

腎臓・高血圧

金子 佳賢 成田 一衛

新潟大学医歯学総合病院第二内科*

要旨：腎癌で主に使用される分子標的薬は、血管内皮成長因子受容体チロシンキナーゼ抑制薬 (vascular endothelial growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor : VEGFR-TKI) と哺乳類ラパマイシン標的蛋白質 (mammalian target of rapamycin : mTOR) 阻害薬に二分される。VEGFR-TKI の主な腎副作用として、高血圧、蛋白尿が海外に比較して本邦で高率に認められる他、血栓性微小血管症のような重篤な有害事象も報告されており、これらは血管内皮細胞の VEGF シグナルが阻害されることにより生じる。一方 mTOR では VEGFR-TKI ほど特徴的ではないものの、やはり本邦で腎機能障害の発生頻度が高い傾向にある。

key words 高血圧, 蛋白尿, 血栓性微小血管症

はじめに

分子標的治療薬とは、創薬の段階から分子レベルの標的を定めて開発された治療薬であり、分子量の違いから分子量が大きな蛋白分子であるモノクローナル抗体型の抗体薬と、低分子で構造式が明確な小分子化学物質型の小分子薬とに分類される。今日腎癌に対して使用される分子標的治療薬は主に小分子薬であり、細胞内分子を標的として細胞増殖に関わる分子を阻害する¹⁾。標的となる分子の違いから、腎癌に対して使用される分子標的治療薬は、血管内皮成長因子受容体チロシンキナーゼ抑制薬 (vascular endothelial growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor : VEGFR-TKI) と哺乳類ラパマイシン標的蛋白質 (mammalian target of rapamycin : mTOR) 阻害薬に二分される。本稿では、VEGFR-TKI および

mTOR 阻害薬それぞれの腎臓における副作用について解説していく。

I VEGFR-TKI

VEGFR-TKI は、複数の標的分子に作用するマルチキナーゼ標的薬の一種であり、主に血管内皮細胞に作用し血管新生を抑制する。腎癌は血管新生が豊富な腫瘍であり、重要な血管新生促進因子である VEGF を阻害することで腎癌の増殖を抑制する²⁾。現在本邦で使用されている薬剤としては、ソラフェニブ (商品名ネクサバル[®])、スニチニブ (商品名スーテント[®]) がこれらに該当し、手術不能例、多発転移性および進行腎癌に対する全身治療の主流となっている³⁾。また、今後近いうちに本邦でも使用可能となると思われるバゾパニブやアキシチニブも VEGFR-TKI に該当する。これらの薬剤は VEGFR および血小板由来増殖因子受容体 (platelet derived growth factor receptor, PDGFR) の下流にあるキナーゼを標的とすることにより、これら受容体下流の情報伝達を抑制し、血管内皮細胞の増殖を阻害する⁴⁾。

高血圧や蛋白尿といった腎障害は、海外と比較して本邦での発現頻度が高くなっており、重要な問題である。

Renal and hypertensive adverse effects

Yoshikatsu Kaneko and Ichiei Narita

Division of Clinical Nephrology and Rheumatology, Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences

key words : hypertension, proteinuria, thrombotic microangiopathy

* 新潟市中央区旭町通 1-757 (025-227-2192) 〒 951-8510

表1 腎癌で使用される分子標的薬と主な腎副作用

薬剤	剤型	標的分子	対象疾患	主な腎副作用
ソラフェニブ (ネクサバル [®])	錠剤	チロシンキナーゼ	腎細胞癌 肝細胞癌	高血圧 (国内 phase II : 全グレード 27.5%, グレード 3/4 12.2%, 海外 phase III : 全グレード 12.6%, グレード 3/4 2.2%) 蛋白尿 (国内 phase II : 全グレード 7.6%, グレード 3/4 1.5%)
スニチニブ (スーテント [®])	カプセル剤	チロシンキナーゼ	消化管間質腫瘍 腎細胞癌 膵神経内分泌腫瘍	高血圧 (国内 phase II : 全グレード 51.0%, グレード 3/4 11.8%, 海外 phase III : 全グレード 23.7%, グレード 3/4 7.5%) 蛋白尿 (国内 phase II : 全グレード 15.7%, グレード 3/4 2.0%)
アキシチニブ (インライタ [®])	錠剤	チロシンキナーゼ	腎細胞癌	高血圧 (国内 phase II : 全グレード 75.7%, グレード 3/4 57.9%, 国際共同 phase III : 全グレード 39.3%, グレード 3/4 15.7%) 蛋白尿 (国内 phase II : 全グレード 40.2%, グレード 3/4 7.5%, 国際共同 phase III : 全グレード 10.4%, グレード 3/4 3.1%)
エベロリムス (アフィニトール [®])	錠剤	mTOR	腎細胞癌 膵神経内分泌腫瘍	クレアチニン上昇 (国際共同 phase III : 全グレード 5.8%, グレード 3/4 0%)
テムシロリムス (トーリセル [®])	注射薬	mTOR	腎細胞癌	クレアチニン上昇 (国際共同 (アジア) phase II : 20mg/m ² 16.7%, 25mg/m ² 21.1%, 全体 20.7%, 海外 phase III : 11.1%)

1. 高血圧

高血圧は VEGFR-TKI により血管内 NO およびプロスタグランジン I₂ の産生が阻害され、血管拡張作用がブロックされることで生じる。本邦ではソラフェニブで 27.5%、スニチニブで 51.0%、アキシチニブで 75.7% に高血圧を認めている。海外または日本人を含む国際共同試験ではそれぞれソラフェニブで 12.6%、スニチニブで 23.7%、アキシチニブで 39.3% にとどまっており、遺伝的背景も関与していると思われる⁵⁻⁷⁾。ただし、高血圧は VEGFR-TKI の治療効果とも相関しているとの報告もあり、VEGF 抑制のバイオマーカーとしての側面もある³⁾。

アキシチニブ投与下における 24 時間血圧計を用いたモニターの結果、血圧上昇は投与開始 4 日後にはすでにみられており⁷⁾、来院時の血圧測定値に基づく高血圧発現は、VEGFR-TKI 投与開始 4~12 週後までに認められるとされている⁵⁻⁷⁾。VEGFR-TKI 投与後は定期的に血圧測定を行い、血圧の推移等に注意するとともに、血圧上昇時にはアンジオテンシン変換酵素阻害薬、アンジオテンシン II 受容体拮抗薬、カルシウム拮抗薬などの降圧薬の投与を行って血圧をコントロールする必要がある、それでも血圧コントロールが不十分な場合は、VEGFR-TKI を休薬、または投与量を 1 レベル減量することも必要となる。これら VEG-

FR-TKI の半減期が数時間~数十時間であることを考慮すると、血圧は投与中止後 1 日~数日以内には低下することが見込まれる。すでに降圧薬を内服している場合、VEGFR-TKI の休薬、減量により過度の降圧をきたすことがあるので注意が必要である。また、外国人患者を対象とした第 III 相試験において、ソラフェニブによる高血圧クリーゼの発症が報告されており⁵⁾、その場合は本剤の投与中止とともに適切な血圧コントロールが求められる。

2. 蛋白尿

VEGFR-TKI 投与時における蛋白尿発現機序は、高血圧による糸球体内圧の上昇といった血流動態の変化によるものや⁸⁾、あるいは糸球体上皮細胞から産生される VEGF のブロックにより、糸球体内皮細胞に障害が発生し、内皮細胞傷害およびスリット膜機能障害を来して蛋白尿を生ずる可能性⁹⁾ が指摘されている。本邦ではソラフェニブで 7.6%、スニチニブで 15.7%、アキシチニブで 40.2% に蛋白尿を認めている。海外または国際共同試験では、ソラフェニブおよびスニチニブでは蛋白尿の報告はなく、日本人を含めた国際共同試験においてアキシチニブでも 10.4% にとどまっている⁵⁻⁷⁾。高血圧、蛋白尿発現ともアキシチニブに共通して際立っており、蛋白尿の成因として血圧上昇が深く関与していることが示唆され

るとともに、高血圧および蛋白尿の発現に関し共通の遺伝的背景が関与している可能性も考えられる。アキシチニブを用いた臨床試験では、投与開始1ヵ月以内に20.6%の患者で蛋白尿が認められ、3.5g/日以上蛋白尿が発現するまでのアキシチニブ投与開始からの日数の中央値は2～3ヵ月後であり⁷⁾、投与初期においては2週間ごとの検尿検査が推奨される。尿試験紙法で2+以上の場合、24時間蓄尿にて尿蛋白量を定量的に評価し、2g/日以上蛋白尿を認める場合は休薬が必要である。アキシチニブでは、多くは休薬7日前後で蛋白尿が2g/日未満となっている⁷⁾。

3. 腎機能障害

国内臨床試験においてスニチニブ投与で93例中1例に急性腎不全を認めている⁶⁾。比較的発生頻度の低い副作用ではあるが、VEGFR-KTI投与中は腎機能にも十分な観察を行う必要がある。

4. 血栓性微小血管症

血栓性微小血管症（Thrombotic microangiopathy：TMA）とは、種々の臓器の微小血管に血栓を生じる臨床病理学的な症候群であり、本症に属する代表的な疾患として、溶血性尿毒症症候群および血栓性血小板減少性紫斑病があげられる。本症の病態は血小板主体の微小血栓形成による、細小動脈と毛細血管の内皮細胞障害であり、臨床症状として血小板減少症、破碎赤血球を伴う微小血管性溶血性貧血、腎機能障害の3主徴を認める。さらに発熱や動揺性神経症状などが認められることもあるが、必ずしもこれらのすべての症状がそろっているわけではなく、少なくとも血小板減少症と溶血性貧血の二つの症状があれば、TMAを疑うべきである。VEGFに対する抗体製剤であるベバシズマブ投与により、腎糸球体毛細血管内に血栓形成を伴うTMAが認められたとの報告があり¹⁰⁾、さらにスニチニブ投与によるTMA発症も2例報告されている^{11, 12)}。蛋白尿同様、糸球体上皮細胞から産生されるVEGFのブロックにより、糸球体内皮細胞に障害が発生し、微小血栓形成を来してTMAを発症する可能性が指摘されている。

II mTOR 阻害薬

2008年にVEGFR-TKIが本邦で使用可能となったのに引き続き、2010年にはmTOR阻害薬が

臨床使用可能となった。mTOR阻害薬は直接の抗腫瘍効果に加えて血管新生抑制効果があると考えられており、本邦ではいずれもラパマイシン誘導体である内服薬のエベロリムス（商品名アフィニトール[®]）と注射薬のテムシロリムス（商品名トーリセル[®]）が腎細胞癌に対して使用可能であり、低用量のエベロリムスは心移植後および腎移植後の免疫抑制薬としても使用されている。ラパマイシンは放線菌から発見されたマクロライド系抗生物質であり、ラパマイシンがターゲットとする哺乳類細胞蛋白をmTORと総称する。ラパマイシンおよびその誘導蛋白は細胞質内の12キログルトンFK506結合蛋白質（12-kDa FK506-binding protein：FKBP12）と結合し、この複合体がmTOR活性を抑制する。その結果、リンパ球の活性化を抑制するとともに増殖因子刺激による細胞周期の進行を抑制し、細胞増殖を阻害する作用がある。さらに淡明細胞癌においては、転写因子である低酸素誘導因子（hypoxia inducible factor：HIF）が恒常的に活性化されており、VEGFが誘導されて血管内皮細胞の増殖が起き、血管新生が生じる。よってmTOR阻害薬によりHIFの発現およびVEGF分泌が抑えられることにより、血管新生抑制作用が発揮されると考えられている¹³⁾。

腎に対する副作用としては、腎機能障害、電解質異常があげられる。

1. 腎機能障害

エベロリムスの転移性腎細胞癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験では、クレアチニン上昇は5.8%に認められている。テムシロリムスの国内を含む国際共同（アジア）第Ⅱ相臨床試験ではクレアチニン増加が20.7%に報告されている一方、海外第Ⅲ相臨床試験では11.1%にとどまっております。日本人を含むアジア人に腎障害が多い傾向が示唆された^{14, 15)}。本剤投与前および投与開始後は定期的に腎機能検査を行い、異常が認められた場合には休薬の上、腎機能回復後に、投与再開に際して使用量の減量を検討する必要がある。

2. 電解質異常

テムシロリムスにて低カリウム血症、低リン酸血症が現れることがあるため¹⁵⁾、定期的に血中電解質検査を行う必要がある。

おわりに

分子標的治療薬の腎に対する副作用としては、VEGFR-TKI にみられるような薬剤特異的な障害形式もあり、時には TMA の様な重篤な病態に進展する可能性もあるため、注意を要する。

文 献

- 1) 石川和宏：分子標的薬とは：総論. 日腎会誌 54: 561-573, 2012
- 2) Wilhelm SM, Adnane L, Newell P, et al: Preclinical overview of sorafenib, a multikinase inhibitor that targets both Raf and VEGF and PDGF receptor tyrosine kinase signaling. *Mol Cancer Ther* 7: 3129-3140, 2008
- 3) 近藤恒徳：腎細胞癌に対する分子標的薬—血管新生阻害薬. 日腎会誌 54: 574-580, 2012
- 4) Stadler WM: Targeted agents for the treatment of advanced renal cell carcinoma. *Cancer* 104: 2323-2333, 2005
- 5) バイエル薬品株式会社. ネクサバル医薬品インタビューフォーム. 2012
- 6) ファイザー株式会社. スーテント医薬品インタビューフォーム. 2012
- 7) ファイザー株式会社. インライタ適正使用ガイド. 2012
- 8) Gündüz F, Kuru O, and Şentürk ÜK : Effect of nitric oxide on exercise-induced proteinuria in rats. *J Appl Physiol* 95: 1867-1872, 2003
- 9) Schrijvers BF, Flyvbjerg A and De Vriese AS : The role of vascular endothelial growth factor (VEGF) in renal pathophysiology. *Kidney Int* 65: 2003-2017, 2004
- 10) Eremina V, Jefferson JA, Kowalewska J, et al : VEGF inhibition and renal thrombotic microangiopathy. *N Engl J Med* 358: 1129-1136, 2008
- 11) Bollée G, Patey N, Cazajous G, et al : Thrombotic microangiopathy secondary to VEGF pathway inhibition by sunitinib. *Nephrol Dial Transplant* 24: 682-685, 2009
- 12) Costero O, Picazo ML, Zamora P, et al : Inhibition of tyrosine kinases by sunitinib associated with focal segmental glomerulosclerosis lesion in addition to thrombotic microangiopathy. *Nephrol Dial Transplant* 25: 1001-1003, 2010
- 13) 水野隆一, 宮嶋 哲, 大家基嗣：腎細胞癌に対する分子標的薬—mTOR（哺乳類ラパマイシン標的蛋白質）阻害薬—。日腎会誌 54: 581-585, 2012
- 14) ノバルティスファーマ株式会社. アフィニトール適正使用ガイド. 2012
- 15) ファイザー株式会社. トーリセル医薬品インタビューフォーム. 2012