

〈症例報告〉

ペバシズマブ併用化学療法中に消化管穿孔をきたした再発乳癌の1例

川野 汐織¹⁾, 福間 佑菜¹⁾, 岸野 瑛美¹⁾, 緒方 良平¹⁾, 斎藤 互¹⁾,
太田 裕介¹⁾, 小池 良和¹⁾, 山下 哲正¹⁾, 野村 長久¹⁾, 山本 裕¹⁾,
田中 克浩¹⁾, 紅林 淳一¹⁾, 森谷 卓也²⁾

1) 川崎医科大学乳腺甲状腺外科学,

2) 同 病理学

抄録 ペバシズマブはパクリタキセルとの併用でHER2陰性の進行・再発乳癌に対する有効性が示されており、無増悪生存期間を有意に延長させる。しかし、ペバシズマブ特有の有害事象も報告されており、投与の際には注意を要する。今回、再発乳癌に対しペバシズマブを使用し、腸管穿孔を起こした1例を経験した。症例は72歳女性。右乳癌術後5年目に多発リンパ節、肺転移を認め、化学療法で治療中に8次治療としてペバシズマブとパクリタキセル (BP) 療法を開始した。1年ほど奏効したが、突然、腹痛を訴え受診した。CTで腹腔内に free air を認めたため緊急開腹術を施行した。小腸に1か所の穿孔部位を認めた。病理組織検査では、穿孔部に乳癌の転移巣が認められた。乳癌に対するペバシズマブ併用化学療法中の消化管穿孔は報告が少ない。腹膜播種を認める症例やペバシズマブ投与期間の長い患者では、腹部膨満感や腹痛を訴えた際は消化管穿孔を念頭におく必要がある。

doi:10.11482/KMJ-J201945043 (平成31年4月13日受理)

キーワード：乳癌，消化管穿孔，ペバシズマブ

緒言

転移性乳癌は治癒困難な病態であり、進行を遅らせ、症状を軽快し、生活の質を改善し、延命を得るために様々な化学療法が使用される。血管新生阻害薬であるペバシズマブは、2011年9月に本邦において手術不能または再発乳癌に対して、パクリタキセルとの併用 (BP 療法) で製造販売承認を受けた。ペバシズマブの有害事象として消化管穿孔があるが、本邦における乳癌患者を対象とした国内第Ⅱ相試験においてはこの有害事象の報告はない。今回我々は、転移性乳癌に対しペバシズマブを使用し、腸管穿孔を起こした1症例を経験したので文献的考察

を加えて報告する。

症例

72歳の女性

主訴：腹痛

既往歴：高血圧、二分脊椎で腰椎ボルト固定
内服薬：レバミピド、オルメサルタン他

現病歴：X-7年10月 右乳癌に対し右乳房温存術、センチネルリンパ節生検が施行された。

病理組織学的所見：浸潤径1.3cm、エストロゲン受容体(ER)・プロゲステロン受容体(PgR)・human epidermal growth factor receptor (HER) 2陰性 (いわゆるトリプルネガティブ乳癌)。

別刷請求先

紅林 淳一

〒701-0192 倉敷市松島577

川崎医科大学乳腺甲状腺外科学

電話：086 (462) 1111

ファックス：086 (462) 1199

Eメール：kure@med.kawasaki-m.ac.jp

リンパ節転移なし（他院のため詳細不明）

術後補助療法としてUFT（テガフル・ウラシル配合剤）が2年間投与された。

X-4年10月 内胸リンパ節、多発肺転移が出現し、ビノレルビン酒石酸塩、X-3年1月 EC（シクロホスファミド水和物、エピルピシン塩酸塩）、X-3年5月 カペシタピンとシクロホスファミド水和物、X-2年5月 S-1（テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤）が投与されたが進行した。

X-2年8月 多発脳転移が出現し、サイバーナイフ療法が施行された。

X-2年9月 エリブリンメシル塩酸が投与されたが進行した。

X-1年2月 多発脳転移に対し再度サイバーナイフ療法が施行された。

X-1年6月 BP療法が導入された。約1年間病状は安定していた。

X年5月下旬 前日からの腹痛を主訴に当科を受診した。

身体所見：身長 155.5 cm，体重 51.1 kg，BP 150/90 mmHg，HR 65/min，BT 36.6℃。腸音減弱，腹部膨満，腹部全体（右優位）に圧痛，筋性防御が認められた。嘔気なく，排便はあった。

血液検査：WBC 3,340 / μ L，Hb 9.8 g/dL，PLT 20.1×10^4 / μ L，PT-INR 1.05，APTT 40.2 sec，D-ダイマー 1.9 μ g/mL，TP 6.3 g/dL，Glu 86 mg/gL，T-Bil 0.6 mg/dL，ALP 124 U/L，T-CHO 166 mg/dL， γ -GTP 8 U/L，LDH 323 U/L，ALB 3.2 g/dL，ChE 273 U/L，ALT 7 U/L，AST 20 U/L，CRE 0.32 mg/dL，eGFR 146.1 ml/分/1.73 m²，UN 9 mg/dL，UA 2.4 mg/dL，CRP 9.0 mg/dL，Na 134 mEq/L，K 4.2 mEq/L，Cl 100 mEq/L

造影CT検査所見：骨盤内直腸前方から腸間膜間，肝下面・前面，胃近傍にかけて free air が認められた。腹腔内に播種を疑う結節影を認め，播種による穿孔の可能性は否定できなかった（図1，図2）。右内胸，左右肺門，縦隔内リンパ節腫大及び肺野には多発肺転移巣を認めた。

入院後の経過：CT検査では free air 認め，穿

孔部位はあきらかでないが消化管穿孔が疑われた。同日に当院消化器外科にて緊急試験開腹術施行となった。穿孔部位は Treitz 靭帯から肛門側220 cm で terminal ileum から口側280 cm の小腸に認めた（図3）。穿孔部を切除し，双口式人工肛門を造設した。術後，短腸症候群による

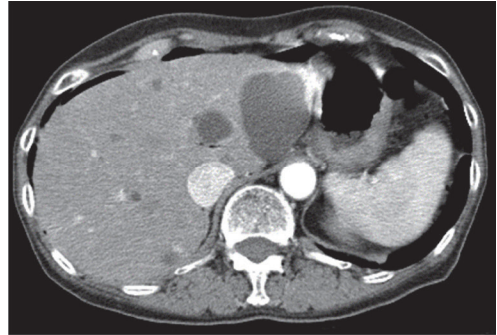


図1 腹部造影CT検査：肝前面の free air

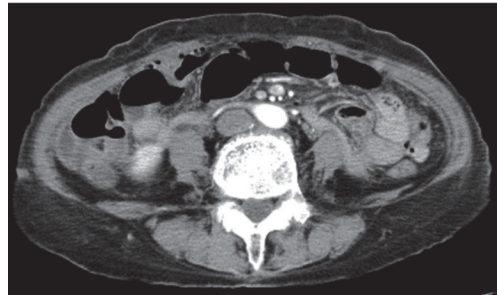


図2 腹部造影CT検査：腸間膜間の free air

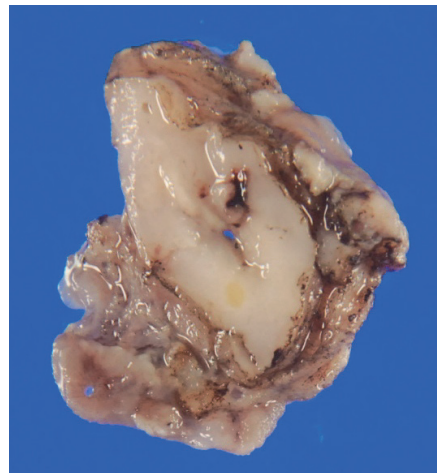


図3 空腸の穿孔部

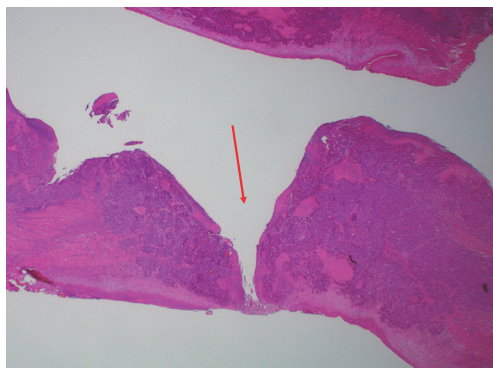


図4 病理組織検査所見（ヘマトキシリン・エオシン染色，弱拡大）→で示す部位が穿孔部

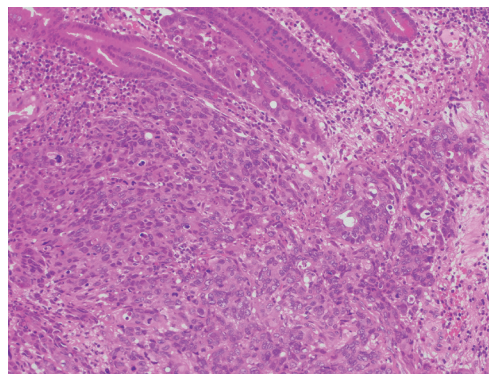


図5 病理組織検査所見（ヘマトキシリン・エオシン染色，強拡大）
正常大腸粘膜組織に隣接して存在する腫瘍細胞

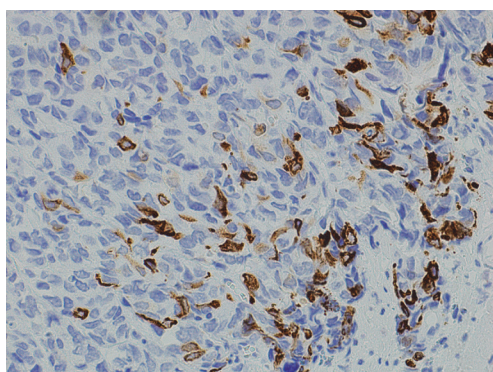


図6 Mammaglobin 陽性像

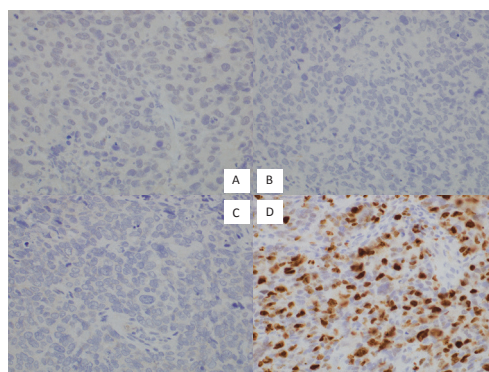


図7 免疫組織染色 A: ER 0%, B: PgR 0%, C: HER2 スコア 0, D: Ki67 陽性率 52.6%

下痢が継続し，2日に1回の補液を要した．全身治療としてゲムシタピン塩酸塩を導入し術後2か月で退院した．しかし，徐々に全身状態の悪化を認め，化学療法は中止となり在宅療養に切り替えた．退院後約2ヶ月で消化管出血による重症貧血を認め入院し，緩和治療の後，再入院22日後に死亡した．

病理組織検査結果（図4～図7）：空腸の壁全層にわたり，異型の目立つ細胞が充実性～一部にわずかな腺腔を形成し浸潤増殖しており，低分化腺癌の像である．腫瘍内には壊死が目立ち，多数のリンパ管侵襲と，一部に静脈侵襲を認めた．また，腫瘍内に穿孔がみられ，癌の浸潤によるものと考えられた．空腸既存の粘膜上皮との移行像は見られず，免疫組織学的にCK7陽性，CK20陰性，さらに Mammaglobin が

陽性で，乳癌の転移でとして矛盾しない像であった．また，この癌はER 陰性（0%），PgR 陰性（0%），HER2陰性（スコア0）のトリプルネガティブで，Ki67陽性率は52.6%であった．

考 察

トリプルネガティブ転移性乳癌に対する治療は，各種ホルモン療法や抗HER2モノクローナル抗体トラスツズマブなど予後を改善させ得る薬剤がないばかりでなく，多くの化学療法にも抵抗性を示すことが多く，他のサブタイプと比較し予後不良である¹⁾．

ベバシズマブは結腸・直腸癌，非小細胞性肺癌，乳癌，腎癌，膵癌，胃癌など多くの癌種に抗腫瘍効果が報告され，化学療法や他の分子標的薬との併用が標準治療とされている．近年，

進行・再発乳癌に対しBP療法の有用性が示されており、臨床の場で頻用されている。

今回の症例と同様に前治療を有するHER2陰性転移性乳癌684例を対象に化学療法単独とペバシズマブ+化学療法併用療法を比較した第Ⅲ相試験(REBBON-2試験)では、タキサン系薬剤において、タキサン系薬剤単独群と併用群の無増悪生存期間の中央値は5.8か月と8.0か月であり、タキサン系薬剤との併用においてペバシズマブの上乗せ効果がみられた²⁾。前治療を有する転移性乳癌に対してのBP療法は、臨床的な有用性が期待できる。

しかし、ペバシズマブには特徴的な有害事象を認めており、そのうち重大な有害事象の一つとして消化管穿孔があげられる。消化管穿孔とペバシズマブの投与期間との関連や穿孔発生のメカニズムについては明らかになっていない。ペバシズマブの標的である血管内皮成長因子vascular endothelial growth factor (VEGF)は、創傷治癒の過程のうち肉芽形成が促進される増殖期に生じる血管新生に関与しており、腹腔内の炎症とVEGF阻害に伴う創傷治癒遅延とが相互に影響し合って発生する可能性が指摘されている。潰瘍、腫瘍壊死、憩室の部位では腸壁が薄くなっており、そこに炎症が引き起こされると穿孔しやすくなると考えられている^{3,4)}。また、腹部への放射線照射の既往や癌性腹膜炎、腹腔内膿瘍、腸閉塞、憩室炎を有する症例に消化管穿孔を認めたとの報告がある⁵⁾。国内臨床試験においては、乳癌に対してペバシズマブ投与後の消化管穿孔の発生は認められなかった。しかし、報告は少ないものの、いくつかの報告は存在する^{6,7)}。乳癌では腹膜転移は稀であり、ペバシズマブによる消化管穿孔は極めて稀であると考えられる。消化管穿孔の発生時期は、結腸・直腸癌ではペバシズマブ投与開始後0.4~37.3か月(中央値3.4か月)で、ほとんどの症例が6か月以内であったと報告されている⁸⁾が1年半以上経過したのちに穿孔している症例も存在し⁹⁾、投与早期だけでなく長期的に注意が必要である。今回の症例では、腹膜播種を予想

させる臨床症状や検査所見は、消化管穿孔の発症までは認められておらず、再発後長期(約2年間)にわたり薬物療法が行われており、潜在的に腹膜播種が出現し、ペバシズマブによる消化管穿孔に至った可能性がある。

トリプルネガティブ乳癌は予後不良であり、化学療法単独では良好な治療効果が望めないのが現状である。本症例でも数種類の化学療法を使用していたが、どれも1年以内にレジメンの変更を余儀なくされていた。さらに、本症例は多発性の脳転移を伴っており、ペバシズマブは脳転移に対しても抗腫瘍効果や浮腫の軽減作用が報告されており、BP療法が選ばれた。BP療法を行い、病状は進行あるも緩やかに経過し、病勢のコントロール良好となっていた。しかし、1年経過したところでペバシズマブとの因果関係が否定できない消化管穿孔という深刻な合併症が生じた。ペバシズマブ投与開始から消化管穿孔が起こるまでに期間は約1年間であり、既知報告の中央値の2.1か月と比較し、長かった。また、腹部への放射線照射の既往や癌性腹膜炎、腹腔内膿瘍、腸閉塞、憩室炎を有さず、小腸1か所のみでの播種による穿孔は極めて珍しい。穿孔部位の組織からも乳癌の転移を認めたことから、乳癌が播種した部位の穿孔であることは確かである。これらのことから、腹膜播種が疑われる症例ではペバシズマブを使用する際は消化管穿孔のリスクを十分に考慮すべきである。

結語

今回、ペバシズマブ併用化学療法後に消化管穿孔をきたした再発乳癌の1症例を経験した。乳癌に対するペバシズマブ併用化学療法使用中の消化管穿孔は報告が少なく、発現時期や因果関係ははっきりしないが、腹膜播種を認める症例やペバシズマブ投与期間の長い患者で腹部膨満感や腹痛を主訴に受診した際は消化管穿孔を念頭におく必要がある。

引用文献

- 1) 菅典道, 桑田克也, 三瀬圭一, 児玉宏: Triple

- Negative (ER(-)PgR(-)HER2(-) 転移性乳癌に対する有効レジメンの検討 (原著論文). 癌と化学療法 37: 1259-1264, 2010
- 2) Brufsky AM, Hurvitz S, Perez E, Swamy R, Valero V, O'Neill V, Rugo HS: RIBBON-2: A Randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating the efficacy and safety of bevacizumab in combination with chemotherapy for second-line treatment of human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 29: 4286-4293, 2011
 - 3) Burger RA, Brady MF, Bookman MA, *et al.*: Risk factors for GI adverse events in a phase III randomized trial of bevacizumab in first-line therapy of advanced ovarian cancer: A Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 32: 1210-1217, 2014
 - 4) Hapani S, Chu D, Wu S: Risk of gastrointestinal perforation in patients with cancer treated with bevacizumab: a meta-analysis. *Lancet Oncol* 10, 559-568, 2009
 - 5) M Kozloff, A Cohn, N Christiansen, *et al.*: Safety of bevacizumab (BV) among patients (pts) receiving first-line chemotherapy for metastatic colorectal cancer: Updated results from a large observational study in the U.S. (BRiTE). (abstract) *Gastrointestinal Cancer Symposium* 247, 2006
 - 6) 小松英明, 柏葉匡寛, 石田和茂, 川岸涼子, 松井雄介, 大槻花恵, 若林剛, 上杉憲幸, 川崎朋範, 菅井有 : Bevacizumab により気管支及び消化管穿孔を来した転移性乳癌の2例 : 第12回日本乳癌学会東北地方会28, 2015
 - 7) 川上耕史, 鈴宮淳司 : Bevacizumab 併用化学療法後に消化管穿孔をきたした乳がん・がん性腹膜炎の1例 (原著論文/症例報告) : 腫瘍内科 11: 738-743, 2013
 - 8) Kozloff M, Yood MU, Berlin J, *et al.*: Clinical outcomes associated with Bevacizumab-containing treatment of metastatic colorectal cancer: the BRiTE observational cohort study. *Oncologist* 14: 862-870, 2009
 - 9) 赤井隆司, 遠藤健, 豊島明, 天野隆皓 : 切除不能進行再発大腸癌に対する Bevacizumab 併用化学療法における消化管穿孔危険因子の検討 (原著論文). *日本消化器外科学会雑誌*49: 75-83, 2016

〈Case Report〉

A Case of Metastatic Breast Cancer with Gastrointestinal Perforation during Bevacizumab Combination Chemotherapy

Shiori KAWANO¹⁾, Yuna FUKUMA¹⁾, Emi KISHINO¹⁾, Ryohei OGATA¹⁾,
Wataru SAITO¹⁾, Yusuke OTA¹⁾, Yoshikazu KOIKE¹⁾, Tetsumasa YAMASHITA¹⁾,
Tsunehisa NOMURA¹⁾, Yutaka YAMAMOTO¹⁾, Katsuhiro TANAKA¹⁾,
Junichi KUREBAYASHI¹⁾, Takuya MORIYA²⁾

1) Department of Breast and Thyroid Surgery,

2) Department of Pathology, Kawasaki Medical School

ABSTRACT Combination therapy with bevacizumab and paclitaxel (BP therapy) has been reported to be effective for the treatment of HER2-negative metastatic breast cancer and to significantly prolong progression-free survival. However, there are specific adverse effects induced by bevacizumab that physicians should pay attention to. We report a recent case of metastatic breast cancer with gastrointestinal perforation during bevacizumab therapy. A 72-year-old female patient had metastases into multiple lymph nodes and lungs five years after surgery for primary breast cancer, and was treated with several chemotherapies. The patient received BP therapy as the eighth treatment regimen. Although the therapy led to stable disease for approximately one year, the patient suddenly developed abdominal pain. Emergency laparotomy was performed because computed tomography revealed free air in the peritoneal cavity. A perforated lesion was found in her small intestine. On pathological examination, breast cancer metastasis was noted around the perforated site. There are few reports of gastrointestinal perforation during bevacizumab therapy for patients with metastatic breast cancer. When a patient has peritoneal dissemination, long-term BP therapy and abdominal pain, physicians should keep in mind the possibility of gastrointestinal perforation during BP therapy. (187 words)

(Accepted on April 13, 2019)

Key words : **Breast cancer, Gastrointestinal perforation, Bevacizumab**

Corresponding author
Junichi Kurebayashi
Department of Breast and Thyroid Surgery, Kawasaki
Medical School, 577 Matsushima, Kurashiki, 701-0192,
Japan

Phone : 81 86 462 1111
Fax : 81 86 464 1199
E-mail : kure@med.kawasaki-m.ac.jp