

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 8 月 2 日現在

機関番号：32409

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26462427

研究課題名(和文) 進行性腎癌に対するチロシンキナーゼ阻害薬における腎障害予測バイオマーカーの検討

研究課題名(英文) Clinical analysis of urinary biomarkers predictive of renal injury due to tyrosine kinase inhibitors for advanced renal cell carcinoma

研究代表者

小山 政史 (oyama, masafumi)

埼玉医科大学・医学部・教授

研究者番号：70276351

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：蛋白尿は、進行性腎癌の分子標的治療薬で用いられるチロシンキナーゼ阻害薬(TKI)の有害事象の一つである。尿中バイオマーカーの測定により蛋白尿の出現を早期に予測する事が可能か検討した。新鮮尿半定量を用いて腎尿細管障害の指標である 2-microglobulin、NAG、L-FABPと糸球体上皮細胞障害の指標である尿中ネフリンを測定したが、蛋白尿の増悪を有意に事前予測できるマーカーは認められなかった。しかし、今まで蛋白尿の出現は、糸球体蛋白濾過障壁でのVEGF作用阻害が原因と考えられていたが、糸球体障害マーカーだけではなく、尿細管障害マーカーも顕著な増加がみられ、尿細管障害の関与を同定できた。

研究成果の概要(英文)：A side effect of tyrosine kinase inhibitor (TKI) use for advanced renal cell carcinoma is proteinuria. We evaluated urinary biomarkers for their ability to predict an increase in urine protein. We measured urinary nephrin, an indicator of glomerular epithelial cell damage, and urinary beta-2 microglobulin (2-MG), N-acetyl-D-glucosaminidase (NAG), and liver-type fatty acid binding protein (L-FABP), which are indicators of renal tubular damage, using semiquantitative methods before and after TKI treatment. But, urinary biomarkers cannot predict an increase in urine protein. Proteinuria is thought to result from TKI-induced vascular endothelial growth factor inhibition in the glomerular capillary wall. In this study, biomarkers of both renal tubular damage and glomerular epithelial cell damage were significantly increased. Proteinuria caused by TKI treatment may also be associated with tubular impairment. We could identify that proteinuria for TKI concerned renal tubular damage.

研究分野：医学

キーワード：腎癌 蛋白尿 分子標的治療薬 チロシンキナーゼ阻害薬 進行性腎癌 転移性腎癌

1. 研究開始当初の背景

腎癌は抗癌剤・放射線に不応であるため、進行性腎癌に対する治療は、この20-30年間、インターフェロン- γ (IFN- γ) やインターロイキン-2などの免疫療法(サイトカイン療法)が中心に行われてきた。しかし、その奏効率は10-15%程度で満足できる効果ではなかった。進行性腎癌に対し使用できる保険適応の薬剤は極めて限られ、その効果も十分ではなかったため、有効な新規薬剤が待望されていた。そこに分子標的薬が登場したのである。

根治切除不能又は転移性の腎癌に対して本邦で使用可能なチロシンキナーゼ阻害薬(Tyrosine Kinase Inhibitor, TKI)は、ソラフェニブ、スニチニブ、アキシチニブ、パゾパニブがある。分子標的薬の登場によりサイトカイン無効症例またはサイトカイン治療抵抗性になった患者に対しても抗腫瘍効果、無増悪生存期間延長が期待できるようになり治療成績は向上してきたが3)有害事象の発現・増悪により投薬続行が困難となり、しばしば分子標的薬を休薬せざるを得ないことが多い。分子標的薬投薬を休薬することで病態進行することは患者の不利益となるため、いかに有害事象をマネジメントし分子標的薬の効果を最大限発揮させるかが大きな課題となっている。

TKIの有害事象は薬剤の種類により性質が多少異なるが主なものとして高血圧、白血球減少、貧血、血小板減少、食欲不振、倦怠感、甲状腺機能障害、手足皮膚症候群、下痢、嘔声、脱毛、腎機能障害、肝機能障害、蛋白尿などがある。特にTKIとして最近使用可能となったアキシチニブには蛋白尿の発現率が高く、国際共同第III相臨床試験(1032試験:AXIS)では蛋白尿はアキシチニブ群で10.4%、ソラフェニブ群で6.6%であった4)また、同臨床試験内の日本人サブ解析では蛋白尿はアキシチニブ群

で12%、ソラフェニブ群で11%であった5)有害事象は欧米の報告とは異なったスペクトラムで、グレードも異なって出現する。また個人差も極めて大きい。

本研究で着目した蛋白尿は、それ自体では早期に自覚症状を呈することはない。腎障害の初期の段階では血清クレアチニンは上昇しないため、蛋白尿が持続または増悪していても、そのまま放置される危険性があり、不可逆的な腎障害へと進行する可能性がある。そのため、蛋白尿が増悪する事は、TKI治療においては、投薬治療の中止を余儀なくさせる。研究開始当初は、TKIにおける蛋白尿の発現のメカニズムは、明確にはされておらず、その研究も殆ど実施されていない状況であった。

そのため、我々は、TKI投与中の蛋白尿の上昇を早期に予測する事が可能であれば、安全に治療が行え、投薬量調整の一つの目安になるのではないかという着想に至った。

2. 研究の目的

本研究では、TKI治療中に伴う蛋白尿の出現に関して尿中バイオマーカーを用いることで、蛋白尿の不可逆的な腎障害へと進展するリスクの高い患者を早期に見出し、安全に治療が行えるようにすることを目的とした。そして、蛋白尿出現を早期に予測し、ネフローゼ症候群への移行を防ぐことで、進行性腎癌患者ひとりひとりに対して逸脱することなく長期間服用でき、TKIの適正用量を設定する事が可能かどうかを検討した。

3. 研究の方法

本研究は2014年8月1日~2016年3月31日までに本試験の同意が得られた進行性腎細胞癌患者25人を対象として、TKI治療前後における新鮮尿半定量を用いて尿中バイオマーカーを測定し、腎尿細管障害の指標である α -2 microglobulin (

2-MG)、N-acetyl- β -D-glucosaminidase (NAG)、Liver-type fatty acid binding protein (L-FABP) および糸球体上皮細胞障害の指標である尿中ネフリンの測定をした。

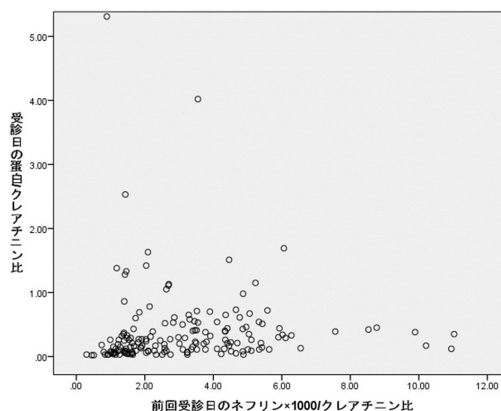
測定キットについては、尿中ネフリンは、Human Nephrin ELISA Kit(Nephrin, Human/Mouse/Rat, ELISA Kit, Exocell, Inc) を用いた。また、蛋白尿については、TKI 投与開始から治療終了までに生じた有害事象について、CTCAE Version 4.0 に基づき評価し、データ解析については、SYSTAT13、StatFlex ver.6、SPSS を用いた。

4. 研究成果

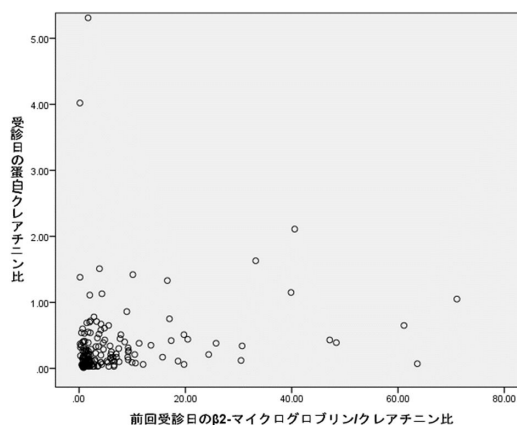
本試験の患者背景は、開始時年齢は中央値 67.4 歳 (45.8~79.9 歳)、MSKCC 分類では favorable 8 例、intermediate 15 例、poor 2 例であった。本試験前の血清クレアチニンの中央値は 0.975 (0.54 - 3.05)、eGFR 52.8 (17.1-92.7)、TKI 投与前の蛋白尿量は中央値 0.103g/gCr (0.017-1.639) であった。本試験で使用した分子標的薬はソラフェニブ、スニチニブ、アキシチニブ、パゾパニブであった。腎尿細管障害の指標である 2-MG、NAG、L-FABP、糸球体上皮細胞障害の指標であるネフリンを尿中バイオマーカーとして使用した。比較したものは、受診日の蛋白定量とその受診日から見て前回受診日に採取した尿中バイオマーカーとし、その尿中バイオマーカーの上昇が蛋白尿量の上昇と相関関係があるか Spearman の順位相関関係で評価した。結果は、全例で TKI 投与により蛋白尿や各尿中マーカーのクレアチニン比は少なくとも上昇していた。尿中ネフリン ($r = .322, P < 0.0001$ 未満) (図 1)、2-MG ($r = .0.303, P < 0.0001$ 未満) (図 2)、NAG ($r = .185, P = 0.013$) (図 3)、L-FABP ($r = .494, P < 0.0001$ 未満) (図 4)、尿蛋白 ($r = .710, P < 0.0001$ 未満) (図 5)

と正の相関が認められた。

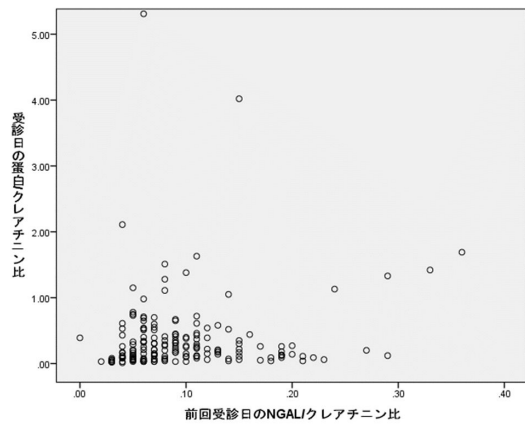
今回、TKI における副作用予測のための尿中バイオマーカーの網羅的解析を行った。TKI は糸球体蛋白濾過障壁での VEGF 作用阻害によって蛋白尿が生じると考えられているが、糸球体障害マーカーだけでは無く、尿細管障害マーカーも顕著な増加がみられた。本研究目的は実臨床で有用かどうかの判断が必要であり、各マーカーの挙動には差違があったため、TKI による腎障害の予測に有用な尿中バイオマーカーの同定には至らなかった。



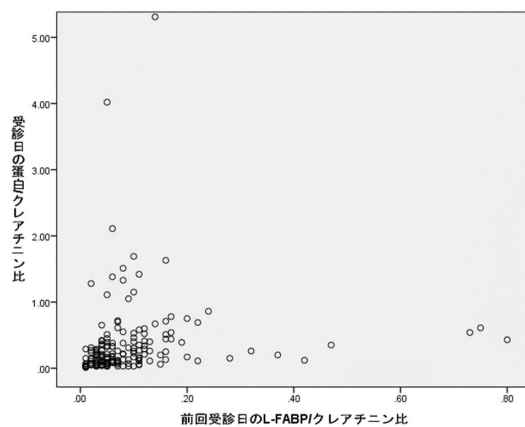
(図 1) 尿中ネフリン
($r = .322, P < 0.0001$ 未満)



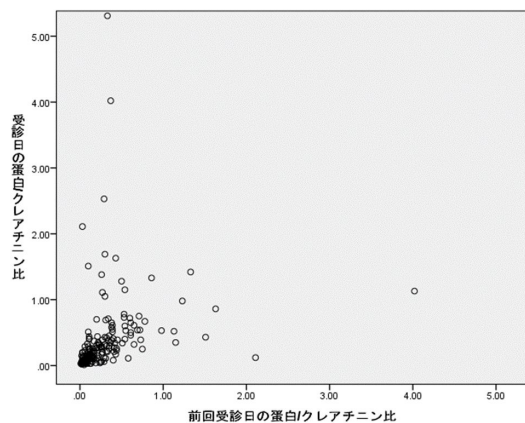
(図 2) 尿中 2-MG
($r = .322, P < 0.0001$ 未満)



(図 3) 尿中 NAG
 ($r = .185, P = 0.013$)



(図 4) 尿中 L-FABP
 ($r = .494, P < 0.0001$ 未満)



(図 5) 尿蛋白
 ($r = .710, P < 0.0001$ 未満)

5 . 主な発表論文等
 なし

6 . 研究組織
 (1) 研究代表者

小山 政史 (Masafumi Oyama)
 研究者番号 : 70276351
 埼玉医科大学・医学部・教授

(2) 研究分担者

城武 卓 (Suguru Shirotake)
 研究者番号 : 10528805
 埼玉医科大学・医学部・講師

井上 勉 (Tsutomu Inoue)
 研究者番号 : 30406475
 埼玉医科大学・医学部・准教授

岡田 浩一 (Hirokazu Okada)
 研究者番号 : 60233342
 埼玉医科大学・医学部・教授