

●症 例

急性腎不全による透析導入期に化学療法を行い奏効した小細胞肺癌の1例

黒崎 綾子^a 山沢 英明^b 佐野 照拡^a
 山内 浩義^a 長井 良昭^a 萩原 弘一^a

要旨：79歳男性。小細胞肺癌と診断され、全身精査のため造影CTを施行後、造影剤腎症を発症し緊急で血液透析を行った。腎機能は改善傾向を認めたが、癌性胸水貯留による呼吸不全が進行し、透析下でカルボプラチン (carboplatin) とエトポシド (etoposide) による化学療法を開始した。その後、胸水は減少し血液透析から離脱し、2コース終了時には腫瘍の縮小を認めた。透析導入期においても肺癌の治療が急がれる場合には、治療による疾患制御の可能性や腎機能障害の予後を評価したうえで化学療法を検討するべきであると考えられた。

キーワード：小細胞肺癌, 化学療法, 造影剤腎症, 急性腎不全, 血液透析

Small cell lung cancer, Chemotherapy, Contrast-induced nephropathy, Acute renal failure, Hemodialysis

緒 言

肺癌診療ガイドラインにおいて、維持透析患者の化学療法に関する記載はなく明確な標準的治療が確立されていないが、カルボプラチン (carboplatin: CBDCA) とエトポシド (etoposide: VP-16) による奏効例が報告されている^{1)~5)}。しかし急性腎不全による透析導入期に化学療法を行った報告はなく、稀な症例を経験したため報告する。

症 例

患者：79歳，男性。

主訴：咳嗽，労作時呼吸困難，胸痛。

既往歴：糖尿病，高血圧，不安定狭心症，慢性心房細動。

生活歴：喫煙歴 100本/日×55年。

現病歴：咳嗽，労作時呼吸困難，胸痛を主訴に前医を受診した。両側胸水貯留に対して胸腔穿刺を施行し，左胸水細胞診で小細胞癌を検出した。胸腹部造影CTによる全身精査を行い，小細胞肺癌cT4N3M1c（悪性胸水，多発肝転移，右副腎転移）Stage IVB（UICC第8版）の

診断で，化学療法目的に紹介受診となった。3日後腎機能の急速な悪化を認め，緊急入院となった。

入院時現症：Performance status (PS) 2。体温36.2℃，呼吸数20回/min，脈拍数82回/min，血圧114/65mmHg，経皮的動脈血酸素飽和度92%（室内気）。左下肺野で水泡音を聴取，心音は不整で明らかな雑音なく，両側下腿に圧痕性浮腫を認めた。

入院時検査所見：血液検査にて尿素窒素46mg/dL，クレアチニン値6.08mg/dL（eGFR 7.7mL/min/1.73m²）と腎機能障害を認めた。血清電解質は正常で，BNP 498.1pg/mLと高値であった。静脈血液ガスのpH 7.365，HCO₃⁻ 17.6mmol/Lとアニオンギャップ開大性の代謝性アシドーシスがあり，lactateが3.6mmol/Lと上昇していた。腫瘍マーカーはCEAが95.5ng/mL，Pro-GRPが8,607pg/mLと高値であった。尿一般定性検査では，蛋白2+，糖+，ケトン体-，尿沈渣では異常所見を認めなかった。胸部単純X線写真では左肺門部腫瘤影と左胸水貯留，心拡大を認めた。胸腹部単純CTでは左上葉に腫瘤を認め，対側肺内転移，両側縦隔・肺門部リンパ節腫大，両側胸水貯留を認めた（図1a）。腹部には多発肝転移，右副腎転移を認めた。

入院後経過：造影CT施行から3日でクレアチニン値は1.60から6.08mg/dLに上昇し，造影剤腎症による急性腎不全と診断した。フロセミド（furosemide）20mg内服に加えて60mg静注を行ったが，尿量は100mL/日と無尿状態で利尿薬への反応は乏しく，入院2日目に3時間の血液透析を行った。透析中に50mL/kg/hrの自尿を認め

連絡先：黒崎 綾子

〒329-0498 栃木県下野市薬師寺3311-1

^a 自治医科大学内科学講座呼吸器内科学部門

^b 国際医療福祉大学病院呼吸器内科

(E-mail: d08sm033@gmail.com)

(Received 18 May 2018/Accepted 10 Oct 2018)

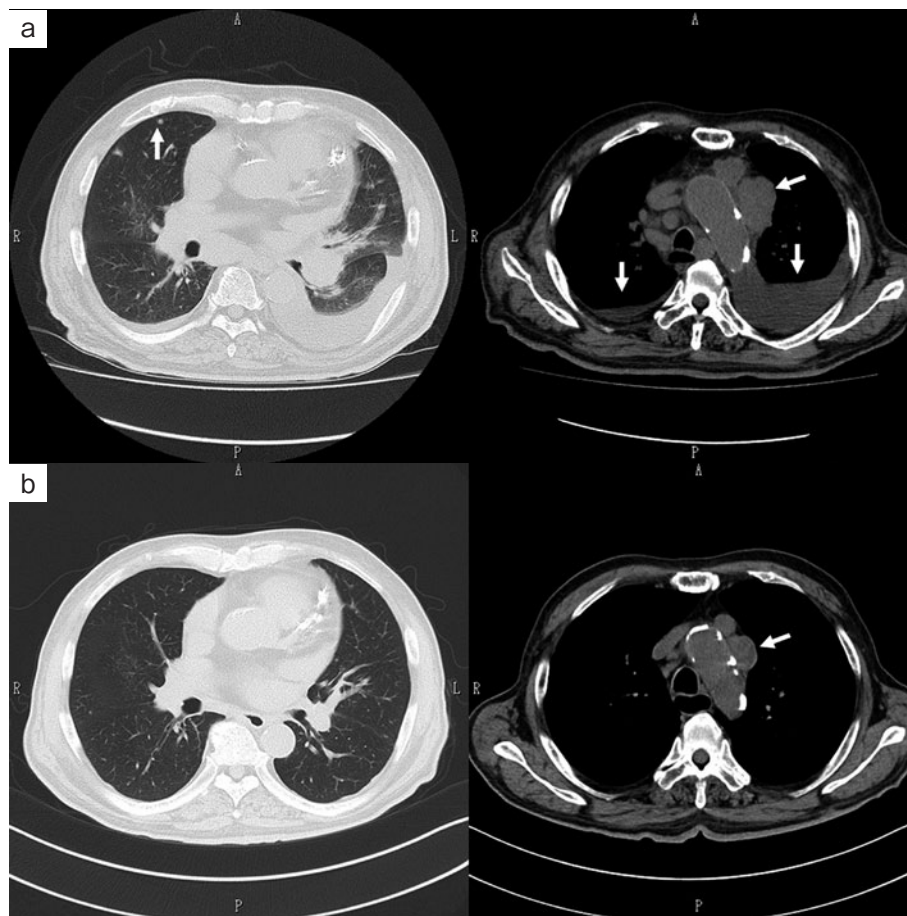


図1 胸部単純CT (左：肺野条件, 右：縦隔条件) 所見. (a) 入院時, 左上葉に5cm大の腫瘍 (右図, 矢印右上) と両側縦隔リンパ節腫大, 両側胸水貯留 (右図, 矢印左右), 対側肺内転移 (左図, 矢印左) を認める. (b) 2コース終了後, 腫瘍は縮小し (右図, 矢印), 両側胸水は消失している.

たことから, 除水設定は1,000mLとした. 入院3日目, 酸素使用量がリザーバマスク7L/minまで増加したため左胸水を1,300mLドレナージし, いったん酸素を外すことができた. 入院5日目にはクレアチニン値は3.30mg/dLまで改善し, 尿量も1日1,000mL以上得られ, 体重も入院時より4kg程度減少し, 胸部単純X線写真でも心拡大は軽度改善を認めていたが, 左胸水の再増加を認め, 再び酸素投与が必要となった. 得られた胸水が滲出性であったことから, 呼吸不全の増悪は原疾患の進行による癌性胸水貯留が主と考え, 入院6日目に血液透析併用下でCBDCA [area under the curve (AUC)=5,200mg/body, day 1] とVP-16 (50mg/m², day 1, 3) による化学療法を開始した. 両剤とも1時間かけて点滴静注し, 血液透析はday 1, 3の投与終了から1時間後に3時間行い, 自尿が1,000mL/日以上のため, 除水は行わなかった. Day 5 (入院10日目) には酸素投与を中止でき, 胸水は減少を認めた. 明らかな有害事象は認めず, 1コース終了後のPro-GRPは4,118pg/mLまで低下した. 腎機能に関して

も透析を必要とすることなく経過し, 入院11日目のクレアチニン値は1.60mg/dLと造影剤腎症発症前のレベルに回復した (図2).

2コース目はCBDCA (AUC=5, day 1), VP-16 (60mg/m², day 1, 2, 3) を投与し, day 5に退院となった. Day 16にGrade 4の好中球減少, Grade 1の白血球減少を認めたが, 発熱はなくday 24に自然回復した. 2コース目終了後のPro-GRPは1,571pg/mLまで低下し, 胸部単純CTでは原発巣, リンパ節, 多発肝転移の縮小を認め (図1b), 部分奏効 (partial response: PR) と判定した.

3コース目はCBDCA (AUC=4, day 1), VP-16 (60mg/m², day 1, 2, 3) を投与したが, day 18に呼吸困難を主訴に緊急入院した. 原疾患の軽度進行 (stable disease: SD) と肺炎による呼吸不全併発を認め, 抗菌薬治療を行ったが全身状態は改善せず, 化学療法継続は困難と判断し, best supportive careの方針で転院となった.

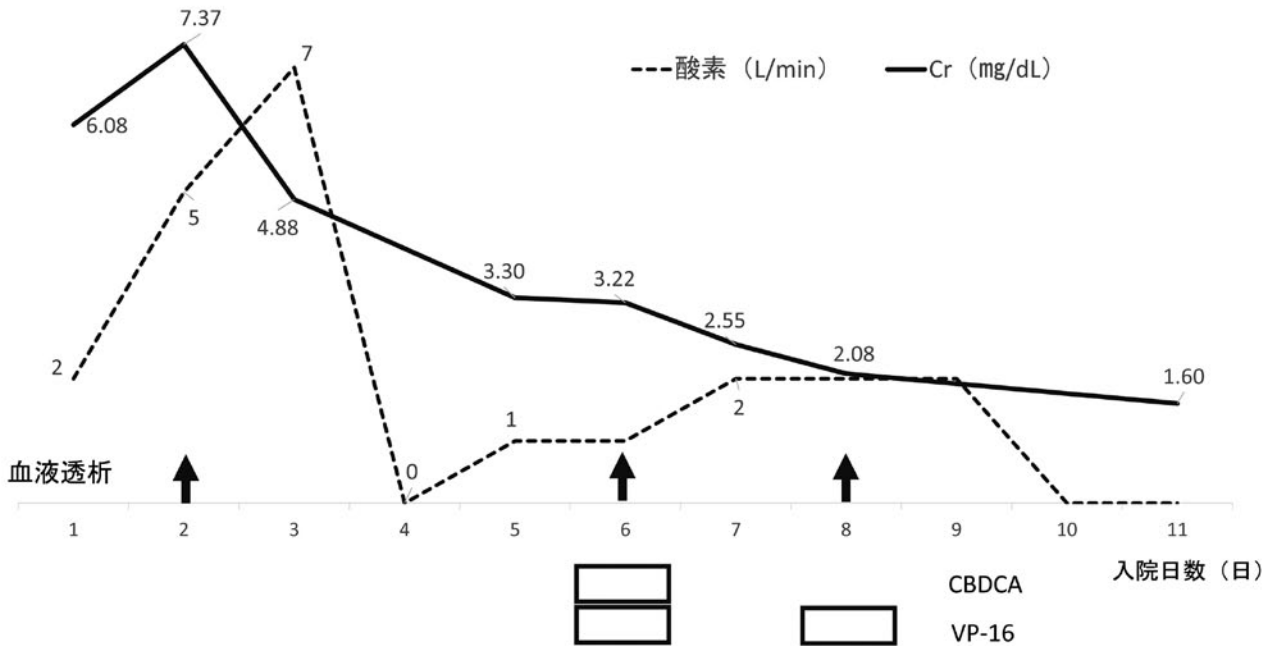


図2 化学療法1コース目の腎機能と酸素量の推移. Cr : serum creatinine. CBDCA : carboplatin, VP-16 : etoposide.

考 察

造影剤腎症は、ヨード造影剤投与後72時間以内に血清クレアチニン値が前値よりも0.5mg/dL以上または25%以上増加する急性の腎機能障害と定義されている⁶⁾。一般的に腎機能低下は可逆的で血清クレアチニン値は3~5日後にピークに達し、7~14日後に元の腎機能に回復することが多い⁶⁾が、稀に乏尿をきたし透析に至る。McCulloughらの報告では、冠動脈造影を施行後に透析導入に至った14人において、心筋梗塞や心不全を合併し5人(35.7%)が入院中に死亡しており⁷⁾ 生命予後への関与は無視できないが、造影剤腎症で血液透析を施行した2例がいずれも透析を離脱できたという報告⁸⁾ にもあるように、腎機能障害そのものは通常は一過性である。本患者に投与された造影剤は非イオン性造影剤のイオメプロール(イオメロン[®]) 150mLであり、添付文書で推奨される1.8mL/kg(126mL)を軽度上回っていた。また、G3b期の糖尿病性腎症や加齢、利尿剤の内服など発症のリスク因子が複数あり、「腎障害患者におけるヨード造影剤使用に関するガイドライン⁶⁾」で推奨されるように、造影CT施行前に生理食塩水を負荷すべき症例であった。

本症例では発症後乏尿を認めたため緊急で血液透析を施行し、クレアチニン値は7.40mg/dLから翌日に4.88mg/dLまで低下した。その後の腎機能の改善が見込まれたが、入院5日目に癌性胸水による呼吸不全が進行し、治療開始のタイミングを検討した。元の腎機能まで回復してから化学療法を開始することも考えたが、原疾患の急速な

進行が示唆されたこと、腎機能の改善にどの程度の日数を要するか予測が難しかったこと、胸水コントロールの実施や腎機能の回復を待つ間にPSが低下し化学療法のタイミングを逃す可能性があったことなどから、入院6日目に透析併用下で化学療法を開始した。

維持透析中の小細胞肺癌患者においてCBDCAとVP-16による化学療法が奏効したとする報告はみられる^{1)~5)}が、本症例のように急性腎不全による透析導入期の患者における報告はみられなかった。

そもそも維持透析中の患者においても定まったレジメンはないが、抗癌剤投与同日の透析により有効なAUCが得られ、有害事象も許容範囲内であったという報告が多い^{1)~5)9)}。VP-16に関しては、透析患者は低アルブミン血症のため血中濃度高値が遷延することが多く、減量が必要とされており¹⁰⁾、透析日に合わせてday 1, 3に投与する方法が広く用いられている。最も報告が多いレジメンとして、Inoueらは維持透析中の小細胞肺癌患者3例に対してCBDCA(300mg/m², day 1)とVP-16(50mg/m², day 1, 3)をそれぞれ1時間かけて点滴静注し、投与終了1時間後に血液透析を施行したところ、2例でPR、1例で完全奏効(complete response : CR)を得ている¹⁾。有害事象としてGrade 3~4の骨髄抑制がみられ、輸血や顆粒球コロニー形成刺激因子(granulocyte colony-stimulating factor : G-CSF)製剤の投与を行い、化学療法を継続している¹⁾。若林らも同様のレジメンでPRを得た1例を報告しているが、Grade 3の貧血が1ヶ月以上も持続したため化学療法を1コースで終了しており、CBDCAのAUCが

6.6mg·min/mLとやや高値であったことが、その原因ではないかと考察している⁴⁾。一方、CBDCAの投与量はCalvert式を用いてAUCを基に計算するのが適切とするものもある。Hiraikeらは、1コース目にCBDCA (300mg/m², 480mg/body), 2コース目にCBDCA (AUC=5,190mg/body)を投与し1時間後に血液透析を行いAUCを比較している。1コース目は13.45mg·min/mL, 2コース目は5.74mg·min/mLであり、1コース目はGrade 4の好中球減少、血小板減少が遷延したが、2コース目はGrade 4の血小板減少を認めるのみで速やかに改善したことから、本法の妥当性を述べている⁵⁾。またJanusらは、CBDCA (AUC=5, day 1)とVP-16 (50mg/m², day 1, 3)をそれぞれ1時間かけて点滴静注し、投与12~24時間後に血液透析を行う方法を推奨している⁹⁾。急性腎不全による透析導入期にあった本症例では上記を参考に、CBDCA 300mg/m²を投与した場合に有害事象が遷延する可能性を懸念し、CBDCA (AUC=5, day 1)とVP-16 (50mg/m², day 1, 3)をそれぞれ1時間で点滴静注し、投与終了1時間後より4時間かけて血液透析を行った。癌性胸水のコントロールが得られ、腫瘍マーカーも著明に低下したことから疾患制御に必要な量は投与できたと考える。

また透析のタイミングに関しても明確な基準は確立されていない。Wadaらは維持透析中の卵管癌患者に対してパクリタキセル (paclitaxel, 135mg/m²)を3時間で投与後、CBDCA (AUC=5)を1時間で投与し、透析開始までの時間をコースごとに変更し、そのAUCを測定し報告した¹¹⁾。1コース目は1時間、2コース目は16時間、3コース目は20時間としたところ、そのAUCはそれぞれ2.86mg·min/mL, 4.16mg·min/mL, 6.0mg·min/mLであり、時間経過とともにCBDCAの除去が低下することを示している¹¹⁾。本症例ではCBDCA (AUC=5)を投与1時間後より血液透析を行ったが、実際にはCBDCA投与の際には自尿も得られ腎機能は回復期にあり、Calvert式を用いての投与量の調節に、透析による薬剤の除去も加わったため、CBDCAのAUCは想定よりも低かった可能性があり、そのため1コース目には血液毒性を含む有害事象を認めなかったのかもしれない。

坂本らは、維持透析中の小細胞癌患者9例と非小細胞癌患者4例におけるCBDCA併用療法を比較したところ、小細胞癌群では奏効率67%であったのに対し、非小細胞癌群では奏効率が25%であったとしている¹²⁾。正常腎機能患者に対するCBDCA併用療法の奏効率は小細胞癌群で67.5~84.4%、非小細胞癌群で30.1~33.1%との報告¹³⁾¹⁴⁾を踏まえ、透析患者においては非小細胞癌患者で奏効率が低い可能性があるかと考察している¹²⁾。本症例においても、抗癌剤に感受性が高い小細胞肺癌であったことは、透析併用下での治療開始に至った理由の一つである。

緊急透析症例においても、肺癌の治療が早急に必要な場合には、治療による疾患制御と腎機能障害回復の見通しを評価すること、抗癌剤投与量や透析のタイミングについて十分に考慮すること、患者や家族と十分話し合うことなどを条件に、化学療法を検討すべきであると考えられた。

謝辞：本症例報告にあたりご協力をいただきました自治医科大学内科学講座腎臓内科学部門の金子美和先生に深謝いたします。

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

引用文献

- 1) Inoue A, 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.
- 2) 保仙直毅, 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1例—. *肺癌* 1996; 36: 443-8.
- 3) 寺嶋 毅, 他. 血液透析下にカルボプラチンとエトポシドを用いて同時化学放射線療法を行った限局型小細胞肺癌の1例. *癌と化療* 2016; 43: 99-101.
- 4) 若林雅人, 他. 肺がんを合併した血液透析患者におけるカルボプラチン/エトポシド併用化学療法の薬物動態に関する検討. *日病薬師会誌* 2006; 42: 339-42.
- 5) Hiraike M, et al. Pharmacokinetics of carboplatin in a hemodialysis patient with small-cell lung cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2012; 69: 845-8.
- 6) 日本腎臓学会・日本医学放射線学会・日本循環器学会 腎障害患者におけるヨード造影剤使用に関するガイドライン作成委員会. 腎障害患者におけるヨード造影剤使用に関するガイドライン2012. 2012; 3-4.
- 7) McCullough PA, et al. Acute renal failure after coronary intervention: incidence, risk factors, and relationship to mortality. *Am J Med* 1997; 103: 368-75.
- 8) 田浦幸一, 他. 急性腎不全78例の臨床的検討. *日透析医学会誌* 1990; 23: 967-73.
- 9) Janus N, et al. Proposal for dosage adjustment and timing of chemotherapy in hemodialyzed patients. *Ann Oncol* 2010; 21: 1395-403.
- 10) Perdaems N, et al. Relation between unbound plasma concentrations and toxicity in a prolonged oral etoposide schedule. *Eur J Clin Pharmacol* 1998; 54: 677-83.
- 11) Wada T, et al. Pharmacokinetic analyses of carboplatin in a patient with cancer of the fallopian tubes undergoing hemodialysis: a case report. *Biomed*

- Rep 2016; 5: 199–202.
- 12) 坂本安見子, 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 : 573–7.
- 13) Noda K, et al. Irinotecan plus cisplatin compared with etoposide plus cisplatin for extensive small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2002; 346: 85–91.
- 14) Ohe Y, 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.

Abstract

A case of small cell lung cancer treated with chemotherapy in the induction period of hemodialysis following contrast-induced nephropathy

Ayako Kurosaki^a, Hideaki Yamasawa^b, Teruhiro Sano^a,
Hiroyoshi Yamauchi^a, Yoshiaki Nagai^a and Koichi Hagiwara^a

^aDivision of Pulmonary Medicine, Department of Medicine, Jichi Medical University

^bDivision of Pulmonary Medicine, International University of Health and Welfare

A 79-year-old man who had been diagnosed with small cell lung cancer developed contrast-induced nephropathy after systemic evaluation by contrast-enhanced computed tomography (CT).

Although his renal function started to improve after emergency hemodialysis, the patient went into respiratory failure due to progressive malignant pleural effusion. Therefore, we initiated chemotherapy using carboplatin plus etoposide while continuing hemodialysis. The pleural effusion subsequently resolved and his condition improved. Two courses of chemotherapy resulted in a reduction in the volume of the tumor.

In a situation where lung cancer needs to be treated urgently, we should consider initiating chemotherapy even during the induction phase of hemodialysis. This can be achieved by evaluating the treatment response and the prognosis of renal dysfunction.