

急性白血病患者を対象とした腫瘍崩壊症候群対策

医薬情報委員会フレアボイド評価小委員会

担当委員 伊藤 忠明 (虎の門病院薬剤部)

急性白血病は、がん化学療法・造血幹細胞移植の進歩により3～5割程度の治癒が見込まれる疾患です。しかし、治癒を得るためには寛解導入療法を施行し完全寛解の状態に導くことが必須条件です。寛解導入療法は、がん化学療法において最もリスクの高い治療法の1つであり、合併症により致命的な経過を辿ることがあります。そのため、感染症、播種性血管内凝固症候群 (disseminated intravascular coagulation: 以下, DIC), 腫瘍崩壊症候群 (tumor lysis syndrome: 以下, TLS) 等, 様々な合併症対策が必要であり, 我々薬剤師にとって薬学的ケアを十分に発揮できる領域でもあります。

今回のフレアボイド広場では急性白血病治療中の合併症のうち, 病棟薬剤師が積極的に薬学的ケアを行った結果, TLSに伴う電解質異常の重篤化を回避し, また, 腎不全への遷延化を未然に回避した事例を紹介します。

◆事例1

薬剤師のアプローチ:

TLSに伴う高リン血症の対策と輸液処方設計

患者情報: 60歳代男性

肝機能障害 (+), 腎機能障害 (+), 副作用歴 (-), アレルギー歴 (-)

原疾患: 急性骨髄性白血病 (以下, AML) M5b

合併症: 糖尿病, 高脂血症

処方情報:

シタラビン	100mg/m ²			
8/2～8/8	寛解導入療法			
イダルビシン	12mg/m ²			
8/2～8/4	寛解導入療法			
トスフロキサシン (150mg)	3T	分3	毎食後	
8/1～	感染症予防			
フルコナゾール (100mg)	2T	分2	朝夕食後	
8/1～	感染症予防			
アロプリノール (100mg)	2T	分2	朝夕食後	
8/1～8/4	TLS予防			
アロプリノール (100mg)	3T	分3	毎食後	
8/5～	TLS予防			
生理食塩液	2,000mL			
8/1～8/8	TLS予防			
開始液 (ソリタ®T1)	1,000mL			
8/1～8/8	TLS予防			
炭酸水素ナトリウム (7%重曹)	40mL			
8/1	TLS予防			
炭酸水素ナトリウム (7%重曹)	120mL			
8/2	TLS予防			
炭酸水素ナトリウム (7%重曹)	180mL			

8/3～8/4 TLS予防

炭酸カルシウム 3g 分3

8/5～8/8 高リン血症の治療

グラニセトロン 3mg

8/2～8/4 悪心・嘔吐対策

臨床経過:

8/1 7月下旬, 近医での採血にて白血球数 (以下, WBC) 37,000/ μ Lを指摘され, 骨髄穿刺にてAML (M5b) と診断された。8/1入院し翌日より寛解導入療法施行予定。TLS予防のための輸液およびアロプリノール, 感染症予防のための抗菌薬, 抗真菌薬が開始となる。

【入院時検査所見】

WBC103,800/ μ L (stab5.5, seg19.0, Mono61.5, blast 0%), ヘモグロビン (以下, Hb) 11.5g/dL, 血小板 (以下, Plt) 30,000/ μ L, 国際感度指標 (以下, INR) 1.28, 活性化部分トロンボプラスチン時間 (以下, APTT) 45.2sec, フィブリノゲン439.0mg/dL, フィブリン分解産物 (以下, FDP) 0.7 μ g/mL, アンチトロンビンIII (以下, ATIII) 104.7%, Dダイマー0.4 μ g/mL, 総ビリルビン (以下, T-Bil) 2.5mg/dL, 血中尿素窒素 (以下, BUN) 11mg/dL, クレアチニン (以下, Cre) 1.7mg/dL, 尿酸 (以下, UA) 9.1mg/dL, 無機リン (以下, P) 1.5mg/dL, ナトリウム (以下, Na) 141mEq/L, カリウム (以下, K) 3.2mEq/L, クロール (以下, Cl) 102mEq/L, アスパルギン酸-アミノトランスフェラーゼ (以下, AST) 120IU/L, アラニン-アミノトランスフェラーゼ (以下, ALT) 168IU/L, 乳酸脱水素酵素 (以下, LDH) 642IU/L



[薬剤師]

病棟薬剤師は本事例の化学療法に伴うTLSのリスクが高いと考えアロプリノール、輸液、炭酸水素ナトリウムの投与を医師と協議した。その際、UAが高値であることより炭酸水素ナトリウムを投与し尿pHに応じて炭酸水素ナトリウムを追加投与することを医師に処方提案し了承された。

8/3 BUN25mg/dL, Cre1.6mg/dL, UA8.6mg/dL, P3.1mg/dL, Na140mEq/L, K3.9mEq/L, Cl101mEq/L, 尿pH6.0のため7%炭酸水素ナトリウムを180mLに増量した。

8/5 BUN58mg/dL, Cre1.8mg/dL, UA10.4mg/dL, P9.2mg/dL, Na140mEq/L, K3.4mEq/L, Cl96mEq/L, 尿pH5.5であった。

[薬剤師]

病棟薬剤師は高尿酸血症、高リン血症を把握後、高リン血症に対して、現在実施している水分負荷を継続したうえで炭酸カルシウムの開始、炭酸水素ナトリウムの中止を医師に処方提案し承認された。炭酸水素ナトリウムの中止に伴いアロプリノール300mg/日への増量を処方提案して承認された。

8/6 BUN47mg/dL, Cre1.4mg/dL, UA8.2mg/dL, P6.0mg/dL

8/8 BUN24mg/dL, Cre1.0mg/dL, UA3.8mg/dL, P2.3mg/dLと腎障害、高尿酸血症、高リン血症は改善した。

《薬剤師のケア》

病棟薬剤師が医師の治療目的、病態、生理機能を把握・予測したうえで化学療法に合わせて薬学的な観点より輸液の処方設計を行い、TLSに伴う電解質異常の重篤化を回避し腎不全を未然に回避した事例である。

TLSは、急速な腫瘍細胞の崩壊により生じる病態であり、急性リンパ性白血病（以下、ALL）やBurkittリンパ腫など増殖の速いリンパ性疾患に対して治療を開始する際に発現しやすい^{1,2)}。TLSは、急速な細胞の融解により、高尿酸血症、高リン血症、高カリウム血症、低カルシウム血症を呈し、しばしば腎不全を引き起こすのでTLSは予防が重要である。

TLSのリスクファクターとして、増殖の速い腫瘍、化学療法に感受性の高い腫瘍、縦隔または腹部の巨大腫瘍、白血球 $>50,000/\mu\text{L}$ 、LDH高値などが挙げられる。また、高尿酸血症、高リン血症を来している患者や尿量減少、腎障害、脱水、酸性尿等の病態を有する患者もTLSの発症に留意する必要がある。

本事例はAMLという化学療法に感受性が高く腫瘍増

殖が速い疾患であること、化学療法開始時のWBCは $103,800/\mu\text{L}$ と多く、LDHは 642IU/L と高値であることに加え、高尿酸血症（入院時UA 9.1mg/dL ）、腎障害（Cockcroft式によるクレアチニークリアランス（Ccr） 41.5mL/min ）も合併していることから、TLSのリスクが高いと考えられる。

TLSの予防法として積極的な輸液、アロプリノールの投与、炭酸水素ナトリウムによる尿のアルカリ化が推奨されている³⁾。尿の酸性化がすすむと、UAや尿酸1ナトリウムの結石により遠位尿管や集合管がつまり腎不全を引き起こす。尿のアルカリ化の理論的根拠はUAの溶解度がpH5では 15mg/dL のところ、pH7では 200mg/dL に上昇することである。UAはpHが上昇するにつれて溶解しやすくなる（図1）。アロプリノール投与時の尿のアルカリ化について、キサンチン（キサンチンの溶解度はpH5で 5mg/dL 、pH7で 13mg/dL ）はUAよりも溶解性が低く、アロプリノール投与により蓄積したキサンチンに起因した腎障害を懸念する意見もある⁴⁾。

本事例は、高尿酸血症（入院時UA 9.1mg/dL ）であること、腫瘍量が多い場合に炭酸水素ナトリウムを投与しても尿pHが上昇しにくい症例も存在するため寛解導入療法開始時は炭酸水素ナトリウムの投与が望ましいと考えられる。

高尿酸血症に高リン血症を伴う場合には、リン酸カルシウムの析出から腎不全を来すおそれがあるため、尿のアルカリ化を行うべきでない^{3,5)}。本事例において、寛解導入療法3日目までは炭酸水素ナトリウムを投与していたが、高リン血症（治療開始4日目P 9.2mg/dL ）を発症してからは炭酸水素ナトリウムの投与を中止している。

リン酸はpHが低下すると水に溶解しやすい物質である（図1）。血中にあるPは、 $[\text{HPO}_4^{2-}]$ と $[\text{H}_2\text{PO}_4^-]$ で存在しており、解離定数をKaとおくと $\text{pH}=\text{pKa}+\log([\text{HPO}_4^{2-}]/[\text{H}_2\text{PO}_4^-])$ の平衡に達している（図2）。 $[\text{HPO}_4^{2-}]$ と $[\text{H}_2\text{PO}_4^-]$ の値は、pHによって左右され、pHが7.4の場合、 $[\text{HPO}_4^{2-}]$ と $[\text{H}_2\text{PO}_4^-]$ の比は、約4:

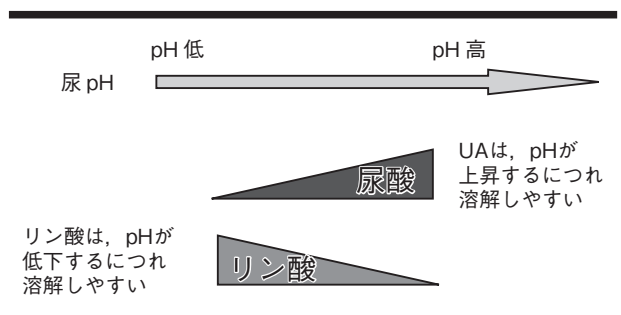


図1 UAとリン酸の溶解度



質量作用の法則より解離定数をKaとおくと
 $Ka = [\text{HPO}_4^{2-}] [\text{H}^+] / [\text{H}_2\text{PO}_4^-]$
 $1/[\text{H}^+] = (1/Ka) \cdot ([\text{HPO}_4^{2-}] / [\text{H}_2\text{PO}_4^-])$
 $\text{pH} = \text{pKa} + \log([\text{HPO}_4^{2-}] / [\text{H}_2\text{PO}_4^-])$

Henderson-Hasselbalchの式

図2 リン酸の解離

リン酸のpKaは6.8のためHenderson-Hasselbalchの式より

pH=7.8の時 $[\text{H}_2\text{PO}_4^-] : [\text{HPO}_4^{2-}] = 1 : 10 = 0.1 : 1$
 pH=7の時 $[\text{H}_2\text{PO}_4^-] : [\text{HPO}_4^{2-}] = 1 : 1.58 = 0.63 : 1$
 pH=6.5の時 $[\text{H}_2\text{PO}_4^-] : [\text{HPO}_4^{2-}] = 1 : 0.50 = 2 : 1$
 pH=5.8の時 $[\text{H}_2\text{PO}_4^-] : [\text{HPO}_4^{2-}] = 1 : 0.1 = 10 : 1$
 pH=4.8の時 $[\text{H}_2\text{PO}_4^-] : [\text{HPO}_4^{2-}] = 1 : 0.01 = 100 : 1$
 ↑溶解度高い

リン酸の水溶液中の溶解度

1価のリン酸 $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 1.88g/dL (30°C)
 Ca^{2+} として149mEq/L
 2価のリン酸 $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 0.02g/dL (25°C)
 Ca^{2+} として2.3mEq/L

図3 リン酸のpHによる解離度

1となり、pHが5.8の場合、 $[\text{HPO}_4^{2-}]$ と $[\text{H}_2\text{PO}_4^-]$ の比は、1:10となる。従って、酸性になるにしたがって $[\text{H}_2\text{PO}_4^-]$ の比率が高くなる(図3)。

また、 $[\text{H}_2\text{PO}_4^-]$ の溶解度は、 $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ として1.88g/dL (30°C)、 $[\text{HPO}_4^{2-}]$ の溶解度は、 $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ として0.02g/dL (25°C)である。従って、 $[\text{H}_2\text{PO}_4^-]$ のほうが $[\text{HPO}_4^{2-}]$ に比べて約95倍溶解しやすい(図3)。

P値が高値の場合、より溶解しやすい $[\text{H}_2\text{PO}_4^-]$ の比率を高めるために、尿pHをより酸性に傾けることが望ましく、ワシントンマニュアル第11版には、「高尿酸血症に高リン血症を伴っている場合には尿のアルカリ化は禁忌である」と記載されている⁶⁾。

本事例の病棟薬剤師は寛解導入療法開始時の輸液処方設計時に高リン血症を予測していたため、Pの値を注意深く観察し、迅速に高リン血症に対応できている点が評価される。病態や生理機能の変化が速い症例、特に造血器疾患においては、適正な薬物療法を支援するうえで経過から数日先の病態や生理機能を予測することも重要であると再認識できた事例である。

◆事例2

薬剤師のアプローチ：

TLS予防薬であるラスブリカーゼを処方提案し、腫瘍

崩壊に伴う腎不全を未然に回避した事例

患者情報：20歳代男性

肝機能障害 (+)、腎機能障害 (-)、副作用歴 (-)

原疾患：ALL (Ph ALL)

合併症：気胸

処方情報：

ビンクリスチン 2mg

1/4 ALL治療

プレドニゾロン 100mg

1/4~ ALL治療

ラスブリカーゼ 0.2mg/kg

1/4~1/7 TLS予防

維持液 (ソリタ®T4) 3,000mL

1/4~ TLS予防

炭酸水素ナトリウム (7%重曹) 120mL

1/4 TLS予防

炭酸水素ナトリウム (7%重曹) 60mL

1/5 TLS予防

アロプリノール (100mg) 2T 分2 朝夕食後

入院時まで 高尿酸血症

ボリコナゾール (200) 2T 分2 朝夕食後

入院前から継続 感染症予防

スルファメトキサゾール・トリメトプリム 1T 分1

入院前から継続 感染症予防

アシクロビル (200mg) 1T 分1

入院前から継続 感染症予防

ダルテパリン 3,600単位

1/4~ DIC治療

臨床経過：

1/4 臍帯血ミニ移植施行後、再発のため緊急入院。緊急入院後、ビンクリスチンとプレドニゾロンを開始となった。

【入院時検査所見】

WBC134,700/ μL (stab1.0, seg6.5, Mono2.0, blast79.0), Hb5.6g/dL, Plt16,000/ μL , INR1.21, APTT37.7sec, フィブリノゲン258.2mg/dL, FDP19.5 $\mu\text{g/mL}$, ATIII65.5%, Dダイマー 8.8 $\mu\text{g/mL}$, T-Bil1.3mg/dL, BUN16mg/dL, Cre1.0mg/dL, UA13.0mg/dL, P3.3mg/dL, Na136mEq/L, K4.0mEq/L, Cl101mEq/L, AST77IU/L, ALT31IU/L, LDH2243IU/L

【病棟薬剤師】

病棟薬剤師はオンコピンとプレドニゾロンのみの化学療法であるが、本事例のTLSのリスクは高いと考えた。特にUA値は13.0mg/dLとラスブリカーゼの投与を医師に処方提案した。医師もラスブリカーゼの投与を検討し



ていた。医師と相談のうえ、ラスブリカーゼの投与量は0.2mg/kgを3～5日間を目安とした。

1/5 WBC133,700/ μ L, BUN22mg/dL, Cre0.8mg/dL, UA0.1mg/dL, P3.8mg/dL, Na135mEq/L, K5.0mEq/L, Cl98mEq/L

1/8 WBC4,300/ μ L, BUN73mg/dL, Cre1.1mg/dL, UA0.0mg/dL, P5.4mg/dL, Na136mEq/L, K4.4mEq/L, Cl97mEq/L

【病棟薬剤師】

病棟薬剤師はUA値、P値からラスブリカーゼの中止を医師に提案し了承された。

《薬剤師のケア》

ラスブリカーゼは遺伝子組換え型尿酸オキシダーゼであり、UAを水溶性の高いアラントインに変換する。本邦では「がん化学療法に伴う高尿酸血症」の適応で2009年12月に薬価収載された。

成人急性白血病または悪性リンパ腫患者50例を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験において、初回ラスブリカーゼ投与4時間後の血漿中尿酸値は、0.15mg/kg群：0.33mg/dL, 0.20mg/kg群：0.15mg/dLとラスブリカーゼは速やかなUA値の低下を示した。ラスブリカーゼを選択すべき患者について、第17版のハリソン内科書にはアロプリノール、輸液療法、尿のアルカリ化からなる標準的支持療法によっても十分な効果が得られない症例と記載されている。現時点の化学療法時におけるアロプリノール・ラスブリカーゼ使用の目安を示す(表1)。本事例はWBC>50,000/ μ LでUA値とLDHも高値であり、ラスブリカーゼの適応症例であると考えられる。

ラスリテック®の添付文書の用法用量は、「ラスブリカーゼとして0.2mg/kgを1日1回30分以上かけて点滴静注する。なお、投与期間は最大7日間とする。」と記載されている。海外においても多くの臨床試験でラスブリカーゼの投与期間を5～7日としているが、臨床的には2～3日間の投与により十分なUA値の低下を認めることも多い。有効性と経済性の観点から、より低用量

表1 化学療法時におけるアロプリノール・ラスブリカーゼ使用の目安 (文献1)より一部改変)

	アロプリノール	ラスブリカーゼ
UA値	正常値	高値
がん種	血液以外のがん ホジキンリンパ腫 慢性骨髄性白血病	バーキットリンパ腫 リンパ芽球性リンパ腫 ALL AML
腫瘍量 WBC LDH	$\leq 50 \times 10^9/L$ \leq 正常値の2倍	$> 50 \times 10^9/L$ $>$ 正常値の2倍
化学療法の強度	中程度	強力
腎への浸潤	なし	あり

(0.05～0.2mg/kg)の5～7日投与、より短期間(1～3日)の投与を提示している報告もみられる²⁾。

2008年版のJCOのTLSに関するガイドラインではラスブリカーゼの投与期間は血漿尿酸値に基づく記載され平均投与期間は2日であった⁴⁾。現時点におけるラスブリカーゼの投与期間は、本事例のようにUA値に応じて対応すべきであると考えられる。

引用文献

- 1) M.B. Davidson *et al.* : Pathophysiology, clinical consequences, and treatment of tumor lysis syndrome, *Am J Med*, **116**, 546-554 (2004).
- 2) M.S. Cairo *et al.* : Tumour lysis syndrome : new therapeutic strategies and classification, *Br J Haematol*, **127**, 3-11 (2004).
- 3) A.L. Richard *et al.* : Tumor lysis syndrome, *Up To Date* (2010).
- 4) C. Bertrand, A. Arnold *et al.* : Guidelines for the Management of Pediatric and Adult Tumor Lysis Syndrome : An Evidence-Based, *JCO*, Jun 1, 2767-2778 (2008).
- 5) 高久史磨：“ワシントンマニュアル”, 第10版, 高久史磨, 和田 攻監訳, メディカル・サイエンス・インターナショナル, 東京, 2005, p. 309.
- 6) 高久史磨, 和田 攻：“ワシントンマニュアル”, 第11版, メディカル・サイエンス・インターナショナル, 東京, 2008, pp. 684-685.