

岐阜薬科大学博士（薬学）学位論文

腎機能低下患者に対する薬物治療の
安全性向上に関する研究

小林（柴田） 佳菜子

目 次

序 論	1
第 1 章 カルボプラチンまたは TS-1 投与予定の担がん患者におけるシ スタチン C による腎機能評価	
第 1 節 緒 言	3
第 2 節 対象および方法	7
第 3 節 結 果	10
第 4 節 考 察	18
第 2 章 腎機能低下患者におけるナトリウム排泄量推算式の有用性と 薬物治療の影響	
第 1 節 緒 言	22
第 2 節 対象および方法	24
第 3 節 結 果	27
第 4 節 考 察	39
第 3 章 残腎機能を有する腹膜透析患者に対するシナカルセット投与時 のマグネシウム、カリウム代謝に及ぼす影響	
第 1 節 緒 言	43
第 2 節 対象および方法	47
第 3 節 結 果	49
第 4 節 考 察	54

総括	57
謝辞	59
引用文献	60
略語	73

序 論

本邦における透析患者数は、32 万人に達し、患者の生命予後や quality of life (QOL)、医療経済面からも重大な問題となっている。近年、慢性腎臓病 (chronic kidney disease : CKD) という疾患概念が提唱され、CKD は透析治療を要する末期腎不全の予備軍であるのみならず、心不全や心筋梗塞、脳卒中などの心血管疾患 (cardiovascular disease : CVD) の重大な危険因子であるため新たな国民病として注目されている。現在日本の CKD 患者数は約 1300 万人にのぼると推計されており[1]、高齢化に伴い今後さらに増加することが危惧されている。CKD は、早期発見および早期の治療開始により、その進展予防や治療が可能である。

一方で CKD 患者の多くは、生活習慣病治療薬や合併症治療薬を含む数多くの薬物を服用している。腎臓は肝臓とともに主要な薬物の排泄器官であり、腎機能低下時には薬物の排泄が遅延し、血中濃度が高値となるため、CKD 患者、透析患者等の腎機能低下患者の薬物療法においては、用量過多による中毒性副作用を防止するためにそれぞれの腎機能に応じた用法用量の設定を行うことが必要となる。また更なる腎機能の低下を防ぎ薬剤性腎障害を回避するための薬剤選択も必要となる。薬剤師はその専門性からこれらの患者の薬物療法において薬剤選択、薬剤の用量調節に積極的な関与が望まれているだけでなく、現在では、日々の患者指導や、副作用のモニタリング等への貢献も求められている。

CKD 患者の薬物療法において、抗がん薬治療患者における腎機能評価法の正確性、早朝尿より食塩摂取量を予測した場合の利尿薬やレニン・アンギオテンシン系 (renin-angiotensin system: RAS) 阻害薬の影響、高

せ度腎障害患者の Ca 受容体作動薬の残存腎機能を有する場合の安全性を明らかにする目的で、以下の研究を行った。

第 1 章では、カルボプラチンまたは TS-1 投与予定の担がん患者および非担がん患者におけるイヌリンクリアランスを用いて測定した糸球体濾過量（glomerular filtration rate : GFR）とシスタチン C に基づく推算 GFR を比較したところ、担がん患者においてシスタチン C に基づいた推算 GFR は、腎機能を過大評価する可能性があること、多変量解析から「がん」が関与していることが見出された。これにより、シスタチン C に基づく推算式は、担がん患者における腎機能評価に適さないことを明らかにした。

第 2 章では、CKD 患者の早朝第一尿を用いた Na 排泄量推算式と 24 時間 Na 排泄量を比較したところ、CKD 患者においても、Tanaka 式により Na 排泄量を推算可能であることが見出された。さらに、RAS 阻害薬や利尿薬の影響は認められないことが見出された。これにより、CKD 患者においても、服用している薬剤に関わらず、早朝尿から Na 排泄量を推算することが可能であることを明らかにした。

第 3 章では、残腎機能を有する腹膜透析患者において、慢性腎臓病の合併症である骨ミネラル代謝異常の治療薬（Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder: CKD-MBD）であるシナカルセト投与後に血清マグネシウム濃度、血清カリウム濃度を測定したところ有意な変化は認められず、安全に投与できることを明らかにした。

以上の結果について、本論文では 3 章にわたり詳述する。

第1章 カルボプラチンまたは TS-1 投与予定の担がん患者におけるシスタチン C による腎機能評価

第1節 緒言

薬物の代謝経路において主要な代謝排泄臓器は肝臓や腎臓である。水溶性の薬物は腎排泄の寄与が高く、肝臓で代謝を受けず、未変化体のままで腎臓から排泄される。これらの薬剤においては、腎機能の低下に伴い血中濃度の増大や排泄の遅延が認められ、薬効が増強する場合や副作用の発現リスクが増大する場合がある。そのため投与量の減量や投与間隔の延長といった腎機能に応じた薬剤投与設計が必要であり、適切な腎機能評価が求められる。

腎機能は GFR により評価され、本邦では GFR 測定のゴールドスタンダードであるイヌリンクリアランス (inulin clearance : Cin) の測定が 2006 年に保険適応となった。しかしながら、Cin 測定は非常に煩雑で患者の負担も大きく、費用も高額であるため、日常診療ではほとんど実施されておらず、日常診療においては、24 時間蓄尿によるクレアチニンクリアランス (creatinine clearance : Ccr) や Cockcroft-Gault 式 (CG 式) [2] に基づいた推算 Ccr (estimated creatinine clearance : eCcr) が腎機能評価に汎用されている。しかしながら、24 時間 Ccr は、蓄尿の過不足による誤差が生じる場合があり、またクレアチニン (creatinine: Cr) が糸球体濾過されるだけでなく、尿細管からも分泌されることから腎機能が過大評価されるといった問題がある。一方で CG 式による eCCr は簡便であるが、式作成時の対象が白人男性であったこと、Cr の測定法が現在一般的に用い

られる酵素法ではなく Jaffe 法であったことから[3]、実際の腎機能との間に誤差が生じる場合がある。特に高齢者や肥満者においては腎機能が過大評価されることが明らかになっている[4]。これらの問題を解決するために、日本腎臓学会は血清クレアチニン（serum creatinine : sCr）に基づく「日本人の GFR 推算式」を 2008 年に発表し[4]、現在では推算 GFR（eGFR_{creat}）が臨床現場において腎機能評価法として広く使用されている。一方で Cr は筋肉で産生されるため、筋肉量や食事の影響を受けて変動する。そのため sCr に基づく GFR 推算式を用いた場合に筋肉量の減少した患者では GFR を過大評価するおそれがあることも報告されている[5]。担がん患者は一般的に病状の進行に伴い体重が減少する。そのため、sCr に基づく GFR 推算式を用いて腎機能进行评估した場合に担がん患者では筋肉量の減少のため、腎機能を正確に評価できない可能性がある。

近年、血清シスタチン C（serum cystatin C : sCys-C）が筋肉量や年齢、性別の影響を受けない GFR マーカーとして注目されている。sCys-C は分子量 13.36 kD の低分子量の内因性タンパク質で、全身に広く発現しており、糸球体濾過のみで尿細管分泌されない点や、腎機能障害の早期から GFR の変化を鋭敏に示す点において sCr より優れている。近年、sCys-C 測定法の標準化が完了したことから[6]、腎機能推算式として、sCys-C に基づいた推算式や sCr と sCys-C を組み合わせた CKD-EPI 式や日本人の GFR 推算式、Grubb 式などいくつかの推算式が開発された[7-9]。腎臓病患者のケアと治療成績を改善するため国際協力組織である Kidney Disease Improving Global Outcomes（KDIGO）が 2012 年に策定したガイドラインでは、特に CKD 患者に対して治療域の狭い薬剤や毒性の高い薬剤投与する際の腎機能評価には sCr を用いた推算式ではなく、

sCys-C に基づいた推算式や GFR の測定により腎機能の評価を行うことを推奨している[10]。

sCys-C は優れた腎機能マーカーである一方で、メラノーマや直腸がんなどの担がん患者で上昇することや[11, 12]、HIV や甲状腺機能の変化、ステロイド服用などにより変動することも報告されている[13-15]。海外においては Chews JS が担がん患者において sCr と sCys-C に基づく Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) 式を用いることで他の推算式と比較して、正確に腎機能評価が可能であったと報告したが[16]、現在のところ日本人の担がん患者を対象とした GFR 推算式の検証は行われていない。また CKD-EPI 式は日本人においては正確度が低いことが示されており[17]、日本人の GFR 推算式により担がん患者における腎機能評価が可能であるか評価することは非常に重要である。

カルボプラチンは、シスプラチンの腎毒性を軽減する目的で開発され、乳がん、子宮頸がん、肺がん、頭頸部がん、悪性リンパ腫など様々な固形がんにおいて治療に用いられるプラチナ系抗がん薬である。一般的に、抗がん薬は体表面積に応じて用量調節を行うが、カルボプラチンはカルバート式[18]を用いて GFR に応じた投与量設定を行う。

$$\text{Dose (mg/body)} = \text{目標 AUC (mg/mL} \times \text{min)} \times [\text{GFR (mL/min)} + 25]$$

AUC : area under the plasma drug concentration-time curve

カルボプラチンの効果や血小板減少、骨髄抑制等の副作用の発現は AUC と強く相関することが報告されている[19]。したがって、正確な腎機能評価を行うことは薬剤使用の有効性、安全性を高めるうえで非常に

重要である。一方、テガフル、ギメラシル、オテラシルカリウムの 3 成分を配合した経口抗悪性腫瘍剤である TS-1 も腎機能の程度により薬剤の投与量の調整が必要な薬剤である。フルオロウラシルの異化代謝酵素阻害剤であるギメラシルは腎排泄型薬剤であり、腎機能低下時にはギメラシルの排泄遅延に伴い、血中フルオロウラシル濃度が上昇し、骨髄抑制等の副作用が増加するまたは副作用の程度が増強することが報告されている[20]。また抗がん薬にはシスプラチンをはじめとして腎毒性を有する薬剤も多くあり、化学療法前後の腎機能モニタリングによる重篤な副作用の回避が望まれるため、この点からもやはり担がん患者での腎機能評価方法の確立は重要である。

しかしながら、現在のところ sCys-C に基づく GFR 推算式の担がん患者への適応の可否はほとんど検討されていない。

本研究では、カルボプラチンの投与を予定している担がん患者を対象として、Cin による実測 GFR と比較することで sCys-C に基づいた GFR 推算式の有用性について検討を行った。

第2節 対象および方法

2-1 対象患者

対象は名古屋大学医学部附属病院で2007年から2010年にカルボプラチン、TS-1の薬物動態臨床試験[21, 22]においてCinによりGFR測定が行われた担がん患者41人（肺がん25人、頭頸部がん15人、子宮頸がん1人）を対象とした。対照は同様に標準法でCin測定したCin \geq 15mL/min/1.73m²の非担がん患者30人とし、比較検討を行った。

2-2 sCr測定、sCys-C測定、Cin測定方法

sCrは酵素法（IDMS traceable）により名古屋大学医学部附属病院で測定した。sCys-CはERM-DA472/IFCCにより標準化されたネオコート®（アルフレッサファーマ、大阪）を用いて金コロイド法で測定した。

Cinの測定は、検査当日朝より絶食、尿量維持のため500mLを飲水し、30分後より安静・横臥位とし、クリアランス検査を実施した（Fig.1）。前採血、前採尿後に、1%イヌリン溶液を投与開始し、適宜飲水させた（初回の飲水500mL以後は尿量2mL/分以上となるよう適宜調節を行った）。イヌリン投与開始後30分間は300mL/1時間、その後の30～120分間は100mL/1時間で持続点滴した。投与開始30分後に完全排尿し、その後、中間採血3回、完全採尿3回を行い、血清イヌリン濃度（Pin）、尿量（V）と尿中イヌリン濃度（Uin）を測定して、30分間のCin3回分の平均値を求めた[4]。

$$\text{Cin (mL/min/1.73m}^2\text{)} = \text{Uin (mg/dL)} \times \text{V (mL/min)} / \text{Pin (mg/dL)} \times 1.73/\text{体表面積 (m}^2\text{)}$$

体表面積は DuBois の式を用いて算出した。

$$\text{体表面積 (m}^2\text{)} = \text{体重 (kg)}^{0.425} \times \text{身長 (cm)}^{0.725} \times 0.007184$$

インスリンの測定にはインスリンキット・ダイヤカラー®（東洋紡、大阪）を用いた。また sCr、尿中 Cr 濃度測定は Cin 測定と同時に行った。

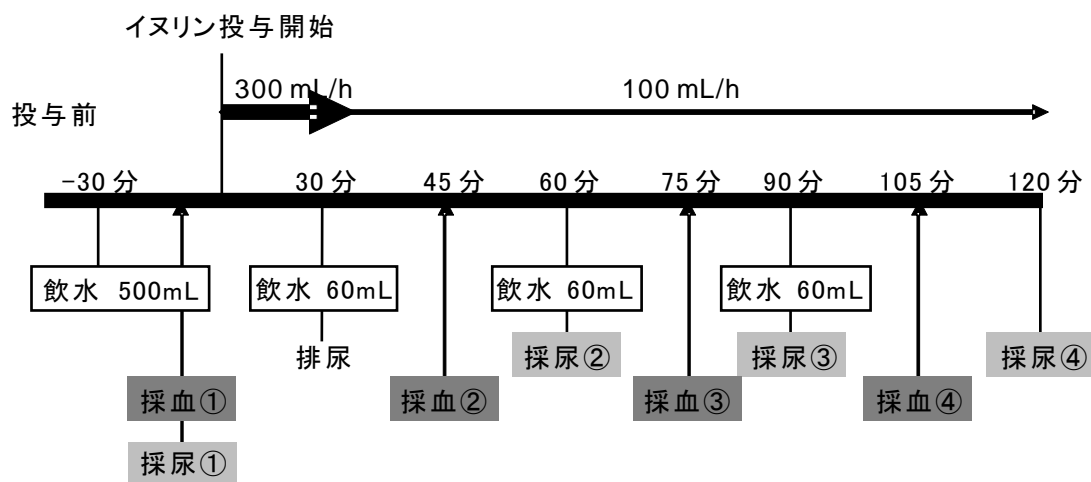


Fig.1 インスリンクリアランス測定方法

2-3 eGFR、Ccr、推算 Ccr 算出方法

eGFR_{creat} は sCr に基づいた日本人の GFR 推算式を用いて算出した。

[4, 17]

eGFR_{creat} (mL/min/1.73m²) = $194 \times \text{sCr}^{-1.094} \times \text{年齢}^{-0.287}$ (×0.739: 女性の場合)

eGFR_{cys} (mL/min/1.73m²) = { $104 \times \text{sCys-C}^{-1.019} \times 0.996^{\text{年齢}}$ (×0.929: 女性の場合)} - 8

2-4 統計方法

担がん患者と非担がん患者の Cin と推算 GFR の相関係数、原点を通る回帰直線の傾き、バイアス (Cin－推算 GFR)、RMSE (Cin と推算 GFR

の平均二乗誤差の平方根)、推算 GFR が Cin の±30%以内または±15%以内の患者割合 (P30、P15) を求めた。推算式の過大評価する要因を抽出する目的で単回帰分析および重回帰分析を行った。

統計解析は、連続変数の場合には Student's *t* 検定を、カテゴリー変数ではカイ 2 乗検定を用いた。

統計解析には SPSS ver. 22 (IBM、Chicago) を使用した。P<0.05 で統計学的有意差ありとした。

2-5 倫理的配慮

本研究は名古屋大学医学部附属病院の倫理委員会の承認を得た (承認番号 : 2014-0304)。

第 3 節 結果

3-1 患者背景

患者背景を Table 1 に示す。年齢は担がん患者で非担がん患者と比べて有意に高かった ($P<0.01$)。一方で体重と BMI は担がん患者で非担がん患者と比べて有意に低かった ($P<0.01$)。性別、血清アルブミン、尿中クレアチニン排泄量については両患者群間で差は認められなかった。sCr は担がん患者で非担がん患者と比べて有意に高かったが、sCys-C、Cin、eGFRcys、eGFRcreat には両患者群間で差は認められなかった。

Table 1 **Characteristics of the subjects**

	cancer		non-cancer		<i>P</i>
Number	41		30		
Gender (M/F)	26/15		24/6		0.13
Age (years)	66.0	± 7.3	56.3	± 14.4	<0.01*
Height (cm)	161.8	± 7.2	163.4	± 7.7	0.37
Weight (kg)	55.1	± 10.1	65.9	± 15.8	<0.01*
BMI (kg/m ²)	21.0	± 2.9	24.5	± 4.7	<0.01*
Creatinine (mg/dL)	0.8	± 0.2	1.3	± 1.0	0.01*
Cystatin C (mg/L)	1.1	± 0.3	1.3	± 0.7	0.06
albumin (g/dL)	3.5	± 0.8	3.7	± 0.7	0.10
Ucre (mg/day/kg)	19.1	± 4.3	17.1	± 4.1	0.22
Cin (mL/min/1.73m ²)	76.3	± 26.4	65.2	± 35.9	0.16
eGFRcreat (mL/min/1.73m ²)	77.9	± 18.7	65.2	± 33.1	0.07
eGFRcys (mL/min/1.73m ²)	69.5	± 18.6	67.5	± 32.6	0.77
eGFRcreat/Cin	1.1	± 0.3	1.1	± 0.4	0.80
eGFRcys/Cin	1.0	± 0.3	1.1	± 0.2	0.05
Cancer type					
Lung	25				
Head and neck	15				
Cervical	1				

Data were expressed mean ± SD.

Abbreviations: BMI, body mass index; Ucre, urinary creatinine excretion; Cin, inulin clearance; eGFRcreat, estimated GFR based on serum creatinine; eGFRcys, estimated GFR based on serum Cystatin C

3-2 Cin と eGFR の相関について

実測 GFR である Cin と eGFRcreat および eGFRcys の相関関係について評価を行なった。

Fig.2 に、Cin と GFR 推算値の相関を示す。Cin と eGFRcreat の相関係数は担がん患者 0.85、非担がん患者 0.91 であった。Cin と eGFRcys の相関係数はそれぞれ 0.74 と 0.94 であった。

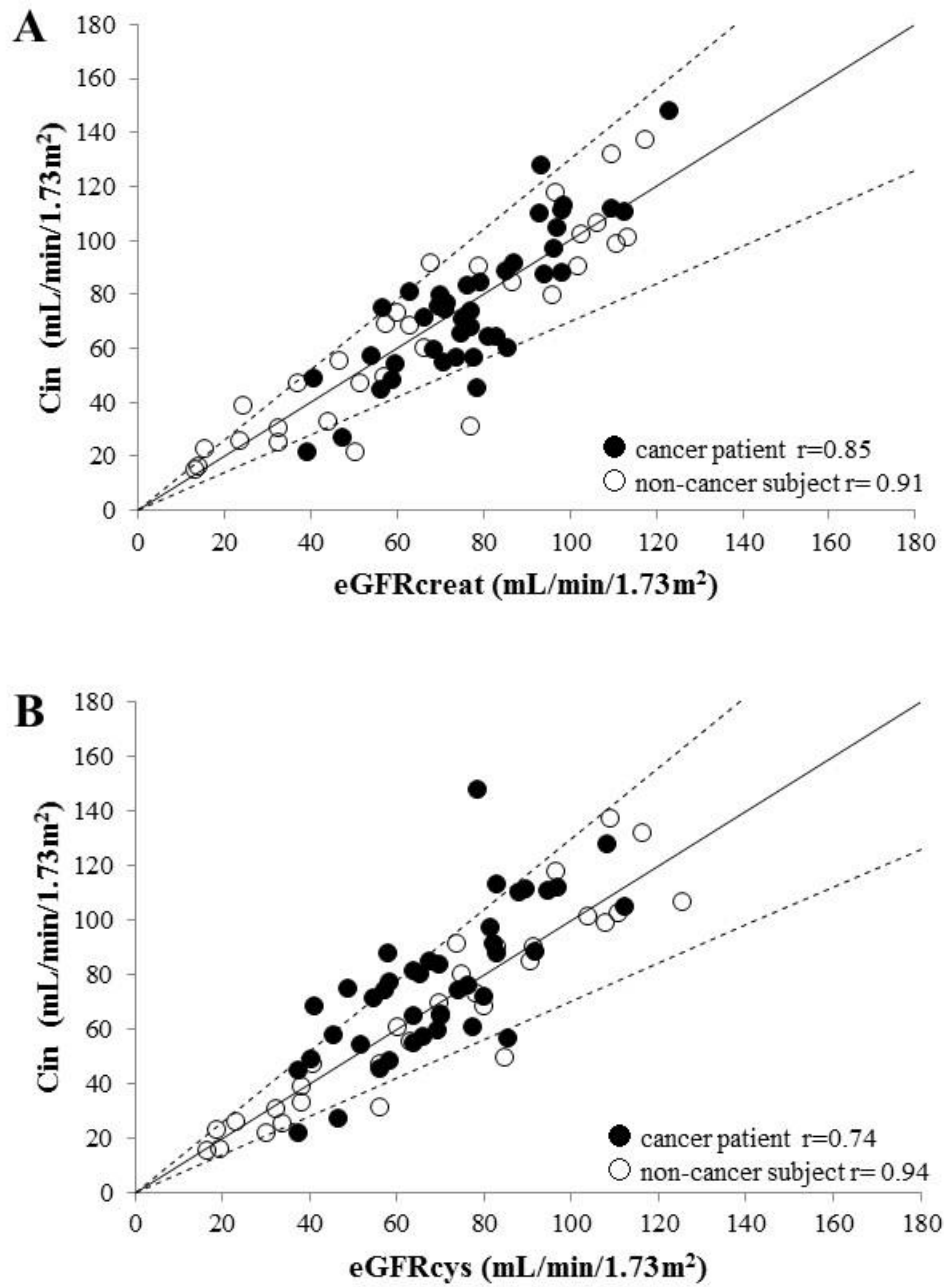


Fig. 2 Relationship between C_{in} and $eGFR_{creat}$ (A) and $eGFR_{cys}$ (B).

Solid lines show the line of identity. Dashed lines represent 30% difference of identity. Patients with cancer were plotted by closed circle, non-cancer subjects were plotted by open circle.

3-3 傾き、バイアス、RMSE

実測 GFR である Cin に対する eGFR_{creat} および eGFR_{cys} の誤差について評価をおこなった。

担がん患者では Cin と eGFR_{cys} の原点を通る回帰直線の傾きは、1.10 (95% CI: 1.02-1.17) であり、1 より有意に大きかった。一方で非担がん患者では 0.98 (95% CI: 0.91-1.04) であった。

担がん患者の eGFR_{cys} のバイアスは、非担がん患者と比べて有意に高かった (6.8 ± 17.8 vs. -2.3 ± 12.8 , $P=0.02$)。一方で、eGFR_{creat} のバイアスは両患者群間に有意な差は認められなかった (-1.6 ± 14.4 vs. 0.01 ± 15.2 , $P=0.66$)。非担がん患者においては eGFR_{cys} の RMSE が eGFR_{creat} より低値を示したが、担がん患者では eGFR_{cys} の RMSE は eGFR_{creat} より高値を示した (Table 2)。

Table 2 Performance of eGFRcreat and eGFRcys in cancer and non-cancer subjects

	Cancer (n=41)	non-cancer (n=30)
Slope (95%CI)		
eGFRcreat	0.99 (0.93-1.05)	1.00 (0.92-1.07)
eGFRcys	1.10 (1.02-1.17)	0.98 (0.91-1.04)
Bias (mL/min/1.73m ²)		
eGFRcreat	-1.6 ± 14.4	0.01 ± 15.2 <i>P</i> = 0.66
eGFRcys	6.8 ± 17.8	-2.3 ± 12.8 <i>P</i> = 0.02*
RMSE (mL/min/1.73m ²)		
eGFRcreat	14.3	13.3
eGFRcys	18.9	11.5

Data of slope were slopes of the regression lines with zero intercepts (95%CI). Data of bias were expressed as mean ± SD. **P* < 0.05 cancer vs. non-cancer.

Abbreviation: RMSE, root mean squared error; eGFRcreat, estimated GFR based on serum creatinine; eGFRcys, estimated GFR based on serum Cystatin C

3-4 eGFRcreat/Cin の単回帰分析・重回帰分析

eGFRcreat が GFR を過大評価あるいは過少評価する要因を解析する目的で、eGFR/Cin を従属変数、BMI、血清アルブミン、尿中クレアチニン排泄量/kg/日、がんの有無を独立変数とし、単回帰分析および重回帰分析を行った（Table 3）。単回帰分析では、BMI、血清アルブミン、尿中クレアチニン排泄量/kg/日が有意に影響を与える因子として見出された。重回帰分析では低 BMI、低尿中クレアチニン排泄量/kg/日が、有意に eGFRcreat/Cin 高値となる要因として見出された。がんの有無、性別については GFR の評価に影響していなかった。

Table 3 Simple and multiple regression analyses of factors affecting eGFRcreat/Cin

	Single regression		Multiple regression	
	β	<i>P</i>	β	<i>P</i>
BMI (kg ² /m)	-0.26	0.03*	-0.33	0.01*
Alubumin (g/dL)	-0.24	0.04*	-0.19	0.08
Cancer	0.03	0.80	-0.10	0.39
Ucre (mg/day/kg body weight)	-0.41	<0.01*	-0.48	<0.01*
Gender	-0.09	0.45	0.19	0.11

β :standardized regression coefficient

Abbreviations: BMI, body mass index; Ucre, urinary creatinine excretion; eGFRcys, estimated GFR based on serum Cystatin C

3-5 eGFRcys/Cin の単回帰分析・重回帰分析

eGFRcys が GFR を過少評価する要因を解析する目的で、eGFR/Cin を従属変数、BMI、血清アルブミン、尿中クレアチニン排泄量/kg/日、がんの有無を独立変数とし、単回帰分析および重回帰分析を行った (Table 4)。重回帰分析において、がんの有無が eGFRcys/Cin 低値となる唯一の因子として見出された。

Table 4 Simple and multiple regression analyses of factors affecting eGFRcys/Cin

	Single regression		Multiple regression	
	β	<i>P</i>	β	<i>P</i>
BMI (kg ² /m)	-0.08	0.50	-0.23	0.09
Alubumin (g/dL)	0.03	0.82	0.02	0.90
Cancer	-0.23	0.05	-0.30	0.03*
Ucre (mg/day/kg body weight)	-0.22	0.06	-0.21	0.11
Gender	-0.13	0.29	0.04	0.79

β :standardized regression coefficient

Abbreviations: BMI, body mass index; Ucre, urinary creatinine excretion; eGFRcys, estimated GFR based on serum Cystatin C

第4節 考察

本研究では、日本人の担がん患者における sCys-C に基づいた GFR 推算式の有用性を評価することを目的とし、担がん患者 41 人と非担がん患者 30 人を対象として、実測した GFR と eGFR_{creat} および eGFR_{cys} を比較検討した。その結果、がんの影響により eGFR_{cys} は GFR を過少評価する可能性を示した。

まず eGFR_{creat} と eGFR_{cys} について、担がん患者、非担がん患者における正確度を明らかにする目的で eGFR_{creat} と eGFR_{cys} に対する Cin の回帰直線の傾きを比較検討し、推算式に影響を及ぼす要因について要因解析を行った。

回帰直線については Cin と eGFR_{cys} の原点を通る回帰直線の傾きが、1.10 (95% CI: 1.02-1.17) であり、1 より有意に大きかったことから、担がん患者において eGFR_{cys} は GFR を低く推算することが明らかとなった。また、GFR を低く推算される要因について回帰分析を行ったところ、がんが影響を及ぼす要因であることが明らかになった。一方で eGFR_{creat} においては、がんの影響は認められず、低 BMI、低尿中クレアチニン排泄が GFR の過大評価する要因であった。これらの結果は既報告とも一致していた[4, 7-9, 23]。

舟越らは、eGFR が 50mL/min/1.73m² 以上の日本人の担がん患者 45 人を対象に Cin を測定し、eGFR_{creat}、eCcr、24hCcr、MDRD 式、CKD-EPI 式と比較した結果を報告している[24]。舟越らは、eGFR_{creat} はがん患者においても有用な推算式であると結論付けているが、本研究でも担がん患者においては、eGFR_{creat} は有用であった。

一方で、舟越らは eGFR_{cys} や誤差を生じる要因についての解析は行っ

ておらず、シスプラチン投与予定の患者を対象として **Cin** 測定を行っていたため、シスプラチンの腎毒性を回避するために **GFR** 低値の患者は除外して検討を行っている。本研究ではカルボプラチン、**TS-1** を投与した患者を対象として検討を行った。カルボプラチンはシスプラチンの腎毒性を軽減した薬剤であり、腎機能が低下した患者にも投与可能である。そのため本研究では対象患者の **GFR** の制限を設けておらず、 30 mL/min/1.73m^2 未満の担がん患者 3 人 (7.3%)、 50 mL/min/1.73m^2 未満の担がん患者 6 人 (14.6%) を含んでおり、本研究は $\text{GFR} 50\text{ mL/min/1.73m}^2$ 未満の担がん患者も含む患者群で、推算式の有用性を検討した初めての研究であり、臨床現場での実用性が高いと考える。しかしながら、**CKD Grade5** である $\text{GFR} 15\text{ mL/min/1.73m}^2$ 未満の担がん患者は存在しなかったため、 $\text{GFR} 15\text{ mL/min/1.73m}^2$ 未満の非担がん患者 8 人は解析対象から除外せざるをえなかった。**GFR** 低値の担がん患者における **GFR** 推算式の正確度についても明らかにするためには、サンプルサイズを大きくし、 $\text{GFR} 15\text{ mL/min/1.73m}^2$ 未満の患者も含んだ患者群で解析を行う必要がある。

本研究では、担がん患者において **eGFR_{cys}** は **GFR** を過少評価すること、**eGFR_{cys}** の過小評価に影響する因子はがんであることを重回帰分析により明らかとしたが、中井らは同様の結果を見出しており、**sCys-C** がシステインプロテアーゼインヒビターとして、がんの増殖に関与している可能性があるため、担がん患者における **GFR** マーカーとしては **sCys-C** は信頼できないと報告している [25]。また中井らは **24hCCr** と **sCys-C** の逆数、つまり $1/\text{sCys-C}$ によって腎機能进行评估しており、**24hCCr** と $1/\text{sCys-C}$ の相関係数は担がん患者で有意に低いことから、担がん患者では **sCys-**

C が上昇していることを示唆している。担がん患者では sCys-C が上昇するという報告は他にも散見されるが[12, 26-28]、その上昇機序および上昇の程度とがんの関連性については明らかになっていない。そのため sCys-C とがんの関係についてはさらに検討を行う必要がある。

一方 Chew-Harris JS らは、担がん患者において sCr と sCys-C を組み合わせた CKD-EPI 式が有用であることを報告しているが[16]、sCr と sCys-C 単独あるいは組み合わせた CKD-EPI 式のいずれが優れているかは明らかにしておらず、また CKD-EPI 式は日本人においては正確度が低いことが示されている。

担がん患者では筋肉量低下、つまりクレアチニンの産生低下により、eGFR_{creat} が GFR を過大評価するということが懸念されるが、本研究では、担がん患者において、eGFR_{creat} が GFR を過大評価することはなかった。担がん患者群は非担がん患者群と比べて、有意に高年齢、低体重、低 BMI、低 sCr であったが、C_{in} と尿中クレアチニン排泄量では、有意な差はなかったことから、今回対象とした担がん患者においては、体格が小さいものの筋肉量は保持されていることが示唆された。これは、本研究の対象が化学療法剤投与予定の患者であったため、栄養状態が極度に悪い患者が対象に含まれていなかったことが要因のひとつと考えられる。

本報告は既報告と比較して、①腎機能評価を日本人の GFR 推算式作成時と同じ方法で行った点[4]、②eGFR_{creat}、eGFR_{cys} が C_{in} に対して生じる誤差に影響を及ぼす要因をがん患者と非担がん患者の 71 人で検討した点、③カルボプラチンや TS-1 の薬物動態の研究[21, 22]のため C_{in} で GFR 測定を行った全ての担がん患者を対象とした点、④担がん患者

と同じプロトコールで C_{in} を測定した $GFR 15 mL/min/1.73 m^2$ 以上の非担がん患者全員をコントロールとした点で優れている。

一方で本研究におけるリミテーションは、対象者が少ないこと、サンプルバイアスの存在が否定できないこと、薬物クリアランスについては検討していないことである。対象者が少ないことに関しては、本研究の目的は $sCys-C$ や $eGFR_{cys}$ の推算式の有用性を検証することであり、日本人を対象とした同種の研究においても対象者はほぼ同数である[24]。また C_{in} 測定を全患者同一のプロトコールで実施し、 $GFR 15 mL/min/1.73 m^2$ 未満を除く全ての担がん患者、非担がん患者を対象としているため、可能な限りサンプルバイアスは排除している。薬物クリアランスには GFR の他にも多くの要素が影響するため、 GFR 推算式の正確度と薬物クリアランスは別々に検討するべきであると考えます。我々は以前に $eGFR_{creat}$ や Ccr によるカルボプラチン[21]、TS-1[22]の薬物投与量設計についても報告している。

本研究では、抗がん薬の投与設計時に正確な腎機能評価が必要な患者に対して $sCys-C$ に基づいた GFR 推算式の有用性について C_{in} をもとに検討した。カルボプラチンまたは TS-1 投与予定の日本人の担がん患者において $eGFR_{cys}$ は C_{in} を過小評価すること、がんは $eGFR_{cys}/C_{in}$ に影響を及ぼす因子であり、がんでは $sCys-C$ が上昇することを明らかにした。これらの結果よりがん患者における腎機能評価ではシスタチン C に基づく推算式は、担がん患者における腎機能評価に適さないことを明らかにした。

第 2 章 腎機能低下患者におけるナトリウム排泄量推算式の有用性と薬物治療の影響

第 1 節 緒言

塩分の過剰摂取は、脳卒中や心血管疾患のリスクと関連が認められている[29, 30]。塩分の過剰摂取は高血圧を引き起こすが[31]、減塩により血圧は低下する[32]。減塩は、心血管疾患の予防や総死亡の減少に大変重要である。米国においては、食塩摂取量を 1 日 1 g 減らすことにより、年間 20,000–37,000 人の冠動脈疾患、13,000–20,000 人の心筋梗塞、17,000–28,000 人の死亡を減らすことができると推算されている[33]。日本人はその生活習慣等より一般的に欧米と比較して塩分摂取量が多く、実際に 1 日の平均塩分摂取量は米国では、男性 10.4 g、女性 7.3 g であるのに対して、日本では、男性 11.3 g、女性 10.1 g であると報告されている[34, 35]。

現在、塩分の過剰摂取によるリスクについては警鐘が鳴らされているが、高血圧患者や CKD 患者でさえも塩分の過剰摂取に対する意識は低いのが現状である。減塩を行うためには、塩分の過剰摂取の危険性を認識させることが重要である。そのためには、尿中のナトリウム (Na) 排泄量を測定し、それぞれの患者の 1 日の塩分摂取量を把握することが必要である。

24 時間蓄尿は、Na 排泄量測定において最も信頼できる方法であるが、蓄尿方法が煩雑であり、患者の負担が大きく、また、蓄尿の過不足による誤差が生じるため、外来診療においてはほとんど実施されていない。

実臨床においては 24 時間蓄尿の代わりに、随時尿から塩分の摂取量の推算式を使用する方法が汎用されている。この方法は 24 時間蓄尿より信頼性が劣るものの、大まかに塩分摂取量を知るために非常に実用的な方法である[36]。

現在までに日本人を対象とした Na 摂取量を推算する式は、健康なボランティアのデータに基づいて、3 種類が作成されている[37]。

Kamata の推算式は、夜間尿と生体電気インピーダンスから得られる除脂肪体重から、24 時間の Na 排泄量を推定する方法であり[38]、Kawasaki の推算式は、早朝第 2 尿の Na/Cr 比を測定することによって、24 時間の Na 排泄量を推算する方法である[39]。Kawasaki の推算式は一般人[40-42]や高血圧の患者[43]を対象とした研究でも検証されており、その正確さが実証されている。

Tanaka の推算式は随時尿の Na/Cr 比を測定して、24 時間の Na 排泄量を推定する方法である[44]。Tanaka の推算式も一般人における塩分摂取量を推算するための式として検証が行われた[45]。日本高血圧学会は、塩分摂取量の評価において、Kawasaki の推算式および Tanaka の推算式を使用することを推奨しているが[36]、夜間尿が増加する CKD 患者における、Tanaka の推算式の正確さは検証されていなかった。

そのため、本研究では、CKD 患者における 24 時間の Na 摂取量を推算する Kawasaki の推算式と Tanaka の推算式の正確度、偏りと RMSE (root mean squared error) を算出し、正確さを評価した。

第 2 節 対象および方法

2-1 対象患者

2009 年 3 月から 2010 年 9 月まで名古屋大学医学部附属病院腎臓内科または CKD 外来を定期的に受診した CKD 患者を対象とした。

2-2 方法

対象患者に蓄尿用の 2.5L のバッグを渡し、検査前日の起床時に完全排尿した尿を廃棄した後、以降 24 時間のすべての尿をバッグに集めるように指示した。検査当日の起床後最初の尿を、早朝第一尿とした。患者は、早朝第一尿検体から 4mL をスポイドでチューブに採取し、残りは 24 時間蓄尿検体に追加して混合した。24 時間蓄尿検体から 4mL を採取した検体を測定した。

Na と Cr は、自動分析装置（BM2250、日本電子、東京）で測定した。Cr は、酵素法で測定した。

2-2 Na 排泄量推算式

Na 排泄量推算式は、以下を使用した：

＜Kawasaki の式＞ [39]

24 時間 Na 排泄量 (mEq/日) = $16.3 \times \{ (UNa/UCr) \times \text{Estimated 24-h UCr} \}^{0.5}$

UNa：尿中ナトリウム濃度 (mEq/L)

UCr：尿中クレアチニン濃度 (mg/dL)

Estimated 24-h UCr :24 時間尿 Cr 排泄量推定値 (mg/日)

$$\text{男性： } 15.12 \times \text{体重 (kg)} + 7.39 \times \text{身長 (cm)} - 12.63 \times \text{年齢} - 79.90$$

$$\text{女性： } 8.58 \times \text{体重 (kg)} + 5.09 \times \text{身長 (cm)} - 4.72 \times \text{年齢} - 74.95$$

< Tanaka の式 > [44]

$$24 \text{ 時間 Na 排泄量 (mEq/日)} = 21.98 \times \{ \text{UNa} / (\text{UCr} \times 10) \times \text{Estimated 24-h UCr} \}^{0.392}$$

UNa：尿中ナトリウム濃度 (mEq/L)

UCr：尿中クレアチニン濃度 (mg/dL)

Estimated 24-h UCr : 24 時間尿 Cr 排泄量推定値 (mg/日)

$$= - 2.04 \times \text{年齢} + 14.89 \times \text{体重 (kg)} + 16.14 \times \text{身長 (cm)} - 2244.45$$

2つの推算式について、RMSE、偏り、正確度と相関係数について比較した。

推算式によって推定される Na 排泄量の RMSE は、推算 Na 排泄量と実測 Na 排泄量の差の合計の平方根を算出した。

偏りは、各々の推算式を用いて推算 Na 排泄量と実測 Na 排泄量の間の平均差として算出した。

正確度は実測 Na 排泄量が、±30%以内または±50%以内に入る推算 Na 排泄量の割合を求めた。

2-4 統計方法

統計分析データは、平均 \pm SDとして示した。推算式の中の推算 Na 排泄量の正確度は、カイ 2 乗検定により評価した。推算 Na 排泄量の偏りは、student's t 検定により評価した。統計分析には Statview® (ver.4.02、SAS Institute Inc.) を用い、 $P < 0.05$ を統計学的有意差ありとした。

2-5 倫理的配慮

本研究は名古屋大学医学部附属病院の倫理委員会の承認を得た（承認番号：2014-0304）。

第3節 結果

3-1 患者背景

名古屋大学医学部附属病院を定期的に受診した CKD 患者 197 人が対象となったが、61 人は尿検体を採取できなかったため検討から除外した。24 時間蓄尿と早朝第一尿を採取可能であった 136 人を対象患者とした。

患者の背景を、Table 5 に示す。24 時間尿中 Cr 排泄量は男性 $1366 \pm 463 \text{mg/日}$ 、女性 $854 \pm 276 \text{mg/日}$ であった。患者の Na 排泄量の中央値 (Q1、Q2) は、 145mEq/日 (99、194) であった。Na の平均摂取量 ($\pm \text{SD}$) は、 $60.7 \pm 157.4 \text{mEq/日}$ であった。夜間尿は、33 人の患者 (24.2%) で観察された。薬剤については、利尿薬を 26 人 (19.1%) の患者が、ACE 阻害薬またはアンジオテンシン受容体遮断薬を 92 人 (67.6%) の患者が使用していた。

Table 5 Patient characteristics

	Male	Female
Number	98	38
Age (years old)	67.5 ± 12.0	69.1 ± 10.3
Height (cm)	166.5 ± 6.3	152.6 ± 5.9
Weight (kg)	69.6 ± 12.6	55.5 ± 11.4
BMI (kg/m²)	25.0 ± 3.8	23.7 ± 4.0
Urinary Na excretion (mmol/day)	166.7 ± 82.5	133 ± 75.4
Urinary Cr excretion (mg/day)	1365.9 ± 463.6	854.1 ± 276.7
eGFR (mL/min/1.73 m²)	41.0 ± 17.4	39.9 ± 19.8
CKD stage	n (%)	n (%)
Stage 1	1 (1.0)	2 (5.3)
Stage 2	9 (9.2)	3 (7.9)
Stage 3	61 (62.2)	21 (55.3)
Stage 4	24 (24.5)	7 (18.4)
Stage 5	3 (3.1)	5 (13.2)
Hypertension	70 (71.4)	29 (76.3)
Diabetes	37 (37.8)	4 (10.5)

3-2 実測 24 時間 Cr 排泄量と推算 Cr 排泄量の相関

Fig. 3 に実測の 24 時間 Cr 排泄量と推算 Cr 排泄量の相関について示す。実測の 24 時間の Cr 排泄量と各々の推算式によって推算した Cr 排泄量は、有意な相関が認められた。(Tanaka の推算式 $r = 0.670$ 、 $p < 0.01$ 、Kawasaki の推算式 $r = 0.689$ 、 $p < 0.01$)

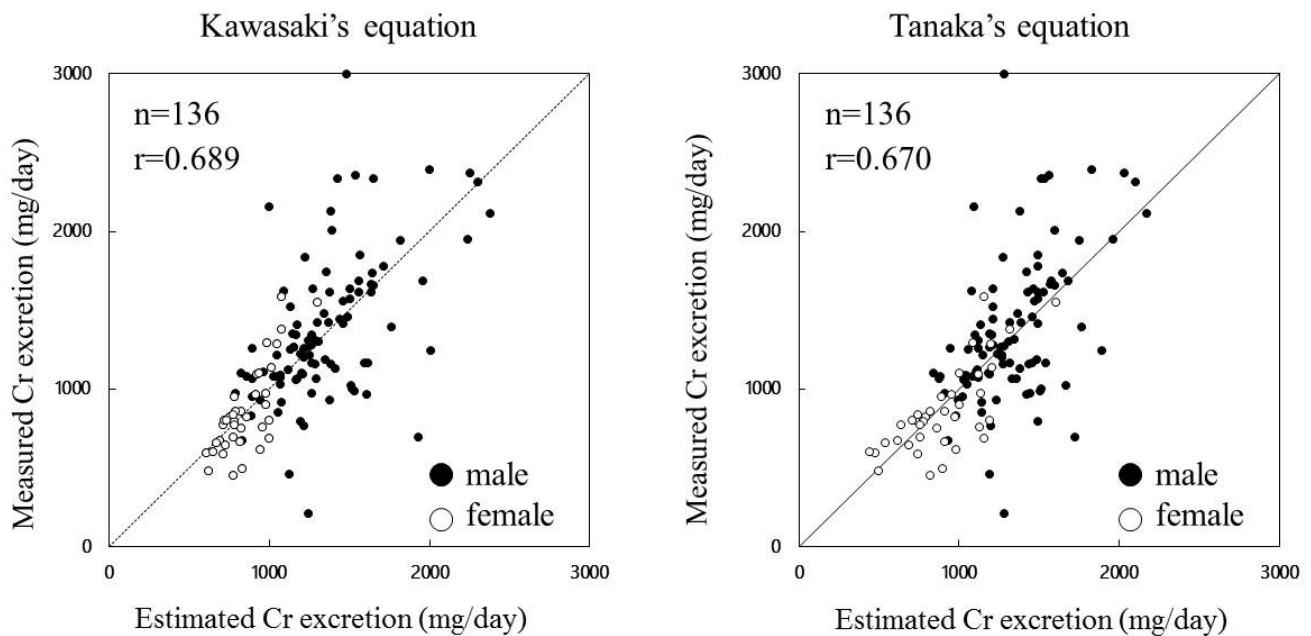


Fig.3 Correlation between estimated Cr excretion and measured 24-h Cr excretion.

Correlations between the measured 24-h urinary excretion of Cr and the estimated Cr excretion in 24-h calculated by Kawasaki's equation (left) and by Tanaka's equation (right) are shown

3-3 推算 Cr 排泄量の比較

2 つの推算式から得られた推算 Cr 排泄量の上に有意な差は認められなかった。(r = 0.953、p < 0.01、Fig. 4)

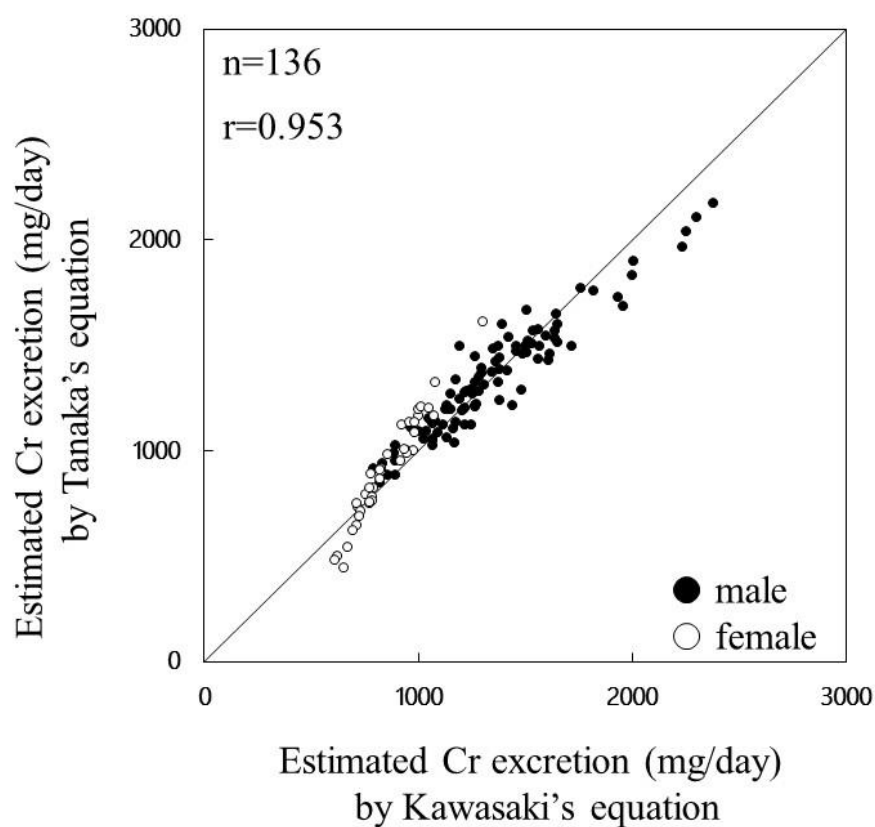


Fig. 4 Comparison of the Cr excretions estimated by the two equations.

The correlation between the estimated Cr excretions in 24-h obtained by Kawasaki's equation and by Tanaka's equation is shown

3-4 24 時間蓄尿と早朝第一尿の Na/Cr 比の相関

CKD 患者において早朝第一尿の Na/Cr 比は、24 時間 Na/Cr 比と、相関していた ($r = 0.599$ 、 $p < 0.01$ 、Fig.5)。

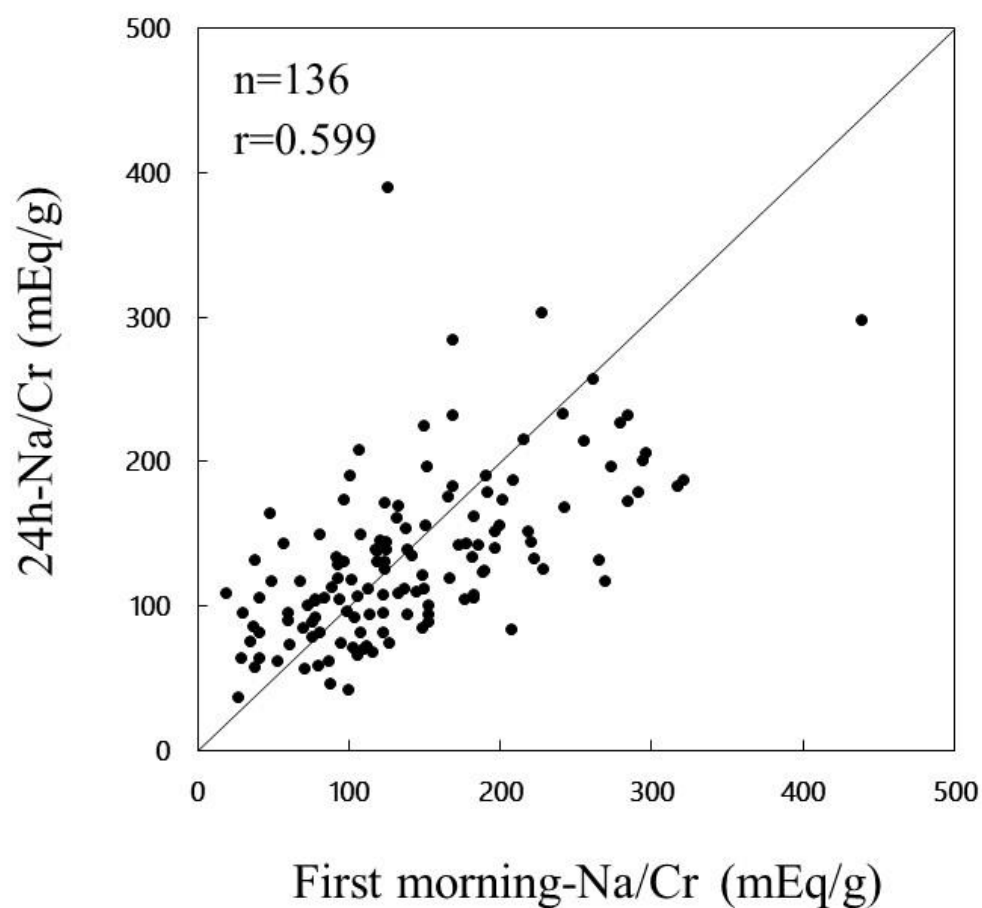


Fig. 5 Correlation between the measured 24-h Na/Cr ratio and the measured Na/Cr ratio in the first morning urine.

Na and creatinine were measured in 24-h urine and in the first morning urine. The Na/Cr ratio was calculated and the correlation between the 24-h Na/Cr ratio and the Na/Cr ratio of the first morning urine is shown

3-5 推算 Na 排泄量と 24 時間 Na 排泄量の比較

各々の推算式を用いて得られた推算 Na 排泄量と 24 時間 Na 排泄量を比較した (Tanaka の推算式 $r = 0.533$ 、 $p < 0.01$ 、Kawasaki の推算式 $r = 0.564$ 、 $p < 0.01$ 、Fig.6)

Kawasaki の推算式から得られた推算 Na 排泄量は、実測 Na 排泄量より高く、Tanaka の推算式による推算 Na 排泄量より高かった (Fig.6、7)。

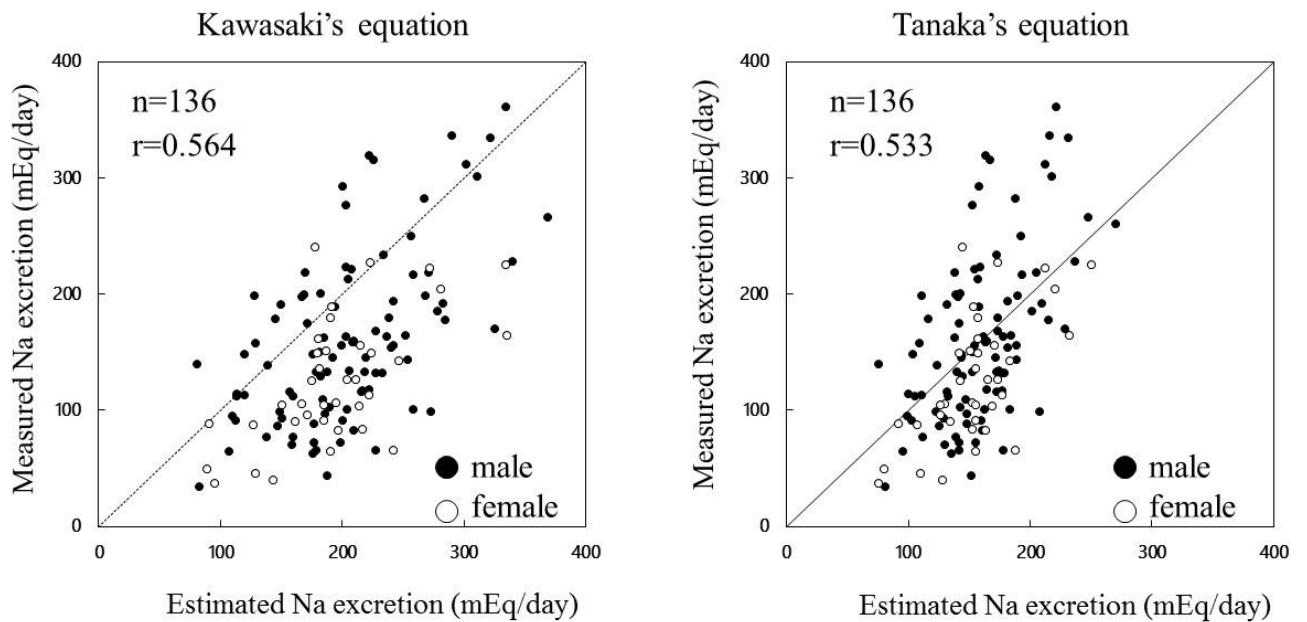


Fig. 6 Correlation between the measured Na excretion and the estimated Na excretion in 24-h.

Correlations between the measured 24-h Na excretion and the estimated Na excretion calculated by Kawasaki's equation (left) and by Tanaka's equation (right) are shown

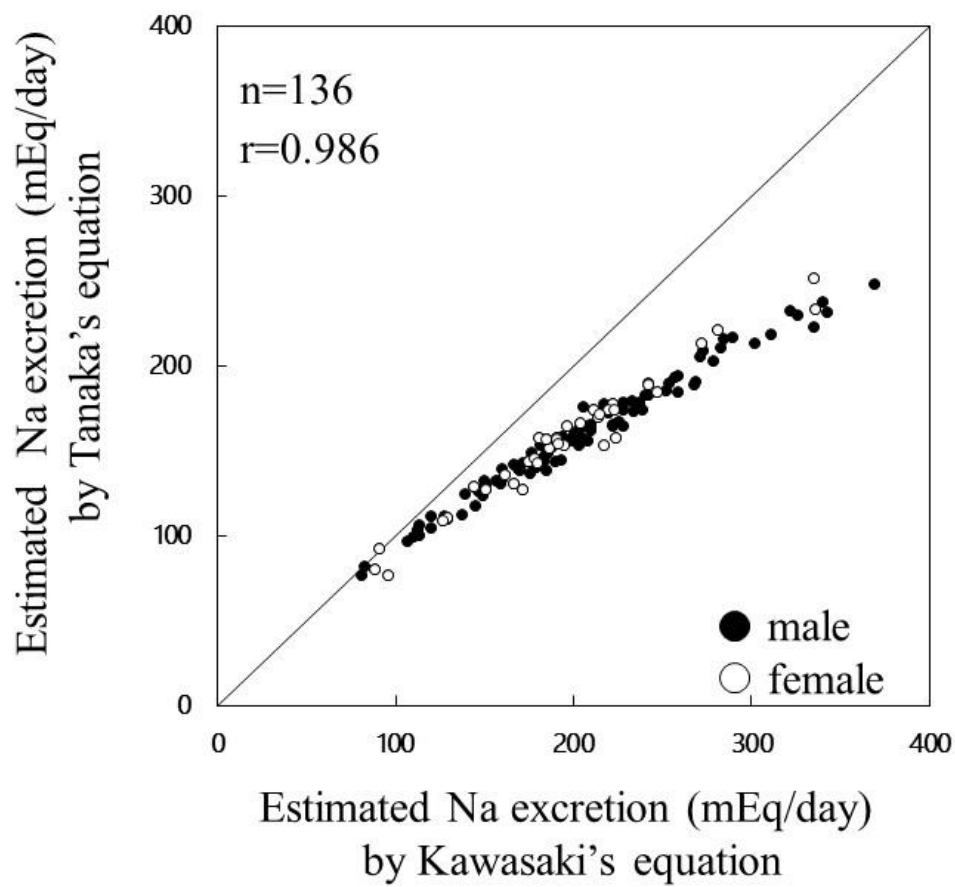


Fig. 7 Comparison of estimated Cr excretions.

The correlation between the estimated Cr excretions calculated by Kawasaki's equation and Tanaka's equation is shown

3-6 2つの推算式の正確さの比較

各々の推算式のパフォーマンスを Table 6 に示した。Tanaka の推算式の偏りは、Kawasaki の推算式と比べ有意に小さかった ($P < 0.001$)。Tanaka の推算式の 30% 正確度、50% 正確度は Kawasaki の推算式より有意に高かった (それぞれ $P < 0.05$ 、 $P < 0.001$)。Kawasaki の推算式は、全体的に Na 排泄量を過大評価していた。実測 Na 排泄量と比較したとき、偏りは 48mEq/日で、RMSE は 84mEq/日であった。Tanaka の推算式は Na 排泄量が 200mEq/日以上するとき、過大評価する傾向があった。一方で、Na 排泄量が 200mEq/日未満のとき過小評価する傾向があった。

Table 6 Performances of estimated Cr excretions. The correlation between the estimating Na excretion.

	n	Bias	RMSE	Accuracy	
		(mEq/day)	(mEq/day)	±30%	±50%
Kawasaki's equation					
<100 mEq/day	5	19 ± 48	47	20	40
100–148	16	18 ± 46	48	56	69
150–199	45	50 ± 49	69	36	56
200–249	44	48 ± 90	101	23	43
≤250	26	69 ± 70	97	42	65
Total	136	48 ± 69	84	35	54
Tanaka's equation					
<100 mEq/day	8	10 ± 36	35	38	63
100–148	44	7 ± 48	48	48	77
150–199	65	4 ± 81***	81	49	74*
200–249	17	-25 ± 81	83	53*	94**
≤250	2	18 ± 11	20	100	100
Total	136	2 ± 69***	69	49*	77***

*P < 0.05, **P < 0.01, ***P < 0.001 versus Kawasaki's equation

3-7 夜間尿や薬物治療が推算 Na 排泄量に与える影響

Tanaka の推算式から推算した Na 排泄量に対する夜間尿の影響は、夜間尿ありと、夜間尿なしの患者間で偏りに有意な差はなかった (Fig.8A)。一方、Kawasaki の推算式から推算した Na 排泄量の偏りは、夜間尿ありの患者より夜間尿のない患者で、有意に小さかった ($P < 0.01$) (Fig.8A)。夜間尿あり、または夜間尿なしの患者において、偏りを比較したとき、夜間尿のない患者、夜間尿ありの患者双方において、Tanaka の推算式を使用したときに Kawasaki の推算式を使用したときよりも、偏りは有意に小さかった ($P < 0.01$, $P < 0.01$)。

利尿薬による治療は、Na 排泄量の推算の正確さにどちらの推算式においても影響を及ぼさなかった (Fig.8B)。利尿薬なしの患者において、Tanaka の推算式は、Kawasaki の推算式より有意に正確度が高かった ($P < 0.001$)。利尿薬を服用中の患者において、2 つの推算式の間で偏りに有意な差はなかった。

ACE 阻害薬または ARB による治療は、どちらの推算式でも、推算 Na 排泄の正確さに影響を及ぼさなかった (Fig.8C)。偏りは、RAS 抑制薬ありまたは RAS 抑制薬なしのどちらの患者においても、Kawasaki の推算式より Tanaka の推算式で有意に小さかった ($P < 0.01$, $P < 0.01$)。

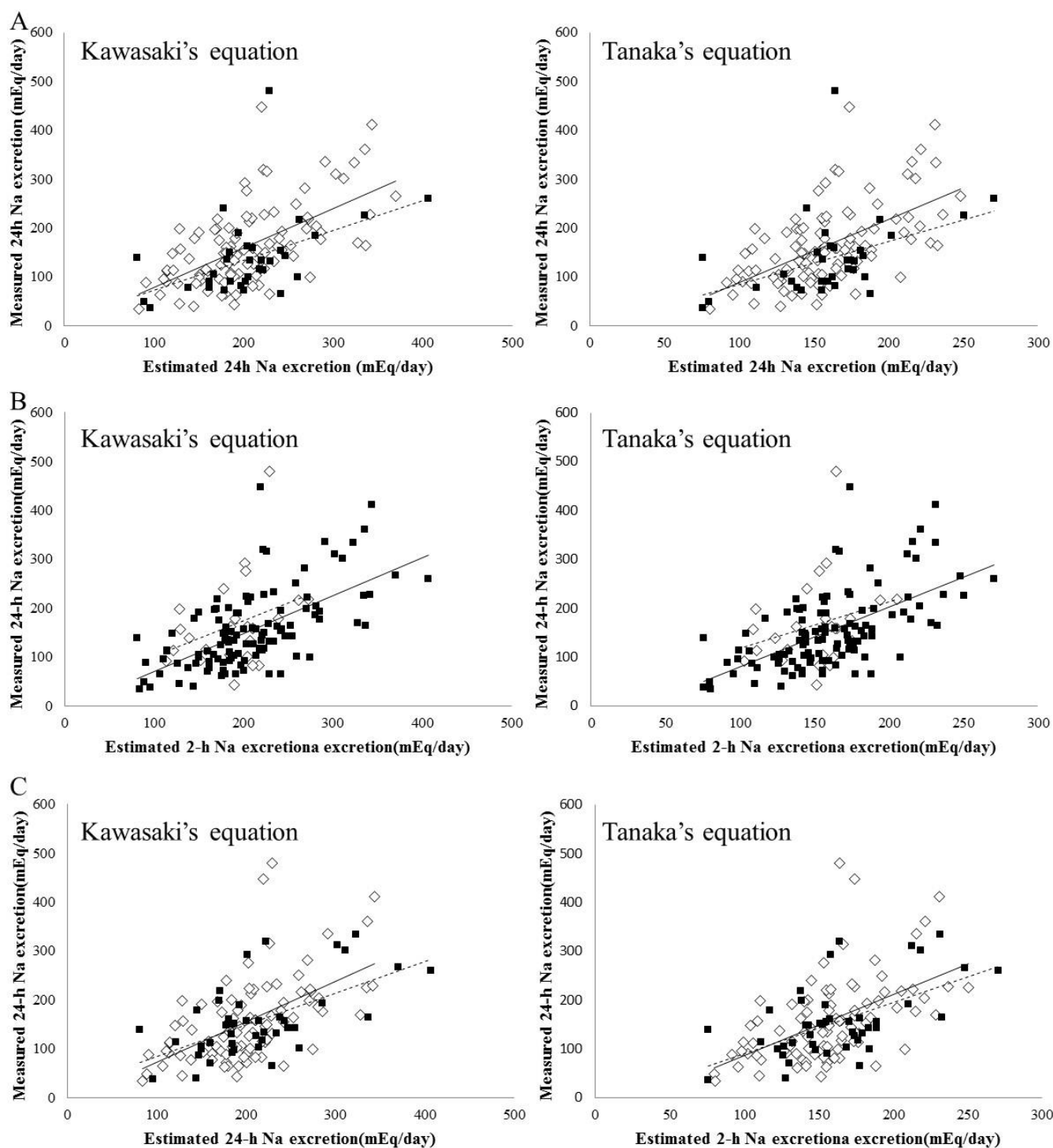


Fig. 8 Effect of nocturia, diuretics and RAS inhibitor on the estimation of Na excretion.

A Effect of nocturia on the estimation of Na excretion. White squares show patients without nocturia (n = 103). Black squares show patients with nocturia (n = 33). The correlation between the estimated Cr excretions obtained by Kawasaki's equation and Tanaka's equation is shown for patients with nocturia (dotted line) and without nocturia (continuous line). B Effect of diuretics on the estimation of Na excretion. White squares show patients treated with diuretics (n = 26). Black squares show patients treated without diuretics (n = 110). The correlation between the estimated Cr excretions calculated by Kawasaki's equation and Tanaka's equation is shown for patients with diuretics (dotted line) and without diuretics (continuous line). C Effect of RAS inhibitor on the estimation of Na excretion. White squares show patients treated with RAS inhibitor (ACE inhibitor or angiotensin receptor blocker) (n = 92). Black squares show patients treated without ACE inhibitor and/or angiotensin receptor blocker (n = 44). The correlation between the estimated Na excretions obtained by Kawasaki's equation and Tanaka's equation is shown for patients with RAS inhibitor (continuous line) and without RAS inhibitor (dotted line)

第4節 考察

本研究では、日本人の CKD 患者において早朝第一尿から Na 排泄量を推算する式の正確さを評価することを目的とした。

24 時間の尿中 Na 排泄量が随時尿から推定可能であるという仮説は、24 時間蓄尿中の Na/Cr 比と随時尿中の Na/Cr 比との間で良く相関していることから実証された。本研究において、24 時間蓄尿と早朝第一尿の Na/Cr 比の相関関係がよいことから ($r = 0.599$ 、 $P < 0.01$ 、Fig.5)、早朝第一尿を基に 24 時間 Na 排泄量を推算可能であることが示唆された。

CKD 患者においても、Tanaka、Kawasaki のいずれの推算式から求めた推算 Na 排泄量も実測 24 時間の Na 排泄量と良い相関関係を示した。しかし、Kawasaki の推算式は全体的に Na 排泄量を過大評価しており、実測 Na 排泄量と比較したとき、偏りが 48mEq/日、RMSE が 84mEq/日となり、Na の推算摂取量の正確度は低くなった。

一方、Tanaka の推算式は、実測 Na 排泄量と比較したとき、偏りが 2mEq/日、RMSE が 69 mEq/日と小さく、早朝第一尿から Na の排泄量を推算する式として、Tanaka の推算式が Kawasaki の推算式より有意に優れていることが示唆された。

よって、CKD 患者の早朝第一尿を用いて Na 排泄量を推算するときには、Tanaka の推算式を使用することを推奨する。

本研究対象者の平均 Cr 排泄量は、 1223 ± 476 mg/日であったことから、蓄尿は正確にできていたと判断される。

2つの推算式では Cr 排泄量の推算方法が異なっており、Tanaka の推算式は、男女ともに年齢、体重と身長に基づいて、Cr 排泄量を推算した。一方、Kawasaki の推算式では、性別ごとに異なる計算式を用いた。

しかしながら、推算 Cr 排泄量と実測 Cr 排泄量間の相関はいずれの推算式でも良好で ($r = 0.670$ 、 $r=0.689$)、推算 Cr 排泄量の正確度は両方の方法で同様に良かった。

Tanaka の推算式の作成時に行われた 336 人を対象とした検証においては、推算 Na 量が実測 Na 排泄量 (178.5mEq/L) より 24mEq/L 低かった。そして、推算 24 時間 Na 排泄量と実測 24 時間 Na 排泄量の間の相関係数が $r = 0.32$ であったのに対し[44]、本研究においては、相関係数は高かった ($r=0.67$)。以前の Tanaka の推算式の検証では、健康診断において収集時間（午前 8 時 00 分~午後 7 時 00 分）の間に、特に制限を設けず採取された随時尿に基づいて検討されたのに対し[44]、本研究においては、随時尿を早朝第一尿に限定したことにより、正確さが高くなった可能性がある。

本研究では患者が早朝第一尿を採取することに慣れていたり、朝食の前後に服用する利尿薬などの薬物の影響を避けたるために、起床後最初の排尿を利用した。これに加えて、以前の検証においては、対象者の年齢が 20~69 才であったのに対し、現在の研究の平均年齢が 68 ± 11 才と高齢であった。この年齢の違いは、推算式の正確さに影響した可能性がある。本研究では、対象者のほとんどが高齢で、朝食前後の内服や夜間に複数回の排尿があるため、CKD 患者から早朝第二尿サンプルを集めることは難しい。

また、CKD 患者は、夜間に尿中 Na 排泄が亢進するため夜間多尿となる。CKD 患者では夜間 Na 排泄量が昼間よりも高いことが報告されている[46]。本研究においても CKD 患者の早朝第一尿の平均 Na/Cr 比 ($147 \pm 89 \text{mEq/g}$) は、24 時間 Na/Cr ($134 \pm 58 \text{mEq/g}$) の Na/Cr 比より高かった。夜間尿の有無は、Tanaka の推算式による Na 排泄量の評価の正確さに影響を及ぼさなかった。Tanaka の推算式は、Kawasaki の推算式と比較して夜間尿にかかわりなく推算 Na 排泄量のより正確な値を一貫して示した。Kawasaki の推算式は、早朝第一尿よりも希釈されている早朝第二尿を基に作成された推算式であるため、早朝第一尿を利用して Na 排泄量を推算したとき、正確さが低下したと考えられる。

利尿薬と RAS 抑制薬は、CKD 患者の Na 排泄を促進して、夜間の高血圧を改善する[47, 48]。利尿薬や RAS 抑制薬による治療は、Tanaka の推算式による正確さに影響を与えなかったが、Kawasaki の推算式による推算値に影響を及ぼした。

本研究のリミテーションは、対象患者数が少なかった点および推算値に対する採尿時の姿勢の影響を、検証しなかった点である。Kawasaki の推算式を使用するときには、正確性を保つために、尿を座った状態か立った状態で集められなければならないとしている[49]。この研究に参加した患者全員は外来患者であり、おそらく、起床直後の早朝第一尿を採取したと考えられる。

本研究での平均塩分摂取量は 9.2g/日 であった。日本高血圧学会[36]と日本腎臓学会[50]のガイドラインが推奨している塩分摂取量の 6g 以下より 1.5 倍以上高い結果であった。CKD 患者が Na の摂取量を減らすためには、医療従事者が根気強く指導をしていく必要がある。

本研究では、CKD 患者において早朝第一尿を使用して Na 排泄量を推算するとき Tanaka の推算式は正確であることを明らかにした。この推算式の正確さは、臨床診療において Na 排泄量推算に利用可能であり、この塩分の推算摂取量に基づいて CKD 患者に減塩指導することは有用であると考えられる。

第 3 章 残腎機能を有する腹膜透析患者に対するシナカルセト投与時のマグネシウム、カリウム代謝に及ぼす影響

第 1 節 諸言

維持透析下では、腎機能低下によるリン（phosphorus : P）貯留やビタミン D（vitamin D : VD）活性化障害により副甲状腺ホルモン（parathyroid hormone : PTH）が過剰産生・分泌されることで、二次性副甲状腺機能亢進症（secondary hyperparathyroidism : 2HPT）の発症が多くみられる。P やカルシウム（calcium : Ca）、PTH が適切にコントロールされなければ、線維性骨炎や、異所性石灰化を引き起こし、患者の生命予後にも影響を及ぼすことが知られている[51, 52]。2HPT の治療は、P 値と Ca 値の是正が中心であり、活性型 VD 製剤や Ca 含有 P 吸着剤が使用されてきたが、高 Ca 血症などの副作用もあるため、コントロールが困難な症例も存在していた。

近年、臨床応用が可能となったシナカルセト（レグパラ®）は新しい作用機序をもち、副甲状腺細胞表面の Ca 受容体（calcium-sensing receptor : CaSR）に直接作用するアゴニストで、血清 Ca 値を上昇させることなく PTH の分泌を抑制するとともに、血清 P 値をも低下させることから注目されている[53]。

CaSR は、7 回膜貫通型の G 蛋白共役型膜型受容体で、1993 年 Brown らによって牛の副甲状腺からクローニングが行われた[54]。CaSR は、Ca イオンの他、マグネシウム（magnesium : Mg）イオンなどもリガンドとして認識し、Ca や Mg のホメオスタシスに関与している。CaSR は主に、

副甲状腺に発現し、PTH の制御を行っている他、腎や脳、消化管にも発現していることが知られている。腎尿細管においては、Ca の再吸収に関与しているが[55]、Ca 代謝のみならず Mg、カリウム (kalium : K) 代謝への影響も考えられる。シナカルセトは副甲状腺に存在する CaSR に結合し、PTH の分泌を抑制する。CaSR は副甲状腺のみならず、全身にわたって発現が認められており[55]、腎臓においては主に、近位尿細管と髄質部集合管の管腔側膜に、遠位尿細管、皮質部集合管、ヘンレループの上行脚膨大部 (thick ascending limb : TAL) の側底膜 (basolateral membrane) に発現している[56, 57]。TAL では管腔側に発現する NaK2Cl トランスポーターによって生じる正の電位勾配によって、 Ca^{2+} や Mg^{2+} が再吸収される。そして、同じく管腔側に発現する K チャネル (the renal outer medullary potassium channel : ROMK) は NaK2Cl に必要な K^+ を管腔側へ排泄する[58]。TAL の側底膜に発現する CaSR が活性化されると、 Ca^{2+} 、 Mg^{2+} の再吸収が抑制される。これは、CaSR がホスホリパーゼ C (phospholipase C : PLC) を刺激し、NaK2Cl トランスポーターと ROMK を直接阻害することと、PTH によるアデニル酸シクラーゼ (adenylate cyclase : AC) を介した Ca^{2+} 、 Mg^{2+} 再吸収を間接的に阻害することが機序として考えられている (Fig. 9A)。そのため CaSR に直接作用するシナカルセトは、Ca 代謝のみならず、K、Mg 代謝にも関与すると考えられている。

CaSR の異常の一つとして、高カルシウム尿症を伴う常染色体優性低 Ca 血症 (autosomal dominant hypocalcemia with hypercalciuria : ADHH) や Bartter 症候群 V 型があり、低 Ca 血症、低 K 血症、低 Mg 血症を呈する例が報告されている[59-62]。この疾患は、尿細管血管側に発現する CaSR

の活性型変異により NaK2Cl、ROMK の働きが抑制され尿中の Ca、Mg、K の排泄が亢進していると考えられている。また、正常腎ラットへのシナカルセット静注投与を行った実験では静注直後の尿中 Mg 排泄が一過性に亢進し[63]、同様に正常腎ラットへのシナカルセットへの経口大量単回投与では、用量依存的に血清 Mg 値の低下が認められた[64]。これは、腎臓の CaSR の活性化による Mg の排泄増加、もしくは PTH の低下に伴う骨からの Mg 動員減少が原因と推察されている。

腹膜透析（peritoneal dialysis : PD）は残腎機能保持が特徴であり、残腎機能が予後に大きく影響していることから[65]、PD 導入後も尿量が長期にわたって維持されている PD 患者は多い。

しかしこれまでに、シナカルセットの投与方法について PD 患者の残腎機能を考慮した報告はない。残腎機能を有する PD 患者に対しシナカルセットを投与する際に Mg、K 代謝に影響が及ぶことが懸念されるため、今回は残腎機能を有する PD 患者へのシナカルセット投与について Mg や K 代謝への影響、安全性を検討した。

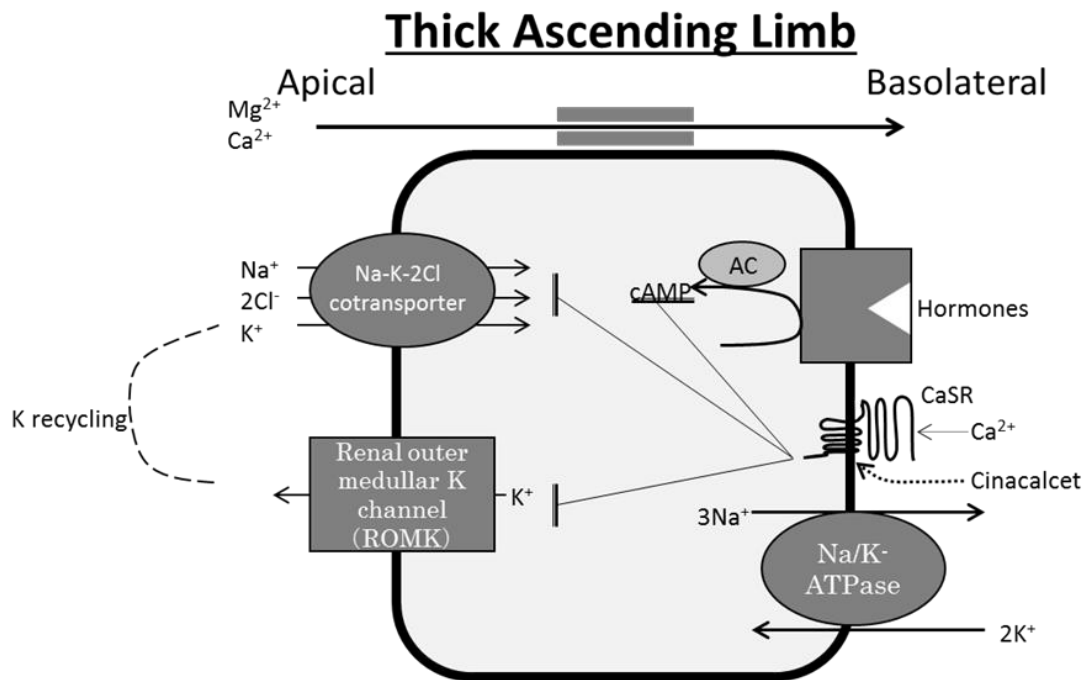


Fig. 9 (A). Reabsorption of magnesium and potassium in the thick ascending limb of the loop of Henle. Adapted from New perspectives in magnesium research [66]

CaSR: calcium-sensing receptor; AC: adenylate cyclase, cAMP: cyclic adenosine monophosphate; ATPase: adenosine triphosphatase

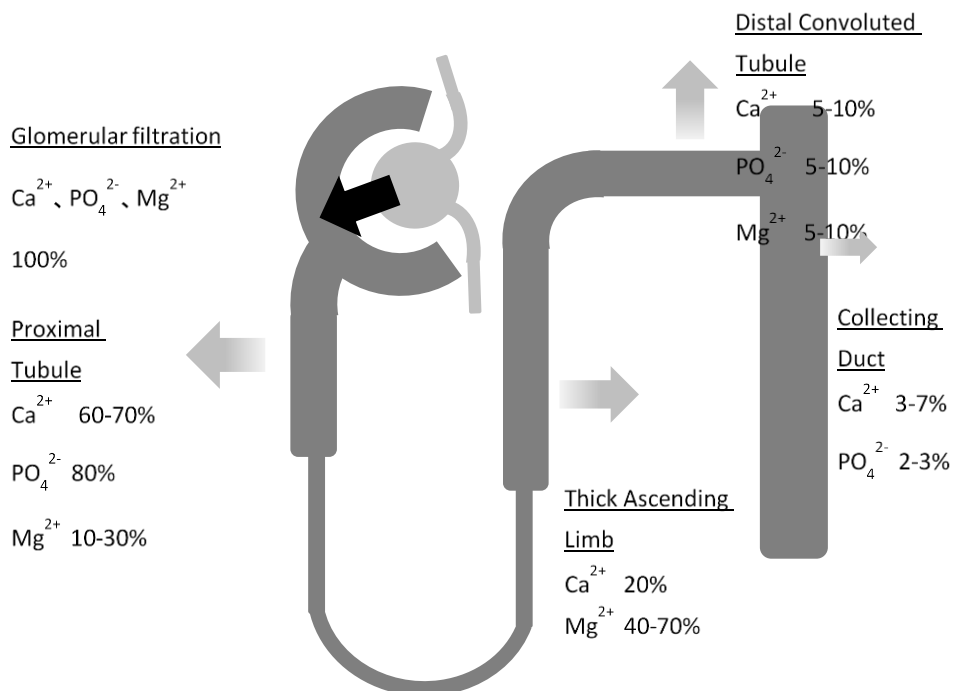


Fig. 9 (B). Resorption of magnesium, calcium and phosphate in renal tubules. Adapted from The Renal System at a Glance[67]

第2節 対象および方法

2-1 対象患者

2008 年 1 月から 2009 年 5 月まで、名古屋大学医学部附属病院で治療中（1 例は治療のため他院からの紹介患者）の残腎機能を有している PD 患者で、シナカルセトを投与した 6 人を対象とした（Table 7）。全患者の腹膜透析液は、ブドウ糖透析液（ダイアニール-NPD-4[®]、バクスター社）[Ca²⁺濃度 2.5 mEq/L、Mg²⁺濃度 0.5 mEq/L]、及び、イコデキストリン透析液（エクストラニール[®]、バクスター社）[Ca²⁺濃度 3.5 mEq/L、Mg²⁺濃度 0.5 mEq/L] を使用した。

2-2 調査項目

シナカルセト投与前および投与開始 2 か月後の血清インタクト PTH（intact parathyroid hormone : iPTH）値（pg/mL）、P 値（mg/dL）、Ca 値（mg/dL）、Mg 値（mg/dL）、K 値（mEq/L）を測定した。低アルブミン血症（血清アルブミン値 4 g/dL 未満）の場合は、Payne の式[68]：補正 Ca 値（mg/dL）=血清総 Ca 値（mg/dL）+（4－血清アルブミン値（g/dL））を用いた。併用薬や有害事象について調査を行った。また、投与前、および投与開始後 1～2 か月後に 24 時間蓄尿を行い、P、Ca、Mg、K、Cr の尿中排泄量を測定した。残腎機能と腹膜透析量を尿量及び標準化透析量（Kt/V）で評価した。

2-3 投与方法および併用薬

シナカルセトは 25 mg から投与を開始した。忍容性を確認して必要で

あれば増量、減量、投与間隔の延長、または休薬とした。原則としてシナカルセット投与は1日1回夕食後とし、採血は午前中に行った。併用薬のVD製剤、P吸着薬は継続投与とし、必要に応じて投与量の変更も可とした。

2-4 統計方法

数値はすべて中央値（interquartile range : IQR）で示した。統計解析はWilcoxon signed rank testを行い、有意水準は5%未満とした。統計解析にはSPSS ver. 19（IBM、Chicago）を使用した。P<0.05で統計学的有意差ありとした。

第 3 節 結果

Table 7 に患者背景、腎機能および併用薬を示す。対象である 6 人の患者は、いずれもシナカルセト投与前より 2HPT の治療中であり、アルファカルシドール（アルファロール®）、カルシトリオール（ロカルトロール®）、炭酸カルシウム（炭カル®）、塩酸セベラマー（レナジェル®）を投与下においても、コントロール不良であった。シナカルセト投与前後の血液検査値、尿検査値の推移を Table 8 に示す。また、K 代謝に影響を及ぼすと考えられるレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系薬剤は全例に使用されており、内訳を Table 7 に示した。

Table 7 Characteristics of the subjects

No.	Gender	Age	Cause of renal failure	Duration of PD	Urine Volume	Dialysate Volume	Ultrafiltration Volume
		(year)		(month)	(mL)	(mL/day)	(mL/day)
1	M	66	IgA	21	1,000	5,700	420
2	M	73	unknown	36	1,400	7,200	-81
3	F	41	IgA	28	1,460	5,300	514
4	F	53	IgA	13	1,300	4,100	-280
5	F	53	chronic nephritis	96	250	8,000	610
6	M	31	IgA	36	720	6,550	-240

No.	Quantify PD treatment adequacy			Hyperparathyroidism therapy		Medication related to RAAS	
	Kt/ V _{Urine}	Kt/ V _{PD}	Kt/ V _{total}	CaCO ₃ (mg/day)	VitamineD ₃ (µg/week)		
1	0.38	1.25	1.63	2,500	1.75		Losartan 12.5mg
2	0.55	1.05	1.6	500	3.5		Losartan 12.5mg, Spironolactone 25mg
3	0.51	1.6	2.11	3,000	3.5	Sevelamer 1,500mg	Candesartan 4mg
4	0.68	0.99	1.67		1.75	Lanthanum 250mg	Candesartan 8mg
5	0.27	2.24	2.51		4	Sevelamer 1,250mg	Valsartan 40mg
6	0.54	1.18	1.72		1.75		Valsartan 80mg

PD: Peritoneal Dialysis, M: male, F: female, IgA: IgA nephropathy, RAAS: renin-angiotensin aldosterone system

Table 8. Changes in serum levels of intact parathyroid hormone (iPTH)、phosphorus (P)、 calcium (Ca)、 magnesium (Mg) and potassium (K) and urinary excretion of P、 Ca、 Mg and K after two months of cinacalcet therapy

		before		after		<i>P</i> Value
Serum						
iPTH	(pg/mL)	427.2	(351.2-1,313.3)	234.4	(86.0-721.3)	<0.05
P	(mg/dL)	6.5	(5.7-7.3)	5.3	(4.9-6.0)	<0.05
Ca	(mg/dL)	10.2	(9.7-11.1)	10.0	(9.2-10.8)	0.22
Mg	(mg/dL)	2.2	(1.9-2.3)	2.0	(1.8-2.5)	0.71
K	(mEq/L)	4.5	(4.4-5.2)	4.6	(4.2-4.8)	0.22
Urinary excretion (/day)						
P	(mg/day)	0.2	(0.1-0.2)	0.1	(0.1-0.2)	<0.05
Ca	(mg/day)	3.3	(2.3-4.3)	4.7	(1.3-5.7)	0.46
Mg	(mg/day)	2.4	(2.0-2.9)	2.6	(1.2-3.2)	0.89
K	(mEq/day)	5.5	(4.8-8.0)	6.0	(5.5-7.5)	0.48
Urinary excretion (/gCr)						
P	(mg/gCr)	0.4	(0.4-0.5)	0.4	(0.3-0.4)	<0.05
Ca	(mg/gCr)	7.7	(5.8-13.7)	12.3	(3.9-21.6)	0.12
Mg	(mg/gCr)	6.5	(4.4-8.9)	7.6	(5.2-10.8)	0.35
K	(mEq/gCr)	27.1	(14.5-40.3)	28.4	(19.2-38.3)	0.60

Data are expressed as median (interquartile range;IQR). Cr: creatinine

腎機能の推移

尿量、Kt/V について、シナカルセト投与前後で有意な変化は認められなかった。(1 日尿量の中央値 (IQR) : 治療前 860 (514-1,300) mL、投与 2 か月後 1,100 (1,016-1,190) mL。残腎 Kt/V の中央値 (IQR) : 治療前 0.53 (0.41-0.55)、投与 2 か月後 0.39 (0.35-0.62)) (Table 7)

iPTH の推移

投与開始時の血清 iPTH 値は 6 例とも 300 pg/mL 以上であった。2 か月間の観察期間において、血清 iPTH 値が 180 pg/mL 以下に達したのは 6 例中 2 例であり、全例において 30%以上低下し、有意な低下が認められた。

血清 P 値、尿中 P 排泄量、尿中 P/gCr 排泄量

血清 P 値は、治療前後で有意に低下した。また尿中 P 排泄量も有意に減少した。尿中 P/gCr 排泄量についても同様に有意に減少した (Table 8)。

血清 Ca 値、尿中 Ca 排泄量、尿中 Ca/gCr 排泄量

血清補正 Ca 値については投与後、有意な変化は認められなかったものの軽度低下傾向が確認された (Table 8)。6 例中 2 例では、Ca 性 P 吸着薬を増量した。また 1 例で活性型 VD 製剤を増量し、1 例は減量した条件下で検討を行った。その結果、尿中 Ca 排泄量は 3 例で増加、3 例で減少し一定の傾向は認められなかった。また尿中 Ca/gCr 排泄量は 4 例で増加傾向が認められたが有意ではなかった。

血清 Mg 値、尿中 Mg 排泄量、尿中 Mg/gCr 排泄量

血清 Mg 値は治療前後において 3 例で軽度に下降したが、一定の傾向はみられず有意な変化は認められなかった (Table 8)。尿中 Mg 排泄量は 2 例で増加し 3 例で減少が認められ、一定の傾向はみられず有意な変化は認められなかった。尿中 Mg/gCr 排泄量については、3 例で増加し、3 例で減少しており一定の傾向はみられず有意な変化は認められなかった。

血清 K 値、尿中 K 排泄量、尿中 K/gCr 排泄量

血清 K 値は治療前後において 4 例で軽度低下したが、有意な変化は認められなかった (Table 8)。尿中 K 排泄量は 3 例が増加し、2 例が減少したが、有意な変化は認められなかった。尿中 K/gCr 排泄量は 4 例で増加傾向が認められたが有意ではなかった。

第 4 節 考察

PD は血液透析よりも残腎機能保持に有利に働くことが、多くの研究で報告されている[69]。今回の 6 症例において PD 治療期間は中央値 32.0 (IQR: 22.8-36.0) か月であったが、尿量は中央値 1,150 (IQR: 790-1,375) mL/日と比較的腎機能が保持されている PD 患者群であった。

PD 患者におけるシナカルセトの有効性については既に Lindberg らや Portoles らが報告している[70, 71]。本患者群においても、6 人全員がシナカルセト投与により短期間の内に iPTH の減少が認められた。iPTH は中央値 427.2 (IQR: 351.2-1,313.3) pg/mL から中央値 234.4 (IQR: 86.0-721.3) pg/mL と有意に低下し、全例で 30%以上低下した。日本透析医学会のガイドラインが掲げる血清 iPTH 値の目標値 (180 pg/mL 未満) を 2 か月間で 6 例中 2 例が達成した。

今回血清 P 値に関してはシナカルセト投与により目標値達成患者が 2 例から投与後 5 例となった。血液透析患者を対象にしたシナカルセト投与の臨床試験では血清 P 値が有意に低下することが知られており、これは PTH の低下により骨からの P の動員が減少することが機序として考えられる。一方、CKD ステージ 3、4 の非透析患者[72, 73]や腎移植後の患者[74]に対してシナカルセトを投与した場合には、血清 P 値は上昇することが確認されている。正常腎ラットを用いたシナカルセト単回経口投与を行った実験においても、血清 P 値の上昇が認められた[64]。これは腎尿細管に作用する PTH の濃度低下により尿細管における P の再吸収が増加したためと考えられている。今回の残腎機能を有する患者に対する検討においては、血清 P 値が上昇する症例はなく、むしろ低下する傾向が認められた。つまり、残腎機能があるとはいえ、PTH の低下によ

る腎からの P 排泄低下による血清 P 値の上昇よりも PTH 低下に伴う骨からの P 流出低下による血清 P 値の低下が上回り、最終的に、血清 P 値は低下したものと考えられた。

シナカルセト投与時、Ca 低下がみられることが報告されている。PTH 低下に伴う血清 Ca 値の低下のほか、残腎機能を有する場合ではこれに加えて、腎に発現する CaSR の活性による Ca 再吸収低下により血清 Ca 値が低下する可能性も考えられる。本研究では 3 例で血清 Ca 値低下が認められたが、いずれも基準値内で有意な変化は認めなかった。尿中 Ca 排泄量は 3 例で上昇し、後者の機序の関与も考えられる。しかしながら、他の 3 例については同様の傾向はみられず、一定の傾向は確認できなかった。

Mg は、神経や筋組織が正常に機能するために必要なイオンである。健常人において血清 Mg 値は、1.7-2.2 mg/dL に維持されている[75]。Mg は糸球体で濾過された後、TAL で約 70 %が再吸収される (Fig.9B)。シナカルセトの投与により、PTH を介した血清 Mg 値の低下が予想される。一方、残腎内の TAL での CaSR の活性化により、Mg は再吸収が低下し、尿中排泄量が増加するため血清 Mg 値の低下が推測される。しかし、本患者群では 3 例においてごく軽度の血清 Mg 値低下を認めるのみであり一定の傾向はみられなかった。投与後も有意な低下は認められず、全例が基準値内であった。

重度の低 K 血症では筋肉脱力や麻痺、不整脈が起こることがある。低 Mg 血症によっても低 K 血症が引き起こされることがある。TAL における CaSR の活性化により ROMK が阻害されるので、シナカルセト投与により尿中 K 排泄量が増加し、血清 K 値が低下する可能性が考えられる。し

かし、シナカルセト投与後も本 6 症例では血清 K 値、尿中排泄量ともに有意な変化をみることなく、かつ、基準値を下回る症例はなく、臨床上特に問題となる症例はなかった。PD 排液中と尿中への K 排泄量を比較すると、投与前の尿中 K 排泄量は中央値 (IQR) 5.5 (4.8-8.0) mEq/day、投与後 6.0 (5.5-7.5) mEq/day、PD 排液中 K 排泄量は投与前 25.0 (18.3-37.8) mEq/day、投与後 25.0 (17.5-36.8) mEq/day であり、PD を介した K の動きの方がはるかにインパクトが強い可能性が考えられた。

シナカルセトの代表的な副作用は、低 Ca 血症、消化器症状がある。本症例においては、1 例において軽度の胃部不快感が認められたためプロトンポンプインヒビターを投与した。その後、症状は軽快したため投与を継続することが可能であった。

本研究のリミテーションは、対象患者数が少なかった点および観察期間が 2 か月間と短期間だった点である。

本研究では、残腎機能を有する 6 例の PD 患者に対するシナカルセト投与において、2 か月間の観察期間においては、Mg、K も尿中排泄量、血清中濃度に有意な変化はなく、臨床上問題となることもなく、有効でかつ安全に使用できることを明らかにした。

総括

CKD は末期腎不全や心血管疾患のリスクが高いため、その対策は重要な課題である。薬剤師はその治療に薬剤投与設計や処方監査、服薬指導など様々な形で携わることが求められている。本研究では CKD の薬物療法において、抗がん薬治療患者における腎機能評価法の正確性、早朝尿より食塩摂取量を予測した場合の利尿薬や RAS 阻害薬の影響、高度腎障害患者の Ca 受容体作動薬の残存腎機能を有する場合の安全性を明らかにすることを目的とし、以下の研究を行い有用な知見を得た。

第 1 章では、近年普及してきた sCr や sCys-C に基づいた推算 GFR を実測 GFR と比較し、抗がん薬投与予定の担がん患者における GFR 推算式の有用性の研究を行った。担がん患者において sCys-C を用いた腎機能推算式では、実測値と推算値の原点を通る回帰直線の傾きが 1 より有意に大きかったことから、腎機能を過大評価する可能性があることが見出された。さらに、多変量解析より、その過大評価する要因としてがんが関与していることが見出された。筋肉量の影響を受けない優れた腎機能マーカーとして sCr に代わり注目を集めている sCys-C であるが、sCys-C に基づく推算式は、担がん患者における腎機能評価に適さないことを明らかにした。

第 2 章では、CKD 患者における Na 排泄量推算式の有用性と薬物治療の影響についての研究を行った。CKD 治療では血圧管理が非常に重要であり、適切な食塩制限が推奨されている。複数の塩分摂取量推算式の中で、CKD 患者に適用できる推算式の有用性を明らかにするとともに、塩分排泄に密接に関係する RAS 阻害薬および利尿薬の薬物治療による推

算式への影響についても検討した。CKD 患者の早朝第一尿を用いた Na 排泄量推算式により、CKD 患者においても塩分摂取量を推算可能であることが見出され、さらに RAS 系阻害薬や利尿薬服用の影響は認められないことが見出された。このことから、CKD 患者において、服用している薬剤に関わらず、早朝第一尿を使用して Na 排泄量を推算するとき Tanaka の推算式は正確であることを明らかにした。臨床診療においてより効果的な減塩指導や薬剤選択に生かせる可能性があることを示した点で重要である。

第 3 章では、残腎機能を有する腹膜透析患者に対するシナカルセト投与時の Mg、K 代謝に及ぼす影響について研究を行った。Mg 代謝および K 代謝に注目して、残腎機能を有する腹膜透析患者に対する安全性を評価した。シナカルセト投与後の血清 iPTH 値、血清 P 値は有意に低下したが、一方で血清 Mg 値、血清 K 値に有意な変化は認められず、全例が基準値内であることが見出された。このことから、残腎機能を有する患者に対してもシナカルセトは有効かつ安全に投与できることを明らかにした。

以上、本研究によって得られた知見は、薬剤師が腎機能低下患者への安全かつ有効な薬物療法を実践するために貢献することができた。

謝 辞

本稿を終えるに臨み、本研究に際して終始懇切なる御指導と御鞭撻を賜りました岐阜薬科大学 実践薬学大講座 病院薬学研究室 教授 寺町ひとみ先生、前教授 土屋照雄先生に深甚なる謝意を表します。

研究を進めるための環境を整備していただくとともに御懇切なる御指導、御鞭撻を賜りました金城学院大学薬学部 教授 中尾誠先生に深甚なる謝意を表します。

本論文の審査にあたり、有益なご助言を賜りました岐阜薬科大学医療薬剤学大講座薬物動態学研究室教授 北市清幸先生、岐阜薬科大学実践薬学大講座実践社会薬学研究室教授 杉山正先生ならびに岐阜薬科大学実践薬学大講座医薬品情報学研究室教授 中村光浩先生に深く感謝します。

本研究を遂行するにあたり、医学的な観点から終始に渡り御指導、御鞭撻を賜りました名古屋大学大学院医学系研究科 **CKD** システム学寄附講座 准教授 安田宜成先生に心から感謝の意を表します。

引用文献

1. Imai E, Horio M, Iseki K, Yamagata K, Watanabe T, Hara S, Ura N, Kiyohara Y, Hirakata H, Moriyama T et al: Prevalence of chronic kidney disease (CKD) in the Japanese general population predicted by the MDRD equation modified by a Japanese coefficient. Clinical and experimental nephrology 2007, 11(2):156-163.
2. Cockcroft DW, Gault MH: Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. Nephron 1976, 16(1):31-41.
3. Horio M, Orita Y: Comparison of Jaffe rate assay and enzymatic method for the measurement of creatinine clearance. Nihon Jinzo Gakkai shi 1996, 38(7):296-299.
4. Matsuo S, Imai E, Horio M, Yasuda Y, Tomita K, Nitta K, Yamagata K, Tomino Y, Yokoyama H, Hishida A: Revised equations for estimated GFR from serum creatinine in Japan. American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation 2009, 53(6):982-992.
5. Stevens LA, Levey AS: Measured GFR as a confirmatory test for estimated GFR. Journal of the American Society of Nephrology : JASN 2009, 20(11):2305-2313.
6. Itoh Y HS, Ichihara K, et al.: Standardization of serum cystatin C immunoassay using calibrator of each assay system, in which assigned values are transferred from ERM-DA471/IFCC. Rinshokagaku 2012, 41:62-71.
7. Inker LA, Schmid CH, Tighiouart H, Eckfeldt JH, Feldman HI, Greene T, Kusek JW, Manzi J, Van Lente F, Zhang YL et al: Estimating glomerular

- filtration rate from serum creatinine and cystatin C. The New England journal of medicine 2012, 367(1):20-29.
8. Horio M, Imai E, Yasuda Y, Watanabe T, Matsuo S: GFR estimation using standardized serum cystatin C in Japan. American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation 2013, 61(2):197-203.
 9. Grubb A, Horio M, Hansson LO, Bjork J, Nyman U, Flodin M, Larsson A, Bokenkamp A, Yasuda Y, Blufpand H et al: Generation of a new cystatin C-based estimating equation for glomerular filtration rate by use of 7 assays standardized to the international calibrator. Clinical chemistry 2014, 60(7):974-986.
 10. Matzke GR, Aronoff GR, Atkinson AJ, Jr., Bennett WM, Decker BS, Eckardt KU, Golper T, Grabe DW, Kasiske B, Keller F et al: Drug dosing consideration in patients with acute and chronic kidney disease-a clinical update from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Kidney international. Volume 80, edn. United States; 2011: 1122-1137.
 11. Kos J, Stabuc B, Schweiger A, Krasovec M, Cimerman N, Kopitar-Jerala N, Vrhovec I: Cathepsins B, H, and L and their inhibitors stefin A and cystatin C in sera of melanoma patients. Clinical cancer research 1997, 3(10):1815-1822.
 12. Kos J, Nielsen HJ, Krasovec M, Christensen IJ, Cimerman N, Stephens RW, Brunner N: Prognostic values of cathepsin B and carcinoembryonic antigen in sera of patients with colorectal cancer. Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research 1998,

4(6):1511-1516.

13. Mauss S, Berger F, Kuschak D, Henke J, Hegener P, Wolf E, Schauseil S, Schmutz G: Cystatin C as a marker of renal function is affected by HIV replication leading to an underestimation of kidney function in HIV patients. *Antiviral therapy* 2008, 13(8):1091-1095.
14. Jayagopal V, Keevil BG, Atkin SL, Jennings PE, Kilpatrick ES: Paradoxical changes in cystatin C and serum creatinine in patients with hypo- and hyperthyroidism. *Clinical chemistry* 2003, 49(4):680-681.
15. Cimerman N, Brguljan PM, Krasovec M, Suskovic S, Kos J: Serum cystatin C, a potent inhibitor of cysteine proteinases, is elevated in asthmatic patients. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry* 2000, 300(1-2):83-95.
16. Chew-Harris JS, Florkowski CM, George PM, Endre ZH: Comparative performances of the new chronic kidney disease epidemiology equations incorporating cystatin C for use in cancer patients. *Asia-Pacific journal of clinical oncology* 2015, 11(2):142-151.
17. Horio M, Imai E, Yasuda Y, Watanabe T, Matsuo S: Performance of GFR equations in Japanese subjects. *Clinical and experimental nephrology* 2013, 17(3):352-358.
18. Calvert AH, Newell DR, Gumbrell LA, O'Reilly S, Burnell M, Boxall FE, Siddik ZH, Judson IR, Gore ME, Wiltshaw E: Carboplatin dosage: prospective evaluation of a simple formula based on renal function. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 1989, 7(11):1748-1756.

19. Jodrell DI, Egorin MJ, Canetta RM, Langenberg P, Goldbloom EP, Burroughs JN, Goodlow JL, Tan S, Wiltshaw E: Relationships between carboplatin exposure and tumor response and toxicity in patients with ovarian cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 1992, 10(4):520-528.
20. Hirata K, Horikoshi N, Aiba K, Okazaki M, Denno R, Sasaki K, Nakano Y, Ishizuka H, Yamada Y, Uno S et al: Pharmacokinetic study of S-1, a novel oral fluorouracil antitumor drug. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research* 1999, 5(8):2000-2005.
21. Shimokata T, Ando Y, Yasuda Y, Hamada A, Kawada K, Saito H, Matsuo S, Kondo M, Imaizumi K, Hasegawa Y: Prospective evaluation of pharmacokinetically guided dosing of carboplatin in Japanese patients with cancer. *Cancer science* 2010, 101(12):2601-2605.
22. Ando Y, Kawada K, Inada M, Morita S, Mitsuma A, Yasuda Y, Hiramatsu M, Fujimoto Y, Fujita K: Pharmacokinetic study of S-1 in patients in whom inulin clearance was measured. *Oncology* 2012, 83(1):38-44.
23. Horio M, Imai E, Yasuda Y, Watanabe T, Yokoyama H, Makino H, Matsuo S: Serum albumin, but not glycated albumin was a potent factor affecting the performance of GFR equation based on serum creatinine. *Clinical and experimental nephrology* 2015, 19(2):284-292.
24. Funakoshi Y, Fujiwara Y, Kiyota N, Mukohara T, Shimada T, Toyoda M, Imamura Y, Chayahara N, Umezu M, Otsuki N et al: Prediction of glomerular filtration rate in cancer patients by an equation for Japanese

- estimated glomerular filtration rate. Japanese journal of clinical oncology 2013, 43(3):271-277.
25. Nakai K, Kikuchi M, Fujimoto K, Kaneko Y, Omori S, Suwabe A: Serum levels of cystatin C in patients with malignancy. Clinical and experimental nephrology 2008, 12(2):132-139.
 26. Kos J, Stabuc B, Schweiger A, Krasovec M, Cimerman N, Kopitar-Jerala N, Vrhovec I: Cathepsins B, H, and L and their inhibitors stefin A and cystatin C in sera of melanoma patients. Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research 1997, 3(10):1815-1822.
 27. Demirtas S, Akan O, Can M, Elmali E, Akan H: Cystatin C can be affected by nonrenal factors: a preliminary study on leukemia. Clinical biochemistry 2006, 39(2):115-118.
 28. Yano M, Hirai K, Naito Z, Yokoyama M, Ishiwata T, Shiraki Y, Inokuchi M, Asano G: Expression of cathepsin B and cystatin C in human breast cancer. Surgery today 2001, 31(5):385-389.
 29. Strazzullo P, D'Elia L, Kandala NB, Cappuccio FP: Salt intake, stroke, and cardiovascular disease: meta-analysis of prospective studies. BMJ (Clinical research ed) 2009, 339:b4567.
 30. Cook NR, Cutler JA, Obarzanek E, Buring JE, Rexrode KM, Kumanyika SK, Appel LJ, Whelton PK: Long term effects of dietary sodium reduction on cardiovascular disease outcomes: observational follow-up of the trials of hypertension prevention (TOHP). BMJ (Clinical research ed) 2007, 334(7599):885-888.

31. Intersalt: an international study of electrolyte excretion and blood pressure. Results for 24 hour urinary sodium and potassium excretion. Intersalt Cooperative Research Group. BMJ (Clinical research ed) 1988, 297(6644):319-328.
32. Hooper L, Bartlett C, Davey Smith G, Ebrahim S: Reduced dietary salt for prevention of cardiovascular disease. The Cochrane database of systematic reviews 2003(3):Cd003656.
33. Bibbins-Domingo K, Chertow GM, Coxson PG, Moran A, Lightwood JM, Pletcher MJ, Goldman L: Projected effect of dietary salt reductions on future cardiovascular disease. The New England journal of medicine 2010, 362(7):590-599.
34. U.S. Department of Agriculture, Agricultural Research Service. 2008. Nutrient intakes from food: mean amounts consumed per individual, one day, 2007–2008. (Accessed January 15, 2016, at https://www.ars.usda.gov/ARSUserFiles/80400530/pdf/0708/Table_1_NIN_GEN_07.pdf)
35. 厚生労働省.平成 24 年国民健康・栄養調査結果の概要 2014.
36. Ogihara T, Kikuchi K, Matsuoka H, Fujita T, Higaki J, Horiuchi M, Imai Y, Imaizumi T, Ito S, Iwao H et al: The Japanese Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension (JSH 2009). Hypertension research : official journal of the Japanese Society of Hypertension 2009, 32(1):3-107.
37. Kawano Y, Tsuchihashi T, Matsuura H, Ando K, Fujita T, Ueshima H: Report of the Working Group for Dietary Salt Reduction of the Japanese

- Society of Hypertension: (2) Assessment of salt intake in the management of hypertension. *Hypertension research : official journal of the Japanese Society of Hypertension* 2007, 30(10):887-893.
38. Kamata K, Tochikubo O: Estimation of 24-h urinary sodium excretion using lean body mass and overnight urine collected by a pipe-sampling method. *Journal of hypertension* 2002, 20(11):2191-2197.
 39. Kawasaki T, Itoh K, Uezono K, Sasaki H: A simple method for estimating 24 h urinary sodium and potassium excretion from second morning voiding urine specimen in adults. *Clinical and experimental pharmacology & physiology* 1993, 20(1):7-14.
 40. Kawasaki T, Itoh K, Uezono K, Ogaki T, Yoshimizu Y, Kobayashi S, Osaka T, Ogata M, Dhungel S, Sharma S et al: Investigation of high salt intake in a Nepalese population with low blood pressure. *Journal of human hypertension* 1993, 7(2):131-140.
 41. Hashimoto T, Yagami F, Owada M, Sugawara T, Kawamura M: Salt preference according to a questionnaire vs. dietary salt intake estimated by a spot urine method in participants at a health check-up center. *Internal medicine (Tokyo, Japan)* 2008, 47(5):399-403.
 42. Iseki K, Iseki C, Itoh K, Uezono K, Sanefuji M, Ikemiya Y, Fukiyama K, Kawasaki T: Urinary excretion of sodium and potassium in a screened cohort in Okinawa, Japan. *Hypertension research : official journal of the Japanese Society of Hypertension* 2002, 25(5):731-736.
 43. Kawamura M, Kusano Y, Takahashi T, Owada M, Sugawara T: Effectiveness of a spot urine method in evaluating daily salt intake in

- hypertensive patients taking oral antihypertensive drugs. Hypertension research : official journal of the Japanese Society of Hypertension 2006, 29(6):397-402.
44. Tanaka T, Okamura T, Miura K, Kadowaki T, Ueshima H, Nakagawa H, Hashimoto T: A simple method to estimate populational 24-h urinary sodium and potassium excretion using a casual urine specimen. Journal of human hypertension 2002, 16(2):97-103.
 45. Tamaki J, Kikuchi Y, Yoshita K, Takebayashi T, Chiba N, Tanaka T, Okamura T, Kasagi F, Minai J, Ueshima H: Stages of change for salt intake and urinary salt excretion: baseline results from the High-Risk and Population Strategy for Occupational Health Promotion (HIPOP-OHP) study. Hypertension research : official journal of the Japanese Society of Hypertension 2004, 27(3):157-166.
 46. Fukuda M, Motokawa M, Miyagi S, Sengo K, Muramatsu W, Kato N, Usami T, Yoshida A, Kimura G: Polynocturia in chronic kidney disease is related to natriuresis rather than to water diuresis. Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association 2006, 21(8):2172-2177.
 47. Uzu T, Kimura G: Diuretics shift circadian rhythm of blood pressure from nondipper to dipper in essential hypertension. Circulation 1999, 100(15):1635-1638.
 48. Fukuda M, Yamanaka T, Mizuno M, Motokawa M, Shirasawa Y, Miyagi S, Nishio T, Yoshida A, Kimura G: Angiotensin II type 1 receptor blocker,

- olmesartan, restores nocturnal blood pressure decline by enhancing daytime natriuresis. *Journal of hypertension* 2008, 26(3):583-588.
49. Kawamura M, Hashimoto T, Owada M, Sugawara T: The influence of posture on the estimation of daily salt intake by the second morning urine method. *Hypertension research : official journal of the Japanese Society of Hypertension* 2010, 33(5):505-510.
 50. Evidence-based practice guideline for the treatment of CKD. *Clinical and experimental nephrology* 2009, 13(6):537-566.
 51. Block GA, Klassen PS, Lazarus JM, Ofsthun N, Lowrie EG, Chertow GM: Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 2004, 15(8):2208-2218.
 52. Young EW, Albert JM, Satayathum S, Goodkin DA, Pisoni RL, Akiba T, Akizawa T, Kurokawa K, Bommer J, Piera L et al: Predictors and consequences of altered mineral metabolism: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Kidney international* 2005, 67(3):1179-1187.
 53. Block GA, Martin KJ, de Francisco AL, Turner SA, Avram MM, Suranyi MG, Hercz G, Cunningham J, Abu-Alfa AK, Messa P et al: Cinacalcet for secondary hyperparathyroidism in patients receiving hemodialysis. *The New England journal of medicine* 2004, 350(15):1516-1525.
 54. Brown EM, Gamba G, Riccardi D, Lombardi M, Butters R, Kifor O, Sun A, Hediger MA, Lytton J, Hebert SC: Cloning and characterization of an extracellular Ca(2+)-sensing receptor from bovine parathyroid. *Nature* 1993, 366(6455):575-580.

55. Brown EM, Pollak M, Chou YH, Seidman CE, Seidman JG, Hebert SC: Cloning and functional characterization of extracellular Ca(2+)-sensing receptors from parathyroid and kidney. *Bone* 1995, 17(2 Suppl):7s-11s.
56. Riccardi D, Park J, Lee WS, Gamba G, Brown EM, Hebert SC: Cloning and functional expression of a rat kidney extracellular calcium/polyvalent cation-sensing receptor. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1995, 92(1):131-135.
57. Butters RR, Jr., Chattopadhyay N, Nielsen P, Smith CP, Mithal A, Kifor O, Bai M, Quinn S, Goldsmith P, Hurwitz S et al: Cloning and characterization of a calcium-sensing receptor from the hypercalcemic New Zealand white rabbit reveals unaltered responsiveness to extracellular calcium. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research* 1997, 12(4):568-579.
58. Wang AY, Lai KN: The importance of residual renal function in dialysis patients. *Kidney international* 2006, 69(10):1726-1732.
59. Watanabe S, Fukumoto S, Chang H, Takeuchi Y, Hasegawa Y, Okazaki R, Chikatsu N, Fujita T: Association between activating mutations of calcium-sensing receptor and Bartter's syndrome. *Lancet (London, England)* 2002, 360(9334):692-694.
60. Thakker RV: Diseases associated with the extracellular calcium-sensing receptor. *Cell calcium* 2004, 35(3):275-282.
61. Pearce SH, Williamson C, Kifor O, Bai M, Coulthard MG, Davies M, Lewis-Barned N, McCredie D, Powell H, Kendall-Taylor P et al: A familial syndrome of hypocalcemia with hypercalciuria due to mutations in the

- calcium-sensing receptor. The New England journal of medicine 1996, 335(15):1115-1122.
62. Okazaki R, Chikatsu N, Nakatsu M, Takeuchi Y, Ajima M, Miki J, Fujita T, Arai M, Totsuka Y, Tanaka K et al: A novel activating mutation in calcium-sensing receptor gene associated with a family of autosomal dominant hypocalcemia. The Journal of clinical endocrinology and metabolism 1999, 84(1):363-366.
 63. Nagano N: Pharmacological and clinical properties of calcimimetics: calcium receptor activators that afford an innovative approach to controlling hyperparathyroidism. Pharmacology & therapeutics 2006, 109(3):339-365.
 64. Kawata T, Nagano N: [The calcium receptor and magnesium metabolism]. Clinical calcium 2005, 15(11):43-50.
 65. Paniagua R, Amato D, Vonesh E, Correa-Rotter R, Ramos A, Moran J, Mujais S: Effects of increased peritoneal clearances on mortality rates in peritoneal dialysis: ADEMEX, a prospective, randomized, controlled trial. Journal of the American Society of Nephrology : JASN 2002, 13(5):1307-1320.
 66. Nishizawa Y, Morii H, Durlach J: New perspectives in magnesium research: Springer; 2007.
 67. Callaghan C: The renal system at a glance. In: Malden, Mass.: Blackwell Pub; 2006.
 68. Payne RB, Little AJ, Williams RB, Milner JR: Interpretation of serum calcium in patients with abnormal serum proteins. British medical journal

1973, 4(5893):643-646.

69. Wang AY, Woo J, Wang M, Sea MM, Sanderson JE, Lui SF, Li PK: Important differentiation of factors that predict outcome in peritoneal dialysis patients with different degrees of residual renal function. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2005, 20(2):396-403.
70. Lindberg JS, Culleton B, Wong G, Borah MF, Clark RV, Shapiro WB, Roger SD, Husserl FE, Klassen PS, Guo MD et al: Cinacalcet HCl, an oral calcimimetic agent for the treatment of secondary hyperparathyroidism in hemodialysis and peritoneal dialysis: a randomized, double-blind, multicenter study. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 2005, 16(3):800-807.
71. Portoles J, Tato A, Lopez-Sanchez P, Gruss E, Cava F, Ortigosa A, Molano MD: [Cinacalcet in patients on peritoneal dialysis with moderate to severe hyperparathyroidism resistant to conventional treatment, a one-year, prospective study]. *Nefrologia : publicacion oficial de la Sociedad Espanola Nefrologia* 2008, 28(4):419-424.
72. Charytan C, Coburn JW, Chonchol M, Herman J, Lien YH, Liu W, Klassen PS, McCary LC, Pichette V: Cinacalcet hydrochloride is an effective treatment for secondary hyperparathyroidism in patients with CKD not receiving dialysis. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2005, 46(1):58-67.
73. Chonchol M, Locatelli F, Abboud HE, Charytan C, de Francisco AL, Jolly S, Kaplan M, Roger SD, Sarkar S, Albizem MB et al: A randomized, double-

blind, placebo-controlled study to assess the efficacy and safety of cinacalcet HCl in participants with CKD not receiving dialysis. American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation 2009, 53(2):197-207.

74. Kamar N, Gennero I, Spataru L, Esposito L, Guitard J, Lavayssiere L, Cointault O, Gandia P, Durand D, Rostaing L: Pharmacodynamic effects of cinacalcet after kidney transplantation: once- versus twice-daily dose. Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association 2008, 23(11):3720-3726.
75. Lowenstein FW, Stanton MF: Serum magnesium levels in the United States, 1971-1974. J Am Coll Nutr 1986, 5(4):399-414.

略 語

AC	adenylate cyclase
ADHH	autosomal dominant hypocalcemia with hypercalciuria
Ca	calcium
CaSR	calcium-sensing receptor
Ccr	creatinine clearance
CG 式	Cockcroft-Gault Equation
Cin	inulin clearance
CKD	chronic kidney disease
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration CKD-
MBD	Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder
Cr	creatinine
CVD	cardiovascular disease
eCcr	estimated creatinine clearance
eGFR _{cys}	estimated GFR cystatin C
eGFR _{creat}	estimated GFR creatinine
GFR	glomerular filtration rate
2HPT	secondary hyperparathyroidism
iPTH	intact parathyroid hormone
IQR	interquartile range
K	kalium
Mg	magnesium
P	phosphorus

PD	peritoneal dialysis
PLC	phospholipase C
PTH	parathyroid hormone
QOL	quality of life
RAS	renin-angiotensin system
ROMK	the renal outer medullary potassium channel
sCr	serum creatinine
sCys-C	serum cystatin C
TAL	thick ascending limb
UCr	urinary creatinine excretion
UNa	urinary sodium excretion
VD	vitamin D