

DI ニュース

2024.5

腫瘍崩壊症候群

腫瘍崩壊症候群（TLS）は、何らかの原因で急速に腫瘍細胞が崩壊することで、細胞内成分とその代謝産物が腎の生理的排泄能力を超えて体内に蓄積し、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。通常、抗がん剤や放射線、その他の治療開始が契機となり、好発時期は治療開始後 12~72 時間以内であり、大部分は 24~48 時間に発症するとされている。

TLS は死亡に至る重大な副作用であり、治療開始前の発症予測と、発症リスクに応じた発症予防が重要です。今回はその診断、リスク分類、予防法・治療法についてまとめました。

【診断】

下表の通り、化学療法開始 3 日前から開始 7 日までに尿酸、リン、カリウム、カルシウムの 4 種類のうち 2 種類以上の検査値異常が同時（24 時間以内）に認められた場合を LTLS、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 CTLS とする。

	LTLS:4 種類のうち 2 種類以上同時に起こった場合	CTLS : LTLS に加えて以下の臨床的な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 又は イオン化カルシウム<1.12mg/dL	高カリウム血症による不整脈、突然死
低カルシウム血症	カルシウム<7.0mg/dL	痙攣、テタニーなどの神経筋症状、低血圧、心不全
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） 又は、尿量の減少：6 時間尿<0.5mL/kg/時

【リスク分類】

高リスク疾患（発生率 5%以上）、中間リスク疾患（発生率 1~5%）、低リスク疾患（発生率 1%未満）の 3 つに分類される。TLS は、治療とは無関係に腫瘍の自然崩壊によって発症する場合もあるため、治療開始前に血液検査にて LTLS の有無を確認する。LTLS が有る場合は高リスクと評価し、LTLS が無い場合は疾患、腎機能、病態を考慮して評価する。疾患別の TLS 発現頻度は下表の通りである。腫瘍細胞の増殖が速く、治療感受性の高い場合に発生リスクが高くなる。がん種だけではなく、病期や病態進行スピード、使用薬剤の腫瘍に対する感受性・効果発現時期なども考慮の上、リスク分類を判定する。

疾患	発症頻度(中央値)	リスク因子
血液がん	急性リンパ球性白血病	19~63%(47%)
	急性骨髄性白血病	11~27%(17%)
	慢性リンパ球性白血病	0~10%(3.5%)
	慢性骨髄性白血病	0.9~9%(4%)
	悪性リンパ腫	18~28%(22%)
	多発性骨髄腫	0~3.9%(1.4%)
固形がん	1~5%(3.6%)	腫瘍径 10cm 以上 肝転移 腎機能障害、腎障害を生じる薬剤併用 感染、脱水 LDH・尿酸値高値 化学療法高感受性(神経芽腫、小細胞肺がん、胚細胞腫瘍など)

【予防法・治療法】

① 高尿酸血症治療薬の投与

アロプリノール

代謝物のオキシプリンノールが活性体であり腎機能低下時には減量が必要。

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。

フェブキソスタット

アロプリノールより優れた尿酸低下作用を持つ。

代謝物が活性を示さず、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。

併用禁忌薬はメルカプトプリン水和物(ロイケリン®)、アザチオプリン(アザニン®)である。キサンチンオキシダーゼ(XOD)の阻害により、メルカプトプリンの血中濃度が上昇することがアロプリノールで知られており、骨髄抑制等の副作用を増強する可能性があるため併用禁忌となっている。

ラスブリカーゼ

尿酸を水溶性の高いアラントインに変換する尿酸オキシダーゼ製剤であり、尿酸を直接分解し、腎臓から容易に排出させる。代謝は速やかで、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。

本剤の投与により中和抗体が発現したとの報告があり、初回使用（最大7日間）後の再投与は推奨されていない。

グルコース-6-リン酸脱水素酵素(G6PD)欠損患者や赤血球酵素異常を有する患者への投与は禁忌。

	アロプリノール	フェブキソスタット	ラスブリカーゼ
先発薬品名	ザイロリック®錠	フェブリク®錠	ラスリテック®点滴静注用
分類	XOD 阻害薬	選択的 XOD 阻害薬	尿酸分解酵素製剤
保険適応	なし	あり	あり
投与経路	内服	内服	点滴
投与回数	1日2～3回	1日1回	1日1回
投与開始	化学療法(ケモ)開始 24～48 時間前		ケモ開始 4～24 時間前
薬価	12.2 円/100mg	29.8 円/20mg	48,297 円/7.5mg

② 尿アルカリ化

リン酸カルシウム沈着を促すことや、クエン酸塩にカリウムが含まれることから、アルカリ(重曹、クエン酸塩)の投与は、基本的に現在は推奨されていない。

③ 水分負荷、利尿

アシドーシスと乏尿の改善および尿酸・リンの排泄を増加させるため、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。一般に生理食塩水、0.45%食塩水などのカリウムやリン酸を含まない製剤を3,000mL/m²/日以上投与する事が推奨され、尿量 $\geq 100\text{mL}/\text{m}^2/\text{hr}$ 、尿比重 ≤ 1.010 を保つことを目標とする。

④ 高カリウム血症への対処

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。

⑥ 血液浄化療法

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早期導入が推奨されている。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適応がある。通常の腎不全よりは低い基準で導入されることが一般的である。

抗がん剤投与の際などの参考にしてください。

参考資料：抗がん剤全般|腫瘍崩壊症候群|副作用とその対処法(インフォメーションモデル) 東和薬品「抗がん剤ナビ」(towa-oncology.jp)
重篤副作用疾患別対応マニュアル腫瘍崩壊症候群平成23年3月(平成30年6月改定) PMDA(厚生労働省) 添付文書、インタビューフォーム、適正使用ガイド