原 著

シスプラチンによる腎障害軽減のための輸液療法について

大阪大学第2外科（主任：森 武貞教授）

戎 井 力 辻 仲 利 政 城 戸 良 弘 矢 野 雅 彦
小 川 明 孝 飯 島 正 平 本 間 太 郎 菅 和 臣
森 武 貞

シスプラチン(CDDP)は上部消化器癌に対する有効な抗癌剤の一つであるが、その腎毒性が dose limiting factor となる。今回私たちは新たに輸液療法を改良しその腎障害軽減効果について検討した。食道癌患者および胃癌患者24例を対象に CDDP を含む化学療法を施行し、前期 (A 群 n=16) では大量輸液 (4,000ml/day, Na 245mEq/day) と利尿剤の併用を、後期 (B 群 n=8) では代用血漿を含む Na-rich 大量輸液 (4,000ml/day, Na 346mEq/day) とドーパミン 3 μ g/kg/min の持続投与を行った。A 群では 37.5% に grade 2 以上の腎障害が発生し、44% に低 Na 血症 (≤ 130 mEq/l) の出現をみたのに対し、B 群では grade 2 以上の腎障害は 12.5% に減少し著明な腎糸球体機能の改善をみ、また低 Na 血症はみられなかった。B 群の水・Na 負荷と代用血漿及びドーパミン投与により CDDP の腎障害が軽減され、B 群の方が輸液療法としてより適切であると考えられた。

索引用語：腎機能障害、シスプラチン、ドーパミン、低 Na 血症

結 言

シスプラチン (以下 CDDP) は上部消化器癌に対する有効な抗癌剤の一つであるが、その腎毒性が dose limiting factor となる。当科では CDDP による腎毒性の病態把握とその軽減を目的として、食道癌16症例を対象として CDDP を含む化学療法を施行し、同時に大量輸液 (4,000ml/day) と利尿剤の併用を行った。しかし約 4 割に grade 2 以上の腎障害が認められ、その原因の一つとして循環血漿量の不足と低 Na 血症があることを本誌にて報告した¹⁾。今回は CDDP を含む化学療法中、循環血漿量と血中 Na 維持のために代用血漿を含む Na-rich 大量輸液を行い、さらに腎血流量増加の目的でドーパミンの持続投与を併用する輸液療法を施行し、この腎障害軽減効果について前回と比較検討するとともに文献の考察を加えた。

研究対象および方法

対象：前期 (A 群) は1987年1月より1990年11月までの期間に当科にて入院加療し、CDDP を含む化学放射線療法、または化学療法を施行した食道癌16例・27

回、後期 (B 群) は1991年7月より1991年12月までに当科にて入院加療し、CDDP を含む化学放射線療法、または化学療法を施行した食道癌5例、胃癌3例の計8例・10回であった。患者背景および術前の腎機能 (Ccr) を表1に示した。

化学療法と輸液の内容：化学療法の内容は、CDDP 70mg/m² (day 1/q3w), 5FU 750mg/m² (day 1~4/q3w) を基本とし、前期術前放射線化学療法例には放射線2Gy $\times$ 5day/w (day 1~5/qw $\times$ 4) を、後期食道癌例にはレンチナン2mg/body (every week) と放射線2Gy $\times$ 5day/w (day 1~5/qw $\times$ 4) を、また後期胃癌例

表1 患者背景

	前期(A群)	後期(B群)
患者数	16例—食道癌16例	8例—食道癌5例 胃癌3例
CDDP施行回数	27回	10回
年齢	55.8 $\pm$ 7.2歳	58.4 $\pm$ 10.9歳
施行前腎機能 (Ccr)		
-80ml/min	10例	5例
80-60ml/min	3例	2例
60-40ml/min	3例	1例

1993年2月18日受付 1994年1月21日採用

表2 輸液内容

	前期(A群)	後期(B群)
輸液量(ml/day)	4000ml	4000ml
TPNより	2000ml	2000ml
末梢より	2000ml	2000ml
代用血漿量(ml/day)	0ml	1000ml
Na量(mEq/day)	245mEq	346mEq
腎機能予防	マンニトールなどの利尿剤	ドーバミン 3 μ g/kg/min

には leucovorin 20mg/m² (day 1~4/q3w) を併用した。表2には輸液療法の内容を示したが、CDDPの投与は全症例、完全静脈栄養(TPN)施行下にて行った。前期(A群：大量輸液＋利尿剤)では総輸液量4,000ml/day、Na 245mEq/dayを基本とし、尿量維持のためにラシックス、マンニトールなどの利尿剤を使用した。後期(B群：代用血漿を含むNa-rich大量輸液＋ドーバミン)ではNa 346mEq/dayとplasma expander 1,000ml/dayを含む4,000ml/dayを総輸液量とし、加えて腎血流量増加の目的でドーバミン3 μ g/kg/minをCDDP投与日より5日間持続投与した。尿量はドーバミンの投与量により調節し、利尿剤の投与は行わなかった。両方法ともCDDP投与後5日間は1日2,000ml以上の尿量を確保した。

腎機能検査：CDDP投与前後、腎機能のパラメーターとして、尿量、血中Na、BUN、クレアチニン(Cr)、 β_2 microglobulin (BMG)、浸透圧(Osm)、尿中Na、BUN、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；異常値<80ml/min)、functional excretion of Na (FENa；異常値>1%)、functional excretion of BMG (FEBMG；異常値>0.13%)、NAG Index (異常値>5U/g)、自由水クリアランス(|CH₂O|；異常値<|0.5| ml/min)を計算した。また、内分泌動態のパラメーターとしてアルドステロン(ALD；正常値2~14ng/dl)と、ヒト心房性Na利尿ペプチド(HANP)を測定した。HANPの正常値は前期(SRL社29~74pg/ml)、後期(栄研化学10~60pg/ml)であった。データは平均±SDで表し、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した。

成 績

WHO規準に基づき、CDDP投与に起因すると考えられる腎障害の出現頻度を評価した。A群ではgrade 1・5例、grade 2・4例、grade 3・2例で、grade 2以上の腎障害の出現率は37.5% (6/16)であった。一方、B群ではgrade 1・3例、grade 2・1例、grade 3・0例でgrade 2以上の腎障害の出現率は12.5% (1/8)へと減少した。

1) 糸球体機能

腎糸球体機能の指標としてCcr、血中Cr、およびBMG値を用い、その結果を図1に示した。Cr、Ccr、BMGとも前値は両群間に有意差を認めなかった。B群では3指標ともほぼ一定値を推移したが、A群ではCDDPの投与後、Cr値の上昇とCcrの低下を認めた。両群間の比較ではCrの0~1、3~4、7~8日と

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

BMGの0～1日でA群での有意な上昇を認め、またCcrは7～8日でA群での有意な低下を認めた。3指標でみる限りB群での腎糸球体機能障害の軽減効果が認められた。

2) 尿細管機能

近位尿細管機能の指標としてNAG index, FENa, FEBMGを用い、その推移を図2に示した。両群とも3指標ともに前値に有意差はなく、CDDP投与直後(0～1日)より異常高値を示し、7～8日目でも軽度の障害が認められた。両群間の比較では、近位尿細管障害により尿細管から逸脱してくる酵素NAGからもとめたNAG indexでは両群間に有意差はなかった。近位尿細管での再吸収能をみたFENa, FEBMGでは0～1, 3～4日でB群での悪化を認めた。しかし、7～8日の時点では、B群でNAG index, FENa, FEBMG, 3指標ともほぼ前値に回復したのに対し、A群では異常値が持続した。近位尿細管機能ではCDDP投与後B群に比べてA群での障害からの回復遅延が認められた。

一方、遠位尿細管機能の指標として $|CH_2O|$ を用いたが、いずれもその平均値は0.5以上と正常範囲内を推移し、また両群間に有意差を認めなかった(図3)。

3) 血中Na値

A群では44%(7/16)に130mEq/l以下の低Na血症がみられ、3～4日目から7～8日目に最低値となった。一方B群ではいずれの症例も低Na血症を示さず、安定して135～145mEq/dayを推移した(図4)。

図3 CDDP 投与後の自由水クリアランスの推移

図4 後期のCDDP投与後の血中Na値の変動

☆低Na血症($Na \leq 130mEq/l$)の出現率
前期44%(7/16), 後期0%(0/8)

4) 内分泌変動

A 群 5 例, B 群 8 例について CDDP 投与前後の内分泌動態の指標として ALD と HANP を測定した。ALD は A 群では CDDP 投与直後 (0 ~ 1 日) $7.29 \pm 3.53 \text{ ng/dl}$ と一過性の上昇を示したが, 3 ~ 4 日目には 5 ng/dl 前後へと減少した。一方 B 群では 0 ~ 1 日目に $0.99 \pm 1.77 \text{ ng/dl}$ へと減少した後 3 ~ 4 日目以降 4 ng/dl 前後を推移した (図 5)。両群間の比較では 0 ~ 1 日で $p < 0.01$ の有意差を認めた。また, 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 HANP の平均値は両群とも正常範囲を推移した。しかし, A 群では大量輸液中の 0 ~ 1 日 $58.0 \pm 40.0 \text{ pg/ml}$, 3 ~ 4 日 $70.4 \pm 31.7 \text{ pg/ml}$ (前値 $70.0 \pm 29.0 \text{ pg/ml}$) と

図5 CDDP 投与後のアルドステロン値の推移

HANP 値が減少する傾向がみられ, また 2 例では 0 ~ 1 日で正常値以下となった。一方, B 群では 0 ~ 1 日 $54.8 \pm 19.2 \text{ pg/ml}$, 3 ~ 4 日 $58.3 \pm 21.6 \text{ pg/ml}$ (前値 $52.9 \pm 20.0 \text{ pg/ml}$) と HANP 値の上昇を認め, 十分な循環血漿量が得られていたと考えられた (図 6)。

考 察

CDDP による腎障害の主体は腎血流量の低下と尿細管再吸収障害にあり, 多尿性腎障害の状態を呈する。それは主として近位尿細管の刷子縁を中心とした陽イオン輸送系を介して集積した CDDP によって引き起こされ, その近位尿細管の刷子縁障害と細胞内リゾーム酵素逸脱による細胞障害と考えられている²⁾³⁾。そこで十分な水分負荷により腎血流量を増加させ, できるだけ早く不必要な CDDP を体外に排出させるとともに, 多尿状態を保ったまま腎機能の回復を待つことは理にかなっている^{4)~9)}。前回 (A 群), 私たちは食道癌症例を対象として利尿剤を併用する大量輸液療法を試みたが, 37.5% に WHO 規準の grade 2 以上の腎障害の発生をみ, その一因として循環血漿量の不足と低 Na 血症があるとの結論にいたった¹⁾。今回はこの反省のもとに輸液療法を改良し, 代用血漿を含む Na-rich 大量輸液とドーパミンの併用を考案し, この輸液負荷療法による腎障害の軽減効果について比較検討した。今回 (B 群), WHO 規準で grade 2 以上の腎障害の発生率は 12.5% (1/8) で, 前回 (A 群) の 37.5% (6/16) に比較して著明に減少した。また, ほぼ同様の指標 (Cr, Ccr, BMG) でみた腎糸球体機能についてもこの輸液療法により機能障害の軽減効果がみられた。

図6 CDDP 投与後の HANP の推移

特に Ccr については CDDP 投与後 7～8 日目まで有意に改善効果が認められた (Ccr: A 群 $68.2 \pm 29.4 \text{ ml/min}$, B 群 $94.3 \pm 33.0 \text{ ml/min}$). 一方, HANP は心房圧の上昇にしたがって分泌が亢進するもので循環血漿量さらには糸球体濾過率 (GFR) の指標となると考えられている¹⁰⁾. A 群では CDDP 投与後 HANP 値の軽度の低下を認めたが, 代用血漿とドーパミンを併用した B 群では CDDP 投与後 HANP 値の上昇がみられ, B 群で十分な循環血漿量が得られていたと考えられた. 腎糸球体機能の各指標と HANP の動態から判断して, 今回の腎障害の軽減効果はこの輸液療法により十分に腎血流量が保たれ, CDDP 投与後の腎糸球体機能の低下が軽減されたためと考えられた.

次に腎尿細管機能に関しては, その障害の主体は近位尿細管にあり, B 群の代用血漿を含む Na-rich 大量輸液とドーパミンの併用によっても CDDP 直後 (0～4 日) の障害を防ぐことはできなかった. 群間の比較では, 尿細管からの逸脱酵素である NAG から計算し, 尿細管障害に特異的とされている NAG index¹¹⁾¹²⁾と近位尿細管の再吸収能をみた FEBMG¹³⁾¹⁵⁾は有意差を認めなかった. 一方, 同様に近位尿細管の再吸収能を反映する FENa¹⁶⁾では B 群の 0～1 日, 3～4 日において急激な上昇を認め, Na 再吸収能の低下していることが示唆された. しかしその原因については近位尿細管の障害により再吸収能が低下した場合, B 群のように Na の負荷量が多いときには尿管での再吸収能を越えて排出される Na 量が増加するため, 見かけ上再吸収能が低下しているように計算されたことが考えられた. CDDP 投与後 5 日間の Na の負荷量 (Na: A 群 245 mEq/day , B 群 346 mEq/day) の違いに加えて, さらに B 群ではドーパミン (投与されたドーパミンの他に大量の Na 負荷により近位尿細管細胞から分泌されたドーパミンも関与していると考えられる) により尿管での Na の再吸収が抑制され Na 利尿が亢進したこと¹⁷⁾¹⁹⁾があげられ, 逆に大量輸液の終わった 7～8 日目では B 群の方が再吸収能が良い結果が得られた. 3つの尿管障害の指標からみていずれの障害も可逆的であったが, 特に B 群では障害の期間は短かく, 7～8 日目には前値に回復したことを考えると, 大量輸液のみの A 群と比較して, その有効性が示唆された.

CDDP 投与後の低 Na 血症については A 群の 44% にその発生をみたが, B 群では 1 例もその発生をみず, 安定して $135 \sim 145 \text{ mEq/day}$ を推移し, その改善効果

が認められた. それは ALD 値の動態からみても明らかで, A 群でみられたような CDDP 投与直後の ALD の上昇はみられなかった. 福田らは CDDP 投与後の低 Na 血症の要因として CDDP 投与に伴う近位尿細管 $\text{Na}^+\text{K}^+\text{-ATPase}$ 活性の低下と尿中への Na 排泄増大をあげており, またその機序は CDDP の近位尿細管に対する直接的及び間接的作用と考えられている²⁰⁾²¹⁾. しかし現在のところ CDDP 投与中の近位尿細管障害に起因する Na 喪失を直接予防する手段はなく, その過剰な Na 喪失に対しては十分な Na 負荷が必要であり, 今回 (B 群) の Na 投与量はそれを満たすものと考えられた.

結 語

CDDP による腎機能障害の軽減のために代用血漿を含む Na-rich 大量輸液とドーパミンの併用を行い, 以下の結果を得た.

- 1) 腎糸球体機能障害の著明な改善を認め, WHO grade 2以上の腎障害の出現率は 12.5%へと減少した.
- 2) 腎尿細管機能障害の予防はできなかったが, その障害からの回復が早くなる傾向がみられた.
- 3) 低 Na 血症の出現はみられず, 適切な Na 負荷がなされたと考えられた.

文 献

- 1) 辻仲利政, 城戸良弘, 塩崎 均他: 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. 日臨外医学会誌 52: 2811—2815, 1991
- 2) 梅木茂宣: シスプラチン腎障害の軽減対策. 日医新報 3421: 31—34, 1989
- 3) Willams PD, Hootendorf GH: Effect of cisplatin on organic ion transport in membrane vesicles from rat kidney cortex. Cancer Treat Rep 69: 875—880, 1985
- 4) Ozols RF, Ostchega Y, Myers CE, et al: High-dose cisplatin in hypertonic saline in refractory ovarian cancer. J Clin Oncol 3: 1246—1250, 1985
- 5) Umeki S, Watanabe M, Yagi S, et al: Supplemental fosfomycin and/or steroids that reduce cisplatin-induced nephrotoxicity. Am J Med Sci 295: 6—10, 1988
- 6) Umeki S, Tsukiyama K, Okimoto N, et al: Urinastain (Kunitz-type proteinase inhibitor) reducing cisplatin nephrotoxicity. Am J Med Sci 298: 221—226, 1989
- 7) Chary KK, Higby DJ, Henderson ES, et al: Phase I study of high-dose cis-

- dichlorodiammineplatinum (II) with forced diuresis. *Cancer Treat Rep* 61: 367—370, 1977
- 8) Stark JJ, Howell SB, Carmody J: Prevention of cis-platinum nephrotoxicity. *Clin Research* 25: 412A, 1977
 - 9) Gandara DR, Perez EA, Wiebe V, et al: Cis-platin chemoprotection and rescue: Pharmacologic modulation of toxicity. *Seminars in Oncology* 18: 49—55, 1991
 - 10) Huang CL, Lewicki J, Johnson LK, et al: Renal mechanism of action of rat atrial natriuretic factor. *J Clin Invest* 75: 769—773, 1985
 - 11) 金 衡仁, 秋吉龍二, 大橋正治他: 尿中 NAG 活性測定の基礎的検討および腎疾患, 糖尿病, ならびに肝疾患における変動. *臨病理* 56: 102—110, 1983
 - 12) 神岡斗志夫: 外科領域における尿中 N-acetyl- β -D-glucosaminidase 活性の臨床的意義. *日外会誌* 86: 657—668, 1985
 - 13) 鬼塚敏男, 古賀保範, 柴田紘一郎他: 開心術後急性腎不全—特に腎障害早期診断の指標としての β 2 マイクログロブリンの意義—. *日胸外会誌* 35: 1158—1163, 1987
 - 14) 本間太郎, 辻仲利政, 城戸良弘他: 外科手術症例における β 2 microglobulin 測定の意義について. *日外会誌* 93: 455—461, 1992
 - 15) Portman RJ, Kissane JM, Robson AM, et al: Use of β 2 microglobulin to diagnose tubulointerstitial renal lesions in children. *Kidney Int* 30: 91—98, 1986
 - 16) Espinel CH: The FE_{Na} test. Use in the differential diagnosis of acute renal failure. *J Am Med Ass* 236: 579—581, 1976
 - 17) Takemoto F, Cohen HT, Satoh T, et al: Dopamine inhibits Na/K-ATPase in single tubules and cultured cells from distal nephron. *Pflügers Arch* 421: 302—306, 1992
 - 18) Baines AD, Ho P, Drangova R: Proximal tubular dopamine production regulates basolateral Na-K-ATPase. *Am J Physiol* 262: F566—F571, 1992
 - 19) Aperia A, Bertorello A, Seri I: Dopamine causes inhibition of Na⁺-K⁺-ATPase activity in rat proximal convoluted tubule segments. *Am J Physiol* 252: F39—F45, 1987
 - 20) 福田 豊, 池辺明子, 藪田敬次郎: シスプラチン腎尿管障害における尿中ナトリウム喪失. *小児科* 32: 643—645, 1991
 - 21) Brady HR, Kone BC, Stromski ME, et al: Mitochondrial injury: an early event in cis-platin toxicity to renal proximal tubules. *Am J Physiol* 258: F1181—F1187, 1990

APPRAISAL OF RENOVATED INFUSION REGIMEN FOR PREVENTING CDDP INDUCED NEPHROTOXICITY

Chikara EBISUI, Toshimasa TSUJINAKA, Yoshihiro KIDO, Masahiko YANO, Akitaka OGAWA, Shohei IJIMA, Taro HOMMA, Kazuomi KAN and Takesada MORI

Department of Surgery II, Osaka University Medical School

Cisplatin (cis-dichlorodiammineplatinum II, CDDP) is one of the most important anti-cancer drugs for gastro-esophageal cancers, but its nephrotoxicity is a dose-limiting side effect which hinders clinical application. In this study, two kinds of newly devised infusion regimens were tested for the prevention potential of the nephrotoxicity of CDDP. The subjects were 24 patients with esophageal or gastric cancer treating with anti-cancer drugs including CDDP. Sixteen patients (group A) in the former period of this study received massive fluid load (4000 ml/day, Na 245 mEq/day) with diuretics; and 8 patients (group B) in the later period received Na-rich solution (4000 ml/day, Na 346 mEq/day) with plasma expander and sustained infusion of dopamine at 3 μ g/kg/min. In group A, nephrotoxicity higher than grade 2 occurred in 37.5% and hyponatremia less than 130 mEq/l in 44%; versus 12.5% and null in group B, respectively. Moreover remarkable improvement of glomerular function was observed in group B. It is concluded that hydration regimen with plasma expander and dopamine administration in group B appears superior to the other to reduce the nephrotoxicity of CDDP.