低カルシウム血症，高リン血症および高度の代謝性 アシドーシスを呈した慢性骨髄性白血病の1例 —とくにその成因についての検討—

横須賀共済病院内科

木嶋 祥磨[◇] 白木 正紀 笹岡 拓雄 金山 正明

A CASE OF CHRONIC MYELOCYTIC LEUKEMIA WITH HYPOCALCEMIA, HYPERPHOSPHATEMIA, AND SEVERE METABOLIC ACIDOSIS —REVIEW OF LITERATURE ON ITS PATHOMECHANISM—

Yoshimaro KIJIMA, MD, Masaki SHIRAKI, MD, Takuo SASAOKA, MD
and Masaaki KANAYAMA, MD

Department of Internal Medicine, Yokosuka Mutual Aid Hospital, Yokosuka

概要 7年前，慢性骨髄性白血病と診断された患者がblast crisisをおこした．vincristine, cytosine arabinoside, 6-mercaptopurine, prednisoloneを投与したところ，3日目には白血病細胞は著明に減少した．それと同時に血清カルシウムは 2.7mEq/l ，無機リンは 13.1mg/dl となっており，また血清クロールは著明な高値で動脈血ガスは高度の代謝性acidosisの所見を呈していた．その後高窒素血症が進行し，尿酸も上昇してきた．この間ずっと低カルシウム血症・高リン血症がつづいていたが，白血球数が $3000/\text{cumm}$ にまで減少し骨髓芽球が消失したのちは，血清電解質・動脈血ガスの異常も改善した．この患者の入院時血清creatinine値は軽度ながら上昇しており，creatinine clearanceは著しく低下していたが，今回の入院前後の血清カルシウム・無機リン値は正常であつた．本例にみられた治療前後のカルシウム・無機リンの異常および代謝性acidosisの成因は，抗白血病薬の投与によつて無数の白血病細胞が破壊され，それから放出された多量のたんぱくや有機酸が腎障害のために尿中へ充分量排泄できなかつたことによるものと考えられる．したがつて腎機能低下のある患者において抗腫瘍薬を用いる場合には，血清カルシウム・無機リン値ばかりでなく，血液ガスについても留意しなければならない．

はじめに

近年，悪性腫瘍に対する化学療法は著しく進歩している．しかし，骨髓抑制・感染症などの合併症はいまだに重要な問題である．例数こそ少ないが，白血病，とくに小児の急性リンパ性白血病の治療経過中に低カルシウム血症・高リン血症

を併発した症例^{1)~3)}が報告されており，また乳酸acidosisを生じていたという例⁴⁾も散見される．したがつて，日常診療上，白血病患者の治療においては血清電解質の異常や代謝性acidosisを併発する可能性があり，注意を要する．しかし，本邦においてはこのような合併症に関する報告例が少なく，充分認識されているとはいえない．

最近われわれは，慢性骨髄性白血病 (CML)

〔昭和53年9月21日受稿〕

でblastic transformationをおこした患者に抗白血病薬の多剤併用療法をはじめたところ、3日後に著明な低カルシウム血症と高リン血症がおこり、さらに重症な高クロール血性acidosisを呈した症例を経験したので報告し、あわせてその成因について若干の文献的考察も行なった。

症 例

患者： 56才、男性、会社員。

主訴： 全身倦怠感。

家族歴： 特記すべきことはない。

既往歴： 13才のとき腸チフスに罹患。40才のとき胃潰瘍にて入院加療。

現病歴： 昭和47年7月初旬、かぜ症状、頭重感、腰痛のため当院内科を受診。このときの末梢血中白血球が22,700/cummと増加していたため、精査を目的として入院。諸検査の結果、骨髄芽球の出現、好中球アルカリ性フォスファターゼ染色における陽性率・陽性指数の低値が判明し、慢性骨髄性白血病と診断した。その後数年間の白血球数は1~3万/cummくらいで、骨髄芽球の出現は一度もなかった。ただ昭和51年1月になり白血球

が480,000/cummにまで増加し、末梢血中に骨髄芽球も少数出現したため入院加療したことがある。この7年間、ほとんど自覚症状はなかったが、昭和53年2月中旬、かぜ症状が出現したため来院したところ、末血中の白血球は184,000/cummでそれには34%もの骨髄芽球が認められた。この所見はCMLのblast crisisと考えられ、精査および加療のため3月4日に入院した（第3回目入院）。

入院時現症： 身長156cm、体重46kg。栄養状態は良好。末梢性チアノーゼはなく、四肢・体幹には浮腫はない。眼瞼結膜は貧血状、皮膚の黄染や発疹はない。頸部、鎖骨上窩部、腋窩部、臍径部の表在性リンパ節は触知しない。口腔内にも異常所見はない。脈拍は92/分、整。血圧152/90 mmHg。心音、呼吸音はともに清。腹部には圧痛はなかったが、やや膨隆していた。肝は1横指触知し、表面は平滑・辺縁は鋭であつた。脾は5横指触知。

入院時検査（表1、2）： 血沈は著明に亢進。末梢血液像は高度の正球性正色素性貧血を示しており、白血球は著しく増加していた。白血球

表1. 第3回目入院時の諸検査

〈血沈〉		部分トロンボプラスチン時間	55.9秒	GOT	16単位
1時間値	75mm	フィブリノーゲン	445mg/dl	GPT	19単位
〈末梢血液像〉		〈血液生化学〉		アルカリ性フォスファターゼ	11.6K.A.単位
赤血球数	232×10 ⁴ /cu mm	総タンパク	6.8g/dl	TTT	0.4単位
Hb	8.3g/dl	A/G比	1.88	ZTT	3.1単位
Ht	19%	アルブミン	65.3%	〈血清学的検査〉	
白血球数	324.00/cu mm	α ₁ -グロブリン	4.3%	CPK	(-)
骨髄芽球	51.5%	α ₂ -グロブリン	10.5%	RAテスト	(-)
前骨髄球	14.5%	β-グロブリン	6.7%	ASL-O	<50 Todd単位
骨髄球	6%	γ-グロブリン	12.9%	寒冷凝集素	<4倍
後骨髄球	0%	尿素窒素	74mg/dl	HBs-Ag	(-)
好中球	桿状球 13.5%	クレアチニン	2.9mg/dl	〈一般尿検査〉	
分葉球	12%	Na	134mEq/l	タンパク	(±)
好酸球	1%	K	4.0mEq/l	糖	(-)
好塩基球	0.5%	Cl	106.2mEq/l	ウロビリノーゲン	(±)
単球	0%	Mg	2.4mEq/l	沈渣：異常なし	
リンパ球	1%	Ca	5.0mEq/l	〈検便〉	
血小板数	36.2×10 ⁴ /cu mm	無機リン	4.4mg/dl	潜血	(+)
網赤血球数	23%	アミラーゼ	88単位	寄生虫	(-)
〈血液凝固・線溶系〉		尿酸	5.5mg/dl	〈その他〉	
出血時間	2分	LDH	275IU/L	胸部X線像：異常なし	
凝固時間	7分30秒	総コレステロール	106mg/dl	心電図：Ⅱ・V ₄₋₆ のST低下およびV ₁ のST上昇	
プロトロンビン時間	11.8秒	血糖	91mg/dl		
活性部分トロンボプラスチン時間	41.1秒	総ビリルビン	0.5mg/dl		

表2. 胸骨骨髓像

	3月7日	4月19日
有核細胞数 (cu mm)	61.4×10 ⁴ →	13.8×10 ⁴
巨核球数 (cu mm)	140.4×3.12 →	24×3.12
白血球系		
Myeloblast (%)	88.4 →	3.4
Neutro. (%)	8.2 →	85.4
Eosino. (%)	0 →	0.6
Baso. (%)	1.8 →	0
Lymph. (%)	0.4 →	4.2
Mono. (%)	0.2 →	1.4
Mit. (%)	0 →	0
赤血球系 (%)	1.0 →	5.0
細網細胞 (%)	0 →	0.2
好中球アルカリ性 フォスファターゼ染色		
陽性率 (%)	10 →	34
陽性指数	18 →	56
Philadelphia染色体	(+)	

分類では骨髓芽球が51.5%と多数出現しており，前骨髓球や骨髓球などの幼若球も多数認められた。血液の凝固系・線溶系機能には異常はなかった。血液生化学では尿素窒素は中等度に，またクレアチニンは軽度上昇していた。血清電解質は異常なく，尿酸も正常であったが，LDHが275 IU/L（正常値60～165）にまで上昇していた。肝機能検査には異常なく，尿所見は正常であった（表1）。腎機能検査ではクレアチニン・クリアランスは20ml/min，PAHクリアランスは72ml/minであり，著しい低値であった。胸骨骨髓所見では骨髓芽球が88.4%に達しており，好中球アルカリ性フォスファターゼ染色では陽性率・陽性指数とも著明な低値を示していた（表2）。またPhiladelphia染色体は陽性であった。

治療経過（図1）：入院時，患者は熱感と全身倦怠感を訴えていた。諸検査結果からCMLのblast crisisと診断し，第5病日目からvincristine 2 mg, cytosine arabinoside 80mg, 6-mercaptopurine 100mg, prednisolone 60mgによるVCMP療法を開始した。その3日後（第7病日）から末梢血中の白血球は減少しはじめ，同時に骨髓芽球の割合も著減した。治療開始6日目には白血球数は25,000/cummにまで減少していた（図1）。さらにその3日後（第12病日）には末血中の骨髓芽球はまったく消失しており，寛解導入療法は順調に

経過した。一方，テタニー症状はおこらなかったが，治療開始3日目の検査において血清カルシウムの著しい低値と無機リンの高値が認められた（表3，図1）。しかし，Trousseau現象，Chvostek現象などの神経学的検査は陰性であった。そのころの心電図所見ではST間部の延長によるQT間隔の延長が認められ，QTcは0.55（入院時心電図のQTcは0.4）と延長しており（図2），これは低カルシウム血症を反映しているものと考えられた。また第8病日に行なつた動脈血ガスの所見はpH 7.19という著明なアシドーシスであった（表4）。また血清カリウムとクロールはともに上昇していた（表3）。このような著しい変化がおこつたにもかかわらずKussmaul大呼吸もみられず，意識も清明で，患者は自覚症状をまったく訴えなかった。ただちに2%塩化カルシウム液の点滴を行ない，さらに7%重炭酸ナトリウムの補液も行なつた。その翌日には動脈血pHは正常化し，3月15日にはすべての値が改善して酸-塩基平衡の異常から脱した（表4）。一方，VCMP療法によつて白血球が減少しはじめたと同時に尿素窒素が漸増

表3. 3月11日の検査結果

＜血清電解質＞		LDH	330IU/l
Na	141mEq/l	尿酸	6.4mg/dl
K	4.9mEq/l	クレアチニン	2.9mg/dl
Cl	110.3mEq/l	尿素窒素	136mg/dl
Mg	2.2mEq/l	総コレステロール	128mg/dl
Ca	2.7mEq/l	＜肝機能検査＞	
無機リン	13.1mg/dl	GOT	13単位
＜血液生化学＞		GPT	26単位
総タンパク	6.0g/dl	アルカリ性フォスファターゼ	9.9K.A.単位
A/G比	2.08	総ビリルビン	0.3mg/dl
アルブミン	67.5%	TTT	0.2単位
α ₁ -グロブリン	4.9%	ZTT	2.0単位
α ₂ -グロブリン	11.5%	＜その他＞	
β-グロブリン	6.3%	副甲状腺ホルモン	<0.1ng/ml
γ-グロブリン	9.5%		

表4. 動脈血ガス所見

March	11	12	13	15	20	
	16:45	23:30				
pH	7.19	7.29	7.374	7.346	7.401	7.445
Po ₂	80.1mmHg	97.6	82.7	100.1	97.9	97.6
Pco ₂	17.9mmHg	18.8	23.7	27.6	34.0	37.5
base excess	-19.7mEq/L	-16.0	-10.6	-9.5	-3.0	+1.7
total CO ₂	7.0mEq/L	9.3	14.2	15.5	21.8	26.6

図1. 治療経過

し、また少々遅れて尿酸も上昇していった。しかし、血清クレアチニン値はつねに3 mg/dlくらいで増加することはなかった。尿素窒素と尿酸は治療開始9日目にピークとなり、その後は減少傾向に転じて約2週間後にはほぼ治療前値に復した。また血清カルシウム・リン値も同様の経過で改善した(図1)。高リン血症がつづいていたあいだは、食物中のリンの吸収を防止する目的で水酸化

アルミニウム・ゲルの経口投与を行なった。血清カリウムは一過性に上昇したが、マグネシウム値の変動はなかった。第2回目の骨髄穿刺の所見では骨髄芽球は3.4%と減少し、好中球アルカリ性フォスファターゼ染色の陽性率・陽性指数はいくぶん改善していた(表2)。

考 察

本例は7年前慢性骨髄性白血病(CML)と診断

On admssion

March 11

図2. 心電図所見

図3. 腎生検所見 (HE染色 ×200).

されたが、その後は順調な経過をたどっていた。しかし、昭和53年2月下旬、急性転化をきたしたため入院しVCMP療法を開始したところ、3日後に白血病細胞の減少とともに低カルシウム血症・高リン血症・代謝性アシドーシスを生じたものである。

欧米の報告では、白血病などの腫瘍性疾患、とくに小児の急性白血病においてその治療中、顕著な腎障害を伴っていないのに血清電解質の著しい異常を併発したという例がいくつかみられる。なかでも低カリウム血症⁵⁾⁶⁾、高カリウム血症⁷⁾⁸⁾など血清カリウム値の異常を併発したという報告が比較的多い。とくに急性単球性白血病では59%に低カリウム血症がみられるという⁶⁾。また例数は少ないが高カリウム血症⁹⁾¹⁰⁾、低ナトリウム血症¹¹⁾の併発例も報告されている。低カルシウム血症・高リン血症を呈した例もみられる^{1)~3)}。Jaffeら¹⁾によると、急性リンパ性白血病の患児では135例中14例(10.4%)に低カルシウム血症がおこったという。しかし、成人例での報告は少ない。さらに本邦での報告はきわめて少なく、このような合併症はまだ充分認識されているとはいえず、本例は貴重な症例と考えられる。

低カルシウム血症・高リン血症の発生原因としてはすでにいくつかの指摘がなされている。まず第1に大量輸血に伴うクエン酸の混入、低たんばく血症、抗腫瘍薬による尿細管機能障害、またcorticosteroid, 6-mercaptopurine, actinomycin D, busulfan, methotrexate, mithramycin, L-asparaginaseなどによるカルシウムの低下作用の可能性が挙げられている¹⁾。第2に、細胞内のもつとも重要な陰イオンはリン酸であることから、細胞破壊によつて多量のリン酸が放出されて高リン血症がおこり、その結果として血清カルシウムの低下が生ずるのだという考えもある¹²⁾。また高リン血症のために腎におけるビタミンD活性化過程に障害がおこり、腸からのカルシウム吸収が減少して血清カルシウムの低下がおこるのではないかという考えもある¹³⁾。vincristineがcolchicineと似た作用を有していることから、colchicineの血清カルシウム低下作用はvincristineにもあるのではないかと推論している報告もある¹⁴⁾。本例においては、VCMP療法により3日間のあいだにかなりの数の白血病細胞の崩壊がおこった。そして細胞内のたんばくや有機酸が多量に流出したはずである。ところが腎機能低下のためにたんばく代謝産物やリンを充分尿中へ排泄できず、血中の尿素窒素や無機リンが急上昇したと考えられる。そして高窒素血症、高リン血症が生じたといえる。さらに、3日間という短时日のうちに、高リン血症の結果reciprocalに低カルシウム血症が生じたものと考えている。

さらに本例では、VCMP療法開始後に高クロール血症とともに一過性の著明な代謝性アシドーシスがみられた。白血病、Hodgkin病、Burkitt腫瘍などの腫瘍性疾患において、ときにアシドーシスを併発するという報告がある^{15)~18)}。本邦でも同様な報告例があるが、われわれの調べ得た範囲ではその例はきわめて少ない。本患者ではpH 7.19のときのanion gapは28.6mEq/lであつた。一般の高窒素血症でのanion gapは20~25mEq/l以下であるといわれている¹⁹⁾。今回、われわれの症例では

血中乳酸およびビルビン酸を測定することができなかったが、anion gapが異常に高い値を示していたことから、これらの酸が増加し乳酸アシドーシスとなっていたのではないかと推定される。白血病に偶発する乳酸アシドーシスの発症機序についてはいくつかの見解が述べられているが、かならずしも明らかではない¹⁷⁾。白血病細胞では乳酸産生が異常に高まっているという報告がある^{15) 16)}。しかし、その反対に、そのような腫瘍細胞でも乳酸産生量は正常な白血球と変わらないという報告もある¹⁷⁾。一方、乳酸アシドーシスの消長が白血病自体の病勢の推移と一致していた^{15) 17) 20)}ことなどから、無数の白血病細胞の浸潤により肝などの実質臓器がアノキシアとなり、その結果、Embsden-Meyerhofの嫌気性解糖系が亢進し乳酸産生が高まるといふ意見もみられる^{15) 17) 20)}。一方、Bonniciら¹⁸⁾は、抗腫瘍薬の投与後にアシドーシスの改善がみられたことから、このアシドーシスの原因は白血病細胞の浸潤による尿細管機能障害であると述べている。しかし、われわれの症例ではむしろ化学療法開始直後に一過性の著しいアシドーシスがみられた。したがって本例でのアシドーシスはWainerら¹⁷⁾、Bonniciら¹⁸⁾の症例の場合とは発生機序がいくぶん異なるものと考えねばならない。白血病に併発する代謝性アシドーシスの発生メカニズムにはいくつかの異なる機序があるものと考えられ、酸-塩基平衡に関する充分な検査が必須といえる。

白血病患者では、いろいろの原因によつて腎障害がおこることが知られている。本例にみられた腎障害の原因は、腎生検所見の結果から白血病細胞の浸潤によるものであつた(図3)。腎機能が著しく障害されると、ビタミンD代謝障害やリン排泄障害などがおこつて低カルシウム血症・高リン血症がみられる。しかし、本症例では入院前および入院時の血清カルシウム・無機リン値がともに正常であつたこと、また低カルシウム血症・高リン血症が一過性でありかつ可逆的であつたことなどから、このカルシウム・リン異常は一般の腎

不全患者にみられるものとは発生機序を異にしているといえる。このような腎機能低下例では、急激に大量のcell lysisがおこると、細胞外に放出されたたんぱく代謝産物や有機酸が尿中に充分排泄できないため血中に蓄積し、高窒素血症や高リン血症、さらには代謝性アシドーシスをおこすことがある。したがって、多数の細胞崩壊を生ずるような腫瘍性疾患とくに白血病などでは、治療効果の発現に伴い重症なアシドーシスや顕著な高リン血症・低カルシウム血症を併発する可能性が高いといえる。かかる合併症を早期にチェックするには、臨床症状に注意すると同時に定期的な生化学的検査が肝要と考えられる。

おわりに

7年間の慢性骨髄性白血病の経過中におこしたblast crisisの治療に抗白血病薬を投与したところ、白血病細胞の著減に相応して一過性に高リン血症・高窒素血症・高尿酸血症がおこり、さらに低カルシウム血症と高度の代謝性アシドーシスも併発した。これらの所見はblast crisisを脱したのちはすべて回復した。このような顕著な異常が生じた原因としては、この患者では腎機能障害があつたことが重要と考えられる。したがって腎機能低下のある患者に抗腫瘍薬を用いる際には、カルシウム・リンの変動やアシドーシスの発現にも留意せねばならない。

最後に、ご校閲をいただきました東京医科歯科大学第二内科 武内重五郎教授に深謝いたします。

文 献

- 1) Jaffe N, et al: Hypocalcemia—A complication of childhood leukemia. *Cancer* 29: 392, 1972.
- 2) Clarkson DR, et al: Phosphate depletion and glucocorticoid-induced hyperphosphatemia in lymphoblastic leukemia. *Metabolism* 22: 611, 1973.
- 3) Zusman J, et al: Hyperphosphatemia, hyperphosphaturia and hypocalcemia in acute lymphoblastic leukemia. *New Engl J Med* 289: 1335, 1973.
- 4) Ritz E and Heidland A: Lactic acidosis. *Clin Nephrol* 7: 231, 1977.

- 5) Pickering T and Catovsky D: Hypokalemia and raised lysozyme levels in acute myeloid leukemia. *Q J Med* 42: 677, 1973.
- 6) Q'Regan S, et al: Hypokalemia in children with leukemia in relapse. *Amer J Dis Child* 130: 937, 1976.
- 7) Fennelly JJ, et al: Extreme hyperkalemia due to rapid lysis of leukemia cells. *Lancet* 1: 27, 1974.
- 8) Arsenau JC, et al: Hyperkalemia: A sequel to chemotherapy of Burkitt's lymphoma. *Lancet* 1: 10, 1973.
- 9) Nieman RS: Hypercalcemia in undifferentiated leukemia. *Cancer* 30: 942, 1972.
- 10) 川島康年, 他: 急性白血病における高カルシウム血症. *臨床血液* 14: 903, 1973.
- 11) 恒松由記子, 他: 治療中著しい低ナトリウム血症を認めた小児急性白血病の2例 VCR による抗利尿ホルモン分泌異常症候群. *臨床血液* 15: 1149, 1974.
- 12) Armata J and Depowska T: Correspondence. *New Engl J Med* 290: 858, 1974.
- 13) Meyers AM and Jowsey J: Correspondence. *New Engl J Med* 290: 858, 1974.
- 14) Marcus R: Correspondence. *New Engl J Med* 290: 859, 1974.
- 15) Field M, et al: Significant of blood lactate evaluations among patients with acute leukemia and other neoplastic proliferative disorders. *Amer J Med* 40: 528, 1966.
- 16) Block JB, et al: Metabolic abnormalities of lactic acid in Burkitt-type lymphoma with malignant effusions. *Ann Intern Med* 65: 101, 1966.
- 17) Wainer RA, et al: Metabolic and therapeutic studies of a patient with acute leukemia and severe lactic acidosis of prolonged duration. *Amer J Med* 55: 255, 1973.
- 18) Bonnici F, et al: Letter to the editor. *Lancet* 1: 1304, 1977.
- 19) Narins RG and Emmett M: Letter to the editor. *Lancet* 1: 1304, 1977.
- 20) 中尾純子, 他: 乳酸アシドーシスと汎発性血管内凝固症候群を併発した単球性白血病の1例. *内科* 38: 525, 1976.