

診療ガイドライン作成分科会  
Tyrosine kinase阻害薬による腎障害の臨床病理学的検討

研究分担者

山縣邦弘 筑波大学医学医療系臨床医学域腎臓内科学 教授

研究協力者

鶴岡秀一 日本医科大学大学院 医学研究科 腎臓内科 教授

臼井丈一 筑波大学医学医療系臨床医学域腎臓内科学 講師

共同研究者

筑波大学医学医療系臨床医学域腎臓内科学：樋渡昭、加瀬田幸司、森山憲明、甲斐平康、萩原正大、森戸直記、斎藤知栄、楊景堯

同泌尿器科学：小島崇宏、西山博之

つくばメディカルセンター病院泌尿器科：及川剛宏

**研究要旨**

厚生労働省「慢性腎臓病の進行を促進する薬剤等による腎障害の早期診断法と治療法の開発に関する研究班」診療指針分科会では、薬剤性腎障害および腎機能障害時の薬剤投与方法に関する診療指針の作成を立案・計画している。本年度は、診療指針作成のための基盤資料の一つとして、近年急速に普及しつつある抗癌化学療法の一つである分子標的治療薬 tyrosine kinase 阻害薬{あるいは vascular endothelial growth factor (VEGF) 阻害薬}に伴う腎障害に関して、自験例の症例集積を行った。進行性腎細胞癌に VEGF 阻害薬を投与し、蛋白尿・高血圧症の出現を認めた症例を提示する。今後、症例集積を行い、臨床学的所見の特徴を示す予定である。

**A．研究目的**

本分科会では、薬剤性腎障害および腎機能障害時の薬剤投与方法に関する診療指針の作成を立案・計画している。本年度は、将来の診療指針作成のための基盤資料の一つとして、近年急速に普及しつつある抗癌化学療法の一つである分子標的治療薬 tyrosine kinase 阻害薬{あるいは vascular endothelial growth factor (VEGF) 阻害薬}に伴う腎障害に関して、自験例を提示する。

**B．研究方法**

筑波大学附属病院で診療を受けた腎細胞癌症例の中で VEGF 阻害薬による腎障害を呈した症例を提示する。

**（倫理面への配慮）**

今後の症例集積に向け、筑波大学附属病院臨床研究倫理審査委員会に研究計画を申請する予定である。

**C．研究結果**

「症例提示」

症例：72 歳男性。臨床経過：66 歳時、左腎細胞癌（径 8cm）に対して根治的左腎摘除術実施（病理：clear cell carcinoma、G2、pT3a、pN0）。術後 CCr 52 42ml/min と腎機能低下あり。術後サイトカイン療法（INF 投与）なし。手術から 5 ヶ月後、右肺転移出現し、手術から 3 年後、右肺 S9/10 切除術（病理：clear cell carcinoma）。手術から 4 年半後、蛋白定性陰性、尿潜血定性陰性。手術から 5 年後、多発性肺転移に対し、tyrosine kinase 阻害薬、sorafenib 800mg/day 投与開始（投与前 SCr 1.79mg/dl、eGFR 30.4ml/min、有害事象：アミラーゼ上昇、リパーゼ上昇、手足症候群のため 2 週間で休薬）。その後 sorafenib 400mg/day 減量再開し、CT 肺転移巣縮小～同程度判定。治療開始 5 ヶ月後、UP3+、3.5g/day、SCr

1.87mg/dl、eGFR 28.9mg/dl と、蛋白尿出現。治療開始 9 ヶ月後、CT 肺転移巣増大に対し、sorafenib 800mg/day に増量（有害事象：手足症候群、歯肉出血のため 1 週間で休薬）、400mg/day 減量再開。治療開始 10 ヶ月後、CT 肺転移巣増大、腎機能障害は治療経過とともに悪化し、治療開始 1 年後には SCr 2.04mg/dl、sGFR 26.3ml/min に至る。また、蛋白尿は 2+~3+、2.17~7.75g/day で持続した。治療経過に伴い既往の高血圧症は悪化し、降圧療法の増量（2~4 剤）で対応した。治療開始 1 年半後、肺転移巣増大、脾臓右側に局所再発を認め sorafenib に抵抗性と判断し、tyrosine kinase 阻害薬、sunitinib 37.5mg/day に変更するも（SCr 2.53mg/dl、eGFR 20.7ml/min、UP 2+）、腎機能悪化（SCr 3.94mg/dl）のため 1 週間で休薬。mTOR 阻害薬、Everolimus 10mg/day に変更し（有害事象：血清 Cr 上昇、口腔粘膜炎）、蛋白尿、腎機能、高血圧症の推移をフォローしながら治療継続中である（SCr 3.71mg/dl、eGFR 13.6ml/min、UP 3+、7.75g/day）。治療経過中、典型的な血栓性微小血管障害を示唆する溶血性貧血や血小板減少は明らかではなかった。

## D．考察

今回、転移性腎細胞に対して 2 種類の tyrosine kinase 阻害薬投与し、薬剤性腎障害をきたした一例を報告した。両薬剤による腎障害は蛋白尿、腎機能低下、高血圧を呈していた。障害の程度は薬剤投与量に依存性であり、投与量の減量・休薬により障害は改善した。

Tyrosine kinase 阻害薬（あるいは VEGF 阻害薬）は、転移性腎細胞癌を始め、転移性大腸癌、転移性非小細胞肺癌、悪性神経膠腫、消化管間質腫瘍（GIST）等の進行癌に対する抗癌化学療法として世界的に普及しつつある。腎細胞癌の多くで、von Hippel Lindau（VHL）遺伝子不活性化に伴う hypoxia-inducible factor（HIF）活性化のため、VEGF、platelet-derived growth factor（PDGF）、transforming growth factor- $\beta$ （TGF- $\beta$ ）の発現が亢進し、血管新生や腫瘍増殖に関与している。Tyrosine kinase 阻害薬による抗癌化学療法の作用メカニズムは、血管新生の促進による腫瘍の栄養血管の適正化による腫瘍縮小・転移抑制効果、腫瘍増殖抑制効果が主体と考えられている。Tyrosine kinase 阻害薬は分子標的薬の一つであり、従来の化学療法と比較し、同等の効果を持ち、副作用がより限定されるといった特徴を持つ。しかし、tyrosine kinase 阻

害薬の副作用として腎臓関連の副作用（高血圧症、蛋白尿）は比較的高頻度であることが知られ、稀に TMA を呈することが報告されている。インタビュー・フォームによると、sunitinib（商品名：スーテント）の腎細胞癌、GIST に対する国内臨床試験の結果、高血圧 59.1%、蛋白尿 20.4%、ネフロゼ症候群 3.2%、血清クレアチニン上昇 38.7%、と sorafenib（商品名：ネクサバル）の腎細胞癌に対する国内第 1 相臨床試験の結果、高血圧 27.5%、蛋白尿 7.6% と記載され、薬剤の中止に関わる重篤な副作用は少ないようであるが、決して稀ではないことがわかる。蛋白尿発症のメカニズムは、糸球体内皮細胞障害に伴う糸球体内皮 上皮細胞間の恒常性障害が主因とされており、障害の程度が高度な場合 TMA を呈するものと推察されている。わが国での発症頻度、腎症候・腎病理組織学的特徴は明らかにされておらず、抗癌化学療法に伴う腎障害の一つとして今後の重要な検討課題である。

## E．結論

わが国の抗癌化学療法の一つとして広く普及しつつある tyrosine kinase 阻害薬（VEGF 阻害薬）による腎障害の一例を提示した。今後、臨床学的特徴を症例集積により明らかにする予定である。臨床所見のみならず、病理組織所見の更なる理解が必要であり、より大規模な症例の集積が望まれる。

## G．研究発表

### 1．論文発表

英文論文

1. Tsuruoka S, Yokota N, Hayasaka T, Saito T, Yamagata K. Dialyzability and pharmacokinetics of sitafloxacin following multiple oral dosing in infected hemodialysis patients. *Ther Apher Dial*. 17(3):319-24, 2013.
2. Tsuruoka S, Kai H, Usui J, Morito N, Saito C, Yoh K, Yamagata K. Effects of irbesartan on inflammatory cytokine concentrations in patients with chronic glomerulonephritis. *Intern Med*. 52(3):303-8, 2013.

和文論文

1. 山縣邦弘. 2.急速進行性糸球体腎炎症候群・腎臓病薬物療法実践ガイド. 中山書店(東京). p203-214. 2013年10月

### 2．学会発表

1. 鶴岡秀一，横田徳継，早坂常江，斎藤鉄男，山縣邦弘．維持透析患者におけるシタフロキサシンの透析性および薬物動態．第58回日本透析医学会学術集会・総会．2013年6月20-23日，福岡

なし

**2．実用新案登録**

なし

**3．その他**

なし

**H．知的財産権の出願・登録状況**

**1．特許取得**