

初回化学療法直後に横隔膜穿孔と気胸を来した びまん性大細胞型B細胞リンパ腫

姫路赤十字病院 臨床研修部 吉田 啓太
血液・腫瘍内科 望月 直矢・久保田紗矢・後藤 有基・藤原 悠紀
飛田 春那・猪股 知子・浅野 豪・久保西四郎
平松 靖史
外科 坂本 修一・松本 祐介

キーワード：びまん性大細胞型B細胞リンパ腫，
横隔膜穿孔，待機手術

減少期は避けて，好中球回復後に待機手術をおこなうことで救命に寄与する。

要旨

69歳女性。食思不振と上腹部痛を主訴に近医受診し，上部消化管内視鏡検査で胃体上部後壁に腫瘤を指摘された。精査加療目的に20XX-2年1月当院紹介され，びまん性大細胞型B細胞リンパ腫と診断された。R-CHOP療法初回day 8に胸痛が出現した。胃穿孔と横隔膜穿孔による胸腔内への胃内容物の流出を疑いCTガイド下胸腔ドレナージを緊急で行ったあと抗菌薬加療とG-CSF投与で血球減少期を保存的加療で経過した。待機手術として胃部分切除，脾摘，横隔膜欠損部位へ大網充填を行った。その後，R-CHOP療法を6コース行い，完全寛解を達成した。20XX年1月現在まで経過良好である。先行報告を踏まえると，リンパ腫で化学療法後に横隔膜穿孔を合併した場合，救命には外科的治療が必須である。手術の時期は，好中球

I 緒言

消化管病変を有する悪性リンパ腫では9%で消化管穿孔を合併し，そのうち16%が胃穿孔であると報告されている¹⁾。一方，悪性リンパ腫に横隔膜穿孔を合併する症例は稀で，我々が検索し得た限り8例報告されている(Table 1)。我々はびまん性大細胞型B細胞リンパ腫(Diffuse large B cell lymphoma:DLBCL)に対して初回化学療法後に胃，横隔膜穿孔と気胸を来した症例を経験した。緊急胸腔ドレナージと血球減少期の全身管理を経て，待機手術を行うことで救命し，6コースの化学療法を完遂し，CR(complete response)を維持している。類似した報告は少なく，救命例はさらに限られるため，血球減少期の横隔膜穿孔の治療方針や手術時期などについて文献的考察を加えて報告する。

Table 1. Reported cases of diaphragm perforation

No.	Year	Author	Age/Sex	Pathology	Perforation after chemotherapy	Resection	Outcome
1	1985	Rotstein ⁵⁾	72/M	malignant lymphoma	-	-	died 28 days after admission
2	1986	Matsunami ⁶⁾	80/M	malignant lymphoma	-	+	died on POD 15
3	1997	Warburton ⁷⁾	65/F	malignant lymphoma	+	+	died on POD 2
4	2002	Adachi ⁸⁾	88/M	malignant lymphoma	-	-	died 84 days after admission
5	2009	Yoshioka ⁹⁾	64/M	malignant lymphoma	+	-	died 70 days after admission
6	2015	Nozue ¹⁰⁾	67/M	malignant lymphoma	-	+	died about 1 year after operation
7	2017	Shitara ¹¹⁾	67/M	malignant lymphoma	-	+	discharged on POD 60 and died 10 months later
8	2020	Kathayanatt ¹²⁾	55/F	malignant lymphoma	-	+	doing well at 1 year follow up
9	2021	our case	69/F	malignant lymphoma	+	+	doing well at 1 year follow up

II 症例

患者：69歳，女性.

主訴：食思不振，上腹部痛.

既往歴：2型糖尿病，高血圧，変形性股関節症，卵巣嚢腫，副腎腫瘍.

現病歴：20XX-3年11月頃より食思不振，上腹部痛を自覚していた. 20XX-3年12月上腹部不快感を主訴に近医を受診した. 上部消化管内視鏡検査で胃体上部後壁に腫瘍を指摘され，精査加療目的に20XX-2年1月当院外科を紹介受診した. 上部消化管内視鏡検査では胃体上部後壁に腫瘍と潰瘍形成を認め，胃穹窿部は拡張不良であった (Fig. 1). 同部位の生検で核小体明瞭な不整な核をもつ大型リンパ球のびまん性増殖を認めた. 精査加療のため当科を紹介受診した.

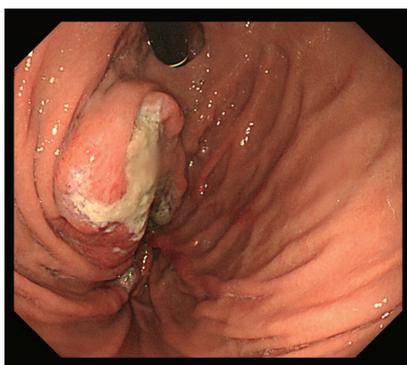


Fig. 1 Esophagogastroduodenoscopy at diagnosis

Esophagogastroduodenoscopy showed an irregular elevated lesion from the vault of the stomach to the posterior wall of the gastric body.

免疫染色でCD20陽性，CD3およびCD5は陰性で，DLBCL,NOS (Stage IV, R-IPI poor) と診断した.

初診時現症：意識清明，身長152cm，体重53.6kg，血圧116/76mmHg，脈拍76/分，体温36.9℃，Performance status (ECOG) 1. 体表リンパ節触知せず. 腹部：軟，平坦，腫大触知せず，左上腹部に腫瘍を3横指触知した.

入院時検査所見 (Table 2)：LDH344 U/L，CRP 3.95 mg/dL，可溶性IL-2レセプター1,864 U/mLと上昇していた. 骨髓浸潤はなかった.

入院時画像所見：造影CTでは脾臓の腫大と斑状の造影効果を認める腫瘍が胃穹窿部と横隔膜に接しており節外性浸潤が疑われ，肝腫瘍も認めた. また，胸骨近傍，噴門，心横隔膜角，横

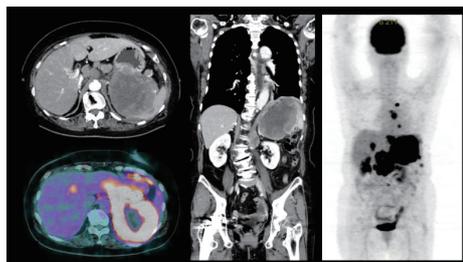


Fig. 2 Computed tomography (CT) and Positron Emission Tomography (PET-CT) before chemotherapy

There are enlarged lymph nodes in the vicinity of the sternum, peri-aortic, cardiac region, cardiac diaphragmatic angle, posterior diaphragmatic leg, and hilar region. There was an enlarged spleen and a mottled contrast effect, bordering the gastric vault and diaphragm, suggesting extranodal infiltration. PET-CT showed a high accumulation of SUV-Max 18.90 in the spleen.

Table 2. Laboratory findings of first consultation.

Hematology		Biochemistry			
RBC	420 × 10 ⁴ /μl	T-Bil	0.5 mg/dL	HBs-Ag	(-)
Hb	12.5 g/dL	Alb	3.8 g/dL	HCV-Ab	(-)
Hct	38.0%	AST	28 U/L	CEA	1.6ng/mL
MCV	90.5 fl	ALT	10 U/L	CA19-9	5.4U/mL
MCH	29.8 pg	LDH	344 U/L	sIL-2R	1864U/ml
MCHC	32.9%	BUN	14.5 mg/dL		
WBC	7,200/μl	Cr	0.69 mg/dL		
Neut	68.6%	Na	138 mmol/L		
Lymp	21.3%	K	4.8 mmol/L		
Mono	8.4%	Cl	95 mmol/L		
Baso	0.6%	CRP	3.95 mg/dL		
Eosin	1.1%				
Plt	34.5 × 10 ⁴ /μl				

膈膜脚後部，肝門部，大動脈周囲に多数のリンパ節腫大を認めた。その他，free airやfluid貯留など腸管穿孔を疑う所見は認めなかった。PET-CTでは胸骨近傍，大動脈周囲，噴門，心横膈膜角，横膈膜脚後部，肝門部，肝実質内にFDG集積を伴う腫瘤が存在し，脾臓はFDGが高集積（SUV-Max18.90）であった（Fig. 2）。

Ⅲ臨床経過：

20XX-2年9月よりR-CHOP療法を開始した。第1コースday8夕より胸痛を訴え，酸素飽和度の低下と，39℃台の発熱を来した。胸部単純写真では気胸と著明な胸水貯留を認めた。胸腹部CTでは胃穿孔，腹腔内にfree air，胸水貯留を認め，胸腔内への胃内容物の流出を疑った（Fig. 3）。同日の血液検査では白血球数（WBC）100/ μ L，好中球数5/ μ LとGrade 4（CTCAE）の好中球減少に感染症を合併しCRP44.18 mg/dLと著増していた。day10にCTガイド下胸腔ドレナージを行い，薄黄色の混濁した排液からはStreptococcus intermediusとStreptococcus gordoniiを検出した。胃管より造影剤を注入したところ，胃穹窿部から横膈膜近傍を伝って胸腔内が造影された（Fig. 4）。発熱性好中球減少症，胃内容物の胸腔・腹腔内漏出による胸膜炎に対してFilgrastim 75 μ g/日を4日間と，Meropenem 1g \times 3/日を投与した。絶食と補液

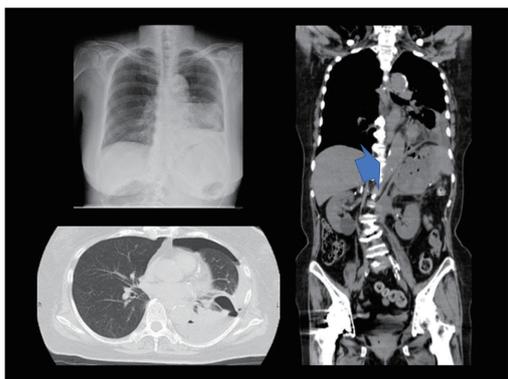


Fig. 3 Chest X-Ray and Computed tomography after perforation

Chest x-ray showed niveau in the left thoracic cavity. Chest CT showed a left pneumothorax and free air in the abdominal cavity(blue arrow).

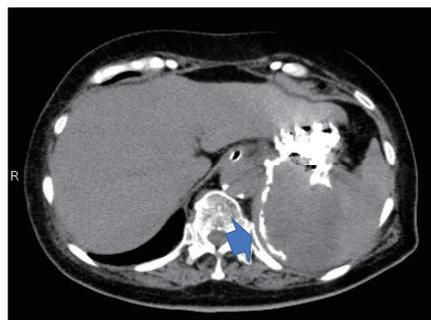


Fig. 4 Injected contrast agent through the gastric tube

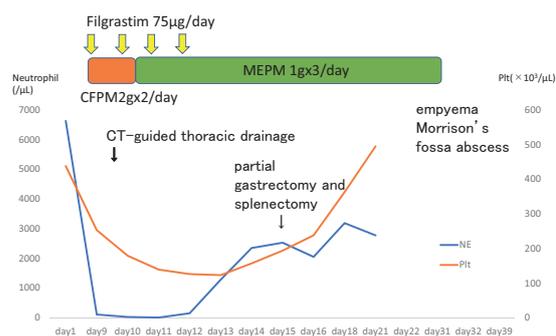


Fig. 5 Clinical course

での保存的加療の後，day21にはWBC 3700/ μ L（好中球数2775/ μ L）と血球数は回復しCRP 5.86mg/dLと低下した。day22に開腹胃部分切除と脾摘，横膈膜欠損部位に大網充填を行った。day31に38℃台の発熱があり胸腹部造影CTで左横膈膜上に遺残膿瘍とモリソン窩に膿瘍形成を認めたためCTガイド下ドレナージを行った。モリソン窩ドレナの性状からは胆汁瘻も疑われたため減圧目的に経皮経肝胆嚢ドレナージを追加した（Fig. 5）。抗菌薬投与も行なったところ，炎症反応は改善したため，クランプテストを行った上でドレナージを抜去した。その後R-CHOP療法を4コースまで行い，PET-CTでCRを確認した。R-CHOP療法は計6コース行った。20XX年1月までに再発はなく外来で経過観察を行っている。

IV 考察：

悪性腫瘍治療中に起こる出血，穿孔，閉塞は oncologic emergency と言われ，特に穿孔性腹膜炎は致命的になりやすい．悪性腫瘍治療中は創傷治癒の遅延や免疫能低下も報告されている²⁾．

本症例は化学療法前に左横隔膜直上に腫瘍性病変を認め胃壁と横隔膜に浸潤していた．化学療法が奏効し胃内腔から脾臓，胸腔にわたり節外性に浸潤する腫瘍が急速に壊死し，横隔膜穿孔を生じたと考えた．

化学療法に伴う消化管穿孔の報告を散見するが，リンパ腫により胃と胸腔の交通を生じた症例については，自験例も含め我々が検索し得たのはわずか9例であった．化学療法後の穿孔は3例で，そのうち救命例は外科的治療を行った自験例のみである (Table 1)．そのため，手術は救命に必須であり，手術時期を検討すべきである．

好中球減少期の腹部手術において，手術後30日以内の死亡率との関連が指摘されていることは，緊急手術であること，Grade 4の好中球減少，管腔臓器穿孔，入院中のG-CSF使用が報告されている．入院中のG-CSF使用自体が死亡率の増加を来すのではなく，G-CSF使用を要する患者はより重篤な状態であったと考察されている．また，手術を行うべきかの古典的な閾値として好中球数 500/ μ L以上とされてきたが，350/ μ L以上が死亡率を低下させる最良の閾値である可能性も指摘されている³⁾．G-CSFを一次予防として使用し，好中球減少に伴う感染症リスクを最小限にすべきである．横隔膜穿孔の手術時期の遅れは致命的となるが，好中球数 350/ μ L以上を待機手術の目安にすることで本症例のように予後がより期待できる．一方で経過中は緊急手術の必要を適宜検討すべきである．

化学療法に伴う消化管合併症が生じる時期について，Maisyらによると消化管出血や穿孔などの急性期合併症は治療開始から1週間以降に合併しやすいと報告している⁴⁾．また，Vaidyaらによると消化管穿孔を生じたリンパ腫100例

のうち49例は化学療法中に生じており，そのうち25例は初回の化学療法であった．25例について，初回化学療法開始後穿孔を来した時期は平均83日，中央値は46日であったが，8例は2週間以内に穿孔している¹⁾．化学療法中いずれの時期でも消化管穿孔のリスクがあるため，化学療法開始前に他科との情報共有と，穿孔時の対応について検討が必要と考える．

本症例は化学療法中の血球減少期に横隔膜穿孔と気胸を来したため，胸腔ドレナージを緊急で行った．胸腔に漏出した胃内容物のドレナージについては気胸の有無にかかわらず，呼吸状態の安定化や感染コントロール等の観点から有用であり，直ちに検討すべきである．化学療法後に横隔膜穿孔を合併した症例を経験したが，緊急手術も考慮しつつ，好中球減少期にG-CSF併用下に抗菌薬加療を行い全身状態を改善させ待機手術を行なったことで救命し得たと考える．

V 結語：

化学療法前に穿孔のリスクを評価し，化学療法開始後は慎重な経過観察が重要である．血球減少期に横隔膜穿孔が生じても，緊急手術よりは，全身状態や好中球数に注意して保存的加療を行い，待機手術時期を逸しないことが救命に繋がると考える．

参考文献

- 1) Vaidya R, Habermann TM, Donohue JH, et al. Bowel perforation in intestinal lymphoma: incidence and clinical features *Ann Oncol* 2013; 24: 2439-2443.
- 2) 清水智治, 龍田健, 山口智弘ほか
悪性疾患に対する化学療法中に発症した穿孔性腹膜炎における予後因子に関する検討 *日腹部救急医学会誌* 2011; 31:467-472.
- 3) Jolissaint JS, Harary M, Saadat LV, et al.
Timing and Outcomes of Abdominal Surgery in Neutropenic Patients *J Gastrointest Surg* 2019; 23: 643-650.

- 4) Maisey N, Norman A, Prior Y, et al. Chemotherapy for Primary Gastric Lymphoma: Does In-patient Observation Prevent Complications? *Clin Oncol* 2004; 16:48-52.
- 5) Rotstein OD, Pruett TL, Simmons RL. Gastropleural fistula: report of three cases and review of the literature. *Am J Surg* 1985; 150: 392-6.
- 6) 松波英寿, 広瀬光男, 原 節夫ほか
胃結腸瘻, 脾膿瘍を形成し, 膿胸を併発した胃悪性リンパ腫の1例. *胃と腸* 1986; 21: 1117-1122.
- 7) Warburton CJ, Calverley PM
Gastropleural fistula due to gastric lymphoma presenting as tension pneumothorax and empyema. *Eur Respir J* 1997; 10: 1678-1679.
- 8) Adachi Y, Sato Y, Yasui H, et al. Gastropleural fistula derived from malignant lymphoma. *J Gastroenterol* 2002; 37: 1052-1056.
- 9) 吉岡耕太郎, 石井昭広, 山田正俊
化学療法後に胃横隔膜病変部の穿孔をきたし膿胸を合併し死亡に至った悪性リンパ腫の1例 *旭中病医報* 2009; 31: 135-140.
- 10) 野末剛史, 横村光司, 赤堀大介ほか
胃胸腔瘻による膿気胸で発症した胃原発びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫の1例 *日呼吸誌* 2015; 4: 235-239.
- 11) 設楽将之, 棚橋雅幸, 雪上晴弘ほか
胃悪性リンパ腫の胸腔内穿破による膿胸に対し左斜角筋開胸法にて手術を施行した1例 *日呼外会誌* 2018; 32: 198-202.
- 12) Kathayanatt JT, Palangadan S, Radhakrishnan R, et al. An unusual case of gastropleural fistula: Management dilemmas *Lung India* 2020; 37: 174-175.