

ホルモン療法により腫瘍崩壊症候群を発症した進行性前立腺癌の一例 ：症例報告と文献レビュー

鳥取大学医学部器官制御外科学講座腎泌尿器学分野

長谷川 央*・山元 惇史・大松留実子・山根 浩史・西川 涼馬
木村有佑・山口徳也・森 實修一・引田克弥・武中 篤

(受付日: 2025 年 8 月 7 日, 受理日: 2025 年 9 月 19 日)

抄録:

症例は 70 歳, 男性。20XX 年 11 月に貧血, ALP 高値, LDH 高値を指摘されたため血液内科を受診し, PSA (Prostate-Specific Antigen) 高値 (2,571 ng/mL) と多発骨転移を指摘され, 当科紹介となった。前立腺癌 cT4N1M1b, Gleason score (GS) 4 + 4 の診断となりホルモン療法の方針となった。LHRH (Luteinizing Hormone-Releasing Hormone) アゴニストによる一過性ゴナドトロピン分泌刺激 (Flare up) を避けるためゴナドトロピン放出ホルモン (Gonadotropin Releasing Hormone: GnRH) アンタゴニストの投与を入院で行った。6 日間の入院で特に異常を認めず退院となった。退院 5 日後に, 呼吸困難感あり当院救急外来を受診した。採血では腎機能低下, 高尿酸血症, 高 P 血症を認め腫瘍崩壊症候群 (TLS) を疑った。また多発骨転移による高 Ca 血症に伴う急性膵炎の合併も認め入院加療となった。緊急透析は行わず補液とラスブリカーゼ, エルシトニン投与を行い, 第 4 病日には電解質, 腎機能ともに正常化し, 16 日後に退院となった。

TLS は腫瘍細胞が急速に崩壊することで細胞内成分が血中に放出されて起こる代謝異常であり致死的な疾患である。前立腺癌では非常に稀とされているが, high volume 腫瘍, PSA 高値, GS 高値などがリスク因子とされており注意が必要である。
(西日泌尿. 88: 86-92, 2025)

キーワード: 急性腎障害, デガレリクス, 前立腺癌, ホルモン療法, 腫瘍崩壊症候群

諸 言

前立腺癌における TLS は, 稀ではあるが致命的な合併症である。化学療法や感染症によって引き起こされる場合や, アポトーシスや壊死を起こすことで自然に発生する場合もある。悪性腫瘍の急速な崩壊に伴う生化学的变化により, 急性腎不全や不整脈を引き起こす疾患である。今回, 転移性前立腺癌に対するデガレリクスの投与後に発症した TLS の症例を報告する。当方の知る限り, デガレリクスの投与後に TLS が発症した症例はこれまで報告されていない。

症 例

患者 70 歳, 男性

主訴 呼吸困難

既往歴 高血圧, 高尿酸血症, 陳旧性心筋梗塞

家族歴 特記すべき事項なし

現病歴 20XX 年 11 月に貧血, ALP 高値, LDH 高値を指摘されたため血液内科を受診し, PSA 高値 (2,571 ng/mL) と CT 検査による多発骨転移を指摘され, 当科紹介となった。精査にて前立腺癌 cT4N1M1b, GS 4 + 4 の診断となりホルモン療法の方針となった。GnRH アンタゴニストの投与を入院で行い, 6 日後特に異常を認めず退院となった。退院 5 日後に, 体動時の呼吸困難感あり救急外来を受診した。

初診時現症 身長 158 cm, 体重 46.4 kg, 体温 36.0 度, 血圧 137/65 mmHg, 脈拍 116 回/分, 呼吸数 28 回/分

血液検査所見 (初診時) WBC $3.1 \times 10^3 / \mu\text{L}$, RBC $2.16 \times 10^6 / \mu\text{L}$, Hb 6.6 g/dL, Plt $72 \times 10^3 / \mu\text{L}$, TP 5.7 g/dL, Alb 3.7 g/dL, T-Bil 0.5 mg/dL, AST 32 U/L, ALT 15 U/L, LDH 757 U/L, ALP 1,644 U/L,

* 〒 683-8504 鳥取県米子市西町 36
TEL 0859-38-6607, FAX 0859-38-6609
E-mail aykuri1525@tottori-u.ac.jp

Na 139 mmol/L, K 5.2 mmol/L, Cl 112 mmol/L, Ca 9.4 mmol/L, 尿酸 6.9 mg/dL, BUN 62.2 mg/dL, Cre 1.63 mg/dL, eGFR 33.72 mL/分/1.73 m², CRP 7.39 mg/dL

血液検査所見 (救急外来受診時) WBC $4.5 \times 10^3/\mu\text{L}$, RBC $2.68 \times 10^6/\mu\text{L}$, Hb 8.2 g/dL, Plt $119 \times 10^3/\mu\text{L}$, TP 6.4 g/dL, Alb 3.6 g/dL, T-Bil 0.6 mg/dL, AST 17 U/L, ALT 11 U/L, LDH 266 U/L, ALP 1,311 U/L, アミラーゼ 901 U/L, P 型アミラーゼ 864 U/L, リパーゼ 1,896 U/L, Na 139 mmol/L, K 5.3 mmol/L, Cl 105 mmol/L, Ca 16.0 mmol/L, P 8.0 mg/dL, 尿酸 10.8 mg/dL, BUN 79.9 mg/dL, Cre 1.6 mg/dL, eGFR 34.41 mL/分/1.73 m², CRP 3.46 mg/dL, PT-INR 1.08, APTT 16.6 秒, D-DIMER 精密 30.4 $\mu\text{g/mL}$

画像検査所見 MRI T2 画像にて底部から尖部にかけて広範な腫瘍と思われる低信号域あり。両側精嚢浸潤, 被膜外浸潤, 膀胱浸潤の疑い (Fig. 1)。単純 CT では傍大動脈～閉鎖鎖領域のリンパ節にかけて多発リンパ節転移あり (Fig. 2)。骨シンチにて右上腕骨, 鎖骨, 椎骨, 肋骨, 胸骨, 肩甲骨, 骨盤骨, 大腿骨に多発骨転移所見あり (Fig. 3)。

経 過

70 歳, 男性が貧血, 高 ALP, LDH 高値を指摘されたため近医の血液内科を受診した。その際 PSA 高値 (2,571 ng/mL) と CT で多発骨転移を認めたため, 当科紹介となった。患者は前立腺癌 (cT4N1M1b, GS 4 + 4) の診断となりホルモン療法の方針となった。GnRH アゴニストによる一過性ゴナドトロピン分泌刺激 (Flare up) を避けるため GnRH アンタゴニストのデガレリクスを

用いて入院にて治療を開始した。アンドロゲン受容体シグナル伝達阻害剤 (ARSI) の併用も検討したが TLS の潜在的なリスクを考慮し, デガレリクス単剤で治療を開始した。6 日間の入院で特に異常を認めず退院となったが投与 10 日後に, 体動時の呼吸困難感あり救急外来を受診された。検査所見では Cre 1.6 mg/dL, K 5.3 mmol/L, P 8.0 mg/dL, LDH 226 U/L, 尿酸 10.8 mg/dL を認めカイロピシヨップの診断基準に基づき TLS と診断した¹⁾。また多発骨転移による腫瘍随伴

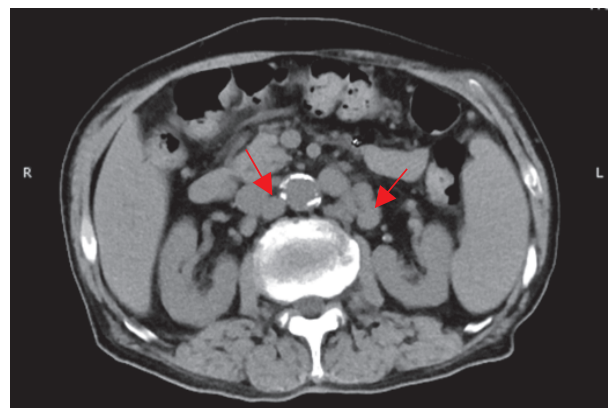


Fig. 2 Multiple lymph node metastases can be observed from the para-aortic to the obturator lymph nodes.

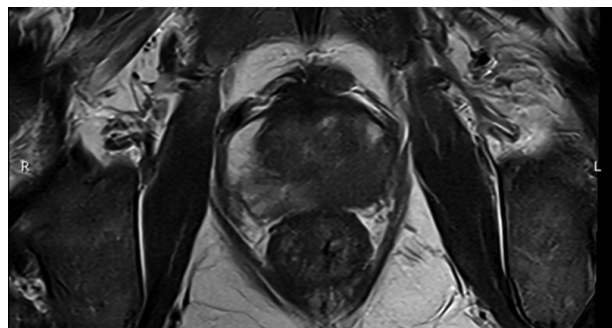


Fig. 1 Prostate MRI shows extensive tumor extending from the base to the apex of the prostate, invasion of both seminal vesicles, extracapsular invasion, and invasion of the bladder.

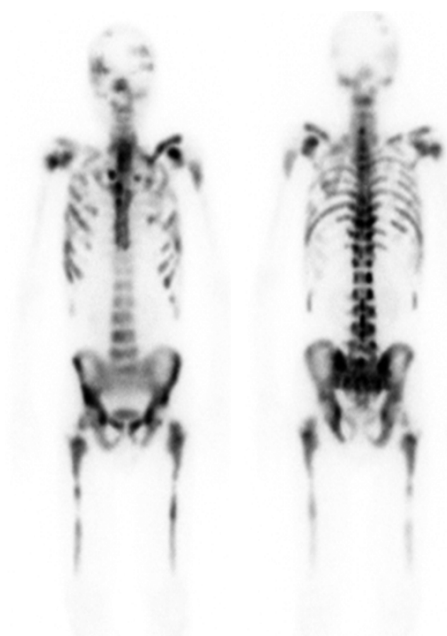


Fig. 3 Multiple bone metastases are present in the right upper humerus, clavicle, vertebrae, ribs, sternum, scapula, pelvis, and femur.

症候群でCa 16.0 mmol/Lと高値であり、それによる腓骨素活性化や腓管内のCa沈着物形成により急性腓骨炎の合併も認めた。TLSに対しては緊急透析を行わず、大量補液(4 L/day)と遺伝子組換え尿酸分解薬(ラスブリカーゼ 0.2 mg/kg)で治療し、急性腓骨炎にはウリナスタチン(50,000 U)、ゾレドロン酸(4 mg)、エルシトニン(80 U)を使用して治療を行った。第4病日には電解質、腎機能ともに正常化し、16日後に退院された(Fig. 4)。その後はARSIに薬剤変更し18カ月間継続できており、PSA0.03まで低下を認めている。

考 察

TLSは腫瘍細胞が大量に急速に崩壊し、細胞内のイオンや代謝産物が全身の循環系に大量に放出されることで、高尿酸血症、高P血症、高K血症、低Ca血症といった代謝異常が生じ、急性腎障害(AKI)や不整脈により致命的な結果を招く疾患である。TLSは主に急性白血病や高悪性度非ホジキンリンパ腫などの造血器腫瘍と関連しており、好発時期は癌治療開始後1～3日以内が多いとされており、全ての腫瘍を含めた死亡率は約20～30%、入院治療例でも14.4%と致死率が高い。ただし、固形腫瘍におけるTLSの発生率は3.6%と稀であり²⁾、

特に前立腺癌において同様の傾向があるかは明らかではない。

124例の固形癌におけるTLSの報告では、全体死亡率は54%と極めて高かった³⁾。しかしその報告内の前立腺癌の症例はわずか10例にとどまっており、前立腺癌に対する大規模な検討はなされていない。そこで私はPubMed, Medline, ScienceDirect, Scopusを用いて「prostate cancer」「tumor lysis syndrome」のキーワードを検索し、今症例を追加した25例のケースシリーズを作成した(Table 1a)。全体死亡率は56%であり、先行レビューと概ね一致していた。アポトーシスや壊死を起こすことで自然に発生する自発性腫瘍崩壊症候群(STLS)を除いた治療関連TLSに限ると死亡率は76.9%とさらに高値を示し、非常に致死的事であることが分かった(Table 2)。

TLS発症までの期間についても注目すべき点がある。今症例のTLSは治療開始から10日目の発症であり、本ケースシリーズの平均発症時期も10.7日と比較的遅発性であった。これは固形腫瘍が血流豊富な外層から徐々に崩壊を始めることや²⁾、デガレリクスのTmaxが約3日とやや遅めなことが一因として考えられる。

さらに、TLSは致死的事であるのみならず、癌細胞の

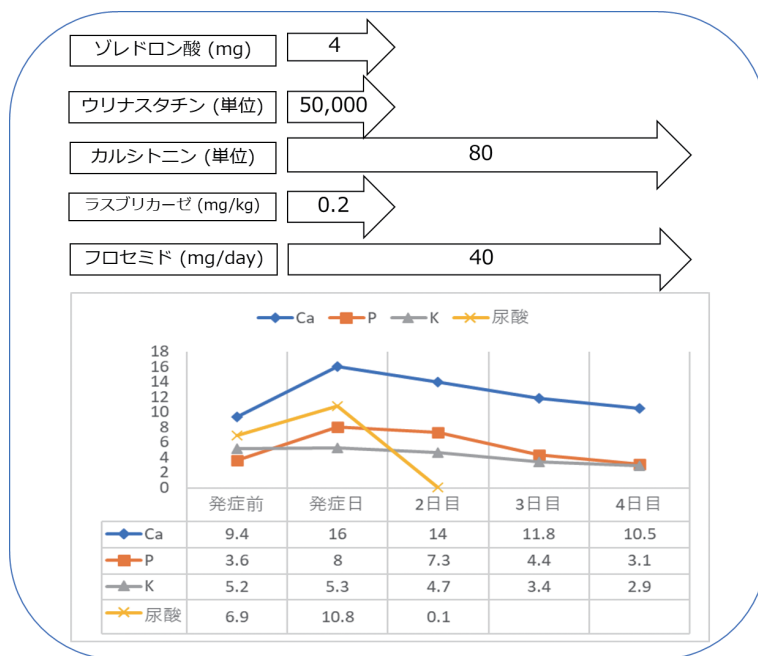


Fig. 4 This shows the administration schedule of therapeutic drugs for tumor lysis syndrome and the changes over time in blood metabolic markers (Ca, P, K, uric acid). After peaking on the day of onset, calcium, uric acid, phosphorus, and potassium showed a tendency to gradually improve, demonstrating the effectiveness of the therapeutic intervention.

Table 1a We searched for "prostate cancer" and "tumor lysis syndrome" in PubMed, Medline, ScienceDirect, and Scopus, and created a case series of 25 cases, including the latest addition.

	Author	Year of diagnosis	Age	Histology	Gleason score	PSA	Disease burden	Treatment preceding TLS	Time to TLS (days)	Hemodialysis	Rasburicase	Outcome
1	Sorsche	2004	80	Adenocarcinoma	3+3	348	Bone	Docetaxel, dexamethasone	1	-	-	Died
2	Tanvetyan on	2004	77	Adenocarcinoma	-	10867	Bone, liver	Flutamide and goserelin acetate	6	-	-	Died
3	Wright	2005	60	Adenocarcinoma	3+4	5520	Bone	Paclitaxel	1	Yes	-	Died
4	Lin	2007	72	Adenocarcinoma	-	66.7	Bone, liver	Flutamide, leuprolide, dexamethasone, medroxyprogesterone	21	-	-	Died
5	Hashem	2010	73	Adenocarcinoma	-	-	Bone	STLS	-	Yes	-	Died
6	Kaplan	2012	60	Adenocarcinoma	5+4	300	Bone	Radiation therapy to shoulder	6	Yes	Yes	Died
7	Zulqarnain	2012	56	Small cell carcinoma	-	-	Bone, liver, LN	STLS	-	-	Yes	Alive
8	Nguyen	2014	72	Adenocarcinoma	-	-	Bone, LN	STLS	-	-	Yes	Alive
9	Watanabe	2014	16	Prostate rhabdomyosarcoma	-	-	Bone, LN	STLS	-	-	Yes	Alive
10	Mazzoni	2016	62	Adenocarcinoma	-	-	Bone, LN	Radiation, TURBT, bicalutamide	-	Yes	Yes	Died
11	Jue Wang	2016	72	Adenocarcinoma	4+5	746	Bone, LN	STLS	-	-	-	Alive
12	Serling-Boyd	2017	56	Adenocarcinoma	5+4	648	LN, liver	STLS	-	-	Yes	Died
13	Ignaszewski	2017	69	Adenocarcinoma	-	-	Bone, liver	STLS	-	Yes	Yes	Died
14	Bhardwaj and Varma	2017	67	ND	-	4500	Bone, liver	Docetaxel, dexamethasone	3	-	-	Died
15	Jue Wang	2018	53	Adenocarcinoma	4+4	374	Bone, LN, lungs	STLS	-	Yes	-	Alive
16	Gongora	2018	46	Adenocarcinoma	4+4	917	Bone, liver, LN, lungs	Carboplatin, etoposide	5	-	Yes	Alive
17	McGhee-Jez et al.	2018	49	Adenocarcinoma	-	24.9	Bone	STLS	-	Yes	-	Alive
18	Jue Wang	2018	82	Adenocarcinoma	-	-	Bone, LN, liver	STLS	-	-	-	Alive
19	Masashi Oshima	2019	77	Adenocarcinoma	4+5	>1000	Bone, liver, LN	cabazitaxel	3	Yes	Yes	Died
20	Sharma and Lane	2019	59	ND	-	-	LN, liver, adrenal glands	Enzalutamide	30	Yes	Yes	Died
21	Jue Wang	2019	69	SCC	-	-	Bone, LN, liver, lung, brain, adrenal	STLS	-	Yes	Yes	Alive
22	Mayer and Zarouk	2019	71	ND	-	-	-	Pembrolizumab	3	Yes	Yes	Alive
23	Venkateswaran	2020	78	Adenocarcinoma	-	446	Peritoneal dissemination	Docetaxel, dexamethasone	40	Yes	-	Died
24	Cabral	2021	58	ND	-	-	Liver	STLS	-	-	Yes	Died
25	Case	2025	70	Adenocarcinoma	4+4	2571	Bone	Degarelix Acetate	10	-	Yes	Alive

Table 1b Blood collection data from 25 cases before treatment and at the time of TLS onset.

	Author	Pretreatment LDH	Pretreatment uric acid	Uric acid at the onset of TLS	Pretreatment Cre	Cre at the onset of TLS
1	Sorsche	1461	8.6	12.7	0.9	2.29
2	Tanvetyanon	-	-	12.9	-	2.79
3	Wright	252	7.7	20.3	1.7	3.29
4	Lin	-	-	28	-	6.09
5	Hashem	-	7.2	9.2	4.43	3.61
6	Kaplan	1173	4.1	15.6	1.5	4.48
7	Zulqarnain	-	-	-	-	-
8	Nguyen	-	-	-	-	-
9	Watanabe	-	8.3	normal	-	-
10	Mazzoni	-	-	14.9	-	20.9
11	Jue Wang	-	-	-	-	-
12	Serling-Boyd	4023	16.4	15.6	1.96	2.14
13	Ignaszewski	-	-	14.7	normal	5.9
14	Bhardwaj and Varma	-	-	-	-	-
15	Jue Wang	-	-	-	-	-
16	Gongora	3720	-	19.3	1.82	2.9
17	McGhee-Jez et al.	9681	-	11.7	1.33	5.4
18	Dawood Findakly	-	-	-	-	-
19	Masashi Oshima	1294	7.6	11.3	1.83	2.85
20	Sharma and Lane	-	-	-	-	-
21	Dawood Findakly	-	-	-	-	-
22	Mayer and Zarouk	-	-	-	-	-
23	Venkateswaran	-	-	20.6	-	-
24	Cabral	-	4	15	0.921	2.09
25	Case	995	6.9	10.5	1.46	1.6

Table 2 Summary of previously reported cases of prostate cancer-associated TLS. This table summarizes the clinical characteristics, histology, serum PSA levels, disease burden, preceding treatments, time to TLS onset, and clinical outcomes of patients with prostate cancer who developed TLS.

Mean age (years)	Mean time to TLS onset (days)	Rasburicase use rate (%)	Overall mortality rate (%)	Mortality rate in spontaneous TLS (%)	Mortality rate in treatment-related TLS (%)	Incidence of spontaneous TLS (%)	Incidence of TLS (%)	Median PSA level (ng/mL)
64.2	10.7	56	56	33.3	76.9	48	52	648

化学療法への抵抗性にも関与する可能性が報告されている⁴⁾。AMP 活性化プロテインキナーゼ (AMPK) は通常、細胞のエネルギー不足時に腫瘍抑制的に働くが、TLS により代謝が変化し AMPK 活性が抑制されると癌幹細胞 (CSCs) を保持しやすくなり、治療抵抗性を誘導する分子群 (P- グリコプロテイン, オクタマー結合転写因子 4, ホメオボックスタンパク質 (NANOG), クルッペル様因子 4 (KLF4) など) や免疫マイクロ環境を介して、腫瘍細胞の生存優位性が高まることが示唆されている。前立腺癌細胞においても AMPK はホメオボックスファミリーの DNA 結合転写因子である NANOG の分解を促進し、CSCs 性を抑制する役割があるとされており、AMPK 阻害によって前立腺癌細胞が幹細胞性を保持しやすくなる可能性が示唆されている⁵⁾。

TLS 予防として大量輸液やアロプリノールなどが推奨されているが、どの患者に適応すべきかは依然として議論の余地がある。MD アンダーソン癌センターが提唱するリスク分類では、固形癌は「低リスク」とされており⁶⁾、前立腺癌では高 PSA 値やハイボリューム腫瘍、多発骨転移などが危険因子として考えられるが、明確な予防の基準は存在しない。本ケースシリーズでは、治療前の Cre, LDH, 尿酸などの採血データに注目し、危険因子との関連を検討した。8/25 症例のみ採血データが確認でき、そのうち 7 例は LDH および Cre がともに高値であった (Table 1b)。LDH は腫瘍増殖の指標であり、Cre は電解質の排泄に関連する因子として、TLS リスクの評価に有用であると推察された。尿酸については 6/9 症例で高値を示しており、こちらも危険因子として意義があると考えられた。他に、高齢や低血圧、脱水なども危険因子として知られており、それらを複数有する患者においては予防治療を検討する必要がある²⁾。また、前立腺癌では BRCA2 遺伝子変異も危険因子となる可能性が指摘されており⁷⁾、リスク因子についてさらなる研究が必要である。本症例においては、遺伝子変異の網羅的解析は行っておらず、BRCA2 遺伝子変異の有無については不明である。高 PSA 値や広範な転移などの危険

因子を有する患者においては、治療前に十分な水分補給、アロプリノールやラスブリカーゼの早期使用、電解質モニタリングなどの予防的介入が重要であると考えられる。これらの介入は、血液腫瘍における TLS 予防策に準じて応用可能である。なお、本報告は単一症例に基づくものであり、一般化には限界がある。今後、より多くの症例の蓄積と解析が求められる。

結 語

前立腺癌における TLS は稀だが致死的であり、特に高リスク症例では予防と早期治療介入が必要である。

文 献

- 1) Cairo MS, Bishop M.: Tumour lysis syndrome: new therapeutic strategies and classification. *Br J Haematol.* **127**: 3-11.10.1111/j.1365-2141.2004.05094.x, 2004.
- 2) Howard, S. C. et al.: The tumor lysis syndrome. *N. Engl. J. Med.* **364**: 1844-1854, 2011.
- 3) Alqurashi, R. M. et al.: Tumor lysis syndrome in patients with solid tumors: a systematic review of reported cases. *Cureus.* 10.7759/cureus.30652, 2022.
- 4) Abd El-Fattah, E. et al.: Tumor lysis syndrome promotes cancer chemoresistance and relapse through AMPK inhibition. *Int. Immunopharmacol.* 114- 109568, 2023.
- 5) Wang, X. et al.: AMPK promotes SPOP-mediated NANOG degradation to regulate prostate cancer cell stemness. *Dev. Cell.* **48** (3): 345-360.e7, 2019.
- 6) MD Anderson Cancer Center. Tumor lysis syndrome in adult patients: clinical management algorithm. Houston: University of Texas MD Anderson Cancer Center. Jun 27, 2025.
- 7) Gongora, A. B. L. et al.: Tumor lysis syndrome

after platinum-based chemotherapy in castration-resistant prostate cancer with a BRCA2 mutation :

a case report. Clin. Genitourin. Cancer. **17** : 61–64, 2018.

ADVANCED PROSTATE CANCER IN A PATIENT WHO DEVELOPED TUMOR LYSIS SYNDROME DUE TO HORMONE THERAPY : CASE REPORT AND LITERATURE REVIEW

AKIRA HASEGAWA, ATUSHI YAMAMOTO, RUMIKO OMATU, HIROSHI YAMANE,
RYOMA NISHIKAWA, YUSUKE KIMURA, NORIYA YAMAGUCHI, SYUICHI MORIZANE,
KATUYA HIKITA AND ATUSHI TAKENAKA

Department of Urology, Faculty of Medicine, Tottori University, Tottori, Japan

Abstract :

A 70-year-old man was referred to our department after presenting to the hematology clinic for anemia, elevated alkaline phosphatase (ALP), and lactate dehydrogenase (LDH). Laboratory tests revealed a markedly elevated prostate-specific antigen (PSA) level of 2,571 ng/mL. He was diagnosed with prostate cancer (clinical stage cT4N1M1b, Gleason score 4+4), and combination androgen deprivation therapy was planned. Degarelix, a GnRH antagonist, was administered during hospitalization. Although the use of androgen receptor signaling inhibitors was also considered, degarelix monotherapy was initiated first due to the potential risk of TLS.

At baseline, laboratory results were as follows: creatinine 1.46 mg/dL, corrected calcium 9.7 mg/dL, potassium 5.1 mmol/L, phosphate 3.6 mg/dL, LDH 995 U/L, and uric acid 6.9 mg/dL. After six days of treatment without any complications, the patient was discharged. However, on day 10 post-treatment, he presented to the emergency department with exertional dyspnea. Laboratory tests revealed creatinine 1.6 mg/dL, potassium 5.3 mmol/L, phosphate 8.0 mg/dL, LDH 226 U/L, and uric acid 10.5 mg/dL. Based on the Cairo-Bishop criteria, TLS was diagnosed.

Additionally, corrected calcium was 16.4 mg/dL, suggesting paraneoplastic hypercalcemia due to bone metastases, which was accompanied by acute pancreatitis. Emergency hemodialysis was not required. TLS was managed with intravenous hydration and rasburicase, while pancreatitis and hypercalcemia were treated with ulinastatin, zoledronic acid, and elcatonin. By day 4 of hospitalization, electrolyte and renal function had normalized, and the patient was discharged after 16 days. He subsequently continued combination androgen deprivation therapy for 18 months, achieving a PSA nadir of 0.03 ng/mL.

(Nishinohon J. Urol. **88** : 86–92, 2025)

key words : Acute kidney injury, Degarelix, Prostate cancer, Hormonal therapy, Tumor lysis syndrome