

《原 著》

化学療法剤シスプラチン投与後の骨シンチグラフィ 腎異常集積に影響を与える因子の解析

佐藤多智雄* 吉岡 清郎* 尾形 優子** 阿部 由直*
高橋寿太郎* 山田 健嗣** 小野 修一* 福田 寛*

要旨 化学療法剤 CDDP 投与後に骨シンチグラム上で ^{99m}Tc -MDP が両腎実質へ集積して異常像が認められる。骨シンチグラムのフィルム上で腎濃度と骨濃度の比を腎集積指数として、腎異常集積を評価した。CDDP を中心とする化学療法が施行されて 30 日以内に骨シンチグラフィが行われた 21 例を対象とした。これらの症例のうち、化学療法非施行者の腎集積指数の平均値 (0.61 ± 0.01) よりも有意に高い腎集積指数を示したのは 15 例 (71.4%) であった。

次に、腎集積指数を用いて、腎異常集積の出現と CDDP 投与からスキャンまでの日数、CDDP 投与量、腎機能および年齢との関係について検討した。腎集積指数と CDDP 投与からスキャンまでの日数との間には負の相関が得られ、CDDP 投与早期に集積度が高く、次第に減少する傾向を示した。化学療法施行から 17 日以降は腎異常集積は認められなかった。また、腎集積指数と腎機能の間にも相関が得られた。しかし、腎集積指数と CDDP 投与量および年齢との間には明らかな相関は得られなかった。

以上より、CDDP 投与と骨シンチグラムの間隔が腎異常集積に最も重要な因子であると考察された。

(核医学 33: 1221-1226, 1996)

I. はじめに

最近、非小細胞肺癌、食道癌、頭頸部癌などの悪性腫瘍の化学療法にシスプラチン = cis-diaminedichloroplatinum(以下 CDDP) が広く使用されている。この薬剤は広い抗癌スペクトルと強い抗腫瘍活性を有する画期的な薬剤であるが、腎毒性、恶心、嘔吐などの副作用も強いことが報告されている^{1~3)}。一方、CDDP 投与後、比較的早

期に骨シンチグラフィを行うと ^{99m}Tc -リン酸化合物の両腎実質への異常集積が観察されることが報告されている^{4~8)}。この腎集積は腰椎の ^{99m}Tc -リン酸化合物の摂取よりも強い集積を認めることができ、いわゆる “hot kidneys” と呼ばれるシンチグラムを呈する。この原因として CDDP の関与による骨集積不良と腎への集積増加あるいは腎からの排泄不良などが考えられる。

著者ら⁹⁾は、骨シンチグラム上で ^{99m}Tc -MDP の腎集積の濃度に対する骨集積の濃度の比を求め、腎異常集積を半定量的に求める方法を検討し正常値の範囲を報告した。この方法を用いて、放射薬剤の腎集積と CDDP 投与からスキャンまでの日数、CDDP 投与量、腎機能、年齢との関係について検討した。

* 東北大学加齢医学研究所機能画像医学研究分野
** 仙台厚生病院放射線科

受付：8年3月18日

最終稿受付：8年9月19日

別刷請求先：仙台市青葉区星陵町4-1 (〒980-77)

東北大学加齢医学研究所

機能画像医学研究分野

佐藤 多智雄

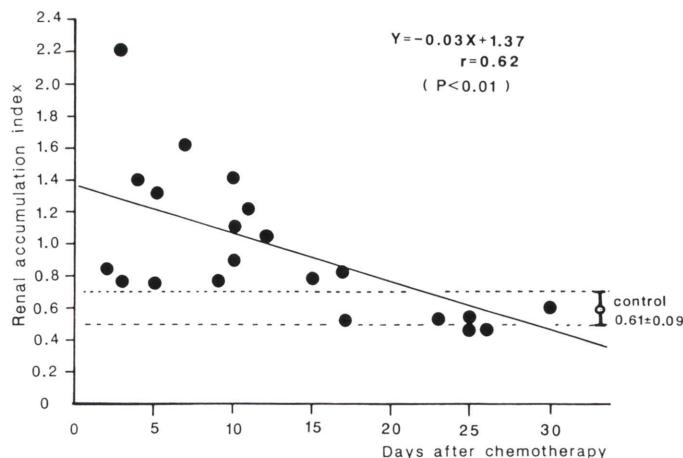


Fig. 1 Relationship between renal accumulation index (RAI) and days after CDDP administration. RAI are inversely correlated with the days after CDDP administration.

II. 対象と方法

1. 対象

昭和 62 年 1 月より 12 月の一年間に当施設で施行された骨シンチグラフィ 429 例中、CDDP を中心とした化学療法が施行された患者で、さらに、化学療法剤投与後 30 日以内に骨シンチグラフィが施行された 21 例 (4.9%) を対象とした。年齢は 31 歳から 76 歳、平均年齢 58.1 ± 13.8 歳であり、性別は男性 18 例、女性 3 例であった。原疾患は肺癌が 14 例、食道癌 5 例、甲状腺癌 1 例、鼻咽頭癌 1 例である。

2. 骨シンチグラフィ

^{99m}Tc -Methylenediphosphonate (MDP) 0.74 ~ 1.11 GBq を静注して、3~4 時間後にガンマカメラにより全身像の前後 2 方向および局所スポット像を撮影して測定に供した。使用した装置は島津製作所製 ZLC 7500 である。

3. 腎集積指數の評価

骨シンチグラム上の腎実質への集積の程度を表す方法については、すでに報告した⁹。つまり、Fuji 濃度計 301 型を用いて、全身後面像のフィルム上の左右の腎実質部各 5 点と腰椎第 I~V までの 5 点の黒化度を測定した。これら 5 点の平均値から腎濃度対骨濃度の比を求め、これを腎集積指

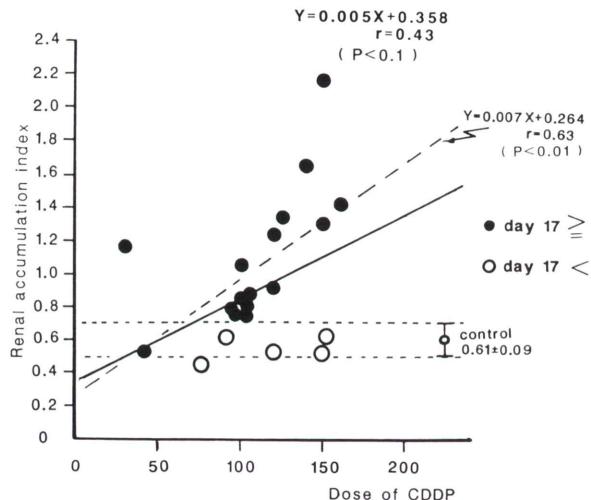


Fig. 2 Relationship between renal accumulation index (RAI) and dose of CDDP administration. The high RAI were observed when bone scintigraphy were studied less than 17 days after chemotherapy, and that high doses of CDDP administration.

数とした。

4. 腎機能の評価

腎機能の指標としては、尿素窒素 (BUN), 血清クレアチニン, Ca およびクレアチニクリアランスを用いた。これらの生化学検査が骨シンチ

グラフィ検査日と同日に行われたのは 21 例中 8 例で、他は骨シンチグラフィ検査日の前後 4~8 日以内であった。

III. 結 果

CDDP 投与後から骨シンチグラフィまでの日数と腎集積指数の関係を Fig. 1 に示した。全体として、化学療法と骨シンチグラフィの施行された日

が接近しているほど腎集積指数高値を示す傾向が見られ、CDDP 投与後の日数と負の相関が得られた ($r=0.62$)。すでに報告した通り化学療法非施行者の平均値と標準偏差は 0.61 ± 0.09 であった⁹⁾。また、Fig. 1 より腎集積指数が 0.7 (平均値+1SD) を超える高値を示した症例は 21 例中 15 例 (71.4%) あり、この症例は化学療法施行から 17 日以内に分布しており、17 日以降は一例も見られない。

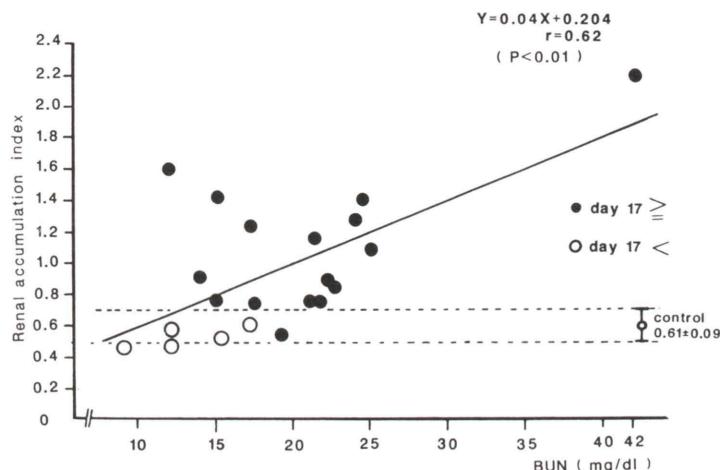


Fig. 3 Relationship between renal accumulation index and serum BUN level. The high RAI shows high BUN in the 100 mg of CDDP or over.

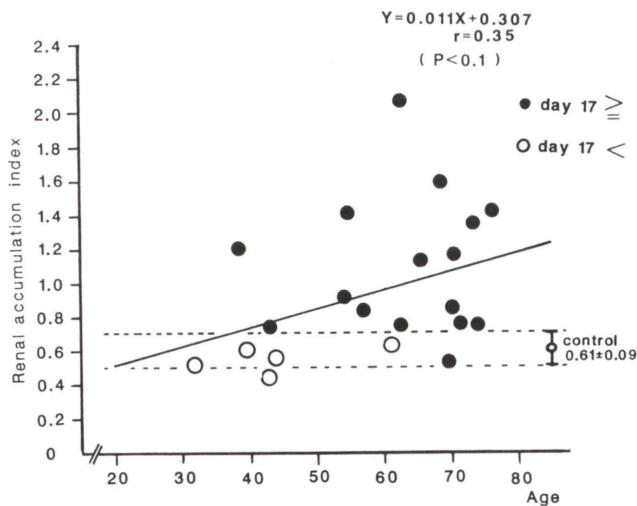


Fig. 4 Relationship between renal accumulation index and patient's age. No significant correlation was observed.

CDDP の総投与量と腎集積指数の関係を Fig. 2 に示した。21例中総投与量 100 mg 以上が 17 例、100 mg 未満が 4 例であった。総投与量と腎集積指数との間には有意の相関は得られなかった ($p < 0.1$)。しかし、CDDP 投与後 17 日以内の症例だけについて見ると、総投与量と有意の相関が得られた。

腎機能と腎集積指数の関係については、腎機能の評価として選択した血清クレアチニンと Ca は骨シンチグラフィ施行前後において全症例が正常範囲であった。また、クレアチニンクリアランスの測定期日が不定期であるため腎機能として腎異常集積と対比するのは困難であった。今回は BUN を指標にした。BUN 値は 8~20 mg/dl を正常値とした。BUN と腎集積指数の関係は Fig. 3 に示した。BUN と腎集積指数との間には有意の相関が得られた ($r=0.62$)。

対象患者の年齢分布と腎集積指数の関係を Fig. 4 に示した。年齢と腎集積指数との間には相関が得られなかった ($r=0.35$) が、高齢者の方が高値を示す傾向が見られた。

IV. 考 察

著者らは以前に化学療法非施行者の ^{99m}Tc -MDP を用いた骨シンチグラムより腎集積指数の正常範囲を求めた⁹⁾。今回はこれを基準として化学療法剤 CDDP が投与された患者の腎集積度の評価を行った。この論文では CDDP 単剤使用例のみを選ぶのが困難であるため、CDDP を中心に多剤化学療法が施行されていた症例を対象とした。主な併用薬剤としては、Etoposide (VP-16), Adriamycin (ADM), Fluoro-uracil (5-FU) および Vindesine (VDS) などである。これらの CDDP と併用されていた化学療法剤が腎異常集積に影響しないと断定はできないが、併用薬剤が腎異常集積に関係する特徴的な傾向は認められなかった。そこで CDDP が腎異常集積に主に関与しているものと考えて、この臨床的考察を行った。

腎集積指数を CDDP 投与後から骨シンチグラフィまでの日数との関係で見てみると、CDDP 投

与直後から 10 日ごろまでは腎集積指数が高く、次第に低下して 17 日以降は腎異常集積が正常化する傾向が見られた。著者ら⁹⁾が報告したように高集積を示した同一症例で 3か月後には異常集積が見られなかつたことも今回得られた傾向と一致している。猪狩ら⁸⁾は CDDP の投与を受けた後に骨シンチグラフィが行われた 68 例について解析した。CDDP による腎異常集積を示した症例の大部分は 2 週間以内に骨シンチグラフィが施行されており、3 週以降は腎異常集積が見られなかつたと述べている。また、竹治ら⁷⁾は、化学療法剤が関係すると思われる腎異常集積を示した 9 例を報告しているが、いずれも化学療法剤投与後 3 日以内の症例である。以上により CDDP 投与後から骨シンチグラフィ施行までの日数が腎異常集積の重要な因子と考えられる。これらの報告は、今回の著者らの結果と本質的には変わらないが、本研究においては腎集積度を数値化することにより、腎異常集積の程度とその時間変化をより明瞭な形で示すことができた。

腎集積指数と CDDP 投与量の関係を見ると、投与量が多い方が腎異常集積が強い傾向が認められたが、有意の相関は得られなかつた。しかし、17 日以前に骨シンチグラフィが施行された症例に関して検討すると投与量に比例して腎異常集積が認められ、有意の相関が得られた ($r=0.63$, $p < 0.01$)。

腎集積指数と腎機能の BUN 値との関係については、有意の相関が認められた。特に、BUN が 20 mg/dl 以上を示した 9 例では、いずれも腎異常集積が認められた。しかし、血清クレアチニンおよび Ca は全例正常範囲であった。猪狩ら⁸⁾も血清クレアチニンを指標としたが、CDDP 投与前に高値を示した例はなく、全例正常範囲であったと報告している。

腎集積指数と年齢を比較すると、高年齢層において、腎集積指数も高くなる傾向が見られたが、有意差は認められなかつた。前報⁹⁾で述べたように CDDP 非投与の対照群でも高齢者ほど集積が高い傾向が見られ、このことを反映している可能性

が考えられる。

白坂¹⁰⁾は¹³¹I-Ortho-iodohippurate (¹³¹I-OIH) を用いたレノグラム検査で、CDDPによる腎機能変化は投与患者の約40%の症例に見られ、投与3~4週間後に遅れて出現するものが多いと報告している。白坂はCDDPによる腎障害には急性期の一過性障害と長期、慢性の不可逆性障害が考えられ、¹³¹I-OIHは後者をとらえていると考察している。今回著者らが観察した^{99m}Tc-MDPの腎異常集積は、時間経過から見て前者を反映している可能性が考えられる。

著者ら¹¹⁾の基礎実験において、^{99m}Tc-MDPに直接CDDPをインピトロで加えると標識率が低下した。さらに、ラットに投与した^{99m}Tc-MDPの血中消失時間はCDDP投与1日後のラットの方が対照群に比較して4倍の延長を認めたが、30日後には対照群の値に回復した。また、骨シンチグラフィではCDDP投与群が投与早期1日に腎異常集積を認めた。しかし、30日後には腎異常集積は消失した。また、McRaeら¹²⁾はラットの実験で金属イオンが過剰に存在する状態では、^{99m}Tc-リン酸化合物が解離することを報告している。

以上のことからCDDP投与早期に出現する腎異常集積の機序としては、1) CDDPによる何らかの腎障害が投与早期に出現し、一過性で可逆的であること、あるいは、2) インピトロ標識率実験から血液中および腎に高濃度に存在するCDDPの金属イオンが^{99m}Tc-MDPの存在状態に何らかの影響を与え、排泄されにくい化学系になっていることが考えられるが、このことを証明する実験は行っていない。

V. 結 語

^{99m}Tc-MDPによる骨シンチグラム上で、腎異常集積の程度を表す腎集積指数を用いて、21例のCDDPを中心とした化学療法を受けた患者の腎異常集積に影響を与える種々の因子について検討した。

その結果、CDDP投与後から骨シンチグラフィまでの日数が腎異常集積に最も大きな影響を与え

ていることが示された。

謝辞：本研究は、平成5年度文部省科学研究費補助金(奨励研究(B)05922016)の援助を受けた。

文 献

- 1) 大熊 攻, 太田和雄: 抗癌剤の副作用. 最新医学 **41**: 534-544, 1986
- 2) 横山正和: ブラチナ製剤. 化学療法の領域 **3**: 1839-1849, 1987
- 3) 松井 薫, 福岡正博, 根来俊一: 化学療法による副作用と対策——肝, 腎障害の診断と治療——. Oncologia **22**: 40-49, 1989
- 4) 利波紀久, 小泉 潔, 久田欣一: ^{99m}Tc-磷酸化合物による両側腎びまん性異常集積の臨床的考察. 日本医学会誌 **42**: 1017-1024, 1989
- 5) Lutrin CL, McDoagall IR, Goris ML: Intense concentration of technetium-99m pyrophosphate in the kidney of children treated with chemotherapeutic drugs of malignant disease. Radiology **128**: 165-167, 1978
- 6) Koizumi K, Tonami N, Hisada K: Diffusely increased Tc-99m-MDP uptake in both kidneys. Clin Nucl Med **4**: 166-167, 1979
- 7) 竹治 励, 須井 修, 鳴津秀樹, 渡辺紀昭, 小松幸久, 吉田秀策, 他: ^{99m}Tc-MDPの両側腎びまん性異常集積. 臨床放射線 **29**: 875-879, 1984
- 8) 猪狩秀則, 山田和彦, 藤原卓哉, 渡井喜一, 篠正兄, 松井謙吾, 他: シスプラチン投与患者における骨シンチグラフィ時の腎異常集積像の検討. 日本医学会誌 **48**: 1017-1024, 1989
- 9) 佐藤多智雄, 尾形優子, 吉岡清郎, 高橋寿太郎, 阿部由直, 小野修一, 他: 骨シンチグラフィ時ににおける^{99m}Tc-MDPの腎集積——半定量解析について——. 日本核医学技術学会誌 **16**: 2-8, 1996
- 10) 白坂今日子: Cis-diamminedichloroplatinum(II) (CDDP)を中心とした多剤併用化学療法時にみられる腎機能障害に関する臨床的研究——¹³¹I-Orthoiodohippurate (OIH) renogramを中心として——. 日本医学会誌 **50**: 1580-1589, 1990
- 11) 佐藤多智雄, 吉岡清郎, 尾形優子, 阿部由直, 高橋寿太郎, 山田健嗣, 他: 骨シンチグラフィの両腎陽性集積に関する基礎的検討——Cis-diamminedichloroplatinumの影響について——. 日本核医学技術学会誌 **14**: 2-8, 1994.
- 12) McRae J, Hambright P, Valk P, Bearden AJ: Chemistry of ^{99m}Tc tracers. II. In vitro conversion of tagged HEDP and pyrophosphate (bone-seekers) into gluconate (renal agent). Effects of Ca and Fe(II) on in vivo distribution. J Nucl Med **17**: 208-211, 1976

Summary

Analysis of Contributing Factors with High Renal Uptake of ^{99m}Tc -MDP after Anti-Cancer Chemotherapy Including Cisplatin

Tachio SATO*, Seiro YOSHIOKA*, Yuko OGATA**,
Yoshinao ABE*, Jutaro TAKAHASHI*, Kenji YAMADA**,
Shuichi ONO* and Hiroshi FUKUDA*

*Department of Nuclear Medicine and Radiology, Institute of Development, Aging and Cancer, Tohoku University

**Department of Radiology, Sendai Kosei Hospital

We studied the effect of anti-cancer chemotherapy including cis-platin (CDDP) on renal high uptake of ^{99m}Tc -MDP using renal accumulation index (RAI) which was defined as a ratio of the densities between kidneys and lumbar bodies. We analyzed 21 cases who received bone scintigraphy within 30 days after chemotherapy.

High RAI were observed in 15 cases (71.4%). We compared the relationship between the RAI and time interval of CDDP administration and bone scintigraphy, total dose of CDDP, BUN and age. High RAI

were inversely related to the time interval and no patient showed high RAI when bone scintigraphy were studied later than 17 days after chemotherapy. BUN level were related to RAI. But, dose of CDDP and ages were unlikely responsible for the RAI values in this study.

We summarized that high renal uptake of ^{99m}Tc -MDP was likely to be due to short time interval after chemotherapy.

Key words: Renal accumulation index, CDDP chemotherapy, ^{99m}Tc -MDP, Hot kidneys, BUN.