●症例報告●

Bevacizumab の関与が示唆された巣状分節性糸球体硬化症の 1 例

久富隆太郎¹・藤丸 季可¹・上田 博章¹・原 純一²

(受付日：平成 29 年 9 月 25 日 採用日：平成 29 年 12 月 4 日)

要 旨

Bevacizumab (BV) は vascular endothelial growth factor (VEGF) に対するモノクローナル抗体で、血管新生を阻害して抗腫瘍効果を発揮する分子標的薬である。代表的な有害事象に蛋白尿を認めるが、腎病理学的に検討されることは少ない。今回、視神経膠腫に対する BV 単剤治療中に蛋白尿が出現し、糸球体内皮細胞障害と巣状分節性糸球体硬化症(focal segmental glomerulosclerosis: FSGS)を認めた。BV 関連の腎組織所見は血栓性微小血管症が多く FSGS の報告は稀である。近年、健全な濾過障壁の維持には VEGF を産生分泌するポドサイトと供給される内皮細胞のクロストーク機構が重要とされている。本症例は、BV による内皮細胞障害から係蹄構造が崩壊し、ポドサイト-内皮細胞 VEGF 軸であるクロストーク機構が破綻してポドサイト障害を示す FSGS を認めた可能性が示唆された。

序 言

Bevacizumab (BV) は血管内皮細胞増殖因子(vascular endothelial growth factor: VEGF)に対するモノクローナル抗体で、血管新生を阻害することで抗腫瘍効果を発揮する分子標的薬である。代表的な有害事象に腎毒性があり、特に蛋白尿を比較的高頻度に認める¹⁾。蛋白尿の発現率は用量依存性に増加し、ネフローゼ症候群(nephrotic syndrome: NS)や腎機能障害を認めることもある

が²⁾³⁾、腎組織所見が病理学的に検討されることは少ない。

今回、視神経膠腫に対する BV 単剤治療中に蛋白尿が出現し、糸球体内皮細胞障害と巣状分節性糸球体硬化症(focal segmental glomerulosclerosis: FSGS)を認めた 1 例を報告する。

症 例

症例：16 歳、女性

主訴：蛋白尿

周産期歴：正常分娩で在胎 39 週、3200 g にて出生

家族歴：腎疾患の家族歴なし

現病歴：生後 6 か月時に眼振を認め、頭部 CT 検査で視交叉部の腫瘍を指摘された。生検で視神経膠腫と診断されたが、外科的切除は困難で頭蓋内や脊椎に播種を認めたため化学療法が開始された。シクロフォスファミド、シスプラチン、カルボプラチン、ビンクリスチン、エトポシド、テモゾロミド、インターフェロンβなどの抗がん剤治療では腫瘍は縮小増大を繰り返し、抗腫瘍効果は限局的であった。9 歳時、当院小児血液腫瘍科に臨床試験参加のため転院となった。転院時、血清クレアチニン(Cr)値は 0.45 mg/dl で、蛋白尿や血尿は認めなかった。イリノテカンと BV(10 mg/kg/dose)の併用療法が開始された。腫瘍増大抑制効果を認め、12 歳頃からは BV 間欠の単剤治療が継続されていた。しかし、15 歳頃から蛋白尿が出現し、16 歳頃より増加傾向を認めた。BV を中止したが、休薬約 4 か月後も蛋白尿が持続したため当科紹介となった。BV は計 53 回投与されていた。治療経過中に高血圧は認めなかった。蛋白尿の精査目的に腎生検を施行した。

¹ 大阪市立総合医療センター小児医療センター小児総合診療科、² 大阪市立総合医療センター小児医療センター小児血液腫瘍科

連絡著者：〒534-0021 大阪市都島区都島本通 2-13-22

大阪市立総合医療センター小児医療センター小児総合診療科
藤丸季可

E-mail: rikafujimaru@gmail.com

doi.org/10.3165/jjpn.cr.2017.0127

Key words: Bevacizumab / VEGF (vascular endothelial growth factor (VEGF)) / 内皮細胞障害 / 巣状分節性糸球体硬化症 / クロストーク機構

表 1 入院時検査所見

〈血算〉				〈尿検査〉	
WBC	4660 /mm ³	TP	6.9 g/dl	比重	1.027
Nue	58.2%	Alb	4.1 g/dl	蛋白	2+
Lym	35.6%	AST	18 U/L	糖	—
Mon	4.9%	ALT	12 U/L	潜血	±
Eos	1.1%	LDH	184 U/L	尿赤血球	1-4 /HP
Bas	0.2%	CK	120 U/L	尿蛋白量	133 mg/dl
破碎赤血球なし		Amy	76 U/L	尿 Cr	193.2 mg/dl
Hb	13.9 g/dl	BUN	12.8 mg/dl	尿蛋白/尿 Cr 比	0.69 g/gCr
Ht	40.4%	Cr	0.6 mg/dl	β2MG	0.17 mg/L
PLT	25.2 万/mm ³	UA	4.9 mg/dl	NAG	8.2 IU/L
〈生化学〉		T-cho	187 mg/dl	蓄尿蛋白尿量	532 mg/day
Na	141 mEq/L	BS	88 mg/dl		
K	4.1 mEq/L	CRP	<0.03 mg/dl		
Cl	105 mEq/L	IgG	925 mg/dl		
Ca	9.7 mg/dl	IgA	122 mg/dl		
IP	4.1 mg/dl	IgM	88 mg/dl		
		CysC	0.84 mg/L		

入院時現症：身長は 148.1 cm (−1.9 SD)、体重は 54.6 kg (0.3 SD) であった。体温は 36.4 度、心拍数は 100 回/分、血圧は 105/50 mmHg であった。両眼弱視で、両眼外側視野欠損を認めた。心音や呼吸音に異常はなく、腹部は平坦・軟で、腫瘤触知はなかった。浮腫は認めなかった。

入院時検査所見(表 1)：血液検査では、低アルブミン血症や腎機能障害はなく、貧血、破碎赤血球、血小板減少、LDH 上昇を認めなかった。尿検査では、蛋白尿は 2+ で、尿蛋白(P)/尿 Cr 比は 0.69 g/gCr であった。血尿や尿中 β2-microglobulin (MG) の上昇は認めなかった。1 日蛋白尿量は 532 mg/日 であった。腹部超音波検査で異常所見は認めなかった。

腎組織所見(図 1, 2)：光学顕微鏡では、糸球体は 29 個観察され、2 個に分節性硬化を認めた。一部に基底膜の二重化や塊状の沈着物を認めた。メサングウム細胞の増殖や基質の増生は軽度であった。間質の線維化や細胞浸潤は認めなかった。蛍光抗体法では、糸球壁に C3, IgM の顆粒状沈着を軽度認めた。電子顕微鏡では、基底膜の内皮下浮腫、内皮下腔の開大、内皮細胞の腫大を認めた。半球状の染み込み沈着巣を認めたが、明らかな糸球体内血栓や免疫複合体沈着はなかった。びまん性に足突起の消失を認めた。

臨床経過：腎組織所見で内皮細胞障害と FSGS を認めた。臨床経過も合わせ、蛋白尿の原因は BV が関与した糸球体障害に起因すると診断した。腫瘍の増大傾向を認めないため、BV 休薬を継続しアンジオテンシン II 受容

体拮抗薬(angiotensin II receptor blocker: ARB)を開始した。約 9 か月後の尿 P/尿 Cr 比は 0.2 g/gCr 程度に減少している。

考 察

本症例は、分子標的薬である BV 単剤治療に蛋白尿の出現を認めた。BV 休薬後も蛋白尿が持続したため腎生検を施行し、組織所見で内皮細胞障害に加えて FSGS 病変を認めた。

近年、がん治療における分子標的薬の進歩は顕著であり、特定の分子機能を選択的に抑制し、がん細胞の増殖抑制やアポトーシスを誘導する。従来の抗がん剤との併用により相乗効果を認め、がん領域の重要な治療戦略となっている。

特に血管新生阻害薬である BV は、VEGF を唯一の標的とし、細胞外で VEGF と結合することでその作用を中和し、腫瘍組織の血管新生、増殖、転移などを抑制して抗腫瘍効果を発揮するため、進行がんに対して広く適応が認められている⁴⁾⁵⁾。しかし、BV はがん細胞だけでなく正常細胞の血管新生も阻害するため、VEGF 経路に特異的な有害事象として蛋白尿、高血圧、出血、血栓塞栓症、創傷治癒遅延などが報告されている⁶⁾。特に蛋白尿は代表的な有害事象で、発現頻度は併用薬剤やがん腫によって異なるが、13.3%と報告されている⁷⁾。また、初発悪性神経膠腫における AVAglio(BO21990)試験では、BV 投与群の有害事象として蛋白尿が 14.0%に認められた⁸⁾。さらに、BV が投与された 1850 症例の検討では

図1 腎組織所見 光学顕微鏡像

a: 糸球体は29個観察され、2個に分節性硬化を認めた(periodic acid-Schiff stain)。
b, c: 一部に基底膜の二重化や塊状の沈着物を認めた(periodic acid-methenamine-silver stain)。

図2 腎組織所見 電子顕微鏡像

基底膜の内皮下浮腫、内皮下腔の開大、内皮細胞の腫大を認めた。びまん性に足突起の消失を認めた。

21～64%が蛋白尿を発現し、NSを1～2%に認めたと報告されている¹⁾⁷⁾。蛋白尿の発現率は用量依存性に上昇するとされており、BV低用量治療群(3～7.5 mg/kg/dose)では21～41%、高用量治療群(10～15 mg/kg/dose)では22～66%であった¹⁾。メタアナリシスでは、蛋白尿発現の相対リスク(relative risk: RR)は低用量治療群でRR1.4(95%信頼区間は1.1～1.7)、高用量治療群でRR2.2(95%信頼区間は1.6～2.9)であった¹⁾。本症例もBVの

1回投与量および累積投与量が多く、蛋白尿の発現リスクは高かったと考えられた。

蛋白尿の発現機序は、BVによりポドサイト内でVEGFの産生が抑制されることで足突起間隙のスリット膜構造維持に必要なネフリンの発現が低下し、糸球体壁の濾過機能が破綻して蛋白の漏出を来す可能性が報告されている⁹⁾¹⁰⁾。また、VEGFには血管新生を促進する以外に血管内皮細胞の形態や機能を維持する作用があり、VEGFシグナルが遮断されることで糸球体血管内皮細胞障害が生じるためとも考えられている¹¹⁾¹²⁾。

BV関連の腎組織所見は、大部分が重篤な担癌症例であるために病理学的な検討が実施できる機会は少ないが、腎生検施行例では内皮細胞障害の所見である腎限局型血栓性微小血管症(thrombotic microangiopathy: TMA)の報告が多い²⁾¹²⁾。典型的な病理組織像としては、急性期には内皮細胞腫大や内皮下腔の浮腫状拡大、血小板血栓、フィブリン血栓、メサングウム融解、フィブリンノイド壊死、慢性期には基底膜の二重化、メサングウム間入や増殖性変化、分節状硬化などがみられる。本症例では急性病変と慢性病変が混在してみられた。Ereminaらは、BV治療中に蛋白尿を認めた6例すべての糸球体にTMA様病変を認め、さらにポドサイト特異的VEGFノックアウトマウスでもTMA様病変を認めたと報告した¹³⁾。糸球体におけるVEGFの欠乏が内皮細胞障害を誘発してTMAを形成したと考えられ、BVの腎毒性発

現に TMA 病変が関与していることが示唆されている。

本症例は、既報告の内皮細胞障害に加えて FSGS 病変を伴っていた点が特徴的であった。他作用の血管新生阻害薬である低分子量チロシンキナーゼ阻害薬投与後に TMA と FSGS を認めた症例が報告されているが¹⁴⁾¹⁵⁾、既報告では BV による FSGS 病変は稀である¹⁶⁾。

近年、VEGF を分泌するポドサイトと受容体が発現する内皮細胞の間には、基底膜を介した濾過障壁形成や機能維持における密な相互作用が存在している可能性が報告されており、クロストーク機構と呼ばれている¹⁷⁾。ポドサイト障害によって内皮細胞障害が惹起されるかについては、ポドサイト障害を病態とする FSGS 症例において内皮細胞障害を示すバイオマーカーの上昇が報告されている¹⁸⁾。また、ポドサイトを特異的に障害した NEP25 マウスの腎組織像で係蹄内血栓形成が認められ、電子顕微鏡所見においてもポドサイト障害部に一致して内皮細胞障害の所見が認められたと報告があり¹⁹⁾、ポドサイト障害によって内皮細胞障害が惹起されることが示唆されている²⁰⁾。一方、内皮細胞障害によってポドサイト障害が惹起されるかについては、糸球体内皮細胞で VEGF の細胞内輸送に関連が示唆されている EHD3/EHD4 のノックアウトマウスで、糸球体内皮細胞障害を示す基底膜の二重化、内皮細胞の腫大、係蹄内への血小板凝集が観察されただけでなく、ポドサイト障害を示唆する足突起消失や Desmin の発現増加を認めた²¹⁾。また、障害された内皮細胞が産生する plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) がポドサイトの剥離を引き起こしてポドサイト数を減少させることで、VEGF 産生能が低下して内皮障害が起こるという悪循環によって糸球体硬化が進展する可能性も報告されており²²⁾、内皮細胞障害によってポドサイトの障害が惹起される可能性が報告されるようになってきている。以上より、健全な濾過障壁の構築にはポドサイトと内皮細胞のクロストーク機構が重要であることが明白となってきている²³⁾。本症例は長期にわたり多剤併用の化学療法が行われており、他の抗がん剤が蛋白尿発現の一因となった可能性はあるが、BV 単独治療約 3 年後に蛋白尿が出現したこと、薬剤性間質性腎炎を示唆する尿中 β 2MG の上昇や組織所見で間質のリンパ球浸潤や線維化を認めなかったこと、BV 関連糸球体障害は血尿所見が少なく蛋白尿が主体であること²⁾²⁴⁾ などから、蛋白尿発現の原因は BV によって内皮細胞障害から係蹄構造が破綻し、ポドサイト-内皮細胞 VEGF 軸であるクロストーク機構が破綻してポドサイト障害を示唆する FSGS 病変が形成されたことによる

と考えられた。

BV の有害事象で認める蛋白尿の大部分は BV 休薬により改善するが、投与中止後も蛋白尿が持続し末期腎不全や死亡した例が報告されている¹⁾⁻³⁾⁷⁾¹²⁾。そのため、高度蛋白尿が長期間漏出することで不可逆的な腎機能障害が生じる前に、蛋白尿発現時の BV 休薬基準が定められている⁷⁾²⁵⁾²⁶⁾。がん薬物療法時の腎障害診療ガイドライン 2016²⁷⁾では、蛋白尿が 2+以上や 1.0 g/日以上認めた場合は BV を一時休薬や減量し、必要に応じて腎臓専門医への介入を依頼することが推奨されている。また、治療としては腎保護作用を有するレニン・アンジオテンシン系阻害薬による蛋白尿減少効果が報告がされている¹²⁾²⁴⁾²⁸⁾。

本症例は、ARB 開始後に持続性蛋白尿の改善を認めたが、腎組織所見で FSGS 病変を呈していたため不可逆的な腎機能障害が起こる可能性を考慮し BV の休薬を継続とした。現在は腫瘍の増大傾向は認めていないが、増悪時は BV 以外の抗がん剤の選択が望ましいと考えている。しかし、抗腫瘍効果不十分で BV 再投与が必要な場合は、有害事象の早期発見のため定期的な尿検査や血圧測定を行いながら小児血液腫瘍科と共に抗腫瘍治療を行う予定である。

今後、小児がんやリウマチ領域などにおいて分子標的薬の役割は拡大していくと考えられる。BV のように腎毒性を比較的高率に認める新薬の登場も考えられるため、小児腎臓専門医は腎関連の有害事象を熟知し、腎病理学的に適切な評価を行い、診療科間連携を深めることが重要と考えられた。

結 論

VEGF 阻害剤である BV 単剤治療中に蛋白尿が出現し、内皮細胞障害と FSGS を認めた 1 例を報告した。本症例の FSGS 病変は、BV によりポドサイトと内皮細胞の間に存在する密な相互作用であるクロストーク機構が破綻して内皮細胞障害から係蹄構造が崩壊しポドサイト障害を来した結果である可能性が示唆された。

本論文の要旨は第 52 回日本小児腎臓病学会学術集会 (2017 年 6 月、東京)で発表した。

「日本小児腎臓病学会の定める基準に基づく利益相反に関する開示事項はありません。」

文 献

- 1) Zhu X, Wu S, Dahut WL, Parikh CR: Risks of proteinuria and hypertension with bevasizumab, an antibody against vascular endothelial growth factor: systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2007; 49: 186-193.
- 2) Stokes MB, Erazo MC, D'Agati VD: Glomerular disease related to anti-VEGF therapy. *Kidney Int* 2008; 74: 1487-1491.
- 3) Stylianou K, Lioudaki E, Papadimitraki E, Kokologiannakis G, Kroustalakis N, Liotsi C, Giannakakis K, Georgoulas V, Daphnis E: Crescentic glomerulonephritis associated with vascular endothelial growth factor (VEGF) inhibitor and bisphosphonate administration. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26: 1742-1745.
- 4) Hicklin DJ, Ellis LM: Role of the vascular endothelial growth factor pathway in tumor growth and angiogenesis. *J Clin Oncol* 2005; 23: 1011-1027.
- 5) Gerber HP, Ferrara N: Pharmacology and pharmacodynamics of bevacizumab as monotherapy or in combination with cytotoxic therapy in preclinical studies. *Cancer Res* 2005; 65: 671-680.
- 6) Chen HX, Cleck JN: Adverse effects of anticancer agents that target the VEGF pathway. *Nat Rev Clin Oncol* 2009; 6: 465-477.
- 7) 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.
- 8) Chinot OL, Wick W, Mason W, Henriksson R, Saran F, Nishikawa R, Carpentier AF, Hoang-Xuan K, Kavan P, Cernea D, Brandes AA, Hilton M, Abrey L, Cloughesy T: Bevacizumab plus radiotherapy-temozolomide for newly diagnosed glioblastoma. *N Engl J Med* 2014; 370: 709-722.
- 9) Ostendorf T, De Vriese AS, Floege J: Renal side effects of anti-VEGF therapy in man: a new test system. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 2778-2780.
- 10) Hara A, Wada T, Furuichi K, Sakai N, Kawachi H, Shimizu F, Shibuya M, Matsushima K, Yokoyama H, Egashira K, Kaneko S: Blockade of VEGF accelerates proteinuria, via decrease in nephrin expression in rat crescentic glomerulonephritis. *Kidney Int* 2006; 69: 1986-1995.
- 11) Kamba T, McDonald DM: Mechanisms of adverse effects of anti-VEGF therapy for cancer. *Br J Cancer* 2007; 96: 1788-1795.
- 12) Izzedine H, Massard C, Spano JP, Goldwasser F, Khayat D, Soria JC: VEGF signalling inhibition-induced proteinuria: Mechanisms, significance and management. *Eur J Cancer* 2010; 46: 439-448.
- 13) 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.
- 14) Takahashi D, Nagahama K, Tsuura Y, Tanaka H, Tamura T: Sunitinib-induced nephrotic syndrome and irreversible renal dysfunction. *Clin Exp Nephrol* 2012; 16: 310-315.
- 15) Usui J, Yokoyama C, Hagiwara M, Hirayasu K, Kojima T, Yoshino T, Nishiyama H, Hara M, Yamagata K: The detection of urinary podocytes from drug-Induced glomerular thrombotic microangiopathy in advanced cancer patients. *Clin Lab* 2016; 62: 2413-2417.
- 16) Izzedine H, Mangier M, Ory V, Zhang SY, Sendeyo K, Bouachi K, Audard V, Pécoux C, Soria JC, Massard C, Bahleda R, Bourry E, Khayat D, Baumelou A, Lang P, Ollero M, Pawlak A, Sahali D: Expression patterns of RelA and c-mip are associated with different glomerular diseases following anti-VEGF therapy. *Kidney Int* 2014; 85: 457-470.
- 17) Schumacher VA, Schlötzer-Schrehardt U, Karumanchi SA, Shi X, Zaia J, Jeruschke S, Zhang D, Pavenstädt H, Pavenstaedt H, Drenckhan A, Amann K, Ng C, Hartwig S, Ng KH, Ho J, Kreidberg JA, Taglienti M, Royer-Pokora B, Ai X: WT1-dependent sulfatase expression maintains the normal glomerular filtration barrier. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22: 1286-1296.
- 18) Zhang Q, Zeng C, Fu Y, Cheng Z, Zhang J, Liu Z: Biomarkers of endothelial dysfunction in patients with primary focal segmental glomerulosclerosis. *Nephrology (Carlton)* 2012; 17: 338-345.
- 19) Matsusaka T, Xin J, Niwa S, Kobayashi K, Akatsuka A, Hashizume H, Wang QC, Pastan I, Fogo AB, Ichikawa I: Genetic engineering of glomerular sclerosis in the mouse via control of onset and severity of podocyte-specific injury. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 1013-1023.
- 20) Peti-Peterdi J, Sipos A: A high-powered view of the filtration barrier. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21: 1835-1841.
- 21) George M, Rainey MA, Naramura M, Foster KW, Holzapfel MS, Willoughby LL, Ying G, Goswami RM, Gurumurthy CB, Band V, Satchell SC, Band H: Renal thrombotic microangiopathy in mice with combined deletion of endocytic recycling regulators EHD3 and EHD4. *PLoS ONE* 2011; 6: e17838.
- 22) Kobayashi N, Ueno T, Ohashi K, Yamashita H, Takahashi Y, Sakamoto K, Manabe S, Hara S, Takashima Y, Dan T, Pastan I, Miyata T, Kurihara H, Matsusaka T, Reiser J, Nagata M: Podocyte injury-driven intracapillary plasminogen activator inhibitor type 1 accelerates podocyte loss via uPAR-mediated β 1-integrin endocytosis. *Am J Physiol Renal Physiol* 2015; 308: F614-626.
- 23) Dimke H, Maezawa Y, Quaggin SE: Crosstalk in glomerular injury and repair. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2015; 24: 231-238.
- 24) Roncone D, Satoskar A, Nadasdy T, Monk JP, Rovin BH: Proteinuria in a patient receiving anti-VEGF therapy for metastatic renal cell carcinoma. *Nat Clin Pract Nephrol* 2007; 3: 287-293.
- 25) Lankhorst S, Kappers MH, van Esch JH, Danser AH, van den Meiracker AH: Mechanism of hypertension and proteinuria during angiogenesis inhibition: evolving role of endothelin-1. *J Hypertens* 2013; 31: 444-454; discussion 454.
- 26) Ohtsu A, Shah MA, Van Cutsem E, Rha SY, Sawaki A, Park SR, Lim HY, Yamada Y, Wu J, Langer B, Starnawski M, Kang YK: Bevacizumab in combination with chemotherapy as first-line therapy in advanced gastric cancer: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study. *J Clin Oncol* 2011; 29: 3968-3976.
- 27) 日本腎臓学会, 日本癌治療学会, 日本臨床腫瘍学会, 日本腎臓病薬物療法学会編: がん薬物療法時の腎障害診療ガイドライン 2016. 東京, ライフサイエンス出版, 2016: 34-35.
- 28) Niho S, Kunitoh H, Nokihara H, Horai T, Ichinose Y, Hida T, Yamamoto N, Kawahara M, Shinkai T, Nakagawa K, Matsui K, Negoro S, Yokoyama A, Kudoh S, Kiura K, Mori K, Okamoto H, Sakai H, Takeda K, Yokota S, Saijo N, Fukuoka M; JO19907 Study Group: Randomized phase II study of first-line carboplatin-paclitaxel with or without bevacizumab in Japanese patients with advanced non-squamous non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer* 2012; 76: 362-367.

A case of focal segmental glomerulosclerosis inferred by bevacizumab

Ryutaro Hisatomi¹, Rika Fujimaru¹, Hiroaki Ueda¹, Junichi Hara²

¹Department of Pediatrics, Osaka City General Hospital

²Department of Pediatrics Hematology and Oncology, Osaka City General Hospital

Bevacizumab (BV), a humanized monoclonal antibody to the vascular endothelial growth factor (VEGF), is the molecular-targeted agent of inhibiting tumor angiogenesis. Proteinuria is known as one of the adverse effects of BV, but reported cases of renal histopathology are few. Here, we describe a patient, who developed proteinuria after BV monotherapy against optic glioma, presented pathological features of glomerular capillary endotheliosis and focal segmental glomerulosclerosis (FSGS). Previous reports showed the most typical histological findings in BV-related glomerular injury as thrombotic microangiopathy (TMA) and not with FSGS. Recently, an importance of the crosstalk mechanism between VEGF-producing podocytes and VEGF-receiving endothelial cells has been revealed in maintaining functional glomerular filtration barrier. Our case suggested that FSGS was resulted by BV therapy induced to damage the crosstalk mechanism of podocyte-endothelial VEGF axis signaling leading to the injury of glomerular filtration barrier.

Key words: Bevacizumab, vascular endothelial growth factor (VEGF), endotheliosis, focal segmental glomerulosclerosis (FSGS), crosstalk mechanism