

博士論文の要旨及び審査結果の要旨

氏名 庄子 聡
学位 博士 (医学)
学位記番号 新大院博 (医) 第 921 号
学位授与の日付 令和2年3月23日
学位授与の要件 学位規則第4条第1項該当
博士論文名 Correlation of prechemotherapy urinary megalin ectodomain (A-megalin) levels with the development of cisplatin-induced nephrotoxicity: a prospective observational study
(化学療法前尿中Aメガリン値とシスプラチンによる腎障害発症の相関性: 前向き観察研究)

論文審査委員 主査 教授 西條 康夫
副査 教授 土田 正則
副査 准教授 後藤 眞

博士論文の要旨

背景: シスプラチンは様々な固形癌の治療に使用される重要な細胞障害性抗癌剤である。しかし急性腎障害という重要な有害事象があり、臨床上市しばしば問題となる。申請者らは、水晶発振子マイクロバランス法を用いてメガリンがシスプラチンなどの腎毒性薬剤と結合することを報告している。また、近位尿細管細胞でメガリンの発現をノックアウトしたマウスにシスプラチンを投与したところ、コントロールのマウスと比較し近位尿細管に細胞傷害を認めなかったことも報告している。つまり、メガリンはシスプラチンを近位尿細管上皮細胞に取り込むことによって急性腎障害の発症に関わっているのである。メガリンはLDL受容体ファミリーに属する巨大蛋白で、特に腎近位尿細管上皮細胞の管腔側に高発現し、糸球体を濾過する様々なリガンド蛋白をエンドサイトーシスによって再吸収し代謝するための一種のスキャベンジャー受容体である。申請者らはまた、メガリンが細胞外領域の切断により近位尿細管上皮細胞から逸脱し、尿中に排出されることを報告している。本研究は、化学療法前の尿中メガリン値とシスプラチンによる腎障害発症の相関性、またメガリンのシスプラチンによる腎障害を予測するバイオマーカーとしての可能性を検討した前向き観察研究である。

方法: 新潟大学医歯学総合病院 呼吸器感染症内科にて、60mg/m²以上のシスプラチンを含んだ化学療法を受けた非小細胞肺癌、小細胞肺癌、悪性胸膜中皮、連続45症例を対象とした前向き観察研究である。初回化学療法開始前にベースライン値として尿中のA-メガリン、C-メガリン、さらにその他の腎障害・尿細管障害のマーカー(N-acetyl- β -D-glucosaminidase, α 1-microglobulin, β 2-microglobulin, neutrophil gelatinase-associated lipocalin, liver-type fatty acid-binding protein)を測定した。また治療開始前に血清クレアチニン値も測定した。治療開始後1, 2, 4, 6, 7, 12, 20日後に血清クレアチニン値を測定した。推算糸球体濾過量は血清クレアチニン値、年齢、性別から算出した。急性腎障害は、

推算糸球体濾過量が 10mL/min/1.73m² 以上の低下と定義した。患者集団は、化学療法前の尿中 A メガリン値により 4 分位に分けられた(Q1-Q4)。尿中メガリン値と推算糸球体濾過量の変化量との相関性を検討した。また、メガリン以外の腎障害・尿細管障害のマーカー値と推算糸球体濾過量の変化量との相関性も検討した。

結果：患者背景であるが、Q1-Q4 間で年齢、性別、喫煙歴、レニン・アンジオテンシン系阻害薬の使用、非ステロイド性抗炎症薬の使用、高血圧や糖尿病の既往、治療開始前の推算糸球体濾過量、シスプラチンの使用用量、に統計学的な有意差は無かった。24 例 (53.3%) で急性腎障害を発症した。ピアソンの相関係数では、治療開始前の尿中 A メガリン値と治療開始前後の推算糸球体濾過量の変化量との間に有意な負の相関性を認めた ($r=-0.458$, $P=0.002$)。また 4 分位(Q1-Q4)に分けた患者群間において、推算糸球体濾過量が 10mL/min/1.73m² 以上低下する事をエンドポイントとして、 Kaplan-Meier 曲線による検討を行った。推算糸球体濾過量の低下は尿中 A メガリン前値と有意な相関性を認めた ($P=0.038$)。加えて、コックス比例ハザードモデルを用いて同様の検討を行った。最も治療前尿中 A メガリンが高値だった Q4 群は推算糸球体濾過量低下のリスクが有意に高かった (HR 7.243; 95% confidence interval 1.545-33.962)。その他の腎障害マーカーの治療開始前値と推算糸球体濾過量低下の間に相関性は無かった。

結論：シスプラチン治療前の尿中 A メガリン値とシスプラチンによる腎障害発症との相関性を報告した初めての論文である。尿中 A メガリン値がシスプラチンによる腎障害発症のリスクを有する患者を同定し、また腎障害を予防する可能性を示唆した報告である。

審査結果の要旨

シスプラチンは急性腎障害があり、臨床仕上げしばし問題となる。メガリンがシスプラチンと結合し、近位尿細管上皮細胞に取り込むことによって急性腎障害の発症に関わっている。本研究では、60mg/m² 以上のシスプラチンを含んだ化学療法を受けた肺癌と悪性胸膜中皮 45 症例を対象とした前向き観察研究を行った。初回化学療法開始前にベースライン値として尿中の A-メガリンやその他のマーカーを測定した。また治療開始前後に血清クレアチニン値を測定した。患者集団は、化学療法前の尿中 A メガリン値により 4 分位に分けられた(Q1-Q4)。24 例 (53.3%) で急性腎障害を発症した。治療開始前の尿中 A メガリン値と治療開始前後の推算糸球体濾過量の変化量との間に有意な負の相関性を認めた ($r=-0.458$, $P=0.002$)。推算糸球体濾過量の低下は尿中 A メガリン前値と有意な相関性を認めた ($P=0.038$)。また 4 分位(Q1-Q4)に分けた患者群間において、推算糸球体濾過量が 10mL/min/1.73m² 以上低下する事をエンドポイントとして、 Kaplan-Meier 曲線による検討を行ったところ、A メガリンが最高値の Q4 群は推算糸球体濾過量低下のリスクが有意に高かった (HR 7.243; 95% confidence interval 1.545-33.962)。

シスプラチン治療前の尿中 A メガリン値とシスプラチンによる腎障害発症との相関性を報告した初めての論文である。尿中 A メガリン値がシスプラチンによる腎障害発症のリスクを有する患者を同定し、また腎障害を予防する可能性を示唆した報告である。以上の結果より、学位論文としての価値があると判断された。