

## Chatelut式を用いたカルボプラチンと エトポシド併用療法を行った高齢者肺小細胞癌の1例

An Elderly Case of Small-Cell Lung Cancer Treated  
with Etoposide plus Carboplatin using Chatelut Formula

福田 実・岡 三喜男・寺師健二・檜崎史彦・長島聖二・河野 茂

**要旨：**症例は81歳，男性．咳，労作時呼吸困難のため，近医を受診し胸部X線で両下肺野の網状影および右肺門縦隔リンパ節腫張を指摘され当科に入院した．入院後，右S9原発の進展型肺小細胞癌(T4N2M0)と診断した．高齢で肺気腫を伴い，腎機能もクレアチニンクリアランス31ml/分と低下が認められたが，Chatelut式を用いてAUC=5を目標とした第1日のカルボプラチンと第1-3日のエトポシド75mg/m<sup>2</sup>による併用化学療法を行った．第1コース目に測定したカルボプラチンのAUCは目標よりやや低い4.42であったが，血液毒性はG-CSFの併用で耐用可能で4コースが施行され，効果は70%縮小の有効であった．自覚的な副作用も軽く，高齢・腎機能低下例においてもChatelut式を用いたこの治療法はG-CSFを併用すれば安全に施行可能なことが示唆された．

〔肺癌 37(7):1009~1015, 1997〕

**Key words :** Small cell lung cancer, Chatelut formula, Carboplatin, Chemotherapy, Elderly lung cancer

### はじめに

肺小細胞癌は診断時に遠隔転移していることが多く，治療例の生存期間中央値は進展例で7～11ヵ月である．その治療の中心は多剤併用化学療法であり，シスプラチン(CDDP)とエトポシド(VP-16)併用療法が標準的レジメンである．しかし，CDDPの強い副作用は高齢者や腎機能低下例にとって負担が大きく，この併用療法は推奨し難い．我々は高齢の肺小細胞癌患者に対しChatelut式<sup>1)</sup>で投与量を設定したカルボプラチン(CBDCA)とVP-16の併用療法を行い，CBDCAの血中動態を測定し，この併用療法を経験したので報告する．

### 症 例

症 例：81歳，男性．

主 訴：咳と労作時呼吸困難．

家族歴：娘に乳癌．

既往歴：17歳で肺炎．61歳で左足動脈血栓症．喫煙歴は40本/日，35年間．

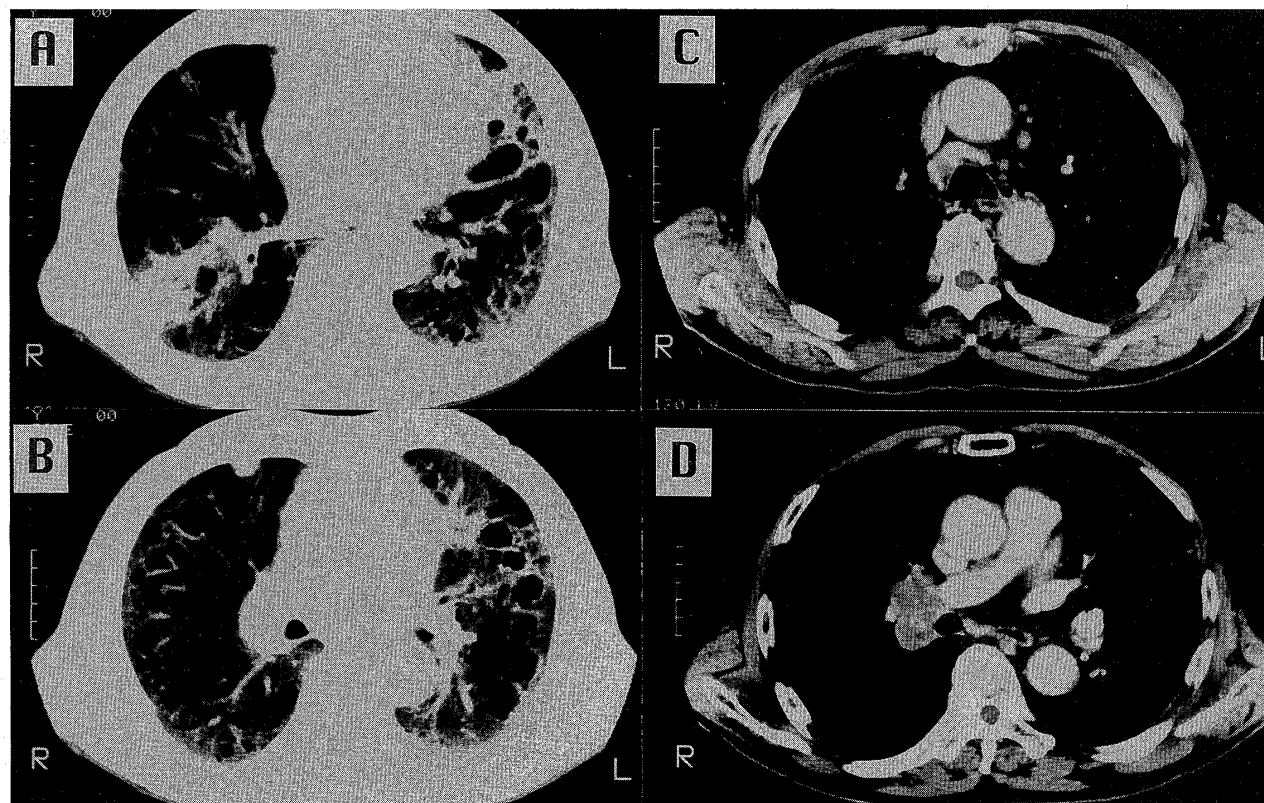
現病歴：平成8年7月より咳と労作時呼吸困難が出現し，近医を受診し胸部X線で左下肺野の異常と右肺門リンパ節腫張を指摘され，精査治療目的で平成8年9月13日当科に入院した．

現 症：身長159.3cm，体重60kg，体温36.5℃，脈拍72/分，血圧110/70mmHg．両側下肺野で捻髪音が聴取され，起坐呼吸を呈し酸素投与が必要であった．PS 2．

入院時検査成績(Table 1)：入院時既に近医での喀痰細胞診にて肺小細胞癌が診断されていた．

**Table 1.** Laboratory findings on admission.

Peripheral blood		Tumor markers	
WBC	11100 / $\mu$ l	NSE	15.6 ng/ml
granulocyte	6882 / $\mu$ l	ProGRP	926 pg/ml
Hb	16.2 g/dl	CEA	106.7 ng/ml
Plt	$19.2 \times 10^4$ / $\mu$ l	SCC	1.6 ng/ml
Blood gas(room air)		Blood chemistry	
PaCO <sub>2</sub>	32.8 torr	CRP	4.51 mg/dl
PaO <sub>2</sub>	56.7 torr	s-Creatinin	1.1 mg/dl
Respiratory function		Renal function	
%VC	108.5 %	CCr	31.0 ml/min
FEV 1.0%	69.2 %		

**Fig. 2.** Chest CT before chemotherapy. The patient has advanced emphysematous lungs. (A) Primary tumor located in the right S8-S9. (B) Intrapulmonary metastasis in the right S4. (C) Enlargement of mediastinal lymph nodes (#3). (D) Enlargement of hilar lymph node (#11).

腫瘍マーカーでProGRP, CEAの著明な高値, NSEとSCCも若干の上昇を認めた。腫瘍周辺部の浸潤像を反映してCRPと白血球数は上昇していた。PaO<sub>2</sub>は56.7 torrと低下し,呼吸機能はVC 3.28 l, %VC 108.5%, FEV 1.0% 69.2%であった。またクレアチンクリアランスは31ml/分と低く,腎機能低下を認めた。その他の検査

には異常を認めなかった。

画像所見:初診時の胸部X線では,右肺門腫脹,右下肺野に結節影,両下肺野の線状網状影を認めた(Fig. 1)。胸部CT肺野条件で両肺野に強い気腫性変化,右肺S8からS9に約4.0×3.4cm, S4bに約1.5×1.0cmの結節影,左肺舌区に浸潤影を認めた(Fig. 2A, B)。縦隔条件では,右側#3,

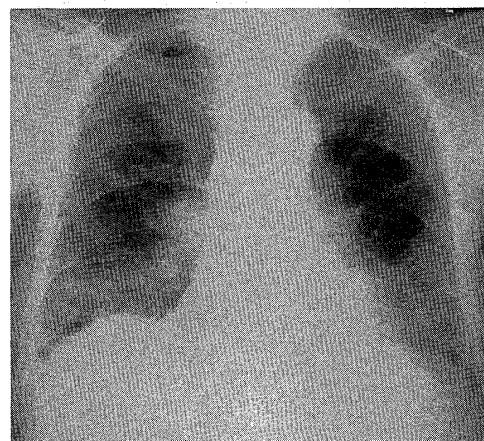
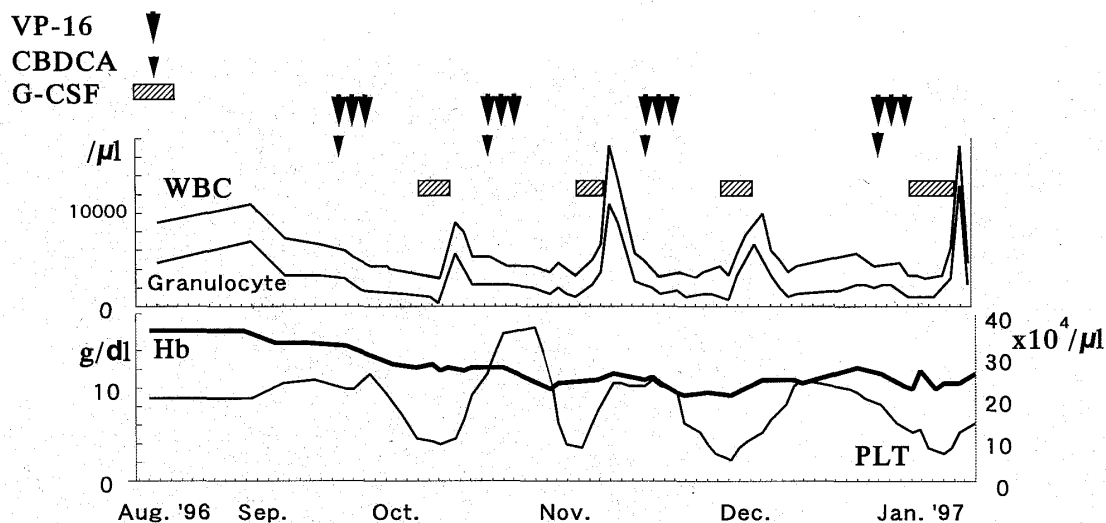
**Fig. 1.** Chest X-ray on admission shows consolidation in the right lower lung field, right hilar enlargement, and reticular shadow in the both lung fields.

Fig. 3. Clinical course shows manageable bone marrow suppression.



#11の縦隔及び肺門リンパ節腫脹を認めた(Fig. 2C,D). 9月18日右B9aの気管支洗浄にて肺小細胞癌が証明され，右S9原発の同側肺内に転移のある進展型肺小細胞癌(T4N2M0)と診断した。

治療方法：VP-16とCBDCAによる併用化学療法を行った。VP-16は第1日～第3日に75mg/m<sup>2</sup>の投与を行い，CBDCAはtarget AUC(area under the curve)を5に設定し，Chatelut式<sup>1)</sup>を用いて投与量を計算して第1日目に投与した。実際のCBDCA投与量は約290mg/m<sup>2</sup>となった。平成8年10月2日から計4コースの化学療法を施行した。

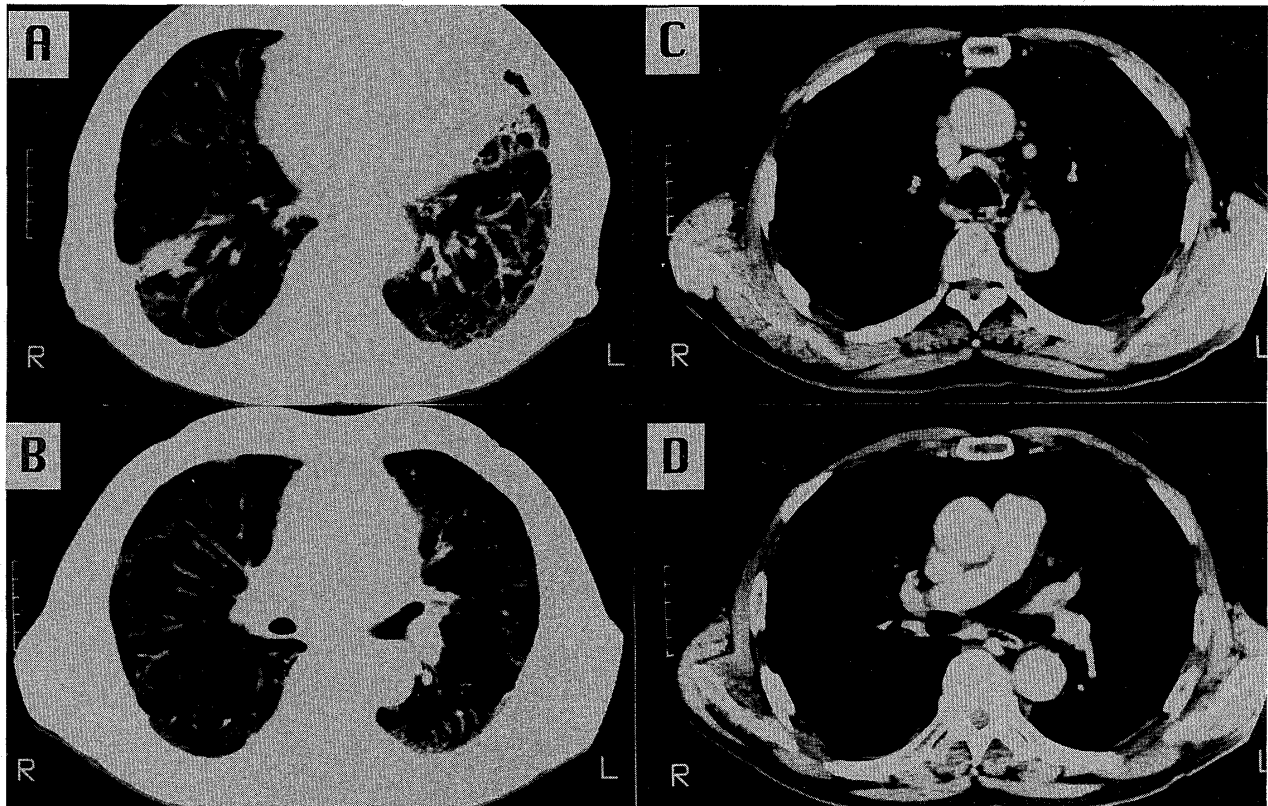
臨床経過(Fig.3)：年末年始の外泊があったため4コース目の開始は遅れたが，初回投与量で3コース，VP-16の投与量を10%増量して最後に1コース，計4コースの化学療法を施行した。最も強い顆粒球減少はWHOのgrade 3，最も強い血小板減少もgrade 3で，各コースとも投与開始後第16～18日目から4～6日間のG-CSF投与を併用し，いずれも正常に回復した。自覚的な強い悪心・嘔吐，倦怠感などの副作用はほとんど経験されなかった。効果は4コース終了後，#3と#11の縦隔リンパ節及び肺門リンパ節腫大と，S4の肺内転移巣は著明に縮小した(Fig. 4B,C,D)。右S9の原発巣は約65%の縮小であった(Fig. 4A)。腫瘍全体では計70%の縮小が認められ，最終的に有効(PR)と判定された。

CBDCA血中濃度(Fig.5)：CBDCAは5%ブドウ糖液250mlに溶解して，90分間で点滴静注したが，第1コース第1日目の投与後に点滴した反対側の腕から採血を行い，血中薬物濃度を測定した。台形法によって計算されたAUCは4.42 mg.min/ml，Cmax 19.2mg/L，T1/2は2.9時間であった。

#### 考 案

肺小細胞癌は発見時に遠隔転移していることが多く，病期にかかわらず多剤併用化学療法が治療の中心である。CDDPとVP-16の併用化学療法は，必ずしも相乗効果というわけではないが<sup>2)</sup>，重複しない副作用のためよい組み合わせであり，肺小細胞癌に対する標準的chemotherapyレジメンとして広く受け入れられている。しかし治療を行えば効果が期待される肺小細胞癌患者の中で，本例のように高齢や腎機能低下を伴い，副作用のためCDDPを含むchemotherapyの施行が困難な場合も多い。CBDCAはCDDPの誘導体の第2世代白金性抗癌剤であり，その作用機序はCDDPと同様と考えられている。CBDCAはCDDPと比較し腎毒性や嘔気・嘔吐の頻度は明らかに低く，下痢，神経毒性も軽い特徴があり，肺癌の分野でもCDDPの代りの薬剤として用いられてきた。抗腫瘍効果について，未治療非小細胞癌に対するCBDCA単剤の奏効率は約12%<sup>3)</sup>と低いものの，

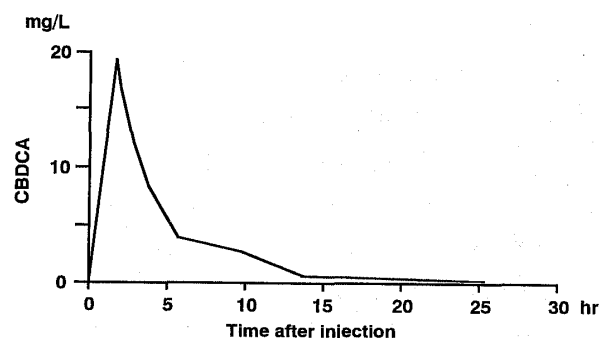
**Fig. 4.** Chest CT after chemotherapy. (A) Primary tumor volume reduced to 35%. (B) Intrapulmonary metastasis almost disappeared. (C, D) Enlargement of mediastinal and hilar lymph nodes (#3, #11) remarkably decreased in size.



未治療肺小細胞癌に対して50-52%<sup>4),5)</sup>, VP-16との併用療法でCR率9-19%, 奏功率40-88%, 生存期間中央値8.3-11.8ヵ月<sup>6)~11)</sup>と比較的良好な成績が得られている。しかし、この併用療法は自覚的な副作用が軽い反面、治癒を目指した投与量による治療を行った場合には、かなり強い血液毒性を伴うことが問題であった。

近年臨床薬理学の進歩によって、必ずしも血中動態を実際に解析することなく、患者の背景因子のみの情報で、安全かつ効果的な、患者毎に個別化された投与方法が可能になってきている。CBDCAはそうした個別化投与方法が開発されてきている薬剤のひとつである。Calvertらは、CBDCAのAUCが血小板減少率と相関すること、およびAUCと糸球体濾過率(GFR, glomerular filtration rate)が逆相関することにより、 $\text{Dose(mg)} = \text{target AUC} \times (\text{GFR} + 25)$ というCBDCA投与量計算式を考案した<sup>12),13)</sup>。しかし、CalvertらがGFRの測定に用いた<sup>51</sup>Cr-EDTA法は、放射性同

**Fig. 5.** Plasma concentration curve for carboplatin at the first cycle of chemotherapy.



位元素を用いたGFRの測定法で、一般臨床の場で行うのは困難であり、クレアチンクリアランスがGFRをあまり反映しないことも指摘されていた。そこでChatelutはCBDCAを含んだ化学療法で治療した23~84歳までの癌患者70例について解析し、患者の体重、性、年齢、血清クレアチニン値からCBDCAのクリアランス

(CL)を予測するChatelut式を考案した<sup>1)</sup>. CLとtarget AUCの積が実際のCBDCA投与量となる. Chatelut式では，体重，性，年齢，血清クレアチニン値という簡単なパラメータから血中血小板のnadirを予測してその値に近づけ，個人にあった投与量が設定できることが特徴であり，血清クレアチニン値は再現性があることから，我々はこの式をCBDCA投与時に用いている. 血小板減少の強いCBDCAをCDDPの代りにChatelut式を用いて安全に使用して，VP-16と組み合わせる併用化学療法は，高齢者，腎機能低下，強い吐気などでCDDPの使用が困難な場合の肺小細胞癌患者に対する最もよい治療法と我々は考えている. 今回は症例報告であるが，大半の癌治療は臨床試験として認識する必要がある<sup>14)</sup>，この治療法も今後臨床試験によって安全性，効果などの評価をしていかねばならない. CBDCAは，今までの体表面積あたりの投与量ではCDDPの効果を上回るものではないが，このような投与式の出現は十分な臓器機能をもつ患者に対しての効果も増強させる可能性があり，CBDCAの効果は再評価が必要かもしれない.

CBDCAのtarget AUC及びVP-16の投与量の設定，投与方法は今後の課題である. CalvertはCBDCA単剤治療について，未治療の場合AUC=

7を，既治療の場合AUC=5を推奨した<sup>12)</sup>. 我々は本症例についてtarget AUC=5としてCBDCAの投与を行ったが，Chatelutは後にChatelut式の血清クレアチニン測定法がEktachem slideを用いた酵素法であることを明らかにしている<sup>15)</sup>. 当時我々の施設において血清クレアチニンはJaffe法で測定されており，本症例の血清クレアチニン値1.1mg/dl(Jaffe法)を我々の施設100例のdataを基に換算すると約0.853mg/dl(酵素法)となり，今回のCBDCA投与量455.6mg/bodyをこのクレアチニン値を用いて計算していたとすれば，target AUC=3.95となる. 現在日本の多くの施設の血清クレアチニンは既に酵素法により測定されており，今後この併用化学療法を行う場合には本例のtarget AUCである5よりもこの3.95および実際のAUC=4.42を考慮すべきである. また今回我々はVP-16を減量投与しているが，その必要性は不明である.

#### 結 語

我々は高齢小細胞肺癌患者に対してChatelut式を用いたCBDCAとVP-16併用療法を施行した. これは，標準的治療法であるCDDPとVP-16併用療法に比べて副作用も少なく，またChatelut式を用いることでAUCを目標としたCBDCA投与を行うことができた.

#### 文 献

- 1) Chatelut E, Canal P, Brunner V, et al : Prediction of carboplatin clearance from standard morphological and biological patient characteristics. *J Natl Cancer Inst* 87 : 573-580, 1995.
- 2) Kondo H, Kanzawa F, Nishio K, et al : In vitro and in vivo effects of cisplatin and etoposide in combination on small cell lung cancer. *Jpn J Cancer Res* 85, 1050-1056, 1994.
- 3) 福田 実, 岡 三喜男, 河野 茂, 他 : 肺非小細胞癌の化学療法, 臨床腫瘍学 編集, 有吉 寛, 西條長宏, 佐々木康綱, 福岡正博, 渡辺 享, 癌と化学療法社, 東京, 529-547頁, 1996.
- 4) Thatcher N and Lind M : Carboplatin in small cell lung cancer. *Semin Oncol* 17 : 40-48, 1990.
- 5) Pallares C, Izquierdo MA, Paredes A, et al : A phase II trial of carboplatin in untreated patients with extensive stage small cell lung cancer. *Cancer* 68 : 40-43, 1991.
- 6) Smith IE, Evans BD, Gore ME, et al : Carboplatin (Paraplatin ; JM8) and etoposide (VP-16) as first-line combination therapy for small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 5 : 185-189, 1987.
- 7) Bishop JF, Roghavan D, Stuart-Harris R, et al : Carboplatin (CBDCA, JM8) and VP-16-213 in previously untreated patients with small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 5 : 1574-1578, 1987.

- 8) Evans WK, Eisenhauer E, Hughes P, et al : VP-16 and carboplatin in previously untreated patients with extensive small cell lung cancer : a study of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trial Group. *Br J Cancer* 58 : 464-468, 1988.
- 9) Wolf M, Tessen HW, Goerg C, et al : Determining carboplatin/etoposide dosages in extensive stage small-cell lung cancer (SCLC). *Ann Oncol* 2 : 361-364, 1991.
- 10) Luikart SD, Goutsou M, Mithcell ED, et al : Phase I/II trial of etoposide and carboplatin in extensive small-cell lung cancer. *Am J Clin Oncol* 16 : 127-131, 1993.
- 11) Skarlos DV, Samantas E, Kosmidis P, et al : Randomized comparison of etoposide-cisplatin vs. etoposide-carboplatin and irradiation in small-cell lung cancer. *A Hellenic Co-operative Oncology Group study. Ann Oncol* 5 : 601-607, 1994.
- 12) Calvert AH, Newell DR, Gumbrell LA, et al : Carboplatin dosage : Prospective evaluation of a simple formula based on renal function. *J Clin Oncol* 7 : 1748-1756, 1989.
- 13) Egorin MJ, Van Echo DA, Olman EA, et al : Prospective validation of a pharmacologically based dosing scheme for the cis-diamminedichloroplatinum (II) analogue diamminecyclobutanedicarboxylatoplatinum. *Cancer Res* 45 : 6502-6506, 1985.
- 14) 長島聖二, 西條長宏 : がん治療の臨床試験計画, 臨床腫瘍研究最前線 No. 1, 協和企画通信, 東京, 1~38頁, 1995.
- 15) Chatelut E, Chevreau C, Canal P : Re : Prediction of carboplatin clearance from standard morphological and biological patient characteristics. *J Natl Cancer Inst* 89 : 260-262, 1997.

---

(原稿受付 1997年8月11日 / 採択 1997年9月16日)

**An Elderly Case of Small-Cell Lung Cancer Treated  
with Etoposide plus Carboplatin using Chatelut Formula**

*Minoru Fukuda, Mikio Oka, Kenji Terashi  
Fumihiko Narasaki, Seiji Nagashima  
and Shigeru Kohno*

Second Department of Internal Medicine,  
Nagasaki University School of Medicine

An 81-year-old man was admitted to our hospital and complaining of cough and dyspnea. Chest X-ray and CT showed a consolidation in right S<sup>8</sup> and S<sup>9</sup>, hilar and mediastinal lymph node swelling, and emphysema. Small-cell lung carcinoma (SCLC) was diagnosed by cytological examination of sputum and bronchial washing from the right B<sup>9</sup>a. The clinical stage was evaluated for extensive disease (T4N2M0). Because of his age and renal dysfunction, four cycles of combination chemotherapy with etoposide (75mg/m<sup>2</sup>, days 1-3) plus carboplatin (target AUC=5, day 1) using the Chatelut formula were performed. The total tumor volume was reduced to 30% and a partial response was achieved. Actual carboplatin AUC at the first cycle was 4.42 mg.min/ml, which was slightly lower than the target AUC. Manageable bone marrow suppression in combination with G-CSF and less toxicity including renal injury, nausea/vomiting, and appetite loss were observed. This regimen is potentially feasible and effective for elderly or renal function-impaired patients with SCLC.