

特集 : Onco-nephrology

がん薬物療法時の腎障害診療ガイドライン

Guidelines for treatment of renal injury during cancer chemotherapy

堀江重郎*¹ 武藤 智*²

Shigeo HORIE and Satoru MUTO

はじめに

がん・悪性腫瘍は、本邦では1985年以降罹患者が増加し続け、生涯で国民の半数が罹患する common disease となった¹⁾。がん薬物療法は、手術および放射線療法と並んでがんに対する重要な治療法の一つである。近年、多くのがん種に対して新しい分子標的薬、免疫チェックポイント阻害薬が開発され、がん薬物療法による予後は大きく改善した。また、血液がんでは幹細胞移植の導入により完全寛解も珍しくなくなった。したがって、がん薬物療法はより長期に、より多岐にわたり、また治癒もしくは長期生存に至った cancer survivor はがん薬物療法による多様な副作用を経験する。特に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。腎臓は、言うまでもなく代謝と排泄にかかわる臓器であることから、薬剤による臓器障害を受けやすいため、慢性腎臓病 (chronic kidney disease : CKD) を合併した患者に対してがん薬物療法を行う場合、治療効果と腎機能がさらに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。

がん薬物療法時の腎障害診療ガイドラインについて

基礎研究の展開と臨床疫学のエビデンスの蓄積から、がん患者における腎臓学 Onco-nephrology が急速に発展している^{2,3)}。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。そこで、現状でのエビデンスの紹介と、また何がエビデンスギャッ

プなのかを明らかにするため、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とした、がん薬物療法を行う患者の腎障害についての診療ガイドライン「がん薬物療法時の腎障害診療ガイドライン2016」の作成を企画した。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(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から推薦された委員17名)が集い、日常診療においてよく遭遇し、重要性の高いクリニカルクエスチョン(CQ)を選定した。本ガイドラインのCQは実際の臨床において具体的に利用できることを目的としている。現在使われている抗がん薬はきわめて多種にわたり、個別の薬剤についてCQを設定するのではなく、可能な限り網羅的に取り上げること意識した。このガイドラインでは対象を成人がん患者とし、今回は小児がん患者は対象としなかった。また、がんに対する薬物療法による直接的な腎障害を扱い、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。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(表1)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。ガイドラインの作成は、「Minds 診療ガイドライン作成の手引き2014」に準拠し、CQと推奨をまとめ、推奨のない、教科書的な記事の作成は行わなかった。アドバイザーとして福井次矢(聖路加国際病院)、中山健夫(京都大学)の2先生にご指導を受けたことは幸いであった。本稿では本ガイドラインのCQのうち、抗がん薬による腎障害について紹介したい。

がん薬物療法時の腎機能評価

一般的に、腎機能は糸球体濾過量(glomerular filtration

*¹ 順天堂大学医学系研究科泌尿器科学, *² 同 遺伝子疾患先端情報学

表1 CQ一覧

CQ 1: 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?
CQ 2: 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?
CQ 3: 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?
CQ 4: 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?
CQ 5: シスプラチン分割投与は腎障害の予防に推奨されるか?
CQ 6: シスプラチン投与時の補液(3 L/day 以上)は腎障害を軽減するために推奨されるか?
CQ 7: シスプラチン投与時の short hydration は推奨されるか?
CQ 8: 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?
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?
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?
CQ11: 大量メトトレキサート療法に対するロイコボリン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?
CQ12: 血管新生阻害薬投与時に蛋白尿を認めた時は休薬・減量が推奨されるか?
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?
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?
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?
CQ16: 抗がん薬による TMA に対して血漿交換は推奨されるか?

rate : GFR)で評価される。GFR の測定はイヌリン・クリアランス法⁴⁾が gold standard だが, イヌリン静注および蓄尿が必要である。イヌリン・クリアランス法を日常的に行っている一部の施設では十分に検査可能だが, 決して簡便な検査方法ではない。そのため, 通常は血清クレアチニン(s-Cr)から推算クレアチニン・クリアランス(eCcr)や推算GFR(eGFR)を計算することが多い。しかし Cr は筋肉量の減少によっても影響を受けるなど問題点が少なくない。さらに, 例えば Ccr(酵素法)はイヌリン・クリアランス法で測定した GFR と比べて 20~30% 高値となることが知られているなど, それぞれの測定方法には欠点がある。さまざまな eCcr 式や eGFR 推算式が考案されているが(表 2), 多くは CKD 患者や健常者を対象として作られ, 現状ではがん患者に対する有効性は十分には検証されていない。

腎機能障害患者に対する薬剤の用量調節は治験時のデータに基づくことが多く, 治験時の腎機能評価は Cockcroft-Gault 式に基づく Ccr を用いることが多いという特徴がある。一般に, 現在の本邦における腎機能の評価は日本腎臓学会の推算式を用いた eGFR で行われることが多い。したがって現時点では, 日本腎臓学会の推算式を用いた eGFR で腎機能の評価し, 腎機能正常であれば抗がん薬投与量調節は不要と考えてよい。ただし, 治験時のデータに基づいて投与量を調整する場合, 治験と同じ腎機能評価法や推算式を用いて評価するほうが安全と思われる。しかし, 例え

表2 各種腎機能推算式

方法	推算式	備考
Cockcroft-Gault 式 ⁹⁾	$eCcr(\text{mL}/\text{分}) = (140 - \text{年齢}) \times \text{体重}(\text{kg}) \div (72 \times s\text{-Cr})$	女性は上記の値に 0.85 を乗ずる。s-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 s-Cr 値には 0.2 を加える。
Jelliffe 式 ¹⁰⁾	$eCcr(\text{mL}/\text{分}/1.73 \text{ m}^2) = [98 - 16(\text{年齢} - 20)/20] / s\text{-Cr}$	20~80 歳の場合。女性では上記の値に 0.9 を乗ずる。
日本腎臓学会の GFR 推算式 ¹¹⁾	$eGFR(\text{mL}/\text{分}/1.73 \text{ m}^2) = 194 \times s\text{-Cr}^{-1.094} \times \text{年齢}^{-0.287}$	女性は上記の値に 0.739 を乗ずる。
MDRD 式 ¹²⁾	$eGFR(\text{mL}/\text{分}/1.73 \text{ m}^2) = 175 \times s\text{-Cr}^{-1.154} \times (\text{年齢})^{-0.203} \times (0.742[\text{女性の場合}]) \times (1.212[\text{黒人の場合}])$	
Wright 式 ¹³⁾	$eGFR(\text{mL}/\text{分}) = \{ [6580 - (38.8 \times \text{年齢})] \times \text{体表面積} \times [1 - 0.168 \times (\text{男性} 0, \text{女性} 1)] \} / s\text{-Cr}$	s-Cr 値は Jaffé 法で測定する。
Martin 式 ¹⁴⁾	$eGFR(\text{mL}/\text{分}) = \{ 163 \times \text{体重}[\text{kg}] \times [1 - (0.00496 \times \text{年齢})] \times [1 - 0.252 \times (\text{男性} 0, \text{女性} 1)] \} / s\text{-Cr}$	
CKD-EPI 式 ¹⁵⁾	$eGFR(\text{mL}/\text{分}/1.73 \text{ m}^2) = 141 \times (s\text{-Cr}/\kappa)^\alpha \times 0.993^{\text{年齢}}$	κ は男性で 0.9, 女性で 0.7。 α は s-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 を乗ずる。黒人の場合はさらに 1.159 を乗ずる。

表3 主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			GFR または Ccr(mL/分)						HD(血液透析) PD(腹膜透析)
	>80	70	60	50	40	30	20	10>		
				中等度腎障害			重度腎障害	末期腎不全		
シスプラチン	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	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AUC7 mg/mL・分を、繰り返し投与のときはAUC4～5 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s-Cr値はJaffé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。酵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、s-Cr値に0.2を加える方法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	添付文書参照			50%に減量				排泄遅延により副作用が強く現われる恐れがあるため禁忌		
カベシタピン	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	Ccr≥80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/分未満は投与不可。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は、フルオロウラシル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、血中フルオロウラシルの濃度が上昇し、骨髄抑制などの副作用が強く現われる恐れがあるため禁忌						
イホスファミド	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：持続的血液濾過透析，CG式：Cockcroft-Gault式，AUC：血中濃度時間曲線下面積

(日本腎臓病薬物療法学会，腎機能低下時に最も注意が必要な薬剤投与量一覧(2015改訂26版)より引用，一部改変)

ば Cockcroft-Gault 式を用いる場合には，Cockcroft-Gault 式は Jaffé 法で測定された s-Cr 値から計算されることに注意する必要がある。わが国では Jaffé 法ではなく酵素法で s-Cr 値を測定することが多く，Jaffé 法では酵素法 s-Cr 値より 0.2 mg/dL 高く測定される。したがって，酵素法 s-Cr 値を用いて Cockcroft-Gault 式の Ccr を計算するときは，酵素法 s-Cr 値に 0.2 を加えて計算する必要がある。

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？」という CQ に答えるためには，腎機能低下患者に対して通常量投与時と減量投与時の効果と薬物有害事象頻度を比較した研究が必要である。しかし残念ながら，このような研究は倫理的に問題があり実施が難しく，入手可能なエビデンスの質は非常に低い。しかし実臨床においては，薬物血中濃度コントロールのために腎機能低下患者に対する投与量減量が日常的に

行われていて、例えば、カルボプラチンは第一相試験の結果に基づいて target AUC と Cockcroft-Gault 式による eCcr から投与量を計算する Calvert 式があり⁵⁾、日本人データを基にした修正 Calvert 式も報告されている⁶⁾。

これまで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が多くの抗がん薬の減量方法を示している(表3)。海外では米国食品医薬品局(FDA)⁷⁾や欧州医薬品庁(EMA)⁸⁾が腎機能低下患者への投与方法を各薬剤の添付文書に記載するよう指針を出している。現実的な対応としては、この用量調節指針や日本腎臓病薬物療法学会が示している減量方法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うことが望ましい。しかし、根治を目的とする症例に対して投与量減量は不十分な効果をきたす可能性があり、個々の症例によって投与量を決定する必要がある。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

文 献

1. 国立がん研究センターがん情報サービス がん登録・統計. http://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/annual.html
2. Berns JS, Rosner MH. Onco-nephrology: What the nephrologist needs to know about cancer and the kidney. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012 ; 7 : 1691.
3. Salahudeen AK, Bonventre JV. Onconephrology: the latest frontier in the war against kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2013 ; 24 : 26-30.
4. Soveri I, Berg UB, Björk J, Elinder CG, Grubb A, Mejare I, Sterner G, Bäck SE. SBU GFR Review Group. Measuring GFR: a systematic review. *Am J Kidney Dis* 2014 ; 64 : 411-424.
5. Calvert AH, Newell DR, Gumbrell LA, O'Reilly S, Burnell M, Boxall FE, Siddik ZH, Judson IR, Gore ME, Wiltshaw E. Carboplatin dosage: prospective evaluation of a simple formula based on renal function. *J Clin Oncol* 1989 ; 7 : 1748-1756.
6. Shimokata T, Ando Y, Yasuda Y, Hamada A, Kawada K, Saito H, Matsuo S, Kondo M, Imaizumi K, Hasegawa Y. Prospective evaluation of pharmacokinetically guided dosing of carboplatin in Japanese patients with cancer. *Cancer Sci* 2010 ; 101 : 2601-2605.
7. FDA. Guidance for Industry Pharmacokinetics in Patients with Impaired Renal Function - Study Design, Data Analysis, and Impact on Dosing and Labeling.
8. EMA. Draft guideline on the evaluation of the pharmacokinetics of medicinal products in patients with decreased renal function.
9. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976 ; 16 : 31-41.
10. Jelliffe RW. Creatinine clearance : bedside estimate. *Ann Intern Med* 1973 ; 79 : 604-645.
11. Matsuo S, Imai E, Horio M, Yasuda Y, Tomita K, Nitta K, Yamagata K, Tomino Y, Yokoyama H, Hishida A; Collaborators developing the Japanese equation for estimated GFR. Revised equations for estimated GFR from serum creatinine in Japan. *Am J Kidney Dis* 2009 ; 53 : 982-992.
12. Levey AS, Coresh J, Greene T, Stevens LA, Zhang YL, Hendriksen S, Kusek JW, Van Lente F. 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 : 247-254.
13. Wright JG, Boddy AV, Highley M, Fenwick J, McGill A, Calvert AH. Estimation of glomerular filtration rate in cancer patients. *Br J Cancer* 2001 ; 84 : 452-459.
14. Martin L, Chatelut E, Boneu A, Rostaing L, Roussihe C, Caselles O, Canal P. Improvement of the Cockcroft-Gault equation for predicting glomerular filtration in cancer patients. *Bull Cancer* 1998 ; 85 : 631-636.
15. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF 3rd, Feldman HI, Kusek JW, Eggers P, Van Lente F, Greene T, Coresh J; CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009 ; 150 : 604-612.