

がん患者を対象としたクレアチニンクリアランス推定方法の提案

Investigation of Reliable Methods to Estimate
Creatinine Clearance in Cancer Patients

平成 27 年度 論文博士申請者 矢島 愛理 (Yajima, Airi)

指導教員 加賀谷 肇

2010 年のがん罹患数は、高齢化社会と相まって 1985 年の約 2.5 倍に増加した。2012 年に「がん対策推進基本計画」の見直しが行われ、国を挙げてがん対策の総合的かつ計画的な推進が行われている。がん患者における薬物治療は、抗悪性腫瘍薬による化学療法・緩和ケア・基礎疾患の治療など多岐にわたり、そのいずれにおいても患者の生理機能を把握した上での薬剤選択や投与量設定が不可欠である。特に患者の腎機能は、薬物投与設計を行う上で非常に重要な指標である。腎機能評価には、蓄尿をしないでクレアチニンクリアランス (CL_{Cr}) を推定する予測式を用いることが多い (表 1)。一般的に CL_{Cr} を推定する方法は、その式の導出に用いられた母集団と同様の性質を有する患者に用いる場合に適用可能とも言われている。しかし、がん患者が有する病態として、腫瘍の増殖・浸潤・転移による慢性的な炎症反応や臓器障害が想定される。また、このような患者群を母集団とした CL_{Cr} 推定式に関する知見は限られているのが現状である。そのため、がん患者が有する病態を反映

し、がん患者の安全で適切な薬物療法に貢献できる予測精度の高い CLcr 推定方法の探究を目標として研究を行った。

1. がん患者における CLcr 予測モデルの構築

1-1. 呼吸器腫瘍患者における CLcr の変動要因

表1. Models for predicting CLcr and GFR

Mawer (1972) Males: CLcr=BW(29.3-0.203×age)/14.4×Scr Females: CLcr=BW(25.3-0.175×age)/14.4×Scr
Jelliffe (1973) Males: CLcr= [98-0.8(age-20)]/Scr Females: CLcr=0.9[98-0.8 (age-20)]/Scr
Cockcroft-Gault (1976) Males: CLcr=BW(140-age)/(72×Scr) Females: CLcr=0.85×BW(140-age)/(72×Scr)
Yasuda (1980) Males: CLcr=BW(176-age)/(100×Scr) Females: CLcr=BW(158-age)/(100×Scr)
Orita (1997) Males: CLcr=[33-(0.065×age)-(0.493×BMI)]BW/(14.4×Scr) Females: CLcr=[21-(0.030×age)-(0.216×BMI)]BW/(14.4×Scr)
MDRD (1999) GFR=170(Scr) ^{-0.999} (age) ^{-0.176} (0.762 if patient is female) ×(0.180 if patient is black)(BUN) ^{-0.170} (Alb) ^{0.318}
Modified MDRD (2007) Males: GFR=0.741×175×age ^{-0.203} Scr ^{-1.154} Females: GFR=0.742×0.741×175×age ^{-0.203} Scr ^{-1.154}

がん患者における 24 時間蓄尿法による CLcr 値 (24hrCLcr) に与える患者因子の影響を評価するために、全がん種中で、死因第 1 位となっている肺がんを含む呼吸器腫瘍の化学療法導入前患者 116 例を対象として、24hrCLcr 予測モデルの構築を試み

た。モデル構築に際し、24hrCLcr に与える患者因子の影響を評価するため、体格および血液検査値等の患者背景情報を用いた重回帰分析を行った。ステップワイズ変数選択の結果、体表面積 (m², BSA)、血清クレアチニン濃度 (mg/dL, Scr)、性別からなる 24hrCLcr の予測値に関する有意な重回帰モデル (1) が構築された (モデル 1、表 2) ¹⁾。

$$\text{予測 CLcr (mL/min)} = 75.8\text{BSA} - 55.6 \text{ Scr} + 19.0 \text{ (男性)}$$

$$\text{予測 CLcr (mL/min)} = 75.8\text{BSA} - 55.6 \text{ Scr} + 7.35 \text{ (女性)}$$

・・・(1)

$$(n=116, R^2=0.442, \text{RMSE}=17.5, p<0.0001)$$

BSA は、24hrCLcr に対して有意な正の相関を示した。その一方で Scr はモデル 1 の有意な説明変数として選択されたにもかかわらず、24hrCLcr との間に有意な相関を示さなかった。また、男性は女性より有意に大きな 24hrCLcr を示した。モデル 1 において、多

重共線性は認められず、また回帰診断にも異常は認められなかった。本検討においては呼吸器腫瘍患者のみを対象としたため、他がん種における 24hrCLcr 予測因子においても検討が望まれる。

1-2. 頭頸部がん患者における CLcr の変動要因

研究 1-1 において、呼吸器腫瘍患者の 24hrCLcr は、BSA と Scr および性別によって説明されることが明らかとなった。研究 1-2 では、呼吸器腫瘍患者とは異なる病態を示す頭頸部がん患者に対する CLcr 予測モデルの構築を試みた。化

学療法導入前の頭頸部がん患者 72 例を調査対象として、患者背景情報からステップワイズ変数選択により重

表2. Characteristics of the multiple regression model (Model 1)

Independent variables	Non-standardized		Standardized	
	β	S.E.	β	p-Value
Intercept	19.0	22.2		0.3939
BSA (x_1)	75.8	11.6	0.59	<0.0001
Scr (x_2)	-55.6	16.3	-0.28	0.0009
Gender[Female] (x_3)	-11.7	5.1	-0.22	0.0231

回帰予測モデルを構築した。その結果、BSA、Scr、および血清アルブミン濃度 (g/dL、Alb) の 3 項目からなる有意な 24hrCLcr 予測モデル (2) の構築に成功した (モデル 2、表 3)。

$$\text{予測 CLcr} = 106\text{BSA} - 115\text{Scr} + 14.9\text{Alb} - 45.8 \dots (2)$$

$$(n=72, R^2=0.459, \text{RMSE}=22.7, p<0.0001)$$

各項目間において、多重共線性は存在せず、残差を用いた回帰診断にも異常は認められなかった。24hrCLcr に対する単相関を確認したところ、BSA は有意な正の、Scr は有意な負の相関を示した。一方、Alb はモデル 2 の有意な説明変数として選択されたにもかかわらず、24hrCLcr との間に有意な相関を示さなかった。

研究 1-1 および 1-2 において、呼吸器領域および頭頸部領域のがん患者の 24hrCLcr に影響する患者因子の検討を行った。BSA および Scr は、両がん種で共通した因子であることが明らかとなった。クレアチニンは、ほぼ糸球体で濾過され、糸球体濾過量 (GFR)

と近似するとされる。この特性は、24hrCLcr と Scr において頭頸部領域では負の相関として説明された一方で、呼吸器領域では無相関となった。この結果は Scr が BSA 等の交絡の調整なしでは 24hrCLcr 予測に困難な因子である可能性を示している。BSA は腎重量とよく相関すると言われており、両がん種に共通したことから、がん患者の 24hrCLcr 推定を行う上で、有用な変数となることが期待される。また、重回帰分析によって呼吸器領域では性別が、頭頸部領域では Alb が、選択された点で差異が認められた。性別が選択された要因として、クレアチニン生成に性差があることを示唆すると考えられる。アルブミンは血清総蛋白中、約 67% を占める体蛋白である。そのため、体内の蛋白合成状態を反映する栄養状態の評価指標の一つとして、日常的に計測される。また、頭頸部がん患者は、食道の通過障害によって摂食量の低下を示すことが多い。前述の通り、Alb は栄養状態の評価指標であることから、腎臓のアクティビティを説明し、腎機能変動の調整に寄与すると推察した。

2. シスプラチン投与患者における新規 CLcr 予測式の信頼性

研究 1-2 において、頭頸部がん患者の 24hrCLcr を良好に説明する CLcr 予測モデル（モデル 2）を構築した²⁾。頭頸部がん化学療法におけるキードラッグは、シスプラチン（CDDP）である。CDDP は強い腎障害を引き起こすため、化学療法後も継続的な腎機能モニタリングが重要である。化学療法後の蓄尿は、尿中に排泄された抗悪性腫瘍薬による被曝の問題や蓄尿のコストを

表3. Characteristics of the multiple regression model (Model 2)

Independent variables	Non-standardized		Standardized	
	β	S.E.	β	p-Value
Intercept	-45.8	31.7		0.1532
BSA (x_1)	107	17	0.63	<0.0001
Scr (x_2)	-115	20	-0.59	<0.0001
Alb (x_3)	14.9	6.9	0.20	0.0341

算定できない、患者を長時間拘束する事による QOL 低下等の観点から望まれない。そのため、モデル 2 が頭頸部がん患者において臨

床上有用な CLcr 予測モデルとして機能するには、CDDP 投与後においても予測精度が保持される必要がある。モデル 2 の再現性、および CDDP 投与後の有用性を検討するために、CDDP 投与前後の 62 例の 24hrCLcr の変動を調査した。加えて、CDDP 投与後患者群 34 例を対象として、モデル 2 を含む 7 種類の既知予測式（表 1）の予測精度について調査した。予測精度の指標として、24hrCLcr に対する予測 CLcr の傾き 1、切片 0 の直線から得られる平均二乗誤差（RMSE）によって既知予測式を比較した。なお予測 GFR 値は、

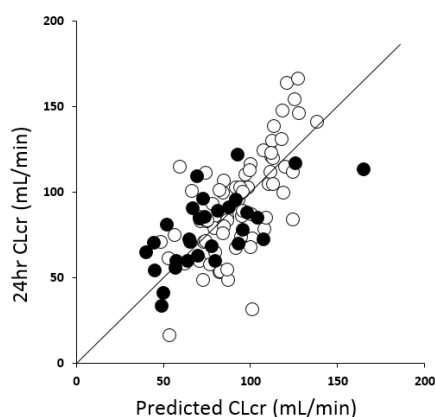


図1. Relationships between measured and predicted CLcr. CLcr predictions obtained with Model 2 were compared with 24hr CLcr in the pre-cisplatin patients (○) and post-cisplatin patients (●).

CLcr 値と比較するため、日本腎臓学会が発行する「エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2009」において推奨されている補正係数（0.719）を使用して補正した。その結果、CDDP 投与後の 24hrCLcr（平均 80.2 ± 22.4 mL/min）は、CDDP 投与前の 24hrCLcr（平均

94.8 ± 25.8 mL/min）と比較して有意な低下を示した（ $p < 0.0001$ ）

3)。この結果は、本剤の副作用である腎機能障害が本研究における対象患者群においても確認されたことを意味している。また、モデル 2 による CDDP 投与後の予測 CLcr 値（ $n=30$ 、 $R^2=0.421$ 、 $RMSE=18.8$ 、 $p=0.0001$ ）は、CDDP 投与前の予測 CLcr 値と同様に良好な予測精度を保持した。CDDP 投与前の患者において最良の RMSE は、モデル 2 の 22.7 であった。一方、CDDP 投与後の患者においては、Orita 式が最良の精度を示した（ $RMSE=17.3$ ）。本研究で構築されたモデル 2 は、CDDP 投与後においても Orita 式に次ぐ予測精度を示した（ $RMSE=18.8$ ）。他の予測式と異なり、モデル

2 と Orita 式は、それぞれ BSA と Body Mass Index が含まれている。CDDP 投与後も保持されたモデル 2 と Orita 式の良い予測精度は、各式中の変数に体重と身長が両方含まれている事に起因すると考えられる。一方、モデル 2 は Orita 式と比較して単純であるにも関わらず、CDDP 投与前後に良い予測精度を与えることは、頭頸部がん患者の CLcr における変動要因として Alb が重要であることを示唆している。

本研究において、既知予測式による予測 CLcr・GFR は、CDDP 投与患者において、過大もしくは、過小評価している可能性が認められた。研究 1-2 および研究 2 を通して、CDDP 投与後も良い予測精度を保持する CLcr 予測式（モデル 2）の構築が確認され、本モデルが頭頸部がん患者の CDDP 投与後も安定して腎機能を予測できる可能性が示された。

結論

24hrCLcr に対する予測因子は、がん種によって影響度が異なっていた。したがって、がん種ごとに変動要因を検討することで、がん患者に対するより適正な腎機能評価に寄与できると考えられる。

《参考文献》

- 1) 矢島愛理, 植沢芳広, 稲野 寛, 益田典幸, 尾鳥勝也, 厚田幸一郎, 加賀谷 肇, 日本緩和医療薬学雑誌, accepted.
- 2) Yajima A., Uesawa Y., Ogawa C., Yatabe M., Kondo N., Saito S., Suzuki Y., Atsuda K., Kagaya H., *Anticancer Res.*, **35**, 2909-2914 (2015).
- 3) Yajima A., Ogawa C., Yatabe M., Kondo N., Saito S., Suzuki Y., Uesawa Y., *Die Pharmazie* ., **68**, 777-781 (2013).