

# 腫瘍融解症候群による急性腎不全後に高度の低リン血症を繰り返した急性リンパ性白血病の 1 例

村松 崇 中村裕也 渋谷あすか 鈴木一恵  
安藤 稔

Recurrence of severe hypophosphatemia associated with tumor neogenesis in a patient with acute lymphocytic leukemia who experienced acute renal failure due to tumor lysis syndrome

Takashi MURAMATSU, Yuya NAKAMURA, Asuka SHIBUYA, Hitoe SUZUKI, and Minoru ANDO

Department of Nephrology, Tokyo Metropolitan Komagome Hospital, Tokyo, Japan

## 要 旨

白血病治療中に高度の低リン血症を繰り返した症例を報告する。症例は 47 歳、男性である。急性リンパ球性白血病に対して化学療法施行後に腫瘍融解症候群を併発し急性腎不全となったため、血液透析療法に導入された。その後、白血病の再燃による腫瘍細胞の急激な増加にやや先行する形で高度の低リン血症(血清リン値は 0.2~0.7 mg/dL)が 2 回観察された。また、低リン血症はその直後の化学療法による腫瘍細胞死滅に伴って正常値以上(4.5~6.9 mg/dL)に回復した。この腫瘍細胞数の増減に呼応した血清リン値の減増の観察期間、患者は慢性的なリン欠乏状態にあったと推定されるが、生体のリン出納はほぼ一定であった。したがって、本症例における低リン血症は腫瘍細胞の急激な増殖時にリンが腫瘍細胞内へ移動する結果惹起される tumor genesis 症候群である可能性が高いと考えられた。

We report a 47-year-old male patient with acute lymphocytic leukemia (ALL) who showed recurrent severe hypophosphatemia. Chemotherapy for ALL induced tumor lysis syndrome requiring hemodialysis therapy. Thereafter, severe hypophosphatemia (serum phosphorus concentration less than 0.7 mg/dL) was observed several days before an acute rise in peripheral lymphoblast cell counts due to recurrence of ALL. This hypophosphatemia soon returned to a higher than normal level by treating leukemic cells with anti-cancer agents. This event occurred twice in his clinical course. The laboratory tests strongly suggested that this hypophosphatemia was induced by a shift of phosphorus into leukemic cells that rapidly replicated in the tissues.

Jpn J Nephrol 2008 ; 50 : 602-605.

**Key words** : hypophosphatemia, tumor lysis syndrome, tumor genesis syndrome

## はじめに

悪性腫瘍、特に造血器腫瘍の化学療法後に惹起される腫瘍融解症候群には、しばしば高尿酸血症と同時に高リン血症が合併することはよく知られている。これは、急速大量

に造血腫瘍細胞が崩壊するために細胞内リンが血中に流出してくるためと理解されている。一方、これより頻度は少ないが、造血器腫瘍増悪時には低リン血症が生じることがある<sup>1)</sup>。この低リン血症をきたす原因の一つは、化学療法治療後などの再発時に、急速な腫瘍細胞新生に伴うリン需

要の増大に対して生体内貯蔵リンや食事摂取によるリンの供給が追いつかないためであろうと考えられており、腫瘍融解症候群の tumor lysis に対して、tumor genesis 症候群と呼ばれる<sup>2)</sup>。

初回の化学療法後に腫瘍融解症候群から急性腎不全に至り血液透析導入となったが、その後 tumor genesis 症候群によると考えられる高度の低リン血症を繰り返した急性リンパ性白血病(ALL)症例を経験したので、文献的考察を加えて報告する。

## 症 例

**患 者：**47 歳，男性

**主 訴：**咽頭痛

**既往歴・家族歴・生活歴：**特記すべきものなし

**現病歴：**平成 16 年 2 月下旬より咽頭痛，頸部腫瘤を自覚し，近医を受診した際に白血球数の増加を指摘され，3 月 2 日当院血液内科を紹介受診し入院となった。骨髓穿刺により ALL (biphenotypic ALL, minor bcr/abl 陽性) と診断され，直ちに寛解導入療法が実施されたが寛解には至らなかった。次いで行われたメシル酸イマチニブによる治療にはよく反応したが，経過観察中に再発を認め，高用量の cytarabine (2 g/m<sup>2</sup>)，etoposide (100 mg/m<sup>2</sup>)，dexamethasone (40 mg/BW) による salvage therapy が開始された。治療開

始後 2 日目に腫瘍融解症候群を発症し，急性腎不全に至ったため腎臓内科に紹介があり，同日から血液透析療法に導入された。

**透析導入時現症：**体温 36.8°C，血圧 106/68 mmHg，脈拍 68/分 整であり，眼瞼結膜に軽度貧血を認めた。口腔内異常なし。表在リンパ節腫大なし。呼吸音・心音，腹部所見に異常所見はなく，顔面，下腿に浮腫を認めなかった。

**検査値：**血液透析導入時検査成績を Table に示した。著明な LDH の上昇，高尿酸血症，高リン血症，低カルシウム血症を認め，1 日尿量は 400~600 mL であった。これらは腫瘍融解症候群にほぼ一致するデータと考えられた。

**血液透析開始後の経過：**腫瘍融解症候群を起こす前の血清リン値は 3.4 mg/dL とやや低値であったが，腫瘍融解症候群後の血液透析導入直前の血清リン値は 13.0 mg/dL まで上昇していた。また，この頃，腫瘍細胞(芽球)は 1%，43/μL まで死滅していた。血液透析は当初週 3 回の頻度で開始されたが，尿量の回復とともに透析はデータに応じた週 1~2 回の間欠的施行となり，総数 15 回で離脱に至った。血液透析開始日を第 1 病日とした血清リン値，クレアチニン(Cr)値，末梢血液中の芽球数の推移を Fig. に示した。第 22~27 病日頃に血清リン値は 0.7~0.3 mg/dL まで低下した(第 1 回目低リン血症)が，この頃芽球は 42% (14,574/μL) に増加していた。この間は週 1~2 回の頻度で透析を施行中であり(第 19 病日に施行)，血清 Cr 値は

Table. Laboratory data on the initiation of hemodialysis therapy

Blood cell counts		Blood chemistry		Urinalysis	
WBC	9,100/μL	TP	5.6 g/dL	Specific gravity	1.008
Blast	24.0 %	Alb	3.4 g/dL	pH	6.0
Myelo	1.5 %	UN	35 mg/dL	Protein	(1+)
Stab	3.0 %	Cr	2.6 mg/dL	Glucose	(+/-)
Seg	55.5 %	UA	12.0 mg/dL	Keton body	(-)
Lymph	9.5 %	Na	137 mEq/L	occult blood	(-)
Mono	2.5 %	Cl	100 mEq/L		
Eosino	2.5 %	K	4.2 mEq/L		
RBC	408 × 10 <sup>4</sup> /μL	Ca	7.1 mg/dL		
Hb	12.8 g/dL	iP	13.0 mg/dL		
Plt	1.2 × 10 <sup>4</sup> /μL	T-Bil	0.5 mg/dL		
		AST	163 IU/L		
		ALT	94 IU/L		
		LDH	6,299 IU/L		
		ALP	622 IU/L		
		GGT	255 IU/L		
		Amy	103 IU/L		
		Glu	202 mg/dL		
		CRP	8.7 mg/dL		
Coagulation status					
PT	68 %				
PTINR	1.21				
APTT	34.7 sec				
Fib	362 mg/dL				
AT-III	83 %				
FDP	17.9 μg/mL				

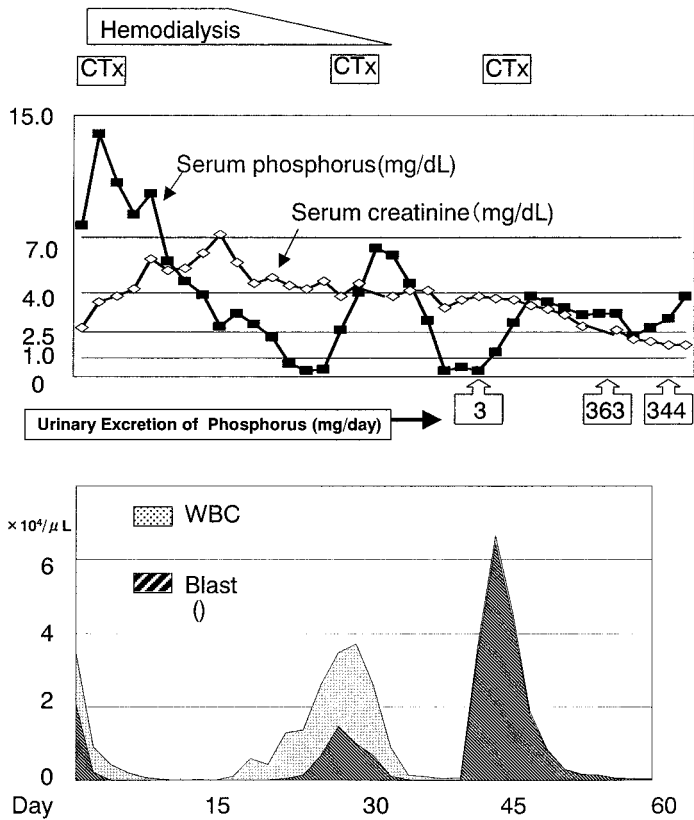


Fig. Clinical course of the patient  
WBC : white blood cell, CTx : chemotherapy

4.2~5.0 mg/dL で尿量は 600~1,200 mL/day であった。第 27 病日に調べた血清副甲状腺ホルモン (intact parathyroid hormone : i-PTH) 値は 10 pg/mL 未満と抑制されており、PTH related protein (PTHrP) は 1.5 pmol/L であったが、活性化ビタミン D 値は 14.0 pg/mL と低値であった。これらホルモン測定時の血清 Cr 値は 4.3 mg/dL、1 日尿量は 900 mL であった。第 28 病日腫瘍細胞増加に対して化学療法を再開すると芽球細胞の減少にほぼ一致するかたちで血清リン値は 4.5~6.9 mg/dL の範囲に増加し再び安定した。第 34 病日に血液透析を離脱したが、第 37~40 病日頃には再び血清リン値は 0.5~0.2 mg/dL にまで低下し(第 2 回目低リン血症)、芽球は 94.5% (64,776/ $\mu$ L) に増加した。第 42 病日に化学療法を行うと血清リン値は再び 3.9 mg/dL まで上昇し、芽球も減少した。第 40 病日に測定した尿細管リン再吸収率(%TRP)は 95.6% と上昇し、24 時間尿中リン排泄量は 3 mg にまで低下していた。この時の血清 Cr 値は 3.8 mg/dL、尿量は 1,250 mL であった。合計 2 回の低リン血症を認めた期間において、患者の食事摂取量は少なく、中心静脈カテーテルから単味のハイカリック RF<sup>®</sup> 500 mL/day (1,000 kcal) の投与が継続され、リンの摂取量は推定総量

220~300 mg/day であった。患者に下痢は認められず、副腎皮質ステロイド薬、血清カルシウム製剤、ビタミン D 製剤は投与されていなかった。

## 考 察

一般に低リン血症をきたす因子としては、①リン摂取量の不足、②腸管からの吸収障害(下痢、Al・Mg を含む制酸剤内服)、③腎臓からの排泄増加(尿細管障害、PTH 亢進症、PTHrP、糖質コルチコイド、利尿薬など)、④体内での再分布(骨および細胞内への移行)、ホルモン(PTH、PTHrP)の分泌亢進、ビタミン D の低下、インスリン過剰投与(diabetic ketoacidosis)、呼吸性アルカローシス、などがあげられる<sup>3)</sup>。本症例では、1 日リン摂取量は推定 220~300 mg 程度と少なく、制酸剤、下剤などは使用されていなかったが、ときどき軟便が認められ、活性化ビタミン D レベルは 14.0 pg/mL と低値であり、腸管からのリンの吸収も低下していた可能性がある。したがって、本症例の病態の背景には絶対的生体内リン貯蔵量不足があったと考えられる。一方、第 1 回低リン血症時のホルモン測定結果(第 27 病日)と第 2 回低リン血症時の 24 時間尿定量の結果(第 40 病日)では内分泌的な異常や腎臓からの排泄過多はほぼ否定的であったことから、経過中のリン出納はほぼ一定であったと推定される。本症例ではこうしたリン欠乏、リン出納一定の条件下で短期間に腫瘍増殖時のリン値低下、腫瘍死滅時のリン値回復を 2 回繰り返したわけであり、増殖・死滅する腫瘍細胞へのリンの移動によって引き起こされた血清リン値変動、すなわち tumor genesis 症候群であったと推測した<sup>2)</sup>。

Tumor genesis 症候群は Wollner ら<sup>2)</sup>が提唱した概念であり、造血器腫瘍増悪時や化学療法治療後の再発時などのように、急速な腫瘍細胞新生に伴うリン需要の増大に対して生体内貯蔵リンや食事摂取によるリンの供給が追いつかないためと考えられる重度の低リン血症が生じる病態を指す<sup>1~3)</sup>。Ra'anani らにより、白血病に合併した低リン血症の 14 例において低リン血症の原因として、ホルモン異常は 4 例、薬剤性 2 例、摂取不足 1 例、tumor genesis 症候群が 7 例であったと報告されている<sup>1)</sup>。その他、tumor genesis 症候群によると推定される急激な腫瘍細胞増殖に伴う低リン血症の症例報告は複数認められるが、いずれも造血系悪性腫瘍例である<sup>4~6)</sup>。白血病など造血系悪性腫瘍が原因であることから、細胞内外のリン移動に影響する特別な液性因子などが芽球から分泌されて生じる可能性も推察される

が、現状では詳細は解明されていない<sup>1~3,6)</sup>。本症例の低リン血症の特徴は、腫瘍融解症候群の先行があったこと、その際の細胞外流出と透析治療による頻回除去などが重なり絶対的生体内リン貯蔵量不足が背景にあったこと、1回目は急性腎不全状態で透析治療期間に起こったことなどであり、他の tumor genesis 症候群の報告例にはない臨床経過を有していた。

### 結 語

急性白血病の経過中に腫瘍融解症候群、急性腎不全を発症し、その後腫瘍細胞の増減に呼応する高度な低リン血症とその回復という現象を2回繰り返した tumor genesis 症候群と考えられる症例を経験した。

### 文 献

1. Ra'anani P, Lahav M, Prokocimer M, Poles L, Theodor E. Life threatening hypophosphatemia in a patient with Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukaemia in acute blastic crisis. *Postgrad Med J* 1992 ; 68 (798) : 283-286.
2. Wollner A, Shalit M, Brezis M. Tumor genesis syndrome. Hypophosphatemia accompanying Burkitt's lymphoma cell leukemia. *Miner Electrolyte Metab* 1986 ; 12 (3) : 173-175.
3. Gaasbeek A, Meinders AE. Hypophosphatemia : An update on its etiology and treatment. *Am J Med* 2005 ; 118 : 1094-1101.
4. Hirokawa M, Fukuda M, Nimura T, Miura I, Mamiya S, Yoshida K, Miura A. Severe hypophosphatemia in a patient with acute leukemia. *Rinsho Ketsueki* 1987 ; 28 (2) : 228-232.
5. Young IS, Bailie K, Trimble ER. Severe hypophosphatemia in a patient with chronic myelogenous leukemia in blast crisis. *Ann Clin Biochem* 1993 ; 30 (Pt3) : 326-328.
6. Haralampos M, Nickos P, Moses E. Marked hypophosphatemia in a patient with acute leukemia. *Nephron* 1999 ; 83 : 173.