

令和 6 年 6 月 26 日現在

機関番号：32659
研究種目：若手研究
研究期間：2021～2023
課題番号：21K17258
研究課題名（和文）医療ビッグデータを活用した抗腫瘍剤起因性タンパク尿発症と降圧薬による予防効果の検討

研究課題名（英文）The analysis of proteinuria caused by antineoplastics and the preventative effects with antihypertensive medications using the Japanese medical database

研究代表者
清海 杏奈（Kiyomi, Anna）
東京薬科大学・薬学部・助教

研究者番号：10779929
交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：本研究の目的は、抗腫瘍薬ベパシズマブの主要な副作用である蛋白尿のリアルワールドでの発生率とリスク要因を医療ビッグデータを用いて明らかにし、蛋白尿予防に用いられる降圧薬の有効性を検討することとした。国立病院機構データベースを使用し調査した結果、27%が蛋白尿を発症していた。看護依存および収縮期血圧が140 mmHg以上が統計的有意性をもってリスク要因として特定された。ベパシズマブ投与後に蛋白尿を発症する患者は、実臨床ではこれまでの報告よりも多い可能性があり、看護依存および収縮期血圧はベパシズマブ起因性蛋白尿の予測リスク要因であることが明らかとなった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

医療情報データベースに含まれる日々の診療記録や患者の検査結果及び看護記録などのデータを対象として実態を明らかにし、そこで得られた知見から医薬品の適正使用や患者への個別化医療を推進する手法こそ正に本研究の特色かつ社会的意義を高める要素である。リアルワールドデータを用いて実施した本研究の結果から、ベパシズマブによる蛋白尿は実際には30%近い患者で発症していることが明らかになり、そのリスク因子も特定された。ベパシズマブは世界で用いられる代表的な抗がん剤であり、その有害事象である蛋白尿の発症に関する客観的なエビデンスを得ることのできた本研究は学術的・社会的に意義があると考えられた。

研究成果の概要（英文）：The aim of this study was to elucidate the real-world incidence and risk factors of proteinuria, a major side effect of the anti-tumor drug bevacizumab, using healthcare big data, and to evaluate the efficacy of antihypertensive drugs used to prevent proteinuria. Using the National Hospital Organization database, we found that 27% of patients developed proteinuria. Nursing dependence and systolic blood pressure of 140 mmHg or higher were identified as statistically significant risk factors. It was revealed that more patients may develop proteinuria after bevacizumab administration in real clinical practice than previously reported, and that nursing dependence and systolic blood pressure are predictive risk factors for bevacizumab-induced proteinuria.

研究分野：薬剤疫学

キーワード：医療ビッグデータ 抗がん剤 副作用 ベパシズマブ 蛋白尿 降圧薬

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

ベバシズマブは血管内皮細胞増殖因子 (VEGF) に対するモノクローナル抗体であり、結腸・直腸癌、非小細胞肺癌、乳癌、卵巣癌など数多くの癌腫に用いられている。ベバシズマブの代表的な有害事象にタンパク尿や高血圧がある。特にタンパク尿は添付文書上では陽性率 10.4%と記されているが、海外の RCT16 報のメタ解析結果から、全グレードの発症頻度は 13.3%と高く (Shenhong Wu et al, 2010) 実臨床での国内患者の発症頻度はさらに高いことは予想されるものの、その頻度および時期は不明である。この有害事象に対しては、日本のみならず世界的に経験的な降圧薬投与が実施されている。ベバシズマブによるタンパク尿発症については、高血圧症患者では発症率が高いとされる一方で、糸球体損傷が高血圧に先行するという報告 (Eremina V et al, 2008) もあり、高血圧とタンパク尿の因果関係は未だ明らかでない。また、タンパク尿発症率や発症の時期に関する報告も様々で統一した見解が得られていない。薬理的に、ベバシズマブは VEGF を阻害することで血管新生やがん増殖を抑制するが、その過程で間接的に内皮系一酸化窒素合成酵素 (eNOS) を阻害し一酸化窒素 (NO) の合成を抑制する。一方で、降圧薬の代表であるレニンアンジオテンシン (RAA) 系阻害薬は NO を増加させ血圧低下をもたらす作用があるため、これらの薬の作用は互いに相反していると考えられる。「タンパク尿発症の時期及び発症率の推定」「タンパク尿の発症に影響する要因の解析」「経験的に使用される降圧薬の有効性のエビデンス構築」の 3 点である。タンパク尿の発症の予防や治療に RAA 系阻害薬の使用が推奨されるとする報告 (祖父江ら、2016) がある一方、RAA 系阻害薬の使用によりベバシズマブの抗腫瘍効果が減弱する可能性も示唆 (北澤ら、2009) されており、ベバシズマブのタンパク尿発症予防および治療に対する最適な降圧薬の選択に関しての知見も未だ乏しい。さらに、これまで行われてきた研究は単施設少数患者を母集団とする研究のみで、多施設の患者を母集団とし俯瞰的に解析した研究は未だない。以上から、実臨床で集積された医療ビッグデータを用いることによって大規模でのベバシズマブとタンパク尿の関係を明らかにすることとした。

2. 研究の目的

本研究の目的はベバシズマブ初回投与入院患者のタンパク尿発症率と発症時期およびタンパク尿発症に影響を及ぼす因子を解析すること、及び、降圧薬の投与有無によるタンパク尿抑制への有効性を明らかにすることである。

3. 研究の方法

2016 年 1 月～2019 年 6 月に、ベバシズマブが初回入院投与された患者 2000 例を対象とする。性別、年齢、BMI、ベバシズマブ 1 回投与量及び累積投与量、タンパク尿、ベバシズマブ開始時の降圧薬の種類および併用有無、癌腫、ステージ、初発または再発、合併症、血圧、血清 Na、血清 K、血清クレアチニン (Scr)、血清アルブミン、尿素窒素、総ビリルビン、血糖、クレアチニンクリアランスについて横断的に調査する。ベバシズマブの有害事象が生じやすいと考えられる著しい心血管疾患、末梢血管疾患、重症非治癒性外傷、ベバシズマブ投与 28 日以内の外科的手術、潜在的出血傾向、脳転移、アスピリン (325 mg/day 以上)、非ステロイド性抗炎症薬、および抗凝固薬の定期投与の有無は交絡因子として精査する。また、患者状態として、Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) や Performance Status (PS) と相関があるとされる Activity of Daily Living (ADL: 日常生活動作)、看護必要度、入院時の重症度としてチャールソン併存疾患指数 (CCI) を調査する。これらはすべて国立病院機構医療情報データベースを用いて抽出する。タンパク尿に関する重症度判定は、CTCAE, version 5.0 に従う。

第一の研究目的は、ベバシズマブによるタンパク尿発症率と時期および発症に及ぼす因子を明らかにすることである。このため、まずはタンパク尿発症時のベバシズマブ累積投与量とタンパク尿発症率を評価し、患者をタンパク尿発症群とタンパク尿非発症群に分け、性別、年齢、BMI、癌腫、ステージ、血圧、併用抗がん剤などの各種因子を用いて回帰分析を行う。

第二の研究目的は、タンパク尿発症に及ぼす各種降圧薬の有効性を比較することである。このため、降圧薬の処方なし、RAA 系抑制薬、そして非 RAA 系抑制薬を服用している患者の 3 群に層別化し、Cox 回帰分析を行う。また、各種降圧薬の服用有無およびその種類によるタンパク尿発症の抑制効果を Kaplan-Meier の生存曲線により明らかにする。

4. 研究成果

試験期間中にベバシズマブが投与された患者は合計 3,134 名であった。除外の結果、2,458 名が解析対象となった。これらの患者のうち、654 例 (26.6%) がベバシズマブ投与後 12 ヶ月以内にタンパク尿のエピソードを経験した。24 時間採尿またはスポット尿定量検査に基づいて診断された 268 人の患者を除外すると、316 人 (81.9%) がグレード 1、70 人 (18.1%) がグレード 2 のタンパク尿を示した。グレード 3 のタンパク尿を示した患者はいなかった (図 1)。

タンパク尿発症群 (n=654) とタンパク尿非発症群 (n=1,804) の患者属性を比較した。両群とも半数以上が女性、65 歳以上であった。タンパク尿発症群では、非発症群に比べて看護依存度スコア 1 以上の患者が多かった (62% vs 45%, $P < 0.0001$)。CCI (癌および転移を除く) および以下の併存疾患 (うつ血性心不全、糖尿病、腎臓病) に関しては、タンパク尿発症群と非発症群

で有意差はなかった。大腸癌は全癌の中で最も高く(50%以上)、次いで非小細胞肺癌、卵巣癌、乳癌、子宮頸癌、悪性神経膠腫であった。タンパク尿発症群では卵巣がん患者が多かったが(12% vs 8%、 $P < 0.01$)、がん種の割合に群間で有意差はなかった。

検査データをタンパク尿発症群と非発症群で比較した。収縮機血圧(SBP) 140mmHgは、タンパク尿非発症群よりもタンパク尿発症群で有意に高い頻度で観察された(39% vs 29%、 $P < 0.0001$)。同様に、拡張期血圧(DBP) 90mmHgは、タンパク尿非発症群よりもタンパク尿発症群でより頻繁に観察された(20% vs 17%、 $P < 0.0001$)。Scr 0.68mg/dL(中央値)もまた、タンパク尿非発症群よりもタンパク尿発症群で有意に高い頻度で観察された(38% vs 31%、 $P = 0.0094$)。推定糸球体濾過量(eGFR)値およびクレアチニンクリアランス値の低値は、タンパク尿非発症群よりもタンパク尿発症群でより頻繁に観察された(それぞれ $P = 0.0009$ 、 $P = 0.0110$)。血中尿素窒素と総ビリルビンの値は、タンパク尿非発症群よりもタンパク尿発症群で高く観察された(それぞれ $P = 0.0487$ 、 $P = 0.0493$)。

ベバシズマブ起因性タンパク尿に関連する因子を検出するため多変量解析を行った(表1)。卵巣癌によるタンパク尿のリスクは、大腸癌によるタンパク尿のリスクの1.6倍であった(95%信頼区間[CI]、1.1939-2.2561; $P = 0.0023$)。看護依存度スコア1以上の患者は、看護依存度スコア0の患者よりもタンパク尿のリスクが高かった(OR、2.3987; 95%CI、1.8878-3.0479; $P < 0.0001$)。SBP140mmHg以上の患者におけるタンパク尿のリスクは、SBP140mmHg未満の患者よりも1.4倍以上高かった(95%CI、1.1671-1.7888; $P = 0.0007$)。さらに、eGFR値が60~89、45~59、45mL/min/1.73m²未満の患者におけるタンパク尿のリスクは、eGFRが90mL/min/1.73m²以上の患者よりもそれぞれ1.3倍、1.8倍高かった(95%CI、0.9294-1.8088、 $P = 0.1262$; 95%CI、1.0820-2.8900、 $P = 0.0229$; および95%CI、0.7855-3.5080、 $P = 0.1843$)。ベバシズマブ初回投与日にRAA阻害薬を投与された患者におけるタンパク尿のリスクは、降圧薬を服用しなかった患者よりも70%高かったが、有意ではなかった(95%CI、0.4924-1.0219; $P = 0.0652$)。降圧薬の使用量にタンパク尿の有無による有意差はみられなかった。

タンパク尿発症群654名のうち45名(7%)がRAA阻害薬のみを投与されていた。タンパク尿非発症群1,804人のうち152人(8%)がRAA阻害薬のみを投与されていた。他の降圧薬を服用している患者数は、タンパク尿発症群では41名(6%)、タンパク尿非発症群では119名(7%)であった。RAA阻害薬と他の高血圧治療薬の両方を投与された患者の割合はタンパク尿発症群で5%であり、タンパク尿非発症群より高かった。降圧薬を投与されなかった患者の割合は両群とも80%以上であった。

以上から、ベバシズマブを投与された患者におけるタンパク尿の発症率は、添付文書に記載されている値の2倍以上であった。また、看護依存、SBP 140mmHg、ベバシズマブ投与時の低eGFRがタンパク尿の危険因子であることが明らかとなった。ベバシズマブ投与後に投与された降圧薬の種類は、タンパク尿の発生に有意な影響を及ぼさなかった。これらの所見から、タンパク尿の発症率は現在報告されているよりも高いことが示唆される。したがって、ベバシズマブ投与中の患者はタンパク尿のリスクが高い可能性があり、注意深くモニターする必要があることが示唆された。

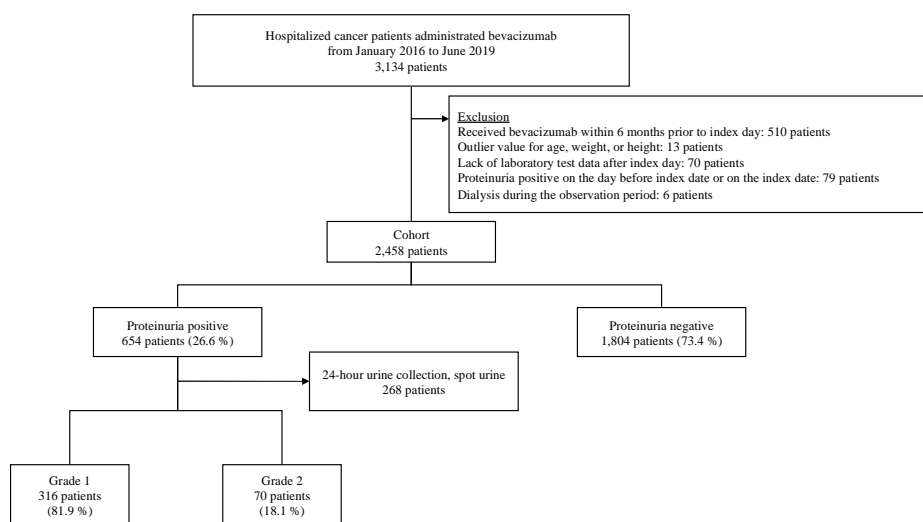


図1 患者抽出フローとタンパク尿発症の割合

表 1 多变量解析

	OR [95% CI]	P-value
BMI		
<18.5	Ref.	
≥18.5, <25	1.0461 [0.7860–1.3923]	0.7471
≥25	1.1549 [0.8208–1.6251]	0.4085
Diabetes		
-	Ref.	
+	1.0958 [0.8240–1.4573]	0.5292
Type of cancer		
Colorectal cancer	Ref.	
Non-small-cell lung cancer	0.8885 [0.6968–1.1331]	0.3407
Ovarian cancer	1.6412 [1.1939–2.2561]	0.0023
Breast cancer	1.1289 [0.7359–1.7317]	0.5788
Cervical cancer	1.2435 [0.7840–1.9725]	0.3545
Malignant glioma	1.7679 [0.9935–3.1460]	0.0527
Others	1.6447 [0.7534–3.5903]	0.2116
Nursing dependency score		
0	Ref.	
≥1	2.3987 [1.8878–3.0479]	<.0001
SBP		
<140	Ref.	
≥140	1.4449 [1.1671–1.7888]	0.0007
DBP		
<90	Ref.	
≥90	1.0060 [0.7800–1.2976]	0.9632
Scr, mg/dL		
<0.68	Ref.	
≥0.68	1.0035 [0.7441–1.3534]	0.9816
eGFR		
≥90	Ref.	
≥60, <90	1.2966 [0.9294–1.8088]	0.1262
≥45, <60	1.7683 [1.0820–2.8900]	0.0229
<45	1.6600 [0.7855–3.5080]	0.1843
Ccr, mL/min		
>70	Ref.	
≤70	1.0879 [0.8384–1.4117]	0.5261
BUN, mg/dL		
≤20	Ref.	
>20	1.0248 [0.7043–1.4910]	0.8983
T-Bil, mg/dL		
<1.5	Ref.	

	≥1.5	1.1727 [0.5925–2.3211]	0.6473
Antihypertensive drug			
	No antihypertensive drug	Ref.	
	RAA inhibitor only	0.7094 [0.4924–1.0219]	0.0652
	Non-RAA only	0.9968 [0.6762–1.4694]	0.9870
	RAA inhibitor + Non-RAA	1.1575 [0.7358–1.8210]	0.5269

Odds ratios and P-values were calculated using multiple variable analysis. Abbreviations: BMI, body mass index; RAA, renin-angiotensin-aldosterone system; OR, odds ratio; CI, confidence interval; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; Scr, serum creatinine; eGFR, estimated glomerular filtration rate; Ccr, creatinine clearance; Alb, albumin; BUN, blood urea nitrogen; T-Bil, total bilirubin

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Kiyomi Anna, Koizumi Fukiko, Imai Shinobu, Yamana Hayato, Horiguchi Hiromasa, Fushimi Kiyohide, Sugiura Munetoshi	4. 巻 18
2. 論文標題 Bevacizumab-induced proteinuria and its association with antihypertensive drugs: A retrospective cohort study using a Japanese administrative database	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0289950
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1371/journal.pone.0289950	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 小泉扶貴子、今井志乃ぶ、清海杏奈、杉浦宗敏
2. 発表標題 ペバシズマブ投与入院患者におけるタンパク尿発症に影響する要因の解析
3. 学会等名 日本薬学会第142年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 中村知優、今井志乃ぶ、清海杏奈、杉浦宗敏
2. 発表標題 ペバシズマブ投与入院患者における高血圧発症に影響する要因の解析
3. 学会等名 日本薬学会第144年会
4. 発表年 2024年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------