

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

横浜市立大学泌尿器科学教室 (主任: 穂坂正彦教授)

芝 龍寛, 野口 純男, 矢尾 正祐, 高橋 俊博, 執印 太郎,
三浦 猛, 木下 裕三, 窪田 吉信, 穂坂 正彦

CARCINOMA OF THE URINARY BLADDER IN A PATIENT RECEIVING CYCLOPHOSPHAMIDE FOR WEGENER'S GRANULOMA: A CASE REPORT

Tatsuhiro Shiba, Sumio Noguchi, Masahiro Yao,
Toshihiro Takahashi, Taro Shuin, Takeshi Miura,
Yuzo Kinoshita, Yoshinobu Kubota and Masahiko Hosaka
From the Department of Urology, Yokohama City University School of Medicine

We present a case report of cyclophosphamide-induced bladder tumor. The patient is a 31-year old male who had received 240 g of cyclophosphamide for 8 years because of the therapy for Wegener's granuloma. Transurethral resection of bladder tumor was performed and transitional cell carcinoma pT1G2 ascertained by histological examination.

Forty-three foreign cases and nine Japanese cases including our case are herein reviewed.
(Acta Urol. Jpn. 37: 393-396, 1991)

Key words: Wegener's granuloma, Cyclophosphamide, Carcinoma of the urinary bladder

緒 言

Cyclophosphamide (以下 CPM と略す) は抗癌剤あるいは免疫抑制剤として現在広く使用されている薬剤であるが, 近年 CPM と膀胱癌発症との関連性を示唆する報告が増加している. 今回われわれは CPM の長期投与後に膀胱癌が発生したウェジナー肉芽腫症の 1 例を経験したので報告し若干の文献的考察を加えた.

症 例

患者: 31歳, 男性

主訴: 肉眼的血尿

家族歴: 特記すべきことなし

現病歴: 17歳の時にウェジナー肉芽腫症と診断され, 1979年より毎日 CPM 50 mg を服用していた. 1981年10月より鼻汁, 鼻中隔の隔解が増悪したため服用量を 100 mg に増量した. 1987年6月肉眼的血尿が出現したため当科初診し, 膀胱鏡にて CPM による出血性膀胱炎と診断された. その後服用を中止して血

尿は改善されたが, 1989年7月肉眼的血尿がふたたび出現したため当科外来受診し, 膀胱鏡にて左尿管口外側に小豆大の乳頭状腫瘍を認めたため当科入院となった. CPM の総投与量は 240 g であった.

入院時現症: 身長 163 cm, 体重 56 kg, 栄養良.

入院時検査成績: 血液検査; 白血球 10,000/mm³. 血液生化学検査; 総蛋白 5.3 g/dl, CRP (+). 尿所見; 蛋白 (+). 沈渣; 赤血球多数/hpf, 白血球 3~4/hpf. それ以外に異常所見はなかった.

手術所見: 左尿管口外側より左側壁にかけて小豆大の広基性乳頭状の腫瘍が3個存在しており, 1987年7月28日 TUR-Bt を施行した. 病理組織診断は移行上皮癌 pT₁GII であった. 現在外来にて経過観察中であるが, 再発は見られていない. ウェジナー肉芽腫瘍に対しては Medrol 1日投与量 10 mg で治療をつづけ, 現在増悪傾向は見られていない.

考 察

アルキル化剤系の抗癌剤である CPM はさまざまな癌の初期治療や維持療法として広く使用されてお

り、一部には臓器移植患者や免疫疾患患者に対する免疫抑制剤としても使用されている。膀胱に対するCPMの副作用として出血性膀胱炎がよく知られているが、最近になってCPMによると思われる膀胱癌の発生が報告されるようになってきている。1971年Worth等がCPM投与後に発症した膀胱腫瘍の1例を報告して以来、現在までに海外43例^{1,2)}、本邦では8例⁴⁻¹⁰⁾の報告がある。これらの報告のうち、海外症例では平均年齢56.5歳、性別は男性32例、女性11例、と男性に多く、原疾患では、悪性リンパ腫、多発性骨髄腫などが多い (Table 1)。CPMの全投与量は3gから1,100gと広範囲であるが、約3/4は100gから250gであり、平均投与量は176gであった。

投与期間は1カ月から13年で平均投与期間は4.5年であった。なお、膀胱癌発生以前に出血性膀胱炎の既往のあったものは60%であった。腫瘍の組織型では移行上皮癌が最も多く、悪性度の高いものが多かった。また非常に稀な疾患とされる膀胱線維肉腫も2例に見られた (Table 2)。また43例のうち予後の記載のある30例中14例が膀胱癌により死亡している。

自験例を含む本邦症例9例をTable 3に示したウェジナー肉芽腫症に対する治療としてのCPM投与後に発生した膀胱癌の報告は海外例、本邦含めて自験例が初めてである。ウェジナー肉芽腫症は悪性腫瘍ではないが、気道肺の壊死性肉芽腫と全身臓器の壊死性血管炎および巣状分節状糸球体腎炎を病理学的主徴とする。きわめて予後の悪い疾患であるが、最近免疫抑制剤による治療が確立されて以来予後は改善して

きている。その治療として最もよく用いられるのがCPMである。

さて、CPM投与後に発生する膀胱癌において、その因果関係に対する議論は多いが、その要点は①本当にCPMの使用に起因する膀胱癌なのか②もし、そうだとすると、発生のリスクはどのくらいなのか、と

Table 1. 原疾患 (海外症例) (N=43)

ホジキン病	9
悪性リンパ腫 (除ホジキン病)	8
多発性骨髄腫	8
リンパ肉腫	4
SLE	3
マクログロブリン血症	2
慢性リンパ性白血病	2
その他	7

SLE : Systemic lupus erythematoses

Table 2. 病理組織 (海外症例) (N=43)

移行上皮癌	32	G I	1
		G II	9
		G III	16
		G IV	3
		不明	3
扁平上皮癌	5		
線維肉腫	2		
腺癌	1		
未分化癌	1		
類上皮癌	1		
不明	1		

Table 3. 本邦症例

報告者 (報告年)	年齢	性別	原疾患	CPM 総投与量 (g)	投与期間 (年)	投与から 発症までの 期間(年)	組織	出血性 膀胱炎の 既往	予 後
1 北村ら (1978)	60	♂	MM	70	3	?	TCC GI	-	?
2 木原ら (1981)	72	♂	肺癌	160	5	5	TCC GI & III	?	術後約1年骨髄腫腎にて死亡。
3 加藤ら (1981)	54	♀	Hodgkin	18	1	1	?	+	術後3ヶ月再発なし。
4 執印ら (1983)	47	♂	MM	174	5	5	TCC GI	+	術後6ヶ月再発なし。
5 渡辺ら (1983)	68	♀	乳癌	169	4+11ヶ月	5	TCC GIII	?	術後20日汎発性腹膜炎にて死亡。
6 三馬ら (1984)	57	♂	肺癌	110	?	?	TCC GI	?	入院20日膀胱癌で死亡。
7 杉山ら (1986)	77	♂	non- Hodgkin	106	8	?	TCC GI	?	?
8 岩淵ら (1988)	73	♂	MM	99	7	9	TCC GIII	+	発生後6ヶ月膀胱癌で死亡。
9 自験例 (1989)	31	♂	Wegener	240	8	10	TCC GI	+	術後3ヶ月再発なし。

MM: Multiple Myeloma, TCC: Transitional Cell Carcinoma

いう2点である¹¹⁾。実験的には Schmähl らが CPM を経口的に長期投与されたラットには膀胱に特異的に腫瘍ができることを報告しており¹²⁾、CPM による膀胱に対する発癌性は動物実験においてはすでに証明されている。

疫学的には、Fairchild らが移行上皮癌以外の担癌患者において CPM を使用した群と、使用しなかった群を比較すると、前者に後者の約9倍の頻度で膀胱癌が発生しており、これは全米の全膀胱癌の発生と比較して実に45倍にのぼることを報告している¹³⁾。また、Baker らは慢性関節リウマチの患者238名を CPM 使用群119名、非使用群119名と分け、前者に6名の膀胱腫瘍が発生したが、後者には発生しなかったと報告している¹⁴⁾。また、最近 Pedersen-Bjergaard らは non-Hodgkin lymphoma での CPM の投与をうけた471名の患者のうち7名に膀胱癌の発生を報告しており、これはデンマークでの全膀胱癌の発生状況と比較して6.8倍の relative risk であったとしている²⁾。

Stillwell 等は CPM による治療を受けた人で膀胱癌になる頻度が1.8~2.7%であり、CPM による出血性膀胱炎を経験している人ではさらに高い5%に膀胱癌が発生すると報告している。これらの報告はヒトにおいても CPM 投与により、膀胱癌が発生している可能性を強く示唆するものである。

自験例においては、若年より CPM の投与を受けており、総投与量 240 g と多量投与を8年間にわたって受けていること、および膀胱癌発生が31歳という若年であったことより、CPM により誘発された膀胱癌であると推測される。

1980年代に入り、sodium 2-mercaptoethane sulfonate (Mesna) が CPM による膀胱癌に対して予防的に作用することが、ラットを用いた動物実験により明らかになった¹⁵⁾。Mesna は膀胱癌の発生原因とされている CPM の代謝産物(アクロレイン)と反応して、これを不活化するとされている¹⁶⁾。また、Mesna はヒトでも CPM 投与後の出血性膀胱炎の頻度を減少させることが報告されており¹⁷⁾、今後 CPM 投与時に膀胱癌発生に対し予防的に投与されることが期待される。

CPM による膀胱癌の発生が充分考えられる以上、CPM の長期投与はできるかぎり、特に良性疾患はさけるべきと思われる。しかし、投与がやむをえない場合は十分な利尿に加えて Mesna の併用が望ましいと思われる。また、CPM の長期中服中または既往のある患者に対しては膀胱癌発生を念頭において尿検、尿

細胞診に加えて定期的な膀胱鏡検査あるいは超音波検査等の注意深い検索が必要であると思われる。

結 語

ウェジナー 肉芽腫症患者で CPM 長期投与後に発生した膀胱癌の1症例を報告するとともに、若干の文献的報告を加えた。

文 献

- 1) Samura Y, Herz M and Lindner A: Urinary bladder tumors following cyclophosphamide therapy: a report of two cases with a review of the literature. *Med Pediatr Oncol* **13**: 86-91, 1985
- 2) Pedersen-Bjergaard J, Erbslöv J, et al.: Carcinoma of the urinary bladder after treatment with cyclophosphamide for non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* **318**: 1028-1032, 1988
- 3) 北村憲也, 片岡喜代徳, 藤岡秀樹, ほか: Cyclophosphamide 投与中に発生した膀胱腫瘍の1例. *臨泌* **32**: 1073-1076, 1978
- 4) 木原和徳, 武田 尚, 河合恒雄: Cyclophosphamide 誘発を疑わしめる膀胱腫瘍の1例. *癌と臨床* **27**: 761-764, 1981
- 5) 加藤良成, 松浦 健, 井口正典, ほか: エンドキサン投与により発生したと考えられる膀胱腫瘍の1例. *泌尿紀要* **27**: 1383-1387, 1981
- 6) Shuin T and Kubota Y: Cyclophosphamide-induced urinary bladder cancer. *Jpn J Clin Oncol* **13**: 75-80, 1983
- 7) 渡辺政信, 小松秀樹, 高山智之, ほか: Cyclophosphamide 投与中に膀胱腫瘍と悪性リンパ腫を併発した1例. *臨泌* **37**: 253-256, 1983
- 8) 三馬省二, 金子佳照, 岡村 清, ほか: Cyclophosphamide 投与中に発生した膀胱腫瘍の1例. *日泌尿会誌* **75**: 1192, 1984
- 9) 杉良圭作, 山本光一郎, 佐藤典治, ほか: 非ホジキンリンパ腫で発症12年後 cyclophosphamide によると思われる膀胱癌を重複した1例. *防医大誌* **11**: 72-76, 1986
- 10) 岩淵篤敬, 北条 均, 藤枝広巳, ほか: 膀胱癌を合併したサイクロフォスファミド投与歴のある多発性骨髄腫 IgG (κ) の1例. *臨床血液* **29**: 1272-1276, 1988
- 11) 窪田吉信: 制癌剤使用に起因する続発性膀胱癌. *医学のあゆみ* **151**: 188, 1989
- 12) Schmähl D and Habs M: Carcinogenic action of low-dose cyclophosphamide given orally to Sprague-Dawley rats in a lifetime experiment. *Int J Cancer* **23**: 706-712, 1979
- 13) Fairchild WV, Spence R, Solomon H, et al.: The incidence of bladder cancer after cyclophosphamide therapy. *J Urol* **122**: 163-169,

- 1979
- 14) Baker GL, Kahl LE, Zee BC, et al.: Malignancy following treatment of rheumatoid arthritis with cyclophosphamide. *Am J Med* **83**: 1-9, 1987
 - 15) Stillwell TJ and Benson RC Jr: Cyclophosphamide-induced hemorrhagic cystitis; a review of 100 patients. *Cancer* **61**: 451-457, 1988
 - 16) Habs MR and Schmähl D: Prevention of urinary bladder tumors in cyclophosphamide treated rats by additional medication with the uroprotectors sodium 2-mercaptoethane sulfonate (Mesna) and disodium 2,2'-dithiobis-ethane sulfonate (Dimesna). *Cancer* **51**: 606-609, 1983
 - 17) 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
 - 18) 平木俊吉, 大藪泰亮, 原田淳一, ほか: Ifosfamide による出血性膀胱炎に対する Mesna の予防効果. *最新医学* **38**: 1189-1191, 1983

(Received on April 26, 1990)
(Accepted on June 12, 1990)