

Cisplatin 腎障害に対する urinastatin の予防効果

—臨床面における検討—

浜松医科大学産科婦人科学教室

小林 浩 石塚 英司 平嶋 泰之 大井 豪一
 出向 洋人 茂庭 将彦 前田 真 小林 隆夫
 寺尾 俊彦 川島 吉良

Preventive Effect of Urinastatin on Cisplatin-induced Nephrotoxicity

Hiroshi KOBAYASHI, Hideshi ISHIZUKA, Yasuyuki HIRASHIMA,
 Hidekazu OHI, Hiroto DEMUKAI, Masahiko MONIWA,
 Makoto MAEDA, Takao KOBAYASHI, Toshihiko TERAO
 and Yoshiro KAWASHIMA

*Department of Obstetrics and Gynecology,
 Hamamatsu University School of Medicine, Hamamatsu*

概要 卵巣癌患者に対して Cisplatin (以下 CDDP と略す) を主体とした癌化学療法 (主に CDDP, Adriamycin, Cyclophosphamide の三剤併用化学療法, 以下 PAC 療法と略す) を実施し, urinastatin (以下 US と略す) が CDDP による腎障害防止に有効かどうか検討した。

CDDP を主体とした化学療法を行った婦人科悪性腫瘍患者22例について検討し, 対象は US を使用した12例で, その対照として US 非使用10例について両群の腎障害の程度を比較した。1 コースの PAC 療法で使用した抗癌剤の量は CDDP 50mg/m², ADM 50mg/m², CPM 500mg/m² を原則とした。US の使用方法は CDDP 投与前に US 100,000 単位を, CDDP 投与後には US 400,000 単位を100,000~200,000 単位/時間の速さで点滴静注した。総輸液量は約3,500ml で1回の PAC 療法にかかる時間は7から14時間であった。なお, US を使用しなかつた症例は本 regimen から US を除いて点滴を行った。

腎障害の指標として血中 BUN, Creatinine(Cr), Creatinine clearance(Ccr) 値および尿中 N-acetyl-β-glucosaminidase 活性 (NAG), 尿中 γ-glutamyl transpeptidase 活性 (γ-GTP), および尿中 arylamidase 活性 (AA) を原則として治療前日, 投与後1, 2, 3, 7, 14および21日目に測定した。

血中 BUN, Cr および Ccr 値の変化は US 使用群と非使用群の両群において CDDP 投与に伴う有意な変動は認めなかつた。一方, 尿中 γ-GTP, AA, NAG 活性は US 使用群では経日的変化はほとんど認められなかつたが, US 非使用群ではいずれも一過性に上昇を示し, CDDP 投与後1, 2, 3, 7, 14および21日目の尿中 NAG 活性は535±169, 437±153, 164±135, 198±152, 110±57, 142±84%を示した。

以上より, US は CDDP による腎障害抑制に極めて有効な薬剤であり, chemical nephrotoxicity をも防止し得ることが臨床的に証明された。

Synopsis Anticancer chemotherapy with cisplatin (CDDP) as the main drug (combined with adriamycin (ADM) and cyclophosphamide (CPM), PAC therapy) was performed on patients with ovarian cancer. Urinastatin (US) was concurrently administered to assess its effectiveness in preventing CDDP-induced nephrotoxicity.

Twenty-two patients with gynecological malignant tumor were treated with PAC therapy, and of these, twelve concurrently received US. The ten who did not receive US served as the control. As a rule, one course of PAC therapy consisted of 50mg/m² CDDP, 50mg/m² ADM and 500mg/m² CPM. Before the administration of CDDP, US 100,000 units was administered by I.V. drip infusion and after the administration, US 400,000 units was again administered by I.V. drip infusion at a speed of 100,000 to 200,000 units/hour. A total of approximately 3,500ml of fluids was administered I.V.. Each course of PAC therapy took

7 to 14 hours to complete. The control group underwent PAC therapy in a regimen not including US.

As indexes of nephrotoxicity, serum levels of BUN, creatinine (Cr), and creatinine clearance (Ccr), and N-acetyl- β -glucosaminidase (NAG), γ -glutamyl transpeptidase (γ -GTP), and arylamidase (AA) activity in the urine was determined before treatment and at days 1, 2, 3, 7, 14, and 21 after the initiation of PAC therapy.

Changes in serum BUN, Cr, and Ccr levels after CDDP administration in the group with and the group without concurrent US were similar. Urinary γ -GTP, AA, and NAG activity remained unchanged after CDDP administration in the group with concurrent US. In contrast, in the group without US, this urinary enzyme activity was transiently increased after CDDP administration. For instance, urinary NAG activity at day 1 after CDDP administration was 535 ± 169 , at day 2 437 ± 153 , at day 3 164 ± 135 , at day 7 198 ± 152 , at day 14 110 ± 57 , at day 21 $142 \pm 84\%$.

Thus, our study results clinically support US is a remarkably effective prophylactic drug for use in treating CDDP-induced nephrotoxicity.

Key words: Cisplatin • Nephrotoxicity • Urinastatin • Chemotherapy

緒 言

卵巢癌に対する癌化学療法剤として Cisplatin (cis-diamminedichloroplatinum, 以下 CDDP と略す) が導入されて以来, 比較的高い奏効率が得られ, われわれの成績でも初回治療の卵巢癌であれば約67%の奏効率が得られたため長期延命効果が期待された。しかし, その期待に反し, とくに III期以上の進行癌では3年以上の生存率の検討では Cisplatin を使用しない regimen との間に有意差を認めにくい結果に終わってしまった。すなわち, 寛解導入化学療法で高い奏効率が得られても約2年で再発, 死亡する症例が多いことが判明した¹⁾。

そこでわれわれは寛解導入化学療法のみならず外来維持療法においても積極的に key drug である Cisplatin を含んだ regimen を周期的に実施するようにしている。現在の卵巢癌に対する癌化学療法剤としては Cisplatin (CDDP), Adriamycin (ADM), Cyclophosphamide (CPM) の三剤を使用した PAC 療法が主流であるが, 頻回に PAC 療法を行うためにはこの化学療法に伴う副作用が極力おさえられ, 患者に受け入れられやすい regimen でなければならない。PAC 療法に伴う代表的副作用は, 自覚的副作用としては悪心・嘔吐等の消化器症状であり, 他覚的副作用としては CDDP による腎毒性であり, dose-limiting factor と考えられる。われわれは以前より消化器症状対策として, metochlopramide, steroid, antihistamine を使用し, 腎障害に対しては urinastatin(商品名: ミラクリッド®, 持田製薬, 以下 US と略す)

を使用しているが, これは家兎を用いた生化学的および電子顕微鏡学的実験より得られた結果にもとづいたものである²⁾。

そこで今回は US による CDDP 腎障害防止効果を臨床例について検討したので報告する。

対象および方法

1. 対象としたのは昭和59年10月以降に浜松医科大学付属病院および関連病院で CDDP を主体とした癌化学療法を行った婦人科悪性腫瘍患者22例である。これらの症例は維持療法においては免疫製剤以外の経口抗癌剤等は原則として使用していない。各症例の年齢, 臨床進行期, 手術術式, 組織型, 手術および寛解導入化学療法後の残存腫瘍の部位, PAC 療法施行回数は表1にまとめて記載した。表1に示すように, 対象となる US 使用例は12例であり, その対照の US 非使用例は10例であった。

2. PAC 療法の regimen は表2に示したごとくであり, 使用した抗癌剤は CDDP $50\text{mg}/\text{m}^2$, ADM $50\text{mg}/\text{m}^2$, CPM $500\text{mg}/\text{m}^2$ である。消化器症状対策として, metochlopramide, steroid, antihistamine を2から3時間ごとに使用した。一方, 腎障害に対しては US を使用したが, CDDP 投与時のみ3%高張食塩水を併用し, CDDP 投与前に US 100,000単位を, CDDP 投与後には US 400,000単位を100,000~200,000単位/時間の速さで点滴静注した。総輸液量は約3,500ml で1時間に250から500ml の速さで点滴を行つたので1回の PAC 療法にかかる時間は7から14時間であった。また, CDDP の腹腔内投与の場合(腹腔内投

表1 対象症例の内訳

US 使用症例								US 非使用症例							
症例	年齢	病名	臨床進行期	組織型	手術術式	残存腫瘍の部位	PAC療法施行回数	症例	年齢	病名	臨床進行期	組織型	手術術式	残存腫瘍の部位	PAC療法施行回数
1	64	卵巣癌	IV	S	試	肝	1	1	54	卵巣癌	Ic	S	完	—	3
2	55	卵巣癌	IIIc	S	試	—	2	2	63	卵巣癌	Ic	S	完	—	2
3	45	卵巣癌	IIIc	S	不	—	1	3	71	卵巣癌	IIIc	C	不	—	1
4	58	卵巣癌	IIIc	S	不 ≥ 2	—	2	4	65	卵巣癌	IIIc	M	不 ≥ 2	後腹膜リンパ節	3
5	48	卵巣癌	IV	B	不	肝・肺	4	5	51	卵巣癌	IIIc	S	不	—	4
6	70	卵巣癌	Ic	S	完	—	3	6	43	卵巣癌	Ic	M	完	—	1*
7	54	卵巣癌	Ic	M	完	—	2	7	70	卵巣癌	IV	S	不	肝	2
8	64	卵巣癌	Ic	S	完	—	1	8	39	卵巣癌	Ic	E	完	—	2
9	73	卵巣癌	Ic	E	完	—	3	9	40	卵巣癌	Ic	S	完	—	1
10	51	卵巣癌	IIIc	C	不	後腹膜リンパ節	2	10	49	子宮頸癌	Ib	Sq	完	—	2
11	63	卵巣癌	Ic	S	完	—	1								
12	74	子宮体癌	II	A	完	—	2								

S : serous cystadenocarcinoma, M : mucinous cystadenocarcinoma, E : endometrioid carcinoma, C : clear cell carcinoma, A : well differentiated adenocarcinoma, B : malignant Brenner tumor, Sq : squamous cell carcinoma, 完 : 肉眼的に完全摘出術, 不 : 不完全摘出術であるが, 残存腫瘍の最大径が2cm 未満, 不 ≥ 2 : 不完全摘出術であり, 残存腫瘍の最大径が2cm 以上, 試 : 試験開腹術, * : 腹腔内 CDDP 100mg 注入のみ

表2 PAC療法の regimen

①=ポタコールR 500ml+ラシックス 1/2A
②=生食 100ml+ミラクリッド 10万単位
③=生食 200ml+10%NaCl 100ml+CDDP 50mg/m ²
④=マニトールS 300ml
⑤=5%ブドウ糖 250ml+ADM 50mg/m ² +CPM 500mg/m ²
⑥=ポタコールR 500ml+ミラクリッド 20万単位
⑦=ポタコールR 500ml+ミラクリッド 20万単位+ラシックス1A
⑧=生食 100ml+プリンペラン 5A+オルガドロン 5mg+クロルトリメトン 10mg

- ・点滴の順番 ①→②→⑧→③→④→⑧→⑤→⑥→⑧→⑦→①→⑧
- ・朝9:00から点滴を開始して250から500ml/hのスピードで点滴してください。
- ・痙攣, 筋の硬直等の錐体外路症状が出現したら, 抗ヒスタミン剤(例えばクロルトリメトン10mg)を適時静注してください。
- ・悪心, 嘔吐等の消化器症状が強ければ, 翌日⑧を点滴してください。
- ・腎機能は可能なら治療後1, 2, 3, 7, 14, 21日目にチェックしてください。
- ・治療当日の尿量が3,500ml/day以下になりそうな時はラシックスを使用してください。

与の場合の CDDP 量は100mg/body とした)にも, 本 regimen から ADM と CPM を抜いたプロトコールで行った。なお, US を使用しなかつた症例はこの regimen から US を除いて点滴を行った。

3. 腎障害の指標として血中 BUN (mg/dl) と Creatinine (Cr と略す: mg/dl), Creatinine clearance (Ccr: ml/min) 値および尿中 N-acetyl- β -glucosaminidase 活性 (NAG: U/day), 尿中 γ -glutamyl transpeptidase 活性 (γ -GTP: U/day),

および尿中 arylamidase 活性 (AA: U/day) を原則として PAC 療法前日, 投与後 1, 2, 3, 7, 14 および 21 日目に測定した。3 種類の酵素活性はいずれも合成基質を使用し, γ -GTP 活性は γ -glutamyl-3-carboxy-4-nitroanilide を, AA 活性は L-leucyl- β -naphthylamide を, NAG 活性は sodio-M-cresolsulfon-phthaleinyl-N-acetyl- β -D-glucosaminide (塩野義 NAG テスト) を用いて測定した。尿中酵素活性は早朝尿における酵素活性 (U/ml) \times 1 日蓄尿量 (ml) として求め, 各症

例ごとに投与前値を100として換算し、投与前値に対する百分率で表示した。

4. 統計学的有意差検定は χ^2 検定により行つた。

結 果

US使用群と非使用群について血中BUNとCrおよびCcr値の変化を図1に示したが、いずれもCDDP投与に伴う有意な変動は認めなかつた。一方、尿中 γ -GTP活性の変動(図2)はUS

使用群ではほとんど経日的変化は認められなかつたが、US非使用群ではCDDP投与後1, 2, 3, 7, 14および21日目に768 \pm 475(p<0.001), 342 \pm 271(p<0.01), 285 \pm 149(p<0.01), 83 \pm 69, 183 \pm 157, 142 \pm 138%を示し、CDDP投与後1, 2, 3日目のUS非使用群の γ -GTP活性はUS使用群のそれにくらべて有意に上昇した。また、尿中AA活性の変動(図3)も尿中 γ -GTP活性の変動に類似し、US使用群ではほとんど経日的変化は認められなかつたが、US非使用群ではCDDP投与後1, 2, 3, 7, 14および21日目に850 \pm 268(p<0.001), 471 \pm 323(p<0.01), 185 \pm 210, 98 \pm 90,

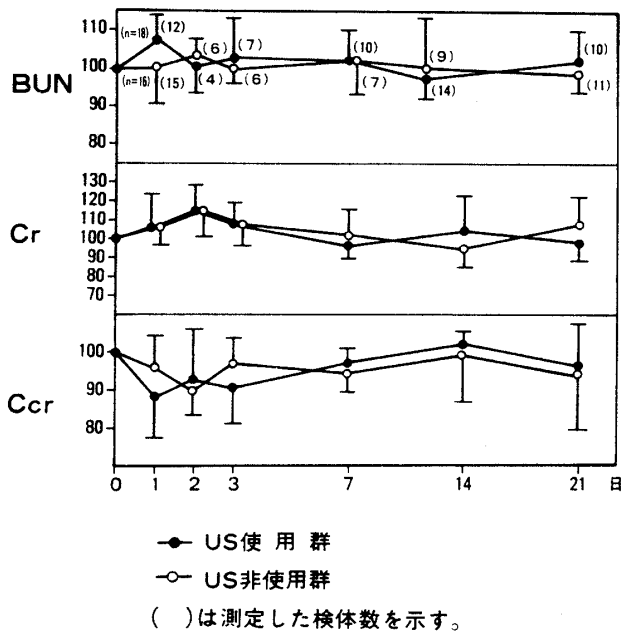


図1 CDDP投与後のBUN, Cr, Ccr値の変動

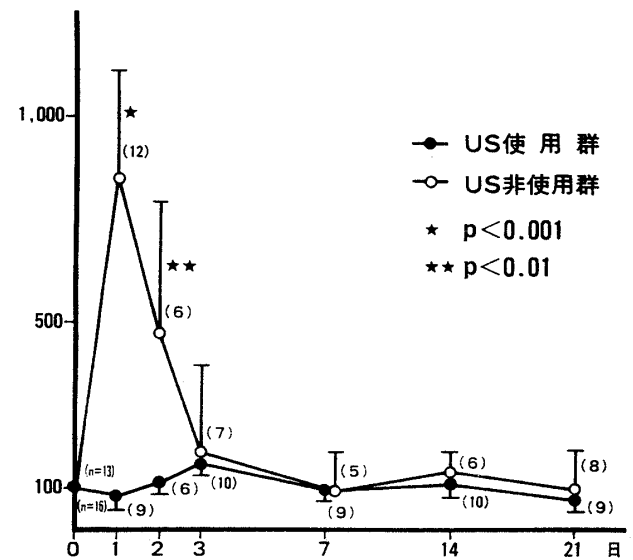


図3 CDDP投与後の尿中AA活性の変動

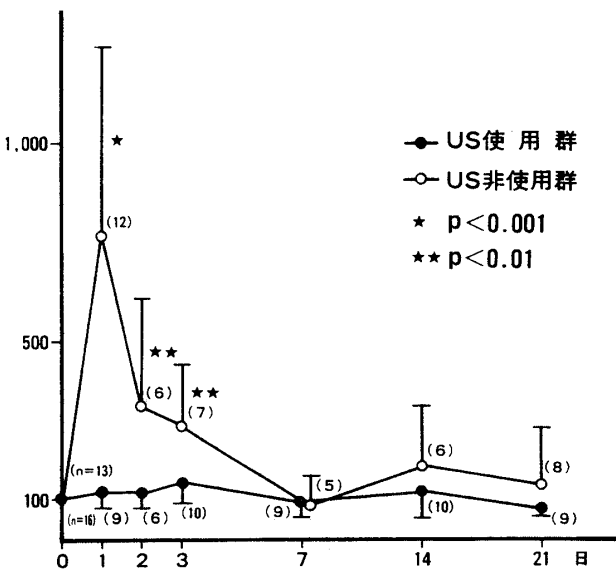


図2 CDDP投与後の尿中 γ -GTP活性の変動

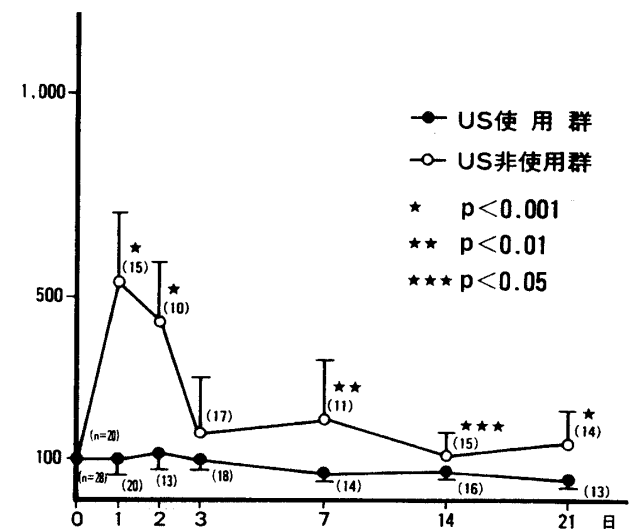


図4 CDDP投与後の尿中NAG活性の変動

137±37, 97±94%を示し, CDDP 投与後1, 2日目にUS非使用群の尿中AA活性は有意に上昇した。一方, 尿中NAG活性の変動(図4)はUS使用群での経日的変化は前二者同様, ほとんど認められなかつたが, US非使用群では他の酵素活性の変動とほぼ同様な変化を示したが, 比較的長期にわたって高値を持続する傾向を示した。すなわち, CDDP投与後1, 2, 3, 7, 14および21日目に535±169 ($p<0.001$), 437±153 ($p<0.001$), 164±135, 198±152 ($p<0.01$), 110±57 ($p<0.05$), 142±84% ($p<0.001$)を示し, CDDP投与後1, 2, 7, 14, 21日目に尿中NAG活性は有意に上昇した。

考 案

卵巣癌に対する癌化学療法剤のkey drugはCDDPであり, 進行卵巣癌に対しても予後の改善をもたらす可能性が示唆された。しかし, 寛解導入化学療法として使用するだけでは長期予後の改善は認められなかつたため, われわれは外来維持療法においてもCDDPを主体とした化学療法を実施してきた。その結果, 外来維持療法においてもPAC療法を施行した症例の方が2年生存率の検討では高い累積生存率が得られている。

一般に, CDDPのdose-limiting factorは腎障害と言われているが, 血中BUN, Cr値の測定のみではCDDPによる腎障害を客観的に把握することは困難である。CDDPによる腎障害を軽減する方法として輸液, 利尿剤の使用, fosfomycin⁵⁾, 亜セレン酸⁶⁾等が報告されている。われわれは家兎を用い, 尿中酵素活性の変動を比較した生化学的検討や電子顕微鏡を用いた形態学的観察の結果, CDDP腎障害の機序を次のように推測した。すなわち, 白金がlysosomeに多量に取込まれることにより膜の不安定化や膜破壊が起こり, lysosome酵素, とくにproteaseやcarbohydrolaseが細胞内に流出し細胞内基質や細胞膜を破壊し, 最終的に細胞壊死を引き起こすと考えた。したがって, これらの酵素活性を抑制することが, CDDP腎障害の防止につながる可能性が示唆され, USを使用したCDDP腎障害抑制作用を検討した。その結果, 家兎ではCDDP 3mg/kgに対し

てUS 10,000単位/kgを使用すれば電顕を用いた形態学的検討でも完全に腎障害を予防することができた。そこで今回は以上の基礎的研究³⁾をもとに, 実地臨床においてUSの腎障害予防効果を検討するため, US使用群と非使用群における腎機能の変化を比較検討した。3%高張食塩水と1日3,500mlの輸液を行えば, USを使用しなくとも血中BUN, Cr, およびCcr値はほとんど変化せず, clinical nephrotoxicityは起こらなかつた。しかし, 尿中の γ -GTP, AA, NAG活性はUS非使用群では家兎の実験と同様にヒトの場合にも上昇を示し, chemical nephrotoxicityが起こっていることが確認できた。とくに, 尿中NAG活性が持続して高値を示す傾向を認めたのは, 原田ら¹⁾の報告と同じ結果であつた。彼らは腎機能障害の指標として γ -GTP, NAG, FENa, Ccrの4項目を用いて検討した結果, USの腎障害抑制作用は尿細管細胞膜に対する保護作用であると述べている。CDDP腎障害を電子顕微鏡で観察すると腎臓が最高に障害を受けるのはCDDP投与5日目で7日目には修復像が認められた³⁾が, 尿中NAG活性はCDDP投与翌日から上昇し, 約1週間高値を持続したため, 白金による腎尿細管細胞のlysosome膜破壊によるprotease attackは電顕で組織学的所見が完成する前から起こっていると考えられた。

また, われわれはCDDPによる腎障害をきたした症例(Ccrが20~30ml/min)にUSを100,000~300,000単位/日を7日間静注した例が2例あるが, 井手ら²⁾の報告とは異なりUS投与後にCcrが上昇した例は認められなかつた。したがって, すでに不可逆的な組織破壊を起こした例ではUSが腎組織を修復する可能性は否定的であると思われた。

今回のわれわれの卵巣癌に対するregimen(Cyclic PAC療法)は全行程が7から14時間で終了し, 消化器症状や腎障害も出現しにくいいため, 外来投与でも比較的安全に行うことができる利点があり, さらに症例を増やして検討していきたいと考えている。

稿を終えるに臨み, 本臨床研究に御協力くださいました,

遠州総合病院, 湖西総合病院, 国立東静岡病院, 富士宮総合病院産婦人科の諸先生方に感謝いたします。

文 献

1. 原田信行, 鳥羽研二, 長瀬隆英, 松瀬 健, 山岡実, 丸茂一義, 本間請子, 福地義之助, 折茂 肇: 肺癌患者におけるシスプラチン腎障害に対するurinastatinの効果. 呼吸, 7: 484, 1988.
2. 井手 宏, 早川清一郎, 高橋 徹, 小林 昇: Cisplatinによる腎障害に対してウリナスタチンが奏効した1例. 産婦の世界, 40: 859, 1988.
3. 小林 浩: Cisplatin腎障害に対するurinastatinの予防効果一家兔を用いた実験から一. 日産婦誌, 41: 328, 1989.
4. 小林 浩, 前田 真, 早田 隆, 川島吉良: 卵巣癌に対する多剤併用化学療法(PAC療法)の検討. 日癌治誌, 23: 829, 1988.
5. 小川隆嗣, 領家和男, 浜田 驍: Cisplatinの腎毒性に対するfosfomycinの予防効果に関する形態学的観察. 日癌治誌, 23: 84, 1988.
6. 横山正夫, 永沼 章, 井村伸正: 亜セレン酸によるCDDP腎毒性の軽減. 癌の臨床, 31: 1225, 1985. (No. 6658 平1・7・11受付)