Modalities for prevention. *Urology* **38** : 413, 1991
 - 12) Syracuse Research Corporation : Toxicological profile for acrolein. US Department of health and human services, agency for toxic substances and disease registry, Washington, DC 1990
 - 13) Irving CC, Murphy WM and Cox R : The effects of intravesical instillation of acrolein on the urothelium of the rat. *Proc Am Assoc Cancer Res* **28** : 109, 1987
 - 14) Cohen SM, Garland EM, St John M, et al. : Acrolein initiates rat urinary bladder carcinogenesis. *Cancer Res* **52** : 3577-3581, 1992
 - 15) Ehrlich RM, Freedman A, Goldsobel AB, et al. : The use of sodium 2-mercaptoethane sulfonate to prevent cyclophosphamide cystitis. *J Urol* **131** : 960-962, 1984
 - 16) Fairchild WV, Spence CR, Solomon HD, et al. : The incidence of bladder cancer after cyclophosphamide therapy. *J Urol* **122** : 163-164, 1979

(Received on February 19, 2003)
(Accepted on May 5, 2003)