

CASE REPORT

小細胞肺癌に対する化学療法中に発症した
腸管囊腫様気腫症の1例石綿 司¹・須田 明¹・安部光洋¹・
寒竹政司¹・篠崎俊秀¹A Case of Pneumatosis Cystoides Intestinalis During Systemic Chemotherapy
for Small-cell Lung CancerTsukasa Ishiwata¹; Akira Suda¹; Mitsuhiro Abel;
Masashi Kantake¹; Toshihide Shinozaki¹¹Department of Respiratory Medicine, Kimitsu Chuo Hospital, Japan.

ABSTRACT — **Background.** Pneumatosis cystoides intestinalis (PCI) is a relatively uncommon disease characterized by the development of emphysematous cysts beneath the serosa and mucosa of the intestines. One of the reported types of PCI is “drug-induced”; however, there are few case reports of this condition developing during chemotherapy for lung cancer. **Case.** An 83-year-old male was treated with amrubicin as second-line therapy for small-cell lung cancer (cT4N3M1b; Stage IV). He developed diarrhea on the 7th day after the initiation of therapy and grade 3 neutropenia on the 9th day of therapy. On the 10th day, he complained of abdominal distension, and a chest X-ray showed the presence of free gas under the right diaphragm. An abdominal CT scan revealed free gas in the abdomen and gas in the wall of the ileum. We diagnosed the patient with PCI and chose conservative therapy because a physical examination did not reveal any signs of peritonitis. Subsequently, a marked improvement of the abdominal distension was observed on the 14th day. A follow-up abdominal CT scan performed on the 15th day showed almost a complete resolution of the extraintestinal free gas and gas in the wall of the ileum. No recurrence of PCI was observed following repeat treatment with amrubicin. **Conclusions.** This case highlights the fact that PCI can develop during chemotherapy for lung cancer. Clinicians should be cognizant of the possibility of PCI in patients who develop abdominal symptoms after the start of chemotherapy.

(JLCC. 2013;53:144-149)

KEY WORDS — Pneumatosis cystoides intestinalis, Small-cell lung cancer, Chemotherapy, Amrubicin

Received February 21, 2013; accepted April 15, 2013.

要旨 — **背景.** 腸管囊腫様気腫症は、腸管の粘膜下から漿膜下を含む気性囊腫が生じる比較的稀な疾患である。原因の1つとして薬剤性が指摘されているが、肺癌に対する化学療法中に生じた症例の報告は少ない。**症例.** 83歳男性。小細胞肺癌 (cT4N3M1b Stage IV) に対し、second line としてアムルビシン初回投与を行った。投与後第7病日より下痢が生じ、第9病日には grade 3 の好中球減少を生じた。第10病日に腹部膨満を訴え、胸部 X 線にて右横膈膜下に遊離ガスを、腹部 CT では腸管外遊離ガスおよび回腸壁内ガス像を認めた。腸管囊腫様気腫

症と診断し、バイタルサインおよび理学所見は腹膜炎を示唆しないことから、開腹手術は行わずに保存加療とした。第14病日には腹部膨満は著明な改善を認め、第15病日の腹部 CT では腸管壁外および回腸壁内ガス像は消失していた。その後アムルビシン再投与を行うも腸管囊腫様気腫症の再発はきたさなかった。**結論.** 化学療法中に腸管囊腫様気腫症をきたすことがあり、腹部症状を呈した場合には本疾患を念頭に置く必要がある。

索引用語 — 腸管囊腫様気腫症, 小細胞肺癌, 化学療法, アムルビシン¹国保直営総合病院君津中央病院呼吸器内科。

受付日：2013年2月21日、採択日：2013年4月15日。

はじめに

腸管囊腫様気腫症 (pneumatosis cystoides intestinalis: PCI) は、腸管の粘膜下から漿膜下に含気性囊腫が生じる比較的稀な疾患である。その発症機序は未だ結論付けられていないが、近年抗瘍剤治療との関連も指摘されている。¹ しかし、肺癌に対する化学療法中に生じた症例の報告は未だ少ない。今回、小細胞肺癌に対しアムルピシン投与中に生じた PCI の症例を経験したので、報告する。

症 例

症例：83 歳，男性。

Table 1. Laboratory Findings on Admission

Biochemistry		Hematology	
TP	6.0 g/dl	WBC	7200/ μ l
Alb	3.3 g/dl	RBC	292×10^4 / μ l
BUN	10 mg/dl	Hb	9.2 g/dl
Cr	0.55 mg/dl	Ht	25.8%
T-Bil	0.6 mg/dl	Plt	29.4×10^4 / μ l
Na	122 mEq/l	Tumor markers	
Cl	83 mEq/l	Pro-GRP	84.5 pg/ml
K	3.3 mEq/l	NSE	34.9 ng/ml
CK	120 IU/l	I-CTP	9.3 ng/ml
AST	26 IU/l		
ALT	13 IU/l		
LDH	845 IU/l		
ALP	408 IU/l		
CRP	4.10 mg/dl		

主訴：咳嗽，喀痰。

既往歴：虫垂炎（手術），脳梗塞。

併存症：高血圧，糖尿病，前立腺肥大。

生活歴：喫煙歴；20 本/日 \times 62 年間，飲酒歴：機会飲酒。

内服薬：アムロジピンベシル酸塩，グリクラジド，シロスタゾール，タムスロシン塩酸塩，プロピペリン塩酸塩。

現病歴：2011 年 11 月に咳嗽，喀痰を主訴として当院を受診した。胸部 X 線検査にて異常陰影を指摘され，諸検査で癌性胸水および副腎転移を伴った小細胞肺癌と診断された。2011 年 12 月より first line としてカルボプラチンおよびエトポシドにて治療導入されたが，5 コース終了後に骨転移を認めて PD となり，今回 2012 年 3 月に second line のアムルピシン導入目的に入院となった。

入院時現症：意識清明，performance status 1，身長 158 cm，体重 58 kg，体温 37.0°C，血圧 144/58 mmHg，脈拍 98/分・整，SpO₂ 99%（室内気）。呼吸音はラ音を聴取せず，腹部は平坦・軟で圧痛なく，腸蠕動音は正常であった。

入院時検査所見：血清アルブミン，Na，K，Hb の低下および LDH 上昇を認めた（Table 1）。

入院時画像所見：胸部 X 線検査では左中肺野に 9 cm 大の腫瘤陰影を認め，左上葉の無気肺を伴っていた（Figure 1A）。胸部 CT にて左肺門部から前縦隔にかけて，リンパ節と一塊となった最大径 9 cm に及ぶ腫瘤が認められ，左上葉は完全無気肺に至っており，左胸水を伴っていた。

入院後経過（Figure 2）：入院後 second line としてア

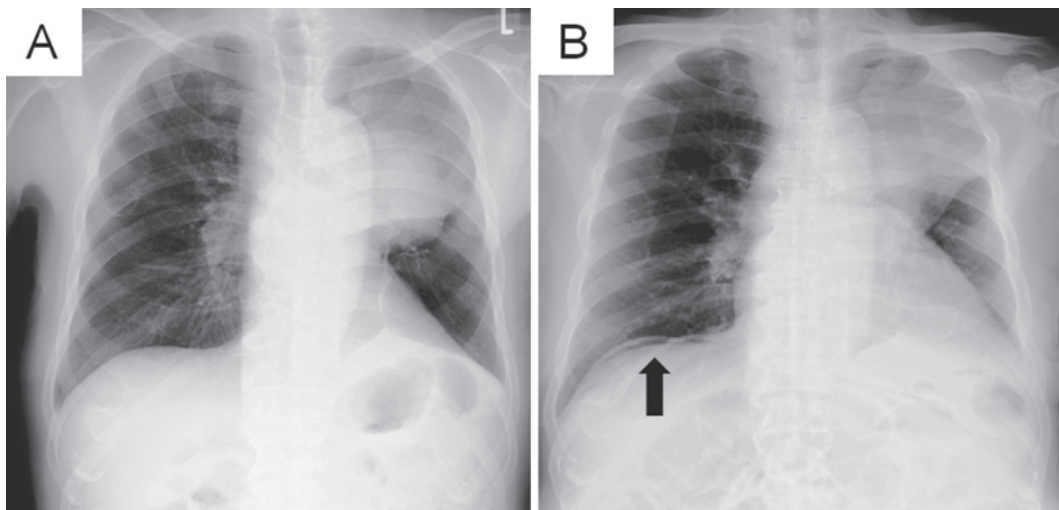


Figure 1. A) Chest X-ray showing a mass in the left middle lung field associated with atelectasis of the upper lobe on admission. B) Chest X-ray showing the presence of free gas under the right diaphragm (arrow) at the onset of PCI.

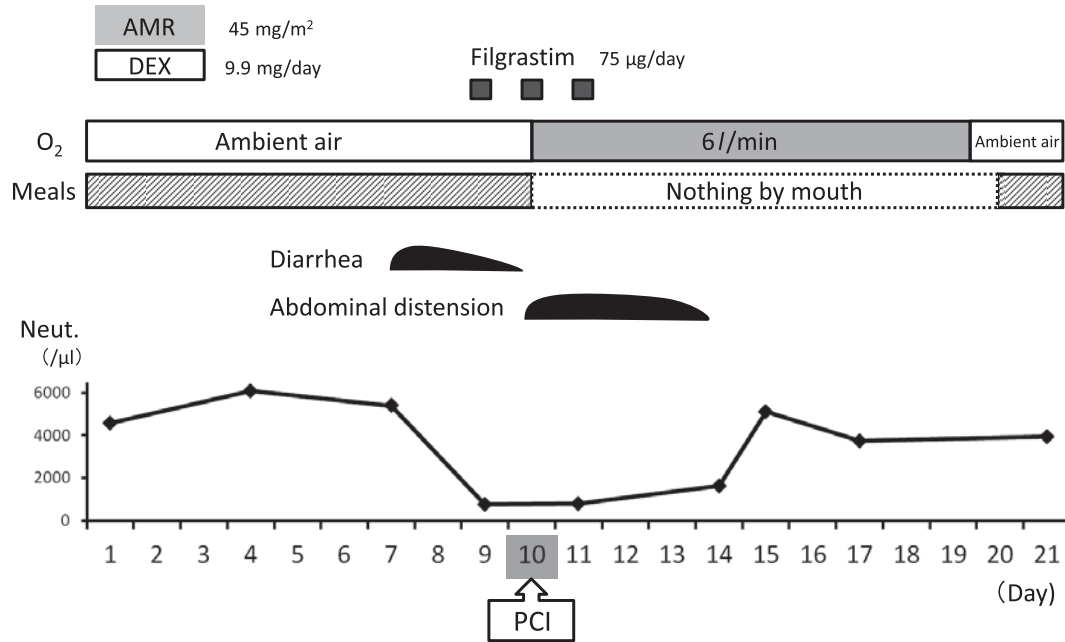


Figure 2. Clinical course. AMR; amrubicin, DEX; dexamethasone, PCI; pneumatosis cystoides intestinalis, Neut.; neutrophil.

ムルピシン (45 mg/m², day 1~3) 投与を開始した。第7病日に grade 1 の下痢を認め、第9病日には grade 3 の好中球減少を認めた。好中球減少に対し、第9から第11病日までフィルグラスチム (75 µg/日) 皮下注を行った。第10病日より腹部膨満を認めた。体温 36.5°C、血圧 108/58 mmHg、脈拍 78/分とバイタルサインに異常はなく、腹部は打診上鼓音を著明に認めたが、軟で圧痛はなかった。腸蠕動音は正常で筋性防御も認めなかった。腹部膨満が生じてからも排ガスや排便は続いていた。同日の胸部 X 線にて右横隔膜下に遊離ガスが認められ (Figure 1B)、腹部 CT 撮影を施行したところ、腸管外遊離ガスおよび回腸壁内ガスが認められた (Figure 3)。以上より PCI と診断し、バイタルサインおよび理学所見で腹膜炎を示唆しないことから、開腹手術はせずに保存加療する方針とした。絶食および酸素投与 (マスク 6 l/分) を開始したところ、第14病日には腹部膨満の著明な改善を認め、第15病日の腹部 CT では腸管外および腸管壁内の異常ガス像が消失していたため (Figure 3)、第21病日より食事を再開した。小細胞肺癌に関しては画像上縮小効果が認められており、アムルピシンを減量 (35 mg/m², day 1~3) の上、2 コース目を実施したが、PCI の再発はなく経過した。

考 察

PCI は消化管の粘膜下から漿膜下に含気性嚢腫を生じさせる比較的稀な疾患である。本邦では 1901 年に Miwa

が剖検例で初めて報告している。² 発生機序としては、①機械説；腸管内圧の上昇に伴い腸管壁内にガスが侵入する、³ ②化学説；薬剤曝露により直接的な腸管傷害をきたし、傷害部位より腸管ガスが侵入する、⁴ ③細菌説；ガス産生菌が腸管壁へ侵入する、⁵ ④肺原説；胸腔内圧上昇に伴う肺泡損傷により漏れたガスが、縦隔、後腹膜を介して、腸間膜、腸管壁へと移動する、⁶ など複数の仮説が挙げられているが未だ結論付けられていない。潰瘍性大腸炎、クローン病、腸重積など消化管疾患に続発するものや、薬剤投与が誘因と考えられるような続発性がおよそ 85%、特発性は 15% 程度存在するといわれている。¹ 続発性の原因薬剤として、ステロイドが挙げられる。これはステロイドが Peyer 板などの粘膜下リンパ組織の減少をきたすことや、粘膜組織や筋組織の脆弱性をきたすことに起因するものと考えられている。¹ 本症例では、消化管疾患の存在は指摘されておらず、治療開始後に初めて下痢を生じている。本症例での PCI の発症の原因としては、抗癌剤による直接的な腸粘膜傷害、好中球減少に伴う腸内細菌の腸管壁内への侵入、ステロイド投与による Peyer 板リンパ組織障害などが考えられよう。

医学中央雑誌で検索したところ (1983 年から 2012 年、会議録除く、検索ワード：腸管嚢腫様気腫症)、これまでに本邦で報告されている PCI の症例は 359 件 409 症例であり、そのうち抗癌剤治療中に生じたものは 3.7% の 15 例 (造血器腫瘍 4 例、食道癌 3 例、大腸癌 3 例、肺癌

Day 10

Day 15

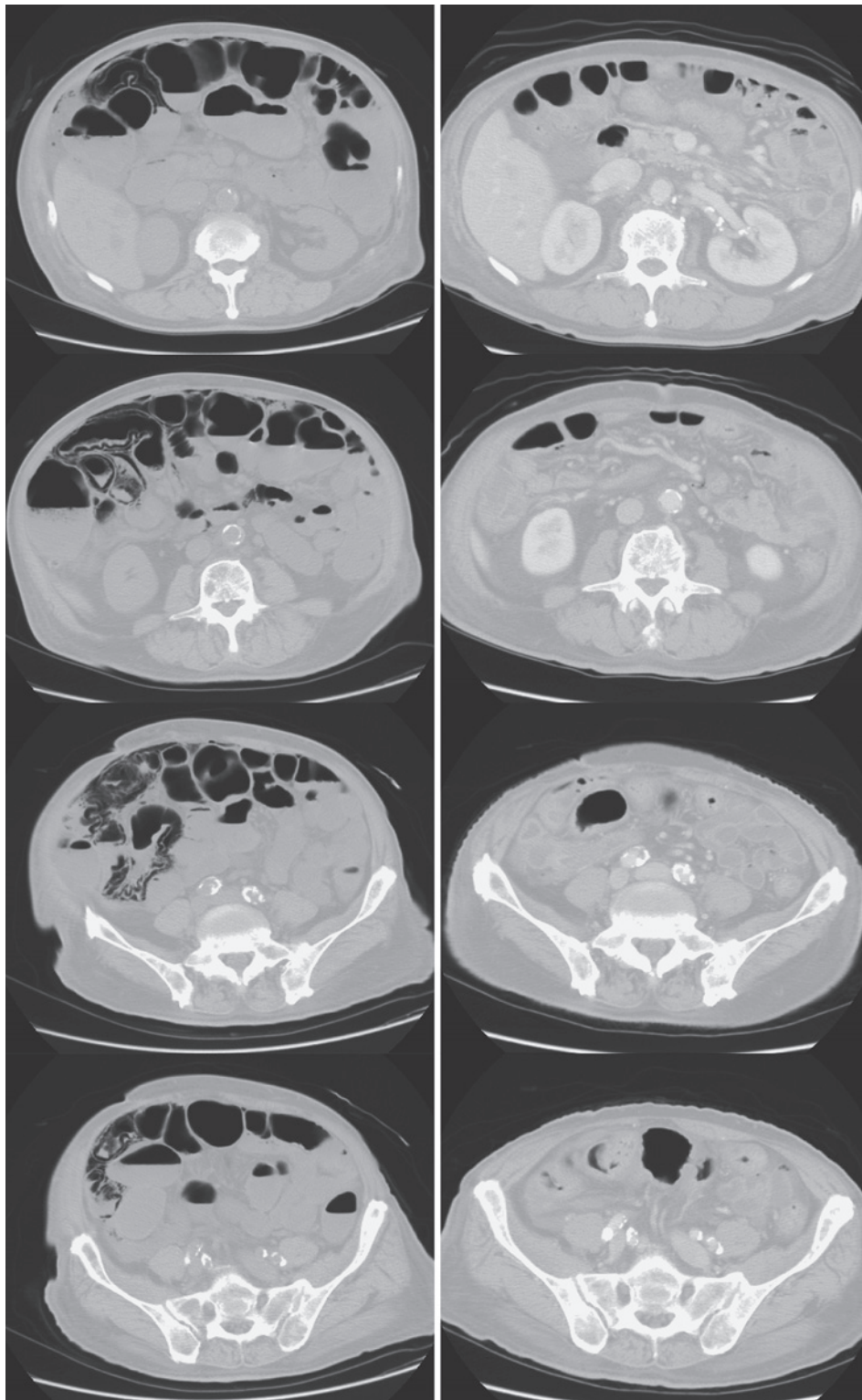


Figure 3. Abdominal CT scan shows intraperitoneal free gas and gas in the wall of the ileum on the 10th day. A follow-up abdominal CT scan obtained on the 15th day shows almost a complete resolution of the gas.

Table 2. Previously Reported Cases of Pneumatosis Cystoides Intestinalis Occurring During Systemic Chemotherapy for Lung Cancer

Author/Year	Age/Sex	Histological type	Stage	Therapeutic regimen	Intraperitoneal free air	Prognosis
Uryu ⁷ (2010)	60 F	Sq	Stage IV	CBDCA+PTX	+	Improved by conservative therapy
Shimazu ⁸ (2010)	70 M	LCNEC	Stage IV	CDDP+CPT-11	-	Dead
Iwasaku ⁹ (2012)	82 F	Ad	Stage IV	Gefitinib	+	Improved by conservative therapy
Lee ¹⁰ (2012)	66 F	Ad	Stage IV	Gefitinib	-	Improved by conservative therapy
Present case	83 M	Sm	Stage IV	AMR	+	Improved by conservative therapy

Abbreviations: Sq: squamous cell carcinoma, LCNEC: large-cell neuroendocrine carcinoma, Ad: adenocarcinoma, Sm: small-cell carcinoma, CBDCA: carboplatin, PTX: paclitaxel, CDDP: cisplatin, CPT-11: irinotecan, AMR: amrubicin.

2例、卵巣癌1例、乳癌1例、原発不明癌1例)であった。多くの症例でPCIは初回化学療法では発症しておらず、またG-CSF製剤投与を必要とする好中球減少をきたした症例が多かったが、G-CSF製剤投与前に発症している例もあり、G-CSF製剤とPCI発症との直接的な関連は乏しいと考えられた。

肺癌に対する化学療法中に生じたPCIについては、我々の検索する範囲で本症例は5例目の報告である(Table 2)。⁷⁻¹⁰ いずれも近年報告されているものであり、年齢は60歳代から80歳代、組織型には偏りなく、全例Stage IVであった。治療レジメンについては2例がプラチナベースであり、2例がゲフィチニブを使用していた。本症例を含め腹腔内遊離ガスを伴うものは3例あった。転帰については1例を除いた全例で保存加療にて改善していた。イリノテカンやゲフィチニブのように、下痢を中心とした下部消化管の副作用が多い薬剤での報告が3例あったが、カルボプラチン+パクリタキセルや本症例のアムルビシンといった、下部消化管の副作用が特徴的でない薬剤の使用中でも発症している。また、他癌腫ではあるが、分子標的薬であるベバシズマブやスニチニブを使用中にPCIを生じた例が報告されている。¹¹ ベバシズマブは肺癌に対しても用いられ、今後使用症例数は増加することが予想される薬剤であり、注意が必要である。

PCIはCTで腸管壁内のガス像を証明することで診断される。¹ 多発性の気腫性嚢胞が確認されることが多いが、本症例のように腸管壁に層状にガスが入り込む症例もある。¹² また本症例では認められていないが、門脈内ガスを伴う症例では予後が悪いとの報告があるので、¹ 診断の際には注意が必要である。

PCIに伴った腹腔内遊離ガスは消化管穿孔との鑑別が臨床問題となり、かつては開腹手術が多くなされていたが、最近では腹腔鏡手術により観察される症例も報告されている。¹³ 本症例では腹部理学所見上、腹膜刺激候はなく、またバイタル変化も認められず、採血にて炎症反応亢進やアシデミアも呈していないことなどから、

消化管穿孔に伴う腹膜炎には至っていないものと判断して保存加療を選択した。

保存加療として、酸素吸入もしくは高圧酸素療法にて腸管内ガスが速やかに消失したとする報告がある。¹⁴ 気腫内ガスは窒素が約90%を占めると報告されており、¹⁵ 酸素投与により酸素分圧を高めることで気腫内の窒素が酸素に置換され、その酸素が吸収されることで気腫が改善する機序が考えられている。¹⁴ 本症例においても低酸素血症はなかったものの酸素吸入を使用し、発症後5日という短い期間で腸管壁内ガスの消失が得られた。

結語

肺癌化学療法中に下痢や腹部膨満などの腹部症状が生じた際には、PCI発症の可能性も念頭に置く必要がある。PCIでは腹腔内遊離ガスを認めることもあるが、酸素吸入療法を主とする保存的治療による慎重な経過観察によって、不要な手術を避けることが可能である。また、本症例では減量はしたものの同じレジメンを再度使用してもPCIの再発は認められておらず、たとえPCIが発症しても肺癌に対して有効なレジメンであれば再投与する余地があることが示唆された。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

本症例の要旨は第165回日本肺癌学会関東支部会(2012年12月8日)において発表した。

REFERENCES

- Ho LM, Paulson EK, Thompson WM. Pneumatosis intestinalis in the adult: benign to life-threatening causes. *AJR Am J Roentgenol.* 2007;188:1604-1613.
- Miwa Y. Uber einen fall von pneumatosis cystoideus intestinum hominis. *Zbl Chir.* 1901;28:427-428.
- Galandiuk S, Fazio VW. Pneumatosis cystoides intestinalis. A review of the literature. *Dis Colon Rectum.* 1986;29:358-363.
- Sartor RB, Murphy ME, Rydzak E. Miscellaneous inflam-

- matory and structural disorder of the colon. In: *Textbook of Gastroenterology*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1999:1877.
5. Gillon J, Tadesse K, Logan RF, Holt S, Sircus W. Breath hydrogen in pneumatosis cystoides intestinalis. *Gut*. 1979; 20:1008-1011.
 6. Keyting WS, McCarver RR, Kovarik JL, DayWitt AL. Pneumatosis intestinalis: a new concept. *Radiology*. 1961; 76:733-741.
 7. 瓜生恭章, 馬越泰生, 百武 威, 長谷川義展, 浅野耕吉, 原田博雅. 肺癌加療中, 腸管囊胞様気腫症を併発した1例. 日呼吸会誌. 2010;48:972-975.
 8. 島津宏樹, 緒方 良, 谷尾吉郎, 伏見博彰. 肺癌化学療法中に広範な腸管囊腫様気腫症を合併した1剖検例. 診断病理. 2010;27:135-139.
 9. Iwasaku M, Yoshioka H, Korogi Y, Kunimasa K, Nishiyama A, Nagai H, et al. Pneumatosis cystoides intestinalis after gefitinib therapy for pulmonary adenocarcinoma. *J Thorac Oncol*. 2012;7:257.
 10. Lee JY, Han HS, Lim SN, Shim YK, Choi YH, Lee OJ, et al. Pneumatosis intestinalis and portal venous gas secondary to Gefitinib therapy for lung adenocarcinoma. *BMC Cancer*. 2012;12:87.
 11. Shinagare AB, Howard SA, Krajewski KM, Zukotynski KA, Jagannathan JP, Ramaiya NH. Pneumatosis intestinalis and bowel perforation associated with molecular targeted therapy: an emerging problem and the role of radiologists in its management. *AJR Am J Roentgenol*. 2012; 199:1259-1265.
 12. Soyer P, Martin-Grivaud S, Boudiaf M, Malzy P, Duchat F, Hamzi L, et al. Linear or bubbly: a pictorial review of CT features of intestinal pneumatosis in adults. *J Radiol*. 2008;89:1907-1920.
 13. 森本光昭, 俵藤正信, 細谷好則, 堀江久永, 熊野秀俊, 安田是和. 腹腔鏡観察が有用であった腸管気腫症の1例. 日臨外会誌. 2011;72:1791-1794.
 14. Togawa S, Yamami N, Nakayama H, Shibayama M, Mano Y. Evaluation of HBO2 therapy in pneumatosis cystoides intestinalis. *Undersea Hyperb Med*. 2004;31:387-393.
 15. Hughes DT, Gordon KC, Swann JC, Bolt GL. Pneumatosis cystoides intestinalis. *Gut*. 1966;7:553-557.