

急性リンパ性白血病に合併した腸管嚢胞様気腫症の1例：血液疾患に合併する  
同症についての文献的考察を加えて<sup>1</sup>東京女子医科大学医学部血液内科学<sup>2</sup>東京女子医科大学医学部画像診断学・核医学学シオザキ ヒロコ オカムラ タカミツ タジマ ツヨシ イシヤマ ヨシナガケンタロウ  
塩崎 宏子<sup>1</sup>・岡村 隆光<sup>1</sup>・田嶋 強<sup>2</sup>・石山みどり<sup>1</sup>・吉永健太郎<sup>1</sup>  
シセキ マサユキ モリ ナオキ テラムラ マサナオ モトジトシコ  
志関 雅幸<sup>1</sup>・森 直樹<sup>1</sup>・寺村 正尚<sup>1</sup>・泉二登志子<sup>1</sup>

(受理 平成25年2月8日)

A Case of Pneumatosis Cystoides Intestinalis Accompanied with Acute Lymphoblastic Leukemia: A Case Report  
and Review of the LiteratureHiroko SHIOZAKI<sup>1</sup>, Takamitsu OKAMURA<sup>1</sup>, Tsuyoshi TAJIMA<sup>2</sup>,  
Midori ISHIYAMA<sup>1</sup>, Kentaro YOSHINAGA<sup>1</sup>, Masayuki SHISEKI<sup>1</sup>,  
Naoki MORI<sup>1</sup>, Masanao TERAMURA<sup>1</sup> and Toshiko MOTOJI<sup>1</sup><sup>1</sup>Department of Hematology, Tokyo Women's Medical University School of Medicine<sup>2</sup>Department of Diagnostic Imaging & Nuclear Medicine, Tokyo Women's Medical University

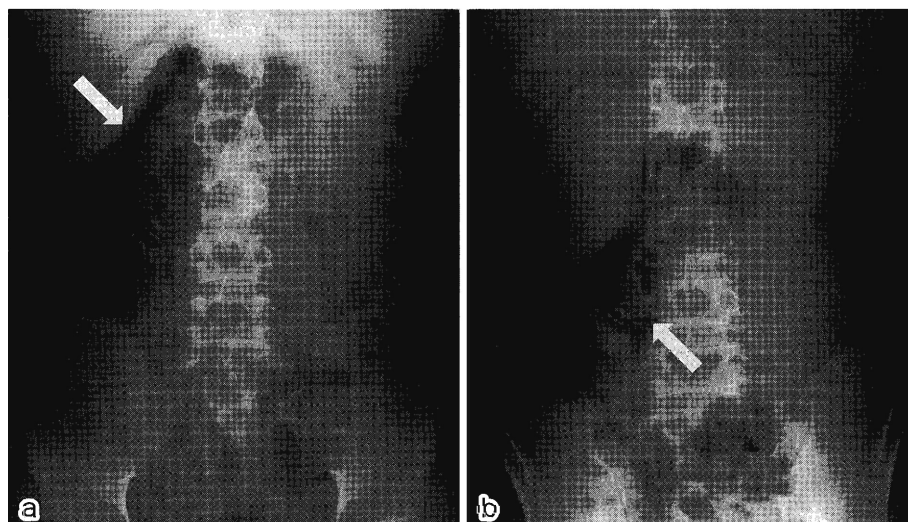
Pneumatosis cystoides intestinalis (PCI) is a relatively rare condition characterized by gas cysts in the intestinal mucosa. We treated a case of PCI following acute lymphoblastic leukemia (ALL) during chemotherapy and reviewed PCI cases accompanied with adult hematological diseases. A 16-year-old man diagnosed with ALL received induction therapy and achieved a remission. He underwent consolidation therapy. On the 16th day, he had diarrhea and abdominal pain. His condition was diagnosed as PCI by abdominal radiograph and CT. He improved with conservative therapy. From 1969 to 2012, there were about 70 cases of PCI following hematological diseases. Most of them involved children. We investigated 14 cases of PCI with adult hematological diseases. Most of the patients receiving chemotherapy developed PCI in the myelosuppressive period, and the patients undergoing BMT showed graft versus host disease (GVHD) while taking corticosteroid for a long period in common. Vincristine and etoposide were also suggested to induce PCI. We consider that the occurrence of PCI was related to both an immunosuppressive state and medications. The damage of the bowel mucosa due to GVHD and long-term corticosteroid administration allowed the gas to invade the intestinal wall. However, all patients showed an excellent outcome with conservative management, consisting of bowel rest and oxygen inhalation. It is important to accumulate knowledge of PCI.

**Key Words:** pneumatosis cystoides intestinalis (PCI), acute leukemia, hematological disease, adult

## 緒 言

腸管嚢胞様気腫症 (pneumatosis cystoides intestinalis: PCI) は、腸管の粘膜下や漿膜下に多発性の嚢胞状の気体の貯留を認め、下痢や腹痛などの腹部症状を起こす比較的稀な疾患である。1730年に Du Vernois が初めて報告して以来、基礎疾患を持たない特発性から、さまざまな疾患、病態に合併する続発

性まで、本邦においても約 500 例の症例が報告されている。しかし血液疾患に合併した PCI は世界的にも多くはない。今回私たちは急性リンパ性白血病 (acute lymphoblastic leukemia: ALL) の化学療法の経過中に PCI を発症した症例を経験した。東京女子医科大学病院血液内科における最初の症例であり、現在まで成人血液疾患に合併する PCI について



**Fig. 1** Abdominal radiographic findings of pneumatosis cystoides intestinalis.

a. An abdominal radiograph showed accumulating linear gas outlining the ascending colon.

(↘)

b. Linear gas outlining the transverse colon. (↖)

まとめた報告はなく、両者を合わせ文献的考察を加えて報告する。

### 症 例

**患者：**16歳，男性，高校生。

**主訴：**健診にて異常を指摘された。自覚症状なし。

**既往歴，家族歴：**特記すべきことなし。

**現病歴：**2002年7月留学のための健康診断で，芽球の出現を伴った白血球増加を指摘され，同月当院を紹介され入院となった。芽球は中型で核小体不明瞭，ペルオキシダーゼ染色陰性であり，表面マーカーはCD10+，CD19+，CyCD79a+，CD22+，CD13+，CD33+であった。染色体異常を認めず，ALL (L1) と診断した。

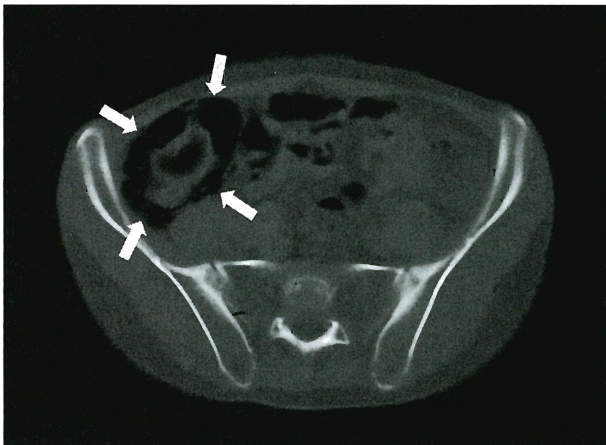
**臨床経過 1：**16歳と若年のため小児 ALL に対する BPM-90 のプロトコルに従い，まず8月上旬より寛解導入療法 (phase A) を行った。Phase A 開始後約1ヵ月の骨髄検査で完全寛解を認めた。その後寛解導入療法 (phase B) を引き続き施行した。骨髄抑制の時期に一致して唾液腺炎やリンパ節炎を併発したが抗生剤を用いて改善した。その後11月下旬より地固め療法を開始した。寛解状態は継続しており，2003年1月にはメソトレキセート大量療法を行い，引き続き同月下旬より BPM-90 による再寛解導入療法を行った。第1病日からデキサメタゾン 16 mg/日の内服を開始し，第8病日と第15病日にビンクリスチン 2mg，ドキソルビシン 48mg を投与した。翌日より嘔気嘔吐あり，さらに4～5回/日の下

痢が出現した。

**発症時現症：**身長 175cm，体重 55.8kg，血圧 132/88，脈拍 72/分，体温 36.8 度。眼瞼結膜貧血なし。表在リンパ節触知せず。胸部 異常所見なし。腹部 右上腹部に圧痛あり，筋性防禦なし。腸管蠕動運動音の亢進を認める。肝脾触知せず。両下腿に浮腫なし。

**発症時検査所見：**末梢血では白血球数 8,290/ $\mu$ l，ヘモグロビン 13.1g/dl，血小板数 15.1 万/ $\mu$ l であり，生化学では総蛋白 5.1g/dl，アルブミン 3.4g/dl と低下を認めた。尿素窒素は 22.5mg/dl とやや上昇し，ナトリウム 133mEq/L，クロール 95mEq/L と軽度の低下を認めた。CRP は陰性であり，肝機能は正常範囲でその他の異常所見は認めなかった。腹部単純 X 線では，臥位 (Fig. 1-a) で，上行結腸の壁に沿った線状のガスの貯留と，さらに肝下縁，腎周縁に沿って限局したガスの貯留を認めた。他の異常ガスは認めなかった。立位 (Fig. 1-b) にても，横行結腸の壁にそってガスが認められた。腹部 CT (Fig. 2) では，上行結腸壁内に限局して嚢腫状に貯留したガスを認め，さらに右前腎傍腔にも少量のガスの貯留を認めた。

**臨床経過 2：**以上の検査結果から化学療法に合併した PCI と診断し，ただちに絶飲食，高カロリー輸液，酸素吸入を開始し約2週間継続したところ，徐々に症状は改善し3月上旬の腹部単純 X 線写真と腹部 CT 画像にて異常ガスの消失を確認した。3



**Fig. 2** Abdominal CT findings of pneumatisis cystoides intestinalis.

Abdominal CT revealed cystic gas collection in the bowel wall of the ascending colon. (encircled by →)

月下旬より化学療法を再開したが、PCIの再発はなく5月完全寛解を得られた状態で退院し、外来にて維持療法が継続された。約10年経過した2012年夏、良好な健康状態が確認されている。

### 考 察

PCIは腸管壁、特に粘膜下層または漿膜下層に多発性の含気性嚢胞を形成し、腹痛、腹満感、下痢などの症状を認める比較的稀な疾患である。本邦においては、PCIの報告は主に消化器領域において1900年頃から約500例を数えている。基礎疾患を持たない特発性の報告が多く、原因については腸管内圧の上昇により粘膜の微細な損傷部から気腫が形成される機械説や、ガス産生菌が気腫形成する細菌説や、トリクロールエチレンの慢性暴露による化学説などが提唱されている。また、嚢胞から後腹膜へ気腫が移行し腹腔内遊離ガス像を形成する場合も、漿膜からの穿孔説と拡散説があるがどちらも結論は得られていない<sup>1)</sup>。

一方で、基礎疾患やさまざまな病態に合併して起こる続発性PCIが報告され、イレウスや腸重積などの消化管自体の疾患、リウマチや強皮症などの膠原病、喘息や間質性肺炎などの呼吸器疾患に加えて肺癌や食道癌の化学療法施行時に併発することが知られてきた。最近では、 $\alpha$ グルコシダーゼ阻害薬を服用中の糖尿病患者に発症する報告が数例認められている<sup>2)</sup>。

我々は、血液疾患に合併したPCIをPub Medにて検索し、1969～2012年の間に約70症例を得た。そのうち約7割にあたる50症例は小児の血液疾患

患者への合併であり、血液疾患においてPCIは小児に好発することが認められた。成人の血液疾患患者に合併するPCIは3割弱の17例で、その中で検討可能であった英語・日本語論文の13例に自験例を含めた14例について文献的考察を加えた。

平均年齢は35歳で、男女比は4対3でやや男性に多く、基礎疾患は急性骨髄性白血病 (acute myeloid leukemia: AML) が約半数を占め、ALL、慢性骨髄性白血病 (chronic myelogenous leukemia: CML)、悪性リンパ腫が2例ずつであった (Table)<sup>3)~8)</sup>。診断については、合併症のために死亡し剖検で診断された1例を除き、全例が腹部単純X線により診断されている。腹部CTは自験例を含む3例で施行された。発症時の状況は、化学療法の経過中に起こったものと骨髄移植 (bone marrow transplantation: BMT) に伴って起こったものがほぼ同数であった。化学療法の経過中にPCIを発症した症例では、自験例以外は骨髄抑制の時期に相当し、免疫機能の低下と顆粒球減少が存在した。また、全症例で1ヵ月以内に抗ガン剤やステロイドが投与されており、薬剤と骨髄抑制両者が発症の一因となった可能性は高い。BMTに伴って発症した症例は、発症時期はさまざまであったが、症例5を除く全例で移植片対宿主反応 (graft versus host disease: GVHD) を起こしており、それに対してステロイドやその他の免疫抑制剤の長期投与が行われていた。ステロイドの長期投与はパリエル板などの腸管粘膜下リンパ組織を減少させることにより粘膜組織を損傷し、腸管壁内へのガスの侵入を許すことが報告されており<sup>9)</sup>、さらにGVHDによる腸管組織障害がそれを容易にすることが、PCIの発症に大きく関わっていると考えられる。症例5については、移植前であったが原疾患に対して1年以上にわたるステロイドを含めた投薬歴があり、さらに移植前処置として全身照射が行われた数日後の発症であった。原因の1つとして腸管に対する放射線の影響も否定できない。一方、ステロイド以外の薬剤の関与について、Hashimoto ら<sup>6)</sup>は4例中3例にエトポシドを使用していたことを報告している。また、Li ら<sup>9)</sup>はPCIの発症に関わる薬剤として、ビンクリスチン、アスパラギナーゼ、メソトレキセートを挙げている。腸管の神経叢や粘膜に障害を与える可能性のある薬剤が、骨髄抑制やGVHDのために防御能の落ちた腸管粘膜に実際に障害を与え、PCIを誘導する可能性が推察された。

**Table** Clinical features of reported pneumatosis cystoides intestinalis following adult hematological disease

Author & case No	Age/sex	Primary disease	Time of PCI onset	Agents & irradiation 30 days preceding PCI onset
McCarthy et al <sup>3)</sup> (1979)				
1	51/F	AML	Induction therapy +1 Mo	DNR Ara-C
2	24/F	AML	3rd induction therapy	DNR
3	18/M	AML	2nd induction therapy	VCR CPM
Navari et al <sup>4)</sup> (1983)				
4	23/M	AML	Post BMT noted at autopsy GVHD (+)	Corticosteroid Cy-A
5	29/M	Chronic granulocytic leukemia	BMT -6 days	TBI MTX CPM
6	21/M	Aplastic anemia	BMT +63 days GVHD (+)	Corticosteroid
Lipton et al <sup>5)</sup> (1994)				
7	23/F	CML	BMT +112 days GVHD (+)	Cy-A prednisolone
Hashimoto et al <sup>6)</sup> (1995)				
8	51/M	Malignant lymphoma	Chemotherapy +3 w	MTX MIT CPM VP-16 VCR prednisolone
9	42/F	AML (M1)	Induction therapy +2-3 w	BHAC 6-MP DNR prednisolone
10	58/F	Malignant lymphoma	Chemotherapy +4 w	MTX MIT CPM VP-16 VCR prednisolone
11	74/M	AML (M2)	2nd induction therapy	MIT VP-16
Noda et al <sup>7)</sup> (2001)				
12	45/M	ALL	BMT +202 days GVHD (+)	prednisolone Cy-A
Suzuki et al <sup>8)</sup> (2008)				
13	20/F	CML	BMT +42 Mo GVHD (+)	Cy-A prednisolone
Present case				
14	16/M	ALL	Induction therapy +6 Mo	VCR 6-MP DXR MTX Dexamethasone

BMT: bone marrow transplantation, GVHD: graft versus host disease, TBI: total body irradiation, DNR: daunorubicin, Ara-C: cytarabine, CPM: cyclophosphamide, VCR: vincristine, Cy-A: cyclosporin, MTX: methotrexate, MIT: mitoxantrone, BHAC: enocitabine, 6-MP: mercaptopurine, VP-16: etoposide, DXR: doxorubicin

自験例についても長期間にわたる治療の終盤にかり、骨髄抑制は認めなかったものの、多数の薬剤が投与され免疫機能が低下した状態で、約1ヵ月前にメソトレキセート大量療法が行われており、引き続きデキサメタゾンとビンクリスチンの投与がPCI発症の引き金になった可能性が高いと考えられた。当科で最初のPCI症例であったが、当初症状は軽度であり単純X線と腹部CT撮影まで数日が経過し

た。しかし診断後は保存的治療を行い約2週間で症状は改善した。PCIについての知見を得ることができ、またそれさえ念頭にあれば、適切な治療が行えることを知らしめた点において貴重な1例であった。

表には示していないが、治療法については絶飲食と輸液と酸素投与でほとんどの症例が回復している。酸素吸入療法の有用性については、嚢胞内のガ

スの主成分が窒素であり、血液中の酸素分圧を上げることによって嚢胞内の窒素を酸素に置換し拡散を促進させるためと考えられている<sup>10)</sup>。血液疾患合併症例においても、保存的治療が有効であり、予後は良好であった。

新たな抗ガン剤が開発され、骨髄バンクが機能し、寛解導入率が向上している現在、白血病の治療において、いかに合併症を克服するかが重要なポイントとなっている。そのためには、嚢胞様気腫症も含めて多岐にわたる合併症とその対策を熟知することが必要である。

### 結 論

血液疾患においては、化学療法中の免疫能の低下や骨髄抑制に伴って、BMT後のGVHD発生に対するステロイドの長期投与に際して、そしてビンクリスチンやエトポシドなどの薬剤使用時にPCIが合併しやすいことが認められた。長期間にわたるステロイドの投与や腸管の慢性GVHDは腸管粘膜組織を損傷し、腸管壁へのガスの侵入を容易にすると考えられ、ビンクリスチンなどの腸管神経叢に副作用をおこす薬剤や、メソトレキセートのように粘膜毒性を持つ薬剤も同様にPCI発症に関与することが推察された。PCIを念頭にさえおけば、腹部単純X線やCTで診断され、絶食や酸素吸入などの保存療法で治療可能であり、予後は血液疾患合併例においても良好であることが判明した。

発症機序についてはまだ諸説あり、原疾患ごとに異なる可能性もあり、今後とも症例を積み重ねる必要があると思われる。

本論文に関連する利益相反はありません。

### 文 献

- 1) 黒河 聖, 今村哲理, 本谷 聡ほか: 腸管嚢胞様気腫症. 消化器内科 50: 535-539, 2010
- 2) 箱田知美, 三好舞子, 和田健太郎ほか:  $\alpha$  グルコシダーゼ阻害薬服用中に発生した, 腸管嚢胞様気腫症を呈した2型糖尿病の2症例. 糖尿病 55: S-346, 2012
- 3) McCarthy D, Holland I, Lavender JP et al: Pneumatosis coli in adult acute myeloid leukaemia. Clin Radiol 30: 175-178, 1979
- 4) Navari RM, Sharma P, Deeg HJ et al: Pneumatosis cystoides intestinalis following allogeneic marrow transplantation. Transplant Proc 15: 1720-1724, 1983
- 5) Lipton J, Patterson B, Mustard R et al: Pneumatosis intestinalis with free air mimicking intestinal perforation in a bone marrow transplant patient. Bone Marrow Transplant 14: 323-326, 1994
- 6) Hashimoto S, Saitoh H, Wada K et al: Pneumatosis cystoides intestinalis after chemotherapy for hematological malignancies: report of 4 cases. Intern Med 34: 212-215, 1995
- 7) 野田昌昭, 竹内陽子, 辻本卓子ほか: 急性リンパ性白血病の同種骨髄移植後に合併した腸管嚢胞性気腫. 臨血 42: 696-700, 2001
- 8) Suzuki HI, Izutsu K, Watanabe T et al: Late-onset pneumatosis cystoides intestinalis associated with non-infectious pulmonary complications after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Int J Hematol 88: 116-118, 2008
- 9) Li S, Traubici J, Ethier MC et al: Pneumatosis intestinalis in children with acute lymphoblastic leukemia and acute myeloid leukemia. Support Care Cancer 20: 343-347, 2012
- 10) Heng Y, Schuffler MD, Haggitt RC et al: Pneumatosis intestinalis: a review. Am J Gastroenterol 90: 1748-1758, 1995