

Spontaneous Tumor Lysis Syndrome を来たした 精巣原発悪性リンパ腫の 1 例

市川 和樹¹, 百瀬 均¹, 溝渕真一郎¹, 伊丹 祥隆¹
中濱 智則¹, 松本 吉弘¹, 中村 孝人²

¹独立行政法人地域医療機能推進機構星ヶ丘医療センター泌尿器科

²独立行政法人地域医療機能推進機構星ヶ丘医療センター呼吸器内科

SPONTANEOUS TUMOR LYSIS SYNDROME IN A PATIENT WITH TESTICULAR MALIGNANT LYMPHOMA: A CASE REPORT

Kazuki ICHIKAWA¹, Hitoshi MOMOSE¹, Shin-ichiro MIZOBUCHI¹, Yoshitaka ITAMI¹,
Tomonori NAKAHAMA¹, Yoshihiro MATSUMOTO¹ and Takahito NAKAMURA²

¹The Department of Urology,

Japan Community Health-Care Organization Hoshigaoka Medical Center

²The Department of Respiratory Medicine,

Japan Community Health-Care Organization Hoshigaoka Medical Center

A 75-year-old man, highly suspected as having malignant lymphoma originating from his left testis, underwent exploratory orchiectomy for a definitive diagnosis. Laboratory examinations before the surgery showed high lactate dehydrogenase (652 IU/l), elevated serum creatinine level (1.85 mg/dl) and sIL-2R level (8,930 U/ml). As the postoperative course passed uneventfully, the patient was discharged from the hospital on the eighth day after the surgery. Ten days after the surgery the patient was transferred to the emergency room of the hospital complaining of severe abdominal pain and malaise. Laboratory examinations revealed highly elevated lactate dehydrogenase (2,807 IU/l), uric acid (24.9 mg/dl) and serum creatinine (5.31 mg/dl). Computed tomography demonstrated rapid growth of the retroperitoneal mass and occurrence of bilateral hydronephroses. Under the diagnosis of spontaneous tumor lysis syndrome, the patient was urgently treated with hemodialysis, steroidal pulse and rituximab following percutaneous nephrostomy for the right kidney. After improvement of the laboratory data, the patient was transferred to another hospital for the treatment of malignant lymphoma.

(Hinyokika Kyo 65 : 49-53, 2019 DOI : 10.14989/ActaUrolJap_65_2_49)

Key words : Spontaneous tumor lysis syndrome, Testicular malignant lymphoma

緒 言 症 例

腫瘍崩壊症候群 (tumor lysis syndrome: TLS) は大量の腫瘍細胞が急激に崩壊することで、腫瘍細胞内物質が急激に細胞外に放出され、その代謝産物量が生体の処理能力を超えた結果として生じる病態を指し、ときとして致死的であるため oncologic emergency の 1 つとされている¹⁾。増殖速度が速く治療への感受性の高い腫瘍において TLS 発生のリスクが高く、報告例の多くにおいて造血器腫瘍に対する化学療法後に TLS が発生している。

今回われわれは、組織診断を確定するための生検目的で施行した精巣摘除術後に TLS を来たした精巣原発悪性リンパ腫の 1 例を経験したので、文献的考察を加えて報告する。

患者 : 75歳, 男性

主 訴 : 左陰嚢部の腫脹

既往歴 : 頸椎後縦帯骨化症の手術歴あり

家族歴 : 特記事項なし

現病歴 : 2015年12月中旬から左陰嚢部の腫脹と疼痛が出現し、その後症状が増悪したため12月下旬に当科を受診。陰嚢症状出現と同時期から頻尿、尿意切迫感も出現していた。発熱はなかった。

初診時現症 : 身長 165 cm, 体重 61.5 kg。胸腹部理学的所見に明らかな異常を認めず。左陰嚢内容は手拳大に腫脹し、圧痛が著明であった。左精巣と精巣上体の境界は不明瞭であった。

術前経過 : 陰嚢部超音波検査で左精巣上体と精巣の腫脹が見られたことから、理学的所見と合わせて腫瘍性疾患を疑い腹部 CT を施行した。腹部 CT (Fig. 1)

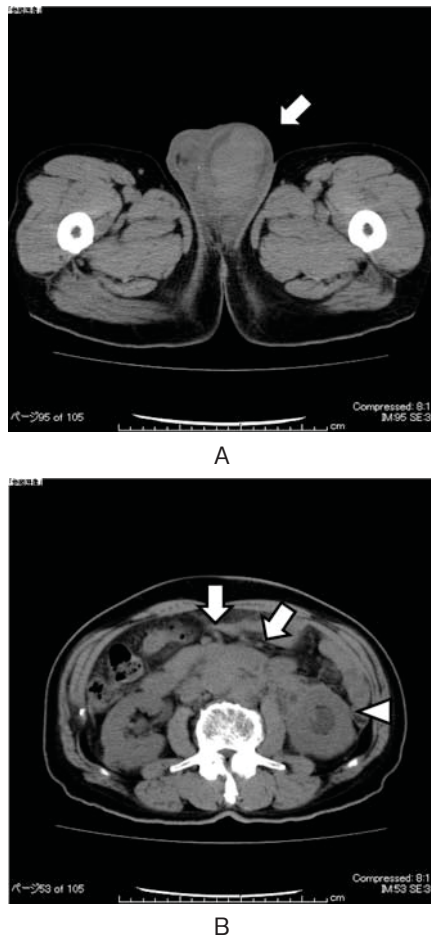


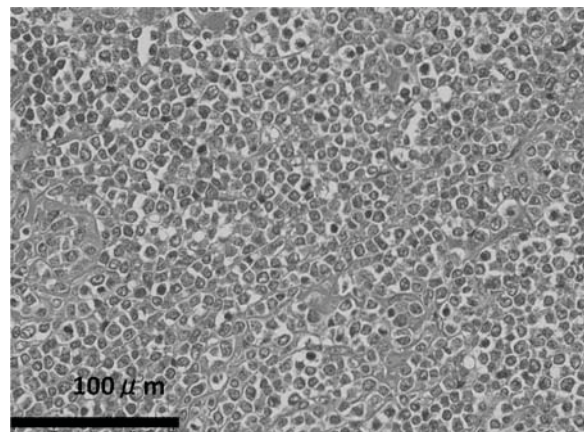
Fig. 1. Abdominal CT showed swollen left testis (arrow) and spermatic cord [A], which continued to retroperitoneal mass (arrows) resulting in left hydronephrosis (arrow head) [B].

では 5 cm 大に腫大した左精巣から左精索, 左外腸骨動脈および総腸骨動脈にかけて連続した腫瘍性病変が認められた。また腫瘍性病変は膀胱周囲にも連続していた。さらに両側に軽度の水腎症が見られ, 左腎盂および左尿管壁は肥厚していた。肝には異常所見は見られなかった。血液検査では CRP が 1.23 mg/dl, 白血球が $4,900/\mu\text{l}$ と炎症反応は乏しく, 一方で, 可溶性 IL-2 レセプター (sIL-2R) が 8,930 U/ml, LDH が 652 IU/l と異常高値を示した。なお, AFP や HCG は正常値であった。血清クレアチニン値は 1.85 mg/dl と上昇していた。この時点で電解質に異常はなく, 尿酸値は測定されていなかった。以上の所見から悪性リンパ腫が強く疑われたため, 病理組織診断を確定する目的で, 腫瘍切除術を計画した。

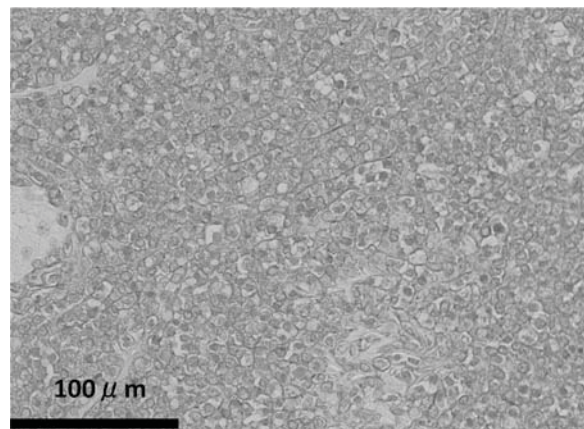
術中所見: 手術は全身麻酔にて施行した。左陰囊皮膚に約 8 cm の切開を加え, 陰囊内に到達した。精巣と精巣上体は腫脹していたが, 表面は平滑で腫瘍性病変の露出はなかった。精索は著明に腫大し, 周囲組織との癒着が高度であったことから, 同部位での結紮切

断を回避し, 比較的癒着が軽度であった精巣と精巣上体の間を剥離し, 左精巣のみを摘出した。手術時間は 1 時間 8 分であった。

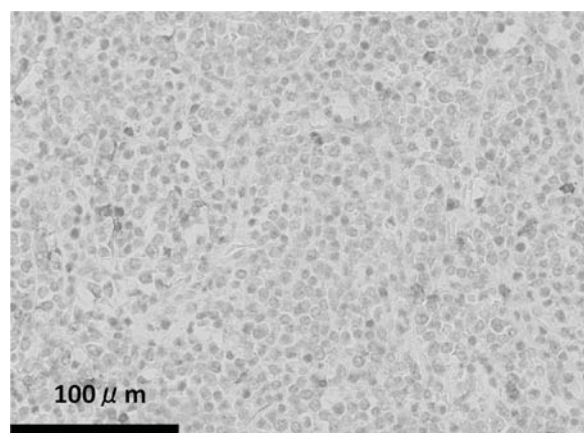
病理組織診断: 正常精巣組織は高度に破壊されてお



A



B



C

Fig. 2. In HE staining, diffusely arranged, large-sized atypical cells with a moderate amount of cytoplasm, round to oval vesicular nuclei, and 2-3 small nucleoli often peripherally located adjacent to the nuclear membrane were observed (A). Immunohistochemically, atypical cells were diffusely positive for CD20, a pan-B-cell marker (B), but not for CD3, T-cell marker (C).

り, クロマチン濃染性の楕円形～類円形の中型異型細胞がび漫性に浸潤していた. 免疫染色では CD20 や CD79a などの B-cell マーカーが陽性, CD3 や UCHL1 などの T-cell マーカーが陰性であり, MBI1 index が90%以上であることから diffuse large B-cell タイプの悪性リンパ腫と診断された (Fig. 2).

術後経過: 術後経過は順調で術後8日目に退院した. この時点では病理組織診断が確定していなかったが臨床所見から悪性リンパ腫の可能性が高く, また画像検査にて陰嚢内から骨盤内および後腹膜腔に連続する腫瘍以外, 他臓器に病変が見られないことから, 左精巣原発の悪性リンパ腫として病理組織診断確定後に他院血液内科へ紹介する方針としたが, 術後10日目に全身倦怠感と下腹部痛が出現し, 当院に緊急入院となった.

緊急入院時現症: 意識清明, 体温 37.1°C. 血圧 134/80 mmHg, 脈拍84/分. 下腹部に腫瘍の増大を疑わせる膨隆を認め, 同部位に圧痛があった.

緊急入院時検査所見: LDH が 2,807 IU/l, 尿酸値が 24.9 mg/dl と著明に上昇し, 血清カリウム値は 5.2 mEq/l, 血清リン値も 5.1 mg/dl と, ともに異常高値を示した. sIL-2R は 10,500 U/ml に上昇していた. また血清クレアチニン値は 5.31 mg/dl であり腎



Fig. 3. Abdominal CT demonstrated marked growth of the retroperitoneal mass (arrows).

不全状態であったが, CRP と白血球の上昇は軽度であった. 初診時および緊急入院時の血液検査所見を Table 1 に示す. 腹部単純 CT では, 骨盤腔から後腹膜腔にいたる広範囲に腫瘍性病変を認め, 腫瘍が急速に増大したものと考えられた (Fig. 3). また両側水腎症が認められた. 心電図では異常は見られなかった.

緊急入院後経過: 血液検査結果と画像所見から, 悪性リンパ腫に伴う TLS であると判断し, 当院総合内科と協力して早急に治療を開始した. 治療については, すでに発症している TLS による病態の是正を図りつつ, TLS の原因となっている悪性リンパ腫に対する抗腫瘍治療を行い, さらに悪性リンパ腫に対する治療によって懸念される TLS の増悪に対して必要な処置を加える方針とした. まず, 腎後性腎不全の病態に対して右側に経皮的腎瘻造設術を施行し, 同時に血液データの速やかな改善を期待して血液透析を導入した. また悪性リンパ腫に対する治療として患者の全身状態を考慮した上で, コハク酸メチルプレドニゾロン Na 1,000 mg/day を3日間連続静脈内投与し, 5日目にリツキシマブ 500 mg を投与した. 治療開始から数日で腎不全および TLS に関連する各種血液データは速やかに改善したが, LDH, CRP, 白血球数など悪性リンパ腫の病勢を反映すると考えられる項目は異常高値を呈していた (Table 1). 治療開始後10日目に悪性リンパ腫に対する治療を目的として他院の血液内科に転院した. なお, TLS に伴う高尿酸血症に対する本邦で唯一の保険適応薬剤であるラスブリカーゼに関しては, 本症例の治療開始が週末であり, 薬剤の緊急購入手続きが間に合わなかったため, 使用しなかった.

その後, 転院先にて悪性リンパ腫に対する化学療法が施行されたが, 効果に乏しく転院から6カ月後に死亡された.

考 察

TLS は生命の危機が迫っており緊急処置が必要とされる oncological emergency の1つであり, 大量の腫

Table 1. Laboratory values during the clinical course

	Reference range	At first visit	At emergency admission	After TLS therapy
WBC ($/\mu\text{l}$)	3,300-8,900	4,900	10,300	8,600
CRP (mg/dl)	0.0-0.3	1.23	1.97	4.59
LDH (IU/l)	100-230	652	2,807	3,215
UA (mg/dl)	3.0-7.0		24.9	7.9
S-CRE (mg/dl)	0.6-1.1	1.85	5.31	1.34
Ca (mg/dl)	8.5-10.2	9.8	9	7.4
K (mEq/l)	3.5-5.1	4.2	5.2	3.7
IP (mg/dl)	2.5-4.5		5.1	0.3
sIL-2R (U/ml)	145-519	8,930	10,500	

瘍細胞が急速に崩壊することにより、腫瘍細胞から尿酸、カリウム、リンやサイトカインが急激に放出された結果、腎不全や不整脈あるいは痙攣などを生じ、致命的な経過をたどることもある¹⁾。腫瘍の増殖速度が速く、腫瘍量が多く、治療に対する感受性が高い腫瘍が TLS を来たしやすく、従来急性リンパ性白血病や悪性リンパ腫などの造血器腫瘍で TLS のリスクが高いとされて来た。TLS は1993年に Hande と Garrow によりその定義が提唱され²⁾、さらに2004年に Cairo と Bishop により、化学療法開始3日前から7日後までに高尿酸血症、高カリウム血症、高リン血症、低カルシウム血症のうち2つ以上の異常値に基づく laboratory TLS と、これらの検査異常値に加えて腎機能低下、不整脈あるいは突然死、痙攣のいずれかを伴う clinical TLS の2つに分類された³⁾。自験例では緊急入院時の検査で高尿酸血症と高カリウム血症、高リン血症が確認され、また血清クレアチニン値が 5.31 mg/dl であったことから、clinical TLS の条件に合致していた。

TLS の病態は化学療法や放射線治療などによる腫瘍細胞の大規模な崩壊が引き金になることが多く、前述した定義や分類もその状況を前提としている。一方、最近では化学療法や放射線治療などの抗腫瘍治療を行っていない状態で TLS と同じ病態を呈する spontaneous TLS の報告が散見され^{4,5)}、あらかじめ腎機能障害が存在することや、すでに腫瘍の崩壊が進行していることを示唆する血中 LDH が高値を示すことが、その危険因子として挙げられている⁵⁾。自験例においても術前の血液検査で、血清クレアチニン値の上昇に加えて LDH の異常高値が認められており、spontaneous TLS を来たしやすき危険な状態であったと思われる。この時点で先ずラスブリカーゼ投与などの予防的処置を行った上で、組織診断のための処置を行っていたなら、TLS を発症することなく経過した可能性が高く、反省すべき点である。

一方、自験例における TLS 発症と、組織診断目的で施行した精巣摘除術との関係については明確ではない。自験例は組織診断の結果 diffuse large B-cell タイプの悪性リンパ腫であることが判明しており、術前 CT での腫瘍体積や LDH 高値と合わせて、TLS の高リスク群に分類される⁶⁾。しかし、一般に TLS の定義や発症リスクに関する研究は、化学療法を施行することが前提となっており、外科的侵襲の影響に言及した報告は少ない。Zhang らは開腹での腫瘍生検施行中に腫瘍崩壊による血清カリウムの上昇から心停止に至った悪性リンパ腫症例を報告している⁷⁾。この症例では術前に高尿酸血症と LDH 高値 (1,792 U/l) を呈しており、このような症例での腫瘍切除は患者にとって有益ではないと結論付けられている。また、Yun らは脾

臓に発生した腫瘍に対して造影 CT ガイド下に生検を施行し、その7時間後に TLS を発症した mantle cell lymphoma の1例を報告している⁸⁾。この症例でも処置施行前の検査データは LDH 高値 (766 U/l) 以外には異常が見られず、著者らは CT での造影剤使用による一時的な腎機能障害が TLS 発症の誘因となったと推察しており、生検自体の関与には言及していない。自験例では、精巣摘除術中および術後8日目の退院まで特段問題なく経過していたが、術後14日目に全身倦怠感で TLS が判明した際の CT で、腫瘍の急激な増大が判明した。このような経過から、自験例では手術侵襲自体が TLS の誘因となったとは考え難く、腫瘍の急速な増大による腫瘍崩壊の亢進を背景として、増大する腫瘍による水腎症増悪のために腎機能障害が進行したことが加わって TLS を発症したものと推察される。

従来、泌尿器科領域における TLS は精巣腫瘍における報告が散見される程度であり、血液腫瘍領域などと比較して日常臨床において経験する機会の少ない病態である。一方、悪性リンパ腫は後腹膜腫瘍として見つかることが多く、また高齢者の精巣腫瘍としては稀なものではないことから、泌尿器科医にとっては遭遇することの珍しくない疾患である。しかし、腫瘍生検や精巣摘除術により組織診断が確定した後の化学療法は血液腫瘍専門医師により行われることが多いため、泌尿器科医において悪性リンパ腫と TLS との関係はあまり認識されていないのかもしれない。悪性リンパ腫において腫瘍体積が大きな場合や LDH 高値を示す症例では、化学療法を行わなくても TLS を発症する危険性があり、特に尿路閉塞を合併する場合はその危険性が一層高くなることに留意することが重要である。

結 語

TLS を発症した精巣原発悪性リンパ腫の1例を経験した。腫瘍体積の大きな悪性リンパ腫の診療に際しては、経過中に TLS を発症する可能性を念頭に置いておく必要がある。

文 献

- 1) Coiffier B, Altman A, Pui CH, et al.: Guidelines for the management of pediatric and adult tumor lysis syndrome: an evidence-based review. *J Clin Oncol* **26**: 2767-2778, 2008
- 2) Hande KR and Garrow GC: Acute tumor lysis syndrome in patients with high-grade non-Hodgkin's lymphoma. *Am J Med* **94**: 133-139, 1993
- 3) Cairo MS and Bishop M: Tumour lysis syndrome: new therapeutic strategies and classification. *Br J Haematol* **127**: 3-11, 2004

- 4) Pentheroudakis G, O' Neill VJ, Vasey P, et al. : Spontaneous acute tumor lysis syndrome in patients with metastatic germ cell tumours, report of two cases. *Support Care Cancer* **9** : 554-557, 2001
- 5) Chapman-Fredricks J, Blieden C, Sandoval JD, et al. : Acute spontaneous tumor lysis syndrome as the initial presentation of ALK-positive diffuse large B-cell lymphoma. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* **22** : 317-321, 2014
- 6) Cairo MS, Coiffier B, Reiter A, et al. : Recommendations for the evaluation of risk and prophylaxis of tumor lysis syndrome (TLS) in adult and children with malignant disease: an expert TLS panel consensus. *Br J Haematol* **149** : 578-586, 2010
- 7) Zhang GF, Duan ML, Zhou ZQ, et al. : Intraoperative tumor lysis-induced fatal hyperkalemia. *J Anesth* **26** : 945-946, 2012
- 8) Yun S, Vincelette ND, Phan T, et al. : Spontaneous tumor lysis syndrome associated with contrast dye iohexol use in mantle cell lymphoma. *BMJ Case Rep* 2014, doi:10.1136/bcr-2014-204113

(Received on August 24, 2018)
(Accepted on October 21, 2018)

Editorial Comment

日本臨床腫瘍学会が出している腫瘍崩壊症候群 (TLS) 診療ガイドランス¹⁾によると, びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫は, LDH が正常なら低リスク, LDH が高値で病変が 10 cm 未満であれば中間リスク, LDH 高値で 10 cm 以上なら高リスクに分類している. 中間リスクでも本症例のように, 腎機能障害や尿酸, リン酸, カリウムの異常があると高リスクに調整される. TLS による致死率は高いので, 高リスクでは治療開始前でも入院の上で厳重にモニターすべきと思われる. TLS を発症したら ICU 管理下に, 大量の補液, ラスプリカーゼ投与, 高 K・P の治療, 透析などを行う. 従来言われているアルカリ化は不要である. ラスプリカーゼ (商品名: ラスリテック) は, 遺伝子組み換えの尿酸オキシダーゼで血中尿酸を急速に低下させる. また TLS 発症の予防効果も高い. ただし中和抗体を産生することがあり, 再投与すると重篤なアレルギーを発現することがあるので注意を要する.

- 1) 日本臨床腫瘍学会編: 腫瘍崩壊症候群 (TLS) 診療ガイドランス. 金原出版, 東京, 2013

神戸市立医療センター中央市民病院

川喜田睦司