

尿路上皮癌に対する Cisplatin (CDDP) を含む 化学療法施行時の腎機能評価方法の比較検討

後藤 崇之, 吉村 耕治, 松井 喜之
清水 洋祐, 井上 貴博, 大久保和俊
神波 大己, 西山 博之, 小川 修
京都大学医学部泌尿器科学教室

IMPACT OF DIFFERENT METHODS OF ESTIMATING RENAL FUNCTION ON DETERMINING ELIGIBILITY FOR CISPLATIN (CDDP)-BASED CHEMOTHERAPY IN PATIENTS WITH INVASIVE UROTHELIAL CARCINOMA

Takayuki GOTO, Koji YOSHIMURA, Yoshiyuki MATSUI,
Yosuke SHIMIZU, Takahiro INOUE, Kazutoshi OKUBO,
Tomomi KAMBA, Hiroyuki NISHIYAMA and Osamu OGAWA
The Department of Urology, Kyoto University Graduate School of Medicine

Assessment of renal function is important to determine the appropriate dose for cisplatin (CDDP)-based chemotherapy. Many previous CDDP-based chemotherapy trials for bladder cancer have required a creatinine-clearance (Ccr) ≥ 60 ml/min for entry. However, there is little evidence on renal function assessed by estimated glomerular filtration rate (eGFR) using the 4-variable Modification of Diet in Renal Disease Study Equation (MDRD), which has recently been introduced, to determine the eligibility for CDDP-based chemotherapy.

To evaluate the proportion of patients with invasive urothelial carcinoma(UC) who would be ineligible (“unfit”) to receive CDDP-based chemotherapy based on eGFR criteria (eGFR < 60 ml/min/1.73 m²), and to determine the side effects of chemotherapy in these “unfit” patients, we conducted a retrospective clinical study.

Our study population consisted of 61 consecutive patients who underwent 100% dose CDDP-based chemotherapy for invasive UC with 24 h-Ccr ≥ 50 ml/min between June 2001 and July 2009. We assessed renal function using 3 equations (eGFR, Ccr according to Cockcroft-Gault formula (C-G Ccr), and Ccr examined by 24-hour urine collection (24 h-Ccr)) as well.

Mean values of eGFR, C-G Ccr, and 24 h-Ccr were 58.6, 68.9, and 82.8 ml/min, respectively ($P < 0.001$). In total, 29/61(48%) patients were ineligible (“unfit”) to receive chemotherapy based on eGFR criteria. However, there was no difference in the frequency of side effects between eGFR ≥ 60 ml/min/1.73 m² and eGFR < 60 ml/min/1.73 m² groups.

Our observations suggest that 24 h-Ccr ≥ 50 ml/min would be a reasonable cutoff for CDDP-based chemotherapy even when eGFR < 60 ml/min/1.73 m².

(Hinyokika Kyo 57 : 671-676, 2011)

Key words : Urothelial carcinoma, Renal function, Side effects

緒 言

腎の血液浄化の指標として、最も重要なのは糸球体濾過量 (GFR) であり、腎排泄性の薬剤を用いた化学療法の場合には GFR による投与量調整が推奨されている¹⁾。腎機能の評価方法としては、イヌリン・クリアランスが最も GFR を正確に反映するとされているが、測定の煩雑さもあり、臨床の現場での使用は限定されている。通常の化学療法施行時には、24時間蓄尿によるクレアチニンクリアランス (24 h-Ccr) や Cockcroft-Gault 方程式によるクレアチニンクリアラン

ス (C-G Ccr) 測定により腎機能評価が行われてきた。一方で、Kidney Diseases Outcomes Quality Initiative of the National Kidney Foundation によって慢性腎臓病 (CKD) の概念が導入され²⁾、腎機能評価として MDRD (Modification of diet in renal disease study equation) による estimated GFR (eGFR) の使用が推奨されてきている³⁾。

尿路上皮癌に対する化学療法としては、Cisplatin (CDDP) を中心とした化学療法が標準的治療法として施行されてきた。本邦では化学療法のレジメンとしては M-VAC 療法⁴⁾や MEC 療法⁵⁾がよく使用されて

きたが、2000年に gemcitabine および CDDP の併用療法の成績が報告されてから⁶⁾、GC 療法が2009年度の本邦でのガイドラインでも推奨グレードAで評価されている⁷⁾。どちらのレジメンでも CDDP を投与することになるが、腎機能低下症例では CDDP 不適格症例として CDDP の減量や CDDP を含まない他のレジメンへの変更を余儀なくされる。一般には Ccr $\geq$ 60 ml/min が CDDP の100%投与の基準とされており^{1,8)}、近年では eGFR にて 60 ml/min/1.73 m² を CDDP 適応のカットオフとしている報告も見られるが^{9,10)}、このカットオフ値の設定については明確なエビデンスはないのが現状である。今回、尿路上皮癌に対する M-VAC/MEC 療法において、eGFR 60 ml/min/1.73 m² を基準にした場合の、投薬基準の変更症例の率と、eGFR < 60 ml/min/1.73 m² の症例での腎機能変化と有害事象の頻度を明らかにするために後ろ向き研究を行った。

対 象 と 方 法

2001年6月から2009年7月までに京都大学病院泌尿器科において浸潤性または転移を伴う尿路上皮癌に対して CDDP を含む化学療法を行った症例のうち、過去に化学療法歴がなく、24 h-Ccr $\geq$ 50 ml/min でかつ初回化学療法の CDDP を減量せずに施行した61例を対象とした。当施設では、尿路上皮癌に対する化学療法として従来、24 h-Ccr $\geq$ 50 ml/min であれば、初回は CDDP の減量を行わずに化学療法を施行した。化学療法のレジメンは M-VAC 療法または MEC 療法を用いた。M-VAC 療法のプロトコールは4週サイクルで methotrexate (MTX) 30mg/m²/日 (1, 15, 22 日目)、vinblastine 3 mg/m²/日 (2, 15, 22 日目)、doxorubicin 30 mg/m²/日 (2 日目)、CDDP 70 mg/m²/日 (2 日目)を点滴静注した。MEC 療法のプロトコールは4週サイクルで MTX 30 mg/m²/日 (1, 15 日目)、epirubicin 50 mg/m²/日 (1 日目)、CDDP 50 mg/m²/日 (2, 3 日目)を点滴静注した。本研究対象期間においては術前 neoadjuvant 療法には M-VAC 療法を、術後 adjuvant 療法には MEC 療法を用いることが多かった。

まず最初に、腎機能評価方法としての eGFR と C-G Ccr の推定式自体の比較を、性別別に年齢や体重を固定して eGFR と C-G Ccr とで行った。

次に、腎機能評価方法として体表面積非補正 eGFR (MDRD)、C-G Ccr、24 h-Ccr の比較を行い、eGFR にて 60 ml/min/1.73 m² を基準にした場合の投薬基準の変更症例の割合を検討した。同一症例における腎機能評価方法別の GFR の予測値の比較には eGFR を体表面積非補正 eGFR に変換し単位を ml/min に統一した。

血清クレアチニン値 (Scr) は酵素法を用いて測定した。また、eGFR (MDRD) の計算式は2008年日本腎臓学会改訂版 aMDRD 式を用いた¹¹⁾。eGFR、体表面積非補正 eGFR、C-G Ccr、24 h-Ccr の計算式を以下に示す。

$$\text{eGFR (ml/min/1.73 m}^2\text{)} = k \times 194 \times (\text{Scr (mg/dl)})^{-1.094} \times (\text{年齢})^{-0.287}, k=1 \text{ (男性) or } 0.739 \text{ (女性)}.$$

$$\text{体表面積非補正 eGFR (ml/min)} = \text{eGFR} \times \text{体表面積 (m}^2\text{)} / 1.73.$$

$$\text{C-G Ccr (ml/min)} = k \times (140 - \text{年齢}) \times \text{体重 (kg)} / (72 \times \text{Scr (mg/dl)}), k=1 \text{ (男性) or } 0.85 \text{ (女性)}.$$

$$24 \text{ h-Ccr (ml/min)} = \text{Ucr (mg/dl)} \times \text{尿量 (ml/min)} / \text{Scr (mg/dl)}$$

Ucr : 尿中クレアチニン値

さらに、症例を A 群 (eGFR $\geq$ 60 ml/min/1.73 m²) と B 群 (eGFR < 60) の 2 群に分類し、1 コース目における患者背景、腎機能の変化と有害事象 (骨髄抑制・G-CSF 使用頻度・悪心・嘔吐・合併症) の頻度について検討した。化学療法後の eGFR は 1 サイクル終了時点でのデータをもとに算出した。有害事象は Common Terminology Criteria for Adverse Events v.3.0 に準じて、grade 3 以上の頻度について検討した。

統計解析には Stat View Ver. 3.0 を用い、3 種類の計算式の比較には一元配置分散分析およびポストホック試験を用いた。また、患者背景・腎機能変化・有害事象の比較検討については χ^2 二乗検定 (Yates の補正)・Mann-Whitney U test を用いた。p=0.05 未満の場合に有意差ありとした。

結 果

1. 背景 (Table 1)

61 例の年齢は平均 64.7 歳で、体表面積は平均 1.64 m² であった。膀胱癌は 31 例 (51%) で上部尿路癌は 30 例 (49%) であった。片腎の症例は 25 例 (41%) で、両腎でも片側尿管の完全閉塞による水腎症のために機能的単腎状態である症例は 4 例 (6%) であった。化学療法は MEC 療法が 43 例 (70%)、M-VAC 療法が 18 例 (30%) で施行された。治療目的としては、neoadjuvant 療法が 22 例 (36%) で、adjuvant 療法が 18 例 (30%)、治療目的が 21 例 (34%) であった。

A, B 群で背景を比較すると、体表面積は B 群のほうが有意に高かった (P=0.043)。また、病名は A 群で膀胱癌、B 群で上部尿路癌の割合が有意に高かった (P=0.007)。単腎症例は B 群で有意に多く (P<0.001)、治療法では A 群で M-VAC 療法、B 群で MEC 療法の割合が有意に高かった (P=0.004)。また、治療目的では A 群で neoadjuvant 療法、B 群で adjuvant 療法の頻度が高かった (P=0.034)。

2. 推定式自体の比較

Table 1. Patients' characteristics

	Total (N=61)	A: eGFR $\geq$ 60 (N=32)	B: eGFR<60(N=29)	P value [#]
Age (mean $\pm$ SD) (range) (year)	64.7 $\pm$ 9.3 (38-79)	65.4 $\pm$ 9.7 (38-79)	63.8 $\pm$ 8.9 (45-76)	0.512
Sex				0.260
Male (%)	42 (69)	20 (63)	22 (76)	
Female (%)	19 (31)	12 (33)	7 (24)	
BSA (mean $\pm$ SD) (range) (m ²)	1.64 $\pm$ 0.19 (1.20-2.00)	1.60 $\pm$ 0.20 (1.20-2.00)	1.69 $\pm$ 0.17 (1.40-1.98)	0.043
Disease				0.007
Bladder cancer (%)	31 (51)	22 (69)	9 (31)	
Upper tract urothelial carcinoma (%)	30 (49)	10 (31)	20 (69)	
Solitary kidney (%)	25 (41)	6 (19)	19 (66)	<0.001
Hydronephrosis (%)	4 (6)	2 (6)	2 (7)	0.999
Chemotherapy				0.004
M-VAC(%)	18 (30)	15 (47)	3 (10)	
MEC(%)	43 (70)	17 (53)	26 (90)	
Therapeutic aim				0.034
Neoadjuvant chemotherapy (%)	22 (36)	15 (47)	7 (24)	
Adjuvant chemotherapy (%)	18 (30)	5 (16)	13 (45)	
Therapeutic (%)	21 (34)	12 (37)	9 (31)	
eGFR (mean $\pm$ SD) (range) (ml/min/1.73 m ²)	62.0 $\pm$ 15.6 (34.7-106.8)	74.2 $\pm$ 11.0 (60.4-106.8)	48.6 $\pm$ 5.6 (34.7-58.3)	—
eGFR unadjusted for BSA (mean $\pm$ SD) (range) (ml/min)	58.6 $\pm$ 16.0 (34.7-119.56)	68.7 $\pm$ 15.4 (47.7-119.6)	47.4 $\pm$ 6.1 (34.7-56.6)	—
C-G Ccr (mean $\pm$ SD) (range) (ml/min)	68.9 $\pm$ 21.8 (39.2-164.9)	78.0 $\pm$ 24.3 (48.6-164.9)	58.8 $\pm$ 12.9 (39.2-97.4)	—
24 h-Ccr (mean $\pm$ SD) (range) (ml/min)	82.8 $\pm$ 26.0 (52-187)	92.8 $\pm$ 30.4 (52-187)	72.1 $\pm$ 14.3 (53-96)	—

BW: body weight, BSA: body surface area, eGFR: estimated glomerular filtration rate (ml/min/1.73 m²) = $k \times 194 \times (\text{Scr})^{-1.094} \times (\text{age})^{-0.287}$, $k = 1$ (male) or 0.739 (female), eGFR unadjusted for BSA (ml/min) = eGFR $\times$ BSA/1.73, C-G Ccr: Cockcroft-Gault Ccr (ml/min) = $k \times (140 - \text{age}) \times \text{BW (kg)} / (72 \times \text{Scr (mg/dl)})$, $k = 1$ (male) or 0.85 (female), 24 h-Ccr: 24-h urine collection Ccr (ml/min) = $\text{Ucr (mg/dl)} \times \text{V (ml/min)} / \text{Scr (mg/dl)}$, Scr: serum creatinine, Ucr: urine creatinine. # Continuous parameters compared using Mann-Whitney U test, and categorical parameters compared using chi-square test.

性別別に年齢や体重を固定して eGFR と C-G Ccr の推定式自体を直接比較してみると, 男女ともに eGFR<C-G Ccr となることが多く, 年齢が若く, 体重が重いほどその傾向が強かった (Fig. 1).

3. 腎機能評価方法の比較

61例の平均推定腎機能は体表面積非補正 eGFR 58.6 $\pm$ 16.0 ml/min, C-G Ccr 68.9 $\pm$ 21.8 ml/min, 24 h-Ccr 82.8 $\pm$ 26.0 ml/min であり 3 群間で有意な差を認

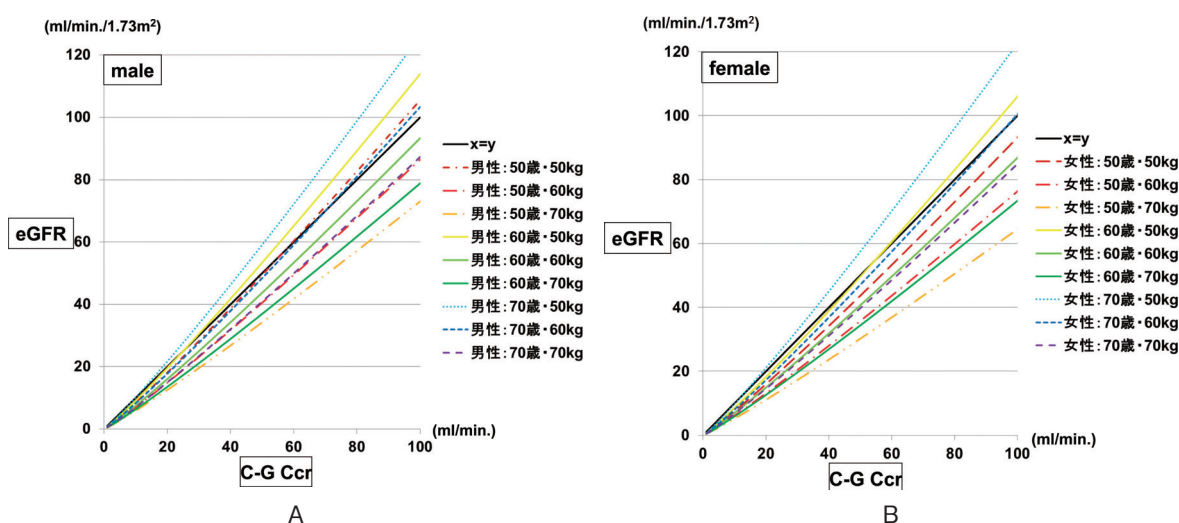


Fig. 1. Correlation between C-G Ccr formula and eGFR formula, stratified by gender, age and body weight. (A) male, (B) female. $x = \text{C-G Ccr (ml/min)}$, $y = \text{eGFR (ml/min/1.73 m}^2\text{)}$. male: $y = 1 \times 194 \times (1 \times (140 - \text{age}) \times \text{BW (kg)} / (72 \times x))^{-1.094} \times (\text{age})^{-0.287}$. female: $y = 0.739 \times 194 \times (0.85 \times (140 - \text{age}) \times \text{BW (kg)} / (72 \times x))^{-1.094} \times (\text{age})^{-0.287}$.

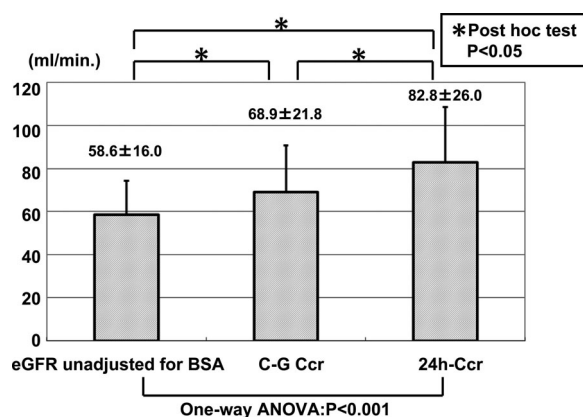


Fig. 2. Assessment of renal function by 3 equations.

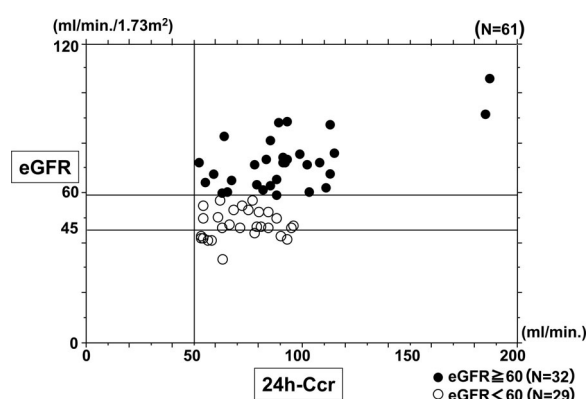


Fig. 3. The proportion of patients who would be ineligible to receive CDDP-based chemotherapy based on eGFR criteria.

めた ($p < 0.001$) (Fig. 2). 腎機能評価での数値の大きさは、体表面積非補正 $eGFR < C-G \text{ Ccr} < 24 \text{ h-Ccr}$ の順であり、 $24 \text{ h-Ccr} \geq 50 \text{ ml/min}$ であっても、29/61例 (48%) で $eGFR < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ であった

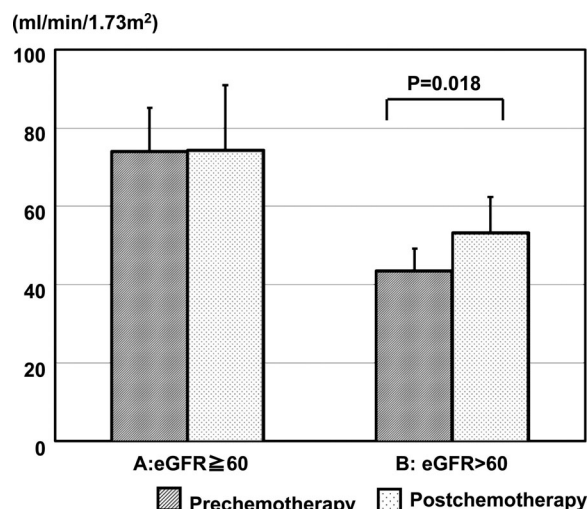


Fig. 4. eGFR before and after chemotherapy, stratified by eGFR values.

(Fig. 3). また、 $eGFR < 45 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ の症例も8例 (13%) 認めた。

4. eGFR による腎機能別の副作用頻度

1 コース目における腎機能は、両群ともに明らかな低下は認められなかった。むしろ、B 群 ($eGFR < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) では有意に腎機能 ($eGFR$) が改善していた ($P = 0.018$) (Fig. 4)。A 群で2例、B 群で1例に一過性の Scr 上昇を認めたが、どちらも1コース終了時には化学療法施行前の値まで回復していた。

A 群と B 群で1コース目におけるその他の有害事象 (骨髄抑制・GCSF 使用頻度・悪心・嘔吐・合併症) の頻度に有意差は認められなかった (Table 2)。

考 察

これまでの報告によると、Ccr と GFR を比較する

Table 2. eGFR change and side effects, stratified by eGFR values

	A: eGFR ≥ 60 (N=32)	B: eGFR < 60 (N=29)	P value [#]
Postchemotherapy eGFR (mean $\pm$ SD) (ml/min/1.73 m ²)	74.5 $\pm$ 16.4	53.4 $\pm$ 9.0	—
eGFR change after chemotherapy (mean $\pm$ SD) (ml/min/1.73 m ²)	-0.5 $\pm$ 13.1	4.8 $\pm$ 7.9	0.037
Leukopenia ($\geq G3$)* (%)	10 (31)	5 (17)	0.331
Neutropenia ($\geq G3$)* (%)	22 (69)	16 (55)	0.274
Use of GCSF (%)	24 (75)	19 (66)	0.596
Thrombocytopenia ($\geq G3$)* (%)	0 (0)	2 (7)	0.429
Anemia ($\geq G3$)* (%)	2 (6)	0 (0)	0.516
Nausea ($\geq G3$)* (%)	10 (31)	9 (31)	0.796
Vomit ($\geq G3$)* (%)	3 (9)	1 (3)	0.677
Other side effects (%)	2 (6)	5 (17)	0.345
transient Scr elevation: 2 cases gastrointestinal bleeding: 2 cases pulmonary embolism: 1 case hearing impairment: 1 case transient Scr elevation: 1 case			

* Common Terminology Criteria for Adverse Events v. 3.0, eGFR change after chemotherapy = Postchemotherapy eGFR - Prechemotherapy eGFR. # Continuous parameters compared using Mann-Whitney U test, and categorical parameters compared using chi-square test.

と値は一概には一致しないと言われ、このため腎機能評価方法により腎機能の数値が異なるという問題点がある¹¹⁾。実際、性別別に年齢や体重を固定して eGFR と C-G Ccr の推定式自体を直接比較してみても、 $eGFR < C-G \text{ Ccr}$ となることが多く、年齢が若く、体重が重いほどその傾向が強かった。さらに単位を揃えても Ccr は GFR より 20~30% 高値になると言われており¹²⁾、本検討でも 3 種類の腎機能評価での数値の大きさは体表面積非補正 $eGFR < C-G \text{ Ccr} < 24 \text{ h-Ccr}$ の順であった。Ccr が高値になった他の理由として、Scr の測定方法の影響が考えられる。Scr の測定方法には Jaffe 法と酵素法があり、現在日本では酵素法で測定されている。酵素法は Jaffe 法よりも Scr が 0.2 mg/dl 低く測定されるとの報告もある¹³⁾。今回の検討では eGFR は酵素法に対応した 2008 年日本腎臓学会改訂版 aMDRD 式を用いているため、Scr の測定方法の影響はないと考えられるが、Ccr に関しては酵素法によって Scr が低く測定されたために Ccr がより高く測定された可能性がある。

また、本検討では $24 \text{ h-Ccr} \geq 50 \text{ ml/min}$ であっても、約半数の症例で $eGFR < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ あった。尿路上皮癌患者では高齢や水腎症、腎尿管全摘術後の影響などで CKD の割合が多く、Ccr にて 60 ml/min を基準にしても 41% の患者が腎機能の影響で CDDP を含む化学療法の適応から外れるとの報告がある¹⁰⁾。そのため、 $eGFR$ にて $60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ を基準にするとさらに多くの症例が不適格とされ化学療法の恩恵を受けられない可能性がある。実際に、 $eGFR$ にて $60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ を基準にすると腎尿管全摘術後の患者では 78~81% が CDDP を含む化学療法の適応から外れるとの報告もある^{14,15)}。

腎機能低下例に対して投与量調整なしに抗癌剤を投与すると腎機能悪化や重篤な骨髄抑制などの副作用発現頻度が増加すると言われている⁸⁾。しかし、実際にどの程度までの腎機能低下であれば投与量調整を行わずに安全に施行できるかについて言及した報告は少ない¹⁶⁾。そこで、われわれは $eGFR < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ の CKD 症例であっても、当該施設で元来施行してきた $Ccr \geq 50 \text{ ml/min}$ などの基準を満たせば、腎機能悪化や有害事象のリスクを増やすことなく CDDP の 100% 投与が行えるのではないかと考え、本検討を行った。

本研究で最も重視したのは CDDP の代表的な副作用としての腎障害である。CDDP はその 90% が尿中排泄されると言われ、その腎障害は尿管基底膜の肥厚と間質の線維化による尿管上皮の変性が特徴とされ¹⁷⁾。CDDP による腎機能障害のリスク因子としては、合計 450 mg/m^2 以上の投与や脱水、心不全、貧血、腎毒性をもつ多剤の併用、腎機能低下例への投与

量調整なしの投与などが言われている¹⁸⁾。100~200 mg/m^2 で CDDP を複数回投与すると Ccr がベースラインの 60~80% に低下するという報告や¹⁹⁾、50 mg/m^2 の単回投与でも 28~36% に腎毒性を起こすとの報告もある²⁰⁾。実際に、CDDP による腎機能低下は一部の症例では正常化するが、腎機能低下の進行により治療の継続ができなくなる症例もあると報告されている²¹⁾。しかし本検討では、A 群、B 群ともに化学療法後に明らかな腎機能低下を認めず、むしろ、B 群では化学療法後に腎機能が優位に改善していた。これは B 群に化学療法により腫瘍に伴う水腎症が解除された症例や化学療法の効果によって担癌による全身状態や脱水傾向が改善した症例、化学療法や臥床によって筋肉量が減り Scr が低下した症例などが含まれていたことが可能性として考えられる。また、A 群で 2 例、B 群で 1 例に一過性の Scr 上昇を認めたが、どちらも 1 コース終了時には化学療法施行前の値まで回復していた。

その他の抗癌剤の代表的な副作用として、造血幹細胞障害による骨髄抑制や腸管粘膜障害などに起因する消化器症状がある。本検討では、A 群と B 群ともに、1 コース目における有害事象（骨髄抑制・G-CSF 使用頻度・悪心・嘔吐・合併症）の頻度に有意差は認められなかった。

今回の検討は、後ろ向きであるため A 群と B 群でいくつかの背景因子に相違があった。まず、B 群の方が体表面積が大きい症例が多かった。これは、体表面積の大きい症例ほど、体表面積補正をする（単位を ml/min/1.73 m^2 にする）と eGFR 値が小さくなりやすいためと考える。また、A 群で膀胱癌と M-VAC 療法、neoadjuvant 療法の症例が多く、逆に B 群では上部尿路癌と MEC 療法、adjuvant 療法の症例が多く単腎症例も多かった。M-VAC 療法と neoadjuvant 療法、MEC 療法と adjuvant 療法の交絡については、当院では neoadjuvant 療法では基本的に M-VAC 療法、adjuvant 療法では基本的に MEC 療法を用いていたことが原因と考えられる。B 群で adjuvant 療法症例が多くなった理由としては、上部尿路腫瘍の術後、単腎となり腎機能が低下している状況で adjuvant の MEC 療法を行う症例が多かったことが一因と考えられる。

本研究には、その他にもいくつかの欠点がある。後ろ向き研究であること、症例数が少ないこと、1 コースに限った評価であることなどである。しかしながら本研究の結果により、 $eGFR < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ の症例であっても、 $24 \text{ h-Ccr} \geq 50 \text{ ml/min}$ であれば減量なしで安全に投与出来る可能性が示唆された。化学療法時の腎機能障害に対する適切な eGFR のカットオフ値の設定は、副作用予防のみならず、より多くの患者が化学療法の恩恵にあずかるためにも重要である。

今後、大規模な研究によって、化学療法時の腎機能障害に関する eGFR のカットオフ値についての探索が求められる。

結 論

3 種類の腎機能評価での数値の大きさは体表面積非補正 eGFR < C-G Ccr < 24 h-Ccr の順で、24 h-Ccr $\geq$ 50 ml/min であっても、約半数の症例で eGFR < 60 ml/min/1.73 m² であった。eGFR の評価では本来抗癌剤投与量の減量を考慮すべき症例 (eGFR < 60 ml/min/1.73 m²) でも、有害事象には差を認めなかった。eGFR < 60 ml/min/1.73 m² の症例であっても、24 h-Ccr $\geq$ 50 ml/min であれば減量なしで安全に投与出来る可能性が示唆された。今後さらなる症例の蓄積が求められる。

文 献

- 1) Lichtman SM, Wildiers H, Launay-Vacher V, et al.: International Society of Geriatric Oncology (SIOG) recommendations for the adjustment of dosing in elderly cancer patients with renal insufficiency. *Eur J Cancer* **43**: 14-34, 2007
- 2) Coresh J, Astor BC, Greene T, et al.: Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Kidney Dis* **41**: 1-12, 2003
- 3) 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* **130**: 461-470, 1999
- 4) Sternberg CN, Yagoda A, Scher HI, et al.: M-VAC (methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin) for advanced transitional cell carcinoma of the urothelium. *J Urol* **139**: 461-469, 1988
- 5) Kuroda M, Kotake T, Akaza H, et al.: Efficacy of dose-intensified MEC (methotrexate, epirubicin and cisplatin) chemotherapy for advanced urothelial carcinoma: a prospective randomized trial comparing MEC and M-VAC (methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin). Japanese Urothelial Cancer Research Group. *Jpn J Clin Oncol* **28**: 497-501, 1998
- 6) von der Maase H, Hansen SW, Roberts JT, et al.: Gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in advanced or metastatic bladder cancer: results of a large, randomized, multinational, multicenter, phase III study. *J Clin Oncol* **18**: 3068-3077, 2000
- 7) 横溝 晃, 内藤誠二: 全身化学療法. 2009年版膀胱癌診療ガイドライン. 日本泌尿器科学会 編, 第1版, pp 71-79, 医学図書出版株式会社, 東京, 2009
- 8) Kintzel PE and Dorr RT: Anticancer drug renal toxicity and elimination: dosing guidelines for altered renal function. *Cancer Treat Rev* **21**: 33-64, 1995
- 9) Dash A, Galsky MD, Vickers AJ, et al.: Impact of renal impairment on eligibility for adjuvant cisplatin-based chemotherapy in patients with urothelial carcinoma of the bladder. *Cancer* **107**: 506-513, 2006
- 10) Canter D, Viterbo R, Kutikov A, et al.: Baseline renal function status limits patient eligibility to receive perioperative chemotherapy for invasive bladder cancer and is minimally affected by radical cystectomy. *Urology* **77**: 160-165, 2011
- 11) Matsuo S, Imai E, Horio M, et al.: Collaborators developing the Japanese equation for estimated GFR: revised equations for estimated GFR from serum creatinine in Japan. *Am J Kidney Dis* **53**: 982-992, 2009
- 12) 今井圓裕: 腎機能の評価と eGFR. 日医師会誌 **138**: 1533-1537, 2009
- 13) 今井圓裕, 堀尾 勝: 新しい腎機能評価法. 日内会誌 **96**: 881-886, 2007
- 14) Kaag MG, O'Malley RL, O'Malley P, et al.: Changes in renal function following nephroureterectomy may affect the use of perioperative chemotherapy. *Eur Urol* **58**: 581-587, 2010
- 15) Lane BR, Smith AK, Larson BT, et al.: Chronic kidney disease after nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma and implications for the administration of perioperative chemotherapy. *Cancer* **116**: 2967-2973, 2010
- 16) Raj GV, Iasonos A, Herr H, et al.: Formulas calculating creatinine clearance are inadequate for determining eligibility for Cisplatin-based chemotherapy in bladder cancer. *J Clin Oncol* **24**: 3095-3100, 2006
- 17) Dentino M, Luft FC, Yum MN, et al.: Long term effect of cis-diamminedichloride platinum (CDDP) on renal function and structure in man. *Cancer* **41**: 1274-1281, 1978
- 18) Schetz M, Dasta J, Goldstein S, et al.: Drug-induced acute kidney injury. *Curr Opin Crit Care* **11**: 555-565, 2005
- 19) Dentino M, Luft FC, Yum MN, et al.: Long term effect of cis-diamminedichloride platinum (CDDP) on renal function and structure in man. *Cancer* **41**: 1274-1281, 1978
- 20) Lichtman SM and Boparai MK: Anticancer drug therapy in the older cancer patient: pharmacology and polypharmacy. *Curr Treat Options Oncol* **9**: 191-203, 2008
- 21) MacLeod PM, Tyrell CJ and Keeling DH: The effect of cisplatin on renal function in patients with testicular tumours. *Clin Radiol* **39**: 190-192, 1988

(Received on February 23, 2011)
(Accepted on August 8, 2011)