

# Cisplatin 腎障害における尿中グアニジノ酢酸の動態

新潟大学医学部第二内科学教室（主任：荒川正昭教授）

田 崎 和 之

Urinary Excretion of Guanidinoacetic  
Acid in Cisplatin Nephropathy

Kazuyuki TASAKI

*Department of Medicine (II)*  
*Niigata University School of Medicine*  
(Director: Prof. Masaaki ARAKAWA)

This study was attempted to evaluate the nephrotoxicity of Cisplatin (CDDP) in 10 lung cancer patients by urinary excretion of guanidinoacetic acid (GAA), which was produced mainly in the renal proximal tubules by transamidination of glycine from arginine. The urine concentration of N-acetyl- $\beta$ -glucosaminidase (NAG) and  $\beta_2$ -microglobulin (BMG) was also compared with that of GAA.

The urine level of GAA, NAG, and BMG (U-GAA, U-NAG, U-BMG) was measured by high performance liquid chromatography (HPLC), enzyme immunoassay, and latex agglutination method respectively.

The serum creatinine level had a significant negative correlation with urinary excretion of GAA ( $r = -0.35$ ,  $p < 0.05$ ). After administration of CDDP, U-GAA decreased significantly on day 0, 3, 7, 10 and 14. Similarly, U-NAG increased on day 3, 7, and U-BMG on day 0, 1. However, these changes were less prominent than that of U-GAA. The further studies of long-term treated 3 cases revealed that U-GAA was a more sensitive marker than U-NAG or U-BMG in CDDP nephropathy.

These findings suggest that U-GAA is extremely useful for early detection of CDDP nephropathy.

---

Key words: GAA, NAG, BMG, CDDP nephropathy

グアニジノ酢酸, NAG,  $\beta_2$  ミクログロブリン, シスプラチン腎障害

---

Reprint requests to: Kazuyuki TASAKI,  
Department of Medicine (II),  
Niigata University School of Medicine,  
Niigata City, 951, JAPAN.

---

別刷請求先: 〒951 新潟市旭町通1番町  
新潟大学医学部内科学第二教室  
田崎和之

## 緒 言

近年、グアニジン化合物は uremic toxin として注目され、特に, methylguanidine や guanidinosuccinic acid は尿毒症の発症との関連が考えられている<sup>1)</sup>。一方, guanidinoacetic acid (GAA) は、アルギニンとグリシンを基質として腎において生成され<sup>2)</sup>、その尿中排泄量は、腎の物質代謝機能を反映すると考えられている。従って、GAA の尿中排泄量の測定は、臨床的に応用すれば、腎の代謝能を表す指標の一つとして有用と思われる。Cis-diamminedichloroplatinum (II) (CDDP) は、近年各科領域で有力な抗腫瘍薬として最も汎用されているが、その腎毒性が dose limiting factor となる場合が多い。腎障害の早期発見のための指標としては、N-acetyl- $\beta$ -glucosaminidase (NAG) や  $\beta_2$ -microglobulin (BMG) が報告されているが、GAA を用いて検討した報告はいまだみられない。今回、著者は、CDDP 使用時に GAA の尿中排泄がどのような影響を受けるかについて、化学療法中の肺癌患者の尿中 GAA を測定し、同時に、NAG や BMG の尿中排泄と比較検討した。

## 対象および方法

対象は、昭和61年4月から昭和62年12月の間に化学療法のため新潟大学医学部附属病院第二内科に入院した肺癌(腺癌)患者10名で、その内訳は男性7名、女性3名、年齢は36~72歳、平均60.2歳であった。なお、化学療法施行前に腎障害を呈していた症例はなかった。化学療法は、CDDP を中心として vindesine sulfate (VDS), mitomycin C (MMC), ifosfamide (IFX), adriamycin (ADR) も同時に併用した (Table 1)。CDDP は、1回 80 mg/m<sup>2</sup> を2時間以上かけて点滴静注し、同時に輸液による強制利尿を行った。以上の治療を1クールとして、4週間毎に行い、合計1~20クールに及んだ。検体は、CDDP 使用前と使用後数日にわたって蓄尿中から採取し、GAA, NAG, BMG を測定した。同時に、血清クレアチニン (Cr) 濃度、クレアチニンクリアランス (CCr) も測定し、CDDP による影響を検討した。なお、GAA は27クール、NAG は22クール、BMG は19クールの治療について、測定することができた。また、長期にわたって化学療法を行い得た3症例について、GAA, NAG, BMG の経時的变化を検討した。

GAA 濃度の測定は、Jasco G520 Guanidino Auto-analyzer (日本分光) による高速液体クロマトグラフィー法で行った<sup>3)</sup>。詳細は以下の通りである。

Table 1 化学療法のプロトコール

1. CDDP+VDS					
weeks	1	2	3	4	
CDDP (80 mg/m <sup>2</sup> )	●				
VDS (3 mg/m <sup>2</sup> )	○	○	○		
2. CDDP+VDS+MMC					
weeks	1	2	3	4	
CDDP (80 mg/m <sup>2</sup> )	●				
VDS (3 mg/m <sup>2</sup> )	○	○			
MMC (8 mg/m <sup>2</sup> )	◎				
3. CDDP+VDS+IFX					
weeks	1	2	3	4	
CDDP (80 mg/m <sup>2</sup> )	●				
VDS (3 mg/m <sup>2</sup> )	○		○		
IFX (2 g/m <sup>2</sup> )	◎◎◎				
4. CDDP+VDS+ADR					
weeks	1	2	3	4	
CDDP (80 mg/m <sup>2</sup> )	●				
VDS (3 mg/m <sup>2</sup> )	○				
ADR (30 mg/m <sup>2</sup> )	◎				

Abbreviations: CDDP; cisplatin, VDS; vindesine sulfate, MMC; mitomycin C, IFX; ifosfamide, ADR; adriamycin

試料; 尿 0.1 ml を蒸留水にて10倍希釈後、10%トリクロロ酢酸 0.5 ml を加えて 3000 rpm, 15分間遠心し、上清を 0.45  $\mu$ m の milliporefilter で濾過し、試料とした。

標準体; 和光純薬のグアニジン化合物の標準体を使用した。

溶解液; 5種類の溶出液を使用した。第1~第4溶出液は 39.2 g/l のクエン酸を含み、pH はそれぞれ 3.00, 3.50, 5.25, 10.00 に調節した。第5溶出液は、IN NaOH である。

反応液; 9, 10-phenanthrenequinone (PQ) 500 mg を dimethylformamide 1,000ml に溶解し、反応液とした。

分析法; 分離カラムは  $\mu$ -guanidinipack (JASCO-Tokyo-Japan) を使用した。反応槽の温度は70℃とし、溶出液を5種類切り変えてグアニジン化合物を分離し、それらを 2N NaOH の弱アルカリ下にて PQ と反応させ、合成された 2-amino-1H-phenanthroimidazole を励起波長 368.5 nm とし、検出波長を 495.0 nm とし比蛍光で測定した。

NAG の測定には、NAG テストキット（シオノギ）を用い、m-cresol-sulfonphthaleinyl-N-acetyl- $\beta$ -D-glucosamide (MCP-NAG) を基質として37℃で反応させ、遊離した m-cresol-sulfonphthalein を吸光度 580 nm の吸光の変化から測定した。

BMG は、ラテックス凝集反応に伴う濁度の変化を積分球式濁度計 (EL-1,000) (協和メディクス) で測定した。

血清 Cr 濃度の測定は、酸素法によりオートアナライザーで測定した。

統計処理は、Student の t 検定を行い、 $p < 0.05$  をもって有意とした。

## 結 果

### 1. 血清 Cr 濃度と尿中 GAA 値の相関 (Fig. 1).

10例の全経過における血清 Cr 濃度と尿中 GAA 値の関係について検討した結果、有意の負相関が認められた ( $n=50$ ,  $r=-0.348$ ,  $p<0.05$ )。一方、血清 Cr 濃度と NAG, BMG の間には、有意の相関は認められなかった (NAG ;  $r=0.055$ , BMG ;  $r=0.029$ )。

### 2. CCr と尿中 GAA 値の相関 (Fig. 2)

10例の全経過における CCr と尿中 GAA 値の関係について検討した結果、有意の正相関が認められた ( $n=46$ ,  $r=0.333$ ,  $p<0.05$ )。一方、CCr と NAG, BMG の間には、有意の相関は認められなかった (NAG ;  $r=0.069$ , BMG ;  $r=0.167$ )。

### 3. 化学療法時の尿中 GAA, NAG, BMG 値の変動 (Fig. 3).

尿中 GAA は、化学療法施行前  $28.9 \sim 673.7 \mu\text{mol/day}$ , 平均  $218.9 \pm 155.8 \mu\text{mol/day}$  ( $n=27$ ), 化学療法施行日～3日後では  $9.2 \sim 620.1 \mu\text{mol/day}$ , 平均  $195.0 \pm 154.0 \mu\text{mol/day}$  ( $n=56$ ), 施行7～14日後では  $9.6 \sim 408.5 \mu\text{mol/day}$ , 平均  $139.6 \pm 107.4 \mu\text{mol/day}$  ( $n=53$ ) であった。尿中 NAG は、化学療法施行前  $0.5 \sim 32.6 \text{ U/day}$ , 平均  $8.78 \pm 8.54 \text{ U/day}$  ( $n=22$ ), 施行日～3日後で  $2.5 \sim 179.0 \text{ U/day}$ , 平均  $19.94 \pm 34.68 \text{ U/day}$  ( $n=42$ ), 施行7～14日後では  $2.0 \sim 110.9 \text{ U/day}$ , 平均  $15.35 \pm 19.66 \text{ U/day}$ , ( $n=45$ ) であった。尿中 BMG は、化学療法施行前  $0.04 \sim 0.98 \text{ mg/day}$ , 平均  $0.178 \pm 0.236 \text{ mg/day}$  ( $n=19$ ), 施行日～3日後では  $0.001 \sim 3.788 \text{ mg/day}$ , 平均  $0.577 \pm 0.860 \text{ mg/day}$  ( $n=40$ ), 施行7～14日後では  $0.001 \sim 5.277 \text{ mg/day}$ , 平均  $0.484 \pm 1.145 \text{ mg/day}$  ( $n=38$ ) であった。化学療法施行前値に比べ、施行日～3日後では BMG のみ有意に上昇し ( $p<0.05$ ), 施

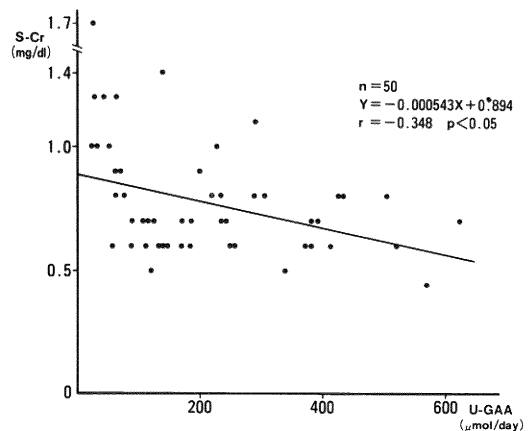


Fig. 1 尿中 GAA 排泄量と血清クレアチニンの関係を示す

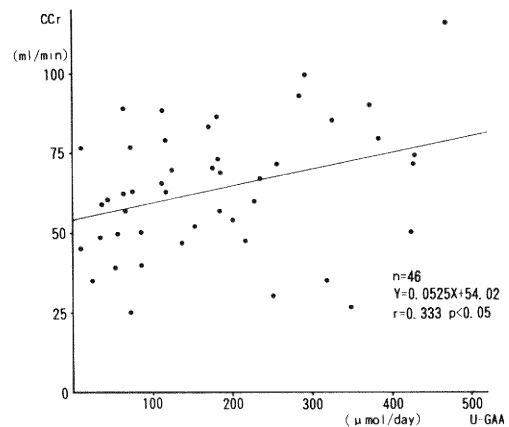


Fig. 2 尿中 GAA 排泄量とクレアチニンクリアランスの関係を示す

行7～14日後では GAA のみ有意に低下していた ( $p < 0.05$ )。

### 4. 尿中 GAA の化学療法施行前と施行後の推移 (Fig. 4)

化学療法施行前と施行後の尿中 GAA の推移を、施行前を 100 % としてそれに対する変化率で示した。化学療法施行日  $42.8 \sim 136.5 \%$ , 平均  $80.26 \pm 28.66 \%$  ( $n=19$ ), 化学療法施行1日後  $14.3 \sim 156.4 \%$ , 平均  $86.90 \pm 38.12 \%$  ( $n=15$ ), 施行3日後  $13.0 \sim 188.2 \%$ , 平均  $74.38 \pm 49.33 \%$  ( $n=22$ ), 施行7日後  $15.6 \sim 141.5 \%$ , 平均  $61.24 \pm 31.60 \%$  ( $n=17$ ), 施行10日後  $16.4 \sim 145.1 \%$ , 平均  $62.56 \pm 32.20 \%$  ( $n=18$ ), 施行14日後  $12.1 \sim 122.0$

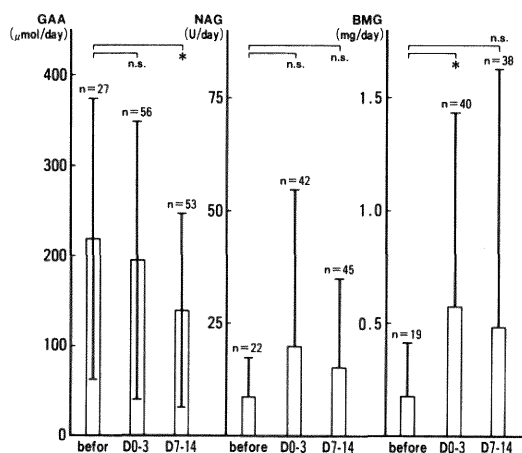


Fig. 3 GAA, NAG, BMG の変動

before; 化学療法施行前, D0-3; 化学療法施行日～3日後, D7-14; 化学療法施行7日後～14日後

%, 平均  $59.40 \pm 32.26$  % ( $n=15$ ) であった. 尿中 GAA は, 化学療法施行前値に比べ, 施行日, 施行3日後, 施行7日後, 施行10日後, および施行14日後で有意に低下していた ( $p<0.01$  但し, 3日後のみ  $p<0.05$ ).

#### 5. 尿中 NAG の化学療法施行前と施行後の推移 (Fig. 5).

化学療法施行前と施行後の尿中 NAG の推移を, 施行前を 100 % としてそれに対する変化率で示した. 施行日 18.1~1,760 %, 平均  $263.8 \pm 422.7$  % ( $n=15$ ), 施行1日後 74.6~1,975.5 %, 平均  $525.4 \pm 681.7$  % ( $n=11$ ), 施行3日後 53.9~3,377.3 %, 平均  $566.0 \pm 868.6$  % ( $n=16$ ), 施行7日後 30.6~1,420 %, 平均  $366.4 \pm 420.6$  % ( $n=16$ ), 施行10日後 31.3~580 %, 平均  $207.4 \pm 194.1$  % ( $n=14$ ), 施行14日後 22.1~772.2 %, 平均  $218.7 \pm 207.7$  %, ( $n=15$ ) であった. 尿中 NAG は, 化学療法施行前値に比べ, 施行3日後および施行7日後で有意に上昇していた ( $p<0.05$ ).

#### 6. 尿中 BMG の化学療法施行前と施行後の推移 (Fig. 6)

化学療法施行前と施行後の尿中 BMG の推移を, 施行前を 100 % としてそれに対する変化率で示した. 施行日 10.3~873.9 %, 平均  $298.4 \pm 258.6$  % ( $n=12$ ), 施行1日後 51.1~2,888.9 %, 平均  $782.1 \pm 1,039.2$  % ( $n=14$ ), 施行3日後 65.2~5,528.6 %, 平均  $918.0 \pm 1,629.2$  % ( $n=11$ ), 施行7日後 10~902.1 %, 平均  $194.7 \pm 257.7$  % ( $n=15$ ), 施行10日後 24.5~4,146.7 %, 平均  $693.6$

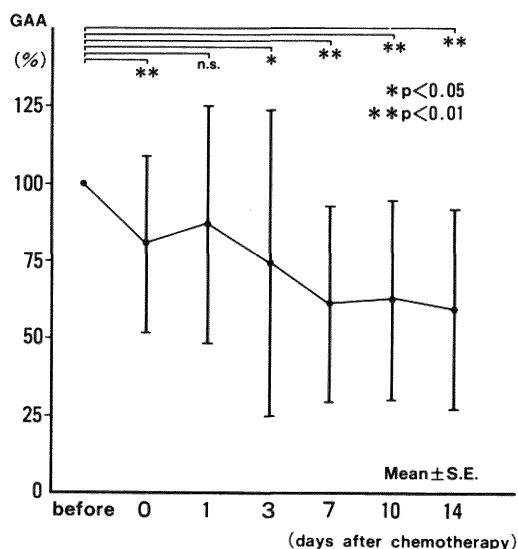


Fig. 4 尿中 GAA の化学療法施行前後の推移. 前値を 100 % として, 変化率で示す

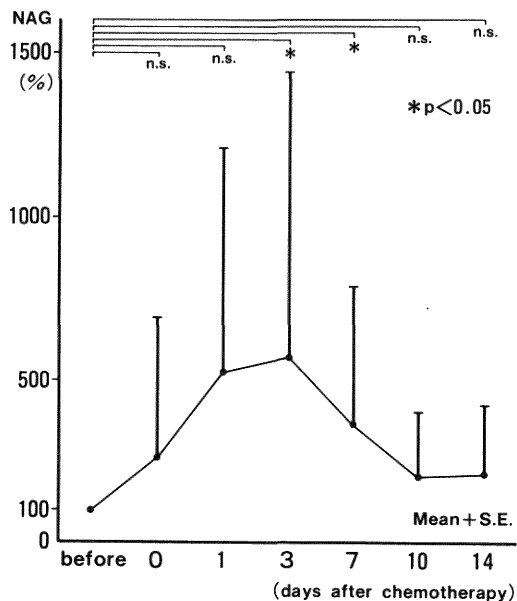


Fig. 5 尿中 NAG の化学療法施行前後の推移. 前値を 100 % として, 変化率で示す

$\pm 1,350.7$  % ( $n=9$ ), 施行14日後 20.5~6,514.2 %, 平均  $796.6 \pm 1,917.6$  % ( $n=11$ ) であった. 尿中 BMG は, 化学療法施行前値に比べ, 施行日および施行1日後で有意に上昇していた ( $p<0.05$ ).

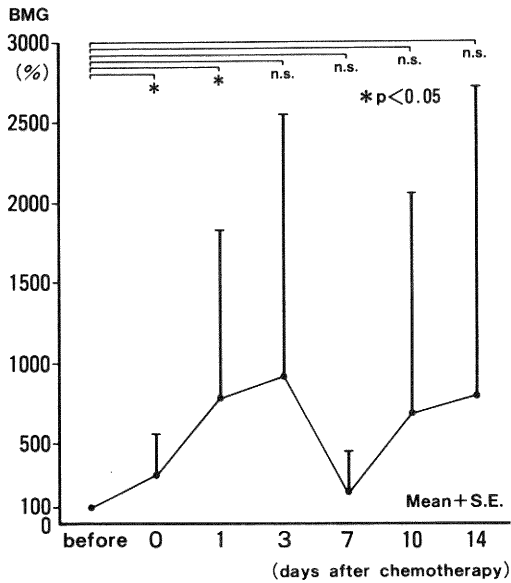


Fig. 6 尿中 BMG の化学療法施行前後の推移。  
前値を 100 % として、変化率で示す

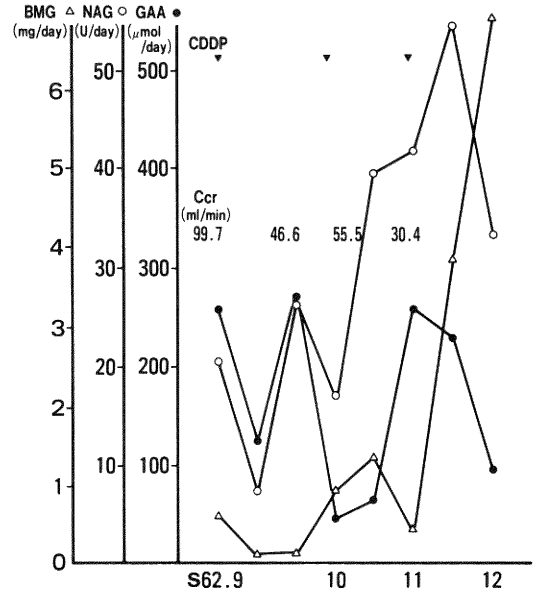


Fig. 8 症例 2 (52歳, 男性) の臨床経過

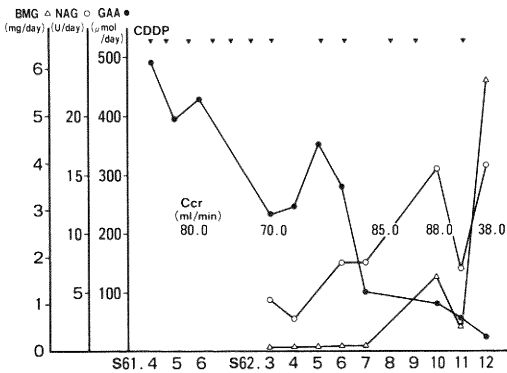


Fig. 7 症例 1 (50歳, 女性) の臨床経過

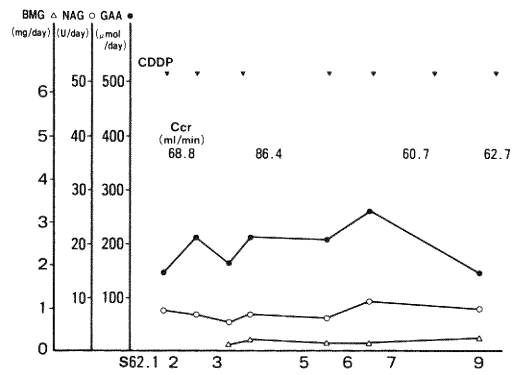


Fig. 9 症例 3 (36歳, 男性) の臨床経過

## 7. 症例提示. 特徴的な経過を示した 3 症例を提示する

(1) 症例 1 : 50歳, 女性 (Fig. 7). 昭和60年12月, 右肺門部の異常影を発見され, 昭和61年1月, 肺癌(腺癌, T2N1M1, stage IV)と診断された. 以後2年以上の長期にわたって, CDDP を中心に VDS, MMC, IFX を併用し, 20クルルの化学療法を行い得た(各データは前後2週間の平均値を示す). GAA は, 化学療法を行う毎に, 次第に低下傾向を示し, 9クル目以降は低値のままであった. 一方, NAG は, GAA より少し遅れ

て上昇傾向を示し, BMG はさらに遅れて著しく上昇した. なお, CCr は12クル目の化学療法を行った後に低下し, 血清 Cr が上昇したのも12クル目以降であった.

(2) 症例 2 : 52歳, 男性 (Fig. 8). 昭和62年6月, 肩痛, 胸痛で発症し, 8月, 肺癌(腺癌, T2N2M1, stage IV)と診断された. CDDP を中心として, VDS, IFX を併用した化学療法を3クルル施行した. GAA は初期から低い傾向を示し, 化学療法を行う度に, 大きく低下した. NAG と BMG は, 初回の化学療法時にはむしろ

ろ低下し、その後 NAG、ついで BMG の順に、非常に高値を示した。なお、CCr は初回の化学療法後から低下し、血清 Cr は軽度上昇を示した。

(3) 症例3 : 36歳、男性 (Fig. 9)。昭和61年2月、咳嗽を自覚。4月、胸水貯留。5月、肺癌 (腺癌、T3N1MX, stage IV) と診断された。CDDP を中心に、VDS, MMC, ADM を併用して、合計12クルールの化学療法を施行した。観察した5~11クルールの期間中、血清 Cr 値や CCr の変動はほとんど認めなかった。本例の尿中 GAA は、化学療法前にも軽度に低下していたが、化学療法後も大きな変動はなかった。また、NAG、BMG も、期間中ほとんど変化を認めなかった。

## 考 察

CDDP は、1969年、Rosenberg ら<sup>4)</sup> によってその抗腫瘍性が証明された白金の錯体化合物である。その作用機序は DNA の合成阻害であり、卵巣、膀胱、子宮などの悪性腫瘍に対して使用され、優れた効果をあげている。肺癌に対しても、1970年代後半から使用され始め、非小細胞癌に対しても、VDS との併用による優れた成績が報告されている<sup>5)</sup>。

その体内動態は、単回点滴静注の場合、free の CDDP の T 1/2 は20分前後、タンパク結合をしているものの T 1/2 は30~100時間といわれているが<sup>6)7)</sup>、200時間という報告もある<sup>8)</sup>。また尿中排泄率は30~50%前後といわれている<sup>7)</sup>。さらに、血中濃度は、使用量にも左右されるが、最高 3~5  $\mu\text{g/ml}$  前後、尿中濃度は10  $\mu\text{g/ml}$  前後といわれている<sup>7)9)</sup>。

副作用としては、腎毒性、骨髄抑制、消化器症状、脱毛、聴器障害などが知られているが、なかでも腎毒性は CDDP の dose limiting factor であり、輸液や利尿薬の併用を行わないと、高率に腎障害が発生する。この場合、腎機能の低下は通常軽度~中等度で、可逆的であるといわれている<sup>10)</sup>。

CDDP による腎の障害部位は、outer stripe と言われ、顕微鏡的には、近位尿細管の P<sub>3</sub> segment に最も強く細胞毒性をもたらすと言われている<sup>11)12)</sup>。その病態について、Dobyan ら<sup>13)</sup> は、CDDP は水銀と同様に、近位尿細管の P<sub>3</sub> segment から多く分泌されて、同部に集積したり、尿細管腔からの back diffusion もおこること、また、同部は比較的血流が乏しいため、虚血による変化を受けやすいことを指摘している。

形態学的には、同部位の核の変性、崩壊、ミトコンドリアの鈍円化、腫大、小胞体の変性、brush border の

脱落などが報告されている<sup>14)15)</sup>。木村ら<sup>16)</sup> の報告によると、光顕では皮髄境界部に最初に変化がみられるが、やがて皮質全体へ広がる。電顕では、CDDP による初期の変化はライソゾームなどにみられるが、やがてミトコンドリアの円形化、膨化、顆粒の消失などの変化が主体となり、このミトコンドリア障害が主因となって、尿細管上皮細胞の機能低下がおこってくると想定している。

また、腎組織をホモジェネートして、各細胞内器毎の CDDP 濃度の測定を行ったところ、組織内濃度は腎皮質で最も高く、細胞分画別では、ライソゾームやミトコンドリアに高濃度であったという報告がある<sup>14)</sup>。以上より、CDDP の腎障害の主体は、近位尿細管上皮細胞のミトコンドリアの機能障害によるものと考えられる。

CDDP による腎障害では、NAG あるいは BMG の尿中排泄量に変化を起こすと考えられ、それらが腎障害の指標として有用であるという報告がある<sup>8)17)~20)</sup>。また、Mg や Ca の腎からの喪失、さらに低 Mg あるいは低 Ca 血症が発生することも報告されており、特に、血中 Mg の低下は特徴的であると考えられている<sup>21)</sup>。

NAG は、ライソゾームに含まれる糖質分解酵素の一つで、分子量は13~14万、特に近位尿細管曲部の細胞に多量に含まれる<sup>22)</sup>。そして、腎尿細管に障害の機序が働いた場合に、尿中へ逸脱してくると考えられている。一方、BMG は分子量 11,800 の低分子量タンパクで、血中に存在し、糸球体で濾過され、近位尿細管で99%以上が再吸収されて分解される。従って、近位尿細管の機能障害に伴い、再吸収障害の結果、尿中への漏出増が発生すると考えられている。

CDDP による腎障害時の NAG の動きについては、使用後1~4日の間に前値に比べ数倍に上昇し、その後、2~3週間で前値に戻るという報告<sup>8)18)23)~25)</sup>が多い。また、NAG の場合は一過性で、長期的には GFR の低下の指標にはならないという報告<sup>25)</sup>や、治療後に CCr が低下した例では、次の治療時まで前値まで回復しなかったという報告<sup>23)</sup>など、様々である。このことは、最大の局在部が近位曲尿細管であること、NAG は逸脱酵素であって、尿細管の機能障害は反映しないこと、慢性障害時 (例えばアミノグリコシドによる腎障害時など<sup>26)</sup>) には、あまり逸脱しなくなるなどによると思われる。

一方、BMG は、近位尿細管における再吸収障害のため尿中に多く出現することが、尿細管の再吸収能を表わしていると思われる。しかし、極く初期の数時間のみしか上昇せず、短期的な腎障害の指標となるが、長期に亘る慢性の腎障害では指標にならないという報告<sup>27)</sup>や、

NAG に比べて鋭敏さがやや劣るという報告<sup>23)</sup> もみられ、最近では CDDP を繰り返して使用する場合の腎障害の良い指標にはならないと言われている。

今回の著者の成績を検討してみると、NAG は化学療法後3日目および7日目に前値より有意の上昇を示していた。しかし、あまり変動しない例と大きく変動する例とがみられ、バラツキが大きかった。これは、NAG は逸脱酵素であり、尿細管に対する直接の障害をきたせば尿中に逸脱してくるが、尿細管の機能障害を必ずしも表してはいないことに関係すると思われた。

一方、BMG は施行日および1日目に、前値より有意の上昇を示していた。しかし、これもあまり変動しない症例や大きく変動する症例などバラツキが大きかった。これは、BMG の尿中排泄は、血中濃度、腎でのクリアランス、および尿細管での再吸収など、影響する因子が多いことが一因かと思われた。いずれにしても、NAG、BMG とも、腎障害を早期から鋭敏に反映しているとは必ずしも言い難いと思われた。

GAA は、主に腎で arginine から glycineamidinotransferase (GAT) による transamidation によって合成させることが知られている。この GAA の尿中排泄量は、腎不全時に低下することが知られており、それは生合成の低下によることも知られている<sup>28)</sup>。一方、腎における GAT の局在は、免疫蛍光抗体法を用いた研究によって、ラットでは近位尿細管であることが判明している<sup>29)</sup>。著者は以前、GAA がラット腎尿細管分画から多量に検出され、それが CDDP による腎障害の早期発見の指標として有用である、と報告した<sup>30)</sup>。また、単離ネフロンを用いた検討では、近位尿細管の S1 および S2 segment で GAT 活性を認めたという報告もある<sup>31)</sup>。GAT の細胞内での局在はミトコンドリアと言われており<sup>32)</sup>、CDDP による腎障害の主体も、近位尿細管上皮細胞のミトコンドリアの機能障害によるものと考えられるため、GAA 産生が CDDP により抑制されるのではないかと推測される。GAA の尿中排泄は、逸脱酵素である NAG と比べ、腎、特に近位尿細管の物質代謝能を直接反映していると考えられており、他の尿中マーカーとは異なった特徴を有していると思われる。CDDP による腎障害に関する GAA の動態については、in vivo、および in vitro とも、他に報告は見当たらないが、ラットにおけるゲンタマイシンによる腎障害では、NAG の変動のみられない程度の障害でも、GAA の尿中排泄が低下していたという報告がみられる<sup>33)</sup>。また、同様に、抗生物質の cephaloridine による腎障

害では、GAA の尿中排泄は、いったん増加した後低下するという報告があり、このことは産生障害がおきる以前に、尿細管における再吸収障害がおきるためであると考えられている<sup>34)</sup>。今回の検討でも、CDDP 使用後初期には、GAA の尿中排泄の低下はむしろ軽度であった。尿細管の形態的变化の極期は、CDDP 使用3~4日後と言われており<sup>14)16)</sup>、機能障害も同様に組織あるいは細胞内への CDDP の浸透の後に発生してくるのではないかと思われた。

落合ら<sup>35)</sup>は、GAA の尿中排泄量が腎機能の指標として有用である根拠として、① 分子量が小さいこと、② 正常腎組織内に高濃度に認められるのみであること、③ GAT の高活性が腎皮質にみとめられること、④ GAA の尿中排泄量減少が腎における GAA 産生の低下を反映していること、⑤ GAA の腎組織内濃度の著しい減少にもかかわらず体内への蓄積がみられないことをあげている。

一方、CDDP の最大の障害部位は、前述のように近位尿細管の P<sub>3</sub> segment で、報告された GAT の高活性部位とは隣接している。これについては、組織学的には皮髄境界部に最初に変化がみられるが、やがて皮質全体へ広がっていること、CDDP 濃度の測定を行ったところ、組織内濃度は腎皮質で最も高かったことなどから、S1, S2 segment も機能的には障害されているためと考えられる。また、CDDP による急性腎不全の初期には、近位尿細管の S1, S2 segment の変化が重要であるという報告もある<sup>36)</sup>。

次に、3症例について、GAA、NAG、BMG の変動を検討した。症例1は、NAG、BMG については途中からの観察であるが、GAA が低下して前値まで回復しない状態となってから、NAG が、続いて BMG の上昇がみられた。CCr も、最終的には著しく低下してきており、CDDP の頻回の使用のため、腎障害が進行したと思われた。症例2は、初回化学療法時から CCr が低下し、腎機能障害が際立った例であるが、GAA は1回目、2回目の化学療法時とも著しく低下した。NAG は、ほぼ同時期に高値を示したが、BMG が上昇したのはかなり後になってからであった。症例3は、度重なる化学療法にも拘らず、GAA、NAG、BMG ともあまり変動しなかった。同様に、CCr もあまり変化しなかった。

上記の3症例の検討および全症例の結果を考慮すると、GAA は、化学療法時の尿細管障害を NAG や BMG よりも鋭敏に反映して低下しているように思われた。また、逸脱酵素ではないため、その値の正常化は合成能の

回復を意味すると思われ、腎機能のよい指標であると思われた。実際に、CDDPによる化学療法時、上記の症例が示す様に、GAAはCCrに先がけて低下していた。CDDPによる腎障害の主体は、前述のように尿細管であり、CCrよりもGAAの方がより早くより鋭敏に化学療法の影響を表していると思われた。

以上より、CDDPによる化学療法時において、GAAの尿中排泄量の測定は腎機能障害の指標として非常に有用であると思われた。これまで多く用いられてきているNAGやBMGとは、対応する障害の部位や機序が異なっており、今後はこれらを組み合わせて、尿細管障害を総合的に診断する必要があると思われる。

### 結 語

CDDPを中心とする化学療法を行った肺癌患者において、尿中GAA、NAG、BMGを経時的に測定し、以下の結果を得た。

1. 血清Cr値と尿中GAAとの間には負の相関がみられた。
2. CCr値と尿中GAAの間には正の相関がみられた。
3. CDDP使用前後でみると、尿中GAAは当日、3日後、7日後、10日後、14日後で有意に低下していた。
4. 同様に、NAGは3日後と7日後に、BMGは当日と1日後に有意に上昇していたが、GAAに比べて変動は少なかった。
5. 3症例の検討から、GAAは、NAGやBMGよりも鋭敏に、CDDPによる腎障害を反映すると思われ、GFRの低下を早期に察知するために有用であると思われた。
6. CDDPによる化学療法時において、GAAの尿中排泄量の測定は、腎機能障害の指標として極めて有用であると思われた。既に確立されているNAGやBMGとは、障害の部位や機序が異なっており、今後はこれらを組み合わせて、総合的に尿細管障害を診断する必要があると思われた。

稿を終わるにあたり、御指導と御校閲を賜りました新潟大学医学部第二内科学教室、荒川正昭教授に深謝いたします。

### 参 考 文 献

- 1) Cohen, B.D., Stein, I.M. and Bonas, J.E.: Guanidino-acetic Aciduria in Uremia. *Am. J. Med.*, **45**: 63~68, 1968.
- 2) Borsook, H. and Dubnoff, J.W.: The Formation of Glycocyamine in Animal Tissues. *J. Biol. Chem.*, **138**: 389~403, 1941.
- 3) Higashidate, S., Maekubo, T., Saito, M., Senda, M. and Hoshino, T.: New HighSpeed Fully Automated Guanidino Compound Analyzer. *GUANIDINES*: 3~13, 1985.
- 4) Rosenberg, B., VanCamp, L., Trosko, J.E. and Mansour, V.H.: Platinum Compounds: a New Class of Potent Antitumour Agents. *Nature*, **222**: 385~386, 1969.
- 5) Gralla, R.J., Casper, E.S., Kelson, D.P., Braun, D.W., Dukeman, M.E., Martini, N., Young, C.W. and Golbey, R.B.: Cisplatin and Vindesine Combination Chemotherapy for Advanced Carcinoma of the Lung: A Randomized Trial Investigating Two Dosage Schedules. *Ann. Intern. Med.*, **95**: 414~420, 1981.
- 6) Gormley, P.E., Bull, J.M., LeRoy, A.F. and Cysyk, R.: Kinetics of cis-dichlorodiammineplatinum, *Clin. Pharmacol. Ther.*, **25**(3), 351~357, 1979.
- 7) Gullo, J.J., Litterst, C.L., Maguire, P.J., Sikic, B.I., Hoth, D.F. and Woolley, P.V.: Pharmacokinetics and Protein Binding of Cis-dichlorodiammine Platinum (II) Administered as a One Hour or as a Twenty Hour Infusion. *Cancer Chemother. Pharmacol.*, **5**: 21~26, 1980.
- 8) 高橋 朗, 高木 亮, 菱田 広, 佐治栄三, 高木憲生, 天野博史, 小倉幸夫: Cisplatin 投与法の違いによる体内動態と腎障害. *癌と化学療法*, **14**(10): 2944~2950, 1987.
- 9) 澤田益臣, 奥平吉雄, 松井義明, 西浦治彦, 柳田隆穂: Cisplatin の生体内動態について. *産婦人科の実験*, **32**(13): 2117~2123, 1983.
- 10) Comis, R.L., Prestayko, A.W., Crooke, S.T. and Carter, S.K.: Cisplatin, 485~494, 1980.
- 11) Riers, F. and Klastersky, J.: Nephrotoxicity Induced by Cancer Chemotherapy With Special Emphasis on Cisplatin Toxicity, *Am. J. Kid. Dis.*, **8**(5): 368~379, 1986.
- 12) Safirstein, R., Miller, P. and Guttenplan, J.B.: Uptake and metabolism of cisplatin by rat kidney,



- Kidney Int., **25**: 753~758, 1984.
- 13) **Dobyan, D.C., Levi, J., Jacobs, C., Kosek, J. and Weiner, M.W.:** Mechanism of cis-platinum nephrotoxicity: 2. Morphologic observations, *J. Pharmacol Exp Therapeutics*, **213**: 551~561, 1980.
  - 14) **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(3)**: 511~525, 1983.
  - 15) **Mavichak, V., Wong, N.L.M., Quamme, G.A., Magil, A.B., Sutton, R.A.L. and Dirks, J.H.:** Studies on the pathogenesis of cisplatin-induced hypomagnesemia in rats. *Kidney Int.*, **28**: 914~921, 1985.
  - 16) **木村茂三, 中菌昌明, 田崎 寛:** Cis-Diamminedichloroplatinum (II) 投与の腎毒性の電顕的観察. 日泌尿会誌, **76(10)**: 1439~1453, 1985.
  - 17) **Reece, P.A., Stafford, I., Russel, J., Khan, M. and Gill, P.G.:** Creatinine Clearance as a Predictor of Ultrafilterable Platinum Disposition in Cancer Patients Treated With Cisplatin: Relationship Between Peak Ultrafilterable Platinum Plasma Levels and Nephrotoxicity, *Journal of Clinical Oncology*, **5(2)**: 304~309, 1987.
  - 18) **Jones, B.R., Bhalla, R., Mladek, J., Keleya, R.N., Gralla, R.J., Alcock, N.W., Schwartz, M.K., Young, C.W. and Reidenberg, M.M.:** Comparison of methods of evaluating nephrotoxicity of cis-platinum, *Clin. Pharmacol. Ther.*, **27(4)**: 557~562, 1980.
  - 19) **Diener, U., Knoll, E., Langer, B., Rautenstrauch, H., Rtage, D. and Wisser, H.:** Urinary excretion of N-acetyl- $\beta$ -D-glucosaminidase and alanine aminopeptidase in patients receiving amikacin or cis-platinum, *Clinica Chimica Acta.*, **112**: 149~157, 1981.
  - 20) **Cohen, A.I., Harberg, J. and Citrin, D.L.:** Measurement of Urinary  $\beta_2$ -Microglobulin in the Detection of Cisplatin Nephrotoxicity, *Cancer Treatment Reports*, **65**: 1083~1085, 1981.
  - 21) **Schilsky, R.L. and Anderson, T.:** Hypomagnesemia and Renal Magnesium Wasting in Patients Receiving Cisplatin. *Ann. Intern. Med.*, **90**: 929~931, 1979.
  - 22) **Hir, M.L., Dubach, U.C. and Schmidt, U.:** Quantitative distribution of lysosomal hydrolase in the rat nephron. *Histochemistry*, **63**: 245~251, 1979.
  - 23) **深澤洋幸, 岡本美枝, 成島正昭, 中村潔史, 鈴木明彦, 星 昭二:** CDDP の腎障害の指標としての尿中 NAG 活性および  $\beta_2$ -M 値測定の意義と次硝酸ビスマスによる CDDP の腎毒性軽減効果に関する臨床的検討. 静済医誌, **5(1)**: 57~69, 1987.
  - 24) **久保田彰, 吉田豊一, 佃 守, 古川 滋, 宮田佳代子, 持松いずみ, 澤木修二:** Creatinine Clearance と尿中  $\beta$ -D-n-acetyl-glucosaminidase とを指標とした CDDP 腎障害の検討. 癌と化学療法, **16(8)**: 2599~2605, 1989.
  - 25) **Fjeldborg, P., Sorensen, J. and Helkjaer, P.E.:** The Long-Term Effect of Cisplatin on Renal Function, *Cancer*, **58**: 2214~2217, 1986.
  - 26) **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- $\beta$ -D-glucosaminidase 活性測定の臨床的意義. 日腎誌, **24**: 1041~1053, 1982.
  - 27) **de Gislain, C., Duma, M., d'Athis, P., Lautissier, J.L., Escousse, A. and Guerrin, J.:** Urinary  $\beta_2$ -microglobulin: early indicator of high dose cisdiamminedichloroplatinum nephrotoxicity? Influence of furosemide, *Cancer Chemother Pharmacol*, **18**: 276~279, 1986.
  - 28) **Sasaki, M., Takahara, K., Natelson, S.:** Urinary Guanidinoacetate/Guanidinosuccinate Ratio: An Indicator of Kidney Dysfunction. *Clinical Chemistry*, **19(3)**: 315~321, 1973.
  - 29) **McGuire, D.M., Gross, M.D., Elde, R.P. and Van Pilsun, P.F.:** Localization of L-Arginine-Glycine Amidinotransferase Protein in Rat Tissues by Immunofluorescence Microscopy, *J. Histochem Cytochem*, **34(4)**: 429~435, 1986.
  - 30) **Tasaki, K., Yoshida, K. and Gejyo, F.:** Metabolism of Guanidinoacetic Acid in Renal Tubular Tissue Culture: A Model System for Cisplatin Nephrotoxicity. *GUANIDINES*, **2**: 323~329, 1989.
  - 31) **武田理夫, 喜屋武郁夫, 谷口 裕, 中山秀英, 富野康日己, 小出 輝:** グアニジノ酢酸の腎内産生部位の同定とゲンタマイシン腎症への応用. 医学のあゆみ, **153(11)**: 653~654, 1990.6.16.

- 32) **Magri, E., Baldoni, G. and Grazi, E.:** On The Biosynthesis of Creatine. Intramitochondrial Localization of Transaminase from Rat Kidney. *FEBS LETTERS*, **55**(1): 91~93, 1975.
- 33) **Nakayama, S., Junen, M., Kiyatake, I. and Koide, H.:** Urinary Guanidinoacetic Acid Excretion as an Indicator of Gentamicin Nephrotoxicity in Rats. *GUANIDINES*, **2**: 303~311, 1989.
- 34) **Kuwagai, Y. and Sudo, J.:** Interrelation of Urinary and Plasma Levels of Guanidinoacetic Acid with Alteration in Renal Activity of Glycine Amidinotransferase in Acute Renal Failure Rats. *Chem. Pharm. Bull.*, **37**(3): 781~784, 1989.
- 35) 落合陽治, 株丹浩二, 北浦道夫, 杉本清治, 小坂二度見: 腎代謝機能の指標としての尿中グアニジノ化合物測定の意義. *ICU と CCU*, **13**(4): 297~303, 1989.
- 36) **Jones, T.W., Chopra, S., Kaufman, J.S., Flamenbaum, W. and Trump, B.F.:** Cis-Diamminedichloroplatinum (II)-Induced Acute Renal Failure in the Rat. *Lab. Invest.*, **52**(4): 363~374, 1985.

(平成4年12月17日受付)

---