

●症 例

ベバシズマブとエルロチニブの併用療法中に腸管気腫症を発症した肺腺癌の1例

突田 容子^a 渡邊 香奈^a 盛田 麻美^a 綿貫 善太^a 鈴木 綾^a
 福原 達朗^a 内海 潔^b 藤谷 恒明^c 前門戸 任^a

要旨：症例は69歳，男性．4期肺腺癌の診断で，1次治療から3週ごとにベバシズマブ（bevacizumab：BEV）を継続投与していた．3次治療としてエルロチニブ（erlotinib）＋BEV併用療法を施行し，3サイクル目に，無症候性の腹腔内遊離ガスの存在を認め，精査後，腸管気腫症と診断した．BEV・エルロチニブの中止と保存的治療により，気腫は改善した．BEV・エルロチニブ投与中の腸管気腫症の報告はなく，BEVの投与機会の増加に伴い，腸管気腫症の発症も増加することが懸念され，報告した．

キーワード：腸管気腫症，ベバシズマブ，エルロチニブ，分子標的薬

Pneumatosis intestinalis, Bevacizumab, Erlotinib, Molecular targeted therapy

緒 言

腸管気腫症は，腸管の粘膜下や漿膜下に多数の含気性嚢胞を形成するまれな疾患である．原因は多岐にわたるが，近年，血管内皮細胞増殖因子（vascular endothelial growth factor：VEGF）阻害剤であるベバシズマブ（bevacizumab：BEV），VEGF・血小板由来増殖因子受容体（platelet-derived growth factor receptor：PDGFR）阻害剤であるスニチニブ（sunitinib）などの分子標的薬を投与中に，腸管気腫症を発症したという報告が複数認められる．今後，肺癌領域におけるBEVの投与が増加するに従い，腸管気腫症の発症も増加することが懸念される．今回，我々はBEV・エルロチニブ（erlotinib）投与中に腸管気腫症を発症し，中止後，速やかに改善した症例を経験したので報告する．

症 例

症例：69歳，男性．

主訴：右肩痛．

家族歴：特記なし．

既往歴：20，26，30歳 胃十二指腸潰瘍，65歳 頸

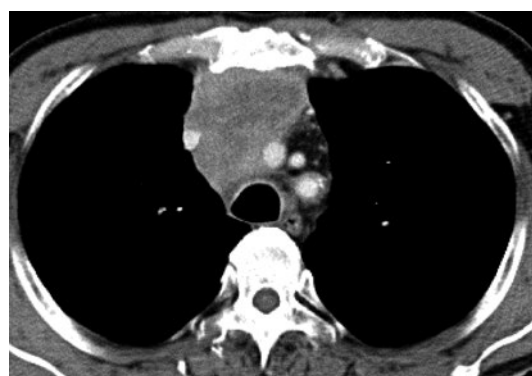


図1 初診時胸部CT．前縦隔に縦隔リンパ節と一塊となった腫瘍を認めた．

髓症，66歳 高血圧症．

喫煙歴：20歳から40歳まで20本/日．

現病歴：2011年の夏に右肩の痛みが出現し，右腋窩，右上腕，前胸部へ拡大した．疼痛が軽減せず，2012年6月に前医を受診し，肺癌が疑われたため，宮城県立がんセンター呼吸器内科紹介受診となった．胸部CTで前縦隔に66mmの縦隔リンパ節と一塊となった腫瘍を認め（図1），超音波気管支鏡下針吸引生検（endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration：EBUS-TBNA）を施行した．病理組織はadenocarcinoma，免疫組織染色でCK7陽性，CK20陰性，TTF-1陽性であり，肺腺癌と診断した．PET-CTで左肩甲骨に骨転移を認め，病期分類はcTxN3M1b stage IVであった．performance status 0であり，2011年6月26日からカルボプラチン（carboplatin，AUC 6）＋パクリタキセル

連絡先：突田 容子

〒981-1293 宮城県名取市愛島塩手字野田山47-1

^a宮城県立病院機構宮城県立がんセンター呼吸器内科

^b同 消化器内科

^c同 消化器外科

(E-mail: youko-tsukita@miyagi-pho.jp)

(Received 20 Nov 2013/Accepted 10 Feb 2014)

表1 入院時検査所見

Hematology		Biochemistry		Serology	
WBC	6,900/ μ l	TP	5.7 g/dl	CRP	1.4 mg/dl
Neu	62.90%	Alb	3.2 g/dl	KL-6	188 IU/ml
Lymph	22.10%	T-Bil	0.54 mg/dl	Tumor marker	
Mono	10.80%	AST	38 IU/L	CEA	1.9 ng/dl
Eosi	3.80%	ALT	43 IU/L	CYFRA	10.1 ng/dl
Baso	0.00%	LDH	251 IU/L	Coagulation	
RBC	339×10^4 / μ l	ALP	428 IU/L	PT-INR	0.90
Hb	10.4 g/dl	γ -GT	182 IU/L	APTT	33.2 s
Plt	27.8×10^4 / μ l	BUN	17.8 mg/dl	Fibrinogen	556 mg/dl
		Cre	0.81 mg/dl	FDP	4.2 μ g/ml
		Na	139 mEq/L	D-dimer	1.7 μ g/ml
		K	4.5 mEq/L		
		Cl	103 mEq/L		



図2 ベバシズマブ・エルロチニブ3サイクル目の投与予定日、胸部X線で右横隔膜下に腹腔内遊離ガスの存在が疑われた。

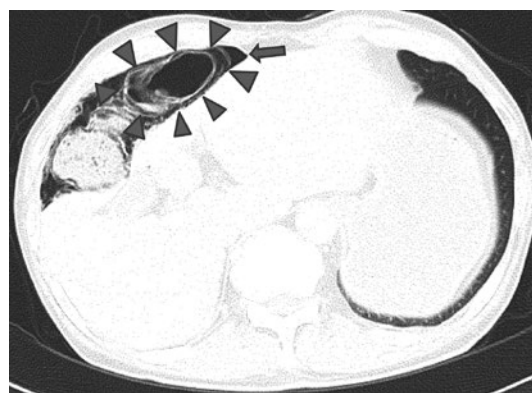


図3 入院時CTで上行結腸の腸管壁が二重になっており(矢頭)、少量の腹腔内遊離ガスを認めた(矢印)。

(paclitaxel, 200 mg/m²) + BEV (15 mg/kg) 併用化学療法を4サイクル施行した。9月20日からBEV単剤の維持療法を6サイクル施行し、2013年1月24日の胸部CTにおいて増悪と判定した。患者の同意を得て、1つの化学療法レジメンが耐性となっても、BEVを継続したまま次の化学療法へ移行する、beyond PD (PD: progressive disease) の試験に登録し、2月7日からペメトレキセド (pemetrexed, 500 mg/m²) + BEV 併用化学療法を施行した。1サイクル目にGrade 3の肝機能障害を認め、ペメトレキセドによる薬剤性肝障害が疑われ、1サイクルで終了とした。3月8日から3次治療のエルロチニブ (150 mg/日) + BEV 併用化学療法を施行、Grade 1の皮疹と下痢を認めるのみであり、エルロチニブを継続した。3月28日に2サイクル目のBEVを投与し、4月18日に3サイクル目投与のため来院した。無症状であったが、胸部X線で右横隔膜下に腹腔内遊離

ガスの存在を認め(図2)、精査加療目的に緊急入院となった。

入院時現症：身長170 cm、体重59 kg、体温36.4℃、心拍数80回/min・整、血圧130/83 mmHg、SpO₂ 99%、意識清明、眼瞼結膜蒼白なし、眼球結膜黄染なし、表在リンパ節触知せず、胸部に異常所見認めず、腹部は平坦・軟であり、自発痛・圧痛・筋性防御・反跳痛を認めなかった。腸蠕動音は正常であった。

入院時検査所見(表1)：白血球6,900/ μ lと正常、Hb 10.4 g/dlと軽度貧血、CRP 1.4 mg/dlと軽度炎症反応上昇を認めたが、前サイクル投時と著変はなかった。

画像所見：胸部X線で右横隔膜下に腹腔内遊離ガス像を認めた(図2)。CTで上行結腸の腸管壁が二重になっており、少量の腹腔内遊離ガスを認めた(図3)。

入院後経過：BEVを約10ヶ月間投与していたことから、入院時は、消化管穿孔を疑った。しかし、無症状で理学的所見に乏しく、CTで明らかな穿孔部位や虚血所見は認めず、緊急手術は行わなかった。分子標的薬を投



図4 第20病日のCT. 腹腔内遊離ガスは消失し、気腫もほぼ消失した。

与中に発症するとの報告がある腸管気腫症の可能性を考え、原因と思われるBEV・エルロチニブの投与を中止し、絶食・補液、抗菌薬〔セフメタゾール (cefmetazole: CMZ)〕の投与を開始した。経過中、腹部症状の出現はなく、第8病日のCTで腸管気腫と腹腔内遊離ガス像は改善傾向にあった。第15病日から経口摂取を開始し、第20病日のCTで腹腔内遊離ガスは消失し、腸管気腫もほぼ消失した(図4)。現在、腸管気腫の再燃はなく、腫瘍の増大も含めて外来で経過観察中である。

考 察

腸管気腫症は、腸管の粘膜下や漿膜下に含気性嚢胞を形成する病態である¹⁾。基礎疾患は消化管潰瘍、腸閉塞、慢性閉塞性肺疾患、膠原病など多岐にわたる。臓器移植や化学療法後に生じることもある²³⁾。腸管壁に侵入したガスの由来として、腸管内腔由来、腸管内細菌による産生、肺胞内由来が考えられている。つまり、腸管内圧の上昇や腸管壁の損傷により、腸管内ガスが壁内に入るという機序、腸管内細菌が腸管壁に侵入してガスを産生するという機序、肺胞の破裂による空気が縦隔と後腹膜を経由して腸管膜から腸管壁内に到達するという機序などが提唱されている²⁾。

近年、BEV やスニチニブなどの分子標的薬を投与中に腸管気腫症を発症したとの報告がなされている^{4)~6)}。

Shinagare ら⁶⁾は、分子標的薬を投与中に腸管気腫症、腸管穿孔をきたした24人の担癌患者について報告している。投与から発症までの平均期間は3ヶ月で、24例中14例がBEVを投与されており、そのうち気腫単独を発症したのは4例、穿孔単独を発症したのは6例、気腫と穿孔を合併したのは1例、穿孔と瘻孔を合併したのが3例であった。24例中1例がエルロチニブを投与されており、気腫単独の発症であった。肺癌症例は、BEV 1例、

エルロチニブ1例であり、いずれも気腫単独の発症で、分子標的薬による治療期間はそれぞれ6ヶ月、4ヶ月であった⁶⁾。

本症例では腹痛や嘔吐などの消化器症状はなく、入院後の便培養も常在菌のみであった。また、CTで腸管気腫症の原因となるような器質的異常も認めなかった。BEVを長期に投与していたことが主要因と考え、エルロチニブとともに投与を中止し、中止後速やかにCT所見の改善を認めた。ゲフィチニブ (gefitinib) が原因と考えられた腸管気腫症の報告があること⁷⁾⁸⁾、前述のShinagareらの報告⁶⁾で1例がエルロチニブであったことから、本症例の腸管気腫はエルロチニブ投与が影響した可能性も否定できない。また、併用によって、腸管気腫症のリスクが上がった可能性もある。BEVによる腸管穿孔については、VEGF阻害剤であるBEVが腸管血管の構造や機能を阻害して虚血性の穿孔を起こす場合や、憩室炎や胃潰瘍の創傷治癒を遅らせるため穿孔を起こす場合などの機序が考えられている⁹⁾。BEVにより腸管気腫症を発症する機序については不明であるが、腸管絨毛の毛細血管の減少によって虚血が起こり、腸管壁の全層に至らない微小穿孔が形成される可能性も考えられる。本症例では腸管気腫に加え、腹腔内遊離ガスがあることより、漿膜側にも微小穿孔があったことが推察される。

腸管気腫症の治療は、基礎疾患により異なり、腹膜炎がある場合は手術を施行するが、無症候性に画像検査で発見され、理学的所見、炎症反応などの血液検査所見に異常を認めなければ保存的に治療を行う¹⁰⁾。分子標的薬に起因する腸管気腫症の報告例では、本症例のように、薬剤の中止によって、発症から数週間後のCTで気腫の改善が得られている。腸管穿孔を伴う場合でも、その多くは原因薬剤中止と保存的治療で軽快する⁶⁾。

我々が検索した限り、BEVとエルロチニブの併用療法中に腸管気腫症を発症したという報告はなく、今回、宮城県立がんセンターで経験した1例を報告した。BEVを併用する化学療法レジメンの増加やBEV投与の長期化、今後、さまざまな分子標的薬が使用可能となるであろう状況に伴い、腸管気腫症の発症が増加する可能性がある。分子標的薬を投与する際には、合併症として腸管気腫症が起こりうることを念頭に置く必要がある。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：前門戸任、講演料 (アストラゼネカ、中外製薬、武田バイオ)。他は本論文発表内容に関して特に申告なし。

引用文献

- 1) Heng Y, et al. Pneumatosis intestinalis: a review.

- Am J Gastroenterol 1995; 90: 1747-58.
- 2) St Peter S, et al. The spectrum of pneumatosis intestinalis. Arch Surg 2003; 138: 68-75.
 - 3) Pear BL. Pneumatosis intestinalis: a review. Radiology. 1998; 207: 13-9.
 - 4) Coriat R, et al. Pneumatosis intestinalis associated with treatment of cancer patients with the vascular growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors sorafenib and sunitinib. Invest New Drugs 2011; 29: 1090-93.
 - 5) Timothy RA, et al. Pneumatosis intestinalis: a variant of bevacizumab related perforation possibly associated with chemotherapy related GI toxicity. Invest New Drugs 2008; 26: 95-6.
 - 6) Shinagare AB, et al. Pneumatosis intestinalis and bowel perforation associated with molecular targeted therapy: An emerging problem and the role of radiologists in its management. AJR Am J Roentgenol 2012; 199: 1259-65.
 - 7) Iwasaku M, et al. Pneumatosis cystoides intestinalis after gefitinib therapy for pulmonary adenocarcinoma. J Thorac Oncol 2012; 7: 257.
 - 8) Lee JY, et al. Pneumatosis intestinalis and portal venous gas secondary to Gefitinib therapy for lung adenocarcinoma. BMC Cancer 2012; 12: 87.
 - 9) Hapani S, et al. Risk of gastrointestinal perforation in patients with cancer treated with bevacizumab: a meta-analysis. Lancet Oncol 2009; 10: 559-68.
 - 10) Khalil PN, et al. Natural history, clinical pattern, and surgical considerations of pneumatosis intestinalis. Eur J Med Res 2009; 14: 231-9.

Abstract

Pneumatosis intestinalis associated with treatment of pulmonary adenocarcinoma with bevacizumab and erlotinib

Yoko Tsukita^a, Kana Watanabe^a, Mami Morita^a, Zenta Watanuki^a, Aya Suzuki^a,
Tatsuro Fukuhara^a, Kiyoshi Utsumi^b, Tsuneaki Fujiya^c and Makoto Maemondo^a

^aDepartment of Respiratory Medicine, Miyagi Cancer Center

^bDepartment of Gastroenterology, Miyagi Cancer Center

^cDepartment of Gastrointestinal Surgery, Miyagi Cancer Center

A 69-year-old man was diagnosed with adenocarcinoma of the lung in June 2012. He had participated in the trial with informed consent, and he has been treated with bevacizumab beyond disease progression. Bevacizumab and erlotinib were administered from March 18, 2013, as the third-line treatment. Although he had no symptoms, chest X-ray revealed presence of free air in the abdominal cavity on the day of administration of the third-cycle of bevacizumab and erlotinib. An abdominal CT scan showed a small amount of pneumoperitoneum and pneumatosis in the wall of the ascending colon. We diagnosed him as pneumatosis intestinalis, and both bevacizumab and erlotinib were discontinued. He was treated conservatively without surgery, and gradually pneumatosis resolved. Recent reports showed that pneumatosis intestinalis developed in some patients receiving molecular-targeted therapy. To our knowledge, this is the first reported case of pneumatosis intestinalis in a patient treated with bevacizumab and erlotinib. We are concerned that pneumatosis intestinalis would increase along with an increase in the treatment with bevacizumab.