

【症例報告】

間質性肺炎様陰影を呈しプラチナ製剤と paclitaxel の併用が
著効であった肺腺癌の 1 例

村上 享・河合 伸・後藤 元・小林 宏行

杏林大学第 1 内科*

(平成 14 年 2 月 20 日受付・平成 14 年 3 月 22 日受理)

症例は 63 歳，男性。持続する咳嗽と喀痰を主訴に来院。精査にて T4N3M1, stageⅣの進行肺腺癌と診断した。Cisplatin (CDDP) と paclitaxel (TXL) の併用にて化学療法 1 クール目を施行した。grade 3 の悪心を認めたため，carboplatin (CBDCA) と TXL の併用に変更し，2 クール追加施行した。自覚症状は消失し，画像所見においても両側全肺野に広がるスリガラス状陰影を主体とした所見は完全に消失し著効を認めた。今回用いた regimen は 2000 年の American Society of Clinical Oncology (ASCO) 総会において，進行非小細胞肺癌に対する有用性が報告されており，本症例においても一時的には著効を示した。しかし，外来にて経過観察中，退院後約 1 か月半の時点で再発を認め，以後 regimen を変更するも，まったく効果が認められなくなった。このような耐性あるいは交差耐性を示唆する現象については，現在，研究が進められており，非小細胞肺癌に対する化学療法の今後の重要な課題と考えられた。

Key words: 進行非小細胞肺癌，paclitaxel，carboplatin

近年，非小細胞肺癌 (NSCLC) に対する新規抗癌剤の臨床使用成績データの集積が進み，より多くの選択肢のなかから治療戦略を組み立てることが可能となった。しかし，現段階では治療成績の大幅な改善は認められておらず，各種抗癌剤の組み合わせや投与方法の工夫などにより奏効率の改善と副作用の軽減が試みられている。今回，われわれは stageⅣの進行肺腺癌においてプラチナ製剤と paclitaxel の併用が一時的にはあるが著効を奏した 1 例を経験したので若干の文献的考察を加えて報告する。

I. 症 例

症例: 63 歳，男性。

主訴: 咳嗽，喀痰。

既往歴: 特記事項なし

喫煙歴: 20 本/日 30 年間

現病歴: 平成 12 年 11 月頃より咳嗽，喀痰などの症状出現。徐々に呼吸苦を認めるようになり，同年 12 月 15 日当科を受診。胸部画像検査にて異常所見を認めたため，精査加療目的にて当科入院となった。

Table 1. Laboratory findings

Hematology		T-Bil	0.6 mg/dL
WBC	6,490 / μ L	BUN	16.1 mg/dL
Ba	0.8 %	Cr	1.0 mg/dL
Eo	4.8 %	GOT	31 U/L
Neu	74.7 %	GPT	21 U/L
Lym	14.8 %	LDH	952 U/L
Mo	4.9 %	ALP	371 U/L
Hb	15.1 g/dL	KL-6	5,493 U/mL
Plt	18.2×10^4 / μ L	Serological tests	
Biochemistry		CRP	0.55 mg/dL
TP	6.0 g/dL	ESR	
Alb	3.1 g/dL	7 mm/h	
Na	137 mEq/L	Tumor marker	
K	4.3 mEq/L	CEA	62.0 ng/mL
Cl	107 mEq/L	SCC	2.4 ng/mL
Ca	8.3 mg/dL	Pro-GRP	43.4 pg/mL
IP	4.0 mg/dL		

*東京都三鷹市新川 6-20-2

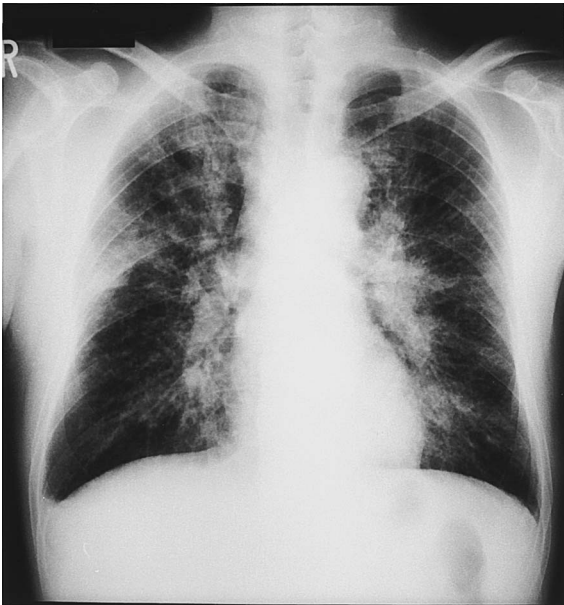


Fig. 1 Chest radiography on first admission showing diffuse ground glass opacities in both lung fields.

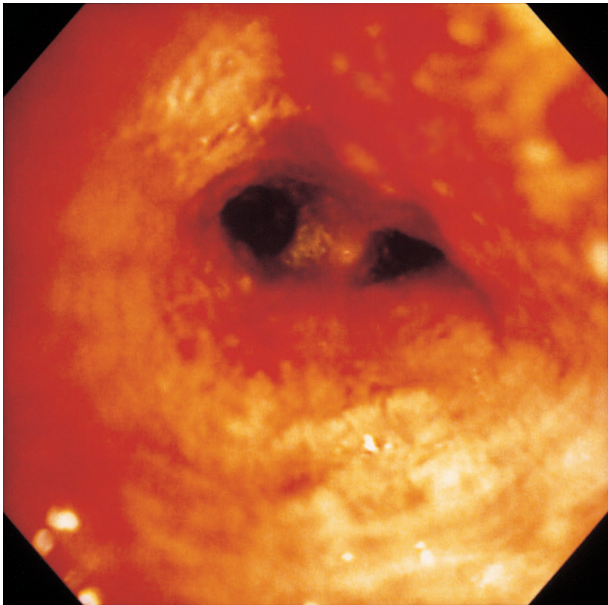


Fig. 3 Bronchoscopic findings of the left main bronchus on admission showing reddish and edematous mucosa.



Fig. 2 Chest CT scans on first admission showing infiltration and reticulonodular shadows in both lung fields.

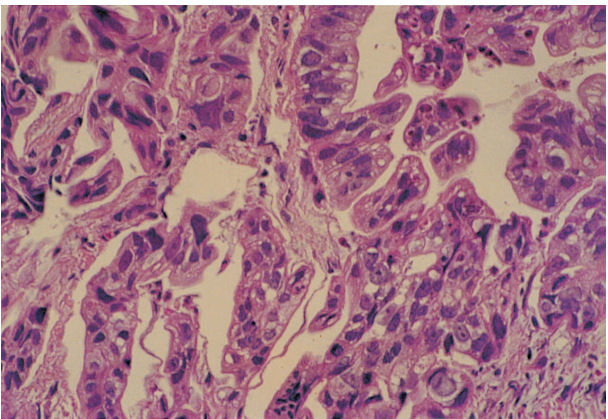


Fig. 4 Transbronchial lung biopsy specimen obtained from lt. B^{1+2,3}-B^{4,5} spur showing moderately differentiated adenocarcinoma (×200).

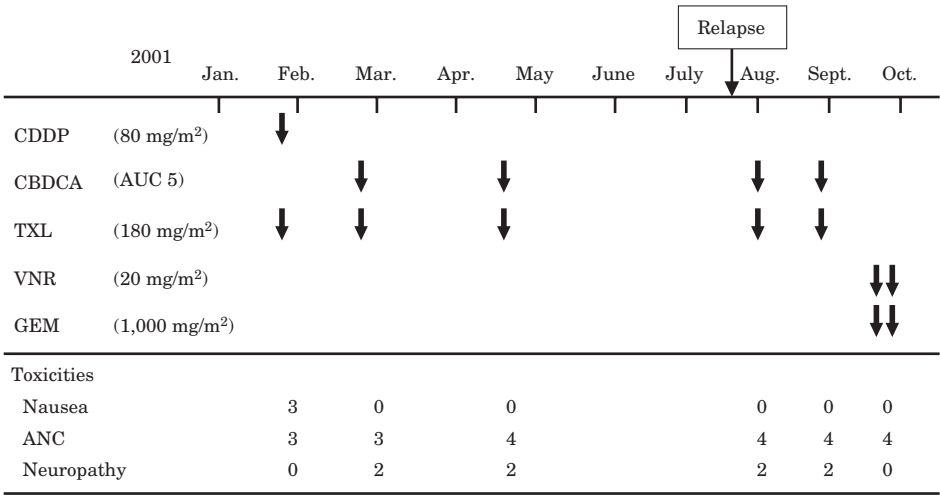


Fig. 5 Clinical course.

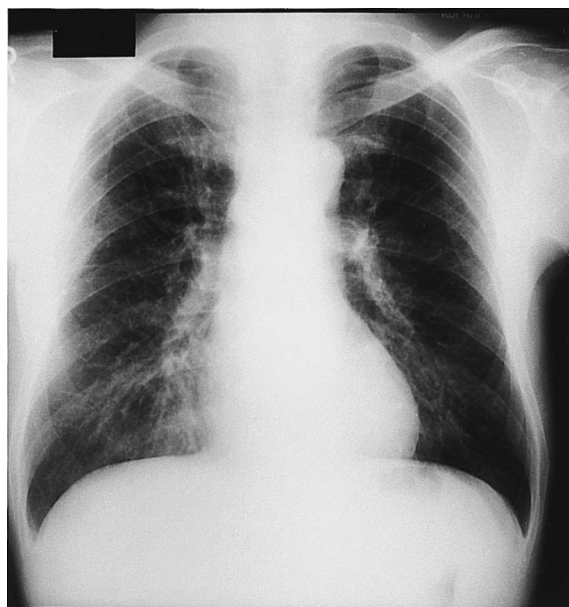


Fig. 6 Chest radiography showing almost normal status after 3 courses of chemotherapy.



Fig. 8 Chest radiography on second admission showing diffuse ground glass opacities and infiltrates in both lung fields.

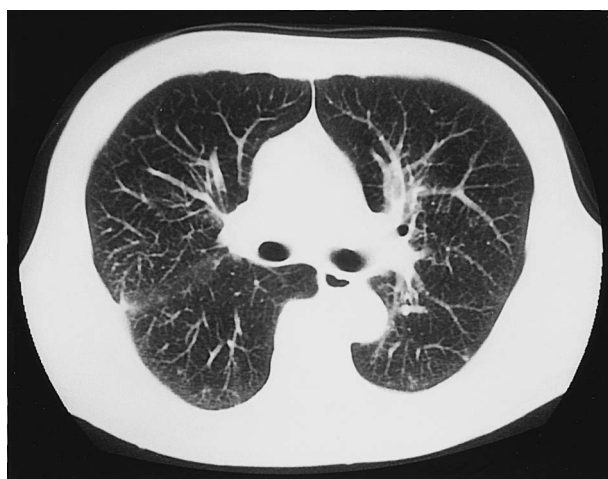


Fig. 7 Chest CT scans showing almost normal status after 3 courses of chemotherapy.

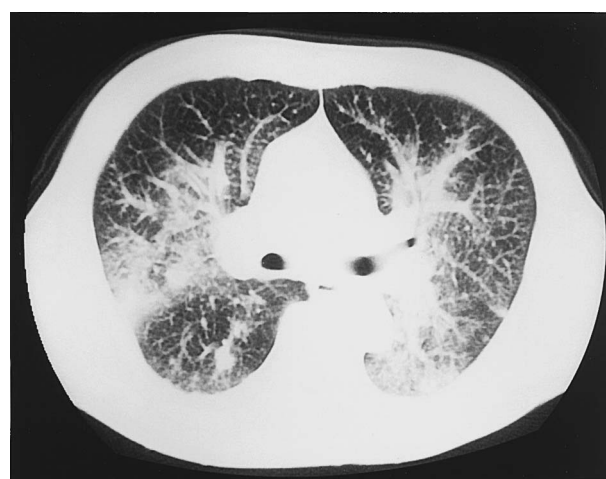


Fig. 9 Chest CT scans on second admission, showing infiltration and reticulonodular shadows in both lung fields.

入院時現症: 身長 172 cm, 体重 65 kg, 血圧 142/80 torr, 脈拍 84/分, 体温 35.3℃。意識状態は清明, 聴診上心雑音なく, 呼吸音も正常。腹部所見に異常なく, 表在リンパ節は触知せず, 浮腫も認めなかった。

入院時検査所見 (Table 1): 生化学検査では LDH と KL-6 が高値を示したが, 有意の炎症反応の所見は認められなかった。腫瘍マーカーでは CEA が特に高い値を示した。

胸部 X 線写真 (Fig. 1): 入院時胸部 X 線写真では両側全肺野に広がるスリガラス状影を認めた。

胸部 CT 写真 (Fig. 2): 入院時胸部 CT 写真では背側優位の一部に浸潤影を伴った網状粒状影を認めた。

気管支鏡検査 (Fig. 3): 左右の主気管支より末梢は全周性に粘膜面が粗ざうで発赤と腫脹を認めた。左下葉において採取した経気管支肺生検標本では, 核が多型で異

型性が強く基本的に乳頭状の構造を示すも部分的に不規則に癒合した腺管構造を認めた (Fig. 4)。

臨床経過 (Fig. 5): 諸検査成績から中等度分化型の肺腺癌 T4N3M1 (Stage IV) と診断した。化学療法を選択し, 平成 13 年 1 月 23 日より cisplatin (CDDP) 80 mg/m² と paclitaxel (TXL) 180 mg/m² の併用にて 1 クール目を施行した。咳嗽は徐々に軽減したが, 2 日目よりみられた grade (Gr.) 3 の嘔気のため, carboplatin (CBDCA) と TXL の併用に regimen を変更し, 2 クール目と 3 クール目を施行した。嘔気は消失したが, 骨髄抑制はやや強くなり, G-CSF にて対処したが, 発熱や血小板の減少は認められなかった。また, 2 クール目施行後より, 両側下肢のしびれ感が出現したが, ビタミ

ン剤の内服にて症状は軽減した。その他、問題とすべき有害事象は認められなかった。化学療法3クール終了後の胸部単純レントゲン写真 (Fig. 6) では、全肺野に広がったスリガラス状影は消失し、胸部CT写真 (Fig. 7) においても網状粒状影の消失を認め著効を確認した。一時退院、外来にて経過観察としたが、約1か月半で咳嗽・呼吸苦が再び出現した。胸部単純レントゲン写真 (Fig. 8)、胸部CT写真 (Fig. 9) において、左右全肺野に広がる陰影の再出現を認め、肺癌の再発と判断した。同 regimen にて化学療法を2クール追加施行するも、まったく改善が認められなかったため、regimen を vinorelbine (VNR) と gemcitabine (GEM) に変更し、化学療法を継続中であるが、同 regimen 開始6週の時点では効果は得られていない。

II. 考 察

TXL はイチイ科の植物 (*Taxus baccata*) より抽出されるタキサン系の化合物で、チューブリンの重合を促進し微小管を過剰形成させることにより細胞分裂を阻害することが知られている¹⁾。本邦において試みられた非小細胞肺癌に対する単剤での後期第Ⅱ相試験における奏効率は32.2%、1年生存率は22%と良好な成績を示している²⁾。一方、CBDCA はDNAに結合しDNAの合成を阻害することにより、その抗腫瘍効果を発揮する。これら作用機序の異なる薬剤の併用は高い効果が期待され、非小細胞肺癌に対する第Ⅱ相試験において奏効率55~62%と報告された^{3,4)}。Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 1594 trial ではさらなる詳細な評価を行うため、他の新規抗癌薬をまじえて大規模試験が行われ、2000年のAmerican Society of Clinical Oncology (ASCO) において報告された。すなわち進行非小細胞肺癌を対象に Arm A (cisplatin: CDDP+TXL), Arm B (GEM+CDDP), Arm C (docetaxel: DOC+CDDP), Arm D (TXL+CBDCA) の4群間で比較検討が行われ、全奏効率は21%, 22%, 17%, 17%とArm Dが見劣りする結果となったが、1年生存率では31%, 36%, 31%, 34%と同等の効果を示した。さらに有害事象がArm Dにおいて際立って軽微であったことから、TXLとCBDCAの併用療法の有用性が認められた^{5~7)}。

本症例でははじめにCDDP+TXLを選択したが、嘔気などの副作用により継続不能となったため、上記の結果を参考にregimenをCBDCA+TXLに変更した。嘔気は明らかに軽く、効果はCDDP+TXLを1クールとCBDCA+TXLを2クルールの合計3クールで著効を認めたことからきわめて良好と考えられた。しかし、外来にて経過観察中、約1か月半で急速に再発を認めたため、同 regimen を再度試みるもまったく無効であった。その後、regimenをVNR+GEMに変更したが反応はなく病態の悪化を認めた。このように、本症例においてみられた抗癌薬に対する反応性の低下はなんらかの耐性

機序によるものと考えられる。CDDPとCBDCAは、その研究の蓄積により多様な耐性機序が報告されており、かつ類似した耐性機序の存在が指摘されている⁸⁾。Glutathione (GSH) および glutathione S-transferase (GST) による不活化⁹⁾や glutathione S-conjugate export pump (GS-X pump) のようなATP依存性膜輸送蛋白質による細胞への取り込み低下と排泄促進などが挙げられ¹⁰⁾、これらはいずれも多剤耐性機序として注目されている。第二にTXLのような微小管作用薬はチューブリン蛋白質上に結合部位を有するため、チューブリン遺伝子の突然変異による結合部位の立体構造変化が相互作用の減弱化をひきおこす可能性が報告されている¹¹⁾。さらに多剤耐性機序としては、上記と同様に細胞内から薬剤を汲み出す作用をもつ膜結合蛋白P-glycoprotein (Pgp)と多剤耐性蛋白 (multidrug resistance associated protein: MRP) が注目されており、これらは基質抗癌薬が多少異なることと、生体内における分布組織に若干の差異は認められるも、いずれも多剤耐性細胞における高発現が報告されている¹²⁾。また、今回 second line として選択した薬剤では、GEMとCBDCAがともにDNA合成を阻害し、VNRとTXLはともに微小管の異常をひきおこすことから作用点がきわめて類似しており、それぞれが交差耐性を示す可能性についてもさらなる検討を要すると考えられた。以上、今回の症例から、抗癌薬の選択にあたっては、first line にもまして second line を決定する際に、それらの作用機序や耐性機序について慎重に検討することが重要であると考えられた。

文 献

- 1) Eric K R, Ross C D, Richard J J, et al.: Microtubule changes and cytotoxicity in leukemic cell lines treated with taxol. *Cancer research* 48: 4093~4100, 1988
- 2) 古瀬清行, 有吉 寛, 藤原久義, 他: 非小細胞肺癌に対する Paclitaxel の後期第Ⅱ相試験。新薬と臨床 46 (5): 33~43, 1997
- 3) Laohavinij S, Maoleekoonpairroj S, Cheirsilpa A, et al.: Phase II study of paclitaxel and carboplatin for advanced non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer* 26: 175~185, 1999
- 4) Langer C J, Leighton J C, Comis R L, et al.: Paclitaxel and carboplatin in combination in the treatment of advanced non-small-cell lung cancer: A phase II toxicity, response, and survival analysis. *J Clin Oncol* 13 (8): 1860~1870, 1995
- 5) Johnson D H, Zhu J, Schiller J H, et al.: E 1594-A randomized phase III trial in metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC)-outcome of PS 2 patients (Pts): An Eastern Cooperative Group Trial (ECOG). *Prog Proc Am Soc Clin Oncol* 18: 461 a. abstract, 1999
- 6) Schiller J H, Harrington D, Sandler A, et al.: A randomized phase III trial of four chemotherapy regimens in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *Prog Proc Am Soc Clin Oncol* 19: 1 a.

- abstract, 2000
- 7) Schiller J H, Harrington D, Belani C P, et al.: Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 346 (2): 92~98, 2002
- 8) Misawa T, Kikkawa F, Maeda O, et al.: Establishment and characterization of acquired resistance to platinum anticancer drugs in human ovarian carcinoma cells. *Jpn J Cancer Res* 86: 88~94, 1995
- 9) Kenneth D T: Glutathione-associated enzymes in anticancer drug resistance. *Cancer Research* 54: 4313~4320, 1994
- 10) Ishikawa T: The ATP-dependent glutathione S-conjugate export pump. *Trends Biochem Sci* 17: 463~468, 1992
- 11) Giannakakou P G, Sackett D L, Kang Y K, et al.: Paclitaxel-resistant human ovarian cancer cells have mutant beta-tubulins that exhibit impaired Paclitaxel-driven polymerization. *J. Biol. Chem.* 272: 17118~17125, 1997
- 12) Loe D W, Deeley R G, Cole S P C: Biology of the multidrug resistance-associated protein, MRP. *Eur J Cancer* 32 A: 945~957, 1996

A case of lung adenocarcinoma was successfully treated with combination therapy of platinum anticancer drugs and paclitaxel

Toru Murakami, Shin Kawai, Hajime Goto
and Hiroyuki Kobayashi

First Department of Internal Medicine, Kyorin University School of Medicine,
6-20-2 Shinkawa, Mitaka, Tokyo 181-0004, Japan

A 63-year-old man admitted for persistent cough and sputum was found in detailed examinations to have advanced lung adenocarcinoma (T 4 N 3 M 1, stage IV). One course of combination chemotherapy of cisplatin and paclitaxel was administered. Since grade III nausea developed, they were switched to a combination of carboplatin and TXL, which was administered for 2 courses. All subjective symptoms were resolved and image findings, particularly ground-glass opacities spreading over the bilateral lung fields, completely disappeared. Cancer recurred about 1.5 months later while he was followed up as an outpatient. None of subsequent chemotherapy regimens were effective. This phenomenon, suggesting tolerance or cross-tolerance of drugs, is now being studied and is considered an important issue in chemotherapy for non-small-cell lung carcinoma.