

BEP (Bleomycin, Etoposide, Cisplatin) 療法 施行中に縦隔気腫を発症した精巣癌の 1 例

野口 剛, 太田 純一, 石垣 華子
小貫 竜昭, 加藤 善健, 森山 正敏
横浜市立市民病院泌尿器科

A CASE OF PNEUMOMEDIASTINUM DURING BEP (BLEOMYCIN, ETOPOSIDE, CISPLATIN) CHEMOTHERAPY FOR TESTICULAR CANCER

Go NOGUCHI, Junichi OTA, Hanako ISHIGAKI,
Tatsuaki ONUKI, Yoshitake KATO and Masatoshi MORIYAMA
The Department of Urology, Yokohama Municipal Citizen's Hospital

We report a case of drug-induced pneumomediastinum by bleomycin in testicular cancer, which is extremely rare ; to our knowledge, only 3 cases have been reported. A 28-year-old man presented with a left testicular mass. He underwent radical left inguinal orchiectomy that demonstrated a seminoma, pT3N0M0. Ten months after surgery, para-aortic lymph node metastasis appeared, and he received three cycles of bleomycin, etoposide and cisplatin (BEP) chemotherapy. On day 13 of the fourth course of BEP, he complained of snowball crepitation of the neck and computed tomography revealed subcutaneous emphysema, extensive mediastinal air, and intraspinal air accumulation without pneumothorax. The pneumomediastinum and subcutaneous emphysema tended to deteriorate until 15 days after the onset of pneumomediastinum, but fortunately he had no signs or symptoms of infection. These findings resolved spontaneously after 1 month.

(Hinyokika Kiyo 59 : 545-549, 2013)

Key words : Testicular cancer, Pneumomediastinum, Bleomycin

緒 言

縦隔気腫とは縦隔内にガスが迷入した状態であり, その原因は胸腔内圧の上昇, 肺病変, 気管・気管支断裂, 食道破裂, 頭頸部の外傷, 手術など多岐にわたる¹⁾. 今回, われわれは精巣癌に対し BEP (bleomycin, etoposide, cisplatin) 療法施行中, 縦隔気腫を発症した 1 例を経験した. 検索した限りでは本症例で 4 例目と稀有な症例であり, 若干の文献的考察を加えて報告する.

症 例

患者 : 28歳, 男性

主訴 : 頸部一両肩部の握雪感

既往歴 : 特記すべき事項なし

発症前経過 : 2008年 8 月, 11 cm 大の左精巣腫大を主訴に当科受診. 受診時腫瘍マーカー : hCG <0.5 mIU/ml, hCGβ 2.8 ng/ml. 同月, 左高位精巣摘除術を施行. 病理結果は seminoma, invading tunica albuginea, ly1, v1, MR-, pT3. 画像上転移所見なく術後腫瘍マーカーは陰転化した (hCG <0.5 mIU/ml, hCGβ <0.10 ng/ml). 術後補助化学療法は御本人の

希望で施行せず, サーベイランスの方針で経過観察されていた.

2009年 5 月, 傍大動脈リンパ節腫大・hCGβ 3.66 ng/mlと再上昇を認め, 精巣癌再発と診断. 2009年 6 月より BEP 療法を開始した. 1 コース目 day 15 の bleomycin は骨髄抑制のため投与 skip した. その後も骨髄抑制・悪心嘔吐症状の副作用強く, 適宜 G-CSF・制吐剤を使用されていた. 転移巣は縮小し, 8 月より BEP 4 コース目を開始した. 4 コース目開始後, day 2 より grade 1 の悪心, grade 2 の嘔吐が出現した. Day 11 白血球数 1,010/μl, 好中球数 262/μl と骨髄抑制を認めた. Day 12 39°C の発熱を認め, 発熱性好中球減少症の診断で塩酸セフェピムの投与を開始した. Day 13 頸部一両肩部の違和感の訴えあり診察したところ, 頸部一両肩部にかけて広範な握雪感を認めた.

現症 : 体温 39.2°C, SpO₂ 98% (room air), 呼吸苦症状なし.

血液検査所見 : 白血球数 700/μl, CRP 0.1 他特記異常検査値なし.

頸部 Xp : 頸部・両側肩部に握雪感に一致して皮下気腫を認めた (Fig. 1).

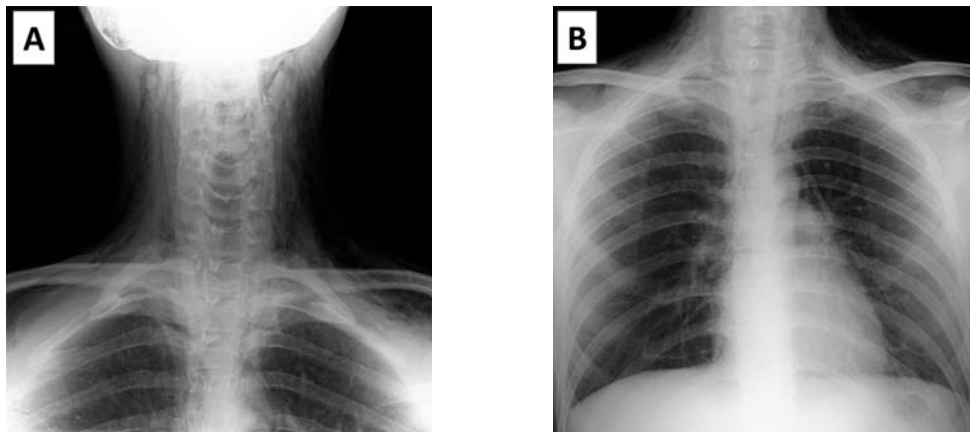


Fig. 1. Neck radiograph showing subcutaneous emphysema (A), and chest radiograph showed extensive mediastinal air (B).

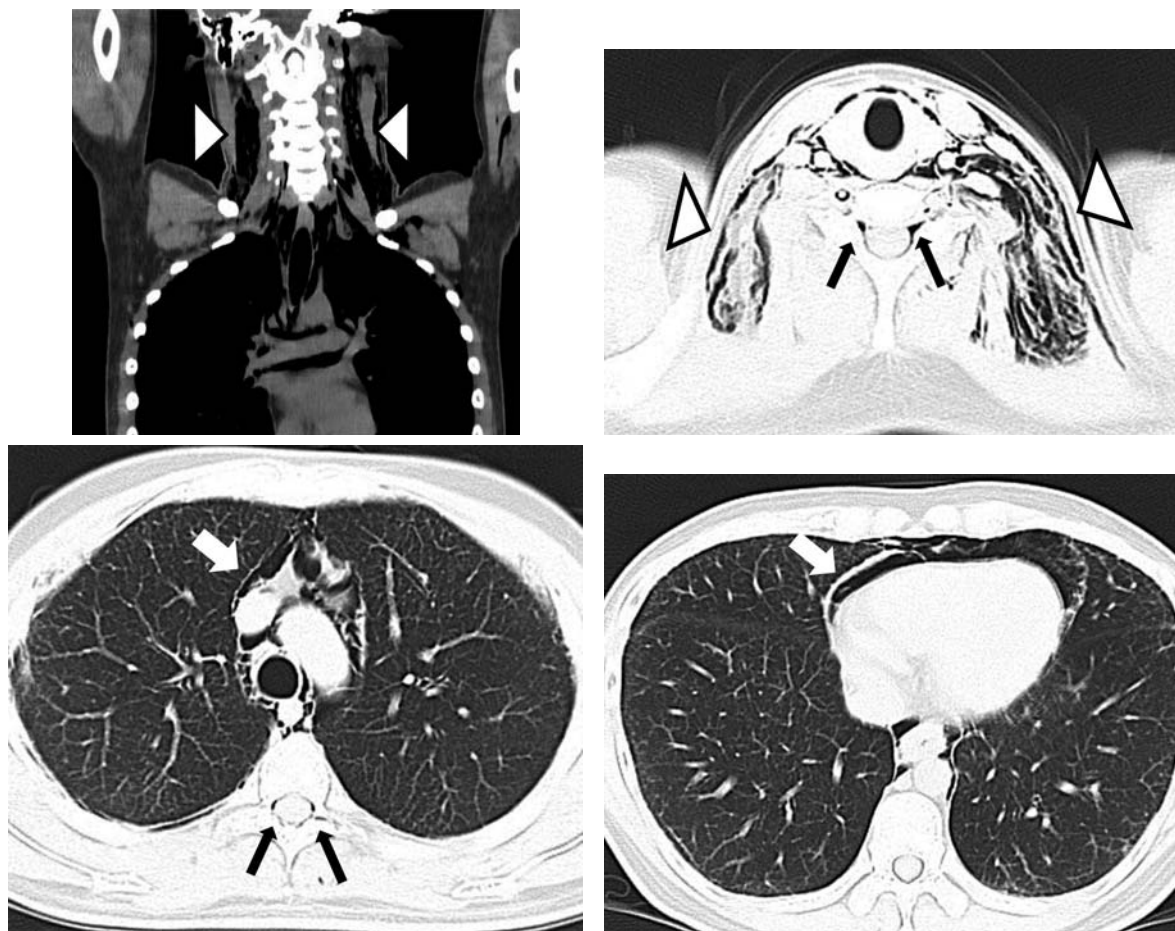


Fig. 2. CT of thorax revealed subcutaneous emphysema ($\triangle$), extensive mediastinal air (white arrow), and intraspinal air accumulation (black arrow).

CT：頸部皮下気腫，縦隔気腫，脊柱管内気腫像あり，気胸の合併なし (Fig. 2)。

発症後経過：縦隔気腫発症時，発熱性好中球減少症を発症しており，まずは抗生剤・G-CSF投与を行った。発症後2日目のCTにて縦隔気腫・皮下気腫はともに悪化傾向にあったが，呼吸苦症状は認めなかった (Fig. 3A, B)。発症後5日目，白血球数の改善を認めたため，気管支鏡検査を施行したが，気管支鏡上明ら

かな瘻孔などは認めなかった。発症後15日目撮影のCT (Fig. 3C, D)にて縦隔気腫の増悪傾向認め，上部消化管内視鏡検査を施行。食道に瘻孔などの明らかな異常所見は認めなかった。その後も幸い感染徴候・膿瘍形成などを認めず，保存的に経過観察した。発症後30日目，CT画像上縦隔気腫は改善した (Fig. 3E, F)。

化学療法は本コースで終了とし，リンパ節転移は2 cmまで縮小した。腫瘍マーカー陰性化し，その後現

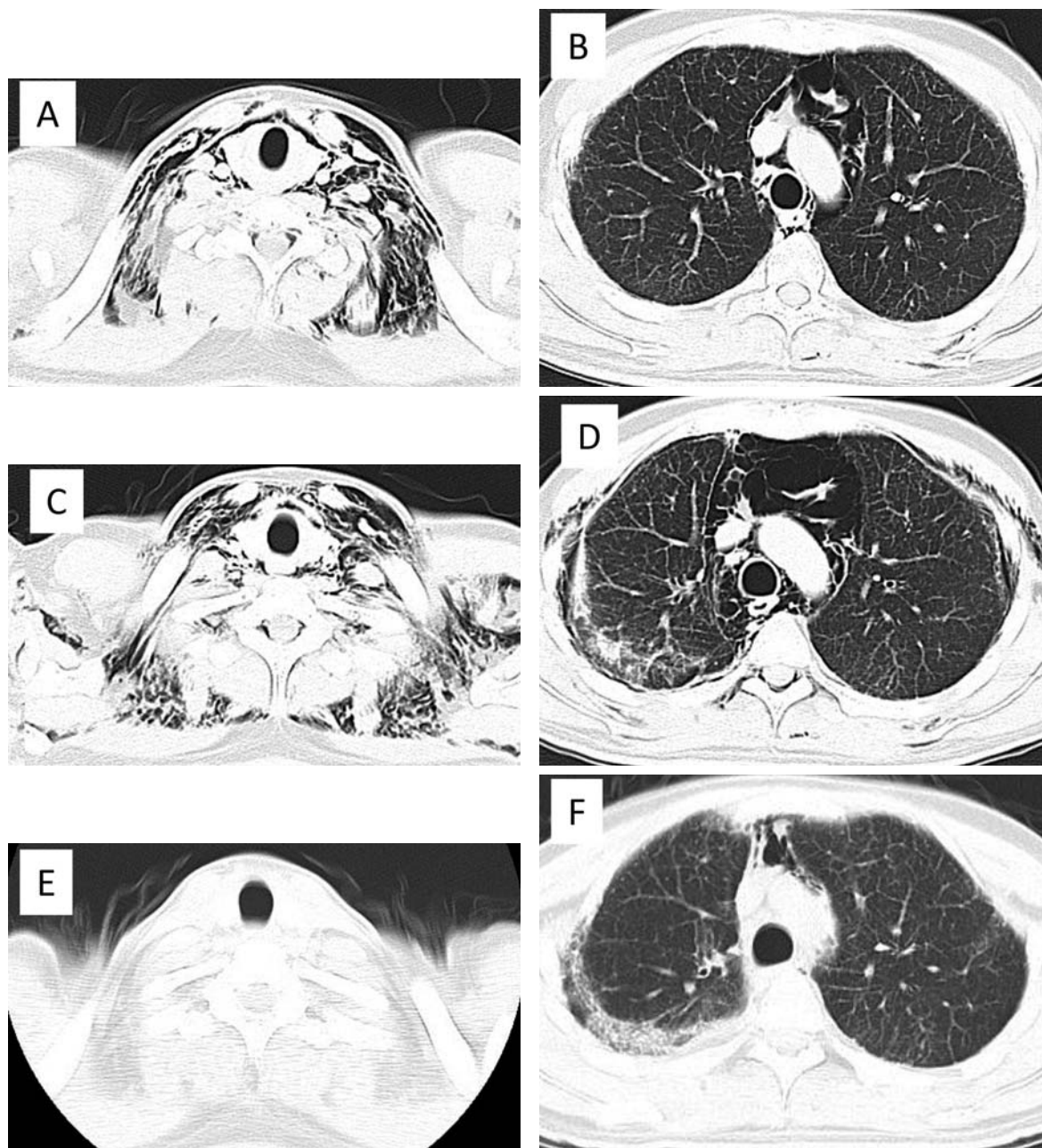


Fig. 3. Pneumomediastinum and subcutaneous emphysema deteriorated 2 days (A, B) and 15 days (C, D) after the onset of pneumomediastinum, but subsequently resolved spontaneously after 1 month (E, F).

在まで腫瘍の再発・転移, 縦隔気腫の再発を認めていない。

考 察

縦隔気腫とは縦隔を支持する結合組織内に気体が存在する病的な状態である²⁾。縦隔炎などガスを産生する細菌感染や食道, 気管・気管支の断裂などによっても生じるが, 最も多い原因は胸腔内圧上昇による肺胞破裂によるものである¹⁾。明らかな基礎疾患を有しない特発性縦隔気腫では予後良好で自然治癒にいたることが多いが, 気管・気管支断裂, 食道破裂による縦隔気腫では症状の進行が急速で重篤となることが多く¹⁾, 原因の鑑別が重要である。

主な原因の鑑別として, 1. 胸腔内圧の上昇による肺胞破裂, 2. 間質性肺炎や気管支喘息など肺病変による肺胞破裂, 3. 気管・気管支断裂, 4. 食道破裂, 5. 頭頸部の外傷・手術, 6. 腹部・後腹膜の外傷・手術, が挙げられる¹⁾。最も多い原因は, 1. の胸腔内圧の上昇による肺胞破裂によるものとされる¹⁾が, 胸腔内圧の上昇単独で正常な肺胞壁が破裂することは少なく, 素因として脆弱化した肺胞組織やblebを持つような症例に誘因として胸腔内圧の上昇が加わり縦隔気腫を発症するとの報告がある²⁾。

自覚症状としては頸部・咽頭痛, 胸・背部痛, 呼吸困難感などが挙げられる¹⁻⁴⁾。診断は胸部単純レントゲンでも線条や泡状のガス像として描出され可能であ

Table 1. Reported cases of pneumomediastinum during BEP chemotherapy for testicular cancer

Publication year	Author	Age (years)	Histology	Total dose of bleomycin	GFR (ml/min)	Follow up
1998	T Sikdar, et al. ⁵⁾	50	Malignant teratoma	225 mg	—	Died of pulmonary fibrosis and pneumonia after 1 month
		48	Differentiated teratoma	300 mg	—	Recovered with steroid treatment after 2 weeks
2007	Anita Keijzer, et al. ⁶⁾	43	Embryonal carcinoma	270 U/m ²	—	Died of pulmonary fibrosis after a few days
2012	Ours	26	Seminoma	270 mg	69.4	Recovered spontaneously after 1 month

る^{1,2,4)}。しかし ARDS や間質性肺炎などの基礎疾患を有する場合や、胸部外傷により気道や消化管の外傷が疑われる場合などは鑑別診断のために胸部 CT の撮影が必要である¹⁾。縦隔気腫の鑑別において特に注意すべきことは緊急手術の適応となりうる特発性食道破裂や気道損傷の積極的な否定であり³⁾、疑いが否定できない場合には食道造影や気管支鏡検査も必要とされる^{3,4)}。本症例では縦隔気腫の増悪傾向が強かったこと、強い嘔吐反射があり食道破裂や気道損傷の可能性を否定できなかったことから、上部消化管内視鏡検査・気管支鏡検査を施行した。最終的に食道破裂・気道損傷は検査上否定され、本症例ではプレオマイシン肺障害による肺胞壁の脆弱性と、強い嘔吐反射に伴う気道内圧の上昇が相乗して縦隔気腫を発症した可能性が高いと考えられた。

われわれが調べる限り、精巣癌患者における BEP 治療中の縦隔気腫の発症報告は本症例で 4 例目だった (Table 1^{5,6)})。いずれもプレオマイシンの総投与量が多く、プレオマイシン肺障害が発症の要因と考えられていた。プレオマイシンは投与された約 10% の患者で間質性肺炎などの肺障害を発症するといわれており⁷⁾、risk factor として、① GFR < 80 ml/min、② 年齢 40 歳以上、③ プレオマイシン総投与量 > 300 mg、が挙げられている⁸⁾。

一般的には縦隔炎などを合併しない特発性の縦隔気腫は、通常特殊な治療を要せず自然に治癒することが多いとされ¹⁾、前述の食道破裂や気道損傷といった外科的治療を必要とする疾患が否定できれば安静、除痛などの保存的治療のみで疾患そのものの予後は良好とされる^{1,2)}。しかし本症例のようなプレオマイシン肺障害に伴う縦隔気腫では 4 症例中、2 例がその後肺線維症で死亡しており、予後不良な結果となっていた。一般的に間質性肺炎では線維化以外に bleb が形成されることもあるため、気胸や縦隔気腫を合併することが多いことが知られている。また、気胸の合併の有無が肺線維症の重症度に相関することが報告⁹⁾されていることから、縦隔気腫においても同様のことが考えられる可能性がある。すなわちプレオマイシン肺障害に合併した縦隔気腫では重篤な肺線維症を合併している

可能性も考慮する必要があると考えられる。また、本症例のように骨髄抑制と一致した時期に発症した縦隔気腫では縦隔炎を合併した場合致命的となった可能性があり、縦隔炎を疑う所見を認めた際は縦隔ドレーナジなどの積極的な治療を検討する必要があると考えられる。

BEP 治療中の縦隔気腫では、一般的な縦隔気腫の鑑別に従い、食道破裂や気道損傷といった緊急疾患の積極的な否定、縦隔炎などの感染性疾患の否定に加え、重篤なプレオマイシン肺障害を合併している可能性を考慮し、呼吸状態の嚴重な経過観察が必要であると考えられた。

結 語

BEP 療法施行中に縦隔気腫を発症した精巣癌の 1 例について報告した。

本症例の要旨は第 45 回日本泌尿器科学会神奈川地方会にて発表した。

文 献

- 1) 中館俊英：縦隔気腫。呼吸 **31**：367-372, 2012
- 2) 石森章太郎, 木村啓二, 関口展代, ほか：過去 15 年間に経験した縦隔気腫 20 例の臨床的検討。呼吸 **17**：809-813, 1998
- 3) 三輪博久, 前川貢一, 松浦多賀雄, ほか：特発性縦隔気腫の 4 例 特発性食道破裂, 外傷性気道損傷との鑑別をめぐって。日救急医学会誌 **3**：73-77, 1992
- 4) 中村昭博, 伊藤重彦, 田村和貴, ほか：特発性縦隔気腫症例の臨床的検討。日呼外会誌 **16**：688-691, 2002
- 5) Sikdar T, MacVicar D and Husband JE: Pneumomediastinum complicating bleomycin related lung damage. Br J Radiol **71**: 1202-1204, 1998
- 6) Keijzer A and Kuenen B: Fatal pulmonary toxicity in testis cancer with bleomycin-containing chemotherapy. J Clin Oncol **25**: 3543-3544, 2007
- 7) 伊藤善規, 千堂年昭, 大石了三：副作用の薬理薬剤性肺障害。日薬理誌 **127**：425-432, 2006
- 8) O' Sullivan JM, Huddart RA, Norman AR, et al.: Predicting the risk of bleomycin lung toxicity in

patients with germ-cell tumours. Ann Oncol **14** : 91-96, 2003

Radiol **28** : 672-679, 2010

- 9) Iwasawa T, Ogura T, Takahashi H, et al. : Pneumothorax and idiopathic pulmonary fibrosis. Jpn J

(Received on January 8, 2013)
(Accepted on April 18, 2013)