

琉球大学学術リポジトリ

[原著] 肺癌治療中の穿孔性腹膜炎症例の検討

メタデータ	言語: 出版者: 琉球医学会 公開日: 2010-07-02 キーワード (Ja): キーワード (En): lung carcinoma, acute abdomen, metastasis to the digestive tract, peptic ulcer 作成者: 本馬, 周淳, 野村, 謙, 渡嘉敷, 秀夫, 宮平, 工, 川畑, 勉, 大田, 守雄, 国吉, 真行, 石川, 清司, 草野, 敏臣, Honma, Kaneatsu, Nomura, Ken, Tokashiki, Hideo, Miyahira, Takumi, Kawabata, Tsutomu, Ohta, Morio, Kuniyoshi, Masayuki, Ishikawa, Kiyoshi, Kusano, Toshiomi メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/20.500.12000/0002016178

肺癌治療中の穿孔性腹膜炎症例の検討

本馬周淳^{1,2)}, 野村 謙^{1,3)}, 渡嘉敷秀夫^{1,3)}, 宮平 工^{1,3)}
川畑 勉³⁾, 大田守雄³⁾, 国吉真行³⁾, 石川清司³⁾, 草野敏臣¹⁾

¹⁾琉球大学第一外科, ²⁾国立駿河療養所外科, ³⁾国立療養所沖縄病院外科

Clinical Study of Perforative peritonitis in Patients with Lung Carcinoma

Kaneatsu Honma^{1,2)}, Ken Nomura^{1,3)}, Hideo Tokashiki^{1,3)}, Takumi Miyahira^{1,3)}
Tsutomu Kawabata³⁾, Morio Ohta³⁾, Masayuki Kuniyoshi³⁾, Kiyoshi Ishikawa³⁾
and Toshiomi Kusano¹⁾

¹⁾First Department of Surgery, Faculty of Medicine, University of the Ryukyus

²⁾Division of surgery, National Suruga Sanatorium

³⁾Division of surgery, National Okinawa Hospital

ABSTRACT

In order to elucidate the clinical features of perforative peritonitis in seven patients with lung carcinoma during medication, a retrospective study was undertaken. Perforations were due to peptic ulcer in three patients and metastasis in four patients. There was no significant difference in the clinical stage of the lung carcinoma. It was assumed that the cause of metastatic perforation was chemotherapy or radiotherapy, and that of peptic perforation were drugs in two cases and surgical stress in one case. Metastasis cases tended to show normal values in serum albumin level (3.7g/dl), WBC count (4633/mm³), neutrophil count (2581/mm³), segment ratio (60%), and lymphocyte ratio (31.5%) compared to those of peptic ulcer patients (2.6g/dl, 14367/mm³, 12663/mm³, 88.7%, and 4.3%, respectively). All of peptic ulcer cases died after operation within 30 days, while only one of metastasis patients died after operation, showing a better short-term prognosis. In conclusion, patients with lung carcinoma receiving chemotherapy, irradiation, NSAIDs (Nonsteroidal anti-inflammatory drugs) and/or prednisolone sodium succinate should be followed carefully so as not to develop perforation of peptic ulcer and/or gastrointestinal metastasis. In the surgical treatment of patients with lung carcinoma complicated with perforative peritonitis, serum albumin, segment ratio and lymphocyte ratio may be helpful in predicting prognosis. *Ryukyu Med. J.*, 21(2) 95~98, 2002

Key words: lung carcinoma, acute abdomen, metastasis to the digestive tract, peptic ulcer.

はじめに

肺癌は他臓器の癌に比較して、早期に遠隔転移を来しやすく予後の悪い癌のひとつである。肝臓、副腎への転移が多く報告されているが、その他の腹部臓器への転移はまれである^{1~3)}。著者らは、肺癌治療に際しては入院時に消化管をふくめた全身精査を行っており、これまで入院時に消化管への転移が診断された例はない。一方、肺癌治療中に消化管穿孔による腹膜炎症例を7例経験し、そのうち4例が術後早期に死亡した。そこで、今回われわれは、肺癌治療中の穿孔性腹膜炎症例の臨床的特徴を検討した。

対 象

対象は、1986年1月から1998年12月までに国立療養所沖縄病院で経験した、原発性肺癌(1831例)治療中の穿孔性腹膜炎症例7例(0.38%)で、男性6例、女性1例。平均年齢は68.7歳。基礎疾患は肺の小細胞癌3例、扁平上皮癌3例、腺癌1例であった。

方 法

方法は、穿孔性腹膜炎発症時の原疾患に対する治療法、血液、生化学検査値、術前状態(systemic inflammatory response syndrome (SIRS)の有無, acute physiology and

chronic health evaluation score (APACHE II score)), 術式, 術中出血量などを検討した. また, 消化管穿孔の原因に成りうると考えられる消炎鎮痛剤およびプレドニゾロンの投与状況と抗潰瘍剤の投与の有無, 入院時の消化性潰瘍の有無などと穿孔発症の関連もあわせて検討した.

結 果

- 1) 原疾患の病期と治療法: stage IIIaの2例に対しては肺切除術を施行, その他の5例は stage IIIb, IVのため手術適応外であった. これらの非手術例に対する治療は, 放射線治療1例, 化学療法2例, 化学療法併用放射線治療1例であった. 1例には化学療法により病期の改善が得られたために肺切除術が施行された. (表1)
- 2) 急性腹症の原因: 十二指腸潰瘍穿孔3例, 回腸転移巣穿孔1例, 虫垂転移巣穿孔1例, 下行結腸転移巣穿孔1例, S状結腸転移巣穿孔1例であった. (表1)
- 3) 発症時期: 潰瘍穿孔群では肺切除術直後1例, 化学療法中1例, 慢性閉塞性肺疾患 (COPD) や合併肺炎に対する対症療法中1例であった. 転移巣穿孔群では放射線治療中1例, 化学療法中2例, 癌の進行に対する緩和療法中1例であった. (表1)
- 4) 腹部手術術式と予後: 広範囲胃切除術1例, 十二指腸潰瘍単純閉鎖術2例, 虫垂切除術1例, 人工肛門造設術1例, 回腸部分切除術1例, Hartmann 術1例であった. 手術死亡は4例にみられ, 潰瘍穿孔3例全例 (症例1, 3がDIC, 症例2は肺炎から多臓器不全) と症例7の転

- 移巣穿孔群1例 (脳転移の進行) であった. 転移巣穿孔群4例中3例は一旦退院され5~10ヶ月生存した. (表1)
- 5) 投与薬剤: 消炎鎮痛剤は7例中6例, そのうち3例 (潰瘍穿孔群2例, 転移巣穿孔群1例) にプレドニゾロンの併用投与が行われていた. 抗潰瘍剤は, 術前に十二指腸潰瘍の指摘された1例を含め4例に予防的に投与されていた.
 - 6) 血液生化学検査および末梢血血液検査結果: 症例数が少なく統計学的検討はできないが, 転移巣穿孔群と潰瘍穿孔群と比較すると, リンパ球数には差を認めないものの, 転移巣穿孔例では白血球数, 好中球比率, 数はともに低く, リンパ球比率は高値を示していたが, それぞれ正常範囲内であった. Hb値は両群間に差を認めなかった. (表2)
 - 7) SIRSの有無およびAPACHE II score: 術後早期死亡例4例中2例と他の3例中2例がSIRS状態であった. またAPACHE II scoreの平均値は転移巣穿孔群14点, 潰瘍穿孔群12点であった.

考 察

近年, 癌死に占める肺癌の割合が増加している. 肺癌は早期に遠隔臓器に転移をおこし予後不良とされるが¹⁾, 肝臓, 副腎を除く腹部臓器への転移は比較的少ない^{2,3)}. しかし, 剖検例の検討からは原発性肺癌の12%に消化管への転移が報告され⁴⁾, 肺癌症例の増加と, 治療法の進歩による予後の延長に伴って, 今後, 消化管転移症例に遭遇する機会が増加するものと

Table 1 Patients profiles, clinical diagnosis, therapy to the lung carcinoma and the perforative abdominal disease, and prognosis

Case	Age	Sex	Pathology	Stage	Therapy to the lung carcinoma	Site of the perforation	Conceivable cause of the perforation	Operative Procedure to the perforative abdominal disease	Prognosis, Cause of death
1	70	M	adeno	IIIa	right upper lobectomy	Duodenal ulcer	surgical stress (3 POD)	gastrectomy	Died 28 POD, DIC
2	74	M	scc	IV	chemotherapy	Duodenal ulcer	chemotherapy (UFT/orally 600mg×14 & CDDP 120mg), steroid and stress	simple closure	Died 16 POD, Pneumoniae
3	60	M	scc	IIIa	left upper lobectomy	Duodenal ulcer	analgesic or steroid(20 MPO)	simple closure	Died 15 POD, Cardiac arrest, DIC
4	77	F	small	IV	radiation	Jejunal metastasis	radiotherapy (2.5Gy/d×10)	partial ilectomy	Died 5 MPO, Lung cancer
5	60	M	small	IIIb	chemo-radiation therapy	Discending colon metastasis	chemotherapy (CDDP 150mg, VP-16 150mg×3) radiotherapy (45 Gy)	colostomy	Died 10 MPO, Lung cancer
6	60	M	small	IV	chemotherapy	Appendix metastasis	chemotherapy(VCR 2.4mg×3, ACNU 145mg, ADM 9mg×2)	appendectomy	Died 6.5 MPO, Lung cancer
7	80	M	scc	IV	chemotherapy, left upper lobectomy	Sigmoid colon metastasis	steroid (3 MPO)	partial colectomy, colostomy	Died 12 POD, Lung cancer, Brain metastasis

adeno : adenocarcinoma
scc : squamous cell carcinoma
small : small cell carcinoma

UFT : Tegafur・uracil
CDDP : Cis-diammine dichloroplatinum
VCR : Vincristine sulfate
ACNU : Nimustine hydrochloride
ADM : Doxorubicin hydrochloride

POD : post-operative day
MPO : months post-operatively

Table 2 Comparison of clinical features between metastasis cases and peptic ulcer cases

	Metastasis cases (n=4)	Peptic ulcer cases (n=3)
Age (year)	69±10.7	68±7.2
Operative time (min.)	110±16.5	103±37.8
Onset-operation time(h)	16±7.5	29±7
Albumin (g/dl)	3.7±0.51	2.6±0.15
WBC (/mm ³)	4633±1822	14367±1844
Segment (%)	60±7.0	88.7±3.8
Segment (/mm ³)	2581±1574.0	12663±1250.0
Lymphocyte (%)	31.5±2.5	4.3±1.6
Lymphocyte (/mm ³)	1222±576.0	657±283.3
Hb (g/dl)	12.4±1.4	9.7±0.6
Pulse rate (/min.)	87±5	82±5.3
Pco ₂ (Torr)	42.2±11.8	40.6±2.5

推察される。当院では、肺癌発見時に、消化管を含めた全身検索を行っているが、初診時に肝臓、副腎以外の腹部臓器への転移が画像上証明された例は経験していない。しかし、肺癌では小腸転移例の報告が散見され^{5,8)}、大細胞癌や扁平上皮癌の占める割合が多いと言われる一方、組織型による差が無いとする報告もみられる⁹⁾。一定の見解は得られていないが、扁平上皮癌を含めて低分化の肺癌ほど小腸転移をおこしやすいと思われる¹⁰⁾。自験例では、転移の確認された4例の組織型は扁平上皮癌1例、小細胞癌3例であった。沖縄県は人工10万対年令調整死亡率が全国で最も高く肺癌高リスク地域とされており、長野県のように同死亡率の低い低リスク地域に比べて、扁平上皮癌と小細胞癌の発生率が高いとされる¹¹⁾。ことと一致しているが、予後が悪いために臨床症状を呈さなかった他の組織型の消化管転移例が多く見逃されている可能性も否定できない¹²⁾。肺癌では原発巣に対する放射線治療や化学療法が原因と思われる転移巣の穿孔例も報告されている^{13,15)}。自験例の穿孔性腹膜炎症例は、発見時にすでに原発巣の臨床病期が進行した症例であり、長期生存は望めないが、穿孔性腹膜炎という病態から緊急開腹手術は避けられなかった。7例中4例が腫瘍の転移部位の穿孔であったが、その他の3例はいずれも十二指腸潰瘍穿孔であった。転移性腫瘍を認めた4例のうち、症例4は原発巣が放射線治療により著明に縮小した時期に穿孔を来しており、病理組織所見で転移巣の壊死所見を伴っていた。詳細なメカニズムは不明だが、McNeill¹⁴⁾、Midell¹⁵⁾の報告と同様に、原発巣に対する放射線治療が有効であったことが穿孔の原因と考えられた。また、症例6では、当初化学療法の副作用による白血球減少が発熱の原因と考えられて保存的治療が行われていたが、虫垂根部への肺癌転移に伴う急性虫垂炎と後腹膜への穿通が確認された。虫垂根部の腫瘍による閉塞と化学療法による免疫能の低下が原因になったと考えられた。一方、3例の潰瘍群の全例に消炎鎮痛剤が投与され、2例にはプレドニゾンが併用されていた。この

うち1例は抗潰瘍剤を服用していなかったが、術前検査で潰瘍はなく、原発巣に対する手術後3日目に穿孔を併発した。今回の検討から、十二指腸潰瘍穿孔の誘因として、肺切除術直後の1例では手術に伴うストレスの関与が強く疑われ、その他の2例では、化学療法またはステロイドの投与による十二指腸潰瘍の形成が強く疑われた^{16,17)}。術式では、潰瘍穿孔に対して広範囲胃切除術を施行したが、最近の2例には単純閉鎖術を行い、その他の症例では可能な限り侵襲の少ない術式を選択してきた。しかし単純閉鎖術の2例でも結果は不良であり、術式を簡略化して手術侵襲を軽減しても予後の改善は得られなかった。手術時間、術中出血量および発症から手術までの期間を検討したところ、発症から手術までの期間がより短期間で出血量も少ない症例の予後が良好な傾向がみられた。術前の血液検査値と予後の関係では、転移性腫瘍例が十二指腸潰瘍穿孔例に対し、術前血清アルブミン値、好中球数、リンパ球比率それぞれが正常範囲にあった。転移性腫瘍による穿孔群4例では、脳転移に伴う癌死の1例を除いた3例がいずれも耐術し退院可能であったが、十二指腸潰瘍穿孔群3例はいずれも術死した。APACHE II scoreおよびSIRSの有無は結果に相関しなかったが、血液検査値でリンパ球比率が低く好中球数が多いことは重症腹膜炎の状態と考えられる。手術死亡4例中3例にはステロイド剤が投与され、全例に消炎鎮痛剤の投与がなされていたことからステロイド剤投与の影響は否定できないが、臨床症状がマスクされ血液検査成績との間に解離がみられ、発症から手術までの時間が長くなったと考えられた。一方、転移性腫瘍例で術前血清アルブミン値、好中球数、リンパ球比率それぞれが正常範囲にあったのは、発症から手術までの対応が早かったためであろう。APACHE II scoreはスコアが非常に簡略化されているため、敗血症性ショックなどの予後の悪い患者群では実死亡率が予測死亡率をかなり上回る場合があるとされており、進行肺癌の治療中といった本来基礎点数の高い予後不良な自験例でも院内死亡率が高くなったと考えられた。術後経過の良否は手術に関わる因子より術前状態に左右された。NSAIDsやステロイドホルモンの長期使用は、血流障害と顆粒球増多をおこし組織障害を引き起こされる^{17,18)}とされており、自験例7例の結果からも、肺癌治療中とくに消炎鎮痛剤やステロイド剤投与例では、より慎重に消化性潰瘍形成の可能性を考慮すべきである。穿孔性腹膜炎に対しては、原疾患の状態に関わらず手術を行わざるを得ないことが多いが、術前アルブミン値が3.0g/dl以上、リンパ球比率や好中球数が正常範囲の症例では術後経過は良好であり、また消化管転移穿孔例の術後のQOLは良好であった。しかし、発症から手術までの期間が24時間を超える症例、術前アルブミン値が3.0g/dl未満や、白血球数が高値でリンパ球比率の低い症例（腹膜炎が重症でSIRS状態と考えられる症例）、消炎鎮痛剤やステロイド剤投与によって臨床症状が修飾された症例では、手術侵襲が少ない術式でも術後経過がきわめて不良であるため、発症早期に全身状態の改善を含めて外科的治療を開始するべきであると考えられた。

結 語

- 1) 原発性肺癌治療中の重篤な合併症として、消化管転移巣の穿孔と十二指腸潰瘍穿孔による穿孔性腹膜炎に留意すべきである。

- 2) ステロイド剤や消炎鎮痛剤の投与例では、穿孔性腹膜炎発症時に臨床症状が修飾されている可能性が示唆され、予後不良であった。
- 3) 血清アルブミン値、白血球数、好中球数、好中球比率、リンパ球比率は穿孔性腹膜炎術後の短期予後予測の一助になると思われた。

参考文献

- 1) 石川七郎, 末舛恵一, 成毛詔夫, 下里幸雄: 肺癌, 癌の臨 13: 227-238, 1967.
- 2) 山際裕史, 洞山典久, 斎木和生: 胃腸管への転移をきたした肺癌. 総合臨床 25 1396-1401, 1976.
- 3) 森田豊彦: 教室における最近17.5年間の肺癌剖検例—肺癌 399例の臨床病理学的解析—. 癌の臨 22 :1327-1337, 1976.
- 4) Burubige J.E., Radigan J.J. and Relber P.J.: Metastatic lung carcinoma involving the gastrointestinal tract. *Am J Gastroenterol* 74: 504-506, 1980.
- 5) 竹吉 泉, 鈴木章一, 石川 仁, 関根 毅, 須田雍夫, 上原敏敬: 多発小腸転移を来した肺癌の1例と本邦報告例の集計. 日臨外医会誌 51: 91-97, 1990.
- 6) Berger A., Cellier C., Daniel C., Kron C., Riquet M., Barbier J.P., Cugnenc P. H. and Landi B.: Small bowel metastases from primary carcinoma of the lung: Clinical findings and outcome. *Am J Gastroenterol* 94: 1884-1887, 1999.
- 7) Ise N., Kotanagi H., Morii M., Yasui O., Ito M., Koyama K. and Sageshima M.: Small bowel perforation caused by metastasis from an extra-abdominal malignancy: Report of three cases. *Surg Today* 31: 358-362, 2001.
- 8) 渡辺昌俊, 広川圭史, 白石泰三, 宮崎 智: 小腸転移をきたした肺癌の1剖検例—肺癌剖検例の臨床病理学的検討—. 癌の臨 39: 63-66, 1993.
- 9) Leidch R.B. and Rudolf L.E.: Small bowel perforation secondary to metastatic lung carcinoma. *Ann Surg* 193: 67-69, 1981.
- 10) 池田奈保子, 遠山信幸, 和井内 賛, 吉田 剛, 小檜山 律, 宮田道雄: 肺大細胞癌小腸転移切除後長期生存の1例. 日臨外医会誌 58: 1003-1007, 1997.
- 11) 源河圭一郎, 平安恒男, 岩政輝男, 大野良之, 若井建志, 石橋正彦, 林 豊, 祖父江友孝: 沖縄の肺癌の疫学・臨床・病理研究—他施設共同研究で何が解明されたか—. 国療沖縄医誌 21: 26-30, 2001.
- 12) 梁 英富, 酒井 洋, 池田 徹, 日比野 俊, 後藤 功, 米田修一, 野口行雄: 肺癌における消化管転移の検討. 日胸疾会誌 34: 968-972, 1996.
- 13) Morgan M.W., Sigel B. and Wolcott M.W.: Perforation of a metastatic carcinoma of the jejunum after cancer chemotherapy. *Surgery* 49: 687-689, 1961.
- 14) McNeill P.M., Wagman L.D. and Neifeld J.P.: Small bowel metastases from primary carcinoma of the lung. *Cancer* 59: 1486-1489, 1987.
- 15) Midell A.I. and Lochman D.J.: Unusual metastatic manifestation of a primary bronchogenic carcinoma. *Cancer* 30: 806-809, 1972.
- 16) Liaw C.C., Huang J.S., Wang H.M. and Wang H.M.: Spontaneous gastroduodenal perforation in patients with cancer receiving chemotherapy and steroids. *Cancer* 72: 1382-1385, 1993.
- 17) Maruyama S., Minagawa M., Shimizu T., Oya H., Yamamoto S., Musha N., Abo W., Weerashinghe A., Hatakeyama K. and Abo T.: Administration of glucocorticoids markedly increases the numbers of granulocytes and extrathymic T cells in the bone marrow. *Cell Immunol.* 194: 28-35, 1999.
- 18) Yamamura S., Arai K., Toyabe S., Takahashi H. and E. Abo T.: Simultaneous activation of granulocytes and extrathymic T cell in number and function by excessive administration of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Cell Immunol.* 173: 303-311, 1996.