

【症例報告】

癌化学療法が奏効した慢性腎不全合併肺小細胞癌例

—人工透析療法下奏効例の経験—

関根 秀明・高田 佐織・中里 義則・杉原 徳彦・坂巻 浩孝
 五十嵐尚志・宇留間友宣・国東 博之・武田 英紀・渡辺 秀裕
 家城 隆次・河合 伸・後藤 元・小林 宏行

杏林大学医学部第1内科学教室*

(平成15年1月10日受付・平成15年2月20日受理)

近年、慢性腎不全患者の生存率の向上に伴い悪性腫瘍の合併が増加する傾向にある。今回われわれは慢性腎不全を伴った肺小細胞癌に対し人工透析併用にて carboplatin (CBDCA), etoposide (VP-16) による化学療法を行った。症例1は膜性腎症, IgA腎症による非透析慢性腎不全の症例, CBDCA+VP-16を計2回施行した結果 no change (NC) であった。副作用として骨髄抑制を認めた。症例2は腎硬化症による維持透析慢性腎不全の症例, CBDCA+VP-16を計2回施行した結果 partial response (PR) が得られた。1コース目で高度骨髄抑制を認めたため2コース目は減量した。血中濃度モニタリングを行い症例1, 2ともに area under the curve (AUC) は保つことができ、全身管理に注意することで有効症例が得られた。しかし慢性腎不全患者は癌化学療法において risk の高い状態であり今後症例を積み重ねて個々の症例に対して適宜投与方法を検討する必要性があると考えられた。

Key words: 慢性腎不全, 人工透析, 癌化学療法, 肺小細胞癌, 血中濃度モニタリング

近年、透析技術の向上に伴い慢性腎不全患者の生存率は向上しているが、それに伴い悪性腫瘍の合併が増加する傾向にある。現在肺小細胞癌 (SCLC) は非小細胞癌 (NSCLC) に比べ抗癌薬や放射線の感受性が高いことや副作用に対する治療薬の進歩などから、抗癌薬や放射線を組み合わせることにより以前と比べて生存期間の延長を図ることができるようになった。しかし慢性腎不全患者は抗癌薬による腎障害に加えて、免疫機能の低下、低栄養などの合併が多いため一定の治療指針がなく予後に関しても多くを期待できないのが現状である。今回、慢性腎不全患者において人工透析を併用した癌化学療法を行いその有効性、安全性について検討したので報告する。

I. 症 例

症例1: 67歳, 男性

主訴: 血痰

既往歴: 64歳, 気管支拡張症, 肺線維症

喫煙歴: 20本/日, 50年間

現病歴: 平成10年より膜性腎症, IgA腎症によるネフローゼ候群にてステロイドにより加療されていた。平成13年3月, 胸部X線検査で左肺に腫瘤陰影, 胸水を指摘。同年4月血痰出現し, 精査加療目的で当科入院となった。

入院時現症: 身長161cm, 体重53kg, 血圧116/58 Torr, 脈拍76/分・整, 体温36.4℃, 聴診上呼吸音両

背側下肺野に fine crackle を聴取。心雑音は認めなかった。表在リンパ節は触知せず, 浮腫なし, 神経学的所見で異常は認めなかった。

入院時検査所見 (Table 1): 末梢血で貧血, 赤沈の亢進, 生化学では BUN 43.6 mg/dL, Cr 3.5 mg/dL と高度腎障害, また腫瘍マーカーでは CA 19-9, SLX, SCC, CYFRA, ProGRP, NSE の高値を認めた。

入院時胸部X線写真 (Fig. 1): 左中肺野に胸膜に接した浸潤影を認めた。

入院時胸部CT写真: 左S⁶の胸膜直下に辺縁不整な3cm大の腫瘤, 左肺門リンパ節腫大, 軽度の線維化を認めた。

入院後経過 (Fig. 2): 経気管支鏡的肺生検より small cell carcinoma, T2N1M0 stage IIa (LD) と診断した。高度腎障害を伴う肺小細胞癌であり, 治療には透析を併用とした CBDCA と VP-16 の抗癌薬を選択した。投与の際, 血中薬剤濃度モニタリングを行った。化学療法, 計2コースの結果, 原発巣の縮小 (約25%) を認めたが効果 NC と判定 (Fig. 3) したため以後放射線療法を行い化学療法の効果と合わせて総合 PR が得られた。副作用は食欲低下, 悪心, 下痢などの消化器症状はないものの, National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria (NCI-CTC) grade 3 の白血球数, 血小板数, ヘモグロビンの低下を認めた。これら症状に対しては

*東京都三鷹市新川6-20-2

Table 1. Laboratory data on admission of case 1

| 〈Hematology〉 | | 〈Biochemistry〉 | | 〈Urine〉 | |
|--------------|----------------------------|----------------|------------|---------------|------------|
| Hb | 8.0 g/dL | Na | 138 mmol/L | Prot | (3+) |
| Ht | 23.5% | K | 3.8 mmol/L | Glu | (-) |
| RBC | 244 × 10 ⁴ /μL | Cl | 106 mmol/L | Bil | (-) |
| Plt | 22.6 × 10 ⁴ /μL | Ca | 7.8 mg/dL | Occult | (+) |
| WBC | 6,300/μL | IP | 4.8 mg/dL | Oval fat body | 20-29/WF |
| Seg | 60.1% | BUN | 43.6 mg/dL | 24 h CCr | 16.2 L/day |
| Eosino | 3.6% | Cr | 3.5 mg/dL | | |
| Baso | 0.5% | TP | 6.0 g/dL | 〈Tumor maker〉 | |
| Mono | 8.6% | Alb | 2.7 g/dL | SLX | 45 U/mL |
| Lymph | 27.3% | LDH | 430 IU/L | NSE | 6.3 ng/mL |
| | | 〈Serology〉 | | CYFRA | 4.3 ng/mL |
| ESR | 126/150 mm | CRP | 0.6 mg/dL | Pro-GRP | 55.3 pq/mL |

granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) 製剤、輸血を行い対応したことで重篤な副作用には至らなかった。

症例 2: 73 歳, 男性

主訴: 呼吸困難

既往歴: 35 歳, 高血圧。60 歳, 右気胸。71 歳, 解離性大動脈瘤。72 歳, 狭心症

喫煙歴: 60 本/日, 35 年間

現病歴: 平成 13 年 11 月 25 日起床時より安静時での呼吸困難を自覚, しだいに症状悪化したため救急外来受診。うっ血性心不全, 急性腎不全の診断で循環器科入院となった。治療により症状の改善を認めたが, 経過中の胸部 X 線写真で右下肺野に異常陰影を指摘され精査目的に呼吸器科に転科となった。

入院時現症: 身長 159 cm, 体重 53 kg, 血圧 138/80 Torr, 脈拍 89/分・整, 体温 36.8℃, 眼瞼結膜に軽度貧血を認めるが, 心, 肺, 腹部所見に異常は認めなかった。表在リンパ節は触知せず, 浮腫なし, 神経学的所見で異常は認めなかった。

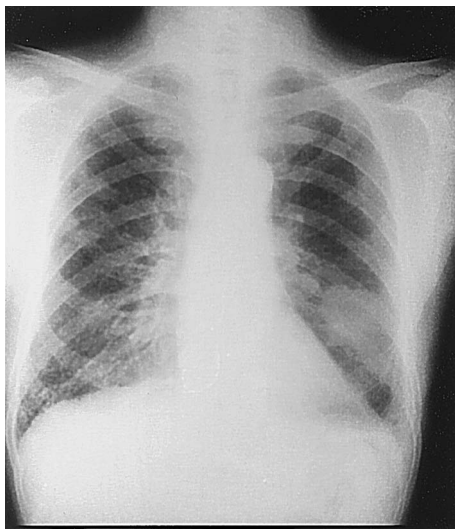


Fig. 1. Chest X-ray on admission of case 1.



Fig. 3. A chest CT of case 1: before (left) and after (right) treatment. Anticancer chemotherapy resulted in no change (25% reduction).

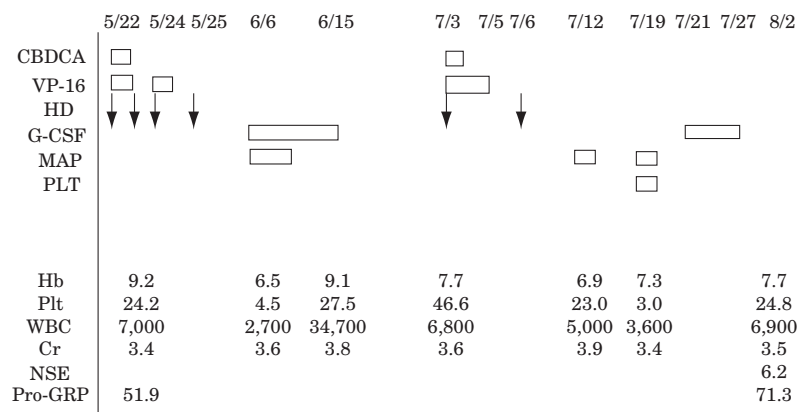


Fig. 2. Clinical course of case 1

Table 2. Laboratory data on admission of case 2

| 〈Hematology〉 | | 〈Biochemistry〉 | | 〈Urine〉 | |
|--------------|--------------------------|----------------|------------|---------------|-----------|
| Hb | 9.8 g/dL | Na | 136 mmol/L | Prot | (2+) |
| Ht | 28.5% | K | 3.6 mmol/L | Glu | (-) |
| RBC | 296×10 ⁴ /μL | Cl | 96 mmol/L | Bil | (-) |
| Plt | 24.6×10 ⁴ /μL | Ca | 8.7 mg/dL | Occult | (+) |
| WBC | 6,100/μL | IP | 3.6 mg/dL | Hyaline cast | 10-19/WF |
| Seg | 60.0% | BUN | 42.3 mg/dL | Granular cast | 1-4/WF |
| Eosino | 11.3% | Cr | 6.8 mg/dL | 24 h CCr | 3.2 L/day |
| Baso | 1.0% | TP | 6.5 g/dL | 〈Tumor maker〉 | |
| Mono | 9.1% | Alb | 3.2 g/dL | CEA | 7.0 U/mL |
| Lymph | 18.6% | LDH | 487 IU/L | NSE | 8.1 ng/mL |
| | | 〈Serology〉 | | CYFRA | 3.6 ng/mL |
| ESR | 39/80 mm | CRP | 0.5 mg/dL | Pro-GRP | 890 pq/mL |

入院時検査所見 (Table 2): 血算では貧血, 生化学では BUN 42.3 mg/dL, Cr 6.8 mg/dL と高度腎障害, また腫瘍マーカーでは CEA, SCC, CYFRA, ProGRP, NSE の高値を認めた。

入院時胸部 X 線写真 (Fig. 4): 右中肺野と下肺野に胸膜に接した腫瘤影を認めた。

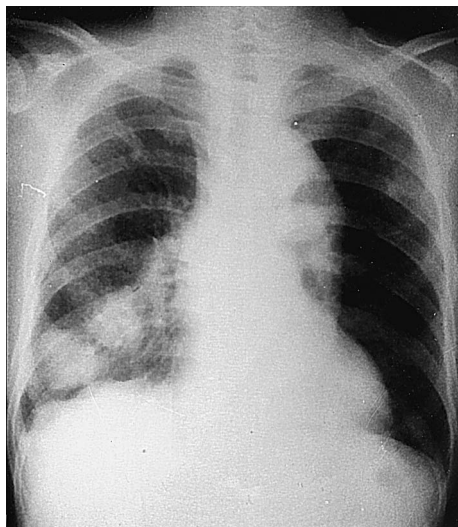


Fig. 4. Chest X-ray on admission of case 2.

入院時胸部 CT 写真: 右 S⁹ の胸膜直下に辺縁不整な 4 cm 大の腫瘤を認めた。

入院後経過 (Fig. 5): CT ガイド下肺生検を行い small cell carcinoma T3 N2 M0 stage IIIa (LD) と診断した。週 3 回の維持透析中の症例であり症例 1 と同様に透析併用, 血中濃度をモニタリングし CBDCA と VP-16 の化学療法を施行した。1 コースを行い, 原発巣は約 70% の縮小効果であったが, 副作用として NCI-CTC grade 4 の白血球数, 血小板数の低下, NCI-CTC grade

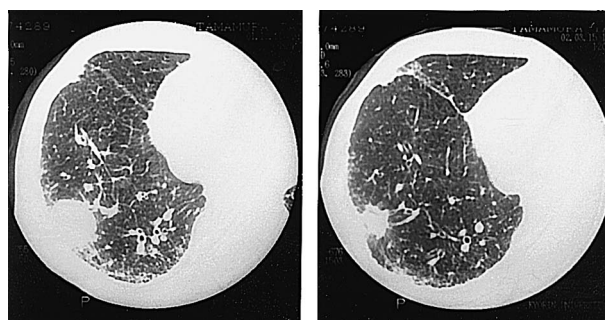


Fig. 6. A chest CT of case 2: before (left) and after (right) the treatment. Anticancer chemotherapy resulted in partial remission (70% reduction).

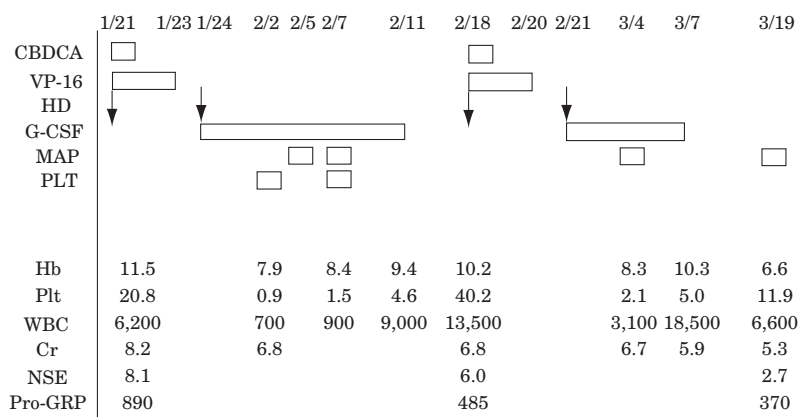


Fig. 5. Clinical course of case 2.

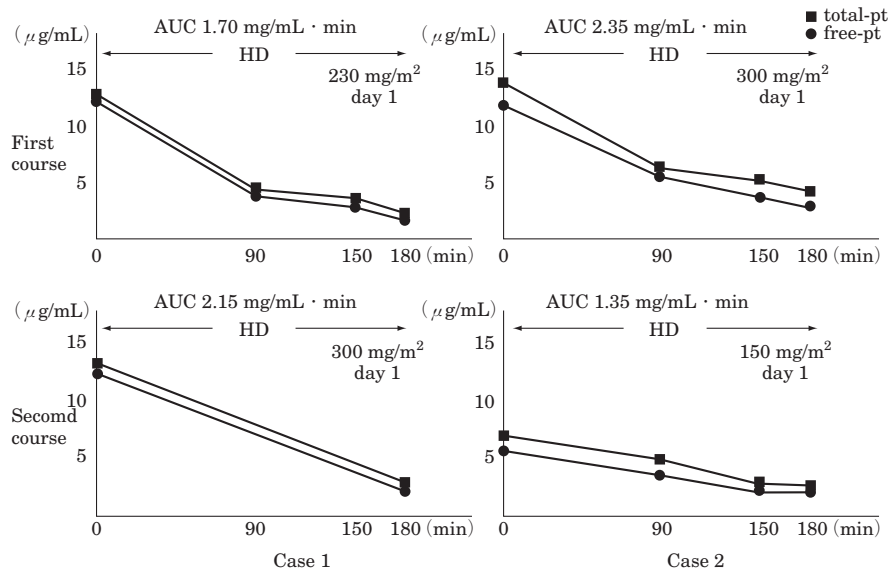


Fig. 7. Pharmacokinetics of carboplatin.

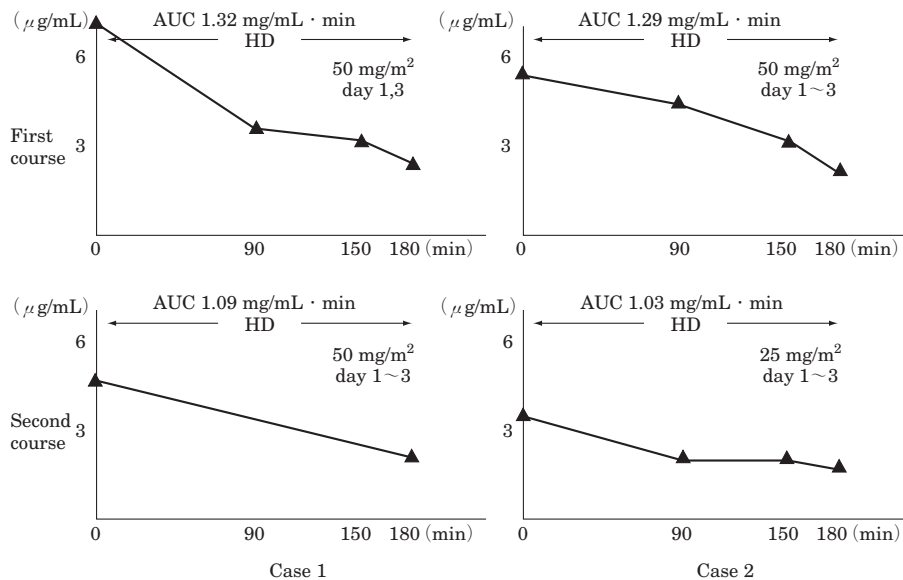


Fig. 8. Pharmacokinetics of etoposide.

3のヘモグロビンの低下などの骨髄抑制を認めた。前回の結果を考慮し2コース目はCBDCA, VP-16の用量を減量し前回と同様の方法で化学療法を施行した。減量したがさらに原発巣は縮小、一方骨髄抑制は軽減された。2コースの化学療法でPRの効果が得られた (Fig. 6)。引き続き2コース目と同じ用量で3コース目の化学療法の施行を検討したが胆嚢炎を発症、それに伴いPS低下、全身衰弱が顕著となり以後の化学療法は中止となった。

CBDCAの血中薬物動態

症例1, 症例2の透析前から透析終了時までの血中総プラチナ, 蛋白非結合型プラチナの推移を Fig. 7に示す。血中濃度測定は, 原則として透析開始から90分, 150分, 180分とした。投与方法は倉田ら¹⁾が卵巣癌患

者(維持透析)に対しCBDCA 230 mg/m^2 を点滴静注した際に透析を投与開始1時間後, 2時間後に行い血中動態を検討したところ, 後者が正常腎機能患者に近いと報告していることから投与2時間後に4時間透析をするように設定した。その結果4回ともに透析直後に血中濃度は高値を示しその後, 徐々に漸減した。また症例1の1回目ではCBDCA 230 mg/m^2 で行い C_{max} 12.4 $\mu\text{g/mL}$, 24時間 AUC 9.8 $\mu\text{g/mL}\cdot\text{min}$, 症例2の2回目ではCBDCA 150 mg/m^2 で行い C_{max} 6.4 $\mu\text{g/mL}$, 24時間 AUC 6.0 $\mu\text{g/mL}\cdot\text{min}$ であった。

VP-16の血中薬物動態

症例1, 症例2の透析前から透析終了時までの血中VP-16の推移を Fig. 8に示す。血中濃度測定は, 原則として透析開始から90分, 150分, 180分とした。楊河

ら²⁾は維持透析患者に対し CBDCA と VP-16 50 mg/m² (day 1, 3) で重篤な副作用を認めなかったと報告していることから VP-16 50 mg/m² (day 1, 3) で投与した。その後投与方法を変更したが、血中濃度の推移は4回ともに投与直後に最高値を示し徐々に漸減した。また症例1の1回目では VP-16 50 mg/m² (day 1, 3) で行い C_{max} 8.2 μg/mL, 24時間 AUC 6.2 μg/mL·min, 症例2の2回目では VP-16 25 mg/m² (day 1~3) で行い C_{max} 3.3 μg/mL, 24時間 AUC 3.0 μg/mL·minであった。

II. 考 察

症例1は非透析慢性腎不全で尿量は保たれ腎障害は進行していない状況であった。通常 CBDCA の投与量は腎機能に応じて Calvert³⁾らの計算式で算出している。しかし腎障害が高度の患者にこの計算式では十分に血中濃度を維持できないことや血中濃度が上昇することで腎機能が悪化する可能性が考えられ透析を併用した。また Calvert の計算式では透析を行うことにより薬物除去することを考慮にいれなければならない。今回血中濃度のモニタリングを行ったところ CBDCA (300 mg/m²) の第1相試験⁴⁾と比較すると C_{max} は低い AUC に関しては保たれる結果となった。それに対し症例2は維持透析慢性腎不全患者で2回では C_{max}, AUC ともに低かったが保仙⁵⁾や尾花⁶⁾らの成績と比較すると AUC は保つことができた。CBDCA は cisplatin (CDDP) と比べて蛋白非結合型プラチナが多く存在して透析性は良好とされている⁷⁾。透析によりある程度除去されるが C_{max} が低いにもかかわらず AUC が保たれていることを考えると正常腎機能患者と比べると薬物排泄が遅延していることを示唆していると思われる。

一方 VP-16 の主排泄経路は胆汁および尿である。通常 VP-16 では血中蛋白結合率が高く透析性は不良といわれているが、小野⁸⁾らは透析性はあると報告している。今回の血中濃度の推移から VP-16 は透析により排泄され透析性を認めた。また VP-16 (80 mg/m²) の第1相試験⁹⁾と比較すると症例1, 2ともに AUC は保つことができた。しかし C_{max} が第1相試験に比べ低いにもかかわらず AUC が保たれていることを考えると CBDCA に比べて体内に貯留する傾向にあると思われた。

有効性、副作用について1例目は2コース施行し NC, 副作用は NCI-CTC grade 3 の骨髄抑制を認めた程度であった。2例目は2コース施行し PR の効果が得られたが、副作用として NCI-CTC grade 4 の骨髄抑制がみら

れたため2コース目は減量し副作用を軽減することができた。全身管理に注意することで有効症例が得られる結果となったが、慢性腎不全患者は免疫力低下、低栄養、易感染性、腎性貧血など抗癌化学療法に対する risk が高い状態である。抗腫瘍効果を得るために投与量を増量すると副作用が出現しやすい。症例1, 2において同じ投与量にもかかわらず症例2に血球減少が強く出現している。肺小細胞癌症例において、この投与方法で効果が得られ生存期間の延長に期待できることを考えると、投与前に患者の PS, 栄養状態、血液所見を総合的に判断し場合によっては投与方法を適宜変更していく必要性があると思われた。

この論文の主旨は第49回東日本化学療法学会総会において発表した。

謝 辞

CBDCA, VP-16 の血中濃度の測定をしていただいたブリistol・マイヤーズ株式会社に深謝申し上げます。

文 献

- 1) 倉田 仁, 吉谷徳夫, 五十嵐裕一, 他: 血液透析患者における Carboplatin の体内動態に関する検討。癌と化学療法 21: 547~550, 1994
- 2) 楊河宏章, 滝下佳寛, 板東弘康, 他: 血液透析患者における Carboplatin および Etoposide の体内動態に関する検討—肺腺癌の1例—。癌と化学療法 20: 2409~2411, 1993
- 3) Calvert A H, Newell D R, Gumbrell L A, et al.: Prospective evaluation of a simple formula based on renal function. J Clin Oncol 7: 1748~1756, 1989
- 4) 木村禧代二, 加藤 俊, 高見澤裕吉, 他: Carboplatin の第1相試験。Oncologia 21: 88~94, 1988
- 5) 保仙正毅, 小牟田清, 北田清悟, 他: 血液透析患者における Carboplatin および Etoposide の体内動態に関する検討—肺小細胞癌の1例—。肺癌 36: 443~448, 1996
- 6) 尾花貴志, 谷尾吉郎, 竹中雅彦, 他: 腎不全を合併した小細胞肺癌の化学療法。癌と化学療法 29: 435~438, 2002
- 7) Koeller J M, Trump D L, Tutsch K D, et al.: Phase I clinical trial and pharmacokinetics of Carboplatin (NSC 241240) by single monthly 30 minute infusion. Cancer 57: 222~225, 1986
- 8) 小野誠治, 宮崎隆浩, 西川 清, 他: 人工透析患者に合併した肺小細胞癌に対する化学療法—Etoposide および Cisplatin 併用化学療法の1例—。癌と化学療法 19: 115~118, 1992
- 9) 涌井 昭, 横山正和, 高橋 弘, 他: 静注による VP-16 -213 (Etoposide) の第1相試験。癌と化学療法 13: 319~329, 1986

Two cases of smallcell lung cancer treated with carboplatin and etoposide in combination with hemodialysis

Hideaki Sekine, Saori Takata, Yoshinori Nakazato, Naruhiko Sugihara,
Hirotaka Sakamaki, Hisasi Igarasi, Tomonori Uruma, Hiroyuki Kokutou,
Hideki Takeda, Hidehiro Watanabe, Ryuji Ieki, Shin Kawai,
Hajime Goto and Hiroyuki Kobayasi

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

As increasing numbers of patients with chronic renal failure survive, the incidence of malignant tumors as a complication in these patients has grown. To treat patients with smallcell lung cancer with chronic renal failure, we conducted chemotherapy with carboplatin (CBDCA) plus etoposide (VP-16) in combination with hemodialysis. Case 1, a 64 year old man, suffered from chronic renal failure due to membranous nephropathy and IgA nephropathy. He was diagnosed as having stage II a smallcell lung cancer. We administered 2 courses of chemotherapy with CBDCA + VP-16 and judged the result as NC. Granulocytopenia of grade 3 was noted as the main side effect. Case 2 was a 73 year old man with chronic renal failure due to nephrosclerosis and maintained with hemodialysis 3 times a week. He was also diagnosed with stage III a smallcell lung cancer. Chemotherapy with CBDCA plus VP-16 was given for 2 courses, resulting in PR efficacy. Granulocytopenia of grade 4 was found in the first course, so doses were reduced in the second course. AUC of CBDCA and VP-16 was maintained by monitoring blood concentrations in both case so. Although patients with chronic renal failure are considered highrisk in anticancer chemotherapy, it is safely conducted in combination with hemodialysis and monitoring blood concentrations of CBDCA and VP-16.