

## 頭頸部腫瘍に対する CDDP 動注療法における腎毒性予防のための Ulinastatin の効果

半田 徹, 折田 洋造, 秋定 健, 佐藤 幸弘, 吉弘 剛,  
栗飯原 輝人, 奥 雅哉, 卜部 吉博, 梶原 康正\*, 今井 茂樹\*,  
宗盛 修\*, 森 俊博\*

CDDP は悪性腫瘍に対する化学療法剤として極めて有効であるが、その腎毒性のために投与量が制限されることも多い。今回、我々は蛋白分解酵素阻害剤である Ulinastatin が CDDP による腎臓の近位尿細管障害に対して予防効果を認めるという報告を基に、頭頸部腫瘍に対する CDDP の動注療法における腎毒性軽減効果を検討した。結果は24時間 Ccr、血中、24時間尿中  $\beta_2$ -microglobulin 値は4クルルの動注を通して正常値の範囲内での変動に留まり、支障を来すことなく動注療法は施行出来た。以上のことより、Ulinastatin は CDDP の腎毒性を軽減させるのに有効であり、今後の臨床応用が期待出来る薬剤であると思われる。

(平成6年4月16日採用)

### Preventive Effect of Ulinastatin against the Renal Toxicity of CDDP Intra-arterial Infusion for Head and Neck Cancer

Toru Handa, Yozo Orita, Takeshi Akisada, Yukihiro Sato,  
Tsuyoshi Yoshihiro, Teruto Aihara, Masaya Oku, Yoshihiro Urabe,  
Yasumasa Kajihara\*, Shigeki Imai\*, Osamu Munemori\* and  
Toshihiro Mori\*

Cis-diammine-dichloroplatinum (CDDP) is one of the most effective anticancer agents, but it causes damage mainly to the renal proximal tubules and this toxicity is often a dose-limiting factor. The purpose of this study was to clarify the preventive effect of Ulinastatin against the nephrotoxicity induced by CDDP intra-arterial infusion therapy.

A total of 51 courses with a regimen including CDDP were evaluated in 18 patients with head and neck cancer. The nephrotoxicity was evaluated by measuring creatinine clearance (Ccr) and  $\beta_2$ -microglobulin ( $\beta_2$ -MG) of the 24-hour urine and serum levels of  $\beta_2$ -MG.

In the courses with Ulinastatin, 24-hour Ccr,  $\beta_2$ -MG and serum  $\beta_2$ -MG fluctuated within a normal range. These results suggest that Ulinastatin reduces the nephrotoxicity of CDDP significantly. (Accepted on April 16, 1994) *Kawasaki Igakkaishi*

20(2):125-129, 1994

**Key Words** ① CDDP ② Nephrotoxicity ③ Creatinine clearance (Ccr)  
④  $\beta_2$ -microglobulin ( $\beta_2$ -MG) ⑤ Intra-arterial infusion therapy

## はじめに

Cis-diammine-dichloroplatinum (CDDP) は頭頸部腫瘍、肺癌、泌尿器科、産婦人科領域の固形腫瘍に対して広く使用されている。その一方で副作用として消化器症状、聴力障害、骨髄抑制および腎障害などがあり、中でも腎障害はCDDPのdose-limiting factorとなっており、その克服は化学療法を行う上での大きな課題となっている。

当教室においては1992年より頭頸部悪性腫瘍(特に扁平上皮癌)に対し、放射線科と共同で大腿動脈よりSeldinger法にて超選択的動注療法を施行しており、これまで18名に51回の動注を行った。薬剤はCDDPを用い、腎障害の予防に水分負荷と蛋白分解酵素阻害剤であるulinas-tatin(ミラクリッド®)を使用したもので若干の文献的考察を加えて報告する。

## 対象および方法

1992年よりCDDPを用いて超選択的動注療法を施行した頭頸部扁平上皮癌18名の内(Table 1)12名を対象とし、1から4クールまでの各クールには12, 11, 7, 3名のデータを検討した。動注に際しては病変部の栄養血管に3Fのカテーテルを使用して超選択的に挿入し、1動脈あたりCDDP 25~50 mg およびCBDCA 200~450 mg を15~30分間かけて注入し、速効性のsteroid(ソル・コーテブ®であれば100 mg)をone shotで注入した。

CDDPの動注に際して点滴負荷を前日より動注まで約2500 cc、動注後翌日まで約3500 cc行い、ulinastatinは動注当日は10万単位を3回、動注後2日間は10万単位を2回、生理食塩水100 ccに溶解して静脈内投与を行った。制吐剤にはgranisetron hydrochloride(カイトリル®)3 mgを生理食塩水100 ccに溶解して動注1時間前より1時間かけて静脈内投与した。

腎障害のmarkerには糸球体機能として24時間尿によるcreatinine clearance (Ccr-24)を、尿細管機能として血中 $\beta_2$ -microglobulin ( $\beta_2$ -MG)と24時間尿による尿中 $\beta_2$ -MGを用い、動注前と動注後7日目に測定を行った。尚、データの解析にはt検定を用いた。

## 結 果

## (1) 24時間Ccrの推移 (Fig. 1)

当院での正常値は60~145 ml/minである。1クール目は78.9から75.9へ、2クール目は74.7から71.1へ、3クール目は73.7から69.9へ、4クール目は77.2から73.4へと若干の低下を認めただけであった。

(2) 血中、24時間尿中 $\beta_2$ -MGの推移 (Figs.

Table 1. Background of the 18 patients

症例	年齢	性別	部位	病期	回数
1	63	女	舌	2	2
2	63	男	舌	4	4
3	41	男	舌	4	4
4	63	男	中咽頭	1	2
5	69	男	中咽頭	3	2
6	70	男	中咽頭	4	3
7	62	男	中咽頭	4	3
8	65	男	中咽頭	4	3
9	57	男	中咽頭	4	3
10	70	男	中咽頭	4	1
11	70	男	口腔底	3	5
12	60	男	口腔底	4	3
13	69	男	下咽頭	1	2
14	71	男	下咽頭	4	3
15	53	男	下咽頭	4	5
16	75	男	下咽頭	4	2
17	65	男	喉頭	4	1
18	60	男	喉頭	4	3

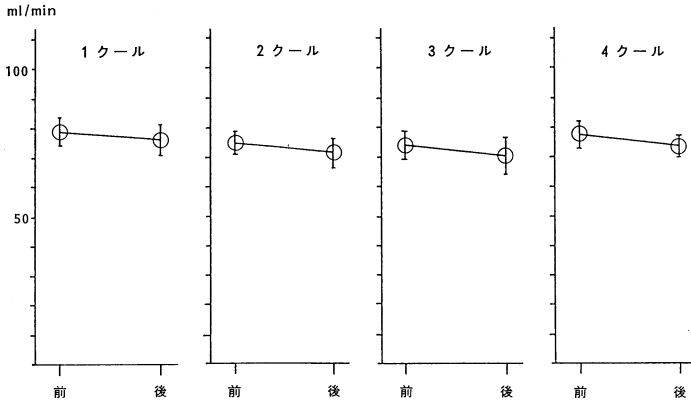
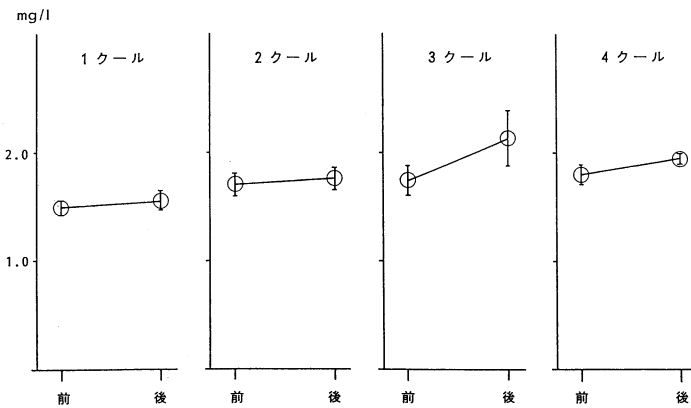
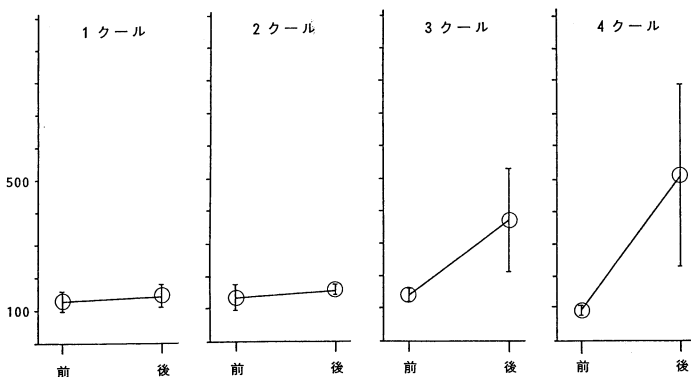


Fig. 1. Creatinine clearance of 24-hour urine

Fig. 2. Serum  $\beta_2$ -microglobulinFig. 3.  $\beta_2$ -microglobulin of 24-hour urine

1.7から2.1へ、4クール目は1.8から2.0へと3クール目から若干の上昇傾向を認めた。24時間尿中 $\beta_2$ -MGは1クール目は125.2から144.2へ、2クール目は130から156へ、3クール目は139.2から370へ、4クール目は100から500へとやはり血中 $\beta_2$ -MGの変化と相関して3クール目から動注後の上昇傾向を認めたが、518  $\mu\text{g/l}$ 以下での推移であった。

## 考 察

CDDPは各科にわたり、各種の悪性腫瘍に対する化学療法剤として使用されており、その主たる副作用には腎毒性があり、dose-limiting factorとなっている。腎毒性の障害部位は近位尿細管直部<sup>1),2)</sup>とされ、7日目より近位尿細管の再生像が認められるようになる<sup>3)</sup>。

腎毒性の軽減には水分負荷<sup>4)</sup>を始め、fosfomycin<sup>5),6)</sup>、steroid<sup>7)</sup>、sodium thiosulfate<sup>8)</sup>、次亜硝酸ビスマス<sup>9)</sup>などの使用経験が報告されている。

近年、種々の酵素活性を阻害するほか抗ショック作用、抗臍炎作用<sup>10)</sup>および手術侵襲防御作用<sup>11),12)</sup>を有するとされるulinastatin(ミラクリッド®)

はKunitz型 protease in-

hibitorに分類されるヒト尿由来の分子量67,000の糖蛋白質であるが、CDDP腎障害に対して予防効果があると報告されており<sup>13)-15)</sup>、各科で追試されている<sup>16),17)</sup>。当科においても、過去にCDDPの静脈投与例で効果を認めたので、今回

## 2, 3)

当院での正常値は血中 $\beta_2$ -MGで0.5~2.0  $\mu\text{g/ml}$ 、24時間尿中 $\beta_2$ -MGで16~518  $\mu\text{g/l}$ である。血中 $\beta_2$ -MGは1クール目は1.5から1.6へ、2クール目は1.7から1.8へ、3クール目は

の超選択的動注療法にも適用した。

今回の検討に関して、腎障害の marker として糸球体機能には24時間尿の creatinine clearance (Ccr-24) を、尿細管機能として血中  $\beta_2$ -microglobulin ( $\beta_2$ -MG) と24時間尿の  $\beta_2$ -MG を用いた。  $\beta_2$ -MG は分子量11,800, アミノ酸100個からなる低分子蛋白で、正常人の血液、尿、髄液中に微量に存在し、リンパ球をはじめとする有核細胞で産生されており、腎臓はその異化に重要な役割を演じているため種々の腎疾患で血中  $\beta_2$ -MG 濃度は上昇し、その尿中排泄量も増加することが知られている<sup>18)</sup>。金子ら<sup>19)</sup>の検討では、CDDP 投与後に尿中の  $\beta_2$ -MG 値は上昇し7日目で正常値に復しており、これは先に述べた小川ら<sup>3)</sup>の報告にある位尿細管の修復時期に一致するもので、この時期の血中、尿中  $\beta_2$ -MG を測定して検討した。

今回の検討において、糸球体機能を反映する Ccr-24 値は4クールを通して異常値を認めなかった。また尿細管機能を反映する血中、24時間尿中  $\beta_2$ -MG 値は3, 4クール目で上昇傾向を示したが、正常値の圏内での上昇で留まり、結果的には4クール目までの動注が施行出来た点で

ulinastatin の投与は腎血流保持、尿細管保護の両面で有効であったと考えられた。

金子ら<sup>19)</sup>、荒川ら<sup>20)</sup>、西田ら<sup>21)</sup> は尿細管機能に尿中 N-acetyl- $\beta$ -D-glucosaminidase (NAG) の測定を推奨しており、今後の検討課題としたいと考えている。

## ま と め

1. 今回、我々は頭頸部腫瘍の超選択的動注療法に使用する CDDP の腎障害を予防する目的で、Ulinastatin (ミラクリッド®) を使用した。

2. Ccr-24 値は正常値の範囲内において若干の低下を、血中、24時間尿中  $\beta_2$ -MG 値は3, 4クール目で正常値の範囲内において若干の上昇を認めたが、動注療法を中断することなく治療が施行出来、CDDP の腎障害予防に関して有効であると考えられた。

なお、本論文における検討の一部は川崎医科大学プロジェクト研究費 (5-306) の援助において行われた。

## 文 献

- 1) 吉峰一博: Cis-Diamminedichloroplatinum (II) の腎毒性に関する実験的研究. 西日泌尿 45: 511-525, 1983
- 2) 木村茂三, 中藪昌明, 田崎 寛: Cis-Diamminedichloroplatinum (II) 投与の腎毒性の電顕的観察. 日泌尿会誌 76: 1439-1453, 1985
- 3) 小川隆嗣, 領家利男, 浜田 驛: Cisplatin の腎毒性に対する Fosfomycin の予防効果に関する形態学的観察. 日癌治 23: 84-91, 1988
- 4) Pera MF, Zook BC, Harder HC: Effects of mannitol or furosemide diuretics on the nephrotoxicity and physiologic disposition of cis-dichlorodiammineplatinum (II) in rats. Cancer Res. 39: 1269-1278, 1979
- 5) 久保田彰, 吉田豊一, 佃 守, 古川 滋, 宮田加代子, 持松いづみ, 澤木修二: Creatinine Clearance (Ccr) と尿中  $\beta$ -D-n-acetyl-glucosaminidase (NAG) とを指標とした CDDP 腎障害の検討. 癌と化学療法 16: 2599-2605, 1989
- 6) 伊藤英章, 渡辺 彰, 大家他喜雄: Cisplatin による尿細管障害に対する Fosfomycin の予防効果に関する臨床的検討. 癌と化学療法 17: 147-150, 1990
- 7) Umeki S, Watanabe M, Yagi S, Soejima R: Supplemental fosfomycin and/or steroids that reduce cisplatin-induced nephrotoxicity. Am. J. Sci. 295: 6-10, 1988

- 8) 池田勝久, 菊田宣男, 佐々木豊, 高坂知節, 草刈 潤, 角 安雄, 小林俊光, 遠藤里見, 渋谷 守, 武山 実, 小池修治, 河本和知: 2 経路注入療法におけるシスプラチンとチオ硫酸ナトリウムの体内動態について. 癌と化学療法 13:1026-1031, 1986
- 9) 陳 瑞東, 荷見勝彦, 増淵一正: 次亜硝酸ピスマスによる腎毒性の軽減作用について. 産婦の実際 35:1753-1759, 1986
- 10) 大西治夫, 小雀浩司, 延原正弘: 蛋白分解酵素阻害剤 Ulinastatin (Miraclid®) の薬理作用. 応用薬理 31:663-675, 1986
- 11) 松田哲郎右, 片岡 徹, 桜井俊宏, 竹元慎吾, 河村正敏, 幡谷 潔, 新井一成, 小池 正, 石井淳一: ウリナスタチンの術後腎機能に及ぼす影響. 薬理と治療 15:2171-2179, 1987
- 12) 添田耕司, 小野田昌一, 田畑陽一郎, 林 春幸, 小高通夫, 磯野可一: 消化器外科術後, ウリナスタチン投与症例における腎機能の変化. 薬理と治療 16:1049-1055, 1988
- 13) 小林 浩: Cisplatin 腎障害に対する ulinastatin の予防効果; 一家兔を用いた実験から一. 日産婦誌 41:328-332, 1989
- 14) 小林 浩, 大井豪一, 川島吉良: Cisplatin 腎障害に対する ulinastatin の予防効果に関する家兔実験; 一各種蛋白分解酵素阻害剤等との比較一. 日産婦誌 41:683-687, 1989
- 15) 小林 浩, 石塚英司, 平嶋泰之, 大井豪一, 出向洋人, 茂庭将彦, 前田 真, 小林隆夫, 寺尾俊彦, 川島吉良: Cisplatin 腎障害に対する ulinastatin の予防効果. 日産婦誌 41:1959-1964, 1989
- 16) 梅木茂宣, 築山邦規, 八木 晋, 沖本二郎, 副島林造: ウリナスタチン (ミラクリッド®) によるシスプラチン腎障害の軽減作用. 癌治 30:59-65, 1990
- 17) 伊藤彰芳, 谷口弘毅, 大同 毅, 佃 信博, 塩飽保博, 高橋俊雄: シスプラチンの腎毒性に対するウリナスタチンの軽減作用に関する検討; 一胃癌に対する術前シスプラチン動注療法における併用効果一. 薬理と治療 20:651-656, 1992
- 18) 河合 忠, 金 衡仁:  $\beta^2$ -microglobulin 定量の臨床的応用に関する研究. 最新医学 31:354-363, 1976
- 19) 金子尚二, 千村哲郎: CDDP の腎障害に対する Ulinastatin (Miraclid) の予防効果. Prog. Med. 10:1535-1541, 1990
- 20) 荒川敦司, 加藤律子, 浅井英和, 安井美絵, 鈴森謙次, 鈴森 薫, 八神喜昭: Cisplatin の腎毒性に対する Ulinastatin の効果. 癌と化学療法 17:2229-2234, 1990
- 21) 西田正人, 市川喜仁, 西出 健, 岡本 一, 片瀬功芳, 岩崎寛和: Ulinastatin が CDDP の抗腫瘍作用に及ぼす影響とその腎毒性軽減効果. J. Jpn. Soc. Cancer Ther. 26:1527-1534, 1991