原著 1

悪性リンパ腫患者におけるCHOP療法後早期の尿酸動態

高木 和貴¹⁾ 津谷 寛¹⁾ 稲井 邦博^{1) 2)}
今村 信¹⁾ 中村 徹¹⁾ 上田 孝典¹⁾

要 旨

造血器悪性腫瘍患者では抗腫瘍性化学療法直後の過剰な尿酸産生に引き続いて、逆に血清尿酸値が低下する例が認められることから、化学療法後早期に尿酸代謝動態はダイナミックに変化していることが想定される。しかしこの時期の尿酸代謝動態は原疾患に対する治療や対症的に投与された薬剤の影響や輸液など、尿酸代謝に影響を及ぼす多くの因子が存在するためこれまであまり検討されていない。

抗腫瘍性化学療法が血清尿酸値や体内尿酸動態に影響を及ぼす因子を明らかにすることを目的とし、全身状態が保たれており輸液などの補助療法が行われていない、非ホジキンリンパ腫患者20例に施行されたCHOP (cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisolone) 療法前後での血清尿酸値など血中および尿中生化学パラメーター値を抽出し、化学療法が血清尿酸値に影響を及ぼし得るかレトロスペクティブに解析した。CHOP療法後早期においては腫瘍融解による過剰な尿酸産生と、それを上回る腎からの著しい尿酸排泄促進が原因となり、血清尿酸値は有意に低下した。化学療法後の尿酸排泄促進の原因として、尿中NAG濃度が有意に増加したことや化学療法後に尿量が増加傾向であったことから、薬剤による尿細管障害が関与している可能性が予想された。CHOP療法後約1週間で血清尿酸値が正常もしくは低下した時期においても、尿中尿酸排泄量はCHOP療法前に比べて有意に増

加していた。抗腫瘍性化学療法後の尿路管理は血清尿酸値のモニタリングのみでは不十分であり、尿中尿酸排泄量がより重要である。

緒 言

造血器腫瘍症例に対する化学療法前後の経過中の尿酸代謝動態は、産生過剰型高尿酸血症から排泄亢進型低尿酸血症へ至るダイナミックな変化が生じている。化学療法前の造血器腫瘍患者では全身の骨髓腔や脈管内あるいはリンパ節などに腫瘍細胞が充満している。それらの細胞は活発な細胞回転を示し増殖しているので核酸代謝は亢進し、プリン代謝の最終代謝産物である尿酸の産生も亢進していると推測される¹⁾。抗腫瘍性化学療法を開始すると、腫瘍融解によりさらに尿酸産生が過剰となるため、血清尿酸値は急激な上昇を示す。一方、化学療法終了1～2週間後にあたる骨髓抑制期になると、血清尿酸値は尿酸排泄亢進のために低下し、低尿酸血症をきたす症例もしばしば認められる^{2, 3)}。

抗腫瘍性化学療法前後の尿酸代謝動態の変化について、特に化学療法による尿酸代謝動態が高尿酸血症から低尿酸血症へ最もダイナミックに変化していると考えられる化学療法後早期に関して観察した報告は少なく、そのメカニズムについては明らかにされてない。化学療法開始期に最も問題となる急性尿酸性腎症や、腫瘍融解症候群に対する治療を明らかにするために、化学療法前後の尿酸動態を明らかにすることは

受付：2003年3月3日，受理：2003年5月26日

- 1) 福井医科大学第一内科 Kazutaka Takagi, Hiroshi Tsutani, Kunihiro Inai, Shin Imamura, Toru Nakamura and Takanori Ueda
2) 福井医科大学第二病理 Kunihiro Inai

重要と考えられる。

今回、我々は抗腫瘍性化学療法が血清尿酸値や尿酸代謝動態に与える変化を明らかにすることを目的とし、造血器腫瘍患者で最も多く実施されかつ輸液の影響が少ないCHOP療法を受けた非ホジキンリンパ腫患者を対象に、化学療法前後における尿酸代謝動態をレトロスペクティブに解析し、対象患者における尿酸代謝動態に直接影響を与えている諸因子を明らかにすることを試みたので報告する。

方 法

・対象患者

1996年1月-2001年12月の6年間に福井医科大学第一内科においてCHOP療法を1コース以上施行された非ホジキンリンパ腫患者のなかで、治療前後で後述する血清生化学パラメーター値、尿酸動態および尿中生化学値がモニタリングされ、尚且つ尿酸動態に影響を及ぼし得る薬剤や高カロリー輸液が投与されていない患者20例（男性10例、女性10例）（全23コース）を対象とした。

・CHOP療法

CHOP療法は1コースを3週間で行い、第1日にcyclophosphamide 750mg/m²、doxorubicin 50mg/m²とvincristine 1.4 mg/m²を経静脈投与し、第1日から5日間prednisolone 100mg/bodyを一日3回に分けて内服投与した。cyclophosphamideは電解質糖維持液500mLに溶解し2時間かけて点滴投与、doxorubicinは生理食塩水100mLに溶解し30分かけて点滴投与、vincristineは生理食塩水20mLに溶解し緩徐に静注した。これら3薬剤を経静脈投与後に電解質糖維持液500mLを3時間かけて点滴し、第2日以降には、特に輸液を加えることはなかった。

・血液生化学検査

血清生化学パラメーターとしてCHOP療法前とCHOP療法後早期（第6ないしは第7治療日）にベアで測定されていた尿酸値、ナトリウム値、カリウム値、空腹時血糖値、クレアチニン値、

遊離カルシウム値、無機リン値、CRP値、LDH値、総ビリルビン値、GOT値、GPT値を抽出し、CHOP療法前後での変化を検討した。

・尿生化学検査

24時間蓄尿により測定されていた尿量、尿酸値、クレアチニン値、一日尿量、ナトリウム値、カリウム値、カルシウム値、無機リン値、尿糖、尿蛋白、尿中N-acetyl glucosaminidase (NAG) 濃度について、CHOP療法前とCHOP療法後（第4～第8治療日）の測定値を抽出し、尿中尿酸排泄量、尿酸クリアランス、尿酸クリアランス/クレアチニンクリアランス比を算出するとともに⁴⁾、尿中生化学パラメーター値の変動を検討した。また、男女間でこれ等尿酸動態に差があるか比較検討した。

・統計処理

同一患者におけるCHOP療法前後での対応のある血清中パラメーター値の変化はpaired t-testを、CHOP療法前とCHOP療法後での尿酸代謝係数や尿中生化学パラメーター値の変化の比較はunpaired t-testを用いて評価した。統計処理にはStatView 5.0を使用し、有意水準は0.05未満とした。

結 果

・対象患者

対象となった患者は男性10名（48-74歳：中央値62歳）、女性10名（52-75歳：中央値64歳）、合計20例（CHOP療法全23コース）であった。すべて非ホジキンリンパ腫であり、組織型による悪性度はAggressive lymphoma 19例、indolent lymphoma 1例と、殆どがaggressive typeであった。

・化学療法前後における尿酸代謝動態

対象症例の初診時において高尿酸血症を1例（5%）に、低尿酸血症を2例（10%）にそれぞれ認めた。CHOP療法前後での血清尿酸値は、それぞれ治療前 5.0 ± 1.7 (mean $\pm$ S.D.) mg/dl、治療終了後早期（第6ないし第7治療日） 3.1 ± 1.5 mg/dlであり<表1、図1>、血清尿酸値はCHOP療法後

表1: CHOP療法前後における血清中および尿中パラメーター値, 尿酸動態の変化

パラメーター (単位)	CHOP療法前値	CHOP療法後値	P value
血清尿酸値 (mg/dl)	5.0±1.7	3.1±1.5**	0.01
血清ナトリウム値 (mEq/l)	138.8±4.1	136.1±4.5	n.s.
血清カリウム値 (mEq/l)	4.2±0.6	4.3±0.5	n.s.
血清クレアチニン値 (mg/dl)	0.7±0.3	0.7±0.2	n.s.
血清LDH値 (IU/l)	372.7±100.5	231.7±107.3	0.007
空腹時血糖値 (mg/dl)	102.4±20.3	140.3±62.8*	0.03
血清CRP値 (mg/dl)	2.12±2.87	0.47±0.38	n.s.
血清遊離カルシウム値 (mg/dl)	9.1±0.3	8.9±0.2	n.s.
血清無機リン値 (mg/dl)	3.8±0.5	3.4±0.6	n.s.
血清ビリルビン値 (mg/dl)	0.6±0.3	0.9±0.6	n.s.
血清GOT値 (IU/l)	17.9±6.3	24.4±19.8	n.s.
血清GPT値 (IU/l)	18.7±10.5	32.6±22.6*	0.04
尿量 (ml/day)	1757.3±659.8	2720.0±981.6***	0.008
尿酸クリアランス(Cua) (ml/min)	6.0±3.4	15.2±9.8***	0.001
クレアチニンクリアランス(Ccr) (ml/min)	85.8±32.0	74.2±11.7	n.s.
Cua/Ccr 比 (%)	7.2±3.3	20.8±12.9***	0.0002
尿中尿酸排泄量 (mg/kg/hr)	0.28±0.10	0.51±0.38**	0.02
一日尿中ナトリウム排泄量 (mEq/day)	150.7±73.7	304.8±149.4**	0.01
一日尿中K排泄量 (mEq/day)	39.7±15.2	60.5±38.7	n.s.
一日尿中カルシウム排泄量 (mg/day)	237.6±99.0	264.0±142.9	n.s.
一日尿中無機リン排泄量 (mg/day)	440.5±164.9	826.9±527.1	n.s.
尿中NAG濃度 (U/l)	3.1±1.7	8.7±5.1**	0.02
尿中NAG/クレアチニン濃度比 (U/mg)	0.74±0.23	5.05±2.57**	0.02
一日尿糖排泄量 (mg/day)	1195.0±2804.1	7902.9±15641.6	n.s.

***p<0.01, **p<0.03, *p<0.05

図1: CHOP療法前後の血清尿酸値の変化。

CHOP療法約週間後において、有意な血清尿酸値の低下が見られた (**p=0.01)。

図2：CHOP療法前後における (A) 尿酸クリアランス、(B) 尿中尿酸排泄量の変化。

CHOP療法約1週間後において、(A) 有意な尿酸クリアランスの上昇 (**p=0.001)

(B) 有意な尿中尿酸排泄量の増加が見られた (**p=0.02)。

表2: CHOP療法前後における男女別の尿酸動態の変化

パラメーター (単位)	性	CHOP療法前	CHOP療法後
血清尿酸値 (mg/dl)	男	5.5 ± 1.3	3.5 ± 1.6
	女	4.4 ± 1.9 (p=0.15)	2.1 ± 0.4 (p=0.30)
尿酸クリアランス (ml/min)	男	4.9 ± 1.9	16.6 ± 11.3
	女	7.2 ± 4.3 (p=0.14)	11.8 ± 5.7 (p=0.61)
クレアチニンクリアランス (ml/min)	男	84.8 ± 28.0	79.2 ± 9.4
	女	87.0 ± 37.7 (p=0.88)	61.6 ± 4.2 (p=0.57)
尿中尿酸排泄量 (mg/kg/hr)	男	0.295 ± 0.118	0.596 ± 0.431
	女	0.271 ± 0.092 (p=0.63)	0.293 ± 0.107 (p=0.39)

に有意に低下していた ($p=0.01$)。CHOP療法後早期の尿酸動態として、尿酸排泄能の指標である尿酸クリアランスは治療前 6.0 ± 3.4 ml/min から治療後 15.2 ± 9.8 ml/min へと有意に上昇し ($p=0.001$) <図2A>、尿酸クリアランス/クレアチニンクリアランス比 (C_{ua}/C_{cr}) も $7.2 \pm 3.3\%$ から $20.8 \pm 12.9\%$ へと有意に上昇していた ($p=0.0002$)。尿中尿酸排泄量はCHOP療法前

0.28 ± 0.10 mg/kg/hr、治療後 0.51 ± 0.38 mg/kg/hr であり、CHOP療法後早期の有意な増加を認めた ($p=0.02$) <図2B>。クレアチニンクリアランスはCHOP療法前後で有意差は認めなかった。CHOP療法前後のこれ等の尿酸動態 (血清尿酸値、尿酸クリアランス、クレアチニンクリアランス、尿中尿酸排泄量) について男女間の有意な差はみられなかった <表2>。

・化学療法前後における血清中および
尿中生化学パラメーター値の変化

対象症例のCHOP療法前後における尿酸値以外の各種血清生化学・尿生化学パラメーター値の変化を示す表1>。血清生化学では、血清尿酸値以外に血清LDH値、血糖値、GPT値において化学療法後の有意な上昇がみられたが、それ以外の血清生化学パラメーター値の有意な変化は

認めなかった。尿中生化学では上記尿酸動態の他に、尿中NAG濃度と尿中NAG/クレアチニン濃度比の上昇 ($p=0.02$) と一日尿中ナトリウム排泄量の増加 ($p=0.01$) が見られ、CHOP療法後の尿細管障害が示唆された<図3>。一日尿量は 1757 ± 660 ml から 2720 ± 982 ml へとCHOP療法後に増加していた ($p=0.008$)。

図3：CHOP療法前後における尿中パラメーターの変化。

CHOP療法後の尿酸排泄促進に伴い、有意な尿中NAG濃度の上昇 ($*p=0.02$)、一日尿Na排泄量の増加 ($**P=0.01$)、尿量の増加 ($***p=0.008$) が見られた。

考 察

抗腫瘍性化学療法前後では高尿酸血症から低尿酸血症へと血清尿酸値の変動がみられる。これまでのわれわれの検討では、造血器悪性腫瘍治療開始期には約30%の症例に高尿酸血症が認められ、なかでも急性リンパ性白血病症例では53%に達していること^{5, 6)}、一方、急性白血病症例に限っての検討であるが、骨髄抑制期には約40%の症例に低尿酸血症がみられたこと³⁾を報告している。しかし高尿酸血症から低尿酸血症にシフトすると思われる抗腫瘍性化学療法後早期における体内尿酸動態の変動を検討した報告はこれまでのところない。その理由としてあげられるのが、悪性腫瘍患者の化学療法後では抗腫瘍剤^{7, 8)}や併用薬⁹⁾の影響、また抗腫瘍剤の毒性

を軽減するために投与した輸液や利尿剤の影響、さらに腫瘍熱や感染症¹⁰⁾による発熱、肝障害^{11, 12)}といった患者の全身状態による影響や、それに対応して投与された抗炎症性薬剤や中心静脈栄養輸液¹³⁾の影響など、多くの尿酸代謝に変化を及ぼす因子が存在し¹⁴⁾、一定の観察結果が得られる対象群を設定しにくいことである。しかし、今回の我々の検討で対象とした患者は、CHOP療法という単一のプロトコルで治療された初回治療時での非ホジキンリンパ腫症例で、輸液や併用薬剤など尿酸動態に影響を与え得る既知の条件を除外した患者群であり、尿酸代謝動態の変化に影響を及ぼす因子としては抗腫瘍性化学療法の有無、あるいは消失した腫瘍量にはほぼ限定できていると考えられる。

このように比較的単純化したモデルで検討した結果として、CHOP療法後早期（第6ないしは第7治療日）の患者の血清尿酸値は治療前に比して有意に低下していたことが示され、CHOP療法そのものが血清尿酸値を低下させた可能性が示唆された。さらに血清尿酸値低下の原因を探るために治療前と治療後（第4～第8治療日）の尿酸動態を比較検討すると、著しい尿酸クリアランスおよび尿酸クリアランス・クレアチニンクリアランス比の上昇を認めたことから、CHOP療法後に生じた尿中への尿酸排泄促進が、化学療法後早期の血清尿酸値の低下原因ではないかと考えられた。

血清生化学パラメーター値では明らかな血清尿酸値の低下がみられたが、それ以外では血清LDH値の低下（ $p=0.007$ ）、血糖値の上昇（ $p=0.03$ ）と、血清GPTの上昇（ $p=0.04$ ）がみられた。しかしこれ等の血清生化学因子の変化と、尿酸排泄促進による血清尿酸値の低下との間に因果関係が存在するか否かは、今回の結果のみからは明らかではない。

CHOP療法後の血清LDH値の有意な低下から、血清尿酸値の低下はCHOP療法により悪性リンパ腫の腫瘍量が減少したことにより、腫瘍からの尿酸産生が低下したことも可能性として挙げられる。しかし今回の検討では、体内の尿酸産生の指標である尿中尿酸排泄量はCHOP療法後においてむしろ増加していたことから、少なくとも腫瘍からの尿酸産生の低下のみにより血清尿酸値が低下した可能性は少ない。

今回CHOP療法後に排泄促進による血清尿酸値の低下が引き起こされた原因として、CHOP療法の構成薬剤による影響が最も可能性として高いと考える。一般的に腎における尿酸排泄促進を来す機序として、尿細管障害や間質の浮腫もしくは薬剤性のSIADHによる影響が考えられている¹⁵⁾。今回CHOP療法をきっかけとして尿酸排泄促進が引き起こされた理由として、以下のような可能性が挙げられる。

抗腫瘍剤による薬剤性の尿細管障害として、これまでcyclophosphamide 誘導体であるifos-

phamide によるFanconi's syndrome がよく知られている^{7, 8)}。今回CHOP療法後に有意に尿中NAG濃度が上昇したことや、尿中NAG/クレアチニン比の増加、尿量の増加、尿中ナトリウム排泄量の増加から、CHOP療法の構成薬剤による尿細管障害が引き起こされたことが推測される。

一方、CHOP療法の構成薬剤のうちSIADHをきたす薬剤としてビンクリスチンとcyclophosphamideが知られている。しかし今回CHOP療法前後において、血清ナトリウム値の変動を認めていないことから、SIADHの可能性は少ないと思われた。さらにCHOP療法では、プレドニゾン100mgを5日間投与することから、血清尿酸値の低下の原因として、プレドニゾンによる鉱質コルチコイド作用や血糖値の上昇の影響が考えられる。Oginoらは低尿酸血症を示す入院患者のうちの71%はallopurinol、抗癌剤、抗生剤、glucocorticoidsといった薬剤性であると述べ、ステロイドの影響の可能性を挙げている¹⁶⁾。しかし今回の我々の検討において、プレドニゾンやそれによる血糖値の上昇がCHOP療法後の血清尿酸値の低下に影響を与えたか否かは不明である。

これまで治療後の腫瘍融解に起因する高尿酸血症による急性尿酸性腎症の予防としてアロプリノールが投与され、血清尿酸値のコントロールが行われてきた。今回の我々の検討では、治療終了後1週間では尿酸排泄亢進による血清尿酸値の低下がみられ、この時の尿中尿酸排泄量は治療前と比べて依然増加していた。従ってこの時期のuricosuriaに対して、これまで考えられていた以上に長期の尿路管理に留意すべきであり、尿路管理として2L/日以上尿量確保、尿のアルカリ化とアロプリノールの投与を、化学療法後血清尿酸値が正常化もしくは低下した後においても、尿酸クリアランスや尿酸排泄量を監視しつつ継続することが必要と考える。

結 語

CHOP療法後早期の血清尿酸値の変動を観察した。体内尿酸動態はCHOP療法による過剰な尿酸排泄促進が原因となって、血清尿酸値の低下が

みられた。その原因としてはCHOP療法による尿管障害の可能性が推測された。治療終了後1週間では尿酸排泄亢進による血清尿酸値の低下がみられるために、uricosuriaに対してこれまで考えられていた以上に長期の尿路管理に留意すべきである。

謝 辞

データ整理、原稿作成の補助を行っていただいた、森 珠知氏に感謝いたします。なお、本研究の一部は財団法人痛風研究会の研究助成金により行った。

文 献

- 1) 稲井邦博, 津谷 寛, 高木和貴 他: 尿酸代謝動態から見た骨髄異形成症候群と再生不良性貧血の比較. 痛風と核酸代謝 26: 13-18, 2002.
- 2) 加川大三郎, 上田孝典, 中村 徹 他: 抗腫瘍効果の指標としての尿酸clearance法の検討. 日癌治 22: 2405-2416, 1987.
- 3) 田中経雄, 上田孝典, 中村 徹: 急性白血病における低尿酸血症の検討. プリン・ピリミジン代謝 16: 160-165, 1992.
- 4) Nakamura T, Tanaka T, Takagi K et al: Urate transport in nephrons of gouty patients: quantitative analysis of urate transport in nephrons. Clin Exp Nephrol 3: 169-174, 1999.
- 5) 稲井邦博, 津谷 寛, 上田孝典: 造血器疾患における高尿酸血症の病態. 痛風と核酸代謝 23: 182-186, 1999.
- 6) 高木和貴, 稲井邦博, 田中経雄 他: 造血器疾患における高尿酸血症の成因. 臨床血液 40: 951, 1999.
- 7) Segal JS, Palumbo RC, Robertson WW: The development of rickets as a complication of chemotherapy for the treatment of Wilm's tumor. Orthopedics 18: 261-264, 1995.
- 8) Newbury-Ecob RA, Noble VW, Barbor PR: Ifosfamide-induced Fanconi syndrome. Lancet 1 (8650): 1328, 1989.
- 9) Keating MJ, Sethi MR, Bodey GP et al: Hypocalcemia with hypoparathyroidism and renal tubular dysfunction associated with aminoglycoside therapy. Cancer 39 (4): 1410-1414, 1977.
- 10) Abou-Mourad NN, Chamberlain BE, Ackerman NB: Poor prognosis of patients with intra-abdominal sepsis and hypouricemia. Surg Gynecol Obstet 148 (3): 358-360, 1979.
- 11) Mazur A, Sackler M: Haemochromatosis and hepatic xanthine oxidase. Lancet 1 (7484): 254-255, 1967.
- 12) Schlosstein L, Kippen I, Bluestone R et al: Association between hypouricaemia and jaundice. Ann Rheum Dis 33 (4): 308-312, 1974.
- 13) Derus CL, Levinson DJ, Bowman B et al: Altered fractional excretion of uric acid during total parenteral nutrition. J Rheumatol 14 (5): 978-81, 1987.
- 14) 高木和貴, 津谷 寛, 中村 徹 他: 腫瘍性低尿酸血症. 高尿酸血症と痛風 11 (1): 86-92, 2003.
- 15) 津谷 寛, 高木和貴: 低尿酸血症の病型診断 (尿酸クリアランス). 日本臨床 61 (Suppl1): 357-360, 2003.
- 16) Ogino K, Hisatome I, Saitoh M et al: Clinical significance of hypouricemia in hospitalized patients. J Medicine 22: 76-82, 1991.

Urate dynamics after CHOP therapy in patients with malignant lymphoma.

Kazutaka Takagi¹⁾ Hiroshi Tsutani¹⁾ Kunihiro Inai^{1) 2)}
Shin Imamura¹⁾ Toru Nakamura¹⁾ Takanori Ueda¹⁾

During the course of anti-cancer chemotherapy in patients with hematological malignancy, the patients' urate metabolism is supposed to change dynamically. In the early stage of anti-cancer chemotherapy, some patients show overproductive hyperuricemia, and subsequently hyperuricosuric hypouricemia at a later stage. To clarify the mechanism of such change in urate dynamics and the mechanism related to anti-cancer chemotherapy, we retrospectively analyzed the serum urate level and the urate dynamics before and just after CHOP therapy (cyclophosphamide, doxorubicin hydrochloride, vincristine, and prednisolone) in 20 patients with non-Hodgkin's lymphoma. The serum urate level decreased with significant hyper-excretion of uric acid from kidneys one week after chemotherapy. Moreover, the total amount of urine excretion was elevated after chemotherapy, suggesting that increased uricosuria persisted one week after chemotherapy. We also ana-

lyzed several parameters in both peripheral blood and urine before and just after CHOP therapy with lowering of the serum urate level. Among the blood parameters, a significant decrease in the serum LDH level and an increase in both the serum GPT level and fasting blood sugar were seen after CHOP therapy. Regarding urine parameters, urine volume, urine sodium excretion and the concentration of NAG were significantly increased after CHOP therapy compared to that before therapy, suggesting that the chemotherapy-induced tubulopathy occurred after CHOP therapy. Thus, as a reason for hyper-excretion of uric acid from kidneys, it was suspected that renal tubular dysfunction occurred secondary to drug-induced toxicity. Therefore, to prevent urate nephropathy due to chemotherapy, we conclude that the monitoring and control of both uricosuria and the serum uric acid level are important during anti-cancer chemotherapy.

1) First Department of Internal Medicine, Fukui Medical University

2) Second Department of Pathology, Fukui Medical University