薬剤腎毒性の予知に関する研究

—特に CDDP 腎毒性について—

浜松医科大学泌尿器科学教室 鈴木 和 雄
(主任: 阿曾佳郎教授)EARLY DETECTION OF DRUG INDUCED NEPHROTOXICITY
—Cisplatin Nephrotoxicity—

Kazuo Suzuki

Department of Urology, Hamamatsu University School of Medicine
(Chairman: Prof. Yoshio Aso)

Cis-diamminedichloroplatinum (II) has a marked anti-cancer effect on advanced urogenital neoplasm. However, its nephrotoxicity has been hindering the therapeutic usefulness of this drug. Reduction of acute nephrotoxicity has been achieved by use of pretreatment hydration and mannitol or furosemide diuresis. On the other hand, patients with urogenital neoplasm have many urinary tract complications, such as solitary kidney, various urinary diversion, hydronephrosis and pyelonephritis. Despite these hydration and diuresis, considerable deterioration of renal function occurs in those patients after CDDP treatment.

Renal function in 17 patients with advanced urogenital neoplasm treated with the regimens including CDDP was evaluated retrospectively. Four (23.5%) of the 17 patients showed renal dysfunction during the treatment.

Our study was designed to estimate the values urinary β_2 -microglobulin (β_2 MG) and N-acetyl- β -glucosaminidase (NAG) excretion and the fractional excretion of sodium (FE_{Na}) as a sensitive indicator for prediction and early detection of CDDP nephrotoxicity.

In urogenital cancer patients, NAG and β_2 MG excretions rose markedly in early stage of the CDDP treatment. In only one patient that fell into progressive renal insufficiency, extremely high levels of β_2 MG and NAG excretions (β_2 MG: 21090 μ g/day, NAG: 44.3 unit/day) were noted compared with other patients.

Urinary excretion and renal tissue concentration of NAG were also studied in rat CDDP nephrotoxicity. Each of the rats that received CDDP at a dose of 2, 4 or 8 mg/kg/day revealed significantly high urinary NAG excretion in comparison with the control ($p < 0.05$). The NAG concentration in the renal tissue decreased contrarily to the CDDP concentration.

FE_{Na} is generally considered more helpful than other conventional methods in evaluating renal function in acute renal failure.

Both animal experiments and clinical studies showed that an elevated FE_{Na} was noted in CDDP induced acute tubular injury.

Furthermore, the patients with deterioration of renal function after the CDDP treatment revealed higher pretreatment levels of FE_{Na} compared with those showing no renal dysfunction.

It is concluded that the values of FE_{Na} and urinary N-acetyl- β -glucosaminidase and β_2 -microglobulin excretions are sensitive indicators for the early detection of acute tubular damage induced by CDDP.

要旨: 現在大量の補液, 利尿剤の使用により CDDP 腎毒性はかなり軽減されたが, 種々の尿路合併症を有する泌尿器癌に対しては未だ十分な予防対策とはいえない。当科で CDDP 投与を行った進行性尿路性器悪性腫瘍症例についても17例中4例, 23.5%と高頻度に腎機能障害が認められた。

CDDP 腎毒性の予知, 早期診断に対して尿中 β_2 -microglobulin (β_2 MG), N-acetyl- β -glucosaminidase

(NAG)の測定を行うとともに、近年急性腎不全の鑑別として利用されるようになった fractional excretion of Na (FENa) を測定し、基礎的、臨床的検討を行った。

尿中 β_2 MG, NAG は CDDP 投与直後より著明に増加した。特に不可逆性の腎機能障害を来した症例では他の症例に比べて著明な排泄増加を示した。

FENa は CDDP 投与により有意に上昇した。特に CDDP 投与により腎機能障害を来した症例と腎機能障害を認めなかった症例とでは、CDDP 投与前の FENa の比較で明らかに腎機能悪化症例の方が高い傾向が認められた。

CDDP 腎毒性の予知、早期診断に対して尿中 β_2 MG, NAG の測定は有効であり、特に今回我々がはじめて検討を行った FENa は測定も簡便で臨床上有用な検査法であると考えられた。

はじめに

1965年 Rosenberg ら¹⁾がプラチナ電極による電気分解液中で大腸菌の増殖が抑制されることを発表して以来、プラチナ化合物は細菌に対する作用のみならず、実験動物腫瘍においても抗腫瘍性があることが発見された²⁾。その後種々のプラチナ化合物のうちでも Cis-diamminedichloroplatinum (II) (一般名 Cisplatin, 以下 CDDP と略す) が sarcoma 180, Dunning ascites leukemia, Walkar 256 carcinosarcoma などの動物腫瘍に対して最も抗腫瘍性にすぐれていることが示された³⁾。

CDDP はプラチナ原子を中心に塩素とアンモニアが平面に対してシス位に相対した錯化合物で、分子量 300.1, 化学式 $\text{Pt Cl}_2\text{H}_6\text{N}_2$, 融点 270°C である。その作用機序はアルキル化剤と同様に主として二重鎖 DNA とのクロスリンク形成による合成障害であると言われており、またこの作用は dose dependent で、細胞周期とはとくに関係はないといわれている⁴⁾。

1972年以来、米国を中心として臨床応用が広く行われ、本邦においても広範な phase II study が行われた^{5)~8)}。現在では睾丸腫瘍、卵巣腫瘍をはじめとして各科領域の悪性腫瘍に対して、その有効性が認められている^{9)~11)}。しかし一方、CDDP の副作用も強く、腎毒性、胃腸障害、骨髄抑制および聴覚障害などがあげられる。特に腎毒性は CDDP の dose limiting factor であり、臨床上最も重要な副作用である⁴⁾¹²⁾¹³⁾。最近では大量の水分負荷、さらには mannitol や furosemide の併用により強制利尿をつけることでかなり腎毒性は軽減された。しかし、泌尿器科領域においては、腎摘などによる単腎症例、尿路変更施行例、水腎症、慢性腎盂腎炎などの尿路合併症を有する症例が多く、利尿のみでは十分な予防対策とはならないのが現状である。補液、利尿剤投与以外に CDDP 腎毒性予防のための有効な薬剤がない現状では、CDDP 腎毒性を防止し、

CDDP の抗腫瘍効果を更に効果的にするためには腎毒性の予知、早期発見が最も重要な課題であると考えられる。すでに我々は CDDP 腎毒性の背景因子として、投与前の血清クレアチニン値、クレアチニンクリアランス (Ccr) および患者の年齢は risk factor を判定するうえで適切ではないことを指摘してきた¹⁴⁾。このような観点より今回 CDDP 腎毒性に対してその予知および早期診断について基礎的、臨床的検討を行った。

臨床的検討

I. 各種抗癌剤投与による腎機能障害の発生について

1) 対象・方法

1978年5月より1983年12月までに当科で抗癌化学療法を行った症例のうちで CDDP 投与17例、pepleomycin 投与17例、bleomycin, vincristine, actinomycin-D の3剤併用投与(以下 BVA と略す)9例、VP-16投与7例の計50例に対して腎機能障害発生の有無について検討した。各薬剤の投与前後における血中尿素窒素(BUN)、血清クレアチニン値および Ccr を測定し比較検討した。

2) 結果

i) CDDP 投与症例の結果を表1に示す。年齢は16歳から75歳まで広く分布し、平均年齢は51歳である。CDDP 総投与量は平均240mg である。薬剤の投与により血清クレアチニン値が 1.5mg/dl 以上に上昇し、かつ Ccr が 50ml/min 未満に減少したものを腎機能障害例とした。17例中症例2, 4, 7および9の4例に腎機能障害が認められ、発生頻度は23.5%と高率であった。4例中3例は70歳以上の症例であり、また症例2, 4, 7は回腸導管施行例、症例9は単腎症例であった。

ii) 表2に pepleomycin 投与を行った17例の投与前後における腎機能の変動を示す。前立腺癌症例が多く平均年齢は66歳と高くなっているが pepleomycin 投

表 1 CDDP 投与による腎機能の変動

case	age	sex	s-creatinine(mg/dl)		BUN(mg/dl)		Ccr(ml/min.)		total dose	P.S.*
			pre	post	pre	post	pre	post		
1	64	M.	0.7	0.8	11.6	10.4	62	63	240mg	3
②	74	M.	1.4	3.0	31.5	35.8	58	13	120mg	2
3	48	M.	1.5	1.0	11.6	10.6	97	70	340mg	3
④	73	M.	0.9	1.7	17.9	26.0	65	43	280mg	3
5	69	F.	0.6	1.0	11.6	18.0	99	54	280mg	1
6	56	M.	1.4	1.1	15.6	9.9	36	63	280mg	1
⑦	74	F.	1.1	1.6	13.3	12.7	61	34	320mg	1
8	75	F.	1.7	1.1	22.0	19.9	37	32	30mg	2
⑨	57	M.	1.1	2.0	11.6	17.0	65	48	300mg	2
10	71	F.	1.0	1.0	12.2	18.9	52	38	20mg	2
11	34	M.	1.1	0.8	9.4	13.2	132	165	150mg	4
12	26	M.	0.9	0.9	11.6	13.5	158	178	300mg	1
13	24	M.	1.5	1.0	19.7	11.8	66	102	350mg	0
14	16	M.	1.0	1.0	13.6	12.6	54	104	300mg	0
15	46	M.	1.0	1.1	15.8	16.9	150	124	300mg	1
16	32	M.	1.0	1.0	14.7	13.5	140	135	150mg	0
17	35	M.	1.1	1.1	12.3	14.6	99	105	350mg	0

* performance status

表 2 pepleomycin 投与による腎機能の変動

case	age	sex	s-creatinine(mg/dl)		BUN(mg/dl)		Ccr(ml/min.)		total dose	P.S.*
			pre	post	pre	post	pre	post		
1	71	M.	0.8	0.6	27.5	13.7	—	—	200mg	2
2	73	M.	0.7	1.0	16.1	12.9	—	—	200mg	1
3	67	M.	0.9	0.9	16.4	12.6	95	80	85mg	1
4	71	M.	0.7	0.6	15.5	6.2	86	103	75mg	2
5	73	M.	0.9	1.0	16.2	12.0	—	—	45mg	1
6	52	M.	1.1	1.1	19.7	13.2	82	71	200mg	1
7	27	M.	0.8	0.8	19.2	14.9	90	180	340mg	0
8	78	M.	1.3	1.4	20.5	20.5	47	50	25mg	2
9	51	M.	1.2	1.5	14.4	18.1	83	59	160mg	1
10	79	M.	1.8	1.1	31.3	23.8	36	84	70mg	2
11	82	M.	1.2	1.1	19.2	16.5	—	—	165mg	2
12	71	M.	0.7	1.0	11.4	31.4	78	94	130mg	2
13	73	M.	0.6	0.7	15.7	21.1	71	64	15mg	1
14	71	M.	1.3	1.4	20.0	16.6	62	43	25mg	1
15	70	M.	1.8	1.6	32.1	21.7	50	43	140mg	1
16	44	M.	1.1	1.2	12.6	11.5	—	—	55mg	1
17	70	M.	0.9	1.1	18.5	17.1	51	61	50mg	2

* performance status

与により腎機能の低下した症例は1例も認められていない。

iii) BVA 投与を行った9例の腎機能を表3に示す。全例睾丸腫瘍症例であり若年者が大部分を占めている。最高17週間の投与を行った症例もみられるが全例腎機能は良好に保たれている。

iv) VP-16投与を行った7症例の結果を表4に示す。症例1でVP-16投与後BUN、血清クレアチニン値の上昇が認められたが、本症例はperformance status 4の末期癌症例である。VP-16投与前より腎機能低下が認められ、全身状態の悪化、脱水、血圧低下などが腎機能障害の原因と考えられる。

以上、CDDP 投与により17例中4例(23.5%)と高率に腎機能障害が認められたが、他の薬剤投与においては明らかな薬物による腎機能障害は認められなかつ

た。

II. CDDP 腎障害の予知、早期診断に対する尿中蛋白、電解質の測定について

前述したようにCDDPを投与した17症例のうちで4例(23.5%)と高率に腎機能障害が発生した。またCDDP 腎毒性の主な障害部位は近位尿管管であると言われている。これらの点よりCDDP 腎毒性の予知、早期診断に対して尿管管障害の指標として尿中 β_2 -microglobulin (以下 β_2 MGと略す)、N-acetyl- β -glucosaminidase (以下NAGと略す)の排泄、fractional excretion of Na (以下FENaと略す)について検討を行った。

1) CDDP 投与による尿中 β_2 MG、NAG 排泄の変動について

i) 対象・方法

表3 BVA投与による腎機能の変動

case	age sex	s-creatinine(mg/dl)		BUN(mg/dl)		Ccr(ml/min.)		投薬期間	P.S.*
		pre	post	pre	post	pre	post		
1	28 M.	0.4	0.7	13.9	10.4	—	—	× 17 wks.	0
2	29 M.	0.7	0.9	19.8	6.5	—	—	× 8 wks.	3
3	21 M.	0.8	1.0	16.5	14.1	—	—	× 8 wks.	1
4	25 M.	0.6	0.7	16.2	13.9	—	—	× 15 wks.	1
5	29 M.	1.1	0.9	19.3	12.0	—	—	× 11 wks.	0
6	29 M.	1.2	0.8	13.7	9.5	120	136	× 10 wks.	0
7	70 M.	0.9	1.1	14.7	16.8	47	41	× 10 wks.	1
8	35 M.	1.1	0.9	17.2	16.2	76	93	× 10 wks.	0
9	20 M.	1.4	1.2	17.2	11.5	100	78	× 6 wks.	0

* performance status

表4 VP-16投与による腎機能の変動

case	age sex	s-creatinine(mg/dl)		BUN (mg/dl)		Ccr (ml/min.)		total dose	* P.S.
		pre	post	pre	post	pre	post		
1	72 M.	2.1	2.6	31.9	58.9	—	—	1,000 mg	4
2	76 M.	1.3	1.3	24.2	20.2	25	76	1,000 mg	2
3	66 M.	1.2	1.1	14.5	16.8	49	60	1,000 mg	1
4	71 F.	0.7	0.7	10.0	9.6	52	47	2,000 mg	2
5	45 M.	1.1	1.0	11.5	12.6	87	92	1,000 mg	1
6	65 M.	1.1	1.3	14.3	15.0	68	63	1,625 mg	2
7	83 M.	1.2	1.1	16.4	12.8	56	62	500 mg	2

* performance status

CDDP 投与を行った症例のうちで最近経験した5症例について検討した。疾患の内訳は睾丸腫瘍1例、前立腺腫瘍2例、腎盂腫瘍1例、傍睾丸肉腫1例であり、年齢は16歳から59歳にわたり、平均33歳である。リンパ節転移を伴った59歳、男、腎盂腫瘍の1例は不可逆性腎機能障害を来した症例である。これら5例に対してCDDP投与前後における血清クレアチニン値、Ccrおよび尿中 β_2 MG、NAG排泄を測定した。 β_2 MGはPharmacia製キットを用いたRIA法により、NAGは比色法⁴⁷⁾により測定した。

ii) 結果

CCDPの投与に際しては大量の水分負荷、furosemide、mannitol投与による利尿状態で投与していることもあって、CDDP投与早期にはかえって血清クレアチニン値の低下、Ccrの上昇傾向が認められてい

る(図1)。しかし点線で示した不可逆性の腎機能障害を来した症例では徐々に血清クレアチニン値は上昇し、Ccrは低下している。一方、尿中 β_2 MG、NAGの排泄をみてみると多くの例でCDDP投与直後より増加が認められた。特に不可逆性の腎機能障害を来した症例では他の症例に比べて、異常に高い排泄値を示している。このように一例のみではあるがCDDP投与により尿中 β_2 MG排泄が10,000 μ g/day以上、尿中NAG排泄が40unit/day以上の著明な排泄増加を来した症例については不可逆性の腎機能障害を来す可能性が高く、CDDP投与の減量、中止または他剤への変更が必要であると考えられる。なお、CDDP投与前より著明な尿中NAG排泄高値を示した症例は水腎症、腎盂腎炎を合併した末期癌症例でありこのための排泄高値と思われる。

図1 CDDP 投与による血清クレアチニン値, Ccr, 尿中 β_2 MG, NAG 排泄の変動

* K.O. 57y.o., M. renal pelvic tumor. lymph node meta.

** with hydronephrosis and pyelonephritis.

2) CDDP 投与前後における FENa の変動

i) 対象・方法

表1に示したCDDP投与症例のうち腎機能障害を来した症例2, 4, 7, 9の4症例に対して行った7クルのCDDP投与前後および、CDDP投与後も腎機能正常であった10症例に対する11クルのCDDP投与前後におけるFENaを比較検討した。CDDP投与前1週間以内のものを投与前値とし、CDDP投与終了より2~3週間後のものを投与後の値とした。全症例において食事は普通食とし特に食塩制限等は行わず、また輸液等の処置も行っていない時期の値について検討した。

ii) 結果

CDDP投与前後におけるFENaの変動を図2に示

図2 CDDP 投与前後における FENa の変動

○—○ 腎機能正常 (N=11)

×—× 腎機能悪化 (N=7)

Values are mean $\pm$ S. E.

す。腎機能の悪化を来した群ではCDDP投与前値 $2.1 \pm 0.47\%$ に比べて投与後には $4.5 \pm 0.75\%$ と著明に上昇した。また血清クレアチニン値, Ccr に変動を示さなかった群においてもCDDP投与前値 $1.26 \pm 0.17\%$ に対してCDDP投与後では $1.8 \pm 0.18\%$ と上昇を認めた。両群共にFENaは5%の危険率をもって有意に上昇を認めた。CDDP腎毒性の主な障害部位は近位尿管と言われ、今回の結果はこのことを裏付けるものと思われる。さらにここで注目すべきことはCDDP投与前の測定において、腎機能の悪化した群と腎機能に異常を示さなかった群では13%の危険率で腎機能悪化例にFENaの高い傾向がみられたことである。

繰り返すCDDP投与により尿管は少なからず障害をうけている。症例によっては最終的には血清クレアチニン値の上昇, Ccrの低下といった腎機能障害におちいる場合がある。今回の検討でCDDP投与前におけるFENaの値が腎機能障害におちいった群で高い値を示す傾向がみられたことは、CDDP投与前のFENaの測定が腎毒性予知の指標となり得る可能性を示唆するものと思われた。

III. 小括

CDDP腎毒性に関する臨床的検討を行った結果以下の結論が得られた。

1. CDDP投与を行った17例中4例(23.5%)と高率に腎機能障害の発生をみた。他の抗癌剤投与を行った33例では薬剤による腎機能障害の発生は全くみられなかった。

2. CDDP投与により尿中 β_2 MG, NAGの排泄は早期に著明な上昇を示した。特に不可逆性の腎機能障害を来した症例においては、CDDP投与により異常な排泄増加が認められた。

3. CDDP 投与により FENa は有意差をもって著明に上昇を示した。特に CDDP 投与前後の値を比較すると、腎機能の悪化を来した症例は、腎機能障害のみられなかった症例に比べて FENa の投与前値の高い傾向が認められた。

基礎的検討

I. 対象および方法

成熟雄 Wistar 系ラット 20 匹を用いて以下の 4 群に分けて実験を行った。飼料はラット用固型飼料を用い、適宜水道水を補給した。特に水分制限、食餌制限などは行わなかった。

対照群：生食 1ml/rat を連日 3 日間腹腔内投与群

第 1 群：CDDP 2mg/kg を連日 3 日間腹腔内投与群

第 2 群：CDDP 4mg/kg を連日 3 日間腹腔内投与群

第 3 群：CDDP 8mg/kg を連日 3 日間腹腔内投与群

各群をラット代謝ケージにて飼育し、連日 24 時間尿を採取した。薬剤投与終了翌日にエーテル麻酔下に採血後腎を摘出した。

検索項目としては 24 時間尿中 NAG、クレアチニンの測定、血清クレアチニン値、Ccr の測定、FENa の測定および腎組織中の NAG、CDDP 濃度の測定を行った。摘出した左腎は光顕、電顕用組織標本とし、右腎は腎全体を pH 6.5 の磷酸緩衝液にてホモジネートし、湿重量あたりの NAG、CDDP 濃度を測定した。NAG は比色法⁴⁷⁾により、CDDP は原子吸光法²⁷⁾により測定した。なお第 3 群においては全身衰弱が著しく採血が困難であったため血清クレアチニン値、Ccr、FENa の測定ができなかった。

II. 結果

1) 尿中クレアチニン、NAG の排泄

各群における尿中クレアチニン排泄を図 3 に示す。

投与 1 日目の尿中クレアチニン排泄量は対照群に比べて CDDP を投与した 3 群ともに増加した。第 1 群、第 2 群では投与 2 日目、3 日目でも対照群とほぼ同量のクレアチニン排泄を示した。8mg/kg/day と大量の CDDP 投与を行った第 3 群のみ 2 日目、3 日目に著明なクレアチニン排泄の低下を示した。一方、尿中 NAG の排泄は図 4 に示すように投与後 1 日目においてすでに対照群に比較して CDDP 投与を行った 3 群共に有意 ($p < 0.05$) な上昇を示し、投与 2 日目、3 日目ではさらにその排泄は増加した。第 3 群では投与 3 日目に NAG 排泄量が低下しているが、主に尿量の減少によるものであり、NAG 濃度としては $35.3 \pm 15.5 \text{ U/l}$ と最も高い値を示していた。

2) 血清クレアチニン値、Ccr、FENa

先に述べた通り今回の実験群のなかで、CDDP 8mg/kg を 3 日間投与した第 3 群は屠殺時全身の衰弱が著しく、測定に必要な十分な血清が得られなかった。このため対照群、第 1 群、第 2 群の 3 群について検討を行った。図 5 に血清クレアチニン値を示すが、対照群の $0.33 \pm 0.05 \text{ mg/dl}$ に対して第 2 群では $0.95 \pm 0.34 \text{ mg/dl}$ ($p < 0.05$)、第 3 群では $2.25 \pm 0.16 \text{ mg/dl}$

図 4 Urinary excretion of NAG

図 5 Serum creatinine concentration

($p < 0.01$)と共に有意な上昇を示した。Ccr も同様に対照群 $0.96 \pm 0.23 \text{ ml/min}$ に対して第1群は $0.24 \pm 0.06 \text{ ml/min}$ ($p < 0.01$)、第2群 $0.07 \pm 0.05 \text{ ml/min}$ ($p < 0.01$)と著明な低下がみられた(図6)。次にFENaの値についてみると対照群に比較して第1群では差がみられなかったが血清クレアチニン値の著明な上昇を来した第2群においては1%の危険率で有意な上昇を認めた(図7)。第3群については血清クレアチニン値の測定ができず、FENaの算出は出来なかった。しかし投与終了後24時間尿のNa排泄は第1群 $0.38 \pm 0.12 \text{ mEq/day}$ 、第2群 $0.31 \pm 0.19 \text{ mEq/day}$ 、第3群 $0.53 \pm 0.2 \text{ mEq/day}$ となり、第3群が他のCDDP投与群に比較し尿中Na排泄は最も高い値を示した。全身状態、尿量の減少などから第3群においては第2群よりもさらにCcrは低下していることが予測される。したがって、FENaは第2群よりもさらに高い値を示すであろうと考えられ、対照群に比較して有意な上昇を示すものと考えられた。

3) ラット腎組織中 NAG, CDDP 濃度

図8に腎組織中CDDP濃度を示す。CDDPの投与量の増加と共に腎組織内CDDP濃度の上昇がみられ、第1群 $2.69 \pm 0.38 \mu\text{g/g wet weight}$ 、第2群 $3.33 \pm 1.0 \mu\text{g/g wet weight}$ および第3群では $8.95 \pm 0.66 \mu\text{g/g}$

wet weightの値を示した。図9に腎組織中のNAG濃度を示す。対照群の $13.5 \pm 0.3 \text{ U/g wet weight}$ に比べて第1群 $7.2 \pm 0.4 \text{ U/g wet weight}$ 、第2群 $6.4 \pm 1.1 \text{ U/g wet weight}$ 、第3群 $5.9 \pm 1.3 \text{ U/g wet weight}$ となっており、腎組織中CDDP濃度が高くなるに従い低い値を示した。

III. 小括

ラットを用いた基礎的研究の結果以下のごとき結論が得られた。

1. CDDPの投与により尿中クレアチニン排泄は第1日目には増加する傾向がみられ、投与3日後においても 8 mg/kg のCDDP投与群以外では対照群と比較してクレアチニン排泄の低下はみられなかった。しかし尿中NAG排泄は全てのCDDP投与群において1日目に有意な増加を認め、その後さらに著明な増加を示した。

2. 3日間のCDDP投与により血清クレアチニン値は上昇し、Ccrは低下した。FENaは腎機能障害を来した群で対照群に比べて有意な高値を示した。

3. 腎組織内NAG濃度は腎組織内CDDP濃度が高くなるに従い減少した。

考 案

CDDP腎毒性については数多くの報告がある。1970

図6 Creatinine clearance

図7 Fractional excretion of Na

図8 Concentrations of CDDP in the renal tissue

図9 Concentrations of NAG in the renal tissue

年代前半における CDDP の phase I study では 60~100% の腎機能障害がみられ、大量投与を行った症例では急性腎不全におちいった例も報告されている^{15)~17)}。その後腎毒性軽減のための種々の工夫がなされ、現在では大量の補液、mannitol や furosemide のような利尿剤の併用によりかなり CDDP 腎毒性は軽減された^{18)~21)}。さらに Ozols ら²²⁾²³⁾は高張食塩水(3% NaCl 溶液)を併用し、大量のクロールを投与することにより、CDDP 大量投与に際しても腎毒性を予防できたと報告している。

しかし、尿路悪性腫瘍症例においては尿路変更、単腎、水腎症、尿路感染症などの尿路の合併症を有する症例が多く、未だ十分な予防対策が確立されていないのが現状である。今回の検討においても、大量の補液、mannitol, furosemide 併用にもかかわらず CDDP 投与を行った17例中4例、23.5%と高頻度に腎機能障害が認められた。また既に発表した CDDP 腎毒性の臨床的検討において、尿路変更施行症例は他の症例に比べて CDDP 投与により明らかに血清クレアチニン値の上昇、Ccr の低下する傾向が認められている¹⁴⁾。

CDDP 腎毒性は主に尿細管の障害である。形態学的には近位尿細管から遠位尿細管に変化がみられ特に近位尿細管直部 (S_3 segment) に最も変化が強いと言われる^{4)12)24)~27)}。我々の行った実験でも CDDP 投与によるラット腎の変化は主に近位尿細管上皮にみられ、電顕的には空胞変性の増加、ミトコンドリアの膨化、ミエリン様構造を含む2次ライソゾームの増加が特徴的であった²⁸⁾。これら尿細管障害の発生機序については主として、1) CDDP の尿細管細胞内蓄積による細胞障害、2) 腎血行動態の変化を介しての尿細管障害が考えられている。Meijer ら²⁹⁾³⁰⁾、Offerman ら³¹⁾は¹³¹I-hippuran を用いて effective renal plasma flow (ERPF) を、¹²⁵I-iothalamate を用いて glomerular filtration rate (GFR) を測定し、CDDP 投与早期には GFR の変動、血中 β_2 MG、クレアチニン値の変動は全くみられないにもかかわらず ERPF の低下、filtration fraction の増加がみられたことを報告し、その結果 CDDP 腎毒性の早期の変化はレニン-アンジオテンシン系、プロスタグランジン、トロンボキサン-プロスタサイクリン系、バゾプレッシン等の関与による腎血行動態の変化が主体であると推論している。最近本邦でも中蘭ら³²⁾は水素クリアランス法を用いたラット腎組織血流量測定を行い、CDDP 投与により血流量は低下したことを報告している。しかし、本田³³⁾によれ

ばウラニウムを用いた腎不全モデルにおいて renal blood flow の減少³⁴⁾または腎内血流分布の異常³⁵⁾が認められるが、これらは必ずしも腎不全の発症、維持の主因とは考えられず、毒性物質による尿細管障害部位を介しての tubuloglomerular feed back mechanism³⁶⁾³⁷⁾や尿細管液の逆拡散³⁸⁾が主因であると述べている。また、腎組織内 platinum 濃度の測定において、形態学的変化の最も強い近位尿細管直部と一致する皮髄境界において最も高濃度であることや、腎での free platinum のクリアランスが Ccr よりも大きいことなどから尿細管から CDDP の分泌が行われている可能性が考えられている²⁶⁾³⁹⁾。Safirstein ら⁴⁰⁾は Mepiperphenidol や Tolazoline などの基底膜輸送系を介する薬剤を用いた実験で、腎組織内への CDDP 取り込みの一部は尿細管細胞の基底膜輸送系を介したものであろうと述べている。我々の行った CDDP 腎毒性における過酸化脂質、cyclic AMP の検討においてもその発生メカニズムとして細胞内に取り込まれた CDDP がライソゾームおよび細胞膜を障害する可能性が推定された⁴¹⁾。以上の事実より現在著者は、CDDP 腎毒性は近位尿細管細胞内への基底膜側を介しての CDDP 蓄積による細胞障害であり、更には尿細管障害部を介しての Tubuloglomerular feed back mechanism や尿細管液の逆拡散などにより腎機能障害へと進行していくものと考えている。

CDDP 腎毒性は基本的には腎近位尿細管障害であり、その早期診断、予知に関しては尿細管機能の詳細な検討が最も重要であると考ええる。

このような観点より CDDP 腎毒性の早期診断、予知のため今回、腎尿細管機能検査として尿中 β_2 MG、NAG 排泄、FENa を測定し検討を行った。

β_2 MG は分子量11,800の低分子量蛋白で、正常な状態では糸球体から濾過された後尿細管(主に近位尿細管)で99.9%まで再吸収されて異化をうける。このように産生量が一定のときは血中 β_2 MG は腎糸球体機能を反映し、尿中 β_2 MG 排泄は尿細管機能を反映することになる⁴²⁾。尿中 β_2 MG の正常値は RIA 法によると30~100 μ g/day とされ、100~200 μ g/day を境界域、200 μ g/day 以上を高値とする⁴³⁾。

各種重金属、アミノグリコシド系抗生物質、腎移植拒絶反応などによる急性尿細管壊死で尿中 β_2 MG が上昇することが知られている^{44)~46)}同様に CDDP 投与による尿中 β_2 MG 排泄の上昇も報告されている⁴⁷⁾⁴⁸⁾。Jones ら⁴⁷⁾は CDDP 投与前にすでに高値を示

す症例に対しては不可逆性の腎機能障害に陥る恐れもあり注意が必要であると述べている。

今回の臨床的検討の結果, CDDP 投与により尿中 β_2 MG 排泄は早期に著明に上昇した。同時に測定した血中 β_2 MG にはほとんど変化がみられなかったことより, CDDP による尿細管障害を反映しているものと考えられる。特に不可逆性の腎機能障害を来した症例は投与前値は正常であったにもかかわらず CDDP 投与により $21,090\mu\text{g}/\text{day}$ と他の症例に比べて著明な高値を示し、強い尿細管障害の発生が考えられた。

NAG は主に、近位尿細管上皮細胞のライソゾーム中に高濃度に存在し、 μ ヨ多糖や糖蛋白の分解に関与する酵素である。その分子量は約 $130,000\sim 140,000$ と大きいので、糸球体を通過せず、尿中の NAG は尿細管細胞由来である。種々の腎毒性物質が尿細管上皮細胞破壊とライソゾーム酵素誘導をひきおこすと尿中 NAG 排泄は増加するとされている⁴⁹⁾⁵⁰⁾。また糸球体腎炎などでも病変が進行し腎実質全体に及べば尿中排泄は上昇するとの報告もある⁵¹⁾。

CDDP 投与により尿中 NAG 排泄の上昇を認めたとの報告は欧米においていくつかの発表がある⁴⁷⁾⁵²⁾。Jones 等⁴⁷⁾は尿中 β_2 MG と同様に CDDP 投与前より尿中 NAG の高値を示す症例は重篤な腎機能障害を来す可能性があり注意が必要であると述べている。今回の尿中 NAG 排泄に関する臨床的検索の結果では、CDDP 投与後早期に尿中 NAG 排泄は増加し、特に不可逆性の腎機能障害を来した 1 例で $44\text{U}/\text{day}$ と異常な排泄高値を示した。またラットを用いた動物実験においても CDDP 投与直後より対象群に比べて有意に尿中 NAG 排泄は増加し、腎組織内 NAG 濃度は CDDP 濃度と逆比例し減少していた。

以上述べた如く、尿中 β_2 MG, NAG の測定は CDDP による尿細管障害を迅速かつ正確に反映するものであり、特に CDDP 投与前より高値を示す症例ならびに CDDP 投与により異常な排泄増加（現在著者は β_2 MG $10,000\mu\text{g}/\text{day}$ 以上、NAG $40\text{U}/\text{day}$ 以上と考えている）を示す症例に対しては CDDP 投与の中止または他の薬剤への変更が必要と考える。

次に、臨床に携わる立場から、より簡便に測定出来る検査法として FENa を用いて検討を行った。

FENa; fractional excretion of Na (Na 分画排泄率, $\text{FENa}=\text{CNa}/\text{Ccr}$) は尿細管における Na 再吸収の指標である。正常では 1% 以下であるが、尿細管壊死を伴う急性腎不全においては尿細管での Na 再吸収能

が低下し尿中への Na 喪失から FENa は増大する⁵³⁾。FENa の測定は急性腎不全の鑑別診断上の価値を有し、最近では広く臨床応用されている⁵⁴⁾⁵⁵⁾。腎毒性腎不全における FENa として、本田はウラニウムを用いた実験において、乏尿性腎不全および非乏尿性腎不全のいずれにおいても FENa は著明に上昇したと報告している³³⁾³⁵⁾⁵⁶⁾。しかし、CDDP 腎毒性における FENa の変動について検討した報告は現在まで著者の調べた限りみられていない。今回の臨床的検討の結果、CDDP 投与により腎機能障害を呈した症例における CDDP 投与後 FENa の値は投与前値に比べて有意 ($p<0.05$) に上昇した。その値は腎機能正常例の CDDP 投与後 FENa と比較しても有意 ($p<0.05$) に高いものであった。さらに興味深いことは、腎機能悪化例と腎機能正常例を比較すると、CDDP 投与前の FENa が前者において 13% の危険率で高い傾向がみられたことである。このことは繰り返し数クルールの投与を行う CDDP 療法の過程における腎毒性発生の予知に対して、FENa の測定が有用である可能性を示唆するものと考えられる。今後一定の食塩制限下での FENa の測定や一定の NaCl 負荷における FENa の測定などを行えば、さらに信頼し得る検査法になるであろうと思われる。

泌尿器癌領域では、種々の尿路合併症により尿細管機能の低下している症例が多い。現在 CDDP 投与に際しては血清クレアチニン値、クレアチンクリアランスの測定が用いられているが、CDDP 腎毒性の予知に対してはその信頼性は乏しいように思われる。

本研究において、尿細管機能検査法としての尿中 β_2 MG, NAG の測定、FENa の測定は CDDP 腎毒性の予知、早期診断に対して有用な検査法であることが示された。今後さらに詳細な尿細管機能検査法の発展により、CDDP 腎毒性さらには各種薬剤による腎毒性に対する予知が可能になると思われる。

結 語

当教室で CDDP 投与を行った進行性尿路性器悪性腫瘍 17 例中 4 例、23.5% に腎機能障害の発生が認められた。

強力な抗腫瘍効果を有する CDDP を有効かつ安全に使用する目的で、尿中 β_2 -microglobulin (β_2 MG), N-acetyl- β -glucosaminidase (NAG) の排泄および FENa の測定を行い、CDDP 腎毒性の予知に関する研究を行った。

基礎的、臨床的検討において、尿中 β_2 MG, NAG 排泄は CDDP 投与直後より著明な増加を示した。特に不

可逆性の腎機能障害を来した症例においては他の症例に比べて著しい排泄増加を示した。

FENaはCDDP投与により、投与前値と比較して有意に上昇した。特に臨床的検索において、腎機能障害を来した症例と腎機能正常であった症例とを比較すると、CDDP投与前値でもFENaは腎機能悪化症例で高い傾向が認められた。

以上、尿中 β_2 MG、NAG排泄、FENaの測定はCDDP腎毒性の予知、早期診断に対して有用な検査法であると考えられる。今後更に詳細な尿細管機能検査を行うことによりCDDP腎毒性の予知は十分可能であり、CDDPによる癌治療を更に発展させ得るものと考えられる。

(稿を終えるにあたり、終始深甚なる御指導、御校閲を賜った恩師阿曾佳郎教授に深謝する。

また本研究を遂行する上で常に御助言を賜った田島惇助教授および技術的援助をいただいた大田原佳久助手、坂口往子氏を始めとする教室員諸兄にも感謝の意を表する。

本論文の要旨は第70回日本泌尿器科学会総会、第21回癌治療学会総会および第22回癌治療学会総会において発表した。また本研究の一部は、昭和56年度文部省科学研究費奨励研究A(課題番号56770688)および昭和58年度、昭和59年度文部省科学研究費一般研究B(課題番号58480328)によるものであることを付記する。)

文 献

- 1) Rosenberg, B., Van Camp, L. and Krigas, T.: Inhibition of cell division in *Escherichia coli* by electrolysis products from a platinum electrode. *Nature*, 205, 698—699, 1965.
- 2) Rosenberg, B. and Van Camp, L.: The successful regression of large solid sarcoma 180 tumors by platinum compounds. *Cancer Res.*, 30, 1799—1802, 1970.
- 3) Roberts, J.J. and Pascoe, J.M.: Cross-linking of complementary strands of DNA in mammalian cells by antitumour platinum compounds. *Nature*, 235, 282—284, 1972.
- 4) Garnick, M.B., Mayer, R.J. and Abelson, H.T.: Acute renal failure associated with cancer treatment. in *Acute renal failure*, Brenner, B.M. and Lazarus, J.M., ed. p. 527—542, W.B. Saunders Co., Philadelphia, 1983.
- 5) Hill, J.M., Loeb, E., MacLeullan, A., Hill, N.O., Khan, A. and King, J.J.: Clinical studies of platinum coordination compounds in the treatment of various malignant disease. *Cancer Chemother. Rep.*, 59, 647—659, 1975.
- 6) Merrin, C.E.: Treatment of genitourinary

tumors with cis-dichlorodiammineplatinum (II): Experience in 250 patients. *Cancer Treat. Rep.*, 63, 1579—1584, 1979.

- 7) 新島端夫: 共同研究による cisdiamminedichloroplatinum (II) の Phase II Study. *癌と化学療法*, 9, 46—54, 1982.
- 8) 川井 博: Cis-diamminedichloroplatinum(II)の泌尿生殖器腫瘍に対する Phase II Study. *癌と化学療法*, 9, 433—442, 1982.
- 9) Prestayko, A.W., Crooke, S.T. and Carter, S. K.: *Cisplatin current status and new developments*. Academic Press, Inc., New York, 1980.
- 10) Loehrer, P.J. and Einhorn, L.H.: Diagnosis and treatment drugs five years later-cisplatin. *Ann. Intern. Med.*, 100, 704—713, 1984.
- 11) Suzuki, K., Ohta, N., Ohtawara, Y., Tajima, A., Fujita, K. and Aso, Y.: Treatment of advanced urogenital cancer with cis-diamminedichloroplatinum (CDDP). *J. Jpn. Soc. Cancer Ther.*, 18, 157, 1983.
- 12) Madias, N.E. and Harrington, J.T.: Platinum nephrotoxicity. *Am. J. Med.*, 65, 307—314, 1978.
- 13) Von Hoff, D.D., Schilsky, R., Reichert, C.M., Reddick, R.L., Rozencweig, M., Young, R.C. and Muggia, F.M.: Toxic effects of cis-dichlorodiammineplatinum (II) in man. *Cancer Treat. Rep.*, 63, 1527—1531, 1979.
- 14) 鈴木和雄, 田島 惇, 阿曾佳郎, 小野佳成, 大島伸一, 藤田民夫, 名出頼男, 有吉 寛, 福島雅典, 大田和雄: CDDP 腎毒性に関する臨床的検討一年令別および尿路変更の有無による比較. *日癌治*, 20, 752—757, 1985.
- 15) Rossof, A.H., Slayton, R.E. and Perlia, C.P.: Preliminary clinical experience with cis-diamminedichloroplatinum (II) (NSC 119875, CACP). *Cancer*, 30, 1451—1456, 1972.
- 16) Higby, D.J., Wallace, H.J. Jr., Albert, D.J. and Holland, J.F.: Diaminodichloroplatinum: A phase 1 study showing responses in testicular and other tumors. *Cancer*, 33, 1219—1225, 1974.
- 17) Talley, R.W., O'Bryan, R.M., Gutterman, J.U., Brownlee, R.W. and McCredie, K.B.: Clinical evaluation of toxic effects of cis-diamminedichloroplatinum (NSC-119875)-phase 1 clinical study. *Cancer Chemther. Rep.*, 57, 465—471, 1973.
- 18) Stark, J.J. and Howell, S.B.: Nephrotoxicity of cis-platinum (II) dichlorodiammine. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 23, 461—466, 1978.
- 19) Hayes, D.M., Cvitkovic, E., Golbey, R.B., Scheiner, E., Helson, L. and Krakoff, I.H.: High dose cis-platinum diammine dichloride-

- amelioration of renal toxicity by mannitol diuresis. *Cancer*, 39, 1372—1381, 1977.
- 20) Chary, K.K., Higby, D.J., Henderson, E.S. and Swinerton, K.: Phase I study of high-dose cis-dichlorodiammineplatinum (II) with forced diuresis. *Cancer Treat. Rep.*, 61, 367—370, 1977.
 - 21) Ward, J.M., Grabin, M.E., Berlin, E. and Young, D.M.: Prevention of renal failure in rats receiving cis-diamminedichloroplatinum (II) by administration of furosemide. *Cancer Res.*, 37, 1238—1240, 1977.
 - 22) Ozols, R.F., Deisseroth, A.B., Javadpour, N., Barlock, A., Messerschmidt, G.L. and Young, R. C.: Treatment of poor prognosis non-seminomatous testicular cancer with a "high-dose" platinum combination chemotherapy regimen. *Cancer*, 51, 1803—1807, 1983.
 - 23) Ozols, R.F., Corden, B.J., Jacob, J., Wesley, M. N., Ostchega, Y. and Young, R.C.: High dose cisplatin in hypertonic saline. *Ann. Intern. Med.*, 100, 19—24, 1984.
 - 24) Ward, J.M. and Fauvie, K.: The nephrotoxic effects of cis-diamminedichloroplatinum (II) (NSC-119875) in male F344 rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 38, 535—547, 1976.
 - 25) Dobyan, D.C., Levi, J., Jacobs, C., Kosek, J. and Weiner, M.W.: Mechanism of cis-platinum nephrotoxicity: II. morphologic observations. *J. Pharm. Exp. Ther.*, 213, 551—556, 1980.
 - 26) Goldstein, R.S. and Mayor, H.: The nephrotoxicity of cisplatin. *Life Sciences*, 32, 685—690, 1983.
 - 27) 吉峰一博: Cis-diamminedichloroplatinum(II)の腎毒性に関する実験的研究. *西日泌尿*, 45, 511—525, 1983.
 - 28) 鈴木和雄, 太田信隆, 太田原佳久, 田島 惇, 藤田公生, 阿曾佳郎: 泌尿器悪性腫瘍に対する Cis-platin (NK-801) の使用経験. 第8回尿路悪性腫瘍研究会記録, p. 119—120, 1982.
 - 29) Meijer, S., Sleijfer, D. Th., Mulder, N.H. and Donker, A.J.M.: Cisplatin-induced nephrotoxicity. *Neth. J. Med.*, 25, 262—269, 1982.
 - 30) Meijer, S., Sleijfer, D. Th., Mulder, N.H., Sluitwr, W.J., Marrink, J., Koops, H.S., Bro-uwers, T.M., Oldhoff, J., Hem, G.K. and Mandem, A.E.: Some effects of combination chemotherapy with cis-platinum on renal function in patients with nonseminomatous testicular carcinoma. *Cancer*, 51, 2035—2040, 1983.
 - 31) Offerman, J.J.G., Meijer, S., Sleijfer, D. Th., Mulder, N.H., Konker, A.J.M., Koops, H.S. and Hem, G.K.: Acute effects of cis-diamminedichloroplatinum (CDDP) on renal function. *Cancer Chemother. Pharmacol.*, 12, 36—38, 1984.
 - 32) 中蘭昌明, 木村茂三, 出口修宏, 馬場志郎, 実川正道, 村井 勝, 田崎 寛: CDDP (シスプラチン) の腎毒性—腎組織血流量の変化について. 第27回日本腎臓学会総会予稿集, p. 202, 1984.
 - 33) 本田西男: 腎毒性急性腎不全の実験動物モデル—特にウラニウムモデルについて. *日本臨床*, 41, 165—172, 1983.
 - 34) Flamenbaum, W., McNeil, J.S., Kotchen, T.A. and Saladino, A.J.: Experimental acute renal failure induced by uranyl nitrate in the dog. *Circ. Res.*, 31, 682—698, 1972.
 - 35) Sudo, M., Honda, N., Hishida, A. and Nagase, M.: Renal hemodynamics in uranyl acetate-induced acute renal failure of rabbits. *Kidney Int.*, 11, 35—43, 1977.
 - 36) Wright, F.S. and Briggs, J.P.: Feedback regulation of glomerular filtration rate. *Am. J. Physiol.*, 233, 1—7, 1977.
 - 37) 高島利一: Tubuloglomerular feedback. *日本臨床*, 41, 35—40, 1983.
 - 38) Olbricht, C., Mason, J., Takabatake, T., Hohlbrougger, G. and Thureau, K.: The early phase of experimental acute renal failure-II. tubular leakage and the reliability of glomerular markers. *Pflügers Arch.*, 372, 251—258, 1977.
 - 39) Jacobs, C., Kalmlman, S.M., Tretton, M. and Weiner, M.W.: Renal handling of cis-diamminedichloroplatinum (II). *Cancer Treat. Rep.*, 64, 1223—1226, 1980.
 - 40) Safirstein, R., Miller, P. and Guttenplan, J.B.: Uptake and metabolism of cisplatin by rat kidney. *Kidney Int.*, 25, 753—758, 1984.
 - 41) 鈴木和雄, 坂口佳子, 大見嘉郎, 大原田佳久, 田島惇, 阿曾佳郎: Cis-platinum 腎毒性における過酸化脂質, cyclic AMP の変動. 過酸化脂質研究, 第7巻, 印刷中.
 - 42) Evrin, P.E. and Wibell, L.: The serum levels and urinary excretion of β_2 -microglobulin in apparently healthy subjects. *Scand. J. Lab. Invest.*, 29, 69—74, 1972.
 - 43) 金 衡仁, 河合 忠: β_2 -マイクログロブリン (β_2 -m, BMG). *日本臨床*, 40, 81—83, 1982.
 - 44) Kjellström, T., Evrin, P.E. and Rahnster, B.: Dose-response analysis of cadmium-induced tubular proteinuria-A study of urinary β_2 -microglobulin excretion among workers in a battery factory. *Environ. Res.*, 13, 303—317, 1977.
 - 45) Schentag, J.J., Sutfin, T.A., Plaut, M.E. and Jusko, W.J.: Early detection of aminoglycoside nephrotoxicity with urinary beta-2-

- microglobulin. *J. Med.*, 9, 201—210, 1978.
- 46) Uthmann, U., Dreikorn, K. und Geisen, H.P.: Der Stellenwert von Beta-2-Mikroglobulin-Bestimmungen in Serum und Urin bei der Diagnostik von Funktionsstörungen nach Nierentransplantation. *Nieren Hoch.*, 11, 84—94, 1982.
 - 47) Jones, B.R., Bhalla, R.B., Mladek, J., Kaley, R. N., Gralla, R.J., Alcock, N.W., Schwartz, M.K., Young, C.W. and Reidenberg, M.M.: Comparison of methods of evaluating nephrotoxicity of cis-platinum. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 27, 557—562, 1980.
 - 48) Cohen, A.I., Harberg, J. and Citrin, D.L.: Measurement of urinary β_2 -microglobulin in the detection of cisplatin nephrotoxicity. *Cancer Treat. Rep.*, 65, 1083—1085, 1981.
 - 49) Kunin, C.M., Chesney, R.W., Craig, W.A., England, A.C. and DeAngelis, C.: Enzymuria as a marker of renal injury and disease: Studies of N-acetyl- β -glucosaminidase in the general population and in patients with renal disease. *Pediatrics*, 62, 751—760, 1978.
 - 50) LeHir, M., Dubach, U.C. and Schmidt, U.: Quantitative distribution of lysosomal hydrolases in the rat nephron. *Histochemistry*, 63, 245—251, 1979.
 - 51) Sherman, R.L., Drayer, D.E., Leyland-Jones, B. R. and Reidenberg, M.M.: N-acetyl- β -glucosaminidase and β_2 -microglobulin—their urinary excretion in patients with renal parenchymal disease. *Arch. Intern. Med.*, 143, 1183—1185, 1983.
 - 52) Diener, U., Knoll, E., Langer, B., Rautenstrauch, H., Ratge, D. and Wisser, H.: Urinary excretion of N-acetyl- β -D-glucosaminidase and alanine aminopeptidase in patients receiving amikacin or cis-platinum. *Clin. Chim. Acta*, 112, 149—157, 1981.
 - 53) Oken, D.E.: On the differential diagnosis of acute renal failure. *Am. J. Med.*, 71, 916—920, 1981.
 - 54) Espinel, C.H.: The FE_{Na} test use in the differential diagnosis of acute renal failure. *J.A. M.A.*, 236, 579—581, 1976.
 - 55) Steiner, R.W.: Interpreting the fractional excretion of sodium. *Am. J. Med.*, 77, 699—702, 1984.
 - 56) Sudo, M., Honda, N., Hishida, A. and Nagase, M.: Renal hemodynamics in oliguric and nonoliguric acute renal failure of rabbits. *Nephron*, 25, 144—150, 1980.

(1983年3月8日受付, 特別掲載)