

CASE REPORT

ペムブロリズマブ耐性後にカルボプラチン，ナブパクリタキセル併用療法が奏効した透析中の肺扁平上皮癌の1例

佐井那月¹・千原佑介²・高橋祐希²・
福井基隆²・齊藤昌彦²

A Case of Advanced Squamous Cell Lung Cancer with Hemodialysis That Responded to Carboplatin and Nab-paclitaxel Combination Therapy After Progression on Pembrolizumab

Natsuki Sai¹; Yusuke Chihara²; Yuki Takahashi²;
Mototaka Fukui²; Masahiko Saito²

¹Department of Pulmonary Medicine, Kyoto Prefectural University of Medicine, Japan; ²Department of Respiratory Medicine, Uji-Tokushukai Medical Center, Japan.

ABSTRACT — **Background.** Patients with non-small cell lung cancer on hemodialysis have limited treatment options, and the prognosis is often severe because standard treatment cannot be administered. **Case.** A 70-year-old man with chronic kidney dysfunction was diagnosed with cT2aN1M0 stage IIB non-small cell lung cancer, and thoroscopic left upper lobe resection was performed. One year later, recurrence due to liver metastasis was detected and pembrolizumab was administered as first-line therapy because the tumor showed a high PD-L1 expression level. Hemodialysis was introduced during treatment, and pembrolizumab treatment led to a partial response. After 11 courses of pembrolizumab, liver metastasis increased. The patient was subsequently treated with four courses of carboplatin and nab-paclitaxel as second-line therapy, which resulted in a partial response. Although blood transfusion was required for grade 3 anemia, the adverse events were manageable, and the patient was discharged from hospital. The third and fourth courses of treatment were continued as outpatient treatment. **Conclusion.** Combination chemotherapy with carboplatin and nab-paclitaxel after progression on pembrolizumab may be administered for patients with non-small cell lung cancer who are receiving hemodialysis, as it is efficient and tolerable.

(JJLC. 2023;63:995-999)

KEY WORDS — Non-small cell lung cancer, Hemodialysis, Carboplatin, Nab-paclitaxel

Corresponding author: Yusuke Chihara.

Received July 11, 2023; accepted September 15, 2023.

要旨 — **背景.** 慢性腎不全や透析を要する重度の腎機能障害を合併している非小細胞肺癌患者は治療選択肢が限られており、標準治療が行えず予後が厳しい事が多い。**症例.** 70歳、男性。慢性腎不全で腎臓内科通院中に肺扁平上皮癌 cT2aN1M0 stage IIB の診断となり胸腔鏡下左上葉切除が行われた。1年後に肝転移による再発となり、PD-L1 が高発現であったことからペムブロリズマブが導入された。治療中に腎不全が進行したため透析が導入され治療が継続され、部分奏効が得られたが、11コース後に肝転移の増大で進行と判断された。2次治療としてカ

ルボプラチン、ナブパクリタキセルを開始したところ、部分奏効が得られ4コースを施行する事ができた。貧血に対する輸血を必要としたが有害事象は管理可能で3コース目以後は外来で継続が可能であった。**結論.** カルボプラチン、ナブパクリタキセルは、透析患者を対象としたペムブロリズマブ耐性後の2次治療としても有効で忍容性のある治療法の可能性があると考えられた。

索引用語 — 非小細胞肺癌、透析、カルボプラチン、ナブパクリタキセル

¹京都府立医科大学大学院呼吸器内科学；²宇治徳洲会病院呼吸器内科。

論文責任者：千原佑介。

受付日：2023年7月11日、採択日：2023年9月15日。

背景

慢性腎不全を有する肺癌合併患者はしばしば経験されるが、透析中の肺癌患者に対する標準的な化学療法は確立されていない。慢性腎不全や透析を要する重度の腎機能障害を合併している非小細胞肺癌患者は治療選択肢が限られており、標準治療が行えず予後が厳しい事が多い。

今回、我々は血液透析中の肺扁平上皮癌患者に1次治療のペムプロリズマブ耐性後の2次治療としてカルボプラチン、ナブパクリタキセルを4コース施行し、忍容性をもって部分奏効が得られた症例を経験したので報告する。

症例

症例：70歳，男性。

既往歴：慢性腎不全（糖尿病性）。

家族歴：特記事項なし。

生活歴：アレルギーなし。喫煙歴は1日30本を20歳から65歳まで45年間。

現病歴：慢性腎不全で腎臓内科通院中に定期フォローの胸部X線で結節影を指摘され、精査の結果、肺扁平上皮癌 cT2aN1M0 stage IIB の診断となった。X年6月下旬に胸腔鏡下左上葉切除が行われ、腎機能低下から術後化学療法は導入されず経過観察となっていた。X+1年7月の胸腹部CTで肝臓と鼠径リンパ節に転移を疑う結節を指摘され、鼠径リンパ節の生検から肺癌の再発の診断となり、PD-L1 TPS \geq 50%である事からX+2年5月より1次治療としてペムプロリズマブが導入された。治療中に腎不全の進行が見られ透析が導入されたが、腎機能の悪化は治療前と同様の緩徐な進行でペムプロリズマブ開始後の急な進行はなく、免疫関連有害事象ではなく慢

性の経過と考えられた。維持透析が行われながら治療が継続され、免疫関連有害事象は grade 2 の甲状腺機能低下症と皮疹のみで部分奏効が得られたが、11コース後に肝転移の増大で進行となった。X+3年1月に2次治療化学療法導入目的に入院となった。

入院時現症：身長170 cm，体重67.3 kg，血圧122/61 mmHg，脈拍96/分・整，体温36.9℃，SPO₂92%（室内気），performance status (PS)1，左前腕にシャントあり。

入院時検査所見（Table 1）：血液検査ではBUN 42.6 mg/dl，Cre 6.79 mg/dlであった。ヘモグロビン 8.0 g/dl と慢性的な腎性貧血を認めた。腫瘍マーカーはCYFRA 6.0 ng/ml，SCC 抗原 13.6 ng/mlといずれも上昇していた。

入院時画像所見：胸部X線では肺野には異常は認めず、左肋横隔膜の鈍化を認めた（Figure 1A）。胸部CTでは少量胸水貯留はあるが、肺野に病変は認めなかった。腹部CTでは肝右葉に97 mm大のlow density areaを認め、腹水貯留を認めた（Figure 1B）。

入院後経過：X+3年1月下旬にカルボプラチン、ナブパクリタキセル1コース目を投与し、翌日午前中に透析を行った。カルボプラチンは、AUC 4を目標にCalvert式よりGFR=0として算出し100 mg/bodyを投与し、ナブパクリタキセルは1段階減量での開始とした（75 mg/m²，140 mg/body，体表面積1.83 m²）。透析のタイミングについては抗癌剤の投与12時間後とした。Day 8のナブパクリタキセルは、同日に37.5℃の発熱を認めたため、採血所見は著変なかったものの感染合併の可能性を考え投与をスキップした。抗菌薬の点滴を開始したが、微熱に変わりなく、ナイキサンとの投与で解熱が得られたため腫瘍熱の経過と考え day 15 にナブパクリタキセルの投与を行った。血液毒性としては、day 11 にヘモグロ

Table 1. Laboratory Findings on Admission

Hematology		Biochemistry	
WBC	13800/ μ l	TP	7.5 g/dl
Neutrocyte	82%	Alb	2.1 g/dl
Lymphocyte	6.5%	T-Bil	0.24 mg/dl
Eosinophil	2.3%	γ -GTP	87 U/l
Monocyte	7.4%	ALP	698 U/l
Basophil	0.4%	GOT	15 U/l
RBC	2.84×10^4 / μ l	GPT	17 U/l
Hb	8.0 g/dl	LDH	188 U/l
Ht	26.4%	BUN	42.6 mg/dl
Plt	26.8×10^4 / μ l	Cre	6.79 mg/dl
Serology		Na	135 mmol/l
CRP	7.68 mg/dl	K	4.0 mmol/l
CYFRA	6.0 ng/ml	Cl	96 mmol/l
SCC	13.6 ng/ml		

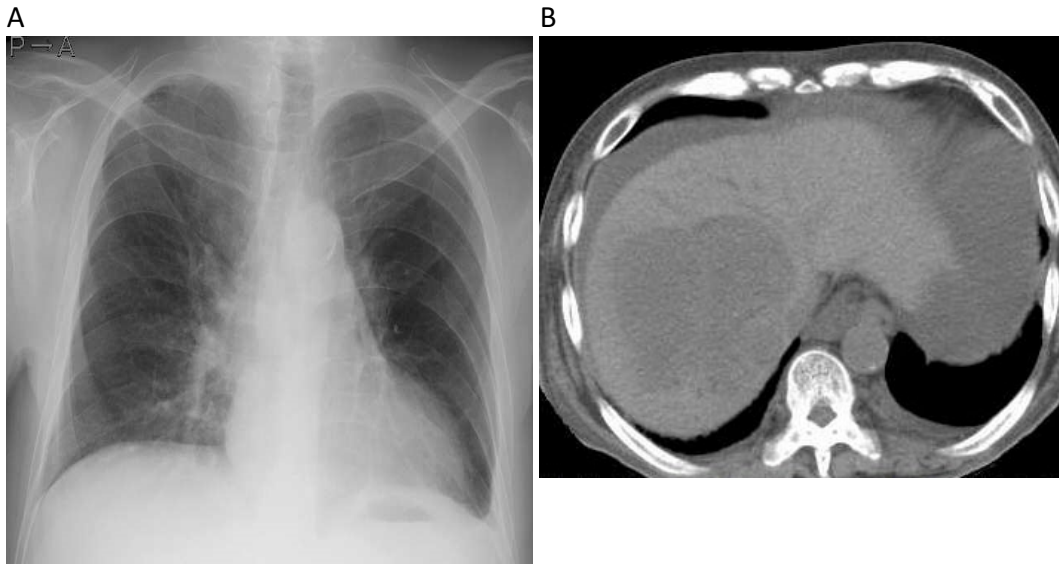


Figure 1. Chest X-ray (A) and computed tomography (B) before chemotherapy.



Figure 2. Computed tomography scans before carboplatin and nab-paclitaxel (A). Computed tomography scans after 2 cycles of carboplatin and nab-paclitaxel (B). Computed tomography scans after 4 cycles of carboplatin and nab-paclitaxel (C).

ビン 6 g/dl と grade 3 の貧血を来したため輸血を行い、以降は回復を認めた。好中球数については day 8 にかけて減少を認めたものの、grade 2 以上で推移した。2 コース目は、1 コース目の発熱が感染を否定できない事、輸血を要する貧血を認めた事からカルボプラチンを 80 mg/body に減量した。やはり grade 3 の貧血を認めたが、単回の輸血でコントロール可能であり、以後は同量で外来にて治療を継続した。4 コース目には grade 4 の好中球減少を認めたが、G-CSF 製剤の投与で回復を認めた。4 コース終了しての評価 CT で、肝転移は 31% の縮小を認め部分奏効を獲得した (Figure 2)。腫瘍マーカーも 4 コース後に CYFRA 3.7 ng/ml, SCC 抗原 7.8 ng/ml と減少した (Figure 3)。

考 察

慢性腎不全を合併、あるいは透析中の肺癌患者への標準治療は確立されていない。透析患者に対する化学療法については、2018 年に本邦より多癌種の 74 例の透析患者へ実施された化学療法について後ろ向きの解析結果が報告されており、死亡率は 6.8% で注意が必要と報告されている。¹ 肺癌に対してはいくつかの症例報告がある他、^{2,5} まとまった報告としては、2022 年に透析中の 162 例の肺癌患者を対象とした後ろ向きの解析結果が報告されており、透析中の化学療法については、小細胞肺癌や EGFR 遺伝子変異陽性肺癌では考慮されるべきだが、ドライバー遺伝子変異陰性の非小細胞肺癌では慎重な検討が必要と結論付けられている。⁶

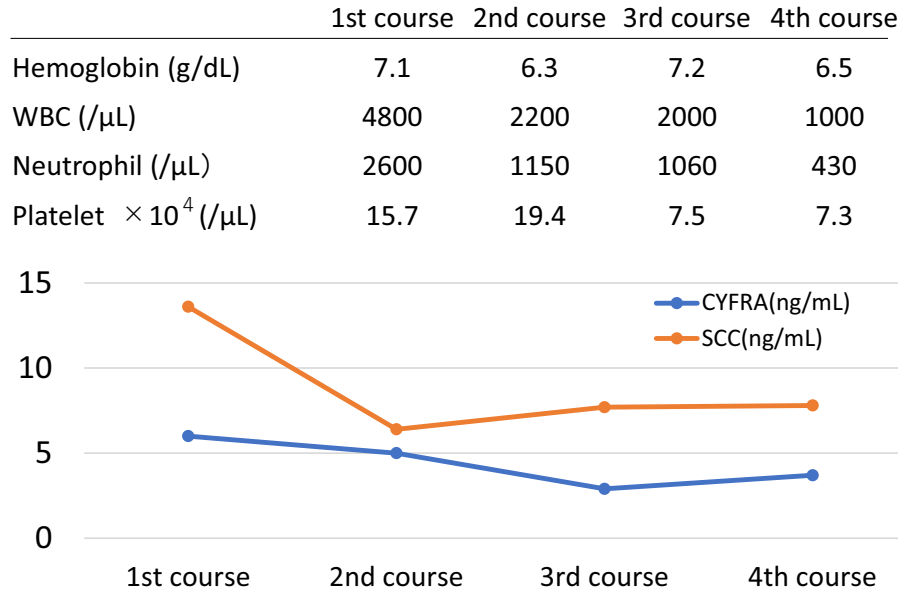


Figure 3. Tumor markers and minimum blood cell counts in each course.

透析患者における免疫チェックポイント阻害薬については、多数の症例報告の蓄積の結果から、『がん薬物療法時の腎障害診療ガイドライン 2022』（以下、ガイドライン）において弱く推奨するとされている。⁷ ペムブロリズマブは透析患者においても PD-L1 高発現非小細胞肺癌患者における 1 次治療の選択肢の一つと考えられ、本症例でも PD-L1 が高発現であったことから術後再発の 1 次治療として選択し、部分奏効を獲得し忍容性をもって 11 コースを継続できた。1 次治療でペムブロリズマブが使用された場合の 2 次治療においてはプラチナ併用療法が選択肢となるが、PD-L1 高発現の未治療非小細胞肺癌を対象としたペムブロリズマブの第 3 相試験である KEYNOTE024 試験においても、後治療としてのプラチナ併用療法への移行率は 37% と高くない事が報告されており、⁸ 2 次治療へ移行できない事も少なくない。2 次治療開始時には状態が悪化している事が原因の一つとして考えられるが、透析患者においてはさらに困難が予測され、二次治療での導入は副作用も強く現れる可能性が懸念される。本症例は、1 次治療開始時より PS は低下していたが、PS は 1 で年齢からもプラチナ併用療法が治療選択肢となると考え、本人と慎重に相談の上、カルボプラチン、ナブパクリタキセル併用療法を選択した。

透析患者におけるカルボプラチンの投与量は、Calvert 式よりガイドラインでは GFR 値を 5~10 として、⁷ また、海外のレビューでは GFR 値を 0 として算出する事が推奨されている。⁹ ナブパクリタキセルはヒト血アルブミンにパクリタキセルを結合させナノ粒子化したパクリタキセル薬剤で、パクリタキセルは胆汁排泄が主な代

謝経路である事から透析患者においても減量の必要はないとされており、ナブパクリタキセルも用量調整は不要と考えられている。¹⁰ 抗癌剤投与時における透析のタイミングについては、血中濃度を測定し解析したいくつかの報告がある。^{11,12} Watanabe らは透析中の卵巣癌患者に対して腫瘍減量手術後にカルボプラチン、パクリタキセルを投与し、投与後に測定した血中濃度を報告している。¹² カルボプラチン投与量は AUC5 を目標値として GFR=0 として Calvert 式で算出され、パクリタキセルは標準量のまま投与された。1 コース目は投与終了から 1 時間半後に透析が行われ、カルボプラチンの透析性は良好であり AUC 2.23 であったが、2 コース目にはカルボプラチン投与終了から 16 時間後に透析を行ったところ、AUC 4.43 であった。この結果から、カルボプラチンにおける透析のタイミングは投与直後ではなく、投与から 12~24 時間後に実施する事を推奨している。

上述のようにカルボプラチン、ナブパクリタキセルは腎機能に応じて用量調節が可能、あるいは必要としないため、実臨床において腎不全合併時の治療として選択される事が多い。我々の施設においても腎不全症例に対しては、カルボプラチン、ナブパクリタキセル併用療法をカルボプラチンは腎機能に応じて、ナブパクリタキセルは用量調節をせずに投与し、アブラキサン適正使用ガイドに準じて減量し投与している。カルボプラチン、ナブパクリタキセル併用療法の腎不全合併患者における安全性、有効性のデータについては、pivotal study である CA031 試験のサブグループ解析の報告があり、腎障害例でも効果や毒性に差は認めなかった事が報告されている

が、¹³ 透析患者における安全性や有効性の報告はない。

透析患者では腎性貧血を合併している事が多く、化学療法により重篤な貧血を来す可能性が高い。透析中の肺癌患者に対する化学療法の後ろ向き解析では grade 3 以上の貧血の頻度は 44% と報告されており、⁶ また、CA031 試験における grade 3 以上の貧血も 33% と高い頻度が報告されており、¹⁴ 透析患者に対するカルボプラチン、ナブパクリタキセルの投与は重篤な貧血に注意が必要と考える。本症例も開始時に腎性貧血を有しており、また 2 次治療で PS が悪化傾向である事などを考慮し、標準量より減量して開始し、カルボプラチン投与量は AUC 4 を目標値に GFR=0 として Calvert 式より算出し、ナブパクリタキセルは 1 段階減量での開始とした。透析はカルボプラチン投与から 12 時間後に行った。また、血液毒性の慎重な評価のために透析毎の週 3 回の採血で慎重に観察を行った。透析患者における化学療法は発熱性好中球減少症の頻度も 48.1% と高く、⁶ 感染兆候の早期発見にも注意が必要となる。本症例では day 8 に発熱を認め、血液検査に変化はなかったが感染が否定できないと考え、day 8 投与をスキップし抗菌薬の反応を確認した。経過から腫瘍熱と考えたが、念のため 2 コース目のカルボプラチンの減量を行った。その後は grade 3 の貧血や grade 4 の好中球減少を認めたが、輸血や G-CSF の支持療法によって対応可能であった。以後はそれ以上の減量なく 4 コース完遂の結果、部分奏効を獲得する事ができた。標準量と比較するといずれも総量としては少なめの投与であったが、grade 3 以上の血液毒性を鑑みると妥当な投与量であったと考えられた。

免疫治療が主役となってきた現在の肺癌薬物療法においてもプラチナ併用療法は未だ重要な役割を担っている。透析患者における免疫チェックポイント阻害薬耐性後の 2 次治療としてのカルボプラチン、ナブパクリタキセル併用療法の報告は我々の検索した範囲ではなく報告した。

結 論

カルボプラチン、ナブパクリタキセル併用療法は、血液透析患者に合併した肺扁平上皮癌に対してペムプロリズマブ耐性後の 2 次治療としても安全で有効な治療となる可能性があり、今後さらなる症例の蓄積が望まれる。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

REFERENCES

1. Funakoshi T, Horimatsu T, Nakamura M, Shiroshita K, Suyama K, Mukoyama M, et al. Chemotherapy in cancer patients undergoing haemodialysis: a nationwide study

in Japan. *ESMO Open*. 2018;3:e000301.

2. 阿部由美子, 田中謙太郎, 松元幸一郎, 高山浩一, 井上博之, 出水みいる, 他. 血液透析患者に発症した非小細胞肺癌に対してドセタキセル単剤治療が奏効した 1 例. 日呼吸会誌. 2010;48:769-773.
3. 広瀬敏幸, 中川靖士. 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. 肺癌. 2008;48:285-289.
4. 矢島澄鎮, 長谷川悠人, 甲賀淳史, 奥村拓也, 山下公裕, 磯垣 淳, 他. 血液透析患者の進行肺扁平上皮癌に対し Carboplatin + Paclitaxel による化学療法を行った 1 例. *Jpn J Cancer Chemother*. 2018;45:1189-1192.
5. 辻田章博, 大野彰二, 小林 晃, 山沢英明, 坂東政司, 杉山幸比古. 慢性腎不全に合併した肺癌症例の検討. 日呼吸会誌. 2007;45:8-12.
6. Minegishi Y, Akagami T, Arai M, Saito R, Arai D, Murase K, et al. Real-world outcomes of chemotherapy for lung cancer patients undergoing hemodialysis: A multicenter retrospective cohort study (NEJ-042). *Lung Cancer*. 2022;172:1-8.
7. 日本腎臓学会, 日本癌治療学会, 日本臨床腫瘍学会, 日本腎臓病薬物療法学会, 編集. がん薬物療法時の腎障害診療ガイドライン 2022. 東京: ライフサイエンス出版; 2022.
8. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi T, Fülöp A, et al. Five-year outcomes with pembrolizumab versus chemotherapy for metastatic non-small-cell lung cancer with PD-L1 tumor proportion score \geq 50. *J Clin Oncol*. 2021;39:2339-2349.
9. Krens SD, Lassche G, Jansman FGA, Desar IME, Lankheet NAG, Burger DM, et al. Dose recommendations for anticancer drugs in patients with renal or hepatic impairment. *Lancet Oncol*. 2019;20:e200-e207.
10. Leung TV, Hughes ME, Cambareri CG, Rubin DJ, Eaby-Sandy B. Systemic treatments for lung cancer patients receiving hemodialysis. *J Adv Pract Oncol*. 2018;9:614-629.
11. 坂本安見子, 増永愛子, 佐藤 亮, 佐伯 祥, 一安秀範, 佐々木治一郎, 他. 抗癌剤血中濃度モニター下の維持透析中の肺癌化学療法—自験例と本邦報告のまとめ—. 日呼吸会誌. 2013;2:573-577.
12. 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.
13. Langer CJ, Hirsh V, Ko A, Renschler MF, Socinski MA. Weekly nab-paclitaxel in combination with carboplatin as first-line therapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer: analysis of safety and efficacy in patients with renal impairment. *Clin Lung Cancer*. 2015;16:112-120.
14. Socinski MA, Bondarenko I, Karaseva NA, Makhson AM, Vynnychenko I, Okamoto I, et al. Weekly nab-paclitaxel in combination with carboplatin versus solvent-based paclitaxel plus carboplatin as first-line therapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer: final results of a phase III trial. *J Clin Oncol*. 2012;30:2055-2062.