

ORIGINAL ARTICLE

# 胸部悪性腫瘍患者における高用量シスプラチン併用化学療法の 短時間水分負荷レジメンの妥当性 —大量水分負荷レジメンとの比較より—

小谷 浩<sup>1,2</sup>・高瀬美咲枝<sup>1,3</sup>・高橋美由喜<sup>1,4</sup>・柴田和彦<sup>1,2</sup>

## Validity of Short Hydration Regimen of High-dose Cisplatin-based Chemotherapy in Patients with Lung Cancer or Malignant Pleural Mesothelioma —Comparison with Usual Hydration—

Hiroshi Kotani<sup>1,2</sup>; Misae Takase<sup>1,3</sup>; Miyuki Takahashi<sup>1,4</sup>; Kazuhiko Shibata<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Comprehensive Cancer Center, <sup>2</sup>Department of Medical Oncology, <sup>3</sup>Department of Pharmacy, <sup>4</sup>Department of Nursing, Kouseiren Takaoka Hospital, Japan.

**ABSTRACT** — **Objectives.** We evaluated the validity of a short hydration regimen of high dose cisplatin ( $\geq 60$  mg/m<sup>2</sup>/cycle)-based chemotherapy in patients with lung cancer or malignant pleural mesothelioma. **Methods.** We retrospectively compared the nephrotoxicity of a short hydration regimen with the nephrotoxicity of an usual hydration regimen, and examined the transition rate from hospitalization treatment to outpatient treatment in a short hydration regimen. **Results.** All subjects received cisplatin ( $\geq 60$  mg/m<sup>2</sup>)-based chemotherapy. Nephrotoxicity of a short hydration regimen was equally tolerable and safe as an usual hydration regimen. Transition rate from hospitalization treatment to outpatient treatment was 87%. **Conclusion.** The results of this study indicate that a short hydration regimen could be feasible for outpatient treatment.

(JLCC. 2013;53:1-6)

**KEY WORDS** — Cisplatin, Short hydration regimen, Nephrotoxicity, Outpatient treatment

Received September 18, 2012; accepted February 20, 2013.

**要旨** — **目的.** 胸部悪性腫瘍における高用量シスプラチン (CDDP) を併用した短時間水分負荷 (Short hydration) レジメンの妥当性を検討した. **方法.** CDDP ( $\geq 60$  mg/m<sup>2</sup>/cycle) を投与された患者における従来の長時間水分負荷レジメンと Short hydration レジメンの腎毒性の比較, Short hydration レジメンにおける外来治療への移行率を retrospective に検討した. **結果.** 腎毒性の面

で, Short hydration レジメンは従来の長時間水分負荷レジメンと比較して忍容性があり, かつ安全であった. また外来治療への移行率は 87% であった. **結語.** Short hydration レジメンは支持療法に注意すれば外来治療が可能であると思われる.

**索引用語** — シスプラチン, 短時間水分負荷レジメン, 腎毒性, 外来治療

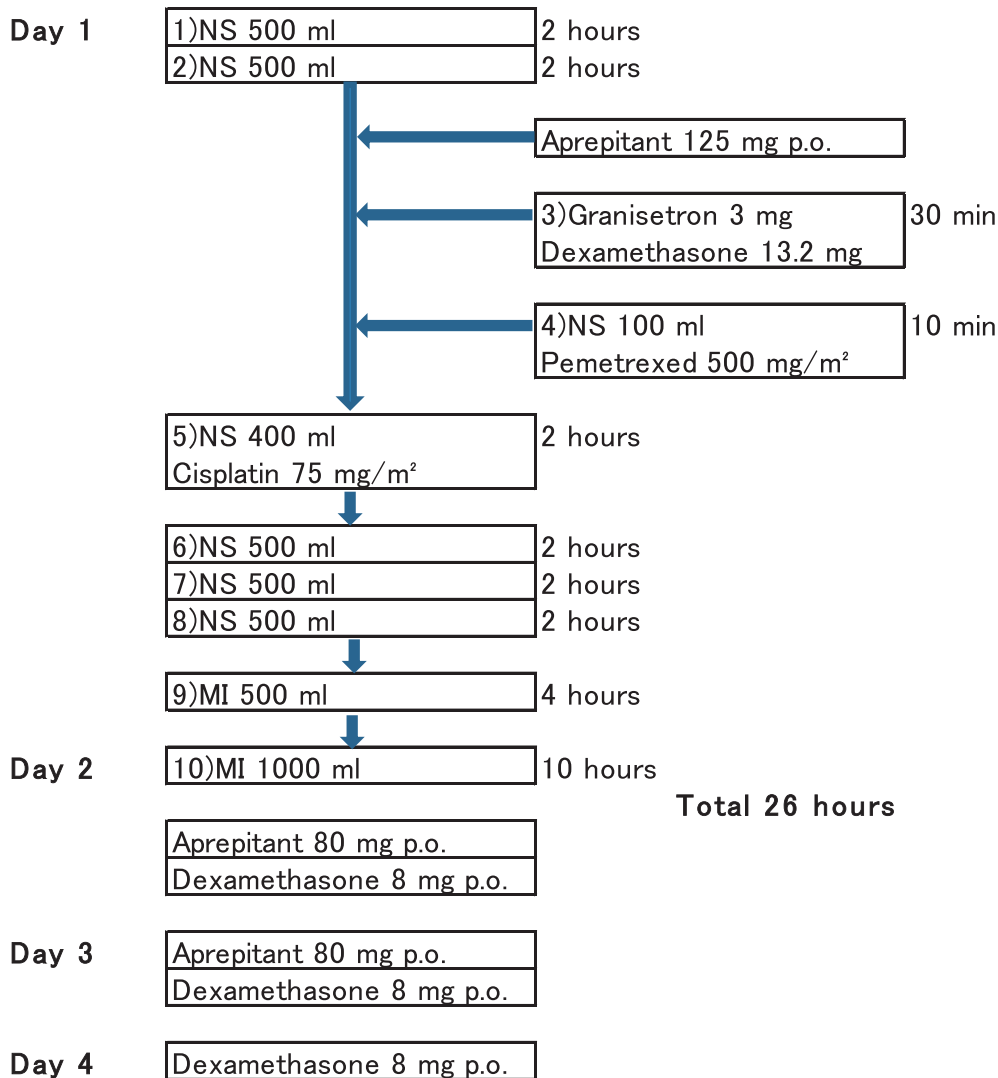
## 緒言

シスプラチン<sup>1</sup> (cisplatin: 以下 CDDP) は 1983 年に日本で製造・承認され, 多くのがん種に汎用されてきた.

胸部悪性腫瘍においても高用量 ( $\geq 60$  mg/m<sup>2</sup>/cycle) の CDDP が第一選択薬として使用されることは多かったが, 腎毒性や悪心・嘔吐の消化器毒性などが問題となり, 入院治療を余儀なくされてきた.

厚生連高岡病院<sup>1</sup>総合のがん診療センター, <sup>2</sup>腫瘍内科, <sup>3</sup>薬剤部, <sup>4</sup>看護部.

受付日: 2012 年 9 月 18 日, 採択日: 2013 年 2 月 20 日.



**Figure 1.** An example of an usual hydration regimen (pemetrexed + CDDP regimen). NS, normal saline; p.o., per os; MI, maintenance infusion.

一方、海外では、総輸液量 2000 ml、点滴時間 4 時間 (Short hydration) を 1 日目のみに行う治療 (レジメン)<sup>2,3</sup> が、腎機能に問題なく施行できるといった報告が散見され、主流になりつつある。また制吐薬も National Comprehensive Cancer Network のガイドラインなどがあり、それに準ずることで消化器毒性が問題となることが少なく、はるかに日本より条件が整っていた。

国内でも、2010 年 1 月から NK<sub>1</sub> 受容体拮抗薬と第 2 世代 5-HT<sub>3</sub> 受容体拮抗薬が使用可能となり、2010 年 5 月に「制吐薬適正使用ガイドライン」<sup>4</sup> が日本で初めて公表され、外来治療を困難としていた悪心・嘔吐のコントロールが期待できるようになった。高用量 (≥60 mg/m<sup>2</sup>/cycle) の CDDP は高度催吐性リスクに分類され、NK<sub>1</sub> 受容体拮抗薬と 5-HT<sub>3</sub> 受容体拮抗薬、デキサメタゾンの

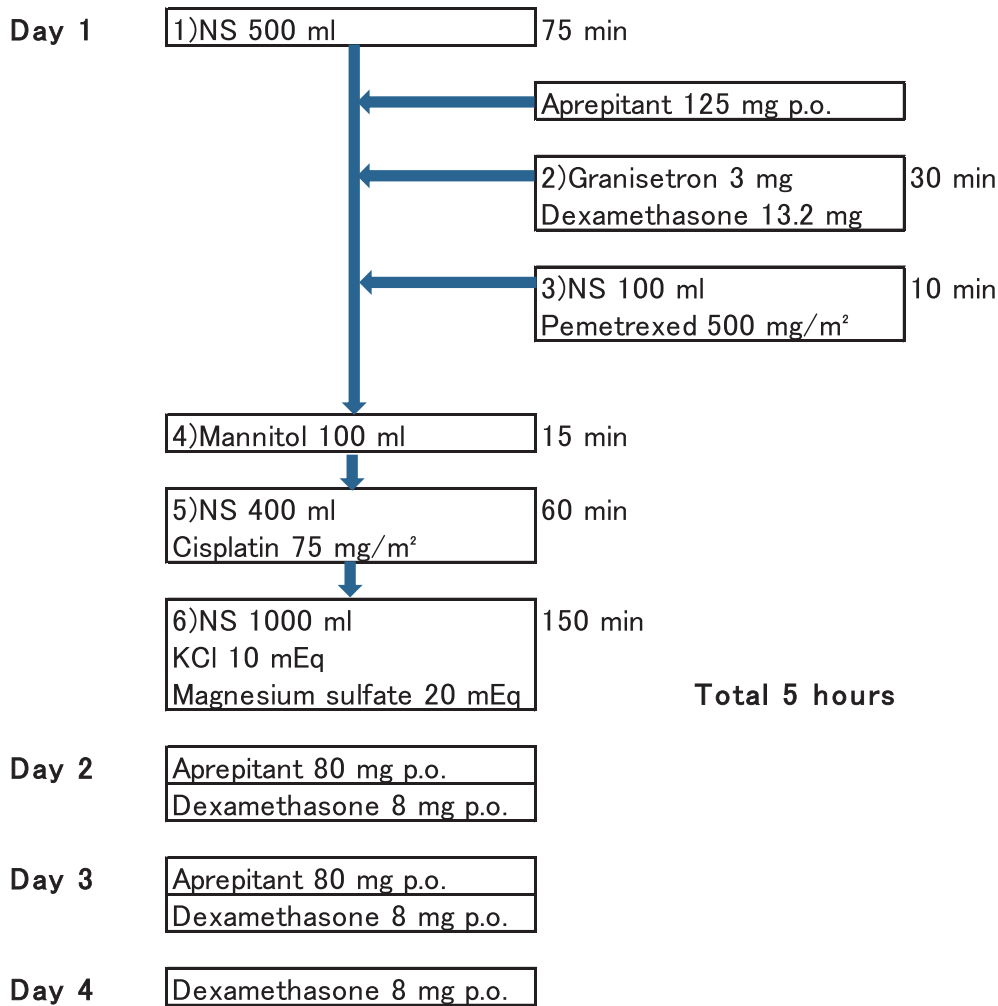
3 剤併用が標準的制吐療法とされた。しかし、国内では Short hydration での投与実績が少ない。<sup>5,6</sup>

Short hydration が腎機能に問題なく安全に投与可能であることが確認できれば、外来治療も可能となり quality of life の向上が期待できる。

そこで本研究では、胸部悪性腫瘍に使用する高用量の CDDP (≥60 mg/m<sup>2</sup>/cycle) に併用する Short hydration レジメンを登録し、従来のレジメンと比較して忍容性を検討したので、報告する。

#### 対象・方法

対象は、2010 年 4 月から 2011 年 5 月までの間に高用量の CDDP (≥60 mg/m<sup>2</sup>/cycle) を一括投与された Eastern Cooperative Oncology Group の performance status



**Figure 2.** An example of a short hydration regimen (pemetrexed + CDDP regimen). NS, normal saline; p.o., per os; KCl, potassium chloride.

(PS)が良好な胸部悪性腫瘍患者で、従来からの長時間水分負荷レジメン (L群) と Short hydration レジメン (S群) において、血清クレアチニン値 (Cr 値) の推移、追加制吐薬の有無、CDDP の減量の有無、S群の外來移行率、S群のイオン飲料水 1 l の 3 日間飲用のコンプライアンスを調査項目とした。両群ともに高度催吐性リスクの抗がん薬に対する制吐療法として、NK<sub>1</sub> 受容体拮抗薬 (アプレピタント: 1 日目 125 mg, 2~3 日目各 80 mg), 5-HT<sub>3</sub> 受容体拮抗薬 (グラニセトロン 3 mg: 1 日目のみ), デキサメタゾン (1 日目: 13.2 mg 注射薬, 2~4 日目各 8 mg 経口薬) の 3 剤併用療法を行った症例とした。L 群は院内で Short hydration レジメンを登録する前までに長時間水分負荷レジメンのみを行った症例で、Short hydration レジメンを登録後は全例 S 群とした。長時間水分負荷レジメンと Short hydration レジメンの両方を実施された症例は除外した。

Short hydration レジメンにおいては、1 サイクル目は全例入院加療で行い、安全性と忍容性を主治医が判断し外來治療の実施可能性を判定し、かつ患者が外來治療を希望した場合に 2~4 サイクル目のいずれかから外來治療へ移行することとした。また、S 群には腎保護作用を目的としたマグネシウム、強制利尿を目的としたマンニトールを併用し、1 日目から 3 日目までイオン飲料水 1 l を飲用することとした。それぞれの治療スケジュールの例を示す (Figure 1, 2)。

有害事象に関しては Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 3.0 を用いて評価を行った。

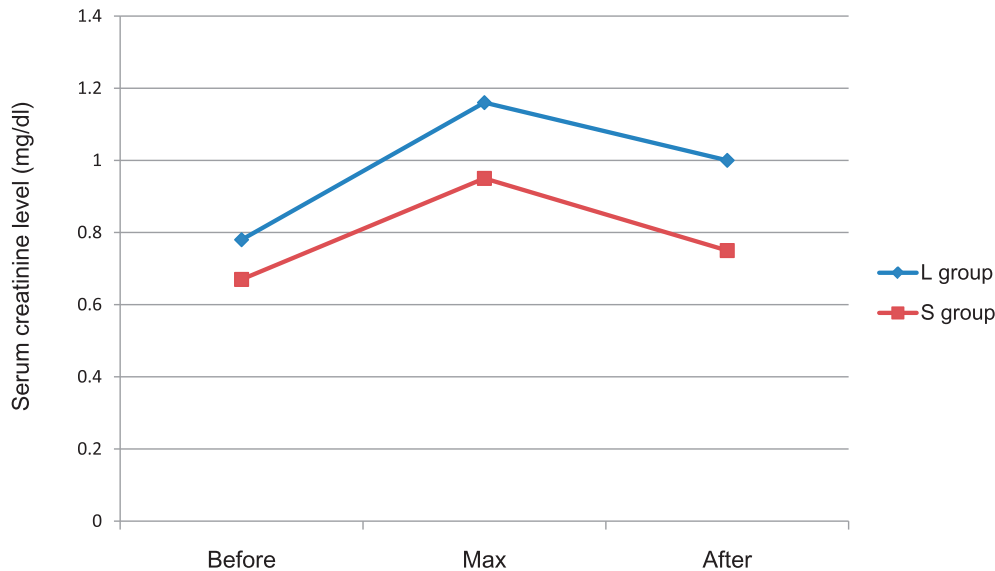
## 結果

32 名が今回の研究対象となった。患者背景を Table 1 に示す。L 群/S 群の人数は 9 人/23 人、年齢中央値は 63 歳/65 歳、性別は男性/女性が L 群: 9 人/0 人、S 群: 17

**Table 1.** Patient Characteristics

Characteristics		L group	S group
No. of patients		9	23
Age, years	Median	63	65
	Range	52-76	52-76
Sex	Male	9	17
	Female	0	6
ECOG PS	0	3	9
	1	6	14
Tumor type	NSCLC	5	15
	SCLC	2	5
	MPM	2	3
Cr, mg/dl	Average	0.79	0.67
	Range	0.60-0.95	0.41-0.88
CDDP dose, mg/m <sup>2</sup> (combined regimen)	60 (CPT-11, S-1)	2	11
	75 (PEM)	2	6
	80 (DTX, ETP, GEM, VNR)	5	6

ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; PS, performance status; CDDP, cisplatin; Cr, serum creatinine; NSCLC, non-small cell lung cancer; SCLC, small cell lung cancer; MPM, malignant pleural mesothelioma; CPT-11, irinotecan; PEM, pemetrexed; DTX, docetaxel; ETP, etoposide; GEM, gemcitabine; VNR, vinorelbine.



**Figure 3.** Nephrotoxicity from pre-chemotherapy to post-chemotherapy. Average of serum creatinine level (Cr) in both groups significantly increased (L group:  $P=0.001$ , S group:  $P=0.01$ ). Before, average of baseline Cr; Max, average of maximum Cr during treatment; After, average of Cr 3 weeks after the last treatment of each individual.

人/6人, PSは0/1がL群:3人/6人, S群:9人/14人, 腫瘍種は非小細胞肺癌/小細胞肺癌/悪性胸膜中皮腫がL群:5人/2人/2人, S群:15人/5人/3人, CDDP開始時投与量は60/75/80 mg/m<sup>2</sup>がL群:2人/2人/5人, S群:11人/6人/6人の内訳であった (Table 1).

腎毒性の目安として血清Cr値の治療前, 経過中の最高値, 治療終了後の平均値を Figure 3に示す(治療後の血清Cr値は各々のCDDP最終投与から3週後). L群では治療前の血清Cr平均値は0.79 mg/dlで治療後の血清Cr平均値は1.03 mg/dl, またS群ではそれぞれ0.67 mg/

**Table 2.** Serum Creatinine Level (mg/dl) During Treatment (Normal Range, Creatinine  $\leq$ 1.2 mg/dl)

No. of cycles	L group		S group	
	No. of patients	Cr (mg/dl) average (range)	No. of patients	Cr (mg/dl) average (range)
0	9	0.78 (0.60-0.95)	23	0.67 (0.41-0.88)
1	9	0.91 (0.66-1.17)	23	0.74 (0.40-0.95)
2	8	0.97 (0.72-1.17)	22	0.70 (0.42-1.01)
3	6	1.11 (0.74-1.26)	20	0.72 (0.49-0.97)
4	5	1.00 (0.83-1.29)	19	0.73 (0.47-1.23)

Serum creatinine level of each individual is the value of 3 weeks after the first day of each cycle. Cr, serum creatinine.

dlと0.76 mg/dlであり、両群ともに治療終了後にはCDDPによる腎毒性のため血清Cr値の上昇を認めた。各群それぞれにおいて治療前後の血清Cr値の比較にpaired t-test法を用いたところ、両群とも治療後は統計学的に有意な血清Cr値の上昇を認めた(L群:P=0.001, S群:P=0.01)。

さらに治療前と各サイクル終了後(次回治療日またはCDDP最終投与から3週後)の血清Cr値の推移をTable 2に示す。サイクルを重ねる毎に病勢進行や許容できない消化器毒性による治療の変更や中止があり、各群の患者数は減少した。患者数に差があり解析に制限はあるものの、血清Cr値の上昇はS群よりもむしろL群の方が大きい傾向にあった。

経過中に血清Cr値が上昇し、正常上限を超えるもののクレアチンクリアランスが60 ml/min以上であった場合にCDDPの減量を行うこととし、実際にCDDPの減量投与はL群に2例認めたがS群では認めなかった。減量方法は1例が75 mg/m<sup>2</sup>から60 mg/m<sup>2</sup>で、別の1例が80 mg/m<sup>2</sup>から60 mg/m<sup>2</sup>であった。2例ともCDDPの減量後に血清Cr値の上昇を認めなかった。また、S群のイオン飲料水のコンプライアンスは全員良好であった。

S群の外来移行率は23例中20例(87%)という結果が得られた。外来治療へ移行できなかったのは3例であり、1例は病勢進行による治療の変更で、2例は忍容不能な消化器毒性であった。

また消化器毒性では支持療法の強化が必要なケースが認められた。主とした支持療法の強化は、2日目から4日目に出現したGrade 2~3の悪心・食欲不振に対してはオランザピン5 mg/日の追加、5日目から7日目のGrade 2~3の悪心・食欲不振に対してはデキサメタゾン内服4 mg/日の追加であった。オランザピンの投与は両群合わせて10例であり、6例で症状改善し、さらにそのうち3例は完全に症状が消失した。デキサメタゾンの投与は7例であり、3例で症状改善したが、症状消失までには至らなかった。これらのような支持療法の強化にも

関わらずGrade 3の悪心・食欲不振をL群で1例、S群で2例に認めた。

## 考 察

S群は従来のL群と比較しても腎毒性の面で忍容性を確認できた。これは経口水分摂取のコンプライアンスが良好であったこと、マグネシウム20 mEq追加による腎保護作用<sup>7</sup>や、マンニトール20 g負荷による強制利尿も影響している可能性が考えられる。今回の研究では両レジメンとも有意に腎障害を生じたが、S群においてはCDDPの減量あるいは中止となるような腎障害を認めず、大量水分負荷レジメンと比較してもShort hydrationレジメンが安全であることが示唆されたので、高用量CDDP併用化学療法においてShort hydrationレジメンは妥当であると考えられる。

また、消化器毒性においてはガイドラインに準じてコントロールできない例が両群ともに認められ、特に遅発性の悪心・食欲不振のコントロールに難渋することが確認された。2010年の米国臨床腫瘍学会での、高度嘔吐性の抗がん薬への標準治療であるアプレピタント・パロノセトロン・デキサメタゾンをコントロールとし、アプレピタントをオランザピンに変えて比較したところ、急性期の完全嘔吐抑制率は前者が約90%、後者が100%であり、遅発期の悪心の抑制率は後者が2倍ぐらい高く、悪心がない割合も後者の方が高かったという報告<sup>8</sup>を参考に、当施設では2日目から4日目に出現した悪心に対して、糖尿病などの禁忌がない場合は患者への説明と同意のもとオランザピンの追加を第一選択としている。今回の研究において、オランザピンの追加により悪心・食欲不振の改善を図れる可能性が示唆された。

外来治療に関しては、便秘のコントロールはもちろん、状況に応じてアセスメントを行った対応が必要である。S群の外来治療移行率は高かったが、移行後も専門性をもった薬剤師、看護師の指導およびケアに携わることが重要と考えられる。また、Short hydrationレジメンといえども長時間の点滴に拘束されるため、小牧らの報告<sup>9</sup>

のように総輸液量が2000 ml未満で輸液時間が3時間30分未満、かつ経口補液を行わずとも安全性を保持できるという、より簡便かつ短時間での治療法の確立が望まれる。

## 結 論

高用量 CDDP 併用化学療法において、従来の大量水分負荷レジメンから Short hydration レジメンへの変更が可能と考えられる。しかし、外来治療に関しては、点滴時間や支持療法の工夫などが必要である。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

## REFERENCES

1. シスプラチン注「マルコ」添付文書. 2004年5月改訂. ヤクルト本社.
2. NCCN. Chemotherapy Order Templates. 2009.
3. Tiseo M, Martelli O, Mancuso A, Sormani MP, Bruzzi P, Di Salvia R, et al. Short hydration regimen and nephrotoxicity of intermediate to high-dose cisplatin-based chemotherapy for outpatient treatment in lung cancer and mesothelioma. *Tumori*. 2007;93:138-144.
4. 制吐薬適正使用ガイドライン. 一般社団法人日本癌治療学会, 編集. 第1版. 東京: 金原出版; 2010:10-27.
5. 酒井 洋. Cisplatin の外来治療. *腫瘍内科*. 2010;5:347-352.
6. 酒井 洋. 新規制吐薬を用いたシスプラチンの外来治療. *最新医学*. 2011;66:1063-1068.
7. Bodnar L, Wcislo G, Gasowska-Bodnar A, Synowiec A, Szarlej-Wcislo K, Szczylik C. Renal protection with magnesium subcarbonate and magnesium sulphate in patients with epithelial ovarian cancer after cisplatin and paclitaxel chemotherapy: a randomised phase II study. *Eur J Cancer*. 2008;44:2608-2614.
8. Navari RM, Gray SE, Kerr AC. Olanzapine versus aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a randomised phase III trial. *J Support Oncol*. 2011;9:188-195.
9. 小牧千人, 辰岡浩樹, 井上洋介. 肺癌に対する Short hydration 法を用いたシスプラチン併用化学療法を繰り返した時の腎機能マーカーの推移. *肺癌*. 2012;52:516.