

CASE REPORT

Carboplatin+paclitaxel+bevacizumab 併用化学療法が奏効した AIDS 合併肺多形癌の 1 例

千野 遥¹・平野 聡¹・市川晶博¹・
竹田雄一郎¹・杉山温人¹・小林信之¹

An AIDS Patient with Lung Pleomorphic Carcinoma Treated with Carboplatin, Paclitaxel and Bevacizumab

Haruka Chino¹; Satoshi Hirano¹; Masahiro Ichikawa¹;
Yuichiro Takeda¹; Haruhito Sugiyama¹; Nobuyuki Kobayashi¹

¹Department of Respiratory Medicine, National Center for Global Health and Medicine, Japan.

ABSTRACT — **Background.** Pulmonary pleomorphic carcinoma is a rare tumor with a poor prognosis that is refractory to both chemotherapy and radiotherapy. **Case.** A 52-year-old male HIV carrier was admitted with right back pain and an abnormal chest X-ray. A radiogram revealed a large mass in the right lung field. The patient underwent bronchoscopy; however, the lesion remained undiagnosed. Chest computed tomography showed a 8.6-cm mass extending from the right upper lobe to the lower lobe of the lungs that had invaded the right posterior thoracic wall. A percutaneous CT-guided fine-needle biopsy was performed, which demonstrated pulmonary pleomorphic carcinoma in the specimen. The patient was clinically diagnosed with cT4N0M0 stage IIIA disease. Following initial treatment with highly active antiretroviral therapy (HAART), the patient underwent 4 courses of carboplatin (CBDCA AUC 5), paclitaxel (PTX 200 mg/m²) and bevacizumab (Bev 15 mg/kg) combination therapy, thus demonstrating a partial response (reduction ratio: 50.5%). Subsequently, he was administered radiation therapy (60 Gy/30 Fr). He is currently being followed for 12 months after diagnosis. **Conclusion.** We herein report a case of pulmonary pleomorphic carcinoma and AIDS that was successfully treated with CBDCA, PTX and Bev combination therapy. This combination regimen is a safe and effective therapeutic option for treating pulmonary pleomorphic carcinoma associated with AIDS.

(JLCC. 2013;53:121-126)

KEY WORDS — Pleomorphic carcinoma, Chemotherapy, VEGF, AIDS, HIV

Reprints: Haruka Chino, Department of Respiratory Medicine, National Center for Global Health and Medicine, 1-21-1 Toyama, Shinjuku-ku, Tokyo 162-8655, Japan (e-mail: hchino-tyk@umin.ac.jp).

Received December 28, 2012; accepted March 25, 2013.

要旨 — **背景.** 肺多形癌は化学療法・放射線療法に対する感受性が乏しく、予後不良とされている。**症例.** 52歳男性、HIV感染症、右背部痛を主訴に来院した。2011年9月胸部X線写真にて右上肺野～中肺野に腫瘤影を指摘され、他院にて気管支鏡検査を施行するも診断に至らなかった。2012年1月に当科を受診した。胸部CTで右上葉に径8.6 cm大の腫瘤影を認め、CTガイド下生検を施行し、肺多形癌 cT4N0M0 stage IIIA の診断となった。2月より抗 HIV 薬併用療法 (HAART) を開始し

た後、carboplatin (CBDCA) + paclitaxel (PTX) + bevacizumab (Bev) 療法を4コース施行した。終了時の縮小率は50.5%と、腫瘍の著明な縮小を認めた。その後、残存病変に対して放射線療法 (60 Gy/30 Fr) を施行した。診断から12か月が経過しており、現在も外来通院中である。**結語.** AIDSを合併した原発性肺多形癌に対して、CBDCA + PTX + Bev 併用化学療法は有効かつ安全な治療法である可能性が示唆された。

索引用語 — 肺多形癌、化学療法、VEGF、後天性免疫

¹国立国際医療研究センター病院呼吸器内科。

別刷請求先：千野 遥，国立国際医療研究センター病院呼吸器内科，〒162-8655 東京都新宿区戸山1-21-1 (e-mail: hchino-tyk@

umin.ac.jp)。

受付日：2012年12月28日，採択日：2013年3月25日。

不全症候群 (AIDS), HIV 感染症

緒言

HIV 感染症では肺癌の発生頻度は 3~4 倍に増加すると言われている。原発性肺多形癌は肺腫瘍全体の 0.1~0.3% とまれな疾患である。また、一般に化学療法、放射線療法に対する感受性は低いとされており、早期に血行性転移を来しやすい特徴をもつことから、予後不良とされる。

今回、我々は AIDS に合併した肺多形癌に対して、carboplatin (CBDCA) + paclitaxel (PTX) + bevacizumab (Bev) による化学療法で腫瘍の縮小が得られた症例を経験したので、報告する。

症例

症例：52 歳 男性。

主訴：右背部痛、微熱。

既往歴：41 歳時：胃癌、幽門側胃切除術。48 歳時：HIV 感染症の診断、治療介入なし。49 歳時：右自然気胸。

家族歴：姉、胃癌。母、原発不明癌。

生活歴：同性愛者。

喫煙歴：20 本/日。20~52 歳 (Smoking Index = 640)。

現病歴：2011 年 9 月中旬からの右背部痛・側腹部痛を主訴に 10 月に近医を受診し、右上肺野に 6.8×4.6 cm の腫瘍、右中肺野に 8.4×5.2 cm の腫瘍を指摘された。12 月に他院を紹介受診し、胸部 CT にて右肺尖背側に 7.8×4.0 cm の腫瘍を認め、FDG-PET CT では同部位に SUV

max 23.65 の集積を認めた。腫瘍は肋骨浸潤を認めた。2012 年 1 月に気管支鏡検査を施行し、EBUS-GS で TBLB を施行するも確定診断には至らなかった。1 月下旬当科紹介受診となった。

現症：身長 171 cm, 体重 62.5 kg, performance status (PS) : 1, Hugh-Jones : 1. 血圧 121/69 mmHg, 脈拍 82 回/分 整, 体温 37.4℃, 呼吸回数 18 回/分, 酸素飽和度 96% (室内気), 意識清明, 表在リンパ節触知せず, 呼吸音異常なし。

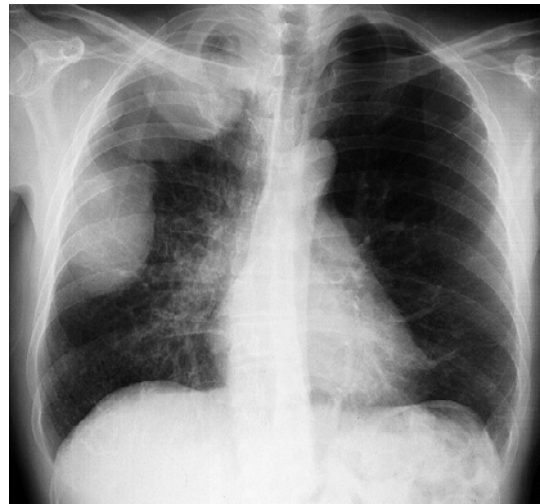


Figure 1. Chest radiography showing 2 tumor masses in the right upper and middle lung fields.

Table 1. Laboratory Findings on Admission

Hematology		Biochemistry		Tumor markers	
WBC	11130/μl	TP	8.0 g/dl	NSE	13.2 ng/ml
Neutro	60.7%	Alb	3.3 g/dl	CA19-9	227.5 U/ml
Lymph	29.7%	T-bil	0.4 mg/dl	CYFRA	2.0 ng/ml
Mono	7.6%	AST	19 IU/l	Pro-GRP	22.4 pg/ml
Eosino	1.6%	ALT	17 IU/l	CEA	4.8 ng/ml
Baso	0.4%	LDH	203 IU/l	KL-6	626 U/ml
CD4 (+) Lymph	585/μl	ALP	238 IU/l	sIL-2R	1246 U/ml
CD8 (+) Lymph	2251/μl	γ-GTP	18 U/l	HIV-RNA	5.0×10 ⁴ copies/ml
CD4 (+)/CD8 (+)	0.3	CK	66 U/l		
RBC	4.64×10 ⁶ /μl	BUN	23.1 mg/dl	<u>Arterial blood gas</u>	
Hb	13.3 g/dl	Cr	0.69 mg/dl	(room air)	
Ht	40.1%	Na	137 mEq/l	pH	7.416
Plt	30.5×10 ⁴ /μl	K	4.4 mEq/l	PCO ₂	39.7 torr
		Cl	99 mEq/l	PO ₂	97.1 torr
ESR	95 mm/hr	Ca	9.1 mg/dl	HCO ₃ ⁻	25.5 mmol/l
		CRP	5.52 mg/dl	BE	1.6 mmol/l

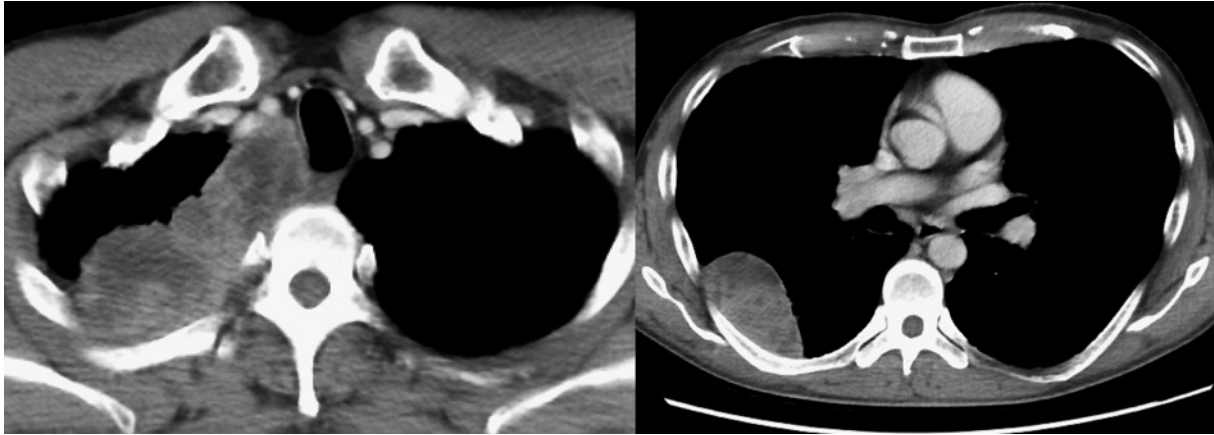


Figure 2. Chest CT demonstrating a tumor in the upper lobe of the right lung.

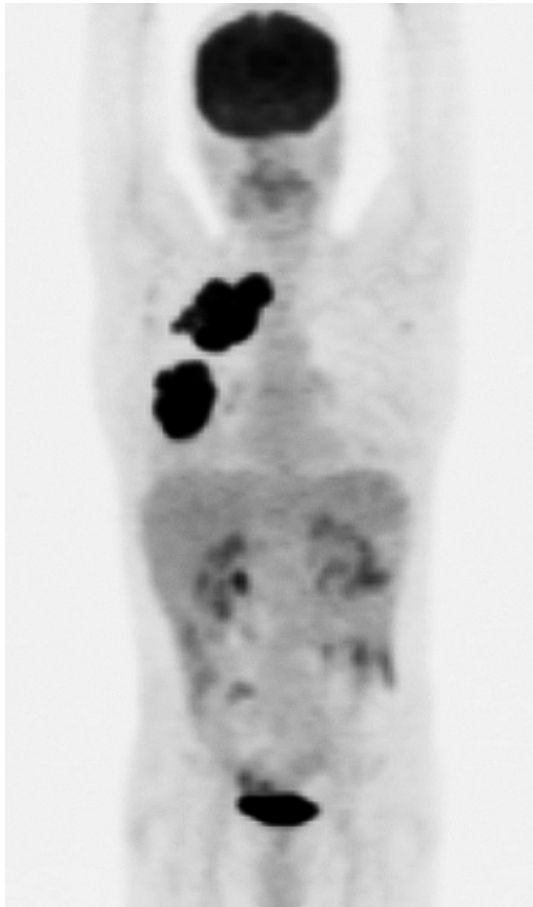


Figure 3. FDG-PET showing abnormal accumulation in the mass.

検査所見 (Table 1) : 血液一般生化学検査では, WBC 11300/ μ l, ESR 95 mm/h, CRP 5.52 mg/dl と, 炎症反応の上昇を認めた. HIV-RNA titer は 5.0×10^4 copies/ml, CD4 は 585/ μ l であった.

胸部 X 線検査所見 (Figure 1) : 右上肺野に 7 cm 大, 中肺野に 9 cm 大の腫瘤影が認められた.

胸部 CT 検査所見 (Figure 2) : 右肺上葉～下葉背側に 8.6 \times 5 cm 大の内部不均一の分葉状の腫瘤があり, 右背側で胸壁浸潤を伴っていた. 肺門, 縦隔リンパ節の有意な腫大を認めなかった.

FDG-PET 所見 (Figure 3) : 右肺尖背側～右下葉に腫瘤影を認め, SUV max 23.65 の集積を認めた.

臨床経過 : 右上葉～下葉に広がる巨大腫瘤であり, 肺癌, 悪性リンパ腫, 真菌感染症の可能性を考え, 当科受診 2 日後に CT ガイド下経皮生検を施行した. 病理組織診断では, hematoxylin-eosin (H-E) 染色強拡大において, 核異型の高度な紡錘細胞の広がり率が 90%, 扁平上皮癌様の部分が 5% 以下, また巨細胞を少数認めた. 免疫染色では, AE1/AE3 (+), CAM5.2 (+) と上皮系マーカー陽性, vimentin (+) と間葉系マーカー陽性であった. 以上の結果より多形癌の診断とした (Figure 4). 明らかな遠隔転移を認めず, 肺多形癌 cT4 (椎体浸潤) N0M0 stage IIIA の診断となった. raltegravir (RAL) + lamivudine/abacavir (3TC/ABC) で HAART を開始し, 1 週間後より CBDCA (AUC 6) + PTX (200 mg/m²) + Bev (15 mg/kg) を開始した. 4 コース終了後の RECIST による腫瘍縮小率は, 50.5% の PR であった.

経過中の有害事象は grade 3 の好中球減少, grade 1 の便秘, grade 1 の末梢神経障害があったが, 適宜対症療法にて対応した. 5 月より残存病変に対して胸部放射線照射 60 Gy/30 Fr を追加し, 照射後の RECIST による腫瘍縮小率は, -6% の SD であった (Figure 5). 診断から 12 か月が経過した現在, 外来にて経過観察中である.

考 察

肺多形癌は 1999 年 WHO 分類で新たなカテゴリーに

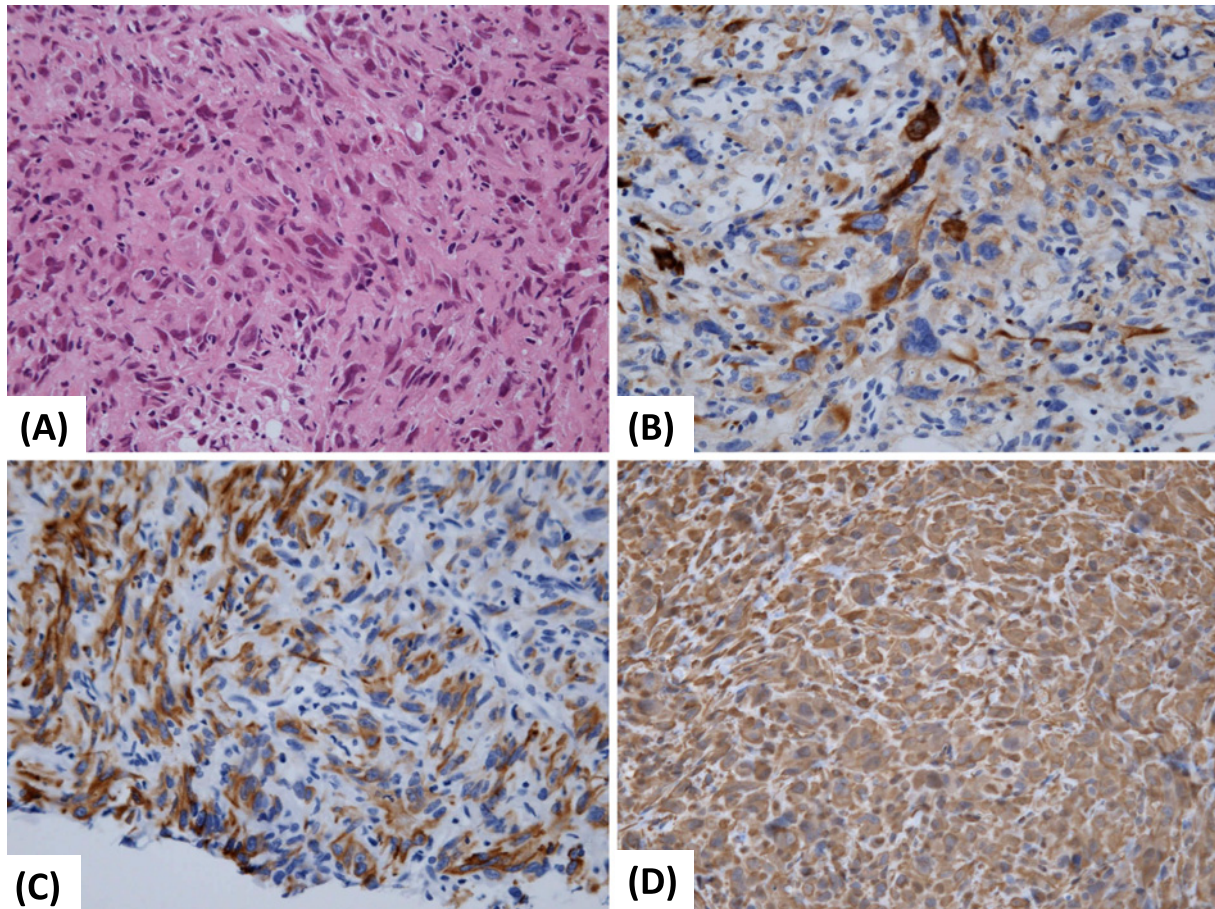


Figure 4. The specimen exhibited proliferation of spindle cells (A). Immunohistochemical staining of a CT-guided fine-needle biopsy section. The tumor cells were positive for CAM5.2 (B), AE1/AE3 (C) and vimentin (D).

分類された腫瘍であり、¹ 第7版肺癌取扱い規約によると、低分化な非小細胞肺癌であり、紡錘細胞あるいは巨細胞を含む扁平上皮癌、腺癌、大細胞癌、あるいは紡錘細胞と巨細胞からなる腫瘍、と定義されている。Fishbackらの報告¹によると、78例の肺多形癌の検討において、紡錘細胞を含むものが38.5%、紡錘細胞と巨細胞を含むものが38.5%、巨細胞を含むものが23.0%であった。紡錘細胞を含む組織型において、併存する腫瘍型は多い順に巨細胞癌、腺癌、大細胞癌、扁平上皮癌であった。Rossiらの75例をまとめた報告²では、平均年齢は65歳であり、約9~10倍男性で多く、92%が喫煙者であった。主な症状は、咳嗽、血痰、呼吸困難感、胸痛・背部痛であった。また、Kimらの30例の報告³では早期での好発部位は上葉で、腫瘍径が腺癌、扁平上皮癌と比較して大きいのが特徴であり、長径の平均値は63mmであった。末梢病変が多く、気管支鏡検査によるTBLBでの確定診断は困難とされている。造影効果は周囲の筋組織と同等レベルで、内部は不均一であり、約半数で中心部に低吸収域を伴っている。縦隔、胸壁などの局所浸潤を伴

う例が56%に認められた。

肺多形癌の治療では、外科治療、化学療法、放射線治療などが集学的に行われることが多い。外科治療では術後早期に血行性転移で再発することが多く、適応については慎重に考える必要がある。化学療法が重要な役割を担うと考えられているが、有効であった報告例は少ないのが現実である。内科治療のみでの生存期間は3か月程度であったとの報告もある。⁴

肺多形癌は非扁平上皮非小細胞癌として治療されることが多いが、化学療法の選択には議論が残る。川野ら⁵による4例での手術検体を用いた抗癌剤感受性試験の検討では、各薬剤の制御率の平均値がPTX 66.9%、docetaxel 62.6%、CBDCA 19.1%、cisplatin 58.2%、irinotecan 34.3%、gemcitabine 12.5%で、cut-off値を超えた陽性症例はPTX 75.0%、docetaxel 100%、CBDCA 25.0%、cisplatin 100%、irinotecan 50.0%、gemcitabine 0%であった。この結果から、タキサン系抗癌剤が有効である可能性が示唆された。

また、肺多形癌の組織中ではVEGFが上昇していると

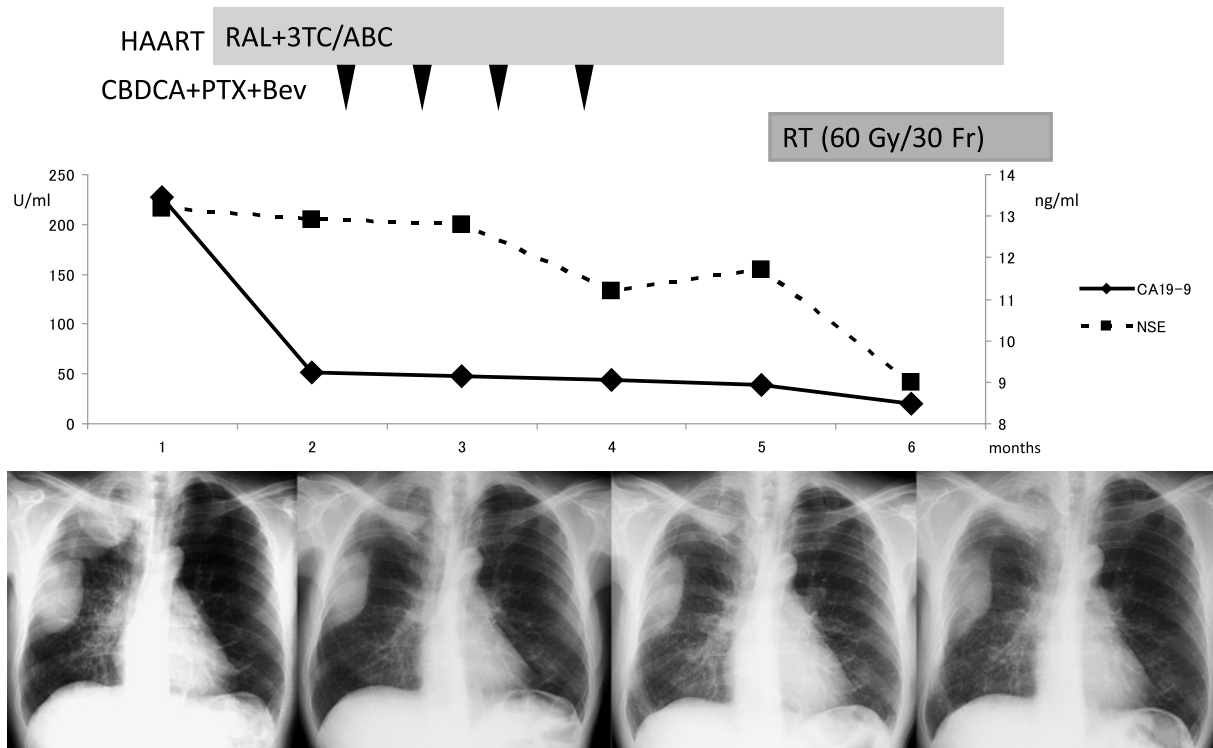


Figure 5. The patient's clinical course.

されている。VEGF 発現は様々な癌における予後因子として重要な素因と考えられている。⁶ その理由として、血管形成が腫瘍の成長に不可欠であり、豊富な栄養や酸素の供給が腫瘍の悪性度を反映していることが挙げられる。血管形成は ^{18}F -FDG の取り込みを増加させ、 ^{18}F -FDG 取り込みは有意に VEGF の発現と相関があるとされている。Kaira らの報告によると、肺多形癌において ^{18}F -FDG 取り込みが $\text{SUV max} \leq 19.3$ の群と比較すると、 $\text{SUV max} > 19.3$ の群では免疫染色における VEGF 陽性の平均スコアと微小血管の数は有意に高かった。⁶ 本症例における PET 検査の結果でも SUV max は 23.65 と非常に高値であり、VEGF の発現量の増加を反映している可能性が考えられた。これにより Bev の著明な効果もたらされた可能性が示唆された。実際には、組織中の VEGF は Bev の治療予測因子とならないとされてきたが、胃癌において Bev が奏効した症例で組織中の VEGF 濃度は有意に高かった。⁷

また、タキサン製剤における血管新生抑制効果も最近注目を浴びており、PTX においては腫瘍細胞だけでなく血管内皮細胞の増殖を阻害する可能性が示唆されている。実際に、PTX が低濃度でウシ大動脈血管内皮細胞の増殖および管腔形成能を阻害し、VEGF や bFGF と拮抗したという報告もされている。⁸

肺癌は non-AIDS-defining cancers であるが、HAART

の出現とともに non-AIDS-defining cancers の割合は 1% 未満から 13% へと増加し、肺癌はその 5% を占めている。HIV 感染者では、肺癌の発症頻度が非感染者と比較して 3~4 倍上昇するとされている。HIV 感染者では喫煙率が高いことが、肺癌の発生頻度の高さに寄与している可能性が考えられているが、喫煙について補正した Grulich のメタ解析でも肺癌発症の相対危険度は 2.72 と高く、未だ完全には解明されていない。

HIV 感染による IL-1, TNF, $\text{IFN-}\gamma$ などの複数の炎症性サイトカインの活性化と喫煙との関連、HIV そのものの関与、HIV 感染症患者での遺伝子の不安定性の頻度が高いこと⁹ などが、関係していると考えられる。組織型による差異は明らかではない。予後良好な因子としては、ART 治療、 $\text{PS} \leq 1$, stage I~II とされている。一方、 CD4 値、ウイルス量と予後との相関は指摘されていない。¹⁰

HIV 感染者の肺癌は、喫煙者が多いこと、若年で発症することにより、発見時には進行している例が多いことなどから予後不良とされている。宿主の細胞性免疫の低下と癌の進行との関係は「癌細胞表面の抗原を認識し、癌細胞のクローンの発現を抑えるのに、免疫システムが重要な役割を担っている」と Burnet が提唱したことから始まった。Frisch らの報告では、¹¹ Hodgkin リンパ腫や口唇癌、精巣セミノーマでは AIDS 発症前後での相対リスクの増加を認め、免疫不全との関連が示唆された一

方で、肺癌に関しては HIV/AIDS 患者での喫煙の関与が示唆されたのみであった。Grulich らの骨髄移植患者と HIV/AIDS 患者を比較したメタ解析では、¹² 肺癌は両群で罹患率が高いことから、やはり免疫不全は肺癌発症に寄与している可能性が示唆された。HAART 導入後の疫学研究では、HIV 感染者と非感染者の間で生存期間に有意差はなかった。¹³ HIV 合併肺癌は、診断時は 75~90% が stage III/IV の局所進行性か転移性肺癌であり、生存期間中央値は HAART 以前では 3 か月程度であり、HAART 導入後も中央値 4 か月程度と予後不良な癌である。

HIV 感染者における化学療法施行時の注意としては、HIV 感染者では非感染者と比較して造血機能が劣るとされており、¹⁴ 骨髄抑制が発症しやすいと考えられる。また、抗腫瘍化学療法を行うことで免疫の低下が起これ、化学療法施行中により感染症を発症しやすくなる。積極的な日和見感染症予防、感染症発症時の迅速な対応が求められる。

化学療法開始前に HAART を導入することが望ましく、その際に選択される抗 HIV 薬としては、副作用が抗癌剤と重複しないこと、食事の影響がないこと、薬物相互採用が少ないこと、が条件となってくる。今回用いた RAL や 3TC/ABC は薬物相互作用も少なく、食事の影響も受けにくい。また、CBDCA、PTX、Bev が今回併用した 3TC/ABC、RAL の血中濃度に与える影響はない。¹⁵ 実際に出現した有害事象はいずれも許容範囲内であり、治療を安全に施行することができた。

結 論

一般に予後不良と言われている肺多形癌に対して、CBDCA+PTX+Bev 併用化学療法により腫瘍の縮小を認めた 1 例を経験したので報告した。

AIDS 合併例に対しても、HAART と併用下に安全に施行可能であった。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

謝辞：本症例の診断に御協力いただきました病理検査室の望月眞先生、中村ハルミ先生に深謝いたします。

本論文の要旨は第 165 回日本肺癌学会関東支部会で発表した。

REFERENCES

1. Fishback NF, Travis WD, Moran CA, Guinee DG Jr, McCarthy WF, Koss MN. Pleomorphic (spindle/giant cell) carcinoma of the lung. A clinicopathologic correla-

- tion of 78 cases. *Cancer*. 1994;73:2936-2945.
2. Rossi G, Cavazza A, Sturm N, Migaldi M, Facciolongo N, Lingo L, et al. Pulmonary carcinomas with pleomorphic, sarcomatoid, or sarcomatous elements: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 75 cases. *Am J Surg Pathol*. 2003;27:311-324.
3. Kim TS, Han J, Lee KS, Jeong YJ, Kwak SH, Byun HS, et al. CT findings of surgically resected pleomorphic carcinoma of the lung in 30 patients. *AJR Am J Roentgenol*. 2005;185:120-125.
4. Chang YL, Lee YC, Shih JY, Wu CT. Pulmonary pleomorphic (spindle) cell carcinoma: peculiar clinicopathologic manifestations different from ordinary non-small cell carcinoma. *Lung Cancer*. 2001;34:91-97.
5. 川野亮二, 日野春秋, 星野竜広, 田川公平, 横田俊也, 池田晋悟, 他. 肺多形癌切除 7 例の臨床病理学的検討と抗癌剤感受性試験の結果について. *肺癌*. 2008;48:106-111.
6. Kaira K, Endo M, Abe M, Nakagawa K, Ohde Y, Okumura T, et al. Biologic correlates of ¹⁸F-FDG uptake on PET in pulmonary pleomorphic carcinoma. *Lung Cancer*. 2011;71:144-150.
7. Yamashita-Kashima Y, Fujimoto-Ouchi K, Yorozu K, Kurasawa M, Yanagisawa M, Yasuno H, et al. Biomarkers for antitumor activity of bevacizumab in gastric cancer models. *BMC Cancer*. 2012;12:37.
8. 植田政嗣. 特集, 卵巣癌薬物療法の新展開. 2. 抗癌剤投与法の工夫. 2) Paclitaxel の少量持続投与. *産科と婦人科*. 2006;73:568-575.
9. Wistuba II, Behrens C, Gazdar AF. Pathogenesis of non-AIDS-defining cancers: a review. *AIDS Patient Care STDS*. 1999;13:415-426.
10. Lavolé A, Chouaid C, Baudrin L, Wislez M, Raguin G, Pialoux G, et al. Effect of highly active antiretroviral therapy on survival of HIV infected patients with non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2009;65:345-350.
11. Frisch M, Biggar RJ, Engels EA, Goedert JJ, AIDS-Cancer Match Registry Study Group. Association of cancer with AIDS-related immunosuppression in adults. *JAMA*. 2001;285:1736-1745.
12. Grulich AE, van Leeuwen MT, Falster MO, Vajdic CM. Incidence of cancers in people with HIV/AIDS compared with immunosuppressed transplant recipients: a meta-analysis. *Lancet*. 2007;370:59-67.
13. Rengan R, Mitra N, Liao K, Armstrong K, Vachani A. Effect of HIV on survival in patients with non-small-cell lung cancer in the era of highly active antiretroviral therapy: a population-based study. *Lancet Oncol*. 2012;13:1203-1209.
14. Moses AV, Williams S, Heneveld ML, Strussenberg J, Rarick M, Loveless M, et al. Human immunodeficiency virus infection of bone marrow endothelium reduces induction of stromal hematopoietic growth factors. *Blood*. 1996;87:919-925.
15. Makinson A, Pujol JL, Le Moing V, Peyriere H, Reynes J. Interactions between cytotoxic chemotherapy and antiretroviral treatment in human immunodeficiency virus-infected patients with lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2010;5:562-571.