

転移期精巣腫瘍における腫瘍崩壊症候群 (Tumor lysis syndrome ; TLS) の リスク評価と TLS 発症頻度

黒部 匡広, 河合 弘二, 田中 建, 市岡 大士
吉野 喬之, 神鳥 周也, 河原 貴史, 和久 夏衣
高岡栄一郎, 小島 崇宏, 常楽 晃, 末富 崇弘
宮崎 淳, 西山 博之
筑波大学医学医療系腎泌尿器外科

INCIDENCE AND RISK ASSESSMENT OF TUMOR LYSIS SYNDROME IN PATIENTS WITH ADVANCED GERM CELL CANCER

Masahiro KUROBE, Koji KAWAI, Ken TANAKA, Daishi ICHIOKA,
Takayuki YOSHINO, Shuya KANDORI, Takashi KAWAHARA, Natsui WAKU,
Ei-ichirou TAKAOKA, Takahiro KOJIMA, Akira JORAKU, Takahiro SUETOMI,
Jun MIYAZAKI and Hiroyuki NISHIYAMA
The Department of Urology, the University of Tsukuba, Institute of Clinical Medicine

Tumor lysis syndrome (TLS) is a major oncological emergency. TLS is common in patients with hematological malignancies, but it can occur across a spectrum of cancer types. Germ cell tumors (GCT) have rapid cancer cell turnover and often present with bulky metastasis. The international TLS expert consensus panel has recommended guidelines for a medical decision tree to assign low, intermediate and high risk to patients with cancer at risk for TLS. GCT is classified as intermediate risk for TLS, and the patients who have other TLS risks factors are classified to be at high risk for TLS. In this study, we retrospectively analyzed 67 patients with metastatic GCT who were treated with induction chemotherapy at Tsukuba University Hospital between 2000 and 2013. Thirty-one, 15 and 21 patients were classified with good-, intermediate- and poor-prognosis disease, respectively, according to the International Germ Cell Cancer Collaborative Group criteria. Twelve patients (18%) were classified to be at high risk for TLS, and two patients were treated with allopurinol or rasburicase as prophylaxes for TLS. They did not show progression to laboratory TLS (L-TLS). In the remaining 10 TLS high-risk patients, three (30%) patients developed L-TLS after chemotherapy and started receiving oral allopurinol. As a result, no patients developed clinical TLS (C-TLS). In this study, 30% of TLS-high risk patients developed L-TLS without prophylactic treatment. Therefore, it is important to conduct TLS-risk stratification and consider prophylaxis such as rasburicase for advanced GCT patients at induction chemotherapy.

(Hinyokika Kijo 62 : 237-242, 2016)

Key words : Tumor lysis syndrome, Germ cell tumor

緒 言

腫瘍崩壊症候群 (tumor lysis syndrome ; TLS) は急速な腫瘍細胞の崩壊に伴い細胞内の代謝産物が大量に放出されることにより, 高尿酸血症, 高カリウム血症, 高リン血症, 低カルシウム血症を来す病態である。重症例では腎不全, 不整脈, けいれんなどにより致死的な経過をたどるため早急な治療介入が必要な oncologic emergency の代表である。

TLS は悪性リンパ腫, 急性白血病などの造血器腫瘍での発症が多いとされて来たが, 近年では固形癌でも腫瘍量が多く細胞回転が亢進している場合, TLS

が合併しえることが認知されつつある¹⁾。この点に関して2010年に発表された TLS panel consensus²⁾ では胚細胞腫は神経芽腫, 小細胞肺癌とともに TLS 発症の中間リスク疾患に分類されている。しかしながら TLS panel consensus の基準に基づいて, 精巣腫瘍の化学療法における TLS のリスク評価や TLS の発症頻度を解析した報告はない。今回, われわれは2000年1月から2013年5月までに筑波大学にて導入化学療法が施行された胚細胞腫瘍67例 (精巣原発65例, 後腹膜原発2例) について, TLS のリスク分類や発症率について後方視的に検討したため報告する。

対 象 と 方 法

1) 対象症例

2000年1月から2013年5月までに筑波大学にて導入化学療法が施行された胚細胞腫瘍67例（精巣原発65例，後腹膜原発2例）について検討した．治療開始時の年齢は中央値34歳（17～70歳），セミノーマが19例，非セミノーマが48例であった（Table 1）．治療開始前に病歴，身体所見，胸部X線写真，腫瘍マーカー，血

液生化学所見について評価し，転移部位に応じて胸部，腹部，および骨盤のCT（computed tomography）撮影が施行された．IGCC リスク分類³⁾は good 21例（31%），intermediate 15例（22%），poor 31例（46%）であった．

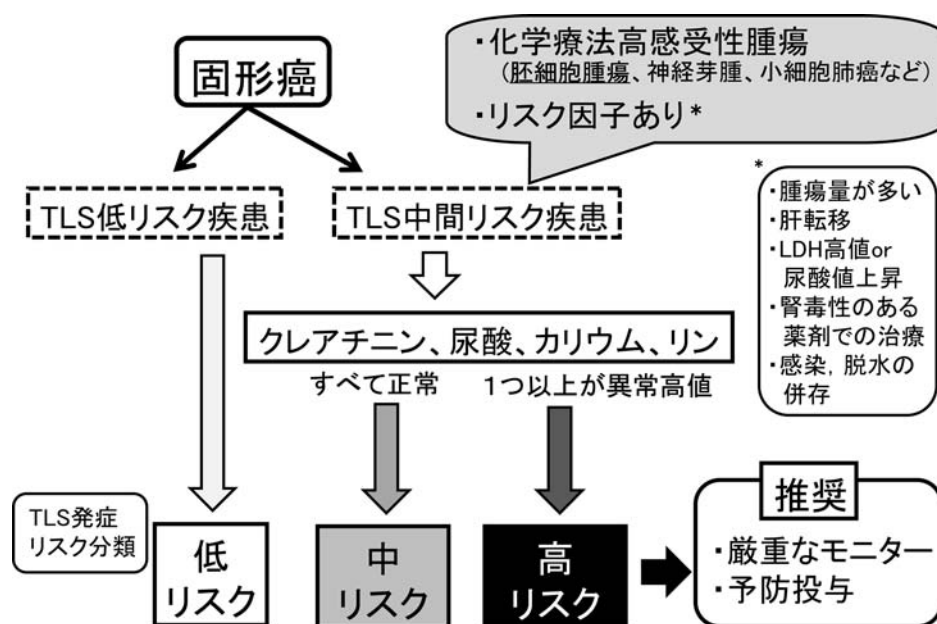
2) 精巣腫瘍に対する治療

すべての症例でシスプラチンを含む導入化学療法が施行された．54例で BEP（bleomycin, etoposide and cisplatin）療法⁴⁾が行われ，6例は VIP（etoposide,

Table 1. Patient characteristics

TLS risk*	High-risk	Intermediate-risk	P value
n	12	55	
Median Age (Range)	38 (27-69)	32 (17-70)	0.24
Median BMI (Range)	24.7 (17.9-43.6)	22.4 (16.4-40.0)	0.34
Primary histology (%)			
Seminoma	6 (50)	13 (24)	0.067
Non-seminoma	6 (50)	42 (76)	
IGCCCG classification (%)			
Poor	3 (25)	28 (51)	0.6
Intermediate/Good	9 (75)	27 (49)	
LDH (%)			
<10×正常上限値	12 (100)	50 (91)	0.15
>10×正常上限値	0 (0)	5 (9)	
AFP (%)			
<10,000 ng/ml	12 (100)	50 (91)	0.15
>10,000 ng/ml	0 (0)	5 (9)	
HCG (%)			
<50,000 IU/l	11 (92)	48 (87)	0.66
>50,000 IU/l	1 (8)	7 (13)	

* According to TLS panel consensus.



TLS panel consensus Cairo MS et al, Br J Haematol. 2010

Fig. 1. TLS risk classification.

ifosfamide and cisplatin) 療法, 7 例は EP (etoposide and cisplatin) 療法⁵⁾が施行された。

3) TLS リスク評価

TLS panel consensus²⁾ の診断基準に基づいて, TLS のリスク評価は「疾患による TLS リスク分類」「腎機能による TLS リスク調整」「血中の尿酸, リン, カリウムの評価」の 3 ステップで実施した (Fig. 1). 精巣腫瘍は化学療法の感受性が高く, TLS 中間リスク疾患に分類される. このうち, 腎機能障害 (血清クレアチニン値が正常上限以上) あるいは腫瘍の腎浸潤のある症例は TLS 高リスクに分類される. また, 血中の尿酸, リン, カリウムの 1 つ以上が正常上限を超える場合も TLS 高リスクに分類される。

TLS の発症の有無については, TLS panel consensus²⁾ の診断基準に従い, 化学療法開始 3 日前から 7 日後までに尿酸, カリウム, リンのいずれか 2 項目が異常高値となった場合に laboratory TLS と判定した. Laboratory TLS に加えて, 腎機能低下 (血清クレアチニン値の正常上限 1.5 倍を超える上昇), 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を clinical TLS と定義した。

2 群間の比較はパラメトリック法およびノンパラメトリック法で行い, $p < 0.05$ を有意とした. 統計解析には Jmp[®] 11 software (SAS Institute Inc, Cary, NC) を用いた。

結 果

1) TLS リスク分類

67 例中 12 例 (18%) が高リスク群と判定された. 高リスク基準への該当項目 (重複あり) は高尿酸血症 (8 例) が最多でクレアチニン高値 (5 例), 高カリウム (3 例) がこれに続いた. Table 1 に高リスク, 中間リスクに分類された各群の背景因子をまとめた. 年齢中央値は高リスク群 38 歳, 中間リスク群 32 歳であるが有意差はなかった. 高リスク群ではセミノーマが 50% と中間リスク群の 24% に比べ, 割合が高かったが有意差はなかった。

IGCC 分類 poor 症例の割合は高リスク群で 25%, 中間リスク群で 51% であり, IGCC 分類と TLS の発症リスクの間に有意な関連は認めなかった. 同様に, 高リスク群と中間リスク群の 2 群間で, TNM stage IIIc, stage N3, 肺以外の臓器転移, stage S3 の占める割合に統計学的有意差はなかった。

2) TLS の発症率と治療

高リスク群 12 例のうち 2 例では化学療法前にラスブリカーゼまたはアロプリノールの予防投与が行われた. 1 例は化学療法開始前から高尿酸血症 (7.2 mg/dl) を認め, アロプリノールの投与が開始された. もう 1 例では尿酸値は正常上限近く (6.9 mg/dl) で

あったが, 血清クレアチニン値が 1.21 mg/dl であり, 年齢も考慮してラスブリカーゼが 5 日間使用された. 2 例ともに laboratory TLS への進展は認められなかった. 残り 10 例中 3 例では化学療法開始後に laboratory TLS への進展が認められ, その時点でアロプリノールの投与が開始された (Fig. 2). Laboratory TLS と判定した異常値は高尿酸血症が 3 例, 高カリウム血症が

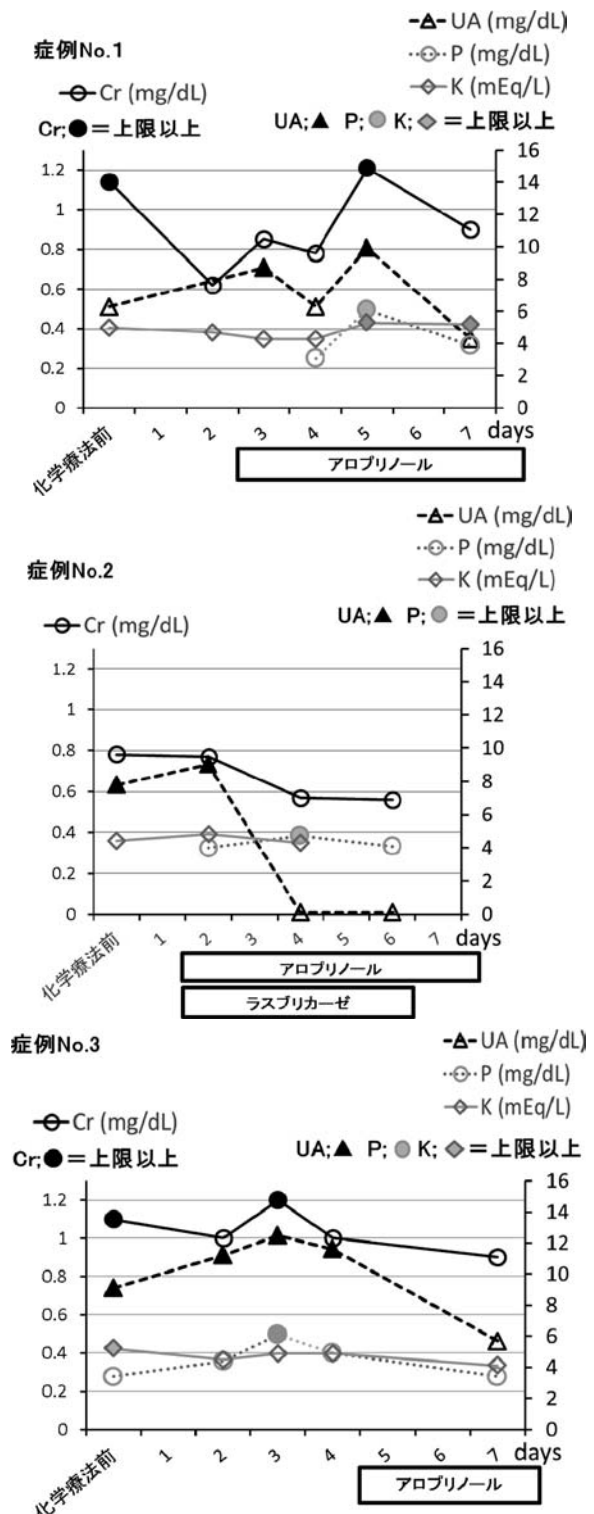


Fig. 2. Clinical course of laboratory TLS developed cases.

Table 2. Pretreatment clinical characteristics of TLS high-risk group

Development of laboratory TLS	Yes	No	P value
n	3	9	
Non-seminoma	67%	44%	0.502
IGCC poor risk	67%	11%	0.065
Liver metastasis	100%	0%	<0.001
Elevated serum potassium	33%	22%	0.7
Elevated serum uric acid	67%	67%	1
Elevated serum creatinine	67%	33%	0.31
AFP (ng/ml); Median (Range)	2 (1-2,304)	3 (1-10)	0.08
HCG (mIU/ml); Median (Range)	5.2 (0.5-2,600,000)	1.9 (0.5-72)	0.08
LDH (U/l); Median (Range)	2,090 (1,983-2,163)	244 (183-1,394)	<0.001

1例、高リン血症が3例（重複あり）であった。症例 No 1 では絨毛癌症候群による肝、小腸の転移巣からの大量出血、DIC を合併した⁶⁾。症例 No 2 はラスブリカーゼも併用した。全例 day 7 までに尿酸値、腎機能は正常化し、2コース目以降の化学療法が施行された。結果として clinical TLS へのさらなる進展例はなかった。これら3例中2例は IGCC 分類 poor 症例で、残り1例は intermediate 症例であった。

高リスク群12例のうち、laboratory TLS を発症した3例と発症しなかった9例の化学療法施行前の血液検査所見を比較すると、Table 2 に示すように LDH は laboratory TLS を発症した3例では中央値 2,090 U/l と発症しなかった群の 244 U/l に比べ有意に高値であった ($P<0.0001$)。一方で、AFP や HCG 値、尿酸値、カリウム値に関して統計学的有意差はなかった。リンに関しては12例中3例で欠損値があったが、9例のリン値は正常であった。

これに対して中間リスク群では laboratory TLS, clinical TLS の発症例はなかった。1例 (IGCC 分類 intermediate) で化学療法開始3日後に高尿酸血症を来したがカリウムやリンの上昇はなく、アロプリノール投与で対応可能であった。

考 察

TLS の定義は Hande-Garrow によって提唱され⁷⁾、その後 Cairo-Bishop によって改変された分類が普及している⁸⁾。この分類は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 に大別するものである。その後2008年に TLS ガイドライン⁹⁾が発表され、2010年には幅広い癌腫の TLS リスク評価のアルゴリズムを提示した TLS panel consensus²⁾が発表された。本邦でも、基本的に TLS panel consensus に準拠した腫瘍崩壊症候群診療ガイドラインが日本臨床腫瘍学会より2013年に刊行され

た。

腫瘍融解症候群診療ガイドラインでは化学療法に対する感受性が高いことから胚細胞腫、神経芽腫および小細胞肺癌が中間リスク疾患と規定されている。また癌腫に限らず径10 cm 以上の巨大腫瘍、肝転移、LDH 高値、腎毒性のある薬剤での治療を有する場合も中間リスク疾患と判定することを推奨している。進行期胚細胞腫瘍症例では、これらの因子が複数認められることも稀ではなく、TLS 発症リスクは高いと考えられる。一方で、文献的には胚細胞腫における TLS のリスクに関しては否定的な報告もある。1994年の Kattan らの集計では46例の転移性胚細胞腫瘍に対する化学療法施行中に TLS を発症した症例はなかったとされている¹⁰⁾。その理由として、胚細胞腫瘍患者が若いため併存疾患が少ない点や、シスプラチン併用化学療法での大量補液が TLS の予防・治療を兼ねている点が挙げられている。実際に Kattan らはシスプラチン投与中に1日あたり6lの輸液を行ったと述べている¹⁰⁾。

一方で、近年では TLS の認知度が高まったこともあり、Table 3 に示すように精巣腫瘍において9例の clinical TLS が報告され、うち8例は2000年以降の症例である。9例中6例 (67%) が IGCC 分類 poor 症例であった。また興味深いことに IGCC 分類で good であった3例全例がセミノーマ症例であった。TLS 発症後は全例、血液透析を要する腎不全を来とし4例は致死的な経過をたどっている。5例は腎機能が改善し2コース目以降の化学療法を開始出来ていたが、1例は絨毛癌症候群の合併による呼吸不全にて死亡¹⁴⁾、1例は残存腫瘍切除後の腹腔内出血で死亡¹⁵⁾、1例は化学療法抵抗性の中脳神経転移巣からの出血で死亡¹⁶⁾していた。

LDH 高値は TLS 発症のリスク因子とされている²⁾が、高リスク群12例と中間リスク群55例の比較では、Table 1 で示したように正常上限10倍 (2,320 U/l) 以上の症例は中間リスク群の5例に対し、高リスク群で

Table 3. Reported cases of clinical TLS in testicular cancer

発表年	Reference	年齢	組織型*	IGCCC リスク 分類	肝 転移	LDH (U/l)	化学療法	Onset of TLS	血液 透析	Outcome of TLS	Following treatment for germ cell cancer
1989	Barton JC ¹³⁾	58	S	Good	—	712	Vinblastine, Bleomycin	Day 3	拒否	死亡	
2000	Blanke et al. ¹⁴⁾	52	NS	Poor	+	318	BEP	Day 2	+	回復	Carboplatin, Etoposide
2001	Pentheroudakis et al. ¹⁵⁾	52	NS	Poor	+	13,400	Spontaneous		+	回復	EP/BEP
		24	S	Good	—	13,070	Spontaneous		+	回復	BEP
2008	Feres et al. ¹⁶⁾	41	NS	Poor	+		BEP	Day 1	+	死亡	
		39	S	Good	—	13,666	Carboplatin, Etoposide	Day 3	+	回復	Carboplatin, Etoposide, Bleomycin
		30	NS	Poor	—	7,150	Carboplatin, Etoposide	Day 1	+	回復	Carboplatin, Etoposide, Bleomycin
2010	D' Alessandro et al. ¹⁷⁾	22	NS	Poor	+	3,770	Spontaneous		+	死亡	
2015	Kobatake et al. ¹⁸⁾	37	NS	Poor	+	1,682	BEP	Day 2	+	死亡	

* 組織型 ; S ; Seminoma, NS ; Non-seminoma.

は0例であった。またLDHの中央値の比較では高リスク群 402 U/l に対し中間リスク群 450 U/l で有意差はなかった。今回の検討ではLDH高値単独ではTLSの発症リスクとの間に明らかな相関は見いだせなかった。しかしながら、高リスク群12例の中で、laboratory TLSを発症した3例と発症しなかった9例を比較すると、発症した3例の方がLDH値は有意に高値であった (Table 2)。また、これまでにclinical TLSで報告された9例のうち、LDH値の記載のあった8例の中央値は5,460 U/l (318~13,666 U/l) と高値であった。すなわち、化学療法前のクレアチニン、尿酸、カリウム、リン値の異常があるような高リスク群の症例において、LDHの著明な高値が重なるとTLSの発症リスクが高くなると考えられる。

GemiciらはTLS発症のリスク因子の1つとして肝転移を挙げ、その理由として尿酸の代謝は主として肝臓で行われるためプリン体の貯蔵量が多く、また肝転移の存在によって尿酸代謝が阻害される可能性を挙げている¹⁹⁾。Table 2で示したように、本研究でlaboratory TLSを発症した3例は全例肝転移を有していたが、高リスクでlaboratory TLSを発症しなかった9例は全例肝転移を認めなかった。また、Table 3に記載したclinical TLSの既報9例中では5例 (55%) で肝転移陽性であった。

TLS発症のタイミングについては、clinical TLSで報告された9例中、3例が化学療法開始前で、残り6例は化学療法開始後3日以内にTLSを発症しており、化学療法開始直後に発症する例が多いことが示唆された。

一般にTLSの病態の中心は急性の高尿酸血症によって、尿中の尿酸結晶が析出し、尿細管が閉塞する

事で生じた急性腎不全とされている。また、高尿酸血症自体も腎血管収縮、腎血流量の低下、腎血流量の自己調節機能の障害にも寄与するとされ¹¹⁾、高尿酸血症の管理がTLS予防の中心となる。

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、遺伝子組み換え型尿酸オキシダーゼであるラスブリカーゼの3剤を選択することができる。アロプリノール、フェブキソスタットはすで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。ラスブリカーゼは尿酸を水溶性の高いアラントインに急速に代謝する。化学療法開始4~24時間前の投与が推奨され、最大7日間投与可能である。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。「がん化学療法に伴う高尿酸血症」に対する保険適応となっている薬剤は、本邦では2015年10月時点ではラスブリカーゼのみであるが、フェブキソスタットが2015年4月に欧州で追加承認され、本邦でも適応追加申請中となっている。

今回のわれわれの検討では、TLS高リスク群のうち、アロプリノールやラスブリカーゼなどの予防投与を行わない場合には、laboratory TLSの発症率は約30%と高率であった。幸いclinical TLSの発症例はなかった。胚細胞腫瘍の化学療法では2次以降の化学療法もプラチナ製剤がキードラッグとなり、可及的腎機能維持のためにも、TLS発症のリスク評価を行う事や、リスクに応じた予防措置を行う事が重要である。

TLSの予防に関しては、TLS診療ガイドンスにおいて中間リスク群では大量補液、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投与が推奨され、高リスク群では大量補液、ラスブリカーゼの予防投与、化学療法薬投与中の4～6時間ごとの採血などが推奨されている。今回の後ろ向き研究では化学療法開始前から予防的治療を行った症例は2例とごく一部であったが、少なくともアロプリノールまたはフェブキソスタットの内服は全例に行うべきであると思われる。すべての高リスク患者に対して一律にラスブリカーゼの予防的投与を行う事は、実臨床において必ずしも容易ではないが、本研究の結果のみからは明確な結論を導く事は出来なかった。少なくとも、高リスク群の中でLDHの高い症例、肝転移のある症例、化学療法開始後に尿酸値が上昇した症例、腎機能低下症例に対しては積極的にラスブリカーゼの投与を考慮した方が良く考えられる。

尿のアルカリ化に関しては、以前は一般的に行われていたが、尿pH 6.4で尿酸の90%が溶解するため、尿pHを7以上に保つ必要性は少ないことから、TLS診療ガイドランスでは予防目的での尿のアルカリ化は推奨されていない¹²⁾。

結 語

胚細胞腫瘍のうち、TLS発症のリスク因子を持つ症例は高リスク群に該当する。本研究では、高リスク群ではラスブリカーゼなどの予防投与を行わない場合にはlaboratory TLSの発症率は約30%と高率であった。精巣腫瘍では化学療法開始前にTLSのリスク評価を行い、高リスク群に該当する場合はTLSの発症に注意し、必要に応じてラスブリカーゼなどによる予防投与を検討すべきであると考えられた。

本論文の要旨は第52回日本癌治療学会において発表した。

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) Cairo MS, Coiffier B, Reiter A, et al.: Recommendations for the evaluation of risk and prophylaxis of tumourlysis syndrome in adults and children with malignant disease: an expert TLS panel consensus. *Br J Haematol* **149**: 578-586, 2010
- 3) International Prognostic Factor Study Group: International germ cell consensus classification: a prognostic factor-based staging system for metastatic germ cell cancers. *J Clin Oncol* **15**: 594-603, 1997
- 4) Williams SD, Birch R, Einhorn LH, et al.: Treatment of disseminated germ-cell tumors with cisplatin, bleomycin, and either vinblastine or etoposide. *N Engl J Med* **316**: 1435-1440, 1987
- 5) Nichols CR, Catalano PJ, Crawford ED, et al.: Randomized comparison of cisplatin and etoposide and either bleomycin or ifosfamide in treatment of advanced disseminated germ cell tumors: an Eastern Cooperative Oncology Group, Southwest Oncology Group, and Cancer and Leukemia Group B Study. *J Clin Oncol* **16**: 1287-1293, 1998
- 6) Kawai K, Takaoka E, Akaza H, et al.: A case of metastatic testicular cancer complicated by tumour lysis syndrome and choriocarcinoma syndrome. *Jpn J Clin Oncol* **36**: 665-667, 2006
- 7) Hande KR and Garrow GC: Acute tumor lysis syndrome in patients with high-grade non-Hodgkin's lymphoma. *Am J Med* **94**: 133-139, 1993
- 8) Cairo MS and Bishop M: Tumor lysis syndrome: new therapeutic strategies and classification. *Br J Haematol* **127**: 3-11, 2004
- 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 Clin Oncol* **26**: 2767-2778, 2008
- 10) Kattan J, Culine S, Droz JP, et al.: Acute tumor lysis syndrome in poor-risk germ cell tumors: does it exist? *Support Care Cancer* **2**: 128-131, 1994
- 11) Hochberg J and Cairo MS: Rasburicase: future directions in tumor lysis management. *Expert Opin Biol Ther* **8**: 1595-1604, 2008
- 12) 日本臨床腫瘍学会: 腫瘍崩壊症候群ガイドランス, 第1版, pp 28-32, 金原出版, 東京, 2013
- 13) Barton JC: Tumor lysis syndrome in nonhematopoietic neoplasms. *Cancer* **64**: 738-740, 1989
- 14) Blanke CD, Hemmer MP and Witte RS: Acute tumor lysis syndrome with choriocarcinoma. *South Med J* **93**: 916-919, 2000
- 15) Pentheroudakis G, O'Neill VJ, Kaye SB, et al.: Spontaneous acute tumour lysis syndrome in patients with metastatic germ cell tumours: report of two cases. *Support Care Cancer* **9**: 554-557, 2001
- 16) Feres GA, Salluh JI, Soares M, et al.: Severe acute tumor lysis syndrome in patients with germ-cell tumors. *Indian J Urol* **24**: 555-557, 2008
- 17) D'Alessandro V, Greco A, Vendemiale G, et al.: Severe spontaneous acute tumor lysis syndrome and hypoglycemia in patient with germ cell tumor. *Tumori* **96**: 1040-1043, 2010
- 18) Kobatake K, Kato M and Mita K: Advanced testicular cancer associated with life-threatening tumour lysis syndrome and choriocarcinoma syndrome. *Can Urol Assoc J* **9**: 62-64, 2015
- 19) Gemici C: Tumour lysis syndrome in solid tumours. *Clin Oncol* **18**: 773-780, 2006

(Received on August 20, 2015)
(Accepted on December 24, 2015)