

GN 療法が奏功した両側尿管癌術後透析患者の 1 例

杉田 佳子¹, 平井 祥司¹, 石川 弥¹丸 典夫¹, 清水 健史², 横田 眞二²西 盛宏³, 岩村 正嗣³, 馬場 志郎³¹相模台病院泌尿器科, ²同腎臓内科, ³北里大学医学部泌尿器科学SUCCESSFUL GEMCITABINE-NEDAPLATIN THERAPY IN A HEMODIALYSIS
PATIENT WITH URETERAL CARCINOMA AFTER
BILATERAL NEPHROURETERECTOMYYoshiko SUGITA¹, Shoji HIRAI¹, Wataru ISHAWA¹,Norio MARU¹, Takeshi SHIMIZU², Shinji YOKOTA²,Morihiro NISHI³, Masatsugu IWAMURA³ and Shiro BABA³¹The Department of Urology, Sagamidai Hospital²The Department of nephrology, Sagamidai Hospital³The Department of Urology, Kitasato University School of Medicine

A 79-year-old male, who received hemodialysis due to bilateral nephroureterectomy and cysto-prostate-urethrectomy. Five months later, an enlarged lymph node was found in the left of inguinal area. Abdominal computed tomography revealed a low density mass from the para-aortic lymph node to the left of inguinal area, suggesting lymph node metastasis of ureteral carcinoma. After 3 cycles of gemcitabine-nedaplatin therapy, the size of lymph node metastasis decreased. This is a report of successful treatment of ureteral carcinoma with hemodialysis.

(Hinyokika Kiyo 58 : 159-163, 2012)

Key words : GN therapy, Hemodialysis

緒 言

尿路悪性腫瘍に対する化学療法の 1 つに gemcitabine (以下 G) と nedaplatin (以下 N) の併用療法がある。今回われわれは、両側尿管癌術後に透析導入となり術後再発を来した症例に対し GN 療法を施行し奏功した 1 例を経験したので報告する。

症 例

症例 : 79歳, 男性

主訴 : 左鼠径部リンパ節腫大

既往歴, 家族歴 : 特記すべきことなし

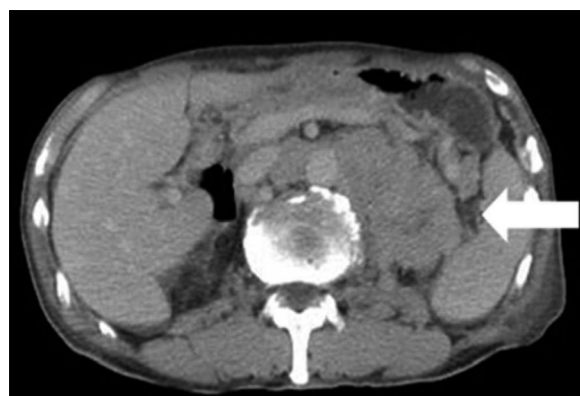
現病歴 : 繰り返す膀胱腫瘍に対し 1998 年より経尿道的膀胱腫瘍切除術, テラルピシン膀胱注入療法, BCG 膀胱注入療法を施行した。その後の尿細胞診で class V を認めたため, 2006 年 12 月逆行性腎盂尿管造影検査, 膀胱粘膜および前立腺部尿道生検を施行した。逆行性腎盂尿管造影検査で明らかな欠損像は認められなかったが尿管尿細胞診で右側のみから class V を認めたため右尿管癌と診断した。また膀胱粘膜および前立腺部尿道生検にて ureteral carcinoma と診断されたため, 翌年 2 月腹腔鏡下右腎尿管全摘除術, 膀胱前立腺尿道全摘除術, 両側閉鎖リンパ節郭清および左

尿管皮膚瘻造設術を施行した。術後の病理組織学的検査で右腎尿管に腫瘍は認められず pT0N0 と診断されたが, 膀胱と前立腺より grade 3, pTXN0 の urothelial carcinoma が認められ, さらに前立腺からは adenocarcinoma (Gleason score 2+2=4) も認められた。以後外来にて経過観察となるも 2008 年 12 月肉眼的血尿が出現し尿細胞診を施行したところ class V であったため翌年 2 月逆行性腎盂尿管造影検査を施行したところ左上部尿管に欠損像を認め, 同部位の尿細胞診より class V を認めたため左尿管癌と診断した。同年 4 月左腎尿管全摘除術および左総腸骨リンパ節郭清を施行した。術後の病理組織学的検査で urothelial carcinoma, grade 3, pT3N0 と診断された。術後より血液透析導入となり外来にて経過観察となった。同年 9 月, 左鼠径部リンパ節腫大を主訴に当科外来受診となった。

検査所見 : 慢性腎不全に伴う軽度貧血, 腎機能障害以外に有意な所見は認められなかった。

画像所見 : CT 検査では腹部大動脈周囲～左鼠径部にかけて遅延相でやや造影効果を示す腫瘤を認めた (Fig. 1)。

入院後経過 : 上記画像所見より, 尿管癌の腹部大動脈周囲リンパ節および左鼠径部リンパ節転移と診断



A

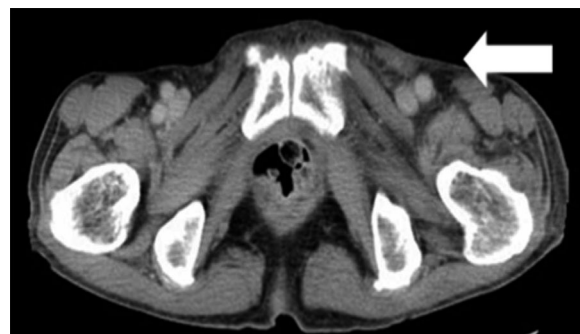


B

Fig. 1. Before GN therapy, enhanced computed tomography revealed from the para-aortic lymph node to the left of inguinal area with a little enhancement in delayed phase.



A



B

Fig. 2. After 3 cycles of GN therapy, enhanced computed tomography didn't revealed the lymph node.

し、2010年1月からGN療法を開始し以後28日間隔で3コース施行した。Gemcitabine は day 1, 8, 15 に $650 \text{ mg} / (\text{m}^2)^{1)}$, nedaplatin は day 2 に $50 \text{ mg} / (\text{body})^{2)}$ 使用し gemcitabine 投与24時間以内³⁾, nedaplatin 投与30分後²⁾に血液透析(透析時間4時間, 血液流量 170 ml/min)を施行した。GN療法による副作用は grade 2 程度の好中球および血小板減少を認めるのみで肝腎機能障害や悪心, 嘔吐などの消化器症状は認められなかった。効果判定は RECIST ガイドラインを用いて行った。2コース終了後に行ったCT検査で腹部大動脈周囲リンパ節の縮小率は69.3%, 左鼠径部リンパ節の縮小率は71.9%と両リンパ節は著明に縮小を認めた。さらに3コース終了後のCT検査で腹部大動脈周囲リンパ節, 左鼠径部リンパ節ともに短径が10 mm 以下であったためCRと判定した(Fig. 2)。

その後退院し定期通院と維持透析を行っていたが, 3カ月後右腋窩リンパ節転移を認めたため gemcitabine ($650 \text{ mg} / (\text{m}^2)^{1)}$)の単回投与を2コース施行するも右腋窩リンパ節への感染および病勢の悪化により2010年9月癌死した。

考 察

進行性尿路上皮癌に対する化学療法のレジメンとして1980年代から1990年代はM-VAC療法(methotrexate, vinblastine, adriamycin, cisplatin)が標準的的化学療法として推奨されてきた⁴⁾。しかし1990年代になりM-VAC療法と同様の治療効果を示し, 好中球減少や口内炎, 脱毛といった有害事象がM-VAC療法と比較し軽度であるgemcitabineとcisplatinを併用するGC療法も行われるようになった^{5,6)}。現在, 欧米では転移を有する症例または手術不能な進行性尿路上皮癌に対しGC療法は第一推奨とされており^{4,7)}, 日本でもgemcitabineが保険適応となり第一選択となりつつある。

化学療法のレジメンは腎機能に影響される場合が多いが尿路上皮癌では化学療法施行前にすでに腎機能障害を伴っている場合や, 根治的手術により腎不全となり透析導入となっている場合も少なくない。よって腎機能低下症例に対する化学療法のレジメンを選択する際に悩むことが多い。特に血液透析中の症例に対する抗癌剤の薬物動態に関する報告例は少なく, 検索しえた限りでは進行性尿路上皮癌に対し化学療法を施行し奏功した症例は自験例を含め本邦では11例のみであった⁸⁻¹⁴⁾。

Gemcitabine は血中でdFdU (2', 2'-difluorodeoxyuridine)とdFdCDP (difluorodeoxycytidine diphosphate)に分解されdFdCDPが抗腫瘍作用を発揮しdFdUは腎機能に影響されことなく腎より体外に排出される¹⁵⁻¹⁸⁾。またgemcitabineの半減期, AUC, 最高血中

Table 1. The summary of chemotherapy in hemodialysis patients with advanced urothelial carcinoma in Japanese reports

No.	発表者	報告年	年齢	性別	病名	病期	組織型	転移の有無	透析歴	使用薬剤	投与間隔	副作用	効果判定
1	柳川ら ⁸⁾	1990	41	M	Bladder tumor	不明	UC	Y (骨)	導入と同時に	M (15 mg/m ²) V (3 mg/m ²) A (30 mg/m ²) C (56 mg/m ²)	C投与 1 H 後 M投与 4 H 後 HD	口内炎 (G2) WBC 減少 (G3) Pit 減少 (G3)	PR
2	柳川ら ⁸⁾	1990	56	M	Pelvic tumor (bil)	不明	UC	Y (肺)	1 Y	M (15 mg/m ²) V (3 mg/m ²) A (30 mg/m ²) C (56 mg/m ²)	C投与 1 H 後 M投与 4 H 後 HD	口内炎 (G2) WBC 減少 (G3) Pit 減少 (G3)	PR
3	徳永ら ⁹⁾	2000	54	M	Pelvic tumor (Rt)	不明	不明	N	1 Y	M (12 mg/m ²) V (2 mg/m ²) A (18 mg/m ²) C (30: 50 mg/m ²)	C投与 2 H 後 HD	吐気, 口内炎 WBC 減少 (G3) Pit 減少 (G3)	CR
4	張本ら ¹⁰⁾	2007	56	M	Pelvic tumor (Lt) + bladder tumor	pT3N0M1	UC, G3	Y (肺, 肝, リンパ)	2 Y 2 M	G (1,200 mg/body) Docetaxel (80 mg/body)	不明	不明	PR
5	Masunori ら ¹¹⁾	2008	56	M	Bladder tumor	pT3bN2M1	UC, G3	Y (肺, 肝, リンパ)	12 Y	G (1,000 mg/m ²)	非透析日	fever (G1 以下)	SD
6	Masunori ら ¹¹⁾	2008	52	M	Pelvic tumor (Rt)	pT3NxM1	不明	Y (肺, 肝, 骨, リンパ)	2 Y	G (1,000 mg/m ²)	非透析日	fever (G1 以下)	SD
7	高山ら ¹²⁾	2009	73	F	Bladder tumor	不明	不明	Y (肺)	23 Y	G + C	不明	WBC 減少 (G3)	PR
8	鈴木ら ¹³⁾	2010	70	M	Pelvic tumor (Rt)	pT3bN2M1	UC, G3	Y (肺, リンパ)	2 M	G (500 mg/m ²)	不明	好中球減少 (G3)	PR
9	新井ら ¹⁴⁾	2010	63	M	Bladder tumor	不明	不明	Y (肺)	2 Y 9 M	G (1,000 mg/m ²) C (70 mg/m ²)	G投与 6 H C投与直後 HD	fever, 骨髄抑制	PR
10	新井ら ¹⁴⁾	2010	64	M	Pelvic tumor (Lt)	不明	不明	N	導入と同時に	G (1,000 mg/m ²) C (70 mg/m ²)	G投与 6 H C投与直後 HD	fever, 骨髄抑制	不明
11	自験例	2011	79	M	Pelvic tumor (bil) + Bladder tumor + prostate cancer		UC, G3	Y (リンパ)	9 M	G (50 mg/m ²) N (50 mg/body)		fever (G1) 骨髄抑制 (G1? G2)	PR

濃度などの薬物動態においても腎機能に影響されない¹⁹⁻²²⁾。副作用に関しては dFdU の曝露時間と比例関係にはないとの報告がある¹⁵⁻¹⁸⁾一方で透析歴が長いと副作用が強く出やすいとの報告もある²³⁾。しかし腎機能低下例に対し gemcitabine は比較的安全に使用できかつ抗腫瘍効果も他のレジメンと比較し十分得ることができると思われる。

Cisplatin に代表される白金製剤は血中蛋白と結合するものとし、ないものに分かれ後者が腫瘍細胞に作用し抗腫瘍作用を発揮する⁸⁾。これにより血中の白金製剤の濃度が減少する現象を α 相、血中蛋白と結合したものが腎より体外に排出されることにより血中の白金製剤の濃度が減少することを β 相といい、 β 相が遅延すると副作用が生じやすくなる⁸⁾。近年開発された nedaplatin は cisplatin と同等の抗腫瘍作用を有し cisplatin より副作用の発生頻度が低い白金製剤とされている。西岡らは cisplatin では β 相が遅延するため nedaplatin と比較し副作用が出やすいと報告している²⁾。また、nedaplatin は透析により速やかに体外に排出される²⁾ため腎機能低下例だけでなく透析施行例においても安全に投与できると考えられる。

Pini ら¹⁾は gemcitabine (650 mg/m²) 投与後5.5時間で血液透析を行った場合の除去率は46%と報告しており、Alexander ら³⁾は gemcitabine (1,000 mg/m²) 投与後24時間で血液透析を行った場合の除去率は50%であったと報告している。両者とも、最大限の効果を発揮しかつ gemcitabine による副作用を最小限にするためには投与後6～12時間で血液透析を行うことを推奨している^{1,3)}。西岡ら²⁾は nedaplatin (50 mg/body) 投与30分後に血液透析を行ったところ時間経過とともに nedaplatin の血中濃度は減少したと報告している。岩崎ら²³⁾は nedaplatin (47～40 mg/m²) 投与3時間後に血液透析を行った場合の血中濃度について、透析中は急激に減少し、透析終了後も緩徐ではあるが減少したと報告している。また、透析での除去率は60.4%であったと報告しており²³⁾、腎機能正常者の24時間尿中排出率の50%を超えているため nedaplatin は透析患者においてコントロールしやすい薬剤であると言える²³⁾。

以上を考慮し自験例では gemcitabine (650 mg/m²) と nedaplatin (50 mg/body) の併用療法 (GN 療法) を選択し、それぞれ投与後24時間以内、30分後に血液透析を行った。結果、他のレジメンと比較し自験例では grade 2 程度の骨髄抑制を認めるのみでその他の重篤な副作用もなく、また画像所見上腹部大動脈周囲～左鼠径部に認められていたリンパ節腫大も著明に縮小していることから GN 療法による抗腫瘍効果は十分であったと思われる。投与量や投与後の透析に関しては現在明確な基準がないため、本邦報告例においても使

用薬剤やそれらの用量、投与後の透析に関しては様々であった。

今後、腎機能低下例や透析施行例に対し安全に投与できかつ効果も十分に期待できるレジメンの作成には、症例の蓄積による、さらなる臨床像の解明が望まれる。また、gemcitabine や nedaplatin は腎機能低下例や透析施行例に対し比較的安全に使用できかつ抗腫瘍効果も他のレジメンに劣らないと考えられたため進行性尿路上皮癌に対し化学療法を行う際のレジメンとして GN 療法を選択することは一考に値すると思われる。

結 語

両側尿管癌術後に透析導入となり術後再発に対し化学療法を施行し奏功した1例を経験した。

本論文の要旨は第43回日本泌尿器科学会神奈川地方会において発表した。

文 献

- 1) Pini TM, Rothenberg ML and Nicol S, et al.: Pharmacokinetics of gemcitabine in a patient with renal failure on hemodialysis. *Proc-Am Soc Clin Oncol* **22**: 157, 2003
- 2) 西岡安弘, 北田 修, 目黒登記, ほか: 人工透析患者に合併した肺小細胞癌に化学療法を施行し CR を得た1症例. *癌と化療* **26**: 527-530, 1999
- 3) Kiani A, Kobne CH, Franz T, et al.: Pharmacokinetics of gemcitabine in a patient with end-stage renal disease: effective clearance of its main metabolite by standard hemodialysis treatment. *Cancer Chemother Pharmacol* **51**: 266-270, 2003
- 4) Sternberg CN, Donat SM, Bellmunt J, et al.: Chemotherapy for bladder cancer: treatment guidelines for neoadjuvant chemotherapy, bladder preservation, adjuvant chemotherapy, and metastatic cancer. *Urology* **69**: 62-79, 2007
- 5) Von der Maase H, Hansen SW, Roberts JT, et al.: Gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in advanced or metastatic bladder cancer: results of a large, randomized, multinational, multicenter, phase III study. *J Clin Oncol* **18**: 3068-3077, 2000
- 6) Von der Maase H, Sengelov L, Roberts JT, et al.: Long-term survival results of a randomized trial comparing gemcitabine plus cisplatin, with methotrexate, vinblastine, doxorubicin, plus cisplatin in patients with bladder cancer. *J Clin Oncol* **23**: 4602-4608, 2005
- 7) National Comprehensive Cancer Network: NCCN Clinical Practice Guidelines version 1. 2011 Bladder Cancer, 2010
- 8) 柳川 眞, 日置琢一, 金原弘幸, ほか: 腎機能低下を伴った尿路性器悪性腫瘍患者における化学療法; hemodialysis と direct hemoperfusion の併用に

- よる CDDP および MTX の除去効果について. 腎と透析 **28**: 143-148, 1990
- 9) 徳永 仁, 菊川浩明, 西 一彦, ほか: 慢性腎不全を伴った尿路上皮腫瘍に対する血液透析併用 M-VAC 療法時の薬物体内動態. 癌と化療 **27**: 2079-2085, 2000
- 10) 張本幸司, 町田裕一, 榊田周佳, ほか: 血液透析患者に対して gemcitabine/docetaxel 併用療法が著効した転移性尿路上皮癌の 1 例. 日泌尿会誌: 第 72 回東部総会, P-165, 2007
- 11) Masumori N, Kunishima Y, Hirobe M, et al.: Measurement of plasma concentration of gemcitabine and its metabolite dFdU in hemodialysis patients with advanced urothelial cancer. Jpn J Clin Oncol **38**: 182-185, 2008
- 12) 高山達也, 京野陽子, 加藤大貴, ほか: 日本透析医学会: 第 54 回総会, P-4-126, 2009
- 13) 鈴木啓子, 近藤恒徳, 田中好子, ほか: 腎盂癌術後リンパ節転移再発・肺転移に対し gemcitabine 投与が奏効している透析患者の 1 例. 日透析医誌 **43**: 726, 2010
- 14) 新井隆司, 川村直樹, 服部智任, ほか: 血液透析患者に GC 療法を施行した 2 例. 泌尿器外科 **23**: 485, 2010
- 15) Venook AP, Egorin MJ, Rosner GL, et al.: Phase I and pharmacokinetics trial of gemcitabine in patients with hepatic or renal dysfunction: cancer and leukemia group B 9565. J Clin Oncol **18**: 2780-2787, 2000
- 16) Kiani A, Kohne CH, Franz T, et al.: Pharmacokinetics of gemcitabine in a patient with end-stage renal disease: effective clearance of its main metabolite by standard hemodialysis treatment. Cancer Chemother Pharmacol **51**: 266-270, 2003
- 17) Pini TM, Rothenberg ML, Nicol S, et al.: Pharmacokinetics of gemcitabine in a patient with renal failure on hemodialysis. Proc Am Soc Clin Oncol **22**: 630, 2003
- 18) Delaloge S, Llombart A, Di Palma M, et al.: Gemcitabine in patients with solid tumors and renal impairment: a pharmacokinetic phase I study. Am J Clin Oncol **27**: 289-293, 2004
- 19) Abbruzzese IL, Grunewald R, Weeks EA, et al.: A phase I clinical, plasma, and cellular pharmacology study of gemcitabine. J Clin Oncol **9**: 491-498, 1991
- 20) Kroep JR, Giaccone G, Voorn DA, et al.: Gemcitabine and paclitaxel: pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions in patients with non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol **17**: 2190-2197, 1999
- 21) Bhargava P, Marshall JL, Fried K, et al.: Phase I and pharmacokinetic study of two sequences of gemcitabine and docetaxel administered weekly to patients with advanced cancer. Cancer Chemother Pharmacol **48**: 95-103, 2001
- 22) Yilmaz B, Kadioglu Y, Aksoy Y, et al.: Investigation of the pharmacokinetics of gemcitabine and 2', 2'-difluorodeoxyuridine in human plasma by liquid chromatography. Anal Biochem **332**: 234-237, 2004
- 23) 岩崎昭憲, 谷崎明弘, 大林由美子, ほか: 維持透析患者に生じた口底癌に対する癌化学療法の経験. 癌と化療 **27**: 2231-2234, 2000

(Received on August 23, 2011)

(Accepted on November 18, 2011)