

腫瘍崩壊症候群を来した精巣腫瘍の1例

小寺澤成紀, 増井 仁彦, 羽間 悠祐, 高橋 雄大
 澤田 篤郎, 赤松 秀輔, 小林 恭
 京都大学医学部附属病院泌尿器科

TUMOR LYSIS SYNDROME IN A PATIENT WITH
GERM CELL TUMOR: A CASE REPORT

Shigeki KOTERAZAWA, Kimihiko MASUI, Yusuke HAMA, Yudai TAKAHASHI,
 Atsuro SAWADA, Shusuke AKAMATSU and Takashi KOBAYASHI
 The Department of Urology, Kyoto University Hospital

A 36-year-old man presented to our hospital with right scrotal swelling. A computed tomographic scan revealed a mass in the right scrotum, multiple masses in the lung and liver, and enlarged cervical, mediastinal, and retroperitoneal lymph nodes. After right high orchiectomy, he was diagnosed with nonseminomatous germ cell tumor (pT3N3M1b), with poor risk prediction according to the International Germ Cell Consensus classification. We started chemotherapy with bleomycin, etoposide, and cisplatin. Since serum alpha-fetoprotein (AFP) and human chorionic gonadotropin (HCG) levels did not decrease to normal levels, second-line chemotherapy with paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin was administered. Six days after the start of treatment, the patient became unconscious, and his blood pressure decreased. Seven days later, blood tests revealed high uric acid levels, hyperphosphatemia, and increased creatinine. This was diagnosed as tumor lysis syndrome. Following diagnosis, continuous hemodiafiltration was started, and his condition gradually improved.

(Hinyokika Kiyō 68 : 201-205, 2022 DOI: 10.14989/ActaUrolJap_68_6_201)

Key words : Tumor lysis syndrome, Germ cell tumor, Second line

緒 言

腫瘍崩壊症候群 (tumor lysis syndrome 以下 TLS) は多数の腫瘍細胞が急激に崩壊することで, 細胞内代謝産物が放出され, 高尿酸血症, 高リン血症, 高カリウム血症を来し, その結果としてさまざまな臓器障害を来す病態である¹⁾. TLS は造血器腫瘍での発症が多く, 精巣腫瘍を含めた固形癌で発症することは少ない²⁾. 今回われわれは TLS を来した精巣腫瘍の1例を経験したので文献的考察を加え報告する.

症 例

患者: 36歳, 男性

主訴: 嚔下困難, 陰嚔腫大

家族歴: 特記事項なし

既往歴: 特記事項なし

現病歴: X年2月に腰背部痛を自覚, 同年3月嚔下困難や陰嚔腫大を主訴に前医受診した. その後精巣腫瘍の疑いで当院紹介となり, 精査加療目的で入院となった.

現症: 身長 174 cm, 体重 59 kg

初診時血液検査: WBC 16,060/ μ l, Hb 9.3 g/dl, PLT 46.2×10^4 / μ l, AST 27 U/l, ALT 13 U/l, ALP

578 U/l, LDH 1,939 U/l, BUN 14 mg/dl, Cre 1.07 mg/dl, CRP 23.4 mg/dl, UA 5.4 mg/dl, Alb 2.3 g/dl, Na 137 mEq/l, K 4.4 mEq/l, Cl 97 mEq/l, Ca 8.6 mEq/l, P 3.6 mEq/l, AFP 257 ng/dl, HCG 13.68 mIU/ml

胸腹部造影 CT: 10×7 cm 大の内部不均一な右精巣腫大あり. 肝臓と両側肺に多数の小結節, 頸部, 縦隔, 後腹膜リンパ節の腫大を認めた (Fig. 1).

治療経過: 右精巣腫瘍, 多発肝および肺転移, 頸部, 縦隔, 後腹膜リンパ節転移の診断で右高位精巣摘除術を施行した. 病理結果は seminoma with yolk sac tumor であり, 術翌日の血液検査では LDH 2,624 U/l, AFP 209 ng/dl, HCG 9.05 mIU/ml であったため非セミノーマ pT3N3M1b, International Germ Cell Consensus classification 分類 poor prognosis (肝転移, 術後 LDH>基準値上限×10), stage III C の診断に至った. TLS 発症予防目的で術翌日からアロプリノール (100 mg/日) の内服を併用し, BEP (ブレオマイシン, エトポシド, シスプラチン) 療法を開始した. 4コース施行後, 画像にて肺および肝転移の縮小を認めるも (Fig. 2), AFP (基準値 <15 ng/dl), HCG (基準値 <0.5 mIU/ml) の陰性化は認めなかった (Fig. 3). このため化学療法継続の方針となり2次治療として TIP

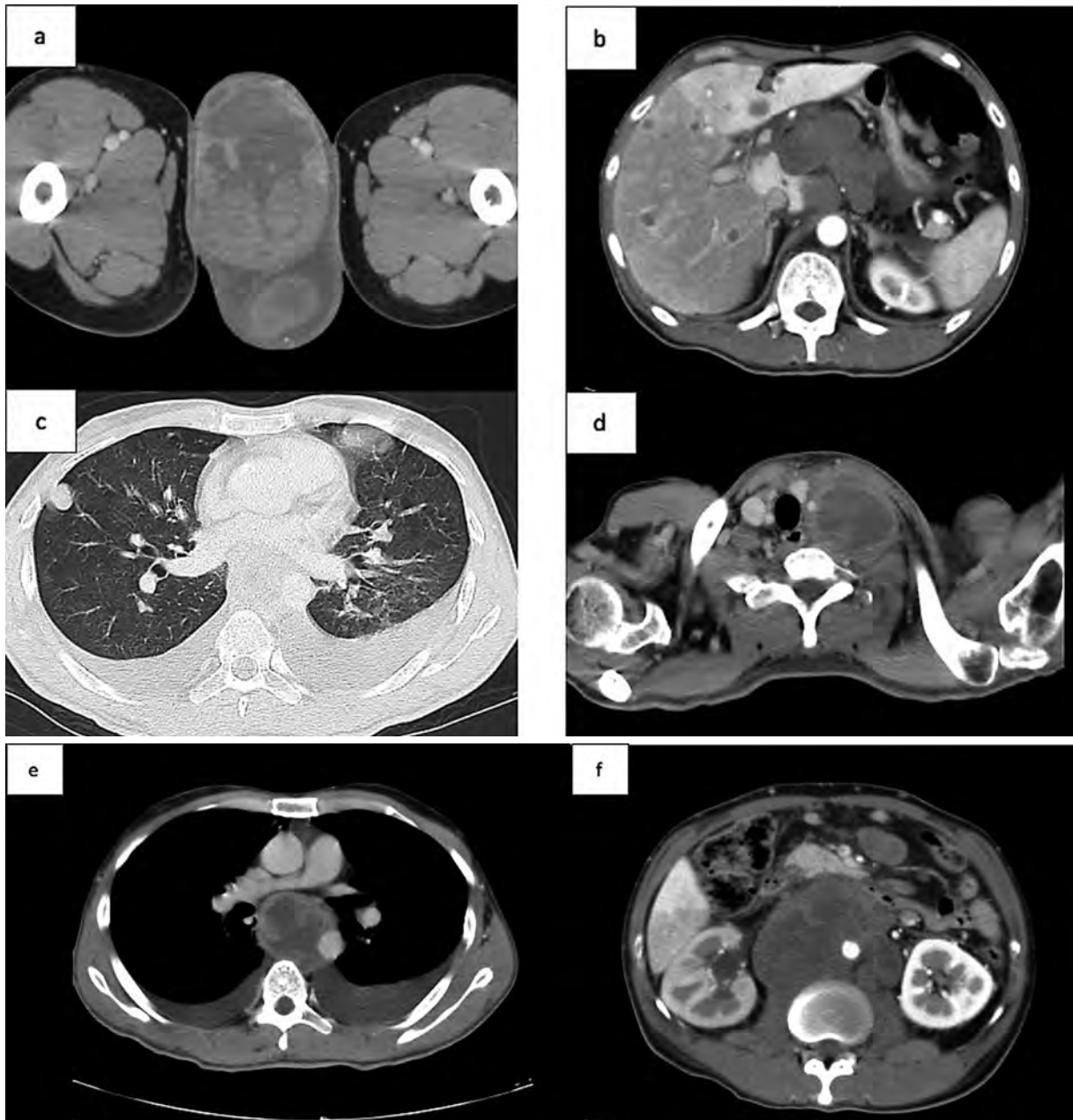


Fig. 1. CT at admission showed a right scrotal mass (A), multiple masses in the liver (B) and lung (C), enlarged cervical (D), mediastinal (E) and retroperitoneal lymph node (F).



Fig. 2. After first-line chemotherapy (BEP), CT revealed that the liver metastasis had shrunk.

(パクリタキセル, イフォスファミド, シスプラチン) 療法を開始した。TIP 療法開始前日の血液検査では LDH 502 U/l, リン 4.6 mEq/l と高値であり, クレアチニン 0.85 mg/dl, 尿酸 3.8 mg/dl, カリウム 4.0 mEq/l であった。TIP 療法開始 4 日目に倦怠感, 食思不振, 下痢が出現し, 6 日目に意識レベル低下 (Japan Coma Scale 20) や血圧低下を認めた。同日の血液検査でクレアチニン 2.37 mg/dl, 尿酸 8.5 mg/dl と上昇を認めており, 脱水に伴う腎機能の低下と考え補液を行った。TIP 療法開始 7 日目, クレアチニン 2.73 mg/dl, 尿酸 9.8 mg/dl やリン 11.8 mEq/l とそれぞれの上昇を認め TLS の診断に至った (Fig. 4)。TLS 発症後, 持続的血液濾過透析を開始しクレアチ

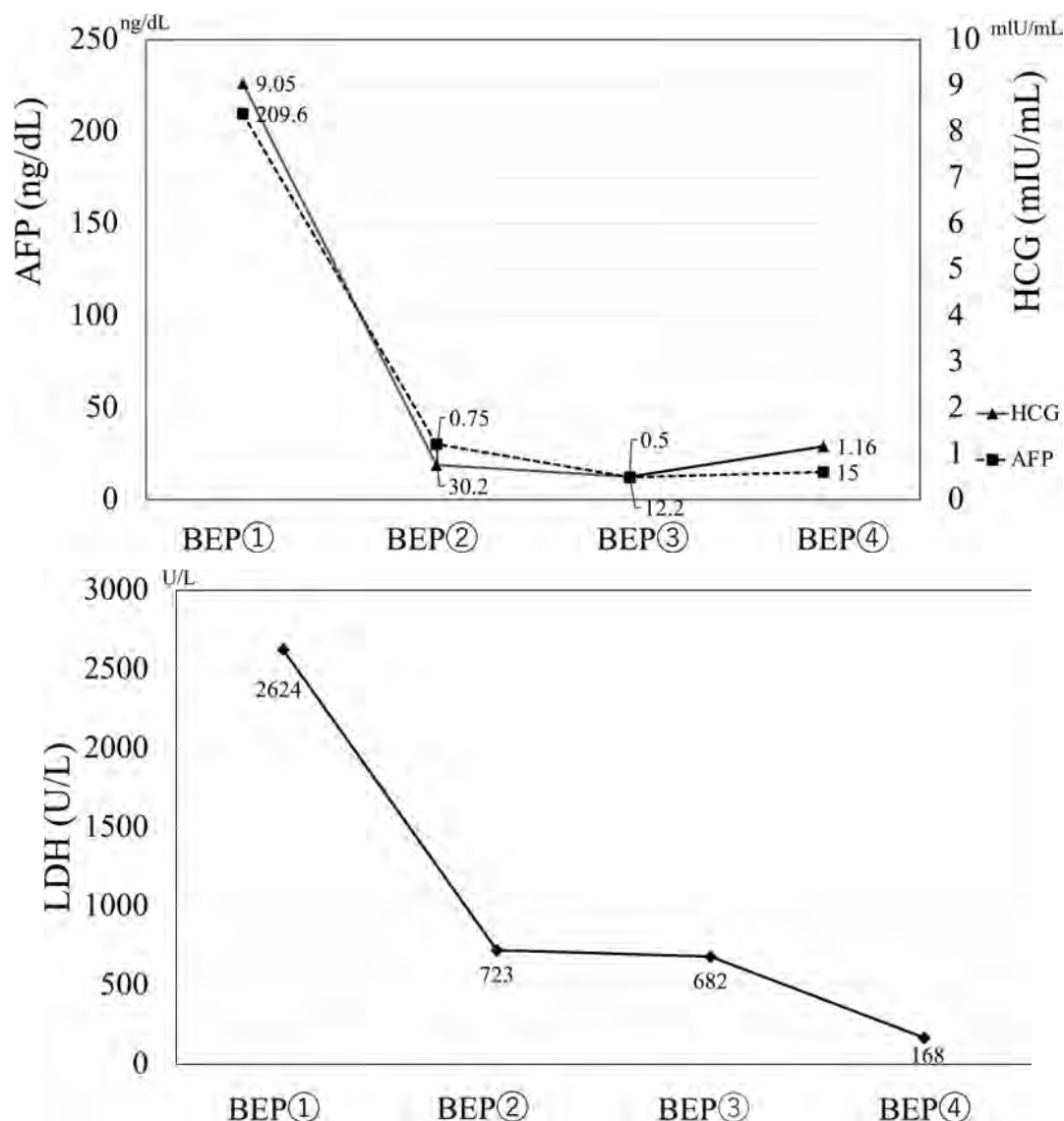


Fig. 3. Sequential changes in the levels of AFP, HCG and LDH during first-line chemotherapy (BEP).

ニン値や電解質は改善し、意識レベルも改善した (Japan Coma Scale 0)。TIP 療法開始 4 週後、AFP、HCG ともに陰性化した。各リンパ節転移巣の縮小が乏しく、3 次治療としてイリノテカン、ネダプラチンの化学療法継続の方針となった。

考 察

TLS は急激な癌細胞の崩壊に伴い、細胞内の核酸やカリウム、リンなどの電解質が血中に放出されることで生じる¹⁾。急性腎障害や電解質異常を来した重症例では多臓器不全に至る疾患であり oncologic emergency の代表である。

TLS の診断基準は laboratory TLS および clinical TLS に分けられている。前者は化学療法開始 3 日前から開始 7 日後までに血液検査での尿酸、リン、カリウムのうち 2 項目以上で異常値を認めた場合と定義され、後者は laboratory TLS の診断に加え腎機能障害、

不整脈、痙攣の 1 項目以上の臨床所見を認めた場合と定義されている³⁾。

TLS は造血器腫瘍と比べると固形癌での発症頻度は少ないとされている²⁾。しかし固形癌であっても、精巣腫瘍のような化学療法感受性の高い症例、腎機能低下例、LDH 高値例および巨大腫瘍や多発転移など腫瘍ボリュームの大きな症例では、TLS の発症のリスクが高いとされる。さらにその中でもクレアチニン、尿酸、リン、カリウムの高値を認めた場合特に TLS 発症の高リスクとされている⁴⁾。TLS の発症の予測と診断のため、高リスク症例では化学療法の開始前から尿酸やリン、カリウムを含めた電解質の検査が重要である。また Gemici は転移部位として肝転移があることも TLS 発症の重要なリスク因子としている。その理由について、尿酸の代謝が主に肝臓で行われているため肝転移のある場合尿酸代謝に支障を及ぼす可能性があるため、と述べている⁵⁾。

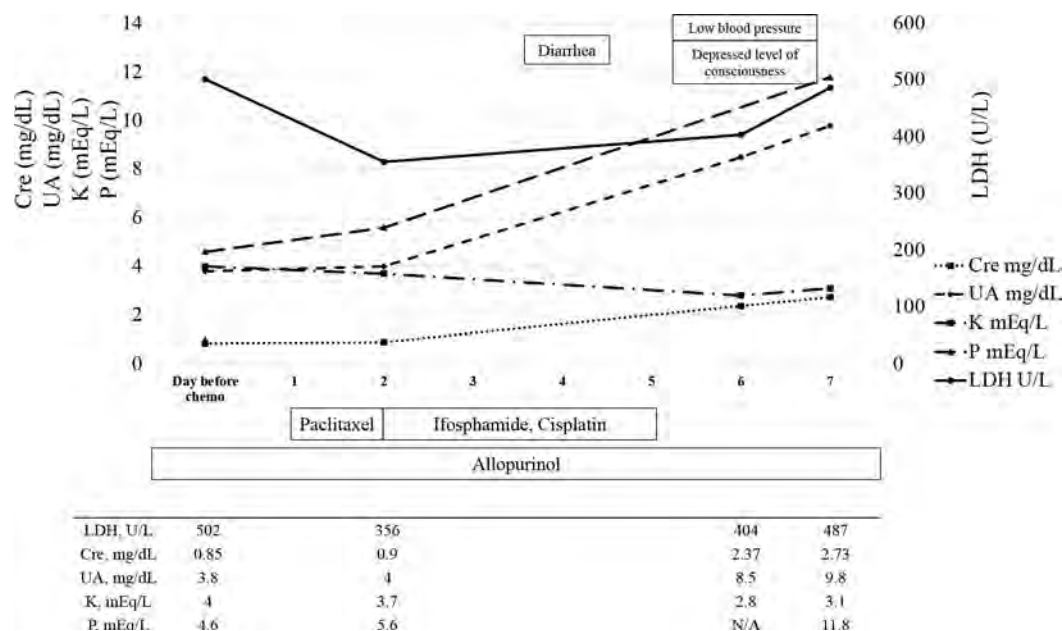


Fig. 4. Clinical course during second-line chemotherapy (TIP).

TLS 発症予防の中心は高尿酸血症の管理が中心であり、本邦で2021年に発刊された TLS 診療ガイドライン第2版では大量補液や化学療法開始前からのアロプリノールまたはフェブキソスタットの内服が推奨されている³⁾。前述のような TLS の発症リスクが高い症例ではラスブリカーゼの投与も考慮すべきという報告も見受けられる⁶⁾。アロプリノールやフェブキソスタットは尿酸の生成を阻止するが既存の尿酸を分解することはできず、ラスブリカーゼはキサンチンの蓄積を防ぎ直接尿酸を分解する点が異なる。

Leung らは2000~2018年にかけて報告された精巣腫瘍における clinical TLS の12例をまとめている⁶⁾。いずれも初回治療開始前後に発症しており、本例のように2次治療後に TLS を発症した症例は認めなかった。12例の内訳は4例がセミノーマ、8例が非セミノーマであった。7例に肝転移を認め、9例に透析が行われており6例が死亡していた。高尿酸血症に対して予防

的介入されていた症例は3例あり、いずれもアロプリノールの内服が開始され、3例とも clinical TLS 発症後も生存していた。尿酸値の管理は clinical TLS 発症を防げない場合でも、発症後の予後に影響を与える可能性が考えられた。

固形癌に対して2次治療で clinical TLS を発症した報告は少なく、2000年以降では Table に記す5例の報告があった⁸⁻¹²⁾。1例のみ clinical TLS 発症後の画像評価がされていたが、本症例と同様に画像上の改善は認めなかった⁹⁾。5例全例に肝転移を認めており、肝転移の有無は TLS 発症の重要なリスク因子とする前述の報告を支持する結果となった。治療前の血液検査では LDH、クレアチニン、尿酸、リンの項目で一定の傾向は認めなかった。5例中3例に腫瘍からの出血や、嘔吐などが原因の脱水の所見が見受けられた。治療前の血液検査で異常のない2次治療症例であっても肝転移や脱水などの患者背景を認める症例は clinical

Table. Reported cases of clinical tumor lysis syndrome during the second-line chemotherapy

Cancer	Renal cell carcinoma	Colon cancer	Lung cancer	Prostate cancer	Gastric cancer
Chemotherapy	Pazopanib	Folinic acid Fluorouracil Oxaliplatin	Lurbinectedin	Cabazitaxel	Oxaliplatin Flouxuridine
Liver metastasis	+	+	+	+	+
LDH, U/l	247	N/A	N/A	622	9,027
Cre, mg/dl	0.8	N/A	N/A	1.7	1
UA, mg/dl	N/A	N/A	N/A	6.7	4.3
P, mEq/l	3.3	N/A	N/A	2.7	N/A
Background	Diarrhea	N/A	N/A	Bleeding	Vomiting
Pharmacotherapy	-	Allopurinol	-	Rasburicase	Allopurinol
Hemodiafiltration	+	-	+	+	+
Outcome	Died	Survived	Died	Died	Survived

TLS の発症を考慮しておく必要があると思われた。

本症例はクレアチニンや尿酸, リンの上昇といった血液検査により clinical TLS の診断に至った。TLS は癌細胞の崩壊に伴う尿酸の尿細管への沈着, 閉塞が主たる病態であると考えられているが¹⁾, TLS 発症後腫瘍マーカーの改善は認められたものの画像上の著明な改善は認めなかった点で, 本当に腫瘍崩壊が生じていたか疑問は残る。本症例は白金製剤による薬剤性尿細管障害など急性腎不全の可能性も考えられる。しかし, TLS はガイドライン上血液検査で診断基準を設けており, 他の急性腎不全の原因たる疾患との鑑別は困難と考える。鑑別のために腎生検といった組織診断などは有用と考えるが, TLS を診断および除外するために組織検査を施行した報告は認めなかった。Oncologic emergency な病態であり, 臨床経過と検査結果より診断基準に合致したため, clinical TLS と診断して治療開始を優先した。

本症例を振り返ると, TIP 療法施行前は転移部位の腫瘍量が多く, 高 LDH 血症を認めていた。さらに高リン血症を認めており TLS 発症の高リスクであったと考えられる。TLS の発症予防のためアロプリノールを併用しながら TIP 療法を施行したが, 施行開始 4 日目から食思不振と下痢が生じ脱水傾向になったことが clinical TLS の発症の誘因になったと考えられた。以上より, TLS 発症の高リスク症例では 2 次化学療法であっても clinical TLS を発症する可能性があり, 特に肝転移のある症例, 脱水を認める症例は clinical TLS の発症に十分に注意し, 尿酸値のコントロールや補液を中心とした管理が大切であると考えられた。

結 語

化学療法 2 次治療で TLS を来した精巣腫瘍の 1 例を経験した。特に肝転移のある症例や脱水を認める症例は clinical TLS の発症に注意する必要がある。尿酸値のコントロールや補液管理が大切であると考えられた。

文 献

1) 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* **26**: 2767-2778, 2008
- 2) Wang J and Leung B: Clinical features and outcomes of tumor lysis syndrome in patients with genitourinary cancers. *J Clin Oncol* **37**: 533-533, 2019
- 3) 腫瘍崩壊症候群 (TLS) 診療ガイドライン 第 2 版, p 36-42, 金原出版, 東京, 2021
- 4) Cairo MS, Coiffier B, Reiter A, et al.: Recommendations for the evaluation of risk and prophylaxis of tumour lysis syndrome in adults and children with malignant disease: an expert TLS panel consensus. *Br J Haematol* **149**: 578-586, 2010
- 5) Gemici C: Tumour lysis syndrome in solid tumours. *Clin Oncol* **18**: 773-780, 2006
- 6) Mirrakhimov AE, Ali AM, Khan M, et al.: Tumor lysis syndrome in solid tumors: an up to date review of the literature. *Rare Tumors* **6**: 68-76, 2014
- 7) Leung B, Wang JF, Cassaday J, et al.: Clinical features, treatment, and outcome of tumor lysis syndrome in germ cell tumors. *J Urol Neph St* **1**: 72-76, 2019
- 8) Narukawa T, Hongo F, Fujihara A, et al.: Pazopanib after nivolumab-induced tumor lysis syndrome in a patient with metastatic clear-cell renal cell carcinoma. *Case Rep Oncol* **13**: 249-254, 2020
- 9) Kim HD, Ha KS, Woo IS, et al.: Tumor lysis syndrome in a patient with metastatic colon cancer after treatment with 5-fluorouracil/leucovorin and oxaliplatin: case report and literature review. *Cancer Res Treat* **46**: 204-207, 2014
- 10) Wahab A, Rafae A, Mushtaq K, et al.: Lurbinectedin-induced tumor lysis syndrome in small cell neuroendocrine cancer of the cecum: a first-ever case report. *Am J Case Rep* **22**: e932081-1-e932081-5, 2021
- 11) Oshima M, Mayumi S, Yazaki K, et al.: Tumor lysis syndrome following cabazitaxel administration for metastatic castration-resistant prostate cancer: a case report. *IJU Case Rep* **2**: 179-182, 2019
- 12) 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 Rep Med*: 468452, 2012
- (Received on December 14, 2021)
(Accepted on February 28, 2022)