

# 血液透析中の悪性神経膠腫2症例への Temozolomide使用経験

及川光照、伊東民雄、高橋州平、佐藤憲市、杉尾啓徳、大竹安史、尾崎義丸、中村博彦  
中村記念病院 脳神経外科 脳腫瘍センター、公益財団法人北海道脳神経疾患研究所

## Experience with Temozolomide for two patients with malignant glioma in hemodialysis

Mitsuteru OIKAWA, M.D., Tamio ITO, M.D., Shuhei TAKAHASHI, M.D., Kenichi SATO, M.D.,  
Hironori SUGIO, M.D., Yasufumi OTAKE, M.D., Yoshimaru OZAKI, M.D., Hirohiko Nakamura, M.D.

Department Neurosurgery, Brain tumor Centar and Hokkaido Brain Research Foundation, Sapporo, Japan.

Temozolomide (TMZ) for malignant gliomas is the current standard treatment. However, there is no report about the use of TMZ for chronic renal failure patients in hemodialysis. We report the use experience of TMZ for chronic renal failure patients in hemodialysis. (Case) The first case is a 63-year-old man. His chief complaint was left hemiparesis. Brain tumor diameter of 63mm has been confirmed in the right frontal lobe. He suffered from a severe chronic renal failure, hemodialysis was started after hospitalization. Gross total removal of the brain tumor was achieved. Results of pathological diagnosis were anaplastic oligoastrocytoma. After surgery, bacterial meningitis and secondary hydrocephalus were occurred. He underwent ventricular peritoneal shunt surgery. After general condition had improved, adjuvant TMZ 75mg/m<sup>2</sup> (50% dose) was administered in five days. Extended local radiation therapy (56Gy/28Fr) was done at the same time. He suffered a renal anemia on admission. His hemoglobin was maintained at 8 g/dl. Because neutropenia or thrombocytopenia was not observed, TMZ was increased from 100mg/m<sup>2</sup> to 150mg/m<sup>2</sup> gradually. Recurrence in the left ventricle after 6 months was occurred and he died after 9 months. The second case is a 68-year-old man. Left parietal glioblastoma was excised at another hospital. He was transferred to our hospital for radiation and chemotherapy. Hemodialysis had done three years ago from brain tumor onset. General condition was good in KPS 80%. Concomitant TMZ 75mg/m<sup>2</sup> was administered in 42 days. Expanding local radiation therapy (60Gy/30Fr) was done at the same time. Neutropenia was observed grade 3 only once. He was given eight courses of TMZ (150mg/m<sup>2</sup>). The recurrence of brain tumors was not confirmed. (Discussion) TMZ is hydrolyzed in vivo without metabolism in the liver. The route of excretion of TMZ is urinary excretion. Because TMZ is the molecular weight of 194.15, it is easily discharged. We must consider TMZ intaking time. As compared with other alkylating agents, TMZ can be taken without reducing for dialysis patients. In the chronic renal failure patient who has not introduced dialysis, TMZ must be started by 50% dose and it was increased carefully.

## 【要 約】

悪性神経膠腫に対するTemozolomide (TMZ) は現在スタンダードな治療であるが、血液透析を行っている慢性腎不全の患者に対する使用については資料が少ない。血液透析を行っている慢性腎不全の患者に対しTMZを使用したので報告する。(症例) 63歳男性、左不全片麻痺を主訴に来院。右前頭葉に直径63mmの脳腫瘍を認めた。重症慢性腎不全であり、入院後に血液透析を導入した。開頭摘出術(全摘出)を施行し、病理診断の結果はanaplastic oligo astrocytomaであった。術後、細菌性髄膜炎を併発し、続発性水頭症となり、脳室腹腔シャント術を施行した。全身状態改善後に、拡大局所放射線療法(56Gy/28Fr)と同調させて維持TMZを75mg/m<sup>2</sup>(50% dose)を5日間で投与した。入院時より腎性貧血があり、ヘモグロビンは8g/dl前後で減少なく経過した。好中球、血小板に関しても血液毒性は認められなかったため、徐々にTMZを100~150mg/m<sup>2</sup>と増量し、5クール施行した。しかし治療開始より6ヶ月後に左側脳室に再発し、9ヶ月後に永眠した。2例目は68歳男性。左頭頂葉膠芽腫で他院にて腫瘍全摘出し、放射線、化学療法目的に当院へ転院した。脳腫瘍発症3年前より血液透析を行っていた。KPS80%で全身状態良好であったことから、拡大局所放射線療法(60Gy/30Fr)と同調させてTMZ 75mg/m<sup>2</sup>を42日間投与した。投与後にgrade3の好中球減少を認めたが改善した。TMZ 150/m<sup>2</sup>で8クール施行したが脳腫瘍再発は認めていない。(考察) TMZは肝臓での代謝を必要とせず生体内で加水分解され、排泄部位及び経路は主に腎を介しての尿中排泄である。分子量194.15で透析では除去されやすいとされるので、服用時間を考慮する必要がある。他のアルキル化剤と比較すると透析患者では減量せず開始して、血液毒性を見ながら調整する通常の投与方法でよいのではないかと考える。しかし、透析を導入していない慢性腎不全患者は50%doseで開始し、慎重に増量する必要がある。

## 【はじめに】

悪性神経膠腫に対するTemozolomide (TMZ) は現在スタンダードな治療である。重度腎機能障害患者並びに血液透析が必要な患者における薬物動態の検討は実施されておらず、TMZ添付文書上も重度腎機能障害患者には慎重投与となっている。血液透析を行っている慢性腎不全

の2症例に対しTMZを使用したので報告する。

## 【症例提示】

症例は63歳男性。主訴は左不全片麻痺であった。頭部MRI Gd造影にて右前頭葉に直径63mmのリング状に造影される脳腫瘍を認めた。既往に慢性腎不全があり、透析導入を予定されていたため、他院にて内シャントを作成していた。来院時採血にてBUN 88.3mg/dl, Cr 7.7mg/dlと高く、末期腎不全状態のため、術前から血液透析を導入した。週3回の4~5時間程度の血液透析で、ダイアライザーはフレゼニウス メディカル ケア ジャパン社のFX180を使用して行った。精査後に全身麻酔下に開頭摘出術施行(Gross total removal)。病理診断の結果はAnaplastic Oligo-astrocytoma, MIB-1 18%, MGMT 2+であった。術後、細菌性髄膜炎を併発し、続発性水頭症となり、脳室腹腔シャント術を施行。全身状態改善後に、拡大局所放射線療法(58Gy/28Fr/40day)と平行してTMZ 75mg/m<sup>2</sup>(50% dose)を5日間投与、23日休薬で投与開始した。食事自力摂取、院内歩行可能となっていた。腎性貧血により、ヘモグロビンは8g/dl前後で減少なく経過した。好中球、血小板に関しても血液毒性は認められなかったため、徐々にTMZを100~150mg/m<sup>2</sup>と増量し、5クール施行した。元よりある貧血以外は、特に血液学的毒性なく経過した。治療開始より6ヶ月後に左側脳室に再発し、9ヶ月後に永眠した。

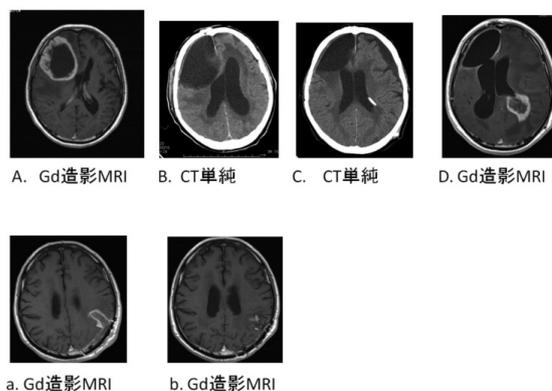


Fig. 1  
(A~D 症例1)  
A : 来院時、B : 開頭術摘出後、C : 維持療法中、  
D : 脳腫瘍再発時  
(a~b 症例2)  
a : 当院紹介時、b : 維持療法10クール施行後

二例目は68歳男性。他院にて左頭頂葉膠芽腫を全摘し、透析を行いながら、後療法を行うために当院に転院となった (Fig. 1)。脳腫瘍の発症3年前より血液透析していた。KPS80%で全身状態良好であったことから、拡大局所放射線療法 (60Gy/30Fr) と同調させてTMZ 75mg/m<sup>2</sup>を42日間連続投与した。連続投与間の血液学的毒性はGrade3の白血球減少を一過性に認めたが、好中球は1500/mm<sup>3</sup>以上で推移し、減少の主体はリンパ球減少 (Grade3) であった。ST合剤を併用したが肺炎の併発はなかった。その後、維持療法としてTMZ150mg/m<sup>2</sup>を5日間処方し、23日間休薬した。リンパ球減少 (Grade3) は改善無く経過。白血球は2000-3000/ $\mu$ lで推移したため、TMZは増量せず、10クール施行したが脳腫瘍再発は認めていない。維持療法中、7クール目に好中球が1308/mm<sup>3</sup>と減少を認めたが (1500/mm<sup>3</sup>未満)、休薬で改善している。

### 【考 察】

TMZはイミダゾテトラジン誘導体に属する細胞毒性型アルキル化薬で化学名3-Methyl-4-oxo-3,4-dihydroimidazo [5,1-d] [1,2,3,5] tetrazine-8- carboxamide である。分配係数 (1-オクタノール/水系) 20.8~22.4で蛋白結合率は12-16%である。生物学的利用率 (bioavailability) 100%で、総排泄率に占める寄与は尿中98%、糞便中2%、尿中未変化体排泄率 4.81-7.48%であり、慢性腎不全患者には慎重投与とされる<sup>1)</sup>。

重度腎機能障害患者並びに血液透析が必要な患者における薬物動態の検討は実施されておらず、透析患者に投与した報告はない。しかし、悪性神経膠腫に対する化学療法としてTMZは標準治療であり、投与方法を考慮した上で、処方を検討する必要があると考える。

一般的に薬物動態は吸収、分布、代謝および排泄により決まるが慢性腎不全状態における動態は正常な腎機能をもつ者と比べ、吸収、分布および排泄が異なり、肝代謝の薬剤でも代謝産物が腎臓排泄であれば蓄積が起こる<sup>2)</sup>。これに加えて、透析患者においては薬物除去に関する因子も常に考慮しておく必要があり、当該薬剤の蛋白結合率以外に使用する透析膜の種類や透析条件により除去率が異なってくる。よって、これにより透析患者では薬剤投与のタイミングを考慮する必要も出てくる。

テモダール添付文書<sup>1)</sup>には透析等による除去率に関して該当資料なしとあるが、TMZの分子量は194.15と小さ

いため、透析で除去されやすいと考えられる。TMZ内服後の早期に血液透析を行った場合は、その殆どは除去されてしまうと考えられる。青木らの<sup>3)</sup>によると、TMZの血漿中未変化体濃度は投与後約1時間にtmaxを示した後、一相性に減衰し、半減期は約2時間であったと報告している。今回の症例は2例とも、TMZを早朝空腹時投与したが、透析開始時間は考慮する必要があると思われた。

また、血液透析患者は、外科手術を行う際に、凝固系、水、電解質バランス、各種代謝異常ならびに貧血低蛋白血症の存在、免疫反応力の低下、創治癒遅延等の数多くの問題を有している。脳外科領域で特に問題となるのは脳浮腫、出血傾向である<sup>3)</sup>。摘出に際して残存腫瘍が大きい場合には、後出血の可能性が高く注意が必要である。今回、1例目の症例が術後細菌性髄膜炎を併発したが、免疫力低下により重症化する恐れがあったが幸い改善した。

TMZ以外のアルキル化剤の特性と透析患者における使用法については、岡本ら<sup>2)</sup>が報告している (Table.1)。一般的にアルキル化剤の尿中未変化体排泄率は低く、透析患者における投与量はブスルファンでは不要であるが、多発性骨髄腫に対して用いるメルファランは蛋白結合率が90%と高く透析で除去されないため、透析患者への調節投与としては50% doseを勧めている。また、シクロホスファミドは蛋白結合率が14-20%で透析性があるが、副作用として有名な出血性膀胱炎があるため透析患者への調節投与50-75%とされている。TMZは蛋白結合率は12-16%で、透析性ありだが、1例目は他のアルキル化剤から勘案して、TMZを通常50% doseから開始した。元よりある貧血以外は骨髄抑制も重篤なものは無かった。2例目は通常投与量と同量で、しかも連続42日間投与で開始しているが、重篤な骨髄抑制は来たさなかった。

薬品名	尿中未変化体排泄率(%)	透析患者での投与調節	蛋白結合率(%)	透析性
ブスルファン	0.5-3	同量	3-15	有
メルファラン	12	50%	90	無
イホスファミド	8-15	同量	結合せず	有
シクロホスファミド	10-15	50-75%	14-20	有
テモダール	4.81-7.48*	50~同量?	12-16	有

Table.1 アルキル化剤の特性と透析患者における使用法 (岡本ら<sup>2)</sup> 改変)

\*Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA) より

腎機能障害患者におけるTMZの薬物動態としてJenら<sup>4)</sup>は、各種進行性癌患者（外国人）を対象とした本剤の第I相及び第II相試験で得られた総計445名の血漿中未変化体濃度データを用いた母集団薬物動態解析の結果、テモゾロミドのクリアランスとクレアチニンクリアランスの間には関連性が認められなかったと報告している。しかし本研究では、重度の腎機能障害患者並びに血液透析が必要な患者における薬物動態の検討は実施されておらず、未だ不明である。

以上より、透析患者に関しては通常の如く同量で開始して、血液毒性が出現した際は減量或いは延期、中止するという方法でよいのではないかと考える。しかし、透析導入していない慢性腎不全の患者には、50% doseで開始し、クレアチニンクリアランスを定期的に計測し、腎機能のチェックと、血液毒性のチェックを行う必要があると考えられる。

## 結 語

血液透析中の悪性神経膠腫患者へのTemozolomide使用経験について報告した。今回の2症例ではTMZによる深刻な血液毒性は認められなかった。他のアルキル化剤と比較してTMZは、血液透析患者では通常使用量と同量で治療可能かもしれない。

## 謝 辞

本論文を作成するにあたり、薬剤の動態、使用方法についてご協力頂いた、東京女子医科大学 先端生命医科学研究所 先端工学外科学分野 生田聡子さんに深謝いたします。

## 文 献

1. テモゾロミド（テモダールカプセル, MSD株式会社）医薬品添付文書.
2. 岡本雅彦, 坂井利規, 昇修治ほか:悪性腫瘍. 腎と透析, 2011; 70: 671-675.
3. Aoki T, Nishikawa R, Mizutani T, et al: Pharmacokinetic study of temozolomide on a daily-for-5-days schedule in Japanese patients with relapsed malignant gliomas: first study in Asians. Int J Clin Oncol, 2007; 12: 341-349.
4. Jen JF, Cutler DL, Pai SM, et al: Population pharmacokinetics of temozolomide in cancer patients. Pharm Res , 2000; 17: 1284-1289.