
 症 例 報 告

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

大坪 亜矢	新潟大学医歯学総合病院	第二内科 ¹⁾
渡部 聡	新潟大学医歯学総合病院	生命科学医療センター ²⁾
田中 知宏	新潟大学医歯学総合病院	第二内科 ¹⁾
石川 大輔	新潟大学医歯学総合病院	第二内科 ¹⁾
近藤 利恵	新潟大学医歯学総合病院	第二内科 ¹⁾
大嶋 康義	新潟大学医歯学総合病院	生命科学医療センター ²⁾
坂上 拓郎	新潟大学医歯学総合病院	第二内科 ¹⁾
野寄幸一郎	新潟大学医歯学総合病院	第二内科 ¹⁾
岡島 正明	新潟大学医歯学総合病院	第二内科 ¹⁾
三浦 理	新潟大学医歯学総合病院	第二内科 ¹⁾
田中 純太	新潟大学医歯学総合病院	第二内科 ¹⁾
各務 博	新潟大学医歯学総合病院	第二内科 ¹⁾
吉澤 弘久	新潟大学医歯学総合病院	生命科学医療センター ²⁾
成田 一衛	新潟大学医歯学総合病院	第二内科 ¹⁾
峠 弘治	新潟大学医歯学総合病院	第一外科 ³⁾
丸山 智宏	新潟大学医歯学総合病院	第一外科 ³⁾
若井 俊文	新潟大学医歯学総合病院	第一外科 ³⁾

A Case of Lung Adenocarcinoma Successfully Treated with Erlotinib After Recovering from Pneumatosis Cystoides Intestinalis Caused by Gefitinib

Aya OHTSUBO¹⁾, Satoshi WATANABE²⁾, Tomohiro TANAKA¹⁾, Daisuke ISHIKAWA¹⁾, Rie KONDO¹⁾,
Yasuyoshi OHSHIMA²⁾, Takuro SAKAGAMI¹⁾, Koichiro NOZAKI¹⁾, Masaaki OKAJIMA¹⁾,
Satoru MIURA¹⁾, Junta TANAKA¹⁾, Hiroshi KAGAMU¹⁾,
Hirohisa YOSHIZAWA²⁾, Ichiei NARITA¹⁾, Koji TOGE³⁾,
Tomohiro MARUYAMA³⁾ and Toshifumi WAKAI³⁾

¹⁾ Internal Medicine (II), Niigata University Medical and Dental Hospital

²⁾ Bioscience Medical Research Center, Niigata University Medical and Dental Hospital

Reprint requests to: Satoshi WATANABE
Bioscience Medical Research Center,
Niigata University Medical and Dental Hospital,
1-754 Asahimachi-dori, Chuo-ku,
Niigata 951-8520, Japan.

別刷請求先: 〒951-8520 新潟市中央区旭町通1-754
新潟大学医歯学総合病院生命科学医療センター

渡部 聡

³⁾ Division of Digestive and General Surgery, Niigata University Medical and Dental Hospital

要 旨

症例は71歳、男性。X-3年9月13日から左肺腺癌に対しゲフィチニブの内服治療を開始された。X年2月21日に腹痛、嘔吐を主訴に当科を受診。腹部造影CTで小腸腸管壁内ガス像および腹腔内遊離ガス像を指摘された。ゲフィチニブによる腸管気腫症と診断され、内服を中止し保存的治療で軽快した。ゲフィチニブ中止後、原病の増悪を認めたためX年4月15日からエルロチニブの内服を開始した。エルロチニブ内服開始後も腸管気腫症の再燃はなく、腫瘍の縮小を認めた。ゲフィチニブによる腸管気腫症は過去2例の報告のみである。今回我々は、ゲフィチニブにて腸管気腫症を発症し、エルロチニブにて安全に治療を再開可能であった症例を経験した。極めて稀な症例であり、文献的考察を含め報告した。

キーワード：腸管気腫症、ゲフィチニブ、エルロチニブ

緒 言

ゲフィチニブはEGFR遺伝子変異陽性の非小細胞肺癌に対して強い治療効果が報告されている。ゲフィチニブの副作用として嘔気、下痢などの消化器毒性が知られているが、ゲフィチニブによる腸管気腫症は過去2例の報告のみであり、稀な合併症である。今回我々は、ゲフィチニブにて腸管気腫症を発症し、エルロチニブにて安全に治療を再開可能であった症例を経験したので報告する。

症 例

患 者：71歳、男性。

主 訴：腹痛、嘔吐、下痢。

既往歴：2型糖尿病（内服なし）。

生活歴：喫煙歴なし、機会飲酒。

家族歴：特記すべき事項なし。

現病歴：X-3年9月、左肺腺癌（cT1bN0M1b, stage IV, BRA, OSS, EGFR遺伝子変異陽性, exon 19 deletion）と診断された。同年9月13日からゲフィチニブ（250 mg/日）を開始され、増悪なく経過していた。X年2月18日より腹痛、嘔吐、下痢が出現し2月21日に当科を受診した。腹部X線やCTで腸管気腫症と診断され、同日入院した。

入院時現症：身長160 cm、体重45.4 kg、体温37.5℃、血圧132/83 mmHg、脈拍75/min、整、SpO2 99%（室内気）。心音、呼吸音に異常なし。腹部は平坦、軟、腹部全体に圧痛あり、反跳痛なし、筋性防御なし、腸蠕動音正常、打診上鼓音。

入院時検査所見：血液検査では白血球数9,770/ μ L, LDH 280 U/L, CRP 1.57 mg/dlと上昇を認めた。

胸部単純X線（図1a）：右横隔膜下に遊離ガスを認めた。

腹部単純X線（図1b）：左側腹部優位に腸管壁のガス像を認めた。

胸腹部造影CT（図2）：小腸が著明に拡張し、左側腹部優位に小腸壁内ガス像を認めた。門脈ガスや腸管虚血の所見は認めなかった。

臨床経過：腸管内圧上昇や細菌感染、肺癌以外の肺疾患の要素はなく、気腫の範囲が血管支配領域とも一致せず、他に原因となりうる薬剤の内服もないことから、ゲフィチニブによる腸管気腫症と診断した。腹膜刺激徴候は認めず、炎症所見に乏しいことや腸管拡張と壁内ガスに比して遊離ガスが少量であることから腸管壊死や腸管穿孔は否定的と考え、保存的加療の方針とした。ゲフィチニブ内服を中止し、絶食と補液および抗菌薬による治療を開始した。ゲフィチニブ中止2日後には腹痛、嘔気は消失し、中止8日後の腹部造影CTでは腸管壁内および腹腔内の異常ガス像は消失し

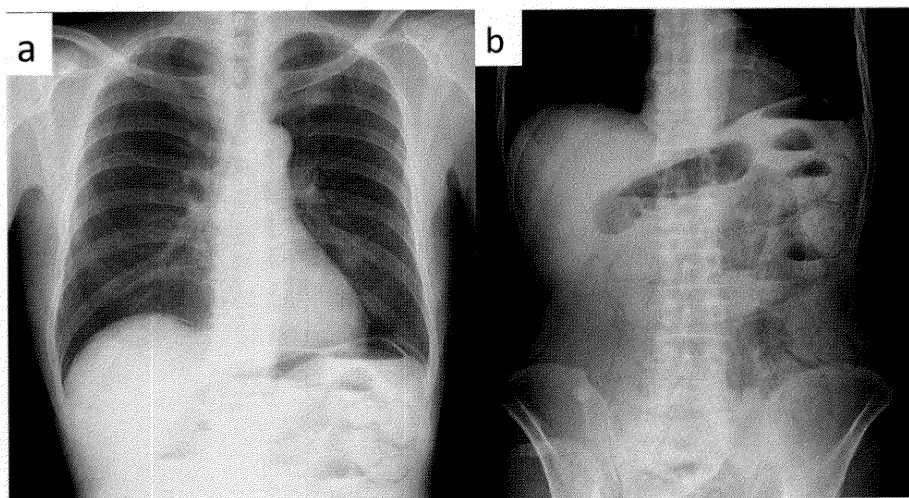


図1

- a 胸部単純X線写真 右横隔膜下に遊離ガス像を認める。
 b 腹部単純X線写真 左側腹部優位に腸管壁のガス像を認める。



図2 胸腹部造影CT

小腸が著明に拡張し、左側腹部優位に小腸壁内ガス像を認める。

た。中止9日後より経口摂取を開始し、腸管気腫症の再燃なく、ゲフィチニブ中止15日後に退院した。X年4月15日の胸腹部CT・頭部MRIで原発巣の増大と脳転移巣の出現を認め、エルロチニブを100 mg/日より開始した。150 mg/日に増量後も腸管気腫症の再燃はなかった。原発巣、脳

転移巣は縮小傾向であり、治療効果が認められた。

考 察

腸管気腫症は腸管壁の粘膜下や漿膜下に多数の含気性嚢胞を形成する、比較的稀な疾患である。

原因不明の特発性と続発性に大別され、続発性が85%を占める。原因疾患として、外傷、炎症性腸疾患、腫瘍、膠原病、薬剤等による腸管粘膜障害に続発することが報告されている¹⁾。

発生機序として、①腸管内圧の上昇に伴い腸管ガスが腸管壁に侵入する機械説²⁾、②ガス産生菌が腸間壁に侵入する細菌説³⁾、③化学物質の曝露による化学説⁴⁾、④胸腔内圧上昇に伴う肺泡損傷により漏れたガスが縦隔、後腹膜を介して腸間膜や腸管壁へと移動する肺疾患説⁵⁾が提唱されている。

原因薬剤としては副腎皮質ステロイド⁶⁾、 α -グルコシダーゼ阻害薬⁷⁾、抗癌剤⁸⁾⁻¹⁰⁾などが報告されている。分子標的治療薬に続発する例では、ベバシズマブ¹¹⁾、スニチニブ¹²⁾、ソラフェニブ¹³⁾などのVEGF阻害剤関連の報告が多い。薬剤性の場合、腹腔内遊離ガスを認めるが消化管穿孔と異なり、気腫の破裂や漏出によるためであり、多くは原因薬剤中止・保存的治療で改善する。高濃度酸素吸入や高圧酸素療法が奏功する症例も報告されている。気腫内ガスは窒素が約90%を占め¹⁴⁾、酸素投与により酸素分圧を高めることで気腫内の窒素が酸素に置換され、酸素が吸収されることで気腫が改善すると考えられている¹⁵⁾。

ゲフィチニブによる腸管気腫症は過去2例の報告のみであり¹⁶⁾¹⁷⁾、極めて稀な合併症である。いずれもゲフィチニブの中止と保存的加療のみで改善していた。上皮成長因子は消化管粘膜の維持に関与するとの報告もあり¹⁸⁾、ゲフィチニブにより消化管粘膜の防御や修復機能に障害を来した可能性が考えられる。一方でエルロチニブによる腸管気腫症の報告はなく、本症例でもエルロチニブ開始後に腸管気腫症の再燃は認めなかった。同じ作用機序にも関わらず、ゲフィチニブのみで腸管気腫症を発症した原因は不明である。

今回我々は、ゲフィチニブ治療中に腸管気腫症を発症し、保存的加療で軽快した1例を経験した。ゲフィチニブの主な副作用に嘔気、下痢などの消化器毒性があるが、ゲフィチニブ内服中の患者が消化器症状を呈した場合には、腸管気腫症の鑑別も必要と考えられた。一方で、本症例でエルロチ

ニブ開始後に腸管気腫症の再燃が起こらなかった機序や、ゲフィチニブでのみ腸管気腫症の合併例が報告されている理由は不明であり、今後の検討課題と思われる。

文 献

- 1) Heng Y, Schuffler MD, Haggitt RC and Rohrmann CA: Pneumatosis intestinalis: a review. *Am J Gastroenterol* 90: 1747 - 1758, 1995.
- 2) Galandiuk S and Fazio VW: Pneumatosis cystoides intestinalis. A review of the literature. *Dis Colon Rectum* 29: 358 - 363, 1986.
- 3) Gillon J, Tadesse K, Logan RF, Holt S and Sircus W: Breath hydrogen in pneumatosis cystoides intestinalis. *Gut* 20: 1008 - 1011, 1979.
- 4) 山口孝太郎, 白井 忠, 島倉勝秀, 赤松泰次, 仲間秀典, 中村喜行, 松田至晃, 古田精市, 倉沢和成: 大腸腸管囊腫様気腫の臨床疫学的検討 trichloroethylene 使用歴との関係について. *日消誌* 82: 1710 - 1716, 1985.
- 5) Keyting WS, McCarver RR, Kovarik JL and Daywitt AL: Pneumatosis intestinalis: a new concept. *Radiology* 76: 733 - 741, 1961.
- 6) Hashimoto S, Saitou H, Wada K, Kobayashi T, Furushima H, Kawai H, Shinbo T, Funakoshi K, Takahashi H and Shibata A: Pneumatosis Cystoides intestinalis after Chemotherapy for Hematological Malignancies. *Intern Med* 34: 212 - 215, 1995.
- 7) 山下哲郎, 米田政幸: α -グルコシダーゼ阻害剤による腸管気腫症の一例. *京府医大雑* 123: 255 - 262, 2014.
- 8) Kung D, Ruan DT, Chan RK, Ericsson ML and Saund MS: Pneumatosis intestinalis and portal venous gas without bowel ischemia in a patient treated with irinotecan and cisplatin. *Dig Dis Sci* 53: 217 - 219, 2007.
- 9) Mimatsu K, Oida T, Kawasaki A, Kano H, Kuboi Y, Aramaki O and Amano S: Pneumatosis cystoides intestinalis after fluorouracil chemotherapy for rectal cancer. *World J Gastroenterol* 14: 3273 - 3275, 2008.

- 10) Candelaria M, Bourlon - Cuellar R, Zubieta JL, Noel - Ettiene LM and Sanchez - Sanchez JM: Gastrointestinal pneumatosis after docetaxel chemotherapy. *JClin Gastroenterol* 34: 444 - 445, 2002.
- 11) Asmis TR, Chung KY, Teitcher JB, Kelsen DP and Shah MA: Pneumatosis intestinalis: a variant of bevacizumab related perforation possibly associated with chemotherapy related GI toxicity. *Invest New Drugs* 26: 95 - 96, 2008.
- 12) Flaig TW, Kim FJ, La Rosa FG, Breaker K, Schoen J and Russ PD: Colonic pneumatosis and intestinal perforation with suniyinib treatment for renal cell carcinoma. *Invest New Drugs* 27: 83 - 87, 2009.
- 13) Coriat R, Ropert S, Mir O, Billemont B, Chaussade S, Massault PP, Blanchet B, Vignaux O and Goldwasser F: Pneumatosis intestinalis associated with treatment of cancer patients with the vascular growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors sorafenib and sunitinib. *Invest New Drugs* 29: 1090 - 1093, 2011.
- 14) 大徳邦彦, 光羽康壮: 大腸嚢胞様気腫のガス分析と高圧酸素療法. *日消病会誌* 77: 672, 1980.
- 15) 及川卓一, 奥村光太郎, 林 成興, 山形敏之, 須田清美, 加藤克彦, 佐藤博信, 岩井重富, 田中隆: 腸管嚢胞様気腫症の一例. *日臨外医会誌* 57: 1174 - 1178, 1996.
- 16) Lee JY, Han HS, Lim SN, Shim YK, Choi YH, Lee OJ, Lee KH and Kim ST: Pneumatosis intestinalis and portal venous gas secondary to Gefitinib therapy for lung adenocarcinoma. *BMC Cancer* 12: 87, 2012.
- 17) Iwasaku M, Yoshioka H, Korogi Y, Kunimasa K, Nishiyama A, Nagai H and Ishida T: Pneumatosis Cystoides Intestinalis After Gefitinib Therapy for pulmonary Adenocarcinoma. *Journal of Thoracic Oncology* 7: 257, 2012.
- 18) Matsuura M, Okazaki K, Nishio A, Nakase H, Tamaki H, Uchida K, Nishi T, Asada M, Kawasaki K, Fukui T, Yoshizawa H, Ohashi S, Inoue S, Kawanami C, Hiai H, Tabata Y and Chiba T: Therapeutic effects of rectal administration of basic fibroblast growth factor on experimental murine colitis. *Gastroenterology* 128: 975 - 986, 2005.

(平成26年11月10日受付)