



症例報告

Bmab+mFOLFOX6療法で5-FUによる高アンモニア血症を来した1例

佐野 蘭, 石田 紹敬, 氏原 峻太, 高塚 皓, 高山 志帆
藤本 庸平, 米倉 伸彦, 片山 政伸, 保田 宏明, 重松 忠

済生会滋賀県病院 消化器内科

要 旨

症例は76歳, 女性. 盲腸癌縦隔リンパ節転移, cT3N2M1a, StageⅣaに対して, Bmab+mFOLFOX6のレジメンで初回化学療法の投与を開始した. 開始8時間で嘔気, 24時間でJCSⅡ-20の意識障害を認め, さらにその6時間後にJCSⅢ-300となった. 頭部CT, MRI, 血液検査, 脳波検査を行い, 血中アンモニア値は461 $\mu\text{g/dL}$ であり意識障害は高アンモニア血症によるものと診断した. アミノレバン[®]を使用し, 24時間程度で意識状態は改善した. その後は5-FUをレジメンから減量し, 血中アンモニア値のモニタリングを行いながら同レジメンで化学療法を継続した. 今回は臨床上新規である5-FUによる高アンモニア血症を経験したため報告する.

背 景

近年, 切除不能進行・再発大腸癌に対する全身化学療法は分子標的薬と合わせてレジメンは多岐に渡っている. 治療成績は以前に比べ大きく向上したが, FOLFOX(フルオロウラシル(5-FU)+ロイコボリン(l-LV)+オキサリプラチン(L-OHP))療法, FOLFILI(フルオロウラシル(5-FU)+ロイコボリン(l-LV)+イリノテカン(IRI))療法が頻用され, 5-FUの高濃度持続投与を伴う化学療法を行う機会が増えている¹⁾. 高用量5-FU持続療法での高アンモニア血症による意識障害は稀である. 今回は切除不能進行大腸癌症例に対して行ったBevacizumab(Bmab)+mFOLFOX6療法の初回投与時に意識障害を伴う高アンモニア血症を認めた症例を経験したため報告する.

症 例

症 例: 76歳, 女性, ベルー人, ECOGPS1

家族歴: なし

既往歴: 高血圧, 高脂血症, 慢性腎臓病, 脳梗塞, 膀胱癌, 腎結石症

現病歴: 貧血の精査目的に当科紹介を受け, 便潜血検査2回陽性であったため大腸内視鏡検査を行い, 盲腸癌と確定診断した. 診断時で所属リンパ節転移, 縦隔リンパ節転移, 傍大動脈リンパ節転移を認め(図1), cT3N2M1a, StageⅣaと診断し, RAS変異型(コドン12), マイクロサテライト不安定性なし, BRAF変異なし, HER2発現なしの右側結腸癌であったため, 1次治療としてdoubletであるBmab+mFOLFOX6(Bmab5mg/kg, l-LV200mg/m², OX85mg/m²(l-LVとの同時投与), 5-FU400mg/m²で急速静注後, 2400mg/m²46時間持続投与)を開始した. 投与開始8時間で嘔気が出現したためメトクロプラミドを投与し経過観察

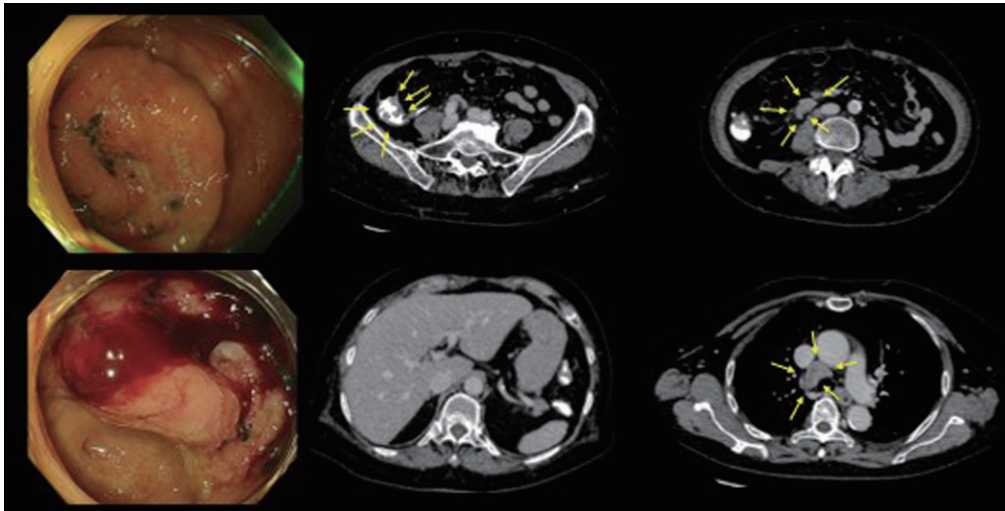


図1 下部内視鏡検査画像および腹部造影CT画像

矢印内は以下を示す。

中列上：原発巣，右列上：所属リンパ節転移，右列下：縦隔リンパ節転移

Alb	4.0 g/dL		Na	144 mmol/L		pH	7.376	
T-Bil	0.49 mg/dL		Cl	111 mmol/L		pCO2	23.2 mmHg	
AST	24 U/L		K	5.4 mmol/L		pO2	103 mmHg	
ALT	17 U/L		Ca	9.8 mmol/L		Anion Gap	26.4 mEq/L	
LD	214 U/L		NH3	461 mg/dL		Glu	158 mg/dL	
ALP	121 U/L		CRP	0.11 µg/dL		Lac	8.7 mg/dL	
γ-GTP	18 U/L		WBC	16.2 × 10 ³ /µL		HCO3-	13.6 mEq/L	
Cre	2.44 mg/dL		RBC	317 × 10 ⁴ /µL		ABE	-10.3 mEq/L	
BUN	45.0 mg/dL		Hb	8.3 g/dL		SBE	-11.6 mEq/L	
eGFR	15.6 mL/min/1.73m ²		Plt	235 × 10 ³ /µL				

表1 意識障害時の血液検査所見

した。24時間経過でJCSⅡ-20の意識障害を認めたが、意識障害出現後の初回診察時は、全身脱力と傾眠傾向である以外に神経学的な局所所見がなく、化学療法に伴う全身倦怠感から覚醒維持困難になっている可能性が高いと考えられたため経過観察とした。そのさらに6時間後にはJCSⅢ-300へ増悪を認めた。

入院時身体所見：身長152.9cm，体重52.9kg，体表面積（Du Bois式）1.49m²

投与開始前の血液検査所見はAST：21U/L，ALT：16U/L，Cre：1.81mg/dL，eGFR：21.6mL/min/1.73m²，推算CCr：22.0mL/min，Na：139mmol/L，

Cl：105mmol/L，4.8mmol/L，CRP：0.19mg/dL，WBC：9.8 × 10³/µL，RBC：341 × 10⁴/µL，Hb：8.8g/dL，Plt：227 × 10³/µLであり、腎機能障害と腫瘍に伴う貧血以外に明らかな臓器障害を示唆する所見は存在しなかった。

意識障害時身体所見：意識レベルはJCSⅢ-300，体温36.3℃，心拍数88回／分，血圧127/76mmHg，SpO₂98%，呼吸数16回／分とバイタルサインは異常なし。眼位は右下方偏移あるも瞳孔左右差なく，対光反射は両側迅速。不随意運動はなし。他に明らかな神経学的異常所見は認めなかった。

意識障害時検査所見：血液一般検査，生化学検査

では白血球の上昇と軽度の凝固異常，血中BUN値45.0mg/dL，血中Cre値2.44mg/dL，血中アンモニア値461 μ g/dLとベースラインから軽度の腎機能障害と高アンモニア血症を認めた．血液ガス分析では高度の代謝性アシドーシスとLactateの上昇を認めた（表1）．意識障害の原因検索で行った頭部CTならびにMRIでは，出血や梗塞巣，Bmabの副作用である可逆性後白質脳症を示唆する異常は認めなかった．脳波検査では間欠徐波で明らかな三相波はないものの肝性脳症昏睡期が示唆された．入院時検査より肝性脳症となる背景肝ではなく，臨床的に5-FUによる高アンモニア血症であると診断した．

意識障害増悪時に即座に5-FU持続投与を中止し，高アンモニア血症診断時（開始30時間経過）より分枝鎖アミノ酸製剤（以下BCAA:branched chain

amino acid）であるアミノレバン[®]（200mL）の1日2回投与を開始したところday3で著明な高アンモニア血症の改善とともに意識状態の改善を認めた（図2）．

本患者では高度腎機能障害（eGFR $\leq$ 30）と遺伝子変異（RAS変異型）の背景から代替レジメンであるCapeOXやIRIS（イリノテカン+S-1）などにおける内服抗がん剤（Cape，S-1）の投与が禁忌となるため1次治療の変更で投与できる薬剤選択肢は少なく，同レジメンでの治療継続以外の選択肢が大きく制限された．化学療法自体を継続しない選択肢も患者には提示したが，有害事象のリスクを負っても化学療法を継続することを強く希望された．そのためラクツロースシロップ65%[®]30mL分3投与に加え，5-FUの血中濃度の急激な上昇を避けるため初回急速投与を削除した

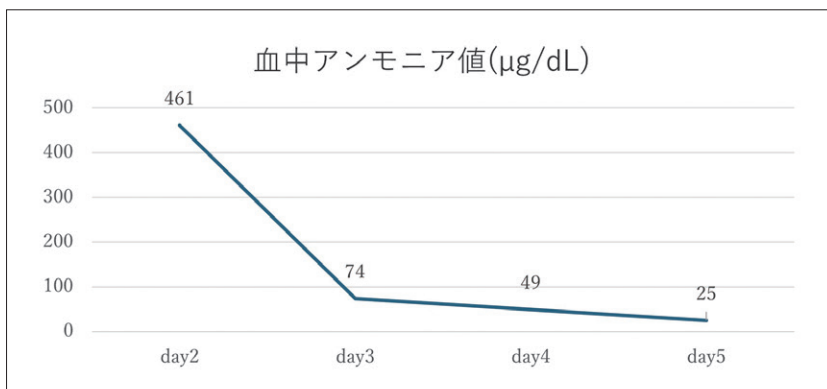


図2 血中アンモニア値の推移

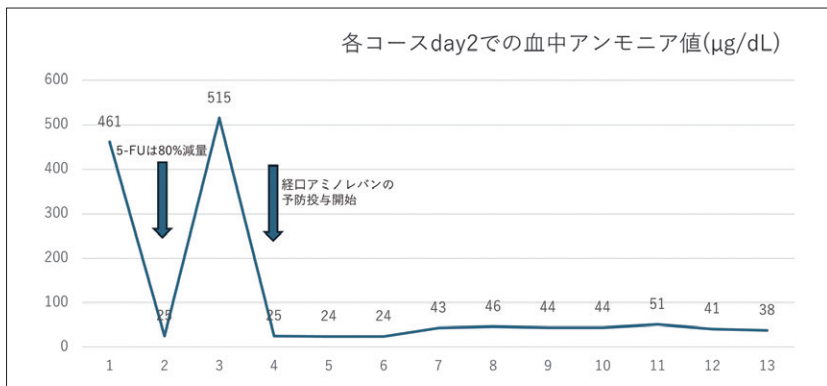


図3 コースごとのday2での血中アンモニア値の推移

上で、持続投与分を80%に減量し、血中アンモニア値の測定を行いながら慎重に同レジメンで化学療法継続する方針とした。3コース目では再度day2での高アンモニア血症(515 $\mu\text{g/dL}$)を認めたが、意識障害は生じなかった。アミノレバン®の点滴で3コース目でも翌日のアンモニア血症改善を確認した。以降の化学療法継続にあたり、高アンモニア血症予防のため化学療法投与時はアミノレバンEN配合散50g 3包分3投与を行い、高アンモニア血症を未然に防ぐことができた。同患者は母国へ療養のため化学療法13コースを施行し帰国した(図3)。

考 察

現在切除不能進行・再発大腸癌の化学療法における5-FU持続静注を行うFOLFOX療法やFOLFIRI療方は広く行われており、それに伴い5-FU使用時の重篤な有害事象として高アンモニア血症の報告が複数認められる。5-FUは80%が肝代謝、尿中排泄15%、タンパク結合率が約10%、血液透析除去率80%であるため、一般的には腎不全患者でも減量不要といわれている。そのため本症例は減量なしで初回導入を行っている。一方、5-FU代謝産物がTCA回路を阻害し、結果としてATP依存性の尿素回路が阻害されることでアンモニアの代謝が遅延するともいわれている。5-FUによる高アンモニア血症の誘因としては、肝障害、便秘、感染症、骨格筋量低下、脱水、腎障害があげられる²⁾³⁾。本患者では化学療法開

始前のeGFRは21.6mL/分/1.73m²であり、60を大きく下回っていたため、高アンモニア血症発症の高リスク群と思われた。その他高アンモニア血症の誘因となる肝障害、便秘、感染症、明らかな筋骨格量低下などは認めていなかった。本症例では重篤な副作用である意識障害を来したためレジメンの変更を考慮したが、高度腎機能障害例であり、Cape, S-1の使用が禁忌となるために、再度の高アンモニア血症に注意しながら5-FUを減量し同レジメンでの化学療法を継続した。ただし再度の意識障害が発生した際には、他レジメンへの変更もしくは化学療法の中止の予定であった。

医学中央雑誌で「5-FU」、「高アンモニア血症」をキーワードとして検索したところ報告は会議録を除いて70件であった。そのうち2019年から2024年で大腸癌に関連したものに絞ると18件の報告があった。その中でmFOLFOXベースのレジメンを使用した報告は12件であった。それぞれの文献と本症例における高アンモニア血症の発症時期と血中アンモニア値、治療法についてまとめた⁴⁻¹⁵⁾(表2)。

12件中6件の報告では初回導入時に高アンモニア血症を発症しており、初回導入時には最も高アンモニア血症の発症に注意する必要がある可能性が示唆された。また、発症日数はおおよそどの報告でも化学療法開始から3日目であり、本症例では報告数が最多の初回導入時の発症であったものの、発症タイミングは報告に比べ早かった。血中アンモニア値は300-400への上昇が認められ、同時に意識障害を来している報告が多い。治療法は

文献	性別	年齢	原発巣	発症コース	発症日数	血中アンモニア値	治療法	治療経過
古川ら ⁴⁾	男	74	直腸癌	1	3	400 BCAA		1コースで終了、外科的根治切除
青松ら ⁵⁾	女	64	直腸癌	10	10	293 BCAA		5-FU:80%のFOLFIRIに変更し1コースで再燃、FTD/TPI+ Bmabに変更し化学療法継続
佐々木ら ⁶⁾	男	82	直腸癌	7	3	402 BCAA		化学療法中止
辻尾ら ⁷⁾	男	80	S状結腸癌	1	3	338 BCAA		CPT-11+ Pmabに変更し1コースで化学療法中止
古山ら ⁸⁾	男	69	上行結腸癌	1	6	435 透析, BCAA, ラクツロース, リファキシミン		化学療法中止
上ノ山ら ⁹⁾	女	61	直腸癌	1	3	284 BCAA		2コース目再燃, SOXに変更し化学療法継続
渡辺ら ¹⁰⁾	男	72	S状結腸癌	1	3	398 BCAA		BCAA予防投与, 5-FU:80%に減量し継続
村瀬ら ¹¹⁾	男	77	上行結腸癌	6	2	400 BCAA, ラクツロース		SOX+ Bmabに変更し3コース目再燃, IRISに変更し継続
貝崎ら ¹²⁾	女	76	上行結腸癌	12	2	410 BCAA		5-FU:25%のFOLFIRIに変更し継続
萩原ら ¹³⁾	女	81	S状結腸癌	4	3	429 BCAA		5コース目再燃, S-1に変更し継続
田中ら ¹⁴⁾	男	70	上行結腸癌	8	3	474 BCAA		S-1に変更し継続
佐藤ら ¹⁵⁾	男	83	直腸癌	1	3	1769.2 透析, BCAA, ラクツロース, リファキシミン		N/A
本症例	女	76	盲腸癌	1	1	461 BCAA, ラクツロース		5-FU:shot削除の上, 持続80%に減量し継続

表2 各文献における高アンモニア血症の発症した患者情報と発症時期、血中アンモニア値および選択された治療方針

すべての症例でBCAA投与が行われているが、一部透析によるアンモニア除去を行った報告も見られた。本症例ではアミノレバン[®]投与で速やかに高アンモニア血症の改善が見られたが、BCAA負荷に抵抗性の場合は、アンモニアは分子量17の小分子量物質であり、血液透析により容易に除去されるため、速やかに血液透析を行うことで症状の改善につながる可能性があると考えられる¹⁶⁾。

5-FUによる高アンモニア血症は近年多くの報告があるが、少数ではあるもののプロドラッグであるCapeによる高アンモニア血症の報告もある¹⁷⁾。これらの薬剤を使用した患者の意識障害を見たときには、高アンモニア血症を鑑別に入れる必要があると思われる。同時に、5-FU使用時に高アンモニア血症を発症してレジメン変更を行なった際にも代替レジメンで再度意識障害を来さないか注意深くモニタリングする必要があると考えられる。

最後に、本来は肝性脳症に対しての治療薬であるアミノレバン[®]が5-FUによる高アンモニア血症に対して用いることで改善を認めた機序について、骨格筋などにあるグルタミン酸合成の際に α -ケトグルタル酸にBCAAが作用しBCKAとなることで消費される。この過程でアンモニアはグルタミン内に取り込まれる。これが高アンモニア血症に対してアミノレバン[®]が有効な理由と考えられる。ただし経口BCAA製剤は初回通過効果を肝臓で受けるため、高アンモニア血症を改善させるには注射製剤がより効果が高い可能性がある¹⁸⁾。

結 語

5-FUによる高アンモニア血症の副作用には注意を払う必要がある。この副作用が生じた症例に関しては、5-FU投与量の少ないレジメンへの変更か、5-FUを減量することで治療継続となる可能性がある。

本報告は、済生会滋賀県病院倫理委員会の指針に従って患者データの収集と処理を行った。

参 考 文 献

- 1) 大腸癌研究会：切除不能進行再発大腸癌に対する薬物療法。大腸癌治療ガイドライン医師用2019年版
- 2) Kazuaki Okamoto, Hiroaki Nozawa, Kumiko Hongo et al : Risk factors of mFOLFOX6-induced hyperammonemia in patients with colorectal cancer: an observational study. Int J Clin Oncol 2021 Aug; 26(8): 1477-1484.
- 3) 岡本 亮, 川島市郎, 松田直樹, 辻仲康伸：血液透析中の再発大腸癌患者にmFOLFOX6療法を施行し高アンモニア血症からの意識障害をきたした1例。日本大腸肛門病会誌 2014；67：529-35
- 4) 古川舜理, 平木将紹ほか：mFOLFOX6療法中に高アンモニア血症による意識障害を認めた直腸癌多発肝転移の1例。癌と化学療法 2024；51巻5号：567-570
- 5) 青松直撥, 辻尾 元ほか：5-FUに起因する高アンモニア血症を来した大腸癌症例に対する再発予防レジメンの検討。癌と化学療法 2023；50巻13号：1851-1853
- 6) 佐々木優衣, 谷浦隆仁ほか：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。島根医学2021；41巻3号：129-133
- 7) 辻尾 元, 六車一哉ほか：mFOLFOX6 + Panitumumab療法中に高アンモニア血症を来した直腸癌の1例。癌と化学療法2021；48巻13号：2073-2075
- 8) 古山貴基, 円城寺 恩ほか：血液透析中のmFOLFOX6療法にて高アンモニア血症による意識障害を来した1例。癌と化学療法 2021；48巻13号：1676-1678
- 9) 上ノ山和弥, 小林和博ほか：mFOLFOX6療法中に来した高アンモニア血症をXELOX療法へ変更することで回避できたDPD遺伝子多型を伴う大腸がんの1症例。日本病院薬剤師会雑誌2021；57巻7号：749-756

- 10) 渡辺佑介, 櫻井湧哉ほか: Fluorouracilを原因として高アンモニア血症をきたした切除不能大腸癌に対しmFOLFOX6療法を継続しえた1例. 臨床雑誌外科2021; 83巻4号: 385-389
- 11) 村瀬秀明, 大野 玲ほか: mFOLFOX6療法およびSOX療法にて高アンモニア血症を繰り返した大腸癌の1例. 癌と化学療法2020; 47巻13号: 1780-1782
- 12) 貝崎亮二, 井上 透ほか: 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した1例. 癌と化学療法2020; 47巻13号: 1777-1779
- 13) 荻原彰人, 安部 仁ほか: 高用量5-FUによる高アンモニア血症を来した1例. 癌と化学療法2019; 46巻Suppl.1: 147-149
- 14) 田中俊光, 三輪啓介ほか: Modified FOLFOX6 + Panitumumab療法中に高アンモニア血症による意識障害を発症した切除不能進行大腸癌の1例. 癌と化学療法2019; 46巻2号: 259-262
- 15) 佐藤裕一, 清水敬樹ほか: 5-fluorouracilによる高アンモニア血症と乳酸アシ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2019; 30巻2号: 33-38
- 16) 飯田智哉, 我妻康平ほか: 血液透析が有効であった1例を含む, 5-FUにより意識障害をともなう高アンモニア血症をきたした大腸癌多発肝転移の4例. 日本消化器病学会雑誌2015; 112: 287-296
- 17) 堀 義城ほか: CAPOX療法にて高アンモニア血症を生じBRTOでControlを得た脾腎シャントの1例. 癌と化学療法2021; 48巻12号: 1507-1510
- 18) 片山和宏: 肝硬変に対する分枝鎖アミノ酸補充療法の効果と弱点: 特に肝性脳症, アンモニア代謝への影響に注目して. 肝臓2022; 63(1): 1-8

論文受付: 2024年11月11日 論文受理: 2025年1月29日