

---

# 抗VEGF抗体による悪性腫瘍治療中に 薬剤性TMAを併発した2例

小澤政豊、長谷川 諒、井上 武、茂木睦仁、仁村 隆、  
小松田 敦\*、涌井秀樹\*、高橋直人\*  
大曲厚生医療センター内科、秋田大学第3内科\*

## Clinicopathological findings of drug-induced TMA in 2 cases treated with anti-VEGF antibody

Masatoyo Ozawa, Ryo Hasegawa, Takeshi Inoue, Mutsuhito Motegi,  
Takashi Nimura, Atsushi Komatsuda\*, Hideki Wakui\*, Naoto Takahashi\*  
Department of Hematology, Nephrology, and Rheumatology,  
Omagari Kousei Medical Center,  
Department of Hematology, Nephrology, and Rheumatology,  
Akita University Graduate School of Medicine\*

### <緒言>

薬剤性thrombotic microangiopathy : TMAの多くは未だにその発症機序は明らかではないが、近年になり抗Vascular Endothelial Growth Factor : VEGF抗体による悪性腫瘍治療中に、糸球体内皮障害やネフローゼ症候群を来した症例の報告が集積しつつある。今回我々は、抗VEGF抗体による薬剤性TMAが腎生検により証明された2例を経験したので、若干の文献的考察を加えて報告する。

### <症例1>

【患者】：63歳、男性

【主訴】：全身浮腫

【既往歴】：62歳時より左上葉肺癌、B型肝炎

【家族歴】：特記事項なし

【現病歴】：X年1月、左上葉肺癌に対して抗VEGF抗体（ラムシルマブ650mg、1コース）による化学療法終了後3週間目にネフローゼ症候群を発症し、精査加療目的に当科へ入院。

【入院時現症】：BP 182/106mmHg、HR 75bpm、BT 36.2°C、全身浮腫著明

【入院時検査所見】WBC 4,000/ $\mu$ l、Hb 10.8g/dl、Plt  $7.7 \times 10^4$ / $\mu$ l、APTT 28sec、PT-INR 0.93、FDP 5.1 $\mu$ g/ml、D-dimer 1.8 $\mu$ g/dl、TP 5.8g/dl、Alb 3.4g/dl、BUN 19.4mg/dl、Cre 0.81mg/dl、CRP 0.21mg/dl、C3 125mg/dl、C4 17mg/dl、CH50 63.9U/dl、C1q<1.5 $\mu$ g/dl、ANA<40倍、MPO-ANCA<1.0EU、PR3-ANCA<1.0U/ml、HBsAg (-) IU/ml、HBcAb (-) S/CO、抗CL $\beta$ 2GPI (-) U/ml、抗CL抗体 (-) U/ml、UP 4.86g/gCr、OB 2+

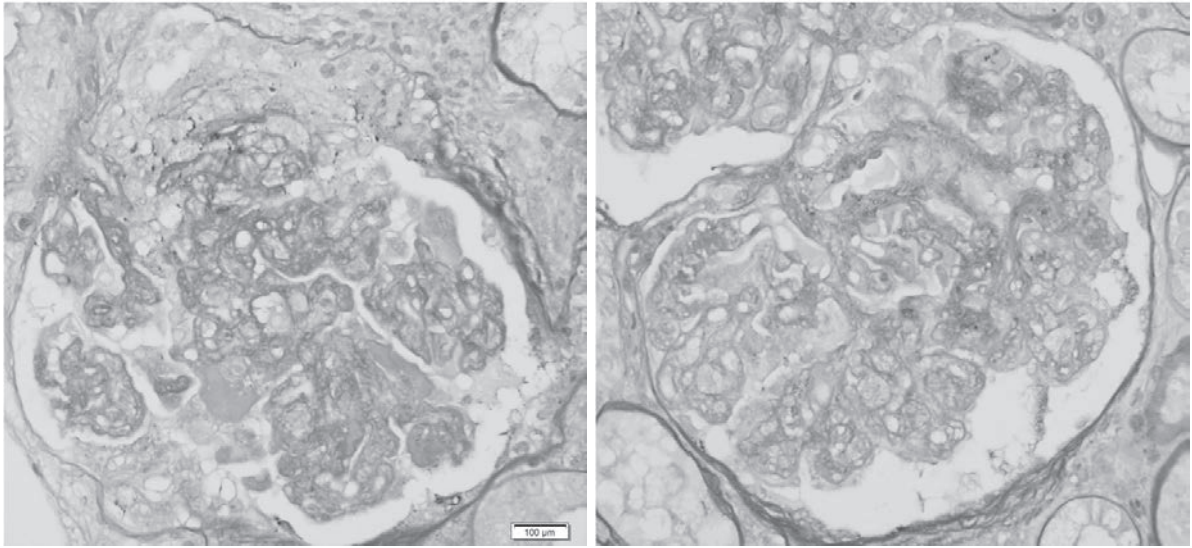


図1 腎生検（光顕像 PAS×400）  
 内皮細胞の著しい腫大と基底膜の二重化を認める。また、一部糸球体に硝子化硬化や半月体形成を認める。

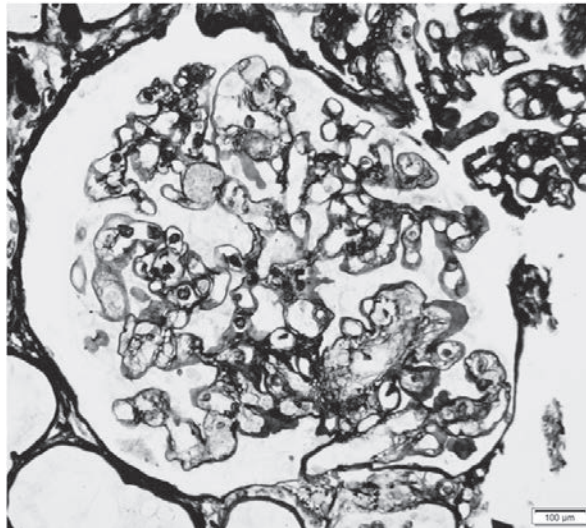


図2 腎生検（光顕像 PAM×400） びまん性に基底膜の二重化を認める。

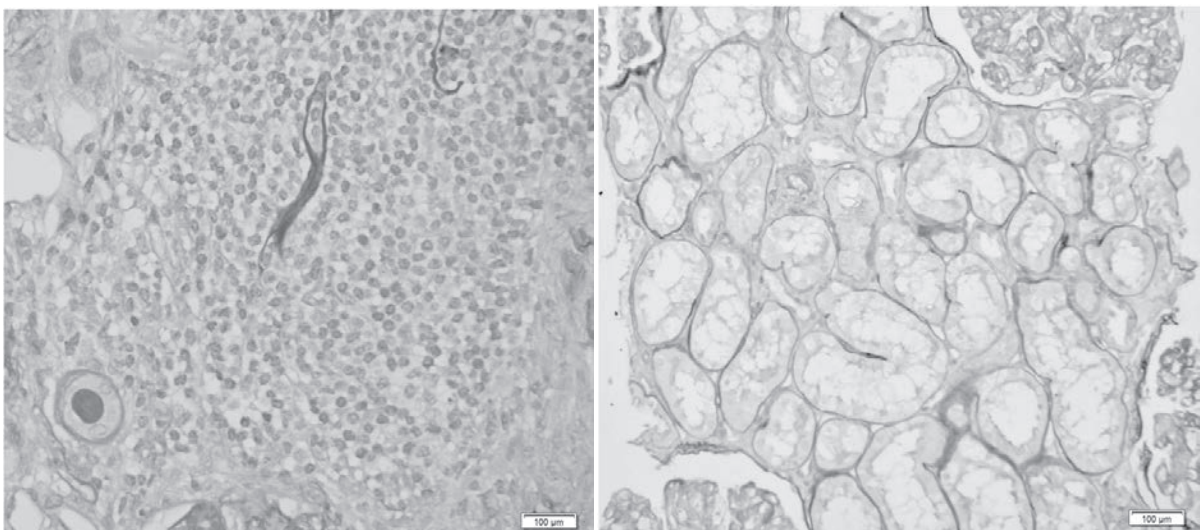


図3 腎生検（光顕像 PAS×200）  
 間質にリンパ球浸潤を軽度認める。また、近位尿管に空胞変性及び尿管上皮細胞の脱落を認める。

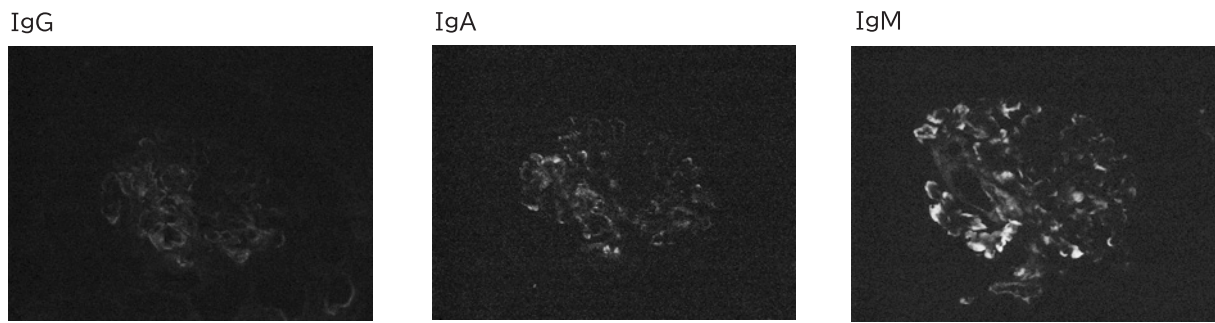


図4 腎生検 (IF) IgMで糸球壁に顆粒状の沈着を認める。

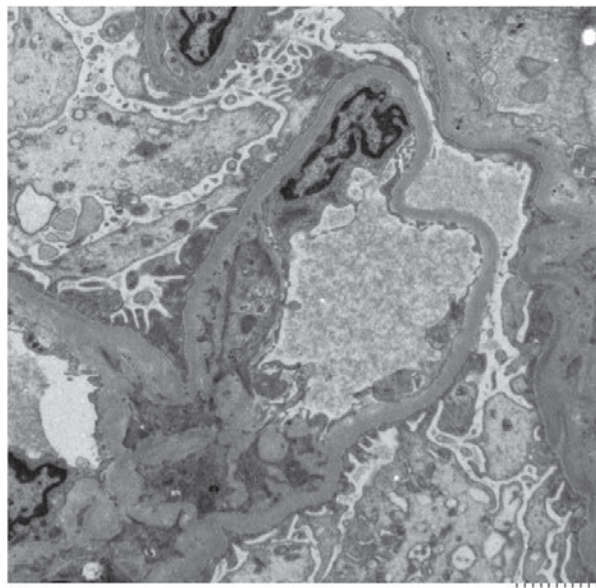


図5 腎生検 (電顕像) 内皮の腫大やpodocyteの脱落を一部に認める。

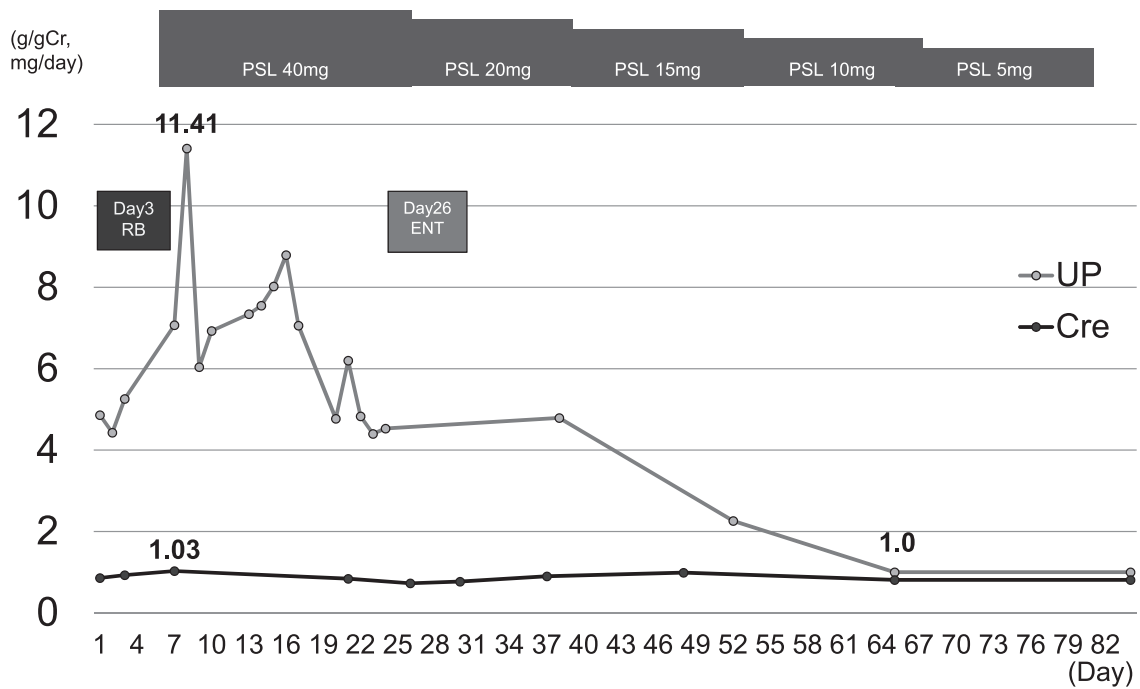


図6 症例1の臨床経過  
 PSL : Predonisolne、RB : 腎生検、ENT : 退院、UP : 尿蛋白、Cre : 血清クレアチニン。



### <入院後経過>

図6に入院後の経過を示す。腎疾患鑑別のため第3病日に腎生検を施行した。経過より薬剤性腎障害が疑われたが、被疑薬中止後もネフローゼ症候群が持続したため、診断的治療としてPrednisolone：PSL40mgより内服を開始し漸減するも反応は明らかで無く、安静や利尿剤投与により浮腫や尿蛋白などの症状は軽快した。腎生検結果はTMAであり、経過から薬剤性と考えられた。加療により全身状態良好となり第26病日を持って退院。以降外来にてPSLは中止したが腎機能や尿所見はBUN 13.6mg/dl、Cre 0.88mg/dl、UP 1.0g/gCr、RBC 1-4/HPFと部分寛解で経過している。

### <症例2>

【患者】：80歳、男性

【主訴】：全身浮腫

【既往歴】：72歳時脳梗塞、79歳時横行結腸癌

【家族歴】：特記事項なし

【現病歴】：X年10月、左横行結腸癌術後肺転移に対して抗VEGF抗体（フェゴラフェニブ120mg/w内服合計12ヶ月）による化学療法後にネフローゼ症候群を発症し、精査加療目的に当科へ入院。

【入院時現症】：BP 155/84mmHg、HR 80bpm、BT 36.0℃、全身浮腫著明

【入院時検査所見】WBC 2,900/ $\mu$ l、Hb 8.9g/dl、Plt  $16.6 \times 10^4$ / $\mu$ l、APTT 30sec、PT-INR 1.06、FDP 3.7 $\mu$ g/ml、D-dimer 1.2 $\mu$ g/dl、TP 5.1g/dl、Alb 1.3g/dl、BUN 15.5mg/dl、Cre 1.33mg/dl、CRP 0.61mg/dl、C3 73mg/dl、C4 19mg/dl、CH50 31.9U/dl、C1q<1.5 $\mu$ g/dl、ANA 40倍、MPO-ANCA<1.0 EU、PR3-ANCA<1.0U/ml、HBsAg (-) IU/ml、HBcAb (-) S/CO、抗CL $\beta$ 2GPI (-) U/ml、抗CL抗体 (-) U/ml、UP 2.7g/gCr、OB (-)

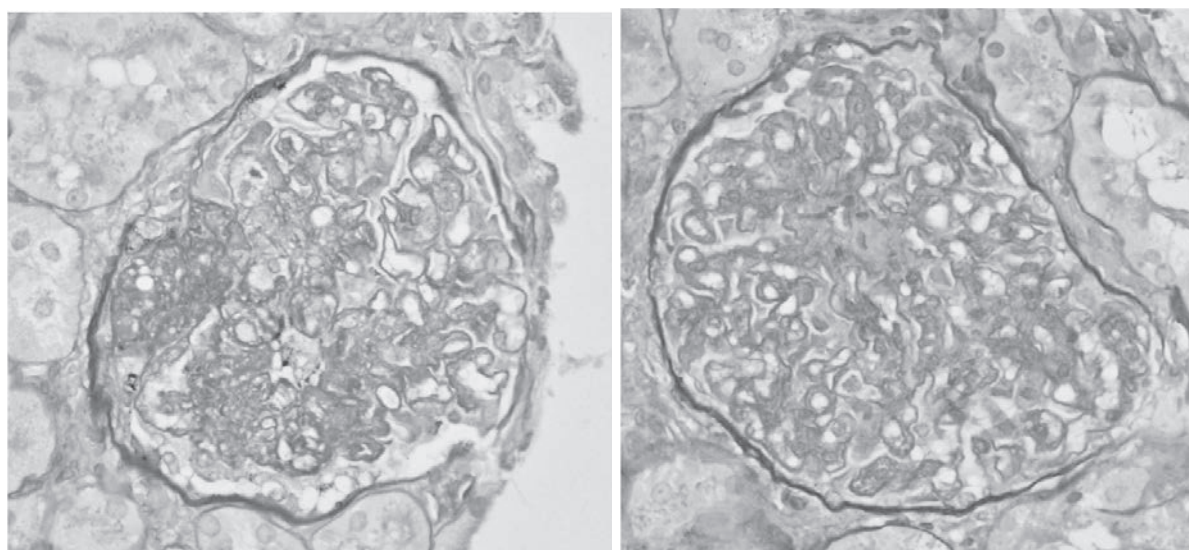


図7 腎生検（光顕像 PAS×400）  
内皮細胞の著しい腫大と基底膜の二重化を認める。また、一部糸球体にメサンギウム増加や分節性硬化を認める。

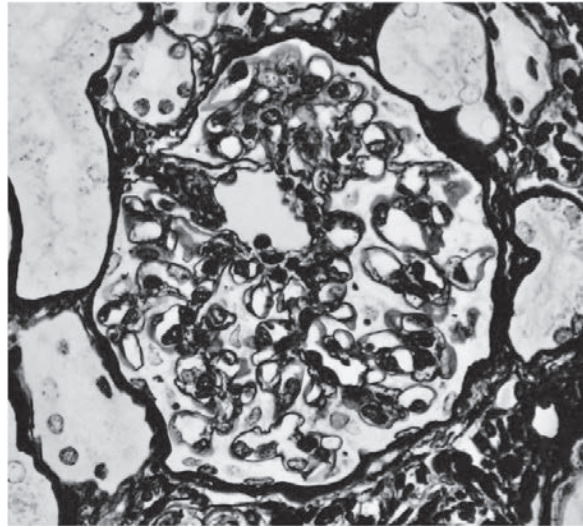


図8 腎生検（光顕像 PAM×400）びまん性に基底膜の二重化を認める。

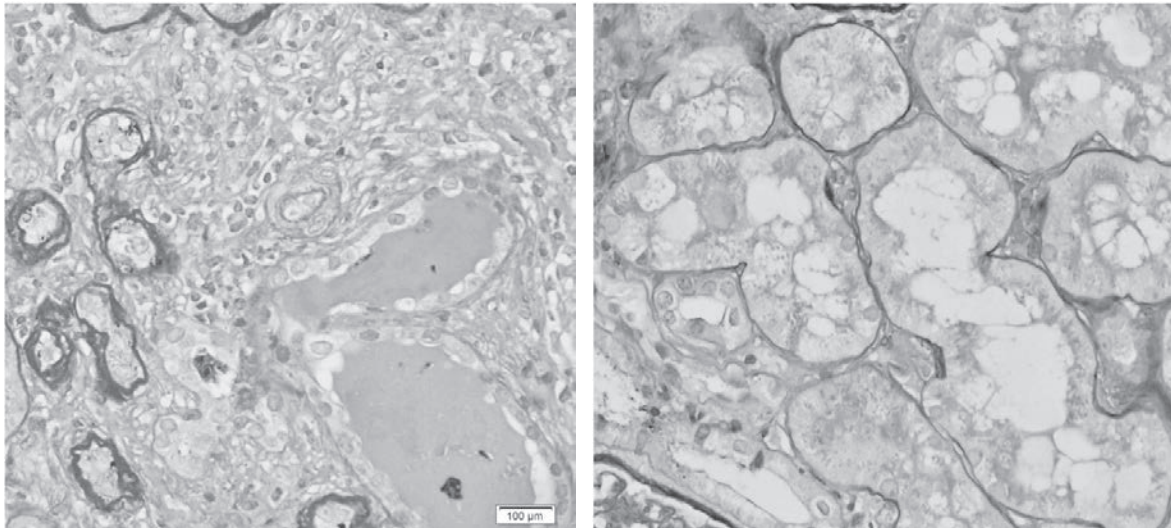


図9 腎生検（光顕像 PAS×200）  
間質にリンパ球浸潤を軽度認める。また、近位尿細管に空胞変性及び尿細管上皮細胞の脱落を認める。

#### <入院後経過>

図10に入院後の経過を示す。脳梗塞の既往がありクロピドグレル内服中であったため、外科入院時よりヘパリンによるブリッジングを開始し、第21病日に腎生検を施行した。腎生検結果はTMAであり、経過から薬剤性と考えられた。安静、利尿剤投与により全身浮腫は軽快し第26病日をもって退院した。今後外来にて腎機能や尿所見につき引き続きフォローアップの予定である。

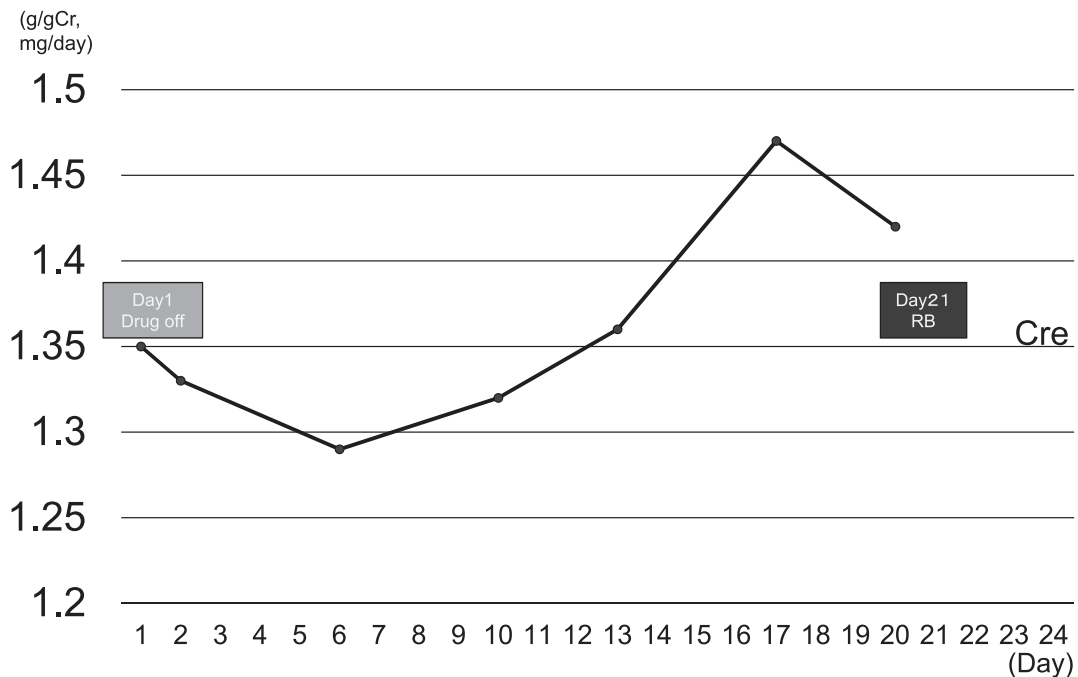


図10 症例2の臨床経過 RB：腎生検、Cre：血清クレアチニン。

#### <考察>

これまでの抗VEGF抗体による腎機能障害やネフローゼ症候群の報告<sup>1-3)</sup>と同様に、内皮障害の障害や基底膜の二重化などの病理組織所見を共通して認め、かつ上皮細胞の障害を一部で認めた。診断的治療としてPSL投与を行った症例があったが、診断確定後は漸減中止し安静及び利尿による対症療法により腎機能、尿所見共に改善し、予後は比較的良好であった。VEGFを産生する上皮細胞障害の原因としてはVEGF、VEGFR相互シグナルの破綻が薬剤性TMAの発症機序と共に示唆されているが未解明な点もあり<sup>4)</sup>、病態解明のため今後の課題と考えられた。また、薬剤性TMAは特異的なマーカーが存在せず認識されづらいため、反復等により重大な結果をもたらす可能性があり<sup>5)</sup>、その鑑別は臨床上重要と考えられた。

#### <結語>

抗VEGF抗体による薬剤性TMAを腎生検にて診断した2症例を経験した。いずれの症例も特異的な治療を要さず被疑薬中止により症状が軽快しており、抗VEGF抗体使用後の腎機能障害出現時などは薬剤性TMAの鑑別が重要であると考えられた。

#### <文献>

1. Izzedine H, Escudier B, Lhomme C, et al. : Kidney Diseases Associated With Anti-Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF). *Medicine (Baltimore)* 93 : 333-339, 2014.
2. Vigneau C, Lorcy N, Dolley-Hitze T, et al. : All anti-vascular endothelial growth

- 
- factor drugs can induce pre-eclampsia-like syndrome. *Nephrology Dialysis Transplantation* 29 : 325–332, 2014.
3. den Deurwaarder ESG, Desar IME, Steenbergen EJ, et al. : Kidney injury during VEGF inhibitor therapy. *The Netherlands journal of medicine* 70 : 267–271, 2012.
  4. Eremina V, Jefferson JA, Kowalewska J, et al. : VEGF Inhibition and Renal Thrombotic Microangiopathy. *The New England journal of medicine* 358 : 1129–1136, 2008.
  5. Al-Nouri ZL, Reese JA, Terrell DR, et al. : Drug-induced thrombotic microangiopathy: a systematic review of published reports. *Blood* 125 : 616–618, 2015.