カルボプラチン投与量設計における腎機能評価値の違いが 血小板減少に与える影響

簗原豪人^{*1}, 内山将伸¹, 緒方憲太郎^{1,2}, 二神幸次郎^{1,2}

福岡大学病院薬剤部¹, 福岡大学薬学部実務薬剤学²

Influence of Different Kidney Function Assessment Methods Used in Carboplatin Dose Setting on Thrombocytopenia

Hideto Minohara^{*1}, Masanobu Uchiyama¹, Kentaro Ogata^{1,2} and Koujiro Futagami^{1,2}

Department of Pharmacy, Fukuoka University Hospital¹,

Department of Pharmaceutical and Health Care Management,

Faculty of Pharmaceutical Science, Fukuoka University²

[Received May 11, 2011
Accepted September 11, 2011]

Using a formula for calculating the glomerular filtration rate (GFR) for Japanese announced in 2009, individual patients' GFRs can be predicted by inversely correcting the formula with body surface area. In this study, we investigated the influence of the dissociation between the GFR normally employed to calculate the dose and inversely corrected GFR on carboplatin (CBDCA)-related thrombocytopenia. In a group with grade 3 or higher thrombocytopenia, the dissociation between the GFRs used to calculate the dose of CBDCA was significantly greater. Also, in an analysis of thrombocytopenia-related factors, including concomitant anti-cancer agents, the only significant difference was that regarding GFR dissociation.

These results suggest that the introduction of the inversely corrected GFR for accurate calculation of the GFR and setting of CBDCA doses is useful in decreasing the incidence of serious thrombocytopenia.

Key words — carboplatin, glomerular filtration rate, creatinine clearance, thrombocytopenia

緒 言

カルボプラチン(以下, CBDCA と略す)は糸球体ろ過を受け, 尿細管からほとんど分泌されず, 再吸収も受けない薬剤である。その血液毒性, 特に血小板減少は投与後の血中濃度時間曲線下面積(以下, AUC と略す)とよく相関するため¹⁾, 一般的に目標とする AUC と糸球体ろ過量(以下, GFR と略す)から Calvert 式を用いて患者ごとの至適投与量が決定される²⁾。しかし, 福岡大学病院(以下, 当院と略す)ではイヌリンの測定が院内で行えず, 腎機能を迅速に評価することは困難である。そのため, 実臨床では GFR の代用として 24 時間蓄尿法(以下, 24hCcr と略す)もしくは血清クレアチニン値(以下, Scr と略す)から Cockcroft-Gault 式(以下, CG 式と略す)等の推算式より求められるクレアチニクレアランス(以下, Ccr と略す)が使用されているが, 院内でコンセンサスが得られていないのが現状である。

2009 年に CKD 診療ガイドが改訂され日本腎臓学会より『日本人に適した GFR 推算式』(以下, JSN 式と略す)が発表された^{3,4)}。この式を用い体表面積(以下, BSA と略す)にて逆補正することで患者個人の GFR(以下, 逆補正 GFR と略す)が予測可能となった。一方で 24hCcr, CG 式より GFR を求める係数もそれぞれ発表されている^{3,4)}。また, CBDCA 投与量の違いは血小板減少に大きく影響することが報告されているため^{5,6)}, われわれは逆補正 GFR と実投与量の算出に使用された GFR との乖離が血小板減少の発現状況に与える影響について CBDCA を含む化学療法をレトロスペクティブに調査し, 解析を行ったので報告する。

方 法

2009 年 1 月～2010 年 10 月までに当院の呼吸器内科, 呼吸器・乳腺・小児外科, 腫瘍内科にて CBDCA を含む化学療法の 1 コース目を実施された患者を対象とし,

* 福岡県福岡市城南区七隈 7 丁目 45 番 1 号

CBDCAの目標AUCが5または6の患者に限定した。血小板減少の観察期間は1コース目のみとし、Grade3・4とGrade0～2の2群に分け比較を行った。また、Grade3・4の血小板減少に係する要因についても解析を行った。副作用評価はcommon terminology criteria for adverse events (CTCAE) Ver4.0 日本語訳 JCOG/JSCO 版を用いた。調査データの抽出は電子カルテおよび医師が提出する化学療法実施計画書(以下、レジメンと略す)を用いた。

GFRの乖離は逆補正GFRに対するCBDCAの実投与量算出に使用されたGFRの割合(%)で表した。また、併用薬の相対用量強度(relative dose intensity: 以下、RDIと略す)は計画投与量(mg/m²/week)に対する実投与量(mg/m²/week)の割合(%)とし、CBDCAのRDIは、逆補正GFRにより算出された投与量を計画投与量として同様に算出した。なお、逆補正GFRを算出する際、Dubois式より求めたBSAを用いた。以下に、Calvert式、JSN式、逆補正GFR算出式、Dubois式、RDI算出式を示す。

Calvert式: CBDCA投与量(mg)=

目標AUC(mg・min/mL)×(GFR(mL/min)+25)

JSN式: eGFR(mL/min/1.73m²)=

194×Scr(mg/dL)^{-1.094}×年齢(歳)^{-0.287}(女性は×0.739)

逆補正GFR算出式: 逆補正GFR(mL/min)=

eGFR(mL/min/1.73m²)×BSA(m²)/1.73(m²)

Dubois式: BSA(m²)=

0.007184×体重(kg)^{0.425}×身長(cm)^{0.725}

RDI算出式: RDI(%)=

実投与量(mg/m²/week)÷計画投与量(mg/m²/week)×100

2群間の比較は、unpaired t-test、Chi-square testにより検定を行い、血小板減少の要因は多変量ロジスティック回帰分析により検討した。なお、本調査は厚生労働省の「臨床研究に関する倫理指針」に則り行った。また、得られたデータは連結不可能匿名化を行い患者個人情報保護に留意した。

結 果

本調査において57名の患者が対象となり、その背景を表1に示す。対象患者の治療疾患は、肺がん52例、乳がん2例、原発不明がん3例であった。図1に示すように、GFRとAUCから算出されるCBDCAの投与量は幅が広く、GFRの乖離がプラス側に大きく、投与量が増えると血小板減少は重篤なものとなる傾向がみられた。また、パクリタキセル(以下、PTXと略す)併用患者(◇)ではGrade3・4の血小板減少は発現していなかった。

本調査において、PTX併用患者ではGrade3・4の血小板減少が認められなかった。さらに、PTXは血小板減少を緩和する作用が報告されているため⁷⁾、PTX併用患者を除き解析を行うこととした。PTX併用患者を除いた2群間の患者背景を表2に示す。2群間における年齢や性別、BSA、化学療法前のScr、血小板数、ヘモグロビン値、好中球数、目標AUC、併用薬のRDIに違いはみられ

表1. 全対象患者の背景

患者数(例)	57
年齢(歳)	65.4±10.2
性別(例)	
男/女	37/20
治療疾患(例)	
肺癌	52
乳癌	2
原発不明癌	3
併用薬(例)	
GEM	11
PTX	23
VP-16	13
PEM	10
血小板減少(例)	
Grade0	21
Grade1	18
Grade2	6
Grade3	5
Grade4	7

GEM: ゲムシタビン, PTX: パクリタキセル,
VP-16: エトポシド, PEM: ペメトレキセド
mean±SD

図1. GFRの乖離と血小板減少の関係

なかった。一方、併用薬には違いがみられた。また、GFRの乖離はGrade3・4の群でプラス側に有意に大きく、それに伴いCBDCAのRDIも有意に大きかった。多変量ロジスティック回帰分析の結果を表3に示す。Grade3・4の血小板減少の要因として年齢や性別、併用薬には有意な差はみられず、GFRの乖離にのみ有意差(P=0.035)を認めた。

考 察

Scrの測定方法には酵素法とJaffe法があり、Jaffe法ではScrは真の値より高く測定される。そのためJaffe法によるCcrは実際より低く算出され、GFRに近似することが可能であった。しかし、日本の多くの施設で用いられ、

表2. PTX 併用患者を除いた2群の背景

	Plt減少		p-value
	Grade3・4	Grade0～2	
患者数(例)	12	22	
年齢(歳)	66.8±10.3	66.8±8.7	0.995 [†]
性別(例)			
男/女	6/6	13/9	0.610 [#]
BSA(m ²)	1.60±0.15	1.56±0.18	0.568 [†]
化学療法開始前の検査値			
Scr(mg/dL)	0.96±0.25	0.93±0.28	0.753 [†]
Plt(×10 ⁴ /μL)	25.33±10.56	27.91±10.98	0.512 [†]
Hb(g/dL)	12.44±2.01	12.23±1.75	0.835 [†]
Neut(×10 ³ /μL)	4.22±1.69	4.22±2.02	0.992 [†]
GFRの乖離(%)	126.5±22.4	102.1±18.9	0.020 [†]
併用薬(例)			
GEM	7	4	0.034 [#]
VP-16	4	9	
PEM	1	9	
目標AUC(mg・min/mL)	5.17±0.39	5.09±0.29	0.527 [†]
RDI(%)			
CBDCA	116.5±12.7	101.2±12.5	0.019 [†]
併用薬	100.2±4.8	99.8±4.1	0.804 [†]

GEM:ゲムシタビン, VP-16:エトポシド, PEM:ベムトレキセド

Hb:ヘモグロビン値, Neut:好中球数, Plt:血小板数

†:unpaired t-test, #:Chi-square test
mean±SD

表3. Grade3・4の血小板減少に関係する要因分析

	odds ratio	95%CI	p-value
年齢	1.053	0.941～1.177	0.369
男性	1.316	0.185～9.376	0.784
GEM併用	4.907	0.598～40.287	0.139
GFRの乖離	1.062	1.004～1.123	0.035

GEM:ゲムシタビン

当院においても採用されている酵素法を用いた場合、Ccrは真の値となりGFRより20～30%高い値となる⁸⁾。このことからGFRとCcrの差が、CBDCAの投与量や副作用発現に影響を与えることが考えられる。Andoらは酵素法でのScrに0.2mg/mL加えることで、Jaffe法でのScrに近似し測定法の違いによる誤差が改善できることを報告している⁹⁾。GFRを算出する方法はさまざまあるが本調査では逆補正GFRを基準とした。

当院ではがん化学療法施行時、レジメンを用い投与量等の鑑査を薬剤師が行っている。多くの薬剤はBSAより投与量が算出され、BSA算出方法の違いによる投与量の差は小さい。しかし、GFRを算出する方法がさまざまであるため、薬剤師が鑑査しているにも関わらずCBDCAのRDIは70.4～151.4%と大きな開きを認めた。このことからGFRを算出する際の基準となる推算式が必要であると考えられる。

PTXは血小板増殖因子であるトロンボポエチンの血中濃度を有意に上昇させ、血小板減少の緩和作用に関与し

ていることが示唆されている⁷⁾。そのため、本調査においてもPTX併用患者ではGrade3・4の血小板減少がみられなかったものと考えられる。また、GEMの併用は血小板減少の一因であることが報告されている^{10,11)}。表3に示すように本調査での多変量ロジスティック回帰分析の結果においても同様に、GEMの併用ではリスクが高いことが示されたが有意差はみられなかった。さらに、年齢と性別においても差はなく、GFRの乖離にのみ有意差が認められた。CBDCAの投与量はGFRから算出されるため、GFRの乖離は投与量の違いとなる。そのため結果には示していないがGFRの乖離をCBDCAのRDIに置き換えた場合においても同様の結果であった。一方、目標AUCはCBDCAの投与量に影響を与えるが、本調査において目標AUC6は両群それぞれ2名であり、その影響を認めなかったものと考えられる。これらのことから重篤な血小板減少を回避するには、より正確にGFRを算出する必要があり、逆補正GFRを用いることは有用であると考えられる。しかし、逆補正GFRに用いるJSN式は18歳以上を対象としていることや実測GFR±30%には75%の症例が入る程度の正確度であり³⁾、大きく外れる症例が存在することに注意が必要である。今後、薬剤師がレジメンを鑑査する中でGFRを正確に推算し、有効性・安全性を考慮したCBDCAの投与量設計を支援していく必要があると考えられる。

本調査はレトロスペクティブ比較であるため患者差異による本質的なバイアスが存在する事是否定できない。今後、このようなバイアスを除くためプロスペクティブ

な研究を行うことが望まれる。

引用文献

- 1) M. J. Egorin, D. A. Van Echo, S. J. Tipping, E. A. Olman, M. Y. Whitacre, B. W. Thompson, J. Aisner, Pharmacokinetics and dosage reduction of cis-diammine (1,1-cyclobutanedicarboxylato)platinum in patients with impaired renal function, *Cancer Res.*, **44**, 5432-5438 (1984).
- 2) A. H. Calvert, D. R. Newell, L. A. Gumbrell, S. O'Reilly, M. Burnell, F. E. Boxall, Z. H. Siddik, I. R. Judson, M. E. Gore, E. Wiltshaw, Carboplatin Dosage : prospective evaluation of a simple formula based on renal function, *J. Clin. Oncol.*, **7**, 1748-1756 (1989).
- 3) “CKD 診療ガイド2009”, 日本腎臓学会編, 東京医学社, 東京, 2009, pp.1-129.
- 4) S. Matsuo, E. Imai, Y. Yasuda, K. Tomita, K. Nitta, K. Yamagata, Y. Tomino, H. Yokoyama, A. Hishida, Revised Equations for Estimated GFR From Serum Creatinine in Japan, *Am. J. Kidney Dis.*, **53**, 982-992 (2009).
- 5) G. A. Curt, J. J. Grygiel, B. J. Corden, R. F. Ozols, R. B. Weiss, D. T. Tell, C. E. Myers, J. M. Collis, A Phase I and Pharmacokinetic study of diamminecyclobutanedicarboxylatoplatinum (NSC 241240), *Cancer Research*, **43**, 4470-4473 (1983).
- 6) M. J. McKeage, *Drug Safe*, **13**, 228-244 (1995).
- 7) E. Pertussini, J. Ratajczak, M. Majka, D. Vaughn, M. Z. Ratajczak, A. M. Gewirtz, Investigating the platelet-sparing mechanism of paclitaxel/carboplatin combination chemotherapy, *Blood*, **97**, 638-644 (2001).
- 8) 堀尾勝, 薬物投与設計における eGFR の有用性, 日本病院薬剤師会雑誌, **46**, 179-182 (2010).
- 9) M. Ando, H. Minami, Y. Ando, H. Saka, S. Sakaki, M. Yamamoto, Y. Sasaki, K. Simokawa, Y. Hasegawa, Multi-institutional validation study of carboplatin dosing formula using adjusted serum creatinine level, *Clin. Cancer Res.*, **6**, 4733-4738 (2000).
- 10) 飯原大念, 松浦克彦, 吉村知哲, 平出耕石, 石原正志, 後藤千寿, 伊藤善規, 肺がん患者における Carboplatin 投与量の決定方法と副作用発現に関する retrospective study, 日本病院薬剤師会雑誌, **44**, 428-431 (2008).
- 11) 田中佑佳, 松本利恵, 吉村知哲, 中尾俊也, 木村美智男, 宇佐美英績, 岡田和智, 松岡知子, 安田忠司, Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) 式に基づいた理論的 Carboplatin 投与量の臨床的妥当性と副作用発現, 癌と化学療法, **36**, 2593-2598 (2009).