

The Cases of Two Patients Who Developed Neutropenic Enterocolitis During Induction Therapy for Acute Myelogenous Leukemia

Yoshiko NAITO¹, Eiichi SATO¹, Yousuke IKARI¹,
Yuta NAKASHIMA¹, Naoko KUNAMI¹, Hiroo KATSUYA¹,
Nobuhide MATSUOKA², Yasushi TAKAMATSU¹, Morishige TAKESHITA³,
Kazuo TAMURA¹

¹ *Department of Medical Oncology, Hematology and Infectious Diseases, Faculty of Medicine, Fukuoka University*

² *Department of Gastroenterological Surgery, Faculty of Medicine, Fukuoka University*

³ *Department of Pathology, Faculty of Medicine, Fukuoka University*

Abstract

We report the cases of two patients who developed neutropenic enterocolitis (NE) during induction therapy for acute myelogenous leukemia (AML). The first patient was a 62-year-old male who presented with right lower quadrant pain 10 days after starting idarubicin and cytarabine (IC) induction therapy. His neutrophil count was 5/ μ l and computed tomography (CT) showed a swollen appendix. Medical treatment was started, but was ineffective. An appendectomy was performed. The patient recovered well with no complications. The second patient was a 22-year-old female patient who developed right lower abdominal pain and diarrhea nine days after IC induction therapy. The CT evaluation showed diffuse swelling of the intestinal wall, especially in the ascending colon. She was treated medically because there were no localized lesions suggesting an immediate threat of perforation. The abdominal pain gradually improved, and the patient completely recovered along with the bone marrow recovery. Both patients were finally moved to the consolidation phase of the treatment for AML and have had a good clinical course with no relapse of the NE. There are no guidelines about surgical intervention for NE. However, if an operation is needed, it should be performed immediately before the inflammation spreads. In cases where the patient receives medical treatment, the patient should be closely monitored for both clinical symptoms and for changes detected by abdominal radiography, such as ultrasonography or computed tomography. These should be checked not only by hematologist, but also by surgeons, to ensure that the patient is consistently monitored.

Key words : Chemotherapy, Neutropenic enterocolitis (NE), Operation, Guidelines for febrile neutropenia (FN)

急性骨髄性白血病の治療中に好中球減少性腸炎を発症した2例

内藤 淑子¹, 佐藤 栄一¹, 猪狩 洋介¹,
中島 勇太¹, 工並 直子¹, 勝屋 弘雄¹,
松岡 信秀², 高松 泰¹, 竹下 盛重³,
田村 和夫¹

- 1) 福岡大学病院 腫瘍・血液・感染症内科
- 2) 福岡大学病院 消化器外科
- 3) 福岡大学病院 病理学

要旨：急性骨髄性白血病（acute myelogenous leukemia, AML）の治療経過中に好中球減少性腸炎（Neutropenic enterocolitis, NE）を来した2例を報告する。1例目は62歳の男性でイダルビシン，シタラビンの寛解導入療法を行い10日目に右下腹部痛を来した。好中球は5/μlでCT検査にて虫垂炎の所見を認めた。保存的治療に反応せず虫垂切除術で軽快した。2例目は22歳の女性で9日目に腹痛が生じ，画像検査で上行結腸に炎症像を認め絶食，輸液，抗菌薬で軽快した。共に地固め療法に移行し，腸炎の再発はなく良好な経過である。NEの治療で，手術介入の明確な指針はないが，手術適応があれば炎症が広がる前に速やかに外科的処置を行い，保存的加療を行う場合は症状や腹部エコーやCTの画像を繰り返し確認し，外科医と相談しながら経過を見ることが安全であると考えられる。

キーワード：化学療法，好中球減少性腸炎，手術，発熱性好中球減少症，ガイドライン

はじめに

急性骨髄性白血病（acute myelogenous leukemia, AML）の治療経過中に骨髄抑制，なかでも好中球減少は必発である。一般に好中球減少に伴う感染は，症状が出現しにくい¹⁾。とくに腹腔内の感染症は診断を得ることが難しいうえ，手術を含め治療の時期を失すると死に至ることもまれでない²⁾。好中球減少性腸炎（Neutropenic enterocolitis, NE）とは，好中球減少時に①38℃以上の発熱，②腹痛，③画像検査（腹部エコーまたは腹部CT）にて腸管壁4mm以上の肥厚がみられた際に診断することが多い。この度AMLの治療中にNEを合併した2例

を経験した。1例は手術を1例は保存的治療を行い，両者とも回復し以後地固め療法を実施できたのでその経過を報告する。

症 例

症例1

62歳の男性，2012年3月，AML（M5b）と診断され，寛解導入療法，idarubicin（12mg/m²x3日間，静注）+ cytarabine（100mg/m²x7日間持続静注）を開始した。Day10に発熱，右下腹部痛が出現し，好中球数5/μl（表1）でありNEを疑い絶飲絶食とし piperacillin/tazobactam

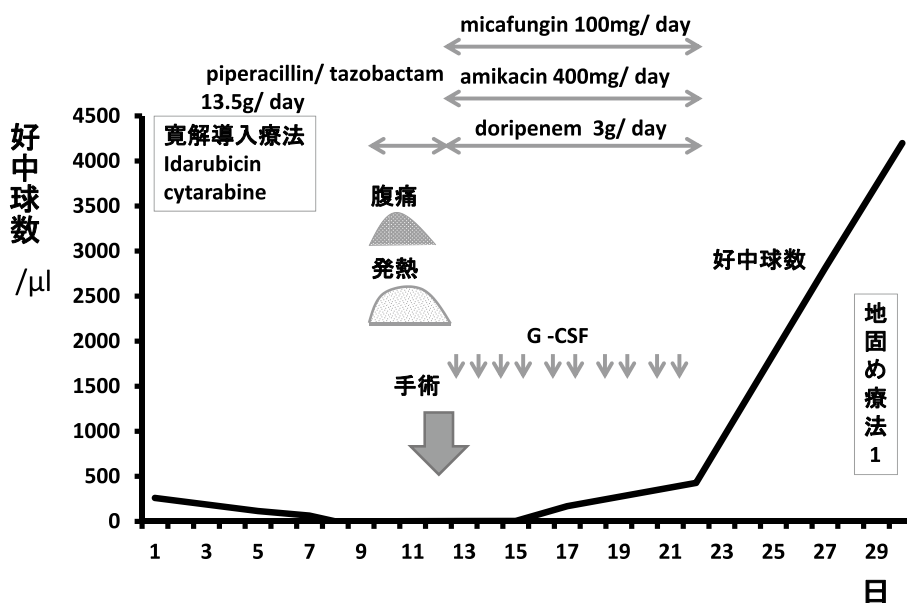


図1 症例1の経過

表1 検査結果 (NE発症時)

	症例1 (day10)	症例2 (day11)
WBC (/μl)	900	300
Hb (g/dl)	7.5	8.4
Plt (10 ⁴ /μl)	1.7	8.6
Neut (%)	0.5	8
Eosino (%)	0.5	1
Lymph (%)	98	91
Mono (%)	1	0
TP (g/dl)	7.3	6.7
Alb (g/dl)	2.9	4.1
BUN (mg/dl)	12	15
Cr (mg/dl)	0.6	0.53
AST (IU/l)	9	15
ALT (IU/l)	<10	14
LDH (IU/l)	142	113
ALP (IU/l)	150	255
CRP	2+	2+



図2 腹部造影CT 7cmに腫大した虫垂を認める(矢印). 内腔に液の貯留を疑わせる.

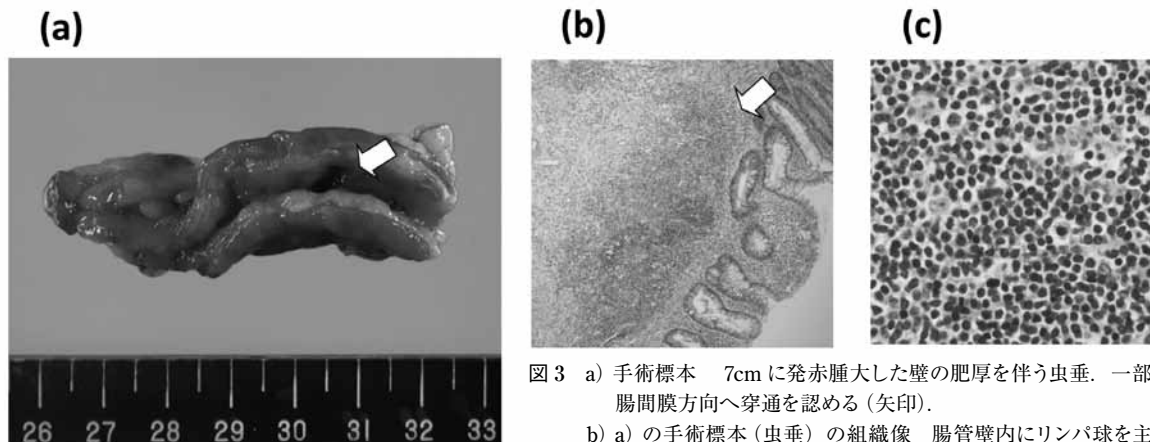


図3 a) 手術標本 7cmに発赤腫大した壁の肥厚を伴う虫垂. 一部腸間膜方向へ穿通を認める(矢印).
 b) a)の手術標本(虫垂)の組織像 腸管壁内にリンパ球を主体とする浸潤(矢印)が認められる. HE染色 x100.
 c) 図の矢印部位の強拡大 リンパ球を主体とする浸潤を認め, 好中球はほとんど認められない. 白血病細胞は認められない. 炎症所見を示すものである. HE染色 x400.

(13.5g/day)を開始した(図1). 血液培養および *Clostridium difficile* toxin は陰性であった. Day12, 右下腹部を中心に腹痛が悪化し, 腹膜刺激症状も出現したため抗菌薬を doripenem (3g/day)に変更し, amikacin (400mg/day), micafungin (100mg/day)を追加した. 手術の適応を考え, 腹部造影CTを施行した. 図2にみられるように, 虫垂壁の著明な肥厚とその内腔内に貯留物がみられ, 虫垂内容物が盲腸にドレナージできていない可能性があり, 同日, 消化器外科にて虫垂切除術を行った. 虫垂は7cm大に発赤腫大し, 壁肥厚が著明で一部腸管膜方向への穿通が認められたが(図3a), 穿孔, 汎発性腹膜炎の所見はなかった. 病理所見では虫垂にはリンパ球浸潤を主体とした炎症所見を認め, 好中球はほとんどみられなかった. また, 白血病細胞の浸潤は認めなかった(図3b, c). 手術直後より腹痛は消失し全身状態は改善した. 抗菌薬の継続に加え, granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF)をDay13から開始したが, 回復は遅くDay22ようやく好中球数が427/μlと改善してきた. その後, 汎血球減少は改善し骨髓検査にて完全寛解を確認しDay29より地固め療法を開始した.

症例2

22歳の女性, 2012年3月AML(M1)と診断. 寛解導入療法 idarubicin (12mg/m²x3日間, 静注)+ cytarabine (100mg/m²x7日間持続静注)を開始した. Day9に右下腹部痛, 下痢が出現した. 血液培養, *Clostridium difficile* toxin は陰性で, 輸液, 止痢剤で経過をみていたが, 腹痛, 下痢の改善がなくDay11に腹部造影CTを施行した. 図5にみられるように腸管の浮腫とくに上行結腸に著明な壁肥厚を認めた. 発熱はなかったが好中球数24/μl(表1)であることからNEと診断し, 絶食, 輸液管理のもと

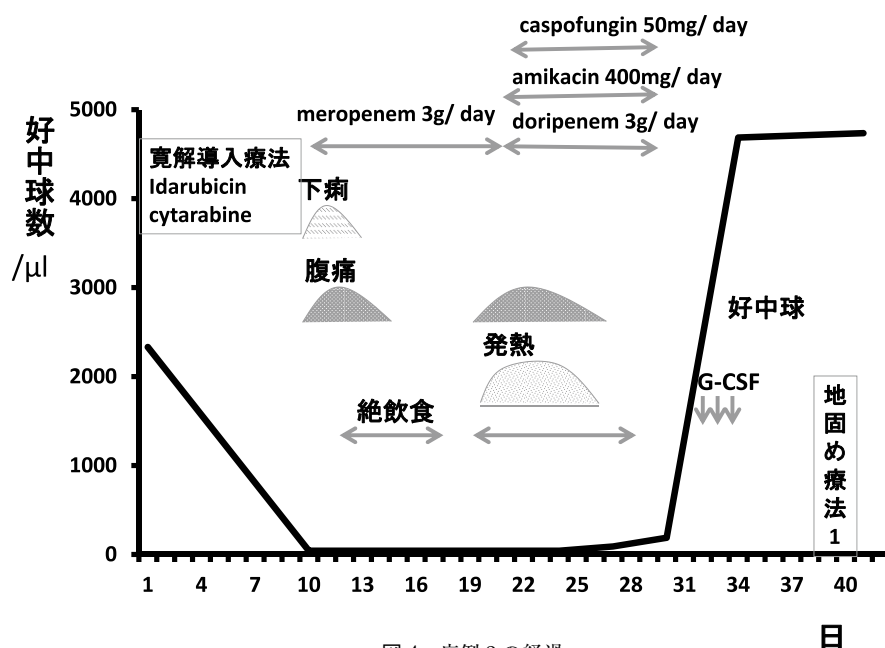


図4 症例2の経過



図5 腹部造影CT 上行結腸に著明な壁肥厚(矢印)が認められる。

meropenem (3g/day) を開始した (図4)。いったん腹痛や下痢が改善を認めたため Day17 より食事を開始したところ day19より発熱，腹痛が再燃，再び絶食管理とし doripenem (3g/day), amikacin (400mg/day) を開始した。caspofungin (50mg/day) も併用した。好中球数の回復とともに腹痛，発熱は軽快した。その後の骨髓検査で完全寛解を確認し Day42 より地固め療法を開始した。

考 察

AML に対して寛解導入化学療法を行い，NE を来した2症例を経験した。1例目は手術を行い，2例目は保存的に治療した。さいわい2症例ともに腸炎は治癒しAML に対するその後の治療を継続できた。

NE は，好中球減少時に① 38℃以上の発熱，②腹痛，

③画像検査（腹部エコーまたは腹部CT）にて腸管壁4mm以上の肥厚がみられた際に診断することが多い。この基準は Gorschlüter らの急性白血病62例の前向き腹部超音波検査の結果³⁾ならびに NE266 症例のメタ解析⁴⁾によって提案されたものである。それによれば，NEの発症頻度は成人の急性白血病患者で好中球減少に際し6.5%と報告されている⁴⁾。

手術的介入は，絶食絶食ならびに抗菌薬投与等の保存的治療にて24時間以内に改善がみられず，腸管穿孔や腸管壊死が疑われる場合に実施されたとの報告が多い^{2,5)}。

1例目は保存的治療を開始したが，右腹痛の増強と腹膜刺激症状が出現し，虫垂に貯留物がたまりドレナージが十分できていない可能性があり，腹腔穿孔，腹膜への炎症波及が懸念された。同日，虫垂切除を実施し虫垂に限局した炎症にとどめることができた。無菌的な環境である腹腔内への細菌感染，炎症の拡大は，局所的な炎症から汎発性腹膜炎，敗血症性ショック，さらに多臓器不全をきたし，しばしば死の転帰をとることが知られている⁶⁾。Machado らのメタ解析結果²⁾によれば手術を行った100例のうち死亡症例は25例でそのうち15例が敗血症で死亡している (表2)。次に多い死因として他の部位の感染症や原疾患の再発があげられている。救命し得たのは75例 (手術症例の77%) で，腹腔内の感染のコントロールとともに，骨髓機能が回復することによって救命できたとしている。

2例目は右下腹部痛と圧痛があり腹部造影CTにて上行結腸を中心に腸管壁肥厚がみられた。1例目のように

表2 保存的治療と手術療法の生存数、死亡数、死因（文献2より336症例のまとめ）

	保存的治療	手術療法
生存数 (%)	155 (69%)	75 (77%)
死亡数 (%)	81 (31%)	25 (23%)
	計:236 症例	計:100 症例
死因		
敗血症	36	15
他の感染症(肺炎など)	18	3
原疾患の再発	4	1
出血性ショック	0	1
不明	23	5

手術介入の対象となる部位が特定できないこと、好中球数の回復とともに改善の可能性があることを期待し⁷⁾、保存的治療を行った。腸管穿孔や壊死が疑われる状況になることを想定し、あらかじめ消化器外科医と相談し、緊急時に備えた。さいわい20日間腹痛は継続したが、内科的な治療によく耐え、徐々に腹部症状は改善し、好中球数の回復もあいまって腸炎は収束した。本症例は外科医にコンサルトしながら保存的加療を行っていたことでより安全に治療を行うことができたと考えられる。16例のNEの後ろ向き調査⁸⁾で、保存的加療を行った10例中、成功した5例は全て外科医にコンサルトしている。死亡した症例5例中4例は白血病の進行によるもので、1例はNEと診断できず敗血症で死亡した例である。

前述のメタ解析²⁾によると保存的治療実施236例では、81症例が死亡し敗血症で36例が死亡している。次に他の部位の感染症や原疾患の再発による死亡があげられる(表2)。一見、手術例の方が保存的治療例よりも死亡率が低い傾向にみえるが保存的治療に終始した例のなかには、比較的軽症例がいる一方で、手術適応があっても状態が悪くて手術ができなかった例も含まれている可能性があり単純に手術療法との比較はできない。

NEに対する手術介入のタイミングを考慮するにあたって、指針となる明らかなものは無い。好中球がほとんど存在しない、また原疾患のコントロールが十分でない重篤な患者に発症することもあり、前向きの臨床試験は難しい。原則、手術適応があれば外科的処置を積極的に検討する。すなわち消化管穿孔またはその危険性の高い局所の状態、腸管狭窄と機械的イレウス、その他胆管や尿管などの管腔臓器の狭窄・閉塞、大量消化管出血、膿瘍形成があげられる。重要なことは、NEを疑うときは、早い段階から患者の状態を外科医と検討しながら手術に

踏み切るタイミングをはかることである^{2,8)}。

手順としては保存的治療を開始し²⁾、手術的介入が必要か繰り返し診察と画像検査を行い、また外科医と連携をとりながら診療していく。もちろん基礎に重篤な血液疾患や固形癌でも大量の抗がん薬による治療を受けた症例が対象なので、出血傾向や抗腫瘍薬による粘膜・皮膚障害があることが多く、術中・術後に重篤な合併症を発生する危険性は高い。一方で、手術適応であれば早急に外科的介入を行うことが救命につながることを症例1は示している。

NEのマネジメントで重要なのは、全身管理と感染対策である。絶飲絶食による消化管の安静と輸液、適切な抗菌薬投与と適応例に対する手術的介入である²⁾。NEに対する抗菌薬の使用に関しては、ガイドとなるような使用指針はないので³⁾、発熱性好中球減少症(febrile neutropenia, FN)のガイドライン⁹⁾を参考に、横隔膜下の腹腔内感染症で良くみられる微生物を念頭に抗菌薬を選ぶ。ただ、FNのガイドラインでは、抗緑膿菌作用をもつβラクタム薬単剤(セフェピム、メロペネム、タゾバクタム・ピペラシリン)で開始することが薦められているが、NEの場合は死亡率の高い重篤な感染症として位置づけられ、腸内細菌をひろくカバーするため広域のセファロsporinやカルバペネムにアミノグリコシド系薬またはニューキノロンの併用を初期治療より考慮してよい⁴⁾。もちろん、血行動態が不安定な場合や薬剤耐性グラム陽性菌感染症が考えられるときは抗MRSA薬の併用が必要である。NEで血液培養や組織培養にて検出された細菌¹⁰⁾としては、*Escherichia coli*が最も多く、*Klebsiella pneumoniae*が続き、*Pseudomonas aeruginosa*やEnterococcus属、Streptococcus属、Bacteroides属があげられる(表3)。よって臨床において起因菌が不明な場

表 3 血液培養や組織診で確認された細菌と真菌 (文献 10, 11 のまとめ)

細菌		真菌	
<i>Escherichia coli</i>	10 (34)	<i>Candida supp.</i>	31 (58)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	5 (17)	<i>Candida albicans</i>	7 (13)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2 (7)	<i>Candida tropicalis</i>	3 (6)
<i>Enterococcus faecium</i>	2 (7)	<i>Candida glabrata</i>	2 (4)
<i>Streptococcus mitis</i>	2 (7)	<i>Candida krusei</i>	2 (4)
<i>viridans Streptococcus mitis</i>	2 (7)	<i>Candida guilliermondii</i>	1 (2)
<i>Enterococcus taylora</i>	1 (3)	<i>Fungus</i>	3 (6)
<i>Enterococcus species</i>	1 (3)	<i>Aspergillus fumigatus</i>	2 (4)
<i>Bacteroides fragilis</i>	1 (3)	<i>Cryptococcus neoformans</i>	1 (2)
<i>α-hemolytic streptococcus</i>	1 (3)	<i>Trichosporon beigellii</i>	1 (2)
<i>Pseudomonas maltophilia</i>	1 (3)		
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1 (3)		
	計：29検体 (%)		計：53検体 (%)

合や判明するまでは上記の菌を参考にして対応する。

真菌による NE は全 NE 症例のうち 6.2% と報告されている¹¹⁾。血液培養や組織から確認された真菌¹¹⁾ は *Candida* 属が 87% を占めており、次に *Aspergillus fumigatus*, *Cryptococcus neoformans* があげられる(表 3)。文献的には真菌が検出された場合はアムホテリシン B, カスポファンギン, ポリコナゾールの使用が推奨されている¹¹⁾。ただ、急性白血病や造血幹細胞移植例では、予防的に経口アゾール系抗真菌薬を服用している例が多いので、腹部症状が続き、抗真菌薬不応性の発熱をしている場合は、予防投与で使用されていないスペクトラムの異なる抗真菌薬を使用する。日本では、一般に上記 3 剤の他にミカファンギンやリポソーマルアムホテリシン B がよく使用されている。また白血球減少期間を脱すれば腸炎が回復する可能性が高くなるので、好中球数の早期回復をねらって G-CSF の使用も推奨される¹²⁾。

NE は好中球減少時の感染であるので、好中球が感染部位に多数集積できず炎症反応が不十分で症状が出にくい¹⁾。結果として診断が遅れ、治療が後手にまわり死に至ることもまれでない。他の疾患同様に早期診断・治療が重要で、好中球減少時に出現した腹部症状を伴う発熱例には、頻回の診察や腹部エコー、CT による画像検査で評価することが求められる。

NE 症例の多くは、1～2 週間以内に骨髓機能が回復し、好中球数や血小板数が改善する。この難しい時期を最大限の支持療法を行い、適応例には手術を実施することにより、汎発性腹膜炎や敗血症への進展を予防することができる。結果として原疾患の治療が継続できる。現在、病型によっても異なるが、一般的には成人急性白血病の治療率は 30% 前後である。治癒を目指せる疾患として、安易なあきらめは厳に慎まなければならない。

文 献

- 1) Sickles EA, Greene WH, Wiernik PH. Clinical presentation of infection in granulocytopenic patients. Arch Intern Med 135: 715-719, 1975.
- 2) Machado NO. Neutropenic enterocolitis: A continuing medical and surgical challenge. N Am J Med Sci 2: 293-300, 2010.
- 3) Gorschlüter M, Marklein G, Hofling K, Clarenbach R, Baumgartner S, Hahn C, Ziske C, Mey U, Heller R, Eis-Hübinger A M, et al. Abdominal infections in patients with acute leukemia: a prospective study applying ultrasonography and microbiology. Br J Haematol 117: 351-358, 2002.
- 4) Gorschlüter M, Mey U, Strehl J, Ziske C, Schepke M, Schmidt-Wolf IG, Sauerbruch T, Glasmacher A: Neutropenic enterocolitis in adults: systematic analysis of evidence quality. Eur J Haematol 75: 1-13, 2005.
- 5) Villar HV, Warneke JA, Peck MD, Durie B, Bjelland JC, Hunter TB. Role of surgical treatment in the management of complications of the gastrointestinal tract in patients with leukemia. Surg Gynecol Obstet 165: 217-222, 1987.
- 6) American College of Chest Physicians/ Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. Crit Care Med 20: 864-874, 1992.
- 7) Kaushansky K, Lichtman M, Beutler E. Kipps T. Prchal J, Seligsohn U. Williams Hematology 8th ed,

- pp. 1308, McGraw-Hill (New York), 2010.
- 8) Moir CR, Scudamore CH, Benny WB. Typhlitis: selective surgical management. *Am J Surg* 151: 563-566, 1986.
 - 9) 日本臨床腫瘍学会 (編): 発熱性好中球減少症 (FN) 診療ガイドライン, 南江堂 (東京), 2012.
 - 10) Mandell LG, Dolin R, Bennett EJ. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases 7th ed, pp. 1065, Churchill Livingstone (Philadelphia), 2009.
 - 11) Gorschlüter M, Mey U, Strehl J, Schmitz V, Rabe C, Pauls K, Ziske C, Schmidt-Wolf IG, Glasmacher A. Invasive fungal infections in neutropenic enterocolitis: a systematic analysis of pathogens, incidence, treatment and mortality in adult patients. *BMC Infect Dis* 6: 35, 2006.
 - 12) Ozer H, Armitage JO, Bennett CL, Crawford J, Demetri GD, Pizzo PA, Schiffer CA, Smith TJ, Somlo G, Wade JC, et al. 2000 update of recommendations for the use of hematopoietic colony-stimulating factors: evidence-based, clinical practice guidelines. *J Clin Oncol* 18: 3558-3585, 2000.
(平成 25. 2. 12 受付, 平成 25. 10. 10 受理)

