

論文内容の要旨

**Phase II study of short hydration without diuretics  
in chemotherapy containing cisplatin**

利尿薬を省略したシスプラチンショートハイドレーション法の第II相試験

日本医科大学大学院医学研究科 薬理学分野

大学院生 輪湖 哲也

Journal of Nippon Medical School 2025 年掲載予定

## 利尿薬を省略したシスプラチンショートハイドレーション法の第II相試験

### 1. 背景

シスプラチンを含む化学療法を施行する際には、その腎機能障害を軽減するために、通常利尿薬の投与が行われている。しかしながら、ガイドライン上でも利尿薬を推奨するだけの根拠はないとされており、実際に使用しなくても腎機能に影響を与えないとの報告もある。そこで、我々は利尿薬を使用しない場合のシスプラチンショートハイドレーション法の安全性を評価する第II相試験を実施した。

### 2. 方法

本研究は、非ランダム化、単施設、単群の前向き研究である。胸部悪性腫瘍と診断された、20～74歳の、正常な腎機能を有する60mg/m<sup>2</sup>以上のシスプラチンベースの標準レジメンの適応がある患者を対象とした。すべての患者は、利尿薬を使用せずにシスプラチンショートハイドレーション法を用いて治療を施行した。主要評価項目は、シスプラチンの初回サイクル中に、Grade2以上の血清クレアチニン上昇がない患者の割合とした。また、副次評価項目として、全サイクル後の腎機能についても評価した。すべての患者から書面によるインフォームドコンセントを得た。本研究は日本医科大学附属病院倫理委員会（2018-215）によって承認されている。

### 3. 結果

2019年6月から2022年4月までに46人の患者が登録された。性別は男性38人、女性8人で、年齢中央値は64歳（33-74歳）であった。このうち、13人の患者が術後補助化学療法、19人が化学放射線療法、1人が術後再発化学療法、13人が手術不能・進行再発に対して化学療法を施行した。化学療法サイクル数の中央値は3サイクル（1-4）であった。初回サイクル中にGrade2以上のクレアチニン上昇がなかった患者の割合は93.5%（43/46）であった。さらに、84.8%（39/46）の患者（腎機能障害以外で治療を中止した患者を含む）は、Grade2以上のクレアチニン上昇を示さずに、シスプラチンベースの化学療法の全サイクルを完遂することができた。

### 4. 考察

我々の当初の目標は、44人の患者のうち36人が、初回サイクル中にGrade2以上のクレアチニン上昇なく治療を施行することと設定しており、本研究ではこの目標を達成することができた（43/46）。

しかしながら、本邦で実施された利尿薬を使用したシスプラチンショートハイドレーション法による2つの試験においては、全サイクル後にGrade2以上のクレアチニン上昇をみとめなかった患者の割合が、いずれも97.8%と本研究に比べて高い結果であった。その原因として考えられるのは、レジメンの選択についてである。本研究では、全サイクル後にGrade2以上のクレアチニン上昇をきたした7例の患者のうち、4例が

免疫チェックポイント阻害薬が含まれる Pembrolizumab+CDDP+PEM レジメンであった。この Pembrolizumab+CDDP+PEM レジメンについては、KEYNOTE-189 試験において、急性腎障害の発症頻度が高いと報告されている。参考的なデータにはなるが、本研究において、免疫チェックポイント阻害薬を除いた症例で検討した場合、初回サイクル施行中および全サイクル後に Grade2 以上のクレアチニン上昇をみとめなかった患者の割合はそれぞれ、97.3% (36/37)、91.9% (34/37) といずれも高い結果となる。レジメン選択も影響因子である可能性は否定できない。

また本研究の限界としては、単一施設であること、患者集団が少ないこと、シスプラチンの投与量に差があること、単群研究であることなどが挙げられる。さらなる検証のためには、より多くの患者集団と複数の治療群を対象とした試験を実施することが必要である。

## 5. 結論

本研究結果から、利尿薬を省略したシスプラチンショートハイドレーション法は安全に施行できることが示唆された。さらなる検証のためには、利尿薬の使用あり/なしのランダム化比較試験を実施することが必要である。