

# 透析患者の進行胃癌に対して weekly パクリタキセル (PTX) 療法を実施した一例

腎臓内科 辻 博子, 松井 敏, 長尾 和浩  
 小野 晋司  
 消化器外科 尾池 文隆  
 腫瘍内科 菊地 綾子, 平本 秀二, 吉岡 亮  
 大津市民病院 光吉 明  
 大阪赤十字病院 馬場園 豊

維持透析導入後4年目に進行胃癌を発症, 胃全摘術施行されたが透析患者であるため, 当初, 後療法としての補助化学療法は実施されず, 2年後に肝転移が判明したケースにおいて, weekly パクリタキセル (PTX; 肝代謝薬剤) を実施して, Grade 3以上の有害事象を特に認めることなく肝転移巣の縮小効果がみられ, 約7カ月間有効 (PR) が維持された. 透析患者における癌化学療法の適応は標準化されていないため, 有害事象リスクとの兼ね合いで施行に慎重にならざるを得ない場合も多いが, 薬剤代謝特性などを考慮しながら実施することによって透析患者に対しても癌化学療法が有意な治療選択肢となりうることを示す一例と考え報告する.

keywords: 透析患者, 進行癌, 癌化学療法

## 1. 症 例

患者: 74歳, 男性.

主訴: 胃癌術後, 再発, 肝臓多発転移.

既往歴: 57歳, ネフローゼ症候群 (膜性腎症 + IgA 腎症). 68歳, 慢性腎不全進行, 内シャント造設. 髄膜腫指摘. 69歳, 維持透析導入. 71歳, 大腸ポリープ (ポリペクトミー), 髄膜腫手術.

現病歴: 透析導入後4年経過した73歳時に腹部CT検査で偶然胃体上部後壁腫瘤を指摘され精査を行った結果, 進行胃癌と診断された. これに対し胃全摘術が行われた. 術後最終ステージは pSE, pN0, sH0, P0, CY0, M0, fStage II であった. 透析患者であったため補助化学療法の追加はせず慎重に経過観察がなされた. 2年後, 腹部超音波検査で肝転移が判明した.

身体所見: 身長152.5cm, ドライウエイト=45.0kg. 胃切前より-8kg. 平素より下痢傾向が持続. performance status (PS) は1~2.

臨床検査所見: 表1に示す. 貧血は平素のerythropoietin stimulating agent (ESA) 治療でコントロールされていた.

原発巣の胃全摘前内視鏡所見 (図1): 胃体上部後壁大弯寄り (噴門直下) に辺縁不整な潰瘍があり, UM, 2型, 生検にて Group V.

胃切除標本病理所見 (図2): 腫瘍細胞は基本

表1. 臨床検査所見

|               |            |         |                            |
|---------------|------------|---------|----------------------------|
| アルブミン         | 3.1 g/dL   |         |                            |
| T-Bil         | 0.3 mg/dL  | Cl      | 117 mEq/L                  |
| AST(GOT)      | 14 IU/L    | Ca      | 8.0 mg/dL                  |
| ALT(GPT)      | 11 IU/L    | P       | 5.4 mg/dL                  |
| LDH           | 242 IU/L   | TG      | 57 mg/dL                   |
| TP            | 6.1 g/dL   | LDL-cho | 50 mg/dL                   |
| ALP           | 357 IU/L   | WBC     | 4790/ $\mu$ L              |
| $\gamma$ -GTP | 26 IU/L    | Hb      | 11.0 g/dl                  |
| ChE           | 198 IU/L   | PLT     | 21.5 $\times$ 104/ $\mu$ L |
| アマラーゼ         | 178 IU/L   |         |                            |
| クレアチニン        | 8.86 mg/dL | CEA     | 5.8 ng/mL                  |
| BUN           | 52.9 mg/dL | CA19-9  | 9 U/mL                     |
| 尿酸            | 8.9 mg/dL  | フェリチン   | 196 ng/mL                  |
| Na            | 145 mEq/L  |         |                            |
| K             | 5.3 mEq/L  |         |                            |

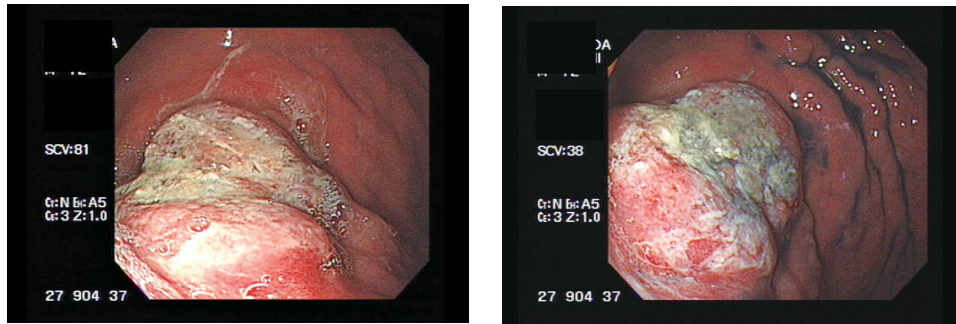


図1. 原発巣内視鏡所見

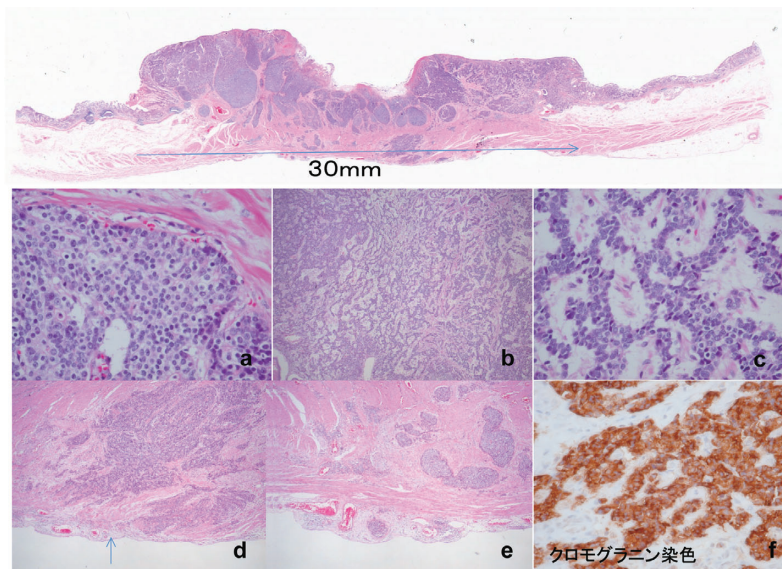


図2. 胃切除標本病理

的には充実性腺癌の形であるが浸潤の先端に近くなるほど索状の部分が多くなり（図2 a, b）最終的には特徴のないいわゆる「リボン状配列」を示す（図2 c）。深部まで浸潤，最深部はSEまで達し，また脈管侵襲が強く腹膜面にある静脈内に癌が浸潤している像もみられる（図2 d, e）。免疫染色では癌の90%以上はクロモグラニン強陽性，シナプトフィジン陰性，Ki67が70%陽性，p53は100%陽性，小型のかなりの癌細胞はCK7も陽性。すなわちneuroendocrine carcinoma (NEC) of stomachである。細胞異型あり，脈管侵襲特に静脈内浸潤が強く高悪性度。手術断端には問題なく，採取されたリンパ節内の転移もないが肝，肺，骨髄など中心に嚴重フォロー必要との病理診断医の見解であった。

再発巣所見（図3）：腹部エコーでは肝臓内に low echo lesion（左葉/19mm, 18mm・右葉/40

mm, 22mm）がみられ転移性腫瘍の疑い。腹部CTにおいても肝臓両葉に低濃度腫瘍が多発，転移性肝腫瘍の疑い。

臨床経過：胃全摘から2年目，消化器外科での定期検査で多発転移が確認された。この状況で手術，放射線治療は効果がなく，化学療法は透

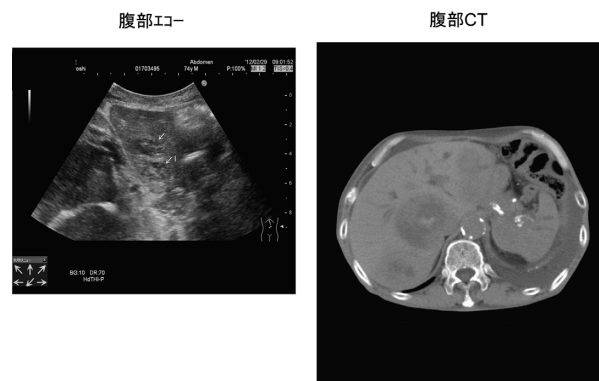


図3. 再発病巣・多発肝転移

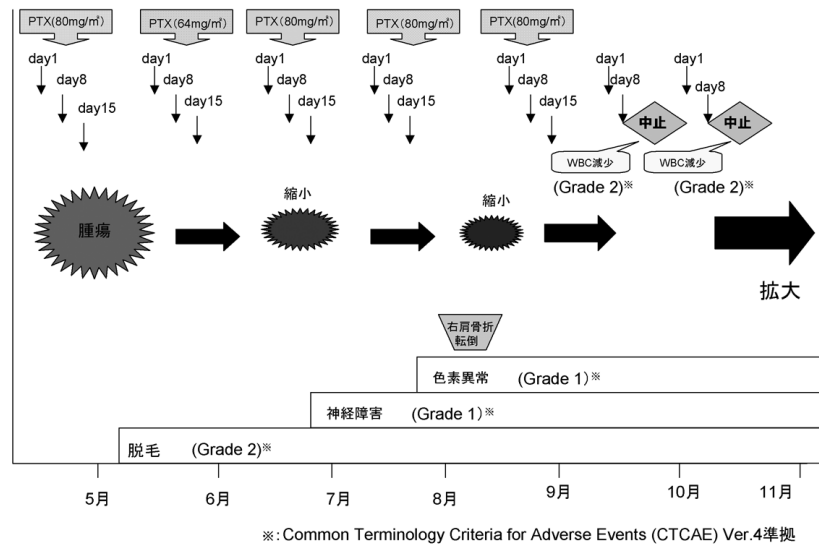


図4. 化学療法治療経過

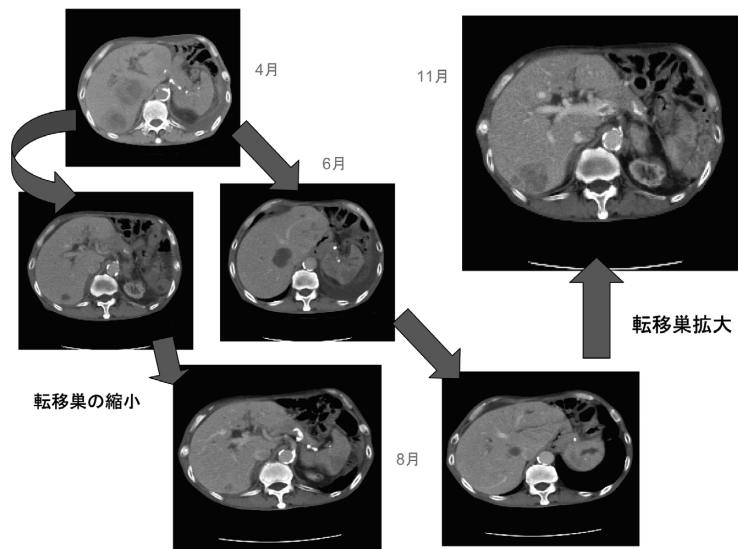


図5. 化学療法後の腹部CT

析中であるため重篤な副作用を懸念し勧められない、治療が逆に寿命を縮める可能性もあるとの説明がなされた。しかし、無為に過ごし死を待つということの方がつらく、リスクを理解した上で化学療法・抗癌剤治療を受けたいと患者自身が強く希望された。そのような患者の希望を踏まえ改めて腫瘍内科にて検討され、本人の強い希望およびPSが2程度で比較的全身状態が保たれていることから化学療法実施に踏み切ることとなり、胃癌二次治療から腎機能低下による影響が比較的少ないと考えられる weekly

パクリタキセル (PTX) 療法が選択された。PTXは肝臓で代謝される薬剤である。図4に示すようなスケジュールで weekly PTX 療法が実施された。図4および図5に示すように、肝臓の転移巣には縮小傾向があり化学療法による効果がみられた。この間 Grade 3 以上の有害事象を特に認めることなく経過し約7カ月間有効 (PR) が維持された。しかしながら白血球減少 (Grade 2) で規定の治療の完遂が困難となり、治療開始約8カ月目で転移巣の拡大傾向が再度みられ無効と判断されて同治療は中止となった。この

状況に至り、当院ではこれ以上の化学療法はリスクが高く勧められないとの判断を示したが、患者はさらなる化学療法を強く希望し、他院でセカンドオピニオンを受けたうえ、5FU 単独投与を3コース施行されたが無効に終わった。さらに患者が治療を希望したため CPT-11 投与が計画されたが全身状態不良のため当院へ救急搬入され、肝機能障害、著明な低血糖、全身衰弱状態となり緩和ケア中心の治療が実施され入院後約1カ月で逝去された。

## 2. 考 察

最近の進歩により、切除不能進行・再発胃癌に対する化学療法はより高い腫瘍縮小効果（奏効率）を実現できるようになってきている。PS 0～2 の症例を対象とした、抗癌剤を用いない対症療法（best supportive care: BSC）群と化学療法群との無作為化比較試験において化学療法群に生存期間の延長が検証されたことから、化学療法の臨床的意義が認められている。したがって一般には、切除不能進行・再発癌、非治癒切除症例に対して化学療法は第一に考慮されるべき治療法であるということはすでに診療ガイドラインに明記されているところである<sup>1)</sup>。

一方、昨今増加の一途をたどっている透析患者において、悪性腫瘍は死因の第3位となっている。透析患者の長期治療・高齢化などとも相まり、癌は併発症として一般的なものとなってきている。しかしながら薬剤の代謝経路として重要な腎臓機能が極度に低下している透析患者に対して、化学療法は一般と同じ方法がそのまま適応となりにくい。

今回の症例のような進行胃癌・再発症例に対する化学療法は S1 + CDDP が標準治療である<sup>1)</sup>。しかし CDDP は腎排泄型の薬剤であり、腎機能が正常でも半減期は100時間と長く腎機能低下症例では蓄積が懸念され、維持透析患者では安全性は確認されておらず標準治療といえどもそのまま適応とすることは困難である<sup>2)</sup>。このような点に配慮し、今回の症例では胃癌化学療法は二次治療に位置づけられているが、

PTX が選択された。PTX は肝代謝・胆汁排泄、腎臓からの排泄は10%未満である。蛋白結合能は高く、透析では除去されにくい。よって透析での血中濃度の変動が起こりにくく透析患者においても一定の効果が期待された<sup>3)</sup>。実際の透析患者での治療成績はいくつかの症例報告レベルであるが<sup>4)</sup>、今回 weekly PTX 治療を実施して一定期間の奏効を得ることができた。

本症例の病理は neuroendocrine carcinoma (NEC) of stomach (胃内分泌細胞癌) である。NEC は全胃癌の0.1～0.4%とされまれな腫瘍である<sup>5)</sup>。本症例は肺外のいわゆる小細胞癌・胃小細胞癌 (gastric small cell carcinoma: GSCC) ともいえる。この症例の病理所見でも明らかのように、GSCC/NEC は顕著な脈管侵襲や深部への浸潤を来し転移を起こしやすいため臨床的悪性度が高く予後不良とされている<sup>6)</sup>。Kusayanagi らは GSCC/NEC では63%の患者が治療開始から1年以内に死亡すると報告している<sup>7)</sup>。このような治療困難な疾患であり、しかも、GSCC/NEC に対する標準的治療は確立されていないのが現状である。GSCC/NEC に対しては、肺小細胞癌の標準治療として確立されている PE (CDDP+etoposide), CAV/PE (cyclophosphamide+adriamycin+vincristine/CDDP+etoposide) 交替療法, CPT-11+CDDP など CDDP を中心としたレジメンでの効果を期待して実施された症例報告が存在している<sup>8,9)</sup>。CDDP で抗腫瘍活性を有する free-platinum を血液透析で除去することで透析患者での使用を示唆する報告もあるが<sup>10)</sup>、血中濃度変動への対処など実際の治療には相応の困難さがうかがえる。本症例は透析患者であるため、標準的な胃癌治療のレジメンのなかから薬剤が肝代謝であることに注目し、PTX が選択された。化学療法の有効期間は7カ月程度、胃癌治療開始にさかのぼると2年8カ月程度の生存期間が得られたことは透析患者の進行胃癌治療として、また予後不良といわれる GSCC/NEC 症例に対する治療選択として有効であったと思われる。また本症例では化学療法実施により有効が得られていた期間中の PS

低下はほぼ認めず、転倒・骨折受傷するなどしたにもかかわらず明らかな ADL・QOL の低下も幸い認めなかった。Weekly PTX 療法は透析患者の進行胃癌症例に対する治療選択肢の一つになると考える。

先述のように透析患者の死因の第3位は悪性腫瘍であり、今後も透析患者に癌が併発することはおそらく増加していくと思われる。透析患者に対する癌治療、ことに癌化学療法の標準化が望まれる。

## 文 献

- 1) 日本胃癌学会 編. 胃癌治療ガイドライン 医師用—付 胃悪性リンパ腫診療の手引き—. 3 版. 東京：金原出版；2010.
- 2) 齋藤佑介, 嶋田顕, 大野恭史 他：維持透析中発症した進行胃癌に対して5-FU/LV 療法が奏効した1例. 癌と化学療法 **38**(3)：449-451, 2011.
- 3) Janus N, Thariat J, Boulanger H et al. : Proposal for dosage adjustment and timing of chemotherapy in hemodialyzed patients. *Ann Oncol* **21**(7)：1395-1403, 2010.
- 4) Kawate S, Takeyoshi I, Morishita Y : Pharmacokinetics of paclitaxel in a hemodialysis patient with advanced gastric cancer: A case report. *World J Gastroenterol* **12**(32)：5237-5239, 2006.
- 5) 植松清, 市原隆夫, 裏川公章：消化管症候群 胃内分泌細胞癌. 日本臨床 別冊領域別症候群 **5**：491-493, 1994.
- 6) Koide N, Suzuki A, Saito H et al. : Gastric small cell carcinoma successfully treated by surgery and postoperative chemotherapy consisting of cisplatin and S-1: report of a case. *Surg Today* **37**(11)：989-994, 2007.
- 7) Kusayanagi S, Konishi K, Miyasaka N et al. : Primary small cell carcinoma of the stomach. *J Gastroenterol Hepatol* **18**(6)：743-747, 2003.
- 8) 對馬隆浩, 辻靖, 阿部清一郎 他：S-1/CD DP 併用療法により根治的切除可能となった胃内分泌細胞癌肝転移の1例. 癌と化学療法 **35**(5)：817-820, 2008.
- 9) 濱野梨絵, 平尾隆文, 徳岡優佳 他：術後に化学療法を施行し長期生存が得られている胃小細胞癌の1例 小細胞癌に対する化学療法施行例の検討. 癌と化学療法 **34**(4)：609-613, 2007.
- 10) 横山聡, 香山茂平, 倉恒正利 他：CPT-11 +CDDP 療法により長期の無増悪生存期間が得られた血液透析中の進行胃癌の1例. 癌と化学療法 **39**(5)：817-820, 2012.