

女性生殖器悪性腫瘍患者におけるベバシズマブによる蛋白尿発現の リスク因子としての高収縮期血圧

村上正樹*, 北郷真史, 石原慎之, 玉木宏樹, 矢野貴久, 直良浩司
島根大学医学部附属病院薬剤部

High Systolic Blood Pressure as a Risk Factor for Bevacizumab-induced Proteinuria in Patients with Malignant Tumors of the Female Genital Tract

Masaki Murakami*, Masafumi Hongo, Noriyuki Ishihara, Hiroki Tamaki, Takahisa Yano and Kohji Naora
Department of Pharmacy, Shimane University Hospital

{ Received June 12, 2022
Accepted August 18, 2022 }

Proteinuria and hypertension are commonly observed during bevacizumab (BV) therapy. This study retrospectively investigated the relationship between elevated blood pressure during BV therapy and the development of proteinuria in patients with malignant tumors of the female genital tract treated with BV. Seventy-nine patients treated with BV at Shimane University Hospital between April 2015 and March 2020 were enrolled in the study. The highest values of systolic blood pressure (SBP) and diastolic blood pressure (DBP) during BV therapy were both significantly higher in the proteinuria group than the non-proteinuria group. Receiver operating characteristic curve analysis showed that the cutoff values for urinary protein expression were 154.5 mmHg for SBP and 100.5 mmHg for DBP, respectively. Stratified analysis showed that the highest SBP during BV treatment was significantly associated with the development of proteinuria regardless of stratification factors. Multivariate logistic regression analysis showed that the highest SBP was a significant risk factor for the development of proteinuria, independent of the positive urine protein dipstick test before starting BV therapy and the presence of combination treatment with renin-angiotensin system inhibitors. Furthermore, restricted cubic spline analysis indicated a significant dose-response association in the relationship between the elevation of highest SBP and the risk of proteinuria development. These results suggest the risk factor for the development of proteinuria in BV therapy is that SBP elevates above 154.5 mmHg during BV therapy in patients with malignant tumors of the female genital tract.

Key words — bevacizumab, proteinuria, systolic blood pressure, chemotherapy, female genital cancer

緒言

女性生殖器悪性腫瘍のなかで卵巣がんは最も死亡者数が多く、また子宮頸がんは卵巣がんに次いで死亡者数が多く近年わが国では若年発症が増加している。国立がん研究センターによる日本のがん統計 (https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/data/dl/en.html, 2021年10月27日) では、卵巣がんには年間約1.3万人が罹患して2019年には約4,700人が死亡しており、また子宮頸がんには年間約1.1万人が罹患して2019年には約2,900人が死亡し

ている。

進行期の卵巣がんや子宮頸がんに対する主な治療法は化学療法であり、プラチナ製剤やタキサン製剤などの細胞障害性薬剤が主に用いられてきたが、近年では血管内皮増殖因子 (vascular endothelial growth factor: VEGF) を標的として血管新生を阻害するベバシズマブ (bevacizumab: BV) がそれらの治療に使用されている。

BVの毒性プロファイルは、従来の細胞毒性抗がん剤とは異なり、高血圧、出血、消化管穿孔、蛋白尿、血栓塞栓症、創傷治癒遅延といった副作用

*〒693-8501 島根県出雲市塩冶町89-1

用を生じること^{1,2)}が広く知られている。なかでも蛋白尿は高頻度に発現し、ネフローゼ症候群などの重篤な腎障害や治療の中止につながる可能性があることから、^{3,5)} BV による蛋白尿発現の回避や低減は重要な課題である。BV による蛋白尿発現については、大腸がんや非小細胞肺癌、乳がんなど様々ながん種を含めたメタ解析において BV の投与量や、がん種、併用薬等との関連性が報告されている。^{4,5)} 乳がん患者では BV により蛋白尿を発現した患者で高血圧の発症が多いことが示されているが、⁶⁾ BV によって高血圧も高頻度で引き起こされ、降圧薬の使用などで BV 治療期間中においても血圧は変動することから、BV 投与患者における血圧と蛋白尿発現の関係性については詳細には明らかにされていない。また、卵巣がんや子宮頸がんなどの女性生殖器悪性腫瘍の患者において、BV による蛋白尿発現のリスク因子を明らかにした報告は未だにない。

そこで、本研究では卵巣がんや子宮頸がんなどの女性生殖器悪性腫瘍患者における BV による蛋白尿発現について血圧に着目し、リスク因子を明らかにすることを目的とした。

方 法

1. 対象患者

2015年4月～2020年3月の間に、島根大学医学部附属病院にて BV による治療を受けた卵巣がんや子宮頸がんなどの女性生殖器悪性腫瘍患者を対象とした。BV の投与回数が1回のみ症例、および BV 治療開始前よりグレード2以上の蛋白尿を発現している症例は解析対象から除外した。

2. 調査項目

調査項目として、年齢、身長、体重、体格指数 (body mass index: BMI)、体表面積、Eastern Cooperative Oncology Group のパフォーマンスステータス (performance status: PS)、がん種、併存疾患 (糖尿病、高血圧症、蛋白尿)、過去の BV 投与歴、血清アルブミン、推定クレアチンクリアランス、BV 投与量、BV 投与回数、治療レジメン、プラチナ製剤併用の有無、降圧薬 [レニン-アンジオ

テンシン系 (renin-angiotensin system: RAS) 阻害薬、カルシウム拮抗薬 (calcium channel blocker: CCB)、チアジド系利尿薬、カリウム保持性利尿薬、アドレナリン α 受容体遮断薬、 β 受容体遮断薬] の併用の有無、収縮期血圧 (systolic blood pressure: SBP) および拡張期血圧 (diastolic blood pressure: DBP) を、それぞれ電子診療録より調査した。

3. 評価方法

蛋白尿の評価については、BV 治療開始前は尿蛋白定性検査の結果を、BV 治療開始後は尿蛋白/クレアチニン比および尿蛋白定性検査の結果をそれぞれ用いた。蛋白尿のグレードは、National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) バージョン 5.0 に基づいて評価した。グレード2以上の蛋白尿発現患者を蛋白尿発現群、グレード1以下の患者を非発現群とした。高血圧症の既往の有無は、高血圧症の病歴、治療開始時点での降圧薬併用の有無および治療開始前の SBP ≥ 140 mmHg または DBP ≥ 90 mmHg に基づき評価した。推定クレアチンクリアランスは、BV の初回投与前における血清クレアチニンと性別、年齢、体重に基づき Cockcroft - Gault 式より算出した。各症例の評価期間は、蛋白尿発現群では蛋白尿の発現時点まで、非発現群では治療終了または BV 治療期間の追跡可能な時点までとし、最高 SBP、最高 DBP および降圧薬併用に関する情報は各評価期間を通じて調査した。

4. 統計解析

2群間の比較において、量的データに対しては Mann-Whitney の U 検定を、質的データに対しては χ^2 独立性の検定または Fisher の正確確率検定を行った。患者背景の単変量解析にて P 値が 0.25 未満のもの、および蛋白尿発現に影響を与える可能性が報告されている BV 投与量を潜在的な説明変数とした。蛋白尿発現に対する最高血圧のカットオフ値は受信者動作特性 (receiver operating characteristic: ROC) 曲線解析にて算出した。Mantel-Haenszel 検定による層別解析では、最高血圧については ROC 曲線解析より求めたカットオフ値にて、連続変数の層別因子については中央値または

臨床的意義のある値にて患者を2群に分けて検討を行った。二項ロジスティック回帰分析は、最高血圧およびアウトカムへの影響度の大きい因子を説明変数として選択し、強制投入法にて行った。過剰適合を避けるため説明変数の数は、(解析する二群のうち少ないほうの症例数)/10以下とした。また多重共線性は分散拡大係数 (variance inflation factors: VIF) にて評価し、VIFが10以上の時を多重共線性ありと判定した。さらに、蛋白尿発現のリスクと最高血圧との用量反応関係および非線形性の可能性を検出するため、多変量ロジスティック回帰分析を実施した際と同様の説明変数を用いて制限三次スプライン解析 (ノット数3) を行った。統計解析には IBM SPSS Statistics ver 20 (IBM Corporation, USA) および R (version 4.0.3) を使用し、すべての解析において、 $P < 0.05$ を有意と判定した。

5. 倫理規定

本研究は「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」を遵守し、島根大学医学部医学研究倫

理委員会の承認を得て行った (承認番号: 4463)。

結 果

1. 患者背景

BV 治療を受けた女性生殖器悪性腫瘍症例 93 例のうち、卵巣がん (卵管がん等を含む) が 56 例、子宮頸がんが 20 例、その他 (子宮肉腫等) が 3 例であり、14 例を研究対象から除外した。除外した症例のうち 11 例は 1 コースのみの投与であり、3 例は治療開始前よりグレード 2 以上の蛋白尿が認められた症例であった。BV 治療期間中にグレード 2 以上の蛋白尿を発現した症例は 30 例 (38%) であった。

表 1 に示す通り、治療期間中の最高 SBP および最高 DBP は、蛋白尿発現群において有意に高値であった。また、BMI、治療開始前の尿蛋白定性、降圧薬併用、RAS 阻害薬併用、CCB 併用の各項目において、蛋白尿の非発現群と発現群との間で有意な差が認められた。

表 1 患者背景の比較

項目	蛋白尿非発現群 (n=49)	蛋白尿発現群 (n=30)	P 値
年齢 (歳) ^{a)}	63 (40-81)	68 (31-84)	0.082 ^{c)}
BMI (kg/m ²) ^{a)}	21.1 (16.0-30.9)	23.4 (14.1-43.2)	0.028 ^{c)}
PS (1 以上 / 0) ^{b)}	10 / 39	7 / 23	0.759 ^{d)}
がん種 (卵巣がん / その他) ^{b)}	34 / 15	22 / 8	0.708 ^{d)}
過去の BV 治療歴 (あり / なし) ^{b)}	3 / 46	3 / 27	0.412 ^{e)}
BV 治療開始前尿蛋白定性 (1+ / 1+ 未満) ^{b)}	2 / 47	8 / 22	0.005 ^{e)}
高血圧既往 (あり / なし) ^{b)}	15 / 34	12 / 18	0.393 ^{d)}
糖尿病既往 (あり / なし) ^{b)}	8 / 41	6 / 24	0.678 ^{d)}
血清アルブミン (g/dL) ^{a)}	4.0 (1.5-4.9)	3.8 (2.3-4.6)	0.182 ^{c)}
推定クレアチニンクリアランス (mL/min) ^{a)}	80.8 (42.6-161.0)	70.3 (41.4-248.1)	0.113 ^{c)}
BV 治療開始前 SBP (mmHg) ^{a)}	114 (80-157)	122 (88-152)	0.133 ^{c)}
BV 治療開始前 DBP (mmHg) ^{a)}	68 (51-97)	68 (42-92)	0.723 ^{c)}
BV 治療期間中最高 SBP (mmHg) ^{a)}	152 (121-199)	165 (131-187)	<0.001 ^{c)}
BV 治療期間中最高 DBP (mmHg) ^{a)}	93 (80-110)	99 (72-131)	0.034 ^{c)}
治療レジメン (TC+BV / その他) ^{b)}	39 / 10	25 / 5	0.681 ^{d)}
治療レジメン (プラチナ製剤含有 / 非含有) ^{b)}	43 / 6	27 / 3	0.533 ^{d)}
BV 投与量 5.00 / 3.75 (mg/kg/week) ^{b)}	43 / 6	28 / 2	0.349 ^{e)}
BV 投与回数 (回) ^{a)}	6 (2-22)	8 (1-20)	0.956 ^{c)}
BV 治療期間中降圧薬の併用 (あり / なし) ^{b)}	19 / 30	21 / 9	0.007 ^{d)}
BV 治療期間中 RAS 阻害薬の併用 (あり / なし) ^{b)}	11 / 38	17 / 13	0.002 ^{d)}
BV 治療期間中 CCB の併用 (あり / なし) ^{b)}	10 / 39	13 / 17	0.029 ^{d)}
BV 治療期間中その他降圧の併用 (あり / なし) ^{b)}	4 / 45	3 / 27	0.539 ^{e)}

a) 中央値 (最小値 - 最大値), b) 症例数 (人), c) Mann-Whitney U 検定, d) χ^2 検定, e) Fisher の正確確率検定. BMI: body mass index, PS: performance status, BV: bevacizumab, SBP: systolic blood pressure, DBP: diastolic blood pressure, TC: paclitaxel + carboplatin, RAS: renin-angiotensin system, CCB: calcium channel blocker.

2. 治療コース毎の最高血圧と蛋白尿発現に対するカットオフ値

BV 治療コース毎の最高血圧を、蛋白尿の非発現群と発現群とで比較した結果、最高 SBP では 2~5, 7 コース目において、最高 DBP では 1, 3~5, 7, 9 コース目において蛋白尿発現群が有意に高値であった(図 1)。一方, ROC 曲線解析の結果、蛋白尿発現に対する最高 SBP のカットオフ値は 154.5 mmHg (ROC 曲線下面積 (area under the curve: AUC) 0.737, 95%信頼区間 0.623-0.851, 感度 0.87,

特異度 0.61) であり、最高 DBP のカットオフ値は 100.5 mmHg (AUC 0.643, 95%信頼区間 0.507-0.778, 感度 0.43, 特異度 0.90) であった(表 2)。

3. BV による蛋白尿発現のリスク因子としての最高血圧の評価

(1) 層別解析

最高血圧が BV による蛋白尿発現のリスク因子であることを確かめるため表 2 で得られたカットオフ値を基に層別解析を実施した結果、最高

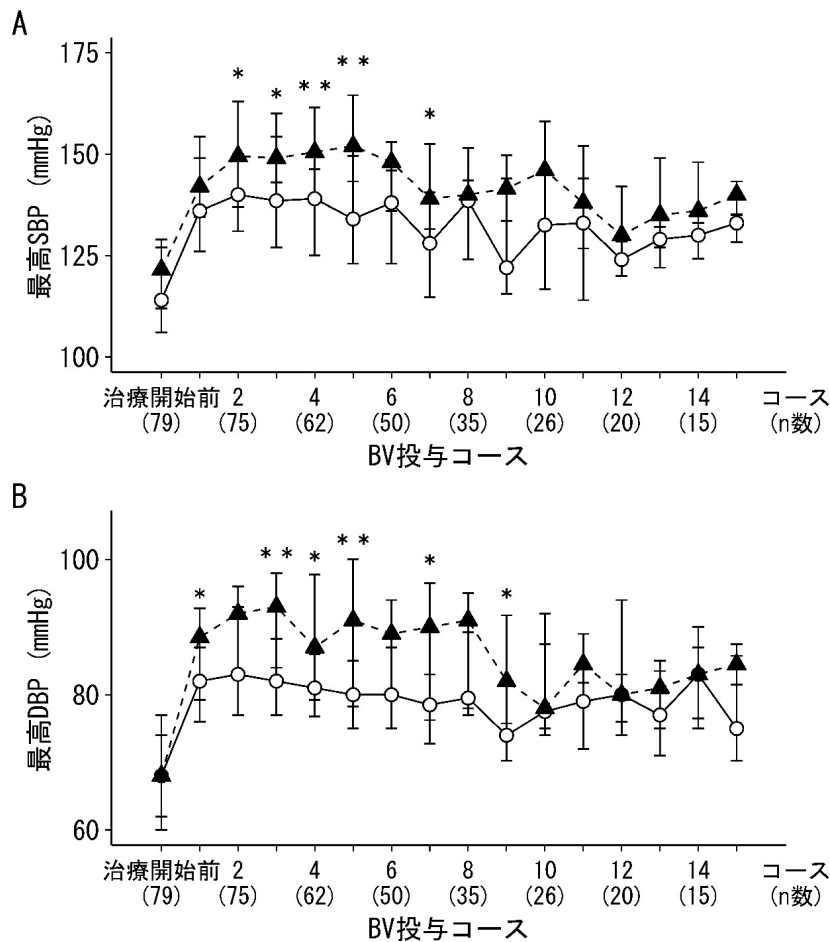


図 1 蛋白尿の非発現群と発現群における BV 投与コース毎の最高血圧の比較
 A: 最高 SBP, B: 最高 DBP. グラフのプロットは BV 投与コース毎の最高血圧の中央値, エラーバーは四分位範囲を示す. ▲蛋白尿発現群, ○蛋白尿非発現群, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, Mann-Whitney の U 検定. BV: bevacizumab, SBP: systolic blood pressure, DBP: diastolic blood pressure.

表 2 蛋白尿発現に対する ROC 曲線解析

	カットオフ値	AUC	95%信頼区間	感度	特異度
BV 治療期間中最高 SBP (mmHg)	154.5	0.737	0.623-0.851	0.87	0.61
BV 治療期間中最高 DBP (mmHg)	100.5	0.643	0.507-0.778	0.43	0.90

ROC: receiver operatorating characteristic curve, AUC: area under the curve, BV: bevacizumab, SBP: systic blood pressure, DBP: diastlic blood pressure.

SBPは層別因子によらず蛋白尿発現と有意に関連することが示された。一方、蛋白尿発現と最高DBPの関連性を、最高SBPで層別化して検討したところ有意差は認められなかった(表3)。

(2) 単変量および多変量解析

表1で得られた潜在的な説明変数がBVによる蛋白尿発現に与える影響の大きさを評価するため単変量ロジスティック回帰分析を実施した結果、「BV治療開始前の尿蛋白定性(1+)」のオッズ比が最も大きく、「BV治療期間中RAS阻害薬の併用」が次に大きなオッズ比を示した。さらに症例数よりロジスティック回帰分析に同時に投入できる説明変数の数は3つであるため、「BV治療期間中最高SBP(10 mmHg上昇毎)」に加え、影響度の大きい「BV治療開始前の尿蛋白定性(1+)」および「BV治療期間中RAS阻害薬の併用」を説明変数として二項ロジスティック回帰分析を

実施した結果、「BV治療期間中最高SBP(10 mmHg上昇毎)」および「治療開始前の尿蛋白定性(1+)」は蛋白尿発現と有意に関連することが示された(表4)。作成した多変量ロジスティック回帰モデルの判別率の中率は0.73、Hosmer-Lemeshow検定のP値は0.68、AUCは0.80、赤池情報量規準(Akaike's information criterion: AIC)は91.95であり、モデルの適合度は良好であった。選択した3つの説明変数については、全てを含めた同モデルにおいてAICは最小値を示した。また説明変数間に多重共線性は認められなかった。

4. BVによる蛋白尿発現リスクと治療期間中最高SBPとの用量反応関係の評価

「BV治療開始前の尿蛋白定性」および「BV治療期間中RAS阻害薬の併用」を交絡因子として調整した多変量制限三次スプライン解析により、

表3 層別解析

層別因子	蛋白尿発現 (あり/なし) ^{a)}		オッズ比	P値 ^{b)}
	最高SBP 155未満群	最高SBP 155以上群		
年齢 65歳未満	3/19	7/8	9.41 (2.71 - 32.69)	<0.001
年齢 65歳以上	1/11	19/11		
BMI 25 kg/m ² 未満	3/24	17/15	9.99 (3.00 - 33.25)	<0.001
BMI 25 kg/m ² 以上	1/6	9/4		
治療前蛋白尿定性 1 未満	2/29	20/18	12.48 (3.20 - 48.70)	<0.001
治療前蛋白尿定性 1+	2/1	6/1		
血清アルブミン 4.0 g/dL 未満	2/8	14/11	9.27 (2.78 - 30.87)	<0.001
血清アルブミン 4.0 g/dL 以上	2/22	12/8		
推定クレアチンクリアランス 60 mL/min 未満	3/4	7/3	12.21 (3.22 - 46.29)	<0.001
推定クレアチンクリアランス 60 mL/min 以上	1/26	19/16		
BV治療開始前 SBP 140 mmHg 未満	4/29	23/16	10.90 (3.20 - 37.11)	<0.001
BV治療開始前 SBP 140 mmHg 以上	0/1	3/3		
BV治療開始前 DBP 90 mmHg 未満	4/30	25/16	11.72 (3.47 - 39.59)	<0.001
BV治療開始前 DBP 90 mmHg 以上	0/0	1/3		
BV治療期間中最高DBP 101 mmHg 未満	4/30	13/14	6.96 (1.92 - 25.24)	0.005
BV治療期間中最高DBP 101 mmHg 以上	0/0	13/5		
BV投与量 3.75 mg/kg/week	1/4	1/2	9.97 (2.99 - 33.31)	<0.001
BV投与量 5.00 mg/kg/week	3/26	25/17		
BV治療期間中RAS阻害薬の併用なし	2/27	11/11	7.41 (2.18 - 25.16)	0.001
BV治療期間中RAS阻害薬の併用あり	2/3	15/8		
BV治療期間中CCBの併用なし	2/28	15/11	7.77 (2.38 - 25.39)	<0.001
BV治療期間中CCBの併用あり	2/2	11/8		

層別因子	蛋白尿発現 (あり/なし) ^{a)}		オッズ比	P値 ^{b)}
	最高DBP 101未満群	最高DBP 101以上群		
最高SBP 155 mmHg 未満	4/30	0/0	2.80 (0.78 - 10.05)	0.201
最高SBP 155 mmHg 以上	13/14	13/5		

a) 症例数(人), b) Mantel-Haenszel検定. BMI: body mass index, SBP: systolic blood pressure, DBP: diastolic blood pressure, BV: bevacizumab, RAS: renin-angiotensin system, CCB: calcium channel blocker.

表 4 二項ロジスティック回帰分析

項目	単変量解析			多変量解析		
	オッズ比	95%信頼区間	P 値	オッズ比	95%信頼区間	P 値
年齢 (10 歳上昇毎)	1.41	0.91 – 2.19	0.126			
BMI (kg/m ²)	1.13	1.01 – 1.27	0.040			
BV 治療開始前尿蛋白定性 (1+)	8.55	1.67 – 43.62	0.010	8.55	1.34 – 54.46	0.023
血清アルブミン (g/dL)	0.61	0.28 – 1.33	0.214			
推定クレアチニンクリアランス (mL/min)	1.00	0.98 – 1.01	0.818			
BV 治療開始前 SBP (10 mmHg 上昇毎)	1.22	0.92 – 1.61	0.176			
BV 治療開始前 DBP (5 mmHg 上昇毎)	1.01	0.82 – 1.24	0.956			
BV 治療中最高 SBP (10 mmHg 上昇毎)	1.60	1.16 – 2.21	0.004	1.54	1.08 – 2.19	0.016
BV 治療中最高 DBP (5 mmHg 上昇毎)	1.30	1.02 – 1.65	0.035			
BV 投与量 5.00 (mg/kg/week)	1.95	0.37 – 10.37	0.432			
BV 治療期間中 RAS 阻害薬の併用	4.52	1.69 – 12.11	0.003	2.30	0.76 – 6.96	0.141
BV 治療期間中 CCB の併用	2.98	1.09 – 8.12	0.033			

多変量モデルの適合度：判別の中率 0.73, Hosmer-Lemeshow 検定 $P = 0.68$, area under the curve 0.80, Akaike's information criterion 91.95. BMI: body mass index, BV: bevacizumab, SBP: systolic blood pressure, DBP: diastolic blood pressure, RAS: renin-angiotensin system, CCB: calcium channel blocker.

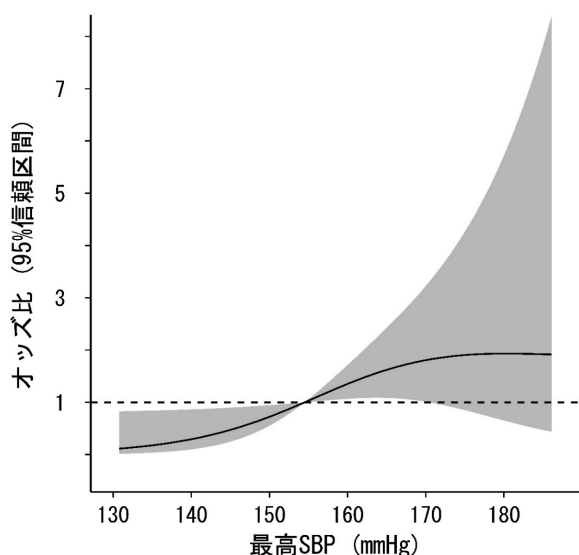


図 2 BV による蛋白尿発現リスクと治療期間中最高 SBP との関係

「BV 治療開始前の尿蛋白定性」および「BV 治療期間中 RAS 阻害薬の併用」の影響を調整した制限三次スプライン解析により、BV による蛋白尿発現リスクと治療期間中最高 SBP との関係を示した。縦軸は BV による蛋白尿発現のオッズ比を、横軸は治療期間中の最高 SBP を、実線および灰色で示した領域はそれぞれ、オッズ比およびその 95% 信頼区間を示している。BV による蛋白尿発現のオッズ比と治療期間中の最高 SBP との関連性： $P = 0.044$ ，非線形効果： $P = 0.177$ 。モデルの適合度：判別の中率 0.77，area under the curve 0.81，赤池情報量規準 91.95。BV: bevacizumab, SBP: systolic blood pressure, RAS: renin-angiotensin system.

BV による蛋白尿発現リスクと治療期間中最高 SBP との用量反応関係を検討した結果、非線形性における有意差は認められなかったが ($P = 0.177$)、BV 治療期間中最高 SBP の連続的な変化

と蛋白尿発現リスクとの間に有意な用量反応関係 ($P = 0.044$) があることが示された (図 2)。モデルの判別の中率は 0.77, AUC は 0.81, AIC は 91.95 であり、モデルの適合度は良好であった。

考 察

本研究により、卵巣がんや子宮頸がんなどの女性生殖器悪性腫瘍における BV を用いた治療では、BV 治療期間中の SBP が 154.5 mmHg を超えて高値になることが蛋白尿発現のリスク因子であることが明らかとなった。

これまで BV による蛋白尿や高血圧の発現には、BV の投与量や、がん種、併用薬等が関連し、腎細胞がんにおいて発現リスクが高いことなどが報告されている。^{4,5)} 一方、BV による蛋白尿と高血圧の発現については、膀胱がん患者において BV により高血圧症とネフローゼ症候群を併発したとの報告³⁾ や、乳がん治療において BV により蛋白尿を発現した患者群では高血圧の発症が多かったとの報告⁶⁾ 等がなされているが、本研究では女性生殖器悪性腫瘍患者における BV による蛋白尿発現のリスク因子が BV 治療期間中の最高血圧であり、両者に用量反応関係があることを初めて見出した。大腸がん患者では、BV による高血圧は全生存期間と関連するものの奏効率とは関連せず、一方で BV による蛋白尿発現は奏効率と関連

するものの全生存期間とは相関しないことなどが報告されているが、BVによる高血圧と蛋白尿の発現について直接的な相関は示されていない。⁷⁾しかしながら同報告では、BVの投与量が7.5 mg/kgであることや男性の比率が高いことなどが、我々の研究とは異なる。すなわち、がん種の違いによって標的臓器や患者背景、治療内容等が異なることは、BVによる蛋白尿の発現やそのリスク因子にも大きな影響を与える可能性が考えられた。実際に、我々の研究ではBVの投与量と蛋白尿発現との間に有意な関連性は認められなかったが、本研究では79例中78例で15 mg/kgのBVが投与され、週当たりの投与量も71例が高用量の5 mg/kg/weekであった一方で、3.75 mg/kg/weekの投与が8例、低用量の2.5 mg/kg/weekを投与された症例はいないなど、投与量での差がつきにくい患者群であることが、その理由として考えられた。また、RAS阻害薬などの併用薬に関して、大腸がんや肺がんの患者ではBVによる蛋白尿の予防や腎保護にRAS阻害薬が有用であるとの報告がなされている。^{8,9)}本研究でも「BV治療期間中RAS阻害薬の併用」を説明変数の1つとして二項ロジスティック回帰分析を行った結果、有意差は認められなかったが、それらの報告^{8,9)}とは異なり、RAS阻害薬の併用がBVによる蛋白尿発現を高める傾向が示された。また、多変量モデルの適合性評価では、RAS阻害薬の併用を含む3つの説明変数をすべて投入した際にAICが最小値を示し、いずれの因子も蛋白尿発現リスクに影響する可能性が示唆された。ただし、本研究は後ろ向き研究であるため、RAS阻害薬が投与される機会の多い患者が有する背景因子が蛋白尿発現リスクを高めた可能性等も考えられる。また、がん種や患者背景、治療内容の違いによって、同じRAS阻害薬であっても種類や用法用量、血圧の変動やコントロールの状況などが異なるため、リスク因子の解析結果に影響した可能性が考えられた。特に、表4に示した単変量ロジスティック回帰分析では、RAS阻害薬の併用がCCBの併用よりも大きな粗オッズ比を示した(4.52 vs 2.98)が、蛋白尿の増悪リスクの高い患者ほど腎保護作用を期待してRAS阻害薬が選択された可能性等も考

えられた。すなわち、本後ろ向き研究の結果からは、いずれの薬剤がBV治療期間中の血圧コントロールに推奨されるかを評価することは困難であった。一方、本研究では「BV治療開始前の尿蛋白定性(1+)」も蛋白尿発現のリスク因子であることが示されたが、日本人の大腸がん患者における報告¹⁰⁾とも一致していた。尿蛋白陽性の患者群では特に、BV治療開始後の蛋白尿を慎重にモニタリングする必要性が考えられた。

本研究ではROC曲線解析によって、女性生殖器悪性腫瘍のBV治療では蛋白尿発現に対する治療期間中の最高SBPのカットオフ値が154.5 mmHgであること、また最高DBPのカットオフ値が100.5 mmHgであることを明らかにした。さらに、最高SBPは蛋白尿発現に対する感度が高い一方で特異度が比較的低く、最高DBPは感度が低く特異度が高かったことから、蛋白尿発現リスクを有する患者を広くスクリーニングするうえでは最高SBPが有用であり、蛋白尿発現のハイリスク患者の特定には最高DBPが有用である可能性が考えられた。層別解析では、最高SBPは層別因子によらず蛋白尿発現と関連することが示された一方で、最高DBPは、最高SBPで層別化した場合に蛋白尿発現との有意な関連性が認められなかった。ただし、同解析における最高DBPのオッズ比は2.80(0.78-10.05)と蛋白尿発現リスクを上昇させる傾向が示されており、本研究のサンプルサイズ不足によって有意差の検出に至らなかった可能性も考えられた。さらに制限三次スプライン解析では、BV治療期間中における最高SBPの上昇に伴い蛋白尿の発現リスクが高まる可能性が明らかになった。また、BV治療コース毎の最高血圧を蛋白尿の非発現群と発現群とで比較した結果からは、蛋白尿発現群ではBV治療2コース目の早期から最高SBPが有意に高いことが確かめられ、蛋白尿発現の中央値は8コース目であった。すなわち、SBPの高値の有無は、BVによる蛋白尿発現の予測因子として有用である可能性があり、BV治療の開始早期から血圧のモニタリングを行うことが重要である可能性が示唆された。

BVによる蛋白尿の発現機序には不明な点が多くあるが、VEGF阻害により引き起こされる糸球

体構造の破綻が蛋白尿に関与することが示されており^{11,12)} また高血圧の存在が VEGF 阻害による糸球体障害を増悪させることも報告されている。¹³⁾ 本研究はレトロスペクティブなデザインであるため発現機序や因果関係などの詳細を明らかにすることはできないが、本検討結果において、BV による血圧上昇が早期から認められ、その後に蛋白尿発現が増加したことから、および BV による血圧上昇と蛋白尿発現リスクに用量反応関係が認められたことを考慮すると、BV による血圧上昇が、糸球体の内圧上昇や糸球体障害の増悪を引き起こし、蛋白尿発現に至った可能性も考えられた。一方、本研究には幾つかの限界があった。レトロスペクティブ研究であるため家庭血圧等の未測定因子やその他の評価できていない交絡因子が存在すると共に、治療の内容や併用薬剤の選択などでもバイアスが存在する可能性がある。また症例数が少ないため多変量解析において考慮できない因子が存在し、リスク因子の解析結果に影響した可能性も考えられる。血圧コントロールに焦点を当てた前向き研究などさらなる検討が必要である。

結論として、卵巣がんや子宮頸がんなどの女性生殖器悪性腫瘍患者における BV による蛋白尿発現のリスク因子は、BV 治療開始前の尿蛋白定性 (1+) と BV 治療期間中の最高 SBP であることが明らかとなった。特に、BV 治療期間中の最高 SBP は蛋白尿発現に対する感度が高く、また最高 SBP と蛋白尿発現リスクには用量反応関係が認められたことから、治療開始早期から SBP が 154.5 mmHg を超えないよう血圧のモニタリングやコントロールを行うことが、BV による蛋白尿発現リスクを有する患者の早期発見やリスク低減に有用である可能性が示唆された。

利益相反

開示すべき利益相反はない。

引用文献

- 1) Geiger-Gritsch S, Stollenwerk B, Miksad R, Guba B, Wild C, Siebert U, Safety of bevacizumab in

patients with advanced cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials, *Oncologist*, 2010, **15**, 1179-1191.

- 2) Yoshida H, Yabuno A, Fujiwara K, Critical appraisal of bevacizumab in the treatment of ovarian cancer, *Drug Des Devel Ther*, 2015, **9**, 2351-2358.
- 3) George BA, Zhou XJ, Toto R, Nephrotic syndrome after bevacizumab: case report and literature review, *Am J Kidney Dis*, 2007, **49**, e23-e29.
- 4) Wu S, Kim C, Baer L, Zhu X, Bevacizumab increases risk for severe proteinuria in cancer patients, *J Am Soc Nephrol*, 2010, **21**, 1381-1389.
- 5) Zhao T, Wang X, Xu T, Xu X, Liu Z, Bevacizumab significantly increases the risks of hypertension and proteinuria in cancer patients: A systematic review and comprehensive meta-analysis, *Oncotarget*, 2017, **8**, 51492-51506.
- 6) Miller KD, Chap LI, Holmes FA, Cobleigh MA, Marcom PK, Fehrenbacher L, Dickler M, Overmoyer BA, Reimann JD, Sing AP, Langmuir V, Rugo HS, Randomized phase III trial of capecitabine compared with bevacizumab plus capecitabine in patients with previously treated metastatic breast cancer, *J Clin Oncol*, 2005, **23**, 792-799.
- 7) Feliu J, Salud A, Safont MJ, García-Girón C, Aparicio J, Losa F, Bosch C, Escudero P, Casado E, Jorge M, Bohn U, Pérez-Carrión R, Carmona A, Custodio AB, Maurel J, Correlation of hypertension and proteinuria with outcome in elderly bevacizumab-treated patients with metastatic colorectal cancer, *PLoS One*, 2015, **10**, e0116527. doi: 10.1371/journal.pone.0116527.
- 8) Hirai T, Shuji Y, Takiyama M, Hanada K, Itoh T, Renin-angiotensin system inhibitors for countering proteinuria induced by angiogenesis inhibitors: a retrospective observational analysis, *Cancer Chemother Pharmacol*, 2019, **84**, 195-202.
- 9) Nihei S, Sato J, Harada T, Kuyama S, Suzuki T, Waga N, Saito Y, Kisara S, Yokota A, Okada K, Tsuchiya M, Terui K, Tadokoro Y, Chiba T, Kudo K, Oizumi S, Inoue A, Morikawa N, Antiproteinuric effects of renin-angiotensin inhibitors in lung cancer patients receiving bevacizumab, *Cancer Chemother Pharmacol*, 2018, **81**, 1051-1059.
- 10) Hatake K, Doi T, Uetake H, Takahashi Y, Ishihara Y, Shirao K, Bevacizumab safety in Japanese patients with colorectal cancer, *Jpn J Clin Oncol*, 2016, **46**,

- 234-240.
- 11) 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**, 12605-12608.
 - 12) Eremina V, Jefferson JA, Kowalewska J, Hochster H, Haas M, Weisstuch J, Richardson C, Kopp JB, Kabir MG, Backx PH, Gerber HP, Ferrara N, Barisoni L, Alpers CE, Quaggin SE, VEGF inhibition and renal thrombotic microangiopathy, *N Engl J Med*, 2008, **358**, 1129-1136.
 - 13) Advani A, Kelly DJ, Advani SL, Cox AJ, Thai K, Zhang Y, White KE, Gow RM, Marshall SM, Steer BM, Marsden PA, Rakoczy PE, Gilbert RE, Role of VEGF in maintaining renal structure and function under normotensive and hypertensive conditions, *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, **104**, 14448-14453.