

●症 例

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—

坂本安見子^a 増永 愛子^a 佐藤 亮^a 佐伯 祥^a
 一安 秀範^a 佐々木治一郎^a 濱田 哲暢^b 興梠 博次^a

要旨：透析中の肺癌患者2例にカルボプラチン併用化学療法を施行し、血漿中遊離型プラチナ濃度を測定した。初回透析開始時の濃度は6.76~8.16 $\mu\text{g/ml}$ であった。透析後/透析前の濃度の比率は $16.4\pm 6.1\%$ で、透析により効率よく排泄された。2回目以降の透析では、透析終了後、次の透析開始までの間に血漿プラチナ濃度が上昇しており、一度組織内に移行したプラチナが血液中に再流入することが示唆された。透析下の化学療法における抗癌剤の血中濃度の測定は、薬物動態の予測と有害事象の回避に有用な可能性がある。

キーワード：慢性腎不全、維持透析、肺癌、化学療法、血中濃度モニタリング

Chronic renal failure, Maintenance dialysis, Lung cancer, Chemotherapy,
 Therapeutic drug monitoring

緒 言

維持透析中の肺癌患者に対する化学療法は、数例の報告があるが^{1)~9)}標準的治療は確立されていない。今回、維持透析中に発症した肺癌患者2例に対して、カルボプラチン(carboplatin: CBDCA)併用化学療法を施行し、血漿中遊離型プラチナ濃度を経時的に測定し、透析患者に対する化学療法の有効性と安全性を検討した。本研究は熊本大学大学院生命科学研究部倫理委員会において承認された。

症 例

【症例1】

患者：78歳，男性。

現病歴：以前より慢性腎不全で維持透析中であった。3ヶ月前に小細胞肺癌(small cell lung cancer: SCLC) cT1N0M0 Stage IA (UICC第6版)の診断で右下葉切除術を施行した。術後病期分類はpT4N0M0 stage IIIBであった。術後3ヶ月目に多発性骨転移にて再発し入院となった。

身体所見：performance status (PS) 1。胸部聴診では異常を認めず。左前腕にシャント形成があった。

検査所見：血液検査にて赤血球数 $344\times 10^4/\mu\text{l}$ 、ヘモグロビン9.7 g/dl、尿素窒素42.4 mg/dl、クレアチニン4.83 mg/dlと、貧血および腎機能障害を認めた。腫瘍マーカーはPro-GRPが351 pg/mlと高値であった。胸部コンピュータ断層撮影(computed tomography: CT)では、右鎖骨上窩リンパ節腫大および肋骨と胸椎に転移巣を認めた。

治療経過：CBDCA (250 mg/m², day 1)とエトポシド(etoposide) (50 mg/m², day 1, 3)による化学療法を開始した。エトポシドを1.5時間で点滴静注後、CBDCAを1時間で点滴静注した。血液透析は、day 1はCBDCA投与終了1時間後から4時間施行し、day 2以降は治療開始前と同様に隔日で行った。血漿プラチナ濃度は、day 1, 3, 8の透析開始および終了時に測定した。有害事象は、day 11にCommon Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)第4版grade 3の好中球減少および38℃台の発熱を認め、顆粒球コロニー刺激因子(granulocyte-colony stimulating factor: G-CSF)製剤フィルグラスチム(filgrastim) 75 μg /日皮下注射および透析日に抗菌剤メロペネム(meropenem) 0.5 g/日点滴静注を開始した。day 15にgrade 4の血小板減少、day 17にgrade 3の貧血を認め、血小板製剤および濃厚赤血球を輸血した。骨髄抑制はday 19まで遷延した。1コース終了後の胸部CTでリンパ節および骨転移巣の縮小を認め部分奏効(partial response: PR)と判定した。2コース目を施行予定であったが、本人の同意が得られ

連絡先：興梠 博次

〒860-8556 熊本市中央区本荘1-1-1

^a熊本大学医学部附属病院呼吸器内科

^b同 薬剤部

(E-mail: kohrogi@kumamoto-u.ac.jp)

(Received 28 Dec 2012/Accepted 4 Apr 2013)

ず化学療法は中止した。

【症例 2】

患者：71 歳，男性。

現病歴：1年前より慢性腎不全で維持透析中であった。9ヶ月前に前医で左下葉結節影に対して左下葉部分切除術を施行され，術後診断は非小細胞肺癌（non-small cell lung cancer：NSCLC）（腺癌）pT2N0M0 Stage IB であった。術後化学療法としてテガフル・ウラシル（tegafur-uracil）250 mg/m² 内服を開始されたが，9ヶ月目に左下葉に結節影が出現しポジロン断層撮影にて異常集積を認め，術後再発の診断で熊本大学医学部附属病院入院となった。

身体所見：PS 0，眼瞼結膜に軽度貧血あり，胸部聴診上は両側下肺野背側に軽度の fine crackles を聴取した。左前腕にシャント形成があった。

検査所見：血液検査にて赤血球数 $319 \times 10^4/\mu\text{l}$ ，ヘモグロビン 11.7 g/dl，尿素窒素 35.7 mg/dl，クレアチニン 6.63 mg/dl と貧血および腎機能障害を認めた。腫瘍マーカーは血清胎児性抗原 6.4 ng/ml と軽度上昇していた。胸部 CT で左下葉に径 12 mm の結節影を認めた。

治療経過：CBDCA（200 mg/m²，day 1）とパクリタキセル（paclitaxel）（180 mg/m²，day 1）による化学療法を開始した。パクリタキセルを3時間で点滴静注後，CBDCA を1時間で点滴静注した。透析は，day 1 は CBDCA 投与終了1時間後から4時間施行した。症例1で骨髄抑制が遷延したため，本症例では day 1 から day 5 まで連日で透析を行い，day 8 以降は通常の透析サイクルとした。血漿プラチナ濃度は，day 1～8 の透析開始および終了時に測定した。有害事象は，day 4，5 の透析中に軽度の血圧低下と全身倦怠感が出現したが経過観察にて改善した。day 6 に grade 4 の白血球減少を認め，フィルグラスチム 75 $\mu\text{g}/\text{日}$ 皮下注射を行った。骨髄抑制は day 8 に nadir となりその後は速やかに改善した。1コース目 day 28 より2コース目を1コース目と同様の量で開始した。血液透析は，1コース目の血漿プラチナ濃度の推移から day 1，2，3，5，8 とし，血漿プラチナ濃度は各透析開始および終了時に測定した。連日の血液透析による血圧低下と全身倦怠感は1コース目より軽減した。day 10 に grade 4 の好中球減少を認めたが，フィルグラスチム投与により速やかに改善した。

2コース終了後の胸部 CT では病勢進行（progressive disease：PD）で，治療効果が得られなかったため化学療法は中止した。

【血漿プラチナ濃度】

CBDCA の血中濃度は，血漿中遊離型プラチナ濃度を

inductively coupled plasma mass spectrometer 法にて測定した¹⁰⁾。

症例 1，2 の血漿プラチナ濃度を示す（Fig. 1）。症例 1 では，day 1 の透析開始時は 6.76 $\mu\text{g}/\text{ml}$ （34.7 μM ）であった。症例 2 の 1 コース目は，day 1 の透析開始時は 8.18 $\mu\text{g}/\text{ml}$ （41.9 μM ）と症例 1 より高値であったが，day 1 から day 5 まで連日透析を行った結果，day 3，8 は症例 1 より低値であった。2 コース目は day 4 に透析を実施しておらず，day 5，8 のプラチナ濃度は 1 コース目より高値であった。

考 察

維持透析中の肺癌患者に対する CBDCA 併用化学療法の本邦報告例および自験例の計 14 例（SCLC 10 例，NSCLC 4 例）について検討した（Table 1）¹¹⁻⁹⁾。

CBDCA の初回投与量は，体表面積あたりで投与量を決定しているものは 230～300 mg/m² で，そのほかは 1 例が weekly で 60 mg/body（=42 mg/m²），もう 1 例は 100 mg/body（=65 mg/m²）としていた。一般に正常腎機能患者に対する CBDCA の投与量は 300～400 mg/m² である。

治療効果は，SCLC 群では全例で病勢安定（stable disease：SD）以上が得られており，解析可能な 9 例のうち完全奏効（complete response：CR）および PR は 6 例で，奏効率は 67% であった。NSCLC 群では，1 例が PR，1 例が SD，2 例が PD で，奏効率は 25% であった。正常腎機能患者に対するプラチナ併用化学療法の奏効率は，SCLC で 67.5～84.4%，NSCLC で 30.1～33.1% との報告があり¹¹⁾¹²⁾，透析患者においては SCLC では正常腎機能患者と同等の効果が期待できるが，NSCLC では奏効率が低い可能性が考えられた。

有害事象は，grade 3 以上の血液毒性を認めたのは，SCLC 群では解析可能な 9 例のうち好中球減少症 6 例，貧血 8 例，血小板減少症 6 例，NSCLC 群では好中球減少症は全例，貧血は 3 例であった。正常腎機能患者と比べて，SCLC 群では貧血と血小板減少症の頻度が高く，NSCLC 群では好中球減少症，貧血の頻度が高かった¹¹⁾¹²⁾。ただし貧血については腎性貧血の影響の可能性がある。

血漿中のプラチナには蛋白結合型と蛋白非結合型（遊離型）がある。薬効や毒性には遊離型プラチナが関与し¹³⁾，糸球体濾過量依存性に排泄される¹⁴⁾。よって遊離型プラチナ濃度に意義があり，透析患者では透析による排泄が重要になる。自験例では，透析後/透析前のプラチナ濃度の比率は $16.4 \pm 6.07\%$ で，透析による排泄は良好であった。CBDCA は蛋白との結合率が低く血漿中では多くが遊離型として存在するため¹⁵⁾，透析により良好

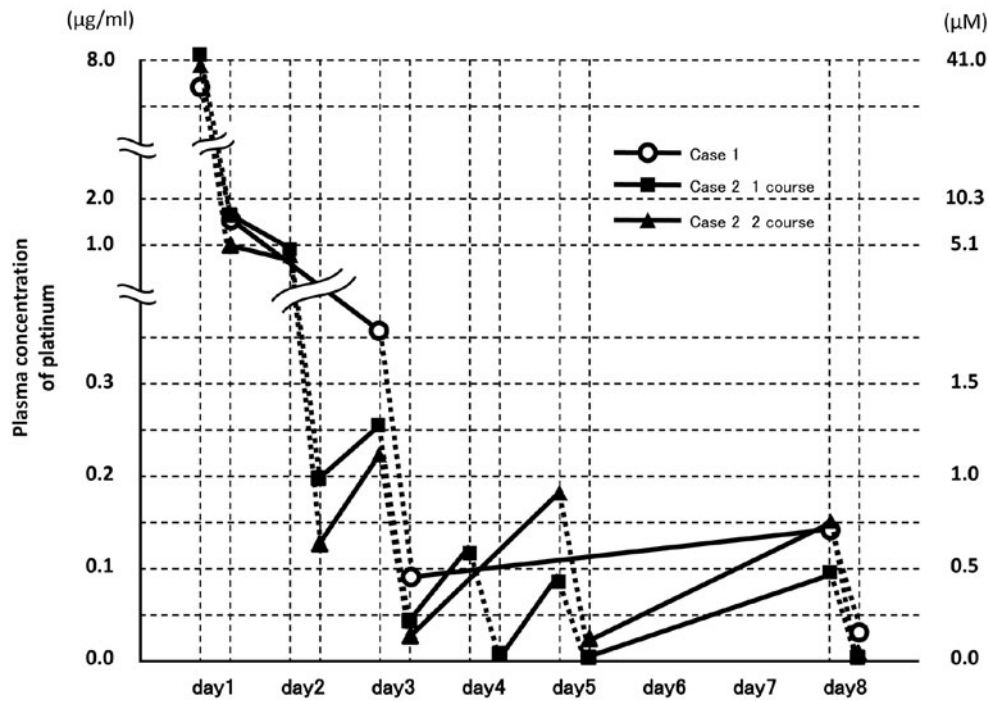


Fig. 1 Time course of free plasma platinum concentrations during hemodialysis (HD) in two patients with lung cancer. The open circles indicate free plasma platinum concentrations in Case 1. The solid squares and triangles indicate free plasma platinum concentrations in Case 2 at the first course and second course of chemotherapy, respectively. Dotted lines indicate changes of the free plasma platinum concentrations during HD. The first HD after chemotherapy effectively reduced plasma concentrations of platinum. After the first HD, the plasma concentrations at the end of HD were lower than those at the start of the next HD.

Table 1 Characteristics of patients and chemotherapy

Case	Year	Author	Age	Pathology	Initial dose of drug		Number of cycles	Response rate	Hematological toxicity (>grade 3)		
					CBDCA	Drug combined with CBDCA			N	A	T
1	1996	Hosen ¹⁾	61	Small cell	300 mg/m ²	ETP 50 mg/m ² (day 1, 3)	4	PR	+	+	-
2	2003	Sekine ²⁾	67	Small cell	230 mg/m ²	ETP 50 mg/m ² (day 1, 3)	2	SD	+	+	+
3	2003	Sekine ²⁾	73	Small cell	300 mg/m ²	ETP 50 mg/m ² (day 1, 2, 3)	2	PR	+	+	+
4	2004	Inoue ³⁾	53	Small cell	300 mg/m ²	ETP 50 mg/m ² (day 1, 3)	2	PR	-	+	-
5	2004	Inoue ³⁾	66	Small cell	300 mg/m ²	ETP 50 mg/m ² (day 1, 3)	4	CR	+	+	+
6	2004	Inoue ³⁾	77	Small cell	300 mg/m ²	ETP 50 mg/m ² (day 1, 3)	4	CR	+	+	+
7	2005	Haraguchi ⁴⁾	63	Small cell	300 mg/m ²	ETP 50 mg/m ² (day 1, 3)	4	CR	N.E.	N.E.	N.E.
8	2008	Takezawa ⁵⁾	77	Small cell	250 mg/m ²	ETP 50 mg/m ² (day 1, 3)	3	PR or SD	-	-	-
9	2009	Yasuda ⁶⁾	73	Small cell	300 mg/m ²	ETP 50 mg/m ² (day 1, 3)	4	SD	-	+	+
10	2012	Present case 1	78	Small cell	250 mg/m ²	ETP 50 mg/m ² (day 1, 3)	1	SD	+	+	+
11	2007	Tsujita ⁷⁾	59	Adenoca.	265 mg/m ²	PTX 135 mg/m ² (day 1)	2	SD	+	-	-
12	2008	Hirose ⁸⁾	75	Adenoca.	60 mg/body*	PTX 70 mg/m ² (day 1, 8, 15)	4	PR	+	+	-
13	2010	Oguri ⁹⁾	51	Adenoca.	100 mg/body	GEM 650 mg/m ² (day 1, 8)	1	PD	+	+	-
14	2012	Present case 2	71	Adenoca.	200 mg/m ²	PTX 180 mg/m ² (day 1)	2	PD	+	+	-

Small cell, small cell carcinoma; Adenoca, adenocarcinoma; CBDCA, carboplatin; ETP, etoposide; PTX, paclitaxel; GEM, gemcitabine. PR, partial response; SD, stable disease; CR, complete response; PD, progressive disease. N, neutropenia; A, anemia; T, thrombocytopenia. N.E., not efficiency. *Weekly.

に排泄されたと考えられる。

CBDCA の血中濃度を測定していた症例は自験例を含め 13 例であった^{1)~5)7)~9)}。正常腎機能患者において、CBDCA 300 mg/m² 投与時の C_{max} は 36.1 µg/ml (185 µM) である¹⁶⁾。透析患者の場合、C_{max} は CBDCA 投与後の初回透析開始時の濃度である。自験例の症例 1 は 6.76 µg/ml (34.7 µM)、症例 2 の 1 コース目は 8.18 µg/ml (41.9 µM)、2 コース目は 7.98 µg/ml (40.9 µM) で、他の報告でも C_{max} は最高でも 24.2 µg/ml (124.1 µM) と正常腎機能患者より低値であった^{1)~5)7)~9)}。また、正常腎機能患者では、CBDCA 375 mg/m² 投与時の day 3, day 7 の血漿プラチナ濃度は 0.78 µg/ml (4.0 µM)、0.51 µg/ml (2.6 µM) との報告がある¹⁷⁾¹⁸⁾。自験例の day 3, day 8 の濃度は、正常腎機能患者の day 3, day 7 より低値であった。理由としては、投与量自体が少なかったことや、CBDCA が組織に移行する前に透析により血液中の CBDCA の多くを除去してしまった可能性などが考えられる。

自験例では、症例 1, 2 ともに day 1 の初回透析終了後、2 回目の透析開始までの間に血漿プラチナ濃度は低下しており、CBDCA は組織親和性が高く血液中から組織内へ移行したと考えられた。また、2 回目以降の透析では、透析終了後、次の透析開始までの間に血漿プラチナ濃度が上昇しており、一度組織内へ移行した CBDCA が血液中に徐々にバックフローした現象が確認できた。day 1 では、投与された CBDCA が血液中から組織内に移行している間に透析により体外へ排泄されていることとなり、CBDCA の薬物動態は非常に複雑で血中濃度のみでなく透析液の CBDCA の濃度を測定して薬物動態を検討する必要がある。

今後はこれらの検討をふまえて、CBDCA の投与量や投与時間および CBDCA 投与終了から透析開始までの時間を検討する必要がある。

透析患者に対する CBDCA 投与において薬物動態を正常腎機能患者に近づけるためには、薬物血中濃度をモニタリングし、薬剤の投与量や透析方法を検討する必要がある。本研究は、透析患者に対する CBDCA 投与について参考になるデータが示されたと考える。

本論文の要旨は第 51 回日本肺癌学会総会 (2010 年 11 月、広島) において発表した。

謝辞：薬物血中濃度測定および血液透析にご協力いただいた熊本大学医学部附属病院薬剤部 齋藤秀之先生、血液浄化療法部 西 一彦先生に深謝します。

著者の COI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関して特に申告なし。

引用文献

- 1) 保仙直毅, 小牟田清, 北田清悟, 他. 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—肺小細胞癌の一例—. 肺癌 1996; 36: 443-8.
- 2) 関根秀明, 高田佐織, 中里義則, 他. 癌化学療法が奏効した慢性腎不全合併肺小細胞癌例—人工透析療法下奏効例の経験—. 日化療会誌 2003; 51: 138-43.
- 3) Inoue A, Saijo Y, Kikuchi T, et al. Pharmacokinetic analysis of combination chemotherapy with carboplatin and etoposide in small-cell lung cancer patients undergoing hemodialysis. *Ann Oncol* 2004; 15: 51-4.
- 4) Haraguchi N, Sato H, Ogawa R, et al. Chemotherapy in a patient with small cell lung cancer undergoing haemodialysis. *Clin Oncol* 2005; 17: 663-8.
- 5) Takezawa K, Okamoto I, Fukuoka M, et al. Pharmacokinetic analysis of carboplatin and etoposide in a small cell lung cancer patient undergoing hemodialysis. *J Thorac Oncol* 2008; 3: 1073-5.
- 6) 安田利奈子, 猶木克彦, 岡本浩明, 他. 血液透析下にカルボプラチンとエトポシドによる併用化学療法を行った小細胞癌の 1 例. 呼と循 2009; 57: 963-8.
- 7) 辻田章博, 大野彰二, 小林 晃, 他. 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.
- 8) 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: 285-9.
- 9) Oguri T, Shimokata T, Inada M, et al. Pharmacokinetic analysis of carboplatin in patients with cancer who are undergoing hemodialysis. *Cancer Chemother Pharmacol* 2010; 66: 813-7.
- 10) Ma J, Stoter G, Verweij J, et al. Comparison of ethanol plasma-protein precipitation with plasma ultrafiltration and trichloroacetic acid protein precipitation for the measurement of unbound platinum concentrations. *Cancer Chemother Pharmacol* 1996; 38: 391-4.
- 11) Noda K, Nishiwaki Y, Kawahara M, et al. Irinotecan plus cisplatin compared with etoposide plus cisplatin for extensive small cell lung cancer. *N Engl J Med* 2002; 346: 85-91.
- 12) Ohe Y, Ohashi Y, Kubota K, et al. Randomized phase III study of cisplatin plus irinotecan versus carboplatin plus paclitaxel, cisplatin plus gemcitabine, and cisplatin plus vinorelbine for advanced non-small-cell lung cancer: Four-Arm Cooperative Study in Japan. *Ann Oncol* 2007; 18: 317-23.
- 13) Takahashi K, Seki T, Nishikawa K, et al. Antitu-

- mour activity and toxicity of serum protein-bound platinum formed from cisplatin. *Jpn J Cancer Res* 1985; 76: 68-74.
- 14) Harland SJ, Newell DR, Siddik ZH, et al. Pharmacokinetics of cis-diammine-1,1-cyclobutane dicarboxylate platinum (II) in patients with normal and impaired renal function. *Cancer Res* 1984; 44: 1693-7.
- 15) Koeller JM, Trump DL, Tutsch KD, et al. Phase I clinical trial and pharmacokinetics of carboplatin (NSC 241240) by single monthly 30-minute infusion. *Cancer* 1986; 57: 222-5.
- 16) 木村禧代二, 加藤 俊, 高見澤裕吉, 他. Carboplatin 第 I 相試験. *Oncologia* 1988; 21: 88-94.
- 17) 医薬品インタビューフォーム 注射用パラプラチン®. 東京: プリストル・マイヤーズ. 2007; 26.
- 18) 藤原恵一, 宮木康成, 早瀬良二, 他. カルボプラチンの薬物動態および婦人科臓器内濃度分布. *癌と化療* 1988; 15: 1943-8.

Abstract

Monitoring plasma drug concentrations in lung cancer patients on hemodialysis after chemotherapy: Review of 14 cases in Japan, including our own

Yasumiko Sakamoto^a, Aiko Masunaga^a, Ryo Sato^a, Sho Saeki^a, Hidenori Ichiyasu^a, Ji-ichiro Sasaki^a, Akinobu Hamada^b and Hirotsugu Kohrogi^a

^aDepartment of Respiratory Medicine, Kumamoto University Hospital

^bDepartment of Pharmacy, Kumamoto University Hospital

We investigated the pharmacokinetics of carboplatin (CBDCA) in two patients with lung cancer on hemodialysis (HD) by measuring the plasma concentrations of free platinum. Blood was sampled from the two at the start and end of HD. One patient with small cell lung cancer (SCLC) was treated with CBDCA and etoposide, and the other with non-small cell lung cancer (NSCLC) was treated with CBDCA and paclitaxel. Plasma concentrations of platinum before the first HD were 6.76 to 8.16 $\mu\text{g}/\text{ml}$. The mean reduction rate of concentration (after HD/before HD) was $16.4 \pm 6.1\%$, which suggested that HD was highly effective in removing CBDCA. From the second HD, plasma concentrations of platinum at the end of HD were lower than those at the start of the next HD. Thus we speculated that CBDCA is stored in the tissues and then flows back into bloodstream after the plasma concentration of platinum is decreased by HD. Adverse events of grades 3 to 4 neutropenia and thrombocytopenia were observed. The monitoring of free plasma concentrations of platinum is helpful for avoiding severe adverse effects in lung cancer patients on HD.