

8. ラスブリカーゼにより救命できた悪性リンパ腫に合併した 腫瘍崩壊症候群の1例

琉球大学医学部附属病院卒後臨床研修センター¹ 琉球大学医学部附属病院骨髄移植センター²
琉球大学大学院医学研究科 内分泌代謝・血液・膠原病内科学講座（第二内科）³

○大 山 泰 司¹ 友 寄 毅 昭^{2, 3} 奥 平 多 恵 子^{2, 3} 仲 地 佐 和 子³
益 崎 裕 章³

8. ラスブリカーゼにより救命できた悪性リンパ腫に合併した腫瘍崩壊症候群の1例

琉球大学医学部附属病院卒後臨床研修センター¹ 琉球大学医学部附属病院骨髄移植センター²
琉球大学大学院医学研究科 内分泌代謝・血液・膠原病内科学講座 (第二内科)³

○大山 泰司¹ 友寄 毅 昭^{2, 3} 奥平 多恵子^{2, 3} 仲地 佐和子³
益崎 裕章³

【はじめに】

腫瘍崩壊症候群 (Tumor lysis syndrome: TLS) は悪性腫瘍の治療開始後24~48時間に生じる腫瘍死及び腫瘍細胞内含有物の放出により生じる代謝系の異常である。発症頻度は決して高くはないが、高尿酸血症や急性腎不全、高カリウム血症による致死的な不整脈により死に至ることもある治療関連合併症である。今回、われわれは悪性リンパ腫の治療に合併したTLSに対してラスブリカーゼを投与することで救命することが出来た症例を経験した。これまで沖縄県内でのラスブリカーゼの使用に関する報告はなく、その有効性について報告する。

【症 例】

症 例：55歳、男性

主 訴：発熱

既往歴：左上腕外傷 (手術歴あり)、輸血歴あり。

家族歴：第2子；白血病

生活歴：飲酒：ビール350ml、泡盛2合/週に3回。

喫煙：20本/日×20年 (2009年より禁煙)

現病歴：2010年10月末より微熱が持続し、11月中旬より39℃台の発熱が出現するようになった。近医受診するも軽快せず11月下旬に当院第1内科に入院となった。入院後の造影CTにて右腋窩、傍大動脈、腸間膜、骨盤内リンパ節腫脹を認め、悪性リンパ腫が疑われた。12月に右腋窩リンパ節生検を施行し、フローサイトメトリーでCD19陽性、CD20陽性の細胞群を認め、B細胞性悪性リンパ腫 (non-Hodgkin lymphoma, B-cell type; B-NHL) 疑いにて当科に転科となった。

転科時現症：身長166cm、体重77.7kg、体温 36.8℃、血圧100/60mmHg、脈拍109回/分 整、呼吸

数20回/分、SpO₂ 95% (nasal 5L)。意識清明。眼瞼結膜軽度貧血、右鎖骨下リンパ節腫大、右腋窩にリンパ節生検痕あり (生検前は弾性硬、5cmのリンパ節を触知)。肝脾触知せず、下腿浮腫著明。

転科時検査所見 (表1)：貧血、血小板減少を認めた。末梢血に未熟白血球、赤芽球があり、白赤芽球症を認めた。生化学ではLDH 2889 IU/Lと著明な上昇を認めた。凝固検査ではFDPが10μg/mlを超えていた。諸検査より播種性血管内凝固症候群 (disseminated intravascular coagulation: DIC)、B型慢性肝炎を合併していると判断した。

入院後経過 (図1、図2、表1)：リンパ節生検5日後に、LDH 510 IU/Lから1877 IU/Lと急激な上昇を認めた。暗赤色便があり、上部消化管内視鏡にて胃体中部前壁に粘膜下腫瘍様の隆起病変を認め、悪性リンパ腫の浸潤が疑われた。リンパ節生検7日後には1日尿量が124mlと無尿状態となり、原疾患によるDICの悪化と判断した。病理診断は未確定であったが、早急にB-NHLに対する化学療法が必要と考えられた。急性腎不全、低酸素血症、PS 3と全身状態不良で、さらに消化管浸潤があり、B型慢性肝炎も合併していたので、リツキシマブ、プレドニンを除き2/3量に減量したR-CHOP療法 (2/3 CHO療法) を同日 (day1) 施行した。化学療法の5時間後にラスブリカーゼ13.5mgの投与を行い、化学療法の9時間後より持続血液透析濾過 (CHDF) を開始した。化学療法12時間後にpH 7.285の代謝性アシドーシス、高K血症 (6.3mg/dl)、高P血症 (6.6mg/dl) となったが、day2には尿酸値は0.6mg/dlまで低

表1 血液・リンパ節検査結果

<血液>		<リンパ節>			
血算		UA	9.7mg/dl	表面マーカー	
WBC	7600/ μ l	T-Bil	2.7mg/dl	CD2	2.1%
Myelo	0.5%	D-Bil	1.7mg/dl	CD3	1.1%
Meta	0.5%	AST	29IU/L	CD4	0.7%
Neurto	87.0%	ALT	46IU/L	CD5	10.4%
Ly	5.5%	ALP	842IU/L	CD7	5.8%
Mo	6.5%	LDH	2,889IU/L	CD8	3.4%
Ery	2/100WBC	CRP	23.1mg/dl	CD10	2.7%
RBC	292万/ μ l	アンモニア	164 μ g/dl	CD19	98.4%
Hb	8.1g/dl			CD20	90.3%
Ht	24.8%	凝固検査		CD23	0.5%
MCV	85fl	PT	14.9秒	κ -ch	1.1%
MCH	27.7pg	PT %	66.50%	λ -ch	0.9%
MCHC	32.7%	PT-INR	1.27	CD25	11.7%
PLT	2.9万/ μ l	APTT	49.3秒	CD56	0.5%
		Fib	280mg/dl	染色体	46, XY...[4/4]
		FDP	19 μ g/ml		
生化学		免疫学的検査		免疫染色	
TP	4.1g/dl	sIL-2R	23,923U/ml	CD20	(+)
Alb	2.1g/dl	HBsAg	(+)	CD45RO	(-)
Glu	63mg/dl	HBsAb	(-)	bcl-2	(+)
BUN	70mg/dl	HBeAg	(-)	bcl-6	(+)
CRE	0.82mg/dl	HBeAb	(+)	MUM1	(+)
eGFR	25.5ml/min	HBV-DNA	2.75 logコピー/ μ l	EBV-LMP	(-)
Na	131mEq/L			MIB-1	90%陽性
K	5.3mEq/L				
Cl	95mEq/L				
Ca	9.5mg/dl				

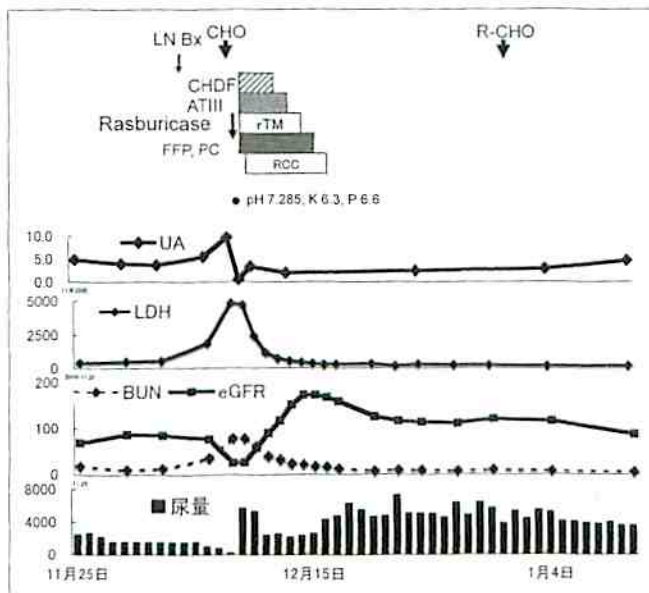


図1 臨床経過

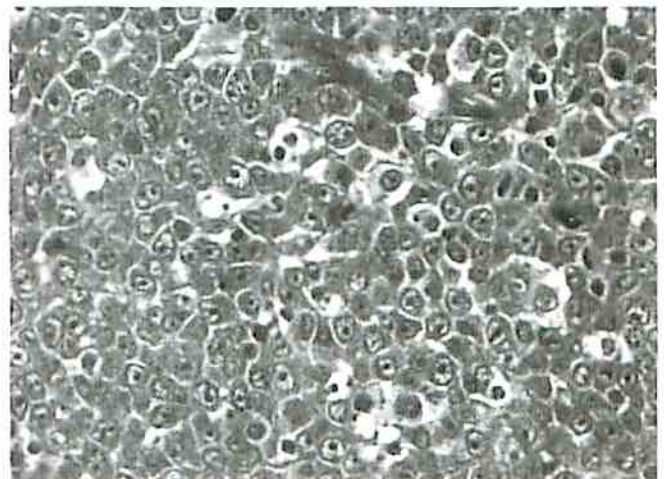


図2 リンパ節生検

病理診断：悪性リンパ腫、びまん性大細胞Bリンパ腫。正常な胞構造は見られず、類円形顆粒状核に1～数個の核小体を有する中～大型の異型細胞（centroblast類似、immunoblast類似）がびまん性に増殖している。核分裂像が散見される。

下した。また、自尿も得られ、その他の検査データも正常化し、day3にはCHDFを離脱することができた。後に病理結果も判明し、びまん性大細胞Bリンパ腫、臨床病期IV B期と診断した。エンテカビル投与下で3週間後にR-CHO P療法を施行し、以後も化学療法を継続した。

【考察】

TLSは臨床的には、急性腎不全、不整脈、電解質異常が問題となる。腫瘍側のリスクファクターとして化学療法に高感受性、豊富な腫瘍量（巨大腫瘍(10cm以上)、WBC2.5万/ μ l以上、LDH正常上限の2倍以上)、造血器腫瘍、あるいは固形癌でも小細胞がんや神経芽腫などがあげられる。患者側のリスクファクターとしては、高尿酸血症、腎機能障害、脱水、腎毒性薬剤の併用、内服不可や副作用の既往でアロプリノールが投与禁忌例、心不全等で輸液負荷ができない例などが挙げられる^{1),2)}。

従来予防および治療方法としてアロプリノールの事前投与や大量輸液、尿のアルカリ化などがある。しかし、アロプリノールは効果発現まで数日要することや経口剤しかないことが短所である。ラスプリカーゼは *Aspergillus flavus* 由来の遺伝子を用いた遺伝子組み換え型尿酸オキシダーゼである。この酵素はヒトではプリン体の最終代謝産物である尿酸をさらに5倍の水溶性を有するアラントインに代謝する。その結果、容易に腎で排泄され、TLSによる急性腎不全を回避できる。ラスプリカーゼは尿酸降下の効果発現が4時間後には認められ³⁾、尿のアルカリ化も必要としない点が優れている。本例は無尿の状況で化学療法を施行することによってTLSを発症した。しかし、化学療法の5時間後に投与したラスプリカーゼ0.2mg/kg/日、(1日の投与のみ)で高尿酸血症が是正され死亡にいたらず、さらにCHDFを早期に離脱することができた。

本邦の保険上は、がん化学療法に伴う高尿酸血症に対して0.2mg/kg/日を最大7日間投与できることになっている。ラスリテック®の薬価は1.5mg/Aで12,536万円、7.5mg/Aで49,938円と高価であり、体重60kgでは1日薬価は87,546円となる。対して、ザイロリック®なら300mg/日投与したとしても1日薬価は81円と安価である。医療経済の側面からラ

スリテックの適応疾患、至適投与量・投与期間を検討する必要があり、0.1mg/kg/日や最大6mg/bodyなど投与量の減量を試みる臨床試験^{4),5)}があるので、本邦でも、それらをもとにしたコンセンサスが待たれる。

ラスプリカーゼの投与翌日より尿量の増加があり、CHDFは3日間で離脱できた。尿量が3~5L/日におよぶ多尿があり、腎不全利尿期は6週間以上続いた。このことは腎糸球体障害からの回復は早い、尿細管の再吸収、分泌、濃縮希釈の機能回復は不完全であることを意味しており、ラスプリカーゼは尿細管障害からの回復を遅延させる可能性がある、今後の症例の蓄積が必要である。

【参考文献】

- 1) Mughal TI, et al: An integrated clinical approach for the identification, prevention, and treatment of tumor lysis syndrome. *Cancer Treat Rev* 36:164-176, 2010
- 2) Cairo MS, et al: Recommendations for the evaluation of risk and prophylaxis of tumor lysis syndrome (TLS) in adults and children with malignant disease: an expert TLS panel consensus. *Br J Haematol* 149: 578-586, 2010
- 3) Cortes J, 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* 28:4207-4213, 2010
- 4) Hummel M, et al: Effective treatment and prophylaxis of hyperuricemia and impaired renal function in tumor lysis syndrome with doses of rasburicase. *Eur J Haematol* 80:331-336, 2008
- 5) Darmon M, et al: Rasburicase and tumor lysis syndrome: lower dosage, consideration of indications, and hyperhydration. *J Clin Oncol* 29:e67-68, 2011