

## Thalidomide・Celecoxib・Irinotecan と CDDP 胸・腹腔内投与が著効を呈した癌性胸水・腹水の2例

羽田 正人\*

[*Jpn J Cancer Chemother* 31(4): 613-617, April, 2004]

Report of Two Cases with Pleural Effusion and Ascites That Responded Dramatically to the Combination of Thalidomide, Celecoxib, Irinotecan, and CDDP Infused in Thoracic and Abdominal Cavities: Masato Hada (*Surgical Dept. Ashitaka Hospital*)

### Summary

Malignant pleural effusion (PE) and ascites are associated with highly symptomatic, advanced-stage cancers. These fluid accumulations cause severe symptoms such as abdominal distention, shortness of breath, cachexia, anorexia, and fatigue. Malignant PE and ascites have consistently been shown to indicate a poor prognosis in advanced-stage cancer patients, being associated with high morbidity and mortality. The efficacy of this treatment is variable and does not prolong the survival of cancer patients. Clearly, a more effective therapy for malignant PE and ascites is needed.

Vascular permeability factor (VPF) from malignant ascites and PE have been hypothesized to be responsible for the fluid accumulations. In addition, malignant PE and ascites contain high levels of biologically active VEGF. VEGF was discovered as a potent angiogenesis stimulator and recognized to be VPF. Increased amounts of COX-2 have been detected in epithelial and stromal cells and COX-2 in mammary tissue is sufficient to induce cancer. It is suggested that COX-2 stimulates angiogenesis. A combination of molecular target inhibitors (thalidomide and celecoxib) and standard cytotoxic drugs appear to increase efficacy of each drug, decrease the side effects of cytotoxic drugs and prolong life. **Key words:** Thalidomide, Celecoxib, Pleural effusion, Ascites (*Received Aug. 1, 2003/Accepted Oct. 10, 2003*)

**要旨** 癌性腹水・胸水は予後不良兆候の一つでこれをコントロールすることは非常に困難である。さらには腹部膨満感、呼吸困難、食欲不振、悪液質、発熱などの著しい不快な癌症状を引き起こす。現在、利尿剤、塩分制限、胸・腹膜癒着術、腹腔-静脈シャント術などが行われているが、根治的な効果は得られていない。

血管内皮増殖因子 (VEGF) は血管透過性因子 (VPF) として 1983 年報告されて以来研究が進み、両者は同一物質であり血管の新生ならびに血管透過性に大きな役割を担い、胸水・腹水中に高度に発現している。

cyclooxygenase-2 (COX-2) は癌組織の上皮ならびに間質細胞に多く発現しており、癌発現・増殖に関与している。それゆえ癌の予防と治療に役立つ酵素ではないかと予測されている。

癌治療において分子標的阻害剤と従来の抗癌剤の組み合わせは腫瘍選択性を高くし、しかも腫瘍の薬剤耐性を少なくし抗癌剤の毒性を減弱し、生存期間を延長するだろうと報告されている。thalidomide, celecoxib 連日経口投与に抗癌剤、特に irinotecan 40 mg/回を週に 2 回、1 か月間に 320 mg 以下の量を投与することにより効果的に胸水・腹水をコントロールでき著明な全身状態の改善が得られる。抗 VEGF 作用を有する thalidomide と選択的 COX-2 阻害剤である celecoxib に従来の抗癌剤を併用して胸水・腹水を治療し良好な経過をとった 2 例を経験したので症例を呈示しながらこの治療を報告したい。

### はじめに

癌性腹水、癌性胸水 (胸腹水) は予後不良兆候の一つでこれをコントロールすることは非常に困難である。さ

らには腹部膨満感、呼吸困難、食欲不振、悪液質、発熱などの著しい不快な癌症状を引き起こす<sup>1)</sup>。現在、利尿剤、塩分制限、胸・腹膜癒着術、腹腔-静脈シャント術などが行われているが、根治的な効果は得られていない。

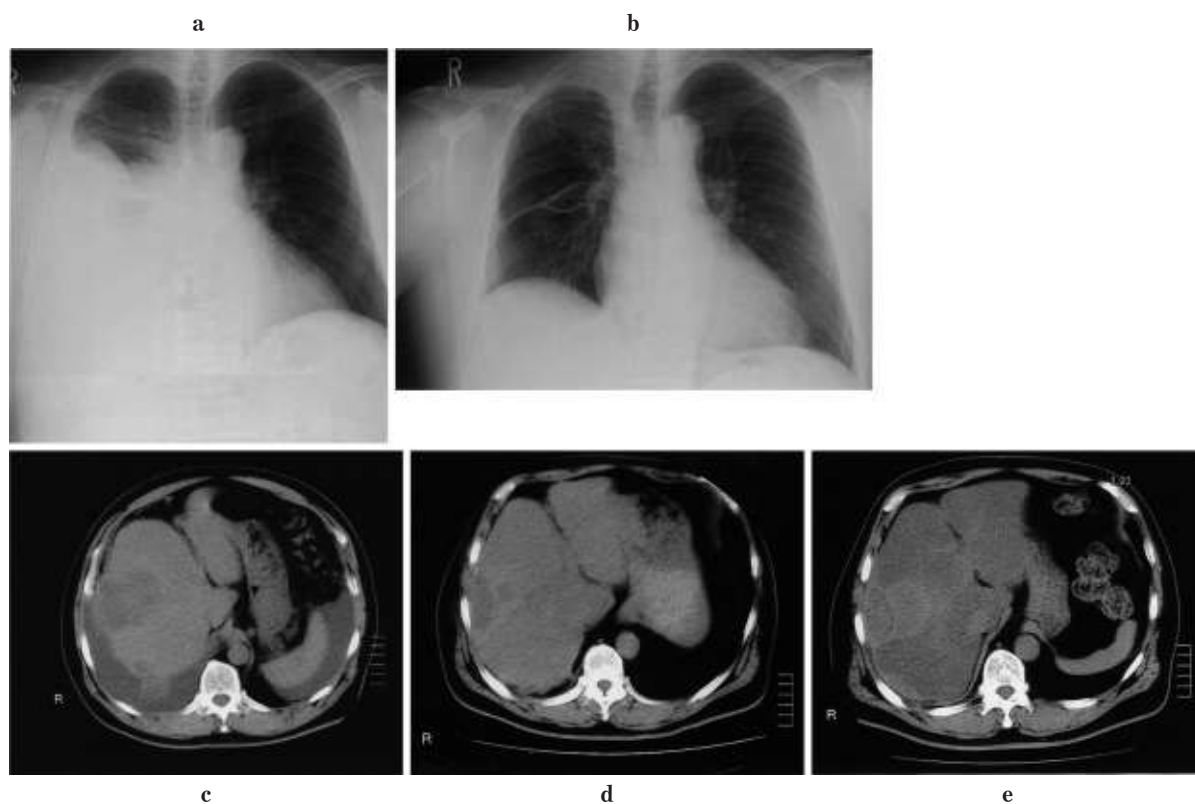


図1 胸部 X線写真と腹部 CT 経過

a: 2001年8月21日, b: 2003年4月11日, c: 2001年8月21日, d: 2002年2月6日, e: 2003年5月20日

血管内皮増殖因子 (VEGF) は血管透過性因子 (VPF) として 1983 年報告されて以来研究が進み, 両者は同一物質であり血管の新生ならびに血管透過性に大きな役割を担い, 胸腹水中に高度に発現している<sup>1)</sup>。

cyclooxygenase-2 (COX-2) は癌組織の上皮ならびに間質細胞に多く発現しており, 癌発現・増殖に関与している<sup>2)</sup>。それゆえ癌の予防と治療に役立つ酵素ではないかと予測されている<sup>3)</sup>。

癌治療において分子標的阻害剤と従来の抗癌剤の組み合わせは腫瘍選択性を高くし, しかも腫瘍の薬剤耐性を少なくし抗癌剤の毒性を減弱し, 生存期間を延長するだろうといわれている<sup>4)</sup>。抗 VEGF 作用をもつ thalidomide と選択的 COX-2 阻害剤である celecoxib に従来の抗癌剤を併用して胸腹水を治療し良好な経過をとった 2 例を経験したので, 症例を呈示しながらこの治療を報告したい。

## I. 症 例

**症例 1:** 57 歳, 男性, 大腸癌。

1999 年 11 月 26 日, S 状結腸癌 (中分化腺癌) で S 状結腸を切除する。

2001 年 8 月 22 日呼吸困難で入院。入院時 performance status (PS) 4 であった。胸腹部 CT 検査で右胸水, 癌性胸膜炎 (右胸腔横隔膜に接して径約 3 cm の腫瘍),

腹水, 癌性腹膜炎, 多発性肝転移を認めた (図 1)。胸水細胞診では悪性を疑う所見は認められなかった。

2001 年 8 月 22 日, 右胸腔ドレナージ施行, 約 2,500 ml の排液後 cisplatin (CDDP) 50 mg を注入した。同時に thalidomide 200 mg/日, celecoxib 400 mg/日 連日経口投与を開始した。それとともに irinotecan 40 mg を週 2 回点滴静注した。2001 年 10 月 1 日退院以後, 図 2 のごとく加療を継続した。2003 年 8 月まで特に指摘できる副作用もなく順調に外来で加療しており, PS は 1 である。胸腹水の再貯留はこの 2 年間ない。肝転移巣も 2001 年 9 月ごろから著明に縮小した状態が続いていたが, 2003 年 2 月ごろより徐々に増大している。腹水については穿刺排液をせずに経過観察を行ったところ, 2001 年 9 月 25 日の CT 検査で完全に消失していることを確認し, 2003 年 8 月まで再貯留を認めていない。

**症例 2:** 37 歳, 男性, 印環細胞型肺癌。

2001 年 10 月左前胸部痛を生じる。左胸腔穿刺生検で印環細胞型肺癌が検出される。その後 1 年間民間療法をしていたが, 2002 年 10 月 10 日, 左胸水貯留が著しくドレナージと OK-432 による癒着術を受ける。2003 年 1 月中旬より腹水貯留が始まった。

2003 年 2 月 4 日入院, PS 4 で印環細胞癌ということで胃内視鏡検査を施行するも異常はなかった。胸腹部

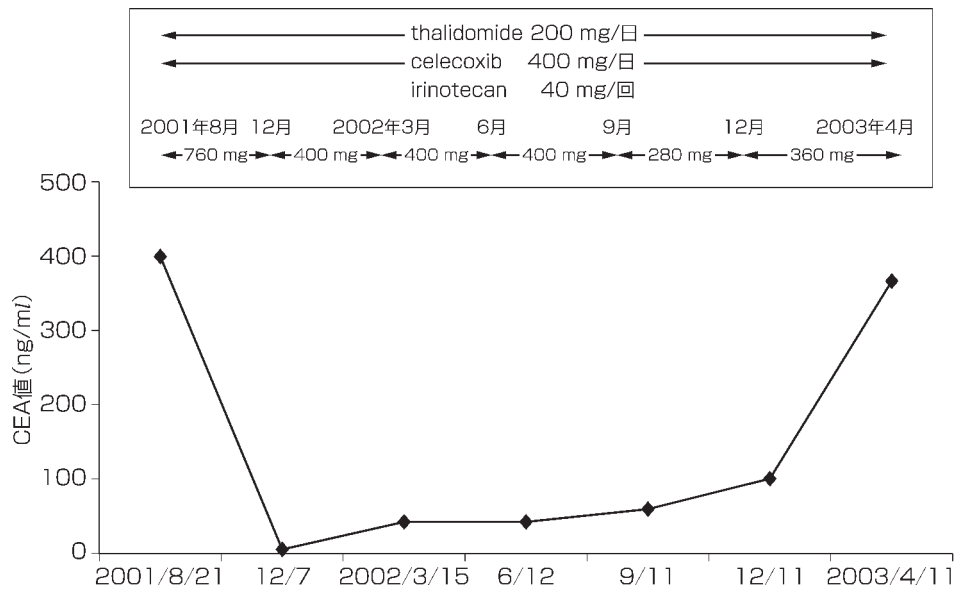


図2 加療とCEA値変化

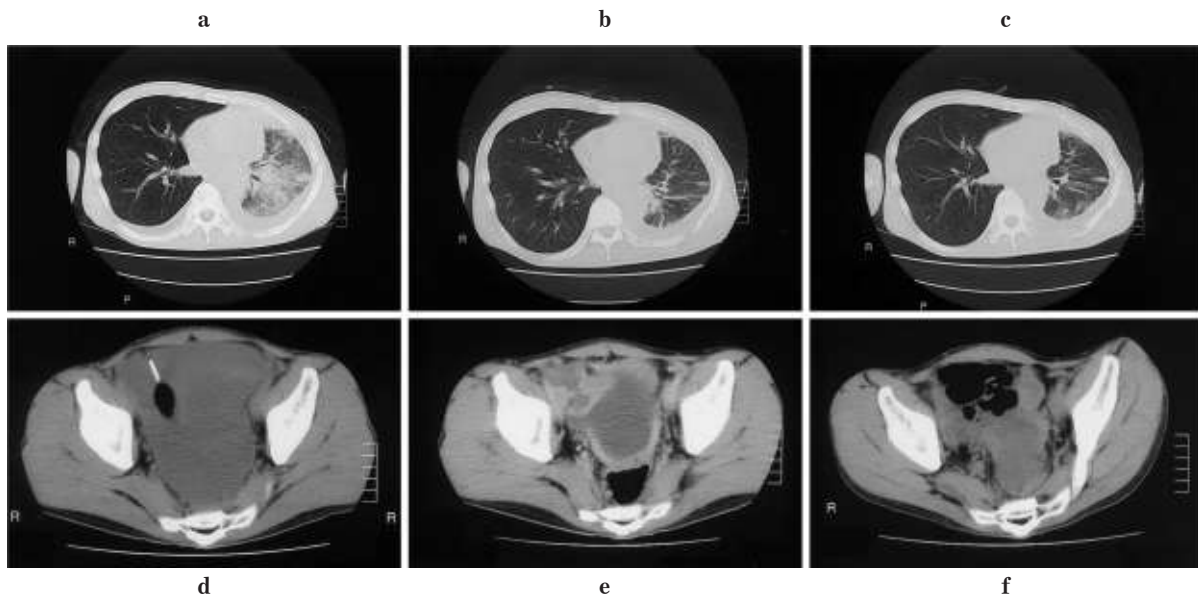


図3 胸部・腹部CT経過

a, d: 2003年2月6日, b, e: 2003年4月9日, c, f: 2003年6月6日

CTでは左肺内腫瘍，左肺門・気管・気管支・気管支分岐部リンパ節転移，左胸水・癌性胸膜炎，多発性肝転移，胃周囲リンパ節転移，癌性腹膜炎，腹水貯留がみられた(図3)。腹水細胞診では悪性を疑う所見は認められなかった。2003年2月5日腹腔ドレナージを施行，約3,000 mlの腹水を除去，その後腹腔内に25 mgのCDDPを注入した。同時にthalidomide 200 mg/日，celecoxib 400 mg/日 連日経口投与を開始した。それとともにirinotecan 40 mgを週2回点滴静注した。経口摂取はほとんど不可能であったため中心静脈栄養を行った。腹水は1回の処置で完全にコントロールされ2003年7月1日まで再貯留はなく，PSは3である。図4に2003年2月4日より2003年6月3日までの経過を示した。肝転移巣な

らびにリンパ節腫大は加療によって大きな変化はない。

## II. 考 察

VEGFはVPFとも呼ばれ多くの悪性腫瘍に過剰発現し，腫瘍の血管新生と胸腹水の貯留に大きな役割を担っている<sup>5)</sup>。その透過性は上皮細胞間の開窓化によるものといわれ<sup>6)</sup>，透過性強度はヒスタミンの10,000倍とも50,000倍ともいわれている。胸腹水貯留は癌の終末状態で生命予後は限られている。VEGFは大腸癌，胃癌，卵巣癌において著明に上昇しており，胸水は非小細胞肺癌で貯留しやすく扁平上皮癌ではしにくい。扁平上皮細胞は胸腔に浸潤しないためとVEGFの発現が低いからである<sup>7)</sup>。悪性疾患に伴う胸腹水中には高濃度のVEGFが

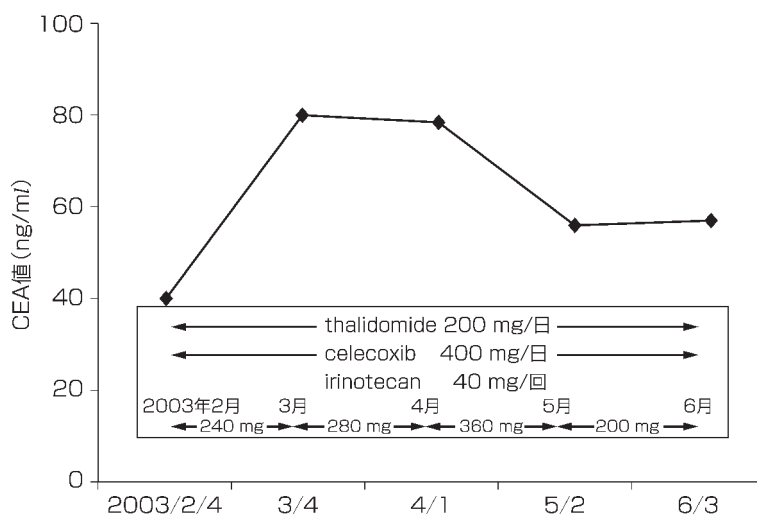


図4 加療とCEA値変化

検出されており、VEGFを阻害することで胸腹水をコントロールできる可能性がある<sup>1)</sup>。胸腹水の治療は臨床上市非常に難しく、胸水穿刺を施行した後、何らかの治療を行わないと90%の症例で1か月以内に再穿刺を必要とするようになる。また、VEGFは卵巣癌の場合腹水貯留には必須であるが卵巣腫瘍自体の増殖には必須でないといわれ、原疾患のコントロールの難しさにも悪影響を及ぼされる。

COX-2はarachidonic acidよりprostaglandin (PG)を合成する酵素で、通常の生理的条件下では人体には存在せずサイトカインや増殖因子によって急速に癌組織に誘導される<sup>3)</sup>。PGは癌組織で多量に産生され、血管新生作用により酸素と栄養素を癌組織に供給するとともに、免疫監視機構とアポトーシスを阻害する。しかしながら癌誘発の詳しいメカニズムはわかっていない。選択的COX-2阻害剤celecoxibは強力な血管新生抑制作用と抗腫瘍効果を有する<sup>8)</sup>。

thalidomideの作用機序は明確には解明されていない。しかしながら抗TNF- $\alpha$ による解熱、悪液質改善、全身倦怠感の改善やVEGFや塩基性線維芽増殖因子(bFGF)<sup>10)</sup>による血管新生を抑制するという。

抗癌剤を使用する際、少ない副作用で強力な抗癌作用を引き出すことが大切である。種々の血管新生抑制剤を併用することでこの目的を達することができる<sup>11)</sup>。thalidomideの血管新生抑制作用はCOX-2阻害を介して起こり、thalidomideはCOX-2 mRNAの安定性を減弱するが完全にCOX-2活性を阻害せず、またPGの生合成を阻害しないのでCOX-2阻害剤の併用が勧められる<sup>3)</sup>。また、腫瘍血管は種々の変化を有する細胞から構成されており、単一の血管新生抑制剤ではそれに対応できないため併用して使用することが重要である。COX-2阻害剤は種々の抗癌剤のIC<sub>50</sub>を低下させ併用療法の有効

性が報告されている<sup>12)</sup>。また、thalidomide<sup>13)</sup>やcelecoxib<sup>14)</sup>はirinotecanの消化管症状、特に下痢を減少させる。

thalidomide 100~200 mg/日、celecoxib 200~400 mg/日 連日経口投与に従来の抗癌剤を併用することで少ない副作用で強力な抗癌作用が得られる。特に胸腹水の場合、これを抜き去り濃縮還元することが肝要であり、患者の全身状態が許されるならば胸腹水を抜いた後に25~75 mgのCDDPを注入し癒着を促すようにするとよい。胸腹水を抜き去ることは局所におけるthalidomideとcelecoxibの濃度を上げ効果を増強するものと思われる。この状態で抗癌剤特にirinotecan 40 mgを週に2回、1か月間に320 mg以下の量を投与することにより、効果的に胸腹水をコントロールでき著明な全身状態の改善が得られる。副作用はgrade 2の白血球減少と脱毛であり嘔吐、下痢はgrade 1前後であった。

未承認薬thalidomide、celecoxibの使用に際しては十分なインフォームド・コンセントの上書面での了解と確認を行った。

## 文 献

- 1) Verheul HMW, Hoekman K, Jorna AS, *et al*: Targeting vascular endothelial growth factor blockade: ascites and pleural effusion formation. *Oncologist* **5**(Suppl 1): 45-50, 2000.
- 2) Liu CH, Chang S, Narko K, *et al*: Overexpression of cyclooxygenase-2 is sufficient to induce tumorigenesis in transgenic mice. *J Biol Chem* **276**(21):18563-18569, 2001.
- 3) Fujita J, Mestre JR, Zeldis JB, *et al*: Thalidomide and its analogues inhibit lipopolysaccharide-mediated induction of cyclooxygenase-2. *Clin Cancer Res* **7**: 3349-3355, 2001.
- 4) Chabner BA: Cytotoxic agents in the era of molecular targets and genomics. *Oncologist* **7**(Suppl 3): 34-41, 2002.
- 5) Nagy JA, Masse EM, Herzberg KT, *et al*: Pathogenesis of ascites tumor growth: vascular permeability factor, vascular hyperpermeability, and ascites

- fluid accumulation. *Cancer Res* **55**(2): 360-368, 1995.
- 6) Esser S, Wohlburg K, Wohlburg H, *et al*: Vascular endothelial growth factor induces endothelial fenestration *in vitro*. *J Cell Biol* **140**: 947-959, 1998.
  - 7) Yano S, Shinohara H, Herbst RS, *et al*: Production of experimental malignant pleural effusions is dependent on invasion of the pleura and expression of vascular endothelial growth factor/vascular permeability factor by human lung cancer cells. *Am J Pathol* **157**(6): 1893-1903, 2000.
  - 8) Masferrer JL, Leahy KM, Koki AT, *et al*: Antiangiogenic and antitumor activities of cyclooxygenase-2 inhibitors. *Cancer Res* **60**: 1306-1311, 2000.
  - 9) Sampaio EP, Sarno EN, Galilly R, *et al*: Thalidomide selectively inhibits tumor necrosis factor  $\alpha$  production by stimulated human monocytes. *J Exp Med* **173**: 699-703, 1991.
  - 10) D'Amato RJ, Loughnan MS, Flynn E, *et al*: Thalidomide is an inhibitor of angiogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA* **91**: 4082-4085, 1994.
  - 11) Pavlakovic H, Havers W and Schweigerer L: Multiple angiogenesis stimulators in a single malignancy: implications for anti-angiogenic tumour therapy. *Angiogenesis* **4**: 259-262, 2001.
  - 12) Hida T, Kozaki K, Muramatsu H, *et al*: cyclooxygenase-2 inhibitor induces apoptosis and enhances cytotoxicity of various anticancer agents in non-small cell lung cancer cell lines. *Clin Cancer Res* **6**: 2006-2011, 2000.
  - 13) Govindarajan R, Heaton KM, Broadwater R, *et al*: Effect of thalidomide on gastrointestinal toxic effects of irinotecan. *Lancet* **356**(9229): 566-567, 2000.
  - 14) Trifan OC, Durham WF, Salazar VS, *et al*: Cyclooxygenase-2 inhibition with celecoxib enhances antitumor efficacy and reduces diarrhea side effect of CPT-11. *Cancer Res* **62**(20): 5778-5784, 2002.
-