

# 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

(平成30年6月改定)

厚生労働省

本マニュアルの作成に当たっては、学術論文、各種ガイドライン、厚生労働科学研究事業報告書、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の保健福祉事業報告書等を参考に、厚生労働省の委託により、関係学会においてマニュアル作成委員会を組織し、一般社団法人日本病院薬剤師会とともに議論を重ねて作成されたマニュアル案をもとに、重篤副作用総合対策検討会で検討され取りまとめられたものである。

○日本腎臓学会マニュアル作成委員会

成田 一衛	新潟大学腎・膠原病内科教授
後藤 眞	新潟大学腎・膠原病内科准教授
酒井 行直	日本医科大学腎臓内科准教授
横尾 隆	東京慈恵会医科大学腎臓・高血圧内科教授
寺田 典生	高知大学医学部内分泌代謝・腎臓内科教授
横井 秀基	京都大学大学院医学研究科腎臓内科学講座講師
要 伸也	杏林大学医学部腎臓・リウマチ膠原病内科教授
軽部 美穂	杏林大学医学部腎臓・リウマチ膠原病内科講師
臼井 丈一	筑波大学医学医療系腎臓内科准教授
坂井 宣彦	金沢大学腎臓内科助教
大橋 隆治	日本医科大学病理診断部准教授

(敬称略)

○一般社団法人日本病院薬剤師会

林 昌洋	国家公務員共済組合連合会虎の門病院薬剤部長
飯久保 尚	東邦大学医療センター大森病院薬剤部長補佐
大野 能之	東京大学医学部附属病院薬剤部助教・副薬剤部長
笠原 英城	日本医科大学武蔵小杉病院薬剤部長
谷藤 亜希子	神戸大学医学部附属病院薬剤部薬剤主任
富田 隆志	広島大学病院薬剤部薬剤主任
濱 敏弘	がん研有明病院院長補佐・薬剤部長
舟越 亮寛	医療法人鉄蕉会 亀田総合病院薬剤管理部長
望月 眞弓	慶應義塾大学病院薬剤部長
若林 進	杏林大学医学部付属病院薬剤部

(敬称略)

○重篤副作用総合対策検討会

飯島 正文	昭和大学名誉教授
※五十嵐 隆	国立成育医療研究センター理事長
犬伏 由利子	一般財団法人消費科学センター理事
今村 定臣	公益社団法人日本医師会常任理事
上野 茂樹	日本製薬工業協会医薬品評価委員会ファーマコビジランス 部会
薄井 紀子	東京慈恵会医科大学教授
笠原 忠	国際医療福祉大学大学院教授
金澤 實	医療法人熊谷総合病院副理事長
木村 健二郎	独立行政法人地域医療機能推進機構東京高輪病院院長
黒岩 義之	財務省診療所所長
齋藤 嘉朗	国立医薬品食品衛生研究所医薬安全科学部部長
島田 光明	公益社団法人日本薬剤師会常務理事
滝川 一	帝京大学医学部内科学講座主任教授
林 昌洋	国家公務員共済組合連合会虎の門病院薬剤部長
森田 寛	お茶の水女子大学名誉教授

※座長 (敬称略)

## 本マニュアルについて

従来の安全対策は、個々の医薬品に着目し、医薬品毎に発生した副作用を収集・評価し、臨床現場に添付文書の改訂等により注意喚起する「警報発信型」、「事後対応型」が中心である。しかしながら、

- ① 副作用は、原疾患とは異なる臓器で発現することがあり得ること
- ② 重篤な副作用は一般に発生頻度が低く、臨床現場において医療関係者が遭遇する機会が少ないものもあること

などから、場合によっては副作用の発見が遅れ、重篤化することがある。

厚生労働省では、従来の安全対策に加え、医薬品の使用により発生する副作用疾患に着目した対策整備を行うとともに、副作用発生機序解明研究等を推進することにより、「予測・予防型」の安全対策への転換を図ることを目的として、平成17年度から「重篤副作用総合対策事業」をスタートしたところである。

本マニュアルは、本事業の第一段階「早期発見・早期対応の整備」（4年計画）として、重篤度等から判断して必要性の高いと考えられる副作用について、患者及び臨床現場の医師、薬剤師等が活用する治療法、判別法等を包括的にまとめたものである。今般、一層の活用を推進するため、関係学会の協力を得つつ、最新の知見を踏まえた改定・更新等を実施したものである。

医薬品を適正に使用したにもかかわらず副作用が発生し、それによる疾病、障害等の健康被害を受けた方を迅速に救済することを目的として、医薬品副作用被害救済制度が創設されている。医療関係者におかれては、医薬品副作用被害救済制度を患者又は家族等に紹介していただくとともに、請求に必要な診断書等の作成に協力していただくようお願いする。

制度の概要及び請求に必要な資料、その他の関連情報は、参考3、4を参照のこと。

## 記載事項の説明

本マニュアルの基本的な項目の記載内容は以下のとおり。ただし、対象とする副作用疾患に応じて、マニュアルの記載項目は異なることに留意すること。

### 患者の皆様

- ・ 患者さんや患者の家族の方に知っておいて頂きたい副作用の概要、初期症状、早期発見・早期対応のポイントをできるだけわかりやすい言葉で記載した。

## 医療関係者の皆様

### 【早期発見と早期対応のポイント】

- ・ 医師、薬剤師等の医療関係者による副作用の早期発見・早期対応に資するため、ポイントになる初期症状や好発時期、医療関係者の対応等について記載した。

### 【副作用の概要】

- ・ 副作用の全体像について、症状、検査所見、病理組織所見、発生機序等の項目毎に整理し記載した。

### 【副作用の判別基準（判別方法）】

- ・ 臨床現場で遭遇した症状が副作用かどうかを判別（鑑別）するための基準（方法）を記載した。

### 【判別が必要な疾患と判別方法】

- ・ 当該副作用と類似の症状等を示す他の疾患や副作用の概要や判別（鑑別）方法について記載した。

### 【治療法】

- ・ 副作用が発現した場合の対応として、主な治療方法を記載した。  
ただし、本マニュアルの記載内容に限らず、服薬を中止すべきか継続すべきかも含め治療法の選択については、個別事例において判断されるものである。

### 【典型的症例】

- ・ 本マニュアルで紹介する副作用は、発生頻度が低く、臨床現場において経験のある医師、薬剤師は少ないと考えられることから、典型的な症例について、可能な限り時間経過がわかるように記載した。

### 【引用文献・参考資料】

- ・ 当該副作用に関連する情報をさらに収集する場合の参考として、本マニュアル作成に用いた引用文献や当該副作用に関する参考文献を列記した。

※ 医薬品の販売名、添付文書の内容等を知りたい時は、このホームページにリンクしている独立行政法人医薬品医療機器総合機構の「医療用医薬品 情報検索」から確認することができます。

<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>

## 腫瘍崩壊症候群

英語名 : tumor lysis syndrome

### A. 患者の皆様へ



ここでご紹介している副作用は、まれなもので、必ず起こるというものではありません。ただ、副作用は気づかずに放置していると重くなり健康に影響を及ぼすことがあるので、早めに「気づいて」対処することが大切です。そこで、より安全な治療を行う上でも、本マニュアルを参考に、患者さんご自身、またはご家族に副作用の黄色信号として「副作用の初期症状」があることを知っていただき、気づいたら医師あるいは薬剤師に連絡してください。

「腫瘍崩壊症候群」は、悪性腫瘍の治療時、腫瘍が急速に死滅（崩壊）するとき生じ、体内の尿酸が増える、カリウム、カルシウム、リンなどの電解質のバランスが崩れる、血液が酸性になる、腎臓からの尿の産生が減少するなどの異常が出現します。通常治療開始後 12 時間～72 時間以内に起きます。

初期症状を自覚して早期発見することは難しい副作用です。そのため確に副作用を把握するには、「血液検査」、「尿検査」、「尿量測定」が重要となります。また、副作用を起こさないために水分補給などの予防策が大切です。

なお、治療開始後 12 時間～72 時間以内に、尿量が減ったと気付いたら、ただちに医師、看護師、薬剤師にお知らせください。

## 1. 腫瘍崩壊症候群とは？

腫瘍崩壊症候群とは、悪性腫瘍の治療の際に抗がん薬治療や放射線療法の効果が悪く、腫瘍が急速に死滅（崩壊）するときに起きます。体内の尿酸が増える、カリウム、カルシウム、リンなどの電解質のバランスが崩れる、血液が酸性になる、腎臓からの尿の産生が減少するなどの異常が出現します。

腫瘍を死滅させることが悪性腫瘍の治療の目的ですので、治療がうまくいった時に起きる副作用ともいえます。通常治療開始後 12 時間～72 時間以内に起きてきます。

腫瘍細胞が大量に崩壊するときに、それらの細胞より大量の核酸（細胞の中にある核、すなわち遺伝子を形成している物質）、カリウムなどの電解質、酸などが放出されます。通常、核酸は尿酸に分解・代謝されて腎臓より尿中に排泄されます。核酸が大量に放出されるので、大量の尿酸が体内で作られます。尿酸が痛風の原因とご存知の方も多いと思いますが、尿酸が足の親指の関節などで結晶化した時に痛風になります。もともと、尿酸は結晶化しやすい物質です。尿酸は尿中に排泄されますが、尿中に多量に排泄され、尿の中の尿酸が高濃度になると、尿中で結晶化されます。この尿酸の結晶が尿細管や尿管という尿の通る管の内側に詰まってしまうと、尿が外に出られなくなってしまいます。尿が出なくなると急性腎不全となり、場合によっては一時的に血液透析（人工透析）が必要になります。

腫瘍崩壊症候群を予防するために、効果の高い治療を行う際に色々な工夫が行われます。その予防法を下に列挙します。腫瘍崩壊症候群の起きやすさを目安に、これらの予防法のいくつかを組み合わせで行います。

- 1) 水分を多く摂る：水を飲む、点滴で水分を補給することが大切です。水分を多く摂ると、尿が薄められ、尿酸が結晶化しにくくなります。電解質のバランスが崩れることも予防します。
- 2) 核酸から尿酸を作ることを抑制するフェブキソスタットという薬などを治療開始 1 日から 2 日前から予防的に服用します。
- 3) 体をアルカリ性にするためにクエン酸塩、重曹（炭酸水素ナト

リウム)を服用することもあります。アルカリ性にすると尿酸の水(尿)への溶解度が増し、尿酸が結晶化しにくくなります。同時に、血液が酸性になることを防ぎます。

- 4) 尿酸を分解するラスブリカーゼという薬を使います。この薬は尿酸を分解することで血液中の尿酸を減少させます。

## 2. 早期発見と早期対応のポイント

腫瘍を急速に死滅(崩壊)させる治療は、一般的に入院しておこないますので、この副作用は入院している時(治療開始後 12 時間から 72 時間以内)に起こることがあります。ご自身が気づくこの副作用特有の早期の症状は少なく、大切なことは上記予防法をしっかりと実行していくことです。さらに、副作用を的確に把握するには、血液検査、尿検査、尿量測定が重要となります。治療開始後、特に 48 時間以内は時間ごとの尿量測定、血液中の尿酸濃度や腎不全の目安となるクレアチニン濃度などの測定、血液の酸性度の測定などを頻繁に行います。患者さんが感じる症状が出ないうちの早期に腫瘍崩壊症候群の兆候を捕まえる大切な検査ですのでご理解ください。予防対策、頻回の検査にもかかわらず、この副作用がおきても重くならないように各種の治療法が用意されています。

ただし、最近では外来での化学療法が増えており、ご自身にも理解していただき、予防法を実行していただくことが重要です。また、来院していただくスケジュールの間に万が一尿量が減ったと気付いたら、ただちに医師、薬剤師にお知らせください。





※ 医薬品の販売名、添付文書の内容等を知りたい時は、このホームページにリンクしている独立行政法人医薬品医療機器総合機構の「医療用医薬品 情報検索」から確認することができます。

<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>

※ 独立行政法人医薬品医療機器総合機構法に基づく公的制度として、医薬品を適正に使用したにもかかわらず発生した副作用により入院治療が必要な程度の疾病等の健康被害について、医療費、医療手当、障害年金、遺族年金などの救済給付が行われる医薬品副作用被害救済制度があります。

(お問い合わせ先)

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 救済制度相談窓口

<http://www.pmda.go.jp/kenkouhigai.html>

電話：0120-149-931（フリーダイヤル）[月～金] 9時～17時（祝日・年末年始を除く）

## B. 医療関係者の皆様へ

### 1. 腫瘍崩壊症候群（TLS）の診断基準

TLS の診断は 2010 年に発表された TLS panel consensus に基づいている。具体的には高尿酸血症、高カリウム血症もしくは高リン血症の 3 つのうち、2 つ以上の異常が化学療法開始 3 日前から開始後 7 日以内に認められた場合を laboratory TLS（以下 LTLS）とし、さらに腎機能障害、不整脈、痙攣などを合併した場合、もしくは突然死した場合を clinical TLS（以下 CTLS）としている。以下に詳細を載せる。

TLS 診断基準 (Howard, S. C., et al. The tumor lysis syndrome. New England Journal of Medicine, 364(19), 1844-1854, 2011.

	LTLS: 治療開始 3 日前から開始 7 日後までに下記の 4 種類の代謝異常のうち 2 種類以上同時に (24 時間以内) 起こった場合	CTLS: LTLSに加えて以下の臨床的ない合併症を認めた場合
高尿酸血症	尿酸値>8mg/dL(成人) 尿酸値>基準値上限(小児)	
高リン血症	リン>4.5mg/dL(成人) リン>6.5mg/dL(小児)	
高カリウム血症	カリウム>6.0mEq/L または イオン化カルシウム<1.12mg/dL	不整脈 突然死 (高カリウム血症による)
低カルシウム血症	カルシウム<7.0mg/dL	不整脈、突然死、痙攣、テタニーなどの神経筋症状、低血圧、心不全 (低カルシウム血症による)
急性腎障害		血清クレアチニン値：ベースラインから 0.3mg/dL の上昇(ベースライン不明の場合は 基準上限の 1.5 倍を超える) または 尿量の減少： 6 時間尿<0.5mL/kg/時

## 2. 早期発見と早期対応のポイント

### (1) 副作用の好発時期

原因治療薬の開始後、通常 12～72 時間以内に発症する。それに先立ち、高カリウム血症が出現することが多い（6-72 時間）。

### (2) 患者側のリスク因

TLS のリスク評価は、“laboratory TLS の有無”、“疾患による TLS リスク分類”、“腎機能による TLS リスク調整” の 3 ステップで実施される。疾患によるリスク分類により決定されたリスクは、低リスク疾患、中間リスク疾患、高リスク疾患、腎機能による調整後の最終リスクは低リスク、中間リスク、高リスクと記載する。

低リスク：1%未満

中間リスク：1～5%

高リスク：5%以上

図-1) TLS リスク評価の手順

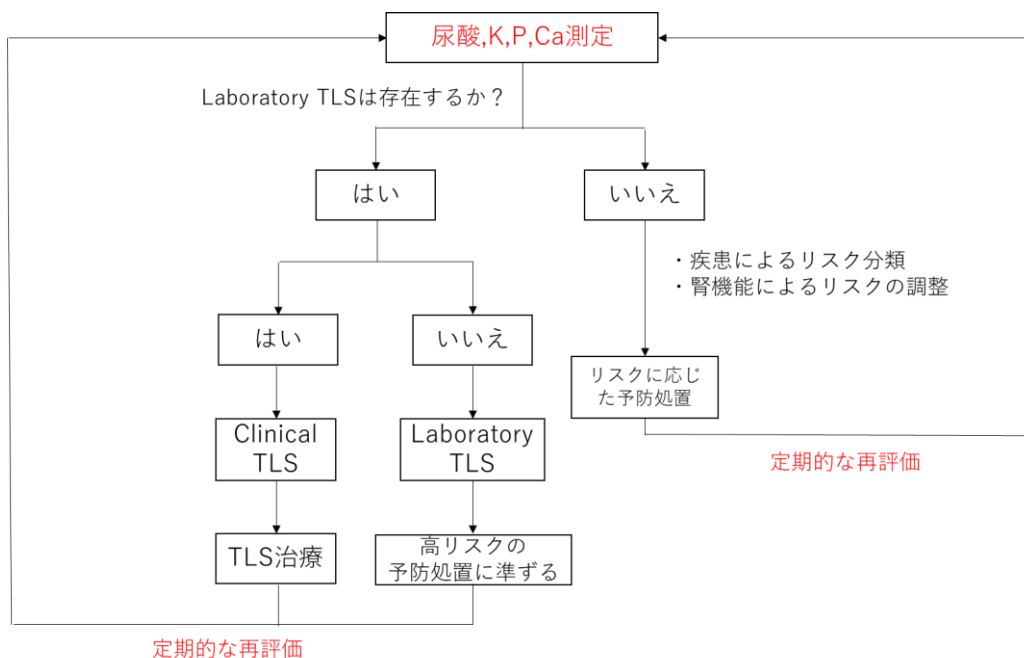
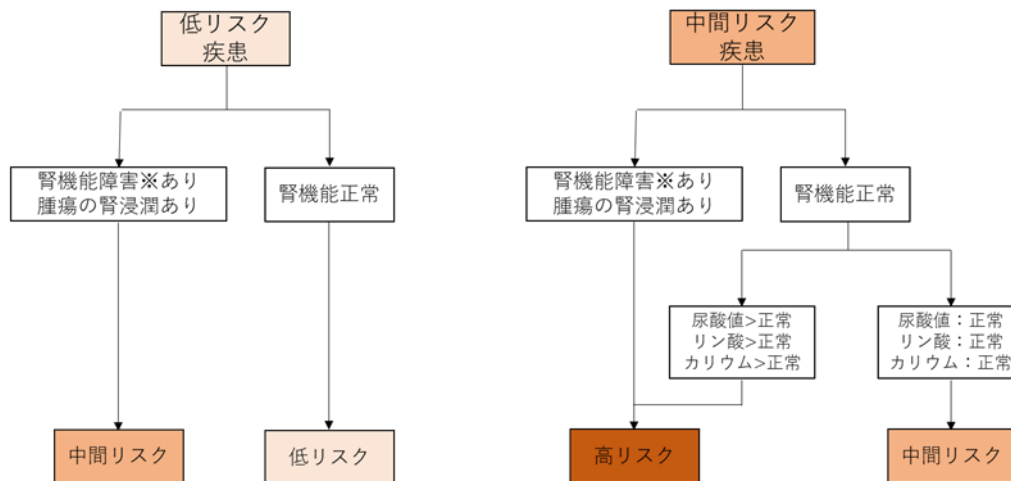


図-2) 腎機能、腎浸潤によるリスク調整



※腎機能障害：クレアチニン>基準値

表-1) 腫瘍崩壊症候群を生じ得る腫瘍の種類と頻度の報告

AML (3.4~17%)
ALL (4.4~26.4%、小児では63%)
CLL (0.42%)
悪性リンパ腫 (低リスク疾患から高リスク疾患まで様々)
多発性骨髄腫 (0~3.9%、平均1.4%)
固形癌 (1~5%、平均3.6%)

### (3) 早期に認められる症状および検査異常

典型的な症状は治療開始6時間以内において、まず高カリウム血症が現れる。少し遅れて24~48時間後にリン、カルシウム、尿酸が変動し、それ以後に血清クレアチニン値が上昇し急性腎不全が生じやすい。

高カリウム血症については、腫瘍細胞内は細胞外に比べカリウム濃度が高いため、崩壊されると生じる。症状として、筋力低下、知覚異常や嘔気、嘔吐などの消化器症状が含まれるが、血清カリウム値が7.0mEq/L以上となると致死性不整脈の危険が高まると言われている。しかし、血清カリウム値の変化のスピードの方が重要である。高尿酸血症は細胞崩壊により大量に放出された核酸より産生される尿酸によって生じる。腎尿細管は元来、皮質から髄質側にかけて尿酸の濃度勾配が存在し、尿が尿細管を移動して集合管に至るとき、尿酸濃度が最大となる。このとき、尿酸結晶が集合管内で析出すると尿細管閉塞が起こり、急性尿酸腎症となり、急性腎不全に至ることがある。また、腫瘍崩壊症候群(tumor lysis syndrome: TLS)の高尿酸血症に対して予防的、治療的にしばしばアロプリノール(保険適用外)やフェブキソスタットが用いられるが、尿酸産生は相対的に減少するものの、既に産生された尿酸を低下させることは

出来ない。また、尿酸産生の減少により前駆体のヒポキサンチンとキサンチンの尿中排泄が増大する。キサンチン様結晶の存在を尿中に高頻度に認めた急性腎不全の場合、高キサンチン尿症が原因となっている可能性もある。

リン・カルシウムについては、白血病治療開始 24-48 時間に尿細管でのリン酸の再吸収は元のレベルの 20-70 %に低下し、尿中の排泄が 3-24 倍に増量するといわれている。尿細管でのリン酸濃度の上昇により、リン酸カルシウム塩の尿細管内析出がはじまり、急性腎不全を生じる。

また、TLS に伴って発現し得る徴候の一つとして、乳酸アシドーシスが挙げられ、その出現と程度が TLS の重症度に相関するとされる。乳酸アシドーシスは、血中乳酸値が 4mEq/L 以上となり、 $\text{pH} < 7.37$  を示す代謝性アシドーシスで、 $\text{anion gap} ([\text{Na}^+] - ([\text{Cl}^-] + [\text{HCO}_3^-]))$  が開大する。Kussmaul 型過換気、血圧低下、頻脈、無気力、嘔気などの症状を呈し、さらに増悪すると意識障害に至る。乳酸アシドーシスの一般的な原因は、ショックや敗血症などにより、組織の循環血流の低下や低酸素の病態で生じ、糖尿病やアルコール中毒などの基礎疾患は危険因子である。TLS における乳酸アシドーシスの原因は明らかではないが、乳酸産生の機序をミトコンドリアの機能不全に続く代償性の嫌気性解糖の亢進の結果とみており、大量の腫瘍細胞が一挙にアポトーシスを起こす時に、一過性に乳酸産生の亢進が起きる可能性が示唆されている。

#### (4) 推定原因医薬品

報告頻度の高い医薬品は レナリドミド (Lenalidomide) , イマチニブ (Imatinib) , ニロチニブ (Nilotinib) , フルダラビン (Fludarabine) , サリドマイド (Thalidomide) , リツキシマブ (Rituximab) , パノビノスタット (Panobinostat) , カペシタビン (Capecitabine) , セツキシマブ (Cetuximab) , スニチニブ (Sunitinib) , ドセタキセル (Docetaxel) , ゲムシタビン (Gemcitabine) , ベバシズマブ (Bevacizumab) である。

各医薬品の副作用発現頻度は不明である。TLS の発生頻度は、リスク対象となる症例の設定基準、TLS の予防処置の有無と内容によって、大きく異なってくる。

### 3. 副作用の概要

腫瘍崩壊症候群 (tumor lysis syndrome : TLS) は、何らかの原因による腫瘍の急速な細胞崩壊のために、細胞内成分とその代謝産物が腎の生理的排泄能力を越えて体内に蓄積し、尿酸・リン・カリウムの血中濃度上昇、低カルシウム血症、乳酸アシドーシス、さらには乏尿を伴う急性腎不全を含む多彩な病態を生じる。急激な細胞崩壊の原因として、抗がん薬や放射線、その他の治療開始が契機となるのが通常であるが、細胞回転の著しい亢進と腫瘍量の増大のため、

既に治療前に TLS の徴候がみられる症例もある。2008 年米国臨床腫瘍学会 (ASCO) ガイドラインによると、laboratory TLS と clinical TLS に分け、前者はリン、カルシウム、カリウム、尿酸のうち 2 つ以上に基準値と比べ 25 % 以上の変動がある場合に定義され(表-2)、後者は血清クレアチニン値、不整脈、けいれんをもとに grade 0-5 まで分けて定義している (表-3)。

表-2) Laboratory TLS ガイドライン

元素	血中測定値	基準値からの変化
尿酸	8 mg/dL 以上	25 %増加
カリウム	6.0 mmol/L 以上	25 %増加
リン酸	2.1 mmol/L 以上(小児)、1.45 mmol/L 以上(成人)	25 %増加
カルシウム	1.75 mmol/L 以下	25 %低値

表-3) Clinical TLS ガイドライン

合併症	0	1	2	3	4	5
クレアチニン	1.5 倍以下	1.5	1.5-3.0	3.0-6.0	6.0 以上	死亡
心臓不整脈	なし	処置不要	薬物療法 (緊急性なし)	症状あり (薬物療法、 除細動では 不十分)	重篤	死亡
けいれん	なし	なし	短時間 一過性	意識低下	長時間 反復性 (コントロール不良)	死亡

#### 4. 治療方法 (予防・治療)

腫瘍細胞が大きい場合、薬剤または放射線に対し、高い感受性を有する場合、たとえば Burkitt リンパ腫、またはその leukemic counterpart としての ALL-L3 や T リンパ芽球性リンパ腫 (lymphoblastic lymphoma: LBL)、あるいは白血球数の多い急性白血病 (ALL や AML) はリスクファクターとなるので留意しておく。また、脱水、尿量減少、酸性尿、濃縮尿はリスクファクターであるので、治療前には補正しておく。具体的には、水分負荷 (補液)、利尿、アロプリノールもしくはフェブキソスタットの投与である。

・ 具体的予防法・治療法

① 水分負荷、利尿

急激な細胞崩壊により大量に発生した尿酸・リン・カリウムを速やかに体外に排泄し、尿酸とリン酸カルシウム塩の尿細管内析出を防ぐために、大量補液を開始して尿流量を確保する。化学療法開始の少なくとも 24～48 時間前より補液を始める。

大量補液は、血管内ボリュームを増大し、腎血流と糸球体濾過を増大させる。その結果、アシドーシスと欠尿を改善し、尿酸やリンの尿中への排泄を増加する。

輸液量としては、一般に 3,000mL/m<sup>2</sup>/24hr 以上（体重≤10kg の場合：200mL/kg/日）が推奨され、尿量を 100mL/m<sup>2</sup>/hr 以上（体重≤10kg の場合：4～6mL/kg/時）、尿比重≤1.010 を保つことを目標とする。

補液剤としては、生理食塩水もしくは 0.45%食塩水などのカリウムおよびリン酸を含まない製剤を用いる。

② アロプリノール（保険適用外）もしくはフェブキソスタット（保険適用あり）

アロプリノールはキサンチンオキシダーゼ阻害作用により尿酸の生成が抑制される。尿酸生成阻害薬であり、既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。また、尿酸の前駆体であるキサンチンやヒポキサンチンの濃度を上昇させるため、キサンチンの析出によるキサンチン腎症を発症する可能性がある。薬物相互作用としてはメルカプトプリン水和物（6-MP, 商品名ロイケリン）、アザチオプリン（商品名イムラン）、ビダラビン、キサンチン系薬などの代謝を阻害するために、これらの薬剤の用量調節が必要となる。TLS に対する保険適応はない。

一方、フェブキソスタットは非プリン型のキサンチンオキシゲナーゼ阻害薬であり、アロプリノールより優れた尿酸低下作用を持つことが確認されている。また、腎臓で代謝されないため、軽度から中等度の腎機能障害を持つ患者でも用量調節が不要で、安全性が高いことが指摘されている。アロプリノールと同様の薬物相互作用があるが、TLS に対する保険適用が認められている。

③ 尿アルカリ化

尿酸の析出を尿アルカリ化によって抑制するために、アルカリの投与（重曹、クエン酸塩）を尿酸値が高い時期には行うこともある。しかし、尿アルカリ化は、高リン血症患者においてはリン酸カルシウム沈着を促すので注意する必要がある。またクエン酸塩にはカリウムも含まれるため高カリウム患者には十分注意が必要である。よって、基本的に現在は尿のアルカリ化は推奨されていない。

④ 高カリウム血症への対処

高カリウム血症が著しい場合には Glucose-Insulin (GI) 療法, 陽イオン交換樹脂投与、フロセミド投与、透析など適切に行う。

⑤ 乳酸アシドーシスの早期診断

ショックの是正、透析などであるが、死亡率が高いため早期診断が必要である。

⑥ ラスブリカーゼ

ラスブリカーゼは遺伝子組み換え型尿酸オキシダーゼ (urate oxydase) であり、尿酸をアラントインに代謝する。この代謝は速やかであり、生成物の予防アラントインの尿中溶解度は尿酸と比較し極めて高く、血中尿酸濃度は急速に低下する。化学療法に伴う高尿酸血症に対する保険適応を有する。酵素製剤であるため、投与時の使用歴確認、他院紹介時の使用歴の明記・伝達が必要である。G6PD 欠損症例への投与も禁忌である。ラスブリカーゼ使用時、尿酸測定の検体を採取後室温に放置すると、尿酸の分解が進行し、見かけ上の尿酸値が低くなる。血液検体をあらかじめ冷却した試験管に入れ、氷浴等で速やかに低温状態にした上で保存し、採血後 4 時間以内に測定する必要がある。

⑦ 血液浄化療法

血液浄化療法の早期導入は、TLS に伴うプリン代謝産物の除去、高リン血症、高カリウム血症、低カルシウム血症の改善目的で推奨されている。酸塩基不均衡の是正、大量補液による容量負荷の軽減目的でも血液浄化療法の適応がある。血液浄化療法導入のタイミングについての明確なコンセンサスはないが、TLS では腫瘍細胞崩壊により急速にカリウムが放出されるため、通常の腎不全よりは低い基準導入されることが一般的である。また、高齢や合併疾患（糖尿病や高血圧症など）のために腎機能が低下している症例では、より早期の血液浄化療法の導入を検討すべきである。リン酸の除去については、間歇的血液浄化療法より持続的血液透析濾過が優れているとする報告もあるが、近年の血液浄化器の進歩により、通常の血液透析でもリン酸のクリアランスは遜色ないレベルになっている。また、通常の血液透析に比べ、持続的血液濾過透析では循環動態への影響が少ないと考えられており、全身状態の不安定な場合や、心機能の低下している症例では積極的に考慮すべき治療法である。



## TLS の電解質異常に対する対処法

高リン血症管理	
中等度 ( $\geq 2.1\text{mmol/L}$ )	リン酸静注を中止  リン酸結合剤(水酸化アルミニウム、炭酸カルシウムなど)を投与
高度	腎機能代行療法  (CAVH,CVVH,CAVHD,CVVHD)
低カルシウム血症 ( $\leq 1.75\text{mmol/L}$ ) 管理	
無症候性	無治療
症候性	グルコン酸カルシウム 50~100mg/kg を心電図でモニタリングしながら緩徐に静注
高カリウム血症管理	
中等度 ( $\geq 6.0\text{mmol/L}$ ) かつ無症候性	カリウム投与中止(静注、経口)  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
高度 ( $\geq 7.0\text{mmol/L}$ ) かつ/または症候性	上記に加え、  致死性不整脈に対してはグルコン酸カルシウム 100~200mg/kg を緩徐に静注 GI 療法〔レギュラーインスリン (0.1U/kg) + 25%ブドウ糖(2mL/kg) 静注〕

## 5. 典型的症例概要

### 【典型的症例】 シスプラチン

患者：32歳男性。胚細胞腫瘍(絨毛がん)の診断で、paclitaxel-BEP-oxaliplatin療法2サイクルを施行後、cisplatin, ifosfamide, bleomycin 2サイクルを計画された。cisplatin投与日には2,000mLの点滴を行った。cisplatin投与4日目(第63病日)から食欲低下、倦怠感が強くなり7日目(第66病日)に緊急入院された。

血液検査所見 : Cr 3.04 mg/dL, AST 551U/L, ALT 511U/L, ALP 7461U/L,  $\gamma$ -GT 931U/L, LDH 7861U/L, UA 14.4mg/dL, Na 136 mEq/L, K 4.0mEq/L, Cl 93mEq/L, hCG 615 mIU/mL, 尿中 Na 61 mEq/L, 尿中 Cr 123.2mg/dL, FENa 1.1%, 尿浸透圧 353 mOsm/kg

入院後経過 : 急性の高尿酸血症を伴う腎障害であり, TLS を疑い対応した。治療として1日3,000mLの補液を行い, ラスブリカーゼ0.2mg/kgを投与した。ラスブリカーゼ投与翌日にはUA 0.1mg/dL以下まで低下した。血清Cr値は3日後には1.31mg/dL, 6日後には1.08 mg/dLまで改善した。腎障害改善後化学療法を再開した。(Sakai et al, Jpn J Cancer Chemother 43(2): 263-266, February, 2016)

## 6. 引用文献・参考資料

- 1) 日本臨床腫瘍学会. 腫瘍崩壊症候群(TLS)診療ガイドンス. 金原出版. 2013.
- 2) Cairo, M. S., et al. Tumour lysis syndrome: new therapeutic strategies and classification. *British Journal of Haematology*, 127(1), 3–11, 2004.
- 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. *Journal of Clinical Oncology*, 28(27), 4207–4213, 2010.
- 4) Coiffier, B., et al. Guidelines for the Management of Pediatric and Adult Tumor Lysis Syndrome: An Evidence-Based Review. *Journal of Clinical Oncology*, 26(16), 2767–2778, 2008.
- 5) Cairo, M. S., et al. on behalf of the TLS Expert Panel. Recommendations for the evaluation of risk and prophylaxis of tumour lysis syndrome (TLS) in adults and children with malignant diseases: an expert TLS panel consensus. *British Journal of Haematology*, 149(4), 578–586, 2010.
- 6) Howard, S. C., et al. The tumor lysis syndrome. *New England Journal of Medicine*, 364(19), 1844–1854, 2011.

**参考1 医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（以下、医薬品医療機器等法）第68条の10に基づく副作用報告件数（医薬品別）**

○注意事項

- 1) 医薬品医療機器等法第77条の4の2の規定に基づき報告があったもののうち、PMDAの医薬品副作用データベース（英名：Japanese Adverse Drug Event Report database、略称；JADER）を利用し、報告の多い推定原因医薬品（原則として上位10位）を列記したもの。  
注)「件数」とは、報告された副作用の延べ数を集計したもの。例えば、1症例で肝障害及び肺障害が報告された場合には、肝障害1件・肺障害1件として集計。
- 2) 医薬品医療機器等法に基づく副作用報告は、医薬品の副作用によるものと疑われる症例を報告するものであるが、医薬品との因果関係が認められないものや情報不足等により評価できないものも幅広く報告されている。
- 3) 報告件数の順位については、各医薬品の販売量が異なること、また使用法、使用頻度、併用医薬品、原疾患、合併症等が症例により異なるため、単純に比較できないことに留意すること。
- 4) 副作用名は、用語の統一のため、ICH国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J）ver. 21.0に記載されている用語（Preferred Term：基本語）で表示している。

年度	副作用名	医薬品名	件数
平成27年度	腫瘍崩壊症候群	ポマリドミド	11
		レナリドミド水和物	6
		リツキシマブ（遺伝子組換え）	6
		スニチニブリンゴ酸塩	4
		ボルテゾミブ	3
		シスプラチン	3
		デキサメタゾンリン酸エステルナトリウム	2
		テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤	2
		ベンダムスチン塩酸塩	2
		エトポシド	2
		パゾパニブ塩酸塩	2
		カペシタビン	2
		その他	28
	合計	73	
平成28年度	腫瘍崩壊症候群	ボルテゾミブ	9
		プレドニゾン	8
		レナリドミド水和物	7
		スニチニブリンゴ酸塩	7
		カルフィルゾミブ	5
		シスプラチン	5
		ゲムシタビン塩酸塩	4
		パノビノスタット乳酸塩	4

	メルファラン	3
	パクリタキセル（アルブミン懸濁型）	3
	テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤	3
	パクリタキセル	3
	ペメトレキセドナトリウム水和物	3
	ベバシズマブ（遺伝子組換え）	3
	その他	48
	合計	115

※ 医薬品の販売名、添付文書の内容等を知りたい時は、このホームページにリンクしている独立行政法人医薬品医療機器総合機構の「医療用医薬品 情報検索」から確認することができます。  
<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>

## 参考2 ICH 国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J） ver.21.0 における主な関連用語一覧

日米EU医薬品規制調和国際会議（ICH）において検討され、取りまとめられた「ICH 国際医薬用語集（MedDRA）」は、医薬品規制等に使用される医学用語（副作用、効能・使用目的、医学的状态等）についての標準化を図ることを目的としたものであり、平成16年3月25日付薬食安発第0325001号・薬食審査発第0325032号厚生労働省医薬食品局安全対策課長・審査管理課長通知「「ICH 国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J）」の使用について」により、薬事法に基づく副作用等報告において、その使用を推奨しているところである。

下記にMedDRAのPT（基本語）である「腫瘍崩壊症候群」を示す。

また、MedDRAでコーディングされたデータを検索するために開発されたMedDRA標準検索式（SMQ）では、「腫瘍崩壊症候群」に相当するSMQが、提供されており、これを用いるとMedDRAでコーディングされたデータから包括的に該当する症例を検索することができる。

名称	英語名
○PT：基本語（Preferred Term） 腫瘍崩壊症候群	Tumour lysis syndrome
○LLT：下層語（Lowest Level Term） 検査学的腫瘍崩壊症候群 臨床的腫瘍崩壊症候群	Laboratory tumour lysis syndrome Clinical tumour lysis syndrome

### 参考3 医薬品副作用被害救済制度の給付決定件数

#### ○注意事項

- 1) 平成24年度～平成28年度の5年間に給付が決定された請求事例について原因医薬品の薬効小分類（原則として上位5位）を列記したもの。
- 2) 一般的な副作用の傾向を示した内訳ではなく、救済事例に対する集計であり、単純に医薬品等の安全性を評価又は比較することはできないことに留意すること。
- 3) 1つの健康被害に対して複数の原因医薬品があるので、請求事例数とは合致しない。
- 4) 副作用による健康被害名は、用語の統一のため、ICH国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J）ver. 20.0に記載されている用語（Preferred Term：基本語）で表示している。
- 5) 薬効小分類とは日本標準商品分類の医薬品及び関連製品（中分類87）における分類で、3桁の分類番号で示され、医薬品の薬効又は性質を表すものである。

年度	副作用による健康被害名	原因医薬品の薬効小分類 (分類番号)	件数
平成24～ 28年度 (平成29 年5月集 計)	腫瘍崩壊症候群		0

※ 副作用救済給付の決定に関する情報は独立行政法人医薬品医療機器総合機構のホームページにおいて公表されている。

(<https://www.pmda.go.jp/relief-services/adr-sufferers/0043.html>)

## 参考4 医薬品副作用被害救済制度について

### ○「医薬品副作用被害救済制度」とは

病院・診療所で処方された医薬品、薬局などで購入した医薬品、又は再生医療等製品（医薬品等）を適正に使用したにもかかわらず発生した副作用による入院治療が必要な程度の疾病や日常生活が著しく制限される程度の障害などの健康被害について救済給付を行う制度です。

昭和55年5月1日以降（再生医療等製品については、平成26年11月25日以降）に使用された医薬品等が原因となって発生した副作用による健康被害が救済の対象となります。

### ○救済の対象とならない場合

次のような場合は、医薬品副作用被害救済制度の救済給付の対象にはなりません。

- 1) 医薬品等の使用目的・方法が適正であったとは認められない場合。
- 2) 医薬品等の副作用において、健康被害が入院治療を要する程度ではなかった場合などや請求期限が経過した場合。
- 3) 対象除外医薬品による健康被害の場合（抗がん剤、免疫抑制剤などの一部に対象除外医薬品があります）。
- 4) 医薬品等の製造販売業者などに明らかに損害賠償責任がある場合。
- 5) 救命のためにやむを得ず通常の使用量を超えて医薬品等を使用し、健康被害の発生があらかじめ認識されていたなどの場合。
- 6) 法定予防接種を受けたことによるものである場合（予防接種健康被害救済制度があります）。なお、任意に予防接種を受けた場合は対象となります。

### ○「生物由来製品感染等被害救済制度」とは

平成16年4月1日に生物由来製品感染等被害救済制度が創設されました。創設日以降（再生医療等製品については、平成26年11月25日以降）に生物由来製品、又は再生医療等製品（生物由来製品等）を適正に使用したにもかかわらず、その製品を介して感染などが発生した場合に、入院治療が必要な程度の疾病や日常生活が著しく制限される程度の障害などの健康被害について救済給付を行う制度です。感染後の発症を予防するための治療や二次感染者なども救済の対象となります。制度のしくみについては、「医薬品副作用被害救済制度」と同様です。

○7 種類の給付

給付の種類は、疾病に対する医療費、医療手当、障害に対する障害年金、障害児養育年金、死亡に対する遺族年金、遺族一時金、葬祭料の7種類があります。

○給付の種類と請求期限

- ・疾病（入院治療を必要とする程度）について医療を受けた場合

医療費	副作用による疾病の治療に要した費用（ただし、健康保険などによる給付の額を差し引いた自己負担分）について実費償還として給付。
医療手当	副作用による疾病の治療に伴う医療費以外の費用の負担に着目して給付。
請求期限	医療費→医療費の支給の対象となる費用の支払いが行われたときから5年以内。 医療手当→請求に係る医療が行われた日の属する月の翌月の初日から5年以内。

- ・障害（日常生活が著しく制限される程度以上のもの）の場合  
（機構法で定める等級で1級・2級の場合）

障害年金	副作用により一定程度の障害の状態にある18歳以上の人の生活補償などを目的として給付。
障害児養育年金	副作用により一定程度の障害の状態にある18歳未満の人を養育する人に対して給付。
請求期限	なし

- ・死亡した場合

遺族年金	生計維持者が副作用により死亡した場合に、その遺族の生活の立て直しなどを目的として給付。
遺族一時金	生計維持者以外の方が副作用により死亡した場合に、その遺族に対する見舞等を目的として給付。
葬祭料	副作用により死亡した人の葬祭を行うことに伴う出費に着目して給付。
請求期限	死亡の時から5年以内。ただし、医療費、医療手当、障害年金または障害児養育年金の支給の決定があった場合には、その死亡のときから2年以内。

○救済給付の請求

給付の請求は、副作用によって重篤な健康被害を受けた本人またはその遺族が直接、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）に対して行います。



○必要な書類（医師の診断書・投薬・使用証明書・受診証明書 等）

救済給付を請求する場合は、発現した症状及び経過と、それが医薬品を使用したことによるものだという関係を証明しなければなりません。そのためには、副作用の治療を行った医師の診断書や処方を行った医師の投薬・使用証明書、あるいは薬局等で医薬品を購入した場合は販売証明書が必要となりますので、請求者はそれらの書類の作成を医師等に依頼し、請求者が記入した請求書とともに、PMDA に提出します。また、医療費・医療手当を請求する場合は、副作用の治療に要した費用の額を証明する受診証明書も必要となります。

請求書、診断書などの用紙は、PMDA のホームページからダウンロードすることができます。

(<http://www.pmda.go.jp/relief-services/adr-sufferers/0004.html>)