原 著

食道癌患者におけるシスプラチン投与後の腎機能の検討

大阪大学第2外科（主任：森 武貞教授）

辻 仲 利 政 城 戸 良 弘 塩 崎 均
林 田 嘉 彦 小 川 明 孝 石 田 秀 之
本 間 太 郎 飯 島 正 平 森 武 貞

食道癌患者16例に対しシスプラチン(CDDP)を含む術前、術後化学療法を行い、計27クールにおいて CDDP 投与後の各種腎機能の推移をモニターした。腎障害予防のため大量輸液と利尿剤を併用したが、grade 2以上の腎障害の発生率は37.5%であった。尿細管障害が主体で、糸球体機能障害は軽微であったが、2クール目には両者とも悪化がみられた。低 Na 血症 ($\leq 130\text{mEq/l}$) が44%に出現し、これらのクレアチニンクリアランスは非低 Na 血症例よりも低下していた。5例において内分泌動態をモニターしたが、CDDP 投与後、アルドステロンの上昇、心房性 Na 利尿ペプチドの低下する傾向が認められた。血中 Na 値低下および容量負荷の不十分性を反映していると考えられた。今後輸液療法の改善 (Na 投与量と輸液量の増加、代用血漿の併用) が必要である。

索引用語：食道癌、シスプラチン、腎障害、心房性 Na 利尿ペプチド、アルドステロン

緒 言

シスプラチン(CDDP)は、扁平上皮癌に対しすぐれた抗腫瘍効果が認められる反面強い腎障害を有している。腎毒性軽減の対策として、大量輸液と利尿剤の併用¹⁾、チオ硫酸ナトリウム²⁾³⁾、高張食塩水⁴⁾、次硝酸ビスマス⁵⁾⁶⁾の投与などが行われているが、腎障害発生の完全制御は困難である。今回、当科において CDDP を含む術前もしくは術後化学療法を施行した食道癌症例について、腎障害の実態と病態について検討を加え、今後改善すべき諸問題を明らかにしようと試みた。

研究対象と方法

対象：対象症例は、1987年1月より1990年11月までの期間当科にて取り扱った食道癌患者のうち、CDDPを含む化学療法を施行した16例（術前化学放射線療法5例、術後補助化学療法11例）で表1にその背景因子を示した。対象例の全身状態の指標である PS(performance status)は PSO（無症状で活動制限のない状態）：8例、PS1（軽度の症状があるが、軽作業は可能な状態）：8例であった。化学療法は2クール（4週間間隔）を原則としたが、3例においては1クールのみとなった。総計27クールに対して CDDP 投与後の腎機

表1 食道癌患者背景

患者数：16例	PS (performance status)		
		0	8例
年 齢：55.8±7.2歳(平均±SD)		1	8例
化学療法	施行前腎機能(Ccr)		
術前放射線化学療法		～80	10例
放射線＋CDDP＋5FU	5 例	80～60	3例
		60～40	3例
術後補助化学療法			
CDDP＋5FU	2 例		
CDD＋PEP＋5FU	9 例		

CDDP: cisplatin, 5FU: fluorouracil, PEP: pepleomycin

能の推移をモニターした。また5例において化学療法前後の

血中レニン活性 (PRA), 正常値0.3～3.0ng/ml/h, アルドステロン (ALD), 正常値2～140ng/dl, バゾプレッシン (ADH), 正常値0.3～3.5pg/ml, 心房性 Na 利尿ペプチド (ANP), 正常値29～74pg/ml, の変化を測定した。ANP および ADH は, SRL 社にて, PRA と ALD は, 当院中央検査室にて測定した。

CDDP 投与法：全症例、完全静脈栄養 (TPN) 施行下 (2,000ml/day) にて化学療法を行った。CDDP 投与当日は、1,000ml の pre-hydration ののち70～100

mg/m²の CDDP を 1～2 時間にて点滴静注し、その後 500ml の追加補液を行った。投与後 7 日間は 2,000 ml/day の尿量を確保するよう輸液負荷を行い、必要に応じてラシックス、マニトール等の利尿剤の投与を行った。制嘔剤として CDDP 投与当日にメトクロプラシド 10A/日を投与し、必要に応じてデキサメサゾンを追加投与した。

腎機能検査：腎機能のパラメータとして、尿量、血中 Na, BUN, クレアチニン(Cr), β_2 microglobulin (BMG), 浸透圧(Osm), 尿中 Na, UN, Cr, BMG, N-acetyl-D-glucosaminidase(NAG), Osm を測定し、クレアチニンクリアランス (Ccr; 尿 Cr/血 Cr×尿量 ml/m), 異常値<80ml/m,

functional excretion of Na (FENa; 尿 Na/血 Na×血 Cr/尿 Cr×100), 異常値>1%

functional excretion of BMG (FEBMG; 尿 BMG/血 BMG×血 Cr/尿 Cr×100), 異常値>0.13%

NAG Index (尿 NAG/尿 Cr), 異常値>5u/g

自由尿クリアランス (CH₂O; 尿量 ml/m×(1-尿 Osm/血 Osm)), 異常値<|0.5| ml/m, を計算した。データは平均±SD にて表示し、統計学的処理のためには unpaired Student t-test を用い、5%以下を有意

差ありと判定した。化学療法時の副作用の判定には、WHO の規準を用いた。

成 績

I. CDDP 投与後の腎機能の推移

CDDP 投与によると考えられる腎障害の出現頻度は、WHO 規準に基づいて判定すると、grade 1(BUN 26～40, Cr 1.6～3.0, Ccr 69～50) 5 例(31%), grade 2(BUN 41～60, Cr 3.1～5.0, Ccr 49～30) 4 例(25%), grade 3 (BUN 61～60, Cr 5.1～8.0, Ccr<24) 2 例(12.5%)であった。Grade 2 の 4 例は全例施行前腎機能は正常であったが、Grade 3 の 2 例はともに CDDP 投与前に grade 2 の腎障害を有していた。Grade 1 の一部症例を除いて、ほとんどが Ccr の異常に基づいていた。

1) 糸球体機能

Ccr, 血中 Cr および BMG 値を腎糸球体の指標として用い、その変化を図 1 に示した。Ccr は、1 クール目 0～1 日に上昇したのち 7～8 日目に平均 72.8 と低下した。2 クール目には 7～8 日目 61.7 とその低下が強かった。Cr は、1 クール目ほぼ一定であり、2 クール目徐々に上昇したが正常域に留まっていた。BMG は、1 クール目ほぼ一定であったが、2 クール目に上昇が

図 1 CDDP 投与後の腎糸球体機能の推移

図 2 CDDP 投与後の腎尿細管機能の推移

みられた。2 クール目に糸球体機能異常が出現した。

2) 尿細管機能

尿細管機能として FENa, NAG Index, FEBMG を用い、CDDP 投与後の推移を図 2 に示した。FENa は、1, 2 クールとも投与直後 (0~1 日) より 1% 以上と異常値を呈した。NAG Index も、同様 1, 2 クールとも投与直後 (0~1 日) より 10 以上と異常を呈し、とくに 2 クール目では 3~4 日、7~8 日目に前値と比較し有意の上昇がみられた。FEBMG と 1, 2 クールとも投与直後より 0.13% 以上の異常値を呈していた。いずれの指標も、2 クール目の変化が強かった。一方腎髄質機能の指標として $|CH_2O|$ の推移を調査したが、その平均値は CDDP 投与後すべて 0.5 以上と正常であり、2 症例で一過性の異常出現をみたのみであった。

II. 低 Na 血症

CDDP 投与後 130mEq/l 以下の低 Na 血症の出現を 16 例中 7 例 (44%) に認めた。7 例の血中 Na 値の推移を図 3 に示した。Na 値は、投与後 3~4 日目から 7~8 日目にかけて最低値となった。いずれも血中 Na 低値、尿中 Na 排出量高値であり、一見 ADH 異常分泌症 (SIADH) と類似していた。しかし低 Na 血症例における Ccr 最低値は 43.6 ± 16.2 であり、非低 Na 血症例 (9 例) の値 65.2 ± 22.2 と比較し有意に低下していた。一方尿細管機能の指標としての FENa はそれぞれ 1.63 ± 0.9 , 1.83 ± 1.2 とともに低下しており、差をみなかった。それゆえ腎障害のより強い症例 (とくに尿細管障害に糸球体機能低下を合併して例) に低 Na 血症例が出現していたことが判明した。また 2 例におい

図 3 低 Na 血症例における血中 Na 値の推移

図 4 CDDP 投与後の各種ホルモン変動 (5 例)

図 5 CDDP 投与後の血中 ANP 変動

て血中 ADH の推移を調査したが、いずれも正常域であった。

III. CDDP 投与後の内分泌変動

CDDP 投与後、血中 PRA, ALD, ADH, ANP の推移を 5 例においてモニターした。図 4 に示したごとく PRA と ADH は投与前後で変動を認めなかったが、ALD は直後 (0~1 日) より上昇し、7~8 日に至るまで持続した。測定を行った 5 例中、低 Na 血症を呈したものが 2 例あり、ALD の上昇は血中 Na 値の低下に反応していた可能性が考えられた。一方 ANP は、図 5 に示したごとく輸液負荷にもかかわらず、0~1 日目よりやや低下し、7~8 日目までその低下が持続し、その後回復した。

考 察

CDDP による腎障害の病態として、GFR の低下、尿

細管再吸収障害がもたらされ⁷⁾, いわゆる polyuric renal failure の状態⁸⁾が生じる。その対策として大量輸液を行って GFR を維持し, 多尿状態を保持したまま腎機能の回復を待つことは, 理にかなった治療法である。この輸液負荷療法によって, 実際に腎障害が生じる頻度を食道癌患者を対象として, 今回調査を行った。WHO 規準で grade 2以上の腎障害が37.5%に発生していた。食道癌を対象とした報告がみられないため比較し得なかったが肺癌を対象とした報告¹⁾(Cr 2.5以上17%)や卵巣癌を対象とした報告⁴⁾(Cr 2以上32%)と比較し, 高頻度であった。対象とした食道癌患者の全身状態が不良であったことがその原因の一つであったと推定された。腎障害の内容を検討すると, 糸球体機能は1クール目にはほとんど影響を受けなかったが, 2クール目に低下する傾向が認められた。一方尿細管機能は, 1クール目より異常を呈し, 2クール目にその異常は著しかった。いずれの変化も可逆的であり, ほぼ2週間後には前値のレベルに回復した。しかしながら, CDDP を計5クール投与した1例で5クール終了後軽度ではあるが不可逆性の腎障害が出現したため, 従来の輸液療法は反復投与時の腎障害の制御に限界があると考えられた。補助療法として, 1989年以前の4症例で次硝酸ビスマス3g 3日間の前投与, 1989年以降の4症例に対しウリナスタチン20万単位/日をCDDP 投与前日より5日間投与を行った。しかしいずれも特記すべき効果は認められず, 補助療法としての有用性を確認出来なかった。しかし当科での次硝酸ビスマスの投与量は, 有効性を報告した例⁹⁾における投与量(150mg/kg 10日間)と比較し少なかった。またウリナスタチンの当科における投与量も有効性を報告した例⁹⁾での投与量(30万単位5日間)と比較し少なかったため, これらの補助療法が無効であるという結論は得られなかった。

今回, 低 Na 血症を呈したものが7例(44%)にみられたため, その成因を調べた所, 低 Na 血症例では尿細管障害に加えて糸球体機能も低下していた。またCDDP 投与前の Ccr が70以下の症例が5/7例を占めていた。低 Na 血症にもかかわらず尿中 Na 排泄が多く, 一見 SIADH 様の病態であったため, 2例で血中 ADH の推移をモニターしたが, 上昇はみられず, その本体は全く異なっていた。それゆえCDDP 投与による Na 喪失性腎症に伴う低 Na 血症時に, SIADH に対するように水制限を行うことは腎機能を考慮すると禁忌であり, 反対に投与 Na 量と輸液負荷を増加させ, 場合

によってはドーパミン等を使用し, GFR の改善が必要であると考えられた。5例において, 血中 PRA, ALD, ADH, の測定を行ったが ALD の上昇が認められ, 血中 Na の低下に反応した結果であると推測された。

ANP は心房由来の生理活性物質であり, 心房の伸展刺激により分泌され, 尿量と Na 排泄を増加させる¹⁰⁾。実際 ANP 投与により, GFR が著しく上昇する¹¹⁾ことから, CDDP による腎障害に対して ANP 投与が有効⁹⁾であることが報告されている。従来行われてきた大量輸液療法において, 大量輸液による容量負荷によって心房が伸展され内因性 ANP が上昇した結果, 腎障害を軽減したのではないかと仮定し, 血中 ANP の測定を行った。しかしながら血中 ANP はCDDP 投与後低下し, 10~11日目に前値へと復帰する傾向が認められた。このことは, 今回用いた輸液負荷では内因性 ANP の上昇をもたらすには不十分であり, CDDP 投与に伴う多尿によりかえって循環血漿量としては減少していることを意味している。それゆえ ANP 分泌を誘導し, 前述した低 Na 血症を防止し, 腎機能を保持するためには, 十分な Na 投与とより多量の輸液を行うか, 血漿や代用血漿製剤の補給を行って, 血管内容量の維持を計る必要があると考えられた。

結 語

CDDP 含む化学療法時の腎障害の病態について調査した。尿細管障害が主体で, 反復投与により腎障害の程度が強まった。今回用いた輸液量では, 容量負荷として十分とはいえず, 今後 Na および輸液投与量の増加や代用血漿剤の併用を計る必要がある。

文 献

- 1) De Jager R, Longeval E, Klastersky J: High-dose cisplatin with fluid and mannitol-induced diuresis in advanced lung cancer: A phase II clinical trial of the EORTC lung cancer working party (Belgium). *Cancer Treat Rep* 64: 1341—1346, 1980
- 2) Howell SB, Taetle R: Effect of sodiumthiosulfate on cis-dichlorodiammineplatinum (II) toxicity and antitumor activity in L1210 leukemia. *Cancer Treat Rep* 64: 611—616, 1980
- 3) 広 沢 彰, 酒 井 茂 利, 飯 塚 和 弘 他: Cis-dichlorodiammineplatinum (II) の全身投与による腎機能の影響と sodiumthiosulfate 併用の効果, 癌と化療 14: 2870—2875, 1987
- 4) Ozols RF, Ostchego Y, Myers CE, et al: High-

- dose cisplatin in hypertonic saline in refractory ovarian cancer. *J Clin Oncol* 3 : 1246—1251, 1985
- 5) 森川利昭, 河村栄二, 小宮山貴子他: 次硝酸ビスマス大量投与法によるシスプラチンの副作用軽減効果とビスマスおよびプラチナの薬動学的検討, *日癌治療会誌* 25 : 1138—1145, 1990
- 6) 陳 瑞東, 黒川賀重, 中山一武他: 次硝酸ビスマスによる cisplatin の毒性軽減に関する臨床的検討, 特に腎毒性軽減効果について, *日産婦会誌* 39 : 815—822, 1987
- 7) Chopra S, Kaufman JS, Jones TW, et al: Cis-diamminodichloroplatinum-induced acute renal failure in the rat. *Kidney Int* 21 : 54—64, 1982
- 8) Capasso G, Anastasio P, Giordano D, et al: Beneficial effects of atrial natriuretic factor in the rat. *Am J Nephrol* 7 : 228—234, 1987
- 9) 荒川敦志, 加藤律子, 浅井英和他: Cisplatin の腎毒性に対する urinastatin の効果, *癌と化療* 17 : 2229—2234, 1990
- 10) De Bold AJ, Borenstein HB, Veyress AT, et al: A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extract in rats. *Life Sci* 28 : 89—94, 1981
- 11) Huang CL, Lewicki J, Johnson LK, et al: Renal mechanism of action of rat natriuretic factor. *J Clin Invest* 75 : 769—773, 1985

A STUDY OF RENAL FUNCTIONS AFTER THE ADMINISTRATION OF CISPLATIN IN ESOPHAGEAL CANCER PATIENTS

Toshimasa TSUJINAKA, Yoshihiro KIDO, Hitoshi SHIOZAKI, Yoshihiko HAYASHIDA,
Akitaka OGAWA, Hideyuki ISHIDA, Taro HOMMA,
Shohei IJIMA and Takesada MORI

Department of Surgery, II, Osaka University Medical School

Cisplatin including pre- and postoperative chemotherapy was carried out in 16 esophageal cancer patients and various renal functions were monitored after cisplatin administration in total 27 courses. Nephrotoxicity ($\geq$ grade 2) occurred in 37.5% of the cases inspite of massive fluid load with diuretics. Renal tubular dysfunction was the main body of nephrotoxicity by cisplatin, accompanied by mild glomerular dysfunction. Both functions were aggravated in the second course of chemotherapy. Hyponatremia (≤ 130 mEq/l) was observed in 44% of the cases, of which creatinine clearance was worse than that of non-hyponatremic cases. Plasma hormonal changes were monitored in five cases, where aldosterone tended to increase and atrial natriuretic peptide tended to decrease after cisplatin administration. Decrease in serum sodium and insufficient fluid load were conceived to be its reason. It is necessary to improve the infusion therapy regarding to a dose of sodium administration, infusion volume, and administration of plasma expander.