

## Cisplatinの腎障害と血中動態における Fosfomycinの有用性の検討

Effect of Fosfomycin on Cisplatin  
Nephrotoxicity and its Pharmacokinetics

中積泰人・藤村政樹・金森一紀・笠原寿郎・柴田和彦  
坂東琢麿・吉田 喬・中村 忍・松田 保

**要旨**：Cisplatin (CDDP)の腎障害に対するfosfomycin (FOM)の軽減効果とその時のCDDPの血中動態について検討した。対象はCDDP 80mg/m<sup>2</sup>を投与された肺癌患者13例で、1・3コース目にFOMを1日4-6g、5日間静脈内投与した。2コース目はNAGの24時間尿中排泄量がCDDP投与2日目から4日目をピークとして上昇を示し、3日目で1・3コース目と比べて有意に増加した。総platinum (Pt)濃度のarea under the curve (AUC)については2コース目は1コース目より有意に高く、3コース目は1コース目より高い傾向にあり、最高血中濃度は2コース目は1コース目より高い傾向にあった。非蛋白結合型Ptの血中濃度はいずれのコースでも明らかな差異は認めなかった。蛋白結合型Ptの最高血中濃度については2コース目は1コース目より有意に高かった。また、総Ptおよび蛋白結合型PtのAUCは尿中NAGのピークと有意な相関関係を認めた。以上よりFOMはCDDPの腎障害の軽減作用を示した。薬物動態学的検討からはFOMが総Ptおよび蛋白結合型Ptに何らかの影響をもたらすことが示唆されたが、非蛋白結合型Ptに影響はなく抗腫瘍効果に影響を与えないものと考えられた。

[肺癌 35(3) : 287~293, 1995]

**Key words** : Cisplatin nephrotoxicity, Fosfomycin, Urinary NAG, Lung cancer, Pharmacokinetics

### まえがき

現在の癌化学療法では、一般に制癌剤に癌細胞に対する選択性が少ないため副作用が頻発する。その副作用のために投与量が制限され十分な抗腫瘍効果が得られないばかりでなく、時に重篤な副作用のため死亡することもありうる。従って、副作用がより少なくしかも良好な抗腫瘍効果を有する制癌剤、あるいは抗腫瘍効果を落とさず副作用を軽減する薬剤の開発が望まれる。

シスプラチン (CDDP)は現在の癌化学療法においては重要なkey drugの一つである。CDDPのdose limiting factorには腎障害があり、このためにCDDPの使用が制限されることが少なくない。CDDPの腎障害の軽減のために種々の方法が報告されているが<sup>1)~10)</sup>、fosfomycin (FOM)の併用がその腎障害の軽減に有用であると言われている<sup>11)~8)</sup>。今回、我々は肺癌患者においてFOMがCDDPの腎障害を軽減するかどうか、また、その時のCDDPの血中動態に及ぼす影響についても検討したので報告する。

**Table 1.** Characteristics of studied patients.

No	Age	Sex	Ht	Wt	Hist.	Tx	Measurement of NAG			Measurement of Pt		
							1st	2nd	3rd	1st	2nd	3rd
1	68	F	149	49	Sm	PAE	+	+	+	+	+	+
2	45	F	148	43	Ad	MVPX	+	+	+	+	+	+
3	57	F	152	50	Ad	MVPX	+	+	+	+	+	+
4	78	M	161	56	Sm	PAE	NE	+	+	+	+	+
5	76	F	147	35	Sq	MVP	+	+	ND	+	+	ND
6	53	F	158	59	Ad	MVPX	NE	+	+	+	+	+
7	72	M	165	60	Ad	MVPX	NE	+	+	+	+	+
8	66	F	155	52	Ad	MVP	+	+	+	+	NE	NE
9	50	F	151	53	Ad	MVPX	+	+	ND	+	NE	ND
10	51	M	164	74	Sm	PAE	+	+	NE	ND	ND	ND
11	73	F	140	40	Sm	PAE	+	+	+	ND	ND	ND
12	62	M	162	52	Sm	PAE	+	+	+	ND	ND	ND
13	72	M	165	52	Sm	PAE	NE	+	+	ND	ND	ND

Ht : height(cm), Wt : weight(kg), Tx : therapy, Ad : adenocarcinoma,

Sm : small cell carcinoma, Sq : squamous cell carcinoma, NE : not evaluable, ND : not done

P : cisplatin, A : adriamycin, M : mitomycin C, V : vindesine, X : methotrexate,

E : etoposide, Pt : platinum

### 対象と方法 (Table 1)

対象は、CDDPを含む化学療法を施行した原発性肺癌患者13例である。男性5例、女性8例、年齢の中央値は66才(45~78才)である。すべての症例は化学療法開始前の血清クレアチニン、BUN、24時間クレアチニンクリアランスは正常であった。

治療は、いずれもCDDP 80mg/m<sup>2</sup>を含む多剤併用療法を原則として4週間ごとに施行した。輸液は化学療法前日に2000ml、当日に3000ml以上行い、CDDPは約1時間で点滴静注した。利尿剤としてフロセマドを静注した。FOMは化学療法前日に1回2g 1日2回で、当日は1回2g 1日3回で、2日目から4日目まで1回2g 1日2回で点滴静注した。CDDPは1回目と2回目のFOMの投与の間に投与した。FOMの投与は化学療法の1クール目と3クール目に行い、2クール目には投与しなかった。制吐剤としてデキサメサゾンを経口投与した。また、メトクロプラミドとプロメサジンを点滴静注した。

CDDPの血中濃度の測定のためにCDDP点滴

直後、1時間後、2時間後、4時間後、24時間後、48時間後に採血した。総platinum(total pt)の測定には血清を用い、非蛋白結合型Pt(free pt)の測定には血漿をセントリフリーで限外濾過してえた濾液を用いて、原子吸光法で測定した。

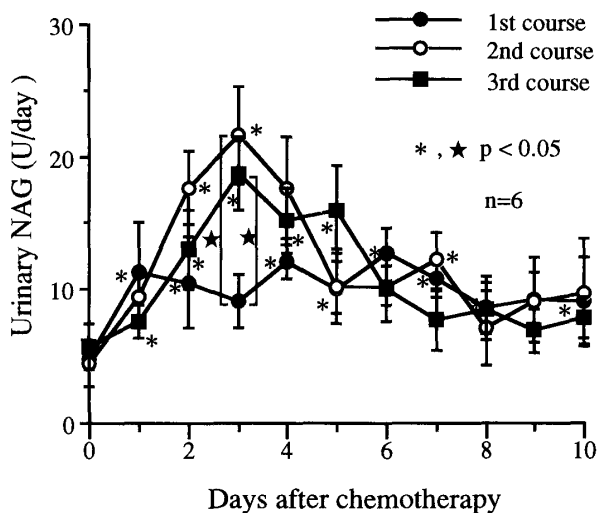
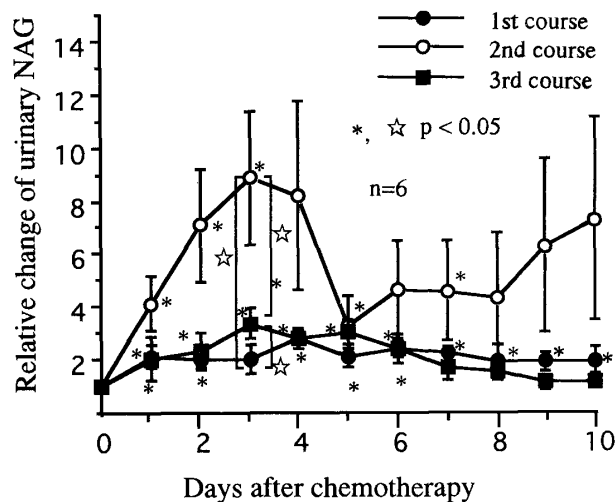
腎尿細管障害の指標としてN-acetyl- $\beta$ -D-glucosaminidase(NAG)の24時間尿中排泄量をCDDP投与前日から10日目まで測定した。NAGは比色法により測定した。

各指標はmean $\pm$ SEで示し、統計学的処理はWilcoxon signed-rank test, Mann-Whitney U testおよび二元配置分散分析を用いた。

### 結果

NAGの1日尿中排泄量は13症例の化学療法32コースにおいて検討した。各コースはほぼ4週間ごとに施行され、各制癌剤の投与量に変更はなかった。

各コースでのCDDP投与時の尿中NAG排泄量の推移をFig. 1, 2, Table 2-1・2に示す。Fig. 1, 2は3コースとも評価可能であった6症例のもので、Table 2-1・2はすべての症例をまとめたものである。まずFig. 1においては、1コース

**Fig. 1.** Changes of urinary NAG in lung cancer patients treated with cisplatin.\* : significantly different from pretreatment level (day 0) at  $p < 0.05$ .★ : significantly different from NAG levels of 1 course on day 3 at  $p < 0.05$ .**Fig. 2.** Relative changes of urinary NAG in lung cancer patients treated with cisplatin.\* : significantly different from pretreatment level (day 0) at  $p < 0.05$ .☆ : significantly different from one other course at  $p < 0.05$  on day 3.**Table 2****1.Changes of urinary NAG in lung cancer patients treated with cisplatin.**

Course	n	Day 0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1	9	7.8±3.4*	11.9±3.7	13.6±3.9*	12.3±3.3*	18.0±5.3*	11.9±2.0	13.1±1.7	13.0±4.1*	13.1±6.0*	7.9±1.8*	7.5±2.5*
2	13	7.0±1.8	11.6±2.4	14.4±2.7	27.2±3.9**	26.9±6.1*	11.2±1.9	12.0±2.1*	14.0±2.1**	10.0±2.5	12.0±1.8	12.5±2.8
3	10	9.1±2.7	9.4±2.0	16.0±2.8**	18.9±2.1*	19.4±2.7**	17.9±1.7*	13.5±2.2	12.7±2.5	15.4±3.6*	9.8±2.2	11.6±2.8

**2.Relative changes of urinary NAG in lung cancer patients treated with cisplatin.**

Course	n	Day 0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1	9	1.0	1.8±0.3*	2.1±0.4*	2.1±0.5*	2.9±0.7*	2.4±0.6*	1.9±0.5	1.7±0.3	1.5±0.5	1.7±0.3*	1.7±0.4*
2	13	1.0	3.1±0.6**	4.6±1.4*	6.7±1.4**	6.5±1.7**	2.6±0.7	3.6±1.0*	3.7±1.1*	2.9±1.2	3.9±1.6*	4.2±2.1
3	10	1.0	1.7±0.5	2.3±0.4**	3.1±0.5**	2.9±0.5**	2.9±0.5**	2.3±0.4*	1.7±0.5	2.2±0.7	1.4±0.3	1.7±0.5

\*,\*\* : significantly different from pretreatment level (day 0) at  $p < 0.05$ ,  $p < 0.01$  \* :  $\mu\text{g/ml}$ .★ : significantly different from NAG levels of the 1st course on day 3 at  $p < 0.05$ .☆, ☆☆ : significantly different from one other course at  $p < 0.05$ ,  $p < 0.01$  on day 3.

目 (FOM投与時) では尿中NAG排泄量は2日目から増加するものの明らかなピークはつくりえず10日目まで横ばいの状態が持続した。2コース目 (FOM非投与時) では尿中NAG排泄量は2日目から4日目をピークとした明らかな増加がみられた。3コース目 (FOM投与時) では2コースとほぼ同様の経過であるが、ピークはやや低値であった。3日目では2・3コースは1コースに比べて有意に高かった ( $p < 0.05$ )。Table 2-1でも同様な結果であった。

次に各コースの治療前日 (0日目) の値にはそれぞれ有意差は認めなかったが個人差やCDDPの尿細管障害による各コース前でのNAG量の変動を考慮して、各コースでのCDDP投与時の尿中NAG排泄量とCDDP投与前の尿中NAG排泄量の比を求めて補正して検討した (Fig. 2, Table 2-2)。Fig. 2では1コース目と3コース目 (FOM投与時) では尿中NAG排泄量は緩やかなカーブを描いて増加したが、2コース目 (FOM非投与時) では尿中NAG排泄量は2日目

Fig. 3. Concentration of total platinum in serum after the infusion of cisplatin.

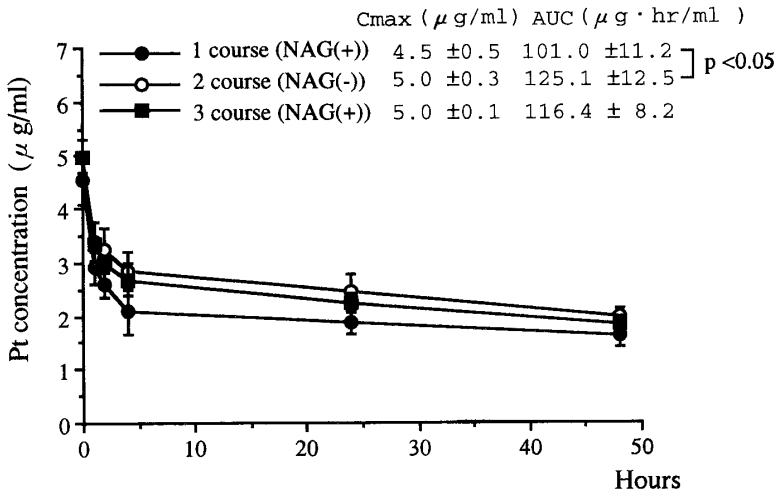


Fig. 4. Concentration of free platinum in plasma after the infusion of cisplatin.

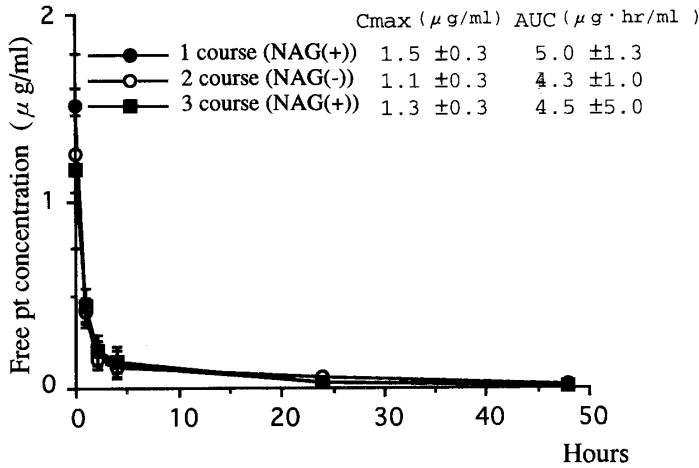
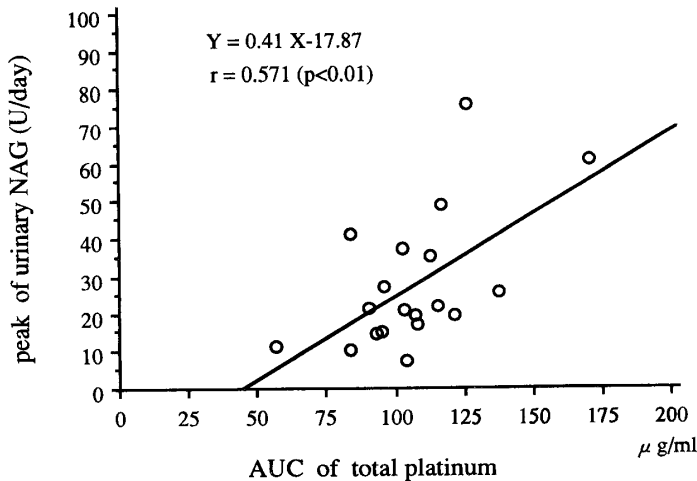


Fig. 5. Correlation between AUC of serum total platinum concentration and peak urinary NAG.



から4日目をピークとした増加がみられた。3日目では2, 3, 1コースの順に多くそれぞれのコース間に有意差を認めた(それぞれP < 0.05)。

総Pt及び非蛋白結合型Ptの血中濃度の検討は9例で行った。3コースとも評価可能であった6例におけるTotal pt, Free ptの血中濃度の推移をそれぞれFig. 3, 4に示す。Total ptの血中濃度はCDDP投与直後で最高血中濃度を示し以後2相性に減衰したが、2・3コース目は1コース目より高く、area under the curve (AUC)では2コース目は1コース目より有意に高く、3コース目は1コース目より高い傾向にあった。また、分散分析ではAUCは1, 2, 3コースの順に増大する傾向にあり、また、1・3コース目は2コース目に比べてAUCは小さくなる傾向にあった。最高血中濃度(Cmax)は2コース目は1コース目より高い傾向にあった(p=0.059)。Free ptの血中濃度はtotal ptの血中濃度の変動とほぼ同様であるが、1・2・3コース目では差は認められなかった。蛋白結合型pt(bound pt)についてはCmaxは2コース目は1コース目より有意に高かった(p<0.05)。

尿中NAG排泄量のピークとptとの関係の検討では、total pt (Fig. 5)およびbound ptのAUCと相関関係を認めたが(それぞれr = 0.571, p < 0.01, r = 0.57, p < 0.01), free ptとは相関関係は認められなかった。

考 察

CDDPの主な副作用として腎障

害があるが現在も簡便で画期的な予防法は確立されていない。CDDPの腎障害作用機序は、CDDP投与後に尿細管および集合管に尿細管細胞壊死，尿細管の延長化などの形態的な変化が生じること，および，腎近位尿細管のライソゾーム分画に多く存在するNAGの尿中排泄が増加することから主として尿細管(特に近位)および集合管の障害であると考えられている。CDDPの腎障害を軽減するためには，一般的には利尿剤を併用した大量補液が行われているが，他には高張食塩水<sup>9)</sup>，次硝酸ビスマス<sup>4)</sup>，ウリナスタチン<sup>10)</sup>，ステロイド剤<sup>9),10)</sup>そしてFOM<sup>11)-8)</sup>の投与などの有用性が報告されている。

肺癌の化学療法では一般にCDDPは1日1回80mg/m<sup>2</sup>を用いることが多いが，今までのFOMによるCDDPの腎障害の軽減作用の報告はいずれも50-70mg/m<sup>2</sup>(ほとんど50-60mg/m<sup>2</sup>)と肺癌症例としてはCDDPの投与量が少なく<sup>2)-4),6),8)</sup>，また，分割投与のものもあり<sup>2)</sup>，CDDP 80mg/m<sup>2</sup>の1回投与におけるFOMの効果は検討されていない。今回の我々の成績からCDDP 1日1回 80mg/m<sup>2</sup>の投与量においてFOMの腎障害軽減効果が示された。しかし，3コース目ではその効果が減少している。3コース目の尿中NAG排泄量は1コース目のものと比べて増加しており，また，分散分析による検討よりCDDPのAUCはコースごとに増加する傾向にあることより，CDDPによる腎機能障害には蓄積性が存在すると思われる。よって，その効果は必ずしも十分とはいえず，さらにFOMの投与量，投与方法などについて検討が必要と思われる<sup>2)</sup>。

今までの報告や今回の我々の成績でも，FOMの投与により尿中NAG排泄が減少しており，FOMがCDDPの腎障害を軽減する作用機序のひとつとして腎尿細管上皮のライソゾーム膜の安定化作用が考えられる<sup>4)</sup>。一方，CDDPの腎障害はtotal ptやfree ptのCmaxやAUCに相関すると報告されているが<sup>16)-18)</sup>，まだ十分に解明されていない。我々の結果ではtotal ptおよびbound ptのAUCはNAGのpeakと有意な相関を認め尿細管障害に関与するものと推定される。

FOMはtotal ptおよびbound ptの血中濃度を小さくする作用が推定され，これがCDDPの腎機能障害軽減効果をもたらすもうひとつの機序として示唆される。この結果はCDDPと高張食塩水の併用によりCDDPの腎機能障害を軽減する場合，蒸留水との場合と比べてfree ptの血中濃度には差がないもののtotalおよびbound ptの血中濃度が低くなるとの報告<sup>19)</sup>と同様であり興味深い。この機序としてCDDPの尿中排泄の減少もあることから高張食塩水によるCDDPの好組織移行性を推定する報告もある<sup>20)</sup>。Bound ptの血中濃度の低下は腎毒性の強い血中CDDP水和生成物の形成の減少を意味するとされており<sup>19),20)</sup>，FOMにも同様な作用が推察されるが，詳細は不明である。

チオ硫酸ナトリウム(STS)はCDDPの腎障害を軽減するが，CDDPの抗腫瘍効果をも抑制するとされている<sup>4),11)</sup>。CDDPの抗腫瘍効果を抑制することなく腎障害を軽減することが望まれるが，相良ら<sup>12)</sup>はヌードマウス可移植性ヒト肺癌細胞においてFOMがCDDP投与による血清中NAGの上昇を抑制し，しかもFOMはCDDPの抗腫瘍効果に影響を与えないと報告している。また，暮部<sup>5)</sup>は白血病細胞を用いたin vitroの実験で，FOMはCDDPの抗腫瘍効果を抑制しないと報告している。一般にCDDPが抗腫瘍効果を示すのはfree ptであり，free ptのAUC<sup>13),14)</sup>やCmax<sup>15)</sup>とCDDPの抗腫瘍効果が相関すると報告されているが，今回の我々の検討ではFOMはfree ptの血中濃度には明らかな影響を及ぼさず，薬物動態学的には少なくとも抗腫瘍効果を抑制しないものと推察された。

近年5HT<sub>3</sub>拮抗剤・G-CSFの出現により支持療法が飛躍的に進歩し，以前よりもCDDPを大量に繰り返し使用することが可能となってきている。このためCDDPの腎機能障害が問題となってきており，FOMなどの薬剤を積極的に併用することがより必要と思われる。

本研究は日本化薬株式会社，明治製薬株式会社のご協力を戴いた。

## 文 献

- 1) 大谷 巖, 大槻好正, 相川 通, 他: Cisplatinの毒性に対する Fosfomycinの軽減効果に関する実験的研究. 癌と化療 11: 2400-2407, 1984.
- 2) 与儀実夫, 池内隆夫, 甲斐祥生: CDDP腎毒性に対するFosfomycinの予防効果の検討. 泌尿紀要 35: 615-621, 1989.
- 3) Umeki S, Watanabe M, Yagi S, et al: Supplemental fosfomycin and/or steroids that reduce cisplatin-induced nephrotoxicity. Am J Med Sci 295: 6-10, 1988.
- 4) 佐々木常雄: シスプラチンの有害作用軽減. 医学のあゆみ 164: 367-370, 1993.
- 5) 暮部 勝: 抗菌薬による抗腫瘍薬の副作用の軽減. 臨床医 12: 128-134, 1986.
- 6) 松岡 良, 井上哲朗, 宮村研二, 他: シスプラチンの腎障害の指標としての尿中N-Acetyl- $\beta$ -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.
- 7) 暮部 勝, 新里鉄太郎, 三田美智子, 他: Cisplatinの腎毒性に対するFosfomycinの予防効果. Jap J Antibiotics 38: 62-68, 1985.
- 8) 金子尚仁, 千村哲朗: CDDPの腎障害に対するUlinastatin(Miraclid)の予防効果. Progress in Medicine 10: 1535-1541, 1990.
- 9) Ozols RF, Corden BJ, Jscob J, et al: High-dose cisplatin in hypertonic saline. Ann Intern Med 100: 19-247, 1984.
- 10) 梅木茂宣: ウリナスタチンによるシスプラチン腎障害予防. 医学のあゆみ 164: 371-375, 1993.
- 11) 早田 聡, 等 泰三, 清川兼輔, 他: Cisplatinの体内動態とチオ硫酸ナトリウムの影響. 癌と化療 11: 2356-2361, 1984.
- 12) 相良憲幸, 中野啓次, 相澤真澄夫, 他: CDDPの抗腫瘍活性に及ぼすFosfomycin併用の実験的検討. 癌と化療 15: 97-100, 1988.
- 13) Powis G: Anticancer drug pharmacodynamics. Cancer Chemother Pharmacol 14: 177-183, 1984.
- 14) Vermorken JB, Van Der Vijgh JF, Klein I, et al: Pharmacokinetics of free platinum species following rapid, 3-hr and 24-hr infusions of cis-diamminedichloroplatinu (II) and its therapeutic implications. Eur J Cancer Clin Oncol 18: 1069-1074, 1982.
- 15) 福岡正博, 北島恵子, 高田 実, 他: 制癌剤(シスプラチン). 日胸疾会誌 25: 44-49, 1987.
- 16) Campbell AB, Kalman SM and Jacobs C: Plasma platinum levels: Relationship to cisplatin dose and nephrotoxicity. Cancer Treat Rep 67: 169-172, 1983.
- 17) Reece PA, Stafford I, Russell J, et al: Creatinine clearance as a predictor of ultrafilterable platinum disposition in cancer patients treated with cisplatin: relationship between peak ultrafilterable platinum plasma levels and nephrotoxicity. J Clin Oncol 5: 304-309, 1987.
- 18) Kelsen DP, Alcock N, Young GW: Cisplatin nephrotoxicity: correlation with plasma platinum concentrations. Am J Clin Oncol 8: 77-80, 1985.
- 19) Litterst CL: Alterations in the toxicity of cis-diamminedichloroplatinum (II) and in tissue localization of platinum as a function of NaCl concentration in the vehicle on administration. Toxicol Appl Pharmacol 61: 99-108, 1981.
- 20) Dumas M, Gislain C de, d'Athis P, et al: Influence of hydration on ultrafilterable platinum kinetics and kidney function in patients treated with *cis*-diamminedichloroplatinum (II). Cancer Chemother Pharmacol 26: 278-282, 1990.

(原稿受付 1995年1月5日/採択 1995年4月12日)

## Effect of Fosfomycin on Cisplatin Nephrotoxicity and its Pharmacokinetics

*Yasuto Nakatsumi, Masaki Fujimura, Kazuki Kanamori,  
Kazuo Kasahara, Kazuhiko Shibata, Takuma Bando,  
Takashi Yoshida, Shinobu Nakamura and Tamotsu Matsuda*

The Third Department of Internal Medicine,  
Kanazawa University School of Medicine, Kanazawa

We investigated the protective effect of fosfomycin (FOM) on cisplatin (CDDP) nephrotoxicity and the pharmacokinetics of CDDP. Thirteen patients with lung cancer underwent combined chemotherapy including CDDP (80mg/m<sup>2</sup>). FOM was administered (4-6g/day) for 5 days by i.v. infusion during the 1st and 3rd courses, but not during the 2nd course.

Urinary 24-hour excretion of NAG during the 2nd course remarkably increased and reached a peak at 2-4 days after treatment. The urinary NAG level during the 2nd course was significantly higher than during the 1st and 3rd courses at 3 days after treatment.

Area under the curve (AUC) of plasma total platinum (Pt) during the 2nd course were significantly higher than during the 1st course, and that during the 3rd course tended to be higher than that during the 1st course. The maximum level of plasma total Pt during the 2nd course tended to be higher than that during the 1st course. There was no difference in the AUC or the maximum level of plasma free Pt among the three courses. The maximum level of plasma Pt bound to proteins during the 2nd course was higher than that during the 1st course. There was a significant correlation between the AUC of plasma total Pt or plasma Pt level bound to proteins and the peak urinary NAG level.

In conclusion, FOM protected against CDDP nephrotoxicity. It is suspected that FOM may affect the pharmacokinetics of plasma total Pt and plasma Pt bound to proteins without changing the antitumor activity of CDDP.