

尿中 γ -GTP 活性から見た CDDP 腎障害の検討

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）

高 橋 卓
吉 田 謙一郎
中 目 康 彦
斉 藤 博STUDY ON URINARY γ -GTP ACTIVITIES AS AN
INDICATOR OF CIS-DIAMMINEDICHLORIDE
PLATINUM NEPHROTOXICITYTaku TAKAHASHI, Ken-Ichiro YOSHIDA,
Yasuhiko NAKAME and Hiroshi SAITOH*From the Department of Urology, Medical Center of Saitama Medical School**(Director: Prof. H. Saitoh)*

Acute change in urinary γ -glutamyl transpeptidase (GTP) activity following cis-diaminedichloride platinum (CDDP) administration was studied in 12 patients who had malignant tumors. The activities were measured for 11 days from the day before CDDP administration and were expressed as IU/day.

In all cases, the γ -GTP activity increased with CDDP administration and decreased after completion of chemotherapy. Two peaks of γ -GTP activity following CDDP administration were observed in many cases. In cases presenting with high γ -GTP activity and low creatinine clearance before CDDP administration, the increase in the activity was prominent. The γ -GTP activity before CDDP administration was significantly correlated with the γ -GTP activity during the 10 days.

This study suggests that the measurement of urinary γ -GTP activity is important for the evaluation of CDDP nephrotoxicity, especially in cases of high γ -GTP activity before CDDP administration.

Key words: CDDP, γ -GTP

は じ め に

Cisplatin (CDDP) は泌尿器科領域の悪性腫瘍のみならず、他領域の悪性腫瘍に対しても単独又は他の制癌剤併用により高い有効性が確認されている。しかしながら本剤の毒性は多彩であり、特に尿細管障害、壊死の形で起こる腎毒性が最も大きな副作用で、これは CDDP を継続投与するうえで用量規制毒性とされている。

一方、尿中には電気泳動上、血清のそれとは異った分画の γ -glutamyl transpeptidase (γ -GTP) 活性が

認められる。この γ -GTP は近位尿細管細胞の刷子縁に豊富に存在するもので、その変性壊死に伴い、尿中へ酵素の逸脱が起こり、その結果尿中 γ -GTP 活性の上昇が見られる。

今回われわれは CDDP 投与を行なった悪性腫瘍症例について、尿中 γ -GTP 活性を CDDP による腎障害の指標として用いようかどうかを検討したので報告するとともに、CDDP 投与に伴う尿中 γ -GTP 活性の急性変動について考察を加えた。

Table 1. Patients characteristics

Case	Sex	Age	Disease	Operation done	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	RPLN
4	F	85	Ureth.T	Tumor resection	Inguinal LN
5	M	74	UT,BT	Partial cystectomy Ligation of L-ureter	RPLN
6	M	70	BT	Total cystectomy Ileal conduit	Bone
7	M	57	BT	Total cystectomy Ileal conduit	—
8	M	64	PC	Castration	Bone
9	M	77	BT	Partial cystectomy	—
10	M	33	BT	Total cystectomy Ileal conduit	—
11	M	66	UT	L-nephroureterectomy	RPLN
12	M	74	PC	Castration	Bone

PT:renal pelvic tumor. UT:ureter tumor. BT:bladder tumor.
Ureth.T:urethral tumor. PC:prostatic cancer. RC:rectal cancer.
RPLN:retroperitoneal lymphnodes

Table 2. Treatment schedule of chemotherapy

Day	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
CDDP20mg/day		↓	↓	↓	↓	↓					
TF 800mg/day		↓	↓	↓	↓	↓					
ADM30-40mg/day		↓									
CCr	○										
Urinary γ-GTP activity	—————										

※ Urinary γ-GTP activity was expressed by IU/day

対 象 症 例

対象とした症例を Table 1 に示す。男11例、女1例の計12例で、年齢は33歳から85歳、平均64.3歳であった。原発部位の内訳は、膀胱5例、前立腺2例及び腎盂・膀胱、尿管・膀胱、尿管、尿道、直腸各1例であった。前立腺、尿道、直腸の4例は腺癌で、他は移行上皮癌であった。手術は全例とも施行されている。12例中8例は転移を有する症例で、この治療目的でCDDPを投与した。他の4例は明らかな転移病変は見られないものの、病理組織所見で悪性度が高く、か

つ浸潤性の癌であるため、術後の adjuvant therapyの一つとして CDDP を投与した症例である。

CDDP 投与法

CDDP は Table 2 に示すように5日間の連続投与とし、Tegafur (TF) 800 mg とともに、20 mg を点滴静注で連日投与した。ただし、症例4は85歳という年齢を考慮し、CDDP を 15 mg/day に減量した。また CDDP 投与第1日には adriamycin (ADM) を30から 40 mg 静注した。CDDP 投与中は尿をアルカリ化するとともに1日尿量が 2,500 ml 以上

Table 3. Creatinine clearance and urinary γ -GTP activity

Case	CCr (ml/min)	Urinary γ -GTP activity (IU/day)				
		Day0	Day1-5	6-10	Total	Peak(Day)
1	82	20	300	198	498	77(3)
2	90	30	244	95	339	52(1,2)
3	41	11	151	102	253	49(2)
4	21	51	492	262	754	164(4)
5	63	17	142	120	262	56(7)
6	27	37	338	138	476	90(1)
7	97	33	306	245	551	72(1,2)
8	122	12	295	106	401	118(2)
9	37	18	363	191	554	98(3)
10	108	32	170	223	393	93(6)
11	37	13	259	134	393	74(2)
12	36	10	306	60	336	85(3)

になるよう、水付加を行なった¹⁾。

CDDP 投与前日にクレアチニン・クリアランス (CCr) を測定した。

尿中 γ -GTP 活性の測定は CDDP 投与前日より開始し、CDDP 投与終了後、更に 5 日間行ない、結局 11 日間にわたり連日その酵素活性を測定した。

尿中 γ -GTP 活性の測定法

24 時間蓄尿の一部をとり、これを 2,500 rpm で 10 分間遠沈後、その上清 20 μ l を γ -GTP 酵素源として用いた。酵素活性の測定は血清と同じ方法で行なった。すなわち 100 mM の glycyl-glycine、及び 10 mM の $MgCl_2$ を含む Tris buffer (pH 8.2) 2 ml に、酵素源である尿を 20 μ l 加え、37°C にて 8 分間 incubation 後、基質として Tris buffer に溶解せしめた 5 mM の L-glutamyl-p-nitroanilide を 0.5 ml 加え、37°C にて 1 分間 incubation 後、反応により遊離した p-nitroaniline を 410 nm で吸光度を測定した²⁾。

結 果

一尿中 γ -GTP 活性の正常値について

泌尿器科に入院中の患者のうち、腎障害の見られない 9 例について、尿中 γ -GTP 活性を測定し、その正常値を求めた。単位容積比で見ると、7 から 34 IU/l までの値を示し、その平均は 15 ± 9 IU/l ($M \pm SD$)

であった。クレアチニン濃度比では 12 から 31 IU/g creatinine までの値を示し、その平均は 24 ± 9 IU/g creatinine ($M \pm SD$) であった。1 日当りの総活性 (排泄量) は 12 から 37 IU/day までの値を示し、その平均は 22 ± 9 IU/day ($M \pm SD$) であった。尿中 γ -GTP 活性の変動に関して、本論文では 1 日当りの総活性と比較検討した。

—CDDP 投与に伴う尿中 γ -GTP 活性の急性変動について—

全症例の CCr と尿中 γ -GTP 活性を Table 3 に示す。尿中 γ -GTP 活性は CDDP 投与前日 (day 0) の活性、CDDP 投与中の 5 日間 (day 1~5) の活性の合計、投与終了後の 5 日間 (day 6~10) の活性の合計、第 1 日から第 10 日までの活性の合計、及び各々の症例における 1 日当りの総活性の最高値 (peak) で示した。CCr は 6 例で低下が見られたが、他の 6 例は 63 から 122 ml/min までと、ほぼ正常値を示した。CDDP 投与前日の γ -GTP 活性は 8 例が正常域内にあったが、他の 4 例は 32 IU/day 以上の高値を示した。CDDP 投与前の尿中 γ -GTP 活性と CCr から症例を以下の 4 つのグループに分類し、尿中 γ -GTP 活性の推移を見た。すなわち、1) CDDP 投与前の尿中 γ -GTP 活性が正常域内にあり、CCr が 50 ml/day 以上を有するものを Fig. 1 に、2) CDDP 投与前の尿中 γ -GTP 活性が正常域内にあり、CCr が 50 ml/day 以下を示すものを Fig. 2 に、

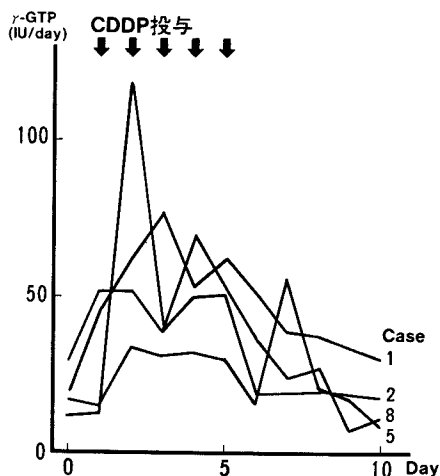


Fig. 1. Acute change of urinary γ -GTP activities following CDDP administration (normal γ -GTP activity and normal CCr)

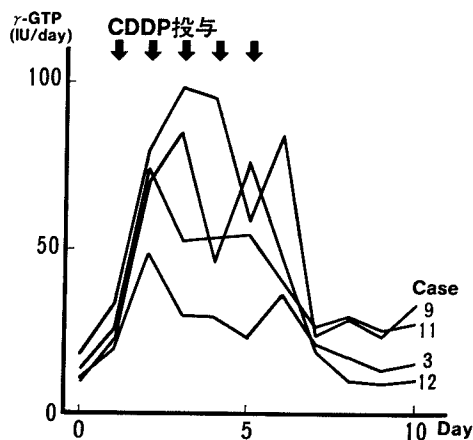


Fig. 2. Acute change of urinary γ -GTP activities following CDDP administration (normal γ -GTP activities and low CCr)

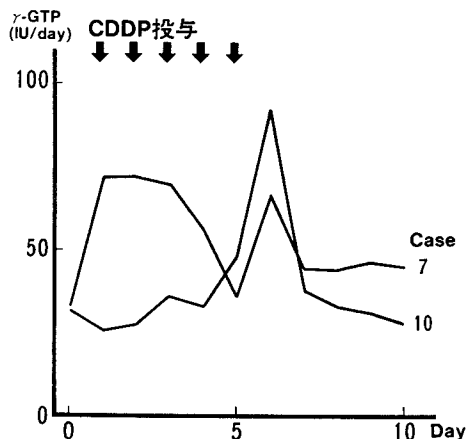


Fig. 3. Acute change of urinary γ -GTP activities following CDDP administration (high γ -GTP activity and normal CCr)

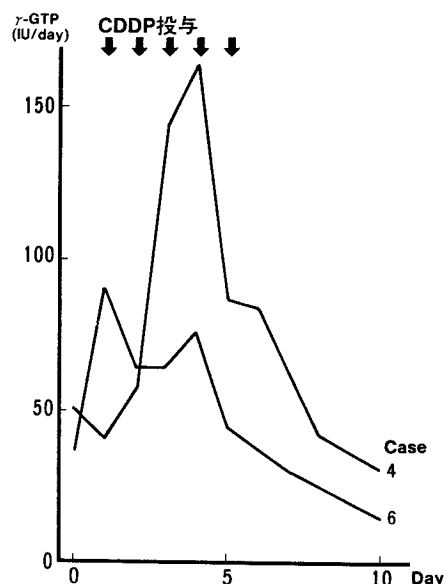


Fig. 4. Acute change of urinary γ -GTP activities following CDDP administration (high γ -GTP activity and low CCr)

3) CDDP 投与前の尿中 γ -GTP 活性が正常値より高値を示し, CCr が 50 ml/min 以上を有するものを Fig. 3 に, 及び4) CDDP 投与前の尿中 γ -GTP 活性が正常値より高値を示し, CCr が 50 ml/min 以下を示すものを Fig. 4 に示す。

CDDP 投与により, いずれの症例も尿中 γ -GTP 活性は増加し, 投与終了とともに漸減する傾向を示した。しかし症例 5, 10 のように CDDP 投与終了後に一過性の活性上昇を示すものも存在した。いずれにしても CDDP 投与により尿中 γ -GTP 活性は上昇することが確認された。症例 4, 10を除く大部分の症

例で, CDDP 投与開始後 2 から 3 日目と 4 から 6 日目をピークとする二相性の活性上昇パターンが認められた。また CDDP 投与による尿中 γ -GTP 活性の上昇の程度を見ると, 1)より 2)~4)のグループ, すなわち CDDP 投与前の尿中 γ -GTP 活性が高い症例や CCr が低い症例で高い活性値を示す傾向が見られた。

そこで CDDP 投与前の尿中 γ -GTP 活性について, CDDP 投与中の 5 日間の活性の総量, 投与終了

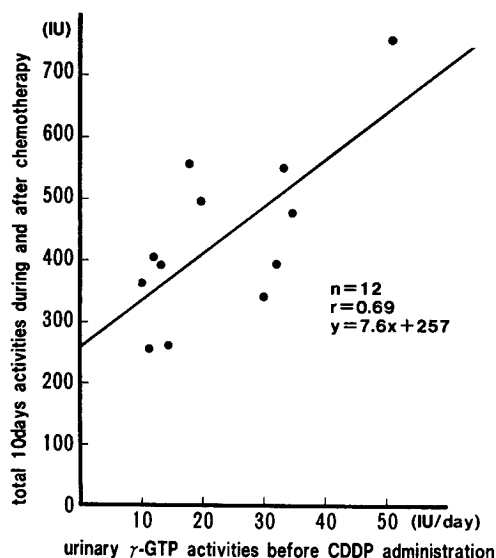


Fig. 5. Correlation between urinary γ -GTP activities before CDDP administration and total 10 days (day 1~10) activities during and after chemotherapy

後の5日間の活性の総量、及び10日間の活性の総量との相関を見てみると、CDDP投与中の5日間の活性の総量とは $r=0.53$ と有意の相関は得られなかったが、投与終了後の5日間の活性の総量及び10日間の活性の総量との間にはそれぞれ $r=0.69$ ($P<0.02$), $r=0.69$ ($P<0.02$) で有意の相関が認められた。CDDP投与前の尿中 γ -GTP 活性と10日間の活性の総量との相関を Fig. 5 に示す。以上により CDDP 投与に伴う尿中 γ -GTP 活性の上昇は、CDDP 投与前の尿中 γ -GTP 活性が高いほど増加することがわかった。

考 察

プラチナ化合物である CDDP は泌尿器科領域の悪性腫瘍のみならず、他領域の悪性腫瘍に対しても高い抗腫瘍効果を示し、現在臨床的に広く用いられている制癌剤である。しかしながら副作用として強い腎毒性を有しており、本剤を継続投与するうえで、この腎毒性が最大の用量規制毒性となっている。

一方、 γ -glutamyl peptide を加水分解するとともに、 γ -glutamyl 基を他のアミノ酸やペプチドに転移させる酵素である γ -GTP は、生体では腎に最も豊富に分布し、特に近位尿細管の上皮細胞の刷子縁に局在する。CDDP 投与による腎障害は本剤がプラチナ製剤であることにより、重金属に共通した近位尿細管

上皮の障害であると考えられ、したがって、CDDP 投与による尿細管障害は、尿中へ γ -GTP の逸脱を起こさせることが推測された。今回の結果では、CDDP 投与により尿中に高濃度に γ -GTP の排泄が認められ、CDDP による腎障害の指標として尿中 γ -GTP 活性の測定は有用であると考えられた。

またその測定についても、他の尿中酵素に比べ高い活性を有しているため、原尿のまま血清と同様な方法で測定可能であること、及び比較的安定な酵素であり、冷蔵庫 (4°C) 保存では10日間安定である点²⁾ からも臨床的に測定が容易であるといえる。

尿中 γ -GTP 活性値の表現については、多量の水付加を行なう CDDP 投与例では、既に報告³⁾ したように単位容積比での活性表現 (IU/l) では不適当と考えられ、1日あたりの総活性 (IU/day) で比較した。今回われわれの測定した正常値は 22 ± 9 IU/day であり、佐野らの報告²⁾ と一致した。

CDDP 投与による尿中 γ -GTP 活性の上昇は、CDDP 投与前の尿中 γ -GTP 活性が高いものほど増加した。また有意な相関は得られなかったが、CCr が低い症例では高い活性値を示すものが多かった。ことから、何らかの形で腎実質負荷のかかっている症例に対し CDDP を投与する場合、腎障害に充分注意をして症例を観察する必要がある、継続投与を行なう際には、尿中 γ -GTP 活性と CCr を考慮してその投与時期、投与量を決める必要があるといえる。

近年 sodium thiosulphate (STS)⁴⁾ や fosfomycin (FOM)⁵⁾ の腎毒性軽減作用が報告されており、腎実質障害を内在している症例では、このような薬剤との併用も試みるべきものと思われる。

尿中 γ -GTP は電気泳動上、2ないし4の band に分けられる。このことは isozyme の存在を意味している。CDDP 投与により二相性の活性上昇パターンが認められたことは、この isozyme の存在を考えあわせると興味深い。すなわち CDDP 投与初期にその活性の上昇が見られる γ -GTP と CDDP 投与終了時にその活性の上昇が見られる γ -GTP とでは異ったものである可能性も否定できない。したがって γ -GTP には腎実質内局在、あるいは細胞内局在の異なるものが存在し、CDDP 投与による障害程度の違いにより、異った γ -GTP が逸脱し、二相性のピークを示したとも考えられるわけである。しかしながらこの二相性の活性上昇パターンは尿細管細胞の変性壊死による酵素の逸脱、及びそれに続く再生に伴う酵素の過生成の現れとの解釈も想定され、この点については更に検討する必要がある。

結 語

1) 尿中 γ -GTP 活性は CDDP 投与により上昇し、その測定は CDDP による腎障害の指標として有用である。

2) CDDP 投与に伴う尿中 γ -GTP 活性の上昇は二相性であった。

3) CDDP 投与による尿中 γ -GTP 活性の上昇は、CDDP 投与前の尿中 γ -GTP 活性が高いものほど増加した。CCr が低い症例では高い活性値を示すものが多かった。

文 献

- 1) 吉田謙一郎・中目康彦・金親史尚・堀内 晋・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 47：1517～1521, 1985
- 2) 佐野紀代子・長 裕子・青木フサ子・保崎清人：

尿中 γ -glutamyl transpeptidase に関する研究。(1)測定法の検討および正常値。臨床病理 23：819～822, 1975

- 3) 高橋 卓・中目康彦・吉田謙一郎・斉藤 博・金親史尚・堀内 晋・根岸壮治：尿中 NAG, γ -GTP 活性およびムコ蛋白排泄量に関する検討：特に CDDP 投与後の急性変動について。第50回日本泌尿器科学会東部総会
- 4) Howell SB, Pfeifle CE, Wung WE and Olshen RA: Intraperitoneal cis-diammine dichloroplatinum with systemic thiosulfate protection. Cancer Res 43: 1426, 1983
- 5) 大谷 巖・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
(1986年2月17日迅速掲載受付)