

アルキル化剤による泌尿器系の副作用およびその対策

生長会府中病院 薬剤部 小泉 祐一

アルキル化剤とは？

抗がん剤の一種である。DNA 塩基と共有結合できるアルキル基部位を複数持ち、2 本の DNA 鎖を結びつける（鎖間クロスリンク）ことにより DNA の複製を妨げる。DNA の塩基、特にグアニンは求核性があり、一般的に求核置換反応で DNA 塩基とアルキル基が共有結合する。臨床的には白血病、悪性リンパ腫、肉腫などをはじめ各種のがん治療に用いられる。代表的な薬剤としてシクロホスファミド、イホスファミドなどがある。

シクロホスファミド

本剤は世界中で最も広く用いられているアルキル化剤であり、肝で代謝され活性代謝物 4-hydroxycyclophosphamide を産生することにより抗腫瘍効果を示す。主にリンパ系の細胞に働き、免疫抑制剤として使われると同時にリンパ系腫瘍に効果を示す。抗がんスペクトラムはかなり広いが、抗がん作用は比較的弱い。したがって寛解導入には単独で用いることは少なく、他薬と併用して用いられる¹⁾。

シクロホスファミドは尿中未変化体排泄率は 5～25%、たんぱく結合率が 20%で、分布容積も小さいため透析で除去される。透析患者での 1 回投与量は 75%に減量する²⁾。

イホスファミド

本剤はシクロホスファミドの類似化合物で、肝臓で水酸化され代謝物にもアルキル化剤としての活性を有する。尿中には未変化体として 12～61%が排泄されるが、投与量の増加とともに未変化体排泄率は上昇する。クレアチンクリアランス 30mL/min の患者では 70%に減量するよう勧められている²⁾。

腎障害³⁾

シクロホスファミドおよびイホスファミドの腎毒性は可逆性であると考えられている。イホスファミドは 2～5 g/m²の大量投与をした場合、急性尿細管障害を引き起こす。臨床症状は、尿細管障害に伴う尿糖、尿細管性アシドーシス、低カリウム血症、たんぱく尿、低リン酸血症、尿量増加を伴う尿崩症および近位尿細管でのアミノ酸などの再吸収障害によるファンコニー症候群、Cr の上昇がみられる。イホスファミドによって引き起こされる腎障害は時に致死的となりうる。

シクロホスファミドはイホスファミドと構造および抗腫瘍作用が似ているにもかかわらず、腎毒性の強さには大きな差がみられ、腎毒性は比較的弱い。シクロホスファミドは 50mg/kg と大量投与した場合、尿細管を特異的に傷害する。臨床症状としては抗利尿ホルモン異常分泌症候群に伴う希釈性低 Na 血症、尿量低下、体重増加がみられる。

腫瘍崩壊症候群³⁾

腫瘍崩壊症候群は抗がん剤によって大量の腫瘍細胞が壊死した際に起こる。バーキットリンパ腫、未分化なリンパ腫、急性芽球性白血病の治療で起きやすく、しばしばアルキル化剤がその治療に用いられる。臨床症状としては高カリウム血症、高リン血症、低カルシウム血症、高尿酸血症といった電解質代謝異常に伴う不整脈、筋けいれんおよびテタニーを呈する。重篤な症例では血液透析を必要とする。腎機能低下と高尿酸血症の存在が本症候群のリスクファクターとなる。予防としては輸液や利尿薬による十分な尿量確保（100mL/hr）と尿のアルカリ化（pH>7.0）が重要である。

出血性膀胱炎

薬剤性出血性膀胱炎の原因薬剤及びその代謝産物は腎から尿中に排泄されるため、尿中に濃縮されたこれらの物質と膀胱上皮は直接に長時間接することになり、それらの毒性を受けやすいとされている⁴⁾。

特にアルキル化剤であるシクロホスファミド、イホスファミド、ブスルファンによるものが高頻度で重篤なものが多。

発生機序

アルキル化剤のシクロホスファミドやイホスファミドは、肝で代謝されその活性代謝産物であるアクロレインが腎から尿中に排泄され、それが直接的に尿路上皮細胞を障害する。尿中に排泄されたアクロレインは尿路上皮細胞に取り込まれ、細胞質内で活性酸素物質を誘導し核内に取り込まれ、それがDNAを損傷して尿路上皮細胞を障害するとされている⁵⁾。また、イホスファミドはシクロホスファミドよりも出血性膀胱炎の頻度が高いとされ、それはイホスファミドの代謝物クロロアセトアルデヒドも尿路上皮細胞を障害するためと考えられている。さらにクロロアセトアルデヒドは急性、慢性に、腎毒性があり、糸球体や尿細管にも障害を及ぼす⁶⁾。

出血性膀胱炎の予防方法について

点滴による利尿

時間 250 mL 以上の生理食塩水の点滴とフロセミド投与による時間 150 mL 以上の利尿を高用量のシクロホスファミドの化学療法で 100 例に行った報告がある⁷⁾。その結果、出血は 7 %に生じたが、重篤なのは 2 例だけであった。メスナよりコストも安く有用と考えらえる。

メスナ (Mesna)

メスナはシクロホスファミド、イホスファミドを投与される患者には有用な薬である⁸⁾。静脈から投与後メスナは酸化され血清中で安定したジスルフィドになって尿中でアクロレインと結合し不活性なチオエーテルになり排泄される。シクロホスファミドやイホスファミドの血中半減期は 6~7 時間であるが、メスナの血中半減期は 90 分であるため、メスナが化学療法中膀胱に存在するように投与しなければならない。

重篤な出血に進行しないように予防する上で重要な点は、膀胱炎症状に対する注意深い観察である。高用量のシクロホスファミドやイホスファミドを投与された患者は少なくとも一日 2 L の飲水が励行される。寝る前まで飲水をし、夜間も一度は膀胱を空虚にするために排尿するべきである。ただし、膀胱刺激症状だけでシクロホスファミドの治療を中止する必要はない。

- 1) 平田純生, 加藤禎一, 金昌雄, 田中一彦 : 透析と薬物療法 投与設計へのアプローチ 完 各論 (5) 抗がん剤, 月刊薬事, Vol.41 No.4 Page.721-734 .1999
- 2) 平岡敬介, 高光義博 : 腎不全における悪性腫瘍 VIII 透析患者に対する抗がん剤使用法, 臨床透析, Vol.17 No.6 Page.695-700 .2001
- 3) 宮崎雅之, 梅村雅之, 鍋島俊隆, 安藤雄一 : クスリによる肝・腎障害 治療薬別にみた薬物性肝・腎障害の特徴 抗がん剤による腎障害, 薬局, Vol.58 No.2 Page.92-96 .2007
- 4) deVries, C. R., Freiha, F. S.: Hemorrhagic cystitis: a review. J Urol, 143: 1, 1990
- 5) Korkmaz, A., Topal, T., Oter, S.: Pathophysiological aspects of cyclophosphamide and ifosfamide induced hemorrhagic cystitis; implication of reactive oxygen and nitrogen species as well as PARP activation. Cell Biol Toxicol, 23: 303, 2007
- 6) Skinner, R., Sharkey, I. M., Pearson, A. D. et al.: Ifosfamide, mesna, and nephrotoxicity in children. J Clin Oncol, 11: 173, 1993
- 7) Ballen, K. K., Becker, P., Levebvre, K. et al.: Safety and cost of hyperhydration for the prevention of hemorrhagic cystitis in bone marrow transplant recipients. Oncology, 57: 287, 1999
- 8) Andriole, G. L., Sandlund, J. T., Miser, J. S. et al.: The efficacy of mesna (2-mercaptoethane sodium sulfonate) as a uroprotectant in patients with hemorrhagic cystitis receiving further oxazaphosphorine chemotherapy. J Clin Oncol, 5: 799, 1987