

Gemcitabine と Cisplatin 併用療法の CR 例

宮澤正久¹

要旨 **背景**．新規抗癌剤の出現により非小細胞肺癌に対する化学療法の有効性が期待されつつある．今回，術後再発症例に対し Gemcitabine (GEM)+ Cisplatin (CDDP) 療法が奏効した症例を経験したので報告する．**症例**．60 歳女性．右肺腺癌に対し肺全摘術を施行，CDDP, vindesine および UFT による術後補助化学療法を追加したが，術後 1 年 7 カ月目に右鎖骨上窩リンパ節転移を認め放射線治療を施行した．2 年 6 カ月目に右副腎転移および腹部大動脈周囲リンパ節転移が出現，少量 CDDP 療法を施行し転移巣の縮小を認めた．その後再増大がみられ再度少量 CDDP 療法を施行したが病巣は増大した．GEM + CDDP 療法を施行した結果，リンパ節転移巣は 2 クール後に消失，右副腎転移巣も 4 クール終了後にほぼ消失した．奏効期間は 3 カ月であった．**結論**．非小細胞肺癌術後再発症例に対し GEM + CDDP 療法が治療の選択肢になりうる．(肺癌．2003;43:956-959)

索引用語 ゲムシタピン，肺癌，再発

Refractory Non-small-cell Lung Cancer Responding to Combination Chemotherapy With Gemcitabine and Cisplatin

Masahisa Miyazawa¹

ABSTRACT **Background.** We report a case of refractory non-small-cell lung cancer responding to combination chemotherapy with gemcitabine (GEM) and cisplatin (CDDP) **Case.** The patient was a 60-year-old women with adenocarcinoma of the lung. An effective radiation therapy was performed for the cervical lymph nodes metastases found 19 months after the operation. Right adrenal metastasis and abdominal paraaortic lymph nodes metastases were detected 11 months later, and chemotherapy with CDDP was administered. Although temporary partial response was obtained, the metastatic lesion was refractory to CDDP. The patient was treated with GEM and CDDP, which result in nearly complete response which continued for 3 months. **Conclusion.** The combination therapy of GEM and CDDP may be effective for recurrent non-small-cell lung cancer refractory to other regimens.(*JJLC*. 2003;43:956-959)

KEY WORDS Gemcitabine, Lung cancer, Recurrence

はじめに

従来，非小細胞肺癌に対する化学療法の奏効率は決して満足できるものではなかったが，近年の各種新規抗癌剤の導入や分子標的治療薬の出現により，その有効性が期待されつつある．今回，われわれは術後再発非小細胞肺癌症例に対し gemcitabine(GEM)+ cisplatin(CDDP) の併用療法を施行し良好な結果を得た 1 例を経験したの

で報告する．

症 例

症例：60 歳，女性．

主訴：全身倦怠感．

既往歴：43 歳時，子宮筋腫にて手術．

喫煙歴：なし．

家族歴：特記事項なし．

¹ 市立甲府病院外科．

別刷請求先：宮澤正久，市立甲府病院外科，〒400-0832 山梨県甲府市増坪町 366(e-mail: miyazawa@kmh.kofu.yamanashi.jp)．

¹Department of Surgery, Kofu Municipal Hospital.

Reprints: Masahisa Miyazawa, Department of Surgery, Kofu Municipal Hospital, 366 Masutsubo-cho, Kofu, Yamanashi 400-0832, Japan(e-mail: miyazawa@kmh.kofu.yamanashi.jp)

© 2003 The Japan Lung Cancer Society

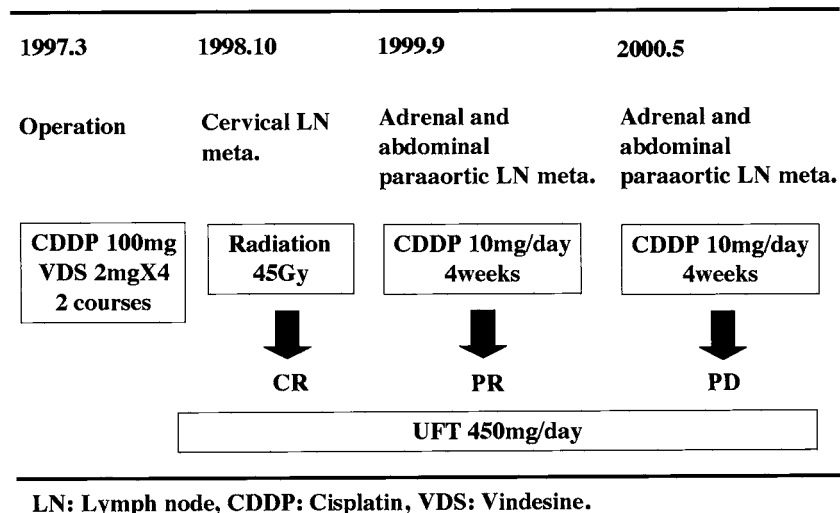


Figure 1. Clinical course and therapy.

現病歴：1997年3月21日，右肺癌に対し肺全摘術＋ND2bを施行した（中分化型腺癌 pT3N2M1 < pm2 > ，stage IV）。術後 CDDP と vindesine (VDS) による補助化学療法を2コース施行，以後外来にて UFT の内服を継続した。1998年10月右鎖骨上窩リンパ節転移が出現し放射線治療を施行，消失をみた。1999年9月，右副腎転移および腹部大動脈周囲リンパ節転移が判明，少量 CDDP 療法を施行し PR が得られたが2000年5月，副腎およびリンパ節転移巣の再増大を認めた。少量 CDDP 療法を再施行したが PD であったため，2000年7月入院となった（以上の経過の概略を Figure 1 に示す）。

入院時現症：胸部，腹部に手術創を認める以外に異常所見は認められなかった。Performance status (PS) は1であった。

入院時検査所見：血液生化学検査では異常を認めず，腫瘍マーカーは CEA 2573.5 ng/ml (< 5 ng/ml) ，CA19-9 185.8 ng/ml (< 37 ng/ml) と上昇していた。

胸部 X 線所見：右胸腔内液体貯留および縦隔の右方偏位を認める以外に異常はみられなかった。

腹部 CT 検査：右副腎に 7 × 4 cm の内部構造の不均一な腫瘍性病変を認めた (Figure 2A) 。また，腹部大動脈左側に 3.7 × 3.5 cm の腫大したリンパ節を認めた (Figure 3A) 。

入院前に施行した検査では，他部位に転移巣はみられなかった。

経過：2000年7月17日より GEM + CDDP 療法を開始した。レジメンは GEM 1000 mg / m² を day 1, 8, 15 に投与，CDDP 80 mg / m² を day 15 に投与し4週目を休薬とする投与方法を1クールとした。なお，GEM の投与方法は，生理食塩水 100 ml に溶解し，30分で点滴静注し

た。最終的に4クール施行した。腫瘍マーカーの推移は開始前 2573.5 ng/ml であった。CEA 値は1クール終了後 1121 ng/ml ，以後も各クール終了後に 254.5 ng/ml ，40.7 ng/ml ，11.9 ng/ml まで低下した。副作用については，GEM 単独投与時は grade 1 の消化器症状および白血球減少を認めるのみで比較的軽微であった。CDDP 併用時には grade 2 の悪心・嘔吐，grade 3 の白血球減少および血小板減少を認めたが，G-CSF 投与にて白血球数は速やかに回復し血小板減少による臨床症状も認められなかった。また，4クール目の CDDP 投与時に grade 1 のアレルギー症状を認めた。画像所見上，リンパ節転移巣は2クール終了後に消失 (Figure 3B) ，また，副腎転移巣も4クール終了後に縮小率 96% であり，効果判定は near CR であった (Figure 2B) 。治療終了後3カ月の時点で CEA の上昇がみられ腹部 CT 上副腎転移巣の再増大を認めた。奏効期間は約3カ月であった。以後患者本人の希望で best supportive care を行い，今回の治療終了後1年2カ月（術後4年10カ月）の時点で癌死した。

考 察

進行再発非小細胞肺癌に対する化学療法の奏効率は満足できるものではないが，近年，新規抗癌剤の導入によりその有効例の報告^{1,2} もみられる。

GEM はヌクレオシド系 (Ara-C 類似) の代謝拮抗剤であり，活性代謝産物である三リン酸化物が細胞内で長く保持され，二リン酸化物がリボヌクレオチド還元酵素を強く阻害するなど特異的な代謝特性があり，固形癌に有効である^{3,4} さらに，反復投与によっても耐性ができにくく CDDP や VDS に交叉耐性もないという特徴があり⁵ Crino ら⁶ は，プラチナ製剤を含む化学療法を受け

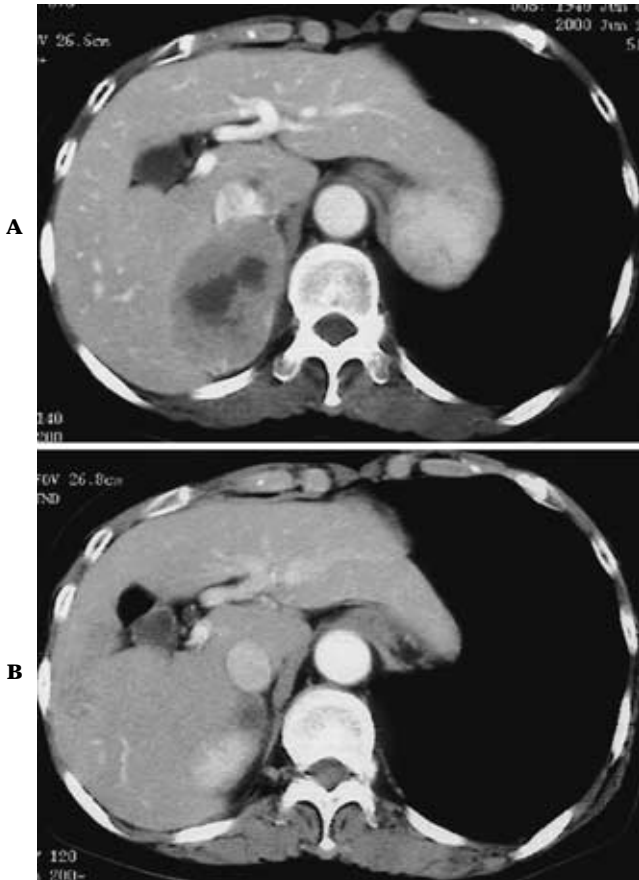


Figure 2. A. Abdominal CT before the chemotherapy revealed a right adrenal mass, 7.0 × 7.0 cm in size. B. After 4 courses of chemotherapy, the lesion almost disappeared.

た進行非小細胞癌症例に対し単剤で 19% の奏効率が得られたと報告している。

本症例は治療経過より CDDP に対しての耐性が生じていることは否定できなかったが、GEM と CDDP の相乗効果、GEM 単剤投与の奏効率が 20 ~ 21.8%^{8,9} であるのに対し、GEM と CDDP の併用療法の奏効率は 42 ~ 54%¹⁰⁻¹² と高いことから、Abratt ら¹² のレジメンに準じ GEM と CDDP の併用療法を選択した。その結果、リンパ節転移巣は 2 クール終了後に消失、副腎転移巣も 4 クール終了後にほぼ消失し CR が得られ、腫瘍マーカーもほぼ正常域まで低下したことより、GEM の効果とともに前述した CDDP との相乗効果の寄与が示唆された。副作用については、CDDP 投与時は比較的強い症状がみられたが、GEM 単剤投与時は、特に問題となる副作用はみられず、従来報告されているように、GEM は PS 不良症例に対しても忍容性を十分に有し、単剤投与であれば外来通院加療も可能であると考えられる。実際、当科でも最近では肺癌術後再発症例に対し、GEM 単剤あるいは vi-



Figure 3. A. Abdominal paraaortic lymph node was swollen before the chemotherapy, 3.7 × 3.5 cm in size. B. The lymph node completely disappeared after two courses of the therapy.

norelbin 単剤による外来化学療法を施行している。

本症例は様々な前治療歴を有し、既往の薬剤には抵抗性を有する経過のなかで、GEM を導入することにより良好な治療効果が得られた。新規抗癌剤の導入により進行再発非小細胞肺癌に対し効果的な治療法の確立が期待される中、GEM + CDDP 療法がその一つになり得ることを示唆する症例と考えられた。

結 語

GEM + CDDP 療法が奏効した肺癌術後再発症例につき報告した。

REFERENCES

1. 里内美弥子, 小谷義一, 加堂哲治, 他. Docetaxel, Gemcitabine, Cisplatin の 3 剤併用療法が奏効した再発非小細胞肺癌の 1 例. 癌と化学療法. 2001;28:105-109.
2. 櫻井照久, 尾浦正二, 吉増達也, 他. 肺癌肝転移に対して Gemcitabine 投与が奏効した 1 例. 癌と化学療法. 2001; 28:707-710.
3. Plunkett W, Huang P, Xu YZ, et al. Gemcitabine: metabo-

- lism, mechanisms of action, and self-potentiation. *Semin Oncol.* 1995;22:3-10.
- 4 . Plunkett W, Huang P, Searcy CE, et al. Gemcitabine: pre-clinical pharmacology and mechanisms of action. *Semin Oncol.* 1996;23:3-15.
 - 5 . 藤田史子, 藤田理子, 藤田昌英, 他 . ノードマウス移植ヒト肺癌株を用いた Gemciabine, Cisplatin, Vindesine の耐性獲得および交叉耐性獲得の検討 . 癌と化学療法 . 1994; 21:2749-2755.
 - 6 . Crino L, Mosconi AM, Scagliotti G, et al. Gemcitabine as second-line treatment for advanced non-small-cell lung cancer: A phase II trial. *J Clin Oncol.* 1999;17:2081-2085.
 - 7 . Peters GJ, Bergman AM, Ruiz van Haperen VWT, et al. Interaction between cisplatin and gemcitabine in vitro and in vivo. *Semin Oncol.* 1995;22 suppl 11 :72-79.
 - 8 . Abratt RP, Bezwoda WR, Falkson G, et al. Efficacy and safety profile of gemcitabine in non-small-cell lung cancer: a phase II study. *J Clin Oncol.* 1994;12:1535-1540.
 - 9 . Gatzemeier U, Shepherd FA, Le Chevalier T, et al. Activity of gemcitabine in patients with non-small cell lung cancer: a multicentre, extended phase II study. *Eur J Cancer.* 1996;32:243-248.
 - 10 . Crino L, Scagliotti G, Marangolo M, et al. Cisplatin-gemcitabine combination in advanced non-small lung cancer: A phase II study. *J Clin Oncol.* 1997;15:297-303.
 - 11 . Steward WP, Dunlop DJ, Dabouis G, et al. Phase I-II study of gemcitabine and cisplatin in the treatment of non-small-cell lung cancer: Preliminary results. *Semin Oncol.* 1996;23:43-47.
 - 12 . Abratt RP, Bezwoda WR, Goedhals L, et al. Weekly gemcitabine with monthly cisplatin: Effective chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 1997;15:744-749.