

Carboquone, Cytosine Arabinoside の膀胱内 注入療法による重症薬物 shock の2例

安城更生病院泌尿器科（部長：和志田裕人）

和 志 田 裕 人
神 野 浩 彰
渡 辺 秀 輝
伏 見 登

TWO CASES OF THE ANAPHYLACTIC SHOCK DUE TO INTRAVESICAL INSTILLATION OF CARBOQUONE AND CYTOSINE ARABINOSIDE

Hiroto WASHIDA, Hiroaki JINNO, Hideki WATANABE
and Noboru FUSHIMI

*From the Department of Urology, Anjo Kosei Hospital
(Chief: H. Washida, M.D.)*

Two cases are reported whom an anaphylactic shock attacked as a side effect of the intravesical instillation of carboquone (CQ) and cytosine arabinoside (CA) for bladder tumor.

Case 1. A 74-year-old man had been treated with transurethral resection and intravesical instillation of CQ for bladder tumor (transitional cell carcinoma grade 2). At the 11th prophylactic intravesical instillation of CQ 10 mg and CA 40 mg, (totally 64th bladder instillation, CQ 640 mg, CA 2040 mg), an anaphylactic shock attacked the patient. On laboratory examination, the level of serum immunoglobulin E (IgE) was elevated on shock.

Case 2. A 58-year-old man had been treated with intravesical instillation of CQ for bladder tumor (transitional cell carcinoma grade 2). An anaphylactic shock attacked the patient on his 4th prophylactic intravesical instillation of CQ 10 mg and CA 40 mg, (totally 39th instillation). The value of the serum IgE tended to be elevated on shock. But anti-CQ antibody was not detected on his serum by immunological examination.

Prediction of the anaphylactic shock is so difficult that well-taken history of the patient and the serum IgE level seem to be important.

膀胱腫瘍に対する抗癌剤の膀胱内注入療法は、表在性腫瘍に対しては腫瘍治療効果のすぐれていること、さらにはその再発予防に対しても効果が述べられ、mitomycin C¹⁻⁴⁾、thio-TEPA⁵⁻⁷⁾、5-fluorouracil^{8,9)}などの種々の薬剤とその組み合わせ¹⁰⁻¹³⁾が用いられている。われわれはすでに carboquone（以下 CQ と略す）の膀胱内注入療法の効果については述べた¹⁴⁾が、cytosine arabinoside（以下 CA と略す）の併用注入療法を行ない、単独療法よりすぐれた臨床効果を

目的に、CQ と CA の併用注入療法を行なってきた。今回膀胱内注入療法開始後約4年後、数十回の注入後に重症薬物 shock を呈した2例を経験したので報告する。

症 例

症例1 74歳 男性

1973年1月22日に肉眼的血尿を主訴として当科を受診。膀胱鏡検査にて両側尿管口の側方に、小くるみ大

と母指頭大の2個の乳頭状有茎性の腫瘍を認めた。経尿道的膀胱腫瘍切除術（以下 TUR-Bt と略す）を施行し transitional cell carcinoma（以下 TCC と略す）Grade 1 の病理診断であった。以後腫瘍の再発を認めるたびに TUR-Bt を行なってきた。1975年8月より CQ 10 mg 週1回の膀胱内注入を13回行ない、1977年4月より CQ 10 mg, CA 40 mg の膀胱を合計10回、同年7月よりと翌年4月より CQ 10 mg, CA 40 mg, 5 Fu 250 mg の膀胱を計30回施行し、腫瘍は消失した。

1979年5月に腫瘍の再発を認め、TUR-Bt を施行した。その組織像は TCC Grade 2 であった。以後再発防止の目的で CQ 10 mg, CA 40 mg の膀胱を週1回で開始した。8月6日11回目の膀胱後、今シリーズの総量 CQ 110 mg, CA 440 mg 膀胱後約30分後、血圧下降意識混濁をきたし、shock 状態に陥った。ただちに血管を確保し、昇圧剤ステロイド剤の投与など対症療法を行ない、ようやく4時間後に血圧は回復し、vital signs は正常化した。なお患者は同年6月12日より膀胱内注入療法開始時より、膀胱後全身の異和感があったことを後日述べている。

入院時の皮膚所見は Photo 1 のごとく全身の皮膚

に粟粒大の境界明瞭な浮腫性紅斑を認めた。皮疹は掻痒感を伴わず第3病日には消失した。

末梢血検査は Table 1 のごとく著明な変化はなく、抗癌剤による骨髓抑制の像も認めなかった。血液生化学検査は Table 2 のごとく transaminase にも特に異常を認めなかった。免疫 globulin において、膀胱前より高値を示した IgE が 4450 u/ml までに上昇し、発作後約4ヵ月後の現在は 2460 u/ml とその値は下降傾向にある。

以後膀胱を中止し、現在外来にて経過観察中である。

症例2 58歳 男性

1975年8月6日に肉眼的血尿を主訴として当科を受診。膀胱鏡検査にて左尿管口下部に、小指頭大乳頭状有茎性の腫瘍を認めた。生検により、TCC Grade 2 の病理診断であった。CQ 10 mg の膀胱を週2回、計13回施行し、腫瘍は消失した。以後腫瘍の再発に対して、CQ 10 mg と CA 40 mg の膀胱を計10回行ない、さらに CQ 10 mg, CA 40 mg, 5 Fu 250 mg の併用注入療法を合計15回施行した。1979年2月、腫瘍の再発を認めたため、TUR-Bt を行なった。5月30日より再発防止を目的に月1回、CQ 10 mg, CA 40 mg

Table 1. Case 1 Blood Counts

Date	6/14	8/6	8/15	
WBC	11000	8600	6200	(μmm^3)
RBC	407	426	385	($\times 10^4/\text{mm}^3$)
Hb.	13.0	13.6	12.4	(g/dl)
Ht.	39.5	42.0	36.2	(%)
Plate.	29.3	26.4	31.6	($10^4/\text{mm}^3$)
Reticulo.	8	8	5	(%)
Eosino.	6	2	1	(%)
Stab.	3	18	3	(%)
Seg.	61	51	37	(%)
Lymph.	27	29	50	(%)
Mono.	3	0	8	(%)

Table 2. Case 1 Blood Chemistry

Date	6/1	8/6	8/15	8/29	12/12	
GOT	28	29				(mU/ml)
GPT	26	22				(mU/ml)
AlP	106	117				(mU/ml)
LDH	166	228				(mU/ml)
	(6/13)					
IgA	244		212		235	(mg/dl)
IgM	106		93		131	(mg/dl)
IgG	2010		1630		1800	(mg/dl)
	(8/30/'78)					
IgE	2300		4450	3350	2460	(U/ml)



Photo 1. Case 1, general eruption was edematous roscola, their shape nearly round and their demarcation sharp. There was no itching.



Photo 2. Case 2, general eruption

の膀胱注を開始した。8月12日今シリーズ3回目の膀胱注の際に、膀胱後手足に発赤が出現したことを後日患者は訴えた。

8月29日4回目の膀胱注の際、症例1の経験もあり注意しつつCQ 10 mg, CA 40 mg 全量 50 ml のうち約 10 ml 注入するかしないうちに、胸内苦悶を訴え shock 症状を呈し始めた。膀胱注をただちに中止するも shock 症状はさらに進行し、まもなく全身の皮膚に Photo 2 のごとくの皮疹を認め始めた。発症後ただちに対症療法を開始したが、われわれが経験するヨード剤による anaphylactic shock よりも症状は重篤であり、回復が遅く約 6 時間後ようやく回復した。

入院時の皮疹は症例1と同様であり、Photo 2 のごとく浮腫性紅斑が出現し、3日後には消失した。末梢血検査は、Table 3 のごとく白血球増多以外に著変を認めなかった。血液生化学検査では大量輸液によると思われる低K血症を認めた。Table 4 のごとく免疫 globulin において、IgE が正常範囲内ではあるが発症前の IgE は undetectable であることを考えると、250 u/ml は上昇していると考えられた。以後膀胱注を中止し、外来にて経過観察中であるが、腫瘍の再発は

認めていない。

考 察

症例1、症例2ともその臨床所見より CQ, CA 併用膀胱内注入療法による anaphylactic shock と考え、症例1において challenge test を予定したが、重篤な症例を相次いで経験し、challenge test の危険性を考え中止した。症例2において、shock 時の患者血清中の抗 CQ 抗体の検索を三共製薬中央検査室にて行なったが、抗 CQ 抗体は検出されなかったとの報告を得ている。さらに CQ と CA の薬剤間の配合変化について、日本新薬中央検査室にて検討したが、両剤間の配合変化はないとの結果であった。anaphylactic shock を起こした CQ と CA の製剤の dot number の検討は行なっていない。

膀胱腫瘍に対する抗癌剤の膀胱内注入療法は Sample¹⁵⁾ が podophillin を4例の乳頭腫に使用して以来、外国においてはおもに thio-TEPA を、本邦においてはおもに mitomycin C を用いて行なわれてきた。CQ の膀胱注は大井¹⁶⁾により発表されて以来、その臨床効果に関して著者も報告¹⁴⁾し、その他多くの報

Table 3. Case 2 Blood Counts

Date	3/1	8/29	8/30	9/10	10/31	
WBC	9200	8200	16500	6600	5200	(/mm ³)
RBC	488	479	455	509	502	(/mm ³)
Hb.	14.7	13.9	13.6	15.3	14.5	(g/dl)
Ht.	43.5	42.6	40.1	45.4	44.1	(%)
Plate.	30.3	29.7	29.1	36.6	31.1	(10 ⁴ /mm ³)
Reticulo.	14	8	7	5	10	(%)
Eosino.	2	0	0	0	0	(%)
Stab.	10	2	4	6	8	(%)
Seg.	67	19	91	70	63	(%)
Lymph.	17	74	3	21	24	(%)
Mono.	4	5	2	2	5	(%)

Table 4. Case 2 Blood Chemistry

Date	2/9	8/29	8/30	9/10	10/31	
GOT	30	48	28	24	30	(mU/ml)
GPT	29	36	28	29	24	(mU/ml)
AlP	51	99	46	59	27	(mU/ml)
LDH	221	279	234	240	273	(mU/ml)
	(1/11)					
IgA	437		371	365		(mg/dl)
IgM	149		102	132		(mg/dl)
IgG	1870		1650	1800		(mg/dl)
IgE	u.d.		250	239		(U/ml)

(u.d.: undetectable)

告¹⁷⁻²⁰⁾がある。多剤併用療法による膀胱内注入療法は、富山²¹⁾による thio-TEPA, mitomycin C, 5 Fu の併用療法など、単独療法に比べての有効性が報告されている。

膀胱内注入療法の副作用としておもなものは、膀胱粘膜に対する局所的副作用と、膀胱粘膜より吸収されての全身的副作用に分けられる。局所的副作用としての膀胱刺激症状と膀胱容量の減少²²⁾があげられているが、われわれは CQ 膀胱注の 7 例中 1 例に頻尿を認め、CQ と CA の併用療法でも少なかった。全身的副作用として、CQ の全身投与時に認められるような白血球減少などの骨髄抑制、肝機能障害、消化器症状、発疹など²³⁾があげられる。われわれは、大井¹⁶⁾、長山²⁴⁾らと同じく、CQ 単独注入および CQ と CA、さらに CQ, CA, 5 Fu と多剤併用注入療法においても、過去 4 年間にそのような全身的副作用は経験しなかった。

CQ, CA の併用膀胱注における shock の発生は、今川ら²⁵⁾の CQ, CA 膀胱注 13 回目の anaphylactic shock 症例が、われわれの調べた範囲では本邦第 1 例と考えられる。われわれの 2 症例は症例 1 が 64 回目、症例 2 が 39 回目とともに数十回の膀胱注後に重篤な anaphylactic shock をきたした。

薬剤による anaphylactic shock 発症時は、その救命処置におかれ十分な検索ができないことが多い。われわれの 2 症例においても十分な検索はできなかったが、2 症例とも IgE の上昇傾向を shock 時に認めた。しかしながら症例 2 の発症時の血清の検索においても、抗 CQ 抗体が認められなかったが、CQ の体内での代謝過程が未だ解明されていず、IgE の増加を認めたことより、抗 CQ 抗体の存在は否定できない。

重篤な副作用が少ないとされる膀胱内注入療法において、しかも反復投与時に発症することは、癌に対する治療はもとより、再発予防の治療に対しても大きな障害となる。現在の検査方法では、anaphylaxis を予知することはきわめて困難である。

ある種の薬剤は吸収されて hapten より完全抗原の形になり、IgE 抗体を産生すると即時型 anaphylaxis 反応をおこしうる。本症例のごとく IgE の高値または正常範囲内ではあるが上昇傾向を示すものは、薬物 anaphylactic shock に十分注意する必要があると思われる。

さらに 2 症例とも発症前に全身の異和感や発疹を訴えており、膀胱内注入療法においても薬物 allergy に十分に注意し、患者の十分な問診と観察が必要であると考えられる。

結 語

膀胱腫瘍に対し、その再発予防を目的に、CQ 10 mg, CA 40 mg の膀胱注を行ない、重症薬物 shock を呈した 2 症例を報告した。

症例 1 は 74 歳男性で膀胱腫瘍に対し TUR-Bt, CQ の膀胱注を行なう。CQ 10 mg, CA 40 mg 膀胱注を週 1 ～ 2 回にて開始し、4 年後 64 回目の膀胱注時（総量 CQ 640 mg, CA 2040 mg）に著明な anaphylactic shock を呈した。検査所見では IgE の上昇が認められた。

症例 2 は 58 歳男性で膀胱腫瘍に対して CQ の膀胱注を行なった。再発予防の目的で CQ, CA の膀胱注を月 1 回で開始し、膀胱開始後 4 年後、39 回目の膀胱注の際、anaphylactic shock を起こした。IgE は上昇傾向を認めるも、抗 CQ 抗体は検出されなかった。重篤な症状のため challenge test は行なえなかった。CQ, CA 膀胱注においても IgE の高値または上昇傾向を示すものに対する注意と、さらに患者の十分な問診と観察が必要であると思われた。

本論文の要旨は、第 126 回日本泌尿器科学会東海地方会において発表した。

文 献

- 1) 志田圭三・ほか：臨 泌 21: 1057, 1967
- 2) 小川秀彌：日泌尿会誌 63: 763, 1972
- 3) 西浦常雄・ほか：医学のあゆみ 65: 637, 1968
- 4) 王丸鴻一・ほか：西日泌尿 35: 510, 1973
- 5) Jones HC et al.: Lancet 2: 615, 1961
- 6) Veenema RJ et al.: J Urol 88: 60, 1962
- 7) Wescott JW: J Urol 96: 913, 1966
- 8) 三品輝男・ほか：日泌尿会誌 67: 911, 1976
- 9) Esquivel EL et al.: Invest Urol 2: 381, 1965
- 10) 吉田英機・ほか：泌尿紀要 23: 51, 1977
- 11) 高山秀則・ほか：泌尿紀要 24: 209, 1978
- 12) 小幡浩司・ほか：癌と化学療法 5: 211, 1978
- 13) 加藤廣海・ほか：泌尿紀要 24: 595, 1978
- 14) 和志田裕人・ほか：泌尿紀要 23: 567, 1977
- 15) Semple JE: Brit Med J 1: 1235, 1948
- 16) 大井好忠：西日泌尿 38: 233, 1976
- 17) 小幡浩司・ほか：泌尿紀要 22: 761, 1976
- 18) 土田正義・ほか：泌尿紀要 22: 263, 1976
- 19) 熊谷郁太郎・ほか：日泌尿会誌 67: 576, 1976
- 20) 荻須文一：泌尿紀要 25: 215, 1979
- 21) 富山哲郎：日泌尿会誌 63: 497, 1972
- 22) 安藤 裕・ほか：泌尿紀要 22: 767, 1976

23) 三共株式会社：エスキノン文献集，No.1: 28，
1975

25) 今川章夫・ほか：西日泌尿，39: 821, 1977

(1981年2月2日受付)

24) 長山忠雄・ほか：泌尿紀要，25: 633, 1979

腸溶、フトラフルE顆粒新発売。たゆまざる研究の結果、長時間効果持続・長期連続投与可能な腸溶顆粒が、またひとつ加わりました。フトラフルの5剤型が遂に完成しました。



フトラフルズボ・ズボS
3つの吸収経路

完成5剤型●注、カプセル、スボ、細粒、E顆粒（新発売）
抗悪性腫瘍剤

健保適用

フトラフル®

Futrafal

(FT-207) 一般名 Tegafur

1. フトラフルは主に肝臓で活性化され、活性物質である5-FU、FUR、FUMPの濃度が長時間持続します。この長時間持続性は代謝拮抗剤による癌化学療法において極めて重要なことです。
2. フトラフルはmasked compoundのため、副作用が軽微で、長期連続投与が可能です。
3. 初回治療にも非初回治療にも有効であり、癌化学療法における寛解導入のみならず、寛解強化療法、寛解維持療法として使用され特に病理組織学的に腺癌と診断された症例に有効です。



大鵬薬品工業株式会社

〒101 東京都千代田区神田司町2-9