

いからし ゆき え

氏名	五十嵐 幸 絵
学位	博士 (医学)
学位記番号	新大博(医)第1656号
学位授与の日付	平成16年 9月30日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
博士論文名	Glomerular dysfunction, independent of tubular dysfunction, induced by antineoplastic chemotherapy in children (小児における抗腫瘍薬による腎糸球体の腎尿細管とは独立した障害について)
論文審査委員	主査 教授 山 本 格 副査 教授 内 山 聖 副査 教授 下 條 文 武

博士論文の要旨 はじめに

抗腫瘍薬による腎障害はよく知られている。特に腎尿細管障害についての報告は数多くあるが、それに比し、腎糸球体障害の報告は少ない。理由として、腎尿細管障害とされている中に腎糸球体障害が含まれている可能性があること、また腎糸球体障害を選択的に示す適切なマーカーがないことがあげられる。

アルブミンはわずかに腎糸球体を通り、その後、ほぼすべてが近位尿細管で再吸収される。したがって、腎尿細管に障害がないという条件下で、尿中アルブミンの量は腎糸球体障害のマーカーになりうると考えられる。今回我々は、化学療法を受けた悪性腫瘍の小児の尿中アルブミン等を測定し、腎尿細管障害および腎糸球体障害について検討した。

方法

悪性腫瘍患児(13名)における延べ64コースの化学療法において、早朝第一尿を用いて、アルブミン、 $\beta 2$ MG、NAG、蛋白濃度等を治療前より経時的に測定し、また、対照として、同意を得られた34人の健常小児についても同様の測定を行った。

結果

抗腫瘍薬投与直前と投与後の比較では、投与後に尿中アルブミン/Cre、尿中 $\beta 2$ MG/Creの値が有意に上昇した。尿中NAG/CreとCcrに有意な上昇は認めなかった。健常小児群と、化学療法直前の患児群との比較では、患児群において尿中アル

ブミン/Cre のみが有意に高く、尿中 NAG/Cre および尿中 β 2MG/Cre には有意差を認めなかった。また、尿中 β 2MG/Cre 値が正常である患者群と健常小児群の比較で、尿中アルブミン/Cre 値は患児群で有意に高値を示した。

結論及び考察

抗腫瘍薬を用いた化学療法により、腎尿細管障害のみでなく腎糸球体障害が単独に生じ、かつ、残存することが明らかになった。

腎尿細管障害についての報告は多くある。なかでも、cisplatin による腎尿細管の組織障害や、また ifosfamide による Fanconi 症候群の報告は多い。それに比べ、腎糸球体障害の報告は少ない。今回我々は、尿中アルブミン/Cre を化学療法の前後で測定し、腎糸球体障害が単独でおこる可能性を明らかにした。

尿中アルブミンが漏出する機序についての仮説は、いろいろ報告されている。たとえば、糖尿病性腎症では初期から尿中アルブミンが増加することが知られているが、腎糸球体障害の組織学的な糖尿病性変化に加え、腎糸球体のチャージバリアの異常が指摘されている。また、原発性高血圧症では尿中アルブミン漏出の機序として、血管内皮障害があげられている。また、ラットの実験で抗腫瘍薬による上皮細胞の直接的なダメージによるアルブミンの漏出についても報告されている。

我々の検討では、抗腫瘍薬投与後に尿中アルブミン/Cre、および β 2MG/Cre が増加し、数日後に最高値となったが、その後、徐々に減少した。しかし、次の化学療法直前では、多くの患者で β 2MG/Cre は正常化していたにもかかわらず、尿中アルブミン/Cre は正常域に戻っていなかった。したがって、化学療法後に腎糸球体障害が数週間続いており、また、それが腎尿細管とは独立して起こっている可能性が考えられた。

腎糸球体の蛋白漏出防止機構には、チャージバリアとサイズバリアが想定されているが、陽イオン性物質の投与でチャージバリア機能が低下、また上皮細胞の足突起の接続に異常をきたすことが報告されている。我々はすでに、抗腫瘍薬により、上皮細胞が剥離することを報告している。化学療法の直後は、チャージ及びサイズの両バリアが影響を受け、尿中アルブミンの漏出が増加し、後に上皮細胞の剥離によるサイズバリアのさらなる障害により尿中アルブミンの漏出が起こり、その状態が続くのではないかと考えられた。一方で、抗生物質や抗炎症薬の投与による尿中アルブミンの増加は認めておらず、抗腫瘍薬による細胞毒性が腎糸球体障害の原因と考えられた。

methotrexate 単剤投与後の尿中アルブミン/Cre が他の多剤の薬剤投与時よりも明らかに多い傾向を示したが、現在、悪性疾患の治療は、多剤併用療法が標準的な治療法であるため、原因薬物を探るための単剤による腎障害の検討は難しい。今後、それぞれの薬剤について、また、投与された患者において長期的な視野で腎尿細管だけでなく、腎糸球体への影響の評価も必要であると考えられた。

審査結果の要旨

【はじめに】

抗腫瘍薬による腎障害はよく知られている。しかし、腎尿細管障害についての報告は数多くあるものの、腎糸球体障害に関する報告は少ない。理由として、腎尿細管障害とされている中に腎糸球体障害が含まれている可能性があること、また、腎糸球体障害を選択的に示す適切なマーカーがないことなどがあげられる。

アルブミンはわずかに腎糸球体を通過し、その後、ほぼすべてが近位尿細管で再吸収される。したがって、腎尿細管に障害がないという条件下で、尿中アルブミンの量は腎糸球体障害のマーカーになりうると考えられる。

Skinnerらは尿中のアルブミンと β 2MG比を用いて、腎糸球体障害の鑑別について報告している。今回申請者は、化学療法を受けた悪性腫瘍の小児の尿中アルブミン等を測定し、腎尿細管障害および腎糸球体障害について検討した。

【方法】

悪性腫瘍患児(13名)における延べ64コースの化学療法において、早朝第一尿を用いて、アルブミン、 β 2MG、NAG、蛋白濃度等を治療前から経時的に測定した。また、対照として、同意を得られた34名の健常小児についても同様の測定を行った。

【結果】

抗腫瘍薬投与直前と投与後の比較では、投与後に尿中アルブミン/Cre値および尿中 β 2MG/Cre値が有意に上昇した。尿中NAG/Cre値とCcrには有意の上昇は認めなかった。健常小児群と、化学療法直前の患児群との比較では、患児群において尿中アルブミン/Cre値のみが有意に高く、尿中NAG/Cre値および尿中 β 2MG/Cre値には有意差を認めなかった。また、尿中 β 2MG/Cre値が正常である患児群と健常小児群の比較で、尿中アルブミン/Cre値は患児群で有意の高値を示した。

【結論及び考察】

抗腫瘍薬を用いた化学療法により、腎尿細管障害のみでなく腎糸球体障害が単独に生じ、かつ、残存することが明らかになった。

腎尿細管障害についての報告は多くある。なかでも、cisplatinによる腎尿細管の組織障害や、またifosfamideによるFanconi症候群の報告が多い。一方、腎糸球体障害の報告は少ない。今回、申請者は、尿中アルブミン/Cre値を化学療法の前後で測定し、化学療法により腎糸球体障害が単独で起こる可能性を明らかにした。

尿中にアルブミンが漏出する機序についての仮説はいろいろ報告されている。たとえば、糖尿病性腎症では初期から尿中アルブミンが増加することが知られているが、腎糸球体障害の組織学的な糖尿病性変化に加え、腎糸球体のチャージバリアの異常が指摘されている。また、原発性高血圧症では尿中アルブミン漏出の機序として、血管内皮障害があげられている。また、Laurenceらは、ラットの実験で抗腫瘍薬による糸球体上皮細胞の直接的なダメージによるアルブミンの漏出について報告している。

申請者の検討では、抗腫瘍薬投与後に尿中アルブミン/Cre値、および β 2MGが増加し、数日後に最高値となったが、その後、徐々に減少した。しかし、次の化学療法直前では、多くの患者で β 2MG/Cre値は正常化していたにもかかわらず、尿中アルブミン/Cre値は正常域に戻っていなかった。したがって、化学療法後に腎糸球体障害が数週間続いており、また、それが腎尿細管障害とは独立して起こっている可能性が考えられた。

腎糸球体の蛋白漏出防止機構として、チャージバリアとサイズバリアが想定されているが、Seilerらは、陽イオン性物質の投与でチャージバリア機能が低下し、さらに上皮細胞の足細胞の接続に異常をきたすことを報告している。申請者はすでに、抗腫瘍薬により糸球体上皮細胞が剥離するこ

とを報告している。化学療法直後は、チャージ及びサイズの両バリアが影響を受け、尿中アルブミンの漏出が増加し、後に糸球体上皮細胞の剥離によるサイズバリアのさらなる障害により尿中アルブミンの漏出が起こり、その状態が続くのではないかと考えられた。一方で、抗生物質や抗炎症薬の投与では尿中アルブミンは増加しないことから、抗腫瘍薬による細胞毒性が腎糸球体障害の原因と考えられた。

methotrexate 単剤投与後の尿中アルブミン/Cre 値が他の多剤の薬物投与時よりも明らかに高値を示した。しかし、現在、悪性疾患の治療は多剤併用療法が標準的な治療法であるため、原因薬物を探るために単剤で腎障害を検討することは難しい。今後、それぞれの薬剤について、また、投与された患者において長期的な視野で腎尿細管だけでなく腎糸球体への影響も評価する必要があると考えられた。

以上より、悪性腫瘍患児において抗腫瘍薬を用いた化学療法により腎尿細管障害が起こるだけでなく、腎糸球体障害が単独に生じ、かつ、腎糸球体障害が残存することを初めて明らかにした点に学位論文としての価値を認める。