

CASE REPORT

消化管壊死，穿孔を合併した肺癌の3例

栗野暢康¹・近藤圭介¹・安藤常浩²・
生島壮一郎¹・熊坂利夫³・武村民子³

Three Cases of Lung Carcinoma Complicated by Gastrointestinal Necrosis and Perforation

Nobuyasu Awano¹; Keisuke Kondoh¹; Tsunehiro Andoh²;
Soichiro Ikushima¹; Toshio Kumasaka³; Tamiko Takemura³

¹Department of Respiratory Medicine, ²Department of Infectious Diseases, ³Department of Pathology, Japanese Red Cross Medical Center, Japan.

ABSTRACT — **Background.** Gastrointestinal necrosis and perforation rarely occur in patients with lung carcinoma. **Case.** The causes of necrosis and perforation in our cases were variegated, including small intestinal metastasis, amebic dysentery and non-occlusive mesenteric infarction. **Conclusions.** We experienced three cases of gastrointestinal necrosis and perforation resulting from various causes during the treatment of lung carcinoma. The prognosis of this condition is poor, sometimes resulting in death; therefore, assessing such patients while keeping various potential causes in mind is important.

(JLCC. 2013;53:809-814)

KEY WORDS — Gastrointestinal perforation, Small intestinal metastasis, Amebic dysentery, Non-occlusive mesenteric infarction

Reprints: Nobuyasu Awano, Department of Respiratory Medicine, Japanese Red Cross Medical Center, 4-1-22 Hiroo, Shibuya-ku, Tokyo 150-8935, Japan (e-mail: awanobu0606@hotmail.co.jp).

Received May 23, 2013; accepted October 9, 2013.

要旨 — **背景.** 肺癌患者において、消化管壊死や穿孔を合併することは稀である。**症例.** 当院で発症した例は小腸転移の壊死穿孔、アメーバ赤痢、非閉塞性腸管梗塞と、原因は多様であった。**結論.** 肺癌診療中に様々な原因で消化管壊死、穿孔を合併した3例を経験した。その予後

は不良で時に致死的な経過をたどるため、多様な原因を念頭に置いた検索が重要であると考えられた。

索引用語 — 消化管穿孔、小腸転移、アメーバ赤痢、非閉塞性腸管梗塞

はじめに

肺癌患者において、消化管壊死や穿孔の合併は比較的稀である。その原因は、肺癌の消化管への転移のみならず治療関連のものがあり、多様な疾患を念頭に置く必要がある。当院で経験した肺癌患者に生じた消化管壊死、穿孔症例3例を、文献的考察を含めて報告する。

症例1

症例：63歳男性。主訴：咳嗽。既往歴：特記事項なし。現病歴：2011年11月上旬の健診で胸部異常陰影（浸潤影と腫瘤影）を指摘され、当院紹介受診。気管支鏡細細胞診にてclass V、肺腺癌（EGFR遺伝子変異陰性）と診断された。全身検索の結果、同側肺門リンパ節と遠隔転

日本赤十字社医療センター¹呼吸器内科、²感染症科、³病理部。
別刷請求先：栗野暢康，日本赤十字社医療センター呼吸器内科，
〒150-8935 東京都渋谷区広尾4-1-22(e-mail: awanobu0606@

hotmail.co.jp)。

受付日：2013年5月23日，採択日：2013年10月9日。

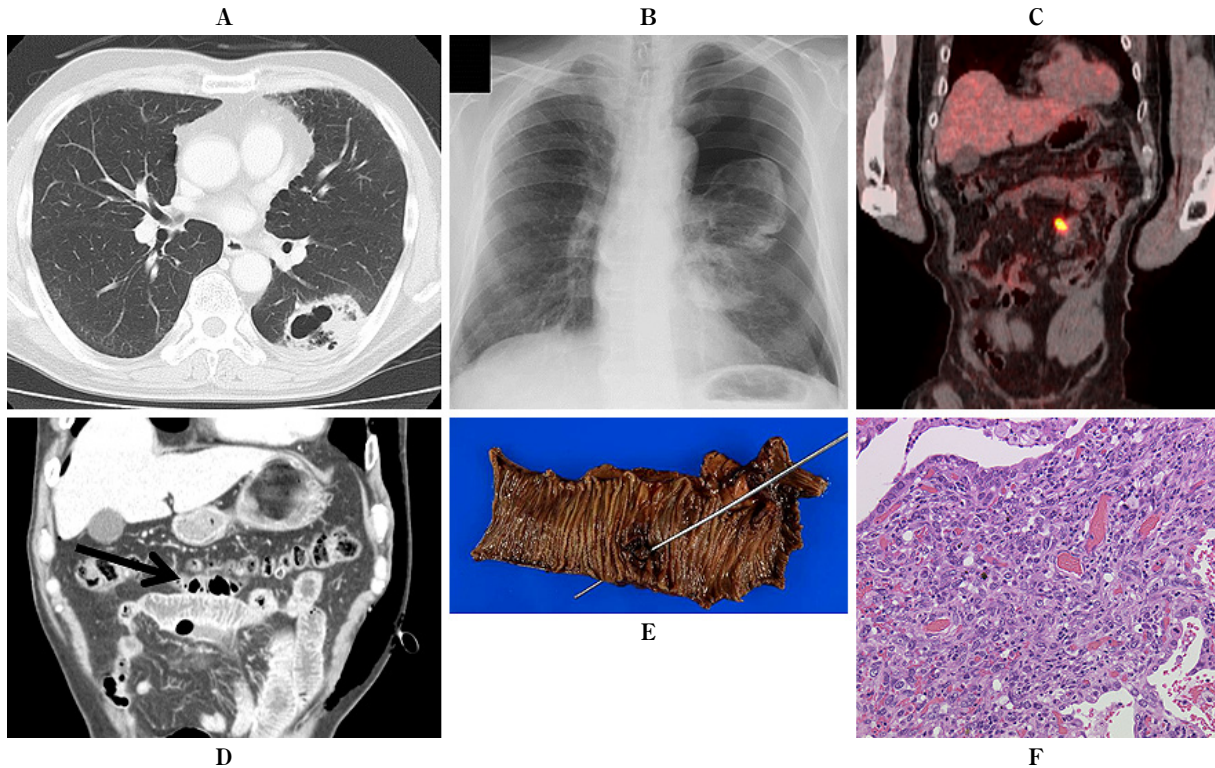


Figure 1. In Case 1, a CT scan showed a primary tumor measuring 60 mm in diameter with a cavity in the left lower lobe (S⁶) of the lung (A). A chest X-ray obtained on admission showed a mass in the left lower lung field and left pneumothorax (B). The maximum standardized uptake value (SUV) max in the abdominal mass was elevated to 12.7 on FDG-PET (C). An abdominal CT scan obtained on the sixth day after admission showed perforation of the small intestine and free-air around the point (D). The macroscopic findings of the resected small intestine showed an area of perforation measuring 50 mm in diameter with necrosis (E). The histopathologic findings of the resected lung showed sarcoma-like spindle cells and giant cells (hematoxylin and eosin stain $\times 100$) (F).

移が疑われ、病期はcT2bN1M1b Stage IVと診断された。化学療法導入目的で2012年1月下旬入院。また、入院数日前から咳と左胸部違和感を認めていた。入院時現症：performance status (PS)0, SpO₂95% (室内気), 呼吸音は左肺野で低下, 副雑音なし。入院時検査所見：血液検査に有意な異常は認めなかった。画像では左S⁶に60 mm大の空洞を伴う腫瘤を認め、左肺門リンパ節, 肝臓, 両側副腎, 左腎臓, 脾臓に転移を認めた (Figure 1A)。また、左肺に気胸を合併していた (Figure 1B)。Fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET) 検査では上記部位に加え、第5腰椎と下腹部正中に異常集積を認めた (Figure 1C)。入院後経過：左気胸に対して胸腔ドレーンを挿入し、肺膨張後化学療法を予定した。しかし、治療前日 (入院第6病日) 夕食後より心窩部痛が出現した。腹部CT検査で腹腔内にfree-airを認め、小腸穿孔と診断、緊急手術を施行した (Figure 1D)。また、気胸根治のため肺癌に対する部分切除術も同時に施行した。出血壊死を伴う穿孔とその周囲に腫瘍細

胞の浸潤を認め、小腸転移と診断した (Figure 1E)。肺腫瘍は多形性肉腫様で、紡錘形細胞や異型巨細胞を認め、一部には腺癌を認めた (Figure 1F)。肺多形癌と診断し、術後14日目から化学療法 (CBDCA + PTX) を開始した。その後10か月間化学療法を施行するも病勢を抑えられず、診断後12か月目に永眠された。

症例 2

症例：64歳男性。主訴：呼吸困難, 咳嗽。既往歴：特記事項なし。現病歴：2007年12月中旬から呼吸困難と咳嗽が出現した。翌年2月初旬からは左胸部背部痛, 食欲低下も出現した。2月末に当院を受診。胸部画像検査で左肺門部に巨大腫瘤影を認め、精査、加療目的で入院。入院時現症：身長170 cm, 体重70 kg (約1年で7 kg減少), PS0, 体温37.2°C, SpO₂97% (室内気), 呼吸音は両側清。入院時検査所見：腫瘍マーカーはCEA 44.6 ng/ml, PROGRP 842 pg/mlと上昇を認めた。画像検査では左上葉縦隔側に85 mm大の腫瘤を認め、同側肺門, 縦

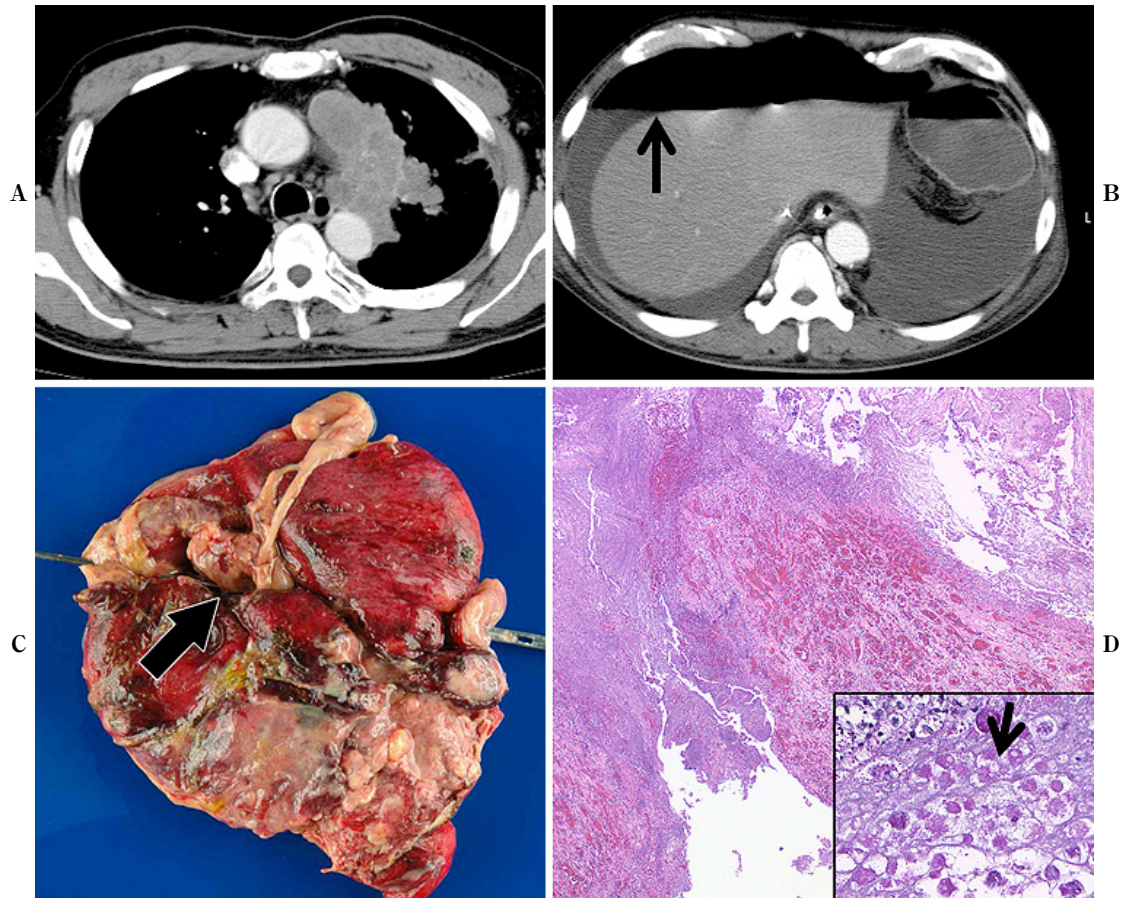


Figure 2. In Case 2, a chest computed tomography (CT) scan (A) showed a primary tumor measuring 85 mm in diameter in the left upper lobe of the lung. After 32 days of chemotherapy, an abdominal CT scan (B) showed excessive intestinal gas, an enlarged colon and free-air (arrow). The macroscopic findings of the resected cecum showed an abscess and perforation (arrow) (C). The histopathologic findings of the specimen showed amebic trophozoites (arrow); however, no atypical cells were observed (hematoxylin and eosin stain $\times 40$ and periodic acid Schiff stain $\times 100$) (D).

隔リンパ節腫大を認めた (Figure 2A)。全身検索では多発脳転移を認めた。気管支擦過細胞診、洗浄細胞診で肺小細胞癌 (cT3N2M1b Stage IV) と診断された。入院後経過：CDDP+CPT-11を開始したところ、第10病日に下痢が出現した。第31病日には播種性血管内凝固症候群を合併した。第32病日に腹部の激痛と膨満感を認め、腹部CT検査で腹腔内に free-air を認め、消化管穿孔と診断された (Figure 2B)。緊急手術では盲腸、横行結腸、S状結腸に3 cm 大の穿孔を認めた。バイタルサインの著しい悪化のため盲腸切除術のみが施行された。病理組織学検査では悪性細胞は認められず、広範な粘膜壊死と好中球浸潤を認めるとともに、赤痢アメーバの菌体を多数認めた (Figure 2C, 2D)。術後集中治療を行うも全身状態が悪化し、術後第8病日に永眠された。

症例 3

症例：80歳女性。主訴：腹痛。既往歴：強皮症疑い。現病歴：2009年11月、胸部に結節影を認め、翌年4月の気管支鏡検査で右中葉原発肺腺癌 (cT3N1M1b (Th10転移) Stage IV, EGFR 遺伝子 Exon 21 : L858R 変異陽性) と診断された (Figure 3A)。同年5月上旬からゲフィチニブの内服を開始した。同年9月に肝機能異常と顔面の皮疹が出現したため、同剤を中止した。同年11月上旬 (中止後34日目) に左下腹部痛が出現したため入院。入院時現症：PS 0, 体温 37.1°C, 腹部平坦、やや硬、腸蠕動音低下、臍部を中心に疼痛あり、筋性防御あり、反跳痛あり、便回数1/日、軟便。入院時検査所見：白血球 6500/ μl , CRP 0.19 mg/dl と正常。凝固異常も認めなかった。画像検査では原発巣の縮小と軽度の腹水を認めた (Figure 3B)。入院後経過：保存治療を開始したが、第2病日

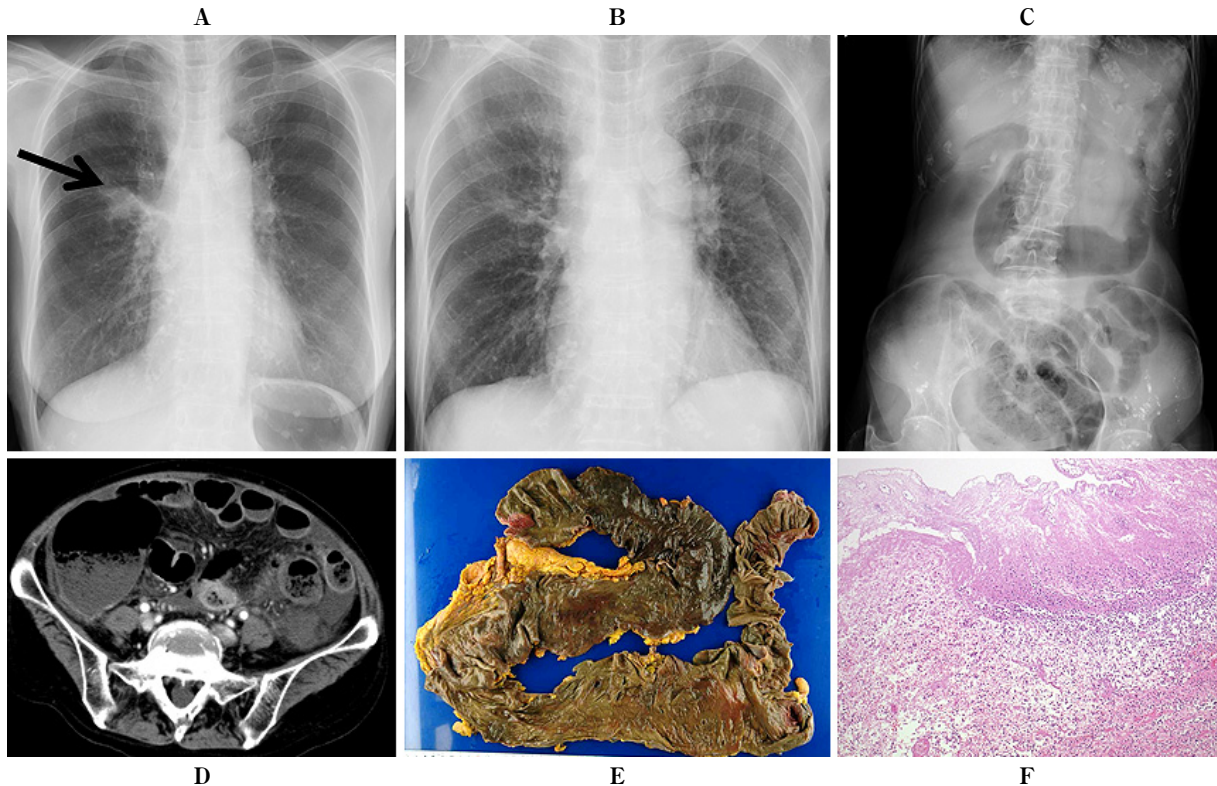


Figure 3. In Case 3, a chest X-ray showed a mass shadow in the right middle lung field (arrow) (A). A chest X-ray obtained on admission showed a significant reduction in the size of the tumor (B). An abdominal X-ray (C) and CT scan (D) showed excessive intestinal gas, an enlarged colon and ascites. The macroscopic findings of the resected specimen showed massive necrosis from the ileum to the descending colon (E). The histopathologic findings of the specimen showed massive necrosis of the colon and proliferation of neutrophils. No atypical cells, vasculitis or thrombi were observed (hematoxylin and eosin stain $\times 40$) (F).

に腹部全体の激痛が出現した。汎血球減少を認め、腹部CT検査では大量の腹水貯留とイレウスを示唆する所見を認めた (Figure 3C, 3D)。絞扼性イレウスと診断し緊急手術を施行したところ、回腸末端から下行結腸にいたる広範な腸管壊死を認め、壊死腸管を切除した (Figure 3E)。病理組織学検査では粘膜全層にわたる広範な凝固壊死と好中球浸潤を認めた (Figure 3F)。悪性細胞、血栓、血管炎、有意な病原菌はいずれも認めず、非閉塞性腸管梗塞 non-occlusive mesenteric infarction (NOMI) と診断し、術後 31 病日に退院。以後は対症療法のみ施行し、肺癌診断後 20 か月目、術後 13 か月目に原病死亡した。

考 察

肺癌患者に多彩な原因で消化管壊死、穿孔を合併した 3 例を経験した。肺癌診療中に消化管壊死、穿孔をきたす機序としては、①腸管に転移、浸潤した腫瘍の壊死、②抗癌剤の腸管粘膜に対する直接障害、③好中球減少時の細菌侵入による壊死性腸炎、が指摘されている。^{1,2}

3 例のまとめを示す (Table 1)。症例 1 では肺癌の小腸

転移を認めた。肺癌の消化管転移は剖検例の 8.8% に認められると報告されているが、肺多形癌では剖検例の 20% に認められたとの報告もある。³ 肺癌の小腸転移における症状は穿孔が 46% と最も多く、狭窄が 24%、腸重積が 17%、下血が 13% と報告されている。⁴ 消化管転移巣の穿孔機序としては、血栓、腫瘍塞栓による腸管壁の虚血や腸管の狭窄による腸管内圧上昇などが考えられている。⁵ 本例では切除標本内に明らかな塞栓や狭窄部を認めなかったことより、転移巣の壊死や腸管壁への浸潤が穿孔の原因と考えられた。

穿孔は急性腹症を併発した時点で疑われ、無症状時の診断は非常に困難である。本例は PET-CT で下腹部正中に高度の集積を認め、小腸の転移、穿孔部と一致すると考えられた。肺癌の消化管転移診断における PET-CT の有用性は確立されていないが、症例によっては診断の一助になり得ると考えられた。

一般に肺癌の小腸転移は、2 年生存率が 25% と予後不良である。⁶ さらに穿孔例では 60% が 30 日以内に死亡し (術死)、1 年生存率は 2~12% と極めて予後不良であ

Table 1. Summary of Our Cases

	Pathology Stage	Treatment	Interval from chemotherapy to perforation	Location	Cause	Miscellany
Case 1 63 y.o. Male	pleomorphic Stage IV	none	before treatment	small intestine	metastasis	FDG uptake
Case 2 64 y.o. Male	small cell Stage IV	CDDP CPT-11	day 32	colon cecum	amebic dysentery chemotherapy	fecal occult blood (+)
Case 3 80 y.o. Female	adeno Stage IV	gefitinib	day 34 after withdrawal	from ileum to descending colon	NOMI	thrombus (-) vasculitis (-)

y.o.: years old, NOMI: non-occlusive mesenteric infarction, FDG: fluorodeoxyglucose.

る。^{7,8} 本例は手術により救命し得たが、術後に化学療法を施行するも病勢を抑えられず、原病死した。

症例 2 は穿孔前に重度の下痢を認めたため、当初は CPT-11 による有害事象と考えられた。CPT-11 による消化管穿孔の機序は解明されていないが、CPT-11 による腸管麻痺による腸管内圧の上昇、腸管血流障害が一因と報告されている。⁹ 手術標本からは赤痢アメーバが検出され、穿孔に関与した可能性が考えられた。赤痢アメーバによる消化管穿孔は、赤痢アメーバや好中球による腸管上皮の直接的な障害や、上皮細胞由来の IL-1 β 、IL-8 などのサイトカインにより活性化された好中球が、赤痢アメーバ由来の cysteine proteinase などにより障害され、細胞障害性物質を放出することにより発生する。¹⁰ 本例では、大量の赤痢アメーバが腸管を広範囲に障害したため、複数の穿孔が発生したと考えられた。赤痢アメーバの診断には便中の虫卵検査、直接鏡検、血清抗体などが有用である。肺癌治療中に下痢や腹痛、粘血便を発症した場合にも、スクリーニング検査として加える必要があると考えられた。

症例 3 は内服開始後 4 か月半でゲフィチニブを中止した。腸管壊死が生じたのは中止後 34 日目であり、ゲフィチニブ投与との因果関係は不明であった。急性広範腸管壊死は高齢者に好発し、心房細動や心臓弁膜症などを合併する場合が多い。腸間膜動脈閉塞症が多くを占めるが、明らかな閉塞がない NOMI も全体の 20~30% を占め、循環血流量低下による腸管虚血や腸管膜動脈の攣縮の関与が推察されている。¹¹ 本例では画像上も組織学的にも腸間膜動脈内に血栓を認めず、血管炎も否定的であり、NOMI を原因とする腸管壊死と考えられた。NOMI は診断が困難であるため予後不良で、致死率は 70% に及ぶと報告されている。¹² 本例は早期に診断、手術を施行できたため救命、長期生存し得た。

結 語

肺癌診療中に消化管壊死、穿孔を合併した 3 例を経験した。稀な合併症ではあるが、患者の QOL を著しく低下させ、時に致死的となる。多様な疾患が原因となりうることを念頭に置き、早期診断、治療に繋げることが重要と考えられた。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

REFERENCES

- Govindan R, Read W, Faust J, Trinkaus K, Ma MK, Baker SD, et al. Phase II study of docetaxel and irinotecan in metastatic or recurrent esophageal cancer: a preliminary report. *Oncology*. 2003;17(Suppl 8):27-31.
- Cappell MS. Colonic toxicity of administered drugs and chemicals. *Am J Gastroenterol*. 2004;99:1175-1190.
- 吉川 茜, 猶木克彦, 似鳥純一, 藤井知紀, 岡本浩明, 渡辺古志郎. 肺多形癌空腸腸間膜転移の 1 例—転移部位 30 例の検討—. *肺癌*. 2009;49:187-192.
- 峯 豊, 中野正心, 伊藤直美, 田川真須子, 今村和之. 剖検例からみた肺癌消化管転移の検討. *日胸臨*. 1990;49:819-824.
- Ise N, Kotanagi H, Morii M, Yasui O, Ito M, Koyama K, et al. Small bowel perforation caused by metastasis from an extra-abdominal malignancy: report of three cases. *Surg Today*. 2001;31:358-362.
- 岩下生久子, 牛尾恭輔, 岩下明德, 平賀聖久, 宮川国久, 下田忠和, 他. 転移性小腸腫瘍の画像診断. *胃と腸*. 2003;38:1799-1813.
- Garwood RA, Sawyer MD, Ledesma EJ, Foley E, Claridge JA. A case and review of bowel perforation secondary to metastatic lung cancer. *Am Surg*. 2005;71:110-116.
- 成清道博, 朴 秀一, 中谷勝紀, 中野博重. 穿孔性腹膜炎で発症した肺癌小腸転移の 1 例. *日本腹部救急医学会雑誌*. 1997;17:1081-1085.
- 神谷和則, 橋本道紀, 河野 透, 齊藤孝成, 葛西眞一. 塩酸イリノテカンによる化学療法中に結腸穿孔をきたした 1 例. *日本消化器外科学会誌*. 2005;38:249-255.

10. Stanley SL. Pathophysiology of amoebiasis. *Trends Parasitol.* 2001;17:280-285.
11. Acosta S, Nilsson TK, Björck M. Preliminary study of D-dimer as a possible marker of acute bowel ischaemia. *Br J Surg.* 2001;88:385-388.
12. Bassiouny HS. Nonocclusive mesenteric ischemia. *Surg Clin North Am.* 1997;77:319-326.