

CDDP 腎毒性に対する FOM の軽減効果に 関する臨床的検討

山形県立中央病院泌尿器科 (部長 : 加藤弘彰)

斎藤 雅昭, 政木 貴則, 加藤 弘彰

山形大学医学部泌尿器科学教室 (主任 : 鈴木一教授)

沼 沢 和 夫

A CLINICAL EVALUATION OF THE PROTECTIVE EFFECT OF FOSFOMYCIN (FOM) AGAINST THE CIS-DIAMMINEDICHLORO- PLATINUM (CDDP)-INDUCED NEPHROTOXICITY

Masaaki SARTO, Takanori MASAKI and Hiroaki KATO

From the Department of Urology, Yamagata Prefectural Central Hospital

(Chief: Dr. H. Kato)

Kazuo NUMASAKA

From the Department of Urology, Yamagata University, School of Medicine

(Director: Prof. K. Suzuki)

The protective effect of fosfomycin (FOM) against the cis-diamminedichloroplatinum (CDDP)-induced nephrotoxicity was evaluated clinically. Thirty-six cases suffering from urogenital cancers were subjected to CDDP therapy in which 50 mg of CDDP was administered on Day 0, with one week regarded as one course of treatment. The daily excretions of urinary N-acetyl- β -D-glucosamidase (NAG) and β_2 microglobulin (β_2 MG) levels were measured on Day 1, 3 and 5. Creatinine clearance (Ccr) was also determined on Day 1. CDDP was administered once a week for 6 weeks. Group A consisted of 18 patients who were treated with CDDP alone every alternate odd week. In the other even weeks, they received both FOM 4.0 g and CDDP on Day 0 and FOM 4.0 g on Day 1 and 2. The maximum values together with the total amounts of urinary NAG and urinary β_2 MG were measured. Group B, also consisting of 18 cases, was divided into two sub-groups, one which was always administered with CDDP alone and another which received both FOM and CDDP. The maximum values of each course in urinary NAG and β_2 MG were measured and Ccr level was also obtained. The changing pattern in the maximum values of two parameters and Ccr level between two subgroups was compared.

Group A: The maximum values of urinary NAG excretions obtained in 4th week, using the combined therapy of CDDP and FOM was significantly lower than that obtained in the 3rd week. The total amounts of urinary NAG excreted in the even weeks during which FOM was coadministered with CDDP was significantly lower than those observed in the odd weeks. No trends were found in the maximum or total amounts of β_2 MG excreted.

Group B: The maximum amounts of urinary NAG in the group receiving both FOM and CDDP decreased gradually. The values obtained in the 6th week after the commencement of treatment was significantly lower than that obtained in the 1st week. On the other hand, the group receiving CDDP alone without FOM showed no reduction in the amount of NAG excreted. No trends were found in the amount of excreted urinary β_2 MG.

The Ccr level in both subgroups showed the same tendency to decrease along with increase in the number of new drug courses. In addition, the level of Ccr obtained from the 6th week was significantly lower than that obtained before CDDP administration in both groups.

In conclusion, the combined administration of FOM was found effective in reducing the acute nephrotoxicity of CDDP (renal tubular damages) which was characterized by the excretion of urinary NAG. However, chronic disturbance of renal function by CDDP nephrotoxicity, indicated by the reduced level of Ccr, was not inhibited by FOM administration.

Key words: CDDP nephrotoxicity, FOM, NAG

緒 言

最近抗生剤である FOM に CDDP 腎毒性の軽減効果があるという報告がなされている。今回筆者は FOM の効果について評価し、腎毒性予防の有効性について臨床的意義づけを行ってみた。

対象および方法

尿路性器癌36症例（膀胱21, 尿管5, 前立腺9, 陰茎1）を対象とした。

投与方法は、CDDP 50 mg を毎週1回投与した。2,000 ml の電解質液と20%マンニトール 300 ml で補液した。CDDP 投与日を Day 0 とし Day 1, 3, 5 に尿 NAG, 尿 β_2 MG の1日総排泄量を求めた。また Day 1 に Ccr を算出した。以上を1クールとして6週継続し、6クール施行を目標とした。

36例をAとBの2 group に分けた。

Group A 18例においては、1, 3, 5の奇数週には CDDP の単独投与を行い、2, 4, 6の偶数週には、Day 0, 1, 2 の3日間連続 FOM 4.0 g を併用投与した。そして奇数週および偶数週における尿 NAG, 尿 β_2 MG の最高値の比較（1週と2週, 3週

と4週, 5週と6週を pair とした比較）および奇数週および偶数週における3日間の総排泄量の比較（1, 3, 5週の週間総排泄量の平均値と, 2, 4, 6週の週間総排泄量の平均値の比較）を行った。そして FOM が最高値, 総排泄量に影響を及ぼすか否かを検討した。Group B 18例は、FOM 常時併用群と、FOM を全く併用しない群の2群に分けた。10例は FOM を全く併用せず、8例は毎週 FOM 4.0 g を Day 0, 1, 2 の3日間併用投与した。各クールにおける尿 NAG, 尿 β_2 MG の最高値をプロットし、クールを重ねるごとに最高値がどのように推移するかを観察した。FOM 併用群と非併用群において推移パターンに差があるかを観察し、FOM の効果を検討した。Ccr も各クール毎にプロットし、FOM 併用群と非併用群において変動パターンに差があるかを観察した。

結 果

1) Group A 18例の結果を示す。

Fig. 1 は group A の各クールにおける尿 NAG の変化をみたものである。open circle は FOM 併用の偶数週であり、closed circle は FOM 非併用

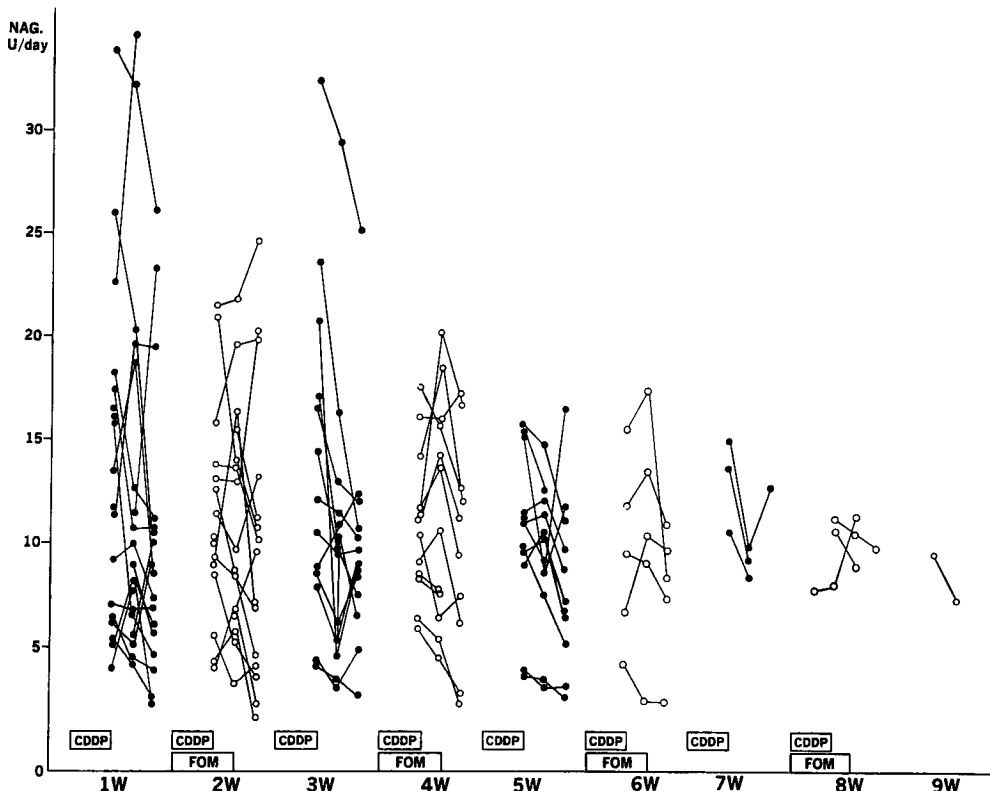


Fig. 1. 尿 NAG: 各症例の推移

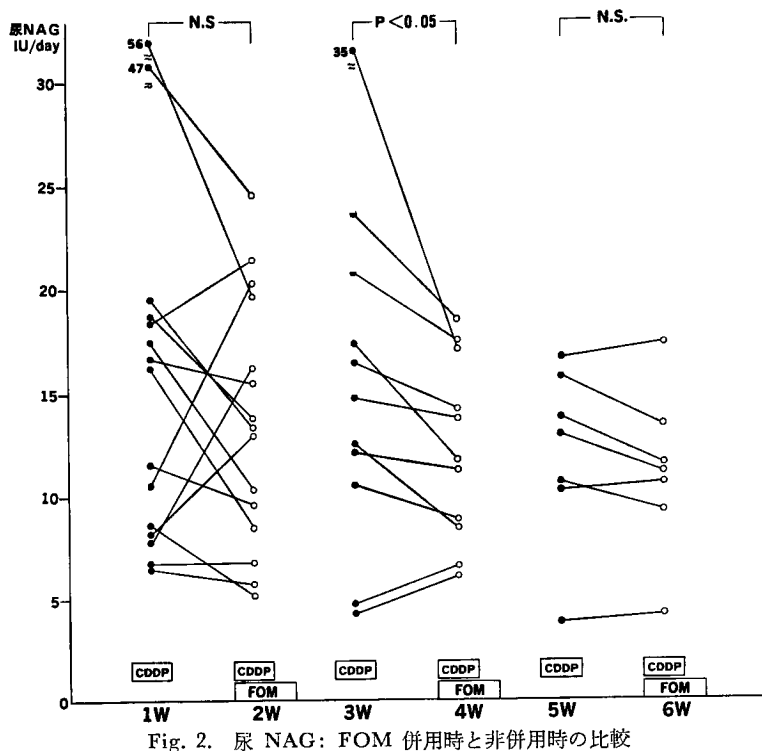


Fig. 2. 尿 NAG: FOM 併用時と非併用時の比較

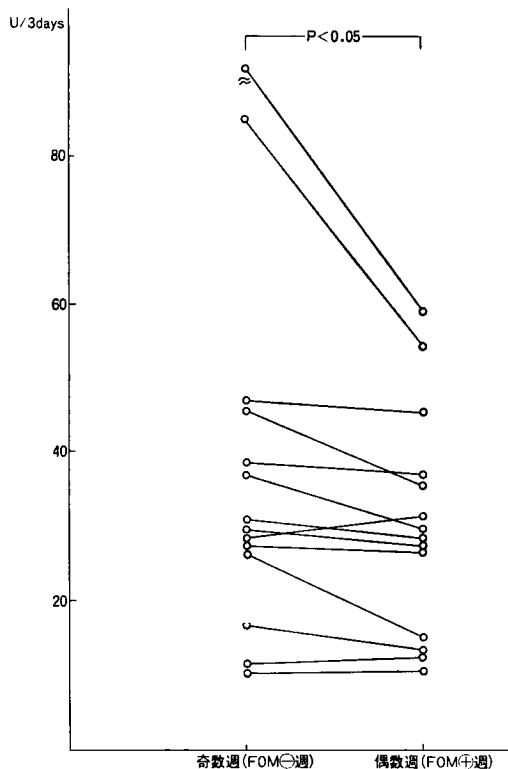


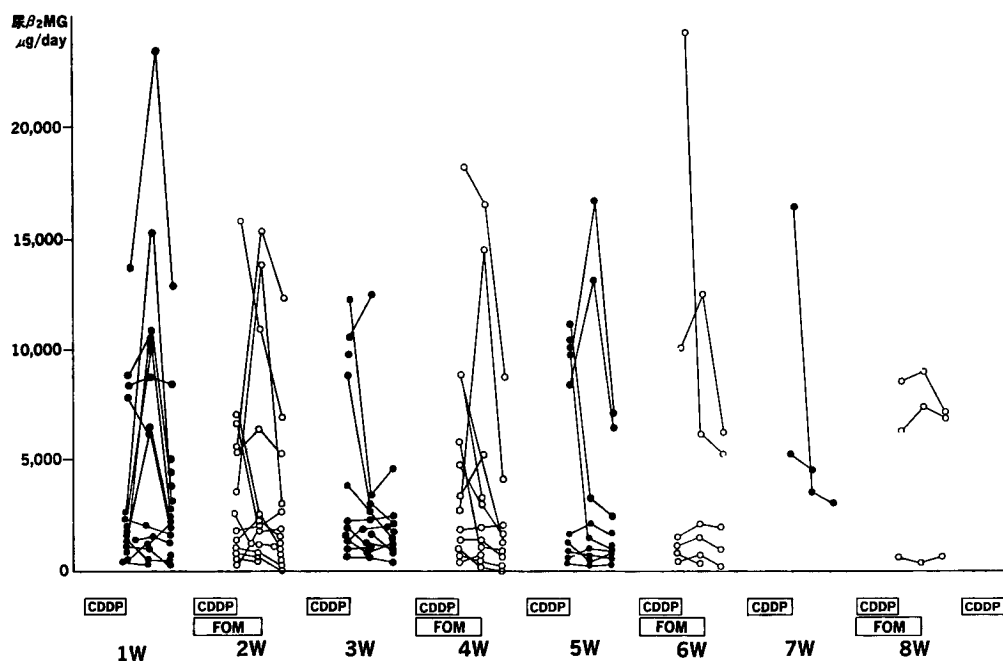
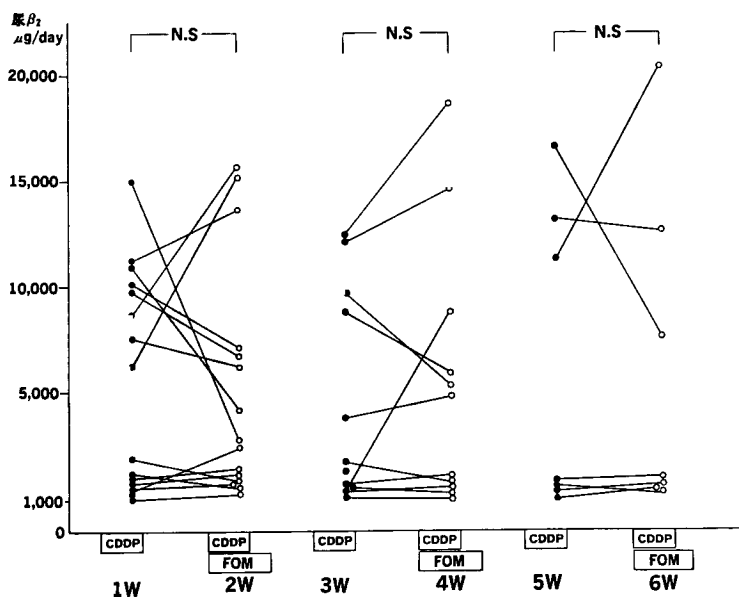
Fig. 3. 週間 NAG 総排泄量

の奇数週を示す。同一症例の Day 1, 3, 5 の値を線で結んでいる。ほとんどの症例で一過性に 10 unit/day 以上の高値を呈した。1 クール内での変動パターンには一定の傾向を認めなかった。CDDP 投与初期においては尿 NAG は CDDP 投与によく反応し高値となるが、投与回数が増えるにつれて反応が鈍くなる傾向がみられた。

Fig. 2 は各クールの最高値を、同一症例において第 1 週と 2 週, 3 週と 4 週, 5 週と 6 週をそれぞれ比較し、差があるかを検討したものである。3 週と 4 週の間で、危険率 5% 以下で FOM 併用の 4 週において低値を示した。FOM の効果により、尿への NAG の逸脱が減少したと考えられた。

Fig. 3 は偶数週と奇数週における週間 NAG 総排泄量を比較したもので、各クールにおける週間総排泄量を集計し、奇数週の平均値と偶数週の平均値を同一症例ごとに比較した。危険率 5% 以下で偶数週が有意に低値を示した。よって NAG の週間総排泄量は FOM 投与により抑制される結果であった。

Fig. 4 は各症例の 1 クールごとの尿 β_2 MG の動きを示している。ほとんどの症例で異常高値を呈し、CDDP 腎毒性をよく反映していた。1 クール内での変動パターンに一定の傾向を認めなかった。CDDP


 Fig. 4. 尿 β_2 MG: 症例ごとの推移

 Fig. 5. 尿 β_2 MG: FOM 併用時と非併用時の比較

投与にても尿 β_2 MG が 1,000 μ g/day 以上にはならない反応の少ない症例と、1,000 から 25,000 μ g/day まで著明に増加する症例とがみられた。

Fig. 5 は FOM 併用週と非併用週の尿 β_2 MG の最高値の比較である。FOM 併用群で高値となるものや、FOM 非併用群で高値となるものなどさまざ

まで、各 pair に有意差を認めなかった。FOM 投与にても尿 β_2 MG に有意な変化をもたらさないとの結果であった。尿 β_2 MG の週間総排泄量を奇数週と偶数週で比較しても有意差は認められなかった。

2) Group B 18例の結果を示す。

Fig. 6 は尿 NAG の各クールにおける最高値を症

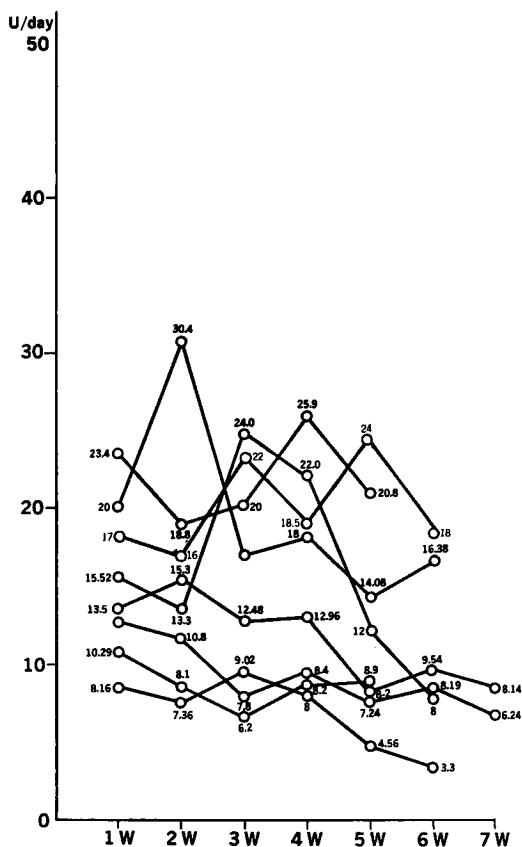
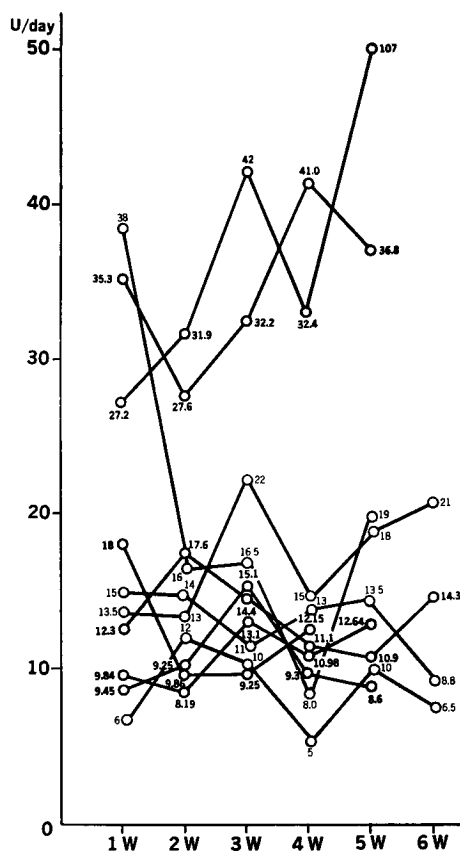


Fig. 6. 左: 尿N AG (FOM 〇群) 右: 尿 NAG (FOM ⊕群)

例毎にプロットしたものである。左が FOM 非併用群の動きを示し、右が FOM 併用群の動きを示す。FOM 併用群で週がすすむにつれて低下する傾向を示し、FOM 非併用群では一定の傾向を示さない。

Fig. 7 は Fig. 6 の 1 週と 6 週の数値を各症例ごとに比較したものである。FOM 併用群は 6 週で有意 ($p < 0.05$) に低値を示している。FOM を毎週併用投与し得ることにより尿 NAG の逸脱が予防し得ることを示している。FOM 非併用群においては有意差を認めなかった。

同様に尿 β_2 MG の動きを FOM 併用群と非併用群において比較したが、明らかな差を認めなかった。

Fig. 8 は、各週の Ccr を各症例ごとにプロットしたものである。左が FOM 非併用群であり、右が FOM 併用群である。両群とも週が進むにつれて低下する傾向を示した。

Fig. 9 は Fig. 8 の CDDP 投与前と 6 週の値を症例ごとに比較したものである。FOM 併用群、非併用群とも 6 週で有意 ($p < 0.05$) に低値を示した。

FOM を併用しても Ccr の低下は予防し得ないことを示している。

考 察

CDDP 腎毒性の予防として一般的に行われているのは大量輸液と利尿剤の併用である。その他 NaCl や NH_4Cl ¹⁾, ATP-MgCl₂²⁾, probenecid³⁾, dopamine⁴⁾ の併用などが文献的には提唱されているが、広く施行されていない。数年前より抗生剤である FOM の軽減効果が注目され、その効果について臨床的に検討され始めている。しかし多くは少数の臨床例をもとにしたものや^{5,6)}、動物実験^{7,8)}をもとにしたもので、しかもパラメーターとして尿 NAG のみを用いている。今回筆者は、FOM の効果を尿 NAG も含めて複数のパラメーターで多面的に評価し、その臨床的効果の意義づけ、位置づけを行ってみたいと考えた。

パラメーターとして尿 NAG、尿 β_2 MG、Ccr を用いた。group A では FOM 併用週と非併用週を交互に設けて、併用週と非併用週の絶対値のちがいを

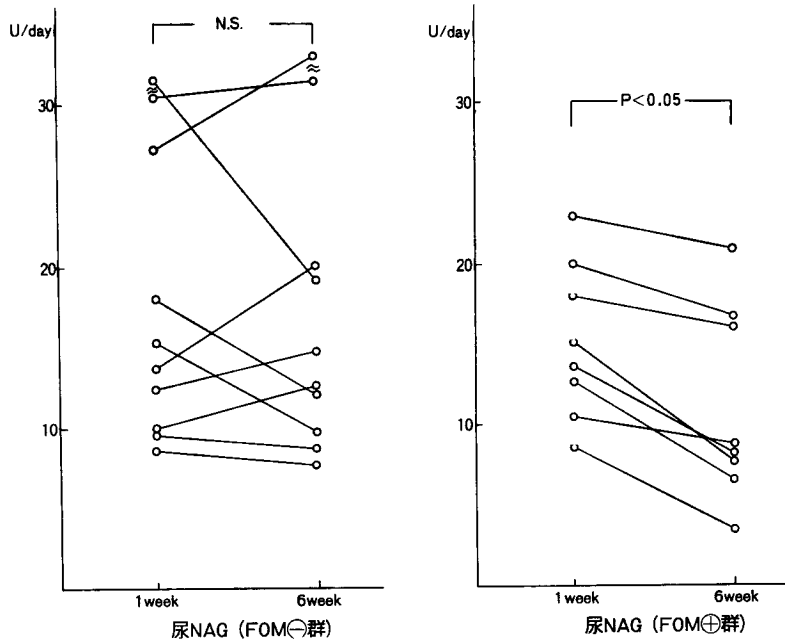


Fig. 7. 左: 尿 NAG (FOM - 群) 右: 尿 NAG (FOM + 群)

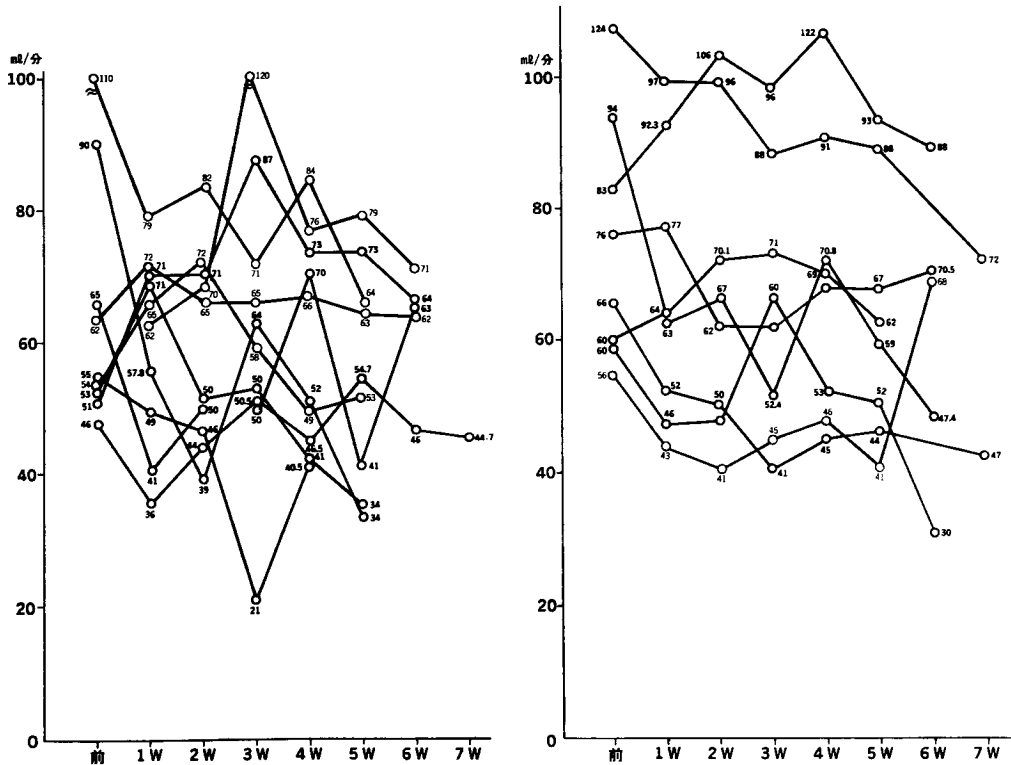


Fig. 8. 左: Ccr 値 (FOM - 群) 右: Ccr 値 (FOM + 群)

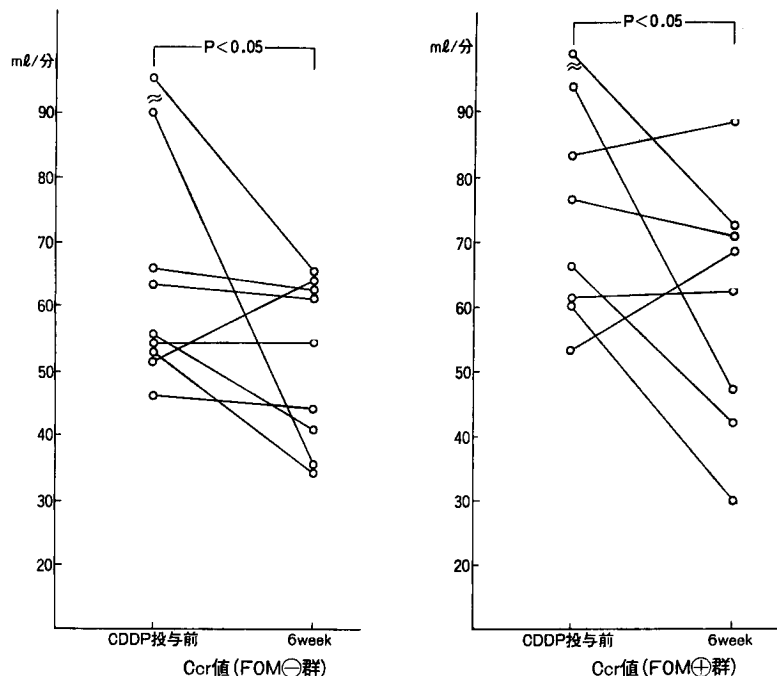


Fig. 9. 左: Ccr 値 (FOM ⊖ 群) 右: Ccr 値 (FOM ⊕ 群)

比較した。Group B では FOM 常時併用群と全く併用しない2群を設け、各クールごとにどのように変動するか、変動パターンに差があるかを観察した。

Group A では、尿 NAG の最高値を3週と4週で比較すると、FOM 併用の4週で有意に低値を示した。また尿 NAG の週間総排泄量も FOM 併用の偶数週において有意に低値を示した。一方、尿 β_2 MG では尿 NAG のような明らかな傾向は認められなかった。

Group B では、FOM 併用群で尿 NAG の最高値は漸次低下し、1週と6週で有意差を認めた。尿 β_2 MG では同様の結果は得られなかった。また FOM 併用群、非併用群とも Ccr は漸次低下し、1週と6週では両群とも有意差をもって低下し、FOM は Ccr の低下を予防し得ないとの結果であった。

総じて、FOM は尿 NAG で評価すると有効であるものの、尿 β_2 MG や Ccr では有効性を認めないとの結果であった。

一般的には尿 NAG と尿 β_2 MG は CDDP 腎毒性を反映して同じような変動パターンを呈するとされている⁹⁾。しかし今回の結果では尿 NAG は FOM 併用で低下しても尿 β_2 MG は抑出されず相反する結果であった。これはなぜであろうか。尿 β_2 MG は糸球体で分泌され、尿細管で再吸収されるという過程を経て尿に放出され、糸球体、尿細管機能を反映してい

るが、一方尿 NAG は尿細管障害に伴い、一過性に尿細管細胞から逸脱するものであり、尿細管機能とは関係がないためであろう。今回の結果では尿 NAG の上昇は有意に抑制することができても尿 β_2 MG の上昇は抑制できぬということであったが、これは FOM 併用にて尿細管細胞レベルの組織障害は軽減し得ても、尿細管の機能障害は抑制し得ぬことを示唆していると考えられる。

尿細管がアミノグリコシド腎障害の修復過程にある時、さらにアミノグリコシドを投与しても尿細管の反応性が低下し NAG は逸脱しないとの報告¹⁰⁾もあり、CDDP 腎障害の場合も同様に、尿細管修復過程においては尿細管機能は回復していないわけで、この時 CDDP 投与しても尿 NAG は上昇しないが、尿 β_2 MG だけは上昇高値をとる結果が生じるのかもしれない。

CDDP 腎障害は尿細管障害とそれに続いて起こる腎血行動態の変化、GFR の低下によって複雑にからみあって生ずるとされている¹⁾。CDDP 投与直後の腎障害もさることながら、長期的に腎機能がどうなるかが重要と考えられる。CDDP の人体内の半減期は非常に長く、動物実験では30日経っても70%しか尿に回収されないとの報告²⁾もある。長期にわたって体内に蓄積されることが予想され、長期的、慢性的な腎機能障害が問題になると考えられる。臨床医が

最も関心のあるところは腎の予備能であり,さらに CDDP を投与しうるかという点であろう。腎の予備能を示すパラメーターとしては Ccr が最も一般的である。そこで FOM を投与すると長期的に Ccr の低下が予防し得るかという点が関心事になるわけだが,今回の検討では FOM 併用群においても Ccr は有意に低下し, FOM は Ccr の低下を予防し得ないとの結果であった。

以上より FOM の臨床的位置づけを考える場合, CDDP 投与初期の, 一過性の尿管細胞障害に対しては軽減効果はあるものの, 長期的な糸球体や尿管の機能障害に対しては無効であると判断された。

結 語

CDDP 腎毒性に対する FOM の軽減効果について検討した。

- 1) 同一症例における FOM 併用週と非併用週の尿 NAG 総排泄量の比較では, 前者において有意に低値を示した。
- 2) FOM 常時併用群と非併用群の比較では, FOM 併用群で尿 NAG の排泄は有意に抑制されたが, 非併用群では抑制されなかった。Ccr は FOM 併用群, 非併用群とも経時的に有意に低下した。
- 3) 以上より結論として, FOM は尿 NAG で評価し得る CDDP の急性毒性(尿管組織障害)の軽減に有効であるが, 長期的な腎機能障害(Ccr の低下)に対する予防的効果は少ないと考えられた。

文 献

- 1) Peter T, Daley-Yates and David GH McBrien: Study of the protective effect of chloride salts on cisplatin nephrotoxicity. *Biochem Pharmacol* **34**: 2363-2369, 1985
- 2) Bauer ES, Inshad HC and Arthur EB: Reduction of the drug-induced nephrotoxicity by ATP-MgCl₂. *J Surg Res* **38**: 429-437, 1985

- 3) Charlotte J, C. Norman C, Linda R, Kate H and Michael WW: Inhibition of cis-Diammine-dichloro-platinum secretion by the human kidney with probenecid. *Cancer Res* **44**: 3632-3635, 1984
- 4) 本田 理, 秋谷 清: シスプラチン療法における腎障害軽減を目的としたドーパミン(イノパン)使用の検討。基礎と臨床 **20**: 416-420, 1986
- 5) 松岡 良, 井上哲朗, 宮村研二, 水谷勝美, 小池貞徳, 森 宏之, 木川源則: シスプラチンの腎障害の指標としての尿中 N-Acetyl- β -D-Glucosaminidase (NAG) 排泄量の測定の意義と Fosfomycin (FOM) 併用による腎毒性軽減効果。日産婦誌 **38**: 2037-2044, 1986
- 6) 岡村州博, 中山田正明, 山田和徳, 高浜一宏, 土岐利彦, 矢嶋 聰: 婦人科癌患者への cis-platinum 投与およびホスホマイシン同時併用時における尿中 N-アセチル- β -D-グルコサミニダーゼ(NAG)の変動。臨産婦 **19**: 345-348, 1985
- 7) 大谷 敏, 大槻好正, 相川 通, 佐藤洋子, 安斉友博, 大内 仁, 斎藤武郎: 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
- 8) 暮部 勝, 新里鉄太郎, 三田美智子, 佐々木斉, 早坂弘康: Cisplatin の腎毒性に対する Fosfomycin の予防効果。Jpn J Antibiotics **38**: 62-68, 1985
- 9) Brain RJ and Ravi BB: Comparison of methods of evaluating nephrotoxicity of cisplatin. *Clin Pharmacol Ther* **27**: 557-562, 1980
- 10) 広川尚之, 成清卓二: アミノグリコシド系抗生物質投与患者における尿中 N-acetyl- β -D-glucosaminidase 活性測定の臨床的意義。日腎誌 **24**: 1041-1053, 1982
- 11) 木村茂三, 中園昌明, 田崎 寛: Cis-Diammine dichloroplatinum (II) 投与の腎毒性の電顕的観察。日泌尿会誌 **76**: 1439-1453, 1985
- 12) Litterst CL, LeRoy AF and Guarino AM: Deposition and distribution of platinum following parenteral administration of cis-dichlorodiammine platinum (II) to animals. *Cancer Treat Rep* **63**: 1485-1492, 1979

(1987年4月1日受付)