

小児急性リンパ性白血病に合併した腸管嚢胞性気腫症と臍仮性嚢胞

矢野 道広¹⁾・深谷 博志^{1,2)}・平井 大士^{1,3)}・高橋 勉¹⁾
小泉ひろみ⁴⁾

¹⁾秋田大学医学部附属病院 小児科, ²⁾仙北組合総合病院 小児科, ³⁾中通総合病院 小児科,
⁴⁾市立秋田総合病院 小児科

(received 4 February 2013, accepted 19 February 2013)

**Pneumatosis cystoides intestinalis and pancreatic pseudocyst in a pediatric patient
with acute lymphoblastic leukemia**

Michihiro Yano¹⁾, Hiroshi Fukaya^{1,2)}, Daishi Hirai^{1,3)}, Tsutomu Takahashi¹⁾
and Hiromi Koizumi⁴⁾

¹⁾Department of Pediatrics, Akita University Hospital

²⁾Department of Pediatrics, Senboku Kumiai General Hospital

³⁾Department of Pediatrics, Nakadori General Hospital

⁴⁾Department of Pediatrics, Akita City Hospital

Abstract

Pneumatosis cystoides intestinalis (PCI) is a relatively rare condition characterized by the presence of multiple deposits of intramural gases in the gastrointestinal tract. Although there are many reports that PCI has occurred in various diseases, the mechanism underlying the development of PCI is unclear. In the field of hematological malignancy, it is thought that both steroids and anti-neoplastic agents are important causes of PCI. When these agents have undesirable effects on a patient, they must be discontinued. We herein report a case of PCI, followed by a pancreatic pseudocyst, in a pediatric patient with acute lymphoblastic leukemia (ALL). The serious condition of his PCI was improved by conservative medical management. Two agents, prednisolone and L-asparaginase, were considered to have caused his PCI and pancreatic pseudocyst. Therefore, surrogate chemotherapies which did not contain these two agents were administered for two years. He has been in remission for 79 months after completion of therapy, with no treatment-related complications. In the treatment of ALL, which uses steroids abundantly, caution should be exercised to avoid the development of PCI.

Key words : pediatric leukemia, pneumatosis cystoides intestinalis, pancreatic pseudocyst, steroids, surrogate chemotherapy

緒 言

腸管嚢胞性気腫症 (pneumatosis cystoides intestinalis, PCI) は、腸管壁内に気腫を生ずる比較的稀な病態である。さまざまな疾患に続発して生じるが、その成因機序はまだ解明されていない。血液悪性疾患の領域においては、ステロイド剤や化学療法剤の関与が考えられており、その場合には投与に制限が生じ、必要

Correspondence : Michihiro Yano, M.D.
Department of Pediatrics, Akita University Graduate
School of Medicine, 1-1-1 Hondo, Akita 010-8543, Japan
Tel : 018-884-6159
Fax : 018-836-2620
E-mail : yanomi@doc.med.akita-u.ac.jp

な治療を行うことが出来ない可能性が生じる。今回我々は、PCIとそれに続発した脾仮性囊胞を合併した小児急性リンパ性白血病 (acute lymphoblastic leukemia, ALL) の1例を経験した。寛解導入療法中に、激しい腹痛と腹部膨満が持続し、腹部CTよりPCIと診断された。PCIの症状は保存的治療により軽快したが、半年後に脾仮性囊胞が認められた。自然消滅が期待できず、経皮的ドレナージにより軽快した。これらの病態には、prednisolone (PDN) と L-asparaginase (L-asp) の2剤が強く関与したと考えられ、この2剤を使用しない代替治療を計画し、2年間実施した。新たな治療合併症は認めず、治療終了から現在まで79ヶ月経過し、初回寛解を維持している。ステロイド剤を多用するALLの治療では、PCIの合併にも注意する必要がある。

症 例

症例は、当院紹介時5歳の男児。既往歴として、生後1ヶ月時の先天性幽門狭窄症に対する外科的治療と、気管支喘息による頻回の入院歴があった。4歳時に、前医にてALL (FAB分類L1, 標準危険群, 中枢神経系浸潤陽性) と診断され、小児癌・白血病研究グループ (Children's Cancer & Leukemia Study Group, CCLSG) のIR-941プロトコルで治療を開始された。

(以下、図1参照) 寛解導入療法開始1週間後より、腹痛と腹部膨満があり、腹部単純写真で腸管内に多量の便とガスが認められた。浣腸で排便、排ガスを促したが、徐々に増悪した。寛解導入療法終了後も依然として症状が強く、腹部CTで腸管壁内にガス像が認められたため、PCIの合併と判断した(図2)。気腫は、腹部を越えて縦隔や精索周辺にまで広範囲に進展していたが、絶食、中心静脈栄養 (intravenous hyperalimentation, IVH) 管理、抗生剤投与で症状は軽快した。PCIの原因は特定できなかったものの、PDNの関与が強く疑われた。

初回寛解を得て、3年間の強化・維持療法に移行した。強化療法は、1年間にわたり、3つのブロック治療が2週間ごとに反復される内容である。強化療法開始後も散発的に激しい腹痛が出現した。PDN使用後に出現するような傾向があり、dexamethasone (DEX) への変更を試みたが同様であった。そのため、以後のPDN投与を中止したところ、治療中の腹痛は軽微となった。また、激しい腹痛に一致して、血清アミラーゼ (AMY) が正常上限の2~3倍程度に上昇し、薬剤性脾炎と考えられた。これもPDNの投与中止により低下したが、正常上限をやや超える程度の状態が残存した。以上より、一連の腹部症状、およびAMY上昇には、PDNが強く関連したと考え、それを除外して治療が継続された。また、L-aspも脾症状の増悪因子

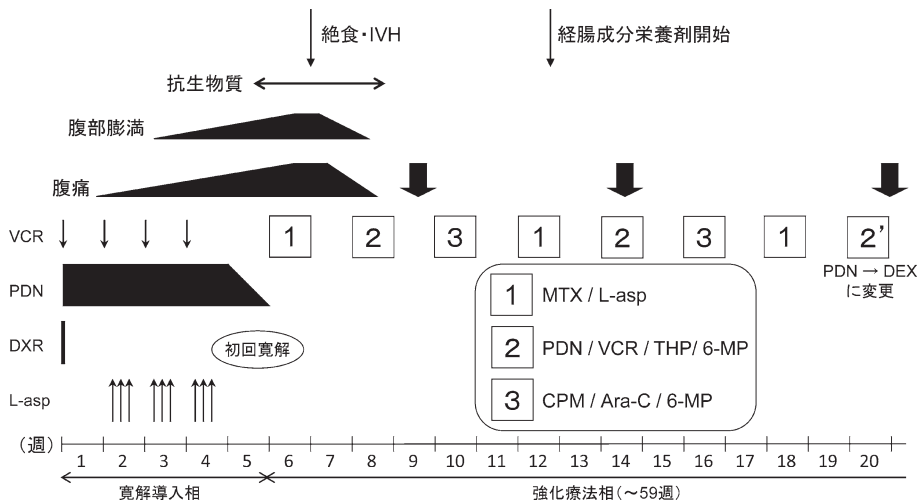


図1. 治療と臨床症状の推移を示す。寛解導入療法開始後に腹部症状があり、PCIの診断後、保存的治療で軽快した。強化療法に進み、PDNを含む治療の後に、腹痛とAMY上昇を認めた。PDNをDEXに変更したが同様であった。

略号 (本文中にあるものは除く): DXR: doxorubicine, THP: pirarubicin

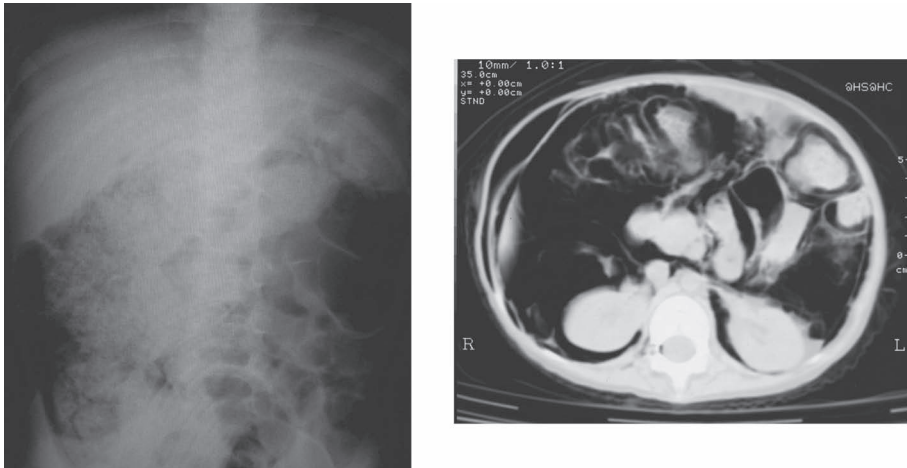


図2. PCI診断時の腹部単純写真(左)と腹部CT(右)を示す(前医). 腸管内に多量の便とガスを認め、著明に拡張している. 腸内容と漿膜の間にガス像を認め、腸管壁内に充満していることを示す. またガスは後腹膜腔、腹腔に漏れ出しており、縦隔や精索周辺まで進展していた.

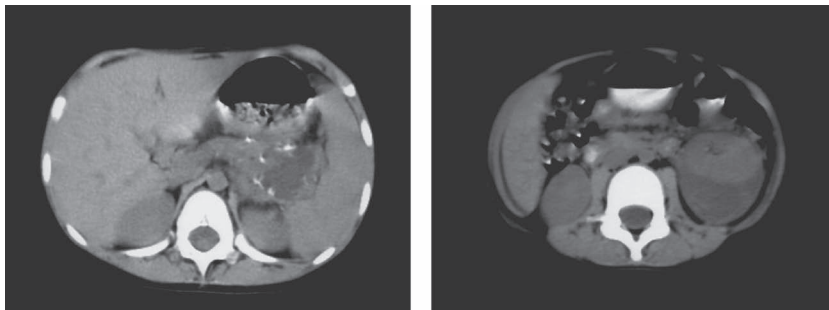


図3. 腹部CTによる腓仮性嚢胞の変化を示す(前医). (左) PCI軽快から半年後. 腓尾部に径3 cmの嚢胞を認める. 周囲には石灰化が散在している. (右) その4ヶ月後には、嚢胞は左腎の背側を覆うように増大し、最大径は6 cmに達した.

と考えられたが、治療強度の低下を嫌い、臨床的に重篤な問題が起きない限り、継続することとした。

軽微な腹痛が散発する程度で経過したが、半年後の腹部CTで、腓尾部に石灰化を伴う嚢胞が認められた(図3左). 無症状であったため経過観察としたが、4ヶ月後には左腎臓の背側を覆うように増大し、最大径が6 cmに達したことから(図3右)、自然消褪が期待できないと判断され、当院小児外科に紹介された。腓仮性嚢胞と考えられ、経皮的ドレナージを置いたところ、嚢胞は縮小し、1ヶ月半後にドレーンを抜去した。この時点で、治療期間をあと2年残しており、腓病変の変化をみながら治療を行うことが望ましいため、当院小児科で治療を引き継ぐこととした。

プロトコールに従えば、2年目以降の治療では使用薬剤が5剤に限られる(PDN, L-asparaginase (L-asp), vincristine (VCR), methotrexate (MTX), 6-mercaptopurine (6-MP)). PDNとL-aspの2剤を除いた3剤のみとした場合、治療強度が大きく落ちるため、これに変わる治療が必要となった。そこで、Riveraらが報告した、St. Jude Children's Research Hospitalで、再発ALLの維持療法として考案された治療法を改変し、2年目の1年間に使用した(図4)。さらに3年目の治療は、国内外の小児ALL治療で行われている維持療法を基に、6-MP 50 mg/m²の連日内服と、MTX 150 mg/m²の2週間ごとの静注とした。聖域治療としての髄注療法は投与内容、投与間隔ともに変更を要さず、2年目は8週間ごと、

(38)

小児白血病と腸管囊胞性気腫症・腓仮性囊胞

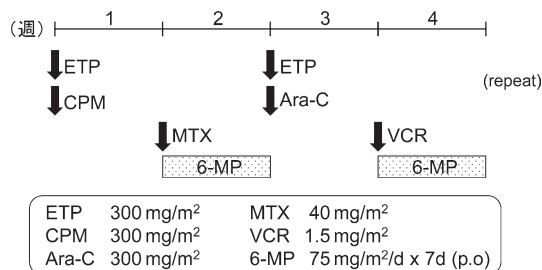


図4. 2年目の治療. 文献11を参考に策定した治療内容である.

3年目は12週間ごとに行った. この2年間, 腓症状を含め, 特に問題となる合併症無く経過した. 初回寛解の維持を確認して, 全治療を終了した. 治療終了から現在まで79ヶ月経過したが, 2次癌を含めて長期合併症を認めておらず, 元気に中学校に通学している.

考 察

PCIは, 腸管壁内に囊胞状または線状に気腫が生ずる比較的稀な病態である¹⁾. 成人, 小児を問わず, さまざまな疾患に続発して生じていることが報告されている²⁾. そこからPCIの成因機序が検討され, 機械説, 化学説, 細菌説などが提唱されているが^{3,4)}. 未だ確立されたものはない. 血液悪性疾患領域での検討によれば, ステロイド剤や化学療法剤などの薬剤が契機となった報告が多い⁵⁻⁷⁾.

ステロイド剤によって惹起されるPCIの発症機序は, 次のように考えられている. ステロイド剤の長期ないし大量の使用により, パイエル板などの粘膜下リンパ組織が萎縮して粘膜外傷を生じ, そこから腸管内ガスが腸管内圧により粘膜下組織内へ侵入するというものである^{7,8)}. したがって, 機械的発生機序の範疇とされる. PCIの予後は, 通過障害などの重篤な症状が無い限りは手術適応は無く, 保存的治療で良好と考えられている⁴⁾. 保存的治療で不十分な場合には, 酸素吸入療法や高気圧酸素療法が用いられる. これは, 気腫内ガスの主成分である窒素を酸素に置換し, 組織内へのガス吸収を促し, 気腫容積の減少を図る治療である⁴⁾.

本例ではPDNが連日投与される寛解導入療法開始後まもなくから, 激しい腹部症状を訴えていた. さらに, 気腫は縦隔や精索周辺など腹部を越えて広範囲に進展していたが, 幸い絶食とIVH管理などの保存的

治療で軽快を得ることができた. その後の強化療法中は, PDNの使用と共に腹痛を繰り返し, 最終的に使用中により症状が緩和されたことから, PDNの関与は間違いないものと思われる.

PCI軽快後に認められた, 腓仮性囊胞の発症の機序は, 正確にはわからない. 一般に, 腓仮性囊胞の多くは腓炎に続発する⁹⁾. 本例に使用した薬剤の中では, PDNとL-aspが薬剤性腓炎の原因となりうる. AMYの上昇は, 両剤の使用の中から認められ, PDNの中止後も残存していたことから, L-aspの関与が推測される. 腓炎の臨床症状が強く顕性化しなかったために, 投与中止に至らず, 6週間ごとの反復投与が, 腓組織に影響を与えていた可能性が考えられた. しかし, L-aspが一因的に影響したのかどうかは判別できず, PCIによって, 腓臓に何らかの構造的な影響が及んでいた可能性も考えなければならない. 囊胞の大きさが6cmを超える場合や, 6週間以上経過した場合は, 自然消褪が期待できず, 合併症の頻度が高くなるため, 治療適応となる¹⁰⁾. 本例はこれに該当し, 経皮的ドレナージで改善を得ており, 適切な判断と考えられた. しかし, PCIおよび腓仮性囊胞の再燃を回避するには, 以後のPDNとL-aspの使用は避けるべきと判断した.

当院に転院し, 腓仮性囊胞への対応を行った時点で, 残りの治療期間はちょうど2年となっていた. プロトコールでは, この2年間では5剤が使用され, PDNとL-aspを除くと, VCR, MTX, および6-MPの3剤のみとなり, 治療強度の低下による原病の再発が懸念された. 小児ALLの治療で使用される他の化学療法剤には, cyclophosphamide (CPM), cytarabine (Ara-C), etoposide (ETP), およびアンスラサイクリン系薬剤などがある. そこで, 米国のSt. Jude Children's Research Hospitalで, 再発ALLの維持療法として考案された治療法¹¹⁾を改変して, 図4のような治療を計画し, 2年目の1年間に実施した. 治療強度は, 本来予定されたプロトコールよりも強化された内容であり, 充分であったと考えられる. 特に副作用を認めず, 安全に実施することが出来た. しかしながら, ETPを使用したことから, 2次癌の発症には注意しなければならない. これに続いた3年目の治療では, 国内外の小児ALL研究グループの治療を参考に, 6-MPの連日内服と, MTXの2週間ごとの静注とした. ここでも副作用の問題は生じず, 予定通りの治療を完遂した. なお, 聖域治療としての髄注療法は, 投与内容, 投与間隔ともに変更を要さず, 予定通り実施した. 現

在まで、初回寛解から115ヶ月(治療終了から79ヶ月)経過したが、長期合併症に相当する所見も無く、元気に中学校に通い、運動部で活躍している。対応の困難な症例であったが、適切な対応が出来たものと考えられる。

ステロイド剤を多用するALLの治療では、主要な副作用だけでなく、稀ながら合併するPCIにも注意が必要である。最近、小児への臓器移植の発展に伴い、ステロイド剤投与下でのPCIの報告が増えており¹²⁾、同様に注意が必要と考えられる。また、近年の小児ALLの治療では、L-asparaginaseの有効性が高く評価され、使用量も増加する傾向にある。薬剤性膵炎の進行を防ぐため、stopping ruleも明確にされてきているが、軽症のため投与を継続した場合には、膵仮性嚢胞の合併にも注意すべきと考えられる。

謝 辞

本例の治療方針に関して、多くのご指導をいただきました。中通総合病院小児科の渡辺新先生に深謝申し上げます。

文 献

- 1) Pear, B.L. (1998) Pneumatosis intestinalis : a review. *Radiology*, **207**, 13-19.
- 2) 福井聖子, 灰原クリスティーナ, 荒井祥二郎, 井戸正流, 井口光正, 駒田美弘, 伊藤正寛, 櫻井實 (1992) Pneumatosis intestinalis を合併した小児急性白血病の2症例. *日小血会誌* **6**, 218-222.
- 3) 石川 仁, 浅海秀一郎, 大和田進, 森下靖雄 (1994) 腸管気腫性嚢胞症. *日本臨床別冊 領域別症候群* **6**, 405-407.
- 4) Azzaroli, F., Turco, L., Ceroni, L., Galloni, S.S., Buonfiglioli, F., Calvanese, C. and Mazzella, G. (2011) Pneumatosis cystoides intestinalis. *World J. Gastroenterol.*, **17**, 4932-4936.
- 5) Hashimoto, S., Saitoh, H., Wada, K., Kobayashi, T., Furushima, H., Kawai, H., Shinbo, T., Funakoshi, K., Takahashi, H. and Shibata, A. (1995) Pneumatosis cystoides intestinalis after chemotherapy for hematological malignancies : report of 4 cases. *Internal Medicine*, **34**, 212-215.
- 6) Shih, I.L., Lu, Y.S., Wang, H.P. and Liu, K.L. (2007) Pneumatosis coli after etoposide chemotherapy for breast cancer. *J. Clin. Oncol.*, **25**, 1623-1625.
- 7) Saito, M., Tanikawa, A., Nakasute, K., Tanaka, M. and Nishikawa, T. (2007) Additive contribution of multiple factors in the development of pneumatosis intestinalis : a case report and review of the literature. *Clin. Rheumatol.*, **26**, 601-603.
- 8) Heng, Y., Schuffler, M.D., Haggitt, R.C. and Rohrmann, C.A. (1995) Pneumatosis intestinalis : a review. *Am. J. Gastroenterol.*, **90**, 1747-1758.
- 9) Lerch, M.M., Stier, A., Wahnschaffe, U. and Mayerle, J. (2009) Pancreatic pseudocysts : observation, endoscopic drainage, or resection ? *Dtsch. Arztebl. Int.*, **106**, 614-621.
- 10) 三好広尚, 乾 和郎, 芳野純治 (2012) 新しいガイドラインによる膵仮性嚢胞の診断と治療の実際. *Medical Practice*, **29**, 79-84.
- 11) Rivera, G.K., Hudson, M.M., Liu, Q., Benaim, E., Ribeiro, R.C., Crist, W.M. and Pui, C.H. (1996) Effectiveness of intensified rotational combination chemotherapy for late hematologic relapse of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood*, **88**, 831-837.
- 12) Fleenor, J.T., Hoffman, T.M., Bush, D.M., Paridon, S.M., Clark, B.J.3rd, Spray, T.L. and Bridges, N.D. (2002) Pneumatosis intestinalis after pediatric thoracic organ transplantation. *Pediatrics*, **109**, E78-8.