

博士論文の要旨及び審査結果の要旨

氏名	佐藤 昂
学位	博士 (医学)
学位記番号	新大院博 (医) 第746号
学位授与の日付	平成29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	Nephrotoxicity of cisplatin combination chemotherapy in thoracic malignancy patients with CKD risk factors. (合併症を有する胸部悪性腫瘍患者に対するシスプラチン併用化学療法の腎障害のリスク解析)
論文審査委員	主査 教授 土田 正則 副査 教授 西條 康夫 副査 教授 菊地 利明

博士論文の要旨

背景:シスプラチンは多くの癌腫に用いられている抗癌剤であり、腎障害が用量規定毒性となっている。シスプラチン投与患者の25~35%に腎機能低下が認められると報告されており、シスプラチンによる腎障害の予測因子を明らかにすることは重要である。近年、CKD (chronic kidney disease) の危険因子として生活習慣病、喫煙、NSAIDs (non-steroidal anti-inflammatory drugs) の使用、心疾患、脳血管疾患などが報告されており、CKD の危険因子を有する患者ではシスプラチンによる腎障害が起きやすい可能性がある。実際にCKDを合併している患者でAKI (acute kidney injury) が起きやすいことが報告されている。さらに、肺癌患者では他の癌患者と比較して多くの合併症を有しているとも報告されている。

目的:合併症を有する胸部悪性腫瘍患者に対してシスプラチン併用化学療法を施行する際のシスプラチンによる腎障害の危険因子を明らかにすることを目的に検討を行った。

方法:申請者らは2006年1月から2012年12月の期間に新潟大学医歯学総合病院で1次治療としてシスプラチン併用化学療法を受けた胸部悪性腫瘍患者84例を後方視的に解析した。

シスプラチン併用化学療法は3~4週ごとに4~6サイクルを目標に施行した。シスプラチンは250mlの生理食塩水に溶解し、2時間で投与された。腎障害予防のため3000~3850mlの輸液、40mEqのマグネシウム、300mlのマンニトールの投与を行った。

腎障害の評価方法の1つとしてeGFR (estimated glomerular filtration rate) を用いた。eGFRはシスプラチン併用療法前、投与期間中の最低値、投与4週後、投与後6か月までの最高値の4つを記録した。AKIはeGFRの25%の低下、血清クレアチニンがベースラインから0.3mg/dl上昇または1.5倍に上昇の3つのうちいずれかを満たすものと定義した。

CKDの16項目の危険因子(70歳以上、尿蛋白、尿潜血、脂質異常症、糖尿病、高血圧症、高尿酸血症、BMI (body mass index) 25以上、喫煙、NSAIDsの使用、脳血管疾患、心疾患、自己免疫性疾患、感染症、尿路結石、急性腎障害の既往)、低アルブミン血症、PS (performance status)、CKDの危険因子の合併数、

性別、CCI (Charlson Comorbidity Index)、併用した抗癌剤の種類とシスプラチンによる AKI 発症の関係を解析した。

統計学的解析ではカイ 2 乗検定、Fisher の正確検定を用い、両側 P 値が 0.05 未満を統計学的に有意差ありと判断した。AKI の危険因子を明らかにするため、単変量解析、多変量解析を行った。

結果：84 例の患者が胸部悪性腫瘍に対してシスプラチン併用化学療法を受けた。84 例中 18 例 (21.4%) で AKI を発症していた。AKI を発症したグループと発症していないグループではシスプラチン投与前の eGFR の中央値はそれぞれ 79.2 mL/min/1.73 m²、82.4 mL/min/1.73 m² であった。どちらのグループでも有している CKD の危険因子として最も多かったのが喫煙であり、それぞれ 77.8%と 83.3%であった。AKI を発症した 18 例と発症しなかった 61 例 (92.4%) では最低でも 1 つの危険因子を有していた。

AKI を発症した 18 例中 5 例 (27.8%) は eGFR がベースラインまで、11 例 (61.1%) がベースラインの 75% 以上まで回復したが、2 例 (11.1%) は 75%以下のままであった。

単変量解析では心疾患と NSAIDs の使用が有意差をもって AKI の発症が多かった。多変量解析では心疾患、NSAIDs の使用のそれぞれ単独では有意差はなかったが、両方を有する患者では AKI の発症が有意に多かった。さらに、CKD の危険因子が多いほど AKI が発症しやすい傾向にあった。

考察：シスプラチンはカルボプラチンと比較して腎障害や胃腸障害といった非血液毒性が強く、認容性が低い。そのため、カルボプラチンよりも有効であることが示されていながら、臨床ではシスプラチンの投与が制限されることが多い。最近では制吐療法が進歩してきており、シスプラチンによる胃腸障害は減少しつつある。一方で輸液、マグネシウム補充、マンニトール投与などの有効性は示されているものの、腎障害は 6~14%に発症している。申請者らの研究でも 21.4%に AKI を発症しており、シスプラチンによる腎障害を予防する有効な方法の発見が待たれる。

CKD は AKI 発症の危険因子となっており、申請者らは CKD の危険因子がシスプラチンによる腎障害の危険因子であると仮定した。申請者らの研究では胸部悪性腫瘍患者では CKD の危険因子を含め多くの合併症を有していることがわかった。単変量解析では心疾患と NSAIDs の使用、多変量解析ではその両方を有する患者で AKI の発症が有意に多かった。高血圧症、糖尿病、脂質異常症、喫煙といった心疾患の危険因子は CKD の危険因子にもなっている。動脈硬化が腎動脈でも起こり尿細管間質の虚血に至ることがその原因と推察される。尿細管の細胞がシスプラチンによる腎障害の主な標的であり、心疾患がこの合併症と関係していることは妥当といえる。NSAIDs もプロスタグランジン合成酵素を減少させることで腎血管を傷害し、腎臓を虚血に陥らせ腎障害を発症させると推測される。

この研究は CKD の危険因子を有する患者でのシスプラチンの腎障害の発症を検討した初めてのものである。申請者らは心疾患と NSAIDs の使用がシスプラチンによる腎障害の危険因子となっていることを発見した。さらに、CKD の危険因子を多く有するほど、腎障害が発症しやすい傾向にあった。

審査結果の要旨

シスプラチンを含む併用療法は多くの癌種に対して有効である。一方、腎障害はシスプラチンの用量制限毒性であり、シスプラチンによる急性腎障害 (AKI) は解決すべき臨床的な問題の一つとなっている。近年の報告では、慢性腎臓病 (CKD) を有する患者では AKI のリスクが高いことが知られており、CKD を合併した症例ではシスプラチンの投与は避けられる傾向にある。一方で CKD は発症していないが CKD の危険因子を有する症例に対して、シスプラチンを安全に投与可能かは明らかになっていない。申請者らは、シスプラチン併用療法を受けた症例の CKD の危険因子の有無、また CKD の危険因子とシスプラチンによる AKI

の関連について後方視的に解析した。AKI はベースラインからの 25%以上の eGFR の低下、血清クレアチニン値の 0.3mg/dl 以上の上昇、または血清クレアチニン値の 1.5 倍以上の上昇と定義された。

シスプラチン併用療法を受けた胸部悪性腫瘍症例 84 例中 80 例 (95%) が何らかの CKD の危険因子を有しており、18 例 (21%) で AKI を発症していた。単変量解析では心疾患と NSAIDs の使用が有意差をもって AKI の発症に関与していた。多変量解析では心疾患、NSAIDs の使用の両方を有する患者で AKI の発症が有意に多かった。また、CKD の危険因子が多いほど AKI が発症しやすい傾向にあった。

本論文は、CKD の危険因子とシスプラチンの AKI の発症リスクの関連性を初めて明らかにした研究であり、博士論文としての価値を認める。