症 例

シスプラチン術中腹腔内投与による急性腎不全に対し ステロイドパルス療法が有効であった1例

国立高知病院外科

西岡 将規 石川 正志 花城 徳一
菊辻 徹 柏木 豊 三木 久嗣

シスプラチン (CDDP) 術中腹腔内投与により急性腎不全をきたしたが、副腎皮質ステロイドにより腎機能の著明な改善がみられた症例を経験したので報告する。患者は70歳、男性。進行胃癌に対して胃全摘術を施行し、術中に CDDP 50mg を腹腔内投与した。術前腎機能は正常であったが、術後5日目に無尿となり、BUN 96.9mg/dl, Cr 6.24mg/dl となったため同日より血液濾過 (HF) 導入となった。HF 開始後約2週間で利尿期に入ったが腎機能は改善せず、週に2、3回の HF を必要とした。術後55日目より4日間ステロイドパルス療法を施行し、パルス療法後24日目には Cr 1.42mg/dl まで改善、HF より完全に離脱することができた。患者は術後192日目に呼吸不全により死亡したが、剖検時の腎生検では尿細管壊死の所見はみられなかった。現在 CDDP による急性腎不全に対する有効な治療法は確立されていないが、ステロイドパルス療法は有効な治療法の1つであると考えられた。

索引用語：急性腎不全、シスプラチン、ステロイド

緒 言

シスプラチン (以下、CDDP と略す) による腎障害の副作用はよく知られているが、1回の少量投与により急性腎不全に陥るのは稀である。今回われわれは、CDDP 術中腹腔内投与により急性腎不全をきたしたが、副腎皮質ステロイドにより腎機能の改善が認められた症例を経験したので若干の文献的考察を加え報告する。

症 例

症例：70歳、男性。

主訴：食後の吐気、心窩部痛。

家族歴：特記事項なし。

既往歴：20歳時に肺結核。

現病歴：平成11年2月頃より食後に吐き気、心窩部痛が出現した。食欲不振を訴え、徐々に固形物が摂取困難となり、3ヵ月で12kgの体重減少を認めた。4月20日当院内科を受診し、胃内視鏡検査で胃体部から幽

門輪に及ぶ Borrmann IV型の進行胃癌と診断され入院となった。

現症：身長165cm、体重59kg。血圧148/85mmHg、脈拍86/分、整。眼瞼結膜に貧血を認めた。頸部リンパ節は触知しなかった。心音は異常なく、呼吸音は右肺野が左と比較してやや減弱していた。腹部は平坦、軟で腫瘍は触知しなかった。下肢に軽度の浮腫がみられた。

一般検血・生化学検査所見 (術前)：貧血、低栄養状態がみられたが、BUN 17.7mg/dl, Cr 1.05mg/dl, クレアチニンクリアランス70.6L/dayであった (表1)。

胃内視鏡検査所見：胃体下部から幽門輪にかけて全周性に表面不整の隆起性病変を認め、易出血性であった。幽門輪は狭窄し、十二指腸を観察することはできなかった。生検組織の病理組織学的所見は Group V (moderately differentiated tubular adenocarcinoma) であった。

上部消化管造影所見：胃角部は開大しており、胃体下部から幽門輪にかけて folds の腫大を伴う伸展不良の所見がみられた。scirrhus type の胃癌が疑われた。

腹部造影 CT 検査所見：胃体上部から下部にかけて

2000年3月13日受付 2000年5月22日採用

〈所属施設住所〉

〒780-8507 高知市朝倉西町1-2-25

は著しい浮腫様の粘膜下の low density な広がりが見られ、胃体下部から前庭部にかけては胃壁は肥厚し、造影効果を認めた。リンパ節の腫大は明らかではなかった。少量の腹水を認めた。

以上より平成11年5月19日、進行胃癌(Borrmann IV型)の診断で胃全摘術を施行した。腹腔内には腹膜播種がみられ、術後診断は T3, N2, H0, P1, CY1, M0, Stage IVであり、術中に CDDP を50mg 腹腔内投与した。

病理組織検査所見：胃体下部から胃前庭部を中心に発生した全周性の腫瘍で、瀰漫浸潤型を示していた。組織学的には好酸性の細胞質を有する円柱状の異型細胞が管状、篩状に増殖しており、不規則な腺管の形成

も目立っていた。浸潤部で漿膜面に露出しており、著しい脈管への侵襲がみられた。また、粘膜面で認識された以上に粘膜下で進展していた。tubular adenocarcinoma (tube 2), se, INF β , ly 3, v 3, ow(-), aw(+), n 2(+).

臨床経過：術後経過を示す(図1)。術前腎機能は正常であったが徐々に悪化して術後5日目には無尿となり、BUN 96.9mg/dl, Cr 6.24mg/dl まで上昇したため同日より血液濾過(hemofiltration: 以下 HF と略す)導入となった。また、術後3日目に十二指腸断端の縫合不全がおこったが持続吸引ドレナージを施行し、これにより短期間に改善した。血中エンドトシキンは26.2pg/ml と上昇しており、術後6日目にエンドトキシン吸着も HF に加えて行った。HF 開始後約2週間で利尿期に入ったが、BUN 90mg/dl, Cr 4 mg/dl 前後の状態が続き、週に2, 3回の HF を必要とした。非乏尿性腎不全の経過を示し CDDP による腎不全と考えられた。

術後55日目よりメチルプレドニゾロンを用いて4日間のパルス療法(500mg, 250mg, 125mg, 125mg)を開始した。副腎皮質ステロイド投与により BUN, Cr とともに低下し、パルス療法後24日目には Cr 1.42mg/dl まで改善し、HF より完全に離脱することができた。その後水溶性プレドニン10mg を21日間使用した。しかし術後135日目頃より腎機能の悪化がみられ、術後152日目(BUN 159mg/dl, Cr 4.54mg/dl, 尿中 β 2ミクログロブリン7.954 μ g/l)よりメチルプレドニゾロン

表1 血液生化学検査所見(術前)

WBC	2,800	/ μ l	BUN	17.7	mg/dl
RBC	330 $\times 10^4$	/ μ l	Cr	1.05	mg/dl
Hb	8.9	g/dl	Na	140	mEq/l
Ht	29.3	%	K	4.4	mEq/l
Plt	20.8 $\times 10^4$	/ μ l	Cl	107	mEq/l
TP	5.2	g/dl	FBS	105	mg/dl
alb	3.0	g/dl	CCr	70.6	l/day
GOT	39	IU/l	CEA	5.3	ng/ml
GPT	51	IU/l	CA19-9	148.3	U/ml
LDH	345	IU/l	検尿		
ALP	204	IU/l	潜血	(-)	
γ -GTP	19	IU/l	蛋白	1+	
T-Bil	0.2	mg/dl	糖	(-)	
ChE	178	IU/l

図1 臨床経過図

図2 剖検腎の病理組織検査所見：A；小型の不整形の尿細管と線維の増生がみられ、尿細管壊死の2次的変化の可能性が示唆された（M. T. 染色×10）。B；主部尿細管は拡張し、腫大した上皮の細胞質は淡好酸性、微細顆粒状で、間質性腎炎様の像であった。糸球体に顕著な変化はみられなかった（H. E. 染色×20）。

A
B

3日間のパルス療法（500mg, 250mg, 125mg）を再び施行した。これにより腎機能は再度、かなり改善した。

一方で腎不全とともに呼吸不全も進行し、術後5日目に挿管し人工呼吸管理とした。その後呼吸状態が改善したため抜管したが、再度呼吸状態悪化し術後22日目に再挿管、術後40日目に気管切開術を施行した。その後は全身状態良好で、全粥約半分を経口摂取し、室内のポータブルトイレにて自排尿排便も可能なほど回復したが術後138日目に呼吸状態悪化し挿管した。術後181日目に自己抜管し、PH 7.142, PCO₂ 68.4mmHg, PO₂ 57.8mmHg, B. E. -7.4mmol/Lと呼吸状態悪かったが、胃癌再発によると思われる腹部腫瘤もみられ、家族の希望で再挿管はせず術後192日目に呼吸不全のため永眠された。

剖検腎の病理組織検査所見：左右腎の尿細管ともに明らかな壊死はみられず、小型の不整形の尿細管と線

図3 作用機序

維の増生がみられ、尿細管壊死の2次的変化の可能性が示唆された。主部尿細管は拡張し、腫大した上皮の細胞質は淡好酸性、微細顆粒状で、osmotic nephrosis様の像であった。糸球体に顕著な変化はみられなかった（図2）。

考 察

CDDPの腹腔内投与は1981年頃より治療として始められ現在でも汎用されているが、急性腎不全の発生は稀であり、その発症頻度は0.4～3.4%とされている¹⁾。発生機序としては、1)腎へのCDDPの親和性、2)CDDP投与後3時間でみられるという有効腎血漿流量の低下、3)腎血管抵抗の亢進、4)ミトコンドリアの呼吸障害、5)細胞内へのCa蓄積、などが考えられている²⁾。組織学的には尿細管間質性腎炎様を呈するといわれており³⁾⁴⁾、Davidら⁵⁾のラットを用いた実験では、間質の線維化が起こると報告している。CDDPによって起こる急性尿細管壊死は一般的には可逆性であるため、非可逆性腎不全はこれらのように間質の変化によることが示唆される。

本症例の場合、術前後で1日2,500～3,500mlの補液が行われていたが、脱水、術中のCDDPの腹腔内投与、全身状態不良、手術侵襲、縫合不全などの要因が重なり腎不全に陥ったと思われる。酒徳ら⁶⁾はマウスによる実験で、CDDPの投与回数が増えるほど腎へのプラ

チナの蓄積量が増し、その蓄積量と腎機能障害に有意な相関関係があるとしている⁷⁾。そして投与を中止すればプラチナが体外に排泄され、一定期間の後に蓄積量が減ると報告している。今回の場合は術後早期に腎不全となり、排泄されない CDDP による急性尿細管壊死が回復し利尿期に入ったが、それまでの期間に腎皮髄境界部に蓄積した CDDP に対して細胞浸潤が生じ、間質性腎炎の状態となり腎機能が回復しなかったと思われた。このためステロイド投与により細胞浸潤が軽減し腎機能が改善したものと考えられた (図 3)⁸⁾。

しかし CDDP による急性腎不全より回復しても中程度の腎機能障害が残存することがある⁹⁾。本症例でも腎機能回復後に中等度の代謝性アシドーシスがみられ、2 度目のステロイドパルスにより腎機能が改善していることは、潜在的な間質性腎炎状態が持続していることをうかがわせた。間質に細胞浸潤が起こる機序としては、アレルギー的機序ではなく組織に蓄積した CDDP に対する直接的な反応であるといわれている⁸⁾。

CDDP を腹腔内投与した場合、静脈内投与と比較して副作用が少なく、抗腫瘍効果は強くみられるが、腎への CDDP の蓄積性は両者間で差がみられないといわれている⁹⁾。また、腹腔内投与後の血中遊離型 CDDP は静注投与と比べ AUC (area under the curve) はほぼ同様だが、MRT (mean residence time: 平均停留時間) で薬剤が血中に入ってから消失するまでに要する平均時間は約 25 倍になると報告されている¹⁰⁾。さらに、腹水中の白金濃度は投与後 24 時間経過しても血液中の約 3 倍の蛋白非結合型白金が存在し¹¹⁾、血液中への CDDP の移行は、癌性腹膜炎の程度の差による clearance の違いにより相当ばらつきがあるとの報告もある¹²⁾。

現在 CDDP による急性腎不全の有効な治療法は確立されておらず、少量の腹腔内投与といえども十分な輸液を行い慎重に投与すべきであると思われた。CDDP による非可逆性の急性腎不全では、急性尿細管壊死に加え、間質の変化が大きな要因となっていると考えられ、ステロイドの大量投与により腎機能の改善が期待できると考えられた。

本論文の要旨は、第 34 回日本腹部救急医学会総会 (福岡、2000 年 3 月) で発表した。

稿を終るにあたり御指導賜りました高知医科大学第 1 病理学教室、弘井誠先生に深謝致します。

文 献

- 1) 福成健一, 芹野良太, 加藤浩明他: Cisplatin の腹腔内投与により発症した急性腎不全の 3 症例。腎と透析 41: 399—403, 1996
- 2) DeSanto NG, Capasso G, Capodicasa G, et al: Acute renal failure due to cisplatin. *Int J Pediatr Nephrol* 7: 145—150, 1986
- 3) Brian RM, Saeeda K, Martha V, et al: Acute renal failure associated with the use of intraperitoneal carboplatin: A report of two cases and review of the literature. *Am J Med* 90: 386—391, 1991
- 4) 水村康治, 松本三千夫, 高田正信他: Cisplatin による急性腎不全の 1 例。日内会誌 72: 1427—1431, 1983
- 5) David DC, Daniel SL, Anthony AC, et al: Acute and chronic cisplatin nephropathy in rats. *Lab Invest* 44: 397—402, 1981
- 6) 酒徳浩之, 河井和夫, 神谷 斉他: CisDiammine dichloroplatinum (CDDP) の腎毒性に関する研究—CDDP 投与後のマウス腎組織における白金の蓄積量に関する検討—。癌と化療 13: 239—246, 1986
- 7) Henry G, Merrill JE, Margaret W, et al: Renal failure and platinum pharmacokinetics in three patients treated with cisdiamminedichloroplatinum (II) and whole-body hyperthermia. *Cancer Chemother Pharmacol* 11: 162—166, 1983
- 8) 大塚徳明, 酒見隆信, 黄 泰奉他: 副腎皮質ステロイドが有効であったシスプラチンによる急性腎不全の 1 例。日透析医会誌 26: 1621—1625, 1993
- 9) Sekiya S, Iwasawa H, Takamizawa H: Comparison of the intraperitoneal and intravenous routes of cisplatin administration in an advanced ovarian cancer model of the rat. *Am J Obstet Gynecol* 153: 106—111, 1985
- 10) 生田目公夫, 高 用茂, 仲吉昭夫: 進行・再発胃癌の癌性腹膜炎に対する CDDP 腹腔内投与 Pharmacokinetics の検討。癌と化療 11: 1784—1789, 1991
- 11) 平畑 忍, 熊井浩一郎, 古川俊治他: Cisplatin 腹腔内投与例の検討。癌と化療 17: part II: 1555—1560, 1991
- 12) 奥 正孝, 野田恒夫, 清塚康彦他: Cisplatin 腹腔内投与における生体内薬物動態の解析。J Jpn Cancer Ther 23: 657—664, 1988

PREDONISOLONE-RESPONSIVE ACUTE RENAL FAILURE INDUCED BY INTRAPERITONEAL CISPLATIN CHEMOTHERAPY DURING OPERATION—REPORT OF A CASE—

Masanori NISHIOKA, Masashi ISHIKAWA, Norikazu HANAOKI,
Toru KIKUTSUJI, Yutaka KASHIWAGI and Hisashi MIKI

Department of Surgery, National Kochi Hospital

We report a case of prednisolone-responsive acute renal failure induced by intraperitoneal cisplatin chemotherapy during operation.

A 70-year-old man who suffered from advanced gastric cancer, received intraperitoneal cisplatin (50mg) chemotherapy at the time of total gastrectomy. His renal function deteriorated acutely following the operation in spite of normal renal function preoperatively. Five days after the operation, he became anuric and the serum levels of BUN and creatinine rose to 96.9 mg/dl and 6.24 mg/dl, respectively. So hemofiltration was started. About 2 weeks after the initiation of hemofiltration, diuresis occurred, but the serum levels of BUN and creatinine were kept continued at 90 mg/dl and 4 mg/dl, respectively. He required hemofiltration every few days. Methyl-prednisolone pulse therapy for four days starting on the 55th postoperative day was performed and the serum creatinine level decreased from 4 mg/dl to 1.42 mg/dl on 24th day after the pulse therapy. Thereafter no hemofiltration was needed. The patient died of respiratory failure 192 days after the operation. An autopsy revealed no findings of tubulorrhexis.

The effective therapies for cisplatin-induced acute renal failure have not been established actually. Our case suggests that this steroid pulse therapy is one of efficacious therapies for cisplatin-induced acute renal failure.