

直腸癌に対するベバシズマブ療法中に発症したフルニエ壊疽の1例

徳島大学大学院医歯薬学研究部泌尿器科学分野

角 陸 文 哉*・佐々木雄太郎・大豆本 圭・尾崎啓介・上野恵輝
津田 恵・楠原義人・布川朋也・山本恭代・山口邦久
高橋正幸・金山博臣

(受付日：2021年1月6日，受理日：2021年3月22日)

抄録：

70歳，男性。進行直腸癌（Rb～P type2 A T4a N2b M0 cStage III c）に対して外科的治療を勧めるも直腸の温存を希望され，2019年7月，ベバシズマブ＋SOX（S-1，オキサリプラチン）療法を開始した。8コース終了時のCT検査で部分奏功（Partial Response：以下PR）だった。2020年4月，9コース目を施行前に39℃台の発熱，悪寒を認め，当院を受診した。なお併存疾患に2型糖尿病（HbA1c 7.2%）を認めた。陰嚢および会陰部の腫大，握雪感，圧痛を認めた。血液検査でCRPは25.31 mg/dLと高値だった。CTで陰嚢，会陰部に気腫性変化を認め，直腸癌の皮下に穿通に起因したフルニエ壊疽（Fournier's gangrene）と診断した。緊急で切開ドレナージを行い，同時にS状結腸ストーマおよび経皮的膀胱瘻の造設，右精巣摘除も行った。会陰部は開放とし，以後，抗生剤で加療し，壊疽，炎症をコントロールした。切開ドレナージから26日後にロボット支援腹腔鏡下骨盤内臓全摘出術，体腔内回腸導管造設術，創閉鎖術を施行した。【総括】進行直腸癌に対してベバシズマブを投与中の症例では，合併症としてフルニエ壊疽を念頭に置く必要がある。

(西日泌尿. 83 : 111-115, 2021)

キーワード：フルニエ壊疽，直腸癌，ベバシズマブ

緒 言

フルニエ壊疽（Fournier's gangrene）は基礎疾患を持つ患者に発生しやすい，特に会陰部に発生する壊死性筋膜炎である¹⁾。急激な経過を辿り，死亡率が高い疾患であるため，迅速な診断と手術を含めた早急な治療介入が必要である。病因としては会陰部，肛門周辺の感染症や外傷などがあるが²⁾，近年，直腸癌に併発した報告もみられる。また，ベバシズマブは血管内皮細胞増殖因子（vascular endothelial growth factor：以下VEGF）に対する遺伝子組換えIgGヒトモノクローナル抗体であり，血管内皮細胞のVEGFレセプターへの結合を阻害することにより血管新生を抑制し，抗がん作用を発揮する。大腸癌に対して2007年に保険適用となり，現在では広く用いられている³⁾。ベバシズマブの重篤な有害事象として消化管穿孔が知られており⁴⁾，その発生頻度は0.9%と報告されている⁵⁾。今回，直腸癌に対するベバシズマブ

ブ療法中に直腸穿孔からのフルニエ壊疽を発症した1例を経験した。本邦における報告例を含め，文献的考察を加えて報告する。

症 例

患者 70歳，男性

主訴 悪寒，発熱，陰嚢痛

既往歴 左尿管結石，2型糖尿病（HbA1c 7.2%），糖尿病性腎症Ⅱ期，脂質異常症，心室性期外収縮，高血圧症

内服 エゼミチブ，酸化マグネシウム，パントテン酸，ニフェジピン除放錠，カルベジロール，カナグリフロジン水和物錠，イルベサルタン・アムロジピンベシル酸塩配合錠

生活歴 喫煙歴 20本/日×50年

現病歴 進行直腸癌（Rb～P type2 A T4a N2b M0 cStage III c）に対して，外科的治療（直腸切断術）を勧めるも直腸の温存を希望されたため，2019年7月25日よりベバシズマブ＋SOX療法を開始した。8コース終了時の2020年2月5日のCT検査ではPRであった。そ

*〒770-8503 徳島県徳島市蔵本町3丁目18-15
TEL 088-633-9116, FAX 088-633-7160
E-mail : kadorikufumiya@gmail.com

の後同様のレジメンで加療を継続する予定であったが、9コース目施行前の2020年4月、39.6℃の発熱と悪寒を主訴に当院を受診した。

現症 身長166.5 cm, 体重58.9 kg, 体温37.4℃, 心拍数90回/分, 血圧98/80 mmHg, SpO₂ 100% (room air)。呼吸音清, 左右差なし。左下腹部に手術痕あり。腸蠕動音やや亢進あるも腹部軟で圧痛なし。両手指, 両側にしびれ感あり。視診上, 陰囊および会陰部の腫大を認めた (Fig. 1)。触診で同部位の握雪感, 圧痛を認めた。直腸診では肛門近傍に腫瘍が触知され, 前壁側に圧痛を認めた。

検査所見 血液検査: ALB 1.8 g/dL, T-Bil 0.4 mg/dL, AST 14 IU/L, ALT 9 IU/L, LDH 143 IU/L, BUN 20.0 mg/dL, CREA 0.73 mg/dL, Na 134 mEq/L, K 4.3 mEq/L, Ca 7.4 mg/dL, CRP 25.31 mg/dL, WBC 7600/ μ l, RBC 145 $\times 10^4$ / μ l, HGB 5.0 g/dl, HCT 15.4%, PLT 17.7 $\times 10^4$ / μ l

入院時に尿検査は施行していない。

画像所見 造影CTでは直腸穿孔および陰囊や会陰部の軟部組織の腫脹, 筋膜の肥厚, 皮下気腫を認めた (Fig. 2)。

以上のことから, 直腸穿孔による炎症が会陰部へ波及した結果としてフルニエ壊疽に至っていると診断し, 入院のうえ同日緊急手術となった。

手術所見 全身麻酔下で碎石位で施行した。糞路と交通したままでは, 感染のコントロールが難しいと考え, まず, S状結腸ストーマを造設した。その後, 切開ドレナージを行った (Fig. 3)。右精巣は, 白膜まで感染が波及していたため, 摘出した。可及的にデブリードマンを施行し, 開放創とした。今後の尿路管理のため, エコーガイド下に経皮的膀胱瘻を造設した。

術後経過 創部培養からは *Parvimonas micra*, *Acti-*

nomyces turicensis, *Bacteroides thetaiotaomicron* が検出された。血液培養は陰性であった。入院1日目よりメロペネムを投与し, 創部は開放創のまま創洗浄を連日行った。創部の洗浄を継続することで壊疽, 炎症のコントロールを得られ, 入院10日目にメロペネムを終了した。デブリードマン時, 尿道海綿体へ炎症が波及しており, 尿道の菲薄化を認めた。尿道の温存は困難であり, また直腸癌の根治性を考慮し, 膀胱・前立腺・尿道も合併切除とし, 骨盤内臓器全摘出術の方針とした。入院27日目にロボット支援腹腔鏡下骨盤内臓器全摘出術, 体腔内回腸導管造設術, 創閉鎖術を施行した。化学放射線療法の影響で周囲との癒着が強かったが, 手術自体は特に大きなトラブルはなく予定通り完遂した。手術時間は10時間35分, コンソール時間は8時間8分, 出血量989 mlであった。

術後にCD (Clavien-Dindo) 分類Ⅱの麻痺性イレウス, およびCD分類Ⅱの誤嚥性肺炎をきたしたが, 保存的に軽快し, 入院58日目に退院した。術後6カ月の時点で



Fig. 2



Fig. 1



Fig. 3

行ったCTで肺転移を認めたため、呼吸器外科で右肺上葉切除術の方針となっている。

摘出臓器の病理学的検討

骨盤内臓器の摘出標本では、潰瘍周囲の直腸粘膜には虚血性変化は明らかではなく、癌の縮小を示唆するようなマクロファージの浸潤やヘモジデリンの沈着はみられなかった。穿孔の理由として虚血性変化は可能性として検討されるが、病理所見からははっきりしなかった。また、前立腺組織に好中球浸潤がみられたが、前立腺部尿道や膀胱壁への炎症細胞浸潤は軽度であった。この時すでに1カ月近く創部洗浄および抗生剤加療を継続していたため、炎症所見がはっきりしなかった可能性はある。

考 察

フルニエ壊疽は1883年にフランスのFournierが発表した外陰部に発生する壊死性筋膜炎である¹⁾。フルニエ壊疽の原因としては糖尿病や肝機能障害、ステロイド治療、悪性腫瘍、化学療法などがあげられる。また、肛門周囲膿瘍や尿路感染、外傷、直腸穿孔に起因する場合もある。死亡率が高く、迅速な診断とデブリードマンおよび広域抗菌薬による治療を行う必要がある²⁾。

本症例では糖尿病が基礎疾患にあったこと、肛門管で直腸穿孔をきたしたため、皮下組織への便汁汚染があったことから、フルニエ壊疽に至ったと考えられた。

なお、ベバシズマブによる副作用として、消化管穿孔が挙げられる⁴⁾。抗VEGF受容体による血管新生阻害を引き起こすこと、動脈血栓形成作用があることから、腸管虚血を惹起し、穿孔に至ると考えられている^{5)~7)}。そして、本症例のように肛門管で消化管穿孔をきたした場合、フルニエ壊疽に至る可能性がある。

医学中央雑誌で、2009年1月から2020年1月までの間で「直腸癌 壊死性筋膜炎」「ベバシズマブ フルニエ」「ベバシズマブ 壊死性筋膜炎」をキーワードとして検索したところ、直腸癌に対してベバシズマブ投与中あるいは投与後にフルニエ壊疽をきたした本邦における報告は19例（会議録、自験例含む）だった^{7)~21)}。

これらの報告について表に示す（Table 1）。年齢は51~76歳で、中央値は65歳であった。男女比では男性14人、女性5人と男性が多かった。19例のうち、直腸がフルニエ壊疽の感染源となったのは11例と最多であり、鼠径部が3例、大腿部が2例、陰嚢が2例、陰茎が1例であった。直腸が感染源となった11例のうち、直腸穿孔をきたしたのは8例であった。

19例のうち、死亡の転機を辿ったのは3例であった。うち1例は感染コントロールがついたものの、原疾患の大腸がんが原因で死亡した症例のため、フルニエ壊疽が原因で死亡したと考えられた症例は2例であった。これら2例はいずれも直腸穿孔をきたした症例であった。症例数は少ないが、便汁が感染の増悪に影響すると考えら

Table 1 Reported cases of Fournier's gangrene caused by bevacizumab for rectal cancer

Case	Author	Year	Age (years)	Sex	T class	Infection site	Perforation site	Duration of treatment	Outcome (cause)
1	Iwamoto	2009	60's	M	unknown	right scrotum	rectum	over 11 days	alive
2	Ugai	2011	60	F	unknown	right thigh	none	6 weeks	death (cancer)
3	Ishikawa	2012	76	M	T4b	penis	unknown	3 months	alive
4	Ohmiya	2012	67	M	unknown	rectum	unknown	unknown	alive
5	Shimada	2013	52	F	T4b	rectum	rectum	129 days	death
6	Ugai	2014	59	F	unknown	right thigh	none	unknown	alive
7	Aoki	2015	66	M	T2c	rectum	rectum	2 weeks	death
8	Aoki	2015	69	F	T2c	rectum	rectum	unknown	unknown
9	Takemoto	2015	67	M	T4b	rectum	none	91 days	alive
10	Ishida	2016	51	M	T3	left groin	small intestine	119 days	alive
11	Koyama	2017	66	M	T4a	rectum	rectum	12 days	alive
12	Koyama	2017	63	M	T4b	rectum	none	18 days	alive
13	Fukuhisa	2017	73	F	T4b	rectum	rectum	50 days	alive
14	Imai	2018	62	M	T4b	left groin	unknown	unknown	unknown
15	Ogawa	2018	64	M	unknown	scrotum	none	88 days	alive
16	Nakazawa	2018	72	M	unknown	rectum	rectum	50 days	alive
17	Imamura	2019	52	M	unknown	right groin	none	unknown	unknown
18	Nakagawa	2019	61	M	unknown	rectum	rectum	unknown	alive
19	Kadoriku	2020	70	M	T4a	rectum	rectum	58 days	alive

れるため、直腸穿孔をきたしたフルニエ壊疽の症例は重篤化しやすいかもしれない。進行が早く、死亡の転機を迎える可能性が高いと思われる。

フルニエ壊疽 1726 例のレビュー²²⁾によると、フルニエ壊疽の死亡率は、他の形態の壊死性筋膜炎の死亡率よりも低く、16%であった。それに対して、ペバシズマブに関連したフルニエ壊疽の死亡率は 15.7% と、ほぼ同等であった。

結 語

進行直腸癌に対してペバシズマブを投与中の患者では、合併症として直腸穿孔、それに起因するフルニエ壊疽を念頭に置く必要がある。

文 献

- 1) Fournier, J. A.: Gangrene foudroyante de la verge. *Sem. Med.* **3**: 345-348, 1883.
- 2) 野田昌宏・盛真一郎・出先亮介・他：フルニエ壊疽の重症度評価法と治療法に関する検討。日腹部救急医学会誌 **34**: 1107-1112, 2014.
- 3) 岩本美樹・古川清憲・横井公良・他：再発直腸癌に対する分子標的薬治療施行中にフルニエ症候群を発症した 1 例。日臨外会誌 **70**: 941, 2009.
- 4) El Zouhairi, M. et al.: Molecularly targeted therapy for metastatic colon cancer: proven treatments and promising new agents. *Gastrointest. Cancer Res.* **4**: 15-21, 2011.
- 5) Hapani, S. et al.: Risk of gastrointestinal perforation in patients with cancer treated with bevacizumab: a meta-analysis. *Lancet Oncol.* **10**: 559-568, 2009.
- 6) Burger, R. A. et al.: Risk factors for GI adverse events in a phase III randomized trial of bevacizumab in first-line therapy of advanced ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *J. Clin. Oncol.* **32**: 1210-1217, 2014.
- 7) 小川 祐・小泉真太郎・松本祐樹・他：直腸癌の化学療法中に発症した Fournier 壊疽の 1 例：西日本泌尿器科学会雑誌 **80**: 2018.
- 8) 鶴飼知嵩・法月正太郎・三河貴裕・他：大腸癌多発転移があり、外来化学療法でペバシズマブ投与中にインフルエンザ桿菌による壊死性筋膜炎を認めた 1 例。感染症学雑誌 **85**: 559, 2011.
- 9) 石川啓一・青柳賀子：膀胱・前立腺浸潤を伴う直腸癌に対して mFOLFOX6+ペバシズマブの術前化

学療法によって膀胱瘻と陰部フルニエ症候群を合併した 1 例。日本大腸肛門病学会雑誌 **65**: 653, 2012.

- 10) 大宮俊啓・吉田陽一郎・三宅 徹・他：直腸癌術後局所再発に対する化学療法中にフルニエ症候群を呈した 1 例。日本腹部救急医学会雑誌 **32**: 372, 2012.
- 11) 島田理子・中村 威・石井正嗣・他：Bevacizumab を含む化学療法中に壊死性筋膜炎を来した直腸癌術後局所再発の 1 例。癌と化学療法 **40**: 36-41, 2013.
- 12) 鶴飼知嵩：Bevacizumab と化学療法で治療を受けた直腸癌患者において *Haemophilus influenzae* b 型により引き起こされた壊死性筋膜炎 (Necrotizing fasciitis caused by *Haemophilus influenzae* type b in a patient with rectal cancer treated with combined bevacizumab and chemotherapy). *ACP 日本支部年次総会プログラム集* 2014 巻, 2014.
- 13) 青木裕一・伊藤 誉・田原真紀子・他：bevacizumab 併用化学療法中にフルニエ壊疽を発症した 2 例。日本癌治療学会誌 **50**: 2414, 2015.
- 14) 武本昌子・石川真平：化学療法中にフルニエ症候群を来した後、さらなる化学療法の後に原発切除しえた下部直腸癌の 1 例。日本大腸肛門病学会雑誌 **68**: 810, 2015.
- 15) 石田 隆・篠崎浩治・小澤広輝・他：Bevacizumab 併用化学療法中に小腸穿孔を原因としたフルニエ壊疽を発症した 1 例。癌と化学療法 **43**: 909-911, 2016.
- 16) 小山 誠・北沢将人・江原毅人・他：直腸癌に対する化学療法中に発症した会陰部壊疽性筋膜炎の 2 例。癌と化学療法 **44**: 169-171, 2017.
- 17) 福久はるひ・馬場研二・喜多芳昭・他：全身化学療法+ Bevacizumab 投与中に直腸穿孔によるフルニエ症候群を来した下部直腸癌の 1 例：日本消化器外科学会総会 72 回：PB19-2, 2017.
- 18) 今井健一郎・福田 晃・阿美克典・他：直腸癌術後局所再発に対して bevacizumab を含む化学療法施行中に壊死性筋膜炎を来した 1 例：日本腹部救急医学会雑誌 **38**: 357, 2018.
- 19) 中澤幸久・野垣 敬・野垣岳志：直腸癌局所再発に対し放射線治療と Bevacizumab を使用した後に臀部大腿部の壊死性筋膜炎をきたした 1 例：日本大腸肛門病学会雑誌 71 巻抄録号：A218, 2018.
- 20) 今村峻輔・青木 優・星野 舞・他：二次治療

- IRIS + Bevacizumab 療法中にフルニエ壊疽を発症した肛門管癌の1例：日本内科学会関東地方会 653 回 Page44: 2019.
- 21) 中川智絵・小林孝弘・大石泰史：ベバシズマブ併用化学療法中に発症したフルニエ壊疽の1例：日本皮膚科学会雑誌 129: 1910, 2019.
- 22) Eke, N.: Fournier's gangrene: a review of 1726 cases. Br. J. Surg. 87: 718-728, 2000.

FOURNIER'S GANGRENE OCCURRING DURING BEVACIZUMAB THERAPY FOR RECTAL CANCER: A CASE REPORT

FUMIYA KADORIKU, YUTARO SASAKI, KEI DAIZUMOTO, KEISUKE OZAKI,
YOSHITERU UENO, MEGUMI TSUDA, YOSHITO KUSUHARA, TOMOYA FUKAWA,
YASUYO YAMAMOTO, KUNIHISA YAMAGUCHI,
MASAYUKI TAKAHASHI AND HIROOMI KANAYAMA

Department of Urology, Institute of Biomedical Sciences,
Tokushima University Graduate School, Tokushima, Japan

Abstract :

A 70-year-old male patient was recommended to undergo surgical treatment for advanced rectal cancer (RbP type 2A T4a N2b M0c Stage IIIc). However, because the patient was hoping for preservation of the rectum, in July 2019 he started bevacizumab + SOX (S-1, oxaliplatin) therapy. Computerized tomography (CT) examination showed partial response at the end of the 8th course. In April 2020, fever with a temperature of around 39° C and chills were observed before the 9th course, therapy causing the patient to visit our hospital. On examination, type 2 diabetes (HbA1c 7.2%) was found as a co-morbidity. The scrotum and perineum were swollen and tender. Blood tests showed a marked increase (25.31 mg/dL) in C-reactive protein (CRP) and CT examination revealed emphysematous changes in the scrotum and perineum. The patient was diagnosed with Fournier's gangrene due to subcutaneous penetration of the rectal cancer. An emergency drainage was performed, and at the same time, a colostomy was performed, and a percutaneous vesical fistula was created. Finally, right orchiectomy was performed. The perineal wound was kept open and treated with antibiotics thereafter. Gangrene and inflammation were controlled to some extent. Twenty six days after the incision and drainage, robot-assisted laparoscopic total pelvic exenteration and intraluminal ileal conduit construction were performed. In patients receiving bevacizumab for advanced rectal cancer, it is necessary to consider Fournier's gangrene as a complication. (Nishinohon J. Urol. 83: 111-115, 2021)

key words: Fournier's gangrene, Rectal Cancer, Bevacizumab