

Hyponatremia as a prognostic and predictive factor in metastatic renal cell carcinoma

AN Jeppesen, HK Jensen, F Donskov, N Marcussen, H von der Maase

Br J Cancer. 2010 March 2; 102(5): 867–872.

背景・目的

低 Na 血症は、入院患者の最も多い電解質異常であるにも関わらず、これまで低 Na 血症が予後予測因子であると認識されてこなかった。しかし、近年になり、低 Na 血症と肝硬変や慢性心不全、肺炎のような感染症、小児の髄膜炎などの様々な病態の予後との関連が報告され、また、最近では、肝細胞癌や胃がん、肺小細胞癌の overall survival と関連があるとの報告もある。そして、限局性腎細胞癌の腎摘出術後の disease free survival および overall survival との関連性も示された。本研究の目的は、転移性腎細胞癌において、低 Na 血症が予後予測因子であるか否かを検証することである。

方法

研究デザイン：コホート研究

<コホート A>

対象期間：2002 年 9 月～2004 年 8 月。

場所：Department of Oncology, University Hospital of Aarhus, Denmark

対象：転移性腎細胞癌患者 120 名(低容量の IL-2 と IFN- α の皮下投与を受けていた者)

<コホート B (コホート A の検証群) >

対象期間：1999 年 2 月～2002 年 8 月

場所：コホート A と同施設

対象：転移性腎細胞癌患者 120 名（低容量もしくは中等量 IL-2 と IFN- α の併用有
または無、histamine dehydrochloride による phase II の治療を受けていた者）

評価項目：

生存期間（コホート A 群の生存確認は 2008 年 8 月 24 日、コホート B 群の生存確認は 2008 年 11 月 30 日に実施）、年齢、ECOG performance status、体重減少（%）、

転移がない期間（年）、転移巣の数、転移部位、Memorial Sloan kettering Cancer Center

(MSKCC) リスク分類、血清 Na、Hb、WBC、好中球、Plt、血清 Alb、血清 Ca、ALP、LDH、Bil、alanine aminotransferase (ALAT)

解析：

生存期間；cox 比例ハザードモデル

低ナトリウムと臨床所見・生化学的データとの関連；Fisher's exact test

結果

<コホート A>

Baseline characteristics (Table 1)

- ・年齢(中央値);58.3 歳，対象の 68%は男性
- ・5 年生存率 15 %、生存期間の中央値 15.1 ヶ月 (0.3 ヶ-71.0 ヶ月)
- ・組織型：
clear cell carcinoma；111 名、papillary；4 名、chromofobe；2 名、分類不能；3 名
- ・治療反応性：
complete response (CR)が 3 名(3%)、partial response (PR)が 14 名(12%)、
stable disease (SD) 36 名 (30%)、progressive disease (PD) 47 名(39%)
20 名(17%)は、有害事象のために早期に治療中止となり、治療反応性の評価は困難であった。
- ・血清 Na 値は 126-144mM、低ナトリウム血症は 24 名 (20%) に認めた。
- ・低 Na 血症は、PS 低下、転移巣 3 箇所以上、上皮内がん、10%以上の体重減少、*MSKCC 低リスク群、WBC 高値、血清 Alb 低値、ALP 高値、Hb 低値と関連を認めた。(Table 2a)
- ・24 名の低 Na 血症群のうち 20 名 (83%) には、IL-2 の投与は 3 サイクル以下しか施行されなかった。そのうち 9 名は、有害事象のため治療早期に中止となり治療反応性の評価ができなかったが、11 名の治療反応性は PD であった。一方、血清 Na 正常群の場合は、51 名(53%)が SD 以上の治療効果を得られたため IL-2 の投与は 3 サイクル以上可能であった。(Table 2b)
- ・単変量解析の結果、短い生存期間と関連を認めたのは、PS 2、転移がない期間が 1 年未満、転移巣 3 箇所以上、骨転移あり、低 Na、好中球高値、LDH 高値であった。(Table 3)
- ・治療開始前に低 Na 血症であった患者の生存期間の中央値が 5.5 ヶ月であったのに対し、正常であった患者の生存期間の中央値は 18.6 ヶ月であった。低 Na 血症であつ

た患者のうち2名は生存期間が40ヶ月以上であったが、血清Na値は134mMと正常下限よりやや低値にすぎなかった。(Figure 1)

- ・多変量解析の結果、生命予後不良の独立因子として、低Na(P=0.014)、好中球高値(P=0.018)、LDHが正常上限の1.5倍以上(P=0.002)、転移巣3箇所以上(P=0.003)が抽出された。(Table 4a)

<コホート B>

- ・血清Na値は128-146mMで、低Na血症は14名(14%)
- ・多変量解析の結果、血清Naは独立した予後因子であった(P=0.01)。(Table 4)

コホートA・B両群とも、低Na血症では治療反応性が低かった。

考 察

本研究により、低Na血症は、転移性腎細胞癌の新たな予後予測独立因子であると考えられる。また、低Na血症は、治療反応性の予測因子であることも示唆された。

*参考：MSKCCのリスク分類

リスク因子

- ① Karnofsky PS <80%
- ② LDH >正常値上限×1.5
- ③ Hb <正常値下限
- ④ 補正Ca値 >10mg/dl
- ⑤ 腎細胞癌の診断後治療開始までの期間 <1年

| | 予後因子の数 |
|-------------------|--------|
| favorable risk | 0個 |
| intermediate risk | 1-2個 |
| poor risk | 3-5個 |