

## 切除不能上行結腸癌に対しベバシズマブ+XELOX 療法中に 十二指腸穿孔を認めた 1 例

山崎 穂高,<sup>1</sup> 平井 圭太郎,<sup>1</sup> 吉成 大介<sup>1</sup>  
小松 恵,<sup>1</sup> 佐藤 泰輔,<sup>1</sup> 田中和美<sup>1</sup>  
高橋 憲史,<sup>1</sup> 小川 博臣,<sup>1</sup> 戸谷 裕之<sup>1</sup>  
戸塚 統,<sup>1</sup> 須納瀬 豊,<sup>1</sup> 竹吉 泉<sup>1</sup>

### 要 旨

症例は 54 歳男性. 平成 22 年 8 月上行結腸癌および多発肝転移の診断で近医より紹介された. 切除不能大腸癌と判断し, ベバシズマブ+XELOX (カペシタビン+オキザリプラチン) 療法を開始した. 3 クール終了後, 突然強い上腹部腹痛が出現し当院救急外来を受診した. 腹部に圧痛と筋制防御を認め, CT 検査で, 腹腔内に多量の遊離ガスを認め, 肝十二指腸間膜周囲に液体, 遊離ガスの貯留を認めた. 消化管穿孔による汎発性腹膜炎と診断し, 緊急手術を施行した. 開腹すると腹腔内に混濁した腹水を認め, 十二指腸球部前壁に 2 mm 程度の穿孔部を認めた. 十二指腸穿孔性腹膜炎と診断し, 開腹洗浄ドレナージ, 十二指腸穿孔部縫合閉鎖, 大網被覆を行った. ベバシズマブ投与中に突然起こる強い腹痛がみられた場合は鑑別診断に消化管穿孔を念頭に置く必要があると思われた. (Kitakanto Med J 2012 ; 62 : 275~299)

キーワード : ベバシズマブ, 十二指腸穿孔, XELOX

### はじめに

ベバシズマブは血管内皮増殖因子をターゲットとする IgG1 ヒト化モノクローナル抗体であり, 切除不能進行・再発大腸癌の治療において有効性が報告されている分子標的治療薬である.<sup>1-3</sup> サイトトキシックな化学療法剤でみられる消化器症状や骨髄抑制などの通常の副作用の頻度は少ないが, 消化管穿孔, 出血, 血栓症などの特異的な副作用が報告されている.<sup>1,4</sup>

今回われわれは, 切除不能上行結腸癌に対しベバシズマブ+XELOX (カペシタビン+オキザリプラチン) 療法中に十二指腸穿孔を認めた 1 例 を経験したので文献的考察を加え報告する.

### 症 例

患 者 : 54 歳, 男性

主 訴 : 上腹部痛

家族歴 : 特記事項なし

既往歴 : 特記事項なし

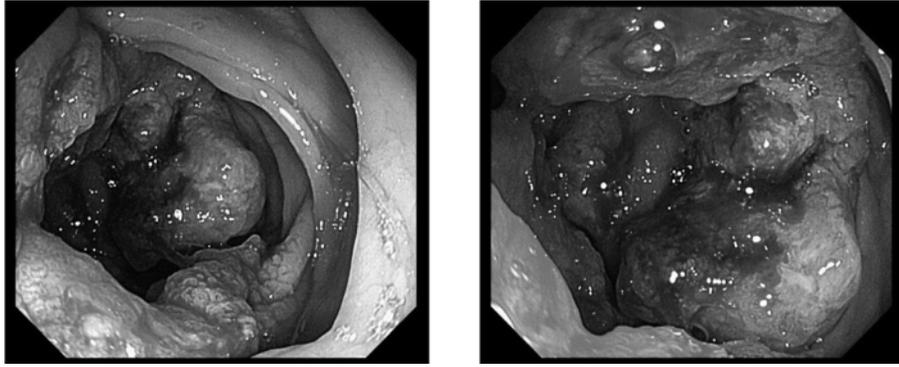
現病歴 : 平成 22 年 8 月, 右下腹部痛を主訴に近医を受診した. 下部消化管内視鏡検査で上行結腸に 2 型の全周性腫瘍を認めた (Fig. 1). 生検の結果 Group V, 高~中分化管状腺癌と診断された. 腹部 CT 検査で, 上行結腸に不均一な造影効果を示す腫瘍を認め, 腫瘍周囲脂肪組織の濃度の上昇を伴っていた (Fig. 2a). また肝両葉に辺縁が造影される多発腫瘍を認めた (Fig. 2b). 上行結腸癌, 多発肝転移と診断され, 当科に紹介された. 同月よりベバシズマブ+XELOX 療法を開始した (Fig. 3). 平成 22 年 10 月, 化学療法 3 クール目の点滴終了翌日に突然強い上腹部腹痛が出現し, 当院救急外来を受診した.

来院時現症 : 身長 173cm, 体重 62kg, 血圧 133/85mmHg, 脈拍 75bpm, 体温 35.6°C, 眼瞼結膜・眼球結膜に貧血・黄

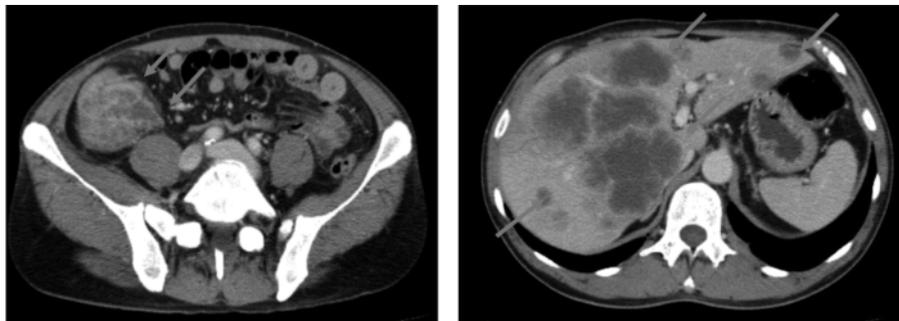
1 群馬県前橋市昭和町3-39-22 群馬大学大学院医学系研究科臓器病態外科学

平成24年5月2日 受付

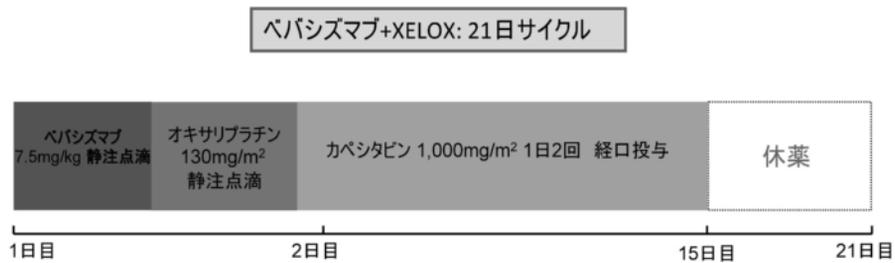
論文別刷請求先 〒371-8511 群馬県前橋市昭和町3-39-22 群馬大学大学院医学系研究科臓器病態外科学 竹吉 泉



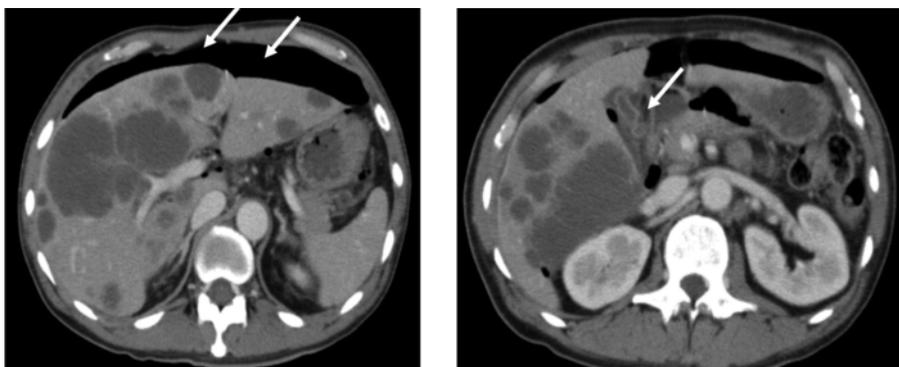
**Fig. 1** 下部消化管内視鏡所見  
上行結腸に2型の全周性の腫瘍を認め生検の結果 Group V, 高～中分化管状腺癌と診断された.



**Fig. 2** 初診時腹部 CT 検査  
a: 上行結腸に不均一な造影効果を示す腫瘤 (矢印) を認める. 腫瘍周囲脂肪組織の濃度の上昇を伴っている.  
b: 肝両葉に辺縁が造影される多発腫瘤 (矢印) を認める.



**Fig. 3** ペバシズマブ+XELOX 投与方法  
XELOX: カベシタピン+オキサリプラチン併用療法



**Fig. 4** 救急外来受診時 CT 検査  
a: 腹腔内に多量の遊離ガス (矢印) を認める.  
b: 肝十二指腸間膜周囲に液体, 遊離ガスの貯留が (矢印) ある.

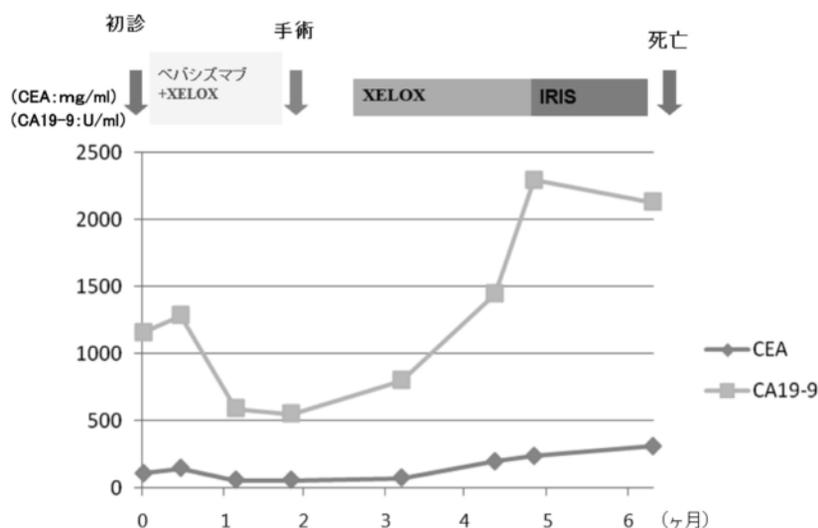


Fig. 5 経過と腫瘍マーカーの推移  
 XELOX: カペシタビン+オキサリプラチン併用療法  
 IRIS: イリノテカン+S-1 併用療法

疸なし。腹部には圧痛および筋制防御を認めた。

来院時血液生化学的検査：WBC：9500 $\mu$ l, CRP：2.32mg/dl と炎症反応が軽度高値であった。LDH：236U/L, ALP：713U/L,  $\gamma$ -GTP：85U/L と胆道系酵素が軽度上昇していた。

CT検査：腹腔内に多量の遊離ガスを認めた (Fig. 4a)。肝十二指腸間膜周囲に液体、遊離ガスの貯留を認めた (Fig. 4b)。原発巣および肝転移巣は化学療法前と変化はなかった。消化管穿孔による汎発性腹膜炎と診断し、緊急手術を施行した。

手術：開腹すると腹腔内に混濁した腹水を認め、十二指腸球部前壁に2mm程度の穿孔部を認めた。十二指腸穿孔性腹膜炎と診断し、開腹洗浄ドレナージ、十二指腸穿孔部縫合閉鎖、大網被覆を行った。

術後経過：術後ICUに入室したが、経過は良好で第2病日で退室した。その後の経過も良好で第11病日に退院した。第21病日よりペバシズマブは使用せず XELOX 療法のみで化学療法を再開した。2クール施行した平成22年12月のCT検査でPDと評価されたため IRIS (イリノテカン+S-1) 療法へ変更し3クール施行した。しかし、病勢を制御できず、平成23年3月肝不全および腎不全のため死亡した (Fig. 5)。

## 考 察

分子標的治療薬であるペバシズマブは vascular endothelial growth factor (VEGF) に対する遺伝子組み換え IgG1 ヒト化モノクローナル抗体であり、血中 VEGF と特異的に結合し、血管内皮細胞の VEGFR への結合を阻害することにより血管新生を抑制する。<sup>15</sup> 本邦では

2007年6月に治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌に承認を受け使用されるようになった。本症例に行った XELOX+ペバシズマブの抗腫瘍効果については、NO16966試験で「XELOX+ペバシズマブ療法」と「FOLFFOX4+ペバシズマブ療法」の両療法と、XELOX単独・FOLFFOX4単独とのランダム化比較試験 (第3相試験) が行われた。その結果 XELOX と FOLFOX ではほぼ同等の効果を有し、それぞれペバシズマブを加えた群はペバシズマブを加えない単独群に比べ無増悪生存期間において上乗せ効果が確認されている。<sup>6</sup>

ペバシズマブのおもな副作用としては高血圧症、鼻出血、尿蛋白症、血栓症、創傷治癒遅延などが知られている。<sup>14</sup> わが国でおこなわれた FOLFFOX4+ペバシズマブ併用療法の安全性確認試験 (JO18158試験) では、grade 3以上の毒性は好中球減少が77.4%、食欲不振12.9%、下痢6.5%、悪心・嘔吐や発熱性好中球減少、倦怠感、消化管穿孔が3.2%に認められている。<sup>7</sup>

ペバシズマブの消化管穿孔については、17件のランダム化比較試験から、さまざまな固形腫瘍の患者12,294例が解析に組み込まれた結果が発表されている。それによると消化管穿孔の発生頻度はペバシズマブ投与患者では0.9%で、死亡率は21.7%であり、頻度は低いですが、死亡率は高い重篤な有害事象である。消化管穿孔のリスクはペバシズマブの投与量と腫瘍の種類により異なっており、ペバシズマブの投与量が多いとリスクが高くなり、結腸直腸癌と腎細胞癌でリスクが高いことが示されている。<sup>8</sup>

ペバシズマブによる消化管穿孔の詳細な機序は不明である。<sup>9</sup> しかし、ペバシズマブによる消化管穿孔の危険因子としては、急性憩室炎、腹腔内膿瘍、腸管閉塞腫瘍の存

在, 癌性腹膜炎, 腹部または骨盤部への放射線照射の既往の6項目が報告されており,<sup>10</sup> 本症例では危険因子6項目のうち「腫瘍の存在」が該当する. 本症例の場合, 消化管穿孔の原因がベバシズマブによるものとは確定されていない. しかし, NSAIDs, 副腎皮質ステロイド薬などの消化管穿孔をきたしうる薬剤は投与されていなかったこと. またベバシズマブによる消化管穿孔は投与開始から60日以内に発症することが多い<sup>11</sup>とされているが, 本症例はベバシズマブ投与開始44日目に穿孔をおこしていることからベバシズマブが原因の可能性が高いと思われる. 穿孔部位については国内特定使用成績調査において2705例中26例に消化管穿孔が発現し, 大腸が7例, 直腸が5例, 十二指腸, 小腸, 回腸穿孔はそれぞれ3例であったとされている.<sup>12</sup> 原発巣に近い大腸・直腸に穿孔部位が多いが, 十二指腸や小腸に穿孔部位が認められたものも1/3程度ある.

穿孔の治療については手術が一般的であるが, 腸管切除・吻合については, ベバシズマブによる創傷治癒遅延の影響もあり賛否がわかれるところである.<sup>13</sup> 本症例の場合, 比較的清潔な上部消化管の穿孔であるため, 通常 of 十二指腸潰瘍穿孔に対し行われている開腹洗浄ドレナージ, 十二指腸穿孔部縫合閉鎖, 大網被覆を行い, 術後経過は良好で術後21病日より化学療法を再開した.

術後の化学療法については国内特定使用成績調査で穿孔した26例中18例が副作用処置としてベバシズマブを中止しているが, われわれもベバシズマブを外してXELOX療法のみとしたが, 2クールでPDとなつてしまいIRIS療法に変更した.

## 結 語

上行結腸癌, 多発肝転移症例に対し1st lineでベバシズマブ+XELOX療法を行い, 3クール目の点滴終了翌日に十二指腸穿孔を発症した1例を経験したので, 若干の文献的考察を加え報告した. ベバシズマブ投与中に突然起こる強い腹痛がみられた場合は鑑別診断に消化管穿孔を念頭に置く必要がある.

## 引 用 文 献

1. 山崎健太郎, 吉野孝之, 朴 成和: Bevacizumab. *Jpn J Cancer Chemother* 2007; 34: 1183-1191.
2. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl Med* 2004; 350: 2335-2342
3. Saif MW, Mehra R: Incidence and management of bevacizumab-related toxicities in colorectal cancer. *Expert Opin Drug Saf* 2006; 5: 553-566.
4. 末永光邦: 大腸癌化学療法の副作用と対策. *Pharma Medica* 2009; 27: 35-39.
5. 布施 望, 大津 敦: 抗VEGF療法(消化器). *医学のあゆみ* 2008; 224: 17-22.
6. Tyagi P, Grothey A. Commentary on a phase III trial of bevacizumab plus XELOX or FOLFOX4 for first-line treatment of metastatic colorectal cancer: the NO16966 trial. *Clin Colorectal Cancer*. 2006; 6: 261-264.
7. 佐々木徹, 小泉和二郎: 【抗体療法の新展開 新しい抗体療法】ベバシズマブ/セツキシマブ. *炎症と免疫* 2010; 18: 608-613.
8. Hapani S, Chu D, Wu S. Risk of gastrointestinal perforation in patients with cancer treated with bevacizumab: a meta-analysis. *Lancet oncology* 2009; 10: 559-568.
9. Saif MW, Elfiky A, Saiem RR: Gastrointestinal perforation due to bevacizumab in colorectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2007; 14: 1860-1869.
10. Sugrue M, Kozloff M, Hainsworth J, et al. Risk of gastrointestinal perforations in patients with metastatic colorectal cancer receiving bevacizumab plus chemotherapy. *J Clin Oncol* 24 (Suppl); 154S
11. 北村大介, 関英一郎, 権田厚文: 直腸癌術後再発に対し, 放射線治療後, bevacizumab使用中に発症した小腸穿孔の1例. *日本臨床外科学会雑誌* 2010; 71: 114-118.
12. 中外製薬株式会社安全管理責任者: アバスタチン点滴静注用 特定使用成績調査集計結果. <http://www.chugai-pharm.co.jp>
13. 林 直美, 石樽 清, 山村和生ら: 再発盲腸癌に対しベバシズマブ投与中に小腸穿孔をきたした1例. *日本臨床外科学会雑誌* 2008; 69: 3173-3176.

## **A Case of Duodenal Perforation in a Patient with Nonresectable Ascending Colon Cancer During Treatment with Bevacizumab + XELOX**

Hotaka Yamazaki,<sup>1</sup> Keitaro Hirai,<sup>1</sup> Daisuke Yoshinari,<sup>1</sup>  
Kei Komatsu,<sup>1</sup> Taisuke Sato,<sup>1</sup> Kazumi Tanaka,<sup>1</sup>  
Norifumi Takahashi,<sup>1</sup> Hiroomi Ogawa,<sup>1</sup> Hiroyuki Toya,<sup>1</sup>  
Osamu Totsuka,<sup>1</sup> Yutaka Sunose<sup>1</sup> and Izumi Takeyoshi<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Department of Thoracic and Visceral Organ Surgery, Gunma University Graduate School  
of Medicine, 3-39-22 Showa-machi, Maebashi, Gunma 371-8511, Japan

The patient was a 54-year-old man diagnosed with nonresectable ascending colon cancer and multiple liver metastases in August 2010, so we started treating him with chemotherapy on bevacizumab + XELOX. After the third chemotherapy cycle, he developed acute epigastric pain and tenderness with muscular guarding. A computed tomography scan showed a significant amount of free air in the abdomen, and fluid accumulation around the hepatoduodenal ligament. Under the diagnosis of generalized peritonitis due to a digestive tract perforation, an emergency operation was performed. Intraoperatively, contaminated ascites had accumulated, and a 2 mm in diameter orifice was found in the anterior duodenal bulb. We performed a peritoneal lavage, closure of the perforated lesions in the duodenum, and an omental implantation repair. When a patient undergoing chemotherapy with bevacizumab develops acute abdominal pain, attention should be paid to a major complication such as a digestive tract perforation. (*Kitakanto Med J* 2012 ; 62 : 295~299)

**Key words :** duodenal perforation, bevacizumab, XELOX