Cyclophosphamide によると考えられる膀胱・腎盂癌の1例

国立南和歌山病院泌尿器科

稲垣 武 戎野 庄一

CYCLOPHOSPHAMIDE INDUCED URINARY BLADDER AND RENAL PELVIC TUMOR —A Case Report—

Takeshi Inagaki and Shoichi Ebisuno

Minami Wakayama National Hospital Division of Urology

We present a case of asynchronous development of transitional cell carcinoma in urinary bladder and renal pelvis after prolonged cyclophosphamide therapy. A 57-year-old woman had received 290 g cyclophosphamide for 13 years because of therapy for non-Hodgkin lymphoma. She suffered from dysuria and macrohematuria and visited our clinic. Cystoscopy, CT and MRI revealed invasive bladder tumor and total cystectomy was performed. Histological diagnosis was transitional cell carcinoma, G3<G2, pT4. Six months after the cystectomy, a follow up urography and computerized tomography showed left renal pelvic tumor. The patient underwent total nephroureterectomy, and the histological diagnosis was transitional cell carcinoma, G3, pT3. We reviewed cyclophosphamide induced urothelial carcinomas from Japanese and world literatures.

Key words: cyclophosphamide, bladder tumor, renal pelvic tumor

要旨: Cyclophosphamide (以下 CPM) を長期間投与された後に異時的に発生した膀胱・腎盂癌の1例を報告する。症例は、57歳女性、non-Hodgkin lymphoma の診断で約13年間にわたり総量約290g の CPM を投与されていた。

排尿時痛および肉眼的血尿を主訴として当科を受診した。浸潤性膀胱癌と診断し、膀胱全摘除術が施行された。組織診断は移行上皮癌、G3<G2, pT4であった。術後補助療法として Cisplatin 75mg を計3回投与し経過観察中、術後約6カ月の時点で左腰背部痛が出現した。精査の結果、左腎盂腫瘍と診断し根治手術が施行された。組織診断は TCC, G3, pT3であった。CPM により誘発された尿路上皮癌についての文献的考察をおこなった。

キーワード: Cyclophosphamide, 膀胱癌, 腎盂癌

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。今回我々は、non-Hodgkin lymphoma に対し約13年にわたり CPM を大量に投与された後に膀胱癌が発生し、膀胱全摘除術を施行したものの、その後約6カ月の時点で左腎盂にも発癌がみられ治療した症例を経験したので報告する。

本論文では、日本における CPM 誘発膀胱癌症例の集計および同薬による稀な上部尿路癌の海外報告例をあわせ報告する。

症例

患者: 57歳, 女性。

主訴: 排尿時痛, 血尿。

家族歴: 特記すべきことなし。

既往歴: 1979年, 右顔面神経麻痺, 1982年, 子宮筋腫。

現病歴: 1982年6月, 顎下リンパ節の腫脹がみられ, リンパ節生検にて non-Hodgkin lymphoma と診断された。CPM を含んだ全身化学療法の後, CPM (50~100 mg/day) の経口投与を約13年にわたり受けていた。CPM の総投与量は約290g であった。1995年10月初め頃より頻尿および排尿時痛が出現し, 慢性膀胱炎と診断され抗菌剤の投与により経過観察されていた。1996

年1月より凝血塊をとまなう肉眼的血尿が認められ、精査加療目的で入院となった。

入院時現症：体格栄養中等度。表在性リンパ節は触知せず。眼瞼結膜に軽度の貧血を認めた。

入院時検査成績：末梢血では中等度の貧血が認められたが、血液生化学的検査に異常はなかった。尿細胞診は class V であった。

膀胱鏡検査：膀胱後壁から頂部にかけて広基性乳頭状腫瘍が認められ、膀胱のほぼ全域に出血を伴う炎症所見が認められた。腫瘍部位を含めた random biopsy で得られた組織はすべて transitional cell carcinoma, grade 2~3, muscle invasion (+) であった。

画像診断：排泄性腎盂撮影では上部尿路に異常は認められなかった。骨盤部 CT 検査では膀胱壁は肥厚し伸展性が不良で、頂部付近が著明に enhance された。骨盤部 MRI においても CT と同様に膀胱壁の肥厚および壁の不整が認められた。術前臨床病期 T3 の膀胱腫瘍と診断し、膀胱全摘除術、骨盤内リンパ節郭清術および回腸導管造設術を施行した。

病理組織学的所見：膀胱は80.5g、膀胱後壁から頂部にかけて広基性乳頭状腫瘍が認められた。組織診断は、transitional cell carcinoma, grade 3>2, pT4, N0, M0 であった。

術後経過：術後経過は良好で、術後2カ月目に撮影した排泄性腎盂撮影では両側上部尿管に異常は認められなかった。術後は、補助化学療法として Cisplatin 75 mg を計3回投与し経過観察を行った。術後約6カ月目に左の腰背部痛が出現し、排泄性腎盂撮影を施行したところ、左上腎杯に陰影欠損像が認められた。この時に施行した尿細胞診は陰性であった。腹部 CT および MRI において左腎にびまん性充実性腫瘍の存在が示唆されたが(図1)、あまりに速い病変の進行のため確定診断が得られなかったため、超音波ガイド下に左腎の腫瘍部の経皮的針生検を施行した。

組織診断は transitional cell carcinoma, grade 3 であった(図2)。膀胱癌の発生と同様に CPM の長期投与による左腎盂癌の発生と診断され、左腎尿管全摘除術が施行された。

腫瘍は左腎盂腎杯のほぼ全域を占拠しており、腎実質への直接浸潤が認められた(図3)。

組織診断は transitional cell carcinoma, grade 3, pT3, INF β , v (+) であった。術後化学療法は施行せず経過観察中であるが、術後6カ月現在、腫瘍の再発転移はみられていない。

図1 腹部造影 CT 像：左腎は内部不均一、びまん性に造影された。

図2 経皮的左腎生検所見：Transitional cell carcinoma, grade 3であった。

図3 左腎摘出標本肉眼的所見：腫瘍組織は腎盂腎杯のほぼ全域を占拠しており、一部に腎実質への直接浸潤が認められた。

考 察

CPM は投与されると肝臓で代謝され、phosphoramide mustard と acrolein となる¹⁾。現在ではその代謝産物である acrolein が出血性膀胱炎や膀胱癌を誘発すると考えられている²⁾³⁾。CPM 投与後に発生した膀胱癌は1971年に Worth らにより報告されて以

来⁴⁾、欧米では最近 Fernandes らが自験例12例を報告し⁵⁾、現在まで少なくとも78例の報告がみられるとしている。本邦においては乏しが9例を集計しており⁶⁾、その後の2例と自験例をあわせた12例を集計し表1に示した⁷⁾⁸⁾。CPM に誘発された膀胱癌の治療に関しては、本邦12例では経尿道的手術や膀胱全摘除術などが混在しており、その予後に関しても一定の傾向は認められていない。しかし、近年の報告では CPM による膀胱癌の予後は悪く、当初より膀胱全摘除術などの根治的な治療が予後を改善するであろうとする論文がみられる⁵⁾。

自験例は、膀胱癌術後約6カ月の時点で左腎盂癌の

発生が認められた。CPM 投与後に上部尿路に腫瘍が発生した症例は少なく、我々が調べ得た限り、本邦では自験例が第1例目であり、海外でも現在まで8例にすぎない。上部尿路に CPM 誘発癌の発生が少ない真の理由は不明であるが、尿を貯留している膀胱と、常に尿流のある上部尿路とでは CPM の暴露の程度が異なることがその一因であると考えられる。しかし、一般的に全尿路腫瘍に占める腎盂腫瘍の割合は約5%と少なく、尿管腫瘍はさらに低頻度であるといわれており⁹⁾、本症例を加えた9例の上部尿路腫瘍の報告症例数は、前述の如く海外での CPM 誘発膀胱癌症例数78例に対し、決して少なくはないと考えられる。

表1 CPM 誘発膀胱癌の本邦報告例

	報告者	報告年	年齢	性別	原疾患	総投与量 (g.)	投与期間 (y.)	病理組織	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	1y.他因死
3	加藤ら	1981	54	F	Hodikin	18	1	不明	TUR-Bt	3m.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	6m.他因死
5	渡辺ら	1983	68	F	乳癌	169	5	TCC, G3	膀胱全摘	1m.他因死
6	三馬ら	1984	57	M	肺癌	110	6	TCC, G1	TUR-Bt	1m.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	6m.癌死
9	芝ら	1989	31	M	Wegener 肉芽腫	240	8	TCC, G1	TUR-Bt	3m.癌なし生存
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	自験例	1996	57	F	non-Hodgkin	290	13	TCC, G3	膀胱全摘	6m.d 上部尿路再発

表2 CPM 誘発上部尿路腫瘍の海外報告例

Case	Author (year)	Age	Sex	Original Disease	Total Dose (g.)	Duration	Pathological Doag.	Tumor Location	Prognosis	Ref. No.
1	McDougal (1981)	47	F	Cerebral vasculitis	182	5yrs	SCC*	Rt. pelvis	2mos death	10
2	Fuchs (1981)	56	M	Lymphocytic lymphoma	150	9yrs	TCC	Lt. pelvis	8ws death	11
3	Fuchs (1981)	52	M	Reticular cell sarcoma	275	6yrs	TCC	(?)pelvis	2mos death	11
4	Schiff (1982)	81	F	Interstitial pneumonia	230	16mos	TCC	Lt. pelvis	3mos death	12
5	Brenner (1987)	68	F	Non-Hodgkin's lymphoma	60	5yrs	TCC	Lt. pelvis & ureter	5mos death	13
6	Shetty (1987)	61	F	Bil. ovarian cancer	116	4yrs	TCC	Rt. pelvis	not described	16
7	Cannon (1991)	43	M	Hodgkin's lymphoma	146	4yrs	TCC**	Rt. pelvis	not described	1
8	Levine (1992)	20	M	Malignanthemangiopericytoma	29	20mos	TCC	Rt. pelvis	4mos alive	15
9	Presented Case	57	F	Non-Hodgkin's lymphoma	290	13yrs	TCC	Lt. pelvis	6mos alive	

(*Mixed with transitional cell carcinoma, **not invasive carcinoma)

CPMによる上部尿路腫瘍の9例は表2に記載した^{11)10)~15)}。CPMにより誘発された上部尿路腫瘍症例は、McDougal¹⁰⁾およびFuchs¹¹⁾らが3例のCPMによる上部尿路腫瘍を報告している。CPMの総投与量の平均は約165gであり本邦の膀胱癌発生に比べ若干多い傾向がみられている。

通常の尿路上皮癌とCPM誘発尿路上皮癌の組織学的な差は認められないことから、個々の症例においてCPMと尿路上皮癌発生との因果関係を直接的に証明することは困難である。しかしながら疫学的には、非泌尿器科系腫瘍症例のためにCPMを使用した群では非使用群に比べ9倍膀胱癌の発生頻度が高く、さらに全米の全膀胱癌の発生頻度と比較すると45倍であるとの報告がみられる¹⁶⁾。Travisらは、CPMの総投与量に注目し、CPM誘発膀胱癌の発生はCPMの総投与量に依存すると報告し¹⁷⁾、さらにTalar-Williamsらは、CPMの投与期間と密接な関係があり、10年以上で5%、15年で16%の膀胱癌の発生頻度があると報告している¹⁸⁾。以上のような報告から、長期間、大量のCPMが投与されている患者に尿路上皮癌の発生がみられたときには、CPMに誘発されたものとするのが妥当であろう。

種々の疾患のために、長期間かつ大量のCPMの投与を余儀なくされる患者においては継続的かつ定期的な尿検査、尿細胞診、膀胱鏡検査および排泄性腎盂撮影が必須不可欠である。

文 献

- 1) Cannon, J., Linke, C.A. and Cos, L.R.: Cyclophosphamide-associated carcinoma of urothelium: Modalities for prevention. *Urology*, **38**, 413—413, 1991.
- 2) Cox, P.J.: Cyclophosphamide cystitis-identification of acrolein as the causative agent. *Biochem. Pharmacol.*, **28**, 2045—2049, 1979.
- 3) Cohen, S.M., Garland, E.M., St. John, M., Okamura, T. and Smith, R.A.: Acrolein initiates rat urinary bladder carcinogenesis. *Cancer Res.*, **52**, 3577—3581, 1992.
- 4) Worth, P.H.L.: Cyclophosphamide and the bladder, Letter to the editor. *Brit. Med. J.*, **3**, 182, 1971.
- 5) Fernandes, E.T., Manivel, C.M., Reddy, P.K. and Ercole, C.J.: Cyclophosphamide associated bladder cancer—a highly aggressive disease: Analysis of 12 cases. *J. Urol.*, **156**, 1931—1933, 1996.
- 6) 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, 窪田吉伸, 穂坂正彦: 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.

- 7) 高井和江, 真田雅好, 渋谷宏行: 悪性関節リウマチ, 膀胱癌を合併した脾原発悪性リンパ腫の1例. *臨床血液*, **34**, 79—83, 1993.
- 8) 吉本幸治, 久持顕子, 緒方秀章, 井出達也, 南野隆一, 藤田三丈, 窪山信一, 佐々木英, 豊永 純, 谷川久一, 島田明彦, 山下拓郎, 野田進士, 中島 裕: 甲状腺・胃・小腸・胆嚢に病変を認め経過中膀胱癌を合併した悪性リンパ腫の1例. *臨床血液*, **35**, 300—303, 1994.
- 9) Fraley, E.E., Lange, P.H. and Hakala, T.: Recent studies on the immunology and virology of human urothelial tumors. *Urol. Clin. North. Am.*, **3**, 31—51, 1976.
- 10) McDougal, W.S., Cramer, S.F. and Miller, R.: Invasive carcinoma of the renal pelvis following cyclophosphamide therapy for non-malignant disease. *Cancer*, **48**, 691—695, 1981.
- 11) Fuchs, E.F., Kay, R., Poole, R., Barry, J.M. and Pearse, H.D.: Uroepithelial carcinoma in association with cyclophosphamide ingestion. *J. Urol.*, **126**, 544—545, 1981.
- 12) Schiff, H.I., Finkel, M. and Schapria, H.E.: Transitional cell carcinoma of the ureter associated with cyclophosphamide therapy for benign disease: a case report. *J. Urol.*, **128**, 1023—1024, 1982.
- 13) Brenner, D.W. and Schellhammer, P.F.: Upper tract urothelial malignancy after cyclophosphamide therapy: a case report and literature review. *J. Urol.*, **137**, 1226—1227, 1987.
- 14) Shetty, S.D. and Tabacqchali, M.A.: Cyclophosphamide and ureteric carcinoma. *Br. J. Urol.*, **60**, 274, 1987.
- 15) Levine, E.: Transitional cell carcinoma of the renal pelvis associated with cyclophosphamide therapy. *Am. J. Roentgenol.*, **159**, 1027—1028, 1992.
- 16) Fairchild, W.V., Spence, C.R., Solomon, H.D. and Gangai, M.P.: The incidence of bladder cancer after cyclophosphamide therapy. *J. Urol.*, **122**, 163—164, 1979.
- 17) Travis, L.B., Curtis, R.E., Glimelius, B., Holloway, E.J., Van, Leeuwen, F.E., Lynch, C.F., Hagenbeek, A., Stovall, M., Banks, P.M., Adami, J., Gospodarowicz, M.K., Wacholder, S., Inskip, P.D., Tucker, M.A. and Boice, J.D.: Bladder and kidney cancer following cyclophosphamide therapy for non-Hodgkin's lymphoma. *J. Natl. Cancer Inst.*, **87**, 524—530, 1995.
- 18) Talar-Williams, C., Hijazi, Y.M., Walther, M. M., Linehan, W.M., Hallahan, C.W., Lubensky, I., Kerr, G.S., Hoffman, G.S., Fauci, A.S. and Sneller, M.C.: Cyclophosphamide-induced cystitis and bladder cancer in patients with Wegener granulomatosis. *Ann. Intern. Med.*, **124**, 477—484, 1996.

(1997年3月31日受付, 1998年1月5日受理)