

全身化学療法抵抗性の再発小細胞肺癌肝転移に対し、 シスプラチン、ドキシソルビシン、イリノテカンによる 肝動注化学療法が奏効した1例

大場岳彦¹・玉岡明洋¹・古家 正¹・
宮崎泰成¹・稲瀬直彦¹・吉澤靖之¹

要旨——**背景**。全身化学療法抵抗性の小細胞肺癌 (SCLC) 肝転移再発に対して、肝動注化学療法が有効であった症例を報告する。**症例**。61歳男性。進展型 SCLC の診断でカルボプラチンとイリノテカンの全身化学療法を行い CR となったが、最終治療終了 105 日後に多発肝転移・肝門部リンパ節転移を認めた。再発後全身化学療法は奏効せず、再発病巣は多発肝転移が主体であったため、肝動注化学療法が施行された。シスプラチンとエトポシドによる肝動注化学療法は奏効しなかったが、シスプラチン (20 mg/body, day 1)、ドキシソルビシン (20 mg/body, day 1)、イリノテカン (40 mg/body, day 1) による 2 週に 1 回の肝動注化学療法により PR が得られた。再発後生存期間は 66 週であった。**結論**。肝転移が予後規定因子である全身化学療法抵抗性の SCLC においては、肝動注化学療法が有効な可能性がある。(肺癌。2008;48:821-824)

索引用語——小細胞肺癌、肝動注化学療法、肝転移

A Small-cell Lung Carcinoma Case of Relapse in the Liver Following Systemic Chemotherapy Successfully Treated by Hepatic Arterial Infusion Chemotherapy

Takehiko Ohba¹; Meiyo Tamaoka¹; Masashi Furuie¹;
Yasunari Miyazaki¹; Naohiko Inase¹; Yasuyuki Yoshizawa¹

ABSTRACT——**Background**. We report a small-cell lung carcinoma (SCLC) case of systemic chemotherapy-resistant relapse of liver cancer who responded to hepatic arterial infusion (HAI) chemotherapy. **Case**. A 61-year-old man with extensive-disease SCLC showed complete response after systemic chemotherapy. However, multiple liver metastases developed 105 days after the last chemotherapy. Since multiple liver metastases were resistant to second-line systemic chemotherapy, HAI chemotherapy was performed. Though the first-line HAI with cisplatin and etoposide was ineffective, the second-line HAI combined with cisplatin (20 mg/body, day 1), doxorubicin (20 mg/body, day 1) and irinotecan (40 mg/body, day 1) every two weeks, showed partial response. The patient is alive for 66 weeks after the recurrence. **Conclusion**. HAI chemotherapy might be useful for chemotherapy-resistant SCLC with life-threatening liver metastases. Suitable HAI chemotherapy regimens should be evaluated. (*JJLC*. 2008;48:821-824)

KEY WORDS——Small-cell lung carcinoma, Hepatic arterial infusion chemotherapy, Liver metastasis

¹東京医科歯科大学呼吸器内科。

別刷請求先：吉澤靖之，東京医科歯科大学呼吸器内科，〒113-8510 東京都文京区湯島 1-5-45 (e-mail: yoshizawa.pulm@tmd.ac.jp)。

¹The Pulmonology Medicine, Tokyo Medical and Dental University, Japan.

Reprints: Yasuyuki Yoshizawa, The Pulmonology Medicine, Tokyo Medical and Dental University, 1-5-45 Yushima, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8510, Japan (e-mail: yoshizawa.pulm@tmd.ac.jp).

Received July 8, 2008; accepted September 11, 2008.

© 2008 The Japan Lung Cancer Society

背景

小細胞肺癌 (SCLC) は、初回治療への反応が良好で 60~80% 前後の奏効率が得られるが、^{1,2} 再発後は全身化学療法に抵抗性を示す例が多く予後不良である。今回、多発肝転移で再発した SCLC に対し、肝動注化学療法が奏効した 1 例を経験したので報告する。

症例

症例：61 歳，男性。

主訴：右季肋部痛。

既往歴：特記すべきことなし。

喫煙歴：15 本×39 年 (20~59 歳)。

現病歴：2006 年 6 月，健診で胸部異常影を指摘され当科を受診し，進展型小細胞肺癌 T2N2M1 (HEP) と診断された。カルボプラチン (CBDCA) とイリノテカン (CPT-11) 併用療法を 6 コース施行し complete response (CR) を得，2006 年 11 月に治療を終了した。2007 年 3 月 (初回治療終了 105 日後) に多発肝転移を認め，CBDCA と CPT-11 併用療法を再開し 4 コース施行したが no change (NC) であった。さらにシスプラチン (CDDP) とエトポシド (VP-16) 併用療法を 2 コース，アムルビシン (AMR) 単剤療法を 2 コース施行したが，肝転移巣は増大，右季肋部痛と肝機能障害が出現した。2007 年 11 月に治療変更目的にて入院となった。

入院時身体所見：右季肋部に肝を 2 横指触知し圧痛を認めた。

入院時検査所見：肝胆道系酵素の上昇を認めた。腫瘍マーカーは NSE：430 ng/ml と上昇，proGRP は正常範囲内であった。

入院時画像所見：肺原発巣には癒痕と考えられる索状

の陰影が残存するのみであった。多発肝転移と肝門部リンパ節腫大を認めた。

入院後経過：全身評価により再発病巣は多発肝転移と肝門部リンパ節転移のみであった。肝病変が予後を規定すると考えられ，肝動注化学療法を行う方針となった。固有肝動脈にマイクロカテーテルを留置し，11 月上旬より肝動注化学療法を開始した。レジメンは CDDP：75 mg，day 1 と VP-16：80 mg，day 1~3 の 3 週毎投与とした。肝動注実施の前後数日間は，経静脈点滴にて 1500 ml/日程度の補液を行った。肝胆道系酵素の低下を認めたが一時的であり，胸腹 CT でも肝転移巣は増大傾向であった。副作用として grade 3 の白血球減少を認めた。

CDDP と VP-16 による肝動注化学療法は無効と考え，レジメンを変更する方針となった。11 月下旬より CDDP：20 mg，ドキシソルビシン (ADM)：20 mg，CPT-11：40 mg を 2 週毎に投与するレジメンを開始した。レジメン変更後は肝胆道系酵素が順調に低下し，右季肋部痛や全身倦怠感も改善を認めた。6 コース終了時，治療効果は partial response (PR) であった (Figure 1)。この間，肝外病変 (肺原発巣，肝門リンパ節，縦隔 #3 リンパ節) は緩徐に増大傾向であった。

その後さらに CBDCA と CPT-11 による全身化学療法 3 コースと，CDDP+ADM+CPT-11 による肝動注 2 コースを，交互に施行。2008 年 5 月まで化学療法を継続した。6 月初旬より急速に状態が悪化し，6 月中旬に原病死された。再発後生存期間は 66 週であった。

考察

SCLC は初回治療への反応は良好であるが高率に再発し，再発後は全身化学療法に抵抗性を示し予後不良である例が多い。初回治療終了から再発まで 60~90 日以上経

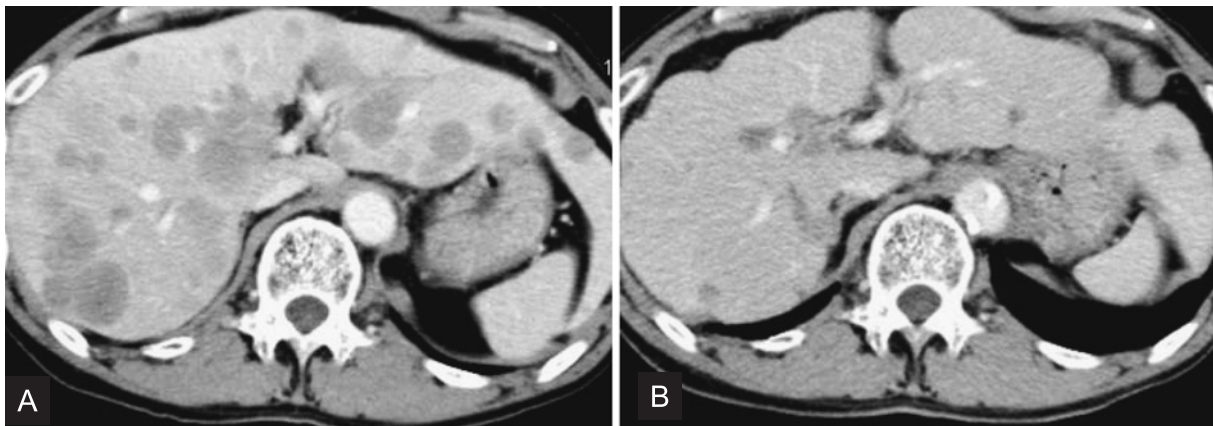


Figure 1. Abdominal CT scan showing multiple liver metastases before hepatic arterial infusion (HAI) chemotherapy (A) and reduced metastatic lesions after 6 courses of HAI chemotherapy (B).

Table 1. Reported Protocols of Hepatic Arterial Infusion Chemotherapy

Origin (Histology)	Protocol			Response
Lung ⁷ (small)	CDDP	100 mg	day 1	every 28 days PR*
	ADM	10 mg	day 1	
Rectum ⁸ (small)	CDDP	80 mg	day 1	every 21 days CR
	VP-16	100 mg	day 1-3	
Stomach ⁹ (adeno)	CDDP	70 mg/m ²	day 1	every 14 days PR*
	VP-16	70 mg/m ²	day 1	
Duodenum ¹⁰ (small)	CDDP	10 mg	day 1-5, 8-13, 15-20	every 28 days PR
	CPT-11	30 mg	day 1-5, 8-13, 15-20	
Stomach ¹¹ (adeno)	CDDP	50 mg	day 1	every 14 days PR
	CPT-11	40 mg	day 1	
	ADM	20 mg	day 1	
Liver ¹² (HCC)	CDDP	10 mg	day 1	every 7 days PR*
Gallbladder ¹³ (adeno)	CDDP	10 mg	day 1	every 7 days PR*

small: small cell carcinoma, adeno: adenocarcinoma, HCC: hepatocellular carcinoma, CDDP: cisplatin, ADM: doxorubicin, CPT-11: irinotecan, PR: partial response, CR: complete response. *: Systemic chemotherapy was performed concurrently.

過した SCLC では、70% を超える二次治療奏効率の報告もあるが、³ 一般的には、二次治療の奏効率は 20~40% 前後、再発後平均生存期間は 40 週前後とされている。^{4,5} 今回、全身化学療法抵抗性の肝転移再発に対し肝動注化学療法が奏効した SCLC の 1 例を経験した。肝動注は、肝局所の病勢コントロールには優れているが肝外病変を抑制できず、予後改善効果に関しては不明であるとされている。⁶ 肝動注は局所療法と考え、SCLC のように早期に全身への転移を来す悪性腫瘍の治療の基本は全身化学療法とすべきであろう。しかし、本症例においては肝転移がコントロールされなければ肝不全により早期に致死的な経過をとったと思われる。CDDP+ADM+CPT-11 の biweekly 全身投与でも奏効した可能性も完全には否定できないが、今回は、肝動注が局所コントロールのみならず生存にも寄与したと考えられた。

SCLC における肝動注について具体的なレジメンの記載があるものは、検索した限りでは 1 報のみであったが、⁷ 他臓器の癌種において、CDDP, VP-16, CPT-11, ADM など、SCLC にも有効とされる抗癌剤を含んだ肝動注の報告が散見された (主なものを Table 1 に示す)。⁸⁻¹³ 本症例の治療に当たってはこれらの報告を参考にした。第 1 回肝動注においては、本症例は過去に多くの化学療法を受けていたため、既報の CDDP+VP-16 動注より若干減量した。それにも関わらず grade 3 の血液毒性を認め、また CDDP については低用量で奏効した報告もあったため、^{12,13} 第 2 回以降の肝動注においては、既報の CDDP+ADM+CPT-11 動注より CDDP を大幅

に減量した。

第 1 回肝動注と第 2 回以降の肝動注において効果に違いが見られた。本症例では、CPT-11 を用いた全身化学療法では再発後の使用でも 12 週間 stable disease (SD) が維持されたのに対し、VP-16 を用いた全身化学療法では 8 週間で progressive disease (PD) となっており、VP-16 よりも CPT-11 が有効である印象があった。肝動注に用いる薬剤の選択に当たっては、全身化学療法での反応性を踏まえて検討する必要があるのかもしれない。また本症例では、第 1 回肝動注は 3 週毎投与としたが第 2 回以降の肝動注は隔週で投与した。低用量であっても高濃度の局所抗癌剤到達を達成できるという肝動注の長所を生かすには、1 回投与量を増やすよりも頻回に投与することが重要なかもしれない。全身化学療法を併用した報告ではあるが、CDDP の肝動注では、低用量にも関わらず毎週投与で奏効した報告も見られる。^{12,13} もう 1 つの可能性として投与スケジュールによる効果の差も考えられた。

結 論

全身化学療法抵抗性になった再発小細胞肺癌の肝転移に対し、肝動注化学療法が奏効した 1 例を経験した。肝転移が予後を規定しうる小細胞肺癌においては、特に全身化学療法抵抗性の場合、治療選択肢の 1 つとして肝動注化学療法を考慮する必要があると思われた。肝動注化学療法の具体的なレジメンについてはさらなる知見が必要である。

本論文の要旨は第 152 回日本肺癌学会関東支部会で報告した。

REFERENCES

1. Ardizzoni A, Hansen H, Dombernowsky P, Gamucci T, Kaplan S, Postmus P, et al. Topotecan, a new active drug in the second-line treatment of small-cell lung cancer: a phase II study in patients with refractory and sensitive disease. The European Organization for Research and Treatment of Cancer Early Clinical Studies Group and New Drug Development Office, and the Lung Cancer Cooperative Group. *J Clin Oncol*. 1997;15:2090-2096.
2. Chute JP, Chen T, Feigal E, Simon R, Johnson BE. Twenty years of phase III trials for patients with extensive-stage small-cell lung cancer: perceptible progress. *J Clin Oncol*. 1999;17:1794-1801.
3. Goto K, Sekine I, Nishiwaki Y, Kakinuma R, Kubota K, Matsumoto T, et al. Multi-institutional phase II trial of irinotecan, cisplatin, and etoposide for sensitive relapsed small-cell lung cancer. *Br J Cancer*. 2004;91:659-665.
4. Eckardt JR, von Pawel J, Pujol JL, Papai Z, Quoix E, Ardizzoni A, et al. Phase III study of oral compared with intravenous topotecan as second-line therapy in small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2007;25:2086-2092.
5. Fennell DA, Steele JP, Shamash J, Slater SE, Sheaff MT, Wells P, et al. Phase II trial of irinotecan, cisplatin and mitomycin for relapsed small cell lung cancer. *Int J Cancer*. 2007;121:2575-2577.
6. 熊田 卓, 曾根康博, 豊田秀徳, 桐山勢生, 谷川 誠, 久永康宏, 他. 肝動注療法—大腸癌肝転移に対する動注化学療法—. *癌と化学療法*. 2004;31:700-705.
7. 藤井俊司, 中嶋凱夫, 上野恒太郎, 菅井幸雄, 安達真人. 肺小細胞癌肝転移に対する抗癌剤懸濁リピオドール動注療法の 1 例. *癌と化学療法*. 1989;16:3627-3630.
8. 阪本雄一郎, 北島吉彦, 小川明臣, 樋高克彦, 宮崎耕治. 術前の Chemolipiodolization と術後の Etoposide/Cisplatin の肝動脈注入が有効であった直腸小細胞癌多発肝転移の 1 切除例. *癌と化学療法*. 1999;26:543-547.
9. 河野修三, 織田 豊, 戸谷直樹, 正岡直子, 平林 剛, 保谷芳行, 他. 胃癌肝転移に対する 5-FU, Leucovorin, Etoposide, Cisplatin (FLEP) 肝動注療法の検討. *癌と化学療法*. 1995;22:695-697.
10. 田浦康二郎, 猪飼伊和夫, 霜田雅之, 濱州晋哉, 波多野悦朗, 藤井英明, 他. 十二指腸乳頭部神経内分泌癌の 1 例. *日本消化器外科学会雑誌*. 2006;39:300-305.
11. 傍島 潤, 村田宣夫, 石田秀行, 橋本大定, 安達章子, 糸山進次. AFP 産生胃癌術後肝転移に対し, 動注化学療法 (ADM, CDDP, CPT-11) が有効であった 1 例. *癌と化学療法*. 2002;29:2132-2134.
12. 寺倉政伸, 井川澄人, 久保田太輔, 葛城邦浩, 大場一輝, 李 尚憲, 他. TS-1 + Low-Dose CDDP 肝動注が有効であった進行胃癌と肝細胞癌の同時性重複の 1 例. *癌と化学療法*. 2005;32:2121-2123.
13. 寺倉政伸, 金子雅宏, 池邊 孝, 吉岡秀樹, 田中 宏. S-1 + Low-Dose CDDP 肝動注療法が有効であった切除不能進行胆嚢癌の 1 例. *癌と化学療法*. 2008;35:645-647.