

去勢抵抗性前立腺癌治療中に腸管囊胞様気腫症を起こした1例

山口 克哉, 石橋裕香里, 林 悠太郎
 小貫 竜昭, 鈴木康太郎
 済生会横浜市南部病院

A CASE OF PNEUMATOSIS CYSTOIDES INTESTINALIS DURING CASTRATION-RESISTANT PROSTATE CANCER TREATMENT

Katsuya YAMAGUCHI, Yukari ISHIBASHI, Yutaro HAYASHI,
 Tatsuaki ONUKI and Koutaro SUZUKI
 The Department of Urology, Nanbu Hospital

A 65-year-old man received docetaxel for prostate cancer. Eight months later, we observed abdominal free air and pneumatosis cystoides intestinalis by computed tomography. Pneumatosis cystoides intestinalis can be caused by various etiologies. However, in the present case, multiple factors could have contributed and we could not specify the exact cause. We reduced the dose of steroid hormone, stopped docetaxel, and followed the patient conservatively with oral antibiotics. The pneumatosis cystoides intestinalis and free air resolved promptly.

(Hinyokika Kyo 65 : 523-527, 2019 DOI: 10.14989/ActaUrolJap_65_12_523)

Key words : Pneumatosis cytoides intestinalis, Docetaxel, Prostate cancer

緒 言 症 例

Docetaxel は去勢抵抗性前立腺癌に使用する化学療法として広く浸透している。Docetaxel 使用中の消化管副作用は比較的稀であり、腸管囊胞様気腫症 (pneumatosis cytoides intestinalis : 以下 PCI) の報告は、前立腺癌に対して使用した1例のみであったので報告する。

患者 : 65歳, 男性
 主 訴 : 貧血, PSA 高値
 現病歴 : 近医より貧血精査で当院消化器内科に紹介となったが、上部消化管内視鏡検査では胃炎のみであった。CTにて左腸骨領域と腹部大動脈領域に多発リンパ節転移、また左腸骨転移疑いとなり、PSA

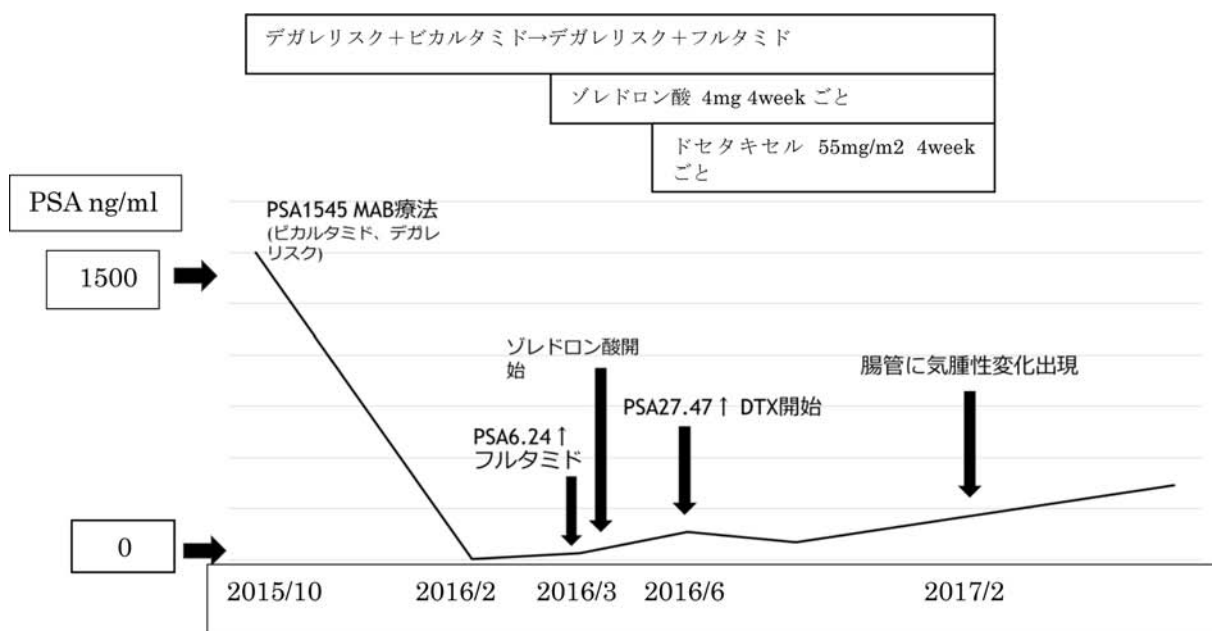


Fig. 1. This figure shows treatment course and PSA transition.

1,545.500 ng/ml と高値であったため、2015年10月当科紹介となった。

既往歴：胃潰瘍、肺気腫

家族歴：父：前立腺癌

生活歴：喫煙：25本/日（20歳から）

内服：ランソプラゾール

検査：採血 WBC 4,800/ μ l, CRP 0.07 mg/dl, ALP 616 IU/l, LDH 319 IU/l

直腸診：2.5横指、石様硬

2015年10月経直腸の前立腺生検を施行し、両葉から4カ所ずつ採取した。

病理結果：Adenocarcinoma, Gleason score 4+4

骨シンチ：多発骨転移：脊椎、上腕骨近位、肋骨、骨盤、大腿骨転移疑い

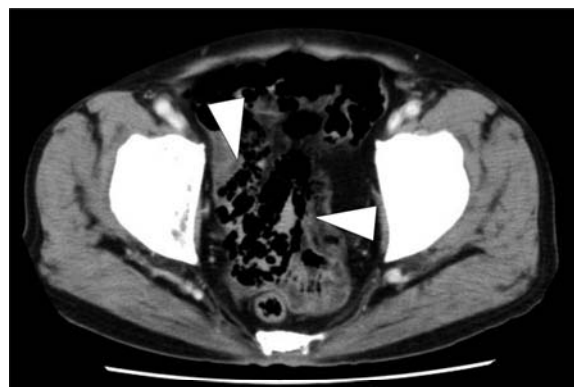
治療経過：前立腺癌 cT3bN1M1b の診断で2015年10月より CAB 療法（ビカルタミド、デガレリスク）を開始した。歯科治療後にはゾレドロン酸も追加し、PSA nadir は2016年2月の0.814 ng/ml となった。2016年6月画像上の増悪はないものの PSA 27.426 ng/ml と上昇を認め docetaxel に変更した。2016年6月から2016年11月まで docetaxel 55 mg/m² (total 95.48 mg/body) + プレドニゾロン 10 mg を合計6回施行した。

2017年1月 PSA 66.890 ng/ml まで上昇し、同年2月のCTにて回腸から上行結腸にかけて比較的広範囲に及ぶ、腸管壁の気腫性変化と、右横隔膜下には free air を認めた (Fig. 2, 3)。PCI と診断し、docetaxel, ゴレドロン酸を中止とし、プレドニゾロンを7.5 mg に減量した。発熱なく、採血上も炎症反応の軽度上昇 (WBC 12,700/ μ l, CRP 1.72 mg/dl) のみで、腹部所見も乏しいため、アモキシシリン内服で外来での経過観察とした。10日後の採血で WBC 8,100/ μ l, CRP 0.09 mg/dl と炎症反応は改善し、2週間後のCT scan ではPCIは改善しており、free air の消失も認めた。

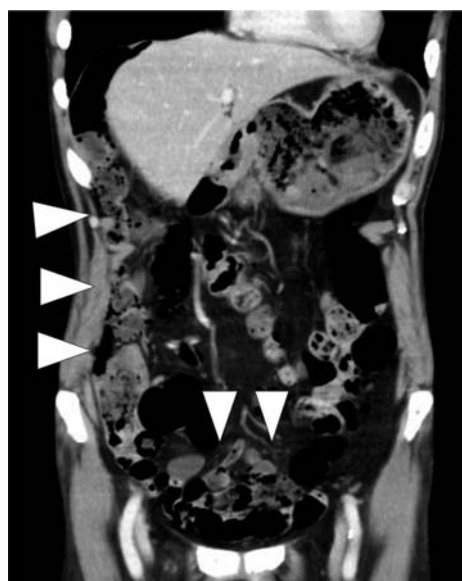
前立腺癌の治療は、アピラテロン、エンザルタミド



Fig. 2. CT scan shows free air in abdomen (arrow heads).



A



B

Fig. 3. CT scan shows emphysematous changes in intestinal tract (A, B arrow heads).

の順で使用しても画像上多発骨転移の増悪を認め、デカドロンに変更した。その後右眼窩内転移が判明し放射線療法を行うも、全身状態の悪化により2018年3月永眠した。

考 察

PCIは腸管の粘膜下層や漿膜下層またはその両者に多数の含気嚢胞が発生する疾患である¹⁾。1730年にDuvernoi によってはじめて報告された²⁾。腸管壊死、敗血症を呈し死亡に至る例から症状が乏しく保存的加療で軽快する例まで転帰は様々である。PCIは特発性が15%、続発性が85%とされており¹⁾、続発性PCIは様々な原因によって生じる。イレウスなどで腸管内圧の上昇を認めた場合^{1,3)}やガス産生菌感染、トリクロロエチレンの暴露、また慢性肺疾患で肺胞が損傷し、縦隔、後腹膜を經由して腸間膜や腸管壁の気腫性変化を引き起こすとされている。また化学療法によるPCIも報告されており、去勢抵抗性前立腺癌に対してdocetaxel を使用し腸管嚢胞様気腫症を起こした本症

例と同様の例が1例報告されている⁴⁾。一方 docetaxel と併用していたステロイドによる影響も報告されている。仕組みとしてはステロイドホルモン投与による腸管粘膜下リンパ組織の減少による粘膜の脆弱化や、ステロイドホルモン自体の影響で粘膜抵抗性を減弱させ粘膜修復過程を阻害するなどの機序が提唱されている⁵⁾。

結果として本症例の PCI の原因は、①喫煙による慢性咳嗽や、便秘などによる腸管内圧の上昇、② COPD による肺胞損傷とそれに伴う腸管の気腫性変化、③ステロイドホルモン投与の影響、④ docetaxel の副作用が挙げられ原因の同定には至っていない。ただ今回は docetaxel 使用開始後に発症しており、発症後 docetaxel は中止した一方で、ステロイドは減量に

留めていた。このような経過で PCI の速やかな改善が認められたので、われわれは docetaxel による抗癌剤治療関連の PCI が最も疑わしいと考えた。機序の報告はまだなされていないが、docetaxel は消化管副作用として腸管穿孔や大腸炎、イレウスなどが添付文書に記載されている。腸炎に関しては荒瀬らが去勢抵抗性前立腺癌に対して、Carrion らや堅田らが子宮体癌や乳癌に対して使用し、その合併症として報告している^{6,7)}。Docetaxel 関連の腸炎の種類として報告されているのは虚血性大腸炎、偽膜性腸炎、好中球減少性腸炎が挙げられ^{6,7)}、腸炎が重症化し腸管壁に気腫性変化を起こした可能性があるが、本症例では腹痛や下痢などの腹部症状は乏しく因果関係ははっきりしない。

Table 1. Cases of pneumatosis cystoides intestinalis during chemotherapy and molecular target drug reported in Japan

症例	年齢	性別	基礎疾患	基礎疾患に対する化学療法	治療	予後	文献
1	80	男	前立腺癌	ドセタキセル+プレドニゾロン	イレウス管留置, 抗生剤	改善	(8)
2	46	男	AIDs 関連非ホジキンリンパ腫	エトポシド+プレドニゾロン+ビンクリスチン+ドキソルピシン+シクロフォスファミド	酸素療法	改善	(9)
3	76	女	肺癌	カルボプラチン+ペメトレキセド	経過観察	改善	(10)
4	55	男	慢性骨髄性白血病	ニロチニブ	酸素療法	改善	(11)
5	56	男	直腸癌	セツキシマブ	酸素療法	改善	(12)
6	71	男	肺癌	ゲフィチニブ	休薬+経過観察	改善	(13)
7	60代	男	食道癌	5-フルオロウラシル	絶食+抗生剤投与	改善	(14)
8	16	男	急性リンパ球性白血病	タクロリムス+プレドニゾロン	酸素療法	改善	(15)
9	16	男	急性リンパ球性白血病		絶食, 酸素療法	改善	(16)
10	83	男	肺癌	アムルピシン	酸素療法	改善	(17)
11	42	女	食道癌	シスプラチン+5-FU	腹腔鏡観察	改善	(18)
12	61	女	小細胞癌(原発不明癌)	カルボプラチン+パクリタキセル	手術	改善	(19)
13	60	女	多発性骨髄腫	メルファロン+プレドニン	酸素療法+内視鏡下穿刺, 切開	改善	(20)
14	58	女	頸部食道癌	5-フルオロウラシル+シスプラチン	TPN	改善	(21)
15	40	男	食道癌	5-フルオロウラシル+シスプラチン	経鼻胃管+抗生剤	死亡	(22)
16	10カ月	女	白血病	詳細不明	酸素療法	改善	(23)
17	51	男	悪性リンパ腫	メトトレキサート+ミトキサントロン+シクロフォスファミド+ビンクリスチン+プレドニゾロン+エトポシド	酸素療法	改善	(24)
18	58	女	悪性リンパ腫	メトトレキサート+ミトキサントロン+シクロフォスファミド+ビンクリスチン+プレドニゾロン+エトポシド	酸素療法+TPN	改善	(24)
19	42	女	急性骨髄性白血病	エノシタビン+ダウノルビシン+メルカプトプリン+プレドニゾロン	酸素療法	改善	(24)
20	74	男	急性骨髄性白血病	エトポシド+ミトキサントロン	酸素療法+TPN	改善	(24)
21	5	女	急性リンパ球性白血病	ビンクリスチン+プレドニゾロン+ドキソルピシン+L-アスパラギナーゼ	絶食, 抗生剤	改善	(25)
22	9	女	急性骨髄性白血病		抗生剤	改善	(25)
23	50代	男	扁桃癌+食道癌	化学放射線療法	絶食+抗生剤	改善	(26)
24	60	女	肺癌	カルボプラチン+イリノテカン+プレドニゾロン	経鼻胃管+抗生剤	改善	(27)
25	57	女	卵巣癌	イリノテカン	手術	改善	(28)
26	70代	男	肺癌	シスプラチン+イリノテカン	手術	死亡	(29)
27	56	男	直腸癌				(30)
28	65	男	前立腺癌	ドセタキセル+プレドニゾロン	抗生剤	改善	

岩崎らの報告にて本邦での抗癌剤治療中に腸管嚢胞様気腫症を合併した症例は13例挙げられている⁸⁾。今回は分子標的薬使用例も含め再検索したところ、自験例も含め28例確認できた (Table 1)。症例は男性16例、女性は12例で年齢は0~83歳 (中央値56.5歳) であった。分子標的薬使用例は5例であり、原疾患は血液疾患が11例で最も多く、消化器系が7例、肺癌が5例と続いた。

治療法は28例中25例が保存的治療を選択している。保存的治療としては高濃度酸素療法や高圧酸素療法が多く (11例)、報告例全例で改善を認めている (11/11例)。胃管やイレウス管を留置している例 (4例: 1例胃瘻造設) や、自験例のように抗生剤のみで経過をみている例もあるが、保存的治療で改善を認めている症例がほとんどである。一方手術症例は全身状態が悪い症例や、保存的治療で改善しない場合に行われることが多い。死亡した2例はPCIが増悪し、門脈ガス血症を伴う腸管壊死の状態となっていた。門脈ガス血症を伴う腸管壊死の死亡率は60%程度との報告もあり、画像検査で同様の所見を認めた場合は早急な治療介入が必要である。

以上より全身状態が落ち着いているようなPCIに対しては保存的加療が可能であり、さらに酸素療法併用が勧められる。ただ重症化すると死亡例も報告されているので、手術療法をためらうべきではないことは留意すべき点である。

結 語

今後悪性疾患に対して化学療法以外にも分子標的薬や免疫チェックポイント阻害剤など治療薬の選択肢は増々広がっていくことが予想されるため、PCIも副作用の1つとして念頭に置くことが必要と考えた。

文 献

- 1) Koss LG: Abdominal gas cyst (pneumatosis cystoides intestinorum hominis): an analysis with a report of case and critical review of the literature. *Arch Pathol* **53**: 523-549, 1952
- 2) DuVernoi G: Aer intestinorum tam ubextima quam intima inclusus. *Obsergatinoae Anatomicae Acad Scient Imp Petropol* **5**: 213-215, 1730
- 3) 荒瀬栄樹, 松浦 浩, 柘木宏水, ほか: Docetaxel の関与を強く疑う虚血性腸炎・敗血症を呈した前立腺癌の1例. *泌尿器外科* **31**: 313-315, 2018
- 4) 岡田浩和, 和泉才伸, 壺坂真子, ほか: ステロイド投与に続発した腸管気腫症の2例. *日内会誌* **100**: 3048-3051, 2011
- 5) 堅田侑作, 中野 雅, 石井靖久, ほか: 乳癌に対する化学療法後に発症した潰瘍性大腸炎の1例. *Prog Dig Endosc* **79**: 96-97, 2011
- 6) 山田好則, 加藤雄治, 中村理恵子, ほか: 再発乳癌に対する化学療法中に穿孔性腹膜炎を発症した小腸転移の1例. *日臨外会誌* **69**: 1403-1407, 2008
- 7) 宮崎順秀, 江夏国宏, 魚住友信, ほか: 子宮体癌のドセタキセル・カルボプラチン療法中に発症した重篤な好中球減少性腸炎の1例. *産と婦* **8**: 977-982, 2016
- 8) 岩崎 誠, 岡島和登, 高野哲三, ほか: 去勢抵抗性前立腺癌に対して化学療法施行中に、門脈ガス血症、腸管嚢胞様気腫症を合併した1例. *泌尿紀要* **60**: 575-578, 2014
- 9) 佐藤潤弥, 坂楠今日子, 丸山なつき, ほか: AIDS 関連非ホジキンリンパ腫加療中に腸管気腫症を併発した1例. *愛媛病会誌* **51**: 29-32, 2017
- 10) Ohkuma K, Saraya T, Shimoda M, et al.: A case of pneumatosis cystoides intestinails. *J Gen Fam Med* **18**: 481-482, 2017
- 11) Fujimi A, Sakamoto H, Kanisawa Y, et al.: Pneumatosis intestinalis during chemotherapy with nilotinib in a patient with chronic myeloid leukemia who tested positive for anti-topoisomerase I antibodies. *Clin J Gastroenterol* **9**: 358-364, 2016
- 12) 諸藤教彰, 松葉秀基, 渡辺秀基, ほか: 直腸癌局所再発に対してセツキシマブ投与中に発症した縦郭気腫を伴った腸管嚢胞性気腫症の1例. *日腹部救急医会誌* **36**: 617-622, 2016
- 13) 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嚢腫様気腫症の1例: A case of Pneumatosis Cystoides Intestinalis Secondary to Gefitinib Therapy for Lung Adenocarcinoma. *癌と化療* **42**: 847-849, 2015
- 14) 赤坂治枝, 和嶋直紀, 櫻庭伸悟, ほか: 食道癌術前化学療法後に発症した腸管嚢腫様気腫症の1例. *癌と化療* **42**: 847-847, 2015
- 15) 松浦 玄, 岩井 潤, 東本恭幸, ほか: 白血病治療中に生じた腸管嚢腫様気腫症の1例. *日小外会誌* **50**: 245-250, 2014
- 16) 塩崎宏子, 岡村隆光, 田嶋 強, ほか: 急性リンパ球性白血病に合併した腸管嚢腫様気腫症の1例: 血液疾患に合併する同症についての文献的考察を加えて. *東女医大誌* **83**: 638-642, 2013
- 17) 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嚢腫様気腫症の1例. *肺癌* **53**: 144-149, 2013
- 18) 森本 昭, 俵藤正信, 細谷好則, ほか: 腹腔鏡観察が有効であった腸管気腫症の1例. *日臨外会誌* **72**: 1791-1794, 2011
- 19) Kakizawa N, Sasaki J, Kawamura Y, et al.: Pneumatosis intestinalis in a patient with neutropenia following chemotherapy. *Jichi Med Univ J* **33**: 161-166, 2011
- 20) 辻 剛俊, 大谷節谷, 青木隼人, ほか: 腸管嚢腫様気腫症に内視鏡下穿刺・切開を施行し奏功した1例. *日消誌* **44**: 1011-1017, 2011
- 21) 有川俊二, 内田政史, 魚住 淳, ほか: 頸部食道癌に対する化学療法中に発症した縦郭気腫を伴っ

- た腸管気腫症の1例. 臨床放射 **54**: 883-887, 2009
- 22) 松谷 毅, 笹島耕二, 丸山 弘, ほか: 進行食道癌に対する術後化学放射線療法に発症した門脈ガス血症, 腸管嚢腫様気腫症の1例. 日消誌 **105**: 1504-1508, 2008
- 23) 高田知江美, 金子浩彰, 友政 剛, ほか: 超音波内視鏡が診断に有用であった腸管嚢腫様気腫症の1乳児例. 小児科 **43**: 137-138, 2002
- 24) Hashimoto S, Saitoh H, Wada K, et al.: Pneumatosis cystoides intestinalis after chemotherapy for hematological malignancies: report of 4 cases. Intern Med **34**: 212-215, 1995
- 25) 福井聖子, 灰原クリスチーナ, 荒井祥二郎, ほか: Pneumatosis intestinalis を合併した小児急性白血病の2症例. 日小児血液会誌 **6**: 218-222, 1992
- 26) 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症に対して化学放射線療法施行中に発症した腸管嚢腫様気腫症の1例. 日消誌 **109**: 2066-2073, 2012
- 27) 瓜生恭章, 馬越泰生, 百部 威, ほか: 肺癌加療中, 腸管嚢胞様気腫症を併発した1例. 日呼吸会誌 **48**: 972-975, 2010
- 28) 岩田典子, 安達 博, 中山 理, ほか: 塩酸イリノテカン (CPT-11) 投与後に門脈ガス血症, 腸管嚢胞様気腫, 敗血症ショックを来した卵巣癌の1例. 日婦腫瘍会誌 **29**: 730-735, 2011
- 29) 鳥津宏樹, 緒方 良, 谷尾吉郎, ほか: 肺癌化学療法中に広範な腸管嚢腫様気腫症を合併した1剖検例. Jap J Diagnostic Pathol **27**: 135-139, 2010
- 30) 三谷昌光, 八木博司, 谷井 貢, ほか: 高圧酸素治療が奏功したと考えられる腸管気腫症の1例. 九州高気圧環境医学会誌 **17**: 7-11, 2017

(Received on May 20, 2019)
(Accepted on August 19, 2019)