

慢性腎不全（血液透析）を伴った 進行性尿路上皮癌に対して Gemcitabine/ Paclitaxel 併用療法が奏功した 1 例

小林 泰之*, 西村 憲二, 惣田 哲次, 山中 和明
平井 利明, 岸川 英史, 市川 靖二
兵庫県立西宮病院泌尿器科

COMBINATION CHEMOTHERAPY WITH GEMCITABINE AND PACLITAXEL IN A HEMODIALYSIS PATIENT WITH METASTATIC UROTHELIAL CARCINOMA

Yasuyuki KOBAYASHI, Kenji NISHIMURA, Tetsuji SODA, Kazuaki YAMANAKA,
Toshiaki HIRAI, Hidefumi KISHIKAWA and Yasuji ICHIKAWA
The Departement of Urology, Hyogo Prefectural Nishinomiya Hospital

A 63-year-old man on hemodialysis for chronic renal failure developed a metastatic urothelial carcinoma and was treated with combination chemotherapies. For first line therapy, gemcitabine (GEM) and carboplatin (CBDCA) were given in combination. CBDCA was administered in a target area under the curve of $5.0 \text{ mg} \cdot \text{min/ml}$ according to the Calvert formula, followed by infusion of GEM at $1,000 \text{ mg/m}^2$, with hemodialysis started 1 hour after the end of CBDCA administration. Treatment-related adverse effects were severe, with grade 4 thrombocytopenia and neutropenia. Following two cycles of that therapy, partial response (PR) was obtained for lung metastasis, while progressive disease (PD) was noted in the liver. For second line therapy, GEM and paclitaxel (PAC) were given in combination. PAC was administered at 110 mg/m^2 before GEM at $1,000 \text{ mg/m}^2$ with hemodialysis given on the interval days. The adverse effect was grade 3 neutropenia, which was considered acceptable. After two cycles of second line therapy, PR was obtained for both lung and liver metastases, and maintained for 6 months. We concluded that GEM/PAC combination therapy is safe and effective for urothelial carcinoma patients undergoing concurrent hemodialysis.

(Hinyokika Kyo 56 : 29-34, 2010)

Key words : Metastatic urothelial carcinoma, Chemotherapy, Hemodialysis, Gemcitabine, Paclitaxel

緒 言

慢性腎不全で血液透析中の患者に対する抗癌剤投与はその体内動態や有害作用などに不明な点が多く、投与量や投与間隔など厳密に計画を立てることが重要である¹⁾。今回われわれは血液透析を伴った進行性尿路上皮癌の患者に対し、gemcitabine (GEM)/paclitaxel (PAC) 併用療法が奏功した 1 例を経験したので若干の文献的考察を加え報告する。

症 例

患者：63歳，男性

化学療法に至るまでの現病歴：2008年3月中旬より肉眼的血尿を認め、精査にて右腎腫瘍、左腎盂腫瘍、膀胱腫瘍が認められた。右腎腫瘍は最大径 8 cm で十

二指腸や下大静脈への浸潤が疑われ部分切除は困難と判断、また脾転移を疑い stage IV (T4N0M1) と診断した。一方、左腎盂腫瘍は最大径 3.1 cm で腎実質内に浸潤し stage III (T3N0M0) と診断したが、stage より、右腎腫瘍の方が左腎盂腫瘍よりも予後を規定する因子と考え、まず同年5月13日右腎腫瘍に対し根治的右腎・脾臓摘除術を施行した。手術所見としては腎腫瘍の十二指腸および下大静脈への浸潤は肉眼的に認めず、病理診断は renal cell carcinoma, clear cell type, G1, INF α , pT2, ly0, v0 で、脾臓は動静脈瘻であった。その後、5月29日膀胱腫瘍 (T1N0M0, stage I) に対し経尿道的膀胱腫瘍切除術を施行 (urothelial carcinoma, G1, pTa) した。左腎盂腫瘍に関しては、術後は血液維持透析管理になることを患者が納得した上で6月17日左腎尿管膀胱全摘除術を施行した (urothelial carcinoma, G3, pT3, ly1, v2)。以降外来経過観察中、2008年8月頃より血痰が出現し、9月の

* 現：住友病院泌尿器科

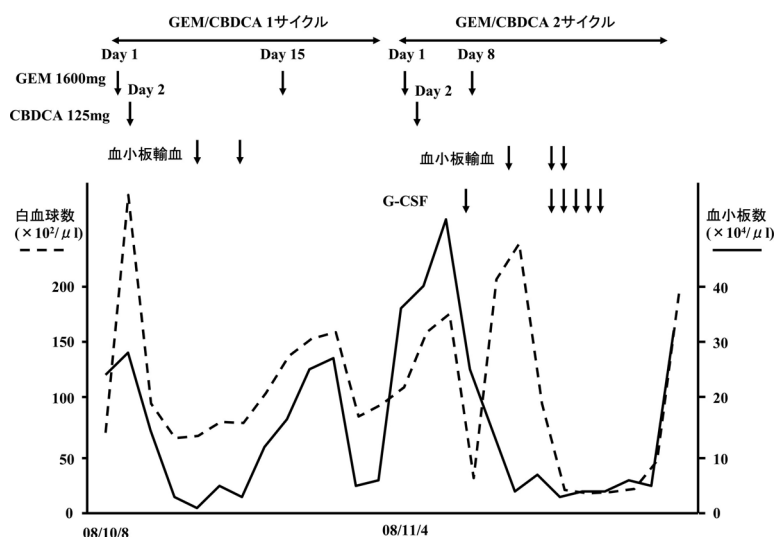


Fig. 1. Clinical course of two cycles of gemcitabine/carboplatin combination therapy.

胸部および腹部 CT にて多発性肺転移，肝転移を認めた。喀痰細胞診にて urothelial carcinoma が検出され，尿路上皮癌の肺転移，肝転移と診断し，同年10月6日化学療法目的に入院した。

入院時検査所見：WBC $102 \times 10^2/\text{ml}$ ，CRP 13.7 mg/dl，BUN 68 mg/dl，Cr 13.56 mg/dl，LDH 301 U/l と高値を認めた。

入院後経過：

1) GEM/carboplatin (CBDCA) 併用療法

入院後，まず GEM/CBDCA 併用療法を開始した。投与方法は Von der Maase らが報告している GC 療法 (GEM/cisplatin (CDDP))²⁾ のうち CDDP を CBDCA に変更し，1 サイクル 4 週間，4 週目を休薬期間と設定した。投与量は GEM が $1,000 \text{ mg}/\text{m}^2$ ，CBDCA はカルバートの式³⁾より area under the curve (AUC) を $5 \text{ mg} \cdot \text{min}/\text{ml}$ に設定して $125 \text{ mg}/\text{body}$ とし，GEM を day 1, 8, 15 に30分かけて投与し，CBDCA を day 2 に2時間かけて投与した。GEM は透析中日に投薬し，CBDCA は投与終了1時間後に血液透析を開始し4時間施行した。治療開始後の経過を Fig. 1 に示す。合計2サイクル施行したが，grade 4 の白血球および血小板減少を認め，granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF) 製剤投与や血小板輸血を多数行うも，1 サイクル目の day 8 および2サイクル目の day 15 の GEM は投与できなかった。また透析中の CBDCA の薬物動態を分析するため，CBDCA 開始時を0として，0，1 (透析開始時)，2 (透析開始1時間後)，3 (透析開始2時間後)，7，12，24，48時間に血清 total platinum を測定した。採血はダイアライザー前の透析回路から行い，原子吸光光度計 (フレームレス) による原子吸光分析法で測定した。Total platinum 濃度の推移を Fig. 2 に示すが，0～48時間の AUC は $2.9 \text{ mg} \cdot \text{ml}/\text{ml}$ であった。効果判定に関しては，2サイ

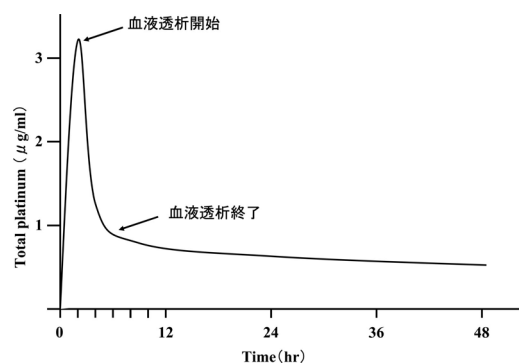


Fig. 2. Serum levels of total platinum after 1st cycle of gemcitabine/carboplatin; CBDCA combination therapy. Hemodialysis was performed for 4 hours after administration of CBDCA.

クル終了時の画像検査にて肺転移については転移巣の縮小を認め評価は partial response (PR) であったが，肝転移については新病巣の出現もあり評価は progressive disease (PD) で，全体として PD であった (Fig. 3)。

2) GEM/PAC 併用療法

GEM/CBDCA 併用療法は PD であり，血小板減少を始めとする強い副作用を認めたため，レジメンを GEM/PAC 併用療法へ変更した。投与方法は Sternberg らのレジメン⁴⁾を参考にして GEM，PAC を2週間ごと (day 1, 15) に投与し，便宜上4週間を1サイクルとした。投与量は GEM を $2,500 \sim 3,000 \text{ mg}/\text{m}^2$ から $1,000 \text{ mg}/\text{m}^2$ に，PAC を $150 \text{ mg}/\text{m}^2$ から $110 \text{ mg}/\text{m}^2$ に減量した。透析中日を day 1 とし，PAC を1時間かけて投与し，次に GEM を30分かけて投与した。副作用に関しては grade 3 の白血球減少を認めたが G-CSF 製剤投与により休薬を行わず施行でき，血小板に関しては最低 $7.9 \times 10^4/\text{ml}$ であり grade 1 にも満たなかった (Fig. 4)。効果判定に関して

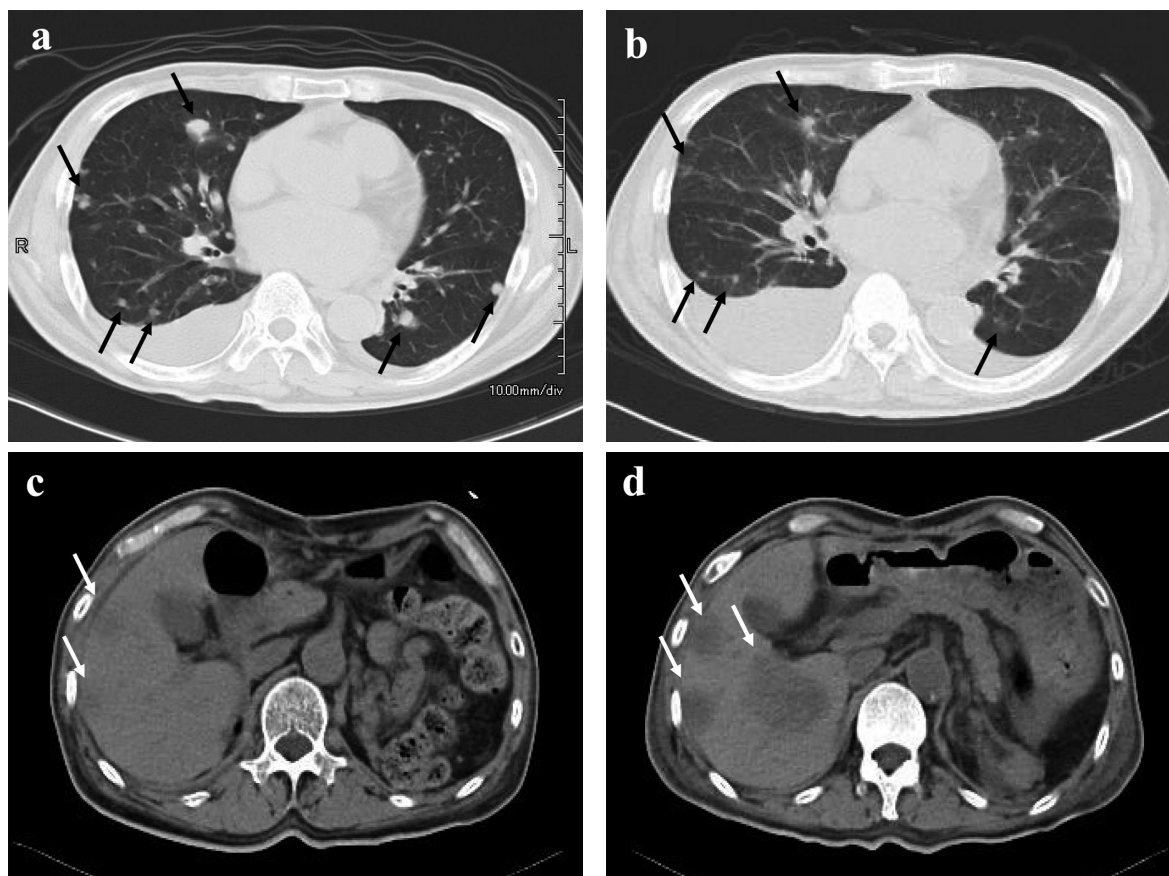


Fig. 3. Computed tomography showing metastatic tumors (arrow) before and after gemcitabine/carboplatin combination therapy. (a) Pre- and (b) post-chemotherapy (lung tumor). (c) Pre- and (d) post-chemotherapy (liver tumor).

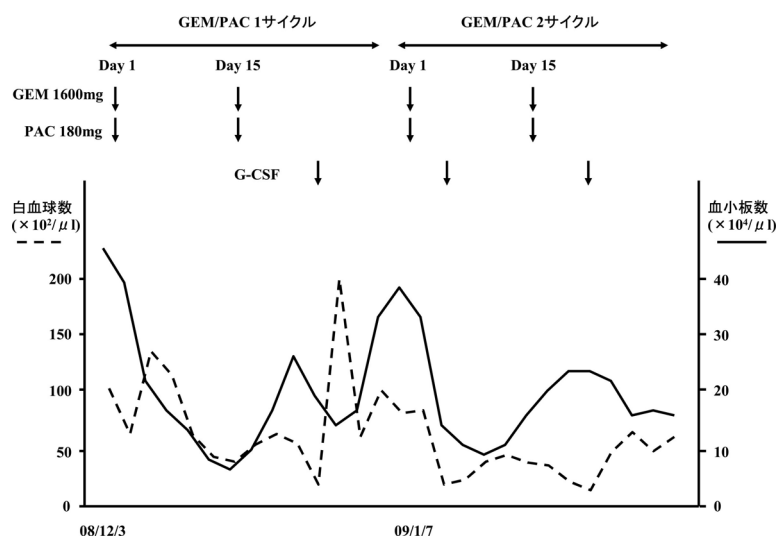


Fig. 4. Clinical course of two cycles of gemcitabine/paclitaxel combination therapy.

は、2 サイクル終了時の画像検査にて肺転移については転移巣のさらなる縮小および胸水の減少を認め評価は PR、肝転移についてはすべての腫瘍において縮小を認め PR であり、全体として PR であった (Fig. 5). その後退院し、外来通院にて GEM/PAC 併用療法を行っているが、投与開始 6 カ月後でも PR を維持している。

考 察

癌化学療法において最大の効果を得るためには抗癌剤の maximum tolerated dose (最大許容量) を dose intensity (用量強度) をあげて投与するのが理想的とされており、耐えられない副作用が出現しない限りできるだけ多くの抗がん剤を短期間で投与し、癌の縮小

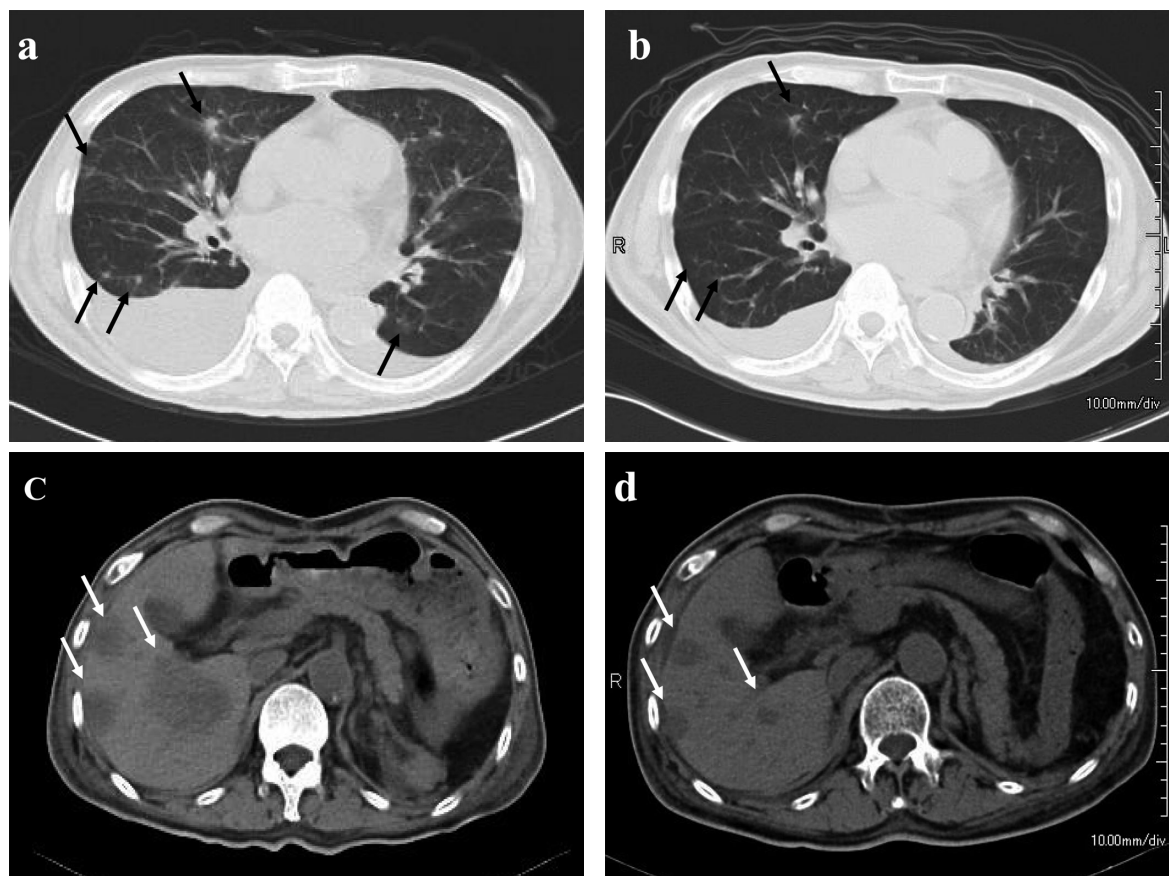


Fig. 5. Computed tomography showing metastatic tumors (arrow) before and after gemcitabine/paclitaxel combination therapy. (a) Pre- and (b) post-chemotherapy (lung tumor). (c) Pre- and (d) post-chemotherapy (liver tumor).

および延命をはかろうとするのが、今日の化学療法の基本的な考え方とされている⁵⁾。しかしながら血液透析患者に対する抗癌剤使用に関しては、現在のところ抗癌剤の用量、血液透析のタイミング、代謝経路の問題など一定の見解がえられていないためこれまでの報告を参考にしながら投与されているのが現状である。

進行性尿路上皮癌に対する代表的な化学療法としては MVAC 療法と GC 療法があるが、治療効果は同等で、最近発刊された膀胱癌診療ガイドライン2009年版では共に推奨グレード A となっている⁶⁾。血液透析患者に対して MVAC 療法を使用した報告は少なく^{7,8)}、徳永らはそれぞれの投与量を減量するとともに、CDDP 終了 1 時間後に血液透析を行い platinum 濃度をモニタリングし、大きな副作用なく complete response (CR) を得たと報告している。今回われわれは MVAC 療法と GC 療法では副作用が GC 療法の方がより軽微であること²⁾、MVAC 療法の中でも methotrexate と CDDP の主な代謝経路が腎であること⁹⁾より、GC 療法を 1st line として用いた。

GC 療法の白金製剤には CDDP と CBDCA が使用されており、その生存期間・奏効率に有意差を認めず効果はほぼ同等であるとされている¹⁰⁾。白金製剤で一般的に抗腫瘍効果を示すとされているのは蛋白非結

合型であり、これのみが透析で除去されと考えられている。武田らは蛋白結合率が CDDP に比べはるかに低い CBDCA は透析患者に対し安全かつ有効に使用可能であると報告している¹¹⁾。さらに佐々木によると CDDP は投与 1 時間後にはその大部分が蛋白と結合してしまい、2 時間以降には蛋白非結合型は検出されないとしていることから¹²⁾、CDDP に関しては投与開始後非常に早期の透析が必要となってくる。以上よりわれわれは、抗腫瘍効果がありかつ血液透析で除去可能な蛋白非結合型を多く含む CBDCA を GC 療法の白金製剤に使用した。またわれわれが熟考したのは CBDCA の投与量と血液透析の開始時期である。投与量に関しては尿路上皮癌に対して、古谷らは PAC との併用ではあるが CBDCA をカルバート式より $AUC\ 5\text{ mg} \cdot \text{min/ml}$ に設定し、投与終了 1 時間後に血液透析を開始して安全に化学療法を行えたと報告している¹³⁾。開始時期に関して武田らは血液透析患者に対する CBDCA 投与報告例を集計しているが、投与開始から血液透析までの時間は 1～24 時間と様々であった¹¹⁾。以上を参考にして自験例では CBDCA をカルバート式より $AUC\ 5\text{ mg} \cdot \text{min/ml}$ に設定し 125 mg/body 投与し、骨髄抑制などの副作用を考慮し投与終了 1 時間後に血液透析を開始した。Total

platinum 濃度をモニタリングしたが, 0~48時間の AUC は $2.9 \text{ mg} \cdot \text{min/ml}$ と目標値を下回ったにも関わらず, grade 4 の白血球および血小板減少など強い副作用が出現し, 評価も PD であったため, GEM/CBDCA 併用療法は 2 サイクルで終了した. 2nd line の GEM/PAC 併用療法では重篤な副作用は出ていないので 1st line の副作用は GEM に起因するというより CBDCA 単独または GEM との相互作用によるものと考えられる. 特に血小板減少は GC 療法では MVAC 療法より重篤な傾向が認められるという報告もあり¹⁴⁾, 要注意である.

GEM/PAC 併用療法に関しては, Sternberg らは GEM $2,500 \sim 3,000 \text{ mg/m}^2$ (day 1, 15), PAC 150 mg/m^2 (day 1, 15) で CR 28%, PR 60%と⁴⁾, また Meluch らは GEM $1,000 \text{ mg/m}^2$ (day 1, 8, 15), PAC 200 mg/m^2 (day 1) で CR 7%, PR 54%と報告している¹⁵⁾. しかしながら血液透析中の症例に投与した報告例はなく, 張本らが転移性尿路上皮癌に対して GEM とタキサン系の docetaxel の併用療法が著効した症例を報告しているのみである¹⁶⁾. PAC は肝臓で代謝され尿中の排泄は10%以下とされ, 卵巣癌患者に使用した報告例ではその pharmacokinetics で血液透析患者の血中濃度の推移は正常腎機能患者のものとはほぼ同様の減衰パターンであったとしている¹⁷⁾. また GEM に関してはその主な代謝物である 2', 2'-difluorodeoxyuridine (dFdU) は殺細胞効果がほとんどなく, GEM の 1/5,000とされ¹⁸⁾, 殺細胞効果に関連する副作用には影響しないと考えられている. また血液透析患者に関しても正常腎機能患者に対して減量することなく安全に施行可能であるという報告がされている¹⁹⁾. 以上より GEM と PAC は血液透析患者に対しても安全に投与できるものと考えたが, 病勢が rush でプラチナ製剤の使用がより効果的であろうと考えたこと, また PAC は尿路上皮癌に対しては保険適応でないことを鑑み, GEM/CBDCA 併用療法を 1st line に, GEM/PAC 併用療法を 2nd line として使用した. しかし本症例のようにプラチナ製剤の強い副作用が出現することもあり, 血液透析患者に関しては GEM/PAC 併用療法を 1st line として使用することも考慮すべきだと考えられる.

結 語

血液透析を伴った進行性尿路上皮癌の患者に対し, GEM/CBDCA 併用療法および GEM/PAC 併用療法を施行した. 後者は前者に比べ副作用が軽微で有効であったため, 血液透析患者においては 1st line の選択肢として考慮されえと考えられた.

文 献

- 1) 平田純生, 加藤禎一, 金 昌雄, ほか: 透析と薬物療法—投与設計へのアプローチ各論 (5) 抗がん剤. 月刊薬事 **41**: 721-734, 1999
- 2) Von der Maase, 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* **17**: 3068-3077, 2000
- 3) Calvert AH, Newell DR, Gumbrell LA, et al.: Carboplatin dosage based on renal function. *J Clin Oncol* **7**: 1748-1756, 1989
- 4) Sternberg CN, Calabro F, Pizzocaro G, et al.: Chemotherapy with every-2-week regimen of gemcitabine and paclitaxel in patients with transitional cell carcinoma who have received prior cisplatin-based therapy. *Cancer* **92**: 2993-2998, 2001
- 5) 古久保 拓, 平田純生, 和泉 智: 腎不全と抗がん剤の体内動態. 薬事 **45**: 63-69, 2003
- 6) 日本泌尿器科学会 (編集): 膀胱癌診療ガイドライン 2009 年版. 医学図書出版, 東京, 75-76, 2009
- 7) 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
- 8) 松本一宏, 大東貴志, 篠田和伸, ほか: 慢性腎不全を合併した尿路上皮癌 2 症例に対する Methotrexate, Vinblastine, Adriamycin, Cisplatin 併用療法の経験. 日透析医学会誌 **39**: 849, 2006
- 9) 平岡敬介, 高光義博: 透析患者に対する抗癌剤使用法. 臨透析 **17**: 55-60, 2001
- 10) Dogiotti L, Carteni G, Siena S, et al.: Gemcitabine plus cisplatin versus gemcitabine plus carboplatin as first-line chemotherapy in advanced transitional cell carcinoma of the urothelium: results of a randomized phase 2 trial. *Eur Urol* **52**: 134-141, 2007
- 11) 武田 肇, 横山雅好, 西尾俊治: 血液透析患者に対する Carboplatin 投与法の検討—単剤投与にて部分寛解を得た進行性卵巣癌の 1 例—. 日透析医学会誌 **28**: 1157-1161, 1995
- 12) 佐々木康綱, 福田正明, 藤原康弘, ほか: Carboplatin 点滴静注時の血液動態—Cisplatin との比較—. *Chemotherapy* **37**: 280-284, 1989
- 13) 古谷泰久, 滝花義男, 荒木勇雄, ほか: 血液透析患者に対して Paclitaxel/Carboplatin 併用療法を施行した転移性尿路上皮性腫瘍の 1 例. 癌と化療 **30**: 1017-1020, 2003
- 14) 越智達正, 尾澤 彰, 丹司 望, ほか: 尿路上皮癌に対する GC 療法 (Gemcitabine と Cisplatin 併用療法)—MVAC 療法 (Methotrexate, Vinblastine, Doxorubicin, Cisplatin 併用療法) との副作用に関する比較—. 日泌尿会誌 **97**: 777-781, 2006
- 15) Meluch AA, Greco FA, Burris III HA, et al.: Paclitaxel

- and gemcitabine chemotherapy for advanced transitional-cell carcinoma of the urothelial tract: a phase II trial of the Minnie Pearl Cancer Research Network. *J Clin Oncol* **19**: 3018-3024, 2001
- 16) 張本幸司, 町田裕一, 梶田周佳, 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. *泌尿器外科* **21**: 412, 2008
- 17) 高野公子, 下里千波, 荻野嘉夫, ほか: 透析中卵巣癌患者に対するパクリタキセル・カルボプラチン併用療法の経験. *産婦の進歩* **55**: 400-404, 2003
- 18) Hertel LW, Boder GB, Kroin JS, et al.: Evaluation of the antitumor activity of gemcitabine (2',2'-difluoro-2'-deoxycytidine). *Cancer Res* **50**: 4417-4422, 1990
- 19) Kiani A, Köhne 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

(Received on June 4, 2009)
(Accepted on July 31, 2009)