

ニボルマブ投与により著明な免疫関連有害事象と、中止後の持続的腫瘍縮小を認めた転移性腎細胞癌の1例

植木 洋平, 田中 俊明, 橋本 浩平
小林 皇, 福多 史昌, 舩森 直哉
札幌医科大学泌尿器科学講座

DURABLE RESPONSE AFTER DISCONTINUATION DUE TO IMMUNE-RELATED ADVERSE EVENTS IN A PATIENT WITH METASTATIC CLEAR CELL RENAL CELL CARCINOMA: A CASE REPORT

Yohei UEKI, Toshiaki TANAKA, Kohei HASHIMOTO,
Ko KOBAYASHI, Fumimasa FUKUTA and Naoya MASUMORI
The Department of Urology, Sapporo Medical University School of Medicine

A 70-year-old female with metastatic clear cell renal cell carcinoma was treated with nivolumab. After three dosages, she developed interstitial lung disease which required steroid therapy and nivolumab was discontinued. Thereafter, the target lesion continued to shrink and the best response was partial response 15 weeks after discontinuation of nivolumab, the reduction rate of which eventually reached 49.1%. Other immune-related adverse events (irAEs), nephrotic syndrome and acute kidney injury developed 34 weeks after discontinuation of nivolumab, leading to irreversible kidney injury that required chronic hemodialysis. Although the target lesion continued to shrink, a new lesion developed 48 weeks after discontinuation of nivolumab. Subsequently, targeted therapies were added, but she died of cancer 13 months after resuming medical treatment. In this case, although various irAEs developed, the effectiveness of nivolumab was sustained even after it was discontinued.

(Hinyokika Kiyō 66 : 147-151, 2020 DOI: 10.14989/ActaUrolJap_66_5_147)

Key words : Nivolumab, Durable response, Immune-related adverse events

緒 言

進行腎細胞癌の治療において、免疫チェックポイント阻害剤 (immune checkpoint inhibitor, ICI) である抗 PD-1 抗体・ニボルマブが2016年に適応となり、これ以降急速に使用症例数が増加している。

ICI の作用機序は従来の細胞傷害性抗癌剤や分子標的薬とはまったく異なり、効果および副作用の様式も独特である。ICI の著効例においては薬剤の中止後も治療効果が長期間維持されることが報告されている^{1,2)}。一方、免疫関連有害事象 (immune-related adverse events, irAEs) を呈することも知られ、標的臓器により多様な臨床像を呈し、時に重症化するため注意深い管理を要する。悪性黒色腫においては、irAEs の発現と抗腫瘍効果との間に相関が見られることが知られている³⁻⁵⁾。また重篤な irAEs では投与の中止が必要となるが、休薬後も抗腫瘍効果が持続する例の報告が見られるようになってきている^{6,7)}。しかし、このような症例の報告はまだ少なく、また長期経過については知られていない。

われわれは転移性腎細胞癌においてニボルマブを投与し、重篤で多彩な irAEs を呈したものの、治療中止

後一定期間の抗腫瘍効果の持続を示した症例を経験したので報告する。

症 例

患 者 : 70歳 女性

既往歴 : 乳癌 (手術および放射線治療後), 高血圧, 閉塞性動脈硬化症

現病歴 : X年12月 CT で右腎複雑性嚢胞, 傍大静脈リンパ節および縦隔リンパ節腫大を指摘され, PET-CT で傍大静脈リンパ節に集積を認めた (Fig. 1a~c). X + 1年3月に右腎嚢胞および傍大静脈リンパ節に対して経皮的針生検を, 縦隔リンパ節に対して胸腔鏡下腫瘍摘出術を施行した。病理組織検査では右腎嚢胞に悪性所見を認めなかったが, 傍大静脈リンパ節および縦隔リンパ節に淡明型腎細胞癌の所見を認めた (Fig. 2)。cTXNIM1 の腎細胞癌, MSKCC 分類 intermediate risk と診断, 縦隔リンパ節は組織採取時に完全切除されており, 以降の CT では確認できず, 右腎嚢胞は以降の CT で治療による径の変化を認めず, 病理性の診断にも至らなかったため, 標的病変は傍大静脈リンパ節 (短径 30.5 mm) とし, 同年4月からスニチニブを投与開始した。しかし開始後2週間で

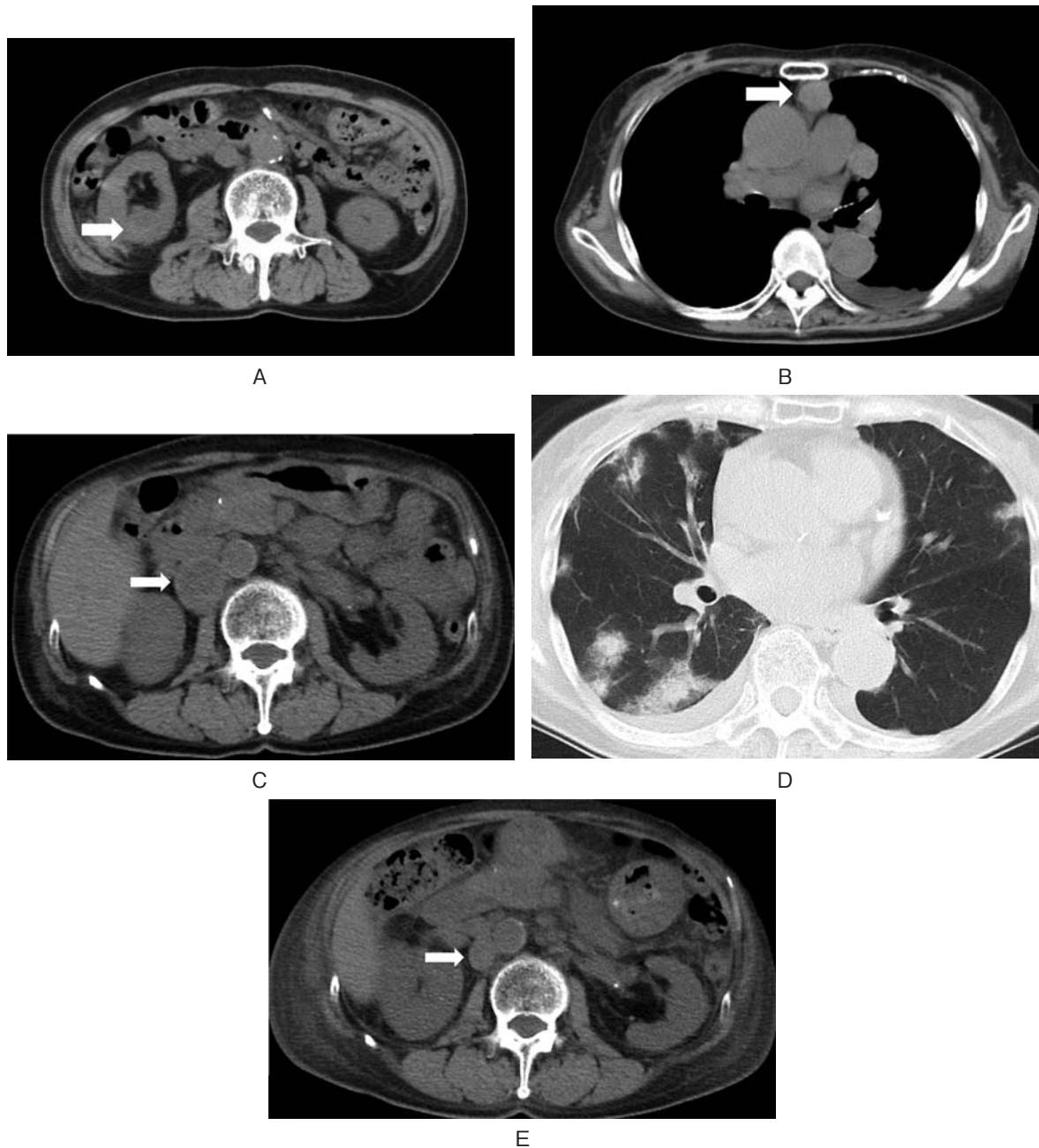


Fig. 1. Findings of computed tomography. (A) Baseline of the complicated cyst of right kidney before percutaneous needle biopsy. (B) Baseline of the mediastinal lymph node before thoracoscopic biopsy. (C) Baseline of the target lesion before systemic therapy. (D) Diffuse patchy consolidations in the lung after three doses of nivolumab. (E) Reduction rate of the target lesion reached 49.1% 40 weeks after discontinuation of nivolumab.

Common Terminology Criteria for Adverse Events version 5.0 (CTCAE) Grade 2 の血清クレアチニン上昇を認め、休薬とした。同年5月からパゾパニブを投与開始したが、1週間後に血清クレアチニン上昇 (CTCAE Grade 2) を認め休薬とした。血管新生阻害薬に不耐用と判断し、ニボルマブ治療導入の方針となった。

入院時所見：身長 150.5 cm, 体重 58.4 kg, 体温 36.8°C, 血圧 139/91 mmHg, 脈拍数 73 bpm, Karnofsky Performance Status 80. 腹部および上下肢に著明な圧痕性浮腫あり, 眼瞼浮腫軽度あり。

検査所見：WBC 6,800/ml, 白血球分画：好中球 83.7%, リンパ球9.3%, 単球6.3%, 好酸球0.4%, 好塩基球0.3%, Hb 11.8 g/dl, Plt 25.4×10^4 /ml, Na 140 mEq/l, K 3.4 mEq/l, Cl 106 mEq/l, Ca 7.9 mg/dl, TP 6.2 g/dl, Alb 2.9 g/dl, BUN 54 mg/dl, Cr 2.98 mg/dl, 尿蛋白 4.85 g/day.

臨床経過：X + 1年6月からニボルマブ 3 mg/kg を開始した。ニボルマブ治療開始直前のCT上、標的病変の傍大静脈リンパ節は短径 28.5 mm だった。

ニボルマブを3コース投与後、同年8月に間質性肺

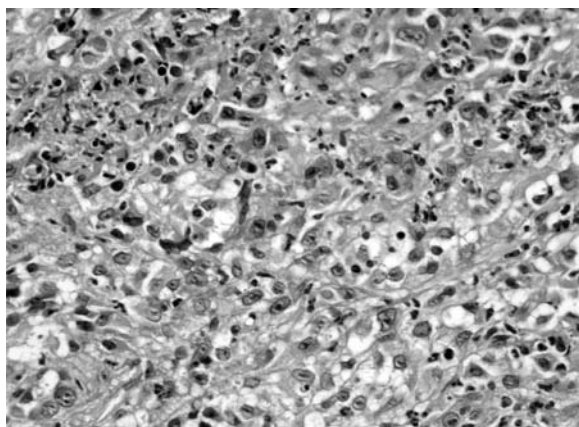


Fig. 2. Microscopic histopathological appearance of the target lesion (lateral caval lymph node) sampled by computed tomography guided needle biopsy. Histopathological diagnosis was metastasis of renal cell carcinoma (HE stain, ×400).

炎を発症, irAE と考えられた (Fig. 1d). ニボルマブを休薬の上, プレドニゾロン 25 mg/日を投与開始した. この際の CT 上, 標的病変は短径 25.0 mm であった. 間質性肺炎はステロイド治療に奏効し, 同年 9 月にはプレドニゾロン 2.5 mg/日まで減量されていた. しかし同年 11 月に間質性肺炎の再燃を認めたため, プレドニゾロン 25 mg/日に再増量した. その後, 症状改善を認めプレドニゾロンは漸減し, X + 2 年 1 月からプレドニゾロン 5 mg/日を維持継続とした. この時の CT では標的病変の短径は 19.5 mm であり, RECIST v1.1 での評価では PR に達した.

血清クレアチニン値は 2.0 mg/dl 前後で推移してい

たが, 同年 2 月より蛋白尿が出現し, その後徐々に増悪すると共に浮腫, 体重増加が見られ, 血清クレアチニンの上昇も認められたため, 4 月に精査加療目的に入院した.

irAEs としてのネフローゼ症候群を疑い, 入院第 2 病日からステロイドパルス療法を開始, 対症療法としてフロセミドを開始した. 入院第 3 病日に経皮的腎生検を施行した. 組織所見は, 糸球体の全節性硬化および分節性の癒着を認め, 薬剤性を含む巣状糸球体硬化症として矛盾しないものであった.

ステロイドパルス療法およびフロセミドの投与により全身性の浮腫は改善し, 体重は減少し, 蛋白尿の改善を認めたが, 血清 Cr は改善なく, 上昇傾向を認めた (Fig. 3). 入院第 30 病日に全身状態改善のために退院した.

X + 2 年 5 月の入院中の CT では標的病変の短径は 14.5 mm であり, 腫瘍縮小率は 49.1% に達したが (Fig. 1e), 同年 6 月 (ニボルマブ休薬 48 週後) の CT 上, 新規の大動脈周囲リンパ節転移が出現したために PD と判定した. 腎機能障害は改善せず, 同年 6 月に血液透析導入となった.

腎細胞癌の増悪に対し, 同年 6 月からパゾパニブを再開した. 最良効果は SD であり, CTCAE Grade 2 の肝逸脱酵素上昇, Grade 3 の白血球減少を認め, 同年 11 月に中止した. 患者との相談の上, 次治療として X + 3 年 2 月からアキシチニブを開始したが, G3 の血圧上昇にて減量を要し, さらに同年 3 月に眼球運動障害が出現し, 脳転移の新規出現を認めたため中止し, 定位放射線治療を行った. その後支持療法のみで

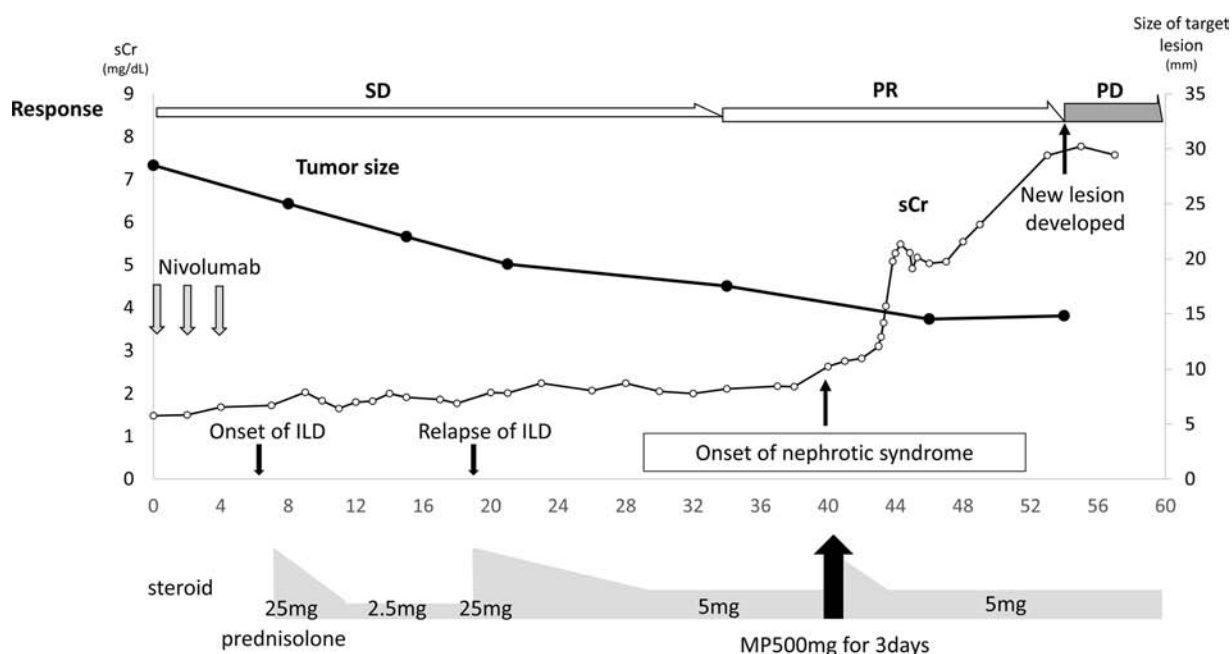


Fig. 3. Clinical course after start of nivolumab. SD, stable disease; PR, partial response; PD, progressive disease; sCr, serum creatinine; ILD, interstitial lung disease, MP, methyl prednisolone.

Table 1. Summary of reported cases showing durable response after interruption of immune checkpoint inhibitor therapy by immune-related adverse event

年齢/性別	癌種	レジメン	ICI 治療の コース数	OR 到達 までの期間	奏功 期間	中止の契機となった irAE の種類 (ICI 治療開始から発症までの期間)
54歳男性	メラノーマ	Ipilimumab + Nivolumab	1	7 カ月 (PR)	31 カ月	1 型糖尿病 (18 週間)
67歳男性	肺扁平上皮癌	Nivolumab	3	5 週 (CR)	14 カ月	肺炎 (6 週間)
58歳女性	肺扁平上皮癌	Nivolumab	4	3 カ月 (CR)	14 カ月	肺炎 (4 カ月, 5 カ月)
60歳女性	メラノーマ	Ipilimumab + Nivolumab	2	3 カ月 (PR)	12 カ月	網膜炎 (1 カ月)
72歳男性	淡明型腎細胞癌	Nivolumab	14	2 カ月 (PR)	8 カ月	1 型糖尿病 (7 カ月)
65歳男性	淡明型腎細胞癌	Nivolumab	11	2 カ月 (PR)	6 カ月	間質性肺炎 (6 カ月)
72歳男性	メラノーマ	Ipilimumab + Nivolumab	5	5 カ月 (PR)	22 カ月	自己免疫性肝炎 (4 カ月)
70歳女性	淡明型腎細胞癌	Nivolumab	3	8 カ月 (PR)	13 カ月	急性腎不全 (10 カ月)

OR: objective response.

経過を見ていたが、同年 7 月に癌死した。

考 察

免疫チェックポイント阻害剤 (immune checkpoint inhibitor, ICI) は、2014年にニボルマブが悪性黒色腫に対し適応を取得して以降、対象癌種も拡大し、また数種類の薬剤の開発も進められている。腎細胞癌においては、本邦では2016年にニボルマブが進行癌の二次治療以降に適応となり、以後急速に使用症例数が増加している。

ICI により内因性の抗腫瘍免疫が活性化されるが、同様に自己臓器に対する免疫応答が活性化され臓器障害を呈する可能性があり、標的臓器によって多彩な irAEs を呈する。間質性肺炎、肝機能障害、腸炎、内分泌障害、1 型糖尿病などが代表的なものとして知られている。多くの場合は早期発見とステロイド投与、あるいはホルモン補充療法などにて対応が可能であるが、肝機能障害や腸炎などでは、より強力な免疫抑制療法を要することがある⁸⁾。急性腎障害やネフローゼ症候群は irAEs として比較的稀である。報告例の多くは抗 CTLA-4 抗体であるイピリムマブとの ICI 併用療法に伴うものであり、抗 PD-1 抗体単剤での治療によるものの報告は少ない⁹⁻¹¹⁾。またこれらはステロイド治療により可逆的であったとの報告が多いが、本症例のように腎障害が不可逆となり、血液透析を要した症例の報告もある^{9,10)}。一般的には早期の診断と治療介入により、腎障害の進行が抑えられ、回復する可能性があると考えられる。本症例においても、発症から診断および治療開始までに時間が経過しており、反省すべき点と考えられた。また、ステロイド抵抗性の場合、インフリキシマブやミコフェノール酸モフェチルなどの使用が提案されているが、有効性は明らかではない¹⁰⁾。

irAEs の発現は高い免疫活性により起こることから、特に悪性黒色腫では irAEs の発現と抗腫瘍効果との間に相関があることが知られている^{3,4)}。また活性

化された免疫応答は長期間持続することが考えられる。悪性黒色腫において、CR に至った症例では ICI の中止後も長期間効果が維持されることが報告されている^{1,2)}。CR 例に限らず PR および SD 例を含め、治療中止後にも抗腫瘍効果が持続する症例の報告が見られる^{7,12-16)} (Table 1)。

重篤な irAEs により ICI の投与を中止した腎細胞癌症例において、その後も一定期間治療効果が持続したことが報告されている^{6,7)}。本症例では重篤な間質性肺炎によりニボルマブの中止を要し、さらに中止後もステロイド減量に伴い間質性肺炎は再燃した。この間、腫瘍は縮小し続け、PR に至った。さらに新たな irAEs として急性腎障害、ネフローゼ症候群を発症した。これらの経過は、irAEs の病勢と、抗腫瘍効果の間の強い相関関係を示唆するものであった。irAEs による投与中止例では、症例によっては本症例のように ICI の治療効果が持続する場合があり、すぐに次治療を開始せずに臨床経過を観察し、病勢の進行を確認した時点で次療法を開始する、という対応も考慮しうるものと考えられた。

結 語

転移性腎細胞癌に対してニボルマブを投与し、重篤で多彩な免疫関連有害事象を呈したものの、治療中止後も一定期間の抗腫瘍効果の持続を示した症例を経験した。

文 献

- 1) McDermott DF, Drake CG, Sznol M, et al.: Survival, durable response, and long-term safety in patients with previously treated advanced renal cell carcinoma receiving nivolumab. *J Clin Oncol* **33**: 2013-2020, 2015
- 2) Robert C, Ribas A, Hamid O, et al.: Durable complete response after discontinuation of pembrolizumab in patients with metastatic melanoma. *J Clin Oncol* **36**: 1668-1674, 2018

- 3) Sanlorenzo M, Vujic I, Daud A, et al. : Pembrolizumab cutaneous adverse events and their association with disease progression. *JAMA Dermatol* **151** : 1206-1212, 2015
- 4) Hua C, Boussemart L, Mateus C, et al. : Association of vitiligo with tumor response in patients with metastatic melanoma treated with pembrolizumab. *JAMA Dermatol* **152** : 45-51, 2016
- 5) Haratani K, Hayashi H, Chiba Y, et al. : Association of immune-related adverse events with nivolumab efficacy in non-small-cell lung cancer. *JAMA Oncol* **4** : 374-378, 2018
- 6) Martini DJ, Hamieh L, McKay RR, et al. : Durable clinical benefit in metastatic renal cell carcinoma patients who discontinue PD-1/PD-L1 therapy for immune-related adverse events. *Cancer Immunol Res* **6** : 402-408, 2018
- 7) Takagi T, Yoshida K, Kobayashi H, et al. : Durable response after discontinuation of nivolumab therapy in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Jpn J Clin Oncol* **48** : 860-863, 2018
- 8) Hahn AW, Gill DM, Agarwal N, et al. : PD-1 checkpoint inhibition : toxicities and management. *Urol Oncol* **35** : 701-707, 2017
- 9) Cortazar FB, Marrone KA, Troxell ML, et al. : Clinicopathological features of acute kidney injury associated with immune checkpoint inhibitors. *Kidney Int* **90** : 638-647, 2016
- 10) Izzedine H, Mateus C, Boutros C, et al. : Renal effects of immune checkpoint inhibitors. *Nephrol Dial Transplant* **32** : 936-942, 2017
- 11) Wanchoo R, Karam S, Uppal NN, et al. : Cancer and kidney international network workgroup on immune checkpoint inhibitors. adverse renal effects of immune checkpoint inhibitors : a narrative review. *Am J Nephrol* **45** : 160-169, 2017
- 12) Lowe JR, Perry DJ, Salama AS, et al. : Genetic risk analysis of a patient with fulminant autoimmune type 1 diabetes mellitus secondary to combination ipilimumab and nivolumab immunotherapy. *J Immunother Cancer* **4** : 89, 2016
- 13) Li H, Ma W, Yoneda KY, et al. : Severe nivolumab-induced pneumonitis preceding durable clinical remission in a patient with refractory, metastatic lung squamous cell cancer : a case report. *J Hematol Oncol* **10** : 64, 2017
- 14) de Jong C, Peters BJM, Schramel FMNH, et al. : Recurrent episodes of nivolumab-induced pneumonitis after nivolumab discontinuation and the time course of carcinoembryonic antigen levels : a case of a 58-year-old woman with non-small cell lung cancer. *Chemotherapy* **63** : 272-277, 2018
- 15) Rapisuwon S, Izar B, Batenchuk C, et al. : Exceptional response and multisystem autoimmune-like toxicities associated with the same T cell clone in a patient with uveal melanoma treated with immune checkpoint inhibitors. *J Immunother Cancer* **7** : 61, 2019
- 16) Afzal MZ, Mabaera R, Shirai K, et al. : Metastatic uveal melanoma showing durable response to anti-CTLA-4 and anti-PD-1 combination therapy after experiencing progression on anti-PD-1 therapy alone. *J Immunother Cancer* **6** : 13, 2018

(Received on October 23, 2019)

(Accepted on January 19, 2020)