

●症 例

化学療法後に腫瘍崩壊症候群を発症しラスブリカーゼ投与により改善した 肺大細胞神経内分泌癌の1例

鈴木 洋平 佐藤 匡 高木 陽
藤本 雄一 十合 晋作 高橋 和久

要旨：症例は70歳，男性。左上葉肺癌で手術を受け，肺大細胞神経内分泌癌と診断された。術後補助化学療法を施行されるも，肝転移の出現により再発と判断された。一次治療としてシスプラチン，イリノテカン併用療法を4コース施行されたが，肝転移巣の増大，肝門部リンパ節腫大が認められ progressive disease と判断された。このため二次治療としてアムルピシンを投与された。アムルピシンの投与5日後に，血清尿酸，カリウム，クレアチニン値が上昇し，腫瘍崩壊症候群を強く疑った。腎機能低下に急激な尿酸値上昇を伴っていたため，補液に加え，ラスブリカーゼが投与された。投与3日目に腎機能は改善し，尿酸値も低下した。肺大細胞神経内分泌癌での腫瘍崩壊症候群に対し，ラスブリカーゼ投与で速やかに治療できた症例を経験したので報告する。

キーワード：肺大細胞神経内分泌癌，尿酸，腫瘍崩壊症候群，ラスブリカーゼ，アロプリノール
Large-cell neuroendocrine carcinoma (LCNEC), Uric acid, Tumor lysis syndrome, Rasburicase, Allopurinol

緒 言

腫瘍崩壊症候群 (tumor lysis syndrome: TLS) は，自然あるいは何らかの治療を契機とした腫瘍細胞の急激な崩壊に伴う，細胞内成分の血中への急激な放出に起因する一連の多臓器障害をいう¹⁾。高尿酸血症，高リン酸血症，高カリウム血症，乳酸アシドーシス，低カルシウム血症が急速に生じる結果，循環器系への抑制や急性腎不全などの発症で重篤な転帰をとることもあり，oncologic emergency の一つとして念頭に置くべき病態である。TLS発症で高リスク群とされる急性リンパ性白血病やBurkittリンパ腫では，積極的な予防策が推奨される¹⁾。予防および治療には，急性腎不全回避目的での補液と利尿剤投与に加え，尿酸生成抑制薬アロプリノール (allopurinol) が併用されてきたが，最近では尿酸分解酵素薬ラスブリカーゼ (rasburicase) の有効性が証明され，血液悪性腫瘍の診療では標準的に用いられている。今回我々は，肺大細胞神経内分泌癌 (large-cell neuroendocrine carcinoma: LCNEC) に対する抗癌剤治療開始後急激に発症した TLS と考えられる症例に対して，ラスブリカーゼを使用することで速やかに治療することができた。肺癌診療では TLS の発症頻度が比較的 low であり，ラスブリカーゼ使用例は少ないと考えられるため，文献的考察を加えて報告する。

症 例

患者：70歳，男性。

主訴：食欲不振，腹痛。

現病歴：2010年4月，左肺上葉腫瘤に対して左肺上葉切除術およびリンパ節郭清術を施行され，LCNEC (pT2aN1M0, stage IIA) と診断された。術後補助化学療法シスプラチン (cisplatin, 80 mg/m²)，エトポシド (etoposide, 100 mg/m²) 併用療法を4コース施行されるも，2011年1月，肝右葉に再発病変が出現した。一次治療としてシスプラチン (60 mg/m²)，イリノテカン (irinotecan, 60 mg/m²) 併用療法を4コース施行された。しかし右季肋部痛と食欲不振が出現し，肝転移巣の増大，肝門部リンパ節腫大が認められ，同年11月再入院となった。

既往歴：65歳 狭心症。

家族歴：姉 乳癌，妹 多発性骨髄腫。

生活歴：喫煙 30本/日 (20～65歳)，飲酒 焼酎2

連絡先：鈴木 洋平

〒113-8421 東京都文京区本郷2-1-1

順天堂大学大学院医学研究科呼吸器内科学

(E-mail: yohei-s@juntendo.ac.jp)

(Received 12 Feb 2013/Accepted 16 Jul 2013)

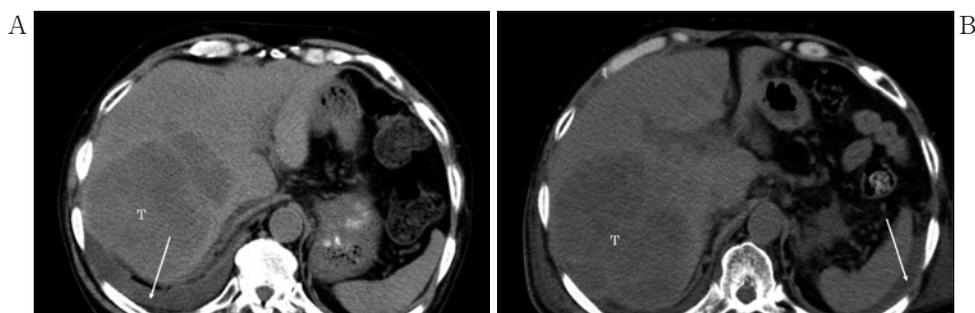


図1 入院時画像所見。(A) アムルビシン投与前の腹部CT。肝右葉に粗大な転移巣 (T)、肝臓周囲で腹水 (→) あり。(B) アムルビシン投与後15日目の腹部CT。肝右葉の粗大な転移巣 (T) は著変なし、肝臓および脾臓周囲で腹水 (→) あり。

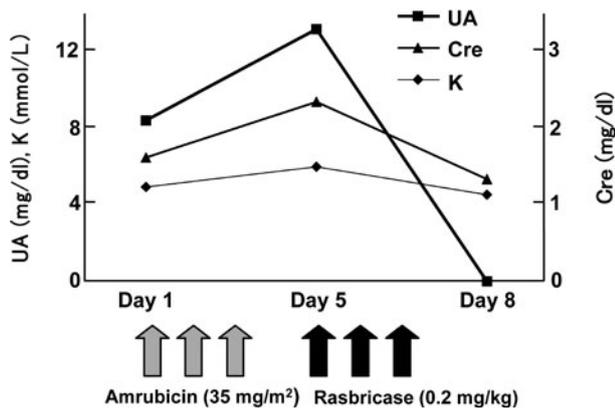


図2 アムルビシン投与後の臨床経過。

合/日、職業 配水管設置。

入院時現症：身長 161 cm、体重 58 kg、体温 37.2° C、血圧 108/64 mmHg、脈拍 114/min・整、呼吸数 16/min・整、SpO₂ 95% (大気下)。結膜に貧血・黄疸なし。頸部リンパ節触知せず。聴診上心音・呼吸音異常なし。腹部は平坦、軟で腸音正常。心窩部から右季肋部に圧痛あり。右季肋部で肝臓2横指触知。四肢等に浮腫なし。

入院時検査所見：血液生化学検査でAST 51 IU/L、ALT 38 IU/L、LDH 2,543 IU/L、ALP 572 IU/L、 γ GTP 224 IU/L、Cre 1.62 mg/dl、UA 8.4 mg/dlとそれぞれ上昇。腫瘍マーカーNSEが21 ng/mlと上昇。胸部X線写真および胸部CTで明らかな肺転移巣や縦隔リンパ節腫大なし。腹部CTで肝右葉に経時的増大認める転移巣と、新たに肝門部リンパ節腫大あり (図1A)。

入院後経過：癌病変の進行に対し、二次治療としてアムルビシン (amrubicin, 35 mg/m²) を3日間投与した。投与5日目に肝機能障害 (AST 65 IU/L、ALT 54 IU/L、LDH 3,878 IU/L、ALP 589 IU/L、 γ GTP 297 IU/L)、腎機能障害 (Cre 2.35 mg/dl) が増悪した。血清カリウムの上昇 (K 6.0 mmol/L)、尿酸値の著明な上昇 (UA 13.2

mg/dl) も認められた。TLSを強く疑い、1号液補液を開始した。また尿酸値の上昇に対し、ラスブリカーゼ (0.2 mg/kg/day) を併用した。ラスブリカーゼ投与3日目には、腎機能の改善、尿酸値の低下が認められた (図2)。なお、アムルビシン投与後15日目の画像所見で肝転移巣のサイズ自体には著変はみられなかった (図1B)。以後、骨髄抑制の進行による発熱性好中球減少症も呈するようになり、全身状態悪化し、アムルビシン投与後31日目で死亡した。

考 察

TLSの定義は、血液所見で尿酸、カリウム、カルシウム値のいずれかが治療前3日間または治療後7日間以内で2項目以上の異常値 (尿酸 \geq 8 mg/dl、カリウム \geq 6.0 mmol/L、カルシウム \leq 1.75 mmol/L) あるいは基準値より25%以上の変化があること、また臨床徴候で、腎機能障害 (血清クレアチニン値が正常値上限の1.5倍以上)、不整脈、痙攣のうちいずれか1項目以上の所見が認められることとされる¹⁾。本症例では、アムルビシン投与5日後に、血液所見で尿酸値が13.2 mg/dlと著増、カリウム値が6.0 mmol/Lと高値を示し、またクレアチニン値が2.35 mg/dlと腎機能障害が増悪したため、診断基準に照らしTLSを強く疑った。腎機能障害の進行については、アムルビシン投与後に、食思不振がみられたことから、腎前性腎不全の可能性も否定はできない。しかし、腎機能の増悪に比して、尿酸値の上昇が急激であり、本症例ではTLSを発症した可能性が高いと考えられた。また、アムルビシンはほとんどが肝代謝、胆道排泄され、腎からの排泄はわずかとされていることから、アムルビシンによる直接的な腎障害の可能性は低いと思われた。

TLSのリスク因子として、腫瘍細胞量が多い、増殖が速い、化学療法や放射線照射へ感受性が高い、などがあげられている¹⁾。腫瘍崩壊により、細胞内成分のイオン、

表1 肺小細胞癌における腫瘍崩壊症候群の報告例

報告	年齢, 性別	転移部位	化学療法	発症までの日数
Heching ら ⁵⁾	67歳, 男性	肝	lomustine, methotrexate, cyclophosphamide	1
Sawani ら ⁶⁾	55歳, 男性	肝, リンパ節	carboplatin, paclitaxel	1
Beriwal ら ⁷⁾	68歳, 女性	肝, 骨, リンパ節	topotecan	1
Baumann ら ⁸⁾	78歳, 男性	肝, 骨	adriamycin, vincristine, cyclophosphamide	7
Kalemkerian ら ⁹⁾	74歳, 女性	骨	cisplatin, etoposide	2
Kallab ら ¹⁰⁾	61歳, 男性	肝, 副腎, 脾, 脳	etoposide, cisplatin	4
Vogelzang ら ¹¹⁾	57歳, 女性	肝, リンパ節, 骨, 副腎, 腎, 甲状腺	doxorubicin, etoposide, cisplatin	1.5
Hussein ら ¹²⁾	57歳, 男性	皮下, 副腎, リンパ節	cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine	4
Marinella ら ¹³⁾	52歳, 男性	肝, 副腎	cisplatin, etoposide	2
Mott ら ¹⁴⁾	76歳, 男性	肝	carboplatin, etoposide	4

蛋白, 核酸などが血中に波及し, 核酸は分解され尿酸が生成される^{11,12)}. 本症例は画像所見上, 腫瘍細胞量が多いと考えられ, TLS のリスクが比較的高い症例と考えられた. また, 治療後の経過として, 腫瘍自体の縮小は観察されなかったものの, 血清 LDH 値がアムルピシン投与後5日目には3,878 IU/L と著明な増加をきたしており, 腫瘍内部の壊死が生じた結果として TLS が発症した可能性が考えられた. しかし, 本症例では, 低腎機能のため腹部単純 CT のみで行わざるを得なかったため壊死の確認は困難であった.

TLS を発症する悪性疾患では, 血液悪性腫瘍が最も多い. 高リスク群は, 非ホジキンリンパ腫 (Burkitt リンパ腫), 急性リンパ性白血病 (白血球 $10 \times 10^4/\mu\text{l}$ 以上), 急性骨髄性白血病 (白血球 $5 \times 10^4/\mu\text{l}$ 以上, または急性単芽球性白血病) である¹⁾. 一方, 慢性リンパ性白血病, 低悪性度非ホジキンリンパ腫, 前骨髄性白血病での発症頻度は比較的低い¹⁾. 肺癌による TLS の報告例は少数で, 小細胞癌において多種類の抗癌剤により神経障害や呼吸不全などをきたした例が報告されているが³⁾, LCNEC での報告はない (表1). 血液悪性腫瘍での TLS 発症のリスク分類に照らし合わせると, 肺癌は TLS 低リスク群相当と考えられる. TLS 発症の予防として, 高リスク群で補液に加えラスブリカーゼ投与が, 中等度リスク群で補液に加えアロプリノールまたはラスブリカーゼ投与が, 低リスク群では検査データを頻回に確認することが推奨されている¹⁾.

TLS の治療には, 補液と利尿剤投与が必要である. 血中の尿酸値低下目的に尿酸生成抑制薬アロプリノールが使用されていたが, 近年になり尿酸分解酵素薬ラスブリカーゼが推奨されている. アロプリノールは尿酸生成経路の過程でキサンチン酸化酵素に作用することで尿酸産生を阻害し, 血中尿酸値を低下させる. しかし, キサンチンやヒポキサンチンが増加するため腎尿細管障害をきたす場合があり, 腎機能障害をすでに生じている症例

では使用が難しい. 一方, ラスブリカーゼは尿酸酸化酵素に作用し, 尿酸が水溶性のアラントインに代謝されるのを促進し, 血中尿酸値を低下させる. TLS の発症リスクが高い白血病や悪性リンパ腫に罹患した 18 歳以上の男女を対象とし, ラスブリカーゼ (0.20 mg/kg/day) 5 日間投与群, アロプリノール (300 mg/day) 5 日間投与群, ラスブリカーゼ 3 日間投与後にアロプリノールを 3 日間投与する群の 3 群にランダム化された Phase III 試験の結果, アロプリノール投与群で尿酸値が正常値に戻るまでの平均時間が 27 時間だったのに対し, ラスブリカーゼ投与群では 4 時間と著明に短縮した⁴⁾. 本症例ではもともとの低腎機能に対して, 腫瘍崩壊症候群の発症によりさらに腎機能低下が著明となったため, アロプリノール投与により, 腎機能障害を進行させるリスクが高いと考えられた. 既述 Phase III 試験の結果もふまえ, 本症例における TLS 治療としては, ラスブリカーゼが最適であると考え使用した.

ラスブリカーゼ投与による副作用の報告例は少なく, 致死的な事例は報告されていない. 92 人にラスブリカーゼを投与し副作用の出現を調べたところ, 1 人が薬剤過敏性で中止となり, 発熱, 上腹部痛, 食欲不振, 骨髄抑制, 肝機能障害, 下痢, 皮疹, 関節痛, 筋肉痛, 四肢浮腫, 薬剤注射部位の刺激痛がそれぞれ 1 人に認められた⁴⁾. ラスブリカーゼ投与の禁忌に, グルコース-6-リン酸脱水素酵素 (G6PD) 欠損症またはその他の溶血性貧血を引き起こしうる赤血球酵素異常を有する患者があげられている. G6PD 欠損症はアフリカ系アメリカ人, 東南アジア人, 地中海在住の人種でみられる伴性劣性遺伝性疾患で, 同症でラスブリカーゼ投与による急性溶血発作の報告がある. このような特殊な場合を除き, 実際にラスブリカーゼ使用が困難な症例はまれと考えられる.

LCNEC に対しアムルピシン投与後に TLS を発症し, ラスブリカーゼ投与で速やかに尿酸値の低下および腎機能の改善を得た 1 例を経験した. 肺癌は TLS 発症低

スク群と考えられているが、近年、抗腫瘍効果の高い分子標的治療薬等が相次いで登場しており、肺癌治療に関連する TLS の発症頻度が増加する可能性があると考えられる。TLS は、重篤な臓器障害をきたし、臨床経過に多大な影響を及ぼすおそれがあるため、肺癌診療においても oncologic emergency として念頭に置くべき病態であり、発症時には臓器障害の回避目的でのラスブリカーゼの投与を、積極的に考慮すべきと考えられる。

著者の COI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関して特に申告なし。

引用文献

- 1) Bertrand C, et al. Guidelines for the management of pediatric and adult tumor lysis syndrome: an evidence-based review. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2767-78.
- 2) Van den BG. Purine and pyrimidine metabolism between millennia: What has been accomplished, what has to be done? *Adv Exp Med Biol* 2000; 486: 1-4.
- 3) Bassel J, et al. Tumor lysis syndrome in small cell lung cancer: a case report and review of the literature. *Onkologie* 2011; 34: 129-31.
- 4) Jorge C, 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.
- 5) Heching N, et al. Tumor lysis syndrome in metastatic small cell cancer. *Proc Am Assoc Cancer Res* 1998; 29: 179.
- 6) Sewani HH, et al. Acute tumor lysis syndrome in a patient with mixed small cell and non-small cell tumor. *Mayo Clin Proc* 2002; 77: 722-8.
- 7) Beriwal S, et al. Tumor lysis syndrome in extensive-stage small-cell lung cancer. *Am J Clin Oncol* 2002; 25: 474-5.
- 8) Baumann MA, et al. The tumor lysis syndrome. *JAMA* 1983; 250: 615.
- 9) Kalemkerian GP, et al. Tumor lysis syndrome in small cell carcinoma and other solid tumors. *Am J Med Cancer Res* 1997; 103: 363-7.
- 10) Kallab AM, et al. Tumor lysis syndrome in small-cell lung cancer. *Med Oncol* 2001; 18: 363-7.
- 11) Vogelzang NJ, et al. Tumor lysis syndrome after induction chemotherapy of small-cell bronchogenic carcinoma. *JAMA* 1983; 249: 513-4.
- 12) Hussein AM, et al. Tumor lysis syndrome after induction chemotherapy in small-cell lung carcinoma. *Am J Clin Oncol* 1990; 13: 10-3.
- 13) Marinella MA, et al. Fetal tumor lysis syndrome and gastric hemorrhage associated with metastatic small-cell lung carcinoma. *Med Pediatr Oncol* 1999; 32: 464-5.
- 14) Mott FE, et al. Tumor lysis syndrome in solid tumors: Support Cancer Ther 2005; 2: 188-91.

Abstract**A case of tumor lysis syndrome successfully treated by rasburicase during chemotherapy for large-cell neuroendocrine carcinoma of the lung**

Yohei Suzuki, Tadashi Sato, Haruhi Takagi, Yuichi Fujimoto, Shinsaku Togo and Kazuhisa Takahashi
Department of Respiratory Medicine, Juntendo University Graduate School of Medicine

We report a rare case of large-cell neuroendocrine lung carcinoma exhibiting tumor lysis syndrome (TLS) while receiving chemotherapy and being successfully treated by rasburicase. A 70-year-old man was diagnosed with large-cell neuroendocrine carcinoma after being operated on for a left upper lung carcinoma. He had received adjuvant chemotherapy after the operation, but it resulted in a metastatic liver tumor. Five days after administration of amrubicin as the second-line chemotherapy, TLS occurred with an elevation of uric acid, potassium, and creatinine in serum. To elude the severe renal dysfunction, rasburicase was used in addition to the usual fluid therapy. The value of uric acid was remarkably decreased, and the renal function was improved after 3 days of rasburicase administration. Rasburicase thus might be useful for the initial treatment of TLS even in the clinical course of lung cancer.