
シスプラチン腎障害により維持透析に至った2例

山本竜平、井上高光、五十嵐龍馬、小泉 淳、沼倉一幸、秋濱 晋、齋藤 満、
成田伸太郎、堀川洋平、土谷順彦、佐藤 滋*、羽瀨友則
秋田大学大学院医学系研究科医学専攻腫瘍制御医学系腎泌尿器科学講座、
秋田大学医学部腎置換医療学講座*

Two Patients with Cisplatin-induced Acute Renal Injury Resulted in Maintenance Hemodialysis

Ryouhei Yamamoto, Takamitsu Inoue, Ryouma Igarashi, Atsushi Koizumi,
Kazuyuki Numakura, Susumu Akihama, Mitsuru Saito, Shintaro Narita,
Youhei Horikawa, Norihiko Tsuchiya, Shigeru Satoh*, and Tomonori Habuchi
Department of Urology and Renal Replacement Therapeutic Science*
Akita University Graduate School of Medicine

<はじめに>

シスプラチンは泌尿器科領域だけでなく、食道癌・胃癌・肺癌等、多くの固形癌治療に使用されている。副作用として、悪心、嘔吐、食欲不振などの消化器症状の他、腎障害や骨髄抑制など重篤な有害事象が発生することがある。特に腎障害はdose limiting factorとして広く知られている¹⁾。今回、我々は食道癌の化学療法中にシスプラチンによる腎機能障害のため、2例ほぼ同時期に維持透析に至った経験をしたので報告する。

<症例1>

患者：67歳、男性

既往歴：高血圧、高脂血症

内服薬：ベニジピン、オルメサルタン、メドキシミル

現病歴：食道癌のため当院食道外科入院し、術前補助化学療法としてFP療法（5FU：800mg/m²/dayをday 1からday 5まで持続静脈投与、CDDP：80mg/m²/dayをday 1に静脈投与）開始となった。

入院時検査所見：BUN 24mg/dL、Cre 0.6mg/dL、24CCr 129.8mL/minと腎機能は問題なく、その他、血液生化学検査に特記事項を認めなかった。

入院後経過：シスプラチン投与開始4日目までは尿量2,000mL/day以上を維持したが血清Cre測定はされていなかった。5日目の血清Creが8.26mg/dLと上昇したため化学療法を中止し、同日透析

導入となった。HD導入後1カ月の腎生検では異常所見を認めなかったが以後腎機能の改善はなく、13カ月経過した時点で維持透析継続中である。

<症例2>

患者：64歳 男性

既往歴：高血圧

内服薬：ベニジピン、カンデサルタン

現病歴：食道癌のため当院食道外科入院し、術前補助化学療法としてFP療法（5FU：800mg/m²/dayをday1からday5まで持続静脈投与、CDDP：80mg/m²/dayをday1に静脈投与）開始となった。

入院時検査所見：BUN 10.2mg/dL、Cre 0.7mg/dL、24CCr 122.2mL/minと腎機能は問題なく、その他、血液生化学検査に特記事項を認めなかった。

入院後経過：シスプラチン投与2日目から血清Creの上昇を認め、補液を追加したが、4日目の血清Cre3.35mg/dLとなり化学療法中止。その後もCreの上昇が続き8日目の血清Cre9.32mg/dLとなり透析導入となった。透析導入2ヶ月後の腎生検では尿細管障害は回復段階であったが、以後腎機能の改善はなく11ヶ月経過した時点で維持透析継続中である。

<考察>

シスプラチンは、2価の白金にクロル基とアンモニア基が2個ずつcisに結合した化合物である。腎排泄で24時間後の尿中排泄は約30%であるとされている²⁾。シスプラチンの腎毒性は投与量依存性で投与前の腎機能正常例のうち、シスプラチン100mg/m²以下の投与によって血清クレアチニン値が2mg/dlを超えるものは5.1%、5mg/dlを超えるものは1.4%程度ある²⁾。静脈投与されたシスプラチンは、90%以上がアルブミンと結合し、遊離型シスプラチンは投与終了後2時間で測定限界まで減少する³⁾。腎障害はアルブミンと結合していない遊離シスプラチンによって引き起こされると考えられている³⁾。シスプラチン腎障害では主に近位尿細管終末部（セグメント3）が障害される。シスプラチンは尿細管上皮細胞の血管側膜から有機カチオン輸送系トランスポーターを介して細胞内に取り込まれ、腎皮質での組織濃度は他の6倍に達し、同剤がDNAに直接結合して尿細管壊死を引き起こすとされている⁴⁾⁵⁾⁶⁾。

シスプラチン腎障害の予防として投与前後での十分な補液と、必要に応じてマンニトールや利尿薬の併用などが一般的に行われている。また、クレアチンクリアランスが60mL/min以下の症例ではできる限り使用を控える必要があるとされている⁴⁾。今回は、ほぼ同時期に投与前に腎機能に問題がなかったにも関わらず、投与後数日で急性腎不全をきたした2症例を経験した。その後腎機能の改善を認めず、現在も維持透析を継続中である。今まで当院では、シスプラチン腎障害により透析導入にまで至った経験はなかった。この2症例について、腎障害リスクファクターの有無、

化学療法中の補液、後発品使用の影響の3項目について検討した。

第1に、腎障害のリスクファクターとして投与量・頻回投与・高齢・喫煙・低アルブミン血症・腎障害の既往などが報告されている⁶⁾。本検討の2症例では、どちらも年齢は60代で、投与量は中等量・初回投与であり、喫煙歴や低アルブミン血症、腎障害の既往はなく、これらのリスクファクターは認めなかった。

第2に、補液中の総ナトリウム量371mEq以下で有意にクレアチニンの上昇を認めたという報告⁷⁾やマグネシウム前投与で有意にシスプラチン腎障害抑制を認めたという報告⁸⁾がある。本検討の2症例では、シスプラチン投与時の輸液量、ナトリウムの投与量は適量であったが、マグネシウムの投与は施行していなかったため、腎機能障害予防が充分でなかった可能性は残る。

第3に、本検討の2症例では後発品であるシスプラチン（シスプラチン注「マルコ」、日医工ファーマ、富山市）を使用していた。先発品と後発品の使用による腎障害の発症頻度の比較では、関根郁夫らは、後発品使用によりクレアチニンの上昇が多く発症したと報告⁹⁾している。また、仁保誠治らは、第51回日本肺癌学会総会において、後発品で腎障害を多く認めたが、中等度以上の腎障害の頻度には差がみられなかったと報告しており、後発品使用により腎毒性が増す可能性が示唆されている。このことから後発品の使用により腎毒性が悪化した可能性があると考えられた。一方で先発品と後発品で有意差は認められなかったとの報告¹⁰⁾もあり、今後更なる比較検討が必要である。

<結語>

シスプラチンによる腎障害により維持透析導入に至った2例を経験した。重大な腎不全を呈した原因として、後発品の使用やマグネシウム投与していなかったことが関与した可能性がある。

参 考 文 献

- 1) Istvan A, Robert L: Cisplatin Nephrotoxicity. Seminars in nephrology 123,(5): 460-464, 2003
- 2) 徳永 仁、高村徳人、西 一彦、他：シスプラチンの腎毒性、血液・腫瘍科、49 (5) : 491-8、2004
- 3) Sasaki Y, Shinkai T, Eguchi K, et al: Pharmacokinetics of (glycolato-0,0)-diammine platinum(II), a new platinum derivative, in comparison with cisplatin and carboplatin. Cancer Chemother Pharmacol 23 : 243-6, 1989
- 4) 早田学、北村健一郎：薬剤性急性腎障害、Modern Physician Vol31(1) : 57-61、2011
- 5) 田部井 薫：薬剤による腎不全、総合臨床 2010、59、(6) : 1406-12、2010
- 6) Romald P Miller, Raghu K Tadagavadi, Ganesan Ramesh et al: Mechanisms of Cisplatin Nephrotoxicity. Toxins(2) : 2490-2518, 2010

-
- 7) 谷沢克弥、高屋牧子、遠藤修治、他：シスプラチン投与後に血清クレアチニン値上昇に関する調査、医療薬学(38)：401-408、2012
 - 8) Bodnar L, Wcislo G, Gasowaka-Bodnar A, et al: Renal protection with magnesium subcarbonate and magnesium sulphate in patients with epithelial ovarian cancer after cisplatin and paclitaxel chemotherapy: a randomized phase II study. Eur J Cancer(44)：2608-2614, 2008
 - 9) 関根郁夫、久保田 馨、山本 昇、他：シスプラチンによる腎障害：先発医薬品と後発医薬品の比較、第8回日本臨床腫瘍学会学術集会 (8)：178、2010
 - 10) 中尾将彦、吉田徹也、山崎直樹、他：腎機能障害に対する先発医薬品と後発医薬品の比較、日本医療薬学会年会講演要旨集 (21)：313、2011