

症例報告

肺腺癌に対する erlotinib と bevacizumab
併用化学療法中に発症した腸管気腫症の一例齋藤 淳 田中 悠祐 渡部宗一郎
矢部 勇人 山添 雅己A Case of Pneumatosis Intestinalis developed During
Erlotinib and Bevacizumab combination chemotherapy
for Pulmonary AdenocarcinomaAtsushi SAITO, Yusuke TANAKA, Souichiro WATANABE
Hayato YABE, Masami YAMAZOE**Key words :** Pneumatosis intestinalis — Erlotinib — Bevacizumab
Molecular-targeted therapy — Adenocarcinoma

はじめに

腸管気腫症 (pneumatosis intestinalis, 以下 PI と略) は、腸管の粘膜下や漿膜下に含気性嚢胞が生じる比較的稀な病態である。近年特に分子標的薬治療中の報告例が散見され、その関連が示唆されている。今後分子標的薬を使用する機会の増加が予想され PI も増加する可能性があり、合併症の1つとして注意が必要である。今回肺腺癌に対する erlotinib と bevacizumab 併用化学療法中に発症した PI の一例を経験した。臨床的に貴重な症例であり報告する。

症 例

症例：73歳，女性。

主訴：食思不振，全身倦怠感。

家族歴：特記なし。

既往歴：高血圧症。

生活歴：喫煙歴なし。腹部手術歴なし。

現病歴：2015年6月に近医で胸部異常影を指摘され，当科に紹介となった。胸部CTで両側びまん性の粒状影・小結節影を認め，また右上葉入口部に腫瘤影を認めその末梢は無気肺となっていた。気管支内視鏡検査では，右上葉入口部に血管怒張を伴う粘膜不整，易出血性の隆起病変による内腔狭窄を認め，同部の擦過細胞診で class V，腺癌細胞と診断した。臨床病期 T2aN1M1b Stage IV

の肺腺癌であった。EGFR 遺伝子 L858R 変異が陽性であり，同月から gefitinib (250mg/日) 内服と全脳照射 (40Gy/16Fr) を開始し，1クール目終了後の治療効果は部分奏功 (PR) であった。同年12月に頭痛が出現し，頭部造影MRIで両側小脳半球の脳溝に沿う増強効果を認め癌性髄膜炎と診断した。同月から erlotinib (150mg/日) と bevacizumab (15mg/kg) 併用化学療法に変更し，1クール目で自覚症状および頭部MRIでの髄膜炎所見の改善を認めた。

2016年4月13日に6クール目を施行したが，4月22日より食思不振と全身倦怠感を自覚し4月25日当科を受診した。胸部レントゲンで右横隔膜下に腹腔内遊離ガス像を認めたため，精査加療目的に入院となった。

入院時現症：身長 156cm，体重 47kg。体温 35.9℃，脈拍 84/分・整，血圧 102/66mmHg，呼吸数 12/分，SpO₂ 99% (室内気)。ECOG-PS2。意識清明。聴診上心音・呼吸音に異常なし。腹部は平坦で軟，圧痛や筋性防御は認めず，腸蠕動音はやや低下していた。

入院時検査所見 (表1)：白血球数，LDH，BUN，CEA の軽度上昇を認めたが，前値と著変はなかった。動脈血液ガス分析でアシドーシスや乳酸値の上昇は認めなかった。

遊離ガス像を認め、また左横隔膜下の大腸ガス像を認めた(図1)。腹部造影CTで腹腔内に多数の遊離ガス像を認め(図2a)、他に小腸壁内や小腸間膜内にもガス像を認めた(図2b)。

表1 入院時検査所見

Hematology		Biochemistry		Arterial blood gas analysis (room air)	
WBC	11200 / μ l	TP	5.4 g/dl	pH	7.47
Neut	89 %	Alb	2.8 g/dl	PaCO ₂	33.8 Torr
Lymph	7 %	AST	28 IU/l	PaO ₂	92.0 Torr
Mono	4 %	ALT	35 IU/l	HCO ₃ ⁻	24.5 mmol/l
Eosino	0 %	LDH	399 IU/l	LAC	1.4 mmol/l
Baso	0 %	BUN	40.7 mg/dl		
RBC	4.42 \times 10 ⁴ / μ l	Cr	1.0 mg/dl	Tumor markers	
Hb	12.7 g/dl	Na	141 mEq/l	CEA	7.9 ng/ml
Ht	40.2 %	K	4.7 mEq/l	SLX	27 U/ml
Pt	28.8 \times 10 ⁴ / μ l	Cl	105 mEq/l		
		Ca	8.4 mg/dl		
		CRP	0.5 mg/dl		

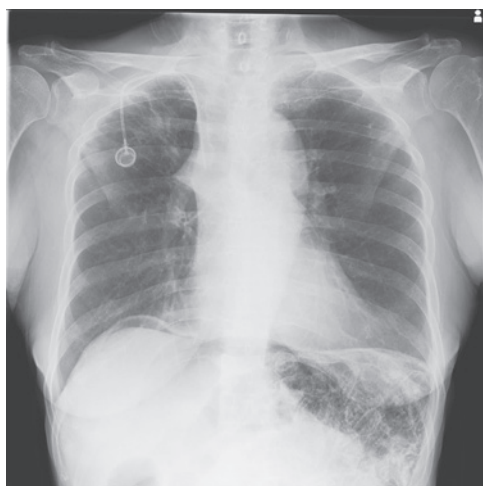
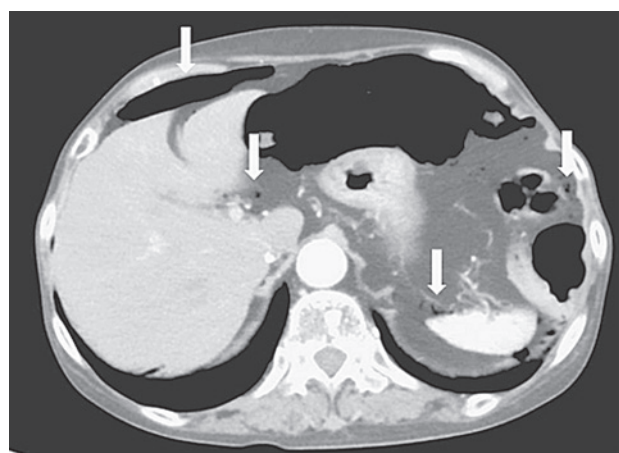


図1 入院時胸部X線
右横隔膜下に腹腔内遊離ガス像と、左横隔膜下に大腸ガス像を認めた

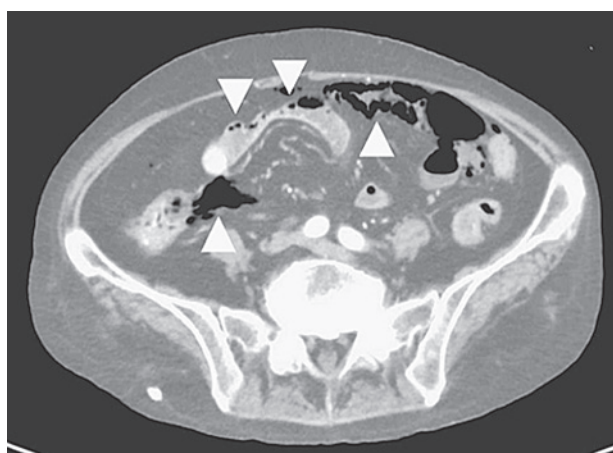
入院後経過：bevacizumab の治療歴から腸管穿孔を疑ったが身体所見・検査所見から否定的であり、erlotinib と bevacizumab によるPI と診断した。保存的加療のため erlotinib は休業し、絶飲食とセフメタゾール(cefmetazole: CMZ) 2 g/日の点滴静注を開始した。その後は腹部症状の出現はなく、第8病日の腹部CTでガス像は減少し、第15病日にはガス像の消失を確認したため経口摂取を再開した。第20病日に嘔吐を認めたが腹部CTでガス像の増悪はなく、腸管蠕動運動低下による嘔吐と判断し一時経口摂取を中止した。第24病日に経口摂取を再開したが嘔吐の再燃はなく、第33病日の腹部CTでガス像の増悪がないことを再度確認した。入院経過でECOG-PS4まで低下したため化学療法は再開できず、リハビリ目的に第35病日に転院した。

考 察

PIは腸管の粘膜下や漿膜下に含気性嚢胞が生じる比較的稀な病態である。これまで潰瘍性大腸炎や大腸癌など消化器疾患患者や α グリコシダーゼ阻害薬使用者での報告がなされている¹⁾。その機序は明らかではないが主に機械説、細菌説、肺原説、化学説などが提唱されている。機械説は腸管内圧上昇により腸管内ガスが粘膜損傷部位より腸管壁内に侵入するものである²⁾。細菌説はガス産生菌が腸管粘膜を通過し腸管壁内でガスを産生し発症するとされ、クロストリジウム属などが報告されている³⁾。肺原説は咳嗽など胸腔内圧の上昇により肺泡が損傷し漏れた空気が縦隔・後腹膜を經由して腸間膜・腸管壁に達し小気泡を形成するもので、COPDを基礎疾患にもつとされる⁴⁾。化学説は薬剤暴露により直接的な腸管損傷を来し、障害部位より腸管ガスが侵入するものである⁵⁾。また化学療法など免疫抑制状態下では、腸管内の



(a)



(b)

図2 入院時腹部造影CT

- (a) 腹腔内に多数の遊離ガス像を認めた(矢印)
- (b) 小腸壁内や小腸間膜内にガス像を認めた(矢印)

パイエル板の縮小やリンパ組織が障害され、腸管壁の透過性が亢進し、ガスが腸管内に侵入しやすくなりPI発症の要因となると考えられている⁶⁾。実際に化学療法中のPI報告例も多い。分子標的薬治療中患者の後方視的研究では、腸管穿孔・PI患者24例が確認され、大腸癌が10例、腎細胞癌が5例、肺癌が2例、他7例であった。14例が腸管穿孔、6例がPI、4例がPIと腸管穿孔の合併であり、bevacizumab使用者が14例、sunitinib使用者が6例と多かった⁷⁾。

近年特に肺癌分子標的薬治療中におけるPI発症の報告例が散見され、その関連が示唆されている。肺癌化学療法中のPI発症は我々の検索する範囲で本症例は12例目である(表2)⁸⁻¹⁸⁾。年齢は60歳代から80歳代、男性が5例で女性が7例、組織型は腺癌が8例で小細胞癌が2例、扁平上皮癌と大細胞神経内分泌癌がそれぞれ1例であった。化学療法のレジメンは、腺癌の8例全てがEGFRチロシンキナーゼ阻害薬(EGFR-tyrosine kinase inhibitor: EGFR-TKI)を含むものであり、自験例を含めた2例がbevacizumabを併用していた。転帰は1例を除いた全例が保存的加療で軽快し、1例のみerlotinibを休薬せずに軽快している。治療再開を確認できたのは7例で、PI発症時と同レジメンが4例、変更が2例、不明が1例であった。その中でgefitinibの再投与が2例ありいずれもPIの再発を認めた。gefitinibからerlotinibに変更した1例はPIの再発を認めなかった。

肺癌化学療法の中でも、特にEGFR-TKIやbevacizumabなどの分子標的薬治療中にPI例が多くみられる。その発症機序については明らかでないが、腸管壁の脆弱性を誘因として発症すると考えられている。上皮成長因子は消化管粘膜の維持に関与しており¹⁹⁾、EGFR-TKIの投与により上皮成長因子が欠乏し腸管粘膜の維持を妨げる。この結果下痢や便秘、嘔気・嘔吐そしてPIを引き起こすと推測されている²⁰⁾。またbevacizumabの投与により、腸管絨毛の毛細血管の減少による虚血が起こり、

腸管壁の全層に至らない微小穿孔が形成されPIを引き起こすと推測されている¹³⁾。本症例ではerlotinibとbevacizumabの2剤を併用しており、PI発症のリスクが高くなった可能性がある

PI改善後の化学療法再開については確立した指針はないが、gefitinibの再投与でPIが再発している例があることから、EGFR-TKIの再投与については慎重になるべきであると考えられる。一方で別のEGFR-TKIへの変更や細胞障害性抗癌剤の減量で継続治療できている例もあることから、安全に化学療法を再開できる可能性もある。

ま と め

分子標的薬は癌治療のkey drugであり、今後使用する機会の増加が予想され、PIも増加する可能性がある。分子標的薬治療中の合併症の1つとして注意が必要である。PI発症の機序の解明や分子標的薬再開の可否については、今後の症例の蓄積と検討が必要である。

文 献

- 1) 平田 一郎: 腸管希少難病群の疫学, 病態, 診断, 治療の相同性と相違性から見た包括的研究 腸管気腫症における全国アンケート調査に基づいた疾患概念と診療指針の策定. 現代医学, 2015; 63(2): 101-106.
- 2) Koss LG: Abdominal gas cysts (pneumatosis cystoides intestinorum hominis); an analysis with a report of a case and a critical review of the literature. AMA Arch Pathol, 1952; 53(6): 523-549.
- 3) Yale CE, Balish E, Wu JP: The bacterial etiology of pneumatosis cystoides intestinalis. Arch Surg, 1974; 109(1): 89-94.
- 4) Keyting WS, McCarver RR, Kovarik JL, et al: Pneumatosis intestinalis: a new concept. Radiology, 1961; 76: 733-741.

表2 肺癌化学療法中の腸管気腫症報告例

報告者	年齢	性別	組織型	レジメン	転帰	治療再開	腸管気腫症の再発
高津 (2010)	70	男	LCNEC	CDDP + CPT-11	死亡		
瓜生 (2010)	60	女	扁平上皮癌	CBDCA + PTX	軽快	レジメン不明	—
Iwasaku (2012)	82	女	腺癌	Gefitinib	軽快	Gefitinib	あり
Lee (2012)	66	女	腺癌	Gefitinib	軽快	PEM	—
石綿 (2013)	83	男	小細胞癌	AMR	軽快	AMR (減量)	—
突田 (2014)	69	女	腺癌	Erlotinib + Bevacizumab	軽快	—	—
山本 (2014)	70	女	腺癌	Erlotinib + PEM	軽快	不明	不明
安藤 (2015)	71	男	腺癌	Gefitinib	軽快	不明	不明
大坪 (2015)	71	男	腺癌	Gefitinib	軽快	Erlotinib	—
Maeda (2016)	80	女	腺癌	Gefitinib	軽快	Gefitinib	あり
Faria (2016)	69	男	小細胞癌	CBDCA + VP-16	軽快	CBDCA+VP-16 (減量)	—
自験例 (2016)	73	女	腺癌	Erlotinib + Bevacizumab	軽快	—	—

LCNEC: large cell neuroendocrine carcinoma, CDDP: Cisplatin, CPT-11: Irinotecan, CBDCA: Carboplatin, PTX: Paclitaxel. AMR: Amrubicin, PEM: Pemetrexed, VP-16: Etoposide.

- 5) Sartor RB, Murphy ME, Rydzak E : Miscellaneous inflammatory and structural disorder of the colon, 3rd ed, Lippincott Williams&Wilkins, Philadelphia, 1999, p1877.
- 6) 小泉理美, 三浦昭順, 加藤剛ほか : 両側扁桃癌と食道重複癌合併例に対し化学放射線療法施行中に発症した腸管囊腫様気腫症の1例. 日消誌, 2012 ; 109(12) : 2066-2073.
- 7) Shinagare AB, Howard SA, Krajewski KM, et al : 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(6) : 1259-1265.
- 8) 島津宏樹, 緒方良, 谷尾吉郎ほか : 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(2) : 135-139.
- 9) 瓜生恭章, 馬越泰生, 百武威ほか : 肺癌加療中, 腸管囊腫様気腫症を併発した1例. 日呼吸会誌, 2010 ; 48(12) : 972-975.
- 10) Iwasaku M, Yoshioka H, Korogi Y, et al : Pneumatosis cystoides intestinalis after gefitinib therapy for pulmonary adenocarcinoma. J Thorac Oncol, 2012 ; 7(1) : 257.
- 11) Lee JY, Han HS, Lim SN, et al : Pneumatosis intestinalis and portal venous gas secondary to Gefitinib therapy for lung adenocarcinoma. BMC Cancer, 2012 ; 12 : 87.
- 12) 石綿司, 須田明, 安部光洋ほか : 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. 肺癌, 2013 ; 53(2) : 144-149.
- 13) 突田容子, 渡邊香奈, 盛田麻美ほか : ベバシズマブとエルロチニブの併用療法中に腸管気腫症を発症した肺腺癌の1例. 日呼吸会誌, 2014 ; 3(3) : 442-445.
- 14) 山本愛, 菊池直, 磯部和順ほか : Beyond PD 治療中に腸管気腫症を発症した原発性肺癌の1例. 日呼吸会誌, 2014 ; 3(4) : 548-552.
- 15) 安藤拓也, 坂田純, 丸山智宏ほか : 肺腺癌に対する Gefitinib 投与中に発症した腸管囊腫様気腫症の1例. 癌と化療, 2015 ; 42(7) : 847-849.
- 16) 大坪亜矢, 渡部聡, 田中知宏ほか : ゲフィチニブによる腸管気腫症発症後に安全にエルロチニブを投与しえた肺腺癌の1例. 新潟医学会誌, 2015 ; 129(9) : 534-538.
- 17) Maeda A, Nakata M, Shimizu K, et al : Pneumatosis intestinalis after gefitinib therapy for pulmonary adenocarcinoma : a case report. World J Surg Oncol, 2016 ; 14(1) : 175.
- 18) Faria LD, Anjos CH, Fernandes GD, et al : Pneumatosis intestinalis after etoposide-based chemotherapy in a patient with metastatic small cell lung cancer : successful conservative management of a rare condition. Einstein (Sao Paulo), 2016 ; 14(3) : 420-422.
- 19) Matsuura M, Okazaki K, Nishio A, et al : Therapeutic effects of rectal administration of basic fibroblast growth factor on experimental murine colitis. Gastroenterology. 2005 ; 128(4) : 975-986.
- 20) Lee HS, Cho YW, Kim KJ, et al : A simple score for predicting mortality in patients with pneumatosis intestinalis. Eur J Radiol, 2014 ; 83(4) : 639-645.