

学 位 論 文 要 旨

氏 名 本橋 知美 

論 文 題 目

「Changes in estimate glomerular filtration rate associated with long-term Tyrosine Kinase Inhibitor treatment in patients with chronic myelogenous leukemia」

(慢性骨髄性白血病患者におけるチロシンキナーゼ阻害薬の長期使用に関連した推定糸球体濾過率の変化)

指 導 教 授 承 認 印

鈴木隆浩 

Changes in estimate glomerular filtration rate associated with long-term tyrosine kinase inhibitor treatments in patients with chronic myelogenous leukemia.

(慢性骨髄性白血病患者におけるチロシンキナーゼ阻害薬の長期使用に関連した推定糸球体濾過率の変化)

氏 名 本橋 知美

【緒 言】

慢性骨髄性白血病 (chronic myelogenous leukemia ; CML) は、融合遺伝子 *BCR-ABL1* の生成によって発症する骨髄増殖性腫瘍の一種である。*BCR-ABL1* 遺伝子産物は ABL1 のキナーゼ活性が亢進しており、CML 発症において中心的な役割を果たしている。チロシンキナーゼ阻害剤 (tyrosine kinase inhibitor ; TKI) はこの ABL1 チロシンキナーゼ活性を抑制することで腫瘍細胞の生存・増殖を抑制し、現在では標準的な初回治療薬として使用されている。メシル酸イマチニブ (imatinib ; IMA) は、CML 治療において最初に開発された TKI であり、高い奏効率を示している。現在では第 2 世代 TKI として、塩酸ニロチニブ水和物 (nilotinib ; NIL)、ダサチニブ水和物 (dasatinib ; DAS)、ボスチニブ水和物 (bosutinib ; BOS) が開発され、IMA 以上の有効性が示されており、現在ではこれらの TKI が第一選択薬として用いられている。

これらの TKI は従来の化学療法薬と比較して忍容性が高いことが示されているが、有害事象も報告されている。これらの有害事象は TKI による PDGFR、c-kit、Src など他のチロシンキナーゼへのオフターゲット効果によると考えられている。腎障害は頻度の高い有害事象の一つであり、その作用機序の一つとして腎細胞で広く発現し尿管細胞の再生に重要とされる PDGFR の抑制が想定されている。腎障害の発現頻度は各 TKI で異なり、その要因としてこのオフターゲット効果の違いが想定されているが、各 TKI を長期間使用した場合の腎機能への影響について知見は少ない。そこで、我々は腎機能に対する TKI の長期的影響を解明するため、北里大学病院で TKI を投与された CML 患者における、腎障害の発生について検討した。

【方 法】

2001 年 1 月から 2018 年 12 月の間に初回 TKI 治療として IMA、NIL、DAS を投与された CML 慢性期患者 136 名を対象とした。本研究では、治療開始時点での推定糸球体ろ過率 (estimate glomerular filtration rate ; eGFR) が $29 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ 以下の高度腎障害患者、移行期および急性転化期の患者、腎摘出術既往のある患者は除外した。また、TKI の長期的影響を評価するため、TKI 治療期間が 3 年未満の患者も除外した。主要評価項目は臨床経過中の eGFR の変化とし、副次的評価項目は腎機能無増悪生存期間 (renal event free survival ; Renal EFS) とした。Renal EFS は、治療開始時から $20 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ 以上 eGFR が低下した場合を腎イベントと定義し、TKI 治療開始から腎イベント発生までの期間とした。本臨床研究は、北里大学病院の倫理委員会の承認を得て (B18-287) 行った。

【結 果】

●解析された患者集団の特徴

初回 TKI 治療を行った 136 例のうち 53 例は解析から除外し（腎臓摘出後 2 例、eGFR 29 mL/min/1.73 m² 以下 1 例、治療期間 3 年未満 50 例）、83 例の症例を解析対象とした（IMA : n = 54、DAS : n = 21、NIL : n = 8）。臨床的背景のうち年齢、性別、TKI 開始時の eGFR 中央値、併存症は、各 TKI 群間で有意差を認めなかったが、第 1 世代 TKI である IMA 群は他 TKI 群に比べて TKI 治療期間が長く有意差を認めた（P < 0.0001）。

●各 TKI 治療後の eGFR 値の変化

TKI 開始から 5 年後の eGFR 平均減少値（mL/min/1.73m²）は、IMA 群で 20.22（p < 0.0001）、DAS 群で 10.26（p = 0.0026）、NIL 群で 2.667（p = 0.3105）であった。IMA 群および DAS 群の患者では経時的な eGFR の減少が認められたが、NIL 群では変化が認められなかった。

次に、治療開始時の腎機能が治療後の腎障害発生に与える影響について検討した。治療開始時に腎機能が正常であった症例（eGFR ≥ 60）では、IMA 群と DAS 群において平均 eGFR が経時的に有意に低下したが（それぞれ P < 0.0001、P < 0.001）、NIL 治療群では有意な低下は認められなかった。

一方、治療開始時に腎機能障害を有する症例（eGFR < 60）では、TKI 開始 5 年後の eGFR 平均変化値は IMA 群 -9.28、DAS 群 -5.9、NIL 群 +0.5 mL/min/1.73m² であり、正常腎機能群と比較して IMA および DAS 群での eGFR 減少は顕著ではなく、有意な減少は IMA 群のみで観察された。

●各 TKI 治療における腎無増悪生存期間の比較

TKI が腎障害を誘発する要因を評価するために、Renal EFS を評価した。IMA、DAS、NIL 群の Renal EFS 中央値は、それぞれ 3.91 年、6.67 年、未到達であり（p = 0.0061）、IMA の使用が最も腎機能障害に関連していると考えられた。TKI が腎障害を誘発する臨床的要因を明らかにするために、年齢、性別、IMA による治療の有無、TKI 開始時の腎機能、併存疾患の関与について単変量解析と多変量解析を行った。単変量解析では、治療開始時に eGFR ≥ 60 であることが腎障害発症の最も大きなリスク因子であり（危険オッズ比 4.57（95%CI 1.42-14.7; P < 0.05））、IMA による治療と女性であることがそれに次ぐ有意なリスク因子であった（危険オッズ比はそれぞれ 2.69、2.47、95%CI 1.30-5.58; P < 0.01、95%CI 1.40-4.38; P < 0.01）。多変量解析では、IMA による治療と女性であることが有意な危険因子として抽出された（危険オッズ比はそれぞれ 2.34、2.46（95%CI 1.12-4.87; P < 0.05、95%CI 1.34-4.51; P < 0.05））。治療開始時の腎機能の関与については、腎機能正常であることがオッズ比 4.57 で最大の腎障害リスクであったが、症例数が不十分のため有意差は認めなかった（95%CI 0.96-10.81; P = 0.058）。

●IMA 治療における腎無増悪生存期間

IMA による治療は独立した腎障害リスク因子であることが判明したため、次に IMA で治療された患者における治療開始時の腎障害の有無と性別での Renal EFS を評価した。治療開始時の腎障害の有無では、この場合も eGFR ≥ 60 であることが腎障害発症のリスク因子であり（危険オッ

ズ比 3.25 (95%CI 1.54-6.88、P<0.05))、性別では女性が腎障害発症のリスク因子である事が示された(危険オッズ比 1.983 (95%CI 1.07-3.68、P<0.05))。年齢、性別、治療開始時の eGFR、併存疾患、IMA の用量の関与について単変量解析と多変量解析を行ったところ、多変量解析では、女性であることのみが有意な危険因子として抽出され、危険オッズ比は 2.24 (95%CI 1.15-4.37; P<0.05) であった。また、IMA 高用量群 ($\geq 400\text{mg}/\text{日}$) と低用量群 ($< 400\text{mg}/\text{日}$) のオッズ比は 0.99 (95%CI 0.5-1.96; P=0.977) であり、腎障害の発症が IMA 用量と相関しないことが示唆された。

【考 察】

IMA および DAS 群の 5 年間の平均 eGFR 低下はそれぞれ 20.22、10.26 mL/min/1.73m² であり、日本人の eGFR の平均年間低下率 0.36 mL/min/1.73m² と比較して顕著であった。Yilmaz らによる CML 患者 468 人を対象とした臨床試験では、IMA の使用、治療開始前の正常腎機能、高齢、高血圧、糖尿病の既往が腎機能障害の発症と有意に関連していることが示されている。TKI による腎障害のメカニズムとして PDGFR 阻害を介した腎尿細管損傷に関連している可能性が報告されており、IMA は PDGFR に対して強い阻害効果を有することが影響していると想定される。ただし、我々の解析では IMA の投与量は eGFR の減少に影響を与えないことが判明している。一方 NIL はオフターゲット効果が少ない BCR-ABL1 選択的 TKI であり、NIL 投与腎障害ラットモデルでは、タンパク尿と糸球体硬化症の出現が少なかったと報告している。この結果は、NIL 群の腎障害発生が軽度だった我々の結果と一致している。

その他本研究では、女性であることが TKI による腎障害の独立した危険因子であることが明らかとなった。Yilmaz らも多変量解析で、有意差はないが女性であることが腎障害を誘発する傾向 (HR = 1.5; 95%CI 0.7-2.9、P=0.288) にあることを示している。また、我々と同様に TKI 治療開始時に腎機能障害を有する患者は、TKI 治療での腎障害発現が少ないことが報告されている。これらは極めて興味深い所見であるが、その理由は現時点では十分に説明できず、今後の課題と考えられる。

【結 論】

本研究によって、IMA の長期使用は DAS および NIL と比較して腎機能障害の発症に有意に関連し、性別や治療前の腎機能もリスクとして関係していることが明らかとなった。TKI 治療にあたっては、各 TKI 薬剤による腎障害リスクを認識し、eGFR の定期的測定など必要な対応をとることが必要と考えられる。