

CASE REPORT

## アンジオテンシン受容体拮抗薬およびカルシウム拮抗薬併用により 蛋白尿の再出現を回避し治療継続が可能であった bevacizumab 使用例

本川郁代<sup>1</sup>・佃屋 剛<sup>1</sup>・大重雅寛<sup>1</sup>・  
寒川卓哉<sup>1</sup>・水野圭子<sup>1</sup>・井上博雅<sup>1</sup>

### A Case of Combined Use of an Angiotensin II Receptor Blocker and a Calcium Blocker to Prevent Recurrence of Proteinuria, Enabling Continued Bevacizumab Treatment

Ikuyo Motokawa<sup>1</sup>; Go Tsukuya<sup>1</sup>; Hiromasa Oshige<sup>1</sup>;  
Takuya Samukawa<sup>1</sup>; Keiko Mizuno<sup>1</sup>; Hiromasa Inoue<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Pulmonary Medicine, Graduate School of Medical & Dental Science, Kagoshima University, Japan.

**ABSTRACT** — **Background.** Proteinuria from bevacizumab treatment hinders continuation of treatment in many cases. **Case.** A 69-year-old female outpatient was given a diagnosis of cT4N2M0 stage IIIB primary lung adenocarcinoma. The patient underwent combination chemotherapy with carboplatin, paclitaxel, and bevacizumab. The treatment was effective, and continuation with bevacizumab alone was planned. However, at the conclusion of the second course of bevacizumab, elevated blood pressure and proteinuria were noted. Antihypertensive therapy with an angiotensin II receptor blocker (ARB) was initiated, but hypertension and proteinuria persisted and bevacizumab with additional calcium blocker treatment was discontinued. Two months after the termination of bevacizumab treatment, hypertension and proteinuria improved, and bevacizumab with antihypertensive therapy was reinitiated, with no subsequent recurrence. **Conclusion.** Proteinuria might have been prevented by the initiation of antihypertensive treatment before administration of bevacizumab.

(JJLC. 2012;52:897-901)

**KEY WORDS** — Bevacizumab, Proteinuria, Antihypertensive therapy

Reprints: Ikuyo Motokawa, Department of Pulmonary Medicine, Graduate School of Medical & Dental Science, Kagoshima University, 8-35-1 Sakuragaoka, Kagoshima 890-8520, Japan (e-mail: ikuyo-m@m.kufm.kagoshima-u.ac.jp).

Received November 24, 2011; accepted August 13, 2012.

**要旨** — **背景.** bevacizumab による蛋白尿の出現が治療継続の妨げになることが多い。**症例.** 69歳, 女性。健康診断で異常を指摘された。精査の結果, 肺腺癌 cT4N2M0 stage IIIB と診断し, 化学療法の方針となった。carboplatin + paclitaxel + bevacizumab による化学療法を開始し, 効果を認めたため bevacizumab 単剤継続投与を行った。bevacizumab 単剤投与 2 コース終了時に血圧の上昇, 蛋白尿の出現を認め, ARB による降圧治療を開始した。しかし血圧の上昇, 蛋白尿に改善はなく, カ

ルシウム拮抗薬を追加の上 bevacizumab を中止とした。中止後約 2 カ月で高血圧, 蛋白尿の改善を得られたため, 降圧薬は継続のまま bevacizumab を再開したところ, 血圧の再上昇, 蛋白尿の再出現なく投与を継続できた。**結論.** ARB を中心とする降圧薬を bevacizumab 投与開始前より予防的に開始しておくことで, bevacizumab 投与に伴う高血圧, 蛋白尿の出現を回避し得た可能性がある。

**索引用語** — Bevacizumab, 蛋白尿, 降圧薬

<sup>1</sup>鹿児島大学大学院医歯学総合研究科呼吸器内科学。

別刷請求先: 本川郁代, 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科呼吸器内科学, 〒890-8520 鹿児島市桜ヶ丘 8 丁目 35 番 1 号 (e-mail:

ikuyo-m@m.kufm.kagoshima-u.ac.jp).

受付日: 2011 年 11 月 24 日, 採択日: 2012 年 8 月 13 日。

## はじめに

bevacizumab (アバスタチン®) は、血管内皮細胞増殖因子 (vascular endothelial growth factor: VEGF) に対する中和抗体である。VEGF の働きを阻害することにより、血管新生を抑え、腫瘍の増殖や転移を抑える作用を持つ。肺癌でも複数の臨床試験で無増悪生存期間を延長し、<sup>1,2</sup> 2010 年に日本肺癌学会より提唱された肺癌診療ガイドライン上でも進行期非小細胞肺癌の初回治療として、扁平上皮癌や空洞を有する症例、大血管への浸潤や隣接を認めるもの、喀血・コントロール不能な高血圧、重篤な大血管病変や消化管における活動性出血の既往があるもの、脳転移を有するもの以外の症例であれば、プラチナ製剤と第三世代抗がん剤との併用療法に追加して使用することが推奨されている。<sup>3</sup>

bevacizumab はその血管新生抑制作用より様々な副作用を持つ薬剤であり、その代表的なものが高血圧と蛋白尿である。現状ではその出現により治療中止となっていることが多い。今回我々は、bevacizumab 投与に伴い高血圧と蛋白尿が出現したが、血圧コントロールにより血圧上昇と蛋白尿が改善し、bevacizumab を継続投与することができた症例を経験したので報告する。

## 症 例

症例：69 歳 女性。

主訴：特になし。

既往歴：40 歳代で統合失調感情障害、不眠症。

家族歴：母：膀胱癌。兄：大腸癌、アルツハイマー病。

生活歴：喫煙歴：20 本/day × 10 年 (26 歳から 36 歳)。飲酒歴なし。健康食品摂取なし。

病歴：健康診断を毎年受けていた。2010 年の健康診断で胸部 X 線異常を指摘され当院紹介受診となった。自覚症状はなかった。胸部異常陰影精査目的に入院となった。

**Table 1.** Laboratory Findings on Admission

<Urinalysis>		<Biochemistry>	
gravity	1.008	TP	6.6 g/dl
pH	6.5	Alb	3.3 g/dl
protein	(-)	LDH	209 U/l
occult blood	(-)	AST	20 U/l
		ALT	25 U/l
<Hematology>		BUN	9.9 mg/dl
WBC	$5.93 \times 10^3/\text{mm}^3$	Cr	0.62 mg/dl
RBC	$3.94 \times 10^6/\text{mm}^3$	CRP	1.06 mg/dl
Hb	11.7 g/dl		
PLT	$40.3 \times 10^4/\text{mm}^3$	<Tumor markers>	
		CEA	4.1 ng/ml
		CYFRA	3.7 ng/ml

現症：身長 148.5 cm，体重 53.6 kg，体温 36.4°C，血圧 102/68 mmHg，脈拍 101 回/分，SpO<sub>2</sub> 99% (室内気)，眼瞼結膜に貧血，眼球結膜に黄疸なし。胸部聴診上異常なし。腹部異常所見なし。四肢の浮腫なし。明らかな皮疹なし。神経学的異常所見なし。

検査所見：腫瘍マーカーは CYFRA が 3.7 ng/ml とわずかに上昇していた。腎機能・肝機能などに異常を認めず、随時尿検査における尿蛋白も陰性であった (Table 1)。

胸部 X 線：右中肺野に結節影を認めた (Figure 1)。

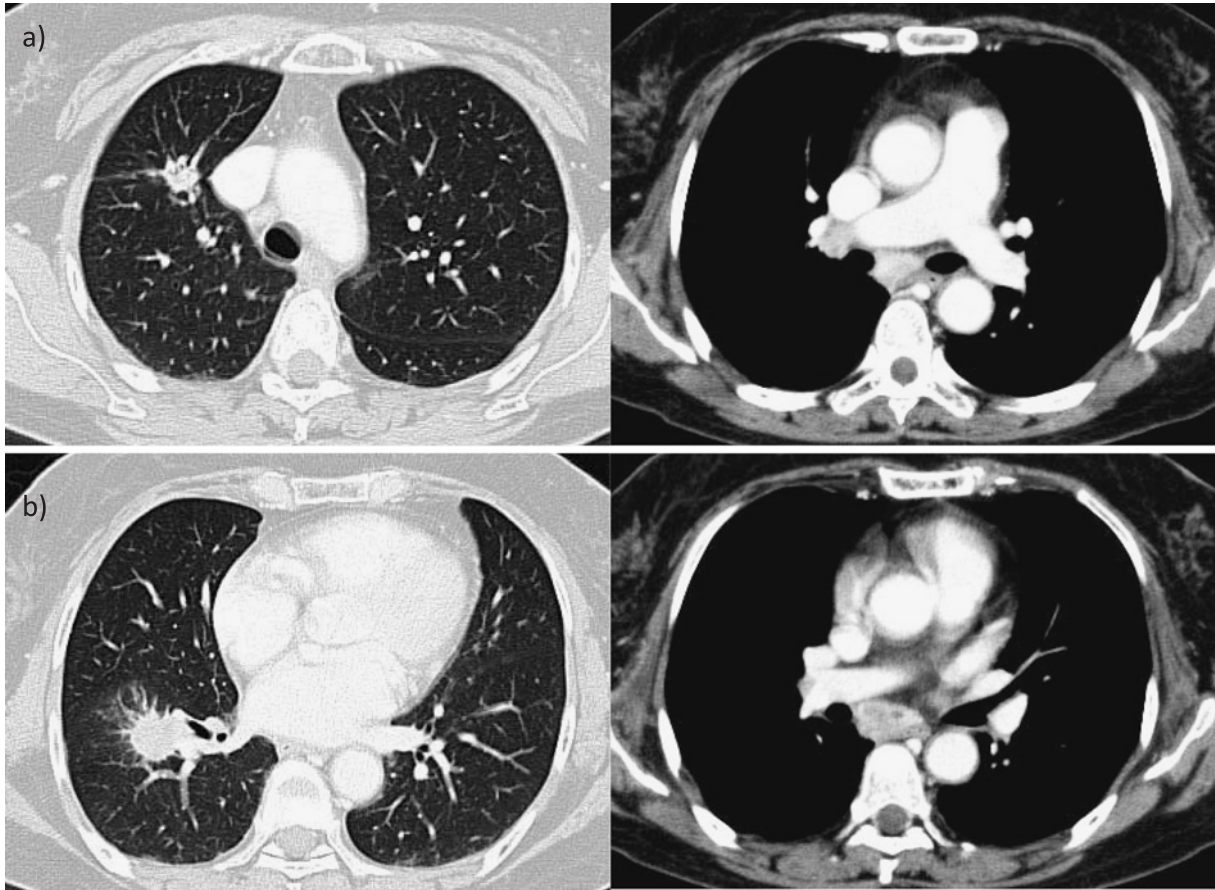
胸部 CT：右 S<sup>3</sup>b に径 1.2 cm，S<sup>8</sup>a に径 2.1 cm の腫瘍を認めた。縦隔リンパ節 #2R，#7，右肺門リンパ節 #11 に腫大を認めた (Figure 2)。

経過：肺癌を最も疑い、気管支鏡検査を行った。右 S<sup>3</sup>b，S<sup>8</sup>a それぞれの病変から経気管支肺生検を試みたが検体採取困難であり、#7 リンパ節に対する超音波気管支鏡下リンパ節生検 (endobronchial ultrasonography-guided transbronchial needle aspiration: EBUS-TBNA) による細胞診で adenocarcinoma と診断された。EGFR 遺伝子変異検索は検体不足により施行できなかった。原発性肺腺癌 cT4N2M0 stage IIIB と診断し、化学療法の方針となった。

bevacizumab 投与可能と判断し、carboplatin AUC 6 + paclitaxel 200 mg/m<sup>2</sup> + bevacizumab 15 mg/kg で治療を開始した。2 コース終了後の評価で 34% の縮小を得た。



**Figure 1.** Chest X-ray film on admission shows nodule opacity in the middle right lung field.



**Figure 2.** Chest CT scan on admission shows pulmonary nodules in the right upper and lower lobes, and mediastinal lymphadenopathy.

れ、部分奏功 (partial response : PR) と判断したため治療を継続する方針となり、同レジメンで計4コースの治療を行った。経過中、骨髄抑制と末梢性感覚性ニューロパシー grade 1 を認めたが、対症療法で対応可能であった。4コース終了後の評価においてPRが維持されていたため、bevacizumab単剤での投与を継続する方針となった。

bevacizumab単剤治療1コース目開始前に血圧144/82 mmHgと上昇傾向はあったが、特記すべき自覚症状もなく尿蛋白 (随時尿検査) は陰性であったため、投与を行った。2コース目開始時は、それまで陰性であった尿蛋白が1+に転じていたが、投与基準に則り投与を継続した。しかし、投与後8日目に血圧158/90 mmHgとCommon Terminology Criteria for Adverse Events v4.0におけるgrade 2の血圧上昇を認めたため、降圧薬としてARB (angiotensin II receptor blocker) であるirbesartan 50 mgを開始した。しかし、bevacizumab単剤治療2コース目投与後22日目は血圧169/104 mmHg、尿蛋白2+となっていた。irbesartanを100 mgに増量の上カ

ルシウム拮抗薬であるamlodipine 5 mgを追加し、bevacizumabの投与は中止とした。以後、bevacizumabは休業のまま血圧コントロールを行った。約2カ月休業後には血圧103/71 mmHg、尿蛋白-と改善を認め、さらにCTでは腫瘍縮小が維持されていた。bevacizumabの投与を再開することが可能と判断し投与を再開した。降圧薬は変更せず継続投与とした。以後5コース、計7コースbevacizumab単剤治療を継続しているが、血圧上昇、蛋白尿の再出現はなく、腫瘍縮小効果も維持されている (Figure 3)。

## 考察

bevacizumab投与に伴う高血圧、蛋白尿の発症頻度はそれぞれ7.0~8.5%、1.2~3.0%<sup>1,2</sup>とされ、比較的日常生活でよく遭遇する副反応である。

bevacizumabによる蛋白尿出現のメカニズムについては、以下のような機序が考えられている。腎臓では足細胞によりVEGFが産生されており、それにより糸球体内皮細胞の機能が維持されている。<sup>4</sup> VEGFの作用を抑

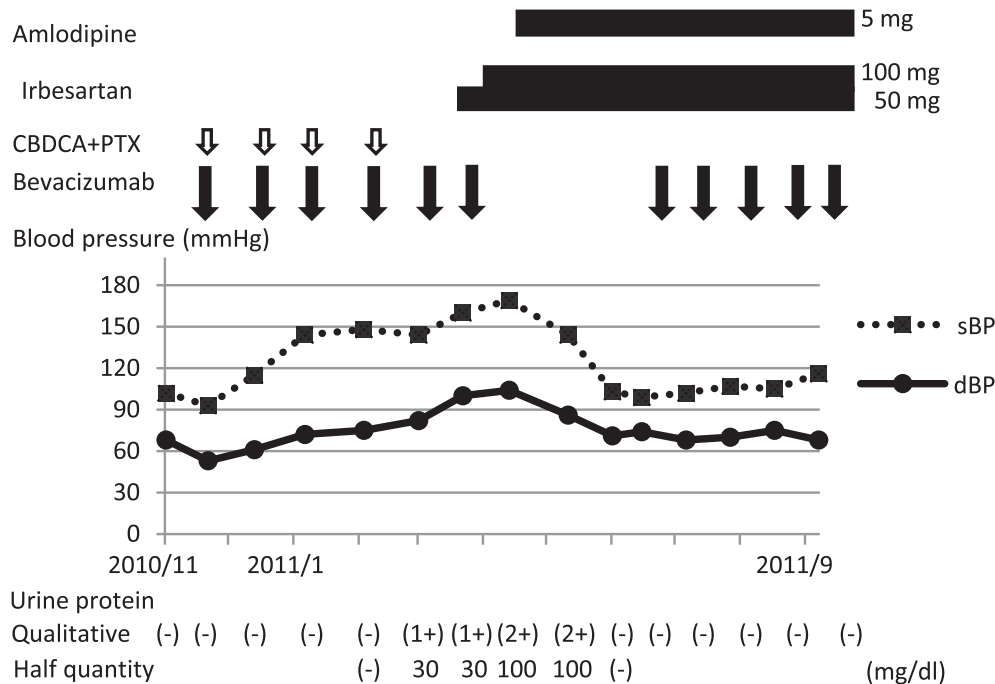


Figure 3. Clinical course and changes in urinary protein and blood pressure.

制することにより、腎糸球体の濾過装置である上皮細胞の糸球体足突起間隙にあるスリット膜と呼ばれる構造を制御するネフリンの発現が低下するという報告があり、<sup>5</sup> その結果糸球体足細胞間隙の透過性が亢進し、蛋白の漏出を来すことが推測される。またラットを用いた実験では、VEGFの阻害により血管内皮細胞や腎糸球体内皮細胞の障害が起り、その結果NO産生の低下、プロスタサイクリンの産生低下、エンドセリンの増加により、末梢血管抵抗の上昇が起り、高血圧になるという機序が推察され、蛋白尿出現が高血圧出現に先行することから、高血圧は蛋白尿出現には重要な役割は演じていないと考えられる。<sup>6,7</sup> 高血圧が持続する結果、腎血流量、糸球体濾過量が低下し、その結果ナトリウム再吸収が増加し、さらに高血圧が進行するという悪循環に陥る。一方、高血圧により腎糸球体内の圧も上昇し、それに伴いスリット膜からの蛋白漏出も増加し、蛋白尿にも拍車をかける。

ARBは、高血圧治療ガイドラインにおける第一選択薬の一つである。その作用機序は、強力な血管収縮作用を持ち血圧上昇に関与するアンジオテンシンIIが受容体に結合することを抑制し、血管収縮を抑制することにより血圧を低下させるというものである。同時に、輸出細動脈を弛緩させることにより糸球体内圧を下げ、スリット膜からの蛋白漏出を低下させる効果を持つ。

近年になり、ARBが糸球体足細胞の平坦化を改善し、ネフリンの発現を回復させるという報告があり、<sup>7</sup> ARBの投与が蛋白尿の改善に効果的であるメカニズムも明らか

かになってきており、bevacizumabに伴う高血圧に対してARBは第一選択薬として推奨されている。

今回の症例は、bevacizumab投与に伴い血圧上昇、蛋白尿が出現した。出現時は高血圧・蛋白尿に対するアバステチン®の投与基準「再発性または持続性、または症状を伴う>20 mmHgの上昇、以前正常であった場合は>150/100 mmHgへの上昇時に降圧薬による薬物療法が必要になる場合がある」に従い、投与継続の上血圧に対する薬剤治療を開始した。しかし、高血圧、蛋白尿の悪化は阻止できず、bevacizumabを一時中止とした。中止後、血圧、蛋白尿は正常化したため血圧コントロールを続行しながらbevacizumabの再投与を行ったところ、蛋白尿も血圧上昇も出現せず治療の継続が可能となった。

国内臨床試験での報告<sup>7</sup>では、bevacizumab投与による蛋白尿出現はgrade 2以下が多い。grade 2の蛋白尿発現時の治療開始および治療継続の判断基準はgrade 1以下に回復するまで休薬することとされているが、bevacizumabの休薬で蛋白尿が改善し治療が再開された症例についてのgrade 1以下の蛋白尿発現に関する報告はなされていない。一方、膀胱癌に対しbevacizumabおよびgemcitabineを併用した症例で、grade 4の蛋白尿を発現しネフローゼ症候群と診断され、bevacizumab休薬および降圧薬投与により高血圧は改善したが、蛋白尿は中止した9カ月後も続いていたとの症例報告がある。<sup>8</sup> 本症例もbevacizumab休薬のみで蛋白尿はgrade 1に改善

したが、高血圧の改善がみられず降圧薬治療を開始とした。前述したように bevacizumab による蛋白尿・高血圧については、蛋白尿が先行し続発して高血圧が発症すると考えているが、高血圧状態が続くことで糸球体濾過率低下、ナトリウム再吸収増加が起りさらに高血圧は悪化すると考えられ、本症例では腎保護作用を有する ARB のみでなくカルシウム拮抗薬の併用を要した。しかし、ARB およびカルシウム拮抗薬を bevacizumab 投与開始前から開始しておいたことで bevacizumab 投与に伴う高血圧、蛋白尿の出現は認めず、治療継続が可能となった。本症例では bevacizumab 休薬のみでも治療継続できた可能性はあるが、臨床経過から降圧治療を要し、ARB およびカルシウム拮抗薬の bevacizumab 前投与が治療継続に大きく寄与したと考えた。さらに、蛋白尿発現のみで高血圧を伴わない症例においても ARB 投与による腎保護が望ましいと思われる。

## 結 語

降圧薬投与により蛋白尿の再出現を回避し得た bevacizumab 使用例を経験した。これまでも、bevacizumab による高血圧、蛋白尿が bevacizumab 中止後に正常化したという報告はあるが、<sup>1</sup> 血圧コントロール下に再投与を行い、高血圧、蛋白尿の再出現を回避し治療継続が可能であったという報告は検索する限り存在せず、本症例が初めての報告である。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

## REFERENCES

1. Sandler A, Gray R, Perry MC, Brahmer J, Schiller JH, Dowlati A, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2006;355:2542-2550.
2. Reck M, von Pawel J, Zatloukal P, Ramlau R, Gorbounova V, Hirsh V, et al. Phase III trial of cisplatin plus gemcitabine with either placebo or bevacizumab as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer: AVAIL. *J Clin Oncol*. 2009;27:1227-1234.
3. EBM の手法による肺癌診療ガイドライン 2010 年版. 日本肺癌学会, 編集.
4. Eremina V, Jefferson JA, Kowalewska J, Hochster H, Haas M, Weisstuch J, et al. VEGF inhibition and renal thrombotic microangiopathy. *N Engl J Med*. 2008;358:1129-1136.
5. Hara A, Wada T, Furuichi K, Sakai N, Kawachi H, Shimizu F, et al. Blockade of VEGF accelerates proteinuria, via decrease in nephrin expression in rat crescentic glomerulonephritis. *Kidney Int*. 2006;69:1986-1995.
6. Granger JP. Vascular endothelial growth factor inhibitors and hypertension: a central role for the kidney and endothelial factors? *Hypertension*. 2009;54:465-467.
7. Niho S, Kunitoh H, Nokihara H, Horai T, Ichinose Y, Hida T, et al. Randomized phase II study of first-line carboplatin-paclitaxel with or without bevacizumab in Japanese patients with advanced non-squamous non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2012;76:362-367.
8. Cao Z, Bonnet F, Candido R, Nesteroff SP, Burns WC, Kawachi H, et al. Angiotensin type 2 receptor antagonism confers renal protection in a rat model of progressive renal injury. *J Am Soc Nephrol*. 2002;13:1773-1787.