

血液透析患者に発症した肺腺癌に対して weekly Carboplatin + Paclitaxel 併用療法が奏効した 1 例

広瀬敏幸¹・中川靖士¹

要旨 — **背景.** 今後、透析患者に対する化学療法の必要性は増加するものと思われるが、確立された投与方法はなく、さらなる検討が必要である。**症例.** 患者は 75 歳、男性。慢性腎不全のため、65 歳より血液透析を施行中であった。2005 年 4 月の定期胸部 X 線にて右肺門部の淡い陰影を指摘された。胸部 CT にて右上葉に air bronchogram を伴う浸潤影を認めた。腫瘍マーカーではシフラ 87 ng/ml と上昇を認め、気管支鏡検査による擦過細胞診にて腺癌と診断された。右中下葉に肺内転移を認め、T2N1M1 stage IV と診断し、化学療法を施行した。Carboplatin (CBDCA) を AUC 2.0, Paclitaxel (PTX) を 70 mg/m² とし day 1, 8, 15 に投与し、28 日毎の投与とした。投与終了 2 時間後より 4 時間の透析を行った。副作用としては、grade 2 の食欲不振、悪心、脱毛、grade 3 の好中球減少、貧血および発熱性好中球減少を認めた。2 コースめより CBDCA を AUC 1.68, PTX を 65 mg/m² と減量して施行し、症状および陰影の改善を認め、シフラは正常値まで低下した。3 コースめに血中濃度を測定し、CBDCA の血液動態は AUC 1.16 μg-min/ml, PTX は AUC 3.49 μg-h/ml であった。合計 4 コース施行し、経過観察していたが、再び陰影の増悪を認め、2006 年 9 月に死亡された。**結論.** 血液透析患者に発症した肺腺癌に対して weekly CBDCA + PTX 併用療法が奏効した 1 例を経験したので報告した。透析患者に対し、外来にて安全に投与できた。(肺癌, 2008;48:285-289)

索引用語 — 血液透析, 肺腺癌, Carboplatin, Paclitaxel

A Dialysis Patient with Pulmonary Adenocarcinoma Responded to the Weekly Carboplatin + Paclitaxel Combination

Toshiyuki Hirose¹; Yasushi Nakagawa¹

ABSTRACT — **Background.** Although the number of lung cancer patients on hemodialysis is expected to increase in the future, no treatment regimen has been established yet. **Case.** A 75-year-old man had been under dialysis for chronic renal failure since the age of 65. An abnormal shadow was detected near the right hilum in a regular medical check-up in April 2005. An infiltrating shadow associated with an air bronchogram was noted in the right upper lobe on chest CT. Among various tumor markers, CYFRA showed an increase to 87 ng/ml. A diagnosis of adenocarcinoma was made based on the findings of cytology by bronchoscopy. Since intrapulmonary metastasis was noted in the right middle lower lobe, a diagnosis of T2N1M1 stage IV was made and we decided to give chemotherapy. Carboplatin (CBDCA) [Area under the curve (AUC) 2.0] and Paclitaxel (PTX) (70 mg/m²) were administered on days 1, 8, and 15 every 28 days. Dialysis was conducted for 4 hours starting 2 hours after completion of administration of CBDCA. Adverse reactions observed included Grade 2 anorexia, nausea and hair loss and Grade 3 neutropenia, anemia, and febrile neutropenia. The dose of CBDCA and PTX was reduced to AUC 1.68 and 65 mg/m², respectively, in subse-

¹国立病院機構東徳島病院呼吸器外科。

別刷請求先：広瀬敏幸, 国立病院機構東徳島病院呼吸器外科,
〒779-0193 徳島県板野郡板野町大寺字大向北1-1 (e-mail:
toshi-hirose@higashitokushima.hosp.go.jp).

¹Department of Respiratory Surgery, National Hospital Organization Higashitokushima Hospital, Japan.

Reprints: Toshiyuki Hirose, Department of Respiratory Surgery, National Hospital Organization Higashitokushima Hospital, 1-1 Oomukaikita, Oodera, Itano-cho, Itano-gun, Tokushima 779-0193, Japan (e-mail: toshi-hirose@higashitokushima.hosp.go.jp).

Received January 9, 2008; accepted May 30, 2008.

© 2008 The Japan Lung Cancer Society

quent cycles. Symptoms and shadows showed improvements and CYFRA decreased to the normal level. A pharmacokinetic study during the third course showed that the AUCs of CBDCA and PTX were 1.16 $\mu\text{g}\cdot\text{min}/\text{ml}$ and 3.49 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$, respectively. The patient was observed after completing 4 cycles. However, shadows worsened again and he passed away in September 2006. **Conclusion.** This paper described a dialysis patient with pulmonary adenocarcinoma who responded to the weekly CBDCA + PTX combination. This regimen in a dialysis patient can be safely conducted as an outpatient basis. (*JJLC*. 2008;48:285-289)

KEY WORDS — Hemodialysis, Pulmonary adenocarcinoma, Carboplatin, Paclitaxel

はじめに

慢性腎不全に対する血液透析施行中の患者は悪性腫瘍の合併が多いといわれている。¹ 化学療法に関しては、腎不全の状態であり、その危険性に対しては不明な点が多い。

今回、我々は高齢の血液透析患者に発症した肺腺癌に対し、化学療法として weekly Paclitaxel (PTX)/weekly Carboplatin (CBDCA) 併用療法を外来で安全に行うことができ、効果を認めた症例を経験したので報告する。

症 例

症例：75 歳，男性。

既往歴：62 歳時，慢性腎不全を指摘され，65 歳より血液透析を施行している。63 歳より高血圧にて加療中。

現病歴：2005 年 4 月の定期胸部 X 線にて右肺門部の淡い陰影を指摘された。特に症状なく，様子を見ていたが，6 月の胸部 X 線にて陰影の増強を認め，胸部 CT を施行。右上葉に air bronchogram を伴う浸潤影を認めた。肺炎として加療するも，徐々に陰影の増強を認めるため，喀痰細胞診を施行したところ擬陽性的のため 10 月に当科紹介となった。

現症：身長 178 cm，体重 56 kg，血圧 112/80 mmHg，脈拍 60/分，整，体温 36.6°C，SpO₂ 99%。呼吸音清。Performance status (PS) 1。

喫煙歴：なし。

検査所見：Hb 9.6 g/dl と貧血を認めた。BUN 76 mg/dl，Cr 11.28 mg/dl であった。腫瘍マーカーではシフラが 87 ng/ml (<3.5) と上昇していた。

胸部 X 線：右中肺野に濃い浸潤影を認め，周囲に淡いスリガラス状陰影が広がっていた (Figure 1)。

胸部 CT：右 S³ および中葉に air bronchogram を伴う濃い high density area が拡がり，右 S^{1,2} にもスリガラス状陰影が広がっていた。中葉はほとんど含気を認めず，右 S⁸ に腫瘤状陰影を認めた。縦隔リンパ節は軽度の腫大を認めた (Figure 2a)。

経過：気管支鏡を行い，右 B³ の擦過細胞診にて腺癌

と診断された。頭部 CT，腹部 CT にて遠隔転移は認めず，T2N1M1 stage IV と診断された。PS 良好であり，本人希望もあり，化学療法 (weekly PTX/CBDCA) を行うことにした。

方 法

前投薬として PTX 投与 30 分前にデキサメタゾン 12 mg (2 回目以降は 4 mg)，ラニチジン 12.5 mg を点滴静注，塩酸ジフェンヒドラミン 50 mg を内服した。その後，塩酸アザセトロン 5 mg を点滴した後，PTX 110 mg (70 mg/m²) を生理食塩液 250 ml に溶かし，1 時間かけて点滴静注。その後，CBDCA を Calvert の式にて AUC 2.0 として算出し，60 mg を生理食塩液 250 ml に溶かし，1 時間かけて点滴静注した。点滴終了後の 2 時間後より 4 時間の血液透析を行った。以上の化学療法を 3 週投与 1 週休業にて行った。1 コースめは入院加療とした。3 コースめの PTX と CBDCA を蛋白非結合型プラチナとして



Figure 1. Chest X-ray film showed an infiltrating shadow in the right middle lung field.

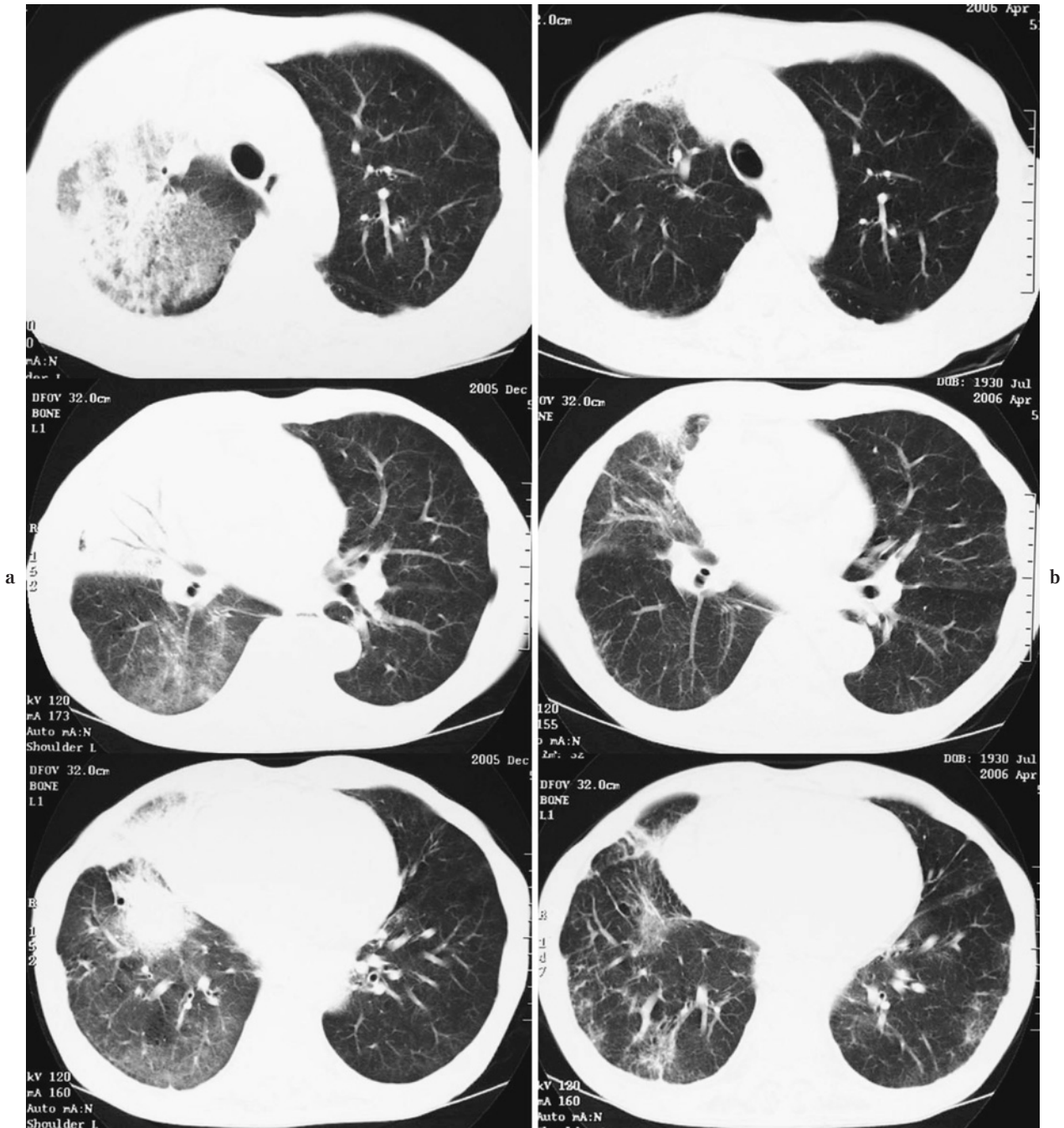


Figure 2. Chest CT showed an infiltrating shadow associated with air bronchograms in the right upper lobe and the middle lobe (a). After three cycles of chemotherapy, the lesion was remarkably reduced (b).

その血中濃度を測定した。投与終了直後, 1, 2, 6, 12, 24 時間後に採血し, PTX は高速液体クロマトグラフィー法, プラチナは原子吸光法にてそれぞれ測定した。

結果

非血液学的毒性では, grade 2 の悪心, 食欲不振, 脱毛および grade 1 の全身倦怠感を認めた。血液学的毒性で

は, grade 3 の好中球減少および貧血を認め, 発熱性好中球減少も認めた。そこで, 2 コースめより PTX を 100 mg (65 mg/m²), CBDCA を 50 mg (AUC 1.68) に減量して施行。2 コースめ以降も同様な毒性を示したが, 1 コースめよりは軽度であり, 本人希望もあり, 外来で施行した。血液学的毒性では, grade 2 の好中球減少を認めたが, 発熱性好中球減少は認めなかった。2 コース終了後

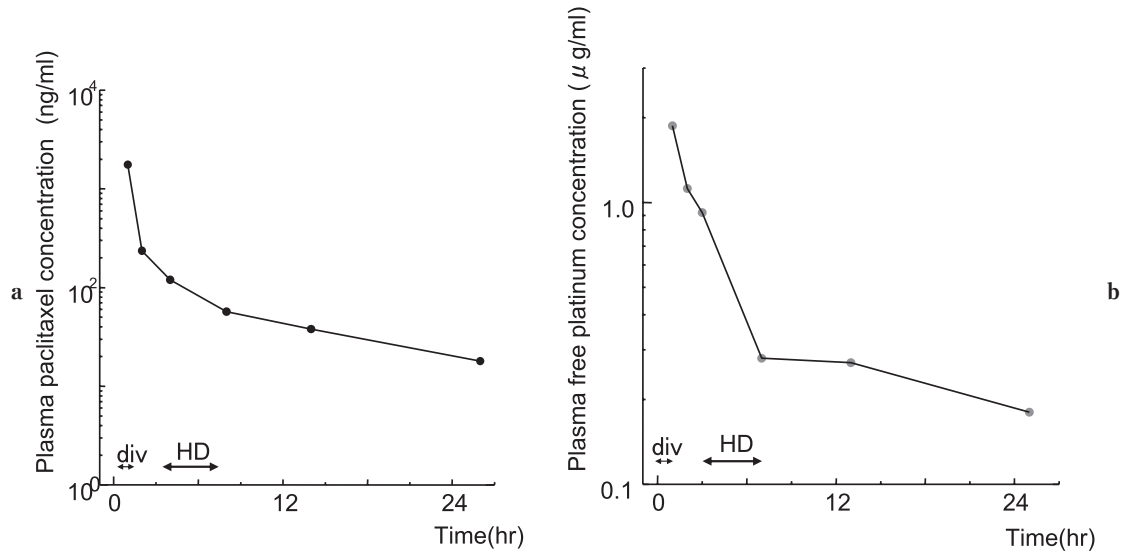


Figure 3. Plasma concentration of paclitaxel versus time (a). Plasma concentration of free platinum versus time (b).

のCTにて腫瘍は60%縮小し、症状も軽快したため、さらに2コースを行った(Figure 2b)。なお、本人希望により休業期間は1~2週延期した。約6ヶ月間、部分奏効の状態が続いたが、8月頃より咳嗽が再出現し、腫瘍の再増大を認め、9月末に死亡した。

PTXの血液動態は最高血中濃度Cmax 1.76 μg/ml, AUC 3.49 μg-h/ml, CBDCAはCmax 1.87 μg/ml, AUC 1.16 μg-min/mlであった。PTXはおもに肝代謝のため、透析とは関係なく、その血中濃度の推移は正常者と同様な減衰パターンを示した(Figure 3a)。CBDCAは透析中の濃度減少が大きかった(Figure 3b)。

考 察

慢性腎不全患者では、悪性腫瘍の合併が高いといわれているが、¹透析を施行している場合、低蛋白血症、貧血、易感染性などリスクは高く、化学療法による副作用も正常者に比べると強く出る傾向があり、厳重な管理が必要である。今回、我々は高齢の血液透析患者に発症した肺腺癌に対し、化学療法としてweekly PTX+weekly CBDCA併用療法を行い、効果を認めた症例を経験した。

PTXは蛋白結合率が約90%と高いが、おもには肝で代謝されるため、減量の必要はないといわれている。² CBDCAは腎臓をおもな排泄経路とし、投与後24時間までに6~8割が未変化体のまま尿中へ排泄される。腎障害の患者では排泄が遅延し副作用が強くなる可能性がある。また、CBDCAは蛋白との結合率が低く遊離型が多く存在し、その透析性は良好であるといわれている。³

血液透析施行中の患者に対するCBDCA投与につい

ては様々な報告がある。倉田らは卵巣癌に対し、CBDCA 240 mg/m²を投与開始より2時間後に透析を行い、抗腫瘍活性を有する遊離型プラチナが長時間有効血中濃度以上に保つことができたと報告している。⁴ 楊河らは肺腺癌に対して、CBDCA 300 mg/m²およびEtoposide 50 mg/m²を投与開始1時間後より透析を行い、軽度の骨髄抑制のみで大きな副作用はみられなかったと報告している。⁵ Watanabeらは卵巣癌に対して、PTX 150 mg/m², CBDCAをAUC 5として投与し、その1時間30分後より透析を行ったところ、AUC 2.21と予測値より低値であったため、投与終了後16時間後より透析を行い、AUCは5に近い値が得られたと報告している。⁶ 高野らは卵巣癌に対し、PTX 150 mg/m², CBDCAをAUC 5として投与し、その30分後より透析を行い、AUC 6.36と予測値より高値となったが、副作用としてはgrade 3の白血球減少とgrade 1の関節痛、末梢神経障害、脱毛であり、安全に投与できたと報告している。⁷

我々は、CBDCAの投与終了後2時間後より透析を行った。CBDCAは蛋白との結合率が低く遊離型が多く存在するため、その透析性は良好であるといわれており、透析中の濃度減少が大きかった。24時間までの血中濃度曲線を用いて測定したところAUC 1.16となり予測値より少ない値となった。腎機能が不良であり、25時間以降のデータが入っていないため実際はもう少し多くなるのではないかと考えられたが、ほぼ予測値に近い数字であった。

今回、我々は外来での投与をより安全に行うために、CBDCAに関しても少量分割投与を行った。Belaniらは、

非小細胞肺癌において weekly PTX と併用する CBDCA を AUC 6 で 4 週毎投与方法と AUC 2 で毎週投与方法とを比較し、前者の方が奏効率、MST で有効であったが、grade 3 以上の好中球減少は 22% vs 8% で前者の方で有意に多かったと述べている。⁸ Kallab らは CBDCA AUC 2+PTX 100 mg/m² の weekly 投与を行い、奏効率、MST は従来 of 3 週毎投与方法と同等であり、副作用に関しては grade 3/4 の好中球減少を 36%、grade 3 の末梢神経障害が 4% と少ない傾向がみられたと報告している。⁹ 今回、高齢な透析患者であり、本人が外来での投与を強く希望したため、AUC 2 の weekly 投与を行った。副作用は grade 2 の悪心、食欲不振、脱毛、grade 3 の好中球減少、貧血および発熱性好中球減少を認めた。そこで AUC 1.68 に減量して施行したところ grade 2 の好中球減少および脱毛のみで外来にて安全に投与できた。また、非喫煙者の肺腺癌であるため Gefitinib 治療も考慮されるべきであるが、男性であり、ファーストラインでの治療が確立していないことより、まず、CBDCA+PTX を行うことにした。

投与終了後、何時間経過してから透析を開始するのかについては、30 分から 2 時間後に開始するという報告が多かった。副作用および効果に関しては、報告例が少ないため、有意なことは不明だが、大きな副作用は認めていない。しかし、低蛋白血症、貧血、易感染性などのリスクを考慮し、厳重な管理のもと施行することが必要であると思われる。

REFERENCES

1. Matas AJ, Simmons RL, Kjellstrand CM, Buselmeier TJ, Najarian JS. Increased incidence of malignancy during chronic renal failure. *Lancet*. 1975;1:883-886.
2. Woo MH, Gregornik D, Shearer PD, Meyer WH, Relling MV. Pharmacokinetics of paclitaxel in an anephric patient. *Cancer Chemother Pharmacol*. 1999;43:92-96.
3. Koeller JM, Trump DL, Tutsch KD, Earhart RH, Davis TE, Tormey DC. Phase I clinical trial and pharmacokinetics of carboplatin (NSC 241240) by single monthly 30-minute infusion. *Cancer*. 1986;57:222-225.
4. 倉田 仁, 吉谷徳夫, 五十嵐裕一, 金子 亨, 児玉省二, 田中憲一, 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*. 1994;21:547-550.
5. 楊河宏章, 滝下佳寛, 坂東弘康, 篠原 勉, 田中晴子, 炭谷晴雄. 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. *癌と化学療法*. 1993; 20:2409-2411.
6. Watanabe M, Aoki Y, Tomita M, Sato T, Takaki Y, Kato N, et al. Paclitaxel and carboplatin combination chemotherapy in a hemodialysis patient with advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2002;84:335-338.
7. 高野公子, 下里千波, 荻野嘉夫, 細田修司, 岩破一博. 透析中卵巣癌患者に対するパクリタキセル・カルボプラチン併用療法の経験. *産婦の進歩*. 2003;55:400-404.
8. Belani CP, Barstis J, Perry MC, La Rocca RV, Nattam SR, Rinaldi D, et al. Multicenter, randomized trial for stage IIIB or IV non-small-cell lung cancer using weekly paclitaxel and carboplatin followed by maintenance weekly paclitaxel or observation. *J Clin Oncol*. 2003;21:2933-2939.
9. Kallab AM, Nalamolu Y, Dainer PM, Jillella AP. A phase II study of weekly paclitaxel and carboplatin in previously untreated patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Med Oncol*. 2005;22:145-151.