

がん薬物療法時の 腎障害診療ガイドライン 2016

編集

日本腎臓学会

日本癌治療学会

日本臨床腫瘍学会

日本腎臓病薬物療法学会

序 文

がん薬物療法の進歩に伴い、がん患者の予後が改善し、抗がん化学療法や分子標的薬治療を受ける患者数が増加している。がん薬物療法の有害事象である腎毒性は有効ながん治療の遂行を妨げ、がん患者の QOL を低下させる。従ってがん薬物療法時における腎障害のマネジメントは Onco-nephrology という新しい診療領域として、高い専門性と正確なエビデンスの構築が期待されている。しかし、これまで腎機能低下者へのがん薬物療法の投与設計や腎障害予防、および薬剤の腎毒性への対応は、伝承や経験則、治験情報に基づき臨床現場で行われてきたものの、そのエビデンスの確かさは定かではなかった。

この 10 年間で、腎機能の評価にクレアチニン・クリアランスに代わり、eGFR が用いられるようになり、さらに慢性腎臓病 (CKD) および急性腎障害 (AKI) の病態やその危険因子が明らかになってきた。この臨床腎臓学の成果を抗がん薬物療法のマネジメントに応用し、エビデンスに基づく診療を行うことで、がん薬物療法の効果と、がん患者の QOL をさらに高めることを支援することが、本ガイドラインを作成した目的である。

本ガイドラインには、わが国のがん薬物療法と腎臓病学のエキスパートが集い、日常診療においてよく遭遇する重要性の高いクリニカル・クエスチョン (CQ) を選定した。最終的にこのガイドラインは、がん薬物療法における腎機能の評価と、がん薬物療法時の腎機能低下予防の 2 章計 16 の CQ より構成され、臨床判断を支援するエビデンスや現在の標準的な診療内容を明らかにした。一方、このガイドラインの作成に関わるうちに、がん薬物療法と腎障害についてのいくつかの臨床的な問題 (evidence gap) が明らかになった。例えば 1) がん薬物療法と腎障害についての臨床研究がそもそも乏しい、2) 臨床治験の多くが現在もクレアチニン・クリアランスを腎機能評価に用いている、3) eGFR と GFR の実測値とのかい離が大きい集団の腎機能評価、4) 薬剤投与量の体表面積補正は筋肉量が減少している高齢者、あるいは肥満者ではたして適切か、などの evidence gap があげられ、今後の研究がまたれるところである。

このガイドラインは「Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2014」に準拠し、Minds 診療ガイドライン作成支援ツール「GUIDE」を利用して作成された。アドバイザーとして Minds より福井次矢、中山健夫両先生にご参加いただいた。両先生の御指導に深く感謝します。

また、このガイドラインの作成には、多くの若手医師によるシステマティックレビューチームが構造化抄録の作成に貢献していただいた。この場を借りて御礼申し上げます。

事務局を統括いただいた武藤 智先生、そして事務局の皆様に感謝申し上げます。

診療ガイドラインは日常臨床で活用されてはじめて意味を持つ。ご覧になられた皆様からのご批判やご提案を次の改訂に役立てることができれば幸甚である。

がん薬物療法時の腎障害診療ガイドライン作成委員会 委員長
順天堂大学大学院医学研究科泌尿器外科学
堀江 重郎

刊行に寄せて

がんは日本人の死亡原因の中で長年にわたり1位であり、今では約3割を占めている。人口の高齢化によりこの割合は年々増加している。したがって、日本人にとってがん対策はもっとも重要な課題であることは論を待たない。がんの薬物治療は広く行われているが、多くの抗がん薬は様々な臓器と深い関連を有しており、この連関を十分理解することが、効果的ながん薬物療法を成功させるうえで必須である。残念ながらこれまで、個別の臓器との連関でがん薬物療法のガイドラインが作成されたことはなかった。特に抗がん薬が腎臓との関連が深いことは、多くの関係者が認識しているところである。しかしこれまでがんの薬物療法において腎臓との関連を系統的に記述したガイドラインは皆無であった。

腎障害については慢性腎臓病 (CKD) の概念とともに、急性腎障害 (AKI) の概念が近年急速に普及してきており、腎機能の評価法やバイオマーカーの開発なども併せて、新しい展開がみられている。

このような背景の中で、日本腎臓学会、日本癌治療学会、日本臨床腫瘍学会、日本腎臓病薬物療法学会の共同事業として「がん薬物療法時の腎障害診療ガイドライン 2016」が刊行されることは、がん薬物療法の進展に大きな一歩を記すことになり、極めて意義深くまたタイムリーでもある。まさに、関係者にとって待望の書であるといえる。本書ががん治療に関わっておられるすべての人にとって適切かつ有効に利用されることを心から望む次第である。

最後に、本ガイドラインの作成に関わられた皆様方に心から感謝を表します。

一般社団法人 日本腎臓学会理事長
名古屋大学総長
松尾 清一

高齢化が進むわが国において、がん薬物療法を行う医師が、併存疾患による臓器障害を持つがん患者を診察する機会が増えてきているにもかかわらず、腎障害を持つがん患者に対する適切ながん薬物療法に関する情報は未だ十分ではない。慢性腎臓病（CKD）における抗がん薬の投与に関しては、大半の薬剤の添付文書にも明確な投与法が記載されていないのが現状である。一方、腎障害はがん薬物療法において惹起される重要な有害事象でもあるが、腎障害予防のためのレジメンの modification が、それぞれの医師の経験や施設の慣習で行われているのが現状である。

本ガイドラインにおいては、まず抗がん薬の投与量を決定するのに必要な腎機能の評価方法から始まり、続いて腎機能の低下した患者における、シスプラチンを代表とするがん薬物療法時の支持療法について記載した。また維持透析患者や特殊な合併症における支持療法についても言及し、現場の日常診療に貢献できるものとする。

日本癌治療学会は領域・職域横断的な学術団体の責務として、さまざまな臓器のがん治療に共通する支持療法のガイドライン策定に携わってきた。今回、腎機能障害のある患者の治療の質の向上に寄与する本ガイドライン策定に参画できたことは、本学会にとっても大きな意義があるものと考えている。

最後に、本ガイドラインの作成にリーダーシップをとりご尽力頂きました、作成委員会委員長の堀江重郎先生、そしてご尽力頂きました多くの関係者に深く感謝致します。

一般社団法人 日本癌治療学会理事長
慶應義塾大学医学部外科学
北川 雄光

日本では二人に一人ががんに罹患し、三人に一人ががんで死亡すると言われていますが、高齢化の進行にともないますます高齢のがん患者さんが増加すると考えられています。それに伴い腎障害などの合併症を有するがん患者さんもさらに増加すると見込まれています。

腎障害のあるがん患者さんに抗がん薬を使用する際には、排泄の低下にともない有害事象が増強する可能性や抗がん薬の腎毒性によりさらに腎障害を悪化させる可能性などを考慮しなければなりません。しかし、腎障害を合併していることのみで有効な抗がん薬が使用されないようでは、適切な治療が施されたとは言えません。

腎障害を有する患者さんの抗がん薬治療には、腫瘍内科の知識に加えて腎臓内科の知識も必要になります。今回、日本腎臓学会および日本腎臓病薬物療法学会の腎臓専門医と日本癌治療学会および日本臨床腫瘍学会のがん治療専門医が協力して、本ガイドラインが作成されたことは腎障害を有するがん患者さんに適切な薬物治療を施す上で極めて重要かつ有意義と考えます。臨床上重要な CQ が設定され、それに対する明確な記載がなされたガイドラインとなっています。

本ガイドラインが全国の医師、薬剤師、看護師などに有効に活用され、腎障害を有するがん患者さんに適切な抗がん薬治療が実施されることを期待しています。

公益社団法人 日本臨床腫瘍学会理事長
国立がん研究センター中央病院呼吸器内科
大江 裕一郎

日本腎臓病薬物療法学会では「有効かつ安全で、目の前の患者さんに配慮した最高の薬物療法を責任もって提供する医療人」の養成をめざし、設立当初より ①腎機能低下患者への薬物適正使用および中毒性副作用の未然防止、②適切な服薬指導による腎機能悪化防止および心血管合併症の予防、③透析患者の合併症に対する最適な薬物治療の提供、④腎毒性薬物・腎虚血誘引薬物による薬剤性腎障害の防止の四つを大きな目標として活動してきました。今回、「がん薬物療法時の腎障害診療ガイドライン 2016」を作成するにあたり、日本腎臓学会・日本癌治療学会・日本臨床腫瘍学会とともに、日本腎臓病薬物療法学会にも作成委員の席を賜り、4学会合同でガイドラインが作成できたことは我々の活動目標にも合致しており、非常に感慨深いものがあります。

抗菌薬、NSAIDs と並び、抗がん薬は薬剤性腎障害の原因薬物になりやすく、抗がん薬が投与されている患者の腎機能は体格・活動度・年齢などによる影響を受け変動しやすいものです。このような抗がん薬の薬物体内動態、薬物間相互作用、あるいは患者の腎機能のとらえ方などは、医療薬学の中で腎臓病薬物療法に特化した当学会の得意とするところでもあります。当学会はこれらの能力を発揮するため、最近「ガイドライン対策・作成委員会」を立ち上げました。今後はこの委員会を中心として、腎臓病薬物療法の専門的見地より、各種診療・治療ガイドラインの作成ならびに改訂に協力できればと考えています。

最後に、本ガイドラインを使用して頂くことにより、抗がん薬による不可逆的な腎障害を防ぎ、また高齢者を含む腎機能低下患者への適切な投与量設定による副作用の軽減・防止がなされることで、より有効で安全ながん薬物療法がすべての医療現場で実践されることを切に願います。

一般社団法人 日本腎臓病薬物療法学会理事長
熊本大学薬学部附属育薬フロンティアセンター・臨床薬理学分野
平田 純生

目次

序文	iii
刊行に寄せて	iv
本ガイドラインについて	x
1. 本ガイドライン作成の経緯	x
2. 本ガイドライン作成の目的と想定利用者および社会的意義	x
3. 本ガイドラインが対象とする患者	x
4. 作成組織	x
5. 作成方法	xii
6. システマティックレビュー	xiii
7. 推奨作成	xiii
8. 外部評価	xiii
9. 本ガイドライン作成上の問題点	xiii
10. 資金源と利益相反	xiv
11. 今後の予定	xiv
略語一覧	xv
ガイドラインサマリー	xvi

推奨

1. がん薬物療法前後の腎機能評価

- CQ1** 抗がん薬投与における用量調節のための腎機能評価に eGFR は推奨されるか? 2
- CQ2** 抗がん薬による AKI の早期診断に、バイオマーカーによる評価は推奨されるか? 8

2. がん薬物療法時の腎機能低下予防

(1) 総論

- CQ3** 腎機能の低下した患者に対して毒性を軽減するために抗がん薬投与量減量は推奨されるか? 15

(2) 白金製剤

- CQ4** シスプラチンによる AKI を予測するために、リスク因子による評価は推奨されるか? 18
- CQ5** シスプラチン分割投与は腎障害の予防に推奨されるか? 20

CQ6 シスプラチン投与時の補液 (3L/日以上) は腎障害を 軽減するために推奨されるか？	22
CQ7 シスプラチン投与時の short hydration は 推奨されるか？	24
CQ8 利尿薬投与はシスプラチンによる腎障害の予防に 推奨されるか？	26
CQ9 マグネシウム投与はシスプラチンによる腎障害の予防に 推奨されるか？	28
CQ10 腎機能に基づくカルボプラチン投与量設定は 推奨されるか？	29
(3) その他の薬剤	
CQ11 大量メトトレキサート療法に対するホリナート救済療法時の 腎障害予防には尿のアルカリ化が推奨されるか？	32
CQ12 血管新生阻害薬投与時にタンパク尿を認めたときは 休薬・減量が推奨されるか？	34
CQ13 ビスホスホネート製剤, 抗 RANKL 抗体は腎機能が低下した 患者に対しては減量が推奨されるか？	36
(4) 維持透析患者	
CQ14 維持透析患者に対してシスプラチン投与後に薬物除去目的に 透析療法を行うことは推奨されるか？	38
(5) 特殊な合併症	
CQ15 腫瘍崩壊症候群の予防にラスブリカーゼは 推奨されるか？	40
CQ16 抗がん薬による TMA に対して血漿交換は 推奨されるか？	42
索引	44

本ガイドラインについて

1. 本ガイドライン作成の経緯

がんに対する薬物療法の重要な有害事象に腎障害があり、とくに慢性腎臓病を合併した患者での抗がん化学療法は、腎機能が低下するリスクとのバランスを十分に検討する必要がある。しかしこれまで、臨床の現場では医師の経験と勘によって治療がなされてきたため、エビデンスに基づくガイドラインが求められていた。

本ガイドラインは、臨床上の疑問(クリニカル・クエスチョン：CQ)とそれに対する推奨を作成することによって、実際の臨床において具体的に活用できる内容とすることを目指した。がんに対して用いる薬物はきわめて多岐にわたり、その腎障害の病態や、投与薬剤量の調整もさまざまである。CQの設定にあたっては可能な限り網羅的に取り上げることが意識した。既存のガイドラインだけでなく、現在作成中の急性腎障害診療ガイドライン(日本腎臓学会、日本透析医学会、日本急性血液浄化学会、日本集中治療医学会、日本小児腎臓病学会など)との整合性も考慮した。

2. 本ガイドライン作成の目的と想定利用者および社会的意義

本書は、がん薬物療法を行う患者の腎障害についてのガイドラインである。がんに対する医師、薬剤師、看護師、その他のすべての医療従事者を対象に、日常診療においてよく遭遇すると考えられるCQについての判断材料になることを企図している。がん診療医の実際の診療における疑問にできるだけ具体的に回答し、現在の標準的な考え方および具体的な診療内容を伝えることにより、臨床決断を支援することを目的とした。ただし、われわれが診療するのは「がん」ではなく、あくまで「がん患者」であり、個々の診療行為にあたっては画一的な診療で対応するのではなく、患者の個別性を十分に尊重することが望ましい。

なお、本ガイドラインは医事紛争や医療訴訟における判断基準を示すものではないことを明記しておく。

3. 本ガイドラインが対象とする患者

すべての成人がん患者を対象とし、小児がん患者は対象としていない。がんに対する薬物療法による直接的な腎障害を対象としており、たとえばがん長期生存患者の他の原因による腎障害については対象としていない。

4. 作成組織

本ガイドライン作成の大きな特徴として、日本腎臓学会、日本癌治療学会、日本臨床腫瘍学会、日本腎臓病薬物療法学会の四つの異なる学会からのメンバーが参加したことにある。作成組織を表1に示した。現在のがん診療および腎疾患に携わる主要なほとんどのグループを網羅しているため、現在のわが国における標準的な考え方をまとめることができた。さらに本ガイドラインは、「Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2014」に準拠し、Minds 診療ガイドライン作成支援ツール「GUIDE」を利用したため、アドバイザーとしてMindsより福井次矢、中山健夫両先生にご参加いただいた。作成委員会にて的確なアドバイスをいただき、議論の迷走を防いでいただいた。この場を借りて感謝申しあげたい。

表 1 本ガイドライン作成組織

(1) 診療ガイドライン作成主体

日本腎臓学会
 日本癌治療学会
 日本臨床腫瘍学会
 日本腎臓病薬物療法学会

(2) 診療ガイドライン統括委員会

氏名	所属機関 / 専門分野	所属学会	作成上の役割
柏原直樹	川崎医科大学腎臓・高血圧内科学	日本腎臓学会	学術委員会
大家基嗣	慶應義塾大学医学部泌尿器科	日本腎臓学会	学術委員会
岡田浩一	埼玉医科大学腎臓内科	日本腎臓学会	学術委員会
南学正臣	東京大学大学院医学系研究科腎臓内分泌内科	日本腎臓学会	学術委員会

(3) 診療ガイドライン作成事務局

氏名	所属機関 / 専門分野	所属学会	作成上の役割
武藤智	帝京大学医学部泌尿器科	日本腎臓学会	事務局統括
福田喜美子		日本腎臓学会	事務局
織田美佐緒		日本癌治療学会	事務局
多田千春		日本臨床腫瘍学会	事務局
西澤展美		日本臨床腫瘍学会	事務局

(4) 診療ガイドライン作成グループ

氏名	所属機関 / 専門分野	所属学会	作成上の役割
堀江重郎	順天堂大学大学院医学研究科泌尿器外科学	日本腎臓学会	作成全体の統括
安田宜成	名古屋大学大学院医学系研究科病態内科学講座腎臓内科	日本腎臓学会	作成委員
小松康宏	聖路加国際病院内科	日本腎臓学会	作成委員
大家基嗣	慶應義塾大学医学部泌尿器科	日本腎臓学会	作成委員
南学正臣	東京大学大学院医学系研究科腎臓内分泌内科	日本腎臓学会	作成委員
柳田素子	京都大学大学院医学研究科腎臓内科	日本腎臓学会	作成委員
武藤智	帝京大学医学部泌尿器科	日本腎臓学会	作成委員
北川雄光	慶應義塾大学医学部外科	日本癌治療学会	作成委員
桑野博行	群馬大学大学院医学系研究科病態総合外科	日本癌治療学会	作成委員
西山博之	筑波大学医学医療系腎泌尿器外科学	日本癌治療学会	作成委員
石岡千加史	東北大学加齢医学研究所臨床腫瘍学分野	日本癌治療学会	作成委員
高石官均	慶應義塾大学医学部腫瘍センター	日本癌治療学会	作成委員
下平秀樹	東北大学病院腫瘍内科	日本癌治療学会	協力委員
茂木晃	群馬大学大学院医学系研究科病態総合外科	日本癌治療学会	協力委員
安藤雄一	名古屋大学医学部附属病院	日本臨床腫瘍学会	作成委員
松本光史	兵庫県立がんセンター腫瘍内科	日本臨床腫瘍学会	作成委員
門脇大介	熊本大学薬学部臨床薬理学	日本腎臓病薬物療法学会	作成委員
福井次矢	聖路加国際病院	Minds	アドバイザー
中山健夫	京都大学大学院医学研究科社会健康医学系専攻健康情報学分野	Minds	アドバイザー

(5) システマティックレビューチーム

氏名	所属機関 / 専門分野	所属学会	作成上の役割
杉浦正一郎	帝京大学医学部泌尿器科	日本腎臓学会	システマティックレビュー
高畑創平	順天堂大学大学院医学研究科泌尿器外科学	日本腎臓学会	システマティックレビュー
長谷川正宇	聖路加国際病院	日本腎臓学会	システマティックレビュー
近藤尚哉	京都大学大学院医学研究科腎臓内科	日本腎臓学会	システマティックレビュー
水野隆一	慶應義塾大学医学部泌尿器科	日本腎臓学会	システマティックレビュー
塚本達雄	京都大学大学院医学研究科腎臓内科	日本腎臓学会	システマティックレビュー
松原雄	京都大学大学院医学研究科腎臓内科	日本腎臓学会	システマティックレビュー
比良野圭太	京都大学大学院医学研究科腎臓内科	日本腎臓学会	システマティックレビュー
河合弘二	筑波大学医学医療系腎泌尿器外科学	日本癌治療学会	システマティックレビュー
酒井真	群馬大学大学院医学研究科病態総合外科	日本癌治療学会	システマティックレビュー
染谷健次	群馬大学医学部附属病院薬剤部	日本癌治療学会	システマティックレビュー
浜本康夫	慶應義塾大学医学部腫瘍センター	日本癌治療学会	システマティックレビュー
足立雅之	慶應義塾大学医学部消化器内科	日本癌治療学会	システマティックレビュー
堀部昌靖	慶應義塾大学医学部消化器内科	日本癌治療学会	システマティックレビュー
川崎健太	慶應義塾大学医学部消化器内科	日本癌治療学会	システマティックレビュー
松岡歩	名古屋大学医学部附属病院	日本臨床腫瘍学会	システマティックレビュー
加藤有紀子	名古屋大学医学部附属病院	日本臨床腫瘍学会	システマティックレビュー
猿渡淳二	熊本大学大学院生命科学研究部(薬学系)薬物治療学分野	日本腎臓病薬物療法学会	システマティックレビュー

5. 作成方法

作成手順を図に示した。まず作成委員が101個のCQを作成・列挙し、そのなかから16個を採用した。それぞれのCQごとに文献検索のためのキーワードを設定し、文献検索を行ったあと、システマティックレビュー委員による各文献の評価、ガイドライン作成委員による推奨の決定と解説の作成、各学会のパブリックコメントを経て、各学会理事会で承認された。



図 ガイドライン作成手順およびスケジュール

6. システマティックレビュー

日本医学図書館協会に依頼し文献検索を行った。キーワードから抽出されたすべての論文タイプを対象にした。遡及検索年代は1970年～2014年、検索データベースはPubMed, 医中誌Web, The Cochrane Libraryである。エビデンスの評価は「Minds 診療ガイドライン作成の手引き2014」に準じた(表2)。一次スクリーニング, 二次スクリーニング, 評価シート作成までシステマティックレビューチームが行った。各CQのデータベース検索結果と文献評価シートは各学会のウェブサイトに掲載する。必要に応じてご参照いただきたい。

表2 システマティックレビューのエビデンス総体の強さの評価と定義

A (強)	: 効果の推定値に強く確信がある
B (中)	: 効果の推定値に中程度の確信がある
C (弱)	: 効果の推定値に対する確信は限定的である
D (とても弱い)	: 効果の推定値がほとんど確信できない

7. 推奨作成

推奨グレードの決定は, システマティックレビューチームからのエビデンス総体の評価を基に, 利得と害/副作用/リスクのあいだのトレードオフ・バランスを考慮して作成した。ガイドライン作成委員会で合議し, informal consensus 方式で決定し, その判断理由を記載した。推奨の強さは以下の①～④から選択した。

- ① 行うことを強く推奨する
- ② 行うことを弱く推奨する (提案する)
- ③ 行わないことを弱く推奨する (提案する)
- ④ 行わないことを強く推奨する

原則としてわが国における標準的な治療を推奨することとしたが, 必ずしも保険適用の有無にはこだわっていない。

8. 外部評価

本ガイドラインは, 草案を関連4学会(日本腎臓学会, 日本癌治療学会, 日本臨床腫瘍学会, 日本腎臓病薬物療法学会)のウェブサイトで公開し, パブリックコメントを受けた。各パブリックコメントと, それに対するわれわれの回答を各学会のウェブサイトに掲載する。なお発刊後にAGREE IIの評価を受ける予定である。

9. 本ガイドライン作成上の問題点

9.1 がんに対する薬物療法施行時の腎機能の評価

がんに対する薬物療法における腎障害をどのように評価するか確立していない。たとえば実際の臨床で腎機能の評価に用いられる血清クレアチニン値やeGFRに問題があるという認識はコンセンサスが得られているが, がんに対する薬物療法施行前後にどのように腎機能の評価するかは現在確立していない。無論, 代理マーカーも同様である。

9.2 がんに対する薬物の多様性

「抗がん剤」といっても、非常に多くの薬物が存在する。それぞれの薬物で腎機能に対する影響は異なり、それを個別に論じることは本ガイドラインの趣旨ではない。実際のがん治療においてよく遭遇する CQ を採用しているため、どうしても汎用されている薬物を中心に論じることになった。より幅広いがん種および薬物の種類については、今後の課題とさせていただきたい。

9.3 医療経済との関係

本ガイドラインでは医療経済上の問題は検討していないため、作成や推奨度決定過程に医療経済上の問題は影響していない。

9.4 患者の意見の反映

診療ガイドライン作成においては、患者の意見を反映させることが推奨されている。しかし、本ガイドラインは作成段階で患者の意見を取り入れる仕組みを構築することはできなかった。

10. 資金源と利益相反

作成にかかわった委員全員が、各所属学会の規定に則った利益相反に関する申告書を提出し、各学会事務局で管理している。本ガイドラインは、純粋に科学的な根拠と判断、あるいは公共の利益に基づいて作成され、各委員の産学連携活動に伴う利益相反状態は、内科関連学会の「医学研究の利益相反 (COI) に関する共通指針」を遵守し、適正にマネジメントされている。

本ガイドライン作成のための資金はすべて日本腎臓学会と関連・協力3学会（日本癌治療学会、日本臨床腫瘍学会、日本腎臓病薬物療法学会）が負担した（表3）。資金は作成委員会のための交通費、会場費、弁当代に使用された。本ガイドラインの作成委員およびシステムティックレビュー委員（表1）に報酬は支払われていない。

表3 ガイドライン作成のための費用とその提供者

費用項目	予算 (円)	資金提供者
委員会費 (交通費)	347,080	日本腎臓学会
委員会費 (交通費)	261,080	日本癌治療学会
委員会費 (交通費)	420,600	日本臨床腫瘍学会
委員会費 (交通費)	335,100	日本腎臓病薬物療法学会
委員会費 (会議費)	287,460	日本腎臓学会
委員会費 (謝礼)	210,000	日本腎臓学会
文献検索	200,000	日本腎臓学会

11. 今後の予定

11.1 本ガイドラインの普及

本ガイドラインを書籍として刊行すると同時に、各関連学会誌に掲載する。また、各学会ウェブサイトでも公開する。英語の簡略版も作成し、日本腎臓学会英文誌 (Clinical Experimental Nephrology : CEN) などに掲載する予定である。

11.2 本ガイドラインの評価

日本医療機能評価機構の Minds で AGREE II での評価を申請する。

略語一覧

略語名	正式名称
ACE	アンジオテンシン変換酵素 (angiotensin-converting enzyme)
AKI	急性腎障害 (acute kidney injury)
ARB	アンジオテンシン受容体拮抗薬 (angiotensin receptor blocker)
AUC	血中濃度曲線下面積 (area under curve)
BUN	血中尿素窒素 (blood urea nitrogen)
Ccr	クレアチニン・クリアランス (creatinine clearance)
CKD	慢性腎臓病 (chronic kidney disease)
Cmax	最高血中濃度 (maximum drug concentration)
CQ	クリニカル・クエスチョン (clinical question)
Cr	クレアチニン (creatinine)
DNA	デオキシリボ核酸 (deoxyribonucleic acid)
EDTA	エチレンジアミン四酢酸 (ethylenediaminetetraacetic acid)
eGFR	推算糸球体濾過量(値) (estimated glomerular filtration rate)
EGFR	上皮細胞成長因子受容体 (epidermal growth factor receptor)
ESRD	末期腎不全 (end-stage renal disease)
FDA	米国食品医薬品局 (Food and Drug Administration)
GFR	糸球体濾過量(値) (glomerular filtration rate)
HLA	ヒト白血球抗原 (human leucocyte antigen)
L-FABP	肝臓型脂肪酸結合タンパク (Liver Fatty Acid-Binding Protein)
NAG	N-アセチル-β-D-グルコサミニダーゼ (N-acetyl-β-D-glucosaminidase)
PS	活動状態 (performance status)
QOL	生命の質 (quality of life)
RANKL	破骨細胞分化因子 (receptor activator of NF-kappaB ligand)
TMA	血栓性微小血管症 (thrombotic microangiopathy)
VEGF	血管内皮増殖因子 (vascular endothelial growth factor)
5-FU	5-フルオロウラシル (5-fluorouracil)

ガイドラインサマリー

CQ1 抗がん薬投与における用量調節のための腎機能評価に eGFR は推奨されるか？

推奨グレード 行うことを弱く推奨する (提案する)

推奨文

1. 抗がん薬投与量を調整するための腎機能評価には、患者が年齢・性別に応じた標準的な体格であれば、すなわち栄養不良、極端なるい瘦あるいは極端な肥満がなければ eGFR を用いることを推奨する。
2. 栄養不良、極端なるい瘦など筋肉量が標準値よりも著しく異なると考えられる患者では、eGFR は GFR を正確に反映しないことがある。そのような場合には、血清 Cr 値からの eGFR ではなく、蓄尿による GFR 測定など他の方法を併用することを推奨する。
3. 体格にかかわらず固定用量が定められている薬剤については、 1.73m^2 あたりの体表面積補正をしないクレアチニン・クリアランス (Ccr) ないし eGFR (mL/分) に応じた用量調整を行う。
4. 体格に応じ、体表面積あたりで用量が定められている薬剤では、体表面積補正 (1.73m^2 あたり) を行った Ccr あるいは eGFR (mL/分/ 1.73m^2) を用いることが合理的である。
5. Cockcroft-Gault 式による Ccr (mL/分) は Jaffé 法で測定された血清 Cr 値を用いて計算されたものである。わが国で一般的な、酵素法で測定された Cr 値を用いる際には、実測 Cr 値に 0.2 を加える。

CQ2 抗がん薬による AKI の早期診断に、バイオマーカーによる評価は推奨されるか？

推奨グレード 行うことを弱く推奨する (提案する)

推奨文

現状では、抗がん薬投与による AKI の早期診断にバイオマーカーによる評価は強く推奨できない。わが国では、尿中タンパク、尿中アルブミン、血清シスタチン C、 β_2 ミクログロブリン、尿中 NAG、尿中 L-FABP が AKI に対するバイオマーカーとして測定可能だが、その他も含めて、いまだ AKI のバイオマーカーとして強く推奨できるものはない。

CQ3 腎機能の低下した患者に対して毒性を軽減するために抗がん薬投与量減量は推奨されるか？

推奨グレード 行うことを弱く推奨する (提案する)

推奨文

腎機能の低下した患者において薬物有害事象のリスクが高まる薬剤では、減量投与を行うことを推奨する。ただし、治癒を目標とする場合にはリスク・ベネフィットのバランスを考慮して最終的に投与量を決定する必要がある。

CQ4 シスプラチンによる AKI を予測するために、リスク因子による評価は推奨されるか？

推奨グレード 行うことを弱く推奨する (提案する)

推奨文

シスプラチンによる AKI を予測する因子として、低アルブミン血症、喫煙、女性、高齢 (1 歳あたり 1.03 倍リスクが増える)、他の抗がん薬の併用、血清カリウム、心・血管系疾患や糖尿病の合併、進行がん、シスプラチン総投与量などが報告されている。シスプラチンによる AKI を防ぐために、投与前にリスク因子を評価することを推奨する。

CQ5 シスプラチン分割投与は腎障害の予防に推奨されるか？

推奨グレード 行わないことを強く推奨する

推奨文

腎障害の予防にシスプラチン分割投与の意義は確立していないため推奨されない。

CQ6 シスプラチン投与時の補液 (3L/日以上) は腎障害を軽減するために推奨されるか？

推奨グレード 行うことを強く推奨する

推奨文

シスプラチン投与時の補液 (3L/日以上) は、腎障害を軽減するために推奨される。

CQ7 シスプラチン投与時の short hydration は推奨されるか？

推奨グレード 行うことを弱く推奨する (提案する)

推奨文

外来でシスプラチンを投与する際は、腎機能・PS・年齢を考慮したうえで short hydration を推奨する。ただし、short hydration を安全に行うには、十分な経口水分補給と尿量確保が必須であり、化学療法施行当日から 3 日目まで、食事など通常の摂取量に加えて、1 日あたり 1,000mL 程度の追加補給が可能な症例が対象となる。また、経口水分補給が不十分となった場合、迅速に点滴による水分補給が行える環境が整えられていることが必要である。

CQ8 利尿薬投与はシスプラチンによる腎障害の予防に推奨されるか？

推奨グレード 行うことを弱く推奨する (提案する)

推奨文

利尿薬投与はシスプラチンによる腎障害の予防に明確な推奨ができない。小規模なランダム化比較試験においてその効果が証明されていないため、推奨するだけの根拠がない。ただし、

利尿薬投与は1970年代から広く行われているシスプラチン投与時の腎障害予防法であり、シスプラチンを含む治療法の大規模な臨床試験において、本法を用いたうえでの有効性、安全性が示されている。したがって、本法を否定する根拠もない。

CQ 9 マグネシウム投与はシスプラチンによる腎障害の予防に推奨されるか？

推奨グレード 行うことを弱く推奨する (提案する)

推奨文

マグネシウム投与により、低マグネシウム血症予防効果は期待できる。また腎機能への好影響も示唆されており、腎障害の予防のためにマグネシウム投与は推奨される。

CQ 10 腎機能に基づくカルボプラチン投与量設定は推奨されるか？

推奨グレード 行うことを強く推奨する

推奨文

カルボプラチンを投与される成人がん患者において、目標とするAUCを設定したうえで腎機能に基づいて投与量を決定する方法は、体表面積に基づく一般的な方法と比較して治療効果を高めかつ副作用を軽減させるというエビデンスは十分ではない。しかし、この腎機能に基づく投与量設定法は合理的であり、かつ日常臨床では広く普及している。

CQ 11 大量メトトレキサート療法に対するホリナート救援療法時の腎障害予防には尿のアルカリ化が推奨されるか？

推奨グレード 行うことを強く推奨する

推奨文

メトトレキサートに対するホリナート救援療法時の腎障害予防には尿のアルカリ化が推奨される。

CQ 12 血管新生阻害薬投与時にタンパク尿を認めたときは休薬・減量が推奨されるか？

推奨グレード 行うことを強く推奨する

推奨文

血管新生阻害薬投与時にタンパク尿を認めたときは、タンパク尿のグレードと薬物治療継続のリスク・ベネフィットを加味したうえでの休薬・減量が推奨される。

CQ 13 ビスホスホネート製剤，抗 RANKL 抗体は腎機能が低下した患者に対しては減量が推奨されるか？

推奨グレード 行うことを強く推奨する

推奨文

ビスホスホネート製剤は，腎機能が低下した患者に対して減量が推奨される。一方，抗 RANKL 抗体は，腎機能が低下した患者に対して減量が推奨されない。

CQ 14 維持透析患者に対してシスプラチン投与後に薬物除去目的に透析療法を行うことは推奨されるか？

推奨グレード 行わないことを弱く推奨する（提案する）

推奨文

組織やタンパクに結合しているシスプラチンの大部分は透析を行っても体内に残り，透析後にリバウンドによる再上昇が認められるため，維持透析患者に対してシスプラチン投与後にタイミングに関わらず薬物除去目的の透析療法を行うことは推奨されない。

CQ 15 腫瘍崩壊症候群の予防にラスブリカーゼは推奨されるか？

推奨グレード 行うことを強く推奨する

推奨文

腫瘍崩壊症候群の予防にラスブリカーゼは推奨される。

CQ 16 抗がん薬による TMA に対して血漿交換は推奨されるか？

推奨グレード 行わないことを弱く推奨する（提案する）

推奨文

抗がん薬による TMA に対し，明確なエビデンスはないため，現時点では推奨されない。TMA による腎障害に対する血漿交換は，進展を抑制している症例が散見されるものの，その有効性を評価するまでには至らず，現時点では推奨されない。

がん薬物療法時の腎障害診療ガイドライン 2016

推 奨

1 がん薬物療法前後の腎機能評価

CQ1

抗がん薬投与における用量調節のための腎機能評価に eGFR は推奨されるか？

1. 抗がん薬投与量を調整するための腎機能評価には、患者が年齢・性別に応じた標準的な体格であれば、すなわち栄養不良、極端なるい瘦あるいは極端な肥満がなければ eGFR を用いることを推奨する。
2. 栄養不良、極端なるい瘦など筋肉量が標準値よりも著しく異なると考えられる患者では、eGFR は GFR を正確に反映しないことがある。そのような場合には、血清 Cr 値からの eGFR ではなく、蓄尿による GFR 測定など他の方法を併用することを推奨する。
3. 体格にかかわらず固定用量が定められている薬剤については、 1.73 m^2 あたりの体表面積補正をしないクレアチニン・クリアランス (Ccr) ないし eGFR (mL/分) に応じた用量調整を行う。
4. 体格に応じ、体表面積あたりで用量が定められている薬剤では、体表面積補正 (1.73 m^2 あたり) を行った Ccr あるいは eGFR (mL/分/ 1.73 m^2) を用いることが合理的である。
5. Cockcroft-Gault 式による Ccr (mL/分) は Jaffé 法で測定された血清 Cr 値を用いて計算されたものである。わが国で一般的な、酵素法で測定された Cr 値を用いる際には、実測 Cr 値に 0.2 を加える。

推奨グレード 行うことを弱く推奨する (提案する)

要約

抗がん薬投与量を調整するための腎機能評価には、患者が年齢・性別に応じた標準的な体格であれば、すなわち栄養不良、極端なるい瘦あるいは極端な肥満がなければ eGFR を用いることを推奨する。栄養不良、極端なるい瘦など筋肉量が標準値よりも著しく異なると考えられる患者では、eGFR は GFR を正確に反映しないことがある。そのような場合には、血清 Cr 値から GFR を推算するのではなく、蓄尿による GFR 測定など他の方法を併用する

ことを推奨する。体格にかかわらず固定用量が定められている薬剤については、 1.73 m^2 あたりの体表面積補正をしないクレアチニン・クリアランス (Ccr) ないし eGFR (mL/分) に応じた用量調整を行う。体格に応じ、体表面積あたりで用量が定められている薬剤では、体表面積補正 (1.73 m^2 あたり) を行った Ccr あるいは eGFR (mL/分/ 1.73 m^2) を用いることが合理的である。Cockcroft-Gault 式を用いた Ccr (mL/分) は Jaffé 法による血清 Cr 値を用いたものである。わが国で一般的な酵素法による Cr 値を用いる際には、実測 Cr 値に 0.2 を加える。

背景・目的

安全で効果的な抗がん化学療法を実施するためには、抗がん作用が最大限発揮され、副作用を最小化するような適切な薬剤用量の設定が重要である。腎排泄型の薬剤に対しては、腎機能障害時に薬剤が蓄積し重篤な副作用が出現しうるため、腎機能に応じた用量調節が必要となる。

腎機能評価には GFR が使用される。海外では GFR 物質である EDTA や iothalamate をクロム (Cr, chromium) やヨウ素 (I) などの放射性同位元素で標識した⁵¹Cr (クロム)-EDTA や¹²⁵I-sodium iothalamate のクリアランスを用いた GFR 測定¹⁾が、わが国ではイヌリン・クリアランス¹⁾が gold standard である。しかし、GFR を実測するためにはイヌリンや放射性物質により標識した外因性クリアランス物質を静注したうえで、蓄尿を必要とするので検査が煩雑になる。そのため通常は血清 Cr から Ccr や GFR を推算して用いることが多い。さまざまな GFR 推算式が考案されているが (Xモ1)²⁻⁸⁾、大部分は慢性腎臓病患者や健常者を対象として作成されており、がん患者に対する有効性は十分には検証されていない。

腎機能障害のある患者に対する用量調節は、治験時の薬物動態のデータに基づくことが多い。腎機能に応じた用量調節試験は、Cockcroft-Gault 式に基づく Ccr を用いることが多かった。2010 年に米国の FDA が腎障害患者に対する薬物動態研究に関するガイダンスを発表し⁹⁾、従来の Cockcroft-Gault 式による Ccr に加え、MDRD 式による eGFR を用いることを提唱したため、今後開発される薬剤については eGFR による用量調節が一般的になるかもしれない。欧州医薬品庁 (EMA) の改訂ガイドライン案でも MDRD 式と CKD-EPI 式による eGFR を用いた腎機能評価について記載されている¹⁰⁾。わが国では、厚生労働省による「経口血糖降下薬の臨床評価方法に関するガイドライン」のなかで、「臨床試験の評価において推奨される観察項目」として「腎機能指標 (eGFR, Ccr など)」が示されている¹¹⁾。これは、薬物用量調節に関するものではないが、今

後、わが国の治験時の腎機能指標として eGFR が用いられることが多くなるかもしれない。

本稿の目的は抗がん薬投与における腎機能評価法に関するこれまでの知見を検討し、実際の臨床におけるその有用性と限界を明らかにすることである。

解 説

薬剤の腎排泄経路は糸球体濾過と尿細管排泄であるが、尿細管の薬物排泄能を定量的に評価する簡便な方法はないため、通常は GFR に基づいて薬剤投与量を調節する。新規薬剤開発においても、GFR あるいはそれを反映する Ccr を用いて用量が設定されることが多い。そのため、抗がん薬投与時の用量調節においても GFR を基準とする。

GFR を測定するには、糸球体で完全に濾過され、タンパク質などに結合せず、体内で代謝されず、尿細管で分泌も再吸収もされない物質のクリアランスを測定することが必要であり、gold standard としてわが国ではイヌリン・クリアランスが、海外では、⁵¹Cr (クロム)-EDTA、¹²⁵I-sodium iothalamate、iohexol などのクリアランス測定が用いられる。GFR の代用として Ccr が測定されることもあるが、Ccr (酵素法) はイヌリン・クリアランスで測定した GFR にくらべて 20~30% 高値となる。これは Cr が糸球体で濾過されるほかに尿細管から分泌されるためであり、 $GFR \approx Ccr \times 0.715$ の関係がある¹²⁾。これらの方法は、試薬の投与や蓄尿を必要とし、結果が報告されるまで時間を要することなどから臨床現場で使用するには制約がある。そのため血清 Cr 値から GFR や Ccr を推定する推算式が開発された。

従来は Cockcroft-Gault 式による推算 Ccr を用いて用量調節を行うことが一般的であった。しかし Ccr は GFR より高値となるため GFR を正確に推定する各種の推算式が開発され、薬物の用量調節にも用いられるようになってきた¹³⁾。eGFR や推算 Ccr の計算式の多くは、健常人や慢性腎臓病患者を対象として作成され、がん患者を対象としたもの

は少ない。がん患者を対象とした GFR 推算式には Wright 式⁵⁾、Martin 式⁶⁾、Jelliffe 式⁷⁾があるが、日本人がん患者を対象とした推算式はまだ開発されていない。そこで、「抗がん薬投与における用量調節のための腎機能評価に eGFR は推奨されるか」という臨床的・クエスチョンに対して、抗がん薬投与における用量調節のための腎機能評価として「血清 Cr 値から推算される eGFR は、gold standard とされるイヌリン・クリアランスや⁵¹Cr (クロム)-EDTA・クリアランス、¹²⁵I-sodium iothalamate・クリアランスによる GFR の代用となるか」、「eGFR は従来用いられている Cockcroft-Gault 式による Ccr の代用となるか」という二つの問いを設定し、文献検索を行った。実測 GFR と eGFR を比較した研究は 12 件¹⁴⁻²⁵⁾、実測 Ccr と eGFR を比較した研究は 3 件²⁶⁻²⁸⁾、Cockcroft-Gault 式による Ccr と eGFR などの推算式を比較した研究は 3 件であった²⁹⁻³¹⁾。

がん患者を対象に、各種推算式の妥当性を検証した研究の結果は一致せず、一定の範囲で真の GFR の過大評価、過小評価につながる可能性が指摘されている。GFR の過大評価は抗がん薬の過量投与、副作用リスクの増加につながり、GFR の過小評価は、抗がん薬の不十分な投与量から抗がん作用の減弱につながる可能性がある。日本人がん患者を対象に日本腎臓学会の eGFR と実測 GFR を比較した研究も少ないため今後の研究が望まれる。血清 Cr ではなく血清シスタチン C からの GFR 推算式の有用性に関する研究も必要であろう。研究の多くは、gold standard である実測 GFR と eGFR を比較したものであり、eGFR に基づいて抗がん薬投与を行った場合の治療効果や副作用を検討したものではない。eGFR を用いた場合と、実測 GFR あるいは Cockcroft-Gault 式を用いた Ccr の、臨床的アウトカムを比較した研究も必要である。

現時点では、日本腎臓学会の推算式を用いた eGFR でおおよその腎機能の評価し、腎機能が正常であれば抗がん薬投与量調節は不要と考えてよいであろう。ただし治験時のデータに基づいて投与量を調整する際には、同じ腎機能評価法や推算式を使用して評価すると安全である。いずれの推算

式を用いる場合でも、抗がん薬投与量調節が必要な腎機能の症例や境界領域の症例で、体格が標準範囲を著しく逸脱するような場合では、血清 Cr 値からの eGFR ではなく、蓄尿による実測 GFR (×モ 2) やシスタチン C による推算 GFR など他の方法を併用することが安全であろう。蓄尿による実測 GFR はイヌリン・クリアランスが望ましいが、実施困難な場合には、Ccr (酵素法) に 0.715 を乗じて近似する方法もある¹²⁾。

Ccr や GFR に応じて薬剤用量を調節する際に注意すべき点がある。Ccr や GFR を評価する際、体表面積補正をするかどうかという点と、Cockcroft-Gault 式に使用する血清 Cr 値の測定法に関してである。

薬剤用量は、(1) 患者体格 (体重や体表面積) にかかわらず一定の固定用量 (mg/日) が定められている場合と、(2) 患者体格 (体重や体表面積) に応じて用量が定められている場合とがある。体格にかかわらず固定用量が定められている薬剤については、体表面積補正をしない Ccr ないし eGFR (mL/分) に応じた用量調整を行う (×モ 3)。これについては、日本腎臓学会編 CKD 診療ガイド 2012 でも、「腎機能が低下した患者に腎排泄性薬物を使用する際には、腎機能を体表面積を補正しない eGFR (mL/分) で評価して薬物の減量や投与間隔の延長を行う」ことが推奨されている¹³⁾。EMA の「腎機能が低下した患者への医薬品薬物動態評価ガイドライン改定案」も、GFR は体表面積補正をしない値で測定・表記することを推奨している¹⁰⁾。一方、体表面積 (mg/m²) や体重 (mg/kg) あたりで用量が定められている薬剤では、標準体型の体表面積 (1.73 m²) で補正した Ccr あるいは eGFR (mL/分/1.73 m²) を用いることが合理的である。体表面積に応じて薬物用量が調節された薬剤を、mL/分あたりの Ccr ないし GFR で補正した場合には、二重に体格の因子が加味され体格の大きな患者では過量投与、小さい患者では過小投与につながるからである。なお、Cockcroft-Gault 式で算出される Ccr は体表面積補正されていない mL/分だが、MDRD 式や日本腎臓学会の GFR 推算式では 1.73 m²あたりに

体表面積補正された値 (mL/分/1.73 m²) となっているので適用にあたっては注意しなくてはならない。

わが国では酵素法で Cr 値を測定することが多いが、Cockcroft-Gault 式は Jaffé 法で測定された Cr 値から計算されることに注意する必要がある。Jaffé 法では酵素法 Cr 値より 0.2 mg/dL 高く測定される

ので、酵素法 Cr 値を用いて Cockcroft-Gault の Ccr を計算するときには、酵素法 Cr 値に 0.2 を加える。

なお、尿路系腫瘍に抗がん薬治療をする患者のなかには片腎のことがあるが、eGFR は両腎機能の総和を反映するので、片腎患者に対しても使用可能である。

● メモ 1 各種腎機能推算式

1) Cockcroft-Gault 式²⁾

推算 Ccr (mL/分) = (140 - 年齢) × 体重 (kg) ÷ (72 × 血清 Cr)

女性は上記の値に 0.85 を乗ずる。血清 Cr 値は Jaffé 法で測定された値を用いるが、酵素法で測定された血清 Cr 値には、0.2 を加える。

2) 日本腎臓学会の GFR 推算式³⁾

eGFR (mL/分/1.73 m²) = 194 × 血清 Cr^{-1.094} × 年齢^{-0.287}

女性は上記の値に 0.739 を乗ずる。

3) MDRD 式⁴⁾

eGFR (mL/分/1.73 m²) = 175 × 血清 Cr^{-1.154} × (年齢)^{-0.203} × (0.742 [女性の場合]) × (1.212 [黒人の場合])

4) Wright 式⁵⁾

eGFR (mL/分) = {[6580 - (38.8 × 年齢)] × 体表面積 × [1 - 0.168 × (男性 0, 女性 1)]} / 血清 Cr

血清 Cr 値は Jaffé 法で測定。体表面積の推算式についてはメモ 2 を参照。

5) Martin 式⁶⁾

eGFR (mL/分) = {163 × 体重 [kg] × [1 - (0.00496 × 年齢)] × [1 - 0.252 × (男性 0, 女性 1)]} / 血清 Cr

6) Jelliffe 式⁷⁾

推算 Ccr (mL/分/1.73 m²) = [98 - 16(年齢 - 20) / 20] / 血清 Cr

20 ~ 80 歳の場合。女性では上記の値に 0.9 を乗ずる。

7) CKD-EPI 式⁸⁾

eGFR (mL/分/1.73 m²) = 141 × (血清 Cr / κ)^α × 0.993^{年齢}

κ は男性で 0.9, 女性で 0.7。

α は血清 Cr が κ より大きいときは -1.209, そうでないときは男性は -0.411, 女性は -0.329。

女性の場合はさらに 1.018 をかける。

黒人の場合はさらに 1.159 をかける。

注: 血清 Cr 値の単位は Wright 式, Martin 式は μmol/L, その他は mg/dL

● メモ 2 蓄尿による実測 GFR の測定法

正確な腎機能評価が必要な場合には、イヌリン・クリアランスの測定が推奨される。標準法と簡易法があり、標準法は 1% イヌリンを含む生理食塩液を持続静注し、30 分間隔で蓄尿と中間点採血を 3 回行い、3 回のクリアランスの平均値を求める方法である。簡易法は、イヌリンの持続静注下で 1 時間程度の蓄尿を行い、蓄尿前後での採血 2 回でクリアランスを求める方法である。図にイヌリン・クリアランス簡易法を示す¹³⁾。イヌリン・クリアランス測定にあたっては、約 700 mL の飲水負荷が必要になるので、体液量過剰にならないように注意する。

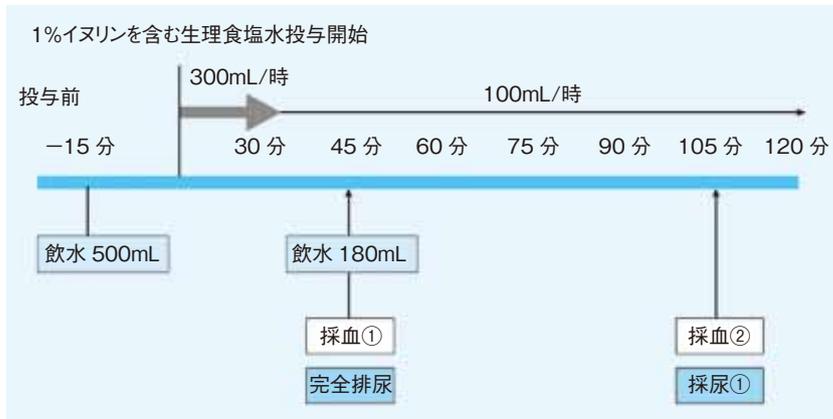


図 イヌリン・クリアランス簡易法

- 1) イヌリン投与開始 45 分後に完全排尿。排尿時に採血。
- 2) 60 分蓄尿を目安に尿意があった時点で採尿。採尿時に採血。
- 3) 蓄尿時間を正確に記録。
- 4) イヌリンの血中濃度は 2 点の採血の平均を用いる。

日本腎臓学会編, CKD 診療ガイド 2012, 東京医学社, 2012.

●メモ3 体表面積補正をしない GFR とは

eGFR (mL/分/1.73 m²) は標準的な体表面積における GFR を予測するものであり、個々の患者の実際の GFR を表したものである。年齢別、性別の標準的な体格と大きく異なる患者では、GFR を過大評価したり過小評価することがある。そのため薬物の投与設計では必ず体表面積補正をしない GFR (mL/分) で腎機能を評価しなければならない。

「体表面積補正をしない」という意味は、GFR の単位を 1.73 m²あたりに補正するのではなく、個々人の実測 GFR で表すということである。推算式で計算された数値は、すでに 1.73 m²あたりの体表面積に補正されているので、「体表面積補正をしない」数値を計算するには、本人の体表面積を求めたうえで以下のように計算する。

体表面積補正しない GFR (mL/分) = eGFR (mL/分/1.73 m²) ÷ 1.73 × 本人の体表面積 (m²)

体表面積の推算式として代表的なものに DuBois 式³²⁾がある。

体表面積 (m²) = 0.007184 × 体重 (kg)^{0.425} × 身長 (cm)^{0.725}

【参考文献】

- 1) Soveri I, et al.; for the SBU GFR Review Group. Measuring GFR: a systematic review. *Am J Kidney Dis.* 2014; 64: 411-24. PMID: 24840668
- 2) Cockcroft DW, et al. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron.* 1976; 16: 31-41. PMID: 1244564
- 3) Matsuo S, et al.; for the Collaborators developing the Japanese equation for estimated GFR. Revised equations for estimated GFR from serum creatinine in Japan. *Am J Kidney Dis.* 2009; 53: 982-92. PMID: 19339088
- 4) Levey AS, et al.; for the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration. Using standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* 2006; 145: 247-54. PMID: 16908915
- 5) Wright JG, et al. Estimation of glomerular filtration rate in cancer patients. *Br J Cancer.* 2001; 84: 452-9. PMID: 11207037
- 6) Martin L, et al. Improvement of the Cockcroft-Gault equation for predicting glomerular filtration in cancer patients. *Bull Cancer.* 1998; 85: 631-6. PMID: 9752271
- 7) Jelliffe RW. Creatinine clearance: bedside estimate. *Ann Intern Med.* 1973; 79: 604-5. PMID: 4748282
- 8) Levey AS, et al.; for the CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* 2009; 150: 604-12. PMID: 19414839
- 9) U. S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Guidance for Industry Pharmacokinetics in patients with impaired renal function—study design, data analysis, and impact on dosing and labeling. Draft guidance. 2010. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM204959.pdf>
- 10) European Medicines Agency. Guideline on the evaluation of the pharmacokinetics of medicinal products in patients with decreased renal function. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/02/WC500162133.pdf
- 11) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構. 「経口血糖降下薬の臨床評価方法に関するガイドライン」について, 薬食審査発 0709 第 1 号 (平成 22 年 7 月 9 日). <http://www.pmda.go.jp/files/000208192.pdf>

- 12) 堀尾勝ほか. 腎機能に応じた投薬量の設定—eGFR 使用の注意点. 日本腎臓学会誌. 2008; 50: 955-8.
- 13) 日本腎臓学会. CKD 診療ガイド 2012. 東京医学社, 2012.
- 14) Dooley MJ, et al. Carboplatin dosing: gender bias and inaccurate estimates of glomerular filtration rate. *Eur J Cancer*. 2002; 38: 44-51. PMID: 11750838
- 15) Poole SG, et al. A comparison of bedside renal function estimates and measured glomerular filtration rate (Tc99mDTPA clearance) in cancer patients. *Ann Oncol*. 2002; 13: 949-55. PMID: 12123341
- 16) Marx GM, et al. Evaluation of the Cockcroft-Gault, Jelliffe and Wright formulae in estimating renal function in elderly cancer patients. *Ann Oncol*. 2004; 15: 291-5. PMID: 14760124
- 17) de Lemoss ML, et al. Evaluation of predictive formulae for glomerular filtration rate for carboplatin dosing in gynecological malignancies. *Gynecol Oncol*. 2006; 103: 1063-9. PMID: 16875719
- 18) Shimokata T, et al. Prospective evaluation of pharmacokinetically guided dosing of carboplatin in Japanese patients with cancer. *Cancer Sci*. 2010; 101: 2601-5. PMID: 20860621
- 19) Ainsworth NL, et al. Evaluation of glomerular filtration rate estimation by Cockcroft-Gault, Jelliffe, Wright and Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) formulae in oncology patients. *Ann Oncol*. 2012; 23: 1845-53. PMID: 22104575
- 20) Hartlev LB, et al. Monitoring renal function during chemotherapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2012; 39: 1478-82. PMID: 22699525
- 21) Craig AJ, et al. Overestimation of carboplatin doses is avoided by radionuclide GFR measurement. *Br J Cancer*. 2012; 107: 1310-6. PMID: 22935580
- 22) Dooley MJ, et al. Dosing of cytotoxic chemotherapy: impact of renal function estimates on dose. *Ann Oncol*. 2013; 24: 2746-52. PMID: 23928359
- 23) Shepherd ST, et al. Performance of formulae based estimates of glomerular filtration rate for carboplatin dosing in stage I seminoma. *Eur J Cancer*. 2014; 50: 944-52. PMID: 24445148
- 24) Shibata K, et al. Renal function evaluation in patients with cancer who were scheduled to receive carboplatin or S-1. *Clin Exp Nephrol*. 2015; 19: 1107-13. PMID: 25894220
- 25) Hingorani S, et al. Estimating GFR in adult patients with hematopoietic cell transplant: comparison of estimating equations with an iohexol reference standard. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015; 10: 601-10. PMID: 25717073
- 26) Goto T, et al. Impact of different methods of estimating renal function on determining eligibility for cisplatin (CDDP)-based chemotherapy in patients with invasive urothelial carcinoma. *Hinyokika Kyo*. 2011; 57: 671-6. PMID: 22240299
- 27) Uozumi J, et al. Is the eGFR formula adequate for evaluating renal function before chemotherapy in patients with urogenital cancer? A suggestion for clinical application of eGFR formula. *Clin Exp Nephrol*. 2015; 19: 738-45. PMID: 25281007
- 28) Inoue N, et al. Are the equations for the creatinine-based estimated glomerular filtration rate applicable to the evaluation of renal function in Japanese children and adult patients receiving chemotherapy? *Clin Exp Nephrol*. 2015; 19: 298-308. PMID: 24792810
- 29) 田中佑佳ほか. Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) 式に基づいた理論的 Carboplatin 投与量の臨床的妥当性と副作用発現. *癌と化学療法*. 2009; 36: 2593-8.
- 30) Launay-Vacher V, et al. Lung cancer and renal insufficiency: prevalence and anticancer drug issues. *Lung*. 2009; 187: 69-74. PMID: 18941834
- 31) Jennings S, et al. Evaluation of creatinine-based formulas in dosing adjustment of cancer drugs other than carboplatin. *J Oncol Pharm Pract*. 2010; 16: 113-9. PMID: 19578094
- 32) DuBois D, et al. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. *Arch Intern Med*. 1916; 17: 863-71.

CQ2

抗がん薬による AKI の早期診断に、バイオマーカーによる評価は推奨されるか？

現状では、抗がん薬投与による AKI の早期診断にバイオマーカーによる評価は強く推奨できない。わが国では、尿中タンパク、尿中アルブミン、血清シスタチン C、 β_2 ミクログロブリン、尿中 NAG、尿中 L-FABP が AKI に対するバイオマーカーとして測定可能だが、その他も含めて、いまだ AKI のバイオマーカーとして強く推奨できるものはない。

推奨グレード 行うことを弱く推奨する（提案する）

要約

ここ数年、AKI に対する新規のバイオマーカーがいくつか報告されている。しかし今日まで、いずれのバイオマーカーも日常臨床で使用できるほどの高い信頼性、感度、検査・判定の迅速性を得ることはできていない。

背景・目的

① AKI の診断基準

2004 年に Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) が、初めて統一された AKI の診断基準を提唱した。どの施設でも簡単に測定できる血清 Cr と尿量に着目し、RIFLE (Risk, Injury, Failure, Loss, End-stage kidney disease) 分類として 5 段階にわけられた (表 1)¹⁾。さらに 2007 年に AKIN (Acute Kidney Injury Network) より AKIN 分類が提唱された (表 2)²⁾。AKIN 分類では 48 時間以内に血清 Cr の 1.5 倍以上または 0.3 mg/dL 以上の増加、または 6 時間超の尿量減少 (<0.5 mL/kg/時) を AKI の診断基準としており、血清 Cr の増加、尿量減少の程度により 3 段階の重症度に分類される。さらに重症度は 7 日以内の血清 Cr の増加、尿量減少で評価する。

② 背景・目的

抗がん薬による腎障害の頻度は高く、薬剤性腎障害の 15% を占めるとされ、抗菌薬、非ステロイ

ド性抗炎症薬に次いで頻度が高い³⁾。また、抗がん薬による薬剤性 AKI もよく知られており、導入化学療法を受けた 537 人の急性骨髄性白血病あるいは高リスク骨髄異形成症候群患者のうち 36% に AKI が発症し、さらに ESRD に至った症例では死亡率が 61.7% であった⁴⁾。さらに別の報告では、AKI を合併したがん患者の死亡率は 73% ときわめて高いことが報告されている⁵⁾。抗がん薬による AKI は、CKD や ESRD のリスクが増すだけでなく、腎機能低下により抗がん薬投与用量調節が必要になり、目前に迫った次の抗がん薬投与に支障をきたすことも問題となる。数多くの化学療法のレジメンが存在するため、AKI も多様な臨床症状を呈する。抗がん薬による AKI の例を表 3 に示す^{6,7)}。尿細管障害として代表的な薬剤は白金製剤であり、おもな障害部位は尿細管間質である。たとえば、シスプラチンでは約 1/3 の患者が AKI をきたすことが知られている⁸⁾。血管障害としては抗 VEGF 抗体であるペバシズマブが有名であり、TMA を誘発する。

血清 Cr と尿量に基づいた RIFLE 分類や AKIN 分類の登場は、AKI の診断を大きく前進させたが、いまだ問題点は多い。血清 Cr は年齢や体重、性差、薬剤、筋肉代謝、タンパク摂取、体液過剰の影響を受けるなど、AKI のマーカーとして多くの欠点を有する^{9,10)}。さらに、血清 Cr は最初に腎障害を受けてから上昇するまで 48~72 時間かかるとされており、迅速な AKI の診断および治療介入を妨げる

表 1 ADQI による AKI の診断基準 (RIFLE 分類)

	血清 Cr または GFR による診断基準	尿量による診断基準
Risk	血清 Cr 上昇 \geq 正常値の 1.5 倍, または GFR 低下 $>$ 正常値の 25%	$<$ 0.5 mL/kg/時が 6 時間持続
Injury	血清 Cr 上昇 \geq 正常値の 2 倍, または GFR 低下 $>$ 正常値の 50%	$<$ 0.5 mL/kg/時が 12 時間持続
Failure	血清 Cr 上昇 \geq 正常値の 3 倍, または GFR 低下 $>$ 正常値の 75%, または急性上昇 \geq 0.5 mg/dL を伴う血清 Cr \geq 4 mg/dL	$<$ 0.3 mL/kg/時が 24 時間持続 または無尿が 12 時間持続
Loss	腎代替療法が必要な状態が 4 週間超持続	
ESKD	透析療法が 3 ヶ月超持続	

Crit Care. 2004; 8: R204-12. (DOI 10.1186/cc2872) ©Bellomo R, et al.; licensee BioMed Central Ltd. 2004. <http://ccforum.com/content/8/4/R204>

表 2 AKIN による AKI の診断基準 (AKIN 分類)

ステージ	血清 Cr による診断基準	尿量による診断基準
1	血清 Cr 上昇 \geq 1.5~2 倍または 0.3 mg/dL	$<$ 0.5 mL/kg/時が 6 時間超持続
2	血清 Cr 上昇 $>$ 2~3 倍	$<$ 0.5 mL/kg/時が 12 時間超持続
3	血清 Cr 上昇 $>$ 3 倍または急性上昇 \geq 0.5 mg/dL を伴う血清 Cr \geq 4 mg/dL	$<$ 0.3 mL/kg/時が 24 時間超持続, または無尿が 12 時間持続

Crit Care. 2007; 11: R31. (DOI 10.1186/cc5713) ©Mehta RL, et al.; licensee BioMed Central Ltd. 2007.

表 3 抗がん薬による AKI の例 (わが国で保険収載されている抗がん薬のみ掲載)

腎血管病変	
毛細管漏出症候群	インターロイキン 2
TMA	ベバシズマブ, ゲムシタピン, シスプラチン, マイトマイシン C, インターフェロン
糸球体病変	
微小変化群	インターフェロン, ベメトレキセド
巣状糸球体硬化症	インターフェロン, ベメトレキセド, ゴレドロン酸
尿細管間質病変	
急性尿細管壊死	白金製剤, ゴレドロン酸, インターフェロン, ベントスタチン, イマチニブ, パミドロン酸
尿細管炎 (ファンコニー症候群)	シスプラチン, イホスファミド, アザシチジン, イマチニブ, パミドロン酸
マグネシウム喪失	シスプラチン, 抗 EGFR 抗体薬
腎性尿崩症	シスプラチン, イホスファミド, ベメトレキセド
抗利尿ホルモン不適切分泌症候群	シクロホスファミド, ピンクリスチン
急性間質性腎炎	ソラフェニブ, スニチニブ
尿細管閉塞性腎障害	メトレキサート

Kidney Int. 2015; 87: 909-17, Clin J A Soc Nephrol. 2012; 7: 1713-21. © [2012] American Society of Nephrology. より改変.

要因の一つとなっている¹⁰⁾。血清 Cr の欠点を補うため、AKI に対する多くの新しいバイオマーカーの有用性が検討されてきた。しかし、AKI の新規バイオマーカーが臨床で使えるようになるには、性差、年齢差、原疾患に応じた閾値の設定が必須であり、いまだハードルが高い¹¹⁾。

本稿の目的は、抗がん薬に起因する AKI に対するバイオマーカーの最新知見を検討し、実際の臨

床におけるその有用性と限界を明らかにすることである。

解 説

本稿でのバイオマーカーとは、客観的な評価が可能で、生理学的あるいは病理学的変化、および治療介入に対する薬理学的反応の指標となるもので

ある¹²⁾。抗がん薬に起因する AKI に対するバイオマーカーの条件はがんに対するいかなる治療からの干渉も受けないことであり、役割としては①リスク評価、②早期診断、③病期分類、④鑑別診断、⑤治療効果指標、⑥予後判定、が考えられる。とくに血清 Cr や eGFR とくらべて早期の診断が可能なバイオマーカーの実用化が期待される。

本稿では、わが国における実臨床において保険診療で使用可能なバイオマーカーと、実臨床で使用できないものをわけて記載した。また、2010 年に安全性予測試験コンソーシアム (Predictive Safety Testing Consortium [PSTC]) の腎毒性作業部会が、薬物の毒性試験およびバイオマーカー性能分析の結果を FDA と欧州医薬品審査庁 (European Medicines Evaluation Agency [EMA]) に提出し、そのなかで Kidney Injury Molecule-1 (Kim-1)、尿中アルブミン、尿タンパク、 β_2 ミクログロブリン、血清シスタチン C、クラスτεリン、trefoil factor 3 (TFF-3) が腎機能の安全性に関するバイオマーカーとしてあげられている¹³⁾。この報告ではあくまで安全性評価の目的に限定されているが、この七つについては抗がん薬に起因する AKI に対するバイオマーカーとしての有用性について本稿で論じる必要があると考えた。

1. 保険診療で測定可能なバイオマーカー

a) 尿中アルブミン

尿中アルブミンは糸球体透過性亢進や近位尿細管再吸収障害により増加する。実際、短期間あるいは長期間の腎毒性抗がん薬の投与により、尿中微量アルブミンが増加することが報告されている¹⁴⁾。しかし、AKI 以外にも発熱や運動、脱水、糖尿病、高血圧などでも増加することが知られており、AKI のバイオマーカーとしての特異度は限定的と考えられている¹⁵⁾。

b) 尿タンパク

糸球体障害の検出においては尿タンパクが BUN および血清 Cr よりも診断能が上回るといわれているが¹⁶⁾、AKI のバイオマーカーとしては特異性が低いことも報告されており¹⁷⁾、その有用性は確立

していない。

c) 血清シスタチン C

シスタチンはヒトの体内でもっとも重要なシステインプロテアーゼ阻害物質である。シスタチン C は 13 kDa のタンパクで、すべての有核細胞から分泌されるが、血漿タンパクと結合しないという特徴がある。それゆえに腎糸球体では自由に濾過され、近位尿細管で再吸収後、小胞体受容体であるメガリンによって 99% 以上が分解される¹⁸⁾。Cr とは異なりシスタチン C は尿細管から尿中に分泌されず、性別・筋肉量に依存しない。軽度～中等度腎障害患者でも血清シスタチン C は GFR とよく相関するため¹⁹⁾、血清 Cr よりも早期腎障害を感度よく捉えることが可能であり、血清シスタチン C は AKI の有用なマーカーといわれている²⁰⁾。しかし、血清シスタチン C は①糖尿病や多量のコルチコステロイド、甲状腺機能亢進症、炎症、高ビリルビン血症、高トリグリセライド血症の影響を受ける²¹⁾、②GFR < 15 mL/分/1.73 m²に達すると上昇は緩慢になり、5~6 mg/L 程度で横ばいになる²²⁾、といった限界がある。Benöhr ら²³⁾はシスプラチン投与 3 日前とくらべて 5 日後では有意に血清シスタチン C が上昇していることを示した。現状で抗がん薬投与に起因する AKI に対するバイオマーカーとしての有用性は確立されていない。血清シスタチン C の測定は保険適用だが、尿中シスタチン C の測定に適用はない。

d) β_2 ミクログロブリン

β_2 ミクログロブリンは分子量 11,800、アミノ酸 99 個からなるポリペプチドで、主要組織適合性抗原である HLA クラス I 抗原の L 鎖として全身の有核細胞表面に分布する。糸球体基底膜を自由に通過して、ほとんどは近位尿細管で再吸収されるが、尿細管障害では再吸収が低下し尿中への排泄が増加するため、AKI のマーカーとしての有用性が期待されている。実際に、尿細管障害時には血清 Cr よりも 4~5 日早く尿中 β_2 ミクログロブリンが上昇することが報告されている²⁴⁾。しかし、酸性尿中や室温ではきわめて不安定であるという欠点があり、バイオマーカーとしての限界も指摘されてい

る²⁵⁾。

e) NAG

腎においてNAGはライソゾームに存在する糖質分解酵素であり、近位尿細管細胞の小胞体で産生される。尿細管障害により尿中への排泄が増加するため、尿中NAGもAKIの有用なマーカーとして報告され、血漿Crよりも12時間～4日早く異常値を示すと報告された²⁶⁾。Gorenら²⁷⁾は12例でシスプラチン投与前後のNAG量を比較している。彼らの検討では、シスプラチン投与後NAG量は上昇し、3日目に最高値となりその後低下した。Ikedaら²⁸⁾はシスプラチン投与後のNAGと β_2 ミクログロブリンを8例で検討した。 β_2 ミクログロブリンは投与3日目で最高値となり1週間で前値まで低下したのに対して、NAGは投与2週間後まで増加する症例があったことを報告している。しかし、尿中NAGは多くの腎毒性物質やマグネシウム、内因性尿素²⁹⁾に活性が抑制されるという欠点がある。さらにAKI以外でも関節リウマチ³⁰⁾や耐糖能異常³¹⁾、甲状腺機能亢進症³²⁾でも尿中NAGは高値となるため、AKIに対する特異性は低いといわれている。

f) 尿中L-FABP

L-FABPは腎において近位尿細管に発現する脂肪酸の輸送タンパクであり、さらに抗酸化作用も有する³³⁾。ヒトL-FABPはhypoxia-inducible factor 1a応答配列をもつためL-FABPの発現は低酸素によって誘導される³⁴⁾。尿細管障害で尿中への排泄が増加することが知られており、心臓血管手術後にAKIとなった症例では、手術直後から尿中L-FABPの増加が認められ³⁵⁾、尿中L-FABP高値はAKIの独立した予測因子であると報告されている³⁶⁾。AKIに対するバイオマーカーとして、L-FABPはKim-1、NGAL、NAGと同等であることが示され³⁷⁾、わが国ではL-FABPがAKI診断に対して保険適用されている。しかし、抗がん薬投与に起因するAKIに対するバイオマーカーとしての有用性はヒトにおいてほとんど検証されておらず、今後の検討が必要である。

2. 保険診療で測定できないバイオマーカー

a) 尿中Kim-1

Kim-1は細胞膜貫通型糖タンパクで、腎障害時に近位尿細管細胞で産生され、腎虚血後12時間で細胞外ドメイン部分の尿中への排泄が増加する³⁸⁾。シスプラチンによる腎毒性モデル動物では血清Crよりも早くKim-1が上昇することから、尿細管障害のバイオマーカーとして有用と報告された³⁹⁾。さらにシステマティックレビューでは、Kim-1は腎障害後24時間以内に変動するバイオマーカーであると報告された⁴⁰⁾。Kim-1は米国FDAからAKIのマーカーとして承認されている。Tekceら⁴¹⁾はeGFR \geq 90 mL/分の22例におけるシスプラチン投与後のAKI 8例、非AKI症例14例で、血清Kim-1と尿中Kim-1をシスプラチン投与前、投与1, 3, 5日後で比較した。投与1日後では血清Cr、eGFR、血清Kim-1に両群間の差はなかったが、尿中Kim-1はAKI群のほうが有意に高値であった。3日後には血清Cr、eGFR、尿中Kim-1が両群で有意な差を認めたが、血清Kim-1は有意な差を認めなかった。したがって、尿中Kim-1はシスプラチンによるAKIの早期マーカーとして期待されている。しかし、尿中でKim-1の安定性が著しく低下するとの報告もあり、さらに検討を要するといわれている⁴²⁾。

b) NGAL

Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL)は25 kDaの糖タンパクであり、おもに活性化された好中球から分泌され、正常時は近位尿細管で100%再吸収される。尿細管障害時にはヘンレ上行脚と一部の集合管に発現し、血中、尿中への排泄が増加するため、AKI後2～4時間で異常値を示すとされる。2,500例を超える症例を集めたメタ解析の結果から、NGALはAKIの診断だけでなく、腎予後についても有用なマーカーといわれている⁴³⁾。Peresら⁴⁴⁾はシスプラチン投与後AKI群のほうが非AKI群と比較してNGALは高値であったが、有意差はなかったと報告した。またGaspariら⁴⁵⁾はシスプラチン投与後1, 4時間後、および1, 2, 3, 7, 15日後のNGALを12例のAKI群と12例の非AKI

群で比較した。血清 Cr はシスプラチン投与後 3 日目から AKI 群と非 AKI 群で有意差を認めたのに対して、NGAL は 1 日後より有意差を認めた。したがって、NGAL は血清 Cr より早期にシスプラチンによる AKI を診断できるバイオマーカーとしての可能性がある。

c) クラステリン

クラステリンは 76~80 kDa の糖タンパクで、腎障害時には抗アポトーシス作用による腎保護作用があるものと想定されている。近位尿細管障害の検出では、尿中クラステリンが BUN および血清 Cr より優れていることが報告された¹⁶⁾。しかしヒトの AKI に対する検討は不十分であり、さらに抗がん薬による AKI のバイオマーカーとなるかどうかは不明である。

d) 尿中 TFF-3

TEF-3 は AKI では尿中排泄が減少する。尿中 TFF-3 はモデル動物の検討において AKI の有用なマーカーであることが示されているが、ヒトに対する検討は不十分である⁴⁶⁾。

e) エンドセリン 1

エンドセリン 1 は血管収縮作用を有し、21 個のアミノ酸からなり、腎ではメサングウム細胞や集合管に発現する。Takeda ら⁴⁷⁾は尿中エンドセリン 1 様免疫活性/Cr をシスプラチン投与前、投与 1, 2 週間後に測定し、投与前とくらべて投与 1, 2 週間後に有意に上昇することを報告した。シスプラチン投与後、 β_2 ミクログロブリン/Cr とエンドセリン 1 様免疫活性/Cr は 2 日目にピークに達し、その後低下したが、NAG/Cr のピークは 6 日目であった。

上述以外にも、インターロイキン 18、アンジオテンシノーゲン、tissue inhibitor of metalloproteinase-2、インスリン様成長因子 (IGF)-binding protein 7 などが、AKI に対するバイオマーカーとしての有用性を検討されている³³⁾。

このように、モデル動物に対する検討ではさまざまなバイオマーカーの有用性が報告されているが⁴⁸⁾、ヒトに対してはきわめてエビデンスに乏しい。その原因として、①AKI の診断基準が統一されていないため、報告により差異があること、②AKI 全体を検討した報告は数多く存在するが、抗がん薬による AKI に限って評価した報告はきわめて少ないこと、③多くのバイオマーカーでは明らかな閾値が設定できていないため、個々の研究での評価が困難であること、④抗がん薬治療は多剤併用で行われることが多く、さらにそれぞれの抗がん薬により腎障害のメカニズムが異なり、複数のメカニズムが想定される抗がん薬もあるため(シスプラチンなど)、単一のバイオマーカーで評価することの妥当性が不明であること(事実、複数のバイオマーカーを組み合わせることの有用性も報告されている¹⁷⁾)。⑤血清を用いた場合、腎の AKI を評価しているというより、抗がん薬による全身の影響を評価している可能性が否定できず、また、その際、年齢や CKD も含めた既往の合併症などがどのように影響するか不明であることなどがあげられる。

バイオマーカーはわれわれの抗がん薬に起因する AKI に対する理解を深めてくれるが、診断に寄与するかどうか不明な点が多い。抗がん化学療法および腎専門医は、いつバイオマーカーが必要か、どのバイオマーカーが有用か、バイオマーカーのデータをどのように解釈し実際の治療に反映させるか、個々の患者において判断する必要がある。

バイオマーカーはわれわれの抗がん薬に起因する AKI に対する理解を深めてくれるが、診断に寄与するかどうか不明な点が多い。抗がん化学療法および腎専門医は、いつバイオマーカーが必要か、どのバイオマーカーが有用か、バイオマーカーのデータをどのように解釈し実際の治療に反映させるか、個々の患者において判断する必要がある。

【参考文献】

- Bellomo R, et al.; for the Acute Dialysis Quality Initiative workgroup. Acute renal failure—definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care*. 2004; 8; R204-12. PMID: 15312219
- Mehta RL, et al.; for the Acute Kidney Injury Network. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care*. 2007; 11: R31. PMID: 17331245
- 大園恵幸ほか. 薬剤性腎障害. *日本臨床*. 2002; 60 (増刊): 493-500.
- Lahoti A, et al. Predictors and outcome of acute kidney injury in patients with acute myelogenous leukemia or high-risk myelodysplastic syndrome. *Cancer*. 2010; 116: 4063-8. PMID: 20564156
- Soares M, et al. Prognosis of critically ill patients with cancer and

- acute renal dysfunction. *J Clin Oncol*. 2006; 24: 4003-10. PMID: 16921054
- 6) Perazella MA, et al. New drug toxicities in the onco-nephrology world. *Kidney Int*. 2015; 87: 909-17. PMID: 25671763
 - 7) Perazella MA. Onco-nephrology: renal toxicities of chemotherapeutic agents. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012; 7: 1713-21. PMID: 22879440
 - 8) Arany I, et al. Cisplatin nephrotoxicity. *Semin Nephrol*. 2003; 23: 460-4. PMID: 13680535
 - 9) Charlton JR, et al. A basic science view of acute kidney injury biomarkers. *Nephrol Dial Transplant*. 2014; 29: 1301-11. PMID: 24385545
 - 10) Coca SG, et al. Biomarkers for the diagnosis and risk stratification of acute kidney injury: a systematic review. *Kidney Int*. 2008; 73: 1008-16. PMID: 18094679
 - 11) Ostermann M, et al. Clinical review: Biomarkers of acute kidney injury: where are we now? *Crit Care*. 2012; 16: 233. PMID: 23014769
 - 12) Katz R. Biomarkers and surrogate markers: an FDA perspective. *NeuroRx*. 2004; 1: 189-95. PMID: 15717019
 - 13) Dieterle F, et al. Renal biomarker qualification submission: a dialog between the FDA-EMEA and Predictive Safety Testing Consortium. *Nat Biotechnol*. 2010; 28: 455-62. PMID: 20458315
 - 14) Kern W, et al. Microalbuminuria during cisplatin therapy: relation with pharmacokinetics and implications for nephroprotection. *Anticancer Res*. 2000; 20: 3679-88. PMID: 11268439
 - 15) Bonventre JV, et al. Next-generation biomarkers for detecting kidney toxicity. *Nat Biotechnol*. 2010; 28: 436-40. PMID: 20458311
 - 16) Dieterle F, et al. Urinary clusterin, cystatin C, beta2-microglobulin and total protein as markers to detect drug-induced kidney injury. *Nat Biotechnol*. 2010; 28: 463-9. PMID: 20458316
 - 17) Vaidya VS, et al. Urinary biomarkers for sensitive and specific detection of acute kidney injury in humans. *Clin Transl Sci*. 2008; 1: 200-8. PMID: 19212447
 - 18) Kaseda R, et al. Megalin-mediated endocytosis of cystatin C in proximal tubule cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2007; 357: 1130-4. PMID: 17462596
 - 19) Hojs R, et al. Serum cystatin C as an endogenous marker of renal function in patients with mild to moderate impairment of kidney function. *Nephrol Dial Transplant*. 2006; 21: 1855-62. PMID: 16524933
 - 20) Vanmassenhove J, et al. Urinary and serum biomarkers for the diagnosis of acute kidney injury: an in-depth review of the literature. *Nephrol Dial Transplant*. 2013; 28: 254-73. PMID: 23115326
 - 21) Séronie-Vivien S, et al.; SFBC "Biology of renal function and renal failure" working group. Cystatin C: current position and future prospects. *Clin Chem Lab Med*. 2008; 46: 1664-86. PMID: 18973461
 - 22) Horio M, et al. Performance of serum cystatin C versus serum creatinine as a marker of glomerular filtration rate as measured by inulin renal clearance. *Clin Exp Nephrol*. 2011; 15: 868-76. PMID: 21861242
 - 23) Benöhr P, et al. Cystatin C—a marker for assessment of the glomerular filtration rate in patients with cisplatin chemotherapy. *Kidney Blood Press Res*. 2006; 29: 32-5. PMID: 16582575
 - 24) Toloff-Rubin NE, et al. Noninvasive renal diagnostic studies. *Clin Lab Med*. 1988; 8: 507-26. PMID: 2901937
 - 25) Davey PG, et al. beta 2-Microglobulin instability in pathological urine. *Clin Chem*. 1982; 28: 1330-3. PMID: 6176371
 - 26) Westhuyzen J, et al. Measurement of tubular enzymuria facilitates early detection of acute renal impairment in the intensive care unit. *Nephrol Dial Transplant*. 2003; 18: 543-51. PMID: 12584277
 - 27) Goren MP, et al. Cumulative renal tubular damage associated with cisplatin nephrotoxicity. *Cancer Chemother Pharmacol*. 1986; 18: 69-73. PMID: 2875808
 - 28) Ikeda H, et al. Urinary excretion of beta2-microglobulin and N-acetyl-beta-D-glucosaminidase in advanced neuroblastoma patients receiving cis-diamminedichloroplatinum (II). *Eur J Surg Oncol*. 1988; 14: 17-20. PMID: 3278937
 - 29) Bondiou MT, et al. Inhibition of A and B N-acetyl-beta-D-glucosaminidase urinary isoenzymes by urea. *Clin Chim Acta*. 1985; 149: 67-73. PMID: 4028434
 - 30) Iqbal MP, et al. Urinary N-acetyl-beta-D-glucosaminidase in rheumatoid arthritis. *Exp Mol Med*. 1998; 30: 165-9. PMID: 9873839
 - 31) Fujita H, et al. Increased urinary excretion of N-acetylglucosaminidase in subjects with impaired glucose tolerance. *Ren Fail*. 2002; 24: 69-75. PMID: 11921700
 - 32) Tominaga M, et al. Urinary N-acetyl-beta-D-glucosaminidase in the patients with hyperthyroidism. *Horm Metab Res*. 1989; 21: 438-40. PMID: 2793065
 - 33) Alge JL, et al. Biomarkers of AKI: a review of mechanistic relevance and potential therapeutic implications. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015; 10: 147-55. PMID: 25092601
 - 34) Noiri E, et al. Urinary fatty acid-binding protein 1: an early predictive biomarker of kidney injury. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2009; 296: F669-79. PMID: 19019918
 - 35) Parikh CR, et al.; for the TRIBE-AKI Consortium. Performance of kidney injury molecule-1 and liver fatty acid-binding protein and combined biomarkers of AKI after cardiac surgery. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013; 8: 1079-88. PMID: 23599408
 - 36) Doi K, et al. Evaluation of new acute kidney injury biomarkers in a mixed intensive care unit. *Crit Care Med*. 2011; 39: 2464-9. PMID: 21705884
 - 37) Ferguson MA, et al. Urinary liver-type fatty acid-binding protein predicts adverse outcomes in acute kidney injury. *Kidney Int*. 2010; 77: 708-14. PMID: 19940842
 - 38) Han WK, et al. Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1): a novel biomarker for human renal proximal tubule injury. *Kidney Int*. 2002; 62: 237-44. PMID: 12081583
 - 39) Ichimura T, et al. Kidney injury molecule-1: a tissue and urinary biomarker for nephrotoxicant-induced renal injury. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2004; 286: F552-63. PMID: 14600030
 - 40) Huang Y, et al. The clinical utility of kidney injury molecule 1 in the prediction, diagnosis and prognosis of acute kidney injury: a systematic review. *Inflamm Allergy Drug Targets*. 2011; 10: 260-71. PMID: 21539514
 - 41) Tekce BK, et al. Does the kidney injury molecule-1 predict cisplatin-induced kidney injury in early stage? *Ann Clin Biochem*. 2015; 52: 88-94. PMID: 24670880
 - 42) Pennemans V, et al. Effect of pH on the stability of kidney injury molecule 1 (KIM-1) and on the accuracy of its measurement in human urine. *Clin Chim Acta*. 2010; 411: 2083-6. PMID: 20837000
 - 43) Haase M, et al.; for the NGAL Meta-analysis Investigator Group. Accuracy of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in diagnosis and prognosis in acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis*. 2009; 54: 1012-24. PMID: 19850388
 - 44) Peres LA, et al. Evaluation of the cisplatin nephrotoxicity using the urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in patients with head and neck cancer. *J Bras Nefrol*. 2014; 36: 280-

8. PMID: 25317609
- 45) Gaspari F, et al. Predicting cisplatin-induced acute kidney injury by urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin excretion: a pilot prospective case-control study. *Nephron Clin Pract.* 2010; 115: 154-60. PMID: 20407275
- 46) Yu Y, et al. Urinary biomarkers trefoil factor 3 and albumin enable early detection of kidney tubular injury. *Nat Biotechnol.* 2010; 28: 470-7. PMID: 20458317
- 47) Takeda M, et al. Urinary endothelin-1-like immunoreactivity in young male patients with testicular cancer treated by cis-platinum: comparison with other urinary parameters. *Clin Sci (Lond).* 1994; 86: 703-7. PMID: 7520380
- 48) Shin YJ, et al. Age-related differences in kidney injury biomarkers induced by cisplatin. *Environ Toxicol Pharmacol.* 2014; 37: 1028-39. PMID: 24751685

2 がん薬物療法時の腎機能低下予防

(1) 総論

CQ3

腎機能の低下した患者に対して毒性を軽減するために抗がん薬投与量減量は推奨されるか？

腎機能の低下した患者において薬物有害事象のリスクが高まる薬剤では、減量投与を行うことを推奨する。ただし、治癒を目標とする場合にはリスク・ベネフィットのバランスを考慮して最終的に投与量を決定する必要がある。

推奨グレード 行うことを弱く推奨する（提案する）

要 約

腎機能の低下した患者において薬物有害事象のリスクが高まる薬剤では、減量投与を行うことを推奨する。ただし、治癒を目標とする場合には利益/不利益のバランスを考慮して最終的に投与量を決定する必要がある。

背景・目的

腎は多くの抗がん薬とその代謝物の排泄経路であり、腎機能障害が存在すると抗がん薬の排泄や代謝が遅延して毒性が増強する場合があります。減量投与が考慮される¹⁾。また、肝臓で代謝される抗がん薬であっても、腎機能低下患者で減量を考慮する場合があります。たとえばイリノテカン²⁻⁵⁾は透析患者への投与時には減量が必要と考えられている²⁻⁵⁾。またソラフェニブ⁶⁾もおもに肝臓で代謝されるが、減量投与を考慮すべきという意見がある⁶⁾。本稿では減量投与に関するエビデンスを総括し、主要な抗がん薬について減量指針を提示する。

解 説

この CQ3 に答えるには、腎機能低下患者におい

て通常量投与時と減量投与時の薬物有害事象頻度を比較した研究が必要であるが、今回用いた検索式では該当する論文は抽出されなかった。このような研究は倫理的に問題があり、実施が難しいものと推測される。入手可能なエビデンス⁷⁻¹⁰⁾の多くは腎機能正常患者と腎機能低下患者（減量投与）における薬物有害事象の頻度を比較した研究だが、このような研究も非常に少なく、エビデンスの質は非常に低いと判断される（D: 効果の推定値がほとんど確信できない）。

推奨度の決定にあたっては利益と不利益のバランスの考慮がとくに重要となるが、減量された場合の治療としての有効性に関するエビデンスも薬物有害事象と同様に不足しており、弱い推奨となった。

しかし実臨床においては、腎機能に合わせて投与量を減量し薬物血中濃度をコントロールしようとする試みが行われており、少数であるが参考となる研究やガイドラインが存在する。たとえばカルボプラチンにおいては第 I 相試験の結果に基づいて target AUC と Cockcroft-Gault 式による推定 Ccr から投与量を計算する Calvert 式が存在する（詳細については CQ10 を参照）¹¹⁾。また、日本人でのデータをもとにした修正 Calvert 式も報告されている¹²⁾。

表 おもな抗がん薬における腎機能低下時の減量方法

一般名	常用量					血液透析(HD), 腹膜透析(PD)		
	GFRまたはCcr (mL/分)							
	>80	70	60	50	40		30	20
			中等度腎障害		重度腎障害	末期腎不全		
シスプラチン ^{1,13)}	添付文書参照	Ccr 31~45 mL/分: 50%に減量, Ccr 46~60 mL/分: 75%に減量		禁忌だが必要な場合は 50%に減量して投与		禁忌だが、必要 な場合にはHD 患者は透析後に 50%をCAPD 患者は50%に 減量して投与		
カルボプラチン ¹³⁾	1回300~400 mg/ m ² 投与し、少なくと も4週間休薬する。 これを1クールとす る。	Calvertの式: AUC目標値×(GFR+25)(mg)によって算出し、単独 投与の場合、初回はAUC 7 mg/mL・分を、繰り返し投与のときはAUC 4~5 mg/mL・分を目標に投与する。透析患者のGFRは5~10を代入 する。ただし本法の血清Cr値はJaffe法を用いているため、CG式を用 いるとCcrよりもGFRに近似する。酸素法で測定される日本ではCG式 を用いるとCcrが高めに推算されるため過量投与になりやすく、血清Cr 値に0.2を加える方法 ¹⁹⁾ や体表面積補正を外したeGFRを用いることが 推奨される。						
メトトレキサート ^{13,20)}	添付文書参照	50%に減量				排泄遅延により副作用が強く あらわれるおそれがあるため 禁忌		
カペシタビン ²¹⁾	添付文書参照	Ccr 30~50 mL/ 分では75%に 減量		禁忌				
テガフル・ギメラシル・ オテラシルカリウム ^{13,22)}	Ccr≥80 mL/分では通常、体表面積に合わせて1 回40, 50, 60 mgを初回基準量とし、1日2回 28日間連日経口投与し、その後14日間休薬す る。これを1クールとして投与を繰り返す。80> Ccr≥60 mL/分では初回基準量より必要に応じ て1段階減量、60>Ccr≥40 mL/分では原則と して1段階減量、40>Ccr≥30 mL/分では原則 として2段階減量する。Ccr<30 mL/分は投与 不可。 減量方法: 40 mg/回→休薬、50 mg/回→40 mg/回→休薬、60 mg/回→50 mg/回→40 mg/ 回→休薬または腎機能に応じて適宜減量を考慮。				重篤な腎機能障害のある患者では、5-FUの 異化代謝酵素阻害薬ギメラシルの腎排泄が 著しく低下し、血中5-FUの濃度が上昇し、 骨髄抑制などの副作用が強く現れるおそれ があるため禁忌。			
イホスファミド ²³⁾	添付文書参照	Ccr 46~ 60 mL/分 では80%に 減量	Ccr 31~ 45 mL/分 では75%に 減量	Ccr 30 mL/分以下では 70%に減量		透析性がある が、追加投与の 必要なし。		

CAPD: 連続携行式腹膜透析, CG: Cockcroft-Gault

日本腎臓病薬物療法学会. 腎機能低下時に最も注意の必要な薬剤投与量一覧
(2015改訂26版) <http://jsnp.org/ckd/yakuzaitoryo.php> より抜粋.

日本において減量投与方法を網羅したガイドラインは存在しないが、日本腎臓病薬物療法学会¹³⁾が多くの抗がん薬の減量方法について見解を示しているほか(表), 各種成書に抗がん薬の減量に関する記載が存在する¹⁴⁾。海外においてはFDA¹⁵⁾や欧州医薬品庁(EMA)¹⁶⁾が各薬剤の添付文書において腎機能低下患者での投与方法について記載す

るよう指針を出しており、これらの機関が公開している添付文書が参考になる可能性がある。

なお、抗がん薬では有効域と毒性域がきわめて近接しており、治療薬物モニタリング(TDM)が有用と考えられ、実際に一部の抗がん薬ではランダム化比較試験でTDMの有効性が証明されている^{17,18)}。しかし、現在のところ抗がん薬の血中濃

度測定を行う試みは一般的ではない。

現実的な対応として、腎機能低下患者では前述の用量調節指針を参考に投与を開始し、通常よりも有害事象のモニタリングを密に行って、以後の

治療における用量の増減を検討することが望ましいと思われる。また、治癒を目標とする症例においては利益/不利益のバランスを考慮して最終的に投与量を決定する必要がある。

【参考文献】

- 1) Merchan JR. Chemotherapy-related nephrotoxicity and dose modification in patients with renal insufficiency. In: UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, 2016.
- 2) Fujita K, et al. Increased Plasma Concentrations of Unbound SN-38, the Active Metabolite of Irinotecan, in Cancer Patients with Severe Renal Failure. *Pharm Res.* 2016; 33: 269-82. PMID: 26337772
- 3) Fujita K, et al. Delayed elimination of SN-38 in cancer patients with severe renal failure. *Drug Metab Dispos.* 2011; 39: 161-4. PMID: 20980446
- 4) 興石晴也ほか. 血液透析中肺小細胞癌に対する Carboplatin + CPT-11 化学療法の実験. *癌と化学療法.* 2007; 34: 2071-3.
- 5) 篠崎英司ほか. 血液透析療法を施行している直腸癌再発患者に対する CPT-11 導入の実験. *癌と化学療法.* 2005; 32: 397-9.
- 6) Kennoki T, et al. Clinical results and pharmacokinetics of sorafenib in chronic hemodialysis patients with metastatic renal cell carcinoma in a single center. *Jpn J Clin Oncol.* 2011; 41: 647-55. PMID: 21367805
- 7) Calvert AH, et al. Phase I studies with carboplatin at the Royal Marsden Hospital. *Cancer Treat Rev.* 1985; 12 Suppl A: 51-7. PMID: 3910222
- 8) Moon HH, et al. Prediction of nephrotoxicity induced by cisplatin combination chemotherapy in gastric cancer patients. *World J Gastroenterol.* 2011; 17: 3510-7. PMID: 21941418
- 9) Maru S, et al. Influence of baseline renal function and dose reduction of nephrotoxic chemotherapeutic agents on the outcome of metastatic urothelial carcinoma: a retrospective study. *Int J Urol.* 2012; 19: 110-6. PMID: 22126100
- 10) 岩井美奈ほか. 腎機能に基づいたカペシタビンの副作用評価. *癌と化学療法.* 2012; 39: 783-92.
- 11) Calvert AH, et al. Carboplatin dosage: prospective evaluation of a simple formula based on renal function. *J Clin Oncol.* 1989; 7: 1748-56. PMID: 2681557
- 12) Shimokata T, et al. Prospective evaluation of pharmacokinetically guided dosing of carboplatin in Japanese patients with cancer. *Cancer Sci.* 2010; 101: 2601-5. PMID: 20860621
- 13) 日本腎臓病薬物療法学会 <http://jsnp.org/>
- 14) American Pharmacists Association. *Drug Information Handbook: A Clinically Relevant Resource for All Healthcare Professionals.* Lexi Comp, 2014.
- 15) U. S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Guidance for industry pharmacokinetics in patients with impaired renal function—study design, data analysis, and impact on dosing and labeling. Draft guidance. 2010. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM204959.pdf>
- 16) European Medicines Agency. Draft guideline on the evaluation of the pharmacokinetics of medicinal products in patients with decreased renal function. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2016/02/WC500200841.pdf
- 17) Fety R, et al. Clinical impact of pharmacokinetically-guided dose adaptation of 5-fluorouracil: results from a multicentric randomized trial in patients with locally advanced head and neck carcinomas. *Clin Cancer Res.* 1998; 4: 2039-45. PMID: 9748117
- 18) Gamelin E, et al. Individual fluorouracil dose adjustment based on pharmacokinetic follow-up compared with conventional dosage: results of a multicenter randomized trial of patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2008; 26: 2099-105. PMID: 18445839
- 19) Ando M, et al. Multi-institutional validation study of carboplatin dosing formula using adjusted serum creatinine level. *Clin Cancer Res.* 2000; 6: 4733-8. PMID: 11156227
- 20) Aronoff GM, et al. *Drug Prescribing in Renal Failure: Dosing Guidelines for Adults and Children.* 5th, American College of Physicians, 2007.
- 21) Superfin D, et al. Commentary: Oncologic drugs in patients with organ dysfunction: a summary. *Oncologist.* 2007; 12: 1070-83. PMID: 17914077
- 22) Shirokawa T, et al. Phase II tailored S-1 regimen study of first-line chemotherapy in elderly patients with advanced and recurrent non-small cell lung cancer. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2012; 70: 783-9. PMID: 22960985
- 23) Kintzel PE, et al. Anticancer drug renal toxicity and elimination: dosing guidelines for altered renal function. *Cancer Treat Rev.* 1995; 21: 33-64. PMID: 7859226

(2) 白金製剤

CQ4

シスプラチンによる AKI を予測するために、リスク因子による評価は推奨されるか？

シスプラチンによる AKI を予測する因子として、低アルブミン血症、喫煙、女性、高齢（1 歳あたり 1.03 倍リスクが増える）、他の抗がん薬の併用、血清カリウム、心・血管系疾患や糖尿病の合併、進行がん、シスプラチン総投与量などが報告されている。シスプラチンによる AKI を防ぐために、投与前にリスク因子を評価することを推奨する。

推奨グレード 行うことを弱く推奨する（提案する）

要約

シスプラチンによる AKI を予測する因子として、低アルブミン血症、喫煙、女性、高齢（1 歳あたり 1.03 倍リスクが増える）、他の抗がん薬の併用、血清カリウム、心・血管系疾患や糖尿病の合併、進行がん、シスプラチン総投与量などが報告されている。しかし、それぞれの報告で AKI の定義が一定しておらず、さらにリスク因子の閾値が明らかではなく、リスク因子を有する場合の対応についても確立していないなど、今後の検討課題は残る。

背景・目的

シスプラチンは多くのがん種に対する抗がん薬治療の key drug であり、もっとも汎用されている抗がん薬の一つである。しかし、シスプラチンには骨髄抑制や消化管毒性、神経毒性などが知られ、なかでも腎毒性はその後のシスプラチン投与規定因子ともなりうる重要な副作用である。シスプラチン投与症例の 1/3 は AKI を合併すると想定され¹⁾、AKI によりその後のシスプラチン投与が制限されることも少なくない。さらに AKI から慢性尿細管間質線維化症や不可逆的な慢性尿細管症となり CKD に進行することもある^{2,3)}。本稿ではシスプラチンによる AKI 発症を予測するリスク因子を検討

した。

解説

シスプラチンによる腎障害はおもに近位尿細管、とくに S3 セグメントの障害によるとされている⁴⁾。シスプラチンが基底膜側から細胞内に取り込まれ、ミトコンドリア DNA を障害してアポトーシスが活性化する。さらにシスプラチンの細胞内沈着により、炎症や酸化ストレス、虚血性障害も発生する²⁾。また、低マグネシウム血症も腎障害の原因の一つと考えられている。マグネシウムは腎尿細管における能動輸送機構に関与するとされ、Sobrero らは低マグネシウム血症により腎尿細管細胞におけるシスプラチン濃度が上昇し、近位尿細管障害が起こると想定している⁵⁾。

de Jongh ら⁶⁾は、局所進行性あるいは転移性悪性腫瘍 400 例に対するシスプラチン毎週投与症例を検討した。400 例中 36% はシスプラチン単剤、49% はエトポシド、15% はパクリタキセルを併用している。Ccr 25% 以上の低下は 116 例（29%）にみられ、腎障害によるシスプラチン投与継続不可症例は 29 例（7%）であった。シスプラチン投与後腎機能低下の独立した予測因子は、多変量解析では、パクリタキセル併用（オッズ比 4.0, $p=0.001$ ）、低アルブミン血症（オッズ比 3.5, $p=0.006$ ）、喫煙（オッ

ズ比 2.5, $p=0.002$), 女性, 高齢であった。年齢別では 48 歳未満 26%, 48~62 歳 35%, 62 歳超 41% と加齢とともに腎障害のリスクが増え, 1 歳あたり 1.03 倍リスクが増加した (オッズ比 1.03, $p=0.007$)。性別では女性のほうが男性より 2 倍リスクが高かった (オッズ比 2.0, $p=0.025$)。女性は男性よりシスプラチン排泄能が低いという報告もあるが⁷⁾, この原因は明らかではない。喫煙の関与については酸化ストレスの影響などが推測されているが⁸⁾, 喫煙が心血管障害を引き起こし, 二次的にシスプラチン投与後の腎機能につながった可能性も否定できない。また, 低アルブミン血症では非タンパク結合型シスプラチン濃度が上昇することにより腎毒性が増すと考えられている⁶⁾。なお, 本報告は Ccr 25% 以上の低下を腎障害の定義としており, 厳密には AKI を予測する因子として評価した報告ではない。

Stewart ら⁹⁾は 425 例 (シスプラチン総投与量 $220\text{mg}/\text{m}^2$ [中央値]) の検討を報告した。シスプラチン投与終了後 4 週までの血清 Cr 最大増加量の予測因子は, 多変量解析では血清アルブミン, 血清カリウム, 体表面積, 投与回数であると報告した。本

報告の問題点として, 腎機能の評価を血清 Cr のみで行っていることや, シスプラチン投与終了後 4 週までの血清 Cr 最大増加量で評価しているが, 決して確立した評価方法・時期ではないことがあげられる。さらに抗がん薬も含めて他の多くの薬を併用しており, シスプラチンがどの程度腎機能の変化に寄与しているか不明である。

Mizuno ら¹⁰⁾は 1,721 例のシスプラチン投与症例を検討した。多変量解析では, 病期診断 stage 4 の進行がん (オッズ比 1.8, $p=0.011$), シスプラチン総投与量が中等度 AKI (シスプラチン投与 7 日以内の血清 Cr が 1.5~1.9 倍増加) のリスク因子で, 心血管疾患の合併, 糖尿病の合併, 病期診断 stage 4 の進行がんが重度 AKI (シスプラチン投与 7 日以内の血清 Cr が 2.0 倍以上増加) のリスク因子であった。

このように, 現在まで AKI を予測する因子としていくつかの報告がある。しかし, いずれも AKI の定義が一定しておらず, RIFLE 分類や Acute Kidney Injury Network (AKIN) の分類に則った報告がない。さらにリスク因子の閾値が明らかでなく, リスク因子を有する場合の対応についても確立していない。今後の検討課題と考える。

【参考文献】

- 1) Arany I, et al. Cisplatin nephrotoxicity. *Semin Nephrol.* 2003; 23: 460-4. PMID: 13680535
- 2) Pabla N, et al. Cisplatin nephrotoxicity: mechanisms and renoprotective strategies. *Kidney Int.* 2008; 73: 994-1007. PMID: 18272962
- 3) Perazella MA, et al. Nephrotoxicity from chemotherapeutic agents: clinical manifestations, pathobiology, and prevention/therapy. *Semin Nephrol.* 2010; 30: 570-81. PMID: 21146122
- 4) Dobyant DC, et al. Mechanism of cis-platinum nephrotoxicity: II. Morphologic observations. *J Pharmacol Exp Ther.* 1980; 213: 551-6. PMID: 7193726
- 5) Sobrero A, et al. Current strategies to reduce cisplatin toxicity. *J Chemother.* 1990; 2: 3-7. PMID: 2185345
- 6) de Jongh FE, et al. Weekly high-dose cisplatin is a feasible treatment option: analysis on prognostic factors for toxicity in 400 patients. *Br J Cancer.* 2003; 88: 1199-206. PMID: 12698184
- 7) de Jongh FE, et al. Body-surface area-based dosing does not increase accuracy of predicting cisplatin exposure. *J Clin Oncol.* 2001; 19: 3733-9. PMID: 11533095
- 8) Maytin M, et al. Oxidant stress in the vasculature. *Curr Atheroscler Rep.* 1999; 1: 156-64. PMID: 11122705
- 9) Stewart DJ, et al. Association of cisplatin nephrotoxicity with patient characteristics and cisplatin administration methods. *Cancer Chemother Pharmacol.* 1997; 40: 293-308. PMID: 9225947
- 10) Mizuno T, et al. The risk factors of severe acute kidney injury induced by cisplatin. *Oncology.* 2013; 85: 364-9. PMID: 24335484

CQ5

シスプラチン分割投与は腎障害の予防に推奨されるか？

腎障害の予防にシスプラチン分割投与の意義は確立していないため推奨されない。

推奨グレード **行わないことを強く推奨する**

要約

シスプラチンの分割投与による腎障害の予防は確立していないため推奨できない。

背景・目的

白金製剤、とくにシスプラチンの腎障害には、その主たる排泄器官が腎であることが関係しており、尿細管の壊死が原因と考えられている。腎障害の予防・軽減の方法として、大量補液による hydration とマグネシウム投与が用いられることが多い。腎障害の予防・軽減を目的として、白金製剤の分割投与方法を好んで用いる医師がいるものの、持続投与のほうが分割投与よりも腎障害が少ないことを示した研究が小児がん患者で報告されている。本稿では、現在行われている腎障害軽減を期待したシスプラチン分割投与について、推奨レベルを検討する。

解説

現在までに、腎障害軽減を主要評価項目とした白金製剤分割投与に関する前向きランダム化比較試験は論文として報告されていない。成人を対象に分割投与の腎障害予防効果を直接検証した報告もなく、シスプラチン分割投与を他の投与方法と比較した観察研究が3件あるのみである。その内容と結果を以下にまとめる。

Forastiere らは、静注（20分）の5分割投与と持続静注（24時間）の分割投与同士を比較し報告している¹⁾。この研究は頭頸部がん患者に対して、シ

スプラチン 30 mg/m²（24時間）持続静注の5日間持続静注を6例に実施し、また別の5例に対してシスプラチン 30 mg/m²（20分）急速静注の5日間間欠的ボラス投与を実施して、総白金濃度、非タンパク結合型白金濃度、有害事象を比較したものである。その結果、24時間持続静注群における最大非タンパク結合型白金濃度は圧倒的に低いにも関わらず、非タンパク結合型白金への暴露（AUC）は1.5～2倍大きいことが報告された。臨床的に認識できないレベルの腎障害を、尿中排泄腎酵素 NAG とアラニンで測定し評価したところ、聴力障害、吐き気・嘔吐と同様に、腎障害には両群で差がなかった。それに対して、骨髄抑制、低マグネシウム血症は、24時間持続静注群で高頻度に観察され、このことは、白金の総暴露量が、最大濃度よりも寄与していることが示唆されるとしている。著者らは、持続分割投与の有害事象は臨床的に許容される範疇であったことから、この投与方法でより大規模な試験が行われることを推薦している。なお、本研究は分割投与同士の比較であるため、分割投与によるメリットは不明である。

Ikeda らは、胃がんおよび食道がん患者に対する5-FU+シスプラチン併用療法の至適投与方法を検討し報告している²⁾。この研究は9例の患者に対する全12サイクルの治療における薬理的（AUCおよびCmax）な相違を比較し評価している。比較は3群で実施しており、4サイクルの80 mg/m²（2時間）、4サイクルの20 mg/m²（2時間）5日間投与、4サイクルの100 mg/m²（120時間）投与をそれぞれ比較している。5-FUの投与は持続点滴で800 mg/m²（24時間）5日間投与と統一されている。著者らは持続点滴投与方法を薬理的にもっとも至

適な投与方法と結論づけているが、有害事象についてはその優位性を認めていない。

また高橋らは、シスプラチン投与方法の相異（5分割投与，24時間持続点滴，12時間持続点滴，6時間持続点滴）による体内動態および腎障害を比較検討しているが，臨床的有害事象に差はみられていない³⁾。

上記，三つの研究で，投与方法による腎障害に差はなく，分割投与方法を積極的に推薦するには根拠に欠ける。したがって，現時点では適切にデザインされた研究がないため，腎障害予防目的のシスプラチン分割投与を積極的に推奨する根拠はないといえる。ただし National Comprehensive Cancer Network (NCCN) ガイドライン 2014 の膀胱がんの項において，腎機能が境界域あるいは最小限の障害のある症例においては，分割投与（具体案として

35 mg/m²の day 1, day 2 投与あるいは day 1, day 8 投与) を考慮することと記載されている⁴⁾。しかしながら，この分割投与に関する引用文献は示されていない。そして分割投与に伴う治療効果に関しても不明とされている。

なお腎障害の予防・軽減には持続投与が安全という見解がある。Erdlenbruch らは，小児4例の骨肉腫患者に 120 mg/m²のシスプラチンを72時間かけて持続投与した群と，小児6例の髄芽腫患者に 40 mg/m²を3日間にわたりそれぞれ1時間で急速静注した分割投与群の体内動態，腎障害を比較した⁵⁾。分割投与群では，アルブミンに結合していない遊離白金濃度の最大値が19倍高く，GFRの最低値は持続投与群に比べ低く，1年以内の腎障害も持続する率が高かった。著者らは，持続投与方法は分割投与法に比べて腎障害が少ないと結論づけている。

【参考文献】

- 1) Forastiere AA, et al. Pharmacokinetic and toxicity evaluation of five-day continuous infusion versus intermittent bolus cis-diaminedichloroplatinum (II) in head and neck cancer patients. *Cancer Res.* 1988; 48: 3869-74. PMID: 3378222
- 2) Ikeda K, et al. Pharmacokinetics of cisplatin in combined cisplatin and 5-fluorouracil therapy: a comparative study of three different schedules of cisplatin administration. *Jpn J Clin Oncol.* 1998; 28: 168-75. PMID: 9614438
- 3) 高橋朗ほか. Cisplatin 投与方法の違いによる体内動態と腎障害. *癌と化学療法.* 1987; 14: 2944-50.
- 4) National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Bladder Cancer Version 2. 2014. BL-G 1 of 3. <http://www.tri-kobe.org/nccn/guideline/urological/english/bladder.pdf>
- 5) Erdlenbruch B, et al. Cisplatin nephrotoxicity in children after continuous 72-h and 3x1-h infusions. *Pediatr Nephrol.* 2001; 16: 586-93. PMID: 11465809

CQ6

シスプラチン投与時の補液（3 L/日以上）は腎障害を軽減するために推奨されるか？

シスプラチン投与時の補液（3 L/日以上）は、腎障害を軽減するために推奨される。

推奨グレード 行うことを強く推奨する

要約

前臨床（動物実験）段階でシスプラチンの腎毒性が指摘されたため、当初から補液を含む支持療法を用いて開発がなされた。よってランダム化比較試験などの質の高いエビデンスは存在しないが、シスプラチン投与時の補液は強く推奨される。

背景・目的

白金製剤はさまざまながんに使用される腎排泄型の抗がん薬であり、腎毒性を有することが知られている。なかでもシスプラチンの腎毒性が強いため、さまざまな検討がなされている。腎毒性の予防策としては補液、利尿薬の投与が主たる手段と考えられており、補液量の寡多や利尿薬の投与の有無については別のCQがあるためここでは触れない。

解説

本CQに答えるために、本来はヒトを対象としたシスプラチン投与時の補液の有無をランダム化した比較試験が必要であるが、そのような試験は今回の検索式では発見し得なかった。存在する関連文献の多くは腎障害を論じたレビューであり、代表的なレビュー¹⁾では補液推奨の根拠として、対照群、投与前補液群、マンニトール投与群の3群を検討して後2群で腎毒性が軽減した動物実験²⁾を引用している。他のレビューでも、補液および利尿薬による強制利尿を推奨しているものが多い。シスプ

ラチンの開発が行われたのは1970年代であり、現在とは治療法開発の方法論が異なること、かつ開発早期に腎毒性の存在が認識されていたことから、ヒトで検証試験が行われていないことは止むを得ないと考えられる。結果として、エビデンスの質は非常に低いと判断される（D：効果の推定値がほとんど確信できない）。

現存するさまざまながん薬物療法のエビデンスにおいて、シスプラチンを用いる際には通常補液を行うよう実施計画に規定されている。その他の白金製剤（カルボプラチンなど）では、通常補液に関してはそのように規定されていない。日本におけるシスプラチンの添付文書では、用法・用量の項に投与前、投与時、投与後に補液を行うよう記載されているが、カルボプラチンにはそのような記載はない。米国でもシスプラチンの添付文書には、補液を行うよう記載されているが、カルボプラチンにはそのような記載はない（シスプラチンと異なり通常大量補液や強制利尿は行われず、と明記されている）。

上記および利益/不利益のバランスを考慮して推奨度を検討すると、シスプラチンの投与時には補液は強く推奨される。カルボプラチンを含めた他の白金製剤の投与時には補液は推奨されない。なお、シスプラチン投与時の補液については、生理食塩水または1/2生理食塩水を、シスプラチン投与前は2L前後、シスプラチン投与後は1L程度以上投与することがかつてはよく行われた。この補液量を少なくし、経口補水などを活用するいわゆる“short hydration”についてはCQ7を参照のこと。

【参考文献】

- 1) Finley RS, et al. Cisplatin nephrotoxicity: a summary of preventative interventions. *Drug Intell Clin Pharm.* 1985; 19: 362-7. PMID: 3891281
- 2) Cvitkovic E, et al. Improvement of cis-dichlorodiammineplatinum (NSC 119875): therapeutic index in an animal model. *Cancer.* 1977; 39: 1357-61. PMID: 856436

CQ7

シスプラチン投与時の short hydration は推奨されるか？

外来でシスプラチンを投与する際は、腎機能・PS・年齢を考慮したうえで short hydration を推奨する。ただし、short hydration を安全に行うには、十分な経口水分補給と尿量確保が必須であり、化学療法施行当日から3日目まで、食事など通常の摂取量に加えて、1日あたり1,000 mL程度の追加補給が可能な症例が対象となる。また、経口水分補給が不十分となった場合、迅速に点滴による水分補給が行える環境が整えられていることが必要である。

推奨グレード 行うことを弱く推奨する（提案する）

要約

シスプラチン投与時は、腎機能・PS・年齢を考慮したうえで short hydration を推奨する。ただし、short hydration を安全に行うには、十分な経口水分補給が必須であり、化学療法施行当日から3日目まで、食事など通常の摂取量に加えて、1日あたり1,000 mL程度の追加補給が可能な症例が対象となる。また、経口水分補給が不十分となった場合、迅速に点滴による水分補給が行える環境が整えられていることが必要である。さらに、short hydration を行ううえで、利尿薬（マンニトールまたはフロセミド）による尿量の確保とマグネシウム、カリウムの補給、血清電解質の確認も必要である。

背景・目的

シスプラチンの投与前後には、腎障害予防のため hydration することが定められている。わが国では、シスプラチン投与前後にそれぞれ4時間以上かけて1,000~2,000 mLの補液投与と、500~1,000 mL以上の輸液に希釈したシスプラチンを2時間以上かけて投与することとされている。しかし、このhydration法は長時間におよぶため、入院する必要がある。以前より、シスプラチンによる腎障害予防のhydration法を検討した報告がいくつかなされている。そこで今回、2,000~2,500 mLの補液を4時

間程度で投与する short hydration 法の安全性について評価した。

解説

高用量シスプラチン ($\geq 75 \text{ mg/m}^2$) を short hydration 法で投与した際の安全性について、2007年に Tiseo ら¹⁾が2施設における後ろ向き観察研究を報告している。これによると、シスプラチン投与日に計4時間かけて2,000 mL程度の生理食塩液とフロセミド投与を実施したところ、腎毒性による化学療法中止が107例中5例(4.6%)が発生し、このうち2例がNational Cancer InstituteのCommon Toxicity Criteria Grade 2の腎毒性であった。わが国でも Horinouchi ら²⁾、Hotta ら³⁾がそれぞれシスプラチンを 75 mg/m^2 以上、 60 mg/m^2 以上で投与した患者を対象に小規模前向き試験を実施している。カリウム、マグネシウム、マンニトールの投与を組み込んだ short hydration 法で、血清Cr値がグレード2 (Common Terminology Criteria for Adverse Events ver. 4.0 基準範囲上限に基づく) 以上となった割合は、それぞれ2.2% (1/44人)、0% (0/46人)であった。その他、評価したすべての文献⁴⁻¹⁰⁾において、short hydration 法が従来のhydration法にくらべて腎障害発現率の増加なく、安全に実施可能であると結論づけており、結果に一貫性があると判断した。今回評価した short hydration 法は、補液総量約

1,600~2,500 mLを4時間程度かけて投与しており、カリウム、マグネシウムの補給と利尿薬（フロセミドやマンニトール）による尿量確保を行っていた。一方、米国のNational Comprehensive Cancer Network (NCCN) では、多くのがん腫においてシスプラチンの投与前後に計1,000~3,000 mLを250~500 mL/時で投与する化学療法オーダーテンプレートを示している¹¹⁾。また、わが国は、日本肺癌学会・日本臨床腫瘍学会より short hydration 法について言及した「手引き」が作成されており、対象患者を限定することで安全に投与可能であると考えられる¹²⁾。対象患者は、年齢75歳未満、血清Cr値が施設基準値以下、 $Ccr \geq 60$ mL/分、Eastern Cooperative Oncology Group scale (ECOG) のPS 0~1、胸水・腹水貯留がなく、1時間あたり500 mL程度の補液に耐えうる心機能(心臓超音波検査にて左室駆

出率 $\geq 60\%$ など)であること、適切な制吐療法を実施し、シスプラチン投与日から3日間は1,000 mL/日程度の経口補給が可能であることなどが条件になる。そのため、病識が良好でアドヒアランスが担保されていることも患者選定の際、重要になる。また、重篤な副作用の発現や水分摂取が不十分となった場合に迅速に対応できる施設で行うべきである。エビデンス総体の評価については、対象研究がすべて観察研究であり、C(弱)から開始した。評価を下げる項目であるバイアスリスク、非直接性、非一貫性、不正確、出版バイアスに関して深刻な問題はないと判断した。また、評価をあげる項目である介入による効果、用量-反応勾配、交絡因子もあてはまらないと判断し、エビデンス総体はC(弱)とした。

【参考文献】

- 1) Tiseo M, et al. Short hydration regimen and nephrotoxicity of intermediate to high-dose cisplatin-based chemotherapy for outpatient treatment in lung cancer and mesothelioma. *Tumori*. 2007; 93: 138-44. PMID: 17557559
- 2) Horinouchi H, et al. Short hydration in chemotherapy containing cisplatin (≥ 75 mg/m²) for patients with lung cancer: a prospective study. *Jpn J Clin Oncol*. 2013; 43: 1105-9. PMID: 24006505
- 3) Hotta K, et al. Reappraisal of short-term low-volume hydration in cisplatin-based chemotherapy: results of a prospective feasibility study in advanced lung cancer in the Okayama Lung Cancer Study Group Trial 1002. *Jpn J Clin Oncol*. 2013; 43: 1115-23. PMID: 24082005
- 4) 岸本朋乃ほか. 進行再発胃癌のSP療法における外来CDDP投与の認容性に関する検討. *癌と化学療法*. 2012; 39: 2304-6.
- 5) 秦明登ほか. Short Hydration (4時間以内)を用いたシスプラチン外来投与の検討. *癌と化学療法*. 2012; 39: 1385-8.
- 6) Furukawa N, et al. Use of high-dose cisplatin with aprepitant in an outpatient setting. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2012; 21: 436-41. PMID: 21883567
- 7) Giaccone G, et al. Disorders of serum electrolytes and renal function in patients treated with cis-platinum on an outpatient basis. *Eur J Cancer Clin Oncol*. 1985; 21: 433-7. PMID: 4040022
- 8) Lavolé A, et al. Routine administration of a single dose of cisplatin ≥ 75 mg/m² after short hydration in an outpatient lung-cancer clinic. *Bull Cancer*. 2012; 99: E43-8. PMID: 22450449
- 9) Vogl SE, et al. Toxicity of cis-diamminedichloroplatinum II given in a two-hour outpatient regimen of diuresis and hydration. *Cancer*. 1980; 45: 11-5. PMID: 7188679
- 10) Vogl SE, et al. Safe and effective two-hour outpatient regimen of hydration and diuresis for the administration of cis-diamminedichloroplatinum (II). *Eur J Cancer*. 1981; 17: 345-50. PMID: 6790287
- 11) National Comprehensive Cancer Network. NCCN Chemotherapy Order Templates (NCCN Templates®)
- 12) 日本肺癌学会ガイドライン検討委員会, 日本臨床腫瘍学会ガイドライン委員会. シスプラチン投与におけるショートハイドレーション法の手引き. 2015年8月. <https://www.haigan.gr.jp/uploads/photos/1022.pdf>.

CQ8

利尿薬投与はシスプラチンによる腎障害の予防に推奨されるか？

利尿薬投与はシスプラチンによる腎障害の予防に明確な推奨ができない。小規模なランダム化比較試験においてその効果が証明されていないため、推奨するだけの根拠がない。ただし、利尿薬投与は1970年代から広く行われているシスプラチン投与時の腎障害予防法であり、シスプラチンを含む治療法の大規模な臨床試験において、本法を用いたうえでの有効性、安全性が示されている。したがって、本法を否定する根拠もない。

推奨グレード 行うことを弱く推奨する（提案する）

要約

利尿薬投与はシスプラチンによる腎障害の予防に明確な推奨ができない。小規模なランダム化比較試験においてその効果が証明されていないため、推奨するだけの根拠がない。ただし、利尿薬投与は1970年代から広く行われているシスプラチン投与時の腎障害予防法であり、白金製剤を含む治療法の大規模な臨床試験において、本法を用いたうえでの有効性、安全性が示されている。したがって、本法を否定する根拠もない。

背景・目的

1970年代に補液および利尿薬を用いることで高用量のシスプラチン投与が可能になることが報告されて以来、シスプラチン投与における腎障害予防の方法として、浸透圧利尿薬のマンニトールやループ利尿薬のフロセミドが使用されている。これらの利尿薬投与はシスプラチンによる腎障害予防に有効であるかを検証する。

解説

シスプラチンの第I相試験において、用量規定因子は腎機能障害であることが示された¹⁾。補液と利尿薬により毒性のある白金代謝物を速やかに排

泄し尿細管との接触時間を低下させることで腎機能障害を軽減する試みがなされてきた。しかし、薬物動態解析において、利尿薬はシスプラチン投与後の遊離型白金の半減期には影響を与えず、尿中排泄率を低下させ、血清中の白金濃度を上昇させるとされており^{2,3)}、利尿薬が腎障害予防効果を有するとしても、その機序は十分解明されていない。

補液とマンニトールにより腎機能障害が軽減されることを最初に報告したのはHayesらである。60例のがん患者において、補液およびマンニトール併用下で高用量のシスプラチン（120 mg/m²）が投与された。解析された52例では、一時的な血清Cr値の上昇のみで、重篤な腎機能障害は生じなかった。ほとんどの症例で血清Cr値の上昇は2 mg/dL未満であり、10例でそれ以上の上昇を認めたものの、そのうち9例はベースに腎機能低下があり腎機能障害の高リスク患者であった⁴⁾。この報告により、それ以後のシスプラチンを含む治療法の大部分の臨床試験において利尿薬が使用されることとなった。

Ostrowらはマンニトールとフロセミドを比較する最初の試験を行った。既存の治療に耐性となった進行がん患者22例が、シスプラチン100 mg/m²の投与において、マンニトール37.5 gを6時間かけて点滴する群と、40 mgのフロセミドを治療60分前に静注する群に割り付けられ、すべての症例で投与後1 Lの生理食塩水が補液された。Ccrが50

mL/分以下、血清 Cr が 2 mg/dL 超と定義された腎機能障害の割合は、マンニトール群の 22 回投与で 28%、フロセミド群の 25 回投与で 19%であった。Ccr の平均値はマンニトール群、フロセミド群でそれぞれ 34 mL/分、26 mL/分であった。マンニトール群のほうにより強い腎機能障害が発症した傾向があるが、統計学的には有意差を認めなかった。したがって、どちらの利尿薬にも優越性が示されなかったと解釈されている⁵⁾。

Al-Sarraf らは前方視的ランダム化第 II 相試験として、補液のみと補液+マンニトールの 2 群におけるシスプラチン投与後の腎機能障害の発現頻度を比較した。補液のみ群の 30%および補液+マンニトール群の 15%に、初回投与後の腎機能障害が生じた。全体の腎機能障害の頻度は 39%、32%であった。したがって、マンニトールによるシスプラチンの腎機能障害予防効果は初回投与においてのみ認められたが、それ以降の投与においては明らかではなかった⁶⁾。

Santoso らは補液 (生理食塩水 500 mL)、補液+フロセミド (40 mg)、補液+マンニトール (50 g) の 3 群のランダム化比較試験により、シスプラチンの投与による腎機能障害の予防効果を比較した。49 例の婦人科がん患者に対し、シスプラチン 75 mg/m²+パクリタキセルまたは 5-FU の治療を行い、上記の併用療法をランダムに割り付けた。15 例が補液のみ群、17 例が補液+フロセミド群、17 例が補液+マンニトール群に割りつけられ、ベ-

スラインの Ccr は 3 群ともほぼ同等であるにもかかわらず、シスプラチン治療後は補液のみ群、補液+フロセミド群、補液+マンニトール群の Ccr (土標準偏差) が 80.4 (±33.5), 81.4 (±23.3), 60.6 (±26.8) mL/分と有意に補液+マンニトール群が他の 2 群に対して劣る結果であった⁷⁾。この試験は、補液+マンニトール群の成績が悪いことから中止となっており、サンプルサイズが小さいこと、マンニトールの量が以前の試験よりも多いこと、Ccr の蓄尿が厳密に行われていないことなどが指摘されており、ランダム化比較試験ではあるものの質の高い試験とはいえない。

したがって、白金製剤に起因する腎障害予防の目的で、1970 年代に開始され広く行われている利尿薬投与には、明確にその有効性を示すランダム化比較試験がなく、推奨するだけの根拠がないのが現状である。European Society of Clinical Pharmacy Special Interest Group (ESCP SIG) によるシスプラチンに起因する腎障害予防のための推奨文においては、利尿薬の投与を推奨する理由がないとしている⁸⁾。ただし、シスプラチン投与における利尿薬の使用は長年にわたり広く行われており、この方法を用いてさまざまな治療法のエビデンスが創出されているため、安全性は確立している。近年試されている short hydration 法においても、利尿薬使用を前提として、その安全性が報告されている。したがって、利尿薬により明らかな不利益が証明されない限りは、推奨しない根拠も乏しい。

【参考文献】

- 1) Higby DJ, et al. Diaminodichloroplatinum: a phase I study showing responses in testicular and other tumors. *Cancer*. 1974; 33: 1219-5. PMID: 4856724
- 2) Dumas M, et al. Evaluation of the effect of furosemide on ultrafilterable platinum kinetics in patients treated with cis-diamminedichloroplatinum. *Cancer Chemother Pharmacol*. 1989; 23: 37-40. PMID: 2909288
- 3) Belt RJ, et al. Pharmacokinetics of non-protein-bound platinum species following administration of cis-dichlorodiammineplatinum (II). *Cancer Treat Rep*. 1979; 63: 1515-21. PMID: 498151
- 4) Hayes DM, et al. High dose cis-platinum diammine dichloride: amelioration of renal toxicity by mannitol diuresis. *Cancer*. 1977; 39: 1372-81. PMID: 856437
- 5) Ostrow S, et al. High-dose cisplatin therapy using mannitol versus furosemide diuresis: comparative pharmacokinetics and toxicity. *Cancer Treat Rep*. 1981; 65: 73-8. PMID: 6784924
- 6) Al-Sarraf M, et al. Cisplatin hydration with and without mannitol diuresis in refractory disseminated malignant melanoma: a southwest oncology group study. *Cancer Treat Rep*. 1982; 66: 31-5. PMID: 6796269
- 7) Santoso JT, et al. Saline, mannitol, and furosemide hydration in acute cisplatin nephrotoxicity: a randomized trial. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2003; 52: 13-8. PMID: 12719883
- 8) Launay-Vacher V, et al.; for the European Society of Clinical Pharmacy Special Interest Group on Cancer Care. Prevention of cisplatin nephrotoxicity: state of the art and recommendations from the European Society of Clinical Pharmacy Special Interest Group on Cancer Care. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2008; 61: 903-9. PMID: 18317762

CQ9

マグネシウム投与はシスプラチンによる腎障害の予防に推奨されるか？

マグネシウム投与により、低マグネシウム血症予防効果は期待できる。また腎機能への好影響も示唆されており、腎障害の予防のためにマグネシウム投与は推奨される。

推奨グレード 行うことを弱く推奨する（提案する）

要約

マグネシウム予防投与によりシスプラチン投与後の低マグネシウム血症を予防し腎障害の軽減が期待できる。

背景・目的

シスプラチン投与時には、おもに腎からの排泄亢進と消化管毒性により、低マグネシウム血症が高頻度に発現する。低マグネシウム血症が腎障害を引き起こす可能性も報告されており、マグネシウムの予防投与により腎障害の軽減が期待されている。

解説

高用量シスプラチンを投与した患者においてマグネシウム投与と非投与で腎障害を比較した研究は、これまでにランダム化比較試験が2件とレトロスペクティブな解析が1件ある¹⁻³⁾。

Wilcoxらは、16例の精巣腫瘍および1例の卵巣

腫瘍でシスプラチン投与する予定の患者をマグネシウム投与する群とマグネシウム非投与群にランダム化し治療を行ったところ、マグネシウム非投与群では糸球体障害（NAG高値）が有意にみられたことを報告している¹⁾。またBodnarらは、シスプラチン投与予定の卵巣腫瘍患者を二重盲検にてマグネシウム投与群とマグネシウム非投与（プラセボ）群にランダム化して比較し、マグネシウム投与群はプラセボ群と比較し有意にGFRが良好であったことを報告している²⁾。どちらの研究も、マグネシウム予防投与により腎機能へ好影響が指摘されているが、小規模なサンプルサイズでエンドポイントや統計学的な仮説が不明確である。したがって腎機能障害の予防効果は期待できるが、明確に検証されたとはいえない。

しかしながらマグネシウム予防投与により低マグネシウム血症予防作用が生じ、それに伴い腎障害を含めた有害反応を軽減できることは推察され、マグネシウム予防投与による有害反応も軽微であることを考慮すると、現時点でマグネシウム予防投与は推奨される。

【参考文献】

- 1) Wilcox JC, et al. Effects of magnesium supplementation in testicular cancer patients receiving cis-platin: a randomised trial. *Br J Cancer*. 1986; 54: 19-23. PMID: 3524645
- 2) Bodnar L, et al. Renal protection with magnesium subcarbonate and magnesium sulphate in patients with epithelial ovarian cancer after cisplatin and paclitaxel chemotherapy: a randomised phase II study. *Eur J Cancer*. 2008; 44: 2608-14. PMID: 18796350
- 3) Yoshida T, et al. Protective effect of magnesium preloading on cisplatin-induced nephrotoxicity: a retrospective study. *Jpn J Clin Oncol*. 2014; 44: 346-54. PMID: 24503028

CQ10

腎機能に基づくカルボプラチン投与量設定は推奨されるか？

カルボプラチンを投与される成人がん患者において、目標とする AUC を設定したうえで腎機能に基づいて投与量を決定する方法は、体表面積に基づく一般的な方法と比較して治療効果を高めかつ副作用を軽減させるというエビデンスは十分ではない。しかし、この腎機能に基づく投与量設定法は合理的であり、かつ日常臨床では広く普及している。

推奨グレード 行うことを強く推奨する

要約

カルボプラチンを投与される成人がん患者において、目標とする AUC を設定したうえで腎機能に基づいて投与量を決定する方法は、体表面積に基づく一般的な方法と比較して治療効果を高めかつ副作用を軽減させるというエビデンスは十分ではない。しかし、この腎機能に基づく投与量設定法は合理的であり、かつ日常臨床では広く普及していることから、推奨の強さは「強い」とした。

背景・目的

白金製剤であるカルボプラチンは体内投与後にそのほとんどが腎から排泄されるため、GFR に基づいて体内薬物動態を予測できる。さらに、体内薬物曝露量の指標である AUC と血液毒性および抗腫瘍効果はよく相関する。そのため、目標とする AUC を設定したうえで GFR に基づいて投与量を決定する方法が広く普及している。GFR は Ccr で代用することが多い。本稿では、日常臨床で用いられている、腎機能に基づくカルボプラチンの投与量設定が妥当であるかについて検討した。

解説

カルボプラチンは婦人科がんや肺がんをはじめとする幅広い抗腫瘍スペクトルを有する白金製剤

である。体内に投与されたカルボプラチンのほとんどは腎から排泄されるため、GFR に基づいて体内薬物動態を予測できる¹⁾。さらに、体内薬物曝露量の指標である AUC とカルボプラチンの用量制限毒性である血液毒性、とくに血小板減少、および抗腫瘍効果の相関は強い。したがって、カルボプラチンによる副作用および効果の個体間差は、治療前の GFR に起因する AUC の個体間差によって説明できる²⁾。目標とする AUC を設定したうえで GFR に基づいて投与量を決定すれば、AUC の個体間差は最小限となり、その結果として重篤な血液毒性や過少治療の危険性を低減させることが期待できる。このような考えから、Calvert らは GFR に基づいてカルボプラチンの投与量を決定する計算式 (Calvert 式) を作成し、それは今日まで日常臨床で広く用いられている³⁾。

Calvert 式: 投与量 [mg] = 目標 AUC [mg/mL × 分] × (GFR [mL/分] + 25)

投与量の計算には、あらかじめ設定された目標 AUC と患者の GFR 値を Calvert 式に代入する。臨床試験に基づいて AUC は 5~7 に設定されるが、卵巣がん患者を対象としたモデル解析によると、カルボプラチンの抗腫瘍効果は AUC 5~7 でほぼ頭打ちとなるが、血小板減少など血液毒性は AUC の増加とともにさらに増強することが示されている⁴⁾。そのほか、Egorin ら^{5,6)}、Chatelut ら⁷⁾も同様に腎機能に基づくカルボプラチンの投与量計算式を作成

しているが、計算が簡便であることから現在では Calvert 式が用いられている。いずれにせよ、このように腎機能に基づいて投与量を決定する方法は合理的であるが、体表面積に基づく一般的な方法と比較して治療効果を高めかつ副作用を軽減させるという観点で前向きに検証した臨床試験は存在せず、そのエビデンスは十分ではない。

また、Calvert 式の作成過程ではクロムの放射性同位元素 ^{51}Cr で標識した EDTA のクリアランス測定による実測 GFR が用いられた。日本では GFR の gold standard であるイヌリン・クリアランスが保険診療として測定できるが、その手順が煩雑であることから日常臨床では Ccr で代用することが多い。しかし、血清中に存在する Cr は糸球体濾過に加えて尿細管からも約 20~30% が分泌されるため、その分だけ Ccr は GFR より高値となる点に注意が必要である。Ccr の計算に用いられる血清 Cr 値の測定には、Jaffé 法と酵素法が用いられる。Jaffé 法の場合、血清中の非特異的物質の影響を受けるため、血清 Cr 測定値は真値より約 0.2 mg/dL 高値となる。しかし、Ccr の計算においては、この測定値の誤差と尿細管分泌による GFR との差は相殺されることになり、結果的に Jaffé 法で測定された血清 Cr を用いた Ccr は GFR にほぼ近似する。一方、酵素法の場合、血清 Cr 測定値は正確であり、Ccr は GFR より高値となる。したがって、Ccr を GFR の代用として Calvert 式に用いるとカルボプラチンの過剰投与となる危険性がある。日本では 1990 年代半ば以降ほとんどの医療施設において酵素法が使用されているが、欧米では最近まで Jaffé 法が用いられてきた。海外で行われたカルボプラチンの臨床試験の解釈には注意が必要である。その対策として、Ccr の計算において、酵素法による血清 Cr 測定値に 0.2 を加える方法が提唱されている^{8,9)}。GFR を使用する場合、日本腎臓学会によって作成された、GFR 推算式 (eGFR) から体表面積補正をしない GFR を計算して用いる (CQ1 参照)。一方、現在も日本の臨床試験の多くは酵素法で測定した血清 Cr 値から推算した Ccr をそのまま GFR として用いている。これらの試験のエビデンスを臨床で用いる

場合、実際の AUC と設定 AUC とのあいだに明らかなバイアスが存在していても、それぞれの試験と同じ方法で推算された GFR を用いることになる。しかし、腎機能に基づく投与量個別化の目的を考えれば、実際の AUC と設定 AUC のバイアスがないように、臨床試験の段階から正確に評価された腎機能を用いるのが適切である。

米国では、血清 Cr 測定法は 2010 年までに酵素法と同様に正確な同位体希釈質量分析法 (IDMS 法) に移行した。それに伴って、腎機能の過大評価によるカルボプラチンの過量投与を回避するために Calvert 式に用いる GFR の上限値 (125 mL/分) を設けることが推奨されている。婦人科領域では、極端に低い血清 Cr 値に下限値 (0.7 mg/dL) を設けることも行われている。これらの方法では、実際の AUC は大半の患者で設定 AUC より大きく、また腎機能の良い一部の患者では設定 AUC より小さくなっている点に注意が必要である。

Calvert 式の “GFR+25” はカルボプラチンの総クリアランスに相当しており、そのうち “GFR” は腎クリアランス、定数 “25” は非腎クリアランスに相当する。非腎クリアランスはおもに体格の大きさに依存する。Calvert 式は英国で作成されており、白人と比較して平均的な体格が小さい日本人に対して Calvert 式を用いる場合、とくに重度の腎機能低下例では GFR と比較して相対的に非腎クリアランスの割合が高くなるため、カルボプラチンが過量投与になる可能性がある¹⁰⁾。

Ccr の測定には蓄尿 (通常は 24 時間) が必要であるが、血清 Cr 値から計算される推算値を GFR の代用として用いることがある。Ccr の推算式には Cockcroft-Gault 式や Jelliffe 式、GFR の推算式には欧米の MDRD 式、CKD-EPI 式、Wright 式、前述した日本人の GFR 推算式 (eGFR) がある (CQ1 参照)。これらの推算式を用いる場合には人種差や病態など患者背景、血清 Cr 測定法に注意しなければならない。また、推算式の使用は血清 Cr が安定していることが前提であり、腎不全の急性期など腎機能の変動が大きいときや、サルコペニアや低栄養状態など極端に筋肉量が減った状態では腎機能

が過大評価される。

【参考文献】

- 1) Calvert AH, et al. Phase I studies with carboplatin at the Royal Marsden Hospital. *Cancer Treat Rev.* 1985; 12 Suppl A: 51-7. PMID: 3910222
- 2) Harland SJ, et al. Pharmacokinetics of cis-diammine-1,1-cyclobutane dicarboxylate platinum (II) in patients with normal and impaired renal function. *Cancer Res.* 1984; 44: 1693-7. PMID: 6367971
- 3) Calvert AH, et al. Carboplatin dosage: prospective evaluation of a simple formula based on renal function. *J Clin Oncol.* 1989; 7: 1748-56. PMID: 2681557
- 4) Jodrell DI, et al. Relationships between carboplatin exposure and tumor response and toxicity in patients with ovarian cancer. *J Clin Oncol.* 1992; 10: 520-8. PMID: 1548516
- 5) Egorin MJ, et al. Pharmacokinetics and dosage reduction of cis-diammine (1,1-cyclobutanedicarboxylato) platinum in patients with impaired renal function. *Cancer Res.* 1984; 44: 5432-8. PMID: 6386150
- 6) Egorin MJ, et al. Prospective validation of a pharmacologically based dosing scheme for the cis-diamminedichloroplatinum (II) analogue diamminecyclobutanedicarboxylatoplatinum. *Cancer Res.* 1985; 45: 6502-6. PMID: 3904984
- 7) Chatelut E, et al. Prediction of carboplatin clearance from standard morphological and biological patient characteristics. *J Natl Cancer Inst.* 1995; 87: 573-80. PMID: 7752255
- 8) Ando Y, et al. Adjustment of creatinine clearance improves accuracy of Calvert's formula for carboplatin dosing. *Br J Cancer.* 1997; 76: 1067-71. PMID: 9376268
- 9) Ando M, et al. Multi-institutional validation study of carboplatin dosing formula using adjusted serum creatinine level. *Clin Cancer Res.* 2000; 6: 4733-8. PMID: 11156227
- 10) Shimokata T, et al. Prospective evaluation of pharmacokinetically guided dosing of carboplatin in Japanese patients with cancer. *Cancer Sci.* 2010; 101: 2601-5. PMID: 20860621

(3) その他の薬剤

CQ11

大量メトトレキサート療法に対するホリナート救援療法時の腎障害予防には尿のアルカリ化が推奨されるか？

メトトレキサートに対するホリナート救援療法時の腎障害予防には尿のアルカリ化が推奨される。

推奨グレード **行うことを強く推奨する**

要約

メトトレキサートに対するホリナート救援療法では、尿のアルカリ化と十分な輸液による利尿に加えて、メトトレキサート血中濃度をモニターし、血中濃度に応じてホリナートの増量や投与期間の延長を行うことが推奨される。

背景・目的

メトトレキサートに対するホリナート救援療法は1970年代に開発された治療法であり、尿のアルカリ化や十分な輸液による利尿などの支持療法は、ほぼ1990年代までに確立した方法である。本稿では最近の知見をふまえて、この方法について再検討する。

解説

メトトレキサートの90%以上は腎から排泄される。動物実験では、メトトレキサートによる腎障害はメトトレキサートあるいはその代謝産物である7-OH-MTXなどが尿細管に沈着することによって惹起されることが示されている。メトトレキサートおよびその代謝産物の溶解度は尿PHに依存し、6.0から7.0に上昇すると溶解度は5~8倍高くなるとされている¹⁾。メトトレキサートに対するホリナート救援療法は1970年代に開発され、大量（一

般的に500~1000 mg/m²以上)のメトトレキサートを投与することによりがん細胞に受動的にメトトレキサートを取り込ませ、一定時間後にメトトレキサート解毒剤としてのホリナートを投与することにより、これを能動的に取り込むことが可能な正常細胞を救援することを理論的根拠とする。メトトレキサートに対するホリナート救援療法は、骨肉腫や急性白血病、悪性リンパ腫に有効性を示したが、1970年代の集計では治療関連死が約6%と高率であり²⁾、その病態としてメトトレキサートによる腎障害がメトトレキサート自体の排泄遅延をきたし、骨髄抑制その他の重篤な有害事象が増強することが重要視された²⁾。その後、尿のアルカリ化³⁾と十分な輸液⁴⁾による利尿に加え、メトトレキサート血中濃度をモニターすることにより血中濃度に応じてホリナートの増量や投与期間の延長を行う方法⁵⁾が普及した。これらの技術的改善に伴い、メトトレキサートに対するホリナート救援療法の治療関連死は減少し、2004年の骨肉腫3,887例の集計データでは0.08%と報告されている⁶⁾。以上より、ランダム化比較試験によるエビデンスはないが、メトトレキサートに対するホリナート救援療法時の腎障害予防には、尿のアルカリ化と十分な輸液による尿量の確保が推奨される。一方で、上述2004年の集計でもグレード2 (WHO基準、血清クレアチニン基準範囲上限×1.5~3.0)以上の腎機能障害が68例(1.8%)に観察され、そのような場合の治療関連死が4.4%と依然として高いことが報

告されている⁶⁾。腎機能障害によるメトトレキサートの排泄遅延に対しては、ホリナートの増量が有効とする報告がある⁷⁾。

また最近では、血中メトトレキサートを直接分解するリコンビナント酵素製剤の有効性が前向き試験⁸⁾や後ろ向き解析⁹⁾で報告され、米国では承認されているが、わが国では未承認である。メトトレキサートは分子量454.44と小分子であるため血液透析により除去できるが、タンパク結合率が約50%、分布容積が数10Lであり、4時間の血液透析での除去率は10.8%であった報告されている(医薬品情報より)。しかしHigh-Flux膜による血液透析でメトトレキサート除去効率を高くしたという

ケースシリーズの報告もあり^{10,11)}、治療方法の一つとして考慮してもよい。

一方、通常量のメトトレキサートを含む併用化学療法、すなわち乳がんに対するCMF療法や尿路上皮がんに対するM-VAC療法において、腎障害予防を目的としたホリナートや尿のアルカリ化の有用性を示す明確なエビデンスはない。また、通常量のメトトレキサートを含む併用化学療法実施時に非ステロイド性抗炎症薬を併用した場合、有害事象が増強されることが報告されているため、メトトレキサートと非ステロイド性抗炎症薬の併用は避けるべきである¹⁾。

【参考文献】

- 1) Widemann BC, et al. Understanding and managing methotrexate nephrotoxicity. *Oncologist*. 2006; 11: 694-703. PMID: 16794248
- 2) Von Hoff DD, et al. Incidence of drug-related deaths secondary to high-dose methotrexate and citrovorum factor administration. *Cancer Treat Rep*. 1977; 61: 745-8. PMID: 301783
- 3) Mir O, et al. Hyper-alkalinization without hyper-hydration for the prevention of high-dose methotrexate acute nephrotoxicity in patients with osteosarcoma. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2010; 66: 1059-63. PMID: 20155268
- 4) Romolo JL, et al. Effect of hydration on plasma-methotrexate levels. *Cancer Treat Rep*. 1977; 61: 1393-6. PMID: 303939
- 5) Stoller RG, et al. Use of plasma pharmacokinetics to predict and prevent methotrexate toxicity. *N Engl J Med*. 1977; 297: 630-4. PMID: 302412
- 6) Widemann BC, et al. High-dose methotrexate-induced nephrotoxicity in patients with osteosarcoma. *Cancer*. 2004; 100: 2222-32. PMID: 15139068
- 7) Flombaum CD, et al. High-dose leucovorin as sole therapy for methotrexate toxicity. *J Clin Oncol*. 1999; 17: 1589-94. PMID: 10334548
- 8) Buchen S, et al. Carboxypeptidase G2 rescue in patients with methotrexate intoxication and renal failure. *Br J Cancer*. 2005; 92: 480-7. PMID: 15668713
- 9) Widemann BC, et al. Glucarpidase, leucovorin, and thymidine for high-dose methotrexate-induced renal dysfunction: clinical and pharmacologic factors affecting outcome. *J Clin Oncol*. 2010; 28: 3979-86. PMID: 20679598
- 10) Wall SM, et al. Effective clearance of methotrexate using high-flux hemodialysis membranes. *Am J Kidney Dis*. 1996; 28: 846-54. PMID: 8957036
- 11) Saland JM, et al. Effective removal of methotrexate by high-flux hemodialysis. *Pediatr Nephrol*. 2002; 17: 825-9. PMID: 12376811

CQ12

血管新生阻害薬投与時にタンパク尿を認めたときは休薬・減量が推奨されるか？

血管新生阻害薬投与時にタンパク尿を認めたときは、タンパク尿のグレードと薬物治療継続のリスク・ベネフィットを加味したうえでの休薬・減量が推奨される。

推奨グレード 行うことを強く推奨する

要約

血管新生阻害薬を投与する際には、定期的な血圧測定と尿検査による高血圧、タンパク尿の早期発見に加えて、降圧薬の積極投与による十分な血圧コントロールを行う。タンパク尿が出現した際は、治療薬の一時休薬や減量しての治療継続は現実的な選択肢であるが、グレード1のタンパク尿であれば、進行がん患者に対する治療リスクとベネフィットを加味したうえで、治療継続も考慮する。グレード2以上のタンパク尿が出現した場合には一時休薬や減量を行い、必要に応じて腎臓専門医へ介入を依頼する。

背景・目的

血管新生阻害薬は種々のがん腫で臨床導入されており、おもに VEGF 経路の抑制によって腫瘍の血管新生を阻害する。その薬効と有害事象は、細胞障害性抗がん薬とは異なるパターンを示す。タンパク尿は高血圧に並び、血管新生阻害薬による治療中に生じる有害事象の一つである¹⁾。タンパク尿や微量アルブミン尿の出現は、腎機能障害や心血管合併症の独立したリスク因子であることが明らかにされており²⁾、血管新生阻害薬投与時にタンパク尿が出現した際も、適切な管理が必要とされる。血管新生阻害薬にはさまざまな種類があり、適応となるがん腫や治療ラインも異なっている。進行性腎細胞がんのように、薬物治療開始時にほとんどの症例が単腎であるようながん腫に対しても血管新生阻害薬は投与されている。さらには、血管新

生阻害薬は単剤で投与される場合もあれば多剤併用療法の一部として用いられることもある。このような多様な背景もあり、血管新生阻害薬投与中のタンパク尿の出現頻度は薬剤ごとに異なることが明らかにされている¹⁾。国内の特定使用成績調査によると、進行性結腸・直腸がん 2,696 例に対するベバズマブ投与中のタンパク尿出現頻度は 4.60% であり、そのうち重篤なものは 0.11% と報告されている³⁾。進行性腎細胞がんおよび消化管間質腫瘍 2,141 例に対するスニチニブ投与中のタンパク尿出現頻度は 1.59% で、進行性腎細胞がんでの出現頻度は 1.20%、消化管間質腫瘍では 2.98% と報告されている⁴⁾。進行性腎細胞がん 3,335 例に対するソラフェニブ投与中のタンパク尿出現頻度は 0.71% で、重篤例は報告されていない⁵⁾。日本人のサイトカイン療法不応性進行性腎細胞がん 64 例に対するアキシチニブの第 II 相臨床試験では、タンパク尿の出現頻度は 58% で、そのうち 9% がグレード 3 以上の重篤例であったと報告されている⁶⁾。

解説

血管新生阻害薬すなわち VEGF 経路の阻害薬による治療中に生じるタンパク尿の正確な発症メカニズムは明らかにされていないが、糸球体上皮細胞の VEGF 産生が阻害されることに由来する糸球体構造と濾過機能の破綻が推測されている⁷⁾。ACE 阻害薬や ARB には輸出細動脈を拡張させ糸球体内圧を低下させタンパク尿を減少させる作用があることから、血管新生阻害薬を投与する際には定期的な血圧測定とタンパク尿検査による早期発見に

加えて、降圧薬の積極投与による十分な血圧コントロールが行われている¹⁾。

血管新生阻害薬ごとにタンパク尿の出現頻度は異なるものの、尿タンパクは用量依存性に起こると考えられている^{8,9)}。そのため、タンパク尿が出現した際には、血管新生阻害薬の減量や一時休薬が現実的な選択肢である。実際、各種分子標的薬の治療効果を検討する臨床試験でも、薬剤投与中にグレード2以上のタンパク尿が出現した場合には減量または休薬してから再投与することが多

い¹⁰⁾。予後の限られた進行がん患者に対する治療中にグレード1のタンパク尿が生じた場合、すべての症例で休薬や減量が必要とは限らず、薬物治療継続の利益/不利益を検討し、患者の希望も考慮して判断する必要がある。しかしながら各種血管新生阻害薬の投与中にネフローゼ症候群を発症した症例が確認されており¹¹⁻¹³⁾、一時休薬や減量をしてタンパク尿が増悪するような場合には腎臓専門医との連携による治療も考慮すべきである¹⁾。

【参考文献】

- 1) Izzedine H, et al. VEGF signalling inhibition-induced proteinuria: Mechanisms, significance and management. *Eur J Cancer*. 2010; 46: 439-48. PMID: 20006922
- 2) Kandula P, et al. Proteinuria and hypertension with tyrosine kinase inhibitors. *Kidney Int*. 2011; 80: 1271-7. PMID: 21900879
- 3) アバスチン®点滴静注用 特定使用成績調査最終解析結果, 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌を対象とした全例調査.
- 4) スーテント®カプセル 12.5 mg 特定使用成績調査最終報告書, 2012年3月作成.
- 5) ネクサバル®錠 200 mg (一般名: ソラフェニブトシル酸塩錠)特定使用成績調査最終報告書, 2012年10月. <http://www.nexavar.jp/unmember/pdf/rcc201305.pdf>
- 6) Tomita Y, et al.; for the Japan Axitinib Phase II Study Group. Key predictive factors of axitinib (AG-013736)-induced proteinuria and efficacy: a phase II study in Japanese patients with cytokine-refractory metastatic renal cell carcinoma. *Eur J Cancer*. 2011; 47: 2592-602. PMID: 21889330
- 7) Wu S, et al. Antiangiogenic agents for the treatment of nonsmall cell lung cancer: characterizing the molecular basis for serious adverse events. *Cancer Invest*. 2011; 29: 460-71. PMID: 21740083
- 8) Wu S, et al. Bevacizumab increases risk for severe proteinuria in cancer patients. *J Am Soc Nephrol*. 2010; 21: 1381-9. PMID: 20538785
- 9) Land JD, et al. Proteinuria with first-line therapy of metastatic renal cell cancer. *J Oncol Pharm Pract*. 2016; 22: 235-41. PMID: 25505255
- 10) Hainsworth JD, et al. Phase II trial of bevacizumab and everolimus in patients with advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2010; 28: 2131-6. PMID: 20368560
- 11) Overkleeft EN, et al. Nephrotic syndrome caused by the angiogenesis inhibitor sorafenib. *Ann Oncol*. 2010; 21: 184-5. PMID: 19889617
- 12) Eremina V, et al. VEGF inhibition and renal thrombotic microangiopathy. *N Engl J Med*. 2008; 358: 1129-36. PMID: 18337603
- 13) Costero O, et al. Inhibition of tyrosine kinases by sunitinib associated with focal segmental glomerulosclerosis lesion in addition to thrombotic microangiopathy. *Nephrol Dial Transplant*. 2010; 25: 1001-3. PMID: 20019017

CQ13

ビスホスホネート製剤、抗 RANKL 抗体は腎機能が低下した患者に対しては減量が推奨されるか？

ビスホスホネート製剤は、腎機能が低下した患者に対して減量が推奨される。一方、抗 RANKL 抗体は、腎機能が低下した患者に対して減量が推奨されない。

推奨グレード 行うことを強く推奨する

要約

ビスホスホネート製剤は、腎機能が低下した患者に対して減量が推奨される。一方、抗 RANKL 抗体は、腎機能が低下した患者に対して減量が推奨されない。

背景、目的

注射用ビスホスホネート製剤は、悪性腫瘍による高カルシウム血症の改善、多発性骨髄腫あるいは固形がん骨転移による骨病変に対する骨関連イベント（病的骨折、骨病変に対する放射線治療、骨病変に対する外科的手術、脊髄圧迫、高カルシウム血症と定義）の抑制における有用性が確立している。わが国で悪性腫瘍に使用されているのは、主としてゾレドロン酸とパミドロン酸であり、パミドロン酸は悪性腫瘍による高カルシウム血症と乳がんの溶骨性骨転移に対し、ゾレドロン酸は悪性腫瘍による高カルシウム血症、多発性骨髄腫あるいは固形がん骨転移による骨病変に対し承認されている。その他、欧州ではイバンドロン酸の静脈注射製剤が、骨転移関連イベント抑制目的に承認されている。ビスホスホネート製剤の有害事象のひとつに腎機能障害が知られており、本稿では腎機能に応じた減量の必要性に関して検討する。

解説

高用量（90～360 mg/月）のパミドロン酸投与は巣状糸球体硬化症や急性尿管管壊死を生じ、急性

腎不全やネフローゼ症候群に進行することが報告された¹⁾。その後、用量や投与時間に関する検討により、パミドロン酸 90 mg を 3 時間以上かけて投与したときには腎機能障害は軽度であり、第Ⅲ相試験でも、プラセボに比較して有意な腎機能障害が認められなかった。この結果に基づき、米国臨床腫瘍学会（ASCO）のガイドラインが改訂され、パミドロン酸 90 mg を 2 時間以上かけて投与するのであれば、Ccr が 30～60 mL/分の場合でもパミドロン酸の減量の必要はなく、Ccr が 30 mL/分以下の場合にはパミドロン酸の投与時間をさらに延長（4～6 時間）するか、あるいは減量を考慮することが明記された^{2,3)}。

ゾレドロン酸は、溶骨性変化を有する乳がん、多発性骨髄腫、肺がん、その他の固形腫瘍などを対象としたいくつかの第Ⅲ相試験において、4 mg または 8 mg を 5 分間で投与するというプロトコルで開始されたが、8 mg を 5 分間で投与した群に腎機能障害が高頻度に認められたために、2 段階のプロトコル改正が必要となった。第一に 5 分間から 15 分間への投与時間の延長、第二に 8 mg 投与の中止および 4 mg 投与への変更であり、これらの改訂により腎機能障害の頻度はプラセボあるいは対照群であるパミドロン酸と同等になった⁴⁻⁸⁾。2005 年にノバルティスファーマ社は FDA に添付文書改訂を申請し、Ccr が 30～60 mL/分の腎機能低下患者への投与に関して、Ccr が 75 mL/分の患者と同等の AUC が得られるようにゾレドロン酸投与量の減量が設定された（Ccr が 50～60 mL/分の場合 3.5 mg、Ccr が 40～49 mL/分の場合 3.3 mg、Ccr が 30～39 mL/分の場合 3.0 mg）。改訂された ASCO ガイドラ

インでは、ゾレドロン酸は4 mgを15分以上かけて投与すること、Ccrが30~60 mL/分の場合、添付文書の推奨にしたがって減量すること、Ccrが30 mL/分以下の場合にはゾレドロン酸投与を推奨しないことが明記された。Shahらによる220例の後ろ向き解析では、添付文書の推奨にしたがってゾレドロン酸の用量調節を行った場合、腎機能低下患者と正常患者における、有害事象としての急性腎不全の頻度は同等であったと報告された⁹⁾。

イバンドロン酸は、静脈注射製剤が欧州にて承認され、骨転移の骨関連イベント抑制目的に使用されている(わが国では骨粗鬆症に対し経口薬のみ承認)。イバンドロン酸は腎機能障害の頻度がビスホスホネート静脈注射製剤のなかではもっとも低いとされている¹⁰⁾。しかし、Ccrが50 mL/分以下

の場合、投与時間を15分から1時間に延長すること、Ccrが30 mL/分以下の場合には6 mg投与から2 mg投与に減量することが添付文書で推奨されている。

骨転移に対する治療薬として、抗RANKL抗体が開発され、第Ⅲ相試験において、ゾレドロン酸よりも有意に骨関連イベントの発生を抑制した。有害事象として腎機能障害はなく、腎機能に応じた用量調節の必要はないとされている¹¹⁾。ただし、Ccr 30 mL/分未満の患者および透析の必要なESRD患者は臨床試験の対象から除外されているため、重篤な低カルシウム血症が発症する可能性を考慮し、重度の腎機能障害患者では抗RANKL抗体の適応を慎重に判断する必要がある。

【参考文献】

- 1) Markowitz GS, et al. Collapsing focal segmental glomerulosclerosis following treatment with high-dose pamidronate. *J Am Soc Nephrol.* 2001; 12: 1164-72. PMID: 11373339
- 2) Hillner BE, et al.; for the American Society of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology 2003 update on the role of bisphosphonates and bone health issues in women with breast cancer. *J Clin Oncol.* 2003; 21: 4042-57. PMID: 12963702
- 3) Kyle RA, et al.; for the American Society of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology 2007 clinical practice guideline update on the role of bisphosphonates in multiple myeloma. *J Clin Oncol.* 2007; 25: 2464-72. PMID: 17515569
- 4) Rosen LS, et al. Zoledronic acid versus pamidronate in the treatment of skeletal metastases in patients with breast cancer or osteolytic lesions of multiple myeloma: a phase III, double-blind, comparative trial. *Cancer J.* 2001; 7: 377-87. PMID: 11693896
- 5) Rosen LS, et al. Zoledronic acid is superior to pamidronate for the treatment of bone metastases in breast carcinoma patients with at least one osteolytic lesion. *Cancer.* 2004; 100: 36-43. PMID: 14692022
- 6) Rosen LS, et al. Long-term efficacy and safety of zoledronic acid compared with pamidronate disodium in the treatment of skeletal complications in patients with advanced multiple myeloma or breast carcinoma: a randomized, double-blind, multicenter, comparative trial. *Cancer.* 2003; 98: 1735-44. PMID: 14534891
- 7) Rosen LS, et al. Zoledronic acid versus placebo in the treatment of skeletal metastases in patients with lung cancer and other solid tumors: a phase III, double-blind, randomized trial--the Zoledronic Acid Lung Cancer and Other Solid Tumors Study Group. *J Clin Oncol.* 2003; 21: 3150-7. PMID: 12915606
- 8) Rosen LS, et al. Long-term efficacy and safety of zoledronic acid in the treatment of skeletal metastases in patients with nonsmall cell lung carcinoma and other solid tumors: a randomized, Phase III, double-blind, placebo-controlled trial. *Cancer.* 2004; 100: 2613-21. PMID: 15197804
- 9) Shah SR, et al. Risk of renal failure in cancer patients with bone metastasis treated with renally adjusted zoledronic acid. *Support Care Cancer.* 2012; 20: 87-93. PMID: 21197550
- 10) Pivot X, et al. Renal safety of ibandronate 6 mg infused over 15 min versus 60 min in breast cancer patients with bone metastases: a randomized open-label equivalence trial. *Breast.* 2011; 20: 510-4. PMID: 21727006
- 11) Henry DH, et al. Randomized, double-blind study of denosumab versus zoledronic acid in the treatment of bone metastases in patients with advanced cancer (excluding breast and prostate cancer) or multiple myeloma. *J Clin Oncol.* 2011; 29: 1125-32. PMID: 21343556

(4) 維持透析患者

CQ14

維持透析患者に対してシスプラチン投与後に薬物除去目的に透析療法を行うことは推奨されるか？

組織やタンパクに結合しているシスプラチンの大部分は透析を行っても体内に残り、透析後にリバウンドによる再上昇が認められるため、維持透析患者に対してシスプラチン投与後にタイミングに関わらず薬物除去目的の透析療法を行うことは推奨されない。

推奨グレード 行わないことを弱く推奨する（提案する）

要約

組織やタンパクに結合しているシスプラチンの大部分は透析を行っても体内に残り、透析後にリバウンドによる再上昇が認められるため、維持透析患者に対してシスプラチン投与後に、タイミングに関わらず薬物除去目的の透析療法を行うことは推奨されない。ただし、これは症例報告に基づくエキスパートオピニオンであり、エビデンス—診療ギャップを解消するために今後さらなる臨床研究が必要である。

背景・目的

ESRD 患者では、シスプラチンの投与後に蓄積毒性に対する懸念から薬物除去目的に透析を行う場合もあると思われる。そこで今回、シスプラチンの投与後に薬物除去目的に透析療法を行うことの有効性について評価した。

解説

シスプラチンは血中に入ると速やかに血漿タンパクと結合し、タンパク非結合型シスプラチン (free Pt) からタンパク結合型シスプラチン (≒total Pt) となる。シスプラチンの副作用としての腎障害については透析患者の場合はすでに腎機能は廃絶

しているため、むしろ骨髄毒性・末梢神経障害などが問題になると考えられる。

透析患者にシスプラチンを投与し薬物動態を系統的に調べた研究は、症例報告以外にはほとんどない。宮川らは維持透析中に胃がんを発症した5例にシスプラチンを投与し、薬物動態を調べた結果を報告している。透析開始と同時に投与した場合では free Pt の血中濃度は急速に低下し、ダイアライザー後の血中濃度は測定感度以下となり、total Pt の血中濃度も初期に比較的急峻な変化を示した後ゆるやかに下降、投与後1時間で透析開始した場合でも free Pt および total Pt の血中濃度は基本的に透析開始と同時に投与した場合と同様の動きを示した、としているが、5例のうちどの症例で透析開始と同時に投与し、どの症例で投与後1時間で透析開始したかは明記されていない¹⁾。また、宮川らは同年に維持透析患者の胃がん症例2例におけるシスプラチンの薬物動態の報告を行っているが、同一症例かどうかは不明である²⁾。

症例報告では、「key drug のシスプラチンの効果を最大限に得るためにあえて投与翌日の透析とした」とする猪爪らの報告³⁾以外は、すべてシスプラチンを投与して30分から1時間後に透析を開始している。これは、シスプラチンを投与してから一定時間をおかないと free Pt が血漿タンパクと結合する前に透析され血中から消失してしまい、有効な抗腫瘍効果が得られなくなるためである。シスプ

ラチンを投与すると腎機能正常者では早期に血中濃度が急減し (α 相), その後は緩徐に減少する (β 相) という二相性パターンを示す。このパターンは慢性腎不全患者でもみられ, α 相はシスプラチンの組織への移行によるものであると考えられている⁴⁾。 β 相は腎臓からの排泄によるもので, 腎不全患者ではこの減少が一層少ないか, あるいは消失している。二相性パターンは, シスプラチンを投与して 30 分から 1 時間後に透析を開始した報告でも認められている。

生体内に投与されたシスプラチンは短時間のうちに血漿および組織中タンパクと結合し透析されなくなるため, 約 3.5~4 時間の透析で 10%前後が除去されるにすぎない^{5,6)}。除去されるシスプラチンのほとんどは free Pt であり, 組織やタンパクに結合しているシスプラチンの大部分は透析を行っても体内に残る。透析後はリバウンドにより, 血中の free Pt は再上昇する^{3,8-12)}。また, 累積シスプラ

チン量が多くなると, 透析による除去率がさらに低下するとされている^{10,13)}。

以上より, free Pt は透析でほとんど除去可能であるが, 組織やタンパクに結合しているシスプラチンの大部分は透析を行っても体内に残り, 透析後にリバウンドによる再上昇が認められると考えられる。したがって, 本 CQ に対しては, 「投与後に透析を行っても 10%程度しか除去できないばかりか, リバウンド現象が起きるため, 投与後のタイミング (直後, 30 分~1 時間後) に関わらず, 除去目的での透析は推奨されない」と考えられる。ただし, 症例報告に基づくエキスパートオピニオンであり, エビデンス-診療ギャップを解消するために今後さらなる臨床研究が必要な領域である。なお, 透析患者でのシスプラチン使用においては 50~75%の減量が推奨されており^{14,15)}, 投与後に透析を施行した場合もシスプラチンの蓄積には注意する必要がある。

【参考文献】

- 1) 宮川政昭ほか. 慢性腎不全維持透析患者における cis-diaminedichloroplatinum (CDDP) の体内動態, 癌と化学療法, 1987; 14: 2491-5.
- 2) 宮川政昭ほか. 維持透析患者に合併した胃癌に対する Cis-platinum を主体とした化学療法の検討. 腎と透析, 1987; 23: 179-82.
- 3) 猪爪隆史ほか. 進行期メラノーマを合併した人工透析患者に DAC-Tam 療法を施行した 1 例, Skin Cancer, 2005; 20: 93-8.
- 4) 諏訪多順二ほか. 慢性腎不全患者における CDDP の血中動態, 癌と化学療法, 1988; 15: 243-8.
- 5) Gouyette A, et al. Kinetics of cisplatin in an anuric patient undergoing hemofiltration dialysis. Cancer Treat Rep. 1981; 65: 665-8. PMID: 7195773
- 6) 横木広幸ほか. 慢性腎不全を合併した尿管癌症例に対する Methotrexate, Vinblastine, Adriamycin, Cis-platinum 併用療法の経験, 癌と化学療法, 1993; 20: 2405-7.
- 7) 清水麻衣ほか. 慢性腎不全を有する進行舌癌患者に対する浅側頭動脈と後頭動脈よりの超選択的動注法を用いた連日同時放射線化学療法の経験-血中プラチナの体内動態の検討, 日本口腔腫瘍学会誌, 2010; 22: 45-51.
- 8) 新井陽子ほか. 血液透析中の慢性腎不全患者に合併した進行食道癌に対して 5-Fluorouracil+cis-dichlorodiammineplatinum+放射線照射同時併用療法が有効であった 1 例, 日本消化器病学会雑誌, 2008; 105: 1482-8.
- 9) 鈴木貴博ほか. 透析中の上顎癌例に対する選択的動注化学療法の経験, 耳鼻咽喉科臨床, 2006; 99: 439-44.
- 10) 徳永仁ほか. 慢性腎不全を伴った尿路上皮腫瘍に対する血液透析併用 M-VAC 療法時の薬物体内動態, 癌と化学療法, 2000; 27: 2079-85.
- 11) 佐藤豊実ほか. 維持血液透析中の子宮体癌症例における血中 Cisplatin の濃度推移, 日本産科婦人科学会雑誌, 1996; 48: 303-6.
- 12) 綾部公懿ほか. 慢性腎不全透析患者における Cisplatin (CDDP) および Vindesine (VDS) の体内動態に関する検討, 癌と化学療法, 1989; 16: 3283-5.
- 13) 後藤伸之ほか. 血液透析患者における Cisplatin (CDDP) 及び Fluorouracil (5-FU) の体内動態, TDM 研究, 1988; 15: 329-33.
- 14) Janus N, et al. Proposal for dosage adjustment and timing of chemotherapy in hemodialyzed patients. Ann Oncol. 2010; 21: 1395-403. PMID: 20118214
- 15) Lichtman SM, et al. International Society of Geriatric Oncology (SIOG) recommendations for the adjustment of dosing in elderly cancer patients with renal insufficiency. Eur J Cancer. 2007; 43: 14-34. PMID: 17222747

(5) 特殊な合併症

CQ15

腫瘍崩壊症候群の予防にラスブリカーゼは推奨されるか？

腫瘍崩壊症候群の予防にラスブリカーゼは推奨される。

推奨グレード 行うことを強く推奨する

要約

腫瘍崩壊症候群 (TLS) 予防のためのラスブリカーゼ投与の適応は、日本臨床腫瘍学会による TLS 診療ガイドランス¹⁾で各リスク別に述べられており、ラスブリカーゼ投与による血液透析導入のリスク低下も報告されている。ラスブリカーゼ投与は尿酸値を低下させ、腎障害予防作用を示し、TLS 予防に有効である。

背景・目的

ラスブリカーゼは遺伝子組換え型尿酸オキシダーゼであり、尿酸をアラントインに速やかに代謝する。尿酸と比較すると、アラントインの尿中溶解度はきわめて高いため、この代謝により血中の尿酸濃度は急速に低下する。投与に際しては、①酵素製剤であるため、過敏反応をきたす可能性があること、②抗体産生の報告があり、再投与が認められていないこと、③グルコース-6-リン酸脱水素酵素欠損症症例への投与は禁忌であることなどに注意が必要である。本稿では、TLS の予防にラスブリカーゼが推奨されるか検討した。

解説

TLS 予防のためのラスブリカーゼ投与の適応は、TLS 診療ガイドランス¹⁾で各リスク別に述べられており、①高リスク症例、②中間リスク症例でアロプリノール、フェブキソスタットによる予防にも関

わらず尿酸値が持続的に上昇する場合や、診断時に高尿酸血症が認められる場合に対して投与、あるいは投与を考慮するとされている¹⁾。ラスブリカーゼの TLS 予防作用に関しては、TLS 高リスク症例を対象に、ラスブリカーゼ単剤 (0.20 mg/kg/日 day 1~5) とラスブリカーゼとアロプリノール併用 (ラスブリカーゼ 0.20 mg/kg/日 day 1~3 およびアロプリノール 300 mg/日 day 3~5)、アロプリノール単剤 (300 mg/日 day 1~5) にランダム割付けした第 III 相試験において、ラスブリカーゼ単剤はアロプリノール単剤とくらべて有意に Laboratory TLS* の頻度を低下させることが示された²⁾。また、小児を対象としたいくつかの試験でも、アロプリノールに比しラスブリカーゼが有意に尿酸値を低下させることが示されている^{3,4)}。またラスブリカーゼの腎障害予防作用に関しては、白血病およびリンパ腫を対象とした複数の臨床試験のシステマティックレビューによると、ラスブリカーゼを併用した場合の血液透析導入の頻度は 0~2.8%、併用していない場合は 15.9~25.0% であり、ラスブリカーゼ使用により血液透析導入のリスクが低下する傾向が認められた⁵⁾。このほか、TLS 高リスク症例におけるラスブリカーゼ投与による尿酸値の低下は、いくつかのランダム化比較試験で示されている^{6,7)}。以上、ラスブリカーゼ投与は尿酸値を低下させ、腎障害予防作用を示し、TLS 予防に有効であると考えられる。

*Cairo-Bishop の診断基準による⁸⁾

【参考文献】

- 1) 日本臨床腫瘍学会. 腫瘍崩壊症候群(TLS)診療ガイドランス. 金原出版, 2013.
- 2) Cortes J, et al. Control of plasma uric acid in adults at risk for tumor lysis syndrome: efficacy and safety of rasburicase alone and rasburicase followed by allopurinol compared with allopurinol alone--results of a multicenter phase III study. *J Clin Oncol.* 2010; 28: 4207-13. PMID: 20713865
- 3) Goldman SC, et al. A randomized comparison between rasburicase and allopurinol in children with lymphoma or leukemia at high risk for tumor lysis. *Blood.* 2001; 97: 2998-3003. PMID: 11342423
- 4) Cheuk DK, et al. Urate oxidase for the prevention and treatment of tumour lysis syndrome in children with cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014; 8: CD006945. PMID: 25121561
- 5) Jeha S, et al. Efficacy and safety of rasburicase, a recombinant urate oxidase (Elitek), in the management of malignancy-associated hyperuricemia in pediatric and adult patients: final results of a multicenter compassionate use trial. *Leukemia.* 2005; 19: 34-8. PMID: 15510203
- 6) Vadhan-Raj S, et al. A randomized trial of a single-dose rasburicase versus five-daily doses in patients at risk for tumor lysis syndrome. *Ann Oncol.* 2012; 23: 1640-5. PMID: 22015451
- 7) Kikuchi A, et al. A study of rasburicase for the management of hyperuricemia in pediatric patients with newly diagnosed hematologic malignancies at high risk for tumor lysis syndrome. *Int J Hematol.* 2009; 90: 492-500. PMID: 19701676
- 8) Cairo MS, et al. Tumour lysis syndrome: new therapeutic strategies and classification. *Br J Haematol.* 2004; 127: 3-11. PMID: 15384972

CQ16

抗がん薬による TMA に対して血漿交換は推奨されるか？

抗がん薬による TMA に対し、明確なエビデンスはないため、現時点では推奨されない。TMA による腎障害に対する血漿交換は、進展を抑制している症例が散見されるものの、その有効性を評価するまでには至らず、現時点では推奨されない。

推奨グレード 行わないことを弱く推奨する（提案する）

要約

抗がん薬による TMA に対する血漿交換の有効性については、信頼できるだけのエビデンスに乏しく、現状は推奨されない。マイトマイシン C についてはケースシリーズや横断研究での報告がいくつかあるものの、血漿交換単独での治療による評価はなく、抗血小板薬およびステロイドによる薬物療法や血漿交換後に血液透析を併用している例も多い。一方、TMA による腎障害については、血漿交換により腎機能のさらなる増悪を抑制する程度にとどまったとする症例報告が多く、血液透析の併用などもあり血漿交換の有用性を評価するまでには至らない。

背景・目的

TMA は血小板減少、微小血管症性溶血性貧血、臓器障害の三つを呈する疾患である。典型的な TMA は a disintegrin-like and metalloproteinase with thrombospondin type 1 motifs 13 (ADAMTS13) 活性が減少する血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP) および志賀毒素による溶血性尿毒症症候群 (HUS) である。一方で、TMA の病態は未解明な部分も多く、多彩な病態を呈するため、2013 年に TTP と HUS 以外の TMA を非典型溶血性尿毒症症候群 (aHUS) と定義し診断基準が作成されている¹⁾。TTP は先天性および後天性に ADAMTS13 活性が低下するが、その多くは後天性であり、ADAMTS13 に対する自己抗体が関与している。そのため後天性 TTP に対し

ては血漿交換が第一選択とされ、ADAMTS13 補充、ADAMTS13 阻害抗体の除去や止血因子である von Willebrand factor (vWF) の多量体である超高分子量 VWF 多重体 (UL-VWFM) の除去を目的としている。また HUS に対しては、血漿交換の有効性は確立しておらず、支持療法が主体である。aHUS においても補体系異常による aHUS に対して血漿交換が行われるが、その病因が多彩であるため有効性は確立していない。薬物誘発性 TMA には、チクロピジンなどの抗血小板薬における ADAMTS13 に対する免疫学的自己抗体産生による TTP があり、この場合には血漿交換が有効である。一方、シクロスポリンやタクロリムスなどのカルシニューリン阻害薬は ADAMTS13 活性低下が少なく、血管内皮障害などが主体である aHUS とされ、血漿交換が有効でないことが多い。薬剤誘発性 TMA の多くが aHUS に類似した病態を呈すると思われるが、その機序を含めて不明な点が多い。薬剤誘発性 TMA の原因となる抗がん薬として、マイトマイシン C、シスプラチン、ブレオマイシン、ゲムシタビン、ペントスタチン、スニチニブなどがあげられている²⁾。

TMA に対して抗血小板薬やステロイドの投与および血漿交換が行われているが、確立された治療法はない。本稿では、抗がん薬による TMA に対する血漿交換の有効性について検証した。

解説

マイトマイシン C による TMA に対する血漿交換の有効性については、4 例のケースシリーズで³⁾、

抗血小板薬＋血漿交換（3～4L）を1～2週間で5～7回行った結果が報告されている。このうち2例は血小板数や赤血球数などの血液学的パラメーターは速やかに改善し、腎機能も6週間以内に回復傾向にあった。1例は血漿交換施行後に腎機能低下は継続したものの、その後4ヵ月以上かけて緩やかな回復を示した。最後の1例では、血漿交換施行後に血小板数は増加したものの、腎機能の改善は得られぬまま死亡した。これらの症例では、マイトマイシンCの総投与量について、TMAの発症との関連性はみられず、血漿交換の有用性についても明確な結論を認めなかった。一部の症例では、血漿交換単独ではなく抗血小板薬（ジピリダモール、スルフィンピラゾンなど）や血液透析療法（条件不明）を併用しているため、血漿交換単独での効果は評価が難しい。

また、がん関連溶血性尿毒症症候群（Cancer-associated HUS）として、ヘマトクリット $\leq 25\%$ 、血小板数 $< 10 \times 10^4 \mu\text{L}$ 、血清Cr $\geq 1.6 \text{ mg/dL}$ の患者（マイトマイシンC投与患者の99%、5-FU投与患者の68%が該当）を対象とした横断研究において⁴⁾、血漿交換を施行した37例のうち、治療奏効例は11例（30%）で、無効もしくは増悪例は26例（70%）であった。さらに、12例のマイトマイシンCを含む化学療法レジメンによりTMAを発症したケースシリーズにおいては⁵⁾、全例が診断時に腎不全であり、2例は血清Crがそれぞれ1.8 mg/dL、2.7

mg/dLであったが、残りの10例は3.4～9.6 mg/dLであった。これらの患者のうち6例が週3回の2Lの血漿交換を1～2週間施行され、抗血小板薬やステロイドの併用を受けていた。しかし、血漿交換に反応したのは1例のみで、この症例はステロイド、アザチオプリン、ジピリダモールの併用があった。

乳がん患者では、シクロホスファミド、シスプラチンおよびカルムスチンの3剤による大量化学療法＋自己血骨髄幹細胞移植後のTMAに対して、血漿交換を2～49回（中央値46回）施行した横断研究が行われている⁶⁾。大量化学療法が行われた581例のうち、TMAを発症したのは15例（2.6%）であり、生存した患者は4例であった。TMAを発症した15例のうち、12例にステロイド療法＋血漿交換が施行されたが、TMA診断後の生存期間は2～76日（中央値41日）であり、生存した3例では平均50回の血漿交換が行われていた。

ゲムシタビン投与2,586例中TMAが発症した9例のケースシリーズ⁷⁾では、投与後8ヵ月（3～18ヵ月）、総投与量は 19.2 g/m^2 （9～56 g/m^2 ）でTMAに進行した。このうち6例は生存したが、3例は死亡している。この9例中、血漿交換を行ったのは5例であり、2例は死亡、3例は慢性腎不全となり、そのうち2例は血液透析が必要であった。この報告において、腎機能が回復した3例はいずれも血漿交換を行っておらず、この詳細については不明である。

【参考文献】

- 1) 香美祥二ほか、非典型型溶血性尿毒症症候群診断基準作成委員会、非典型型溶血性尿毒症症候群 診断基準、日本腎臓学会誌、2013; 55: 91-3.
- 2) 松井勝臣ほか、薬剤性および移植関連 aHUS、日本腎臓学会誌、2014; 56: 1067-74.
- 3) Chow S, et al. Plasmapheresis and antiplatelet agents in the treatment of the hemolytic uremic syndrome secondary to mitomycin. *Am J Kidney Dis.* 1986; 7: 407-12. PMID: 3085480
- 4) Lesesne JB, et al. Cancer-associated hemolytic-uremic syndrome: analysis of 85 cases from a national registry. *J Clin Oncol.* 1989; 7: 781-9. PMID: 2497229
- 5) Cantrell JE Jr, et al. Carcinoma-associated hemolytic-uremic syndrome: a complication of mitomycin C chemotherapy. *J Clin Oncol.* 1985; 3: 723-34. PMID: 3923162
- 6) Fisher DC, et al. Thrombotic microangiopathy as a complication of high-dose chemotherapy for breast cancer. *Bone Marrow Transplant.* 1996; 18: 193-8. PMID: 8832014
- 7) Humphreys BD, et al. Gemcitabine-associated thrombotic microangiopathy. *Cancer.* 2004; 100: 2664-70. PMID: 15197810

索引

英語

ADAMTS13 42
 ADQI (Acute Dialysis Quality Initiative) 8
 AKI (急性腎障害)
 診断基準 9
 早期診断 8
 薬剤性 8
 予測因子 18
 AKIN分類 8
 AUC (血中濃度曲線下面積) 16, 20, 29
 β_2 ミクログロブリン 8, 10
 Calvert式 15, 29
 Ccr (クレアチニン・クリアランス) 2, 16, 30
 CKD → 慢性腎臓病
 CKD-EPI 式 3, 5
 CMF療法 33
 Cockcroft-Gault 式 2, 5, 15
 ^{51}Cr (クロム)-EDTA 3
 eGFR (推算糸球体濾過量) 2, 30
 ESRD → 末期腎不全
 GFR (糸球体濾過量) 2, 16
 実測測定 6
 体表面積補正 5
 GFR推算式 4
 IDMS法 → 同位体希釈質量分析法 30
 IGF-binding protein 7 12
 iohexol 3
 ^{125}I -sodium iohalamate 3
 Jaffé 法 2, 30
 Jelliffe 式 4
 Martin 式 4
 MDRD 式 3, 5
 M-VAC療法 33
 NAG (N-アセチル- β -D-グルコサミニダーゼ) 11
 NGAL (Neutrophil gelatinase-associated lipocalin) 11
 RIFLE分類 8, 9
 short hydration 24
 tissue inhibitor of metalloproteinase-2 12
 TMA (血栓性微小血管症) 8, 42
 VEGF経路 34
 Wright 式 4

ア行

アザシチジン 9
 アロプリノール 40
 アンジオテンシノーゲン 12
 アンジオテンシン受容体拮抗薬 (ARB) 34
 アンジオテンシン変換酵素阻害薬 34
 維持透析患者 38
 イヌリン・クリアランス 3
 イヌリン・クリアランス簡易法 6
 イバンドロン酸 36
 イホスファミド 9, 16
 イマチニブ 9
 イリノテカン 15
 インターフェロン 9
 インターロイキン2 9
 インターロイキン18 12
 栄養不良 2
 エンドセリン1 12
 オテラシルカリウム 16

カ行

カペシタビン 16
 カリウム補給 24
 カルボプラチン 16, 22, 29
 喫煙 18
 ギメラシル 16
 急性間質性腎炎 9
 急性腎障害 → AKI
 急性尿細管壊死 9
 筋肉量 2
 クラステリン 12
 グルコース-6-リン酸脱水素酵素欠損症 40
 クレアチニン・クリアランス → Ccr
 経口水分補給 24
 血圧コントロール 35
 血液透析 (HD) 16, 33
 血管新生阻害薬 34
 血漿交換 42
 血小板減少 42
 血清Cr上昇 9
 血清カリウム 18
 血清シスタチンC 4, 8, 10
 血栓性血小板減少性紫斑病 42
 血栓性微小血管症 → TMA

血中濃度曲線下面積 → AUC
 ゲムシタピン 9, 42
 抗EGFR抗体薬 9
 抗RANKL抗体 36
 降圧薬 35
 抗がん薬併用 18
 酵素製剤 40
 酵素法 3, 30
 抗利尿ホルモン不適切分泌症候群 9
 高齢 18
 骨髄抑制 20, 32

サ行

糸球体病変 9
 糸球体濾過量(値) → GFR
 シクロホスファミド 9
 シスプラチン 9, 16, 18, 42
 AKI予測 18
 short hydration 24
 維持透析患者 38
 総投与量 18
 分割投与 20
 補液 22
 マグネシウム投与 28
 利尿薬投与 26
 重度腎障害 16
 腫瘍崩壊症候群 40
 女性 18
 心・血管系疾患 18
 腎機能推算式 5
 腎機能低下予防 15
 腎機能評価 2
 腎血管病変 9
 進行がん 18
 腎性尿崩症 9
 推算糸球体濾過量(値) → eGFR
 スニチニブ 9, 34, 42
 巣状糸球体硬化症 9
 ソラフェニブ 9, 15
 ゾレドロン酸 9, 36

タ行

体重 4
 体表面積補正 2, 4, 6

大量メトトレキサート療法 32
 タンパク尿 34
 蓄尿による実測GFR 2, 5
 中等度腎障害 16
 治療薬物モニタリング(TDM) 16
 低アルブミン血症 18
 低マグネシウム血症 18, 20, 28
 テガフル 16
 同位体希釈質量分析法(IDMS法) 30
 透析療法
 薬物除去 38
 糖尿病合併 18

ナ行

尿管炎(ファンコニー症候群) 9
 尿管間質病変 9
 尿管閉塞性腎障害 9
 尿タンパク 8, 10
 尿中Kim-1 11
 尿中L-FABP 8, 11
 尿中NAG 8, 11
 尿中TFF-3 12
 尿中アルブミン 8, 10
 尿のアルカリ化 32
 尿路確保 24
 ネフローゼ症候群 35

ハ行

バイオマーカー
 AKI早期診断 8, 10
 白金製剤 8, 18
 パミドロン酸 9, 36
 微小血管症性溶血性貧血 42
 微小変化群 9
 非ステロイド系抗炎症薬 33
 ビスホスホネート製剤 36
 非典型溶血性尿毒症症候群 42
 肥満 2
 微量アルブミン尿 34
 ビンクリスチン 9
 ファンコニー症候群 9
 フェブキソスタット 40
 腹膜透析(PD) 16
 ブレオマイシン 42

フロセミド 24, 26
 ペバシズマブ 8
 ペメトレキセド 9
 片腎患者 5
 ペントスタチン 9, 42
 補液 26
 ホリナート救援療法 32

マ行

マイトマイシンC 9, 42
 マグネシウム喪失 9
 マグネシウム投与 28
 マグネシウム補給 24
 末期腎不全 (ESRD) 8, 16, 38
 慢性腎臓病 (CKD) 8, 12, 18

マンニトール 22, 24, 26
 メトトレキサート 9, 16
 大量 32
 毛細管漏出症候群 9

ヤ行

溶血性尿毒症症候群 42

ラ行

ラスプリカーゼ 40
 リコンビナント酵素製剤 33
 利尿薬 24, 26
 るい瘦 2
 連続携行式腹膜透析 (CAPD) 16