

## 論文審査の結果の要旨

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

論文提出者 矢島 愛理 (Yajima, Airi)

がん患者が受ける薬物療法は、抗がん剤による化学療法のほか、がん疼痛緩和のための NSAIDs やオピオイドの使用、基礎疾患に対する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、適切な腎機能評価は安全かつ有効な薬物治療の遂行に不可欠である。腎機能を評価するための方法として最も有効な指標は、糸球体濾過速度 (GFR) である。理想的な GFR マーカー物質の定義は、(1) 血清蛋白と結合せず、糸球体より排泄される物質、(2) 尿細管で合成・分解・排泄・再吸収されない物質、(3) 生理作用のない物質、とされている。GFR 物質は、血管内投与後、その腎クリアランスから測定する方法によって歴史的に種々のものが提案された。イヌリンクリアランス (Cin)、イオタラム酸、<sup>99m</sup>Tc-DTPA (diethylene triamine pentaacetic acid) などがあるものの、本邦では保険診療への適用が認められない、被験者に種々の制限が課せられるなど問題も多い。それゆえ、継続的な GFR 測

定に頻用されるのはクレアチニークリアランス (CLcr) である。矢島愛理は、従来一般的に用いられている CLcr を推定する種々予測式の、化学療法施行中のがん患者における腎機能評価に対する精度を検討した。さらに、がん患者が有する病態を反映させた新規予測式を構築し、予測精度の高い CLcr 推定方法の研究を行った。

呼吸器腫瘍患者における CLcr の検討では、重回帰モデル構築にステップワイズ法による変数選択法を適用した結果、24hrCLcr と関連を示す体表面積 (BSA)、血清クレアチニン (Scr) および性別からなる CLcr 予測モデルが構築された。また、BSA は腎重量と相関するという報告もある。以上の検討より、従来の予測式に使用されている Scr および性別と共に、BSA が CLcr に対する独立した変動要因であることを明らかにした。さらに、頭頸部がん患者における CLcr の変動要因の検討から、BSA、Scr および血漿中アルブミン (Alb) の組み合わせが、頭頸部がん患者における腎機能評価を行う上で、24hrCLcr に対する良好な予測精度を有する重回帰分析モデルの構築に有用であることを明らかにした。頭頸部がん患者は食物の摂取が困難なことにより栄養状態が不良であることが多いことから、栄養状態の指標となる Alb が本がん患者に特有な腎機能予測因子であることが示された。これらの結果より、解析集団内の患者背景に特化した帰納的モデルを構築する重回帰分析法が、類似した背景を有する患者に対して高度な腎機能予測に有用であることを示すことができた。

さらに、シスプラチン (CDDP) 投与患者における新規 CLcr 予測式の信頼性の検討において、従来の腎機能予測式の CDDP 投与後患者への適用は、腎機能の低い患者を過小評価、腎機能が高い患者を過大評価する傾向があることを解明した。したがって、CDDP 投与後においては、CLcr 予測式の予測精度が大きく低下することを報告した。すなわち、既存の CLcr 予測式では

CDDP 投与後の患者における CLcr の推定が不正確である可能性が示された。この検討において、CLcr の重回帰予測モデルは、化学療法を施行したがん患者を対象とした場合においても CDDP の影響を比較的被りにくいことが確認できた。本研究は限られたがん種に適合させた重回帰モデルを構築したため、あらゆるがん種を想定した一般化は困難である。一方で、予測可能な患者の範囲内であれば、一般的な従来 CLcr 予測モデルよりも良好な予測が期待できるという利点を有している。がん患者特有の病態を反映し、腎機能をより高性能に予測できる式の構築を重回帰分析によって達成できた。本研究に基づく適正な腎機能評価は、患者 QOL の維持や安全な薬物療法を担保する指標として、がん患者の薬物療法に貢献すると考える。よってこの研究は博士（臨床薬学）の学位を授与するにふさわしいと認めた。

平成 27 年 9 月 1 日

主査 明治薬科大学 教授

加賀谷 肇 印

副査 明治薬科大学 教授

石橋 賢一 印

副査 明治薬科大学 教授

高橋 晴美 印