

## B. 医療関係者の皆様へ

### 1. 早期発見と早期対応のポイント

#### (1) 副作用の好発時期

原因治療薬の開始後、通常 12～72 時間以内に発症する。

#### (2) 患者側のリスク因子

もっとも大きなリスク因子は患者の罹患している疾患である。急性白血病（急性骨髄性白血病、急性リンパ球性白血病）、悪性リンパ腫などが大きなリスク因子となる（表-3）。もともとの腎機能が低下、脱水、尿の濃縮、酸性尿などもリスク因子である。

表-3) 腫瘍崩壊症候群を生じ得る腫瘍の種類と頻度

---

AML (11～27 %, 17 %)
ALL (19～63 %, 47 %)
CLL (0～10 %, 3.5 %)
CML (0.9～9 %, 4 %)
悪性リンパ腫 (18～28 %, 22 %)
多発性骨髄腫 (0～3.9 %, 1.4 %)
固形癌 (1～5 %, 3.6 %)

---

#### (3) 早期に認められる症状および検査異常

典型的な症状は治療開始 6 時間以内において、まず高カリウム血症が現れる。少し遅れて 24～48 時間後にリン、カルシウム、尿酸が変動し、それ以後に血清クレアチニン値が上昇し急性腎不全が生じやすい。

高カリウム血症については、腫瘍細胞内は細胞外に比べカリウム濃度が高いため、崩壊されると生じる。症状として、筋力低下、知覚異常や嘔気、嘔吐などの消化器症状が含まれるが、血清カリウム値が 6.5 mEq/L 以上となると致死性不整脈の危険が高まる。

高尿酸血症は細胞崩壊により大量に放出された核酸より産生される尿酸によって生じる。腎尿細管は元来、皮質から髄質側にかけて尿酸の濃度勾配が存在し、尿が尿細管を移動して集合管に至るとき、尿酸濃度が最大となる。このとき、尿酸結晶が集合管内で析出すると尿細管閉塞が起こり、急性尿酸腎症となり、急性腎不全に至ることがある。また、腫瘍崩壊症候群 (tumor lysis syndrome: TLS) の高尿酸血症に対して予防的、治療的によくアロプリノール (保険適用外) が用いられるが、尿酸産生は相対的に減少するものの、その代りに前駆体のヒポキサンチンとキサンチンの尿中排泄が増大する。キサンチン様結

晶の存在を尿中に高頻度に認めた急性腎不全の場合、高キサンチン尿症が原因となっている可能性もある。高キサンチン尿症を予防するために尿酸酸化酵素であるラスブリカーゼを使用する機会も増加している。

リン・カルシウムについては、白血病治療開始 24-48 時間に尿細管でのリン酸の再吸収は元のレベルの 20-70 %に低下し、尿中の排泄が 3-24 倍に増量するといわれている。尿細管でのリン酸濃度の上昇により、リン酸カルシウム塩の尿細管内析出がはじまり、急性腎不全を生じる。

また、TLS に伴って発現し得る徴候の一つとして、乳酸アシドーシスが挙げられ、その出現と程度が TLS の重症度に相関するとされる。乳酸アシドーシスは、血中乳酸値が 4 mEq/L 以上となり、 $\text{pH} < 7.37$  を示す代謝性アシドーシスで、 $\text{anion gap} ([\text{Na}^+] - ([\text{Cl}^-] + [\text{HCO}_3^-]))$  が開大する。Kussmaul 型過換気、血圧低下、頻脈、無気力、嘔気などの症状を呈し、さらに増悪すると意識障害に至る。乳酸アシドーシスの一般的な原因は、ショックや敗血症などにより、組織の循環血流の低下や低酸素の病態で生じ、糖尿病やアルコール中毒などの基礎疾患は危険因子である。TLS における乳酸アシドーシスの原因は明らかではないが、乳酸産生の機序をミトコンドリアの機能不全に続く代償性の嫌気性解糖の亢進の結果とみており、大量の腫瘍細胞が一挙にアポトーシスを起こす時に、一過性に乳酸産生の亢進が起きる可能性が示唆されている。

#### (4) 推定原因医薬品

報告頻度の高い医薬品は レナリドミド (Lenalidomide) , イマチニブ (Imatinib) , ニロチニブ (Nilotinib) , フルダラビン (Fludarabine) , サリドマイド (Thalidomide) , リツキシマブ (Rituximab) , LBH589 (Panobinostat、平成 22 年 12 月現在国内未発売) , カペシタビン (Capecitabine) , セツキシマブ (Cetuximab) , スニチニブ (Sunitinib) , ドセタキセル (Docetaxel) , ゲムシタビン (Gemcitabine) , ベバシズマブ (Bevacizumab) である。

各医薬品の副作用発現頻度は不明である。TLS の発生頻度は、リスク対象となる症例の設定基準、TLS の予防処置の有無と内容、さらに TLS の診断基準の取り方によって、大きく異なってくる。

## 2. 副作用の概要

腫瘍崩壊症候群 (tumor lysis syndrome : TLS) は、何らかの原因による腫瘍の急速な細胞崩壊のために、細胞内成分とその代謝産物が腎の生理的排泄能力を越えて体内に蓄積し、尿酸・リン・カリウムの血中濃度上昇、低カルシウム血症、乳酸アシドーシス、さらには乏尿を伴う急性腎不全を含む多彩な病態を生じる。急激な細胞崩壊の原因として、抗がん剤や放射線、その他の治療開始

が契機となるのが通常であるが、細胞回転の著しい亢進と腫瘍量の増大のため、既に治療前に TLS の徴候がみられる症例もある。2008 年米国臨床腫瘍学会 (ASCO) ガイドラインによると、laboratory TLS と clinical TLS に分け、前者はリン、カルシウム、カリウム、尿酸のうち 2 つ以上に基準値と比べ 25 % 以上の変動がある場合に定義され(表-1)、後者は血清クレアチニン値、不整脈、けいれんをもとに grade0-5 まで分けて定義している (表-2)。

表-1) Laboratory TLS ガイドライン

元素	血中測定値	基準値からの変化
尿酸	8 mg/dL 以上	25 %増加
カリウム	6.0 mmol/L 以上	25 %増加
リン酸	2.1 mmol/L 以上(小児)、1.45 mmol/L 以上(成人)	25 %増加
カルシウム	1.75 mmol/L 以下	25 %低値

表-2) Clinical TLS ガイドライン

合併症	0	1	2	3	4	5
クレアチニン	1.5 倍以下	1.5	1.5-3.0	3.0-6.0	6.0 以上	死亡
心臓不整脈	なし	処置不要	薬物療法 (緊急性なし)	症状あり (薬物療法、 除細動では 不十分)	重篤	死亡
けいれん	なし	なし	短時間 一過性	意識低下	長時間 反復性 (コントロール不良)	死亡

### 3. 治療方法 (予防・治療)

腫瘍細胞が大きい場合、薬剤または放射線に対し、高い感受性を有する場合、たとえば Burkitt リンパ腫、またはその leukemic counterpart としての ALL-L3 や T リンパ芽球性リンパ腫 (lymphoblastic lymphoma:LBL)、あるいは白血球数の多い急性白血病 (ALL や AML) はリスクファクターとなるので留意しておく。また、脱水、尿量減少、酸性尿、濃縮尿はリスクファクターであるので、治療前には補正しておく。具体的には、水分負荷 (補液)、利尿、アロプリノール投与、尿アルカリ化である。

・ 具体的予防法・治療法

① 水分負荷、利尿

急激な細胞崩壊により大量に発生した尿酸・リン・カリウムを速やかに体外に排泄し、尿酸とリン酸カルシウム塩の尿細管内析出を防ぐために、大量補液を開始して尿流量を確保する。化学療法開始の少なくとも 24～48 時間前より補液を始める。

② アロプリノール（保険適用外）

急激な細胞崩壊により生じる高尿酸血症を予防するために、アロプリノールを投与する。アロプリノール投与に伴うキサンチン腎症の予防のためにも水分負荷は必須である。

③ 尿アルカリ化

尿酸の析出を尿アルカリ化によって抑制するために、アルカリの投与（重曹、クエン酸塩）を尿酸値が高い時期には行う。強度の尿アルカリ化は、高リン血症患者においてはリン酸カルシウム沈着を促すので注意する必要がある。またクエン酸塩にはカリウムも含まれるため高カリウム患者には十分注意して投与すること。

④ 高カリウム血症への対処

高カリウム血症が著しい場合には Glucose-Insulin (GI) 療法、陽イオン交換樹脂投与、フロセミド投与、透析など適切に行う。

⑤ 乳酸アシドーシスの早期診断

ショックの是正、透析などであるが、死亡率が高いため早期診断早期発見が必要である。

⑥ 尿酸を分解するラスブリカーゼの予防投与

ラスブリカーゼは尿酸酸化酵素であり、尿酸を酸化しアラントインにする。主として腫瘍崩壊症候群予防のために使用する。化学療法開始前 4～24 時間に初回投与を静注で行い、1 日 1 回 5～7 日投与する。副作用としてアナフィラキシー、溶血、ヘモグロビン尿、メトヘモグロビン血症がある。

⑦ 透析の適応

腎不全、著しい高カリウム血症・高尿酸血症・乏尿など通常の治療にては対処不能な時は、人工透析を行う。

## 4. 典型的症例概要

### 【典型的症例】ドセタキセル+ネダプラチン

57 歳、男性。胸部下部食道癌に対し左開胸、開腹食道亜全摘および三領域リンパ節郭清を施行した。病理組織診断は高分化型扁平上皮癌であった。術後の補助療法は本人が望まなかったため、いったん退院となったが、1 年後にリンパ節転移、多発性骨転移、多発性肺転移を認め、化学療法目的で再入院となった。化学療法 (docetaxel 30 mg/m<sup>2</sup>+nedaplatin 30 mg/m<sup>2</sup> を隔週投与) 開始 11 日後の採血で、血清カリウム値 6.3 mEq/L, 尿酸値 11.0 mg/dL, リン値 7.2 mg/dl, 血清クレアチニン値 8.57 mg/dL となった。TLS と診断し、補液及び利尿薬の併用、アロプリノール投与、クエン酸カリウム・クエン酸ナトリウム投与を行ったところ奏功し、救命された。(癌と化学療法 2008; 35: 2030-2032)

## 5. 引用文献・参考資料

- 1) Patrizia T, et al: Consensus Conference on the management of tumor lysis syndrome . Haematologica 93:11877~85, 2008.
- 2) Cairo MS, Bishop M: Tumor lysis syndrome: New therapeutic strategies and classification. Br J Haematol 127:3~11, 2004.
- 3) Pui CH, et al: Recombinant urate oxidase for the prophylaxis or treatment of hyperuricemia in patient with leukemia or lymphoma. J Clin Oncol 19:697 ~704, 2001.
- 4) Coiffier B, et al: Guidelines for the management of pediatric and adult tumor lysis syndrome: An evidencebased review. J Clin Oncol 26:2767~78, 2008.