



# Prediction of Glomerular Filtration Rate in Cancer Patients by an Equation for Japanese Estimated Glomerular Filtration Rate

船越, 洋平

---

(Degree)

博士 (医学)

(Date of Degree)

2013-03-25

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

甲5868

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D1005868>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



## 学位論文の内容要約

### Prediction of Glomerular Filtration Rate in Cancer Patients by an Equation for Japanese Estimated Glomerular Filtration Rate

eGFR (日本人の糸球体濾過量推算式) による、がん患者の糸球体濾過量の予測

神戸大学大学院医学研究科医科学専攻

腫瘍・血液内科学

(指導教官 南博信教授)

船越洋平

## 内容要約

抗がん薬の治療域は狭く、不適切な投与により毒性の増加や治療効果の低下が見られる。また、多くの抗がん薬は腎排泄型であり、安全かつ効果的な投与のために正確な腎機能の評価が必要である。腎機能は糸球体濾過量(GFR)が最も基礎となる指標であり、正確な GFR の測定には、国際的にも標準法として認められるイヌリンクリアランス(Cin)が使用されている。しかし、その測定方法は煩雑であり、長い検査時間を必要とする。そのため一般的に実臨床においては 24 時間蓄尿クレアチンクリアランス(24 h-Ccr)や Cockcroft-Gault の式(CGF)を用いて GFR を推定している。これらの検査にはいずれもクレアチン(Cr)を用いるが、Cr は一部が尿細管から排泄されるため、腎機能を過大評価すると言われている。さらにクレアチニンの生産は、筋肉量や栄養状態、炎症等の影響を受ける。がん患者においては、消化管通過障害や悪液質にて食思不振や筋肉量の減少が見られることも多く、Cr の値に大きな影響を与えている可能性がある。近年、日本腎臓学会において Cin を測定することにより、日本人 GFR 推算式(eGFR)が作成され、24 h-Ccr や CGF と比較してより正確な推定 GFR が求められるようになった。しかし、eGFR もまた Cr を使用することや、作成のために測定されたのは慢性腎臓病(CKD)の患者であり、がん患者とは異なる集団であることを考えると、がん患者にとっても正確な指標になりうるか検討が必要である。また、欧米では GFR を推定するために the Modification of Diet in Renal Disease study equation (MDRD 式)や the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration equation (CKD-EPI 式)が広く使用されている。すでに、これらに対する日本人係数が作成されているが(MDRD 式の日本人係数 0.808、CKD-EPI 式の日本人係数 0.813)、MDRD 式や CKD-EPI 式も Cr を使用し、がん患者を含まない患者集団によって作成されているため、これらも同様に日本人がん患者において正確な GFR 推定式となるか検討する必要がある。

**方法:** シスプラチン投与を目的とし入院している日本人がん患者( $eGFR \geq 50$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup>)、45 例について化学療法施行前に Cin, 24 h-Ccr, CGF, 0.808×MDRD 式, 0.813×CKD-EPI 式を測定し Cin と他の推定 GFR との誤差 (Bias) 及び、精度 (root-mean square error (RSME)) について検討する。また、Cin と他の推定式の散布図を作成し、それらの相関について検討する。Cin 及び推定 GFR はすべて体表面積にて補正した。

**結果:** 2009 年 7 月から 2011 年 11 月に当院にてシスプラチンによる化学療法が予定されている日本人がん患者 50 名が本試験に登録された。そのうち 5 名は正確な腎機能の評価が行えず 45 名について解析を行った。45 名の年齢中央値は 64 歳、平均体重は  $56.2 \pm 10.8$  kg、体表面積は  $1.59 \pm 0.18$  m<sup>2</sup> で頭頸部がんの患者が 26 人 (58%) と最も多く、次いで食道がん 11 名 (24%) であった。Cr の平均値は  $0.72 \pm 0.15$  mg/dl で、Cin の平均値は  $79.2 \pm 18.7$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup> であった。Cin と eGFR, CGF, 24 h-Ccr, 0.808×MDRD 式, 0.813×CKD-EPI 式との Bias はそれぞれ 0.94, 9.75, 29.67, 5.26, -0.92 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> であり、eGFR と 0.813×CKD-EPI 式の Bias がほぼ同等で小さかった。これに対し、CGF, 24 h-Ccr, 0.808×MDRD 式の Bias は大きく、有意に腎機能を過大評価していた。Cin と eGFR, CGF, 24 h-Ccr, 0.808×MDRD 式, 0.813×CKD-EPI 式との RMSE はそれぞれ 14.7, 22.4, 39.8, 16.0, 14.1 ml/min であり、eGFR と 0.813×CKD-EPI 式がほぼ同等で小さく、他の推定式と比較して高い精度を示していた。また、Cin とその他の推定値による散布図を作成したところ、eGFR が Cin と最も良い相関を示していた。

**考察:** eGFR と 0.813×CKD-EPI 式の Bias 及び RSME はほぼ同等であり、他の推定式と比較して誤差は小さく高い精度を示した。それに加え、散布図

において eGFR が 0.813×CKD-EPI 式よりも良い相関を得ていること、すでに日本で十分に普及していること、CKD-EPI 式と比較して計算式が簡便であることを考慮し、我々は eGFR が日本人がん患者の腎機能評価に最も有用であると考えた。

## 論文審査の結果の要旨

受付番号	甲 第2317号	氏 名	船越 洋平
論文題目 Title of Dissertation	Prediction of Glomerular Filtration Rate in Cancer Patients by an Equation for Japanese Estimated Glomerular Filtration Rate eGFR (日本人の糸球体濾過量推算式)による、がん患者の糸球体濾 過量の予測		
審査委員 Examiner	主 査 西 慎一 Chief Examiner 副 査 藤原 正人 Vice-examiner 副 査 西村 善博 Vice-examiner		

(要旨は1,000字～2,000字程度)

【背景・目的】がん患者では、腎排泄型の抗腫瘍薬を使用する場合、安全性維持、副作用防止のために腎機能に合わせた減量が必要である。腎機能の最も有用な指標は糸球体濾過量(GFR)であるが、幾つかの測定方法が知られている。海外ではアイソトープを使用した方法で GFR が測定される。ただし、このような方法は煩雑でかつ時間とコストがかかる。そこで、簡便な GFR 推算式が使用され、その中でも Cockcroft-Gault 式(CG 式)が汎用されてきた。しかし、この式では実測 GFR より高めに GFR が算出される傾向がある。更に実測 GFR に近い推算式としては、MDRD 式、CKD-EPI 式、日本人慢性腎臓病患者を対象として実測イヌリン GFR からとめた日本人 eGFR 式が発表されてきた。筆者らは、がん患者を対象としてイヌリン GFR を求め、日本人 eGFR 式が同様にがん患者で適応できるのか検討した。

【方法・対象】神戸大学附属病院に入院しているがん患者を対象とした。シスプラチン治療を予定している患者で、3 カ月以上の生存が望め、eGFR 式で GFR が  $50\text{ml/min/1.73m}^2$  以上、PS0～1 の症例を選択した。まず、イヌリンクリアランス標準法によって実測 GFR を求めた。その他、血清クレアチニン、体重、性別、年齢などをから、CG 式、MDRD 式、CKD-EPI 式、日本人 eGFR 式により推算 GFR を求めた。また、24 時間蓄尿によるクレアチンクリアランス(Ccr)も計測した。

## 【結果】

イヌリン GFR と各推算式などで求めた GFR の相関を検討すると、日本人 eGFR 式が最もよい相関関係を示した。CG 式 GFR、MDRD 式 GFR と 24 時間 Ccr はイヌリン GFR より高値に傾き、CKD-EPI 式 GFR はイヌリン GFR より低値に傾く傾向がみられた。また、イヌリン GFR からの乖離度(RMSE)、イヌリン GFR と比較しての正確性(accuracy)の検討においても、日本人 eGFR 式が最も低値および高値をそれぞれ示した。逆に RMSE は 24 時間 Ccr が最も高く、accuracy も 24 時間 Ccr が最も低かった。

【考察】がん診療を行う現場では、GFR の測定に関して、実際には 24 時間 Ccr あるいは CG 式 GFR が今まで汎用されてきた。しかし、イヌリン実測 GFR と比較すると、尿細管からのクレアチニン分泌があるため 24 時間 Ccr は高く算出され、また、この 24 時間 Ccr を予測するために作られた式が CG 式である。日本人 eGFR 式は、イヌリン実測 GFR との差異を最小限にするために作られた式である。しかし、対象が慢性腎臓病患者で作製された式であり、やせや栄養不良などを抱えるがん患者において、この日本人 eGFR 式が実測イヌリン GFR に近似した値を示すかどうか疑問があった。しかし、今回の結果から、平均

BMI  $21.2 \pm 2.95 (\text{Kg/m}^2)$ 、BMI レンジ  $14.7 \sim 27.2 (\text{Kg/m}^2)$  のがん患者においても、日本人 eGFR 式が実測イヌリン GFR に近似した値を示し、従来の 24 時間 Ccr あるいは CG 式 GFR のオーバーエスティメートを回避していると考えられた。

【結論】がん患者の GFR 測定法として、日本人 eGFR 式が推奨されたいと考える。

本研究は、がん患者の腎機能評価における eGFR (推計糸球体濾過量) とイヌリンクリアランスとの関連性を研究したものであるが、従来ほとんど行われなかった eGFR による腎機能評価の有用性について重要な知見を得たものとして価値ある集積であると認める。よって、本研究者は、博士 (医学) の学位を得る資格があると認める。