

アンジオテンシン受容体拮抗薬を併用し抗癌治療を継続しえた VEGF 阻害薬ベバシズマブ関連糸球体障害の 1 例

春原浩太郎 坪井伸夫 中尾正嗣 小池健太郎
福井 亮 宮崎陽一 川村哲也 小倉 誠
横尾 隆

A case of glomerulopathy associated with the vascular endothelial growth factor inhibitor bevacizumab

Kotaro HARUHARA, Nobuo TSUBOI, Masatsugu NAKAO, Kentaro KOIKE, Akira FUKUI,
Yoichi MIYAZAKI, Tetsuya KAWAMURA, Makoto OGURA, and Takashi YOKOO

Division of Nephrology and Hypertension, Department of Internal Medicine,
The Jikei University School of Medicine, Tokyo, Japan

要 旨

症例は 73 歳，女性。腹膜癌 stage IIIc の診断のもと，両側卵巣＋子宮全摘術施行後，パクリタキセル (PTX)＋カルボプラチン (CBDCA) による治療を施行。初発約 4 年後に腹膜癌再発を認め，PTX＋CBDCA に血管内皮成長因子 (VEGF) 阻害薬ベバシズマブ (bevacizumab : Bev) を加えた治療を行った。以降 3 週毎の Bev 単剤投与にて臨床的寛解が維持されたが，Bev 投与開始 6 カ月後より蛋白尿が顕性化し，徐々に増加した。腎生検光顕所見では，びまん性に糸球体糸脚の wrinkling と二重化を認め，免疫染色では免疫複合体沈着を認めなかった。電顕では糸球体に広範な内皮下腔の開大と内皮細胞の腫大を認めた。これらの所見は，既報の VEGF 阻害薬による治療と関連した腎障害の病理組織所見と合致した。アンジオテンシン受容体拮抗薬 (ARB) ロサルタン投与を併用し，現在まで抗癌治療を継続している。本例では，ARB 投与による腎保護療法が奏効し，Bev による抗癌治療の継続に寄与した可能性があると考えられた。

The patient was a 73-year-old Japanese female diagnosed with stage IIIc primary peritoneal cancer. After undergoing total hysterectomy and bilateral oophorectomy, she received regimens consisting of paclitaxel (PTX) and carboplatin (CBDCA). She subsequently developed recurrence four years after the disease onset and was treated with PTX, CBDCA and the vascular endothelial growth factor (VEGF) inhibitor bevacizumab (Bev). Although clinical remission was maintained with the administration of Bev monotherapy every three weeks, proteinuria was detected six months later, and gradually increased. The findings of a renal biopsy showed diffuse wrinkling and double contouring of the glomerular tufts under light microscopy, although no immune complex deposition was observed on immunostaining. Additionally, electron microscopy showed hypertrophy of glomerular endothelial cells and widening of the subendothelial spaces. These histopathological findings were fully consistent with those of reported patients treated with VEGF inhibitors. The proteinuria attenuated following the initiation of treatment with losartan. Therefore, the administration of renoprotective therapy contributed to the patient's ability to continue the anticancer regimen with Bev in this case.

Jpn J Nephrol 2014 ; 56 : 000-000.

Key words : bevacizumab, endothelial cell injury, proteinuria, vascular endothelial growth factor

はじめに

悪性腫瘍における血管新生は腫瘍の増大に必要不可欠であり、浸潤や転移の過程においても重要である。主として低酸素状態が引き金となり、血管新生促進因子が分泌されることによって血管新生が促進されると考えられている。血管内皮成長因子(vascular endothelial growth factor: VEGF)はこれまで同定されているなかでも最も強力な血管新生促進効果を有する内因性増殖因子のうちの一つであり、血管内皮細胞の表面に発現する特異的受容体を介してその作用を発揮することが明らかにされている。VEGF 阻害薬ベバシズマブ(bevacizumab: Bev)は VEGF に対するキメラ型ヒト化 IgG モノクローナル抗体である。Bev は大腸癌をはじめとする多くの悪性腫瘍に対して投与され、その有効性に関するエビデンスが集積されており、実臨床で使用の頻度が増加している薬剤である¹⁻³⁾。

腎において VEGF は糸球体上皮細胞より恒常的に分泌され、糸球体内皮細胞の構造・機能維持に不可欠な因子と考えられており、VEGF 阻害薬の投与は、しばしば糸球体内皮細胞障害による腎組織障害と関連することが知られている⁴⁾。これまでの臨床研究の結果、Bev 投与例では蛋白尿が約 40~60%、ネフローゼ症候群が約 1~6% に認められ、腎機能低下や末期腎不全に至る症例も報告されている^{5,6)}。

今回、腎生検による組織診断が得られ、アンジオテンシン受容体拮抗薬(ARB)投与を含む内科的治療により、減量中断なく抗癌治療を継続しえた Bev 関連糸球体障害の 1 例を経験したので、文献的考察を含めて報告する。

症 例

患者：73 歳，女性

主 訴：蛋白尿精査目的

現病歴：2001 年(62 歳時)より 2 型糖尿病，気管支喘息を指摘され，近医通院中であつた。2007 年 5 月(68 歳時)，前医で撮像された腹部 CT で腹水を指摘され，当院婦人科を紹介受診。精査の結果，腹膜癌 stage IIIc と診断され，両側卵巣＋子宮全摘術が施行された。2007 年 7 月より 2008 年 2 月までパクリタキセル(PTX)＋カルボプラチン(CBDCA) 8 コースが投与された。2011 年 7 月(72 歳時)腹膜癌再発を認め，PTX＋CBDCA に VEGF 阻害薬ベバシズマブ(Bev)を加え 6 コースが投与された。以降 21 日毎の Bev 単剤投与(5 mg/kg/週)により臨床的寛解が維持された。Bev 投与開始前には尿蛋白陰性が確認されていたが，尿蛋白排出が 12 年 1 月 0.2，4 月 0.4，6 月 1.4，11 月 2.0(g/gCr)と漸増したため，精査目的に入院となった。

既往歴：62 歳時 2 型糖尿病，気管支喘息

常用薬：ニフェジピン 20 mg/分 1 夕，ピタバスタチン 2 mg/分 1 夕，グリクラジド 20 mg/分 1 朝，シタグリプチン 50 mg/分 1 朝，フルチカゾン 2 吸入/分 2 朝夕

喫煙歴：なし

飲酒歴：機会飲酒

家族歴：母；糖尿病

入院時現症：身長 158 cm，体重 53.5 kg，BMI 21.4 kg/m²，意識清明，血圧 122/66 mmHg，脈拍 66/分，体温 36.0°C，SpO₂ 99% (室内気)，眼瞼結膜貧血様なし。咽頭発赤・腫脹

Table 1 Laboratory findings on admission

Complete blood count		Biochemistry/Immunology			Urinarysis		
WBC	6,400/ μ L	LDH	204 I/U	HbA1c	7.0 %	Protein	0.96 g/day
RBC	411×10^4 / μ L	TP	6.7 g/dL	IgG	1,012 mg/dL		1.22 g/gCr
Hb	12.3 g/dL	Alb	3.7 g/dL	IgA	218 mg/dL	RBC	1~4/F
Ht	37.2 %	UN	16 mg/dL	IgM	62 mg/dL	Dysmorphic RBC	(-)
PLT	19.6×10^4 / μ L	Cr	0.68 mg/dL	C3	113 mg/dL	24 hr-CCr	87 mL/min
		eGFR	64 mL/min	C4	19 mg/dL	Sodium chloride	
Coagulation		UA	3.6 mg/dL	CH50	53.3 U/mL		9.8 g/day
PT-INR	<1.0	Na	138 mmol/L	ASO	97 IU/mL		
APTT	24.8 sec	K	4.5 mmol/L	ASK	1,280×		
Fbg	372 mg/dL	Cl	104 mmol/L	ANA(IF)	40×		
		Ca	9.1 mg/dL	MPO-ANCA	<10E・U		
		IP	3.1 mg/dL	PR3-ANCA	<10E・U		
		Mg	2.1 mg/dL	Anti-GBM Ab	<10E・U		
		CRP	0.04 mg/dL	Cryoglobulin test	(-)		
				Immuno-electrophoresis			
				M-protein	(-)		

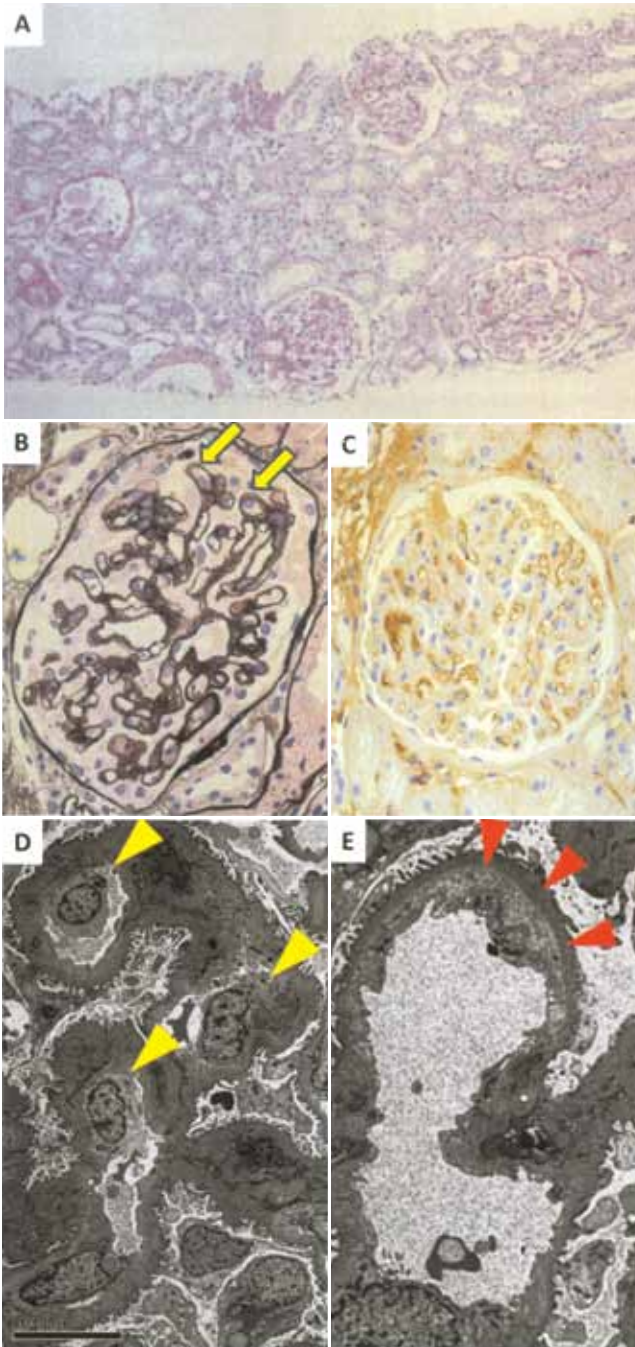


Fig. 1 Renal biopsy findings

A,B : Diffuse wrinkling and double contouring (allows) of the glomerular tufts were observed in the renal biopsy specimen under light microscopy.

C : Immunohistochemical staining for fibrinogen shows positive results.

D,E : Electron microscopy shows hypertrophy of glomerular endothelial cells (yellow allow heads) and widening of the subendothelial spaces (red allow heads).

A : Periodic acid-Schiff stain, original magnification ($\times 100$)

B : Periodic acid- methenamine-silver stain, original magnification ($\times 400$)

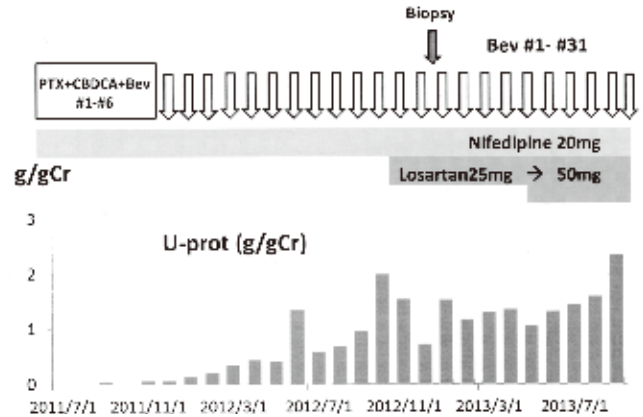


Fig. 2 Clinical course

Although clinical remission was maintained with the administration of Bev monotherapy every three weeks, proteinuria was detected six months later, and gradually increased to the maximum level of 2.0 g/gCr. UPF remained at approximately 1 g/gCr after the initiation of losartan ; therefore, the treatment with Bev was continued without interruption, and no evidence of tumor recurrence was observed.

なし。心雑音、肺雑音なし。腹部平坦・軟、下腹部正中に手術痕あり。下腿浮腫なし。紫斑なし。明らかな下肢振動覚低下を認めない。

入院時検査所見(Table 1) : 血液検査では、血清 Cr 0.68 mg/dL, eGFR 64 mL/分で明らかな腎機能低下は認めず。また、軽度貧血および HbA1c 高値を認めた。尿検査では、尿蛋白量 0.96 g/日、顕微鏡的血尿は認めず。眼底検査では糖尿病性網膜症を認めず。腹部 CT 上、明らかな腎萎縮、辺縁不整を認めず。

腎生検所見(Fig. 1) : 光顕所見 ; 糸球体 16 個、全節性硬化 3 個、分節性硬化 0 個、半月体 0 個、癒着 0 個。非硬化糸球体には、びまん性に糸球体係蹄の wrinkling と二重化を認めた。メサンギウム基質の軽度増加を認めるが、メサンギウム細胞増多は認めなかった。結節性病変は認めなかったが、軽度の滲出性病変を巣状かつ分節性に認めた。また、係蹄内に血栓および塞栓は認めなかった。明らかな間質への炎症性細胞浸潤や尿管管炎を認めず、尿管管間質障害度は約 5 % であった。血管系では、軽度の小葉間動脈内膜肥厚を認めたが、明らかな細動脈硝子化は認めなかった。免疫染色では、IgG, IgA, C3, C1q はいずれも陰性であった。IgM およびフィブリノーゲン染色は糸球体係蹄壁に沿って陽性であった。電顕では、観察された多くの糸球体内皮細胞に腫大を認めた。一部の糸球体係蹄壁では、内皮下腔開大と同部位へのフィブリン様物質の沈着を認めた。以上より、広範な糸球体内皮細胞障害が強く示唆される病

Table 2 Blood pressure and urinary protein excretion

	Jul 2011	Nov 2011	Mar 2012	Jul 2012	Nov 2012	Mar 2013	Jul 2013
U-prot (mg/dL)	0	7	36	100	52	46	68
U-Cre (mg/dL)	42.3	120.2	104.8	57.3	26.3	35.1	45.9
Office BP (mmHg)	145/90	132/77	127/81	134/80	122/66	128/70	119/78

理組織学的所見と考えられた。

臨床経過(Fig. 2) : Bev 投与前の2011年7月の時点で尿蛋白は定性検査にて陰性であった。この際に血圧高値を認めたため、当科紹介となり、ニフェジピン 20 mg/日の内服が開始された。Bev 投与開始に伴い尿蛋白排出が、2012年1月0.2, 4月0.4, 6月1.4, 11月2.0(g/gCr)と漸増したため、抗蛋白尿効果を期待し2012年10月よりロサルタン 25 mg/日の内服が開始された。2012年12月経皮的腎生検施行、上記所見が得られた。2013年5月よりロサルタンは50 mg/日へ増量された。尿蛋白量は1 g/gCr前後で推移したため、Bev 投与は減量中断なく継続されており、2013年10月時点で腹膜癌再発の所見は認められていない。降圧薬開始前の血圧は140/90 mmHg 前後であったが、降圧薬内服開始以降は130/80 mmHg 未満に管理された(Table 2)。また、この間の血糖管理も良好であり、経口血糖降下薬の追加変更なく経過した。

考 察

VEGF 阻害薬に関連した腎病理組織像は、妊娠高血圧腎症における腎組織病変と酷似することが報告されている。妊娠高血圧腎症では、母体胎盤で過剰産生された可溶性 fms 様チロシンキナーゼ 1(soluble fms-like tyrosine kinase 1 : s-Flt1)に VEGF がトラップされることが腎組織障害につながると考えられており、これら2つの病態にはほぼ同一の機序が想定されている^{7,8)}。本症例の腎病理所見では、びまん性に糸球体内皮下腔の開大と同部位へのフィブリン様物質の沈着、免疫染色で係蹄壁に沿ってフィブリノーゲン染色陽性を認めた。以上は広範な糸球体内皮細胞障害の結果と考えられ、過去の VEGF 阻害薬関連腎障害で報告された知見に矛盾しなかった^{4,9)}。本症例では既報でいわれるような血栓性微小血管障害症(thrombotic microangiopathy : TMA)の病理組織所見は認めなかった。TMA の病理組織所見は、Eremina らのケースシリーズ⁴⁾では6例全例で、

Izzedine らの報告⁵⁾では16例中12例(前述の6例を含む)で認めたと報告されている。TMA 所見は VEGF 阻害薬関連腎障害において高頻度に認めるものの、必須の所見ではないと考えられる。本症例では、各種臨床検査所見および腎生検所見から他の一次性および二次性腎疾患を示唆する所見は得られなかった。Bev 投与に先行して PTX および CBDCA 投与歴があったが、これらの薬剤による糸球体障害の報告は、われわれが検索しえた限りではなかった。

これまでに行われた多くの臨床試験では、尿蛋白 1 g/日以下ならば、Bev 投与を継続可能とし、1 g/日を超える蛋白尿を認めた場合には Bev 投与中止後、蛋白尿を経過観察するプロトコルが用いられてきた¹⁰⁾。一方で、Bev に関連した蛋白尿に対して推奨される Bev の休薬は、悪性腫瘍の進展により生命予後を悪化させる可能性が懸念される。本症例では、RAS 阻害薬併用を含む内科的治療を行い、1 g/gCr 程度の蛋白尿は継続したものの、腎機能は保持され、Bev による抗癌治療を休薬することなく経過している。今後、VEGF 阻害薬の抗腫瘍効果を考慮したうえで、腎保護のみならず、生命予後や QOL を最大化する観点からの減量または投与中止基準に関して検討が必要と考えられる。

Wu らの報告¹¹⁾では、Bev 投与により用量依存性に蛋白尿の頻度が増加することが示されている。また同研究では、腎細胞癌症例では他の原疾患と比較して有意に蛋白尿の出現頻度が高いことを報告している。腎細胞癌症例では腎摘出術を施行している割合が高く、相対的なネフロン数減少に伴う血行動態的負荷の増大が背景に存在したことが予想され、蛋白尿出現頻度の増加に寄与したものと考えられた。本症例では、低出生体重歴や腎摘出歴など、低ネフロン数またはネフロン数の減少と関連すると考えられる既往を認めなかった。本症例では、約11年間の糖尿病罹患歴があったが、腎生検所見では、糸球体内皮細胞障害以外に積極的に糖尿病性腎症を疑う所見には乏しかった。また、全節硬化糸球体の割合は低く、残存糸球体には分節硬化を認めなかった。したがって、本例が顕性蛋白尿にまで進

展した要因として、相対的ネフロン数減少の関与は明らかではない。

現時点では、Bev 投与に伴う高血圧および尿蛋白に対して推奨されている特定の薬剤はない¹²⁾。最近では Bev 休業に加え、RAS 阻害薬投与により尿蛋白減少を認めた症例が報告されているが^{13,14)}、RAS 阻害薬が VEGF 阻害薬投与下に抗蛋白尿効果を示す機序は明らかにされていない。近年、VEGF 阻害薬投与による高血圧および蛋白尿出現の機序として、エンドセリン 1 (ET-1) を介する経路の活性化が注目されている^{15,16)}。動物実験では、ET-1 投与により血圧非依存性に糸球体基底膜透過性亢進が誘導されることが示されている¹⁷⁾。また、アンジオテンシン II と ET-1 を介する経路にはクロストークの存在が示唆される研究結果も報告されている^{18,19)}。すなわち、VEGF 阻害薬投与下で ARB 投与が抗蛋白尿効果を示す一つの機序として、ARB による ET-1 阻害が関与する可能性が考えられる。このような観点から、ET-1 拮抗薬は、VEGF 阻害薬投与下において降圧効果や抗蛋白尿効果が期待されるが、抗腫瘍効果への影響や安全性に関しては不明であり、現在臨床試験が進行中である^{20,21)}。

結 語

ARB 投与を含む内科的治療を行い、減量中断なく抗腫瘍治療を継続した Bev 関連糸球体障害の 1 例を経験した。VEGF 阻害薬を用いた抗腫瘍治療に際して、定期的な血圧および尿所見の観察と腎障害に対して早期から治療介入を行うことの有用性が示唆された。

謝 辞

本論文の要旨は第 43 回日本腎臓学会東部学術集会(平成 25 年 10 月)で発表した。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

文 献

1. Cavallaro U, Christofori G. Molecular mechanisms of tumor angiogenesis and tumor progression. *J Neurooncol* 2000 ; 50 : 63-70.
2. Folkman J. Role of angiogenesis in tumor growth and metastasis. *Semin Oncol* 2002 ; 29 : 15-18.
3. Hicklin DJ, Ellis LM. Role of the vascular endothelial growth factor pathway in tumor growth and angiogenesis. *J Clin Oncol* 2005 ; 23 : 1011-1027.
4. Eremina V, Jefferson JA, Kowalewska J, Hochster H, Haas M, Weisstuch J, Richardson C, Kopp JB, Kabir MG, Backx PH, Gerber HP, Ferrara N, Barisoni L, Alpers CE, Quaggin SE. VEGF inhibition and renal thrombotic microangiopathy. *N Engl J Med* 2008 ; 358 : 1129-1136.
5. Izzedine H, Massard C, Spano JP, Goldwasser F, Khayat D, Soria JC. VEGF signalling inhibition-induced proteinuria : Mechanisms, significance and management. *Eur J Cancer* 2010 ; 446 : 439-448.
6. Stylianou K, Lioudaki E, Papadimitraki E, Kokologiannakis G, Kroustalakis N, Liotsi C, Giannakakis K, Georgoulas V, Daphnis E. Crescentic glomerulonephritis associated with vascular endothelial growth factor (VEGF) inhibitor and bisphosphonate administration. *Nephrol Dial Transplant* 2011 ; 26 : 1742-1745.
7. Maynard SE, Min JY, Merchan J, Lim KH, Li J, Mondal S, Libermann TA, Morgan JP, Sellke FW, Stillman IE, Epstein FH, Sukhatme VP, Karumanchi SA. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. *J Clin Invest* 2003 ; 111 : 649-658.
8. Sugimoto H, Hamano Y, Charytan D, Cosgrove D, Kieran M, Sudhakar A, Kalluri R. Neutralization of circulating vascular endothelial growth factor (VEGF) by anti-VEGF antibodies and soluble VEGF receptor 1 (sFlt-1) induces proteinuria. *J Biol Chem* 2003 ; 278 : 12605-12608.
9. Stokes MB, Erazo MC, D'Agati VD. Glomerular disease related to anti-VEGF therapy. *Kidney Int* 2008 ; 74 : 1487-1491.
10. Ohtsu A, Shah MA, Van Cutsem E, Rha SY, Sawaki A, Park SR, Lim HY, Yamada Y, Wu J, Langer B, Starnawski M, Kang YK. Bevacizumab in combination with chemotherapy as first-line therapy in advanced gastric cancer : a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study. *J Clin Oncol* 2011 ; 29 : 3968-3976.
11. Wu S, Kim C, Baer L, Zhu X. Bevacizumab increases risk for severe proteinuria in cancer patients. *J Am Soc Nephrol* 2010 ; 21 : 1381-1389.
12. Lankhorst S, Kappers MH, van Esch JH, Danser AH, van den Meiracker AH. Mechanism of hypertension and proteinuria during angiogenesis inhibition : evolving role of endothelin-1. *J Hypertens* 2013 ; 31 : 444-454.
13. Molteni A, Heffelfinger S, Moulder JE, Uhal B, Castellani WJ. Potential deployment of angiotensin I converting enzyme inhibitors and of angiotensin II type 1 and type 2 receptor blockers in cancer chemotherapy. *Anticancer Agents Med Chem* 2006 ; 6 : 451-460.
14. Roncone D, Satoskar A, Nadasdy T, Monk JP, Rovin BH. Proteinuria in a patient receiving anti-VEGF therapy for metastatic renal cell carcinoma. *Nat Clin Pract Nephrol* 2007 ; 5 : 287-293.
15. Kappers MH, Smedts FM, Horn T, van Esch JH, Sleijfer S, Leijten F, Wesseling S, Strevens H, Jan Danser AH, van den Meiracker AH. The vascular endothelial growth factor receptor inhibitor sunitinib causes a preeclampsia-like syndrome with activation of the endothelin system. *Hypertension* 2011 ; 58 :

- 295-302.
16. George EM, Granger JP. Linking placental ischemia and hypertension in preeclampsia : role of endothelin 1. *Hypertension* 2012 ; 60 : 507-511.
 17. Saleh MA, Boesen EI, Pollock JS, Savin VJ, Pollock DM. Endothelin-1 increases glomerular permeability and inflammation independent of blood. *Hypertension* 2010 ; 56 : 942-949.
 18. Boesen EI, Pollock JS, Pollock DM. Contrasting effects of intervention with ETA and ETB receptor antagonists in hypertension induced by angiotensin II and high-salt diet. *Can J Physiol Pharmacol* 2010 ; 88 : 802-807.
 19. He C, Miao X, Li J, Qi H. Angiotensin II induces endothelin-1 expression in human hepatic stellate cells. *Dig Dis Sci* 2013 ; 58 : 2542-2549.
 20. Pinto A, Merino M, Zamora P, Redondo A, Castelo B, Espinosa E. Targeting the endothelin axis in prostate carcinoma. *Tumour Biol* 2012 ; 33 : 421-426.
 21. Groenewegen G, Walraven M, Vermaat J, de Gast B, Witteveen E, Giles R, Haanen J, Voest E. Targeting the endothelin axis with atrasentan, in combination with IFN-alpha, in metastatic renal cell carcinoma. *Br J Cancer* 2012 ; 106 : 284-289.