

## ●症 例

維持透析下に血中濃度を参考としてアムルビシンを投与した  
大細胞神経内分泌癌の1例

石橋 昌幸<sup>a</sup> 花田 豪郎<sup>a</sup> 鹿島 枝里<sup>b</sup> 鈴木 進子<sup>a</sup>  
高谷 久史<sup>a</sup> 藤井 丈士<sup>c,d</sup> 岸 一馬<sup>a,d</sup>

要旨：症例は63歳，女性。維持透析中に胸部異常影を指摘され，肺癌の疑いで右下葉切除術を施行した。大細胞神経内分泌癌（pT2aN0M0）と診断し，術後補助化学療法としてシスプラチン+エトポシドを4サイクル施行した。7ヶ月後に再発を確認し，その治療として透析下でアムルビシンを投与する際，アムルビシンと代謝産物であるアムルビシノールの血中濃度を測定した。1サイクル目の経過中に発熱性好中球減少症を合併したため，薬剤の血中濃度を参考にアムルビシンを減量し，2サイクル目以降の投与量を調整した結果，安全に4サイクル施行でき，最良効果はstable diseaseであった。

キーワード：大細胞神経内分泌癌，アムルビシン，血液透析，アムルビシノール，  
薬物血中濃度-時間曲線下面積

Large cell neuroendocrine carcinoma, Amrubicin, Hemodialysis, Amrubicinol,  
Area under the blood concentration time curve

## 緒 言

血液透析中の慢性腎不全患者に対する化学療法は，薬剤の体内動態が十分に解明されていないことから，投与方法や安全性は確立されていない。また，抗癌剤の選択は，重篤な有害事象を回避するため，適切に用量の調整を行い，薬剤の透析性を考慮することが重要と報告されている<sup>1)</sup>。

大細胞神経内分泌癌（large cell neuroendocrine carcinoma：LCNEC）は，予後不良の非小細胞肺癌であるが，その化学療法感受性は小細胞癌に類似し，進行・再発例においては小細胞癌に準じた化学療法レジメンが選択される。アムルビシン（amrubicin：AMR）は，小細胞癌に対する有効性のある薬剤の一つであり，LCNECに対するエビデンスは乏しいものの，その使用により延命効果が期待できると考えられる。

今回我々は，透析下でAMRを投与する際に，AMRと，その代謝産物であるアムルビシノール（amrubicinol：AMR-OH）の血中濃度を測定した結果をもとに投与量を調整し，安全に4サイクル施行できたLCNECの1例を経験したので報告する。

## 症 例

患者：63歳，女性。

主訴：なし。

既往歴：32歳 常染色体優性多発性嚢胞腎（autosomal dominant polycystic kidney：ADPKD），43歳 クモ膜下出血，49歳 血液透析導入（週3回の維持透析中），50歳 腎膿瘍（右腎摘出）。

家族歴：母 ADPKD，弟 ADPKD，兄 脳梗塞。

生活歴：喫煙20本/日×43年間，機会飲酒。

現病歴：2010年5月に胸部CTで右下葉に7mm大の結節影を認め，虎の門病院呼吸器センター内科を紹介された。3ヶ月後のCTで結節影が増大傾向にあったため，肺癌の疑いで2010年10月右胸腔鏡下右下葉切除術+縦隔リンパ節郭清を施行した。LCNEC（pT2aN0M0，stage IB）（図1）と診断し，2010年11月から術後補助化学療法として，シスプラチン（cisplatin，40mg/m<sup>2</sup> day 1）+エトポシド（etoposide，50mg/m<sup>2</sup> day 1, 3）を4サイクル施行した。術後補助化学療法の最終投与日から90日以上経過していた2011年5月に再発を確認し，

連絡先：花田 豪郎

〒105-8470 東京都港区虎ノ門2-2-2

<sup>a</sup> 国家公務員共済組合連合会虎の門病院呼吸器センター  
内科

<sup>b</sup> 同 薬剤部

<sup>c</sup> 同 病理部

<sup>d</sup> 沖中記念成人病研究所

(E-mail: gourouhanada@yahoo.co.jp)

(Received 29 March 2013/Accepted 1 Jul 2013)

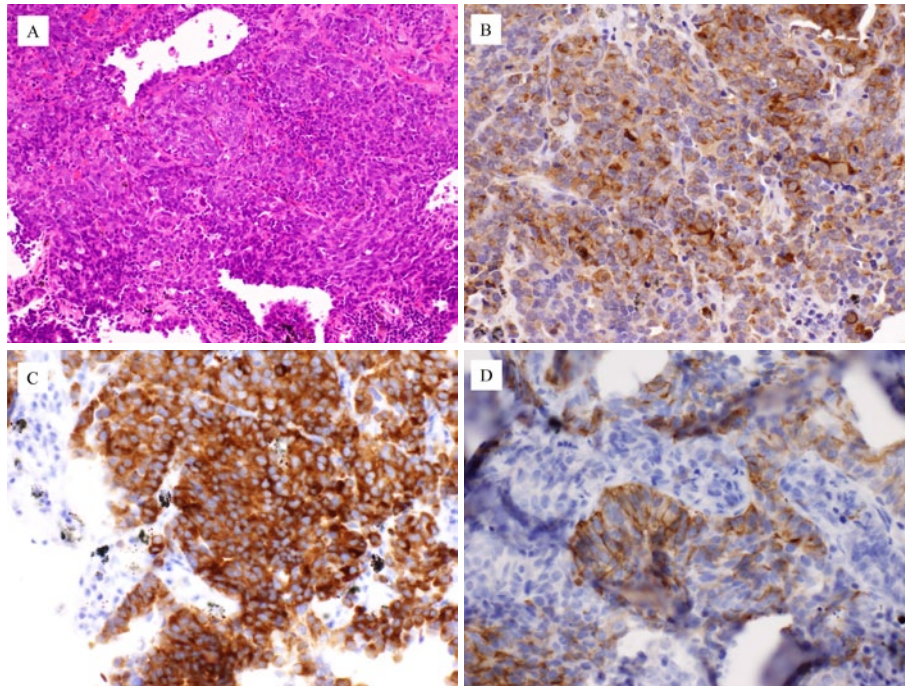


図1 術後病理組織所見. (A) 大型濃染性類円形核と比較的豊富な細胞質を有する異型細胞が索状～ロゼット様管腔を形成して増殖し、核分裂像を多く認める (hematoxylin-eosin stain,  $\times 200$ ). 酵素抗体法で腫瘍細胞は chromogranin-A (B), synaptophysin (C), CD56 (D) に対して陽性を示した.

表1 入院時血液検査所見

Hematology		Biochemistry	
WBC	4,500/ $\mu$ l	Alb	3.2 g/dl
RBC	$3.68 \times 10^6$ / $\mu$ l	T-Bil	0.5 mg/dl
Hb	11.1 g/dl	AST	33 IU/L
MCV	92.1 fl	ALT	18 IU/L
MCH	30.2 pg	LDH	230 IU/L
MCHC	32.7 g/dl	ALP	493 U/L
Plt	$12.8 \times 10^4$ / $\mu$ l	$\gamma$ -GTP	219 U/L
		BUN	<u>30 mg/dl</u>
		Cr	<u>7.6 mg/dl</u>
		UA	4.7 mg/dl
		Na	134 mEq/L
		K	4.0 mEq/L
		Cl	99 mEq/L
		Ca	8.0 mEq/L
		CRP	0 mg/dl
		CEA	<u>94.5 <math>\mu</math>g/L</u>
		NSE	<u>23 <math>\mu</math>g/L</u>
		ProGRP	<u>11,100 pg/ml</u>
Coagulation			
APTT	27.9 s		
PT-INR	1.14		
D-dimer	<u>2.7 <math>\mu</math>g/ml</u>		
Arterial blood gas (ambient air)			
pH	7.4		
PaO <sub>2</sub>	79 Torr		
PaCO <sub>2</sub>	37 Torr		
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	23 mmol/L		

2011年7月に化学療法目的で入院した。

入院時現症：身長 157 cm, 体重 55 kg, 意識清明, 血圧 125/54 mmHg, 体温 36.6°C, 脈拍 62 回/min, SpO<sub>2</sub> 95% (室内気), performance status 0. 胸部聴診上, 収縮期雑音 (Levine II/VI) を聴取. 腹部はやや膨満し,

右肋骨弓下に肝を3横指触知. 下腿浮腫なし. 神経学的異常所見なし.

入院時検査所見 (表1): 末梢血の生化学では尿素窒素, クレアチニンが, 凝固系ではDダイマーが高値であった. 腫瘍マーカーは, 術前に CEA 8.5  $\mu$ g/L, NSE 10.0  $\mu$ g/L, Pro-GRP 219.0 pg/ml であったが, 術後も高値が続き, 再発確認時にそれぞれ上昇していた. 胸部 CT と <sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography (FDG-PET) では, 右上葉の胸膜に接して FDG の集積を伴う新たな結節影を認め, 胸膜播種と考えられた (図2).

入院後経過：胸膜播種を伴う LCNEC の再発と診断し, 遠隔転移再発に準じて, 化学療法の適応と判断し, 2次治療として AMR 単剤による治療を行った. 1 サイクル目の AMR は 30 mg/m<sup>2</sup> を day 1, 2, 3 に投与した. 非透析日を day 1, 3 とし, 透析日を day 2 に設定し透析前に AMR を投与した. AMR の投与3時間後に維持透析 (3時間) を施行した. AMR と AMR-OH の血中濃度を day 1 と day 3 は投与直前, 投与直後, 投与1, 2, 4, 8時間後に測定し, day 2 は投与直前, 投与直後, 投与1, 2時間後, 透析前, 透析開始1, 3時間後, 透析終了2時間後 (投与終了8時間後) に測定した. 血中濃度の結果より薬物血中濃度-時間曲線下面積 (area under the blood concentration time curve: AUC) を算出した. day 1, 2, 3 における AMR の AUC<sub>0-24</sub> は, それぞれ 3,127, 3,818, 5,305

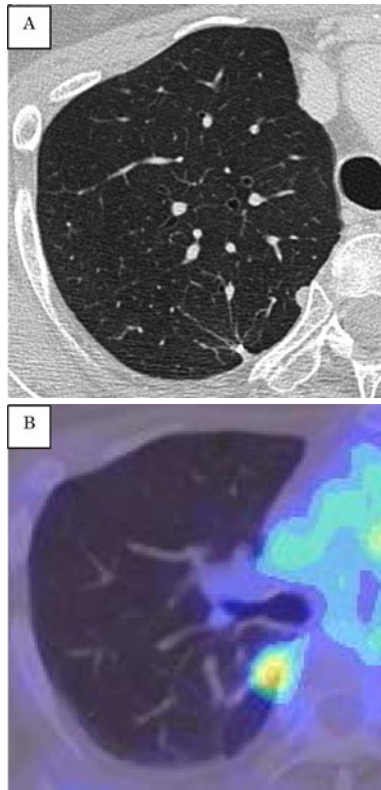


図2 再発時画像所見. (A) 胸部単純CTでは右肺胸膜上に結節が新たに出現した. (B)  $^{18}\text{F}$ -fluorodeoxyglucose-positron emission tomographyでは結節へ異常集積を認める.

ng·h/mlであり, day 1, 2, 3におけるAMR-OHの $\text{AUC}_{0-24}$ はそれぞれ343.4, 676.0, 806.8 ng·h/mlであった. AMRのAUCは既治療非透析症例(肺小細胞癌)に対するAMR ( $30\text{ mg/m}^2$ )投与でのAUC値に関する過去の報告とほぼ同等であったが, AMR-OHのAUCは比較的高い傾向にあった<sup>2)</sup>(図3). 本症例ではAMR投与1サイクル後にgrade 4の好中球減少と発熱性好中球減少症を合併し, 加療を要した. AMR-OHのAUCがやや高かったことが1サイクル目にgrade 4の血液毒性が出現した原因と考えられ, 1サイクル時のpharmacokineticsの結果より, 2サイクル目から $20\text{ mg/m}^2$ へ減量したところ, その後は重篤な骨髄抑制をきたすことなく安全に4サイクルの投与を完遂した(28日サイクル)(図4). AMRの最良効果は2サイクル終了時点でstable diseaseだったが, 4サイクル後に新たな転移巣が肺内, 腹部リンパ節に出現しprogressive diseaseとなった.

### 考 察

本症例では, 血液透析下でAMRを投与する際に, 1サイクル目に投与したAMRとAMR-OHの血中濃度を測定した結果と有害事象の程度を参考として投与量を調整し, その後は安全に計4サイクル施行できた. 維持透析中のLCNEC症例に対するAMR投与についての過去の報告はないが, 維持透析症例に対するAMRの投与報告は過去に3例<sup>2)~4)</sup>あり, いずれも肺小細胞癌を対象としている(表2). 治療ラインとしては, 2例が1次治療

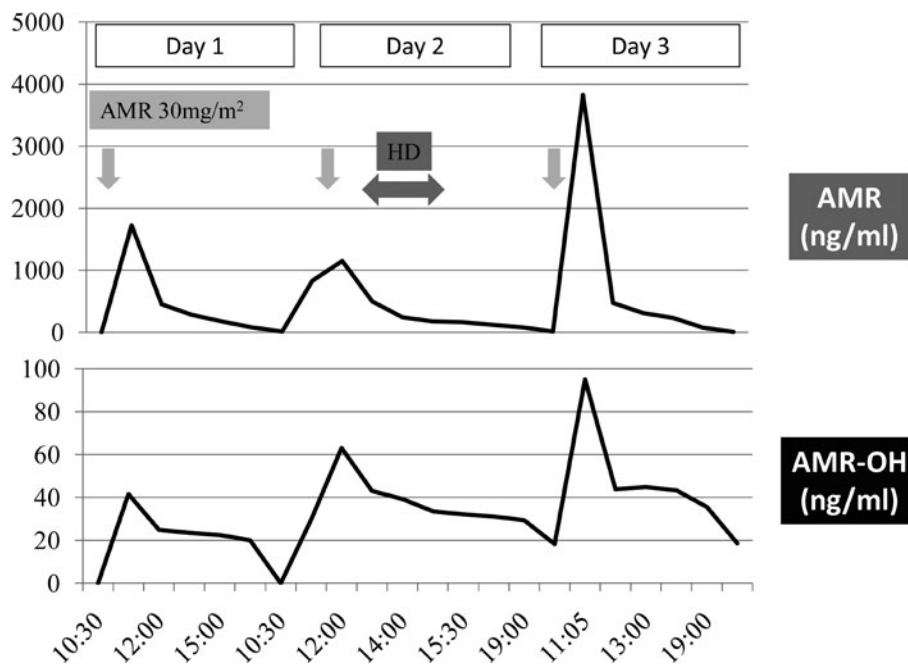


図3 AMRとAMR-OHの血中濃度推移. HD: hemodialysis, AMR: amrubicin, AMR-OH: amrubicinol.



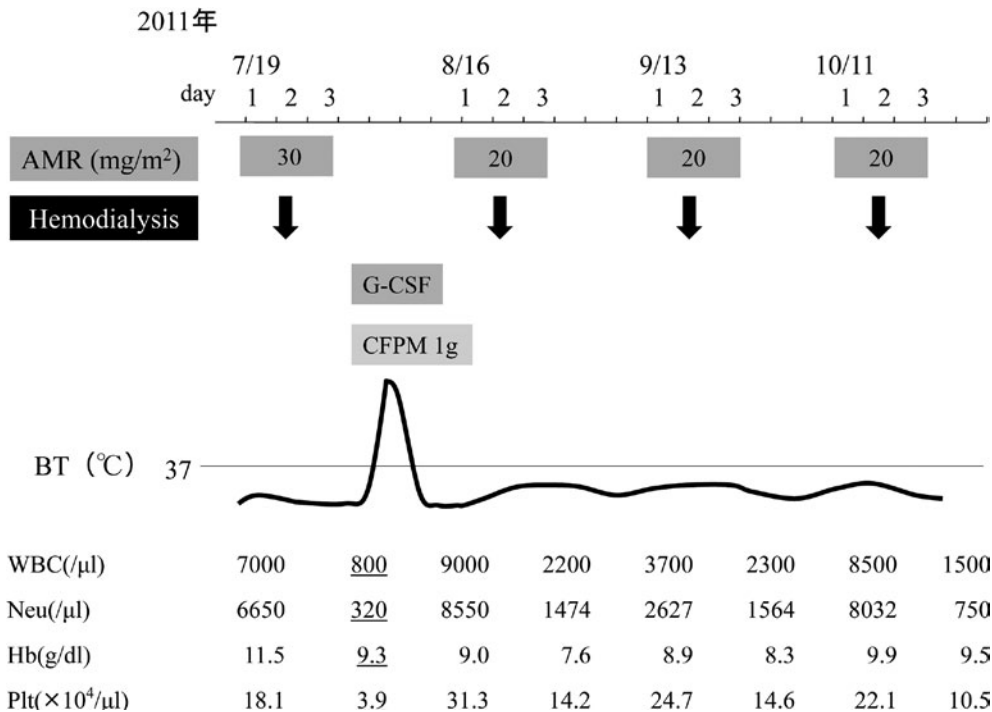


図4 臨床経過. いずれのサイクルも28日サイクルで投与. AMR: amrubicin, G-CSF: granulocyte colony-stimulating factor, CFPM: cefepime.

表2 維持透析中の肺癌症例に対するAMRの投与報告

症例	報告者	年齢	性	組織型	治療ライン	AMR 投与量 (mg/m <sup>2</sup> )	AMR 投与日	透析日	好中球減少 (grade)	発熱性好中球減少症	血液毒性以外の有害事象
1	磯谷ら	64	M	SCLC	1st	30	day 1, 2, 3	day 1, 3	4	0	—
2	後藤ら	83	M	SCLC	1st	20	day 1, 2, 3	day 1, 3	2	0	—
3	大澤ら	60	M	SCLC	2nd	30	day 1, 2, 3	day 2	3	0	grade 2 diarrhea
4	本例	63	F	LCNEC	2nd	30	day 1, 2, 3	day 2	4	3	—

SCLC: small-cell lung cancer, LCNEC: large-cell neuroendocrine carcinoma, AMR: amrubicin.

として、1例が2次治療として、いずれも day 1, 2, 3 に投与されている。初回投与量は、20 mg/m<sup>2</sup> もしくは 30 mg/m<sup>2</sup> であり、透析日は day 2 か day 1, 3 と報告されている。それぞれの報告で血液毒性は grade 2~4 であった<sup>2)~4)</sup>。本症例では、初回投与量を 30 mg/m<sup>2</sup>、透析日を day 2 とし day 1, 2, 3 に AMR の投与を行った。

AMR は我が国で開発された脂溶性のアントラサイクリン誘導体で、蛋白結合率は 95%、腎排泄率は 2.7~19.6% とされている<sup>5)</sup>。AMR は代謝される際に 13 位のケトンがカルボニル還元酵素により水酸化されることで、細胞障害活性が 10~100 倍高い AMR-OH に変換される。したがって、AMR を投与する場合、骨髄抑制などの毒性コントロールは、AMR のみならず、AMR-OH の AUC の適正化も重要であると考えられる。本症例における AMR 投与後の AMR の AUC 推移は透析日と非透析日で著変はなく、AMR は透析で除去されにくい傾向があ

ると考えられた。一方、AMR-OH の AUC は若干の蓄積性があり、維持透析症例の肺小細胞癌に対する AMR 投与での過去の報告<sup>4)</sup>と同様であった。本症例での 1 サイクル目の重篤な血液毒性は、AMR-OH の AUC が AMR を非透析症例に対して同量投与した場合<sup>6)</sup>よりも高値であったことが原因として考えられた。その後の投与サイクルでは、AMR の投与量を 30 mg/m<sup>2</sup> から 20 mg/m<sup>2</sup> へ減量した結果、重篤な有害事象を認めず、安全に化学療法を行うことができた。減量後の AMR の血中濃度や AUC は測定しておらず、減量後の投与量が効果を示すのに十分であったかどうかは、薬理的な検討が十分でないが、4 サイクルまで化学療法を施行できたことから有効であったと考えられる。

LCNEC は、病理病期 I 期であっても 5 年生存率は 18~67% と報告されており<sup>7)~12)</sup>、予後不良である。LCNEC に対する治療方針は、非小細胞肺癌の治療選択に準じて

治療方針を決定し、化学療法レジメンに関しては小細胞肺癌に準じて行うことが一般的である<sup>13)</sup>。切除された LCNEC の術後補助化学療法として、シスプラチン (80 mg/m<sup>2</sup>, day 1) + エトポシド (100 mg/m<sup>2</sup>, day 1, 2, 3) を行う方法が報告されている<sup>14)</sup>。本症例に対して術後補助化学療法は、腎以外の毒性 (骨髄抑制や神経障害など) も考慮して、各薬剤を 50% 減量し、非透析日にシスプラチン (40 mg/m<sup>2</sup>, day 1) + エトポシド (50 mg/m<sup>2</sup>, day 1, 3) で 4 サイクル施行した<sup>1)</sup>。再発 LCNEC に対する化学療法については十分なエビデンスはないが、AMR を投与した 18 例の報告<sup>15)</sup>では、全例が前治療としてプラチナ製剤を含んだ化学療法を施行されており、AMR の投与量の中央値は 40 mg/m<sup>2</sup> で中央値 2.5 サイクル (1~10 サイクル) であった。奏効率は 27.7%、無増悪生存期間、全生存期間はそれぞれ 3.1ヶ月、5.1ヶ月であり、有害事象として grade 3~4 の好中球減少が 89%、発熱性好中球減少症を 33% に認めたと報告されている。本症例は 2 サイクル投与後の効果が stable disease であり、計 4 サイクル施行できたことから効果があったと考えられる。

以上、我々は維持透析下に血中濃度を参考として AMR を投与した LCNEC の 1 例を報告した。透析中の患者の薬物動態を検討する際に、血中濃度から AUC を算出することでより安全な治療が可能になると考えられた。

本症例の要旨は、第 198 回日本呼吸器学会関東地方会 (2012 年 2 月 18 日、東京) にて発表した。

謝辞：AMR および AMR-OH の血中濃度測定および結果についてご教示いただいた日本化薬株式会社に深謝いたします。

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) Janus N, et al. Proposal for dosage adjustment and timing of chemotherapy in hemodialyzed patients. *Ann Oncol* 2010; 21: 1395-403.
- 2) 後藤直人, 他. 維持透析下で塩酸アムルビシンを投与し、血中濃度を測定した肺小細胞癌の 1 例. *日呼吸会誌* 2007; 45: 337-43.
- 3) 磯谷澄都, 他. 慢性腎不全合併肺小細胞癌に対して Amrubicin を投与した 1 例. *癌と化療* 2008; 35: 1591-3.
- 4) 大澤万智子, 他. 維持透析下で Amrubicin を投与し薬物動態を検討した小細胞肺癌の 1 例. *癌と化療* 2009; 36: 1311-4.
- 5) カルセド注射用 20 mg・50 mg インタビューフォーム 2012 年 7 月 (改訂第 12 版). 東京: 日本化薬. 2012.
- 6) Okamoto I, et al. Phase I and pharmacokinetic study of amrubicin, a synthetic 9-aminoanthracycline, in patients with refractory or relapsed lung cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2006; 57: 282-8.
- 7) Dresler CM, et al. Clinical-pathologic analysis of 40 patients with large cell neuroendocrine carcinoma of the lung. *Ann Thorac Surg* 1997; 63: 180-5.
- 8) García-Yuste M, et al. Prognostic factors in neuroendocrine lung tumors: a Spanish Multicenter Study. Spanish Multicenter Study of Neuroendocrine Tumors of the Lung of the Spanish Society of Pneumology and Thoracic Surgery (EMETNESEPAR). *Ann Thorac Surg* 2000; 70: 258-63.
- 9) Takei H, et al. Large cell neuroendocrine carcinoma of the lung: a clinicopathologic study of eighty-seven cases. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002; 124: 285-92.
- 10) Paci M, et al. Large cell neuroendocrine carcinoma of the lung: a 10-year clinicopathologic retrospective study. *Ann Thorac Surg* 2004; 77: 1163-7.
- 11) Battafarano RJ, et al. Large cell neuroendocrine carcinoma: an aggressive form of non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 130: 166-72.
- 12) Asamura H, et al. Neuroendocrine neoplasms of the lung: a prognostic spectrum. *J Clin Oncol* 2006; 24: 70-6.
- 13) Rossi G, et al. Role of chemotherapy and the receptor tyrosine kinases KIT, PDGFRalpha, PDGFRbeta, and Met in large-cell neuroendocrine carcinoma of the lung. *J Clin Oncol* 2005; 23: 8774-85.
- 14) Iyoda A, et al. Prospective study of adjuvant chemotherapy for pulmonary large cell neuroendocrine carcinoma. *Ann Thorac Surg* 2006; 82: 1802-7.
- 15) Yoshida H, et al. Amrubicin monotherapy for patients with previously treated advanced large-cell neuroendocrine carcinoma of the lung. *Jpn J Clin Oncol* 2011; 41: 897-901.

**Abstract****A case of large-cell neuroendocrine carcinoma under hemodialysis treated with amrubicin-adjusting drug dosage by pharmacokinetic monitoring**

Masayuki Ishibashi<sup>a</sup>, Shigeo Hanada<sup>a</sup>, Eri Kashima<sup>b</sup>, Shinko Suzuki<sup>a</sup>, Hisashi Takaya<sup>a</sup>,  
Takeshi Fujii<sup>c,d</sup> and Kazuma Kishi<sup>a,d</sup>

<sup>a</sup>Department of Respiratory Medicine, Respiratory Center, Toranomon Hospital

<sup>b</sup>Department of Pharmacology, Toranomon Hospital

<sup>c</sup>Department of Pathology, Toranomon Hospital

<sup>d</sup>Okinaka Memorial Institute for Medical Research

A 63-year-old woman with chronic renal failure on hemodialysis underwent a video-assisted thoracoscopic right lower lobectomy for pT2aN0M0 large-cell neuroendocrine carcinoma. Four cycles of adjuvant chemotherapy with cisplatin and etoposide were administered. After seven months, the patient developed a recurrence and received chemotherapy with amrubicin. During the first course of chemotherapy, the plasma concentrations of amrubicin and amrubicinol were measured. Because febrile neutropenia was observed as an adverse event, the dose of amrubicin administered was reduced to avoid drug toxicity with reference to the results of plasma concentrations. Dosage adjustment made it possible to treat this patient safely with amrubicin throughout four cycles of chemotherapy, and stable disease was achieved.