

## 診 療

維持血液透析中の子宮体癌症例における血中  
Cisplatinum の濃度推移

筑波大学臨床医学系産婦人科

佐藤 豊実 西田 正人 佐野 彰子  
小竹 譲 角田 肇 久保 武士Consecutive Serum Concentrations of Cisplatinum in a Patient  
with Endometrial Carcinoma during HemodialysisToyomi SATOH, Masato NISHIDA, Akiko SANŌ, Yuzuru KOTAKE,  
Hajime TSUNODA and Takeshi KUBO*Department of Obstetrics and Gynecology, Institute of Clinical Medicine,  
Tsukuba University, Ibaraki***Key words:** Cisplatinum • Hemodialysis • Chronic renal failure • Chemotherapy

## 緒 言

慢性腎不全患者に対する維持透析療法が一般化している現在、これに偶発的に合併する悪性腫瘍に遭遇する機会は避け難い。また慢性腎不全維持透析患者（以下、透析患者）に悪性腫瘍の合併率が高いという報告<sup>1)</sup>もあり、婦人科領域でも透析患者に対する化学療法の機会は今後、増えるものと考えられる。婦人科領域の化学療法の Key Drug は Cisplatinum (以下、CDDP) であるが、その血中濃度の推移を透析患者で検討した報告は少ない。

今回、我々は子宮体癌の術後、Cyclophosphamide (CPM) + CDDP (CP 療法) を 3 コース施行した透析患者の血清中プラチナ (Pt) 濃度を各々 5~7 日間、経時的に測定し、興味ある結果を得たので報告する。

## 症 例

症例は 55 歳の 4 妊 2 産婦。閉経は 50 歳。

既往歴は、1992 年 5 月、クモ膜下出血のため近医にてクリッピング手術を受け、以後左半麻痺となった。この時、腎機能低下が認められ多嚢胞腎と診断され、同月より週 1 回人工透析を開始、同年 11 月一旦離脱するも、1993 年 7 月より再び週 1

回の維持透析を要していた。

家族歴に特記すべきことはない。

現病歴は 1994 年 12 月、不正性器出血にて近医を受診。子宮体癌の診断を受け、1995 年 1 月筑波大学付属病院産婦人科（以下、当院）を紹介受診し同年 3 月 17 日に入院した。

入院時、身長 163cm、体重 50kg。内診にて子宮は鷲卵大、子宮鏡で頸管侵襲を認め臨床進行期は II 期であった。血液検査所見は Hb 8.0g/dl と貧血を認め、カリウム 5.8mEq/l、尿素窒素 86.0mg/dl、クレアチニン 9.3mg/dl、尿酸 8.2mg/dl といずれも高値を示していた。クレアチニクリアランスは 1.0ml/min であった。3 月 30 日、広汎子宮全摘術を施行し、これを契機として維持血液透析を週 2 回行うことにした。術後経過は良好であった。病理診断は高分化型子宮内膜癌で、子宮傍結合織への浸潤を認め、リンパ節転移はなく、腹水細胞診は class V であった。したがって新 FIGO 分類では IIIa 期であった。この為、術後療法として CP 療法を施行する方針とした。患者は CP 療法 3 コース終了後、7 月に退院し、現在、外来管理中である。

## 方 法

当院では通常の CP 療法は CPM 500mg/m<sup>2</sup>, CDDP 80mg/m<sup>2</sup>としているが, 本症例はその半量にして安全を図った. 投与法は CPM を CDDP 投与直前に250mg/m<sup>2</sup>静注し, CDDP 40mg/m<sup>2</sup>を透析1時間前から30分間で点滴静注, 透析は1コース目は第1, 2, 5日目に, 2コース目は第1, 3, 5日目に, 3コース目は第1, 5日目に施行した. 以後は週2回とした.

各コースとも CDDP 投与前, 透析開始直前, 直後と原則として透析未施行日の朝に採血し, 1コース目は7日目まで2, 3コース目は5日目まで経時的に CDDP 濃度を測定した. 1, 3コース目は CDDP 投与直後の濃度も測定した. 1コース目では初回透析中に1時間ごとに採血し透析中の CDDP の血中濃度の推移を調べた.

CDDP は原子吸光法によって Pt 量として測定した. 血清 Pt 濃度は全 Pt (以下, total Pt), 蛋白非結合型 Pt (以下, free Pt) の両者を測定した. 検体は採血後速やかに血清分離し, 半量を total Pt 用に, 半量を AMICON 社の Centrifree Micropartition System にて限外濾過し, free Pt 用とした.

血液透析は, 透析液に重曹透析液 (AF-2P) を用い, ポリスルホン膜ダイアライザー (PS-1.0uw) を使用し, 血液流量は150ml/min の条件下で1回3時間行った.

## 結 果

Pt 濃度の最高値は投与直後で total Pt は2.76 μg/ml, free Pt は1.19 μg/ml であった. これから30分後の初回透析直前には各々, 2.11 μg/ml, 0.48 μg/ml に低下した. 1コース目の初回透析中の濃度変化を図1に示した. free Pt は開始直前が0.62 μg/ml で以後漸減し終了時には0.05 μg/ml となった. 一方, total Pt は開始直前が2.03 μg/ml, 開始後1時間は1.38 μg/ml, 2時間で1.18 μg/ml と低下し, その後は変化がなかった.

初回透析後の Pt 濃度の推移をみると, free Pt は各コースとも次回透析直前まで漸増した. 1コース目は第2回透析を2日目に施行した. 初回透析後の free Pt は0.05 μg/ml で, 翌日の透析直

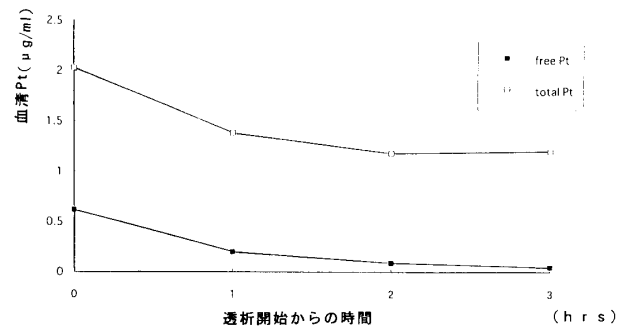


図1 1コース目初回透析中の血清 Pt 変化

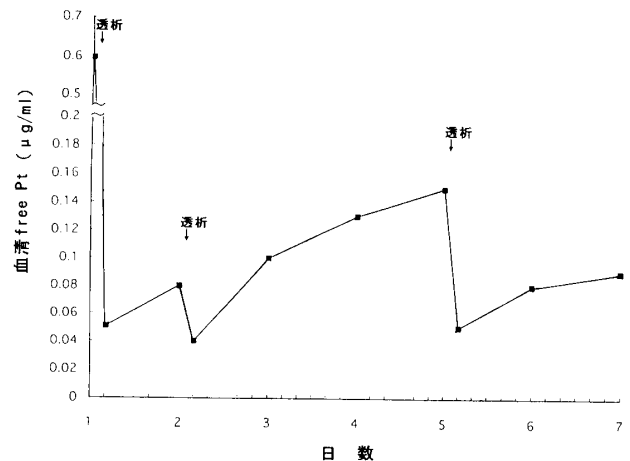


図2 1コース目の血清 free Pt の濃度変化

前の濃度は0.08 μg/ml と上昇した (図2). 2コース目は, 初回透析後 free Pt は0.06 μg/ml に低下したが翌日は0.10 μg/ml, 3日目の第2回透析直前は0.14 μg/ml まで上昇した (図3). 3コース目は, 初回透析後 free Pt は0.04 μg/ml に低下したが翌日は0.08 μg/ml, 3日目は0.11 μg/ml, 4日目は0.15 μg/ml, 5日目の第2回透析直前は0.19 μg/ml と漸増した (図4).

1コース目と2コース目では第2回透析終了後の free Pt も第1回透析終了後と同様に次回透析までの間に再上昇していた.

total Pt は初回透析の前後では平均33.7%減少したが, 2回目以降の減少は10%前後であった. 透析と透析の間にも濃度はわずかに減少した (図5).

2コース目直前 (初回投与から42日目) の free Pt は測定限界 (0.02 μg/ml) 以下だったが total Pt は0.12 μg/ml と測定可能だった. 3コース目

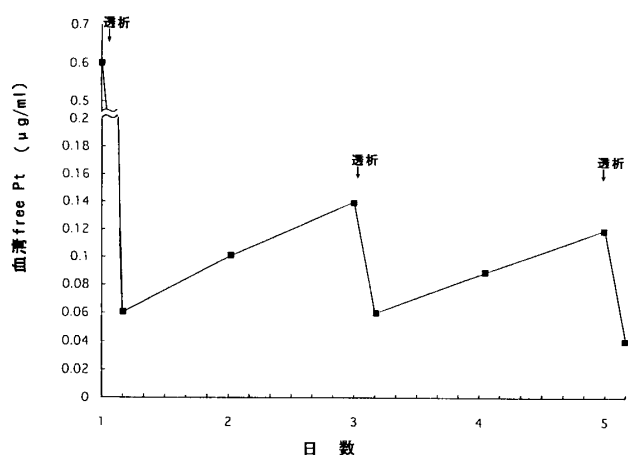


図3 2コース目の血清 free Pt の濃度変化

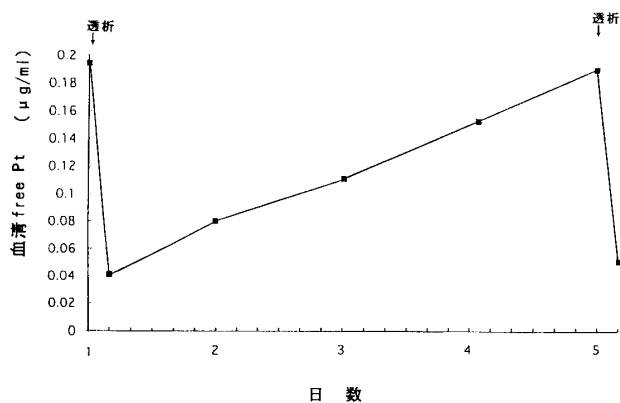


図4 3コース目の血清 free Pt の濃度変化

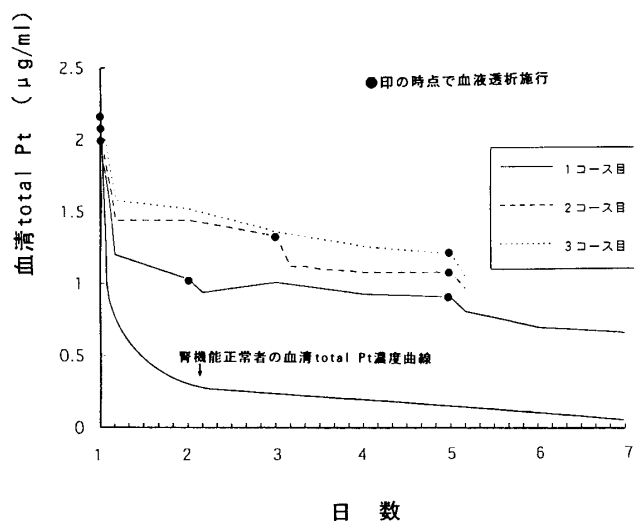


図5 血清 total Pt の濃度変化

直前（2回目投与から29日目）の free Pt は0.02 μg/ml, total Pt は0.33 μg/ml であった。

主な副作用は白血球減少であった。nadir は  $24 \pm 2$  日目に  $1.6 \sim 2.5 \times 10^3/\text{mm}^2$  であった。その

後白血球数は自然に回復した。白血球数  $3.0 \times 10^3/\text{mm}^2$  未満の期間は4～7日間であった。そのほかの副作用は認めなかった。

### 考 察

透析患者に対する化学療法が増える中で、婦人科領域で頻用され、その主な排泄経路が腎臓である CDDP の血中濃度の変化は十分に検討される必要がある。

腎機能正常例（以下、正常例）に CDDP を短時間点滴静注した場合、total Pt は二相性の減衰を示し、 $\alpha$  相の半減期は分の単位、 $\beta$  相は日の単位で推移する<sup>2)3)</sup>。

今回の症例は、CDDP 投与直後は total Pt は平均  $2.76 \mu\text{g}/\text{ml}$ , free Pt は平均  $1.19 \mu\text{g}/\text{ml}$  で、透析開始直前は total Pt は平均  $2.11 \mu\text{g}/\text{ml}$ , free Pt は平均  $0.48 \mu\text{g}/\text{ml}$  であった。

したがってこの間の total Pt の半減期は63.6分、free Pt の半減期は25.2分で正常例の  $\alpha$  相と近似した値となった。

この患者では、free Pt の尿への排泄がほぼないことを考えると、free Pt の減少は蛋白結合型 Pt（以下、bound Pt）への移行と組織内への移動による変化と思われる。この割合を算出すると bound Pt への移行が8.5%、組織内への移動が91.5%となり、CDDP 投与から透析開始までの間の CDDP の減少は主に組織内への移動によるものと考えられる。

本症例では透析と透析との間に total Pt は漸減し、free Pt は上昇していた。

正常例では CDDP の2～7%が糞便中へ排泄される<sup>4)5)</sup>と考えられており、腎機能がほとんど廃絶されている本症例の total Pt の減少は糞便中への排泄によると思われる。

図5には正常例を想定し、 $\alpha$  相の半減期を30分、 $\beta$  相の半減期を100時間として total Pt の推移を示した。total Pt は透析の合間にも漸減するが正常例と比較すると高濃度を長時間保つ。したがって、透析患者の total Pt の AUC (area under the curve) は正常例の数倍から数十倍になる可能性がある。

本症例で最も特徴的な濃度推移は、透析と透析

との間での free Pt の再上昇である。これは CDDP の尿中排泄がほとんどないことから、血漿蛋白と乖離したり組織からの移動によって生じた free Pt の蓄積の為と考えられる。

このような、free Pt の再上昇が初回透析後48時間までの検討で認められたことは既に報告されている<sup>6)</sup>。本症例では5～7日間の長時間で検討し、初回透析時のみではなく2回目、3回目の透析後にも再上昇し、透析の間隔が長くなるほど再上昇後に到達する濃度も高値になっていた。このような現象が普遍的なものであるのか、高柳らの症例<sup>9)</sup>と本症例に特異的な現象であるかは今後症例を重ねて検討すべきであるが、透析患者ではこのような濃度推移をとり得ることを念頭に置いた患者管理が必要であろう。

2コース目、3コース目の CDDP 投与直前も、total Pt は測定可能であり、3コース目では free Pt も0.02 $\mu$ g/ml と低濃度ながら測定可能であった。透析患者では長期間 CDDP が残存し、治療を重ねることにより、蓄積性が出てくることも考えられ注意を要する。

本症例の主な副作用は白血球減少で、程度は grade 2～3、nadir は24 $\pm$ 2日目と遅めであった。CDDP の白血球減少は dose-related で<sup>7)</sup>、CDDP 低濃度連日投与では grade 2以上の骨髄抑制が60%以上に出現したとの報告<sup>8)</sup>があることから、本症例では free Pt が正常例よりも高濃度に、かつ、長時間維持されることにより、結果的に CDDP 低濃度持続投与と同様な血中動態をとり free Pt の AUC が高値となり白血球が減少した可能性が高い。

CPM は当院の通常投与量 (500mg/m<sup>2</sup>) の半量を投与した。CPM の正常例の半減期は5～7時間、透析例では4～12時間で透析例でもさほど延長しないことから、透析患者に対しても減量を要しない<sup>9)</sup>とする報告があり、完全には否定できないが、本症例の nadir には CPM の影響は少ないのではないかと考えている。ただし、通常量を投与した場合には CPM による nadir が正常例と同様に14日目前後に出現し、引き続き CDDP による nadir が本症例のように24 $\pm$ 2日目で出現し、白

血球減少期間が長期に亘る危険性があり注意を要する。

以上のように、透析患者の CDDP を含んだ化学療法の際には、正常例では起こり得ない free Pt の再上昇が生じるなど、その血中濃度の推移が特異であること、及び、CDDP 低濃度連日投与に類似した骨髄抑制が出現し、その nadir の時期が遅れる可能性を念頭に置いた抗癌剤の投与と、患者管理を要する可能性があることが示唆された。また、透析患者では free Pt の AUC が高くなり治療効果が高まることも期待され、今回の抗癌剤半量投与は妥当であると思われた。

筑波大学臨床医学系腎臓内科の血液透析に関するアドバイスト、日本化薬株式会社の血清 Pt 測定への協力に感謝し、ここに厚く御礼申し上げます。

#### 文 献

1. Matas AJ, Simmons RL, Kjellstrand CM, Buselmeier TJ, Najarian JS. Increased incidence of malignancy during chronic renal failure. *Lancet* 1975; 1: 883-885
2. Gullo JJ, Litterst CL, Maguire PJ, Sikic BI, Hoth DF, Woolley PV. Pharmacokinetics and protein binding of Cis-dichlorodiammine platinum (II) administered as a one hour or as a twenty hour infusion. *Cancer Chemother Pharmacol* 1980; 5: 21-26
3. DeConti RC, Toftness BR, Lange RC, Creasey WA. Clinical and pharmacological studies with cis-Diamminedichloroplatinum (II). *Cancer Res* 1973; 33: 1310-1315
4. Jones JD, Robins AB, Taylor DM. Metabolism and cytotoxic effects of platinum anti-tumour agents in rats. *Advances in Antimicrobial and Antineoplastic Chemotherapy*. Baltimore: Maryland University Park Press, 1972; 2: 229-230
5. Gale GR, Roseblum MG, Atkins LM, Walker EM Jr, Smith AB, Meischen SJ. Antitumor action of cis-dichlorobis (methylamine) platinum (II). *JNCI* 1973; 51: 1227-1234
6. 高柳健史, 吉谷徳夫, 東野昌彦, 倉林 工, 児玉省二, 田中憲一. 維持透析施行中の卵巣癌症例における Cisplatin の血中動態の検討. *産婦人科の実際* 1995; 44: 561-564
7. Von Hoff DD, Schilsky R, Reichert CM, Reddick RL, Rozencweig M, Young RC, Muggia FM. Toxic effects of cis-dichlorodiamine platinum (II) in Man. *Cancer Treat Rep* 1979; 63: 1527-1531
8. 村瀬正治, 近藤 建, 小寺泰弘, 桐山幸三, 秋山清次, 伊東勝基, 横山泰久, 白坂哲彦, 高木 弘. 進行胃癌に対する CDDP 低濃度連日投与の効果. *癌と化学療法* 1994; 21: 1025-1028
9. 川村寿一. 抗腫瘍薬. *臨床透析* 1991; 7: 970-979

(No. 7731 平8・1・12受付)