

# 1. 総論

悪性腫瘍における腎障害は、がん薬物療法が臨床導入された早期から認識されており、腫瘍細胞の腎への直接浸潤、腫瘍の圧迫による尿路閉塞に起因する以外に、尿酸、電解質異常により惹起されることが明らかになっていた<sup>1)</sup>。これは造血器腫瘍、特に化学療法に感受性が高いバークリットリンパ腫で詳細な検討が実施された。複数例の後方視的解析では、治療前あるいは開始後、高尿酸血症、高カリウム血症、高リン血症、低カルシウム血症が出現し、時に腎不全、けいれん発作、不整脈による突然死をきたす病態が認識され、腫瘍崩壊症候群 (tumor lysis syndrome : TLS) と命名された<sup>2)3)</sup>。

TLS は、腫瘍細胞の急激かつ大量の崩壊により細胞内物質が急激に細胞外に放出され、その代謝産物量が生体の処理能力を超えた結果であり、早急な治療介入が必要で、時として致死的であるため“oncologic emergency”の一つとされている。

TLS の定義は必ずしも明確ではなかったが、Hande-Garrow によって提唱され<sup>4)</sup>、Cairo-Bishop が改変した臨床検査値異常に基づく TLS すなわち Laboratory TLS と、Laboratory TLS に加えて生命を脅かす腎不全、不整脈、けいれんが出現しており直ちに積極的な治療介入が必要な TLS すなわち Clinical TLS に大別する分類が広く受け入れられている<sup>5)</sup>。Clinical TLS を併発すると嚴重な管理と集中的な治療が必要となり、本来のがん治療継続が困難となる事態も予測されるため、その発症予防が重要である。

TLS の予防としては、一般状態、電解質の嚴重な管理とともに、大量補液による尿量確保、アロプリノール投与が推奨されていた<sup>3)</sup>。ヨーロッパではさらに、強力な尿酸排泄作用を有する天然型の urate oxidase が、30 年以上前より使用されていた<sup>6)</sup>。これは尿酸を水溶性の高いアラントインに転換し尿酸排泄を促進するもので、近年その遺伝子組み換え型であるラスプリカーゼが、欧州のみならず米国、本邦でも使用可能となった<sup>7)</sup>。ラスプリカーゼは良好な尿酸コントロールを示すが高価な薬剤であり、その費用対効果に見合った症例の同定、適正な使用法が重要な検討課題である。また TLS の発症リスクは、腫瘍の薬剤感受性によっても規定されるが、近年多数の分子標的治療薬の広範囲ながん腫に対する臨床導入により、これまで TLS があまり経験されなかったがん腫においても TLS が発症しうることが報告されるようになった<sup>8)</sup>。このような背景により、TLS のリスク分類とリスク別の予防法の確立が急務となった。

2008 年に TLS ガイドライン<sup>9)</sup>、2010 年には 2008 年のガイドラインをベースに、より幅広いがん腫の TLS リスク評価のアルゴリズムを提示した TLS panel consensus<sup>10)</sup> が発表された。そこで日本臨床腫瘍学会では、TLS panel consensus の詳細な解説を主な目的とした腫瘍崩壊症候群ガイドランスの作成を企画した。作成委員会は血液内科医 4 名、呼吸器内科医 1 名、腫瘍内科医 1 名、小児科医 1 名より構成されており、TLS panel consensus の具体的な解説に加え、2010 年以降の TLS に関する新たなエビデンス、新規尿酸合成阻害薬に関して追記した。エビデンスレベル、推

表 1 エビデンスレベルと推奨グレード<sup>9)</sup>

エビデンスレベル	エビデンスの種類
I	複数のよくデザインされた対照研究のメタアナリシスから得られたエビデンス。偽陽性、偽陰性の少ない（統計学的検出力が高い）複数のランダム化比較試験から得られたエビデンス
II	少なくとも1つ以上よくデザインされた介入研究から得られたエビデンス。偽陽性、偽陰性の多い（統計学的検出力が低い）複数のランダム化比較試験から得られたエビデンス
III	よくデザインされた準実験的研究（非ランダム化試験、介入単一集団研究、介入前後比較研究、コホート研究、症例対照研究等）から得られたエビデンス
IV	よくデザインされた非実験的研究（比較研究、相関研究、症例対照研究等）から得られたエビデンス
V	症例報告や臨床例から得られたエビデンス

推奨グレード	グレードの根拠
A	エビデンスレベル I，もしくはエビデンスレベル II～IVの複数の研究で一致した所見が得られている
B	エビデンスレベル II～IVで大概一致した所見が得られている
C	エビデンスレベル II～IVではあるが、一致した所見が得られていない
D	系統だった経験的なエビデンスがほとんどもしくはまったくない

奨グレードは Coiffier らの分類<sup>9)</sup>を使用した（表 1）。

TLS 領域では検証的な臨床試験が乏しいこと、ラスブリカーゼの臨床導入により尿酸コントロールが比較的容易になったため、今後従来の高尿酸型の TLS から高リン型の TLS へと TLS の質的な変化が予想されること、新規分子標的治療薬の臨床導入により TLS 発症リスクが変化することから、TLS panel consensus の有用性の継続的な検証、再評価が必要と考えられる。

本ガイドランスが臨床の現場で広く使用され、TLS の予防、治療を通して本邦のがん治療成績向上に寄与するとともに、TLS panel consensus の有用性検証の一助となることを期待する。

[参考文献]

- 1) Frei E, Bentzel CJ, Rieselbach R, et al. Renal complications of neoplastic disease. J Chron Dis. 1963 ; 16 : 757-76.
- 2) Arseneau JC, Cenellos GP, Banks PM, et al. American Burkitt' s lymphoma : A clinicopathologic study of 30 cases. I . Clinical factors relating to prolonged survival. Am J Med. 1975 ; 58 : 314-21.
- 3) Cohen LF, Balow JE, Magrath IT, et al. Acute tumor lysis syndrome. A review of 37 patients with Burkitt's lymphoma. Am J Med. 1980 ; 68 : 486-91.
- 4) Hande KR, Garrow GC. Acute tumor lysis syndrome in patients with high-grade non-Hodgkin's lymphoma. Am J Med. 1993 ; 94 : 133-9.
- 5) Cairo MS, Bishop M. Tumor lysis syndrome : new therapeutic strategies and classification. Br J Hematol. 2004 ; 127 : 3-11.

- 6) Masera G, Jankovic M, Zurlo MG, et al. Urate-oxidase prophylaxis of uric acid-induced renal damage in childhood leukemia. *J Pediatr.* 1982 ; 100 : 152-5.
- 7) Cortis J, Moore JO, Maziarz RT, et al. Control of plasma uric acid in adults at risk for tumor lysis syndrome : Efficacy and safety of rasbribose alone and rasbribose followed by allopurinol compared with allopurinol alone – Results of a multicenter Phase III study. *J ClinOncol.* 2010 ; 28 : 4207-13.
- 8) Krishnan G, D'Silva K, Al-Janadi A. Cetuximab-related tumor lysis syndrome in metastatic colon cancer. *J ClinOncol.* 2008 ; 26 : 2406-8.
- 9) Coiffier B, Altman A, Pui CH, et al. Guidelines for the management of pediatric and adult tumor lysis syndrome : an evidence-based review. *J ClinOncol.* 2008 ; 26 : 2767-78.
- 10) Cairo MS, Coiffier B, Reiter A, et al. Recommendations for the evaluation of risk and prophylaxis of tumourlysis syndrome (TLS) in adults and children with malignant disease : an expert TLS panel consensus. *Br J Heamatol.* 2010 ; 149 : 578-86.

## 2. TLS の定義・病態

### 1 定義

現在、腫瘍崩壊症候群（Tumor lysis syndrome：TLS）は、Hande-Garrow 分類<sup>1)</sup>を改訂して 2004 年に報告された Cairo-Bishop 分類<sup>2)</sup>に基づき、Laboratory TLS と Clinical TLS の 2 つに分けて定義されることが多い。

2010 年の TLS panel consensus で Laboratory TLS は、高尿酸血症、高カリウム血症、高リン血症のうち、いずれか 2 つ以上の代謝異常が治療開始の 3 日前から 7 日後までに起こった場合と定義されている。Clinical TLS は Laboratory TLS に加えて、腎機能低下（血清クレアチニン値上昇）、不整脈または突然死、痙攣のうち、いずれか 1 つ以上の臨床的な合併症を認めた場合と定義されている<sup>3)</sup>（表 1）。

本定義では Laboratory TLS で、低カルシウム血症、ベースラインから 25% の変動を除外しているのが特徴である。これは、低カルシウム血症がリン血症に伴う付随的な現象であること、ベースラインから 25% の変動は、臨床的意義が乏しいことによる。また 2011 年には Howard らが、Cairo-Bishop 規準の問題点を指摘し、一部改良を行った診断規準を発表するなど、いまだ国際的に統一された TLS の定義・分類は確立していない。（33頁 CQ2 参照）

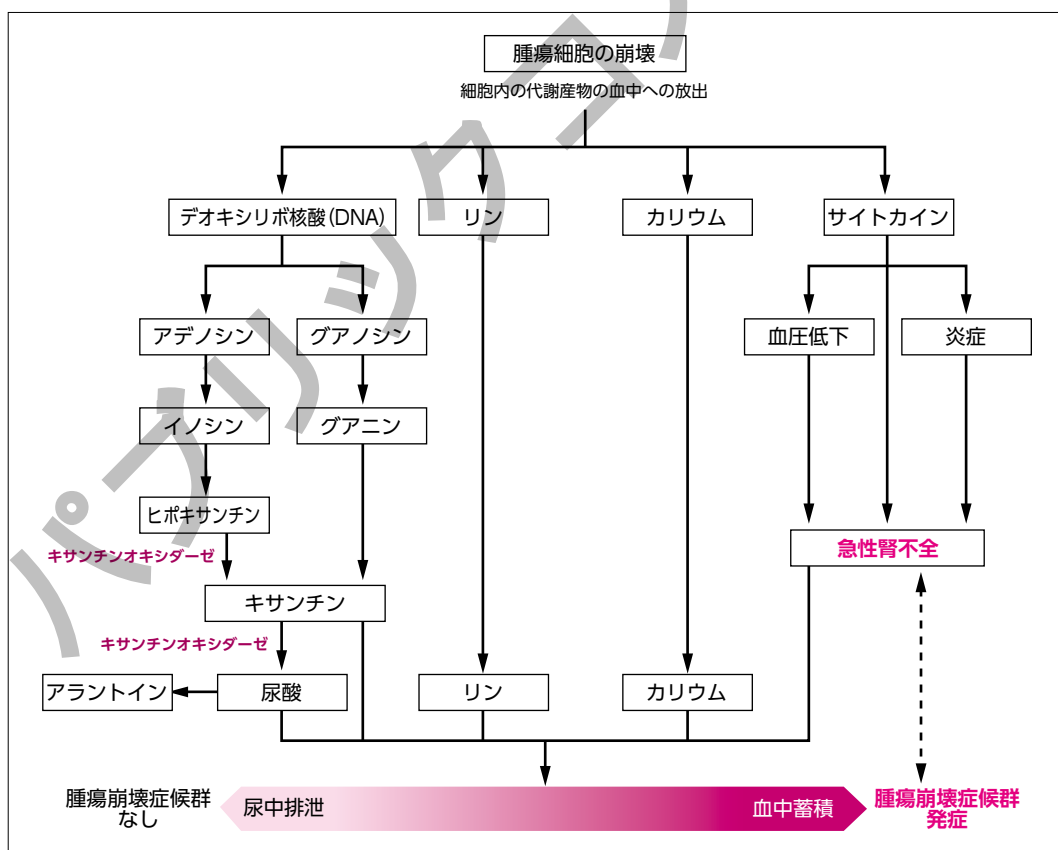
表 1 TLS 診断規準（2010, TLS panel consensus）

LTLS：
下記の臨床検査値異常のうち 2 個以上が化学療法開始 3 日前から開始 7 日後までに認められる
高尿酸血症：正常上限を超える
高カリウム血症：正常上限を超える
高リン血症：正常上限を超える
CTLS：
LTLS に加えて下記のいずれかの臨床症状を伴う
腎機能：血清クレアチニン $\geq 1.5 \times$ 正常上限
不整脈、突然死
痙攣

## 2 病 態

TLS は、腫瘍細胞の急速な崩壊により、細胞内の代謝産物である核酸、蛋白、リン、カリウムなどが血中へ大量に放出されることによって引き起こされる代謝異常の総称である（図 1）。TLS は、悪性リンパ腫、急性白血病などの造血器腫瘍において認められることが多いが、固形がんでも、腫瘍量が多い、あるいは化学療法や放射線療法に対する感受性が高い場合は、腫瘍細胞が急速に崩壊して、TLS が出現することがある。また、腫瘍量が多く細胞回転が著しく亢進している場合、治療前から TLS がみられることも報告されている<sup>4)</sup>。

腫瘍細胞が崩壊するとき、細胞内に存在する核酸、カリウム、リン、サイトカインが血中へ放出される。それらの代謝産物は、通常は尿中に排泄されるため血中に蓄積することはない。しかし、腫瘍細胞が急速に崩壊した場合、尿中排泄能を超えた大量の代謝産物が急激に血中へ放出されることになり、高尿酸血症、高カリウム血症、高リン血症、低カルシウム血症となって、TLS の種々の病態が生じる。それらの代謝異常から引き起こされる病態を次に示す。



(文献 4 を改変引用)

図 1 TLS の病態

## 1. 高尿酸血症

腫瘍細胞から放出された核酸はプリン体に代謝された後、ヒポキサンチン、キサンチンを経て最終産物の尿酸となり、通常は尿中から排泄される。ヒポキサンチン→キサンチン、キサンチン→尿酸への代謝はキサンチンオキシダーゼの作用による。腫瘍細胞の急速な崩壊で尿酸が生体内で過剰に合成されると、腎からの尿中排泄による均衡が維持できなくなり、高尿酸血症となる。高尿酸血症で尿のpHが下がると、腎臓の集合管で尿中から尿酸結晶が析出しやすくなり、尿細管に沈着すると尿細管閉塞から急性腎不全に至る。また、高尿酸血症による急性腎不全の発症には、尿酸結晶沈着以外の機序もある。血中での可溶性尿酸レベルの上昇により、腎血管収縮、腎血流量の低下、腎血流量の自己調節機能の障害、酸化促進、炎症誘発が起こることで、急性腎障害が生じる。さらに尿酸の前駆体であるキサンチンが過剰となった場合も、キサンチン結晶の尿細管への沈着から急性腎不全を発症することが知られている<sup>5)</sup>。

## 2. 高カリウム血症

腫瘍細胞の急速な崩壊で大量のカリウムが血中に放出されると高カリウム血症になるが、TLSでは他の代謝異常により生じた急性腎不全で高カリウム血症が助長されていることもある。高カリウム血症では、心室性頻拍、心室細動、心停止などの致死的不整脈が誘発される可能性があり、臨床症状としては筋痙攣、感覚異常などの神経筋症状が出現する<sup>6)</sup>。

## 3. 高リン血症・低カルシウム血症

腫瘍細胞には正常細胞の約4倍のリンが含まれていることから、腫瘍細胞の急速な崩壊で大量のリンが血中に放出され、腎からの尿中排泄能を超えると高リン血症となる。高リン血症で尿中のリン酸濃度が上昇すると、尿細管でリン酸カルシウムの析出が起こり、急性腎不全を生じる<sup>7)</sup>。高リン血症の臨床症状としては、悪心・嘔吐、下痢、嗜眠、痙攣が挙げられる。

さらに、高リン血症による尿細管からのリン酸カルシウムの過度の析出から、二次的な低カルシウム血症を生じることが知られている。低カルシウム血症の臨床症状としては、神経筋症状(テタニー、感覚異常、筋攣縮など)、不整脈、低血圧、心不全、痙攣があり、重篤な場合は突然死することもある。

## 4. 高サイトカイン血症

腫瘍細胞の崩壊で大量にサイトカイン(TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-8, IL-10)が放出された場合は、全身性炎症反応症候群(systemic inflammatory response syndrome: SIRS)の状態となり、多臓器不全に至ることもある<sup>8)</sup>。

### [参考文献]

- 1) Hande KR, Garrow GC. Acute tumor lysis syndrome in patients with high-grade non-Hodgkin's lymphoma. Am J Med. 1993 ; 94 : 133-9.
- 2) Cairo MS, Bishop M. Tumour lysis syndrome : new therapeutic strategies and classification. Br J Haematol. 2004 ; 127 : 3-11.

- 3) Cairo MS, Coiffier B, Reiter A, et al. Recommendations for the evaluation of risk and prophylaxis of tumour lysis syndrome (TLS) in adults and children with malignant diseases : an expert TLS panel consensus. *Br J Haematol.* 2010 ; 149 : 578-86.
- 4) Coiffier B, Altman A, Pui CH, et al. Guidelines for the management of pediatric and adult tumor lysis syndrome : an evidence-based review. *J Clin Oncol.* 2008 ; 26 : 2767-78.
- 5) Hochberg J, Cairo MS. Rasburicase : future directions in tumor lysis management. *Expert Opin Biol Ther.* 2008 ; 8 : 1595-604.
- 6) Cheson BD, Frame JN, Vena D, et al. Tumor lysis syndrome : an uncommon complication of fludarabine therapy of chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol.* 1998 ; 16 : 2313-20.
- 7) Arseneau JC, Canellos GP, Banks PM, et al. American Burkitt's lymphoma : a clinicopathologic study of 30 cases. I. Clinical factors relating to prolonged survival. *Am J Med.* 1975 ; 58 : 314-21.
- 8) Hijiya N, Metzger ML, Pounds S, et al. Severe cardiopulmonary complications consistent with systemic inflammatory response syndrome caused by leukemia cell lysis in childhood acute myelomonocytic or monocytic leukemia. *Pediatr Blood Cancer.* 2005 ; 44 : 63-9.

# 3. TLS リスク評価の流れ

## 1 TLS リスク評価の手順

TLS のリスク評価は，“Laboratroy 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。

### 1. TLS リスク評価の実際 (図 1)

#### ①Laboratroy TLS の有無

TLS panel consensus の診断基準(4頁 表 1 参照)<sup>1)</sup>により，Laboratroy TLS の有無を判定する。

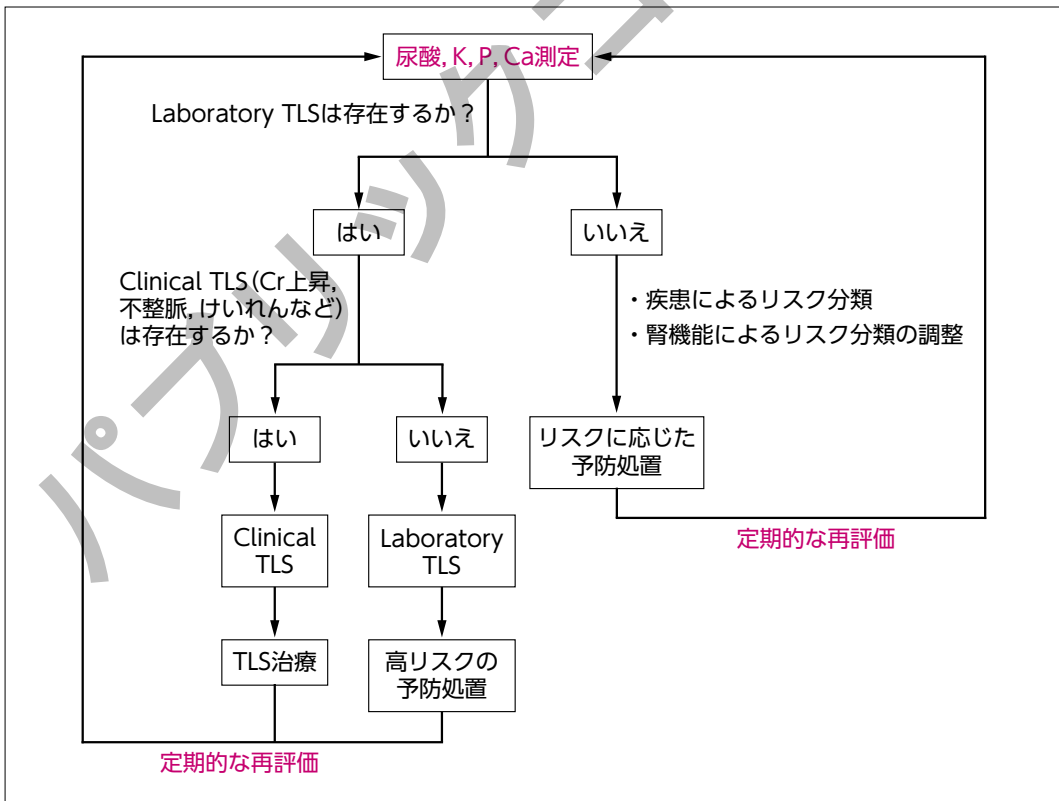
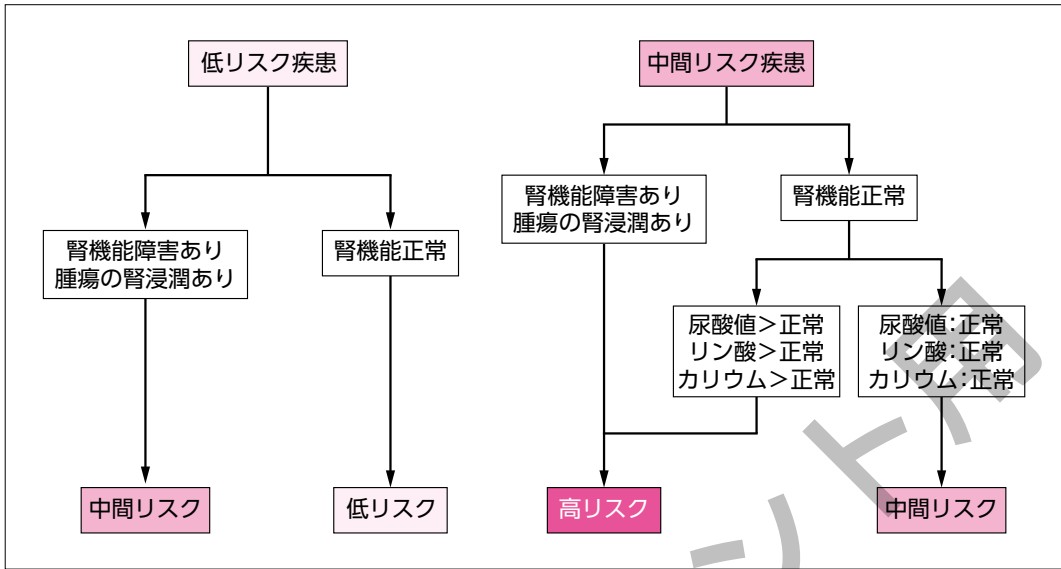


図 1 TLS リスク評価の手順





(文献1より改変)

図2 腎機能、腎浸潤によるリスク調整

Laboratory TLS が認められたら、Clinical TLS の有無を判定する。

Clinical TLS の場合：治療（30頁参照）を開始する。

Laboratory TLS の場合：高リスク予防処置（29頁参照）を開始する。

Laboratory TLS でなければ②に進む

### ②疾患による TLS リスク分類

これまでの報告をもとに疾患、年齢、腫瘍量により、TLS の発生リスクを低リスク疾患、中間リスク疾患、高リスク疾患と分類する。疾患ごとのリスク評価の詳細は次章で述べる。各リスク疾患における予想される TLS 発症率は以下の通りである。

低リスク疾患：TLS 発生率が1%未満

中間リスク疾患：TLS 発生率が1～5%

高リスク疾患：TLS 発生率が5%以上

### ③腎機能、腎浸潤によるリスク分類の調整

白血病、リンパ腫では、腎機能による TLS リスク調整を実施し最終的にリスクを決定する(図2)。

固形がん（固形腫瘍）、骨髄腫は、基本的には腎機能によらず低リスク疾患=低リスクとなる。

### ④定期的な再評価

定期的に Cairo-Bishop の診断基準を再検し、Laboratory TLS に至っていないかを繰り返し判定する。

### [参考文献]

- 1) Cairo MS, Coiffier B, Reiter A, et al. Recommendations for the evaluation of risk and prophylaxis of tumour lysis syndrome (TLS) in adults and children with malignant diseases: an expert TLS panel consensus. Br J Haematol. 2010; 149: 578-86.

# 4. 各疾患における TLS リスク評価

## 1 固形がんにおける TLS リスク評価

### 1. TLS リスク分類

TLS panel consensus では、造血管腫瘍を含めて TLS 発症のリスク分類を行っている。固形がん全体は TLS の低リスクとされているが、神経芽腫、小細胞肺癌、胚細胞腫など化学療法高感受性の腫瘍で、なおかつ腫瘍量の多い場合は中間リスク疾患と分類している (図 1)<sup>1)</sup>。また、Gemici は 2006 年に固形がんでの TLS 症例報告をレビューし、①腫瘍量が多いこと、②肝転移、③LDH 高値あるいは尿酸値上昇、④化学療法高感受性、⑤治療前からの腎機能障害、⑥腎毒性のある薬剤での治療、⑦感染、脱水等の併存、をリスク因子として挙げている (表 1)<sup>2)</sup>。本ガイドラインにおいては、近年の固形がんにおける TLS の症例報告の増加、分子標的治療薬の普及、また、死亡率の高さも考慮して、Gemici らが提唱するリスク因子<sup>2)</sup>が 1 つ以上認められれば中間リスク疾患と分類した。

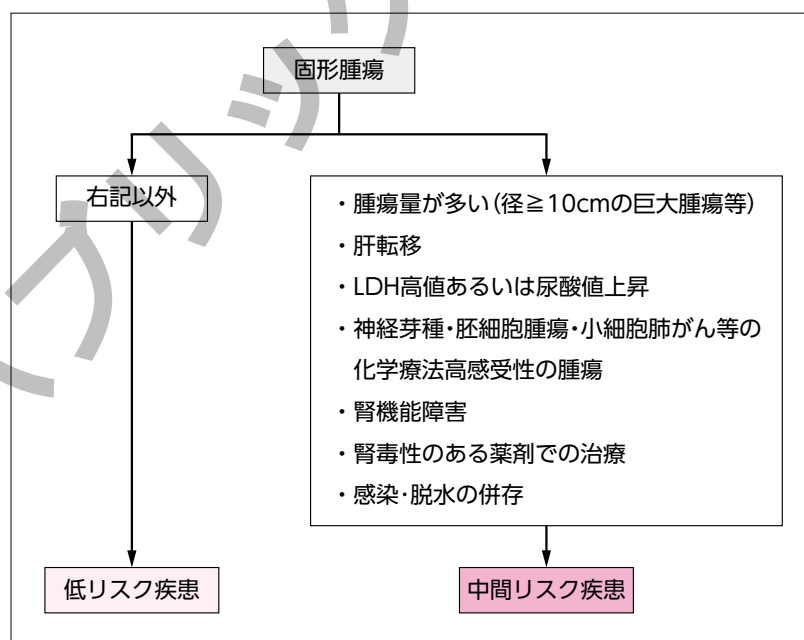


図 1 固形がんにおける TLS リスク分類

表 1 固形がんにおける TLS 発症のリスク因子 (Gemici による<sup>4)</sup>)

- ①腫瘍量が多いこと
- ②肝転移
- ③LDH 高値あるいは尿酸値上昇
- ④化学療法高感受性
- ⑤治療前からの腎機能障害
- ⑥腎毒性のある薬剤での治療
- ⑦感染、脱水の併存

## 2. 固形がんにおける TLS の現状

造血器腫瘍と比較し、固形がんにおける TLS は稀とされ、ある 1 施設からの報告によると頻度は 0.3% 未満とされている<sup>3)</sup>。固形がんにおける最初の TLS の報告は、1977 年の原発不明消化器がん症例におけるものである<sup>4)</sup>。その後、比較的化学療法への感受性の高い、乳がん、小細胞肺がん、胚細胞腫瘍等を中心に TLS の症例報告が認められ、2002 年までのものは Baeksgaard らによって 45 例がレビューされている (15 歳未満の小児も含む)<sup>5)</sup>。昨今では、化学療法への感受性が比較的低いとされるがん腫においても報告が増えており、分子標的治療の発展に伴って、スニチニブ、ソラフェニブ、イマチニブ、セツキシマブ等の分子標的治療薬による TLS の報告も増えている。また、肝細胞がんにおける肝動脈塞栓術やラジオ波での治療による TLS も多く報告されている。MEDLINE による検索 (“tumor lysis” AND “case”) 等によれば、15 歳未満と学会報告のみの症例を除くと、2012 年 11 月までに 103 例の症例報告が認められた (42 頁 付録 1)。がん腫別で多いものから、肝細胞がん 15 例、乳がん 11 例、小細胞肺がん 10 例、胚細胞腫瘍 10 例、大腸がん 7 例、悪性黒色腫 7 例、非小細胞肺がん 6 例、前立腺がん 5 例、胃がん 4 例が報告されており、それ以外のがん腫は 3 例以下となっている。

造血器腫瘍の TLS と固形がんの TLS の違いとして、その頻度以外に、発症時期および死亡率の違いがあるとされる<sup>2)</sup>。固形がんにおいては、化学療法前より自然経過で TLS を起こすことも多く (spontaneous TLS)、また、治療開始後 24 時間以内の発症から数日後あるいは数週間後まで発症時期が様々である。この理由として、細胞周期の違いと、化学療法への感受性の違いが関係していると考えられている。死亡率は約 40% と高く、特に急性腎不全で死亡するケースが多い。頻度が少なく、予防的措置やモニタリングが軽視されることで処置が遅れることが関与している可能性がある。

## 3. 固形がんにおける TLS の予防と治療

固形がんにおける TLS の予防および治療は造血器腫瘍に準じる。予防については、十分なモニタリングを行うことが重要である。低リスク疾患では通常の補液を行い、中間リスク疾患では大量補液を行った上でアロプリノールあるいはフェブキソスタットを併用することが推奨される<sup>4)5)</sup>。また、TLS が発症した場合の治療は、造血器腫瘍同様、大量補液および利尿、電解質補

正, アロプリノール, フェブキソスタットおよびラスブリカーゼによる高尿酸血症の治療, 透析治療を含めた急性腎不全の管理が必要となる。

[参考文献]

- 1) Cairo MS, Coiffier B, Reiter A, Younes A. Recommendations for the evaluation of risk and prophylaxis of tumour lysis syndrome (TLS) in adults and children with malignant diseases : an expert TLS panel consensus. *Br J Haematol.* 2010 ; 149 : 578-86.
- 2) Gemici C. Tumour lysis syndrome in solid tumours. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2006 ; 18 : 773-80.
- 3) Mott FE, Esana A, Chakmakjian C, Herrington JD. Tumor lysis syndrome in solid tumors. *Support Cancer Ther.* 2005 ; 2 : 188-91.
- 4) Crittenden DR, Ackerman GL. Hyperuricemic acute renal failure in disseminated carcinoma. *Arch Intern Med.* 1977 ; 137 : 97-9.
- 5) Baeksgaard L, Sorensen JB. Acute tumor lysis syndrome in solid tumors--a case report and review of the literature. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2003 ; 51 : 187-92.

## 2 多発性骨髄腫における TLS リスク評価

### 1. TLS リスク分類

基本的に多発性骨髄腫は TLS の低リスク疾患に分類する<sup>1)</sup>。ただし、図 1 にあるような臨床的特徴を持ち、かつ大量化学療法もしくは新規治療薬による治療を行う場合には、TLS の発症リスクが上昇する可能性があることを付記する。

### 2. 多発性骨髄腫における TLS の発症頻度とリスク分類

骨髄腫における TLS の頻度は、1999 年にアーカンソー大学のグループにより報告されている<sup>2)</sup>。自家もしくは同種造血幹細胞移植を前提とした治療が行われた 800 例の多発性骨髄腫症例を対象として後方視的解析が行われた。9 例 (1%) で TLS の発症が確認された。TLS を発症した 9 例の治療内容については、造血幹細胞動員のための大量エンドキサン (2 例)、移植前治療 (3 例；メルファラン-200 2 例、メルファラン/全身照射 1 例)、同種移植前の前処置 2 例、移植後のサルベージ治療 2 例であった。なお、6 例ではアロプリノールが事前に用いられていた<sup>2)</sup>。

このように、多発性骨髄腫における TLS の発症頻度は、自家もしくは同種造血幹細胞移植を前提とした治療でも 1% 程度と低いことから、TLS の低リスク疾患に分類されている<sup>1)</sup>。

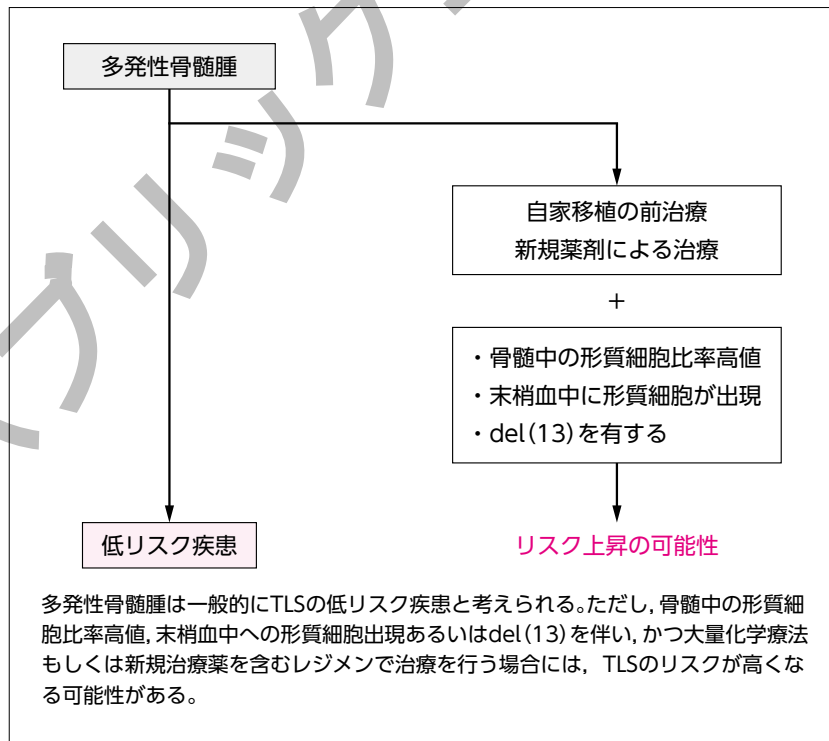


図 1 多発性骨髄腫における TLS リスク評価

一方、TLSを発症した多発性骨髄腫症例では、以下のような臨床的特徴を有することが指摘されている。

- ①骨髄中の腫瘍細胞数の増大
- ②末梢血中への形質細胞の出現
- ③del(13)の存在

また、後述するように、最近では多発性骨髄腫に対する新規治療薬の使用後に TLS を発症した症例についての報告が散見されている。しかしながら、そのほとんどは症例報告であり、これらの薬剤を用いた場合の TLS の発症率がどの程度であるかについては不明である。一方、新規治療薬の使用後に TLS を発症した症例においても、骨髄中の腫瘍細胞比率が高いこと、染色体異常で del(13) を有する比率が高いことが共通項として抽出されている。これらの臨床的特徴を有する症例については、TLS 発症の危険率が高い群として認識することは重要かもしれない。ただし、骨髄および末梢血中の形質細胞比率がどの程度上昇していた場合に発症リスクが上昇するかについてのカットオフ値は明確ではなく、その設定は今後の課題であると言える。

### 3. 多発性骨髄腫に対する新規治療薬と TLS

多発性骨髄腫の治療成績は新規治療薬として知られるボルテゾミブ、サリドマイドおよびレナリドマイドの登場により向上している。また、今後はこれらの薬剤が key drug になると考えられている。一方、新規治療薬ではメルファラン/ブレドニン療法と比較し抗腫瘍効果が高いことから TLS を発症する例も認められている。ただし、現時点では症例報告が中心であり、大規模症例を対象とした解析結果は報告されていない。したがって、実際の発症率がどの程度であるのかについては不明であり、従来の治療と比較し、本当に発症率が高いのかは明らかではない。

以下には、これまでに新規治療薬により TLS を発症した多発性骨髄腫症例の症例報告についてまとめてみる。

#### ①ボルテゾミブ

ボルテゾミブにより TLS を発症した症例については、3つの第2相臨床試験において496例中7例(1.4%)で認められたとする報告がある<sup>3)</sup>。また、ボルテゾミブとメルファランの併用による第1/2相試験では48例中1例で TLS が発症している<sup>4)</sup>。この他にも、国内外でいくつか症例報告が行われている(50頁 付録 2-1)。これらの症例の多くは、再発・治療抵抗例であり、前治療として自家移植を含む複数の治療が行われていた。ボルテゾミブの投与方法については  $1.3 \text{ mg/m}^2$ 、週2回投与で用いられていた。ほとんどの症例において、TLS は1コース目の治療において発症していた。骨髄中の形質細胞比率については、記載のある7例で40~100%といずれも高値であった(50頁 付録 2-1)。また、1例は形質細胞性白血病へ移行しており、末梢血中の形質細胞が76%と上昇していた<sup>5)</sup>。染色体異常との関連については、Sezer らの報告では7例中4例で del(13) がみられている<sup>3)</sup>。また、Terops らが報告した症例でも del(13) が確認されている<sup>6)</sup>。Kenealy らの報告では3例中1例で t(4; 14) を認めている<sup>7)</sup>。

Tanimura らは2007~2010年の間にボルテゾミブで治療を受けた再発もしくは難治の多発性骨髄腫症例59例中17例で TLS が発症したと報告している。TLS 発症と関連したリスク因子

としては、形質細胞性白血病への移行、髄外性腫瘤形成、予後不良染色体および LDH 上昇が抽出されている<sup>8)</sup>。

以上の他に、本邦の市販後調査（2011 年時点）では 525 例中 26 例（5%）で TLS を認めたとする報告があるが、学会抄録であり個々の症例の形質細胞比率や染色体異常の詳細については不明である<sup>9)</sup>。なお、その後の症例の蓄積により、2011 年 9 月時点では 56 例（発現率は 5.54%）となっている。

## ② サリドマイド

サリドマイド治療に伴う TLS は 3 例の報告がある（50 頁 付録 2-2）。2 例は自家移植後の再発例であるが、1 例は初回治療例であった。再発症例の骨髄中の形質細胞比率はそれぞれ、90% 以上、80% 以上と極めて高値であった。初回治療例は末梢血中に形質細胞を 6% 認めていた。染色体異常については、初回治療例では del(13) が確認されているが<sup>10)</sup>、他の 2 例については情報がない。サリドマイドの投与量は、再発の 2 例では 200 mg/day が用いられていた。初回治療例はサリドマイド 100 mg/day とデキサメサゾン 40 mg が併用されていた。サリドマイド投与開始から TLS 発症までの日数は 3 日、6 日および 13 日であった。

## ③ レナリドマイド

本邦の市販後調査において 13 例の TLS の報告があるが、個々の症例の詳細は不明である。

### [参考文献]

- 1) Cairo MS, Coiffier B, Reiter A, et al. Recommendations for the evaluation of risk and prophylaxis of tumour lysis syndrome (TLS) in adults and children with malignant diseases : an expert TLS panel consensus. *Br J Haematol.* 2010 ; 149 : 578-86.
- 2) Fassas AB, Desikan KR, Siegel D, et al. Tumour lysis syndrome complicating high-dose treatment in patients with multiple myeloma. *Br J Haematol.* 1999 ; 105 : 938-41.
- 3) Sezer O, Vesole DH, Singhal S, et al. Bortezomib-induced tumor lysis syndrome in multiple myeloma. *Clin Lymphoma Myeloma.* 2006 ; 7 : 233-5.
- 4) Berenson JR, Yang HH, Vescio RA, et al. Safety and efficacy of bortezomib and melphalan combination in patients with relapsed or refractory multiple myeloma : updated results of a phase 1/2 study after longer follow-up. *Annals of hematology.* 2008 ; 87 : 623-31.
- 5) Jaskiewicz AD, Herrington JD, Wong L. Tumor lysis syndrome after bortezomib therapy for plasma cell leukemia. *Pharmacotherapy.* 2005 ; 25 : 1820-5.
- 6) Terpos E, Politou M, Rahemtulla A. Tumour lysis syndrome in multiple myeloma after bortezomib (VELCADE) administration. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2004 ; 130 : 623-5.
- 7) Kenealy MK, Prince HM, Honemann D. Tumor lysis syndrome early after treatment with bortezomib for multiple myeloma. *Pharmacotherapy.* 2006 ; 26 : 1205-6 ; discussion 6.
- 8) Tanimura A. TUMOR LYSIS SYNDROME AFTER BORTEZOMIB TREATMENT IN REFRACTORY/RELAPSED MYELOMA PATIENTS. *Haematologica.* 2011 ; 96 : S130.
- 9) Iida S, Mukai HY, Ohyashiki K, et al. Post-Marketing Surveillance of Bortezomib Treatment for Multiple Myeloma (MM) in Japan : Results of Interim Analysis by the Velcade Japan Proper Use Guideline Committee. *ASH Annual Meeting Abstracts.* 2008 ; 112 : 5198.
- 10) Huston A, Brown J, Roodman GD. Tumor lysis syndrome following thalidomide and dexamethasone therapy for newly diagnosed multiple myeloma. *Exp Hematol.* 2006 ; 34 : 1616.

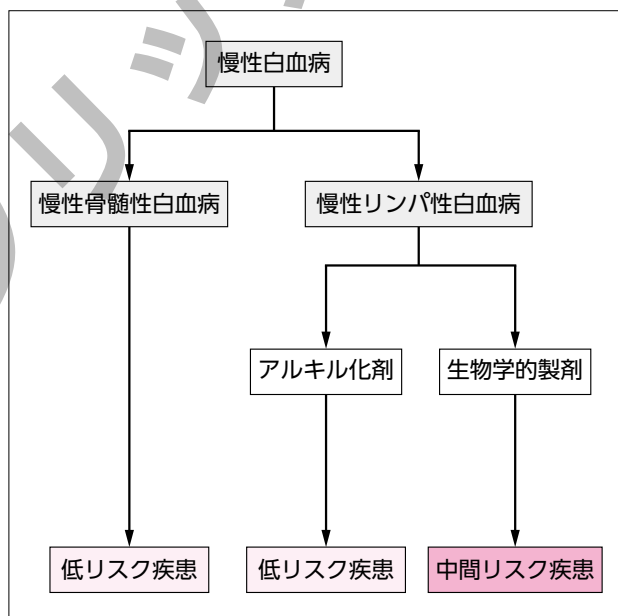
### 3 白血病における TLS リスク評価

#### 1. TLS リスク分類

白血病の TLS の層別化は慢性（図 1）と急性（図 2）に分けて考える。

慢性骨髄性白血病では、特にチロシンキナーゼ阻害薬（thymosine kinase inhibitor：TKI）であるイマチニブが出現して以降、急性転化症例を除き化学療法を行うことは極めて稀となり、TLS の出現率が低いことから低リスク疾患に分類する。一方、慢性リンパ性白血病（chronic lymphoid leukemia：CLL）においても、後方視的解析での 6,137 例の TLS 発生率は 0.42% にしか過ぎず<sup>2)</sup>、低リスク疾患とする。ただし、白血球数が著増し腫瘍量が増大した症例で、抗 CD20 抗体（リツキシマブ）やフルダラビンなどの治療が行われた場合には時に TLS が発症することから、中間リスク疾患に分類する。

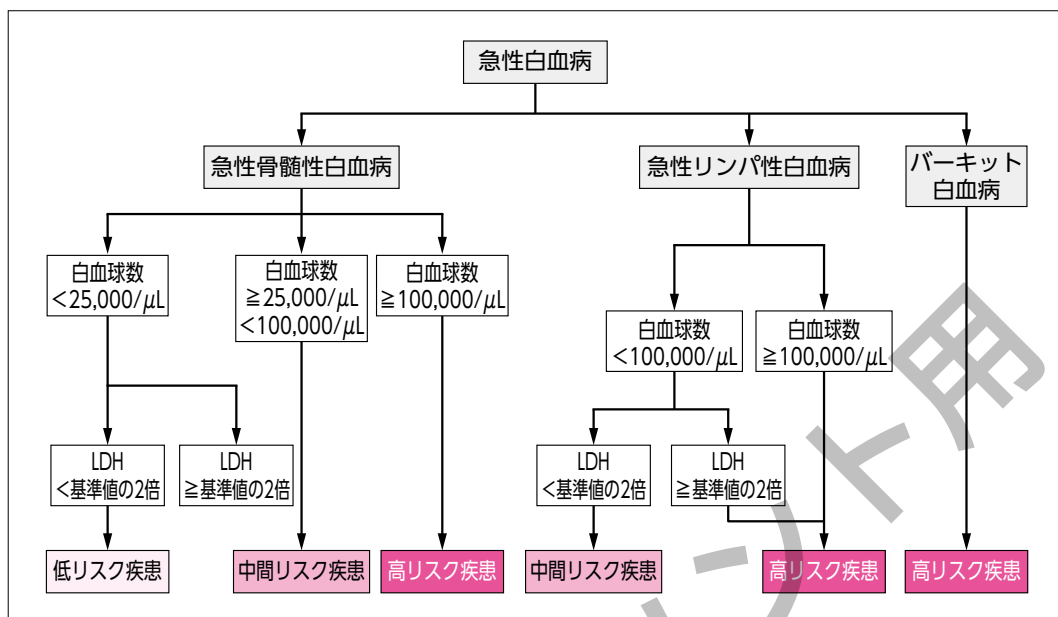
急性白血病は、急性骨髄性白血病（acute myeloid leukemia：AML）、急性リンパ性白血病（acute lymphoblastic leukemia：ALL）、およびバーキット白血病の 3 群に分けて考える。急性白血病における TLS 発症リスク因子として末梢血白血球数および血清 LDH 値が指摘されており、これらのパラメーターから、さらにそれぞれの疾患群のリスク分類を行う。AML における TLS の発症率は 3.4～17% と報告されている<sup>3)4)</sup>。白血球数が 25,000/ $\mu\text{L}$  未満で LDH が施設基準値の 2 倍未満であれば低リスク疾患、LDH が基準値の 2 倍以上であれば中間リスク疾患とする。白血球数が 25,000/ $\mu\text{L}$  以上 100,000/ $\mu\text{L}$  未満の群は LDH の値にかかわらず中間リスク疾患、白血球数が 100,000/ $\mu\text{L}$  以上であれば高リスク疾患に分類する。ALL もしくはバーキット白血病は高い TLS



（文献 1 より改変）

図 1 慢性白血病の TLS リスク分類





(文献 1 より改変)

図 2 急性白血病の TLS リスク分類

発症率を示す。1,791 症例の血液疾患における解析では 4.4% に TLS の発症を認めたとが、B 細胞型 ALL では 26.4%、バーキットリンパ腫/白血病では 8.4% と高値を示した<sup>5)</sup>。特に小児の ALL においては 63% に TLS が出現したという報告も存在することからも<sup>6)</sup>、ALL では低リスク疾患の設定は行わず、白血球数が  $10,000/\mu\text{L}$  未満で LDH が基準値の 2 倍未満であれば中間リスク疾患、LDH が基準値の 2 倍以上であれば高リスク疾患、白血球数が  $100,000/\mu\text{L}$  以上であれば LDH の数値にかかわらず高リスク疾患に分類する。バーキット白血病においては高い TLS 発症率を示すことから白血球数、LDH 値にかかわらず高リスク疾患とする。

さらに腎障害により TLS の発症率が高まることから、腎機能、血清尿酸値、リン酸値、カリウム値により最終的なリスク補正を行う (9 頁 図 2 参照)。

## [参考文献]

- 1) Cairo MS, Coiffier B, Reiter A, et al. TLS Expert Panel. Recommendations for the evaluation of risk and prophylaxis of tumour lysis syndrome (TLS) in adults and children with malignant diseases : an expert TLS panel consensus. Br J Haematol. 2010 ; 149 : 578-86.
- 2) Cheson BD, Frame JN, Vena D, et al : Tumor lysis syndrome : An uncommon complication of fludarabine therapy of chronic lymphocytic leukemia. J Clin Oncol. 1998 ; 16 : 2313-20.
- 3) Tosi P, Barosi G, Lazzaro C, et al. Consensus conference on the management of tumor lysis syndrome. Haematologica. 2008 ; 93 : 1877-85.
- 4) Annemans L, Moeremans K, Lamotte M, et al. Incidence, medical resource utilisation and costs of hyperuricemia and tumour lysis syndrome in patients with acute leukaemia and non-Hodgkin's lymphoma in four European countries. Leuk Lymphoma. 2003 ; 44 : 77-83.

- 5) Jeha S, Kantarjian H, Irwin D, et al. Efficacy and safety of rasburicase, a recombinant urate oxidase (Elitek), in the management of malignancy-associated hyperuricemia in pediatric and adult patients : final results of a multicenter compassionate use trial. *Leukemia*. 2005 ; 19 : 34-8.
- 6) Wössmann W, Schrappe M, Meyer U, et al. : Incidence of tumor lysis syndrome in children with advanced stage Burkitt's lymphoma/leukemia before and after introduction of prophylactic use of urate oxidase. *Ann Hematol*. 2003 ; 82 : 160-5.

パナソニック株式会社 専用

## 4 悪性リンパ腫における TLS リスク評価

### 1. TLS リスク分類

悪性リンパ腫は緩徐に進行するものから急速に進行するものまで様々であり、病理診断は WHO 分類（第 4 版）では 50 種類以上となっている。TLS のリスク分類も病理診断により区別されている。2008 年の TLS ガイドライン<sup>1)</sup>では、低悪性度リンパ腫をはじめとする緩徐進行型リンパ腫は低リスク、びまん性リンパ腫などの急速に腫瘍が増大するものを中間リスク、極めて増殖の速いバーキットリンパ腫とリンパ芽球性リンパ腫は高リスクに分類された。2010 年の TLS panel consensus<sup>2)</sup>ではさらに詳細に分類されている（図 1）。これは病理診断によるリスク分類を基本とし、腫瘍量を加味して最終的にリスクを決定するもので、腫瘍量の指標として臨床病期（進行期または限局期）と LDH 値（びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫では正常上限以上、バーキットリンパ腫では正常上限の 2 倍以上）が採用されている。濾胞性リンパ腫、MALT リンパ腫、マンテル細胞リンパ腫、皮膚 T 細胞性リンパ腫は低リスク疾患に分類されている。しかし、これらの疾患が TLS のリスクが低いことを示しているエビデンスはない<sup>3)</sup>。びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫および末梢性 T 細胞性リンパ腫などは LDH が正常範囲以内であれば低リスク疾患、正常を超えて bulky 病変が存在しなければ中間リスク疾患、正常を超えて bulky 病変が存在すれば高リスク疾患に分類される。バーキットリンパ腫とリンパ芽球性リンパ腫は限局期と進行期に分けて分類されている<sup>4)~8)</sup>。限局期であり LDH が正常上限の 2 倍以下であれば中間リスク疾患であるが、2 倍を超えると高リスク疾患とされる。進行期（白血病と診断された症例も含む）は

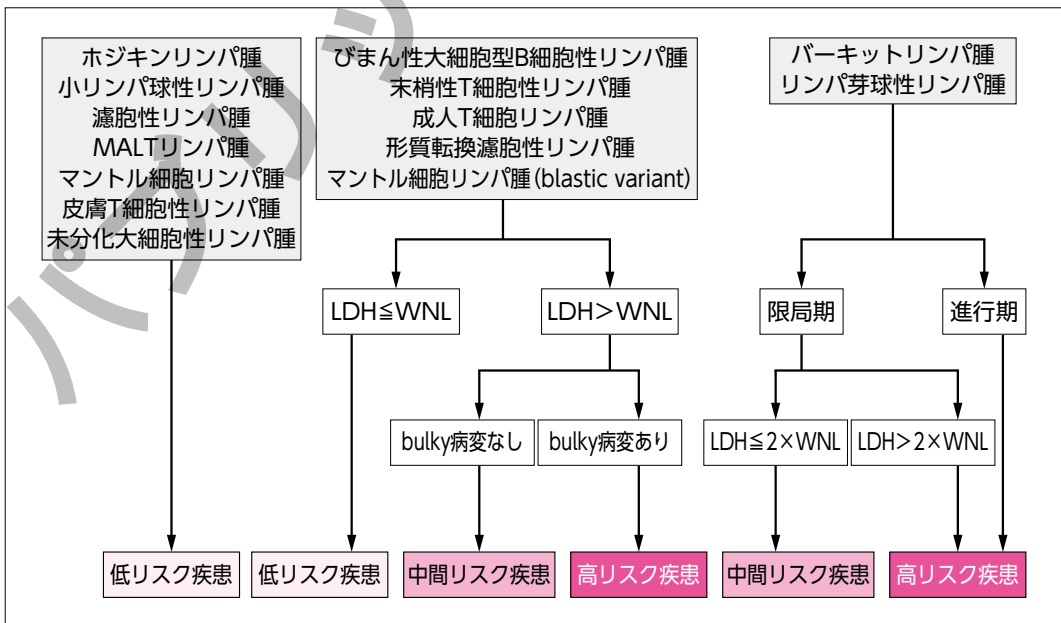


図 1 悪性リンパ腫（成人）の TLS リスク分類

すべて高リスク疾患である。バーキットリンパ腫においてはTLS合併の検討は多くなされているが、その他の病型のリンパ腫ではエビデンスが少なく、expert opinionによる分類となっている。

腎障害、腎浸潤によるリスク変更は「3. TLS リスク評価の流れ」9頁 図2を参照する。

[参考文献]

- 1) Coiffier B, Altman A, Pui CH, et al, Cairo MS. Guidelines for the management of pediatric and adult tumor lysis syndrome : an evidence-based review. *J Clin Oncol.* 2008 ; 26 : 2767-78.
- 2) Cairo MS, Coiffier B, Reiter A, et al. Recommendations for the evaluation of risk and prophylaxis of tumour lysis syndrome (TLS) in adults and children with malignant diseases : an expert TLS panel consensus. *Br J Haematol.* 2010 ; 149 : 578-86.
- 3) Boccia RV, Longo DL, Lieber ML, et al. Multiple recurrences of acute tumor lysis syndrome in an indolent non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer.* 1985 ; 56 : 2295-7.
- 4) Arseneau JC, Canellos GP, Banks PM, et al. American Burkitt's lymphoma : a clinicopathologic study of 30 cases. I. Clinical factors relating to prolonged survival. *Am J Med.* 1975 ; 58 : 314-21.
- 5) Choi KA, Lee JE, Kim YG, et al. Efficacy of continuous venovenous hemofiltration with chemotherapy in patients with Burkitt lymphoma and leukemia at high risk of tumor lysis syndrome. *Ann Hematol.* 2009 ; 88 : 639-45.
- 6) Annemans L, Moeremans K, Lamotte M, et al. Incidence, medical resource utilisation and costs of hyperuricemia and tumour lysis syndrome in patients with acute leukaemia and non-Hodgkin's lymphoma in four European countries. *Leukemia & lymphoma.* 2003 ; 44 : 77-83.
- 7) Cohen LF, Balow JE, Magrath IT, et al. Acute tumor lysis syndrome. A review of 37 patients with Burkitt's lymphoma. *Am J Med.* 1980 ; 68 : 486-91.
- 8) Wossmann W, Schrappe M, Meyer U, et al. Incidence of tumor lysis syndrome in children with advanced stage Burkitt's lymphoma/leukemia before and after introduction of prophylactic use of urate oxidase. *Ann Hematol.* 2003 ; 82 : 160-5.

## 5 小児科領域における TLS リスク評価

高い細胞増殖能，巨大な腫瘍量，広範な播種，高い化学療法感受性は小児腫瘍においてしばしばみられる特徴であるが，これらのために，TLS は小児腫瘍患者において頻繁に認められる。頻回に認められる腫瘍としては，パーキットリンパ腫，リンパ芽球性リンパ腫，B 細胞型 ALL，白血球増多症と広範な髄外病変を持つ T 細胞型 ALL などが挙げられる<sup>1)~3)</sup>。小児の非ホジキンリンパ腫 1,791 例の解析では，78 例（4.4%）に TLS を合併し，42 例（2.3%）に亡尿または無尿を認めた。なかでもパーキットリンパ腫，B 細胞型 ALL 患者 790 例においては TLS が 8.4%，無尿が 4.4% と高頻度で認められ，特に B 細胞型 ALL では TLS が 26.4%，無尿が 14.1% と非常に高頻度であった。パーキットリンパ腫および B 細胞型 ALL 790 例の解析では，腫瘍量を LDH により分類し，TLS 発症のリスク分類に利用できることが示され，LDH < 500 U/L では TLS 発症率 1.2%，LDH 500~1,000 U/L では 12.7%，LDH > 1,000 U/L では 19.1% であった<sup>4)</sup>。また，治療開始前腎機能障害や腎浸潤は小児においても TLS 高リスクの因子となる<sup>5)6)</sup>。

以下に小児科領域における各腫瘍の TLS リスク分類を Cairo らによる報告<sup>7)</sup>に基づいて紹介する。

### 1. 固形腫瘍におけるリスク分類<sup>8)9)</sup> (52頁 付録 3)

固形腫瘍は基本的に低リスク疾患に分類されるが，一部例外がある。

神経芽腫<sup>10)~12)</sup>，胚細胞腫瘍<sup>12)~15)</sup>，髄芽腫<sup>8)12)16)</sup>は化学療法感受性が高いこと，時に bulky 腫瘍 (> 10 cm) として見つかることから中間リスク疾患に分類される。

成人固形がんの項も参照されたい（10頁）。

神経芽腫においては LDH 高値，MYCN (v-myc myelocytomatosis viral related oncogene, neuroblastoma derived) 増幅，肝腫大などがリスク因子として挙げられている<sup>11)</sup>。

症例報告レベルでは横紋筋肉腫患者<sup>17)</sup>，肝芽腫患者<sup>18)</sup>，化学療法剤による動脈塞栓療法<sup>19)</sup>における TLS 発症も報告されているが，極めて稀である。

成人においてはラジオ波治療に TLS が合併したという報告があるが，小児再発固形腫瘍に対する Phase 1 試験の報告では，TLS の合併はなかった<sup>20)</sup>。

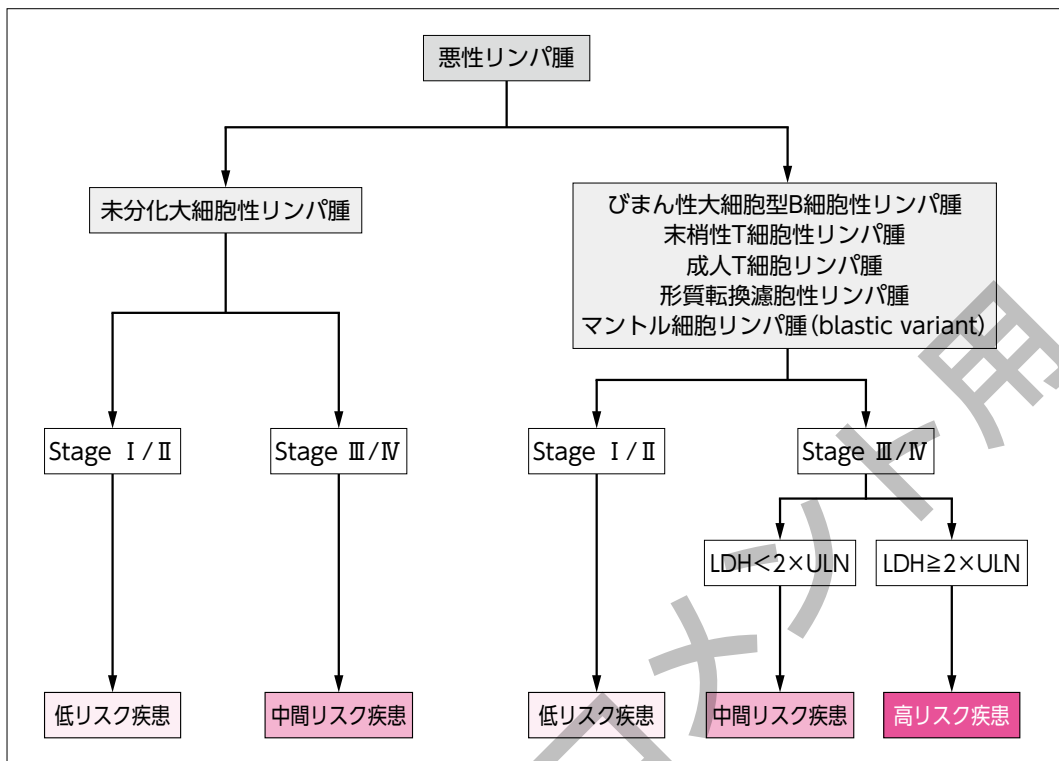
PubMed にて 'tumo (u) r lysis syndrome' AND 'limit "all children (0-18 yrs)"' のキーワードで検索し，15 歳未満の固形腫瘍症例を抽出したところ，良性腫瘍を含む 15 例の報告があった（52頁 付録 3 のランゲルハンス細胞組織球症は造血器腫瘍に分類される）。

骨肉腫，Ewing 肉腫，Wilms 腫瘍，網膜芽細胞腫，平滑筋肉腫での TLS 合併は報告がない。

### 2. 白血病におけるリスク分類

成人同様の分類となる。詳細は成人白血病の項を参照されたい（16頁）。

ダウン症児でしばしば出生時に認められる一過性骨髄異常増殖症 (Transient abnormal myelopoiesis : TAM) は，多くの場合は自然消退するが，一方で TLS を合併したという症例報告もあ



(文献7より改変)

図1 悪性リンパ腫の TLS リスク分類 (成人とは異なるリスク分類をされるのもの)

る<sup>24)25)</sup>。

### 3. リンパ腫におけるリスク分類

リンパ腫は病理組織型によりリスク分類される。多くの病理組織型は成人と同様のリスク分類であり、成人リンパ腫の項を参照されたい (19頁)。

成人と異なるリスク分類となる病理組織型を図1に示す。

未分化大細胞型リンパ腫は、Stage I/IIの場合は低リスク疾患、Stage III/IVの場合は中間リスク疾患となる。

びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、末梢性T細胞リンパ腫、成人T細胞リンパ腫、形質転換濾胞性リンパ腫、マンツル細胞リンパ腫 (blastic variant) は、Stage I/IIは低リスク疾患、Stage III/IVかつLDH<2×ULNは中間リスク疾患、Stage III/IVかつLDH≥2×ULNは高リスク疾患となる。

### 4. 腎障害、腎浸潤によるリスク変更

成人と同様の対応になるので、成人の項を参照されたい (9頁 図2 参照)。

「腎障害あり」かつ/または「腎浸潤あり」の場合、白血病および悪性リンパ腫は低リスク疾患→中間リスク、中間リスク疾患→高リスクへ一段階ずつリスクを上げる。

「腎機能正常」かつ尿酸，リン酸，カリウムいずれかが正常上限を超えている場合，白血病および悪性リンパ腫の中間リスク疾患→高リスクへリスクを上げる。

TLS panel consensus では固形腫瘍の場合，腎機能によるリスク変更は提唱されていないが，腹部巨大腫瘍で腎動脈の狭窄や尿路系の狭窄をきたしている場合，白血病および悪性リンパ腫と同様にリスク変更を考慮しても良いと考える。

#### [参考文献]

- 1) Altman A : Acute tumor lysis syndrome. *Semin Oncol* 28 : 3-8, 2001
- 2) Cohen LF, Balow JE, Magrath IT, et al : Acute tumor lysis syndrome. A review of 37 patients with Burkitt's lymphoma. *Am J Med.* 1980 ; 68 : 486-91.
- 3) Hande KR, Garrow GC : Acute tumor lysis syndrome in patients with high-grade non-Hodgkin's lymphoma. *Am J Med.* 1993 ; 94 : 133-9.
- 4) Wossmann W, Schrappe M, Meyer U, et al : Incidence of tumor lysis syndrome in children with advanced stage Burkitt's lymphoma/leukemia before and after introduction of prophylactic use of urate oxidase. *Ann Hematol.* 2003 ; 82 : 160-5.
- 5) Locatelli F, Rossi F : Incidence and pathogenesis of tumor lysis syndrome. *Contrib Nephrol.* 2005 ; 147 : 61-8.
- 6) Stapleton FB, Strother DR, Roy S, 3rd, et al : Acute renal failure at onset of therapy for advanced stage Burkitt lymphoma and B cell acute lymphoblastic lymphoma. *Pediatrics.* 1988 ; 82 : 863-9.
- 7) Cairo MS, Coiffier B, Reiter A, et al : Recommendations for the evaluation of risk and prophylaxis of tumour lysis syndrome (TLS) in adults and children with malignant diseases : an expert TLS panel consensus. *Br J Haematol.* 2010 ; 149 : 578-86.
- 8) Baeksgaard L, Sorensen JB : Acute tumor lysis syndrome in solid tumors--a case report and review of the literature. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2003 ; 51 : 187-92.
- 9) Gemici C : Tumour lysis syndrome in solid tumours. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2006 ; 18 : 773-80.
- 10) Hain RD, Rayner L, Weitzman S, et al : Acute tumour lysis syndrome complicating treatment of stage IVS neuroblastoma in infants under six months old. *Med Pediatr Oncol.* 1994 ; 23 : 136-9.
- 11) Kushner BH, LaQuaglia MP, Modak S, et al : Tumor lysis syndrome, neuroblastoma, and correlation between serum lactate dehydrogenase levels and MYCN-amplification. *Med Pediatr Oncol.* 2003 ; 41 : 80-2.
- 12) Pession A, Melchionda F, Castellini C : Pitfalls, prevention, and treatment of hyperuricemia during tumor lysis syndrome in the era of rasburicase (recombinant urate oxidase). *Biologics.* 2008 ; 2 : 129-41.
- 13) Barton JC : Tumor lysis syndrome in nonhematopoietic neoplasms. *Cancer.* 1989 ; 64 : 738-40.
- 14) Blanke CD, Hemmer MP, Witte RS : Acute tumor lysis syndrome with choriocarcinoma. *South Med J.* 2000 ; 93 : 916-9.
- 15) Pentheroudakis G, O'Neill VJ, Vasey P, et al : Spontaneous acute tumour lysis syndrome in patients with metastatic germ cell tumours. Report of two cases. *Support Care Cancer.* 2001 ; 9 : 554-7.
- 16) Tomlinson GC, Solberg LA, Jr. : Acute tumor lysis syndrome with metastatic medulloblastoma. A case report. *Cancer.* 1984 ; 53 : 1783-5.
- 17) Bien E, Maciejka-Kapuscinska L, Niedzwiecki M, et al : Childhood rhabdomyosarcoma metastatic to bone marrow presenting with disseminated intravascular coagulation and acute tumour lysis syndrome : review of the literature apropos of two cases. *Clin Exp Metastasis.* 2010 ; 27 : 399-407.
- 18) Bercovitz RS, Greffe BS, Hunger SP : Acute tumor lysis syndrome in a 7-month-old with hepatoblastoma. *Curr Opin Pediatr.* 2010 ; 22 : 113-6.
- 19) Hsieh PM, Hung KC, Chen YS : Tumor lysis syndrome after transarterial chemoembolization of hepatocellular carcinoma : case reports and literature review. *World J Gastroenterol.* 2009 ; 15 :

4726-8.

- 20) Hoffer FA, Daw NC, Xiong X, et al : A phase 1/pilot study of radiofrequency ablation for the treatment of recurrent pediatric solid tumors. *Cancer*. 2009 ; 115 : 1328-37.
- 21) Creutzig U, Ritter J, Budde M, et al : Early deaths due to hemorrhage and leukostasis in childhood acute myelogenous leukemia. Associations with hyperleukocytosis and acute monocytic leukemia. *Cancer*. 1987 ; 60 : 3071-9.
- 22) Inaba H, Fan Y, Pounds S, et al : Clinical and biologic features and treatment outcome of children with newly diagnosed acute myeloid leukemia and hyperleukocytosis. *Cancer*. 2008 ; 113 : 522-9.
- 23) Coiffier B, Altman A, Pui CH, et al : Guidelines for the management of pediatric and adult tumor lysis syndrome : an evidence-based review. *J Clin Oncol*. 2008 ; 26 : 2767-78.
- 24) Abe Y, Mizuno K, Horie H, et al : Transient abnormal myelopoiesis complicated by tumor lysis syndrome. *Pediatr Int*. 2006 ; 48 : 489-92.
- 25) Kato K, Matsui K, Hoshino M, et al : Tumor cell lysis syndrome resulting from transient abnormal myelopoiesis in a neonate with Down's syndrome. *Pediatr Int*. 2001 ; 43 : 84-6.



# 5. TLS の予防と治療

## 1 TLS の治療法

TLS は、発症予防が最も重要である。しかし、治療開始前に既に高尿酸血症や腎機能障害をきたしている例や、TLS の予防実施中にもかかわらず TLS を発症した症例に対しては、多角的な治療を行う必要がある。TLS の治療については、いくつかの指針あるいは総説が発表されている<sup>1)~6)</sup>。ただし、個々の治療内容については、基本的な事項も多く、臨床試験などの裏付けが得られていないことも指摘されている<sup>7)</sup>。このような現状を踏まえつつ、最近の総説・指針をもとに TLS の治療法についてまとめた<sup>1)~6)</sup>。

### 1. 大量補液

大量補液は、血管内ボリュームを増大し、腎血流量と糸球体濾過量を増加させる。その結果、アシドーシスと乏尿を改善し、尿酸やリンの尿中への排泄は増加する<sup>8)9)</sup>。

補液量としては、一般に  $3,000 \text{ mL/m}^2/24 \text{ hr}$  以上（体重  $\leq 10 \text{ kg}$  の場合： $200 \text{ mL/kg/日}$ ）が推奨され、尿量を  $100 \text{ mL/m}^2/\text{hr}$  以上（体重  $\leq 10 \text{ kg}$  の場合： $4\sim 6 \text{ mL/kg/時}$ ）、尿比重  $\leq 1.010$  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. 利尿剤

尿量が維持できない場合には利尿剤を使用する。ただし、脱水・腫瘍による尿路閉塞の有無をあらかじめ評価しておく必要がある。利尿剤としては、一般的にはループ利尿剤（フロセミド）もしくはマンニトールが用いられる。

### 3. 尿のアルカリ化の是非

従来は尿酸の尿中への排出を促進することを目的として尿のアルカリ化を行うことが一般的であったが、現在では TLS の治療における尿のアルカリ化は推奨されない（32頁 CQ1 参照）。

### 4. 高尿酸血症の治療

高尿酸血症の治療には、尿酸生成阻害薬であるアロプリノール、フェブキソスタットと、尿酸分解酵素薬であるラスブリカーゼの 3 剤を選択することができる。

### (a) アロプリノール

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を抑制する。

後述のフェブソキスット同様、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。

### (b) フェブキソスタット

フェブキソスタットは非プリン型のキサンチンオキシダーゼ阻害薬である。高尿酸血症を伴う痛風症例を対象とした臨床試験においてアロプリノールと比べ、1日1回投与で優れた尿酸低下作用を持つことが確認されている<sup>10)</sup>。また、腎で代謝されることが少ないために軽度～中等度の腎機能障害時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<sup>11)</sup>。このため、TLS の治療においてもその効果が期待され<sup>12)</sup>、TLS 予防を目的とした臨床試験が実施中である。現時点で TLS に対する使用は、保険適応外である。また、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) は併用禁忌となっている。

### (c) 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、投与時の過敏反応には注意が必要である。また抗体産生の報告があり、再投与は認められていない。G6PD 欠損症例への投与も禁忌である。

## 5. 高リン血症と低カルシウム血症の治療

高リン血症は尿管へのリン酸カルシウムの沈着を促し、急性腎障害の要因となる。ラスブリカーゼにより高尿酸血症の十分なコントロールが可能となった現在、TLS による腎機能障害の最も大きな要因として注目されている。

低カルシウム血症は、時に致命的な不整脈、神経筋の過敏性をきたす。しかし、血清リン酸値をコントロールすると低カルシウム血症の予防になるため、無症候である場合には特別な是正は必要としない。テタニーや痙攣などの症候を伴う場合には、症状を緩和する最小限量のカルシウム (例: グルコン酸カルシウム 50~100 mg/kg 緩徐に静注) を投与する。しかし、過剰なカルシウムはリン酸カルシウムを形成し、血清リンと血清カルシウムの積が  $60 \text{ mg}^2/\text{dL}^2$  になると結晶化し、腎障害、不整脈の原因となる<sup>4)</sup>(表 1)。

## 6. 高カリウム血症の治療

高カリウム血症については、カリウム値に応じて以下の対応を検討する。TLS では急激にカリウム値が変化するため、TLS 発症患者、急性腎障害患者では 4~6 時間毎のカリウム測定、心電

表1 TLSの治療法

高カリウム血症管理	
中等度 ( $\geq 6.0$ 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 ( $\geq 7.0$ mmol/L) かつ/または症候性	上記に加え, 致死的不整脈に対してはグルコン酸カルシウム 100~200 mg/kg を緩徐に静注 GI療法[レギュラーインスリン (0.1 U/kg) + 25%ブドウ糖 (2 mL/kg) 静注] 重炭酸ナトリウム (1~2 mEq/kg 静注) 細胞内へのカリウムの取り込みを誘導する ただし, カルシウムと同一ルートからの投与不可 腎機能代行療法
高リン酸血症管理	
中等度 ( $\geq 2.1$ 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) 投与
高度	腎機能代行療法 (CAVH, CVVH, CAVHD, CVVHD)
低カルシウム血症 ( $\leq 1.75$ mmol/L) 管理	
無症候性	無治療
症候性	グルコン酸カルシウム 50~100 mg/kg を心電図モニタリングしながら緩徐に静注

図モニタリングを行い, ただちに透析などの腎機能代替療法を開始できる体制を整えておくことが重要である (表1)。

## 7. 腎機能代替療法

腎機能代替療法の早期導入は, TLSに伴うプリン代謝産物の除去, 高リン酸血症, 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<sup>19)</sup>。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腎機能代替療法の適応がある。腎機能代替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。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, より早期の腎機能代替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, 通常透析より持続的血液濾過透析が優れているとする報告がある<sup>20)</sup>。また, 通常透析に比べ, 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いる。

## 2 TLS<sup>2)~4)</sup> 予防・治療の実際

### 1. リスク別推奨 TLS 予防処置

以下に各リスク別の TLS 予防処置について、これまでの報告<sup>1)~4)6)</sup>を参考にまとめた。

#### <低リスク> (エビデンスレベルⅢ, 推奨グレード B)

- ① TLS およびその合併症発症について治療開始後、最終の化学療法薬投与 24 時間後まで  
1 日 1 回モニタリング
  - ・血清検査項目：尿酸、リン酸、カリウム、クレアチニン、カルシウム、LDH
  - ・水分 In/Out 量
- ② 通常量の補液
- ③ 高尿酸血症に対する予防投与は不要
  - ・ただし、尿酸値上昇傾向がある場合、巨大腫瘍、かつ/または進行病期、かつ/または増殖の強い腫瘍の場合にはアロプリノール、フェブキソスタットの投与が推奨される。

#### <中間リスク> (エビデンスレベルⅢ, 推奨グレード B)

- ① TLS およびその合併症発症について治療開始後、最終の化学療法薬投与 24 時間後まで  
8~12 時間毎にモニタリング (項目は、低リスク参照)
- ② 大量補液 (2,500~3,000 mL/m<sup>2</sup>/日, (体重 ≤ 10 kg : 200 mL/kg/日))
- ③ アロプリノールの投与 (300 mg/m<sup>2</sup>/日 (10 mg/kg/日) 分 3 内服) あるいはフェブキソスタットの投与 (1 日 1 回 10 mg より開始し, 増量。最大 60 mg まで)
  - ・化学療法の 1~2 日前から開始し, 終了後 3~7 日目まで継続する。
- ④ ラスブリカーゼ投与
  - ・コンセンサスはないが, アロプリノール, フェブキソスタットによる予防にも関わらず尿酸値が持続的に上昇する場合, 診断時すでに高尿酸血症が認められる場合にはラスブリカーゼ投与を考慮する。
- ⑤ アルカリ化は不要
  - ・代謝性アシドーシスがある場合は, 炭酸水素ナトリウム投与を考慮する。

#### <高リスク> (エビデンスレベルⅢ, 推奨グレード A)

- ① ICU もしくはそれに準じた環境での治療が望ましい
- ② TLS およびその合併症発症について治療開始後、最終の化学療法薬投与 24 時間後まで  
頻回に (4~6 時間毎) モニタリング (項目は、低リスク参照)
  - ・心電図モニタリングも行なう。
  - 治療開始後 2 日間に TLS が発症しない場合は, ほぼ TLS は回避できていると考えられる。

- ③大量補液 (2,500~3,000 mL/m<sup>2</sup>/日, (体重≤10 kg : 200 mL/kg/日))
- ④ラスブリカーゼ (0.1~0.2 mg/kg/回) を1回予防投与, 臨床的に必要であれば繰り返す。
  - ・G6PD欠損症患者に対しラスブリカーゼは禁忌である。その際はアロプリノールあるいはフェブキソスタットを投与する。
- ⑤アルカリ化は不要
  - ・代謝性アシドーシスがある場合は, 炭酸水素ナトリウム投与を考慮する。
- ⑥高カリウム血症かつ/または高リン酸血症に対する管理を各施設基準またはTLSの治療法 (27頁 表1 参照) に基づいて施行する。
- ⑦腫瘍量軽減のための治療の考慮
  - 例: 小児 ALL でのステロイド先行投与, B-cell NHL やバーキットリンパ腫における低用量シクロホスファミド, ステロイド, ビンクリスチン先行投与など。
- ⑧Hyperleukocytosis を認める場合には, Leukocytapheresis/Exchange transfusion<sup>18)</sup>を考慮 (41頁 CQ7 参照)

## 2. TLSの治療について

Laboratory TLSとClinical TLSの治療内容は同様であり, 以下にTLS治療についてこれまでの報告<sup>1)~4)6)</sup>を参考にまとめた。

- ①ICUもしくはそれに準じた環境での治療が望ましい
- ②TLSおよびその合併症発症について治療開始後, 最終の化学療法薬投与24時間後まで頻回に (4~6時間毎) モニタリング
  - ・血清検査項目: 尿酸, リン酸, カリウム, クレアチニン, カルシウム, LDH
  - ・水分In/Out量
  - ・心電図モニタリング
- ③大量補液 (2,500~3,000 mL/m<sup>2</sup>/日, (体重≤10 kg : 200 mL/kg/日))
- ④ラスブリカーゼ (0.1~0.2 mg/kg/回) を1回予防投与, 臨床的に必要であれば繰り返す
  - ・G6PD欠損症患者に対しラスブリカーゼは禁忌である。その際は代替療法としてアロプリノールあるいはフェブキソスタットを投与する。
- ⑤高カリウム血症かつ/または高リン酸血症に対する管理を各施設基準またはTLSの治療法 (27頁 表1 参照) に則り開始。
- ⑥腎機能代替療法
  - ・TLSによる腎機能代替療法導入基準: 持続する高カリウム血症, 重症代謝性アシドーシス, 利尿剤に反応しない容量負荷, 心外膜炎や脳症など尿毒症症状出現時
  - ・「予防的」腎機能代替療法導入基準: 重篤で進行性の高リン酸血症 (>6 mg/dL), 重篤な症候性低カルシウム血症

### ⑦腫瘍量軽減のための治療の考慮

例：小児 ALL でのステロイド先行投与， B-cell NHL やバーキットリンパ腫における低用量シクロホスファミド， ステロイド， ビンクリスチン先行投与など。

### ⑧Hyperleukocytosis を認める場合には Leukocytapheresis/Exchange transfusion<sup>18)</sup> を考慮 (41頁 CQ7 参照)

#### [参考文献]

- 1) Cairo MS, Bishop M : Tumour lysis syndrome : new therapeutic strategies and classification. *Br J Haematol.* 2004 ; 127 : 3-11.
- 2) Cairo MS, Coiffier B, Reiter A, et al : Recommendations for the evaluation of risk and prophylaxis of tumour lysis syndrome (TLS) in adults and children with malignant diseases : an expert TLS panel consensus. *Br J Haematol.* 2010 ; 149 : 578-86.
- 3) Coiffier B, Altman A, Pui CH, et al : Guidelines for the management of pediatric and adult tumor lysis syndrome : an evidence-based review. *J Clin Oncol.* 2008 ; 26 : 2767-78.
- 4) Howard SC, Jones DP, Pui CH : The tumor lysis syndrome. *N Engl J Med.* 2011 ; 364 : 1844-54.
- 5) Mughal TI, Ejaz AA, Foringer JR, et al : An integrated clinical approach for the identification, prevention, and treatment of tumor lysis syndrome. *Cancer Treat Rev.* 2010 ; 36 : 164-76.
- 6) Tosi P, Barosi G, Lazzaro C, et al : Consensus conference on the management of tumor lysis syndrome. *Haematologica,* 2008 ; 93 : 1877-85.
- 7) Feusner JH, Ritchey AK, Cohn SL, et al : Management of tumor lysis syndrome : need for evidence-based guidelines. *J Clin Oncol.* 2008 ; 26 : 5657-8 ; author reply 5658-9.
- 8) Davidson MB, Thakkar S, Hix JK, et al : Pathophysiology, clinical consequences, and treatment of tumor lysis syndrome. *Am J Med.* 2004 ; 116 : 546-54.
- 9) Rampello E, Fricia T, Malaguarnera M : The management of tumor lysis syndrome. *Nat Clin Pract Oncol.* 2006 ; 3 : 438-47.
- 10) Becker MA, Schumacher HR, Jr., Wortmann RL, et al : Febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia and gout. *N Engl J Med,* 2005 ; 353 : 2450-61.
- 11) Mayer MD, Khosravan R, Vernillet L, et al : Pharmacokinetics and pharmacodynamics of febuxostat, a new non-purine selective inhibitor of xanthine oxidase in subjects with renal impairment. *Am J Ther.* 2005 ; 12 : 22-34.
- 12) Tiu RV, Mountantonakis SE, Dunbar AJ, et al : Tumor lysis syndrome. *Semin Thromb Hemost.* 2007 ; 33 : 397-407.
- 13) Pui CH, Mahmoud HH, Wiley JM, et al : Recombinant urate oxidase for the prophylaxis or treatment of hyperuricemia in patients with leukemia or lymphoma. *J Clin Oncol.* 2001 ; 19 : 697-704.
- 14) Coiffier B, Mounier N, Bologna S, et al : Efficacy and safety of rasburicase (recombinant urate oxidase) for the prevention and treatment of hyperuricemia during induction chemotherapy of aggressive non-Hodgkin's lymphoma : results of the GRAAL1 (Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte Trial on Rasburicase Activity in Adult Lymphoma) study. *J Clin Oncol.* 2003 ; 21 : 4402-6.
- 15) Goldman SC, Holcenberg JS, Finklestein JZ, et al : A randomized comparison between rasburicase and allopurinol in children with lymphoma or leukemia at high risk for tumor lysis. *Blood.* 2001 ; 97 : 2998-3003.
- 16) Cortes J, Moore JO, Maziarz RT, et al : Control of plasma uric acid in adults at risk for tumor Lysis syndrome : efficacy and safety of rasburicase alone and rasburicase followed by allopurinol compared with allopurinol alone--results of a multicenter phase III study. *J Clin Oncol.* 2010 ; 28 : 4207-13.
- 17) Inaba H, Fan Y, Pounds S, et al : Clinical and biologic features and treatment outcome of children with newly diagnosed acute myeloid leukemia and hyperleukocytosis. *Cancer.* 2008 ; 113 : 522-9.

- 18) Szczepiorkowski ZM, Winters JL, Bandarenko N, et al : Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice—evidence-based approach from the Apheresis Applications Committee of the American Society for Apheresis. *J Clin Apher.* 2010 ; 25 : 83-177.
- 19) Hsu HH, Chan YL, Huang CC : Acute spontaneous tumor lysis presenting with hyperuricemic acute renal failure : clinical features and therapeutic approach. *J Nephrol.* 2004 ; 17 : 50-6.
- 20) Tan HK, Bellomo R, M'Pis DA, et al : Phosphatemic control during acute renal failure : intermittent hemodialysis versus continuous hemodiafiltration. *Int J Artif Organs.* 2001 ; 24 : 186-91.

パナソニック株式会社 専用

# CQ 1

## TLS 予防のために尿のアルカリ化は必要か

**A**

TLS 予防において尿のアルカリ化は推奨されない。

(エビデンスレベルV, 推奨グレードD)

### 解説

高尿酸血症は TLS の病態の大きな位置を占める。尿酸は水溶性が低いため、大量の尿酸が血中に放出された場合、腎排泄過程において腎臓の尿細管で尿酸結晶が析出する。このことにより、腎機能障害が発生する。尿酸は高い pH で水溶性が向上するため、尿のアルカリ化により腎尿管での尿酸結晶析出をある程度防ぐことができる (図 1)。しかし、尿酸の pKa (酸解離定数) は 5.4 であり、pH6.4 ではほぼ 90% が溶解している。尿酸結晶析出を防ぐために尿 pH を 7 以上に保つ必要性は少ない。また、尿のアルカリ化には重炭酸ナトリウムの投与が唯一の方法であるが、重炭酸ナトリウムの投与で尿を pH 7.5 以上に保つためには 100 mEq/日以上が必要となる。これは同時に Na 100 mEq の投与となるため、Na 過負荷による循環器系への影響を考慮しなければならない。これまで TLS 予防において尿アルカリ化の有用性は臨床試験では検証されていない。さらに、TLS では高リン酸血症を伴っていることが多く、尿アルカリ化によりリン酸カルシウム結晶の析出が亢進し腎障害を起こすことがあるので注意が必要である。以上より、議論はあるものの TLS 予防目的での尿のアルカリ化は推奨されない。

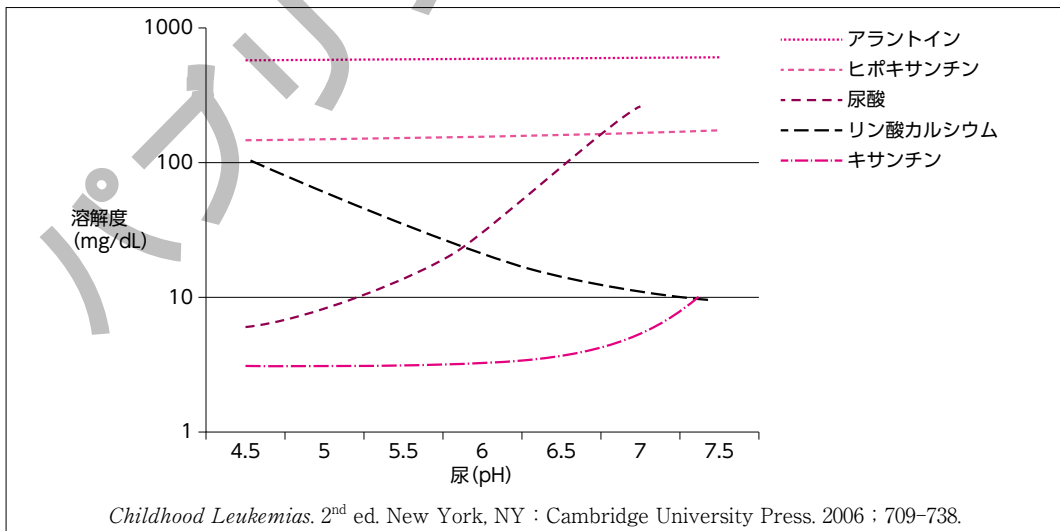


図 1 各種尿酸代謝産物の溶解度と pH



## CQ2 TLS の診断はどのような規準で行うか

**A** 統一された診断規準は確立されていないが、TLS panel consensus の規準の使用を推奨する。(エビデンスレベルⅢ, 推奨グレードB)

### 解説

TLS の診断に際して Laboratory TLS (LTLS) と Clinical TLS (CTLS) に分類することを Hande らが 1993 年に提唱した<sup>1)</sup>。前者は TLS による代謝異常が臨床検査値にて検出されるが臨床症状が伴わない状態を指し、後者は LTLS に臨床症状が伴っている状態を指す。2004 年に Cairo らは Hande らの診断規準を改訂した Cairo-Bishop 分類を作成した (表 1)<sup>2)</sup>。LTLS は高尿酸血症、高カリウム血症、高リン血症、低カルシウム血症のうち、いずれか 2 つ以上が化学療法開始 3 日前から開始 7 日後までに起こった場合と定義された。また、LTLS に加え腎機能障害、不整脈、痙攣といった臨床症状が加わった場合 CTLS と診断される。低カルシウム血症は高リン血症による付随現象であることから、2010 年に改訂された診断規準からは LTLS の低カルシウム血症が削除されている (TLS panel consensus) (本文 4 頁参照)<sup>3)</sup>。2011 年には Howard らが Cairo-Bishop 規準 (2004) を一部改良した診断規準を発表した (表 2)<sup>4)</sup>。この修正では臨床的乏尿や低カルシウム血症による症状が CTLS の診断規準に加えられている。これらの診断規準は細部において多少の違いはあるものの 2004 年の Cairo-Bishop 分類が基本であり、いずれの診断規準を用いても大きな差はないと考えられ、TLS panel consensus の規準が最も簡便なため、その使用を推奨する。

表 1 Cairo-Bishop による TLS 分類 (2004)

Laboratory TLS の定義：下記の 2 つ以上の代謝異常が治療開始の 3 日前から 7 日後までに起こった場合
<ul style="list-style-type: none"> <li>・尿酸値 <math>\geq 8</math> mg/dL (476 <math>\mu</math>mol/L) またはベースラインから 25% 以上の増加</li> <li>・血清カリウム値 <math>\geq 6.0</math> mEq/L (6.0 mmol/L) またはベースラインから 25% 以上の増加</li> <li>・成人：血清リン値 <math>\geq 4.5</math> mg/dL (1.45 mmol/L), 小児：血清リン値 <math>\geq 6.5</math> mg/dL (2.1 mmol/L) またはベースラインから 25% 以上の増加</li> <li>・血清カルシウム値 <math>\leq 7.0</math> mg/dL (1.75 mmol/L) またはベースラインから 25% 以上の減少</li> </ul>
Clinical TLS の定義：Laboratory TLS に下記の 1 つ以上の臨床的な合併症を認めた場合
<ul style="list-style-type: none"> <li>・血清クレアチニン値 <math>\geq 1.5 \times</math> 正常上限</li> <li>・不整脈または突然死</li> <li>・痙攣</li> </ul>

表 2 TLS 診断規準 (2011, by Howard SC)

	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合併症を認めた 場合
高尿酸血症	尿酸値 > 8 mg/dL (成人) 尿酸値 > 正常上限 (小児)	
高リン血症	リン > 4.5 mg/dL (成人) リン > 6.5 mg/dL (小児)	
高カリウム血症	カリウム > 6.0 mEq/L, またはイオン化カルシウム < 1.12 mg/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 < 7.0 mg/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 0.3 mg/dL の上昇 (ベースライン不明の場合は正 常上限の 1.5 倍を超える) または 尿量の減少: 6 時間尿 < 0.5 mL/kg/時

[参考文献]

- 1) Hande KR, Garrow GC. Acute tumor lysis syndrome in patients with high-grade non-Hodgkin's lymphoma. Am J Med. 1993 ; 94 : 133-9.
- 2) Cairo MS, Bishop M. Tumour lysis syndrome : new therapeutic strategies and classification. Br J Haematol. 2004 ; 127 : 3-11.
- 3) Cairo MS, Coiffier B, Reiter A, Younes A. Recommendations for the evaluation of risk and prophylaxis of tumour lysis syndrome (TLS) in adults and children with malignant diseases : an expert TLS panel consensus. Br J Haematol. 2010 ; 149 : 578-86.
- 4) Howard SC, Jones DP, Pui CH. The tumor lysis syndrome. N Engl J Med. 2011 ; 364 : 1844-54.

## CQ3 TLS 予防においてラスブリカーゼはアロプリノールより有効か

**A** ラスブリカーゼはアロプリノールと比べ TLS 予防に有効である可能性が高い。(エビデンスレベルⅡ, 推奨グレードB)

### 解説

ラスブリカーゼは尿酸をアラントインに分解する酵素である。アラントインは pH にかかわらず高い溶解度を示すため腎尿細管で結晶が析出することはない(32頁 CQ1 図1 参照)。アロプリノールは核酸代謝産物(キサンチン, ヒポキサンチン)からの尿酸合成を阻害する作用により尿酸値を低下させる。化学療法施行時の尿酸値のコントロールをエンドポイントとしたラスブリカーゼとアロプリノールの無作為化比較試験は小児, 成人において報告されている。これらの試験では TLS の発症率, 全生存をエンドポイントとしていない。小児を対象とした臨床試験では, TLS 高リスクのリンパ腫および急性リンパ性白血病に対して尿酸の AUC 値が比較された<sup>1)</sup>。ラスブリカーゼはアロプリノールと比較し有意に尿酸値のコントロールが良好であった。腎機能に関しては, 補正クレアチニン値を指標として検討されたが, 両群では有意差が認められなかった。成人においては TLS 高リスク症例を対象とし, アロプリノール単剤(300 mg/day×5日)とアロプリノールとラスブリカーゼ併用(ラスブリカーゼ 0.2 mg/kg×3日, その第3日目からアロプリノール 300 mg/day×3日), ラスブリカーゼ単剤(0.2 mg/kg×5日)を無作為割り付けした第3相試験が行われた。尿酸値のコントロールをエンドポイントとしている<sup>2)</sup>。その結果, ラスブリカーゼ単剤はアロプリノール単剤と比較して尿酸値のコントロール成功率において有意に優っており(89% vs. 65%,  $p=0.012$ ), Laboratory TLS の頻度も低下させると報告された(23% vs. 45%,  $p<0.05$ )。リンパ腫・白血病の化学療法の臨床研究の系統的解析では, 高尿酸血症対策をラスブリカーゼおよび天然型尿酸オキシダーゼで行った場合, 血液透析の導入リスクが低減している傾向が報告された(ラスブリカーゼおよび天然型尿酸オキシダーゼ併用の7つの臨床試験での透析導入の頻度は0~2.8%, これらを使用していない3つの臨床試験では15.9~25%)<sup>3)</sup>。

以上より, ラスブリカーゼの導入は TLS の予防に有効である可能性が高いと考えられる。

### 【参考文献】

- 1) Goldman SC, Holcenberg JS, Finklestein JZ, et al. A randomized comparison between rasburicase and allopurinol in children with lymphoma or leukemia at high risk for tumor lysis. *Blood*. 2001; 97: 2998-3003.
- 2) Cortes J, Moore JO, Maziarz RT, et al. Control of plasma uric acid in adults at risk for tumor lysis syndrome: efficacy and safety of rasburicase alone and rasburicase followed by allopurinol compared with allopurinol alone—results of a multicenter phase III study. *J Clin Oncol*. 2010; 28: 4207-

13.

- 3) Jaha S, Kantarjian H, Irwin D, et al. Efficacy and safety of rasburicase, a recombinant urate oxidase (Elitek), in the management of malignancy-associated hyperuricemia in pediatric and adult patients : final results of a multicenter compassionate use trial. *Leukemia*. 2005 ; 19 : 34-8.

パナソニック株式会社 専用

## CQ4 TLS 予防においてラスブリカーゼとアロプリノールの開始時期の推奨は

**A**

ラスブリカーゼは化学療法開始 4 時間前までに初回投与を終えることが必要である。アロプリノールは化学療法開始 1~2 日前より開始することが勧められる。(エビデンスレベル II, 推奨グレード B)

### 解説

Goldman らは、TLS 高リスクの小児リンパ腫および急性リンパ性白血病に対してラスブリカーゼとアロプリノールの有効性を尿酸の AUC 値を比較することによって検討した<sup>1)</sup>。ラスブリカーゼ投与群では投与 4 時間後の採血で尿酸値の急峻な低下を示した。アロプリノールも良好な尿酸低下を示したが、24 時間以上を要した。成人を対象とした臨床試験でも同様の結果であり、化学療法開始に際して TLS 予防の点からはラスブリカーゼ、アロプリノール両者とも化学療法開始前から投与を始めることが必要である。アロプリノールは尿酸値低下に時間を要するため、化学療法開始 1~2 日前からの開始が推奨される。ラスブリカーゼは化学療法開始 4 時間前には投与終了していることが推奨される。ラスブリカーゼの尿酸値に対する効果は、本邦の臨床第 2 相試験でも Goldman と同様の結果が得られており<sup>2)</sup>、ラスブリカーゼ投与中の尿酸値の再上昇は認められなかった。また、ラスブリカーゼの投与期間については CQ5 に記載した。

### [参考文献]

- 1) Goldman SC, Holcenberg JS, Finklestein JZ, et al. A randomized comparison between rasburicase and allopurinol in children with lymphoma or leukemia at high risk for tumor lysis. *Blood*. 2001 ; 97 : 2998-3003.
- 2) Ishizawa K, Ogura M, Hamaguchi M, et al. Safety and efficacy of rasburicase (SR29142) in a Japanese phase II study. *Cancer Sci*. 2009 ; 100 : 357-62.

## CQ5 ラスブリカーゼの投与量と投与期間は

A

TLS 高リスク疾患に対してはラスブリカーゼ 0.2 mg/kg を 1 回投与する。各種検査値の連日のモニターのもと臨床的必要性に応じて最大 7 日間まで投与継続できる。(エビデンスレベルⅡ, 推奨度 B)

### 解説

ラスブリカーゼとアロプリノールの比較試験では 0.2 mg/kg 5 日間の投与で行われ、尿酸コントロールにおいてこの投与法の有用性が示された<sup>1)2)</sup>。ラスブリカーゼの 1 日投与法と 5 日投与法を比較した臨床第 2 相試験では、ラスブリカーゼ 0.15 mg/kg の用量で 1 日投与法 (40 例) と 5 日投与法 (40 例) を無作為割り付けにて比較している<sup>3)</sup>。5 日投与法ではすべての症例で尿酸値コントロールができたが、1 日投与法では 6 例でラスブリカーゼの追加投与を要した。追加投与症例はすべて TLS 高リスクの症例であった。このように、TLS リスクの高い症例の一部では 1 日投与法で尿酸値のコントロールが不十分である可能性があることが示された。ラスブリカーゼの compassionate use 試験<sup>4)5)</sup>での平均の投与期間は 3 日間、最長の投与期間は 7 日間であった。このように、ラスブリカーゼの投与期間に関しては明確なエビデンスはない。1 日投与した効果を確認し、連日の検査結果などにに基づき臨床的に必要であれば最大 7 日間までの継続投与が可能である。8 日間以上の投与に関しての有効性と安全性は報告されていない。投与量に関しても、TLS のリスクに応じて 0.1 mg/kg や 0.15 mg/kg へ変更してもよいとの expert opinion も示されている。

### 【参考】

表 1 は TLS expert panel によって作成されたガイドライン (2008) で提唱されたものである<sup>6)</sup>。このガイドラインでは、ラスブリカーゼは症例ごとに病態に合わせ注意深く使用する必要がある

表 1 ラスブリカーゼ投与量と期間の推奨

TLS のリスク分類と治療前の尿酸値 (mg/dL)	ラスブリカーゼ投与量 (mg/kg)	ラスブリカーゼ投与期間
高リスク：尿酸値にかかわらず	0.2	尿酸値により判断
尿酸値 > 7.5：リスクにかかわらず	0.2	尿酸値により判断
中間リスクで尿酸値 < 7.5	0.15	尿酸値により判断
低リスクで尿酸値 < 7.5	0.1	臨床的に判断

と推奨しているが、5日間投与してもコントロール不良な症例があること、高度な TLS に対しては1日2回投与が必要な場合があることが記載されている。

NCCN ガイドライン ver.3. 2012 は、多くの症例においてラスブリカーゼは1日投与で十分であり、追加投与を症例ごとに検討することを推奨している<sup>7)</sup>。

#### [参考文献]

- 1) Goldman SC, Holcenberg JS, Finklestein JZ, et al. A randomized comparison between rasburicase and allopurinol in children with lymphoma or leukemia at high risk for tumor lysis. *Blood*. 2001 ; 97 : 2998-3003.
- 2) Cortes J, Moore JO, Maziarz RT, et al. Control of plasma uric acid in adults at risk for tumor Lysis syndrome : efficacy and safety of rasburicase alone and rasburicase followed by allopurinol compared with allopurinol alone--results of a multicenter phase III study. *J Clin Oncol*. 2010 ; 28 : 4207-13.
- 3) Vadhan-Raj S, Fayad LE, Fanale MA, et al. A randomized trial of a single-dose rasburicase versus five-daily doses in patients at risk for tumor lysis syndrome. *Ann Oncol*. 2012 ; 23 : 1640-5.
- 4) Jeha S, Kantarjian H, Irwin D, et al. Efficacy and safety of rasburicase, a recombinant urate oxidase (Elitek), in the management of malignancy-associated hyperuricemia in pediatric and adult patients : final results of a multicenter compassionate use trial. *Leukemia*. 2005 ; 19 : 34-8.
- 5) Bosly A, Sonet A, Pinkerton CR, et al. Rasburicase (recombinant urate oxidase) for the management of hyperuricemia in patients with cancer : report of an international compassionate use study. *Cancer*. 2003 ; 98 : 1048-54.
- 6) Coiffier B, Altman A, Pui CH, et al. Guidelines for the management of pediatric and adult tumor lysis syndrome : an evidence-based review. *J Clin Oncol*. 2008 ; 26 : 2767-78.
- 7) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines<sup>®</sup>) Non-Hodgkin's Lymphoma version 3. 2012. [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/nhl.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nhl.pdf)

## CQ6 ラスブリカーゼの再投与は可能か

**A** ラスブリカーゼの再投与は推奨されない。(エビデンスレベル IV, 推奨レベル B)

### 解説

ラスブリカーゼは遺伝子組み換え技術で作成された urate oxidase である。Urate oxidase はヒトをはじめとする霊長類には存在しない酵素である。そのため、投与により抗体が生成される可能性がある。これまでの臨床試験では Pui らが報告した 131 例の臨床第 2 相試験において 17 例 (13.0%) に抗ラスブリカーゼ抗体の産生を認めた<sup>1)</sup>。本邦での臨床第 2 相試験では 50 例中 5 例 (10%) に抗体産生を認めている<sup>2)</sup>。このように、抗ラスブリカーゼ抗体産生が 10% 以上の確率で予想される。なお、本邦試験で抗体産生が認められた 5 例中、追跡可能であった 4 例は全員投与 1 年後までに抗体は陰性化していた。しかし、日常診療ではラスブリカーゼの抗体を測定することができないこと、陰性化症例で再投与が安全であるかの検証がないことなどから、ラスブリカーゼの再投与は原則禁止である。

### [参考文献]

- 1) Pui CH, Mahmoud HH, Wiley JM, et al. Recombinant urate oxidase for the prophylaxis or treatment of hyperuricemia in patients With leukemia or lymphoma. J Clin Oncol. 2001 ; 19 : 697-704.
- 2) Ishizawa K, Ogura M, Hamaguchi M, et al. Safety and efficacy of rasburicase (SR29142) in a Japanese phase II study. Cancer Sci. 2009 ; 100 : 357-62.



## CQ7 Hyperleukocytosis に合併した TLS に対する Leukocytapheresis/Exchange transfusion は推奨されるか

**A** 以下の解説に示した条件下では Leukocytapheresis を行うことが推奨される<sup>1)</sup>。しかし保険適応に留意する必要がある。(エビデンスレベルⅢ, 推奨グレードB)

### 解説

Hyperleukocytosis (白血球増多症) は末梢血中の白血球細胞  $\geq 100,000/\mu\text{L}$  と定義される。

Hyperleukocytosis により惹起される Leukostasis (白血球うっ滞) は、毛細血管内での白血球凝集、過粘稠、組織虚血、梗塞、出血を引き起こす。その結果、肺合併症 (呼吸苦、低酸素血症、びまん性肺出血、呼吸困難)、中枢神経系合併症 (錯乱、眠気、めまい、頭痛、せん妄、昏睡、脳出血) などが引き起こされる。AML のうち FAB 分類 M4, M5 については Leukostasis, 特に肺合併症の報告が多く、時に  $< 50,000/\mu\text{L}$  未満での報告もある。Hyperleukocytosis に対する Leukocytapheresis/Exchange transfusion の後方視的検討では、予防的 Leukocytapheresis が治療開始 3 週間以内の早期死亡率を低下させたが、後期死亡率、長期生存率には関与しないとも報告されている。また、Leukocytapheresis 導入による導入化学療法への遅延は望ましくないと考えられている。小児患者を対象にした小規模な後方視的検討では Leukocytapheresis は中枢神経系合併症や腎合併症発症率との間に有意な相関は認められなかった<sup>2)</sup>。

現在、Leukocytapheresis の適応は以下と考えられている。

- ・ WBC  $\geq 100,000/\mu\text{L}$  の無症候性 AML (特に FAB 分類 M4, M5) : WBC  $< 100,000/\mu\text{L}$  まで継続。
- ・ 症候性 AML : WBC  $< 50,000\text{--}100,000/\mu\text{L}$  で症状が解消するまで継続。(エビデンスレベルⅢ, 推奨グレードA)
- ・ 症候性 ALL : WBC  $< 400,000/\mu\text{L}$  で症状が解消するまで継続。

### [参考文献]

- 1) Szczepiorkowski ZM, Winters JL, Bandarenko N, et al : Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice—evidence-based approach from the Apheresis Applications Committee of the American Society for Apheresis. J Clin Apher. 2010 ; 25 : 83-177.
- 2) Inaba H, Fan Y, Pounds S, et al : Clinical and biologic features and treatment outcome of children with newly diagnosed acute myeloid leukemia and hyperleukocytosis. Cancer. 2008 ; 113 : 522-9.

付録 1 15 歳以上の固形がんにおける TLS の報告

文献	年齢 性別	がん腫	治療レジメン	発症時期	転帰
Burney IA, 1998 <sup>1)</sup>	44 歳男性	肝細胞がん	TACE (Cisplatin)	8 時間後	死亡
	46 歳男性	肝細胞がん	TACE	12 時間後	回復
Vaisban E, 2003 <sup>2)</sup>	72 歳男性	肝細胞がん	Spontaneous	不詳	死亡
Lehner SG, 2005 <sup>3)</sup>	64 歳男性	肝細胞がん	RFA	1 日後	死亡
Lee CC, 2006 <sup>4)</sup>	62 歳男性	肝細胞がん	Thalidomide	2 週間	2 日後に死亡
Sakamoto N, 2007 <sup>5)</sup>	55 歳男性	肝細胞がん	TACE	2 日後	4 日後に死亡
Shiba H, 2008 <sup>6)</sup>	77 歳男性	肝細胞がん	TACE (Epirubicin)	1 日後	回復
Hsieh PM, 2009 <sup>7)</sup>	76 歳女性	肝細胞がん	TACE (Doxorubicin)	1 日後	17 日後に死亡
	56 歳男性	肝細胞がん	TACE (Doxorubicin)	24 時間以内	回復
Huang WS, 2009 <sup>8)</sup>	55 歳男性	肝細胞がん	Sorafenib	10 日後	死亡
Joshita S, 2010 <sup>9)</sup>	33 歳男性	肝細胞がん	Sorafenib	7 日後	回復
Shiozawa K, 2010 <sup>10)</sup>	79 歳女性	肝細胞がん	Sorafenib	10 日後	回復
Wang K, 2010 <sup>11)</sup>	54 歳女性	肝細胞がん	TACE	5 日後	回復
Choi DH, 2010 <sup>12)</sup>	71 歳男性	肝細胞がん	RFA	3 日後	回復
Chao CT, 2012 <sup>13)</sup>	51 歳男性	肝細胞がん	TACE	24 時間以内	回復
CechP, 1986 <sup>14)</sup>	94 歳女性	乳がん	Tamoxifen	1 週間後	2 ヶ月後に死亡
StarkME, 1987 <sup>15)</sup>	53 歳女性	乳がん	CAF	18 時間後	3 日後に死亡
Barton JC, 1989 <sup>16)</sup>	57 歳女性	乳がん	CMF	2 日後	2 週間後に死亡
Drakos P, 1994 <sup>17)</sup>	32 歳女性	乳がん	Mitoxantrone	4 日後	1 ヶ月後に死亡
Sklar NT, 1995 <sup>18)</sup>	62 歳女性	乳がん	Spontaneous	不詳	回復
Ustundag Y, 1997 <sup>19)</sup>	56 歳女性	乳がん	Paclitaxel	1 日後	死亡
Rostom AY, 2000 <sup>20)</sup>	73 歳女性	乳がん	放射線療法	2 日後	死亡
Zigrossi P, 2001 <sup>21)</sup>	61 歳女性	乳がん	Letrozole	2 日後	回復
Kurt M, 2004 <sup>22)</sup>	42 歳女性	乳がん	Capecitabine	11 時間後	死亡
Mott, FE, 2005 <sup>23)</sup>	47 歳女性	乳がん	FEC	1 日後	回復
	44 歳女性	乳がん	Gemcitabine, Cisplatin	1 日後	回復
Vogelzang NJ, 1983 <sup>24)</sup>	57 歳女性	小細胞肺がん	Doxorubicin, Etoposide, Cisplatin, Vincristine	36 時間後	死亡
Baumann MA, 1983 <sup>25)</sup>	78 歳男性	小細胞肺がん	Doxorubicin, Cyclophosphamide, Vincristine	7 日後	回復
Hussein AM, 1990 <sup>26)</sup>	57 歳男性	小細胞肺がん	Doxorubicin, Cyclophosphamide, Vincristine	4 日後	回復
Kalemkerian GP, 1997 <sup>27)</sup>	74 歳女性	小細胞肺がん	Cisplatin, Etoposide	2 日後	回復
Marinella MA, 1999 <sup>28)</sup>	52 歳男性	小細胞肺がん	Cisplatin, Etoposide	2 日後	4 日後に死亡
Berawal S, 2002 <sup>29)</sup>	68 歳女性	小細胞肺がん	Topotecan	1 日後	5 日後に死亡
Kallab AM, 2002 <sup>30)</sup>	61 歳男性	小細胞肺がん	Cisplatin, Etoposide	4 日後	死亡
Sewanii HH, 2002 <sup>31)</sup>	55 歳男性	小細胞肺がん*	Carboplatin, Paclitaxel	24 時間以内	死亡
Mott FE, 2005 <sup>23)</sup>	76 歳女性	小細胞肺がん	Carboplatin, Etoposide	4 日後	回復

文献	年齢 性別	がん腫	治療レジメン	発症時期	転帰
Jallad B, 2011 <sup>32)</sup>	75 歳女性	小細胞肺癌	Spontaneous	不詳	4 日後に死亡
Barton JC, 1989 <sup>16)</sup>	58 歳男性	胚細胞腫	Vinblastine, Bleomycin	3 日後	2 週間後に死亡
Blanke CD, 2000 <sup>33)</sup>	52 歳男性	胚細胞腫	BEP	48 時間以内	回復
Pentheroudakis G, 2001 <sup>34)</sup>	52 歳男性	胚細胞腫	Spontaneous	不詳	回復
	24 歳男性	胚細胞腫	Spontaneous	不詳	回復
Kawai K, 2006 <sup>35)</sup>	26 歳男性	胚細胞腫	BEP	1 日後	回復
Feres GA, 2008 <sup>36)</sup>	41 歳男性	胚細胞腫	BEP	1 日後	6 日後に死亡
	39 歳男性	胚細胞腫	Carboplatin, Etoposide	2 日後	回復
	30 歳男性	胚細胞腫	Carboplatin, Etoposide	24 時間以内	回復
D'Alessandro V, 2010 <sup>37)</sup>	22 歳男性	胚細胞腫	Spontaneous	不詳	死亡
Doi M, 2012 <sup>38)</sup>	23 歳女性	胚細胞腫	BEP	24 時間後	回復
Boisseau M, 1996 <sup>39)</sup>	42 歳女性	大腸がん	Irinotecan	7 日後	9 日後に死亡
Nikolic-Tomasevic Z, 2000 <sup>40)</sup>	38 歳女性	大腸がん	Irinotecan	6 日後	死亡
Barry BD, 2002 <sup>41)</sup>	不詳	大腸がん	RFA	不詳	不詳
Vaisban E, 2003 <sup>2)</sup>	82 歳女性	大腸がん	Spontaneous	不詳	回復
Oztop I, 2004 <sup>42)</sup>	66 歳男性	大腸がん	FOLFIRI	3 日後	死亡
Hentrich M, 2008 <sup>43)</sup>	62 歳男性	大腸がん	Irinotecan, 5-fluorouracil, Leucovorin, Bevacizumab	2 日後	死亡
Krishnan G, 2008 <sup>44)</sup>	64 歳男性	大腸がん	Cetuximab	18 時間後	死亡
Minasian LM, 1994 <sup>45)</sup>	76 歳男性	悪性黒色腫	Tumor Necrosis Factor- $\alpha$ , Anti-GD3 Ganglioside Monoclonal antibody	8 時間後	13 日後に死亡
Castro MP, 1999 <sup>46)</sup>	61 歳男性	悪性黒色腫	Interleukin-2, Interferon- $\alpha$ , Cisplatin, Vinblastine, Dacarbazine	24 時間以内	11 日後に死亡
Stoves J, 2001 <sup>47)</sup>	41 歳男性	悪性黒色腫	Cisplatin, Dacarbazine, Interferon- $\alpha$	2 日後	悪化
Habib GS, 2002 <sup>48)</sup>	56 歳女性	悪性黒色腫	Corticosteroid	1 日後	回復
Busam KJ, 2004 <sup>49)</sup>	35 歳女性	悪性黒色腫	Cisplatin, Vinblastine, Dacarbazine, Interferon- $\alpha$ Interleukin-2	3 日後	回復
Borne E, 2008 <sup>50)</sup>	42 歳男性	悪性黒色腫	Corticosteroid	48 時間後	4 日後に死亡
Nakamura Y, 2009 <sup>51)</sup>	58 歳男性	悪性黒色腫	TACE (Cisplatin)	24 時間以内	回復
Persons DA, 1998 <sup>52)</sup>	38 歳女性	非小細胞肺癌	Irinotecan, Cisplatin	13 日後	回復
Feld J, 2000 <sup>53)</sup>	72 歳男性	非小細胞肺癌	Spontaneous	不詳	4 日後に死亡
Kurt M, 2005 <sup>54)</sup>	52 歳男性	非小細胞肺癌	Zoledronic acid	4 日後	1 日後に死亡
Ajzensztejn D, 2006 <sup>55)</sup>	65 歳男性	非小細胞肺癌	Docetaxel	72 時間以内	24 時間以内に死亡

文献	年齢 性別	がん腫	治療レジメン	発症時期	転帰
Noh GY, 2008 <sup>56)</sup>	52 歳男性	非小細胞肺癌	放射線療法	2 日後	死亡
Shenoy C, 2009 <sup>57)</sup>	74 歳男性	非小細胞肺癌	Spontaneous	不詳	回復
Tanvetyanon T, 2004 <sup>58)</sup>	77 歳男性	前立腺がん	Flutamine, Goserelin	6 日後	8 日後に死亡
Sorscher SM, 2004 <sup>59)</sup>	80 歳男性	前立腺がん	Docetaxel	1 日後	40 時間後に死亡
Wright JL, 2005 <sup>60)</sup>	60 歳男性	前立腺がん	Paclitaxel	1 日後	8 日後に死亡
Lin CJ, 2007 <sup>61)</sup>	72 歳男性	前立腺がん	Spontaneous	不詳	2 週間後に死亡
Kaplan MA, 2012 <sup>62)</sup>	60 歳男性	前立腺がん	放射線療法	6 日目	11 日目に死亡
Woo IS, 2001 <sup>63)</sup>	36 歳男性	胃がん	Spontaneous	不詳	回復
Yoshimura K, 2008 <sup>64)</sup>	59 歳男性	胃がん (神経内 分泌性腫瘍)	Cisplatin, Irinotecan	2 コース目 終了後	不詳
Han HS, 2008 <sup>65)</sup>	38 歳男性	胃がん	Cisplatin, Capecitabine	3 日後	回復
Vodopivec DM, 2012 <sup>66)</sup>	57 歳男性	胃がん	Oxaliplatin, Docetaxel, Flouxuridine, Leucovorin	7 日後	回復
Bilgrami SF, 1993 <sup>67)</sup>	47 歳女性	卵巣がん	Carboplatin, Cyclophos- phamide	4 日後	回復
Chan JK, 2005 <sup>68)</sup>	62 歳女性	卵巣がん	Topotecan	2 週間後	回復
Yahata T, 2006 <sup>69)</sup>	53 歳女性	卵巣がん	Paclitaxel	5 日後	回復
Nicholaou, T, 2007 <sup>70)</sup>	67 歳女性	腎細胞がん	Sunitinib	13 日後	回復
Michels J, 2010 <sup>71)</sup>	48 歳男性	腎細胞がん	Sunitinib	15 日後	回復
Rodriguez- Reimundes E, 2011 <sup>72)</sup>	62 歳男性	腎細胞がん	Sunitinib	不詳	回復
Yokoi K, 1997 <sup>73)</sup>	33 歳男性	胸腺腫	Cisplatin, Doxorubicin, Methylprednisolone	1 日後	回復
Trobaugh-Lotrario AD, 2004 <sup>74)</sup>	16 歳男性	胸腺腫	胸腔鏡下生検	1 日後	回復
Tomlinson GC, 1984 <sup>75)</sup>	34 歳女性	髄芽腫	放射線療法	3 日後	回復
Baeksgaard L, 2003 <sup>76)</sup>	23 歳男性	髄芽腫	Cisplatin, Etoposide	1 日後	回復
Shamseddine AI, 1992 <sup>77)</sup>	66 歳女性	外陰がん	Cisplatin, 5-fluorouracil	36 時間後	回復
Khalil A, 1998 <sup>78)</sup>	74 歳女性	外陰がん	Cisplatin, 5-fluorouracil	9 日後	15 日後に死亡
Gold JE, 1993 <sup>79)</sup>	66 歳男性	軟部肉腫	Ex Vivo Activated Memory T-Cells, and Cyclophosphamide	16 時間後	回復
Qian KQ, 2009 <sup>80)</sup>	44 歳男性	軟部肉腫	Cisplatin, Doxorubicin, Dacarbazine	4 日後	回復
Pinder EM, 2007 <sup>81)</sup>	81 歳男性	消化管間質腫瘍	Imatinib	2 日後	11 日後に死亡
Saylor, PJ, 2007 <sup>82)</sup>	56 歳男性	消化管間質腫瘍	Sunitinib (再開)	1 週間後	回復
Dirix LY, 1991 <sup>83)</sup>	65 歳女性	メルケル細胞腫	Doxorubicin, Ifosfamide (Mesna 併用)	2 日後	回復
Grenader T, 2011 <sup>84)</sup>	87 歳女性	メルケル細胞腫	Carboplatin, Etoposide	3 日後	22 日後に死亡

文献	年齢 性別	がん腫	治療レジメン	発症時期	転帰
Crittenden DR, 1977 <sup>85)</sup>	50 歳男性	原発不明がん	Spontaneous	不詳	12 日後に死亡
Saini N, 2012 <sup>86)</sup>	59 歳男性	原発不明がん	Spontaneous	不詳	3 週間後に死亡
Hiraizumi Y, 2011 <sup>87)</sup>	36 歳女性	子宮平滑筋肉腫	VAC	36 日目	回復
Lin CJ, 2007 <sup>88)</sup>	75 歳女性	腎盂がん	Gemcitabine	2 週間後	4 週間後に死亡
Godoy H, 2010 <sup>89)</sup>	60 歳女性	子宮体がん	Paclitaxel, Carboplatin	4 日後	6 日後に死亡
Schuman S, 2010 <sup>90)</sup>	17 歳女性	絨毛がん	EMA-CO	1 コース目 終了後	回復
Abboud M, 2009 <sup>91)</sup>	53 歳男性	上顎洞がん	Spontaneous	不詳	1 日後に死亡
Ling W, 2012 <sup>92)</sup>	40 歳男性	膾がん	Gemcitabine	2 日後	回復
Tokunou K, 2008 <sup>93)</sup>	57 歳男性	食道がん	Docetaxel, Nedaplatin	11 日目	回復
Vaisban E, 2003 <sup>2)</sup>	80 歳男性	褐色細胞腫	Spontaneous	不詳	回復

\*非小細胞肺がんとの混在

FEC : 5-fluorouracil, Epirubicin, Cyclophosphamide

RFA : Radiofrequency ablation

CAF : Cyclophosphamide, Doxorubicin, 5-fluorouracil

CMF : Cyclophosphamide, Methotrexate, 5-fluorouracil

VAC : Vincristine, Actinomycin-D, Cyclophosphamide

BEP : Bleomycin, Etoposide, Cisplatin

FOLFIRI : 5-fluorouracil, Leucovorin, Irinotecan

TACE : Transcatheter Arterial Chemoembolization

EMA-CO : Etoposide, Methotrexate, Dactinomycin, Cyclophosphamide, Vincristine

#### [文献]

- 1) Burney IA. Acute tumor lysis syndrome after transcatheter chemoembolization of hepatocellular carcinoma. South Med J. 1998 ; 91 : 467-70.
- 2) Vaisban E, Braester A, Mosenzon O, et al. Spontaneous tumor lysis syndrome in solid tumors : really a rare condition? Am J Med Sci. 2003 ; 325 : 38-40.
- 3) Lehner SG, Gould JE, Saad WE, et al. Tumor lysis syndrome after radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma. AJR Am J Roentgenol. 2005 ; 185 : 1307-9.
- 4) Lee CC, Wu YH, Chung SH, et al. Acute tumor lysis syndrome after thalidomide therapy in advanced hepatocellular carcinoma. Oncologist. 2006 ; 11 : 87-8 ; author reply 9.
- 5) Sakamoto N, Monzawa S, Nagano H, et al. Acute tumor lysis syndrome caused by transcatheter oily chemoembolization in a patient with a large hepatocellular carcinoma. Cardiovasc Intervent Radiol. 2007 ; 30 : 508-11.
- 6) Shiba H, Ishida Y, Wakiyama S, et al. Acute tumor lysis syndrome after transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma. Cancer Sci. 2008 ; 99 : 2104-5.
- 7) Hsieh PM, Hung KC, Chen YS. Tumor lysis syndrome after transarterial chemoembolization of hepatocellular carcinoma : case reports and literature review. World J Gastroenterol. 2009 ; 15 : 4726-8.
- 8) Huang WS, Yang CH. Sorafenib induced tumor lysis syndrome in an advanced hepatocellular carcinoma patient. World J Gastroenterol. 2009 ; 15 : 4464-6.
- 9) Joshita S, Yoshizawa K, Sano K, et al. A patient with advanced hepatocellular carcinoma treated with sorafenib tosylate showed massive tumor lysis with avoidance of tumor lysis syndrome. Intern Med. 2010 ; 49 : 991-4.

- 10) Shiozawa K, Watanabe M, Takenaka H, et al. Tumor lysis syndrome after sorafenib for hepatocellular carcinoma : a case report. *Hepatogastroenterology*. 2010 ; 57 : 688-90.
- 11) Wang K, Chen Z. Acute tumor lysis syndrome after transarterial chemoembolization for well-differentiated hepatocellular carcinoma with neuroendocrine features. *Onkologie*. 2010 ; 33 : 532-5.
- 12) Choi DH, Lee HS. A case of gouty arthritis following percutaneous radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol*. 2010 ; 16 : 778-81.
- 13) Chao CT, Chiang CK. Rasburicase for huge hepatocellular carcinoma with tumor lysis syndrome : case report. *Med Princ Pract*. 2012 ; 21 : 498-500.
- 14) Cech P, Block JB, Cone LA, et al. Tumor lysis syndrome after tamoxifen flare. *N Engl J Med*. 1986 ; 315 : 263-4.
- 15) Stark ME, Dyer MC, Coonley CJ. Fatal acute tumor lysis syndrome with metastatic breast carcinoma. *Cancer*. 1987 ; 60 : 762-4.
- 16) Barton JC. Tumor lysis syndrome in nonhematopoietic neoplasms. *Cancer*. 1989 ; 64 : 738-40.
- 17) Drakos P, Bar-Ziv J, Catane R. Tumor lysis syndrome in nonhematologic malignancies. Report of a case and review of the literature. *Am J Clin Oncol*. 1994 ; 17 : 502-5.
- 18) Sklarin NT, Markham M. Spontaneous recurrent tumor lysis syndrome in breast cancer. *Am J Clin Oncol*. 1995 ; 18 : 71-3.
- 19) Ustundag Y, Boyacioglu S, Haznedaroglu IC, et al. Acute tumor lysis syndrome associated with paclitaxel. *Ann Pharmacother*. 1997 ; 31 : 1548-9.
- 20) Rostom AY, El-Hussainy G, Kandil A, et al. Tumor lysis syndrome following hemi-body irradiation for metastatic breast cancer. *Ann Oncol*. 2000 ; 11 : 1349-51.
- 21) Mott FE, Esana A, Chakmakjian C, Herrington JD. Tumor lysis syndrome in solid tumors. *Support Cancer Ther*. 2005 ; 2 : 188-91.
- 22) Zigrossi P, Brustia M, Bobbio F, et al. Flare and tumor lysis syndrome with atypical features after letrozole therapy in advanced breast cancer. A case report. *Ann Ital Med Int*. 2001 ; 16 : 112-7.
- 23) Kurt M, Eren OO, Engin H, et al. Tumor lysis syndrome following a single dose of capecitabine. *Ann Pharmacother*. 2004 ; 38 : 902.
- 24) Vogelzang NJ, Nelimark RA, Nath KA. Tumor lysis syndrome after induction chemotherapy of small-cell bronchogenic carcinoma. *JAMA*. 1983 ; 249 : 513-4.
- 25) Baumann MA, Frick JC, Holoye PY. The tumor lysis syndrome. *JAMA*. 1983 ; 250 : 615.
- 26) Hussein AM, Feun LG. Tumor lysis syndrome after induction chemotherapy in small-cell lung carcinoma. *Am J Clin Oncol*. 1990 ; 13 : 10-3.
- 27) Kalemkerian GP, Darwish B, Varterasian ML. Tumor lysis syndrome in small cell carcinoma and other solid tumors. *Am J Med*. 1997 ; 103 : 363-7.
- 28) Marinella MA. Fatal tumor lysis syndrome and gastric hemorrhage associated with metastatic small-cell lung carcinoma. *Med Pediatr Oncol*. 1999 ; 32 : 464-5.
- 29) Beriwal S, Singh S, Garcia-Young JA. Tumor lysis syndrome in extensive-stage small-cell lung cancer. *Am J Clin Oncol*. 2002 ; 25 : 474-5.
- 30) Kallab AM, Jillella AP. Tumor lysis syndrome in small cell lung cancer. *Med Oncol*. 2001 ; 18 : 149-51.
- 31) Sewani HH, Rabatin JT. Acute tumor lysis syndrome in a patient with mixed small cell and non-small cell tumor. *Mayo Clin Proc*. 2002 ; 77 : 722-8.
- 32) Jallad B, Hamdi T, Latta S, et al. Tumor lysis syndrome in small cell lung cancer : a case report and review of the literature. *Onkologie*. 2011 ; 34 : 129-31.
- 33) Blanke CD, Hemmer MP, Witte RS. Acute tumor lysis syndrome with choriocarcinoma. *South Med J*. 2000 ; 93 : 916-9.
- 34) Pentheroudakis G, O'Neill VJ, Vasey P, et al. Spontaneous acute tumour lysis syndrome in patients with metastatic germ cell tumours. Report of two cases. *Support Care Cancer*. 2001 ; 9 : 554-7.
- 35) Kawai K, Takaoka EI, Naoi M, et al. A Case of Metastatic Testicular Cancer Complicated by

- Tumour Lysis Syndrome and Choriocarcinoma Syndrome. *Japanese Journal of Clinical Oncology*. 2006 ; 36 : 665-7.
- 36) Feres GA, Salluh JI, Ferreira CG, et al. Severe acute tumor lysis syndrome in patients with germ-cell tumors. *Indian J Urol*. 2008 ; 24 : 555-7.
  - 37) D'Alessandro V, Greco A, Clemente C, et al. Severe spontaneous acute tumor lysis syndrome and hypoglycemia in patient with germ cell tumor. *Tumori*. 2010 ; 96 : 1040-3.
  - 38) Doi M, Okamoto Y, Yamauchi M, et al. Bleomycin-induced pulmonary fibrosis after tumor lysis syndrome in a case of advanced yolk sac tumor treated with bleomycin, etoposide and cisplatin (BEP) chemotherapy. *Int J Clin Oncol*. 2012 ; 17 : 528-31.
  - 39) Boisseau M, Bugat R, Mahjoubi M. Rapid tumour lysis syndrome in a metastatic colorectal cancer increased by treatment (CPT-11). *Eur J Cancer*. 1996 ; 32 A : 737-8.
  - 40) Nikolic-Tomasevic Z, Jelic S, Popov I, et al. Colorectal cancer : dilemmas regarding patient selection and toxicity prediction. *J Chemother*. 2000 ; 12 : 244-51.
  - 41) Barry BD, Kell MR, Redmond HP. Tumor lysis syndrome following endoscopic radiofrequency interstitial thermal ablation of colorectal liver metastases. *Surg Endosc*. 2002 ; 16 : 1109.
  - 42) Oztop I, Demirkan B, Yaren A, et al. Rapid tumor lysis syndrome in a patient with metastatic colon cancer as a complication of treatment with 5-fluorouracil/leucovorin and irinotecan. *Tumori*. 2004 ; 90 : 514-6.
  - 43) Hentrich M, Schiel X, Scheidt B, et al. Fatal tumor lysis syndrome after irinotecan/5-FU/folinic acid/bevacizumab-containing therapy in a patient heavily pretreated for metastatic colon cancer. *Acta Oncol*. 2008 ; 47 : 155-6.
  - 44) Krishnan G, D'Silva K, Al-Janadi A. Cetuximab-related tumor lysis syndrome in metastatic colon carcinoma. *J Clin Oncol*. 2008 ; 26 : 2406-8.
  - 45) Minasian LM, Szatrowski TP, Rosenblum M, et al. Hemorrhagic tumor necrosis during a pilot trial of tumor necrosis factor-alpha and anti-GD3 ganglioside monoclonal antibody in patients with metastatic melanoma. *Blood*. 1994 ; 83 : 56-64.
  - 46) Castro MP, VanAuken J, Spencer-Cisek P, et al. Acute tumor lysis syndrome associated with concurrent biochemotherapy of metastatic melanoma : a case report and review of the literature. *Cancer*. 1999 ; 85 : 1055-9.
  - 47) Stoves J, Richardson D, Patel H. Tumour lysis syndrome in a patient with metastatic melanoma treated with biochemotherapy. *Nephrol Dial Transplant*. 2001 ; 16 : 188-9.
  - 48) Habib GS, Saliba WR. Tumor lysis syndrome after hydrocortisone treatment in metastatic melanoma : a case report and review of the literature. *Am J Med Sci*. 2002 ; 323 : 155-7.
  - 49) Busam KJ, Wolchok J, Jungbluth AA, et al. Diffuse melanosis after chemotherapy-induced tumor lysis syndrome in a patient with metastatic melanoma. *J Cutan Pathol*. 2004 ; 31 : 274-80.
  - 50) Borne E, Serafi R, Piette F, et al. Tumour lysis syndrome induced by corticosteroid in metastatic melanoma presenting with initial hyperkalemia. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2009 ; 23 : 855-6.
  - 51) Nakamura Y, Hori E, Furuta J, et al. Tumor lysis syndrome after transcatheter arterial infusion of cisplatin and embolization therapy for liver metastases of melanoma. *Int J Dermatol*. 2009 ; 48 : 763-7.
  - 52) Persons DA, Garst J, Vollmer R, et al. Tumor lysis syndrome and acute renal failure after treatment of non-small-cell lung carcinoma with combination irinotecan and cisplatin. *Am J Clin Oncol*. 1998 ; 21 : 426-9.
  - 53) Feld J, Mehta H, Burkes RL. Acute spontaneous tumor lysis syndrome in adenocarcinoma of the lung : a case report. *Am J Clin Oncol*. 2000 ; 23 : 491-3.
  - 54) Kurt M, Onal IK, Elkiran T, et al. Acute tumor lysis syndrome triggered by zoledronic Acid in a patient with metastatic lung adenocarcinoma. *Med Oncol*. 2005 ; 22 : 203-6.
  - 55) Ajzensztejn D, Hegde VS, Lee SM. Tumor lysis syndrome after treatment with docetaxel for non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2006 ; 24 : 2389-91.

- 56) Noh GY, Choe DH, Kim CH, et al. Fatal tumor lysis syndrome during radiotherapy for non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2008 ; 26 : 6005-6.
- 57) Shenoy C. Acute spontaneous tumor lysis syndrome in a patient with squamous cell carcinoma of the lung. *QJM.* 2009 ; 102 : 71-3.
- 58) Tanvetyanon T, Choudhury AM. Fatal acute tumor lysis syndrome, hepatic encephalopathy and flare phenomenon following combined androgen blockade. *J Urol.* 2004 ; 171 : 1627.
- 59) Sorscher SM. Tumor lysis syndrome following docetaxel therapy for extensive metastatic prostate cancer. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2004 ; 54 : 191-2.
- 60) Wright JL, Lin DW, Dewan P, et al. Tumor lysis syndrome in a patient with metastatic, androgen independent prostate cancer. *Int J Urol.* 2005 ; 12 : 1012-3.
- 61) Lin CJ, Hsieh RK, Lim KH, et al. Fatal spontaneous tumor lysis syndrome in a patient with metastatic, androgen-independent prostate cancer. *South Med J.* 2007 ; 100 : 916-7.
- 62) Kaplan MA, Kucukoner M, Alpagat G, et al. Tumor lysis syndrome during radiotherapy for prostate cancer with bone and bone marrow metastases without visceral metastasis. *Ann Saudi Med.* 2012 ; 32 : 306-8.
- 63) Woo IS, Kim JS, Park MJ, et al. Spontaneous acute tumor lysis syndrome with advanced gastric cancer. *J Korean Med Sci.* 2001 ; 16 : 115-8.
- 64) Yoshimura K, Joh K, Kitamura H, et al. A case report of glomerulopathy-associated podocytic infolding in a patient with tumor lysis syndrome. *Clin Exp Nephrol.* 2008 ; 12 : 522-6.
- 65) Han HS, Park SR, Kim SY, et al. Tumor lysis syndrome after capecitabine plus cisplatin treatment in advanced gastric cancer. *J Clin Oncol.* 2008 ; 26 : 1006-8.
- 66) Vodopivec DM, Rubio JE, Fornoni A, et al. An unusual presentation of tumor lysis syndrome in a patient with advanced gastric adenocarcinoma : case report and literature review. *Case Report Med.* 2012 ; 2012 : 468452.
- 67) Bilgrami SF, Fallon BG. Tumor lysis syndrome after combination chemotherapy for ovarian cancer. *Med Pediatr Oncol.* 1993 ; 21 : 521-4.
- 68) Chan JK, Lin SS, McMeekin DS, et al. Patients with malignancy requiring urgent therapy : CASE 3. Tumor lysis syndrome associated with chemotherapy in ovarian cancer. *J Clin Oncol.* 2005 ; 23 : 6794-5.
- 69) Yahata T, Nishikawa N, Aoki Y, et al. Tumor lysis syndrome associated with weekly paclitaxel treatment in a case with ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2006 ; 103 : 752-4.
- 70) Nicholaou T, Wong R, Davis ID. Tumour lysis syndrome in a patient with renal-cell carcinoma treated with sunitinib malate. *Lancet.* 2007 ; 369 : 1923-4.
- 71) Michels J, Lassau N, Gross-Goupil M, et al. Sunitinib inducing tumor lysis syndrome in a patient treated for renal carcinoma. *Invest New Drugs.* 2010 ; 28 : 690-3.
- 72) Rodriguez-Reimundes E, Perazzo F, Vilches AR. [Tumor lysis syndrome in a patient with a renal carcinoma treated with sunitinib]. *Medicina (B Aires).* 2011 ; 71 : 158-60.
- 73) Yokoi K, Miyazawa N, Kano Y, et al. Tumor lysis syndrome in invasive thymoma with peripheral blood T-cell lymphocytosis. *Am J Clin Oncol.* 1997 ; 20 : 86-9.
- 74) Bæksgaard L, Sorensen JB. Acute tumor lysis syndrome in solid tumors--a case report and review of the literature. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2003 ; 51 : 187-92.
- 75) Trobaugh-Lotrario AD, Liang X, Janik JS, et al. Difficult diagnostic and therapeutic cases : CASE 2. thymoma and tumor lysis syndrome in an adolescent. *J Clin Oncol.* 2004 ; 22 : 955-7.
- 76) Tomlinson GC, Solberg LA, Jr. Acute tumor lysis syndrome with metastatic medulloblastoma. A case report. *Cancer.* 1984 ; 53 : 1783-5.
- 77) Shamseddine AI, Khalil AM, Wehbeh MH. Acute tumor lysis syndrome with squamous cell carcinoma of the vulva. *Gynecol Oncol.* 1993 ; 51 : 258-60.
- 78) Khalil A, Chammas M, Shamseddine A, et al. Fatal acute tumor lysis syndrome following treatment of vulvar carcinoma : case report. *Eur J Gynaecol Oncol.* 1998 ; 19 : 415-6.



- 79) Gold JE, Malamud SC, LaRosa F, et al. Adoptive chemoimmunotherapy using ex vivo activated memory T-cells and cyclophosphamide : tumor lysis syndrome of a metastatic soft tissue sarcoma. *Am J Hematol.* 1993 ; 44 : 42-7.
- 80) Qian KQ, Ye H, Xiao YW, et al. Tumor lysis syndrome associated with chemotherapy in primary retroperitoneal soft tissue sarcoma by ex vivo ATP-based tumor chemo-sensitivity assay (ATP-TCA). *Int J Gen Med.* 2009 ; 2 : 1-4.
- 81) Pinder EM, Atwal GS, Ayantunde AA, et al. Tumour Lysis Syndrome Occurring in a Patient with Metastatic Gastrointestinal Stromal Tumour Treated with Glivec (Imatinib Mesylate, Gleevec, STI571). *Sarcoma.* 2007 ; 2007 : 82012.
- 82) Saylor PJ, Reid TR. Tumor lysis syndrome after treatment of a gastrointestinal stromal tumor with the oral tyrosine kinase inhibitor sunitinib. *J Clin Oncol.* 2007 ; 25 : 3544-6.
- 83) Dirix LY, Prove A, Becquart D, et al. Tumor lysis syndrome in a patient with metastatic Merkel cell carcinoma. *Cancer.* 1991 ; 67 : 2207-10.
- 84) Grenader T, Shavit L. Tumor lysis syndrome in a patient with merkel cell carcinoma and provoked pathologic sequence of acute kidney injury, reduced clearance of carboplatin and fatal pancytopenia. *Onkologie.* 2011 ; 34 : 626-9.
- 85) Crittenden DR, Ackerman GL. Hyperuricemic acute renal failure in disseminated carcinoma. *Arch Intern Med.* 1977 ; 137 : 97-9.
- 86) Saini N, Pyo Lee K, Jha S, et al. Hyperuricemic renal failure in nonhematologic solid tumors : a case report and review of the literature. *Case Report Med.* 2012 ; 2012 : 314056.
- 87) Hiraizumi Y, Kamoi S, Inde Y, et al. A case of tumor lysis syndrome following chemotherapy for a uterine epithelioid leiomyosarcoma with focal rhabdomyosarcomatous differentiation. *J Obstet Gynaecol Res.* 2011 ; 37 : 947-52.
- 88) Lin CJ, Lim KH, Cheng YC, et al. Tumor lysis syndrome after treatment with gemcitabine for metastatic transitional cell carcinoma. *Med Oncol.* 2007 ; 24 : 455-7.
- 89) Godoy H, Kesterson JP, Lele S. Tumor lysis syndrome associated with carboplatin and paclitaxel in a woman with recurrent endometrial cancer. *Int J Gynaecol Obstet.* 2010 ; 109 : 254.
- 90) Schuman S, Pearson JM, Lucci JA, 3rd, et al. Metastatic gestational trophoblastic neoplasia complicated by tumor lysis syndrome, heart failure, and thyrotoxicosis : a case report. *J Reprod Med.* 2010 ; 55 : 441-4.
- 91) Abboud M, Shamseddine A. Maxillary Sinus Squamous Cell Carcinoma Presenting with Fatal Tumor Lysis Syndrome : A Case Report and Review of the Literature. *Case Rep Oncol.* 2009 ; 2 : 229-33.
- 92) Ling W, Sachdeva P, Wong AS, et al. Unprecedented case of tumor lysis syndrome in a patient with metastatic pancreatic adenocarcinoma. *Pancreas.* 2012 ; 41 : 659-61.
- 93) Tokunou K, Takeda S, Yoshino S, Nishimura T, Oka M.[A case of esophageal cancer patient who developed tumor lysis syndrome after chemotherapy]. *Gan To Kagaku Ryoho.* 2008 ; 35 : 2030-2.

付録 2-1 ボルテゾミブにより TLS を発症した多発性骨髄腫の報告

文献	年齢 性別		骨髄形質 細胞比率	染色体異常	ボルテゾミブ 使用量	TLS 発症時期	治療前 Cre 値
Terpos E, 2004 <sup>1)</sup>	34 歳男性	再発	100	del(13)	1.3 mg/m <sup>2</sup> 週 2 回	1 コース 2 回目の投与	85 μmol/L
Jaskiewicz AD, 2005 <sup>2)</sup>	60 歳女性	再発	末梢血で 76%	記載なし	1.3 mg/m <sup>2</sup> 週 2 回	1 コース 4 回目の投与	1.1 mg/dL
新井, 2006 <sup>3)</sup>	60 歳女性	再発	記載なし	正常核型	1.3 mg/m <sup>2</sup> 週 2 回	1 コース 1 回目の投与	2.37 mg/dL
Kenealy MK, 2006 <sup>4)</sup>	73 歳男性	再発	40%	記載なし	1.3 mg/m <sup>2</sup> 週 2 回	1 コース 1 回目の投与	記載なし
	39 歳女性	再発	90% 以上	記載なし	1.3 mg/m <sup>2</sup> 週 2 回	1 コース 1 回目の投与	記載なし
	53 歳男性	再発	90% 以上	t(4.14)	1.3 mg/m <sup>2</sup> 週 2 回	1 コース 1 回目の投与	記載なし
Sezer O, 2006 <sup>5)</sup>	記載なし	再発	99%	del(13)	1.3 mg/m <sup>2</sup> 週 2 回	1 コース 11 日目	記載なし
	記載なし	再発	50%	解析なし	1.0 mg/m <sup>2</sup> 週 2 回	1 コース 6 日目	記載なし
	記載なし	再発	記載なし	あり(詳細 記載なし)	1.3 mg/m <sup>2</sup> 週 2 回	1 コース目 とのみ記載	記載なし
	記載なし	再発	記載なし	正常核型	1.3 mg/m <sup>2</sup> 週 2 回	1 コース 5 日目	記載なし
	記載なし	再発	記載なし	del(13)	1.3 mg/m <sup>2</sup> 週 2 回	1 コース目 とのみ記載	記載なし
	記載なし	再発	記載なし	del(13)	1.3 mg/m <sup>2</sup> 週 2 回	1 コース目 とのみ記載	記載なし
	記載なし	再発	記載なし	del(13)	1.3 mg/m <sup>2</sup> 週 2 回	1 コース目 とのみ記載	記載なし
Furtado M, 2008 <sup>6)</sup>	74 歳女性	再発	記載なし	記載なし	1.3 mg/m <sup>2</sup> 週 2 回	1 コース 4 回目の投与	128 μmol/L
Chim CS, 2008 <sup>7)</sup>	62 歳女性	再発	66%	記載なし	1.3 mg/m <sup>2</sup> 週 2 回	1 コース 1 回目の投与	50 μmol/L
中村, 2010 <sup>8)</sup>	67 歳男性	再発	記載なし	記載なし	1.3 mg/m <sup>2</sup> 週 2 回	1 コース 1 回目の投与	Cre 0.75 mg/dL

付録 2-2 サリドマイドにより TLS を発症した多発性骨髄腫の報告

文献	年齢 性別		骨髄形質細胞比率	染色体異常	サリドマイド 使用量	TLS 発症時期	治療前 Cre 値
Cany L, 2002 <sup>9)</sup>	59 歳女性	再発	90% 以上		200 mg/日	6 日目	159 μmol/L
Fuente N, 2004 <sup>10)</sup>	60 歳男性	再発	80% 以上	記載なし	200 mg/日	3 日目	記載なし
Huston A, 2006 <sup>11)</sup>	71 歳男性	初発	末梢血中で 6%	del(13)	100 mg/日	13 日目	記載なし

## [文献]

- 1) Terpos E, Politou M, Rahemtulla A. Tumour lysis syndrome in multiple myeloma after bortezomib (VELCADE) administration. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2004 ; 130 : 623-5.
- 2) Jaskiewicz AD, Herrington JD, Wong L. Tumor lysis syndrome after bortezomib therapy for plasma cell leukemia. *Pharmacotherapy*. 2005 ; 25 : 1820-5.
- 3) 新井文子, 押川学, 黒須哲也, 他. Bortezomib 投与により著明な高LDH血症を伴う腫瘍崩壊症候群の所見を呈した再発性治療抵抗性多発性骨髄腫. *臨床血液*. 2006 ; 47 : 777-80.
- 4) Kenealy MK, Prince HM, Honemann D. Tumor lysis syndrome early after treatment with bortezomib for multiple myeloma. *Pharmacotherapy*. 2006 ; 26 : 1205-6 ; discussion 6.
- 5) Sezer O, Vesole DH, Singhal S, et al. Bortezomib-induced tumor lysis syndrome in multiple myeloma. *Clin Lymphoma Myeloma*. 2006 ; 7 : 233-5.
- 6) Furtado M, Rule S. Bortezomib-associated tumor lysis syndrome in multiple myeloma. *Leuk Lymphoma*. 2008 ; 49 : 2380-2.
- 7) Chim CS. Rapid complete remission in multiple myeloma with bortezomib/thalidomide/dexamethasone combination therapy following development of tumor lysis syndrome. *Cancer chemotherapy and pharmacology*. 2008 ; 62 : 181-2.
- 8) 中村信元, 矢田健一郎, 神野雅, 他. ボルテゾミブ療法後に播種性接合菌症を合併した多発性骨髄腫. *臨床血液*. 2010 ; 51 : 690-5.
- 9) Cany L, Fitoussi O, Boiron JM, et al. Tumor lysis syndrome at the beginning of thalidomide therapy for multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 2002 ; 20 : 2212.
- 10) Fuente N, Mane JM, Barcelo R, et al. Tumor lysis syndrome in a multiple myeloma treated with thalidomide. *Ann Oncol*. 2004 ; 15 : 537.
- 11) Huston A, Brown J, Roodman GD. Tumor lysis syndrome following thalidomide and dexamethasone therapy for newly diagnosed multiple myeloma. *Exp Hematol*. 2006 ; 34 : 1616.

付録3 15歳未満の固形腫瘍（良性腫瘍を含む）における TLS の報告

文献	年齢・性別	がん腫	治療レジメン	発症時期	転帰
McNutt DM, 2006 <sup>1)</sup>	21日女児	NB (Stage 4S)	CBDCA + VP-16	3日目	回復
Kushner BH, 2003 <sup>2)</sup>	22か月女児	NB (Stage 4S)	VCR + DXR + CPM	44時間後	回復
Hain RD, 1994 <sup>3)</sup>	2週女児	NB (Stage 4S)	VCR + Tenoposide + Rx	不明	回復
	3.5か月女児	NB (Stage 4S)	Rx	不明	回復
	2日女児	NB (Stage 4S)	Spontaneous VCR + Tenoposide + Rx	入院時 加療で増悪	回復
	4か月男児	NB (Stage 4S)	CPM + Tenoposide	1週間目	回復
Bien E, 2010 <sup>4)</sup>	14歳男性	RMS (胎児型, Stage IV)	Spontaneous	入院1日目	回復
	14.5歳女性	RMS (分類不能, Stage IV)	Spontaneous	入院時	回復
Khan J, 1993 <sup>5)</sup>	9歳女児	RMS (胎児型, Stage IV)	CBDCA + Epi-ADM + VCR	2日目	回復
Bercovitz RS, 2010 <sup>6)</sup>	7か月男児	HB (PRETEXT?, Stage III A)	CDDP + VCR + 5FU	4日目	回復
Lobe TE, 1990 <sup>7)</sup>	7か月女児	HB (PRETEXT3, Stage I)	摘出手術 (3区域切除)	術中	死亡
Murray MJ, 2011 <sup>8)</sup>	13歳女性	松果体部胚腫	Spontaneous	腹腔内転移時	回復
Jona JZ, 1999 <sup>9)</sup>	0日女児	仙尾部奇形腫	Spontaneous	生後16時間	死亡
Jaing TH, 2001 <sup>10)</sup>	8か月女児	LCH (Multisystem)	PSL + VCR	2週間後	回復
Cavalli R, 2012 <sup>11)</sup>	33日女児	乳児血管腫	Propranolol	24時間後	回復

NB ; neuroblastoma, RMS ; rhabdomyosarcoma, HB ; hepatoblastoma, LCH ; Langerhans cell histiocytosis, CBDCA ; carboplatin, VP-16 ; etoposide, VCR ; vincristine, DXR ; doxorubicin, CPM ; cyclophosphamide, Rx ; Radiotherapy, Epi-ADM ; epirubicin, 5FU ; 5-fluorouracil, PSL ; prednisolone

【文献】

- 1) McNutt DM, Holdsworth MT, Wong C, et al : Rasburicase for the management of tumor lysis syndrome in neonates. *Ann Pharmacother.* 2006 ; 40 : 1445-50.
- 2) Kushner BH, LaQuaglia MP, Modak S, et al : Tumor lysis syndrome, neuroblastoma, and correlation between serum lactate dehydrogenase levels and MYCN-amplification. *Med Pediatr Oncol.* 2003 ; 41 : 80-2.
- 3) Hain RD, Rayner L, Weitzman S, et al : Acute tumour lysis syndrome complicating treatment of stage IVS neuroblastoma in infants under six months old. *Med Pediatr Oncol.* 1994 ; 23 : 136-9.
- 4) Bien E, Maciejka-Kapuscinska L, Niedzwiecki M, et al : Childhood rhabdomyosarcoma metastatic to bone marrow presenting with disseminated intravascular coagulation and acute tumour lysis syndrome : review of the literature apropos of two cases. *Clin Exp Metastasis.* 2010 ; 27 : 399-407.
- 5) Khan J, Broadbent VA : Tumor lysis syndrome complicating treatment of widespread metastatic abdominal rhabdomyosarcoma. *Pediatr Hematol Oncol.* 1993 ; 10 : 151-5.
- 6) Bercovitz RS, Greffe BS, Hunger SP : Acute tumor lysis syndrome in a 7-month-old with hepatoblastoma. *Curr Opin Pediatr.* 2010 ; 22 : 113-6.
- 7) Lobe TE, Karkera MS, Custer MD, et al : Fatal refractory hyperkalemia due to tumor lysis during primary resection for hepatoblastoma. *J Pediatr Surg.* 1990 ; 25 : 249-50.
- 8) Murray MJ, Metayer LE, Mallucci CL, et al : Intra-abdominal metastasis of an intracranial germinoma via ventriculo-peritoneal shunt in a 13-year-old female. *Br J Neurosurg.* 2011 ; 25 : 747-9.
- 9) Jona JZ : Progressive tumor necrosis and lethal hyperkalemia in a neonate with sacrococcygeal teratoma (SCT). *J Perinatol.* 1999 ; 19 : 538-40.

- 10) Jaing TH, Hsueh C, Tain YL, et al : Tumor lysis syndrome in an infant with Langerhans cell histiocytosis successfully treated using continuous arteriovenous hemofiltration. J Pediatr Hematol Oncol. 2001 ; 23 : 142-4.
- 11) Cavalli R, Buffon RB, de Souza M, et al : Tumor lysis syndrome after propranolol therapy in ulcerative infantile hemangioma : rare complication or incidental finding? Dermatology. 2012 ; 224 : 106-9.

パナソニック株式会社 専用