症例報告

膀胱原発小細胞癌に対して CPT-11 と CBDCA による 全身化学療法を施行した血液透析患者の 1 例

石井 達矢¹ 鈴木 仁¹ 松田 圭一郎² 伊藤 和香奈²
 一柳 統³ 長浦 主税⁴ 菅野 秀典⁵ 富田 善彦⁵
 山形市立病院済生館泌尿器科¹ 同薬局² みやぎ県南中核病院泌尿器科³
 日本海総合病院泌尿器科⁴ 山形大学医学部腎泌尿器外科分野⁵

キーワード：膀胱小細胞癌，血液透析，化学療法，irinotecan (CPT-11)，carboplatin (CBDCA)

〈要旨〉

症例は 56 歳，男性．腎硬化症により 1991 年から血液透析導入．間欠的な血尿を主訴に近隣泌尿器科受診し，膀胱鏡にて多発する腫瘍を認め，2008 年 9 月 24 日当科紹介初診．膀胱鏡下生検で腺癌，尿細胞診で尿路上皮癌を認めた．CT，MRI 上，壁外浸潤や転移なく多発性膀胱癌 cT2N0M0 の診断で，無尿の透析患者であることから膀胱全摘を選択，同年 10 月 22 日膀胱全摘術を施行した．病理組織所見は小細胞癌であった．精嚢浸潤と切除断端陽性，脈管浸潤を認めたため全骨盤への術後放射線外照射 (total 60 Gy) を追加した．その後 2009 年 1 月 13 日の CT で肝転移が出現，その後も増大傾向にて肺小細胞癌に準じ，透析患者であることを考慮し CPT-11 と CBDCA による全身化学療法を同年 3 月 4 日より開始した．合計 6 コースの化学療法を行い肝転移は著明に縮小，同年 8 月 27 日の PET-CT では病巣を認めなかったため化学療法を終了し，その後脳転移の予防目的に total 30 Gy の全脳照射を施行した．同年 10 月 2 日の評価 CT にて左尿管下端と右腹直筋に新病変が出現した．セカンドライン，サードラインの全身化学療法を施行したが，病状は進行し初診時から約 1 年 7 か月後の平成 22 年 4 月 28 日永眠した．膀胱原発小細胞癌は稀な疾患であり，予後不良である．本邦において，血液透析患者に発症した膀胱原発小細胞癌に対して化学療法を行った報告はなく，今回われわれは，血液透析患者に発症した膀胱原発小細胞癌に対し膀胱全摘を行い，術後に発症した肝転移に対して CPT-11 と CBDCA による全身化学療法を経験したので文献的な考察を加えて報告する．

Hemodialysis patient with primary small cell carcinoma of the bladder treated with CPT-11 and CBDCA. Case report

Tatsuya Ishii¹, Hitoshi Suzuki¹, Keiichiro Matsuda², Wakana Ito², Osamu Ichiiyanagi³,
 Chikara Nagaura⁴, Hidenori Kanno⁵ and Yoshihiko Tomita⁵

Department of Urology¹ and Pharmacy², Yamagata City Hospital Saiseikan ; Department of Urology, South Miyagi Medical Center³; Department of Urology, Nihonkai General Hospital⁴; Department of Urology, Yamagata University, Faculty of Medicine⁵

Key words : small cell carcinoma of the bladder, hemodialysis, chemotherapy, irinotecan (CPT-11), carboplatin (CBDCA)

〈Abstract〉

A 56-year-old man on hemodialysis since 1991 consulted a local urology clinic with a chief complaint of intermittent hematuria, and was referred to our department on September 24, 2008 because cystoscopy demonstrated multiple tumors. Multiple bladder cancer, cT2N0M0, was diagnosed and because he was an anuric dialysis patient, total cystectomy was selected. Surgery was performed on October 22, 2008, and the histological diagnosis was small cell carcinoma. Because there were seminal vesicle invasion, a positive surgical margin, and

vascular invasion, whole pelvis irradiation (total dose, 60 Gy) was added postoperatively. CT on January 13, 2009 demonstrated liver metastasis. Since he was a dialysis patient, on March 4 we started administration of systemic chemotherapy with CPT-11 and CBDCA, using the same regimen as for small cell carcinoma of the lung. Six courses of chemotherapy were administered, and the liver metastases regressed markedly, which was judged a partial response based on the RECIST criteria. Because there were no detectable lesions on PET-CT on August 27, chemotherapy was concluded. Whole brain irradiation with 30 Gy was subsequently performed to prevent brain metastasis. CT on October 2 demonstrated new lesions at the distal end of the left ureter and in the right rectus abdominis muscle. Second- and third-line systemic chemotherapy was performed, but the disease progressed, and the patient died on April 28, 2010, about 19 months after the initial examination. Primary small cell carcinoma of the bladder is rare, and the prognosis is poor. There have not been any previous reports of chemotherapy for primary small cell carcinoma of the bladder in a hemodialysis patient in Japan. We treated such a patient by total cystectomy, and then administered systemic chemotherapy with CPT-11 and CBDCA for liver metastasis that developed postoperatively. Herein we report the case and review the literature.

緒 言

膀胱原発小細胞癌は稀な疾患であり、その予後は不良である。未だ確立された化学療法のプロトコールは存在しないのが現状だが、小細胞肺癌のプロトコールに準じて治療されることが多い。血液透析患者に発症した膀胱原発小細胞癌の報告はさらに少なく、それに対する化学療法を行った報告を認めない。今回われわれは、血液透析患者に発症した膀胱原発小細胞癌に対し膀胱全摘を行い、術後に発症した肝転移に対して CPT-11 と CBDCA による全身化学療法を経験したので文献的な考察を加えて報告する。

I. 症 例

症例：56 歳，男性。

主訴：肉眼的血尿。

家族歴：特記すべきことなし。

既往歴：30 歳時に膀胱結石に対して膀胱切石術を施行している。高血圧、腎硬化症による慢性腎不全にて 1991 年から血液透析導入となった。

喫煙歴：20 本/日×25 年の喫煙歴あり。

現病歴：間欠的な血尿を主訴に近隣泌尿器科を受診し、膀胱鏡にて多発する腫瘍を認めたため、2008 年 9 月 24 日当科に紹介となった。膀胱鏡下生検で腺癌、洗浄細胞診で尿路上皮癌を認めた。CT、MRI 上、壁外浸潤やリンパ節転移、遠隔転移を認めず、多発性膀胱癌 cT2N0M0 の診断となった。

入院時現症：身長 168 cm，体重 58 kg，血圧 141/86 mmHg，脈拍 78，体温 36.9℃，下腹部に膀胱切石術の術創を認める。その他理学所見に特記すべきことなし。

入院時検査所見：血液検査にて RBC $400 \times 10^4/\mu\text{L}$ ，

Hb 11.1 g/dL，Ht 35.8%と軽度の貧血を認めた。生化学検査では総蛋白 6.0 g/dL，アルブミン 3.2 g/dL と軽度の低アルブミン血症を認め、慢性腎不全で維持透析中の患者にて、BUN 61.1 mg/dL，Cre 11.34 mg/dL，K 5.6 mEq/L，P 5.1 mg/dL と腎機能障害と許容範囲内ではあるが電解質異常を認めた。

透析条件：1 回 4 時間週 3 回の血液透析を行い、腎性貧血に対してはダルベポエチンアルファ 100 μg を週 1 回継続投与していた。

膀胱鏡所見：膀胱前壁・後壁および左右側壁に多発性の広基性非乳頭状腫瘍を認めた。

術前画像検査所見（図 1）：CT では膀胱内に造影効果のある多発腫瘍を認めたが腫瘍の壁外浸潤を認めず、またリンパ節転移や遠隔転移を認めなかった。

臨床経過：2008 年 10 月 22 日根治的膀胱全摘術を施行した。無尿の透析患者であることから尿路変向は行わず、尿道も摘除した。

病理組織所見：small cell carcinoma, G3, INF β , u-rt0, u-lt0, ur0, ew1（膀胱剝離面から精嚢への直接浸潤を認めた），pT4a（前立腺）N0Mx。

術後経過：精嚢浸潤と切除断端陽性、尿管浸潤を認めたため、2008 年 12 月 5 日から 2009 年 1 月 27 日まで全骨盤への術後放射線外照射（total 60 Gy）を追加した。2009 年 1 月 13 日の評価 CT にて肝転移出現、同年 2 月 13 日の CT にて肝転移の増多、増大を認めたため（図 2）、小細胞肺癌の治療に準じてプラチナ製剤は透析の除去率を考慮して carboplatin（CBDCA）とし^{8,9)}さらに併用薬については、2002 年の本邦第Ⅲ相試験（JCOG9511）等^{10,11)}をふまえ irinotecan（CPT-11）を選択した（表 1）。合計 6 コースの化学療法を行い肝転移巣は著明に縮小し嚢胞化した（図 3）。RECIST 基準に照らして PR と判断し、同年 8 月 27 日の

図 1 Preoperative CT scan showing tumors (arrows) with contrast enhancement in the anterior, posterior, and left and right bladder wall.

図 2 Development of liver metastases (arrows).

表 1 Regimen

Drug	Dose	Schedule
CTP-11	Course 1 : 50 mg/body (30 mg/m ²)	Day 1 and Day 15
	Course 2-6 : 60 mg/body (37 mg/m ²)	Day 1 and Day 15
CBDCA	Course 1 : 150 mg/body (92 mg/m ²)	Day 1
	Course 2-6 : 200 mg/body (123 mg/m ²)	Day 1

図 3 CT scans at the completion of 6 courses of chemotherapy, showing marked regression of the liver metastases and cyst formation (arrows).

図 4 PET-CT scans showing no abnormal accumulation of Fluorodeoxyglucose (FDG) anywhere in the body, including in the liver.

PET-CT では病巣を認めなかったため (図 4), 化学療法を一旦終了した. 有害事象については grade 1 の脱毛を認めたほかは, 骨髄抑制によるものが主体で, grade 3-4 の白血球低下と貧血を認め G-CSF 製剤の投与と輸血を必要とした. 血小板については 4 コース目に grade 2 となったがその後回復し血小板輸血は必要とならなかった (表 2). 脳転移の予防目的に total 30 Gy の全脳照射を施行したが, 同年 10 月 2 日の評価 CT にて肝には新病変を認めないものの, 左尿管下端と右腹直筋に新病変が出現し, セカンドライン, サードラインの全身化学療法を施行したが, 病状は進行し

初診時から約 1 年 7 か月後の平成 22 年 4 月 28 日に永眠した.

Ⅱ. 考 察

膀胱小細胞癌は稀な疾患であり, 諸家の報告によると膀胱癌の 1.0% 未満にすぎず^{1,2)}, 特に血液透析患者に合併した膀胱小細胞癌の報告例は調べうる限り米村ら¹⁹⁾ の報告のみである. 男女比は 2~10:1 と男性に多い¹⁾. 発症時の年齢については, 30~80 歳代まで広範囲の報告があるが, 60~70 歳代での報告が多い^{3~5)}.

表 2 Adverse events

	Leukocytopenia	Anemia	Thrombocytopenia
Course 1	Grade 2 (Day 1) Grade 3 (Day 18)		
Course 2	Grade 3 (Day 6)	Grade 3 (Day 19)	
Course 3	Grade 3 (Day 6)	Grade 3 (Day 6, Day 13)	
Course 4	Grade 3 (Day 6, Day 13) Grade 4 (Day 20)	Grade 3 (Days 6-28)	Grade 2 (Day 20)
Course 5	Grade 3 (Day 15)	Grade 3 (Days 2-7, Days 9-28) Grade 4 (Day 1, Day 8)	
Course 6	Grade 3 (Day 6, Day 20)	Grade 3 (Days 1-5) Grade 4 (Day 6)	

小細胞肺癌同様に、喫煙者に多く発生し、膀胱小細胞癌の 50～79%に喫煙歴を認めている^{1,2,6,7)}。

膀胱小細胞癌の悪性度は高く、ほとんどの症例で診断時にすでに筋層浸潤を伴い、Church ら¹⁾の Reviewによれば 51～100%の症例で局所浸潤 (T3 または T4) を伴う。

その稀少さゆえに、治療についてのコンセンサスが得られていないが、多くは小細胞肺癌に準じて化学療法が行われており、標準的なレジメンとしては、① cisplatin (以下, CDDP) と etoposide (以下, VP-16) の併用療法、② irinotecan (以下, CPT-11) と CDDP の併用療法が知られている。

しかし、その予後は不良であり Cheng ら³⁾による 64 例の検討では癌特異生存率は 1 年 56%, 3 年 23%, 5 年 16%とのことであった。

本症例では、初診時の膀胱生検で腺癌を検出しており、少量ではあるが小細胞癌と混在していたものと思われる。上部・下部消化管内視鏡や CT で他臓器からの浸潤や転移は否定的であり腺癌も膀胱原発ということになるが、一般的に膀胱原発腺癌も未分化で浸潤性が強く予後不良である²⁰⁾。

血液透析患者においても、腎癌をはじめ、肺癌、消化器癌、尿路上皮癌等が発生することが知られており、全身状態の許す限り手術や放射線療法、そして化学療法が施行されている。特に化学療法においては腎排泄性の薬剤ではその排泄を透析に依存するため、その透析性と体内での薬物動態を知ることが薬物の選択と用量設定において重要となる。

用量設定について

血液透析患者に対する CBDCA の投与方法に関しては未だ確立された方法はなく、国内報告例では 100 mg/body から 300 mg/m²までとさまざま¹²⁻¹⁴⁾だった。

本症例では、CBDCA を高用量で投与したほうが高

い有効性が得られる可能性もあったが、血液透析患者に発症した小細胞肺癌に対して CBDCA と CPT-11 を併用した輿石ら¹²⁾の報告を参考に、重篤な血液毒性を避けるため、まず 1 コース目は 150 mg/body を投与し、2 コース目以降でさらなる抗腫瘍効果を期待して 200 mg/body を投与した。

CPT-11 については、腎機能正常な小細胞肺癌患者の場合、プラチナ製剤と併用して 60 mg/m²を day 1, 8, 15 に¹⁰⁾投与するが、透析患者においては CPT-11 自体は血漿タンパク結合率が 30～40%と比較的低く透析性はあるものの、その代謝物である SN-38 は血漿タンパク結合率が 92～96%と高く透析性がほとんどないため、その至適投与量についてはさまざまな報告^{15,16)}があり、現在のところ一定の見解は得られていない。

本症例においては、まず骨髓抑制や下痢の有害事象を見極めるため 1 コース目は 50 mg/body (約 30 mg/m²相当) を day 1, day 15 に用量と投与回数を減らして投与し、その安全性を確認した上で 2 コース目以降は 60 mg/body (約 37 mg/m²相当) を day 1, day 15 に投与した。

透析のタイミングについて

薬剤投与の何時間後に透析を開始するかは治療の有効性とさらには血液毒性を始めとする有害事象の発生に関係する重要な要素であるが、CBDCA, CPT-11 とともに透析のタイミングについてのコンセンサスは得られていない。

本症例では、安部の報告¹³⁾を参考に、有効な血中濃度を得つつ、なおかつ有害事象を低く抑えるために、CBDCA 投与終了 2 時間後かつ CPT-11 投与終了から 3 時間後に 4 時間の透析を行い、安全性を確かめながら投与量を増量していくことにした。

図 5 Changes in the blood concentration of CBDCA : Comparison with concentrations in a phase I study.

図 6 Changes in the blood concentration of CPT-11 and SN-38 (metabolite of Irinotecan) : Comparison with concentrations in a phase I study.

CBDCA と CPT-11 の血中濃度の推移

本症例では、1 コース目と 2 コース目に各薬物の血中濃度の測定を行い CBDCA、CPT-11 とともに第 I 相試験^{17,18)}と比較した (図 5, 図 6)。

CBDCA については、血中 Pt は透析開始に伴い速やかに減少した (除去率 80.5~84.3%)。しかしその後 48 時間後の透析までほとんど血中濃度は減少せず、その結果 AUC_{0-52h} は AUC_{0-24h} の 1.4 倍となった。

CPT-11 とその代謝物である SN-38 についても、透析開始に伴い減少した。その除去率は CPT-11 と SN-38 それぞれ 68.0~72.0%, 58.3~62.0% であり、血漿タンパク結合率が高く透析性がほとんどないとされた SN-38 についても透析によって血中濃度は低下

した。透析後も CPT-11 と SN-38 の血中濃度は緩やかに低下し、CPT-11 第 I 相試験の 50 mg/m^2 と同様な血中濃度推移を示した。2 コース目以降投与量を 20% 増量したが各測定時間において血中濃度は 1 コース目よりも低値を示した。これについては、1 コース目では原因不明の肝機能障害を軽度認めており、これが CPT-11 の代謝に影響を与えていたのが、2 コース目以降は肝機能が正常化したため肝からの排泄効率が上がり、投与量の増量にもかかわらずその血中濃度の低下につながったと推測する。

結 語

CPT-11, CBDCA による全身化学療法は、血液透析患者においても安全に治療を行うことができ、膀胱原発小細胞癌に対して有効であった。

謝辞：CPT-11, SN-38 血中濃度測定に関しては第一三共株式会社の協力を得ました。深謝します。

本論文の要旨は第 98 回日本泌尿器科学会総会において発表した。

文献

- 1) Church DN, Bahl A : Clinical review-small cell carcinoma of the bladder. *Cancer Treatment Reviews* 32 : 588-593, 2006
- 2) Mukesh M, Cook N, Hollingdale AE, Ainsworth NL, Russell SG : Small cell carcinoma of the urinary bladder : a 15-year retrospective review of treatment and survival in the Anglian Cancer Network. *BJU International* 103 : 747-752, 2008
- 3) Cheng L, Pan CX, Yang XJ, Lopez-Beltran A, MacLennan GT, Lin H, Kuzel TM, Papavero V, Tretiakova M, Nigro K, Koch MO, Eble JN : Small cell carcinoma of the urinary bladder : a clinicopathologic analysis of 64 patients. *Cancer* 101 : 957-962, 2004
- 4) Quek ML, Nichols PW, Yamzon J, Daneshmand S, Miranda G, Cai J, Groshen S, Stein JP, Skinner DG : Radical cystectomy for primary neuroendocrine tumors of the bladder : the university of southern california experience. *J Urol* 174 : 93-96, 2005
- 5) Siefker-Radtke AO, Dinney CP, Abrahams NA, Moran C, Shen Y, Pisters LL, Grossman HB, Swanson DA, Millikan RE : Evidence supporting preoperative chemotherapy for small cell carcinoma of the bladder : a retrospective review of the M.D. Anderson cancer experience. *J Urol* 172 : 481-484, 2004
- 6) Lohrisch C, Murray N, Pickles T, Sullivan L : Small cell carcinoma of the bladder : long term outcome with integrated chemoradiation. *Cancer* 86 : 2346-2352, 1999
- 7) Soriano P, Navarro S, Gil M, Llombart-Bosch A : Small-cell carcinoma of the urinary bladder. A clinic-pathological study of ten cases. *Virchows Arch* 445 : 292-297, 2004
- 8) Gouyette A, Lemoine R, Adhemar JP, Kleinknecht D, Man NK, Droz JP, Macquet JP : Kinetics of cisplatin in an anuric patient undergoing hemofiltration dialysis. *Cancer Treat Rep* 65 : 665-668, 1981
- 9) 佐々木康綱, 福田正明, 藤原康弘, 田村友秀, 江口研二, 新海 哲, 西條長宏 : Carboplatin 点滴静注時の血中動態—Cisplatin との比較—. *日本化学療法学会雑誌* 37 : 280-284, 1989
- 10) Noda K, Nishiwaki Y, Kawahara M, Negoro S, Sugiura T, Yokoyama A, Fukuoka M, Mori K, Watanabe K, Tamura T, Yamamoto S, Saijou N : Irinotecan plus cisplatin compared with etoposide plus cisplatin for extensive small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 346 : 85-91, 2002
- 11) Okamoto H, Naoki K, Narita Y, Hida N, Kunikane H, Watanabe K : A combination chemotherapy of carboplatin and irinotecan with granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) support in elderly patients with small cell lung cancer. *Lung Cancer* 53 : 197-203, 2006
- 12) 興石晴也, 安井俊行, 高橋英介, 柿本慶貴, 岡村 孝, 南 智仁, 馬場美智子, 林 永信, 興石義彦 : 血液透析中肺小細胞癌に対する Carboplatin + CPT-11 化学療法の経験. *癌と化学療法* 34 : 2071-2073, 2007
- 13) 安部正和, 野田恒夫, 大西雄一 : 透析下に TC 療法および手術を行い寛解となった慢性腎不全合併卵巣癌の 1 症例—carboplatin の AUC の検討—. *日本婦人科腫瘍学会雑誌* 27 : 175-181, 2009
- 14) 安田利奈子, 猶木克彦, 岡本浩明, 辻村周子, 藤井知紀, 檜田直也, 国兼浩嗣, 副島研造, 石坂彰敏, 渡辺古志郎 : 血液透析下にカルボプラチンとエトポシドによる併用化学療法を行った小細胞肺癌の 1 例. *呼吸と循環* 57 : 963-968, 2009
- 15) 前田義治, 斉藤 博 : 腎と透析 2002—腎疾患治療薬マニュアル. *腎と透析* 53 : 583-584, 2002
- 16) 篠崎英司, 水沼信之, 田辺真彦, 陳 勁松, 太田恵一郎, 大河内信弘, 畠 清彦 : 血液透析療法を施行している直腸癌再発患者に対する CPT-11 導入の経験. *癌と化学療法* 32 : 397-399, 2005
- 17) 木村禰代二, 加藤 俊, 高見澤裕吉, 田利清信, 鈴置洋三, 関場 香, 福岡正博, 秋元成太, 阿部令彦, 山藤光彦, 仁井谷久暢, 古瀬清行, 太田和雄, 木村郁郎, 今野 淳, 本間 威, 富永 健, 新島端夫, 稲垣治郎 : Carboplatin の第 I 相試験. *Oncologia* 21 : 88-94, 1988
- 18) 田口鐵男, 涌井 昭, 長谷川浩一, 仁井谷久暢, 古江尚, 太田和雄, 服部孝雄 : CPT-11 の第 I 相臨床試験. *癌と化学療法* 17 : 115-120, 1990
- 19) 米村重則, 勝田浩司, 駒田文彦, 桜井正樹 : 血液透析患者に合併した膀胱小細胞癌の 1 例. *透析会誌* 41 : 793-797, 2008
- 20) Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA : Campbell-Walsh UROLOGY NINTH EDITION. p2422, Saunders, Philadelphia, 2006