

臨床懇話会

## 第 476 回東京医科大学臨床懇話会

### ICU にて人工呼吸器管理下で化学療法を開始し、 救命し得た巨大腹部腫瘍

#### Massive pelvic tumors successfully treated with chemotherapy under the control of the ventilator

日 時：平成 30 年 5 月 18 日（金）17:00～18:00

会 場：東京医科大学病院

教育研究棟（自主自学館）3 階 大教室

当 番 分 野：東京医科大学総合診療医学分野

関連診療科：東京医科大学病院血液内科

東京医科大学病院放射線科

東京医科大学病院病理診断科

東京医科大学病院麻酔科

司 会：原田 芳巳（総合診療医学 准教授）

発 言 者：鈴木 琢也（総合診療医学）

栗橋 健夫（総合診療医学）

吉澤成一郎（血液内科）

大高 純（放射線科）

原田（司会）：皆さん、お待たせしました。時間ですので、始めます。ただいまより第 476 回東京医科大学臨床懇話会を始めます。

今回は総合診療医学分野が担当で、司会は総合診療科の原田が行います。よろしくお願いいたします。

演題名が「ICU にて人工呼吸器管理下で化学療法を開始し、救命し得た巨大腹部腫瘍」ということなんですけれども、ほかの分野の先生方は「こんな難しい手術をしました」「こんな技術がありました」という懇話会が多いと思いますが、総合診療科なので、診断していく過程とか、これからどうしたらいいのかというのを、みんなと一緒に考えていきたいと思っています。

では、症例をまず提示してもらいます。

当科の総合診療科の鈴木から症例提示をしてもら

います。

では、鈴木先生よろしくお願いします。

鈴木（総合診療科）：症例についてお話しします。

症例は 47 歳の女性で、主訴は、全身痛と腹部膨満です。

現病歴ですが、9 カ月前から腰痛があり、近医で対症療法をされておりました。

4 カ月前から右足にむくみと痛みが出現、2 カ月前から食欲が低下しました。以前から続いていた腰痛も悪化しまして、全身に痛みを感じるようになりました。便秘も自覚するようになりました。

1 カ月前からは、足を引きずって歩くようになりました。

数週間前から腰痛が激しくなりまして、歩行困難となったため近医の総合病院を受診しました。腰椎

## 入院時検査所見①

末梢血		LDL-C	137 mg/dL
WBC	14,400 / $\mu$ L	TG	620 md/dL
Neutro	89.5 %	UA	22.9 mg/dL
Eosino	0.0 %	BUN	62.9 mg/dL
Baso	0.5 %	Cr	3.02 mg/dL
Lymph	7.0 %	Na	137 mEq/L
Mono	3.0 %	K	4.5 mEq/L
Hb	11.2 g/dL	Cl	89 mEq/L
MCV	80.9 fL	CPK	99 U/L
Plt	40.6 / $\mu$ L	BS	87 mg/dL
生化学		Ca	15.6 mg/dL
TP	6.2 g/dL	P	5.9 mg/dL
Alb	3.6 g/dL	凝固系検査	
AST	86 U/L	PT-INR	0.84
ALT	36 U/L	APTT-pt	20.8 sec
LDH	1,221 U/L	APTT-cont	28.1 sec
ALP	345 U/L	fibrinogen	533 mg/dL
T-bil	0.62 mg/dL	FDP	5.6 $\mu$ g/mL
AMY	420 U/L	D dimer	4.66 $\mu$ g/mL
HDL-C	23 mg/dL	ATⅢ	94.1 %

図 1

MRI が施行されまして、L5 腰椎、L3 棘突起に腫瘤影を認めるため、緊急で PET が撮影されました。

PET では、骨盤内の巨大腫瘍と全身骨に多発病巣が指摘されました。

画像については、後で改めて説明したいと思います。

その後、以前に子宮全摘術を受けた総合病院の婦人科に紹介受診されました。その際に、婦人科疾患として非典型的で対応が難しいということで、当日当科紹介受診となりました。

その際に、高尿酸血症、高カルシウム血症、急性腎障害を呈しているため、精査加療目的に緊急入院となりました。

既往は 45 歳で高血圧、子宮筋腫に対して単純子宮全摘術を施行されております。内服薬は、解熱鎮痛薬と降圧薬を内服しておりました。

妊娠分娩歴として 2 経産、月経は、45 歳の子宮全摘術の際に閉経しております。

入院時現症です。

身長は 163 cm、体重 58 kg、受診時の全身状態は不良で、顔色は悪く、車椅子での座位保持がやっとの状態でした。意識は JCS I-1、体温 36.5℃、血圧 110/57 mmHg、脈拍 107 回/分、SpO<sub>2</sub> は room air で

91%、酸素 2 L/min カメラで 98%、頸部ですが、左鎖骨上窩に 20 mm 大のリンパ節を触知しました。

腹部ですが、左下腹部を中心に可動性のない小児頭大の腫瘤を触知しました。圧迫で軽度の違和感がある程度でした。

また、両下腿に非圧痕性の浮腫も認めております。

入院時検査所見ですが、白血球、LDH が上昇しておりました。また、尿酸、BUN、クレアチニン、カルシウム、リンの上昇を認めました。(図 1)

CRP や各種腫瘍マーカーの上昇も認めています。内分泌に大きな異常はありませんでした。

CA125 は主に卵巣がん、CA15-3 は乳がん、CA19-9 や CEA は消化器がん、シフラ、NSE、SCC は肺がんのマーカーですが、いずれも肺がんや消化器がん、婦人科がんでも上昇するものであるので、本症例は有意な上昇と言えるものではありませんでした。(図 2)

次に、画像所見の説明に移りたいと思います。

原田：鈴木先生、ありがとうございます。

症例提示として、病歴と身体所見と検査結果まで言ってもらったんですけれども、ここまでで何かわからないこと等ありませんか。あるいは、学生の人が多いんですけれども、「これ、ちょっと意味がわ

## 入院時検査所見②

免疫生化学的検査			内分泌学的検査		
	基準		TSH	3.13	μIU/mL
CRP	12.41	mg/dL	FT3	3.16	pg/mL
			FT4	1.21	ng/dL
CA125	<35	40.9 U/mL			
CA15-3	<27	19.5 U/mL	Cortisol	20.4	μg/dL
CA19-9	<37	27.6 U/mL	ACTH	11.5	pg/mL
CEA	<5	5.8 ng/mL			
CYFRA	<3.5	5.4 ng/mL	CA3-A	<100	44 pg/mL
NSE	<16.3	22.6 ng/mL	CA3-NA	100-450	570 pg/mL
SCC	<1.5	0.8 ng/mL	CA3-DA	<20	28 pg/mL

図 2

からないよ」「ちょっと教えてください」というのがあれば、鈴木に説明させますが、いかがでしょうか。

症例は、全身が痛いということと、腹部膨満ということで、9カ月前から腰痛で、むくみもあってということで、ちょっと長い慢性の経過をたどってきたんですけども、ぐっとここに来て悪くなったということで、ほかの病院で骨転移、骨腫瘍などが考えられた。子宮全摘術を受けていて、お腹に腫瘍があったので、婦人科ではないだろうかということで行ったけれども、ちょっと違うということで、当科に紹介されてきたというケースです。

急性腎障害とか、高カルシウム血症とか、高尿酸血症をどうして——私はこう思いますという人はいますか。後で。

では、このまま進めて、次は画像について放射線科の先生から説明していただきます。

では、大高先生よろしく願いいたします。

大高（放射線科）：放射線科の大高です。よろしくをお願いします。

提示されている単純CTでは、骨盤内を占拠する10 cm程度を計測する卵巣腫瘍と思われる病変を認めます。内部は全体として筋と同程度の吸収域を示し、ところどころ低吸収な領域が認められます。（図3）

こちらではMRIのT1強調像、T2強調像、拡散

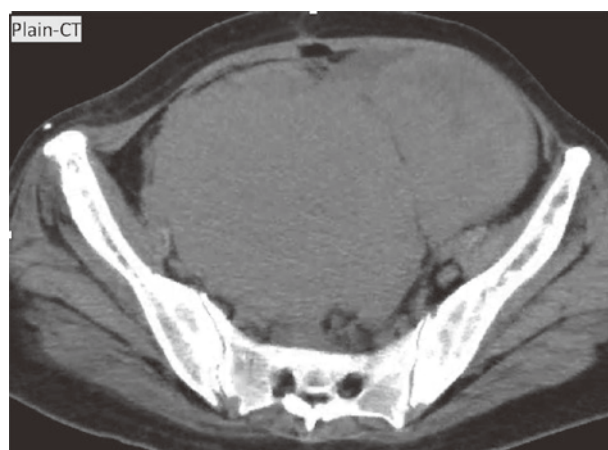


図 3

強調像、ADCmapを提示します。T1 T2強調像で筋と同程度の信号強度を示し、拡散強調像ではかなりの高信号を示し、ADCは低値を示します。（図4）

PET-CTでは甲状腺、胸骨、肝臓の一部、両側副腎に集積を認め、傍大動脈リンパ節にもFDGの集積を認めます。また、前述の卵巣腫瘍にも強い集積を認めます。骨にも散発的に集積が確認されます。（図5）

まとめますと、CT、MRI、骨盤内を占拠するかなり大きな、境界明瞭な粗大腫瘍、恐らく、これは場所的にも卵巣由来でいいだろうと。

CT上は軟部濃度を示す腫瘍で、T1強調像やT2強調像でも、ほぼ筋と同程度、もしくは、T2強調

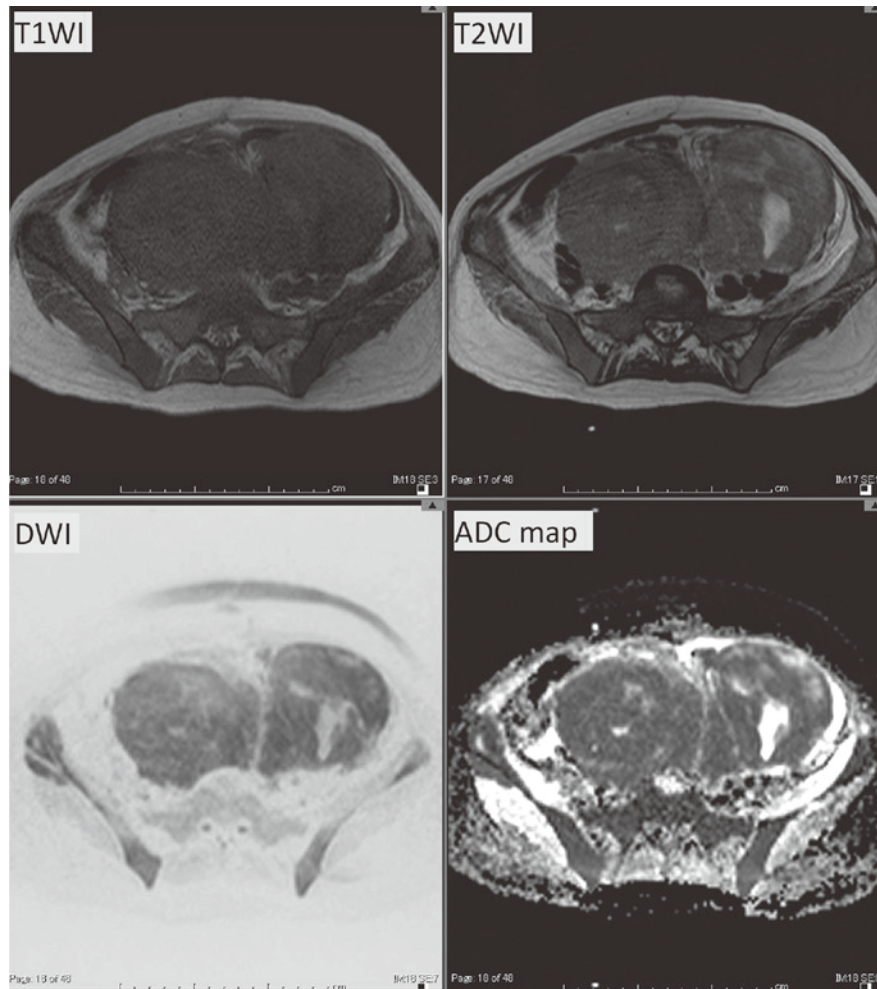


図 4

PET-CT

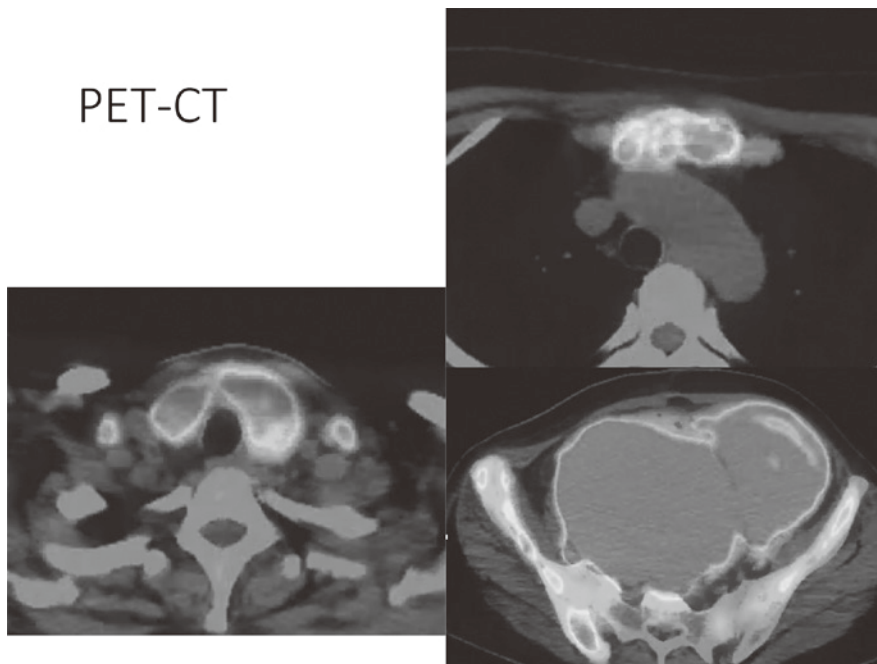


図 5





- PET-CT像を参考に高集積部をtargetとした。
- 外筒を左図のように腹壁下まで進め、18Gの穿刺針を用い5、6回採取。

図6

像でやや高信号を示します。

内部に壊死ないし嚢胞変性みたいなものを認めて、高度な拡散制限を示すような腫瘍だと。

PET-CTでは、全体的に全身に広がるような病期に至っているもので、骨盤内腫瘍、甲状腺、副腎、傍大動脈リンパ節、骨にも多発性の集積を認めるような状態にあります。

ちょっと時系列が前後してしまうのですが、入院して、ICU管理になっているときに、診断目的で、この腫瘍に対して、CTガイド下生検を施行しました。CT画像を参考にしながら血管や腸管は避けて、経腹壁に腫瘍を穿刺し組織の一部を採取しました。(図6)それを顕微鏡下に見て診断をつけるということです。

原田：ありがとうございます。

放射線科の大高先生から説明していただきましたけれども、画像の件で何かわからないこととか、こういうのはどうかなという点がありましたら、ご質問はありませんか。

これはプレーンのCTですね。腸骨のところ、少し薄く見えるんですが、ここはちょうどPETで赤く見えるところと同じで、ここに何か腫瘍があると考えていいんですか。

大高：そのとおりです。

原田：ありがとうございます。

続いて、画像診断の終わったところで、また鈴木

からプロブレムリストを挙げてもらいましたので、これで説明してもらいます。

鈴木：ここで病態を把握して、鑑別疾患を挙げるために、このようなプロブレムリストを作成しました。

症状は沢山あるので、あえてリストには挙げていないんですが、主訴である腹部膨満や全身の痛みは、巨大な腹部腫瘍やPETでの多発集積で説明できると思います。

高カルシウム血症も高度であったので、食欲低下、便秘、筋力低下、脱水、意識の低下の原因と考えられます。

炎症反応やLDHでは、臓器の特定は難しいですが、体内での何らかの炎症・臓器障害が示唆されまして、やはり腹部腫瘍が関連している可能性は高いと考えます。

原田：問題点は幾つかあると思うんですが、大きく分けると、巨大な腹部腫瘍があるということ、それから、それに随伴して高尿酸血症とか、高カルシウム血症、高リン血症、腎障害、炎症反応、LDHというのがあるということなんですが、これについてちょっとみんなで考えていきたいと思っています。

まず、巨大な腹部腫瘍なんですけれども、皆さんどう考えますか。何があると思いますか。誰かに当てます。まだ答えが出ていないので、何を言っても

らってもいいと思うんですけれども、何か考えられますか。

学生：何かの腫瘍。

原田：何の腫瘍があると思いますか。

学生：何かの……。

原田：腹部の腫瘍だと、何だと思いますか。

学生：では、腎臓で……。

原田：この人は CT で、腎臓はまた特にこの腫瘤とは関係ないところにありましたか。

大高：PET がいいかもしれません。

原田：では、どうですか。これはこう思うというのがあったら一言。

学生：脾臓に何か異常がある。脾嚢胞……、これは悪性というか、良性の可能性もある。

原田：ありがとうございます。でも、これを見ると、脾臓とは別個のところにあるかもわからないですね。

では、ほかの人にも聞いてみよう。腎臓とか脾臓じゃないかという話もありましたけれども。

学生：子宮。

原田：子宮の腫瘍じゃないか。子宮は、既往歴として全摘になったけど、ちょっと残っていたかもしれないということですか。

ほかに、何か考えられるものはありませんか。

学生：卵巣。

原田：卵巣だとすると、腫瘍マーカーもちょっと上がっているかもしれないし、場所的にも骨盤の中だからそうかもしれない。ちょっといろいろ出ましたけれども、何か考えられますか。何ですか。もう大体出た、もうこの中からで決まりですか。いろいろなのが出ました。

では、続いて、高カルシウム血症とか、腎不全、高リン血症というのがありましたけれども、あれは何でしょうか。

これというのはありますか。もしかしたら自分はこれかなと思う人がいましたら。

学生：悪性腫瘍に伴って、高カルシウム血症が起こることがあると思いますし、PET で骨に浸潤があったと思いますので、骨破壊に伴って高カルシウム血症が起きているんじゃないかというふうに考えます。

原田：高カルシウム血症については、骨に直接浸潤しているからというものもあるし、もともと、それ以外にも悪性腫瘍で上がるということもあるかもし

れないという意見もありました。

腎臓が悪いとき、カルシウムとカリウムは上がるんですけど、下がるんですけど。腎不全のときで……。

やりませんでしたか。腎内を回っている人……。腎臓が悪いとき、カルシウムは、一般的に上がるんですけど、下がるんですけど。どうですか。慢性腎不全のときでもいいけど。わからないですか。

では、栗橋先生。

栗橋（総合診療科）：最初は下がる傾向があるんですけども、最終的には薬がいっぱい入るので、カルシウムが下がっている人は、最近はほとんどいいですね。透析している人なんかは、逆に高くなる傾向で、リンを抑える薬等いっぱい入りますから、教科書的に言うと、下がる傾向にあるんじゃないでしょうか。

原田：ありがとうございます。教科書的に言うと、カルシウムは下がる傾向にあるんじゃないかということでした。

では、続いて、鈴木先生よろしくお願いします。

鈴木：各プロブレムの鑑別を簡単に挙げてみました。

高齢者であれば、幾つも病気を持っている可能性はあるんですが、この方は 47 歳の女性ですが、比較的若い方なので、これらの病態を一元的に説明できる疾患を考えます。そうすると、悪性腫瘍とそれに伴う病態を考えるのが妥当です。

よって、入院時の臨床診断としては、腫瘍崩壊症候群（tumor lysis syndrome；TLS）や多発転移を伴う巨大卵巣腫瘍となりました。

腫瘍の鑑別疾患として、卵巣がんをはじめとした、こちらの鑑別を挙げております。（図 7）

入院後ですが、TLS は、急いで治療を行わないと致死的なものになるので、TLS の治療を中心に行ったんですが、根本的な原因と考えられる巨大な腹部腫瘍に対しても、精査と治療を行わなくてはなりませんでした。

ここから入院後経過です。

こちらに記載はないんですが、まず意識レベルやバイタルですが、高度の高カルシウム血症があったんですが、当初 JCS は I-1 程度で、その後、強い全身の疼痛に対して麻薬のフェンタニルを使用した影響もあり傾眠となりました。

バイタルは、熱はなく、血圧は収縮期 100-120、

## Problem List

- # 巨大腹部腫瘍 → 卵巣癌、卵管癌、転移性卵巣腫瘍  
腹膜癌、悪性リンパ腫
- # PET多発集積 → 全身性転移
- # 高尿酸血症 → 原発性、二次性(血液疾患、甲状腺機能低下)  
薬剤性
- # 高Ca血症 → 副甲状腺機能亢進(悪性腫瘍)、薬剤性
- # 高P血症 → 腎不全、横紋筋融解(腫瘍崩壊)
- # 急性腎障害 → 腎前性、腎性、腎後性
- # 炎症反応
- # LDH高値

図7

脈拍 100-110、呼吸数 16-20 回、SpO<sub>2</sub> は低濃度酸素で 95% 以上と、まずまず安定した状態で推移しました。

こちら一番上ですが、治療が高尿酸血症、高カルシウム血症の治療を中心に行っております。いずれに対しても十分な補液と適宜利尿薬を使用しまして、尿量確保を心がけました。

高カルシウム血症に対しては、上の2つのフェブキソスタットという尿酸生成を抑制する薬と、ラスブリカーゼという尿酸を分解する薬を使いました。

高尿酸血症に対しては、4番目、5番目のエルカトニンというカルシトニン製剤と、ゾレドロン酸というビスフォスフォネート製剤を使用しました。

検査値の推移をグラフにしているんですが、検査

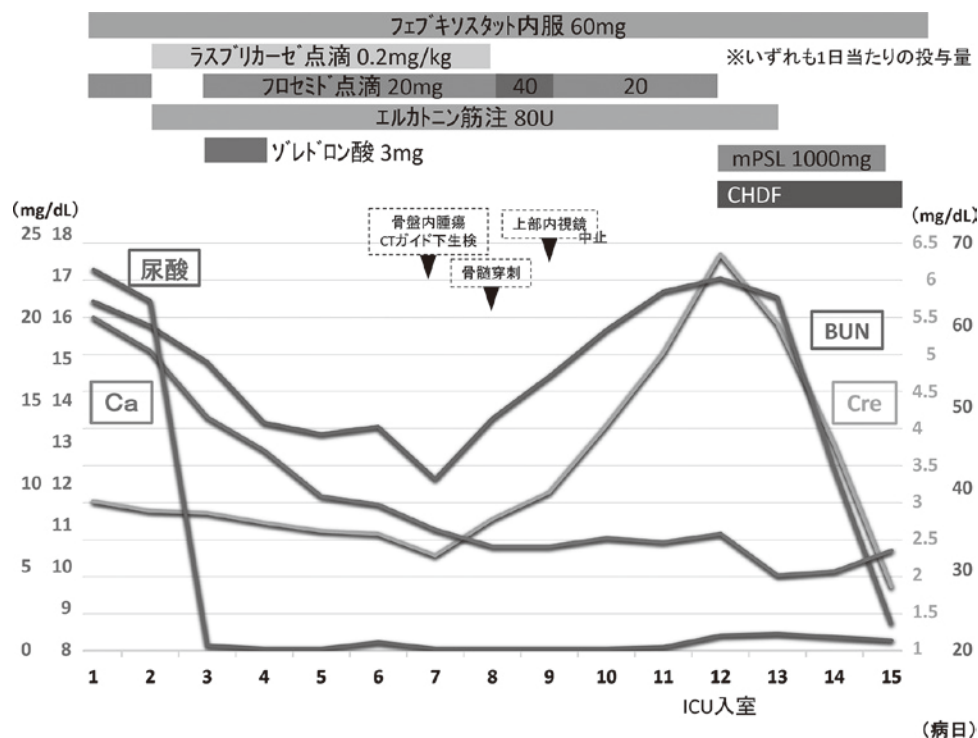


図8

項目と折れ線、縦軸の数値の色を一致させています。グラフに示すように、尿酸、カルシウムは良好な改善を認めました。BUN、Cre は CHDF を導入した後に安定しております。尿酸は恐らく、特に上から 2 番目のラスブリカーゼの影響が強いと思うんですが、数日で基準値下限以下、ゼロ近くまで低下しております。

第 12 病日に、疼痛コントロールと将来的に安定した化学療法を行うために、ICU に入室しまして、鎮静をかけて人工呼吸器管理としまして、CHDF を導入しました。ステロイドパルスも先行的に投与しております。(図 8)

ICU 入室後の詳細について、改めてご説明したいと思います。

入院 7～10 日目の間に出たほかの検査の結果ですが、可溶性 IL-2 レセプターが著明に上昇しておりました。(図 9) これは感染症、膠原病、悪性腫瘍、いずれでも上昇するんですが、著明な上昇の場合は悪性リンパ腫や、成人 T 細胞白血病の診断の参考になります。

CA というのは、カテコールアミンですね。これは、あまり有意な異常はありませんでした。PTHrP も上昇を認めておりました。

原田：鈴木先生、ありがとうございます。

患者さんの具合が悪くなって、ICU に入室するよ

うになったということなんですけれども、ここでもた、みんなでちょっと考えていきたいと思います。

ICU に入室するぐらい重症の、これだけの腫瘍ですから、どっちかという悪性のほうが考えられるんじゃないか。いろいろな診療科にかかわってもらっているわけですが、末期なんじゃないかという先生もいたという状況だったんです。

ここで治療方針について、またみんなで考えていきたいと思っています。どこかで習っているかと——この学年は、臨床倫理の話をどこかで習っているかな。あまり習っていなさそうな顔ですが、臨床倫理というと、いわゆる低学年で習うような倫理というのではなくて、臨床的にはいろいろな問題があります。

それにあわせて考えてみると、患者さんのことがよりわかりやすいということで、この四分割表というのが推奨されています。

1 つは、医学的適応があるかどうか。こんなに悪性腫瘍がでかくて、ICU に入室するぐらいなのに、この患者さんは医学的にどんどん治療する必要があるんだろうか。もうそんな ICU 管理なんかしないで、コンサバティブに治療していったほうがいいのか、保存的に治療していったほうがいいのかという考えもあります。

周囲の状況としては、患者さんの家族、回りの人がどうかとか、あるいは、周囲の状況ということで、ICU のベッドをかなり長い間埋めておくわけですから、それだけの余裕があるかどうかということもあると思います。

Quality of life としては、患者さんがどのぐらいよくなれるのかということも考えられるし、ICU で管につながれているような状況で長くいるということが、患者さんのためかどうかということがあります。

最後は、右の下は患者さんの意向ということです。医学的適応から、患者さんの治る確率はどのぐらいかなと思いますが——では、ちょっとみんなに手を挙げてもらおう。先生方はいいです。学生さんでお願いします。

治る確率がかなり高いと思うか、治る確率が五分五分と思うか、治る確率はほとんどないというふうと思うか、どう思いますか。まず、その 3 段階すごく大ざっぱですが、うまくすれば治るんじゃないかと思う人、手を挙げてみてください——ちょっと。五分五分ぐらいかなという人。

## 入院時検査所見

免疫生化学的検査			
可溶性 IL-2R	9550	U/ml	
HTLV- I 抗体	陰性		
PTHrP	<1.1    2.3	pmol/L	
CA3-A	<100    44	pg/mL	
CA3-NA	100-450    570	pg/mL	
CA3-DA	<20    28	pg/mL	

図 9



なかなか、これは見込みないなという……。

そうですね。「なかなか見込みない」に手を挙げた人が一番多いと思います。

周囲の状況と患者さんの意向ですけれども、鈴木先生、患者さんは、この状況についてどう思われていたか、主治医の先生からは何か。

鈴木：患者さん自身は、意識が悪くて、人工呼吸器をつけるまでも傾眠な感じだったんですね。とにかく全身の痛みをとってほしいということでした。

原田：痛みをとってほしい、今の苦痛をとってほしいということまではお話しできたけれども、将来的に何としてでも治療するというところまでの具体的な話はできるような状況じゃなかったということだと思います。

鈴木：はい。本人には、そういった話をする事ができるような状態ではありませんでした。

原田：今度は周囲の状況ですけれども、このときICUはあいていたんでしょうか。次々に手術する患者さんがいると思うんですけれども。

鈴木：何とか、無理くりあけていただいたという感じだったと思います。

原田：では、そのご家族とかそういう方というのは、この方の家族背景というのを、今まで聞いていなかったですけれども、ご家族の方やそういう方が、どういう方がいらして、どうしてほしいというご意見はありましたか。

鈴木：大分病態が進行している状態で、かなり治療のほうも難しいと。僕らのほうも、ちょっと腫瘍学に対しても、知識が乏しいので、検査等の見た目から、僕個人としては七、八割方もう無理じゃないかと思っていて、それに近いような、助かるか助からないか、五分五分じゃないかというような感じで、インフォームドコンセントさせていただきました。ご家族としては、わずかでも救命の可能性があるのであればお願いしたいということでした。

原田：ありがとうございます。ご家族がわずかでも救命の可能性があれば治療していきたいという中で、なかなか厳しい状況ではありますが、治療をICUで続けていったということですね。

では、ここで、さっきの経過表に戻ってもらえますか。

経過表の中で、CTガイド下生検を放射線科にお願いしてやってもらいましたが、その後に骨髄穿刺をやってもらっています。

これは、どうして骨髄穿刺を血液内科にお願いしたんですか。

鈴木：恐らく腫瘍の骨浸潤が疑われますし、あと生検も可能な場所に転移があったというのはあると思うんですね。

ただ、正直、血液内科の先生が率先してやってくださったというのもありますね。

原田：多分卵巣の腫瘍なんじゃないかというのと、幾つかの鑑別診断の中に悪性リンパ腫というのがあって、腫瘍自体を放射線科で穿刺していただきましたけれども、骨髄に浸潤していれば、骨髄は比較的安全に組織をとれる場所だからということをやってくれたんじゃないかと思いますが、それから骨髄穿刺の結果も含めて、血液内科の吉澤先生からお願いいたします。

吉澤（血液内科）：血液内科の吉澤です。よろしくをお願いします。

経過の中で、総合診療科の先生方がIL-2レセプター高値ということで、悪性リンパ腫が鑑別上位に上がってきたわけですが、PET-CTを見ると、腸骨にもかなり高集積で、骨病変や骨髄浸潤が示唆される病態がありそうということだったので、骨髄検査というのは比較的可能な検査で、スミアはその日に見られますし、Flow cytometryなどの追加検査も翌日には結果が出るので、骨髄検査を行うことで、ある程度リンパ腫の診断が可能ということで行わせていただきました。

骨髄所見は、こちら画面に出ているとおりで、比較的細胞成分が多くて、過形成の骨髄であります。強拡大で見ると、正常造血も比較的保たれているんですけれども、その中になんか好塩基性の強い比較的大型の核小体もあるような異常リンパ球の浸潤が、カウント上10%程度を認めておりました。

翌日返ってきたFlow cytometryでも、B細胞性のマーカーである19、20、22等が陽性で、κ/λ比が2倍以上ありまして、クロナリティも有していることから、これらの結果からはB-cell lymphomaの骨髄浸潤ということで、この時点ではリンパ腫の病気だろうということが示唆されております。

原田：今、骨髄の所見について説明していただきましたが、右上の図が強拡大で見たMay-Giemsa染色の骨髄穿刺液像ですが、皆さんわかりましたか。どの細胞のことを説明しているか、皆さんわかりましたか。一応これと言ってもらっていいですか。

吉澤：その右側のスライドで、それは promyelocyte（前骨髄球）の右側とか、あと、その下の N/C 比の大きいような、その 3 つ並んだ細胞が同じような細胞になってくる——そうですね。それと真ん中のやつと、これもちょっと左下に核小体があるような塩基性の強い中型から大型の細胞、こちらがリンパ腫細胞じゃないかなと思われます。

原田：ありがとうございます。

ということで、B 細胞性のリンパ腫の可能性が高くなったということで、血液内科の先生から提示していただきました。

今、ちょっと吉澤先生からも話がありましたが、スメアはその日のうちに染色して鏡検できるし、flow cytometry も次の日ぐらいにわかるんですが、実際、先ほど説明していただきました病理の所見というのは、どんなに急いでも、結果が出るのに数日はかかるんですね。通常一、二週間かかるし、それから免疫染色を追加していくということになると、もっと時間がかかることになります。

そうこうしているうちに、病理の結果が出るんですが、これについて鈴木先生から説明をお願いいたします。

鈴木：病理組織所見ですが、こちらが CT ガイド下で生検した腫瘍の組織所見です。

まず、CT ガイド下の針生検で 10 mm 程度の長さの検体が 3 本採取されました。

これは一番倍率が低い写真です。細長くなっていると思います。針生検に相当する細長い検体のほぼ全域に、異型細胞が密に浸潤しています。

針生検検体ですので、組織構築の把握は難しいですが、びまん性に増殖しております。

これが倍率を上げたもので、大型の異型細胞がびまん性に浸潤しています。

さらに倍率を上げたものです。

浸潤する異型細胞は、全体的に大型で、核小体が明瞭、クロマチンが増量、紡錘形あるいは不整形な核を有しています。N/C 比が高い、核が大きい細胞が目立ちます。

異型細胞の核は大小不同で、形も不整です。

こちらが免疫染色ですが、茶色になっているのが CD20 陽性を示しています。

この異型細胞は、CD20 にびまん性に陽性を示しています。

こちら茶色が陽性なんですけど、染まっている部

分が少ないので、この異型細胞は CD3 には陰性ということがわかります。

Ki-67 というのは、増殖能の高さを示すんですが、こちら異型細胞の Ki-67 陽性像はかなり目立っていて、90% 以上の標識率を示しています。

病理組織診断としては、B 細胞性で grade の高い、びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫（diffuse large B-cell lymphoma；DLBCL）となりました。

引き続き、ICU での経過に移りたいと思うんですが……。

原田：病理の結果が、diffuse large B-cell lymphoma ということで決まりました。

ということで、血液内科に転科するということになるんですが、再び血液内科の吉澤先生から説明をお願いします。

吉澤：ICU 入室後の経過ですが、骨髄検査で B-cell lymphoma の診断を得て、ご家族の話をさせていただきまして、治療の同意を得た時点では、骨盤内腫瘍がかなり大きいため、あとほかの要素も加わって、かなり腎不全が増悪傾向ということで、ほぼ無尿の状態になっておりました。

治療開始に伴って、さらなる TLS の悪化なども懸念されまして、利尿を保つ意味では、治療開始に当たっては、恐らく尿管ステント挿入、もしくは持続血液透析濾過である CHDF を回す必要がありました。そのため、CHDF 管理ができ得る ICU に入室していただきまして、そこで、まずステロイドの先行投与を行いました。

あと同時に、ICU 入室時には、高度の乳酸アシドーシスも来しておりまして、乳酸アシドーシスも TLS で起き得る病態、もしくは、悪性腫瘍に伴ってリンパ腫でも起き得る病態ですが、乳酸アシドーシスに関しては、オンコロジーエマージェンシーでありまして、かなり致死率も高く、予後不良の病態になります。

ステロイド投与を行いましたけど、乳酸の改善はあまり得られなかったため、ICU 入室の 6 日目に、減量で CHOP 療法、ハーフドーズで CHOP を投与しております。

抗がん剤投与後から、乳酸の低下や、また腫瘍の指標になる LDH の低下も認めまして、その後リツキシマブの投与も行い、腫瘍の縮小が得られております。

最終的には、腎ろう造設も行い、CHDF から離脱

して、ICU入室の18日目に一般病床に戻ることができました。

その後の経過ですが、病理結果からDLBCLの病理診断が得られまして、標準治療としては、R-CHOP療法ということになります。

R-CHOP療法を6コース施行しましたが、その経過中に、もともと頭部MRIで中枢にも病変がありそうで、髄液検査も行ったところ、細胞数が著明に増加していることもあり、中枢神経浸潤があるということでしたので、R-CHOPは中枢には移行しない薬ですので、中枢神経に移行性のある大量メソトレキセート療法というのを、R-CHOPと並行して、同時に追加で行っております。全6コースR-CHOPを行って、寛解到達となっております。

原田：ありがとうございました。

ここは4月までなんですけれども、この患者さん、今はどうしていらっしゃるんですか。

吉澤：初回でかなりADL、PSが落ちてしまっていて、入院でリハビリを行いながら、抗がん剤治療を継続して、4月のR-CHOPが終わったタイミングでは、杖歩行レベルまでは歩行ができるようになりまして、4月末に退院されまして、現在外来通院中です。

原田：ありがとうございます。

ICUで化学療法を始めると、結構具合の悪い中で大変だったと思うんですけれども、結果、いろいろ合併症もあり、長期の入院になりましたが、何とか退院できてお家に帰ることができたという患者さんでした。

ここまでで何か質問はありませんか。

では、続いて、鈴木先生お願いいたします。

鈴木：以上から、入院後の確定診断が卵巣悪性リンパ腫（DLBCL）となりました。

ここから十数枚、レクチャーに移りたいと思います。

本症例は、TLSと全身転移を伴った卵巣悪性リンパ腫の症例でした。本症例のように、がん患者さんでの救急疾患はオンコロジック・エマージェンシーと呼ばれています。腫瘍自体による合併症と傍腫瘍症候群に大きく分けられまして、表のように代謝異常、血液異常、腫瘍の物理的圧迫、記載はないですが、抗がん剤の副作用などがあります。

TLS以外にはSIADH、DIC、上大静脈症候群、肺塞栓症などは有名だと思います。

今回の症例は、高カリウムはなかったんですが、高尿酸・高リン血症と腎障害がありました。

カルシウムは低値ではなく高値で、骨髄所見などから多発性骨髄腫は否定的で、PTHrP産生腫瘍や骨転移の可能性が考えられました。

次に、TLSについて説明します。

TLSは、治療などで急速に腫瘍細胞が死滅することによって起こる重大な合併症です。

腫瘍細胞の崩壊で細胞内の成分が血液中に大量に放出されて、生命にかかわる危険な状態を来します。

具体的には、高尿酸血症、高カリウム血症、高リン血症、低カルシウム血症の発現で、急性腎不全、不整脈、心停止、筋痙攣などの多彩な症状が見られて、処置が遅れると死亡につながることもあるので、急速な治療介入が重要になってきます。

ここからTLSのマネジメントに当たって、その病態とTLSになるかどうかのリスクの評価、予防と治療を説明したいと思います。

ちなみに、TLSの原因としては、表にあるように血液腫瘍がほとんどを占めており、固形がんは少ないものです。

TLS発症のメカニズムを紹介します。（図10）

まず腫瘍細胞が崩壊することで、細胞内のカリウムが放出されると高カリウム血症となりまして、有名なのは不整脈ですが、重篤な場合は心停止を起こすこともあります。

同様にリンが放出されると高リン血症となりまして、リン酸カルシウムの結晶が形成され、腎臓に沈着することで腎不全の原因となります。

リン酸カルシウム結晶の形成によってカルシウムが消費されて、低カルシウムになります。そして不整脈の原因となります。

サイトカインも放出されて、高サイトカイン血症で臓器障害の誘因となります。

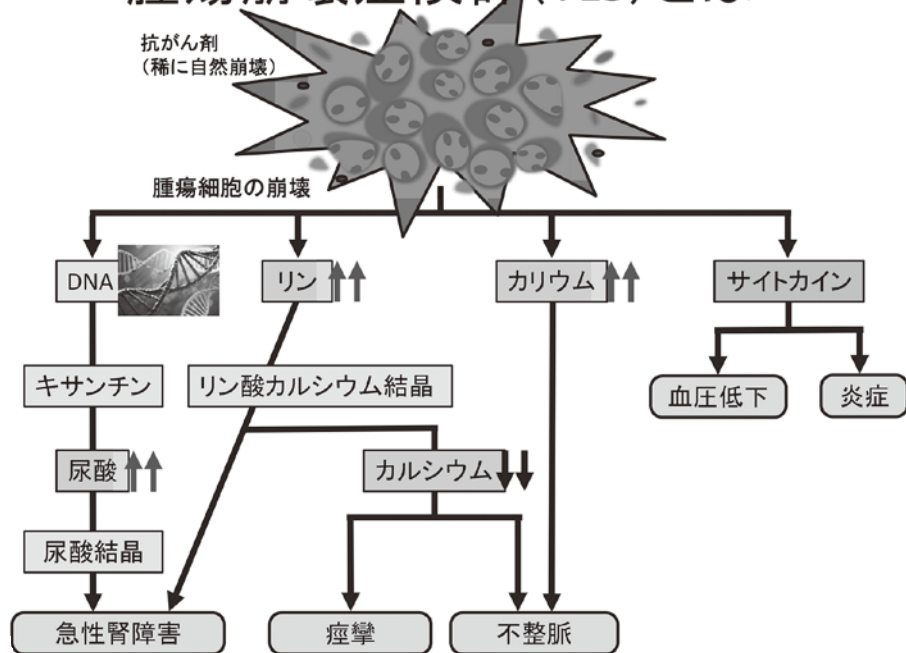
尿酸ですが、尿酸の悪影響は、尿酸の結晶がやはりこれも腎尿細管に沈着することで、腎機能障害を引き起こします。

そして、この急性腎障害が高尿酸血症、高リン血症、高カリウム血症を増悪させるという悪循環を引き起こします。

定義はあるんですが、ラボラトリーとクリニカルとあって、クリニカルは症状が出ているタイプですね。ラボラトリーは検査値での定義です。2004年にカイロとビショップという方が提唱しています



## 腫瘍崩壊症候群(TLS)とは



「新薬と臨床」J. New Rem. & Clin. Vol.65 No.11 2016」より改変

図 10

が、最近では右上の 2010 年のもので、日本でも推奨されています。

カルシウムはリンと密接に関係することから、除外されています。こちらは省略します。

Clinical TLS というのは、症状が出ている状態で緊急の対応が必要という意味ですね。

この病気が TLS を今後発症するかどうかというリスク評価の流れですが、そこでラボラトリーかクリニカルか、また現疾患が固形がんなのか、悪性リンパ腫なのか、白血病なのかなどによって、このリスクが変わってきます。そのリスクとしては、右下なんですけど TLS 発症は、低リスクのものが 1% 以下、中間、高リスクと記載のとおりとなっています。こちら省略します。

先ほどお伝えしたように、疾患ごとに細かい分類が出されています。本症例が結果的に悪性リンパ腫でしたので、悪性リンパ腫の TLS 発症リスクを示すと……

悪性リンパ腫も、その組織型によって TLS のリスクが異なってきます。

本症例の DLBCL などは、成人と小児に分けてリスクを評価します。これによると、本症例は LDH が基準値上限を超えていまして、腫瘍径も 10 cm を超える Bulky という巨大な病変であったため、腫瘍

崩壊前の時点でも、崩壊する前だったとしても高リスクであったことがわかります。

これは腎障害とか腫瘍の腎浸潤がある場合は、リスクが上がる場合があるということです。これも省略します。

TLS の予防的な治療とか、発症した後の治療についてなんですが、まず、TLS を発症すると重篤な病態になることが多いので、まず発症予防が大事です。

TLS を発症した場合は、早急に TLS の治療をする必要があります。先ほど紹介した発症のメカニズムから悪循環をとめるために、最適な標的が尿酸になります。ですから、TLS の予防・治療については高尿酸血症のマネジメントが中心となってきます。

そして、それは輸液 (=ハイドレーション) と利尿のいわゆる wash out が中心となってきます。尿酸のコントロールでは、ラスブリカーゼという薬が高い有効性が示されていまして、その適切な使用がポイントとなってきます。

急性腎不全を発症した患者さんでは、速やかに血液透析を実施します。本症例では、ラスブリカーゼと血液透析が適応されました。

具体的なハイドレーションの方法ですが、1 日 4,000 mL、5,000 mL の輸液をしたり、尿量も時間 100、200 mL をキープしたりというのはありますが、



TLSの予防・治療

## 輸液/水分負荷(ハイドレーション)

期待される効果:

- 水分補給によって血管内容積が増加
- 腎血流量の増加、糸球体濾過の改善により、尿流量が増大し、尿酸およびリンの排泄を促す

輸液量は $3,000\text{mL}/\text{m}^2/24\text{hr}$ が推奨される  
(年齢、心機能に合わせて調節)

尿量は $100\text{mL}/\text{m}^2/\text{hr}$ 以上を保つ

補液剤としては、生理食塩水もしくは0.45%食塩水などのカリウム及びリンを含まない製剤を用いる

永井宏和:腫瘍崩壊症候群(TLS)のマネジメント、サノフィ株式会社 医療関係者向け 製品情報サイトより  
<http://e-mr.sanofi.co.jp>

図 11

こちらもちょうと省略させていただきます。(図 11)

核酸の代謝経路ですが、TLS では、細胞内の核酸が血中に放出されるんですが、このように代謝されることで血中の尿酸が増加します。本症例では、フェブキシostatという尿酸生成を抑制するお薬とラスブリカーゼという尿酸を分解するお薬を使用しましたが、図のように増加を抑えます。

ラスブリカーゼは、尿酸を分解することで尿中に排泄するという方法です。

最後に、高カルシウム血症について、簡単に触れたいと思います。

本症例は、TLS でありながら、低カルシウム血症ではなくて、高カルシウム血症を呈していました。

高カルシウム血症なんですが、臨床の現場において、比較的高い頻度で遭遇する異常だそうです。

原発性副甲状腺機能亢進症、悪性腫瘍、薬剤性がほとんどで90%以上を占めています。

こちらは intact PTH 値が基準値(10-65)の上半分を超えていれば原発性副甲状腺機能亢進症の診断がされます。超えていない場合はほかの原因を考えます。

悪性腫瘍に伴う場合は、先ほど学生さんに言っていただいたように、PTHrP とか、腫瘍の骨浸潤、そ

の2つに分けられます。症状としては、吐き気、食欲低下、ひどいと意識障害を起こします。

診断のフローチャートなんですけれども、高カルシウム血症の患者さんがいた場合は、病歴聴取と、薬剤性もありますので薬剤歴の確認をした後、PTH と PTHrP が多いか少ないかの組み合わせで診断を行うことができます。

外来患者さんでは、原発性副甲状腺機能亢進症が多いそうです。入院患者さんでは、悪性腫瘍に伴う高カルシウム血症の割合が多いので、それらを第一に考えるそうです。

本症例では、PTHrP が上昇しておりました。PTH や活性型ビタミン D は測定していないので、ちょっと不明です。

ただ、画像検査では多発性骨転移も指摘されましたので、今回は PTHrP 産生と悪性腫瘍の骨転移により、高カルシウム血症を来していたのではないかと考えられました。

簡単に、その治療内容ですが、カルシウム濃度の程度によって変わってきます。(図 12) 軽度の場合は、飲水を促して尿を出させて、カルシウムとビタミン D の摂取制限をすることで十分です。それより高度の場合は、生理食塩水による補液や、利尿薬の投与を考えます。

## 高カルシウム血症治療のフローチャート

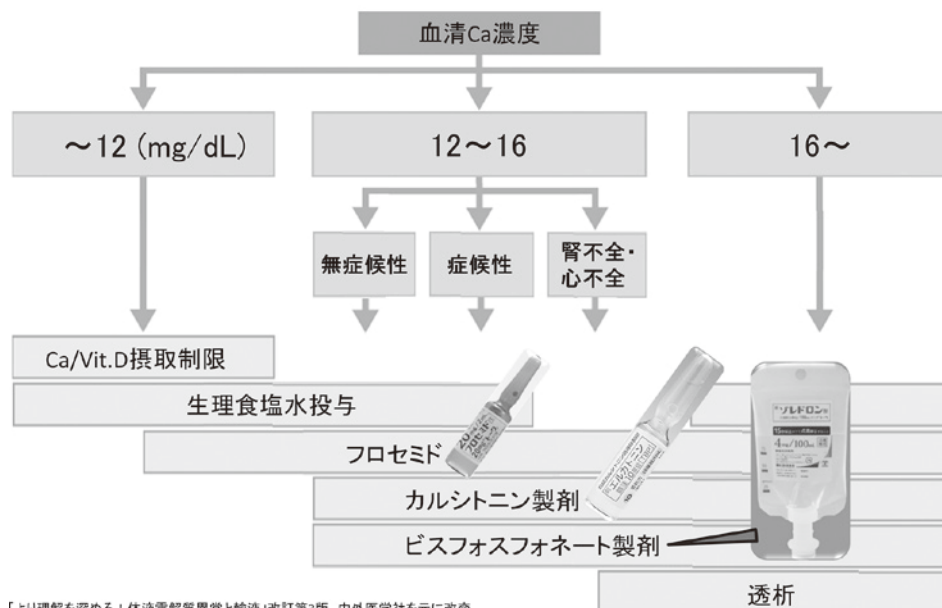


図 12

症状を有している場合は、生理食塩水、ループ利尿薬、カルシトニン、ビスフォスフォネート製剤の投与が適応になります。

治療に抵抗性であったり、意識障害のように強い症状を呈している場合、あと腎不全を伴う場合は、透析の適応となります。レクチャーは以上となります。

最後、本症例のまとめなんですが、自然発症した TLS を合併した巨大卵巣腫瘍を伴う悪性リンパ腫の一例という、まれな疾患・病態を経験しました。

自然な崩壊があるんじゃないかというのは、想像に難しいことではないのかもしれないんですが、まれに起こり得るということを、改めて認識することができました。

そして、本症例は複数の科に協力を得ながら診療を行ったわけですが、ラスブリカーゼ、人工呼吸器、血液透析、化学療法など、集学的治療を行って救命することができました。

以上です。

原田：ありがとうございます。最後に、何か質問とか追加でご意見等ある方はいらっしゃいますか。

ICU に入って、人工呼吸するほど具合の悪い、巨大腫瘍の患者さんだったわけですが、1 つには、TLS ということを勉強できたと思います。

それからもう一つは、腫瘍の種類によっては、このように化学療法が奏功して、杖歩行で、お家に帰れるというところまで回復できたので、診断をきちんとしていくということが大事だという症例でした。多くの診療科の先生にご協力いただいて、そういうふうにできたことはよかったと思っています。

特に質問等ありませんでしたら、これで終わりたいと思います。

では、これで臨床懇話会を終わります。どうもありがとうございました。

(河合隆編集委員査読)