

薬剤腎毒性の予知に関する研究 ー特にCDDP腎毒性についてー

メタデータ	言語: jpn 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2014-10-23 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 鈴木, 和雄 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/1286

学位論文の内容の要旨及び論文審査の結果の要旨

学位記番号	医博論第 9号	学位授与年月日	昭和61年 2月28日
氏名	鈴木和雄		
論文題目	薬剤腎毒性の予知に関する研究 —特に CDDP 腎毒性について—		

医学博士 鈴木和雄

論文題目

薬剤腎毒性の予知に関する研究
-特にCDDP腎毒性について-

論文の内容の要旨

Cis-diamminedichloroplatinum(II)(CDDP)は睾丸腫瘍、卵巣腫瘍をはじめとして種々の悪性腫瘍に対して強力な制癌作用を有する薬剤である。しかし、その副作用も強く、特に腎毒性は最も重要な作用である。

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。しかし種々の尿路合併症を有する泌尿器癌においては、未だ十分な予防対策とはいえないのが現状である。浜松医科大学泌尿器科においてCDDP投与を受け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例は他の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、早期診断に関しては尿中 β_2 MG、NAG、FENaの測定が有効であり、特にFENaについては現在まで発表がみられず、その測定は簡便で臨床上有用な検査法であった。

論文審査の結果の要旨

申請者は睾丸や卵巣の悪性腫瘍に対し強力な制癌作用を有するcis-diamminedichloroplatinum(II)(CDDPと略す)の最も重大な副作用である腎毒性の発現予知及び早期診断に関して、尿中の β_2 -microglobulin(β_2 MGと略す)、N-acetyl- β -glucosaminidase(NAGと略す)及びfractional excretion of Na(FENaと略す)の測定が有効であり、特にFENa(Na分画排泄率= C_{Na}/C_{Cr})は測定が簡単で臨床上有用な検査法であることを初めて見出した。

申請者は既にCDDPによる腎障害の発生は主に近位尿細管の障害によるものであることを形態学的並びに生化学的検索により確認していたので、それを迅速かつ正確に反映する指標として尿中の β_2 MG及びNAGの排泄とFENaを選択し、腎毒性予知及び早期診断に関する動物実験と臨床的検索を行った。

動物実験

成熟雄Wistar系ラット20匹を4群に分け、生食水1ml/rat、CDDP 2mg/Kg、4mg/Kg、8mg/Kgをそれぞれ連日3日間腹腔内投与した結果、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示し、更にその後も著明に増加し、 FE_{Na} は腎機能障害を来たした群で有意な高値を示した。また、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。

臨床的検索

浜松医科大学附属病院泌尿器科で1978年5月より1983年12月までにCDDP投与を受けた進行性尿路性器悪性腫瘍症例では17例中4例(23.5%)と高率に腎障害が認められたが、他のpepleomycin投与17例、bleomycin、vincristine、actinomycin-Dの3剤併用投与9例及びVP-16投与7例など33例では抗癌剤による腎障害は全く認められなかった。この場合抗癌剤の投与後血清クレアチニン値が1.5mg/dl以上に上昇し、かつクレアチニンクリアランスが50ml/min未満に減少したものを腎機能障害例とした。

尿中 β_2 MG及びNAGの排泄は最近の5症例の経日的検討ではCDDP投与直後より著明に増加し、特に不可逆性の腎機能障害を来たした例は他の例に比べて著明な排泄増加を示した。次に FE_{Na} についてCDDP投与後腎機能障害を来たした4例の7クール投与前後とCDDP投与後も腎機能正常であった10例の11クール投与前後とを比較検討した結果、 FE_{Na} は両者共CDDP投与後に有意差をもって上昇し、特に前者においては既にCDDP投与前より高い傾向が認められた。

これに対し審査委員と申請者の間で種々討議がなされた。

結論として、尿中の β_2 MG、NAG排泄及び FE_{Na} 測定は急性尿細管障害を鋭敏に反映するので、これらによるCDDP腎毒性の予知及び早期診断法の設定は、優れた制癌効果を有しながら腎毒性という重大な副作用で時には不可逆的腎障害を惹起するCDDP療法を、安全且つ的確に行い最大の効果を上げるための有力な指針となり得るものと考えられる。

以上から本審査委員会は本研究が医学博士の学位授与に相応しいものであると全員一致で判定した。

論文審査担当者	主査	教授	川島吉良			
	副査	副学長	本田西男	副査	教授	阿曾佳郎
	副査	教授	中島光好	副査	教授	吉田孝人