

慢性腎不全患者に施行したピラルビシン 膀胱内注入療法の1例

川崎市立川崎病院泌尿器科 (部長・山本泰秀)

頼母木 洋, 増田 毅, 山本 泰秀

川崎市立川崎病院内科 (部長: 松岡康夫)

有馬 功一郎, 松岡 康夫

INTRAVESICAL INSTILLATION OF PIRARUBICIN FOR A PATIENT WITH BLADDER CANCER AND CHRONIC RENAL FAILURE: A CASE REPORT

Hiroshi Tanomogi, Takeshi Masuda and Yasuhide Yamamoto

From the Department of Urology, Kawasaki Municipal Hospital

Kouitirou Arima and Yasuo Matsuoka

From the Department of Internal Medicine, Kawasaki Municipal Hospital

The patient was a 71-year-old woman. Two years ago right nephrectomy was performed by a general surgeon at the diagnosis of right renal cell carcinoma. However, the pathological report was transitional cell carcinoma (TCC) of the right renal pelvis, Grade II. She developed chronic renal failure and received hemodialysis once a week. The recurrence of bladder tumor was recognized and she was transferred to our hospital. Transurethral resection of bladder tumor (TUR-Bt) and right ureterectomy with a bladder cuff were performed. Also intravesical instillation of pirarubicin was done after the operation. No side effects or elevation of serum pirarubicin level were observed.

(Acta Urol. Jpn. 41: 391-393, 1995)

Key words: Chronic renal failure, Bladder tumor, Pirarubicin, Vesical instillation

緒 言

表在性膀胱腫瘍に対する抗癌剤の膀胱内注入療法は腫瘍に対する直接抗腫瘍効果と再発予防効果が期待され、現在まで数々の報告がなされている。しかし、慢性腎不全患者に対する治療経験や症例は少ないため、血中移行や排泄等、安全性に関する検討は充分になされていない。今回われわれは右腎摘術後対側腎機能が低下したため、血液透析に移行した症例で、残存尿管に再発した尿管腫瘍およびその娘腫瘍である膀胱腫瘍に対し、腫瘍摘出後、再発予防の目的で膀胱内注入療法を行った症例を経験した。そこで注入薬剤の血中濃度の測定を行い、塩酸ピラルビシン (THP) の安全性について検討したので報告する。

症 例

71歳、女性。平成3年5月より肉眼的血尿があり、

平成3年12月に近医外科病院受診。平成4年1月27日、右腎腫瘍の診断で右腎摘出術が施行され、病理組織学的に腎盂に発生した移行上皮癌、grade 2であった。また正常腎実質は糸球体自体には変化はなかったが動脈硬化が著明であった。平成4年10月23日、膀胱内に腫瘍が再発し、経尿道的膀胱腫瘍切除術 (TUR-Bt) を施行されたがその後腎機能悪化したため、透析可能な施設に転院した。平成4年11月より週1回の血液透析を開始したが、1日尿量約1,000 mlは維持していた。平成6年4月、肉眼的血尿が出現、Hb 3.9 g/dlと貧血が見られ、膀胱腫瘍再発も確認され当院紹介となった。単純腹部CTでは膀胱右尿管口と思われる部位より、腫瘍が上方に連続性に認められ、近位尿管断端では腫瘍塊となり手術後の尿管断端よりの再発が疑われた (Fig. 1)。来院後、メシル酸ナフエモスタットによる血液透析を行いつつ輸血を施行し、Hbが9.1 g/dlまで上昇したところで、平成6年

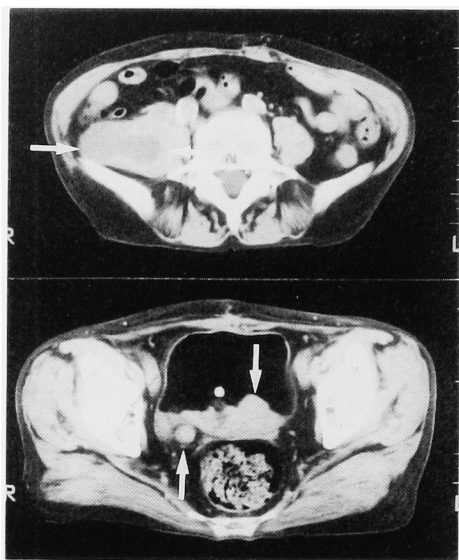


Fig. 1. CT scan demonstrated right retroperitoneal tumor ($\Rightarrow\Leftarrow$) originating from the proximal ureter. (top) Right ureteral tumor ($\Downarrow$) and bladder tumor ($\Downarrow$) (bottom)

4月7日, TUR-Bt を施行した。術中膀胱鏡での観察では右尿管口付近に腫瘤が形成され, 同部を中心に後外側にも隆起性病変を伴い, 粘膜下で連続する腫瘍の存在が疑われた。さらにその他の膀胱内粘膜にも小腫瘤を4カ所に認めた。小腫瘤は移行上皮癌 G2, pT₁ とまた尿管口腫瘍は移行上皮癌 G2 であった。平成4年4月18日, 術前診断 T₄N₀M₀ の尿管腫瘍の診断のもと所属リンパ節郭清を含め右尿管断端および断端近位腫瘍切除と膀胱部分切除を行った。尿管近位端は長径 6 cm の腫瘍塊となり尿管は腫瘍で充たされて肥厚し, 周囲組織との癒着を認めた。病理組織学的に近位尿管断端は PT₄, 尿管全層に, PT₃ の移行上皮癌, G2 を認め, 右総腸骨動脈周囲のリンパ節に転移を認めた。術直後より, 患者は乏尿となり週3回の透析を行った。術後7日目より尿の流出を認め尿量は漸増し, 術後2週間目には術前同様一日尿量 1,000 ml となったため以後週1回の透析に復帰した。

膀胱内注入投与方法

TUR-Bt 術後1日目より, 再発予防のため膀胱内注入療法を開始した。注入薬剤は塩酸ピラルビジン (THP, テラルビジン* (明治製薬)) を用いた。THP 20 mg を注射用蒸留水 5 ml に溶解し, さらに 15 ml の生理食塩水を加え, 総量 20 ml としたもの (1 mg/1 ml) を注入した。THP は TUR-Bt 術後2回お

よび開腹術後20日目より週1回で5回計7回を, 週1回の透析2時間前に膀胱内注入を行い, 注入後透析までの2時間保持するよう指導した。THP の安全性を確認するために注入後30分, 血液透析直前 (注入後2時間), 血液透析終了後 (注入後約5時間) の3回採血を行った。採血日は TUR-Bt 術後1日目, 7日目, および開腹術後20日目の3日間にかぎり, 1日3回ずつ計9回行った。採血した血液は血清および血球に分離して, 高速液体クロマトグラフィー法に従って THP 濃度の測定を行った。臨床的観察項目として膀胱内注入前後の頻尿, 排尿痛などの膀胱刺激症状の有無, 肝機能検査, 尿一般検査, 尿培養検査を実施した。

結 果

THP の血清および血球中濃度はいずれも検出限界の 0.010 μ g/ml 以下であった。膀胱刺激と考えられる自覚症状は, いずれも認められず GOT, GPT 等肝機能にも変化はなかった。一般尿検査では, TUR-Bt 術後1日目に無数の赤血球を, また7日目に白血球を多数認めた。この時点で尿培養では緑膿菌を 10⁵/ml 認めたため抗生剤の投与を行い尿所見は改善し尿培養でも陰性化した。

考 察

慢性腎不全患者 (透析患者) の悪性腫瘍の発生率は免疫力低下のため, 一般成人よりも多いとされ, 泌尿器科領域でも腎細胞癌¹⁾ および膀胱腫瘍²⁾ 等が報告されている。本症例は他院での手術後, 右尿管断端腫瘍が発生したことから, 再発の危険性が高いと考えられ, 再発予防の目的で THP による膀胱内注入療法を試みた。THP に関しては分子量が 627.65 と比較的高分子であり, さらに血中で蛋白と結合するため透析による除去はされにくい薬剤である。一方, 慢性腎不全患者に対する膀胱内注入療法は, 無尿の症例では薬剤に長時間, 高濃度暴露されるなどの問題点がある。またチオテパ膀胱注による腺腫の発生の報告⁴⁾ がある。しかし, アントラサイクリン系薬剤の特徴としておもに肝臓で代謝されるため, 肝機能障害がなければ腎不全患者の用量は正常者のそれと変わりなく, 減量の必要がないこと⁵⁾。

またアントラサイクリンの毒性が静注時の吐き気, 嘔吐および蓄積性による心毒性⁶⁾ が主たる副作用であることが指摘されている。本薬剤は一般健康成人において検討がなされ, 膀胱内注入によりある程度の血中濃度の上昇は認められる⁷⁾ が前述の如く蛋白と結合す

るためか血清に比べて血球内により多く残存するがその値は $1 \mu\text{g/ml}$ と静注時⁸⁾に比し, わずか 100分の1である. よって長期的に行っても問題がないことが報告されている. 本患者に対しても THP の血中・血球内濃度測定結果により安全性は確認された. 本症例では術後もある程度の尿量が保たれ, 自排尿が可能であることから, 局所的な安全性の面でも THP の膀胱内注入は行いえると推測された. さらなる症例の検討を重ねなければいけないが, 慢性腎不全患者に対する THP の膀胱内注入は肝機能障害がなければ腎不全の如何にかかわらず安全であると考えられた. さらに局所的な問題としては無尿の慢性腎不全患者に対する膀胱内注入療法においては一定時間後に薬液を排出するための膀胱洗浄を考慮する必要があると考える. 一方, 本症例は摘出リンパ節に転移巣が確認されていることから, 局所のみならず全身的な術後化学療法を施行すべきであると考えられる. しかし, M-VAC (メソトレキセート, ビンブラスチン, アドリアマイシン, シスプラチン) 療法をはじめ有効と考えられる化学療法を行うにあたり, 本症例が慢性腎不全である点から, シスプラチン, メソトレキセートの投与量などにつき充分な注意が必要と思われ, 経過観察を行いながら現在検討中である.

結 語

慢性腎不全患者に発生した膀胱腫瘍に THP の膀胱内注入を行い, 血中・血球内 THP 濃度を測定した.

THP 濃度は血中, 血球内ともに $0.010 \mu\text{g/ml}$ 以下と低く, 臨床的に副作用を起こすほどの濃度ではなかった.

THP 膀胱内注入療法は肝機能障害がなく尿量が保

たれている慢性腎不全患者に対して安全な方法であることが示唆された.

稿を終えるにあたり, 血中・血球内 THP 濃度測定に関してご協力いただきました明治製薬(株)淀川工場の保田清氏に深謝致します.

文 献

- 1) Ishikawa I, Saito Y, Shikura N, et al.: Ten-year prospective study on the development of renal cell carcinoma in dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 16: 452-458, 1990
- 2) 内田豊昭, 竹川勝治, 小俣二也, ほか: 慢性腎不全患者に発生した膀胱腫瘍の 2 例. *泌尿紀要* 39: 1167-1170, 1993
- 3) 松田 浩: 血液浄化療法における薬物動態 血液浄化療法. *日臨増刊* 102-109, 1992
- 4) Embon OM, Turani H, Gold CH, et al.: Nephrogenic adenoma in a patient with chronic renal failure associated with intravesical treatment with thiotepa. *Eur Urol* 17: 181-182, 1990
- 5) Powis G: Effect of human renal and hepatic disease on the pharmacokinetics of anticancer drugs. *Cancer Treat Rev* 9: 85-124, 1982
- 6) Vonhoff DD, Layard MW, Basa P, et al.: Risk factors for doxorubicin induced congestive heart failure. *Ann Intern Med* 91: 710-717, 1979
- 7) 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
- 8) 藤原 潔: 乳癌に対する 4'-O-tetrahydropyranyl adriamycin の至適投与法に関する実験的ならびに臨床的研究. *慶應医* 65 (2): 147-162, 1988

(Received on September 13, 1994)
 (Accepted on February 6, 1995)