

抗がん剤NAVI_{ナビ}

副作用とその対処法(インフォメーションモデル)

2019.6.13

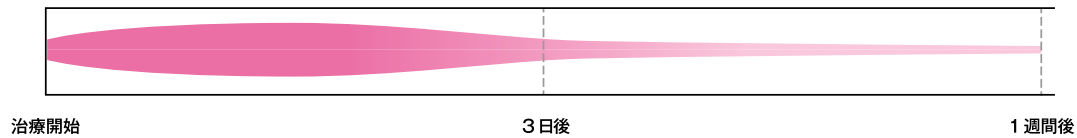
副作用 **腫瘍崩壊症候群**
(tumor lysis syndrome : TLS)

頻発
抗がん剤 **抗がん剤全般**

監修 がん研有明病院 薬剤部 根本 真記 先生

好発時期・初期症状

【好発時期】



- 通常、初回の化学療法時の治療開始12～72時間以内に発症するが、大部分は治療開始24～48時間に発症するとされている。
- 高尿酸血症、高カリウム血症、高リン血症がおこり、その結果、二次的低カルシウム血症、急性腎不全、筋痙攣、感覚異常、心室性頻脈、心室細動等の腫瘍崩壊症候群による種々の病態が生じる。
- 治療直後(直後～数時間内)や数日後に出現した例もあるため、化学療法1サイクル目では、症例により治療後しばらくは注意深い観察を要する。

【特徴】

- 治療開始により腫瘍細胞が崩壊すると、細胞内代謝産物(核酸、リン、カリウム、蛋白、サイトカインなど)が血中に放出される。通常、これらは尿中に排泄され血中に蓄積されることはないが、腫瘍細胞が急速に崩壊した場合、尿酸、カリウム、リンの尿中排泄能を超え、以下のような種々の病態を引き起こす。
 - ・ 高尿酸血症：急性腎不全
 - ・ 高カリウム血症：神経筋症状(筋痙攣、感覚異常など)、致死的不整脈(心室性頻拍、心室細動、心停止など)など。
 - ・ 高リン血症：急性腎不全、悪心・嘔吐、下痢、嗜眠、痙攣など。
 - ・ 低カルシウム血症：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、突然死など。
※過剰なリンがリン酸カルシウムを形成することで、二次的に生じる
 - ・ 高サイトカイン血症：全身性炎症反応症候群(SIRS)、多臓器不全
- 腫瘍崩壊症候群(TLS)は、臨床検査値異常であるLaboratory TLSと、直ちに積極的な治療介入が必要なClinical TLSの2つに分類される。
 - ・ Laboratory TLS(LTLS)：
高尿酸血症、高カリウム血症、高リン血症(いずれも>基準値上限)のうち、2つ以上を治療開始3日前～7日後までに認める。
 - ・ Clinical TLS(CTLS)：
LTLSに加えて、腎機能障害(血清クレアチニン \geq 1.5 \times 基準値上限)、不整脈、突然死、痙攣のいずれかを認める。
- 下記のような疾患で発症頻度が高いことが知られている。

疾患	発症頻度
急性骨髄性白血病(AML)	11～27%(中央値17.0%)
急性リンパ性白血病(ALL)	19～63%(中央値47.0%)
慢性リンパ性白血病(CLL)	0～10%(中央値3.5%)
慢性骨髄性白血病(CML)	0.9～9%(中央値4.0%)
悪性リンパ腫	18～28%(中央値22.0%)
多発性骨髄腫	0～3.9%(中央値1.4%)
固形がん	1～5%(中央値3.6%)

厚生労働省、重篤副作用疾患別対応マニュアル 腫瘍崩壊症候群(平成23年3月)

対処・予防方法

※現時点での各薬剤の保険適応については個別に確認が必要

- 生命を脅かすオンコロジー・エマーゼンシーの1つであり、治療開始前の発症予測と、発症リスクに応じた発症予防が重要である。
- 日本臨床腫瘍学会によるTLS診療ガイドンスでは、リスク評価を行い各リスクに応じた予防法を行うことが推奨されている。

【リスク分類(発症予測)】

- リスク評価は、①LTLSの有無、②疾患によるリスク分類、③腎機能、病態によるリスク調整を経て実施される。(詳細はTLS診療ガイドンス参照)
- 高リスク疾患(発生率5%以上)、中間リスク疾患(発生率1～5%)、低リスク疾患(発生率1%未満)の3つに分類される。

①LTLSの有無

- ・LTLSは、治療とは無関係に腫瘍の自然崩壊によって発症する場合もある。治療開始時点で、LTLSの病態を呈している場合もあるため、治療開始前に血液検査にてLTLSの有無を確認する。
- ・LTLSが有る場合、高リスクと評価する。
- ・LTLSが無い場合、疾患、腎機能、病態を考慮して評価する。

②疾患によるリスク分類

- ・腫瘍細胞の増殖が速く、治療感受性の高い場合に発生リスクが高くなる。
- ・がん種だけでなく、病期や病態進行スピード、使用薬剤の腫瘍に対する感受性・効果発現時期なども考慮の上、リスク分類を判定する。

【参考：比較的リスクの高い疾患】

急性白血病(特にリンパ性)、パーキットリンパ腫、胚細胞腫瘍や小細胞肺癌等化学療法高感受性の腫瘍 など

③腎機能、病態によるリスク調整

- ・白血病や悪性リンパ腫の場合は、腎機能、白血球数、LDH値※、bulky病変の有無などによりリスク調整を行う。
※LDH(乳酸脱水素酵素)の値は細胞増殖スピードを反映する
- ・多発性骨髄腫の場合は、原疾患の病態として腎障害を合併している場合も多い。TLS診療ガイドンスでは、低リスク疾患として分類されるが、腎機能だけではなく、病態(骨髄中腫瘍細胞数、末梢血中の形質細胞、del(13)などの遺伝子異常の存在)や、選択される治療・薬剤を考慮して、リスク調整を行う。
- ・固形がんの場合は、全体としては低リスクと分類されるが、化学療法高感受性の腫瘍や、以下のようなリスク因子の有無を評価し、症例毎に中間リスク以上へ調整する。

【TLS発症リスク因子】

	リスク因子
固形がん	①腫瘍量が多い(10cm以上の腫瘍径) ②肝転移 ③腎機能障害 ④感染・脱水 ⑤腎障害を生じる薬剤の併用 ⑥LDH高値、尿酸値高値 ⑦神経芽腫、小細胞肺癌、胚細胞腫瘍など化学療法高感受性
急性白血病	①白血球数10万以上 ②LDH基準値2倍以上 ③Burkitt白血病
悪性リンパ腫	①bulky病変(10cmを超える腫瘍径) ②LDH基準値以上 ③Burkitt進行期(Ⅲ、Ⅳ期)

【予防】

- 適切な予防を実施するためには、尿酸、リン、カリウムの変動を適切な時期に確認し評価することが重要である。そのため、必要な血液検査が適切なタイミングで実施されることがポイントとなる。
- モニタリング、補液、尿酸降下薬の投与などがポイントとなる。

<補液>

アシドーシスや乏尿を改善し、尿酸やリンの尿中排泄を増加させる。

<キサンチンオキシダーゼ阻害剤(フェブキソスタットなど)>

尿酸生成抑制薬。既存の尿酸には作用しないため、ラスブリカーゼと比較して効果発現が緩徐である。

<ラスブリカーゼ>

- ・尿酸分解酵素製剤。尿酸に直接作用して水溶性の高いアラントインに分解するため、作用が強力で速やかである。
- ・抗体が発現するという報告もあり、アナフィラキシー症状が起こる可能性があることから再投与は推奨されていない。(初回投与から7日間までは継続投与可能)
- ・グルコース-6-リン酸脱水素酵素(G6PD)欠損の患者、その他溶血性貧血を引き起こすことが知られている赤血球酵素異常を要する患者は禁忌となる。(尿酸の分解と同時に産生する過酸化水素により赤血球の酸化が起こり、溶血性貧血となる可能性がある。)

- 各リスクに応じた予防法は下記が推奨されている。

低リスク	モニタリング	項目：尿酸、リン酸、カリウム、クレアチニン、Ca、LDH、水分 In/Out量 タイミング：治療開始～治療終了24時間後まで、24時間ごと
	補液	通常量(生理食塩液などのカリウム、リンを含まない補液)
	尿酸降下薬	●尿酸生成阻害薬： 基本的には予防投与不要。ただし、下記のいずれかに該当する場合、投与が推奨される。 尿酸上昇傾向を認める、巨大腫瘍、進行病期、増殖が速い腫瘍
中間リスク	モニタリング	項目：低リスクと同様 タイミング：治療開始～治療終了24時間後まで、8～12時間ごと
	補液	大量補液(2,500～3,000mL/m ² /日、(体重≤10kg:200mL/kg/日))
	尿酸降下薬	●尿酸生成阻害薬：治療開始1～2日前より治療終了後3～7日目まで投与。 ●ラスブリカーゼ：尿酸生成阻害薬を投与しても持続的な尿酸値上昇を認める場合や診断時に高尿酸血症を認める場合は投与を考慮
	その他	代謝性アシドーシスを認める場合、炭酸水素ナトリウム投与を考慮。

高リスク	モニタリング	項目：低リスクと同様+心電図モニタリング タイミング：治療開始～治療終了24時間後まで、4～6時間ごと
	補液	大量補液(中間リスクと同様)
	尿酸降下薬	<ul style="list-style-type: none"> ●ラスブリカーゼ：治療開始4～24時間前より必要に応じて最大7日間投与。 ●尿酸生成阻害薬：ラスブリカーゼを投与できない場合に投与を考慮。
	電解質異常	<ul style="list-style-type: none"> ●高リン血症：中等度($\geq 2.1\text{nmol/L}$)では、リン酸静注の中止、リン酸結合剤の投与を行う。高度では腎機能代行療法を行う。 ●低カルシウム血症($\leq 1.75\text{mmol/L}$)：無症候性では経過観察、症候性ではグルコン酸カルシウムを緩徐に静注する。 ●高カリウム血症：中等度($\geq 6.0\text{mmol/L}$)かつ無症候性では、カリウム投与中止、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を投与する。高度($\geq 7.0\text{mmol/L}$)かつまたは症候性では、さらにGI療法、重炭酸ナトリウム、腎機能代行療法、致死的不整脈に対するグルコン酸カルシウムの緩徐な静注を行う。
その他	<ul style="list-style-type: none"> ●ICU、またはそれに準じた環境で治療する。 ●代謝性アシドーシスを認める場合、炭酸水素ナトリウム投与を考慮。 ●腫瘍量軽減のための治療を考慮。 ●白血球増多症(末梢白血球細胞$\geq 100,000/\mu\text{L}$)を認める場合、Leukocytapheresis/Exchange transfusionを考慮。 	

- 炭酸水素ナトリウム注射液を用いた尿のアルカリ化は、尿酸のpKa、重炭酸ナトリウム投与に伴うナトリウムの過負荷、リン酸カルシウム結晶析出の亢進等を考慮し、現在推奨されていない。

【治療】

- 基本的な対処は高リスクの予防法と同様となる。
- プリン体代謝産物の除去や電解質異常の改善目的で、腎機能代行療法の導入が検討される。
導入基準：高カリウム血症の持続、重症代謝性アシドーシス、利尿薬(フロセミド、マンニトールなど)に反応しない容量負荷、心外膜炎や脳症など尿毒症症状を認める場合。
予防的導入基準：重篤で進行性の高リン血症($> 6\text{mg/dL}$)、重篤な症候性低カルシウム血症を認める場合。

日本臨床腫瘍学会 編：腫瘍崩壊症候群(TLS)診療ガイドライン。金原出版。2013



がん専門薬剤師から患者さんへの話し方(わたしの場合)

- 腫瘍崩壊症候群は治療にともなって発症する合併症です。患者にも医療者が行ったリスク評価(抗がん剤によく反応するがん種であること、腎機能が悪く発症しやすい状況であること等)の結果を説明し、自身のリスクを知ってもらった上で治療を進めていくことが重要となります。

【病態について】

- これから治療を開始するにあって、腫瘍崩壊症候群という合併症に注意して治療を進めていくことが大切です。
- 腫瘍崩壊症候群は、抗がん剤がよく効いて急がんが小さくなる過程でおこるものなので、よく効く方ほど注意が必要ということになります。
- 治療を開始するとがん細胞が壊れ始めます。壊れた細胞の中にあつたリンやカリウム、核酸が血液の中に出てきます。それらは、通常は腎臓から尿として体の外に排泄されます。しかし、抗がん剤がよく効いてがん細胞が壊れるスピードが速すぎてしまうと、排泄が間に合わなくなり、これらが体に溜まってしまいます。尿酸やリンやカリウムが溜まりすぎると腎臓や心臓に負担をかけてしまって、腎不全や心不全のような危険な状態に進行します。そのため、そうならないように予防することがとても重要です。
- 自覚症状として、電解質のバランスが崩れて、手足のしびれ、感覚異常、動悸、低血圧、痙攣などが生じることがあります。

【リスク、発現時期について】

- 〇〇さんの病気は抗がん剤への反応がとても良いので(or 今、腎臓の機能が少し低下しているので、すでに尿酸が高く腎臓に負担がかかっている可能性があるので 等)、腫瘍崩壊症候群のリスクがとても高いと考えています。
- 特に注意が必要な時期は、治療開始直後から数日で、1週間程度は経過をよく見ていきます。この期間は血液検査結果や尿量などを確認し、体への負担にならないよう腫瘍崩壊症候群の発症を予防しながら治療を進めますので、安心してください。

【予防について】

- 尿酸やリン、カリウムを蓄積させず腎機能が悪くならないように治療を進めるためには、尿を出すことがとても重要です。
- 尿をよく出すために数日の間は多めの量の点滴をします。水分を持続的に投与し尿量が維持できるよう排泄を促していきたいので、点滴時間は12時間や24時間など長時間となります。水分の点滴は、血液検査の結果や尿量を確認しながらいつまで続けるかを決めます。
- 尿をよく出すことで、尿酸やリン、カリウムは体の外に排泄されます。尿をよく出すために利尿剤を使用しますので、トイレの回数が増えると思います。しかし、安全に治療を進めるにはとても重要なことです。特に夜間などは何度もトイレ行くのは大変ですが、大変だからと水分摂取を控えたりせず、自身でも積極的に水分をこまめに摂取し、尿を出すようにしましょう。
- 尿酸が高い場合は薬で低くすることもできます。尿酸を壊す薬や尿酸が作られるのを阻害する薬を投与して、尿酸の値が高くないように調整します。

! +ワンポイント

【TLSは治療開始前に予測する】

- TLSは一度急激な進行を認めた場合は時間単位で病状が進行し、致死的な経過をたどる場合がある。そのため、疾患の病態に加え TLSの病態を理解し、治療開始前に、その後の尿酸、リン、カリウムの推移を予測することが重要である。
- 通常の採血では、尿酸及びリンは検査していない場合が多い。治療開始前に、必要な項目(尿酸、リン、カリウム、カルシウム、血清クレアチニン、LDH)を含む血液検査を実施し、治療とともに予防対策を計画する。

【予防対策を確実に実施する】

①血液検査の実施

- 多くの施設で休日の血液検査は、検査可能項目が限定される場合がある。TLSの経過予測には血液検査による尿酸、リン、カリウム値の確認が不可欠のため、治療スケジュールと合わせて血液検査の実施日、検査項目も計画する。
- 中間及び高リスク症例では、最終化学療法投与後24時間(遅くとも数日内)には尿酸、リン、カリウム値の確認は必須と考える。急性骨髄性白血病やパーキットリンパ腫などの治療では、症例により4～6時間毎に血液検査を実施し、時間単位での評価が必要となる場合もある。

②補液の量と速度

- 大量補液はTLS治療の基本である。しかし、症例によってはTLS診療ガイドランスに示された補液量は過量投与となる場合もあり、患者毎に総投与量、投与速度を調整する。
- 実臨床では、生理食塩液1～2L/日(化学療法とは別に)を12～24時間かけて持続静注することが多い。
- 高齢者や心疾患合併患者では補液追加による心負荷の程度を考え、尿量や血清クレアチニン値の推移を確認しながら、補液総投与量と投与速度を決定する。

③尿酸値のコントロール

- TLSの発症の過程で、尿酸のコントロールは重要である。高尿酸血症により腎機能障害が発症し、そのことが高尿酸血症や高リン血症、高カリウム血症などを助長し病態を悪化させる。ラスブリカーゼは投与後4時間には尿酸低下効果が得られるため、尿酸の推移を確認し、適応を検討することがTLSマネージメントのポイントとなる。TLS発症リスクが高く、治療開始前に高尿酸血症を認める症例では、最初の抗がん薬投与前にラスブリカーゼを投与する。
- ラスブリカーゼを使用する場合は、採血検体の取り扱い(検体氷冷)や投与に関する注意事項(投与時間、単独ルートを使用し前後フラッシュ等)について、投与を担当する看護師へあらかじめ指導しておく。

【予測不能な急な発症に備える】

- 近年の化学療法の進歩により、これまで低リスクであった疾患からのTLS発症が報告されている。低リスク症例での発症や治療開始2週間目以降や数サイクル施行後など好発時期以外での発症など、予測していなかった突然のTLS発症を経験することがある。
- 予測できなかった症例では、すでに急性腎不全や致死的な不整脈等の進行した病態を呈している場合が多く死亡率も高い。
- 予測不能な発症に対応するために、化学療法を施行する施設では、高カリウム血症に対するGI療法、高尿酸血症に対するラスブリカーゼ投与が数時間内に開始できるような体制整備(必要な薬剤の在庫確保やTLSに関するスタッフ教育など)をしておくことも重要と考える。