

進行直腸癌に対する mFOLFOX6+Cetuximab 療法中に高アンモニア血症を呈した高齢者の1例

佐々木 優 衣¹⁾ 谷 浦 隆 仁²⁾
 花 岡 拓 哉³⁾ 大 居 慎 治⁴⁾

キーワード：5-FU, 高アンモニア血症, 意識障害, 高齢者, 大腸癌

要　旨

症例は82歳男性、傍大動脈リンパ節転移を伴う進行下部直腸癌に対し、1次化学療法としてmFOLFOX6+Cetuximabを開始した。有害事象などによる減量や中止なく、治療を継続していたが、7コース目の3日目の朝、自宅で意識がなく倒れているのを家族に発見され、当院救急外来に搬送された。画像検査、電解質などに異常は認めず、血中アンモニア濃度が402 μg/dLであったため、高アンモニア血症による意識障害と診断した。分岐鎖アミノ酸製剤と補液で高アンモニア血症は改善し、第2病日には意識状態はほぼ清明化した。症状再燃なく第8病日に退院となった。

mFOLFOX6療法は切除不能進行再発結腸・直腸癌に対して頻用されるレジメンである。今回、5-FUの有害事象と考えられる高アンモニア血症による意識障害をきたした1例を経験したので、文献的考察を加えて報告する。

<はじめに>

切除不能進行再発結腸・直腸癌に対するmodified FOLFOX6療法(mFOLFOX6)は頻用されるレジメンである。今回、進行直腸癌に対して

mFOLFOX6+Cetuximab併用療法中に、高アンモニア血症による意識障害をきたした高齢者の1例を経験したので報告する。

<症　例>

【患者】82歳、男性。

【主訴】意識障害。

【既往歴】高血圧症。

【生活歴】ADL自立。ECOG-PS 0。

飲酒 数十年前までは大酒家であったが、大腸癌診断後から禁酒している。喫煙なし。

Takahito TANIURA et al.

1) 松江赤十字病院初期研修医

2) 松江赤十字病院消化器外科

3) 松江赤十字病院消化器内科

4) 松江赤十字病院総合診療科

連絡先：〒690-8506 島根県松江市母衣町200

松江赤十字病院消化器外科

【現病歴】

20XX年6月、検診で肺結節陰影を認めたため全身精査を行ったところ、肺結節病変以外に下部直腸に腫瘍性病変と、傍大動脈周囲領域リンパ節の多数の腫大を認めた。大腸内視鏡検査では、下部直腸に2型腫瘍を認め、生検にて tubular adenocarcinoma (tub 2) の結果を得た。RAS遺伝子は野生型であった。明らかな狭窄症状や貧血の進行は認めなかった。FDG-PET/CTでは、直腸腫瘍と傍大動脈リンパ節に集積を認めた。以上から、傍大動脈リンパ節転移を伴う進行下部直腸癌（大腸癌取扱い規約第9版：Rb cT3N3M1a (LYM) StageIVa）と診断し、20XX年7月から1次化学療法として mFOLFOX6+Cetuximab (C-mab)療法 [oxaliplatin (L-OHP) 85 mg/m² BSA day1, 1-leucovorin (l-LV) 200 mg/m² BSA day1, 5-FU 400 mg/m² BSA day1, cetuximab 初回400 mg/m² BSA, 2回目以降 250 mg/m² BSA day1, 5-FU 2400 mg/m² BSA 46 hrs, 1コース2週間] を開始した。

有害事象などによる減量や中止なく治療を継続できていたが、7コース目の3日目の早朝、部屋で意識がなく倒れているところを家族に発見され、当院救急外来に搬送された。

【救急受診時身体所見】

体温36.5°C、血圧150/90 mmHg、脈拍95回/分、経皮的動脈血酸素飽和度 (SpO₂) 93% (室内空気下)、呼吸数16回/分。Japan Coma Scale (JCS) II-30, Glasgow Coma Scale (GCS) E2V2M1。瞳孔径 (右2.5 mm/左3.0 mm)、対光反射 (rapid/rapid)、眼瞼結膜貧血なし、眼球結膜充血なし、呼吸音清 左右差なし、心音整 心雜音なし、腹部 平坦軟 自発痛・圧痛なし、末梢冷感・湿潤なし。四肢に明らかな病的反射、お

よび髄膜刺激症状は認めなかった。

身長153.0 cm、体重37.8 kg、BMI 16.1 kg/m²。確定診断時は43.0 kg、BMI 18.4 kg/m²、化学療法開始時には42.3 kg、BMI 18.1 kg/m²であり、約5 kgの体重減少を認めていた。

【頭部CT検査】頭蓋内出血や白質脳症などの所見は認めなかった。

【頭部MRI検査】

拡散強調像で新規脳梗塞を疑う明らかな高信号領域なし。Fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) で両側大脳白質に非特異的白質変化を認めたが、意識障害の原因となり得るような所見は認めなかった。

【血液検査所見】(表1)

肝機能障害は認めなかった。軽度腎機能障害を認めたが、治療経過中と同程度であった。血糖値や電解質の異常は認めなかったものの、静脈血液ガス分析でpH 7.339、乳酸値7.4 mmol/Lと乳酸アシドーシスを認めた。追加で実施した検査で、アンモニア402 μg/dLと異常高値を認めた。

【入院後経過】(図1)

高アンモニア血症による意識障害と診断した。緊急入院とし分岐鎖アミノ酸製剤 (BCAA 製剤)

表1. 初診時血液検査所見

| <u>CBC</u> | | <u>Bloodchemistry</u> | | | | | |
|-------------------------|--------------------------|-----------------------|------------|-----|-------------|--|--|
| WBC | 8,100 /μL | TP | 6.7 g/dL | Na | 135 mEq/L | | |
| RBC | 353×10 ⁶ /μL | Alb | 3.0 g/dL | K | 4.9 mEq/L | | |
| Hb | 11.1 g/dL | T-Bil | mg/dL | Cl | 98 mEq/L | | |
| Ht | % | AST | 48 U/L | Ca | 8.6 mg/dL | | |
| PLT | 21.3×10 ³ /μL | ALT | 38 U/L | P | 3.5 mg/dL | | |
| | | LDH | 241 U/L | Mg | 1.5 mg/dL | | |
| | | ALP | 69 U/L | CRP | 0.25 mg/dL | | |
| <u>Coagulation test</u> | | γ-GTP | 36 U/L | | | | |
| PT | Sec | BUN | 25.5 mg/dL | | | | |
| INR | 1.78 | Crea | 1.04 mg/dL | | | | |
| <u>Blood sugar</u> | | <u>Blood gas</u> | | | | | |
| FPG | 102 mg/dL | pH | 7.339 | BE | -4.0 mmol/L | | |
| | | pO ₂ | 27.5 mmHg | Hb | 12.2 g/dL | | |
| | | pCO ₂ | 40.9 mmHg | Glu | 107 mg/dL | | |
| | | HCO ₃ | 21.5 mmHg | Lac | 7.4 mmol/L | | |

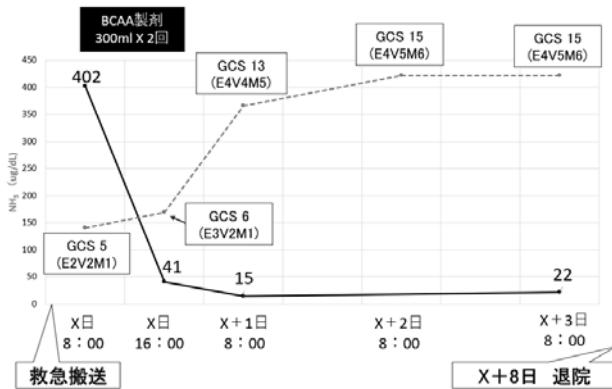


図1. 治療経過

GCS: Glasgow Coma Scale

の点滴と補液を開始した。治療開始8時間後にアンモニアを再検したところ、40 $\mu\text{g}/\text{dL}$ と低下がみられた。

第2病日には意識状態はほぼ清明となり、受け答えも可能となった。以後、意識障害が再燃することなく経過したため第8病日に退院となった。

その後の化学療法については体重増加を待って再開することとし、経過観察中である。

＜考 察＞

現在、切除不能・再発進行結腸／直腸癌に対して、フルオロウラシル(5-FU)の持続静注を伴うFOLFOX療法、FOLFIRI療法は標準治療に位置づけられており、高齢者においても全身状態や主要臓器機能が良好な場合に実施されている¹⁾。キードラッグである5-FUの主な有害事象には消化器症状や下痢、口内炎、稀ではあるが高アンモニア血症を伴う意識障害が知られている。発症頻度は5.7%～9.0%と報告されている^{2,3)}が、血中アンモニア濃度が400 $\mu\text{g}/\text{dL}$ を超えると呼吸抑制や死亡につながることがあり、加えて高アンモニア血症の状態が長期間持续すると神経学的予後の悪化につながると報告されており^{4,5)}、迅速な対応が

必要な有害事象である。

医学中央雑誌で、1964～2021年までに「5-FU」、「高アンモニア血症」をキーワードに検索したところ（会議録を除く）、自験例を含めて61例の報告が見られた。mFOLFOX療法やFOLFIRI療法といった5-FUのbolusとinfusionを用いるレジメンでの報告が全体の83%と多かったが、食道癌に対するFP療法の報告もみられた。5-FUによる高アンモニア血症の発症時期としては、88%の症例が5コース以内で発生しているが、最長24クール目での報告もみられている⁶⁾。各コースの中では、96%の症例で3日目以内に生じており投与後数日間の留意が重要である。5-FUのプロドラッグであるCapesitabinやTegafur、Gimeracil、Oteracil Potassium(TS-1)を含むレジメンに変更した例では高アンモニア血症の再発は認めなかったことから、経口薬は比較的安全に使用できる可能性があり、後治療の選択肢となりうる。

5-FUによる高アンモニア血症の機序として、2つの機序が関与していると報告されている⁷⁾。第1にアンモニアは5-FUの最終代謝産物であり、高用量の5-FUを投与中は一時的にアンモニアの産生が増加し蓄積する。第2に5-FUの70～90%が肝臓のdihydro-pyrimidine dehydrogenase(DPD)により代謝されるが、中間代謝産物のフルオロ酢酸がtricarboxylic acid(TCA)回路を阻害し、adenosine triphosphate(ATP)産生低下と乳酸値の上昇を引き起こす。その結果、ATP依存性尿路回路が阻害されるため、肝臓におけるアンモニア代謝が遅延し、蓄積するという機序である。

アンモニアの代謝・解毒は主に肝臓で行われるため、肝機能障害は大きなリスクファクターであ

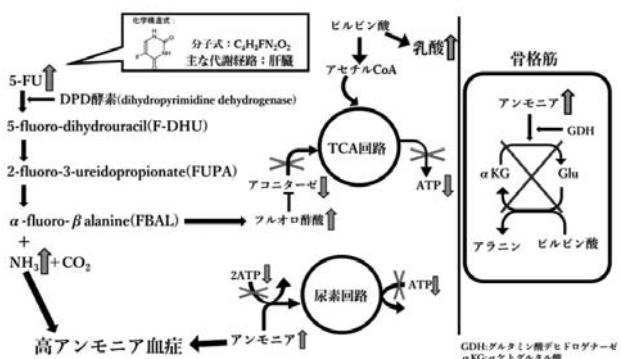


図2. 5-FUによる高アンモニア血症の機序

岡野美々、中島 豪、倉持英和、林 和彦: 5-FUに起因する高アンモニア血症から意識障害を来たした再発大腸癌の1例。千葉医学92: 91~95, 2016

清水哲也、関戸 仁、松田悟郎・他: mFOLFOX6療法後に5-FUに起因する高アンモニア血症をきたした1例。日本臨床外科学会雑誌 74(5): 1162-1167, 2013. より一部改変

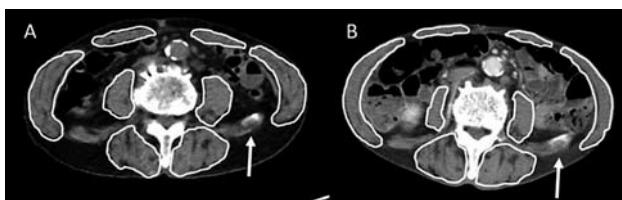


図3. 腰部CT上の骨格筋測定範囲

腸骨陵（矢印）の最頭側レベルでのCT画像における、主要な筋肉（大腰筋、腹直筋、腹斜筋、脊柱起立筋）の輪郭を白線のようにトレースし、断面積を測定した。

A: 直腸癌の確定診断時
B: 化学療法5コース終了時

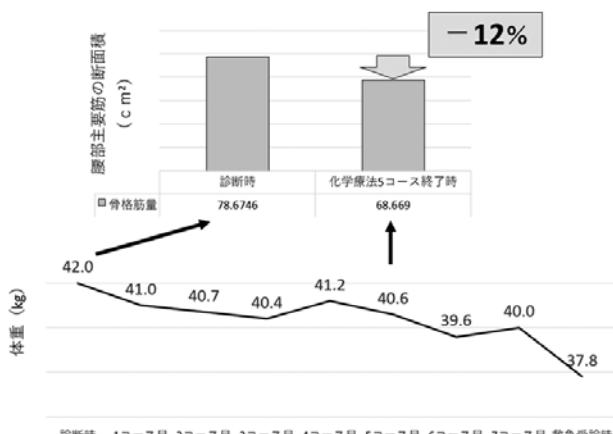


図4. 化学療法中の体重と腰部主要筋の断面積の変化

る。肝臓以外でもアンモニアは骨格筋でグルタミン合成酵素によりグルタミン酸と結合し、グルタミンに代謝される。骨格筋はグルタミン合成酵素の活性は低いが、身体に占める骨格筋の量が多いので、特に肝不全の際にはアンモニアを無毒化する臓器として重要である。このように、骨格筋減少・体重減少も5-FUによる高アンモニア血症の重要なリスクファクターの1つと報告されている⁸⁾（図2）。今回、後方視的に骨格筋量の推移を森らの報告⁹⁾を参考に評価した。腹部CT検査画像における腸骨最頭側レベルの横断面上で、腰部の主要な筋肉である大腰筋、脊柱起立筋、腹直筋、腹斜筋の輪郭をトレースし、断面積を測定した（図3）。診断時から高アンモニア血症発生時までの体重の推移と、直腸癌の確定診断時および化学療法5コース終了時における腰部の主要な筋肉の断面積の変化を示す（図4）。治療を開始し、約12%の骨格筋量減少がみられていた。

本症例においては、治療経過中は肝機能・腎機能ともに低下は認めなかったが、直腸癌の治療以前にかなりの大酒家であったようである。このことを考慮すると、潜在的な肝予備能低下に加えて化学療法に伴う骨格筋量減少を主体とした体重減少が加わったことが、高アンモニア血症の誘因の一つと考えられた。近年、高齢者においてはサルコペニアやフレイルといった、骨格筋量減少をきたす病態が注目され、その対策が重要視されている。以上からも、筋萎縮をきたしやすい高齢者において化学療法中は体重だけでなく、体組成計などを用いた骨格筋量の測定・定期的な評価が必要であると考える。その他、腎機能障害・脱水・便秘・感染症などもリスクファクターとして報告されており、高齢者はこういった病態に陥りやすく、より一層の注意が必要である^{10,11)}。

高アンモニア血症に対する治療としては、BCAA 製剤の投与が行われることが多く、過去の報告例の多くで実施されていた。本症例も BCAA 製剤の投与と補液にて速やかに意識障害の改善を認めた。BCAA 製剤に含まれるロイシンは、細胞内の同化反応を制御する mammalian target of rapamycin (mTOR) を活性化し、タンパク質同化刺激因子として働くことが知られている。この作用は、サルコペニアの高齢者においても十分機能する¹²⁾ことが確認されている。一方で、高アンモニア血症の状態が遷延すると神経学的予後の悪化をきたすとの報告⁵⁾もある。しかし、

アンモニアと5-FU は共に血液透析で容易に除去されるため、初期治療に反応しない場合は躊躇せず早期に血液透析の実施が必要であると思われる。

＜結語＞

5-FU の有害事象と思われる高アンモニア血症による意識障害をきたした高齢者の直腸癌の1例を経験した。筋肉量の減少をきたしやすい高齢者において mFOLFOX6 療法や FOLFIRI 療法などの高用量 5-FU 投与を行う場合は、化学療法実施時に骨格筋量の評価を追加するなど、より厳密に身体評価を実施する必要があると考える。

＜参考文献＞

- 1) 大腸癌研究会(編): 大腸癌治療ガイドライン医師用 2019年版, 金原出版, 34-41, 2019.
- 2) Liaw C.C., Wang H. M., Wang C.H. et al: Risk of transient hyperammonemic encephalopathy in cancer patients who received continuous infusion of 5-fluorouracil with the complication of dehydration and infection. Anti-cancer Drugs 10 (3): 275-281, 1999.
- 3) Lin Y.C., Chen J.S., Wang C.H. et al: Weekly high-dose 5-fluorouracil (5-FU), leucovorin (LV) and bimonthly cisplatin in patients with advanced gastric cancer. Jpn J Clin Oncol 31 (12): 605-609, 2001.
- 4) Msall M., Batshaw M.L., Suss R. et al: Neurologic outcome in children with inborn errors of urea synthesis. Outcome of urea-cycle enzymopathies. N Engl J Med 310 (23): 1500-1505, 1984.
- 5) Leonard J.V., Morris A. A.: Urea cycle disorders. Semin Neonatol 7 (1): 27-35, 2002.
- 6) 貝崎亮二, 井上 透, 江口真平・他: S 状結腸癌術後再発に対する化学療法中に高アンモニア血症による意識障害を来たした1例. 癌と化学療法 47(13): 1777-1779, 2020.
- 7) Yeh K.H., Cheng A.L.: High-dose 5-fluorouracil infusional therapy is associated with hyperammonaemia, lactic acidosis and encephalopathy. Br J Cancer 75(3): 464-465, 1997.
- 8) 堀川大介, 長谷川公治, 合地美香子・他: 術前化学療法中に高アンモニア血症による意識障害を生じた食道癌の1例. 日臨外会誌 81(10): 2016-2021, 2020.
- 9) 森 直治, 東口高志, 伊藤彰博・他: "がん患者における CT 大腰筋面積測定の臨床的意義". 静脈経腸栄養 29 (5): 1211-1217, 2014.
- 10) S Kikuta, T Asakage, K Nakao et al: The aggravating factors of hyperammonemia related to 5-fluorouracil infusion: A report of two cases. Auris Nasus Larynx 35(2): 295-299, 2008.
- 11) 清水哲也, 関戸 仁, 松田悟郎・他: mFOLFOX6療法後に5 FU に起因する高アンモニア血症をきたした1例. 日本臨床外科学会雑誌 74(5): 1162-1167, 2013.
- 12) 小林久峰: サルコペニアとアミノ酸栄養. 外科と代謝・栄養 47(2): 71-75, 2013.
- 13) 佐藤裕一, 清水敬樹, 鈴木大聰・他: 5-fluorouracil による高アンモニア血症と乳酸アンドーシスに対し持続的血液濾過透析が有効であった1例. 日本救急医学会雑誌 30(2): 33-38, 2019.