

●症 例

自然崩壊型腫瘍崩壊症候群を合併した肺扁平上皮癌の1例

板倉 康司^a 平野 泰三^a 宮内 栄作^a
井上 彰^{a, b} 杉浦 久敏^a 一ノ瀬正和^a

要旨：症例は67歳，男性。造影CTで肺舌区に結節影および左最長筋内に腫瘤影を認め，CTガイド下生検にて肺扁平上皮癌（cT1aN3M1b：IV期）と診断。化学療法前に動悸と呼吸苦を認め入院。自然崩壊型腫瘍崩壊症候群（spontaneous tumor lysis syndrome：spontaneous TLS）と診断し加療を行った。しかし，急激に全身状態が悪化し多臓器不全にて翌日死亡した。Spontaneous TLSは肺癌のまれな合併症であるが致命率が高く，救命には早期診断が重要である。

キーワード：肺癌，腫瘍崩壊症候群，自然崩壊型 TLS，播種性血管内凝固症候群
Lung cancer, Tumor lysis syndrome (TLS), Spontaneous TLS,
Disseminated intravascular coagulation (DIC)

緒 言

腫瘍崩壊症候群（tumor lysis syndrome：TLS）は，急激な癌細胞の崩壊に伴い細胞内成分が血中へ放出されることに伴う多臓器不全をいう。主に殺細胞性治療後に発症するが，まれに治療とは無関係に自然発症することが報告されている（自然崩壊型 TLS：spontaneous TLS）¹⁾。特に固形癌に合併する spontaneous TLS は報告例が少なく，その臨床的な特徴は知られていない。今回，我々は肺扁平上皮癌治療前に発症し急激な経過をたどった spontaneous TLS の1例を経験した。本症例は，その臨床経過の特徴を理解するのに重要であると考え報告する。

症 例

患者：67歳，男性。

主訴：動悸，呼吸苦。

現病歴：X-12日に左背部の腰痛を主訴に来院。造影CTで肺舌区に結節影および左最長筋内に腫瘤影を認めた。左最長筋内腫瘍に対してCTガイド下生検を行い，

肺扁平上皮癌（cT1aN3M1b：IV期，epidermal growth factor receptor 遺伝子変異陰性，anaplastic lymphoma kinase 融合遺伝子陰性）と診断された。その後，X日に動悸・呼吸苦を認め入院となった。

既往歴・家族歴：特記事項なし。

生活歴：喫煙 20本/日×44年，飲酒 日本酒2合/日。

入院時現症：Performance status 4，Japan Coma Scale 0，体温36.1℃，血圧160/120 mmHg，脈拍120/min（心房細動），経皮的動脈血酸素飽和度（SpO₂）92%（酸素：マスク3L/min）。

胸部聴診所見：心雑音なく，肺野にラ音は認めなかった。

入院時血液検査（表1）：高尿酸血症，腎機能の低下を認めた。

画像所見：入院時胸部X線写真で左中肺野に結節影を認めた（図1A）。入院時造影CTでは肺舌区に長径27 mmの結節影，左最長筋内に長径6 cmの腫瘤影を認め，以前の造影CTと比較して各々125%，56%の長径増大を認めた（図1B, C）。PET-CTでは肺舌区，両側鎖骨上窩・縦隔・肺門リンパ節，胸椎，左最長筋に集積を認めた。

病理所見（図1D, E, F）：線維化を伴った横紋筋組織内に核の大小不同，核形不整を伴う多核形細胞が増殖し，角化傾向を示す像や細胞間橋を認めた。免疫染色では，p40，p63が陽性，TTF-1は陰性であった。

入院後経過（図2）：大量補液による循環管理およびネーザルハイフローによる呼吸管理を行った。厚生労働省 disseminated intravascular coagulation (DIC) 診断基

連絡先：平野 泰三

〒980-8574 宮城県仙台市青葉区星陵町1-1

^a東北大学大学院医学系研究科内科病態学講座呼吸器内科学分野

^b同 緩和医療学分野

(E-mail: taizou2001@gmail.com)

(Received 30 Aug 2016/Accepted 22 Feb 2017)

表 1 入院時血液検査

末梢血		生化学	
WBC	13,200/ μ l	T-Bil	3.5 mg/dl
Neut	83.7%	AST	48 IU/L
Hb	16.4 g/dl	ALT	28 IU/L
Plt	9.3×10^4 / μ l	ALP	306 IU/L
凝固		LDH	503 IU/L
PT-INR	1.57	γ -GTP	118 IU/L
APTT	27.6 s	BUN	31 mg/dl
Fibrinogen	61 mg/dl	Cr	1.25 mg/dl
FDP	96.4 μ g/ml	UA	8.7 mg/dl
D-dimer	29.2 μ g/ml	Na	138 mEq/L
		K	4.8 mEq/L
		Cl	98 mEq/L
		Ca	9.3 mg/dl
		CRP	3.9 mg/dl
		腫瘍マーカー	
		CEA	13.4 ng/ml
		SCC	1.0 ng/ml
		CYFRA 21-1	40.6 ng/ml
		NSE	17.4 ng/ml
		ProGRP	46.1 pg/ml

Neut : neutrophil, FDP : fibrinogen degradation products, UA : uric acid, CRP : C-reactive protein, CEA : carcinoembryonic antigen, SCC : squamous cell carcinoma-related antigen, CYFRA21-1 : cytokeratin 19 fragment, NSE : neuron specific enolase, ProGRP : pro-gastrin-releasing peptide.

準スコアが9点であり、ヘパリン (heparin) による抗凝固療法を開始した (表 1)。X+1 日の血液検査にて高カリウム血症, 高リン血症, 高尿酸血症, 腎機能の悪化を認め, 化学療法前であったことから spontaneous TLS と診断 (図 2)。その後急激に多臓器不全を合併し入院から 34 時間後に死亡した。

考 察

TLS は腫瘍救急疾患の一つであり, 急激な癌細胞の崩壊に伴い, 核酸やカリウム, リンなどの電解質が血中に放出され, 急性腎障害や電解質異常, 高サイトカイン血症などにより多臓器不全に至る疾患である¹⁾。TLS の診断基準は米国臨床腫瘍学会より laboratory TLS および clinical TLS に分けられ報告された。前者は血液検査所見を中心に尿酸, リン, カリウム, カルシウムのうち 2 項目以上で異常値または基準値と比べ 25% 以上の変動があるとき, 後者は臨床症候を中心に腎機能障害, 不整脈, 痙攣の 1 項目以上の臨床所見を認めるときと定義された²⁾³⁾。TLS は主に化学療法や放射線治療などの殺細胞性治療に続発し, 治療は大量補液, 利尿, 電解質補正, 透析治療を含めた急性腎不全の管理およびラスブリカーゼ (rasburicase) などによる高尿酸血症の是正が挙げられる^{1)~3)}。

一方, 治療と無関係に自然発症する TLS は spontane-

ous TLS とされる。主に白血病や悪性リンパ腫などの血液癌に合併するが, まれに肺癌, 胃癌, 大腸癌などの固形癌にも合併する¹⁾⁴⁾。Spontaneous TLS の臨床的特徴は, 腫瘍崩壊で放出されたリンが癌細胞の産生に使用されるため, 治療に続発する TLS に比べ高リン血症および低カルシウム血症の頻度が少ないこととされる⁵⁾。固形癌に合併する spontaneous TLS の危険因子は, ①壊死を伴う大きい腫瘍塊, ②腫瘍増殖が速い, ③肝転移を有する, ④末梢血白血球数上昇 (>50,000/ μ l), ⑤血清 LDH 上昇 (>1,000 IU/L), ⑥高尿酸血症, ⑦腎障害, ⑧非ステロイド系消炎鎮痛剤, 造影剤, 抗菌薬などの腎機能を悪化させる薬剤の使用, ⑨アスピリン (aspirin), サイアザイド系利尿薬などの尿酸の排出を抑制する薬剤の使用などが報告されている⁶⁾。肺癌に伴う spontaneous TLS は本例を含め 7 例が報告されており, その特徴を表 2 に示す^{7)~12)}。病期は全例 IV 期であり, 危険因子である肝転移は 5 例で認めた。一般的に, 肺小細胞癌は腫瘍増殖速度が速いとされるが, 小細胞癌が 3 例, 非小細胞癌が 4 例 (扁平上皮癌 2 例, 腺癌 2 例) であり組織型に偏りを認めなかった。TLS 発症時の検査平均値は尿酸 16.5 mg/dl, クレアチニン 3.3 mg/dl, カリウム 5.9 mEq/L, リン 6.5 mg/dl, カルシウム 8.3 mg/dl であった。Spontaneous TLS は, 高リン血症の頻度が少ないことが特徴とされるが, 肺癌に伴うものでは高リン血症を 50% で認め, 死亡

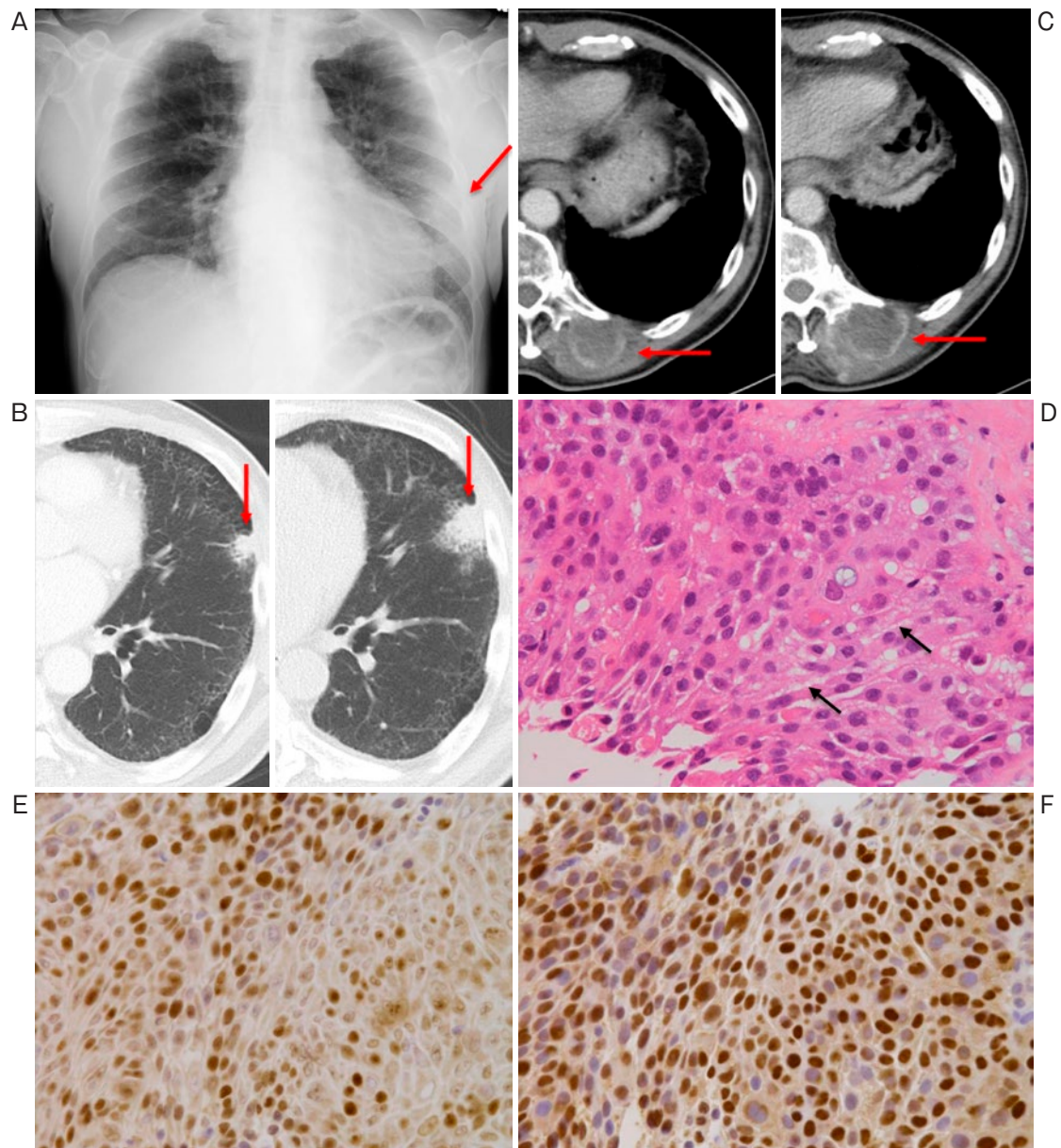
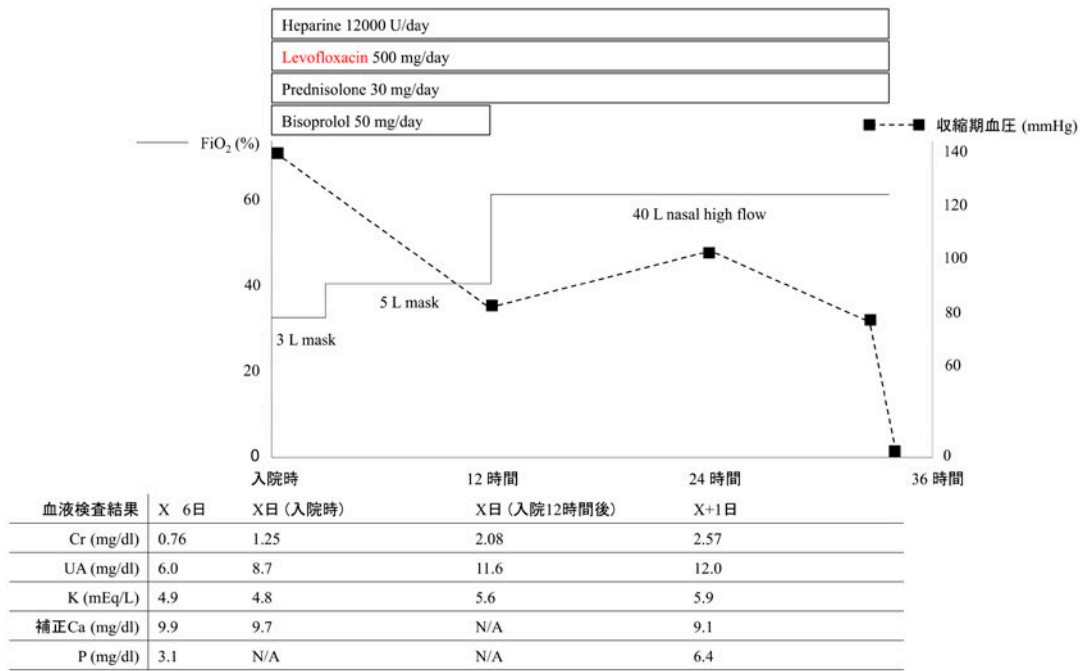


図1 (A) 入院時胸部X線写真. (B, C) 胸部造影CT. 左: 診断時, 右: 入院時. (D) 組織像 (hematoxylin-eosin 染色, 400 倍). 細胞間橋を認める (矢印). (E) 組織像 (p40 免疫染色, 400 倍). (F) 組織像 (p63 免疫染色, 400 倍).

例で高い傾向にあった ($p=0.06$). これは、放出されたリンを細胞増殖に再利用できないほど、急激な腫瘍崩壊が生じていることが影響していると考えられた。転帰に関しては3例で改善を認めたが、4例は診断後4 (2~4) 日以内に死亡した。救命できた症例では発症当日に診断・加療を行ったのに対し、死亡症例は症状の出現または受診から診断に至るまで平均7 (2~14) 日経っており、救命には早期診断・加療が非常に重要であることが示唆された。

本症例は、化学療法前に急性腎障害、高尿酸血症、高

カリウム血症、高リン血症、頻脈性心房細動を呈し laboratory TLS および clinical TLS の診断基準を満たし、spontaneous TLS と診断した。危険因子として、左最長筋内の壊死を伴う巨大な転移巣、腫瘍増殖の速さが挙げられた。固形癌に TLS と DIC が合併した症例報告は少数存在し、予後不良とされる¹³⁾。本症例でも DIC の合併が予後に大きく影響したと考えられた。本症例の反省点は、入院時の急性腎障害、高尿酸血症、頻脈性心房細動などの異常を脱水に伴うものと考え TLS の診断が遅れたことである。後方視的に考えると多くの異常値が



FiO₂, fraction of inspiratory oxygen; Cr, creatinine; UA, uric acid; K, potassium; Ca, calcium; P, phosphate; N/A, not applicable

図2 入院後の臨床経過

表2 肺癌に合併した自然崩壊型腫瘍崩壊症候群の特徴

症例	年齢/性	組織型	病期	転移巣	UA (mg/dl)	Cr (mg/dl)	K (mEq/L)	P (mg/dl)	Ca (mg/dl)	予後	受診から診断までの期間
1 ⁷⁾	72/M	腺癌	IV	肝臓	19.8	1.93	7	11.2	8	死亡	4日
2 ⁸⁾	74/M	扁平上皮癌	IV	N/A	15.4	4.7	5.2	4.7	N/A	改善	1日
3 ⁹⁾	75/F	小細胞癌	IV	肝臓	24.5	7.81	5.7	11.1	6.6	死亡	14日
4 ¹⁰⁾	73/F	小細胞癌	IV	肝臓	14	0.97	4.7	5.1	N/A	死亡	10日
5 ¹¹⁾	65/M	小細胞癌	IV	肝臓	16.5	3.92	7.4	4.3	8.2	改善	1日
6 ¹²⁾	61/M	腺癌	IV	肝臓	13.6	1	5.5	3	9.4	改善	1日
自験例	67/M	扁平上皮癌	IV	筋, 骨	12	2.57	5.9	6.4	9.1	死亡	2日

M : male, F : female, N/A : not applicable, UA : uric acid, Cr : creatinine, K : potassium, Ca : calcium, P : phosphate.

TLSに合致しているが、肺非小細胞癌に伴う spontaneous TLS はまれであり、積極的に考慮することができなかった。治療に関しては、ラスプリカーゼが血液癌に合併した TLS に対する治療として使用が推奨されているが、固形癌に合併した TLS の治療におけるエビデンスは乏しい⁴⁾。しかし、固形癌で合併した TLS にも効果があったとの報告があり、今後症例の蓄積が必要である¹⁴⁾¹⁵⁾。

TLS は主に血液癌の殺細胞性治療後に発症し、まれに肺非小細胞癌を含む固形癌で自然発症することは十分に知られていない。TLS は腫瘍救急疾患の一つで救命には早期診断・加療が必要であり、肺癌診療に当たる臨床医は、その臨床症状を熟知する必要がある。

謝辞：本症例の病理組織診断に際し、ご指導いただきました東北大学病院病理部 渡辺みか先生に深謝いたします。

著者の COI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関して特に申告なし。

参考文献

- 1) Jones GL, et al. Guidelines for the management of tumor lysis syndrome in adults and children with hematological malignancies on behalf of the British Committee for Standards in Hematology. Br J Haematol 2015; 169: 661-71.
- 2) Cairo MS, et al. Tumour lysis syndrome: new thera-

- peutic strategies and classification. *Br J Haematol* 2004; 127: 3-11.
- 3) Coiffier B, et al. Guidelines for the management of pediatric and adult tumor lysis syndrome: an evidence-based review. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2767-78.
 - 4) Mirrakhimov AE, et al. Tumor lysis syndrome in solid tumors: an up to date review of the literature. *Rare Tumors* 2014; 6: 68-76.
 - 5) Weeks AC, et al. Spontaneous tumor lysis syndrome: a case report and critical evaluation of current diagnostic criteria and optimal treatment regimens. *J Investig Med High Impact Case Rep* 2015; 3: 2324709615603199.
 - 6) Kekre N, et al. Spontaneous tumor lysis syndrome. *CMAJ* 2012; 184: 913-6.
 - 7) Feld J, et al. Acute spontaneous tumor lysis syndrome in adenocarcinoma of the lung: a case report. *Am J Clin Oncol* 2000; 23: 491-3.
 - 8) Shenoy C, et al. Acute spontaneous tumor lysis syndrome in a patient with squamous cell carcinoma of the lung. *Q J Med* 2009; 102: 71-3.
 - 9) Jallad B, et al. Tumor lysis syndrome in small cell lung cancer: a case report and review of the literature. *Onkologie* 2011; 34: 129-31.
 - 10) Padhi P, et al. Spontaneous tumor lysis syndrome in a patient with metastatic small cell carcinoma of the lung. *J Cancer Sci Ther* 2012; 4: 164-6.
 - 11) Weerasinghe C, et al. Spontaneous tumor lysis syndrome in small-cell lung cancer: a rare complication. *World J Oncol* 2015; 6: 464-71.
 - 12) Honda K, et al. Tumor lysis syndrome and acquired ichthyosis occurring after chemotherapy for lung adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 2011; 29: 859-60.
 - 13) 石塚真示, 他. Stage IV乳癌に対する化学療法中にDICを来した1例. *癌と化療* 2007; 34: 1845-8.
 - 14) 鈴木洋平, 他. 化学療法後に腫瘍崩壊症候群を発症しラスブリカーゼ投与により改善した肺大細胞神経内分泌癌の1例. *日呼吸誌* 2013; 2: 746-9.
 - 15) Chao CT, et al. Rasburicase for huge hepatocellular carcinoma with tumor lysis syndrome: case report. *Med Princ Pract* 2012; 21: 498-500.

Abstract

A case of spontaneous tumor lysis syndrome complicated with squamous cell carcinoma of the lung

Koji Itakura^a, Taizou Hirano^a, Eisaku Miyauchi^a,
Akira Inoue^{a,b}, Hisatoshi Sugiura^a and Masakazu Ichinose^a

^aDepartment of Respiratory Medicine, Tohoku University Graduate School of Medicine

^bDepartment of Palliative Medicine, Tohoku University School of Medicine

A 67-year-old Japanese man visited our hospital complaining of back pain and was diagnosed with squamous cell lung carcinoma (cT1aN3M1b: IV) by CT-guided needle biopsy from a metastatic lesion in the longissimus muscle. Before chemotherapy, he presented shortness of breath and palpitation and was admitted to our hospital. Laboratory data showed acute renal failure, hyperuricemia, hyperkalemia, hyperphosphatemia, hypocalcemia, and disseminated intravascular coagulation (DIC). Electrocardiogram showed atrial fibrillation. These data matched the criteria for clinical and laboratory tumor lysis syndrome (TLS), and he was diagnosed as having spontaneous TLS and DIC complicated with squamous cell lung carcinoma. The patient died as a result of multiple organ failure 34 hours after admission. Our case and summary suggest that lung cancers can rarely be complicated with spontaneous TLS irrespective of their histology, and hyperphosphatemia and time to a diagnosis of TLS are risk factors for a poor prognosis of TLS. Therefore spontaneous TLS should be considered aggressively when hyperuricemia and abnormal electrolytic imbalance are found in lung cancer patients, even before treatment with chemotherapy and radiation therapy.