

症例報告

ベバシズマブ療法中に発症した結腸間膜内への穿通に対し 右結腸切除・1期的吻合を施行した1例

独立行政法人国立病院機構四国がんセンター消化器外科, 同 消化器内科*, 同 病理部**

小島 誉也 久保 義郎 仁科 智裕*
高畑 浩之** 大田 耕司 野崎 功雄
棚田 稔 栗田 啓 高嶋 成光

患者は51歳の男性で、2年前に大動脈周囲リンパ節転移を伴う下行結腸癌に対し、結腸部分切除術（根治度C）を施行した。FOLFIRI（5-fluorouracil, leucovorin and irinotecan）療法を8か月間施行後、13か月前よりFOLFOX（5-fluorouracil, leucovorin and oxaliplatin）+ベバシズマブ療法中であった。突然の右下腹部痛と発熱を主訴に外来を受診、右下腹部から右季肋部にかけて圧痛と腹膜刺激症状を認めた。腹部CTで上行結腸壁の肥厚と上行結腸間膜内のガスを認めた。結腸の穿通と診断し右結腸切除術を施行した。病理組織学的に結腸憩室での穿通と診断した。ベバシズマブ療法中、腹痛や発熱を認める際は、投与から1年以上経過していても、消化管穿孔に注意し、早期診断・治療をするべきである。創傷治癒遅延に留意し人工肛門造設が無難とされるが、自験例は早期診断され、全身状態も良好で、炎症も局限していたため1期的吻合を施行したが、合併症なく退院できた。

はじめに

ベバシズマブ（商品名：アバスタチン）は、血管内皮増殖因子（vascular endothelial growth factor；以下、VEGF）に対する遺伝子組換えヒト化モノクローナル抗体である。海外での第II相および第III相臨床試験で進行・再発大腸癌において標準的化学療法との併用により高い有効性が示され^{1)~4)}、日本でも近年、“治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌”に対する治療薬として保険収載された。ベバシズマブ療法の重大な有害事象として、1~2%とまれではあるが消化管穿孔があり、早期に手術など適切な治療が施されなければ致死的な転帰を辿ることがある^{2)4)~7)}。術式については、穿孔による全身状態の悪化やベバシズマブによる創傷治癒遅延を留意して人工肛門を造設するのが無難とされるが、症例も少なく、現在のところ一定の見解はない。今回、結腸癌切除後、ベバシズ

マブ療法中に発症した上行結腸間膜内への穿通に対し、結腸切除・1期的吻合を施行し、合併症なく退院できた1例を経験したので報告する。

症 例

患者：51歳、男性

主訴：右腹部痛、発熱

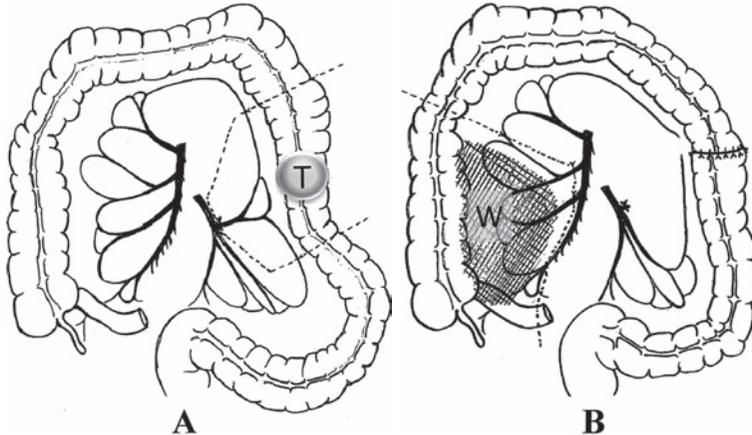
家族歴：特記すべき事項なし。

既往歴：特記すべき事項なし。

現病歴：平成18年5月、大動脈周囲リンパ節に転移を伴う下行結腸癌にて姑息的結腸部分切除術（下行結腸）（左結腸動脈を結紮切離）を施行した（D, type 2, por2, pSE, ly3, v3, pN3 (28/34), sH0, sP0, cM1 (No216), fStage IV, 根治度C）（Fig. 1A）。初回化学療法として、平成18年6月よりFOLFIRI（5-fluorouracil, leucovorin and irinotecan）療法を開始し、7サイクル施行したが、平成19年1月にprogressive diseaseと判定した。2次化学療法としてFOLFOX4（5-fluorouracil, leucovorin and oxaliplatin）療法（10サイクル目よりmFOLFOX6に変更）+ベバシズ

<2009年1月28日受理>別刷請求先：小島 誉也
〒791-0280 松山市南梅本町甲160番 独立行政法人
国立病院機構四国がんセンター

Fig. 1 Schematic illustrations in the two operations. A: Dot line showed the range of palliative colon resection for primary descending colon cancer. The left colic artery was divided. B: Dot line showed the range of emergency right colectomy. The ileocolic and right colic arteries were divided. T: Tumor, W: Wall thickness of the ascending mesocolon.



マブ (5mg/kg) 療法を施行した。抗腫瘍効果としては、3 サイクル目に partial response, 14 サイクル目に complete response (以下, CR) となり、以後3 か月間, CR の状態が継続していた。平成 20 年 3 月 (17 サイクル day8), ベバシズマブ最終投与から 7 日目に突然の右下腹部痛と発熱を主訴に外来を受診した。

入院時現症: 身長 161cm, 体重 54kg, 体温 37.2℃, 血圧 135/78mmHg, 脈拍 79 回/分, 整。右下腹部を中心に右季肋部にまで圧痛と腹膜刺激症状を認めた。

入院時血液・生化学検査: WBC 8,100mm³, CRP 5.8mg/dl であり白血球数の軽度上昇と CRP の上昇を認めた。

腹部 CT: 上行結腸壁の肥厚と上行結腸間膜内にガスを認め、周囲の脂肪組織の CT 値が上昇していた (Fig. 2)。遊離ガスは認めなかった。

以上より、結腸間膜内への上行結腸の穿通と診断した。腹痛の範囲が右下腹部から右季肋部まで次第に拡大していること、腹痛が強度で腹膜刺激症状も認めることから、緊急開腹手術を施行した。

手術所見: 腹腔内に汚染された腹水を認めず、上行結腸間膜のみが浮腫状に肥厚し、炎症はこの範囲に限局していた。全消化管を検索したところ、

腹膜転移はなく、虚血性変化や遊離穿孔部位も認めなかった。以上より、上行結腸から結腸間膜内への穿通と診断した。年齢も比較的若く、日常生活での全身状態が良好であったことに加え、早期診断により手術までの時間が短く、手術時の全身状態も良好であったこと、切除により炎症部位がすべて切除可能であったことから、右結腸切除術 (回結腸動静脈および右結腸動静脈を結紮切離)・1 期的吻合を施行し、ドレーンを吻合部付近に留置した (Fig. 1B)。

切除標本肉眼検査所見: バウヒン弁より約 3 cm 肛門側で上行結腸間膜側に 0.3×0.3cm 大の小孔を認め、その部位より結腸間膜内へ穿通していた。穿通部の辺縁は滑らかな類円形で、周囲の粘膜に虚血性変化や潰瘍・癌を疑わせる病変は認めなかった。この時点で、肉眼的に穿通が憩室に由来するのかわまでは判断できなかった (Fig. 3)。

病理組織学的検査所見: 穿通部位に一致して、粘膜の腸管膜内への突出と筋層の一部欠損を認め、周囲に多数の炎症細胞が浸潤していた。動脈血栓は認めなかった (Fig. 4A, B)。以上より、結腸憩室部位での炎症・穿通と診断した。

術後経過: 手術後第 7 日にドレーンを抜去した。創傷治癒遅延はみられず、手術後第 12 日に合

Fig. 2 Abdominal CT scan showed air bubbles in the ascending mesocolon and the wall thickness of the colon (arrow) (A, B : axial view, C : coronal view).

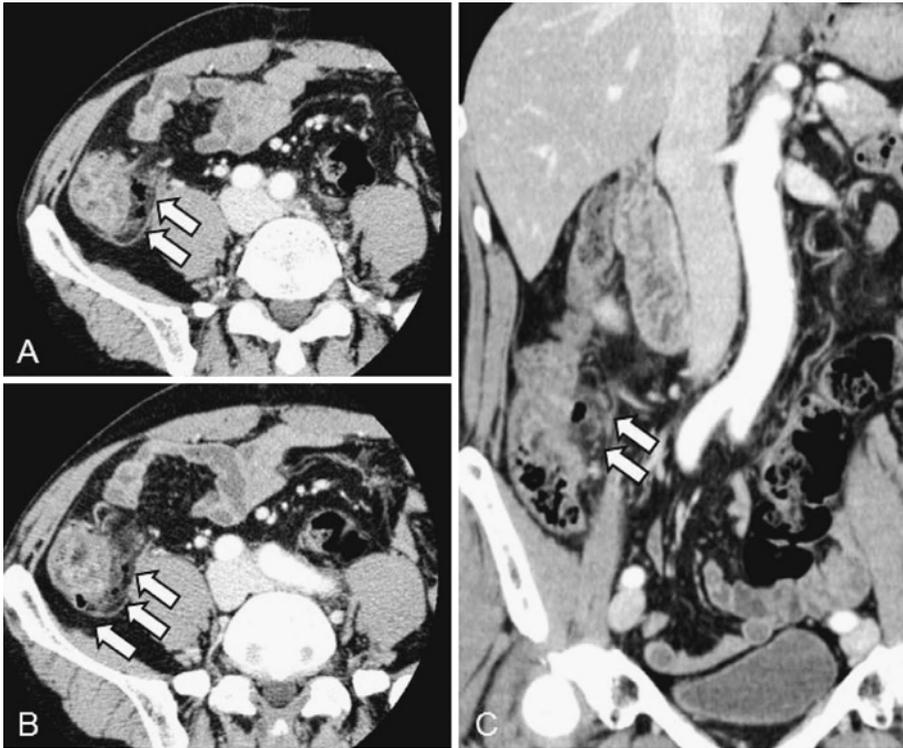
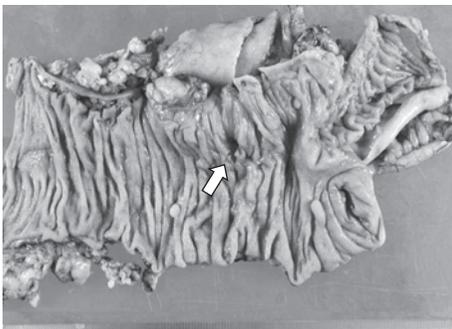


Fig. 3 The resected specimen showed a perforated orifice measuring 3mm in size (arrow).



併症なく退院した。今後はベバシズマブを再開せず、mFOLFOX6による化学療法を継続する予定である。

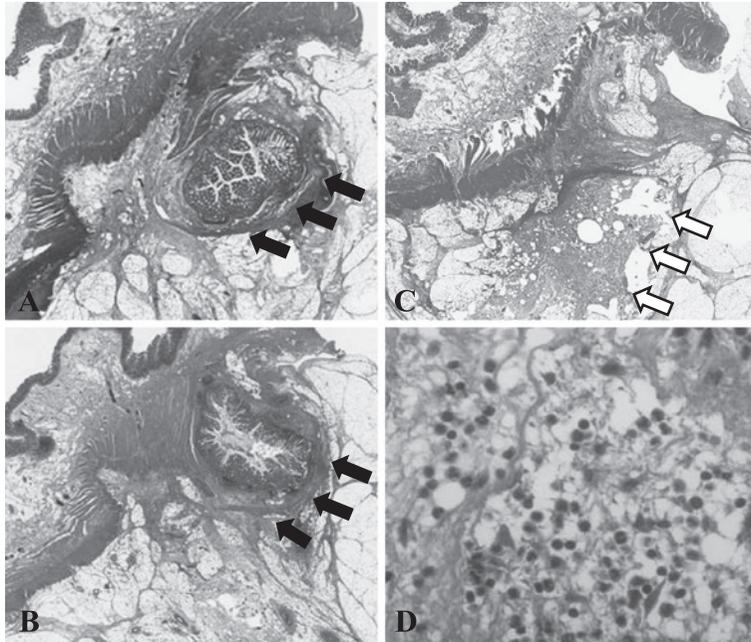
考 察

ベバシズマブは、VEGFに対する遺伝子組換えヒト化モノクローナル抗体で、VEGFと血管内皮

細胞に発現している受容体との結合を阻害することで腫瘍組織における血管新生を阻害し、病勢進行を遅らせる。直接的な血管新生阻害作用だけでなく、腫瘍の脈管構造を「正常化」することで、腫瘍の組織間質圧を低下させ、抗がん剤の腫瘍への到達性を改善させる作用も示唆されている⁸⁾。ベバシズマブは単剤での有効性は示されておらず、海外での第II相および第III相臨床試験で進行・再発大腸癌において標準的化学療法との併用により生命予後を改善することが示されている^{1)~4)}。日本では2007年6月に“治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌”に対する治療薬として保険収載された。国内での治験症例はまだ少ないため、一定数の症例のデータが蓄積されるまで、特定使用成績調査(全例調査)が行われている。

ベバシズマブはその作用機序の特性から、従来の化学療法とは異なった特徴的な有害事象(高血圧、蛋白尿、動脈血栓症、消化管穿孔、創傷治癒

Fig. 4 Histopathological findings. A, B, C: Serial coronal sections of the perforated orifice showed a diverticulum without the muscularis propria (black arrow) and there were many inflammatory cells around the edge (white arrow). D: Many neutrophilic granulocytes were showed around the diverticulum. (H.E. stain A, B, C/D; loupe image/ $\times 400$).



遅延、腫瘍関連出血など)が報告されている^{1)~4)6)}。なかでも、消化管穿孔はもっとも重大な有害事象であり、その頻度は大腸癌に対する治療中1~2%に発症するとされ、早期に手術など適切な治療が施されなければ致命的な転帰を辿ることがあり、注意が必要である^{2)4)~7)}。

大規模な観察研究であるBRiTE試験やFirst-BEAT試験において、消化管穿孔の発症時期はベバシズマブの初回投与後2日から16.1か月と多岐にわたる。中央値はそれぞれ2.4か月、1.5か月で、前者では投与後3か月以内に約50%、6か月以内に約80%が発症しており、1年以上経過してからの発症は3%(1例)であった⁶⁾⁷⁾。自験例では、初回投与後412日での遅い時期の発症であった。1年以上の長期経過中であっても、消化管穿孔には十分な注意が必要と思われる。また、本邦におけるベバシズマブに起因する消化管穿孔の報告(会議録のぞく)は、医学中央雑誌で、「ベバシズマブ」「消化管穿孔」をキーワードとして1983~2008

年の文献を検索したところ認めず、自験例が初めての報告である。

ベバシズマブに起因する消化管穿孔のリスク因子はまだ明らかではないが、BRiTE試験では、原発病変あり、1か月以内に施行したS状結腸鏡検査または大腸内視鏡検査、腹部または骨盤部への放射線療法の既往、腸閉塞、癌性腹膜炎、腹腔内膿瘍、急性憩室炎を有する症例に多く認め、慢性的なアスピリン投与や非ステロイド性抗炎症薬の使用、消化性潰瘍、結腸憩室症は発現率に差を認めていない⁶⁾。自験例でも抗炎症剤は使用しておらず、消化性潰瘍も認めていなかった。穿孔部位に関しては、原発巣非切除症例の穿孔でも約半数において原発部位以外で認めたと報告されている⁹⁾。自験例では病理組織学的検査所見で固有筋層の欠落を認め、憩室部位での穿通と診断した。憩室が炎症を伴わず突然に穿通したのか、憩室炎を呈してから穿通したのかは、病理組織学的には判断できない。しかし、腹痛や発熱などの身体症状が出

現後、数時間内に施行した腹部CTですでに腸管外のガスを認めており、もし後者とすれば炎症を来した後、極めて早期に穿通した可能性がある。ベバシズマブ療法中に腹痛や発熱を認めた際は、それが腹膜炎症状まで呈さず保存的に加療可能と判断したとしても、突然に穿孔することを考慮し、慎重に観察することが重要と思われる。

ベバシズマブに起因する消化管穿孔時のマネジメントについて、PubMedにおいて「bevacizumab」、「perforation」をキーワードに1983～2008年の文献を検索したところ、腸管吻合の有無とその転帰について、2008年にBadgwellら¹⁰⁾は、自施設の症例および過去の報告例のレビューを報告している。その中で、彼らは5例の手術症例を経験し、そのうち腸管吻合を行った1例は縫合不全を来し、Heinzerlingら¹¹⁾が報告した横行結腸切除術・1期的吻合の1例も施行後に腸管皮膚瘻を来し、ベバシズマブによる創傷治癒遅延も考慮して1期的吻合には十分な注意が必要と警告している。ベバシズマブに関連した創傷治癒遅延の発現頻度は、BRiTE試験では3.5% (22症例 (23件) / 622症例)と報告され、ベバシズマブの投与期間・回数などによる分析はなされていないが、最終投与から8週以内に行われた手術で、その多く(17/23件)が発現している¹²⁾。自験例では診断から手術までの時間が短く、手術時の全身状態も良かったこと、炎症も腸管膜内に局限しており炎症部位の完全切除が可能であったこと、年齢も比較的若く、日常生活の全身状態も非常に良好であったことから、創傷治癒遅延を危ぐしつつも、右結腸切除・1期的吻合を施行した。合併症なく退院可能となり、人工肛門を回避でき、患者への恩恵は大きいものであった。以上より、一般的に化学療法や消化管穿孔による全身状態の悪化に加え、ベバシズマブによる創傷治癒遅延の可能性もあり、1期的吻合には慎重であるべきで、1期的吻合を考慮することは自験例のように好条件が揃っている場合に限られると思われる。その場合でも、常に自験例のように良好に経過するとも限らず、もし縫合不全が発症しても、十分なドレナージにより早期診断し、早期治療ができるよう十分注意しな

くてはならない。

文 献

- 1) Kabbinar F, Hurwitz HI, Fehrenbacher L et al : Phase II, randomized trial comparing bevacizumab plus fluorouracil (FU)/leucovorin (LV) with FU/LV alone in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* **21** : 60—65, 2003
- 2) Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W et al : Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* **23** : 2335—2342, 2004
- 3) Kabbinar FF, Hambleton J, Mass RD et al : Combined analysis of efficacy : the addition of bevacizumab to fluorouracil/leucovorin improves survival for patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* **16** : 3706—3712, 2005
- 4) Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ et al : Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer : results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. *J Clin Oncol* **12** : 1539—1544, 2007
- 5) Kabbinar FF, Schulz J, McCleod M et al : Addition of bevacizumab to bolus fluorouracil and leucovorin in first-line metastatic colorectal cancer : results of a randomized phase II trial. *J Clin Oncol* **23** : 3697—3705, 2005
- 6) Sugrue M, Kozloff M, Hainsworth J et al : Risk factors for gastrointestinal perforations in patients with metastatic colorectal cancer receiving bevacizumab plus chemotherapy. *J Clin Oncol* **24** : 154s, 2006
- 7) Berry S, Cunningham D, Michael M et al : Preliminary safety of bevacizumab with first-line Folfex, Capox, Folfiri and capecitabine for mCRC — First B.E.A. Trial. *J Clin Oncol* **24** : 154s, 2006
- 8) Jain RK : Normalizing tumor vasculature with anti-angiogenic therapy : a new paradigm for combination therapy. *Nat Med* **7** : 987—989, 2001
- 9) Kretzschmar A, Cunningham D, Berry S et al : Incidence of gastrointestinal perforations and bleeding in patients starting bevacizumab treatment in first-line mCRC without primary tumour resection : preliminary results from the first BEATrial. 2006 Gastrointestinal Cancers Symposium : 26—28 (Abstract 248), 2006 http://www.asco.org/ASCO/Abstracts+%26+Virtual+Meeting/Abstracts?&vmview=abst_detail_view&confID=41&abstractID=214
- 10) Badgwell BD, Camp ER, Feig B et al : Management of bevacizumab-associated bowel perforation : a case series and review of the literature. *Ann Oncol* **19** : 577—582, 2008

- 11) Heinzerling JH, Huerta S : Bowel perforation from bevacizumab for the treatment of metastatic colon cancer : incidence, etiology, and management. *Curr Surg* **63** : 334—337, 2006
- 12) Sugrue M, Purdie D, Feng S et al : Serious wound healing complications (sWHC) following surgery in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC) receiving bevacizumab (BV) : Results from the BRiTE observational cohort study (OCS). American Society of Clinical Oncology 44th Annual Meeting 2008 ; Abstract 4105, 2008 http://www.asco.org/ASCO/Abstracts+%26+Virtual+Meeting/Abstracts?&vmview=abstract_detail_view&confID=55&abstractID=30281

A Case of a Bevacizumab-Associated Penetration into the Mesocolon, undergoing Right Colectomy with Primary Anastomosis

Takaya Kobatake, Yoshiro Kubo, Tomohiro Nishina*,
Hiroyuki Takahata**, Kouzi Ohta, Isao Nozaki,
Minoru Tanada, Akira Kurita and Shigemitsu Takashima

Department of Surgery, Department of Internal Medicine* and Department of Pathology**,
Division of Gastroenterology, National Hospital Organization Shikoku Cancer Center

We report a case of bevacizumab-associated perforation of the mesocolon. A 51-year-old man who had undergone palliative colon resection for descending colon cancer with paraaortic lymph node metastasis two years earlier, was treated with FOLFOX plus bevacizumab therapy as second-line chemotherapy for 13 months after FOLFIRI chemotherapy for 9 months. During cycle 17 of bevacizumab therapy, he was admitted for pain in the right lower abdomen and fever. Physical examination showed tenderness and peritoneal irritation in the right abdomen. Abdominal CT showed thickening of the ascending colon wall and bubbles in the ascending mesocolon. He was diagnosed with perforation of the colon necessitating emergency right colectomy with primary anastomosis. Histologic diagnosis showed perforation at a diverticulum. He was discharged without complications. Bevacizumab-associated perforation is rare but serious, requiring early diagnosis and management. The creation of a defunctional stoma is thought to be better upon early diagnosis, good general condition, and very localized peritonitis as in this case. Primary anastomosis may also be possible.

Key words : colorectal cancer, bevacizumab, gastrointestinal perforation

[*Jpn J Gastroenterol Surg* **42** : 1528—1533, 2009]

Reprint requests : Takaya Kobatake Department of Surgery, Shikoku Cancer Center Hospital
160 Minamiumemoto-cho, Matsuyama, 791-0280 JAPAN

Accepted : January 28, 2009