3. 慢性腎不全の尿路癌患者におけるシスプラチン減量と抗腫瘍効果に関する検討

—第 61 回日本透析医学会学術集会・総会ワークショップより—

宮田 康好¹ 望月 保志¹ 酒井 英樹¹ 錦戸 雅春²

¹長崎大学病院泌尿器科・腎移植外科 ²長崎大学病院血液浄化療法部

キーワード：慢性腎不全，尿路癌，シスプラチン，抗腫瘍効果

緒 言

尿路癌に対する抗がん剤治療の標準的レジメンとして，ゲムシタビンとシスプラチン（CDDP）を併用した GC 療法と，メソトレキセート，ビンブラスチン，アドリアシン，シスプラチンの 4 剤を併用する MVAC 療法があげられる¹⁾。そのレジメンをみてもわかるように，尿路癌に対して最も抗腫瘍効果が期待できる key drug はシスプラチンである。一方，シスプラチンは腎（尿）排泄型であり，有害事象の予防や軽減のために腎機能が低下している患者では適切な減量が必要とされているが，この減量が抗腫瘍効果に与える影響はよくわかっていない。そこで，腎機能低下のためにシスプラチンを減量投与した尿路癌患者における腫瘍縮小効果を，常用量のシスプラチンおよびシスプラチンを含まないレジメンで治療した患者と比較検討した。また，血液透析を施行している進行性尿路癌患者に対して GC 療法を行ったので，その有害事象を含めた治療経過についても紹介する。

I. 対象と方法

長崎大学病院で抗がん剤治療を受けた尿路癌患者 174 名のうち，血清クレアチニン値が 2.0 mg/dL 以上

かクレアチニンクリアランスが 50 mL/min 以下でシスプラチンを減量投与した 38 名（腎機能低下群）とシスプラチンを常用量で投与した 115 名（常用量群），そして，シスプラチンを含まないレジメンを使用した 21 名（非シスプラチン群）を対象とした。2 サイクル終了後に computed tomography (CT) による画像検査を行い，Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (RESIST) ガイドライン version 1.1 により腫瘍縮小効果を判定した。

なお，97 名（55.8%）で膀胱および骨盤内に対して放射線治療を併用した（1 回 2 グレイ，総線量は 40～60 グレイ）。また，血液透析患者については，4 名に対して GC 療法を行ったが，血液透析はシスプラチンの点滴終了 1 時間に普段と同様の透析条件で行った。今回使用した薬剤や投与量などを表 1 に示す。

II. 結 果

治療前のグレードや病期に 3 群間で有意差は認めなかった。治療後に腫瘍の縮小を認めた患者（complete response, CR + partial response, PR）は，常用量群で 72 名（62.6%），腎機能低下群で 16 名（42.1%），非シスプラチン群で 8 名（38.1%）と，常用量群で有意に ($p < 0.01$) 高頻度であった。また，CR に関しても，常用量群は 47 名（40.9%）と，腎機能低下群の 10 名

表 1 投与レジメンと放射線治療

動脈内注入療法：CDDP = 70 mg/m² + epirubicin = 30 mg/m²，4 週空けて 2 回
GC 療法：GEM = 1,000 mg/m² (day 1, 8, 15) + CDDP = 70 mg/m² (day 2)
Paclitaxel 単独療法：PTX = 175 mg/m²，3 週毎
GEM 単独療法：1,000～1,200 mg/m² (day 1, 8)，4 週毎
GEM + CBDCA：1,000 mg/m² (day 1, 8, 15) + CBDCA：AUC = 5 (day 2)
放射線療法併用：1 回 2 Gy；total 40～60 Gy

宮田 康好 長崎大学病院泌尿器科・腎移植外科 〒 852-8501 長崎県長崎市坂本 1-7-1

Yasuyoshi Miyata Tel : 095-849-7340 Fax : 095-849-7343 E-mail : int.doc.miya@m3.dion.ne.jp

図 1 グレード 3 以上の有害事象の頻度

(26.3%)や非シスプラチン群の1名(4.8%)に比し有意に高値($p<0.01$)であった。一方、CRは、放射線治療を併用しなかった常用量群で59名中21名の35.6%、慢性腎機能低下群12名中1名の8.8%であったのに対し、放射線治療を併用した患者では、常用量群で46.4%、腎機能低下群で34.6%であった。

有害事象について、グレード3以上を認めた頻度は、腎機能低下群で34.2%、常用量群で27.0%と、有意差は認めないものの、減量したにもかかわらず腎機能低下群での頻度が高い傾向にあった(図1)。

また、血液透析患者におけるGC療法の投与量は、全例でゲムシタビン、シスプラチンともに50~70%へ減量されていたが、標準的レジメンを完遂できたのは1名にすぎなかった。また、有害事象についても、好中球減少や血小板減少の骨髄抑制を3名に認めた。そして、その腫瘍縮小効果は、4名中3名はprogression disease (PD)で、残り1名もstable disease (SD)であった。なお、GC療法を完遂できた1名はPDであった。

Ⅲ. 考 察

腎機能低下によりシスプラチンを減量すると、その腫瘍縮小効果も低下する可能性が示唆された。しか

し、シスプラチンを含まないレジメンに比べるとその腫瘍縮小効果は高いことが推測された。また、シスプラチンを減量した場合でも、放射線治療を併用することで腫瘍縮小効果は増強し常用量に近い効果が得られると考えられた。

また、血液透析患者におけるシスプラチンの至適投与方法は確立されていない。われわれは、過去の経験を参考に最も一般的な方法で投与したものの、その抗腫瘍効果は満足のいくものではなく、有害事象の点からも改善の余地があることは明らかだと考えられた。

今回の検討は、尿路癌の化学療法におけるkey drugであるシスプラチンに注目して検討したが、近年、腎機能が低下した患者でも比較的安全とされるカルボプラチンをベースにしたレジメンの有効性も報告されている²⁾。また、肝代謝性の薬剤であるパクリタキセルを用いたレジメンの使用も増えてきている³⁾。今後は、このような腎機能が低下した患者でも使用しやすい薬剤を用いたレジメンの有効性と安全性に関する検討が必要だと思われる。また、シスプラチンを使用する場合にも、血液透析のタイミングを含めた透析条件の至適化についての議論も重要だと思われる。

文献

- 1) 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* 2000; 18: 3068-77.
- 2) Mitsuzuka K, Yamashita S, Namiki S, et al. Low-dose maintenance gemcitabine-carboplatin chemotherapy could be an alternative to continuous standard chemotherapy for patients with metastatic urothelial carcinoma. *Int J Urol* 2012; 21: 1114-9.
- 3) Miyata Y, Nomata K, Ohba K, et al. Use of low-dose combined therapy with gemcitabine and paclitaxel for advanced urothelial cancer patients with resistance to cisplatin-containing therapy: a retrospective analysis. *Cancer Chemother Pharmacol* 2012; 70: 451-9.