

Sunitinib 治療中に腸管気腫症を合併した腎細胞癌の 1 例

大竹 慎二¹, 南村 和宏¹, 藤川 敦¹, 澤田 卓人¹
太田 純一¹, 森山 正敏¹, 林 宏行²

¹横浜市立市民病院泌尿器科, ²横浜市立市民病院病理診断科

A CASE OF PNEUMATOSIS CYSTOIDES INTESTINALIS SECONDARY TO SUNITINIB TREATMENT FOR RENAL CELL CARCINOMA

Shinji OHTAKE¹, Kazuhiro NAMURA¹, Atsushi FUJIKAWA¹, Takuto SAWADA¹,
Junichi OHTA¹, Masatoshi MORIYAMA¹ and Hiroyuki HAYASHI²

¹The Department of Urology, Yokohama Municipal Citizen's Hospital

²The Department of Pathology, Yokohama Municipal Citizen's Hospital

A 78-year-old man was diagnosed as having right renal cell carcinoma (RCC) with metastasis to the right lung. He received sunitinib and the treatment reduced the size of both RCC and lung metastasis. Then he received right radical nephrectomy. The pathological diagnosis was clear cell RCC. After the initial surgery, he was diagnosed with polymyalgia rheumatic and steroid therapy was started. During follow-up, local recurrence was discovered and sunitinib was then started at a dose of 25 mg/day. Two months after the treatment, abdominal computed tomography (CT) revealed colonic pneumatosis cystoides intestinalis. Administration of sunitinib was stopped and the patient was observed carefully without pursuing surgical intervention. A follow-up CT demonstrated resolution of the colonic pneumatosis.

(Hinyokika Kiyo 60 : 75-78, 2014)

Key words : Pneumatosis cystoides intestinalis, Sunitinib

緒 言

進行性腎細胞癌に対する治療として分子標的薬が広く用いられている。Sunitinib は multi-tyrosine kinase inhibitor であり, 血管内皮細胞増殖因子受容体 (vascular endothelial growth factor receptor : 以下 VEGFR と略) を阻害し抗腫瘍効果を示すが, いくつかの特徴的な副作用をもつ。

今回われわれは sunitinib が原因と思われる腸管気腫症を発症した転移性腎細胞癌の 1 例を経験した。若干の文献的考察を加え報告する。

症 例

患 者 : 78歳, 男性

既往歴 : 糖尿病・高血圧・リウマチ性多発筋痛症

現病歴 : 2011年10月同居人が肺結核に罹患され, 感染の有無確認のため撮影した胸部 Xp で異常陰影指摘あり, 当院呼吸器内科受診。CT 上 11 mm 大の右肺結節と右腎腫瘍の腸腰筋への浸潤, 腫瘍の腎静脈内から IVC 直前にまで連続する像を認めた (Fig. 1)。抗酸菌培養は陰性であり, 腎癌肺転移疑いとなり当科紹介となる。腫瘍縮小目的に当科受診20日目に sunitinib 37.5 mg 開始となった。内服開始から16日目に嘔気・発熱出現し休薬, 症状改善をみて24日目に 25 mg に減量し再開した。2012年1月 CT で肺転移・腎腫瘍と

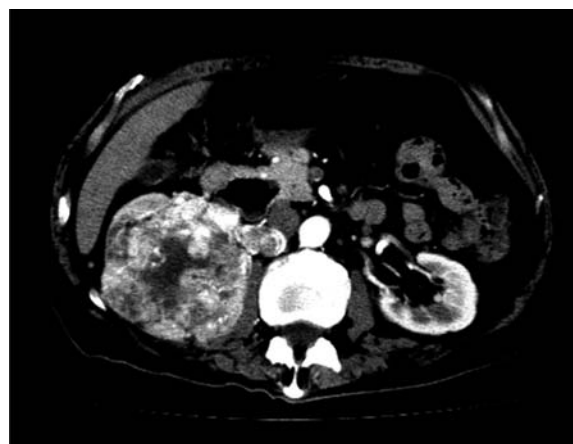


Fig. 1. CT scans of right renal tumor infiltrated into iliopsoas muscle and tumor thrombus at the right renal vein.

もに縮小認めたため, 2月右腎摘除術施行。病理は renal cell carcinoma, clear cell type, G 2, ly 0, v 1, pT3b との結果であった。CT 上肺転移は単発であり, 呼吸器外科併診し5月に VATS 施行 (腎摘術後80日目)。腎癌肺転移の診断であった。6月になり左頸部に腫瘤が出現。皮膚科併診の上7月左頸部腫瘤摘除術施行 (腎摘術後141日目)。表皮下に clear cell よりなる腫瘍が認められ, 腎癌皮下転移の診断となった。8月より原因不明の発熱あり, 精査の結果リウマチ性多発筋痛症との診断になりステロイド内服開始となった。

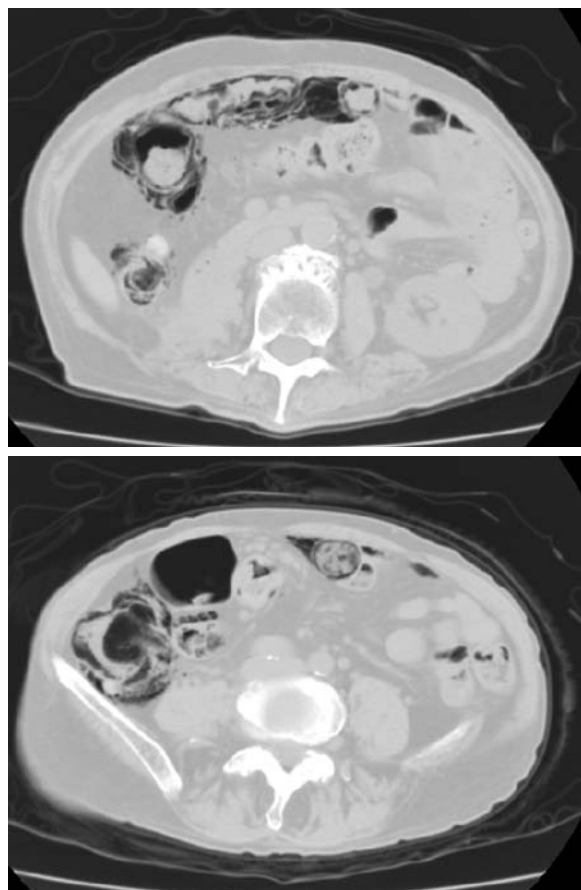


Fig. 2. CT scans of the abdomen showing pneumatosis intestinalis of the right and transverse colon.

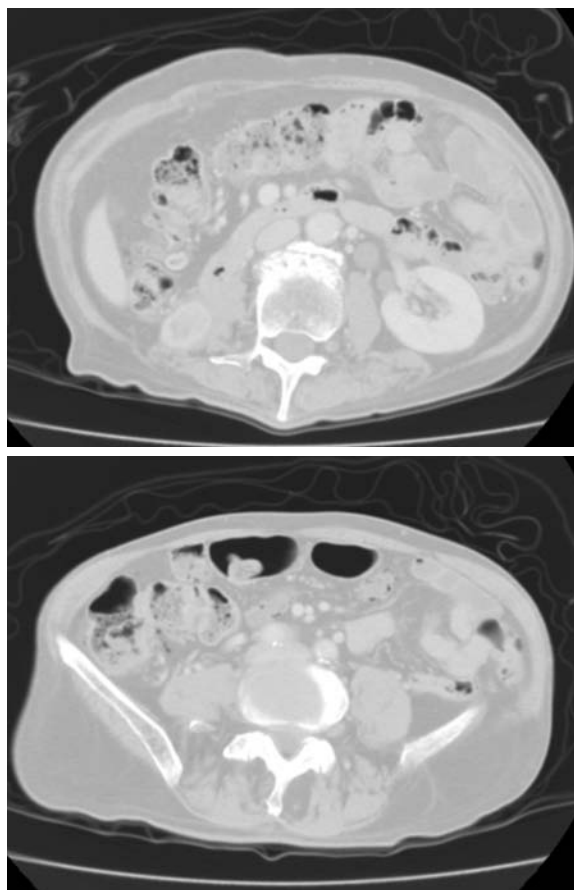


Fig. 3. CT scans of the abdomen after sunitinib withdrawal showing resolution of pneumatosis intestinalis.

(腎摘術後192日目)。

その後も外来フォローをしていたが、2013年1月のCTにて右後腹膜腔軟部組織腫瘍出現あり局所再発が疑われた。そのため術後から休薬としていた sunitinib を2月より25 mg で開始した。副作用は grade 2 の手足症候群のみであった。内服開始から73日目のCTにて上行～横行結腸の腸管壁および腸間膜内に air density が認められ、腸管気腫症の診断となった。上腸間膜静脈～門脈内には air は認められなかった (Fig. 2)。なお、3カ月前のCTでは腸管気腫を疑う所見は認められなかった。腸管気腫の原因として薬剤性が疑われ、内服開始後80日目より sunitinib 休薬となった。なお、その際の間診および診察では腹部症状は認められなかった。採血上は WBC $2.9 \times 10^3/\mu\text{l}$ 、Hb 10.6 g/dl と血球の軽度減少を認める他に異常値は認められなかった。休薬時点での内服薬はラベプラゾール・タムスロシン・プレドニゾロン 2.5 mg・ジヒドロエルゴタミン・グリメピリド・アログリプチン・ミノドロン・スニチニブ 25 mg であった。休薬後10日目のCTでは腸管気腫の所見は改善傾向であった (Fig. 3)。消化器内科併診の上で CF 施行したが腸管壊死や炎症所見は認められなかった。

休薬から116日目、6月のCTでは右後腹膜腫瘍は増大傾向であった。Neo adjuvant として sunitinib は腫瘍縮小効果を認めていたものの、腸管気腫の原因としては sunitinib が疑われたことと、副作用として腸管穿孔があることから、sunitinib の継続は危険と判断。TKI が腫瘍縮小効果を認めていたことから 2nd line 分子標的薬剤として7月より sorafenib 400 mg を開始している。

考 察

腸管気腫症 (pneumatosis cystoides intestinalis : 以下 PCI と略) は腸管壁内の漿膜内や粘膜下含気性嚢胞を生じる病態とされる。発症機序としては、細菌が腸管内に侵入してガスを産生する細菌説、腸管内圧の上昇と腸管粘膜の微小損傷から空気が侵入する機械説、肺胞上皮の破綻による縦隔気腫が後腹膜～腸間膜を経由し腸管壁に達する肺疾患説などが考えられている¹⁾。

PCI と門脈ガス血症 (hepatic portal venous gas : 以下 HPVG と略) はしばしば合併することが知られている。PCI が HPVG の前駆病変か、随伴病変なのかについてはまだ明らかになっていないが、Wiesner らは

PCI と HPVG を合併した場合には死亡率が高値であった (72%) としている²⁾.

Sunitinib は経口の multi-tyrosine kinase inhibitor であり, VEGFR を阻害し抗腫瘍効果を示すほかに, 小腸絨毛などの毛細血管にも作用するとされる. 具体的には, その阻害作用により腸管絨毛内の毛細血管密度を低くすることで腸管粘膜の再生能を低下させ, 最終的に腸管壁内の微小穿孔へ繋がると考えられている³⁻⁵⁾.

PCI は慢性閉塞性肺疾患や結合組織障害, 感染性腸炎, 白血病, アミロイドーシス, 後天性免疫不全症候群, 臓器移植, ステロイド使用者に多くみられるが^{1,6)}, それらの病態では慢性的な組織, 特に腸管の低酸素状態が引き起されていると考えられる. VEGFR 阻害薬は血管新生を阻害することで腫瘍組織の慢性的な低酸素につながり, 結果的に抗腫瘍効果をもたらす. Romaniらは, 同様の機序により VEGFR 阻害が正常組織での慢性的な低酸素状態も引き起こし, 腸管組織の低酸素と腸管気腫の増加につながるとしている⁷⁾.

ステロイドは腸管粘膜の脆弱化や粘膜透過性亢進を引き起こし, 結果として腸管壁内へのガスや細菌などの侵入を招くと推測されている⁸⁻¹⁰⁾. 小原らは「腸管気腫」・「ステロイド」をキーワードとして検索を行い, 1994~2009年までの15年間に14例が報告されていたとしている. その多くは全身性エリテマトーデスや皮膚筋炎といった自己免疫性であり, 悪性腫瘍は血液疾患の2例のみであった. 治療としてステロイド投与が長期に行われており, PCI 発症には基礎疾患・ステロイド慢性投与の双方が関与しえると結論づけられていた¹¹⁾. 本症例においても, リウマチ性多発筋痛症を背景として経口ステロイドを2012年8月より内服しており, 長期のステロイド内服が腸管粘膜の脆弱化を起し, 腸管気腫発症に寄与していた可能性が考えられる.

PCI の治療に関しては手術療法と保存的療法とがあり, 腸管壊死や虚血・狭窄などを起こした症例での手術報告例は散見されるものの, 多くは保存的療法が選択されている. また高圧酸素療法が有用であるとする報告も散見される. Peter らは, 外科的処置が必要なのは保存的治療によって改善を認めない, 特に穿孔・腹膜炎などを併発している, PCI 患者としている¹⁾. 本症例ではCT上腸管穿孔は認められず, 腹部症状も認められないことから, sunitinib を休業し保存的加療を選択した. その後のフォロー CT では腸管気腫像の改善を認め, CF でも腸管壊死は認められなかった. Sunitinib の腎細胞癌全例副作用調査によれば腸管気腫症の報告数は1,671例中2例であり, その頻度は0.12%であった. Sunitinib 以外の multi-tyrosine kinase inhibitor でも同様に腸管気腫症は発生しており,

Table 1. Summary of pneumatosis intestinalis secondary to sunitinib treatment

Author	Age	Gender	Cancer	Past medical history	Steroid	Molecular targeted therapy	Duration of treatment (mos)	Digestive symptoms	Location	Treatment	Drug withdrawal
Coriat, et al. ⁷⁾	68	M	RCC	Pulmonary embolism	uk	Sunitinib	28	None	Small bowel, peritoneal effusion	Surgery	+
Shinagere AB, et al. ¹²⁾	uk	uk	RCC	uk	no	Sunitinib	3	None	Small bowel	Observation	+
Shinagere AB, et al. ¹²⁾	uk	uk	RCC	uk	no	Sunitinib	1	Abdominal pain, distention	uk	Observation	+
Flag TW, et al. ¹³⁾	uk	F	RCC	uk	uk	Sunitinib	13	Flank pain	Right colon, pneumoretroperitoneum	Surgery	uk
Flag TW, et al. ¹³⁾	uk	F	RCC	uk	uk	Sunitinib	14	Diarrhea, abdominal pain, appetite loss	Right colon	Observation	+
Jarkowski A 3rd, et al. ¹⁴⁾	73	M	GIST	Renal transplantation	uk	Sunitinib	2	None	uk	Observation	+
Our case	78	M	RCC	Polymyalgia rheumatica	yes	Sunitinib	5	None	Ascending-transverse colon, mesentery	Observation	+

uk: unknown.

sorafenib や bevacizumab においても副作用として報告されている^{7,13)}。「腸管気腫 / pneumatosis cystoides intestinalis」「スニチニブ/sunitinib」をキーワードとして検索しえた範囲では、6例を認めた^{7,12-14)}(Table 1)。また詳細不明な1例を除き、全例で sunitinib の休薬が行われていた。

結 語

今回われわれは sunitinib が原因と思われる腸管気腫症を発症した転移性腎細胞癌の1例を経験し、内服を中止することで画像上改善を認めた。腸管気腫症は発生頻度は低いながらも sunitinib 加療中の起こりうる副作用の1つとして考慮すべき疾患と思われる。また、ステロイド長期内服中の患者においては sunitinib 治療中の腸管気腫発症について注意が必要である。

文 献

- 1) St Peter SD, Abbas MA, Kelly KA, et al.: The spectrum of pneumatosis intestinalis. *Arch Surg* **138**: 68-75, 2003
- 2) Wiesner W, Mortelet KJ, Glickman JN, 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* **177**: 1319-1323, 2001
- 3) Steeghs N, Rabelink TJ, Op't Roodt J, et al.: Reversibility of capillary density after discontinuation of bevacizumab treatment. *Ann Oncol* **21**: 1100-1105, 2009
- 4) Saif MW, Elfiky A and Salem RR: Gastrointestinal perforation due to bevacizumab in colorectal cancer. *Ann Surg Oncol* **14**: 1860-1869, 2007
- 5) Lordick F, Geinitz H, Theisen J, et al.: Increased risk of ischemic bowel complications during treatment with bevacizumab after pelvic irradiation: report of three cases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **64**: 1295-1298, 2006
- 6) Ho LM, Paulson EK, Thompson WM, et al.: Pneumatosis intestinalis in the adult: benign to life-threatening causes. *AJR Am J Roentgenol* **188**: 1604-1613, 2007
- 7) Coriat R, Ropert S, Mir O, et al.: Pneumatosis intestinalis associated with treatment of cancer patients with vascular growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors sorafenib and sunitinib. *Invest New Drugs* **29**: 1090-1093, 2011
- 8) Vincent F, Duboust A, Glotz D, et al.: Pneumatosis cystoids intestinalis and immunosuppression. *Am J Gastroenterol* **90**: 522-523, 1995
- 9) Smith BH and Welter LH: Pneumatosis intestinalis. *Am J Clin Pathol* **48**: 455-465, 1967
- 10) Andorsky RI: Pneumatosis cystoids intestinalis after organ transplantation. *Am J Gastroenterol* **85**: 189-194, 1990
- 11) 小原 浩, 加藤裕佳子, 中野 雅, ほか: 重症急性 B 型肝炎経過中に腸管気腫性嚢胞症を合併した 1 例. *日消誌* **108**: 1237-1243, 2011
- 12) 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* **199**: 1259-1265, 2012
- 13) Flaig TW, Kim FJ, La FG, et al.: Colonic pneumatosis and intestinal perforations with sunitinib treatment for renal cell carcinoma. *Invest New Drugs* **27**: 83-87, 2009
- 14) Jarkowski A 3rd, Hare R, Francescutti V, et al.: Case report of pneumatosis intestinalis secondary to sunitinib treatment for refractory gastrointestinal stromal tumor. *AJR Am J Roentgenol* **199**: 1259-1265, 2012

(Received on July 25, 2013)
(Accepted on October 5, 2013)