

# シスプラチン投与におけるショートハイドレーション法の手引き

日本肺癌学会 ガイドライン検討委員会  
ショートハイドレーションに関わる手引き作成チーム  
堀田勝幸, 二宮貴一朗, 近藤征史, 山根由紀, 浦田佳子  
里内美弥子, 赤松弘朗, 瀬戸貴司, 山本信之  
日本臨床腫瘍学会ガイドライン委員会

2015年8月3日

## 1. はじめに

シスプラチンは抗腫瘍スペクトルが広く、強力な抗腫瘍効果を有するため、現在多くの癌化学療法プロトコールにおいて中心的薬剤として用いられている[1-6]。1972年に米国国立癌研究所(NCI)の指導下でシスプラチンの臨床試験が開始されたが、その強い腎毒性のため一時開発が中断された。その後、腎毒性の軽減に様々な投与方法が検討され、1977年に動物モデルにおいてシスプラチンの投与前後に大量補液を行うこと、強制利尿を行うこと、の2点により急性腎障害を回避できたとする報告がなされた[7]。これを機に再度の臨床研究により、癌患者においてもシスプラチンの安全性および有効性が立証され、1978年に米国で、1983年には日本で承認された。

一方、腎毒性を回避する目的で行う大量補液によって、シスプラチン投与患者は必然的に入院加療を余儀なくされているのが実情である。これは患者の生活の質を落とす要因となり得、長年、簡便かつ外来ベースでのシスプラチン投与の確立が望まれるところであった。

近年、シスプラチン化学療法に関する米国の National Comprehensive Cancer Network (NCCN) の化学療法オーダーテンプレートの普及、あるいは、国内での補液法に関する前向き研究の成果が複数報告され、現在国内各施設においても少量かつ短時間の補液法が日常診療で行われるようになってきた。そこで、少量かつ短時間の補液法に関するエビデンスを整理し、補液法の実際についての一定の指針を提示することの意義は大きいと考え、本手引きを作成するに至った。

シスプラチン承認当時、2.5L~3L以上の補液が約10時間以上かけて行われていたことから[8,9]、本稿では以降、それよりも「少量かつ短時間の補液法」を「ショートハイドレーション法」と称する。また本冊子は手引きであり、推奨グレードは示していない。

## 2. シスプラチンの腎毒性

シスプラチンの腎毒性の機序として、静脈内に投与されたシスプラチンが糸球体からろ過された後に近位尿細管へ蓄積し近位尿細管細胞を障害すると想定されている[10]。静脈内に投与されたシスプラチンは速やかに蛋白と結合し糸球体でろ過されないが、一部の蛋白

と結合しない遊離型シスプラチンは糸球体でろ過され、約 2 時間をかけて体内から排出される[11]. 24 時間持続点滴静注 (80 mg/body) でも、遊離型シスプラチンの濃度は、投与終了時にピークに達し、投与終了後 2 時間で測定限界まで低下した[12]. そのため、投与直後から約 2 時間において急性の腎障害が生じうると考えられている. 腎障害のその他の一因として、シスプラチンによる消化器毒性 (悪心・嘔吐) に伴う経口補液量の著しい低下、循環血漿量の低下といった要素も挙げられる[13].

### 3. 海外における補液法の歴史と現状

腎障害回避のためのシスプラチンの厳密な至適補液法は未だ明らかにされていない. 承認当時は、シスプラチン投与前後に 3 L 以上の補液が 10 時間以上かけて行われ[8], グレード 2 以上の腎障害は 10%程度と報告された [14].

その後、欧米では、肺癌を主とした複数の癌腫を対象としたシスプラチン投与の際に 2 L/日以上以上の補液により腎障害が有意に改善しなかったとの報告[15]や、婦人科癌を主とした複数の癌腫に対して 2 L/日以下の補液で安全にシスプラチン投与が可能であったとの報告がなされた[16,17]. また、シスプラチンを含む化学療法を 4~8 時間で投与予定の癌患者を対象に、外来での治療と入院での治療とを比較した試験において、治療の効果や副作用プロフィールに違いはなかった[18]. さらに、シスプラチンの投与を行う固形癌患者に対し点滴補液と経口補液を比較する無作為化試験が行われ、経口補液と点滴補液で腎障害の発現頻度は変わらないと報告された[19]. また肺癌もしくは悪性中皮腫症例を対象に、約 2 L, 4 時間のショートハイドレーション法を用いたところ、グレード 2 以上の腎障害は 4.6% (5 / 107 例) であり、認容可能であると報告された[20]. 米国の NCCN の化学療法オーダーテンプレートでは、非小細胞肺癌、小細胞肺癌、子宮体癌、胸腺腫/胸腺癌、前立腺癌、陰茎癌、膵臓癌、卵巣癌、原発不明癌、メルケル細胞癌、悪性中皮腫、肝胆道癌、頭頸部癌、胃癌、食道癌、子宮頸癌、乳癌、骨肉腫、胆嚢癌、肛門癌等多くの癌腫において、最小 1L, 最短 2 時間のショートハイドレーション法が推奨されている (表 1) [21].

これらを背景として、現在海外では外来を中心としたショートハイドレーション法が一般的である.

### 4. 国内における補液法の現状と最近の研究

わが国のシスプラチンの添付文書上は、計 2.5 L~5 L, 10 時間以上かけて補液をシスプラチン投与前・投与中・投与後に行うこととされている[9]. これは 1983 年に承認された当時の臨床試験成績・医療環境を反映したものである. 上記の補液法に基づいた場合の国内におけるグレード 2 以上のクレアチニン値上昇は 6~7%と報告されている[22,23]. その後の四半世紀でセロトニン拮抗薬およびニューロキニン 1 受容体阻害薬の開発により、シスプラチンによる消化器毒性に対する目覚ましい支持療法の改善がなされた[24,25]. これに伴

い消化器毒性・経口飲水量低下・腎障害の一連の悪循環は回避されつつある。

シスプラチン ( $\geq 75 \text{ mg/m}^2$ , あるいは  $\geq 60 \text{ mg/m}^2$ ) を投与予定の肺癌患者を対象として、ショートハイドレーション法の認容性評価を主眼とする小規模な前向き試験が 2 つ行われた[26,27]。両者はほぼ同時期に実施されており、其々の試験における登録基準や患者数設定は類似している(表 2)。登録基準として重要なのは両試験とも、①PS 0~1 であること、および、②ベースラインのクレアチニン値は施設基準範囲内であること、かつ、クレアチニンクリアランス (Ccr) 値は  $60 \text{ mL/min}$  以上という点である(但、前者[26]では蓄尿 Ccr 24 時間値もしくは Cockcroft & Gault の式を用いた推定値のいずれかで評価され、後者[27]では蓄尿 Ccr 24 時間値でのみ評価された)。合計 1.6 L~2.5 L, 4 時間~4 時間 30 分のショートハイドレーション法が検討された(「8. ショートハイドレーションの投与例」の項参照)。

実際に投与されたシスプラチンは  $75\sim 80 \text{ mg/m}^2$  (Horinouchi ら[26])と  $60\sim 80 \text{ mg/m}^2$  (中央値;  $80 \text{ mg/m}^2$ ) (Hotta ら[27])であった。主要評価項目の第 1 サイクル目におけるグレード 2 以上の腎障害(クレアチニン値上昇; CTCAE\* ver 3.0)は、それぞれの試験において 0/44 例と 0/46 例であり、全サイクルでみても 1 (2%) / 44 例と 0 / 46 例であった(表 2)。全サイクルにおけるグレード 1 の腎障害の発現状況はそれぞれ 7 (16%) / 44 例と 7 (15%) / 46 例と試験間で類似していた。Hotta らの試験では、グレード 1 の腎障害が生じた 7 例全例において、発現後 4 日(中央値)で腎障害からの回復が認められた。それぞれの試験で 13 (30%) / 44 例および 10 (22%) / 46 例に追加の補液が必要であり、その主たる理由は消化器毒性であった。Hotta らの試験における必要補液量(中央値)は  $500 \text{ mL/日}$ で、補液総投与日数(中央値)は 3 日間であり、追加の補液が必要であっても外来加療に支障を来す事象ではなかった。以上、独立した 2 つの試験間で再現性の高い結果が得られており、いずれの試験でもショートハイドレーション法は認容可能であると結論づけている[26,27]。

2014 年には、 $60 \text{ mg/m}^2$  以上のシスプラチン投与の際の、1 L~1.5 L, 3 時間のショートハイドレーション法の安全性に関する報告がなされた[28]。この試験では、上記の 2 試験[26,27]と同じく第 1 サイクル目におけるグレード 2 以上の腎障害が主要評価項目として設定された。第 1 サイクル目のグレード 2 以上の腎障害は 1 (2%) / 46 例であり、グレード 1 の腎障害の発現状況も 1 (2%) / 46 例と軽微で、結論としてショートハイドレーション法は認容可能であることが示されている。

上記の進行肺癌を対象とした 3 つの前向き認容性試験では、腎機能以外の有害事象のプロフィールが報告されている[26,28,29]。今までの補液法と比較して、腎機能以外の有害事象が増加する傾向は見られなかった(表 3-1, 表 3-2)。また、同 3 試験で進行肺癌に対する奏効割合は 31%~48%であり、従前の補液法による報告と遜色ない結果が得られている[26,28,29]。

\*CTCAE; Common Terminology Criteria for Adverse Events

## 5. マグネシウム製剤

シスプラチン投与により近位尿細管等でマグネシウムの不適切な分泌が引き起こされ、低マグネシウム血症が生じうる[30]。さらに動物モデルにおいて、低マグネシウム血症によりシスプラチンの近位尿細管での再吸収が促進され、近位尿細管におけるシスプラチンの濃度が上昇することで、広範な腎障害が惹起されることが示されている[31]。

腎障害の予防を目的として、精巣癌や卵巣癌を対象にシスプラチンの投与の際にマグネシウム製剤を補充する群としない群とを比較した小規模ランダム化比較試験が行われ（表4）、補充群で腎障害の軽減がみられた[32,33]。NCCNの化学療法オーダーテンプレートでは、マグネシウムの投与量に関して8 mEqを推奨している（表1）。

現時点では、シスプラチンの投与に際してマグネシウム製剤の補充が推奨される。しかし、マグネシウムの推奨投与量や投与の至適タイミングは未だ明らかでない。なお本邦での前向き認容性試験では、シスプラチンの投与前にマグネシウム製剤を8 mEq投与する方法[26,28]と、シスプラチンの投与前後にマグネシウム製剤をそれぞれ4 mEqずつ投与する方法[27]が用いられた。

## 6. 強制利尿薬

腎障害を回避するための古典的な方法の一つとして強制利尿薬の使用が提唱されている[7]。マンニトールあるいはフロセミドのいずれも尿中のプラチナ濃度を下げうる[34]。シスプラチン（75 mg/m<sup>2</sup>）を投与する患者を対象に生理食塩水、マンニトール、フロセミドのいずれかを用いて腎障害予防効果を比較したランダム化比較試験では、マンニトール群で腎障害が多い傾向が見られた[35]。一方、マンニトールとフロセミドとを直接比較した試験で、腎障害頻度は同程度であったとする結果も見られる[36]。NCCNの化学療法オーダーテンプレートでは、マンニトールの使用を推奨している（表1）。また、本邦での3つの前向き認容性試験では、いずれもマンニトールが用いられていた[26,27,28]。

現時点では、強制利尿薬としていずれの薬剤を用いるべきかは明らかでなく、施設ごとに精通している薬剤を選択するのが良いと考えられる。

## 7. ショートハイドレーション法の実際と注意点

### 【適応患者の選定】

まず、シスプラチン投与自体の適応患者かどうかを見極めることが必要である。ショートハイドレーション法の使用にあたっては下記の項目にも特に留意すべきである。

- ・ 腎機能が十分に維持されていること（例：血清クレアチニン値施設基準上限値以下、かつ、クレアチニンクリアランス値  $\geq 60$  mL/min；但、筋肉量の影響を受けるため、高齢者等では正確性にかける場合があることに留意する）
- ・ 飲水指示に対して十分な理解力を有すること

- ・ 心機能が保持されていること（例：心臓超音波検査にて EF 60%以上など，1 時間あたり 500 mL の補液に耐えうると期待される場合）
- ・ 全身状態が良好であること（PS 0-1）

【サイクル内の投与の実際と観察すべき項目】

- ・ ショートハイドレーション法の導入は，その安全性を確認するため必要に応じて入院で行う．
- ・ 補液については下記を参考にし，実際の投与例は「8. ショートハイドレーションの投与例」の項も参照のこと．

補液に含める内容	
生理食塩液を含めた補液	合計 1.6 L～2.5 L（4 時間～4 時間 30 分）
経口補液	当日シスプラチン投与終了までに 1L 程度
マグネシウム	合計 8 mEq
「5. マグネシウム製剤」の項参照	
強制利尿薬	20%マンニトール 150 mL～200 mL 程度，
「6. 強制利尿剤」の項参照	または，フロセミド 20 mg 静注

- ・ シスプラチン投与が終了するまでに 1 L 程度の経口補液を心がけるよう患者に促す．
- ・ 一方，大量の水摂取により，水中毒を介した低ナトリウム血症を生じる可能性があり，過剰な飲水をしないことも患者に説明する．
- ・ 水分バランスの管理が最も重要である．シスプラチン投与当日から 3～5 日間は尿量測定（または尿回数）・体重管理・飲水量の記録を行う．
- ・ シスプラチン投与直後から約 2 時間の尿量・体重管理に留意する．
- ・ 上記の 2 時間で，目安として 1 L 程度の尿量を確保する．尿量測定が困難な場合は尿回数や体重変化\*を用いて水分バランスを十分考慮しつつ，強制利尿薬の追加を随時行うよう検討する（\*例：尿回数が 3 回未満，あるいは，体重が 2 kg 程度増加した場合）．
- ・ また，シスプラチン投与後 3～5 日間で，食思不振を生じて日常的に行われる飲水が困難となった場合には，腎前性腎障害を避けるため積極的に追加点滴補液を行う．
- ・ 腎機能の評価は血清クレアチニン値を用いるのが一般的である．特に初回サイクルでは 1 週間以内に確認することが望ましい．
- ・ 腎障害を生じた場合には補液を含めた適切な対応を早急に行い，必要に応じて腎臓内科などとの連携も行う．

以上，具体的な診療フローや体制構築については，医師，看護師，薬剤師を含めた多職種で事前に検討し，施設単位で情報共有しておく．

### 【患者への説明】

ショートハイドレーション法の使用にあたっては下記の項目を十分説明する。医師・看護師・薬剤師等メディカルスタッフの各職種の専門性を生かした多方面からの指導が重要である。

- ① シスプラチン投与による腎障害発現の可能性
- ② 補液や強制利尿薬使用が腎障害回避のためのポイントであること
- ③ 経口補液が点滴補液を減ずるための代替の意味を持つこと
- ④ 抗癌薬治療開始（針穿刺）からシスプラチン投与終了までに1L程度の経口補液を行うこと
- ⑤ 尿量（または尿回数）・体重・飲水量等の測定が重要であること
- ⑥ 当日のアプレピタント内服\*、第2日目以降のアプレピタントとデキサメタゾンの内服をし損なわないよう、適正な制吐薬使用\*\*を徹底すること  
\*ホスアプレピタントを使用する場合はその限りでない  
\*\*日本癌治療学会編 制吐薬適正使用ガイドライン最新版の推奨する薬剤
- ⑦ シスプラチン投与終了後数日間は食思不振などの消化器毒性に留意し、食思不振が続く場合など病状変化のある場合は、すぐに医療スタッフへ連絡すること

### 【外来での治療へ移行する場合の実際と注意点】

- ・ 1サイクル目を入院で受けた患者について、尿量管理、体重管理、および、経口補液等に問題を生じず、腎障害を生じなかった場合、次サイクル以降は、外来での化学療法継続を考慮する。
- ・ 他の抗癌薬レジメンと最も異なる点は、水分バランスの管理を要することである。
- ・ 但し、外来では厳密な尿量測定は实际的でない。抗癌薬治療開始（針穿刺）からシスプラチン投与終了後2時間までの尿回数あるいは体重変化を測定することが一助となる。
- ・ ショートハイドレーション法の1サイクル目と同じような形で、十分な経口補液を促すことが重要である。
- ・ 食思不振が続く場合は、腎前性腎障害を回避するためにも追加点滴補液を積極的に行う。
- ・ 一般的に外来治療においては、入院治療と異なり、患者の病状をリアルタイムに把握するのが難しいため、入院での管理以上に担当医師・看護師・薬剤師等医療スタッフ間での密な連携を構築し、患者の病状管理を行っていくことが重要である。

## 8. ショートハイドレーションの投与例

例：文献[26]を参考		例：文献[27]を参考	
Day1： (約 1.6 L, 約 4 時間) (註：飲水の規定は設けられていない)		Day1： (約 2.5 L, 約 4 時間 30 分) (註：血管確保用の生理食塩液 250 mL を含む，経口補液 1 L を推奨)	
生理食塩液 50 mL +パロノセトロン 0.75 mg+デキサメタゾン 9.9 mg	(15 分)	生理食塩液 100 mL +パロノセトロン 0.75 mg+デキサメタゾン 9.9 mg	(10 分)
併用抗癌薬+生理食塩液	(適時)	併用抗癌薬+生理食塩液	(適時)
開始液 500 mL+塩化カリウム 10 mEq 硫酸マグネシウム 8 mEq	(1 時間)	維持液 500 mL+硫酸マグネシウム 4 mEq	(1 時間)
20%マンニトール 200 mL	(30 分)	20%マンニトール 150 mL	(15 分)
シスプラチン+生理食塩液 250 mL	(1 時間)	シスプラチン+生理食塩液 (全体で 500 mL)	(1 時間)
1/4 食塩溶液 500 mL+塩化カリウム 10 mEq	(1 時間)	生理食塩液 500 mL (併用抗癌薬を生理食塩液 500 mL に溶解する場合は不要)	(1 時間)
経口：アプレピタント 125 mg		維持液 500 mL+硫酸マグネシウム 4 mEq	(1 時間)
経口：アプレピタント 125 mg		経口：アプレピタント 125 mg	
Day2-3：		Day2-3：	
経口：アプレピタント 80 mg デキサメタゾン 8 mg (Day2-4)		経口：アプレピタント 80 mg デキサメタゾン 8 mg (Day2-4)	

## 9. まとめ

日常診療で実践されつつあるショートハイドレーション法について，エビデンスの整理と投与方法の実際を纏めた．60~80 mg/m<sup>2</sup> のシスプラチン投与にあたり，十分な腎機能・心機能を有する全身状態良好な患者を対象に，マグネシウムや強制利尿薬を用いた短時間・少量の補液方法が勧められる．本手引きが更なるシスプラチンショートハイドレーション法普及の一助となることを期待する．

## 10. 引用文献

- 1). 日本肺癌学会編 (2014) EBM の手法による肺癌診療ガイドライン 2014 年版 (第 3 版), 金原出版.
- 2). 日本胃癌学会編 (2014) 胃癌治療ガイドライン 医師用 2014 年 5 月改訂 (第 4 版), 金原出版.
- 3). 日本食道学会編 (2012) 食道癌診断・治療ガイドライン 2012 年 4 月改訂 (第 3 版), 金原出版.
- 4). 日本頭頸部癌学会編 (2013) 頭頸部癌診療ガイドライン 2013 年版 (第 2 版), 金原出版.
- 5). 日本泌尿器科学会編 (2009) 膀胱癌診療ガイドライン 2009 年版, 医学図書出版.
- 6). 日本泌尿器科学会編 (2009) 精巣腫瘍診療ガイドライン 2009 年版 構造化抄録 CD-ROM 付 (第 1 版), 金原出版.
- 7). Cvitkovic E, Spaulding J, Bethune V, et al. Improvement of cis-dichlorodiammineplatinum (NSC 119875): therapeutic index in an animal model. *Cancer*. 1977; 39(4): 1357-61.
- 8). Hayes DM, Cvitkovic E, Golbey RB, et al. High dose cis-platinum diammine dichloride: amelioration of renal toxicity by mannitol diuresis. *Cancer*. 1977; 39(4): 1372-81.
- 9). 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 . [Available online at: [http://www.info.pmda.go.jp/go/pack/4291401A1097\\_1\\_10/](http://www.info.pmda.go.jp/go/pack/4291401A1097_1_10/); accessed December 26, 2014].
- 10). Daugaard G, Abildgaard U, Holstein-Rathlou NH, et al. Renal tubular function in patients treated with high-dose cisplatin. *Clin Pharmacol Ther*. 1988; 44(2): 164-72.
- 11). Sasaki Y, Tamura T, Eguchi K, et al. Pharmacokinetics of (glycolate-0,0')-diammine platinum (II), a new platinum derivative, in comparison with cisplatin and carboplatin. *Cancer Chemother Pharmacol*. 1989; 23(4): 243-6.
- 12). 堀内正敏ほか. Cis-dichlorodiammineplatinum(II)の体内動態. *癌と化学療法* 1982;



9(4): 632-637.

- 13). Furukawa N, Kawaguchi R, Kobayashi H. Use of high-dose cisplatin with aprepitant in an outpatient setting. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2012; 21(4): 436-41.
- 14). Klastersky J, Sculier JP, Lacroix H, et al. A randomized study comparing cisplatin or carboplatin with etoposide in patients with advanced non-small-cell lung cancer: European Organization for Research and Treatment of Cancer Protocol 07861. *J Clin Oncol*. 1990; 8(9): 1556-62.
- 15). Stewart DJ, Dulberg CS, Mikhael NZ, et al. Association of cisplatin nephrotoxicity with patient characteristics and cisplatin administration methods. *Cancer Chemother Pharmacol*. 1997; 40(4): 293-308.
- 16). Vogl SE, Zaravinos T, Kaplan BH. Toxicity of cis-diamminedichloroplatinum II given in a two-hour outpatient regimen of diuresis and hydration. *Cancer*. 1980; 45(1): 11-5.
- 17). Brock J, Alberts DS. Safe, rapid administration of cisplatin in the outpatient clinic. *Cancer Treat Rep*. 1986; 70(12): 1409-14.
- 18). Mor V, Stalker MZ, Gralla R, et al. Day hospital as an alternative to inpatient care for cancer patients: a random assignment trial. *J Clin Epidemiol*. 1988; 41(8): 771-85.
- 19). Dana R, Kachhwaha VS. Comparison of oral and intravenous hydration and diuretic, choice for protecting cisplatin induced nephrotoxicity. *Indian J Cancer*. 1996; 33(4): 168-70.
- 20). Tiseo M, Martelli O, Mancuso A, et al. Short hydration regimen and nephrotoxicity of intermediate to high-dose cisplatin-based chemotherapy for outpatient treatment in lung cancer and mesothelioma. *Tumori*. 2007; 93(2): 138-44.
- 21). National Comprehensive Cancer Network Chemotherapy Order Templates (NCCN Templates®). [Available online at: <http://www.nccn.org/ordertemplates/>; accessed December 26, 2014].
- 22). Sekine I, Yamada K, Nokihara H, et al. Bodyweight change during the first 5 days of chemotherapy as an indicator of cisplatin renal toxicity. *Cancer Sci*. 2007; 98(9): 1408-12.
- 23). Sekine I, Kubota K, Tamura Y, et al. Innovator and generic cisplatin formulations: comparison of renal toxicity. *Cancer Sci*. 2011; 102(1): 162-5.
- 24). Hesketh PJ, Grunberg SM, Gralla RJ, et al. The oral neurokinin-1 antagonist aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled trial in patients receiving high-dose cisplatin--the Aprepitant Protocol 052 Study Group. *J Clin*

- Oncol. 2003; 21(22): 4112-9.
- 25). Saito M, Aogi K, Sekine I, et al. Palonosetron plus dexamethasone versus granisetron plus dexamethasone for prevention of nausea and vomiting during chemotherapy: a double-blind, double-dummy, randomised, comparative phase III trial. *Lancet Oncol.* 2009; 10(2): 115-24.
  - 26). Horinouchi H, Kubota K, Itani H, et al. Short hydration in chemotherapy containing cisplatin ( $\geq 75$  mg/m<sup>2</sup>) for patients with lung cancer: a prospective study. *Jpn J Clin Oncol.* 2013; 43(11): 1105-9.
  - 27). Hotta K, Takigawa N, Hisamoto-Sato A, et al. Reappraisal of short-term low-volume hydration in cisplatin-based chemotherapy: results of a prospective feasibility study in advanced lung cancer in the Okayama Lung Cancer Study Group Trial 1002. *Jpn J Clin Oncol.* 2013; 43(11): 1115-23.
  - 28). Horinouchi H, Kubota K, Miyanaga A, et al. Oral hydration as a post-hydration method for cisplatin administration in patients with lung cancer: a prospective multicenter trial. *Ann Oncol* 2014; 25 (suppl 4): iv531.
  - 29). Hotta K, Ninomiya K, Takigawa N, et al. Reappraisal of short-term low-volume hydration in cisplatin-based chemotherapy; hoping for it as a public domain. *Jpn J Clin Oncol.* 2015; 45(6): 603-604.
  - 30). Lajer H, Daugaard G. Cisplatin and hypomagnesemia. *Cancer Treat Rev.* 1999; 25(1): 47-58.
  - 31). Yokoo K, Murakami R, Matsuzaki T, et al. Enhanced renal accumulation of cisplatin via renal organic cation transporter deteriorates acute kidney injury in hypomagnesemic rats. *Clin Exp Nephrol.* 2009; 13(6): 578-84.
  - 32). Willox JC, McAllister EJ, Sangster G, et al. Effects of magnesium supplementation in testicular cancer patients receiving cisplatin: a randomised trial. *Br J Cancer.* 1986; 54(1): 19-23.
  - 33). Bodnar L, Wcislo G, Gasowska-Bodnar A, et al. Renal protection with magnesium subcarbonate and magnesium sulphate in patients with epithelial ovarian cancer after cisplatin and paclitaxel chemotherapy: a randomised phase II study. *Eur J Cancer.* 2008; 44(17): 2608-14.
  - 34). Pera MF Jr, Zook BC, Harder HC. Effects of mannitol or furosemide diuresis on the nephrotoxicity and physiological disposition of cis-dichlorodiammineplatinum-(II) in rats. *Cancer Res.* 1979; 39(4): 1269-78.
  - 35). Santoso JT, Lucci JA 3rd, Coleman RL, et al. Saline, mannitol, and furosemide hydration in acute cisplatin nephrotoxicity: a randomized trial. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2003; 52(1): 13-8.

- 36). Ostrow S, Egorin MJ, Hahn D, et al. High-dose cisplatin therapy using mannitol versus furosemide diuresis: comparative pharmacokinetics and toxicity. *Cancer Treat Rep.* 1981; 65(1-2): 73-8.

表 1 米国 NCCN の化学療法オーダーテンプレート

---

For CISplatin:

*Example of recommended hydration:* Sodium chloride 0.9% with KCL 20 mEq per liter and magnesium sulfate 8 mEq (1 gram) per liter infused IV at a rate of 250 – 500 mL/hour pre- and post-CISplatin administration for a total of 1000 – 3000 mL to be infused.

---

文献 [21]より. NCCN; National Comprehensive Cancer Network.

表 2 国内で行われたショートハイドレーション法に関する 2 つの認容性試験

	文献 [26]	文献 [27,29]
デザイン	単アーム, 前向き認容性試験	
対象	肺癌	進行期肺癌
主要評価項目	1 サイクル目における $\geq$ Gr2 (CTCAE v3.0) の Cr 値上昇	
登録症例数	44 例	46 例
主な登録基準		
年齢	20~74 歳	75 歳以下
ECOG PS	0~1	
腎機能	血清 Cr 値 $\leq$ 施設基準値上限, かつ, Ccr 値* $\geq$ 60 mL/min	
シスプラチン投与量	$\geq$ 75 mg/m <sup>2</sup>	$\geq$ 60 mg/m <sup>2</sup>
総コース中央値 (幅)	4 (1~8)	3 (1~8)
1 サイクル目の Cr 値上昇 (Gr1/ $\geq$ Gr2)	- 例 / 0 例	4 例(9%) / 0 例
全治療期間の Cr 値上昇 (Gr1/ $\geq$ Gr2)	7 例(16%) / 0 例	7 例(15%) / 0 例
奏効割合 (抗腫瘍効果)	48.0%	31.1%

CTCAE; Common Terminology Criteria for Adverse Events, ECOG; Eastern Cooperative Oncology Group, PS; Performance Status, Cr; creatinine, Ccr; creatinine clearance, Gr; grade.

\*註 ; [26] 蓄尿 Cr 値 (24 時間値) もしくは Cockcroft & Gault の式を用いた推定値のいずれか, [27] 蓄尿 Cr 値 (24 時間値)

表 3-1 ショートハイドレーション法を用いた化学療法における腎障害以外の毒性プロフィール

	文献[26] (n=44)				文献[28] (n=46)			
	グレード 3		全グレード		グレード 3		全グレード	
発熱	0	0%	2	5%	0	0%	10	22%
倦怠感	0	0%	23	52%	0	0%	17	37%
体重減少	0	0%	0	0%	0	0%	6	13%
食思不振	1	2%	31	70%	2	4%	32	70%
便秘	0	0%	22	50%	0	0%	24	52%
下痢	0	0%	6	14%	2	4%	8	17%
悪心	1	2%	31	70%	1	2%	30	65%
嘔吐	1	2%	7	16%	0	0%	6	13%
発熱性好中球減少症	2	5%	2	5%	3	7%	3	7%
脱毛	0	0%	14	32%	0	0%	10	22%

表 3-2 ショートハイドレーション法を用いた化学療法における腎障害以外の毒性プロフィール

	文献[29] (n=46)		
	グレード3	グレード4	グレード3/4
<b>血液毒性：</b>			
白血球減少	18	1	41%
好中球減少	13	13	57%
ヘモグロビン低下	3	0	7%
血小板減少	1	0	2%
<b>非血液毒性：</b>			
発熱性好中球減少症	3	0	7%
感染	7	1	17%
悪心/嘔吐	6	0	13%
低 Na 血症	2	2	9%
肝機能異常	1	1	4%
アナフィラキシー	1	0	2%
下痢	1	0	2%
十二指腸潰瘍	1	0	2%
血栓症	1	0	2%
肺臓炎	0	1	2%

表 4 マグネシウム製剤の腎障害に及ぼす影響に関するランダム化比較試験

	文献 [32]	文献 [33]
デザイン	非盲検ランダム化比較試験	二重盲検ランダム化プラセボ比較試験
対象	精巣癌（卵巣胚細胞腫瘍を 1 例含む）	卵巣癌
登録症例数	n=17（介入群；n=8）	n=40（介入群；n=20）
シスプラチン投与量	20 mg/m <sup>2</sup> 5 日間投与	75 mg/m <sup>2</sup>
介入群	硫酸マグネシウム 8 mEq を 0.9%生理食塩水 500 mL に溶解し 4 時間かけて静脈内投与（5 日間） クエン酸マグネシウム 10 mEq を経口投与	硫酸マグネシウム 5 g をシスプラチン投与前に静脈投与 マグネシウムビスマス 1500 mg/日を経口投与
対照群	なし	プラセボを投与
評価項目	血清マグネシウム値が上昇した．（p<0.01） 尿中 NAG 排泄が減少した．（p<0.01） 次サイクル治療の遅延を減少させた．	血清マグネシウム値が上昇した．（p<0.0001） 血清クレアチニン値の上昇を抑制した．（p=0.0069） その他の毒性に違いは見られなかった．
効果	腫瘍縮小効果に違いは見られなかった．	生存期間に違いは見られなかった．

NAG; N-acetyl-β-D-glucosaminidase