泌尿紀要30巻1号
1984年1月

転移性尿路上皮癌の化学療法

—低腎機能症例に対する cis-Diamminedichloroplatinum の1投与法—

癌研究会附属病院泌尿器科
木原和徳*
楠山弘之
鷲塚誠
河合恒雄

CHEMOTHERAPY OF METASTATIC UROTHELIAL CARCINOMA

—CIS-DIAMMINEDICHLOROPLATINUM COMBINATION CHEMOTHERAPY FOR PATIENTS WITH DECREASED RENAL FUNCTION—

Kazunori KIHARA, Hiroyuki KUSUYAMA, Makoto WASHIZUKA and Tsuneo KAWAI

From the Department of Urology, Cancer Institute Hospital

Cis-diamminedichloroplatinum (CDDP) combination chemotherapy has induced a high response rate in the treatment of metastatic urothelial carcinoma at our clinic. However, due to the risks of renal failure, renal function manifested by creatinine clearance (Ccr) of more than 50 ml/min is suggested to be the requirement for CDDP therapy. Unfortunately, some patients do not meet this requirement. Thus, the renal function of patients who were treated with our combination chemotherapy was evaluated and the method of CDDP administration was modified for these patients. Four patients with Ccr in the range of 38～49 ml/min were treated and 3 patients achieved objective response; complete response in 1 case and partial response in 2 cases. Transient decrease in Ccr and elevation of blood urea nitrogen and serum creatinine were observed but these changes were reversible in all but 1 of the 10 courses. The results indicate that CDDP can be administered with reasonable safety without sacrificing anti-tumor activity in patients with Ccr of less than 50 ml/min.

Key words: Metastatic urothelial carcinoma, Pre-existent decreased renal function, Cis-Diamminedichloroplatinum, Combination chemotherapy

緒言

われわれは1981年以来，転移性尿路上皮癌に対し，cis-diamminedichloroplatinum (CDDP), Adriamycin (ADM), 5-fluorouracil (5-FU) よりなる3剤併用療法をおこない (Table 1), 良好な抗腫瘍効果を得ている (Table 2). この良好な成績は CDDP に負うところが大きいが，対象となる転移性尿路上皮癌患者には腎機能低下例が多く，この薬剤の使用にあたり，その腎毒性が大きな問題となる．われわれはこ

* 現：東京医科歯科大学医学部泌尿器科

Table 1. Treatment regimen

Drug	Dosage & Schedule		
CDDP	12-15 mg/m² iv over 2hours	Day 1-5	
5-fluorouracil	300 mg/m² iv over 2hours	Day 1-5	q3-4w
Adriamycin	30 mg/m² iv push	Day 1	

Table 2. Objective response

Pt.	Age	Sex	Patho.	Extent of Disease	Response	Duration (mos.)	No. Doses	Outcome
1. NY	57	F	TCC	*Pelvis, *ureter, bladder lung supraclavicular mass	CR	10	8	alive with tumor
2. NN	75	M	TCC	Bladder, supraclavicular mass	PR	1	2	died
3. YY	71	M	TCC	Bladder, lung	PR	2	2	alive with tumor
4. TS	66	F	TCC	*Pelvis, *ureter, bladder lung, supraclavicular mass	CR	14	4	alive free of tumor
5. SS	78	M	TCC	Lung	PR	1	3	died
6. SH	62	M	TCC	Liver	PR	3	3	died
7. KI	63	M	TCC	Retroperitoneal mass	NC	3	3	died
8. YK	58	M	TCC	Supraclavicular mass	PR	2	2	alive with tumor
9. SI	63	M	AC	Retroperitoneal mass	NC	8	5	died
10. MM	54	M	AC	Lung	NC	3	3	alive with tumor

TCC = Transitional cell carcinoma, AC = Adenocarcinoma
*Nephroureterectomy was done after chemotherapy.

ような低腎機能症例に対しても CDDP を含む3剤併用療法を安全におこなうことを目的とし，以下の検討をおこなった．

まず従来 CDDP 投与の対象としていたクレアチニンクリアランス（Ccr）50 ml/min 以上の症例について，Table 1 の方法で CDDP を用いた場合の腎機能変化を検討した．ついでこの結果より，Ccr 50 ml/min 未満の症例に対する CDDP の投与方法を考案した．この方法を低腎機能症例に用いるとともに，CDDP の血中濃度および尿中排泄量を測定し，われわれの考案の妥当性を検討した．

対象と方法

対象と方法は検討項目により異なるので項目別に述べる．

Ⅰ）Ccr 50 ml/min 以上の症例の腎機能変化

対象：Table 1 の方法で CDDP を用いた12例33コースを対象とした．すなわち CDDP 12～15mg/m²/日を5％グルコース 500 ml に溶解し，約2時間かけて5日間連日点滴静注した症例である．ただし小児および Ccr 50ml/min 台の症例では3～4日間 CDDP を投与した．対象疾患の内訳は尿路上皮癌7例，睾丸腫瘍3例，異所性胎児性癌1例，胃癌1例である．

方法：腎機能は24時間 Ccr，血清クレアチニン（Cr），血中尿素窒素（BUN）にて測定した．測定は CDDP 投与前，投与期間中，投与後におこない，投与期間中は前半，後半の2回以上測定した．なお，CDDP 投与中は輸液と利尿剤（フロセマイド，マニトール）にて尿量を約 2,500 ml/日以上確保した．

Ⅱ）Ccr 50 ml/min 未満の症例の腎機能変化および抗腫瘍効果

Ccr 50 ml/min 以上の症例の腎機能変化の検討結果より，Ccr 50 ml/min 未満の症例に対する投与方法（低腎法）を考案した（Table 3）．

対象．Ccr 50 ml/min 未満の転移性尿路上皮癌4例（10コース）を対象とした．

方法：対象症例に低腎法を用いて CDDP を投与し，腎機能は24時間 Ccr，BUN，Cr にて測定した．測定は投与前，投与期間中，投与後におこない投与期間中は Ccr をほぼ連日測定した．また，抗腫瘍効果を小山・斉藤の判定基準にて評価した．

Ⅲ）CDDP の血中濃度および尿中排泄量の測定

Table 3. CDDP administration for patients with Ccr of<50 ml/min

1. Slow injection

12−15mg/m²/2h ⇒ 6−8mg/m²/2h × 2
(single daily dose) (two divided daily dose)

2. To prevent excessive accumulation of CDDP
   1) Set a two day interval during the course
   2) Extend the interval between courses from 3 wks to 5 wks
   3) Reduce the total dose by 20−30%

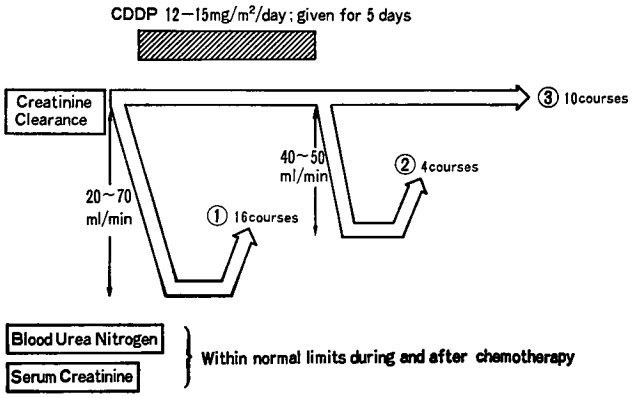


Fig. 1. In patients with creatinine clearance (Ccr) of>60 ml/min, changes were noted only in 24h-urinary Ccr. CDDP was given according to Table 1 in these 30 courses

対象：Ccr 66 ml/min 1例，Ccr 50 ml/min 未満4例計5例を対象とした．

方法：採血は CDDP 投与直前に肘静脈よりおこない，血清中の CDDP 濃度を測定した．尿中排泄量は午前6時より翌朝午前6時までの24時間蓄尿の一部で測定した．CDDP の測定は原子吸光法により platinum 量を定量し，これを CDDP 量に換算した．

結　　果

I）Ccr 50 ml/min 以上の症例の腎機能変化

Ccr 60 ml/min 以上の症例では Ccr の変化のみ認められ，BUN, Cr の上昇はなかった．50 ml/min <Cr<60 ml/min の症例では BUN, Cr の上昇を認めた．

i）Ccr 60 ml/min 以上の症例：Fig. 1 に示すように Ccr の変化のみ認められ，BUN, Cr の上昇はなかった．Ccr の低下を 20 ml/min 以上に限ってみると，①投与期間中の低下は6例16コースに認められ，低下の幅は 20～70 ml/min（平均 36 ml/min）であった．Ccr の低下は第1から3日頃にみられ，第4から5日までには再上昇を示した．②投与後の Ccr 低下は3例4コースに認められ，低下の幅は 40～50 ml/min（平均 41 ml/min）であった．Ccr 低下は投与後第2ないし3日頃に認められ，投与後第3から6日頃までには再上昇を示した．③7例10コースの Ccr の変動は 20 ml/min 以内であった．

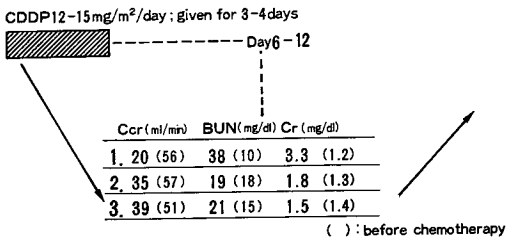


Fig. 2. In 3 patients with Ccr of 50～60 ml/min, transient elevation of blood urea nitrogen and serum creatinine was observed

ii）50 ml/min<Ccr<60 ml/min の症例：Ccr 50 ml/min 台の3例とも BUN, Cr の上昇を示した

(Fig. 2).

以上より Ccr 60 ml/min 以上の症例では Table 1 の regimen の施行は問題ないと考えられたが, Ccr 50 ml/min 台の3症例では BUN, Cr の上昇がみられた.

Ⅱ) Ccr 50 ml/min 未満の症例の腎機能変化および抗腫瘍効果

Ccr 50 ml/min 未満の転移性尿路上皮癌4例に対し, Table 3, Fig. 3 に示す方法を用いて CDDP を投与した. CDDP は1日量を朝夕2回に分割し, さらに連日投与を避け中2日の休薬期間をおき, 5日の投与を4日に減じた. また投与コースの間隔も3週を5週にのばした. 4例10コースの腎機能変化はFig. 3 に示す如く, Ccr, BUN, Cr のいずれも1コースを除き化学療法開始前の値まで回復した. 治療前値まで回復しなかった1コースは, Ccr 41 ml/min の症例の第2コース目で, コース終了後 Ccr が 25 ml/min まで低下したため, その後は化学療法を中止した. Ccr の変動をみると, 2日間の休薬中あるいは休薬後に, 低下した Ccr が回復する傾向を示した. BUN, Cr の最高値はおのおの 40 mg/dl, 2 mg/dl であった. 対象症例は Table 2 の症例3～5, 7に当たり, 抗腫瘍効果は小山・斉藤の判定基準で CR 1例, PR 2例, NC 1例であった. 以上, Ccr 50ml/min 未満の転移性尿路上皮癌に対し, CDDP を含む3剤併用療法をおこない, 腎機能を増悪させることなく, 良好な抗腫瘍効果を得た.

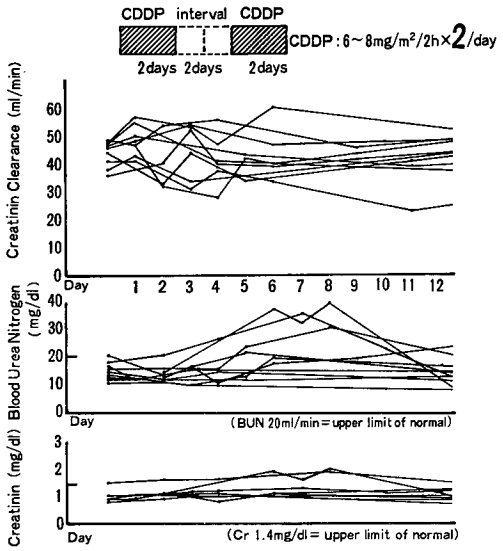


Fig. 3. In patients with Ccr of <50 ml/min, lowered 24h-urinary Ccr and elevated BUN and serum creatinine were reversible in all ten courses but one. CDDP was given as shown in Table 3

Ⅲ) CDDP 血中濃度, 尿中排泄量の測定

Ccr 66 ml/min の1例を Fig. 4 に, Ccr 50 ml/min 未満の4例を Fig. 5 に示した. Ccr 66 ml/min の症例では, 血中濃度は CDDP 投与とともに上昇し, 休薬日に低下し, 再投与にして再上昇した. 尿中排泄量も血中濃度と同様の変動を示した. 投与後7日にて血中濃度は投与最終日の約半量となり, 半減期は7日前後と推定された. Ccr 50 ml/min 未満の症例でも CDDP 投与中の血中濃度および尿中排泄量の変動は, Ccr 66 ml/min の症例と同様であり, 投与にともない上昇し, 休薬にて低下し, 再投与にて再上昇する傾向を示した. 投与終了後の CDDP 血中濃

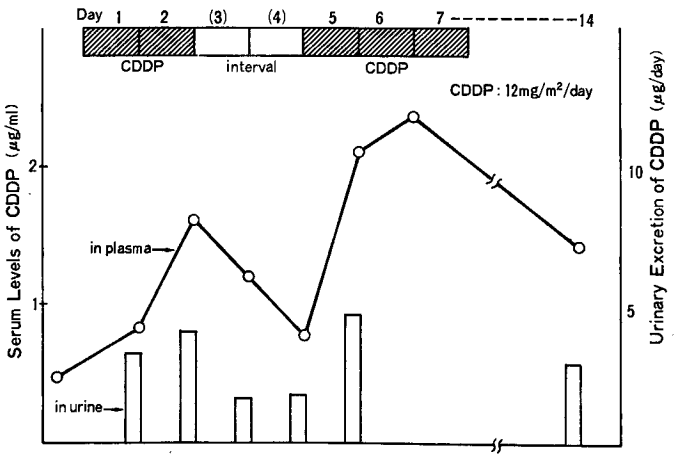


Fig. 4. Serum CDDP levels and urinary excretion of CDDP in a patient with Ccr of 66ml/min

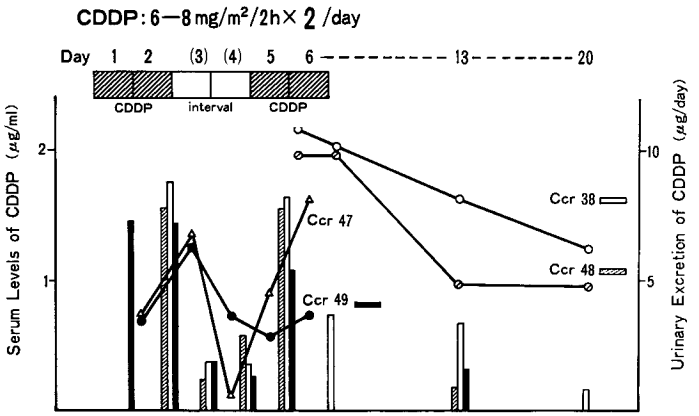


Fig. 5. Serum CDDP levels and urinary excretion of CDDP in patients with Ccr of<50 ml/min. CDDP was given as shown in Table 3. Media: (⊘—⊘, ○—○, ●—●, △—△) serum CDDP level; (▨, □, ■,) urinary secretion of CDDP

度は，投与後14日目にも高濃度が維持され，半減期は2週間前後と推定された．また Ccr 38 ml/min の例は Ccr 48 ml/min の例より高い血中濃度を示した．

考　　察

われわれは転移性尿路上皮癌に対し，CDDP, ADM, 5-FU よりなる3剤併用療法をおこない，現在までに10例中7例に objective response (CR 2例, PR 5例) を認めている (Table 2). 病巣別では原発巣，肺・肝・リンパ節転移巣のいずれにも PR 以上の効果を得ている[1,2]．この良好な成績は CDDP に負うところが大きいと思われるが，Yagoda[3] は CDDP を使用するには Ccr 55～60 ml/min 以上が必要であると述べており，一般に CDDP の使用にはCcr 50～60 ml/min 以上が必要とされているようである．しかし，化学療法を要する転移性尿路上皮癌患者には Ccr 50 ml/min 未満の症例も多く，このような症例に対してもなんとか CDDP を用いたいと考え，低腎機能症例に対する CDDP の1使用法を検討した．

まず，従来対象としていた Ccr 50 ml/min 以上の症例について，Table 1 の方法で CDDP を投与した場合の腎機能変化を検討した．CDDP による腎機能の変動は glomerular filtration rate (GFR) がよく反映すると報告されている[4] ので，Ccr を中心に BUN, Cr も指標とした．Ccr 50 ml/min 以上の症例のうち，Ccr 60 ml/min 以上の例では Ccr が変動するのみで，BUN, Cr は上昇しなかったが，50 ml/min<Ccr<60 ml/min の症例では Ccr の低下とともに BUN, Cr の上昇を認めた．この結果より Ccr 50 ml/min 未満の症例に対しては Table 1 の regimen による CDDP の投与法を変更する必要があると考え，Table 3 に示す方法を考案した．

この方法を用いて Ccr 50 ml/min 未満の転移性尿路上皮癌4例に対し，ほぼ連日 Ccr を測定しながら CDDP を含む3剤を投与した．4例に10コース施行したが，腎機能低下は一過性であり1コースを除き投与前の値まで回復した．効果は4例中 CR 1例，PR 2例，NC 1例であった (Table 2; Case 3～5, 7). Case 3 の効果を Fig. 6 に示した．本例は Ccr 41 ml/min であったため Table 3 の方法を用いたが膀胱内に突出していた直径約 45 mm の腫瘍は2コース施行後ほぼ消失した．

Table 3 に示す方法を用いた理由は以下の通りである．まず第1に，1時的であっても CDDP が高濃度になると腎機能障害を惹起する可能性が高い[5] ことから，CDDP の1回投与量および投与速度を減少させた．具体的には1日1回2時間 (12～15 mg/m²/2h) で投与していた CDDP を，朝夕に2分割し，各2時間 (6～8 mg/m²/2h×2) 計4時間で投与した．

Hill ら[6] は投与速度を下げることにより腎障害を低下させうると述べており，Krakoff ら[7] も腎毒性を下げる方法として，同じく slow injection をすすめている．投与速度を下げた場合，抗腫瘍効果が問題となるが，われわれの例では CDDP 6～8 mg/m²/2h 1日2回投与で著明な抗腫瘍効果が認められた．

Drewinko ら[8] は lymphoma cell を用いて，低濃度長時間投与で良い殺細胞効果が得られるという実験結果を報告しており，Gullo ら[9] も CDDP の血中濃度，尿中排泄量の測定結果をもとに長時間持続投与をすすめている．われわれも従来より少ない量で長時

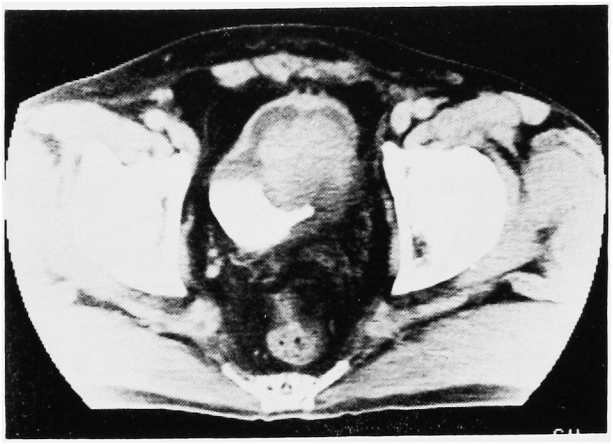
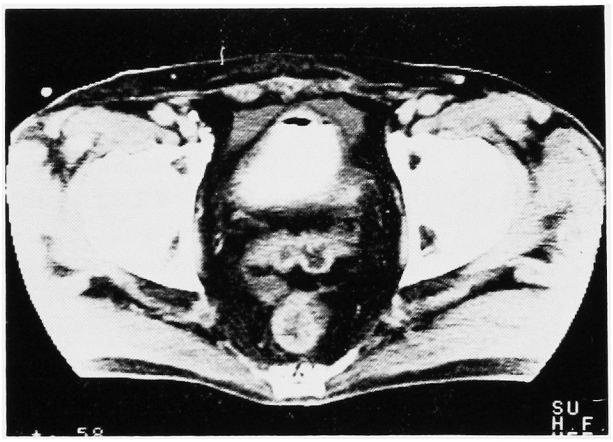


Fig. 6. A case of decreased renal function (Ccr=41 ml/min).
A. Computerized transaxial tomography shows bladder tumor 45 mm in diameter before chemotherapy



B. The tumor almost disappeared after two courses of chemotherapy

間投与をおこなったが，良い効果が得られた．低腎機能症例に対しその抗腫瘍効果を保ちながら CDDP の投与量，投与速度をどこまで下げうるか，今後の検討が必要である．

第2に CDDP の過度の蓄積による腎障害を防止するため，①投与期間中に休薬日をおく．②各コース間の間隔を延長する．③総投与量を減量するという3方法を用いた．連日投与の場合，CDDP の血中濃度は Fig. 7[10] のごとく鋸歯状を呈しながら上昇するので，①投与期間中に休薬日をおくことにより CDDP の蓄積の減少を計った．また，この休薬期間は患者の CDDP 投与による腎機能低下の程度を知るとともに，嘔吐その他の副作用の把握，緩和に有益と考えられる．腎機能が低下した場合，とくに Ccr 40 ml/min 以下になると CDDP の血中半減期は著明に延長するため，②各コース間の間隔を延長することにより次コースへの蓄積を防止した．実際には，蓄積している CDDP の大部分は蛋白結合型であり，腎障害の主因

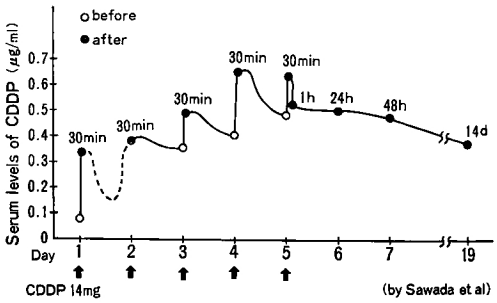


Fig. 7. Changes in the serum levels of CDDP during and after consecutive CDDP administration

とされる free の CDDP は少量存在するのみであるが，この蛋白結合型 CDDP の腎障害への関与の可能性も検討されている．具体的には休薬日は2日，コース間隔は5週，総投与量は20～30%減量としたが，抗腫瘍効果は前述の通り良好であった．また，いっぽう，この排泄の低下が組織への蓄積を促し，良好な抗腫瘍効果と関連している可能性も考えられる．この①～③についても抗腫瘍効果を保ちながらどこまで延長あるいは減量させうるか，今後の問題である．

この低腎法について CDDP の血中濃度，尿中排泄量を測定し Table 3 の工夫の妥当性を検討した．まず休薬日に関しては，血中濃度，尿中排泄量ともに休薬により低下し，再投与にて再上昇するという pattern をとり，Ccr も休薬日あるいは休薬直後に回復する傾向を示した．また，コース間隔の延長に関しても，Ccr 40 ml/min 前後の症例の血中半減期は2週以上を示し，5週への間隔延長は妥当であろうと考えられた．また今回，free の CDDP は測定しなかったが，朝夕2分割して投与することは，腎に作用する free の CDDP 量を分割することにより腎の保護に有益と考えられる．つまり，Fig. 4, 5 の血中CDDP濃度は投与直前の値であり，1日の最低値を示しているが，実際には投与直後，血中濃度は急上昇し，すぐに急下降（α 相）し，その後は緩やかに低下（β 相）する[9]．α 相は free の CDDP の排泄に相当するといわれる．この α 相は短時間であるため，朝夕2分割した場合，朝投与分の free の CDDP は夕までにはほとんど排泄されていると考えられる．

今回は短期間の腎機能変化のみ検討し，臨床応用をおこなったが，長期的な腎機能の変化について，Dentino ら[11] は CDDP 20 mg/m²/日，5日間投与という regimen を4コース前後おこなったところ，6カ月以内に Ccr が半減したと報告しており，反復による慢性腎不全の危険性を指摘している．われわれの症例では，4例中2例は腫瘍死したが，投与後約4カ月の観察期間中 Ccr は投与前の値が維持された．また，完全寛解の状態で1年以上経過し，現在も元気に生活している1例も投与前の値が保持されている．しかし，Ccr 41 ml/min の1例では一過性に 25 ml/min まで低下した後，31 ml/min までの回復にとどまり，以後の化学療法を中止した．長期的な腎機能の変化については，今後も厳重に観察してゆく方針である．

以上，腎機能を中心に考察したが，CDDP 投与の場合，performance status を含めた全身所見も考慮に入れることはもちろんである．われわれは今回，Ccr 40ml/min 前後の症例に対しても，CDDP の有効な投与方法があることを示唆したが，低腎機能症例に対する最良の投与方法，つまり，腎毒性を最小に抑え，かつ抗腫瘍効果を良好に保つ方法を確立するためにはさらに今後の検討が必要である．

結　　語

1）CDDP を用いた症例の腎機能変化を検討し，低腎機能症例（Ccr＜50 ml/min）に対する CDDP の投与方法を考案した．

2）この方法により CDDP を含む3剤を低腎機能の転移性尿路上皮癌4例に投与した．効果は CR 1例，PR 2例，NC 1例であり，4例中3例は投与前の腎機能が保持された．

3）CDDP の血中濃度，尿中排泄量の測定からもわれわれの考案した投与方法の妥当性が示唆された．

本論文の要旨は，第47回日本泌尿器科学会東部連合総会にて発表した．

なお，CDDP の血中，尿中濃度の測定は日本化薬株式会社の御好意により同薬品研究所においておこなわれた．記して謝意を表する．

文　　献

1）木原和徳・桜本敏夫・河合恒雄・小川一誠：多発性肺転移を伴う浸潤性尿路上皮癌の1治験例．泌尿紀要 **28**：959～966, 1982

2）木原和徳・桜本敏夫・鷲塚　誠・河合恒雄・小川一誠：転移性尿路上皮癌の化学療法．癌と化学療法 **9**：2046～2047, 1982

3）Yagoda A: Chemotherapy for advanced urothelial tract tumors. Chemotherapy and urological malignancy. 72～79, 1982

4）Stark JJ, Howell SB: Nephrotoxicity of cis-platinum（Ⅱ）dichlorodiammine. Clin pharmacol ther **23**: 461～466, 1978

5）堀内正敏・犬山征夫・甲能直幸・増野精二・藤井正人：Cis-dichlorodiammineplatinum（Ⅱ）の体内動態．癌と化学療法 **9**：632～637, 1982

6）Hill JM, Loeb E, MacLellan A, Hill NO, Kahn A and King JJ: Clinical studies of platinum coordination compounds in the treatment of various malignant diseases. Cancer chemother rep **59**: 647～659, 1975

7）Krakoff IH: Nephrotoxicity of cis-dichlorodiammineplatinum（Ⅱ）. Cancer treatment reports **63**: 1523～1525, 1979

8) Drewinko B, Brown BW and Gottlieb JA: The effect of cis-diamminedichloroplatinum (Ⅱ) on cultured human lymphoma cells and its therapeutic implications. Cancer research **33**: 3091～3095, 1973

9) Gullo JJ, Litterst CL, Maguire PJ, Sikic BI, Hoth DF and Wooley PV: Pharmacokinetics and protein binding of cis-dichlorodiammine platinum (Ⅱ) administered as a one hour or a twenty hour infusion. Cancer hemother pharmacol **5** 21～26, 1980

10) 澤田益臣・奥平吉雄・松井義明・西浦治彦・柳田隆穂：Cis-platinum diammine dichloride の生体内動態について．癌と化学療法 **9**：55～65 1982

11) Dentino M, Luft FC, Yum MN, Williams SD and Einhorn LH: Long term effect of cis-diamminedichloride platinum (CDDP) on renal function and structure in man. Cancer **41**: 1274～1281, 1978

(1983年8月15日迅速掲載受付)