

Cisplatin 腎障害に対する urinastatin の予防効果

— 家兎を用いた実験から —

浜松医科大学産科婦人科学教室 (主任: 川島吉良教授)

小 林 浩

Preventive Effect of Urinastatin on Cisplatin
Induced Nephrotoxicity in Rabbits

Hiroschi KOBAYASHI

*Department of Obstetrics and Gynecology,**Hamamatsu University School of Medicine, Hamamatsu**(Director: Prof. Yoshiro Kawashima)*

概要 Urinastatin (US) 併用補助療法が CDDP による腎障害抑制に有効であるか否かを Creatinine clearance (Ccr) 値, 尿中 Arylamidase (AA) 活性, 尿中 γ -glutamyl transpeptidase (γ -GTP) 活性の変化を指標として家兎を以下の7群, すなわち, ① CDDP 3mg/kg 単独静注, ② 3%高張食塩水 (15 ml/kg/h, 1h)+CDDP, ③ 3%高張食塩水+CDDP+US (10,000単位/kg), ④補液 A (350ml/body)+3%高張食塩水+CDDP, ⑤補液 A+3%高張食塩水+CDDP+US, ⑥補液 B (200ml/body)+3%高張食塩水+CDDP, ⑦補液 B+3%高張食塩水+CDDP+US に分類し CDDP 点滴静注投与による腎障害の程度を比較検討した。

1. CDDP 投与後の Ccr 値の変化は補液を施行した④から⑦群では補液量にかかわらず変化は認められなかった。一方, 補液を施行しなかった①から③群では Ccr 値は低下した。

2. CDDP 投与後の尿中 AA 活性の変化は⑤と⑦群のみ変化せず, ①群の1, 2, 3日目と⑥群の1, 2日目は有意 ($p < 0.05$) に高い活性を認めた。上昇率の変化の大きい順から並べると①, ⑥, ②, ③, ④, ⑤, ⑦となり, US を併用すれば補液量の少ない⑦群でも腎障害は充分抑制された。

3. CDDP 投与後の尿中 γ -GTP 活性の変化は尿中 AA 活性とほぼ同様の変化を示し, ⑤と⑦群のみ変化しなかった。上昇率の変化の大きい順は①, ②, ③, ⑥, ④, ⑤, ⑦であった。

以上より, ⑤および⑦群が CDDP による腎障害を完全に抑制することができ, 補液量を減少した⑦群でも CDDP による腎尿管細胞の破壊による尿中酵素活性の上昇は認められなかった。すなわち, 補液量を15ml/kg/h で4時間輸液し, CDDP 点滴静注時には3%高張食塩水を併用しながら, その直前に US を2,000単位/kg 静注し CDDP 投与後に8,000単位/kg を点滴静注すれば完全に腎障害 (chemical nephrotoxicity) を予防することが可能であった。

Synopsis The effect of urinastatin (US) on the prevention of cis-diamminedichloroplatinum (CDDP) induced nephrotoxicity was examined in experiments on rabbits. They were divided into seven groups and treated intravenously as follows: Group ①; intravenous injection of CDDP 3mg/kg only, Group ②; 3% sodium chloride (15ml/kg/h, 1h)+CDDP, Group ③; 3% sodium chloride+CDDP+US (10,000U/kg), Group ④; Hydration A (350ml/body)+3% sodium chloride+CDDP, Group ⑤; Hydration A+3% sodium chloride+CDDP+US, Group ⑥; Hydration B (200ml/body)+3% sodium chloride+CDDP, Group ⑦; Hydration B+3% sodium chloride+CDDP+US. Creatinine clearance (Ccr) value, arylamidase (AA) activity in urine and γ -glutamyltranspeptidase (γ -GTP) activity in urine were consecutively measured as indices of nephrotoxicity.

Ccr values in groups ①~③ significantly decreased markedly whereas those in groups ④~⑦ did not.

The change in AA activity and γ -GTP activity in urine suggests that no nephrotoxicity occurred in groups ⑤ and ⑦.

Consequently, this experiment indicated that nephrotoxicity was prevented when CDDP was

administered in 200mg/body hydration with both 3% sodium chloride and US. The recommended dose of US seems to be a 2,000U/kg intravenous injection before CDDP administration, followed by 8,000U/kg intravenous drip infusion for 2 hours after CDDP administration.

Key words: Urinastatin • Cis-diamminedichloroplatinum • Ovarian cancer • Nephrotoxicity

緒言

卵巣癌に対する寛解導入化学療法剤として cis-diamminedichloroplatinum (以下 CDDP と略す) の出現以来, 奏効率の上昇を認め予後が改善されつつある現在では, CDDP, Adriamycin (ADM), Cyclophosphamide (CPM) 併用化学療法である PAC 療法が卵巣癌の first line chemotherapy として広く行われている⁴⁾⁸⁾が, 副作用も高頻度に出現する. CDDP の dose limiting factor としての腎毒性, 消化器症状対策³⁾が確立されれば外来治療も可能であり, 患者負担も非常に軽減されることになる.

われわれは CDDP の腎毒性軽減のため, 3% 高張食塩水⁶⁾を用いて PAC 療法を行っているが最近, Urinastatin (商品名: ミラクリッド, 持田製薬, 以下 US と略す) が薬剤性の腎障害の軽減作用を持つと報告されている⁷⁾ため, 3% 高張食塩水および US 併用補助療法が CDDP による腎障害防止ひいては輸液量減少につながり得るかどうかが家兎を用いた実験により検討した.

なお, CDDP による腎障害は近位尿管細胞の壊死および破壊であるため, lysosome 酵素の細胞内流入や細胞膜の破壊がおこると考えられる. そ

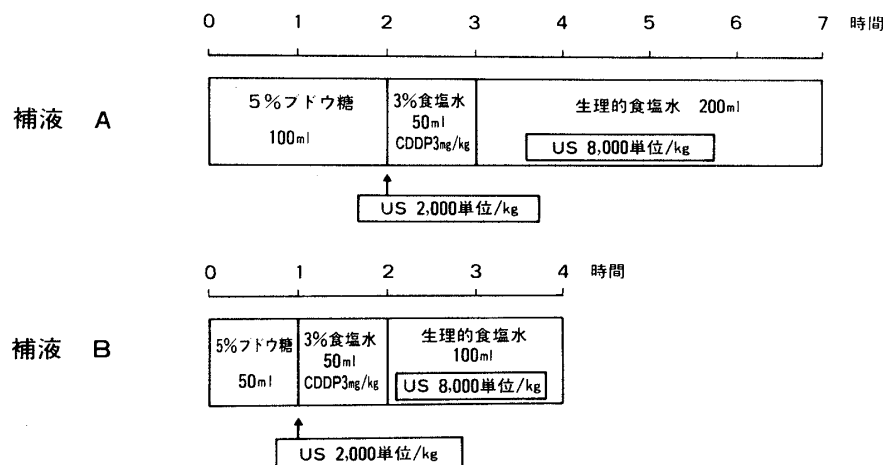
こで, 尿中 Arylamidase (AA) 活性²⁾, 尿中 γ -glutamyltranspeptidase (γ -GTP) 活性および Creatinine clearance 値 (Ccr) の変動を CDDP による腎障害の指標として検討した.

実験方法

1. 薬剤投与方法

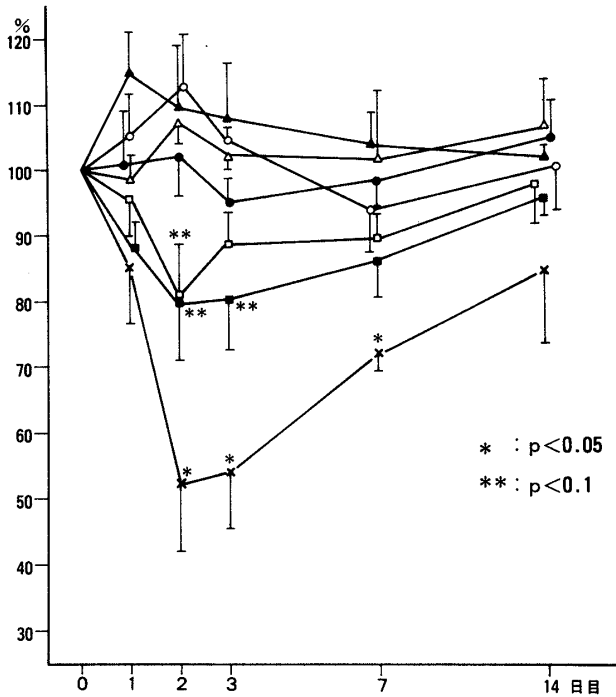
平均体重3.4kgの日本白色種成熟家兎を実験に用い, 補液, 静注および採血はすべて耳静脈より行つた. 家兎を各群5匹ずつ以下の7群に分類した. Group 1 (以下①と略す) は CDDP 単独静注群であり, CDDP 使用量は3mg/kgとした. ②は3%高張食塩水50ml(15ml/kg/h)に CDDP 3mg/kgを混注し, 1時間かけて点滴静注した. ③は②の CDDP 点滴静注前に US 2,000単位/kgを静注し, CDDP 点滴後に8,000単位/kgを静注した. ④は図1上段の補液 A (350ml/body) から US を抜いたもの. ⑤は図1上段に示すごとく. ⑥は図1下段の補液 B (200ml/body) から US を抜いたもの. ⑦は図1下段に示すごとくである. すなわち,

- ① CDDP 単独
- ② 3%高張食塩水+CDDP
- ③ 3%高張食塩水+CDDP+US
- ④ 補液 A + 3%高張食塩水+CDDP



補液 A は⑤群, 補液 B は⑦群のプロトコールを示す。

図1 薬剤投与方法



各投与群を以下に示す。①：—×—，②：—■—，③：—□—，
④：—●—，⑤：—○—，⑥：—▲—，⑦：—△—
* : $p < 0.05$, ** : $p < 0.1$ vs group ⑤ or ⑦

図2 Ccr値の変化

⑤ 補液 A + 3%高張食塩水 + CDDP + US

⑥ 補液 B + 3%高張食塩水 + CDDP

⑦ 補液 B + 3%高張食塩水 + CDDP + US

の7群におけるCDDPによる腎障害の程度を比較検討した。なお、USの使用量は原田ら¹⁾の論文を参考に決定した。

2. 検査項目

Creatinine clearance 値 (Ccr : ml/min), 尿中Arylamidase 活性 (AA : U/day), 尿中 γ -glutamyltranspeptidase 活性 (γ -GTP : U/day) の3項目を、CDDP 投与1, 2, 3, 7, 14日目に測定した。Ccr 値は (尿中 cr 値) \times (24時間尿量) / (血中 cr 値) により求めた。尿中 AA 活性は既報²⁾に従い、尿中 γ -GTP 活性は基質として L- γ -glutamyl-3-carboxy-4-nitroanilide を用いた。すべて CDDP 投与前値を100として投与後の変化を百分率で示した。

3. 統計処理は t 検定により有意差検定を行った。

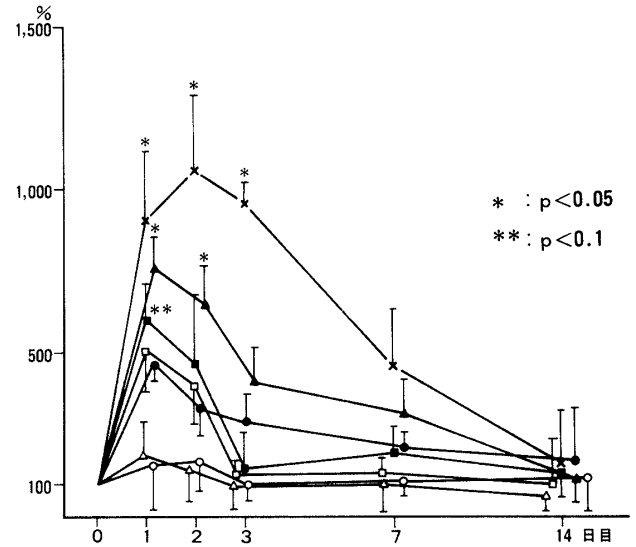


図3 尿中 AA 活性の変化

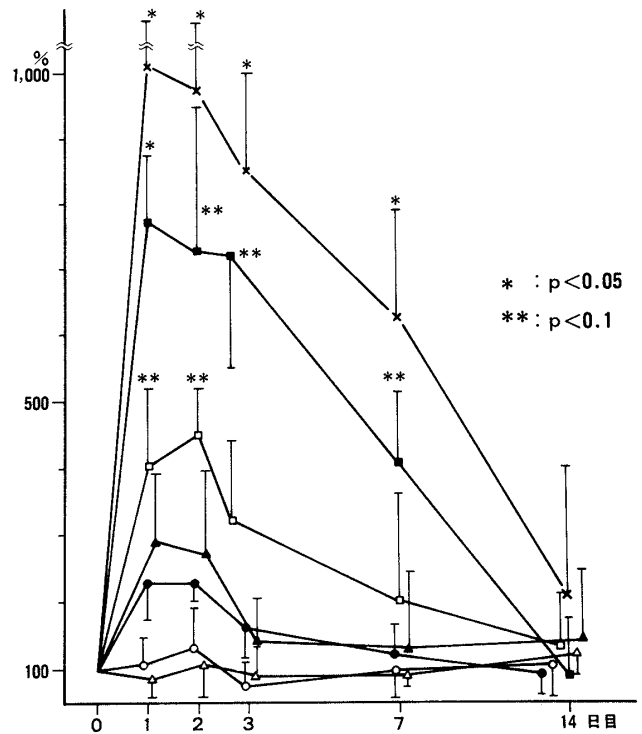


図4 尿中 γ -GTP 活性の変化

結果

1. CDDP 投与後の Ccr 値の変化

CDDP 投与前値を100とした時の①から⑦群までの Ccr 値の変化を図2に示した。補液施行④から⑦群ではほとんど Ccr 値の低下は認められず、補液非施行①から③群では④から⑦群と比べて Ccr 値の低下を認めた。①群の2, 3, 7日目の

Ccr 値は④から⑦群と比較して有意 ($p < 0.05$) に低下した。②群の2, 3日目および③群の2日目のCcr 値は④から⑦群と比較して低下傾向を認めた ($p < 0.1$)。

2. CDDP 投与後の尿中 AA 活性の変化

⑤と⑦群のみ尿中 AA 活性の変化はほとんど認めなかつた。⑤および⑦群と比較すると①群の1, 2, 3日目と⑥群の1, 2日目は有意 ($p < 0.05$) に高い尿中 AA 活性を認めた。また、②群の1日目も高値を示した ($p < 0.1$)。やはり、CDDP 単独投与の①群がCDDP 投与後2日目に最高値を示し、以後漸減し14日目にはほぼCDDP 投与前値に復した。上昇率の変化の大きい順に並べると①, ⑥, ②, ③, ④, ⑤, ⑦となり、US の併用は補液 A 施行とほぼ同じ程度の尿細管細胞障害抑制効果を認めた。また、US を併用すれば補液量の少ない補液 B でも充分腎障害は抑制された。

3. CDDP 投与後の尿中 γ -GTP 活性の変化

尿中 AA 活性とほぼ同様の変化を示し、⑤と⑦群のみ尿 γ -GTP 活性の変化はほとんど認めなかつた。上昇率の変化の大きい順に並べると①, ②, ③, ⑥, ④, ⑤, ⑦となり、⑤および⑦群と比較すると①群の1, 2, 3, 7日目と②群の1日目は有意 ($p < 0.05$) に高値を示した。また、②群の2, 3, 7日目と③群の1, 2日目も高値を示した ($p < 0.1$)。

考 察

卵巣癌に対する寛解導入化学療法としてCDDP, ADM, およびCPMを用いた3剤併用PAC療法はfirst line chemotherapyとして確立され多施設で実施されている。われわれも初発癌であれば67%の奏効率を認めたが、治療後約2年目に再発、あるいは死亡する症例も多く経験した⁴⁾。そこで、数年前より寛解導入化学療法後も約2年間は臨的に再発徴候を認めなくても数カ月ごとに定期的に維持強化化学療法としてPAC療法を行っている。しかし、PAC療法のdose-limiting factorとしての腎毒性、消化器症状も無視できず、現在では腎毒性に対しては3日間の輸液と利尿剤の併用、さらに3%高張食塩水を使用することにより、腎障害により投与中止に至つた

症例は皆無である。また、既報のプロトコール³⁾に従うことによりacute drug-induced emesisはほぼ完全に抑制することが可能となり、比較的安全にPAC療法を行い得るようになった。

ところで、USは尿中トリプシン阻害薬の一つで成人新鮮尿から分離精製された分子量67,000の糖蛋白質で、トリプシン、キモトリプシン、エンテロキナーゼなどの酵素に対し、強い阻害作用を有し、出血性ショックに伴う腎血流量低下の抑制や、術後尿細管機能を保護することが報告されている¹⁾ため、今回は、CDDPの腎毒性抑制にUSが有効であるか否か、さらに補液量減少につながり得るか否かを家兎を用いた実験により検討した。

CDDPは腎の近位尿細管細胞を障害するため、尿中に排泄される尿細管由来の各種酵素活性を測定することにより腎障害の程度を把握することが可能である。とくに、近位尿細管細胞の破壊により、膜結合性酵素あるいはlysosome酵素が逸脱排泄され、これは血中BUN, Cr, Ccrの変化より鋭敏に変化することが知られている²⁾⁷⁾。そこで今回は、Ccr値の変化、尿中AA、および γ -GTP活性の変化を腎障害の指標として各プロトコールにおける腎障害の程度を比較検討した。

Ccr値は補液非施行①, ②, ③群で有意に低下し、②と③群ではほぼ同様な変化を示したことから、補液非施行群ではUSの効果は発揮されにくかつた。④から⑦群までの補液施行群ではCcr値の変化は認められず、補液の必要性が再確認された。

尿中AA活性の変化はCDDP投与後2日目に最高値を示し以後漸減し、約7日目にはほぼ投与前値に復した。補液非施行群では尿中AA活性は高値を示したが、補液を施行した④から⑦群でもUS非使用群(④と⑥)の尿中AA活性はCDDP投与後上昇し鋭敏に変化した。一方、補液量の多少にかかわらずUS併用群(⑤と⑦)では尿中AA活性の変化は認められなかつた。すなわち、USを併用すれば補液量をA(350ml/body)からB(200ml/body)へ減少させることが可能であることが証明された。同様に尿中 γ -GTP活性についても検討したところ、CDDP投与後1から2日目に最高値を示し、尿中AA活性と同様にUSを併用す

れば補液量を減少させることが可能であった。

以上より、⑤と⑦群がCDDPによる腎障害を完全に抑制することが可能であり、補液量を減少した⑦群を体重あたりでヒトに換算すると、1日3,000ml補液を基本にし、CDDP点滴静注時には3%高張食塩水を併用しながら、その直前にUSを10万単位静注し、CDDP投与後にUS40万単位点滴静注すれば、1日のみの輸液で完全に腎障害を予防し得ると思われる。

CDDPによる腎障害は近位尿細管細胞のlysosome膜破壊によるlysosome酵素の細胞内流入および細胞壊死であるが、USのlysosome膜安定化作用、細胞膜安定化作用によりCDDPによる腎障害を抑制し得たものと考えられた。

澁谷ら⁵⁾はUSの生理的作用は細胞間マトリックスや細胞膜などの組織崩壊防御作用であると報告しており、また、イヌ出血性ショック実験での腎血流量低下を抑制し、術後尿細管機能を保護することが報告されているため、補液による腎血流保持状態でのUSのCDDPによる腎毒性軽減作用が示されたものとする。今後は多数の臨床例によりUSによる腎障害防止効果を検討する必要がある。

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. 小林 浩: 卵巣癌とCisplatin—Cisplatinによる腎障害の早期発見法—. 日産婦誌, 37: 888, 1985.
 3. 小林 浩: PAC療法における消化器症状に対するmetoclopramide, dexamethasone, antihistamine 3剤併用の効果. 日産婦誌, 40: 153, 1988.
 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. 日産婦誌, 23: 829, 1988.
 5. 澁谷靖義, 国広靖之: ウリナスタチンの組織崩壊防御作用. 薬理と治療, 14: 6057, 1986.
 6. Bajorin, D., Bosl, G.J. and Fein, R.: Phase I trial of escalating doses of cisplatin in hypertonic saline. J. Clin. Oncol., 5: 1589, 1987.
 7. Jones, B.R., Bhalla, R.B., Mladek, J., Kaleya, R.N., Grella, R.J., Alcock, C.W., Schwartz, M.K., Young, C.W. and Reidenberg, M.: Comparison of methods of evaluating nephrotoxicity of cis-platinum. Clin. Pharmacol. Ther., 27: 557, 1980.
 8. Omura, G., Blessing, J.A., Ehrlich, C.E., Miller, A., Jordan, E., Cresman, W.T. and Homesley, H.: A randomized trial of cyclophosphamide and doxorubicin with or without cisplatin in advanced ovarian carcinoma. Cancer, 57: 1725, 1986.

(特別掲載 No. 6517 昭63・12・6受付)