

Cis-diammine dichloroplatinum を中心とした 多剤併用化学療法における腎毒性の検討

II. 泌尿器科悪性腫瘍症例における CAP 療法および M-VAC 療法の腎機能に対する 影響と腎機能低下症例に対する CDDP の至適投与量について

奈良県立医科大学泌尿器科学教室

林 美 樹

NEPHROTOXICITY OF CIS-DIAMMINE DICHLOROPLATINUM BASED COMBINATION CHEMOTHERAPY

II. EFFECTS OF CAP AND M-VAC REGIMENS ON RENAL FUNCTION IN CASES WITH UROLOGICAL CANCER AND OPTIMUM DOSES OF CDDP FOR CASES WITH RENAL HYPOFUNCTION

YOSHIKI HAYASHI

Department of Urology, Nara Medical University

Received October 1, 1997

Abstract: The present investigation was conducted to examine the nephrotoxicity of CDDP based combination chemotherapy for urogenital cancer.

Group 1 included those cases who received full dose of CAP or M-VAC therapy.

Group 2 included those cases with a single kidney after unilateral nephroureterectomy for upper urinary tract urothelial cancer.

Group 3 included those cases with renal hypofunction ($S-Cr \geq 1.3$ times of normal range and/or $Ccr < 60$ ml/min).

In these three groups, renal function at 2 weeks (early phase) and 6 months (late phase) after CAP or M-VAC therapy were examined. Parameters of renal function used were serum Cr, serum BUN and Ccr.

All three groups showed no remarkable nephrotoxic changes after CAP or M-VAC therapy. Thereafter all patients were divided into three groups according to Ccr levels; less than 40 ml/min, less than 50 ml/min, and less than 60 ml/min. Total doses of CDDP of those three groups showed 66 %, 74 % and 81 %, respectively.

These results suggest that optimum CDDP doses according to Ccr levels in cases with renal hypofunction can be established.

Index Terms

CAP, M-VAC, CDDP, renal function

緒 言

泌尿器科領域における癌化学療法の成績は、1977 年以

降 cis - diammine dichloroplatinum (以下 CDDP と略す) を中心とした多剤併用化学療法の導入により著しく向上した。しかし、一方では、化学療法剤の重篤な副作

用がしばしば問題となり、その dose limiting factors¹⁾のため十分な抗腫瘍効果を期待できないことがある。とくに、泌尿器科領域のなかでも尿路移行上皮癌では高齢者や腎機能障害を有する症例が多いことから、化学療法剤の投与量の決定、すなわち多剤併用化学療法の中心的薬剤である CDDP の投与量の決定に難渋することが少なくない。

すなわち、CDDP の代表的な副作用は腎毒性であることはよく知られており、第 1 報では豚の腎尿細管細胞由来の LLC-PK₁ 細胞に対する CDDP および泌尿器科悪性腫瘍に対して用いられる併用化学療法剤の Adriamycin(以下、ADM と略す)、Cyclophosphamide(以下、CPM と略す)の代わりに active CY, Vincristine(以下、VCR と略す)および Methotrexate(以下、MTX と略す)についても殺細胞効果を検討し、その結果、MTX は高濃度でのみ、CDDP, ADM, active CY および VCR は用量依存的に殺細胞効果がみられた。さらに、実験動物にラットを用いて泌尿器科領域で、尿路移行上皮癌症例に施行される CAP(CPM+ADM+CDDP)療法と M-VAC(MTX+VLB+ADM+CDDP)療法を構成する各化学療法剤単剤投与、さらに、われわれが進行性尿路移行上皮癌に対して施行している化学療法の regimen の CAP 療法と M-VAC 療法に従って投与実験を行い、施行後の臓器毒性を病理組織学的に検索した。その結果、各化学療法剤単剤では CDDP のみが腎に proximal convoluted tubules の変性などの臓器毒性を示したが、回復傾向が示唆された。しかし、それ以外の各化学療法剤では、特に毒性は示されなかった。多剤併用化学療法の CDDP 大量投与に準じた CAP 療法においては、腎における変化がもっとも重篤で、proximal convoluted tubules の変性、腎尿細管の増生、giant

cell, fibrosis などの出現が観察され、それらの変化は用量依存的にみられ、施行 cycle 数の増加とともに重篤であった。また、M-VAC 療法では、精巣における変化がもっとも重篤で、腎の変化も軽度から中等度に認められたことを報告した。しかし、第 1 報での in vitro と in vivo の実験結果がすべて臨床に反映されるわけではない。

そこで、奈良県立医科大学泌尿器科および関連病院泌尿器科で CAP 療法および M-VAC 療法を施行した泌尿器科悪性腫瘍症例について、腎機能が正常で CDDP を regimen で設定した投与量に従い full dose で投与した症例群、腎盂尿管腫瘍の患側腎尿管摘除術後の単腎症例群および総腎機能低下を示していた症例群の 3 群について、腎機能の程度によって主治医が設定した CDDP の投与量のもとに、腎機能を評価しうるパラメータとして血清クレアチニン(S-Cr)、内因性クレアチニークリアランス(Ccr)および血中尿素窒素(S-BUN)などを指標として、治療後近接期では S-Cr, S-BUN および Ccr により、また長期では S-Cr と S-BUN によって腎機能の推移を retrospective に検討し、CDDP の投与量設定には腎機能が極めて重要な因子であることが明らかになったので報告する。

対 象 と 方 法

対象は、1985 年 1 月より 1991 年 6 月の間に奈良県立医科大学泌尿器科ならびに関連病院泌尿器科において、CAP 療法および M-VAC 療法を施行した精巣腫瘍を除いた尿路上皮腫瘍を中心とした泌尿器科悪性腫瘍症例である(Table 1)。

Group 1: S-Cr 値および Ccr 値も正常範囲内で CDDP を中心とした多剤併用化学療法をそれぞれの

Table 1. Patients Characteristics

	Group 1	Group 2	Group 3
No. of Patients	51	25	25
Sex			
Male	44	20	22
Female	7	5	3
Age	63.6±11.9	63.9±15.8	64.3±10.8
Sites			
Renal pelvic and/or ureteral cancer	(-)	25	4
Bladder cancer	34	(-)	17
Prostatic cancer	17	(-)	4
Regimens			
CAP	46 (mean 2.8 cycles)	21 (mean 2.4 cycles)	19 (mean 2.4 cycles)
M-VAC	5 (mean 3.2 cycles)	4 (mean 2.8 cycles)	6 (mean 2.6 cycles)

Group 1: Patients who received full dose of CDDP based combination chemotherapy

Group 2: Patients who underwent nephroureterectomy for renal pelvic and/or ureteral cancer

Group 3: Patients with renal hypofunction (S-Cr $\geq$ 1.3 times of normal range and/or Ccr $\leq$ 60 ml/min)

regimen で設定された投与量(以下, full dose とする)に従い, 1 cycle 以上施行しえた泌尿器科悪性腫瘍症例 51 例(男性 44 例, 女性 7 例, 平均年齢 63.6 ± 11.9 歳)で, 疾患の内訳は膀胱癌 34 例, 前立腺癌 17 例である. 施行した regimen は CAP 療法が 46 例(平均 2.8 cycles)および M-VAC 療法が 5 例(平均 3.2 cycles)であった.

Group 2: 腎盂尿管癌(移行上皮癌)の患側腎摘除術後の単腎状態で, 術後の補助化学療法として CDDP を中心とした多剤併用化学療法を施行した 25 例(男性 20 例, 女性 5 例, 平均年齢 63.9 ± 15.8 歳)で, 施行した化学療法の regimen は CAP 療法が 21 例(平均 2.4 cycles)および M-VAC 療法が 4 例(平均 2.8 cycles)である.

Group 3: S-Cr 値が施設正常値の 1.3 倍, または Ccr 値が 30 ml/min 以上, 60 ml/min 未満の腎機能低下を呈した症例で, CDDP を中心とした多剤併用化学療法を施行した泌尿器科悪性腫瘍症例 25 例(男性 22 例, 女性 3 例, 平均年齢 64.3 ± 10.8 歳)で, 疾患の内訳は患側腎摘除非施行例の腎盂尿管癌 4 例, 膀胱癌 17 例および前立腺癌 4 例である. 施行した regimen は, CAP 療法 19 例(平均 2.4 cycles)および M-VAC 療法 6 例(平均 2.6 cycles)であった.

各化学療法の実施方法は Fig. 1 に示したごとくで, 各

Table 2. S-Cr, S-BUN and Ccr levels after all cycles of CAP or M-VAC therapy in all cases in Group 1

Renal functions	Pre. (n=51)	2wks. (n=51)	6mos. (n=44)
S-Cr (mg/dl)	1.11 ± 0.24	1.24 ± 0.20	1.35 ± 0.34
S-BUN (mg/dl)	15.2 ± 5.1	13.9 ± 4.9	15.9 ± 4.7
Ccr (ml/min)	88.2 ± 13.7	85.1 ± 17.8	—

No significant difference was seen in each parameter.

regimen において, CDDP 投与日には電解質輸液 2000-3000 ml とマニトール 200 ml を併用投与した. その他, 制吐目的で副腎皮質ホルモンも投与した. 腎機能のパラメータとして, 化学療法施行直前, 全 cycles 終了 2 週間後の近接期では, S-Cr, S-BUN および Ccr を用い, 6 カ月後の長期は S-Cr と S-BUN を用い腎機能を評価した.

なお, S-Cr は Jaffe 法, S-BUN はウレアーゼ・インドフェノール法で測定した.

また, 各検査値の有意差検定には, Wilcoxon t 検定を用いた.

結 果

Group 1: 各 regimen における CDDP の平均総投与量(Mean $\pm$ SD)は, CAP 療法群 158.7 ± 61.2 mg/m² および M-VAC 療法群 153.5 ± 54.8 mg/m² で全症例では 158.2 ± 60.7 mg/m² で, Fig. 1 で示した各 regimen で設定した CDDP の投与量に対する % full dose の平均値は 111.4 ± 8.6 % であった.

全症例における化学療法前後での腎機能のパラメータの推移は Table 2 に示すごとくである. S-Cr 値は治療前 1.11 ± 0.24 mg/dl, 全 cycles 終了 2 週間後 1.24 ± 0.20 mg/dl および 6 カ月後 1.35 ± 0.34 mg/dl と, 治療前, 2 週間後および 6 カ月後のいずれの間にも差は認められなかった. S-BUN 値は治療前 15.2 ± 5.1 mg/dl, 全 cycles 終了 2 週間後 13.9 ± 4.9 mg/dl および 6 カ月後 15.9 ± 4.7 mg/dl であり, 治療前, 2 週間後および 6 カ月後のいずれの間にも差は認められなかった. Ccr 値においても, 治療前は 88.2 ± 13.7 ml/min で全 cycles 終了 2 週間後は 85.1 ± 17.8 ml/min であり腎機能の低下を示す結果はみられなかった.

そこで, 現在, CDDP の大量投与療法では CDDP の投

Regimen	Day						
	1	2	3	4	5	15	22
CAP							
CPM (500 mg/m ²)	↓						
ADM (50 mg/m ²)	↓						
CDDP (50 mg/m ²)		↓					
M-VAC							
MTX (30 mg/m ²)	↓					↓	↓
VCR (0.02 mg/kg)		↓				↓	↓
ADM (30 mg/m ²)		↓					
CDDP (50 mg/m ²)		↓					

Fig. 1. Regimens of CAP and M-VAC therapy

与量は70-80 mg/m²であることから、平均大量総投与量として200 mg/m²を境界とし、200 mg/m²以上投与した群と、200 mg/m²未満投与した群の2群に分けて検討したが、その結果はTable 3に示すごとくである。すなわち200 mg/m²以上投与した群においては、S-Cr値は治療前0.95±0.21 mg/dl、全cycles終了2週間後1.01±0.25 mg/dlおよび6カ月後1.11±0.31 mg/dlで、S-BUN値は治療前12.5±3.2 mg/dl、全cycles終了2週間後13.1±3.9 mg/dlおよび6カ月後14.8±4.5 mg/dlといずれも経時的に若干の上昇がみられたが、治療前、2週間後および6カ月後のいずれの間にも差は認められなかった。また、Ccr値においても治療前は97.6±14.2 ml/minで全cycles終了2週間後は96.3±12.3 ml/minであり差は認められなかった。一方、200 mg/m²未満投与した群においても、S-Cr値は治療前1.18±0.25 mg/dl、全cycles終了2週間後1.34±0.18 mg/dlおよび6カ月後1.44±0.35 mg/dlと治療前、2週間後および6カ月後のいずれの間にも差を認められなかった。S-BUN値は治療前16.3±5.9 mg/dl、全cycles終了2週間後14.2±5.3 mg/dlおよび6カ月後16.3±4.8 mg/dlとやはり治療前、2週間後および6カ月後のいずれの間にも差は認められなかった。Ccr値についても治療前は84.3±13.5 ml/minで全cycles終了2週間後は80.5±20.1 ml/minであり差はみられなかった。以上より、200 mg/m²以上投与した群と200 mg/m²未満投与した2群に分けて検討したが、腎機能低下は認められなかった。

また、regimen別に検討した結果はTable 4に示すごとく、CAP療法群においてはS-Cr値は治療前1.11±0.33 mg/dl、全cycles終了2週間後1.26±0.21 mg/dlおよび6カ月後1.36±0.31 mg/dlであり、治療前、2週間後および6カ月後のいずれの間にも差は認められなかった。S-BUN値は治療前15.0±5.5 mg/dl、全cycles終了2週間後14.1±4.8 mg/dlおよび6カ月後15.8±4.5 mg/dlであり、治療前、2週間後および6カ月後のいずれの間にも差は認められなかった。さらに、Ccr値についても治療前は89.3±10.1 ml/minで全cycles終了2週間後は86.5±14.4 ml/minであり差は認められなかった。

また、M-VAC療法群においても、S-Cr値は治療前1.11±0.59 mg/dl、全cycles終了2週間後1.06±0.14 mg/dlおよび6カ月後1.25±0.64 mg/dlと治療前、2週間後および6カ月後のいずれの間にも差は認められなかった。S-BUN値は治療前17.0±4.5 mg/dl、全cycles終了2週間後12.1±5.2 mg/dlおよび6カ月後16.9±6.7 mg/dlであり、また、Ccr値についても、治療前は

78.1±7.4 ml/minで全cycles終了2週間後は72.2±12.5 ml/minであり、やはりいずれの間にも差は認められなかった。

Group 2: 各regimenにおけるCDDPの平均総投与量は123.2±27.4 mg/m²で、Fig. 1で示した各regimenで設定したCDDPの投与量に対する% full doseの平均値は62.4±13.9%であった。

全症例における化学療法前後でのパラメータはTable 5に示すごとくである。S-Cr値は治療前1.30±

Table 3. S-Cr, S-BUN and Ccr levels after all cycles of CAP or M-VAC therapy according to CDDP doses in Group 1

CDDP ≥ 200 mg/m ²	Pre. (n=15)	2wks. (n=15)	6mos. (n=12)
S-Cr (mg/dl)	0.95±0.21	1.01±0.25	1.11±0.31
S-BUN (mg/dl)	12.5±3.2	13.1±3.9	14.8±4.5
Ccr (ml/min)	97.6±14.2	96.3±12.3	—
CDDP < 200 mg/m ²	Pre. (n=36)	2wks. (n=36)	6mos. (n=32)
S-Cr (mg/dl)	1.18±0.25	1.34±0.18	1.44±0.35
S-BUN (mg/dl)	16.3±5.9	14.2±5.3	16.3±4.8
Ccr (ml/min)	84.3±13.5	80.5±20.1	—

No significant difference was seen in each parameter.

Table 4. S-Cr, S-BUN and Ccr levels after all cycles of CAP or M-VAC therapy according to chemotherapeutic regimen in Group 1

CAP	Pre. (n=46)	2wks. (n=46)	6mos. (n=40)
S-Cr (mg/dl)	1.11±0.33	1.26±0.21	1.36±0.31
S-BUN (mg/dl)	15.0±5.5	14.1±4.8	15.8±4.5
Ccr (ml/min)	89.3±10.1	86.5±14.4	—
M-VAC	Pre. (n=5)	2wks. (n=5)	6mos. (n=4)
S-Cr (mg/dl)	1.11±0.59	1.06±0.14	1.25±0.64
S-BUN (mg/dl)	17.0±4.5	12.1±5.2	16.9±6.7
Ccr (ml/min)	78.1±7.4	72.2±12.5	—

No significant difference was seen in each parameter.

Table 5. S-Cr, S-BUN and Ccr levels after all cycles of CAP or M-VAC therapy in all cases in Group 2

Renal functions	Pre. (n=25)	2wks. (n=25)	6mos. (n=15)
S-Cr (mg/dl)	1.30±0.27	1.21±0.21	1.29±0.31
S-BUN (mg/dl)	16.6±4.6	16.2±5.4	17.6±6.0
Ccr (ml/min)	58.5±12.8	57.7±14.3	—

No significant difference was seen in each parameter.

0.27 mg/dl, 全 cycles 終了 2 週間後 1.21 ± 0.21 mg/dl および 6 カ月後 1.29 ± 0.31 mg/dl であり, 治療前, 2 週間後および 6 カ月後のいずれにも差は認められなかった. S-BUN 値は治療前 16.6 ± 4.6 mg/dl, 全 cycles 終了 2 週間後 16.2 ± 5.4 mg/dl および 6 カ月後 17.6 ± 6.0 mg/dl と, やはり治療前, 2 週間後および 6 カ月後のいずれの間にも差は認められなかった. Ccr 値についても, 治療前は 58.5 ± 12.8 ml/min で全 cycles 終了 2 週間後は 57.7 ± 14.3 ml/min であり差は認められず, とくに腎機能の低下を示す結果は得られなかった.

そこで, CDDP の平均総投与量が 123.2 ± 27.4 mg/m² および % full dose の平均値が 62.4 ± 13.9 % であったことから, 約 3 cycles 以上施行した投与量として 100 mg/m² を境界とし, 100 mg/m² 以上投与した群, 100 mg/m² 未満投与した群の 2 群に分けて検討した (Table 6). その結果, 100 mg/m² 以上投与した群では, S-Cr 値は治療前 1.31 ± 0.28 mg/dl, 全 cycles 終了 2 週間後 1.21 ± 0.20 mg/dl および 6 カ月後 1.33 ± 0.31 mg/dl と治療前, 2 週間後および 6 カ月後のいずれの間にも差は認められなかった. 同じく, S-BUN 値は治療前 17.4 ± 4.5 mg/dl, 全 cycles 終了 2 週間後 15.8 ± 4.8 mg/dl および 6 カ月後 18.5 ± 5.8 mg/dl であり, また, Ccr 値は治療前は 59.4 ± 12.4 ml/min で全 cycles 終了 2 週間後は 58.6 ± 14.3 ml/min であり, いずれの間にも差は認められなかった. 一方, 100 mg/m² 未満投与した群でも, S-Cr 値は治療前 1.28 ± 0.24 mg/dl, 全 cycles 終了 2 週間後 1.21 ± 0.24 mg/dl および 6 カ月後 1.20 ± 0.31 mg/dl とやはり, 治療前, 2 週間後および 6 カ月後のいずれの間にも差は認められなかった. S-BUN 値は治療前 14.6 ± 4.8 mg/dl, 全 cycles 終了 2 週間後 17.2 ± 6.8 mg/dl および 6 カ月後 15.8 ± 6.3 mg/dl であり, また, Ccr 値についても治療前は 56.3 ± 13.9 ml/min で全 cycles 終了 2 週間後は 55.5 ± 14.4 ml/min であり, 差は認められなかった. 以上より, CDDP の総投与量で 100 mg/m² 以上と 100 mg/m² 未満の違いによる腎機能の変化を示す結果は得られなかった.

さらに, CDDP を各 regimen で, 各投与 cycle 毎に full dose の平均 70 % (35 mg/m²) 以上で 3 cycles 以上投与した 13 例について検討した結果は Table 7 に示すごとくであるが, S-Cr 値は治療前 1.21 ± 0.22 mg/dl, 全 cycles 終了 2 週間後 1.28 ± 0.20 mg/dl および 6 カ月後 1.31 ± 0.28 mg/dl と治療前, 2 週間後および 6 カ月後のいずれの群にも有意差は認められなかった. S-BUN 値についても治療前 17.4 ± 4.5 mg/dl, 全 cycles 終了 2 週間後 17.2 ± 12.3 mg/dl および 6 カ月後 17.0 ± 14.2 mg

/dl と治療前, 2 週間後および 6 カ月後のいずれの間にも差は認められなかった. また, Ccr 値についても治療前は 58.3 ± 12.8 ml/min で全 cycles 終了 2 週間後は 56.4 ± 14.5 ml/min であり, 差を認められず, やはり腎機能への影響を示す結果は得られなかった.

Group 3: 各 regimen における CDDP の平均総投与量は CAP 療法群 124.7 ± 52.5 mg/m² および M-VAC 療法群 158.5 ± 65.8 mg/m² で, 全症例では 132.8 ± 74.9 mg/m² で Fig. 1 で示した各 regimen で設定した CDDP の投与量に対する % full dose の平均値は 73.9 ± 20.6 % であった. 全症例においての腎機能の推移は Table 8 に示すごとくである. S-Cr 値は治療前で 1.52 ± 0.35 mg/dl, 全 cycles 終了 2 週間後 1.44 ± 0.47 mg/dl および 6 カ月後 1.48 ± 0.49 mg/dl と, 治療前, 2 週間後および 6 カ月後のいずれの間にも差は認められなかった. S-BUN 値は治療前 18.0 ± 4.9 mg/dl, 全 cycles 終了 2 週間後 17.2 ± 5.0 mg/dl および 6 カ月後 20.7 ± 4.8 mg/dl であり, 治療後 6 カ月後の値が治療前の値に比較して高い結果であった ($p < 0.01$). Ccr 値においては, 治療前は 47.6 ± 9.6 ml/min で, 全 cycles 終了 2 週間後では 50.4 ± 15.1 ml/min であり, 差は認められなかった.

次に regimen 別に検討を行ったが, CAP 療法群では

Table 6. S-Cr, S-BUN and Ccr levels after all cycles of CAP or M-VAC therapy according to CDDP doses (1) in Group 2

CDDP ≥ 100 mg/m ²	Pre. (n=18)	2wks. (n=18)	6mos. (n=10)
S-Cr (mg/dl)	1.31 ± 0.28	1.21 ± 0.20	1.33 ± 0.31
S-BUN (mg/dl)	17.4 ± 4.5	15.8 ± 4.8	18.5 ± 5.8
Ccr (ml/min)	59.4 ± 12.4	58.6 ± 14.3	—
CDDP < 100 mg/m ²	Pre. (n=7)	2wks. (n=7)	6mos. (n=5)
S-Cr (mg/dl)	1.28 ± 0.24	1.21 ± 0.24	1.20 ± 0.31
S-BUN (mg/dl)	14.6 ± 4.8	17.2 ± 6.8	15.8 ± 6.3
Ccr (ml/min)	56.3 ± 13.9	55.5 ± 14.4	—

No significant difference was seen in each parameter.

Table 7. S-Cr, S-BUN and Ccr levels after all cycles of CAP or M-VAC therapy according to % of CDDP doses (2) in Group 2

CDDP ≥ 70 % of full dose (n=13)	Pre. (n=13)	2wks. (n=13)	6mos. (n=10)
S-Cr (mg/dl)	1.21 ± 0.22	1.28 ± 0.20	1.31 ± 0.28
S-BUN (mg/dl)	17.4 ± 4.5	17.2 ± 12.3	17.0 ± 14.2
Ccr (ml/min)	58.3 ± 12.8	56.4 ± 14.5	—

No significant difference was seen in each parameter.

S-Cr 値は治療前 1.53 ± 0.34 mg/dl, 全 cycles 終了 2 週間後 1.48 ± 0.48 mg/dl および 6 カ月後 1.51 ± 0.51 mg/dl と治療前, 2 週間後および 6 カ月後のいずれの間にも差は認められなかった。S-BUN 値は治療前 17.8 ± 4.3 mg/dl, 全 cycles 終了 2 週間後 17.7 ± 6.0 mg/dl および 6 カ月後 19.2 ± 4.4 mg/dl と治療後 6 カ月後の値が治療前の値に対して高かったが ($p < 0.01$), Ccr 値については治療前は 47.3 ± 10.2 ml/min で全 cycles 終了 2 週間後は 52.9 ± 15.3 ml/min であり, 差は認められなかった。

M-VAC 療法では S-Cr 値は治療前 1.49 ± 0.38 mg/dl, 全 cycles 終了 2 週間後 1.32 ± 0.42 mg/dl および 6 カ月後 1.39 ± 0.41 mg/dl といずれの間にも差は認められなかった。S-BUN 値は治療前 18.6 ± 7.0 mg/dl, 全 cycles 終了 2 週間後 15.8 ± 4.9 mg/dl および 6 カ月後 26.1 ± 9.2 mg/dl といずれの間にも差は認められなかった。Ccr 値については, 治療前は 48.5 ± 7.8 ml/min で全 cycles 終了 2 週間後では 42.3 ± 14.5 ml/min であり, 差を認められなかった (Table 9)。

次に, 治療前の Ccr 値によって 30 ml/min 以上, 40 ml/min 未満, 50 ml/min 未満および 60 ml/min 未満の 3 群に分け, 各群の CDDP の総投与量と各群で平均して full dose の何%が投与されていたかについて検討した。その結果, 各群における CDDP の総投与量と full dose における割合は, Ccr 値 30 ml/min 以上, 40 ml/min 未満群では 62.4 ± 29.8 mg/m², 66.3 ± 14.0 %, 40 ml/min 以上, 50 ml/min 未満群では 202.4 ± 145.5 mg/m², 74.2 ± 12.9 % および 50 ml/min 以上, 60 ml/min 未満群では 124.8 ± 40.5 mg/m², 81.2 ± 14.3 % であった (Table 10)。そこで, 治療前の Ccr 値が 30 ml/min 以上, 40 ml/min 未満群, 40 ml/min 以上, 50 ml/min 未満群および 50 ml/min 以上, 60 ml/min 未満群について, 治療後の腎機能の推移を検討した。治療前に Ccr 値が 30 ml/min 以上, 40 ml/min 未満群では, S-Cr 値は治療前 1.65 ± 0.31 mg/dl, 全 cycles 終了 2 週間後 1.63 ± 1.01 mg/dl および 6 カ月後 1.42 ± 0.41 mg/dl といずれの間にも差は認められなかった。S-BUN 値も治療前 18.4 ± 7.3 mg/dl, 全 cycles 終了 2 週間後 18.5 ± 8.5 mg/dl および 6 カ月後 20.4 ± 4.2 mg/dl といずれの間にも差は認められなかった。Ccr 値については, 治療前は 37.8 ± 4.8 ml/min で, 全 cycles 終了 2 週間後では 39.4 ± 12.1 ml/min であり, やはり差は認められなかった。治療前 Ccr 値が 40 ml/min 以上, 50 ml/min 未満群では, S-Cr 値は治療前 1.39 ± 0.21 mg/dl, 全 cycles 終了 2 週間後 1.33 ± 0.25 mg/dl および 6 カ月後 1.29 ± 0.30 mg/dl といずれの間

にも差は認められなかった。S-BUN 値は治療前 17.5 ± 4.8 mg/dl, 全 cycles 終了 2 週間後 14.3 ± 2.9 mg/dl および 6 カ月後 20.1 ± 4.3 mg/dl と, 全 cycles 終了 2 週間後の値が治療前の値に対して低下していたが ($p < 0.05$), 6 カ月後では差は認められなかった。Ccr 値は治療前 45.8 ± 5.2 ml/min で全 cycles 終了 2 週間後は 48.8 ± 11.4 ml/min であり, 差は認められなかった。治療前の Ccr 値が 50 ml/min 以上, 60 ml/min 未満群では, S-Cr 値は治療前 1.41 ± 0.51 mg/dl, 全 cycles 終了 2 週間後 1.37 ± 0.48 mg/dl および 6 カ月後 1.55 ± 1.54 mg/dl といずれの間にも差は認められなかった。S-BUN 値は治療前 19.3 ± 4.1 mg/dl, 全 cycles 終了 2 週間後 19.2 ± 3.5 mg/dl および 6 カ月後 21.7 ± 4.3 mg/dl であり, 差は認められなかった。Ccr 値は, 治療前は 59.4 ± 7.1 ml

Table 8. S-Cr, S-BUN and Ccr levels after all cycles of CAP or M-VAC therapy in all cases in Group 3

	Pre. (n=25)	2wks. (n=25)	6mos. (n=19)
S-Cr (mg/dl)	1.52 ± 0.35	1.44 ± 0.47	1.48 ± 0.49
S-BUN (mg/dl)	$18.0 \pm 4.9^{*1}$	17.2 ± 5.0	$20.7 \pm 4.8^{*2}$
Ccr (ml/min)	47.6 ± 9.6	50.4 ± 15.1	—

*1 versus *2 $p < 0.01$ (paired t-test)

Table 9. S-Cr, S-BUN and Ccr levels after all cycles of CAP or M-VAC therapy according to chemotherapeutic regimen in Group 3

	Pre. (n=19)	2wks. (n=19)	6mos. (n=15)
CAP			
S-Cr (mg/dl)	1.53 ± 0.34	1.48 ± 0.48	1.51 ± 0.51
S-BUN (mg/dl)	$17.8 \pm 4.3^{*1}$	17.7 ± 6.0	$19.2 \pm 4.4^{*2}$
Ccr (ml/min)	47.3 ± 10.2	52.9 ± 15.3	—
M-VAC			
S-Cr (mg/dl)	1.49 ± 0.38	1.32 ± 0.42	1.39 ± 0.41
S-BUN (mg/dl)	18.6 ± 7.0	15.8 ± 4.9	26.1 ± 9.2
Ccr (ml/min)	48.5 ± 7.8	42.3 ± 14.5	—

*1 versus *2 $p < 0.01$ (paired t-test)

Table 10. Patient characteristics according to Ccr levels in Group 3

Ccr (ml/min)	$30 \leq \text{Ccr} < 40$	$40 \leq \text{Ccr} < 50$	$50 \leq \text{Ccr} < 60$
No. of Pts.	8	9	8
Age (y.o.)	67.2 ± 8.3	64.3 ± 14.1	63.5 ± 3.8
Total dose of CDDP (mg/m ²)	62.4 ± 29.8	202.4 ± 145.5	124.8 ± 40.5
% of full dose	66.3 ± 14.0	74.2 ± 12.9	81.2 ± 14.3

Table 11. S-Cr, S-BUN and Ccr levels after all cycles of CAP or M-VAC therapy according to pre-treatment Ccr levels in Group 3

30≤Ccr (ml/min)<40	Pre. (n=8)	2wks. (n=8)	6mos. (n=6)
S-Cr (mg/dl)	1.65±0.31	1.63±1.01	1.42±0.41
S-BUN (mg/dl)	18.4±7.3	18.5±8.5	20.4±4.2
Ccr (ml/min)	37.8±4.8	39.4±12.1	—
40≤Ccr (ml/min)<50	Pre. (n=9)	2wks. (n=9)	6mos. (n=7)
S-Cr (mg/dl)	1.39±0.21	1.33±0.25	1.29±0.30
S-BUN (mg/dl)	17.5±4.8*1	14.3±2.9*2	20.1±4.3*3
Ccr (ml/min)	45.8±5.2	48.8±11.4	—
50≤Ccr (ml/min)<60	Pre. (n=8)	2wks. (n=8)	6mos. (n=6)
S-Cr (mg/dl)	1.41±0.51	1.37±0.48	1.55±1.54
S-BUN (mg/dl)	19.3±4.1	19.2±3.5	21.7±4.3
Ccr (ml/min)	59.4±7.1	63.2±12.4	—

*1 versus *2 p<0.05 (paired t-test)

*2 versus *3 p<0.05 (paired t-test)

Table 12. Median cycle lengths of CAP or M-VAC therapy in each group

	CAP	M-VAC
Group 1	33.4±4.3 days*1	39.4±3.2 days
Group 2	34.5±9.8 days*2	41.2±4.3 days
Group 3	38.8±7.3 days*3	44.2±5.3 days

*1 versus *3 p<0.05 (paired t-test)

*2 versus *3 p<0.05 (paired t-test)

/min で全 cycles 終了 2 週間後は 63.2±12.4 ml/min であり、いずれの間にも差は認められなかった (Table 11).

また、各症例の各 cycle 毎に要した期間について検討したところ、CAP 療法において、Group 3 が Group 1 および Group 2 と比較し有意に (p<0.05) 長期化していたが、M-VAC 療法では症例数が少ないため有意差は認められなかった (Table 12).

考 察

近年の癌化学療法の進歩は目ざましいものがあり、遠隔転移を有する進行癌症例でも治療せしめることが可能な場合もある。とくに泌尿器科悪性腫瘍では CDDP を中心とした多剤併用化学療法の導入により治療成績が向上した。とくに CDDP の泌尿器科悪性腫瘍に対する役割は大きく、Einhorn ら²⁾ が精巣腫瘍に対する PVB 療法を報告し、その劇的な治療効果を示して以来、CDDP を中心とした多剤併用化学療法の有用性が明らかにされた。

その後、さらに、尿路移行上皮癌に対して Sternberg, J. J. ら³⁾ が CAP 療法を、Sternberg, C. N. ら⁴⁾ が M-VAC 療法の有用性を報告し、さらには Williams ら⁵⁾ が精巣腫瘍に対し BEP 療法 (BLM + Etoposide + CDDP) の有用性を報告するなど、CDDP を中心的薬剤とした各 regimen の報告は枚挙に暇がない。

しかし、一方では化学療法剤のもつ重篤な副作用がしばしば問題となり、十分な抗腫瘍効果を期待できないことも稀ではない。CDDP のもっとも重篤な副作用としては腎毒性があげられ、事実、臨床で遭遇する尿路上皮腫瘍症例には、尿路変更、単腎、水腎症および尿路感染症などの尿路の合併症を有することが多いことから、とくに腎機能障害を有する症例に対して、CDDP の投与量設定は未だ確立されていないのが現状である。また、若年者に多くみられる精巣腫瘍においては、十分な腎機能を保っている場合が多いが、根治性を追求すれば CDDP の投与量をどこまで増加させることができるかが問題となる。

そこで、今回まず Group 1 では各 regimen で設定した CDDP の投与量に対して、CDDP をほぼ full dose で投与し得た症例について検討したが、化学療法施行前後での腎機能に著明な変化は認められず、また各 regimen 別で検討しても変化はみられなかった。さらに Group 2 として、腎盂尿管癌の患側腎摘除術後症例を対象に単腎状態での CDDP 投与における腎毒性について全 cycles 終了 2 週間後の近接期と 6 カ月後の長期で検討したが、とくに腎毒性を示す結果はみられなかった。しかし、各 regimen で設定した CDDP の投与量に対する % full dose の平均値を検討したところ、投与量は full dose の 62.4 % とかなりの CDDP の dose reduction が行われていることが判明した。次いで、Group 3 では、化学療法施行前に S-Cr 値が施設正常値の 1.3 倍以上、または Ccr 値が 60 ml/min 未満を示した腎機能低下症例について CDDP の腎毒性について検討したが、投与前に比較して、さらに腎機能の低下を示す結果はみられなかった。しかし、治療前の Ccr 値のレベルで分けた 3 群の各群の CDDP の投与量を検討してみると、Ccr 値が 30 ml/min 以上、40 ml/min 未満群は full dose の 66.3 %、Ccr 値が 40 ml/min 以上、50 ml/min 未満群は 74.2 % および Ccr 値が 50 ml/min 以上、60 ml/min 未満群では 81.2 % であった。

また、各症例における各 cycle 毎に要した期間の検討で、Group 3 では長期化している結果であったのは、言い換えれば、腎機能低下を持つ症例に対しては、主治医の判断で次 cycle の開始を遅延させたものと考えられる。

以上の結果より、今後の CDDP 投与に際して治療前の Ccr 値のレベルによって安全な CDDP の投与量を考案した。すなわち、CDDP の dose 設定を治療前の Ccr 値が 60 ml/min 以上の症例に対しては full dose で、Ccr 値が 40 ml/min 以上、60 ml/min 未満の症例には full dose の 75 %、Ccr 値が 30 ml/min 以上、40 ml/min 未満の症例には full dose の 60 % に dose reduction を行い、Ccr 値が 30 ml/min 未満の症例は CDDP を投与不能とするものである (Table 13)。

しかし、将来的に CDDP を dose reduction したプロトコルでの臨床研究は、本来の化学療法の目的である抗腫瘍効果や延命効果の追求とは相反することが懸念される。

そこで、腎機能低下のため CDDP を dose reduction した症例群である Group 3 のなかから解析可能症例 11 例 (膀胱癌 7 例、尿管癌 1 例および前立腺癌 3 例) について化学療法の臨床効果につき検討した。内訳は、膀胱癌の 7 例は全て膀胱全摘除術後の術後補助療法として化学療法を施行された症例で、残る 4 例中、尿管癌の 1 例は肝転移を有する進行癌症例、また、前立腺癌の 3 例はいずれも、内分泌療法後の再燃症例であり、これらに対して抗腫瘍目的に化学療法が施行されたものである。これらの症例中、まず膀胱癌の術後補助療法を行った 7 例につき予後を見ると、7 例中 4 例 (57.1 %) が癌死しており、平均生存期間は 37.7 ± 29.9 カ月で、生存率は 24 カ月 66.7 %、60 カ月 33.3 % であった。この成績については、同様の腎機能低下を呈した症例で化学療法非施行群と比較する randomized study で検討されるべきである。一方、抗腫瘍目的の化学療法を行った 4 例につき近接効果をみると、尿管癌の 1 例は PD であったが、前立腺癌の 3 例はすべて NC (Stable disease) であった。とくに、この NC 症例の詳細についてみると水腎症のため経皮的腎ろうが造設されていた 2 例はいずれも化学療法後、腎ろうからの離脱が可能となった。残る 1 例は骨転移による骨痛が化学療法により軽減し麻薬性鎮痛剤の使用から離脱できたことから、前立腺癌の 3 例では抗腫瘍効果に

よる QOL の改善が得られたと考えられる。さらに、教室で現在実施中の浸潤性膀胱癌に対する neoajuvant 療法の prospective study において、CAP 療法あるいは M-VAC 療法を施行する際に、Ccr 値によって CDDP の dose reduction を行っているもので、それらの近接効果を検討した。その結果、CDDP を full dose で投与し得た 13 例では、CR 3 例、PR 6 例、NC 3 例および PD 1 例で、CDDP を full dose の 75 % で投与した 11 例では、CR 1 例、PR 5 例および NC 5 例であり、また full dose の 60 % で投与した 7 例では CR 2 例、PR 2 例および NC 3 例であった⁹⁾。すなわち、full dose 群、75 % 群および 60 % 群の各群の PR 以上の有効率は各々 61 %、55 % および 57 % であり、言い換えれば CDDP の dose を Ccr 値の level に応じて full dose の 60 % にまで dose reduction を行っても、full dose とは遜色のない抗腫瘍効果が期待できると推察される。しかし、今後も腎機能低下のある症例に対して dose reduction をしてまでの化学療法の遂行が、果たして抗腫瘍効果、延命効果さらには QOL の改善をも含めて貢献できるものであるか、否かについて、さらに症例数を増やしてからの検討が必要であると思われる。

CDDP の腎毒性に関する諸家の臨床的研究をみると、川村ら⁷⁾ は尿路合併症のある泌尿器科悪性腫瘍症例に対して CDDP 投与を行った結果、治療前の Ccr 値が正常の 40-50 % 減少している症例では少量の CDDP の総投与量でも腎機能の低下が高度に出現したことから、治療前の Ccr 値が正常の 50 % 以下の症例に対する CDDP の投与には注意を要すると述べている。また古田ら⁸⁾ は、片側無機能腎症例では CDDP による腎機能の障害が両側腎機能正常例に比較し高度に認められたと報告している。しかし、今回の検討では腎機能低下症例に対しては、各主治医の判断により CDDP の dose reduction が行われており、高度な腎機能の低下は認められなかった。

一方、CDDP の慢性毒性については、魚住ら⁹⁻¹¹⁾ が剖検症例で検討したところ、CDDP 反復投与による腎組織へのプラチナの蓄積の増加や CDDP 累積投与量に相関したような Ccr 値の低下は治療後に認められなかったと述べている。加えて、CDDP 反復投与により Ccr 値が徐々に低下することはありうるが、各 cycle 毎に投与前の Ccr 値を評価してその値を基に投与量を設定すれば、累積投与量とは無関係に CDDP の安全かつ有効な反復投与を行うことが可能であると報告している。今回は、CDDP の反復投与症例に対する追跡調査は行っていないが、CDDP 投与前の Ccr 値は CDDP 投与量の決定や、CDDP 投与の継続を決定することにおいて、重要な指標

Table 13. Optimum CDDP doses according to Ccr levels

Ccr (ml/min)	Optimum CDDP doses
<30	impossible
$30 \leq \text{Ccr} < 40$	60% of full dose
$40 \leq \text{Ccr} < 60$	75% of full dose
$60 \leq$	full dose

であることが示唆された。

ところで、腎毒性を検討するため、今回、腎機能のパラメータにS-Cr、S-BUN、Ccrを用いたが、CDDPの腎障害は近位尿細管での変化が主体であることより、Cohenら¹²⁾、Sørensenら¹³⁾は β_2 -MGの尿中排泄量が良いパラメータであると報告している。また鈴木ら¹⁴⁾は一定の食塩制限下でのFENa測定や一定のNaCl負荷におけるFENa測定がCDDPによる腎毒性の指標になると報告している。しかし、魚住ら¹¹⁾はCcrがもっとも簡易に測定でき、各cycleの投与前にCcr値にて腎機能を評価することにより安全にCDDPの投与量の設定が可能であると報告している。本研究においても同様にCcr値は、腎機能低下症例に対するCDDP投与の可能性の決定および投与量の設定に重要なパラメータであった。

CDDPの腎毒性に対する対策としては、大谷ら¹⁵⁾はフオスフォマイシンの併用によってCDDPの腎毒性がラットの実験において生化学的あるいは病理組織学的にも著明に軽減されたと報告している。また、Naganumaら¹⁶⁾がマウスを用いてCDDPの腎毒性を次硝酸ビスマスが完全に抑制したと報告して以来、森川ら¹⁷⁾も次硝酸ビスマスの併用によってCDDPの抗腫瘍効果に関係することなく腎毒性を軽減することを薬物動態の上で示している。さらに、陳ら¹⁸⁾は臨床で次硝酸ビスマスを併用することによりCDDPの投与量増大の可能性を示している。そのほかにも、腎毒性対策として、チオ硫酸ナトリウム^{19,20)}やUlinastatin^{21,22)}などがあげられ、やはり腎毒性を軽減すると報告されている。

また、最近、CDDPに比較し腎毒性が軽減された第二世代白金誘導体であるDiamminecyclo-butanedi carboxylatoplatinum(以下Carboplatinと略す)が開発され、多くの臨床試験が報告されているが、Von HoffはCarboplatinは腎機能低下のある症例にCDDPの代替として用いることは可能であるが、Carboplatinの重篤な副作用である骨髄抑制のため、逆に他の併用化学療法剤を減量することが必要となり、結果として抗腫瘍効果を低下させると述べている²³⁾。また、Solàら²⁴⁾は膀胱癌に対してCDDPが中心であるM-VAC療法をCDDPのかわりにCarboplatinを用いた症例では、特に骨髄抑制が強く、さらに抗腫瘍効果も低かったと報告しており、事実、本邦での報告例でもCarboplatinを用いたCAP療法やM-VAC療法の報告はみられない。

最後に、本研究により治療前のCcr値によるCDDPの投与量の設定の可能性が示唆され、S-Cr、S-BUNについて治療後の長期観察期間を6ヵ月として検討したが、重篤な腎機能低下を示す変化は認められなかった。しか

し、精巣腫瘍などは大部分が青壮年者に発症するためCDDPの単回投与量および総投与量も根治性を求めるうえで大量となることがあることから、CDDPの投与後さらに長期間での腎機能の推移を検討する必要があると考えられる。一方、Dentinoら²⁵⁾やFjeldborgら²⁶⁾はCDDP投与後の腎機能の推移について長期観察した場合、Ccr値の意味しているGFRは加齢によっても変化していくため、長期間での検討が困難であると述べていることから、CDDPによる腎毒性をより明確にできるパラメータの開発とともに、それを用いた、さらに長期間における検討が必要と考えられる。

結 語

泌尿器科腫瘍症例に対して、CDDPを中心とした多剤併用化学療法を施行した場合の腎機能の推移について検討した。すなわち、full doseでCDDPを投与した症例群(Group 1)、腎盂尿管癌の患側腎摘除術後の単腎症例群(Group 2)、総腎機能低下を示す症例群(Group 3)の各々についてretrospectiveに検討し、以下の結果が得られた。

1. full doseでCDDPを投与したGroup 1では、特に腎機能低下を示す結果は、CAP療法とM-VAC療法のいずれにも認められなかった。
2. 腎盂尿管癌の患側腎摘除術後にCAP療法とM-VAC療法を施行したGroup 2でも、特に腎機能低下を示す結果は得られなかったが、各regimenにおけるCDDPの平均投与量はfull doseの62.4%であった。
3. 腎機能低下のある症例に対して、CAP療法およびM-VAC療法を施行したGroup 3でも、さらに腎機能低下を示す結果は得られなかったが、さらにCcr値のレベルを40 ml/min未満、50 ml/min未満、60 ml/min未満の3群で分けた場合も特に腎機能の低下は認められなかった。しかし、CDDPの投与量を検討したところ、Ccr 30 ml/min以上、40 ml/min未満群はfull doseの66%、50 ml/min未満群は74%、Ccr 60 ml/min未満は81%であった。

以上より、今後CDDP投与前のCcr値を指標にすることによりCDDPのdose設定の可能性が示された。すなわち、Ccr値60 ml/min以上の症例に対してはfull doseで、Ccr値が40 ml/min以上、60 ml/min未満の症例にはfull doseの75%、Ccr値が30 ml/min以上、40 ml/min未満の症例にはfull doseの60%にdose reductionを行い、Ccr値が30 ml/min未満の症例はCDDP投与は不能と考えられる結果であった。

謝 辞

(本論文の要旨は第40回, 第41回日本泌尿器科学会中部総会および第79回日本泌尿器科学会総会において報告した。稿を終るに当たり, 終始御懇篤な御指導ならびに御校閲を賜りました恩師岡島英五郎名誉教授および平尾佳彦教授に心より感謝いたします。さらに御助言御指導を頂きました第2病理学教室日浅義雄教授, 第1内科学教室土肥和紘教授に感謝いたします。また本研究の遂行にあたり直接, 御懇篤な御指導を賜りました大園誠一郎助教授, また御協力いただきました奈良県立医科大学泌尿器科学教室諸兄に厚く感謝申し上げます。)

文 献

- 1) Rossof, A. H., Slayton, R. E. and Perlia, C. P. : Preliminary clinical experience with *cis*-diaminedichloroplatinum (II) (NSC 119875, CACP). *Cancer* **30** : 1451-1456, 1972.
- 2) Einhorn, L. H. and Donohue, J. : *Cis*-diaminedichloroplatinum, vinblastine and bleomycin combination chemotherapy in disseminated testicular cancer. *Ann. Intern. Med.* **87** : 293-298, 1977.
- 3) Sternberg, J. J., Bracken, R. B., Handel, P. B. and Johnson, D. E. : Combination chemotherapy (CISCA) for advanced urinary tract carcinoma. A preliminary report. *J. A. M. A.* **238** : 2282-2287, 1977.
- 4) Sternberg, C. N., Yagoda, A., Scher, H. I., Watson, R. C., Herr, H. W., Morse, M. J., Sogani, P. C., Vaughan, E. D. Jr., Bander, N., Weiselberg, L. R., Geller, N., Hollander, P. S., Lipperman, R., Fair, W. R. and Whitmore, W. F., Jr. : M-VAC (methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin) for advanced transitional cell carcinoma of the urothelium. *J. Urol* **139** : 461-469, 1988.
- 5) Williams, S. D., Einhorn, L. H., Greco, F. A., Oldham, R. and Fletcher, R. : VP-16-213 salvage therapy for refractory germinal neoplasms. *Cancer* **46** : 2154-2158, 1980.
- 6) 大園誠一郎, 佐々木憲二, 渡辺秀次, 丸山良夫, 小原壮一, 馬場谷勝廣, 山田 薫, 平尾佳彦, 岡島英五郎 : 浸潤性膀胱癌に対する補助化学療法の現況. *泌尿紀要* **37** : 1589-1595, 1991.
- 7) 川村寿一, 飛田収一, 東 義人, 山内民男, 添田朝樹, 吉田 修 : 尿路性器癌に対する *Cis*-Diaminedichloroplatinum (II) (CDDP) 多剤化学療法時にみられる腎機能障害の検討. *泌尿紀要* **31** : 207-221, 1985.
- 8) 古田 希, 町田豊平, 増田富士男, 仲田浄治郎, 大西哲郎, 近藤 泉, 鈴木英訓 : シスプラチンによる腎障害の推移について. *臨泌* **43** : 253-257, 1989.
- 9) Uozumi, J., Ueda, T., Yasumasu, T., Koikawa, Y., Naito, S., Kumazawa, J. and Sueishi, K. : Platinum accumulation in the kidney and liver following chemotherapy with cisplatin in humans. *Int. Urol. Nephrol* **25** : 215-220, 1993.
- 10) 魚住二郎, 上田豊史, 安増哲生, 鯉川弥須宏, 内藤誠二, 熊澤浄一 : シスプラチン投与後の腎機能と腎組織への Pt 蓄積に関する臨床的検討. *西日泌尿* **54** : 628-631, 1992.
- 11) 魚住二郎, 上田豊史, 安増哲生, 鯉川弥須宏, 熊澤浄一 : シスプラチン投与によるクレアチニンクリアランスの変化に関する臨床的検討. *西日泌尿* **56** : 719-723, 1994.
- 12) Cohen, A. I., Harberg, J. and Citrin, D. L. : Measurement of urinary β_2 -microglobulin in the detection of cisplatin nephrotoxicity. *Cancer Treat. Rep* **65** : 1083-1085, 1981.
- 13) Sørensen, P. G., Nissen, M. H., Groth, S. and Rørth, M. : Beta-2-microglobulin excretion : An indicator of long term nephrotoxicity during *cis*-platinum treatment? *Cancer Chemother. Pharmacol* **14** : 247-249, 1985.
- 14) 鈴木和雄 : 薬剤腎毒性の予知に関する研究—特に CDDP 腎毒性について—. *日泌尿会誌* **76** : 1795-1806, 1985.
- 15) 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. *癌と化療* **11** : 2400-2407, 1984.
- 16) Naganuma, A., Satoh, M. and Imura, N. : Prevention of lethal and renal toxicity of *cis*-diaminedichloroplatinum (II) by induction of metallothionein synthesis without compromising its antitumor activity in mice. *Cancer Res* **47** : 983-987, 1987.
- 17) 森川利昭, 河村栄二, 小宮山貴子, 井村伸正 : 次硝酸ビスマス大量投与法によるシスプラチンの副作用

- 軽減効果とビスマスおよびプラチナの薬動力学的検討. 日癌治 25: 1138-1145, 1990.
- 18) 陳 瑞東, 黒川賀重, 中山一武, 斉藤 潔, 坂本和利, 福田耕一, 平井康夫, 浜田哲郎, 藤本郁野, 山内一弘, 荷見勝彦, 増淵一正: 次硝酸ビスマスによる Cisplatin の毒性軽減に関する臨床的検討—特に腎毒性軽減効果について—日産婦誌 39: 815-822, 1987.
 - 19) 岡野 学, 米田尚生, 秋野裕信, 磯松幸成, 村中幸二, 蟹本雄右, 清水保夫, 河田幸道: STS 併用による CDDP の体内動態と腎機能の変化. 西日泌尿 49: 1411-1416, 1986.
 - 20) 広沢 彰, 酒井茂利, 飯塚和弘, 仁井谷久暢, 林原賢二, 坪井栄孝: Cis-diammine-dichloroplatinum (II) の全身投与による腎機能の影響と Sodium Thiosulfate 併用の効果. 癌と化学療法 14: 2870-2875, 1987.
 - 21) 荒川敦志, 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. 癌と化療 17: 2229-2234, 1990.
 - 22) 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. 日癌治 26: 1527-1534, 1991.
 - 23) Von Hoff, D. D.: Whither Carboplatin? A replacement for or an alternative to cisplatin? J of Clin. Oncol. 5: 169-171, 1987.
 - 24) Solà, C., Mallafrè, L., Solò rzano, M., Segarra, A., Daniels, M., Viñolas, N., Alcaraz, A., Solè, M., Alvarez, R., Biete, A. and Estapé, J.: Carboplatin. methotrexate. vinblastine and epirubicin (Carbo-MVE) for transitional cell bladder carcinoma. Annual of Oncol 4: 313-316, 1993.
 - 25) Dentino, M., Luft, F. C., Yum, M. N., Williams, S. D. and Einhorn, L. H.: Long term effect of cis-diamminedichloride platinum (CDDP) on renal function and structure in man. Cancer 41: 1274-1281, 1978.
 - 26) Fjerdborg, P., Sørensen, J. and Helkner, P. E.: The long-term effect of cisplatin on renal function. Cancer 58: 2214-2217, 1986.

抄 録

泌尿器科腫瘍に対する, CDDP を中心とした多剤併用化学療法施行後の腎機能の推移を, full dose で CDDP を投与した症例(Group 1), 腎盂尿管癌の患側腎摘出術後の単腎症例(Group 2), 総腎機能低下を示す症例(Group 3)について retrospective に検討した. Group 1 では特に腎機能低下は認めなかったが, Group 2 では CDDP の投与量が full dose の 62 % であった. Group 3 でも重篤な腎機能の低下は認められなかったが, Group 3 での CDDP の投与量を検討したところ, Ccr 40/min 未満群では full dose の 66 %, Ccr 50 ml/min 未満群は 74 %, Ccr 60 ml/min 群では 81 % であった.

以上より, 今後 CDDP 投与前の Ccr 値を指標にすることにより, CDDP の dose 設定の可能性が示された.