

【小動物】 症例報告

化学療法後に急性腫瘍溶解症候群が認められた
急性リンパ芽球性白血病の犬の1例

足立 真実 細谷 謙次 高木 哲 奥村 正裕

北海道大学大学院獣医学研究科獣医外科学教室（〒060-0818 札幌市北区北18条西9丁目）

（2012年11月16日受付）

要 約

急性腫瘍溶解症候群（Acute tumor lysis syndrome：ATLS）は、抗腫瘍療法により急速に腫瘍細胞が溶解することによって高窒素血症や電解質異常などをきたす症候群である。進行は非常に急性であり、致死的な経過を辿ることが多いとされている。しかしながら、犬における本病態の報告例は少なく、また治療効果や予後に関する情報が不足している。今回、急性リンパ芽球性白血病と診断された症例にL-アスパラギナーゼによる化学療法を行ったところ、ATLSを発症した。診断後直ちに輸液療法と合わせてメトクロプラミドの持続点滴およびフロセミドによる利尿を行い、症例は回復した。化学療法高感受性腫瘍症例の治療においては、ATLSの高リスク症例を予測すると共に、ATLSを疑う症状を認めた場合には、診断および治療を迅速に行うことが重要であると考えられた。

キーワード：犬、急性腫瘍溶解症候群、急性リンパ芽球性白血病

-----北獣会誌 56, 674～677 (2012)

急性腫瘍溶解症候群（Acute tumor lysis syndrome：ATLS）は、人では腫瘍の化学療法および放射線療法後に認められ、急速に腫瘍細胞が溶解することによって細胞内の電解質、尿酸、リン酸および核酸代謝物が急激に細胞外へ放出され、それらの量が肝臓および腎臓での代謝、排泄能力を上回ることで、高尿酸血症、高リン酸血症、低カルシウム血症、高窒素血症および高カリウム血症が単独または合併して認められる症候群である^[1-3]。犬では、化学療法および放射線療法を行ったリンパ腫において5例、外科療法を行った血管肉腫において1例報告されている^[4-8]。ATLSは治療後数時間から1週間ほどで発症し、無治療の場合は発症後18時間以内に死に至ることもある非常に急性の経過を辿る病態である^[8]。また、リンパ腫の化学療法後にATLSが認められた2例では、いずれも治療が奏功せず死亡したとの報告もある^[4]。

症 例

イングリッシュ・コッカー・スパニエル、未去勢雄、8歳、体重 13.1 kg。

稟 告

中等度の食欲不振が1週間続いていることを主訴に近医を受診したところ、血液検査にて白血球減少症（2,500/ μl ）、軽度貧血（35.9%）、血小板減少症（ $5.5 \times 10^4/\mu\text{l}$ ）が認められた。第5病日に腫大を認めた両側浅頸リンパ節の針生検による細胞診において、悪性リンパ腫と診断されたため、第11病日に精査希望で北海道大学附属動物病院に紹介来院された。

現 症

症例は元気・食欲の低下を示しており、身体検査にて可視粘膜蒼白、左右下顎リンパ節および左腋窩リンパ節の軽度腫大が認められた。その他の体表リンパ節に腫大は認められなかった。

診 断

第11病日の血液検査では、軽度の白血球減少症（5,500/ μl ；Stb 82.5、Seg 3,987、Lym 1,375、Mon 27.5）、

表1 血液検査所見

	第11病日	第14病日	輸液治療後	第15病日	第16病日	第23病日
WBC (/μℓ)	5,500	8,500				6,700
Stab	82.5					67
Seg	3,987					5,695
Lym	1,375					268
Mon	27.5					335
Eos	0					0
有核RBC	0					335
RBC (×10 ⁴ /μℓ)	513	546				374
HGB (g/dℓ)	11.8	12.3				8.2
HCT (%)	34.2	36.4				25.5
MCV (fl)	66.7	66.7				68.2
MCH (pg)	23.0	22.5				21.9
MCHC (%)	34.5	33.8				32.2
PLT (×10 ⁴ /μℓ)	4.8	2.5				7.8
GOT (IU/ℓ)	41					
GPT (IU/ℓ)	47					
ALP (IU/ℓ)	702					
TP (g/dℓ)	6.3	6.7				6.2
ALB (g/dℓ)		3.3				
GLU (mg/dℓ)	99					
BUN (mg/dℓ)	52.8	>140.0	>140.0	127.0	102.2	67.8
CRE (mg/dℓ)	1.2	3.7		2.5	2.1	1.0
Na (mEq/ℓ)		149	153			
K (mEq/ℓ)		5.0	3.9			
Cl (mEq/ℓ)		108	112			
IP (mg/dℓ)		>15.0	>15.0	9.4	7.5	4.2
Ca (mg/dℓ)	>16.0	7.5	6.8	6.3	6.5	8.9



図1 胸部単純X線写真

右側横臥位において胸骨および肺門リンパ節の腫大が認められた。

軽度貧血 (34.2%)、血小板減少症 (4.8×10⁴/μℓ) が認められた (表1)。胸部X線検査では胸骨リンパ節および肺門リンパ節の腫大が認められ (図1)、超音波検査では腹腔内リンパ節の腫大および脾臓に蜂巢状パターンがびまん性に認められた (図2、3)。骨髓穿刺およびリンパ節生検では、リンパ芽球が有核細胞の90%以上認められた (図4)。受容体抗原再配列試験にてT細胞性のモノクロナリティが認められた。上記の検査所見より急性リンパ芽球性白血病と診断した。治療として、L-アスパラギナーゼ (10,000 IU/m²、ロイナーゼ、協和醗酵工業株式会社、東京) を筋肉内投与し、デキサメタゾ

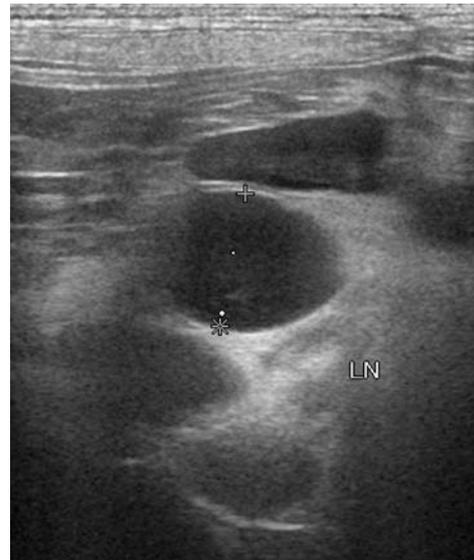


図2 腹部超音波検査所見
腸間膜リンパ節の腫大が認められた。



図3 腹部超音波検査所見
脾臓に蜂巢状パターンがびまん性に認められた。

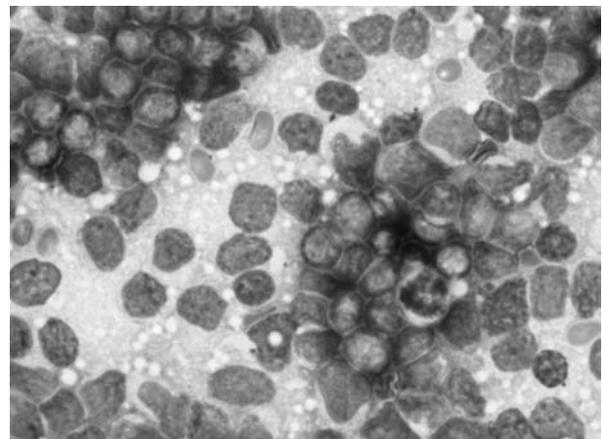


図4 骨髓吸引標本
リンパ芽球が有核細胞の90%以上認められた。

ン (0.2mg/kg、水性デキサメサゾン注、日本全薬工業株式会社、福島) を静脈内投与した。翌日の第12病日からプレドニゾロン (1 mg/kg、SID、プレドニゾロン錠、武田薬品工業株式会社、大阪) を処方した。

しかし、化学療法開始3日後の第14病日に食欲廃絶、嘔吐を主訴に再来院した。身体検査では可視粘膜蒼白および口腔粘膜の乾燥 (6~7%脱水) が認められた。血液生化学的検査にて、高リン酸血症、低カルシウム血症、高窒素血症および高カリウム血症が認められたことから、ATLSと診断した (表1)。

治 療

第14病日に0.9%生理食塩液 (200 ml、テルモ生食、テルモ株式会社、東京) を急速静脈内投与後、乳酸リンゲル液 (7 ml/kg/hr、ソラクト、テルモ株式会社、東京) を静脈内点滴投与し、フロセミド (1 mg/kg、ラシックス、ヘキスト・マリオン・ルセル株式会社、東京) を静脈内投与して輸液治療を開始した。嘔吐に対してはメトクロプラミド (0.3 mg/kg、プリンペラン、藤沢薬品工業株式会社、大阪) を皮下投与後、0.06 mg/kg/hrにて静脈内点滴投与した。輸液治療を継続したところ、12時間後には高カリウム血症の改善が認められた (表1)。第15病日には高リン酸血症および高窒素血症の改善も認められたため、第16病日に退院とした (表1)。

予 後

第23病日の再診時には一般状態は良好であり、嘔吐も認められなかった。身体検査では左右下顎および左腋窩リンパ節の大きさに変化は認められなかったが、第11病日と比較して血液検査にて白血球数の増加 (6,700/ μ l; Stb 67, Seg 5,695, Lym 268, Mon 335, 有核RBC 335) および血小板数の増加 (7.8×10^4 / μ l) が認められたため (表1)、引き続き化学療法を行なった。

考 察

ATLSの誘発因子としては病態の進行した血液系腫瘍および固形腫瘍が挙げられ^[1,2,9,10]、犬のリンパ腫においてもステージが進行するほどATLSの発症リスクが高くなると言われている^[7]。病態が進行した血液系腫瘍では、肝臓や脾臓などの腹腔内臓器、骨髄、リンパ節および末梢血で莫大な腫瘍細胞が増殖していることが予想される。また、病態が進行した固形腫瘍も同様である。その増殖した腫瘍細胞が化学療法、放射線療法および外科療法によって急速に溶解することでATLSが起こる。

表2 犬のATLS症例

症例	疾患名	発 症	症 状	血液検査所見	治療	予後
1	リンパ腫	化学療法後 12hr				急死
2	リンパ腫	化学療法後 2 d	食欲低下	高窒素血症・ 高K血症・ 高P血症・ 血小板減少症	輸液	24hr後 死亡
3	血管肉腫	手術開始後 3 hr	モニター の異常	高K血症	輸液	良好
4	リンパ腫	化学療法後 8 hr	嘔吐	高窒素血症・ 高K血症・ 高P血症・ 低Ca血症・ アシドーシス	輸液・ CRRT	良好
5	リンパ腫	化学療法後 4 d	黄疸・ 点状出血	高窒素血症・ 高P血症・ DIC	輸液・ 輸血・ ヘパリン	12hr後 死亡
6	リンパ腫	放射線 療法後 4 hr	嘔吐・ 下痢	高K血症・ 高P血症・ アシドーシス・ DIC	輸液・ 輸血・ 制吐薬・ 重炭酸	良好

本症例では急性リンパ芽球性白血病に対するL-アスパラギナーゼによる化学療法後にATLSが認められたが、犬における報告はリンパ腫に対する化学療法および放射線療法後^[4,6-8]または血管肉腫に対する外科療法後^[5]に認められたもののみと非常に少ない (表2)。

犬のATLSでは腫瘍細胞の急速な溶解により本症例のように高リン酸血症、低カルシウム血症、高窒素血症、高カリウム血症および代謝性アシドーシスが認められる。腫瘍細胞は正常細胞の4倍のリン酸が細胞内に存在しており^[11]、それが急速に溶解することにより血中のリン酸濃度が急速に上昇し、高リン酸血症となる。高リン酸血症は、骨吸収によるカルシウムの動員および腸管からのカルシウムの吸収を抑制するため、低カルシウム血症となる。また、リン酸は血中のカルシウムと結合し、リン酸カルシウムとなって腎臓で排泄されるため、リン酸カルシウム析出による腎障害を起こす可能性がある^[12]。本症例においてもATLS発症時に高窒素血症とクレアチニンの上昇が認められたことから、急性腎不全が起こっていた可能性がある。一方、高カリウム血症は不整脈を引き起こすだけでなく、代謝性アシドーシスを引き起こす可能性もある。今回の症例でもATLS発症時に代償性の呼吸数増加が認められた。一方、今回の症例では認められなかったが、リンパ腫の化学療法および放射線療法後ATLSを発症した症例において播種性血管内凝固 (Disseminated intravascular coagulation: DIC) が認められたという報告がある^[4,7,8]。そのためATLSの症例においては、DICの可能性も考慮することが重要であると考えられる。

ATLSの治療としては、まず可能な限り早期に輸液を

開始し、腎血流量を保つことが重要である。人においては尿酸による腎障害を防ぐためにアロプリノールが使用されるが、ダルメシアンおよびイングリッシュ・ブルドックを除き、犬において尿酸は水溶性のアラントインに代謝されるため、腎障害は上述のリン酸カルシウムの析出によって起こる^[1,4,13]。よって輸液治療が第一選択であるが、持続的腎置換療法 (CRRT) による治療も行われ、良好な結果を得た報告もある^[6]。また、ATLS において最も警戒すべき合併症として DIC が挙げられ、ATLS の犬 3 例中 2 例が、DIC が原因で死亡したとの報告もある^[4,7,8]。よって ATLS 症例では凝固系検査を必ず行い、DIC と診断した場合には直ちに適切な治療を開始する必要がある。

以上より、病態の進行した血液系腫瘍および固形腫瘍において化学療法および放射線療法後 1 週間以内に元気・食欲の低下、嘔吐などの全身状態の悪化を示し、血液検査にて高リン酸血症、低カルシウム血症、高窒素血症および高カリウム血症を呈する症例に対しては、ATLS を鑑別診断に加えて早期治療を行うべきであるということが示唆された。

引用文献

- [1] Howard SC, Jones DP, Pui CH : The tumor lysis syndrome, *N Engl J Med*, 364, 1844-1854 (2011)
- [2] Rajendran A, Bansal D, Marwaha RK, Singhi SC : Tumor lysis syndrome, *Indian J Pediatr* (2012)
- [3] Vodopivec DM, Rubio JE, Fornoni A, Lenz O : An unusual presentation of tumor lysis syndrome in a patient with advanced gastric adenocarcinoma : case report and literature review, *Case Report Med* (2012)
- [4] 太田喜章、鈴木清美、平野貴史、房岡由美、前田昌美、鈴木優子、岩城周子、立松歩、湯木正史 : 腫瘍溶解症候群が疑われた犬、猫の 3 例、*獣医畜産新報*, 1070, 743-746 (2010)
- [5] Chohan AS, Greene SA : Anesthesia case of the month. Acute intraoperative tumor lysis, *J Am Vet Med Assoc*, 234, 746-749 (2009)
- [6] Martin A, Acierno MJ : Continuous renal replacement therapy in the treatment of acute kidney injury and electrolyte disturbances associated with acute tumor lysis syndrome, *J Vet Intern Med*, 24, 986-989 (2010)
- [7] Mylonakis ME, Koutinas AF, Papaioannou N, Lekkas S : Acute tumour lysis syndrome in a dog with B-cell multicentric lymphoma, *Aust Vet J*, 85, 206-208 (2007)
- [8] Vickery KR, Thamm DH : Successful treatment of acute tumor lysis syndrome in a dog with multicentric lymphoma, *J Vet Intern Med*, 21, 1401-1404 (2007)
- [9] Chao CT, Chiang CK : Rasburicase for huge hepatocellular carcinoma with tumor lysis syndrome : case report, *Med Princ Pract* (2012)
- [10] Prabhu AD, Mos K, Karl TR, Anderson B : Extracorporeal life support in the acute management of tumour lysis syndrome, *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 15, 568-569 (2012)
- [11] Duerst ML, Jump ME, Osgood EE, Rigas DA : The nucleic acids and other phosphorus compounds of human leukemic leukocytes : relation to cell maturity, *J Lab Clin Med*, 48, 356-378 (1956)
- [12] Jefferson JA, Schrier RW : *Comprehensive Clinical Nephrology*, Feehally J, *et al* eds, 3rd ed, 755-770, Mosby, Philadelphia (2007)
- [13] Adams LG, Syme HM : *Textbook of Veterinary Internal Medicine*, Ettinger SJ, *et al* eds, 1850-1874, Elsevier, St Luis (2005)