

2. オンコネフロロジー：腫瘍学と腎臓病学の接点

名古屋大学医学部附属病院化学療法部

安藤 雄一

Key words : オンコネフロロジー, カルボプラチン, クレアチニン, 糸球体濾過量 (GFR)

はじめに

抗がん薬として細胞障害作用を有する化合物の多くは、用量依存性に薬理作用を示すため、重篤な副作用を起こすことなく投与できる量(最大耐量) またはそれに近い投与量で治療が行われる。しかし、抗がん薬は他の薬物と比較して治療効果を期待できる用量と重篤な副作用が起きやすくなる用量との差が小さいため、このように最大用量に近い投与量での治療では、わずかな薬物動態や薬物反応の個体間差によって重篤な副作用や過少治療につながる。経静脈的に投与される抗がん薬の多くは、投与量が体内の薬物曝露量に直接影響するため、体表面積当たりの投与量 (mg/m²) に患者の体表面積を乗じて実際の投与量が決定される。

白金製剤であるカルボプラチンも開発時は体表面積当たりで投与量が設定されていたが、その後の臨床薬理学研究により、現在では多くの標準治療において患者の腎機能から投与量が決定されている¹⁾。

カルボプラチンの投与量

1) カルボプラチンの臨床薬理

カルボプラチンは第二世代の白金製剤として、日本では1990年に販売が開始された。現在まで

略歴は128頁に記載

に多くのがんの標準治療のなかでキードラッグとして組み込まれてきた。第一世代の白金製剤であるシスプラチンと比較すると、カルボプラチンの腎毒性、催吐作用、神経毒性は軽度であり、血液毒性、特に血小板減少が用量制限因子となる。シスプラチンのように投与時の大量補液を必要としないため点滴時間が短く、通院治療で好んで使用される。

体内に投与されたカルボプラチンは、肝臓で薬物代謝を受けずに主に腎臓から排泄される。投与後24時間までに57~82%が尿中から排泄される。尿細管からはほとんど分泌されず、再吸収を受けない。体外への排泄(クリアランス)は投与量にかかわらず一定であり、薬物動態は線形性を示す。したがって、カルボプラチンの薬物動態は患者の腎機能と投与量から容易に予測できる。

2) カルバートの式

カルボプラチンによる血液毒性は、薬物曝露量の指標である [血中濃度-時間曲線下面積 (AUC)] によく相関する。AUCは患者の腎機能と投与量から予測できるので、目標とするAUCを設定すれば、そのAUCに到達できる投与量を腎機能から計算できる。腎機能にかかわらず、患者間でほぼ同じAUCに到達できるので、薬物曝露量の個体間差が小さくなり、重篤な副作用や過少治療の可能性を低減できる。実際には、1989年にCalvertらによって報告され、今日まで

「カルバートの式」として知られる計算式を使用して投与量を決定する²⁾。腎機能に糸球体濾過量 (GFR) を用い、AUCを4~7の整数に設定することが多い。

$$\text{投与量 (mg)} = \text{AUC (mg/ml} \times \text{min)} \times [\text{糸球体濾過量 (GFR, ml/min)} + 25]$$

卵巣がん症例を対象としたモデル解析によると、カルボプラチンのAUCと奏効割合、副作用の関係はS字状曲線を示し、当時の標準治療に対する奏効割合はAUC5以上で頭打ちとなり、AUC7以上で血液毒性が増加する。この報告はカルボプラチンの目標AUCを5または6に設定する根拠とされている³⁾。カルバートの式は腎機能が低下した患者で特に有用である。維持透析患者ではGFRを0として投与量を算出する。例えば、目標AUCが5であれば投与量は125 mgとなる。透析は投与終了24時間後に行う。

3) がんの診療で用いられる腎機能の指標

腎臓内科の診療では、腎機能の指標として日本腎臓学会「日本人のGFR推算式」による推算GFR (eGFR) が汎用されている。GFRのゴールドスタンダードはイヌリンクリアランスであるが、日常診療でGFRを実測するのは測定の煩雑さから現実的ではない。そのため、血清クレアチニン (Cr) 値と年齢など臨床背景をもとに腎機能を簡便に予測する方法が用いられる。

一方、がん治療では、日常の診療に限らず臨床試験においても、現在に至るまでクレアチニンクリアランス (Ccr) が腎機能の評価に用いられている。現在は畜尿を必要とする実測法はほとんど行われず、コッククロフト-ゴルト式 (Cockcroft-Gault式) による推算Ccrが用いられる。カルバートの式は、放射性核種で標識された⁵¹Cr-エチレンジアミン四酢酸 (⁵¹Cr-EDTA) を用いて測定されたGFRを用いて開発された。そのため、本来であればカルバートの式にはGFRの実測値あるいはそれに準じる指標を用いなければならないが、カルバートの式にも推算Ccrが用いられることがほとんどである。

4) 血清Cr測定法の変遷

日本では過去30年間に、血清Cr値の測定法がヤッフエ法 (Jaffé法) から酵素法に徐々に移行した。日本医師会の臨床検査精度管理調査報告書によると、酵素法を用いていた施設は、1993年に50.7%であったが、2003年までに86.3%まで増加していた。現在ではほぼすべての医療施設で血清Cr値の測定に酵素法が用いられている。なお、海外では現在もヤッフエ法が汎用されているが、米国では2010年までにIDMS (同位体希釈質量分析) 法に準じた測定法による標準化が行われ、血清Cr値は正確に測定されている。

ヤッフエ法で測定した血清Cr値は、血清中の非特異的発色物質の存在により酵素法よりも系統誤差としておよそ0.1~0.3 (mg/dl) 高い値になる。尿中Cr値はヤッフエ法と酵素法で測定値に差はない。クレアチニンは5~15%が尿細管からも排泄されるため、CcrはGFRよりも大きい値となるはずであるが、ヤッフエ法で測定した血清Cr値は真の値よりも高いため、Ccrは真の値よりも小さくなり、結果的にGFRに近似していた。しかし、現在では血清Cr値は酵素法で正確に測定されるため、CcrはそのままGFRより大きい値となる。コッククロフト-ゴルト式はヤッフエ法で測定された血清Cr値を用いた換算式である。したがって、酵素法で測定した血清Cr値を用いれば、本来ならGFRに近似していた数値よりも大きい値が算出される。

日本腎臓学会「エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2009」では、「現在はわが国の大半の施設では酵素法により血清Crの測定が行われており、推算式を使用する場合には、酵素法による血清Cr値に0.2を加え、Jaffé法の血清Cr値に換算する必要がある。」と明記されている。2010年公開の米国腎臓財団の解説書には「血清Cr値の標準化によって、検査室から報告される血清Cr値は0.1 mg/dlから0.3 mg/dl低下した。」、「コッククロフト-ゴルト式によるGFR推定値は標準化された血清Cr値を用いることで一般に

高い値となり、精度は低下した。」と記載されている。腎臓内科の領域では、血清Cr値の測定法の変遷がよく認識されていたことがわかる。

5) がん治療にもたらした影響

酵素法で測定した血清Cr値で計算したCcrまたは推算Ccrをそのままカルバート式に用いれば、患者の体内で到達するカルボプラチンのAUCは目標値よりも大きくなり、その結果として重篤な副作用が発生する可能性は高くなる。カルバートの式や他の類似した計算式の妥当性について検証した臨床薬理学研究では、酵素法により測定された血清Cr値で算出したCcrをそのままカルバート式に用いると過量投与になることが報告されていた⁴⁾。また、日本と海外の臨床試験の比較や国際共同試験のサブ解析では、同一の治療であるにもかかわらず日本人で副作用がより重篤であった。これらは、人種差や遺伝的要因、体格の違いではなく、血清Cr値の測定法の違いが原因であったと考えられる⁵⁾。

がんの診療では、現在に至るまで血清Cr値の測定法の変遷はほとんど認識されてこなかった。2014年に日本全国のがん専門薬剤師およびがん指導薬剤師を対象に行われた調査によると、回答のあった112施設のうち109施設(97.3%)で、カルバートの式にGFRの代用として24時間畜尿法によるCcrまたは推算Ccrを用いていたが、Ccrの計算時に血清Cr値に0.2を加えた補正を行っていたのは38施設(33.9%)に過ぎなかった⁶⁾。一方、酵素法の普及とともに、がん診療の現場ではカルボプラチンの過量投与による副作用の重症化が実感されるようになり、カルバートの式に用いるGFRに上限を設定する(capping)、または目標AUCを低く設定するなどの対応がとられてきた。しかし、GFRに上限を設定すれば、上限を超える患者では過少投与に、超えない患者では過量投与になり、体内の薬物曝露量の個体間差はむしろ増大するのは明らかである。また、目標AUCを低く設定してカルボプラチンを減量する方法は、結果的に患者の薬物曝露量は

同じになるが、臨床試験のエビデンスの適用として適切とは言えず、腎機能を正確に評価したうえで科学的な投与量の設定を行うべきであろう。

なお、抗がん薬に限らず、添付文書に腎機能として記載されているCcrのほとんどは、過去の治験でヤッフエ法を用いて測定された血清Cr値による推算Ccrである。大まかな腎機能の評価には支障はないが、Ccrによって投与量を定めている薬剤では注意が必要である。

6) カルボプラチンの投与量をどのように決定するか

Ccrの算出時に、酵素法で測定した血清Cr値にヤッフエ法との系統誤差0.2を加えることで、かつてのようにGFRに近似できる。なお、尿中Cr値はヤッフエ法と酵素法で測定値に差はないため、測定値に0.2を加えない。日常の診療では補正した血清Cr値を用いてコッククロフト-ゴルト式から推算Ccrを算出するが、高齢者では推算Ccrが低めに算出されるため過少投与に注意する。一方、「日本人のGFR推算式」から算出されるeGFR(ml/min/1.73 m²)を使用する場合は、eGFRが標準体表面積当たり補正されて算出されるため、カルバート式には患者の体表面積で逆補正した値(ml/min)を用いる。ただし、eGFRのカルバートの式での使用は、本当に目標AUCに到達できているかについて臨床薬理的には十分に検証されていない。

現在も多くの抗がん薬が科学的根拠に乏しいまま体表面積当たりで投与量が設定されているなかで、患者の腎機能に基づいて投与量を設定するカルバートの式の登場は、抗がん薬の特性に基づいて科学的に投与量を決定するという点で画期的であった。1990年代において、がん治療における個別化医療の未来を予感させるものであった。しかし、その後30年経った現在、カルボプラチンの投与量の設定はむしろ混乱していると言わざるを得ない。

おわりに

近年、腎臓病学と腫瘍学の分野横断的なサブスペシャリティの領域としてオンコネフロロジーが注目されている。2022年に6年ぶりに改訂された「がん薬物療法時の腎障害診療ガイドライン2022」は、1. がん薬物療法対象患者の腎機能評価から始まり、2. 腎機能障害患者に対するがん薬物療法の適応と投与方法、3. がん薬物療法による腎障害への対策、そして4. がんサバイバーのCKD治療へと時系列に構成され、特に血管新生阻害薬に代表される分子標的治療薬や免疫チェックポイント阻害薬に関連する内容が多く追加された。オンコネフロロジーはがん治療のあらゆる場面で関わりがあり、薬物療法を中心にますます重要になることを示している。

一方、がんやがんの治療に関連する腎障害の予防や治療、腎機能の低下した患者のがん治療は、がんの治療医は以前から取り組んできた重要な課題である。しかし、腎臓内科の診療では周知されていた血清Cr値の測定法が、がん治療

の診療では知られていなかったように、これまでのがんの治療医には患者を体系的に診る内科学の視点が不足してはいなかったか。治療成績の向上と共に、がん薬物療法がますます重要になるなかで、オンコネフロロジーを含めた内科学の視点ががんの治療医に求められるようになった。

文 献

- 1) Ando Y, et al: Carboplatin dosing for adult Japanese patients (review). Nagoya J Med Sci 76: 1-9, 2014.
- 2) Calvert AH, et al: Carboplatin dosage: prospective evaluation of a simple formula based on renal function. J Clin Oncol 7: 1748-1756, 1989.
- 3) Jodrell DI, et al: Relationships between carboplatin exposure and tumor response and toxicity in patients with ovarian cancer. J Clin Oncol 10: 520-528, 1992.
- 4) Ando M, et al: Multi-institutional validation study of carboplatin dosing formula using adjusted serum creatinine level. Clin Cancer Res 6: 4733-4738, 2000.
- 5) Shimokata T, Ando Y: Carboplatin plus paclitaxel scheduling for advanced ovarian cancer. Lancet Oncol 15: e249-e250, 2014.
- 6) 今村知世, 他: カルボプラチン投与量算出におけるCalvert式利用に関する実態調査. 医療薬学 41: 759-767, 2015.