

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障害、 ことに低マグネシウム血症について

京都大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 吉田 修教授)

川	村	寿	一
東		義	人
岡	田	裕	作
添	田	朝	樹*
吉	田		修

RENAL TUBULAR DAMAGE AND HYPOMAGNESEMIA FOLLOWING CDDP COMBINATION CHEMOTHERAPY

Juichi KAWAMURA, Yoshihito HIGASHI, Yusaku OKADA,
Asaki SOEDA and Osamu YOSHIDA

From the Department of Urology, Faculty of Medicine, Kyoto University

(Director: Prof. O. Yoshida)

Studies on renal function were made on 5 patients with nonseminomatous testicular cancer who received multiple drug chemotherapy including CDDP.

Glomerular filtration rate (GFR) decreased transiently during each course of chemotherapy and returned to the pretreatment level during the period of cessation of medication. In 2 out of 5 patients, however, an irreversible decrease to below 50 ml/min was seen after 4 courses of chemotherapy. Urinary excretion of β_2 microglobulin (β_2 MG) increased transiently before GFR began to decrease during each course of chemotherapy. Urinary excretion of β_2 MG persisted at a high level in patients who showed a prominent decrease in GFR. Serum magnesium levels gradually decreased. Particularly, after 4 courses of chemotherapy, hypomagnesemia was evident in 4 patients. One of them complained of neuromuscular disturbance in the four extremities. Urinary excretion of magnesium markedly increased during the diuretic phase of the period of CDDP administration and the amount of magnesium was less than 10 mEq/day without supplement of magnesium loss. However, serum magnesium levels tended to be low in the case of lowered renal function even when magnesium was supplied intravenously. Serum calcium levels decreased transiently but there was no relationship between hypocalcemia and hypomagnecemia. Serum sodium, potassium and parathyroid hormone levels remained normal through 4 courses of chemotherapy.

In conclusion, intermittent administration of CDDP (in total dose more than 600 mg) induced dose-dependent renal tubular damage, which caused a decrease in GFR, increase in urinary excretion of β_2 MG and urinary leakage of magnesium. The severity of hypomagnesemia paralleled the impairment of renal function. Therefore, it is suggested that a

* 現: 神戸中央市民病院泌尿器科

subtle renal tubular dysfunction of patients receiving CDDP-treatment should be monitored regularly.

Key words: CDDP, Renal tubular damage, β_2 microglobulin, Hypomagnesemia

まえがき

近年登場してきた白金合剤の cis-diamminedichloro-platinum(II) (以下 CDDP と略す) は各種固型癌に対して、単独であるいは多剤との併用において、有効な化学療法剤として認められてきた。しかし、同時に本剤の副作用として、悪心、嘔吐、骨髄抑制、聴力障害、腎障害などがあげられる。このうち腎障害については、そのパターンが急性の動物実験において、比較的選択的な近位尿管障害¹⁻³⁾であることが示され、また、実験的⁴⁾にも、臨床例^{5,6)}でも、ある種の抗生物質との併用により急性尿管壊死の発生が報告されている。いずれも白金による尿管障害ということが病的にはっきりしている。しかし、長期にわたる反復した本剤の使用による慢性腎障害についてはあまり報告⁷⁾がない。さらにまた、尿管障害にともなう電解質異常の面から腎障害をとらえ、低カルシウム(Ca)、低マグネシウム(Mg)血症の報告⁸⁻¹⁰⁾が散見されるようになった。

著者は¹¹⁾ CDDP を中心とした癌化学療法時にみられる腎障害を尿管障害の指標である β_2 マイクログ

ロブリン (β_2 MG) の尿中排泄量から把握し、尿路性器癌の化学療法中の多くの症例で一過性の尿管障害がみられ、一部には糸球体濾過量 (GFR) の減少とともに不可逆的な腎障害へと進む例のあることを報告した。本論文では CDDP を中心とした多剤併用療法のレジメに従って、非セミノーマ睾丸腫瘍症例に CDDP を長期間反復投与し、その際にみられる腎機能の変化をしらべ、あわせて、低Mg血症の発生の有無を検討したので報告する。

対象ならびに方法

対象症例は1981年10月～1982年4月までの6カ月間に当科に入院した非セミノーマ睾丸腫瘍の5例(症例 A. N.: Seminoma+Embryonal carcinoma, 症例 N. H.: Embryonal carcinoma, 症例 H. A.: Teratocarcinoma+Embryonal carcinoma, 症例 S. H.: Teratocarcinoma+choriocarcinoma, 症例 H. N.: Choriocarcinoma+Embryonal carcinoma) である (Table 1)。年齢は22～49歳 (平均31.2歳) である。

化学療法のレジメは CDDP 20 mg/m², iv. 5日

Table 1. Hypomagnesemia in 5 patients with non-seminomatous germ cell tumor receiving CDDP chemotherapy (No. of chemotherapy course)

	A.N. 31,M	N.H. 31,M	H.A. 22,M	S.H. 49,M	H.N. 23,M
Creatinine Clearance, nadir (Normal Range : 107-83) (ml/min)	52.8 (IV)	28.3 (II-III)	50.9 (IV)	64.8 (IV)	51.4 (I)
Urinary Excretion of β_2 Micro- globulin, maximum (Normal Range : 133-47) (μ g/day)	1883.2 (IV)	29928.0 (IV)	741.0 (IV)	4726.8 (III)	1599.4 (I)
Serum Magnesium, nadir (mg/dl)	1.6 (IV)	1.3 (IV)	1.5 (IV)	1.7 (IV)	2.0 (IV)
Duration of Hypomagnesemia (day)	4	2	4	3	4
Cumulative Cisplatinium Dose to Onset of Hypomagnesemia (mg)	640	600	600	600	720
Time to Onset of Hypomagnesemia (day)	80	75	112	78	65
Total Chemotherapy Courses given (No.)	4	4	4	4	4
Magnesium Supplement	(-)	(+)~(-)	(+)	(+)	(-)

間、3週毎、bleomycin 30 mg/週、iv. 12週、vinblastine 0.2 mg/kg, iv. 2日間、3週毎を1コースとする、4回の治療コース（いわゆる“Einhorn”のレジメ）である。ただし、症例 S. H. のⅢコース以降と症例 H. N. では vinblastine を vincristine にかえて用いた。CDDP 投与前後では、腎毒性予防のため、電解質液（ソルビットハルトマンあるいはソリタ T₃）と20%マニトールを使って大量輸液をおこない、同時に、ナトリウム (Na)、カリウム (K)、Ca の尿中喪失を計算して10% NaCl, アスパラK, カルチコールにより適宜電解質の補充をしている。しかし、Mg の補充はない。

また、化学療法中、薬剤の副作用から悪心、嘔吐などの消化器症状が強く、経口摂取の困難になる症例 (N. H., H. A., S. H.) には中心静脈より高カロリー輸液をおこなって、カロリー摂取に努めた。この輸液のなかには 10 mEq/700 ml の Mg が含まれており、1日量として 20~30 mEq 体内に入ることになる。

化学療法の経過中における腎機能の変化をみるために、原則として、1週毎に24時間内因性クレアチニン・クリアランス (Ccr)、血中ならびに尿中の β_2 MG を測定し、血清、尿中電解質 (Na, K, Ca, Cl, リン酸 (P), Mg) は一般生化学検査に含めて週2回測定した。

また、副甲状腺ホルモン (iPTH) を化学療法開始前と4コース終了後に測定した。

血清、尿中クレアチニンはヤッファ変法 (日立726)、autoanalyzer にて測定し、Ccr の当科における正常値は 83~107 ml/min である。

血清、尿中 β_2 MG は Phadebas β_2 -microtest kit を用いて RIA 法にて測定し、血清 β_2 MG は $1.10 \pm 0.24 \mu\text{g/ml}$ 、尿中 β_2 MG 排泄量は $89.98 \pm 42.85 \mu\text{g/day}$ が正常健康人での平均値 (\pm SD) である。

Na, K, Cl は電極法 (日立726) にて、Ca は O-クレンジールフタレンコンプレタソン法 (日立726)、P はリン・モリブデン酸ブルー法 (日立726) にて、それぞれ autoanalyzer にて測定された。正常値は K : 3.6~4.8 mEq/L, Ca : 8.5~10.5 mg/dl, P : 2.5~4.5 mg/dl (関係分のみ記載) である。

血清、尿中 Mg はキシリジン・ブルー法 (日立726) にて、autoanalyzer で測定し、血清における正常値は 1.9~3.1 mg/dl である。尿中 Mg 排泄量は食事の影響を受けることが多いので、少なくとも入院後4日間は普通食を摂取した状態にて、1日 Mg 排泄量を測定した。非悪性腫瘍症例で、Ccr の正常な入院患者20例（ただし、尿路結石や小児症例は除く）についての

平均値 (\pm SD) は $65.32 \pm 19.80 \text{ mg/day}$ であった。

iPTH は栄研 RIA kit にてC末端 PTH を測定し、正常値は 0.5 ng/ml 以下である。

成 績

化学療法4コース前後の Ccr、尿中 β_2 MG 排泄量、血清 Mg, Ca, K の値をプロットし、Fig. 1~3 に掲げた。

Ccr については各症例とも、コース中に低下するもの、つぎのコースまでの休薬期間に元に戻るものなど、さまざまに、階段状の変化をみせているが、4コース終了後、5例中2例は正常の半分以下の低値を示した。全体として、前値 $92.8 \pm 10.7 \text{ ml/min}$ から4コース終

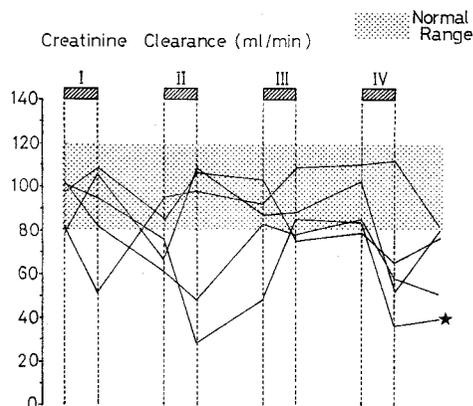


Fig. 1. Creatinine clearance through 4 courses of CDDP chemotherapy in 5 patients

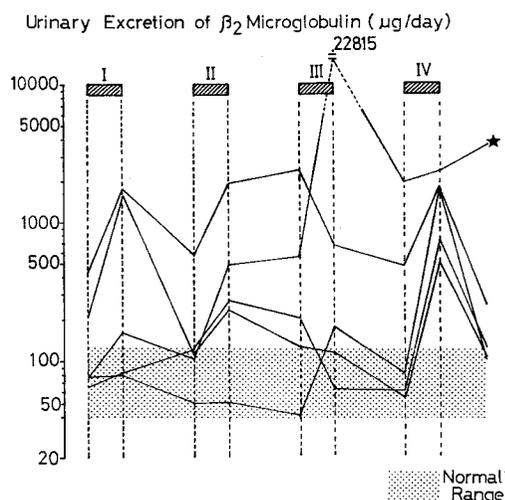


Fig. 2. Urinary excretion of β_2 microglobulin through 4 courses of CDDP chemotherapy in 5 patients

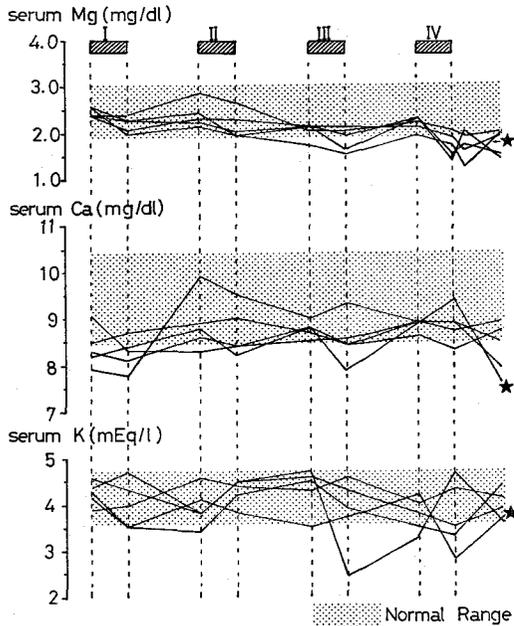


Fig. 3. Serum magnesium, calcium and potassium concentrations through 4 courses of CDDP chemotherapy in 5 patients

了後 65.5 ± 19.3 ml/min に低下した。

β_2 MG 排泄量は各コースの終了時に増加し、休薬期間に減少して正常値に向かうパターンが特徴的であるが、コースを重ねるにつれて排泄量は増加の傾向をとっている。★印症例 N.H. は第Ⅱコース以後、 β_2 MG 排泄量は増加の一途をたどり、Fig. 1 の Ccr 値についても一番低値をとっている。

血中 Mg レベルはコースを重ねるにつれて低下し、第Ⅳコース終了後は低 Mg 血症が目立つようになる。5 症例の平均値は、前値 2.48 ± 0.11 mg/dl、4 コース終了後、 1.84 ± 0.27 mg/dl であった。★印の症例 N.H. では、ことに低 Mg 血症の傾向が著明で、Ⅳコース終了後、一時 1.3 mg/dl の最低値を記録した。

血清 Ca, K 値については、化学療法中、ほぼ正常範囲内の変化を示した。4 コース終了後、2 例に低 Ca 血症を認めたが、このうち 1 例では血清 Mg 値も 1.5 mg/dl の低値を示した。ほかの 1 例は★印症例 N.H. であったが、血清 Mg 値は正常下限に戻っていた。なお、本症例で、血清 Mg が 1.3 mg/dl の最低値を示した時の血清 Ca 値は正常であった。

iPTH はこれら 5 症例で、化学療法開始前、4 コ

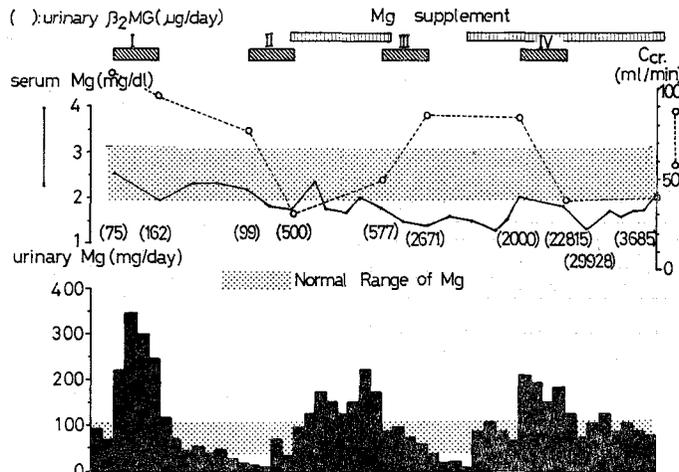


Fig. 4. Alterations in creatinine clearance, serum and urinary magnesium concentrations through 4 courses of CDDP chemotherapy in case N.H.. () indicates urinary excretion of β_2 microglobulin

ース終了後において、いずれも正常であった (前値 0.29 ± 0.07 ng/ml, 後値 0.29 ± 0.08 ng/ml)。

Fig. 4 は低 Mg 血症の著しかった症例 N.H. の臨床経過の一部を示す。Ccr は第Ⅰ, Ⅱコースで漸次低下し、最低 30 ml/min にまで下がり、Ⅲコース終了時、少し回復している。Ⅳコース終了後ふたたび 40 ml/min になっている。血清 Mg レベルはコースを重

ねるごとに低下し、Ⅱコース終了後は Mg 補給の有無にかかわらず、一環して正常下限を下まわっている。

ことに、Ⅳコース終了後、Mg 補給にかかわらず、血清レベルの増加反応は遅く、約 2 週かかって正常下限に戻っている。()内の尿中 β_2 MG 値はコースを追うごとに増加し、第Ⅳコース終了後 30,000 近くの最高値を示し、これに引きつづいて血清 Mg は最低値 1.3

にまで下った。尿中 Mg 値は各コース中、CDDP 投与前後の大量輸液による利尿期に一致して、正常の 2～3 倍の Mg 排泄が認められた。そして、Mg 補給をおこなわなかった第 I, III コースでは Mg 利尿にひきつづいて 10 mg/day 以下のきわめて少ない Mg 排泄量を示していた。Mg の補給された第 II, IV コース終了後は低 Mg 尿症を示さなかった。

本症例の臨床症状としては、テタニー発作を認めなかったが、第 III, IV コース終了時、四肢の脱力感、足背のシビレ感を訴えた。

Table 1 に腎機能の変化、Ccr の最低値 (nadir), β_2 MG 最大排泄量、血清 Mg の最低値、また、低 Mg 血症の出現するまでの CDDP の投与日数、総投与量をまとめた。()内にそれらの値を認めた化学療法のコース番号が示してある。Ccr の低下に先立って、 β_2 MG 排泄増加がはじまり、Ccr の最低になる時期と β_2 MG 排泄量の最大になる時期はほぼ一致している。これは 1 例を除き、第 III, IV コースにみられている。最大の変化のみられた時の値の平均値 (\pm S D) は Ccr 49.6 ± 13.2 ml/min, β_2 MG 排泄量 7775.7 ± 12473.7 μ g/day であった。いっぽう、血清 Mg の最低値は、Mg の補給の有無にかかわらず第 IV コースに出現し (平均 1.62 ± 0.26 mg/dl), その期間は短かく、一過性といえる。この Mg 血症は CDDP の投与量が 600 mg (平均 632.0 ± 52.1 mg) をこえて、化学療法開始後 65 日 (平均 82.0 ± 17.7 日) 以降にあらわれている。

血清 β_2 MG は症例 N. H. において、IV コース終了時、Ccr の低下と共に 6.9 μ g/ml へと増加をみた。ほかの症例では正常範囲内での変化にとどまった。また、Mg, Ca, K 以外の電解質については、化学療法中にはとくに目立った変化はなく、正常レベルに保たれた。

考 察

著者¹¹⁾は、すでに、癌化学療法中にみられる腎機能障害を、血清クレアチニンよりも鋭敏に腎機能低下を反映する血清 β_2 MG の増加によりとらえ、また、尿中 β_2 MG の排泄増加から、多くの症例で一過性にしろ、尿細管障害の存在がうかがえることを報告した。今回、CDDP の投与後、一過性に Ccr (GFR) の低下を認め、各コースの休薬期間に腎機能の回復がみられる階段状の変化が示された。しかし、この GFR の低下はコースを追うごとに徐々に進行し、4 コース終了後には、もはや非可逆的な変化とすら考えられる症例も見受けられた。同症例の尿中 β_2 MG 排泄は著

明に増加していた。これらの障害パターンは動物実験¹⁴⁾でも示された CDDP による腎障害の特色をよく表わしているように思われる。

もっとも、この腎障害は CDDP だけではなく、ほかの併用薬剤の効果も考えておく必要がある。Fleming ら (1980)¹²⁾は CDDP を含まない、いくつかの化学療法剤の組合せレジメによっても、半数以上の症例で一過性の尿中 β_2 MG の排泄増加を認め、すでに以前になんらかの化学療法を受けていた症例ほどその排泄増加の程度が強いことを報告している。さらに、同時に使用される抗生物質の影響も考慮されるべきである。CDDP とアミノグリコシッド系薬剤との併用により急性尿細管壊死がひきおこされることが、実験的¹⁴⁾にも、臨床例^{5,6)}においても示されている。自験例でも、この点によく留意し、白血球減少にともなう感染症に対しては腎機能レベルにあわせた腎毒性の少ない抗生剤を使うことにしているが、実際、その選択には苦慮することが多い。

最近、CDDP による低 Mg 血症の報告⁸⁻¹⁰⁾が散見されるようになり、その多くは低 Ca 血症を伴って、テタニー症状をもって発症している。自験例では 5 例中 4 例に、コースを追うごとに血清 Mg レベルの低下を認め、4 コース終了後に、最低値を記録している。これは Mg の補給には関係なくおこり、GFR の減少や β_2 MG 排泄増加にうらうちされた状態でおこりやすいように思われる。すなわち、低 Mg 血症の発現は第 IV コース終了後という、尿細管障害の完成した時期におこっている。たとえば、血清 Mg が 1.3 mg/dl にまで下り、軽い低 Mg 血症症状の認められた症例 N. H. では、他症例と比べて、GFR の減少や β_2 MG 排泄量の増加が著しく、尿細管障害の強いことが考えられた。また、Mg 補給にもかかわらず、血中 Mg レベルの回復はゆるやかで、正常下限まで数週間を必要とした。他方、腎機能低下の少ない症例 H. N. では、Mg 補給がないにもかかわらず、低 Mg 血症を認めなかった。

これらのことから、低 Mg 血症の原因は、CDDP 投与前後におこなう大量輸液による細胞外液量の増加や、マニトール利尿あるいはループ利尿剤 (ランシックス) による強制利尿状態による、一時的な尿中 Mg 喪失によるものではなく、CDDP による慢性尿細管障害に起因する Mg 喪失 (renal tubular wasting) によるものと考えられる。

さて、生理的に、ネフロンでの Mg 吸収は大部分ヘンレの上行脚 (膨大部) でなされ、近位尿細管での吸収はわずかであるとされている^{13,14)}。糸球体濾過を受

けた Mg の 10~20% は近位尿細管で、60~75% はヘンレ上行脚で、残りが遠位尿細管で少し吸収され、尿中へは fractional excretion として 5~10% の排泄をみる。いっぽう、CDDP の障害部位は近位尿細管の pars recta で、皮髄境界に近いところである。したがって、Mg 喪失のおこり方としては、近位尿細管での再吸収を逃れた Mg が大量にヘンレ脚や遠位尿細管へはこぼれてきた結果、処理しきれなかった Mg が尿中に排泄されたのか、あるいは、ヒトでは CDDP の慢性反復投与の結果、尿細管の障害部位がヘンレ上行脚や遠位へもおよんだと考えるべきなのか、ネフロン・レベルでの CDDP による Mg 喪失の病態はもうひとつあきらかでない。

また、低 Mg 血症の病態に関して、低 Ca 血症の影響が考えられる。Lyman ら (1980)¹⁰⁾ の報告例では、低 Ca 血症が数か月つづいて低 Mg 血症が出現し、Mg レベルの是正により低 Ca 血症も改善している。しかし、自験例では Mg レベルの低下に先行して Ca レベルの低下はみられなかった。本来、低 Ca 状態では PTH の分泌が促進されるが、低 Mg 状態が合併していると、PTH に対して不反応性¹⁰⁾ になったり、PTH の分泌が低下^{16,17)} するともいわれている。Moloney ら (1982)¹⁸⁾ は多剤併用化学療法 (CDDP は含まず、methotrexate が腎障害の主役といわれている) による低 Mg、低 Ca 血症、テタニー発作をみた症例を報告し、PTH は測定感度以下であったと述べている。しかし、Lyman ら (1980)¹⁰⁾ は PTH レベルは正常であったと述べているし、自験例でも、血清 Mg レベルと関係なく、正常範囲内であった。

Mg 自体のホメオスタシスには、今のところ腎が主役を演じているようで、すくなくとも Ca のごとき、腎、骨、腸管における Mg 転送に関与するホルモンの働きは不明である。しかし、低 Ca 血症を伴った低 Mg 血症における内分泌環境の異常、ことに Ca 調節ホルモンの動向については興味のあるところである。

ま と め

CDDP を中心とした多剤併用化学療法を受けている非セミノーマ辜丸腫瘍 5 症例を対象にして、CDDP による慢性腎障害を検討した。

1. Ccr は化学療法のコースごとに、一過性に低下し、休業期間に回復するというパターンをくり返したが、4 コース終了後、2 症例には非可逆的とも思われる、正常の 50% 以下の低下がみられた。尿中 β_2 Mg はコースごとに、Ccr の低下に先立って、一過性に排泄増加がみられたが、Ccr の低下の強い症例ほど高値が持

続した。

2. 血清 Mg レベルは 5 症例ともコースを追うごとに正常下限から軽度低下を示したが、Ccr の低下と β_2 Mg 排泄増加の著しい症例ほど低 Mg 血症の傾向を示した。尿中 Mg 排泄量は CDDP 投与時の利尿期に一致して、正常の 2~3 倍に増加し、Mg 補給がないと、10 mEq/day 以下のきわめて低値となった。さらに、腎障害の程度が進むにつれて、Mg 補給にもかかわらず、低下した血中 Mg レベルの回復には時間がかかった。

3. 血清 Ca レベルにも一過性に低下がみられたが、血清 Mg レベルとの関係はなかった。また、血清 Mg レベルの低下の著明な 4 コース終了時、iPTH は正常であった。

4. 以上のことから、CDDP の反復投与により、用量依存的に尿細管障害がみられ、GFR の減少と β_2 Mg 排泄増加に平行して、低 Mg 血症が示された。しかし、腎障害の軽い場合、Mg の尿中排泄量の大小にかかわらず、また、Mg 補給がなくても、低 Mg 血症はおこりにくいように思われた。血清 Na, K, Ca レベルの維持には、CDDP 投与時にこれらの電解質液の補給が必要であった。

文 献

- 1) Schaeppi U, Heyman IA, Fleischman RW, Rosenkrantz H, Ilievski V, Phelan R, Cooney DA and Davis RD: cis-Dichlorodiammineplatinum (II) (NSC-119875): Preclinical toxicologic evaluation of intravenous injection in dogs, monkeys and mice. *Toxicol Appl Pharmacol* 25: 230~241, 1973
- 2) Ward JM and Fauvie KA: The nephrotoxic effects of cis-Diamminedichloroplatinum (II) (NSC-119875) in male F344 rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 38: 535~547, 1976
- 3) Dobyhan DC, Levi J, Jacobs C, Kosek J and Weiner MW: Mechanism of cis-platinum nephrotoxicity: II. Morphologic observations. *J Pharmacol Exp Ther* 213: 551~556, 1980
- 4) Kawamura J, Soeda A and Yoshida O: Nephrotoxicity of cis-Diamminedichloroplatinum (II) (Cis-platinum) and the additive effect of antibiotics: Morphological and functional observation in rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 58: 475~482, 1981

- 5) Gonzalez-Vitale JC, Hayes DM, Cvitkovic E and Sternberg SS: Acute renal failure after cis-dichlorodiammineplatinum (II) and gentamicin-cephalothin therapies. *Cancer Treat Rep* **62** : 693~698, 1978
- 6) Salem PA, Jabboury KW and Khalil MF: Severe nephrotoxicity: A probable complication of cis-dichlorodiammineplatinum (II) and cephalothin-gentamicin therapy. *Oncology* **39** : 31~32, 1982
- 7) Dentino M, Luft FC, Yum MN, Williams SD and Einhorn LH: Longterm effect of cis-diamminedichloroplatinum (CDDP) on renal function and structure in man. *Cancer* **41** : 1274~1281, 1978
- 8) Schilsky RL and Anderson T: Hypomagnesemia and renal magnesium wasting in patients receiving cisplatin. *Ann Intern Med* **90** : 929~931, 1979
- 9) Stuart-Harris R, Ponder BAJ and Wrigley PFM: Tetany associated with cisplatin. *Lancet* **II** : 1303, 1980
- 10) Lyman NW, Hemalatha G, Viscuso RL and Jacobs MG: Cisplatin-induced hypocalcemia and hypomagnesemia. *Arch Intern Med* **140** : 1513~1514, 1980
- 11) 川村寿一・添田朝樹・吉田 修・高坂唯子・森田陸司・鳥塚莞爾：泌尿器科領域悪性腫瘍の化学療法中にみられる腎障害の研究—腎障害の早期発見のための血中ならびに尿中 β_2 Microglobulin 測定の有用性—。 *泌尿紀要* **26** : 517~526, 1980
- 12) Fleming JJ, Parapia L, Morgan DB and Child JA: Increased urinary β_2 microglobulin after cancer chemotherapy. *Cancer Treat Rep* **64** : 581~588, 1980
- 13) Brunnette M, Vigneault H and Carriere S: Micropuncture study of magnesium transport along the nephron in the young rat. *Am J Physiol* **227** : 891~896, 1974
- 14) Sutton RAL and Dirks JH: Renal handling of calcium, phosphate and magnesium. In: *The kidney*, Brenner BM, Rector FC Jr, eds, 2nd ed. p 551-618, WB Saunders, Philadelphia, 1981
- 15) Connor TB, Toskes P, Mahaffey J, Martin LG, Williams JB and Walser M: Parathyroid function during chronic magnesium deficiency. *Johns Hopkins Med J* **131** : 100~117, 1972
- 16) Suh SM, Tashjian AH Jr, Matsuo N, Parkinson DK and Fraser D: Pathogenesis of hypocalcemia in primary hypomagnesemia: normal endorgan responsiveness to parathyroid hormone, impaired parathyroid function. *J Clin Invest* **52** : 153~160, 1973
- 17) Bar RS, Wilson HE and Mazzaferri EL: Hypomagnesemic hypocalcemia secondary to renal magnesium wasting. *Ann Intern Med* **82** : 646~649, 1975
- 18) Moloney A, Eastwood JB and deWardener HE: Urinary magnesium leak complicating treatment of choriocarcinoma. *Nephron* **30** : 51~52, 1982

(1982年12月24日受付)