岡山医誌 (1991) 103, 1171～1176

癌化学療法が奏効し Tumor Lysis Syndrome を呈した結腸癌再発症例の一例

岡山大学医学部第一外科学教室（主任：折田薫三教授）

井口　利仁，岩垣　博巳，浜中　荘平，ルイス・フエルナンド・モレイラ
難波　　浩，岡林　孝弘，日伝　晶夫，折田　薫三

（平成3年8月12日受稿）

Key words：Tumor Lysis Syndrome，結腸癌再発

緒　　言

急性白血病，悪性リンパ腫などの血液疾患で，効果的な化学療法が施行されたとき起きる希な合併症として Tumor Lysis Syndrome が知られている[1]．これは，腫瘍細胞の崩壊による代謝産物の血中への遊離のため，高尿酸血症，高カリウム血症などの血液生化学的異常をきたし，著しい場合は，腎の尿細管障害のため，急性腎不全となることもあり，尿酸腎症とも呼ばれている[2,3]．しかし，固形癌の場合の報告は胃癌[4]，肺癌[5]の例がそれぞれ一例報告されているのみで，極めて希である．今回我々は，シスプラチン（CDDP），アドリアマイシン（ADR），5-FU の三剤併用化学療法を施行した後，同症候群の範疇に含まれると思われる結腸癌術後再発症例を経験した．また本症例は経過中に DIC や急性腎不全も併発するなど，極めて特異的な経過を辿ったと考えられるので，若干の文献的考察を加えて報告する．

症　　例

症例：27歳，女性，主婦

主訴：腹部巨大腫瘤

既往歴：15歳時，虫垂炎にて虫垂切除術を施行された．

家族歴：特記すべきことなし

現病歴：平成1年11月，盲腸癌（図1）にて右半結腸切除（R2）が施行された．術後診断は $H_0P_0S_2N_2$：StageIV で，組織型は中分化腺癌であった。平成3年3月腹部エコーにて腹部腫瘤を指摘され，再発が疑われたため，平成3年4月，岡山大学第一外科に入院となった。

入院時現症：身長148.8cm，体重41.0kg，脈拍72/分整，血圧104/72mmHg，頸部，胸部に異常なし，腹部正中に前回手術時の瘢痕を認め，臍下約5cmの部位を中心に直径20cmの腹部腫瘤を触知した．

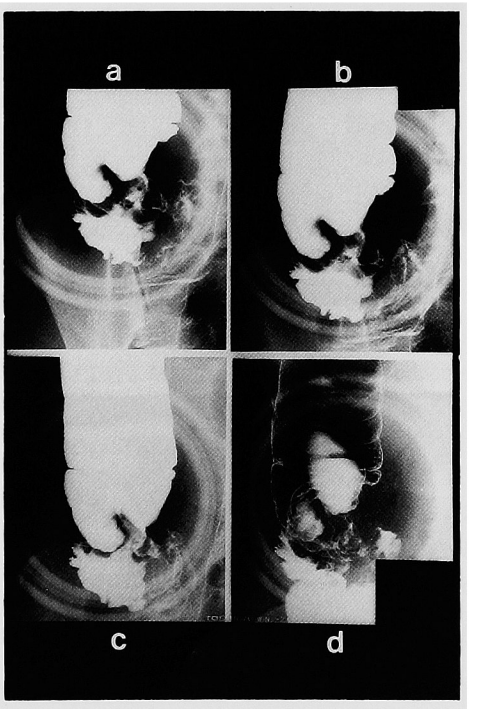

図1　注腸造影（初回）

入院時検査成績：Hb 8.5g/dl，Ht 26.1%と貧血を示し，便潜血反応（＋＋）と陽性，CEAは50.52ng/mlと高値であるほかは，肝機能，腎機能，糖負荷試験に異常を認めなかった．胸部単純撮影（図2），胸部CT（図3）にて肺に多発性転移を認めた．腹部・骨盤CT（図4）では，腹腔内を占拠する21cm×18cmの巨大腫瘤を認め（図4b），両側に腎盂の拡大が認められ（図4a），腫瘤による尿管の閉塞と，また，直腸・子宮への浸潤が疑われた（図4b）．大動脈造影（図5）では，動脈相において，子宮動脈・外側仙骨動脈に屈曲蛇行を認め（図5a,b），毛細血管相では各々に新生血管像を認めた（図5c,d）．下腸管膜動脈造影（図6）では，上直腸動脈領域に網状血管影を認め，腫瘍の直腸への浸潤が疑われた．注腸造影では腹臥位にて下部直腸右壁に降起性病変を認め，またS状結腸は腫瘤により右方に圧排され（図7a），また側臥位にて上部直腸に狭窄を認めた（図7b）．大腸内視鏡にて下部直腸の隆起性病変（図8a,b）を生検した結果は，前回の手術と同じく中分化腺癌であった．図8c,dは上部直腸の狭窄部位であり，腫瘍の壁外浸潤が疑われた．

以上より，結腸癌術後再発，子宮・直腸浸潤，多発性肺転移と診断し，根治手術不能と判断した．

臨床経過：腫瘍の主たる栄養血管は内腸骨動脈系であると診断し，大腿動脈分枝である外側回旋動脈より両側の内腸骨動脈にcanulationを施行し，Infuser portに連結した（図9a）．図9bは，鼠径部皮下に設置したリザーバーを示

図4　腹部・骨盤 CT-SCAN

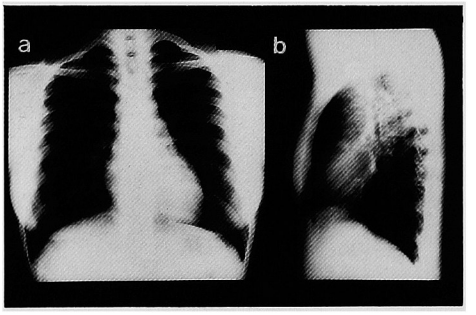

図2　胸部単純撮影

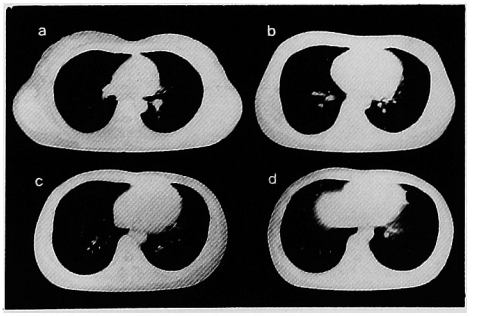

図3　胸部 CT-SCAN

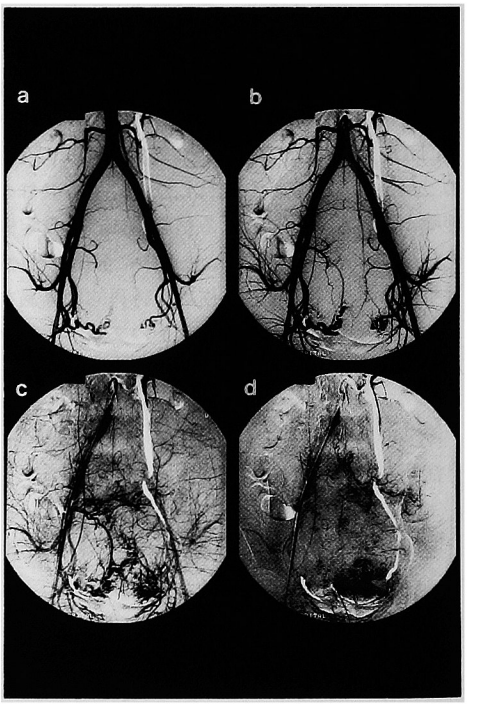

図5　大動脈造影

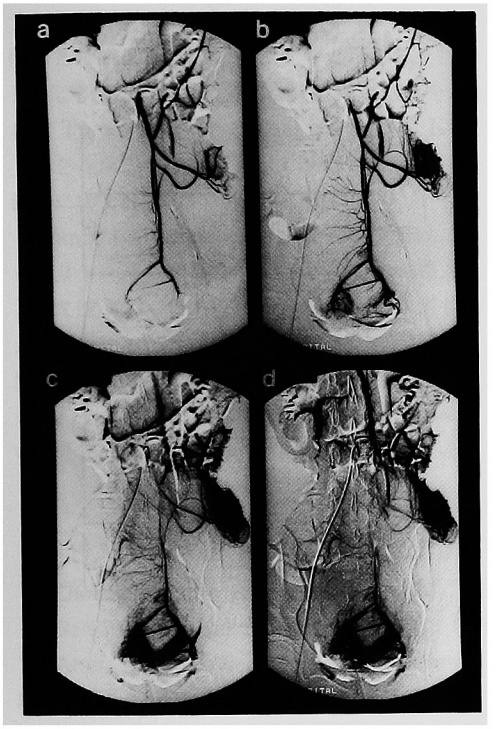

図6　下腸間膜動脈造影

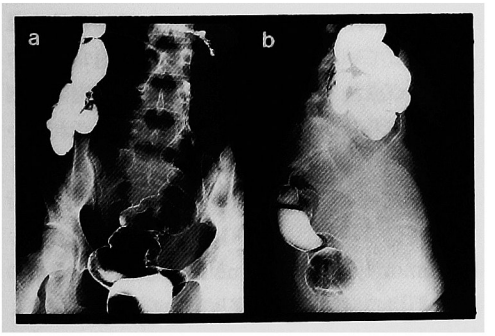

図7　注腸造影

すCT写真である．抗癌剤は，Infuser portのリザーバーより動注した．5-FU 500mgを5日間，その後250mgとし10日間，Total 5000mg投与した．化学療法施行開始後15日目，シスプラチン（CDDP）200mg，アドリアマイシン（ADR）40mgを温熱とともに投与した．その後，白血球，血小板は図10に示すごとく低下したため，新鮮血，血小板の投与を施行し，G-CSF 100μg/day，14日間皮下注した。その結果，白血球は200/μl，血小板は5000/μlを最低値とし，徐々に正常値に

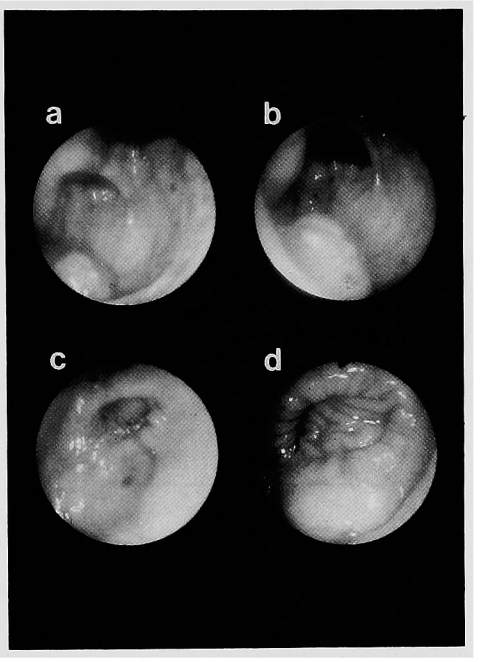

図8　大腸内視鏡写真

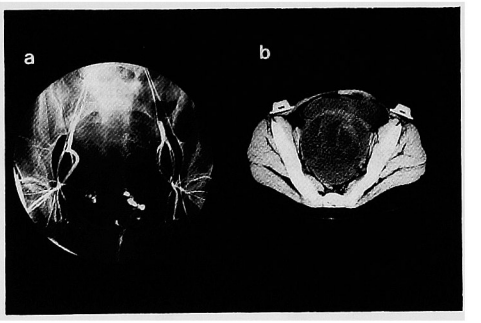

図9　内腸骨動脈カニュレーション

復した．また化学療法終了後，Uric acid，K^+，Ca^{2+}，LDHも増加し，Tumor lysis syndrome類似の状態を来した．化学療法終了後一週目には，Creatinineは3mg/dl，BUNは80mg/dlを越え，FDPは60μg/mlを越え，急性腎不全，DICの状態となったので，フサン，ノイアートの投与を開始した．フサン，ノイアートの投与10日後，BUN，Creatinine，FDP，Platelet，Uric acid，LDHはすべて正常値に復し，腎不全，DICの状態から脱却した（図10）．

図11は，化学療法後の腹部腫瘤の容積と腫瘍マーカーの経過を示したものである．腫瘍容積

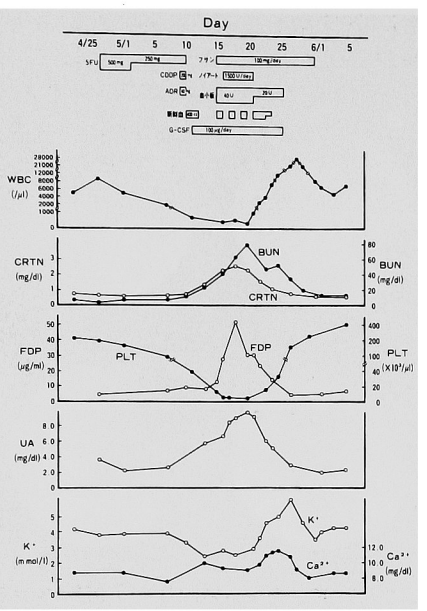

図10　臨床経過

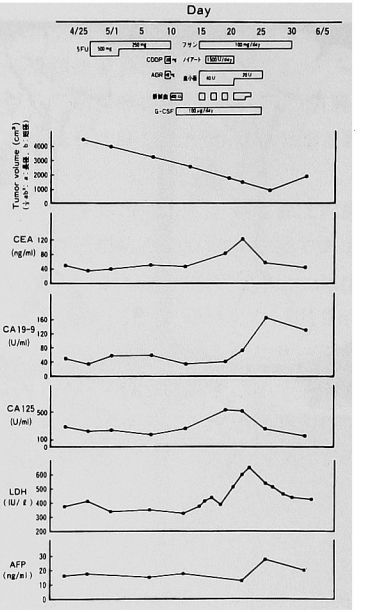

図11　腫瘍マーカーの推移

は腹部腫瘤を計測し，長径×短径²×0.5で算出した．腫瘍容積は化学療法終了後約一カ月間減少傾向にあったが，その後は増大する傾向をみせた．CEA，CA19-9，CA125，LDH は化学療法終了後約二週目を peak とし，減少傾向を示した．化学療法終了約一カ月後，腫瘍に増大傾向がみられたため，開腹手術を施行した．その結果，腹部巨大腫瘤は結腸癌の両側卵巣転移と診断され，摘出術を施行した．

考　　察

本症例は化学療法により著明な腫瘍縮小効果が得られ，高尿酸血症，高 K^+血症，高 Ca^{2+}血症などの代謝異常を示した結腸癌再発症例である．化学療法終了後二週目に，CEA，CA19-9 の peak がみられ，またこの時期に一致して腫瘍容積は最小となっている．CEA，CA19-9 は大腸癌組織の管腔側細胞膜，細胞質内，細胞間膜，基底膜などにびまん性に存在し，癌細胞の崩壊により血中に流出すると報告されている[6]．また各種 Tumor marker の peak に一致して，LDH，K^+，Ca^{2+}の peak があることから，この時期に Tumor lysis がおこったものと推測される．

Tumor lysis syndrome 併発例の基礎疾患は非造血器疾患では胃癌[4]，肺小細胞癌[5]などで報告はあるものの極めて希で，Burkitt リンパ腫[1,2]，急性リンパ性白血病[3]などのリンパ球増殖性疾患に集中している．また，本症候群は通常は強力な抗腫瘍療法を施行した際や，腫瘍細胞の薬剤感受性が著しかった場合に発症するとされているが[7]，本症例も CDDP 200mg，ADR 40mg，5-FU 5000mgという強力な3剤併用化学療法施行後発症している．

Tumor lysis syndrome に際しては，大量の腫瘍細胞の崩壊により高尿酸血症を来し，著しい場合は腎の尿細管障害のため急性腎不全となることもあり，尿酸腎症（hyperuricemic nephropathy）と呼ばれている[2,3]．本症例も，急性腎不全を併発しているが，これは化学療法施行終了後一週目であり，また尿酸値の peak が BUN，Creatinine とほぼ一致し，各種 Tumor marker のpeak とずれることから，本症例の急性腎不全は Tumor lysis syndrome による尿酸腎症というよりは，CDDP の副作用と考えられる．また，大量の細胞崩壊が契機となって DIC を発症した Tumor lysis syndrome の一例も報告されているが[8]，本症例に合併した DIC は強

力な化学療法による骨髄抑制，それに伴う出血傾向と診断した方が妥当とも考えられる．しかし，化学療法施行後，著明な腫瘍縮小効果をみ，各種 Tumor marker の peak に一致し，K^+の上昇をみたことより Tumor lysis syndrome の範疇に含まれるものと診断した．

Tumor lysis syndrome 併発例の予後は，アロプリノールの投与や，血液透析療法の導入によって改善しつつあり，救命し得ている例も増えてきている[9,10]．しかしながら，本症候群の併発は基礎疾患の治療続行を困難にする．したがって，その発症を事前に予測し，常に念頭において予防処置を強力に行う必要があるが，この場合 LDH を始めとする Tumor marker の上昇傾向をみることは発症の予知となる．また生じる代謝障害の程度は既存の腎障害の程度に関連することから，BUN, Creatinine, 尿酸値高値の場合は，本症候群の発症の可能性が高いことを念頭において治療計画を立てるべきと考える[2,10]．

結　　語

CDDP, ADR, 5-FU による3剤併用化学療法施行後，Tumor lysis syndrome を呈した結腸癌再発症例の一例を報告した．

文　　献

1) Choen LF, Balow JE, and Margrath LT：Acute tumor lysis syndrome. A review of 37 patients with Barkitt's lymphoma. Am J Med (1980) **68**, 486—491.

2) Arseneau JC, Bagley CM, and Anderson GP：Hyperkalemia, a sequel to chemotherapy of Burkitt's Lymphoma. Lancet (1973) **1**, 10—14.

3) Zutman J, Brown DM, and Nesbit ME：Hyperphosphatemia, hyperphosphosphaturia and hypocalcemia in acute lymphoblastic leukemia. N Engl J Med (1973) **289**, 1335—1340.

4) 那須　宏，井上義朗，中村純一，飯塚政弘，荒川弘道，正宗　研：癌化学療法が奏効し高K血症を示した胃癌の1例．日癌治 (1987) **22**, 2347—2351.

5) Nicholas J, Vogelzang MO, et al：Tumor lysis syndrome after induction chomotherapy of small-cell bronchogenic carcinoma. JFMA (1983) **249**, 513—514.

6) 山田　洋：大腸癌組織における CEA 局在の免疫組織化学的観察．名古屋医学 (1984) **104**, 206—216.

7) Artur AT：Tumor lysis syndrome in a patient with American Barkitts lymphoma. J Med Soc NJ (1985) **82**, 471—479.

8) 福田光之，小松正歳，佐藤幸美，小野忠吉：反省させられた症例—多発性骨髄腫としてプレドニゾロン，メルフアランを投与したところ，Acute Tumor lysis Syndrome, DIC, 間質性肺炎を発生して死亡した腫瘤形成性急性単球性白血症（M5a）例．中通病院医報 (1989) **30**, 141—147.

9) Carol HRN：Tumor lysis syndrome：A serious complication of chemotherapy. NITA (1987) **10**, 112—114.

10) Paula S, Clark WD：Metabolic emergencies in clinical oncology. Semin Oncol (1989) **16**, 504—515.

Tumor lysis syndrome after the effective chemotherapy in a patient with recurrence of colon cancer

Kazuhito INOGUCHI, Hiromi IWAGAKI, Sohei HAMANAKA, Luis Fernando Moreira, Hiroshi NANBA, Takahiro OKABAYASHI, Akio HIZUTA and Kunzo ORITA

First Department of Surgery,
Okayama University Medical School,
Okayama 700, Japan
(Director : Prof. K. Orita)

A case of recurrence of colon cancer with marked tumor reduction after effective chemotherapy is reported. The patient was a 27-years-old female who was admitted to the 1st department of surgery because of a giant abdominal tumor. She had undergone surgery for cecal cancer 16 months before admission. Abdominal and pelvic CT-SCAN revealed a giant tumor (21×18cm) invading the rectum and uterus. Surgical cannulation was performed into bilateral internal iliac arteries, and anti-cancer drugs (5-FU : 5000mg, ADR : 40mg, CDDP : 200 mg) were administered intraarterially. The occurrence of hyperkalemia and striking rises in LDH, CEA, CA19-9 after the chemotherapy strongly suggested the tumor lysis syndrome, which to our knowledge, has not been reported as a complication of the treatment of colon carcinoma.