

CASE REPORT

ベバシズマブ併用化学療法中に膿気胸となった肺腺癌の1症例

河野朋哉<sup>1</sup>・宮田 亮<sup>1</sup>・高木順平<sup>2</sup>・  
花谷 崇<sup>2</sup>・田久保康隆<sup>1</sup>・野口哲男<sup>2</sup>

Development of Pyopneumothorax During Bevacizumab-containing  
Chemotherapy in a Patient with Lung Adenocarcinoma

Tomoya Kono<sup>1</sup>; Ryo Miyata<sup>1</sup>; Junpei Takagi<sup>2</sup>;  
Takashi Hanatani<sup>2</sup>; Yasutaka Takubo<sup>1</sup>; Tetsuo Noguchi<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Division of Thoracic Surgery, <sup>2</sup>Division of Respiratory Disease, Nagahama City Hospital, Japan.

**ABSTRACT** — **Background.** Bevacizumab-containing chemotherapy is widely used in current lung cancer treatment. **Case.** A 63-year-old male was admitted to the hospital with chief complaints of a cough and weight loss. Chest computed tomography (CT) showed a tumor (50 mm in diameter) in the lower lobe of the right lung. A bronchoscopic biopsy revealed adenocarcinoma of the lungs. A whole-body examination demonstrated metastasis to the liver and pelvis; therefore, a diagnosis of stage IV adenocarcinoma (cT2bN3M1b) was made. Chemotherapy with carboplatin, paclitaxel and bevacizumab was initiated; however, a right pyopneumothorax developed on day 15 of the regimen. Although we promptly performed continuous chest drainage, the patient's condition did not improve. A chest CT scan showed that the pyopneumothorax had occurred due to the rupture of the tumor. Hence, we performed right lower lobectomy along with thoracotomy. After the surgery, a bronchial stump fistula developed, and omentoplasty was subsequently performed. We continued with the same chemotherapy regimen; however, the patient developed carcinomatous meningitis and died one year after the first medical examination. **Conclusions.** The use of bevacizumab-containing chemotherapy may lead to pneumothorax or pyothorax because bevacizumab causes extensive tumor necrosis. Intractable pneumothorax or pyothorax should be diagnosed using CT. If necessary, surgery should thus be performed as soon as possible.

(JJLC. 2013;53:336-340)

**KEY WORDS** — Lung cancer, Chemotherapy, Pyopneumothorax, Bevacizumab, Salvage operation

Reprints: Tomoya Kono, Division of Thoracic Surgery, Nagahama City Hospital, 313 Oh-inui-cho, Nagahama City, Shiga 526-8580, Japan.

Received October 18, 2012; accepted July 22, 2013.

**要旨** — **背景.** ベバシズマブ併用化学療法は、肺癌領域でも急速に広まっている。**症例.** 63歳男性。咳嗽、体重減少を主訴に近医を受診したところ、胸部CTにて右肺下葉に直径50mmの腫瘍影を認めた。気管支鏡検査にて腺癌と診断された。全身精査で肝臓、骨盤骨への転移を認め、cT2bN3M1b stage IVと診断された。カルボプラチン、パクリタキセル、ベバシズマブによる化学療法を開始したところ、day 15に右膿気胸を発症した。胸腔ドレナージを行うが、改善せず。胸部CTにて腫瘍の破裂による難治性の膿気胸と診断されたため、救済目的に開胸に

よる右下葉切除を行った。その後気管支断端瘻を併発し、大網充填術を必要とした。化学療法を続けたが、発見から1年後に癌性髄膜炎となり死亡した。**結論.** ベバシズマブ併用化学療法は、腫瘍を広範囲に壊死させ、気胸・膿胸の原因となる可能性がある。難治性の気胸・膿胸は胸部CTによる診断を行い、必要であれば、早期の外科的処置にうつるべきである。

**索引用語** — 肺癌, 化学療法, 膿気胸, ベバシズマブ, 救済手術

市立長浜病院<sup>1</sup>呼吸器外科, <sup>2</sup>呼吸器内科.  
別刷請求先: 河野朋哉, 市立長浜病院呼吸器外科, 〒526-8580

滋賀県長浜市大戌亥町 313.  
受付日: 2012年10月18日, 採択日: 2013年7月22日.

## はじめに

ベバシズマブ（アバスタチン®）は、血管内皮細胞増殖因子（vascular endothelial growth factor：VEGF）に対するモノクローナル抗体である。大腸癌、扁平上皮癌を除く非小細胞肺癌、乳癌に対し、従来の抗癌剤に上乘せする形で使用されている。

今回、IV期肺腺癌の患者にベバシズマブ併用の化学療法を施行したところ、腫瘍が破裂し、難治性の気胸となった。その後、膿胸化したため、救済手術として肺葉切除、および続発した膿胸に対して有茎性大網充填術を施行した症例を経験したので、報告する。

## 症例

症例：63歳，男性。

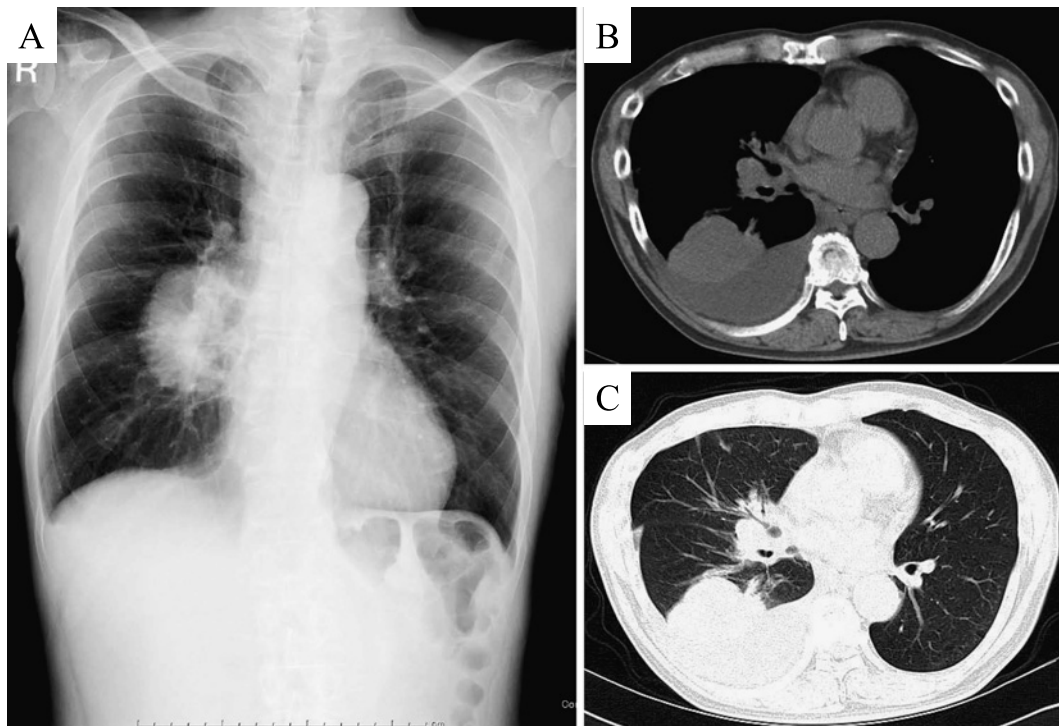
主訴：咳嗽，体重減少。

既往歴：腹部大動脈瘤，胃潰瘍。

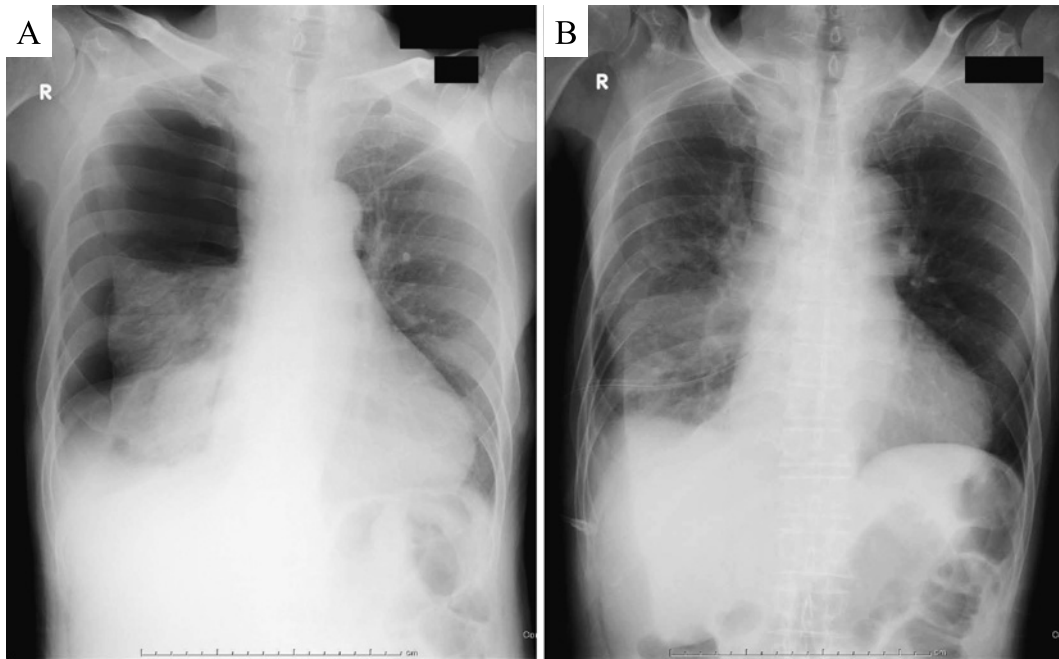
現病歴：2011年2月頃よりの嗽咳，体重減少を主訴に，近医より当院を紹介された。胸部X線写真にて，右肺門部に重なる腫瘍影を認めた（Figure 1A）。胸部CTにて右肺下葉に直径50mmの腫瘍影を認め，縦隔のリンパ節は対側まで腫大していた（Figure 1B, 1C）。気管支鏡下生検にて肺腺癌と診断された。全身精査にて肝臓へ

の転移および骨盤骨への転移を認め，cT2bN3M1b stage IVBの肺腺癌と診断した。

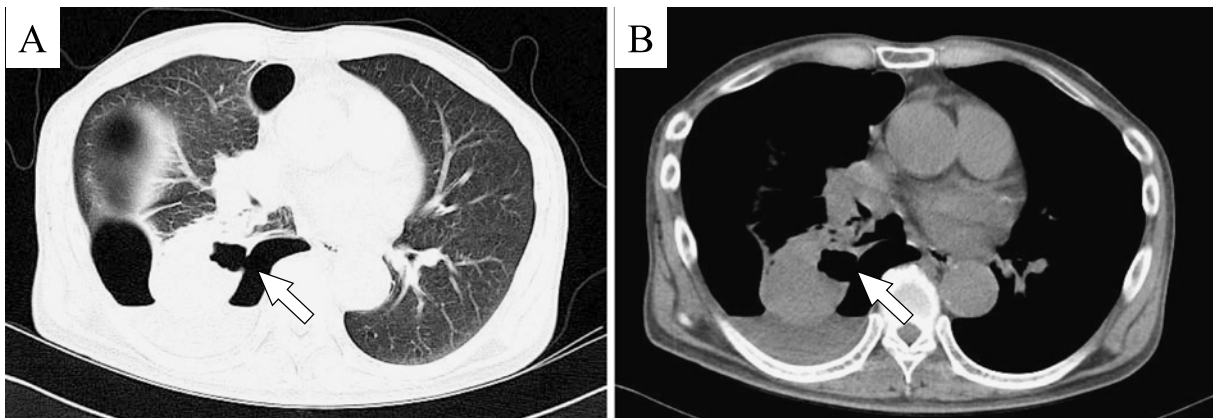
入院後経過：2011年3月初旬より，カルボプラチン（AUC 5，day 1）+パクリタキセル（60 mg/m<sup>2</sup>，day 1，8，15）+ベバシズマブ（15 mg/m<sup>2</sup>，day 1）の併用化学療法を開始した。day 8の化学療法を施行後，右胸痛および呼吸困難を訴えたため，胸部X線写真を撮影したところ，右気胸を認めた（Figure 2A）。直ちに胸腔ドレーンを挿入し，ドレナージを行ったところ（Figure 2B），肺は膨張し，気漏も1日で消失したため，3日目（day 11）にドレーンを抜去した。その後day 15の化学療法を行ったところ，再度同様の症状が出現した。胸部CTを撮影したところ，右肺の腫瘍は壊死しており，腫瘍表面に直径8mmの陥凹を確認した（Figure 3）。胸腔ドレーンを挿入したところ，気漏と混濁した胸水を認め，この胸水の培養から *Moraxella catarrhalis* を（3+）認めた。白血球とC反応性蛋白（C-reactive protein：CRP）は2度目の気胸の前に高値を示したが，その後低下した（Figure 4）。持続吸引を行っていたが，気漏は止まらず，白血球，CRPは一定の値で経過したものの，排液は次第に膿性となってきた。腫瘍の壊死による膿気胸と診断し，救済目的に手術を行うこととした。腫瘍を含む肺部分切除術や，瘻孔のみの閉鎖術は困難であると考えたため，2011年4



**Figure 1.** Images obtained on admission. **A)** A chest X-ray image showing a massive tumor in the hilum of the right lung. **B) C)** A chest CT scan showing a tumor measuring 50 mm in diameter in the lower lobe of the right lung.



**Figure 2.** A) Chest X-ray image obtained at the onset of pneumothorax. B) Chest X-ray image obtained after drainage.



**Figure 3.** Chest CT scans obtained after the onset of pyopneumothorax. The tumor had ruptured, and the pleura had a large deficit (arrows).

月上旬、開胸にて右肺下葉切除を施行した。

手術所見：前方腋窩切開にて、右第5肋間にて開胸した。胸腔内は全体に薄くフィブリンの膜で覆われていた。腫瘍の表面には、壊死による直径10 mm程度の陥凹を認めた。右肺下葉切除を行い、リンパ節の郭清は行わなかった。胸腔内のフィブリン塊は可能な限り除去し、胸腔内は5 lの生理食塩水で洗浄の上、手術を終了した。

術後経過：術後のドレーン排液は淡血性で、混濁は認めなかった。気漏も認めなかったため、第3病日にはドレーンを抜去した。その後リハビリテーションを行っていたが、第20病日に突然の暗赤色で臭気のある漿液性の

液体を大量に喀出し、その後のX線、CTにて胸腔内に気体を含む液体の貯留を認めた。気管支鏡検査を行ったところ、右下葉気管支の断端から暗赤色の液体が気管内に大量に流入していた。気管支断端瘻と診断し、直ちに胸腔ドレナージを施行、第23病日に気管支断端瘻閉鎖および大網充填術を施行した。

大網充填術後経過：その後断端瘻には問題がなかったが、膿性の排液が続くため約2ヶ月にわたりドレナージを施行した。次第に排液は清浄化してきたため、ドレーンを抜去した。破裂した肺腫瘍を除去したことと、経過中に撮ったCTで肝臓の転移巣が著明に縮小していたこ

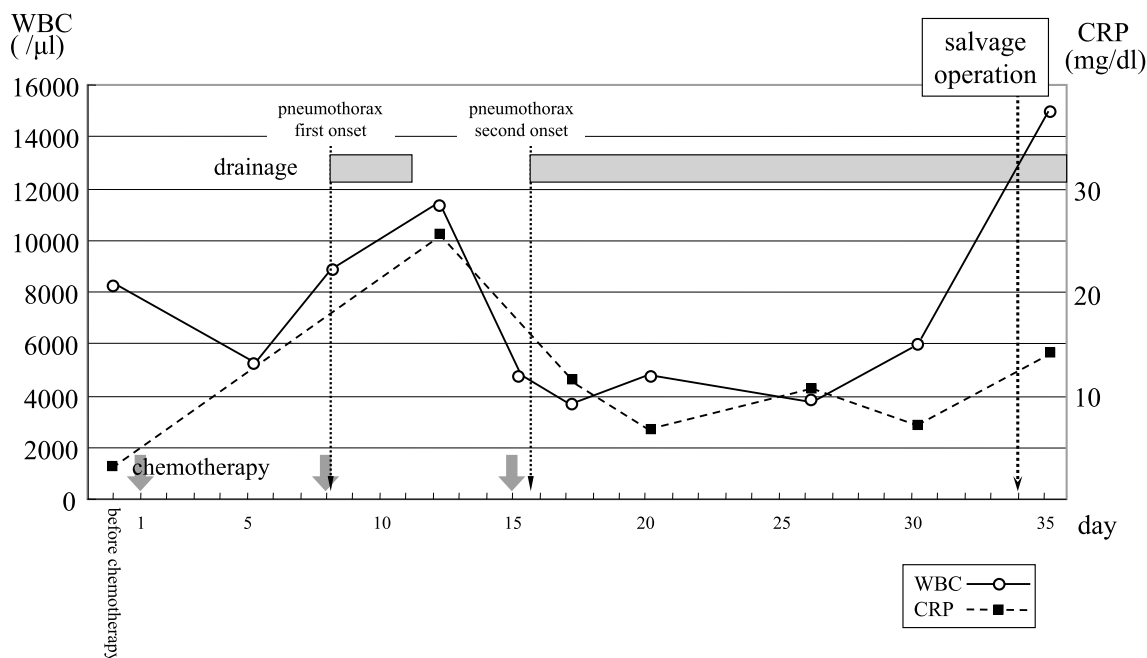


Figure 4. Clinical course and changes in the C-reactive protein (CRP) level and white blood cell (WBC) count.

とより、1ヶ月の期間において、再度術前と同じく、カルボプラチン+パクリタキセル+ベバシズマブの併用化学療法を再開した。4コース施行し、効果判定は部分奏効であった。同年11月、膿胸が再燃したため、化学療法は中断してドレナージ・洗浄を行ったところ、膿胸は沈静化した。化学療法は一時中断し、外来にて経過観察を行っていた。2012年初頭からふらつき、頭痛を訴え、頭部MRIを撮影したところ、多発脳転移を認めた。全脳照射を開始したが、同年1月末に意識レベル低下により救急搬送された。腰椎穿刺を行ったところ、髄液から腺癌細胞を認め、癌性髄膜炎と診断。メトトレキサートとシタラビンの髄腔内投与を行ったが、症状は改善せず、同年3月初旬に死亡した。

## 考 察

ベバシズマブはVEGF-Aに対するヒト化モノクローナル抗体であり、VEGF-Aと特異的に結合することにより、その受容体であるvascular endothelial growth factor receptor (VEGFR)-1およびVEGFR-2との結合を阻害する。VEGFシグナル伝達を阻害し、腫瘍内の微小血管の退縮、新たな腫瘍血管の新生を抑制することにより、抗腫瘍効果を示す。<sup>1,2</sup> さらに、腫瘍内の血管網を正常化させ、化学療法剤のデリバリーを改善する可能性が示唆されている。<sup>3</sup>

ベバシズマブの副作用として、高血圧、蛋白尿、創傷治癒の遅延、動脈血栓症、出血および消化管穿孔があげ

られる。消化管穿孔は、発生率1~2%以下の稀な合併症であるが、<sup>4</sup> 発生すれば致命的な経過をたどることが多い。<sup>5</sup> その原因については不明であるが、大腸癌における後ろ向き研究では、腫瘍の壊死、胃潰瘍、憩室炎、腸閉塞、化学療法に起因した腸炎に関連があるものと考えられている。<sup>6</sup> 肺癌におけるベバシズマブの副作用として、致命的なものは咯血である。<sup>7</sup> その他、機序は不明であるものの、気胸の報告も散見される。<sup>8-10</sup>

ベバシズマブによるドラッグデリバリーの改善は、抗癌剤の効果を増強すると思われるが、同時に急激な抗癌剤の作用は腫瘍を広範囲に壊死させる。それによる腫瘍の破裂、気胸、膿胸化は今後増加するのではないかと考える。気胸が発生した場合でも、胸腔ドレナージなどの処置で対処可能であれば良いが、<sup>10</sup> 難治性の気胸となった場合は、速やかに外科的治療にうつる方が好ましい。

今回の症例では、腫瘍の破裂から手術まで時間がかかったため、胸腔内の感染が進行していたと思われる。そのため断端瘻が発生し、胸腔内への大網充填術が必要となった。膿胸は一旦沈静化した。その後半年を経て再燃し、再度のドレナージ、洗浄が必要となった。このように慢性化した膿胸はその後の化学療法の施行を妨げる可能性がある。そこで抗癌剤使用中の急性の膿気胸については、CT(できればhigh-resolution CTまたは造影CT)にて胸膜の破断状態の評価を行い、ドレーンからの情報と総合した上で、内科的治療で改善が見込めないと思われる場合は、感染が広がる前に早期の救済手術を行

うことが望ましいと考えられた。また感染が疑われるならば、手術の際に肋間筋肉弁などによる気管支断端の被覆<sup>11</sup>も考慮した方がよい。

腸管穿孔後の症例において、アメリカ食品医薬品局 (Food and Drug Administration : FDA) は、ベバシズマブの再投与を行わないように勧告している。しかし、腫瘍本体の壊死による穿孔の場合、薬剤の強い効果によるものと考え、手術で病変がコントロールできた場合、再投与を勧める意見もある。<sup>12</sup> 本症例においては、破裂した肺腫瘍は切除したこと、および肝臓の転移巣の著明な縮小を認めていたため、膿胸が落ち着いた時点でのベバシズマブの再投与を行った。

## 結 語

ベバシズマブ併用化学療法中に、腫瘍の破裂による膿気胸となった肺癌の1例を経験した。ベバシズマブ併用化学療法は、腫瘍を広範囲に壊死させる可能性がある。化学療法中に急性の膿気胸を認めた場合は、速やかにCTを施行し、必要であれば早期の外科治療にうつるべきだと考える。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

## REFERENCES

1. Ferrara N. Vascular endothelial growth factor: basic science and clinical progress. *Endocr Rev.* 2004;25:581-611.
2. Hicklin DJ, Ellis LM. Role of the vascular endothelial growth factor pathway in tumor growth and angiogenesis. *J Clin Oncol.* 2005;23:1011-1027.
3. Jain RK. Normalization of tumor vasculature: an emerging concept in antiangiogenic therapy. *Science.* 2005;307:58-62.
4. Badgwell BD, Camp ER, Feig B, Wolff RA, Eng C, Ellis LM, et al. Management of bevacizumab-associated bowel perforation: a case series and review of the literature. *Ann Oncol.* 2008;19:577-582.
5. Hapani S, Chu D, Wu S. Risk of gastrointestinal perforation in patients with cancer treated with bevacizumab: a meta-analysis. *Lancet Oncol.* 2009;10:559-568.
6. Gordon MS, Cunningham D. Managing patients treated with bevacizumab combination therapy. *Oncology.* 2005;69(Suppl 3):25-33.
7. Johnson DH, Fehrenbacher L, Novotny WF, Herbst RS, Nemunaitis JJ, Jablons DM, et al. Randomized phase II trial comparing bevacizumab plus carboplatin and paclitaxel with carboplatin and paclitaxel alone in previously untreated locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2004;22:2184-2191.
8. Yang SH, Lin JK, Chen WS, Lin TC, Yang SH, Jiang JK, et al. Pneumothorax after bevacizumab-containing chemotherapy: a case report. *Jpn J Clin Oncol.* 2011;41:269-271.
9. 田村 崇, 田村志宣, 那須英紀, 藤本特三, 木下貴裕. ベバシズマブ投与後に難治性気胸を呈した肺腺癌の1例. *日本呼吸器学会雑誌.* 2011;49:702-706.
10. 吉野麗子, 砂長則明, 岩崎靖樹, 久田剛志, 石塚 全, 森昌朋. 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. *日本呼吸器学会誌.* 2012;1:141-145.
11. 山本良二, 飯岡壯吾, 多田弘人, 貴志彰宏. Induction therapy 後に腫瘍破裂をきたし膿気胸を合併した肺癌に対する右肺全摘術の一例. *日本呼吸器外科学会雑誌.* 1995;9:642-646.
12. Rutkowski P, Ruka W. Emergency surgery in the era of molecular treatment of solid tumours. *Lancet Oncol.* 2009;10:157-163.