

進行性睾丸腫瘍化学療法時における 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）

飛田 収一・西村 一男・西尾 恭規

岡田 裕作・岡田謙一郎・吉田 修

HYPOMAGNESEMIA FOLLOWING CHEMOTHERAPY OF DISSEMINATED TESTICULAR TUMORS

Shuichi HIDA, Kazuo NISHIMURA, Yasunori NISHIO,
Yusaku OKADA, Kenichiro OKADA and Osamu YOSHIDA

*From the Department of Urology, Faculty of Medicine, Kyoto University
(Director : Prof. O. Yoshida)*

Sixteen patients with metastatic testicular cancer were treated with combination chemotherapy including cisplatin (CDDP) at 3- to 4-week intervals for two to five courses.

There was a sequential fall in serum magnesium with each course of therapy : 13 of the 16 patients (81%) became hypomagnesemic, and the median magnesium nadir was 1.67 mg/dl. Serum magnesium nadir levels gradually decreased according to the cumulative CDDP dose. Acute clinical effects of the hypomagnesemia were observed in 4 patients, 2 of them complained of neuromuscular disturbance in the extremities, one of cardiac arrhythmia, and the other of Raynaud's phenomenon. The median time to the onset of hypomagnesemia was 67 days and the duration of hypomagnesemia was 24 days. The creatinine clearance (Ccr) decreased gradually according to the cumulative CDDP dose, and the mean Ccr declined from 87.2 ml/min before therapy to 55.8 ml/min. In 3 out of 16 patients, an irreversible decrease to below 50 ml/min was seen after chemotherapy.

In patients with normal renal function treated by VAB-6 regimen, creatinine clearance (Ccr) decreased transiently during each course of chemotherapy and returned to the pretreatment level during the interval. The mean creatinine clearance declined from 90.7 ml/min before therapy to 82.9 ml/min after three courses of induction chemotherapy. Urinary excretion of beta 2 microglobulin (β 2MG) increased transiently before Ccr began to decrease during each course of chemotherapy. Serum potassium and calcium concentrations decreased transiently probably due to urinary losses but there was no significant relationship between hypopotassemia, hypocalcemia and hypomagnesemia.

In conclusion, serum magnesium concentrations decreased transiently after each course of chemotherapy mainly due to renal magnesium wasting by renal tubular damage and diuretics, and probably due to inadequate dietary intake. Also serum magnesium nadir levels gradually decreased according to the cumulative CDDP dose probably due to chronic renal tubular dysfunction. In our study, cyclic administration of CDDP (total dose more than 550 mg) induced dose-dependent renal tubular damage causing hypomagnesemia.

It could be hypothesized that renal tubular damage causing hypomagnesemia induces vasomotoric effects, which leads to the ischemic nephropathy, whereby the Ccr (GFR) declined only after repeated doses of CDDP. The severity of hypomagnesemia paralleled the impairment of renal function. Therefore, it was suggested that serum magnesium concentrations in cancer patients receiving CDDP should be carefully monitored, and the supplementation of magnesium appeared to be beneficial with reduced renal tubular damage and ischemic nephropathy.

Key words: Cisplatin, Hypomagnesemia, VAB-6 regimen. Renal tubular damage

緒 言

睾丸腫瘍に対する化学療法の有効性は周知のとおりであり、中心をなすのは cis-diamminedichloroplatinum (以下 CDDP と略す) である。しかし、同時に本剤の副作用として、悪心、嘔吐、腎障害、聴力障害、骨髄抑制など種々の問題があることも事実である。このうち腎障害については、本剤の使用にあたっては、最も留意すべき副作用であり、種々の実験的報告や臨床報告より、近位尿細管障害であることが示されている¹⁻³⁾。

長期にわたる本剤の反復使用による腎障害とともに、これに伴うと考えられる低マグネシウム血症 (以下低 Mg 血症と略す) の報告^{1-10, 12, 13)}も散見される。

Mg は K に次いで、豊富な細胞内陽イオンであり、酵素反応の補助因子 (co-factor) として生物的作用に重要な役割を果たしている。すなわち、磷酸基の分離反応や輸送に対して、非常に重要なものであり、アデノシン 3 磷酸 (ATP) の代謝になくはならないものである。従って、Mg 欠乏はきわめて多彩な臨床症状として発現することは周知のことである。

本報告においては、睾丸腫瘍の化学療法時における早期の血清マグネシウム (Mg) の変化を腎機能の推移と比較しつつ追跡した。すなわち、化学療法の施行に従って、Mg および他の電解質 (カリウム (K), カルシウム (Ca)), さらに β_2 マイクログロブリン (β_2 MG), クレアチニン・クレアランス (Ccr) につき検討するとともに、血清 Mg の長期的な推移についても検討した。

対象および方法

対象症例は 1981 年 10 月より 1987 年 4 月までに当科に入院した進行性睾丸腫瘍 16 症例に関して検討を行った。

対象症例の一覧は、Table 1 に示した。初回治療として PVB 療法を行った症例は 5 例、VAB 6 療法を行ったものは 8 例であり、PVBV 療法を行ったものは 1 例であった。BEP 療法は Salvage 化学療法として施行され、他院にての治療の既往のあるもの 2 例、当科にて VAB 6 化学療法後再発のため施行したもの 2 例、計 4 例であった。

化学療法中の Mg と腎機能との関連をみるため、Mg と他の血清電解質 (K, Ca) を測定し、定期的に 24 時間内因性 クレアチニン・クレアランス (Ccr)、血中、尿中 β_2 microglobulin (β_2 MG) の測定を行った。

Table 1. patients profile

No.	Name	Age	Histology	Chemotherapy	Prognosis
1.	A. N.	31	Em + S	PVB × 4	26 mos. died
2.	N. H.	31	Em	PVB × 4	19 mos. died
3.	H. A.	22	Em + T + Ch	PVB × 4	15 mos. died
4.	S. H.	49	Em + T + Ch	PVB × 4	24 mos. died
5.	H. N.	23	Ch + Em	PVB × 4	17 mos. died
6.	M. F.	28	Em + Ch	VAB-6 × 3	48 mos. NED
7.	H. K.	28	S	VAB-6 × 3	47 mos. NED
8.	Y. H.	29	Em + T	VAB-6 × 5	47 mos. NED
9.	H. U.	26	Em + Ch + T + S	VAB-6 × 5, BEP × 3	39 mos. NED
10.	S. O.	40	S	VAB-6 × 2	37 mos. NED
11.	T. H.	26	Em + T	BEP × 2	37 mos. NED
12.	M. K.	28	Em + T + Ch	BEP × 3	29 mos. NED
13.	N. N.	17	Em + T + S	VAB-6 × 3	31 mos. NED
14.	M. S.	22	Em	VAB-6 × 3, BEP × 3	12 mos. NED
15.	M. M.	37	Em + T	PVBV × 3	2 mos. NED
16.	T. K.	27	Em + T	VAB-6 × 3	1 mos. NED

Em : embryonal carcinoma, T : teratoma,
Ch : choriocarcinoma, S : seminoma
BEP : BLM, VP-16, CDDP
PVBV : CDDP, VBL, BLM, VP-16

血清、尿中 Mg はキシリジン・ブルー法 (日立 762) にて、K は電極法 (日立 762), Ca は O-クレゾールフタレインコンプレタソン法 (日立 762), いずれも autoanalyzer で測定した。血清、尿中クレアチニンはヤッファ法 (日立 762 autoanalyzer) にて測定し、血清、尿中 β_2 MG は Phadebas β_2 -microtest kit を用い RIA 法にて測定した。

血清電解質の正常値は Mg: 2.2~3.1 mg/dl, K: 3.6~4.9 mEq/l, Ca: 8.2~9.8 mg/dl, である。Ccr の当科における正常値は 83~107 ml/min であり、血清 β_2 MG は 0.5~2.0 μ g/ml, 尿中 β_2 MG 排泄量は 16~518 μ g/day である。

血清 Mg と Ccr に関しては、全例を対象としたが、Mg と Ccr, β_2 MG, K, Ca との関連については VAB 6 治療例のみを対象とした。さらに生存例に関しては、長期経過後の血清 Mg の検討を行った。

成 績

Table 2 に全症例の低 Mg 血症につきまとめた。薬剤使用前の血清 Mg 値は 2.54 ± 0.30 mg/dl (M ± SD), Ccr は 87.2 ± 20.6 ml/min で、化学療法後の低 Mg 値の最低値の平均は 1.67 mg/dl, Ccr の最低値の平均は 55.8 ml/min であり、いずれも有意 ($p < 0.01$) に低下していた。

治療開始より低 Mg 血症をきたすまでの期間は平均 67 日であり、治療期間中の低 Mg 血症の持続期間の平

Table 2. Hypomagnesemia of patients receiving CDDP chemotherapy

	Mean	SD	Range
serum Mg nadir (mg/dl)	1.67	0.32	1.1-2.2
Ccr nadir (ml/min)	55.8	12.2	28.3-76.2
Time to onset of hypomagnesemia	67.4	28.8	5-120
Duration of hypomagnesemia (day)	23.9	35.4	1-113
Cumulative CDDP dose to onset of hypomagnesemia (mg)	552.1	150.3	235-792
Total CDDP dose given (mg)	673.1	235.0	235-1125
Total cycles given (No.)	3.4	0.85	2-5

(PVB: n=5, VAB-6: n=8, BEP: n=2, PVBV: n=1)

(Normal range of Mg: 2.2~3.1 mg/dl)

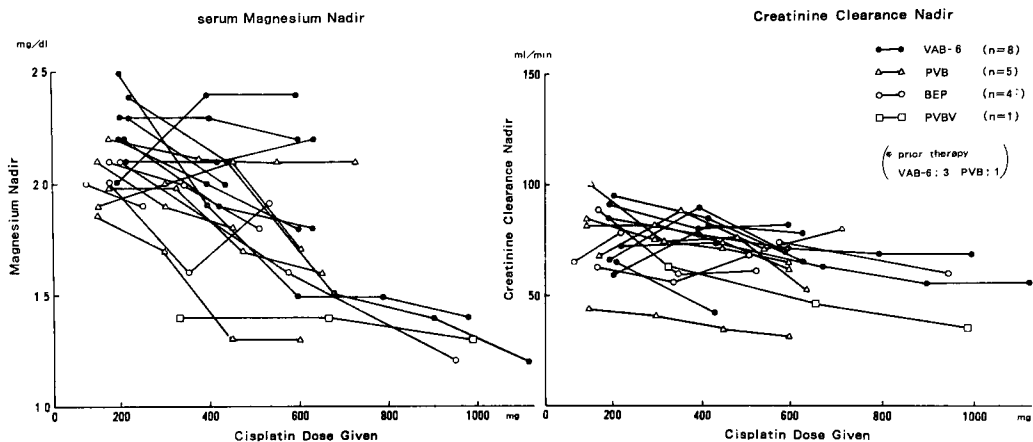


Fig. 1. Changes in magnesium and creatinine clearance nadir

均は約24日間であった。低Mg血症をきたした時点でのCDDPの投与量平均は552 mg/body, 全体の総投与量の平均は673 mgであり, 施行した化学療法は平均3.4回であった。

さらにCDDP投与期間中の血清MgとCcrの最低値(nadir)の推移について検討した(Fig. 1)。血清Mgの最低値はCDDPの投与量が増加するにつれ低下傾向であり, 腎機能が治療前より低下していた症例(症例2, 15)や治療回数の多い例(症例8, 9, 14)では, 明らかな低Mg血症を認めた。また, Ccrの最低値もCDDPの投与量が増すにつれて低下する傾向を認め, 両者が相関すると考えられた。

低Mg血症の臨床症状としては, 症例(6)に一過性の上室性不整脈, 症例(2), (4)にテタニー発作を認め, さらに化学療法後2年以上低Mg血症が持続した特異な症例(4)で下肢に明らかなレイノー現象を認めた^{9, 10)}。この症例は他施設でのVAB6化学療法後にSalvage

化学療法(BEP療法)を追加した症例であった。

治療期間中の血清Mgの変動をさらに詳細に調べるため, 治療前腎機能が正常であったVAB6症例の化学療法期間中の血清MgとCcr, K, Ca, 血清・尿中 β_2 MGの変動を検討した。

Fig. 2にVAB6療法3コース間のMgおよびCcrの変動を示す。治療前の血清Mg値の平均は 2.78 ± 0.28 mg/dl, Ccrのそれは 90.7 ± 27.1 ml/min.であった。血清MgはCDDP投与後一次的な低下を示し, 各コースの休薬期間中に回復傾向があるもののコースが進むにつれ最低値が低下する傾向が認められた。なお, 各治療期間中の血清Mgの最低値の平均は, それぞれ, 1コース目 2.26 ± 0.18 mg/dl, 2コース目 2.09 ± 0.18 mg/dl, 3コース目 1.91 ± 0.36 mg/dl, であった。

一方, 各コース間のCcr最低値の平均は, それぞれ 85.1 ± 17.1 ml/min., 81.9 ± 20.0 ml/min., $82.2 \pm$

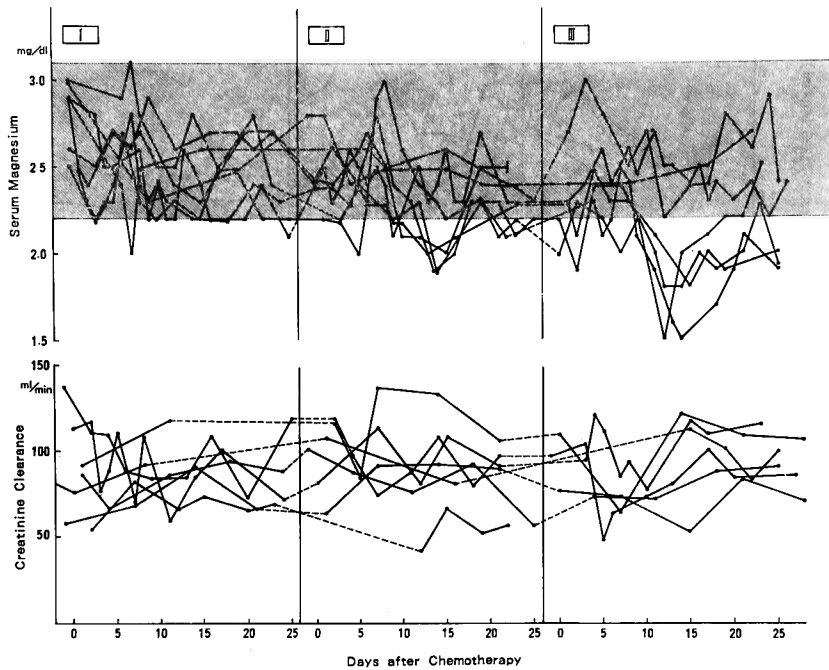


Fig. 2. Serum magnesium and creatinine clearance through VAB-6 chemotherapy

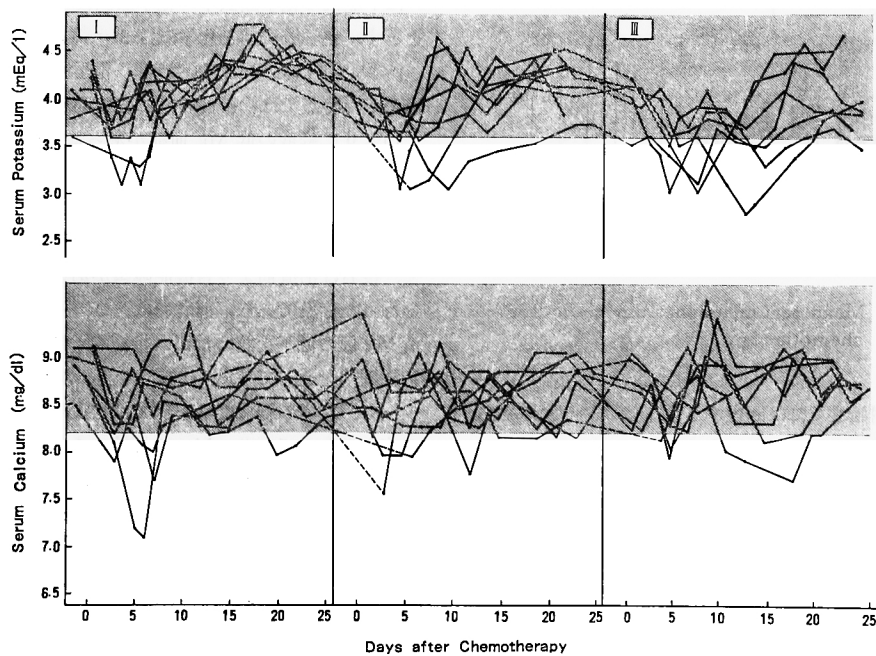


Fig. 3. Serum potassium and calcium through VAB-6 chemotherapy

17.1 ml/min. であり、各コース間で変動はするものの 3 コース終了後の低下傾向は認められなかった。

Fig. 3 では、VAB 6 化学療法中の血清 K および

Ca の変動を示し、斜線部は血清 K, Ca の正常範囲である。初回化学療法後の血清 K 値は全例早期に一過性の低下を示し、10日目頃より上昇傾向を認め、次の

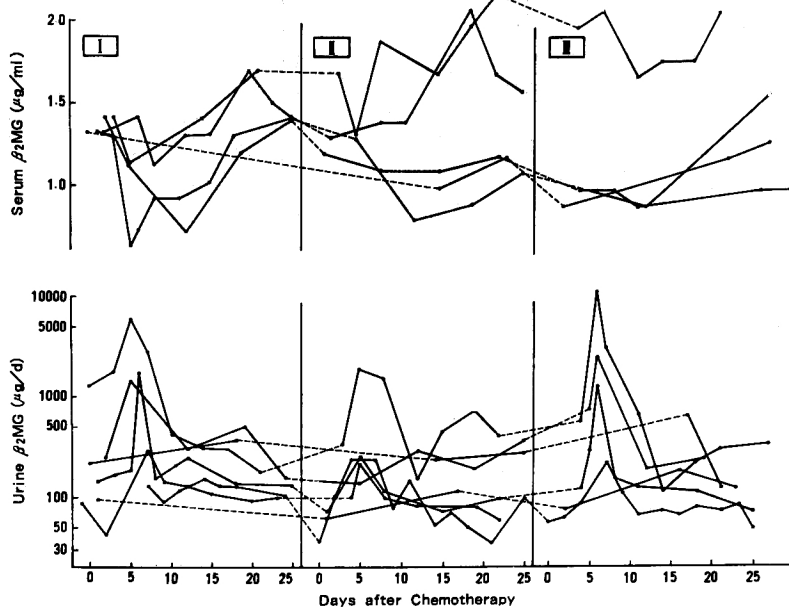
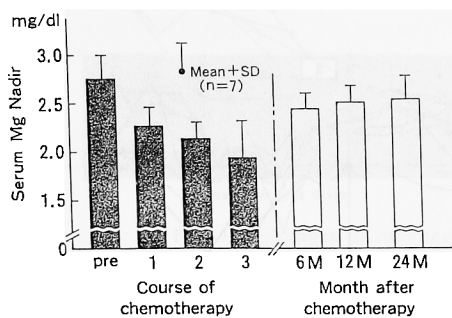
Fig. 4. Serum and urine β_2 MG through VAB-6 chemotherapy

Fig. 5. Mean serum magnesium nadir after chemotherapy

化学療法開始までには回復する傾向があった。さらに、コースが進むにつれ、各症例間で血清K値のばらつきが出てくるが、各コース間での血清Kの変動は前述したと同様の傾向であった。血清CaはCDDP投与後早期に一次的低下を示すようであるが、治療期間を通じて血清K値の様な特徴的なパターンは認めなかった。

Fig. 4では、血清、尿中 β_2 MG値の推移を示す。血中 β_2 MGは一部の症例で上昇傾向があったが、特徴的な傾向は推定できなかった。尿中 β_2 MGは各コースのCDDP投与後早期に急激な増加を示し、休薬期間中に正常化するパターンが特徴的であった。

次に生存症例11例中、評価可能であった7例につ

き、長期経過後の血清Mg値の検討を行った。Fig. 5に7症例の化学療法中・化学療法後の最低値の推移を示す。化学療法前と化学療法3コース後では有意($p < 0.01$)に低下していたが、化学療法後約6カ月経過した時点では治療前の値にまで回復していた。

Fig. 6に軽度の低Mg血症があったが症例(T.K.)と著明なMg血症が持続した症例(M.M.)とを比較して示す。

前者は治療前腎機能が正常であったVAB6療病例で、後者は治療前より腎機能障害がありPVBV療法を行った症例である。前者では、3コース終了後に血清Mg値の低下を認めたが、持続的ではなく、さらに治療期間を通じてCcrの低下も認めなかった。

一方、後者の腎機能低下例では治療早期より低Mg血症をきたしており、Mgの補給にもかかわらず低Mg血症の持続が認められ、さらに尿中Mg排泄量は持続して高値であった。この症例では低Ca血症を伴い、明らかなテタニー発作を認めたが、硫酸Mgの補給により改善した。なお、Ccrも低下傾向であったが、CDDPの大量投与にもかかわらず、Ccrの低下は予想より軽度であった。

考 察

MgはKに次いで、豊富な細胞内陽イオンであり、多種多様な生物的作用に重要な役割を果たしている。すなわち、Mgは300余りの酵素反応の補助因子(co-

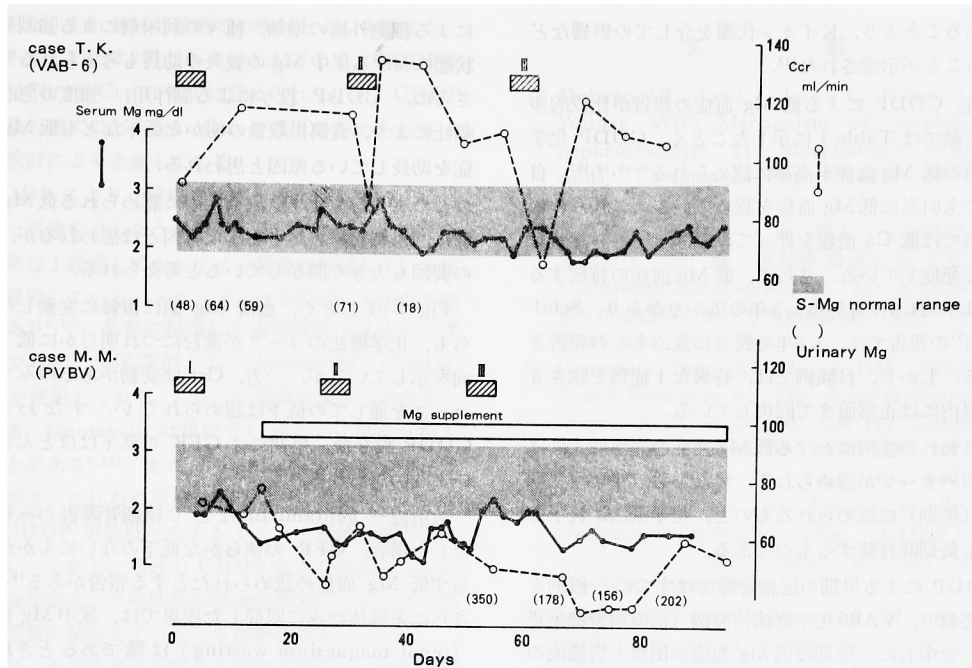


Fig. 6. Alterations in creatinine clearance, serum and urinary magnesium concentrations through VAB-6 chemotherapy (in case T.K. and M.M.)

Table 3. Clinical Manifestations of acute magnesium deficiency

- 1) Central nervous system
Confusion, Coma
- 2) Neuromuscular system
Tremor, Muscle weakness, Fasciculation
Tetany, Myoclonus, Focal or general seizure
- 3) Cardiovascular system
Arrhythmia (Ventricular tachycardia, fibrillation)
Digitalis intoxication
Cardiac asystole
Raynaud's phenomenon
- 4) Digestive system
Anorexia, Malabsorption
Diarrhea, Constipation

Table 4. Frequency of hypomagnesemia after CDDP chemotherapy

Authors	Cases	No. (%) of Patients Hypomagnesemic
Hayes 1979	16	15 (94%)
Shilsky 1982	29	22 (76%)
Ashraf 1983	57	41 (72%)
Buckley 1984	50	38 (76%)
Vogelzang 1985	30	26 (87%)
Hida & Yoshida 1987	16	13 (81%)

factor)として欠くことのできない存在である。磷酸基の分離反応や輸送に対して、非常に重要なものであり、アデノシン3磷酸(ATP)の代謝になくはならないものである。従って、Mg欠乏はきわめて多彩な臨床症状として発現することは周知のことである。

Mgは主に小腸(空腸)より吸収されるといわれており、さらにMgの吸収は食餌中のMgの絶対量と体内のMg状態に左右されている。健康人における血清Mgのホメオスタシスは、ほとんど腎の尿細管の再吸収のメカニズムに依存している。

低Mg血症の原因としては、大きく分けると、摂取量の減少、消化管における吸収不全、体液喪失、排泄

量の増加などがあげられる。

低Mg血症による臨床症状は前記したごとく多彩であるが、代表的なものとしてTable3に示した。当科では重篤なものは未だに経験はないが、一過性の不整脈のあったもの、テタニー発作をきたしたもの、治療後2年以上経過した症例でレイノー現象の持続している症例などを経験した^{9,10)}

不整脈をきたした症例では、低Mgによる心臓への作用によるものと考えられた。すなわち、Mgの直接的な作用、Caイオン代謝に対する作用を介しての影響、さらにMgがNa⁺-K⁺-ATPaseの基本的補助因

子であることより、Kイオン代謝を介しての影響などによることが示唆された¹¹⁾。

最近、CDDPによる低Mg血症の報告が比較的多く、文献ではTable 4に示したごとく、CDDP化学療法時の低Mg血症が高率に認められる^{7-10,12,13)}。自験例でも81%に低Mg血症を認めている。これらの報告症例では低Ca血症を伴っており、テタニー症状を伴って発症している。さらに、低Mg血症の持続する期間は平均4.4ヵ月から1.3年の広がりがあり、Schilskyら⁷⁾の報告では、3.6年の長きに及ぶものの報告さえある。しかし、自験例では、特異な1症例を除き3ヵ月以内には正常値まで回復している。

われわれの症例における低Mg血症の発現様式には2つのパターンが認められる。すなわち、化学療法期間中(早期)に認められるものと、化学療法が終了した後も長期間持続するものである。

CDDPによる早期の尿細管障害はすでに一般的となっており、VAB6化学療法治療例(治療前腎機能正常例)を中心に、早期の低Mg血症の出現と腎機能の障害に関して検討する。

尿中 β_2 MG排泄量がCDDP投与早期に著明に上昇していることから、CDDPに尿細管障害があることは疑いのないと思われる。このことは動物実験^{1,2)}や臨床病理所見³⁾などでも示されたCDDPによる尿細管障害のパターンに特徴的なものである。従って、早期の低Mg血症がCDDPの尿細管機能障害に由来することが容易に想像される。

いっぽう、この尿細管障害はCDDPのみによるものではなく、併用薬剤の関与も考慮する必要がある。Flemingら¹⁴⁾は、CDDPを使用しない癌化学療法でも、半数以上に一過性の尿中 β_2 MGの排泄増加を認め、以前に化学療法をすでに受けていた症例では排泄量の増加の程度が強い傾向であることを報告している。さらに化学療法期間中に使用される抗癌剤以外の薬剤、即ち抗生剤の影響も考慮しなければならない。CDDPとアミノ配糖体系抗生剤などの併用では、急性尿細管壊死が引き起こされることはすでに報告¹⁵⁾もある。

われわれは腎障害をきたす可能性のある薬剤の併用はしない方針であり、従って早期の低Mg血症の原因としては、CDDPと他の併用抗癌剤による尿細管障害(Mg喪失(renal tubular wasting))が主な原因と考えられる。

しかし、VAB6化学療法症例のMgの推移をさらに詳細に検討してみると、同時期に血清K値が平行して低下していることより、CDDP投与時の大量輸液

による細胞外液の増加、種々の利尿剤による強制利尿状態における尿中Mgの喪失の助長も考えられる^{16,17)}。さらに、CDDP投与による副作用、強度の悪心・嘔吐により、食餌摂取量の明かな低下なども低Mg血症を助長している原因と思われる。

このように、化学療法期間中に認められる低Mg血症は、尿細管障害が中心的原因とは思われるが、他の要因も大きく関与していると考えられる。

Fig. 2のごとく、血清Mg値は複雑に変動しながらも、化学療法のコースが進むにつれ明らかに低下傾向を示しているが、一方、Ccrは変動があるのみで、コースを通しての低下は認められない。すなわち、CDDP投与後、早期にはGFRの低下はほとんどないように思われる。

放射線やgentamicinなどで尿細管障害のみをきたした場合、GFRの明らかな低下のないにもかかわらず低Mg血症の認められたとする報告がある^{18,19)}。さらに糸球体のみに限局した疾患では、尿中Mg喪失(renal magnesium wasting)は稀であるとされている¹⁰⁾。

Meijerら²⁰⁾は、¹²⁵I-sodiumiothalamateと¹³¹I-hippuranを用いて、CDDP投与後6時間のGFRとERPF(effective renal plasma flow)を測定し、ERPFは23%低下したが、GFRは低下しなかったと述べ、GFRの低下は反復されるCDDPの投与により起こると述べている。さらにGFR低下のメカニズムとして、腎血流量の低下をあげ、虚血性腎障害(ischemic nephrotoxicity)によるものとしている。Kletzelら²¹⁾は、CDDP動注療法後の高血圧症の報告をしており、CDDPによる虚血性障害を示唆している。

さらにResnickら²²⁾は、虚血性腎障害のメカニズムをさらに検討し、尿細管障害による低Mg血症が、reninさらにangiotensin IIを誘発し、これらの増加により虚血性腎障害を増悪するという仮説を述べている。

Wilcoxら²³⁾はCDDP投与時に積極的なMg予防投与を行い、腎尿細管障害が軽減できると述べ、Mg補給(Mg supplement)を推奨している。この報告ではMg補給の意味についての考察はないが、前述したようなメカニズムによる腎機能障害が示唆されるならば、この報告もこの虚血性腎障害の仮説を裏付けるものと思われる。

CDDPの反復投与により、当初は尿細管が障害され、慢性的な尿細管障害による低Mgにより腎血流量が低下し、そのためにGFR(Ccr)が低下すると考え

緒 言

睾丸腫瘍に対する化学療法の有効性は周知のとおりであり、中心をなすのは cis-diamminedichloroplatinum (以下 CDDP と略す) である。しかし、同時に本剤の副作用として、悪心、嘔吐、腎障害、聴力障害、骨髄抑制など種々の問題があることも事実である。このうち腎障害については、本剤の使用にあたっては、最も留意すべき副作用であり、種々の実験的報告や臨床報告より、近位尿細管障害であることが示されている¹⁻³⁾。

長期にわたる本剤の反復使用による腎障害とともに、これに伴うと考えられる低マグネシウム血症 (以下低 Mg 血症と略す) の報告^{1-10,12,13)} も散見される。

Mg は K に次いで、豊富な細胞内陽イオンであり、酵素反応の補助因子 (co-factor) として生物的作用に重要な役割を果たしている。すなわち、磷酸基の分離反応や輸送に対して、非常に重要なものであり、アデノシン 3 磷酸 (ATP) の代謝になくはならないものである。従って、Mg 欠乏はきわめて多彩な臨床症状として発現することは周知のことである。

本報告においては、睾丸腫瘍の化学療法時における早期の血清マグネシウム (Mg) の変化を腎機能の推移と比較しつつ追跡した。すなわち、化学療法の施行に従って、Mg および他の電解質 (カリウム (K), カルシウム (Ca)), さらに β_2 マイクログロブリン (β_2 MG), クレアチニン・クレアランス (Ccr) につき検討するとともに、血清 Mg の長期的な推移についても検討した。

対象および方法

対象症例は 1981 年 10 月より 1987 年 4 月までに当科に入院した進行性睾丸腫瘍 16 症例に関して検討を行った。

対象症例の一覧は、Table 1 に示した。初回治療として PVB 療法を行った症例は 5 例、VAB 6 療法を行ったものは 8 例であり、PVBV 療法を行ったものは 1 例であった。BEP 療法は Salvage 化学療法として施行され、他院にての治療の既往のあるもの 2 例、当科にて VAB 6 化学療法後再発のため施行したもの 2 例、計 4 例であった。

化学療法中の Mg と腎機能との関連をみるため、Mg と他の血清電解質 (K, Ca) を測定し、定期的に 24 時間内因性 クレアチニン・クレアランス (Ccr), 血中、尿中 β_2 microglobulin (β_2 MG) の測定を行った。

Table 1. patients profile

No.	Name	Age	Histology	Chemotherapy	Prognosis
1.	A. N.	31	Em+S	PVB × 4	26mos. died
2.	N. H.	31	Em	PVB × 4	19mos. died
3.	H. A.	22	Em+T+Ch	PVB × 4	15mos. died
4.	S. H.	49	Em+T+Ch	PVB × 4	24mos. died
5.	H. N.	23	Ch+Em	PVB × 4	17mos. died
6.	M. F.	28	Em+Ch	VAB-6×3	48mos. NED
7.	H. K.	28	S	VAB-6×3	47mos. NED
8.	Y. H.	29	Em+T	VAB-6×5	47mos. NED
9.	H. U.	26	Em+Ch+T+S	VAB-6×5, BEP×3	39mos. NED
10.	S. O.	40	S	VAB-6×2	37mos. NED
11.	T. H.	26	Em+T	BEP × 2	37mos. NED
12.	M. K.	28	Em+T+Ch	BEP × 3	29mos. NED
13.	N. N.	17	Em+T+S	VAB-6×3	31mos. NED
14.	M. S.	22	Em	VAB-6×3, BEP×3	12mos. NED
15.	M. M.	37	Em+T	PVBV × 3	2mos. NED
16.	T. K.	27	Em+T	VAB-6×3	1mos. NED

Em : embryonal carcinoma, T : teratoma,

Ch : choriocarcinoma, S : seminoma

BEP : BLM, VP-16, CDDP

PVBV : CDDP, VBL, BLM, VP-16

血清、尿中 Mg はキシリジン・ブルー法 (日立 762) にて、K は電極法 (日立 762), Ca は O-クレゾールフタレインコンプレタソン法 (日立 762), いずれも autoanalyzer で測定した。血清、尿中クレアチニンはヤッファ法 (日立 762 autoanalyzer) にて測定し、血清、尿中 β_2 MG は Phadebas β_2 -microtest kit を用い RIA 法にて測定した。

血清電解質の正常値は Mg: 2.2~3.1 mg/dl, K: 3.6~4.9 mEq/l, Ca: 8.2~9.8 mg/dl, である。Ccr の当科における正常値は 83~107 ml/min であり、血清 β_2 MG は 0.5~2.0 μ g/ml, 尿中 β_2 MG 排泄量は 16~518 μ g/day である。

血清 Mg と Ccr に関しては、全例を対象としたが、Mg と Ccr, β_2 MG, K, Ca との関連については VAB 6 治療例のみを対象とした。さらに生存例に関しては、長期経過後の血清 Mg の検討を行った。

成 績

Table 2 に全症例の低 Mg 血症につきまとめた。薬剤使用前の血清 Mg 値は 2.54 ± 0.30 mg/dl (M $\pm$ SD), Ccr は 87.2 ± 20.6 ml/min で、化学療法後の低 Mg 値の最低値の平均は 1.67 mg/dl, Ccr の最低値の平均は 55.6 ml/min であり、いずれも有意 ($p < 0.01$) に低下していた。

治療開始より低 Mg 血症をきたすまでの期間は平均 67 日であり、治療期間中の低 Mg 血症の持続期間の平

- cology **16**: 309~318, 1983
- 14) Fleming JJ, Parapia L, Morgan DB and Child JA: Increased urinary. β_2 microglobulin after cancer chemotherapy. *Cancer Treat Rep* **64**: 581~588, 1980
 - 15) Salem PA, Jabboury KW and Khalil MF: Severe nephrotoxicity: A probable complication of cis-diamminedichloroplatinum (II) and cephalothin-gentamicin therapy. *Oncology* **39**: 31~32, 1982
 - 16) Blachley JD and Hill JB: Renal and electrolyte disturbances associated with cisplatin. *Ann Intern Med* **95**: 628~632, 1981
 - 17) Duarte CG: Effects of ethacrynic acid and furosemide on urinary calcium, phosphate and magnesium. *Metabolism* **17**: 867~876, 1968
 - 18) Bar RS, Wilson HE and Mazzaferri EL: Hypomagnesemic hypocalcemia secondary to renal magnesium wasting: A possible consequence of high-dose gentamicin therapy. *Ann Intern Med* **82**: 646~649, 1975
 - 19) Keane WF, Crosson JT, Staley NA, Anderson WR and Shapiro FL: Radiation-induced renal disease: A clinicopathologic study. *Am J Med* **60**: 127~137, 1976
 - 20) Meijer S, Sleijfer DT, Mulder NH, Sluiter WJ, Marrink J, Kooops HS, Brouwers TM, Oldhoff J, Hem GK and Mandema E: Some effects of combination chemotherapy with cis-platinum on renal function in patients with nonseminomatous testicular carcinoma. *Cancer* **51**: 2035~2040, 1983
 - 21) Kletzel M and Jaffie N: Systemic hypertension: A complication of intraarterial cis-diamminedichloroplatinum (II) infusion. *Cancer* **47**: 245~247, 1981
 - 22) Resnick LM, Laragh JH, Sealey JE and Alderman MH: Divalent cations in essential hypertension: Relations between serum ionized calcium, magnesium and plasma renin activity. *N Eng J Med* **309**: 888~891, 1983
 - 23) Willox JC, McAllister EJ, Sangster G and Kaye SB: Effects of magnesium supplementation in testicular cancer patients receiving cis-platin: A randomised trial. *Br J Cancer* **54**: 19~23, 1986
 - 24) Malcolm D: Bleomycin-induced injury to the hands. *J Med Soc New Jersey* **75**: 314~316, 1978

(1987年8月26日迅速掲載受付)