

カルボプラチン至適投与量算出時における 24時間クレアチンクリアランス推測法の検討

平井理絵, ^{*,a} 島野由佳子, ^a 磯部和順, ^b 越川一誠, ^a
大野恵子, ^c 岸野吏志, ^c 本間 栄, ^b 菅 紀子^a

A Study of the Predictive Method of 24-Hour Creatinine Clearance in Calculating the Appropriate Dosage of Carboplatin

Rie HIRAI, ^{*,a} Yukako SHIMANO, ^a Kazutoshi ISOBE, ^b Issei KOSHIKAWA, ^a
Keiko OHNO, ^c Satoshi KISHINO, ^c Sakae HOMMA, ^b and Noriko SUGA^a

^aDepartment of Pharmacy, ^bDepartment of Respiratory Medicine, Toho University Omori Medical Center, 6-11-1 Omori-nishi, Ota-ku, Tokyo 143-8541, Japan, and ^cDepartment of Medication Use Analysis and Clinical Research, Meiji Pharmaceutical University, 2-522-1 Noshio, Kiyose City, Tokyo 204-8588, Japan

(Received September 23, 2007; Accepted May 2, 2008)

Background: The carboplatin (CBDCA) dosage is usually calculated using the formula of Calvert. Instead of the glomerular filtration rate (GFR), 24-h creatinine clearance (24 CLcr) is often used in this formula, which is calculated based on 24-h urine collection in clinical practice. **Objective:** We studied the adequacy of 24 CLcr in calculating the appropriate dosage of CBDCA using the formula of Calvert and compared CLcr and GFR using various substitutable predictive formulas (the formulae of Cockcroft and Gault, Yasuda, Orita, Jellife, Mawer, MDRD, and modified MDRD) when we were not able to use 24 CLcr. **Methodology:** We retrospectively studied 193 patients who received CBDCA as chemotherapy during the period April 2004 through November 2006. We evaluated the adequacy of 24-h urine collection for measurement of creatinine production and excretion. We also evaluated the appropriate urine collection within a 15% range of the difference. The correlation between the appropriate 24 CLcr resulting in the urine collection and the CLcr or GFR was examined using past predictive formulae in the patients with appropriate urine collection. **Results:** The accuracy of 24 CLcr was evaluated in 83 patients (43%). There was a significant correlation between CLcr or GFR using various predictive formulas and the appropriate 24 CLcr. There was an especially close and significant correlation with the formulae of Cockcroft and Gault and Yasuda ($r > 0.950$, $p < 0.001$). **Conclusion:** When using the Calvert formula, the accuracy of 24 CLcr should be evaluated. Patients evaluated as having inaccurate urinary collection should use the formulae of Cockcroft and Gault and Yasuda.

Key words—carboplatin; calvert; glomerular filtration rate; creatinine clearance

緒 言

カルボプラチン (CBDCA) は、肺がん、卵巣がんの標準治療として頻用される白金系抗がん剤である。同じ白金系抗がん剤であるシスプラチン (CDDP) と比較して、CBDCA は長時間にわたる水分負荷の点滴が不要であり、忍容性・簡便性の面から入院治療だけでなく外来化学療法にも適してい

る。

CBDCA の効果・副作用は薬物血中濃度-時間曲線下面積 (area under the concentration versus time curve: AUC) と相関することが示されており,¹⁾ CBDCA の投与量算出には Calvert の式²⁾: $\text{Dose (mg/body)} = \text{AUC} \times \{ \text{糸球体濾過量 (glomerular filtration rate: GFR)} + 25 \}$ が主に用いられている。実際の診療では、GFR を反映する検査として 24 時間クレアチンクリアランス (24 CLcr) が測定されている。しかし、24 CLcr の測定において 24 時間の蓄尿が必要であることから、高齢者が多い入院患者において 24 時間蓄尿が適正に行われているか

^a東邦大学医療センター大森病院薬剤部, ^b東邦大学医療センター大森病院呼吸器内科, ^c明治薬科大学薬剤情報解析学教室

*e-mail: riemailbox723@yahoo.co.jp

は不明である。蓄尿の適正性を評価せずに CBDCA の投与量を算出することは、患者への過剰投与による副作用出現、過少投与による治療効果低下の不利益につながる。加えて外来通院で化学療法を行う患者に対し、24時間蓄尿を実施することは難しい。

一方、蓄尿が実施されていない場合には GFR の代用に既報の予測式から算出した CLcr が使用される。現在まで多数の CLcr や GFR の予測式が報告されており、³⁻⁹⁾ 本邦における報告も散見される。安田は Cockcroft & Gault 式を日本人対象に再検討した CLcr 推定式を作成した。また 2003 年の腎機能 (GFR)・尿タンパク測定ガイドラインにおいては、日本人の CLcr 推定式として堀尾、折田らの報告した式が推奨されている。しかしこれらの論文では 24 時間蓄尿に対する適正性評価に関する記載は認められない。

そこで本研究では、24 時間蓄尿に対する適正性評価の有用性を明らかにするため、CBDCA 投与患者での 1 日クレアチニン産生量及び排泄量を用いて、24 時間蓄尿の適正性を評価した。さらに 24 CLcr が使用できない場合に代用可能な予測式を比較検討した。

対象と方法

2004 年 4 月より 2006 年 11 月までに、東邦大学医療センター大森病院呼吸器内科及び産婦人科にて CBDCA を含む初回化学療法を施行した入院患者を研究対象とし、retrospective な検討を行った。また、CBDCA 投与前に蓄尿が行われていない患者、CDDP を投与されてから 3 ヶ月以内の患者を除外した計 193 例を対象とした。

1. 24 時間蓄尿の実態調査 CBDCA 投与前の血清クレアチニン値 (Scr)、24 時間の尿量、尿中クレアチニン値より 24 CLcr を算出した。Scr の測定には三菱化学ヤマトロン社製イアトロ LQ CRE (酵素法・参考基準範囲；男：0.7-1.2 mg/dl、女：0.6-1.1 mg/dl) を用いた。なお蓄尿結果は、1 日クレアチニン産生量及び排泄量の算出式 (Table 1) を用いて 1 日クレアチニン産生量及び排泄量を求め、両者の差が ±15% 以内の場合を蓄尿結果が適正と評価した。^{3,10-13)}

2. 24 CLcr と予測式による CLcr 又は GFR の相関性 Cockcroft & Gault の式、³⁾ 安田の式、⁴⁾ 折

Table 1. Formula of Creatinine Production and Excretion

1 日クレアチニン産生量
=27 - (0.173 × 年齢) mg/kg/24 h (male)
=25 - (0.175 × 年齢) mg/kg/24 h (female)
1 日クレアチニン排泄量 = (尿中 Cr 濃度 × 尿量) / 体重*
* 体重は、除脂肪体重 (LBW) と実体重のどちらか小さい方を用いた。
LBW = 50 + 2.3 (身長 - 152.4) / 2.54 (male)
= 45 + 2.3 (身長 - 152.4) / 2.54 (female)
また、身長が 152.4 cm 以下の場合：体重指数 (BMI) = 22 とした場合の体重を LBW とした。
LBW = {身長 (m)} ² × 22

LBW: lean body weight, BMI: body mass index.

田の式、⁵⁾ Jelliffe の式、⁶⁾ Mawer の式、⁷⁾ MDRD の式、⁸⁾ 改訂 MDRD の式⁹⁾ (Table 2) から算出した予測 CLcr 又は GFR と、適正と評価された 24 CLcr との相関性を検討した。また、性別、腎機能、年齢、肥満指数 (BMI) において層別解析を行った。算出した 24 CLcr と予測 CLcr 又は GFR の相関関係の解析には Pearson の相関係数を用いた。24 CLcr の算出に用いた Scr、予測 CLcr の算出に使用した Scr とともに酵素法で測定されているため、今回の検討においては両者の相関をみる上で、どちらも補正を行わずに検討した。また、予測性の評価として予測の偏り (mean prediction error: ME)、予測の正確度 (mean absolute prediction error: MAE)、予測の精度 (root mean squared error: RMSE) を算出した。統計解析には Microsoft® Excel 2007 を使用した。

結 果

対象症例の背景を Table 3 に示す。男性 138 例、女性 55 例であり、平均年齢は 66 歳 (40-85 歳)、診療科別では呼吸器内科 179 例、婦人科 14 例であった。レジメン別では CBDCA + ドセタキセルが 145 例、CBDCA + エトポシドが 19 例、CBDCA + イリノテカンが 13 例、CBDCA + ゲムシタピンが 2 例、CBDCA + パクリタキセルが 14 例であった。

1. 24 時間蓄尿の実態調査 蓄尿結果が適正であると評価された患者は 83 例 (43.0%) であった。蓄尿結果が不適正と評価された患者のうち、24 CLcr が過大評価された患者が 76 例 (39.4%) と過小評価された 34 例 (17.6%) に比較し、多い傾向

Table 2. Formulas of CLcr and GFR

• Cockcroft & Gault
CLcr (ml/min) = $\{(140 - \text{age}) \times \text{BW}\} / (72 \times \text{Scr})$ (male)
CLcr (ml/min) = CLcr (ml/min) (male) $\times 0.85$ (female)
• Yasuda
CLcr (ml/min) = $\{(176 - \text{age}) \times \text{BW}\} / (100 \times \text{Scr})$ (male)
CLcr (ml/min) = $\{(158 - \text{age}) \times \text{BW}\} / (100 \times \text{Scr})$ (female)
• Orita
CLcr (ml/min) = $\{33 - (0.065 \times \text{age}) - (0.493 \times \text{BMI})\} \times \text{BW} / (14.4 \times \text{Scr})$ (male)
CLcr (ml/min) = $\{21 - (0.030 \times \text{age}) - (0.216 \times \text{BMI})\} \times \text{BW} / (14.4 \times \text{Scr})$ (female)
• Jelliffe
CLcr (ml/min/70 kg) = $\{98 - 0.8 \times (\text{age} - 20)\} / \text{Scr}$ (male)
CLcr (ml/min/70 kg) = CLcr (ml/min) (male) $\times 0.9$ (female)
• Mawer
CLcr (ml/min) = $\text{BW} \{29.3 - (0.203 \times \text{age})\} \{1 - (0.03 \times \text{Scr})\} / (14.4 \times \text{Scr})$ (male)
CLcr (ml/min) = $\text{BW} \{25.3 - (0.175 \times \text{age})\} \{1 - (0.03 \times \text{Scr})\} / (14.4 \times \text{Scr})$ (female)
• MDRD
GFR (ml/min) = $170 \times (\text{Scr})^{-0.999} \times (\text{age})^{-0.176} \times (0.762 \text{ if patient is female}) \times (0.180 \text{ if patient is black}) \times (\text{BUN})^{-0.170} \times (\text{Alb})^{0.318}$
• modified MDRD
GFR (ml/min/1.73 m ²) = $0.881 \times 186.3 \times (\text{age})^{-0.203} \times (\text{Scr})^{-1.154} \times (0.742 \text{ if patient is female})$

CLcr: creatinine clearance, BW: body weight, Scr: serum creatinine, BMI: body mass index, MDRD: Modification of Diet in Renal Disease Study, GFR: glomerular filtration rate, BUN: blood urea nitrogen, Alb: albumin.

Table 3. Patients Characteristic (n=193)

	Mean \pm S.D.	(Range)
Age (years)	66.3 \pm 9.7	(40-85)
Body Height (cm)	161.0 \pm 8.5	(140.8-184.5)
Body Weight (kg)	56.0 \pm 9.7	(32.7-84.0)
BMI (kg/m ²)	21.6 \pm 3.1	(13.3-30.1)
Scr (mg/dl)	0.70 \pm 0.21	(0.3-1.8)
CLcr (ml/min)	82.7 \pm 27.3	(30.5-179.3)

Regimen	n (male/female)
CBDCA/DOC	145 (112/33)
CBDCA/VP16	19 (13/6)
CBDCA/CPT-11	13 (12/1)
CBDCA/GEM	2 (1/1)
CBDCA/PAC	14 (0/14)
Total	193 (138/55)

S.D.: standard deviation, BMI: body mass index, Scr: serum creatinine, CLcr: creatinine clearance, CBDCA: carboplatin, DOC: docetaxel, VP16: etoposide, CPT-11: irinotecan, GEM: gemcitabine, PAC: paclitaxel.

がみられた (Fig. 1).

2. 24 CLcr と予測式による CLcr 又は GFR の相関性 蓄尿結果が適正と評価された 83 例の患者において、すべての予測式から算出された CLcr 又は GFR と 24 CLcr との間に正の相関が認められた。中でも高い相関が認められた予測式は (A)

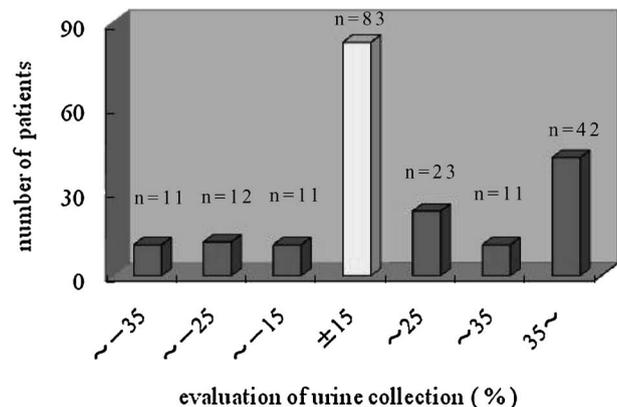


Fig. 1. The Accuracy of 24 h Urine Sample

Evaluation of urine collection means the difference of the measurement of creatinine production and excretion.

Cockcroft & Gault の式 ($r=0.958$, $p<0.001$) と、(D) 安田の式 ($r=0.954$, $p<0.001$) であった (Fig. 2). また、性別、腎機能、年齢、BMI のすべての層別解析において Cockcroft & Gault の式、安田の式は高い相関が認められた (すべて $r>0.910$). MDRD の式、改訂 MDRD の式は、腎機能低下患者 ($\text{CLcr}<60$ (ml/min)) において、Cockcroft & Gault の式、安田の式と比較して高い相関は認められなかった (それぞれ $r=0.867$, $r=0.897$, $r=0.938$, $r=0.929$).

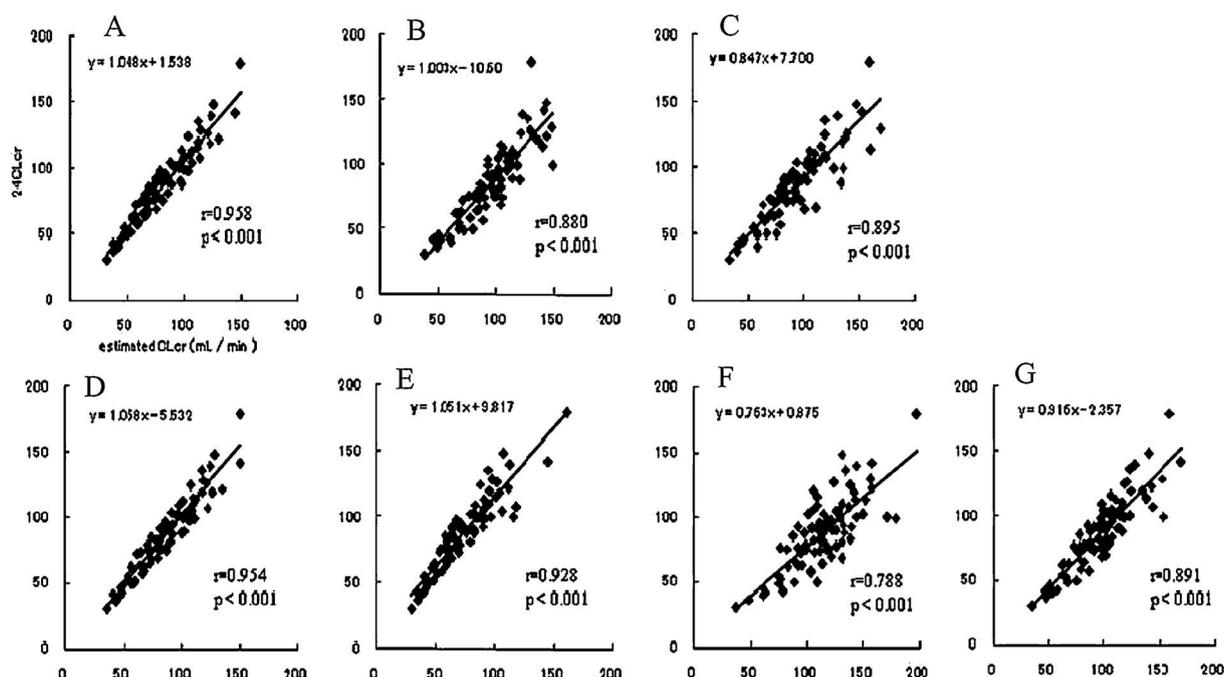


Fig. 2. Correlation between 24 CLcr and the Estimated CLcr or GFR

(ordinate : 24 CLcr (ml/min) , abscissa: estimated CLcr or GFR (ml/min)) , r: correlation coefficient, p: significant difference. A: Cockcroft & Gault , B: Orita , C: Mawer , D: Yasuda, E: Jelliffe , F: MDRD , G: modified MDRD.

Table 4. Result of Statistical Analysis

	ME (95% C.I.)	MAE (95% C.I.)	RMSE
Cockcroft & Gault	-5.63 (-7.41--3.85)	8.53 (7.41-9.64)	9.96
Yasuda	1.10 (-0.97-3.16)	8.00 (6.85-9.15)	9.61
Orita	15.21 (11.57-18.86)	17.48(14.35-20.61)	22.68
Jelliffe	-15.11 (-17.16--13.06)	15.80(14.01-17.59)	17.84
Mawer	8.87 (5.44-12.31)	12.48 (9.62-15.35)	18.19
MDRD	34.60 (28.99-40.21)	35.40(30.03-40.78)	43.24
modified MDRD	14.66 (11.20-18.12)	16.89(13.94-19.84)	21.70

MDRD: Modification of Diet in Renal Disease Study, C.I.: confidence interval, ME: mean prediction error, MAE: mean absolute prediction error, RMSE: root mean squared error.

予測性の評価からも、Cockcroft & Gault の式は ME: -5.63(%), MAE: 8.53(%), RMSE: 9.96(%), 安田の式は ME: 1.10(%), MAE: 8.00(%), RMSE: 9.61(%) であり、他の予測式と比較して誤差が少ないことが示された (Table 4)。

考 察

定常状態における 1 日クレアチニン産生量と 1 日クレアチニン排泄量は等しいとされているが、クレアチニン排泄量の日間変動が 10-15%と報告されている^{12,13)} 本検討において、このクレアチニンの体内動態を利用し、1 日クレアチニン産生量と 1 日ク

レアチニン排泄量との差が ± 15%以内であった場合を蓄尿結果が適正であると評価した。

24 時間蓄尿の実態調査の結果、蓄尿結果が適正と評価された患者は全体のわずか 40%程度であることが明らかとなり、仮に今回の対象症例において 24 CLcr を評価せずに CBDCA 投与量を算出した場合、適正量の 0.5-2 倍となり、過剰投与による副作用出現や過少投与による治療効果低下の不利益が懸念される。このため CBDCA 投与量算出時に 24 CLcr を用いる場合には、蓄尿結果の適正性を正確に評価する必要がある。

蓄尿結果が不適正と評価された主な原因としては

1) 24 時間完全に蓄尿しなかった, 2) 24 時間を越えて蓄尿してしまった, 3) 24 時間蓄尿の正確な方法を知らなかったなどが挙げられる. これは患者が高齢化した背景もあるが, 患者への 24 時間蓄尿の重要性と方法の指導を徹底することが重要であると考えられた.

さらに, 本検討では適正と判断された 24 CLcr と既報の CLcr 算出式 (Cockcroft & Gault の式, 安田の式, 折田の式, Jelliffe の式, Mawer の式, MDRD の式, 改訂 MDRD の式) による予測 CLcr との相関性を検討した. その結果, 蓄尿結果が適正であると評価された 24 CLcr と, Cockcroft & Gault の式, 安田の式から算出した予測 CLcr の間には高い正の相関が認められた (それぞれ $r=0.958$, $r=0.954$). 予測性の評価からも, Cockcroft & Gault の式, 安田の式は他の予測式と比較して誤差が少ないことが示された. このことから, 蓄尿結果から算出した 24 CLcr が過大・過小評価された症例においては, Calvert の式を用いる際の GFR の代用として Cockcroft & Gault の式, 安田の式から算出した予測 CLcr を用いることの有用性が示唆された. 24 時間蓄尿の結果を評価せずに 24 CLcr と予測 CLcr との相関を検討した場合には, Cockcroft & Gault の式, 安田の式の相関係数はそれぞれ $r=0.695$, $r=0.707$ と低く, Horio らの報告⁵⁾と一致するものであった.

また加齢による影響であるが, 腎機能 (GFR) ・尿タンパク測定ガイドラインにおいて, Cockcroft & Gault の式は高齢者においては特に精度が低下するとされている.¹⁴⁾ しかし, 本検討の層別解析より高齢者において精度が低下する傾向はみられなかった. また筋肉量の影響であるが, 臥床傾向にある入院患者では, 筋肉量の低下により予測値と実測値が解離することが知られている. しかし, 本検討の対象患者は初回化学療法のために入院した患者であり, 既治療患者に比べ筋肉量低下の影響は少ないと考えられる.

また近年, 腎機能低下患者に有用とされている GFR の推定式: MDRD の式が提唱され,⁸⁾ 日本人においてもその有用性が示されている.¹⁵⁾ また 2007 年には日本人を対象に改訂 MDRD の式⁹⁾が作成された. 今回, 正常な腎機能患者も含めて検討した結果は, Cockcroft & Gault の式や安田の式ほどよい

相関は得られず, また腎機能低下患者においても, 両者ともに他の予測式よりも高い相関は得られなかった. しかし本研究における腎機能低下患者の症例数は 14 例 (7.3%) と少なかったことも原因と考えられ, 今後症例を蓄積し, さらなる検討が必要と考えられた.

CBDCA の AUC と血小板減少は相関することが示されている. 本来なら, 蓄尿が適正と評価された患者の血小板減少の副作用発現の検討が必要であると考えるが, 本検討での対象症例の目標 AUC, 減量や分割投与の有無, 放射線治療の併用の有無, などが様々であり, 臨床評価は困難であると考えられた. 今後, 臨床評価を含めた検討を考慮するならば, CBDCA 投与の基準を一定にした上での prospective な検討が必要であると考えられた.

結 語

CBDCA 至適投与量算出時には 24 時間蓄尿が適正であることの評価を行う必要があり, 蓄尿結果が適正でないとして評価された場合には, Cockcroft & Gault の式, 安田の式による予測 CLcr の代用が有用であった. 今後, 外来化学療法においても Cockcroft & Gault の式, 安田の式を用いて CLcr を算出し, 簡便に CBDCA の至適投与量を算出することが可能であり, 有用性が期待される.

REFERENCES

- 1) Jodrell D. I., Egorin M. J., Canetta R. M., Langenberg P., Goldbloom E. P., Burroughs J. N., Goodlow J. L., Tan S., Wiltshaw E., *J. Clin. Oncol.*, **10**, 520-528 (1992).
- 2) Calvert A. H., Newell D. R., Gumbrell L. A., O'Reilly S., Burnell M., Boxall F. E., Siddik Z. H., Judson I. R., Gore M. E., Wiltshaw E., *J. Clin. Oncol.*, **7**, 1748-1756 (1989).
- 3) Cockcroft D. W., Gault M. H., *Nephron*, **16**, 31-41 (1976).
- 4) Yasuda H., *Igaku to Seibutsugaku*, **101**, 83-86 (1980).
- 5) Horio M., Orita Y., Manabe S., Sakata M., Fukunaga M., *Clin. Exp. Nephrol.*, **1**, 110-114 (1997).
- 6) Jelliffe R. W., *Ann.Intern.Med.*, **79**, 604-605 (1973).

- 7) Mawer G. E., *THE LANCET*, **1**, 12–15 (1972).
- 8) Levey A. S., Bosch J. P., Lewis J. B., Greene T., Rogers N., Roth D., *Ann. Intern. Med.*, **130**, 461–470 (1999).
- 9) Imai E., Horio M., Nitta K., Yamagata K., Iseki K., Hara S., Ura N., Kiyohara Y., Hirakata H., Watanabe T., Moriyama T., Ando Y., Inaguma D., Narita I., Iso H., Wakai K., Yasuda Y., Tsukamoto Y., Ito S., Makino H., Hishida A., Matsuo S., *Clin. Exp. Nephrol.*, **11**, 41–50 (2007).
- 10) Michael E. W., “Basic Clinical Pharmacokinetics Fourth Edition” Jiho Co. , Ltd., Tokyo, 2005, pp. 93–104.
- 11) Siersbaek-Nielsen K., Hansen J. M., Kamppmann J., Kristensen M., *Lancet*, **1**, 1133–1134 (1971).
- 12) Scott P. J., Hurley P. J., *Clin. Chem. Acta*, **21**, 411–414 (1968).
- 13) Greenblatt D. J., Ransil B. J., Harmatz J. S., Smith T. W., Duhme D. W. , Koch-Weser J., *J. Clin. Pharmacol.*, **16**, 321–328 (1976).
- 14) Orita Y., Shimojou F., “The Guideline for Measurement of Renal Function and Urine Protein,” ed. by The Japanese Society of Nephrology, Tokyo-Igaku Co., Ltd., Tokyo, 2003, pp. 78–81.
- 15) Aizawa M., Hayashi K., Shimaoka T., Yamaji K., Horikoshi S., Tomino Y., *Nippon Jinzo Gakkai shi*, **48**, 62–66 (2006).