

主論文の要旨

Adjustment of creatinine clearance for carboplatin dosing in Calvert's formula and clinical efficacy for lung cancer

〔 カルバート式におけるカルボプラチン投与量に対する
クレアチニンクリアランスの補正と肺癌に対する臨床効果 〕

名古屋大学大学院医学系研究科 総合医学専攻
病態内科学講座 呼吸器内科学分野

(指導：石井 誠 教授)

八田 貴広

【緒言】

プラチナ系抗癌剤であるカルボプラチンは、肺癌や婦人科癌など多くの種類の癌種に使用されている。カルボプラチンのクリアランスは糸球体濾過率(GFR)と強く相関し、カルボプラチンの抗腫瘍効果と毒性は血中濃度時間曲線下面積(AUC)と相関するため、カルボプラチンの投与量は目標 AUC に基づいてカルバートの式を使用して決定される。カルバート式の GFR は $^{51}\text{Cr-EDTA}$ 法を使用して測定されたが、測定方法が複雑なために、臨床現場では使用されることが少なく、Cockcroft-Gault (CG) 式を用いて GFR を推定することが多い。

CG 式開発時の血清クレアチニン (SCr) 測定は、Jaffé 法が用いられ、現在の酵素または同位体希釈質量分析法での測定値よりも約 0.1-0.3 mg/dL 高くなる。よって、現在の方法で測定された SCr に基づく CG 式での推定 CCr (eCCr) は、理論的には GFR を過大評価する可能性がある。そのため、日本では酵素法で測定された SCr に 0.2 mg/dL を加算する補正が提案されている。一方、Jaffé 法での SCr を使用した CG 式は、高齢患者の GFR を過小評価しやすいと報告されている。

実測 GFR 値と推定値を比較する研究は存在するが、カルボプラチンで治療された非小細胞肺癌患者の臨床効果に対する SCr の補正の影響は十分に研究されていない。

【方法】

非扁平上皮非小細胞肺癌患者におけるカルボプラチンとペメトレキセドの併用療法を用いた多施設共同前向き観察試験である PREDICT1 試験 (CJLSG1201) の post-hoc 解析を施行した。

カルボプラチン投与量と目標 AUC 値に基づいて、カルバート式から主治医が設定した GFR を逆算した。その値と CG 式で求められた値を用いて、SCr の補正の有無を推定し、患者を未補正群と補正群に分類した。

統計は、マン・ホイットニーU 検定とフィッシャーの正確検定を使用し、無増悪生存期間 (PFS) や全生存期間 (OS) は、カプランマイヤー推定を使用した。探索的解析では、患者を非高齢 (75 歳未満) と高齢者 (75 歳以上) に分け、年齢を除いた背景因子を用いて傾向スコアを作成し、この傾向スコアで調整された Cox 分析も施行した。各有害事象にはロジスティック回帰分析を使用した。p<0.05 を有意とした。

【結果】

2012 年 7 月から 2017 年 6 月までの間に、計 350 例が日本の 27 施設で登録された。このうち、不適格例などを除いた 338 例の SCr 補正を推定したところ、273 例が分類可能であり未補正群 169 例、補正群 104 例であった。高齢者は 64 例であり、未補正群 47 例、補正群 17 例であった。

未補正群と補正群の奏効率 (RR) はそれぞれ 22.5% と 26.0% であった (p=0.559)。PFS 中央値は、未補正群では 4.4 ヶ月 (95%信頼区間 [CI]、3.9-4.9)、補正群で 4.2 ヶ月 (95%CI、3.5-4.9) であり、ハザード比 (HR) は 1.02 (95% CI、0.76-1.35; p=0.916) であった。OS 中

中央値は、未補正群で 12.5 ヶ月 (95%CI、10.0-14.9)、補正群で 9.8 ヶ月 (95%CI、6.1-13.4) であり、HR は 0.87 (95% CI、0.65-1.17; p=0.363) であった。75 歳以上では、未補正群と補正群の RR はそれぞれ 27.7%と 17.6%であった (p=0.525)。PFS 中央値は、未補正群で 4.8 ヶ月 (95%CI、3.9-5.7)、補正群で 3.2 ヶ月 (95%CI、1.6-4.8) であった。OS 中央値は未補正群で 14.2 ヶ月 (95%CI、6.0-22.4)、補正群で 8.6 ヶ月 (95%CI、6.2-11.0) であった。PFS と OS の HR はそれぞれ 0.37 (95%CI、0.20-0.69; p=0.002)、0.43 (95% CI、0.23-0.82; p=0.010) であった。

血液毒性の頻度は一般に、補正群よりも未補正群の方が高かった。Grade 3-4 の好中球減少症の発生率は、補正群よりも未補正群の方が有意に高かった (66 例 [39.1%] vs 28 例 [26.9%]; p=0.049)。同様に未補正群では Grade 3-4 の貧血および血小板減少症の発生率が高かった (貧血: 53 例 [31.4%] vs 24 例 [23.1%], p=0.166; 血小板減少症: 62 例 [36.7%] vs 29 例 [27.9%], p=0.147)。AUC で調整したロジスティック回帰分析を実施したところ、未補正群では Grade 3-4 の好中球減少症の発生率が有意に高く、調整後のオッズ比は 1.91 (95%CI、1.11-3.3、p=0.02) だった。

【考察】

本研究では、SCr の補正の有無で臨床的有効性は変わらず、毒性は補正群で軽減していた。卵巣癌では、カルボプラチンの抗腫瘍効果は AUC5-7 ではほぼ頭打ちとなるが、血液毒性は増加することが知られており、本研究において、未補正群は補正群と比較して約 30% eCCr が高値であるものの、臨床的有効性は変わらず、毒性の頻度が増えていたことは、この報告と一致する。

一方、症例数は少ないものの高齢者では補正群の PFS と OS が有意に短かった。ペメトレキセドは GFR<45 の症例で慎重投与とされており、カルボプラチンとペメトレキセドの併用療法を選択される症例は腎機能が保たれていることが一般的である。よって腎機能が保たれた高齢者では、SCr を補正した CG 式では GFR を過小評価する可能性があり、その結果、化学療法の有効性が低下する可能性がある。

この研究にはいくつかの limitation がある。まず、post-hoc 解析であり、カルボプラチンの実際の GFR と AUC は測定されていない。次に、目標 AUC (5-6) と GFR 推定方法は共に研究者の裁量に任されていた。これはグループ間の選択バイアスに関連している可能性がある。しかし、カルボプラチン投与量と目標 AUC 値に基づいて逆算した GFR と、補正の予測に基づく CG 式を用いた eCCr は高い一致率を示したため、本研究におけるこれらの影響は少ないと考えられる。さらに、高齢者数は少ないため、高齢者での最適な GFR 推定方法を明らかにするには、さらなる研究が必要である。

【結語】

SCr 補正は、未補正と同様の化学療法の有効性を示し、毒性が軽減される可能性が示された。しかし、高齢の患者では、有効性が低下する可能性があるため、補正は慎重に適用する必要がある。