

尿中 NAG および γ -GTP 活性からみた CDDP 腎障害： Fosfomycin 併用投与の効果について

埼玉医科大学総合医療センター泌尿器科（主任：斉藤 博教授）

吉田 謙一郎・高橋 卓

中目 康彦・斉藤 博

春日部市立病院泌尿器科（部長：根岸 壮治）

堀内 晋・金親 史尚

根岸 壮治

URINARY NAG AND γ -GTP ACTIVITIES AS INDICATORS OF CDDP RENAL TOXICITY: EFFECT OF FOM ON CDDP RENAL TOXICITY

Ken-Ichiro YOSHIDA, Taku TAKAHASHI, Yasuhiko NAKAME
and Hiroshi SAITOH

From the Department of Urology, Saitama Medical Center of Saitama Medical School

(Director: Prof. H. Saitoh)

Susumu HORIUCHI, Fumihisa KANEOKA and Takeharu NEGISHI

From the Department of Urology, Kasukabe City Hospital

(Chief: Dr. T. Negishi)

Using urinary N-acetyl- β -D-glucosaminidase (NAG) and γ -glutamyl transpeptidase (γ -GTP) activities as the indicator of renal toxicity, the effect of fosfomycin (FOM) on cis-dichlorodiamineplatinum (CDDP) renal toxicity was studied in 10 patients with urological malignant tumors. Regimen of chemotherapy was daily 20 mg of CDDP and 800 mg of administered by drip infusion for 5 days and 40 mg of adriamycin injected in one-push on day 1. FOM was not used at 1st cure. At 2nd cure, daily 2 g $\times$ 2 of FOM was administered for eleven days from the day before CDDP administration. Urinary NAG and γ -GTP were measured for eleven days continuously in both 1st and 2nd cure. Effect of FOM on CDDP renal toxicity was discussed by comparison of the urinary NAG and γ -GTP activities between 1st and 2nd cure. The results showed that urinary NAG and γ -GTP activities following CDDP administration were deeply influenced by these activities before CDDP administration and the combined therapy of FOM had tendency to reduce CDDP renal toxicity when urinary NAG and γ -GTP activities before CDDP administration were in the normal range.

Key words: CDDP renal toxicity, Urinary NAG and γ -GTP activities, FOM

はじめに

Cisplatin (CDDP) は、泌尿器科領域の悪性腫瘍のみならず、呼吸器、消化器、頭頸部及び婦人科領域

の悪性腫瘍にも高い抗腫瘍効果を有しており、近年、多施設において用いられている抗癌剤の一つである。しかしながら多彩な副作用を有しており、中でも腎毒性は本剤を継続投与するうえで最大の dose-limiting

Table 1. Patients characteristics

Case	Sex	Age	Disease	Operation	Metastatic sites
1	M	52	PT.BT	L-nephroureterectomy Partial cystectomy	—
2	M	68	BT	Total cystectomy Single stoma	Lung
3	M	52	RC	L-ureterocutaneostomy	PRL
4	M	74	UT.BT	Partial cystectomy Ligation of L-ureter	PRL
5	M	33	BT	Total cystectomy Ileal conduit	—
6	M	77	BT	Total cystectomy Ileal conduit	—
7	M	66	UT	L-nephroureterectomy	PRL
8	M	70	BT	Total cystectomy Ileal conduit	Bone
9	M	64	PC	Castration	Bone
10	M	57	BT	Total cystectomy Ileal conduit	—

PT : renal pelvic tumor, BT : bladder tumor
UT : ureter tumor, RC : rectum cancer
PRL : retroperitoneal lymphnode

Table 2. Renal function of the patients in each cure (before CDDP administration)

	CCr(ml/min)		NAG(U/day)		γ -GTP(IU/day)	
	1st	2nd	1st	2nd	1st	2nd
1	71	90	2.2	3.0	20	31
2	90	82	1.5	5.9	7	15
3	41	25	2.1	7.2	11	25
4	63	60	6.8	7.4	17	22
5	108	105	6.4	8.8	44	39
6	37	—	6.0	2.2	18	21
7	37	123	7.0	3.1	13	12
8	27	30	1.7	3.4	37	32
9	112	60	0.9	0.4	12	25
10	97	101	4.0	7.2	33	49

factor となっている。CDDP 腎障害はその急性障害として、腎由来の著明な enzymuria を生ぜしむが¹⁾、中でも NAG 及び γ -GTP の排泄を増加させ、したがってこれらの尿中活性の測定は、CDDP 腎障害の良い指標となっている²⁻⁴⁾。各施設においては CDDP 腎障害を避けるため、尿をアルカリ化するとともに、水付加のもと利尿剤を併用し、CDDP の速やかな排泄を計っているが、CDDP の長期投与例では究極、腎機能は荒廃する⁵⁾。

近年、Fosfomycin (FOM) が抗生物質としての作用の他に、腎尿管上皮の lysosome 膜に対し、安定化作用を有すると報告され⁶⁾、臨床的にも aminoglycoside 系薬剤の腎毒性が FOM の併用により、軽減されるとの報告も見られる⁷⁾。仮に FOM が CDDP 腎障害に対しても、著明な軽減作用を有しているなら、CDDP 投与の臨床例において FOM を

併用することは、腎の荒廃を防ぐうえで極めて有意義といえる。動物実験では本作用について、比較的好ましい結果が得られているが⁸⁾、臨床的検討は充分ではなく、特に腎障害の指標である尿中 NAG や γ -GTP 活性から、FOM の CDDP 腎毒性の軽減作用について、詳しく検討したものは見られない。

そこでわれわれは泌尿器科領域の悪性腫瘍患者の CDDP 投与例につき、尿中 NAG 及び γ -GTP 活性を腎障害の指標とし、FOM 併用の有無によるこれらの尿中活性の変動の違いから、FOM の CDDP 腎毒性の軽減作用の有無について検討を加えた。

対 象 症 例

泌尿器科領域の悪性腫瘍患者のうち、CDDP を含む化学療法を 2 クール以上施行しえた 10 例を対象とした。対象症例の概略を Table 1 に示す。症例は全例男性であり、年齢は 33 歳から 77 歳までで、平均 61 歳であった。膀胱腫瘍は 5 例、膀胱腫瘍と腎腫瘍の合併例及び膀胱腫瘍と尿管腫瘍の合併例が 1 例ずつ見られた。その他、尿管腫瘍、前立腺腫瘍、直腸腫瘍が 1 例ずつ見られた。組織型について見ると、移行上皮癌 8 例、腺癌 2 例であった。手術は全例に行なわれている (Table 1)。6 例は転移を有しており、CDDP はこの治療目的で用いた。他の 4 例は明らかな転移は見られないものの、摘除標本の病理組織は悪性度の高い浸潤癌であったため、術後の adjuvant therapy の一つとして CDDP を用いた。

症例の腎機能について

腎機能が片側しか見られないものは、Table 1 に

示すごとく、腎尿管全摘術を行なった症例1と7の2例と、片側の尿管閉塞により無機能腎を呈した症例3と4の2例の計4例であった。

症例の腎機能を Table 2 に示す。creatinine clearance (CCr) 及び尿中 NAG, γ -GTP 活性は各クールの化学療法に先んじて測定した。第1クール前より、CCr の低下が見られたものは、症例3, 6, 7, 8の4例で、残りは正常な腎機能を有していた。第2クール前の CCr は第1クール前に比べ、やや低下するものが多く見られた。

尿中 NAG 及び γ -GTP 活性の正常値は先に報告したごとく、それぞれ 2.6 ± 1.8 (M $\pm$ S.D) IU/day および 22 ± 9 (M $\pm$ S.D) IU/day であることから、およそ M + 2S.D である NAG 5.9 U/day, γ -GTP 37 IU/day 以上のものを高値とした。第1クール前より尿中 NAG 活性が高値を示したものは症例4, 5, 6, 7の4例であった。これらのうち症例6, 7では第2クール前の尿中 NAG 活性は正常に復したが、第2クール前には症例2, 3, 10の3例は高い尿中 NAG 活性を示した。尿中 γ -GTP 活性について見ると、第1クール前より尿中 γ -GTP が高値を示したものは症例5, 8の2例であった。第2クール前ではこれらの症例に加え症例10の計3例が、高い尿中 γ -GTP 活性を示した。

薬 剤 投 与 法

年齢及び腎機能については症例間に違いはあるものの、CDDP を含む薬剤投与量は全例とも同一とした。Fig. 1 に CDDP を含む化学療法及び FOM の投与法を示す。CDDP は 20 mg/day とし、Tegafur (TF) 800 mg/day とともに水添加のもと5日間点滴を行なった。adriamycin (ADM) は化学療法初日に 40 mg を one push にて静注した (TAP 療法⁹⁾)。FOM は初回の化学療法時には使用せず、第1回の化学療法終了後2週ないし3週おいた第2クール時に、化学療法前日より $2g \times 2/day$ の点滴投与を連日11日間にわたって行なった。なお、第2クール時の化学療法は第1クール時と同一とした。

尿中 NAG 及び γ -GTP 活性の測定

蓄尿は24時間で区切り、連日行なった。1日蓄尿をよく混和後、尿量を測定し、その一部を NAG 及び γ -GTP の酵素源とし、活性の測定を行なった。NAG については NAG キットを用い、 γ -GTP については L- γ -glutamyl-P-nitro anilide 基質法を用いた。測定法の詳細については著者が既に報告してあるので

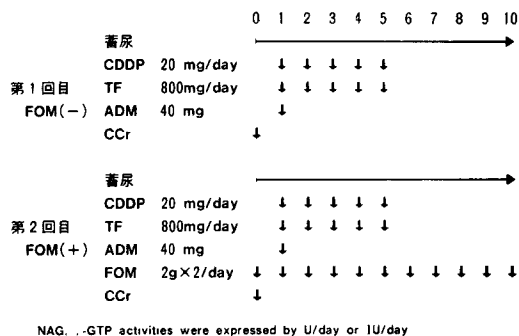


Fig. 1. Regimen

参照されたい^{3,4)}。なお活性の表現は単位容積比で表わした活性値に蓄尿量を剰じ、1日当りの総活性として表わした。

統計学的検討

2群間の有意差検定については Student の two sample t-test を用いた。また回帰直線の有意差検定については F 検定を用いた。

結 果

CDDP 投与に伴う尿中 NAG 及び γ -GTP 活性の10症例の10日間にわたる変動を Fig. 2 に示す。第1クール時すなわち FOM 無使用時の尿中 NAG 活性は CDDP 投与に伴い急増し、CDDP 投与最終日である5日目まで peak として漸減する。そして CDDP 投与終了後5日目までには投与前値に復するパターンを示した。FOM 併用時の第2クール時では CDDP 投与前の尿中 NAG 活性 (NAG 前値) は第1クール時より高い値を示すが、CDDP 投与に伴う尿中 NAG 活性の変動は、その peak が CDDP 投与開始後6日目であることを除けば、第1クール時と同様のパターンを示した。10日間にわたる尿中活性各測定日において、第1クール時と第2クール時の間に NAG 活性は有意差を示さなかった。次いで尿中 γ -GTP 活性について見ると、第1クール時には、CDDP 投与開始後2日目を peak とし、漸減し、やはり CDDP 投与開始後10日目までには投与前値に復するパターンを示した。FOM 併用時の第2クール時では、CDDP 投与3日目と6日目に peak を示す二相性のパターンを示したが、第1クール時と第2クール時において尿中活性各測定日の γ -GTP 活性は有意差を示さなかった。

次いで10日間にわたる尿中酵素活性測定期間を、主として活性増加を示す期間である CDDP 投与中の5日間、増加した活性が投与前値に復するまでの

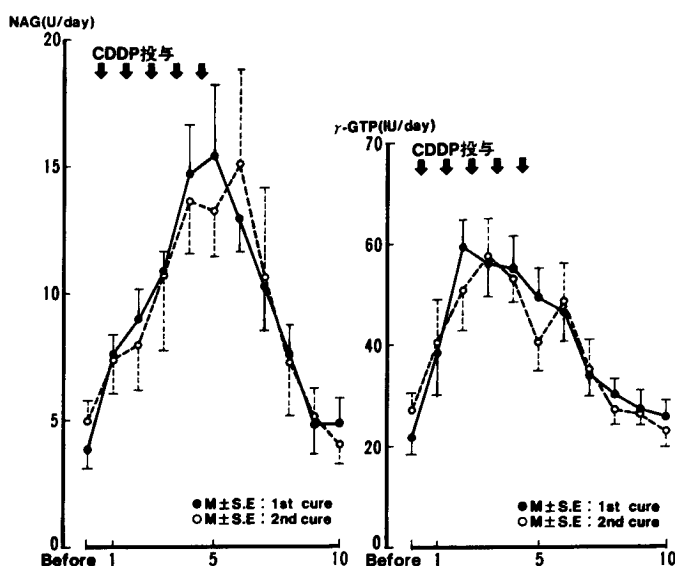


Fig. 2. CDDP 投与後の尿中酵素活性の急性変動
第1クール時と第2クール時の各測定日同志に有意差を認めない

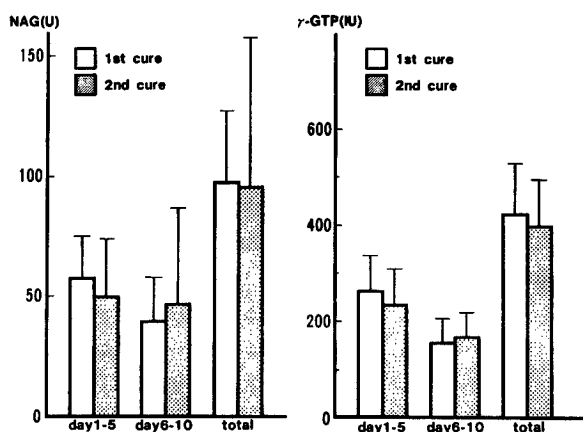


Fig. 3. 第1及び第2クール時の各測定期間における尿中酵素活性の比較
各測定期間において有意差を認めない

CDDP 投与終了後の5日間、及び全経過の10日間に分け、第1クール時と第2クール時における尿中酵素活性の有意差を検討したが、Fig. 3に示すごとく両クール間、すなわちFOM無使用時と併用時において有意差は見られなかった。以上の結果は見かけ上、FOMはCDDP腎障害に対し何ら効果を有しないと解釈されるが、各症例のCDDP投与前の腎機能及び腎障害の程度が、第1及び第2クール時において同一でないことを考慮し検討する必要があると思われる。Table 2で示したごとく、内在する腎障害は第1クール時に比し第2クール時で高い。CCr及

びNAG前値と各測定期間における尿中NAG活性との相関をFig. 4～7に示す。CCrと各測定期間の尿中NAG活性は負の相関傾向を示す。すなわちCCrが低いほどCDDP投与後の尿中NAG活性の増加が高い傾向を示すが、第1クール時のCDDP投与終了後の5日間(day 6～10)で、CCrと有意に負の相関が得られたことを除けば、両クールを通じて他に有意の相関を示したものは見られなかった。NAGの投与前値と各測定期間の尿中活性は第2クール時におけるCDDP投与終了後の5日間(day 6～10)を除けば、いずれも正の有意の相関を示した。次

1st cure : FOM(-)

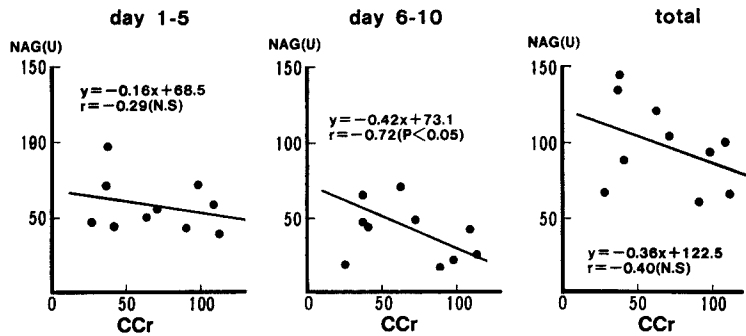


Fig. 4. CDDP 投与後の尿中 NAG 活性と CCr との相関

2nd cure : FOM(+)

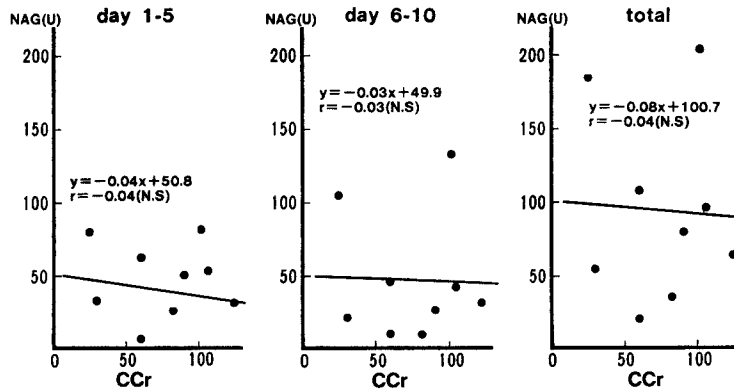


Fig. 5. CDDP 投与後の尿中 NAG 活性と CCr との相関

1st cure : FOM(-)

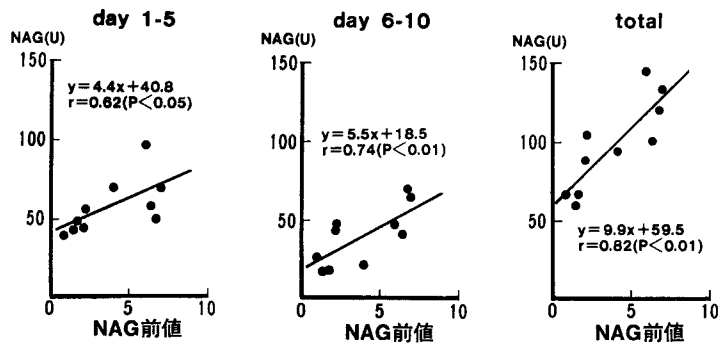


Fig. 6. CDDP 投与後の尿中 NAG 活性と NAG 前値との相関

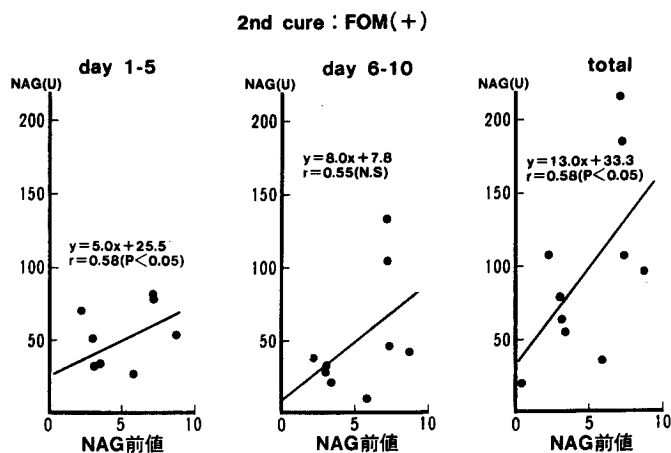
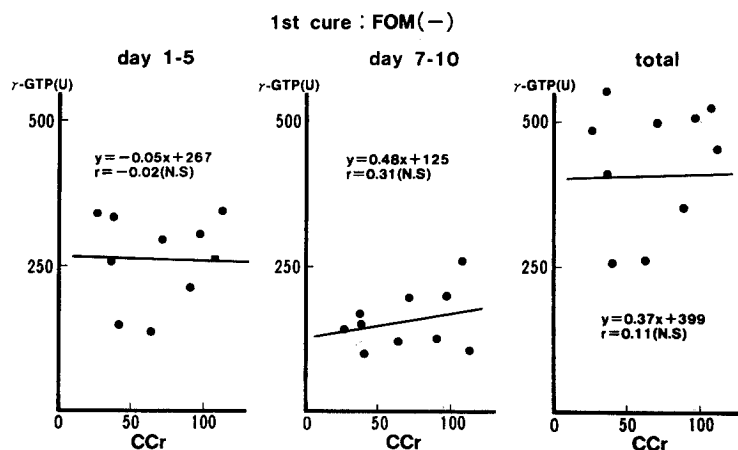
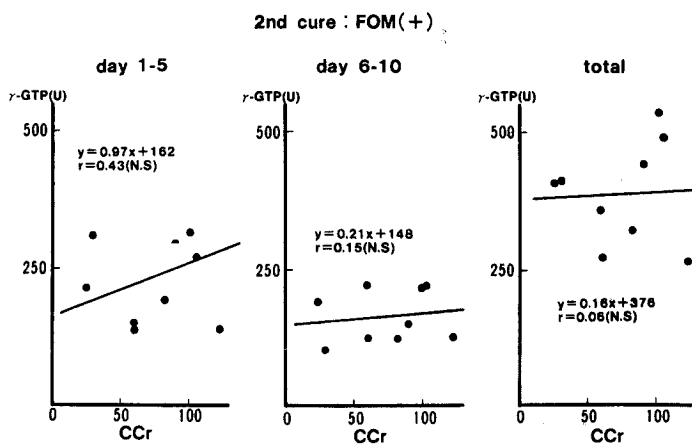
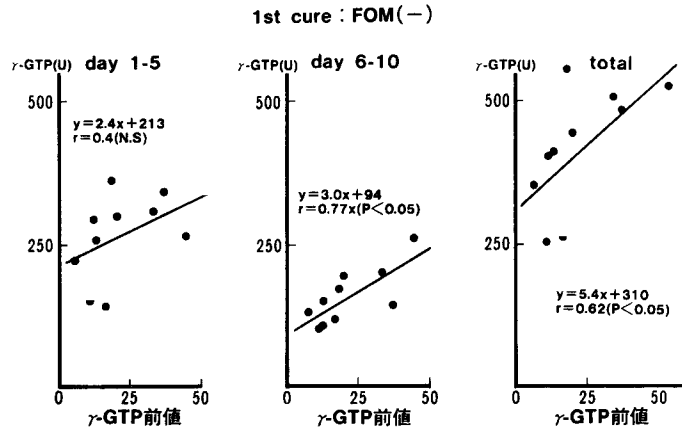
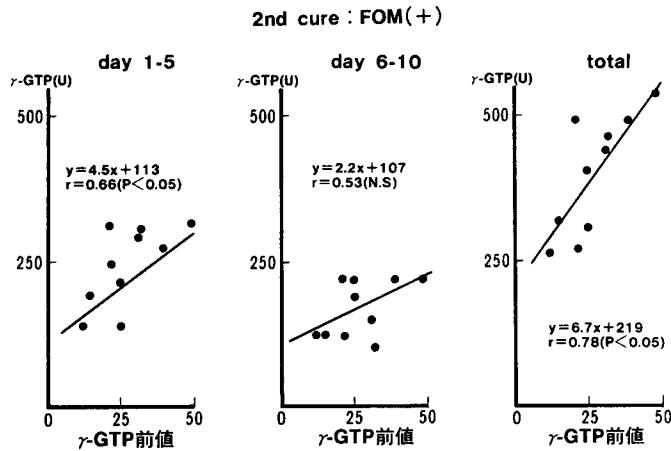
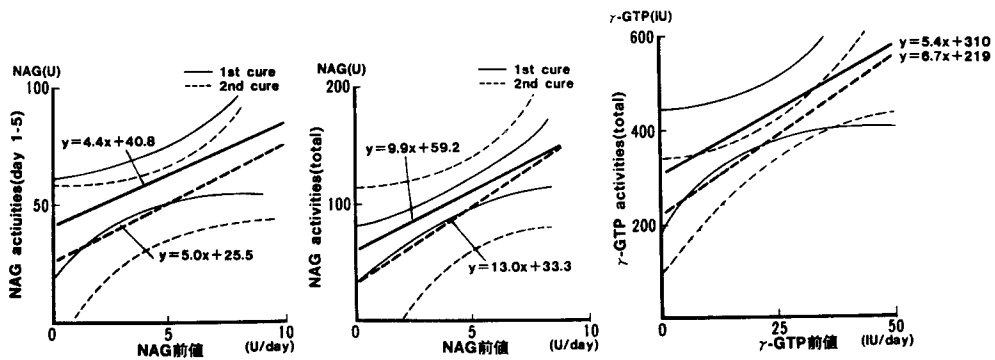


Fig. 7. CDDP 投与後の尿中 NAG 活性と NAG 前値との相関

Fig. 8. CDDP 投与後の尿中 γ -GTP 活性と CCr との相関Fig. 9. CDDP 投与後の尿中 γ -GTP 活性と CCr との相関

Fig. 10. CDDP 投与後の尿中 γ -GTP 活性と γ -GTP 前値との相関Fig. 11. CDDP 投与後の尿中 γ -GTP 活性と γ -GTP 前値との相関

* 曲線は95%の信頼限界を示す

Fig. 12. 第1及び第2クール時において有意に相関した回帰直線間の比較

いで CCr 及び γ -GTP 前値と各測定期間における尿中 γ -GTP 活性との相関を Fig. 8~11 に示す。CCr と各測定期間における尿中活性とは両クール時を通じ、ほとんど相関を示さなかった。しかし投与前値と各測定期間における尿中活性とは、第1クール時の CDDP 投与終了後の5日間 (day 6~10) と全10日間において有意の正の相関を示した。また第2クール時では CDDP 投与中の5日間 (day 1~5) と全10日間において有意の正の相関を示した。以上より第1及び第2クール時の両クール時を通じ有意の相関を示す NAG 前値と CDDP 投与期間中の5日間の尿中 NAG 活性、及び NAG 前値と全10日間の尿中 NAG 活性を比較するとともに、 γ -GTP については、 γ -GTP 前値と全10日間の尿中 γ -GTP 活性について比較検討した。

Fig. 12 に共通の測定期間で第1及び第2クール時の両者に有意の相関を示したものを示す。両回帰直線の信頼限界は重複するが、回帰直線から見るとある程度の効果がうかがえる。すなわち、尿中 NAG 活性では、CDDP 投与中の5日間 (day 1~5) について見ると、FOM 併用時の第2クール時では FOM 無使用時の第1クール時に比し尿中 NAG 活性の増加は少なく、NAG 前値が正常であれば FOM 併用によりおよそ20%ほど CDDP 投与中の尿中 NAG 活性は低下する (Fig. 12)。全10日間についても同様に回帰直線から判断すると、NAG 前値が正常であれば FOM 併用により CDDP 投与による尿中 NAG 活性は20%ほど低下するが、NAG 前値が高くなると FOM の併用効果は低下する傾向を示した (Fig. 12)。尿中 γ -GTP 活性について見ると、上記と同様に両回帰直線の信頼限界は重複するが、回帰直線から見ると全10日間における尿中 γ -GTP 活性は γ -GTP 前値が正常であれば FOM 併用により15%ほどその尿中増加が低下する。しかし NAG の場合と同様、 γ -GTP 前値が増加すると FOM 併用効果は低下傾向を示した。

考 察

CDDP 腎障害はカドミウムと同様、重金属に共通した近位尿細管障害とされており、CDDP 長期投与例では明らかに CCr は低下する⁵⁾。この CCr の低下は腎障害の結果として、すなわち不可逆性の腎障害により生じるもので、進行中の腎障害の指標としては適していない。これに対し尿中 NAG 及び γ -GTP 活性は腎実質障害時に増加するもので、進行中の腎障害の指標として有効であり、前述したごとく、CDDP

投与によりこれらの尿中活性は著明に増加する。CDDP 腎障害の指標としてこの他に尿中 β_2 -microglobulin が有効であるとの報告¹⁰⁾ も見られるが、われわれが今回対象としたような転移巣を有する症例においては β_2 -microglobulin の尿中排泄は腎障害の有無にかかわらず、常に高値を示すため、腎障害の指標には適さない。

CDDP の腎障害に対する FOM の効果については rat を用いた病理組織学的な面からの検討はなされている⁸⁾ が、臨床的に検討したものは少ない。わずかに頭頸部腫瘍の CDDP 投与例において、FOM 併用の有無から尿中 NAG 活性の差異を検討しているものが見られるが、この報告は部分尿による、それも単位容積比による活性の比較で正確とはいえない¹¹⁾。われわれは、CDDP 腎障害をできるだけ正確に検討すべく、まず尿中酵素活性については1日蓄尿から総活性を算出し、活性を単位容積比で表わした場合の利尿効果による見せかけの低下を避けた。また化学療法については投与方法、投与量の違いから腎障害が修飾されることを避けるため、全例に対し2クールとも同一の化学療法を行なった。更に、尿中酵素活性の観察期間を CDDP 投与中の5日間のみだけでなく、その後の5日間を含む10日間とし、CDDP 投与終了後も残存する腎障害も含め検討した。しかしながら前述した様に初回の化学療法により、各症例の腎障害は様々に変動した。

CDDP 投与に伴う尿中酵素活性の急性変動は、既に著者が報告しているごとく、内在する腎障害により大きく影響される^{2~4)}。CCr が低く CDDP 投与前の尿中酵素活性が高いものほど、CDDP 投与に伴う尿中酵素活性は増加する。これらの事実は FOM 併用時である第2クール時の尿中酵素活性を第1クール時のそれと比較する場合、活性増加に影響を及ぼす CCr や尿中酵素活性前値の変動について配慮しなければならないことを意味する。事実、前項で述べたごとく、尿中酵素活性前値と、CDDP 投与に伴う尿中酵素活性の増加は有意に相関する。そこでわれわれは第1及び第2の両クール時の各測定期間における尿中酵素活性と有意に相関する酵素活性前値から、仮に第2クール時の尿中酵素活性前値が第1クール時の前値と同一であれば、FOM 併用の第2クール時では第1クール時に比し、尿中酵素活性は低下するのかどうか、検討したわけである。その結果は、両者間に明確な差異は生じないものの回帰直線で判断する限り NAG 及び γ -GTP の両活性とも、これらの前値が正常値内にあれば FOM 併用により尿中活性の増加

が減少するという結果が得られた。

NAG は尿管細胞の lysosome に豊富に存在する酵素であり、FOM は lysosome 膜の安定化作用⁸⁾を有していることは、CDDP による尿管細胞障害の際、FOM 併用は lysosome 膜を保護し、その結果 NAG のみを選択的に保護するとの考え方もできるが、前述のごとく尿管細胞 brush boarder に豊富に存在する γ -GTP も FOM 併用によりその尿中活性の増加が減少することを考え合わせると、FOM は CDDP 腎障害に対し広く保護作用を有していると考えてよいものと思われる。

腎障害が高度になり、その障害が不可逆になれば CCr は低下する。CCr が低下すれば CDDP 投与に伴う増加した尿中 NAG、 γ -GTP 活性は前値への戻りが遅延する。また、これら尿中酵素活性が増加している時期に、CDDP 投与を行なうと、腎障害は亢進する。よって継続的に CDDP 投与を行なう場合、その初回投与時より腎障害を極力避けることが望ましい。かかる意味から、CDDP 投与に対する FOM 併用は、その化学療法導入時より行なったほうが効果的と思われる。

結 語

10症例の泌尿器科領域の悪性腫瘍患者に対し、CDDP 腎毒性に対する FOM の腎保護作用の有無について、尿中 NAG 及び γ -GTP 活性から検討した。その結果、CDDP 投与前の尿中酵素活性を考慮すると、FOM を併用することにより CDDP 投与による尿中 NAG 及び γ -GTP 活性は、これらの前値が正常値内にあれば活性の増加が抑制される傾向が示された。

本論文の要旨は、第74回泌尿器科学会総会にて報告した。

文 献

- 1) Giannattasio M, Antonelli M, Montanaro AA, Rizzi R, Granata A, Restaino A, Selvaggi L and Coratelli P : Enzymuria as a marker of renal damage caused by cis-dichloro-diammine-platinum II (CDDP) administered to patients with ovarian carcinoma. *Chemotherapia* 1: 437~439, 1982
- 2) 吉田謙一郎・高橋 卓・中目康彦・斉藤 博・堀内 晋・金親史尚・根岸壮治：CDDP 投与ともなう尿中 NAG 活性の急性変動についての検討。泌尿紀要 32：369~373, 1986
- 3) 高橋 卓・吉田謙一郎・中目康彦・斉藤 博：尿中 γ -GTP 活性からみた CDDP 腎障害。泌尿紀要 32：789~794, 1986
- 4) 吉田謙一郎・高橋 卓・中目康彦・斉藤 博・堀内 晋・金親史尚・根岸壮治：尿中 NAG 活性からみた CDDP 腎障害、尿中 NAG 活性を増加させる因子についての検討。西日泌尿 48：1197~1203, 1986
- 5) Dento M, Luft FC, Yum MN, Williams SD and Einhorn : Long term effects of cis-diammine-dichloride platinum (CDDP) on renal function and structure in man. *Cancer* 41: 1274~1281, 1978
- 6) Morin JP, Bendirdjian JP and Fillastre JP: Interference of fosfomycin with lysosomal membrane integrity of rat kidney cells. *Drugs Exptl Clin Res* 4: 63~66 1978
- 7) Neuman M Comparative study of the renal toxicity of amikacin alone and combined with fosfomycin. *Int J Clin Pharmacol Res* 11: 9~20, 1982
- 8) 大谷 敏・大槻好正・相川 通・佐藤洋子・安斉友博・大内 仁・斉藤武郎：Cisplatin の毒性に対する Fosfomycin の軽減効果に関する実験的研究。癌と化学療法 11：2400~2407, 1984
- 9) 吉田謙一郎・堀内 晋・金親史尚・根岸壮治：前立腺再燃癌進行例に対する Cisplatin, Adriamycin, Tegafur の併用療法の試み。西日泌尿 48：1517~1521, 1985
- 10) 斉藤雅昭・渡部守浩・大山 力・沼沢和夫・加藤弘彰：CDDP 腎毒性に関する臨床的検討（FOM の軽減効果について）第74回 日本泌尿器科学会総会、予稿集 185, 1986
- 11) 田中広一・梅津康生・佐山彰一・佐藤修一・林進武・沼田政志：頭頸部腫瘍における Cisplatin, FOM 併用の効果と腎毒性について。日癌治 18：415, 1983

(1986年5月6日迅速掲載受付)