

# 琉球大学学術リポジトリ

## [症例報告]内分泌化学療法とepirubicin選択的動注療法との併用が有効であった男子乳癌の1例

メタデータ	言語: 出版者: 琉球医学会 公開日: 2010-07-02 キーワード (Ja): キーワード (En): breast cancer, intra-arterial infusion, local control, case report 作成者: 富田, 秀司, 出口, 宝, 草野, 敏臣, 武藤, 良弘, Tomita, Shuji, Deguchi, Shigeru, Kusano, Tosiomi, Muto, Yoshihiro メールアドレス: 所属:
URL	<a href="http://hdl.handle.net/20.500.12000/0002016010">http://hdl.handle.net/20.500.12000/0002016010</a>

## 内分泌化学療法と epirubicin 選択的動注療法との併用が有効であった男子乳癌の1例

富田秀司、出口 宝、草野敏臣、武藤良弘

琉球大学医学部外科学第一講座

(1994年3月15日受付、1994年9月5日受理)

### A Case of Advanced Male Breast Cancer Effectively Treated by Combination of Chemoendocrine Therapy and Intra-Arterial Infusion of Epirubicin

Shuji Tomita, Shigeru Deguchi, Tosiomi Kusano and Yoshihiro Muto

First Department of Surgery, Faculty of Medicine, University of the Ryukyus

#### ABSTRACT

A 53-year-old Japanese male was admitted to Ryukyus University Hospital with a diagnosis of breast cancer (T4cN3M1, Stage IV) and lung metastasis. He had a hemorrhagic ulcerative tumor on his right chest wall and dyspnea. He was placed on UFT (450mg/day p. o) and MPA (1200mg/day p.o), and intra-arterial infusion of epirubicin (30mg/body/week) was performed using a catheter cannulated in the right subclavian artery for 10 weeks. Marked response to the treatment not only for the primary tumor but also metastatic lung lesions made it possible for him to have social life for 3 months. Finally, this patient died of re-occurring metastatic lung tumor 8 months after the initial treatment. However, the successful local control by the intra-arterial infusion method could be useful for the management of such cases. *Ryukyu Med. J.*, 14 (4) 267~271, 1994

Key words : breast cancer, intra-arterial infusion, local control, case report

#### はじめに

炎症性乳癌を含む局所進行乳癌症例に対する選択的動注化学療法は、局所病変のコントロールに有効な治療とされ用いられてきた<sup>1-9)</sup>。今回著者らは男子進行乳癌症例に対し、内分泌化学療法と局所コントロール目的の epirubicin 選択的動注化学療法を併用し、良好な結果を得たので、この症例と同薬剤の動脈内投与時の血中濃度の推移と組織内濃度を併せて報告する。

#### 症 例

患 者：53歳、男性。

主 訴：右前胸壁皮膚潰瘍、労作時呼吸苦。

家族歴：特記事項なし。

既往歴：30歳時、胆石症の手術。

現病歴：平成4年5月頃より右乳頭下部の腫瘤に気付いたが放置していた。同年9月頃より同腫瘤の急速増大と労作時呼吸苦が出現したので近医受診。同医で乳癌(T4cN3M1、Stage IV)と同癌肺転移と診断され、同年10月12日当科に紹介され入院した。

入院時現症：身長156.5cm、体重61kg。栄養状態良好。血圧140/80mmHg、体温36.4℃。眼瞼結膜に貧血がみられ、右前胸壁皮膚に径7×9.5cmの潰瘍形成と同部位からの出血を認めた。また右腋下には径3cm大のリンパ節を触知し、右上肢には著明な浮腫(上腕周囲31cm)がみられた。

入院時検査所見：血液検査では貧血、生化学検査では軽度肝機能障害が認められ、腫瘍マーカーは著明に上昇していた。(Table 1)

胸部レントゲン写真：右胸水貯留および両全肺野に広がる多数の結節性癌転移性病変を認めた。

Table 1 Laboratory data on admission

Hematology		Blood chemistry	
WBC	7500/mm <sup>3</sup>	TP	6.0 g/dl
RBC	351×10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup>	Alb	3.4 g/dl
Hb	9.1 g/dl	Glu	162 mg/dl
Hct	28.1%	BUN	18 mg/dl
PLT	45.3×10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup>	Cre	0.94 mg/dl
		T.Bil	0.5 mg/dl
		Na	136 mEq/l
		K	4.2 mEq/l
		Cl	101 mEq/l
Tumor marker		GOT	33 IU/l
		GPT	12 IU/l
CA15-3	110 U/ml	LDH	663 IU/l
TPA	> 1500 U/l	ALP	376 IU/l
NCC-ST-439	190 U/l	γ-GTP	80 IU/l
CEA	18.3 ng/l	Che	385 IU/l

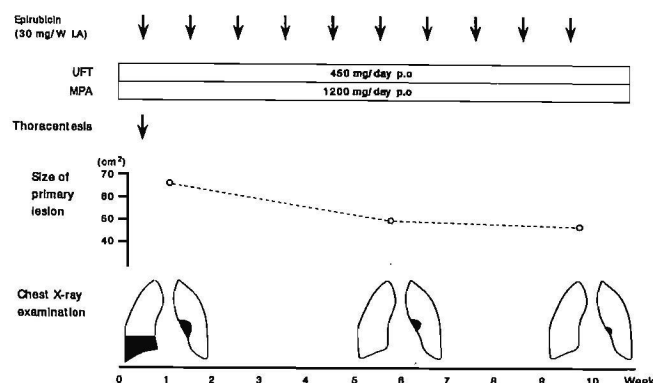


Fig. 1 Clinical course

原発巣の生検標本で、組織型はpapillotubular carcinomaと診断された。

### 治療および経過

入院後直ちに、呼吸苦を改善するために胸腔穿刺を施行し約1,000mlの胸水を排液し、貧血治療に濃厚赤血球3単位を輸血した。その結果、労作時呼吸苦は改善した。そこで、経口的にUFT 450mg/day, medroxyprogesterone acetate (以下MPA) 1200mg/dayの投与を開始した。

原発巣の局所コントロール目的で、右肩甲上動脈より動注カテーテルを右鎖骨下動脈に挿入し、epirubicin 30mg/body/weekの投与も開始した。実際の動注手技は、末梢への薬剤流出を制限する目的で右上肢をマシジェットにて駆血し、さらに右総頸動脈を用手的に

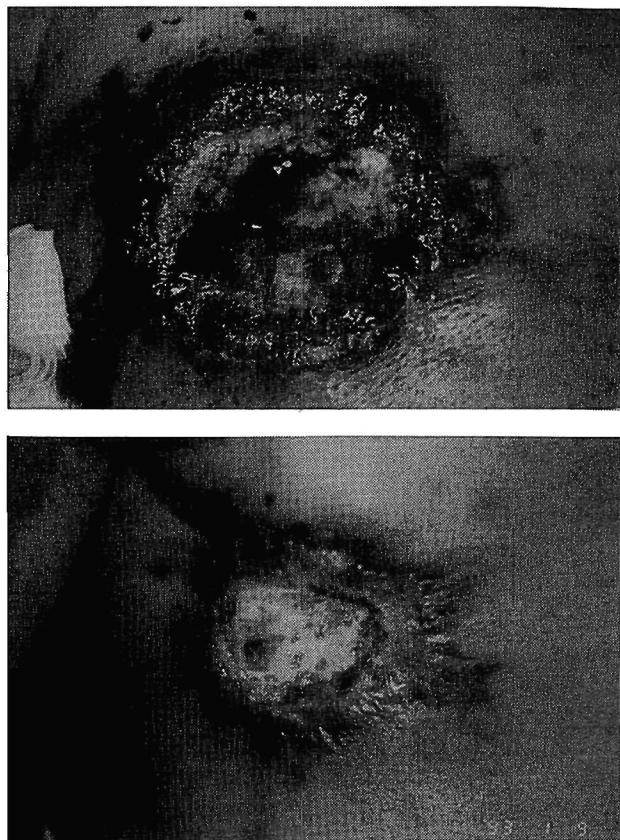


Fig. 2 Locally advanced primary lesion before (top) and after (bottom) chemoendocrine therapy.

圧迫しつつ前胸壁皮下の動注ポートより薬剤をone shot注入した。(Fig. 1)

動注療法施行後10週目の腫瘍径は、5.5×7.7cmとなり縮小率は36.2%であった。また腫瘍表面からの出血も著明に減少した(Fig. 2)。胸水の再貯留も発生せず、画像解析装置(オリンパスXL-500)を用いて計測した胸部CTの肺転移巣も、平均75.2%の腫瘍縮小率を示した(Fig. 3)。

計15回の動注によりepirubicin総投与量が450mgとなった時点で一旦動注療法を中止し、UFT 450mg/day、MPA 1200mg/dayの経口投与のみを続行し平成5年2月12日退院、外来通院となった。

外来にてさらに同剤4回の動注を追加し、経過観察していたが平成5年5月3日、呼吸苦を主訴に再入院となった。胸部レ線写真で、胸水貯留と肺転移巣の進展を認めたが、原発巣の再燃兆候はみられなかった。肺転移巣と胸水のコントロール目的で、cis-diamine dichloroplatinum (CDDP) 10mgの連続5日間動注を1クールとする化学療法を合計3クール行い、さらに胸腔内にOK432を合計30KE注入したが反応せず、同年6月6日呼吸不全にて死亡した。

今回、動注療法直後の末梢血と原病巣より得られた



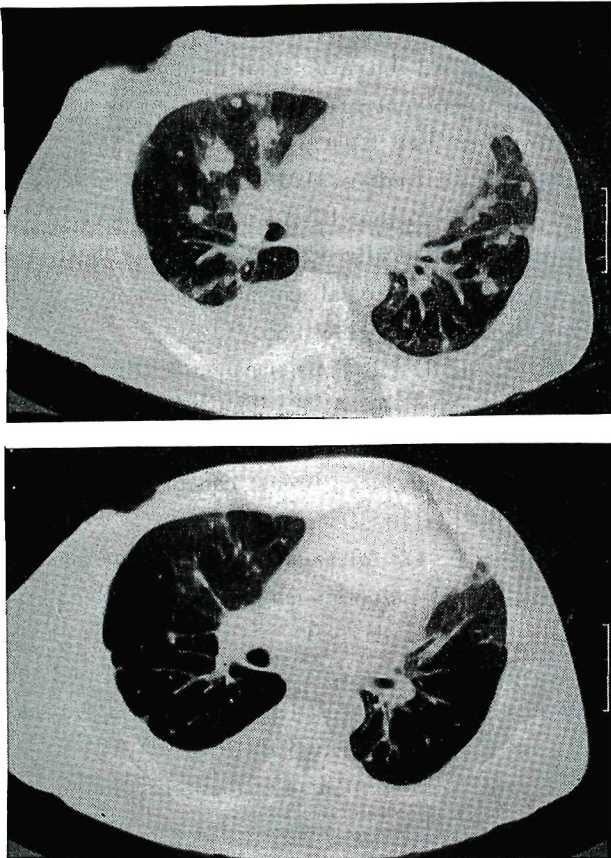


Fig. 3 Metastatic lung lesions on CT study before (top) and after (bottom) chemoendocrine therapy.

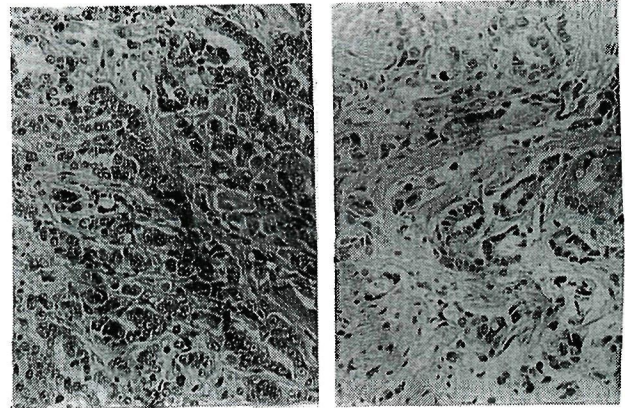


Fig. 5 Histological change of the primary lesion (Left: before treatment, Right: after treatment). Necrotic change of the carcinoma cells was seen after chemoendocrine therapy. (H&E stain, original magnification  $\times 50$ )

たepirubicinの末梢血中濃度は、諸家の報告<sup>10-13)</sup>による静脈内投与の場合と同様に投与直後の急峻な減衰を示す相、その後のやや緩やかな減衰を示す相、そして長時間持続的に漸減する相の3相の曲線を描いて下降していた。一方局所より得られた血液中のepirubicin濃度は、末梢血中のそれとほぼ同様な値で推移していた。

さらに、動注療法終了時に原発巣の生検を施行したが、組織学的治療効果判定は大星らの基準<sup>14)</sup>によるとGradeII-Aであった(Fig. 5)。また組織中のepirubicin濃度は5760ng/gであった。

### 考 察

炎症性乳癌を含む局所進行乳癌症例に対する選択的動注化学療法は従来より汎用されてきており、その有効性が数多く報告されている。Koyama<sup>1)</sup>は、非炎症性乳癌の局所進行症例に対し内胸動脈に留置したカテーテルを用いた動注療法を施行し、原発巣のみならず転移リンパ節もコントロールできたと報告している。Stephens<sup>7-8)</sup>も同様に、全身投与に比べ骨髄抑制などの副作用の発生率が低いと述べている。また高塚ら<sup>15)</sup>は進行乳癌に対し、等量のepirubicinを用いた動注療法と全身投与法を比較検討し、局所病変に対する高奏効率と副作用の低発生率ともに動注療法が優れていたと報告している。自験例でも原発巣及び肺転移巣の縮小効果が認められ、動注を15回終了して骨髄抑制は認められなかった。

今回、動注療法後の末梢血と原病巣より得られたoozing血中のepirubicin濃度を測定しえた。諸家の報

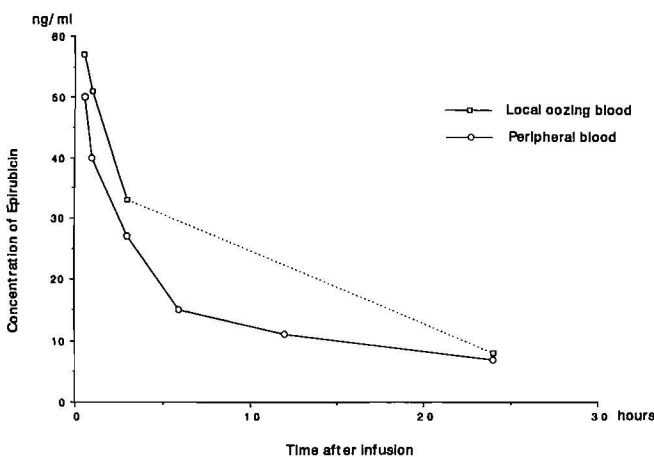


Fig. 4 Serum concentration of epirubicin after intra-arterial infusion.

oozing血中のepirubicin濃度を測定し得たので、その測定値の経時的推移を図に示す(Fig. 4)。なを、測定はファルマシア株式会社川崎研究所の協力を得て、高速液体クロマトグラフィーにて行った。動脈内投与され



告<sup>16-21)</sup>によれば、動脈内投与されたepirubicinの末梢血中濃度は静脈内投与の場合と同様の曲線を描いて下降するとされ、著者らもほぼ同様な結果を得た。また当初著者らは、原病巣より漏出する血液中のepirubicin濃度が、局所病巣内の抗癌剤濃度を反映し末梢血中のそれより高い値を示すのではないかと考えていた。しかし両者間に有意差は得られなかった。江口ら<sup>22)</sup>は、局所動注時の5-FU濃度は血清中より組織内の方が高い値を示すと報告している。そこで著者らも癌組織内抗癌剤濃度について検討してみた。自験例では単位体表面積あたりに換算して18.6mgを動注した結果、原発巣組織中epirubicin濃度が5760ng/gであった。Nataleら<sup>23)</sup>によると、epirubicinをヒトに20mg/m<sup>2</sup>静脈内投与した場合、最も集積が認められたのは肺癌組織の1000ng/gで、最も低濃度は正常扁平上皮組織および脂肪織の50ng/gとしている。これらの値は、著者らの得た上記の値と比較すると、かなり低い。また殺腫瘍細胞に必要な組織内抗癌剤濃度は、基礎的根拠によるものではなく臨床的経験的試行によって推察されているのが実情のようである<sup>22,24)</sup>。つまり今回の治療成績から、著者らの用いた動注法は、目的とする病巣へ効果的に有効量の薬剤を集積しえたと考えられた。

自験例は、動注療法により良好な局所コントロールが得られ、一時的に自宅で生活することが出来、最終的には肺転移巣の再燃で死亡したが、前述した併用療法が末期進行癌患者のquality of lifeに寄与することが出来たと考えている。

## 文 献

- 1) Koyama, H., Wada, T., Takahashi, Y., Inagawa, T., Aoki, Y., Wada, A., Terazawa, T., and Kosaki, G.: Intra-arterial infusion chemotherapy as a preoperative treatment of locally advanced breast cancer. *Cancer* 36: 1603-1612, 1975.
- 2) Noguchi, S., Miyauchi, K., Nishizawa, Y., Koyama, H., and Terasawa, T.: Management of inflammatory carcinoma of the breast with combined modality therapy including intraarterial infusion chemotherapy as an induction therapy. Long-term follow-up results of 28 patients. *Cancer* 61: 1483-1491, 1988.
- 3) 弥生恵司, 寺沢敏夫, 小山博記, 酒井克治, 黒川喜勝, 浅石和昭, 森本忠興, 高島成光, 高塚雄一, 吉田弘一, 渡辺 弘, 富永 健, 田口鐵男, 谷口春生, 阿部令彦: 局所進行乳癌に対するAdriamycin動脈内注入療法の効果(第3報). *癌と化学療法* 15: 1873-1880, 1988.
- 4) Aigner, K. R., Walther, H., Muller, H., Jansa, J., and Thiem, N.: Intra-arterial infusion chemotherapy for recurrent breast cancer via an implantable system. *Reg. Cancer. Treat.* 1: 102-107, 1988.
- 5) Carter, R.D., Faddis, D.M., Kremetz, E. T., Salwen, W. A., Puyau, F. A., and Muchmore, J. H.: Treatment of locally advanced breast cancer with regional intra-arterial chemotherapy. *Reg. Cancer. Treat.* 1: 108-111, 1988.
- 6) de Dycker, R. P., Timmermann, J., Schumacher, T., and Schindler, A. E.: The influence of arterial regional chemotherapy on the local recurrence rate of advanced breast cancer. *Reg. Cancer. Treat.* 1: 112-116, 1988.
- 7) Stephens, F. O.: Advanced breast cancer: primary intra-arterial induction chemotherapy. *Reg. Cancer. Treat.* 2: 5-8, 1989.
- 8) Stephens, F. O.: Intraarterial induction chemotherapy in locally advanced stage III breast cancer. *Cancer* 66: 645-650, 1990.
- 9) Bilbao, J. I., Rebollo, J., Longo, J.M., Mansilla, F., Munoz-Galindo, L., and Vieitez, J. M.: Neoadjuvant intra-arterial chemotherapy in inflammatory carcinoma of the breast. *Br. J. Radiol.* 65: 248-251, 1992.
- 10) Camaggi, C. M., Strocchi, E., Martoni, A., Angelelli, B., Comparsi, R., and Pnnuti, F.: Epirubicin plasma and blood pharmacokinetics after single I. V. bolus in advanced cancer patients. *Drugs. Exptl. Clin. Res.* XI: 285-294, 1985.
- 11) Robert, J., Vrignaud, P., Nguyen-Ngoc, T., Iliadis, A., Mauriac, L., and Hurteloup, P.: Comparative pharmacokinetics and metabolism of doxorubicin and epirubicin in patients with metastatic breast cancer. *Cancer. Treat. Rep.* 69: 633-640, 1985.
- 12) 大野忠嗣, 下山 孝, 木村喜代二, 山田博史: Epirubicinの癌患者における生体内動態について. *癌と化学療法* 13: 1881-1886, 1986.
- 13) Mross, K., Maessen P., van der Vijgh, W. J. F., Gall, H., Boven, E., and Pinedo, H. M.: Pharmacokinetics and metabolism of epidoxorubicin and doxorubicin in humans. *J. Clin. Oncol.* 6: 517-526, 1988.
- 14) 大星章一, 下里幸雄, 板倉克明, 梅垣洋一郎: 癌組織の治療過程の組織学的追跡. *医学のあゆみ* 61: 618-630, 1967.
- 15) 高塚雄一, 河原 勉, 弥生恵司, 岡村 純, 宮内啓輔, 芝 英一, 森 武貞: 進行乳癌に対する動

- 注療法と全身化学療法とのComparative study. 癌と化学療法 18 : 1740-1743, 1991.
- 16) Strocchi, E., Camaggi, C. M., Rossi, A. P., Angelelli, B., Comparsi, R., Franchini, A., Del Prete, P., Cola, B., and Pannuti, F. : Epirubicin pharmacokinetics after intrahepatic arterial and intraperitoneal administration. *Drugs. Exptl. Clin. Res.* XI : 295- 301, 1985.
- 17) Eskborg, S., Andersson, M., Domellof, L., and Lonroth, U.: A pharmacokinetic study of adriamycin and 4'epi-adriamycin after simultaneous intra-arterial liver administration. *Med. Oncol. & Tumor. Pharmacother.* 3 : 105-110, 1986.
- 18) Pannuti, F., Camaggi, C. M., Strocchi, E., Comparsi, R., Rossi, A. P., Angelelli, B., and Franchini, A.: Intrahepatic arterial administration of 4'epidoxorubicin (epirubicin) in advanced cancer patients. A pharmacokinetic study. *Eur. J. Cancer. Clin. Oncol.* 22: 1309-1314, 1986.
- 19) Stephens, F. O.: Why use regional chemotherapy? Principles and pharmacokinetics. *Reg. Cancer. Treat.* 1: 4-10, 1988.
- 20) 小川伸一郎：133Xe 使用による動脈内注入化学療法の薬剤分布の研究. 癌の臨床 19: 335-342, 1973.
- 21) 小山博記, 寺沢敏夫, 神前五郎：動脈内挿管注入乳癌. 外科治療 33 : 276-282, 1975.
- 22) 江口実美, 原 泰寛, 神野 彬, 田中睦子：局所動注による制癌剤(5-FU)組織内濃度から推定される有効濃度について. 癌と化学療法 6: 373-377, 1979.
- 23) Natale, N., Piazza, E., Italia, C., Trabattoni A., and Luchini, S.: The kinetics of anthracyclines in human plasma and tissues: daunomycin, doxorubicin and 4'epidoxorubicin. *Drugs. Exptl. Clin. Res.* 9 : 775-779, 1983.
- 24) 沢井清司, 加藤元一, 竹中 温, 泉 浩, 丹羽誠, 新畑 幸, 徳田 一：アドリアマイシンによる乳癌の術前化学療法—組織内濃度と組織学的効果の検討—. 日癌治 17 : 1048-1055, 1982.