

●症 例

Beyond PD 治療中に腸管気腫症を発症した原発性肺癌の 1 例

山本 愛^a 菊池 直^a 磯部 和順^a
 和田 知博^a 渋谷 和俊^b 本間 栄^a

要旨：症例は 70 歳，女性，原発性肺腺癌 cT4N1M1b stage IV，上皮成長因子受容体（EGFR）遺伝子変異陽性。エルロチニブ（150 mg/日）を 8ヶ月間投与後，原発巣が増大し，エルロチニブを継続投与したままペメトレキセド（500 mg/body，3 週間隔）を追加投与したが，3 コース目 day 9 で嘔吐，下痢を認めた。腹部 CT では上行～横行結腸の壁内の気腫像を認め腸管気腫症と診断した。Beyond PD に対しエルロチニブとペメトレキセドの併用治療中に腸管気腫症を発症した我が国 1 例目の症例を報告する。

キーワード：腸管気腫症，原発性肺癌，Beyond PD，ペメトレキセド，エルロチニブ

Pneumatosis intestinalis, Primary lung cancer, Beyond PD, Pemetrexed, Erlotinib

緒 言

腸管気腫症（pneumatosis intestinalis：PI）は消化管壁の粘膜下ないし漿膜下の多房性または直線状の含気性嚢胞を特徴とする疾患である¹⁾。その成因は諸説あるが明らかにはされておらず，保存的に軽快する症例から死亡例まで予後もさまざまである。化学療法中に PI を発症した症例はきわめてまれである。今回，ペメトレキセド（pemetrexed）＋エルロチニブ（erlotinib）の beyond progressive disease（Beyond PD）治療中に PI を発症した症例を報告する。

症 例

患者：70 歳，女性。

主訴：嘔吐，水様性下痢，腹痛，食思不振。

現病歴：2011 年 4 月，原発性肺腺癌 cT4N1M1b（骨，副腎），stage IV，上皮成長因子受容体（epidermal growth factor receptor：EGFR）遺伝子変異陽性（L858R）と診断された。同年 5 月より 1st line としてカルボプラチン（carboplatin，AUC 5）＋weekly パクリタキセル（paclitaxel，70 mg/m²）を 6 コース施行，2012 年 2 月より 2nd line としてエルロチニブ（150 mg/日）を 8ヶ月投

与した。エルロチニブの有害事象は grade 1 の皮疹，下痢のみであった。同年 10 月，原発巣が増大し，Beyond PD 治療としてエルロチニブ内服継続のまま，ペメトレキセド（500 mg/body）を追加投与した。有害事象として grade 4 の好中球減少，grade 3 の口腔粘膜炎，grade 2 の斑状丘疹性皮疹，多形紅斑，鼻出血，肛門粘膜炎を認めたが臨床効果は安定であった。同年 12 月 4 日（3 コース目 day 4）から嘔吐，水様性下痢，腹痛，食思不振を認めたためレボフロキサシン（levofloxacin，500 mg/日）内服，整腸剤にて経過観察したが症状改善なく 12 月 8 日（3 コース目 day 9）入院加療となった。

既往歴：高血圧，慢性心房細動。

アレルギー：食物なし，薬剤なし。

喫煙歴：なし。

入院時身体所見：鼻粘膜に出血を認め，口腔内は全周性にびらんが多発し一部出血を認めた。胸部，腹部には特記すべき所見を認めなかった。皮膚所見では，顔面にびまん性紅斑を認め，体幹背部に粟粒大の痂皮を伴う紅色丘疹散在し，丘疹の中心にはびらんを伴っていた。

入院時検査所見（Table 1）：白血球数 1,200/μl（好中球 22.3%）と grade 4 の白血球・好中球減少を認めた。また，CRP 7.1 mg/dl と上昇，CK 37 IU/L と正常値で腸管壊死を示唆する所見は認めなかった。便培養は陰性であった。

腹部 X 線，CT（Fig. 1）：腹部 X 線では腸管の拡張と腸管壁に全周性の含気増加を認めた。腹部 CT では腹腔臓器への新たな転移巣は認めなかった。Free air は認めず，上行結腸の腸管壁に気腫を全周性に認めた。

臨床経過：腹部 X 線，CT 所見より PI と診断した。

連絡先：磯部 和順

〒143-8541 東京都大田区大森西 6-11-1

^a 東邦大学医療センター大森病院呼吸器内科

^b 同 病理部

(E-mail: kazutoshiisobe@aol.com)

(Received 20 Sep 2013/Accepted 13 Feb 2014)

Table 1 Laboratory data on admission

Biochemistry		Blood cell count		Tumor marker	
CRP	7.1 mg/dl	WBC	$1.2 \times 10^3/\mu\text{l}$	CEA	56.7 ng/ml
Na	132 mM	Baso	0.9%	SLX	118 U/ml
K	3.5 mM	Eosino	0.9%	KL-6	204 U/ml
Cl	100 mM	Neut	22.3%	CMV antigenemia	(-)
BUN	25 mg/dl	Lympho	69.0%	Stool	
Cr	1.22 mg/dl	Mono	6.9%	Noro virus antigen	(-)
AST	38 IU/L	Hb	10.8 g/dl	CD toxin AB	(-)
ALT	74 IU/L	Plt	$32.5 \times 10^3/\mu\text{l}$	Bacteria	(-)
LDH	264 IU/L				
ALP	299 IU/L				
γ -GTP	68 IU/L				
CK	37 IU/L				

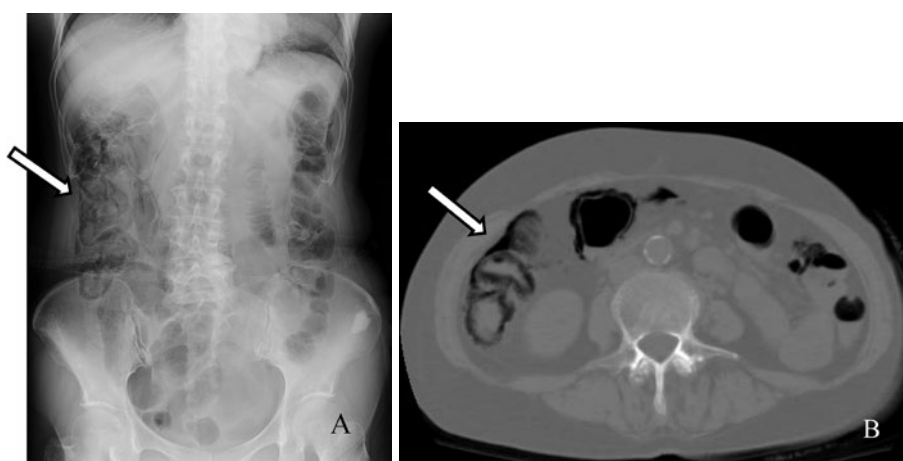


Fig. 1 (A) Abdominal radiography on admission showed intraluminal air along the entire wall of the ascending colon. (B) Computed tomography of the abdomen on admission showed gas in the wall of the ascending colon.

自覚症状が乏しかったため、経口摂取は継続し補液とレボフロキサシン 500 mg/日点滴投与で経過観察したところ下痢、嘔気、嘔吐、食思不振の症状は改善したため、補液と抗菌薬の投与は入院第3病日で中止とした。しかし、入院第4病日夜間に突然 38℃ 台の発熱を認め、入院第6病日に腹部 CT を再検したところ、PI の増悪を認めた (Fig. 2)。絶食、補液、抗菌薬投与を再開したところ、徐々に解熱し、腹部 CT では PI は改善したため、入院第21病日退院となった (Fig. 3)。この間エルロチニブの内服は継続した。

考 察

PI は、消化管の粘膜下や漿膜下に気腫を伴う嚢胞を認める疾患であり、粘膜下に比べ漿膜下に多いとされる²⁾。1730年に Du Vernoi ら³⁾により剖検例で初めて報告され、我が国では 1901 年に Miwa ら⁴⁾が初めて剖検例を報告し

ている。

PI の発生部位は小腸が 50% と最も多く、次いで大腸が 30% とされるがどの消化管にも発生し、まれに腹膜、腎臓、胆嚢などにも発生することが報告されている²⁾⁵⁾。自覚症状は無症状であることが多く、軽度の発熱、腹痛、下血、下痢を伴うことがある²⁾⁶⁾。PI の発症機序は明らかにされていないが、消化管閉塞などにより腸管内圧が亢進し腸管内ガスが粘膜の微細な損傷部や潰瘍辺縁部より腸管壁内に進入して発症する内圧説や、*Clostridium* 属などのガス産生菌が腸管粘膜を通過し、腸管壁内でガスを産生する細菌説が提唱されている⁷⁾⁸⁾。

化学療法中の PI 合併の報告ではシクロホスファミド (cyclophosphamide)、メトトレキサート (methotrexate)、ビンクリスチン (vincristine) などがあるが、いずれも乳癌や消化器癌などの化学療法中である。肺癌化学療法中の既報告例はきわめて少なく、本症例も含め 4 例のみ

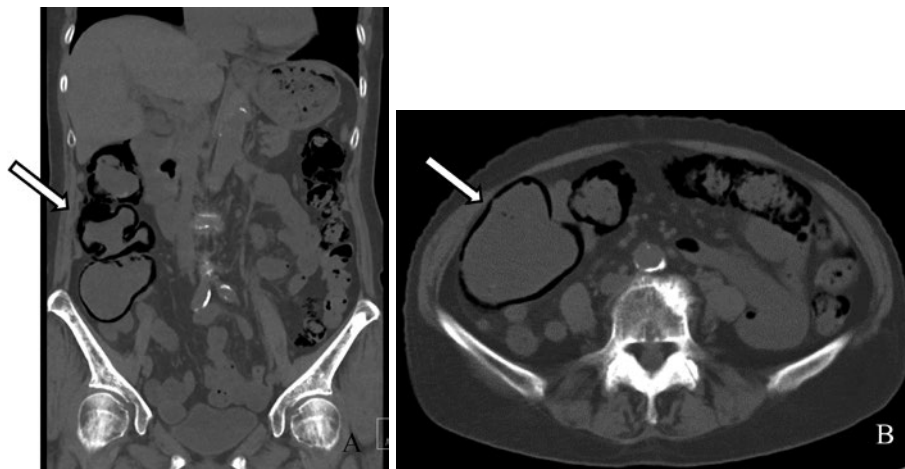


Fig. 2 Computed tomography of the abdomen on day 6 after admission showed gas in the ascending colon wall with a linear or bubble-like pattern. (A) Coronal section, (B) horizontal section.

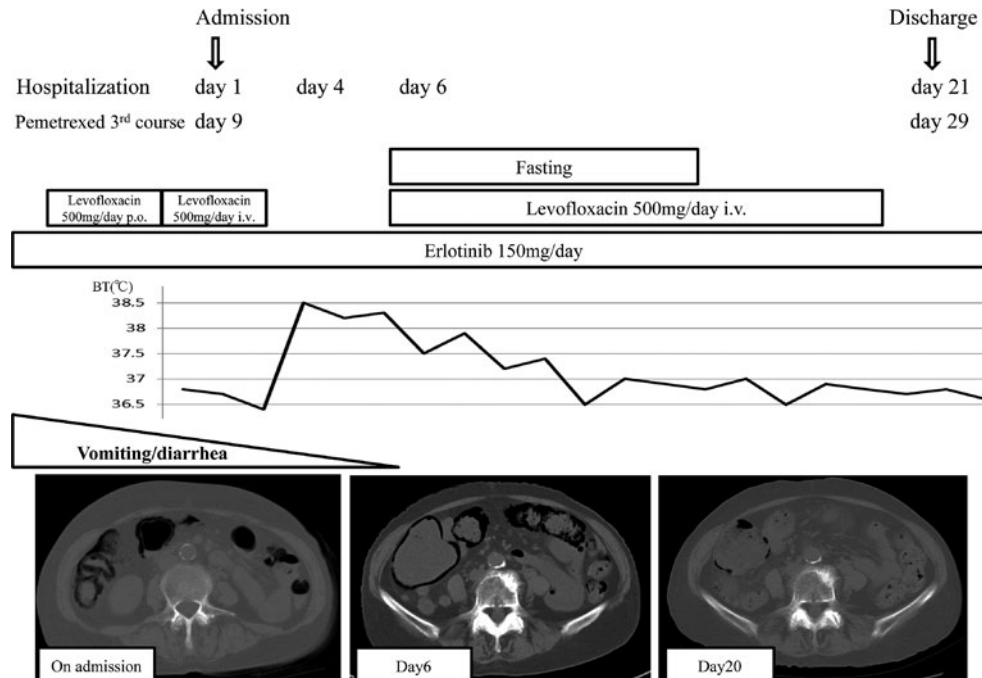


Fig. 3 Clinical course.

であった (Table 2)^{9)~11)}. 年齢は 66~82 歳, 女性 3 例, 男性 1 例. 組織型は腺癌が 3 例で大細胞神経内分泌癌が 1 例であった. 興味深いことに化学療法のレジメンの 4 例中 3 例は EGFR チロシンキナーゼ阻害薬 (EGFR-tyrosine kinase inhibitor: EGFR-TKI) を含むものであった. 細胞障害性抗癌剤と EGFR-TKI の併用レジメンは本症例のみであった. 自覚症状ではいずれも軽度の腹痛や嘔気が多く, 発生部位は上行結腸に多く認められた. PI の治療は絶食, 補液, 抗菌薬が併用されていた. なかで

も腸管壊死や門脈ガス像を認めた 1 例の予後は不良であった¹⁰⁾.

本症例では腸管の通過障害や炎症を引き起こすような腸疾患は認めず, 約 8 ヶ月間のエルロチニブ単独内服では重篤な粘膜障害は認められなかった. 過去の報告例では PI の自覚症状が軽度なものが多いことから, Beyond PD 治療でエルロチニブにペメトレキセドが加わったことにより, 双方の副作用である粘膜障害により嘔吐, 下痢が増強され, 腸管の脆弱化が起こり PI を発症したこ

Table 2 Reported cases of lung cancer with PI during chemotherapy

Year	Author	Age	Sex	Path	Regimen	Symptom	Location	PVG/IN	Treatment of PI	Outcome
2010	Shimazu	70	M	LCNEC	CDDP, CPT-11	Fe, A	stomach to colon	+ / +	F, AD	dead after 36 h
2012	Lee	66	F	adeno	gefitinib	N, V, A	ascending colon to rectum	+ / -	F, AD, ST	alive
2012	Iwasaku	82	F	adeno	gefitinib	A	duodenum to ascending colon	- / -	F	alive
2013	This case	70	F	adeno	erlotinib, PEM	N, V, D	ascending colon	- / -	F, AD, CL	alive

PI, pneumatosis intestinalis; M, male, F, female; Path, pathological classification; LCNEC, large cell neuroendocrine carcinoma; adeno, adenocarcinoma; CDDP, cisplatin; PT-11, irinotecan; PEM, pemetrexed; Fe, fever; A, abdominal distention; N, nausea; V, vomiting; D, diarrhea; PVG, portal venous gas; IN, intestinal necrosis; F, fasting; AD, antibacterial drug; ST, stomach tube; CL, complementary liquid.

とが推察された。PIが発症した場合にエルロチニブや殺細胞性抗癌剤を中止するかどうかの明確な基準はないが、本症例ではPIの重症化を懸念してペメトレキセドを中止し、エルロチニブのみ継続とした。しかし、腸管壊死や門脈ガスを伴う症例は予後不良であることが報告されており¹²⁾、PIに腸管壊死の合併や門脈ガス像を認められた症例では、エルロチニブや殺細胞性抗癌剤は中止すべきであると考えられた。

Beyond PD 治療とは近年提唱された治療法で、前治療がPDとなった後も投与を継続する、あるいは新たな抗癌剤を追加投与することをいう¹³⁾。Beyond PD 治療としてEGFR-TKIを継続しペメトレキセドを加え、良好な無増悪生存期間(7.0ヶ月)、全生存期間(中央値11.4ヶ月)が得られたという報告(27例のまとめ)があるが、その副作用プロファイルのなかでPIは認められていない¹⁴⁾。しかし、Beyond PD 治療におけるEGFR-TKIと細胞障害性抗癌剤併用の安全性は確立されたとはいえず、治療中に粘膜障害が強く出現した症例ではPIにも注意すべきであると考えられた。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関して特に申告なし。

引用文献

- 1) 安岡利恵, 他. α -グルコシダーゼ阻害薬が関与した気腹症を伴う腸管気腫症の1例. 日臨外会誌 2007; 68: 2014-8.
- 2) 中島洋介, 他. 消化管穿孔との鑑別が困難であった腸管気腫症の1例. 日臨外会誌 2012; 73: 471-4.
- 3) Du Vernoi GJ. Aer intestinorum tam ubextima quam intima tunica inclusus. Observatone Anatomicae Acad Scient Imp Petropol 1730; 5: 213-5.
- 4) Miwa Y. Uber einen Fall von Pneumatosis cytoidea intestinorum hominis. Zbl Chir 1901; 28: 427-8.
- 5) 石川 仁, 他. 腸管気腫性嚢胞症. 別冊日本臨牀領域別症候群シリーズ消化管症候群(下巻) 6. 大阪: 日本臨床社. 1994; 405-7.
- 6) 越川克己, 他. 保存的療法にて軽快した腸管気腫症を伴う門脈ガス血症の1例. 日消外会誌 2004; 37: 527-32.
- 7) Meyer MA, et al. Pneumatosis intestinalis. Gastrointest Radiol 1977; 25: 91-105.
- 8) Yale CE, et al. The bacterial etiology of pneumatosis cytoidea intestinalis. Arch Surg 1974; 109: 89-94.
- 9) Lee JY, et al. Pneumatosis intestinalis and portal venous gas secondary to Gefitinib therapy for lung adenocarcinoma. BMC Cancer 2012; 2: 87.
- 10) 島津宏樹, 他. 肺癌化学療法中に広範な腸管嚢胞様気腫症を合併した1割検例. 診断病理 2010; 27: 135-9.
- 11) Iwasaku M, et al. Pneumatosis cytoidea intestinalis after gefitinib therapy for pulmonary adenocarcinoma. J Thorac Oncol 2012; 7: 257.
- 12) Wiesner W, et al. Pneumatosis intestinalis and portomesenteric venous gas in intestinal ischemia: correlation of CT findings with severity of ischemia and clinical outcome. AJR Am J Roentgenol 2010; 177: 1319-23.
- 13) Nishino M, et al. Radiographic assessment and therapeutic decisions at RECIST progression in EGFR-mutant NSCLC treated with EGFR tyrosine kinase inhibitors. Lung Cancer 2013; 79: 283-8.
- 14) Yoshimura N, et al. Prospective assessment of continuation of erlotinib or gefitinib in patients with acquired resistance to erlotinib or gefitinib followed by the addition of pemetrexed. J Thorac Oncol 2013; 8: 96-101.

Abstract**A case of lung cancer complicating pneumatosis intestinalis during beyond progressive disease therapy**

Ai Yamamoto^a, Naoshi Kikuchi^a, Kazutoshi Isobe^a, Tomohiro Wada^a,
Kazutoshi Shibuya^b and Sakae Homma^a

^aDepartment of Respiratory Medicine, Toho University Omori Medical Center

^bSurgical Pathology, Toho University Omori Medical Center

A 70-year-old female was diagnosed as adenocarcinoma of the lung with epidermal growth factor receptor mutation (cT4N1M1b stage IV). She was treated with erlotinib (150 mg daily) for 8 months, but the primary site showed progressive disease (PD). She received beyond PD therapy with continuous erlotinib added on pemetrexed (500 mg/body, by 3 weeks). Nine days after the third course started, she developed nausea, vomiting, diarrhea, and stomachache. The abdominal computed tomography (CT) showed gas in the ascending and transverse colon walls. Therefore she was diagnosed as pneumatosis intestinalis (PI). This is the first reported case of lung cancer complicating with PI during beyond PD therapy with pemetrexed and erlotinib.