

腫瘍と腎臓の新領域 Onconeurology

京都大学大学院医学研究科 腎臓内科学講座 鳥生直哉, 柳田素子

I. はじめに

近年のがん領域の進歩は目覚ましく、がん領域における治療法の進歩ならびにがん患者の生命予後の改善に伴い、がん患者が腎障害を合併する頻度が増加している。がん患者が発症する腎障害は多岐に及び、また腎障害を発症したがん患者は標準治療の継続が困難となり生命予後が悪化する傾向があるため、がん診療において腎障害に対する理解と対応がより求められるようになっている。

このような背景に基づき、2010年に、初めてOnconeurologyが文献に登場した¹⁾。OnconeurologyはOncology（腫瘍学）とNephrology（腎臓学）を組み合わせた造語であり、2つの領域がオーバーラップした病態に対する集学的なアプローチを指し²⁾、当初はがん診療中に生じた腎障害が中心として取り上げられていた。一方で、我が国では高齢化や生活習慣病の増加に伴い腎臓病患者が増加しており、必然的に腎臓病患者が、がんを発症する頻度も増加している。このように腎臓病を合併したがん患者に適切ながん診療を提供することもOnconeurologyとして取り上げる必要がある（表1）。本稿では、がん患者に生じる腎障害に加え、腎障害患者におけるがんについ

て概説する。

II. がん患者の腎障害

1, がん診療における急性腎障害の疫学

がん患者が急性腎障害（Acute kidney injury ; AKI）を発症するリスクは極めて高く、年間発症率は11～20%と報告されている^{3),4)}。がん患者がAKIを発症するリスク因子として、患者因子としては高齢、慢性腎臓病（Chronic kidney disease ; CKD）の合併、非ステロイド性抗炎症薬やアンギオテンシン変換酵素阻害薬、アンギオテンシンII受容体拮抗薬の使用などが含まれ、がん関連因子としては造血器腫瘍、抗がん剤治療、腫瘍崩壊症候群などが含まれる（表2）⁵⁾。

また、AKIを発症したがん患者は、生命予後ならびにがん完全寛解率が悪化することが知られている。2398人のがん患者を対象とした疫学研究では、AKIを発症した患者は、RIFLE分類にてrisk群は6%、injury群は2.8%、Failure群は3.7%であり、60日間生存率はそれぞれ62%、45%、14%とAKIの重症度に相関して生命予後が悪化していた⁶⁾。さらに200人の高悪性度血液

がん患者の腎障害	腎臓病患者におけるがん
がん患者の急性腎障害	腎不全患者に対する合理的化学療法
がん患者における慢性腎臓病	腎移植患者のがん
腫瘍による糸球体疾患	
化学療法薬剤の腎毒性	
生物学的がん治療と腎臓	
がん患者の電解質異常	
腫瘍崩壊症候群	
腎細胞がんの内科的・外科的管理	
腎細胞がんと慢性腎障害	
造血細胞移植後の腎疾患	
放射線腎症	
異常蛋白血症と腎疾患	

表1 Onconeurology の領域（文献2より改変）

患者関連因子	がん関連因子
年齢＞65歳	好中球減少に伴う敗血症
ACE阻害薬、ARB、NSAIDsの使用	腎臓に対する腎摘術
慢性腎臓病の合併	造血器腫瘍
糖尿病の合併	尿路閉塞
他の合併症	造血幹細胞移植
（肝硬変症、心不全、ネフローゼ症候群など）	血栓性微小血管症
	腫瘍崩壊症候群
	高カルシウム血症
	悪性腫瘍性糸球体疾患
	抗がん剤の腎毒性

表2 がん患者に生じる腎障害のリスク因子（文献5より改変）

略語：ACE（Angiotensin converting enzyme；アンジオテンシン変換酵素）
ARB（Angiotensin II receptor blocker；アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬）

腫瘍患者を対象とした疫学研究では、AKIを発症していない患者群の完全寛解率は68.3%であったことに対して、AKIを発症した患者群の完全寛解率は39.4%と有意に低く、さらに生命予後もAKIを合併した患者群で有意に低かったと報告されている⁷⁾。またAKIを合併したがん患者は入院期間が延長することや⁸⁾、治験に参加しにくくなることなど様々な不利益が生じると考えられる。

さらには、がん診療中に生じたAKIは、長期的な腎予後を悪化させる可能性がある。がん診療中にICUに入院した患者のうち、AKIを発症した309人を対象とした研究では、82%の患者は腎機能が正常値に回復したものの、12%の患者はCKDに移行し、6%の患者は腎代替療法が必要になったと報告されている⁹⁾。また別の報告で

は、造血器腫瘍の治療中に腎代替療法が必要になった患者の内、23%は退院後も腎代替療法の継続が必要になったと報告されている¹⁰⁾。前述のとおり、CKDはAKIのリスク因子であることから、AKIから回復した後にCKDを発症したがん患者は、再度AKIを発症しやすいと考えられる。このようなAKIとCKDの悪循環から脱することが、がん診療において予後改善を目指すために重要であり、早期に腎障害を発見し治療介入を行う必要がある。

2. 造血器腫瘍と腎障害

白血病や多発性骨髄腫などの造血器腫瘍はAKIを合併しやすく、さらにAKIを起こす原因は腫瘍浸潤・高カルシウム血症・腫瘍崩壊症候群など多岐に及ぶ（表3）。特に多発性骨髄腫は

がんによる腎障害	治療による腎障害	その他
腫瘍の腎浸潤	抗がん剤の腎毒性	体液量減少
後腹膜リンパ腫による閉塞性腎症	薬物による尿細管閉塞	敗血症
CMML や AML によるリゾチーム尿	(メトトレキサート)	造影剤腎症
血球貪食性リンパ組織球症	腫瘍崩壊症候群	薬剤
DIC による血管閉塞		(NSAIDs、ACE 阻害薬、ARB、抗菌薬)
高カルシウム血症		
糸球体障害 (傍悪性腫瘍症候群)		

表3 造血器腫瘍に関連した AKI の発症要因 (文献13より改変)

略語: CMML (Chronic myelomonocytic leukemia; 慢性骨髄単球性白血病)

AML (Acute myeloid leukemia; 急性骨髄性白血病)

DIC (Disseminated intravascular coagulation; 播種性血管内凝固症候群)

ACE (Angiotensin converting enzyme; アンジオテンシン変換酵素)

ARB (Angiotensin II receptor blocker; アンジオテンシン II 受容体拮抗薬)

20~50% と高率に AKI を合併し^{11), 12)}, かつ AKI の原因は非常に多彩である^{13), 14)}.

多発性骨髄腫による AKI で最も頻度が多いのは円柱腎症である。円柱腎症は異常な形質細胞が遊離軽鎖を過剰産生し、これらの遊離軽鎖が糸球体で濾過され、遠位尿細管で Tamm-Horsfall 蛋白に結合し、遠位尿細管や集合管内で不溶性の円柱を形成することで発症する。円柱形成により尿細管内腔が閉塞し、内圧の上昇ならびに尿細管間質性腎炎が引き起こされ急性腎不全に至る。さらに、過剰産生された遊離軽鎖は近位尿細管で再吸収され、炎症性サイトカインの産生や酸化ストレスの亢進による近位尿細管障害を起こし、Fanconi 症候群や周囲組織の線維化を引き起こす¹³⁾。

円柱腎症の診断は腎生検が有用であるが、多発性骨髄腫の診断が確定しており、Bence Jones Protein 主体の蛋白尿を認める場合は、治療を優先することも多い。

また、造血幹細胞移植は高率に AKI ならびに CKD を引き起こす。自家移植の場合では 10% の患者が AKI を発症するのに対して、骨髄破壊的移植前処置を施行し同種移植を行った場合では 73% の患者が AKI を発症したと報告されている。このように造血幹細胞移植のプロトコールによって AKI の発症頻度は大きく異なるが、いずれにせよ造血幹細胞移植は高率に AKI を合併すると考えられる。造血幹細胞移植が AKI を引き起こ

す原因として、類洞閉塞症候群、急性移植片対宿主病 (graft-versus-host disease; GVHD)、バンコマイシンやアミノグリコシドなどの腎毒性のある抗菌薬の使用、カルシニューリン阻害剤の使用などが挙げられる。特に類洞閉塞症候群は大量の前処置レジメンにより、類洞内皮細胞の損傷ならびに星状細胞の活性化のため急性門脈圧亢進症が発症し、肝腎症候群と同様の機序により急性腎障害に至る。造血幹細胞移植の 1 年後には多くの患者が eGFR 60 ml/min/1.73 m²未満に至っており、CKD の累積発症率は 7~48% と報告されている。さらに CKD を発症した患者のうち、4% は末期腎不全に進行すると報告されている^{15), 16)}。

3. 抗がん剤による腎障害

抗がん剤による腎障害は多岐にわたっており、大きく尿細管障害、内皮細胞障害、足細胞障害、間質性腎炎、結晶性腎障害に大別できる。特に尿細管は、血流が多く薬物曝露が多く、薬物の再吸収により局所薬物濃度が高いこと、腎臓内での薬物代謝による毒性の高い代謝物が産生されること、代謝が盛んで ATP 必要量が多いことなどが理由で、薬物によって障害を受けやすい¹⁷⁾。

シスプラチンは尿細管障害を起こす代表的な薬剤であり、特に S3 セグメントの障害を起こしやすい。シスプラチンは基底膜から細胞内に取り込まれ、ミトコンドリア障害を来したアポトーシス

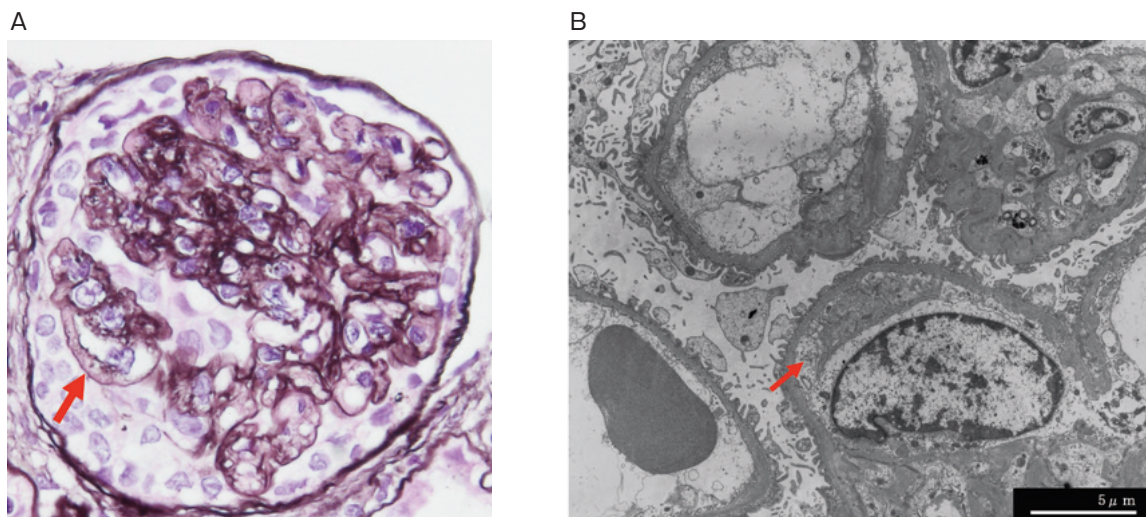


図1 ペバシズマブによる糸球体病変 (A: PAM 染色, B: 透過型電子顕微鏡写真)
A: 糸球体係蹄壁の二重化 (矢印) を認める.
B: 係蹄壁の内皮下の拡大を認める.
(文献23より改変)

を誘導することに加え、直接的な細胞毒性により活性酸素および酸化ストレスを増加させ、AKIを引き起こす¹³⁾。また、白金製剤（シスプラチン、カルボプラチン、オキサリプラチン）やアルキル化剤（シフォスファミド）は低マグネシウム（Mg）血症を引き起こす原因としても重要である。低 Mg 血症は認知度が低く見逃されやすいが、悪性腫瘍症候群の 17.1%、入院患者全体の 15% に認められ、Mg 正常患者と比べ死亡率は 2 倍との報告がある^{18), 19)}。シスプラチンによる低 Mg 血症は、近位尿細管障害における OCT 2 の発現を亢進させ尿細管障害を助長させることが分かっており、シスプラチン投与中は積極的に Mg を補充することが推奨されている²⁰⁾。

また、血管内皮増殖因子（Vascular endothelial growth factor: VEGF）シグナル伝達経路を標的とした阻害薬は内皮細胞障害を来とし、血栓性微小血管症（Thrombotic microangiopathy; TMA）を起こすことで有名である。特にペバシズマブ使用例では蛋白尿が 18.0～30.6% の患者に認められ、約 3% の患者はネフローゼレベルに達する。特に腎細胞がんの患者は高度な蛋白尿を来しやすく、7～8% の患者がネフローゼレベルの蛋白尿を呈すると報告されている^{21), 22)}。一方で、重篤な腎障害を来す頻度は希であり、さらに

症状は腎臓に局限し、神経症状や肺水腫などは希である。腎生検が施行された例では、糸球体内皮の腫大や内皮下腔の拡大に加え、血管腔の狭小化や血管壁の二重化が認められる（図 1）²³⁾。VEGF 阻害薬による蛋白尿は薬剤中止により軽快することが多く、蛋白尿を指標として投与計画を行い、高度な蛋白尿や重篤な腎障害が出現するようであれば中止を検討する必要がある。

4, AKI と腎予備力

近年、AKI および CKD の進行リスクを評価する上で、腎予備力（Renal function reserve; RFR）という概念が注目されている。これは片腎摘後も糸球体濾過量（Glomerular filtration rate; GFR）が保たれる症例が多いという背景から、腎臓には蛋白負荷等の刺激に応じて GFR を上昇させる力があるという概念である。AKI によるネフロン障害が起きても、RFR が保たれている間は AKI から回復し腎機能低下が顕在化しないが、RFR が低下すると AKI からの回復力が低下し、腎機能低下が顕在化ようになる（図 2）。RFR を測定する方法は標準化されておらず十分な知見が集積されていないが、今後 RFR が、がん診療による腎機能悪化を評価する一助となることが期待される^{24), 25)}。

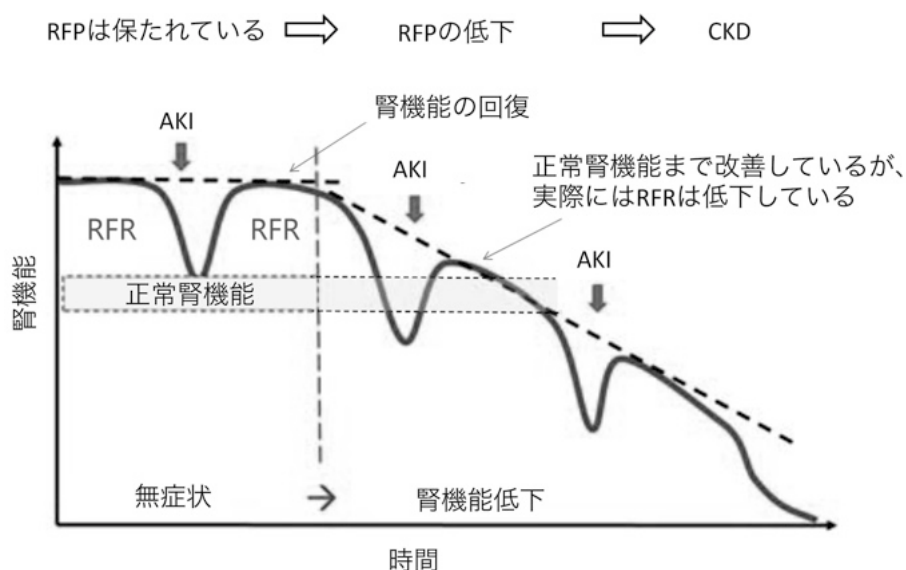


図2 腎障害による腎予備力の低下
RFRが保たれている間はAKI後も腎機能が回復するが、RFRが低下するとAKI後の回復力が低下し、CKDに移行する。
RFR, renal function reserve (腎予備力), AKI, Acute kidney injury (急性腎障害)
(文献24より改変)

Ⅲ. 腎臓病患者におけるがん

1. 腎臓病患者におけるがんの疫学

社会全体の高齢化ならびに生活習慣病の増加に伴い、CKD罹患率は増加の一途をたどっている。がん患者においても例外ではなく、がん患者全体のCKD有病率は12～25%と高く^{26), 27)}、CKDを合併したがん患者の診療は避けては通れないものとなっている。

さらに血液透析患者はがん発生割合が高いことが知られており、米国・ヨーロッパ・オーストラリア・ニュージーランドの透析患者を対象としたコホート研究によると、がん発生割合は血液透析導入患者の3%であり、標準化罹患比は1.18と一般母集団より高値であり、部位別に解析すると尿路がん、子宮頸がん、血液悪性腫瘍が特に多いという結果であった²⁸⁾。

2. CKD患者における抗がん剤治療

CKDを合併したがん患者は、非CKD患者と比較して生存率が低下し^{29), 30)}、さらにGFRが低下しているほどがん関連死が増加する傾向がある^{31), 32)}。多くの抗がん剤は腎機能に応じた用量

調整法が確立しておらず、投与量の減量や第一選択薬の抗がん剤を回避が必要になり、完全寛解率が低下したことが推察される。一方で、CKDを合併した乳がん患者に対して適切に抗がん剤の投与量を減量したところ、全生存期間ならびに無再発生存期間に加え、有害事象も非CKD患者と同等であったと報告されており³³⁾、CKDを合併したがん患者に対して適切に抗がん剤の用量調節をすることで、非CKD患者と同等の予後を期待できる可能性がある。

3. 透析患者における抗がん剤治療

血液透析患者は一般人口に比べて生命予後は悪く³⁴⁾、さらに抗がん剤治療による有害事象も生じやすいため、抗がん剤治療の適応は慎重に判断する必要がある。実際に欧州で行われた透析がん患者178例を対象とした実態調査では、薬物療法は28%に選択され、うち44%に有害事象が生じたと報告されている³⁵⁾。

透析患者は、一般がん患者と比べて薬物動態が異なるため、薬剤蓄積や毒性の回避のため抗がん剤の用量調節は必須である。しかしながら、また抗がん剤を透析時の投与タイミングや用量調節に

ついでのエビデンスは乏しく、抗がん剤の減量は経験則や治験情報に基づき臨床現場で行われているのが現状である。また、5-フルオロウラシル (5-FU) やゲムシタビンなど透析患者でも通常用量が使用可能と推奨されている薬剤であっても、実際の臨床現場では用量調節が行われていることも多く^{36), 37)}、推奨量と実際の使用量にはギャップが存在しているのが現状である。

実際に透析患者に対して通常用量が使用可能と推奨されている薬剤であっても、活性のある代謝物が蓄積することで、予想外の有害事象が起こりえる。我々は透析がん患者に対して5-FUを投与したところ、代謝産物であるフルオロ・ベータ・アラニン (FBAL) とモノフルオロ酢酸 (FMA) が蓄積し、高アンモニア血症を来した例を経験した³⁸⁾。5-FUは肝代謝であり、タンパク結合能は10%と低く、透析除去率が高いため透析患者でも通常用量が使用可能と推奨されている。しかしながら、代謝産物であるFBALは腎排泄であるため蓄積し、下流代謝産物であるFMAが蓄積し、FMAがクエン酸回路を阻害し、高アンモニア血症を来したものと考えられた。このように特定の薬剤では、活性のある代謝物が蓄積する場合がある。このように一般患者と同様の投与が可能とされている薬剤であっても、用量調節が必要な

薬剤が今後も出現する可能性がある。

IV. 結 語

Onconeurology は、まだまだ未解決な部分が多く発展途上の分野であるが、がん領域の進歩ならびに腎臓病患者の増加に伴い、今後さらに重要度が増していくと考えられる。特に透析患者に対する抗がん剤治療はエビデンスが乏しく、経験則や少数の症例報告に従って行われているのが現状である。しかしながら Onconeurology の分野は新たな知見がますます集積されてきており、今後エビデンスに沿った適切な治療方法が確立されることが期待される。

【利益相反自己申告】

柳田素子：講演料（中外製薬株式会社、協和キリン株式会社）、受託研究・共同研究費（田辺三菱製薬株式会社、協和キリン株式会社、日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社）、奨学寄附金（アステラス製薬株式会社、協和キリン株式会社、田辺三菱製薬株式会社、中外製薬株式会社、バクスター株式会社）

参考文献

- 1) Humphreys BD: Onco-nephrology: kidney disease in the cancer patient: introduction. *Seminars in nephrology* 2010, 30:531-3.
- 2) Salahudeen AK, Bonventre JV: Onconeurology: the latest frontier in the war against kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2013, 24:26-30.
- 3) Christiansen CF, Johansen MB, Langeberg WJ, Fryzek JP, Sorensen HT: Incidence of acute kidney injury in cancer patients: a Danish population-based cohort study. *European journal of internal medicine* 2011, 22:399-406.
- 4) Salahudeen AK, Doshi SM, Pawar T, Nowshad G, Lahoti A, Shah P: Incidence rate, clinical correlates, and outcomes of AKI in patients admitted to a comprehensive cancer center. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013, 8:347-54.
- 5) Rosner MH, Perazella MA: Acute kidney injury in the patient with cancer. *Kidney Res Clin Pract* 2019, 38:295-308.
- 6) Lahoti A, Nates JL, Wakefield CD, Price KJ, Salahudeen AK: Costs and outcomes of acute kidney injury in critically ill patients with cancer. *The journal of supportive oncology* 2011, 9:149-55.
- 7) Canet E, Zafrani L, Lambert J, et al.: Acute kidney injury in patients with newly diagnosed high-grade

- hematological malignancies: impact on remission and survival. *PLoS One* 2013, 8:e55870.
- 8) Durani U, Shah ND, Go RS: In-Hospital Outcomes of Tumor Lysis Syndrome: A Population-Based Study Using the National Inpatient Sample. *Oncologist* 2017, 22:1506-9.
 - 9) Soares M, Salluh JI, Carvalho MS, Darmon M, Rocco JR, Spector N: Prognosis of critically ill patients with cancer and acute renal dysfunction. *J Clin Oncol* 2006, 24:4003-10.
 - 10) Park MR, Jeon K, Song JU, et al. : Outcomes in critically ill patients with hematologic malignancies who received renal replacement therapy for acute kidney injury in an intensive care unit. *Journal of critical care* 2011, 26:107.e1-6.
 - 11) Eleutherakis-Papaikovou V, Bamias A, Gika D, et al. : Renal failure in multiple myeloma: incidence, correlations, and prognostic significance. *Leukemia & lymphoma* 2007, 48:337-41.
 - 12) Blade J, Fernandez-Llama P, Bosch F, et al. : Renal failure in multiple myeloma: presenting features and predictors of outcome in 94 patients from a single institution. *Archives of internal medicine* 1998, 158:1889-93.
 - 13) Rosner MH, Perazella MA: Acute Kidney Injury in Patients with Cancer. *The New England journal of medicine* 2017, 376:1770-81.
 - 14) Nasr SH, Valeri AM, Sethi S, et al. : Clinicopathologic correlations in multiple myeloma: a case series of 190 patients with kidney biopsies. *Am J Kidney Dis* 2012, 59:786-94.
 - 15) Hingorani S: Renal Complications of Hematopoietic-Cell Transplantation. *The New England journal of medicine* 2016, 374:2256-67.
 - 16) Ando M, Ohashi K, Akiyama H, et al. : Chronic kidney disease in long-term survivors of myeloablative allogeneic haematopoietic cell transplantation: prevalence and risk factors. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2010, 25:278-82.
 - 17) Perazella MA: Renal vulnerability to drug toxicity. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009, 4:1275-83.
 - 18) D'Erasmo E, Celi FS, Acca M, Minisola S, Aliberti G, Mazzuoli GF: Hypocalcemia and hypomagnesemia in cancer patients. *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie* 1991, 45:315-7.
 - 19) Rubeiz GJ, Thill-Baharozian M, Hardie D, Carlson RW: Association of hypomagnesemia and mortality in acutely ill medical patients. *Critical care medicine* 1993, 21:203-9.
 - 20) がん薬物療法時の腎障害診療ガイドライン 2016.
 - 21) Izzedine H: Anti-VEGF Cancer Therapy in Nephrology Practice. *Int J Nephrol* 2014, 2014:143426.
 - 22) Izzedine H, Perazella MA: Thrombotic microangiopathy, cancer, and cancer drugs. *Am J Kidney Dis* 2015, 66:857-68.
 - 23) Toriu N, Sekine A, Mizuno H, et al. : Renal-Limited Thrombotic Microangiopathy due to Bevacizumab Therapy for Metastatic Colorectal Cancer: A Case Report. *Case reports in oncology* 2019, 12:391-400.
 - 24) Sharma A, Mucino MJ, Ronco C: Renal functional reserve and renal recovery after acute kidney injury. *Nephron Clin Pract* 2014, 127:94-100.
 - 25) Palsson R, Waikar SS: Renal Functional Reserve Revisited. *Adv Chronic Kidney Dis* 2018, 25:e1-e8.
 - 26) Launay-Vacher V, Oudard S, Janus N, et al. : Prevalence of Renal Insufficiency in cancer patients and implications for anticancer drug management: the renal insufficiency and anticancer medications (IRMA) study. *Cancer* 2007, 110:1376-84.
 - 27) Nakamura Y, Tsuchiya K, Nitta K, Ando M: Prevalence of anemia and chronic kidney disease in cancer patients: clinical significance for 1-year mortality. *Nihon Jinzo Gakkai shi* 2011, 53:38-45.
 - 28) Maisonneuve P, Agodoa L, Gellert R, et al. : Cancer in patients on dialysis for end-stage renal disease: an international collaborative study. *Lancet (London, England)* 1999, 354:93-9.
 - 29) Launay-Vacher V: Epidemiology of chronic kidney disease in cancer patients: lessons from the IRMA study group. *Seminars in nephrology* 2010, 30:548-56.
 - 30) Weng PH, Hung KY, Huang HL, Chen JH, Sung PK, Huang KC: Cancer-specific mortality in chronic kidney

disease: longitudinal follow-up of a large cohort. Clin J Am Soc Nephrol 2011, 6:1121-8.

- 31) Na SY, Sung JY, Chang JH, et al. : Chronic kidney disease in cancer patients: an independent predictor of cancer-specific mortality. American journal of nephrology 2011, 33:121-30.
- 32) Iff S, Craig JC, Turner R, et al. : Reduced estimated GFR and cancer mortality. Am J Kidney Dis 2014, 63:23-30.
- 33) Lichtman SM, Cirrincione CT, Hurria A, et al. : Effect of Pretreatment Renal Function on Treatment and Clinical Outcomes in the Adjuvant Treatment of Older Women With Breast Cancer: Alliance A171201, an Ancillary Study of CALGB/CTSU 49907. J Clin Oncol 2016, 34:699-705.
- 34) Masakane I, Nakai S, Ogata S, et al. : An Overview of Regular Dialysis Treatment in Japan (As of 31 December 2013). Therapeutic apheresis and dialysis : official peer-reviewed journal of the International Society for Apheresis, the Japanese Society for Apheresis, the Japanese Society for Dialysis Therapy 2015, 19:540-74.
- 35) Janus N, Launay-Vacher V, Thyss A, et al. : Management of anticancer treatment in patients under chronic dialysis: results of the multicentric CANDY (CANcer and DialYsis) study. Ann Oncol 2013, 24:501-7.
- 36) Pedrazzoli P, Silvestris N, Santoro A, et al. : Management of patients with end-stage renal disease undergoing chemotherapy: recommendations of the Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM) and the Societa Italiana di Nefrologia (SIN). ESMO Open 2017, 2:e000167.
- 37) Funakoshi T, Horimatsu T, Nakamura M, et al. : Chemotherapy in cancer patients undergoing haemodialysis: a nationwide study in Japan. ESMO Open 2018, 3:e000301.
- 38) Nishikawa Y, Funakoshi T, Horimatsu T, et al. : Accumulation of alpha-fluoro-beta-alanine and fluoro mono acetate in a patient with 5-fluorouracil-associated hyperammonemia. Cancer chemotherapy and pharmacology 2017, 79:629-33.