

CASE REPORT

## カルボプラチン，パクリタキセル，ベバシズマブ併用療法が奏効した humoral hypercalcemia of malignancy 合併肺多形癌の 1 例

小川尚彦<sup>1</sup>・木村英晴<sup>1</sup>・谷村航太<sup>1</sup>・  
米田太郎<sup>1</sup>・曾根 崇<sup>1</sup>・笠原寿郎<sup>1</sup>

### A Case of Pulmonary Pleomorphic Carcinoma Associated with Humoral Hypercalcemia of Malignancy Successfully Treated with Carboplatin + Paclitaxel + Bevacizumab Combination Therapy

Naohiko Ogawa<sup>1</sup>; Hideharu Kimura<sup>1</sup>; Kota Tanimura<sup>1</sup>;  
Taro Yoneda<sup>1</sup>; Takashi Sone<sup>1</sup>; Kazuo Kasahara<sup>1</sup>

<sup>1</sup>*Respiratory Medicine, Kanazawa University Hospital, Japan.*

**ABSTRACT** — **Background.** Pulmonary pleomorphic carcinoma (PPC) is a rare tumor of the lung and generally carries a poor prognosis. In addition, cases of PPC complicated by humoral hypercalcemia of malignancy (HHM) with an increased serum level of parathyroid hormone-related protein (PTHrP) produced by the tumor are rare. **Case.** A 59-year-old male smoker presented to us with a chief complaint of pain extending from the right shoulder to the back. Chest computed tomography (CT) showed an 11-cm mass shadow in the right apex area infiltrating the chest wall and an enlarged left adrenal gland. A CT-guided biopsy showed poorly differentiated tumor cells with sarcomatous changes, which led to the diagnosis of PPC (cT4N0M1b, clinical stage IV, ADR). When admitted for treatment, the patient developed mild consciousness disturbance and was found to have an increased serum level of PTHrP and hypercalcemia; based on these findings, the patient was diagnosed with HHM. He was administered an intravenous infusion of zoledronic acid in saline to control the hypercalcemia. After the serum calcium levels normalized, he was administered six courses of carboplatin + paclitaxel + bevacizumab combination chemotherapy. The chemotherapy proved effective. **Conclusion.** Although chemotherapy is known to have poor efficacy in patients with advanced PPC, three-drug combination therapy including bevacizumab proved useful in our patient.

(JLCC. 2017;57:221-225)

**KEY WORDS** — Pulmonary pleomorphic carcinoma, Hypercalcemia, PTHrP

Corresponding author: Hideharu Kimura.

Received November 4, 2016; accepted April 10, 2017.

**要旨** — **背景.** 肺多形癌は稀な肺腫瘍であり、一般的に予後不良である。副甲状腺ホルモン関連蛋白 (parathyroid hormone-related protein; PTHrP) の上昇に伴う高 Ca 血症 (humoral hypercalcemia of malignancy; HHM) を合併した肺多形癌の報告は稀である。**症例.** 59 歳の現喫煙男性。右肩から背部にかけての疼痛を訴え受診した。胸部 CT にて右上葉に胸壁に浸潤する 11 cm 大の腫瘤影と左副腎腫大を指摘された。CT ガイド下生検で肉腫様変化を伴う分化度の低い腫瘍細胞を認め、肺多形癌 (cT4N0M1b, 臨床病期 IV 期, ADR) と診断した。入院

時に軽度の意識障害を認め、PTHrP の上昇とそれに伴う高 Ca 血症を認めたため HHM と診断した。ゾレドロン酸と生理食塩液の点滴を行い血清 Ca 値が正常化したことを確認した後に、カルボプラチン、パクリタキセル、ベバシズマブによる 3 剤併用化学療法を 6 コース施行し、奏効を得た。**結論.** 進行期肺多形癌は化学療法の効果に乏しいことが知られているが、このベバシズマブを含む 3 剤併用療法が有用である可能性が示唆された。

**索引用語** — 肺多形癌, 高 Ca 血症, PTHrP

<sup>1</sup>金沢大学附属病院呼吸器内科。  
論文責任者：木村英晴。

受付日：2016 年 11 月 4 日，採択日：2017 年 4 月 10 日。

## はじめに

肺多形癌は稀な肺腫瘍であり、一般的に予後不良である。また、腫瘍性に産生された副甲状腺ホルモン関連蛋白 (parathyroid hormone-related protein; PTHrP) の上昇に伴う高 Ca 血症 (humoral hypercalcemia of malignancy; HHM) を合併した肺多形癌は稀である。今回、我々はカルボプラチン、パクリタキセル、ペバシズマブ併用療法が奏効した HHM 合併肺多形癌の 1 例を経験した。近年、肺多形癌に対してペバシズマブ併用療法が奏効した報告例が散見されており、文献的考察を含めて報告する。

## 症 例

症例：59 歳，男性。

主訴：右肩，背部痛。

既往歴：高血圧，気管支喘息。

家族歴：特記すべきことなし。

喫煙歴：20 本/日，40 年間。

職業歴：事務職，粉塵曝露なし。

現病歴：2015 年 2 月頃より右肩から背部にかけての痛みにて近医を受診し，胸部単純 X 線写真にて右上肺野に異常陰影を指摘された。胸部 CT にて右肺尖部に胸壁に浸潤する腫瘤影とその腹側に結節影が認められ，腹部 CT にて左副腎腫大が認められたため，同年 6 月に精査加療目的に当科紹介受診となった。右肺尖部の腫瘤病変に対して CT ガイド下生検が行われ，肺多形癌と診断された (Figure 1)。PET/CT では右肺尖部の腫瘤とその腹側に位置する結節，左副腎に FDG の集積が認められた。頭部造影 MRI では異常所見は認められなかった。これらの結果から，肺多形癌 (cT4N0M1b, ADR, 臨床病期 IV 期) と診断され，加療目的に入院となった。EGFR 遺伝子変異および ALK 融合遺伝子は検出されなかった。

入院時現症：身長 173.0 cm，体重 71.9 kg，体温 36.2°C，脈拍 67 回/分整，血圧 109/59 mmHg，SpO<sub>2</sub> 97% (室内気)，呼吸数：12 回/分，ECOG performance status (PS) 2，意識：JCS 1 (見当識は保たれているが意識清明ではない)，表在リンパ節は触知せず。心音は異常なし。呼吸音は両側で呼気時に軽度の wheezes を聴取する。右上肢にしびれあり，右肩背側に自発痛あり。腹部は異常なし。

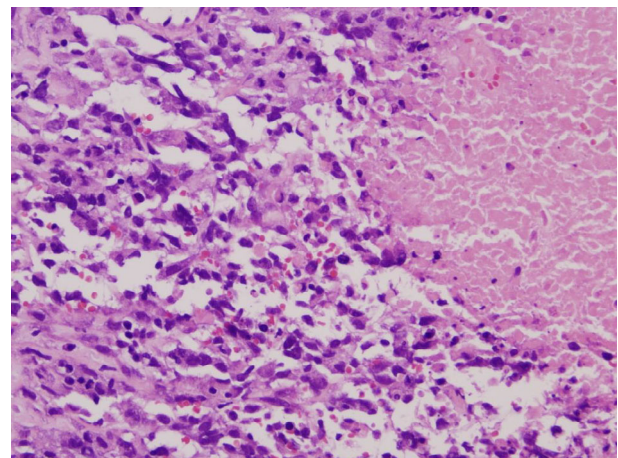
入院時検査所見 (Table 1)：血液検査では血算は正常であった。一般生化学検査では，Ca が 14.6 mg/dl と高 Ca 血症を認めた。CRP の軽度上昇，PTHrP は 6.4 pmol/l (基準値 1.1 未満) と上昇し，PTH は 7.5 pg/ml と抑制されていた。腫瘍マーカーは CYFRA が 5.4 ng/ml と軽度上昇していた。

入院時画像所見：胸部単純 X 線では右上肺野に腫瘤

影を認めた (Figure 2A)。胸部 CT では全肺野に低吸収域が散在し気腫性変化を認めた。右肺尖部に右第 1, 2, 3 肋骨への浸潤を伴う 8×11×7 cm 大の腫瘤を認めた (Figure 2B)。

病理組織学的所見：楕円形または紡錘形の不整形核を有する腫瘍細胞を認め，壊死や線維化を伴っていた (Figure 1)。免疫組織学的染色では，vimentin が陽性，AE1/AE3, TTF-1, p40 が一部陽性，CAM5.2 がわずかに陽性であった。SP-A, CK5/6, calretinin は陰性であった。これらの結果から，肉腫様変化を伴う分化度の低い腺癌と考えられ，多形癌と診断した。

入院後経過：入院時検査にて PTHrP が高値であり PTH が抑制されていたことから，高 Ca 血症は PTHrP に由来する HHM と診断した。入院日より生理食塩液 1000 ml/日の点滴を開始し，ゾレドロン酸水和物 4 mg の点滴を行った。第 2 病日より血清 Ca 値の改善を認め，第 6 病日には正常化した。第 2 病日に 38°C 台の発熱を認め，合わせて SpO<sub>2</sub> 89% (室内気) と呼吸不全を認めた。呼吸音では両側の wheezes が明らかに増強した。発熱に伴い気管支喘息中発作が発症したものと判断し，プロカテロールの吸入とデキサメサゾン 6.6 mg の点滴を行った。血清 Ca 値の低下とそれに伴う意識障害の改善，PS は 1 に改善，気管支喘息発作の改善を確認の上，第 10 病日よりカルボプラチン (AUC 6, day 1)，パクリタキセル (200 mg/m<sup>2</sup>, day 1)，ペバシズマブ (15 mg/kg, day 1) による 3 剤併用療法を開始した。3 週毎に計 6 コース施行し，腫瘍は著明に縮小し，部分奏効を得た (Figure 2C)。以降，ペバシズマブの維持療法を行った。その後，本症例は原疾患の増悪にて 2016 年 8 月に死亡した。家族の同意を得て剖検を行ったところ，再増悪した腫瘍は低



**Figure 1.** The tumor cells consisted of spindle cells with necrotic and fibrotic changes (hematoxylin-eosin staining, 200×).

**Table 1.** Laboratory Findings on Admission

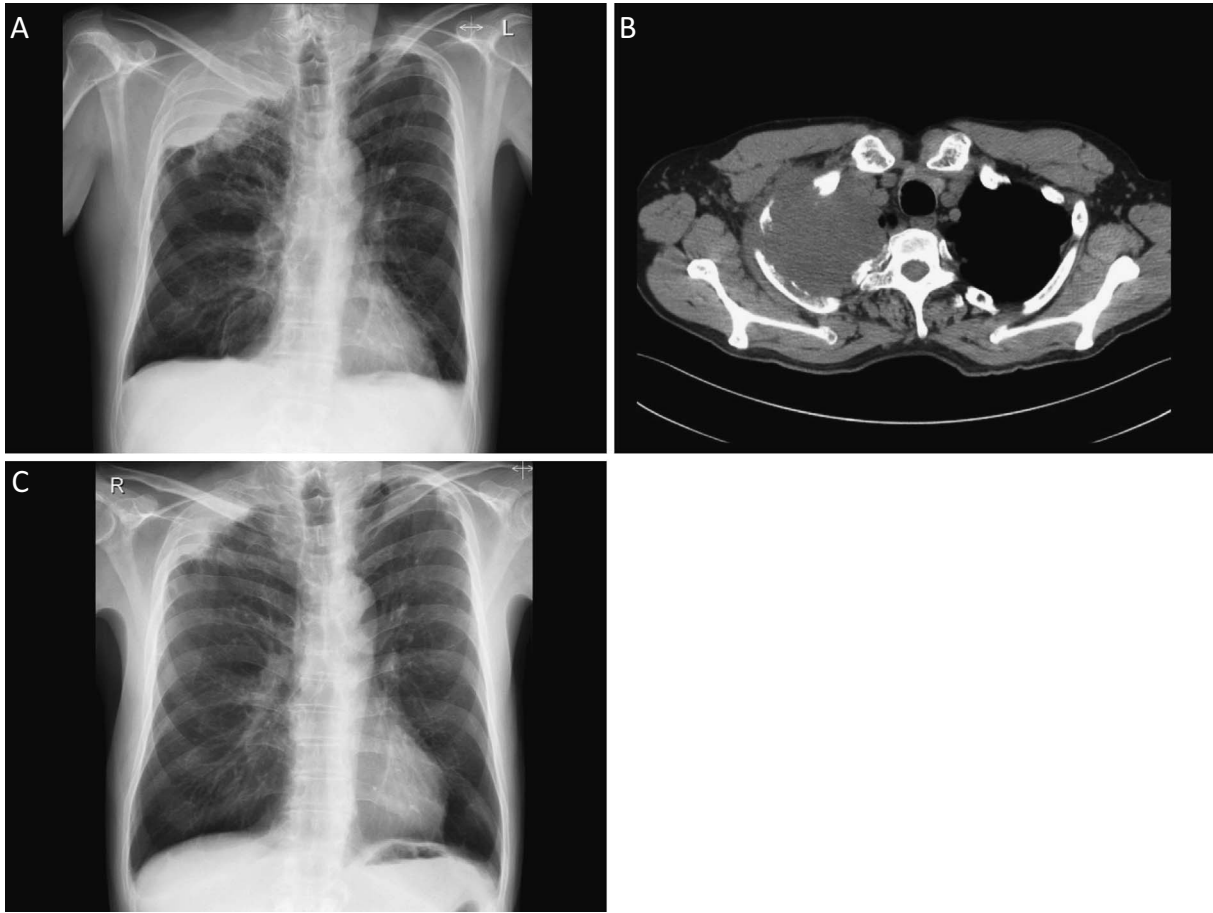
Hematology		Biochemistry		Endocrinological data	
WBC	7130/ $\mu$ l	TP	7.2 g/dl	PTHrP	6.4 pmol/l (<1.1)
Neu	70.4%	ALB	4.3 g/dl	PTH	7.5 pg/ml (10.3-65.9)
Lymph	17.3%	T-Bil	0.4 mg/dl	1.25VitD3	88.9 pg/ml (20-60)
Eos	5.0%	AST	24 IU/l		
Baso	0.3%	ALT	21 IU/l	Tumor markers	
Mono	7.0%	ALP	275 IU/l	CEA	3.5 ng/ml
RBC	459 $\times$ 10 <sup>4</sup> / $\mu$ l	LDH	419 IU/l	CYFRA	5.4 ng/ml
Hb	14.9 g/dl	$\gamma$ -GTP	88 IU/l	proGRP	31.6 pg/ml
Ht	43.3%	CK	22 IU/l		
PLT	28.6 $\times$ 10 <sup>4</sup> / $\mu$ l	BUN	12 mg/dl	Urinalysis	
		Cre	0.58 mg/dl	pH	6.0
Serology		Na	141 mEq/l	SG	1.029
CRP	1.9 mg/dl	K	4.3 mEq/l	Protein	±
		Cl	104 mEq/l	Glucose	-
		Ca	14.6 mg/dl	Urobilinogen	±

分化型腺癌の他に紡錘形細胞からなる肉腫様成分を含んでおり、肺多形癌と診断した。

## 考 察

肺多形癌は、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、と定義される稀な腫瘍である。現在のところ進行期肺多形癌に対する標準治療は確立されていない。そのため今回我々は、進行期非扁平上皮癌に準じて本症例の治療方針を決めた。進行期非扁平上皮癌の治療方針は、EGFR 遺伝子変異および ALK 融合遺伝子の解析結果をもとに決定される。肺多形癌における EGFR 遺伝子変異の頻度は約 20% と報告されている。<sup>1</sup> 我々が検索した限りでは、6 例のゲフィチニブの投与を受けた EGFR 遺伝子変異陽性肺多形癌が報告されていた。2 例で抗腫瘍効果を認めており、そのうち 1 例が CR であった。<sup>2</sup> これらの報告から、進行期肺多形癌において EGFR 遺伝子変異が陽性であれば、殺細胞性抗がん剤と比べて EGFR チロシンキナーゼ阻害薬の効果が期待できる可能性があると考えられる。ALK 融合遺伝子を有する肺多形癌に関して我々が検索した限りでは、その頻度を示した報告は見当たらなかった。Murakami らは ALK 融合遺伝子を有する肺多形癌の 2 次治療にクリゾチニブを投与し、PR を得た症例を報告している。<sup>3</sup> 多形癌においても ALK 融合遺伝子陽性例であれば、ALK 阻害薬の効果が期待できるものと思われる。本症例においても診断時の腫瘍組織を用いて EGFR 遺伝子変異および ALK 融合遺伝子の解析を行ったが、遺伝子異常は認められなかった。EGFR 遺伝子変異および ALK 融合遺伝子がともに陰性の進行期非扁平上皮癌

に対しては、ECOG PS が 0 もしくは 1 の 75 歳未満であれば、プラチナ製剤と第 3 世代以降の抗がん剤併用を行うように勧められている。またベバシズマブは、リスクを考慮し適応と判断されれば、プラチナ製剤併用療法に追加するよう勧められている。我々が検索した限りでは進行期肺多形癌を対象としたベバシズマブ併用の前向き臨床試験はない。Bae らは 13 例の、Hong らは 12 例の進行期もしくは術後再発の肺多形癌に対する併用化学療法の効果を後ろ向きで解析し、報告している。それらの報告では、奏効率はそれぞれ 0% (0/13) および 16.7% (2/12) であり、全生存期間は 5 か月と 8 か月であった。非小細胞肺癌全般の奏効率および無増悪生存期間と比較して、治療効果は乏しく予後不良であった。<sup>4,5</sup> 一方で、進行期肺多形癌に対して化学療法に奏効し良好な生存期間を得ることができた症例が複数報告されている (Table 2)。これらの症例に共通している点は、血管新生阻害薬であるベバシズマブが併用されていることではないかと思われる。<sup>6-10</sup> 本症例は、EGFR 遺伝子変異陰性 ALK 融合遺伝子陰性であることとこれらの症例報告を参考にして、カルボプラチン、パクリタキセル、ベバシズマブによる 3 剤併用療法を選択し、奏効を得ることができた。進行期肺多形癌に対する血管新生阻害薬併用化学療法の効果を明らかにすることは、今後の治療成績を向上させるうえで必要であると思われる。Kaira らは肺多形癌組織にて VEGF の発現が上昇していることを報告し、Tsubata らは肺多形癌の組織中には他の非小細胞肺癌と比較して新生血管が豊富であることを報告している。<sup>11,12</sup> さらに Zhao らは進行期非小細胞肺癌において、腫瘍組織中の微小血管密度の高いこととベバシズマブ併用化学療法による腫瘍縮小率が高いことが有意に関連していることを報



**Figure 2.** Chest X-ray radiography showing tumor masses in the right upper field (A). Chest CT demonstrating a tumor in the upper lobe of the right lung at baseline (B) and after six cycles of chemotherapy with carboplatin, paclitaxel and bevacizumab (C).

**Table 2.** Review of the Patients with PPC Who Responded to Chemotherapy Using Cytotoxic Agents

	Age (years)	Sex	Stage	Chemotherapy	Response	Outcome	Survival time (months)
Sugano <sup>6</sup>	63	M	IV	CBDCA + PTX + BEV	PR	Alive	ND
Chino <sup>7</sup>	52	M	IIIA	CBDCA + PTX + BEV	PR	Alive	12 +
Hata <sup>8</sup>	50	M	Postoperative recurrence	PTX + BEV	PR	Alive	6 +
Oda <sup>9</sup>	70	M	Postoperative recurrence	CBDCA + PTX + BEV	PR	Dead	10
	62	F	IV	1 <sup>st</sup> . CBDCA + PEM 2 <sup>nd</sup> . CBDCA + PTX + BEV	PD PR	Dead	15
Tamura <sup>10</sup>	68	M	Postoperative recurrence	CBDCA + PEM + BEV	PR	Alive	30 +

PPC, pulmonary pleomorphic carcinoma; M, male; F, female; CBDCA, carboplatin; PTX, paclitaxel; BEV, bevacizumab; PEM, pemetrexed; PR, partial response; PD, progressive disease; ND, not described.

告した。<sup>13</sup> ベバシズマブの効果を予測する因子は未だ明らかとなっていないが、これらの研究結果はベバシズマブの標的である VEGF が肺多形癌の血管新生を促進し、肺多形癌に対するベバシズマブの上乗せ効果が期待でき

ることを支持するものであるかもしれない。

高 Ca 血症は、肺癌患者全体の中で診断時には 2~6%、全経過の中では 8~12% に発症することが知られている。高 Ca 血症合併肺癌の中で、最も多くみられる組織型

は扁平上皮癌である。HHMは、腫瘍性に産生されたPTHrPの上昇に伴う高Ca血症であり、肺癌に伴う高Ca血症の主な病因であることが知られている。我々が調べ得た範囲では、本症例のようなHHMを合併した肺多形癌の報告は2例のみであった。Liらが報告した症例では、右膝後部に転移病変を伴う肺多形癌に対してシスプラチンとパクリタキセルの併用療法を行ったが、治療開始後にHHMが出現しそれに伴う意識障害が進行したため抗がん剤治療の継続はできなかった。<sup>14</sup> 中澤らは、急速に進行し入院16日後に死亡したHHMを伴う肺多形癌胃転移例を報告した。<sup>15</sup> HHMを合併する進行期肺癌の予後は一般的に不良であることが知られており、これら報告例においてもHHM発症後の進行が急速であったため十分な抗がん剤治療を受けることはできず、急激な転帰をたどった。

今回我々は、HHMを合併した進行期肺多形癌に対して高Ca血症に対する加療にてPSが改善した後に、カルボプラチン、パクリタキセル、ベバシズマブの3剤併用療法を行い、奏効を得た症例を経験した。高Ca血症に対する十分な治療を行い、血管新生阻害薬併用化学療法を行うことができれば、予後の改善に寄与できるのではないかと考えられた。肺多形癌は頻度が低いことから大規模比較試験を行うことは難しいと思われるが、今回のような症例の蓄積により血管新生阻害薬併用化学療法の効果について検討する必要があると思われる。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

## REFERENCES

1. Kaira K, Horie Y, Ayabe E, Murakami H, Takahashi T, Tsuya A, et al. Pulmonary pleomorphic carcinoma: a clinicopathological study including EGFR mutation analysis. *J Thorac Oncol*. 2010;5:460-465.
2. Tamura Y, Fujiwara Y, Yamamoto N, Nokihara H, Horinouchi H, Kanda S, et al. Retrospective analysis of the efficacy of chemotherapy and molecular targeted therapy for advanced pulmonary pleomorphic carcinoma. *BMC Res Notes*. 2015;8:800.
3. Murakami Y, Saka H, Oki M. Response to Crizotinib and Clinical Outcome in ALK-Rearranged Pulmonary Pleomorphic Carcinoma. *J Thorac Oncol*. 2015;10:e28-e29.
4. Bae HM, Min HS, Lee SH, Kim DW, Chung DH, Lee JS, et al. Palliative chemotherapy for pulmonary pleomorphic carcinoma. *Lung Cancer*. 2007;58:112-115.
5. Hong JY, Choi MK, Uhm JE, Park MJ, Lee J, Park YH, et al. The role of palliative chemotherapy for advanced pulmonary pleomorphic carcinoma. *Med Oncol*. 2009;26:287-291.
6. 菅野哲平, 森 雅秀, 灘波良信, 上浪 健, 各務慎一, 横田総一郎. カルボプラチン, パクリタキセル, ベバシズマブ併用療法が奏効した肉腫様肺癌と考えられた1例. *日呼吸会誌*. 2011;49:304-308.
7. 千野 遥, 平野 聡, 市川晶博, 竹田雄一郎, 杉山温人, 小林信之. Carboplatin + paclitaxel + bevacizumab 併用化学療法が奏効した AIDS 合併肺多形癌の1例. *肺癌*. 2013;53:121-126.
8. Hata A, Fujita S, Takayama K, Katakami N. Bevacizumab for critical brain metastases in a patient with pulmonary pleomorphic carcinoma. *Intern Med*. 2014;53:1813-1818.
9. Oda T, Sekine A, Kato T, Baba T, Okudela K, Ogura T. Promising effect of chemotherapy with bevacizumab for patients with pulmonary pleomorphic carcinoma: Two case reports and a literature review. *Respir Investig*. 2015; 53:296-299.
10. Tamura T, Ohara G, Kagohashi K, Kawaguchi M, Kurishima K, Satoh H. Pemetrexed and bevacizumab-containing chemotherapy for pleomorphic carcinoma of the lung. *Mol Clin Oncol*. 2016;4:616-618.
11. Kaira K, Endo M, Abe M, Nakagawa K, Ohde Y, Okumura T, et al. Biologic correlates of <sup>18</sup>F-FDG uptake on PET in pulmonary pleomorphic carcinoma. *Lung Cancer*. 2011;71:144-150.
12. Tsubata Y, Sutani A, Okimoto T, Matsuura M, Murakami I, Usuda R, et al. Tumor angiogenesis in 75 cases of pleomorphic carcinoma of the lung. *Anticancer Res*. 2012;32:3331-3337.
13. Zhao YY, Xue C, Jiang W, Zhao HY, Huang Y, Feenstra K, et al. Predictive value of intratumoral microvascular density in patients with advanced non-small cell lung cancer receiving chemotherapy plus bevacizumab. *J Thorac Oncol*. 2012;7:71-75.
14. Li PF, Lo CH, Yang SH, Chung PY, Ho CL. Pulmonary pleomorphic carcinoma with multiple metastases to the right posterior knee complicated by paraneoplastic hypercalcemia. *Oncol Lett*. 2014;7:452-454.
15. 中澤俊之, 廣野靖夫, 小練研司, 永野秀樹, 村上 真, 五井孝憲, 他. 高Ca血症を呈し急激な転帰をとった肺多形癌胃転移の1例. *日消誌*. 2012;109:1204-1212.