

[症例報告]

緊急な病態を呈した小細胞肺癌患者に対し 早急ながん化学療法導入が重篤化を回避しえた1症例

尾道市立市民病院 薬剤部¹, 尾道市立市民病院 外科²

杉原 弘記^{*1}, 岡田 昌浩¹, 岡本 伸也¹, 竹井 英介¹, 川真田 修²

要旨 原発巣もしくはリンパ節転移による縦隔腫瘍を伴う上大静脈症候群にて頸部から顔面にかけて腫脹を認め、多発肝転移を伴った小細胞肺癌の症例を報告する。入院後、日毎に肝機能検査値の急速な増悪を認め、気管支圧迫による呼吸困難感の症状も認めた。早急な抗がん剤投与を要すると判断し、医師と協議後、シスプラチン＋エトポシド療法施行となった。肝機能異常を認める状況でのエトポシドの施行はリスクを伴うが、がん化学療法が奏功しなければ予後不良な状況であることから、週末であったが、患者への十分な説明と同意のもと、エトポシド及びシスプラチンを full dose にて治療開始した。1クール目 day4 には頸部から顔面の腫脹は改善し呼吸困難感は軽快、day8 には肝機能異常の改善を認めた。2クール目 day15 の精査では原発巣は著明に縮小、多発肝転移は軽度残存であった。その後、再発を認めたが、初診から3年経過時点で緩和医療継続中であった。本症例は入院直後に緊急状態を呈し早急ながん化学療法を要した。治療開始を週明けとしていれば抗がん剤投与が不可能となっていたと予測された症例であった。

Key words: 小細胞肺癌, 上大静脈症候群, 多発肝転移

緒言

がん医療におけるエマージェンシーの一つに上大静脈症候群(Superior Vena Cava Syndrome, 以下, SVCS)が挙げられる¹⁾。本症例は頸部から顔面にかけて腫脹し、呼吸困難感を伴う小細胞肺癌(Small Cell Lung Cancer, 以下, SCLC)であり、多発肝転移も伴っていた。入院後の精査中に肝機能検査値のアスパラギン酸-アミノトランスフェラーゼ(Aspartate Aminotransferase, 以下, AST), アラニンアミノトランスフェラーゼ(Alanine

Aminotransferase, 以下, ALT), 総ビリルビン(Total Bilirubin, 以下, T-BiL)は急速な増悪を認め、入院2日後、医師との協議にて早急ながん化学療法を導入し、重篤化を回避しえた症例を経験したので報告する。

症例

症例: 50歳代 男性

主訴: 頸部から顔面の腫脹, 呼吸困難感

既往歴: なし, 喫煙歴: 40-60本/日(40年間),

1 case example for which immediate chemotherapy prevented intensification of severity for a small cell lung cancer patient in critical condition.

Department of Pharmacy, Onomichi Municipal Hospital¹,

Department of Surgery, Onomichi Municipal Hospital²

Hiroki SUGIHARA^{*1}, Masahiro OKADA¹, Shinya OKAMOTO¹, Eisuke TAKEI¹,

Osamu KAWAMATA²

半年前に禁煙

現病歴：2014年5月に顔面の腫脹，息苦しさを認め近医を受診。風邪と日焼けが原因とされ，レボフロキサシン錠 500mg/日，PL 顆粒 3包/日，カルボシステイン錠 1500mg/日が処方された。2日間服薬するが改善しないため自己判断で中止。その後も息苦しさは増悪し，夜間不眠となったため同日に当院を受診した。

入院時所見：初診時の血液検査で肝障害の指摘あり。AST：210 IU/L，ALT：270 IU/L，T-Bil：1.0 mg/dL。胸部から骨盤にかけての CT 所見（図

1-A,1-B）より，右上肺葉から縦隔及び右肺門リンパ節が一塊となった腫瘤を認め，右腕頭静脈から上大静脈，左腕頭静脈の著しい狭小化が指摘された。また，肝腫大，多発肝転移も指摘された。更に胸水，腹水も認めた。初診翌日に入院，気管支ファイバースコープ（bronchofiberscopy，以下，BF）施行。BF 翌日に右肺門部原発の小細胞肺癌（以下，SCLC），進展型（Extensive Disease，以下，ED），cT4N3M1b，Stage IV，SVCS，多発肝転移と診断された。医師から患者及び家族へは病状及び予後は厳しい状況であるとの説明がなされていた。

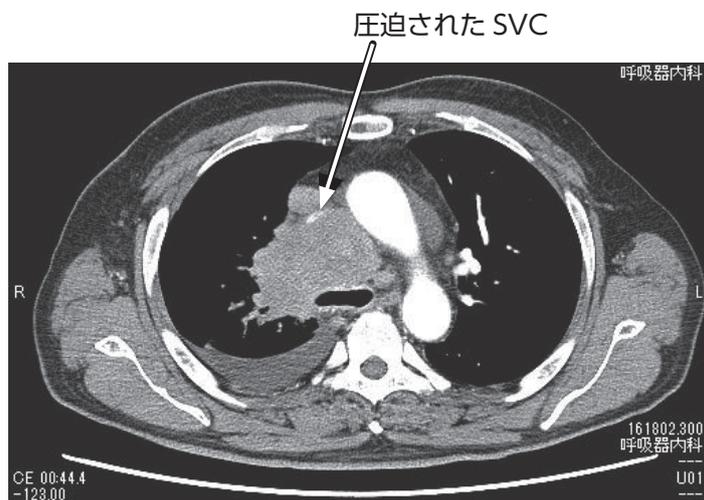


図 1-A：初診時の CT 所見

縦隔腫瘤により圧迫された上大静脈（SVC）を認める。

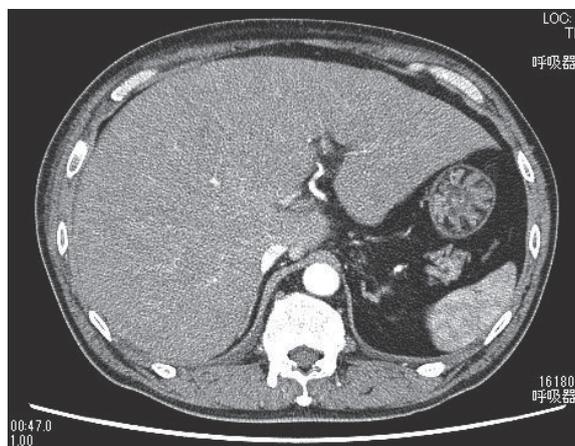


図 1-B：初診時の CT 所見

肝腫大，肝の広範囲に及ぶ多発肝転移を認める。

入院臨床経過：BF 翌日は金曜日であった。翌週のがん化学療法のオーダーを薬剤師が確認時、月曜日からシスプラチン（以下、CDDP）+エトポシド（以下、VP-16）療法（3weeks）がオーダーされていた。BF検査翌日の肝機能はAST：262 IU/L、ALT：307 IU/L、T-BiL：1.3 mg/dLと更なる増悪を認めていた。抗がん剤の施行予定とされていた月曜日には肝機能の更なる増悪が予測され、SVCSによる呼吸困難感症状も認めていることから早急な治療開始を要すると判断し、医師へ金曜日夕からの治療開始を提案した。

肝障害時における施行を検証したところ、現在の肝障害ではCDDP+VP-16療法が推奨される状況ではなかったが、治療しなければ病状は更に進行し予後不良であることは容易に考えられたため、医師との協議で、患者への十分な説明と同意のもと、当院がん化学療法委員会の委員長へ状況を報告し治療を開始する方針となった。T-BiL：1.5 mg/dL以上もしくはAST：180 IU/LではVP-16は50%減

量との報告²⁾があったが、肝障害はがんの転移進行によるもので、それ以外の肝障害の要因は低いと判断しVP-16はfull doseで100 mg/m²の施行（day1-3）とした。また、腎障害は認めていなかったため、CDDPはfull doseで80 mg/m²の施行（day1）とした。

CDDP+VP-16療法1クール目day1は金曜日17時からの施行開始となったため、day2,3のVP-16も同時刻からの施行とした（レジメン内容及び支持療法薬は図3を参照）。また、化学療法施行後の奏効が得られず、SVCSが進行するようであれば、ADL低下を回避すべくステント留置等の処置が必要であった。その他処方薬は、エムプラゾールカプセル20mg/朝食後、ウルソデオキシコール酸錠（100mg）3錠/日・毎食後、フェブキソスタット錠10mg/朝食後（治療開始当時はがん化学療法に伴う高尿酸血症への適応が無かったため適応外使用）、生食1L/日（day2-6）であった。



図3：CDDP + VP-16療法のレジメン内容及び支持療法薬

day2 呼吸困難感緩和目的に塩酸モルヒネ内服液 5mg/ 屯が 1 回, day3 は 3 回の服用であった。しかし, day4 には頸部から顔面の腫脹は改善傾向で, その後の塩酸モルヒネ内服液服用は無かった。day4 の肝機能は AST : 290 IU/L, ALT : 357 IU/L, T-BiL : 0.8 mg/dL であったが, その後は改善傾向となり, day8 の肝機能は AST : 57 IU/L, ALT : 167 IU/L, T-BiL : 0.7 mg/dL へ改善。day10 には AST : 34 IU/L, ALT : 92 IU/L, T-BiL : 0.6 mg/dL へと改善した。day15 に Grade4 の好中球減少を認めフィルグラスチム皮下注 75 μ g を施行したが発熱は無く, 回復し退院となった。2 クール目の抗がん剤投与量を決定するにあたって医師と協議した。1 クール目で Grade4 の好中球減少は認めたものの, 肝障害を併発している際の VP-16 の影響もあったと推測した。また, その後の肝機能障害は認めなかった。以上より, dose intensity を維持するために 2 クール目からも full dose での施行を医師へ提案した。2 クール目 day1 の肝機能は AST : 23 IU/L, ALT : 22 IU/L, T-BiL : 0.7 mg/

dL であった。2 クール目より CDDP は short hydration とし, 外来での施行となった。その後の治療では Grade3 以上の骨髄抑制を認めることなく, 4 クールを終了した。2 クール目 day15 の CT 評価 (図 2-A, 2-B) では, 右肺上葉の原発巣及び右肺門から縦隔の腫瘤並びに多発リンパ節転移は軽度残存するも著明に縮小し, 右腕頭静脈から上大静脈, 左腕頭静脈の狭窄も明らかに改善を認めた。多発肝転移は軽度残存するも著明に縮小し, 肝腫大の改善も認めた。胸水並びに腹水も消失した。この時点で治療効果結果は PR (Partial Response) であった。

抗がん剤治療終了後, 予防的全脳照射 (PCI) を施行。その 8 ヶ月後に右肺門原発巣及び右肺門から縦隔リンパ節転移の増大を認め, アムルピシン単剤による治療を 3 クール施行されたが, PD (Progression Disease) の診断で Best Supportive Care (以下, BSC) 対応となった。その後の経過で, 診断から 3 年経過時点で緩和医療継続中であった。

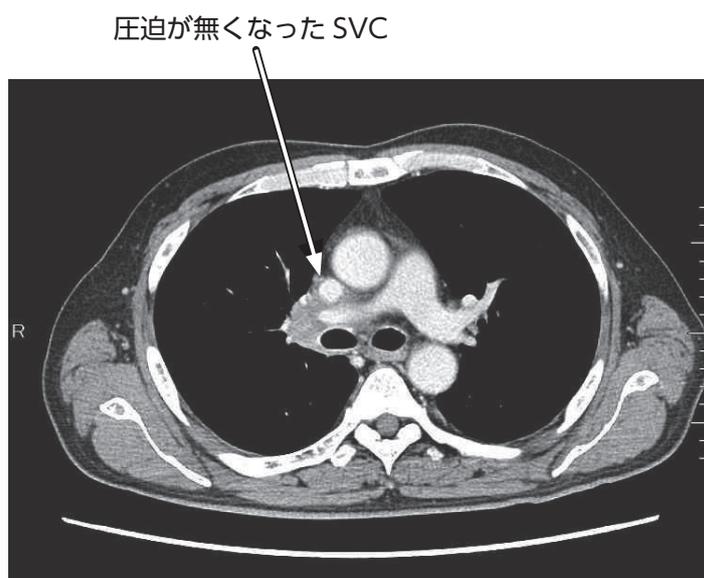


図 2-A : 2 クール目 day15 の CT 評価
縦隔の腫瘤並びに多発リンパ節転移は軽度残存するも著明に縮小し, SVC の圧迫も無くなった。

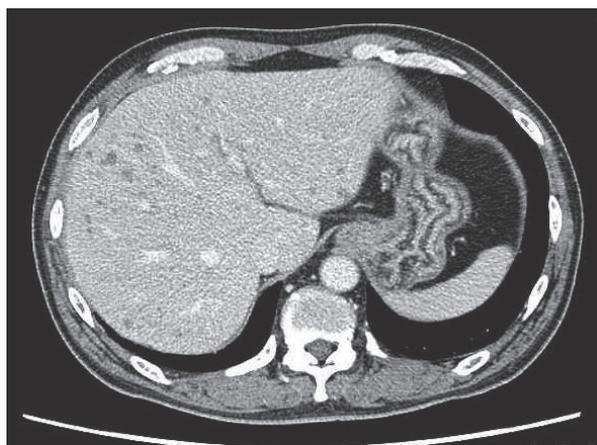


図 2-B : 2 クール目 day15 の CT 評価

多発肝転移は軽度残存するも著明に縮小し、肝腫大の改善も認めた。

考 察

SVCS はがんエマージェンシーの一つであり、静脈血流うっ滞に伴い頸部から顔面などに腫脹を引き起こし、気管支が圧迫されれば呼吸困難症状も呈する。また、血流障害が高度になると頭蓋内圧の亢進から脳浮腫に至り意識障害を引き起こす重篤な症状である¹⁾。治療が困難であった場合、多大な苦痛症状を伴い予後不良な状況となる。また、SCLC は非小細胞肺癌 (NSCLC) と比較すると腫瘍の増殖速度が速い反面、抗がん剤に対する感受性が高い³⁾。CDDP+VP-16 の奏効率 67.5% との臨床試験の報告⁴⁾より、本症例の緊急症状及び病状の回復への抗がん剤の効果を期待し、肝機能異常高値であったが CDDP+VP-16 投与を施行した。

当時の国内の肺癌診療ガイドライン⁵⁾では、70 歳未満で performance status (以下、PS) 0-2 の SCLC 症例に対しては CDDP+ イリノテカン (以下、CPT-11) 治療が Grade A の推奨となっていたが、本症例では肝障害進行を認め、PS3 と全身状態の悪さを考慮し、CDDP+VP-16 治療を選択した。肝障害への影響は未知ではあるが、CDDP+VP-16 治療を選択した理由は、VP-16 が CYP3A4 で主に代謝されるのに対し、CPT-11 は肝臓にてカルボキシエステルアゼで SN38 へ代謝された後、グルクロン酸抱合で代謝され、胆汁排泄されるといった 2 段

階の肝代謝を要する (トポテシン点滴注射添付文書 第 22 版、第一三共株式会社、2021 年 11 月改訂) ためである。本症例は T-BiL の上昇も認めているため、胆汁排泄型薬剤の体内動態の変動を懸念した。更に、SN38 のグルクロン酸抱合に関与する UGT1A1 遺伝子多型も未検査であった。UGT1A1 遺伝子多型の検査は当院では早くとも 5 日間を要すること (検査予定日は金曜日であったため、7 日間は要した) より、早急に治療を導入するには CPT-11 は適格で無いと判断した。

肝障害進行時の明確な指針は無いが、VP-16 施行にあたっては、T-BiL : 1.5 mg/dL 以上もしくは AST : 60-180 IU/L では VP-16 は 50% 減量、AST : 180 IU/L 以上では中止を推奨との報告がある²⁾。この基準に基づけば、本症例では VP-16 の投与は推奨されず、投与するとしても 50% 以上の減量となる。しかし、肝障害の要因ががんの進行に伴う多発肝転移以外には考えられず、抗がん剤治療が奏功しなければ肝機能障害、SVCS に伴う病状進行も抑えられないと思われた。本症例での減量が毒性を確実に軽減するといった根拠も無いことから、減量による奏効率の低下を懸念し、医師との協議で、患者への説明と同意のもと、VP-16 は full dose での施行とした。また、CDDP の投与量は腎障害を認めておらず full dose での施行は問題無いと判断

した。

肝機能の数値を確認しただけでは、抗がん剤の適応が低いと判断されがちだが、患者の症状と予後、肝障害時にて施行することのリスクとベネフィットを考慮した上で、治療のタイミングを逃さず、このような緊急状態を呈する患者への介入が必要である。もし、当院のがん化学療法の実行通りに月曜日の治療開始としていた場合、金曜日に認めていた肝機能障害は更に進行し、SVCSを伴う病状も更に進行していたことが予測された。がん化学療法が不可能な状況となれば、以降は緩和医療を中心としたBSCへの移行を余儀なくさせたとと思われる。早急ながん化学療法導入が症状及び病状を劇的に改善した。SCLCのED症例ではがん化学療法により2年生存率が約19.5%との報告⁴⁾があり、治療の奏功を認めないSVCSは予後が3ヶ月程度との報告²⁾もあるが、本症例は3年経過時点で緩和医療継続中であった。

倫理的配慮

本症例は、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」(文部科学省・厚生労働省)に準拠し、本稿では個人を同定できないよう配慮した。また、当院の倫理委員会の承認(承認番号16-04)を得た。

利益相反

本論文のすべての著者は、開示すべき利益相反はない。

まとめ

SVCS、多発肝転移による肝機能増悪といった緊急な病態を呈した小細胞肺がんの症例に対して、早急ながん化学療法を導入することで治療奏効した症例を報告した。SVCSの消失、多発肝転移の著明な縮小に伴い肝機能の改善を認め、以降の治療継続が可能であった。

しかしながら、同様の対応がすべての患者に適応されるのではなく、がん腫、患者の年齢、PS、臓器機能、がん病変進行状況、症状などから複合的に抗がん剤の施行の有無及び投与量は検討されるべ

きであり、これらの明確な指標が無い以上は、医療者の判断と患者への十分な説明と同意が不可欠である。

参考文献

- 1) 中根 実：がんエマージェンシー 化学療法の有害反応と緊急症への対応，医学書院，東京．172-182，2015．
- 2) Diana S, et al: Oncologic Drugs in Patients with Organ Dysfunction. A Summary, The Oncologist ; 12 : 1070-1083, 2007.
- 3) 日本臨床腫瘍学会編，新臨床腫瘍学改訂第4版，南江堂，東京．340-344，2015．
- 4) Kazumasa N, et al: N Engl J Med, 346(2), 85-91, 2002.
- 5) 日本肺癌学会編，肺癌診療ガイドライン，金原出版，東京．165-171，2014．