

特集：薬剤性腎障害

抗がん薬による腎障害

Drug-induced kidney injury of anticancer chemotherapeutic drugs

小松 康宏 石井 太祐

Yasuhiro KOMATSU and Taisuke ISHII

はじめに

抗がん薬による腎障害は、がん治療の継続可否や、患者のQOL、生命予後に影響する。治療開始前にすでに腎機能が低下している患者も多く、また、がん薬物療法によって腎障害を生じることも稀ではなく、がん薬物療法の実施前、実施後、さらに長期的に腎臓病管理が必要ながん患者が増加している^{1~3)}。そのため、腎機能が低下している患者にもがん薬物療法を安全に実施し、抗がん薬による腎障害を可及的に予防、治療するためにOnco-nephrologyという新しい学際領域が注目されている。わが国でも日本腎臓学会、日本泌尿器科学会、日本臨床腫瘍学会、日本癌治療学会、日本腎臓病薬物療法学会が合同で「がん薬物療法時の腎障害診療ガイドライン2016」を作成した(表)¹⁾。腎臓専門医が、がん薬物治療に関して助言を求められる機会も増えつつあることを踏まえ、抗がん薬による腎障害に関して概説する。

抗がん薬腎毒性と薬物トランスポーター

薬物トランスポーターに関する理解は、抗がん薬の処方にあって重要である。がん細胞での薬物輸送は抗腫瘍効果に影響し、腎臓での薬物トランスポーターの機能は、抗がん薬の薬物動態ならびに腎毒性に関係する。薬物トランスポーターは、ATPの加水分解によって生じたエネルギーを用いて薬物を細胞外に排出するABC(ATP-binding-cassette)トランスポーターと、膜内外に形成されたH⁺やNa⁺の電気化学的ポテンシャル差を駆動力として薬物を排出する溶質トランスポーター(solute carrier: SLC)に分けられる。近

表 がん薬物療法時の腎障害診療ガイドライン2016 クリニカル・クエスチョン

- ・抗がん薬投与における用量調節のための腎機能評価にeGFRは推奨されるか
- ・抗がん薬のAKIの早期診断に、バイオマーカーによる評価は推奨されるか
- ・腎機能の低下した患者に対して毒性を軽減するために抗がん薬投与量減量は推奨されるか
- ・シスプラチンによるAKIを予測するためにリスク因子による評価は推奨されるか
- ・シスプラチン分割投与は腎障害の予防に推奨されるか
- ・シスプラチン投与時の補液(3L/日以上)は腎障害を軽減するために推奨されるか
- ・シスプラチン投与時のshort hydrationは推奨されるか
- ・利尿薬投与はシスプラチンによる腎障害の予防に推奨されるか
- ・マグネシウム投与はシスプラチンによる腎障害の予防に推奨されるか
- ・腎機能に基づくカルボプラチン投与量設定は推奨されるか
- ・大量メトトレキサート療法に対するホリナート救済療法時の腎障害予防には尿のアルカリ化が推奨されるか
- ・血管新生阻害薬投与時に蛋白尿を認めたときは休業・減量が推奨されるか
- ・ビスホスホネート製剤、抗RANKL抗体は腎機能が低下した患者に対しては減量が推奨されるか
- ・維持透析患者に対してシスプラチン投与後に薬物除去目的に透析療法を行うことは推奨されるか
- ・腫瘍崩壊症候群の予防にラスブリカーゼは推奨されるか
- ・抗がん薬によるTMAに対して血漿交換は推奨されるか

(文献1より引用)

位尿管細胞の基底側膜にはSLCに属する有機カチオントランスポーター(OCT2)と有機アニオントランスポーター(OAT)が局在し、血液から尿管細胞への薬物輸送に関与している。有機カチオンは尿管管腔側のSLCに属するMATE2(multidrug and toxin extrusion protein)やABCトランスポーターであるMDR1(multidrug-resistant protein 1)に

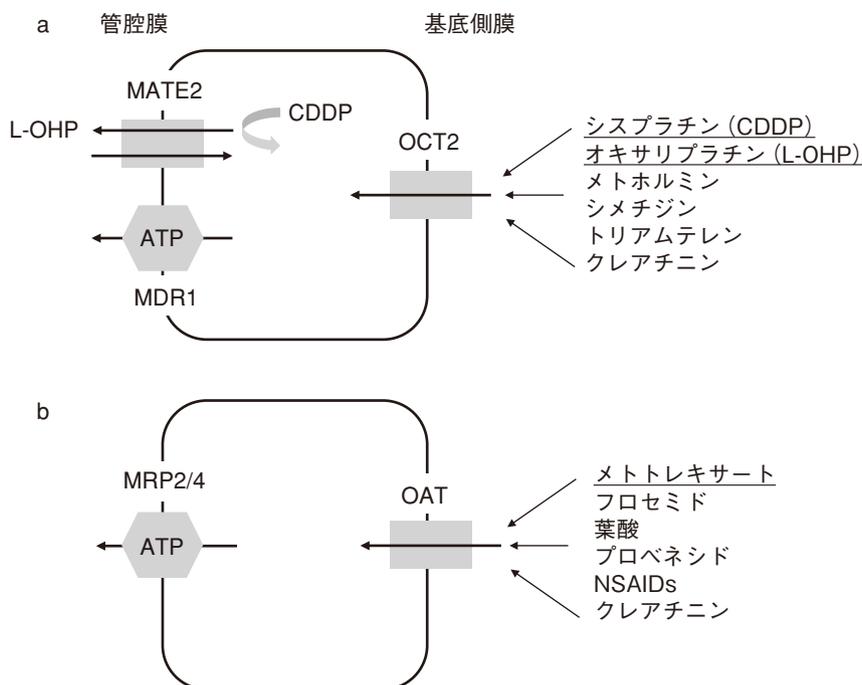


図 薬物トランスポーターと抗がん薬

a: シスプラチンをはじめとする有機カチオンは、基底側膜の有機カチオントランスポーターである OCT2 を介して細胞内に取り込まれる。細胞外への排出は、溶質トランスポーターである MATE2 や ABC トランスポーターに属する MDR1 (P 糖蛋白とも呼ばれる) を介して輸送される。カルボプラチンは OCT2 を介した細胞内への取り込みがなく、オキサリプラチンは MATE2 を介して細胞外に排出されるため、細胞内濃度が上昇せず腎毒性が軽減されると考えられる。

b: 有機アニオンであるメトトレキサートは、OAT を介して細胞内に取り込まれる。プロベネシドや NSAIDs はメトトレキサートの輸送と競合し、毒性が増強される。

よって排出され、有機アニオンは ABC トランスポーターである MRP2/4 (multidrug resistance-associated protein) によって尿細管管腔に排出される。後述するが、白金製剤の輸送には OCT2, MATE2 が関与し、メトトレキサート (MTX) やペメトレキサートの輸送には OAT が関与する。薬物トランスポーターに関する研究は急速に発展しており、腎毒性の発症機序解明と対策に重要な意義をもっている^{4~6)}。

主として尿細管障害を起こす抗がん薬

1. 白金製剤: シスプラチン, カルボプラチン, オキサリプラチン

シスプラチンは最も頻用されている抗がん薬の一つであるが、約 3 割の患者に急性腎障害 (acute kidney injury: AKI) がみられ、その後の治療が制限されることも稀ではない^{7~9)}。シスプラチンによる腎障害は主に近位尿細管の

障害によるが、これは、基底側膜にある OCT2 を介して尿細管に取り込まれることに関係する。

病理組織変化は尿細管間質障害であるが、AKI を呈する場合には急性尿細管壊死がみられ、長期のシスプラチン投与では間質線維化がみられる。

シスプラチンの腎毒性を軽減するために生理食塩液などで補液 (3L/日以上) を行うことが推奨されている。外来化学療法を実施するにあたっては、3L/日以上補液を行うことが困難なこともあるので、2,000~2,500 mL の補液を 4 時間程度で投与する short hydration 法も推奨される。ただし short hydration を安全に行うには、十分な経口水分補給と尿量確保が必須であり、化学療法施行当日から 3 日目まで、食事など通常の摂取量に加えて、1 日当たり 1,000mL 程度の追加補給が可能な症例が対象となる。シスプラチン投与時には腎からの排泄亢進と消化管毒性により低マグネシウム血症が高頻度に発現する。低マグネシウム血症が腎障害を引き起こす可能性も報告されており、腎障害予防の

ためのマグネシウム投与は推奨される¹⁾。

シスプラチンに比べ、オキサリプラチンやカルボプラチンの腎毒性は軽度である。その理由として、カルボプラチンは OCT2 の基質とならないため、近位尿細管細胞に取り込まれないことがあげられる。シスプラチンとオキサリプラチンは OCT2 を介して細胞内に取り込まれるが、管腔膜の MATE2 はオキサリプラチンを効率良く排出する一方、シスプラチンは MATE2 を介して輸送されないことから、腎毒性が出現しやすいと考えられる¹⁰⁾。

2. イホスファミド

イホスファミドは腎毒性が強いアルキル化薬で、尿細管障害による電解質異常(Fanconi 症候群、近位尿細管性蛋白尿(β_2 ミクログロブリン)、腎性尿崩症)や GFR の低下をもたらす。糸球体、近位・遠位尿細管、間質を障害するが、シスプラチン同様、近位尿細管障害が顕著である。病理組織像は、尿細管細胞腫脹、尿細管壊死、ミトコンドリア形態異常である。50% の症例で GFR が 90 mL/分/1.73 m² 未満、約 10% で 60 mL/分/1.73 m² 未満となり、5% で Fanconi 症候群がみられる。リスク因子として、シスプラチンの使用、慢性腎臓病、総投与量 ≥ 90 g/m² などがある。

類似物質にシクロホスファミドがあるが、イホスファミドが腎毒性を示すのに対し、シクロホスファミドは腎毒性ではなく出血性膀胱炎を生じる。両者の違いは代謝産物にあり、イホスファミドにより産生されるクロロアセタルデヒドが腎毒性を持つのに対し、シクロホスファミドにより産生されるアクロレインには腎毒性がない。さらに、イホスファミドは OCT2 で輸送されるが、シクロホスファミドは OCT2 で輸送されないため、細胞内濃度が上昇しない。OCT2 を介して輸送されるシメチジンが競合阻害により腎毒性軽減作用を示す可能性もある^{2,11)}。

3. メトトレキサート (MTX)

DNA 合成に重要な葉酸代謝拮抗薬である。MTX と代謝産物である 7-OH-MTX は糸球体濾過と尿細管分泌によって 30 時間以内に 95% が尿中に排泄される。腎排泄性なので、腎障害患者では用量調節が必要となる。pH<5.5 の酸性尿では MTX、7-OH-MTX とともに結晶沈着し、遠位尿細管閉塞により AKI を生じる。pH>7.5 では溶解度が酸性尿の 10 倍以上となるので、尿アルカリ化と積極的な輸液(2.5~3.5 L/m²/24 時)で利尿を図り、結晶化を抑えることが腎毒性予防につながる。MTX と NSAIDs の併用は毒性が増強するので避けることとされるが、その理由は、MTX、プロベネシド、ペニシリン、サリチル酸、NSAIDs は基底側膜の薬物トランスポーターである OAT を介して細胞内に取り

り込まれるためである^{4,12)}。

4. ペメトレキセド

MTX と同様に DNA 合成にかかわる複数の酵素を阻害する抗葉酸薬である。代謝されず投与 24 時間以内に 90% 以上が未変化体で尿中に排泄され、近位尿細管では OAT2 を介して取り込まれる。腎機能が低下した患者や OAT2 で競合する薬剤との併用で、血中濃度が低下せずに臓器毒性を生じうるので注意が必要である。高用量(≥ 600 mg/m²)では軽度の腎障害を引き起こすことが報告されている。腎障害としては、組織学的には尿細管間質の線維化や尿細管の萎縮をきたし、臨床的には腎性尿崩症の報告もある^{2,11)}。

主として糸球体障害を起こす抗がん薬

1. ゲムシタピン

細胞周期特異的ピリミジン拮抗薬であるゲムシタピンは血栓性微小血管症(thrombotic microangiopathy: TMA)の原因となる。治験時には発症頻度は 0.015%、市販後調査では 2% 程度との報告もある。腎生検では小血管の血栓、糸球体メサンギウム融解、内皮下腔の拡大と糸球体基底膜からの内皮細胞剥離が認められ、臨床的には高血圧、溶血性貧血がみられる。治療法として、血漿交換、新鮮凍結血漿輸注、免疫抑制薬や抗血小板薬の投与などが試みられたが、有効性は確立しておらず、TMA と診断されたら薬剤を中止し、高血圧に対しては降圧薬で治療する。腎不全が進行した場合には透析療法を行う。薬剤中止とともに約 3 割は完治、約 5 割は回復するものの腎障害が持続する^{2,3)}。

2. 血管新生阻害薬

腫瘍細胞は血管内皮細胞増殖因子(vascular endothelial growth factor: VEGF)や血小板由来増殖因子(platelet derived growth factor: PDGF)などの血管増殖因子を産生し、細胞増殖と転移に必要な血管新生を促進している。血管新生因子やその受容体を標的にする抗悪性腫瘍治療薬が種々のがん種で臨床導入されている。VEGF は糸球体足細胞で産生され、糸球体足細胞と内皮細胞の構造、濾過機能の維持に重要な役割を果たしている。そのため、血管新生阻害薬の治療中には、蛋白尿、高血圧、TMA などの腎障害が生じる。

1) 蛋白尿

血管新生阻害薬が VEGF 経路を阻害することにより足細胞の機能が低下し蛋白尿が出現する¹³⁾。蛋白尿の出現頻度は、国内の治験や特定使用調査では、ベバシズマブでは 4.6%、スニチニブでは 1.2%、ソラフェニブでは 0.7% と報告されている¹⁴⁾。ベバシズマブ療法を受けた 1,850 例、7 件

の RCT を対象としたメタ解析では、3.5g/日以上 of 蛋白尿は対照群で 0.1 % に対し、高用量群 (10 ~ 15 mg/kg/回) では 1.8 % に認めている¹⁵⁾。蛋白尿が出現した際には、血管新生阻害薬の減量や一時休薬が選択肢となるが、予後の限られた進行がん患者では、薬物治療継続の利益/不利益を検討し、患者の希望も考慮して判断する¹⁾。

2) 高血圧

抗 VEGF 抗体療法の血圧に対する影響に関し、ベバシズマブ療法を受けた 1,850 症例、7 件の RCT を対象にした前述のメタ解析によると、治療を要する Grade 3 高血圧の頻度は、低用量群 (3 ~ 7.5 mg/kg/回) で 8.7%, 高用量群 (10 ~ 15 mg/kg/回) で 16.0 % であった¹⁵⁾。マルチキナーゼ阻害薬であるスニチニブを投与された 4,999 例を対象とした 13 件の臨床試験のメタ解析では、高血圧が 21.6 % で認められた。がん種別では腎細胞がんが有意に高血圧発症リスクが高く、理由として、腎細胞がんの VEGF レベルが高いこと、腎細胞がん患者は腎摘されており、腎機能も低下し、スニチニブの排泄が低下、薬剤曝露が長いことが想定されている¹⁶⁾。

抗 VEGF 抗体療法では高血圧の発症と抗腫瘍作用との関連が注目されている。腎細胞がんに対しスニチニブを投与した 500 例以上を対象とした観察研究では、高血圧 (収縮期圧 > 140 mmHg) 発症群は overall survival (OS) も progression-free survival (PFS) も 4 倍以上であった¹⁷⁾。非小細胞肺癌に対するベバシズマブ療法でも、高血圧 (収縮期圧 > 150 mmHg) 発症例で OS, PFS ともに良好であった¹⁸⁾。米国がん研究所 (NCI) の専門家パネルは、抗 VEGF 抗体療法に合併する高血圧管理ガイドラインを作成している¹⁹⁾。治療開始前に高血圧の有無、心血管リスク評価を行うとともに、治療開始後の血圧測定を行うこと、収縮期圧 > 140 mmHg となった場合や、拡張期圧が治療開始前よりも 20 mmHg 以上上昇した場合には降圧療法を推奨している。降圧薬の選択に関しては、個々の症例に応じて決定することとしているが、蛋白尿が出現していれば、ACE 阻害薬やアンジオテンシン受容体拮抗薬を用いるのが理に適っているであろう。抗腫瘍効果を考慮すれば、血圧が管理される限り抗 VEGF 抗体療法は継続する。しかし、ネフローゼ症候群、高血圧による臓器障害、腎不全、微小血管性溶血性貧血を合併した場合には、血管新生阻害薬の中止を検討する^{1,2,19)}。

3) TMA

血管新生阻害薬による糸球体病変として TMA がある。病理組織像は TMA を示しても、血小板減少と微小血管性溶血性貧血がみられるのは半数にすぎない。高血圧が 80 %

以上に認められ、蛋白尿はほぼ全例で認められる。軽度蛋白尿からネフローゼ症候群までさまざまである。血圧管理と薬剤中止によって腎機能が回復するが、これは、他の薬剤性 TMA と異なる点である。進行がん患者に対する薬剤中止の決定は慎重にすべきで、治療リスクとベネフィットを加味したうえで休薬・減量を検討する^{1,20)}。

おわりに

抗がん薬の腎障害に関し、薬物トランスポーターとの関係を含めて概説した。がん薬物療法における腎障害のマネジメントは今後ますます重要性が高まるであろう。診療成績を向上させ、研究を進展させるためにも Onco-nephrology の確立が期待される。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

文 献

1. 日本腎臓学会, 日本泌尿器科学会, 臨床腫瘍学会, 癌治療学会, 日本腎臓病薬物療法学会. がん薬物療法時の腎障害診療ガイドライン 2016. 東京: ライフサイエンス出版, 2016.
2. Glezerman IG, Jaimes EA. Chemotherapy and Kidney Injury. In Am Soc Nephrol, Onco-Nephrology Curriculum. Chapter 11.
3. Cohen EP, Krzesinski JM, Launay-Vacher V, et al. Onco-Nephrology: Core curriculum 2015. Am J Kidney Dis 2015; 66: 869-883.
4. Konig J, Muller F, Fromm MF. Transporters and drug-drug interactions: important determinants of drug disposition and effects. Pharmacol Rev 2013; 65: 944-966.
5. Li Q, Shu Y. Role of solute carriers in response to anticancer drugs. Mol Cell Ther 2014; 2: 15.
6. Nigam SK, Wu W, Bush KT, et al. Handling of drugs, metabolites, and uremic toxins by kidney proximal tubule drug transporters. Clin J Am Soc Nephrol 2015; 10: 2039-2049.
7. Arany I, Safirstein RL. Cisplatin nephrotoxicity. Semin Nephrol 2003; 23: 460-464.
8. Pabla N, Dong Z. Cisplatin nephrotoxicity: mechanisms and renoprotective strategies. Kidney Int 2008; 73: 994-1007.
9. Hoek J, Bloemendaal KM, van der Velden LA, et al. Nephrotoxicity as a dose-limiting factor in a high-dose cisplatin-based chemoradiotherapy regimen for head and neck carcinomas. Cancers 2016; 8: 21.
10. Yokoo S, Yonezawa A, Masuda S, et al. Differential contribution of organic cation transporters, OCT2 and MATE1, in platinum agent-induced nephrotoxicity. Biochem Pharmacol 2007; 74: 477-487.
11. Perazella MA. Onco-Nephrology: renal toxicities of chemotherapeutic agents. Clin J Am Soc Nephrol 2012; 7: 1713-

- 1721.
12. Widemann BC, et al. Understanding and managing methotrexate nephrotoxicity. *Oncologist* 2006 ; 11 : 694-703.
 13. Eremina V, Jefferson JA, Kowalewska J, et al. VEGF inhibition and renal thrombotic microangiopathy. *N Engl J Med* 2008 ; 358 : 1129-1136.
 14. 水野隆一, 大家基嗣. 分子標的薬と腎障害. *腎臓内科・泌尿器科* 2016 ; 4 : 153-158.
 15. Zhu X, Wu S, Dahut WL, et al. Risk of proteinuria and hypertension with bevacizumab, an antibody against vascular endothelial growth factor : systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2007 ; 49 : 186-193.
 16. Zhu X, Stergiopoulos K, Wu S. Risk of hypertension and renal dysfunction with angiogenesis inhibitor sunitinib : systematic review and meta-analysis. *Acta Oncol* 2009 ; 48 : 9-17.
 17. Rini BI, Cohen DP, Lu DR, et al. Hypertension as a biomarker of efficacy in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib. *J Natl Cancer Inst* 2011 ; 103 : 763-773.
 18. Dahlberg SE, Sandler AB, Brahmer JR, et al. Clinical course of advanced non-small-cell lung cancer patients experiencing hypertension during treatment with bevacizumab in combination with carboplatin and paclitaxel in ECOG 4599. *J Clin Oncol* 2010 ; 28 : 949-954.
 19. Maitland ML, Bakris GL, Black HR, et al. Initial assessment, surveillance, and management of blood pressure in patients receiving vascular endothelial growth factor signaling pathway inhibitors. *J Natl Cancer Inst* 2010 ; 102 : 596-604.
 20. Markowitz GS, Bomback AS, Perazella MA. Drug-induced glomerular disease : direct cellular injury. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015 ; 10 : 1291-1299.