

## 論文内容の要旨

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

## I. 研究目的

Vascular endothelial growth factor (VEGF) -A は、腫瘍の増大や転移に深く関連する代表的な血管新生因子である。VEGF-A を標的としたヒト化モノクローナル抗体である bevacizumab (BEV) は、非小細胞肺癌をはじめとする種々のがん治療に用いられており、多くのがん患者の予後改善に寄与している。一方で、BEV 治療患者では 21~64% で蛋白尿を発現し、約 1% でネフローゼ症候群を発症することが報告されており、蛋白尿が治療継続に支障を来たす用量制限毒性となる。糖尿病腎症や慢性腎臓病に関する多くの研究では、angiotensin II receptor blocker (ARB) や angiotensin-converting-enzyme inhibitor (ACEI) を含む renin-angiotensin system inhibitor (RASi) が腎保護効果を有することが示唆されている。しかしながら、がん化学療法の管理において、BEV に関連した蛋白尿に対する RASi の有効性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。本研究では、BEV の副作用管理における適切な降圧薬選択を提案することを目的に、BEV 治療を受けた非小細胞肺癌患者を対象とした 11 施設の多施設共同臨床研究を実施し、蛋白尿発現に対する RASi の有効性を検討した。

## II. 研究対象ならびに方法

本研究における対象患者は、BEV による治療を受けた非小細胞肺癌患者とした。対象患者については、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、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、さらに降圧薬をいずれも服用していない患者を非服用群とした。主要評価項目では、蛋白尿発現について評価した。蛋白尿の測定は各サイクルの BEV 投与前に実施され、随時尿の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。BEV 治療開始から 6 サイクルまでの観察期間において、蛋白尿の累積発現率を Kaplan-Meier 曲線を用いて推定し、各群間で比較した。また、蛋白尿発現に影響を及ぼす交絡因子を補正するために、蛋白尿発現と RASi を含む各因子との関連性について多変量解析を行った。

副次評価項目では、24 時間蓄尿の定量試験による尿蛋白排泄量と良好な相関を示す

尿蛋白/クレアチニン比について評価した。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。次に、高血圧は蛋白尿の発現にも影響を及ぼすことが示唆されていることから、来院時に安静の状態に測定した血圧値を評価データとして用い、収縮期血圧および拡張期血圧について評価した。また、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ことから、腫瘍縮小効果について、完全奏効 (complete response : CR) と部分奏効 (partial response : PR) と判定された患者割合を客観的奏効率 (objective response rate : ORR) と定義して評価した。

### Ⅲ. 研究結果

最大の解析対象集団は 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 RASI 服用群、残りの 40 例は 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非服用群は 122 例であった。BEV 治療開始から 60 日、120 日および 180 日における蛋白尿の累積発現率は、RASI 服用群で 2.5%、10.6%および 38.4%、non-RASI 服用群で 8.3%、26.7%および 47.9%、非服用群で 10.5%、24.6%および 27.6%であった。RASI 服用群と non-RASI 服用群との比較では、RASI 服用群が non-RASI 服用群に比べて蛋白尿の累積発現率を低減させることが示唆された。また、蛋白尿発現に影響を及ぼす交絡因子を補正するために多変量解析を行った結果、RASI 服用は蛋白尿発現に関連する軽減因子であることが示された。

蛋白尿/クレアチニン比については、150 mg/g 以上を異常値として設定し、異常値との関連性を検討した結果、RASI 服用群は non-RASI 群に比べて異常値を示す患者割合が少なかった。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については、RASI 服用群は非服用群に比べて有意に高い血圧値を示した。また、RASI 服用群と non-RASI 群との間に差は認められなかったことから、RASI 服用による降圧効果は示されなかった。腫瘍縮小効果に対する RASI の影響については、ORR と RASI 服用との関連性について検討した結果、RASI 服用の有無で ORR に差は認められなかった。

### Ⅳ. 結 語

RASI は、BEV 治療を受ける患者において蛋白尿発現を軽減させる可能性が示された。また、蛋白尿発現の軽減に働く RASI の有効性は、降圧効果を介さずに発揮されるものと考えられた。すなわち、RASI は、BEV の用量制限毒性となる蛋白尿を軽減させる有効な降圧薬であり、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 に関連した蛋白尿の発現メカニズムを解明し、蛋白尿軽減に寄与する更なる有効な方法の構築を目指す。

## 主論文

Antiproteinuric effects of renin-angiotensin inhibitors in lung cancer patients receiving bevacizumab (二瓶哲, 他 17 名と共著)

Cancer Chemotherapy and Pharmacology. 81 卷, 6 号 (2018) : p1051-1059.

## 参考論文

1. Deterioration of glycemic control contributes to the prevalence of proteinuria among bevacizumab-treated cancer patients with type 2 diabetes mellitus (千葉健史, 他 6 名と共著).  
Biological and Pharmaceutical Bulletin. 41 卷, 11 号 (2018) : p1722-1726.
2. The efficacy of sodium azulene sulfonate L-glutamine for managing chemotherapy-induced oral mucositis in cancer patients: a prospective comparative study (二瓶哲, 他 6 名と共著)  
Journal of Pharmaceutical Health Care and Sciences. 4 卷, 20 号 (2018)
3. Case series on the association between blood levels and side effects of afatinib maleate (佐藤純也, 他 7 名と共著).  
Cancer Chemotherapy and Pharmacology. 80 卷, 3 号 (2017) : p545-553.
4. The effectiveness of regional cooling for paclitaxel-induced peripheral neuropathy (佐藤純也, 他 6 名と共著).  
Journal of Pharmaceutical Health Care and Sciences. 2 卷, 33 号 (2016).
5. Effect of olanzapine for breast cancer patients resistant to triplet antiemetic therapy with nausea due to anthracycline-containing adjuvant chemotherapy (佐藤純也, 他 5 名と共著).  
Japanese Journal of Clinical Oncology. 46 卷, 5 号 (2016) : p415-420.

#### 論文審査担当者

主査 教授 弘瀬雅教 (病態薬理学学講座)

副査 教授 三部 篤 (病態薬理学学講座)

副査 教授 小澤正吾 (医療薬科学学講座)

#### 論文審査の結果の要旨

二瓶哲君より提出された学位論文は、タイトル「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」で、bevacizumab (BE) 治療により発現する蛋白尿に対する renin-angiotensin system inhibitor (RAS) の尿蛋白抑制効果を、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によって検討したものである。

本学位論文は、がん治療の臨床現場で問題となっている BEV 投与による蛋白尿に着目し、RASI 投与が BEV 誘発蛋白尿抑制効果を示すかを検討した臨床研究であり、テーマには独創性があり、目的にふさわしい研究方法を用いている。さらに研究結果から得られた情報を的確に分析し、研究結果を論理的・体系的にまとめている。文章作成は、基本主張に基づいて論旨を展開できており、文体も明確である。

本研究では、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ており、BEV に関連した蛋白尿による抗がん剤治療の中断や重篤な腎疾患に対して、BEV の休薬や中止に依存しない対処法としての新しい薬物治療の可能性を示す重要な研究成果が得られている。

上記より、本研究論文は学位論文として妥当であると判断する。

#### 試験・試問の結果の要旨

最終試験では、本研究に至った経緯、研究方法、結果、考察、結論について明確に発表を行なった。本研究においては、RASI は蛋白尿発現を抑制し、降圧効果を介さない RASI の腎保護効果が示され、カルシウム拮抗薬にはその作用がないことを証明した。さらに、多変量解析により、蛋白尿の発現リスクは RASI 投与によって減少されることが、また高血圧や BEV 投与回数増加は、RASI 服用とは独立して蛋白尿の発現リスクの増大に寄与することも示した。RASI は化学療法の主効果である腫瘍縮小効果を減弱させることなく使用できることも確認されていた。発表は制限時間内に終了し、研究成果を理解しやすいように工夫された口頭発表であった。発表後の副査：三部篤教授、副査：小澤正吾教授からの質問に対しても、的確に回答していた。