

B. 医療関係者の皆様へ

1. 腫瘍崩壊症候群（TLS）の診断基準

TLS の診断は 2010 年に発表された TLS panel consensus に基づいている。具体的には高尿酸血症、高カリウム血症もしくは高リン血症の 3 つのうち、2 つ以上の異常が化学療法開始 3 日前から開始後 7 日以内に認められた場合を laboratory TLS（以下 LTLS）とし、さらに腎機能障害、不整脈、痙攣などを合併した場合、もしくは突然死した場合を clinical TLS（以下 CTLS）としている。以下に詳細を載せる。

TLS 診断基準 (Howard, S. C., et al. The tumor lysis syndrome. New England Journal of Medicine, 364(19), 1844-1854, 2011.

	LTLS: 治療開始 3 日前から開始 7 日後までに下記の 4 種類の代謝異常のうち 2 種類以上同時に (24 時間以内) 起こった場合	CTLS: LTLSに加えて以下の臨床的ない合併症を認めた場合
高尿酸血症	尿酸値>8mg/dL(成人) 尿酸値>基準値上限(小児)	
高リン血症	リン>4.5mg/dL(成人) リン>6.5mg/dL(小児)	
高カリウム血症	カリウム>6.0mEq/L または イオン化カルシウム<1.12mg/dL	不整脈 突然死 (高カリウム血症による)
低カルシウム血症	カルシウム<7.0mg/dL	不整脈、突然死、痙攣、テタニーなどの神経筋症状、低血圧、心不全 (低カルシウム血症による)
急性腎障害		血清クレアチニン値：ベースラインから 0.3mg/dL の上昇(ベースライン不明の場合は 基準上限の 1.5 倍を超える) または 尿量の減少: 6 時間尿<0.5mL/kg/時

2. 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。それに先立ち、高カリウム血症が出現することが多い（6-72 時間）。

(2) 患者側のリスク因

TLS のリスク評価は、“laboratory TLS の有無”、“疾患による TLS リスク分類”、“腎機能による TLS リスク調整” の 3 ステップで実施される。疾患によるリスク分類により決定されたリスクは、低リスク疾患、中間リスク疾患、高リスク疾患、腎機能による調整後の最終リスクは低リスク、中間リスク、高リスクと記載する。

低リスク：1%未満

中間リスク：1～5%

高リスク：5%以上

図-1) TLS リスク評価の手順

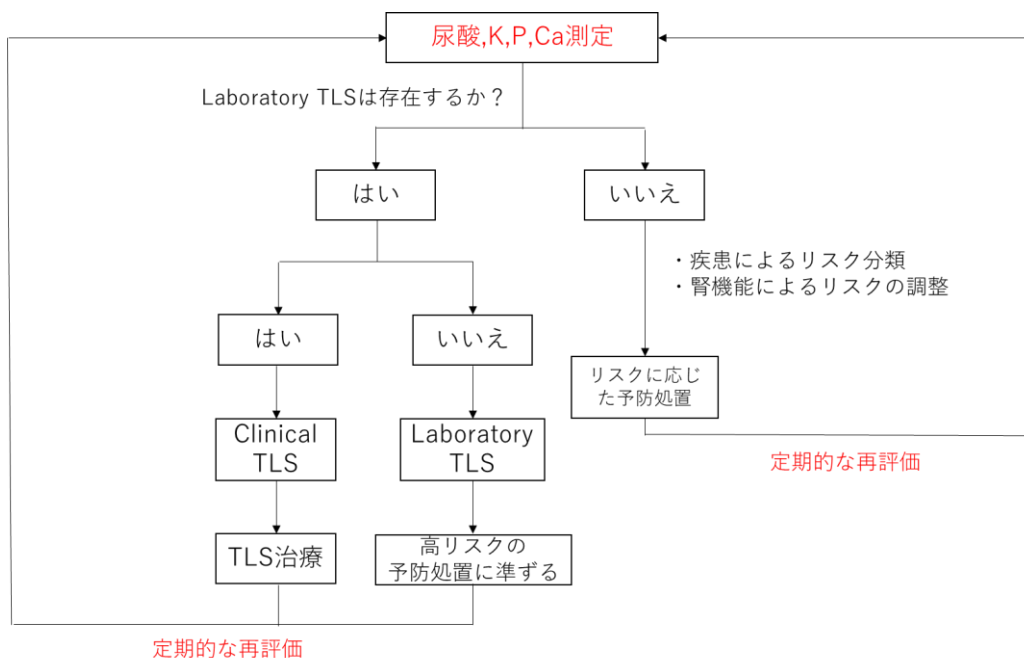
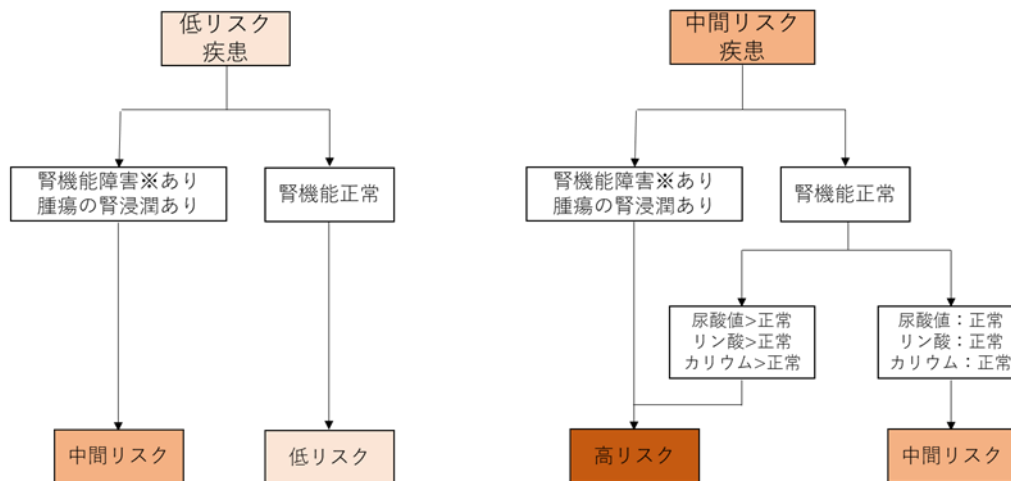


図-2) 腎機能、腎浸潤によるリスク調整



※腎機能障害：クレアチニン>基準値

表-1) 腫瘍崩壊症候群を生じ得る腫瘍の種類と頻度の報告

AML (3.4~17%)
ALL (4.4~26.4%、小児では63%)
CLL (0.42%)
悪性リンパ腫 (低リスク疾患から高リスク疾患まで様々)
多発性骨髄腫 (0~3.9%、平均1.4%)
固形癌 (1~5%、平均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7.0mEq/L以上となると致死性不整脈の危険が高まると言われている。しかし、血清カリウム値の変化のスピードの方が重要である。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、治療的にしばしばアロプリノール(保険適用外)やフェブキソスタットが用いられるが、尿酸産生は相対的に減少するものの、既に産生された尿酸を低下させることは

出来ない。また、尿酸産生の減少により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。

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 4mEq/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) , パノビノスタット (Panobinostat) , 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によって、大きく異なってくる。

3. 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、抗がん薬や放射線、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-2)、後者は血清クレアチニン値、不整脈、けいれんをもとに grade 0-5 まで分けて定義している (表-3)。

表-2) 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-3) 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

4. 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、アロプリノールもしくはフェブキソスタットの投与である。

・ 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。

大量補液は、血管内ボリュームを増大し、腎血流と糸球体濾過を増大させる。その結果、アシドーシスと欠尿を改善し、尿酸やリンの尿中への排泄を増加する。

輸液量としては、一般に $3,000\text{mL}/\text{m}^2/24\text{hr}$ 以上（体重 $\leq 10\text{kg}$ の場合： $200\text{mL}/\text{kg}/\text{日}$ ）が推奨され、尿量を $100\text{mL}/\text{m}^2/\text{hr}$ 以上（体重 $\leq 10\text{kg}$ の場合： $4\sim 6\text{mL}/\text{kg}/\text{時}$ ）、尿比重 ≤ 1.010 を保つことを目標とする。

補液剤としては、生理食塩水もしくは 0.45%食塩水などのカリウムおよびリン酸を含まない製剤を用いる。

② アロプリノール（保険適用外）もしくはフェブキソスタット（保険適用あり）

アロプリノールはキサンチンオキシダーゼ阻害作用により尿酸の生成が抑制される。尿酸生成阻害薬であり、既に生成されている尿酸を低下させる作用を持たないため、化学療法開始 24～48 時間前に投与を開始する必要がある。また、尿酸の前駆体であるキサンチンやヒポキサンチンの濃度を上昇させるため、キサンチンの析出によるキサンチン腎症を発症する可能性がある。薬物相互作用としてはメルカプトプリン水和物（6-MP, 商品名ロイケリン）、アザチオプリン（商品名イムラン）、ビダラビン、キサンチン系薬などの代謝を阻害するために、これらの薬剤の用量調節が必要となる。TLS に対する保険適応はない。

一方、フェブキソスタットは非プリン型のキサンチンオキシゲナーゼ阻害薬であり、アロプリノールより優れた尿酸低下作用を持つことが確認されている。また、腎臓で代謝されないため、軽度から中等度の腎機能障害を持つ患者でも用量調節が不要で、安全性が高いことが指摘されている。アロプリノールと同様の薬物相互作用があるが、TLS に対する保険適用が認められている。

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こともある。しかし、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が必要である。よって、基本的に現在は尿のアルカリ化は推奨されていない。

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が必要である。

⑥ ラスブリカーゼ

ラスブリカーゼは遺伝子組み換え型尿酸オキシダーゼ (urate oxydase) であり、尿酸をアラントインに代謝する。この代謝は速やかであり、生成物の予防アラントインの尿中溶解度は尿酸と比較し極めて高く、血中尿酸濃度は急速に低下する。化学療法に伴う高尿酸血症に対する保険適応を有する。酵素製剤であるため、投与時の使用歴確認、他院紹介時の使用歴の明記・伝達が必要である。G6PD 欠損症例への投与も禁忌である。ラスブリカーゼ使用時、尿酸測定の検体を採取後室温に放置すると、尿酸の分解が進行し、見かけ上の尿酸値が低くなる。血液検体をあらかじめ冷却した試験管に入れ、氷浴等で速やかに低温状態にした上で保存し、採血後 4 時間以内に測定する必要がある。

⑦ 血液浄化療法

血液浄化療法の早期導入は、TLS に伴うプリン代謝産物の除去、高リン血症、高カリウム血症、低カルシウム血症の改善目的で推奨されている。酸塩基不均衡の是正、大量補液による容量負荷の軽減目的でも血液浄化療法の適応がある。血液浄化療法導入のタイミングについての明確なコンセンサスはないが、TLS では腫瘍細胞崩壊により急速にカリウムが放出されるため、通常の腎不全よりは低い基準導入されることが一般的である。また、高齢や合併疾患（糖尿病や高血圧症など）のために腎機能が低下している症例では、より早期の血液浄化療法の導入を検討すべきである。リン酸の除去については、間歇的血液浄化療法より持続的血液透析濾過が優れているとする報告もあるが、近年の血液浄化器の進歩により、通常の血液透析でもリン酸のクリアランスは遜色ないレベルになっている。また、通常の血液透析に比べ、持続的血液濾過透析では循環動態への影響が少ないと考えられており、全身状態の不安定な場合や、心機能の低下している症例では積極的に考慮すべき治療法である。

TLS の電解質異常に対する対処法

高リン血症管理	
中等度 ($\geq 2.1\text{mmol/L}$)	リン酸静注を中止 リン酸結合剤(水酸化アルミニウム、炭酸カルシウムなど)を投与
高度	腎機能代行療法 (CAVH,CVVH,CAVHD,CVVHD)
低カルシウム血症 ($\leq 1.75\text{mmol/L}$) 管理	
無症候性	無治療
症候性	グルコン酸カルシウム 50~100mg/kg を心電図でモニタリングしながら緩徐に静注
高カリウム血症管理	
中等度 ($\geq 6.0\text{mmol/L}$) かつ無症候性	カリウム投与中止(静注、経口) 心電図モニタリング ポリスチレンスルホン酸ナトリウム
高度 ($\geq 7.0\text{mmol/L}$) かつ/または症候性	上記に加え、 致死性不整脈に対してはグルコン酸カルシウム 100~200mg/kg を緩徐に静注 GI 療法〔レギュラーインスリン (0.1U/kg) + 25%ブドウ糖(2mL/kg) 静注〕

5. 典型的症例概要

【典型的症例】 シスプラチン

患者：32歳男性。胚細胞腫瘍(絨毛がん)の診断で、paclitaxel-BEP-oxaliplatin療法2サイクルを施行後、cisplatin, ifosfamide, bleomycin 2サイクルを計画された。cisplatin投与日には2,000mLの点滴を行った。cisplatin投与4日目(第63病日)から食欲低下、倦怠感が強くなり7日目(第66病日)に緊急入院された。

血液検査所見 : Cr 3.04 mg/dL, AST 551U/L, ALT 511U/L, ALP 7461U/L, γ -GT 931U/L, LDH 7861U/L, UA 14.4mg/dL, Na 136 mEq/L, K 4.0mEq/L, Cl 93mEq/L, hCG 615 mIU/mL, 尿中 Na 61 mEq/L, 尿中 Cr 123.2mg/dL, FENa 1.1%, 尿浸透圧 353 mOsm/kg

入院後経過 : 急性の高尿酸血症を伴う腎障害であり, TLS を疑い対応した。治療として1日3,000mLの補液を行い, ラスブリカーゼ0.2mg/kgを投与した。ラスブリカーゼ投与翌日にはUA 0.1mg/dL以下まで低下した。血清Cr値は3日後には1.31mg/dL, 6日後には1.08 mg/dLまで改善した。腎障害改善後化学療法を再開した。(Sakai et al, Jpn J Cancer Chemother 43(2): 263-266, February, 2016)