
維持血液透析施行療法中の進行性 尿路上皮癌患者に対するジェムシタビン、 ドセタキセル併用化学療法を施行した経験

千葉修治、斎藤 満、鶴田 大、堀川洋平、佐藤 滋^{*}、高橋 誠、
小峰直樹、米田真也、沼倉一幸、小原 崇、成田伸太郎、土谷順彦、
羽瀨友則、藤山信弘^{**}、加賀谷英彰^{**}、三浦昌朋^{**}
秋田大学医学部腎泌尿器科学講座、腎置換医療学講座^{*}、薬剤部^{**}

A case of combination chemotherapy with Gemcitabine and Docetaxel in a hemodialysis patient with metastatic urothelial carcinoma

Syuji Chiba, Mitsuru Saito, Hiroshi Tsuruta, Yohei Horikawa, Shigeru Satoh^{*}, Makoto
Takahashi, Naoki Komine, Shinya Maita, Kazuyuki Numakura, Takashi Obara, Shintaro
Narita, Norihiko Tsuchiya, Tomonori Habuchi, Nobuhiro Fujiyama^{**},
Hideaki Kagaya^{**} and Masatomo Miura^{**}
Department of Urology, Akita University Graduate School of Medicine
Division of Renal Replacement Therapeutic Science, Department of Urology, Akita
University Graduate School of Medicine^{*}
Department of pharmacy, Akita University Graduate School of Medicine^{**}

<緒言>

血液透析患者に対する抗癌剤投与はその薬物動態が明らかでないことから想定外の副作用の出現が懸念される。今回、維持血液透析療法中の進行性尿路上皮癌患者に対してジェムシタビン、ドセタキセル併用化学療法を施行した経験を得たので報告する。

症例

患者：74歳、女性。

主訴：全身倦怠感、両側水腎症、慢性腎不全

家族歴：特記事項無し。

既往歴：2006年2月 糖尿病、高脂血症、高血圧。

現病歴：2001年11月、肉眼的血尿を主訴に、当院泌尿器科を受診し、表在性膀胱癌と診断された。同年12月、経尿道的膀胱腫瘍切除術を施行した。病理結果は、Urothelial carcinoma, G2, pTaであった。以後、再発を繰り返し、2009年7月までに計16回の経尿道手術を行った。

複数回の経尿道的手術の影響で、両側尿管口が狭窄し、両側水腎症、腎後性腎不全となった。尿管拡張術を行うも水腎症は改善せず、また、糖尿病性腎症の悪化もあり、腎不全は徐々に進行した。2010年2月、食欲不振、腹痛が出現し、水腎症がさらに悪化した。血清クレアチニン値が8.79mg/dlと腎不全の増悪を認めたため、2月15日、治療目的に入院となった。

入院時現症:身長148.5cm。体重75.4kg。体温37.1℃度。血圧131/75mmHg。脈拍104/分、整。理学所見および神経学的所見に異常なし。

入院時検査結果:

血算: WBC 13400/ μ l, RBC 288×10^4 / μ l, Hb 8.5g/dl, Hct 29.5%, Plt 18.4×10^4 / μ l

生化学: AST 17 IU/L, ALT 13 IU/L, T-Bil 0.5 mg/dl, LDH 237 IU/L, TP 6.4 g/dl,

Alb 3.7 mg/dl, BUN 67.0 mg/dl, Cre 8.79 mg/dl, Na 135.0 mEq/L, K 4.9 mEq/L,

Cl 104.0 mEq/L, Ca 8.5 mg/dl, iP 10.0 mg/dl, UA 10.2 mg/dl, CRP 5.11mg/dl

腫瘍マーカー(入院1ヶ月後): AFP 2.6 ng/ml(<10.0), CEA 8.4 ng/ml(<5.0), CA19-9 80.3 U/ml(<37.0), CA125 79.6 U/ml(<35.0)

入院後経過

2月16日、経皮的右腎瘻造設術を施行したが、尿流出を認めなかった。翌日、BUN 95.5mg/dl、Cre 13.15mg/dlとさらに腎機能は悪化した。2月18日、血液透析を開始した。その後も腎機能は回復せず、維持透析へ移行した。

3月12日、腎瘻からの腎盂造影検査で、腎盂・尿管内の欠損像を認めた(図1)。また、腹部CT検査で、右腎盂拡張および多発肝転移、傍大動脈リンパ節腫脹を認めた(図2)。腎瘻から吸引された組織は、Urothelial carcinoma, G2であった。全身精査では他の腫瘍病変は指摘されなかった。以上より、右腎盂尿管癌、多発肝転移、リンパ節転移と診断され、全身化学療法を行う方針となった。当科で施行されている尿路上皮癌に対する化学療法を示す(表1)。腎機能不良例や高齢者、根治を望めない患者に対しては、Cisplatinの代わりにCarboplatinを用いて施行する場合や、白金製剤を除いて施行する場合がある。本例では白金製剤を除いて行う方針となった。

4月14日、Gemcitabine/Docetaxel併用化学療法を開始した。透析の中日をDay1として、Docetaxel 60mg/m²を3時間で、Gemcitabineを1000mg/m²を30分間で静脈内投与した。その後の経過を示す(図3)。予防的にG-CSFを使用した。Day6にGrade4の好中球減少を認めたため、Day8に予定されていたGemcitabine投与は中止した。Hb 5.9g/dlと重症貧血を認めたため、Day9に輸血を行った。また、Day8から約1週間、Grade3の食欲低下を認め、補液を行った。その後は重篤な副作用は認めず経過した。

5月22日、化学療法開始後1ヶ月時点で、評価のためにCT検査を施行した。一部に肝転移の縮小を認めたが、新たな肝転移の出現および骨転移の出現を認め、Progressive Disease(PD)と診断された(図4)。副作用および効果の面から抗癌剤治療の継続は困難と考えられ1コースで終了となった。6月4日、維持透析継続と緩和療法のために転院となった。

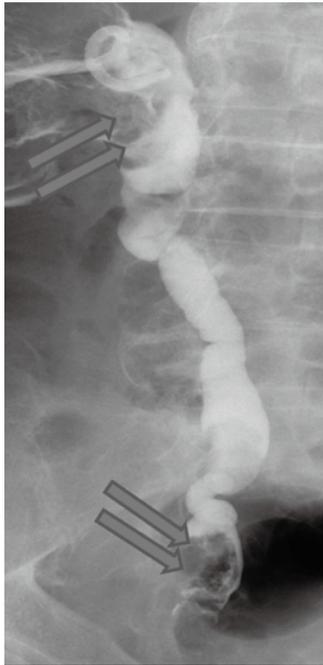


図 1. 右腎瘻からの尿路造影

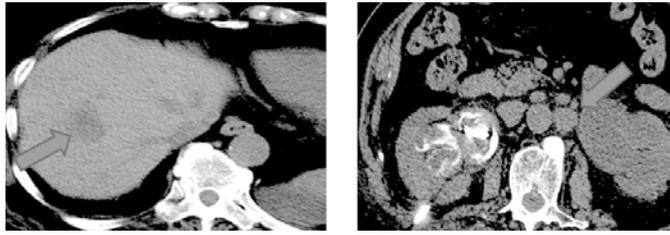


図 2. 腹部 CT 検査 (化学療法前)

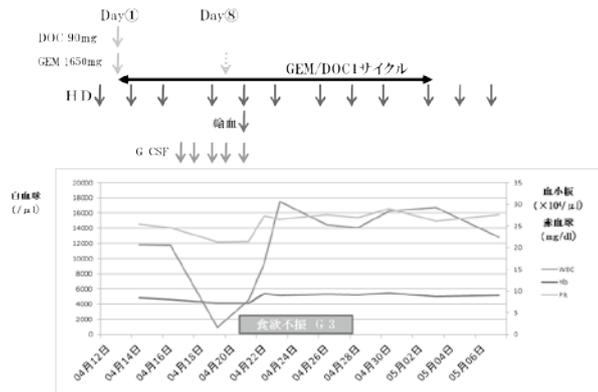


図 3. 入院後経過

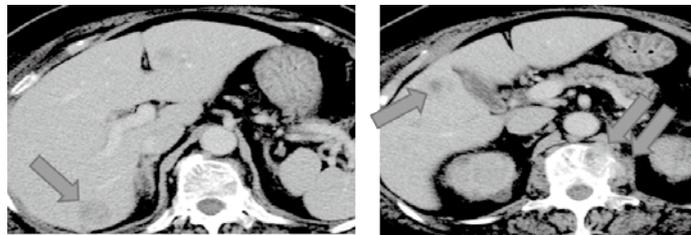


図 4

表 1. 当科で施行されている尿路上皮癌に対する化学療法 (GDCis 療法)

GDCis 療法 (21day-cycle)			
	Day 1	Day 2	Day 8
Gemcitabin (1000mg/m ²)	↓		↓
Docetaxel (60mg/m ²)	↓		
Cisplatin (70mg/m ²)		↓	

<考察>

Gemcitabine、Docetaxel は尿中未変化体排泄率が10%以下であり、透析患者に対しても、減量や、投与後短時間での透析施行の必要が無いとされる^{1)~3)}。本例でのDocetaxelの血中濃度(表2)と、非透析患者でのDocetaxel血漿中濃度の推移(表3)を示す。投与直後の血中濃度は、C-max シュミレーション値の2倍以上であったが、投与後6時間の時点で測定感度以下まで低下しており、速やかに血中から消失していることが示された。本例において、投与直後の血中濃度が高いことと、副作用の重症度や治療効果との関連は明らかではないが、今後さらに症例の蓄積、検討を要すると考える。

本邦で報告された血液透析患者へのGemcitabine/Taxane系抗癌剤の使用例を示す^{4)~15)}(表4)。投与量は報告によって様々であるが、副作用は軽度であり、効果の面でも有効であるものが多い。しかし、虚血性腸炎を合併し、腸切除を要した例のように、重篤な副作用の報告もあり、注意を要する。

表4の中から泌尿器科癌(尿路上皮癌)について詳細を示す(表5)。若年者にたいして施行した例では、副作用は軽微であり、複数回の投与が可能であったとする報告が多い。一方で、高齢者では副作用が強い傾向にあった。本例も74歳と高齢であり、当初は複数回の施行を予定していたが、1回の施行のみで継続困難となった。

腎不全患者に対する抗癌剤の適正使用方法に関する情報は少なく、共通のコンセンサスが得られていないものが多い。血液透析患者に対する抗癌剤使用法の例を示す^{1),16)}(表6)。抗癌剤の容量設定(特に減量の方法)や、投与後の血液透析施行のタイミングについては、かなりの部分が経験的に行われているのが現状である。今後、血液透析患者への抗癌剤使用例において、体内動態、有効性、安全性についてさらなる情報の蓄積が必要であると考えられる。

表2. 本例でのDocetaxelの血中濃度の推移

	投与前	投与直後	投与後6時間	翌日 透析前	透析後
血中濃度 ($\mu\text{g/ml}$)	—	4.64	測定感度以下	測定感度以下	測定感度以下

測定感度:0.2 $\mu\text{g/ml}$

表3. 非透析患者でのDocetaxel血漿中濃度推移(60mg/m²、1時間投与)

Cmax ($\mu\text{g/ml}$)	AUC _{0→∞} ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$)	T _{1/2} α (min)	T _{1/2} β (min)	T _{1/2} γ (hr)
2.0	2.9	6.3	46.4	18.8

タキソテール製品情報より

表 4. 血液透析患者に対する Gemcitabine/Taxane 系抗癌剤の使用例

	年/性	癌種	レジメン	投与量	副作用	効果
①	56/M	尿路上皮癌	GEM/DOC	GEM: 1600mg/body DOC: 60mg/body	不明	PR
②	47/F	乳癌	DOC	40mg/m ²	不明	SD(縮小)
③	50/M	舌癌	DOC	60mg/body	不明	SD(縮小)
④	63/M	尿路上皮癌	GEM/PAC	GEM: 1000mg/m ² PAC: 160mg/m ²	G3 骨髄抑制	PR
⑤	55/F	乳癌	PAC	80mg/body	G2 骨髄抑制 G2 薬剤性肺炎	SD(縮小)
⑥	63/M	胃癌	PAC	60mg/m ²	不明	SD(縮小)
⑦	73/M	胃癌	PAC	80mg/m ²	G1 骨髄抑制 G1 骨髄痛	SD(縮小)
⑧	71/M	胃癌	PAC	60mg/body	骨髄痛	SD(縮小)
⑨	55/F	乳癌	PAC	不明	不明	pCR(術前切除)
⑩	56/F	乳癌	PAC	不明	脱毛	SD(縮小)
⑪	43/F	乳癌	PAC	不明	不明	PD
⑫	75/M	尿路上皮癌	GEM/PAC	GEM: 1000mg/m ² PAC: 160mg/m ²	虚血性大腸炎 で腸切除	術後の 再発予防
自験例	74/F	尿路上皮癌	GEM/DOC	GEM: 1000mg/m ² DOC: 60mg/m ²	G4 骨髄抑制 G3 食欲低下	PD

表 5. 血液透析患者に対する Gemcitabine/Taxane 系抗癌剤の使用例 (尿路上皮癌の詳細)

	症例①	症例④	症例⑫	自験例
年齢/性別/HD歴	56 / M / 2年2ヶ月	63 / M / 4ヶ月	75 / M / 不明	74 / F / 1ヶ月
原発巣	左腎盂、膀胱癌	左腎盂、膀胱癌	腎盂、膀胱癌	右腎盂、膀胱癌
根治手術	左腎尿管膀胱全摘	左腎尿管膀胱全摘	全尿路全摘	なし
病理結果	UC,G3,pT3,pN0	UC,G3,pT3,pN0	UC,G3,pT3,pN1	UC,G2 (組織診断)
転移部位	肺、肝、腹部LN	肺、肝	なし	肝、腹部リンパ節
再発までの期間	3か月	3か月	術後補助療法	—
一次化学療法	—	GEM/CBDCA	—	—
投与量 Gem DOC/PAC	1200mg (D1,8,15) DOC: 80mg (D1)	1600mg (D1,15) PAC: 180mg/(D1,15)	1000mg/m ² (D1,8,15) PAC: 80mg/m ² (D1)	1600mg (D1) DOC: 180mg/(D1)
副作用	不明	Grade3 白血球減少	虚血性大腸炎 で腸切除	Grade4 骨髄抑制 Grade3 食欲低下
コース数 / 効果	3コース / PR	2コース / PR	1コース / 不明	1コース / PD

表 6. 血液透析患者に対する抗癌剤使用法の例

薬剤	尿中未変化体 排泄率(%)	特徴	対応
Paclitaxel	7%	肝代謝、透析による変化なし。	通常量使用可能。
Docetaxel	5%以下	肝代謝、透析による変化なし。 蛋白結合率高く、透析で除去されない。	通常量使用可能。
Gemcitabine	10%以下	透析による変化なし。	通常量使用可能。
Cisplatin	25~75%	半減期長く(40-80hr)、蛋白結合率高い(90%)、 体内に蓄積し、白金による毒性が起こる。	投与直後(1-2hr)で透析。 50%に減量。
Carboplatin	70%	薬物動態理論に基づいた投与量補正が有用とさ れている唯一の薬剤、透析による除去性が低い。	投与後16時間で透析。 投与量はAUC法で計算。

<結語>

維持血液透析中の転移性尿路上皮癌患者に対して、Gemcitabin/Docetaxel 併用化学療法を施行した1例を経験した。副作用はGrade4の白血球減少と、Grade3の食欲低下を認め、治療効果はPDであった。高齢者では副作用が強く出る傾向があり、注意が必要である。

参 考 文 献

- 1) 平田純生、和泉智、古久保拓、太田美由希、藤田みのり：腎不全と抗癌剤、腎不全と薬の使い方Q & A(平田純生編)、P486-510、じほう、2005
- 2) 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. Japanese Journal of Clinical Oncology 38 : 182-185,2008
- 3) M.Mencoboni, R.Olivieri, M.O.Vannozzi, et al. : Docetaxel Pharmacokinetics with Pre- and Post-Dialysis Administration in a Hemodialyzed Patient. Chemotherapy 52 : 147-150, 2006
- 4) 張本幸治、町田祐一、栢田周桂、他：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：412、2008
- 5) 吉村了勇、岡本雅彦、秋岡清一、他：血液透析中乳癌患者にドセタキセルを使用した1例、日本乳癌学会総会プログラム抄録集14回：451、2006
- 6) 田中幸、古賀真、楨原聡子、他：再発舌癌患者に発症した急性呼吸窮迫症候群の1例、日本口腔外科学会雑誌55：639-643、2009
- 7) 小林恭之、西村憲二、惣田哲次、他：慢性腎不全(血液透析)を伴った進行性尿路癌に対してGemcitabine/Paclitaxel 併用療法が奏功した1例、泌尿器科紀要56：29-34、2010
- 8) 山上英樹、渡邊一教、有倉潤、他：維持透析中の乳癌転移症例に対するweekly Paclitaxel 療法の経験、日本透析医学会雑誌38：950、2005
- 9) 泉俊昌、中川智和、澤井利次、他：透析患者の再発胃癌に対するweekly paclitaxel の使用経験、日本臨床外科学会雑誌69：411、2008
- 10) 石井英治、伊藤祐志、稲倉琢也、他：透析患者の進行胃癌に対するweekly paclitaxel の使用経験、日本消化器病学会雑誌103：A807、2006
- 11) 佐久間理枝、矢嶋淳、白井博之、他：S-1、パクリタキセル併用療法にて経口摂取が可能になった進行胃癌の1例、日本透析医学会雑誌40：683、2007
- 12) 石田文孝、大西清、竹内幾也、他：維持透析中の乳癌患者に対する治療、日本乳癌学会総会プログラム抄録集17：518、2009
- 13) 荘司輝昭、高木由利、花岡建夫、他：透析患者の炎症性乳癌に対しWeekly Paclitaxel 療

-
- 法が奏功した一例、日本透析学会雑誌 38：949、2005
- 14) 坂田治人、宮澤幸正、松原久裕、他：慢性腎不全で維持透析中の再発性乳癌患者に対し化学療法を施行した一例、日本癌治療学会誌 40：510、2005
- 15) 西澤恒二、宮崎有、山田仁、他：全尿路摘除術後の化学療法にて腸管壊死をきたした尿路上皮癌の 1 例、泌尿器科紀要 53：836、2007
- 16) Tomita M, Aoki Y, Tanaka K, et al : Effect of haemodialysis on the pharmacokinetics of antineoplastic drugs. Clin Pharmacokinet 43 : 515-527, 2004