

高カルシウム血症と腫瘍崩壊症候群

Management of hypercalcemia and tumor lysis syndrome

福原 傑

Suguru FUKUHARA

はじめに

高カルシウム(Ca)血症と腫瘍崩壊症候群(tumor lysis syndrome : TLS)は oncologic emergency の代表的な疾患の一つである。共に進行すると急速に致死的な経過をたどりうるが、適切な介入により回避可能な疾患である。悪性腫瘍の診療を行ううえでは、それぞれの病態・治療を熟知し、必要に応じて適切な対応をとることが重要である。本稿では高 Ca 血症と TLS の診断・管理について概説する。

高 Ca 血症

1. 序論

高 Ca 血症は日常臨床で遭遇しやすい疾患である。その原因の 90% は原発性副甲状腺機能亢進症と悪性腫瘍に伴う高 Ca 血症(malignancy associated hypercalcemia : MAH)である^{1,2)}。一方、悪性腫瘍患者の 20 ~ 30% で高 Ca 血症が認められる³⁾。固形腫瘍、血液腫瘍どちらにも認められるが、特に成人 T 細胞性リンパ腫/白血病では約 80% と高率に認められる⁴⁾。MAH は、急速に増悪するため意識障害や急性腎不全などの症状を呈する高 Ca 血症クリーゼをきたすことが多く、oncologic emergency として早急な治療介入が必要である。

2. 病因と病態

MAH は発症機序から、腫瘍細胞が産生・分泌する破骨細胞活性化因子により全身性に骨吸収が亢進するために生じる高 Ca 血症(hormonal hypercalcemia of malignancy : HHM)と、骨転移や骨浸潤などによる局所的な骨溶解により生じる高 Ca 血症(local osteolytic hypercalcemia : LOH)に

大別される。前者の代表的な原因が副甲状腺ホルモン関連蛋白(parathyroid hormone-related protein : PTHrP)であり、MAH の約 80% と大部分を占める^{2,5)}。その他、稀なものとして 1,25-(OH)₂D₃(カルシトリオール)(活性型ビタミン D)や副甲状腺ホルモン(parathyroid hormone : PTH)の産生によるものがある³⁾。実際には大部分の症例では、複数の破骨細胞活性化因子が全身性、局所性に作用し、HHM と LOH 両者の複合により高 Ca 血症をきたしていると考えられている。また、MAH とは関係なく、悪性腫瘍に原発性副甲状腺機能亢進症が合併し、高 Ca 血症をきたしていることも多い⁶⁾。

1) PTHrP 過剰産生によるもの

PTHrP は PTH 受容体に結合することで、骨における骨吸収を促進、腎尿細管における Ca の再吸収を亢進、P の再吸収を抑制する。一方、PTH と異なり、腎臓におけるビタミン D の活性化は生じず、腸管からの Ca の吸収は促進しない⁷⁾。その結果、原発性副甲状腺機能亢進症と同様に高 Ca 血症、低リン(P)血症をきたす³⁾。PTHrP 産生腫瘍は肺・頭頸部などの扁平上皮癌、腎・膀胱・乳腺・卵巣などの腺癌、成人 T 細胞性リンパ腫/白血病に多くみられる。検査所見では、血清 PTHrP 高値、PTH 低値、1,25-(OH)₂D₃ 正常~低値となる^{3,7)}。

2) 活性化ビタミン D 過剰産生によるもの

腫瘍による活性化ビタミン D の過剰産生により腸管からの Ca 吸収が亢進するとともに、骨吸収の増加も促進する。稀な疾患であるが、悪性リンパ腫で多くみられ、このタイプはステロイドによる治療によく反応することが知られている^{8,9)}。検査所見では血清 PTH 低値と 1,25-(OH)₂D₃ 高値を認める。

3) PTH 異所性産生によるもの

非常に稀な疾患で、原発性副甲状腺機能亢進症と同様の

病態を呈する。卵巣癌、肺小細胞癌/扁平上皮癌、甲状腺乳頭癌、横紋筋肉腫、膝癌などで報告されている³⁾。検査所見では血清 PTH 高値を示す。

4) LOH

MAH の約 20% を占める³⁾。骨に転移・浸潤した腫瘍細胞や炎症細胞から、interleukin-1 (IL-1), IL-6, macrophage inflammatory protein-1 alpha (MIP-1 α), PTHrP などの破骨細胞活性化因子が分泌され、receptor activator of nuclear factor- κ B ligand (RANKL) を介して破骨細胞を刺激、成熟・活性化を促進することで局所での骨吸収を亢進させる¹⁰⁾。乳癌を代表とした固形腫瘍の骨転移や多発性骨髄腫などでみられ、検査所見では血清 PTH 低値、PTHrP 正常～低値、1,25-(OH) $_2$ D $_3$ 正常～低値となる。

3. 症状

高 Ca 血症が軽度 (<12 mg/dL) の場合は無症状か、あっても便秘や倦怠感などの非特異的な症状であることが多い。中等度 (12～14 mg/dL) でも慢性であれば無症状であることが多いが、急速に上昇した場合には口渴、多飲・多尿、脱水などの腎での尿濃縮障害による症状や、嘔気、食欲不振などの消化器症状、脱力感などの症状が出現する。重症 (>14 mg/dL) になると、上記の症状の増悪に加え、急性腎不全、傾眠・錯乱などの意識障害、痙攣、不整脈などをきたし、致死的となりうる¹¹⁾。高 Ca 血症による脱水は、腎の糸球体濾過量の低下から Ca の腎排泄の低下を引き起こし、更なる高 Ca 血症を助長して悪循環に陥る。

4. 診断

補正血清 Ca 値が上限を超え、ほかに高 Ca 血症となる他の疾患が除外されれば MAH と診断される。鑑別として薬剤性やビタミン D 過剰などがあるが、最も高頻度な疾患は原発性副甲状腺機能亢進症である。まず血清 PTH を測定し、高値であれば原発性副甲状腺機能亢進症が疑われる (異所性 PTH 産生腫瘍は非常に稀であるため)。血清 PTH が低値であれば PTHrP や 1,25-(OH) $_2$ D $_3$ 、25(OH)D を測定する。PTHrP 高値であれば PTHrP 産生腫瘍を、低値であれば他の液性因子による HHM あるいは LOH を疑う^{6,10)}。

5. 治療

軽度や中等度でも慢性で無症状であれば緊急の治療の必要はなく、水分摂取を励行し、原疾患の治療を行いながら慎重に経過観察を行う。急速に上昇している場合や重症の場合には速やかに治療を開始する必要がある。治療の基本は十分な補液療法とビスホスホネート製剤ならびにカルシトニンの併用である^{6,10,12)}。

補液と利尿: 補液により脱水を補正することで悪循環を

断ち、Ca 利尿を誘導する。一般的には等張生理食塩水を 200～300 mL/時から開始し、100～150 mL/時以上の尿量を得られるように調節する。フロセミドなどのループ利尿薬はヘンレーループにおける Ca の再吸収を抑制するため有効であるが、脱水を助長してしまうことがあるため使用にあたっては脱水には十分な留意が必要である。浮腫など心不全徴候がみられた際には輸液を減量・中止し、フロセミドなどのループ利尿薬の投与を開始・強化する。サイアザイド系利尿薬は遠位尿管での Ca の再吸収を促進するため禁忌である。

ビスホスホネート製剤: 骨気質に直接結合、破骨細胞による骨吸収を抑制することで、骨破壊による Ca の放出を阻害して血清 Ca 値を低下させる¹³⁾。毒性が軽度で高い効果を有するため、MAH による高 Ca 血症の第一選択となる。効果の発現まで 2～4 日程度要するため、補液やカルシトニンと併用して用いられる。ビスホスホネート製剤には複数あるが、最も効果が高いゾレドロン酸が主に用いられる¹⁴⁾。1 回 4 mg を 15 分かけて静注する。主な有害事象は発熱や関節痛などの急性反応や腎毒性である。腎障害時には用量調節を要する。長期投与では顎骨壊死が問題となるが、高 Ca 血症に対する短期投与であれば問題になることは少ないとされる。

カルシトニン製剤: カルシトニン製剤は破骨細胞による骨吸収を抑制し、腎尿管での Ca の再吸収を抑制することで血清 Ca 値を低下させる¹⁵⁾。効果は弱く、血清 Ca 値の減少効果は 1～2 mg/dL にとどまるが、効果発現までの時間は短い (4～6 時間) ため、重症の高 Ca 血症では補液やビスホスホネート製剤と併用して投与を考慮する¹⁶⁾。通常、エルカトニン 40 単位を 1 日 2 回筋注あるいは点滴静注する。耐性や受容体の downregulation により 48 時間以上の効果は期待できないため、漫然とした使用は行うべきではない。

デノスマブ: デノスマブはゾレドロン酸に抵抗性である症例に対する有効性が報告されている¹⁷⁾。また、腎代謝ではないため、重度の腎障害のためゾレドロン酸が使用できない際にも使用可能である¹⁸⁾。ただし、本邦においては多発性骨髄腫や固形癌骨転移による骨病変に対して適応を有しているが、MAH に対する適応はない。

ステロイド: ステロイドはビタミン D の活性化を阻害し、腸管からの Ca 吸収を減少させることから、悪性リンパ腫などの活性化型ビタミン D 産生性の MAH に対して用いられる¹⁹⁾。

腎機能代行療法: 重症の高 Ca 血症に対しては腎機能代行療法も有効な手段であるが、心不全や急性腎不全などで

十分な補液が行えない際など、適応は慎重に判断する必要がある²⁰⁾。

腫瘍崩壊症候群 (TLS)

1. 序論

通常は化学療法や放射線照射などの抗腫瘍療法が TLS 発症の契機となるが、細胞増殖の速い腫瘍では治療開始前にすでに TLS をきたしていることもある。TLS は、悪性リンパ腫や急性白血病などの造血器腫瘍で度々生じるが、近年分子標的薬などの抗腫瘍効果の高い治療法の発展により、発症が稀とされてきた固形腫瘍での発生も報告されている。TLS については、その診断、リスク評価、予防に関して定まったものはないが、2010年に TLS panel consensus が発表され²¹⁾、2013年には本邦でも TLS 診療ガイドンスが発表された²²⁾。

2. 病因と病態

腫瘍の急速な崩壊により、核酸、カリウム(K)、Pなどの細胞内成分やサイトカインが血中に急速に放出される。それら、あるいはその代謝産物は、腎臓からの排泄を中心とする体内のホメオスタシス調整機能によって処理されるが、その処理能力を超えて生じた場合に TLS を引き起こす²¹⁾。

血中に放出された核酸はヒポキサンチン、キサンチンを経て、キサンチンオキシダーゼによって尿酸に代謝され、腎臓から尿中に排泄される²³⁾(図1)。尿は通常酸性であるが、尿酸は酸性下では溶解度が低下するため、尿酸が一定量を超えて排泄された場合、結晶が腎尿細管に沈着して閉塞性の腎機能障害を引き起こす。また尿酸は、結晶化とは別に腎血管収縮、腎血流低下、炎症などの機序によっても腎機能障害を引き起こす。さらにアロプリノールの使用などでキサンチンが増加している場合には、キサンチン結晶が産生され、腎臓に沈着することで腎機能障害を引き起こす場合もある。

腫瘍細胞中の K 濃度は正常細胞の 30 倍、P 濃度は 4 倍になることもあり、腫瘍崩壊により K、P が急速に放出されると高 K 血症、高 P 血症が引き起こされる。高 K 血症は、心室頻拍や心室細動などの致死的不整脈、心停止の原因となりうる。過剰な P は Ca と結合してカルシウムリン酸塩となって腎機能障害の原因となるとともに、低 Ca 血症を生じさせ、不整脈や低血圧、テタニー、筋肉の痙攣などを引き起こす。腎機能障害や心機能低下は高尿酸血症、高 K 血症、高 P 血症などをさらに増悪させ、病態を悪化させる。

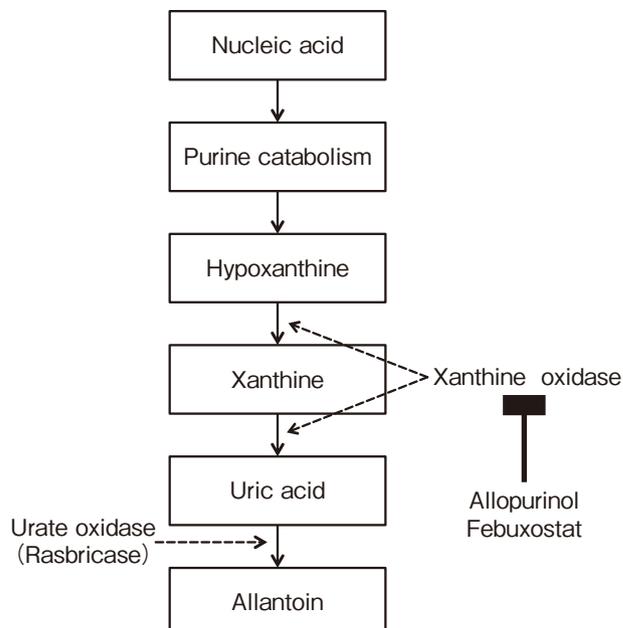


図1 Course of purine metabolism

TLS の症状は急性腎不全、心不全、不整脈、痙攣、テタニー、失神など多様であり、突然死に至る場合もある。TLS は化学療法の開始前から起こりうるが、通常、化学療法開始12~72時間後に出現することが多い。放射線感受性が高い腫瘍では放射線照射後の TLS も報告されている。

3. 診断

TLS は laboratory TLS (LTLS) と clinical TLS (CTLTS) に分類される²¹⁾。LTLS は、「治療3日前から7日後までの間に尿酸、K、Pのうち2つ以上の検査値異常を認める場合」と定義される。CTLTS は、「LTLSの状態に加えて、腎機能障害、不整脈または突然死、痙攣のうち1つ以上を認める場合」と定義される。TLS の診断基準にはさまざまなものがあり、いまだ定まてはいないが、代表的なものを表に示す。

4. リスク評価

TLS のリスク評価は、「LTLSの有無」、「疾患による TLS リスク分類」、「腎機能による調整」の3段階に分けて評価を行い、最終的なリスクを決定することが推奨されている²¹⁾。

第1段階は LTLS の存在の有無である。LTLS が認められれば CTLTS の有無を判定し、CTLTS の場合、TLS の治療に進む。LTLS の場合、高リスクに準じて治療を開始する(図2)。LTLS を認めない場合は第2段階として疾患ごとにリスク分類される。その際に、腫瘍量や増殖速度など腫瘍側の因子(WBC や LDH、病期など)や使用される化学療法の

表 Definition of tumor lysis syndrome (TLS)

Definition of laboratory TLS	
Uric acid	increase from baseline
Potassium	increase from baseline
Phosphorus	increase from baseline

Two or more laboratory change within 3 days before or 7 days after the initiation chemotherapy

Definition of clinical TLS	
Creatinine \geq 1.5 UNL	
Cardiac arrhythmia / sudden death	
Seizure	

UNL : upper normal limit

Clinical TLS is defined as the presence of laboratory TLS and one or more of the above criteria.

(文献 12 より引用, 改変)

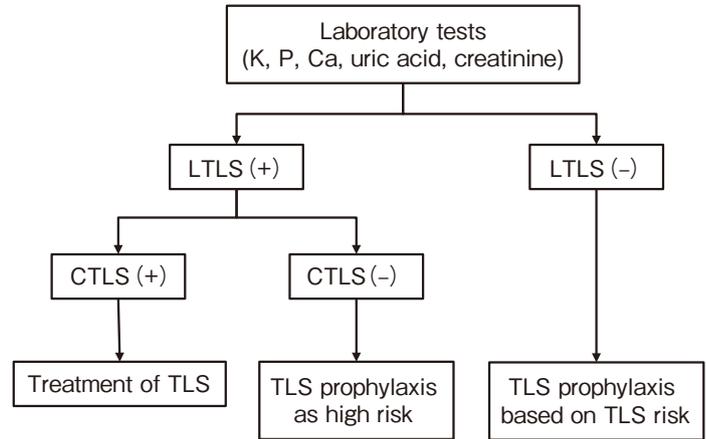


図 2 Algorithmic approach to risk assessment of TLS

(文献 22 より引用, 改変)

種類, 年齢など TLS の発症にかかわると考えられる要素も考慮される。

それぞれの疾患は TLS の発症リスクにより, 低リスク疾患, 中間リスク疾患, または高リスク疾患に分類される。低リスク疾患は TLS のリスクが 1% 未満, 中間リスク疾患は 1~5%, 高リスク疾患は 5% より大きいと推測される疾患群である。ほとんどの固形腫瘍は低リスク疾患に分類されるが, 神経芽腫や胚細胞腫瘍, 肺小細胞癌のような化学療法感受性があり, かつ腫瘍量が多い場合には中間リスク疾患に分類される。造血器腫瘍では, 疾患, 年齢, 病期, LDH, 腫瘍量などで低~高リスク疾患に分類される。それぞれの疾患ごとのリスク分類の詳細は成書を参照されたい。最後に腎機能が考慮され, 各症例は低リスク, 中間リスク, 高リスクに分類され, 各リスクに従って TLS 予防が行われる(図 3)。

上記のリスク分類はあくまで現時点でのコンセンサスであり, 抗腫瘍効果の高い新規分子標的薬の登場などにより TLS を生じるリスクが変化すれば, このリスク分類も変更される。例えば, 多発性骨髄腫は低リスク疾患に分類されているが, ボルテゾミブ投与時の TLS 発生頻度は約 5% と報告されており²⁴⁾, この場合は中間リスク疾患に分類されるべきである。慢性リンパ性白血病においても BCL2 阻害薬であるベネトクラックスは高率に TLS を引き起こすため, 投与量を徐々に漸増する独自の TLS 予防法が推奨されている²⁵⁾。

このように, 上記リスク分類を盲目的に使用するのでは

なく, リスク分類を参考にしながら個々の症例ごとに TLS のリスクを評価して対応する必要がある。

5. TLS の予防^{21,22)}

TLS における最良のマネジメントは, 正確なリスクの評価, 厳格な経過観察, そして適切な介入により TLS の発症を予防することである。

補液と利尿: 補液と利尿が TLS 発症予防に最も重要である。補液による血管内容量の増加は, 腎血流量の増加, 糸球体濾過量の増加につながり, その結果尿酸や P の排泄が促進される。中・高リスク群では, 2~3 L/m²/日(体重 10 kg 以下であれば 200 mL/kg/日)の大量補液が推奨される。初期の補液には K, P, Ca が含まれていない half saline などを使用する。尿量は 80~100 mL/m²/時(体重 10 kg 以下であれば 3 mL/kg/時)が維持されるように, 利尿薬を適宜使用する。ただし, 脱水や閉塞性尿路障害時には症状を増悪させる可能性があるため使用すべきではない。

アルカリ化: 現在, アルカリ化は推奨されない。尿のアルカリ化によって尿酸結晶の析出を防ぐことができるが, キサンチンやヒポキサンチンの溶解量はほとんど増加せず, カルシウムリン酸塩の析出は逆に促進される。ラスブリカーゼにより高尿酸血症のコントロールが容易となった現在では, アルカリ化は逆に腎機能障害を増悪させる可能性があるため, アルカリ化は代謝性アシドーシスのある場合のみ考慮されるべきである。高用量のメトトレキサート(MTX)は酸性下では溶解性が低下し, 尿細管内に沈着することで腎機能障害を引き起こすため, TLS とは関係なくア

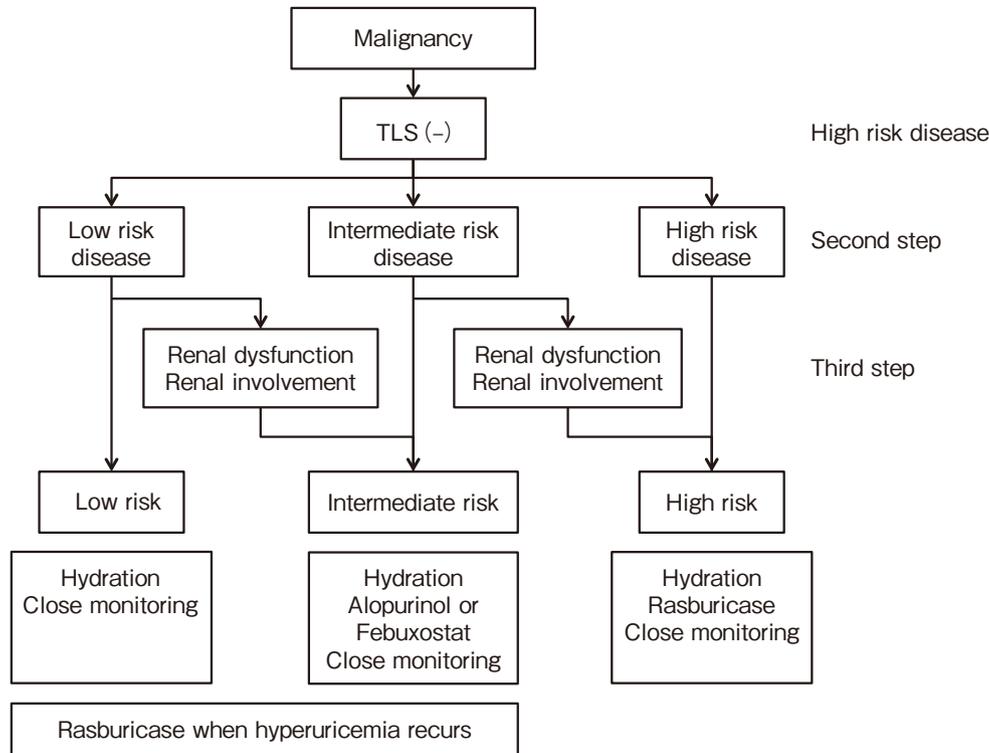


図3 Final TLS risk assessment(文献21より引用, 改変)

ルカリ化が必要である。イホスファミド(IFM)やシクロホスファミドも腎機能障害や出血性膀胱炎予防のためにアルカリ化が行われる。

1) 高尿酸血症に対する治療・予防法

アロプリノール：アロプリノールはキサンチンアナログであり、キサンチンオキシダーゼの作用を競合的に阻害することで、キサンチンやヒポキサンチンが尿酸へ代謝されるのを阻害し、尿酸の産生を減少させる(図1)。アロプリノールは、すでに産生された尿酸を減少させる働きはないため化学療法開始1～2日前からの投与が必要であり、すでに高尿酸血症がある場合には適さない。また、キサンチンやヒポキサンチンを増加させ、それらの結晶の析出により腎機能障害を引き起こしうる。さらに、6MPやアザチオプリンなどキサンチンオキシダーゼにより代謝される薬剤は、アロプリノールとの併用により血中濃度が上昇するため、投与量の調節が必要となる。大量MTXやIFMなどもその排泄を遅延させる。

アロプリノールは化学療法の1～2日以上前から、成人では100 mg/m²を8時間ごと(最大300 mg/m²/日)に投与する。腎機能害時には減量する必要がある。本邦での投与量は最大300 mg/日であるが、TLSに対する適応はない。ア

ロプリノールは、尿酸値が正常値になり、腫瘍量、WBC値などTLSのリスク因子が低リスクに減少するまで継続する。治療前にすでに高尿酸血症がある場合には、アロプリノールではなくラスブリカーゼの使用を検討する。

フェブキソスタット：フェブキソスタットは非プリン型のキサンチンオキシダーゼ阻害薬である。1日1回投与でよいこと、アロプリノールよりも他の薬剤との相互作用が少ないこと、腎臓での代謝が少ないため軽度～中等度の腎機能障害時も用量調節が不要であることが特徴である。複数の臨床試験で、フェブキソスタットはアロプリノールと比較して尿酸値のコントロールにおいて同等あるいは有意に優れていたという結果が報告されている^{26,27)}。フェブキソスタットは60 mg/日を化学療法開始1～2日前から開始する。アロプリノールよりも腎機能を改善させる、またTLSの頻度を減少させるというエビデンスはないが、1日1回という簡便性から実臨床の現場では広く用いられている。主な有害事象は肝障害、嘔気、関節痛、皮疹であり、6MPやアザチオプリンとは併用禁忌である。

ラスブリカーゼ：ラスブリカーゼは遺伝子組み換え型の尿酸オキシダーゼであり、尿酸のアラントインへの代謝を促進する(図1)。アラントインは尿酸の5～10倍尿に溶解

しやすい性質をもつため、腎に沈着することなく体外へ排泄される。またキサンチンやヒポキサンチンも産生しないため、それらによる腎機能障害も引き起こさない。

小児および成人の TLS 高リスク患者に対して、ラスブリカーゼはアロプリノールと比較して尿酸値のコントロールにおいて有意に優れており、LTLS の頻度も低下させることが示されている^{28,29)}。また、尿酸値の低下だけでなく、腎機能の改善や血中 P 濃度の減少も期待できる。その効果は速やかに発現し、ほとんどの例で投与 4 時間後には尿酸値の正常化が認められるため、化学療法開始 4 時間前までにラスブリカーゼの投与を開始することが推奨されている。投与量は 0.15~0.2 mg/kg/日、投与期間は 5~7 日間が推奨されているが、ラスブリカーゼは非常に高額な薬剤であるため、近年、投与量、投与期間の減量、短縮に関してさまざまな試みがなされている。しかし、明確なエビデンスがあるわけではなく、個々の患者のリスクを考慮して慎重に判断すべきである。

ラスブリカーゼの副作用として、アナフィラキシー、皮疹、溶血、メトヘモグロビン血症、発熱、好中球減少、呼吸障害、敗血症、粘膜障害、嘔吐・嘔気、頭痛、下痢などが報告されているが、大部分は化学療法や原疾患による事象と考えられる。ただし、G6P 欠損症の患者に対してラスブリカーゼを使用するとメトヘモグロビン血症や溶血性貧血を生じるため禁忌である。また、ラスブリカーゼは異種蛋白であるため抗体の産生が報告されており、再投与の安全性は明らかではない。

2) リスク分類に基づいた予防とモニタリング (図 3)^{21,22)}

TLS 高リスク群では、頻回のモニタリングと大量補液、ラスブリカーゼの使用が推奨される。補液・尿量などの水分出納、尿酸値、電解質、腎機能などのモニタリングは 4~6 時間ごとに TLS の発症リスクがなくなるまで行われるべきである。中間リスク群では、大量補液およびアロプリノールやフェブキソスタットの予防内服が推奨される。モニタリングは化学療法投与終了 24 時間後まで 8~12 時間ごとに行われるべきである。低リスク群では、高尿酸血症の予防内服は推奨されず、通常量の輸液と適宜モニタリングが推奨される。ただし、巨大腫瘍や増殖の速い場合にはアロプリノールやフェブキソスタットの予防内服が推奨される。また、低リスク群や中間リスク群の患者でもモニタリング中に高尿酸血症を生じた場合には、ラスブリカーゼを投与すべきである。

6. TLS の治療^{21,22)}

TLS の適切な予防を行っていても LTLS を発症した場合

には、速やかに適切な補液、電解質の管理を行い、急性腎不全や不整脈、痙攣などの CTLS の発症を防ぐことが重要である。重篤な急性腎不全が出現した際には、腎機能代行療法を施行する。

高尿酸血症：前述のように、治療前に高尿酸血症を認めている場合、低リスク群や中間リスク群でモニタリング中に高尿酸血症を認めた場合にはラスブリカーゼを投与すべきである。

高 P 血症：無症候性の高 P 血症であれば、まずは P の含まれていない輸液への変更、適切な投与量の輸液が推奨される。P 吸着薬に関するエビデンスはないが、一般的に広く P 吸着薬の投与が行われている。P 吸着薬は腸管内で P と結合、非吸収性の化合物を形成して糞便中に排泄されることで血中 P 濃度を低下させる。水酸化アルミウム、炭酸 Ca などが使用される。症候性高 P 血症の場合には、透析などの腎機能代行療法を施行すべきである。

高 K 血症：TLS のリスクがある間は、経口あるいは輸液中の K の投与は避けるべきである。K が 7.0~7.5 mEq/L 以上あるいは wide QRS などの心電図変化が見られた場合には積極的な治療介入が必要となる。無症候性の高 K 血症の場合には、ポリスチレンスルホン酸ナトリウムあるいはポリスチレンスルホン酸カルシウムの投与が行われる。症候性の高 K 血症の場合には、グルコース・インスリン療法や炭酸水素ナトリウム、グルコン酸カルシウムの投与などが行われるが、改善しない場合には透析などの腎機能代行療法を施行する。

低 Ca 血症：無症候性の低 Ca 血症の場合には補正の必要はない。症候性の低 Ca 血症の場合には、心電図を確認しながらグルコン酸カルシウムの投与が行われる。しかし、カルシウム製剤の投与は、カルシウムリン酸塩による異所性石灰化や閉塞性腎障害のリスクとなるため、特に高 P 血症を認めている際には慎重な対応が必要である。

腎機能代行療法：腎機能代行療法導入に関する明確なタイミングはないが、TLS では急速な電解質の変化が生じるため、通常腎不全より低い基準で早期導入されることが一般的である。持続高 K 血症、症候性高 P 血症、低 Ca 血症、重症代謝性アシドーシス、利尿薬に反応しない容量負荷などで導入を検討する。P の除去に関しては持続的血液透析が優れているとの報告がある。

おわりに

本稿では oncologic emergency として重要な高 Ca 血症と

TLS について概説した。新規分子標的薬などの開発によって TLS の発症リスク分類やその対応は今後も変化していくと考えられ、本稿の内容は現時点でのコンセンサスであることに留意されたい。実地臨床においては担当医が患者個々の状態を十分に評価して、適切な高 Ca 血症および TLS の評価および対処を行うことが重要である。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

文 献

- Lafferty FW. Differential diagnosis of hypercalcemia. *J Bone Miner Res* 1991 ; 6(Suppl 2) : S51–59 ; discussion S61.
- Ratcliffe WA, Hutchesson AC, Bundred NJ, Ratcliffe JG. Role of assays for parathyroid-hormone-related protein in investigation of hypercalcaemia. *Lancet* 1992 ; 339 : 164–167.
- Stewart AF. Clinical practice. Hypercalcemia associated with cancer. *N Engl J Med* 2005 ; 352 : 373–379.
- Taylor GP, Matsuoka M. Natural history of adult T-cell leukemia/lymphoma and approaches to therapy. *Oncogene* 2005 ; 24 : 6047–6057.
- Ikeda K, Ohno H, Hane M, Yokoi H, Okada M, Honma T, Yamada A, Tatsumi Y, Tanaka T, Saitoh T. Development of a sensitive two-site immunoradiometric assay for parathyroid hormone-related peptide : evidence for elevated levels in plasma from patients with adult T-cell leukemia/lymphoma and B-cell lymphoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1994 ; 79 : 1322–1327.
- Goldner W. Cancer-related hypercalcemia. *J Oncol Pract* 2016 ; 12 : 426–432.
- Horwitz MJ, Tedesco MB, Sereika SM, Hollis BW, Garcia-Ocaña A, Stewart AF. Direct comparison of sustained infusion of human parathyroid hormone-related protein-(1-36) [hPTHrP-(1-36)] versus hPTH-(1-34) on serum calcium, plasma 1,25-dihydroxyvitamin D concentrations, and fractional calcium excretion in healthy human volunteers. *J Clin Endocrinol Metab* 2003 ; 88 : 1603–1609.
- Seymour JF, Gagel RF. Calcitriol : the major humoral mediator of hypercalcemia in Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphomas. *Blood* 1993 ; 82 : 1383–1394.
- Roodman GD. Mechanisms of bone lesions in multiple myeloma and lymphoma. *Cancer* 1997 ; 80 : 1557–1563.
- Sternlicht H, Glezerman IG. Hypercalcemia of malignancy and new treatment options. *Ther Clin Risk Manag* 2015 ; 11 : 1779–1788.
- Inzucchi SE. Understanding hypercalcemia. Its metabolic basis, signs, and symptoms. *Postgrad Med* 2004 ; 115 : 69–70, 73–66.
- Bilezikian JP. Management of acute hypercalcemia. *N Engl J Med* 1992 ; 326 : 1196–1203.
- Carano A, Teitelbaum SL, Konsek JD, Schlesinger PH, Blair HC. Bisphosphonates directly inhibit the bone resorption activity of isolated avian osteoclasts *in vitro*. *J Clin Invest* 1990 ; 85 : 456–461.
- Major P, Lortholary A, Hon J, Abdi E, Mills G, Menssen HD, Yunus F, Bell R, Body J, Quebe-Fehling E, Seaman J. Zoledronic acid is superior to pamidronate in the treatment of hypercalcemia of malignancy : a pooled analysis of two randomized, controlled clinical trials. *J Clin Oncol* 2001 ; 19 : 558–567.
- Deftos LJ, First BP. Calcitonin as a drug. *Ann Intern Med* 1981 ; 95 : 192–197.
- Vaughn CB, Vaitkevicius VK. The effects of calcitonin in hypercalcemia in patients with malignancy. *Cancer* 1974 ; 34 : 1268–1271.
- Hu MI, Glezerman IG, Lebouilleux S, Insogna K, Gucalp R, Misiorowski W, Yu B, Zorsky P, Tosi D, Bessudo A, Jaccard A, Tonini G, Ying W, Braun A, Jain RK. Denosumab for treatment of hypercalcemia of malignancy. *J Clin Endocrinol Metab* 2014 ; 99 : 3144–3152.
- Cicci JD, Buie L, Bates J, van Deventer H. Denosumab for the management of hypercalcemia of malignancy in patients with multiple myeloma and renal dysfunction. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2014 ; 14 : e207–211.
- Clines GA, Guise TA. Hypercalcaemia of malignancy and basic research on mechanisms responsible for osteolytic and osteoblastic metastasis to bone. *Endocr Relat Cancer* 2005 ; 12 : 549–583.
- Koo WS, Jeon DS, Ahn SJ, Kim YS, Yoon YS, Bang BK. Calcium-free hemodialysis for the management of hypercalcemia. *Nephron* 1996 ; 72 : 424–428.
- Cairo MS, Coiffier B, Reiter A, Younes A. 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. *Br J Haematol* 2010 ; 149 : 578–586.
- 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. 東京 : 金原出版, 2013.
- Hochberg J, Cairo MS. Rasburicase : future directions in tumor lysis management. *Expert Opin Biol Ther* 2008 ; 8 : 1595–1604.
- Iida S, Yamamoto MH, Ohyashiki K, Tobinai K, Okamoto S, Ogura M, Ishikawa T, Hatake K, Hotta T. Post-Marketing Surveillance of Bortezomib Treatment for Multiple Myeloma (MM) in Japan : Results of Interim Analysis by the Velcade Japan Proper Use Guideline Committee. *ASH annual meeting abstracts*. 2008 ; 112 : 5198.
- Roberts AW, Davids MS, Pagel JM, Kahl BS, Puvvada SD, Gercitano JF, Kipps TJ, Anderson MA, Brown JR, Gressick L, Wong S, Dunbar M, Zhu M, Desai MB, Cerri E, Heitner Enschede S, Humerickhouse RA, Wierda WG, Seymour JF. Targeting BCL2 with venetoclax in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2016 ; 374 : 311–322.
- Tamura K, Kawai Y, Kiguchi T, Okamoto M, Kaneko M, Maemondo M, Gemba K, Fujimaki K, Kirito K, Goto T, Fujisaki T, Takeda K, Nakajima A, Ueda T. Efficacy and safety of febuxostat for prevention of tumor lysis syndrome in patients with malignant tumors receiving chemotherapy : a phase III, randomized,

- multi-center trial comparing febuxostat and allopurinol. *Int J Clin Oncol* 2016 ; 21 : 996–1003.
27. Spina M, Nagy Z, Ribera JM, Federico M, Aurer I, Jordan K, Borsaru G, Pristupa AS, Bosi A, Grosicki S, Glushko NL, Ristic D, Jakucs J, Montesinos P, Mayer J, Rego EM, Baldini S, Scartoni S, Capriati A, Maggi CA, Simonelli C ; FLORENCE Study Group. FLORENCE : a randomized, double-blind, phase III pivotal study of febuxostat versus allopurinol for the prevention of tumor lysis syndrome (TLS) in patients with hematologic malignancies at intermediate to high TLS risk. *Ann Oncol* 2015 ; 26 : 2155–2161.
28. Goldman SC, Holcenberg JS, Finklestein JZ, Hutchinson R, Kreissman S, Johnson FL, Tou C, Harvey E, Morris E, Cairo MS. A randomized comparison between rasburicase and allopurinol in children with lymphoma or leukemia at high risk for tumor lysis. *Blood* 2001 ; 97 : 2998–3003.
29. Cortes J, Moore JO, Maziarz RT, Wetzler M, Craig M, Matous J, Luger S, Dey BR, Schiller GJ, Pham D, Abboud CN, Krishnamurthy M, Brown A Jr, Laadem A, Seiter K. 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 : 4207–4213.