

●症 例

ベバシズマブを含む化学療法施行中に気胸を発症した肺腺癌の1例

吉野 麗子 砂長 則明 岩崎 靖樹
久田 剛志 石塚 全 森 昌朋

要旨：症例は60歳男性。糖尿病にて近医通院治療中、癌胎児抗原（carcinoembryonic antigen：CEA）の上昇を指摘され、ポジトロン放射断層写真（positron emission tomography：PET）ーコンピュータ断層写真（computed tomography：CT）にて右下葉・縦隔リンパ節に集積を認めた。精査にて臨床病期IIIB、T2N3M0の原発性肺腺癌と診断され、カルボプラチン、パクリタキセル、ベバシズマブによる全身化学療法を開始した。1コース目18病日に右気胸を合併し、胸腔ドレナージによる処置を行った。1コース後の効果判定では、原発巣の縮小と内部空洞化を認め、部分奏効（partial response：PR）判定であったため、気胸改善後同レジメンにて治療継続としたが気胸の再発は認められなかった。その後、化学療法4コース終了後から治療開始1年3ヶ月後の原発巣再増大による再発を認めるまで、ベバシズマブ維持療法を実施した。悪性腫瘍に対する化学療法中の気胸はまれな合併症であり、胸膜に接する肺腺癌患者でベバシズマブ投与後に気胸を生じた症例を経験したので報告する。

キーワード：肺癌，化学療法，気胸，ベバシズマブ

Lung cancer, Chemotherapy, Pneumothorax, Bevacizumab

緒 言

ベバシズマブ（bevacizumab）は血管内皮増殖因子（vascular endothelial growth factor：VEGF）に特異的に結合する、遺伝子組み換え型免疫グロブリンG1（IgG1）ヒト化モノクローナル抗体である。血中のVEGFに特異的に結合しVEGF受容体への結合を阻止することにより腫瘍血管新生を阻害し、腫瘍血管透過性を改善させて腫瘍内間質圧を下げることで抗癌剤の腫瘍内移行を容易にすると考えられる。現在、転移性結腸・直腸癌や、扁平上皮癌を除く非小細胞肺癌の一次治療薬として適応承認されている一方で、高血圧、出血、蛋白尿、消化管穿孔、創傷治癒遅延、血栓塞栓症といったベバシズマブ特有の副作用が報告されている。今回我々は、胸膜に接する肺腺癌患者でベバシズマブ投与後に気胸を生じた症例を経験したので報告する。

症 例

患者：60歳，男性。

主訴：胸部異常陰影。

既往歴：39歳～，糖尿病（インスリン治療中）。57歳，総胆管結石。気胸の既往なし。

家族歴：姉，糖尿病。

喫煙歴：20本/日×40年，現喫煙者。

現病歴：糖尿病にて近医通院治療中CEA上昇を指摘され2009年11月，PET-CTを施行した。右下葉・縦隔リンパ節に集積を認め，精査目的に当院を紹介され，気管支鏡検査，また全身検索にて肺腺癌，臨床病期IIIB，T2N3M0と診断された。間質性肺炎を伴い，照射範囲が広く根治照射が不可能と判断し，化学療法単独での治療を目的とし入院となった。

入院時現症：身長165.0cm，体重70.5kg，体温36.2℃，血圧114/66mmHg，脈拍79/分・整，経皮的動脈血酸素飽和度96%（室内気），意識清明，眼瞼結膜に貧血なし，眼球結膜に黄疸なし，口腔内に明らかな異常なし，咽頭に発赤・腫脹なし，甲状腺腫なし，表在リンパ節の腫脹なし，両下背部にfine crackle聴取，心音正常，心雑音なし，腹部は平坦・軟で圧痛なし。肝・脾・腎および腫瘍を触知せず。下腿浮腫および関節の腫脹・発赤変形を認めず。神経学的所見に異常認めず。入院時血液検査所見：CEA 51.1ng/ml（正常値<2.5ng/ml），CA19-9 51U/ml（正常値<37U/ml），シアル化糖鎖抗原KL-6 1,404U/ml（正常値<500U/ml），肺サーファクタントプロテインA（pulmonary surfactant protein-A：SP-A）

連絡先：吉野 麗子

〒371-8511 群馬県前橋市昭和町3-39-15

群馬大学大学院病態制御内科学呼吸器・アレルギー内科

(E-mail: yoshino-r@netnng.hosp.go.jp)

(Received 17 Jun 2011/Accepted 21 Oct 2011)

130 ng/ml (正常値<43.8 ng/ml) と、それぞれ高値を示した。肺 SP-D 62.5 ng/ml は正常範囲内であった。そのほか hemoglobin A1c 8.0% と、上昇を認めた。血液ガス分析は動脈血酸素分圧 79.3 mmHg, 動脈血二酸化炭素分圧 43.0 mmHg (室内気), 呼吸機能検査は肺活量 2.44 L, %肺活量 71.1%, 1 秒量 1.88 L, 1 秒率 78.7% と軽度



Fig. 1 A mass shadow in the right lower lung field on chest X-ray film on admission.

拘束性障害を認めた。

入院時胸部 X 線写真：(Fig. 1) 右下肺野に腫瘤影を認めた。

入院時胸部 CT：(Fig. 2) 右 S6 に辺縁不整、境界比較的明瞭で内部は不均一に造影される、直径 5 cm 大の腫瘤を認めた。そのほか、両側下葉優位にすりガラス状陰影、牽引性気管支拡張を認めた。気腫性変化や bulla の所見は認められなかった。同側縦隔リンパ節、同側肺門部リンパ節、対側肺門部リンパ節腫大を認めた。

PET-CT：右 S6 腫瘤および縦隔リンパ節、対側肺門部リンパ節への¹⁸F-fluoro-deoxyglucose 高集積を認めた。

入院後経過：患者自身と家族に同意説明を行ったうえで、2009 年 12 月初旬カルボプラチン (carboplatin), パクリタキセル (paclitaxel), ベバシズマブによる全身化学療法 1 コース目を施行した。第 18 病日に胸部 X 線写真、胸部 CT にて原発巣内部の空洞形成と右気胸を認め (Fig. 3), 胸腔ドレナージによる処置を行った。1 コース後の胸部 CT は治療前の 67.0% へ縮小し, PR 判定となった。気胸が改善した後、このままベバシズマブを含む化学療法を継続するかどうかについて、創傷治癒遅延の有害事象もあり事前に十分検討した。治療による気胸再発の可能性につき患者自身と家族に説明したところ、治療効果を認めたことよりベバシズマブを含む化学療法継続を希望し、気胸改善後も同レジメンにて治療継続とした

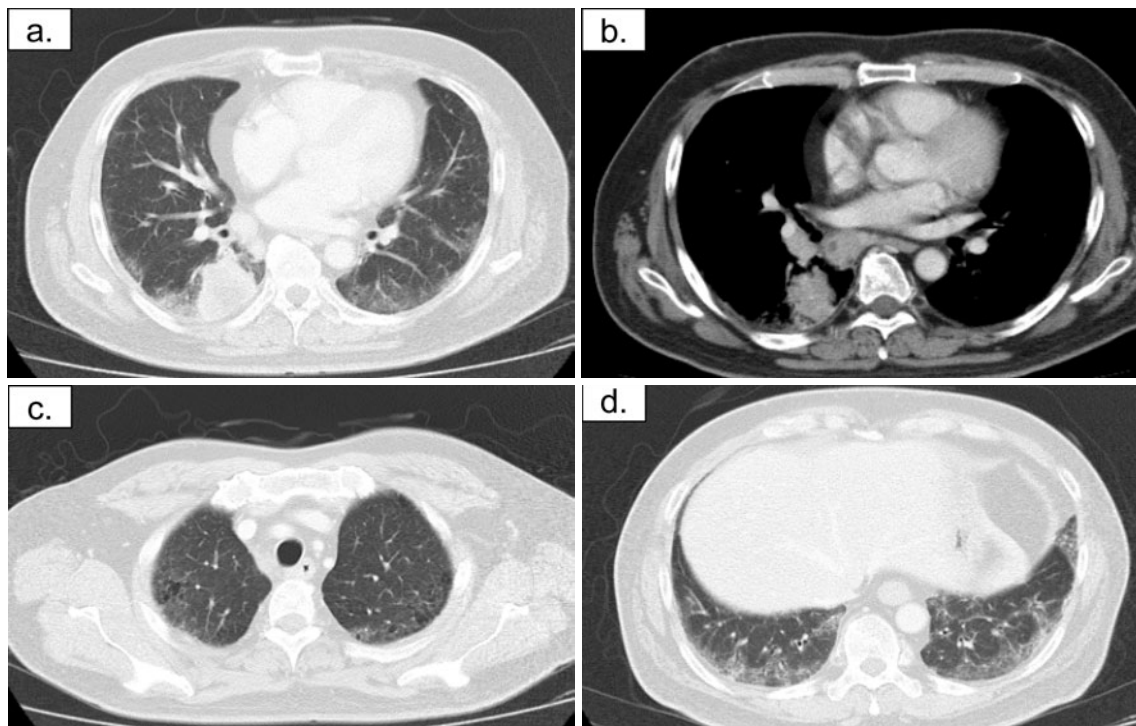


Fig. 2 A mass lesion in the right S6 (a, b) and reticular shadows predominantly in subpleural areas of the lower lobes (c, d) on chest CT scan on admission.

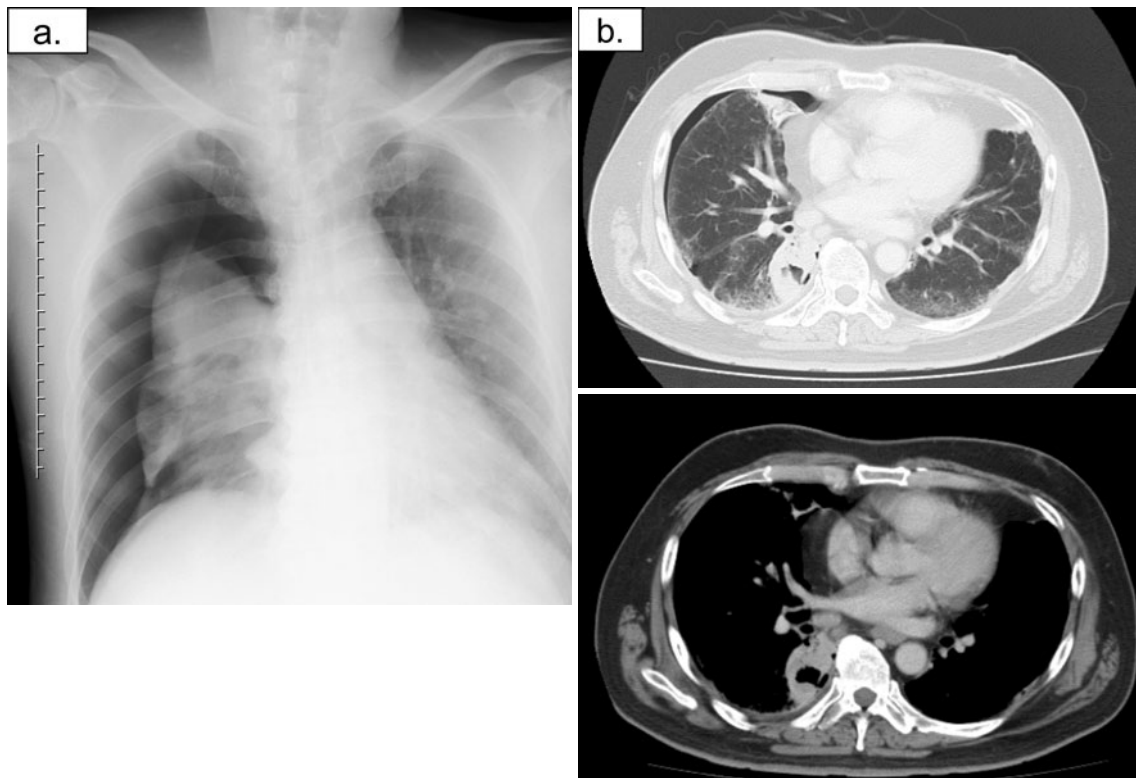


Fig. 3 (a) A right pneumothorax appeared on chest X-ray film at 18 days after the initiation of chemotherapy. (b) A chest CT scan shows a right pneumothorax and a cavity in the primary tumor.

が、気胸の再発は認められなかった。さらに4コース後の胸部CTで原発巣は治療前の53.3%に縮小し、間質性肺炎の増悪も認められなかった。その後ペバシズマブ維持療法を実施したが、治療開始1年3ヶ月後の胸部CTにて、原発巣の再増大によりprogressive disease判定となった。胸水は出現しておらず、またCT上胸膜播種を疑う所見も認められなかった。現在後治療としてビノレルビン(vinorelbine)単剤治療を実施中である。

考 察

悪性腫瘍に対する化学療法中の気胸はまれな合併症であり、癌腫によるものの報告は少なく、むしろ骨肉腫や頭皮原発血管肉腫などの転移によるものが多い。Laiらは、5,567例の原発性肺癌症例のうち、18例(0.3%)に気胸を生じ、そのうち2例が化学療法中に発症したと報告している¹⁾。分子標的治療薬療法においては、多発肺転移を伴う肺腺癌に対するゲフィチニブ(gefitinib)投与中に両側気胸を合併した症例²⁾³⁾や、多発肺転移を伴う腎細胞癌に対するスニチニブ(sunitinib)投与中に両側気胸を合併した症例が、報告されている⁴⁾。

血管新生阻害剤であるペバシズマブ投与症例では、転移性軟部組織肉腫患者へのドキシソルピシン塩酸塩とペバシズマブ投与の臨床第II相試験において2例の気胸合

併が報告されているが、うち1例は高度の肺疾患を合併しており、両側気胸再発にて死亡している⁵⁾。最近では、多発性肺内転移を伴う大腸癌症例において、ペバシズマブを含む化学療法開始21日後に気胸を発症した報告がある⁶⁾。なお、この症例では自験例と同様、ペバシズマブを含む化学療法による肺内転移巣の著明な縮小を認めている。

化学療法中の気胸の発生の機序としては、①胸膜直下のbulla, blebが化学療法中に偶発的に破裂する、②腫瘍組織の壊死によりbroncho-pleural fistulaを形成する、③抗癌剤や放射線療法による肺実質障害から二次的に胸膜病変を引き起こす、④腫瘍による所属気管支の閉塞・狭窄に伴うcheck valve機構により、末梢に空洞や気腫性病変が形成され破裂する、⑤抗癌剤の副作用による嘔吐に伴い、胸腔内圧が上昇して胸膜の破綻を起こす、などがあげられる⁷⁾。

本例では1コース後の効果判定CTで原発巣の縮小と内部空洞化を認め、治療前と比べ67.0%と著明な縮小効果を認めた。過去の報告と同様⁶⁾、気胸発症と腫瘍縮小効果がともに治療開始後早期に認められ、原発巣内部空洞化を認めていた。化学療法が奏効したため胸膜側の腫瘍崩壊が胸膜を刺激して気胸を生じたものと考えられ、機序としては②が最も考えられる。

ペバシズマブ市販直後調査における副作用集計結果報告によると、本例を含め、2009年11月6日～2010年5月31日までの間に3例の気胸が報告されている。3例中2例では、本剤投与前から合併していた間質性肺炎、併用薬、現疾患の影響も考えられている⁸⁾。

本例ではCT上間質影が認められたが、明らかな bulla は認められず、また気胸の既往歴はなかった。間質性肺炎合併症例に対するペバシズマブ投与において安全性は確立されていないが、間質性肺合併肺癌で使用できる薬剤が限られているなか、奏効率や治療期間を上げるといった目的と、また作用機序・他癌腫を含めた臨床試験の結果よりペバシズマブそのものが間質性肺炎増悪のリスクになりえるとは考えづらいとの判断から、患者自身と家族に同意説明を行ったうえでペバシズマブを使用した。

今回我々は、胸膜に接する肺腺癌患者でペバシズマブ投与後に気胸を生じた症例を経験した。今後ペバシズマブの使用拡大に伴い、従来の殺細胞性抗悪性腫瘍薬とは異なる副作用の可能性も生じうるため、ペバシズマブを含む化学療法施行時には、さらなる注意が必要と考えられる。

本症例の要旨は2010年11月4日、第51回日本肺癌学会総会において発表した。

引用文献

- 1) Lai RS, Perng RP, Chang SC. Primary lung cancer complicated with pneumothorax. *Jpn J Clin Oncol* 1992; 22: 194-7.
- 2) Mori M, Nakagawa M, Fujikawa T, et al. Simultaneous bilateral spontaneous pneumothorax observed during the administration of gefitinib for lung adenocarcinoma with multiple lung metastases. *Intern Med* 2005; 44: 862-5.
- 3) 深井 恵, 森 雅秀, 灘波良信, 他. ゲフィチニブ投与中に両側気胸を発症した多発肺内転移を伴う肺腺癌の1例. *日呼吸会誌* 2008; 46 (6): 483-7.
- 4) Anilkumar K, Mark JF, Alan T, et al. Spontaneous bilateral pneumothorax in metastatic renal cell carcinoma on sunitinib therapy. *Cancer Chemother Pharmacol* 2010; 66: 409-12.
- 5) David RD, Sibyl EA, Karen A, et al. Phase II study of doxorubicin and bevacizumab for patients with metastatic soft-tissue sarcomas. *J Clin Oncol* 2005; 23: 7135-42.
- 6) Yang SH, Lin JK, Chen WS, et al. Pneumothorax after bevacizumab-containing chemotherapy: a case report. *Jpn J Clin Oncol* 2011; 41: 269-71.
- 7) 山田典子, 阿部典文, 白井一裕, 他. 悪性腫瘍に対する化学療法中に発症した気胸症例の検討. *Jpn J Cancer Chemotherapy* 2010; 37 (8): 1519-23.
- 8) 中外製薬 (株). アバスチン® 点滴静注用 市販直後調査における副作用集計結果報告—扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌— (市販直後調査期間: 2009年11月6日～2010年5月31日).

Abstract**Pneumothorax in lung adenocarcinoma on chemotherapy with bevacizumab**

Reiko Yoshino, Noriaki Sunaga, Yasuki Iwasaki, Takeshi Hisada,
Tamotsu Ishizuka and Masatomo Mori

Department of Medicine and Molecular Science, Gunma University Graduate School of Medicine

A 60-year-old man who underwent treatment for diabetes mellitus showed elevated levels of serum carcino-embryonic antigen. Positron emission tomography-computed tomography (CT) revealed increased ¹⁸F-fluoro-deoxyglucose uptake in a pulmonary nodular lesion in the right lower lobe and mediastinal lymph nodes. He was pathologically diagnosed as having primary lung adenocarcinoma (T2N3M0, clinical stage IIIB), and systemic chemotherapy consisting of carboplatin, paclitaxel, and bevacizumab was initiated. Eighteen days later, pneumothorax occurred in the right lung and drainage was done. After one course of chemotherapy, significant tumor shrinkage with cavity formation of the primary lesion was observed on a chest CT scan. Chemotherapy was then continued with no recurrence of pneumothorax. After four courses of chemotherapy, bevacizumab maintenance was continued for 15 months from the initiation of chemotherapy to primary tumor regrowth. Pneumothorax is a rare complication of chemotherapy for malignancy. We report a rare case of pneumothorax on chemotherapy with bevacizumab for primary lung adenocarcinoma.