

[原著論文]

呼吸器領域がん患者における予測クレアチンクリアランスの
推奨算出法の検討

矢島 愛理^{*1} 植沢 芳広^{*2} 稲野 寛^{*3} 益田 典幸^{*4}
尾鳥 勝也^{*1} 厚田幸一郎^{*1,*3} 加賀谷 肇^{*2}

^{*1} 北里大学薬学部薬物治療学 I

^{*2} 明治薬科大学薬学部臨床薬剤学

^{*3} 北里大学病院薬剤部

^{*4} 北里大学病院呼吸器内科学

(2015年8月19日受理)

【要旨】 がん患者の疼痛緩和薬物治療における鎮痛薬の選択と投与設計において、クレアチンクリアランス (CLcr) は基本的指標の一つである。CLcr は、血清クレアチニンと体重、性別等を用いて構築された種々 CLcr 予測式に基づいて推定することができる。CLcr 予測式は蓄尿を必要としない一方、予測式構築時の母集団は一般的にがん患者と異なるため、病態の影響を被る可能性がある。そこで、呼吸器領域のがん患者集団を対象として、種々 CLcr 予測式の予測精度を比較するとともに、重回帰分析により最適な CLcr 予測モデルの構築を試みた。その結果、血清クレアチニン値、性差とともに、体表面積が CLcr の予測因子として抽出された。本重回帰モデルは、既知モデルと比較して最もよい予測性能を示したことから、これらの因子は呼吸器領域におけるがん患者の CLcr の推定に有用であると考えられる。

キーワード：腎機能、クレアチンクリアランス、肺がん、緩和ケア、予測モデル

緒 言

$$\text{CLcr} = \text{Ucr} \times \text{V} / \text{Scr} \quad (1)$$

肺がんに代表される呼吸器腫瘍は疼痛管理に難渋する事例が多い骨転移の頻度が高く¹⁾、病巣に近接する神経や、胸膜、および胸壁への浸潤により激しい疼痛を生じること多い。加えて、放射線治療や化学療法の結果、粘膜障害、末梢神経障害を生じる場合も多く、疼痛が発生する確率は、他がん腫に比較して高い。終末期では約7割の呼吸器腫瘍患者が疼痛を訴えるといわれている²⁾ ことから、緩和ケアは患者の QOL 維持に重要であるといえる³⁾。がん性疼痛の薬物療法は、世界保健機関 (WHO) の3段階除痛ラダー⁴⁾ や諸ガイドライン⁵⁻⁹⁾ に則り、オピオイドや非オピオイド、疼痛の性質に応じて、ビスホスホネート製剤、および鎮痛補助薬等が使用される。これらの多くは腎機能に基づく薬剤選択や用量設定を必要とすることから、適切な腎機能評価は安全かつ有効な薬物治療の遂行に不可欠である。

クレアチンクリアランス (CLcr, ml/min) は、血清クレアチニン濃度 (Scr, mg/dl)、尿中クレアチニン濃度 (Ucr, mg/dl)、および尿量 (V, ml) より測定される (式 (1))。

24時間蓄尿法より式 (1) を用いて求めた CLcr (24hrCLcr) は、腎糸球体濾過量 (GFR) に対する指標となる。しかし、24hrCLcr の測定は、蓄尿に伴う長時間の拘束により患者の QOL を著しく低下させること、および採尿が患者の手技や自己申告に依存することによる不確実性から、臨床適用は限られているのが現状である。この欠点を補うために、Scr と年齢、性別、身長、体重などから CLcr または GFR を推定する、Cockcroft-Gault 式¹⁰⁾ に代表される方法¹¹⁻¹⁶⁾ が多数考案されている (表 1)。しかし、これらの予測式の多くはがん患者を対象として構築されていないため、がん患者における 24hrCLcr と推定 CLcr の間に乖離が報告されている¹⁷⁻¹⁹⁾。筆者らは、頭頸部がん患者を対象として新たな予測式の検討を行い、Scr, Alb, および体表面積 (BSA, m²) からなる良好な CLcr 予測式の構築に成功した¹⁹⁾。

本研究においては、呼吸器領域のがん患者における蓄尿データと患者背景因子から既存の腎機能予測式の予測精度の検証、および CLcr 予測に関連する因子の探索により、呼吸器領域がん患者における CLcr の推奨算出法を検討した。

Table 1 Models for predicting creatinine clearance (CLcr, ml/min) and glomerular filtration rate (GFR, ml/min)

Model (Ref.)	
Jelliffe (11)	Males: $CLcr = [98 - 0.8(\text{age} - 20)] / Scr$ Females: $CLcr = 0.9 [98 - 0.8(\text{age} - 20)] / Scr$
Yasuda (12)	Males: $CLcr = BW(176 - \text{age}) / (100 \times Scr)$ Females: $CLcr = BW(158 - \text{age}) / (100 \times Scr)$
Orita (13)	Males: $CLcr = [33 - (0.065 \times \text{age}) - (0.493 \times BMI)] BW / (14.4 \times Scr)$ Females: $CLcr = [21 - (0.030 \times \text{age}) - (0.216 \times BMI)] BW / (14.4 \times Scr)$
Mawer (14)	Males: $CLcr = BW(29.3 - 0.203 \times \text{age}) / 14.4 \times Scr$ Females: $CLcr = BW(25.3 - 0.175 \times \text{age}) / 14.4 \times Scr$
MDRD (15)	$GFR = 170(Scr)^{-0.999}(\text{age})^{-0.176} (0.762 \text{ if patient is female})$ $\times (0.180 \text{ if patient is black})(BUN)^{-0.170}(\text{Alb})^{0.318}$
Modified MDRD (16)	Males: $GFR = 0.741 \times 175 \times \text{age}^{-0.203} Scr^{-1.154}$ Females: $GFR = 0.742 \times 0.741 \times 175 \times \text{age}^{-0.203} Scr^{-1.154}$
Cockcroft-Gault (10)	Males: $CLcr = BW(140 - \text{age}) / (72 \times Scr)$ Females: $CLcr = 0.85 \times BW(140 - \text{age}) / (72 \times Scr)$

CLcr: creatinine clearance (ml/min), BW: body weight (kg), Scr: serum creatinine level (mg/dl), BMI: body mass index (m^2/kg), GFR: glomerular filtration rate (ml/min), BUN: blood urea nitrogen level (mg/dl), and Alb: serum albumin level (g/dl).

方 法

$$LBW = 50 + 2.3(\text{HT} - 152.4) / 2.54 \text{ (男性)}$$

$$LBW = 45 + 2.3(\text{HT} - 152.4) / 2.54 \text{ (女性)}$$

1. 対象患者

北里大学病院呼吸器内科において2012年9月から2015年2月までの期間に、化学療法に先駆けて蓄尿を行った呼吸器がん患者を対象とした。なお、本研究は、北里大学医学部・病院倫理委員会の承認を受けた（承認番号：B15-05）。得られた患者情報は、個人が特定できないように匿名化を施し、患者のプライバシー保護に配慮した。

2. 除外基準

化学療法歴がある患者、Scrが2.4mg/dl以上の患者、Scrが0.45mg/dl未満の患者、24hrCLcrが200ml/min以上の患者、BMIが35kg/m²以上の患者、検討に必要な検査データが欠落している患者は調査対象から除外した。

3. 調査項目

電子カルテ・処方オーダーリングシステムを用いて、レトロスペクティブに調査を行った。年齢、性別、診断名、身長 (HT, cm)、体重 (BW, 体重)、体表面積 (BSA, m²)、Body Mass Index (BMI, kg/m²)、血清クレアチニン濃度 (Scr, mg/dl)、尿中クレアチニン濃度 (Ucr, mg/dl)、尿量 (V, ml)、血液尿素窒素濃度 (BUN, mg/dl)、血清アルブミン (Alb, g/dl)、および24時間CLcr (ml/min) について調査を行った。このとき、Scrは酵素法で定量された。BSAはDuBois式 ($BSA = BW^{0.425} \times HT^{0.725} \times 0.007184$) を用いて算出した。さらに、各患者の化学療法前の24hrCLcrおよび各種腎機能予測値を、前述した式 (1) および表1に記載した各種予測式に従って算定した。このとき、患者の実体重が除脂肪体重より大きい場合、BWとして以下の式によって求められた除脂肪体重を使用した。

すべての予測CLcrに対して、各患者の実体表面積を1.73m²で除した係数 (BSA/1.73) を乗じることにより体表面積補正を施した。

4. 統計解析

統計解析は、正規性の検定 (Shapiro-WilkのW検定) および等分散性の検定 (Leveneの検定) に基づいて、適宜Studentのt検定、Wilcoxonの順位和検定、Spearmanの順位相関係数、およびPearsonの積率相関分析を試みた。統計解析にはJMP[®] Pro 10.0.2 (SAS Institute, Inc., North Carolina, USA) を使用し、統計学的検定の有意水準を危険率5%未満とした。

5. 各腎機能予測式における予測精度

各予測モデルにおける精度を評価するために、表1に示す7種類の既知予測式を用いて24時間CLcrに対する予測CLcrの相関分析を行った。分析によって得られた決定係数 (R²) および平均二乗誤差 (RMSE) は、最小二乗法回帰直線および傾き1・切片0の直線から算出された値をおのおのを使用した。GFRに対する予測モデルであるMDRD式およびmodified MDRD式 (mMDRD式) は、CLcrからGFRに換算する場合に推奨されている係数0.719で除して補正した²⁰⁾。

6. 予測モデルの構築

本患者集団における24hrCLcrの予測に影響を及ぼす因子を探索するために、表2の患者背景と臨床検査値を用いて重回帰分析を実施した。24hrCLcrと各患者因子の関連性を検討するために、非正規分布データにはSpearmanの順位相関係数、正規分布データにはPearsonの積率相関分析を使用した。重回帰分析によるモデル構築において、変数選択にはステップワイズ法を用いた。変数間の多

多重共線性は分散拡大係数 (VIF) を用いて評価し, VIF > 10 を多重共線性ありとした. さらに, 残差プロットを用いて回帰診断を行った.

結 果

1. 対象患者

調査対象となった 126 名のうち, 除外基準に該当する患者を除いた 116 名を解析対象とした. 全解析対象患者の背景を表 2 に示す. 腎機能の算定には, 化学療法前 30 日以内 (ただし, 化学療法前 36 日, 38 日が各 1 名) の蓄尿データおよび, 化学療法前 30 日以内 (ただし, 化学療法前 36 日, 41 日が各 1 名) または化学療法後 4 日以内の生化学データを使用した.

2. 患者背景と 24hrCLcr

患者背景データと 24hrCLcr の関係を表 2 に示した.

HT や BW などの体格に関する所見は, 24hrCLcr に対して例外なく有意な正の相関を示した. 年齢は 24hrCLcr に対して負の相関を示した. 男性の 24hrCLcr ($n = 87$, 平均値 105.6 ± 21.8 ml/min) は, 女性の 24hrCLcr ($n = 29$, 平均値 82.0 ± 17.5 ml/min) と比較して, 有意に高値を示した ($p < 0.0001$). 一方, Scr, 1/Scr (data not shown), BUN, および Alb は 24hrCLcr と有意な相関を示さなかった.

3. 予測 CLcr と 24hrCLcr の相関

24hrCLcr と, 表 1 に示した各種腎機能予測式によって求めた予測 CLcr もしくは予測 GFR の RMSE を比較した結果, 最小および最大の RMSE はそれぞれ, 19.5 (mMDRD 式) および 45.2 (MDRD 式) であった (表 3, 図 1).

Table 2 Patients' characteristics. Data that exhibited normal and non-normal distributions are expressed as the mean \pm S.D. and median [range] values, respectively. *R* and *P*-value were calculated for 24hrCLcr.

Characteristic	Mean or median	<i>r</i>	<i>p</i> -Value
Age (years) ^{††}	64 (35 ~ 75)	- 0.33	0.0003
Patients (<i>n</i> , male/female) [‡]	116 (87/29)	-	< 0.0001
HT (cm) [†]	163.7 \pm 8.1	0.52	< 0.0001
BW (kg) [†]	60.6 \pm 11.2	0.60	< 0.0001
LBW (kg) ^{††}	61.4 (39.2 ~ 82.2)	0.53	< 0.0001
IBW (kg) [†]	59.5 \pm 6.1	0.52	< 0.0001
BSA (m ²) [†]	1.66 \pm 0.18	0.61	< 0.0001
BMI (kg/ m ²) [†]	22.3 \pm 2.9	0.46	< 0.0001
Scr (mg/dl) [†]	0.76 \pm 0.12	-	0.4619
BUN (mg/dl) ^{††}	13 (7 ~ 26.3)	-	0.9435
Alb (g/dl) ^{††}	4.1 (2.7 ~ 5)	-	0.6188
Type of cancer			
Non-small cell carcinoma (%)	84 (72.4)		
Adenocarcinoma (%)	58 (50.0)		
Squamous cell carcinoma (%)	18 (15.5)		
Others (%)	8 (6.9)		
Small cell carcinoma (%)	17 (14.7)		
Large cell neuroendocrine carcinoma (%)	3 (2.6)		
Pancoast tumor (%)	4 (3.4)		
Malignant pleural mesothelioma (%)	4 (3.4)		
Others (%)	4 (3.4)		

[†] Obtained with Pearson's correlation coefficient (*r*). ^{††} Obtained with Spearman's rank correlation coefficient (*r*). [‡] Obtained with Welch's *t*-test.

Table 3 Creatinine clearance (CLcr, ml/min) and glomerular filtration rate (GFR, ml/min) predictions obtained for the patients using previously reported models.

Predictive model (Ref.)	No. of patients	Median CLcr or GFR (ml/min)	<i>R</i> ²	RMSE	<i>p</i> -Value
Jelliffe (11)	116	76.3 [49.6 ~ 137.6]	0.293	27.4	< 0.0001
Yasuda (12)	116	77.9 [28.1 ~ 188.6]	0.444	27.0	< 0.0001
Orita (13)	116	85.4 [32.5 ~ 153.7]	0.392	23.9	< 0.0001
Mawer (14)	116	80.8 [37.5 ~ 203.1]	0.359	24.9	< 0.0001
MDRD* (15)	116	135.4 [72.4 ~ 215.6]	0.351	45.2	< 0.0001
Modified MDRD* (16)	116	97.0 [52.4 ~ 153.2]	0.350	19.5	< 0.0001
Cockcroft-Gault (10)	116	73.5 [26.8 ~ 191.6]	0.438	29.8	< 0.0001

* Standardized GFR obtained using a correction factor of 0.719.

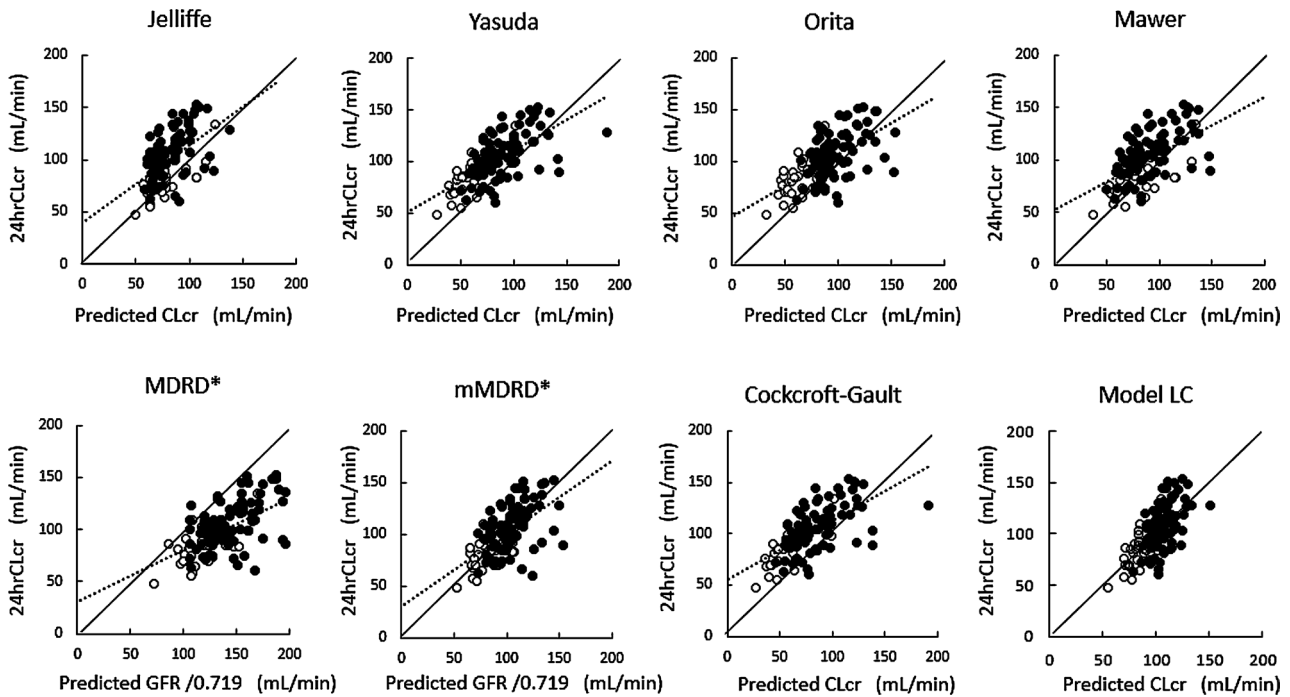


Fig. 1 Correlations between predicted renal functions and 24 hr creatinine clearance (24hrCLcr, ml/min) in 116 patients. The predicted values are calculated with the predictive formulae of Jelliffe, Yasuda, Orita, Mawer, MDRD, modified MDRD, Cockcroft-gault and Model LC. Closed and open circles indicate male and female patients, respectively. Solid and dashed lines depict standard (slop = 1, intercept = 0) and least squares regression lines, respectively. *Standardized GFR were obtained by using a correction factor, 0.719²⁰⁾.

Table 4 Characteristics of the multiple regression model, Model LC

Independent variables	Non-standardized		Standardized	
	β	S.E.	β	p-Value
Intercept	19.0	20.5		0.3939
BSA (x_1)	75.8	11.6	0.59	< 0.0001
Scr (x_2)	- 55.6	16.3	- 0.28	0.0009
Gender [Female] (x_3)	- 11.7	2.54	- 0.22	0.0231

BSA: body surface area (m²), Scr: serum creatinine level (mg/dl) and CLcr: creatinine clearance (ml/min). β : Standard partial regression coefficient. S.E.: Standard error.

4. 予測モデルの構築

本検討において重回帰モデルの構築に用いた患者背景と検査値を表2に示した。ステップワイズ法による変数選択の結果、BSA, Scr, および性別からなる有意なCLcr予測モデル (Model LC) が構築された。

予測CLcr = 75.8BSA - 55.6Scr + (male: 19.0, female: 7.35)

・・・ Model LC

(n = 116, R² = 0.442, RMSE = 17.5, p < 0.0001) (表4)

Model LCの回帰診断に異常は認められなかった。選択された説明変数であるBSA, Scr および女性であることは、24hrCLcrに対しておのおの正、負、および負の偏回帰係数をおのおの示した (表4)。

考 察

継続的な腎機能の評価は、一般的にCockcroft-Gaultの式をはじめとした種々のCLcr予測式 (表1) によって実施される。しかし、これらの予測式の導出に用いられた母集団は、がん患者集団とは異なっており、がん患者を対象とした腎機能予測に関する知見は限られている¹⁷⁻¹⁹⁾。

そこで、呼吸器領域のがん患者における24hrCLcrの予測に有効な患者背景因子を探索する目的で重回帰分析を実施した。ステップワイズ法により統計的有意性が高い患者背景因子の組合せを探索した結果、Scr, BSA, および性別が説明変数として抽出された。BSAは腎重量と相関するとの報告があり²¹⁾、24hrCLcrとBSAの単相関解析においても有意な正の相関が観察された (表2)。さらに、BSAは頭頸部がん患者における同様の重回帰分析によ

てCLer 予測モデルに組み込まれることを筆者らは報告している¹⁹⁾。以上の知見は、BSA が従来の予測式に使用されるScr および性別とともに、CLer に対する独立した変動要因であることを示唆している。なお、Scr と24hCLerの間には有意な単相関が認められなかった。それにもかかわらず、Scr は24hCLer の有意な変動要因であることが重回帰分析の結果として示された。これは、Scr が、BSA および性差の交絡を調整しなければCLer の判定に使用することが難しい検査値であることを示唆している。

上述したように、筆者らは頭頸部がん患者を対象とするCLer 予測モデルについて報告した。すなわち、頭頸部がん患者群における重回帰分析の結果、BSA、Scr およびAlb からなる精度の高いCLer 予測式の構築に成功した¹⁹⁾。頭頸部がんおよび呼吸器腫瘍に共通した変動要因としてBSA が選択された。一方、頭頸部ではAlb が、呼吸器では性別が、予測モデルに組み込まれた点に差異が認められた。すなわち、本研究の呼吸器腫瘍患者群に対するCLer 予測モデルであるModel LC では、頭頸部がん患者群における重要な変動要因であるAlb が選択されなかった。この原因として、本研究の対象患者群におけるAlb のばらつきが前報の頭頸部がん患者群と比較して大きいことが挙げられる（おのおの 4.0 ± 0.47 g/dl および 3.85 ± 0.41 g/l）。頭頸部がん患者は多くの場合、嚥下が困難なことから、呼吸器腫瘍患者群と比較して栄養状態が不良であり、結果として栄養状態を代表するAlb が頭頸部がん患者群特有の腎機能予測因子となっていると考えられる。これらの結果は、重回帰分析に代表される帰納的モデルが、解析集団内の患者背景に特化したものであることを反映している。がん種と同様に、腫瘍の大きさや進行度もAlb 等の変動要因に影響を与える可能性がある。今後、より多様ながん患者の集団を解析対象とすることにより、変動要因に関する理解と精度の高いCLer の予測の達成が期待される。さらに、筆者らは、頭頸部がん患者のCLer 予測式は同一患者集団のシスプラチン化学療法後における24hrCLer に対して良好な予測精度を保持することを確認した¹⁹⁾。対象患者群によく適合した重回帰モデルは、他の予測式よりシスプラチンによる影響を被りにくいと考えられる。本研究で構築された呼吸器腫瘍患者に対する予測モデルもまた、同様の性能を備えている可能性がある。シスプラチンは強い腎障害を引き起こすことから、投与後における継続的な腎機能モニタリングが必要である。しかし、化学療法後における24時間蓄尿は、尿中に排泄される抗がん剤により医療従事者が曝露する可能性があるため推奨されない。本予測モデルは、一般的に抗がん剤の用量設定の指標として用いられるBSA、性別、およびScr といった、がん化学療法を行ううえで収集される所見および検査値から、適正な腎機能予測値を算出することが可能であ

る。がん化学療法時の腎機能の悪化に伴い薬効、副作用が変動すると考えられるモルヒネ等を用いた疼痛緩和において、本研究で示した重回帰モデルの構築法は有効で安全な薬物療法の達成の一助になると考える。

がん性疼痛の治療には、WHO が啓発しているように⁴⁾ 積極的なオピオイドの使用が推奨される。なかでも、モルヒネは、肝臓でグルクロン酸抱合体であるM6G とM3G に代謝され、それぞれ鎮痛・鎮静作用と、せん妄・ミオクロヌス発現に寄与する。これら代謝物の消失の大部分は腎臓の排泄能に依存するため、副作用抑止には、腎機能に応じた投与設計が求められる。特に、呼吸器領域のがんの末期症例は、呼吸困難感が高率に認められ²²⁻²⁴⁾、その治療において、モルヒネの有効性が系統的レビューで確認されている²⁵⁾。加えて、モルヒネ以外のオピオイドの有効性については、報告がない。したがって、呼吸困難発現症例においては、患者の腎機能を適切に評価したうえでのモルヒネの投与が望まれる。

また、呼吸器領域のがんで高頻度に認められる骨転移は、患者の約8割に疼痛の愁訴をもたらすといわれる¹⁾。その骨転移痛に対して、鎮痛薬以外に、放射線治療²⁶⁾ とビスホスホネート製剤²⁷⁾ の有効性が報告されている。ビスホスホネート製剤の注射剤は、体内で代謝を受けることなく、未変化体が腎臓より排泄される。したがって、腎機能低下例では血漿中濃度が上昇するため、CLer に応じた減量が添付文書上に記載されている。また、ビスホスホネート製剤による腎機能障害も報告されていることから^{28,29)}、その使用の適否については、患者のCLer に基づき、慎重に検討する必要がある。

本研究および頭頸部がんに関する同様の検討より、各がん種に対応した24hrCLer の変動要因の検討が、より適正な腎機能評価に重要であることが示された。このようなCLer 予測モデル構築法が、がん患者の適正な腎機能評価を実現し、緩和医療に貢献することを期待したい。

利益相反： 著者の申告すべき利益相反なし。

謝 辞

本研究は部分的に、学術振興会科学研究費補助金基盤研究C (15K08111) の援助を受けた。本研究で使用した統計ソフトウェア (JMP[®]Pro10.0.2) の明治薬科大学年間ライセンスは、文部科学省助成がんプロフェッショナル養成基盤推進プランの助成を受けた。

文 献

- 1) Tsuya A, Kurata T, Tamura K, et al. Skeletal metastases in non-small cell lung cancer: A retrospective study. Lung Cancer 2007; 57: 229-232.

- 2) 青江啓介, 藤原慶一, 竹山博泰, 他. 肺癌ターミナル期の諸症状の経過. *医療* 2005; 59: 539-542.
- 3) Temel JS, Greer JA, Muzikansky A, et al. Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer. *N. Eng. J. Med.* 2010; 363: 733-742.
- 4) WHO. *Cancer Pain Relief*. second edition. WHO, Geneva. 1996: 12-29.
- 5) Caraceni A, Hanks G, Kaasa S, et al. Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: Evidence-based recommendations from the EAPC. *Lancet Oncol.* 2012; 13: e58-68.
- 6) ESMO Guidelines Working Group, Jost L. Management of cancer pain: ESMO clinical recommendations. *Ann. Oncol.* 2007; 18 (2 Suppl): ii92-4.
- 7) National Comprehensive Cancer Network: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Adult cancer pain. (http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/pain.pdf)
- 8) 特定非営利活動法人 日本緩和医療学会 緩和医療ガイドライン作成委員会 (編). *がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン* (2014年版). 金原出版, 東京, 2014.
- 9) Kvale Pa, Selecky PA, and Prakash UB. American college of chest physicians. palliative care in lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007; 132 (3 Suppl): S368-403.
- 10) Cockcroft DW and Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum Creatinine. *Nephron* 1976; 16: 31-41.
- 11) Jelliffe RW. Creatinine clearance: Bedside estimate. *Ann. Intern. Med.* 1973; 79: 604-605.
- 12) Yasuda H. Changes with age in renal function. *Med. Biol.* 1980; 101: 83-86.
- 13) Horio M, Orita Y, Manabe S, et al. Formula and nomogram for predicting creatinine clearance from serum creatinine concentration. *Clin. Exp. Nephrol.* 1997; 1: 110-114.
- 14) Mawer GE, Lucas SB, Knowles BR, et al. Computer-assisted prescribing of kanamycin for patients with renal insufficiency. *Lancet* 1972; 1: 12-15.
- 15) Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, et al. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: A new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann. Intern. Med.* 1999; 130: 461-470.
- 16) Imai E, Horio M, Nitta K, et al. Modification of the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study equation for Japan. *Am. J. Kidney Dis.* 2007; 50: 927-937.
- 17) Kohguchi K, Furukawa S, Mitekura H, et al. Usefulness of estimated creatinine clearance method. *Jpn. J. Med. Technol.* 2008; 57: 1392-1396.
- 18) Yajima A, Ogawa C, Yatabe M, et al. Reliability of predicted renal function in Japanese patients on cisplatin therapy. *Pharmazie* 2013; 68: 777-781.
- 19) Yajima A, Uesawa Y, Ogawa C, et al. Construction of a model for predicting creatinine clearance in Japanese patients treated with cisplatin therapy. *Anticancer Res.* 2015; 35: 2909-2914.
- 20) 社団法人 日本腎臓学会 (編). *エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2009*. 東京医学社, 東京, 2009.
- 21) Kasiske BL and Umen AJ. The influence of age, sex, race, and body habitus on renal weight in humans. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 1986; 110: 55-60.
- 22) Reuben DB and Mor V. Dyspnea in Terminal III Cancer patients. *Chest* 1986; 89: 234-236.
- 23) Dudgeon DJ and Lertzman M. Dyspnea in the advanced cancer patient. *J. Pain Symptom. Manage.* 1998; 16: 212-219.
- 24) Chui T, Hu W, Lue B, et al. Dyspnea and its correlates in Taiwanese patients with terminal cancer. *J. Pain Symptom. Manage.* 2004; 28: 123-132.
- 25) Ben-Aharon I, Gafter-Gvili A, Paul M, et al. Interventions for alleviating cancer-related dyspnea: A systematic review. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26: 2396-2404.
- 26) Hoskin PJ, Stratford MRL, Folkes LK, et al. Effect of local radiotherapy for bone pain on urinary markers of osteoclast activity. *Lancet* 2000; 355: 1428-1429.
- 27) Rosen LS, Gordon D, Tchekmedyian S, et al. Zoledronic acid versus placebo in the treatment of skeletal metastases in patients with lung cancer and other solid tumors: A phase III, double-blind, randomized trial—The Zoledronic Acid Lung Cancer and Other Solid Tumors Study Group. *J. Clin. Oncol.* 2003; 21: 3150-3157.
- 28) Markowitz GS, Appel GB, Fine PL, et al. Collapsing focal segmental glomerulosclerosis following treatment with high-dose pamidronate. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2001; 12: 1164-1172.
- 29) Markowitz GS, Fine PL, Stack JI, et al. Toxic acute tubular necrosis following treatment with zoledronate (Zometa). *Kidney Int.* 2003; 64: 281-289.

Determination of Reliable Methods for Estimating Creatinine Clearance in Patients with Respiratory Tract Neoplasms

Airi YAJIMA^{*1}, Yoshihiro UESAWA^{*2}, Hiroshi INANO^{*3}, Noriyuki MASUDA^{*4},
Katsuya OTORI^{*1}, Kouichiro ATSUDA^{*1,*3}, and Hajime KAGAYA^{*2}

^{*1} Department of Pharmacy Practice and Science I, School of Pharmacy, Kitasato University,
5-9-1, Shirogane, Minato-ku, Tokyo 108-8641, Japan

^{*2} Department of Clinical Pharmaceutics, Meiji Pharmaceutical University,
2-522-1, Noshio, Kiyose 204-8588, Japan

^{*3} Department of Pharmacy, Kitasato University Hospital,
1-15-1, Kitasato, Minami-ku, Sagamihara 252-0375, Japan

^{*4} Department of Respiratory Medicine, Kitasato University Hospital,
1-15-1, Kitasato, Minami-ku, Sagamihara 252-0375, Japan

Abstract: Many patients with respiratory tract neoplasms need palliative care. Creatinine clearance (CLcr, ml/min) plays a fundamental role in determining the choice, dosage, and dosage interval of analgesic treatment. CLcr can be calculated from the results of laboratory tests and urinalysis. However, 24hrCLcr is rarely used in the clinical setting because 24hr urine collection can have a negative impact on the patient's quality of life. It is also a known fact that urine collection by patients might lead to low accuracy of their urinary volume. Therefore, a variety of equations for predicting 24hrCLcr or the glomerular filtration rate that are not based on urine collection have been devised. However, it is difficult to predict renal function in cancer patients. Thus, we compared various 24hrCLcr predictive models and extracted predictors of 24hrCLcr using multiple regression analysis in order to develop a high performance 24hrCLcr predictive model for use in cancer patients. As a result, body surface area (BSA) was selected as predictors of 24hrCLcr in cancer patients as well as serum creatinine level and gender. The predictive model constructed in the present study displayed excellent potential and was useful for estimating the renal function of patients with respiratory tract neoplasms.

Key words: kidney function, creatinine clearance, lung cancer, palliative care, prediction model