

塩酸ピラルビシンによる アナフィラキシーショックの1例

公立忠岡病院泌尿器科 (部長: 上水流雅人)

三橋 誠, 岩田 裕之, 清田 敦彦, 上水流雅人

大阪市立大学大学院泌尿器病態学教室 (主任: 仲谷達也教授)

仲 谷 達 也

A CASE OF ANAPHYLACTIC SHOCK INDUCED BY PIRARUBICIN HYDROCHLORIDE

Makoto MITSUHASHI, Hiroyuki IWATA, Atsuhiko KIYOTA and Masato KAMIZURU

From the Department of Urology, Tadaoka Municipal Hospital

Tatsuya NAKATANI

From the Department of Urology, Osaka City University Medical School

A 75-year-old man was admitted to our hospital for treatment of superficial bladder tumor. Transurethral resection (TUR) was performed and histopathological examination revealed a transitional cell carcinoma (G2). Despite one course of post-TUR bladder instillation therapy using pirarubicin hydrochloride, carcinoma in situ (CIS) was found 4 months later. CIS disappeared after another course of bladder instillation therapy using BCG; but, it recurred a month later. BCG bladder instillation therapy was performed again, and no malignant cells were detected in the urinary tract thereafter. Four months later, lung metastasis was diagnosed and an MVAC regimen (cisplatin, methotrexate, vinblastin adriamycin) was administered. However, anaphylactic shock was induced by intravenous injection of pirarubicin hydrochloride, so this therapy was stopped in the middle of the second course. Even though the lung metastasis disappeared once after the same MVAC treatment, it recurred the following year. At that time, 3 courses of a cisplatin-methotrexate-vinblastin regimen were administered, and a complete response was achieved.

(Acta Urol. Jpn. 50: 257-259, 2004)

Key words: Bladder carcinoma, Anaphylactic shock, Pirarubicin hydrochloride

緒 言

膀胱移行上皮癌は泌尿生殖器に発生する2番目に頻度の高い腫瘍であり, また75歳以上の高齢者の癌死の原因疾患の5番目の位置を占めている¹⁾。その進行癌に対する治療として様々な多剤併用化学療法が試みられている。今回われわれは, MVAC療法を施行中に塩酸ピラルビシンによるアナフィラキシーショックが出現した症例を経験した。よって文献的考察を加えて報告することとした。

症 例

患者: 75歳, 男性。
主訴: 頻尿
既往歴: 60歳時より高血圧症指摘され, 降圧剤服用中である。
家族歴: 特記事項なし
現病歴: 1999年11月29日に頻尿を主訴として当科を

受診。

初診時現症: 身長 167 cm, 体重 60 kg。視触診上, 胸腹部に異常を認めず, 全身の皮膚や骨格に特記すべき所見を認めなかった。直腸指診にて前立腺はやや腫大, 弾性硬。圧痛は認めず。

検査所見: 血液生化学検査において Crea 1.2 mg/dl, BUN 17.7 mg/dl と中等度の腎機能障害を認めた。その他の末梢血液像, 血液生化学, 血液電解質に特に異常値は認められなかった。尿定性反応において蛋白質, 潜血ともに強陽性でありまた, 尿沈渣において著明な膿血尿を認めた。画像所見であるが胸部X線写真, 心電図上とくに異常を認めなかった。尿道膀胱造影検査 (UCG) において膀胱右側に陰影欠損を認めた。点滴静注腎盂造影 (DIP) においても同様, 膀胱右側に陰影欠損を認めた。上部尿路の異常所見は認めなかった。また1999年1月4日に提出した尿細胞診では class V を指摘された。

よって膀胱鏡検査を行ったところ膀胱右側壁と内尿

道口周囲 7～12時方向にかけて広基性乳頭状腫瘍の発生を認めた。骨盤部 CT 検査では膀胱壁の肥厚を認めず、T1 以下と考えられた。

治療経過：当院入院後、2000年1月20日脊椎麻酔下に経尿道的膀胱腫瘍切除術を施行した。病理組織は transitional cell carcinoma (TCC), G2 であった。術後、塩酸ピラルビシン 20 mg を用いて膀胱内注入化学療法を1クール（週1回、8週間）施行。同年3月6日の尿細胞診で class IV を指摘されたため、同年4月に膀胱粘膜ランダム生検を行ったところ1カ所より上皮内癌を指摘された。よって BCG 80 g による膀胱内注入療法を1クール（週1回、8週間）施行。同年10月16日、翌2001年3月6日の膀胱粘膜ランダム生検では上皮内癌消失をえたため、以後注意深くフォローしていたが4月12日の尿細胞診にて class IV が出現した。6月7日に再度生検し上皮内癌を指摘されたため再度、BCG腫瘍内注入療法を1クール施行。翌、2002年1月の膀胱および前立腺部尿道粘膜生検では悪性所見を認めず。以後、尿細胞診、画像検査により定期的に尿路の検索を行っている。2002年1月13日の胸部 CT 検査、同23日の胸部単純レントゲン写真にて右肺野に径 2×3 cm の単発腫瘤影の出現を認めた。同年5月29日に気管支鏡下に生検を行ったところ、TCC と病理診断され膀胱癌の肺転移と考えられた。そこで塩酸ドキソルビシンの代用に塩酸ピラルビシンを用い、また腎機能障害下（2002年6月26日、クレアチニンクリアランス 62.4 ml/min/1.48 m²）につき各、シスプラチンとメソトレキセートの投与量を50%に減量して、MVAC レジメン（シスプラチン 70 mg/m² 第2日目、メソトレキセート 30 mg/m² 第2日目、ビンブラスチン 30 mg/m² 第1, 15, 22日目、アドリマイシン 30 mg/m² 第1, 15, 22日目）による全身化学療法を施行した。7月1日より1クール目を施行、第2日目の塩酸ピラルビシン投与時に全身の熱感、掻痒感を訴えたがバイタルサインに著変は認めなかったため、抗アレルギー薬を静脈内投与し様子を観たところ程無く症状が消失した。しかし、同年8月6日に2クール目の塩酸ピラルビシン投与直後より顔面蒼白となり、著明な血圧低下、頻脈（90～100回/分）を認め、全身の発汗、発赤および口唇のチアノーゼを認めた。薬剤性ショックと考え、直ちに塩酸ピラルビシンの投与を中止し酸素（5 l/分）、昇圧剤、副腎皮質ホルモン製剤を投与し全身状態の回復をえた。MVAC 療法は以降中止したが、同年11月6日の胸部 CT 検査では転移巣の消失を認めた。以後、テガフルーラシ 300 mg の1日1回の内服によりフォローしていたが、2003年2月2日の胸部 CT 検査（Fig. 1A）および2月26日の胸部単純レントゲン写真にて再度同部位に径 2×2 cm 大の転移巣の



Fig. 1. (A) Chest CT of pre-CMV therapy showing a metastatic lesion in the right lung field (arrow). (B) After CMV therapy, the metastatic lesion in the right lung field almost completely disappeared on chest CT.

出現を認めたため、前回同様にシスプラチンとメソトレキセートの投与量を50%に減量し（2002年4月14日、クレアチニンクリアランス 50 ml/min/1.48 m²）、同年3月6日より CMV 療法（シスプラチン 70 mg/m² 第2日目、メソトレキセート 30 mg/m² 第1, 8日目、ビンブラスチン 30 mg/m² 第1, 8日目）を3クール行った。2003年4月14日の胸部単純レントゲン写真、同5月13日の胸部 CT 検査（Fig. 1B）ではほとんど転移巣の消失を認めており、Complete Response (CR) と考えられた。2003年6月現在、尿路においても悪性腫瘍再発の所見を認めていない。

考 察

自験例においては当初、膀胱内注入療法において塩酸ピラルビシンを使用しているが、MVAC 療法1クール目施行時において既に全身の掻痒、熱感といった軽度の薬剤性アレルギーによると考えられる自覚症状を認めていた。松村ら²⁾は長期間の抗癌剤膀胱内注入療法によるアナフィラキシーショック出現の危険性を指摘しており、2クール目に同剤を使用する際には注意が必要であった。しかし MVAC 療法施行時のアナフィラキシーショック出現の報告自体は少なく、中でも塩酸ピラルビシンについては、われわれが文献

的に検索したかぎりではその報告例は見られなかった。しかし薬剤製造メーカー（日本化薬㈱, 東京）による同剤の販売後の副作用頻度調査（膀胱内注入経路1,233例, 静脈内投与経路3,591例, 大動脈内投与経路469例）ではアナフィラキシーショック出現例はわずか5例と報告されており, 非常に稀である。なお, 内4例は膀胱癌に, 残り1例は肝細胞癌に対する全身化学療法時に, それぞれ同剤を使用した際に認められたものであった。治療に関してはショック状態からの離脱と過敏症反応抑制の両面からのアプローチが必要である。

移行上皮癌（尿路上皮癌）は尿路のいかなる部位にも生じうるがその90%は膀胱に発生する。膀胱に局在していれば（T2 または T3 以下）, 放射線療法あるいは膀胱全摘術を施行することで30~40%に治癒が見込めるが²⁾, 転移巣を有していればさらに予後は悪く, 5年生存率はわずか5%以下とされている²⁾。後者のような進行癌に対し, 多剤併用化学療法は重要な役割を担っている。中でも1985年に Sternberg ら³⁾により提唱された MVAC 療法は, 最も有効なレジメンとされている。一方, Harker ら⁴⁾が1985年に提唱した CMV 療法は MVAC 療法のレジメンから doxorubicin を除外したものである⁴⁾。自験例では塩酸ピラルビシンに対するショックのため中止せざるをえなかったが, MVAC 療法1クール施行にて CR がえられていたため, second-line としては CMV 療法を施行し再度 CR をえることができた。

自験例の様に MVAC 療法施行時にアナフィラキシーショックが出現することは非常に稀ではあるが, 念頭に置いて薬剤投与開始時の注意深い観察や医師の立ち会いといった配慮が必要であると思われた。特に

膀胱内注入経路であっても先行する同薬剤の使用経験がある場合には, 初回静脈内投与時の注意が必要であると思われる。

結 語

塩酸ピラルビシンの膀胱内注入療法の既往を有する膀胱癌肺転移症例に対し, MVAC 療法を施行中に塩酸ピラルビシン使用によりアナフィラキシーショックが生じた非常に稀な1例を経験した。よって今回, 文献的考察を加えて報告した。

今回の報告にあたり日本化薬株式会社学術部より情報提供をいただきました。なお, 本論文の要旨は第183回日本泌尿器科学会関西地方会において発表した。

文 献

- 1) Wingo PA, Tong T and Bolden S: Cancer statistics. *CA cancer J Clin* **45**: 8, 1995
- 2) 松村陽右: 泌尿器科悪性腫瘍の化学療法の進歩 Adriamycin その他による膀胱内注入療法. *癌と化療* **9**: 372-376, 1982
- 3) Sternberg CN, Yagoda A, Scher HI, et al.: Preliminary results of MVAC (methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin) for transitional cell carcinoma of the urothelium. *J Urol* **133**: 403-407, 1985
- 4) Harker GW, Meyers FJ, Freiha FS, et al.: Cisplatin, methotrexate and vinblastine (CMV): an effective chemotherapy regimen for metastatic transitional cell carcinoma of the urinary tract. A Northern Oncology Group study. *J Clin Oncol* **31**: 463-470, 1985

(Received on July 3, 2003)

(Accepted on January 10, 2004)