

抗 vascular endothelial growth factor-A 抗体  
bevacizumab 投与に伴う蛋白尿の軽減を目指した  
研究

Study aiming reduction of proteinuria associated  
with anti-vascular endothelial growth factor-A  
antibody bevacizumab

岩手医科大学大学院薬学研究科  
医療薬学コース・臨床薬剤学分野  
二瓶 哲

2019 年 1 月

# 目次

略語一覧.....	2
第1章 緒言.....	3
第2章 対象患者および方法.....	7
1. 対象患者および参加施設.....	7
2. 調査項目.....	9
3. 評価項目.....	10
4. 統計解析.....	12
第3章 結果.....	14
1. 患者背景.....	14
2. 蛋白尿累積発現率.....	18
3. 尿蛋白/クレアチニン比.....	20
4. 血圧値.....	22
5. 高血圧例を除いたサブグループ解析.....	24
6. RASI およびカルシウムチャネル拮抗薬服用例におけるサブグループ解析.....	27
7. 蛋白尿発現に対する RASI および交絡因子の影響.....	30
8. 腫瘍縮小効果に対する RASI の影響.....	33
第4章 考察.....	35
結論.....	39
参考文献.....	41
謝辞.....	49

## 略語一覧

本文中においては以下の略語を用いる.

ACEI	: angiotensin-converting-enzyme inhibitor
ARB	: angiotensin II receptor blocker
Ang II	: angiotensin II
BEV	: bevacizumab
BMI	: body mass index
Ccr	: creatinine clearance
CI	: confidence interval
OR	: odds ratio
RASI	: renin angiotensin system inhibitors
TKI	: tyrosine kinase inhibitor
VEGF	: vascular endothelial growth factor
VEGFR	: vascular endothelial growth factor receptor

## 第1章 緒言

Vascular endothelial growth factor (VEGF) は、VEGF-A をはじめとする 7 種類のファミリーが存在し、主に血管内皮細胞の生存、増殖、および遊走の亢進に關与する代表的な血管新生因子である<sup>1,2)</sup>。VEGF は種々のがん細胞において過剰発現していることが確認されている<sup>3)</sup>。さらに、VEGF は腫瘍組織の血管新生およびリンパ管新生を誘導し、腫瘍の増大や転移に深く關連することが明らかにされている<sup>4)</sup>。受容体型チロシンキナーゼである vascular endothelial growth factor receptor (VEGFR) は、リガンドとなる VEGF が結合することによって細胞内のシグナル伝達経路を活性化させる<sup>5,6)</sup>。血管新生においては、特に VEGF ファミリーのなかで最も生物学的活性が高いとされる VEGF-A と、血管内皮細胞に特異的に発現する VEGFR-2 との結合を介したシグナル伝達が重要な役割を果たしている<sup>7,8)</sup>。

VEGF/VEGFR システムのシグナル伝達を阻害する薬剤は、血管新生阻害薬と呼ばれ、種々のがん疾患に対して臨床応用されている<sup>9-12)</sup>。これまでに臨床応用された血管新生阻害薬の多くは、VEGF を標的とした抗体製剤と、VEGFR に対する低分子化合物のチロシンキナーゼ阻害薬 (tyrosine kinase inhibitor: TKI) である。前者では bevacizumab (BEV) が、後者では sunitinib が代表的な薬剤である。Sunitinib などの VEGFR-TKI は VEGFR の他にも複数のチロシンキナーゼ活性を阻害するマルチキナーゼ阻害薬であり、抗体製剤とは作用が若干異なる<sup>13)</sup>。BEV は、ヒト VEGF-A に対する遺伝子組み替え型ヒト化 IgG モノクローナル抗体で、VEGF-A と特異的に結合す

ることにより VEGF-A と内皮細胞上に発現している VEGFR-2 との結合を阻害する<sup>14)</sup>. BEV は、本邦では大腸癌、非小細胞肺癌、乳癌、卵巣癌、子宮頸癌、悪性神経芽腫の適応症で承認を受けている. BEV はこれらのがん疾患に対し、主にプラチナ製剤などの化学療法と併用することにより奏効率を高め、生存期間の延長に寄与することが示されている<sup>9)</sup>.

しかしながら、BEV や sunitinib などの血管新生阻害薬では、従来の化学療法とは異なった特徴的な副作用が発現することがあり、共通して蛋白尿、高血圧、出血、血栓塞栓症、消化管穿孔などの副作用が認められる<sup>15)</sup>. 特に蛋白尿は高頻度で発現する副作用の一つであり、BEV 治療患者の 21~64%の患者でその発現が認められている<sup>16,17)</sup>. さらに、重篤化した場合には約 1%の患者でネフローゼ症候群を発症することが報告されている<sup>18)</sup>. BEV に関する臨床試験のメタ解析では、従来の化学療法に BEV を加えることで、高度の蛋白尿を伴う腎疾患の発現リスクを有意に増大させることが示されている<sup>19)</sup>. 重篤な腎疾患の発症を回避するためには、BEV の休薬および中止が必要となる. すなわち、BEV 治療を受ける患者にとって蛋白尿の発現は、治療継続に支障を来たす用量制限毒性となっている<sup>16)</sup>.

BEV 投与によって誘発される蛋白尿はいくつかの機序に起因する可能性がある. まず、BEV は糸球体内の VEGF-A 活性阻害に起因する直接的作用によって濾過機能の破綻を引き起こすことが推測されている<sup>20)</sup>. 腎臓で尿が生成される過程の第一段階は、内皮細胞、基底膜、足細胞の 3 層構造で形成される糸球体濾過障壁を介した選択的濾過であり、アルブミンなどの高分子タンパクの漏出を阻止している<sup>21)</sup>. 濾過

機能の恒常性維持には、足細胞由来の VEGF-A の関与が不可欠である<sup>22)</sup>。BEV を投与したヒトや動物では、内皮細胞の有窓構造および足細胞が消失することが報告されており、濾過機能の破綻により蛋白尿を誘発する可能性がある<sup>23,24)</sup>。

さらに、BEV は高血圧誘発を介した間接的作用により、糸球体過剰濾過を助長させる可能性がある<sup>25)</sup>。VEGFR-2 の活性化は、内皮型一酸化窒素合成酵素の下流のシグナルを活性化し、一酸化窒素などの血管拡張物質の産生を増加させることが報告されている<sup>26)</sup>。BEV は一酸化窒素の産生レベルを減少させ、全身および糸球体高血圧の誘発により糸球体内圧を上昇させる可能性がある。しかし、BEV は高血圧誘発を介した間接的作用により蛋白尿を引き起こすのか、それとも糸球体濾過機能を破綻させる直接的作用によって蛋白尿を引き起こすのかについては、依然として明らかになっていない。

BEV に関連した蛋白尿に対しては、一般に降圧薬として使用される angiotensin II receptor blocker (ARB) および angiotensin-converting-enzyme inhibitor (ACEI) を含む renin-angiotensin system inhibitor (RASi) が有効な可能性がある<sup>18)</sup>。Angiotensin II (Ang II) は、血行力学的作用による輸出細動脈の血管収縮に伴う糸球体内圧の上昇だけでなく、非血行力学的作用による糸球体の内皮機能障害、足細胞の消失、メサンギウム細胞増殖、尿細管間質の線維化を誘発することが示されている<sup>27-29)</sup>。RASi は、腎臓に対して血行力学的作用と非血行力学的作用を示す Ang II の刺激を遮断することによって、腎保護効果を発揮することが示唆されている。さらに 2 型糖尿病性腎症例に対する ARB の腎保護効果を検証した無作為二重盲検比較試験では、losartan

の腎保護効果が示されている<sup>30)</sup>。蛋白尿は腎機能障害のマーカーであり、腎障害を進展させる因子でもあるが、losartan は尿蛋白排泄量を placebo に比較し 35%減少させたことが示されている<sup>30)</sup>。さらに、losartan 群と placebo 群ともに同等の血圧コントロール下にありながら、losartan 群で蛋白尿の改善および末期腎不全の発症抑制が認められたことから、losartan の腎保護効果は降圧効果とは独立したものであることが示されている<sup>31)</sup>。蛋白尿の発現予防を検証した臨床試験では、2 型糖尿病例に ACEI および ARB を予防的に投与することによって、新規の蛋白尿発現を抑制させることが報告されている。この他に、慢性腎臓病例を対象とした臨床試験において、RASI の腎保護効果が示されている<sup>32)</sup>。しかしながら、がん化学療法の副作用管理の観点において、BEV 投与に関連した蛋白尿に対する RASI の抑制効果を示した報告はなく、BEV 治療患者における腎保護効果は明らかにされていない。

蛋白尿の発現は BEV の用量制限毒性となることから、蛋白尿を軽減させる対処法を確立することは十分な臨床的意義がある。本研究では、BEV 投与に伴う蛋白尿に対する RASI の腎保護効果を検討することを目的に、BEV 治療を受けた非小細胞肺癌患者を対象とした 11 施設による多施設共同の後方視的研究を実施した。

## 第 2 章 対象患者および方法

### 1. 対象患者および参加施設

#### 対象患者

肺癌は小細胞肺癌と非小細胞肺癌に分類され、肺癌の 8 割以上を非小細胞肺癌が占める。切除不能な進行または再発の非小細胞肺癌では、化学療法が治療の中心であり、paclitaxel+carboplatin 療法や pemetrexed+cisplatin 療法などのプラチナ製剤併用療法が行われる<sup>33)</sup>。さらに、プラチナ製剤併用療法に BEV を追加することで、化学療法単独に比べて生存期間を延長させることが報告されている<sup>9,34)</sup>。肺癌診療ガイドラインでは、BEV を追加したプラチナ製剤併用療法が非小細胞肺癌に対する標準治療の一つとして推奨されている<sup>33)</sup>。

本研究における症例登録の適格基準は、切除不能な進行または再発の非小細胞肺癌と診断された患者で 2009 年 4 月 1 日から 2014 年 12 月 31 日までの期間に BEV+プラチナ製剤併用療法が開始された患者とした。BEV+プラチナ製剤併用療法の治療スケジュールについては、表 1 に示した。除外基準は、BEV 治療を開始する前に蛋白尿 1+以上を認めた患者、糖尿病と診断された患者、および蛋白尿に関するデータ欠損を認めた患者とした。すべての適格基準に該当し、除外基準に該当しない症例を解析対象とした。

解析対象は、BEV 治療開始時点で服用する降圧薬の種類によって 3 群に分けた。



ARB または ACEI を服用する患者を RASI 服用群, RASI 以外の降圧薬を服用する患者を non-RASI 服用群, さらに降圧薬を服用していない患者を降圧薬非服用群とした. BEV を途中で中止した場合, および降圧薬を途中で中止または追加した場合は, その時点で観察終了とし, それらのイベントが起きる直前までの蛋白尿および血圧に関するデータを用いて解析した.

表 1 BEV+プラチナ製剤併用療法の治療スケジュール

薬剤 (用量)	投与方法	1日目	8日目	15日目
Bevacizumab (7.5mg/kg 又は 15.0mg/kg)	点滴静注	●	休薬	休薬
Cisplatin または carboplatin (用量は問わない)	点滴静注	●	休薬	休薬
1サイクル : 3週毎投与 (最大6サイクルまで)				

## 参加施設

本研究は、肺癌などの胸部疾患に対する臨床研究グループである北日本肺癌臨床研究グループ(North Japan Lung Cancer Study Group)に属する、岩手医科大学附属病院、地域医療機能推進機構北海道病院、岩国医療センター、岩手県立胆沢病院、北海道大学病院、東北大学病院、福島県立医科大学附属病院、岩手県立中央病院、宮城県立がんセンター、弘前大学医学部附属病院、坂総合病院の 11 施設で実施された。

## 倫理的配慮

本研究は、各参加施設の倫理審査委員会の承認を受け、研究に関するデータを取り扱う際は患者の個人情報保護に最大限留意して実施した。また、本研究は診療記録を用いる後方視的研究であり、過去の症例に遡って改めて同意を取得することは実質的に不可能であるため、オプトアウトを利用することで研究への参加が拒否できる機会を設けた。

## 2. 調査項目

調査項目は、臨床所見(年齢、性別、身長、体重、血圧)、血液検査所見(血清クレアチニン値)、尿検査所見(尿蛋白、尿中クレアチニン)、BEV 用量、BEV サイクル数、併用するプラチナ製剤、服用する降圧薬とした。尿蛋白は、随時尿を用いた半定量試

験により測定された尿蛋白濃度を調査した. Body mass index (以下, BMI) は,  $BMI = \text{体重 (kg)} \div \{\text{身長 (m)} \times \text{身長 (m)}\}$  の式より算出した. クレアチニンクリアランス (creatinine clearance: Ccr) は, 以下の cockcroft-gault の式より算出した.

$$\text{男性: Ccr} = \{(140 - \text{年齢}) \times \text{体重 (kg)}\} / \{72 \times \text{血清クレアチニン値 (mg/dL)}\}$$

$$\text{女性: Ccr} = 0.85 \times \{(140 - \text{年齢}) \times \text{体重 (kg)}\} / \{72 \times \text{血清クレアチニン値 (mg/dL)}\}$$

### 3. 評価項目

#### 蛋白尿累積発現率

本研究では, 蛋白尿発現に対する RASI の抑制効果を検討するために, 蛋白尿累積発現率について評価した. 蛋白尿は, 各サイクルの BEV 投与前の時点において, 随時尿を用いた半定量試験により測定された尿蛋白濃度を評価データとして用いた. また, 蛋白尿の評価方法については, がん化学療法の臨床試験における副作用評価基準として一般に用いられる National Cancer Institute Common Toxicity Criteria for Adverse Events version 3.0 に準じて, Grade 0 (蛋白尿陰性), Grade 1 (蛋白尿 1+あるいは尿蛋白 1.0 g/24 時間未満), Grade 2 (蛋白尿 2+/3+あるいは尿蛋白 1.0~3.5 g/24 時間), Grade 3 (蛋白尿 4+あるいは尿蛋白 3.5 g/24 時間以上), Grade 4 (ネフローゼ症候群) を判定するものとした<sup>35)</sup>.

#### 尿蛋白/クレアチニン比の上昇

随時尿の尿蛋白濃度は尿の濃縮度合いによって影響を受ける可能性があることから、一定時間あたりの尿中への排泄量が一定とされるクレアチニン値で補正した尿蛋白/クレアチニン比について評価した<sup>36)</sup>。尿蛋白/クレアチニン比は、随時尿の尿蛋白濃度を尿中クレアチニン濃度で除した補正值として算出した。尿蛋白/クレアチニン比は、1 日尿蛋白排泄量の推定値として用いられ、日本腎臓学会作成のエビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2018 に準じて 0.15~0.49 g/g を「軽度」および 0.5 g/g 以上を「高度」と定義した<sup>37)</sup>。

## 血圧値

高血圧を介した間接的作用による蛋白尿発現への影響を検討するために、収縮期血圧および拡張期血圧について評価した。収縮期血圧および拡張期血圧は、各サイクルの BEV 投与前の時点において、安静の状態で測定された血圧値を評価データとして用いた。

## 蛋白尿発現に対する交絡因子の影響

蛋白尿発現に対する交絡因子の影響を検討するために、単変量解析および多変量解析を行った。単変量解析および多変量解析では、Grade 1 以上の蛋白尿を「蛋白尿発現」と定義し、蛋白尿発現と交絡因子との関連性を検討した。また、蛋白尿発現に影響を及ぼす可能性のある交絡因子として、年齢(60 歳未満または以上)、性別(男性または女性)、BMI(25 kg/m<sup>2</sup> 未満または以上)、Ccr(60 mL/min 未満または以

上), BEV 用量(7.5 mg/kg または 15 mg/kg), BEV サイクル数(5 回以下または 6 回), 併用するプラチナ製剤(cisplatin または carboplatin), 収縮期血圧(140 mmHg 未満または以上), 拡張期血圧(90 mmHg 未満または以上), 収縮期/拡張期血圧(140/90 mmHg 未満または以上), 服用する降圧薬(RASI, CCB, 利尿薬,  $\alpha/\beta$  遮断薬または服用なし)を説明変数に加えた.

#### 腫瘍縮小効果に対する RASI の影響

RASI を含む降圧薬の使用は, 腫瘍の発生や増大に影響を及ぼすことが示唆されている<sup>38)</sup>. そこで, BEV 治療開始後の腫瘍縮小効果を評価し, 腫瘍縮小効果に対する RASI の影響を検討した. 腫瘍縮小効果は, 治療開始後の腫瘍径を CT の横断面から計測し, 腫瘍組織の大きさの客観的变化を評価した. 担当医師は Response Evaluation Criteria in Solid Tumors guidelines に準拠して, 腫瘍が完全に消失した状態を指す「完全奏効」, 腫瘍が全体の 30%以上消失した状態を指す「部分奏効」, 腫瘍の大きさが変化しない状態を指す「安定」, 腫瘍が 20%以上大きくなった状態または新病変が出現した状態を指す「進行」を判定した<sup>39)</sup>.

#### 4. 統計解析

蛋白尿累積発現率については, 蛋白尿発現の有無と発現までの期間の関係を示す Kaplan-Meier 曲線を用いて推定した. 各群間における蛋白尿累積発現率の比較

は、log-rank 検定を用いて解析した。

収縮期血圧および拡張期血圧は、BEV 治療開始時点から 6 サイクルまでの血圧値の経時的測定データを平均値±標準偏差で示した。BEV サイクル数に伴う血圧値の変化は、一元配置分散分析を用いて解析した。各群間における血圧値の比較は、二元配置分散分析を用いて解析し、Tukey 法による多重比較を行った。

蛋白尿発現に対する交絡因子の関連性の強さは、単変量解析および多変量解析を用いてオッズ比(odds ratio:OR)および 95%信頼区間(95% confidence intervals:CI)を算出して示した。単変量解析では、臨床的に重要な交絡因子を選択し、それぞれを説明変数に加えて解析した。さらに、多変量解析では多重共線性を示す不要な交絡因子が取り込まれないよう、すべての交絡因子の中からステップワイズ法で機械的に説明変数を選択して解析した。

その他の解析については、各群間の連続データの比較では一元配置分散分析、質的データの比較ではカイ二乗検定を用いた。いずれの解析においても、有意水準を 5%未満に設定した。

## 第3章 結果

### 1. 患者背景

解析対象の内訳を図1に示した。まず、登録症例は228例で、BEV治療開始前に蛋白尿1+以上を認めた患者(n = 8)、糖尿病と診断された患者(n = 4)、蛋白尿に関するデータ欠損を認めた患者(n = 5)の計17例を除外し、最大の解析対象は211例となった。211例のうち89例は降圧薬を服用しており、そのうち49例はARBおよびACEIを服用していた患者(RASI服用群)、残りの40例はRASI以外の降圧薬のみを服用していた患者(non-RASI服用群)であった。いずれの降圧薬も服用していなかった患者(降圧薬非服用群)は122例であった。RASI服用群において使用されたRASIは、頻度の多い順にtelmisartan, valsartan, candesartan, olmesartan, enalapril, irbesartan, imidapril, losartan, azilsartanであった。BEVの中止、および降圧薬の中止または追加により、6サイクル間の途中で観察終了となった症例は、RASI服用群で22例、non-RASI服用群で20例、および降圧薬非服用群で68例であった。

RASI服用群、non-RASI服用群、降圧薬非服用群の患者背景を表2に示した。年齢、性別、BMI、Ccr、BEV用量、BEVサイクル数、併用したプラチナ製剤については、3群間で有意な差は認められなかった。BEV治療開始前の収縮期血圧および拡張期血圧については、RASI服用群は降圧薬非服用群と比較して有意に高い値を示した(収縮期血圧;  $P < 0.05$  および拡張期血圧;  $P < 0.05$ )。RASI服用群とnon-RASI服

用群との比較では、収縮期血圧および拡張期血圧に有意な差は認められなかった。

RASI服用群(n = 49)のうちCCBを併用していた患者は17例であり、その他に利尿薬が7例、 $\alpha/\beta$ 遮断薬が4例であった。non-RASI服用患者(n = 40)では、CCBを服用していた患者が29例であり、その他に利尿薬が8例、 $\alpha/\beta$ 遮断薬が4例であった。



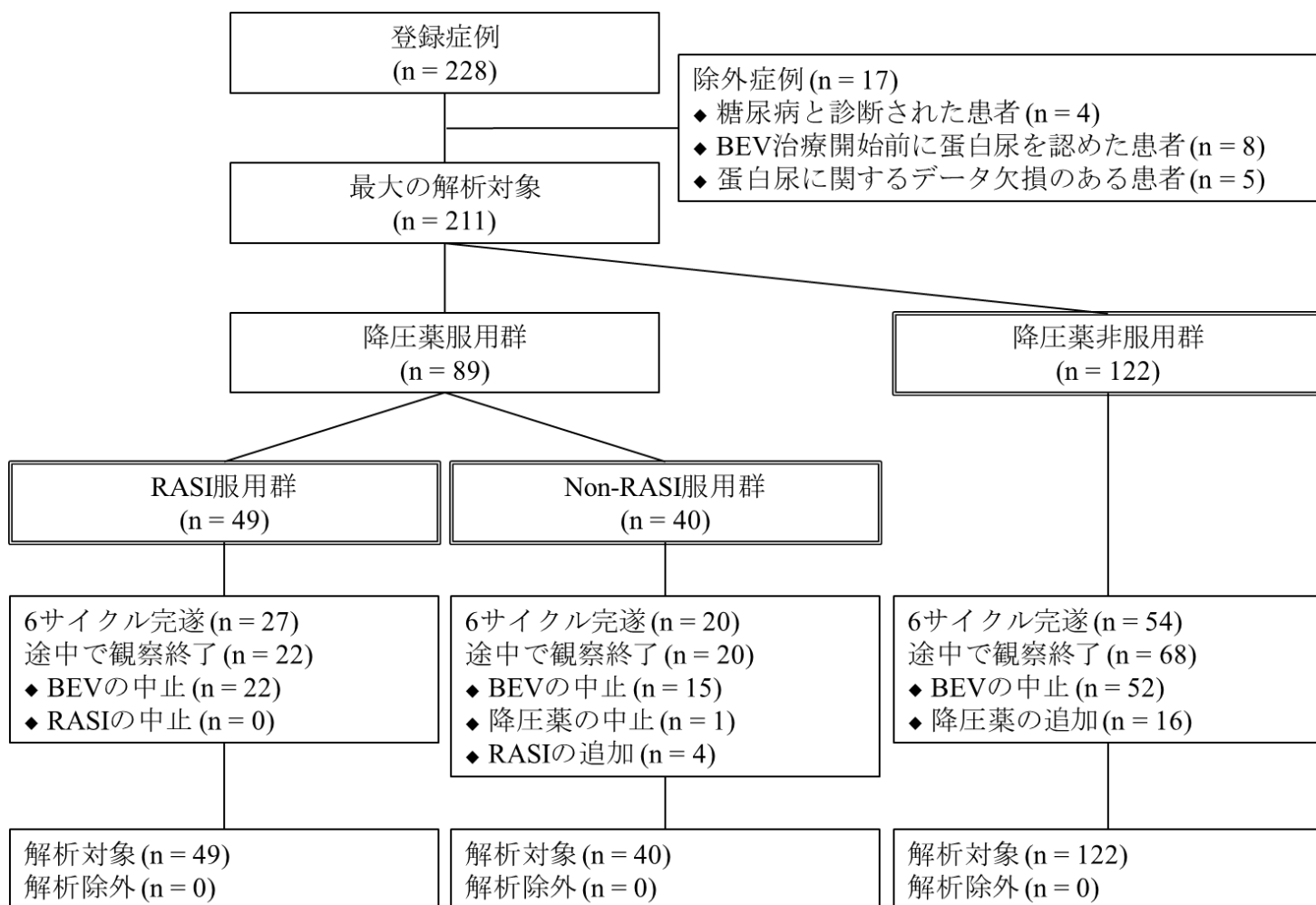


図 1 解析対象の内訳

BEV 治療を受けた非小細胞肺癌患者を対象に後方視的研究を実施した。糖尿病と診断された患者、BEV 治療開始前に蛋白尿を認めた患者、蛋白尿に関するデータ欠損のある患者は解析対象から除外した。BEV 治療開始時点で服用する降圧薬服薬の種類により、RASI 服用群、non-RASI 服用群および降圧薬非服用群の 3 群に分けて比較した。BEV 治療の 6 サイクル間において BEV を途中で中止した場合、および降圧薬を途中で中止または追加があった場合には、その時点で観察終了とし、それらのイベントが起きる直前までのデータを用いて解析した。BEV, bevacizumab; RASI, renin-angiotensin system inhibitor.

表 2 患者背景

項目	降圧薬服用		降圧薬非服用群 (n = 122)
	RASI服用群 (n = 49)	non-RASI服用群 (n = 40)	
年齢, 歳	64 (44–85)	66 (41–83)	63 (35–88)
性別			
男性	29 (59.2)	21 (52.5)	71 (58.2)
女性	20 (40.8)	19 (47.5)	51 (41.8)
BMI, kg/m <sup>2</sup>	23 (17–30)	22 (16–30)	21 (14–31)
Ccr, ml/min	79 (40–133)	80 (31–128)	83 (39–150)
ECOG Performance Status			
0–1	47 (95.9)	37 (92.5)	116 (95.1)
2–3	2 ( 4.1)	3 ( 7.5)	6 ( 4.9)
収縮期血圧, mmHg	128 (96–172)	127 (96–163)	121 (91–162)
拡張期血圧, mmHg	81 (50–96)	76 (56–96)	72 (52–98)
降圧薬服用			
ARB	45 (91.8)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
ACEI	4 ( 8.2)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
カルシウムチャネル拮抗薬	17 (34.7)	29 (72.5)	0 ( 0.0)
利尿薬	7 (14.3)	8 (20.0)	0 ( 0.0)
α/β遮断薬	4 ( 8.2)	4 (10.0)	0 ( 0.0)
BEV用量			
7.5 mg/kg	7 (14.3)	3 ( 7.5)	11 ( 9.0)
15 mg/kg	42 (85.7)	37 (92.5)	111 (91.0)
BEVサイクル数			
1	3 ( 6.1)	4 (10.0)	13 (10.7)
2	2 ( 4.1)	4 (10.0)	23 (18.9)
3	5 (10.2)	3 ( 7.5)	13 (10.7)
4	8 (16.3)	4 (10.0)	9 ( 7.4)
5	4 ( 8.2)	5 (12.5)	10 ( 8.2)
6	27 (55.1)	20 (50.0)	54 (44.3)
プラチナ製剤			
Cisplatin	13 (26.5)	6 (15.0)	30 (24.6)
Carboplatin	36 (73.5)	34 (85.0)	92 (75.4)

データは中央値(範囲：上限値–下限値)および症例数(%)で示した。

BMI, body mass index; Ccr, creatinine clearance; ARB, angiotensin II receptor blocker; ACEI, angiotensin converting enzyme inhibitor; RASI, renin-angiotensin system inhibitor.

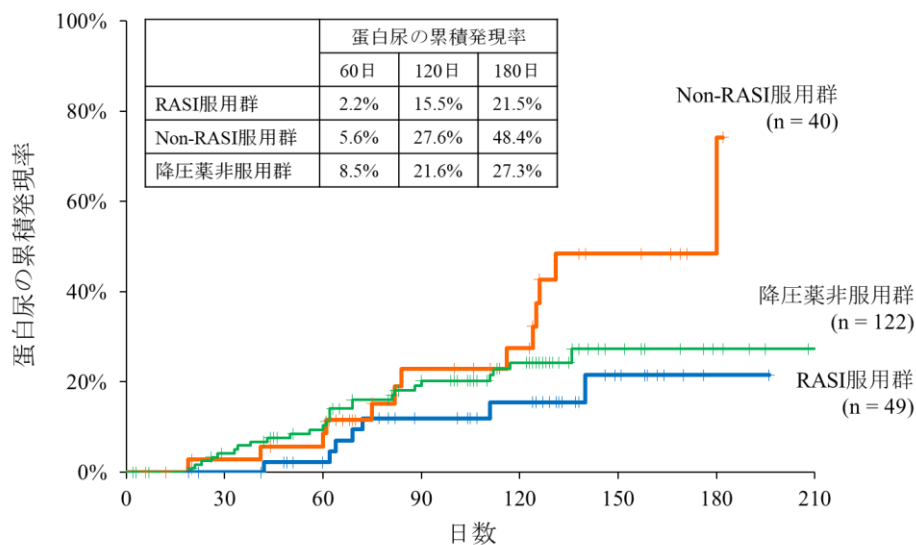
## 2. 蛋白尿累積発現率

1～6 サイクルの BEV 治療を受けた患者の観察期間は、中央値 106 日(範囲;2～293 日)であった。蛋白尿は、211 例のうち 47 例(22.3%)の患者で発現した。観察期間中で最も悪い蛋白尿の Grade を評価した結果、Grade 1 が 32 例(15.2%)、Grade 2 が 13 例(6.2%)、Grade 3 が 2 例(0.9%)であった。

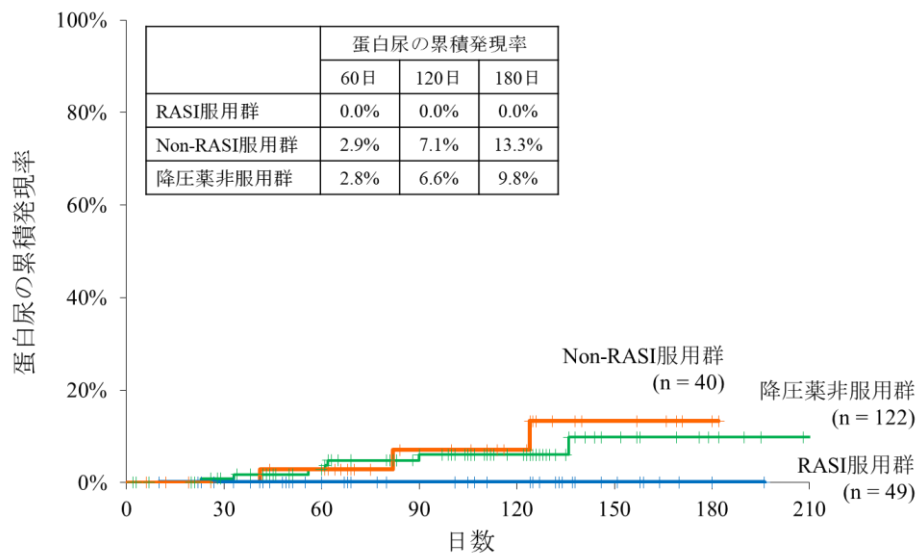
観察期間中における蛋白尿累積発現率は Kaplan-Meier 曲線を用いて示した(図 2)。Grade 1 以上の蛋白尿累積発現率は、BEV 治療開始から 60 日、120 日および 180 日において、RASI 服用群では 2.2%、15.5%および 21.5%、non-RASI 服用群では 5.6%、27.6%および 48.4%、降圧薬非服用群では 8.5%、21.6%および 27.3%であった(図 3a)。RASI 服用群と non-RASI 服用群の 2 群間で比較した結果、RASI 服用群は non-RASI 服用群と比較して、Grade1 以上の蛋白尿累積発現率を有意に抑制させることが示された( $P < 0.05$ )。一方で、RASI 服用群と降圧薬非服用群との比較では、蛋白尿累積発現率に有意な差は認められなかった。

Grade 2 以上の蛋白尿累積発現率の検討では、BEV 治療開始から 60 日、120 日および 180 日において、RASI 服用群では Grade 2 以上の蛋白尿発現が認められなかったが、non-RASI 服用群では 2.9%、7.1%および 13.3%、降圧薬非服用群では 2.8%、6.6%および 9.8%であった(図 3b)。RASI 服用群と non-RASI 服用群および降圧薬非服用群との比較では、統計学的有意差は認められなかったが、いずれの群に対しても RASI 服用群で蛋白尿累積発現率が抑制される傾向が示された。

**(a) Grade 1以上の蛋白尿**



**(b) Grade 2以上の蛋白尿**



**図 2 蛋白尿累積発現率**

RASI 服用群, non-RASI 服用群および降圧薬非服用群における蛋白尿累積発現率を Kaplan-Meier 曲線を用いて示した. (a) Grade 1 以上の蛋白尿; RASI 服用群 vs non-RASI 服用群,  $P < 0.05$ ; RASI 服用群 vs 降圧薬非服用群,  $P = 0.29$ ; log-rank test. (b) Grade 2 以上の蛋白尿; RASI 服用群 vs non-RASI 服用群,  $P = 0.06$ ; RASI 服用群 vs 降圧薬非服用群,  $P = 0.12$ ; log-rank test. RASI, renin-angiotensin system inhibitor.

### 3. 尿蛋白/クレアチニン比

随時尿から蛋白尿を評価する場合には、一般に半定量試験により測定された尿蛋白濃度を評価データとして用いるが、尿蛋白濃度は尿の濃縮度合いによって影響を受ける可能性がある。そこで、1 日尿蛋白排泄量の推定値である尿蛋白/クレアチニン比について検討した。軽度の尿蛋白/クレアチニン比上昇 ( $\geq 150$  mg/g) を認めた患者の割合は、RASI 服用群では 43.8%、non-RASI 服用群では 64.3%、降圧薬非服用群では 52.3%であった(表 3)。RASI 服用群と non-RASI 服用群の 2 群間で比較した結果、RASI 服用群は non-RASI 服用群と比較して軽度の尿蛋白/クレアチニン比上昇を有意に抑制させることが示された (OR, 0.34; 95% CI, 0.12–0.99;  $P < 0.05$ )。一方、RASI 服用群と降圧薬非服用群との比較では有意な差は認められなかった。高度の尿蛋白/クレアチニン比上昇 ( $\geq 500$  mg/g) を認めた患者の割合は、RASI 服用群では 3.1%、non-RASI 服用群では 17.9%、降圧薬非服用群では 13.8%であった。RASI 服用群と non-RASI 服用群および降圧薬非服用群との比較では、統計学的有意差は認められなかったが、いずれの群に対しても RASI 服用群で高度の尿蛋白/クレアチニン比上昇が抑制される傾向が示された。

表3 尿蛋白/クレアチニン比

尿蛋白/ クレアチニン比	RASI 服用群 (n = 32)	non-RASI 服用群 (n = 28)	降圧薬 非服用群 (n = 65)	RASI服用群 : OR (95% CI)	
				vs non-RASI服用群	vs 降圧薬非服用群
軽度					
≥ 150 mg/g	14 (43.8)	18 (64.3)	34 (52.3)	0.34 (0.12–0.99)	0.56 (0.23–1.36)
< 150 mg/g	18 (56.2)	10 (35.7)	31 (47.7)	—	—
高度					
≥ 500 mg/g	1 ( 3.1)	5 (17.9)	9 (13.8)	0.15 (0.02–1.36)	0.18 (0.02–1.45)
< 500 mg/g	31 (96.9)	23 (82.1)	56 (86.2)	—	—

データは症例数 (%), ORおよび95%CIで示した. \*: P < 0.05; カイ二乗検定.  
RASI, renin-angiotensin system inhibitor.

#### 4. 血圧値

BEV 治療開始から 6 サイクルまでの収縮期血圧および拡張期血圧を図 3 に示した。まず, RASI 服用群, non-RASI 服用群および降圧薬非服用群における血圧値の経時的变化を解析した結果, 収縮期血圧および拡張期血圧のいずれにおいても, 3 群ともに BEV サイクル数増加に伴う血圧値の上昇が示された。さらに, RASI 服用群と non-RASI 服用群との比較では, 収縮期血圧および拡張期血圧のいずれにおいても有意な差は認められなかった。一方, 降圧薬非服用群は, RASI 服用群および non-RASI 服用群と比較して血圧低値を示した (vs RASI 服用群;  $P < 0.05$  および vs non-RASI;  $P < 0.05$ )。すなわち, BEV により誘発される高血圧に対して, RASI は降圧効果を示さない可能性がある。

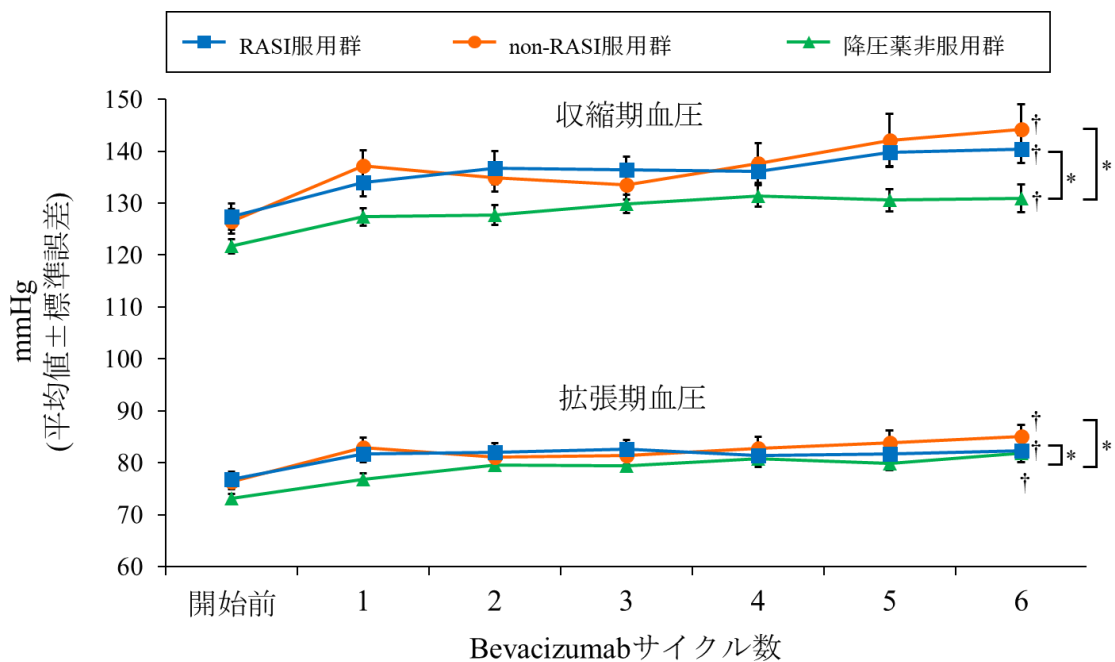


図3 収縮期血圧および拡張期血圧

†:  $P < 0.05$ , 一元配置分散分析. \*:  $P < 0.05$ , RASI服用群および non-RASI服用群 vs 降圧薬非服用群; 二元配置分散分析 (Tukey法による多重比較). RASI服用群 vs non-RASI服用群, 有意差なし; 二元配置分散分析 (Tukey法による多重比較). RASI, renin-angiotensin system inhibitor.

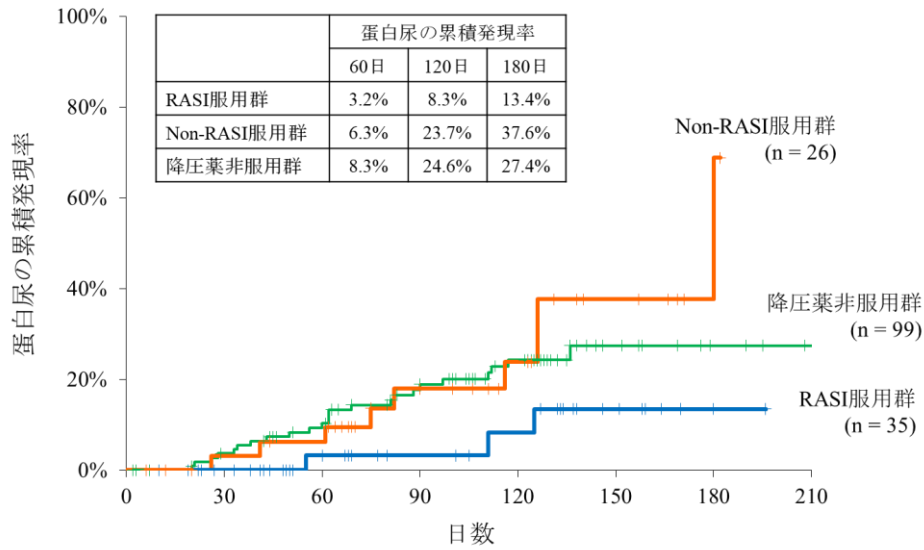


## 5. 高血圧例を除いたサブグループ解析

降圧薬非服用群は RASI 服用群および non-RASI 服用群と比較して血圧低値であったことから、血圧値が蛋白尿発現に間接的に関与している可能性がある。そこで、各群間における血圧値の影響を調整するために、解析対象から収縮期血圧 140 mmHg 以上または拡張期血圧 90 mmHg 以上の高血圧例を除き、蛋白尿累積発現率および血圧値に関するサブグループ解析を行った。

蛋白尿累積発現率について図 4 に示した。RASI 服用群は non-RASI 服用群および降圧薬非服用群の 2 群と比較して、Grade 1 以上の蛋白尿累積発現率を抑制させる傾向が示唆された (vs non-RASI 服用群;  $P < 0.05$  および vs 降圧薬非服用群;  $P = 0.08$ ) (図 4a)。Grade 2 以上の蛋白尿累積発現率の検討においても、RASI 服用群と non-RASI 服用群および降圧薬非服用群との間に同様の傾向が認められた (図 4b)。一方、収縮期血圧および拡張期血圧については、3 群間で差は認められなかった (図 5)。すなわち、RASI 服用群は他の 2 群と同等の血圧コントロール下にありながら蛋白尿累積発現率の抑制が認められたことから、RASI 服用群では、降圧効果とは別の機序によって蛋白尿の発現を抑制している可能性がある。

(a) Grade 1以上の蛋白尿



(b) Grade 2以上の蛋白尿

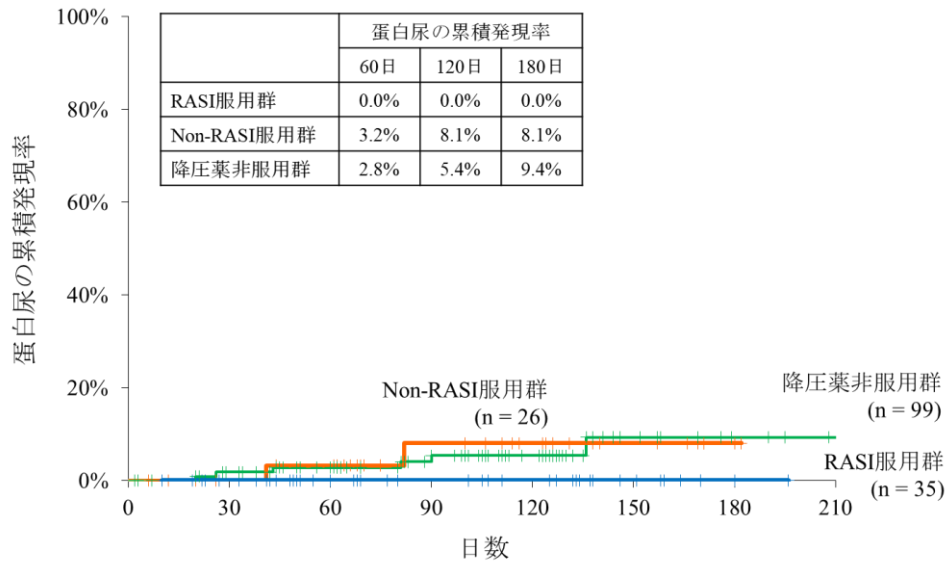


図4 蛋白尿累積発現率（高血圧例を除いたサブグループ解析）

RASI 服用群， non-RASI 服用群および降圧薬非服用群における蛋白尿累積発現率を Kaplan-Meier 曲線を用いて示した． (a) Grade 1 以上の蛋白尿； RASI 服用群 vs non-RASI 服用群，  $P < 0.05$ ； RASI 服用群 vs 降圧薬非服用群，  $P = 0.08$ ； log-rank test． (b) Grade 2 以上の蛋白尿； RASI 服用群 vs non-RASI 服用群，  $P = 0.12$ ； RASI 服用群 vs 降圧薬非服用群，  $P = 0.14$ ； log-rank test． RASI, renin-angiotensin system inhibitor．

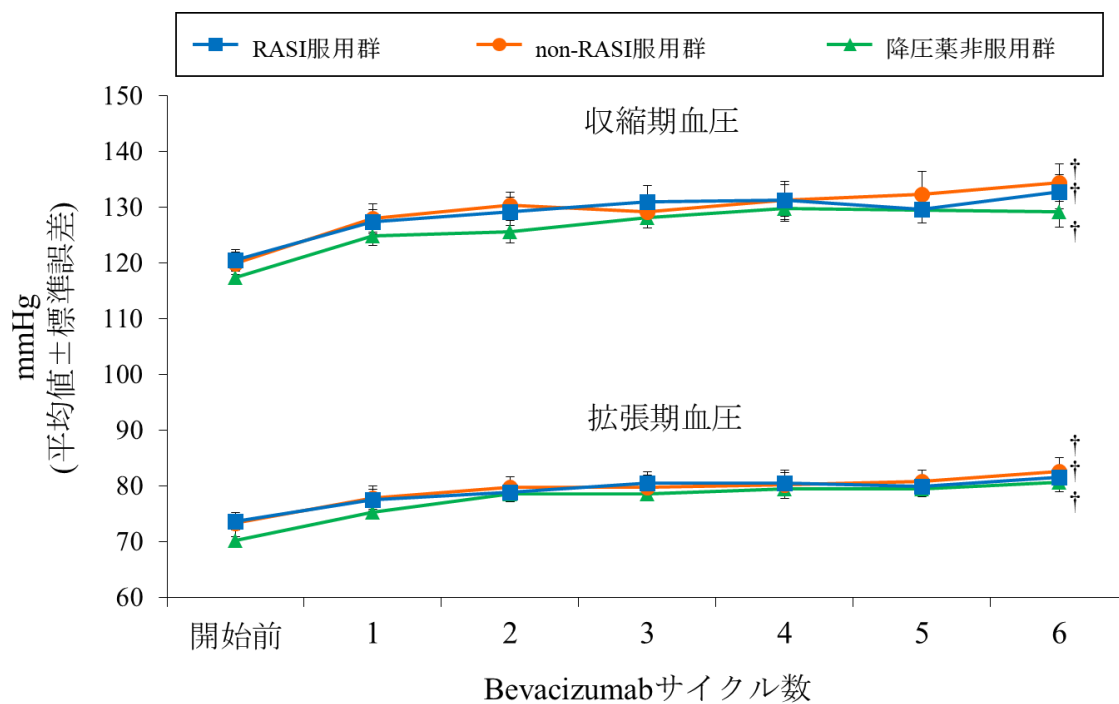


図5 収縮期血圧および拡張期血圧(高血圧例を除いたサブグループ解析)

†:  $P < 0.05$ , 一元配置分散分析. RASI服用群 vs non-RASI服用群および降圧薬非服用群, 有意差なし; 二元配置分散分析 (Tukey法による多重比較).

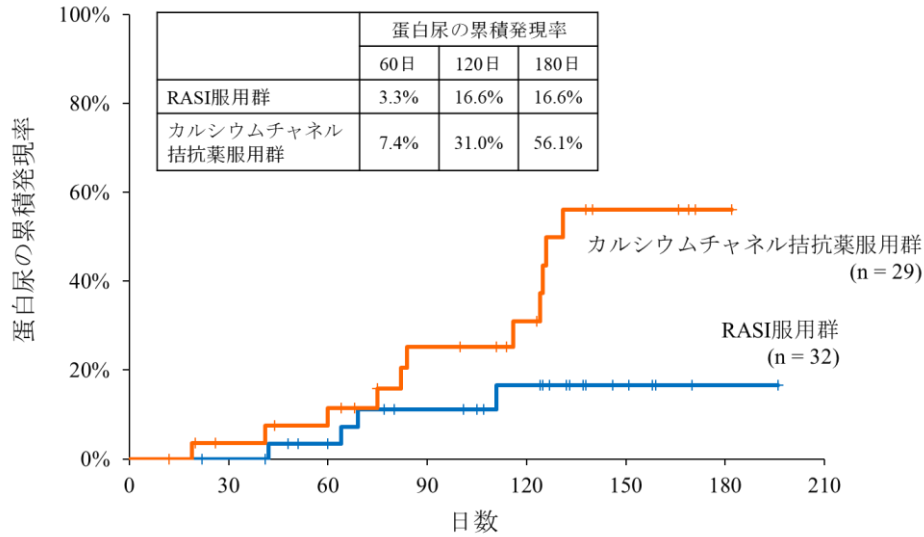
RASI, renin-angiotensin system inhibitor.

## 6. RASI およびカルシウムチャンネル拮抗薬服用例におけるサブグループ解析

RASI やカルシウムチャンネル拮抗薬は、日本高血圧学会・高血圧治療ガイドライン 2014 により積極適応がない場合の高血圧に対して第一選択薬として推奨されており、臨床現場で広く使用される降圧薬である。そこで、RASI とカルシウムチャンネル拮抗薬の蛋白尿発現に対する抑制効果を比較するために、RASI 服用群とカルシウムチャンネル拮抗薬服用群を解析対象とし、蛋白尿累積発現率および血圧値に関するサブグループ解析を行った。また、RASI 服用群からはカルシウムチャンネル拮抗薬を併用していた患者を除外して解析対象とした。

蛋白尿累積発現率について図 6 に示した。RASI 服用群はカルシウムチャンネル拮抗薬服用群と比較して、Grade 1 以上の蛋白尿累積発現率を有意に抑制させることが示された ( $P < 0.05$ ) (図 6a)。Grade 2 以上の蛋白尿累積発現率の検討においても、RASI 服用群とカルシウムチャンネル拮抗薬服用群との間に同様の傾向が認められた (図 6b)。一方、収縮期血圧および拡張期血圧については、2 群間で差は認められなかった (図 7)。すなわち、RASI 服用群では降圧効果とは別の機序により蛋白尿累積発現率を抑制させる効果が示唆された一方、カルシウムチャンネル拮抗薬服用群では同様の効果を示さない可能性がある。

(a) Grade 1以上の蛋白尿



(b) Grade 2以上の蛋白尿

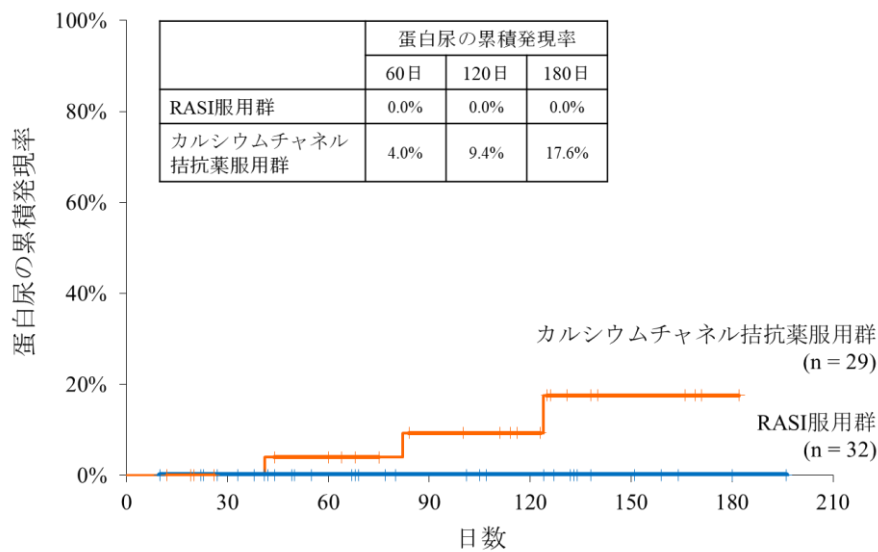


図 6 蛋白尿累積発現率 (RASi およびカルシウムチャンネル拮抗薬服用例におけるサブグループ解析)

RASi 服用群, non-RASi 服用群および降圧薬非服用群における蛋白尿累積発現率を Kaplan-Meier 曲線を用いて示した. (a) Grade 1 以上の蛋白尿; RASi 服用群 vs カルシウムチャンネル拮抗薬服用群,  $P < 0.05$ ; log-rank test. (b) Grade 2 以上の蛋白尿; RASi 服用群 vs カルシウムチャンネル拮抗薬服用群,  $P = 0.09$ ; log-rank test. RASi, renin-angiotensin system inhibitor.

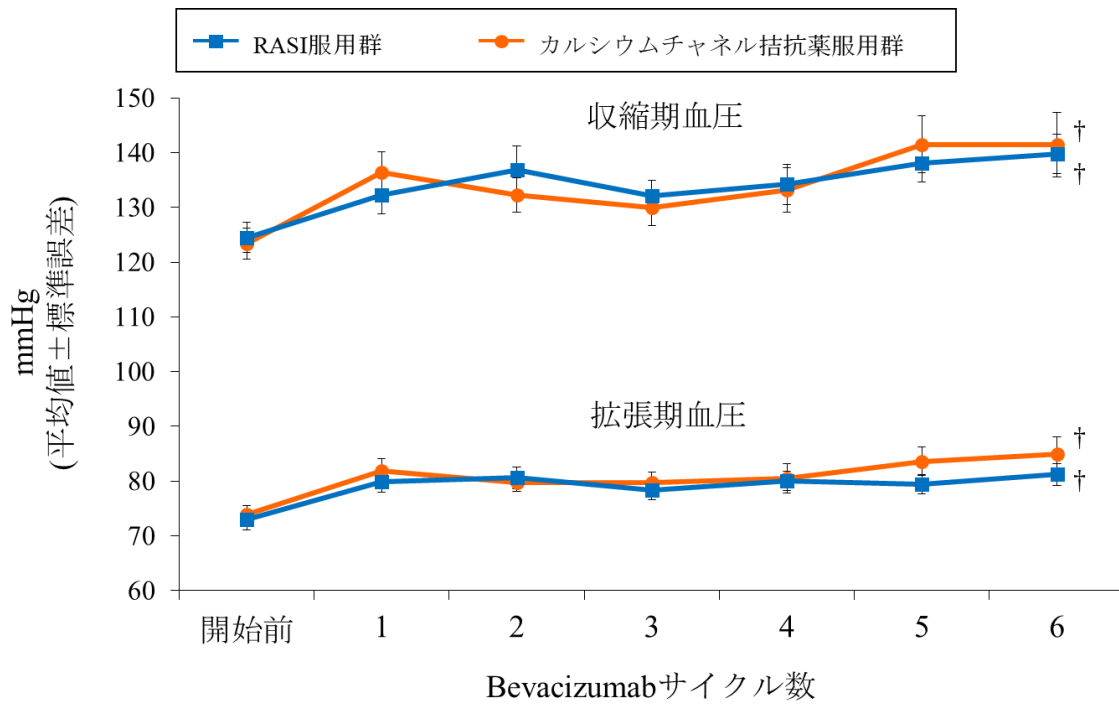


図 7 収縮期血圧および拡張期血圧(RASI およびカルシウムチャンネル拮抗薬服用例におけるサブグループ解析)

†:  $P < 0.05$ , 一元配置分散分析. RASI 服用群 vs カルシウムチャンネル拮抗薬服用群, 有意差なし; 二元配置分散分析 (Tukey 法による多重比較).

RASI, renin-angiotensin system inhibitor.

## 7. 蛋白尿発現に対する RASI および交絡因子の影響

蛋白尿発現に対する交絡因子の影響を検討するために、単変量解析および多変量解析を行った(表 4)。まず、臨床的に重要な交絡因子の影響を検討するために、各因子それぞれを説明変数に加え、単変量解析を行った。その結果、BEV サイクル数(OR, 2.01; 95% CI, 1.03–3.92;  $P < 0.05$ )、拡張期血圧 90 mmHg 以上(OR, 2.68; 95% CI, 1.03–7.03;  $P < 0.05$ )、収縮期血圧/拡張期血圧 140/90 mmHg 以上(OR, 3.26; 95% CI, 1.21–8.83;  $P < 0.05$ )、カルシウムチャンネル拮抗薬服用(OR, 2.05; 95% CI, 0.97–4.32;  $P = 0.06$ )は、蛋白尿の発現リスクを増大させることが示唆された。一方、RASI 服用に関しては、蛋白尿の発現リスクを減少させることが示唆された(OR, 0.43; 95% CI, 0.17–1.07;  $P = 0.07$ )。

さらに、交絡因子の影響を調整するために多変量解析を行った。多変量解析では、多重共線性を示す不要な交絡因子が取り込まれないよう、すべての因子の中からステップワイズ法で機械的に説明変数を選択した。説明変数として選択された因子は、BEV サイクル数、収縮期血圧/拡張期血圧、カルシウムチャンネル拮抗薬服用、RASI 服用の 4 因子であった。単変量解析において蛋白尿発現との関連性が示された拡張期血圧 90 mmHg 以上は、他の因子と多重共線性が示されたため、説明変数から除外された。この 4 因子による多変量解析の結果、RASI 服用は蛋白尿の発現リスクを有意に減少させることが示された(OR, 0.32; 95% CI, 0.12–0.86;  $P < 0.05$ )。一方、BEV サイクル数(OR, 2.08; 95% CI, 1.04–4.17;  $P < 0.05$ )、収縮期血圧/拡張期血圧 140/90 mmHg 以上(OR, 3.08; 95% CI, 1.07–8.87;  $P < 0.05$ )は、蛋白尿の発現リスクを

有意に増大させることが示された。



表 4 蛋白尿発現に影響を及ぼす因子の単変量解析および多変量解析

説明変数	蛋白尿 (+) (n = 47)	蛋白尿 (-) (n = 164)	単変量解析		多変量解析	
			OR (95% CI)	P value	OR (95% CI)	P value
年齢 ≥ 65歳 (vs < 65歳)	22 (46.7)	77 (46.9)	0.99 (0.52–1.90)	0.98		
男性 (vs 女性)	28 (59.5)	93 (56.7)	1.13 (0.58–2.18)	0.73		
BMI ≥ 25 kg/m <sup>2</sup> (vs < 25 kg/m <sup>2</sup> )	12 (25.5)	32 (19.5)	1.41 (0.66–3.03)	0.37		
Ccr < 60 mL/min (vs ≥ 60 mL/min)	8 (17.0)	31 (18.9)	0.88 (0.37–2.07)	0.77		
ECOG Performance Status 2–3 (vs 0–1)	3 ( 6.4)	8 ( 6.1)	1.37 (0.35–5.38)	0.65		
BEV用量, 15 mg/kg (vs 7.5 mg/kg)	41 (87.2)	149 (90.9)	0.69 (0.25–1.88)	0.47		
BEVサイクル数, 6サイクル (vs ≤ 5サイクル)	32 (68.1)	69 (42.1)	2.01 (1.03–3.92)	< 0.05	2.08 (1.04–4.17)	< 0.05
Cisplatin併用あり (vs 併用なし)	13 (27.7)	36 (22.0)	1.36 (0.65–2.84)	0.42		
収縮期血圧 ≥ 140 mmHg (vs < 140 mmHg)	10 (21.3)	21 (12.8)	1.90 (0.82–4.40)	0.13		
拡張期血圧 ≥ 90 mmHg (vs < 90 mmHg)	8 (17.0)	12 ( 7.3)	2.68 (1.03–7.03)	< 0.05		
収縮期血圧 / 拡張期血圧 ≥ 140 / 90 mmHg (vs < 140 / 90 mmHg)	8 (17.0)	10 ( 6.1)	3.26 (1.21–8.83)	< 0.05	3.08 (1.07–8.87)	< 0.05
降圧薬服用あり (vs 服用なし)						
RASI	7 (14.9)	42 (25.6)	0.43 (0.17–1.07)	0.07	0.32 (0.12–0.86)	< 0.05
カルシウムチャンネル拮抗薬	15 (31.9)	31 (18.9)	2.05 (0.97–4.32)	0.06	1.89 (0.84–4.25)	0.12
利尿薬	2 ( 4.3)	13 ( 7.9)	0.52 (0.11–2.37)	0.40		
α/β遮断薬	2 (25.0)	6 (75.0)	1.17 (0.23–6.00)	0.85		

データは症例数(%), OR (95% CI)で示した.

BMI, body mass index; Ccr, creatinine clearance; BEV, bevacizumab; RASI, renin-angiotensin system inhibitor.

## 8. 腫瘍縮小効果に対する RASI の影響

RASI が腫瘍縮小効果を減弱させるか否かを確認するために、BEV 治療開始後の腫瘍縮小効果判定(完全奏効, 部分奏効, 安定, 進行)と RASI 服用との関連性を表 5 に示した. 腫瘍縮小効果判定については, 211 例のうち完全奏効が 3 例(1.4%), 部分奏効が 87 例(41.2%), 安定が 91 例(43.1%), 進行が 30 例(14.2%)であった. 完全奏効および部分奏効と判定された患者の割合は, RASI 服用ありで 46.9%, 服用なしで 41.3%であり, 2 群間で差は認められなかった. すなわち, RASI では腫瘍縮小効果の減弱に寄与する影響は認められなかった.

表 5 腫瘍縮小効果に対する RASI の影響

腫瘍縮小効果判定	n = 211	RASI服用	
		服用あり (n = 49)	服用なし (n = 162)
完全奏効+部分奏効	90 (42.6)	23 (46.9)	67 (41.3)
完全奏効	3 ( 1.4)	1 ( 2.0)	2 ( 1.2)
部分奏効	87 (41.2)	22 (44.9)	65 (40.1)
安定	91 (43.1)	19 (38.8)	72 (44.4)
進行	30 (14.2)	7 (14.3)	23 (14.1)

データは症例数 (%)で示した。RASI服用あり vs 服用なし,有意差なし;カイ二乗検定.  
RASI, renin-angiotensin system inhibitor.

## 第4章 考察

本研究では、BEV 治療を受けた非小細胞肺癌患者を対象に多施設共同の後方視的研究を実施し、蛋白尿発現に対する RASI の抑制効果を検討した。蛋白尿発現に対する RASI の抑制効果は、降圧薬の服用状況によって分けられた RASI 服用群 (n = 49)、non-RASI 服用群 (n = 40) および降圧薬非服用群 (n = 122) の 3 群で蛋白尿累積発現率を比較することで評価した。BEV 治療開始後 180 日の時点で RASI 服用群の蛋白尿累積発現率は 21.5% であり、non-RASI 服用群は 48.4%、降圧薬非服用群は 27.3% であった。RASI 服用群と non-RASI 服用群の 2 群間では、RASI 服用群は non-RASI 服用群と比較して蛋白尿累積発現率を有意に抑制させることが示されたことから、RASI の蛋白尿発現に対する抑制効果が示唆された。また、RASI 服用群は non-RASI 服用群と比較して尿蛋白/クレアチニン比上昇を有意に抑制し、1 日尿蛋白排泄量の推定値となる尿蛋白/クレアチニン比についても同様の結果が得られた。

BEV 投与による蛋白尿の発現機序は、主に糸球体濾過機能を破綻させる直接的な作用と、高血圧誘発を介した間接的作用の 2 つの機序が考えられている<sup>25)</sup>。そこで、蛋白尿発現に対する RASI の抑制効果が降圧効果を介しているのか否かを検討した。収縮期血圧および拡張期血圧については、3 群ともに BEV のサイクル数増加に伴い血圧値が有意に上昇することが示された。3 群間の比較では、RASI 服用群において降圧効果を示す結果は得られなかった。一方で、降圧薬非服用群は RASI 服用群および non-RASI 服用群と比較して、BEV 治療開始前から収縮期血圧および拡張期血

圧が有意に低値であった。蛋白尿累積発現率に関しては、RASI 服用群と降圧薬非服用群の 2 群間で有意な差は認められなかったが、血圧値が間接的に蛋白尿発現に関与し、血圧低値を示す降圧非服用群では蛋白尿発現が抑制されていた可能性がある。そこで、3 群間の血圧値を調整するために、解析対象から高血圧例を除いたサブグループ解析を行った。その結果、RASI 服用群は他の 2 群と同等の血圧コントロール下において、蛋白尿累積発現率を抑制させることが示された。すなわち、RASI の蛋白尿発現に対する抑制効果には、降圧効果とは別の機序が関与している可能性がある。

RASI やカルシウムチャネル拮抗薬は、積極適応がない場合の高血圧に対して第一選択薬として推奨されており、臨床現場で広く使用される降圧薬である<sup>40)</sup>。本研究においても、RASI は 211 例のうち 49 例(23.2%)と最も多くの患者に使用され、次いでカルシウムチャネル拮抗薬が 46 例(21.8%)の患者で使用されていた。そこで、RASI とカルシウムチャネル拮抗薬による蛋白尿発現に対する抑制効果を比較するために、RASI とカルシウムチャネル拮抗薬を併用していた 17 例を除き、RASI 服用群(n = 32)とカルシウムチャネル拮抗薬服用群(n = 29)によるサブグループ解析を行った。RASI 服用群はカルシウムチャネル拮抗薬服用群と比較して、同等の血圧コントロール下にありながら、蛋白尿累積発現率を有意に抑制させることが示された。すなわち、RASI は降圧効果とは別の機序によって蛋白尿発現を抑制する一方で、カルシウムチャネル拮抗薬では同様の効果を示さないことが示唆された。

蛋白尿の発現には様々な交絡因子が影響している可能性がある。本研究では、交

絡因子の影響を調整するために多変量解析を行った。その結果、蛋白尿発現に対する RASI の OR は 0.32 (95% CI, 0.12–0.86) であったことから、RASI は蛋白尿の発現リスクを有意に抑制させることが示された。一方で、BEV 治療開始の時点で 140/90 mmHg 以上を示す高血圧例は、RASI 服用とは独立して蛋白尿の発現リスクを有意に増大させることが示された。このことから、蛋白尿発現の抑制には、RASI による降圧を介さない腎保護効果(直接的作用)と、血圧低値による降圧を介した腎保護効果(間接的作用)がそれぞれ独立して関与していることが示唆された。一般に、高血圧と腎障害は相互に密接に関連しており、高血圧が蛋白尿発現のリスク因子となることが示されている<sup>41)</sup>。適正な血圧管理が蛋白尿発現や腎機能低下の抑制に有効であることは複数のメタ解析によって示されており、蛋白尿発現の抑制において血圧管理の重要性を疑う余地はない<sup>42,43)</sup>。しかしながら、BEV 投与によって誘発される蛋白尿は、血圧値とは無関係に発現することも報告されていることから、降圧効果とは別の機序に基づき、蛋白尿発現を抑制する対処法を見出すことが必要であると考えられる。

BEV に関連した蛋白尿は用量依存性である可能性が示されている<sup>19)</sup>。BEV に関する臨床試験のメタ解析では、Grade 3 以上の蛋白尿の発現率は低用量 BEV (5 mg/kg または 7.5 mg/kg) で 1.2%、高用量 BEV (10 mg/kg または 15 mg/kg) で 3.0% であり、そのリスクは高用量 BEV で有意に高いことが示されている<sup>19)</sup>。本研究では、7.5 mg/kg および 15 mg/kg の用量で BEV 治療が施行されたが、これらの用量の違いによって蛋白尿発現に差は認められなかった。これは、7.5 mg/kg の用量で BEV 治療が施行された患者は全 211 例のうち 1 割未満であったことから、十分な症例確保が

できず、解析精度の低下が原因であった可能性がある。一方、BEV サイクル数と蛋白尿発現との間には関連性が認められ、BEV の治療継続に伴って蛋白尿発現のリスクが増大することが示された。

RASI を含む降圧薬の使用は腫瘍の発生や増大に寄与することが示唆されていることから、BEV の腫瘍縮小効果に及ぼす RASI の影響についても検討が必要である<sup>38)</sup>。いくつかの観察研究では、RASI によって前立腺癌の発症リスクが増大することが報告されている<sup>38)</sup>。一方で、RASI は、がんの発症に影響を及ぼさないことがメタ解析により示されており、さらに他の研究では、がんの発症リスクを減少させることも報告されている<sup>44,45)</sup>。本研究では BEV 治療開始後の腫瘍縮小効果に及ぼす RASI の影響を検討したが、RASI によって腫瘍縮小効果が減弱される影響は認められなかった。すなわち、RASI は腫瘍縮小効果に影響を及ぼすことなく、安全に使用可能な降圧薬であると考えられる。

BEV 投与に関連した蛋白尿は、治療の中断や重大な腎疾患の原因となるため、休薬や中止に依存しない対処法を見出すことは治療を受ける患者にとって大きな益をもたらすことになる。本研究から、BEV 治療を受けた非小細胞肺癌患者において、蛋白尿発現を抑制する RASI の腎保護効果が示されたことから、BEV の休薬や中止に依存しない蛋白尿への対処法として、新しい薬物治療の可能性を示すことができた。

## 結論

本研究は、BEV 投与に関連した蛋白尿発現に対する RASI の抑制効果を検討することを目的とした。そこで、多施設共同の後方視的研究として 11 施設、211 人の BEV 治療を受けた非小細胞肺癌患者における臨床データを用いて、RASI 服用群、non-RASI 服用群、非降圧薬服用群の 3 群で蛋白尿および血圧値を検討し、以下の結果を得た。

1. RASI 服用群では降圧効果を介さずに蛋白尿累積発現率を有意に抑制させることが示された。一方で、カルシウムチャネル拮抗薬では同様の効果は示されなかった。
2. 多変量解析により、蛋白尿の発現リスクは RASI によって有意に抑制されることが示された。一方で、高血圧は RASI 服用とは独立して蛋白尿の発現リスクを有意に増大させることが示された。
3. 蛋白尿発現の抑制には、RASI による降圧を介さない腎保護効果(直接的作用)と、血圧低値による降圧を介した腎保護効果(間接的作用)がそれぞれ独立して関与していることが示唆された。

以上の結果より、BEV 治療を受ける患者において、蛋白尿発現を抑制する RASI の腎保護効果が示された。RASI は、BEV 投与に関連した蛋白尿を抑制させる新たな薬物療法として、BEV 治療における副作用管理の向上に寄与する可能性がある。今後は、BEV 投与に関連した蛋白尿の発現機序を解明し、蛋白尿軽減に寄与する



更なる有効な対処法の構築を目指す.

## 参考文献

1. Yamazaki Y, Morita T. Molecular and functional diversity of vascular endothelial growth factors. *Mol Divers*. 2006;10(4):515-527.
2. Keyt BA, Nguyen HV, Berleau LT, Duarte CM, Park J, Chen H, Ferrara N. Identification of vascular endothelial growth factor determinants for binding KDR and FLT-1 receptors. Generation of receptor-selective VEGF variants by site-directed mutagenesis. *J Biol Chem*. 1996;271(10):5638-5646.
3. Folkman J. What is the evidence that tumors are angiogenesis dependent? *J Natl Cancer Inst*. 1990;82(1):4-6.
4. Decaussin M, Sartelet H, Robert C, Moro D, Claraz C, Brambilla C, Brambilla E. Expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) and its two receptors (VEGF-R1-Flt1 and VEGF-R2-Flk1/KDR) in non-small cell lung carcinomas (NSCLCs): correlation with angiogenesis and survival. *J Pathol*. 1999;188(4):369-377.
5. Muller YA, Li B, Christinger HW, Wells JA, Cunningham BC, de Vos AM. Vascular endothelial growth factor: crystal structure and functional mapping of the kinasedomain receptor binding site. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1997;94(14):7192-7197.
6. Holmes K, Roberts OL, Thomas AM, Cross MJ. Vascular endothelial growth factor

receptor-2: structure, function, intracellular signaling and therapeutic inhibition.

*Cell Signal.* 2007;19(10):2003-2012.

7. Houck KA, Ferrara N, Winer J, Cachianes G, Li B, Leung DW. The vascular endothelial growth factor family: identification of a fourth molecular species and characterization of alternative splicing of RNA. *Mol Endocrinol.* 1991;5(12):1806-1814.
8. Patterson C, Perrella MA, Hsieh CM, Yoshizumi M, Lee ME, Haber E. Cloning and functional analysis of the promoter for KDR/flk-1, a receptor for vascular endothelial growth factor. *J Biol Chem.* 1995;270(39):23111-23118.
9. Sandler A, Gray R, Perry MC, Brahmer J, Schiller JH, Dowlati A, Lilenbaum R, Johnson DH. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2006;355(24):2542-2550.
10. Kabbinavar F, Hurwitz HI, Fehrenbacher L, Meropol NJ, Novotny WF, Lieberman G, Griffing S, Bergsland E. Phase II, randomized trial comparing bevacizumab plus fluorouracil (FU)/leucovorin (LV) with FU/LV alone in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2003;21(1):60-65.
11. Llovet JM, Bruix J. Molecular targeted therapies in hepatocellular carcinoma. *Hepatology.* 2008;48(4):1312-1327.
12. Motzer RJ, McCann L, Deen K. Pazopanib versus sunitinib in renal cancer. *N Engl J Med.* 2013;369(20):722-731.

13. Mendel DB, Laird AD, Xin X, Louie SG, Christensen JG, Li G, Schreck RE, Abrams TJ, Ngai TJ, Lee LB, Murray LJ, Carver J, Chan E, Moss KG, Haznedar JO, Sukbuntherng J, Blake RA, Sun L, Tang C, Miller T, Shirazian S, McMahon G, Cherrington JM. In vivo antitumor activity of SU11248, a novel tyrosine kinase inhibitor targeting vascular endothelial growth factor and platelet-derived growth factor receptors: determination of a pharmacokinetic/pharmacodynamic relationship. *Clin Cancer Res.* 2003;9(1):327-337.
14. Ferrara N, Hillan KJ, Novotny W. Bevacizumab (Avastin), a humanized anti-VEGF monoclonal antibody for cancer therapy. *Biochem Biophys Res Commun.* 2005;333(2):328-335.
15. SR Hayman, N Leung, JP Grande, VD Garovic: VEGF inhibition, hypertension, and renal toxicity. *Curr Oncol Rep.* 2012;14(4):285-294.
16. Lai XX, Xu RA, Yu-Ping L, Yang H. Risk of adverse events with bevacizumab addition to therapy in advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Onco Targets Ther.* 2016;9:2421-2428.
17. 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;46(2):439-448.
18. George BA, Zhou XJ, Toto R. Nephrotic syndrome after bevacizumab: case report and literature review. *Am J Kidney Dis.* 2007;49(2):e23-e29.

19. Wu S, Kim C, Baer L, Zhu X. Bevacizumab increases risk for severe proteinuria in cancer patients. *J Am Soc Nephrol.* 2010;21(8):1381-1389.
20. 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(15):12605-12608.
21. Scott RP, Quaggin SE. Review series: The cell biology of renal filtration. *J Cell Biol.* 2015;209(2):199-210.
22. Sison K, Eremina V, Baelde H, Min W, Hirashima M, Fantus IG, Quaggin SE. Glomerular structure and function require paracrine, not autocrine, VEGF-VEGFR-2 signaling. *J Am Soc Nephrol.* 2010;21(10):1691-1701.
23. Ollero M, Sahali D. Inhibition of the VEGF signaling pathway and glomerular disorders. *Nephrol Dial Transplant.* 2015;30(9):1449-1455.
24. Person F, Rinschen MM, Brix SR, Wulf S, Noriega MLM, Fehrle W, Schmitz J, Schwarz A, Ivanyi P, Steinmetz OM, Reinhard L, Hoxha E, Zipfel PF, Bräsen JH, Wiech T. Bevacizumab-associated glomerular microangiopathy. *Mod Pathol.* 2018. [Epub ahead of print]
25. Hayman SR, Leung N, Grande JP, Garovic VD. VEGF inhibition, hypertension, and renal toxicity. *Curr Oncol Rep.* 2012;14(4):285-294.

26. Hood JD, Meininger CJ, Ziche M, Granger HJ. VEGF upregulates ecNOS message, protein, and NO production in human endothelial cells. *Am J Physiol.* 1998;274(3 Pt 2):H1054-1058.
27. Brewster UC, Perazella MA. The renin-angiotensin-aldosterone system and the kidney: effects on kidney disease. *Am J Med.* 2004;116(4):263-272.
28. Ruster C, Wolf G. Renin-angiotensin-aldosterone system and progression of renal disease. *J Am Soc Nephrol.* 2006;17(11):2985-2991.
29. Silva Filha R, Pinheiro SVB, Cordeiro TM, Feracin V, Vieira ÉLM, Miranda AS, Simões E Silva AC. Evidence for a role of Angiotensin Converting Enzyme 2 in proteinuria of idiopathic nephrotic syndrome. *Biosci Rep.* 2018. [Epub ahead of print]
30. Eijkelkamp WB, Zhang Z, Remuzzi G, Parving HH, Cooper ME, Keane WF, Shahinfar S, Gleim GW, Weir MR, Brenner BM, de Zeeuw D. Albuminuria is a target for renoprotective therapy independent from blood pressure in patients with type 2 diabetic nephropathy: post hoc analysis from the Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan (RENAAL) trial. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18(5):1540-1546.
31. Remuzzi G, Macia M, Ruggenti P. Prevention and treatment of diabetic renal disease in type 2 diabetes: the BENEDICT study. *J Am Soc Nephrol.* 2006;17(4 Suppl 2):S90-97.

32. Saruta T, Hayashi K, Ogihara T, Nakao K, Fukui T, Fukiyama K; CASE-J Study Group. Effects of candesartan and amlodipine on cardiovascular events in hypertensive patients with chronic kidney disease: subanalysis of the CASE-J Study. *Hypertens Res.* 2009;32(6):505-512.
33. Masters GA, Temin S, Azzoli CG, Giaccone G, Baker S Jr, Brahmer JR, Ellis PM, Gajra A, Rackear N, Schiller JH, Smith TJ, Strawn JR, Trent D, Johnson DH; American Society of Clinical Oncology Clinical Practice. Systemic Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol.* 2015;33(30):3488-3515.
34. Barlesi F, Scherpereel A, Rittmeyer A, Pazzola A, Ferrer Tur N, Kim JH, Ahn MJ, Aerts JG, Gorbunova V, Vikström A, Wong EK, Perez-Moreno P, Mitchell L, Groen HJ. Randomized Phase III Trial of Maintenance Bevacizumab With or Without Pemetrexed After First-Line Induction With Bevacizumab, Cisplatin, and Pemetrexed in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer: AVAPERL (MO22089). *J Clin Oncol.* 2013;31(24):3004-3011.
35. National Institute of Health. Cancer Therapy Evaluation Program, Common Terminology Criteria for Adverse Events, Version 4.0, DCTD, NCI, NIH, DHHS June 14 2010 [Online]. Available at [http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE\\_4.03\\_2010-06-14\\_QuickReference\\_5x7.pdf](http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf) (last accessed 31 December 2014).

36. Biradar SB, Kallaganad GS, Rangappa M, Kashinakunti SV, Retnakaran R. Correlation of spot urine protein-creatinine ratio with 24-hour urinary protein in type 2 diabetes mellitus patients: A cross sectional study. *J Res Med Sci*. 2011;16(5):634-649.
37. 一般社団法人日本腎臓学会編集, エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン 2018. 東京医学社, 東京, 60 巻 8 号, 2018.
38. Yoon C, Yang HS, Jeon I, Chang Y, Park SM. Use of angiotensin-converting-enzyme inhibitors or angiotensin-receptor blockers and cancer risk: a meta-analysis of observational studies. *CMAJ*. 2011;183(14):E1073-1084.
39. Nishino M, Jackman DM, Hatabu H, Yeap BY, Cioffredi LA, Yap JT, Jänne PA, Johnson BE, Van den Abbeele AD. New Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) guidelines for advanced non-small cell lung cancer: comparison with original RECIST and impact on assessment of tumor response to targeted therapy. *AJR Am J Roentgenol*. 2010;195(3):W221-228.
40. DePalma SM, Himmelfarb CD, MacLaughlin EJ, Taler SJ. Hypertension guideline update: A new guideline for a new era. *JAAPA*. 2018;31(6):16-22.
41. Uzu T, Kida Y, Yamauchi A, Kume S, Isshiki K, Araki S, Koya D, Haneda M, Kashiwagi A, Maegawa H, Kikkawa R. The effects of blood pressure control levels on the renoprotection of type 2 diabetic patients without overt proteinuria. *J Am Soc Hypertens*. 2012;6(2):124-131.



42. Japanese Society of Nephrology. Essential points from Evidence-based Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease 2018. *Clin Exp Nephrol.* 2018. [Epub ahead of print]
43. Xie X, Atkins E, Lv J, Bennett A, Neal B, Ninomiya T, Woodward M, MacMahon S, Turnbull F, Hillis GS, Chalmers J, Mant J, Salam A, Rahimi K, Perkovic V, Rodgers A. Effects of intensive blood pressure lowering on cardiovascular and renal outcomes: updated systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2016;387(10017):435-443.
44. Perron L, Bairati I, Harel F, Meyer F. Antihypertensive drug use and the risk of prostate cancer (Canada). *Cancer Causes Control.* 2004;15(6):535-541.
45. Cao L, Zhang S, Jia CM, He W, Wu LT, Li YQ, Wang W, Li Z, Ma J. Antihypertensive drugs use and the risk of prostate cancer: a meta-analysis of 21 observational studies. *BMC Urol.* 2018;18(1):17.

## 謝辞

稿を終えるにあたり、終始御懇篤なる御指導、御鞭撻ならびに御支援を賜りました岩手医科大学薬学部臨床薬学講座臨床薬剤学分野 工藤 賢三 教授に謹んで感謝の意を表します。また、終始御懇篤なる御指導、御鞭撻を賜りました同学薬学部臨床薬学講座臨床薬剤学分野 千葉 健史 助教に謹んで感謝の意を表します。さらに、本論文作成にあたり、御助言、御校閲を賜りました同学薬学部病態薬理学講座分子細胞薬理学分野 弘瀬 雅教 教授、同学薬学部病態薬理学講座薬剤治療学分野 三部 篤 教授、同学薬学部病態薬理学講座臨床医科学分野 那谷 耕司 教授、同学薬学部医療薬科学講座薬物代謝動態学分野 小澤 正吾 教授に深謝申し上げます。

本研究の計画、遂行において貴重な御助言を頂くとともに、直接御指導を賜りました同学医学部呼吸器・アレルギー・膠原病内科学講座 森川 直人 講師、ならびに本研究に御理解、御協力を頂いた北日本肺癌研究グループの皆様ならびに関係各位に厚く御礼申し上げます。最後に、勉学、研究の機会を与えらるとともに、常に私を支えてくれた家族や友人に心から感謝します。