

症例報告

塩酸イリノテカンによる化学療法中に結腸穿孔をきたした1例

東旭川病院外科¹⁾, 旭川医科大学第2外科²⁾

神谷 和則¹⁾²⁾ 橋本 道紀¹⁾²⁾ 河野 透²⁾
斉藤 孝成¹⁾ 葛西 眞一²⁾

症例は65歳の女性で、S状結腸癌による穿孔性腹膜炎でS状結腸切除術を施行した。術後2年5か月で血清CEA値が漸増したため、再発を疑い塩酸イリノテカン(以下、CPT-11と略記)による治療を開始した。7クール施行中、左側腹部痛と発熱を認め、CTと大腸内視鏡検査により、横行結腸脾彎曲部の穿孔、穿通性膿瘍と診断した。発症6日後に、膿瘍ドレナージおよび人工肛門造設術を施行した。術後約2か月で退院、1年後の内視鏡検査では穿孔部に癒痕を認めた。CPT-11投与中に非腫瘍部消化管に穿孔をきたした報告は本例を含めて9例のみである。便通障害例では腸管穿孔をきたす可能性があり、CPT-11投与中は注意深く便通状態を含め、経過観察をすることが必要であると考えられた。

はじめに

塩酸イリノテカン(以下、CPT-11と略記)の重篤な副作用として、まれであるが腸管穿孔が報告されている。今回、我々はS状結腸癌術後再発疑い例にCPT-11による化学療法を施行し、経過中に結腸穿孔をきたした症例を経験したので報告する。

症 例

症例：65歳、女性

主訴：左側腹部痛

既往歴：特になし。

現病歴：1999年10月22日、腹痛にて来院、下腹部に筋性防御を認め、腹部CTを施行した。CT所見では腹腔内に多量のfree airを認め、消化管穿孔の診断で緊急手術を施行した。

初回手術所見：腹腔鏡で腹腔内を観察すると、ダグラス窩に血性汚染腹水を認め、S状結腸穿孔を疑い下腹部正中切開で開腹した。ダグラス窩には大量の便塊を認めた。S状結腸に鶏卵大の腫瘤を触知し、その口側に長径2cmの穿孔部を2か所認め、S状結腸癌による閉塞、穿孔性腹膜炎と診断した。左結腸動脈を温存してS状結腸切除術、D2

Fig. 1 The resected specimen of sigmoid colon showed type 2 tumor measuring 50×28 mm in size and two perforated orifices measuring 20 mm in size.



郭清を施行した。残存口側、肛門側腸管断端を左下腹部に挙上して、人工肛門および粘液瘻を造設した。

摘出標本肉眼所見：S状結腸に50×28mmの全周性2型癌を認めた。その口側20mmの部位に縦列した20mmの穿孔部を2か所認めた(Fig. 1)。

病理組織所見：中分化型線癌を認め、se, ly2, v0, n1 (+), ow (-), aw (-), ew (-)であった。穿孔部の漿膜下には著しい出血所見を認

Fig. 2 Clinical course and transition of the CEA

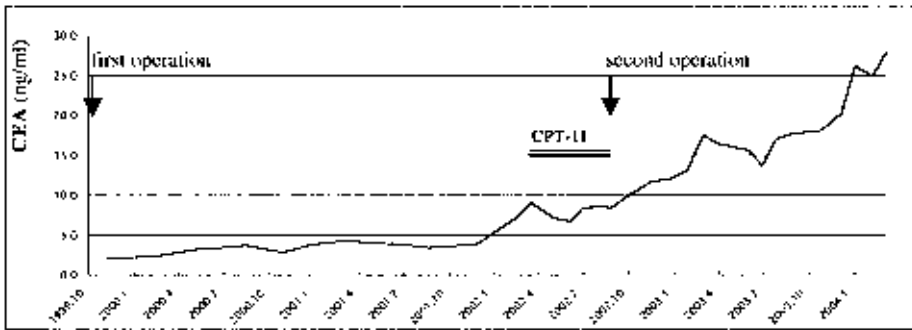


Fig. 3 a : Abdominal X-p showed abnormal gas area with air bubble in the left upper quadrant (arrow head). b: Abdominal CT scan showed low density area with air bubble in the left retroperitoneal cavity and a small amount of air in the abdominal cavity (arrow).

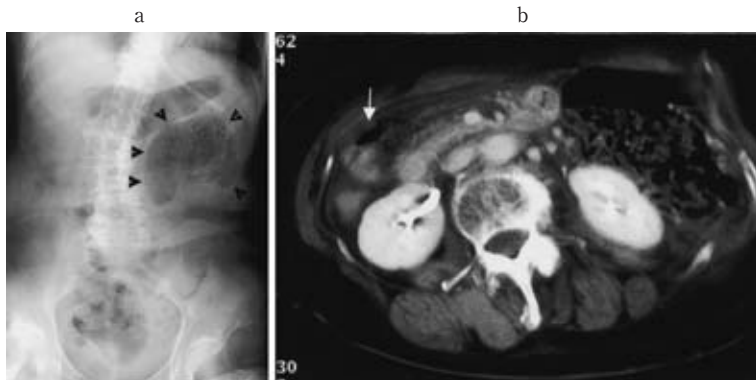


Fig. 4 Colonoscopy demonstrated the cavity of abscess a) and its schema b). Oral side of colon was shown (A). The large cavity was shown with the fluid collection (B).

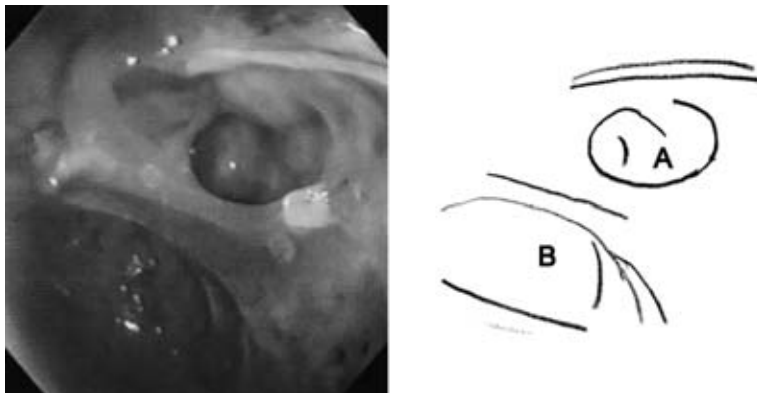


Fig. 5 a : Contrast study during colonoscopy showed the perforation of left side transverse colon and retroperitoneal abscess. b : Abdominal CT scan after the contrast study showed leakage in the abscess cavity.

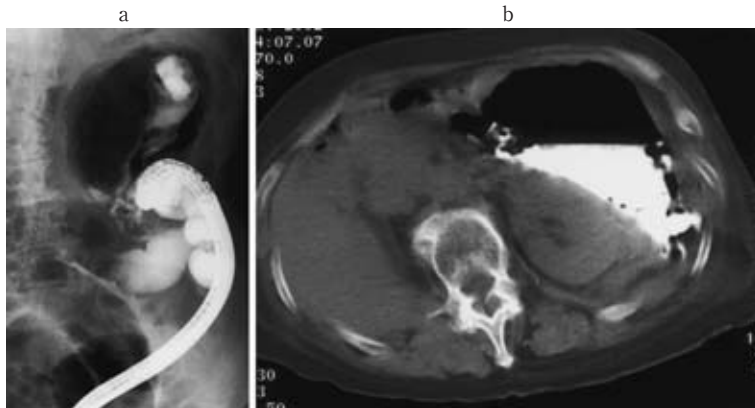


Fig. 6 Sinogram from the drainage tube (arrow head) showed the abscess cavity reduced, and the perforated lesion (arrow).



めた。

術後経過：一過性の全身性浮腫，腹壁癒痕ヘルニアを認めたが，経過は良好であった。術後検索として，胸部CT，上腹部CT，大腸内視鏡検査を施行し，肺，肝転移，残存大腸に癌を認めないこ

とを確認した後，2000年1月26日に退院となった。術後化学療法としてUFT 300mg/日を投与したが，強い倦怠感とgrade 2の悪心・嘔吐があり中止した。中止により症状が改善したため，200mg/日に減量して投与したが再び倦怠感が出現して，本人の希望により中止した。

外来経過中特に問題なく，2000年4月18日に人工肛門閉鎖術を施行した。外来通院中CEAは正常値(5.0ng/ml以下)で推移していたが，2002年3月にはCEAが7.4ng/mlと上昇，さらに，4月には9.0ng/mlと上昇を認めた(Fig. 2)。肺，肝，脳，骨盤のCT，MRIによる検索では遠隔転移，局所再発を認めず，また，大腸内視鏡検査でも大腸癌を認めなかった。画像診断では明らかな転移，再発所見を認めないが，CEAの推移から再発を疑うことを本人と家族に伝え，informed consentのもとに化学療法を施行した。CPT-11をday1, 8, 15に40mg/body投与し，2週休薬する投与方法で開始した。化学療法施行中，白血球，血小板数は著明な低下を認めなかったが，便秘が軽度増悪した。またCEAは10ng/ml以下で推移した(Fig. 2)。

10月18日(7クールday 8投与翌日)，発熱と左側腹部痛を主訴に外来を受診，筋性防御を伴わない圧痛所見を認め，絶飲食での入院経過観察とした。

Table 1 Reported cases of perforation of the bowel concerned with CPT-11

Report	Age	Sex	Primary tumor	Dose of CPT-11	Combination therapy	Antidiarrheic agent	Retarded bowel movement	Location of perforation	Prognosis	
1 Report from post marketing surveillance	1999	75	M	lung	58.8 mg/m ²	radiation, carboplatin	morphine sulfate	+	sigmoid colon	dead
2		65	M	colon, rectum	120 mg/m ²	—	—	+	*	alive
3		51	F	ovary	140 mg/body	mitomycin	—	+	*	alive
4		69	F	ovary	160 mg/body	mitomycin	loperamide	—	*	*
5 Matsunaga ³⁾	1995	58	M	lung	*	adriamycin, vincristine	—	*	ileum	*
6 Kobayashi ⁴⁾	1997	73	*	lung	*	cisplatin	*	*	colon	*
7 Ohe ⁵⁾	2001	*	*	lung	*	cisplatin	*	*	small intestine	dead
8 Govindan ⁶⁾	2003	*	*	esophagus	160 mg/m ²	docetaxel	*	*	cecum	dead
9 our case	2004	65	F	colon	40 mg/body	—	—	+	transverse colon	alive

* not documented

入院時現症：左側腹部に局限した圧痛を認めた。

入院時検査所見：WBC 1,800/mm³，CRP 3+であり白血球数の低下とCRPの上昇を認めた。

入院時腹部X線検査：ニポーなど、腸閉塞を疑う所見は認めなかったが、左上腹部に異常ガス像を認めた (Fig. 3a)。

上腹部CT：左側腹部から左前腎傍腔に、内部に気泡を伴う低吸収域を認めた。また、少量のfree airと思われる所見も認めた (Fig. 3b)。以上より、左側結腸の穿孔、後腹膜への穿通性膿瘍を疑ったが、入院後絶食、抗生剤投与にて腹痛症状は局限化して軽減し、解熱傾向を認め、また白血球数も3,400/mm³と回復、安定してきたため、本人の同意のもとに消化管の検索を施行した。

上部消化管内視鏡検査：食道、胃、十二指腸に異常を認めなかった。

大腸内視鏡検査：S状結腸吻合部には再発を認めず、また、穿孔、狭窄の所見も認めなかった。横行結腸脾彎曲部でファイバーは膿瘍腔内に挿入された (Fig. 4)。穿孔部周辺の結腸粘膜には癌、びらん、潰瘍所見を認めなかった。また、水溶性造影剤で造影すると、腹部X線写真で認めた異常ガス像と一致した膿瘍腔が造影された (Fig. 5a)。その後施行した上腹部CTでは、後腹膜に形成された膿瘍腔への造影剤の貯留を認めた

(Fig. 5b)。

以上より、横行結腸脾彎曲部での結腸穿孔、穿通性後腹膜膿瘍の診断で、10月24日に手術を施行した。

手術所見：腹部正中創には広範囲の腹壁癒着ヘルニアを認めるため、右傍腹直筋切開で開腹した。右側腹腔内には汚染を認めず、正中腹壁癒着ヘルニア部に大網と横行結腸、S状結腸が癒着していた。上行結腸を後腹膜から授動して人工肛門を作成した。膿瘍は左上腹部に局限していると判断して、左上腹部を切開、大網に覆われた膿瘍腔内にドレーンを留置した。

術後経過：ドレーンより、生理食塩水1,000ml/日を膿瘍腔内に注入洗浄し、低圧持続吸引ドレーナージを施行した。術後4週目にドレーン造影を施行した。膿瘍腔は著明に縮小して、横行結腸と下行結腸がともに造影された (Fig. 6)。術後7週目に上腹部CTを施行、ドレーン部周囲に膿瘍腔を認めないため、ドレーンを抜去し、12月27日、術後2か月過ぎに退院した。

退院1年後の大腸内視鏡検査では、穿孔部腸管は癒着治癒を呈した。退院後CEAは漸増しており、現在、慎重に外来経過を観察している。

考 察

CPT-11は転移性大腸癌に対して有効性が認められており、単独または他剤併用で投与されてい

る¹²⁾。副作用として下痢が高頻度であり、市販後調査によると、43.0%と高率であった。また、少数であるが腸管穿孔が0.03%と報告されている。

CPT-11投与中に腫瘍部以外に消化管穿孔を発生した例は、著者らが1994年から2004年までの医学中央雑誌ならびにMedlineを検索したかぎりでは、市販後調査報告4例と本例を含めて合計9例のみであった^{3)~6)}(Table 1)。穿孔9例のうち3例は死亡した。原疾患、投与量、併用治療、穿孔部位は、各穿孔例に一定の傾向を認めなかったが、腸管運動障害は9例中4例に認めた。CPT-11の副作用には腸管麻痺(1.6%)もあり、腸管運動障害をきたす例と穿孔例との関連が示唆された。

一方、CPT-11には腸管粘膜障害作用があることが報告されている。CPT-11の代謝物であるSN-38グルクロン酸抱合体が、腸管内のβ-グルクロニダーゼにより活性代謝物であるSN-38に脱抱合されて、腸管粘膜障害を引き起こすとされている^{7,8)}。通常は遅延性下痢の原因と考えられている。

腸管穿孔の原因として、過剰なSN-38による腸管粘膜障害作用の増強が考えられるが、穿孔例ではCPT-11の過剰投与例は認めていない。しかしながら、腸管運動障害を4例に認めており、腸管運動障害がSN-38を腸管内に停滞させ、腸管粘膜障害を増悪させた可能性が考えられた。さらに、腸管麻痺による腸管内圧の上昇、腸管血流の障害などの因子が穿孔に関与したのではないかと考えられた。本例では習慣性便秘がCPT-11投与中に増悪しており、SN-38が腸管内に停滞していたと考えられた。また、腹壁癒痕ヘルニアにより、左側結腸の腸管内圧が上昇していた可能性があり、さらに、横行結腸脾彎曲部は解剖学的に血流障害を伴いやすい部位であることから、本例では脾彎曲部に穿孔をきたしたのではないかと考えられた。

非外傷性大腸穿孔の原因として、悪性腫瘍、憩室炎、炎症性腸疾患、虚血性、薬剤性、特発性などが考えられる。本例では穿孔時に大腸内視鏡を施行しており、癌性潰瘍、癌による閉塞は原因から除外された。また、下行結腸、S状結腸には縦走潰瘍、発赤は認めないため炎症性腸疾患の増悪、

虚血性大腸炎も否定された。穿孔以前にも内視鏡検査を施行しているが、脾彎曲部を含めて憩室、炎症性腸疾患は認めていないため、憩室炎も否定的であった。

診断と治療は他の大腸穿孔と同様である。CT所見では左上腹部の後腹膜部に、星川ら⁹⁾が提唱したdirty massを認め、結腸穿孔を示唆していた。

治療は、膿瘍腔が大きく、穿孔部が腸管の半周を超えるため、ドレナージだけでは治療まで長期間経過し、難治性の腸瘻を形成する可能性があり、CTガイド下ドレナージは施行せず、開腹ドレナージ、人工肛門造設術を施行した。また、治療に長期間、治療後も穿孔部の狭窄が予想され、治療に長期間かかる可能性を考慮して、回腸人工肛門より栄養、水分の吸収に有利な上行結腸人工肛門を選択した。

本例では画像診断で明らかな再発巣は描出されなかったが、術後2年以上正常値であったCEAが漸増したため、再発を疑いCPT-11による治療を開始した。また、糖尿病、肝障害、喫煙歴などのCEAが非特異的に上昇する要因は認めなかった。CPT-11の投与法は、一般的である100mg/m²を週1回で3週間継続、2週間休薬する方法を、副作用が極力発現しないように、40mg/bodyに減量して開始した。CEAはCPT-11投与中では上昇せず10ng/ml以下で推移したが、腸管穿孔により投与を中止した後には再上昇を示した(Fig. 2)。Ychouら¹⁰⁾は計測不能な再発消化器癌の化学療法の効果判定にCEAが有用であると報告している。本例はCPT-11投与により、CEAの上昇が抑制されstable marker diseaseに相当した。また、投与中止後CEAが再上昇したことより、CPT-11が転移巣の進行を抑制したと考えられた。我々の転移性癌に対する化学療法の目標は、Tumor Dormancyの概念¹¹⁾に基づき、長期間の不変[prolonged NC (no change)]を得ることと考えている。本例ではCPT-11の効果がstable diseaseと判断されたので、CEAが漸増するか副作用が増悪するまで同治療を継続する予定であった。しかしながら、結果的に腸管穿孔という不利益を患者に与えてしまった。化学療法を選択する場合、重篤な

副作用が起こりうることを改めて考えさせられた症例であった。

腸管穿孔後、化学療法を中止してからCEAが再上昇したため、さらに転移巣を検索した。骨シンチでは脊椎に集積像を認め、骨転移が疑われた。今後、骨シンチ、また、positron emission tomography (PET) による検索も考慮した経過観察が必要と考えられた。

CPT-11の遅発性下痢対策として半夏瀉心湯投与¹²⁾、「経口アルカリ化と排便コントロール」治療¹³⁾が施行されている。これらの治療の作用点はおのおの、 β -グルクロニダーゼの阻害、SN-38の腸管粘膜での再吸収抑制であり、その結果、腸管粘膜障害が抑制され、遅発性下痢が減少するとされている^{12)~14)}。したがって、半夏瀉心湯投与、「経口アルカリ化と排便コントロール」治療は、遅発性下痢対策のみならず、腸管穿孔予防にもなる可能性が示唆された。

習慣性便秘例、CPT-11投与により腸管運動障害をきたす例は、治療中に腸管穿孔を発症する場合があります。便通状況を注意深く観察する必要があると思われた。

文 献

- 1) Shimada Y, Yoshino M, Wakui A et al : Phase II study of CPT-11, a new camptothecin derivative, in metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* **11** : 909—913, 1993
- 2) Saltz LB, Cox JV, Blanke C et al : Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* **343** : 905—914, 2000
- 3) 松永和人, 中西正典, 小林秀机ほか : CPT-11・ADR・VCR併用後、穿孔性腹膜炎を発症した肺小細胞癌の1例. *肺癌* **35** : 826, 1995
- 4) 小林 研, 宮澤 裕, 田村光信ほか : シスプラチン、塩酸イリノテカン (CPT-11) による化学療法

を施行し、約3か月後に大腸穿孔を生じた肺腺癌の1例. *千葉医誌* **73** : 371, 1997

- 5) Ohe Y, Yamamoto S, Suzuki K et al : Risk factors of treatment-related death in chemotherapy and thoracic radiotherapy for lung cancer. *Eur J Cancer* **37** : 54—63, 2001
- 6) Govindan R, Read W, Faust J et al : Phase II study of docetaxel and irinotecan in metastatic or recurrent esophageal cancer : a preliminary report. *Oncology* **17** : 27—31, 2003
- 7) Atsumi R, Suzuki W, Hokusui H : Identification of the metabolites of irinotecan, a new derivative of camptothecin, in rat bile and its biliary excretion. *Xenobiotica* **21** : 1159—1169, 1991
- 8) Takasuna K, Hagiwara T, Hirohashi M et al : Involvement of β -glucuronidase in intestinal microflora in the intestinal toxicity of the antitumor camptothecin derivative irinotecan hydrochloride (CPT-11) in rats. *Cancer Res* **56** : 3752—3757, 1996
- 9) 星川嘉一, 佐伯光明, 中山文枝ほか : 特発性大腸穿孔のCT像. *日腹部救急医学会誌* **16** : 585—590, 1996
- 10) Ychou M, Duffour J, Kramar A et al : Value of serial carcinoembryonic antigen levels in evaluating the response to chemotherapy in patients with advanced digestive cancers. *Oncol Rep* **5** : 1245—1250, 1998
- 11) 高橋 豊 : Tumor Dormancy Therapy—癌治療の新たな戦略. 医学書院, 東京, 2000, p81—99
- 12) 坂田 優, 鈴木秀和, 鎌滝哲也 : 塩酸イリノテカン (CPT-11) の下痢に対する半夏瀉心湯 (TJ-14) の臨床効果. *癌と化療* **21** : 1241—1244, 1994
- 13) 竹田雄一郎, 小林国彦, 秋山佳子ほか : Irinotecan hydrochlorideの遅発性下痢に対する予防の検討 (ケース・コントロール試験) —経口アルカリ化と排便コントロール併用による副作用の軽減—. *癌と化療* **29** : 1171—1177, 2002
- 14) Kobayashi K, Bouscarel B, Matsuzaki Y et al : pH-dependent uptake of irinotecan and its active metabolite, SN-38, by intestinal cells. *Int J Cancer* **83** : 491—496, 1999

A Case of Perforation of the Colon during the Chemotherapy with Irinotecan

Kazunori Kamiya¹⁾²⁾, Michinori Hashimoto¹⁾²⁾, Toru Kono²⁾,
Takashige Saito¹⁾ and Shinichi Kasai²⁾

Department of Surgery, Higashiasahikawa Hospital¹⁾
Second Department of Surgery, Asahikawa Medical College²⁾

A 65-year-old woman who underwent sigmoidectomy for colon perforation with peritonitis due to sigmoid colon cancer on October 22, 1999, was treated 2 years and 5 months postoperatively with systemic chemotherapy with irinotecan due to suspected tumor recurrence suggested by increased serum CEA. On October 18, 2002, during cycle 7 of treatment, she was admitted for pain in the left lumbar region and fever. Abdominal CT and colonoscopy showed perforation of the left side transverse colon and an abscess in the retroperitoneal cavity. She then underwent abscess drainage and colostomy on October 24. About one year there after, colonoscopy showed healing of the injured colon. Perforation of the intestine during chemotherapy with irinotecan is rare, with only 9 patients, including ours, reported. Sufficient observation is thus required to determine perforation of the intestines in retarded bowel movement during chemotherapy with irinotecan.

Key words : CPT-11, intestinal perforation, retroperitoneal abscess

[*Jpn J Gastroenterol Surg* 38 : 249—255, 2005]

Reprint requests : Kazunori Kamiya Department of Surgery, Karasawa Hospital
4 Jodori 9, Asahikawa, 070-0034 JAPAN

Accepted : September 22, 2004