

## 治療前に Acute Tumor Lysis Syndrome をおこした 縦隔悪性リンパ腫の 1 剖検例

大 滝 正 通, 李 茂 基, 長 島 道 夫  
 田 熊 淑 男, 篠 田 晋, 富 岡 洋  
 伊 藤 明 一, 布 川 喬, 桜 田 弘 之  
 鈴 木 彦 之

### はじめに

白血病や悪性リンパ腫など、一般に抗腫瘍剤に感受性の高い腫瘍において抗腫瘍剤を使用すると、急速に腫瘍細胞が崩壊して、高尿酸血症、高カリウム血症、高リン血症、低カルシウム血症など腎不全状態がおこることがあり<sup>1)</sup>, Cohen ら<sup>2)</sup> は Acute Tumor Lysis Syndrome と名付けている。われわれは入院直後の抗腫瘍剤を使用する前にこの症状をおこしたが、腹膜灌流により腎不全から回復せしめ得たまれた症例を経験したので、若干の文献的考察を加えて報告する。

### 症 例

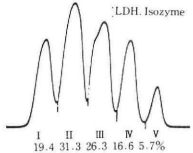
**患者:** A.N. 56 才, 女, 主婦

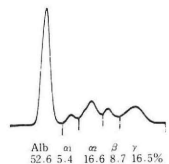
**主訴:** 嚔下困難

**現病歴:** 昭和 54 年 10 月中旬より嚔下困難および呼吸困難があり、近くの医院を受診し、胸部 X 線写真に異常陰影があるのを指摘されて、昭和 54 年 10 月 23 日に当科へ紹介され、入院した。

**入院時現症:** 起坐呼吸という程ではないが、呼吸困難が少しみられ、咳・喀痰排出困難もみられた。身体的には皮膚発疹なし、チアノーゼなし、頸静脈怒張なし。結膜に貧血なし、黄疸なし。表在リンパ節は触知しない。両肺野に乾性および湿性ラ音を聴取した。腹部は平坦であるが、肝を 2 横指触知した。脾は触れない。血圧 160-100 mmHg, 脈拍 108/分, 整。

表 1. 入院時検査所見

ESR	1°	46 mm	
	2°	76 mm	
RBC		443 × 10 <sup>4</sup> /cmm	Urine Protein (-) Sugar (-) Urob (N) Sed n.p. BUN 16 mg/dl Creatinine 1.06 mg/dl T-Cholesterol 166 mg/dl Triglyceride 123 mg/dl Ca 9.2 mg/dl P 3.9 mg/dl Uric Acid 8.1 mg/dl Total Protein 7.4 g/dl IgG 889 mg/dl IgA 204 mg/dl IgM 52 mg/dl Tbc-R 4 × 3 mm
Hb		12.2 g/dl	
Ht		36.7%	
WBC		11,100/cmm	
My. blast		1%	
Promy		1%	
Myelo		3%	
Meta		2%	
Band		25%	
Seg		21%	
Eos		1%	
Baso		1%	
Mono		8%	
Lym		36%	
Atyp Lym		1%	
Ery. blast		5/100 WBC	
Plt		13 × 10 <sup>4</sup> /cmm	
T-Bil		0.82 mg/dl	
ZTT		4.4	
GOT		53	
GPT		29	
Al-ph		8.3	
γ-GTP		55	
LDH		2,176	



**入院時一般検査:** 表 1 のごとく血沈が亢進。貧血はないが、白血球が軽度増加し、幼若顆粒球と赤芽球が出現しており、何かによる骨髄の刺激された状態をうかがわせる。

生化学的検査では LDH の著明な上昇を認め

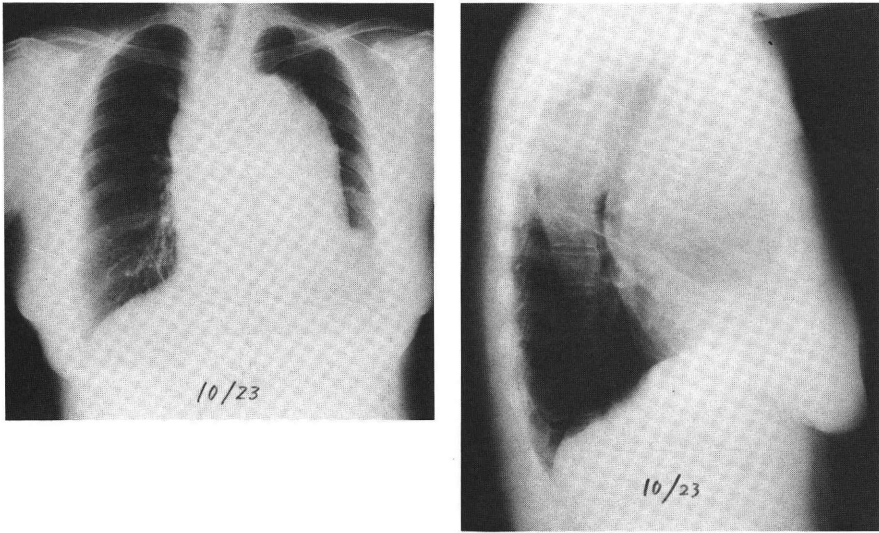


図1. 胸部X線写真(立位)上前縦隔に気管を圧迫して腫瘍陰影がみられる。

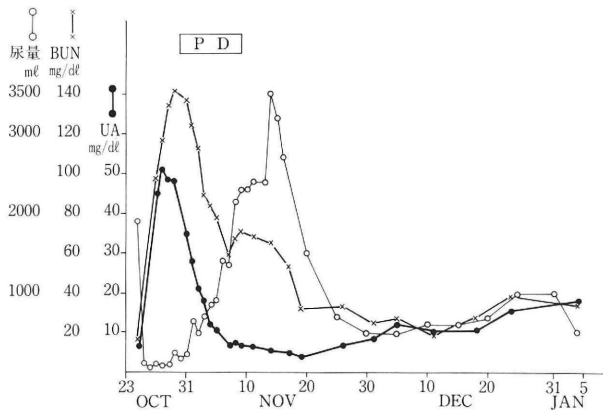


図2. 経過表

10月25日から無尿となり、10月26日にBUN、尿酸(UA)が上昇した。腹膜灌流(PD)により腎不全から脱した。

腎機能は正常と推察されるが、尿酸がやや高値を示している。LDHアイソザイムでは、II, III分画がとくに増加しており、腫瘍性のものをうかがわせる。ECGは洞性頻脈。胸部X線写真(図1)では、上前縦隔に心臓と連続するような著明な中央陰影の拡大がみられた。以後この陰影を中心に検索することになった。

**入院後経過:** 入院翌日、朝、洗面中に脳貧血様になり、便所で倒れ、尿失禁をした。意識混濁が少しあり、チアノーゼ、嘔気嘔吐があった。四肢の麻

痺や項部強直、痙攣などはなかった。血圧130-70 mmHg、脈拍106/分、呼吸26/分でとくにショック状態ではないが、 $PaO_2$  37.0 mmHgと著明に低下しており、換気不全、低酸素のためのショック状態と思われた。腰椎穿刺による脳脊髄液の検査では圧290→220 mmH<sub>2</sub>Oとやや上昇。水様透明。蛋白99 mg/dl、糖88 mg/dl、細胞4/3などと正常であった。後に頭部CT写真をとったが、とくに異常は発見できなかった。

入院3日目の10月25日には図2の経過表の

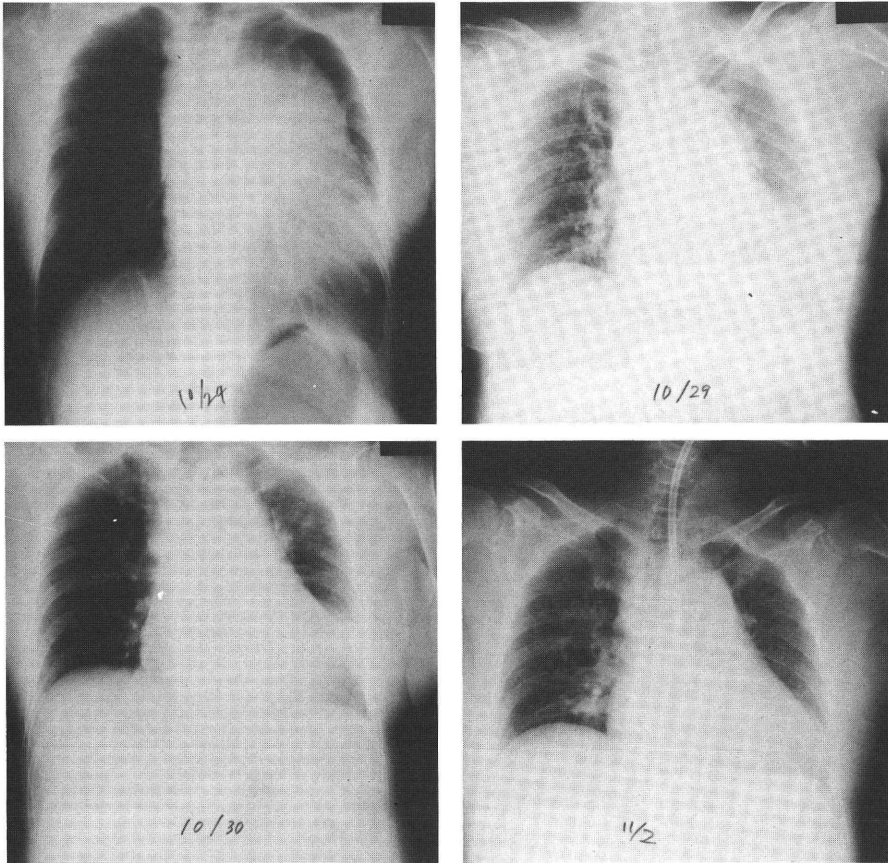


図3. 胸部X線写真(臥位)の経時的变化 10月29日以後縦隔陰影が縮小している。  
10月24日のものは高圧撮影

ごとく、急に尿量が200 mlと減少し、10月26日には90 mlと無尿状態となり、急性腎不全をおこしていることがわかった。10月26日の生化学検査では、BUN 97 mg/dl, クレアチニン 5.19 mg/dl, Ca 6.8 mg/dl, P 21.6 mg/dl 尿酸 47.2 mg/dl, Na 135 mEq/L, K 6.3 mEq/L, Cl 97 mEq/Lと腎不全を示した。尿は乳白色に強く混濁し、尿中に尿酸結晶が多くみられた。その後も尿量100~250 mlと乏尿が続き、BUN 141 mg/dl, 尿酸 47.6 mg/dl, Ca 5.7 mg/dl, P 24.5 mg/dl, K 6.8 mEq/Lと高度の腎不全の所見が続いたため、10月30日から腹膜灌流を開始した。その後の経過は図2のごとく順調に経過して、利尿がつき、腎不全状態から回復しつつあり、11日目に腹膜灌流を中止し

た。同日の検査所見では BUN 71 mg/dl, 尿酸 6.9 mg/dl, Ca 10.8 mg/dl, P 5.4 mg/dl, K 3.4 mEq/Lであった。この間、胸部X線写真をくりかえし撮影した所、図3のごとく、10月24日までは縦隔陰影は左側で外に凸の陰影であったものが、10月29日、10月30日、11月2日の胸部X線写真では凸の部分が消失して、心陰影のみの様な陰影に変化、縮小していた。腎不全・高尿酸血症と胸部X線写真での陰影縮小が同時に起った。その後は陰影の大きさはあまり変化しないままに経過したが、12月になりやゝ増大してきた。縦隔のCT写真(11月28日)では図4のごとく、心・大血管をとりかこんで、心との境界不鮮明な連続した腫瘍陰影がみられた。前縦隔由来か、心外膜由来の腫瘍かは



図4. 胸部CT写真  
心・大血管をとりかこんで前縦隔に腫瘍がみられる。左胸水もみられる。

判定できない。その後、縦隔の陰影はあまり変化せず、表在リンパ節も触知しないため、診断未確定のまま一般的な補助療法で経過をみた。検査所見では12月11日BUN 24 mg/dl, 尿酸 10.1 mg/dl, Ca 9.8 mg/dl, P 1.6 mg/dl, K 3.7 mEq/L とほぼ正常化していた。骨髄穿刺を入院時と経過中に貧血 (RBC  $200 \times 10^4$ , Hb 6.5 g/dl, Ht 20%, WBC 5600, Band 11, Seg 66, Eos 1, Bas 0, Mon 4, Ly 18%) を認めた時に行ったが、10月27日NCC  $2.0 \times 10^4$  M/E 0.8, リンパ球 49.0%, 11月14日NCC  $11.4 \times 10^4$  M/E 3.9 リンパ球 9.4% などで、異常と思われる細胞はみられなかった。リンパ球の Sub-population は検査していない。

その後食欲不振, 上大静脈症候群, 嚥下困難など全身衰弱が進行して昭和55年1月5日に死亡した。

### 剖 検 所 見

腫瘍は主として前縦隔を占めており、特に上部に広がっていた。更に腫瘍は両肺門に浸潤し、心臓をつつむように心のうに連続性に浸潤し、心外膜から左右心室筋の外側半分にも進展していた。線維素性心外膜炎をおこし、心のう液は300 ml 貯溜していた。腫瘍の転移は両腎に示指頭大の結節が多数みられた。リンパ節は肺門部、肝門部、後腹膜において示指頭大に腫大していた。右大脳半球の下前頭回、下側頭回に軟化巣がみられた。大きさはそれぞれくるみ大で、周囲の脳軟膜にはXanthochromia を伴っていた。さらに左側前頭部より頭頂部にかけて約  $8 \times 8 \times 0.5$  cm の硬膜下血

腫がみられた。

### 組織学的所見

前縦隔の腫瘍は円形核を有する小型リンパ球様の細胞からなり、Malignant Lymphoma, well-differentiated type と診断された(図5, 6)。核分割像は目立たない。経過中に Tumor Lysis と思われる症状があったが、腫瘍組織の一部に広汎な壊死巣がみられた(図5)。悪性リンパ腫細胞は心外膜から更に心筋の間にびまん性に浸潤していた。脾では既存の濾胞の萎縮が目立ち、赤脾髄に悪性リンパ腫細胞がびまん性に浸潤していた。末梢血にも白血性に流出していた可能性を思わせる。肝にはグリソン鞘を中心に浸潤がみられた。腎にも悪性リンパ腫細胞の浸潤があり(図7)、一部のネフロンの萎縮がみられた。一部の尿細管には尿酸結晶様の沈着物がみられた(図8)。急性腎不全があったことを示唆する。脳では右側大脳半球の下

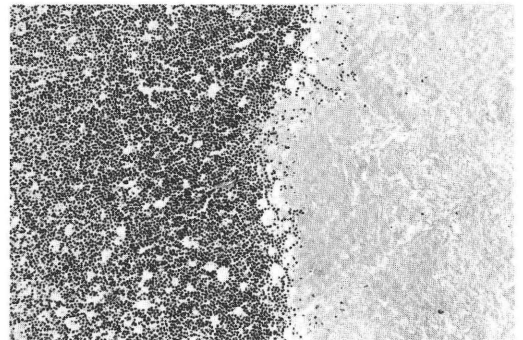


図5. 縦隔悪性リンパ腫, 弱拡大 右半分に壊死に陥った部分を示す。

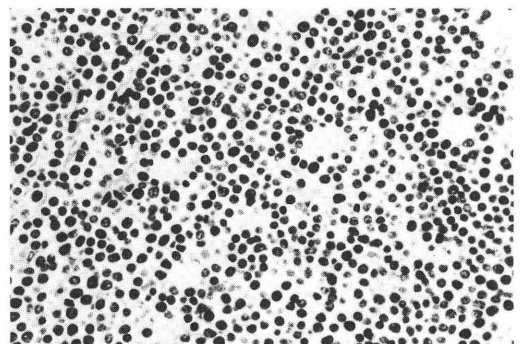


図6. 縦隔悪性リンパ腫, 強拡大

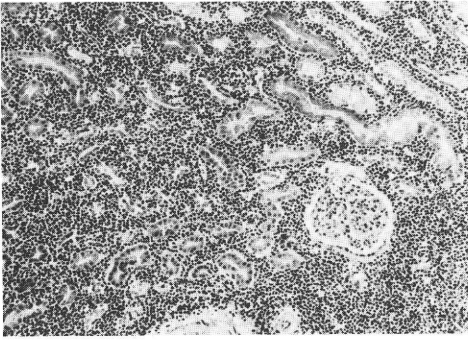


図7. 腎。悪性リンパ腫細胞の浸潤がみられた。

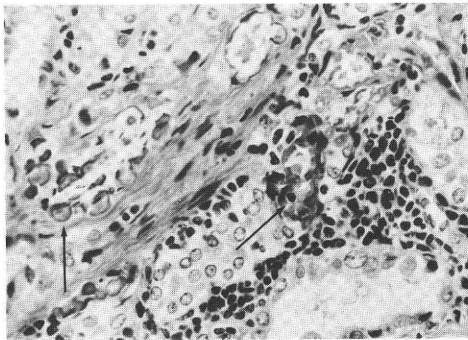


図8. 腎。一部の尿管管に尿酸結晶様の沈着物がみられた。

前頭溝の血管周囲にも悪性リンパ腫細胞の浸潤がみられた。この部分の動脈内腔には器質化血栓が形成されており、脳軟化巣の原因と考えられた。

## 考 察

白血病や悪性リンパ腫の治療後に急速に高尿酸血症、腎不全が発生することがあり、多くの報告がなされている<sup>1),2),3),4)</sup>。とくに治療前に尿酸値が上昇傾向にあるときは注意を要すると云われている<sup>3)</sup>。治療前に高尿酸血症による腎不全をおこすことは比較的少ない<sup>4),5),6)</sup>。われわれの症例は治療開始前の入院直後にとくに誘因なく本症候群を発症した。

尿酸代謝異常があり、血中の尿酸が高いと、急性、慢性の腎不全をおこすが、また一方、クレアチニン・クリアランス 20 ml/min 以下の腎機能低下が長く続くと二次的に尿酸が高くなると一般に理解されている。本症例では胸部X線写真での

縦隔陰影の縮小から Tumor Lysis によるものと考えたい。病理組織的にも確認された。急性高尿酸血症か、一般の腎不全か区別しにくいときは、尿中の尿酸対クレアチニン比をみるとよいとの報告もみられる<sup>4)</sup>。

少量の放射線が本症をおこしたとの報告<sup>7)</sup>があるが、我々の症例では胸部X線写真を4回撮影したのみであり、放射線量としてはあまり少量であり関係をつけ難い。

Burkitt リンパ腫が高熱の後に Tumor Lysis をおこしたとの報告<sup>8)</sup>もあるが、本症例は発熱もなかった。

高尿酸血症が長期に続いたときの病理組織所見は、尿酸塩の腎実質内への沈着、間質性腎炎、腎硬化症などがあり、急性高尿酸血症による急性腎不全では尿酸塩が尿管管腔、腎杯、輸尿管に沈着している<sup>9)</sup>。

本症例において死亡時剖検ではこの様な尿酸の沈着は少しみられたのみで、悪性リンパ腫細胞の浸潤が目立った。一過性の腎不全から回復して2ヶ月経ているため、すでに結晶が溶解流出した可能性もある。細胞浸潤は末期に出現した所見と考えたい。

次に非ホジキン縦隔悪性リンパ腫の組織像については、Lukesらの報告<sup>10)</sup>ではすべてびまん性型で、lymphocytic poorly differentiated (PDL) が多く、T細胞型が多かったとしている。本症例はびまん性型、lymphocytic well differentiated (WDL) であった。

縦隔悪性リンパ腫は他のリンパ節にも広がるが、原発巣の腫大による症状である呼吸困難、心不全、上大静脈症候群など、一般の悪性リンパ腫と異なる症状を呈するのが特徴である。全悪性リンパ腫に対する割合では縦隔初発は0.9~9.2%と少ない<sup>2),10)</sup>。

悪性リンパ腫に伴う急性腎不全の治療はまず、悪性リンパ腫の治療開始前であっても、血中尿酸値が高目のときは急性腎不全をおこさないよう、尿量を多くするための水分補給、pH 6.5 くらいの尿のアルカリ化、アロプリノールの使用が試みられている<sup>3)</sup>。

急性腎不全を起こしてからの治療は、本症例の如く、腹膜灌流や血液透析も多に行われている<sup>3), 11)</sup>。

以上、本症例の如く、悪性リンパ腫において抗腫瘍剤使用前に Tumor Lysis による腎不全をおこすことがあり、当初からこの病態を念頭におき、尿量、検査所見などの監視をする必要があることを教訓として得た。

## 結 語

Acute Tumor Lysis Syndrome を呈し、腎不全に対して腹膜灌流を行ない対処できた縦隔悪性リンパ腫の 1 例につき報告した。

病理所見につき御教示いただいた病理科斉藤謙先生、又腹膜灌流など鋭意看護にあられた旧第 2 病棟看護婦諸姉に感謝する。

本症例は第 101 会日本内科学会東北地方会にてその要旨を報告した。

## 文 献

- 1) Firmat J, Vanamee P, Klauber L, Krakoff I, Randall HT: The artificial kidney in the treatment of renal failure and hyperuricemia in patients with lymphoma and leukemia. *Cancer* **13**: 276-282, 1960.
- 2) Cohen LF, Balow JE, Magrath IT, Poplack DG, Ziegler JL: Acute tumor lysis syndrome. A review of 37 patients with Burkitt's lymphoma. *Amer J Med* **68**: 486-491, 1980.
- 3) 藺田精昭, 沢井公和, 三沢信一, 滝野辰郎, 阿部達生, 岡部英俊: 急性骨髄性白血病の 1 例にみられた尿酸性腎症, *臨床血液* **18**: 1241-1245, 1977.
- 4) Kelton J, Kelley WN, Holmes EW: A rapid method for the diagnosis of acute uric acid nephropathy. *Arch Intern Med* **138**: 612-615, 1978.
- 5) Chu JY, O'Connor DM, Roodman ST, Ahrens RC: Tetany and renal failure prior to chemotherapy in acute lymphocytic leukemia. *Am J Dis Child* **131**: 925, 1977.
- 6) Crittenden DR, Ackerman GL: Hyperuricemic acute renal failure in disseminated carcinoma. *Arch Intern Med* **137**: 97-99, 1977.
- 7) Sarma PR, Shah PC, Patel AR: Acute renal failure after low-dose irradiation. A complication of chronic lymphocytic leukemia. *Postgrad Med* **62**: 219-221, 1977.
- 8) Suer RP, Fisher WB, Pearson RW, Triplett DA: Burkitt's lymphoma: Tumor lysis following malignant hyperthermia. *Cancer Treat Rep* **64**: 327-330, 1980.
- 9) De Wardener, HE 著, 白井 洗, 高杉昌幸訳: 腎臓, 正常異常時の機能と構造, 第 4 版, p 344, 医歯薬出版, 東京, 昭 51.
- 10) Lichtenstein AK, Levine A, Taylor CR, Boswell W, Rossmann S, Feinstein DI, Lukes RJ: Primary mediastinal lymphoma in adults. *Amer J Med* **68**: 509-514, 1980.
- 11) 峯 博子, 渋谷 均, 松原 升, 堀内淳一, 末永松彦: 悪性リンパ腫の放射線治療による高尿酸血症性急性腎不全の 1 例, *臨床放射線* **24**: 495-498, 1979.

(昭和 56 年 7 月 18 日 受理)



薬価基準収載  
**混合感染のfirst choiceに。**

最初のセファマイシン系抗生物質  
**マーキシン<sup>\*</sup> 注射用**  
日抗基 注射用セフォキシチンナトリウム 略名: CFX  
**Merxin<sup>\*</sup>**


※効能・効果、用法・用量、使用上の注意等は製品添付文書等をご参照下さい。  
\* 商標登録出願中

代理 米国メルク社  
ニュージャーシー州ローウェイ


輸入 日本メルク萬有株式会社  
東京都中央区日本橋 3-9-2


販売 萬有製薬株式会社  
東京都中央区日本橋本町 2-7-8

9-81MF1-81-J-1789J