

CDDP 大量投与時の体内動態

—投与方法との関連について—

山口大学医学部泌尿器科学教室（主任：酒徳治三郎教授）

山本 憲男・柳 邦治・松山 豪泰・清水 功基

三井 博・島袋 智之・山本 光孝・酒徳治三郎

山口大学医学部附属病院薬剤部（主任：神代 昭教授）

藤 田 俊 生・松 岡 加津子

PHARMACOKINETICS OF HIGH-DOSE CISPLATIN
ADMINISTRATION(RELATIONSHIP BETWEEN PHARMACOKINETICS
AND ADMINISTRATION SCHEDULE)

Norio YAMAMOTO, Kuniharu YANAGI, Hideyasu MATUYAMA,

Kouki SHIMIZU, Hiroshi MITSUI, Tomoyuki SHIMABUKURO,

Mitsutaka YAMAMOTO and Jisaburo SAKATOKU

*From the Department of Urology, School of Medicine, Yamaguchi University**(Director: Prof. J. Sakatoku)*

Toshio FUJITA and Katsuko MATSUOKA

*From the Department of Pharmacology, School of Medicine, Yamaguchi University**(Director: Prof. A. Kojiro)*

Three cases of urogenital malignancy were treated with 80–120/m² of cisplatin by a 0.5-hour (rapid) or 4-hour (slow) infusion. Each patient received three courses of repeated chemotherapy. The kinetics of total platinum was measured up to 48 hours in the blood and urine. The blood peak concentrations were achieved 6.0 µg/ml by rapid infusion, 2.0 µg/ml by slow infusion. The time dependent urinary excretion rate against total administered dose was 40% in 60 min. by rapid infusion, 20% in 16 hours by slow infusion. The volume of distribution correlated with infusion time. Rapid infusion way of cisplatin could be better to treat the patient with bulky tumor mass or patients with uroepithelial cancer like CIS, because a higher blood and urine concentration can be obtained than by slow infusion.

Key words: CDDP, Pharmacokinetics, Difference of infusion time

は じ め に

泌尿器科領域では cisplatin は睾丸腫瘍を始めとして広く尿路性器癌の治療に用いられるようになってきた。しかしながらその投与方法は多様であり、少量分割投与から大量一括投与まで様々である。そこで単位時間あたりの薬剤投与量（点滴速度）と血中濃度、尿中排泄などの薬物動態より尿路性器癌に対する最も適切な投与方法が検討されねばならない。またいかなる

投与方法が優れているかは、腎機能障害などの副作用の観点からの検討と、臨床治療効果上の観点、血中濃度の観点などから総合的に評価されなければならない。われわれは bulky mass を有する進行性の尿路性器癌に対しては血中の free の platinum 濃度をできるだけあげるという目的で導入療法には大量一括投与の方が優れているのではないかと考えている。このたび3例の尿路性器癌に対して、80～120/m² の cisplatin の大量一括投与を行ない、点滴注入速度を

Table 1. CDDP 大量反復投与症例

症例	年齢	性別	病 名	投与量 (mg/回)	回数	点滴時間 (h)
1 W.T.	65	M	両側腎盂尿管腫瘍	120	160/3	1
2 F.A.	35	M	辜 丸 腫 瘍	230	3	0.5 - 1
3 T.T.	18	M	前立腺肉腫	210	3	4

変えて血中および尿中の体内動態を検討したので報告する

対象および方法

Cisplatin の大量一括投与を行なった3症例の年齢分布は18歳から65歳の尿路生殖器癌患者である。薬剤投与前の腎機能、肝機能などの血液検査はすべて正常であり、各症例とも3回の薬剤反復投与を行なった (Table 1)。cisplatin の投与方法は3~5 l の補液および利尿条件下で0.5~4時間の点滴速度で薬剤投与を行なった。薬剤投与開始後0.5~2時間ごとに最長72時間まで血液および尿を採取し、前者は血清として分離した後に測定まで -20°C で保存した。総 platinum の測定は山口大学附属病院薬剤部および日本化薬 K.K. に依頼して原子吸光法にて測定した。

結 果

症例 (W.T.): 65歳の男性で両側の尿管より採取された尿の細胞診検査で class V が持続しているため

両側の腎盂または尿管の散発性腫瘍が疑われるため化学療法が最良の治療方法と考え cisplatin の単剤投与を決定し、80~100 mg/m² 量を60分で投与した。

Fig. 1a の第1回目投与では β 相の血中濃度の上昇が認められるが、その原因は初期の水分補給に対して利尿が強すぎたためむしろ dehydration の影響がでたのではないかと考えられる。尿中排泄 (○) は2時間で60%を越えており急激な利尿状況がうかがわれる。

一方、逆に3時間目以降の排泄はきわめて緩徐となっており、大部分の cisplatin は蛋白結合しているものと考えられる。計算上の体内残存量 (Δ) は2時間で40 mg 以下ときわめて少なくなっている。Fig. 1b の第2回目の投与では水分補給も充分行なえており3.5 $\mu\text{g/ml}$ と高い血中濃度が得られており、free の platinum の組織内への移行も良好であると考えられる。

尿中排泄は2時間で20%を少し越えるのみで、体内残存量は80 mg 以上であった。本療法3クール施行後の臨床治療効果としては尿細胞診が完全に陰性化し満足できる結果であった。

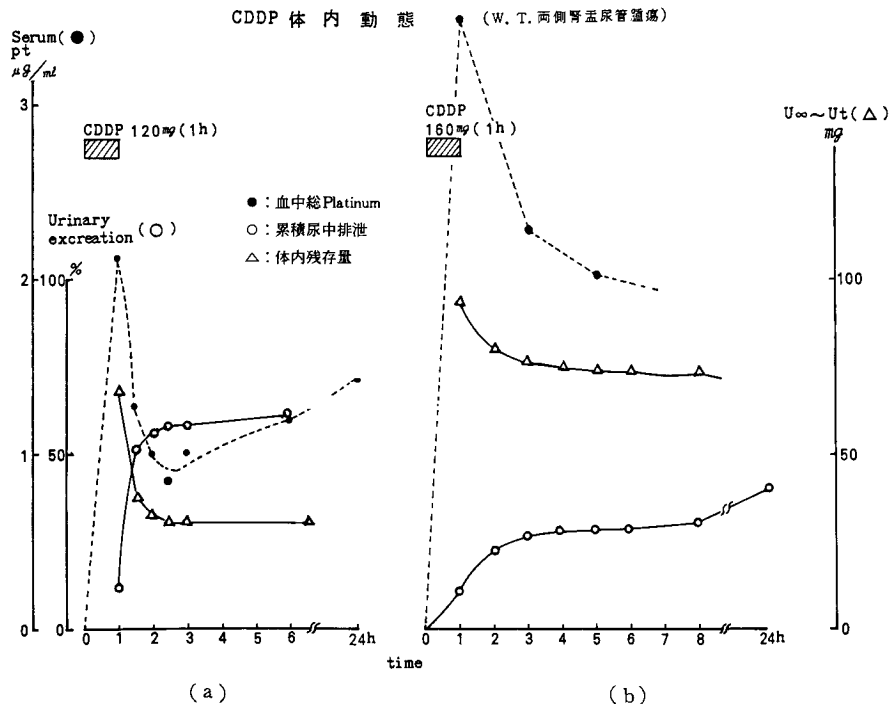


Fig. 1. Case 1 (W.T.): 両側腎盂尿管腫瘍

CDDP 体内動態 (F.A. 睾丸腫瘍)

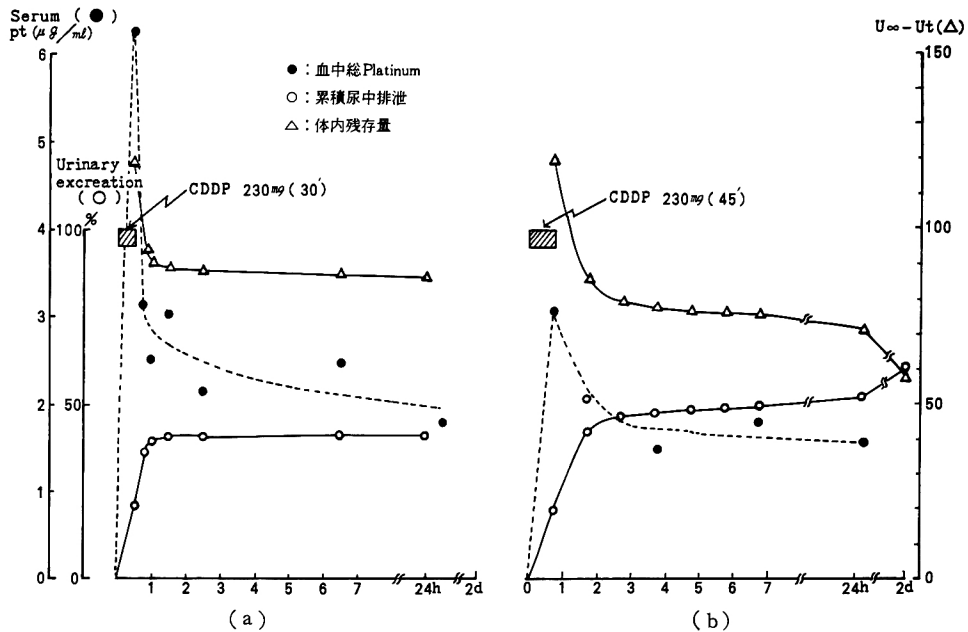


Fig. 2. Case 2 (F.A.): 睾丸腫瘍

症例 (F.A.): stage IIb の睾丸腫瘍患者で VAB VI のプロトコール (CDDP, CPM, VBL, BLM, ACD) に従い 120 mg/m^2 の cisplatin 投与が行なわれた。Fig. 2a は30分間投与, Fig. 2b は45分間投与の場合の体内動態を示している。最高血中濃度(●)は30分投与で $6 \mu\text{g/ml}$ と45分投与の場合に比べて2倍以上高くなっている。本症例では1時間以内に大量の薬剤を投与する急速投与法であるため、その累積尿中排泄(○)はきわめて速く1時間以内に40%以上が排泄されている。したがって体内残存量(△)は計算上2時間で $85 \sim 90 \text{ mg}$ 、24時間で $70 \sim 85 \text{ mg}$ と急速に減少している。血中濃度の値を two compartment open model を用いて解析したところ、半減期は α 相で $5 \sim 26$ 分、 β 相で $63 \sim 520$ 時間であった。治療による臨床効果は本療法3クール施行後で、後腹膜に認められたクルミ大のリンパ節は石灰化を伴う完全な壊死に陥っていた。

症例 (T.T.): 18歳の排尿困難を主訴として来院した男性で前立腺の腫大を認め、生検の結果前立腺横紋筋肉腫の診断を受けた患者である。cisplatin を主体とした多剤併用療法 (CDDP, ADM, CPM, VP-16) を3クール施行後、著明な腫瘍の縮小を認めた。Fig. 3a, b は治療前後の尿道膀胱造影であるが、治療後は後部尿道の圧迫も消失し正常排尿も可能となりPRの効果を認めた。cisplatin の投与方法は 120 mg/m^2 を

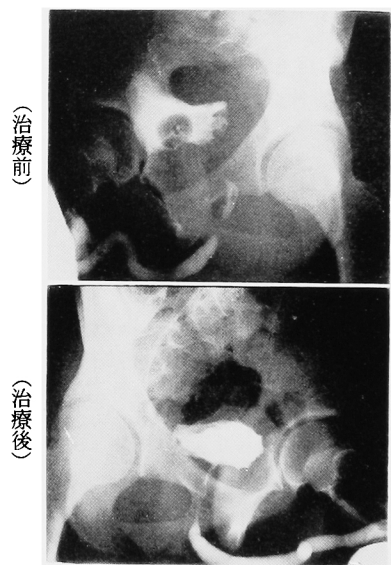


Fig. 3. 治療前後の尿道膀胱造影

4時間かけて投与している (Fig. 4a, b)。第1回目投与でも、第2回目投与でもほぼ同様な血中動態を示しており、最高血中濃度(●)は点滴終了直後で約 $2.0 \mu\text{g/ml}$ を示している。一方、尿中排泄(○)は16時間目でも総投与量のやと20%程度であった。したがって体内残存量(△)も計算上 100 mg を越えている。半減期は α 相で10分、 β 相で33分の平均値が得られた。

CDDP 体内動態 (T. T. 前立腺肉腫)

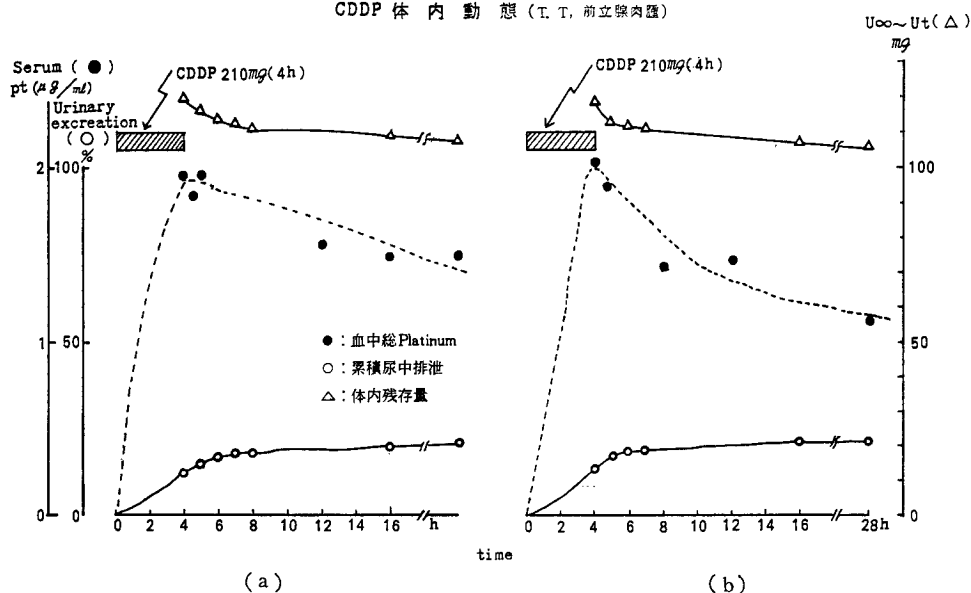


Fig. 4. Case (T.T.): 前立腺肉腫

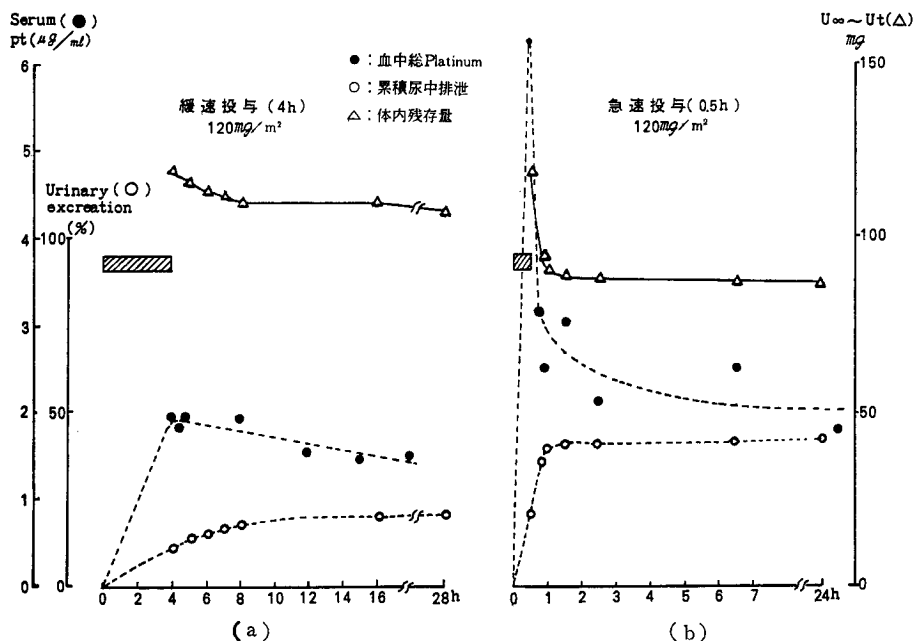


Fig. 5. 点滴投与速度による体内動態の違い

同一投与量 (120 mg/m^2) における急速投与 (30分) と緩速投与 (4時間) を比較してみると Fig. 5a, 5b に示すように、急速投与では最高血中濃度は $6 \mu\text{g/ml}$ と高く、尿中排泄も速く投与後1時間以内に40%以上が尿中に排泄されている。体内残存量は2時間目で 100 mg 以下になっている。一方、緩速投与では投与終了直後の最高血中濃度は $2 \mu\text{g/ml}$ となり、すでに述べたように尿中排泄は16時間目でも総投与量のやっ

と20%程度で、体内残存量も 100 mg を越えている。これは緩速投与法のほうが蛋白結合量は多くなるかもしれないが、体内分布量も多くなることを示唆していると考えられる。反対に急速投与法では蛋白結合量は少なくなり尿中排泄が多くなるため体内分布量は少なくなると考えられる。

Table 2 は3症例、6回投与分の総投与量、点滴速度、分布容積、半減期をまとめたものであるが症例

Table 2. CDDP 体内動態パラメータ

患 者	CDDP 用量 (mg) (Pt)	点滴時間 (h)	Vdss (ℓ)	$t_{1/2\alpha}$ (min)	$t_{1/2\beta}$ (h)
W. T.	120 (78.5)	1	42.3	19.5	38.4
	160 (104)	1	79.2	22.0	18.7
F. A.	230 (149.5)	0.5	69.0	22.0	97.6
	230 (149.5)	0.75	—	22.8	59.6
T. T.	210 (136.5)	4	136.5	17.1	42.7
	210 (136.5)	4	104.7	42.7	55.3
$\bar{x}$ (S. D.)			42.3~136.5	24.4 (9.23)	51.7 (26.8)

1, 2のように1時間以下の急速投与では分布容積は42~79ℓとなり症例3の4時間投与の時の分布容積に比べて小さくなっている。半減期は α 相で 24 ± 9 分、 β 相で 51 ± 26 分の平均値が得られた。

考 察

Cisplatin は生殖器腫瘍，尿路上皮腫瘍に対して著効を有する抗癌剤として広く用いられているが，その主たる効果は非結合型 (free) の cisplatin が組織蛋白および DNA と cross-links を作ることにより細胞障害をもたらすものとされている。したがって薬剤投与後の血中濃度を測定して，組織への移行性も含めた体内動態を検討することは，その効果を予知するうえで重要となってくる。cisplatin はおもに腎から排泄されるため，腎機能，補液，利尿剤投与の影響で血中動態は大きく左右されるが，一方，血漿蛋白との結合，赤血球内への取込みにも影響されるため投与方法，投与速度もその効果をあげるうえで重要な因子となってくる。われわれは投与時間の違いに基づく血中濃度と尿中排泄の時間的差違を検討した結果，1時間以内の急速投与方法の方が緩速投与方法に比べて高い血中濃度が得られることがわかった。したがって急速投与方法では血液中の非結合型 Platinum も高くなり，腫瘍組織内への移行も増えることが予測される。しかしながら，尿排泄よりみた体内残存量では緩速投与方法の方が分布量，残存量ともに多くなり予測とは逆の結果となった。これは急速投与方法では，血中濃度も上昇するが同時に尿中排泄量も多くなるためと思われる。尿中排泄量は前述のように腎機能，補液量，利尿の程度により異なるが，投与後2時間以内に総投与量の40~60%が尿中に排泄されていた。Vermorken ら¹⁾は51人

の患者で 50~100 mg/m² の cisplatin を15分，3時間，24時間の3種類の投与方法で検討した結果，最高血中濃度は総 platinum 量で 9.6~1.7 μ g/ml を示し，非結合型 platinum は15分投与で 9.4 ± 2.8 μ g/ml，3時間投与で 1.8 μ g/ml，24時間投与で 0.24 μ g/ml であったと報告している。また尿中排泄は3つの投与方法の間では24時間の排泄が21~28%とあまり差がなく，非結合型 platinum の AUC 計算でも 317~329 μ g·min/ml と3つの投与方法の間に差が無かったと報告している。したがって血中濃度が高くなるとむしろ臨床的に毒性が強くなるため，24時間投与のような長時間投与の方が良いのではないかと結論している。

Vugrin^{2,3)}らは，100 mg/m² を20分，24時間，5日間分割の3種類の投与スケジュールで非小細胞癌に対する治療効果を検討したところ，5日間分割投与が最も効果が良かったので，腫瘍組織内における一時的に高い peak concentration よりも低濃度でも長時間曝露する方が良いのではないかとしている。泌尿器科領域でも睾丸腫瘍患者に対して，PVB 療法として cisplatin の 20 mg/m² の5日間分割投与が最もよく用いられており，60%以上の高い寛解率が報告されている。一方，睾丸腫瘍に対して，VAB VI の regimen は 120 mg/m² の cisplatin を大量一括投与しており，stage IIB 以上の bulky tumor を有する症例に対して PVB の regimen よりも優れた80%以上の寛解率が得られたと報告されている。この成績改善の一因として cisplatin の投与方法の違いも影響しているのではないかと考えられる。また，われわれの教室および関連病院を含めた睾丸腫瘍83例の統計では PVB 療法で 50%以下の寛解率であったため，最近では bulky tumor を有する症例に対しては腫瘍内濃度をできる

だけ高める目的で、VAB VI の regimen のような cisplatin の大量一括投与をわれわれは採用している。

Cisplatin の尿中排泄濃度については、投与方法よりもむしろ腎機能、補液、利尿剤の程度が影響する。

1時間以内の急速投与では 30~40 $\mu\text{g/ml}$ の高い尿中排泄濃度が最初の数時間内に認められるが、その後は 10 $\mu\text{g/ml}$ 以下と低くなり、24時間以降数日まで 1 $\mu\text{g/ml}$ 以下の低い尿中排泄が認められるのみであった。症例1のような表在性の腎盂尿管腫瘍例では血中濃度のみならず尿中へ排泄された高濃度の cisplatin の組織への再吸収も治療効果に寄与するものと考えられる。したがって表在性尿路上皮癌の治療に際しては、高い尿中排泄濃度を得るという考え方にたてば、大量一括投与の方が良いのではないかとと思われる。

一方、緩速投与では高い血中濃度、尿中排泄濃度は得られないが副作用が少ない点や、AUC の値からすれば大量一括投与に劣らない十分な薬剤接触量が得られるので、nonbulky な tumor の場合に良い効果が得られるのではないかと考えている。cisplatin は尿路性器癌に対して著効を有する制癌剤であるが、その

使用に際しては腫瘍の組織学的性格や感受性のみならず位置、大きさ、部位に応じてその投与方法、投与期間などが慎重に検討されねばならないと考えている。

文 献

- 1) Vermorken JB, Vigjh WJF, Klein I, Gall HE, Groeningen CJ, Hart GAM and Pinedo HM: Pharmacokinetics of free and total platinum species after rapid and prolonged infusions of cisplatin. Clin Pharmacol Ther vol 39(2): 136~144, 1986
- 2) Vugrin M, Vyrgin D, Bjornsson I and Bittikofer JB: A study of the pharmacokinetics of cisplatin 100 mg/m² given as short infusion, 24 hours infusion or 5 days course. Proceedings of AACR vol 26: 160, 1985
- 3) Vugrin D: A comparison of the pharmacokinetics of three cisplatin 100 mg/m² schedules and the response rates in patients with nonsmall cell lung cancer. Clinical Research vol 33(2): 460A, 1985

(1986年10月22日受付)