

## Half-dose Bevacizumab療法により終末期の腹水コントロールが可能であった 腹膜癌の2例

藤井菜月美・西本 裕喜・三輪一知郎・伊藤麻里奈・浅田 裕美  
讃井 裕美・田村 博史・佐世 正勝・中村 康彦

山口県立総合医療センター 産婦人科

### Two cases of peritoneal cancer in which half-dose bevacizumab therapy was effective in controlling ascites accumulation at the terminal phase

Natsumi Fujii・Yuki Nishimoto・Ichiro Miwa・Marina Ito・Hiromi Asada  
Hiromi Sanai・Hiroshi Tamura・Masakatsu Sase・Yasuhiko Nakamura

Department of Obstetrics and Gynecology, Yamaguchi Prefectural Grand Medical Center

卵巣癌・腹膜癌の終末期では約6割の症例に腹水貯留を認め、その治療に難渋することが多い。Bevacizumabは血管内皮細胞増殖因子と選択的に結合し、その働きを阻害することで血管透過性を改善するため、癌終末期の腹水コントロールに有効であることが報告されている。今回我々は、half-dose Bevacizumab療法が腹膜癌終末期の腹水コントロールに有効であった2例を経験したので報告する。

症例1は66歳、腹膜癌ⅢC期。Paclitaxel+Carboplatin療法を含む4レジメンの化学療法施行後に病勢増悪となり、著明な腹水貯留を認めたため、頻回の腹水除去を要した。インフォームドコンセントを行った後、腹水コントロール目的でhalf-dose Bevacizumab療法(7.5mg/kg 3-4週間毎)を開始した。治療開始後より腹水は減少し、計23回施行中に腹水除去が必要となったのは2回であった。原疾患増悪のため、治療開始後1年5か月で永眠した。症例2は67歳、腹膜癌ⅢC期。術前化学療法施行後に根治術を行い、optimal surgeryとなった。再発後、Paclitaxel+Carboplatin療法を含む4レジメンの化学療法施行後に病勢増悪となり、腹水の増加を認めた。インフォームドコンセントを行った後、腹水コントロール目的でhalf-dose Bevacizumab療法(7.5mg/kg 3-4週間毎)を開始した。治療開始後より腹水は減少し、計3回施行中に腹水除去が必要となることはなかった。原疾患増悪のため、治療開始後4か月で永眠した。

Half-dose Bevacizumab療法により腹水が減少し、良好な生活の質を得た腹膜癌の2例を経験した。Half-dose Bevacizumab療法は腹膜癌終末期の腹水コントロールに有用である可能性が示唆された。

Patients in the terminal phase of peritoneal cancer often experience an uncontrollable accumulation of ascites. Bevacizumab selectively inactivates vascular endothelial growth factor and improves vascular permeability. Therefore, bevacizumab can effectively control the accumulation of ascites in patients with end-stage cancers. Here, we report two cases in the terminal phase of peritoneal cancer in which a half-dose of bevacizumab therapy is effective in reducing ascites. Case 1 was a 66-year-old woman with stage IIIC peritoneal cancer. She developed progressive disease with uncontrollable ascites, although four regimens of chemotherapy were undertaken. She received a half-dose of bevacizumab therapy (7.5 mg/kg every 3-4 weeks), decreasing the frequency of the ascites removal. The patient died 1 year and 5 months after undergoing this therapy. Case 2 was a 67-year-old with recurrent stage IIIC peritoneal cancer. Although she received four regimens of chemotherapy, the disease progressed with uncontrollable ascites. She received a half-dose of bevacizumab therapy (7.5 mg/kg every 3-4 weeks), which reduced the ascites and eliminated the need for ascites removal. The patient died 4 months after undergoing the half-dose bevacizumab therapy. Half-dose bevacizumab therapy may be effective in reducing ascites in the terminal phase of peritoneal cancer.

キーワード：腹膜癌, Bevacizumab, 腹水, 緩和, 生活の質

Key words : peritoneal cancer, Bevacizumab, ascites accumulation, palliative therapy, quality of life

### 緒 言

卵巣癌・腹膜癌はその病態から癌性腹水の貯留をきたし易い<sup>1)</sup>。特に、終末期では約6割の症例が腹水貯留を認め<sup>2)</sup>、腹部膨満感や食欲不振などが患者の生活の質を

低下させる。

卵巣がん・卵管癌・腹膜癌治療ガイドライン2020年版<sup>3)</sup>では、これらの苦痛緩和目的に、病態を考慮した上で、利尿薬の投与や腹水ドレナージ、腹水濾過濃縮再建法(CART)が推奨されているが、実際の臨床現場で

は治療に難渋することも多い。Bevacizumab (BEV) は血管内皮細胞増殖因子 (VEGF) と選択的に結合し、その働きを阻害することで血管透過性を改善するため、癌終末期の腹水コントロールに有用であることが報告されている<sup>4)</sup>。さらに、half-dose BEV療法でも卵巣癌の症候性腹水に有効であると報告されている<sup>5)</sup>。

今回我々は、half-dose BEV療法により終末期の腹水コントロールが可能であった腹膜癌の2例を経験したので報告する。

## 症 例

【症例1】66歳，女性

【主 訴】腹部膨満感

【産科歴】2妊2産（帝王切開術2回）

【既往歴】高血圧症，脂質異常症，2型糖尿病

【家族歴】特記事項なし

【生活歴】特記事項なし

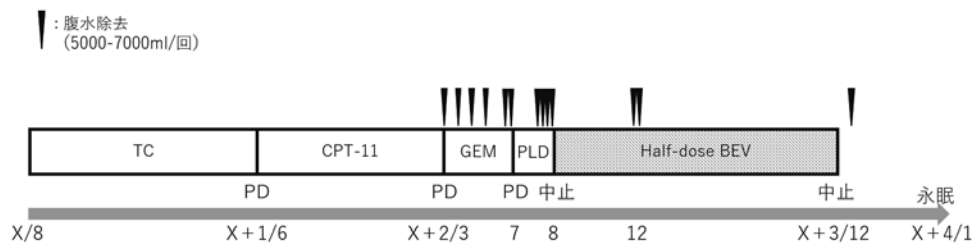
【現病歴】X年6月に腹部膨満感を自覚し，前医を受診した。婦人科腫瘍が疑われたため，同年7月に当院紹介

受診となった。腹水細胞診でadenocarcinomaが検出され，画像検査より腹膜癌ⅢC期と診断した。

### 【臨床経過（図1）】

診断後よりTC療法（Paclitaxel 175mg/m<sup>2</sup> + Carboplatin AUC6 3週間毎）を開始した。6サイクル施行するも病勢安定であった。手術療法は困難と判断し，さらに6サイクル（計12サイクル）施行したが病勢増悪となり，CPT-11療法（Irinotecan 100mg/m<sup>2</sup> 1週間毎）に変更した。CPT-11療法を計9サイクル施行したが病勢増悪となり，GEM療法（Gemcitabine 1000mg/m<sup>2</sup> 1週間毎）に変更した。しかし，4サイクル終了後に再び病勢増悪となった。GEM療法開始後より腹水が増加し，1か月に1回程度の腹水除去を要した。

その後PLD療法（Liposomal Doxorubicin 50mg/m<sup>2</sup> 3週間毎）を開始したが，1サイクル終了後にGrade 4の好中球減少，遷延する発熱性好中球減少症を認め，約3週間程度の治療を要した。また同時期より著明な腹水貯留のため1週間毎の腹水除去が必要となった（図2）。



TC: Paclitaxel + Carboplatin PD: progressive disease  
 CPT-11: Irinotecan  
 GEM: Gemcitabine  
 PLD: Liposomal Doxorubicin  
 BEV: Bevacizumab

図1 症例1の臨床経過



図2 CT検査  
 著明な腹水貯留を認めた。

これ以上の化学療法継続は困難と判断し、インフォームドコンセントを行った後、X+2年8月より腹水コントロール目的でhalf-dose BEV療法（7.5mg/kg 3-4週間毎）を開始した。治療開始後より腹水は減少し、half-dose BEV療法を計23回施行した。治療中に腹水除去が必要となったのは2回であった。有害事象としてGrade 3の高血圧およびGrade 2の蛋白尿を認めたが、コントロール可能であった。原疾患増悪のため、X+4年1月（half-dose BEV療法開始後1年5か月）で永眠した。

【症例2】67歳、女性

【主訴】腹部膨満感

【産科歴】2妊2産（帝王切開術2回）

【既往歴】2型糖尿病

【家族歴】特記事項なし

【生活歴】特記事項なし

【現病歴】X年8月に腹部膨満感を自覚し、前医を受診した。消化管由来の腫瘍を否定され、精査加療目的で同年9月に当院紹介受診となった。腹水細胞診でadenocarcinomaが検出され、画像検査より腹膜癌ⅢC期と診断した。

### 【臨床経過（図3）】

術前化学療法としてTC+BEV療法を開始した。3サイクル施行後に完全奏功となったので、X年11月に腹式単純子宮全摘出術+両側付属器摘出術+骨盤内および傍大動脈リンパ節郭清+大網部分切除術を施行した。術前の画像診断は完全奏効であったが、術中所見としては腹腔内に播種病変が散在していた。すべての播種病変を摘出することは不可能であったためoptimal surgeryとなった。術後化学療法としてTC+BEV療法を3サイクル、その後維持療法としてBEV療法（15mg/kg 3週間毎）を10サイクル行ったが、Grade 3の蛋白尿が持続したためBEV療法を中止した。約3か月後に傍大動脈リンパ節転移を認めたためTC療法を開始し、9サイクル終了後に部分奏功となり、維持療法としてOlaparib投与（600mg/日）を行った。約4か月後に病勢増悪となり、CPT-11療法に変更した。しかし、1サイクル終了後にGrade 4の好中球減少、発熱性好中球減少症を認め、真菌感染症やサイトメガロウイルス腸炎を併発し、治療に難渋したためCPT-11療法は中止となった。その後GEM療法3サイクル終了後に病勢増悪、PLD療法3サイクル終了後に病勢増悪となった。PLD療法開始後より腹水貯留を認めた（図4）。これ以上の化学療法継

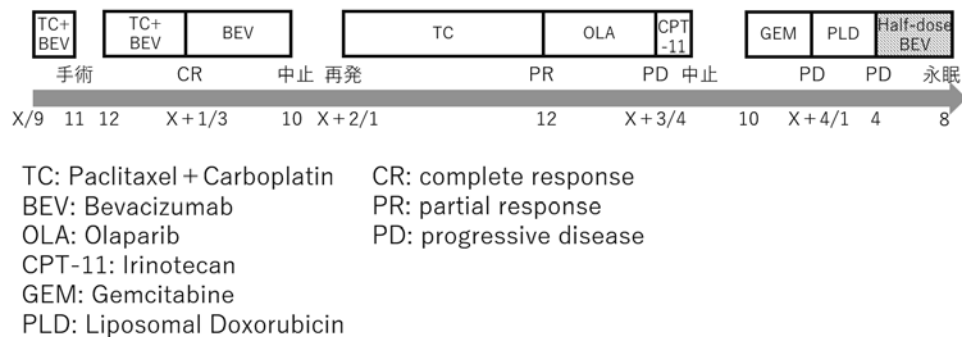


図3 症例2の臨床経過



図4 CT検査

術後の腹腔内癒着の影響で上腹部優位の腹水貯留を認めた。

続は困難と判断し、インフォームドコンセントを行った後、X+4年4月より腹水コントロール目的でhalf-dose BEV療法（7.5mg/kg 3-4週間毎）を開始した。治療開始後より腹水は減少し、half-dose BEV療法を計3回施行した。治療中に腹水除去が必要となることはなかった。

有害事象としてはGrade 2の蛋白尿を認めるのみであった。原疾患増悪のため、X+4年8月（half-dose BEV療法開始後4か月）で永眠した。

## 考 案

癌終末期の腹水をコントロールするために、利尿薬の投与や腹水ドレナージ、腹水濾過濃縮再静注法（CART）などの方法が選択される。しかし、これらの方法は一時的に限られた効果しかなく、重篤な有害事象を引き起こすこともある。利尿薬の投与は脱水や電解質異常、腎機能障害の発生・増悪をきたす可能性がある。腹水ドレナージは、ほとんどの患者の症状を緩和するが、頻回な穿刺を必要とする場合が多く、タンパク質の損失やそれに伴う血管内脱水による循環障害を引き起こす。腹水ドレナージに伴うタンパク質の損失を防ぐために、CARTを施行することができる。CARTの有効性に関する報告は数多くみられるが、再静注時の発熱や感染、血行動態の変化、凝固異常などの有害事象も報告されている<sup>6)</sup>。

抗VEGF抗体であるBEVは婦人科腫瘍領域で重要な分子標的薬のひとつである。卵巣癌に対して2013年11月に、進行又は再発の子宮頸癌に対して2016年9月に保険収載され、現在も多数の臨床試験が行われている。卵巣癌や腹膜癌が進行するとVEGFの産生が亢進し、それにより血管新生が活性化する。また同時に腹膜の中皮細胞もVEGFを多量に産生しており、これにより微小血管の透過性が亢進し、腹水貯留に至る。抗VEGF抗体であるBEVは、VEGFによる血管透過性の亢進を阻害することで、それに由来する体液貯留を抑制するといわれている<sup>7)</sup>。2005年にHu et al.<sup>8)</sup>はマウスを用いた動物実験で、卵巣癌の腹水に対して抗VEGF抗体が有効であることを報告した。2006年にはNumnum et al.<sup>4)</sup>が卵巣癌・腹膜癌患者の症候性腹水に対してBEVが有効であることを初めて報告した。その後、同様の報告が散見され<sup>9-11)</sup>、2019年にShimizu et al.<sup>5)</sup>はhalf-dose BEV療法でも卵巣癌の症候性腹水に有効であると報告した。今回報告した症例1, 2ともにhalf-dose BEV療法で腹水コントロールが可能であった。尚、BEVは添付文書の用法に、他の抗悪性腫瘍剤との併用で投与開始すること、TC療法と併用した場合は、併用投与終了後も単独投与を継続することが出来ることが記載されているので、症例1, 2ともに初回のみTC療法（Paclitaxel 30mg+

Carboplatin AUC1）と併用した。

BEVの特徴的な有害事象として、高血圧、蛋白尿、血栓塞栓症、消化管穿孔、出血、創傷治癒遅延などがあり、JGOG3023試験<sup>12)</sup>におけるその頻度は、それぞれ23.2%, 12.6%, 1.4%, 0.3%, 0%, 0%であった。症例1はGrade 3の高血圧およびGrade 2の蛋白尿を認めた。原疾患発症前より高血圧を罹患しており、Ca拮抗薬が投与されていた。Half-dose BEV療法開始後1か月の時点でGrade 3に増悪したが、Ca拮抗薬を増量し、アンギオテンシンII受容体拮抗薬を併用することでコントロール可能であった。また、蛋白尿もBEV投与開始後1か月の時点でGrade 2となったが、その後増悪することはなかった。症例2は前治療でBEV（full-dose）を使用した際、Grade 3の蛋白尿が持続したために治療中止となった。しかし、half-dose BEV療法中の蛋白尿はGrade 2であった。BEV投与による高血圧や蛋白尿は用量依存性に発症し易くなることが報告されている<sup>13)</sup>。Half-dose BEV療法では、これらの副作用を軽減できる可能性が示唆された。消化管穿孔は重篤な副作用で、患者のQOLを著しく低下させるだけでなく、致命的になる可能性が高い。BEV使用前に3レジメン以上の化学療法を行った患者は消化管穿孔が起こり易いことが報告されている<sup>14)</sup>。今回報告した症例1, 2ともに、half-dose BEV療法開始前に4レジメンの化学療法が行われていたが、消化管穿孔は起こらなかった。消化管穿孔自体が稀な有害事象であるため、half-dose BEV療法の有用性を評価するためには、さらなる症例の蓄積が必要である。

最後に、Shimizu et al.<sup>5)</sup>が報告した4例と今回我々が報告した2例は、half-dose BEV療法で腹水をコントロールすることが可能であった。Half-dose BEV療法は、BEV療法（full-dose）と比較して費用対効果という面においても優れている。

## 結 語

Half-dose BEV療法により腹水が減少し、良好な生活の質を得た腹膜癌の2例を経験した。Half-dose BEV療法は腹膜癌終末期の腹水コントロールに有用である可能性が示唆された。

## 文 献

- 1) Runyon BA, Hoefs JC, Morgan TR. Ascitic fluid analysis in malignancy-related ascites. *Hepatology* 1988; 8(5): 1104-1109.
- 2) Kobold S, Hegewisch-Becker S, Oechsle K, Jordan K, Bokemeyer C, Atanackovic D. Intraperitoneal VEGF inhibition using bevacizumab: a potential approach for the symptomatic treatment of

- malignant ascites? *Oncologist* 2009; 14(12): 1242-1251.
- 3) 日本婦人科腫瘍学会. 卵巣がん・卵管癌・腹膜癌治療ガイドライン2020年版. 東京: 金原出版, 2020; 154-155.
  - 4) Numnum TM, Rocconi RP, Whitworth J, Barnes MN. The use of bevacizumab to palliate symptomatic ascites in patients with refractory ovarian carcinoma. *Gynecologic oncology* 2006; 102(3): 425-428.
  - 5) Shimizu Y, Kajiyama H, Yoshida K, Tamauchi S, Nakanishi T, Kikkawa F. The usefulness of bevacizumab for relief from symptomatic malignant ascites in patients with heavily treated recurrent ovarian cancer. *The journal of obstetrics and gynaecology research* 2019; 45(12): 2435-2439.
  - 6) Ito T, Hanafusa N, Iwase S, Noiri E, Nangaku M, Nakagawa K, Miyagawa K. Effects of cell-free and concentrated ascites reinfusion therapy (CART) on symptom relief of malignancy-related ascites. *International journal of clinical oncology* 2015; 20(3): 623-628.
  - 7) Byrne AT, Ross L, Holash J, Nakanishi M, Hu L, Hofmann JI, Yancopoulos GD, Jaffe RB. Vascular endothelial growth factor-trap decreases tumor burden, inhibits ascites, and causes dramatic vascular remodeling in an ovarian cancer model. *Clinical cancer research* 2003; 9(15): 5721-5728.
  - 8) Hu L, Hofmann J, Holash J, Yancopoulos GD, Sood AK, Jaffe RB. Vascular endothelial growth factor trap combined with paclitaxel strikingly inhibits tumor and ascites, prolonging survival in a human ovarian cancer model. *Clin Cancer Research* 2005; 11(19 Pt 1): 6966-6971.
  - 9) 木下淳, 伏田幸夫, 牧野勇, 中村慶史, 尾山勝信, 中川原寿俊, 藤田秀人, 田島秀浩, 高村博之, 二宮致, 北川裕久, 谷卓, 宮本正俊, 藤村隆, 太田哲生. 腹腔内化学療法抵抗性胃癌腹膜播種へのBevacizumabの使用経験. *癌と化学療法* 2011; 38(12): 2360-2362.
  - 10) Jiang L, Li P, Gong Z, Hu B, Ma J, Wang J, Chu H, Zhang L, Sun P, Chen J. Effective treatment for malignant pleural effusion and ascites with combined therapy of bevacizumab and cisplatin. *Anticancer research* 2016; 36(3): 1313-1318.
  - 11) Chen WC, Qiu JT, Lai CH, Huang HJ, Lin CT, Chen MY, Chou HH, Huang KG, Chang TC. Outcomes and prognoses of patients with ovarian cancer using bevacizumab: 6-year experience in a tertiary care hospital of northern Taiwan. *PloS one* 2007; 3(12): e0175703.
  - 12) Shoji T, Enomoto T, Abe M, Okamoto A, Nagasawa T, Oishi T, Nagase S, Mori M, Inokuchi Y, Kamiura S, Komiyama S, Takeshima N, Sugiyama T. Efficacy and safety of standard of care with/without bevacizumab for platinum-resistant ovarian/fallopian tube/peritoneal cancer previously treated with bevacizumab: The Japanese Gynecologic Oncology Group study JGOG3023. *Cancer science* 2022; 113(1): 240-250.
  - 13) Zhu X, Wu S, Dahut WL, Parikh CR. Risks of proteinuria and hypertension with bevacizumab, an antibody against vascular endothelial growth factor: systematic review and meta-analysis. *American journal of kidney diseases* 2007; 49(2): 186-193.
  - 14) Richardson DL, Backes FJ, Hurt JD, Seamon LG, Copeland LJ, Fowler JM, Cohn DE, O'Malley DM. Which factors predict bowel complications in patients with recurrent epithelial ovarian cancer being treated with bevacizumab? *Gynecologic oncology* 2010; 118(1): 47-51.
- 
- 【連絡先】**  
藤井菜月美  
山口県立総合医療センター産婦人科  
〒747-8511 山口県防府市大字大崎 10077 番地  
電話: 0835-22-4411 FAX: 0835-38-2210  
E-mail: ns2pooh@gmail.com