

がん薬物療法時の腎障害診療ガイドライン 2022

目 次

ガイドライン・サマリー	2
第 1 章 がん薬物療法対象患者の腎機能評価	5
総説 1 薬物療法前にみられる腎障害	5
総説 2 薬物療法前における腎機能評価.....	12
総説 3 薬物療法後の腎障害：定義、評価方法.....	17
総説 4 薬物療法後の腎障害：疫学・病態.....	21
総説 5 薬物療法後の腎障害：危険因子.....	40
CQ 1 がん患者の腎機能（GFR）評価に推算式を使用することは推奨されるか？	49
CQ 2 シスプラチンなどの抗がん薬による AKI の早期診断に、新規 AKI 바이오マーカーによる評価は推奨されるか？	52
CQ 3 がん薬物療法前に水腎症を認めた場合、尿管ステント留置または腎瘻造設を行うことは推奨されるか？	55
第 2 章 腎機能障害に対するがん薬物療法の 適応と投与方法.....	59
総説 6 CKD 患者に用いる際に用量設定が必要な薬物	59
総説 7 透析患者に対するがん薬物療法.....	70
総説 8 腎移植患者に対するがん薬物療法.....	74
GPS 1 腎機能に基づくカルボプラチン投与量設定を行うか？.....	76
GPS 2 維持透析患者へのシスプラチン投与後の薬物除去目的の透析療法を行うか？	79
CQ 4 透析患者に対する免疫チェックポイント阻害薬の使用は推奨されるか？	81
CQ 5 腎移植患者に対する免疫チェックポイント阻害薬の使用は推奨されるか？	84
第 3 章 がん薬物療法による腎障害への対策	88
総説 9 化学療法（白金系）	88
総説 10 血管新生阻害薬・マルチキナーゼ阻害薬による蛋白尿、腎機能障害、高血圧.....	96
総説 11 蛋白尿を有する患者へのがん薬物療法.....	101
総説 12 免疫チェックポイント阻害薬による腎障害の対策	104
CQ 6 成人におけるシスプラチン投与時の腎機能障害を軽減するために推奨される補液方法は何か？	109
CQ 7 蛋白尿を有するまたは既往がある患者において、血管新生阻害薬の投与は推奨されるか？	112
CQ 8 EGFR 抗体薬の投与を受ける患者が低 Mg 血症を有する場合に、Mg の追加補充は推奨されるか？	114
CQ 9 免疫チェックポイント阻害薬による腎障害へのステロイド薬投与は、腎機能正常化後も継続が推奨されるか？	116
CQ 10 免疫チェックポイント阻害薬投与後の腎障害が回復した後、再投与は治療として推奨されるか？	119
第 4 章 がんサバイバーの CKD 治療.....	123
総説 13 疫学：成人がんサバイバーにおける CKD の有病率.....	123
総説 14 疫学：小児がんサバイバーにおける CKD の有病率.....	125
総説 15 がんサバイバーにおける標準的な CKD 治療やその注意点とは	127
総説 16 成人がんサバイバーの適切な腎代替療法とは？	131
GPS 3 小児 CKD 合併がんサバイバーへの成長ホルモン療法は推奨されるか？.....	135
GPS 4 小児がんサバイバーの適切な腎代替療法選択とは？	137
CQ 11 がんサバイバーの腎性貧血に対するエリスロポエチン刺激薬投与は推奨されるか	139
付 録.....	142
「がん薬物療法時の腎障害診療ガイドライン 2016」の 周知割合・活用割合に関わるアンケートの調査報告	142

ガイドライン・サマリー

CQ 1 がん患者の腎機能（GFR）評価に推算式を使用することは推奨されるか？

推奨グレード：行うことを強く推奨する（同意率 85.2%）

推奨文

がん化学療法実施前ならびに実施後の腎機能評価（GFR 評価）には、その限界を理解したうえで血清クレアチニン（Cr）値に基づく GFR 推算式を用いることを推奨する。日本人に対しては日本腎臓学会が開発した GFR 推算式が有用である。ただし、筋肉量が標準から著しく逸脱している場合や、治療中に著しい体重減少がみられた患者などでは、GFR を実測することも検討する。GFR を実測するには、本邦ではイヌリン・クリアランス測定が可能である。

CQ 2 シスプラチンなどの抗がん薬による AKI の早期診断に、新規 AKI 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）（同意率 100%）

推奨文

シスプラチン投与後 3 日目ころに診断される AKI 発症に対して、尿中 NGAL などの新規 AKI バイオマーカー測定により、AKI 発症を 1 日以上前に予測できるとする複数の報告がある。一方、AKI の早期診断による注意喚起は可能だが、腎予後や生命予後を改善できるとの報告はなく、新規 AKI バイオマーカー測定の益は限定的である。分子標的治療薬による AKI の早期診断を試みた報告は乏しい。

CQ 3 がん薬物療法前に水腎症を認めた場合、尿管ステント留置または腎瘻造設を行うことは推奨されるか？

推奨グレード：行うことを強く推奨する（同意率 100%）

推奨文

がんによる腎後性腎機能低下を認めた場合には、腎機能改善を目的とした尿管ステント留置または腎瘻造設は QOL 低下を考慮しつつ強く推奨される。

ただし、腎機能低下が軽度の場合、がん薬物療法時の腎機能改善目的の尿管ステント留置または腎瘻造設には生存率改善の明確なエビデンスはないため、がん種ごとに個々の患者で期待される生存期間や QOL 低下の可能性を考慮し適応を決定すべきである。

CQ 4 透析患者に対する免疫チェックポイント阻害薬の使用は推奨されるか？

推奨グレード：行うことを弱く推奨する（提案する）（同意率 92.6%）

推奨文

透析患者に対して免疫チェックポイント阻害薬を使用した症例報告の集積により、安全性に関する一定の情報が得られ、腎細胞がんにおいては分子標的治療薬よりも奏効率が高い可能性があることも示されたため、透析患者に対して免疫チェックポイント阻害薬の使用は推奨される。

CQ 5 腎移植患者に対する免疫チェックポイント阻害薬の使用は推奨されるか？

推奨グレード：行うことを弱く推奨する（提案する）（同意率 100%）

推奨文

腎移植後の皮膚扁平上皮がんにおいては、免疫チェックポイント阻害薬（ICI）が他の治療よりも全生存期間を延長させ、奏効率も顕著に高いことが示されているため、特に同がんに対しての ICI の使用は推奨される。一方、腎移植後の患者では ICI の使用により拒絶反応の発生率が顕著に高まることが知られているが、mTOR 阻害薬の使用を含む免疫抑制薬の多剤併用（悪性腫瘍のために減薬しないことと同義）を継続することで拒絶反応が抑制される可能性がある。

CQ 6 成人におけるシスプラチン投与時の腎機能障害を軽減するために推奨される補液方法は何か？

推奨グレード：ショートハイドレーション法は弱く推奨される（提案される）（同意率 96.3%）

推奨文

シスプラチン投与時の腎機能障害を軽減するために、一般にシスプラチン投与前後でそれぞれ 4 時間以上かけて 1000~2000 mL の補液が行われるが、全身状態良好かつ短時間補液に耐えうる臓器機能を有している患者においてはショートハイドレーション法が弱く推奨される。従来法より少量かつ短時間の補液法であるショートハイドレーション法は、シスプラチン投与後の胃腸障害などに伴い追加補液が必要となる患者に対して適切な治療環境が確保でき、緊急時対応が可能な施設においてのみ実施が考慮される。低用量のシスプラチン（ $<50 \text{ mg/m}^2$ ）投与時の適切な補液量についてはエビデンスを評価できる論文がなく不明である。

CQ 7 蛋白尿を有するまたは既往がある患者において、血管新生阻害薬の投与は推奨されるか？

推奨グレード：行うことを弱く推奨する（提案する）（同意率 100%）

推奨文

血管新生阻害薬投与開始時の蛋白尿の存在は、蛋白尿増悪の危険因子であるという弱いエビデンスがあるが、より重要なアウトカムである死亡、推算糸球体濾過量（eGFR）との有意な関連は認めず、蛋白尿の有無に関わらず、血管新生阻害薬の投与は可能であることが示唆される。

CQ 8 EGFR 抗体薬の投与を受ける患者が低 Mg 血症を有する場合に、Mg の追加補充は推奨されるか？

推奨グレード：行うことを弱く推奨する（提案する）（同意率 100%）

推奨文

EGFR 抗体薬の投与を受ける患者が低 Mg 血症を有する場合に、Mg の追加補充は、低 Mg 血症の重症化を回避できる可能性があるため、行うことを弱く推奨する。

CQ 9 免疫チェックポイント阻害薬による腎障害の治療に使用するステロイド薬の投与は、腎機能の正常化後も継続することが推奨されるか？

推奨グレード：行うことを弱く推奨する（提案する）（同意率 100%）

推奨文

免疫チェックポイント阻害薬による腎障害の治療に使用するステロイド薬を、腎機能の正常化後も用量を漸減した状態で継続すべきかどうかについては、ステロイド薬の投与継続による有害事象および免疫チェックポイント阻害薬の治療効果減弱が懸念されることから、ステロイド薬投与中止後の腎障害の再燃リスクや再燃時の対応について十分検討したうえで、ステロイド薬の投与を中止することを弱く推奨する。

CQ 10 免疫チェックポイント阻害薬投与後の腎障害が回復した後、再投与は治療として推奨されるか？

推奨グレード：行うことを弱く推奨する（提案する）（同意率 100%）

推奨文

免疫チェックポイント阻害薬投与後の腎障害が回復した後、再投与を行う場合には腎障害の再燃が懸念されることから、免疫チェックポイント阻害薬投与のメリットがデメリットを上回ると考えられる場合において再投与を行うことを弱く推奨する。

CQ 11 がんサバイバーの腎性貧血に対するエリスロポエチン刺激薬投与は推奨されるか？

推奨グレード：推奨なし（同意率は推奨解説を参照）

推奨文

高度腎性貧血例に対するエリスロポエチン刺激薬（ESA）治療は保存期および透析中の CKD 患者において、輸血量および鉄補充量を減らすことが期待できる。一方で、がんの既往がある保存期 CKD 患者の腎性貧血に対する高ヘモグロビン（Hb）値を目標とした ESA 治療は、がん死亡増加に繋がる報告がある。よって、明確な推奨はできないが、高度腎性貧血における ESA 治療は益と害の可能性を慎重に検討し、使用する場合はがん発生のモニタリングを行うことが良い。

第 1 章 がん薬物療法対象患者の腎機能評価

総説 1 薬物療法前にみられる腎障害

1 がんおよび年齢などによる腎障害（CKD）とその危険因子

●キーワード CKD、急性腎障害、腫瘍マーカー、予後

1-1 定 義

慢性腎臓病（CKD）は、腎臓の障害や腎機能の低下が持続して認められる疾患である。「エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2018」では、「①尿異常（特に 0.15 g/gCr 以上の蛋白尿または 30 mg/gCr 以上のアルブミン尿）や画像、血液、病理による診断に基づく腎障害の存在が明らかであること、または、②推算糸球体濾過速度（eGFR）が 60 mL/分/1.73m²未満のいずれか、あるいは両方が 3 ヶ月以上持続する病態」と定義されている¹⁾。CKD の発症には加齢に伴う腎機能低下や生活習慣病が深くかかわっており、近年の生活環境の変化と高齢化の進展を背景に患者数は急増している。さらに、がん患者では、一般的な CKD 危険因子にがん患者特有の要因も加わって、CKD の有病率が増加している。がん患者のがん薬物療法開始前に認められる腎機能低下は、腎前性の要因として、嘔吐による脱水や NSAIDs の使用に伴う腎血流量の低下、腎性の要因として、腫瘍随伴症候群に伴う糸球体障害、腎後性の要因として、腫瘍細胞の物理的な障害など、多岐におよぶ²⁾。これらのがん患者に特有の要因が CKD を進展させる³⁾。医療者は、がん患者が腎機能低下の危険因子を多数有する集団であることを認識し、要因の把握と腎機能に関連するマーカーのモニタリングを慎重に行わなければならない。

1-2 疫 学

フランスの多施設大規模コホート研究では、固形がん患者の 12%で eGFR が 60 mL/分/1.73m²未満であったことが報告されている⁴⁾。腎がん患者では、さらにその割合が高いことが知られており、腎摘除術を受けた腎がん患者を対象とした米国の単施設大規模コホート研究では、術前に eGFR が 60 mL/分/1.73m²未満であった患者は全体の 29%だったことが報告されている⁵⁾。また、本邦の研究でも、がん薬物療法の施行目的で入院したがん患者の 25%が CKD を有していたと報告されている⁶⁾。他の研究も、概ね 12~25%の有病率を報告しており⁷⁻⁹⁾、2017 年の世界の CKD 有病率は 9.1%であることが報告されていることを踏まえると¹⁰⁾、がん患者は、CKD の有病率が高い集団である可能性がある。しかし、がん患者と一般人口で、CKD の有病率を直接的に比較した研究はなく、がん患者が CKD の有病率の高い集団であることを示す明確な根拠はない。また、各報告で CKD の診断のための腎機能推算方法が異なるため、腎機能の推算値やそれに基づく有病者数などについても直接比較することはできないことに注意が必要である。

1-3 病 態

既述のとおり、がん患者は、併存疾患（高血圧、糖尿病、脂質異常症など）、生活習慣、加齢などに起因する CKD に加え、悪性腫瘍に伴う慢性的な腎機能低下や急性腎障害を抗がん薬投与開始前から有していることが少なくない。悪性腫瘍に伴う腎機能低下は、直接的機序と間接的機序によるものに大別される。直接的機序による腎機能低下は、腫瘍細胞による物理的な腎機能への障害として定義され、腎臓組織への腫瘍細胞の浸潤や腫脹による尿路閉塞、腎血管の圧迫などに起因する。一方、間接的機序の腎機能低下としては、腫瘍随伴症候群に包括される糸球体腎症が挙げられる。最も多くみられるのは、腫瘍細胞から分泌される成長因子やサイトカインにより引き起こされる膜性腎症である¹¹⁾。特に、高齢の膜性腎症の発症者は悪性腫瘍を併発することが多く、主に肺がん、胃がん、大腸がん、腎がんなどの固形がんや、非ホジキン・リンパ腫で発症することが知られている¹²⁾。また、多発性骨髄腫の患者にもしばしば尿管間質性疾患と糸球体損傷を

みとめることが知られており、脱水や高 Ca 血症に伴う腎血流量の低下、免疫グロブリンの異常増殖による循環不全、アミロイドの沈着による糸球体結節などが原因として挙げられる¹³⁾。また、がん治療に伴う腎障害としては、各種抗がん薬（総説 4 を参照）以外にも、腫瘍崩壊症候群、腎摘除術の施行、放射線治療などが原因となる。特に、腎摘除術に関しては、根治的腎摘除術の方が部分切除術と比較して CKD stage 4 以上となるリスクが高いことも報告されている¹⁴⁾。さらに、嘔吐による脱水や NSAID の投与による腎血流量の低下、がんスクリーニング検査のための CT 造影剤による腎症などはがん患者の急性腎障害として比較的発生率が高く、注意を要する。

1-4 薬物療法開始時の留意事項

CKD は、尿異常や腎機能の低下が 3 ヶ月以上継続して認められた場合に診断されるため、がん薬物療法を開始する時点では、CKD の診断が確定していない場合も想定される。腎機能低下が認められるがん患者に対しては、悪性腫瘍を契機に生じた急性腎障害なのか悪性腫瘍を合併する CKD あるいはその予備群なのかを把握し、対応を検討する必要がある。さらに、CKD あるいはその予備群の可能性のある患者においては、腎機能の緩やかな低下が続くことが予想されるため、腎機能の推移に応じて定期的に治療計画を見直す必要がある。また、このような患者では、貧血や高血圧などを合併していることも多く、がん種ごとの診療ガイドラインや各薬剤の適正使用ガイドを参考に、安全性プロファイルも考慮に入れた適切な薬物選択や投与量の調節を心掛けなければならない。

透析患者において、carcinoembryonic antigen (CEA)、carbohydrate antigen 19-9 (CA19-9)、squamous cell carcinoma (SCC)、neuron specific enolase (NSE) などの一部の腫瘍マーカーは腎機能正常患者と比較して偽陽性率が高くなることが知られている¹⁵⁾。これらのマーカーを透析患者のがんスクリーニング検査や治療効果の指標に用いる際には、腎機能正常患者と基準値が異なる場合があるため注意が必要である。一方、 α -fetoprotein (AFP)、protein induced by vitamin K absence or antagonist-II (PIVKA-II)、prostate specific antigen (PSA) は透析患者においても腎機能正常患者と差がないことが確認されている¹⁶⁾。なお、エリスロポエチン製剤の投与により検査値が変動するという報告もあるため¹⁷⁾、これらの製剤投与中の患者では、腫瘍マーカーの解釈に注意が必要である。

1-5 がん治療の予後に及ぼす影響

CKD の併存はがん治療における予後不良因子となることが知られている。がん患者における CKD の併存は全死因死亡またはがん関連死亡の独立した危険因子であることが大規模コホート研究により報告されており¹⁸⁻²⁰⁾、がん種や病期によって死亡に対するハザード比が異なる。また、CKD に起因する貧血ががん患者の生存と関連することも明らかにされており、CKD の併存に加えて貧血の重症度が高くなるとともにがん患者の累積生存率は段階的に低下する⁶⁾。

一方、急性腎障害の発症もさまざまながん種において全死因死亡の独立した因子であることが大規模コホート研究により報告されている²¹⁾。この研究における急性腎障害は、抗がん薬や放射線など多様な要因を複合したものであるが、急性腎障害のステージが高いほど死亡のリスクが高いことが示されている²¹⁾。また、ICU に入室した血液がん患者 200 例を対象とした研究では、急性腎障害発症群の 6 ヶ月後の完全寛解率が 39.4%と、非発症群の 68.3%と比較して有意に低く、さらに、急性腎障害発症患者の 14.6%は抗がん薬の減量または中止を余儀なくされたことが報告されている²²⁾。

CKD や急性腎障害ががん治療の予後に影響する理由は明確に解明されていないが、適切な抗がん薬治療が受けられていないことを示唆する報告がある。がん患者のうち、CKD 併存患者は抗がん薬治療を受けた割合が 40.7%であり、非併存患者における割合 68.4%と比較して有意に低かったことが日本人の stage IV の固形がん患者 961 例を対象とした研究により報告されている¹⁹⁾。さらに、がん薬物療法を受けた日本人透析患者 74 例の多施設調査では、透析患者に対して減量が推奨されている薬物や常用量の投与が可能であることが知られている薬物においても、症例によりその対応はさまざまであることが明らかにされており²³⁾、用量調節

に対して統一された指針がないことが課題となっている。

文 献

1. 日本腎臓学会. エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2018. 東京医学社. 2018.
2. Rosner MH, et al. Acute Kidney Injury in Patients with Cancer. *N Engl J Med*. 2017; 376: 1770-1781. PMID: 28467867
3. Chawla LS, et al. Acute kidney injury and chronic kidney disease as interconnected syndromes. *N Engl J Med*. 2014; 371: 58-66. PMID: 24988558
4. Launay-Vacher V, et al. Prevalence of Renal Insufficiency in cancer patients and implications for anticancer drug management: the renal insufficiency and anticancer medications (IRMA) study. *Cancer*. 2007; 110: 1376-1384. PMID: 17634949
5. Lane BR, et al. Survival and Functional Stability in Chronic Kidney Disease Due to Surgical Removal of Nephrons: Importance of the New Baseline Glomerular Filtration Rate. *Eur Urol*. 2015; 68: 996-1003. PMID: 26012710
6. 中村裕也ほか. 癌患者における貧血と慢性腎臓病の研究. *日本腎臓学会誌*. 2011; 53: 38-45.
7. Launay-Vacher V. Epidemiology of chronic kidney disease in cancer patients: lessons from the IRMA study group. *Semin Nephrol*. 2010; 30: 548-556. PMID: 21146120
8. Torres da Costa ESV, et al. Assessment of Kidney Function in Patients With Cancer. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2018; 25: 49-56. PMID: 29499887
9. Janus N, et al. Cancer and renal insufficiency results of the BIRMA study. *Br J Cancer*. 2010; 103: 1815-1821. PMID: 21063408
10. Bikbov B, et al. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet*. 2020; 395: 709-733. PMID: 32061315
11. Lien YH, et al. Pathogenesis, diagnosis and management of paraneoplastic glomerulonephritis. *Nat Rev Nephrol*. 2011; 7: 85-95. PMID: 21151207
12. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）難治性腎疾患に関する調査研究班. エビデンスに基づくネフローゼ症候群診療ガイドライン 2017. 東京医学社. 2017.
13. Heher EC, et al. Kidney disease and multiple myeloma. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013; 8: 2007-2017. PMID: 23868898
14. Leppert JT, et al. Incident CKD after Radical or Partial Nephrectomy. *J Am Soc Nephrol*. 2018; 29: 207-216. PMID: 29018140
15. 大平整爾ほか. 慢性血液透析患者における各種腫瘍マーカー測定値の検討. *日本透析療法学会雑誌*. 1991; 24: 475-483.
16. 安藤亮一ほか. 腫瘍マーカー. 透析患者の検査値の読み方, 改訂第3版. 日本メディカルセンター. 2013: 370-382.
17. Bellizzi V, et al. Fetal proteins and chronic treatment with low-dose erythropoietin. *J Lab Clin Med*. 1997; 129: 193-199. PMID: 9016855
18. Yang Y, et al. Renal Function and All-Cause Mortality Risk Among Cancer Patients. *Medicine (Baltimore)*. 2016; 95: e3728. PMID: 27196494
19. Ishii T, et al. Association between chronic kidney disease and mortality in stage IV cancer. *Int J Clin Oncol*. 2020; 25: 1587-1595. PMID: 32514878
20. Chen DP, et al. Association between chronic kidney disease and cancer mortality: A report from the ALLHAT. *Clin Nephrol*. 2017; 87 (2017): 11-20. PMID: 27900942
21. Kang E, et al. Acute kidney injury predicts all-cause mortality in patients with cancer. *Cancer Med*. 2019; 8: 2740-2750. PMID: 30968593
22. Canet E, et al. Acute kidney injury in patients with newly diagnosed high-grade hematological malignancies: impact on remission and survival. *PLoS One*. 2013; 8: e55870. PMID: 23457485
23. Funakoshi T, et al. Chemotherapy in cancer patients undergoing haemodialysis: a nationwide study in Japan. *ESMO Open*. 2018; 3: e000301. PMID: 29531838

2 がん患者における蛋白尿の定義、疫学、病態

蛋白尿は「尿路感染が存在しない（尿中亜硝酸塩やエステラーゼの混入がない）条件において尿試験紙検査で1+以上（約30 mg/dL以上）検出される状態」と定義される^{1,2)}。

がん患者における蛋白尿は、発症率は明らかでないが、①血中蛋白の大量増加によるもの、②腎疾患の合併によるもの、③尿路疾患に由来するもの、④腫瘍随伴症候群として発症するもの、に大別される³⁾。治療前に蛋白尿が認められる患者に対しては、その原因を評価しておく必要がある。本項では、蛋白尿の成因別に疫学、病態について述べる。

2-1 血中蛋白の大量増加によるもの（腎前性蛋白尿）

血中の蛋白質が尿細管での再吸収限界を超える量に増加し、尿中に漏出するものである。多発性骨髄腫では、がん細胞から産生される多量の単クローン性免疫グロブリン（M蛋白）が尿中に認められる。この他、横紋筋融解症や外傷などで生じるミオグロビン尿や、発作性夜間ヘモグロビン尿症や熱傷などによるヘモグロビン尿も腎前性蛋白尿である。

2-2 腎疾患の合併によるもの（腎性蛋白尿）

2-2-1 糸球体性

糸球体基底膜の透過性亢進や傷害により発症する。各種糸球体腎炎の他、糖尿病性腎症、ループス腎炎、腎硬化症などさまざまな腎疾患により発生しうる。蛋白尿の選択指数（selectivity index: SI）は、IgG とトランスフェリン（tf）のクリアランス（C）比（CIgG/Ctf）で算出され、 $SI \leq 0.10$ は高選択性、 $0.11 \leq SI \leq 0.20$ は中程度選択性、 $SI \geq 0.21$ は低選択性と定義されている⁴⁾。高選択性の場合にはアルブミンが、低選択性に進展すると IgG を主体とする中分子量蛋白が漏出する。

2-2-2 尿細管性

近位尿細管における再吸収障害と細胞傷害に起因する。間質性腎炎（薬剤性、アレルギー性、感染性など）がその代表である。再吸収障害によりアルブミン、そして β_2 ミクログロブリン（MG）などの小分子蛋白が漏出し、細胞障害により N-アセチルグルコサミニダーゼ（NAG）などの尿細管酵素の逸脱が認められる。

2-3 尿路疾患に由来するもの（腎後性蛋白尿）

2-3-1 がん由来のもの

膀胱がん、腎盂・尿管がんなどの尿路上皮がんの他、腎がん、前立腺がん、婦人科がんや消化器がんの尿路浸潤によっても起こることがある。

2-3-2 がん以外に由来するもの

尿路結石症や尿路感染症などによる腎後性蛋白尿も存在する。

2-4 腫瘍随伴症候群として発症するもの

腫瘍随伴症候群は原発腫瘍や転移腫瘍から離れた部位に生じる宿主の臓器機能障害と定義される。主に肺がん、消化器がんなどの固形がんにおいて、腫瘍随伴症候群として膜性腎症が発症することがあり、thrombospondin type-1 domain-containing 7A（THSD7A）が内因性抗原として関与するという報告もある⁵⁾。逆に膜性腎症患者における悪性腫瘍有病率は、欧米患者を対象とした研究のシステマティックレビュー・メタ解析においては 10%程度とされ、特に肺がん、前立腺がん、血液がん、結腸・直腸がんの発症率が高かった⁶⁾。一方、日本腎臓学会・腎生検レジストリにおける集計データにおいては、悪性腫瘍に起因する二次的な膜性腎症は 813 例中 8 例（1.0%）で、うち固形がんはわずか 2 例（前立腺がん、膝がん）であった⁷⁾。

文 献

- 1) Lowrance WT, Ordonez J, Udaltsova N, et al. CKD and the risk of incident cancer. *J Am Soc Nephrol* 2014;25:2327-2334.
- 2) Go AS, Chertow GM, Fan D, et al. Chronic kidney disease and the risk of deaths, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004;351:1296-305.
- 3) Lefaucheur C, Stengel B, Nochy D, et al. Membranous nephropathy and cancer: Epidemiologic evidence and determinants of high-risk cancer association. *Kidney Int* 2006;70:1510-1517.
- 4) Rosner MH, Jhaveri KD, McMahon BA, et al. *Onconephrology : the intersections between the kidney and cancer*. *CA Cancer J Clin* 2021;71:47-77.
- 5) エビデンスに基づくネフローゼ症候群診療ガイドライン 2020.
- 6) Hoxha E, Wiech T, Stahl PR, et al. A mechanism for Cancer-associated membranous nephropathy. *N Engl J Med*. 2016;374:1995-1996.
- 7) Leeaphorn N, et al. Prevalence of cancer in membranous nephropathy : a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Am J Nephrol* 2014;40:29-35.
- 8) Yokoyama H, Taguchi T, Sugiyama H, et al. Membranous nephropathy in Japan : analysis of the Japan Renal Biopsy Registry. *Clin Exp Nephrol* 2012 ;16 :557-563.

3 腎障害患者のがん発生

3-1 CKD・AKI・透析患者における発がんリスクまたはがん種の分布

●キーワード 発がん、発症率、SIR

3-1-1 CKD 患者における発がん

CKD 患者におけるがんの発症率は一般人口と比較して高いことが知られており¹⁾、その要因には CKD 患者特有の発がん危険因子が存在すると考えられている。719,033 人の 40 歳以下の成人を対象に行われたスウェーデンの大規模調査では、eGFR が 30~59 mL/分/1.73m² の集団ならびに 30 mL/分/1.73m² 未満の集団では eGFR が 90~104 mL/分/1.73m² と比較して 5 年以内のがん発症率が段階的に高まることが報告されている¹⁾。また、同研究ではがん種についても調査されており、1 年より長期の観察では悪性黒色腫を除く皮膚がんや泌尿器がん、1 年以下の短期の観察ではそれらに加え前立腺がんや血液がんのハザード比が eGFR の段階ごとに高まると報告されている¹⁾。また、米国で行われたコホート研究では、尿路上皮がんに関しては eGFR が 45 mL/分/1.73m² 未満、腎がんに関しては 60 mL/分/1.73m² 未満の患者の発症率が段階的に高くなることも報告されている²⁾。日本人の腎代替療法非導入 CKD 患者を対象としたがんの発症率に関する大規模調査の報告はない。

3-1-2 急性腎障害 (AKI) の既往と発がん

AKI の既往と発がんの関連を示唆する報告がある³⁾。この報告は、台湾の公的医療保険データベースを用いた研究であり、AKI を生じなかった患者を対照群とし、透析が必要な AKI を生じた後に透析から離脱した患者、離脱できずに透析を継続した患者のがんの発症率が調査された。その結果、透析から離脱した患者群と透析を継続した患者群の標準化罹患比 (SIR) はそれぞれ 1.21、1.31 と高値であり、がん種は透析から離脱した患者群で消化器系がん、透析を継続した患者群で泌尿器生殖器がんが多く、それぞれ異なる分布を示した³⁾。AKI の既往と発がんの関連についてはエビデンスが評価できる論文が乏しいため、今後も詳細な検討が必要である。

3-1-3 透析患者における発がん

透析患者においてがんの発症率および死亡率が高いか否かについては統一した見解が得られていない。15 の臨床研究のメタ解析を行った研究では、10 報の臨床研究において、透析患者が一般人口と比較して、がんの発症相対危険度が高いことを示した一方、5 報の臨床研究では一般人口と差がなかったとする結果を報告している⁴⁾。この研究は 1993 年に報告されたものであり、収集された論文はさらに以前のものであるため、現代の状況を反映していない可能性がある。比較的近年に発表された米国における末期腎不全患者の追跡調査では、透析導入 5 年後の累積がん発症率が 9.48% であり、全がん種の統合の SIR が高いことが報告されている⁵⁾。本邦で行われた全国前向き追跡調査の報告では、2001~2008 年に新規に透析を導入した 31,953 例の維持透析患者のがんの罹患を追跡調査したところ、1169 例 (3.7%) ががんを罹患したことから、日本人においても透析患者の SIR が高いことが示された⁶⁾。全がん種の統合の SIR は男女ともに 40~64 歳の若年層において高いことに加え、がんの発症率は透析導入後 6 ヶ月以内が最も高く、5 年以内に 88.7% の患者が罹患していることから、透析患者におけるがんの罹患の多くは透析導入前の保存期 CKD からリスクを持ち越されている可能性が示唆されている⁶⁾。しかしながら、他のアジア諸国からの報告では、がんの発症までの期間が台湾の研究で透析導入後平均 41.3 ヶ月、韓国の研究で透析導入後平均 75.2 ヶ月と必ずしも透析導入直後に発症しているわけではないことが示されており^{7,8)}、統一した知見は得られていない。

日本人の透析患者における部位別の SIR は、男性では腎がんおよび多発性骨髄腫が全年齢で高く、肝がんおよび結腸がんが 40~64 歳で高い特徴を有する⁶⁾。女性では子宮がんの SIR が全年齢で高いことが知られている⁶⁾。一方、透析患者のがんの好発部位は国によって異なる。831,804 例の各国の透析患者を対象とした調査によっても、それぞれのがん種の SIR が豪州、欧州、米国で異なることが報告されており、日本人において SIR が高い消化器系がんはいずれの地域においても SIR が 1.5 以下であるが、腎がんや多発性骨髄腫は SIR がそれぞれ 3.3~9.9、3.2~5.2 であり、日本人と同様に各地域で共通して高かった⁹⁾。また、米国で行われた末期腎不全患者の追跡調査でも腎がんの SIR がきわめて高いことが報告されており⁵⁾、本邦での調査と同様の傾向が示されている。

CKD および透析患者においてがんの発生が起りやすい機序は明確に解明されていない。CKD 患者は慢性炎症の状態になりやすいことが知られており^{10, 11)}、それに伴う酸化ストレスの発生が発がんの危険因子として考えられている²⁾。

文 献

1. Xu H, et al. Estimated Glomerular Filtration Rate and the Risk of Cancer. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2019; 14: 530-539. PMID: 30872279
2. Lowrance WT, et al. CKD and the risk of incident cancer. *J Am Soc Nephrol*. 2014; 25: 2327-2334. PMID: 24876115
3. Chao CT, et al. Dialysis-requiring acute kidney injury increases risk of long-term malignancy: a population-based study. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2014; 140: 613-621. PMID: 24519490
4. Marple JT, et al. Development of malignancy in the end-stage renal disease patient. *Semin Nephrol*. 1993; 13: 306-314. PMID: 8321930
5. Butler AM, et al. Cancer incidence among US Medicare ESRD patients receiving hemodialysis, 1996-2009. *Am J Kidney Dis*. 2015; 65: 763-772. PMID: 25662835
6. 海津嘉蔵ほか. 血液透析患者とがんの関係. 診断と治療. 2013; 101: 1071-1076.
7. Lee JE, et al. Cancer in patients on chronic dialysis in Korea. *J Korean Med Sci*. 2009; 24 Suppl: S95-s101. PMID: 19194570
8. Chien CC, et al. Epidemiology of cancer in end-stage renal disease dialysis patients: a national cohort study in Taiwan. *J Cancer*. 2017; 8: 9-18. PMID: 28123593
9. Maisonneuve P, et al. Cancer in patients on dialysis for end-stage renal disease: an international collaborative study. *Lancet*. 1999; 354: 93-99. PMID: 10408483
10. Shlipak MG, et al. Elevations of inflammatory and procoagulant biomarkers in elderly persons with renal insufficiency. *Circulation*. 2003; 107: 87-92. PMID: 12515748
11. Muntner P, et al. The prevalence of nontraditional risk factors for coronary heart disease in patients with chronic kidney disease. *Ann Intern Med*. 2004; 140: 9-17. PMID: 14706967

3-2 腎移植患者における発がんリスクまたはがん種の分布、がん予後の疫学

3-2-1 腎移植患者における発がんリスク

腎移植患者の発がんリスクは、一般人口よりも全体的として高値となる。腎移植患者（以後腎移植レシピエント）での悪性腫瘍発生の危険因子には、一般人口と同様の危険因子（加齢、喫煙、遺伝学的要因など）と、腎移植レシピエントに特異的な危険因子（免疫抑制薬、透析期間など）がある。特に免疫抑制薬内服によるがんウイルスの活性化やがん細胞への immune surveillance（免疫監視機構）の減弱が危険因子となる。一般人口と比較した悪性腫瘍発症率の指標である standardized incidence ratio (SIR) は、腎移植レシピエントでは2.4~3.9倍と報告されている^{1, 2)}。また、臓器移植レシピエントでは悪性腫瘍の進行に伴う死亡リスクが、一般人口に比較して5%程度上昇することが報告されている³⁾。移植腎機能を保持したままでの人年法での死亡率は、腎移植後1年未満では悪性腫瘍よりも心血管系や感染症で高いが、1年以降では心血管系と悪性腫瘍が同等となる⁴⁾。

3-2-2 がん種の分布と予後

がん腫別にみると、海外の報告では腎移植レシピエントでの SIR は口唇がんで SIR 20~60 程度と非常に高く、非メラノーマ皮膚がんは SIR 10 程度と高い^{1, 2, 5)}。しかし皮膚がんや口唇がんは本邦では発症率が比較的 low、SIR は異なる可能性がある^{6, 7)}。またウイルス関連のがんでも SIR は高く、EBV 関連の移植後リンパ増殖性疾患 (PTLD) で SIR 10 程度、HPV に関連する子宮頸がんや陰茎がんで SIR 3~4 程度、HBV/HCV に関連する肝がんで SIR 1~3 程度と報告されている。そのほか自己腎がんは SIR 3~7 程度、消化器がんや肺がんは SIR 2 程度と高い。一般的な前立腺がんや乳がん、卵巣がんなどの発症率は一般人口と大きな差がないことも特徴である^{1, 2, 5)}。まれに悪性腫瘍がドナーから移植臓器を介して持ち込まれることも報告されている⁸⁾。死亡リスクに関しては、悪性腫瘍の中では肺がん、非ホジキン悪性リンパ腫、大腸がんの順でリスクが高いことが報告されている⁹⁾。

3-2-3 mTOR 阻害薬による発がんリスクの抑制

シロリムス、エベロリムスなど、抗腫瘍作用を併せ持つ免疫抑制薬である mTOR 阻害薬の使用が腎移植後の悪性腫瘍の発症率を抑制するかについては議論がある。シロリムスの腎移植レシピエントに対する発がん抑制効果について検討した2本のメタ解析では、シロリムス使用群で非使用群に比較して非メラノーマ皮膚

がんの発症率がそれぞれ 30%および 56%減少していたが、ほかのがん腫では減少が認められなかったと報告している^{10, 11)}。また腎移植レシピエント 300 例でのエベロリムス+代謝拮抗薬投与群とカルシニューリン阻害薬 (CNI) +代謝拮抗薬投与群の比較の RCT では、5 年間の悪性腫瘍の発症率が 1.6% (2/123 例) および 6.4% (7/109 例) とエベロリムス併用群で低かったとの報告がある¹²⁾。しかし一方、シロリムスあるいはエベロリムス+代謝拮抗薬の併用群は、CNI+代謝拮抗薬の併用群に比較して、悪性腫瘍の発症率は減少しなかったという Cochrane データベースなどによるメタ解析の報告もある^{13, 14)}。

文 献

1. Grulich AE, van Leeuwen MT, Falster MO, Vajdic CM. Incidence of cancers in people with HIV/AIDS compared with immunosuppressed transplant recipients: a meta-analysis. *Lancet*. 2007 Jul 7;370(9581):59-67. doi: 10.1016/S0140-6736(07)61050-2. PMID: 17617273.
2. de Fijter JW. Cancer and mTOR Inhibitors in Transplant Recipients. *Transplantation*. 2017 Jan;101(1):45-55. doi: 10.1097/TP0000000000001447. PMID: 27547865.
3. Farrugia D, Mahboob S, Cheshire J, Begaj I, Khosla S, Ray D, Sharif A. Malignancy-related mortality following kidney transplantation is common. *Kidney Int*. 2014 Jun;85(6):1395-403. doi: 10.1038/ki.2013.458. Epub 2013 Nov 20. PMID: 24257690.
4. Ying T, Shi B, Kelly PJ, Pilmore H, Clayton PA, Chadban SJ. Death after Kidney Transplantation: An Analysis by Era and Time Post-Transplant. *J Am Soc Nephrol*. 2020 Dec;31(12):2887-2899. doi: 10.1681/ASN.2020050566. Epub 2020 Sep 9. PMID: 32908001; PMCID: PMC7790214.
5. Engels EA, Pfeiffer RM, Fraumeni JF Jr, Kasiske BL, Israni AK, Snyder JJ, Wolfe RA, Goodrich NP, Bayakly AR, Clarke CA, Copeland G, Finch JL, Fleissner ML, Goodman MT, Kahn A, Koch L, Lynch CF, Madeleine MM, Pawlish K, Rao C, Williams MA, Castenson D, Curry M, Parsons R, Fant G, Lin M. Spectrum of cancer risk among US solid organ transplant recipients. *JAMA*. 2011 Nov 2;306(17):1891-901. doi: 10.1001/jama.2011.1592. PMID: 22045767; PMCID: PMC3310893.
6. Imamura R, Nakazawa S, Yamanaka K, Kakuta Y, Tsutahara K, Taniguchi A, Kawamura M, Kato T, Abe T, Uemura M, Takao T, Kishikawa H, Nonomura N. Cumulative cancer incidence and mortality after kidney transplantation in Japan: A long-term multicenter cohort study. *Cancer Med*. 2021 Apr;10(7):2205-2215. doi: 10.1002/cam4.3636. Epub 2020 Dec 13. PMID: 33314709; PMCID: PMC7982608.
7. Imao T, Ichimaru N, Takahara S, Kokado Y, Okumi M, Imamura R, Namba Y, Isaka Y, Nonomura N, Okuyama A. Risk factors for malignancy in Japanese renal transplant recipients. *Cancer*. 2007 May 15;109(10):2109-15. doi: 10.1002/cncr.22636. PMID: 17407138.
8. Eccher A, Girolami I, Motter JD, Marletta S, Gambaro G, Momo REN, Nacchia F, Donato P, Boschiero L, Boggi U, Lombardini L, Cardillo M, D'Errico A, Neil D, Segev DL, Zaza G. Donor-transmitted cancer in kidney transplant recipients: a systematic review. *J Nephrol*. 2020 Dec;33(6):1321-1332. doi: 10.1007/s40620-020-00775-4. Epub 2020 Jun 13. PMID: 32535833; PMCID: PMC7701067.
9. Noone AM, Pfeiffer RM, Dorgan JF, Magder LS, Bromberg JS, Lynch CF, Morris CR, Pawlish KS, Engels EA. Cancer-attributable mortality among solid organ transplant recipients in the United States: 1987 through 2014. *Cancer*. 2019 Aug 1;125(15):2647-2655. doi: 10.1002/cncr.32136. Epub 2019 Apr 29. PMID: 31034602; PMCID: PMC6625902.
10. Yanik EL, Siddiqui K, Engels EA. Sirolimus effects on cancer incidence after kidney transplantation: a meta-analysis. *Cancer Med*. 2015 Sep;4(9):1448-59. doi: 10.1002/cam4.487. Epub 2015 Jun 24. PMID: 26108799; PMCID: PMC4567030.
11. Knoll GA, Kokolo MB, Mallick R, Beck A, Buenaventura CD, Ducharme R, Barsoum R, Bernasconi C, Blydt-Hansen TD, Ekberg H, Felipe CR, Firth J, Gallon L, Gelens M, Glotz D, Gossmann J, Guba M, Morsy AA, Salgo R, Scheuermann EH, Tedesco-Silva H, Vitko S, Watson C, Fergusson DA. Effect of sirolimus on malignancy and survival after kidney transplantation: systematic review and meta-analysis of individual patient data. *BMJ*. 2014 Nov 24;349:g6679. doi: 10.1136/bmj.g6679. Erratum in: *BMJ*. 2014;349:g7543. PMID: 25422259; PMCID: PMC4241732.
12. Budde K, Lehner F, Sommerer C, Reinke P, Arns W, Eisenberger U, Wüthrich RP, Mühlfeld A, Heller K, Porstner M, Veit J, Paulus EM, Witzke O; ZEUS Study Investigators. Five-year outcomes in kidney transplant patients converted from cyclosporine to everolimus: the randomized ZEUS study. *Am J Transplant*. 2015 Jan;15(1):119-28. doi: 10.1111/ajt.12952. Epub 2014 Dec 17. PMID: 25521535.
13. Hahn D, Hodson EM, Hamiwka LA, Lee VW, Chapman JR, Craig JC, Webster AC. Target of rapamycin inhibitors (TOR-I; sirolimus and everolimus) for primary immunosuppression in kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019 Dec 16;12(12):CD004290. doi: 10.1002/14651858.CD004290.pub3. PMID: 31840244; PMCID: PMC6953317.
14. Webster AC, Lee VW, Chapman JR, Craig JC. Target of rapamycin inhibitors (sirolimus and everolimus) for primary immunosuppression of kidney transplant recipients: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Transplantation*. 2006 May 15;81(9):1234-48. doi: 10.1097/01.tp.0000219703.39149.85. PMID: 16699448.

総説 2 薬物療法前における腎機能評価

●キーワード イヌリンクリアランス、Dubois の式、Cockcroft-Gault 式、CKD-EPI 式、MDRD 式

1 背景

がん薬物療法の実施にあたっては、①腎排泄性の薬物の用量設定、②がんならびに治療に伴う腎障害の発見、③長期的なモニタリングをするうえでの基礎値の把握、のために腎機能を評価する¹⁻⁶⁾。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に薬物用量を設計することが重要である。そのため、腎排泄型の薬物では腎機能に応じた用量設定が必要となる。

糸球体濾過値 (GFR) が低下しているがん患者は多い。がん患者の 15% が GFR < 60 mL/分/1.73m² であり、血清クレアチニン値が正常範囲のがん患者でも約 3 割が GFR < 60 mL/分/1.73m² との報告がある⁷⁾。また、がん薬物療法に伴う腎障害を早期に診断し、対処するためにも迅速、的確な腎機能評価が求められる。

腎機能には、GFR のほかに、尿細管での分泌、再吸収機能、ビタミン D 活性化やエリスロポエチン産生、レニン分泌などの内分泌機能、ブドウ糖・アミノ酸代謝などの代謝機能がある。これらの各種腎機能は GFR の低下とほぼ比例して低下するため、腎機能評価としては一般的に GFR が代表して用いられる。薬物の腎排泄経路は糸球体濾過だけでなく、尿細管分泌も重要な役割を果たしているが、尿細管の薬物排泄機能を定量的に評価する簡便な方法はないため薬物用量設定にもちいる腎機能としても GFR が使用されている。新規薬物開発においても、GFR あるいはそれを反映する CCr を用いて用量が設計されることが多い。本項では、腎機能評価としての GFR について解説する。

2 糸球体濾過値 (GFR)

GFR は、単位時間あたりに糸球体で濾過される血漿の量を示すものである。GFR を測定するには、糸球体で完全に濾過され、蛋白質などに結合せず、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用いる。Gold standard としてイヌリン・クリアランスが用いられるが、海外ではイヌリン・クリアランス測定用のイヌリン試薬が入手できないため、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。イヌリン・クリアランスの測定は、イヌリンを含む生理食塩液を点滴静注し、蓄尿と複数回の採血を行い、血漿中ならびに尿中のイヌリン濃度から計算される。本邦では保険適用であり、特殊な設備を設置しなくても実施可能である。核医学物質を用いた GFR 測定は、本邦では分腎機能測定などに用いられるが、放射線防護や核医学測定用の特殊な装置と設備が必要である。

GFR の代用として CCr が測定されることもあるが、CCr の結果の解釈には注意が必要である。CCr は糸球体濾過値に加え、尿細管からの Cr 分泌が含まれ、「CCr = GFR + 尿細管 Cr 分泌」の関係がある。そのため、CCr はイヌリン・クリアランスで実測した GFR に比べて 10~40% 高値となり、腎機能が低下するほど CCr と GFR の解離が大きくなる^{5, 8, 9)}。

3 GFR 推算式

正確な GFR 測定には、前述したイヌリン・クリアランスないし核医学的な検査法が必要だが、イヌリン・クリアランスの測定には試薬の調整と投与、蓄尿を必要とし、結果が報告されるまで時間を要する。核医学的測定は、放射線被ばくの問題に加え、特殊装置を要し、高価である。臨床現場で使用するためには制約があり、簡便・廉価で実施でき、迅速に結果を知ることができる GFR 推算式が開発された。国際的には、Cockcroft-Gault 式、MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) 式、CKD-EPI 式が、本邦では日本腎臓学会の GFR 推算式が普及している (表 1)^{10, 16, 25, 26)}。

表 1 GFR 推算式

1) Cockcroft-Gault 式

$$\text{CCr}(\text{mL}/\text{分}) = (140 - [\text{Age}]) \times [\text{BW}] / (72 \times [\text{Cr}]) \quad [\text{女性は} \times 0.85]$$

2) MDRD 式

$$\text{eGFR}(\text{mL}/\text{分}/1.73\text{m}^2) = 175 \times [\text{Cr}]^{-1.154} \times [\text{Age}]^{-0.203} \quad [\text{女性は} \times 0.742]$$

3) CKD-EPI 式

男性 $[\text{Cr}] \leq 0.9 \text{ mg/dL}$ の場合

$$\text{eGFR}(\text{mL}/\text{分}/1.73\text{m}^2) = 141 \times ([\text{Cr}/0.9])^{-0.411} \times 0.993^{[\text{Age}]}$$

男性 $[\text{Cr}] > 0.9 \text{ mg/dL}$ の場合

$$\text{eGFR}(\text{mL}/\text{分}/1.73\text{m}^2) = 141 \times ([\text{Cr}/0.9])^{-1.209} \times 0.993^{[\text{Age}]}$$

女性 $[\text{Cr}] \leq 0.7 \text{ mg/dL}$ の場合

$$\text{eGFR}(\text{mL}/\text{分}/1.73\text{m}^2) = 141 \times ([\text{Cr}/0.9])^{-0.329} \times 0.993^{[\text{Age}]}$$

女性 $[\text{Cr}] > 0.7 \text{ mg/dL}$ の場合

$$\text{eGFR}(\text{mL}/\text{分}/1.73\text{m}^2) = 141 \times ([\text{Cr}/0.9])^{-1.209} \times 0.993^{[\text{Age}]}$$

4) 日本腎臓学会

$$\text{GFR}(\text{mL}/\text{分}/1.73\text{m}^2) = 194 \times [\text{Cr}]^{-1.094} \times [\text{Age}]^{-0.287} \quad [\text{女性は} \times 0.739]$$

Cockcroft DW, et al. Nephron 1976; 16: 31-41, Levey S, et al. Ann Intern Med 2006; 145: 247-54, Levey S, et al. Ann Intern Med 2009; 150: 604-12, Matsuo S, et al. Am J Kidney Dis 2009; 53: 982-92 より作表

Cockcroft-Gault 式は、1976 年に開発され、GFR を近似するものとして薬物用量設計を含めて広く使われてきた。推算式開発に用いられたデータは、249 例の大多数が高齢男性の退役軍人のものである¹⁰⁾。開発当時、血清 Cr 値は Jaffe 法で測定されていた。Jaffe 法では、血清中の Cr 以外の物質も含めて測定されるので、真の Cr 値よりも 0.2 mg/dL ほど高く報告される¹¹⁾。尿中には Cr 測定に影響する物質は少ないので、尿 Cr 濃度は真の濃度である。結果として、Jaffe 法で測定された血清 Cr 値を用いた場合、Cockcroft-Gault 式による推算 CCr 値は、実際の CCr 値より低くなり、GFR に近似する。現在、血清 Cr 値の測定方法は Jaffe 法ではなく、酵素法が主流であり、酵素法で測定した血清 Cr 値を Cockcroft-Gault 式に代入した場合、GFR を過剰評価することとなる。腎機能を Cockcroft-Gault 式で評価するとした各種臨床試験や治験のプロトコールで血清 Cr 値の測定方法を明記しているものは少ないので、測定された値が真の GFR を反映するのか、GFR より高値となる CCr が測定されるのかが不明瞭である。一般に CCr は GFR より 30% 高く、GFR が低下するほど GFR と CCr の解離が増大することに注意が必要である¹²⁾。

MDRD 式は、食事性蛋白とリン (P) 制限、血圧コントロールの CKD 進行抑制効果を検証した MDRD 研究のデータをもとに 1999 年に開発された GFR 推算式である。対象データは 1628 例、平均年齢、体重、GFR はそれぞれ 50.6 ± 12.7 歳、 80 ± 17 kg、 $39.8 \text{ mL}/\text{分}/1.73\text{m}^2$ であり、男性が 60% であった¹³⁾。米国腎臓財団が 2002 年に発表した CKD の診断、分類のガイドラインの中で腎機能評価法として推奨し、広く用いられるようになった¹⁴⁾。GFR < 60 mL/分/1.73m² の CKD に対しては有用であるが、腎機能が正常な場合、不正確になる。

CKD-EPI 式は 13 の臨床研究のデータに基づき開発され、対象者は 5352 例、平均年齢は 47 ± 15 歳、GFR は $68 \pm 39 \text{ mL}/\text{分}/1.73\text{m}^2$ であり、男性が 58% を占めている¹⁵⁾。CKD-EPI 式は血清 Cr 値単独、シスタチン C 単独、血清 Cr 値とシスタチン C 値の両者を使用する 3 種類の式がある。CKD の診断にあたって、他の推算式より優れているとされ普及している。

日本腎臓学会の GFR 推算式は、平均年齢 51.4 ± 16.5 歳、平均 GFR が $59.1 \pm 35.4 \text{ mL}/\text{分}/1.73\text{m}^2$ の日本人 413 例 (男性 63%) のデータに基づいて開発され、精確さ (accuracy) は P30 (実測 GFR $\pm 30\%$ に含まれる症例の割合) で 78 (95%CI: 74~82) % である¹⁶⁾。日本人を対象とした GFR 推算式として本邦において普及している。

血清クレアチニン値、年齢、性別から算出される推算 GFR 値は、筋肉量が減少している場合や栄養状態が悪い場合は血清クレアチニンが低値となり GFR が過剰評価される。反対に運動や肉類の摂取、薬物投与などで血清クレアチニンが高くなる場合は腎機能が過小評価される¹⁷⁾。Cockcroft-Gault 式、MDRD 式、CKD-EPI 式、日本腎臓学会の GFR 推算式ともに健常人や慢性腎臓病患者のデータをもとに開発されているおり、その中にはがん患者がほとんど含まれないため、がん患者の GFR 評価法として使用できるかは重要な臨床疑問である。

がん患者は、治療前からサルコペニアがあり、治療中に最大 70%もの患者で筋肉量が減少するとの報告がある¹⁷⁾。血清 Cr 値に基づく推算式を使用した場合、GFR を過剰評価し、それに基づく薬用量設定が副作用を増加させる懸念もある。各種推算式の精確さを検討した研究を対象とするシステマティックレビューやそれに基づくガイドラインは見当たらず、今回、実測 GFR 値と CKD-EPI 式による推算 GFR 値の精確さ (accuracy) を P30 で評価した研究を対象にしたシステマティックレビューを実施した。日本腎臓学会の推算式と実測 GFR を P30 で比較した研究は Funakoshi らのもののみである^{18, 19)}。Funakoshi らは、シスプラチン療法をうける 50 例のがん患者を対象として、イヌリン・クリアランスによる実測 GFR 値と CKD-EPI 式、日本腎臓学会推算式、Cockcroft-Gault 式、蓄尿による 24 時間 CCr とを比較した。P30 は CKD-EPI 式が 92%、日本腎臓学会式が 92%、Cockcroft-Gault 式 78%、24 時間 CCr が 42%で、日本腎臓学会の eGFR 式の精確さが高いことを報告している。国際的にも、がん患者の GFR 評価に CKD-EPI 式を用いることが許容されているが、日本人がん患者に対しては CKD-EPI 式ないし日本腎臓学会の推算式を用いることがよいだろう。

血清 Cr 値は筋肉量など腎機能以外の影響もうけるため、シスタチン C に基づく GFR 推算式も開発されている。一般人口を対象にした腎機能評価法としては、血清 Cr 値とシスタチン C 値を組み入れた推算式の精確さが高いことが知られているが、がん患者ではシスタチン C の産生が高まり、シスタチン C に基づく推算 GFR 値は GFR を過小評価しうるということが報告されているので、注意が必要である^{20, 21)}。

4 薬物投与量調整にあたっての注意事項

腎機能に応じた薬物投与設計にあたっては、どの推算式を用いても、さらには GFR を実測したとしても、限界があることを認識したうえで、総合的に判断することが重要である。

特に、るい瘦などで標準的な体格から著しく逸脱している患者では、イヌリン・クリアランスなどの実測 GFR を測定し、その結果と、推算 GFR 値とを比較しておくことで推算 GFR 値の解釈の参考にすることができる。ただし、CKD 患者では実測 GFR 値も生物学的変動 (日内、週内) があること、変動率は eGFR よりも大きいことにも留意する²²⁾。

一部の薬物には、GFR が 30、50 mL/分を基準として、用量が調整されたり、使用の対象外とされたりするものがある。基準値前後の患者では、過剰投与による毒性増悪のリスクがあると同時に、治療機会が失われてしまう。患者にとって治療機会の損失の害と、有害事象の害とを比較し、必要に応じて複数の推算式や実測 GFR の結果を参照し、総合的な判断をすることが重要である¹⁷⁾。

薬物用量は、①患者体格 (体重や体表面積: **メモ 1**²⁷⁾) 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がある。

体格にかかわらず固定用量が定められている薬物については体表面積補正をしない CCr ないし eGFR (単位は mL/分) に応じた用量調整を行う^{2, 23, 24)} (**メモ 2**)。現在、多くの検査室では、血清 Cr 値と同時に eGFR 値を報告することが多いが、この数値は体表面積を 1.73 m² に補正した数値であり、単位は mL/分/1.73m² であることに注意する。

メモ 1 体表面積の推算式

体表面積の推算式として代表的なものに DuBois 式³²⁾がある。

$$\text{体表面積 (m}^2\text{)} = 0.007184 \times \text{体重 (kg)}^{0.425} \times \text{身長 (cm)}^{0.725}$$

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.

メモ 2 体表面積を補正しない GFR とは、「体表面積を補正しない」数値を計算するのはメモ 1 にて本人の体表面積を求めた上で、以下のように計算する

$$\text{体表面積補正しない GFR (mL/分)} = \text{eGFR (mL/分/1.73 m}^2\text{)} \div 1.73 \times \text{本人の体表面積 (m}^2\text{)}$$

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物では、標準体型の体表面積 (1.73 m²) で補正した CCr あるいは eGFR (単位は mL/分/1.73m²) を用いる。体表面積に応じて用量が調節される薬物を、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剰投与、小さい患者では過少投与につながる。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/分で表記され、CKD-EPI 式や日本腎臓学会の GFR 推算式では体表面積 1.73 m² あたりに補正された値 (mL/分/1.73m²) 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。

5 補足：イヌリン・クリアランス測定法

イヌリン・クリアランスの測定は煩雑で難しいとの誤解があるが、高価な設備、機器は不要であり、薬剤部、検査室、外来ないし病棟看護部門と調整し、体制を確立すればほぼルーチン業務として組み入れることができる。各種の内分泌負荷試験や、核医学的検査を実施している施設が、イヌリン・クリアランス測定を実施できないはずはない。正確な GFR 評価が必要な場合、特に体格が標準から大きく逸脱している患者、治療経過において筋肉量の大きな変化がみられた場合などでは GFR を実測できるようにしたい。蓄尿による実測 GFR の測定法は、「日本腎臓学会編。CKD 診療ガイド 2012」や、「がん薬物療法時の腎障害診療ガイドライン 2016」にも解説されている。

文 献

- 1) Malyszko J, Lee MW, Capasso G, et al. How to assess kidney function in oncology patients. Kidney Int 2020;97:894-903
- 2) Casal MA, Nolin TD, Beumer JH. Estimation of Kidney Function in Oncology. Implication for Anticancer Drug Selection and Dosing. Clin Am Soc Nephrol 14:587-595, 2019
- 3) Torres de Costa e Silva V, Costalonga EC, Coelho FO, et al. Assessment of kidney function in patients with cancer. Adv Chronic Kidney Dis 25:49-56, 2018
- 4) Capasso A, Benigni A, Capitanio U, et al. Summary of the International Conference on Onco-Nephrology: an emerging field in medicine. Kidney Int 96:555-567, 2019
- 5) McMahon BA, Rosner MH. GFR measurement and chemotherapy dosing in patients with kidney disease and cancer. Kidney 360. 1:141-150, 2020
- 6) Krens SD, Lassche G, Jansman FGA, et al. Dose recommendations for anticancer drugs in patients with renal or hepatic impairment. Lancet Oncol 20:e2000-2007, 2019
- 7) Launay-Vacher V, Oudard S, Janus N, Gligorov J, Pourrat X, Rixe O, Morere JF, Beuzeboc P, Deray G; Renal Insufficiency and Cancer Medications (IRMA) Study Group: Prevalence of renal insufficiency in cancer patients and implications for anticancer drug management: The renal insufficiency and anticancer medications (IRMA) study. Cancer 110: 1376-1384, 2007
- 8) Fesler P, Mimran A. Estimation of glomerular filtration rate: what are the pitfalls? Curr Hypertens Rep 2011;13:116-21.
- 9) Perrone RD, Madias NE, Levey AS. Serum creatinine as an index of renal function: new insights into old concepts. Clin Chem 1992;38:1933-53
- 10) Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. Nephron 1976;16:31-41
- 11) Killeen AA, Ashwood ER, Ventura CB, et al. Recent trends in performance and current state of creatinine assays. Arch Pathol Lab Med 137:496-502, 2013
- 12) 堀尾勝. 腎機能の評価法. 日本内科学会雑誌 101:1259-1265, 2012
- 13) Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from

- serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med.* 1999;130:461-70.
- 14) National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis.* 2002 Feb;39(2 Suppl 1):S1-266. PMID: 11904577
 - 15) Inker LA et al for the CKD-EPI investigators: Estimating glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C. *N Engl J Med.* 2012; 367: 20-9.
 - 16) 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 Jun;53(6):982-92
 - 17) Hudson JQ, Nolin TD. Pragmatic use of kidney function estimates for drug dosing: the tide is turning. *Adv Chronic Kidney Dis* 25:14-20, 2018
 - 18) Funakoshi, Y., Fujiwara, Y., Kiyota, N. Validity of new methods to evaluate renal function in cancer patients treated with cisplatin. *Cancer Chemother Pharmacol* 77:281-288, 2016
 - 19) Funakoshi Y, Fujiwara Y, Kiyota N, Mukohara T, Shimada T, Toyoda M, Imamura Y, Chayahara N, Umezu M, Otsuki N, Nibu K, Minami H. Prediction of glomerular filtration rate in cancer patients by an equation for Japanese estimated glomerular filtration rate. *Jpn J Clin Oncol.* 2013 Mar;43(3):271-7.
 - 20) Shibata K, Yasuda Y, Kobayashi R, Ando Y, Shimokata T, Kamiya H, Hayashi M, Maruyama S, Matsuo S, Nakao M, Tsuchiya T, Teramachi H. Renal function evaluation in patients with cancer who were scheduled to receive carboplatin or S-1. *Clin Exp Nephrol.* 2015 Dec;19(6):1107-13.
 - 21) Kos J, Werle B, Lah T, et al. Cystein proteinases and their inhibitors in extracellular fluids: marker for diagnosis and prognosis in cancer. *Int J Biol Markers* 15:84-89, 2000
 - 22) Rowe C, Sitch AJ, Barratt J, et al. Biological variation of measured and estimated glomerular filtration rate in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int* 96:429-435, 2019
 - 23) 日本腎臓学会。CKD 診療ガイド 2012。東京医学者、2012
 - 24) Horie S, Oya M, Nangaku M, et al. Guidelines for treatment of renal injury during cancer chemotherapy 2016. *Clin Exp Nephrol.* 2018 Feb;22(1):210-244
 - 25) Levey S, et al. *Ann Intern Med* 2006; 145: 247-54 **【文献追加】**
 - 26) Levey S, et al. *Ann Intern Med* 2009; 150: 604-12 **【文献追加】**
 - 27) DuBois D, et al. *Arch Intern Med* 1916; 17: 863-71 **【文献追加】**

総説 3 薬物療法後の腎障害：定義、評価方法

がん薬物療法における薬剤性腎障害（drug-induced nephrotoxicity: DIN）は、がん治療において見落とすことができない発生率の高い臓器障害である。大規模研究では¹⁾、がん薬物療法を行った群では2年間で推算糸球体濾過量（estimated glomerular filtration rate: eGFR）が平均7 mL/分/1.73m²低下し、17.7%の患者はCKDのG2（eGFR 60～89 mL/分/1.73m²；正常または軽度低下）からG3（同30～60 mL/分/1.73m²；軽度～高度低下）あるいはG4（同15～30 mL/分/1.73m²；高度低下）に低下する（1. 腎障害の定義の②を参照）。したがって、がん薬物療法を行った後の腎機能評価はきわめて重要である。多くのがん種に使われている白金製剤の薬剤性腎障害は以前より知られていた。最近では、数多くの新しいチロシンキナーゼ阻害薬（tyrosine kinase inhibitor: TKI）や免疫治療薬（immuno-oncology drug: IO drug）が登場し、それぞれ特徴的なDINを示している。本項ではがん薬物療法後の腎障害定義や評価方法について総説する。

1 腎障害の定義

DINの明確な定義はない。International Serious Adverse Events Consortiumの支援をうけた薬剤性腎障害に関するコンセンサス会議では、薬剤性腎障害の評価方法が確立していないとの声明であった²⁾。本コンセンサス会議では、最低限の基準を以下のように明記している。

- 1) 発症前の少なくとも24時間前に薬物が投与されている
- 2) 薬物効果や、代謝、免疫作用など薬物が原因である生物学的妥当性がある
- 3) 薬物治療歴や合併症やバイオマーカーなどの十分なデータがある
- 4) 薬物投与期間や発現症状から、症状は薬物と明らかに関係がある

一般的腎障害が持続する疾患は、CKDと呼ばれるが、本邦のガイドライン³⁾では以下のように定義されている。

以下の①、②のいずれか、または両方が3ヵ月以上持続する

① 尿異常、画像診断、血液、病理で腎障害の存在が明らか、特に0.15 g/gCr（Creatinine: クレアチニン）以上の蛋白尿（30 mg/gCr以上のアルブミン尿）の存在が重要。

② GFR < 60 mL/分/1.73m²

なおGFRは日常診療では血清Cr値、性別、年齢から日本人のGFR推算式⁴⁾を用いて算出する。

$$eGFR_{creat}(mL/分/1.73m^2) = 194 \times \text{血清Cr}(mg/dL)^{-1.094} \times \text{年齢(歳)}^{-0.287}$$

女性の場合には×0.739

注：酵素法で測定されたCr値（少数点以下2桁表記）を用いる。18歳以上に適用する。

がん薬物療法による薬剤性腎障害の定義はないため、一般の症例と同じようにCKDを定義として用いることが一般的である。

2 腎障害の評価方法

International Serious Adverse Events Consortiumの支援をうけた薬剤性腎障害に関するコンセンサス会議では、腎障害を「急性腎障害（acute kidney injury: AKI）」、「糸球体障害」、「尿細管障害」、「腎結石症や結晶性腎障害」に分類しており、AKIの評価には尿量減少やCrを用いた腎機能低下を、糸球体障害には蛋白尿や血尿や腎生検を、尿細管障害には電解質異常を、腎結石症には超音波検査を用いる評価方法が示されている²⁾。本項では、がん薬物治療時にしばしば使用される、腎障害の主な評価方法、AKIの評価方法、Common Terminology Criteria for Adverse Events（CTCAE）を用いた評価方法について記載する。

2-1 主な腎障害評価方法

2-1-1 腎機能低下

がん薬物療法後であっても、腎機能評価方法は薬物療法前と同等である。Cr、eGFR、CCrなどが日常的には使われることが多い。それぞれの評価方法の利点・欠点については総説2を参照されたい。がん薬物療法後腎機能評価の報告でもCr⁵⁻⁷⁾、CCr⁸⁻¹⁰⁾、eGFR^{11,12)}を使った報告がある。

2-1-2 蛋白尿

近年、多くのがん種に対してさまざまな分子標的治療薬が投与されている。その中で血管内皮増殖因子(vascular endothelial growth factor: VEGF)抗体やVEGF受容体のチロシンキナーゼを抑制するVEGFR TKIs合併症として高血圧、蛋白尿が報告されており、病理学的には腎糸球体上皮損傷を伴う血栓性微小血管障害症(thrombotic microangiopathy: TMA)が知られている^{13,14)}。実際に腎代替療法まで必要となった症例も報告され¹⁵⁾、投与後1年間は血圧あるいは蛋白尿の変化を認めると観察されている¹⁶⁾。したがって、蛋白尿(尿蛋白/Cr比、尿アルブミン/Cr比)の確認は薬物の種類によっては必須であろう¹³⁾。その他、近年登場した免疫治療薬においても急性腎障害(acute kidney injury: AKI)発症例の多くは蛋白尿が指摘される例もあるので¹⁷⁾、免疫チェックポイント阻害薬使用後に蛋白尿を確認することは、各種ガイドラインで推奨されている^{18,19)}。

2-1-3 腎生検

International Serious Adverse Events Consortiumの支援をうけた薬剤性腎障害に関するコンセンサス会議²⁾では腎生検の必要性を示しているが、特殊な場合を除いて一般的ではない。しかし、免疫治療薬において、急性尿細管障害や急性尿細管間質性腎炎、他の糸球体病変などさまざまな種類のAKIが報告されている。この場合、腎生検は診断に診断には非常に有用であるが^{17,20)}、治療を優先すべきという意見もある²¹⁾。

2-2 AKIの評価方法

AKIの診断基準はいくつか海外より報告されている。その中で、本邦の「AKI(急性腎障害)診療ガイドライン2016」²²⁾では、KDIGO診断基準を使用することを提案している(表2)²⁴⁾。

例えば免疫チェックポイント阻害薬では免疫関連有害事象(immune-related adverse events: irAEs)としてAKIが約1~5%に発症するといわれている^{7,23)}。しかし、がん薬物療法におけるAKIの特異的な診断基準はない。American Society of Clinical Oncologyのガイドライン⁷⁾でも、irAEとしてのAKI診断基準を規定していない。

表2 KDIGO診療ガイドラインによるAKI診断基準と病期分類

定義	1. Δ sCr \geq 0.3 mg/dL (48時間以内) 2. sCrの基礎値から1.5倍上昇(7日以内) 3. 尿量 0.5 mL/kg/時以下が6時間以上持続	
	sCr 基準	尿量基準
ステージ1	Δ sCr \geq 0.3 mg/dL または sCr 1.5~1.9 倍上昇	0.5 mL/kg/時未満 6時間以上
ステージ2	sCr 2.0~2.9 倍上昇	0.5 mL/kg/時未満 12時間以上
ステージ3	sCr 3.0 倍上昇または sCr \geq 4.0 mg/dL までの上昇 または腎代替療法開始	0.3 mL/kg/時未満 24時間以上 or 12時間以上の無尿

Mehta RL, et al. Crit Care 2007; 11: R31 より引用・改変

2-2-1 CTCAE による評価方法

CTCAE は「有害事象共通用語規準」と呼ばれ、米国 National Cancer Institute (NCI) が公表している。日本語版²⁵⁾も普及しており、現在は主に version 5.0 が使われている。専門分野の違いに関わらず、全てのがん治療医が治療による有害事象を表現する共通した規準であり、治験を含む多くの臨床試験で使用されている。そのため、各診療科腫瘍医は汎用しているが、腎臓専門医にとっては日常臨床で使うことはまれである。

表 3²⁵⁾に示すようにいくつかの規準がある。

表 3 有害事象共通用語規準(CTCAE)による AKI 診断基準

	クレアチニン増加	急性腎障害	慢性腎臓病
Grade 1	・ >ULN~1.5×ULN	—	・ GFR 推定値または CCr が <LLN~60mL/分/1.73m ² または蛋白尿が 2+ ・ 尿蛋白/クレアチニン比 >0.5
Grade 2	・ >1.5~3.0×ULN	—	・ GFR 推定値または CCr が 59~30mL/分/1.73m ²
Grade 3	・ >3.0~6.0×ULN	・ 入院を要する	・ GFR 推定値または CCr が <30~15mL/分/1.73m ²
Grade 4	・ >6.0×ULN	・ 生命を脅かす ・ 人工透析を要する	・ GFR 推定値または CCr が <15mL/分/1.73m ² ; 人工透析/腎移植を要する
Grade 5	—	・ 死亡	・ 死亡
備考		2 週間以内	

ULN: 基準範囲上限、LLN: 基準範囲下限

日本臨床腫瘍研究グループ. 有害事象共通用語規準(CTCAE)による AKI 診断基準 より引用

CTCAE 基準は、AKI、CKD とともに本邦で腎疾患診療に対して一般的に使われている KDIGO 基準とは大きく異なる。例えば CTCAE による AKI 基準は入院を要するか、透析を要するか、死亡するかで grade が決まるが、KDIGO 診断基準に必要とされる sCr や尿量は含まれていない。CTCAE の CKD 基準については eGFR だけでなく CCr も grade 判断の規準となる。したがって、がん薬物療法中に発生する腎障害関連の有害事象の評価基準としては CTCAE を用いることが一般的であるが、腎臓専門医が治療介入する際には、KDIGO 診断基準などを用いた専門的アプローチが求められる。

文 献

1. Launay-Vacher V, et al. Crit Rev Oncol Hematol 2009;70:124-33.
2. Mehta RL, et al. Kidney Int 2015;88:226-34.
3. エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2018
4. Matsuo S, et al. Am J Kidney Dis 2009 ; 53 : 982-92.
5. Motzer RJ, et al. J Clin Oncol 2012;30:1371-7.
6. Willeke F, et al. Br J Cancer 2007;96:912-7.
7. Brahmer JR, et al. J Clin Oncol 2018;36:1714-68.
8. Rini BI, et al. Lancet 2011;378:1931-9.
9. Khan G, et al. Ann Oncol 2010;21:1618-22.
10. Cassidy J, et al. Ann Oncol 2002;13:566-75.
11. Ha SH, et al. BMC Cancer 2014;14:906.
12. Latcha S, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2016;11:1173-9.
13. Hanna RM, et al. Kidney Int 2019;96:572-80.
14. Estrada CC, et al. J Am Soc Nephrol 2019;30:187-200.
15. Usui J, et al. Hum Pathol 2014;45:1918-27.
16. Izzedine H, et al. Eur J Cancer 2010;46:439-48.
17. Perazella MA, et al. Kidney Int 2020;97:62-74.
18. Brahmer JR, et al. J Clin Oncol 2018;36:1714-68.
19. Haanen JBAG, et al. Ann Oncol 2017;28:119-42.
20. Eijgelsheim, Mark, et al. KIDNEY360 2020 ; 1 : 158-161.

21. Gutgarts V, et al. KIDNEY360 2020 ; 1 : 162-165.
22. AKI（急性腎障害）診療ガイドライン 2016 日腎会誌 2017;59:419-533.
23. Manohar S, et al. Nephrol Dial Transplant 2019;34:108–17.
24. Mehta RL, et al. Crit Care 2007; 11: R31 **【文献追加】**
25. 日本臨床腫瘍研究グループ. 有害事象共通用語規準 v5.0 日本語訳 JCOG 版
http://www.jcog.jp/doctor/tool/CTCAEv5J_20220301_v25.pdf **【文献追加】**

総説 4 薬物療法後の腎障害：疫学・病態

はじめに

がん治療中にみられる腎機能障害に関連した臨床的徴候には、急性や慢性の腎機能低下（いわゆる急性腎障害や慢性腎臓病）、蛋白尿、高血圧、電解質異常などがあげられる。注意すべきは、このような徴候の多くが、がん治療に関連して生じるのみならず、がんという疾患に関連しても生じうるということである。これらについては総説 1 にも記載されているが、がん患者に生じた急性腎障害の場合には、がんによる直接的な浸潤の他に、がんという疾患に随伴した腫瘍随伴症候群、もしくは治療に関連した代謝障害（高 Ca 血症、腫瘍崩壊症候群など）、脱水症、重症感染症、敗血症などの併存症などがあげられる。また、がん治療の支持療法薬（がん疼痛管理のための NSAIDs や、がん治療薬に伴う高血圧に対して使用したレニン・アンジオテンシン系阻害薬）による病態も考慮しなければならない。本章では、これらの腎障害ではなく、がん治療薬に関連した腎障害（急性腎障害や蛋白尿）、高血圧、電解質異常および、腎に関連のある特徴的なその他の障害について解説する。代表的ながん治療薬と腎機能障害に関連した臨床的特徴を表 4¹⁻⁹⁾にまとめた。以下、個々の臨床的特徴（急性腎障害、蛋白尿、高血圧、電解質異常、その他）別に、がん治療薬との関連を解説する。

表 4 がん治療薬による高血圧、蛋白尿、腎機能障害（急性、慢性）

殺細胞薬	
白金製剤	
シスプラチン	急性腎障害、急性尿細管壊死、近位尿細管性アシドーシス 血栓性微小血管症 (BLM、GEM 併用：症例報告 ¹⁾)
カルボプラチン	急性腎障害、急性尿細管壊死 (シスプラチンと比較して少ない)
オキサリプラチン	急性尿細管壊死 (症例報告 ²⁾)
アルキル化剤	
シクロホスファミド	SIADH、出血性膀胱炎
ニトロソウレア (カルムスチン、イオムスチン)	慢性間質性腎炎 (糸球体硬化、間質の線維化)
ストレプトゾトシン	慢性間質性腎炎、蛋白尿、近位尿細管障害
イホスファミド	近位・遠位尿細管障害、腎性尿崩症、出血性膀胱炎
その他	
メトトレキサート (高用量使用の場合)	急性腎障害 (尿細管内の結晶沈着)、SIADH
ペメトレキセド	尿細管障害、腎性尿崩症
ゲムシタビン	蛋白尿 (血栓性微小血管症)
マイトマイシン C	蛋白尿 (血栓性微小血管症)
パクリタキセル	高血圧
カバジタキセル	急性腎障害 (症例報告 ³⁾)、腎不全、出血性膀胱炎
レナリドミド	急性腎障害、近位尿細管障害急性尿細管間質性腎炎 (症例報告 ⁴⁾)
インターフェロン	蛋白尿 (MCNS/FGS)、血栓性微小血管症 (IFN α : 慢性骨髄性白血病での報告 ⁵⁾)、急性尿細管壊死
mTOR 阻害薬	急性腎障害、蛋白尿 (血栓性微小血管症)
IL-2	毛細血管漏出症候群
ATRA (All-trans retinoic acid)	毛細血管漏出症候群：分化症候群
分子標的薬	
VEGF 阻害薬：蛋白尿 (血栓性微小血管症)、ネフローゼ症候群、Collapsing glomerulopathy	

ベバシズマブ、ラムシルマブ、ラニビズマブ、アフリベルセプト	PRES、高血圧、蛋白尿
VEGF 受容体チロシンキナーゼ阻害薬：蛋白尿（血栓性微小血管症、MCNS/FGS）	
アキシチニブ、パゾパニブ、レンバチニブ	高血圧、蛋白尿
ソラフェニブ、スニチニブ	高血圧、蛋白尿、急性尿細管間質性腎炎
バンデタニブ、アキシチニブ、ニンテダニブ	蛋白尿
MET 阻害薬	
カプマチニブ	蛋白尿（エルロチニブと併用）
EGF 受容体チロシンキナーゼ阻害薬	
ゲフィチニブ	蛋白尿（膜性腎症 ⁶⁾ 、MCNS ⁷⁾ ：症例報告）
オシメルチニブ	蛋白尿
抗 EGFR 抗体※	
セツキシマブ、パニツムマブ、ネシツムマブ	腎性低 Mg 血症（に伴う低 Ca 血症、低 K 血症）
オシメルチニブ	蛋白尿
抗 CD20 モノクローナル抗体	
リツキシマブ	腫瘍崩壊症候群、PRES
BCR-ABR1 チロシンキナーゼ阻害薬※	
イマチニブ	低 P 血症
ボスチニブ	可逆的な GFR の低下、低 P 血症
ダサチニブ	ネフローゼ症候群（症例報告 ⁸⁾ ）
ボナチニブ	高血圧、蛋白尿
プロテアソーム阻害薬	
ボルテゾミブ、カルフィルゾミブ	高血圧
ALK 阻害薬	
クリゾチニブ	急性腎障害、機能的な Cre 上昇、腎嚢胞
アレクチニブ	急速進行性糸球体腎炎と尿細管間質性腎炎の合併（症例報告 ⁹⁾ ）
ROS1/TRK 阻害薬	
エヌトレクチニブ	高尿酸血症
BTK 阻害薬	
イブルチニブ	急性腎障害（腫瘍崩壊症候群症例）
BRAF 阻害薬	
ベムラフェニブ、ダブラフェニブ	急性腎障害（尿細管間質性障害）/慢性腎臓病（ベムラフェニブ）
免疫チェックポイント阻害薬	
PD-1 阻害薬（ペムブロリズマブ、ニボルマブ）、PD-L1 阻害薬（アテゾリズマブ、アベルマブ、デュルバルマブ）、抗 CTLA-4 抗体（イピリムマブ、トレメリムマブ）	急性尿細管間質性腎炎、蛋白尿 糸球体疾患：血管炎、MCNS/FGS、AA アミロイドーシス、C3 腎症、IgA 腎症、抗 GBM 腎炎、膜性腎症、血栓性微小血管症

赤字は解説中に詳記されている薬剤で、症例報告にもとづいて表に記載したものについては文献を添付した。また、薬剤を網羅するために、電解質異常をきたす一部の薬剤を含めた。

BLM：ブレオマイシン、GEM：ゲムシタビン、SIADH：抗利尿ホルモン不適切分泌症候群、MCNS:微小変化型ネフローゼ症候群、FGS：巣状糸球体硬化症、PRES: 可逆性後頭葉白質脳症、抗 GBM 腎炎：抗糸球体基底膜腎炎

文 献

1. Nishikubo M, Shimomura Y, Hiramoto N, Sawamura N, Yamaguchi T, Hara S, et al. Reversible renal-limited thrombotic

- microangiopathy due to gemcitabine-dexamethasone-cisplatin therapy: a case report. *BMC Nephrology*. 2021;22(1):175.
2. Ulusakarya A, Misra S, Haydar M, Habert H, Castagne V, Gumus Y, et al. Acute renal failure related to oxaliplatin-induced intravascular hemolysis. *Medical Oncology*. 2010;27(4):1425-6.
 3. Mahmood F MM, Davis A. Renal Failure and Hypocalcaemia Secondary to Cabazitaxel Treatment for Prostate Cancer: A Rare but Potentially Lethal Side Effect. *J Clin Diagn Res*. 2014;2(1):106-8.
 4. Lipson EJ, Huff CA, Holanda DG, McDevitt MA, Fine DM. Lenalidomide-Induced Acute Interstitial Nephritis. *Oncologist*. 2010;15(9):961-4.
 5. Zuber J, Martinez F, Droz D, Oksenhendler E, Legendre C, Groupe D'Etude Des Nephrologues DI-DEF. Alpha-Interferon-Associated Thrombotic Microangiopathy: A Clinicopathologic Study of 8 Patients and Review of the Literature. *Medicine*. 2002;81(4).
 6. Kaneko T, Shimizu A, Aoki M, Tsuruoka S. A case of gefitinib-associated membranous nephropathy in treatment for pulmonary adenocarcinoma. *CEN Case Reports*. 2015;4(1):31-7.
 7. Maruyama K, Chinda J, Kuroshima T, Kabara M, Nakagawa N, Fujino T, et al. Minimal Change Nephrotic Syndrome Associated with Gefitinib and a Successful Switch to Erlotinib. *Internal Medicine*. 2015;54(7):823-6.
 8. Calizo RC, Bhattacharya S, van Hasselt JGC, Wei C, Wong JS, Wiener RJ, et al. Disruption of podocyte cytoskeletal biomechanics by dasatinib leads to nephrotoxicity. *Nature Communications*. 2019;10(1):2061.
 9. Nagai K, Ono H, Matsuura M, Hann M, Ueda S, Yoshimoto S, et al. Progressive renal insufficiency related to ALK inhibitor, alectinib. *Oxf Med Case Reports*. 2018;2018(4):omy009-omy.

1 がん治療薬による急性腎障害 (AKI) の特徴 (疫学・検査所見・病理所見)

●キーワード AKI、急性腎障害、のう胞、出血性膀胱炎

1-1 シスプラチン

白金製剤が急激な腎機能障害を起こすことは広く知られており、その中でもシスプラチンによる腎機能障害は旧来より報告されている¹⁾。シスプラチンによる AKI の発生率は、背景の腎機能やシスプラチンの投与量によっても異なるが、最近の臨床研究によると 20~30%程度である^{2,3)}。一方、同じ白金製剤でもカルボプラチンやオキサリプラチンの AKI 発生率は、シスプラチンと比較して少ないとされている⁴⁻⁶⁾。

シスプラチンによる AKI の特徴的な検査所見として、低 Mg 血症 (電解質異常の項も参照) が挙げられる。シスプラチンの投与により尿中 Mg 排泄が亢進し、およそ AKI 症例の半分以上で低 Mg 血症へと至っていると報告されている^{7,8)}。また、尿検査では必ずしも蛋白尿や血尿を伴うことはなく、ファンコニー症候群のようにブドウ糖尿やアミノ酸尿、遠位尿細管性アシドーシスを来すとされている⁹⁻¹¹⁾。

病理所見では、糸球体には大きな変化を認めないものの、近位尿細管有意の尿細管障害がヒトでも動物でも確認され、また反復投与された患者では、著しい尿細管萎縮と間質性線維化を引き起こすことが指摘されている¹²⁻¹⁴⁾。ただし、病理診断によって治療方針が大きく異なる場合を除き、シスプラチンによる AKI に対してルーチンでの腎生検を推奨するものではない¹⁵⁾。

AKI を予防する方法として、投与量の減量、他の白金製剤への切り替え、輸液療法、Mg の投与などが挙げられるが¹⁶⁾、他項 (総説 9、CQ 6) も参照されたい。

1-2 イホスファミド

イホスファミドは、シスプラチンと同様に近位尿細管細胞に対する直接障害作用によって腎機能障害を来することが知られている¹⁷⁾。その発生率は、AKI の診断基準が確立される前に検討された研究報告が多いが、おおよそ 15~60%と報告されている¹⁸⁾。つまり、AKI 発生率が低いとは言えず、AKI 発症に注意を要する薬物である¹⁹⁾。

特徴的な検査所見としては、近位尿細管障害を反映して、低 P 血症、低 K 血症、尿細管性蛋白尿が挙げられる (電解質異常の項も参照)^{18, 20-23)}。特に小児領域では、慢性的な低 P 血症によってくる病へと至るケースが多数報告されている²²⁻²⁴⁾。血清クレアチニン値の上昇の程度は、シスプラチンなどの他の腎毒性の抗がん薬と比較して軽度であることが多い^{20, 23)}。

病理所見は、近位尿細管上皮の剥離を伴う急性尿細管壊死、上皮細胞の空胞化、核異型、間質の炎症などが特徴として挙げられる¹⁸⁾。また、血管のヒアリン沈着がみられることも少なくない^{18, 25)}。

予防法としては、投与量の減量が望まれ、その他にもメスナなどの投与が挙げられる（総説 9 参照）^{26,27)}。

1-3 メトトレキサート

メトトレキサートは、尿中に未変化体で排泄されるため、尿細管に直接障害または沈殿することによって腎機能障害を惹起させる^{28,29)}。実際、低用量で投与した場合は AKI の発生率は必ずしも高くはないが、特に高用量（500～1000 mg/m² 以上）で投与した場合には、AKI を起こすことが知られている。AKI などの有害事象発症予防策として、古くから行われる輸液療法や尿のアルカリ化などに加えロイコボリンの救援療法、MTX 血中濃度のモニタリングが有用である（総説 9 参照）。現在では大量メトトレキサートによる AKI の発生率は、2～10%程度と報告されている^{30,31)}。

また、メトトレキサートによる AKI では、血清クレアチニン値の変化は可逆性であることが多く、通常は最初の 1 週間でピークに達し、1～3 週間以内にベースライン値まで回復するとされている^{28,29)}。

1-4 ペメトレキセド

ペメトレキセドは、メトトレキサートの構造的アナログであり、メトトレキサートと同様に近位尿細管障害を起こすことが報告されている³²⁻³⁴⁾。AKI の発生率は、数%程度と報告されることもあれば、20%以上とも報告しているものもみられ、まだ一定の見解が得られていない³²⁻³⁵⁾。

血清クレアチニン値の上昇は、一部の症例では非可逆性であり、尿細管障害により尿細管性アシドーシス、電解質異常、尿崩症の併発も報告されている³⁴⁻³⁶⁾。病理所見上は、尿細管壊死や刷子縁の消失がみられる一方で、糸球体には所見がみられないことが多い^{32,37)}。

1-5 ゲムシタビン

ゲムシタビンによる AKI の特徴としては、血栓性微小血管症（thrombotic microangiopathy: TMA）を伴う点であり、その発生率はおおよそ 1%程度とされている^{38,39)}。検査所見としては、血清クレアチニン値の上昇に加えて、クームス陰性溶血性貧血、血小板減少がみられ、神経症状を併発することもまれではない⁴⁰⁾。病理所見は、他の原因で起こる TMA と同様に、糸球体内の毛細血管または小動脈にフィブリン血栓がみられる。

1-6 マイトマイシン C

マイトマイシンは、正確な病態機序は不明な点が多いが、薬物性 TMA を起こすことが知られており、それに伴って腎機能障害を起こすことが報告されている⁴¹⁾。検査所見、病理所見は、ゲムシタビンと同様に TMA に合致した所見が報告されている^{42,43)}。

1-7 カバジタキセル

カバジタキセルは、新規の半合成タキサン系薬として知られており、主に前立腺がんに対する抗がん薬として知られている。転移性前立腺がんの男性を対象としたランダム化試験では、腎不全の発生が報告されているが、ほとんどの症例が敗血症、脱水症、閉塞性腎症に関連していた。また、死因が腎不全であると判断された症例の中には、腎不全の原因が明らかでないものも存在していたことから、本薬物と腎不全との関連性には慎重な解釈が必要である⁴⁴⁾。

1-8 インターフェロン γ

インターフェロン γ は、急性尿細管壊死を起こすことが報告されている⁴⁵⁾。しかし、近年ではさまざまな新規抗がん薬の登場に伴って使用頻度は減少している。

1-9 mTOR 阻害薬

mTOR 阻害薬の腎臓に対する副作用としては、蛋白尿や TMA なども挙げられるが、AKI を起こすことも知られている。その正確な機序は明らかにはされていないが、特にシクロスポリンやタクロリムスと併用した場合に、腎機能障害のリスクが上がるということが報告されている^{46,47)}。実際、近年のメタ解析によると mTOR 阻害薬を服用した場合、AKI 発生リスクは、55%増加するとされている⁴⁸⁾。

1-10 レナリドミド

レナリドミドはサリドマイドの誘導体で、サリドマイドとは対照的に、主に未変化体として尿中に排泄される薬物である。そのため、背景に慢性腎不全がある場合には、血中濃度の増加に伴って薬物毒性が増加することが指摘されている^{49, 50}。レナリドミドによる治療を受けた免疫グロブリン軽鎖アミロイドーシス患者 41 例の検討では、27 例（66%）が治療中に腎機能障害を発症した⁵¹。腎機能障害に至る期間の中央値は 44 日であったため、急性の変化ではないが、AKI の発症に注意を有する。腎機能障害患者では、本剤の血中濃度が上昇することが報告されているため、添付文書に従い、投与量および投与間隔の調節を考慮する必要がある。

主な障害部位は、近位尿細管であるため、腎性糖尿、アミノ酸尿、尿細管性蛋白尿などが合併する。病理所見でも間質への炎症細胞浸潤、尿細管の空胞変性が報告されている⁵²⁻⁵⁴。

1-11 血管新生阻害薬

同薬物はさまざまながんで使用されており、主に血管内皮増殖因子 (vascular endothelial growth factor: VEGF) シグナル伝達経路の抑制によって腫瘍に関連する血管新生を阻害する。その薬理作用が故に、有害事象として高血圧、蛋白尿、TMA の発症が知られている⁵⁵。

一方で、ソラフェニブとスニチニブでは AKI の症例報告が発表されており、病理学的にも間質における炎症細胞浸潤および尿細管壊死が示されている。これらの薬物の場合には、TMA 以外の機序で AKI を来すことも留意する必要がある^{56, 57}。

1-12 ボスチニブ

ボスチニブは、チロシンキナーゼ阻害薬の一つであり、同薬による急性腎障害 (AKI) の報告例はみられないが、ボスチニブの長期投与中に低リン酸血症と可逆的な糸球体濾過量 (GFR) の減少が報告されている⁵⁸。それ故、背景に腎機能障害がある患者では、慎重なモニタリングとともに投与量の減量が検討される。

1-13 クリゾチニブ

クリゾチニブは、非小細胞肺癌の治療薬として承認されているキナーゼ阻害剤であり、投与後 2 週間以内に糸球体濾過量の減少が発生することが報告されている⁵⁹。一方で、治療中止後に速やかに回復すること、軽度の腎機能障害にとどまることから、本薬物による直接的腎毒性作用のみではないとの指摘もある⁵⁹。いずれにせよ、腎機能障害患者に投与する場合には、投与量の減量や適切なモニタリングが望まれる。

1-14 イブルチニブ

イブルチニブは、B 細胞性腫瘍の治療に用いられるブルトン型チロシンキナーゼ阻害薬であり、同薬の使用により AKI の発生が報告されている。マントル細胞リンパ腫に対してイブルチニブの投与を受けた患者 111 例を対象とした臨床試験では、3 例（2.7%）に AKI が発症している⁶⁰。同薬の薬効からは、腫瘍崩壊症候群の関与も大いに考えられるが、この発生機序については未だ明らかにはされていない⁶¹。

1-15 ベムラフェニブとダブラフェニブ

ベムラフェニブとダブラフェニブは、変異型 BRAF 遺伝子に対する阻害薬であり、悪性黒色腫や非小細胞肺癌に対して使用されている。機序は不明であるが、ベムラフェニブによる AKI の発症が報告されており、病理学的にも尿細管間質への炎症細胞浸潤および尿細管の空胞変性が認められている^{62, 63}。また、ベムラフェニブに関連して報告された AKI は、男性に多く発症していた⁶²。ダブラフェニブでも AKI 発症の報告もあるが、その発症率はベムラフェニブの場合よりも低いと報告されている⁶²。

1-16 免疫チェックポイント阻害薬

免疫チェックポイント阻害薬による AKI は、発生率が高いとは言えないものの、投与患者中およそ 1.5～5%程度の割合で発症するとされている⁶⁴⁻⁶⁶。最も多く報告されている病理所見は、尿細管間質への炎症細胞浸潤であり、治療としてはステロイド薬などの免疫抑制薬が使用される^{67, 68}（詳細は総説 12 参照）。

文献

1. Cvitkovic E, Spaulding J, Bethune V, Martin J, Whitmore WF. Improvement of cis-dichlorodiammineplatinum (NSC 119875): therapeutic index in an animal model. *Cancer*. 1977;39(4):1357-61.
2. Sato K, Watanabe S, Ohtsubo A, Shoji S, Ishikawa D, Tanaka T, et al. Nephrotoxicity of cisplatin combination chemotherapy in thoracic malignancy patients with CKD risk factors. *BMC Cancer*. 2016;16:222.
3. Latcha S, Jaimes EA, Patil S, Glezerman IG, Mehta S, Flombaum CD. Long-Term Renal Outcomes after Cisplatin Treatment. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016;11(7):1173-9.
4. Adams M, Kerby IJ, Rocker I, Evans A, Johansen K, Franks CR. A comparison of the toxicity and efficacy of cisplatin and carboplatin in advanced ovarian cancer. The Swons Gynaecological Cancer Group. *Acta Oncol*. 1989;28(1):57-60.
5. Mangioni C, Bolis G, Pecorelli S, Bragman K, Epis A, Favalli G, et al. Randomized trial in advanced ovarian cancer comparing cisplatin and carboplatin. *J Natl Cancer Inst*. 1989;81(19):1464-71.
6. Lévi F, Metzger G, Massari C, Milano G. Oxaliplatin: pharmacokinetics and chronopharmacological aspects. *Clin Pharmacokinet*. 2000;38(1):1-21.
7. Sutton RA, Walker VR, Halabe A, Swenerton K, Coppin CM. Chronic hypomagnesemia caused by cisplatin: effect of calcitriol. *J Lab Clin Med*. 1991;117(1):40-3.
8. Lam M, Adelstein DJ. Hypomagnesemia and renal magnesium wasting in patients treated with cisplatin. *Am J Kidney Dis*. 1986;8(3):164-9.
9. Swainson CP, Colls BM, Fitzharris BM. Cis-platinum and distal renal tubule toxicity. *N Z Med J*. 1985;98(779):375-8.
10. Portilla D, Li S, Nagothu KK, Megyesi J, Kaissling B, Schnackenberg L, et al. Metabolomic study of cisplatin-induced nephrotoxicity. *Kidney Int*. 2006;69(12):2194-204.
11. Oeffinger KC, Hudson MM. Long-term complications following childhood and adolescent cancer: foundations for providing risk-based health care for survivors. *CA Cancer J Clin*. 2004;54(4):208-36.
12. Vickers AE, Rose K, Fisher R, Saulnier M, Sahota P, Bentley P. Kidney slices of human and rat to characterize cisplatin-induced injury on cellular pathways and morphology. *Toxicol Pathol*. 2004;32(5):577-90.
13. Tanaka H, Ishikawa E, Teshima S, Shimizu E. Histopathological study of human cisplatin nephropathy. *Toxicol Pathol*. 1986;14(2):247-57.
14. Cornelison TL, Reed E. Nephrotoxicity and hydration management for cisplatin, carboplatin, and ormaplatin. *Gynecol Oncol*. 1993;50(2):147-58.
15. Manohar S, Leung N. Cisplatin nephrotoxicity: a review of the literature. *J Nephrol*. 2018;31(1):15-25.
16. Crona DJ, Faso A, Nishijima TF, McGraw KA, Galsky MD, Milowsky MI. A Systematic Review of Strategies to Prevent Cisplatin-Induced Nephrotoxicity. *Oncologist*. 2017;22(5):609-19.
17. Nissim I, Horyn O, Daikhin Y, Nissim I, Luhovyy B, Phillips PC, et al. Ifosfamide-induced nephrotoxicity: mechanism and prevention. *Cancer Res*. 2006;66(15):7824-31.
18. Ensergueix G, Pallet N, Joly D, Levi C, Chauvet S, Trivin C, et al. Ifosfamide nephrotoxicity in adult patients. *Clin Kidney J*. 2020;13(4):660-5.
19. Skinner R, Sharkey IM, Pearson AD, Craft AW. Ifosfamide, mesna, and nephrotoxicity in children. *J Clin Oncol*. 1993;11(1):173-90.
20. Oberlin O, Fawaz O, Rey A, Niaudet P, Ridola V, Orbach D, et al. Long-term evaluation of Ifosfamide-related nephrotoxicity in children. *J Clin Oncol*. 2009;27(32):5350-5.
21. Stöhr W, Paulides M, Bielack S, Jürgens H, Treuner J, Rossi R, et al. Ifosfamide-induced nephrotoxicity in 593 sarcoma patients: a report from the Late Effects Surveillance System. *Pediatr Blood Cancer*. 2007;48(4):447-52.
22. Skinner R, Pearson AD, Price L, Coulthard MG, Craft AW. Nephrotoxicity after ifosfamide. *Arch Dis Child*. 1990;65(7):732-8.
23. Skinner R, Cotterill SJ, Stevens MC. Risk factors for nephrotoxicity after ifosfamide treatment in children: a UKCCSG Late Effects Group study. United Kingdom Children's Cancer Study Group. *Br J Cancer*. 2000;82(10):1636-45.
24. Ho PT, Zimmerman K, Wexler LH, Blaney S, Jarosinski P, Weaver-McClure L, et al. A prospective evaluation of ifosfamide-related nephrotoxicity in children and young adults. *Cancer*. 1995;76(12):2557-64.
25. Akilesh S, Juare N, Duffield JS, Smith KD. Chronic Ifosfamide toxicity: kidney pathology and pathophysiology. *Am J Kidney Dis*. 2014;63(5):843-50.
26. Yaseen Z, Michoudet C, Baverel G, Dubourg L. In vivo mesna and amifostine do not prevent chloroacetaldehyde nephrotoxicity in vitro. *Pediatr Nephrol*. 2008;23(4):611-8.
27. Hanly L, Rieder MJ, Huang SH, Vasylyeva TL, Shah RK, Regueira O, et al. N-acetylcysteine rescue protocol for nephrotoxicity in children caused by ifosfamide. *J Popul Ther Clin Pharmacol*. 2013;20(2):e132-45.
28. Widemann BC, Adamson PC. Understanding and managing methotrexate nephrotoxicity. *Oncologist*. 2006;11(6):694-703.
29. Abelson HT, Fosburg MT, Beardsley GP, Goorin AM, Gorka C, Link M, et al. Methotrexate-induced renal impairment: clinical studies and rescue from systemic toxicity with high-dose leucovorin and thymidine. *J Clin Oncol*. 1983;1(3):208-16.
30. Amitai I, Rozovski U, El-Saleh R, Shimony S, Shepshelovich D, Rozen-Zvi B, et al. Risk factors for high-dose methotrexate associated acute kidney injury in patients with hematological malignancies. *Hematol Oncol*. 2020;38(4):584-8.
31. Widemann BC, Balis FM, Kempf-Bielack B, Bielack S, Pratt CB, Ferrari S, et al. High-dose methotrexate-induced nephrotoxicity in patients with osteosarcoma. *Cancer*. 2004;100(10):2222-32.
32. Zattera T, Londrino F, Trezzi M, Palumbo R, Granata A, Tatangelo P, et al. Pemetrexed-induced acute kidney failure following irreversible renal damage: two case reports and literature review. *J Nephropathol*. 2017;6(2):43-8.
33. Stavroulopoulos A, Nakopoulou L, Xydakis AM, Aresti V, Nikolakopoulou A, Klouvas G. Interstitial nephritis and nephrogenic diabetes insipidus in a patient treated with pemetrexed. *Ren Fail*. 2010;32(8):1000-4.
34. Vootukuru V, Liew YP, Nally JV, Jr. Pemetrexed-induced acute renal failure, nephrogenic diabetes insipidus, and renal tubular acidosis

- in a patient with non-small cell lung cancer. *Med Oncol*. 2006;23(3):419-22.
35. Rombolà G, Vaira F, Trezzi M, Chiappini N, Falqui V, Londrino F. Pemetrexed induced acute kidney injury in patients with non-small cell lung cancer: reversible and chronic renal damage. *J Nephrol*. 2015;28(2):187-91.
 36. Visser S, Huisbrink J, van 't Veer NE, van Toor JJ, van Boxem AJM, van Walree NC, et al. Renal impairment during pemetrexed maintenance in patients with advanced nonsmall cell lung cancer: a cohort study. *Eur Respir J*. 2018;52(4).
 37. Assayag M, Rouvier P, Gauthier M, Costel G, Cluzel P, Mercadal L, et al. Renal failure during chemotherapy: renal biopsy for assessing subacute nephrotoxicity of pemetrexed. *BMC Cancer*. 2017;17(1):770.
 38. Saif MW, Xyla V, Makrilia N, Bliziotis I, Syrigos K. Thrombotic microangiopathy associated with gemcitabine: rare but real. *Expert Opin Drug Saf*. 2009;8(3):257-60.
 39. Leal F, Macedo LT, Carvalheira JB. Gemcitabine-related thrombotic microangiopathy: a single-centre retrospective series. *J Chemother*. 2014;26(3):169-72.
 40. Izzedine H, Isnard-Bagnis C, Launay-Vacher V, Mercadal L, Tostivint I, Rixe O, et al. Gemcitabine-induced thrombotic microangiopathy: a systematic review. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2006;21(11):3038-45.
 41. Al-Nouri ZL, Reese JA, Terrell DR, Vesely SK, George JN. Drug-induced thrombotic microangiopathy: a systematic review of published reports. *Blood*. 2015;125(4):616-8.
 42. McCarthy JT, Stoats BA. Pulmonary Hypertension, Hemolytic Anemia, and Renal Failure: A Mitomycin-Associated Syndrome. *Chest*. 1986;89(4):608-11.
 43. El-Ghazal R, Podoltsev N, Marks P, Chu E, Saif MW. Mitomycin--C-induced thrombotic thrombocytopenic purpura/hemolytic uremic syndrome: cumulative toxicity of an old drug in a new era. *Clin Colorectal Cancer*. 2011;10(2):142-5.
 44. de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, Hansen S, Machiels JP, Kocak I, et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet*. 2010;376(9747):1147-54.
 45. Ault BH, Stapleton FB, Gaber L, Martin A, Roy S, 3rd, Murphy SB. Acute renal failure during therapy with recombinant human gamma interferon. *N Engl J Med*. 1988;319(21):1397-400.
 46. Gallon L, Perico N, Dimitrov BD, Winoto J, Remuzzi G, Leventhal J, et al. Long-term renal allograft function on a tacrolimus-based, pred-free maintenance immunosuppression comparing sirolimus vs. MMF. *Am J Transplant*. 2006;6(7):1617-23.
 47. Anglicheau D, Pallet N, Rabant M, Marquet P, Cassinat B, Méria P, et al. Role of P-glycoprotein in cyclosporine cytotoxicity in the cyclosporine-sirolimus interaction. *Kidney Int*. 2006;70(6):1019-25.
 48. Paluri RK, Sonpavde G, Morgan C, Rojymon J, Mar AH, Gangaraju R. Renal toxicity with mammalian target of rapamycin inhibitors: A meta-analysis of randomized clinical trials. *Oncol Rev*. 2019;13(2):455.
 49. Dimopoulos M, Alegre A, Stadtmayer EA, Goldschmidt H, Zonder JA, de Castro CM, et al. The efficacy and safety of lenalidomide plus dexamethasone in relapsed and/or refractory multiple myeloma patients with impaired renal function. *Cancer*. 2010;116(16):3807-14.
 50. Niesvizky R, Naib T, Christos PJ, Jayabalan D, Furst JR, Jalbrzikowski J, et al. Lenalidomide-induced myelosuppression is associated with renal dysfunction: adverse events evaluation of treatment-naïve patients undergoing front-line lenalidomide and dexamethasone therapy. *Br J Haematol*. 2007;138(5):640-3.
 51. Specter R, Sanchowala V, Seldin DC, Shelton A, Fennessey S, Finn KT, et al. Kidney dysfunction during lenalidomide treatment for AL amyloidosis. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26(3):881-6.
 52. Glezerman IG, Kewalramani T, Jhaveri K. Reversible Fanconi syndrome due to lenalidomide. *NDT Plus*. 2008;1(4):215-7.
 53. Batts ED, Sanchowala V, Hegerfeldt Y, Lazarus HM. Azotemia associated with use of lenalidomide in plasma cell dyscrasias. *Leuk Lymphoma*. 2008;49(6):1108-15.
 54. Lipson EJ, Huff CA, Holanda DG, McDevitt MA, Fine DM. Lenalidomide-induced acute interstitial nephritis. *Oncologist*. 2010;15(9):961-4.
 55. 松原 雄, 柳田 素. 【腎疾患領域における薬剤管理 今注目されるポイント】抗がん薬と急性腎障害. *日本内科学会雑誌*. 2018;107(5):865-71.
 56. Khurana A. Allergic interstitial nephritis possibly related to sunitinib use. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2007;5(4):341-4.
 57. Winn SK, Ellis S, Savage P, Sampson S, Marsh JE. Biopsy-proven acute interstitial nephritis associated with the tyrosine kinase inhibitor sunitinib: a class effect? *Nephrol Dial Transplant*. 2009;24(2):673-5.
 58. Cortes JE, Gambacorti-Passerini C, Kim DW, Kantarjian HM, Lipton JH, Lahoti A, et al. Effects of Bosutinib Treatment on Renal Function in Patients With Philadelphia Chromosome-Positive Leukemias. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2017;17(10):684-95.e6.
 59. Brosnan EM, Weickhardt AJ, Lu X, Maxon DA, Barón AE, Chonchol M, et al. Drug-induced reduction in estimated glomerular filtration rate in patients with ALK-positive non-small cell lung cancer treated with the ALK inhibitor crizotinib. *Cancer*. 2014;120(5):664-74.
 60. Wang ML, Rule S, Martin P, Goy A, Auer R, Kahl BS, et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed or refractory mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2013;369(6):507-16.
 61. Manohar S, Bansal A, Wanchoo R, Sakhiya V, Lucia S, Jhaveri KD. Ibrutinib induced acute tubular injury: A case series and review of the literature. *Am J Hematol*. 2019;94(9):E223-e5.
 62. Jhaveri KD, Sakhiya V, Fishbane S. Nephrotoxicity of the BRAF Inhibitors Vemurafenib and Dabrafenib. *JAMA Oncol*. 2015;1(8):1133-4.
 63. Teuma C, Perier-Muzet M, Pelletier S, Nouvier M, Amini-Adl M, Dijoud F, et al. New insights into renal toxicity of the B-RAF inhibitor, vemurafenib, in patients with metastatic melanoma. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2016;78(2):419-26.
 64. Cortazar FB, Kibbelaar ZA, Glezerman IG, Abudayyeh A, Mamlouk O, Motwani SS, et al. Clinical Features and Outcomes of Immune Checkpoint Inhibitor-Associated AKI: A Multicenter Study. *J Am Soc Nephrol*. 2020;31(2):435-46.
 65. Espi M, Teuma C, Novel-Catin E, Maillet D, Souquet PJ, Dalle S, et al. Renal adverse effects of immune checkpoints inhibitors in

- clinical practice: ImmuNoTox study. Eur J Cancer. 2021;147:29-39.
66. Kitchlu A, Jhaveri KD, Wadhvani S, Deshpande P, Harel Z, Kishibe T, et al. A Systematic Review of Immune Checkpoint Inhibitor-Associated Glomerular Disease. Kidney Int Rep. 2021;6(1):66-77.
67. Cortazar FB, Marrone KA, Troxell ML, Ralto KM, Hoenig MP, Brahmer JR, et al. Clinicopathological features of acute kidney injury associated with immune checkpoint inhibitors. Kidney Int. 2016;90(3):638-47.
68. Mamlouk O, Selamet U, Machado S, Abdelrahim M, Glass WF, Tchakarov A, et al. Nephrotoxicity of immune checkpoint inhibitors beyond tubulointerstitial nephritis: single-center experience. J Immunother Cancer. 2019;7(1):2.

2 がん治療薬による蛋白尿の特徴（疫学・検査所見・病理所見）

2-1 蛋白尿の疫学・検査所見

マイトマイシン C による腎障害として、蛋白尿（程度不明）の発生率は 5%程度とされている¹⁾。ゲムシタビンの臨床第 I 相試験では WHO grade 2 の蛋白尿（尿定性 2+~3+もしくは尿蛋白 300~1000 mg/dL）が 3%との報告がある²⁾。卵巣がんを対象としたゲムシタビンの臨床第 II 相試験では、WHO grade で grade 1~2 の蛋白尿（尿定性 1+~3+、もしくは尿蛋白 1000 mg/dL 以下）は 79%、grade 1 の顕微鏡的血尿は 53%の患者で認められた³⁾。非小細胞肺癌を対象としたゲムシタビンの臨床第 I 相試験では WHO grade で grade 1 以上の蛋白尿（尿定性 1+以上）の発生率は 72%程度と多く grade 3 の蛋白尿（尿定性 4+、もしくは尿蛋白 1000 mg/dL 超）は 6.25%と報告されている⁴⁾。ゲムシタビンによる蛋白尿（定義不明）は血栓性微小血管症（thrombotic microangiopathy: TMA）発症例の 34.2%に認められ、平均蛋白尿は 1.4 g/日であった⁵⁾。インターフェロン α -2b 単独投与は腎細胞がんを対象とした研究では CTCAE grade 3 の蛋白尿の発症率は 0.28%であった⁶⁾。一方、インターフェロン β 単独投与の WHO grade で grade 1~2 の蛋白尿（尿定性 1+~3+、もしくは尿蛋白 1000 mg/dL 以下）が 60%⁷⁾、grade 3~4 の蛋白尿（蛋白尿 4+、もしくは尿蛋白 1000 mg/dL 超、もしくはネフローゼ症候群）が 26.5%⁸⁾であった。血管新生を阻害する血管内皮増殖因子 vascular endothelial growth factor (VEGF) 阻害薬（ベバシズマブ、ラニズマブ、ラムシルマブ、アフリベルセプトベータなど）による治療で CTCAE grade 1 以上の蛋白尿の発生率は 2~32%であり、grade 3 の蛋白尿は 0.8~15%であった⁹⁻¹¹⁾。チロシンキナーゼ阻害薬（TKIs; ソラフェニブ、スニチニブ、パゾパニブ、バンデタニブ、アキシチニブ、レゴラフェニブ、ニンテダニブ、レンバチニブ、ダサチニブ、ポナチニブ）による CTCAE grade 1 以上の蛋白尿出現は 4.6~65%であった¹¹⁻¹³⁾。MET 陽性非肺細胞がん MET 阻害薬カプマチニブとエルロチニブを投与した臨床試験で CTCAE grade 1~2 の蛋白尿出現は 9%であり、grade 3 の蛋白尿はなかった¹⁴⁾。上皮成長因子受容体 epidermal growth factor receptor (EGFR) T790M 変異を有する肺腺がん患者に EGFR 阻害薬オシメルチニブ投与での CTCAE grade 1~2 の蛋白尿出現は 39%であり、grade 3 の蛋白尿は認めなかった¹⁵⁾。ゲフィチニブも CTCAE grade 1 以上の蛋白尿出現が 35%と報告されている¹⁶⁾。免疫チェックポイント阻害薬 (ICIs) の副反応による蛋白尿は比較的少ないが、急性間質性腎炎と比較して少ないものの蛋白尿を伴う ICIs によると思われる糸球体疾患が報告されている¹⁷⁾。

2-2 病理所見

マイトマイシン C による腎障害として TMA が報告されている¹⁸⁾。ゲムシタビンも同様に TMA の報告があるがその発生率は海外の報告にて 0.015%¹⁹⁾~1.4%²⁰⁾とされている。インターフェロン- α による腎障害として巣状分節性糸球体硬化症（focal segmental glomerulosclerosis: FSGS）と TMA の報告がある²¹⁾。VEGF 阻害薬による腎病変として TMA が報告されているが、全身性の血栓性病変がなく、糸球体に限局する病変はフィブリン血栓がなく、分節的な半月状ヒアリン化を伴う微小動脈瘤が特徴である²²⁻²⁴⁾。他には、少数の FSGS、クリオグロブリン腎症、間質性腎炎、膜性増殖性糸球体腎炎、半月体形成性糸球体腎炎、免疫複合体形成性糸球体腎炎の報告もある²⁵⁾。また、微小変化群（minimal change disease）や FSGS 病変も TKIs 使用例に多く認められる²⁴⁾。ICIs による腎障害として間質性腎炎が多いが、糸球体病変としては pauci-immune 血管炎、minimal change disease、C3 腎症、IgA 腎症、アミロイドーシスなど多彩な報告がある¹⁷⁾。

3 がん治療薬による高血圧の特徴（疫学・検査所見・病理所見）

VEGF 阻害薬を使用している患者の 43%が CTCAE grade 2 以上の高血圧を呈する報告がある^{26,27)}。ベバシズマブの使用により CTCAE grade 3~4 高血圧の相対リスクが 5.28 となるというメタ解析も報告されている²⁸⁾。本邦においてもベバシズマブ投与を受けた患者の 13.1%が CTCAE grade 2 以上の高血圧を発症している²⁹⁾。また、ソラフェニブ、スニチニブ、レンバチニブ、アキシチニブ投与を受けた患者も高血圧を起こした報告があり、ソラフェニブ投与により 16.41~48.2%が、スニチニブ投与により 44.7% (CTCAE grade 3 は 7.8%) が、レンバチニブ投与により 48%が、アキシチニブ投与により 40% (CTCAE grade 3~4 は 15.3%) の患者が CTCAE grade 2 以上の高血圧を呈している³⁰⁾。薬剤性的高血圧症では薬物中断により血圧が早急に改善することが報告されている³¹⁾。

自己骨髄移植の際のアルキル化剤投与により高血圧を呈した例が報告されており、パクリタキセル投与による CTCAE grade 2 以上の高血圧も発症率不明であるが報告されている³²⁾。慢性リンパ球性白血病治療で用いられるイブルチニブ投与患者の 71.6%が CTCAE grade 1 以上の高血圧、37.6%が grade 3~4 の高血圧を発症し、これは PI3K/Akt 経路抑制もしくは NO 低下によると考えられている³³⁾。多発性骨髄腫の治療薬であるカルフィルゾミブ投与による CTCAE any grade の高血圧の発症率はメタ解析では 12.2%と推定されている³⁴⁾。ボルテゾミブによる CTCAE any grade の高血圧は 11%で、grade 3 の高血圧は 2%未満であった³⁵⁾。EGFR-TKIs であるエルロチニブの投与患者の 20%が CTCAE grade 3 の高血圧を発症したという報告がある³⁶⁾。BCR-ABL1 チロシンキナーゼ阻害薬のポナチニブを日本人に投与した報告では CTCAE any grade の高血圧が 46%、grade 3~4 の高血圧が 37%であった³⁷⁾。

文 献

- 1) Meguro S, et al. Phase I study of 7-N-(p-hydroxyphenyl)-mitomycin C. Invest New Drugs 1984; 2: 381-5. PMID: 6511242
- 2) Pollera CF, et al. Weekly gemcitabine in advanced or metastatic solid tumors. A clinical phase I study. Invest New Drugs 1994; 12: 111-9. PMID: 7860227
- 3) Lund B, et al. Phase II study of gemcitabine (2',2'-difluoro deoxycytidine) in previously treated ovarian cancer patients. J Natl Cancer Inst 1994; 86: 1530-3. PMID: 7932808
- 4) Levitt ML, et al. Phase I study of gemcitabine given weekly as a short infusion for non-small cell lung cancer: results and possible immune system-related mechanisms. Lung Cancer 2004; 43: 335-44. PMID: 15165093
- 5) Daviet F, et al. Thrombotic microangiopathy associated with gemcitabine use: Presentation and outcome in a national French retrospective cohort. Br J Clin Pharmacol 2019; 85: 403-12. PMID: 30394581
- 6) Rini BI, et al. Bevacizumab plus interferon alfa compared with interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: CALGB 90206. J Clin Oncol 2008; 26: 5422-8. PMID: 18936475
- 7) Mani S, et al. Recombinant beta-interferon in the treatment of patients with metastatic renal cell carcinoma. Am J Clin Oncol 1996; 19: 187-9. PMID: 8610647
- 8) Ravandi F, et al. A phase I study of recombinant interferon-beta in patients with advanced malignant disease. Clin Cancer Res 1999; 5: 3990-8. PMID: 10632330
- 9) Zhao T, et al. Bevacizumab significantly increases the risks of hypertension and proteinuria in cancer patients: A systematic review and comprehensive meta-analysis. Oncotarget 2017; 8: 51492-506. PMID: 28881662
- 10) Saito H, et al. Erlotinib plus bevacizumab versus erlotinib alone in patients with EGFR-positive advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (NEJ026): interim analysis of an open-label, randomised, multicentre, phase 3 trial. Lancet Oncol 2019; 20: 625-35. PMID: 30975627
- 11) Van Wynsberghe M, et al. Nephrotoxicity of Anti-Angiogenic Therapies. Diagnostics (Basel) 2021; 11. PMID: 33916159
- 12) Fujita T, et al. Efficacy and safety of sunitinib in elderly patients with advanced renal cell carcinoma. Mol Clin Oncol 2018; 9: 394-8. PMID: 30214728
- 13) Rini BI, et al. Pembrolizumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med 2019; 380: 1116-27. PMID: 30779529
- 14) McCoach CE, et al. Phase I/II Study of Capmatinib Plus Erlotinib in Patients With MET-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. JCO Precis Oncol 2021; 1. PMID: 34036220
- 15) Akamatsu H, et al. Efficacy of Osimertinib Plus Bevacizumab vs Osimertinib in Patients With EGFR T790M-Mutated Non-Small Cell Lung Cancer Previously Treated With Epidermal Growth Factor Receptor-Tyrosine Kinase Inhibitor: West Japan Oncology Group 8715L Phase 2 Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol 2021; 7: 386-94. PMID: 33410885
- 16) Kazandjian D, et al. FDA Approval of Gefitinib for the Treatment of Patients with Metastatic EGFR Mutation-Positive Non-Small Cell Lung Cancer. Clin Cancer Res 2016; 22: 1307-12. PMID: 26980062
- 17) Kitchlu A, et al. A Systematic Review of Immune Checkpoint Inhibitor-Associated Glomerular Disease. Kidney Int Rep 2021; 6: 66-77. PMID: 33426386

- 18) Giroux L, et al. Mitomycin-C nephrotoxicity: a clinico-pathologic study of 17 cases. *Am J Kidney Dis* 1985; 6: 28-39. PMID: 3927715
- 19) Fung MC, et al. A review of hemolytic uremic syndrome in patients treated with gemcitabine therapy. *Cancer* 1999; 85: 2023-32. PMID: 10223245
- 20) Muller S, et al. Hemolytic uremic syndrome following prolonged gemcitabine therapy: report of four cases from a single institution. *Ann Hematol* 2005; 84: 110-4. PMID: 15340761
- 21) Shah M, et al. Interferon-alpha-associated focal segmental glomerulosclerosis with massive proteinuria in patients with chronic myeloid leukemia following high dose chemotherapy. *Cancer* 1998; 83: 1938-46. PMID: 9806652
- 22) Pfister F, et al. Characteristic morphological changes in anti-VEGF therapy-induced glomerular microangiopathy. *Histopathology* 2018; 73: 990-1001. PMID: 30014486
- 23) Person F, et al. Bevacizumab-associated glomerular microangiopathy. *Mod Pathol* 2019; 32: 684-700. PMID: 30552416
- 24) Izzedine H, et al. Expression patterns of RelA and c-mip are associated with different glomerular diseases following anti-VEGF therapy. *Kidney Int* 2014; 85: 457-70. PMID: 24067439
- 25) den Deurwaarder ES, et al. Kidney injury during VEGF inhibitor therapy. *Neth J Med* 2012; 70: 267-71. PMID: 22859418
- 26) Milan A, et al. Arterial hypertension and cancer. *Int J Cancer* 2014; 134: 2269-77. PMID: 23784914
- 27) Kidoguchi S, et al. New Concept of Onco-Hypertension and Future Perspectives. *Hypertension* 2021; 77: 16-27. PMID: 33222548
- 28) Ranpura V, et al. Increased risk of high-grade hypertension with bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis. *Am J Hypertens* 2010; 23: 460-8. PMID: 20186127
- 29) Hatake K, et al. Bevacizumab safety in Japanese patients with colorectal cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2016; 46: 234-40. PMID: 26774113
- 30) Baek Moller N, et al. Drug-Induced Hypertension Caused by Multikinase Inhibitors (Sorafenib, Sunitinib, Lenvatinib and Axitinib) in Renal Cell Carcinoma Treatment. *Int J Mol Sci* 2019; 20. PMID: 31547602
- 31) Azizi M, et al. Home blood-pressure monitoring in patients receiving sunitinib. *N Engl J Med* 2008; 358: 95-7. PMID: 18172185
- 32) Grossman E, et al. Secondary hypertension: interfering substances. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2008; 10: 556-66. PMID: 18607141
- 33) Dickerson T, et al. Hypertension and incident cardiovascular events following ibrutinib initiation. *Blood* 2019; 134: 1919-28. PMID: 31582362
- 34) Waxman AJ, et al. Carfilzomib-Associated Cardiovascular Adverse Events: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol* 2018; 4: e174519. PMID: 29285538
- 35) Papandreou CN, et al. Phase I trial of the proteasome inhibitor bortezomib in patients with advanced solid tumors with observations in androgen-independent prostate cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22: 2108-21. PMID: 15169797
- 36) Stinchcombe TE, et al. Effect of Erlotinib Plus Bevacizumab vs Erlotinib Alone on Progression-Free Survival in Patients With Advanced EGFR-Mutant Non-Small Cell Lung Cancer: A Phase 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2019; 5: 1448-55. PMID: 31393548
- 37) Tojo A, et al. Ponatinib in Japanese patients with Philadelphia chromosome-positive leukemia, a phase 1/2 study. *Int J Hematol* 2017; 106: 385-97. PMID: 28444644

4 がん患者にみられる電解質異常

電解質異常はさまざまながん患者で一般的にみられる。本ガイドラインの主旨を考慮すると本項で解説すべき事項は、「がん薬物治療により生じる電解質異常」であるが、その診断や治療において重要な点は、生じた電解質異常が、腫瘍によって生じた（腫瘍関連の）電解質異常なのか、がん治療によって生じた（治療関連の）電解質異常なのかを見極めることである。したがって、代表的な電解質異常とその原因を「腫瘍関連」「治療関連」に注目しつつ表 5³¹⁾に示した。以下、主な電解質異常について概要を述べる。

表 5 がん患者にみられる電解質異常

低ナトリウム血症	
偽性低ナトリウム血症	パラプロテイン血症
腫瘍関連 ADH 不適切分泌症候群	小細胞肺癌
治療関連 ADH 不適切分泌症候群	シクロホスファミド、イホスファミド、メルファラン、ビンクリスチン、ビンブラスチン、ビノレルビン
治療関連塩類喪失性腎症	シスプラチン、カルボプラチン
高ナトリウム血症	
腎性尿崩症（治療関連）	シスプラチン、イホスファミド、ペメトレキセド
低カリウム血症	
偽性低カリウム血症	白血球増加症

腫瘍関連低カリウム血症	ACTH 産生腫瘍：小細胞肺癌、カルチノイド、甲状腺髄様がん、神経内分泌腫瘍 急性骨髄性白血病（M4 や M5）：リゾチームを介した尿細管障害 単クローン性γグロブリン血症による Light chain proximal tubulopathy
治療関連低カリウム血症	Granulocyte Macrophage colony-stimulating Factor、ビタミン B ₁₂ （高度欠乏に対する補充）
低マグネシウム血症	
治療関連マグネシウム喪失	シスプラチン、EGFR 阻害薬（セツキシマブ、パニツムマブ）
高カルシウム血症	
腫瘍随伴体液性高カルシウム血症	PTH-関連蛋白産生：扁平上皮がん（肺、頭頸部）、腎・卵巣・乳・食道がん 1,25-(OH)2D 産生：リンパ腫、未分化胚細胞腫 PTH 産生（まれ）：副甲状腺、肺（・扁平上皮）、甲状腺乳頭がん、卵巣がん
骨融解性高カルシウム血症	骨肉腫、多発性骨髄腫、乳がん骨転移
低カルシウム血症	
腫瘍関連低カルシウム血症	造骨性骨転移をともなう前立腺がん
治療関連低カルシウム血症	低マグネシウム血症、ビスホスホネート製剤、抗 RANKL 抗体
高リン血症	
偽性高リン血症	高ガンマグロブリン血症（多発性骨髄腫、マクログロブリン血症）
腫瘍関連高リン血症	腫瘍崩壊症候群
治療関連高リン血症	ペミガチニブ
低リン血症	
腫瘍関連近位尿細管障害	単クローン性γグロブリン血症による Light chain proximal tubulopathy 成人 T 細胞白血病、バーキットリンパ腫（尿細管への細胞直接浸潤）
腫瘍関連骨軟化症	血管外皮腫、骨巨細胞腫、骨芽細胞腫（腫瘍による FGF-23 の分泌）
治療関連近位尿細管障害	イホスファミド、シスプラチン、アザシチジン、イマチニブ
機序不明	CAR-T 細胞輸注 ソラフェニブ（16~85%）、パゾパニブ（34%）、レンバチニブ(45%)

Woojin Ahn MD, Jai Radhakrishnan M.D.: 9-33, Oncology, Pocket Nephrology, Wolters Kluwer, 2020 より引用改変

4-1 低ナトリウム (Na) 血症

4-1-1 低 Na 血症の疫学

低 Na 血症はがん患者でもっともよくみられる電解質異常である。低 Na 血症の発生率は、疫学的調査で用いられる低 Na 血症の定義 (Na < 135 mEq/L) と、CTCAE (v5.0) grade 2 に相当する低 Na 血症の定義 (Na < 130 mEq/L) に従った場合、それぞれ、全入院患者では 14.5%、2.5%¹⁾に対して、がん合併患者では 47%、10%²⁾というように、がん患者では低 Na 血症の発生率が高いと考えられている。

4-1-2 低 Na 血症の原因

がん患者にみられる低 Na 血症は、非がん患者と共通する原因以外に、がんそのものにより生じるもの（腫瘍関連）や、がん治療薬によるもの（治療関連）が存在する。腫瘍関連低 Na 血症の代表は、小細胞肺癌によるもので、がん細胞から抗利尿ホルモン（ADH）が分泌され、いわゆる ADH 不適切分泌症候群（SIADH）を発症する。実際、頭頸部がんでの SIADH 合併が 3%であるのに対し、小細胞肺癌での SIADH 合併は 15%と多く³⁾、メタ解析によれば小細胞肺癌患者の 9.1~39%で低 Na 血症 (Na < 135 mEq/L) を合併していた⁴⁾。一方で、治療関連低 Na 血症の代表はシクロホスファミド、ピンクリスチンなどのがん治療薬によるもので、これらの薬物により ADH 分泌が刺激され、低 Na 血症の原因となり得る⁵⁾。

がん患者は嘔吐・下痢・食欲不振などの消化器症状を合併しやすく、これらは体液量減少を介した生理的 ADH 分泌により低 Na 血症の原因となる。それに加えて、嘔吐・疼痛ストレスは ADH の神経学的刺激となり低 Na 血症の原因となり得る。この場合も、催吐性の強いがん治療薬（イホスファミド、シクロホスファミ

ド、シスプラチン・エピルビシンなど) が原因となり得るため、広義の治療関連低 Na 血症といえる。食欲不振に対して低張液である維持輸液が行われることも多いが、これによる医原性の低 Na 血症にも十分に注意する必要がある。

がん患者に生じ得る低 Na 血症を惹起する特殊な病態として塩類喪失腎症があげられる。塩類喪失腎症は治療関連の低 Na 血症として注目されるべきものであり、代表的な原因薬物はシスプラチンである。同薬物による尿細管障害の結果として尿細管での Na と水の再吸収が低下し、過度に Na と水が尿中に排泄されることで、多尿・脱水とともに低 Na 血症がおこる⁶⁾。

4-1-3 低 Na 血症の症状

がん患者における低 Na 血症の症状は、非がん患者と同様である。急性の低 Na 血症では、全身倦怠感や嘔気、頭痛や歩行障害で、重篤になると痙攣や昏睡などを来す。一方、慢性低 Na 血症では、転倒や集中力の低下など軽微な神経学的異常しか来さないことがある。特に、軽度の低 Na 血症や慢性低 Na 血症の症状は、悪性腫瘍そのものが原因と誤認されやすい。したがって低 Na 血症を発見する上で重要なのは、低 Na 血症を疑うことである。

4-1-4 低 Na 血症の診断

低 Na 血症の診断方法は、がん患者も非がん患者も同様である。よって、ここでは偽性低 Na 血症、SIADH、薬物による塩類喪失腎症について概説する。

偽性低 Na 血症は、たとえ血清検体の水分画中の Na 濃度が正常であっても、測定上では低 Na 血症となる病態をいう。何らかの原因で血清中の水分含有率が低下することで、測定時の検体希釈倍率の計算に誤差が生じ、見かけ上 Na 濃度が低く算出されることで生じる。多発性骨髄腫などの paraproteinemia 血症では、paraproteinemia などの蛋白質の増加により、がん以外では、高トリグリセリド血症による脂質分画の増加により偽性低 Na 血症を起こし得る。この場合は浸透圧を測定することが重要で、真の低 Na 血症であれば血清浸透圧 $< 280 \text{ mOsm/L}$ となるが、偽性低 Na 血症であれば血清浸透圧は正常範囲内 ($285 \sim 295 \text{ mOsm/L}$) となるため鑑別が可能である⁷⁾。

SIADH は体液量が正常かつ低 Na 血症にも関わらず、ADH が分泌され、高張尿が排泄されることが特徴である。脱水による低 Na 血症、浮腫性疾患・腎不全などの細胞外液が増加する疾患による低 Na 血症、および下垂体疾患や内分泌疾患に関連する低 Na 血症を除外できれば診断可能である。

塩類喪失腎症ではシスプラチンなどのがん治療薬により尿細管障害がおき、水・Na の再吸収能が低下し、脱水・多尿・低 Na 血症となる。反応性に ADH が上昇することがあり、SIADH と類似した検査所見を示すため鑑別が難しいが、関連したがん治療薬の使用や、他に何らかの腎機能障害を伴う点、(程度はさまざまであるが) 脱水を伴う点が鑑別の手がかりとなる。

4-1-5 低 Na 血症の治療

がん患者に起こりやすい低 Na 血症のうち、SIADH と塩類喪失腎症は治療方法が異なるため正しく診断し治療を進める必要がある。がん関連 SIADH の治療方針は、非がん患者の場合と基本的には同様である。

症候性あるいは、急性の経過であれば高張食塩水の使用が必要となる。高張食塩水は臨床での使用経験が豊富という理由から 3% 食塩水が用いられる。(0.9% 生理食塩水 500 mL 製剤からシリンジで 100 mL を捨て 400 mL としたのち、10% 食塩水 (20 mL/アンプル) を 6 アンプル加えて調製する) 教科書的には、 $0.5 \sim 2 \text{ mL/kg}$ 体重/時で開始し、血中 Na 濃度上昇を $0.5 \sim 1 \text{ mEq/L}$ 時に抑えるように調整するとされているが、欧州のガイドライン⁸⁾では、症候性あるいは急性の低 Na 血症の場合、3% 食塩水 150 mL を 20 分かけて 1~ (必要に応じて) 3 回投与することを提案している。3% 食塩水は 0.9% 生理食塩水 100 mL に 10% NaCl と 10% NaCl 30 mL を加えて合計 130 mL としても作成可能である。いずれにしても重要なのは、浸透圧性の脱髄症候群の発症を防ぐため、1 日に 10 mEq/L (低 K 血症や低栄養などの患者では 8 mEq/L) 以上血清 Na 濃度を上昇させないことである⁹⁾。

無症候性あるいは、慢性の SIADH であれば水分制限が治療方法となるが、がん患者に水制限を行った場合、食事摂取量の低下による栄養不足や、大量輸液が必要なレジメンを使いにくくなるなど不都合なことも多い。この際、バソプレシン V₂ 受容体拮抗薬であるトルバプタンが SIADH に対して有効に Na 濃度を上昇させることができることが確認されている¹⁰⁾。実際、欧米で SIADH の治療薬として広く使用されており、本邦でも 2020 年に「SIADH による低 Na 血症の改善」に対して保険適用となった。

塩類喪失腎症は Na と水の尿中への過剰排泄が原因であるため、自由水摂取制限により増悪する点に注意が必要であり、Na・水の補充が必要である。塩類喪失腎症の治療では被疑薬の休薬が重要であり、2~3 日で改善するという報告¹¹⁾もあるが、改善まで 3 週間以上と比較的長期間治療する必要があるという報告¹²⁾もあり一定しない。

4-2 高ナトリウム (Na) 血症

高 Na 血症は、一般的に血清 Na ≥ 145 mEq/L とされ、CTCAE (v5.0) では血清 Na が基準値上限~150 mEq/L を grade 1 の高 Na 血症と定義されている。発生率はやや少なく、入院患者全体の 1~5%¹³⁾で、入院中のがん患者では 2.6~8.5%と報告されている¹⁴⁾。単施設の報告ではあるが、高 Na 血症のがん患者の死亡は血清 Na 正常のがん患者を比較し 90 日での死亡率が 5 倍高値であった¹⁵⁾。

がん患者で高 Na 血症の原因となるのは、がんが視床下部-下垂体系に浸潤することによる中枢性尿崩症、がんによる高 Ca 血症によって腎性尿崩症をきたす場合である。治療関連としては、シスプラチン¹⁶⁾やイホスファミド¹⁷⁾などの尿細管障害による腎性尿崩症が報告されている。

高 Na 血症は中等度（臨床的には < 160 mEq/L を指す）で特に慢性（発症より 2 日以上経過）の場合は特徴的な症状に乏しく、傾眠傾向程度である。治療も原因除去を中心に行う。しかし、高度かつ急性の高 Na 血症では高浸透圧血症による細胞萎縮が高度になり重篤な中枢神経症状をきたしうるため、早急な治療が必要となる。治療の基本は 5%ブドウ糖であるが、糖負荷に注意する。また、急激な血清 Na の補正は脳浮腫を惹起するため避けるべきで、症状の改善までは 1~2 mEq/L/時の低下を目指し、かつ 12 mEq/L の低下が 1 日の最大許容量と考えられている¹⁸⁾。

4-3 高カルシウム (Ca) 血症

高 Ca 血症は一般的には血清 Ca ≥ 10.5 mg/dL とされ、CTCAE (v5.0) 上では血清 Ca 濃度が基準値上限~11.5 mg/dL を grade 1 の高 Ca 血症と定義している。高 Ca 血症はすべての grade ではがん患者の 10~30%に合併する。

腫瘍関連性の原因が大部分を占め、多発性骨髄腫や進行期のがんでよくみられる。がんに関連した高 Ca 血症患者の予後は不良で、がん関連の高 Ca 血症をきたした患者の生存期間中央値は 2~6 ヶ月という報告もある。^{19, 20)} 高 Ca 血症は、副甲状腺ホルモン関連ペプチド (PTHrP の放出 (全症例の 80%) または局所的な骨溶解 (同 20%) によって引き起こされることがほとんどであるがリンパ腫による活性型ビタミン D 産生 (全体の 1%未満) や腫瘍からの異所性 PTH 産生 (全体の 1%未満) も存在する。高 Ca 血症の症状は、吐き気、嘔吐、便秘、腹痛、食欲不振、体重減少、骨痛、多尿、疲労および脱力感など非特異的であり、一般的には緩徐に進行するためがんやがん治療による症状と類似している。そのため診断には、低 Na 血症と同じく、高 Ca 血症を疑うことが重要である。また、これらの臨床症状は、発症の速度にも影響される。急性かつ重度の高 Ca 血症 (血清 Ca > 14 mg/dL) の患者では、錯乱や昏睡などの神経学的症状が生じる。このような患者は、緊急に血清 Ca 濃度を低下させる治療を開始する必要がある¹⁹⁾。がんに関連した高 Ca 血症の治療には、腎の Ca 排泄を増加させるために生理食塩水を中心とした補液を行い、その後、骨吸収を減少させるためにビスホスホネート製剤、カルシトニン製剤または抗 RANKL (receptor activator of NF- κ B ligand) 抗体 (デノスマブ) のいずれかを投与する方法があるが、下記のとおり、治療関連低 Ca 血症に注意する必要がある。

4-4 低カルシウム (Ca) 血症

低 Ca 血症は、一般的には血清 Ca < 8.5 mg/dL とされ、CTCAE (v5.0) 上では血清 Ca 濃度が正常下限値~

8.0 mg/dL を grade 1 の低 Ca 血症と定義されている。細胞外 Ca の約半分はアルブミンと結合しているため、低アルブミン血症になると低 Ca 血症が存在するようにみえるが、これらの患者のほとんどでイオン化 Ca が正常であることに留意する必要がある。

腫瘍関連の低 Ca 血症としては、例えば、前立腺がんなどの造骨性転移では大量の Ca が骨に急速に取り込まれる hungry bone をきたし、低 Ca 血症を引き起こしうる²¹⁾。しかし、がん患者でみられる低 Ca 血症を重要な原因は、治療関連で生じた低 Mg 血症に伴うもの（下記、低 Mg 血症の項を参照）である。その他、多発性骨髄腫や転移性骨腫瘍による骨病変、高 Ca 血症の治療薬として使用するビスホスホネート製剤やデノスマブにより低 Ca 血症をきたすことが報告されている。

低 Ca 血症は慢性の場合は無症状であることが多いが、急性や高度（補正 Ca < 7 mg/dL）の場合はテタニーなどの症状をきたしうるので、血清 Ca を補正する治療が必要となる。4 mEq (8.5% グルコン酸カルシウムで 10 mL) を 5% ブドウ糖液希釈し 10 分程度かけて投与する。注意点としては、静脈炎を起こしやすいので中心静脈投与が望ましいこと、また、急激な投与による不整脈の出現が指摘されているため心電図モニターによる観察が必要なことである¹³⁾。

4-5 高カリウム (K) 血症

高 K 血症は一般的に血清 K ≥ 5.5 mEq/L とされるが、CTCAE (v5.0) では血清 K 濃度が正常上限 ~ 5.5 mEq/L を grade 1 の高 K 血症と定義されており、K ≥ 5.5 mEq/L は grade 2 に相当する。

腫瘍関連の高 K 血症の代表は腫瘍崩壊症候群である。あまり一般的ではない原因としては転移腫瘍による副腎機能不全があげられる。また、臨床上重要なものは偽性高 K 血症であり、通常、著しい白血球増加または血小板増加からの K 遊離が原因となる。治療関連の高 K 血症としては、腎毒性をもったがん治療薬による急性腎障害に伴うものが考えられるが、併用薬（疼痛コントロールのための NSAIDs や高血圧に対するレニン・アンジオテンシン系阻害薬）にも注意を要する¹³⁾。高 K 血症の症状として筋脱力などの神経症状が知られているが、血清 K 濃度が 7 \sim 8 mEq/L 以上になるまではあまりみられず、心電図異常で見出される心伝導障害が主な所見となる。よって、症状がみられなくても、心電図上の変化があるか、もしくは K 濃度が 6.0 mEq/L 以上（CTCAE の grade 3 に相当）であればすぐに治療を始めるべきであるとされている²²⁾。

4-6 低カリウム (K) 血症

低 K 血症は、一般的には K < 3.5 mEq/L とされるが、CTCAE (v5.0) では血清 K が正常下限 ~ 3.0 mEq/L で症状がないものを grade 1 の低 K 血症と定義されている。特に K < 2.5 mEq/L は生命を脅かす可能性のある高度な低 K 血症とされ、CTCAE でも grade 4 と定義されている。

腫瘍関連の低 K 血症としては、異所性の副腎皮質刺激ホルモンが腫瘍随伴的に分泌されることによって引き起こされるものがあげられる。まれに急性骨髄性白血病 (M4 や M5) 細胞のリゾチームによる尿細管障害で低 K 血症を来すという報告もある²³⁾。急性骨髄性白血病で著明な白血球増加のある患者では、偽性低 K 血症が起こることがある¹³⁾。治療関連の低 K 血症としては、がん治療による下痢を介した消化管からの消失、薬剤性尿細管障害（イホスファミド、シスプラチン、利尿薬）によるものがあげられる。低 K 血症も高 K 血症と同様に無症状のことが多い。しかし、K < 2.5 mEq/L になると脱力、横紋筋融解、しびれなどが起こりうる。また、それ以上であっても、心血管病変のある患者では低 K 血症と心室性不整脈の関連が指摘されており、肝不全合併患者では、低 K 血症は高アンモニア血症を惹起する。すなわち、高度な低 K 血症、神経症状・心血管病変・肝不全患者に伴う低 K 血症は緊急治療の対象となる。治療は K 補充につきるが、経静脈的な K 補充の注意点は不整脈モニタリングを行うこと、濃度や速度に注意することが重要である²²⁾。

4-7 高リン (P) 血症

一般的に血清 P ≥ 5 mg/dL が高 P 血症とされているが、CTCAE (v5.0) では具体的な基準値はなく、正常上限以上の値で治療を要さないものを grade 1 とし、介入（治療）の必要性により grade が上昇するように定義されている。

腫瘍関連の高 P 血症として代表的な原因は、腫瘍崩壊症候群である。治療関連の高 P 血症としては、線維芽細胞増殖因子受容体 (fibroblast growth factor receptor: FGFR) のチロシンキナーゼ阻害薬である、ペミガチニブによる薬剤性高 P 血症があげられる。ペミガチニブはがん化学療法後に増悪した FGFR2 融合遺伝子陽性の治癒切除不能な胆道がんの治療薬であり、添付文書上は 53.3% で高 P 血症をきたすため、P 制限食や薬物減量の記載がなされている。多発性骨髄腫およびマクログロブリン血症の患者では、循環モノクローナル蛋白がリン酸塩の検査測定を妨害し、見かけ上血清リン酸値が上昇する (偽性高リン酸血症) 可能性がある。

慢性の高 P 血症に特異的な症状はなく、P 制限食などの治療が適応となる。一方で、腫瘍崩壊症候群などでみられる急性の高血症では、尿中 P 濃度の上昇から尿細管でのリン酸 Ca 析出がおこり急性腎障害を生じたり、二次的な低 Ca 血症による神経筋症状をきたしたりするため、P 制限食だけでなく、P 吸着薬や透析治療などの適応になることがある。

4-8 低リン (P) 血症

一般的に血清 P < 2.5 mg/dL を低 P 血症とされるが、CTCAE (v5.0) では具体的基準値はなく、正常下限以下で治療の必要性に応じて grade が上昇するように定義されている。ただし、CTCAE (v4.0) では血清 P が正常下限 ~ 2.5 mg/dL を grade 1 の低 P 血症とし、血清 P < 2.5 mg/dL は grade 2 に相当していた。

低 P 血症²⁴⁾も、腫瘍関連と治療関連が存在する。腫瘍関連低 P 血症として代表的なものは、多発性骨髄腫の毒性軽鎖による近位尿細管機能障害 (Fanconi 症候群) である。また、腫瘍誘発性骨軟化症では、腫瘍細胞が FGF23 などの P 利尿因子を産生することにより、リン酸塩の尿細管再吸収が低下させることで低 P 血症が生じる。

治療関連の低 P 血症として代表的なものは、近位尿細管障害をきたすがん治療薬によるものであり、代表的な原因薬物として白金製剤特にシスプラチンが重要である。低 Na 血症、低 K 血症、低 Mg 血症、低 Ca 血症などとともに低 P 血症も生じ得るが、これは、上述の塩類消失とともに、低 Mg 血症によって生じたビタミン D への抵抗性や副甲状腺ホルモンの過剰分泌が原因と考えられている。

イホスファミドによる低 P 血症は 1~16% で生じるとされており、危険因子は総投与量 > 60 mg/m²・若年・シスプラチンの使用歴である。しかも薬物中止後も数ヵ月たっても持続するという報告がある。アザシチジンによる低 P 血症 (< 2.0 mg/dL) も近位尿細管障害が原因であり、その発生率は 66% と多いが治療終了後は速やかに改善するのが特徴である。

分子標的治療薬による低 P 血症として代表的なものはイマチニブで、grade 2 (血清 P < 2.5 mg/dL) は約 50% とされている、原因としては、近位尿細管細胞や破骨細胞に発現する血小板由来増殖成長因子受容体 (platelet-derived growth factor receptor: PDGFR) の阻害を介した尿細管障害や骨吸収の低下と考えられている。その他、CAR (chimeric antigen receptor)-T 細胞輸注時にも低 P 血症が 71% でみられている。IL-6 を介した FGF-23 の上昇が原因と推定されているが²⁵⁾、正確な機序はわかっていない。

4-9 低マグネシウム (Mg) 血症

4-9-1 低 Mg 血症の疫学

低 Mg 血症は一般的には血清 Mg < 1.5 mg/dL とされる¹³⁾が、CTCAE (v5.0) では、血清 Mg が正常下限 ~ 1.2 mg/dL を grade 1、1.2~0.9 mg/dL を grade 2、< 0.9 mg/dL を grade 3 の低 Mg 血症と定義されている。低 Mg 血症は白金製剤の代表的な電解質異常で、シスプラチン投与患者の 40%~90% にみられる。一方、カルボプラチンまたはオキサリプラチン投与患者で低 Mg 血症がみられるのは 10% 程度である²⁶⁾。白金製剤による低 Mg 血症は尿細管障害による腎性 Mg 喪失が原因と考えられているが、白金製剤の治療中に生じる嘔吐や下痢を介した消化管由来の Mg 喪失も関与する。シスプラチンについては、投与時に血清 Mg を補正することによって腎障害が緩和される可能性も示されている (総説 9 参照)。

分子標的治療薬による低 Mg 血症として知られているのは、抗 EGFR 抗体がよく知られおり、遠位尿細管上皮に発現している Mg チャネル (TRPM6) が EGF による正の制御を受けているために生じる²⁷⁾。抗 EGFR

抗体による低 Mg 血症の発症率は抗 EGFR 抗体非使用群で 10%であるのに対し、34%と高値であった²⁸⁾。大腸がん患者を対象とした検討では、grade 3 以上（血清 Mg<0.9 mg/dL）の低 Mg 血症の発症率は、通常の化学療法単独での治療と比較して、セツキシマブ追加時で 7.14 倍、パニツムマブ投与では 18.29 倍に増加したという報告がある。抗 EGFR 抗体投与による低 Mg 血症の危険因子は治療期間（投与回数）、高齢、およびベースラインの血清 Mg 値、白金製剤の併用が報告されている²⁹⁾。一方、zalutumumab（国内未承認）で低 Mg 血症の発生率は 4%と低く、非小細胞肺がんの治療に用いられる EGFR チロシンキナーゼ阻害剤（アファチニブ、エルロチニブ、ゲフィチニブ）でも報告されているが、上述の抗 EGFR 抗体よりも発生率は低いと考えられている。

4-9-2 低 Mg 血症の症状

約半数近くで腎からの喪失を介した低 K 血症を合併する。また、grade 2 以上（血清 Mg<1.2 mg/dL）の低 Mg 血症は低 Ca 血症を合併し、これによる筋力低下やテタニーなどがみられる。さらに、低 Mg 血症による低 K 血症および低 Ca 血症はいずれも Mg 補充以外の治療に抵抗性であることが特徴であるため、逆に治療抵抗性の低 K 血症や低 Ca 血症をみた場合は低 Mg 血症を想定する。

4-9-3 低 Mg 血症の診断

まず、低 Mg 血症を疑い血清 Mg 値を測定することが重要である。血清 Mg<1.8 mg/dL の時、低 Mg 血症と考え 24 時間蓄尿による Mg 排泄量を求め 24 時間尿中 Mg 排泄量が>10 mg であれば腎臓からの Mg 喪失を疑う。蓄尿が困難な場合は、随時尿を用いて Mg の排泄率（FEMg: fraction excretion of Mg; FEMg(%)={尿[Mg(mg/dL)]×血清[Cre(mg/dL)]/(0.7×血清[Mg(mg/dL)]×尿[Cre(mg/dL)]}×100)を求め、FEMg<2%であれば消化管などからの Mg 喪失を疑い、FEMg>2%であれば腎臓からの Mg 喪失が考えられる。

4-9-4 低 Mg 血症の治療³⁰⁾

高度（血清 Mg<1.0 mg/dL）で症候性の低 Mg 血症に対しては硫酸 Mg 1~2 g（8.2~16.4 mEq）を 10 分かけて静注し、その後必要に応じて同量を 8~24 時間で持続点滴とする。症候性でない場合は 10 分の静注を行わず持続点滴のみとする。静注の Mg では約半分が尿中に排泄されてしまうので、経口摂取に切り替える必要もあるが、Mg 製剤による下痢のリスクもあり、下痢によりかえって低 Mg 血症を悪化させないように注意が必要である。抗 EGFR 抗体薬による低 Mg 血症の補正については CQ 8 を参考にしていきたい。

文 献

1. Waikar SS, Mount DB, Curhan GC. Mortality after Hospitalization with Mild, Moderate, and Severe Hyponatremia. *The American Journal of Medicine*. 2009;122(9):857-65.
2. Doshi SM, Shah P, Lei X, Lahoti A, Salahudeen AK. Hyponatremia in hospitalized cancer patients and its impact on clinical outcomes. *Am J Kidney Dis*. 2012;59(2):222-8.
3. SØRensen JB, Andersen MK, Hansen HH. Syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH) in malignant disease. *Journal of Internal Medicine*. 1995;238(2):97-110.
4. Bartalis E, Gergics M, Tinusz B, Földi M, Kiss S, Németh D, et al. Prevalence and Prognostic Significance of Hyponatremia in Patients With Lung Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Medicine*. 2021;8.
5. Berghmans T, Paesmans M, Body JJ. A prospective study on hyponatraemia in medical cancer patients: epidemiology, aetiology and differential diagnosis. *Support Care Cancer*. 2000;8(3):192-7.
6. Oronsky B, Caroen S, Oronsky A, Dobalian VE, Oronsky N, Lybeck M, et al. Electrolyte disorders with platinum-based chemotherapy: mechanisms, manifestations and management. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*. 2017;80(5):895-907.
7. Khan MI, Dellinger RP, Waguespack SG. Electrolyte Disturbances in Critically Ill Cancer Patients: An Endocrine Perspective. *Journal of Intensive Care Medicine*. 2017;33(3):147-58.
8. Spasovski G, Vanholder R, Allolio B, Annane D, Ball S, Bichet D, et al. Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of hyponatraemia. *European Journal of Endocrinology*. 2014;170(3):G1-G47.
9. Spasovski G, Vanholder R, Allolio B, Annane D, Ball S, Bichet D, et al. Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of hyponatraemia. *European journal of endocrinology*. 2014;170(3):G1-47.
10. Gralla RJ, Ahmad F, Blais JD, Chiodo Iii J, Zhou W, Glaser LA, et al. Tolvaptan use in cancer patients with hyponatremia due to the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone: a post hoc analysis of the SALT-1 and SALT-2 trials. *Cancer Medicine*. 2017;6(4):723-9.
11. Vassal C, Rubie H, Kalifa C, Hartmann O, Lemerle J. Hyponatremia and Renal Sodium Wasting in patients receiving cisplatin. *Pediatric Hematology and Oncology*. 1987;4(4):337-44.

12. Pham P-C, Reddy P, Qaqish S, Kamath A, Rodriguez J, Bolos D, et al. Cisplatin-Induced Renal Salt Wasting Requiring over 12 Liters of 3% Saline Replacement. *Case Reports in Nephrology*. 2017;2017:8137078.
13. Berardi R, Torniai M, Lenci E, Pecci F, Morgese F, Rinaldi S. Electrolyte disorders in cancer patients: a systematic review. *Journal of Cancer Metastasis and Treatment*. 2019;5:79.
14. Seo M-S, Hwang IC, Jung J, Lee H, Choi JH, Shim J-Y. Hyponatremia at admission predicts poor survival in patients with terminal cancer: a retrospective cohort study. *BMC Palliative Care*. 2020;19(1):94.
15. Salahudeen AK, Doshi SM, Shah P. The frequency, cost, and clinical outcomes of hyponatremia in patients hospitalized to a comprehensive cancer center. *Supportive Care in Cancer*. 2013;21(7):1871-8.
16. Liamis G, Milionis HJ, Elisaf M. A review of drug-induced hyponatremia. *NDT Plus*. 2009;2(5):339-46.
17. Garofeanu CG, Weir M, Rosas-Arellano MP, Henson G, Garg AX, Clark WF. Causes of reversible nephrogenic diabetes insipidus: A systematic review. *American Journal of Kidney Diseases*. 2005;45(4):626-37.
18. 柴垣有吾. 高ナトリウム血症. より理解を深める! 体液電解質異常と輸液. 2010:76-80.
19. Stewart AF. Hypercalcemia Associated with Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2005;352(4):373-9.
20. Rosner MH, Dalkin AC. *Onco-Nephrology: The Pathophysiology and Treatment of Malignancy-Associated Hypercalcemia*. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2012;7(10):1722.
21. Garla VV, Salim S, Kovvuru KR, Subauste A. Hungry bone syndrome secondary to prostate cancer successfully treated with radium therapy. *BMJ Case Rep*. 2018;2018:bcr2018225039.
22. 柴垣有吾. カリウムの代謝異常の診断と治療. より理解を深める! 体液電解質異常と輸液. 2010:88-119.
23. Perazella MA, Eisen RN, Frederick WG, Brown E. Renal Failure and Severe Hypokalemia Associated With Acute Myelomonocytic Leukemia. *American Journal of Kidney Diseases*. 1993;22(3):462-7.
24. Adhikari S, Mamlouk O, Rondon-Berrios H, Workeneh BT. Hypophosphatemia in cancer patients. *Clinical Kidney Journal*. 2021;14(11):2304-15.
25. Gupta S, Seethapathy H, Strohbehn IA, Frigault MJ, O'Donnell EK, Jacobson CA, et al. Acute Kidney Injury and Electrolyte Abnormalities After Chimeric Antigen Receptor T-Cell (CAR-T) Therapy for Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2020;76(1):63-71.
26. Foster BJ, Clagett-Carr K, Leyland-Jones B, Hoth D. Results of NCI-sponsored phase I trials with carboplatin. *Cancer Treatment Reviews*. 1985;12:43-9.
27. Ikari A, Okude C, Sawada H, Yamazaki Y, Sugatani J, Miwa M. TRPM6 expression and cell proliferation are up-regulated by phosphorylation of ERK1/2 in renal epithelial cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2008;369(4):1129-33.
28. Wang Q, Qi Y, Zhang D, Gong C, Yao A, Xiao Y, et al. Electrolyte disorders assessment in solid tumor patients treated with anti-EGFR monoclonal antibodies: a pooled analysis of 25 randomized clinical trials. *Tumor Biology*. 2015;36(5):3471-82.
29. Workeneh BT, Uppal NN, Jhaveri KD, Rondon-Berrios H. Hypomagnesemia in the Cancer Patient. *Kidney360*. 2021;2(1):154.
30. 柴垣有吾. 低マグネシウム血症. より理解を深める! 体液電解質異常と輸液. 2010:204-8.
31. Woojin Ahn MD, Jai Radhakrishnan M.D.: 9-33, *Oncology, Pocket Nephrology*, Wolters Kluwer, 2020 【文献追加】

5 がん治療薬によるその他の特徴的な障害

5-1 腎のう胞

クリゾチニブを投与された患者では、約 3%程度に腎のう胞が発生するとされており、新規の腎のう胞形成と既存の腎のう胞進行の両者が報告されている¹⁻³⁾。のう胞の発生の機序は解明されていないが、クリゾチニブの投与を中止することで、腎のう胞が自然退縮することも報告されており、腎のう胞の発生は必ずしも不可逆的ではないと考えられている⁴⁾。

5-2 出血性膀胱炎

出血性膀胱炎は、骨盤臓器がんの放射線療法において認められる有害事象であるが、抗がん薬によっても起こることが知られている。代表的な薬物として、イホスファミド、シクロホスファミドが挙げられ、いずれも臨床試験の早期より報告されており、高用量の投与によって発症率が上がる⁴⁻⁶⁾。

一方で、近年ではメスナの投与によって出血性膀胱炎の発症率が減少することが報告されており、海外のガイドラインでもイホスファミド、シクロホスファミド大量投与の際の予防的なメスナの投与が推奨されている⁷⁻¹¹⁾。

5-3 毛細血管漏出症候群

組換えヒトインターロイキン-2 は、比較的軽度の毛細血管漏出症候群を引き起こすことが報告されている^{12,13)}。症状としては、浮腫、血漿量減少をもたらす、漏出の程度によっては糸球体濾過量の可逆的低下をもたらすことがある^{12,13)}。転移性腎がんまたは悪性黒色腫患者 199 例を対象とした症例集積研究では、ほとんど

の患者が乏尿、低血圧、および体重増加を経験し、13%の症例で血清クレアチニン値の上昇により投与が中止されている¹²⁾。

5-4 高尿酸血症

がん治療後に管理が必要な高尿酸血症を認めることが最も多い病態は腫瘍崩壊症候群 (tumor lysis syndrome: TLS) である。薬物療法や放射線治療などの抗腫瘍療法が TLS 発症の契機となるが、細胞増殖の速い腫瘍では治療開始前にすでに TLS をきたしていることもある。TLS は、悪性リンパ腫や急性白血病などの造血器腫瘍で度々生じるが、近年、分子標的治療薬などの抗腫瘍効果の高い治療法の発展により、発症がまれとされてきた固形腫瘍での発生も報告されている (総説 9 参照)。

高尿酸血症と関連のあるがん治療薬としてはチロシンキナーゼ阻害薬であるエヌトレクチニブがあげられる。本邦のエヌトレクチニブ適正使用ガイド¹⁴⁾によれば、国内外で施行された3つの臨床試験 (ALKA 試験、STARTRK-1 試験、STARTRK-2 試験) の339例のうち、副作用として (すなわち、エヌトレクチニブとの因果関係が否定できない) 高尿酸血症と診断された患者は18例 (5.3%) と報告されている。一方、日本人患者が参加した STARTRK-2 試験だけに注目すると、有害事象として (すなわち、因果関係の有無に関わらない) 高尿酸血症と診断された患者は、外国人190例中21例 (11.1%) に対して、日本人では16例中6例 (37.5%) という結果であった。また、FDAの処方情報¹⁵⁾によると、上記の3試験に STARTRK-NG 試験を加えた患者355例のうち、症候性的高尿酸血症は32例 (9%) にみられ、grade 4 (UA > 10 mg/dL で生命を脅かす状態) の高尿酸血症は6例 (1.7%) であったと報告されている。さらに、高尿酸血症を発症した32例のうち、2例で薬物が中断、2例で薬物が減量された。また、尿酸降下薬を必要とした11例では8例で高尿酸血症は改善し、エヌトレクチニブを継続できた。このような背景から、FDAではエヌトレクチニブ使用中の尿酸検査や薬物調整について記載されているが、本邦の適正使用ガイドでは、高尿酸血症に対する対処法や薬物調整に関する推奨はない。

文 献

1. Klempner SJ, Aubin G, Dash A, Ou SH. Spontaneous regression of crizotinib-associated complex renal cysts during continuous crizotinib treatment. *Oncologist*. 2014;19(9):1008-10.
2. Lin YT, Wang YF, Yang JC, Yu CJ, Wu SG, Shih JY, et al. Development of renal cysts after crizotinib treatment in advanced ALK-positive non-small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2014;9(11):1720-5.
3. Schnell P, Bartlett CH, Solomon BJ, Tassell V, Shaw AT, de Pas T, et al. Complex renal cysts associated with crizotinib treatment. *Cancer Med*. 2015;4(6):887-96.
4. Zalupski M, Baker LH. Ifosfamide. *J Natl Cancer Inst*. 1988;80(8):556-66.
5. Lawrence HJ, Simone J, Aur RJ. Cyclophosphamide-induced hemorrhagic cystitis in children with leukemia. *Cancer*. 1975;36(5):1572-6.
6. Brade WP, Herdrich K, Varini M. Ifosfamide--pharmacology, safety and therapeutic potential. *Cancer Treat Rev*. 1985;12(1):1-47.
7. Hensley ML, Schuchter LM, Lindley C, Meropol NJ, Cohen GI, Broder G, et al. American Society of Clinical Oncology clinical practice guidelines for the use of chemotherapy and radiotherapy protectants. *J Clin Oncol*. 1999;17(10):3333-55.
8. Hensley ML, Hagerty KL, Kewalramani T, Green DM, Meropol NJ, Wasserman TH, et al. American Society of Clinical Oncology 2008 clinical practice guideline update: use of chemotherapy and radiation therapy protectants. *J Clin Oncol*. 2009;27(1):127-45.
9. Fukuoka M, Negoro S, Masuda N, Furuse K, Kawahara M, Kodama N, et al. Placebo-controlled double-blind comparative study on the preventive efficacy of mesna against ifosfamide-induced urinary disorders. *J Cancer Res Clin Oncol*. 1991;117(5):473-8.
10. Sakurai M, Saijo N, Shinkai T, Eguchi K, Sasaki Y, Tamura T, et al. The protective effect of 2-mercapto-ethane sulfonate (MESNA) on hemorrhagic cystitis induced by high-dose ifosfamide treatment tested by a randomized crossover trial. *Jpn J Clin Oncol*. 1986;16(2):153-6.
11. Vose JM, Reed EC, Pippert GC, Anderson JR, Bierman PJ, Kessinger A, et al. Mesna compared with continuous bladder irrigation as uroprotection during high-dose chemotherapy and transplantation: a randomized trial. *J Clin Oncol*. 1993;11(7):1306-10.
12. Guleria AS, Yang JC, Topalian SL, Weber JS, Parkinson DR, MacFarlane MP, et al. Renal dysfunction associated with the administration of high-dose interleukin-2 in 199 consecutive patients with metastatic melanoma or renal carcinoma. *J Clin Oncol*. 1994;12(12):2714-22.
13. Belldegrun A, Webb DE, Austin HA, 3rd, Steinberg SM, White DE, Linehan WM, et al. Effects of interleukin-2 on renal function in patients receiving immunotherapy for advanced cancer. *Ann Intern Med*. 1987;106(6):817-22.
14. 監修 ロズリートレク適正使用検討委員会. ロズリートレク® (エヌトレクチニブカプセル) 適正使用ガイド 中外製薬
15. Full prescribing information for ROZLYTREK, FDA approves entrectinib for NTRK solid tumors and ROS-1 NSCLC; <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-entrectinib-ntrk-solid-tumors-and-ros-1-nsclc> (最終

確認（2022年2月20日）。

総説 5 薬物療法後の腎障害：危険因子

●**キーワード** 危険因子、シスプラチン、ペメトレキセド、イホスファミド、EGFR 抗体、免疫チェックポイント阻害薬

要約：シスプラチンを含む殺細胞薬による腎障害では、加齢、累積投与量、投与開始前の腎機能低下、合併症などが発症の危険因子として挙げられる。

分子標的治療薬による腎障害は、薬物ごとに病態・機序が異なるが、投与期間や投与量が発症危険因子と考えられる薬物もある。

免疫チェックポイント阻害薬による腎障害では、プロトンポンプ阻害薬、投与開始前の腎機能低下、腎臓以外の免疫関連有害事象、複数の免疫チェックポイント阻害薬の併用が発症危険因子として挙げられる。

1 背景

がん治療中にみられる腎機能障害に関連した臨床的徴候には、急性や慢性の腎機能低下（いわゆる急性腎障害や慢性腎臓病）、蛋白尿、高血圧、電解質異常があげられる（総説 1、4 を参照）。このような腎障害発症時には薬物療法の薬物選択、用量調節、継続の可否の判断などさまざまな対応が必要となる。これらの腎障害の中でも、急性腎障害（acute kidney injury: AKI）はさまざまな臨床経過で生じうる症候群であるが、デンマークにおける大規模前向き研究によると、AKI はがんの診断後 5 年以内に約 27% の患者で発症した¹⁾。また、入院中のがん患者の約 12% に AKI が発症し、そのうち 45% は入院後 2 日以内に発症したことが報告されており²⁾、がん患者は全身状態の悪化などのイベントにより AKI が発症しやすいことが示唆される。さらに、同じ研究において糖尿病・造影剤使用・ICU 入室・低 Na 血症などと並んで化学療法実施が AKI 発症の独立した危険因子であることが報告されている。また、AKI を契機とした腎機能低下が遷延して慢性腎臓病となった場合には、用量調節や薬物の選択について長期的に配慮が必要となる。近年のがん薬物療法の進歩に伴い、従来の殺細胞薬に加えて、分子標的治療薬・免疫チェックポイント阻害薬など新たな治療薬が使用されるようになり、それぞれの薬物で AKI 以外にも電解質異常や蛋白尿などさまざまな腎機能障害の報告がなされている。これらの腎障害の出現は AKI と同様に程度によっては薬物の中止や変更が必要となる。このように腎障害の発症はがん治療に大きな影響を与える因子であるため、適切なリスク評価およびモニタリングが必要となる。本項ではがん薬物療法に伴うさまざまな腎障害の危険因子について報告している研究についてまとめを行った。

2 殺細胞薬使用時の腎障害発症の危険因子

1 エビデンスのまとめ

シスプラチンに関する観察研究 20 編の中で、腎機能低下発症の危険因子として多変量解析で示されたものは、糖尿病・心血管疾患・高血圧などの合併症（9 編）、NSAIDs・ACE 阻害薬/ARB・利尿薬の併用（6 編）、シスプラチン累積投与量（7 編）、加齢（5 編）、低アルブミン血症（5 編）、進行がん（2 編）、投与開始前の腎機能障害（2 編）であった（表 6^{3-8, 25-38)}）。

ペメトレキセドによる腎機能低下発症の危険因子として、累積投与量（10 サイクル以上の投与）、投与開始前の腎機能障害が報告されている。

イホスファミドによる慢性的な腎機能低下の危険因子として、加齢、白金系抗がん薬の併用が報告されている（表 7^{9-13, 39-41)}）。

2 解説

成人において、殺細胞薬による AKI を含む腎機能低下の危険因子が観察研究によって示されているが、大

半はシスプラチンに関するものであり、その他の薬物に関するエビデンスを示す論文は限定的であった。また、AKI や腎機能低下の定義は一定しておらず、対象となるがん種もさまざまであった。さらに危険因子を有する場合の対応も確立したものが報告されておらず、今後の検討課題である。シスプラチン（表 6）、およびその他殺細胞薬（表 7）による腎障害の発症危険因子についてそれぞれ代表的な論文の内容を以下に解説する。

表 6 白金製剤使用時の腎機能低下の危険因子

著者、発表年	文献	危険因子														
		投与前腎機能障害	年齢	低アルブミン血症	心疾患	高血圧	糖尿病	合併症	NSAIDs	ACEI/ARB	利尿薬	進行がん	投与量	Mg ²⁺ 補充	性別	その他
Duan ZY. et al. 2018	3		○(55歳以上)(RR1.43)													
Miyoshi T. et al. 2021	4				○	○				○(OR低下)		○	○(OR低下)			
Mohri J. et al. 2018	5	○														
Inai H. et al. 2013	6	○				○										
deJongh FE. et al. 2003	7		○	○										○(女性)	喫煙,PTX 併用	
Uchida M. et al. 2019	8					○	○							○(男性)		
Galfetti E. et al. 2020	25					○		○(肝硬変)				○(総サイクル数4以上)				
Ben Ayed W. et al. 2020	26		○								○	○(累積投与量)				
Kidera Y. et al. 2014	27								○				○(RR低下)		ECOGPS2,食道がん(vs 肺がん)	
Mizuno T. et al. 2013	28				○		○				○	○				
van der Vorst MJDL. et al. 2019	29					○									CINV	
Okamoto K. et al. 2020	30								○							
Yamamoto Y. et al. 2017	31			○									○(RR低下)		CDDP 使用歴	
Patimarattananan T. et al. 2021	32					○									ECOGPS0(OR1.77)	
Almanric K. et al. 2017	33									○(ヒドロクロロチアジド)						
Liu JQ. et al. 2018	34								○						一括投与	
Motwani SS. et al. 2018	35		○(60歳以上)	○(2-3.5g/dL vs 3.5以上)		○						○(101mg以上 vs100以下)				
Komaki K. et al. 2017	36								○						血圧(10mmHg 上昇あたり OR0.75)	
Burns CV. et al. 2021	37		○	○		○	○					○				
Stewart DJ. et al. 1997	38			○								○(1コース中の投与回数)			体表面積(OR↓)、低カリウム血症	

○：多変量解析またはメタ解析を表す、RR：相対リスク、OR：オッズ比、PTX：パクリタキセル、ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status、CINV: 化学療法に伴う悪心・嘔吐

表 7 その他の殺細胞薬使用時の腎機能低下の危険因子

著者、発表年	文献	薬剤	危険因子										
			投与前の腎機能障害	年齢	心疾患	糖尿病	ACEi/ARB	利尿薬	進行がん	投与サイクル数	他の殺細胞薬	その他	
Farry J K. et al. 2012	9	イホスファミド (他のがん治療薬併用あり)		△								△ (CBDCA)	
Viseer S. et al. 2018	10	ペメトレキセド (維持療法)	△										
deRouw N. et al. 2020	11	ペメトレキセド								○ (10 サイクル以上)			
Ensergueix G. et al. 2020	12	イホスファミド		△								△ (CDDP)	
Kitchlu A. et al. 2019	13	Systemictherapy*	○	○	○	○	○ (65 歳以上)	○ (65 歳以上)	○				男、AKI の既往、90 日以内の systemictherapy 投与 (65 歳以上では β 遮断薬、CCB)
Lauritsen J. et al. 2015	39	BEP(bleomycin-etoposide-cisplatin)	△								△		
Zhang KJ. et al. 2020	40	HDCT(大量化学療法)+PBSCT											3rdline 以降での HDCT 実施、ECOGPS1or2、GI/hepato/pulmo/infection の grade3 以上 AE
Park SE. et al. 2019	41	緩和的化学療法 (使用したがん治療薬は様々)									○		

○: 多変量解析、△: 単変量解析、*: 殺細胞薬や分子標的や免疫チェックポイント阻害薬あるいはその組み合わせ、PBSCT: 末梢血幹細胞移植、ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status、GI: Gastrointestinal、hepato: hepatic、pulmo: pulmonary、AE: Adverse effect

白金系殺細胞薬において年齢が Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) (総説 3 参照) や WHO 分類などで評価されたクレアチニン上昇や蛋白尿の危険因子となるかを評価したシステマティックレビュー⁹⁾では 34 本の論文がレビューされ、少なくとも 55 歳以上の群ではそれ以外の群よりもこれらの腎障害発症のリスクが上昇し (リスク比(RR) 1.43、95%CI 1.18~1.73)、60 歳以上・70 歳以上と高齢の定義を変更しても同様の結果であった。また、地域別のサブ解析では、欧州や北米よりも特にアジアにおいて高齢群で同じく上記で定義された腎障害の発症リスクが上昇していた。本研究では白金系殺細胞薬投与者を対象としているが、サブ解析にてシスプラチン投与群では、特に加齢による腎障害発症リスク上昇が示され、さらにアジア人においては加齢が腎障害の危険因子となることが示された。シスプラチンを 60 mg/m²/日以上投与された患者 762 例を対象として急性の腎機能低下発症 (シスプラチン投与後 14 日以内に Cre が基礎値の 1.5 倍以上上昇と定義) の危険因子を評価した本邦の観察研究では、21.7%で急性の腎機能低下が発症したが、多変量解析にて心疾患 (オッズ比(OR) 2.05、95%CI 1.07~3.93)、高血圧 (OR 1.57、95%CI 1.06~2.32)、シスプラチン投与量 75 mg/m²以上 (OR 2.15、95%CI 1.50~3.07) が発症リスクを上昇させる因子として同定された⁹⁾。また、シスプラチン投与前の腎機能は薬物投与後の腎機能低下の危険因子になりうるという報告もある。食道がんに対してシスプラチン+ドセタキセル+5-FU 投与を受けた 41 例を対象とした単施設での観察研究では投与前の腎機能 (本研究では Cockcroft-Gault 式による推算 CCr で評価) は投与後の腎障害の独立した危険因子 (OR 0.932、95%CI 0.88~0.99) と報告されている⁹⁾。また、転移性精巣がんに対してシスプラチン併用化学療法を受けた 96 例を対象とした観察研究では、投与前に慢性腎臓病 G2 (eGFR 60~89 mL/分/1.73m²) の腎機能低下は投与 1 年後の腎機能低下 (eGFR < 60 mL/分/1.73m² と定義) を起こす独立した危険因子と報告されている⁶⁾。一方で、前述のシステマティックレビュー⁹⁾では投与前の腎機能低下は危険因子ではなかった。また、どちらの性別においても危険因子となることが異なる研究で報告されている^{7,8)}。このように、危険因子として複数の研究で共通して報告されている項目もある一方で、研究によっては異なる報告もあり、シスプラチン投与の違い (単剤・併用)、腎障害の定義、治療対象であるがん種など研究間のさまざまな違いが影響している可能性が考えられる。

シスプラチン以外の殺細胞薬 (表 7) において、腎機能低下発症の危険因子について検討された研究報告が複数認められた薬物は、ペメトレキセドとイホスファミドであった⁹⁻¹²⁾。ペメトレキセドによる腎機能低下 (投与終了時の eGFR が投与前から 25%以上低下) の危険因子を多変量解析で示した研究では、ペメトレキセドを 1 サイクル以上投与された 359 例を対象として、10 サイクル以上のペメトレキセド投与は独立した危険因子であった¹¹⁾。イホスファミド投与を受けた 16 歳以上の患者を対象とした観察研究では、単変量解析にて投与後 1 から 5 年後という長期の腎機能低下を起こす危険因子が、加齢とカルボプラチン併用であると報告された⁹⁾。この研究ではシスプラチン投与歴がある、もしくは併用している患者は除外されていた。イホスファミドを受けた後、急性腎障害や慢性腎臓病や尿細管障害といった何らかの腎障害を発症した 18 歳以上の患者を対象とした観察研究においても、加齢とシスプラチン併用は最終フォローアップ時の eGFR 低下と関連していた¹²⁾。

さらに、オンタリオのがん登録データを用いて同定した多発性骨髄腫などの血液腫瘍を含む悪性腫瘍に対して、何らかのがん薬物療法中の AKI による入院を ICD 10 コードで検出した 2019 年の研究では、がん薬物療法の種類が限定されておらず、殺細胞薬・分子標的治療薬・免疫チェックポイント阻害薬すべてが含まれているが、最も使用されていたレジメンはカルボプラチン+パクリタキセルであった。薬物の種類ごとの AKI 発症リスクに関する解析は行われていないが、多変量解析により加齢、男性、進行がん、慢性腎臓病、糖尿病、心不全、AKI の既往、90 日以内の抗がん薬投与歴が独立した危険因子として報告されている。特に 65 歳以上では ACE 阻害薬/ARB、利尿薬、β 遮断薬、Ca 拮抗薬の併用が独立した危険因子であった¹³⁾。

3 分子標的治療薬使用時の腎障害発症の危険因子

1 エビデンスのまとめ

上皮成長因子受容体（epidermal growth factor receptor: EGFR）抗体による低 Mg 血症を対象とした観察研究 3 編の中で、パニツムマブ（1 編）、投与期間（1 編）が発症の危険因子であるとの報告があった。

血管内皮細胞増殖因子（vascular endothelial growth factor: VEGF）抗体であるベバシズマブによる蛋白尿、高血圧の発症危険因子として高用量が 1 編の論文で報告され、VEGF 受容体を含むマルチキナーゼ阻害薬であるカボザンチニブによる蛋白尿の発症危険因子として、化学療法の先行投与、その他のチロシンキナーゼ阻害薬の併用、投与期間などが 1 編の論文で報告されていた（表 8¹⁴⁻¹⁸）。

表 8 分子標的薬使用時の腎障害発症危険因子

著者、発表年	文献	薬剤	腎障害の詳細	危険因子							
				投与期間	投与量	化学療法投与歴	分子標的薬使用歴	治療反応良好	薬剤	その他	
Petrelli F. et al. 2012	14	パニツムマブ、セツキシマブ	低 Mg 血症							○(パニツムマブ>セツキシマブ)	
Streb J. et al. 2015	15	セツキシマブ	低 Mg 血症								有意な因子なし
Fakih MG. et al. 2006	16	セツキシマブ	低 Mg 血症	△							
Zhu X. et al. 2007	17	ベバシズマブ	蛋白尿		○(高用量)						
Cappagli V. et al. 2021	18	カボザンチニブ	蛋白尿	△		△	△	△			

○：メタ解析、△：単変量解析

2 解説

分子標的治療薬使用時の腎障害は各薬物が標的とする分子の種類によって異なり、薬物間で共通する危険因子の同定は困難である。また、各薬物において腎障害の発症危険因子を解析した論文は非常に限定的であった。各薬物に特徴的な腎障害の発症危険因子について検討した論文の内容を解説する。

EGFR 抗体の代表的な腎障害は低 Mg 血症である（総説 4、CQ 8 参照）。パニツムマブとセツキシマブの低 Mg 血症発症リスクを比較したシステマティックレビューでは第 3 相臨床試験の論文 12 編がレビューされ、低 Mg 血症のリスク比（リスク比: RR）はパニツムマブで 12.55（95%CI 8.03~19.6）、セツキシマブで 3.87（95%CI 3.14~4.79）であった¹⁴。2 回以上のセツキシマブ投与を受けた転移性大腸がん患者を対象とした単施設観察研究では、27 例のうち 29.6%で低 Mg 血症が発症したが、年齢（OR 1.10、95%CI 0.97~1.25）を含め統計学的に有意な危険因子は認めなかった¹⁵。その他の単施設観察研究では、セツキシマブ投与を受けた転移性大腸がん患者 48 例中 27%で grade

3/4 の低 Mg 血症が発症し、投与期間が 6 カ月以上・3~6 カ月・3 カ月未満で比較すると投与期間が長いほど grade 3/4 の低 Mg 血症の発症率は高く、統計学的にも有意であった（6 カ月以上 47%、3~6 カ月 23%、3 カ月未満 6%）¹⁶。

VEGF 抗体の代表的な腎障害は蛋白尿や高血圧である（総説 4、10 参照）。ベバシズマブにより生じる National Cancer Institute Common Toxicity Criteria version 1 および 2 に基づく grade 1 以上の蛋白尿、高血圧の危険因子を同定する目的で実施されたシステマティックレビューでは、蛋白尿（高用量 vs 対照: RR 2.2、95%CI 1.6~2.9、低用量 vs 対照: RR 1.4、95%CI 1.1~1.7）、高血圧（高用量 vs 対照: RR 7.5、95%CI 4.2~

13.4、低用量 vs 対照: RR 3.0、95%CI 2.2~4.2) の両者において、10 mg/kg 以上の高用量では低用量よりも高いリスク比が報告された¹⁷⁾。本邦では大腸がんに対しては 5~10 mg/kg の投与、その他のがん種では 10 mg/kg ないしは 15 mg/kg の投与が承認されており、各がん種で同薬物を使用する際にはリスクが異なることが予想される。転移性甲状腺髄様がんではカボザンチニブ投与を受けた 18 例を解析した単施設研究では 4 例 (22.2%) で CTCAE version 3.0 に基づく蛋白尿が発症し、蛋白尿発症群では非発症群と比較して、化学療法の投与歴、チロシンキナーゼ阻害薬の投与歴を有する患者、治療効果のよい患者が有意に多く、カボザンチニブの投与期間が有意に長いという結果であった¹⁸⁾。

4 免疫チェックポイント阻害薬使用時の腎障害発症の危険因子

1 エビデンスのまとめ

免疫チェックポイント阻害薬による腎機能低下の発症危険因子を解析した観察研究 6 編の中で、危険因子として多変量解析で示されたものは、プロトンポンプ阻害薬 (2 編)、投与前の腎機能障害 (2 編)、腎臓以外の免疫関連有害事象 (1 編)、イピリムマブ・PD1 阻害薬の併用/投与歴 (1 編) であった (表 9^{19-21, 42-44)})。

表 9 免疫チェックポイント阻害薬使用時の急性腎障害発症危険因子

著者、発表年	文献	危険因子				
		PPI	腎以外の irAE	投与前の腎機能障害	免疫チェックポイント阻害薬併用	その他
Cortazar FB. et al. 2020	19	○		○	○	
Meraz-Munoz A. et al. 2020	20		○			△高血圧
Shimamura Y. et al. 2021	21					△肝疾患、ペンプロリズマブ (vs ニボルマブ)
Garcia-Carro C. et al. 2021	42			○		
Stein C. et al. 2021	43		△	△	△	△RASi 投与、投与サイクルが多い、累積投与量多い
Seethapathy H. et al. 2019	44	○				

○: 多変量解析、△: 単変量解析、PPI: プロトンポンプ阻害薬、RASi: レニンアンギオテンシン系阻害薬

2 解説

免疫チェックポイント阻害薬関連の腎障害としては AKI が主に報告されており、AKI 発症の危険因子について検討した代表的な論文について解説する。

米国の多施設観察研究では、138 例の免疫チェックポイント阻害薬関連 AKI 発症患者と 276 例の AKI 発症のない免疫チェックポイント阻害薬投与患者を対象として、投与前の eGFR (30 mL/分/1.73m² 低下ごとに) (OR 1.99、95%CI 1.43~2.76)、プロトンポンプ阻害薬使用 (OR 2.85、95%CI 1.81~4.48)、免疫チェックポイント阻害薬併用 (OR 3.88、95%CI 2.21~6.81) が独立した危険因子であることを報告している¹⁹⁾。カナダの単施設観察研究では、免疫チェックポイント阻害薬関連 AKI が 309 例中 54 例 (17.4%) で発症し、腎以外の免疫関連有害事象の合併 (OR 2.82、95%CI 1.45~5.48)、高血圧 (OR 2.96、95%CI 1.33~6.59) が独立した危険因子であった²⁰⁾。本邦からの報告では免疫チェックポイント阻害薬投与を受けた 152 例のうち 27 例 (18%) で腎臓専門医の診断による免疫チェックポイント阻害薬関連 AKI が発症し、肝疾患の合併が AKI 発症の独立した危険因子であった (OR 11.1、95%CI 1.82~67.6)²¹⁾。

このように免疫チェックポイント阻害薬関連腎障害の発症危険因子を解析した研究はまだ限定的である。さらに、免疫チェックポイント阻害薬関連腎障害の病型としては、急性間質性腎炎 (acute tubulointerstitial nephritis: AIN) が最も多いことが示されており^{22, 23)}、米国の多施設研究でも腎生検を実施された 60 例のうち

93%は AIN であった¹⁹⁾。一方で、近年の研究では AIN に限らず、糸球体腎炎や急性尿細管壊死が発症していることも明らかとなっている²⁴⁾。しかし、免疫チェックポイント阻害薬関連腎障害のうち糸球体腎炎など AIN 以外が占める割合は少ないため、今回報告した危険因子が免疫チェックポイント阻害薬関連腎障害全般にあてはまる危険因子なのか、AIN における危険因子なのかは不明である。免疫チェックポイント阻害薬関連腎障害の危険因子に加え、腎障害の病型ごとに異なる危険因子が存在するかなど、今後さらなる知見の蓄積が望まれる。

文 献

- Christiansen CF, Johansen MB, Langeberg WJ, Fryzek JP, Sorensen HT. Incidence of acute kidney injury in cancer patients: a Danish population-based cohort study. *Eur J Intern Med.* 2011;22(4):399-406.
- Salahudeen AK, Doshi SM, Pawar T, Nowshad G, Lahoti A, Shah P. Incidence rate, clinical correlates, and outcomes of AKI in patients admitted to a comprehensive cancer center. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013;8(3):347-54.
- Duan ZY, Liu JQ, Yin P, Li JJ, Cai GY, Chen XM. Impact of aging on the risk of platinum-related renal toxicity: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev.* 2018;69:243-53.
- Miyoshi T, Uoi M, Omura F, Tsumagari K, Maesaki S, Yokota C. Risk Factors for Cisplatin-Induced Nephrotoxicity: A Multicenter Retrospective Study. *Oncology.* 2021;99(2):105-13.
- Mohri J, Katada C, Ueda M, Sugawara M, Yamashita K, Moriya H, et al. Predisposing Factors for Chemotherapy-induced Nephrotoxicity in Patients with Advanced Esophageal Cancer Who Received Combination Chemotherapy with Docetaxel, Cisplatin, and 5-fluorouracil. *J Transl Int Med.* 2018;6(1):32-7.
- Inai H, Kawai K, Ikeda A, Ando S, Kimura T, Oikawa T, et al. Risk factors for chronic kidney disease after chemotherapy for testicular cancer. *Int J Urol.* 2013;20(7):716-22.
- de Jongh FE, van Veen RN, Veltman SJ, de Wit R, van der Burg ME, van den Bent MJ, 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(8):1199-206.
- Uchida M, Kondo Y, Suzuki S, Hosohata K. Evaluation of Acute Kidney Injury Associated With Anticancer Drugs Used in Gastric Cancer in the Japanese Adverse Drug Event Report Database. *Ann Pharmacother.* 2019;53(12):1200-6.
- Farry JK, Flombaum CD, Latcha S. Long term renal toxicity of ifosfamide in adult patients--5 year data. *Eur J Cancer.* 2012;48(9):1326-31.
- Visser S, Huisbrink J, van 't Veer NE, van Toor JJ, van Boxem AJM, van Walree NC, et al. Renal impairment during pemetrexed maintenance in patients with advanced nonsmall cell lung cancer: a cohort study. *Eur Respir J.* 2018;52(4).
- de Rouw N, Boosman RJ, van de Bruinhorst H, Biesma B, van den Heuvel MM, Burger DM, et al. Cumulative pemetrexed dose increases the risk of nephrotoxicity. *Lung Cancer.* 2020;146:30-5.
- Ensergueix G, Pallet N, Joly D, Levi C, Chauvet S, Trivin C, et al. Ifosfamide nephrotoxicity in adult patients. *Clin Kidney J.* 2020;13(4):660-5.
- Kitchlu A, McArthur E, Amir E, Booth CM, Sutradhar R, Majeed H, et al. Acute Kidney Injury in Patients Receiving Systemic Treatment for Cancer: A Population-Based Cohort Study. *J Natl Cancer Inst.* 2019;111(7):727-36.
- Petrelli F, Borgonovo K, Cabiddu M, Ghilardi M, Barni S. Risk of anti-EGFR monoclonal antibody-related hypomagnesemia: systematic review and pooled analysis of randomized studies. *Expert Opin Drug Saf.* 2012;11 Suppl 1:S9-19.
- Streb J, Puskulluoglu M, Glanowska I, Ochendusko S, Konopka K, Lupkowski R, et al. Assessment of frequency and severity of hypomagnesemia in patients with metastatic colorectal cancer treated with cetuximab, with a review of the literature. *Oncol Lett.* 2015;10(6):3749-55.
- Fakih MG, Wilding G, Lombardo J. Cetuximab-induced hypomagnesemia in patients with colorectal cancer. *Clin Colorectal Cancer.* 2006;6(2):152-6.
- Zhu X, Wu S, Dahut WL, Parikh CR. Risks of proteinuria and hypertension with bevacizumab, an antibody against vascular endothelial growth factor: systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis.* 2007;49(2):186-93.
- Cappagli V, Moriconi D, Bonadio AG, Giannese D, La Manna G, Egidi MF, et al. Proteinuria is a late-onset adverse event in patients treated with cabozantinib. *J Endocrinol Invest.* 2021;44(1):95-103.
- Cortazar FB, Kibbelaar ZA, Glezerman IG, Abudayyeh A, Mamlouk O, Motwani SS, et al. Clinical Features and Outcomes of Immune Checkpoint Inhibitor-Associated AKI: A Multicenter Study. *J Am Soc Nephrol.* 2020;31(2):435-46.
- Meraz-Munoz A, Amir E, Ng P, Avila-Casado C, Ragobar C, Chan C, et al. Acute kidney injury associated with immune checkpoint inhibitor therapy: incidence, risk factors and outcomes. *J Immunother Cancer.* 2020;8(1).
- Shimamura Y, Watanabe S, Maeda T, Abe K, Ogawa Y, Takizawa H. Incidence and risk factors of acute kidney injury, and its effect on mortality among Japanese patients receiving immune check point inhibitors: a single-center observational study. *Clin Exp Nephrol.* 2021;25(5):479-87.
- Cortazar FB, Marrone KA, Troxell ML, Ralton KM, Hoenig MP, Brahmer JR, et al. Clinicopathological features of acute kidney injury associated with immune checkpoint inhibitors. *Kidney Int.* 2016;90(3):638-47.
- Zheng K, Qiu W, Wang H, Si X, Zhang X, Zhang L, et al. Clinical recommendations on diagnosis and treatment of immune checkpoint inhibitor-induced renal immune-related adverse events. *Thorac Cancer.* 2020;11(6):1746-51.
- Kitchlu A, Jhaveri KD, Wadhvani S, Deshpande P, Harel Z, Kishibe T, et al. A Systematic Review of Immune Checkpoint Inhibitor-Associated Glomerular Disease. *Kidney Int Rep.* 2021;6(1):66-77.
- Galfetti E, Cerutti A, Ghielmini M, Zucca E, Wannesson L. Risk factors for renal toxicity after inpatient cisplatin administration. *BMC Pharmacol Toxicol.* 2020;21(1):19.

26. Ben Ayed W, Ben Said A, Hamdi A, Mokrani A, Masmoudi Y, Toukabri I, et al. Toxicity, risk factors and management of cisplatin-induced toxicity: A prospective study. *J Oncol Pharm Pract.* 2020;26(7):1621-9.
27. Kidera Y, Kawakami H, Sakiyama T, Okamoto K, Tanaka K, Takeda M, et al. Risk factors for cisplatin-induced nephrotoxicity and potential of magnesium supplementation for renal protection. *PLoS One.* 2014;9(7):e101902.
28. Mizuno T, Ishikawa K, Sato W, Koike T, Kushida M, Miyagawa Y, et al. The risk factors of severe acute kidney injury induced by cisplatin. *Oncology.* 2013;85(6):364-9.
29. van der Vorst M, Neeffes ECW, Toffoli EC, Oosterling-Jansen JEW, Vergeer MR, Leemans CR, et al. Incidence and risk factors for acute kidney injury in head and neck cancer patients treated with concurrent chemoradiation with high-dose cisplatin. *BMC Cancer.* 2019;19(1):1066.
30. Okamoto K, Saito Y, Narumi K, Furugen A, Iseki K, Kobayashi M. Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs Are a Risk Factor for Cisplatin-induced Nephrotoxicity: A Meta-analysis of Retrospective Studies. *Anticancer Res.* 2020;40(3):1747-51.
31. Yamamoto Y, Watanabe K, Matsushita H, Tsukiyama I, Matsuura K, Wakatsuki A. Multivariate analysis of risk factors for cisplatin-induced nephrotoxicity in gynecological cancer. *J Obstet Gynaecol Res.* 2017;43(12):1880-6.
32. Patimarattananan T, Nongnuch A, Pattaranutaporn P, Unwanatham N, Jiarpinitnun C, Ngamphaiboon N. Risk and impact of delayed renal impairment in patients with locally advanced head and neck squamous cell carcinoma receiving chemoradiotherapy with cisplatin. *Support Care Cancer.* 2021;29(2):877-87.
33. Almanric K, Marceau N, Cantin A, Bertin E. Risk Factors for Nephrotoxicity Associated with Cisplatin. *Can J Hosp Pharm.* 2017;70(2):99-106.
34. Liu JQ, Cai GY, Wang SY, Song YH, Xia YY, Liang S, et al. The characteristics and risk factors for cisplatin-induced acute kidney injury in the elderly. *Ther Clin Risk Manag.* 2018;14:1279-85.
35. Motwani SS, McMahon GM, Humphreys BD, Partridge AH, Waikar SS, Curhan GC. Development and Validation of a Risk Prediction Model for Acute Kidney Injury After the First Course of Cisplatin. *J Clin Oncol.* 2018;36(7):682-8.
36. Komaki K, Kusaba T, Tanaka M, Kado H, Shiotsu Y, Matsui M, et al. Lower blood pressure and risk of cisplatin nephrotoxicity: a retrospective cohort study. *BMC Cancer.* 2017;17(1):144.
37. Burns CV, Edwin SB, Szpunar S, Forman J. Cisplatin-induced nephrotoxicity in an outpatient setting. *Pharmacotherapy.* 2021;41(2):184-90.
38. Stewart DJ, Dulberg CS, Mikhael NZ, Redmond MD, Montpetit VA, Goel R. Association of cisplatin nephrotoxicity with patient characteristics and cisplatin administration methods. *Cancer Chemother Pharmacol.* 1997;40(4):293-308.
39. Lauritsen J, Mortensen MS, Kier MGG, Christensen IJ, Agerbaek M, Gupta R, et al. Renal impairment and late toxicity in germ-cell cancer survivors. *Ann Oncol.* 2015;26(1):173-8.
40. Zhang KJ, Hanna NH, Althouse SK, Zaid MA, Abonour R, Albany C, et al. Risk Factors for Acute Kidney Injury During High-dose Chemotherapy and Outcomes for Patients With Relapsed Germ Cell Tumors. *Clin Genitourin Cancer.* 2020;18(5):e585-e7.
41. Park SE, Hwang JH, Choi JH, Kim SH, Choi JC, Jang JS, et al. Incidence, Risk Factors, and Clinical Outcomes of Acute Kidney Injury Caused by Palliative Chemotherapy in Lung Cancer. *J Cancer.* 2019;10(22):5332-8.
42. Garcia-Carro C, Bolufer M, Bury R, Cataneda Z, Munoz E, Felip E, et al. Acute kidney injury as a risk factor for mortality in oncological patients receiving check-point inhibitors. *Nephrol Dial Transplant.* 2021.
43. Stein C, Burtey S, Mancini J, Pelletier M, Sallee M, Brunet P, et al. Acute kidney injury in patients treated with anti-programmed death receptor-1 for advanced melanoma: a real-life study in a single-centre cohort. *Nephrol Dial Transplant.* 2021;36(9):1664-74.
44. Seethapathy H, Zhao S, Chute DF, Zubiri L, Oppong Y, Strohbehn I, et al. The Incidence, Causes, and Risk Factors of Acute Kidney Injury in Patients Receiving Immune Checkpoint Inhibitors. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2019;14(12):1692-700.

CQ1 がん患者の腎機能（GFR）評価に推算式を使用することは推奨されるか？

〔推奨文〕

がん化学療法実施前ならびに実施後の腎機能評価（GFR 評価）には、その限界を理解したうえで血清クレアチニン（Cr）値に基づく GFR 推算式を用いることを推奨する。日本人に対しては日本腎臓学会が開発した GFR 推算式が有用である。ただし、筋肉量が標準から著しく逸脱している場合や、治療中に著しい体重減少がみられた患者などでは、GFR を実測することも検討する。GFR を実測するには、本邦ではイヌリン・クリアランス測定が可能である。

推奨グレード：行うことを強く推奨する（同意率 85.2%）

●**キーワード** 腎機能、推算 GFR 式、イヌリン・クリアランス

推奨に関連する価値観や好み（検討した各アウトカム別に、一連の価値観を想定する）

本 CQ に対する推奨の作成にあたっては、日常診療における腎機能評価の簡便性を重視した。正確な腎機能評価のためには、イヌリン・クリアランスなどにより GFR を実測することが理想であるが、日常診療において迅速かつ経時的に測定することは現実的ではない。そこで、推算 GFR 値を実測 GFR の代用として用いることができるかを評価することとした。

本 CQ アウトカムは測定値である推算 GFR 値と参照値である実測 GFR 値との一致の近さ、すなわち正確さ（accuracy）であり、評価法として、推算 GFR 値が実測 GFR 値 \pm 30%である比率と定義される P30（percentage of estimates within 30% of the measured GFR）を用いた。P30 は糖尿病患者、腎臓移植患者、肥満患者を対象としたシステマティックレビューで GFR 推算式の評価法として用いられ、米国腎臓財団のガイドライン（KDOQI）や KDIGO ガイドラインでも GFR 推算式の評価法として推奨されているものである¹⁻⁵⁾。P30 の解釈として、KDOQI は P30 の推奨目標は 90%以上としつつ、75%以上ならば臨床的決定に十分であるとしている¹⁾。KDIGO ガイドラインも P30 の適正値を 90%以上としているが、この基準を満たす推算式はほとんどないのが現実である^{2,6)}。

CQ に対するエビデンスの総括（重大なアウトカム全般に関する全体的なエビデンスの強さ）

エビデンスの確実性：C（弱い）

推奨の強さを決定するための評価項目

1 推奨の強さの決定に影響する要因

アウトカム全般に関する全体的なエビデンスが強い

判定：いいえ

説明：P30 をアウトカムとして日本腎臓学会の推算式を評価とした研究は Funakoshi らの論文のみであった⁷⁾。そのため、CKD-EPI 式を用いた研究をメタ解析の対象としたが、この推算式は海外のものであり、日本人を対象としたものではない。また、アウトカム評価方法として採用した P30 は、KDOQI や KDIGO の推奨する 90%に達していない。Funakoshi らが 50 例のがん患者を対象として実測 GFR 値と日本腎臓学会の推算式を用いた eGFR 値を比較した研究は、P30 が 92%であることを示している。

益と害のバランスが確実

判定：はい

説明：腎機能評価にあたって、毎回 GFR を実測することは、患者ならびに医療者の負担を増す。実測 GFR 測定を原則にすると、その測定が困難なことにより、GFR 評価の回数が減少する可能性が高く、診療上の害が大きい。

推奨解説

慢性腎臓病患者の増加とともに、がん薬物療法の治療対象となる慢性腎臓病患者が増加している。また、がん薬物療法によって、急性、慢性の腎障害が生じることもある。さらに、がん薬物療法の発展に伴い、進行がん患者の延命が得られるようになり、また分子標的治療薬や免疫チェックポイント阻害薬などの登場で新たな腎機能障害も出現している。腎排泄性の薬物では、用量設定に腎機能の評価が必要となる。そのため、治療前のリスク評価、薬物用量設定、薬物療法に伴う腎障害の早期診断と治療をすすめるうえで、腎機能の正確な評価が重要となる。

腎機能は糸球体での血液濾過能、尿細管での物質輸送、代謝・内分泌機能など多岐にわたるが、糸球体濾過値（GFR）は腎機能の定量的評価法として、急性腎障害や慢性腎臓病の診断と分類に用いられている。薬物用量調整にあたって、GFR ないし GFR を反映する CCr に基づいて行われることが多い。GFR を正確に評価するためには、イヌリン・クリアランスや、放射性同位元素を用いた核医学的評価が必要であるが、これらの方法は実施するのが煩雑であるうえ高価であるためルーチン検査として実施することは難しい。これらに代わるものとして血清 Cr 値やシスタチン C 値に基づく GFR 推算式が開発され、慢性腎臓病の診断や分類にあたって広く用いられている。しかし、一般的に用いられる GFR 推算式（CKD-EPI 式や日本腎臓学会による GFR 推算式など）は、がん患者を対象として作成されたものでないため、がん薬物療法患者に対する妥当性は未確定である。

そこで、「がん患者の腎機能（GFR）評価に推算式を使用することは推奨されるか」という Clinical Question に対し、実測 GFR 値を対照とし、推算 GFR 値の精確さ評価に関するシステマティックレビューを実施した。アウトカムは推算 GFR 値の精確さであり、評価法としては、推算 GFR 値が実測 GFR 値±30%以内である比率と定義される P30 (percentage of estimates within 30% of the measured GFR) を用いた。P30 は糖尿病患者、腎臓移植患者、肝硬変患者の GFR 推算式のシステマティックレビューで評価法として用いられ、米国腎臓財団のガイドライン（KDOQI）や KDIGO ガイドラインでも GFR 推算式の評価法として推奨されているものである。

医学図書館協会に依頼し、PubMed、Cochrane、医中誌のデータベースから P30 を用いて実測 GFR 値と推算 GFR 値を評価した対象論文を抽出した。日本人のがん患者や、日本腎臓学会の GFR 推算式を対象とした論文は Funakoshi らの 2 件のみで^{7,8)}、GFR 推算式の多くは、米国で開発された CKD-EPI 式、MDRD 式、Cockcroft-Gault 式などを対象としていた。そこで、現在国際的に最も普及している CKD-EPI 式の精確さの評価を行った 9 論文を対象にメタ解析を実施した⁸⁻¹⁶⁾。pooled estimates は 81%（95%CI: 71~91）であった。P30 の解釈として、KDOQI は推奨目標を 90%以上としつつ、75%以上ならば臨床的決定に十分であると述べている。今回対象とした 9 論文のメタ解析の結果は 81%であったため、使用可能と判断した。一方、異質性を示す I² 検定は 97.9%と高く、対象となった患者背景が、人種、がん種、GFR 実測法など多様であった点に注意が必要である。これらのことから、エビデンスの強さは低いと判断した。

日本人がん患者を対象とした GFR 推算式の精確さに関する研究で実測 GFR 値と比較したものは Funakoshi らの研究のみで^{7,8)}、他は 24 時間 CCr との比較である。Inoue らの研究は¹⁷⁾、eGFR が実測 CCr より 30%以上過剰評価した比率を検討しているが、対照が実測 GFR 値でなく CCr であること、推算 GFR 値が実測 CCr 値より低いものを含めていないため今回のメタ解析の対象には含めなかった。Funakoshi らは 50 例のがん患者を対象に、イヌリン・クリアランスによる実測 GFR 値と CKD-EPI 式、日本腎臓学会の推算式、Cockcroft-Gault 式、24 時間畜尿による CCr を比較し、P30 で評価した精確さは日本腎臓学会の式と CKD-EPI 式が 92%

であった。なお、Funakoshiらは2つの論文を発表しているが、両者ともに同じ患者群を対象とし、一つは、シスプラチン投与前後のデータを検討したものであるため、メタ解析には1論文のデータを使用した。

イヌリン・クリアランスの測定は保険収載されており、試薬も市販されている。測定にあたっては、イヌリン試薬の経静脈投与と時間畜尿が必要なので、日常臨床のルーチン検査として実施することは難しいが、イヌリンを溶解する装置以外の特殊な機器は不要であり、特殊施設でなくとも実施可能である。今後、日本人がん患者を対象とした腎機能評価法の研究では、対照としてイヌリン・クリアランスないし核医学的検査でGFRを実測し、GFR推算式の評価法としてP30を用いることが提案したい。

以上から、通常の診療の中で、薬物療法実施前や、治療経過中の腎機能評価を行うにあたっては、簡便かつ迅速な測定が可能な血清Cr値に基づく推算GFR値を用いることを推奨する。使用にあたっては、推算GFR値の限界を認識し、るい瘦などで標準的体格から大きく離れている患者では解釈に注意し、必要に応じてGFR実測や他の推算式による推算GFR値をあわせて検討することが望ましい。

文 献

1. National Kidney Foundation K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classifications and stratification. *Am J Kidney Dis* 39: S1-S266, 2002
2. Kidney Disease Improving Global Outcomes. Clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int.* 3(Suppl.):1-150, 2013
3. Lingli X, Qing Z, Wenfang X. Diagnostic value of the Modification of Diet in Renal Disease and Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration equations in diabetic patients: a systematic review and meta-analysis. *J Int Med Res* 48: 1-15, 2020
4. Harman G, Akbari A, Hiremath S, et al. Accuracy of cystatin C-based estimates of glomerular filtration rate in kidney transplant recipients: a systematic review. *Nephrol Dial Transplant* 28:741-757, 2013
5. Sriperumbuduri S, Dent R, Malcolm J, Hiremath S, Klein R, White CA, Brown PA, Akbari A. Accurate GFR in obesity-protocol for a systematic review. *Syst Rev.* 8(1):147, 2019
6. Lamb EJ, Stevens PE. Estimating and measuring glomerular filtration rate: methods of measurement and markers for estimation. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 23(3):258-66, 2014
7. Funakoshi Y, Fujiwara Y, Kiyota N, et al. Prediction of glomerular filtration rate in cancer patients by an equation for Japanese estimated glomerular filtration rate. *Jpn J Clin Oncol.* 43(3):271-7, 2013
8. Funakoshi Y, Fujiwara Y, Kiyota N, et al. Validity of new methods to evaluate renal function in cancer patients treated with cisplatin. *Cancer Chemother Pharmacol.* 77(2):281-8, 2016
9. Chancharoenthana W, Wattanatorn S, Vadcharavivad S, Eiam-Ong S, Leelahavanichkul. A Agreement and Precision Analyses of Various Estimated Glomerular Filtration Rate Formulae in Cancer Patients. *Sci Rep.*9(1): 19356, 2019
10. Tong Y, Liu X, Guan M, Wang M, Zhang L, Dong D, Niu R, Zhang F, Zhou Y. Evaluation of Serological Indicators and Glomerular Filtration Rate Equations in Chinese Cancer Patients. *Med Sci Monit.* 23:2949-2960, 2017
11. Shepherd ST, Gillen G, Morrison P, Forte C, Macpherson IR, White JD, Mark PB. Performance of formulae based estimates of glomerular filtration rate for carboplatin dosing in stage 1 seminoma. *Eur J Cancer.* 50(5):944-52, 2014
12. Lauritsen J, Gundgaard MG, Mortensen MS, Oturai PS, Feldt-Rasmussen B, Daugaard G. Reliability of estimated glomerular filtration rate in patients treated with platinum containing therapy. *Int J Cancer.* 135(7): 1733-9, 2014
13. Chew-Harris JS, Florkowski CM, George PM, Endre ZH. Comparative performances of the new chronic kidney disease epidemiology equations incorporating cystatin C for use in cancer patients. *Asia Pac J Clin Oncol.* 11(2): 142-51, 2015
14. Garner AE, Barnfield MC, Waller ML, Hall GD, Bosomworth MP. Comparing glomerular filtration rate equations and the impact of different creatinine assays on the assessment of renal function in cancer patients. *Ann Clin Biochem* 56(2): 266-274, 2019
15. Giglio D. A new equation for estimating glomerular filtration rate in cancer patients. *Chemotherapy.* 60(1): 63-72, 2014
16. Redal-Baigorri B, Stokholm KH, Rasmussen K, Jeppesen N. Estimation of kidney function in cancer patients. *Dan Med Bull.*58(2):A4236, 2011
17. Inoue N, Watanabe H, Okamura K, 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.* 19(2):298-308, 2015

CQ 2 シスプラチンなどの抗がん薬による AKI の早期診断に、新規 AKI バイオマーカーによる評価は推奨されるか？

●キーワード シスプラチン、カルボプラチン、診断精度、腎予後

〔推奨文〕

シスプラチン投与後 3 日目ころに診断される AKI 発症に対して、尿中 NGAL などの新規 AKI バイオマーカー測定により、AKI 発症を 1 日以上前に予測できるとする複数の報告がある。一方、AKI の早期診断による注意喚起は可能だが、腎予後や生命予後を改善できるとの報告はなく、新規 AKI バイオマーカー測定の益は限定的である。分子標的治療薬による AKI の早期診断を試みた報告は乏しい。

推奨グレード：行うことを弱く推奨する（提案する）（同意率 100%）

推奨に関連する価値観や好み（検討した各アウトカム別に、一連の価値観を想定する）

新規 AKI バイオマーカー測定がシスプラチンによる AKI 発症を血清クレアチニンによる診断より 1 日以上前に予測できるとする複数の報告があり、早期診断のエビデンスはあると考えられる。これらのバイオマーカーのうち、尿中 NGAL は AKI 疑い例での測定が月 3 回まで国内保険収載されているが、KIM-1、NephroCheck（尿中 TIMP-2 と IGFBP7 の濃度の積）の測定は保険外である。なお測定法やカットオフ値は報告によりまちまちであり、運用や測定値の解釈は各施設に任されることとなる。

バイオマーカーのリアルタイム測定によってシスプラチンによる AKI を早期診断することが腎予後や生命予後を改善できるかは検討されておらず、バイオマーカー測定の臨床上の益が大きいとは断定できない。ただし、AKI の早期診断により注意喚起をできるとの解釈は合理的であろう。

CQ に対するエビデンスの総括（重大なアウトカム全般に関する全体的なエビデンスの強さ）

エビデンスの確実性：C（弱い）

推奨の強さを決定するための評価項目

1 推奨の強さの決定に影響する要因

アウトカム全般に関する全体的なエビデンスが強い

判定：はい

説明：複数のバイオマーカーにおいて、AKI の早期診断ができるエビデンスが示されており、全体的なエビデンスは強いといえる。

益と害のバランスが確実

判定：いいえ

説明：早期診断により得られる益は残念ながら大きいとは言えない。

推奨解説

シスプラチンは汎用される抗がん薬であるが、副作用として AKI、低 Mg 血症、低 K 血症などを来しやすい点に特段の注意を要する^{1,2)}。新規 AKI バイオマーカーとして尿中 L-FABP および NGAL が心血管術後や集中治療室における AKI の早期診断に有用であることが示唆されている^{3,4)}。シスプラチン、免疫チェックポイント阻害薬、その他の分子標的治療薬などの抗がん薬による薬剤性腎障害あるいは AKI の早期診断に、新

規 AKI バイオマーカーが有用であるかは重要な臨床課題である。

シスプラチン投与後の AKI は 3 割程度の症例で起こり、血清クレアチニン値は投与 3 日後ころから上昇し、6~10 日後にピークとなる^{1,2,5,6)}。より軽症の腎障害ではピークはそれよりも前に来ると推定される。シスプラチン投与時には大量輸液が併用されることが多く、乏尿を来すことや⁷⁾、急性血液浄化が必要となることは少ない^{2,8-10)}。実際の AKI 診断基準としては、血清クレアチニン値のシスプラチン投与前から投与 3 日後または 4 日後の 50%以上増加がしばしば用いられている^{8,11-14)}。本 CQ の SR では「新規」AKI バイオマーカーとして、2000 年以降に国内保険収載された尿中 L-FABP および NGAL、さらに 2016 年の当ガイドライン本文に紹介され、世界的にも広く臨床研究・診療応用が進んでいる尿中 KIM-1、IL-18、NephroCheck も含め、合計 5 つを扱い¹⁵⁾、尿中アルブミンや尿中 N アセチルグルコサミニダーゼ (NAG) は扱わなかった。

PubMed、Cochrane、医中誌のデータベースにおいて、2021 年 3 月までに出版された文献を AKI、biomarker (上記 5 種類)、cisplatin のキーワードでスクリーニングした。さらに新規 AKI バイオマーカー測定により、シスプラチン投与後の AKI 発症を血清クレアチニン上昇の 1 日以上前に予測できるかを精査した結果、感度・特異度に基づいて、質的に診断精度を評価できるものが 5 文献見つかり、3 報で尿中 NGAL^{11, 12, 16)}、3 報で KIM-1^{11, 12, 17)}、1 報で NephroCheck⁸⁾により早期診断可能との結果であった (重複文献あり、ウェブよりダウンロード可能な補足資料「CQ2_SR テンプレート」内の SR-10 テンプレートにフォレストプロットを掲載)。また早期診断可能だが質的評価ができないもの^{5, 7, 18)}、あるいは早期診断は不可能としたものもあった^{6, 9, 19, 20)}。尿中 L-FABP については、早期診断可能との学会報告抄録があった¹⁸⁾。バイオマーカーの経時的変化については、AKI 発症例では、尿中 NGAL あるいは NGAL/Cr が、シスプラチン投与 12 時間後から 3 日後に投与前よりも有意に上昇していた^{5,16)}。尿中 KIM-1 も AKI 例では、シスプラチン投与 1 日後から 3 日後に上昇していた^{11, 17)}。NephroCheck については AKI 例では、シスプラチン投与終了 12 時間以内に採取した尿で上昇を認めた⁸⁾。421 例を扱う 7 つの解析を統合してバイオマーカーの有用性を検討すると positive clinical utility index (CUI) は 0.782 で good (0.64 以上 0.81 未満)、negative CUI は 0.915 で excellent (0.81 以上) の結果であり、高い評価となった²¹⁾。

ただしバイオマーカーの測定タイミング、測定法、カットオフ値には一貫性がない。またバイオマーカー増加の評価法についても、絶対値^{8, 11, 17)}、尿中クレアチニン補正值^{7, 16)}、前値からの変化率^{5, 12)}などさまざまなものが用いられている点に注意が必要である。尿中 NGAL は尿路感染で高値を示すことから、AKI との鑑別のためには同時に尿沈渣にて白血球数や細菌の有無を確認することが有用と報告されている²²⁾。またシスプラチン投与では大量補液が行われるので、投与前と比較するためには尿中バイオマーカーの絶対値よりもクレアチニン補正值を用いるほうがよいかも知れない。

シスプラチン以外の薬物に関しては十分な報告がなかった。カルボプラチンによる AKI の発症率は低く、白金製剤使用中の AKI 発生割合を薬物ごとに算出した研究によると、シスプラチン投与で 31% (22/71 例)、カルボプラチン投与で 20% (1/5 例) だった¹¹⁾、あるいはシスプラチン投与で 17% (4/24 例)、カルボプラチン投与で 0% (0/8 例) だったとの報告がある⁸⁾。免疫チェックポイント阻害薬やその他の分子標的治療薬による薬剤性腎障害は、投与を繰り返してから数週間、または数ヵ月を経て発症するので、その予測のために新規 AKI バイオマーカーの測定を繰り返すという研究デザインは成立しづらいと予想された。実際に文献検索を施行したが、これらの抗がん薬による AKI の早期診断を検討した文献は見つからなかった。

新規バイオマーカーによる AKI の早期診断が臨床的に有用であるためには、厳密には新規バイオマーカーを測定した群と測定しなかった群で腎予後や生命予後に差があることを示す必要があるが、そのような研究は AKI 研究全般を見渡しても、まだ十分には行われていないため、本 CQ では血清クレアチニンによる AKI 診断よりも早期に、AKI を予測できるかどうかを重要アウトカムとみなした。

シスプラチンによる AKI も含めて、腎実質性 AKI の治療薬として確立されたものはないが^{3, 4)}、AKI が早期診断されれば、慎重・頻回に観察し、血行動態のモニタリングをおこなうことで体液量や腎血流を確保しつつ、腎毒性薬物の投与を回避するなどの対策を講じることができる¹⁴⁾。

抗がん薬で軽度の AKI が起こった場合に、抗がん薬を減量して投薬を繰り返すのか、別の薬物に切り替えるのかに関して、新規 AKI バイオマーカーの測定値がその判断材料を提供するのは今後の長期的な課題である。

文 献

1. Pabla N, Dong Z. Cisplatin nephrotoxicity: mechanisms and renoprotective strategies. *Kidney Int.* 2008;73(9):994-1007.
2. dos Santos NA, Carvalho Rodrigues MA, Martins NM, dos Santos AC. Cisplatin-induced nephrotoxicity and targets of nephroprotection: an update. *Arch Toxicol.* 2012;86(8):1233-50.
3. AKI（急性腎障害）診療ガイドライン作成委員会. AKI の早期診断として尿中バイオマーカーを用いるべきか？. AK（急性腎障害）診療ガイドライン 2016. p. 28-31.
4. Doi K, Nishida O, Shigematsu T, Sadahiro T, Itami N, Iseki K, et al. The Japanese Clinical Practice Guideline for acute kidney injury 2016. *J Intensive Care.* 2018;6:48.
5. Gaspari F, Cravedi P, Mandala M, Perico N, de Leon FR, Stucchi N, 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(2):c154-60.
6. Hosohata K, Washino S, Kubo T, Natsui S, Fujisaki A, Kurokawa S, et al. Early prediction of cisplatin-induced nephrotoxicity by urinary vanin-1 in patients with urothelial carcinoma. *Toxicology.* 2016;359-360:71-5.
7. Shahbazi F, Sadighi S, Dashti-Khavidaki S, Shahi F, Mirzania M, Abdollahi A, et al. Effect of Silymarin Administration on Cisplatin Nephrotoxicity: Report from A Pilot, Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Clinical Trial. *Phytother Res.* 2015;29(7):1046-53.
8. Schanz M, Hoferer A, Shi J, Alscher MD, Kimmel M. Urinary TIMP2IGFBP7 for the prediction of platinum-induced acute renal injury. *Int J Nephrol Renovasc Dis.* 2017;10:175-81.
9. Sterling M, Al-Ismaili Z, McMahon KR, Piccioni M, Pizzi M, Mottes T, et al. Urine biomarkers of acute kidney injury in noncritically ill, hospitalized children treated with chemotherapy. *Pediatr Blood Cancer.* 2017;64(10).
10. Jelinek MJ, Lee SM, Wyche Okpareke A, Wing C, Koyner JL, Murray PT, et al. Predicting Acute Renal Injury in Cancer Patients Receiving Cisplatin Using Urinary Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin and Cystatin C. *Clin Transl Sci.* 2018;11(4):420-7.
11. Abdelsalam M, Elmorsy E, Abdelwahab H, Alghohary O, Naguib M, El Wahab AA, et al. Urinary biomarkers for early detection of platinum based drugs induced nephrotoxicity. *BMC Nephrol.* 2018;19(1):219.
12. Ghadrani E, Ebrahimpour S, Sadighi S, Chaibakhsh S, Jahangard-Rafsanjani Z. Evaluation of urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin and urinary kidney injury molecule-1 as biomarkers of renal function in cancer patients treated with cisplatin. *J Oncol Pharm Pract.* 2020;26(7):1643-9.
13. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care.* 2007;11(2):R31.
14. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int Suppl.* 2012;2:1-138.
15. Mori K, Mori N. Diagnosis of AKI: Clinical Assessment, Novel Biomarkers, History, and Perspectives. *Acute Kidney Injury and Regenerative Medicine* 2020. p. 47-58.
16. Lin HY, Lee SC, Lin SF, Hsiao HH, Liu YC, Yang WC, et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin levels predict cisplatin-induced acute kidney injury better than albuminuria or urinary cystatin C levels. *Kaohsiung J Med Sci.* 2013;29(6):304-11.
17. Tekce BK, Uyeturk U, Tekce H, Uyeturk U, Aktas G, Akkaya A. Does the kidney injury molecule-1 predict cisplatin-induced kidney injury in early stage? *Ann Clin Biochem.* 2015;52(Pt 1):88-94.
18. 矢西 正, 佐藤 五, 松下 純, 増尾 有, 松崎 和, 吉田 崇, et al. 尿中 L-FABP はシスプラチンによる薬剤性 AKI の早期診断マーカーになりうるか. *泌尿器科紀要.* 2019;65(6):252.
19. Toprak Z, Cebeci E, Helvacı SA, Toprak ID, Kutlu Y, Sakin A, et al. Cisplatin nephrotoxicity is not detected by urinary cell-cycle arrest biomarkers in lung cancer patients. *Int Urol Nephrol.* 2017;49(6):1041-7.
20. Peres LA, da Cunha AD, Jr., Assumpcao RA, Schafer A, Jr., da Silva AL, Gaspar AD, 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(3):280-8.
21. Mitchell AJ. Sensitivity x PPV is a recognized test called the clinical utility index (CUI+). *Eur J Epidemiol.* 2011;26(3):251-2; author reply 2.
22. Paragas N, Kulkarni R, Werth M, Schmidt-Ott KM, Forster C, Deng R, et al. alpha-Intercalated cells defend the urinary system from bacterial infection. *J Clin Invest.* 2014;124(7):2963-76.

CQ3 がん薬物療法前に水腎症を認めた場合、尿管ステント留置または腎瘻造設を行うことは推奨されるか？

〔推奨文〕

がんによる腎後性腎機能低下を認めた場合には、腎機能改善を目的とした尿管ステント留置または腎瘻造設はQOL低下を考慮しつつ強く推奨される。

ただし、腎機能低下が軽度の場合、がん薬物療法時の腎機能改善目的の尿管ステント留置または腎瘻造設には生存率改善の明確なエビデンスはないため、がん種ごとに個々の患者で期待される生存期間やQOL低下の可能性を考慮し適応を決定すべきである。

推奨グレード：行うことを強く推奨する（同意率 100%）

推奨に関連する価値観や好み（検討した各アウトカム別に、一連の価値観を想定する）

全生存率や無増悪生存率の改善に関しては、非施行群との比較において確実性の弱いエビデンスを評価できる論文が子宮頸がん領域に2報あるのみで、この結果が他のがん種に外挿できるかどうかは不明である。

これらの研究では、がんに伴う尿管閉塞が、両側か片側かの区別がされていない。両側尿管閉塞の場合は、尿管ステント留置あるいは腎瘻造設による急性腎後性腎不全の救済が、全生存率に対して「介入による大きな効果（large effect）」として期待できると考えられ、エビデンスの確実性の判断において考慮され得る。

片側尿管閉塞で、抗がん薬が腎毒性を有し投与量減量が腎機能に基づいて必要で、薬物療法前の腎機能がeGFR 60 mL/分未満（シスプラチン unfit）の場合、尿管ステント留置あるいは腎瘻造設によりeGFR 60 mL/分以上（シスプラチン fit）に改善するか否かについては、非施行群と比較した研究は存在しないが、経時的な観察研究が存在する。しかし、あらゆるがん腫において全生存率や無増悪生存率の改善につながるかについてはエビデンスを評価できる論文がなく不明である。

QOL改善に関しては、非施行群との比較において害となる確実性の弱いエビデンスが1報子宮頸がん領域にあるのみである。特に子宮がんは病変が膀胱に近く、原発巣の直接の影響が強く出る可能性もあり、この結果が他のがん種に外挿できるかどうかは不明である。しかし、どのがん種においても予後とQOLとのバランスで腎機能救済を行うかどうかを判断することが重要である。

本CQは日常診療でありながら、エビデンスとしてはまだまだ未熟である。全体として、現在の臨床現場の状況に即し、強く推奨する、としたが、水腎症が片側か両側か、長期予後が見込めるか、腎機能障害を起こしうる薬物を使用予定か、eGFRが60 mL/分以上か未満か、現在は腎機能が正常でも今後eGFRが低下することが予想され、継続したがん薬物療法を行いたいのか、QOLはどうかなど、個別の対応が強く勧められる。

CQに対するエビデンスの総括（重大なアウトカム全般に関する全体的なエビデンスの強さ）

エビデンスの確実性：C（弱い）

推奨の強さを決定するための評価項目

1 推奨の強さの決定に影響する要因

アウトカム全般に関する全体的なエビデンスが強い

判定：いいえ

説明：エビデンスの確実性はC（弱い）

益と害のバランスが確実

判定：いいえ

説明：全生存率や無増悪生存率は益の方向の弱いエビデンスを評価できる論文があり、QOL 改善に関しては害の方向の弱いエビデンスを評価できる論文がある。がんに伴う両側尿管閉塞の場合は、患者にとっても、尿管ステント留置あるいは腎瘻造設による急性腎後性腎不全の救済の「介入による大きな効果 (large effect)」が、全生存率に対して期待できると考えられ、エビデンスの確実性において大きく考慮され得る。

2 推奨の強さに考慮すべき要因

- ・患者の価値観や好み、負担の確実さ（あるいは相違）
- ・正味の利益がコストや資源に十分見合ったものかどうかなど

片側閉塞で腎機能低下が軽度の場合で、抗がん薬が腎毒性を有する場合には、投与量減量が腎機能に基づいて必要である。しかしがん薬物療法前の腎機能が eGFR 60 mL/分未満の場合に、QOL を低下させる尿管ステント留置あるいは腎瘻造設が、生存期間を改善させるエビデンスはなく、また「介入による大きな効果 (large effect)」とも断定できない。本治療に対する患者（家族）の意向は、尿管ステントの場合と腎瘻造設の場合で QOL に関して大きな相違も考えられる。尿管ステントの場合は、単価や QOL に関する患者負担は比較的軽く、治療が受容されやすいと考えられるが、それでも非施行群との比較において害になる弱いエビデンスを評価できる論文が 1 報子宮頸がん領域に存在する。腎瘻造設の場合は、治療時の入院の必要性、治療後介護の必要性に伴う QOL に関する患者負担や訪問看護などの社会資源の消費の負担は更に大きい可能性があり、患者からは受容されにくい可能性がある。

推奨解説

がん薬物療法前の画像診断で、リンパ節転移や腹膜播種による片側あるいは両側の水腎症をきたし、腎機能が低下あるいは低下が予測され、目的の薬物療法の遂行が危惧される場合がある。これらの患者に対してがん薬物療法前に片側あるいは両側の尿管ステント留置あるいは腎瘻造設により腎後性腎障害を救済するか否かは、重要な臨床的判断を要求される事項である。

これらの腎機能救済処置の目的となるアウトカムは、短期的にはシスプラチンなどの腎毒性を有する抗がん薬の継続した投与が可能となること、抗がん薬減量が不要になること、長期的にはがん薬物療法の奏効率の向上、無増悪生存期間の延長、全生存期間の延長、QOL の改善、が考えられる。

しかし尿管ステント留置あるいは腎瘻造設による腎後性腎障害の救済処置の施行例と非施行例での、上記アウトカムを比較した前向きランダム化試験は、システマティックレビューの結果、現在までどのがん領域にも存在しなかった。子宮頸がん領域にエビデンスの確実性が弱い後ろ向きコホート研究が全生存率や無増悪生存率に関して 2 報、QOL に関して 1 報あり、以下に紹介する。しかしこれらの結果が他がん種に対し外挿できるか否かは、がんの発生部位や性質が異なるため、慎重な解釈を要する。シスプラチン unfit 症例において eGFR が尿管ステント留置あるいは腎瘻造設により、シスプラチン fit に経時的に改善するか、また生存率が改善するかについては、非施行群との比較研究は存在しないが、経時的な腎機能の推移を報告した観察研究が存在し参考になる。

全生存率や無増悪生存率に関しては、尿管閉塞がある子宮頸がん患者 230 例を対象とし、救済処置不要（血清クレアチニン値が 150 $\mu\text{mol/L}$ [1.7 mg/dL] 以下で正常範囲内）群 49 例、救済処置施行群 93 例、救済処置が必要だが非施行群 56 例の全生存期間を比較した前向きコホート研究がある¹⁾。この研究では救済処置不要群、救済処置施行群、救済処置が必要だが非施行群、の順で全生存期間が長く、3 群には log-rank 法で有意差を認めた¹⁾。この研究では救済処置施行群で救済処置が必要だが非施行群に比較して、施行前の水腎症が著明で、両側水腎症の比率が高く、クレアチニン値が高かったにも関わらず予後が改善したことは特筆される。また米国 Gynecologic Oncology Group で行われた 4 つの前向きランダム化試験を統合して、水腎症救済の有

無による全生存期間および無増悪生存期間を後ろ向きに調べたコホート研究がある²⁾。この4つの試験では血清クレアチニン値が2.0 mg/dL以下の子宮頸がん患者539例を水腎症なし群301例、水腎症救済群209例、水腎症非救済群29例の3群に分けて解析している²⁾。この研究では水腎症なし群、水腎症救済群、水腎症非救済群の順で全生存期間および無増悪生存期間が長く、3群にはlog-rank法でそれぞれに有意差を認めている。この研究では3群の患者背景に有意差はなく、また全患者にプロトコールに則った化学療法および放射線療法が施行されていることは特筆される²⁾。しかしこれら2本の論文は後ろ向きコホート研究であり、結論はいずれも救済処置不要群や水腎症なし群を含む3群比較での有意差である。したがって、全生存率や無増悪生存率に関しては、エビデンスの確実性：Cで、弱く推奨できる。

QOL改善に関しては、システマティックレビューの結果、米国SEER-Medicareデータベースの転移のない子宮頸がん患者1,808例を対象とし、腫瘍あり尿管ステントあり群202例、腫瘍あり尿管ステントなし群1,606例、腫瘍なし尿管ステントあり群79例、腫瘍なし尿管ステントなし群5,345例の尿路有害事象の発生率を比較した後ろ向き症例対照研究がある³⁾。腫瘍あり尿管ステントなし群に比較して、腫瘍あり尿管ステントあり群で、尿路有害事象の発生率が下部尿路症状2.79倍、肉眼的血尿2.76倍、尿失禁2.58倍、尿閉11.21倍、腎疝痛9.53倍、尿路結石28.76倍、腎盂腎炎を含む尿路感染症3.35倍と増加し、尿路有害事象の合計では統計学的に有意であった。本報告では水腎症の有無は検討していないが、腫瘍なし尿管ステントあり群に比較して、腫瘍あり尿管ステントあり群での尿路有害事象の発生率はそれぞれの項目で0.51～4.26倍と比較的低かった³⁾。また、尿管ステントの場合と腎瘻造設の場合ではQOLに関して相違が考えられるが、これまでに明確なエビデンスはない。腎瘻造設の場合、入院や介護の必要性に伴う患者負担や訪問看護などの社会資源の負担は比較的大きい可能性がある。以上より、QOLアウトカムに関しては、エビデンスの確実性：Cで、弱く推奨しない方向となる。

eGFRが尿管ステント留置あるいは腎瘻造設により、シスプラチン unfit から fit に経時的に改善するかについては2つの単群の観察研究が参考となる。2002年から2010年の片側水腎症のある精巣腫瘍12例に対して化学療法目的に片側尿管ステント留置(1例両側)を施行した観察研究によると、平均eGFRは68.3 mL/分から82.5 mL/分に改善し、3例においてeGFR 60 mL/分未満であった腎機能がeGFR 60 mL/分以上に改善し、減量なく化学療法施行が可能になったと報告されている⁴⁾。またあらゆる悪性腫瘍による両側尿管閉塞に対する両側尿管ステント留置例87例(14例は非悪性腫瘍)を後ろ向きに観察し、ステント留置前に80.5%であったCKD stage 3以上(eGFR<60 mL/分)の患者比率が、ステント留置後6ヵ月で54.1%に減少したとの報告がある⁵⁾。

先に紹介した全生存率や無増悪生存率の比較研究では、がんに伴う尿管閉塞が、両側か片側かの区別がされていない。両側尿管閉塞の場合は、尿管ステント留置あるいは腎瘻造設による急性腎後性腎不全の救済の大きな効果が、全生存率に対して「介入による大きな効果(large effect)」として強く期待できると考えられ、エビデンスの確実性において考慮され強く推奨し得る。しかし片側尿管閉塞で、抗がん薬が腎毒性を有し投与量減量が腎機能に基づいて必要で、薬物療法前の腎機能がeGFR60 mL/分未満の場合、あるいは今後eGFR 60 mL/分未満に低下することが予測される場合では、観察研究において益の方向の確実性の弱いエビデンスを評価できる文献があるものの、腎機能改善があらゆるがん種においてよりがん薬物療法を遂行可能とし、抗がん薬減量が不要になるか否か、ひいては、がん薬物療法の奏効率の向上、全生存率や無増悪生存率の改善、につながるか否か、については確実なエビデンスはなく弱い推奨となる。

全体の推奨度として、子宮頸がんに関して、尿管ステント留置あるいは腎瘻造設は非施行群との比較において、全生存率や無増悪生存率に関しては益の方向の弱いエビデンスを評価できる論文があるが、QOL改善に関しては害の方向の弱いエビデンスを評価できる論文がある。一方、他がん種に関しては、非施行群との比較において全生存率や無増悪生存率のエビデンスを評価できる文献はない。しかし特にがんに伴う両側尿管閉塞の場合に、尿管ステント留置あるいは腎瘻造設という「介入による大きな効果(large effect)」を否定するエビデンスは存在しない。したがって全体として、現在の臨床現場の状況に即し、強く推奨する、とし

た。

本 CQ は日常診療でありながら、エビデンスとしてはまだまだ未熟な領域であることが明らかになった。今後、片側尿管閉塞の即時救済が、がん薬物療法が遂行可能になることや抗がん薬減量が不要になること、がん薬物療法の奏効率の向上、ひいては全生存率や無増悪生存率の改善につながるか否かの遅延救済との比較研究が必要であろう。また 各がん種別における腎機能救済の生存率や QOL 低下に関する比較研究、尿管ステントと腎瘻の QOL 低下に関する比較研究、また両側尿管閉塞による腎後性腎不全の場合に、片側救済のみで十分か、などの比較研究も重要であろう。

文 献

1. Lapitan MC, Buckley BS. Impact of palliative urinary diversion by percutaneous nephrostomy drainage and ureteral stenting among patients with advanced cervical cancer and obstructive uropathy: a prospective cohort. *J Obstet Gynaecol Res.* 2011 Aug;37(8):1061-70. doi: 10.1111/j.1447-0756.2010.01486.x. Epub 2011 Apr 12. PMID: 21481096.
2. Rose PG, Ali S, Whitney CW, Lanciano R, Stehman FB. Impact of hydronephrosis on outcome of stage IIIB cervical cancer patients with disease limited to the pelvis, treated with radiation and concurrent chemotherapy: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol.* 2010 May;117(2):270-5. doi: 10.1016/j.ygyno.2010.01.045. Epub 2010 Feb 24. PMID: 20181381.
3. Goldfarb RA, Fan Y, Jarosek S, Elliott SP. The burden of chronic ureteral stenting in cervical cancer survivors. *Int Braz J Urol.* 2017 Jan-Feb;43(1):104-111. doi: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2016.0667. PMID: 27649113; PMCID: PMC5293390.
4. Ikeda A, Kawai K, Ando S, Oikawa T, Inai H, Kimura T, Takaoka E, Yoshino T, Suetomi T, Kojima T, Miyazaki J, Nishiyama H. Management of ureteral obstruction in advanced testicular tumor with lymph node metastasis. *Jpn J Clin Oncol.* 2012 Aug;42(8):748-52. doi: 10.1093/jjco/hys094. Epub 2012 Jul 10. PMID: 22782964.
5. Song SH, Pak S, Jeong IG, Kim KS, Park HK, Kim CS, Ahn H, Hong B. Outcomes of stent-change therapy for bilateral malignancy-related ureteral obstruction. *Int Urol Nephrol.* 2015 Jan;47(1):19-24. doi: 10.1007/s11255-014-0858-z. Epub 2014 Oct 15. PMID: 25315466.

第 2 章 腎機能障害に対するがん薬物療法の適応と投与方法

総説 6 CKD 患者に用いる際に用量設定が必要な薬物

●キーワード Giusti-Hayton 法、尿中未変化体排泄率、投与量調整、骨修飾薬、降圧薬

1 CKD 患者における薬物動態と投与量調整

1-1 はじめに

CKD 患者は日本国内に 1330 万人いるとされ、新たな国民病と言われている。CKD 患者へ薬物を投与する際は、投与薬物およびその活性代謝物の消失が遅延して体内に蓄積することにより副作用が生じる可能性がある^{1,2)}。また、CKD 患者では蛋白結合率、分布容積などの薬物動態特性についても腎機能正常患者とは異なっているため、十分な注意が必要である。CKD 患者のがん有病率は一般人口と比較して高いことが示されているが³⁾、CKD 患者に対するがん薬物療法に関するエビデンスを評価できる文献は乏しいのが現状である。そのため、CKD 患者に対する抗がん薬の投与量および投与間隔については、入手可能なエビデンスを評価できる文献を参照しつつ、薬物動態理論も活用して設定する必要がある。本項では、CKD 患者に対する投与量調整の基本的な考え方、および各抗がん薬の具体的な用量設定について概説する。

1-2 CKD 患者における投与量調整の考え方

CKD 患者に薬物を投与する際には、可能な限り腎毒性を有する薬物を避ける必要がある。また適切な投与量調整を行うことで投与薬物およびその活性代謝物が蓄積し発現する副作用を回避することが重要となる。一般に、消失経路が主に腎排泄に依存している薬物、すなわち腎排泄型薬物では腎機能に応じて投与量を調整する必要がある。

CKD 患者において薬物の投与量を調整する際には、腎機能低下の程度を正確に評価することに加え、投与薬物の体内からの消失における腎臓の寄与率（腎排泄寄与率 renal excretion ratio: RR）を把握する必要がある。一般に、RR が大きい薬物ほど、腎機能低下による消失遅延の程度は大きくなり、体内へ蓄積して副作用を生じるリスクが高くなる。RR、および患者の腎機能に基づいて薬物の投与量・投与間隔を設定する手法として Giusti-Hayton 法⁴⁾が良く知られている（表 10⁴⁾、式-1）。式-1 に示すように、Giusti-Hayton 法では RR と患者の CCr（または GFR）に基づいて補正係数 G を算出するが、具体的に投与量を調整する上では投与間隔を変えずに 1 回投与量を調整する方法（式-3）と、逆に 1 回投与量は変えずに投与間隔を調整する方法（式-4）がある。

表 10 腎寄与率と腎機能に基づく薬物投与量調節法（Giusti-Hayton 法）

$$G = 1 - RR \times \left(1 - \frac{\text{腎機能低下患者の CCr}}{\text{腎機能正常者の CCr}} \right) \dots \text{式-1}$$

注：CCr の代わりに GFR を代入してもよい。

腎排泄寄与率（RR）

$$RR = \frac{\text{薬物の静脈内投与時の腎クリアランス}}{\text{薬物の静脈内投与時の全身クリアランス}} = \frac{\text{投与量に対する薬物の未変化体尿中排泄率}}{\text{当該投与ルートでの薬物のバイオアベイラビリティ}} \dots \text{式-2}$$

・投与間隔を変えずに 1 回投与量を減量する方法

$$\text{腎機能低下患者の 1 回投与量} = \text{腎機能正常者の 1 回投与量} \times G \dots \text{式-3}$$

- ・ 1 回投与量を変えずに投与間隔を延長する方法

$$\text{腎機能低下患者の投与間隔} = \text{腎機能正常者の投与間隔} \times \frac{1}{G} \cdots \text{式-4}$$

Giusti DL. Drug Intell. Clin. Pharm. 7, 382-387 (1973)より

Giusti-Hayton 法を利用する際の注意点として、RR は薬物の全身循環から尿中への排泄率、すなわち静脈投与した（または全身循環へ移行した）薬物量に対する尿中排泄量の割合であることが挙げられる。したがって内服薬の場合、RR を算出する際に経口投与後に腸管から全身循環血中へ移行した割合、すなわち生物学的利用率（bioavailability: BA）を考慮する必要がある（式-2）。理論的には補正係数 G を用いて 1 回投与量を減量、または投与間隔を延長することで、腎機能低下患者においても腎機能正常者と同じ AUC が達成できる。一般に、多くの薬物は AUC と効果・副作用の関連性が高いと考えられており、腎機能正常者と同じ AUC を保つことで有効性・安全性も担保されるとされている。しかし、補正係数 G に基づいて投与量を調整した場合、AUC は維持できるものの、血中濃度の推移パターンは全く同じにはならない。例えば、投与間隔を変更せず 1 回投与量を減量する場合には、腎機能正常者と比較してピーク濃度は低下し、トラフ濃度は上昇する。このような、血中濃度推移パターンの変化が抗がん薬の有効性・安全性に及ぼす影響については報告がほとんどない。

一方で、Giusti-Hayton 法に基づいて算出される補正係数 G は腎排泄寄与率（RR）が小さい薬物では 1 に近い値をとる。補正係数 G が 1 に近ければ近いほど、腎機能低下患者に対する投与量と腎機能正常患者の投与量は近くなる（式-3、4）。したがって、活性代謝物が存在し、それが腎排泄型である薬物や薬物動態以外の機序により腎機能低下患者における毒性発現リスクが高いことが判明している薬物などを除けば、RR の低い薬物（肝代謝型薬物など）では腎機能低下患者に対する投与量調整は不要と考えられる。

1-3 CKD 患者における抗がん薬の投与量調整の実際

腎機能低下患者に対して腎機能に応じた薬物動態は健常者プロファイルと異なることにより、薬物の曝露量が増加または減少し、投与量の調整が必要になることがある。このような薬物動態学的変化が特定の抗がん薬の体内動態に及ぼす影響を理解することは、適切な開始用量を選択し最大の効果を目指し不必要な毒性を回避するために非常に重要である。しかし腎機能低下患者の割合が高いにもかかわらず、腎機能低下患者における抗がん薬の薬物動態に関するデータが乏しいのが現状である。これらの投与量の推奨は、エビデンスを評価できる文献、薬剤の添付文書から得られる情報、および薬物の薬物動態学的特性に基づく外挿値に基づくものである。薬物の腎クリアランスは、糸球体濾過、尿細管分泌、尿細管再吸収という 3 つの異なるプロセスの合計によって決定される。しかし、これらの過程については、ほとんど臨床データがない。そのため、投与量の目安となる腎機能の指標として、推定糸球体濾過量を用いる。また米食品医薬品局（FDA）⁵⁾ や欧州医薬品庁（EMA）⁶⁾ が添付文書にて腎機能低下患者での投与方法を提示しており、日本腎臓病薬物療法学会⁷⁾ においても抗がん薬の減量方法を記載したものを公開している。実臨床としては、これらの指標をもとに腎機能に基づいて抗がん薬を減量し投与している。腎機能の低下した患者において有害事象のリスクが高まる腎排泄型薬物では、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益と害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。

次項 2 では、RR が高く腎機能に応じた投与量調整の必要性が高い薬物について詳細に解説する。

2 CKD 患者において投与量調整が必要となる主な抗がん薬

2-1 白金製剤

白金を含む金属錯体であり、DNA の構成塩基と共有結合し架橋を形成することで抗腫瘍効果を発揮する。第二世代のカルボプラチン、ネダプラチン、第三世代のオキサリプラチンはシスプラチンの誘導体として開発され、いずれもシスプラチンと比較し腎毒性や悪心などの副作用が軽減されている。これらの薬物は

れも RR が高い腎排泄型薬物であり、腎機能低下患者において投与量調整が必要となる。実際、カルボプラチンについては患者の GFR に基づく投与量調整式である Calvert 式⁸⁾が考案され臨床において汎用されている。一方で、シスプラチン、およびオキサリプラチンには Calvert 式のような厳密な投与量調整式は知られておらず、実臨床では患者腎機能に応じて段階的に減量する方法が用いられている。

2-1-1 シスプラチン

【作用機序】

シスプラチンは、DNA の構成塩基と共有結合する。DNA 鎖内には架橋が形成され、抗腫瘍効果を示す。

【代謝・排泄】

代謝：肝臓で代謝されず、非酵素的な経路を経て、不活性体へ変換される。

排泄：尿中未変化体排泄率 45～75%

【腎機能低下時の投与方法】

CCr 30～49 mL/分、75%に減量して投与；CCr 10～29 mL/分、投与が必要な場合は 75%に減量して投与；CCr < 10 mL/分、投与が必要な場合は 50%に減量して投与⁷⁾。なお、CCr 46～60 mL/分、75%に減量して投与；CCr 30～45 mL/分、50%に減量して投与；CCr < 30 mL/分、投与を推奨しない、とする報告もある⁹⁾。

注意点として腎毒性を軽減するために、適切な輸液を行い、尿量確保に注意し必要に応じてマンニトールやフロセミドなどの利尿薬を投与することとしている⁷⁾。また、Mg を投与することにより、シスプラチンによる低 Mg 血症および腎障害を予防することができる。(詳細は総説 9 を参照)

2-1-2 カルボプラチン

【作用機序】

シスプラチンの作用機序を参照

【代謝・排泄】

代謝：肝臓で代謝されず、加水分解により活性化化合物を形成する。

排泄：尿中未変化体排泄率 57～82% (白金として、投与後 120 時間まで)

【腎機能低下時の投与方法】

投与量は Calvert 式⁸⁾ (式-5) により算出する。

注意点として、Calvert 式に GFR の代用として CCr を用いるとカルボプラチンの過量投与を引き起こし、副作用を生じる可能性がある。(詳細は GPS 1 を参照)

投与量 (mg) = 目標 AUC × (GFR + 25) × 式-5

2-1-3 オキサリプラチン

【作用機序】

シスプラチンの作用機序を参照

【代謝・排泄】

代謝：肝臓で代謝されず、非酵素的な物理化学的過程を経て活性体に変換される。

排泄：尿中未変化体排泄率 53.8% (白金として、投与後 120 時間まで)

【腎機能低下時の投与方法】

CCr < 30 mL/分、65 mg/m²^{5,7)}

注意点として、アレルギー性の副作用はもちろんのこと中毒性の副作用も引き起こす可能性があるため、経過観察を十分に行い副作用が発現した場合には適切な処置を行う必要があることが挙げられる⁷⁾。

2-2 フッ化ピリミジン系代謝拮抗薬

フッ化ピリミジン系代謝拮抗薬は、DNA 複製に必要なピリミジン骨格を有するウラシル・チミンに類似した構造を有し、腫瘍細胞内に取り込まれた後に、活性体へ代謝活性化され DNA または RNA の合成を阻害する。代表的薬物としてフルオロウラシル (5-FU)、5-FU をプロドラッグ化し腫瘍選択性を高めたカペシタビ

ンが挙げられる。また、5-FU のプロドラッグであるテガフルに、5-FU の不活性化を阻害し血中濃度を高めるギメラシルと消化管に対する副作用を軽減するオテラシルカリウムを加えて合剤化したテガフル・ギメラシル・オテラシルカリウムなどがある。カペシタビンやテガフル・ギメラシル・オテラシルカリウムは5-FU と異なった薬物動態特性をもつため、CKD 患者に対する投与量調整の際は注意が必要である。

2-2-1 フルオロウラシル

【作用機序】

5-FU は活性体である FdUMP (5-フルオロデオキシウリジナーリン酸) に代謝される。FdUMP は還元型葉酸の存在下にチミジル酸合成酵素 (TS) と共有結合三重複合体を形成し TS 活性を阻害することで、チミン合成を阻害し、最終的に DNA 合成を阻害する。また FdUMP から FUDP、FUTP となり RNA の合成を阻害する。

【代謝・排泄】

代謝：投与量の 80~90% が肝臓に局在する DPD (ジヒドロピリミジン脱水素酵素) によって異化代謝される。

排泄：尿中未変化体排泄率 0~20%。主な排泄経路は呼気 (60~80%) であり CO₂ として排泄される。

【腎機能低下時の投与方法】

減量の必要なし。ただし、CCr < 15 mL/分では代謝物の蓄積により高アンモニア血症が惹起される可能性が報告されている⁷⁾。

2-2-2 カペシタビン

【作用機序】

肝臓内のカルボキシエステラーゼ (CES) により 5'-DFCR (5'-デオキシ-5-フルオロシチジン) に代謝され、続いて肝臓や腫瘍組織においてシチジンデアミナーゼ (CD) により 5'-DFUR (5'-デオキシ-5-フルオロウリジン) に代謝される。5'-DFUR は腫瘍組織においてチミジンホスホリラーゼ (TP) により 5-FU に代謝され抗腫瘍効果を発揮する。

【代謝・排泄・BA】

代謝：カペシタビンは 5-FU のプロドラッグであり、体内で複数の代謝過程を経て 5-FU に代謝され抗腫瘍効果を示す。

排泄：尿中未変化体排泄率 3%

BA (内服時) : 96%

【腎機能低下時の投与方法】

CCr 30~50 mL/分、75% に減量^{5,7,9)} ; CCr < 30 mL/分、投与禁忌^{5,7,9)} (重篤な腎機能低下では副作用が重症化または発現率が上昇する恐れがある⁷⁾)。

2-2-3 テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤

【作用機序】

5-FU のプロドラッグであるテガフルにギメラシル、オテラシルカリウムを 1 : 0.4 : 1 で配合した薬剤である。

テガフル (FT) : 肝臓の CYP2A6 により 5-FU に代謝され、抗腫瘍効果を示す。

ギメラシル (CDHP) : 5-FU の不活性化に関与する DPD を阻害することにより、5-FU の濃度を維持する。

オテラシルカリウム (Oxo) : 経口投与後、主に消化管に分布してオロト酸ホスホリボシルトランスフェラーゼを選択的に拮抗阻害することで、消化管における 5-FU から 5-フルオロウリジナーリン酸 (FUMP) への代謝を阻害し、下痢などの粘膜障害を軽減する。

【代謝・排泄・BA】

代謝：FT は主に肝臓の CYP2A6 により 5-FU に代謝され、その後 5-FU と同経路で代謝される。

排泄：尿中未変化体排泄率 FT、7.8%；CDHP、52.8%；Oxo、2.2%；Oxo の代謝物、11.4%。

BA（内服時）：FT、100%；CDHP、36～58%；Oxo、3～25%。

【腎機能低下時の投与方法】

CCr 30～50 mL/分、80%に減量；CCr<30 mL/分、推奨しない⁹⁾。

また、患者の CCr に基づいて投与量を算出する推算式も開発されている（表 11）^{10,11)}。

表 11 クレアチニン・クリアランス（CCr）に基づく薬物投与量調節法

$$D = \text{目標 AUC} \times (21.9 + 0.375 \times \text{CCr}) \times \text{BSA} \cdot \cdot \cdot \text{式-6}^{10}$$

※ 適用範囲は CCr 15.9～108.8 mL/分とされていることに注意。

$$D = \text{目標 AUC} \times (14.5 + 0.301 \times \text{CCr} + 8.23 \times \text{SEX}) \times \text{BSA} \cdot \cdot \cdot \text{式-7}^{11}$$

D: 投与量(mg)、AUC: 血中濃度-時間曲線下面積(mg/mL・分)、BSA: 体表面積(m²)、SEX: 男性=1/女性=0

Booka E. Gastric Cancer 2016; 19: 876-886、Takeuchi M. Cancer Sci. 2021; 112: 751-759 より作表

2-3 葉酸代謝拮抗薬

葉酸代謝拮抗薬にはメトトレキサートやペメトレキセドがあり、主に葉酸を核酸合成に必須な活性型葉酸に還元する酵素を阻害することで DNA 合成を阻害する。メトトレキサートは、その毒性が一定以上の血中濃度が維持された時間と相関するため¹²⁾、投与後に経時的に血中濃度を確認する必要がある。一方で、ペメトレキセドの場合は AUC が毒性と相関することが報告されている¹³⁾。メトトレキサート、ペメトレキセドはいずれも尿中未変化体排泄率が高い薬物（腎排泄型薬物）であるため、腎機能に応じた適切な投与量調整が不可欠である。

2-3-1 メトトレキサート

【作用機序】

葉酸を活性型葉酸に変換するジヒドロ葉酸還元酵素（DHFR）を阻害することで核酸合成を阻害し、細胞増殖を抑制する。

【代謝・排泄・BA】

代謝：一部が肝臓で 7-ヒドロキシメトトレキサート（7-OH-MTX）に代謝される。

排泄：尿中未変化体排泄率 80～95%

BA（内服時）：60%

【腎機能低下時の投与方法】

CCr 10～50 mL/分、50%に減量して投与；CCr<10 mL/分、禁忌^{?)}。また、CCr 20～50 mL/分、50%に減量して投与；CCr<20 mL/分、投与を推奨しない、とする報告もある^{?)}。

ただし、腎機能障害などの重篤な副作用が起こることがあるので、頻回に腎機能検査・尿検査などを行うなど患者の状態を十分観察し、異常が認められた場合には減量・休薬などの適切な処置を行う^{?)}。

ホリナート救療療法ではメトトレキサート大量療法の患者を対象として血中濃度のモニタリングを行いホリナートの増量や投与間隔の延長を行う。また腎障害予防として尿のアルカリ化と十分量の輸液投与による尿量確保が推奨される。（詳細は総説 9 参照）

2-3-2 ペメトレキセド

【作用機序】

ペメトレキセドは、プリンおよびピリミジンヌクレオチドの合成に関与する酵素であるチミジル酸生成酵素（TS）、DHFR、およびグリシンアミドリボヌクレオチド・ホルミル基転移酵素（GRAFT）を阻害することで DNA および RNA の合成を阻害し、細胞増殖を抑制する。

【代謝・排泄】

代謝：代謝はほとんど受けない。

排泄：尿中未変化体排泄率：75.2%（投与後 72 時間まで）

【腎機能低下時の投与方法】

CCr<45 mL/分：警告（重度の腎機能障害患者で本剤に起因したと考えられる死亡が報告されているので、重度の腎機能障害患者には本剤を投与しないことが望ましい）⁷⁾。また、海外の文献では CCr<45 mL/分では投与を推奨しない、とされている^{5,9)}。

2-4 分子標的治療薬：BCR-ABL チロシンキナーゼ阻害薬

慢性骨髄性白血病（CML）は、9 番と 22 番染色体の相互転座によって生じるフィラデルフィア染色体（Ph 染色体）が造血幹細胞内に形成され、Ph 染色体から BCR-ABL 融合遺伝子が形成される。その BCR-ABL 融合遺伝子から BCR-ABL キメラ蛋白が発現し、それが恒常的にチロシンキナーゼを活性化し細胞増殖することによって発症する。2001 年にイマチニブが登場し、2009 年には第 2 世代であるニロチニブ、ダサチニブ、2014 年にボスチニブが上市された。また、2014 年には第 3 世代であるポナチニブも発売されている。いずれの薬物も尿中未変化体排泄率は低く、理論的には腎機能低下患者に対する投与量調整の必要性は高くはないと考えられるが、イマチニブとボスチニブについては腎機能に応じた投与量が設定されているため投与量の確認が必要である。

2-4-1 イマチニブ**【作用機序】**

イマチニブは Bcr-Abl、v-Abl、c-Abl チロシンキナーゼ活性を阻害することで抗腫瘍効果を示す。更に、血小板由来成長因子（PDGF）受容体、および幹細胞因子（SCF）の受容体である KIT チロシンキナーゼ活性も阻害する。

【代謝・排泄・BA】

代謝：主として肝臓で代謝される。主代謝経路は N-脱メチル化であり、主代謝物である N-脱メチル体の AUC₀₋₂₄ は未変化体の 15～23%であった。

排泄：尿中未変化体排泄率 5.4%

BA（内服時）：98.3%

【腎機能低下時の投与方法】

CCr 40～59 mL/分、最大 1 日 1 回 600 mg；CCr 20～39 mL/分、開始量を 50%に減量して投与するが、増量可能（最大 1 日 1 回 400 mg）；CCr<20 mL/分、1 日 1 回 100 mg^{5,7,9)}。

2-4-2 ボスチニブ**【作用機序】**

ボスチニブは、Abl および Src チロシンキナーゼ活性を阻害することにより、BCR-ABL 融合遺伝子陽性の腫瘍細胞の増殖を抑制する。

【代謝・排泄・BA】

代謝：主に肝臓で代謝される。主代謝経路は酸化的脱クロル化、および N-脱メチル化であった。血漿中に存在する主要代謝物は酸化的脱クロル体（M2）および N-脱メチル体（M5）であり、N-オキサイド体（M6）はわずかであった。なお、代謝に関与する主な薬物代謝酵素は CYP3A4 であった。

排泄：尿中未変化体排泄率 1%

BA（内服時）：34%

【腎機能低下時の投与方法】

CCr 30～50 mL/分、1 日 1 回 400 mg（初発の慢性期の CML には 1 回 300 mg）；CCr<30 mL/分、1 日 1 回 300 mg（初発の慢性期の CML には 1 回 200 mg）^{5,7,9)}

2-5 分子標的治療薬：EGFR チロキシンキナーゼ阻害薬

上皮成長因子受容体 (EGFR) チロキシンキナーゼ阻害薬 (抗体薬を除く) には、ゲフィチニブ、エルロチニブ、アファチニブ、オシメルチニブ、ダコミチニブがあり、EGFR チロキシンキナーゼ活性を選択的に阻害することで抗腫瘍効果を示す。これらの薬物は尿中未変化体排泄率の低い肝代謝型薬物であるため、腎機能低下患者に対する投与量調整は原則として不要である。ただし、臨床試験の対象者には重度腎機能低下患者が含まれていないことが多く、情報が少ないため、慎重なモニタリングが必要である。なお、アファチニブについては、重度腎機能低下患者に対する用量が提案されている。

アファチニブ

【作用機序】

EGFR は ErbB 受容体ファミリーの中の 1 つである。アファチニブは ErbB 受容体ファミリーに対して不可逆的な阻害作用を選択的に示し、がん細胞の異常増殖やがんの進展を抑制する。

【代謝・排泄・BA】

代謝：アファチニブは CYP による酸化的代謝をほとんど受けない。主に非酵素的なマイケル付加反応により代謝される。

排泄：尿中未変化体排泄率 1.8%

BA (内服時)：ヒトのデータ無し (ラット、44.5%；ミニブタ、11.2%)

【腎機能低下時の投与方法】

CCr 15~29 mL/分、1 日 1 回 30 mg^{5,7,9)}

米国の添付文書では、eGFR が 15 mL/分/1.73 m² 未満の患者については臨床試験が行われていないとの記載がある。ただし、中等度から重度の腎機能低下はアファチニブの薬物動態にわずかな影響を及ぼしたが、観察された個人間変動の範囲内でありアファチニブ治療することが可能である、との報告がある¹⁴⁾。

2-6 分子標的治療薬：抗体薬

抗体薬の多くは免疫グロブリンの構造を基本としたものが多く、一般的に緩徐なクリアランス、長い半減期、限定的な組織移行性といった内在性 IgG と類似の薬物動態を示す。血液中での可溶性や安定性は非常に高いものの、分布や排泄は線形性を示さないことが多い。抗体薬を投与することで、抗原として作用しその抗体薬を標的とし誘導される抗体、すなわち抗薬物抗体を産生することがある。抗薬物抗体が産生されると抗体薬の薬物動態への影響だけでなく効果や毒性にも影響を及ぼす可能性があり注意を要する。分布は基本的には、血管、間質空間に限局するとされ、血液から組織への移行率は典型的には 5~15%ほどとされている。代謝はアミノ酸への蛋白質分解による異化代謝であり、高分子であることから基本的には腎排泄を受けず、腎機能は抗体薬の体内動態に影響しない¹⁵⁾。ただし、ブレンツキシマブ・ベドチン、エンホルツマブ・ベドチン、ポラツズマブ・ベドチンのような抗体薬物複合体は、抗体薬の薬物動態と細胞障害活性を有するモノメチルアウリスタチン E (MMAE) の薬物動態が違うため注意が必要である。その中でも添付文書上、重度の腎機能障害患者に対して注意喚起しているブレンツキシマブ・ベドチンについて、下記に詳細を示す。

ブレンツキシマブ・ベドチン

【作用機序】

ブレンツキシマブ・ベドチンは、細胞障害活性を有する MMAE と抗 CD30 IgG1 型キメラ抗体をプロテアーゼで切断されるリンカーを介して結合させた抗体薬物複合体 (ADC) である。本剤の腫瘍増殖抑制作用は、まず CD30 発現細胞に ADC が結合し、ADC-CD30 複合体として細胞内に取り込まれた後、蛋白質分解反応によって MMAE が遊離することによって発現する。遊離した MMAE がチューブリンに結合することにより、微小管形成が阻害され、細胞周期の停止とアポトーシスが誘導される。

【代謝・排泄】

代謝：MMAE は主に CYP3A4 で代謝されることが示された。

排泄：尿中未変化体排泄率 6.7%

【腎機能低下時の投与方法】

CD30 陽性の血液悪性腫瘍患者で、腎機能障害（10 例）を有する患者に、ブレンツキシマブ・ベドチンを投与量し、腎機能障害のない患者（8 例）と比較した。軽度（CCr 51～80 mL/分、4 例）および中等度（CCr 30～50 mL/分、3 例）の腎障害では、ADC および MMAE の曝露量に明らかな変化は認められなかった。重度の腎障害（CCr 30 mL/分未満、3 例）では、ADC の曝露量が減少（0.71 倍）し、MMAE の曝露量が増加（1.90 倍）した¹⁶⁾。よって、重度の腎機能障害患者に対して減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意する必要がある。

3 CKD 患者におけるがん薬物療法以外の補助療法（補液を除く）

3-1 骨修飾薬（bone modifying agents: BMA）

BMA は、破骨細胞の分化・活性化を阻害するとともにアポトーシスを誘導することで骨吸収を抑制する薬物である。がんの骨転移に伴う疼痛や骨折などの骨関連イベントのリスク軽減に有用な薬物であり、骨転移を認める各種がん患者において、骨関連イベントの発生率を有意に減少させるとともに発生までの時間を有意に延長することが知られている。現在、BMA としてはビスホスホネート製剤と抗 RANKL (receptor activator of NF- κ B ligand) 抗体製剤の 2 種類が使用可能である。

3-1-1 ゴレドロン酸（ビスホスホネート製剤）

【効能効果】

適応 1：悪性腫瘍による高 Ca 血症

適応 2：多発性骨髄腫による骨病変および固形がん骨転移による骨病変

【用法用量】 ゴレドロン酸 4 mg を生理食塩液またはブドウ糖注射液（5%）100 mL に希釈し、15 分以上かけて点滴静脈内投与する。

適応 1：再投与が必要な場合には、上記用量を 1 週間の投与間隔を置いて点滴静脈内投与する。

適応 2：上記用量を 3～4 週間間隔で点滴静脈内投与する。

【腎機能低下時の投与方法】

CCr 50～60 mL/分、3.5 mg；CCr 40～49 mL/分、3.3 mg；CCr 30～39 mL/分、3.0 mg

ただし、適応 1（高カルシウム血症）に対する使用の場合、腎機能に応じた投与量調整は原則として不要である。米国臨床腫瘍学会（American Society of Clinical Oncology：ASCO）のガイドラインにおいても血清クレアチニン値（Scr）3 mg/dL 未満の患者に対してゴレドロン酸の減量は推奨されていない¹⁷⁾。ただし、臨床試験¹⁸⁾では Scr が 4.5 mg/dL を超える症例は除外されているため、Scr が 4.5 mg/dL を超える腎機能低下症例では減量を検討する必要がある。

3-1-2 パミドロン酸（ビスホスホネート製剤）

【効能効果】

適応 1：悪性腫瘍による高 Ca 血症

適応 2：乳がんの溶骨性骨転移

適応 3：骨形成不全症

【用法用量】

適応 1：パミドロン酸 30～45 mg を 4 時間以上かけて、単回点滴静脈内投与する。再投与が必要な場合には、1 週間の投与間隔を置く。

適応 2：パミドロン酸 90 mg を 4 時間以上かけて、4 週間間隔で点滴静脈内投与する。

適応 3：パミドロン酸として下記の用量を 1 日 1 回 4 時間以上かけて 3 日間連続点滴静脈内投与し、下記の投与間隔にて投与を繰り返す。ただし、1 日の用量は 60 mg を超えないこと。（2 歳未満 1 回投与量：0.5

mg/kg 投与間隔：2 ヶ月、2 歳以上 3 歳未満 1 回投与量：0.75 mg/kg 投与間隔：3 ヶ月、3 歳以上 1 回投与量：1.0 mg/kg 投与間隔：4 ヶ月)

【腎機能低下時の投与方法】

CCr 30~60 mL/分、2 時間以上かけて投与するのであれば減量は不要；CCr < 30 mL/分、投与時間をさらに延長（4~6 時間）する、あるいは減量を考慮する¹⁹⁾。

3-1-3 デノスマブ（抗 RANKL 抗体製剤）

【効能効果】

適応 1：多発性骨髄腫による骨病変および固形がん骨転移による骨病変

適応 2：骨巨細胞腫

【用法用量】

適応 1：デノスマブ 120 mg を 4 週間に 1 回皮下投与する

適応 2：デノスマブ 120 mg を第 1 日、第 8 日、第 15 日、第 29 日、その後は 4 週間に 1 回皮下投与する

【腎機能低下時の投与方法】

腎機能に応じた減量は不要²⁰⁾。ただし、CKD 患者では低 Ca 血症の発現率が高く、特に CKD ステージ G4-G5 では低 Ca 血症の発現リスクが 4.7 倍に上昇することが報告されているため²¹⁻²³⁾、十分な注意が必要である。

3-1-4 BMA の選択

ビスホスホネート製剤を使用する場合、ゾレドロン酸はパミドロン酸と比較して適応を取得している腫瘍の種類が多く、点滴時間が短いというメリットがある。また、乳がん、前立腺がん、多発性骨髄腫の骨転移患者を対象とした臨床試験において、ゾレドロン酸を 12 週間ごとに投与した場合でも、標準的な投薬間隔（4 週間ごと）で投与した場合と比較して骨関連イベントのリスクは増加しないことが示された²⁴⁾。また、固形腫瘍と多発性骨髄腫の骨転移患者を対象とした臨床研究において、デノスマブはゾレドロン酸と比較して骨関連事象のリスク低減効果は有意に優れる一方で、顎骨壊死および低 Ca 血症の発生率が増加する可能性が示された²⁵⁾。

腎機能低下患者への投与という側面からは、ビスホスホネート製剤は腎機能に応じた減量が推奨されているが、抗 RANKL 抗体製剤は、腎機能に応じた投与量調整は不要である。

以上より、ゾレドロン酸は点滴時間も短く、12 週間ごとの投与でも十分な有効性が期待できることから患者の負担は軽く、医療費抑制の観点からも有利であると考えられる。また副作用に関しては発熱、骨痛などの急性期反応に注意が必要である。一方、デノスマブは腎機能に応じた投与量調整が不要であり、骨関連事象の発生抑制効果も高い点で有利である。ただし、使用にあたっては顎骨壊死および低 Ca 血症には十分な注意が必要である。両薬物の特徴を踏まえて、患者の状況に応じてより適した薬物を使用していく。

3-2 降圧薬

高血圧は、悪性腫瘍と合併する疾患の中で最も多いものの 1 つである。もともと高血圧を有しているケースの他、ある種の化学療法に伴い発症する高血圧も多い。後者については、特に血管新生阻害作用をもつ血管内皮増殖因子（VEGF）阻害薬やチロシンキナーゼ阻害薬などが高血圧を高率に引き起こす抗がん薬として知られている。具体的な薬物として、VEGF 阻害薬のベバシズマブ、ラムシルマブ、アフリベルセプト、チロシンキナーゼ阻害薬のパゾパニブ、ポナチニブ、ソラフェニブ、スニチニブ、アキシチニブ、カボザンチニブ、レゴラフェニブ、バンデタニブなどがある²⁶⁾。

3-2-1 高血圧発生機序

器質的な異常として、内皮細胞の生存低下（アポトーシス）や毛細血管密度の減少（慢性的なりモデリング）が原因となる。また、血管拡張作用物質である一酸化窒素（NO）やプロスタグランジン（PG）I₂ 産生の減少が血管抵抗を上昇させる原因として考えられる²⁷⁾。さらには強力な血管収縮作用を有する ET-1（エンド

セリン) の産生促進も高血圧の発生要因となっている²⁸⁾。他にもレニン-アンジオテンシン系の活性化、酸化的ストレス、Na 利尿なども関与している。

3-2-2 降圧薬の選択

血管新生阻害薬による高血圧治療において、海外のポジションペーパーや日本高血圧治療ガイドラインに準じて治療されている。欧州心臓学会のポジションペーパーでは、ACE 阻害薬または ARB、 β 遮断薬、ジヒドロピリジン系 Ca 拮抗薬が望ましい降圧薬とされており²⁹⁾、日本高血圧治療ガイドライン 2019 では、当該薬の減量や休薬を考慮するとともに、通常の降圧薬を用いた治療を行うが、状況によってレニン・アンジオテンシン系阻害薬あるいは Ca 拮抗薬を推奨する報告がある旨³⁰⁾を提示している。

レニン・アンジオテンシン系経路を標的にすべき報告があるが ACE 阻害薬と ARB の間で有効性の優劣については示されていない。ただし ACE 阻害薬または ARB のいずれかを投与された患者で良好な転帰を示した報告がある。ACE 阻害薬または ARB にて効果が不十分な場合、ジヒドロピリジン系 Ca 拮抗薬が好ましい可能性がある。NO 産生の減少を有益に打ち消す可能性があることも示唆されており、これにより血管拡張作用がさらに強化されることが期待される。ジルチアゼムやベラパミルなどの非ジヒドロピリジン系 Ca 拮抗薬は、シトクロム P450 (CYP) 3A4 を阻害することにより、CYP3A4 で代謝される VEGF 経路阻害薬やチロシンキナーゼ阻害薬の血中濃度上昇させる可能性があるため使用すべきでない。アムロジピンやニフェジピンなどのジヒドロピリジン系 Ca 拮抗薬を使用すべきである³¹⁾。

これらのことを踏まえて、ACE 阻害薬や ARB は VEGF 阻害作用によって生じる蛋白尿 (CTCAE の定義) を予防できる可能性もあり³²⁾、重篤な高血圧でない場合には良い適応である。また Ca 拮抗薬は降圧効果が比較的強いことや、VEGF 阻害薬により誘導される NO シグナル伝達の障害によって生じる血管平滑筋細胞収縮を減少させる作用機序から考えて選択肢となりえる。

文 献

- Olyaei, A. J. & Steffl, J. L. A quantitative approach to drug dosing in chronic kidney disease. *Blood Purif.* 31, 138–145 (2011).
- Velenosi, T. J. & Urquhart, B. L. Pharmacokinetic considerations in chronic kidney disease and patients requiring dialysis. *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* 10, 1131–1143 (2014).
- Porta, C. et al. KDIGO Controversies Conference on onco-nephrology: understanding kidney impairment and solid-organ malignancies, and managing kidney cancer. *Kidney Int.* 98, 1108–1119 (2020).
- Giusti, D. L. & Hayton, W. L. Dosage Regimen Adjustments in Renal Impairment. *Drug Intell. Clin. Pharm.* 7, 382–387 (1973).
- Food and Drug Administration Publication. Pharmacokinetics in Patients with Impaired Renal Function — Study Design, Data Analysis, and Impact on Dosing and Labeling. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/pharmacokinetics-patients-impaired-renal-function-study-design-data-analysis-and-impact-dosing-and> (2020).
- European Medicines Agency. Guideline on the evaluation of the pharmacokinetics of medicinal products in patients with decreased renal function. <https://www.ema.europa.eu/en/evaluation-pharmacokinetics-medicinal-products-patients-decreased-renal-function> 44, 1–15 (2016).
- 一般社団法人日本腎臓病薬物療法学会. 腎機能別薬剤投与方法一覧. *日本腎臓病薬物療法学会誌* 10, 216–303 (2021).
- Calvert, A. H. et al. Carboplatin dosage: prospective evaluation of a simple formula based on renal function. *J. Clin. Oncol.* 7, 1748–1756 (1989).
- Krens, S. D. et al. Dose recommendations for anticancer drugs in patients with renal or hepatic impairment. *Lancet. Oncol.* 20, e200–e207 (2019).
- Booka, E. et al. Development of an S-1 dosage formula based on renal function by a prospective pharmacokinetic study. *Gastric Cancer* 19, 876–886 (2016).
- Takeuchi, M. et al. Prospective evaluation and refinement of an S-1 dosage formula based on renal function for clinical application. *Cancer Sci.* 112, 751–759 (2021).
- Chabner, B. A. & Young, R. C. Threshold Methotrexate Concentration for In Vivo Inhibition of DNA Synthesis in Normal and Tumorous Target Tissues. *J Clin Invest.* 52, 1804–11 (1973).
- Rinaldi, D. A. et al. A phase I evaluation of multitargeted antifolate (MTA, LY231514), administered every 21 days, utilizing the modified continual reassessment method for dose escalation. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 44, 372–380 (1999).
- Wiebe, S. et al. Influence of Renal Impairment on the Pharmacokinetics of Afatinib: An Open-Label, Single-Dose Study. *Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet.* 42, 461 (2017).
- AV, K. Translational pharmacokinetics and pharmacodynamics of monoclonal antibodies. *Drug Discov. Today. Technol.* 21–22, 75–83 (2016).
- Zhao, B. et al. Brentuximab vedotin, an antibody-drug conjugate, in patients with CD30-positive haematologic malignancies and hepatic or renal impairment. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 82, 696–705 (2016).

17. Hillner, B. E. et al. American Society of Clinical Oncology 2003 update on the role of bisphosphonates and bone health issues in women with breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 21, 4042–4057 (2003).
18. Major, P. et al. Zoledronic acid is superior to pamidronate in the treatment of hypercalcemia of malignancy: a pooled analysis of two randomized, controlled clinical trials. *J. Clin. Oncol.* 19, 558–567 (2001).
19. Anderson, K. et al. Role of Bone-Modifying Agents in Multiple Myeloma: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J. Clin. Oncol.* 36, 812–818 (2018).
20. Jamal, S. A. et al. Effects of denosumab on fracture and bone mineral density by level of kidney function. *J. Bone Miner. Res.* 26, 1829–35 (2011).
21. GA, B., HG, B., L, F, E, L. & D, P. A single-dose study of denosumab in patients with various degrees of renal impairment. *J. Bone Miner. Res.* 27, 1471–1479 (2012).
22. V, D., CY, C., J, B. & PF, M. Hypocalcemia post denosumab in patients with chronic kidney disease stage 4-5. *Am. J. Nephrol.* 41, 129–137 (2015).
23. Monge Rafael, P., Arias, M. & Fernández-Fresnedo, G. Severe hypocalcemia following denosumab injection in patient with chronic kidney disease. *Nefrologia* 36, 446–448 (2016).
24. Himelstein, A. L. et al. Effect of longer-interval vs standard dosing of zoledronic acid on skeletal events in patients with bone metastases: A randomized clinical trial. *JAMA - J. Am. Med. Assoc.* 317, 48–58 (2017).
25. Chen, J. et al. Meta-analysis of clinical trials to assess denosumab over zoledronic acid in bone metastasis. *Int. J. Clin. Pharm.* 43, 2–10 (2021).
26. Chang, H. M., Okwuosa, T. M., Scarabelli, T., Moudgil, R. & Yeh, E. T. H. Cardiovascular Complications of Cancer Therapy: Best Practices in Diagnosis, Prevention, and Management: Part 2. *J. Am. Coll. Cardiol.* 70, 2552–2565 (2017).
27. Agarwal, M., Thareja, N., Benjamin, M., Akhondi, A. & Mitchell, G. D. Tyrosine Kinase Inhibitor-Induced Hypertension. *Current Oncology Reports* vol. 20 (2018).
28. L, S., JA, D. & AH, van den M. Role of endothelin in preeclampsia and hypertension following antiangiogenesis treatment. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 25, 94–99 (2016).
29. JL, Z. et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J.* 37, 2768–2801 (2016).
30. 日本高血圧学会日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン 2019 作成委員会. 日本高血圧治療ガイドライン 2019. 日本高血圧学会 (2019).
31. Wasserstrum, Y. et al. Hypertension in cancer patients treated with anti-angiogenic based regimens. *Cardio-oncology (London, England)* 1, (2015).
32. 伸匡祖父江 et al. ベバシズマブによる蛋白尿発現のリスク因子とレニン-アンジオテンシン系抑制薬の影響についての検討. *医療薬学* 42, 381–386 (2016).

総説 7 透析患者に対するがん薬物療法

●キーワード 透析、抗がん薬、用量設定、有害事象

1 透析について

1-1 はじめに（血液透析、腹膜透析の現状）

透析治療の普及や、がん治療の進歩により、透析治療とがん薬物療法を並行して行う患者が増加している。多くの抗がん薬は腎排泄をとり、腎機能低下、透析患者において、抗がん薬の影響には留意が必要である。また、薬物が透析により除去されるものであれば基本的には透析後の薬物投与が望ましく、薬物の透析性の有無の理解が重要である。2020年日本透析医学会統計調査報告によれば、2020年末における本邦の透析患者は、血液透析が約34万人、腹膜透析が約1万人いると推定され、毎年増加の一途をたどっており、今後も増加していくと考えられる。現在、透析患者に対するがん薬物療法のエビデンスは限られているものの、今後より適切ながん治療を行うため、現状のエビデンスの確認とともに、今後のエビデンスの蓄積が求められる。

1-2 がん薬物療法時の透析の選択肢について

がん薬物療法が必要な患者が透析を施行している場合、透析方法の選択について考える必要がある。患者数のとおり、血液透析患者におけるがん薬物療法の施行が多いため、血液透析時のがん薬物療法の方が、これまでのデータの蓄積がある。腹膜透析患者において、がん薬物療法が必要になった場合、血液透析への移行するケースが多いのが実情である。しかしながら、腹膜透析患者におけるがん薬物療法のレビューにおいても、これまでの報告の多くが症例報告であるため、十分なエビデンスがないとされてはいるものの、腹膜透析のままがん薬物療法を施行している報告も多い。腹膜透析患者においてがん薬物療法を行う場合は、有害事象のモニタリングや腎排泄型薬物の減量などに注意する必要があるとされている¹⁾。

2 透析中の薬物動態と用量設定の必要性

がんを発症した慢性透析患者を対象としたCANcer and DialYsis (CANDY) 研究では、治療を受けた患者の72%は少なくとも一つは投与量調整の検討が必要な抗がん薬が投与され、82%の患者が透析後の投与が必要な抗がん薬を投与されていたと報告されている。また、44%に医原性の薬物毒性が確認され、34%は投与量の調整が必要な薬物によるものであり、17%が透析患者に対する管理推奨事項の存在しない薬物によるものであったと報告されている²⁾。現実には、透析患者における薬物動態や用量設定などはまさに重要な点となる。

1 従来の腎排泄型の抗がん薬の透析時の動態について

薬物は基本的には、生体にとって異物であり、代謝および排泄により体外へ処理される。脂溶性の高い薬物は、腎臓のみでは排泄が難しく、肝臓で代謝を受け、代謝物や抱合体となって初めて腎臓から排泄される。肝臓から胆汁排泄される一部の薬物を除き、ほとんどの薬物は、最終的には腎臓を介して尿中に排泄されているため、透析患者では減量や投与間隔の延長などが必要になると言える。また、透析時の薬物動態を考える上で、代謝物の影響も考慮する必要がある。抗がん薬代謝物の蓄積により、予想外の有害事象が起こることがあることに、注意が必要である。

3 透析患者におけるがん薬物療法で用量設定が必要な薬物、有害事象で留意が必要な薬物

透析患者における各種抗がん薬の投与についての知見は主に症例ベースの知見に限られていることに留意が必要であるが、以下の有害事象の出現などに注意を払いつつ慎重に投与することが望まれる。

3-1 白金製剤

シスプラチンはがん薬物療法のキードラッグの一つであるが、透析患者はすでに腎機能が廃絶しているため、シスプラチンの腎毒性は考慮することが不要であり、他の有害事象（消化器毒性、骨髄毒性、神経毒性など）への留意が必要である。シスプラチンは投与後、血中で血漿蛋白に結合する結合型と遊離型に分かれるが、このうち遊離型シスプラチンが抗腫瘍効果を示すとされている。遊離型シスプラチンは透析により除去されるが、多くが結合型シスプラチンであるため、シスプラチン投与直後に透析を行うことは有用ではないとされる。そのため、結合型シスプラチンの蓄積による有害事象の増悪を避けるため、透析患者においてはシスプラチン投与を 50%程度まで減量することが一般的であるとされる。

カルボプラチンは、シスプラチンの抗腫瘍効果を弱めることなく、有害事象を軽減することを目的として開発されて、シスプラチンに並ぶがん薬物療法のキードラッグである。シスプラチンに比較して、安定性があり、血中の蛋白結合率は低くそのほとんどがそのまま尿中に排泄される。そのためそのクリアランス (GFR +25) に AUC (Area Under Curve) をかけた、Calvert 式により投与量の計算が広く行われている (GPS 1 も参照)。透析患者における投与量設定などの知見は限られているが、GFR に 0 または 5~10 を代入し、投与量を計算して設定し、骨髄抑制などの採血指標をもとに、投与量の調整をすることが選択されうると考えられる。

3-2 代謝拮抗薬

代謝拮抗薬は、核酸合成を拮抗阻害することで、殺細胞効果を発揮する薬物で、5-FU や S-1 などがある。5-FU は DNA の合成阻害および RNA の機能阻害から抗腫瘍効果を示す薬物であるが、肝代謝を主とする薬物であるため、透析患者においても減量などは必要なく、比較的安全に投与できると考えられている。ただし、薬物動態試験は行われておらず、エビデンスレベルは高くない。また、透析患者に 5-FU を投与した際に高アンモニア血症を発症したという症例報告が複数ある。5-FU の代謝産物の FBAL は腎排泄であるため、透析患者では FBAL が蓄積して高アンモニア血症をきたすことが指摘されており、注意が必要である³⁾。

S-1 は 5-FU のプロドラッグであるテガフルにギメラシル、オテラシルカリウムを配合した、経口フッ化ピリミジン製剤である。テガフルは肝臓にて 5-FU に代謝され効果を示し、ギメラシルは 5-FU の異化代謝を阻害し、オテラシルカリウムは 5-FU のリン酸化を阻害することで消化管の有害事象を軽減するため、その効果の増強に寄与する。S-1 の成分のうち、ギメラシルは腎排泄の成分であり、腎機能低下時は蓄積により、5-FU の血中濃度が上昇する可能性がある。原則として、GFR < 30 mL/分では S-1 の投与は避けるべきとされるが、GFR < 30 mL/分の患者においても、体表面積と CCr から S-1 投与量を算出する計算式が提唱されている⁴⁾。しかし透析患者での投与については確立されたものはない。

ゲムシタビンはプロドラッグであり、細胞に取り込まれた後に代謝された後に、DNA 合成を阻害し、効果を発揮する。その多くは、体内で自然に活性をもたない形に代謝されるため、腎機能低下、透析時の投与減量は不要とされている。ただし、ゲムシタビンの代謝産物であるウラシル体 (2',2'-difluorodeoxyuridine: dFdU) は、腎機能低下時に蓄積しやすく、皮膚障害などの有害事象の増大の可能性があるので、注意が必要である⁵⁾。dFdU は透析で除去可能であるため、透析患者へのゲムシタビン投与も可能とされる。

3-3 葉酸拮抗薬

メトトレキサートは葉酸拮抗薬であり、DNA 合成の阻害から抗腫瘍効果を示す。その多くは、未変化体のまま尿中排泄され代謝される。そのため、腎機能低下例は減量を要する。透析にて除去可能であるため、透析例においても投与可能であるとされる。

3-4 微小管阻害薬

タキサン系として、ドセタキセルやパクリタキセルなどは、微小管の重合や形成を阻害する薬物で、主に肝代謝を受ける薬物である。そのため、腎障害、透析時ともに、減量を要さず投与が可能であるとされる薬物である。

3-5 分子標的治療薬

がん治療の発展とともに、多数の分子標的治療薬が開発され、多数のがん治療において選択されている。透析患者における分子標的治療薬使用に関する大規模な研究報告はなく、多くは使用経験としての症例報告レベルに留まる。基本的な考えとしては、多くの分子標的治療薬は高分子化合物であり、腎臓による排泄を受けず、腎機能による体内動態に影響を受けないため、透析患者においても、減量や投与タイミングなど影響なく使用可能と考えられている。とはいうものの、データの少ない新規薬物なども多く、通常投与量の半量から開始し、忍容性などをみながら増量するなどの方法を考慮することも現実的な選択肢となる。

4 透析患者におけるがん薬物療法以外の補助的な注意点について

がん治療において、直接的な抗がん薬以外にも、その有害事象対策などで使用される薬物は多い。また、抗がん薬には分類されないがん治療薬などもあり、これらの薬物の透析時の使用についても、実臨床において重要な要素となる。

4-1 免疫調節薬

免疫調節薬にはサリドマイドやレナリドマイドがあり、主に多発性骨髄腫の治療などに用いられる。サリドマイドは肝代謝を経て、尿中への排泄はほとんど代謝物となり、腎機能低下を始め、透析例においても一般に血中濃度上昇や蓄積性の報告はなく、内服後の血中濃度に明らかな差はないとの報告がある⁹⁾。一方、サリドマイドと構造が類似しているレナリドマイドは、多くが未変化体として尿中に排泄されるため、腎機能に応じた投与量や投与間隔の調整の必要性があるとされ、透析例では 1/5 程度の減量投与とし、透析後の投与が望ましいとの報告がある⁷⁾。

4-2 ビスホスホネート製剤、抗 RANKL 抗体

がん治療において、骨転移巣の管理としてビスホスホネート製剤や抗 RANKL 抗体が必要な例は多い。透析患者においては骨粗鬆症のリスクや血中 Ca 濃度の管理として、これらの薬物の使用についての理解は重要である。しかしながら、透析患者（の骨粗鬆症）におけるビスホスホネート製剤、抗 RANKL 抗体の使用について、十分なデータはないとされていた⁸⁾。透析患者における抗 RANKL 抗体薬であるデノスマブの使用についての報告がなされ、低 Ca 血症に注意しつつ、適宜活性型ビタミン D 製剤および Ca 製剤を使用すれば、十分に有効的に使用が可能であるとされた⁹⁾。ただしこの研究は、悪性腫瘍の既往がない透析患者において、骨粗鬆症の治療として 60 mg/6 ヶ月のデノスマブの投与の検討であり、骨転移に対する用法ではない。今後、透析患者における骨転移例のがん治療としての同薬物の使用について検討が必要である。

4-3 その他、支持療法薬

がん薬物療法において、抗腫瘍薬はもちろん大事ではあるが、その有害事象対策の各種支持療法薬に関しても、腎機能に応じた適切な対応が必要になる。急性・遅発性悪心嘔吐に対する予防的制吐療法は抗がん薬治療の継続の観点から非常に重要になる。基本的に予防的制吐療法に用いられる薬物は、副腎皮質ステロイド薬、5-HT₃ 受容体拮抗薬、NK1 受容体拮抗薬などがある。これらの薬物に関しては、透析症例においては、特段減量は不要であると考えられている。ただし、一般的に広く使用されているメトクロプラミドに関しては、腎機能に応じた投与量決定が必要と考えられており、透析症例においては、通常量の半量程度での投与が勧められる。

文 献

1. Labaki C, Rawadi E, Chebel R, Bakouny Z, Droz JP, Kattan JG. Anti-neoplastic agents for patients on peritoneal dialysis: A systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2020;150:102947.
2. Janus N, Launay-Vacher V, Thyss A et al. Management of anticancer treatment in patients under chronic dialysis: results of the multicentric CANDY (CANcer and DialYsis) study. *Ann Oncol*. 2013;24(2):501-7.
3. Nishikawa Y, Funakoshi T, Horimatsu T et al. Accumulation of alpha-fluoro-beta-alanine and fluoro mono acetate in a patient with 5-fluorouracil-associated hyperammonemia. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2017;79(3):629-33.

4. Booka E, Imamura CK, Takeuchi H et al. Development of an S-1 dosage formula based on renal function by a prospective pharmacokinetic study. *Gastric Cancer*. 2016;19(3):876-86.
5. Venook AP, Egorin MJ, Rosner GL, et al. Phase I and pharmacokinetic trial of gemcitabine in patients with hepatic or renal dysfunction: Cancer and Leukemia Group B 9565. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2000;18(14):2780-7.
6. Eriksson T, Höglund P, Turesson I et al. Pharmacokinetics of thalidomide in patients with impaired renal function and while on and off dialysis. *J Pharm Pharmacol*. 2003;55(12):1701-6.
7. Dimopoulos MA, Sonneveld P, Leung N et al. International Myeloma Working Group Recommendations for the Diagnosis and Management of Myeloma-Related Renal Impairment. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2016;34(13):1544-57.
8. Wilson LM, Rebolz CM, Jirru E et al. Benefits and Harms of Osteoporosis Medications in Patients With Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2017;166(9):649-58.
9. Kunizawa K, Hiramatsu R, Hoshino J et al. Denosumab for dialysis patients with osteoporosis: A cohort study. *Scientific reports*. 2020;10(1):2496.

総説 8 腎移植患者に対するがん薬物療法

腎移植を受けた患者（以下、腎移植レシピエント）において悪性腫瘍が診断された場合、免疫抑制薬の減量（Reduction of immunosuppression: RIS）や、免疫抑制作用と抗腫瘍作用とを併せ持つ mTOR 阻害薬への免疫抑制薬の変更が、重要な悪性腫瘍への治療戦略として考慮される¹⁾。しかし、減量する免疫抑制薬の種類や用量は、悪性腫瘍の原発巣、組織型、病期、根治手術や抗がん薬の適応、転移の有無、使用する抗がん薬の種類など、個々の患者の悪性腫瘍の状況により適宜調節する必要がある。

RIS では抗腫瘍効果が期待される一方、移植腎拒絶による腎機能低下が懸念される。移植後リンパ増殖性疾患（Posttransplant immunoproliferative disease: PTLD）に対して RIS 単独治療を行った 42 例の報告では、RIS 前後の免疫抑制薬の中央値がシクロスポリン（CyA）450→125 mg/日、タクロリムス（TAC）9→0 mg/日、アザチオプリン（Aza）100→0 mg/日、ミコフェノール酸モフェチル（MMF）2000→0 mg/日、プレドニゾロン（PSL）15→5 mg/日で、3.6 週時点で 63%の症例で腫瘍縮小が観察され、39%の症例で拒絶反応を起したが、腎機能廃絶に至った症例は 3%であった²⁾。また、腎移植後に血液悪性腫瘍や固形がんと診断された腎移植レシピエントそれぞれ 30 および 57 例に対して RIS を行った 36 例の報告では、RIS 前後の免疫抑制薬の中央値が CyA 188→0 mg/日、TAC 3→1.5 mg/日、Aza 100→0 mg/日、MMF 1000→1000 mg/日、PSL 5→10 mg/日で、3.5 年の経過観察期間中に 6%の症例で拒絶反応を認めたが、ステロイド薬パルス療法で全例回復可能であった³⁾。しかし、本報告は多様な抗腫瘍療法と併用された可能性があるため、解釈には注意を要する。抗がん薬が併用される場合、抗がん薬自体が免疫抑制作用をもつことも多いため、RIS による移植腎拒絶反応の発生率は各患者での総合的な判断が必要となる。皮膚がんにおいては、発がんリスクに応じた免疫抑制薬減量法と減量に伴う移植腎拒絶リスクに関する分類も提唱されている⁴⁾。

臓器移植後の免疫抑制薬を mTOR 阻害薬へ変更することによる抗腫瘍効果に関しては複数の臓器での報告があるが⁵⁾、肝移植においては、悪性腫瘍をもつアルコール性肝障害に対する肝移植レシピエントを対象に、エベロリムス非投与群と比較して投与群で全生存期間が有意に延長されたとする 2 本の後ろ向き比較研究がある^{6,7)}。しかし、腎移植においては後ろ向き観察研究や症例報告に限られており、mTOR 阻害薬投与群と非投与群との比較による抗腫瘍効果を示した報告はない。悪性腫瘍と診断された腎移植レシピエントのカルシニューリン阻害薬（CNI）をエベロリムスに変更した 21 および 25 例の 2 本の後ろ向き観察研究の報告では、108 および 18 ヶ月間、全例で拒絶やがん死がなかったとの報告がある^{8,9)}。

抗がん薬の投与時には、免疫抑制薬と抗がん薬の薬物相互作用により代謝が拮抗して両薬物の血中濃度が変化し、免疫抑制効果や抗腫瘍効果の減弱、移植腎機能低下、抗がん薬による有害事象の増強が懸念されるが、エビデンスを評価できる報告はない。肝代謝酵素の一つである CYP3A4 で代謝されるタキサン系、ビンカアルカロイド系、アビラテロン、BRAF 阻害薬、アロマターゼ阻害薬、血管内皮増殖因子（VEGF）阻害薬などが、CYP3A4 を共有する免疫抑制薬の CyA、TAC、シロリムス、エベロリムスと理論上代謝拮抗し、両者の血中濃度が不安定になる可能性がある^{1,10)}。また、CyA は P 糖蛋白や BCRP (breast cancer resistance protein) などの ABC (ATP Binding Cassette) トランスポーターの阻害薬であり、多くの抗がん薬はこれらの基質となるため、抗がん薬の血中濃度が不安定になる可能性がある¹¹⁾。

抗がん薬そのものの移植腎機能への影響を考慮することも重要である。腎移植レシピエントの移植腎機能は eGFR が 30~40 mL/分/1.73m²程度で蛋白尿を伴うことが多く CKD の範疇に入るため、シスプラチンなどの使用時には通常の CKD 患者と同様、減量や薬物変更を考慮する必要がある。また、血管内皮増殖因子（VEGF）シグナルの阻害薬は、内皮細胞障害による血栓性微小血管症（TMA）をきたすこと、糸球体係蹄壁の podocyte を傷害し蛋白尿を来すことが知られているが、移植腎はより影響を受けやすい懸念がある。腎移植レシピエントにベバシズマブを投与し、著明な蛋白尿から移植腎機能低下を来した症例が複数報告されており^{10, 12, 13)}、症例の集積が待たれる。また、免疫チェックポイント阻害薬の使用では、免疫賦活作用により投与後 21 日程

度で高率に移植腎拒絶反応が惹起され移植腎廃絶が発生し得ることが報告されているが、この解説は CQ 5 に譲る¹⁴⁾。

文 献

- 1) Krisl JC, Doan VP. Chemotherapy and Transplantation: The Role of Immunosuppression in Malignancy and a Review of Antineoplastic Agents in Solid Organ Transplant Recipients. *Am J Transplant.* 2017 Aug;17(8):1974-1991. doi: 10.1111/ajt.14238. Epub 2017 Apr 10. PMID: 28394486.
- 2) Tsai DE, Hardy CL, Tomaszewski JE, Kotloff RM, Oloff KM, Somer BG, Schuster SJ, Porter DL, Montone KT, Stadtmauer EA. Reduction in immunosuppression as initial therapy for posttransplant lymphoproliferative disorder: analysis of prognostic variables and long-term follow-up of 42 adult patients. *Transplantation.* 2001 Apr 27;71(8):1076-88. doi: 10.1097/00007890-200104270-00012. PMID: 11374406.
- 3) Hope CM, Krige AJ, Barratt A, Carroll RP. Reductions in immunosuppression after haematological or solid organ cancer diagnosis in kidney transplant recipients. *Transpl Int.* 2015 Nov;28(11):1332-5. doi: 10.1111/tri.12638. Epub 2015 Jul 29. PMID: 26174703.
- 4) Otley CC, Berg D, Ulrich C, Stasko T, Murphy GM, Salasche SJ, Christenson LJ, Sengelmann R, Loss GE Jr, Garces J; Reduction of immunosuppression task force of the international transplant skin cancer collaborative and the skin care in organ transplantation patients Europe. Reduction of immunosuppression for transplant-associated skin cancer: expert consensus survey. *Br J Dermatol.* 2006 Mar;154(3):395-400. doi: 10.1111/j.1365-2133.2005.07087.x. PMID: 16445766.
- 5) Holdaas H, De Simone P, Zuckermann A. Everolimus and Malignancy after Solid Organ Transplantation: A Clinical Update. *J Transplant.* 2016;2016:4369574. doi: 10.1155/2016/4369574. Epub 2016 Oct 11. PMID: 27807479; PMCID: PMC5078653.
- 6) Gomez-Camarero J, Salcedo M, Rincon D, Lo Iacono O, Ripoll C, Hernando A, Sanz C, Clemente G, Bañares R. Use of everolimus as a rescue immunosuppressive therapy in liver transplant patients with neoplasms. *Transplantation.* 2007 Sep 27;84(6):786-91. doi: 10.1097/01.tp.0000280549.93403.dd. PMID: 17893613.
- 7) Thimonier E, Guillaud O, Walter T, Decullier E, Vallin M, Boillot O, Dumortier J. Conversion to everolimus dramatically improves the prognosis of de novo malignancies after liver transplantation for alcoholic liver disease. *Clin Transplant.* 2014 Dec;28(12):1339-48. doi: 10.1111/ctr.12430. Epub 2014 Sep 25. PMID: 25081431.
- 8) Chiurciu C, Carreño CA, Schiavelli R, Petrone H, Balaguer C, Trimarchi H, Pujol GS, Novoa P, Acosta F, González C, Arriola M, Massari PU; Argentinian Registry of Everolimus Treated Renal Transplant Recipients. Results of the conversion to everolimus in renal transplant recipients with posttransplantation malignancies. *Transplant Proc.* 2010 Jan-Feb;42(1):277-9. doi: 10.1016/j.transproceed.2009.11.017. PMID: 20172329.
- 9) González E, Andrés A, Polanco N, Hernández A, Morales E, Hernandez E, Huerta A, Ortuño T, Gutiérrez Martínez E, Praga M, Morales JM. Everolimus represents an advance in immunosuppression for patients who have developed cancer after renal transplantation. *Transplant Proc.* 2009 Jul-Aug;41(6):2332-3. doi: 10.1016/j.transproceed.2009.06.040. PMID: 19715911.
- 10) Kasherman L, Doi J, Karakasis K, Schiff J, Kitchlu A, Lheureux S, Oza AM. Angiogenesis Inhibitors as Anti-Cancer Therapy Following Renal Transplantation: A Case Report and Review of the Literature. *Curr Oncol.* 2021 Jan 22;28(1):661-670. doi: 10.3390/currenconcol28010064. PMID: 33499164; PMCID: PMC7924357.
- 11) Sparreboom A, Danesi R, Ando Y, Chan J, Figg WD. Pharmacogenomics of ABC transporters and its role in cancer chemotherapy. *Drug Resist Updat.* 2003 Apr;6(2):71-84. doi: 10.1016/s1368-7646(03)00005-0. PMID: 12729805.
- 12) Cheungpasitporn W, Chebib FT, Cornell LD, Brodin ML, Nasr SH, Schinstock CA, Stegall MD, Amer H. Intravitreal Antivasular Endothelial Growth Factor Therapy May Induce Proteinuria and Antibody Mediated Injury in Renal Allografts. *Transplantation.* 2015 Nov;99(11):2382-6. doi: 10.1097/TP.0000000000000750. PMID: 25905984.
- 13) Mısıri FY, Mutlu H, Eryılmaz MK, Salim DK, Coşkun HŞ. Experience of bevacizumab in a patient with colorectal cancer after renal transplantation. *J Cancer Res Ther.* 2015 Oct-Dec;11(4):1018-20. doi: 10.4103/0973-1482.168996. PMID: 26881574.
- 14) Nguyen LS, Ortuno S, Lebrun-Vignes B, Johnson DB, Moslehi JJ, Hertig A, Salem JE. Transplant rejections associated with immune checkpoint inhibitors: A pharmacovigilance study and systematic literature review. *Eur J Cancer.* 2021 Mar 12;148:36-47. doi: 10.1016/j.ejca.2021.01.038. Epub ahead of print. PMID: 33721705.

GPS 1 腎機能に基づくカルボプラチン投与量設定を行うか？

(同意率 100%)

●**キーワード** カルボプラチン、Calvert 式、投与量設定、Jaffé 法、酵素法

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。この方法は、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を評価できる論文はない。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、かつ臨床試験および日常臨床では広く普及している。

背景と目的

カルボプラチンの消失クリアランスは糸球体濾過量 (GFR) と強く相関している¹⁾。また、遊離型カルボプラチンの AUC と投与量との間に線形性が認められている²⁾。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しており、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。Calvert 式において GFR 値は CCr 値で代用することが多い。本項では、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

カルボプラチンは肺がんや婦人科がんなどの標準治療として用いられる白金製剤である。カルボプラチンの消失クリアランスは GFR と強く相関している¹⁾。また、遊離型カルボプラチンの AUC と投与量との間に線形性が認められている²⁾。Calvert らは、このような薬物動態的な特徴に基づいて、患者の実測 GFR と目標の AUC からカルボプラチンの投与量を算出する式 (Calvert 式) を作成した³⁾。

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

体表面積あたりの投与量でカルボプラチンが投与された卵巣がん患者を対象とし、Calvert 式で逆算して求めた AUC を解析した研究によると、カルボプラチンの抗腫瘍効果は AUC 値 5~7 mg・分/mL でほぼ頭打ちとなったが、血小板減少など血液毒性は AUC 値 17 mg・分/mL までの範囲でシグモイド状に増加が示された⁴⁾。そのため多くの固形がんの標準治療におけるカルボプラチンの投与量は目標 AUC 値が 5~7 mg・分/mL で設定されることが多く、その用量算出において Calvert 式が広く用いられている。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、計算が複雑であることからあまり用いられていない。いずれにせよ、目標 AUC を設定し GFR に基づいて投与量を決定する方法は合理的であるが、体表面積に基づいて投与量を決定する方法と前向きに比較した臨床試験は存在せず、そのエビデンスを評価できる論文は十分でない。

また、Calvert 式の作成過程ではクロムの放射性同位元素 ⁵¹Cr 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。本邦では 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り患者および医療従事者の負担が大きいことから、実臨床においては Calvert 式の GFR 値に CCr 値を代用してカルボプラチンの投与量を算出することが多い。

Cr はその腎排泄において糸球体濾過のみならず約 20~30%が尿細管分泌されるため、CCr 値は GFR 値よりも高くなる。また血清 Cr 値の測定には、Jaffé 法と酵素法が存在する。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 値を用いた CCr 値は GFR 値にほぼ近似する。一方、酵素法の場合、血清 Cr 測定値は正確であり、酵素法で測定された血清 Cr 値を用いた CCr 値は GFR 値より高値となる。

本邦では 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。よって Calvert 式の GFR 値に酵素法で求めた CCr 値を代用するとカルボプラチンの投与量が過量投与となる危険がある。そのため、血清 Cr 値に 0.2 を加えて、Jaffé 法による血清 Cr 値へ補正して求めた CCr 値を使用することが提唱されている⁸⁾。一方、2008 年に日本腎臓学会より「日本人の GFR 推算式」が発表されて以降⁹⁾、本推算式から得られる GFR 推算値 (eGFR) を Calvert 式に用いることも可能になった。しかし本推算式で得られる eGFR 値は標準体表面積 1.73 m² あたりの値 (mL/分/1.73m²) であるため、Calvert 式に用いる際には患者の体表面積 (BSA) 値を用いて「BSA/1.73」を乗じて個々の患者の GFR 値 (mL/分/body) を求めなければならない。

米国において、これまで血清 Cr は Jaffé 法にて測定されていたが、2010 年末までに血清 Cr 測定法は同位体希釈質量分析法 (IDMS 法) に準じた測定法に移行することとなり、真の血清 Cr 値が臨床で用いられるようになった。血清 Cr 値は約 0.2 mg/dL 低下したことから、これまでどおり Calvert 式の GFR 値に CCr 値を代用するとカルボプラチンの投与量は過剰に見積もられた。それに伴って、FDA は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) を設定し、AUC₄、5、6 でのカルボプラチン投与量上限値をそれぞれ 600 mg、750 mg、900 mg として使用するよう通知した。また過量投与を防ぐために血清 Cr 値に下限値を設けることも行われることがある。

最近の試験では、Calvert 式に GFR 値を用いないものがある。例えば、非小細胞肺癌を対象とした KEYNOTE-189 試験 (カルボプラチン・ペメトレキセド・ペムブロリズマブ療法)¹⁰⁾ や KEYNOTE-407 試験 (カルボプラチン・パクリタキセル・ペムブロリズマブ療法)¹¹⁾ である。これらの試験では Calvert 式に酵素法で求めた CCr 値を用いて投与量を算出している。これまでの考えでは Calvert 式の GFR 値に酵素法で求めた CCr 値を代用するとき、血清 Cr 値に 0.2 を加えて Jaffé 法による血清 Cr 値へ補正すべきであった。しかし KEYNOTE-189 試験や KEYNOTE-407 試験のように、臨床試験において Calvert 式に CCr を用いて投与している場合は、その試験の方法に準じてカルボプラチンの投与量を決定する必要がある。

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、非腎クリアランスは定数“25”よりも低くなり、“15”という報告がある¹²⁾。また Calvert 式は、GFR が 33~135 mL/分の患者を対象とした研究から導き出されたものであり、重度の腎不全患者において本式が使用できるかどうかは不明である。さらに非腎クリアランスは定数“25”よりも低くなるとしている¹³⁾。よって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り注意しなければならない。

CCr の推算式には Cockcroft-Gault 式の他にも Jelliffe 式、GFR の推算式には欧米の MDRD 式、CKD-EPI 式、Wright 式、日本人の GFR 推算式 (eGFR) がある。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。

またカルボプラチンの臨床試験を解釈する際に、Calvert 式の GFR に代用した値は、どの方法で血清 Cr が測定され、どの計算式が使用されたのか、GFR 値の上限設定有無や血清 Cr 値の下限値設定有無などについて留意する必要がある。各計算方法で推算値は大きく異なることもあり、用いる計算式の種類によって実際の臨床効果にどの程度の影響を与えるのか不明である。

文 献

1. Harland, S. J. et al. Pharmacokinetics of cis-diammine-1,1-cyclobutane dicarboxylate platinum(II) in patients with normal and impaired renal function. *Cancer Res.* 44, (1984).
2. Calvert, A. H., Harland, S. J., Newell, D. R., Siddik, Z. H. & Harrap, K. R. Phase I studies with carboplatin at the Royal Marsden Hospital. *Cancer Treat. Rev.* 12, 51-57 (1985).
3. Calvert, A. H. et al. Carboplatin dosage: prospective evaluation of a simple formula based on renal function. *J. Clin. Oncol.* 7, 1748-

- 1756 (1989).
4. Jodrell, D. I. et al. Relationships between carboplatin exposure and tumor response and toxicity in patients with ovarian cancer. *J. Clin. Oncol.* 10, 520–528 (1992).
 5. Egorin, M. J. et al. Pharmacokinetics and dosage reduction of cis-diammine(1,1-cyclobutanedicarboxylato)platinum in patients with impaired renal function. *Cancer research* 5432–8 (1984).
 6. Egorin, M. J. et al. Prospective validation of a pharmacologically based dosing scheme for the cis-diamminedichloroplatinum(II) analogue diamminecyclobutanedicarboxylatoplatinum. *Cancer Res.* 45, 6502–6 (1985).
 7. Chatelut, E. et al. Prediction of carboplatin clearance from standard morphological and biological patient characteristics. *J. Natl. Cancer Inst.* 87, 573–580 (1995).
 8. Ando, Y. et al. Adjustment of creatinine clearance improves accuracy of Calvert's formula for carboplatin dosing. *Br. J. Cancer* 76, 1067–1071 (1997).
 9. Matsuo, S. et al. Revised equations for estimated GFR from serum creatinine in Japan. *Am. J. Kidney Dis.* 53, 982–992 (2009).
 10. L, G. et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *N. Engl. J. Med.* 378, 2078–2092 (2018).
 11. Paz-Ares, L. et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N. Engl. J. Med.* 379, 2040–2051 (2018).
 12. Shimokata, T. et al. Prospective evaluation of pharmacokinetically guided dosing of carboplatin in Japanese patients with cancer. *Cancer Sci.* 101, 2601–2605 (2010).
 13. Oguri, T. et al. Extension of the Calvert formula to patients with severe renal insufficiency. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 76, 53–59 (2015).

GPS 2 維持透析患者へのシスプラチン投与後の薬物除去目的の透析療法を行うか？

(同意率 100%)

組織や蛋白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。そのため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の透析療法は行わない。

背景と目的

維持透析患者では、シスプラチン投与後に薬物が体内に蓄積し副作用を発生させる可能性があり、その副作用を回避する目的として透析を行われることがある。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 DNA 鎖内や鎖間で架橋をつくり、DNA の複製や転写を阻害することで抗腫瘍効果を生じ、骨髄毒性・消化器毒性・神経毒性などには注意が必要である。

血漿蛋白に結合せず主に血管内に分布する薬物（蛋白結合率が低い薬物）は透析で除去されやすい。さらに分子量が小さい薬物ほど透析での除去が期待できる。シスプラチンを透析患者に対して実施する場合、シスプラチン投与後 30～60 分経過してから透析を行い良好な治療成績を得た症例報告がある¹⁻³⁾。シスプラチン投与後に透析を行うことにより抗腫瘍効果のある遊離型シスプラチンが除去されると効果が減弱する恐れがある。しかし、シスプラチンは細胞周期非特異的に作用するため、高濃度シスプラチンを持続投与しなくとも効果は発現すると考えられるため、シスプラチンの投与後 30～60 分経過してから透析を行うことは、有効性・安全性を考える上でも合理的と思われるが、このエビデンスを評価できる論文はない。イタリア腫瘍学会からはシスプラチンを含む多剤併用療法を透析患者に対して実施する場合、シスプラチン投与後 60 分経過してから透析を行うことと記載がある⁴⁾。一方、透析により遊離型シスプラチンが急激に除去された場合でも、蛋白結合したシスプラチンが解離してその減少分を埋め合わせることはないため、透析前に投与するのではなく透析後に 25～50%に減量して投与することとの記載もある⁴⁾。いずれにしてもイタリア腫瘍学会の推奨において、シスプラチン投与後に薬物除去目的の透析を行うことの是非については明確に記載されていない。

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遊離型シスプラチンの血中濃度は急速に低下し、ダイアライザー通過後の血中濃度は測定感度以下となり、結合型シスプラチン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遊離型および結合型シスプラチン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、どの症例にて投与後 1 時間で透析開始したかは明記されていない⁵⁾。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⁶⁾。

遊離型シスプラチンについては透析により除去可能であるが、結合型は除去が難しく毒性につながることから、透析患者においては 50～75%程度まで減量して実施する報告がある⁷⁾。シスプラチン投与後、薬物除

去目的に約 3.5～4 時間の透析を行った場合も除去されるのはおもに遊離型であり、投与されたシスプラチン全体の 10%前後しか除去されない⁸⁾。そのため、シスプラチン投与後に透析を行った場合もシスプラチンの蓄積に注意が必要である。透析後はリバウンドにより、遊離型シスプラチンは再上昇する⁹⁾。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低下するとされている^{7,9)}。

遊離型シスプラチンは除去されているが組織や蛋白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、前回のガイドラインの見解と相違はなく、本 GPS 2 において、「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の透析療法は行わない」とする。

今後の課題

透析患者でのシスプラチン投与は 50～75%程度まで減量して実施する報告があるが⁷⁾、シスプラチンを全量で投与している報告もある¹⁰⁾。Dose-intensity を落とさないためにシスプラチンを全量投与し、副作用を最小限に抑えるために投与直後に透析を行うことの有益性については今後の検討課題である。

文献

1. 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 105, 1482-1488 (2008).
2. 濱田毅ほか. 低用量 FP(5-Fluorouracil+cis-dichlorodiammineplatinum)・放射線併用療法で完全奏功が得られた腎不全透析患者の食道癌の 1 例. Prog. Dig. Endosc. 75, 1348-9844 (2009).
3. Yokoyama, S. et al. A case of an advanced gastric cancer patient on hemodialysis achieving long-term progression-free survival after CPT-11+CDDP therapy. Japanese J. Cancer Chemother. 39, 817-820 (2012).
4. Pedrazzoli, P. et al. Management of patients with end-stage renal disease undergoing chemotherapy: Recommendations of the Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM) and the Società Italiana di Nefrologia (SIN). ESMO Open 2, 1-8 (2017).
5. 宮川政昭ほか. 慢性腎不全維持透析患者における cis-diamminedichloroplatinum. 癌と化学療法 14, 2491-2495 (1987).
6. 宮川政昭ほか. 維持透析患者に合併した胃癌に対する Cisplatin を主体とした化学療法の検討. 腎と透析 23, 179-182 (1987).
7. Janus, N., Thariat, J., Boulanger, H., Deray, G. & Launay-Vacher, V. Proposal for dosage adjustment and timing of chemotherapy in hemodialyzed patients. Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol. 21, 1395-1403 (2010).
8. Gouyette, A. et al. Kinetics of cisplatin in an anuric patient undergoing hemofiltration dialysis. Cancer Treat. Rep. 65, 665-668 (1981).
9. Lichtman, S. M. et al. International Society of Geriatric Oncology (SIOG) recommendations for the adjustment of dosing in elderly cancer patients with renal insufficiency. Eur. J. Cancer 43, 14-34 (2007).
10. Amagai, H. et al. Pharmacokinetics of cisplatin in an esophageal cancer patient on hemodialysis who was treated with a full-dose cisplatin-fluorouracil regimen: A case report. J. Oncol. Pharm. Pract. 25, 1767-1775 (2019).

CQ 4 透析患者に対する免疫チェックポイント阻害薬の使用は推奨されるか？

●キーワード 免疫チェックポイント阻害薬、免疫療法、透析、免疫関連有害事象

〔推奨文〕

透析患者に対して免疫チェックポイント阻害薬を使用した症例報告の集積により、安全性に関する一定の情報が得られ、腎細胞がんにおいては分子標的治療薬よりも奏効率が高い可能性があることも示されたため、透析患者に対して免疫チェックポイント阻害薬の使用は推奨される。

推奨グレード：行うことを弱く推奨する（提案する）（同意率 92.6%）

推奨に関連する価値観や好み（検討した各アウトカム別に、一連の価値観を想定する）

免疫チェックポイント阻害薬（ICI）が一般的にがん治療に用いられるようになってまだ日が浅く、本領域におけるエビデンスを評価できる論文は乏しい。観察研究も報告がない本領域においては、症例報告の集積情報を参考にする必要があり、評価が可能なアウトカムは限定される。また、アウトカムを比較するためにはがん種を特定する必要があるため、本 CQ では報告数が多い腎細胞がんに焦点を当てて検討を行った。

ICI を使用した場合の全生存期間や無増悪生存期間は、がん患者に対して最も重要視される益のアウトカムである。しかしながら、これらの情報は症例報告から収集できないケースが多かったため評価していない。

奏効率は症例報告からも収集可能な益のアウトカムである。一般的な重要度は全生存期間より低いものの、ICI による奏効率が分子標的治療薬による奏効率よりも高いことは有益であると評価した。

免疫関連有害事象（irAE）の発生率は、症例報告からも収集可能な害のアウトカムであるが、直接的な比較対象が存在しないことから評価が困難であった。分子標的治療薬による grade 3 以上の有害事象と比較した場合、ICI における有害事象の発生率が低い傾向を示したことは有益であると評価した。

透析患者における ICI の奏効率や irAE の発生率が、腎代替療法を施行していない一般人口と比較して顕著な差がなかったことを確認し、透析患者における ICI の治療が害ではないことを評価した。

CQ に対するエビデンスの総括（重大なアウトカム全般に関する全体的なエビデンスの強さ）

エビデンスの確実性：D（非常に弱い）

推奨の強さを決定するための評価項目

1 推奨の強さの決定に影響する要因

アウトカム全般に関する全体的なエビデンスが強い

判定：いいえ

説明：エビデンスの確実性は D（症例報告の集積）である。また、全生存期間は評価が困難であり、奏効率と有害事象の発生率のみで判断した。

益と害のバランスが確実

判定：いいえ

説明：益のアウトカムである奏効率は腎細胞がんにおける他の治療成績と比較して高い傾向が認められる。また、害のアウトカムとして irAE の発生率が報告されており、これには比較対象が存在しないが、非透析患者における irAE の発生率を参照するとほぼ同様の発生率であった。以上より、益が上回る可能性が高いと判

断したものの評価可能なアウトカムが限られている。

2 推奨の強さに考慮すべき要因

- ・患者の価値観や好み、負担の確実さ（あるいは相違）
- ・正味の利益がコストや資源に十分見合ったものかどうかなど

ICI の選択により、細胞障害性抗がん薬や分子標的治療薬では生じることがない irAE のリスクが問題となる。irAE は注意が必要な有害事象であり、重篤なものでは致命的な障害を受ける可能性もある。このリスクをどの程度に捉えるかについては患者の価値観に大きく影響する。また、ICI は薬価が高額であり、薬剤費用に対して得られる生存期間が明確ではないという点を治療選択にどの程度考慮するかは患者の価値観によって異なる。

推奨解説

本邦の透析患者は、特定のがんの発症率が一般人口と比較して高いことが知られている¹⁾。その要因としては、年齢などの一般的な危険因子に加え、透析導入後早期にがんが発見されることが多いことから、慢性腎臓病による発がんリスクを継承している可能性が示唆されている。透析患者では、腎細胞がん、尿路上皮がんなどの泌尿器系がんの標準化発症率が高く²⁾、本邦の ICI の適応の取得状況から考えても、透析施行中のがん患者に ICI を使用する可能性が十分にあり、透析人口と高齢化に伴うがん罹患患者数の両方の増加が進む本邦においても重要な課題となる。

本 CQ では、透析患者の抗がん薬選択に活用されることを想定し、透析患者を対象として ICI の有用性を ICI 以外の治療を行った患者と比較するためのシステマティックレビューを行った。その結果、観察研究は検出されず、症例報告が 24 報、症例報告に基づくレビューが 3 報検出された。本 CQ 検討グループではこれらの症例報告の集積情報に基づき推奨を検討した。

ICI 治療を受ける際に期待する最大のアウトカムは全生存期間の延長である。次いで、無増悪生存期間の延長も推奨につながる重要度の高い情報である。我々が行ったシステマティックレビューでは観察研究が検出されず、症例報告のみであったため、全生存期間や無増悪生存期間に関する記述がある文献はわずかであった。本 CQ におけるこれらのアウトカムは評価することができなかつたため、今後の研究が必要である。

多くの症例報告で収集可能な益のアウトカムとして奏効率に着目した。システマティックレビューで検索された症例報告 24 報 67 症例（腎細胞がん：26 症例、メラノーマ：9 症例、肺がん 8 症例、泌尿器・生殖器がん：7 症例、尿路上皮がん：4 症例、その他：13 症例）に基づく本 CQ 検討グループの集計では、最も報告数の多い腎細胞がんの症例において、ICI による奏効率が 46.2%であった。比較対象として、ICI と同様に腎細胞がんの一次治療に用いられる各種分子標的治療薬治療を受けた透析患者の情報を参照すると、スニチニブによる奏効率は 33.3%、mTOR 阻害薬による奏効率は 4.4%、アキシチニブによる奏効率は 15.4%であることが症例報告の集積により報告されている³⁾。症例報告の集積による比較であるため、確実性は低いものの、いずれの分子標的治療薬の奏効率と比較しても ICI による奏効率が高い傾向がある。また、一般人口の腎細胞がん患者における ICI の奏効率は、ニボルマブ単剤治療で 25.1%⁴⁾、ニボルマブ・イピリムマブ併用療法で 41.3%⁵⁾であることを考慮すると、透析患者は ICI の奏効率が低い集団ではないことが示唆される。

ICI において irAE の発生率は注目すべき害のアウトカムである。システマティックレビューで検索された症例報告 67 症例に基づく本 CQ 検討グループの集計では、70.1%の症例に何らかの irAE の発現が報告されており、17.9%の症例に grade 3 以上の重篤な irAE が報告された。irAE は ICI 固有の有害事象であり、ICI 以外の治療と比較することができない。参考となる情報として、分子標的治療薬による治療を透析患者に施行した場合の有害事象の発生率と ICI 治療を非透析患者に施行した場合の irAE の発生率を示す。評価可能な文献のみの集計ではあるが、分子標的治療薬による治療を透析患者に施行した場合の grade 3 以上の有害事象は、スニチニブでは 26.8%、エベロリムスでは 23.5%、テムシロリムスでは 23.5%、アキシチニブでは 15.4%

の患者に認められた³⁾。非透析患者の irAE の発生率は、前述の一般人口の腎細胞がん患者に対するニボルマブ単剤治療の試験において 79%の患者に治療関連有害事象が認められ、19%の患者に grade 3 以上の重篤な有害事象が生じたと報告されている⁴⁾。同様にニボルマブ・イピリムマブ併用療法の試験においても治療関連有害事象は 94%、grade 3 以上の重篤な有害事象は 47%の患者に認められた⁵⁾。これらの発生率は直接比較できるものではなく、がん種や薬物によってもその発生率は異なるが、透析患者は irAE を含む治療関連有害事象の発生率が極度に高い集団ではない可能性がある。

本 CQ では、QOL の改善に関わるアウトカムを調査することができなかった。QOL の改善は患者の治療選択に大きく影響を及ぼす因子であり、今後の研究が必要である。

全体の推奨度として、エビデンスを評価できる論文は存在しないものの症例報告の集積から一部のアウトカムについては低い確実性のもとで評価することができた。透析患者に対する ICI の奏効率は、腎細胞がんの患者において ICI 以外の標準治療による奏効率よりも高い可能性がある。また、比較対象はないものの透析患者における irAE の発生率が明らかになり、安全性が明らかにされつつある。以上より、本 CQ 検討グループでは、ICI によって得られる効果を害のアウトカムが上回らないと考え、透析患者に対して ICI は推奨されると判断した。これらは症例報告の集積のみから評価しており、エビデンスの確実性は非常に低い。推奨の強さは、エビデンスの確実性の低さ、益と害のバランスの不確実さ、コストに対して得られる益のアウトカムの確実性の低さを考慮して 2 (弱い) とした。

本 CQ にはエビデンスを評価できる論文がなく、症例報告のみでしか情報が得られていない。一定の確実性を得るためには、少なくとも患者背景の整合が得られた観察研究の実施が必要である。また、全生存期間や無増悪生存期間などのアウトカムの評価を ICI と ICI 以外の薬物で比較する試験も必要である。また、安全性のモニタリングを強化するためにも、透析患者に好発する irAE があるかを解析する研究も重要である。

文 献

1. 海津嘉蔵ほか,血液透析患者とがんの関係. 診断と治療. 2013; 101: 1071-1076.
2. 海津嘉蔵ほか,透析患者における悪性腫瘍の疫学. 変革する透析医学, 医薬ジャーナル社. 2012: 333-340.
3. Klajner E, et al. Targeted and immune therapies among patients with metastatic renal carcinoma undergoing hemodialysis: A systemic review. *Semin Oncol.* 2020; 47: 103-116. PMID: 32522380
4. Motzer RJ, et al. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2015; 373: 1803-1813. PMID: 26406148
5. Motzer RJ, et al. Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2018; 378: 1277-1290. PMID: 29562145

CQ 5 腎移植患者に対する免疫チェックポイント阻害薬の使用は推奨されるか？

●キーワード 免疫チェックポイント阻害薬、腎移植、免疫関連有害事象、拒絶反応、免疫抑制薬

〔推奨文〕

腎移植後の皮膚扁平上皮がんにおいては、免疫チェックポイント阻害薬（ICI）が他の治療よりも全生存期間を延長させ、奏効率も顕著に高いことが示されているため、特に同がんに対しての ICI の使用は推奨される。一方、腎移植後の患者では ICI の使用により拒絶反応の発生率が顕著に高まることが知られているが、mTOR 阻害薬の使用を含む免疫抑制薬の多剤併用（悪性腫瘍のために減薬しないことと同義）を継続することで拒絶反応が抑制される可能性がある。

推奨グレード： 行うことを弱く推奨する（提案する）（同意率 100%）

推奨に関連する価値観や好み（検討した各アウトカム別に、一連の価値観を想定する）

免疫チェックポイント阻害薬（ICI）が一般的にがん治療に用いられるようになってまだ日が浅く、本領域におけるエビデンスを評価できる論文は乏しい。観察研究についても報告が限定される本領域においては、症例報告の情報も可能な限り評価すべきであると考えた。また、アウトカムを比較するためにはがん種を特定する必要があるため、本 CQ では報告数が多いメラノーマと非メラノーマの皮膚扁平上皮がんに焦点を当てて検討を行った。

ICI を使用した場合の全生存期間や無増悪生存期間の延長は、限定的な観察研究ではあるが、重要な益のアウトカムとして評価した。

奏効率は、一般的な重要度は全生存期間より低いものの、症例報告からも収集可能な限られた益のアウトカムであるため、益のバランスに考慮した。

ICI を適用することにより貴重な移植腎を失うことやそれにつながる拒絶反応が発現することは移植患者において重要な害のアウトカムであり、重点を置いて評価したが、具体的な回避策が見出せる場合にはアウトカムのバランスを考慮することとした。

免疫関連有害事象（irAE）の発生率は、症例報告からも収集可能な害のアウトカムであるが、直接的な比較対象が存在しないことから評価が困難であった。腎移植患者と非移植患者の irAE の発生率を記述することで害のアウトカムの参考情報とした。

腎移植患者における ICI の奏効率や irAE の発生率が、腎代替療法を施行していない一般人口と比較して顕著な差がなかったことを確認し、透析患者における ICI の治療が害ではないことを評価した。

CQ に対するエビデンスの総括（重大なアウトカム全般に関する全体的なエビデンスの強さ）

エビデンスの確実性： C（弱い）

推奨の強さを決定するための評価項目

1 推奨の強さの決定に影響する要因

アウトカム全般に関する全体的なエビデンスが強い

判定： いいえ

説明： 全生存期間、奏効率および拒絶反応は観察研究 1 報と症例報告の集積から評価しており、確実性は

低い。

益と害のバランスが確実

判定：いいえ

説明：益のアウトカムとして全生存期間は延長するものの、害のアウトカムとして拒絶反応および移植片喪失のリスクが高まることが報告されている。しかし、拒絶反応は mTOR 阻害薬を含む免疫抑制薬の多剤併用（悪性腫瘍のために減薬しないことと同義）により抑制できる可能性があり、益が上回ると判断したものの確実性は低い。

2 推奨の強さに考慮すべき要因

- ・患者の価値観や好み、負担の確実さ（あるいは相違）
- ・正味の利益がコストや資源に十分見合ったものかどうかなど

ICI の使用により、生存期間は延長する可能性があるが、拒絶反応や移植片喪失のリスクも高まる。拒絶反応により移植片喪失が生じた場合には次なる腎代替療法として、再移植あるいは透析療法を導入することとなる。再移植に関しては担がん患者は適応外となるために、血液透析あるいは腹膜透析の再導入が適応となる。透析療法の導入はがん治療を継続することを可能とするが、腎移植生着時よりも身体的・精神的な負担が生じる可能性がある。透析再導入のリスクをどのように捉えるかについては患者の価値観に大きく影響する。また、ICI の薬価は高額であり、薬剤費用に対して得られる生存期間をどのように捉えるかについては患者の価値観によって異なる。

推奨解説

腎移植は、腎代替療法の中で生命予後の改善、生活の質の改善、医療経済的な観点からも最も優れた治療法である。非自己の移植腎が体内に入ることによって生じる液性免疫および細胞性免疫応答を介した拒絶反応を抑えるために免疫抑制薬の内服が必須となる。腎移植患者は、ある種の悪性腫瘍の発症率が一般人口と比較すると増加する。その理由としては、一般人口と同様の危険因子に加え、慢性腎臓病患者特有の危険因子、免疫抑制薬による危険因子が挙げられる（総説 1 の 3-2 参照）。特に、免疫抑制薬によるがんウイルスの活性化やがん細胞への immune surveillance（免疫監視機構）の抑制が悪性腫瘍発生に大きく寄与している。がん種としては非メラノーマの皮膚がんやメラノーマ、移植後リンパ増殖性疾患、腎・尿路がん、消化器系がん、肺がんなどの標準化発症率（standardized incidence rate: SIR）が高いことが報告されているが⁹⁾、人種差が大きく、白人と比較してアジア人では皮膚がんは少ない。しかし、本邦からの報告では決して非メラノーマ皮膚がんが少なくないという報告⁹⁾と、発症数自体はそれほど多くないがそもそもまれながん種であるために、一般人口と比較すると SIR が高いという報告⁹⁾があり、本邦においても注意が必要ながん種であると考えられる。このような状況の中で、腎移植患者においても免疫チェックポイント阻害薬（ICI）が適応となる皮膚がん（メラノーマ）、肺がん、腎細胞がん、消化器系がん、尿路上皮がんに加え、現在治験が進行中である非メラノーマの皮膚がんを含めた他のがん種に対しても ICI を使用する機会が増えるため、本 CQ が臨床においてますます重要な課題となる。

本 CQ に対してシステマティックレビューを行った結果、観察研究は 1 報、腎移植患者に対して ICI 治療を行った症例報告が 48 報検出され、これらの症例報告に基づくレビューも 13 報検出された。

ICI の治療を受けることで期待される最大のアウトカムは生存期間の延長である。腎移植患者における ICI 治療と他の治療の生命予後を比較する観察研究が 1 報のみ存在する⁴⁾。この多施設共同の観察研究によれば、非メラノーマの皮膚扁平上皮がんにおいて、ICI の治療は ICI 以外の治療と比較して全生存期間を有意に延長するが、メラノーマにおいては ICI の優越性を認めなかったことが報告されている⁴⁾。さらに、同研究では、拒絶反応の有無、血液透析への移行、並びに早期拒絶反応の有無が全生存期間に影響を及ぼさないことも示している。同研究における限界として、ICI 以外の治療を受けた患者の背景や治療内容が不均一であり、薬物

が特定されていないことが挙げられる。また、システマティックレビューで検索された症例報告では、生存期間に関する情報が得られるものが少なく、評価が不可能であった。以上より、全生存期間においては、確実性が低いものの、腎移植患者に多い非メラノーマの皮膚がんは ICI の治療を選択することの益があると考えられる。

また、奏効率は重要な腫瘍関連のアウトカムである。前述の観察研究では、ICI 治療を受けた非メラノーマの皮膚扁平上皮がん患者の奏効率は 33.3% であり、ICI 以外の治療を受けた患者の奏効率 8.6% と比較して高い傾向を示し、メラノーマの患者でも同様の傾向を認めたことを報告している⁴⁾。また、システマティックレビューで検索された症例報告 47 報 101 症例（メラノーマ：48 症例、非メラノーマの皮膚扁平上皮がん：27 症例、肺がん：8 症例、その他：18 症例）に基づく本 CQ 検討グループの集計では、ICI 治療を受けた患者の奏効率は非メラノーマの皮膚扁平上皮がんにおいて 35.3%、メラノーマにおいて 54.5% であり、前述の観察研究で示された奏効率と同様であった。生存期間と同様に確実性が低いものの、奏効率においてもメラノーマを含む皮膚がんにおいて ICI の治療を選択することの益があると考えられる。

ICI は T 細胞性免疫を賦活化することにより抗腫瘍効果を発揮するが、移植患者においてはこの免疫賦活化により拒絶反応を惹起する可能性がある。前述の観察研究では、ICI を使用した腎移植患者の拒絶反応の発生率は 42% と報告されており、そのうち、移植腎の喪失に至った患者は 65.5% であった⁴⁾。ICI 以外の治療を受けた腎移植患者における拒絶反応の発生率は同研究では 5.4% であり、ICI 使用患者は拒絶反応の発生率が高い傾向を示した⁴⁾。システマティックレビューで検索された症例報告 101 症例に基づく本 CQ 検討グループの集計でも拒絶反応の発生率は 45.5% と観察研究で示された発生率と同様であった。この結果から ICI を使用する腎移植患者においては ICI を使用しない場合と比較して拒絶反応のリスクが高まると考えられるため、より慎重なモニタリングが必要となる。他方、免疫抑制薬に mTOR 阻害薬を使用することで ICI 治療中の移植片生着期間を有意に延長させるとともに、mTOR 阻害薬の使用が拒絶反応のリスクを下げるのが前述の観察研究により示された⁴⁾。mTOR 阻害薬の移植腎保護作用については詳細な機序は明らかにされていないものの、腎移植患者における皮膚がんの二次予防への効果が明らかにされており⁵⁾、拒絶反応を抑制するためにも重要な薬物であると考えられる。また、拒絶反応は、ICI 治療を行う時点の免疫抑制薬の剤数が少ない患者ほど発生率が高い傾向も知られている。前述の観察研究においても ICI 治療中に拒絶反応を認めなかった患者では、免疫抑制薬の剤数 0~1 剤への減薬が 20% であったが、拒絶反応を認めた患者では、0~1 剤への減薬が 44.8% であり、有意差は認めなかったものの拒絶反応を認めた患者においては免疫抑制薬の剤数が少ない傾向を報告している⁴⁾。本 CQ 検討グループによる症例報告の集計においても、免疫抑制薬を 3 剤使用した患者の 29.4%、2 剤使用した患者の 35.4%、1 剤使用した患者の 61.3%、使用しなかった患者では全例で拒絶反応が報告されており、拒絶反応の発生率は使用した免疫抑制薬の剤数が少ないほど高くなる傾向が確認された。がん患者の予後不良因子として免疫抑制薬の使用が知られており、移植患者ががんの診断を受けてから、増悪を回避する目的で免疫抑制薬を減薬することがある（総説 1 の 3-2 参照）。ICI 治療を開始する際は免疫抑制薬の 3 剤併用レジメンの適用を考慮する必要があるかもしれないが、エビデンスを評価できる論文は存在しない。以上、システマティックレビューで検索された観察研究および症例報告の集積から、少なくとも ICI を使用する際、mTOR 阻害薬を含む免疫抑制薬の多剤併用を継続することで拒絶反応のリスクが低くなる可能性が示唆されている。

移植腎喪失が生じた場合、再移植に関しては担がん患者が適応外となるため、血液透析あるいは腹膜透析の導入が適応となる。透析療法の導入はがん治療を継続することを可能とするが、腎移植生着時よりも身体的・精神的な負担が生じる可能性がある。透析再導入のリスクをどのように捉えるかについては患者の価値観に大きく影響するため、ICI の治療に伴うリスクとして患者への十分な説明が必要である。

以上より、ICI 治療により腎移植患者の拒絶反応のリスクは高まるが、mTOR 阻害薬を含む多剤免疫抑制療法により拒絶反応を回避できる可能性があり、さらに腎代替療法により治療を継続するための方策が存在することを考慮すると、拒絶反応のリスクの高さは ICI の使用による大きな益の効果を上回る害にはならな

いと判断した。

ICI 治療において免疫関連有害事象 (irAE) の発生率は注目すべき害のアウトカムである。前述の観察研究では、腎外病変のみの評価であるが少なくとも 1 つの irAE を認めた患者は 24.6%であったと報告している⁴⁾。irAE は ICI 治療固有の有害事象であり、ICI 以外の治療と比較することができない。非移植患者の irAE の発生率を参考にすると、イピリムマブ単剤療法を受けたメラノーマ患者においては 85%に何らかの irAE が発症したことが報告されており⁶⁾、腎移植患者において報告されている irAE の発生率が極度に高いものではないと考えられる。

以上より、本 CQ では害のアウトカムである拒絶反応のリスクが、益のアウトカムである全生存期間の延長や奏効率の高さに基づく効果を上回る可能性は低いと考え、腎移植患者に対する ICI の治療は推奨されると判断した。これらは 1 報の観察研究と症例報告の集積により評価しているため、エビデンスの確実性の低さ、透析再導入リスクに対する患者の価値観の違い、薬剤費用と得られる益のアウトカムに対する患者の価値観の違いなどを考慮して推奨の強さは 2 (弱い) とした。

本 CQ のシステマティックレビューで検出された文献は、観察研究の 1 報を除き、全てが症例報告である。そのため、多くのバイアスが存在することに注意が必要である。今後、メラノーマを含む皮膚がん以外のがん種における生命予後を ICI 治療と ICI 以外の治療で比較する試験、ICI 治療中の腎移植患者における拒絶反応を抑制する免疫抑制薬のレジメンを検証する試験、mTOR 阻害薬の移植片保護作用を検証する比較試験などの研究の進展が必要である。

文 献

1. Engels EA, et al. Spectrum of cancer risk among US solid organ transplant recipients. *Jama*. 2011; 306: 1891-1901. PMID: 22045767
2. Imamura R, et al. Cumulative cancer incidence and mortality after kidney transplantation in Japan: A long-term multicenter cohort study. *Cancer Med*. 2021; 10: 2205-2215. PMID: 33314709
3. 岩藤和広ほか、腎移植後の悪性腫瘍 その現状と要因と対策. *日本臨床腎移植学会雑誌*. 2014; 2: 44-61.
4. Murakami N, et al. A multi-center study on safety and efficacy of immune checkpoint inhibitors in cancer patients with kidney transplant. *Kidney Int*. 2021; 100: 196-205. PMID: 33359528
5. Euvrard S, et al. Sirolimus and secondary skin-cancer prevention in kidney transplantation. *N Engl J Med*. 2012; 367: 329-339. PMID: 22830463
6. Horvat TZ, et al. Immune-Related Adverse Events, Need for Systemic Immunosuppression, and Effects on Survival and Time to Treatment Failure in Patients With Melanoma Treated With Ipilimumab at Memorial Sloan Kettering Cancer Center. *J Clin Oncol*. 2015; 33: 3193-3198. PMID: 26282644

第 3 章 がん薬物療法による腎障害への対策

総説 9 化学療法（白金系）

1 シスプラチンによる腎障害への対策（仮称）

シスプラチンによる腎毒性は開発初期より確認されており、腎障害の回避を目的とした 3 L/日以上的大量補液や利尿薬の投与、Mg 補充を併用することを条件に、その後の開発が進められた経緯がある。腎障害の回避策について、エビデンスを評価できる比較試験は乏しいものの現在の日常臨床においてはすでに確立した支持療法として位置づけられることから、本ガイドライン 2022 年版においては総論として概説することとした。なお、シスプラチン投与時におけるショートハイドレーション法については、CQ6 としてレビューを行った。

1-1 シスプラチンの腎毒性と開発における歴史的背景

シスプラチンは、2 価の白金にクロル基とアンモニア基が cis 結合した高い抗腫瘍効果を示す代表的な白金製剤であり、開発の歴史は 1970 年代にまで遡る。1972 年に米国にて初期臨床試験が開始されたものの、その強い腎毒性のために開発が一時中断された。その後の前臨床試験において、シスプラチン投与時の大量水分負荷（ハイドレーション）と利尿薬投与により、腎機能障害が回避可能であることが示されたことから、慎重な投薬管理を条件に臨床試験が再開され、有効性および安全性が示された。シスプラチンは 1978 年に欧米において、1983 年には本邦においても承認され、今や全世界で多くのがん種に対して使用されている。

上記の歴史的な経緯により、シスプラチンは開発当初より一貫して腎障害の予防・軽減のために投与前後の大量補液が原則とされてきた。これに加え、必要に応じて利尿薬の併用、Mg 補充療法の併用などが一般に行われている。本邦のシスプラチンの添付文書では、投与時の補液法として投与前から投与終了後までに計 2500 mL～5000 mL の補液を 10 時間以上かけて行い、尿量確保に注意し、必要に応じてマンニトールおよびフロセミドなどの利尿薬を投与することと注意喚起されている。一方で、長時間にわたる大量補液法では、入院による投薬管理が必要であり、がん薬物療法中の患者の生活の質を落とす要因となり得るため、外来管理が可能な投与法の確立が望まれるところであった。シスプラチンの投与法に関するエビデンスを評価できる質の高いランダム化比較試験は存在しないものの、CQ6 に述べるシスプラチンによる腎障害の病因解明に関する研究成果に基づいた少量かつ短時間の補液（short hydration: ショートハイドレーション）法（表 12）^{9, 10)}の有用性・安全性が国内外より前向き研究で示された。米国 National Comprehensive Cancer Network (NCCN) による化学療法オーダーテンプレート、日本肺癌学会による「シスプラチン投与におけるショートハイドレーションの手引き（2015 年 8 月）」の公開によって本邦でも普及がすすみ、2018 年にはシスプラチン添付文書の用法・用量に関連する注意事項として「最新の『がん薬物療法時の腎障害診療ガイドライン』などを参考にし、ショートハイドレーション法が適用可能と考えられる患者にのみ実施すること」との記載が追記されるに至った。以下に、シスプラチンによる腎障害の発症機序、支持療法としての利尿薬や Mg 投与の有用性について解説する。

1-2 シスプラチンによる腎障害の発症機序と対策

シスプラチンによる腎障害の発症機序として、遊離型シスプラチンの関与が示されている。静脈投与されたシスプラチンは 90%以上が血液中のアルブミンと結合し、その他は非結合の遊離型シスプラチンとして存在する。シスプラチンは血漿中で、主にアルブミンやグロブリンとすみやかに結合して活性を失い毒性が低下すると考えられており、腎障害は主に上記の遊離型シスプラチンによって惹起され¹⁾、用量依存性であると考えられている。

表 12 シスプラチン投与における大量補液法とショートハイドレーション法の比較

	大量補液法*1	ショートハイドレーション法*2
補液	<ul style="list-style-type: none"> ・投与前、1000～2000 mL の輸液を 4 時間以上かけて投与 ・投与時、投与量に応じて 500～1000 mL の生理食塩液またはブドウ糖-食塩液に混和し、2 時間以上かけて点滴静注 ※点滴時間が長時間に及ぶ場合には遮光して投与すること ・投与終了後、1000～2000 mL の輸液を 4 時間以上かけて投与 	<ul style="list-style-type: none"> ・生理食塩水を含めた補液として、合計 1600～2500 mL（4 時間～4 時間 30 分）
経口補液	・記載なし	・当日シスプラチン投与終了までに 1000 mL 程度
マグネシウム	・記載なし	・合計 8 mEq
利尿剤	・投与中の尿量確保に注意し、必要に応じてマンニトールおよびフロセミドなどを投与	・20%マンニトール 150～200 mL またはフロセミド 20 mg 静注

*1：シスプラチン添付文書、用法・用量に関連する注意より引用

*2：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より引用

蛋白結合型シスプラチンは糸球体でろ過されないが、遊離型シスプラチンは糸球体でろ過され尿細管上皮細胞に側底膜から有機カチオン輸送系トランスポーター（organic cation transporter 2: OCT2）を介して細胞内に取り込まれ、尿細管上皮細胞内に蓄積し、DNA に直接結合して尿細管壊死を引き起こすとされており^{2,3)}、主には近位尿細管終末部（セグメント 3）を障害する。

シスプラチン投与後、遊離型シスプラチンはわずか 2 時間程度で体内から排泄されることが示されており、さらに前臨床研究として行われた 24 時間持続の点滴静注（80 mg/body）でも遊離型シスプラチンの濃度は投与終了時にピークに達し、投与終了後約 2 時間で測定限界まで低下するとされている⁴⁾。シスプラチンによる急性腎障害を回避するためには、高濃度の遊離型シスプラチンが長時間にわたり腎に停滞することを避け、速やかな排泄を促すことが有用であり、シスプラチン投与開始時には患者を十分な利尿状態に管理することが重要である。さらにシスプラチンは高度催吐性リスクを有する薬物に分類されており、投与後の消化器毒性（悪心・嘔吐など）に伴う脱水などにより腎障害が増悪する可能性があることから、特に経口補水液の摂取量が著しく低下した症例や、循環血漿量の低下が懸念される症例では、積極的な追加補液などの介入が必要である。

1-3 シスプラチンの分割投与

腎障害の予防・軽減を目的としたシスプラチンの分割投与に関する前向きランダム化比較試験は報告されておらず、分割投与法を積極的に推奨する根拠には欠ける。このため、腎機能正常者に対する分割投与に関しては、有用性を示すエビデンスが乏しく推奨されない。ただし、前臨床試験や一部の小児がん領域の検討にて、短時間分割投与法と比較し持続投与法において腎障害の発現率が少なかったことが報告されており⁵⁾、今後の検討が待たれる。

1-4 シスプラチン投与時における利尿薬投与および Mg 補充

シスプラチンによる腎障害を回避することを目的とした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の投与は大量補液とともに広く用いられているが、ランダム化臨床第 II 相試験における有用性の評価は報告されているものの、検証的試験によりその有効性および安全性は示されていない。しかしながら、前述のとおり、利尿薬の投与は、開発早期から現在に至るまで広く用いられている方法であり、その有用性

は確立していると考えられる。なお、本剤の添付文書においても、尿量確保に注意し、必要に応じてマンニトールおよびフロセミドなどの利尿薬の投与をする旨の注意喚起がなされている。

また、シスプラチン投与による低 Mg 血症も腎障害悪化の原因となる。低 Mg 血症を来す機序としては、シスプラチン投与により近位尿細管などにおける Mg の排泄が亢進することにより、低 Mg 血症が生じることが報告されている⁹⁾。これに加え、シスプラチン投与後の消化器毒性による Mg の摂取不足や吸収障害も、低 Mg 血症を引き起こす一因となり得る。低 Mg 血症により近位尿細管におけるシスプラチンの再吸収が促進されることで、腎障害の発現およびさらなる増悪の原因となる可能性が示唆されており⁷⁾、腎障害の予防を目的とした Mg の補充が行われる。シスプラチン投与時の Mg の補充については、比較試験における腎障害の軽減が報告されているものの⁸⁾、ランダム化第 II 相試験での報告であり、有効性および安全性は十分に検証されていない。しかしながら、高齢者などを除き、Mg 補充による有害事象は軽微であり害は少ないことを踏まえると、シスプラチン投与による腎障害の予防を目的とした Mg の補充は推奨される。なお、シスプラチン投与時の Mg の補充量については、明確な推奨量はないものの、臨床試験などにおいてはシスプラチン投与前に 8 mEq を補充する方法や、シスプラチン投与前後にそれぞれ 4 mEq を補充する方法が用いられている。

まとめ

腎機能正常者に対するシスプラチン投与時の腎障害を軽減するため、3000 mL/日以上以上の補液とともに、利尿薬投与や Mg 補充を行う。腎機能正常者に対する分割投与に関しては、有用性を示すエビデンスが乏しく推奨されない。

文 献

- 1) Sasaki Y, Tamura T, Eguchi K, et al. Pharmacokinetics of (glycolate-0,0')-diammine platinum (II), a new platinum derivative, in comparison with cisplatin and carboplatin. *Cancer Chemother Pharmacol.* 1989;23:243-6.
- 2) Filipski KK, Mathijssen RH, Mikkelsen TS, Schinkel AH, Sparreboom A. Contribution of organic cation transporter 2 (OCT2) to cisplatin-induced nephrotoxicity. *Clin Pharmacol Ther.* 2009;86:396-402.
- 3) Miller RP, Tadagavadi RK, Ramesh G, Reeves WB. Mechanisms of Cisplatin nephrotoxicity. *Toxins (Basel).* 2010;2:2490-518.
- 4) 堀内正敏ほか：Cis-dichlorodiammineplatinum(II)の体内動態. *癌と化学療法*, 9(4) : 632-637, 1982.
- 5) Erdlenbruch B, et al. Cisplatin nephrotoxicity in children after continuous 72-h and 3x1-h infusions. *Pediatr Nephrol.* 2001; 16: 586-93
- 6) Lajer H, Daugaard G. Cisplatin and hypomagnesemia. *Cancer Treat Rev.* 1999; 25(1): 603-4.
- 7) Yokoo K, Murakami R, Matsuzaki T, et al. Enhanced renal accumulation of cisplatin via renal organic cation transporter deteriorates acute kidney injury in hypomagnesemic rats. *Clin Exp Nephrol.* 2009; 13(6): 578-84.
- 8) Bodnar L, Wcislo G, Gasowska-Bodnar A, et al. Renal protection with magnesium subcarbonate and magnesium sulphate in patients with epithelial ovarian cancer patient receiving cisplatin: a randomized phase II trial. *Eur J Cancer.* 2008; 44(17): 2608-14.
- 9) 「ランダ注」添付文書（日本化薬）【文献追加】
- 10) 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 【文献追加】

2 シスプラチン以外

2-1 がん化学療法後に発症した高尿酸血症に対するフェブキソスタット

●**キーワード** フェブキソスタット、高尿酸血症、急性尿細管壊死、腎性尿崩症、尿細管性アシドーシス

がん化学療法後に生じる高尿酸血症には、腫瘍細胞の急激な崩壊に起因する腫瘍崩壊症候群が含まれる。腫瘍崩壊症候群による高尿酸血症の予防法として、アロプリノール、フェブキソスタット、ラスブリカーゼが使用されている。フェブキソスタットは非プリン型のキサンチンオキシダーゼ阻害薬であり、肝で代謝された代謝物は便中と尿中に排泄されるため、軽度から中等度の腎機能低下患者でも減量せずに使用することが可能である。

腫瘍崩壊症候群の中～高リスク悪性腫瘍¹⁾に罹患した化学療法予定患者における高尿酸血症予防効果に関して、フェブキソスタットとアロプリノールを比較したランダム化臨床第Ⅲ相試験が行われている。フェブキソスタット 120 mg のアロプリノールに対する優越性を示した海外の試験²⁾やフェブキソスタット 60 mg のアロプリノールに対する非劣性を示した国内の試験³⁾などがある。5 つの試験のメタ解析ではフェブキソスタットとアロプリノールは有効性に関して同等としているが、フェブキソスタットの方が尿酸の AUC の低下が大きいことから、より迅速な効果が得られる可能性が示唆されている⁴⁾。本邦ではがん化学療法後に生じる高尿酸血症の予防としてアロプリノールには保険適用がなく、フェブキソスタット (60 mg) とラスプリカーゼには保険適用がある。

高尿酸血症は CKD の発症や進展に関係していることがさまざまな観察研究や介入研究から示唆されているが、CKD 患者に対するフェブキソスタットによる腎機能悪化の抑制効果については明確ではない。Sircar らは無症候性的高尿酸血症を認める stage 3、4 の CKD 患者 108 例を対象としたプラセボ対照のランダム化比較試験にて、フェブキソスタット群が有意に CKD の進展を抑制したことを報告している⁵⁾。一方、本邦において行われた無症候性的高尿酸血症を合併した stage 3 の CKD 患者 467 例を対象としたランダム化二重盲検の多施設共同第Ⅲ相試験 (FEATHER 試験) においてフェブキソスタット投与群は対照群のプラセボと比較し、痛風の発症率については有意に低かったが、主要評価項目である eGFR の 1 年あたりの変化の傾きについて統計学的有意差は認められず ($p=0.1$)、腎機能低下の抑制効果は示されなかった⁶⁾。

したがって、フェブキソスタットは腫瘍崩壊症候群による高尿酸血症の予防効果に関してエビデンスが確立されているが、高尿酸血症を生じた CKD の進展抑制効果に関してはさらなる検討の余地が残されている。

文 献

- 1) Cairo MS, et al. Recommendations for the evaluation of risk and prophylaxis of tumour lysis syndrome (TLS) in adults and children with malignant diseases: an expert TLS panel consensus. *Br J Haematol.* 2010; 149: 578-86.
- 2) Spina M, et al. FLORENCE: a randomized, double-blind, phase III pivotal study of febuxostat versus allopurinol for the prevention of tumor lysis syndrome (TLS) in patients with hematologic malignancies at intermediate to high TLS risk. *Ann Oncol.* 2015; 26: 2155-2161
- 3) Tamura K, et al. Efficacy and safety of febuxostat for prevention of tumor lysis syndrome in patients with malignant tumors receiving chemotherapy: a phase III, randomized, multi-center trial comparing febuxostat and allopurinol. *Int J Clin Oncol.* 2016; 21:996-1003.
- 4) Bellos I, et al. Febuxostat administration for the prevention of tumour lysis syndrome: A meta-analysis. *J Clin Pharm Ther.* 2019; 44:525-533.
- 5) Sircar D, et al. Efficacy of Febuxostat for Slowing the GFR Decline in Patients With CKD and Asymptomatic Hyperuricemia: A 6-Month, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Am J Kidney Dis.* 2015; 66: 945-950.
- 6) Kimura K, et al. Febuxostat Therapy for Patients With stage 3 CKD and Asymptomatic Hyperuricemia: A Randomized Trial. *Am J Kidney Dis.* 2018; 72: 798-810.

2-2 ペメレキセドによる腎障害の対策

メトトレキサートの構造的アナログであるペメトレキセドは、プリンおよびピリミジン代謝酵素を抑制し DNA や RNA の合成を阻害する。主に腎排泄であり、近位尿細管で管腔側に存在する葉酸受容体や基底側の葉酸キャリアにより取り込まれ、細胞内ではグルタチオン化により細胞外への輸送が阻害されるため細胞内濃度が上昇する。その結果葉酸代謝が阻害され、腎細胞障害を引き起こす。ペメトレキセドによる腎障害には急性尿細管壊死による AKI の他、集合管障害による腎性尿崩症や、尿細管性アシドーシスの発症も報告されている。

ペメトレキセドの腎機能低下による影響を検討した第Ⅰ相試験では、GFR 19 mL/分の患者で因果関係が否定できない死亡が報告されたため、以降 GFR 40 mL/分未満の症例の組み入れが中止された¹⁾。本邦では CCr 45 mL/分未満の患者には慎重投与となっている。

stage IIIB/IV の非小細胞肺癌に対するペメトレキセド維持療法における前向きコホート研究 (44 例) では、30%で AKD (3 ヶ月以内に、①eGFR < 60 mL/分/1.73m²に進行、②eGFR > 35%の低下、③Cre > 50%の上昇のうち、いずれかを満たしたもの) を発症し、18%は CKD (3 ヶ月以上、eGFR < 60 mL/分/1.73m²を満

たしたもの)に進行し治療が中断された。別のコホート研究(41例)でも49%でAKDを発症し、27%がCKDに進行し、15%で治療が中断された。ペメトレキセド導入療法開始時や維持療法開始時にeGFRが90 mL/分未満であること、また導入療法におけるベースラインから10%のeGFR低下がCKD発症、治療中断の有意な危険因子とされた²⁾。

また、オランダにおけるペメトレキセドベースの治療施行患者を対象とした後方視的解析(359例)では、25%の以上のeGFR低下が21%の患者において認められ、10サイクル以上の投与が有意な危険因子として挙げられた³⁾。

また、ペメトレキセドとカルボプラチンの併用療法施行患者42例(NSAIDs使用7例、NSAIDs非使用35例)に対する後方視的解析ではgrade3以上の重篤な血液学的有害事象の発現がNSAIDs使用群で有意に多く(p=0.03)、CCr低下群(45 mL/分未満)では差がなかったことが報告され⁴⁾、ペメトレキセドの薬物動態がNSAIDs併用により影響を受ける可能性が示唆された。

以上より、ペメトレキセドによる治療を検討するにあたり、治療前のeGFRなどによる腎機能の評価が必要であり、導入療法中のeGFRの低下や10サイクル以上の投与はCKDの危険因子であること、NSAIDsの併用は血液学的有害事象増強のリスクがあることを念頭に入れる必要がある。

文 献

- 1) Mita AC, et. al. Phase I and Pharmacokinetic Study of Pemetrexed Administered Every 3 Weeks to Advanced Cancer Patients With Normal and Impaired Renal Function. *J Clin Oncol.* 2006. 24: 552-562
- 2) Visser S, et. al. Renal impairment during pemetrexed maintenance in patients with advanced nonsmall cell lung cancer: a cohort study. *Eur Respir J.* 2018 Oct 25;52(4):1800884.
- 3) de Rouw N, et. al. Cumulative pemetrexed dose increase the risk of nephrotoxicity. *Lung Cancer.* 2020 Aug;146:30-35.
- 4) Kawazoe H, et. al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs induce severe hematologic toxicities in lung cancer patients receiving pemetrexed plus carboplatin: A retrospective cohort study. *PLoS One.* 2017 Feb 3;12(2):e0171066.

2-3 イホスファミドによる腎障害の対策

●**キーワード** イホスファミド、ファンコニー症候群、出血性膀胱炎、ラスブリカーゼ、腫瘍崩壊症候群(TLS)、フェブキソスタット、アロプリノール、アナフィラキシー、血漿交換、血栓性微小血管障害症(TMA)、非典型溶血性尿毒症症候群(aHUS)、ADAMTS13、マイトマイシンC、ゲムシタピン、シスプラチン、オキサリプラチン、ベバシズマブ、メトトレキサート、ホリナート救済療法、骨肉腫、メトトレキサート・ロイコボリン救済療法、フロセミド、エタクリン酸、チアジド系利尿薬、グルカルピダーゼ

イホスファミドは腎毒性が強いアルキル化薬で、尿細管障害による電解質異常や尿糖、蛋白尿、尿細管性アシドーシスをもたらす。近位尿細管でのアミノ酸などの再吸収障害によるファンコニー症候群、クレアチニンの上昇などがみられる。in vitroの研究では、代謝物であるクロロアセトアルデヒドが尿細管細胞を障害すると報告されている¹⁾。

以前より、出血性膀胱炎などの泌尿器系障害の予防のために、大量の水分補給による尿量の確保、NaHCO₃の投与による尿のアルカリ化、膀胱カテーテルの留置などが行われてきたが、出血性膀胱炎に対する予防効果は不十分であった。尿量確保のために投与する生理食塩水により腎性尿崩症が惹起されることがあるが、適切に利尿を行えば改善する。出血性膀胱炎の予防の目的で使用するメスナは組織移行が少なく、急速に腎を通して排泄され、尿中にてイホスファミドの代謝物であるアクロレインなどと結合して無害化することにより出血性膀胱炎を予防するとされているので²⁾、メスナによりクロロアセトアルデヒドやイホスファミドの他の代謝物による尿細管障害を軽減することも期待されるが、予防の効果は示されていない。

上述の腎障害は、白金製剤の使用歴のある患者や腎機能低下患者で発現しやすく³⁾、累積投与量が多いほど重症化しやすいと報告されており、危険因子を有する患者に対して特に注意が必要である⁴⁾。腎障害の予

防として可能なことは、累積投与量を制限することである。小児の報告ではあるが、実測 GFR 値、尿細管の P 再吸収閾値、血中 HCO₃ 値、早朝尿浸透圧によって腎障害を評価した結果では、イホスファミドの累積投与量が 60 g/m² 以下の場合、尿細管障害のリスクは低く、発生した場合にも軽度から中等度であり、一過性である可能性が高いとされている^{2,5)}。

文 献

- (1)Itzhak Nissim, Marc Yudkoff et al. Ifosfamide-Induced Nephrotoxicity: Mechanism and Prevention. *Cancer Res.* 2006 Aug 1;66(15):7824-31.
- (2)イホスファミド医薬品インタビューフォーム
- (3)R Rossi, H Jürgens et al. . Unilateral nephrectomy and cisplatin as risk factors of ifosfamide-induced nephrotoxicity: analysis of 120 patients. *J Clin Oncol.* 1994 Jan;12(1):159-65.
- (4) Pratt, C. B., M L Hancock et al. Ifosfamide, Fanconi's syndrome, and rickets. *J. Clin. Oncol.*, 1991, 9, 1495
- (5) R Skinner , M C G Stevens et al. Risk factors for nephrotoxicity after ifosfamide treatment in children: a UKCCSG Late Effects Group study. *Br J Cancer.* 2000 May;82(10):1636-45.

2-4 その他

2-4-1 腫瘍崩壊症候群の予防目的のラスブリカーゼ投与

腫瘍崩壊症候群 (TLS) の予防目的のラスブリカーゼ投与は、本ガイドライン 2016 にて「行うことを強く推奨する」とされており、日本臨床腫瘍学会による TLS 診療ガイドライン第 2 版では、その適応についてリスク別に述べられている。高尿酸血症、高 K 血症、高 P 血症の有無により laboratory TLS であるかどうかを判断し、laboratory TLS が存在すれば高リスクとされ、存在しなければ疾患、腫瘍量、腎機能障害などにより疾患によるリスク分類や腎機能による調整を行い高・中間・低リスクの 3 段階で評価される。ラスブリカーゼは尿酸をアラントインに分解する酵素であり、尿酸と比較してアラントインの尿中溶解度はきわめて高いため、血中の尿酸濃度は急速に低下する。高リスク例では予防投与が推奨されており、0.2 mg/kg/回を 1 日 1 回、最大 7 日間まで繰り返す。中間リスク例ではフェブキソスタットやアロプリノール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（基準上限を超える尿酸値を指す）が認められる場合には投与を考慮するとされている。低リスクでは推奨されていない。TLS 高リスク群を対象としたランダム化臨床第 III 相試験においてラスブリカーゼはアロプリノールと比較して尿酸値のコントロールが有意に優れており（87% vs 66%、p=0.001）、laboratory TLS の発生率も低下させる（23% vs 45%、p<0.05）と報告されている¹⁾。また、酵素製剤であるため投与時の過敏反応（国内添付文書では発生率不明、海外添付文書では<1%）に注意が必要であり。さらに、10%に抗体産生の報告があり²⁾、再投与時にアナフィラキシーが 6.2%の症例で発症したという報告もあるため³⁾、原則として再投与は禁止とされており、添付文書でもラスブリカーゼによる治療歴がないことを確認して使用することとなっている。

文 献

- (1)Jorge Cortes, Karen Seiter 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 Sep 20;28(27):4207-13.
- (2) Ishizawa K, Yasuo Morishima et al. Safety and efficacy of rasburicase (SR29142) in Japanese phase II study. *Cancer Sci.* 2009; 100:357-362
- (3)Katherine C Allen, Steven M Trifilio et al. Risk of anaphylaxis with repeated courses of rasburicase: a Research on Adverse Drug Events and Reports (RADAR) project. *Drug Saf.* 2015 Feb;38(2):183-7.

2-4-2 薬剤性 TMA に対する血漿交換

TMA（血栓性微小血管障害症）は血小板減少、溶血性貧血、臓器障害性の血栓症を特徴とする疾患である。代表的なものは血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）と溶血性尿毒症症候群（HUS）であり、2013 年の診断基準においては TTP と HUS 以外の TMA を非典型溶血性尿毒症症候群（aHUS）と定義されていたが、非典型溶血性尿毒症症候群診療ガイド 2015 によると、補体制御異常によるものを aHUS とし、薬剤性などの二次性

のものと区別するようになった¹⁾。TTPは先天性あるいは後天性にADAMTS13活性が低下しており、後天性ではADAMTS13に対する自己抗体が関与しているため、自己抗体の除去およびADAMTS13の補充目的に血漿交換が第一選択とされる。HUSは主に出血性大腸菌が産生する志賀毒素による糸球体の血管内皮傷害により発症するが、基本的に支持療法のみで寛解に至るため血漿交換は必要としないことが多い。aHUSにおいても異常に活性化した補体を制御する目的に血漿交換が行われるが、その他のTMAは病因が多彩であるため有効性は確立していない。薬剤性TMAにおいても、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が原因の場合には、ADAMTS13活性低下が少なく血管内皮障害などが主体であるとされ、血漿交換が有効でないことが多く、さらに、薬剤性TMAの多くがaHUSに類似した病態であると考えられているが、機序などが不明なため、確立された治療法はない。本ガイドライン2016では抗がん薬によるTMAに対する血漿交換は「行わないことを弱く推奨する」としたが、米国アフェレシス学会でもエビデンス不足により推奨されていない²⁾。薬剤性TMAの原因となる抗がん薬として、マイトマイシンC、ゲムシタビン、シスプラチン、オキサリプラチン、ベバシズマブなどがあげられるが、それらについてのケースシリーズなどはある³⁾ものの、血漿交換の有効性を示すエビデンスを評価できる論文はない。

文 献

- (1)非典型溶血性尿毒症症候群診断基準改訂委員会. 非典型溶血性尿毒症症候群 (aHUS) 診療ガイド 2015. 日腎会誌. 2016;58(2):62-75.
- (2)Padmanabhan A, Connelly-Smith L, Aqui N, Balogun RA, Klingel R, Meyer E, et al. Thrombotic microangiopathy, drug associated: Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice – Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Eighth Special Issue. Journal of Clinical Apheresis. 2019;34(3):319-20.
- (3)Glezerman I, Kris MG, Miller V, Seshan S, Flombaum CD. Gemcitabine nephrotoxicity and hemolytic uremic syndrome: report of 29 cases from a single institution. Clinical Nephrology. 2009;71:130-9.

2-3 大量MTX療法に対するホリナート救援療法時の尿アルカリ化

メトトレキサートの90%以上は腎から排出され、動物実験では、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腎機能低下が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が6.0から7.0に上昇すると5~8倍高くなるとされている¹⁾。大量メトトレキサートに対するホリナート救援療法が開発された1970年代には、メトトレキサートによる急性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などにより治療関連死が約6%と高率であった。その後、尿のアルカリ化と十分な輸液による利尿に加え、メトトレキサート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が普及したことで治療関連死が減少したため、エビデンスを評価できる論文はないが、腎障害予防のための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ている。骨肉腫患者で3日間、尿のpHを測定したケースシリーズでは、pHが7.5以上に保たれており急性腎障害を認めなかったと報告されている²⁾。本ガイドライン2016においても、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を行うことを強く推奨するとしていたが、メトトレキサートの添付文書においても、「メトトレキサート・ロイコボリン救援療法においては、尿が酸性側に傾くと、メトトレキサートの結晶が尿細管に沈着するおそれがあるので、尿のアルカリ化と同時に、十分な水分の補給を行い、メトトレキサートの尿への排泄を促すよう考慮すること」と記載されており、pH 7.0以上を維持するように記載されている。利尿薬の選択では、尿を酸性化する薬物（フロセミド、エタクリン酸、チアジド系利尿薬など）の使用を避ける必要がある。

なお、メトトレキサートによる急性腎障害に関しては、2021年9月に「メトトレキサート・ロイコボリン救援療法によるメトトレキサート排泄遅延時の解毒」の治療剤として、グルカルピダーゼ³⁾が本邦でも承認され、メトトレキサート投与開始後の血中濃度と急性腎障害の徴候の有無によって投与の適応が決定されており、メトトレキサートのカルボキシ末端のグルタミン酸残基を加水分解することにより、血中のメトトレキサート濃度を低下させると考えられている⁴⁾。

文 献

- (1)Brigitte C Widemann et al. Understanding and managing methotrexate nephrotoxicity. *Oncologist*. 2006 Jun;11(6):694-703.
- (2)Olivier Mir, François Goldwasser et al. Hyper-alkalinization without hyper-hydration for the prevention of high-dose methotrexate acute nephrotoxicity in patients with osteosarcoma. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2010 Nov;66(6):1059-63
- (3)Ramsey LB, Balis FM, O'Brien MM, Schmiegelow K, Pauley JL, Bleyer A, et al. Consensus Guideline for Use of Glucarpidase in Patients with High-Dose Methotrexate Induced Acute Kidney Injury and Delayed Methotrexate Clearance. *Oncologist*. 2018;23(1):52-61.
- (4)メグルダーゼ®静注用 1000. 医薬品インタビューフォーム.

総説 10 血管新生阻害薬・マルチキナーゼ阻害薬による蛋白尿、腎機能障害、高血圧

●キーワード 血栓性微小血管症、虚脱性糸球体症、クリオグロブリン血症性糸球体腎炎、血管新生阻害薬、マルチキナーゼ阻害薬、蛋白尿、高血圧

1 蛋白尿、腎機能障害（糸球体腎炎、尿細管障害）：休薬・減量について

血管内皮増殖因子（VEGF）に作用する抗体や小分子化合物などの血管新生阻害薬、マルチキナーゼ阻害薬はさまざまながんの治療薬として臨床導入されているが、有害事象としての蛋白尿は高血圧に次いで発生率が高く、ときに血清クレアチニン値上昇など腎機能低下を生じることも知られている⁹⁾。適応となるがん種や治療ラインはさまざまで、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ため、蛋白尿、腎機能低下の出現率はこれらの薬物ごとに異なる（蛋白尿の出現率については総説 4 も参照）が^{2,3)}、その出現率や重症度（表 13）¹⁶⁾は用量依存的または他の抗がん薬との併用にて増加する^{4,5)}。

表 13 腎および尿路障害の重症度分類（CTCAE ver 5.0）

	蛋白尿	慢性腎臓病
Grade 1	<ul style="list-style-type: none"> 蛋白尿 1+ 尿蛋白 \geq ULN \sim $<$ 1.0g/24 時間 	<ul style="list-style-type: none"> GFR 推定値または CCr が $<$ LLN \sim 60 mL/分/1.73m² または蛋白尿が 2+ 尿蛋白/クレアチニン比 $>$ 0.5
Grade 2	成人 <ul style="list-style-type: none"> 蛋白尿 2+ \sim 3+ 尿蛋白 1.0 \sim $<$ 3.5g/24 時間 小児 <ul style="list-style-type: none"> 尿蛋白/クレアチニン比 0.5 \sim 1.9 	<ul style="list-style-type: none"> GFR 推定値または CCr が 59 \sim 30 mL/分/1.73m²
Grade 3	成人 <ul style="list-style-type: none"> 尿蛋白 \geq 3.5g/24 時間 蛋白尿 4+ 小児 <ul style="list-style-type: none"> 尿蛋白/クレアチニン比 $>$ 1.9 	<ul style="list-style-type: none"> GFR 推定値または CCr が $<$ 30 \sim 15 mL/分/1.73m²
Grade 4	—	<ul style="list-style-type: none"> GFR 推定値または CCr が $<$ 15 mL/分/1.73m² 人工透析/腎移植を要する
Grade 5	—	<ul style="list-style-type: none"> 死亡
備考	尿蛋白 1 日量の ULN: 120 mg/24 時間	LLN: 70 mL/分/1.73 m ²

ULN: 基準範囲上限、LLN: 基準範囲下限

日本臨床腫瘍研究グループ. 有害事象共通用語規準(CTCAE)による AKI 診断基準 より引用

血管新生阻害薬・マルチキナーゼ阻害薬による蛋白尿の正確な発症機序は明らかにされていないが、糸球体構造と濾過機能の破綻の関与が推測されている⁶⁾。血清クレアチニン値の上昇は、糸球体濾過率（GFR）の低下や、共通のトランスポーターを介した尿細管におけるクレアチニン分泌阻害などが原因と推測されている⁹⁾。腎生検の報告は少ないが、組織学的所見として血栓性微小血管症（thrombotic microangiopathy）、虚脱性糸球体症（collapsing glomerulopathy）、クリオグロブリン血症（cryoglobulinemic）および免疫複合体糸球体腎炎（immune complex glomerulonephritis）などが認められる^{2,7-11)}。

血管新生阻害薬・マルチキナーゼ阻害薬の投与開始後は蛋白尿と血清クレアチニン値をモニタリングする。蛋白尿のスクリーニング評価には一般に試験紙法による定性検査が用いられ、2+以上の蛋白尿が認められた場合は 24 時間の蓄尿にて 1 日尿蛋白量を評価する。しかし、実地臨床において 24 時間蓄尿を実施することは困難な場合が多い。随時尿での尿蛋白評価は蛋白/クレアチニン比（g/gCr）で行う。尿中クレアチニン排泄量は約 1g/日であるため、蛋白/クレアチニン比は 24 時間蓄尿の尿蛋白（g/日）に近似するが、尿中クレアチ

ニン排泄量は筋肉量の影響を強く受けるため、筋肉量の少ない女性や高齢者では、蛋白/クレアチニン比は高く算出される。また随時尿検査は、運動など尿採取時の条件にも影響を受ける。

抗体薬など注射薬では投与日に合わせて3~8週ごと、小分子化合物など内服薬では4~8週ごとのモニタリングが各適正使用ガイドなどから推奨されている。蛋白尿の多くは無症候性で検査所見にて発見されるが、まれにネフローゼ症候群(>3.5 g/24時間)に進展することもあり、適切な管理が求められる^{7,12-14}。抗 VEGF 抗体であるベバシズマブによる尿蛋白は10.5%の発生率に対して、ネフローゼ症候群は0.1%未満と報告されている¹⁵。

血管新生阻害薬・マルチキナーゼ阻害薬使用時の蛋白尿発現時には、CTCAE ver 5.0 における grade に基づいた休薬や減量の対応が考慮される¹⁶。国内製薬企業による適正使用ガイドは臨床試験実施時の規定に準拠しているため、実際には個別の患者の臨床経過や他の有害事象の発現状況を考慮しながら対応する。臨床試験においては、蛋白尿は尿定性検査で評価され、2+以上の尿蛋白が認められた場合は24時間の蓄尿にて1日尿蛋白量が評価された。1日尿蛋白量が2g以上の場合、2g未満に低下するまで休薬し減量再開が、1日尿蛋白量が3g以上またはネフローゼ症候群を併発した場合には投与中止などの対応が行われていた¹⁷⁻¹⁹。蛋白尿は血管新生阻害薬・マルチキナーゼ阻害薬の投与の中止により軽快、改善するが、長期間持続することもある²⁰。予後の限られた進行がん患者に対する治療中に蛋白尿が発現した場合には、血管新生阻害薬・マルチキナーゼ阻害薬治療の益と害を検討し、患者の希望も考慮して shared decision making を行う必要がある。

文 献

1. V Launay-Vacher. Renal effects of molecular targeted therapies in oncology: a review by the Cancer and the Kidney International Network (C-KIN). *Ann Oncol*. 2015 Aug;26(8):1677-84. doi: 10.1093/annonc/mdv136.
2. Hassane Izzedine. VEGF signalling inhibition-induced proteinuria: Mechanisms, significance and management. *Eur J Cancer*. 2010 Jan;46(2):439-48. doi: 10.1016/j.ejca.2009.11.001.
3. Zhang ZF, Wang T, Liu LH, Guo HQ. Risks of proteinuria associated with vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2014; 9:e90135.
4. Shenhong Wu. Bevacizumab increases risk for severe proteinuria in cancer patients. *J Am Soc Nephrol*. 2010 Aug;21(8):1381-9. doi: 10.1681/ASN.2010020167.
5. Zhu X. Risks of proteinuria and hypertension with bevacizumab, an antibody against vascular endothelial growth factor: systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis*. 2007 Feb;49(2):186-93.
6. Shenhong Wu, Roger S Keresztes. Antiangiogenic agents for the treatment of nonsmall cell lung cancer: characterizing the molecular basis for serious adverse events. *Cancer Invest*. 2011 Aug;29(7):460-71. doi: 10.3109/07357907.2011.597815.
7. Eremina V, Jefferson JA, Kowalewska J, et al. VEGF inhibition and renal thrombotic microangiopathy. *N Engl J Med* 2008; 358:1129.
8. Johnson DH, Fehrenbacher L, Novotny WE, et al. Randomized phase II trial comparing bevacizumab plus carboplatin and paclitaxel with carboplatin and paclitaxel alone in previously untreated locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22:2184.
9. Maynard SE, Min JY, Merchan J, et al. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. *J Clin Invest* 2003; 111:649.
10. Bollée G, Patey N, Cazajous G, et al. Thrombotic microangiopathy secondary to VEGF pathway inhibition by sunitinib. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24:682.
11. George BA, Zhou XJ, Toto R. Nephrotic syndrome after bevacizumab: case report and literature review. *Am J Kidney Dis* 2007; 49:e23.
12. E N M Overkleeft, R Goldschmeding, F van Reekum, E E Voest, H M W Verheul. Nephrotic syndrome caused by the angiogenesis inhibitor sorafenib. *Ann Oncol*. 2010 Jan;21(1):184-5. doi: 10.1093/annonc/mdp472.
13. Olga Costero. Inhibition of tyrosine kinases by sunitinib associated with focal segmental glomerulosclerosis lesion in addition to thrombotic microangiopathy. *Nephrol Dial Transplant*. 2010 Mar;25(3):1001-3. doi: 10.1093/ndt/gfp666.
14. Megan L Troxell. Antineoplastic Treatment and Renal Injury: An Update on Renal Pathology Due to Cytotoxic and Targeted Therapies. *Adv Anat Pathol*. 2016 Sep;23(5):310-29. doi: 10.1097/PAP.0000000000000122.
15. アバスチン点滴静注用添付文書. https://www.info.pmda.go.jp/go/pack/4291413A1022_1_23/
16. 有害事象共通用語規準 v5.0 日本語訳 JCOG 版. http://www.jcog.jp/doctor/tool/CTCAEv5J_20210901_v24_1.pdf.
17. Yeh J, Frieze D, Martins R, Carr L. Clinical utility of routine proteinuria evaluation in treatment decisions of patients receiving bevacizumab for metastatic solid tumors. *Ann Pharmacother*. 2010;44(6):1010.
18. Xu RH. Efficacy and safety of weekly paclitaxel with or without ramucirumab as second-line therapy for the treatment of advanced gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW-Asia): a randomised, multicentre, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2021 Dec;6(12):1015-1024.
19. Kudo M, Finn RS, Qin S. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a

- randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet*. 2018. pii: S0140-6736(18)30207-30211.
20. Patel TV, Morgan JA, Demetri GD, George S, Maki RG, Quigley M, Humphreys BD. A preeclampsia-like syndrome characterized by reversible hypertension and proteinuria induced by the multitargeted kinase inhibitors sunitinib and sorafenib. *J Natl Cancer Inst*. 2008;100(4):282.

2 腎臓内科への紹介を考慮するポイントについて

血管新生阻害薬・マルチキナーゼ阻害薬による蛋白尿は一般には無症候性であり、血管新生阻害薬・マルチキナーゼ阻害薬の休薬により改善が期待できる。しかし悪性腫瘍に随伴して蛋白尿やネフローゼ症候群を来す場合がある（総説 1 の 2 も参照）。そのため血管新生阻害薬・マルチキナーゼ阻害薬によらない腎疾患の合併が疑われる場合には腎臓内科への紹介を考慮する。

ネフローゼ症候群を呈した悪性腫瘍としては、上皮性悪性腫瘍では肺がん、腎がん、胃がん、前立腺がん、大腸がん、絨毛性疾患などによる膜性腎症や膜性増殖性腎炎の報告が多く、また非上皮系悪性腫瘍では悪性リンパ腫による微小変化型ネフローゼ症候群が知られている。また肝がんでは、肝炎ウイルスにより膜性腎症や膜性増殖性糸球体腎炎、クリオグロブリン血症などを合併する場合がある。膜性腎症における悪性腫瘍の発生を分析したシステマティックレビューでは、膜性腎症患者における悪性腫瘍の発生割合が 10.0% (95% CI 6.1~14.6%) であり、肺がんが最多で、次いで前立腺がん・血液系腫瘍・大腸がん・乳がん・胃がん/食道がんの順であったと報告された¹⁾。

悪性腫瘍に随伴する腎疾患を疑う身体所見や検査値異常として特異的なものは存在しないが、①血管新生阻害薬・マルチキナーゼ阻害薬の投与前より蛋白尿を認める、②蛋白尿に加えて血尿を認める、③蛋白尿が急速に増悪する、④血管新生阻害薬・マルチキナーゼ阻害薬を休薬しても蛋白尿が増悪する、などが参考となる。

血管新生阻害薬・マルチキナーゼ阻害薬に伴う蛋白尿や腎機能障害では、検査結果に基づいて腎臓内科への紹介を考慮する明確な基準は存在しない。しかし CTCAE ver 5.0 における grade 3 では、薬物の中止・休薬を含む緊急対策を要するため、腎臓内科への紹介を考慮する。ただし grade 2 までの蛋白尿や腎機能障害であっても腎臓内科への紹介を考慮すべき場合も存在するため、検査値異常のレベルに関わらず腎臓内科への紹介を考慮して良い。とくに血管新生阻害薬・マルチキナーゼ阻害薬で治療中の進行がん患者では、休薬・中止により予後が悪化する重大な懸念がある。そのため腎臓内科医も参画した shared decision making により、ARB などの腎保護治療を行いながら血管新生阻害薬・マルチキナーゼ阻害薬治療を継続することを含めて、個々の患者にとって最適な治療法を選択できるように努力することが重要である。

文 献

1. Leeaphorn N, Kue-A-Pai P, Thamcharoen N, Ungprasert P et al. Prevalence of cancer in membranous nephropathy: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Am J Nephrol*. 2014;40(1):29-35.

2-1 高血圧に対する血圧管理目標

近年使用される分子標的治療薬には高率に高血圧を発症する薬物が多い。血管新生阻害薬として最初に登場したベバシズマブは、血管内皮細胞増殖因子 (VEGF) を標的とするモノクローナル抗体であり、現在では大腸がん、肺がん、乳がんなど幅広く使用されている。ベバシズマブの高血圧の発症率は 23~34% と高値であり、メタ解析では全体の 8.2% (95% CI 7.0~9.8%) に重度高血圧 (下記の CTCAE grade 3 と 4 に相当) を認め、重度高血圧を発症するリスク比は 5.173 (95% CI 4.18~6.39) と高く、用量依存性に重度高血圧を発症することが報告されている¹⁾。またその後に登場したマルチキナーゼ阻害薬であるスニチニブでは 51%、ソラフェニブで 27.5%、アキシチニブでは 75.7% と高率に高血圧を発症し、分子標的治療薬の用量規定因子となっている^{2,3)}。分子標的治療薬による高血圧は、持続することにより心血管系イベント、腎機能障害、心不全などの重篤な合併症を誘引する可能性がある一方、肺がんや腎がんではその発症が全生存率の延長と関連

していることが報告されており⁴⁾、綿密な血圧モニタリングを行い、患者の安全性を確保しながら投与する必要がある⁵⁾。

分子標的治療薬による高血圧に対するアプローチとしては、適切な化学療法を選択する前に、まずベースラインの心血管系評価が不可欠であり、既存の心血管疾患は積極的に治療を行う。また通常の高血圧治療と同様に、併存疾患の有無、動脈硬化因子の有無、標的臓器障害の有無など幅広い病状把握が重要である。分子標的治療薬開始後は循環器専門医と連携しつつ、適切な分子標的治療薬の用量変更を行いつつ、降圧療法を開始する。降圧目標は 140/90 mmHg 以下として、有害事象共通用語基準 v5.0 (CTCAE ver 5.0) ならびに高血圧治療ガイドラインに準拠して降圧療法を行う (表 14)⁸⁾。

表 14 高血圧の重症度分類 (CTCAE ver 5.0)

高血圧	
Grade 1	・収縮期血圧 120～139 mmHg または拡張期血圧 80～89 mmHg
Grade 2	・ベースラインが正常範囲の場合は収縮期血圧 140～159 mmHg または拡張期血圧 90～99 mmHg ・ベースラインで行っていた内科的治療の変更を要する ・再発性または持続性 (≥24 時間) ・症状を伴う >20 mmHg (拡張期血圧) の上昇または以前正常であった場合は >140/90 mmHg への上昇 ・単剤の薬物治療を要する
Grade 3	・収縮期血圧 ≥160 mmHg または拡張期血圧 ≥100 mmHg) ・内科的治療を要する ・2 種類以上の薬物治療または以前よりも強い治療を要する
Grade 4	・生命を脅かす (例: 悪性高血圧, 一過性または恒久的な神経障害, 高血圧クリーゼ) ・緊急処置を要する
Grade 5	・死亡

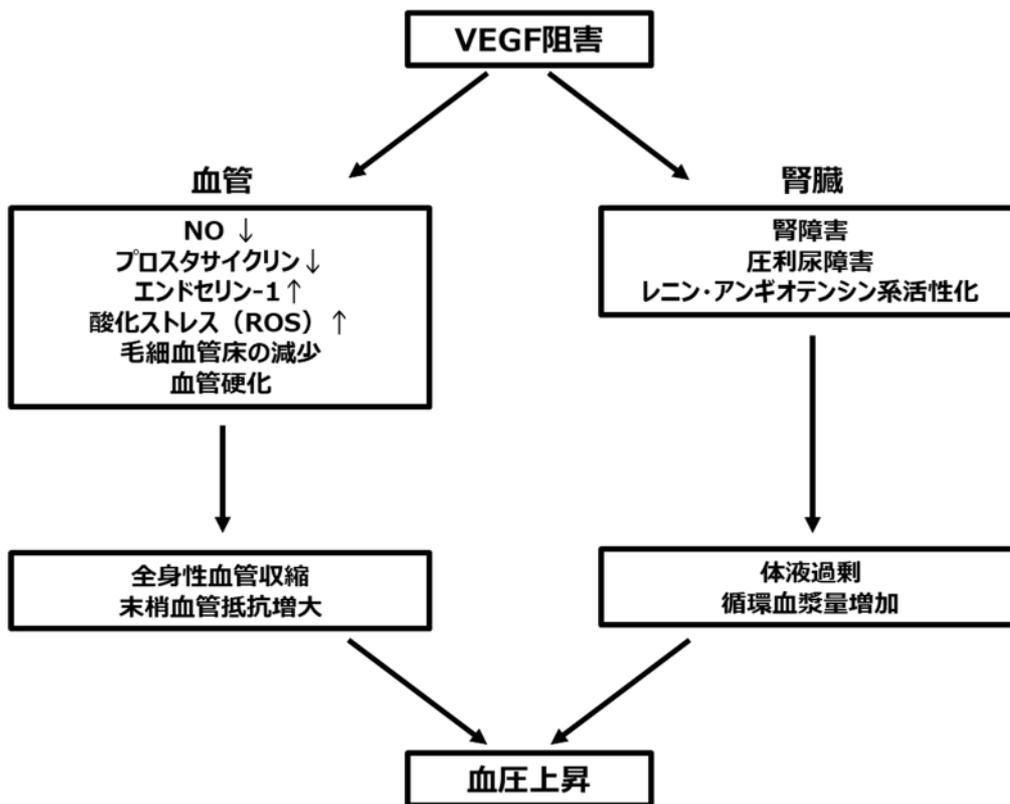
日本臨床腫瘍研究グループ. 有害事象共通用語規準(CTCAE)による AKI 診断基準 より引用

2-2 高血圧に対する実際の降圧療法

図 1 に示す様に、血管新生阻害薬による血圧上昇機序の主因としては、血中における NO 産生を低下させることであるため、第一選択薬は、NO 産生を亢進し、微小循環系に作用する ACE 阻害薬や ARB などの RAS 阻害薬となる。血圧のモニタリングにより、降圧が不十分な場合は Ca 拮抗薬も併用されることが多い。両剤の併用によっても、効果が不十分である場合には、休薬やβ遮断薬や硝酸薬、利尿薬を追加することもある。

ただし担がん患者は病勢進行や抗がん薬などの前治療により、栄養障害や脱水、貧血などを合併していることも多い。降圧薬自体の副作用を念頭に置きながら、循環器専門医と綿密な連携を取り、患者の病態や合併症を十分に考慮して、慎重な降圧療法を選択する^{6,7)}。

図 1 VEGF による血圧上昇機序



文 献

1. Zhao T, Wang X, Xu T, Xu X, Liu Z. Bevacizumab significantly increases the risks of hypertension and proteinuria in cancer patients: A systematic review and comprehensive meta-analysis. *Oncotarget*. 2017;8(31):51492-506.
2. Yamaguchi S, Murayama R, Satoh E, Inoue T, Ise Y. Effects of Tyrosine Kinase Inhibitors on Blood Pressure in Patients with Unresectable or Advanced Recurrent Renal Cell Carcinoma-Bayes-Mixed Treatment Comparison Meta-Analysis. *Gan To Kagaku Ryoho*. 2021;48(9):1145-51.
3. Yeh ET, Bickford CL. Cardiovascular complications of cancer therapy: incidence, pathogenesis, diagnosis, and management. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(24):2231-47.
4. Rini BI, Cohen DP, Lu DR, Chen I, Hariharan S, Gore ME, et al. Hypertension as a biomarker of efficacy in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib. *J Natl Cancer Inst*. 2011;103(9):763-73.
5. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D, Aboyans V, Asteggiano R, Galderisi M, et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2016;37(36):2768-801.
6. Cameron AC, Touyz RM, Lang NN. Vascular Complications of Cancer Chemotherapy. *Can J Cardiol*. 2016;32(7):852-62.
7. Izzedine H, Ederhy S, Goldwasser F, Soria JC, Milano G, Cohen A, et al. Management of hypertension in angiogenesis inhibitor-treated patients. *Ann Oncol*. 2009;20(5):807-15.
8. 有害事象共通用語規準 v5.0 日本語訳 JCOG 版. http://www.jcog.jp/doctor/tool/CTCAEv5J_20210901_v24_1.pdf. 【文献追加】

総説 11 蛋白尿を有する患者へのがん薬物療法

はじめに

総説 1 の 2 に記載されているとおり、蛋白尿にはさまざまな原因が想定される。

まず薬物療法の対象となるがんに起因するものかどうかの判定が必要である。がんの直接的要因による蛋白尿に対しては、標準のがん薬物療法を行う。

蛋白尿ががん以外に起因する場合には、蛋白尿の原因となる疾患の病勢コントロールを行った上で、薬物療法を行う。腎性蛋白尿の場合には腎機能評価を行い、その結果に基づいた用量・スケジュールによる薬物療法を行う。なおネフローゼ症候群患者へのがん薬物療法の考え方については、次項を参考されたい。

1 蛋白尿・ネフローゼ症候群へのがん薬物療法

ネフローゼ症候群(NS)、あるいはそれに準ずる比較的多量の蛋白尿を認める患者に対するがん薬物療法においては、次項以降の記載どおり、低アルブミン血症時の血中遊離型薬物動態や多量尿蛋白を呈するような糸球体バリアの破綻による抗体製剤の尿中消失などを考慮すべきであるが、蛋白尿そのものが与える影響を検討した報告は非常に限られている。腎機能低下を認める場合には、蛋白尿への対応以前に腎機能低下への対応が優先されるため、第 2 章を参照されたい。

ただし、腎機能低下が NS に起因すると想定される場合、あるいは腎機能低下を認めない NS については、腎生検を含めた精査とその診断に基づく治療、NS に対する対症療法が考慮される。NS 治療をがん薬物療法に先行させる意義としては、NS による腎機能低下の改善や、次項で記載されている NS による低アルブミン血症や糸球体バリア破綻による薬物動態への影響を軽減できることが挙げられる。さらに血管新生阻害療法の場合には、投与開始前の尿蛋白 2 g/日以上が治療開始後の NS や血栓性微小血管症 (TMA) による治療中断の危険因子となりうる^{1,2)}。蛋白尿を有する患者における血管新生阻害薬投与の推奨については、CQ 7 でも取り上げている。尿蛋白出現後における血管新生阻害薬の休薬・減量の必要性に関して、厳密なシステマティックレビューは行っていないが、ほとんどの研究において、grade 3 以上の尿蛋白出現時には休薬・減量が行われていた。そのため、grade 3 以上の尿蛋白出現時に減量せずに投与継続可能かどうかの情報は不足している。一方で、grade 2 以下の比較的軽度の尿蛋白であれば休薬・減量せずに継続されているとの報告が多かった。さらに、血管新生阻害薬への感受性を反映して尿蛋白が出現しているという仮説のもと、尿蛋白出現は良好な生命予後に関連しているとの報告が複数みられた³⁻⁵⁾。一方で、生命予後に関連しなかったとの報告もみられた⁶⁾。少なくとも軽度の尿蛋白であれば休薬・減量の必要性は乏しいと言える。

全身性あるいは腎限局性の TMA が生じている場合には、がんそのもの、古典的細胞障害性化学療法、血管新生阻害薬など原因が多岐に渡ることや、腎機能障害を生じやすいため鑑別が重要である。がん薬物療法に伴う TMA として、大きく 2 つのタイプに分類することが提唱されている⁷⁾。マイトマイシン C やゲムシタビンによる TMA は薬物投与量依存性に投与開始後 6~12 ヶ月程度で発症する。全身性 TMA としての症候(溶血性貧血、血小板減少、腎機能障害、血圧上昇など)を呈し、薬物中止後も TMA は不可逆性に持続、腎予後、生命予後ともに不良とされる。一方、血管新生阻害薬に伴う TMA は投与開始後の発症時期は単回投与後から複数回投与後まで多岐に渡り、非用量依存性に発症する。腎限局性であることが多く、血小板減少や破碎赤血球などを認める全身性 TMA を呈するのは半数程度に留まり、腎機能障害や蛋白尿の程度、薬物中止による可逆性についても個人間で大きな差が認められる^{7,8)}。血管新生阻害薬に伴う TMA では、約 3 割の症例で 1g/日までの蛋白尿を呈するとの報告がある⁹⁾。明らかな腎機能低下を認める場合や全身性 TMA を認める場合はもちろんのこと、軽度の腎機能障害や血管新生阻害療法中止後も蛋白尿が持続する場合などは、TMA の評価のため、可能であれば腎生検の是非を検討する。TMA の徴候がみられなかった場合には、血管新生阻害薬による治療効果、代替薬の有無などから総合的に考慮し、治療継続のメリットが大きいと考えら

れば、腎機能悪化やネフローゼ症候群が生じないかなどを慎重にフォローしながら投与継続することも選択肢とすることを提案する。

文 献

- 1) Estrada CC, et al., J Am Soc Nephrol 3:187-200, 2019
- 2) Grenon NN, Clin Oncol Nurs 17:425-33, 2013
- 3) Horsley L, et al., Expert Opin Drug Metab Toxicol 8:283-293, 2012
- 4) Sorish MJ, et al., Br J Cancer 114(12):1313-1317, 2016
- 5) Baek SH, et al., Korean J Intern Med 29:40-48, 2014
- 6) Feliu J, et al., PLoS One 10(1):e0116527, 2015
- 7) Izzedine H. Am J Kidney Dis 66(5):857-868, 2015
- 8) Izzedine H, et al. Kidney int 85:457-470, 2014
- 9) Izzedine H, et al. Medicine 93:333-339, 2014

2 蛋白尿・ネフローゼ症候群を合併した低アルブミン血症時の薬物療法の考え方

低アルブミン血症時には、薬物の蛋白結合率が低下し、体内動態が大きく変動する。血中に存在する薬物のうち、がんや臓器などへ移行して薬効を発揮するのは、血中蛋白質（主にはアルブミン）に結合していない遊離型薬物である。同様に、肝臓へ移行して代謝されたり、腎臓から排泄されたりするのも遊離型薬物である。そのため、蛋白尿・ネフローゼ症候群を合併した低アルブミン血症の時には、薬効や体内動態が大きく変動する。抗てんかん薬フェニトインを例として、体内動態変動機序を概説する¹⁾。フェニトインは正常時の蛋白結合率は約90%である。しかし、ネフローゼ症候群患者では遊離型薬物分率が約2倍に上昇する。そして遊離型薬物濃度の上昇に伴い、遊離型フェニトインの全身クリアランスは約2倍に上昇する。すなわち、ネフローゼ症候群患者に同じ投与量のフェニトインを投与すると、血中の総薬物濃度は低下するが、遊離型薬物濃度は変化しない。このことから、総薬物血中濃度が低下しても効果・副作用が必ずしも低下するわけではない点に注意が必要である。そこで、薬効を発揮する薬物血中濃度を正確に知るために、遊離型薬物血中濃度の測定が実臨床でも行われている。

抗がん薬においても、特に蛋白結合率が高い薬物においては同様の現象が起こり得る。しかし、蛋白尿・ネフローゼ症候群を合併した低アルブミン血症患者における、有効性・安全性・体内動態を検討した研究成果は限られている。そのため、ネフローゼ症候群に限らず低アルブミン血症患者における報告を紹介する。1 施設の後向き観察研究において、非小細胞肺癌患者（100例）を対象としたパクリタキセル・シスプラチン治療における有害事象発現要因を調査した結果、低アルブミン血症（ $<3.0 \text{ g/dL}$ ）が関連因子として抽出された²⁾。他にも、95%以上の蛋白結合率を示す16種類の分子標的治療薬（アビラテロン、アフアチニブ、アキシチニブ、イマチニブ、エンザルタミド、オシメルチニブ、カボザンチニブ、コビメチニブ、スニチニブ、ソラフェニブ、ダブラフェニブ、ネラチニブ、パゾパニブ、ベムラフェニブ、レゴラフェニブ、レンバチニブ）において、低アルブミン血症患者（60例、 $<3.5 \text{ g/dL}$ ）では有害事象もしくは全ての理由による治療中止までの期間が、有意に短縮したことを報告している³⁾。しかし著者らは、データが限られることから、低アルブミン血症において一律に投与量の減量を提案するものではなく、副作用モニタリングの強化を提案している。さらに、初めてがんと診断されて化学療法を受けた小児患者（0~18歳、659例）における効果・副作用発現の後向き調査では、低アルブミン血症（施設基準）の有無は治療効果（PFS、OS）への影響は認められないものの、重度の低アルブミン血症（施設基準の10%以上低下）を呈するリンパ腫もしくは白血病患者では治療効果（PFS、OS）が低下したと報告している⁴⁾。また、メトトレキサートの体内動態研究では⁵⁾、低アルブミン血症患者（ $<3.4 \text{ g/dL}$ ）においてメトトレキサートの消失遅延が報告されている。低アルブミン血症を呈するリンパ腫もしくは白血病患者32例では、正常値患者135例と比較して、血中メトトレキサートが $0.05 \mu\text{M}$ 以下になるまでの期間が延長した。筆者らは水分貯留による分布容積の増大が寄与すると考

察している。今後、蛋白尿・ネフローゼ症候群を合併した低アルブミン血症時の有効性・安全性・体内動態に関する更なる研究が望まれる。

文 献

- 1) Gugler R, et al., J Clin. Invest, 55, 1182, 1975
- 2) Reiss SN, et al., Ann Hematol 95:2009–2015, 2016
- 3) Arrieta O, et al. BMC Cancer 10:50, 2010
- 4) Murdock JL, et al., Annals of Pharmacotherapy 55(2) 165–173, 2021
- 5) McLean TW, Pediatr Blood Cancer 67:e28065, 2020

3 抗体薬の PK についての薬物療法の考え方

低分子薬は肝臓における代謝や腎臓からの排泄により体内から消失する。各臓器の機能異常の際には、クリアランスの低下に基づいて投与量が調節される。抗体薬は、さまざまな細胞でのエンドサイトーシスとそれに引き続くライソゾームにおける分解によって消失することから、低分子薬とは体内動態特性が異なる。また、抗体薬に対する抗体（抗薬物抗体）の出現や生体内の抗原量などが、体内動態変動因子として知られている。抗 TNF α 抗体であるインフリキシマブでは、関節リウマチ治療において薬物血中濃度と治療効果との相関が示され¹⁾、血中濃度をモニタリングするレミチェック[®]が承認されている。がん治療においても、リツキシマブ、ラムシルマブなどで血中濃度と効果の関連が報告されているが^{2,3)}、血中濃度モニタリングや投与量調節の臨床的意義は示されていない。

ネフローゼ症候群患者における抗体薬の血中濃度低下について、近年いくつかの報告がなされている。特に、難治性ネフローゼ症候群に適応をもつリツキシマブについて体内動態研究の成果が報告されている。膜性腎症患者 20 例におけるリツキシマブ血中濃度測定の結果、既報のリンパ腫患者と比べてクリアランスが 2 倍に上昇したと報告されている⁴⁾。また、半減期が尿中蛋白量と相関することが確認されている。10 歳の難治性ネフローゼ症候群患者では、既報と比べて血中リツキシマブ濃度の低下および尿中リツキシマブ濃度の上昇が確認された⁵⁾。また、別の 2 症例においても同様に、血中濃度低下ならびに尿中および腹腔液中からのリツキシマブの検出が報告されている⁶⁾。尿中 IgG 量とリツキシマブ量の相関も認められている。このように、ネフローゼ症候群患者で抗体薬も含めて IgG などの蛋白質が大量に尿中に漏出すると考えられる。さらに、尿蛋白を呈するリンパ腫患者 1 例（尿蛋白 2+）においても、他のリンパ腫患者と比較して極端な血中濃度低下が報告されている⁷⁾。以上より、尿蛋白を呈する患者ではリツキシマブのクリアランス増大することが示され、さらに尿中 IgG との相関からも他の抗体薬においても同様の体内動態変動が示唆される。ベバシズマブなど尿蛋白の副作用を発現する薬物では、腎保護に加えて体内動態変動の観点からも投与設計を要する可能性がある。

文 献

- 1) Takeuchi T, et al., Mod Rheumatol. 19(5):478-87, 2009
- 2) Tout M, et al., Blood. 129(19):2616-2623, 2017
- 3) Taberner J, et al., Mol Cancer Ther. 16(10):2215-2222, 2017
- 4) Fogueri U, et al., Ann Pharmacother. 53(4):357-363, 2019
- 5) Counsilman CE, et al., Pediatr Nephrol. 30(8):1367-70, 2015
- 6) Stahl K, et al., et al., Case Rep Nephrol. 2017:1372859, 2017
- 7) Yonezawa A, Pharm Res. 36:82, 2019

総説 12 免疫チェックポイント阻害薬による腎障害の対策

●キーワード 免疫チェックポイント阻害薬、免疫関連有害事象、腎機能障害、ステロイド薬治療、腎生検

はじめに

近年のがん領域における新規治療薬の開発は著しく進んでおり、特に免疫チェックポイント阻害薬 (immune checkpoint inhibitor: ICI) は PD-1 (programmed cell death-1)/PD-L1 (programmed cell death-1 ligand-1)/CTLA-4 (cytotoxic T lymphocyte antigen-4) 阻害薬を皮切りに目覚ましい発展を遂げている。本邦においても、2014 年に抗 PD-1 抗体薬であるニボルマブ、2015 年に抗 CTLA-4 抗体薬であるイピリムマブが悪性黒色腫に対して承認された。以後、非小細胞肺癌、腎細胞がん、頭頸部がん、胃がんなど、さまざまながん種に対して ICI が日常臨床で使用可能となっている。

ICI 使用時に発生する免疫の再活性化に伴う有害事象は免疫関連有害事象 (immune-related adverse event: irAE) と呼ばれる。全身のさまざまな器官や臓器が標的となり得るが、皮膚、肺、消化管、内分泌器官が障害されることが比較的多い。腎臓の irAE は比較的先ではあるが、ICI 関連腎障害についての知見が蓄積されるに伴い、その臨床病理学的特徴について徐々に明らかとなってきている。本項では、ICI 関連腎障害についての知見および腎障害が発生した場合の対応について概説する。

1 急性腎障害、間質性腎炎、尿細管壊死、ネフローゼ症候群

ICI 投与中の患者に発生する急性腎障害 (acute kidney injury: AKI) のうち、ICI が原因と考えられる AKI は約 19.5% であり、腎前性によると考えられる AKI は約 48.8% であったと報告されている¹⁾。その他、多くの研究でも ICI 投与中の AKI は必ずしも ICI 自体が原因ではないことが示されている²⁻⁴⁾。これらの結果は ICI 投与中に発生した AKI においても、通常の AKI 発生時と同様に腎前性・腎後性をはじめとした原因の鑑別が重要であることを示している。

ICI 関連腎障害の臨床像としては AKI を来たす事が多いとされているが、ネフローゼ症候群と診断される症例も報告されている⁵⁾。病理学的には多くの研究により急性間質性腎炎 (acute tubulointerstitial nephritis: AIN) が最も多く⁶⁻⁸⁾、ICI 関連の腎障害の約 57% が AIN であると報告されている⁹⁻¹²⁾。しかし、近年の研究では AIN に限らず、急性糸球体腎炎、急性尿細管壊死、微小変化型、血栓性微小血管障害、免疫複合体型糸球体腎炎、pauci-immune 型半月体形成性糸球体腎炎、膜性腎症、IgA 腎症、アミロイドーシスなど、さまざまな病型を呈し得る事も明らかとなっている^{7, 13-16)}。さらに、AIN と糸球体腎炎の合併も約 41% で認められたと報告されている¹⁷⁾。

2 間質性腎炎の早期診断

ICI を使用している患者に生じた腎障害の早期診断・治療は、病態に応じた治療による腎予後改善、ICI 治療の中止・中断を最小限に留めることによるがんの予後改善、不要なステロイド薬や免疫抑制薬投与を回避する事による合併症の抑制へと繋がる可能性があることなどから临床上重要である。

ICI 関連腎障害 (主として間質性腎炎) の危険因子に関しては、プロトンポンプ阻害薬 (PPI) などの薬剤性間質性腎炎との関連が知られる薬物の使用歴、腎外 irAE 発症、先行する腎機能障害の合併、ICI 併用 (イピリムマブとニボルマブの併用) などが ICI 関連腎障害のリスクを増加させることが観察研究から示唆されているが、他方ではこれらとの関連はなかったとする報告もあり、今後更なる検討が必要である^{3, 18)}。また、ICI 関連腎障害の出現時期については ICI 治療開始後 14 週 (中央値) であったことが報告されているが、症

例によって時期はさまざまでありその範囲は非常に大きい。ICI 治療導入後は常に ICI 関連腎障害の発生について念頭に置く必要がある⁸⁾。

ICI 関連腎障害でみられる症状や臨床所見についても検討が行われている。血清 Cr 上昇に加えて蛋白尿(多くは中等度までにとどまる)、尿中白血球、血尿、末梢血中の好酸球増多、高血圧症の増悪といった所見が認められる^{8,19,20)}。いずれの所見も ICI 関連腎障害を疑うきっかけにはなるものの、臨床症状や検査所見のみで ICI 関連腎障害であるかどうかの鑑別を行う事は困難である。また、臨床所見のみで病型を判断することも困難である¹²⁾。

実臨床においては上記危険因子を有する症例に対して、ICI 関連腎障害の発生がいつでも起こりうる事を考慮しつつ、腎機能を注意深くモニタリングする必要がある。さらに、ICI 関連腎障害が疑われた際にはがん治療医と腎臓専門医が速やかに連携を取り、診断確定のための腎生検について検討を行うことが重要である。

3 腎生検の必要性・有用性

ICI 治療中の腎障害に対しては通常の腎障害発生時と同様に原因の鑑別診断が重要であるが、前述のように ICI 関連腎障害であるかどうかおよびその病型診断を臨床所見や検査所見のみで行うことは困難である。そのため、ICI 関連腎障害が疑われた場合には腎生検によってのみ確定診断を行うことができる。一方で米国臨床腫瘍学会 (American Society of Clinical Oncology: ASCO) のガイドラインによると、ICI 投与後のグレード 2 (血清 Cr 値がベースラインの 2~3 倍に増加) 以上の腎障害では、ICI 以外に原因を指摘できない場合には腎生検を実施せずステロイド薬投与を行うことが推奨されている²¹⁾。これに対して、片腎、休止できない抗凝固療法、コントロール不良の高血圧など腎生検に伴う合併症のリスクが高いと想定される高リスク病態(相対的禁忌) でなければ経験的ステロイド薬投与の前に腎生検を検討すべきとの意見もある²²⁻²⁴⁾。

腎生検実施の利点としては、正確な診断に基づく適切な治療法を検討可能となることによる不要なステロイド薬投与や ICI 中止の回避、腎障害改善後の ICI 再開の判断根拠となることが期待される。ICI 投与中の AKI 発症は予後に影響しないとする報告もあるが^{1,3)}、独立した予後不良因子であるとの報告もあり⁴⁾、さらに AKI 後の腎機能改善不良は予後不良因子であることも報告されている⁸⁾。これらは腎障害に対する適切な治療が腎予後のみならず生命予後に対しても重要である可能性を示唆している。ICI が術後補助化学療法として使用される場合は特に慢性的に継続する有害事象への対応が必要であり²⁵⁾、腎障害も慢性腎臓病に至らないように適切に対応することが重要となる。また、AIN に合併する線維化の程度によってステロイド薬の反応性が異なる可能性が報告されており⁷⁾、さらに AIN と糸球体腎炎の合併例も報告されていることから、正確な病理像を評価することでステロイド薬による腎機能回復の程度を予測できる可能性がある。さらに、化学療法と ICI の併用で腎障害発生リスクは上昇することが報告されており²⁶⁾、ICI とその他薬物との併用時に発生した腎障害が ICI 関連腎障害かどうかについての判断はさらに困難である。このように、ICI 投与中に発生した腎障害に対する腎生検の重要性は今後さらに高まることが想定される。

一方で、画一的な腎生検実施に対しては懸念事項もある。ICI 関連腎障害の寛解率は高いことが知られており、多施設観察研究では完全寛解・部分寛解となった割合は 85%であった⁸⁾。この研究において腎生検実施率は 43%でありこのうち 93%が AIN であった。このことは、腎生検で確定診断を行わずともステロイド薬投与により効果が十分に期待できる可能性を示しており、同じ研究において腎生検実施の有無は腎障害の寛解率に影響せず、寛解に関連する病理像も検出されなかった。また、安全面の観点では、がん患者における腎生検による出血を伴う合併症発生率についてはエビデンスを評価できる論文がなく不明である。治療の観点では、腎線維化の程度が軽い症例でより ICI 関連腎障害からの改善が認められたとする観察研究があり⁷⁾、このことは早期治療開始の重要性を示唆している。したがって、他の原因(造影剤の使用、NSAIDs など他の薬剤性、尿路閉塞、脱水など)を除外できれば、腎生検のためにステロイド薬投与を遅らせるべきではないと考えられる。これらにより、腎生検およびその合併症のリスクをおかさずとも、経験的ステロイド薬投与

により多くの場合で十分な治療結果を得られる可能性がある。また、irAE による ICI 中断や免疫抑制薬投与は生命予後に影響しなかったとする報告もあり^{27, 28)}、不要なステロイド薬投与による副作用を抑制すること以外は腎生検実施によって得られる利点は少ない可能性がある。

4 ICI 関連腎障害が疑われる際の腎生検

このように、腎生検は ICI 関連腎障害の確定診断に必要であるが、その確定診断が腎予後・生命予後に与える効果について現時点ではエビデンスを評価できる論文が乏しく、特に日本人を対象とした研究は非常に少ない。そのため、ICI 投与中に発生した腎障害に対する腎生検の実施・非実施ともに現時点で推奨することは困難である。しかし、ICI 治療の拡大により腎生検が必要となる症例が今後さらに増加する可能性が考えられるため、腎生検実施による腎予後・生命予後への影響および ICI 中断の判断に腎生検が寄与する可能性についてもエビデンスを蓄積することが重要である。このため、下記のような対応が考えられる。

ICI 投与中の患者では血清 Cr 値を継続的に観察し、グレード 2 以上の腎障害が発生した場合には腎臓専門医にコンサルトを行う。ICI 以外の原因が認められない場合、特に血尿・蛋白尿を伴う腎障害ではステロイド薬開始前に腎生検実施を検討する。AIN 発症の危険因子と考えられている PPI の併用や尿中白血球、血中好酸球上昇など AIN である可能性がきわめて高いと考えられる場合や、腎生検による合併症リスクが高いと考えられる症例では、腎生検を実施せず経験的なステロイド薬投与を検討する。いずれにしても、症例ごとにがん治療医と腎臓専門医が十分に検討を行うことが重要である。また、腎生検を実施せずステロイド薬投与を開始後、その効果が乏しい場合は改めて腎生検実施を検討する。

5 ICI 関連腎障害に対する副腎皮質ステロイド薬の投与方法（急性期、腎障害遷延時）

ICI による有害事象である irAE は免疫の再活性化によるものであり、治療には免疫抑制薬としてステロイド薬が使用されることが多い²⁹⁾。

グレード 1（血清 Cr 値がベースラインの 1.5～2 倍に増加）の腎障害であれば、他の原因（最近の造影剤や薬物の使用、体液の状態、尿路感染など）の可能性を考慮し、ICI や原因となり得る併用薬を一旦休薬することを検討する。グレード 2 であれば、一時的に ICI を休薬し、腎臓専門医にコンサルトする。ICI 以外に原因がなければ、ICI を中止のまま、0.5～1 mg/kg/日のプレドニゾン（あるいはそれと等価のステロイド薬）を投与する。1 週間後に増悪あるいは改善を認めなければ、1～2 mg/kg/日のプレドニゾン（あるいはそれと等価のステロイド薬）を投与し、グレード 1 以下になれば、4 週間以上かけて漸減中止する。グレード 3（血清 Cr 値が基準値上限の 3 倍に増加または 4.0 mg/dL 増加）以上であれば、ICI は中止し、1～2 mg/kg/日のプレドニゾン（あるいはそれと等価のステロイド薬）を投与し、グレード 1 以下になれば、4 週間以上かけて漸減中止とする。数日経過しても遷延する場合には、インフリキシマブ、アザチオプリン、シクロホスファミド、シクロスポリン、ミコフェノール酸モフェチルなどの他の免疫抑制薬を併用することが勧められている²¹⁾。

実地診療において治療選択の一つとして、ステロイド薬パルス療法が用いられることがあるが^{8, 30)}、投与量を含め確立されたものではない。

6 ICI の長期投与による諸問題

通常、irAE は治療開始後、数週から数ヵ月に起こるとされ²⁹⁾、中止後もその効果・影響が残ることが知られている³¹⁾。ICI の登場により長期生存が期待される一方で、長期投与による腎障害についても考えておく必要があるが、十分なデータがないのも現状である。ICI によって引き起こされる炎症が二次的なアミロイド沈着を引き起こす可能性があるとの報告もあり^{17, 32)}、今後も症例の集積が望まれる。

文 献

1. Stein C, et al. Acute kidney injury in patients treated with anti-programmed death receptor-1 for advanced melanoma: a real-life study in a single-centre cohort. *Nephrol Dial Transplant*. 2021;36(9):1664-74. [PMID: 32941608, DOI: 10.1093/ndt/gfaa137]
2. Seethapathy H, et al. The Incidence, Causes, and Risk Factors of Acute Kidney Injury in Patients Receiving Immune Checkpoint Inhibitors. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2019;14(12):1692-700. [PMID: 31672794, DOI: 10.2215/CJN.00990119]
3. Meraz-Munoz A, et al. Acute kidney injury associated with immune checkpoint inhibitor therapy: incidence, risk factors and outcomes. *J Immunother Cancer*. 2020;8(1): e000467. [PMID: 32601079, DOI: 10.1136/jitc-2019-000467]
4. Garcia-Carro C, et al. Acute kidney injury as a risk factor for mortality in oncological patients receiving check-point inhibitors. *Nephrol Dial Transplant*. 2021; gfab034, <https://doi.org/10.1093/ndt/gfab034>. [PMID: 33547795, DOI: 10.1093/ndt/gfab034]
5. Kitchlu A, et al. Nephrotic Syndrome With Cancer Immunotherapies: A Report of 2 Cases. *Am J Kidney Dis*. 2017;70(4):581-5. [PMID: 28648302, DOI: 10.1053/j.ajkd.2017.04.026]
6. Zheng K, et al. Clinical recommendations on diagnosis and treatment of immune checkpoint inhibitor-induced renal immune-related adverse events. *Thorac Cancer*. 2020;11(6):1746-51. [PMID: 32232975, DOI: 10.1111/1759-7714.13405]
7. Cortazar FB, et al. Clinicopathological features of acute kidney injury associated with immune checkpoint inhibitors. *Kidney Int*. 2016;90(3):638-47. [PMID: 27282937, DOI: 10.1016/j.kint.2016.04.008]
8. Cortazar FB, et al. Clinical Features and Outcomes of Immune Checkpoint Inhibitor-Associated AKI: A Multicenter Study. *J Am Soc Nephrol*. 2020;31(2):435-46. [PMID: 31896554, DOI: 10.1681/ASN.2019070676]
9. Perazella MA, Shirali AC. Nephrotoxicity of Cancer Immunotherapies: Past, Present and Future. *J Am Soc Nephrol*. 2018;29(8):2039-52. [PMID: 29959196, DOI: 10.1681/ASN.2018050488]
10. Perazella MA, Shirali AC. Immune checkpoint inhibitor nephrotoxicity: what do we know and what should we do? *Kidney Int*. 2020;97(1):62-74. [PMID: 31685311, DOI: 10.1016/j.kint.2019.07.022]
11. Sury K, et al. Cardiorenal complications of immune checkpoint inhibitors. *Nat Rev Nephrol*. 2018;14(9):571-88. [PMID: 30013100, DOI: 10.1038/s41581-018-0035-1]
12. Cassol C, et al. Anti-PD-1 Immunotherapy May Induce Interstitial Nephritis With Increased Tubular Epithelial Expression of PD-L1. *Kidney Int Rep*. 2019;4(8):1152-60. [PMID: 31440705, DOI: 10.1016/j.ekir.2019.06.001]
13. Fadel F, et al. Anti-CTLA4 antibody-induced lupus nephritis. *N Engl J Med*. 2009;361(2):211-2. [PMID: 19587352, DOI: 10.1056/NEJMc0904283]
14. Mamlouk O, et al. Nephrotoxicity of immune checkpoint inhibitors beyond tubulointerstitial nephritis: single-center experience. *J Immunother Cancer*. 2019;7(1):2. [PMID: 30612580, DOI: 10.1186/s40425-018-0478-8]
15. Kishi S, et al. IgA Nephropathy after Nivolumab Therapy for Postoperative Recurrence of Lung Squamous Cell Carcinoma. *Intern Med*. 2018;57(9):1259-63. [PMID: 29279511, DOI: 10.2169/internalmedicine.9814-17]
16. Mo H, et al. AA amyloidosis associated with pulmonary squamous cell carcinoma treated with chemoradiation and immune checkpoint inhibitor therapy. *Pathol Int*. 2020;70(5):303-5. [PMID: 32118332, DOI: 10.1111/pin.12918]
17. Kitchlu A, et al. A Systematic Review of Immune Checkpoint Inhibitor-Associated Glomerular Disease. *Kidney Int Rep*. 2021;6(1):66-77. [PMID: 33426386, DOI: 10.1016/j.ekir.2020.10.002]
18. Espi M, et al. Renal adverse effects of immune checkpoints inhibitors in clinical practice: ImmuNoTox study. *Eur J Cancer*. 2021;147:29-39. [PMID: 33607383, DOI: 10.1016/j.ejca.2021.01.005]
19. Wanchoo R, et al. Adverse Renal Effects of Immune Checkpoint Inhibitors: A Narrative Review. *Am J Nephrol*. 2017;45(2):160-9. [PMID: 28076863, DOI: 10.1159/000455014]
20. Sise ME, et al. Diagnosis and Management of Immune Checkpoint Inhibitor-Associated Renal Toxicity: Illustrative Case and Review. *Oncologist*. 2019;24(6):735-42. [PMID: 30902916, DOI: 10.1634/theoncologist.2018-0764]
21. Schneider BJ, et al. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2021;39(36):4073-126. [PMID: 34724392, DOI: 10.1200/JCO.21.01440]
22. Perazella MA, Sprangers B. AKI in Patients Receiving Immune Checkpoint Inhibitors. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2019;14(7):1077-9. [PMID: 31048326, DOI: 10.2215/CJN.02340219]
23. Gupta S, et al. Immune Checkpoint Inhibitor Nephrotoxicity: Update 2020. *Kidney360*. 2020;1(2):130-40. [DOI: <https://doi.org/10.34067/KID.0000852019>]
24. 日本腎臓学会. 腎生検ガイドブック 2020. 東京医学社, 2020.
25. Robert C. A decade of immune-checkpoint inhibitors in cancer therapy. *Nat Commun*. 2020;11(1):3801. [PMID: 32732879, DOI: 10.1038/s41467-020-17670-y]
26. Li H, et al. Nephrotoxicity in patients with solid tumors treated with anti-PD-1/PD-L1 monoclonal antibodies: a systematic review and meta-analysis. *Invest New Drugs*. 2021;39(3):860-70. [PMID: 33409896, DOI: 10.1007/s10637-020-01039-5]
27. Horvat TZ, et al. Immune-Related Adverse Events, Need for Systemic Immunosuppression, and Effects on Survival and Time to Treatment Failure in Patients With Melanoma Treated With Ipilimumab at Memorial Sloan Kettering Cancer Center. *J Clin Oncol*. 2015;33(28):3193-8. [PMID: 26282644, DOI: 10.1200/JCO.2015.60.8448]
28. Schadendorf D, et al. Efficacy and Safety Outcomes in Patients With Advanced Melanoma Who Discontinued Treatment With Nivolumab and Ipilimumab Because of Adverse Events: A Pooled Analysis of Randomized Phase II and III Trials. *J Clin Oncol*. 2017;35(34):3807-14. [PMID: 28841387, DOI: 10.1200/JCO.2017.73.2289]
29. Postow MA, et al. Immune-Related Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Blockade. *N Engl J Med*. 2018;378(2):158-68. [PMID: 29320654, DOI: 10.1056/NEJMra1703481]
30. Oleas D, et al. Acute interstitial nephritis associated with immune checkpoint inhibitors: a single-centre experience. *Clin Kidney J*. 2021;14(5):1364-70. [PMID: 34221369, DOI: 10.1093/ckj/sfaa008]
31. Osa A, et al. Clinical implications of monitoring nivolumab immunokinetics in non-small cell lung cancer patients. *JCI Insight*.

- 2018;3(19): e59125. [PMID: 30282824, DOI: 10.1172/jci.insight.59125]
32. Lapman S, et al. Immune checkpoint inhibitor–associated renal amyloid A amyloidosis: A case series and review of the literature. *Journal of Onco-Nephrology*. 2020;4(1-2):52-8. [DOI: <https://doi.org/10.1177/2399369320907598>]

CQ 6 成人におけるシスプラチン投与時の腎機能障害を軽減するために推奨される補液方法は何か？

●キーワード シスプラチン、腎機能障害、ショートハイドレーション法、大量補液法

〔推奨文〕

シスプラチン投与時の腎機能障害を軽減するために、一般にシスプラチン投与前後でそれぞれ4時間以上かけて1000~2000 mLの補液が行われるが、全身状態良好かつ短時間補液に耐えうる臓器機能を有している患者においてはショートハイドレーション法が弱く推奨される。従来法より少量かつ短時間の補液法であるショートハイドレーション法は、シスプラチン投与後の胃腸障害などに伴い追加補液が必要となる患者に対して適切な治療環境が確保でき、緊急時対応が可能な施設においてのみ実施が考慮される。低用量のシスプラチン (<50 mg/m²) 投与時の適切な補液量についてはエビデンスを評価できる論文がなく不明である。

推奨グレード：ショートハイドレーション法は弱く推奨される（提案される）（同意率96.3%）

推奨に関連する価値観や好み（検討した各アウトカム別に、一連の価値観を想定する）

シスプラチン投与時の腎機能障害を軽減するために推奨される補液方法として、本邦ではシスプラチン注/点滴静注（液）添付文書²⁾に準じて大量補液法が行われている。シスプラチン投与時の補液の必要性については、補液あり・なしの臨床試験がないことからエビデンスの評価は困難である。そのため、本CQではシスプラチン投与時の腎機能障害を軽減するために推奨される補液方法として従来から行われている大量補液法を引き続き採用した。従来法より少量かつ短時間の補液法であるショートハイドレーション法に関してはシステマティックレビューを行い、「がん薬物療法時の腎障害診療ガイドライン 2016」での推奨グレードと同様にエビデンス総体の評価はC（弱い）とした。システマティックレビューの結果、ショートハイドレーションによるシスプラチン投与後、約2割の症例に胃腸障害などに伴う追加補液が必要であった²⁻⁶⁾ことを重視し、全身状態良好かつ短時間補液に耐えうる臓器機能を有している患者において、患者の価値観や好み、施設の状況により、ショートハイドレーション法を行うかどうかは事前に患者との相談の上、決定されるべきであるとした。

低用量のシスプラチン投与時の適切な補液量については、システマティックレビューを行ったがエビデンスを評価できる論文がなく、直接の検討ができなかった。

CQ に対するエビデンスの総括（重大なアウトカム全般に関する全体的なエビデンスの強さ）

エビデンスの確実性：C（弱い）

推奨の強さを決定するための評価項目

1 推奨の強さの決定に影響する要因

アウトカム全般に関する全体的なエビデンスが強い

判定：いいえ

説明：採用論文5報²⁻⁶⁾はすべて、高用量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安全性を評価する小規模な単群の介入研究についての報告であり、ランダム化比較試験の報告はなかった（エビデンスの確実性：C（弱い））。

益と害のバランスが確実

判定：はい

説明：全生存率・無増悪生存率・奏功割合に関するエビデンスを評価できる論文はなかったが、入院治療の回避に有益という報告があった（エビデンスの確実性：C（弱い）。QOL・患者満足度に関してはエビデンスを評価できる論文がなかった。

2 推奨の強さに考慮すべき要因

- ・患者の価値観や好み、負担の確実さ（あるいは相違）
- ・正味の利益がコストや資源に十分見合ったものかどうかなど

ショートハイドレーション法を行う場合、シスプラチン投与後の胃腸障害に伴い追加補液が必要となる患者が約 2 割想定される。患者の価値観や好み、施設の状況により大量補液法を行うか、ショートハイドレーション法で行うか事前に患者との相談が必要である。

推奨解説

シスプラチンは前臨床（動物実験）の段階で腎毒性が指摘されていた。投与時の尿細管障害による腎機能障害を軽減するためには、尿量を確保し遊離型シスプラチンのスムーズな排泄を促すことが重要である。そのために、本邦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 1000～2000 mL の補液を行い、さらに 500～1000 mL 以上の輸液で希釈したシスプラチンを 2 時間以上かけて投与する（シスプラチン投与前・投与中・投与後に計 2.5～5 L の輸液を行う）ことが一般的である（大量補液法）⁴⁾。そのため本 CQ では、シスプラチン投与時の腎機能障害を軽減するために推奨される補液方法として従来から行われているこの大量補液法を引き続き採用し、より少量かつ短時間の補液法であるショートハイドレーション法に関してシステマティックレビューを行った。また、シスプラチンは投与量によって高用量（ $\geq 50 \text{ mg/m}^2$ ）と低用量（ $< 50 \text{ mg/m}^2$ ）に分類される。低用量のシスプラチン投与時の適切な補液量についても文献検索を行った。

cisplatin（シスプラチン）、hydration（補液）、nephrotoxicity（腎毒性）、magnesium（マグネシウム）をキーワードとして文献検索を行ったところ、PubMed 461 件、Cochrane 48 件、医中誌 53 件（計 562 件）が一次スクリーニングされた。二次スクリーニングでシスプラチン投与時のショートハイドレーション法について 5 報の論文²⁻⁶⁾が抽出され、定性的システマティックレビューを行った。これら 5 報の研究はすべて、高用量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安全性を評価する小規模な単群の介入研究であり、ランダム化比較試験ではなかった。ショートハイドレーション法における腎機能障害発生割合およびシスプラチン投与に伴う胃腸障害などのために追加補液が必要となった割合についても 5 報の論文の結果に一貫性を認め、すべての症例数を統合するとそれぞれ 3.6%、19.4%であった。以上より、「がん薬物療法時の腎障害診療ガイドライン 2016」での推奨グレードと同様にエビデンス総体の評価は C（弱い）だが、シスプラチン投与時のショートハイドレーション法は腎機能障害を軽減するための補液法として弱く推奨される。一方で約 2 割の症例に胃腸障害などに伴う追加補液が必要であったことに留意が必要である。全身状態良好かつ短時間補液に耐えうる臓器機能を有している患者において、患者の価値観や好み、施設の状況により大量補液法を行うか、ショートハイドレーション法で行うか事前に患者との相談の上、決定されるべきである。ショートハイドレーション法の一部としてのシスプラチン投与後の経口補水薬液（OS-1 など）の有用性、安全性評価については、エビデンスを評価できる論文は 1 報のみであり⁵⁾、future research question とした。生存期間、奏功割合についてはシスプラチン投与時の患者ステータス（がん種、セッティングなど）および組織型に一貫性がなく評価できなかった。

低用量のシスプラチン（ $< 50 \text{ mg/m}^2$ ）投与時の適切な補液量については、システマティックレビューを行ったがエビデンスを評価できる論文がなく、直接の検討ができなかった。胆道がんに対する標準治療であるゲムシタビン/シスプラチン併用療法（シスプラチン 25 mg/m^2 ）の有効性および安全性を検証したランダム化

比較試験⁷⁾では、シスプラチン投与時に 1000 mL、ゲムシタビン投与時に 500 mL の補液が外来通院にて行われており、低用量のシスプラチン投与時の補液法として参考となるものの、低用量のシスプラチン投与時の適切な補液量についてはその他のエビデンスを評価できる論文がなく不明である。

文 献

- 1) シスプラチン注/点滴静注(液)添付文書 <https://www.pmda.go.jp/>
- 2) Hotta K, Takigawa N, Hisamoto-Sato A, et al. Reappraisal of short-term low-volume hydration in cisplatin-based chemotherapy: results of a prospective feasibility study in advanced lung. *Jpn J Clin Oncol.* 2013 Nov; 43(11): 1115-23.
- 3) Hase T, Miyazaki M, Ichikawa K, et al. Short hydration with 20 mEq of magnesium supplementation for lung cancer patients receiving cisplatin-based chemotherapy: a prospective study. *Int J Clin Oncol.* 2020 Nov; 25(11): 1928-1935.
- 4) Horinouchi H, Kubota K, Itani 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 Nov; 43(11): 1105-9.
- 5) Horinouchi H, Kubota K, Miyanaga A, et al. Oral rehydration solution (OS-1) as a substitute of intravenous hydration after cisplatin administration in patients with lung cancer: a prospective multicenter trial. *ESMO Open.* 2018 Jan 29; 3(1): e000288.
- 6) Ninomiya K, Hotta K, Hisamoto-Sato A, et al. Short-term low-volume hydration in cisplatin-based chemotherapy for patients with lung cancer: the second prospective feasibility study in the Okayama Lung Cancer Study Group Trial 1201. *Int J Clin Oncol.* 2016 Feb; 21(1): 81-7.
- 7) Valle J, Wasan H, Palmer DH, et al. Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. *N Engl J Med* 2010 Apr 8;362(14):1273-81.

CQ7 蛋白尿を有するまたは既往がある患者において、血管新生阻害薬の投与は推奨されるか？

〔推奨文〕

血管新生阻害薬投与開始時の蛋白尿の存在は、蛋白尿増悪の危険因子であるという弱いエビデンスがあるが、より重要なアウトカムである死亡、推算糸球体濾過量（eGFR）との有意な関連は認めず、蛋白尿の有無に関わらず、血管新生阻害薬の投与は可能であることが示唆される。

推奨グレード：行うことを弱く推奨する（提案する）（同意率 100%）

推奨に関連する価値観や好み（検討した各アウトカム別に、一連の価値観を想定する）

本 CQ に対する推奨の作成にあたっては、尿蛋白既往例に対する血管新生阻害薬投与が、重篤な副作用に繋がるかを重視した。

CQ に対するエビデンスの総括（重大なアウトカム全般に関する全体的なエビデンスの強さ）

エビデンスの確実性：D（非常に弱い）

推奨の強さを決定するための評価項目

1 推奨の強さの決定に影響する要因

アウトカム全般に関する全体的なエビデンスが強い

判定：いいえ

説明：採用論文 5 報はいずれもコホート研究である。

益と害のバランスが確実

判定：いいえ

説明：尿蛋白既往は、投与後の尿蛋白（増悪）の有意な危険因子であるが、eGFR の悪化やネフローゼ症候群発症との関連性などの検討はない。

2 推奨の強さに考慮すべき要因

- ・患者の価値観や好み、負担の確実さ（あるいは相違）
- ・正味の利益がコストや資源に十分見合ったものかどうかなど

推奨解説

要約

血管新生阻害薬投与開始時の蛋白尿の存在は、蛋白尿増悪の危険因子であるというエビデンスを評価できる論文があるが、腎機能低下との有意な関連は認めず、蛋白尿の有無に関わらず、血管新生阻害薬の投与は可能である。

背景と目的

血管新生阻害薬は低分子化合物または抗体薬としてさまざまながんに対する薬物療法として使用されている。蛋白尿は血管新生阻害薬の代表的な副作用であり、ときに腎機能低下やネフローゼ症候群の原因を来す。そこで本項では、蛋白尿を有するまたは既往がある患者において、血管新生阻害薬が安全に投与可能かについて検討した。

解説

CQ7 に対しては、蛋白尿既往例、併存例に対する血管新生阻害薬投与が、重篤な副作用に繋がるかを重視し、文献検索を行った。対象は血管新生阻害薬を投与した患者であり、曝露群は投与開始時に **grade 1** 以上の蛋白尿陽性、対照群は投与開始時蛋白尿陰性で、アウトカムとして死亡、**eGFR** の低下、蛋白尿の増悪を設定した。その結果、5 報の後ろ向き観察研究が抽出された¹⁻⁵⁾。これらはいずれも腎細胞がん患者を対象とした研究であった。

アウトカムの一つである死亡についての報告は、本邦における 45 症例についての研究であるが、死亡をアウトカムとした多変量 Cox 比例ハザードモデルにおいて、ベースライン時蛋白尿 (1+以上) のハザード比は 0.82 (0.23~2.97) と死亡との有意な関連性を認めなかった¹⁾。また血管新生阻害薬投与開始時の蛋白尿陽性は **main exposure** ではなかったため、蛋白尿陽性症例と陰性症例のベースライン時の特性の違いは確認できなかった。

eGFR の低下については、治療開始時点に尿蛋白陽性であった 41 例における投与開始前後の **eGFR** の変化を評価した報告がある²⁾。本研究では、有意な腎機能悪化を認めなかったと結論付けられているが、蛋白尿陽性例にはベースライン時から陽性であった 14 例と治療開始後に陽性となった 27 例が混在しており、ベースライン時から陽性だった患者に限定した解析は行われていない。また、単群における治療前後比較であり、蛋白尿陰性例との比較は行われていない。さらに、研究対象としても 12 週間以上投与できていた症例に限定されており、腎機能低下を有害事象として、早期中止になった症例が選択的に除外されている可能性がある。

蛋白尿についての報告は 3 報であり、ベースラインの蛋白尿に係る情報が得られた 2 報における蛋白尿の定義は、2g/日超の蛋白尿並びにグレードを問わない蛋白尿とされ、基準に相違を認めたが、いずれの報告においてもベースライン時点における蛋白尿は、投与後の蛋白尿増悪の有意な危険因子であるという結果で一致していた^{3,4)}。ベースライン時点における蛋白尿の情報が不足していた 1 報においても、蛋白尿はほとんどの場合 **grade 1** もしくは 2 にとどまり、血管新生阻害薬を減量または中止することなく投与継続可能であったことが報告されている⁵⁾。

なお血管新生阻害薬開始後は蛋白尿を適切にモニタリングし、尿蛋白の **grade** に応じて血管新生阻害薬治療継続の益と害を慎重に判断する必要がある。

文献

- 1) Nozawa et al. *Int J Clin Oncol*. 2016 Aug; 21(4): 748-755.
- 2) Miyake et al. *Int J Clin Oncol*. 2015 Aug;20(4):796-801.
- 3) Tomita et al. *Eur J Cancer*. 2011 Nov; 47(17): 2592-2602.
- 4) Sorich et al. *Br J Cancer*. 2016 Jun 14; 114(12): 1313-1317.
- 5) Land et al. *J Oncol Pharm Pract*. 2016 Apr; 22(2): 235-241.

CQ 8 EGFR 抗体薬の投与を受ける患者が低 Mg 血症を有する場合に、Mg の追加補充は推奨されるか？

〔推奨文〕

EGFR 抗体薬の投与を受ける患者が低 Mg 血症を有する場合に、Mg の追加補充は、低 Mg 血症の重症化を回避できる可能性があるため、行うことを弱く推奨する。

推奨グレード：行うことを弱く推奨する（提案する）（同意率 100%）

推奨に関連する価値観や好み（検討した各アウトカム別に、一連の価値観を想定する）

本 CQ に対する推奨の作成にあたっては、EGFR 抗体薬投与中の低 Mg 血症発症時の重症度悪化抑制を重視した。

CQ に対するエビデンスの総括（重大なアウトカム全般に関する全体的なエビデンスの強さ）

エビデンスの確実性：D（非常に弱い）

推奨の強さを決定するための評価項目

1 推奨の強さの決定に影響する要因

アウトカム全般に関する全体的なエビデンスが強い

判定：いいえ

説明：エビデンスの強さは D。

益と害のバランスが確実

判定：いいえ

説明：grade 1 の低 Mg 血症に対する Mg の点滴静注にて、grade 2 移行を抑制し得た患者も存在したが、EGFR 抗体薬の治療継続性についての検討はない。

2 推奨の強さに考慮すべき要因

- ・患者の価値観や好み、負担の確実さ（あるいは相違）
- ・正味の利益がコストや資源に十分見合ったものかどうかなど

推奨解説

要約

EGFR 抗体薬の投与後の低 Mg 血症に対しては、Mg の追加補充により、明らかな害がなく、低 Mg 血症の重症化を回避できる可能性がある。

背景と目的

セツキシマブやパニツムマブなどの EGFR 抗体薬は RAS 遺伝子野生型結腸・直腸がんや頭頸部がん、肺扁平上皮がんの標準治療として単剤または他の抗悪性腫瘍薬と併用で使用される。低 Mg 血症は EGFR 抗体を用いた薬物療法で比較的発生率の高い副作用であり、重症化すると不整脈などの原因となるため注意が必要である。しかし、低 Mg 血症に対する Mg 補充の基準については定まっていない。抗 EGFR 抗体薬による低 Mg 血症の対策として、とくに Mg 補充の基準について検討した。

解説

CQ8 に対しては、EGFR 抗体薬投与中の低 Mg 血症発症時の重症度悪化抑制を重視し、文献の検索を行った。対象群を設定した研究はなく、最終的に 2 報の症例集積研究と 1 報のシステマティックレビューが抽出された¹⁻³⁾。

Demizu らは、EGFR 抗体薬であるセツキシマブを投与する患者に対して、「セツキシマブ投与開始時より酸化 Mg 製剤の内服を開始し、低 Mg 血症を発症した場合は grade 1 (CTCAE) の時点から硫酸 Mg の点滴静注を開始する」という院内マニュアルを策定した¹⁾。その結果、院内マニュアル策定前は、セツキシマブ投与後 10 例中 9 例で低 Mg 血症 (grade 1 が 7 例、grade 2 が 1 例、grade 3 が 1 例) を発症したが、院内マニュアル策定後は、5 例中 4 例で grade 1 の低 Mg 血症を発症したものの、grade 2 以上への悪化は認められなかったとしている。唯一の介入を行った本研究から、grade 1 の低 Mg 血症を発症した時点で Mg の点滴静注を開始することで、低 Mg 血症の重症化を回避できる可能性が示唆された。

しかし、低 Mg 血症発症後も EGFR 抗体薬による治療継続が可能であったか、治療中断や延期がなかったかについては、いずれの文献においても報告されていない。また、低 Mg 血症の補正により、臨床的アウトカムとして不整脈の発症が抑制可能であったかを検討した研究はなかった。

Mg 補充による安全性については、明らかな害は報告されていないが、大規模研究がないため、今後の症例蓄積が待たれる。

文献

- 1) Demizu M. Gan To Kagaku Ryoho 2013
- 2) Kimura M. Cancer Chemother Pharmacol 2020
- 3) Jiang DM. Clin Colorectal Cancer 2016

CQ 9 免疫チェックポイント阻害薬による腎障害の治療に使用するステロイド薬の投与は、腎機能の正常化後も継続することが推奨されるか？

●キーワード 免疫チェックポイント阻害薬、免疫関連有害事象、腎機能障害、ステロイド薬治療

〔推奨文〕

免疫チェックポイント阻害薬による腎障害の治療に使用するステロイド薬を、腎機能の正常化後も用量を漸減した状態で継続すべきかどうかについては、ステロイド薬の投与継続による有害事象および免疫チェックポイント阻害薬の治療効果減弱が懸念されることから、ステロイド薬投与中止後の腎障害の再燃リスクや再燃時の対応について十分検討したうえで、ステロイド薬の投与を中止することを弱く推奨する。

推奨グレード：行うことを弱く推奨する（提案する）（同意率 100%）

推奨に関連する価値観や好み（検討した各アウトカム別に、一連の価値観を想定する）

治療中断・延期の有無（重要性 8 点）、奏効割合、グレード 3 以上の血清 Cr 上昇（重要性 6 点）、腎障害の再燃（重要性 5 点）を重要なアウトカムとして設定した。

CQ に対するエビデンスの総括（重大なアウトカム全般に関する全体的なエビデンスの強さ）

エビデンスの確実性：D（非常に弱い）

推奨の強さを決定するための評価項目

1 推奨の強さの決定に影響する要因

アウトカム全般に関する全体的なエビデンスが強い

判定：いいえ

説明：文献検索によって抽出された論文 3 報は症例数の限られた症例集積研究であった。治療中断・延期ない、治療中断・延期については全例で治療中断されており評価困難であった。奏効割合、グレード 3 以上の血清 Cr 上昇についてもそれぞれ 1 報ずつ記載があった。奏効割合と血清 Cr 上昇についてはいずれも症例数が非常に少なく評価困難であった。エビデンスの強さは非常に弱い（D）と判断した。

益と害のバランスが確実

判定：いいえ

説明：ステロイド薬投与による免疫チェックポイント阻害薬の治療効果減弱が懸念される。緩和目的でのステロイド薬使用による効果減弱が示唆されているが、非緩和目的での使用で免疫チェックポイント阻害薬の治療効果に影響がないとするだけの十分な根拠はない。

2 推奨の強さに考慮すべき要因

- ・患者の価値観や好み、負担の確実さ（あるいは相違）
- ・正味の利益がコストや資源に十分見合ったものかどうかなど

ステロイド薬投与継続によって感染症、骨粗鬆症、糖代謝異常、体重増加、浮腫、眼疾患などさまざまな有害事象の発現リスクが増加する。有害事象の管理目的での検査コストや治療費、通院の負担も増加し得る。

推奨解説

要約

免疫チェックポイント阻害薬による腎障害の治療に使用するステロイド薬を腎機能の正常化後も継続すべきかどうかについては、ステロイド薬投与継続の有用性が明らかではない一方で、ステロイド薬投与継続による有害事象および免疫チェックポイント阻害薬の治療効果減弱が懸念されることから、ステロイド薬投与中止後の腎障害の再燃リスクや再燃時の対応について十分検討したうえで、ステロイド薬の投与を中止することを弱く推奨する。

背景と目的

免疫チェックポイント阻害薬 (immune checkpoint inhibitor: ICI) 使用時にはさまざまな免疫関連有害事象 (immune-related adverse event: irAE) を来す可能性があり、各 irAE 発生時の対応については米国臨床腫瘍学会などからガイドラインが出されており、これらの指針に沿って診断・治療が行われる¹⁾。腎障害についてもその重症度に応じた対応方法が示されている。具体的には、グレード 2 以上の腎機能障害に対しては ICI の中断を行い、ステロイド薬投与による治療を行う事が推奨されている。ステロイド薬導入後は腎機能が改善していることを確認しつつ、4 週間以上かけて漸減していく事とされている。しかし、腎機能が正常化した後もステロイド薬投与を継続すべきか、あるいは中止すべきかについては、irAE の抑制や、ICI の効果への影響といった益と害についてのエビデンスに基づいた明確な推奨は提示されておらず、重要な臨床課題と考えられる。

本項の目的は、免疫チェックポイント阻害薬による腎障害に対する治療として用いるステロイド薬を、腎機能の正常化後も継続することの益と害について最新の知見を検討し、実際の臨床におけるその有用性と限界について明らかにすることである。

解説

本 CQ に対する文献検索の結果、PubMed 154 編、CENTRAL 5 編、医中誌 54 編が抽出され、これにハンドサーチ 1 編を加えた計 214 編がスクリーニング対象となった。2 回のスクリーニングを経て抽出された 3 編を対象に定性的なエビデンスの評価を実施した。いずれも症例数の限られた症例集積研究であった。治療中断・延期の有無、奏効割合、グレード 3 以上の血清 Cr 上昇、腎障害の再燃を重要なアウトカムとして設定した。症例数、アウトカム、PICO との類似性などについて評価が行われた結果、メタ解析の実施は不適と判断されたため実施しなかった。

上記文献のうち 1 編では奏効割合と血清 Cr 上昇について評価されており、ステロイド薬継続群とステロイド薬中止群の奏効割合はそれぞれ 100% (2 例中 2 例) vs. 64% (11 例中 7 例) であった。また、グレード 3 以上の血清 Cr 上昇についてはそれぞれ 100% (2 例中 2 例) vs. 82% (11 例中 9 例) であった²⁾。しかし、その他の文献ではこれらのアウトカムについて言及されておらず、比較検証を行うことは困難であった。さらに、その他の重要なアウトカムとして、がんに対する治療の中断・延期の有無についても検証したが、全ての症例でステロイド薬投与が中断・中止されており、ステロイド薬投与を継続した場合との比較を行うことはできなかった。以上の結果から、腎機能の正常化後もステロイド薬の用量を漸減した状態で継続すべきかどうかについて、エビデンスの強さは非常に弱い (D) と判断した。

ステロイド薬投与が免疫チェックポイント阻害薬の治療効果に与える影響に関しては幾つか報告がある。PD-(L)1 阻害薬による単剤治療を行った進行非小細胞肺癌患者 640 例の診療・調剤記録を調査した 2 施設の研究によると、PD-(L)1 阻害薬による治療開始時にプレドニゾロン (PSL) 相当量で 10 mg 以上/日で投与中の患者群 (90 例、14.1%) では全奏効割合 (ORR)、無増悪生存期間 (PFS)、全生存期間 (OS) が不良な転帰であった。多変量解析で喫煙歴、performance status (PS)、脳転移について調整した後も、PFS (ハザード比 1.3, p=0.03)、OS (ハザード比 1.7, p<0.001) が不良であり、ステロイド薬投与が ICI の効果を減弱することが示唆された³⁾。

一方で、緩和目的でないステロイド薬投与は ICI の効果を減弱しない事を示した報告もある。進行非小細胞肺癌患者に対して ICI での治療を行った 650 例を対象とした単施設での研究において、治療開始時点で PSL 10 mg 以上/日で投与されていた群 (93 例、14.3%) と PSL 0~10 mg 未満/日の群 (557 例、85.7%) が比較され、前者では PFS 中央値 (mPFS) と OS 中央値 (mOS) が短いことが示された (mPFS 2.0 vs. 3.4 カ月、 $p=0.01$; mOS 4.9 vs. 11.2 カ月、 $p<0.001$)。同研究において、ステロイド薬投与の目的別に分析した場合、PSL 0~10 mg 未満/日の群と比較して、がんの症状緩和目的以外で PSL 10 mg 以上/日で投与されていた群は mPFS と mOS の有意差は認めなかった。がんの症状緩和目的のために PSL 10 mg 以上/日で投与された群においてのみ mPFS と mOS が不良であり、がんの症状緩和目的以外での PSL 使用では ICI の治療効果を減弱しない可能性が示唆された⁴⁾。しかし、症状緩和目的以外でステロイド薬治療を受けた患者の数が少ないことや、単施設の後方視的研究であることなど、さまざまなバイアスを伴うことに注意が必要である。また、非小細胞肺癌以外のがんに対しても同様の結果が得られるかどうかについても不明である。

ステロイド薬投与に伴う有害事象の増加についても考慮すべきである。糖質コルチコイドによって治療を受けている患者では、骨粗鬆症、体重増加、糖代謝異常、感染症、浮腫、気分障害、眼疾患など、さまざまな有害事象の発現リスクが増加することが懸念される^{5,6)}。

上記のように、腎機能正常化後のステロイド薬継続による ICI の治療効果への影響や腎障害の再燃リスクへの影響については現時点では明らかとなっていない。しかし、ステロイド薬投与継続による有害事象の発現リスクの増加や、その評価・管理に伴う医療経済的コストの上昇、受診頻度の増加などは患者の負担に繋がる懸念される。これらの点を踏まえて、ステロイド薬投与中止後の腎障害の再燃リスクや再燃時の対応についてがん治療医と腎臓専門医とが十分に協議を行ったうえで、ステロイド薬の投与を中止することを弱く推奨することとした。

文 献

1. Schneider BJ, et al. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol.* 2021; 39: 4073-126. DOI: 10.1200/JCO.21.01440. [PMID: 34724392, DOI: 10.1200/JCO.21.01440]
2. Cortazar FB, et al. Clinicopathological features of acute kidney injury associated with immune checkpoint inhibitors. *Kidney Int.* 2016; 90: 638-47. [PMID: 27282937, DOI: 10.1016/j.kint.2016.04.008]
3. Arbour KC, et al. Impact of Baseline Steroids on Efficacy of Programmed Cell Death-1 and Programmed Death-Ligand 1 Blockade in Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol.* 2018; 36: 2872-8. [PMID: 30125216, DOI: 10.1200/JCO.2018.79.0006]
4. Ricciuti B, et al. Immune Checkpoint Inhibitor Outcomes for Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer Receiving Baseline Corticosteroids for Palliative Versus Nonpalliative Indications. *J Clin Oncol.* 2019; 37: 1927-34. [PMID: 31206316, DOI: 10.1200/JCO.19.00189]
5. Buttgerit F, et al. Optimised glucocorticoid therapy: the sharpening of an old spear. *Lancet.* 2005; 365: 801-3. [PMID: 15733723, DOI: 10.1016/S0140-6736(05)17989-6]
6. Huscher D, et al. Dose-related patterns of glucocorticoid-induced side effects. *Ann Rheum Dis.* 2009; 68: 1119-24. [PMID: 18684744, DOI: 10.1136/ard.2008.092163]

CQ 10 免疫チェックポイント阻害薬投与後の腎障害が回復した後、再投与は治療として推奨されるか？

〔推奨文〕

免疫チェックポイント阻害薬投与後の腎障害が回復した後、再投与を行う場合には腎障害の再燃が懸念されることから、免疫チェックポイント阻害薬投与のメリットがデメリットを上回ると考えられる場合において再投与を行うことを弱く推奨する。

推奨グレード：行うことを弱く推奨する（提案する）（同意率 100%）

推奨に関連する価値観や好み（検討した各アウトカム別に、一連の価値観を想定する）

治療中断・延期の有無、奏効割合、グレード3以上の血清Cr上昇、腎障害の再燃をアウトカムとして設定した。なかでも治療中断・延期がない、治療中断・延期がある（重要性8点）は重要なアウトカムと考え、次いで奏効割合、グレード3以上の血清Cr上昇を重要なアウトカムとした（重要性6）。

CQ に対するエビデンスの総括（重大なアウトカム全般に関する全体的なエビデンスの強さ）

エビデンスの確実性：D（非常に弱い）

推奨の強さを決定するための評価項目

1 推奨の強さの決定に影響する要因

アウトカム全般に関する全体的なエビデンスが強い

判定：いいえ

説明：文献検索によって抽出された論文7報は症例数の限られた症例集積研究であった。各アウトカムについて、対照群での記載がなく介入群との比較による評価は不能であった。個別の論文における介入群の益と害に関するデータは示唆的な要素はあるが、バイアスリスクは大きく、エビデンスの強さは非常に弱い（D）と判断した。

益と害のバランスが確実

判定：いいえ

説明：免疫チェックポイント阻害薬の効果（益）については、がん種、バイオマーカー（PD-L1、MSI、TMBなど）、これまでの治療効果が参考指標となる。害に関しては、文献検索によって抽出された論文では再投与時の腎障害再燃の割合はばらつきが大きかった。再投与時の腎障害再燃のリスクの程度については明らかではない。益と害のバランスについては一定の結論を出すことは困難であり、個々の症例における慎重な検討が必要である。

2 推奨の強さに考慮すべき要因

- ・患者の価値観や好み、負担の確実さ（あるいは相違）
- ・正味の利益がコストや資源に十分見合ったものかどうかなど

免疫チェックポイント阻害薬の再投与に伴う治療コストは増加、通院の負担も増加し得る。腎障害を含めた免疫関連有害事象の再燃や新規発症の発生率・重症度予測、他の治療選択肢の有無や有効性・安全性についても考慮される。

推奨解説

要約

免疫チェックポイント阻害薬投与後の腎障害が回復した後、再投与を行う場合には腎障害再燃のリスクや他の免疫関連有害事象の発現状況、治療対象となるがんの種類、過去の治療効果、効果予測バイオマーカー、他の治療選択肢の有無などについて加味したうえで、免疫チェックポイント阻害薬投与のメリットがデメリットを上回ると考えられる場合において再投与を行うことを弱く推奨する。

背景と目的

免疫チェックポイント阻害薬 (immune checkpoint inhibitor: ICI) はさまざまながん腫においてその有効性が示され、今日のがん薬物治療において非常に重要な役割を果たしている。2014年に悪性黒色腫に対して抗PD-1 (programmed cell death-1) 阻害薬であるニボルマブが承認されたことを皮切りに、ICIの適応となる対象疾患はますます拡大される傾向にある。ICIで治療を受けた患者の中には、転移・再発症例であっても治療が非常に奏効し、長期生存するケースも一定の割合でみられるようになった。一方で、ICI使用時には免疫の再活性化に伴う有害事象が生じることが知られており、これを免疫関連有害事象 (immune-related adverse event: irAE) と呼ぶ。irAEでは皮膚、肺、肝臓、消化管、内分泌器官など、全身のさまざまな部位が標的となり、腎臓も比較的まれではあるもののその標的となり得る。腎臓のirAEとしては急性腎障害の発生率が高く、その病態としては急性尿細管間質性腎炎 (acute tubulointerstitial nephritis: AIN) が大部分を占めることが報告されており、ステロイド薬治療に対する感受性も比較的高い事が示唆されている^{1,2)}。

ICIに関連する腎障害発生時の対応時にはがん治療医と腎臓専門医が適切に連携し診断・治療を行う必要がある。その指標として、米国臨床腫瘍学会 (ASCO) やNCCN (National Comprehensive Cancer Network) などのガイドラインに沿って診療が行われることが一般的である。グレード2 (血清Cr値がベースラインの2~3倍に増加) の腎障害ではステロイド薬投与による治療が推奨されており、腎機能の正常化後にはICIの再投与が考慮される (グレード3 (血清Cr値がベースラインの3倍を超えてもしくは4.0 mg/dLを超えて増加) 以上の腎障害ではステロイド薬や免疫抑制薬投与による治療とともにICIの永続的な中止が推奨されている³⁾)。しかし、ステロイド薬投与によって腎機能が正常化した後のICI再投与の是非については十分な根拠に基づいた推奨は示されておらず、重要な臨床課題と考えられる。本項の目的は、ICI投与後の腎障害が回復した際に、ICIを再投与することの益と害について最新の知見を検討し、実際の臨床におけるその有用性と限界について明らかにすることである。

解説

本CQに対する文献検索の結果、PubMed 137編、CENTRAL 8編、医中誌 59編が抽出され、これにハンドサーチ 1編を加えた計 205編がスクリーニング対象となった。2回のスクリーニングを経て抽出された7編を対象に定性的なエビデンス評価を実施した。いずれも症例数の限られた症例集積研究であった⁴⁻¹⁰⁾。治療中断・延期の有無、奏効割合、グレード3以上の血清Cr上昇、腎障害の再燃を重要なアウトカムとして設定した。

ICI再投与時の腎障害再燃の割合は5.1~100% (平均17.9% (26/145例))と幅が大きく、またICI再投与を行わなかった群の記載が無く、ICI再投与時の腎障害再燃のリスクについては比較検討することができなかった。その他の益と害に関するアウトカムについてもICI再投与を行わなかった群での記載がなく、ICI再投与の有無での比較はできなかった。腎障害再燃についてのデータは示唆的なものとして参考にはなり得るが、バイアスリスクは大きく、エビデンスの強さは非常に弱い (D) とした。

がん薬物治療を考える際にはその治療目的 (治癒・延命・QOLの改善など) が何であるかを明確にすることが重要であり、治療によって期待される益と害のバランスについて十分に検討をする必要がある。ICIの適応を判断するにあたって、ICIの奏効が期待できる症例を抽出するための効果予測バイオマーカーの研究も進められている。腫瘍組織の免疫組織化学染色 (immunohistochemistry: IHC) で定量化される腫瘍細胞や免

疫細胞の PD-L1 (PD-1 ligand-1) 発現、マイクロサテライト不安定性 (microsatellite instability: MSI)、腫瘍遺伝子変異量 (tumor mutational burden: TMB) などがすでに臨床現場で用いられており、がん種やがんの進行状態に加えて、これらバイオマーカーも ICI の有効性を判断する上での参考となる。

PD-L1 は抗 PD-1/PD-L1 阻害薬を投与する患者の選択に繋がる効果予測バイオマーカーとして最も広く検証・使用されているものである。PD-L1 は免疫担当細胞や腫瘍細胞などに発現するリガンドであり、T 細胞上の PD-1 と結合することで T 細胞免疫応答を減弱し免疫寛容を誘導する。この免疫逃避機構をブロックし、抗腫瘍免疫応答を再活性化することが抗 PD-1/PD-L1 阻害薬による治療の理論的根拠となっている¹⁴⁾。MSI は細胞分裂時の DNA 複製の際に発生する塩基配列の間違いを修復するミスマッチ修復 (mismatch repair: MMR) 機構の機能低下によって、マイクロサテライト反復配列が正常組織と異なる反復回数を示す現象である。腫瘍が高頻度 MSI (MSI-High) を有する場合、腫瘍の遺伝子変異蓄積とそれに伴うネオ抗原を産生する結果、免疫原性が高い状態となると考えられている。TMB はゲノム配列の 1 メガベースあたりの体細胞変異数として定義される。TMB 高値は MSI-High と同様に ICI の効果予測因子であることを示唆するエビデンスが示され、MSI-High/MMR 機能低下および TMB 高値の固形がんを対象としてペムブロリズマブが FDA によって承認されている^{12, 13)}。

irAE 軽快後の ICI 再投与の可否については、irAE によって影響を受けた臓器・器官ごとに推奨が異なる。グレード 4 の毒性に対しては基本的に ICI の永続的な中止が推奨されるが、ホルモン補充療法によってコントロール可能な内分泌障害の場合には ICI 再投与は可能となり得る。また、発症時のリスクの高い神経系、血液系および心臓の irAE を除き、重症度がグレード 3 までであればグレード 1 (血清 Cr 値が 0.3 mg/dL を超えて、またはベースラインの 1.5~2.5 倍に増加) 以下に軽快した後に ICI を再開することが検討される。腎障害については前述のように、グレード 3 以上の場合には ICI の永続的な中止が推奨されている³⁾。しかし、ICI による治療効果が強く期待される状況下では、腎障害の再燃による腎機能廃絶・透析導入についても考慮したうえで、ICI 再投与を行う事も選択肢として検討され得る。

以上のように、腎障害が回復した後の ICI 再投与については、腎障害再燃を含めた irAE 発生のリスク、がん種やがんの状態、ICI の効果予測バイオマーカー、過去の治療効果、治療費用、他の治療選択肢の有無、患者の嗜好など、さまざまな点について考慮する必要があると判断し、一律に推奨を決定することは困難であると判断した。上記内容についてがん治療医と腎臓専門医が綿密に連携を行ったうえで、ICI による治療のメリットがデメリットを上回ると考えられる場合において ICI 再投与を行うことを弱く推奨することとした。

文 献

1. Perazella MA, Shirali AC. Immune checkpoint inhibitor nephrotoxicity: what do we know and what should we do? *Kidney Int.* 2020;97(1):62-74. [PMID: 31685311, DOI: 10.1016/j.kint.2019.07.022]
2. Cortazar FB, et al. Clinicopathological features of acute kidney injury associated with immune checkpoint inhibitors. *Kidney Int.* 2016;90(3):638-47. [PMID: 27282937, DOI: 10.1016/j.kint.2016.04.008]
3. Schneider BJ, et al. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol.* 2021;JCO2101440. [PMID: 34724392, DOI: 10.1200/JCO.21.01440]
4. Cortazar FB, et al. Clinical Features and Outcomes of Immune Checkpoint Inhibitor-Associated AKI: A Multicenter Study. *J Am Soc Nephrol.* 2020;31(2):435-46. [PMID: 31896554, DOI: 10.1681/ASN.2019070676]
5. Isik B, et al. Biomarkers, Clinical Features, and Rechallenge for Immune Checkpoint Inhibitor Renal Immune-Related Adverse Events. *Kidney Int Rep.* 2021;6(4):1022-31. [DOI:https://doi.org/10.1016/j.ekir.2021.01.013]
6. Dolladille C, et al. Immune Checkpoint Inhibitor Rechallenge After Immune-Related Adverse Events in Patients With Cancer. *JAMA Oncol.* 2020;6(6):865-71. [PMID: 32297899, DOI: 10.1001/jamaoncol.2020.0726]
7. Santini FC, et al. Safety and Efficacy of Re-treating with Immunotherapy after Immune-Related Adverse Events in Patients with NSCLC. *Cancer Immunol Res.* 2018;6(9):1093-9. [PMID: 29991499, DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-17-0755]
8. Allouchery M, et al. Safety of immune checkpoint inhibitor rechallenge after discontinuation for grade ≥ 2 immune-related adverse events in patients with cancer. *J Immunother Cancer.* 2020;8(2). [PMID: 33428586, DOI: 10.1136/jitc-2020-001622]
9. Mouri A, et al. Clinical difference between discontinuation and retreatment with nivolumab after immune-related adverse events in patients with lung cancer. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2019;84(4):873-80. [PMID: 31444618, DOI: 10.1007/s00280-019-03926-y]
10. Manohar S, et al. Acute Interstitial Nephritis and Checkpoint Inhibitor Therapy: Single Center Experience of Management and Drug Rechallenge. *Kidney360;* 2020. p. 16-24. [DOI: https://doi.org/10.34067/KID.0000152019]

11. Doroshow DB, et al. PD-L1 as a biomarker of response to immune-checkpoint inhibitors. *Nat Rev Clin Oncol.* 2021;18(6):345-62. [PMID: 33580222, DOI: 10.1038/s41571-021-00473-5]
12. Marcus L, et al. FDA Approval Summary: Pembrolizumab for the Treatment of Microsatellite Instability-High Solid Tumors. *Clin Cancer Res.* 2019;2547(13):3753-8. [PMID: 30787022, DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-18-4070]
13. Sha D, et al. Tumor Mutational Burden as a Predictive Biomarker in Solid Tumors. *Cancer Discov.* 2020;10(12):1808-25. [PMID: 33139244, DOI: 10.1158/2159-8290.CD-20-0522]

第 4 章 がんサバイバーの CKD 治療

総説 13 疫学：成人がんサバイバーにおける CKD の有病率

●キーワード がんサバイバー、成人、CKD、有病率、マルチモビディティ

「がんサバイバー」とは、がんの診断がついて以降、治療の有無にかかわらず、生存するすべての患者を広く指すこともあるが、文脈によっては、がん治療が終了し、がんの病勢や全身状態が落ち着いたと考えられる患者を特に「がんサバイバー」と呼ぶことも少なくない^{1,2)}。他項の内容と重複しないことを目的に、「成人がんサバイバー」として、本項では、18 歳以降にがんと診断され、主にがんの病勢や治療の急性期は過ぎた状態にある患者について述べる。

がんを含む悪性新生物は、依然、日本人の死因として最多を占めるが³⁾、一方で、近年のがん診断や治療技術の進歩に伴って、本邦でもがんサバイバーの数は急激に増加し、また、高齢化している^{2,4)}。国立がん研究センターの推計によると、2000 年には 80 万人ほどであった本邦の 15 歳以上のがん有病者数は、2020 年には 120 万人を超え、65 歳以上の割合も 61%から 75%にまで増加している⁴⁾。患者の医学的背景も多様化し、併存する複数の慢性疾患（マルチモビディティ）やポリファーマシーへの対応など、がんサバイバーに対する医療は複雑化している⁵⁾。医療リソースが限られる中、マルチモビディティやポリファーマシーはきわめて切実な問題となるが、例えば医療費について、がんサバイバーでは、併存疾患としての CKD が最も管理コストを高くする要因の一つであったことが報告されている⁶⁾。また、心血管疾患が、再発がんに次いで 2 番目に多いがんサバイバーの死因であることから、その原因となる CKD は非常に重要な併存疾患であると言える⁷⁾。

本ガイドラインの総説 1 にも記載があるとおり、そもそもがん患者は、加齢や生活習慣などの一般的な CKD 危険因子に加え、固有の腎障害危険因子を有し、診断時点ですでに腎障害や CKD を合併していることも少なくない。加えて、支持療法も含めたがん薬物療法や放射線照射、手術などのさまざまな治療、定期的造影画像検査など、経過の中でも多くの危険因子に曝露されることになる⁸⁾。例えば、がん薬物療法では、2000 年から 2011 年の間にさまざまながんに対してシスプラチンが投与され、5 年以上生存の得られた 18 歳以上の成人がんサバイバー 821 例を対象に行われた米国の単施設コホート研究によると、31.5%の患者で第 1 サイクル投与後 30 日以内に急性腎障害（ただし、血清クレアチニン値の 25%増加という甘めの基準）を発症し、治療終了後に腎機能の悪化がみられた。平均 6 年の観察期間の中で、全体の平均血清クレアチニン値は、シスプラチン治療前が 0.99 mg/dL で、1 年後には 1.14 mg/dL、5 年後は 1.18 mg/dL であった。また、eGFR 60 mL/分/1.73m²未満の CKD の割合は、シスプラチン治療前が 11%で、1 年後は 29%、5 年後には 33%となっていた⁹⁾。がん手術に関しては、特に、腎がんに対する腎摘除術や尿路上皮がんに対する腎尿管全摘除術、膀胱がん手術に伴う尿路変向が、長期の腎機能にも影響を与えることが知られる。米国の退役軍人 14,129 人を対象とした全国規模のコホート研究によると、根治的腎摘除術または腎部分切除術後に CKD ステージ 4 以上を発症した割合は 7.9%で、発症までの期間が中央値で 5 ヶ月であった¹⁰⁾。ただし、両術式とも、腎機能低下の進行は術後 12 ヶ月までに起こり、多くはその後安定する。そのため、最近では、腎摘除術後 12 ヶ月以内の腎機能を新たなベースラインとしてその後の予後を検討されることも多い。根治的腎摘除術では腎部分切除術に比べ、術後 12 ヶ月以内の腎機能は eGFR で平均 18 mL/分/1.73m²低くなることが確認されている^{11, 12)}。他方、尿路変向を伴う膀胱全摘除術では、術後長期にわたり腎機能が低下し続ける可能性について、いくつかの論文がある^{13, 14)}。

以上のような背景から、成人がんサバイバーは CKD の高リスク集団であると想定されるが、対象として、成人がんサバイバーを包括的に含め、CKD の有病率や新規発症率について調べられた論文はほとんどない。

2002 年から 2018 年に米国の大規模質問票調査に参加した、のべ 30,728 例の成人がんサバイバーを対象に、年齢や性別、人種などを調整して解析された観察研究では、がんの既往のない人と比較し、腎機能低下・腎不全と診断されている人の割合ががんサバイバーでより多く、さらに、2002 年の 4.2%から 2018 年には 5.0% に有意に増加していたこと明らかとなった¹⁵⁾。また、2007 年から 2018 年に参加した、のべ 2073 例の成人がんサバイバーを対象とした、別の米国の大規模質問票調査の結果では、がん診断後 5 年をカットオフとする短期サバイバーと長期サバイバーで、腎機能低下・腎不全と診断されている人の割合が、それぞれ 6.1%と 5.6%であったことが報告されている¹⁶⁾。ただし、いずれの調査でも、腎機能低下・腎不全（原文では「weak or failing kidneys」と表現されている）の診断やがんの既往の有無は回答者の自己申告に基づくものであり、解釈には注意を要する。さらに、韓国の大規模質問票調査では、2010 年から 2012 年に参加した 40 歳以上の成人がんサバイバー 682 例を含め、検査データと組み合わせた解析が行われたが、eGFR で 60 mL/分/1.73m² 未満、あるいは尿の定性検査で 1+以上の蛋白を認めた CKD の有病率は 7.4%と、がんの既往のない参加者における有病率 4%より有意に高かった¹⁷⁾。さらに、年齢や性別、BMI を含め、多くの交絡因子を調整した多変量解析の結果、がんサバイバーにおける CKD の有病に対するオッズ比は、がんの既往のない人と比較し、2.88 (95%CI 1.48~5.59) であった。ただし、この研究でもがんの既往の有無は回答者の自己申告に基づいて判断された。直近の日本人の CKD 有病率に関しては、2017 年の健康保険組合レセプトデータベースの情報をもとに、70 歳未満の一般人口 1000 人あたりで 71.8 (95%CI 71.1~72.6) 人と推定されているが¹⁸⁾、成人がんサバイバーを対象に調べられた論文はなく、今後の調査がまつれる。

文 献

- 1) Mayer DK, Nasso SF, Earp JA. Defining cancer survivors, their needs, and perspectives on survivorship health care in the USA. *Lancet Oncol.* 2017;18(1):e11-e18.
- 2) Matsuoka YJ, Okubo R, Shimizu Y, Tsuji K, Narisawa T, Sasaki J, et al. Developing the structure of Japan's cancer survivorship guidelines using an expert panel and modified Delphi method. *J Cancer Surviv.* 2020;14(3):273-283.
- 3) 厚生労働省 令和 2 年 (2020) 人口動態統計 (確定数) の概況
https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/kakutei20/dl/15_all.pdf
- 4) 国立がん研究センター がん有病者数推計 https://ganjoho.jp/data/reg_stat/statistics/brochure/2007/FIG21.PDF
- 5) Shirley M. Bluethmann, Angela B. Mariotto, Julia H. Rowland. Anticipating the 'Silver Tsunami': Prevalence Trajectories and Co-Morbidity Burden Among Older Cancer Survivors in the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2016; 25(7): 1029-1036.
- 6) Cortaredona S, Ventelou B. The extra cost of comorbidity: multiple illnesses and the economic burden of non-communicable diseases. *BMC Med.* 2017;15(1):216.
- 7) Essa H, Dobson R, Wright D, Lip GYH. Hypertension management in cardio-oncology. *J Hum Hypertens.* 2020;34(10):673-681.
- 8) Rosner MH, Jhaveri KD, McMahon BA, Perazella MA. Onconeurology: The Intersections Between the Kidney and Cancer. *CA Cancer J Clin* 2021;71:47-77.
- 9) Latcha S, Jaimes EA, Patil S, Glezerman IG, Mehta S, Flombaum CD. Long-Term Renal Outcomes after Cisplatin Treatment. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016;11(7):1173-1179.
- 10) Leppert JT, Lamberts RW, Thomas IC, Chung BI, Sonn GA, Skinner EC, et al. Incident CKD after Radical or Partial Nephrectomy. *J Am Soc Nephrol.* 2018;29(1):207-216.
- 11) Aguilar Palacios D, Wilson B, Ascha M, Campbell RA, Song S, DeWitt-Foy ME, et al. New Baseline Renal Function after Radical or Partial Nephrectomy: A Simple and Accurate Predictive Model. *J Urol.* 2021;205(5):1310-1320.
- 12) Tachibana H, Omae K, Ishihara H, Fukuda H, Yoshida K, Iizuka J, et al. Validation of predictive model for new baseline renal function after robot-assisted partial nephrectomy or radical nephrectomy in Japanese patients. *J Endourol.* 2021
- 13) Naganuma T, Takemoto Y, Maeda S, Iwai T, Kuwabara N, Shoji T, et al. Chronic kidney disease in patients with ileal conduit urinary diversion. *Exp Ther Med.* 2012; 4(6):962-966.
- 14) Vejlggaard M, Maibom SL, Stroomberg HV, Poulsen AM, Thind PO, Røder MA, et al. Long-Term Renal Function Following Radical Cystectomy for Bladder Cancer. *Urology.* 2021:S0090-4295(21)01083-9.
- 15) Jiang C, Deng L, Karr MA, Wen Y, Wang Q, Perimbeti S, et al. Chronic comorbid conditions among adult cancer survivors in the United States: Results from the National Health Interview Survey, 2002-2018. *Cancer.* 2022;128(4):828-838.
- 16) Petrova D, Catena A, Rodríguez-Barranco M, Redondo-Sánchez D, Bayo-Lozano E, Garcia-Retamero R, et al. Physical Comorbidities and Depression in Recent and Long-Term Adult Cancer Survivors: NHANES 2007-2018. *Cancers (Basel).* 2021;13(13):3368.
- 17) Shin HY, Linton JA, Shim JY, Kang HT. Cancer survivors aged 40 years or older are associated with high risk of chronic kidney disease: the 2010-2012 Korean National Health and Nutrition Examination Survey. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2015;16(4):1355-1360.
- 18) Takeuchi M, Shinkawa K, Yanagita M, Kawakami K. Prevalence, recognition and management of chronic kidney disease in Japan: population-based estimate using a healthcare database with routine health checkup data. *Clin Kidney J.* 2021;14(10):2197-2202.

総説 14 疫学：小児がんサバイバーにおける CKD の有病率

●キーワード 小児がんサバイバー、ウィルムス腫瘍、神経芽腫

本項では 18 歳未満でがんと診断された小児がんサバイバー (childhood cancer survivor: CCS) の、主に長期的腎予後を中心とした CKD の有病率とその危険因子を含む疫学について述べる。成人期にかけての長期合併症を検討した大規模な研究では、腎機能障害は二次がん、心血管病などと並ぶ重要な合併症として挙げられており、腎代替療法を要する末期腎不全に至るリスクは CCS では非 CCS の約 9 倍と報告されている¹⁾。腎機能障害のほかに CCS にみられる代表的な腎合併症として、高血圧、蛋白尿、低 P 血症、低 Mg 血症が挙げられる。1400 例を超える CCS を対象とした研究では、約 30% にこれらのうちどれかの症状あるいは推定糸球体濾過量 (eGFR) 90 mL/分/1.73m² 未満の腎機能障害を認めた²⁾。腎機能障害をきたす要因として、がん薬物療法、腎臓摘出、放射線療法が特に知られている³⁾。本ガイドラインはがん薬物療法時の腎障害を主旨としているが、小児がん治療では薬物療法と腎臓摘出、放射線療法がしばしば併用されるため、本項では薬物療法を中心として小児がん治療による腎障害を網羅的に解説する。

小児がん治療で使用される薬物の中で、特にシスプラチン、カルボプラチン、イホスファミドが長期的な腎障害の原因として有名である。この 3 剤のいずれかで治療を行った CCS を対象とした研究では、長期合併症として 32% に eGFR 90 mL/分/1.73m² 未満の腎機能障害または蛋白尿を認め、電解質異常、高血圧を含めると 65% になんらかの腎合併症が認められた⁴⁾。

シスプラチンは尿細管細胞障害や血流障害によって腎障害を起こす。小児を対象とした研究では、シスプラチン投与中の急性腎障害は約 40% に認められ、電解質異常 (低 Mg、低 P、低 K) は約 80% にも及んだ⁵⁾。投与量と長期的腎機能障害の関連も示唆されており、総投与量 450 mg/m² や 1 日投与量が 40 mg/m² を超える場合が危険因子になるとの報告もある^{6,7)}。

カルボプラチンは第二世代の白金製剤で、シスプラチンよりも腎毒性が低い。シスプラチン、カルボプラチンを使用した CCS を長期経過観察した研究では、その腎機能障害リスクにおいて直接の比較は行っていないものの、治療 10 年後の eGFR が 60 mL/分/1.73m² 未満であった患者は、シスプラチン使用群で 11%、カルボプラチン使用群では 0% であった⁸⁾。一方で、カルボプラチンは比較的毒性が低いものの、高年齢での使用では腎機能障害のリスクが高いとされた⁸⁾。

イホスファミドはアルキル化剤で、小児では固形腫瘍やリンパ腫で使用され、尿細管細胞障害により腎障害を起こす。イホスファミドによる治療終了後短期 (中央値 6 ヶ月) の小児患者を対象とした研究では、約半数に eGFR 90 mL/分/1.73m² 未満の腎機能障害があり、約 20% になんらかの尿細管障害を示唆する所見が認められた⁹⁾。また、総投与量と腎障害の発症に関連があると考えられており、特に 5 歳未満の小児では総投与量が 60 g/m² を超えないようにすることが望ましい¹⁰⁾。本邦の薬剤添付文書上は、小児では全治療コース 80 g/m² 以下とすることが記載されている。

腎臓摘出はウィルムス腫瘍、あるいは神経芽腫で主に行われるが、近年では神経芽腫における腎合併切除は極力避けられる傾向にある。腎臓摘出を受けた患者では腎機能障害が顕著にみられたとされている報告もある一方で¹¹⁾、腎障害性のある薬物や放射線治療を併用しなかったウィルムス腫瘍患者に限定して 20 年後の腎長期予後を検討した研究では、eGFR 90 mL/分/1.73m² 未満の腎機能障害は 20% にみられたものの、60 mL/分/1.73m² 未満はおらず、腎臓摘出単独での腎機能への影響はさほど大きくない可能性も示唆されている¹²⁾。

小児における放射線治療は、特定の腫瘍に対する局所照射や造血幹細胞移植前の全身照射として行われる。放射線による線維化、レニン・アンジオテンシン系の活性化、血管障害により腎障害を来すと考えられている¹³⁾。他の化学療法や腎臓摘出、造血幹細胞移植と合わせて行われることが多いため評価が難しいが、放射線治療そのものによる長期合併症としての腎障害の発生率は高くないと考えられている¹⁴⁾。

薬物療法、腎臓摘出、放射線治療を受けた CCS の成人期（年齢中央値 28 歳）での腎長期予後を検討した研究によると、腎障害をきたす可能性があるいずれかの治療（イホスファミド、シスプラチン、カルボプラチン、高用量メトトレキサート、高用量シクロホスファミド、腎臓摘出、放射線治療）を受けた患者では、これらの治療を受けていない患者と比較して、がん診断後 35 年の腎機能は統計学的有意差をもって低かった¹⁴⁾。ただし、その腎機能は腎毒性治療群で eGFR 95.2 mL/分/1.73m²、非腎毒性治療群で 100.2 mL/分/1.73m² と、臨床的に大きく問題となるものではなかった。しかしながら、イホスファミド、高用量シスプラチン、腎臓摘出は eGFR 90 mL/分/1.73m² 未満の腎機能障害と関連していた。

小児のがん薬物療法に際しては薬物の種類、用法用量とその腎障害性に留意する必要がある。特にシスプラチン、イホスファミドには注意が必要で、これらの薬物による治療を行った患者は成人期に至るまで長期の腎機能、電解質、血圧を観察する必要がある。

文 献

1. Oeffinger KC, Mertens AC, Sklar CA, Kawashima T, Hudson MM, Meadows AT, et al. Chronic health conditions in adult survivors of childhood cancer. *N Engl J Med*. 2006;355(15):1572-82.
2. Knijnenburg SL, Jaspers MW, van der Pal HJ, Schouten-van Meeteren AY, Bouts AH, Lieverst JA, et al. Renal dysfunction and elevated blood pressure in long-term childhood cancer survivors. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012;7(9):1416-27.
3. Green DM, Wang M, Krasin M, Srivastava D, Onder S, Jay DW, et al. Kidney Function after Treatment for Childhood Cancer: A Report from the St. Jude Lifetime Cohort Study. *J Am Soc Nephrol*. 2021.
4. McMahon KR, Harel-Sterling M, Pizzi M, Huynh L, Hesse E, Zappitelli M. Long-term renal follow-up of children treated with cisplatin, carboplatin, or ifosfamide: a pilot study. *Pediatr Nephrol*. 2018;33(12):2311-20.
5. McMahon KR, Rassekh SR, Schultz KR, Blydt-Hansen T, Cuvelier GDE, Mammen C, et al. Epidemiologic Characteristics of Acute Kidney Injury During Cisplatin Infusions in Children Treated for Cancer. *JAMA Netw Open*. 2020;3(5):e203639.
6. Dekkers IA, Blijdorp K, Cransberg K, Pluijm SM, Pieters R, Neggers SJ, et al. Long-term nephrotoxicity in adult survivors of childhood cancer. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013;8(6):922-9.
7. Skinner R, Pearson AD, English MW, Price L, Wyllie RA, Coulthard MG, et al. Cisplatin dose rate as a risk factor for nephrotoxicity in children. *Br J Cancer*. 1998;77(10):1677-82.
8. Skinner R, Parry A, Price L, Cole M, Craft AW, Pearson AD. Persistent nephrotoxicity during 10-year follow-up after cisplatin or carboplatin treatment in childhood: relevance of age and dose as risk factors. *Eur J Cancer*. 2009;45(18):3213-9.
9. Skinner R, Cotterill SJ, Stevens MC. Risk factors for nephrotoxicity after ifosfamide treatment in children: a UKCCSG Late Effects Group study. United Kingdom Children's Cancer Study Group. *Br J Cancer*. 2000;82(10):1636-45.
10. Nada A, Jetton JG. Pediatric Onco-Nephrology: Time to Spread the Word-Part II: Long-Term Kidney Outcomes in Survivors of Childhood Malignancy and Malignancy after Kidney Transplant. *Pediatr Nephrol*. 2021.
11. Mulder RL, Knijnenburg SL, Geskus RB, van Dalen EC, van der Pal HJ, Koning CC, et al. Glomerular function time trends in long-term survivors of childhood cancer: a longitudinal study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2013;22(10):1736-46.
12. Interiano RB, Delos Santos N, Huang S, Srivastava DK, Robison LL, Hudson MM, et al. Renal function in survivors of nonsyndromic Wilms tumor treated with unilateral radical nephrectomy. *Cancer*. 2015;121(14):2449-56.
13. Cohen EP, Pais P, Moulder JE. Chronic kidney disease after hematopoietic stem cell transplantation. *Semin Nephrol*. 2010;30(6):627-34.
14. Bolling T, Willich N, Ernst I. Late effects of abdominal irradiation in children: a review of the literature. *Anticancer Res*. 2010;30(1):227-31.

総説 15 がんサバイバーにおける標準的な CKD 治療やその注意点 とは

はじめに

本項では、総説 13 と同様、18 歳以降の成人で、過去にがんと診断され、がんの病勢や治療の急性期は過ぎた状態にある患者を「がんサバイバー」の定義として述べる^{1,2)}。

総説 13 でも述べられているように、がんサバイバーの CKD 有病率は一般に比べ高く、これは若年層においても認められることである³⁾。がんサバイバーの死因として心血管疾患が再発がんに次いで 2 番目に多いことから、心血管疾患の主要危険因子である CKD の治療が大切であることが示唆される⁴⁾。

CKD の一般的な治療については、日本腎臓学会の診療ガイドライン⁵⁾などに譲るが、主体は降圧治療、抗蛋白尿治療、食事療法（特に塩分・たんぱく質制限）、CKD 合併症（腎性貧血、CKD-MBD など）治療、そして、その他の健康管理からなると思われる。本項はあくまでも、がんサバイバーの特長を考慮した注意点を中心に述べる。

1 がんサバイバーの CKD の特長

ここで、がんサバイバーの CKD の特長としては以下が挙げられる。①高齢者や身体機能低下患者が多い、②がんの再発リスクが高い、③がん治療関連の CKD が多い。

1-1 高齢者や身体機能低下患者が多い

がんサバイバーの高齢化は現在も、そして未来にかけても進行が続くと予想されている⁶⁾。この問題の本質は、単なる暦年齢の上昇では無く、身体機能低下に通じる身体の老化である。老化はがん発症を促進するが、がん自体やその治療（薬物や放射線、手術など）が細胞や遺伝子への障害をもたらすことで老化を促進している^{7,8)}。よって、重要なポイントとして、この身体機能低下は高齢者に限ったものではなく、若年者にも通じる現象であるということである。さらに、がんサバイバーにおける老化現象において身体機能低下は通常より高度であり、かつ速く進行することが指摘されている⁹⁾。

身体機能低下の要因であるサルコペニアは一部のがんサバイバーで一般よりも有病率が高く、その後の予後悪化の危険因子であることが乳がんや直腸がんなどにて複数報告されている^{10,11)}。

1-2 がんの再発リスクが高い

がんサバイバーの死因はがんの再発が最も多いことから⁴⁾、常のがんの再発リスクを念頭に置いた CKD の管理が必要となる。基本的に CKD 治療自体ががんの再発・発症リスクを増やすことは少ないが、エリスロポエチン刺激薬（ESA）を用いた貧血治療などにおいてはがんの発症に影響する可能性も指摘されている（CQ 11 参照）。がん再発時に、患者の状態によっては、適宜、治療の緩和などが必要になることも念頭に入れておく必要がある。

1-3 がん治療関連の CKD が多い

がんサバイバーの CKD は、がんと関連のない併存症としての CKD よりも、がんやその治療に関連した CKD が多い。具体的には腎がんやその摘除による機能ネフロン喪失や、がん治療薬（シスプラチンや免疫チェックポイント阻害薬など）、放射線治療などによる急性腎障害（AKI）の繰り返しによる CKD への移行などである。

一部のがん治療薬関連の CKD は糸球体障害によるものがあるが、多くは外科的切除による機能ネフロン喪失（腎がんなど）や尿細管間質障害によるものであるため、必然的に、蛋白尿は少ない CKD であることが多い¹²⁾。また、必ずしも高血圧や糖尿病、腎炎など、その他の CKD 進行危険因子を合併しないため、CKD

進行は遅いことが予測される。

2 がんサバイバーの特長を踏まえた CKD 管理における注意点

2-1 CKD の診断における注意点

まず、がんサバイバーでは CKD の認知が何よりも重要である。がんサバイバーにおける CKD は蛋白尿が少ない症例も多いことを考慮すると、一般的なフォローにおいて、尿検査だけでなく、血清クレアチニンや血清シスタチン C などによる糸球体濾過量のマーカーのチェックが必要である¹³⁾。

また、がんサバイバーにおいては上記のようにサルコペニアの症例が多く、また、サルコペニア合併肥満も多い（体重や BMI ではサルコペニアを見逃す隠れサルコペニア）。筋肉量は血清クレアチニン値に影響を及ぼすことから、サルコペニア患者においては血清クレアチニンによる腎機能評価は腎機能を実際よりも良好に見積もる可能性がある。その意味では、経過中に一度はシスタチン C や実測 CCr などを用いた腎機能評価を行い、血清クレアチニン値との解離がないかを検討することも考慮する¹⁴⁾。これは経過中に体重の有意な増減が生じた際には特に重要であると思われる。

なお、総説 1、総説 2、CQ 1 も参照されたい。

2-2 CKD の治療目標設定や治療効果推定における注意点

がんサバイバーは高齢であることが多く、身体機能低下例が多いこと、がん再発リスクが高いことなどから、長期予後が望めない症例や治療による害（副作用・合併症など）が大きい可能性も考慮しなければならない。また、蛋白尿が少ない場合や、高血圧や糖尿病、動脈硬化がないか、軽度である例では CKD 進行も遅い場合も多いと考えられる。

そのような文脈において、通常の一般人口での CKD の治療目標となることの多い生命予後や臓器予後以上に、患者報告アウトカム（症状緩和や身体・認知機能、生活機能など QOL; patient reported outcome: PRO）の維持を重視した治療目標がより重要となる可能性がある。しかし、CKD 治療のエビデンスの多くは、あくまでも生命予後や臓器（心血管・腎）予後アウトカムとして設定されたもので、PRO がアウトカムとされたものはほとんどない。また、身体・精神機能低下例などの多くの病態が併存する（multimorbidity）場合には CKD 治療が害となることもあり、診療ガイドラインどおりの治療は必ずしも良い医療ではない可能性があることを認識する必要がある¹⁵⁾。

また、臨床試験などの治療効果の解釈についても注意が必要となる。ランダム化比較試験（RCT）の治療効果は相対リスクでなく、NNT（number needed to treat）などによる絶対リスク評価がより重要である¹⁶⁾。CKD の薬物治療では例えば、レニン・アンジオテンシン系阻害薬（RASi）や SGLT2 阻害薬（SGLT2i）などの治療効果の NNT は年間 50 程度が多い。これは 50 例の CKD 患者を 1 年間治療すると、治療しない場合に比較し、アウトカム発生を 1 例減らせることを意味する。50 例中 1 例と考えると治療効果は軽度に思われるかも知れないが、きわめて単純な計算（なので不正確だが）では、もし患者がその後、10 年治療を続ければ、5 例中 1 例アウトカム発生を減らせることとなり、そうなると効果が高いように思われる。一方、もし患者の予後が 1 年しか無ければ、やはり 50 例中 1 例しか救えないということになる。しかし、50 例中 1 例でも救えれば良いという議論も成り立つが、実は治療には必ず害も生じる。この害も NNT ならぬ NNH（number needed to harm）として計算できる。例えば、高齢者での厳格降圧の心血管イベントをアウトカムとして評価した RCT である SPRINT 研究では、試験期間全体での NNT は 50 程度であったが、害である AKI の NNH も 50 程度と同程度であった¹⁷⁾。よって、50 例治療して 1 例心血管イベントを減らせるが、1 例急性腎障害を作ってしまうこととなり、急性腎障害やそれによる入院の与える害が益に見合うものなのか、再検討が必要となる。

2-3 CKD の治療の実際

2-3-1 食事療法・運動療法

がんサバイバーでは身体機能低下（フレイル）やサルコペニアの合併が多いことから、これらを加味した食事療法の検討が必要である。厳格な蛋白制限は高齢者や社会的・経済的フレイルの患者において、カロリー制限に繋がるだけでなく、QOL を低下させ、食欲の低下に繋がる可能性がある。そもそも蛋白制限は蛋白尿の少ない CKD への効果に強いエビデンスはない。よって、すでにフレイル・サルコペニアを合併している症例においては、蛋白制限を緩和し、十分なカロリー摂取量の確保に努め、運動療法の介入を検討する必要がある¹⁸⁾。

2-3-2 薬物治療（降圧・蛋白尿減少を目的とした治療）

CKD であっても蛋白尿の多寡によって、現在使用可能な薬物の腎保護効果に大きな違いがある。前述したように、がんサバイバーの CKD はがんあるいはその治療に伴う AKI の影響も強く、その場合、蛋白尿が少ない可能性があり、また、蛋白尿が少なければ、CKD の進行も緩徐である¹²⁾。RASi も SGLT2i も蛋白尿の少ない CKD における予後改善効果は相対的に少ないことが知られており、日本腎臓学会のガイドラインにおいても、糖尿病非合併例や蛋白尿の少ない例では RASi は第一選択薬としていない^{19,20)}。

また、エビデンスがある治療であっても、上記のように NNT や NNH によって、益だけでなく害の可能性も考慮し、個々の患者の状態や優先的なアウトカム（例えば、延命よりも QOL 維持など）、予後を総合的に勘案し、行わないという選択肢も検討する。

2-3-3 合併症治療

（腎性）貧血や CKD-MBD の治療も、アウトカムを重視した検討が求められる。CKD 患者における高度貧血（Hb < 10 g/dL）の治療は症状や QOL を明らかに改善させ、この効果は Hb > 13 g/dL などの正常化でも認められるが、患者の生命・臓器予後を改善するエビデンスに乏しい。また、がんサバイバーにおける赤血球造血刺激因子製剤や HIF-PH 阻害薬による積極的な Hb 正常化に向けた治療は、がん発症のリスクを増加させる可能性も指摘されている。よって、一般 CKD と同様に現行のガイドラインに沿った貧血管理が QOL を維持し、害を増やさない対策であると思われる（詳細は CQ 15 参照）。

CKD-MBD の治療も心血管病発症や骨折のリスク軽減の益とポリファーマシーや薬物の副作用による QOL 低下・薬物相互作用などの害を考慮し、患者の予後や状態に応じて、個々に判断することが求められる。

文 献

- 1) Mayer DK, Nasso SF, Earp JA. Defining cancer survivors, their needs, and perspectives on survivorship health care in the USA. *Lancet Oncol*. 2017;18(1):e11-e18.
- 2) Matsuoka YJ, Okubo R, Shimizu Y, Tsuji K, Narisawa T, Sasaki J, et al. Developing the structure of Japan's cancer survivorship guidelines using an expert panel and modified Delphi method. *J Cancer Surviv*. 2020;14(3):273-283.
- 3) Chao C, Bhatia S, Xu L, Cannavale KL, Wong L, Huang PYS, et al. Chronic comorbidities among survivors of adolescent and young adult cancer. *J Clin Oncol* 2020; 38(27): 3161-74.
- 4) Essa H, Dobson R, Wright D, Lip GYH. Hypertension management in cardio-oncology. *J Hum Hypertens*. 2020;34(10):673-681.
- 5) <https://jsn.or.jp/medic/guideline/>
- 6) Rowland JH, Bellizzi KM. Cancer survivorship issues: Life after treatment and implications for an aging population. *J Clin Oncol* 2014; 32(24): 2662-8.
- 7) Henderson TO, Ness KK, Cohen HJ, Accelerated aging among cancer survivors: from pediatrics to geriatrics. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2014; e423-e430.
- 8) Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell* 2000; 100(1): 57-70.
- 9) Guida JL, Ahles TM, Belsky D, Campisi J, Cohen HJ, Degregori J, et al. Measuring aging and identifying aging phenotypes in cancer survivors. *J Natl Cancer Inst* 2019; 111(12): diz136.
- 10) Caan BJ, Cespedes Feliciano EM, Prado CM, Alexeeff S, Kroenke CH, et al. Association of muscle and adiposity measured by computed tomography with survival in patients with nonmetastatic breast cancer. *JAMA Oncol* 2018; 4(6): 798-804.
- 11) Cespedes Feliciano EM, Kroenke C, Meyerhardt JA, Prado CM, Bradshaw PT, et al. Association of systemic inflammation and sarcopenia with survival in nonmetastatic colorectal cancer: Results from the C SCANS Study. *JAMA Oncol* 2017; 3(12): e172319.
- 12) Hsu CY, Chinchilli VM, Coca S, Devarajan P, Ghahramani N, Go AS, et al. Post-acute kidney injury proteinuria and subsequent kidney disease progression; The Assessment, Serial Evaluation, and Subsequent Sequelae in Acute Kidney Injury (ASSESS-AKI) Study. *JAMA Intern Med* 2020; 180: 402-10.

- 13) Uchida D, Kawarazaki H, Shibagaki Y, Yasuda T, Tominaga N, Watanabe T, et al. Underestimating chronic kidney disease without serum creatinine as a screening tool in the general Japanese population. *Clin Exp Nephrol* 2015; 19(3): 474-80.
- 14) Inker LA, Astor BC, Fox CH, Isakova T, Lash JP, Peralta CA, et al. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for the evaluation and management of CKD. *Am J Kidney Dis* 2014; 63(5): 713-35.
- 15) Uhlig K, Boyd C. Guideline for the older adult with CKD. *Am J Kidney Dis* 2011; 58(2): 162-5.
- 16) Saver JL, Lewis RJ. Number needed to treat: Conveying the likelihood of a therapeutic effect. *JAMA* 2019; 321: 798-99.
- 17) The SPRINT Research Group. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med* 2015; 373: 2103-16.
- 18) サルコペニア・フレイルを合併した CKD の食事療法検討 WG. サルコペニア・フレイルを合併した保存期 CKD の食事療法の提言 *日腎会誌* 2019; 61(5): 525-56.
- 19) Neuen BL, Ohkuma T, Neal B, Matthews DR, de Zeeuw D, Mahaffey KW, et al. Effect of canagliflozin on renal and cardiovascular outcomes across different levels of albuminuria: Data from the CANVAS program. *J Am Soc Nephrol* 2019; 30(11): 2229-42.
- 20) 日本腎臓学会編. エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2018 <https://cdn.jsn.or.jp/data/CKD2018.pdf>

総説 16 成人がんサバイバーの適切な腎代替療法とは？

はじめに

本項でも、総説 13、15 と同様、18 歳以降の成人で、過去にがんと診断され、がんの病勢や治療の急性期は過ぎた状態にある患者を「がんサバイバー」と定義して述べる^{1,2)}。

総説 13 でも述べられたように、がんサバイバーの CKD 有病率は一般住民に比べ高いと考えられる。CKD 合併がんサバイバーの腎不全進行速度についてのエビデンスを評価できる論文が乏しいが、(がんサバイバーを含む) がんの病歴がある CKD 患者を対象にした小規模の観察研究では、腎機能低下速度の中央値は、 $-0.97 \text{ mL/分/1.73m}^2/\text{年}$ (第 1 および第 3 四分位点: $-2.9, 0.9$) であった。さらに、対象をがん発症後 5 年以上経過した患者に限定して腎予後をみると、27.5%が末期腎不全に至った³⁾。腎機能増悪速度はそれほど速くないが末期腎不全患者が比較的多い一因として、昨今のがん治療の進歩によりがん患者の生命予後は改善しており⁴⁾、自ずと CKD の罹患期間も長くなったことが影響していると考えられる。また、米国の保険会社のデータベースに基づく研究では、若年者の CKD 合併がんサバイバーも一定数存在しており⁵⁾、このような患者集団でも、CKD の罹患期間延長に伴って、末期腎不全のリスクが増大すると考えられる。以上から、CKD 合併がんサバイバーにおける腎代替療法の選択は重要な話題であると考えられる。

本項では、がんサバイバーの腎代替療法選択についての知見を療法別に (腎移植、血液透析、腹膜透析) に整理し、エキスパートオピニオンを交えてまとめる。

1 がんサバイバーにおける腎代替療法

腎代替療法の選択において、がんサバイバー特有の適応や禁忌は存在せず、腎移植・血液透析/腹膜透析、あるいは保存的腎臓療法 (conservative kidney management、透析非導入の方針を指す) いずれも選択肢となる。患者の医学的背景や予測される生命予後、機能的予後だけでなく、選好、家族状況、社会的状況などに配慮し、医療者と患者が双方の情報を共有しながら、一緒に意思決定を行う shared decision making のプロセスに基づき療法を選択すべきである。

以下、CKM 以外の移植・透析の適応について述べる。

1-1 腎移植

1-1-1 腎移植の適応

腎移植に関する一般的な適応についての解説は成書に譲る。腎移植の適応におけるがんサバイバー特有の問題として、腎移植前のがんの再発リスクを考慮する必要があるが挙げられる。移植前のがんの既往があるレシピエントは、移植後の主になんか再発に起因する死亡率が 30%増加したという報告もある⁶⁾。実際には、再発リスクが無視できない時期を待機期間とし、その間に再発がなかった患者が腎移植のレシピエント候補となれりとされている。一方、どのくらいの待機期間を置くべきかという議論は以前からなされているが、現在も明確な基準はない。32 の観察研究の結果を用いたシステマティックレビューでは、腎がんおよび前立腺がん治療後の末期腎不全患者における生命予後および再発率において、腎移植患者と透析患者とで有意な差が観察されなかったと報告されている⁷⁾が、さらなる検討によっては、今後、患者に個別化した待機期間が設定される可能性はある。現状、欧州、米国、カナダ、豪州のガイドラインでは、がん種やステージによって異なる待機期間が提案されており、多くのガイドラインが 2~5 年の幅で待機期間を設けている⁸⁻¹¹⁾。本邦においても、移植実施施設ごとに待機期間を設定しているのが実情である。

腎移植レシピエントのがん発症の危険因子は大きく 3 つに分けられる (①レシピエント由来危険因子 (年齢、がん既往、ウイルス (EB ウイルスなど) 感染、透析歴)、②ドナー由来危険因子 (がん、その他)、③薬物関連の危険因子 (免疫抑制薬など))¹²⁾。しかし、これらの危険因子には事前に制御可能なものが少ない

め、これらの情報をどのように臨床判断へ生かすかが問題になる。現状は、これらの危険因子が存在するという理由で、腎移植を行わないという選択をするのではなく、リスクを十分に理解した上で個別に判断するのが現実的と考えられる。その際には、がんの主治医やがん専門医と連携を取って検討することが望ましい。

1-1-2 腎移植レシピエントのがん発症リスク

腎移植レシピエントにおいてがん発症率が高いことは、1969年にPennらが報告¹³⁾したのが最初である。その後、現在までに、複数の大規模コホート研究を含む観察研究で腎移植レシピエントのがん発症リスク上昇に関する知見は集積されている¹⁴⁻¹⁷⁾エビデンスのまとめは、総説1の3-2で解説されているので、本項ではエビデンスの一部を紹介するに留める。

豪州の地域住民コホート研究では、1982年～2003年の期間で、末期腎不全患者におけるがん（移植後患者で多くみられる悪性黒色腫以外の皮膚がん、腎がん、泌尿器系悪性腫瘍を除く）の標準化発生率（standardized incidence ratio: SIR、一般人口の発症率から算出した予測値と実測値の比で、一般人口に比べどのくらい発症しやすいかを示す）を分析した結果、腎移植後の患者では、SIR 3.3（95%CI 3.1～3.5）であったのに対し、透析患者および腎代替療法前では、それぞれSIR 1.4（95%CI 1.3～1.5）、SIR 1.2（95%CI 1.1～1.3）であり、腎移植レシピエントでもっともがんの発症が多かった¹⁵⁾。また、2003年～2016年の韓国全土における腎移植レシピエントを対象にした観察研究では、腎移植後に全体（9915例）の6.0%にがんが新規発生した。その内訳は、甲状腺がん（14.2%）、大腸がん（11.2%）、腎がん（10.7%）、胃がん（8.9%）であった。すべてのがんのSIRは3.9であったが、特にカボジ肉腫、腎がんのSIRは高く、それぞれ192.9、22.26であったと報告されている¹⁴⁾。本邦からの報告としては、今村らの多施設共同研究があげられる。1973例の腎移植レシピエントを平均12.8年観察したところ、278例にがんが発生し、年齢、透析歴、輸血歴などががん発生と正の関連を示した。がんの内訳は、甲状腺がんが少ないこと以外は、韓国の報告¹⁴⁾と同様であった¹⁶⁾。以上から、腎移植後のがんサバイバーは、「レシピエントである」という新規がん発症の危険因子だけでなく、「がんサバイバーである」と再発がん発症の危険因子も有するため、より注意深い観察が必要である。

1-1-3 腎移植後のがんサバイバーの管理

腎移植後は、その他の移植後合併症と同様に、定期的ながんのスクリーニング（上部消化管内視鏡検査、便潜血検査（適宜、下部消化管内視鏡検査）、胸部レントゲン検査、腹部超音波検査など）を行い、がんの早期発見に努めることが重要と考える。

移植後の管理（がん発症リスク管理やスクリーニング）も元々のがんの主治医などがん専門医と連携を取って行うことが望ましい。

1-2 血液透析/腹膜透析

1-2-1 血液透析/腹膜透析の適応

これらの療法においてもがんサバイバー特有の禁忌は存在しない。

留意が必要な事項として、バスキュラーアクセスや腹膜透析カテーテルがある。がんやその治療により、バスキュラーアクセスに使用可能な血管が残されていない場合や、腹膜透析液貯留のための腹腔内スペースの減少が顕著な場合は、慎重にそれぞれの透析方法の実施を検討すべきである。

1-2-2 透析導入後のがん発症のリスク

がんサバイバーにおいて、血液透析のがん再発リスクに及ぼす影響についてはエビデンスを評価できる論文がない。しかし、非がんサバイバーにおける血液透析においては、がん発症リスクが上がることが知られている。血液透析患者で2020年の日本透析医学会の統計調査（本邦の慢性透析療法の現状）によると、がんの罹患割合は男性6.0%、女性患者4.5%であった。がん種としては、男性では、腎泌尿器系（43.8%）、消化器系（29.5%）、呼吸器系（14.7%）、女性では、乳腺・内分泌系（25.8%）、消化器系（25.4%）、腎泌尿器系（14.5%）の順で多かった。また、がんは本邦の透析患者の死亡の9.0%をしめており、心不全、感染症に次いで、死因第3位であった。米国においても、保険会社の大規模データベース（48万2510人、期間1996年～

2009年)を用いた研究で、血液透析患者における5年累積がん発症率は、9.5% (95%CI 9.4~9.6)、SIRは1.4 (95%CI 1.4~1.4)であった¹⁸⁾。がん種別では、韓国からの報告(4万8315人)で大腸がん(17.8%)、肝胆道系がん(16%)、胃がん(12%)、肺がん(10.7%)が多かった。SIRは、腎がん(6.8)、上部尿路がん(4.0)、皮膚がん(3.4)で高値であった。対象患者に腹膜透析患者を含めて、がんの発症を分析した研究は少ないが、香港のグループから報告では、腹膜透析患者を含めた場合でも、SIRが上昇することが示されている¹⁹⁾。

透析患者でがんの発症が増える機序はまだ明らかでないが、免疫力の低下²⁰⁾、抗酸化能低下²¹⁾、透析関連因子²²⁾などの関与が疑われている。がんの発症率や時期については報告によって異なる部分が多く、がん発症に関与する未知の因子が存在する可能性はあるが、今後の知見の集積が待たれる。

1-2-3 血液透析/腹膜透析を実施しているがんサバイバーの管理

基本的に、健常人よりもがんが発生しやすいものとして認識し定期検査を行うなどしながら注意深く管理することが望ましいという点では腎移植レシピエントと同様である。透析条件や食生活では説明できない体重減少、発熱、倦怠感には注意を払う必要がある。

文 献

- 1) Mayer DK, Nasso SF, Earp JA. Defining cancer survivors, their needs, and perspectives on survivorship health care in the USA. *The Lancet Oncology*. 2017;18(1):e11-e8.
- 2) Matsuoka YJ, Okubo R, Shimizu Y, Tsuji K, Narisawa T, Sasaki J, et al. Developing the structure of Japan's cancer survivorship guidelines using an expert panel and modified Delphi method. *Journal of cancer survivorship : research and practice*. 2020;14(3):273-83.
- 3) Chinnadurai R, Flanagan E, Jayson GC, Kalra PA. Cancer patterns and association with mortality and renal outcomes in non-dialysis dependent chronic kidney disease: a matched cohort study. *BMC Nephrology*. 2019;20(1):380.
- 4) Arnold M, Rutherford MJ, Bardot A, Ferlay J, Andersson TML, Myklebust TÅ, et al. Progress in cancer survival, mortality, and incidence in seven high-income countries 1995–2014 (ICBP SURVMARK-2): a population-based study. *The Lancet Oncology*. 2019;20(11):1493-505.
- 5) Chao C, Bhatia S, Xu L, Cannavale KL, Wong FL, Huang PS, et al. Chronic Comorbidities Among Survivors of Adolescent and Young Adult Cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2020;38(27):3161-74.
- 6) Brattström C, Granath F, Edgren G, Smedby KE, Wilczek HE. Overall and cause-specific mortality in transplant recipients with a pretransplantation cancer history. *Transplantation*. 2013;96(3):297-305.
- 7) Boissier R, Hevia V, Bruins HM, Budde K, Figueiredo A, Liedó-García E, et al. The Risk of Tumour Recurrence in Patients Undergoing Renal Transplantation for End-stage Renal Disease after Previous Treatment for a Urological Cancer: A Systematic Review. *European urology*. 2018;73(1):94-108.
- 8) Kasiske BL, Cangro CB, Hariharan S, Hricik DE, Kerman RH, Roth D, et al. The evaluation of renal transplantation candidates: clinical practice guidelines. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2001;1 Suppl 2:3-95.
- 9) Knoll G, Cockfield S, Blydt-Hansen T, Baran D, Kiberd B, Landsberg D, et al. Canadian Society of Transplantation: consensus guidelines on eligibility for kidney transplantation. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*. 2005;173(10):S1-25.
- 10) ERBP Guideline on the Management and Evaluation of the Kidney Donor and Recipient. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2013;28 Suppl 2:ii1-71.
- 11) Campbell S, Pilmore H, Gracey D, Mulley W, Russell C, McTaggart S. KHA-CARI guideline: recipient assessment for transplantation. *Nephrology (Carlton, Vic)*. 2013;18(6):455-62.
- 12) Sprangers B, Nair V, Launay-Vacher V, Riella LV, Jhaveri KD. Risk factors associated with post-kidney transplant malignancies: an article from the Cancer-Kidney International Network. *Clinical kidney journal*. 2018;11(3):315-29.
- 13) Penn I, Hammond W, Brettschneider L, Starzl TE. Malignant lymphomas in transplantation patients. *Transplantation proceedings*. 1969;1(1):106-12.
- 14) Jeong S, Lee HS, Kong SG, Kim DJ, Lee S, Park MJ, et al. Incidence of malignancy and related mortality after kidney transplantation: a nationwide, population-based cohort study in Korea. *Sci Rep*. 2020;10(1):21398.
- 15) Vajdic CM, McDonald SP, McCredie MR, van Leeuwen MT, Stewart JH, Law M, et al. Cancer incidence before and after kidney transplantation. *Jama*. 2006;296(23):2823-31.
- 16) Imamura R, Nakazawa S, Yamanaka K, Kakuta Y, Tsutahara K, Taniguchi A, et al. Cumulative cancer incidence and mortality after kidney transplantation in Japan: A long-term multicenter cohort study. *Cancer medicine*. 2021;10(7):2205-15.
- 17) Blosser CD, Haber G, Engels EA. Changes in cancer incidence and outcomes among kidney transplant recipients in the United States over a thirty-year period. *Kidney international*. 2021;99(6):1430-8.
- 18) Butler AM, Olshan AF, Kshirsagar AV, Edwards JK, Nielsen ME, Wheeler SB, et al. Cancer incidence among US Medicare ESRD patients receiving hemodialysis, 1996-2009. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2015;65(5):763-72.
- 19) Cheung CY, Chan GC, Chan SK, Ng F, Lam MF, Wong SS, et al. Cancer Incidence and Mortality in Chronic Dialysis Population: A

- Multicenter Cohort Study. American journal of nephrology. 2016;43(3):153-9.
- 20) Malachi T, Zevin D, Gafter U, Chagnac A, Slor H, Levi J. DNA repair and recovery of RNA synthesis in uremic patients. *Kidney international*. 1993;44(2):385-9.
 - 21) Rangel-López A, Paniagua-Medina ME, Urbán-Reyes M, Cortes-Arredondo M, Alvarez-Aguilar C, López-Meza J, et al. Genetic damage in patients with chronic kidney disease, peritoneal dialysis and haemodialysis: a comparative study. *Mutagenesis*. 2013;28(2):219-25.
 - 22) Akizawa T, Kinugasa E, Koshikawa S. Increased risk of malignancy and blood-membrane interactions in uraemic patients. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 1994;9 Suppl 2:162-4.

GPS 3 小児 CKD 合併がんサバイバーへの成長ホルモン療法は推奨されるか？

●キーワード 身長、rhGH、二次がん、再発、髄膜腫

小児 CKD 合併がんサバイバーにおいて成長獲得のために成長ホルモンの使用は検討されるべきである。しかし、成長ホルモン治療による二次がん発症のリスクに対するエビデンスは十分ではなく、益と害のバランスを十分に勘案した上でその使用を決定する必要がある。(同意率 100%)

背景と目的

小児慢性腎臓病 (chronic kidney disease, CKD) 患者、小児がんサバイバー (childhood cancer survivor: CCS) のいずれにおいても成長障害は临床上重要な問題となる。成長獲得のためには、遺伝子組み換えヒト成長ホルモン製剤 (recombinant human growth hormone: rhGH) の使用が検討され、特に小児 CKD の領域ではその使用が推奨されている^{a)}。本邦小児でも成長障害を伴う CKD 患者に対して、適応と判断された場合には積極的に使用されている。しかし、その細胞増殖作用から特に CCS においては腫瘍の再発、二次がん発症の可能性に留意が必要である。

解 説

CKD 合併 CCS に特化して rhGH 使用の是非を検討した文献はなかった。このため、CCS に対する rhGH 使用に関して文献を検索した。rhGH の有効性と rhGH 使用の合併症、中でも腫瘍の再発や二次がんなど CCS で特に問題となるアウトカムに注目した。成長ホルモン分泌不全の危険因子として、脳腫瘍そのもの、頭蓋への治療的放射線照射、視床下部や下垂体を含む手術操作があげられる^{b)}。腫瘍や治療による成長ホルモン分泌不全に対する rhGH の有効性を検討した報告は複数存在した¹⁻³⁾。2018 年に報告された、29 の研究を対象としたメタ解析では、CCS において rhGH 使用は成長獲得と関連しており、使用しなかった場合と比較して +0.95 SD (95%CI 0.18~1.72) の身長獲得が認められたと報告している²⁾。また、rhGH による治療を行った 87 例の CCS を最終身長まで観察した 2020 年の観察研究では、身長期待値まで獲得できた者は 1/3 に留まったものの、最終身長の平均は -0.85 SD であり、より深刻な成長障害を防ぐ効果があると結論づけられている^{d)}。

一方、成長ホルモンは細胞増殖作用を有するため、特に CCS においては腫瘍の再発、髄膜腫を代表とする二次がん発症の可能性に留意が必要である。がんの再発に関しては、前出のメタ解析によると明らかなリスク増加は認めず、成長ホルモン使用は非使用と比べて再発のオッズ比は 0.57 (95%CI 0.31~1.02) であったものの、二次がん発症に関してはそのオッズ比は 1.34 (95%CI 0.92~1.96) であった (当該論文内では、オッズ比として提示されている数値が本文と図表で不一致がみられるが、本ガイドラインに記載している数値は責任著者に問い合わせを行ったものである)²⁾。2020 年に報告された CCS を対象とした 26 年間の観察研究においても成長ホルモンの使用は二次がんの発生と明らかな関連はみられず、そのリスクは非使用と比較して 1.3 (95%CI 0.9~2.0) 倍であった⁴⁾。統計学的な有意差はみられないものの、がん発症というきわめて重要なアウトカムにおける約 1.3 という効果サイズは、完全に安全と言えるものではないかもしれない。

CKD 合併 CCS において安全な rhGH 投与開始基準や投与量に関して結論づけることは難しい。本邦の CKD 適応での開始基準は、骨端線が閉鎖しておらず、身長が同年齢の -2 SD 以下となっている。投与量に関しては、CKD は GH 抵抗性の病態であるため、保険適用での投与量は 0.175~0.35 mg/kg/週と成長ホルモン分泌不全性低身長よりも多く設定されている。また、CCS ではがん再発の観点から、欧米では寛解から 1 年、本邦では寛解から 2 年以上経過してから投与を開始することが慣例とされている^{5), b)}。ただし、rhGH 投与とが

ん再発については前出のとおり関連が明らかでなく、寛解から rhGH 投与開始までの安全な期間についてもエビデンスは乏しい^{5,6)}。欧州 8 カ国において、約 1800 例の CCS を含む 10,000 例以上の rhGH 投与を受けた患者を 26 年にわたって観察した SAGhE コホート研究では、観察期間の間に髄膜腫を発症した 38 例のうち 37 例が CCS であった。この報告では、放射線治療を受けた CCS の中で髄膜腫発症の危険因子を検討しており、rhGH 投与開始年齢、投与期間や投与量（1 日投与量、積算量）と髄膜腫発症は相関がなかったと結論づけている⁷⁾。CCS に対する rhGH の過量投与によるがん再発や二次がん発症について検討した報告はない。

小児 CKD 合併がんサバイバーにおいて成長の獲得は重要なアウトカムの一つであり、rhGH の使用は成長獲得に一定の効果が得られるとされているが、特に腎移植後では免疫抑制状態にあるため、二次がん発症の可能性についても十分に考慮した上で使用する必要がある。したがって、rhGH を使用する場合には腫瘍の定期スクリーニングも検討される。rhGH を使用しなかった場合には、使用した場合に比べて成長が得られない可能性があるが、患者本人がどこまで身長獲得を望むかも使用方針決定の重要な要素となる。

参考にした二次資料

- a) 日本腎臓学会 CKD 診療ガイド・ガイドライン改訂委員会. エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2018. 東京医学社 : 71-72, 2018.
- b) 日本小児内分泌学会 CCS 委員会. 小児がん経験者 (CCS) のための内分泌フォローアップガイド ver1.2 2016 年 7 月 1 日改訂版. 5, 16-18.

文 献

1. G. Rodari, A. Cattoni, A. Albanese. Final height in growth hormone-deficient childhood cancer survivors after growth hormone therapy. *J Endocrinol Invest.* 43:209-217,2020.
2. Tamhane S, Sfeir JG, Kittah NEN, et al. GH therapy in Childhood Cancer Survivors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 103(8):2794-2801,2018.
3. Beckers D, Thomas M, Jamart J, et al. Adult final height after GH therapy for irradiation-induced GH deficiency in childhood survivors of brain tumors: the Belgian experience. *Eur J Endocrinol.* 162:483-490,2010.
4. Thomas-Teinturier C, Oliver-Petit I, Pacquement H, et al. Influence of growth hormone therapy on the occurrence of a second neoplasm in survivors of childhood cancer. *Eur J Endocrinol.* 183(4):471-480,2020.
5. Sklar CA, Antal Z, Chemaitilly W, et al. Hypothalamic-Pituitary and Growth Disorders in Survivors of Childhood Cancer: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 103(8):2761-2784.
6. Allen DB, Backeljauw P, Bidlingmaier M, et al. GH safety workshop position paper: a critical appraisal of recombinant human GH therapy in children and adults. *Eur J Endocrinol.* 174(2):1-9,2016.
7. Swerdlow AJ, Cooke R, Beckers D, et al. Risk of Meningioma in European Patients Treated With Growth Hormone in Childhood: Results From the SAGhE Cohort. *J Clin Endocrinol Metab.* 104(3):658-664,2019.

GPS 4 小児がんサバイバーの適切な腎代替療法選択とは？

小児 CKD における腎代替療法の第一選択は腎移植である。小児がんサバイバーにおける腎代替療法のエビデンスを評価できる論文は十分あるとはいえないが、がん治療後適切な待機期間の後には腎移植を前提とした選択がなされるべきである（同意率 100%）。

背景と目的

小児がんサバイバー（childhood cancer survivor: CCS）が若年成人期にかけて腎代替療法を要する末期腎不全に至るリスクは、non-CCS の約 9 倍と報告されている¹⁾。このような背景もあり、小児がん患者の薬物療法後の最良な腎代替療法の選択は切実な課題である。通常の小児 CKD においては、腎代替療法の第一選択として腎移植が推奨されている²⁾。しかし、小児腎移植後の長期的な免疫抑制ががん発症の危険因子になる可能性があるため、CCS においてその選択には特に慎重な考察が求められる。また、腎移植を行う時期に関しては、本邦小児ではがん種によって多少の幅はあるものの、通常がん治療後 2～3 年の期間をあけて行われていることが多い。この点に関しても再発、二次がんや生命予後の観点からの十分な検討が必要である。

解 説

CCS を対象として、腎移植と透析を比較した文献はなかった。腎を含む臓器移植を行った CCS を対象として予後を検討した比較的規模の大きい米国からの研究では、腎移植後 5 年の生存率は 93.5% で、米国の腎移植患者全体の 5 年生存率 95.5% と大きく変わりがないと結論づけられている³⁾。特にウィルムス腫瘍（腎芽腫）患者に限定した研究では、移植患者は透析患者と比較して死亡率が大幅に低かった（HR=0.16、95%CI 0.07～0.38）⁴⁾。しかし、主要解析ではなく交絡因子の調整はなされておらず、何より、末期腎不全移行後に腎移植まで至らない早期死亡例も少なからずあり、生存者バイアスが存在することには留意が必要である。同研究では腎移植後の二次がん発生リスクについても検討されているが、イベント数が少なく議論に足る結果は得られていない。また、腎移植後の再発は 117 例中 1 例であった。CCS に対する腎移植の適応については、長期的な免疫抑制ががん発症の危険因子になる可能性があるために通常の小児 CKD よりもさらに慎重な考察が求められるが、特に生命予後の観点で有益な可能性がある。その他、腎移植が小児末期腎不全患者の成長発達、QOL の改善に寄与することも含めると⁵⁾、腎移植を前提とした腎代替療法の選択がなされるべきであると思われる。

では、どのタイミングでの移植が望ましいだろうか。この問題についても、がん治療後早期の末期腎不全に直面しうるウィルムス腫瘍に限定した検討が多く、1979 年に発表された 2 つのケースシリーズ以来、慣習的にがん治療後 1～2 年での腎移植待機期間が目安となっている。このうち一つはウィルムス腫瘍後腎移植を行った 20 例のケースシリーズで、がん治療後 1 年未満で腎移植を行った 15 例中の 7 例に再発あるいは転移がみられたのに対して、1 年以上で行った患者では再発、転移は認めなかった⁶⁾。もう一つはウィルムス腫瘍後腎移植を行った 17 例と行わなかった 9 例の計 26 例を報告したケースシリーズで、敗血症による死亡が非腎移植例 11%、腎移植例 53% と腎移植例で顕著に多かった中、腎移植後の生存者 5 例中 3 例ががん治療後 1 年以降に移植を受けていた⁷⁾。現在に至るまで、腎移植待機期間とアウトカムを検討した介入研究は存在しない。観察研究としては、前出の研究⁴⁾の中で検討されており、ウィルムス腫瘍治療後 0～1 年、1～2 年に腎移植を受けた患者の死亡リスクは、2 年以上と比べてそれぞれ 0.9（95%CI 0.3～3.3）、0.6（95%CI 0.1～2.6）であった。しかしイベント数が少ないため、この結果をもって 2 年以内の移植にリスクがないとは言い切れない。その他、がん治療から腎移植までの待機期間による比較を行った研究はなく、文献内で考察として言及されている観察研究を 1 件認めるのみである。ウィルムス腫瘍治療後に腎移植を受けたコホートの予後を観察した研究において、その死亡リスクは非ウィルムス腫瘍のそれと変わりなかった。このコホートには治

療後 1 年以上経過してから腎移植を受けた症例が半数以上含まれていたため、それまでに推奨されていた 1～2 年の待機期間を支持する結果であると結論づけている⁸⁾。以上より、ウィルムス腫瘍後の末期腎不全患者に対して、がん治療から腎移植まで 1～2 年の待機期間を支持する根拠には乏しい。一方、否定する根拠もなく、今後のエビデンスの蓄積が待たれる。

文 献

- 1) Oeffinger KC, Mertens AC, Sklar CA, et al. Chronic health conditions in adult survivors of childhood cancer. *N Engl J Med.* 355(15):1572-82, 2006.
- 2) 日本腎臓学会 エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン作成委員会. エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2013. 東京医学社 : 204-207, 2013.
- 3) Dietz AC, Seidel K, Leisenring WM, et al. Solid organ transplantation after treatment for childhood cancer: a retrospective cohort analysis from the Childhood Cancer Survivor Study. *Dietz AC, Seidel K, Leisenring WM, Lancet Oncol.* 20(10):1420-1431, 2019.
- 4) Grigoriev Y, Lange J, Peterson SM, et al. Treatments and outcomes for end-stage renal disease following Wilms tumor. *Pediatr Nephrol.* 27(8):1325-33, 2012.
- 5) Holmberg C, Jalanko H. Long-term effects of paediatric kidney transplantation. *Nat Rev Nephrol.* 12(5):301-311, 2016.
- 6) Penn I. Renal transplantation for Wilms tumor: report of 20 cases. *J Urol.* 122(6):793-4, 1979.
- 7) DeMaria JE, Hardy BE, Brezinski A, et al. Renal transplantation in patients with bilateral Wilm's tumor. *J Pediatr Surg.* 14(5):577-579, 1979.
- 8) Kist-van Holthe JE, Ho PL, Stablein D, et al. Outcome of renal transplantation for Wilms' tumor and Denys-Drash syndrome: a report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study. *Pediatr Transplant.* 9(3):305-10, 2005.

CQ 11 がんサバイバーの腎性貧血に対するエリスロポエチン刺激薬投与は推奨されるか？

〔推奨文〕

高度腎性貧血例に対するエリスロポエチン刺激薬（ESA）治療は保存期および透析中の CKD 患者において、輸血量および鉄補充量を減らすことが期待できる。一方で、がんの既往がある保存期 CKD 患者の腎性貧血に対する高ヘモグロビン（Hb）値を目標とした ESA 治療は、がん死亡増加に繋がる報告がある。よって、明確な推奨はできないが、高度腎性貧血における ESA 治療は益と害の可能性を慎重に検討し、使用する場合はがん発生のモニタリングを行うことが良い。

推奨グレード：推奨なし（同意率は推奨解説を参照）

推奨に関連する価値観や好み（検討した各アウトカム別に、一連の価値観を想定する）

がんの既往がある CKD 患者のみの腎性貧血を対象とした ESA 治療の是非を検証した前向き介入研究やコホート研究はない。保存期 CKD 患者の腎性貧血に対して ESA 治療を行った前向き研究において、がんの既往がある患者におけるサブ解析があり、このシステムティックレビュー（SR）において「がん死亡」という重大なアウトカムが増加する可能性が示唆された。一方で、このサブグループに対する益の情報（「Hb の改善」や「生活の質（QOL）の改善」など）が報告されていないことや、がん死亡が増大した群は現在のガイドラインよりも高い Hb（Hb > 13 g/dL）を目標とした群であったこと、SR の対象となったのは 1 報と少ないことから、選択バイアスや対象の非直接性が存在した。

この結果をうけて、当初は、がん既往のある保存期 CKD 患者では ESA 治療は推奨できない（エビデンスの確実性は弱い）と考えた。

第 1 回パネル会議（2021 年 12 月 19 日）において、ESA 治療による Hb 改善や QOL 改善といった利益を享受しているがん既往の患者が実在することを鑑みると、今回 SR を実施できた一部のアウトカムの情報をもとに ESA 治療の非推奨を決定するのは不適切であるという意見が複数だされた。担当チームでの再検討を経て、SR 対象論文の選択バイアスや非直接性の観点に加え、高度腎性貧血が治療されない害への懸念、実地臨床への影響が大きい点から、がん既往のある保存期 CKD 患者の腎性貧血に対する ESA 治療は推奨とすることも非推奨とすることも適切でなく、推奨なしとして、害と益を考慮し、個別に検討するのが妥当であるとする結論となった。

具体的には、患者のがんの背景（原発巣、初発時病期、根治後の経過年数など）や、合併症の有無（血栓塞栓症の既往、心臓・脳血管疾患、糖尿病、高血圧、脂質異常症の合併など）、生活環境（年齢、仕事内容、喫煙習慣、通院の利便性など）を考慮し、患者自身の好みも反映して個別に決定すべきであると結論づけた。ただし、ESA 治療を行う場合には、高 Hb にならないようにする注意の他、がん再発のモニタリングや、新規発症に注意を払うなどの注意が必要と考える。

CQ に対するエビデンスの総括（重大なアウトカム全般に関する全体的なエビデンスの強さ）

エビデンスの確実性：C（弱い）

推奨の強さを決定するための評価項目

1 推奨の強さの決定に影響する要因

アウトカム全般に関する全体的なエビデンスが強い

判定：いいえ

説明：対象患者を含むコホートにおける前向き介入研究のサブグループ解析が 1 報のみ該当した。

益と害のバランスが確実

判定：いいえ

説明：サブグループ解析にて ESA 治療後ががん死亡が増加したと報告されており益を害が上回る可能性があるが、益の情報が提示されておらず評価が難しい。

推奨解説

腎性貧血は、主に、エリスロポエチン産生の低下や鉄欠乏、赤血球寿命の短縮により生じ、倦怠感や QOL 低下、心血管疾患、短命との関連が知られている¹⁾。腎性貧血の治療には、ESA の投与や鉄補充に加え、2019 年より低酸素誘導因子 (hypoxia-inducible factor: HIF) の調節機構である HIF-prolyl hydroxylase (HIF-PH) を標的とした HIF-PH 阻害薬が用いられるようになった。

「がんサバイバー」の定義は、広義にはがんと診断されたすべての患者を含むとされているが、本 CQ の対象とする患者は、がんの積極的治療を終了した患者 (いわゆる経過観察中あるいは、治癒と考えられる患者) とした。

またがん治療中の貧血は、原病や治療に伴い生じる貧血 (cancer- and chemotherapy-induced anemia) であり、本 CQ の扱う対象とは異なる概念であり注意を要する。診断および治療に関して、米国、欧州などのガイドラインを参照可能である²⁻³⁾。国内からは日本透析医学会の慢性腎臓病患者における腎性貧血治療のガイドラインにステートメントが示されている⁴⁾。

保存期および透析中の CKD 患者の腎性貧血に対する ESA 治療は、システマティックレビューによると輸血量および鉄補充量を減らすが、生存や QOL への影響は明らかではないと報告されている⁵⁾。また目標 Hb 値を高く設定すると脳血管疾患や心血管疾患といった血栓塞栓症が増加するが、がんの増悪はないことが一般的に知られている⁶⁾。国内のガイドラインでは、QOL の観点からも高度貧血 (Hb<10 g/dL) を複数回認めたときを腎性貧血治療の開始時点に推奨している⁴⁾。目標 Hb 値は、多くのガイドラインでは 10~12 g/dL³⁻⁴⁾⁹⁾、KDIGO のガイドラインではより少なく 9.0~11.5 g/dL を推奨している^{7,8)}。

「がんサバイバーの腎性貧血に対する ESA 治療は推奨されるか？」を CQ として SR を行うため文献検索を実施した。がんの既往がある CKD 患者の腎性貧血を対象とした ESA 治療の是非を検証した前向き介入研究はなかった。またコホート研究においては、がん既往の症例を除いた解析が多く、検討対象にはならなかった。

保存期 CKD 患者の腎性貧血に対して ESA 治療を行った前向き研究において、がんの既往がある患者のサブ解析が 1 報抽出された⁹⁾。重要なアウトカムとして、全死亡および全がん死亡の報告があり、サブ解析のためランダム化が不十分となり選択バイアスは排除できないものの、がん治療後の CKD による腎性貧血のある患者に対し、ESA 製剤介入群は、非介入群に比べて全死亡は 1.37 倍 (95%CI 0.91~2.07, p=0.13)、がんによる死亡は 24.9 倍 (95%CI 3.26~190.08, p=0.002) であった。このサブグループに対する益の情報はなく、非直接性のバイアスは排除できないが、試験全体において ESA 治療により FACT-Fatigue スコアの改善が認められた。

SR の結果のみからは、がん既往のある保存期 CKD 患者に一律に ESA 治療を行うことは推奨できないと考えられた。よって、推奨文として「がん既往のある保存期 CKD 患者では ESA 治療は行わないことを推奨する (エビデンスの確実性は弱い)」が当初検討された。しかし、この報告の元となった研究は 1 件と少なく、

介入群の目標 Hb 値は 13 g/dL と高値であったことで、死亡のアウトカムが強調される結果となった可能性がある。また非介入群においても Hb < 9 g/dL の場合にレスキューとしての単発の ESA 治療が許容されていたことは、高度貧血において ESA 治療を否定するものともいえなかった。

「がん既往のある保存期 CKD 患者では ESA 治療は行わないことを推奨する (エビデンスの確実性は弱い)」の推奨文に対し、パネル会議において投票を行ったところ、賛成は 4 名 (反対 22 名、同意率は 15.4%) であった。がん既往があっても、CKD 患者に ESA 治療を行うことで日常生活の質を保つことができる症例は少なくない。また、どのようながんの既往や患者背景が、がんの再燃あるいは新規のがん発生につながるかの研究は不足しており、推奨される対策はない。腎性貧血の治療が十分に行われないことで生じる負の側面も考慮すべきであるとの意見があった。そこで、ESA 治療を行うことを推奨する文案「がん既往のある保存期 CKD 患者では ESA 治療を行うことを推奨する (エビデンスの確実性は弱い)」に対し、2 回目の投票を行った結果、賛成は 10 名 (反対 16 名、同意率は 38.5%) とこちらも否決され、本 CQ は「推奨なし」という結論となった。

がん既往のある保存期 CKD 患者の腎性貧血に対する ESA 治療は、享受できる輸血量や鉄補充量の減少の益が血栓塞栓症の発生やがんの再発・新規発生といった害を上回ると考えられる症例においては、患者の希望を考慮し、高 Hb 値にならないよう注意し治療を行うことも検討される。腎性貧血の診断・ESA 製剤使用の際の目標 Hb の考え方は既出のガイドラインに記載があり参考になる [4, 10](#)。また、ESA 治療を行う場合には、がん再発のモニタリングや、新規発生には注意を払う必要がある。

今回の SR において小児の情報は得られなかった。また新規の腎性貧血治療薬として、HIF-PH 阻害薬の有効性が報告されているが、がん既往例に対する情報が不足しており検討できなかった。ESA 製剤や HIF-PH 阻害薬といった腎性貧血の薬物治療を、がん既往のある CKD 患者の利益を損なうことなく、害を最小化するためにはどう使用すべきか、今後の研究によるエビデンスの確立が望まれる。

文 献

- 1) Palmer SC, Saglimbene V, Craig GC, et al. Darbepoetin for the anaemia of chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014. PMID: 24683046. DOI: 10.1002/14651858.CD009297.pub2
- 2) Hematopoietic Growth Factors. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Version 1. 2021.
- 3) Aapro M, Beguin Y, Bokemeyer C, et al. Management of anaemia and iron deficiency in patients with cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol.* 2018;29(Suppl 4):iv96-iv110. PMID: 29471514 DOI: 10.1093/annonc/mdx758
- 4) 日本透析医学会: 2015 年度版 日本透析医学会 慢性腎臓病患者における腎性貧血治療のガイドライン. *透析会誌* 2016; 49: 89-158.
- 5) Tonia T, Mettler A, Robert N, et al. Erythropoietin or darbepoetin for patients with cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;12:CD003407. PMID: 23235597 DOI: 10.1002/14651858.CD003407.pub5
- 6) Bohlius J, Bohlke K, Castelli R, et al. Management of cancer-associated anemia with erythropoiesis-stimulating agents: ASCO/ASH clinical practice guideline update. *Blood Adv.* 2019 3;8:1197-210. PMID: 30971397 DOI: 10.1182/bloodadvances.2018030387
- 7) Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Anemia Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease. Chapter 3: Use of ESAs and other agents to treat anemia in CKD. *Kidney Int Suppl.* 2012 2;4:299-310. PMID: 25018950 DOI: 10.1038/kisup.2012.35.
- 8) Porta C, Bamias A, Danesh FR, et al. KDIGO Controversies Conference on onco-nephrology: understanding kidney impairment and solid-organ malignancies, and managing kidney cancer. *Kidney Int.* 2020 98;5:1108-1119. PMID: 33126977 DOI: 10.1016/j.kint.2020.06.046
- 9) Pfeffer MA, Burdmann EA, Chen C, et al. A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease. *N Engl J Med.* 2009 19; 361:2019-32. PMID: 19880844. DOI: 10.1056/NEJMoa0907845
- 10) 日本腎臓学会. 6 章 腎性貧血: CQ 1 腎性貧血を伴う CKD 患者での赤血球造血刺激因子製剤 (ESA) 治療における適切な Hb 目標値はどれくらいか? エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2018. : 38-9, 東京医学社, 2018

付 録

「がん薬物療法時の腎障害診療ガイドライン 2016」の 周知割合・活用割合に関わるアンケートの調査報告

アンケート委員

松原 雄¹ 横井秀基¹ 堀之内秀仁² 辻 靖² 高橋雅信²
寺田智祐³ 玉木慎也³ 藪田直希³ 船越太郎⁴ 田中俊明⁵

¹日本腎臓学会、²日本がんサポーターブケア学会、³日本医療薬学会、⁴日本臨床腫瘍学会、⁵日本癌治療学会

要 旨

がん薬物療法時の腎障害診療ガイドライン 2016 作成委員会は、今後のガイドライン改訂にあたっての改善点を明らかにすることを目的として、「がん薬物療法時の腎障害診療ガイドライン 2016」使用に関する実態調査を実施した。その結果 1466 人から回答を得た。ガイドライン全体の周知割合 71.4%であったが、各 CQ では 44.4%から 83.8%とばらつきがみられ、CQ 6（シスプラチン中の補液：83.8%）と CQ 10（CBDCA 投与時のカルバートの式：81.7%）の周知割合が高く、CQ 16（抗がん薬 TMA に対する PE：44.4%）と CQ 2（がん患者 AKI のバイオマーカー：55.9%）と CQ 14（シスプラチン直後の透析：56.1%）の周知割合が低かった。一方、各 CQ の活用割合は 59.8～92.8%であり、CQ 12（VEGF 阻害薬中の蛋白尿：92.8%）、CQ 10（91.8%）、CQ 13（BP 製剤・抗 RANKL 抗体の減量：91.0%）、CQ 6（90.4%）が高く、CQ 2（59.8%）、CQ 16（66.4%）、CQ 4（シスプラチン-AKI の危険因子評価：73.0%）が低かった。各 CQ の周知割合と活用割合には正の相関がみられた。本ガイドラインに対する要望として最も多かったのは「腎機能低下時の抗がん薬の用量調整に関して具体的に記載してほしい」という意見であった。本調査結果を今後のガイドライン改訂に活かし、より実用的なガイドラインとして発展させていくことが重要と考えられる。

はじめに

2016 年 6 月、がん薬物療法の対象となる患者の腎障害に関わる医師、薬剤師、看護師、その他全ての医療従事者を対象として、「Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2014」に基づき、「がん薬物療法時の腎障害診療ガイドライン 2016」（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編）が発刊された¹⁾。

今回、発刊から 5 年が経過し、今後の改訂に反映させるべく、ガイドラインの周知割合、活用割合を測定し、その他ガイドラインに対する要望・提案を募る目的でアンケート調査を施行した。

調査方法

がん薬物療法時の腎障害診療ガイドライン 2016 の周知割合・活用割合に関する実態調査は、上記学術団体の会員を対象とする計画であったが、日本腎臓病薬物療法学会より、「本ガイドラインの使用実態に関しては日本医療薬学会員への調査が適格である」という意見があり、また、がん診療に対するパラメディカルの意見を募るという目的で日本がんサポーターブケア学会にも協力頂くこととなり、最終的に、日本腎臓学会、日本癌治療学会、日本臨床腫瘍学会、日本医療薬学会、がんサポーターブケア学会に回答を依頼した。調査期間は 2021 年 10 月 20 日～12 月 20 日まで、回答形式は WEB による無記名方式である。本ガイドラインでは「弱い推奨」の CQ が大多数であること（表 1）、また、施設ではなく、会員個人対象のアンケート調査であることから、今回は QI 調査を実施せず、どの程度、周知、活用されているかを調査する方針とし、ガイドライン全体および、各 CQ の周知（内容と推奨について知っているか）と、活用（「知っている」と回答した

人を対象に「どの程度参考にしているか」を調査した。具体的な調査項目は表 2 のとおりである。

また、本ガイドラインが、題名のとおり、薬学分野と腎臓病学分野と腫瘍学分野を横断する内容であることから、本ガイドライン利用者の主たる関心領域を、この 3 分野に大別することとした。その際、専門職を最優先とし、薬剤師の主たる関心領域を全例「薬学」とした。医師・看護師、パラメディカルスタッフ、その他の職、研究者については、主たる所属学会・専門資格を参考に「薬学」「腎臓病学」「腫瘍学」に大別した。

統計解析には、JMP® Pro 16.1.0 (SAS institute inc.) を用いた。周知割合の比較には χ^2 乗検討を用い、3 群間の多重比較にはボンフェローニ法を用いた。周知割合と活用割合の相関解析には線形回帰分析を用いた。

表 1 がん薬物療法時の腎障害診療ガイドライン 2016 の CQ と推奨文の一覧

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	行うことを弱く推奨する (提案する)
CQ2. 抗がん薬の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	行うことを弱く推奨する (提案する)
CQ3. 腎機能の低下した患者に対して毒性軽減のために抗がん薬投与量減量は推奨されるか	行うことを弱く推奨する (提案する)
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	行うことを弱く推奨する (提案する)
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	行わないことを強く推奨する
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	行うことを強く推奨する
CQ7. シスプラチン投与時のshort hydration は推奨されるか	行うことを弱く推奨する (提案する)
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	行うことを弱く推奨する (提案する)
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	行うことを弱く推奨する (提案する)
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	行うことを強く推奨する
CQ11.大量MTX療法のホリナート救援療法時の腎障害予防に尿アルカリ化が推奨されるか	行うことを強く推奨する
CQ12.血管新生阻害薬投与時に蛋白尿を認めたときは休薬・減量が推奨されるか	行うことを強く推奨する
CQ13.BP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	行うことを強く推奨する
CQ14.維持透析患者へのCDDP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	行わないことを弱く推奨する (提案する)
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	行うことを強く推奨する
CQ16.抗がん薬によるTMA に対して血漿交換は推奨されるか	行わないことを弱く推奨する (提案する)

表 2 「がん薬物療法時の腎障害診療ガイドライン 2016」の普及率を明らかとするアンケート項目

1. ご専門（該当をチェック、その他の方はご専門の名称を直接ご記入ください）
2. あなたの経験年数を記載してください
3. あなたの年代を選んでください
4. ご回答本人の主たる所属学会を1つを選んでください（回答は一つ）
5. 専門資格をお持ちの場合は選択してください（複数の回答可）
- 6-1. 「がん薬物療法時の腎障害診療ガイドライン 2016」についておたずねします。日本腎臓学会・日本臨床腫瘍学会・日本癌治療学会・日本腎臓病薬物療法学会合同による「がん薬物療法時の腎障害診療ガイドライン 2016」（下記 URL をご参照下さい）を知っていますか？
- 6-2. 上の質問で1)「知っている」を選んだ方にお聞きします。「がん薬物療法時の腎障害診療ガイドライン 2016」をご自身のがん患者や腎障害患者の診療に、どの程度参考にされていますか？
- 6-3. 6-2の質問で3)、4)を選んだ方にお聞きします。ガイドラインを参考にしない場合の理由は何ですか？（複数選択可）
- 7～22 「それぞれの CQ（CQ1～16）およびそれに対する推奨グレードの存在をご存知ですか？また、診療にあたりそれを参考にしますか？」を下記から1個選択
 - 知っており常に参考にする。
 - 知っておりしばしば参考にする。
 - 知っているがほとんど参考にしない。
 - 知っているが全く参考にしない。
 - 知らない。
23. 「がん薬物療法時の腎障害診療ガイドライン 2016」に関する内容について、ご意見があれば教えてください。（自由記載）
24. 「がん薬物療法時の腎障害診療ガイドライン 2016」に関して、あなたの使用目的（診療以外で、教育や研究など）を教えてください。（自由記載）
25. 「がん薬物療法時の腎障害診療ガイドライン 2016」に関して、あなたの考える、優れている点を教えてください。（自由記載）
26. 「がん薬物療法時の腎障害診療ガイドライン 2016」に関して、あなたの考える問題点を教えてください。（自由記載）
27. 「がん薬物療法時の腎障害診療ガイドライン 2016」の今後の改訂に関して、あなたのご意見やご希望を教えてください。（自由記載）

結 果

アンケート回答者の特徴

1466 人から回答を得た。学会別には日本腎臓学会より 264 人（アンケート実施時の会員数は約 1 万人）、日本臨床腫瘍学会より 166 人（同 9276 人）、日本癌治療学会より 107 人（同 1 万 6838 人）であった。またアンケートにご協力頂いた学会としては、日本医療薬学会から 829 人（同 1 万 3750 人）、日本がんサポーターズ学会より 25 人（同、約 1000 人）、それ以外の学会より 74 人の回答が得られた。専門職別（表 3）には薬剤師がもっとも多く 901 人（61.5%）、医師が 535 人（36.5%）、看護師が 18 人（1.2%）であった。さらに、方法にあるとおり、回答者の専門職、主たる所属学会、専門資格を参考に、主たる関心領域を「薬学分野」「腫瘍学分野」「腎臓病学分野」に分類した結果（表 4）、薬学分野が 908 人（61.9%）、腫瘍学分野が 287 人（19.6%）、腎臓病学分野が 271 人（18.5%）の結果となった。

表3 アンケート回答者の専門職と専門分野

職業	専門分野	人数 (人)	割合 (%)
薬剤師		901	61.5
医師		535	36.5
	腎臓医	233	15.9
	腫瘍内科医	120	8.2
	泌尿器科医	29	2.0
	透析医	23	1.6
	婦人科医	20	1.4
	消化器外科医	18	1.2
	外科医	16	1.1
	乳腺外科医	13	0.89
	小児科医	13	0.89
	血液内科医	9	0.61
	呼吸器内科医	8	0.55
	耳鼻咽喉科・頭頸部外科医	6	0.41
	消化器内科医	5	0.34
	放射線医	5	0.34
	内科医	4	0.27
	胸部外科医	3	0.21
	耳鼻咽喉科医	2	0.14
	腫瘍外科医	2	0.14
	脳外科医	2	0.14
	緩和医療医	1	0.07
	循環器内科医	1	0.07
	整形外科医	1	0.07
	リウマチ・膠原病内科医	1	0.07
看護師		18	1.2
研究者		7	0.48
栄養士		2	0.14
作業療法士		1	0.07
ヘルスケアコンサルタント		1	0.07
理学療法士		1	0.07
合計		1466	100.0

表4 アンケート回答者の専門職と主たる関心領域の関係

	薬学 (人)	腫瘍学 (人)	腎臓病学 (人)	合計 (人)
薬剤師	901	0	0	901
医師	0	269	266	535
看護師	2	12	4	18
研究者	4	3	0	7
その他*	1	3	1	5
計	908 (61.9%)	287 (19.6%)	271 (18.5%)	1466

その他には、理学療法士、作業療法士、栄養士、ヘルスケアコンサルタントが含まれる

経験年数 (図1) は、全体では20年未満が約半数 (57%) をしめた。専門領域別に経験年数をみると、腎臓病学分野と腫瘍学分野では20年未満が40%程度にとどまっているのに対して、薬学分野では68%と多い傾向にあった。

ガイドライン周知割合の検討

まず、ガイドライン全体および、各 CQ に対する周知割合を算出した（図 2）。ガイドラインの存在について「知っている」と回答したのは 71.4%であった。

図 1 主たる関心領域と経験年数の分布

方法に記載のとおり、主たる関心領域を「腎臓学領域」「腫瘍学領域」「薬学領域」に分類（表 3）した。

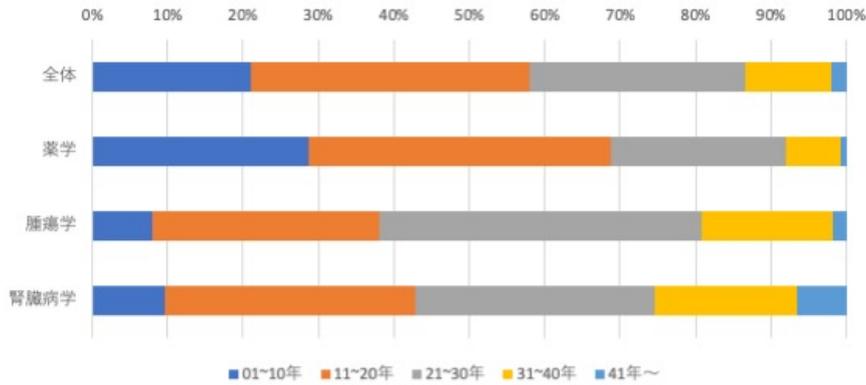
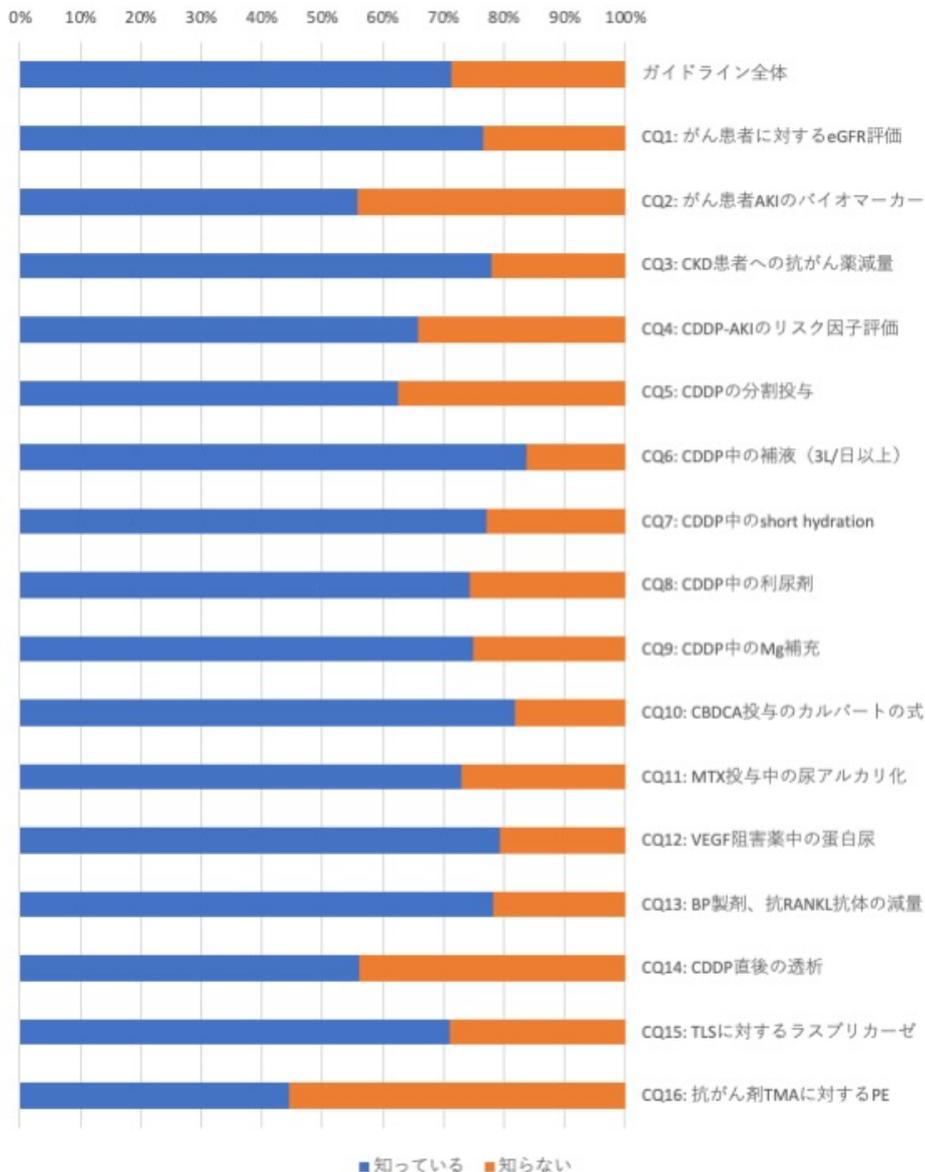


図 2 がん薬物治療時の腎障害診療ガイドライン 2016 の全体および各 CQ の周知割合 (%)



各CQに対する周知割合に関しては、CQによって44.4%から83.8%とばらつきがみられたが、特に周知割合が高かった(>80%)のはCQ6(シスプラチン使用中の補液:83.8%)とCQ10(CBDCA使用時のカルバートの式:81.7%)で、CQ12(VEGF阻害中の蛋白尿:79.3%)、CQ13(BP製剤・抗RANKL抗体の減量:78.3%)と続いた。逆に周知割合が低かった(<60%)のはCQ2(がん患者AKIのバイオマーカー:55.9%)、CQ14(シスプラチン投与直後の透析:56.1%)、CQ16(抗がん薬TMAに対する血漿交換:44.4%)であった。

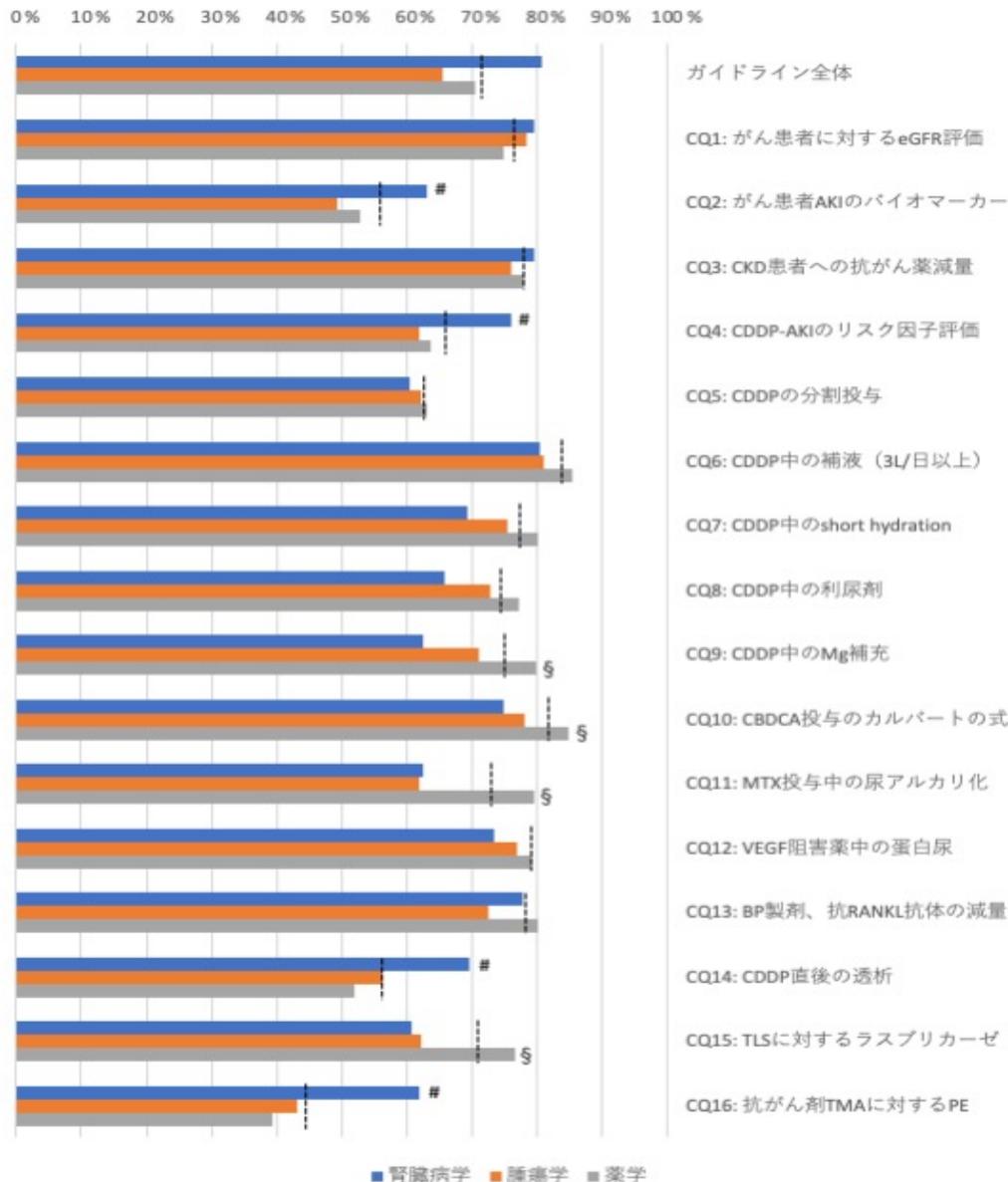
次に、主たる関心領域別に、ガイドライン全体および各CQの周知割合を比較した(図3)。ガイドライン全体でみると、腎臓病学分野では80.8%であるのに対し、薬学分野では70.5%、腫瘍学分野では65.5%と、関心領域によって周知割合が異なる(χ^2 乗検定、 $p=0.0001$)ことが判明した。

図3 主たる関心領域ごとの全体および各CQの周知割合(%)

主たる関心領域(表3)ごとに、各CQの周知割合(知っていますかという問いに「はい」と回答した人数の割合)を算出した。各CQにおける黒破線は図2における全体での周知割合を示す。

: $p < 0.0167$ vs 腫瘍学、薬学

§ : $p < 0.0167$ vs 腎臓病学、腫瘍学



各CQにおける黒破線は図2における全体での周知割合を示す
: $p < 0.0167$ vs 腫瘍学、薬学
§ : $p < 0.0167$ vs 腎臓病学、腫瘍学

各 CQ 別でみると、トピックが AKI である CQ (CQ 2、CQ 4) や、血液浄化療法である CQ (CQ 14、CQ 16) は、腎臓病領域における周知割合が他の 2 領域と比較して有意に高値であった。また、CQ 9 (シスプラチン中の Mg 投与)、CQ 10 (CBDCA 投与時のカルバートの式)、CQ 11 (MTX 投与中の尿アルカリ化)、CQ 15 (TLS に対するラスブリカーゼ) など、薬物 (Mg、CBDCA、NaHCO₃、ラスブリカーゼ) の投与に関わる CQ は、薬学領域にける周知割合が他の 2 群よりも有意に高値であった。周知割合が特に高かった CQ 10 (CBDCA 使用時のカルバートの式) は 3 領域とも 80% を越えておりその周知割合の高さがうかがわれた。一方、周知割合の低かった 3 つの CQ (CQ 2、CQ 14、CQ 16) では、腎臓病学領域ではそれぞれ、63.1%、69.7%、62% であったのに対し、薬学領域での周知割合はそれぞれ 52.9%、51.9%、39.5%、腫瘍学領域での周知割合はそれぞれ 49.5%、56.5%、43.2% と比較的低値にとどまり、上述のとおり、統計学的にも腎臓病学領域が他の 2 領域で有意に高値であった。

ガイドライン活用割合の検討

続いて、ガイドライン全体と各 CQ について「知っている」と回答した人を対象に活用割合 (ガイドラインの推奨を参考に診療をおこなっているか) を算出した。ガイドラインの存在を知っていると回答した 1047 人 (アンケート回答者の 71.4%) のうち、867 人 (83.0%) が「常に参考にする」もしくは「時々参考にする」という結果であった。同様に CQ ごとの活用割合を算出した結果 (図 4)、「常に参考にする」もしくは「時々参考にする」をあわせた割合は 59.8%~92.8% までばらつきがみられた。特に活用割合が高かったのは、CQ 12 (VEGF 阻害薬中の蛋白尿 : 92.8%)、CQ 10 (CBDCA 投与のカルバートの式 : 91.8%)、CQ 13 (BP 製剤・抗 RANKL 抗体の減量 : 91.0%)、CQ 6 (シスプラチン使用中の補液 : 90.4%) であり、特に活用割合が低かったのは CQ 2 (がん患者 AKI のバイオマーカー : 59.8%)、CQ 16 (抗がん薬 TMA に対する PE : 66.4%)、CQ 4 (シスプラチン-AKI の危険因子評価 : 73.0%) であった。

さらに、活用割合を主たる関心領域別に検討した結果 (図 5)、活用割合の高い CQ 12、CQ 10、CQ 13、CQ 6 では、腎臓病学、腫瘍学、薬学の関心領域に関わらず活用割合も高い (>80%) 結果となった。一方、活用割合の低い CQ 2、CQ 16、CQ 4 においては、腎臓病学を主たる関心領域とする集団での活用割合はそれぞれ、70.2%、86.9%、88.5% であるのに対して、薬学を主たる関心領域とする集団での活用割合はそれぞれ 54.6%、59.1%、68.3% と低く抑えられている結果となった。

また、周知割合と活用割合の関係を検討すると (図 6-A)、周知割合の高い CQ は活用割合も高く、逆に周知割合の低い CQ は活用割合も低い結果となった。主たる領域別に検討した結果、腎臓病学の集団 (図 6-B) では、周知と活用の関連がみられなかったのに対し、腫瘍学 (図 6-C) や薬学 (図 6-D) の集団では両者に強い相関がみられた。

さらに、ガイドラインの存在を知っているが、「めったに」あるいは「全く」参考にしないと回答した 177 人を対象としてその理由検討した (表 5)。177 人のうち 171 人より 249 件の回答を得た。最も多かったのはガイドラインの存在を知っているが内容を把握できなかった (時間がない、入手できない、情報が多すぎる) といったもの (70 件 44.2%) で、次に、ガイドラインを使用する機会がなかった (59 件 23.7%) というもであった。一方で、ガイドラインの内容に関する理由 (実用的ではないから、柔軟性がないからなど) も 58 件 (23.3%) をしめ、自らの診療方針のためガイドラインを参考としないという意見も 22 件 (8.8%) にみられた。

図4 がん薬物治療時の腎障害ガイドライン2016の全体および各CQの活用割合(%)

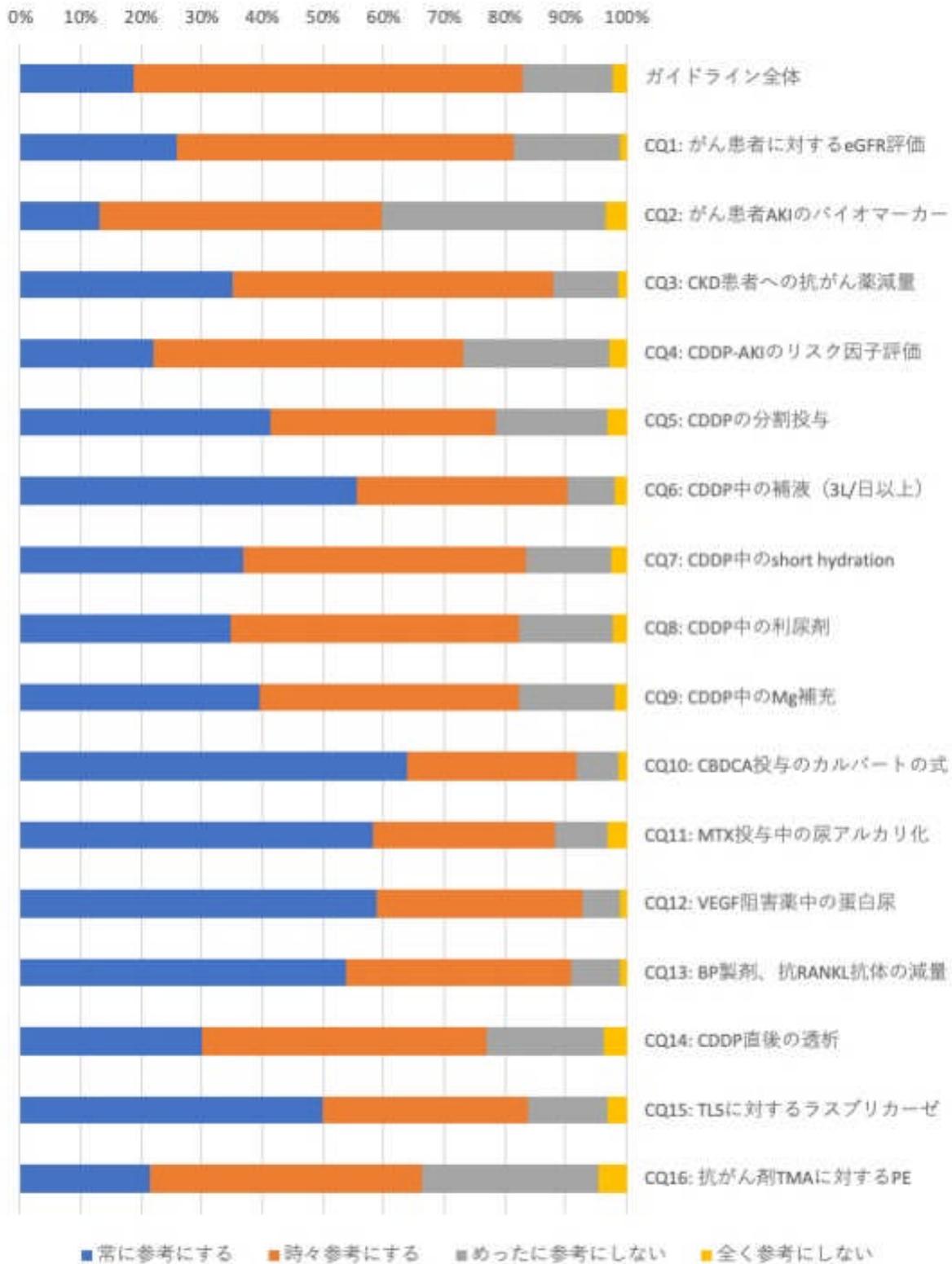


図5 主たる関心領域ごとの全体および各CQの活用割合（%）

主たる関心領域（表3）ごとに各CQの活用割合を算出した。対象は各CQを「知っている」と回答した人数である。青領域は「常に参考になっている+時々参考になっている」の合計の割合を、橙領域は「めったに参考にしない+全く参考にしない」の合計の割合を示す、

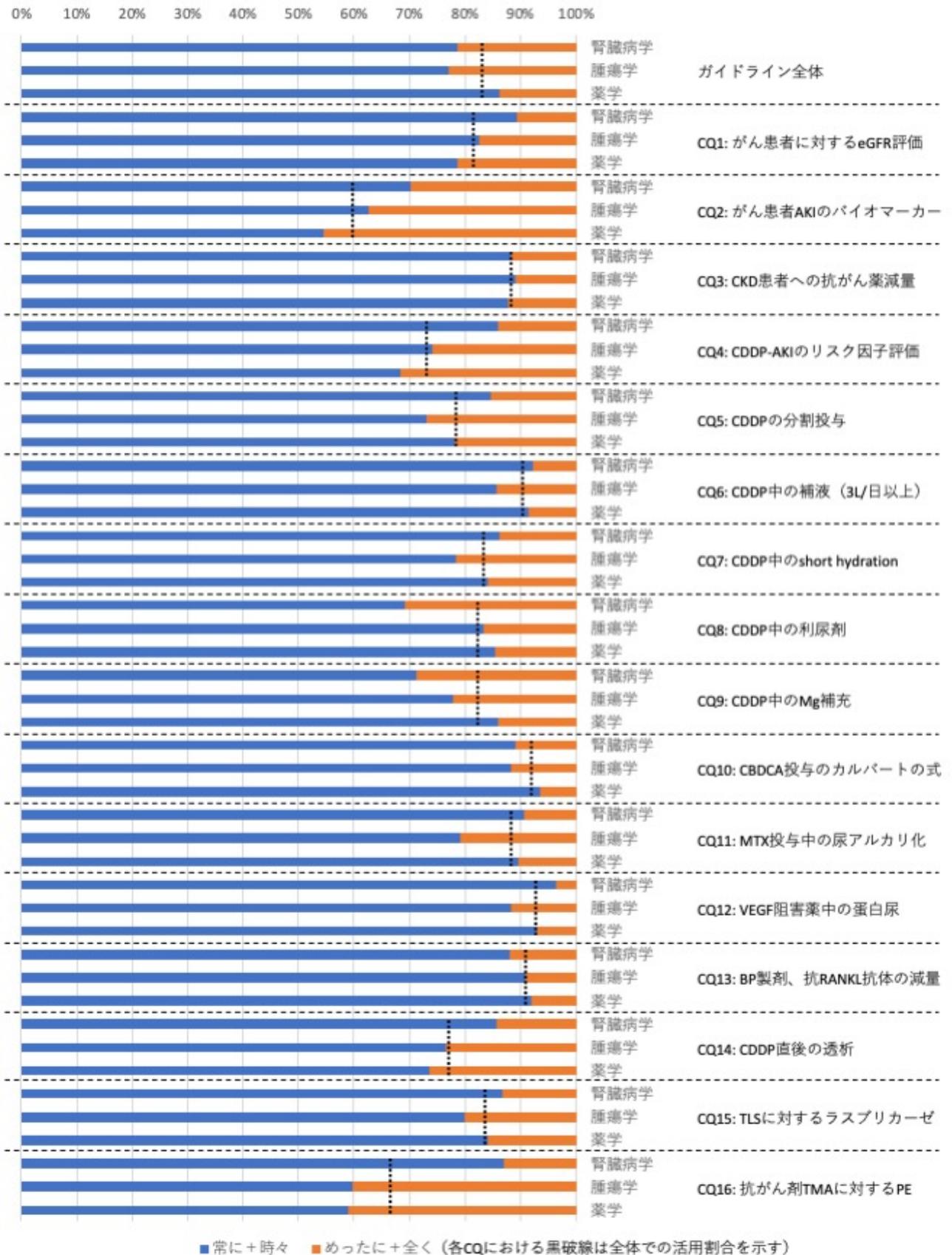


図6 各CQの周知割合と活用割合の関係

X軸には各CQの周知割合とY軸は各CQの活用割合（常に参考にしていない割合と時々参考にしていない割合の合計）を示す。A. 回答者全体での解析結果、B. 主たる関心領域が腎臓病学の回答者での解析結果、C. 主たる関心領域が腫瘍学の回答者での解析結果、D. 主たる関心領域が薬学の回答者での解析結果

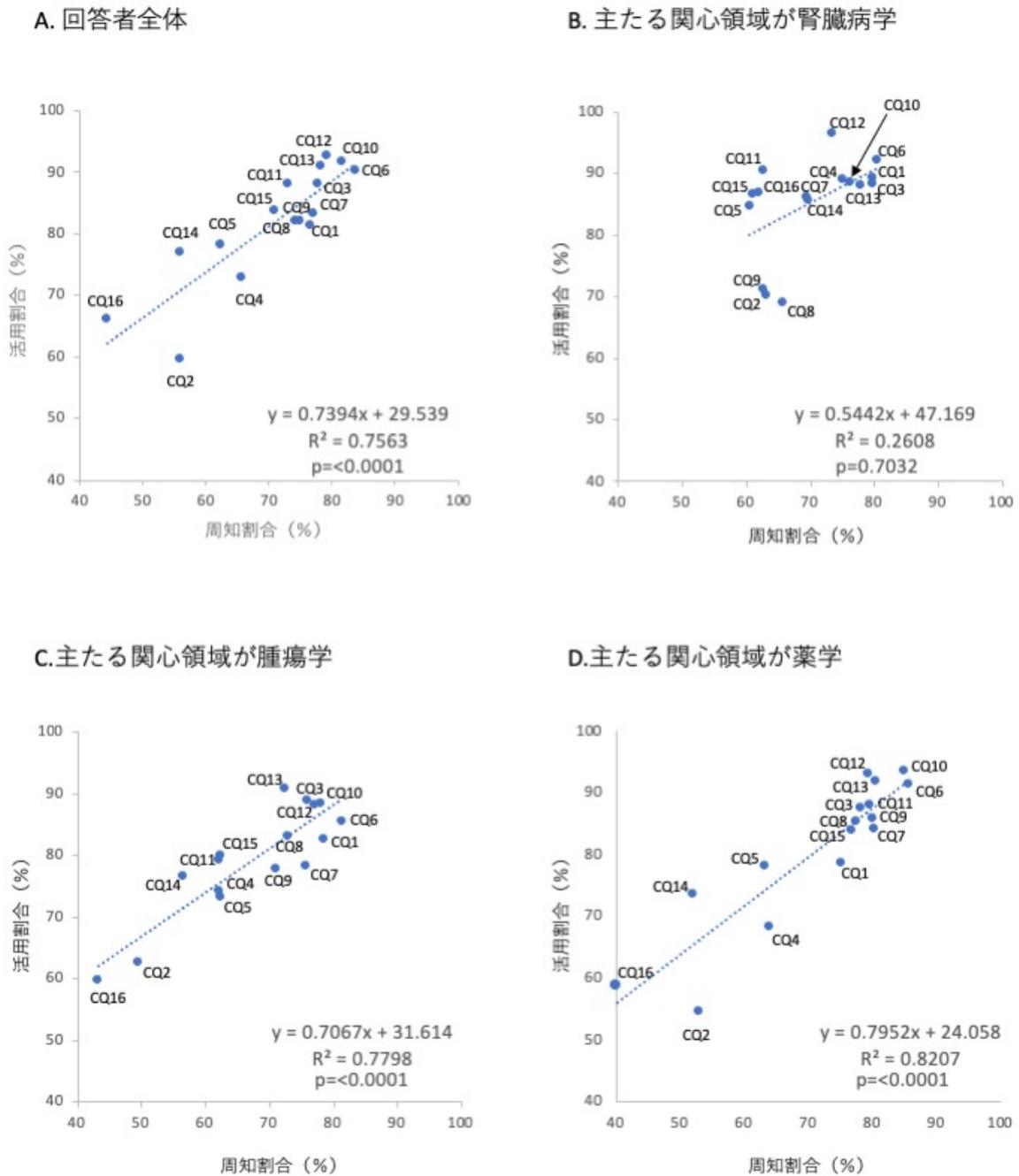


表 5 ガイドラインを「めったに」あるいは「全く」参考にしない理由（自由記載）

ガイドラインへのアクセスに関連する理由	110 (44.2%)
読み込むための時間がない。	70
ガイドラインを入手できない。	22
情報が多く内容を把握できない。	18
ガイドラインを使用する機会に関連する理由	59 (23.7%)
腎障害のがん診療に関する意思決定に参加していない	38
がん診療、がん薬物診療に関わる機会が少ない	14
ガイドラインを利用する場面に遭遇しない	7
ガイドラインの内容自体に関連する理由	58 (23.3%)
実用的でない。	26
柔軟性がなく型どおりである。	16
推奨を実施しても患者予後や臨床指標改善につながらない。	6
ガイドラインにおけるエビデンスの解釈が同意できない。	3
ガイドライン作成者が信頼できない。	3
自らの専門領域に影響を及ぼす CQ がほとんど見当たらない	1
ガイドラインで扱っている薬剤が一部に限定されている	1
所属機関の診療方針と異なっている。	1
推奨と矛盾する別のガイドラインが存在している。	1
診療方針に関連する理由	22 (8.8%)
他の情報源を参考にする	8
患者の希望を優先させたい。	4
推奨の実行のために必要な医療資源がない。	3
推奨を実施できる自信がない。	3
本ガイドラインを参照せずに対応してきた	3
自分の診療方針をガイドラインにより変更したくない。	1
合計	249

ガイドラインに向けての自由意見

本ガイドラインの問題点について、自由記載にて意見を求めた結果を**表 6**に示す。有効回答 108 件のうち最も多かったのは、ガイドライン内の情報の少なさ（40 件）であり、中でも「腎機能に応じたがん治療薬の減量に関する具体的な推奨がない」という意見が多かった（108 件中 10 件）。

同様に、「ガイドライン改訂に向けての要望（自由意見）を求めた結果、有効意見として 127 件の回答が得られた（**表 7**）。多かったのは、「アップデートの回数を増やしてほしい（24 件）」である。内容に関しては「腎機能低下時の抗がん薬の用量調整に関して具体的に記載してほしい」という意見が 22 件と最も多く、次に「腎機能評価方法を明記してほしい」という意見が 8 件と目立った。扱う薬物の中で最も要望があったのが、「免疫チェックポイント」で 6 件であった。

表 6 本ガイドラインの問題点に関する主な意見（有効回答 106 件）

1. 情報が少ない・不足という指摘（40 件）
 - 1) 腎障害時の抗がん薬の容量調整に関する情報が不足（10 件）
 - 透析患者の投与量、透析施行までの間隔、半減期などの情報も記載してほしい。
 - 腎機能低下時における推奨投与量が掲載されている薬剤が少ない。
 - 薬剤性腎障害に関することが多く、腎不全患者ではどうしたらよいかの疑問に対してあまり記載されていない。
 - 減量幅に関する具体的記載がなければ、減量に至らない。
 - 2) 免疫チェックポイント阻害薬を扱ってほしい（3 件）
 - 3) 分子標的薬を扱ってほしい（1 件）
 - 4) 新薬を扱ってほしい（6 件）
 - 5) 扱われている抗がん薬が CDDP に偏っている（4 件）
 - 6) 扱われている薬剤が少ない（8 件）
 - 7) 腎機能に応じた減量による治療効果の検証がない（3 件）
 - 毒性軽減目的で減量されるケースが多いが短期的な治療効果の指標がないため過小治療となっていないかを検証していく必要がある。
 - 腎機能評価と投与量調節によって得られる治療効果への影響に言及できていないと思う。
 - 減量投与した場合、治療効果はどうなるのか、予後がどうなるのか検討した報告がなく、われわれの論文を参考にしてほしい（事務局より：回答者が特定されないように伏せております。貴重な情報ありがとうございました）
 - 8) その他（5 件）

全体的に情報量が少ない（1 件）、内容が薄い（1 件）、ボリュームが少ない（1 件）、まだまだ不明な点がある（1 件）、求める CQ が含まれていない（1 件）。
2. 情報が古い（15 件）
 - GRADE システムによる作成は公開時にすでに数年の遅れである点が大きな問題である。
 - アップデートが 1-2 年ごと、あるいは随時、冊子で難しければ Web 版での追加・更新がほしい。
 - 2016 年度であり内容の変更を早期に期待したい。
 - 古い。もう少し改訂速度を上げてほしい。2 年ごととか。
3. ガイドラインの周知に関する指摘（14 件）
 - 普及させるための工夫が乏しい。
 - 薬局では認知度が低い。
 - 医師にはあまり知られていないと思われる。
4. ガイドラインの構造に関する指摘（13 件）
 - 現在のガイドライン作成のあり方には CQ 選択、作成準備期間の長さ、人員選定などを慎重に検討する必要がある。
 - CQ 方式によるガイドラインは、使いにくい場合がある。
 - 抗がん薬と臨床薬理の両者に精通する医師の関与が小さい。
 - 推奨に際して合意率の記載がない。
 - 腎障害予防のための治療についての記述なのか、腎障害患者の治療についての記述なのかわかりにくいところがある。
 - ダイジェスト版を希望する。
 - ガイドライン作成と同時に積極的にエビデンスを作るべき。
5. 実臨床との乖離に関する指摘（12 件）
 - eGFR での腎機能評価について、添付文書情報との乖離を埋めてほしい。
 - 推奨しない場合の対応を具体的に記載してほしい。
 - レジメン作成時等では参考とするが、患者個々の実臨床ではあまり参考にならない。
6. エビデンスの確実性が弱いことに関する指摘（7 件）
 - 腎障害に関する観察研究などの文献レビューに過ぎず、未だエビデンスレベルが低い。
 - ガイドラインそのものよりは、オンコネフロジー領域全体のエビデンス不足である。
7. 記載がわかりにくいという指摘（5 件）

- 各種腎機能推算式では、さまざまな方法が同時に記載されているので、かえって煩雑で分かりにくい。
- もう少し具体的に書いてほしい。例えば eGFR が極端なるい瘦患者に使わないほうが良い理由など。
- CQ1（腎機能推算式）の記載が分かりづらい。
- Table を少し見やすく整理してもらえると使いやすい。
- 薬物名の検索が難しい。

表 7 ガイドラインの今後の改訂に関する主な意見（有効回答 127 件の中から抜粋）

1. 内容に関する意見（84 件）

1) 薬剤に関する意見（84 件中 57 件）

腎障害・透析時の薬剤調整に関する意見(57 件中の 22 件)

- 各抗癌剤の腎機能障害時の推奨投与量を教えてほしい。出回っている書籍にはエビデンスに基づいていない記載がある。
- 色々な薬剤での、レジメンや癌種ごとの腎機能別推奨量がほしい。
- 一覧で eGFR と薬剤の減量目安みたいな表があるとよい。
- 透析患者の抗がん薬投与量について知りたい。
- 腎障害に肝障害が重複している場合の投与量の考え方を知りたい。
- 腎障害のある患者への投与の注意点など、添付文章や適正使用ガイドでわからないような内容の記載を希望する。
- 治療医としては減量した場合に治療効果にどの程度影響が出るのかが疑問である。

免疫チェックポイント阻害薬に関する意見(57 件中の 6 件)

- 免疫チェックポイント阻害薬に関する項目を追加してほしい。
- 免疫チェックポイント阻害薬の AKI に対するステロイド投与方法の推奨を追加してほしい。

経口抗がん薬に関する意見（57 件中の 3 件）

- 内服薬のエビデンスをもっと載せてほしい。

新規薬剤に関する意見（57 件中の 8 件）

- 新規薬剤に関する情報がほしい。
- 比較的古い薬の情報しかないので、2010 年代以降の薬剤も検証してほしい。

CDDP に関する意見（57 件中の 3 件）

- CDDP によるハイドレーションで腎機能障害が減るというエビデンスをもう少し追求してほしい。
- シスプラチンによる腎障害リスクがより詳しくわかると良い。
- CDDP 投与時に尿量測定は必要か？の CQ を挙げてほしい。

薬剤に関するその他の意見（57 件中の 15 件）

- 各種抗腫瘍薬剤の腎臓における動態挙動についての一覧などがほしい。
- 腎臓専門医がとるべき対応をより詳しく入れてほしい。
- さまざまな癌化学療法と腎障害についてまとめてほしい。
- がん診療科で用いる抗がん剤（特に新規薬剤）の種類とその腎毒性について、記載してほしい。
- CBDCA の投与量の補正は抗腫瘍効果の担保がなされていないことを記載すべき。
- がん薬物療法時に用いられる抗菌薬についても記載してほしい。

2) 腎機能評価に関する意見（84 件中 8 件）

- 体表面積を求める式についても言及してほしい。
- 腎機能の評価方法が統一されていないため、評価が難しい。
- eGFR(mL/分/1.73m²)と個別化 eGFR(mL/分)とが混同され分かりづらい。
- カルボプラチンの用量設定においてどの腎機能を使用すべきか明記してほしい。
- カルボプラチンの投与量設定に使用する GFR の評価法について統一見解を記載してほ

しい。

3) 情報量や情報範囲に関する意見 (84 件中 16 件)

- 現場で役立つ実用的なものを期待する。
- がん薬物療法時の腎関連の情報をすべて盛り込んだ 1 冊になると良い。
- 情報量を増やしてほしい。
- ガイドラインから外れるケースのように最前線で試行錯誤が繰り返されている状況を公表するのは大事である。
- 腎障害出現後の対応に際し、運動療法の中止や推奨についても収載をご検討いただけますと幸いです。

4) その他の意見 (84 件中 3 件)

- 腎障害例に対する介入研究のエビデンス集積を待つ
- 分かりやすさを優先してほしい。
- 書籍等によりばらつきがあるのでわかりにくい。

2. ガイドラインアップデートに関する意見 (24 件)

- がん領域は毎年多くの薬剤が承認されることから、年 1 回程度の更新をお願いしたい。
- 改訂時期がやや遅れたと感じる。
- 5 年といわず部分的にでも注意喚起やアップグレードをしてほしい。

3. 周知に向けたアピールに関する意見 (8 件)

- もっとガイドラインの存在をアピールできると多くの現場で役立てると思います。
- Web で閲覧できるようにしてほしい。
- 理論を普及させる取り組みが必要である。

4. ガイドライン構造の改善に関する意見(6 件)

- 腎障害の評価、予防、早期発見、治療といった日常診療に則した構成で解説があると参考にしやすい。
- 薬物名の検索や論文引用できるようにしてほしい。
- データベースにし、アプリ上で簡単に検索できるようにしてほしい。

5. 作成体制の改善に関する意見 (5 件)

- 毎回組織を一新するのではなく継続的なチームによる作成が望ましい。
- 薬剤ごとになんらかのエビデンス構築をしていけるプロジェクトも立ち上げていくと良い。

考 察

今回のアンケート結果では、CQ の周知割合に 44.4%から 83.8%に大きなばらつきがみられた。主たる関心領域別にみた場合、CQ 2、CQ 4、CQ 14、CQ 16 など腎障害や血液浄化療法に関連した CQ は腎臓病学領域における周知割合が高く、CQ 9、CQ 11、CQ 15 など、薬物投与に関する CQ については薬学領域で周知割合が高いという結果であった。

また、活用割合も 59.8~92.8%と CQ によって大きなばらつきがみられたが、周知割合と活用割合に高い相関がみられたのが特徴的であった。主たる領域別に検討した場合、腎臓病学領域では両者に関連がなく(6B)、腫瘍学や薬学で強い相関が確認された。この背景として、ガイドラインを活用する状況が影響している可能性がある。すなわち、腎臓病学領域の医療従事者でガイドラインを活用する状況は、直接がん患者を診療する時というよりも、診療科よりコンサルトを受けた時が多いと予想され、周知に関わらず活用割合が高値になった可能性がある。

今回のアンケートの結果、周知割合・活用割合ともに高値であった代表的 CQ は CQ 10 である。この CQ ではカルバートの式を用いたカルボプラチンの用量調整を推奨しており、今回のアンケートでも周知割合 81.7%、活用割合 91.8%とともに高値であった。本アンケートの施行前から、ガイドライン作成委員会においても、この CQ については、一般的に広く受け入れられており、新たな検討が出る可能性は少ないという意

見が多かったため、2022年のガイドラインでは、GPS (Good practice statement) として記載する方針とした。しかしながら、自由意見の中には、「カルバートの式で用いる腎機能の評価方法についての統一見解をつけてほしい」という意見も2件みられている。GFRの求め方について、オリジナルの論文では⁵¹Cr-EDTAを用いた実測GFRであるが、煩雑であるため、さまざまな方法による推算GFRが用いられているのが現状である。すなわち、カルボプラチンの用量調整にて、カルバートの式を使用することに対する異論はないが、同式中の変数であるGFR算出において何をを用いるのかということについては、CQ1(がん患者におけるGFR評価)とともに、引き続き検討していく必要がある前景疑問と考えられる。

一方、今回のアンケートでは、周知割合・活用割合ともに低値のCQも存在した。周知割合と活用割合に高い相関はみられているが、CQの周知を徹底すれば、活用されるようになるという単純な問題ではないのは明らかである。これは、「あまり知られていないCQは、たとえ内容を知っていても医療従事者はあまり参考にしない」ということを意味する。この理由としては、当該CQの汎用性が高いか低いかの影響している可能性が考えられる。汎用性のないCQは読まれることも少なくなり周知割合も低下する。同時にそのようなCQは一般的に症例の蓄積もなく、エビデンスを評価できる論文も少なくなるために、そこから生まれる推奨も参考になりにくくなると考えられた。したがって、周知割合・活用割合をあげることを目標とした場合、今後のガイドライン内で取り上げるCQの選択についても、アンケートなどを用いてその汎用性を客観的に評価するなどの工夫が必要になるであろう。

あるいは、周知・活用割合の低い理由として、「CQの汎用性の高さに対して実用性に関しては当時十分に普及していなかった」可能性も考えられる。例えば、CQ2(抗がん薬のAKIに対するバイオマーカーの使用)は周知割合55.2%、活用割合59.8%とともに低値である。抗がん薬によるAKI予測は汎用性の高いテーマではあるが、2016年のガイドライン時点では、代表的なバイオマーカーである尿NGAL、尿KIM-1、Nephrocheck®(尿中TIMP-2とIGFBP7の濃度の積)が保険適用外であった。しかし、尿NGALが2017年2月1日に保険適用となりバイオマーカーの実用性が認識されてきた²⁾。加えて、エビデンスを評価できる論文も増加してきたことから、今回、改めてシステマティックレビューを行い、positive Clinical Utility Index (CUI)が0.782でgood(0.64以上0.81未満)、negative CUIも0.915でexcellent(0.81以上)と高い評価が得られたことを2022年のガイドラインで記載している。こういった点から今後はこの分野での周知割合・活用割合の改善が期待される。

今回のアンケート調査では、周知割合・活用割合の他に自由意見としての回答も依頼した。2016年ガイドラインの問題点としてもっとも多かったのは、「情報量の少なさ」であった。2016年のガイドラインでは前景疑問に絞り記載していたが、これらの前景疑問を理解するための背景疑問もガイドラインに載せるべきであろうという意見が、本アンケートの結果前に作成委員会からもあがっていた。そこで、今回は「総説」という形で、いわゆる教科書的な知識を掲載する方針とした。一方で、ガイドライン改訂に際して掲載を希望する情報としてもっとも多かったのが、「腎機能低下時の抗がん薬用量調整」であった。これについてはいくつかの成書や論文で公表されているが、薬剤添付文書や少数の症例報告に基づくものが多い。また、本アンケートの意見にもみられたように、有害事象の観点からの用量調整が多く、調整による治療効果についての検討がなされていない用例も存在する。しかしながら、読者からの要望が多いもの事実であり、今後、現時点での用量調整法を掲載するかどうか、作成委員内での検討が必要であろう。

今回の調査の限界は、回答割合の低さである。日本癌治療学会と日本臨床腫瘍学会による「高齢者のがん薬物療法ガイドライン」での回答割合は、日本癌治療学会の4.8%、日本臨床腫瘍学会の8.6%であった。日本集中治療医学会と日本救急医学会による「日本版敗血症診療ガイドライン2016」では、会員に重複があるため正確な値は算出できないが、のべ会員数に対する回答割合は3.2%であった³⁾。一方、今回ガイドラインアンケートでは、のべ会員数に対する割合ではおおよそ2.9%、各学会に対する割合はおおよそ0.6%(日本癌治療学会)から6.0%(日本医療薬学会)にとどまっていた。したがって、これらのデータや自由記載の意見の解釈にあたってはバイアスなどに考慮すべきではあるが、本調査の結果が、今後の本ガイドライン改訂

とこの分野における診療向上に寄与できれば幸いである。

文献

- 1) 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編；がん薬物療法時の腎障害診療ガイドライン 2016. ライフサイエンス出版, 東京
- 2) 厚生労働省保険局医療課；検査料の点数の取り扱いについて. 保医発第 0131 第 3 号, 平成 29 年 1 月 31 日
- 3) 日本版敗血症診療ガイドライン 2016 作成特別委員会, 日本版敗血症診療ガイドライン 2016 の使用に関する実態調査報告, 日集中医誌 2018; 25: 271-7.