

治療薬の承認数と 5年生存率の増減(00-02年~06-08年) 14 5年生存率の増減 12 前立腺 悪性リンパ腫 10 多発性骨髄腫 白血病 食道 子宮体部 膵臓 子宮頸部 -2 膀胱 胆のう・胆管 承認数 血液疾患領域は新規薬剤の開発、承認が進み 今後も治療成績の向上が期待される

Oncologic emergency

がん自体あるいはがん治療に関連した原因により 生命の危機が切迫し救急処置が必要とされる病態



対応の遅れや見逃しが生命の危機に直結する緊急事態

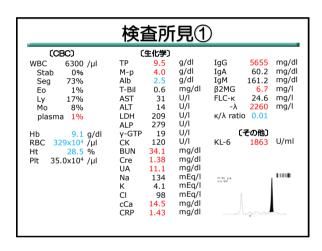
具体的には

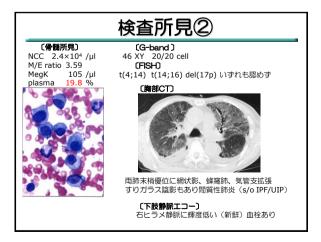
- ·電解質異常(高Ca、低Na血症)
- 消化管出血、閉塞、穿孔
- ・気道狭窄/閉塞、大量胸水、低酸素 ・心タンポナー・頭蓋内圧亢進、中枢浸潤、脊髄圧迫 ・尿閉、無尿
- ・ 心タンポナーデ、上大静脈症候群
- 腫瘍崩壊症候群

• • • etc

症例① 例 93歳 女性 30.2kg 訴 労作時呼吸困難 既往歴 特記事項なし 家族歴 特記事項なし 歴 201X年受診日約3か月前から全身倦怠感を自覚。 1週間前から食思不振出現。 3日前から<u>倦怠感</u>著明で<u>嘔気嘔吐</u>出現。同日近医受診。 受診当日、農作業中に呼吸困難を自覚し当院救急搬送。 同日精査加療目的に入院。 症 BP:150/81mmHg PR:83/min BT:37,3℃ SpO2:94%(RA) RR:24/min SpO2: 94%(RA) 意識:JCSI-10 結膜:貧血(-) 黄疸(-) 胸部:吸気終末fine crackle(+)

収縮期駆出性雑音(+)





診断

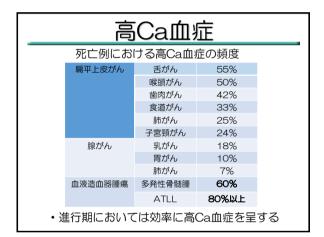
症候性多発性骨髄腫 (IgG-λtype)

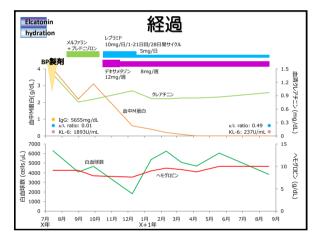
D&S:stageII | ISS:stageII R-ISS:stageII

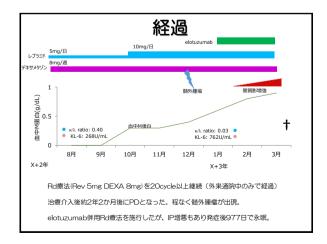
- #2 間質性肺炎
- #3 下肢静脈血栓症

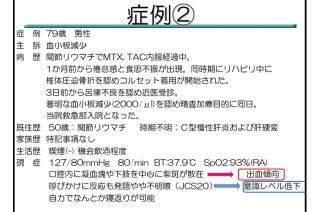
MMの主な初発症状						
所見	原因	症状	頻度			
骨痛	骨吸収亢進による 溶骨性病変	腰痛が最多。 骨病変が小さいと 無症状もある	77% (X線での溶骨変化) 椎体圧迫骨折 : 46.3% 病的骨折(非椎体): 24.6%			
貧血	骨髄腫細胞の浸潤 腎障害など	動悸、息切れ	55% (Hb <10g/dL)			
腎障害	骨髄腫腎 グロブリン沈着症 (MIDD)	タンパク尿、浮腫 乏尿、倦怠感	15.6% (Cre >2mg/dl) 38.0% (Cre >1mg/dl)			
高Ca血症	破骨細胞活性化による 骨吸収亢進	多飲多尿、口渴 便秘、意識障害	11.2% (Ca >11mg/dl)			
易感染性	液性免疫低下	主に呼吸器感染	(-)			
2001年~2012年 骨髄腫学会臨床dataより抜粋						

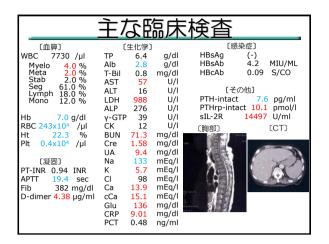
	高Ca血症の症状と補正式					
	補正Ca値(mg/dL)	症状				
	補正Ca <12mg/dL	無症状、便秘など軽い症状				
	12≦ 補正Ca <14	倦怠感、食欲不振 悪心、嘔吐、口渇、多尿				
	14mg/dL≦ 補正Ca	腎不全、異所性石灰化 脱力、意識障害、昏睡				
	骨外に存在するCaの約半分がAlbと結合しているため Ca値はAlb4.0以下の場合はAlb値で補正する必要がある。					
補正Ca値(mg/dL)=実測Ca値+(4.0-血清Alb値)						











悪性腫瘍に伴う高Ca血症の機序

悪性腫瘍に合併する高Ca血症の発症機序として

• 腫瘍のホルモン産生異常に伴う腫瘍随伴体液性

(HHM: humoral hypercalcemia of malignancy)

・腫瘍の骨浸潤による局所性骨融解性

(LOH: Local Osteolytic Hypercalcemia) に大別される。

HHM: 最も一般的な癌随伴性高Ca血症の原因。

LOH: 乳がん骨転移や多発性骨髄腫によく見られ、 癌随伴性

高Ca血症の約20%を占める。 直接浸潤よりは主に腫瘍産生物質による局所での破骨細胞刺激因子による

骨髄生検

大型不整な核と明瞭な核小体を有した異型細胞が部分的に集簇して散在。 免疫染色にてCD20陽性を確認。

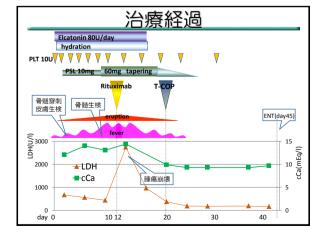
骨髄原発diffuse large B-cell lymphoma(CS stageIV) と最終診断した。

臨床経過からはMTX関連リンパ増殖性疾患と判断された。

MTX関連リンパ増殖性疾患

関節リウマチ(RA)患者でMTX投与中に出現するリンパ増殖性疾患

- ・RA患者は一般人口に比して2~4倍の頻度でリンパ腫を合併する
- ・発症機序について定説は得られていないが、約半数にEB virus感染が証明。
- RAやMTX投与によるEBV感染細胞への免疫反応低下が関与しており、 MTX休薬により約40%が寛解となる。(特にEBV陽性例で有効) また、休薬による自然退縮後、約半数が再燃することが知られており、経過 観察が必須の病態。
- 病理型はDLBCL(35%~60%)、ホジキンリンパ腫が25%、少数だが T細胞リンパ腫の報告もある。
- 通常のリンパ腫に比べ、節外病変の頻度が多い(40%)。



治療経過

その後、R/T-COP療法を7kur施行した。 治療終了後CRを獲得し、現在も外来通院中である。

高Ca血症を契機に診断に至ったDLBCLを経験した。

PTHrpが高値でintact-PTHが抑制されており、HHM による高Ca血症と推測できた。

画像検索では生検に適した病変を指摘できず、骨髄生検 にて診断に至った。

考察

高Ca血症の原因として、多発性骨髄腫ではLOH、成人T細胞性白血病 リンパ腫ではPTHrP異常産生によるHHMが主因とされているが、 B細胞性悪性リンパ腫では腫瘍細胞からのvitD産生によるCa上昇が 指摘されている。 Ghazi AA et al, J Med Case Rep 4: 330: 2010

Ghazi AA et al, J Med Case Rep 4; 330: 2010 Majumdar G et al, J Clin Pathol 55(8):637—638, 2002 Firkin F et al, Br J Haematol 94(3):486—492, 1996

本症例は2症例とも腫瘍のPTHrp産生に関して、組織学的な評価はできていないが、治療介入後、PTHrpの正常化したことからもその機序がHHMによるものと推測できる.

症例③

症 例 72歳 男性

主 訴 倦怠感、労作時息切れ

病 歴 糖尿、高血圧、慢性腎不全で近医かかりつけの患者。 約10日前から労作時息切れと倦怠感が出現し徐々に増悪。 前医受診した際に胸腹水と心電図変化を指摘、当院循環器科に 紹介。精査加療目的に循環器科入院となった。

既往歴 20年以上前から糖尿、慢性腎不全、高尿酸血症 慢性膵炎 小房細動

家族歴 父:肺がんと糖尿 母:循環器疾患 父方祖父:膵がんと糖尿 牛活歴 喫煙() 機会飲酒程度

現 症 112/80mmHg 80/min BT:35.6℃ SpO2:93%(RA)

山音 I (↓) II (↓) II(-) IV(-)

下肢浮腫軽度、末梢冷汗あり

四肢に出血斑散在(NOAC内服中)

[胸部Xp] 〔血算〕 [生化学] WBC 6.8 8280 Hb 12.1 g/dl RBC 375x10⁴ /µl Alb q/dl 3.1 T-Bil mg/dl U/l 5x10⁴ /μl 35.5 % AST 88 U/I U/I Plt 25.4x10⁴ /µl LDH 401 [凝固] ALP U/I PT-INR 1.68 INR APTT 36.3 sec γ-GTP CK BUN 90 U/I U/I 375 mg/dl Fib mg/dl mg/dl 122.8 D-dimer 9.05 µg/ml Cre 8.85 IJΑ 15.3 128 mg/dl mEq/l 「その他」 Na sIL-2R 1394 U/ml 5.9 97 mEa/I K Cl mEq/I Ca 8.6 mEq/I mEq/I cCa 9.5 Glu 260 mg/dl 5.80 ma/dl CRF BNP 183 pg/ml

経過

著明な腎機能低下および肝障害、CTおよび胸部Xpから 心嚢水貯留を認めた。

心エコーでは循環動態は保たれており、心嚢穿刺を施行。

→ 血性心嚢水 1300mlを穿刺廃液

その後呼吸苦、労作時息切れなどの自覚症状や腎障害 肝障害は速やかに改善した。

#心タンポナーデ #低心拍出量症候群

心タンポナーデ

心膜液貯留により心膜腔内圧が上昇し心室拡張障害を来し 心拍出量が維持できなくなる状態

右心への静脈還流障害と心拍出量低下による様々な症状 Beck3微: 頭静脈怒張、心音低下(微弱)、低血圧 その他: 肝腫大、奇脈、脈圧低下、呼吸困難、ショック、失神など

その他: 肝腫大、奇脈、脈圧低下、呼吸困難、ショック、失神など (ただし慢性経過では無症状で徐々に進行し大量心嚢水を認めることもある)

胸部Xpや心エコーで診断後、心膜穿刺により排液を計る心エコー: 右心系虚脱とecho free space 胸部Xp: きんちゃく型拡大心陰影ECG: Low voltage

担癌患者の剖検例の5~20%に心臓、心膜転移を認める。

肺がん 12~37% 乳がん 12~22%

経過						
「心嚢水」 PH 比重 有核細胞数 Lymph Neutro Eo MΦ LDH ADA CEA CA19-9	8.5 1.037 10056 12 16 1 71 12430 179 2.0 19.8	/µI % % % U/I U/I ng/mI U/ML	(細胞診) 円形核の異型細胞が多数出現。 結合性はなく、異型リンバ球 と考えられ、悪性リンバ腫経い。 セルブロックでの免疫染色では CD20(+) CD3(-) MIB-1高陽性。 B-cell lymphoma			

状態安定後一端退院。PET-CT撮影するも心嚢水、胸水も含めたいずれの部位への異常集積も認めなかった。

#原発性滲出液リンパ腫と診断

PEL like lymphoma

(primary effusion lymphoma(PEL) like lymphoma)

胸腔や心腔、腹腔などの体腔内に体液として原発する B細胞性非ホジキンリンパ腫(WHO分類ではDLBCL亜型)

・1990年にAIDS症例に合併した悪性リンパ腫として初めて報告(PEL)。

- B度な免疫不全状態(臓器移植患者)およびHIV感染者での報告例が多い。 HHV-8感染陽性が必須(一部EBVとの重感染も報告)。

- その後本邦を中心にHIV.HHV8いずれも陰性の症例に発症するPELの 報告例が見られるようになり、PEL like lymphomaと報告されるように なった。
- 腫瘤形成がなく、胸水や心嚢水貯留に伴う呼吸困難や心タンポナーデが 初発症状となることが多い

(胸腔:65~86%、腹腔:37~61%、心嚢腔:32~41% 重複発症あり)

・PELと異なり、PEL-like lymphomaは予後良好な経過をたどる報告例も

症例④

症 例 81歳 男性

主 訴 意識障害

病 歴 入院3ヶ月前から前立腺肥大で近医受診中にLDH、AST高値を指摘。 2ヶ月前に体動時の背部痛が出現。胸椎圧迫骨折の診断で安静加療されてい た。

その際LDH 1771 U/lとさらに増加傾向であった。約1ヶ月半前に血液疾患を疑われ近医受診。slL2R 2200 U/lと高値でありPET-CT撮影するも 圧迫骨折以外に集積を認めず骨折急性期に矛盾しないと判断された。 約一ヶ月前に前医退院され自宅療養中であったが次第に倦怠感増強。 入院当日、自宅トイレに行こうとしてうずくまりそのまま動けなくなっている のを家人が発見し救急要請となり同日内科入院となる。

既往歴 高血圧症、膀胱結石、腰椎圧迫骨折、胃ポリープ

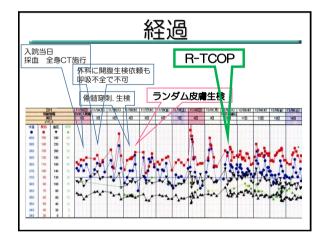
家族歴 特記事項なし

生活歴 以前は喫煙 10本/日 60年前から禁煙

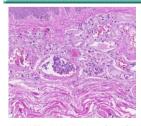
現 症 108/74mmHg 113/min BT:38.1°C SpO2:98%(リザーバー6L) JCS-10(酸素投与後はレベル改善)

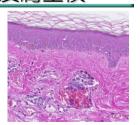
皮膚異常所見なし

主な臨床検査 〔血算〕 〔生化学〕 6.0 (その他) WBC 4560 /µl 246 ng/ml Seg Eo Lymph Mono Alb T-Bil g/dl sIL-2R 4411 Ű/ml mg/dl AST ALT 89 17 Ή 〔骨髄穿刺〕 Blast増加や異常細胞は認めないが U/I 9.0g/dl IDH 2632 Ú/I 著明な血球貪食像を多数認める。 RBC 320x10⁴ /µl H+ 26.8 % ALP 263 U/I Ht Plt γ-GTP CK 16 U/I U/I 5.6x10⁴ /µl 100 mg/dl mg/dl BUN 28.1 1.17 Cre mg/dl mEq/l 「照图〕 Na 140 PT-INR 0.94 INR K CI mEq/I 〔骨髄生検〕 異常細胞を認めず。 APTT 31.8 sec Fib 230 mg/dl 108 mEa/I Ca mEq/I D-dimer 2.11 µg/ml cCa Glu 9.6 mEa/I (CT) 傍大動脈、腸間膜、骨盤、両腎に 多数のリンパ節腫大や播種所見 Th10の骨破壊像。 136 mg/dl CRP PCT mg/dl ng/ml 4 47 0.18



ランダム皮膚生検





複数箇所における真皮および皮下組織から血管内に充満する異型細胞を確認。 免疫染色にてCD20+,CD3-,CD30-,ALK-となり血管内リンバ腫に矛盾しない。

Intravascular B-cell lymphomaおよび リンパ腫の肺浸潤と診断。

経過

確定診断後、R/THP-COP療法を施行。

治療介入後、低酸素血症、意識障害など自他覚症状の大半は改善された。ただし、治療後も嚥下機能障害が残り、経鼻胃管からの経腸栄養を開始、継続した(発語や意思疎通、歩行などは自立)。

経過、病型から中枢神経浸潤および中枢再発が危惧され、2kur 目からは中枢神経再発予防目的に抗がん剤髄腔内投与を並行して 行った。

嚥下機能の回復には至らなかったが、R/THP-COP療法全8コースを完遂し、施設転院となった。

症例(5)

症 例 77歳 男性

主 訴 痙攣および意識障害

病 歴 糖尿病で近医加療中。

201X年Y-2月28日箸の持ちにくさを自覚。

近医で両側性脳梗塞を指摘。

Y-1月1日当院神経内科受診。加療目的に入院。

MRAで動脈硬化病変乏しく、両側性脳梗塞であり、心房細動は認めなかった ものの心原性脳梗塞と判断され、NOAC導入されていた。

Y-1月21日リハビリ目的に近医転院。

その後、徐々に右上下肢脱力が進行。

Y-1月28日、左放線冠梗塞の拡大。その後も神経症状悪化し右完全片麻痺。

Y月4日痙攣発作出現。

Y月6日再度小梗塞散在。

Y月14日神経内科再入院。

既往歴 糖尿病

家族歴 血縁に血液疾患なし

生活歴 特記事項なし

症例(5)

121/70mmHg rate 52/min 36度 SpO2:98%

JCS-3 発語はあるが会話は成立しない。 右上下肢MMT1/5 痛覚にて微かに動く程度。 左上下肢MMT5/5 従応あり 右上肢を中心の痙攣発作



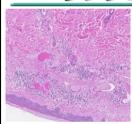
〔再入院時MRI〕







ランダム皮膚生検





Intravascular B-cell lymphoma 中枢浸潤(+) この方は治療を希望されず、入院第21病日に永眠された。

血管内リンパ腫

(intravascular lymphoma, IVL)

- ・ 小血管腔内に選択的にリンパ腫細胞が増殖すること 特徴とする筋外性リンパ腫 (=DLBCLの亜型)
- ・多くがB細胞性(>90%)だがT細胞性由来のIVLも少数報告散見される
- -般的にリンパ節腫脹は認めないことが多く、症状は浸潤臓器に由来するが 症状を呈している臓器以外でも病変が広がっている可能性がある。
- ・従来西欧で報告されてきたIVL(classical IVL)は中枢神経と皮膚が病変の主座 ・本邦を含む東アシアでは皮膚病変を伴わず、骨髄浸潤や肝脾腫、血球貪食症候群を主徴とする亜型(Asian variant IVL)が知られるようになった。

J Clin Oncol 25:3168-3173, 2007

ランダム皮膚生検

IVLの生前診断として侵襲性と診断確率の点から 極めて有用な検査

- ・陽性率は60~88%(骨髄、肺、肝など生前の確定診断 のための生検部位としては最も高い診断確率)
- 皮疹は発赤や血管拡張、皮下結節など多彩だが皮疹のある症例 は全体の20%程度 皮疹部での陽性率:100% 非皮疹部での陽性率:68%
- ・皮膚浸潤は真皮組織内よりも深い皮下組織内で認められるため。 検体に皮下組織が十分含まれるように深めに切離する

小田原淳 血液・腫瘍科 56:472-477,2008

まとめ

- 造血器悪性疾患も病型によってその他の癌腫同様に oncologic emergencyとなり得る
- (高Ca血症、腫瘍崩壊症候群、心タンポナーデ、呼吸不全、中枢浸潤)
- ・oncologic emergency症例では診断と治療を並行 して迅速に行う必要がある
- 超高齢者や重症例でも迅速かつ的確な対応により 予後を改善し長期生存に繋がる可能性がある。