

## Nivolumab/Ipilimumab 併用療法を施行し 治療中止後も良好な治療効果の継続を 認めた進行性腎癌の 1 例

鶴田 将史, 柴崎 昇, 井口 亮

山口 貴大, 太田 秀人, 渕上 靖史

曲渕 敏博, 内藤 宏仁, 寺井 章人

公益財団法人大原記念倉敷中央医療機構倉敷中央病院泌尿器科

### DEEP AND DURABLE RESPONSE AFTER DISCONTINUATION OF NIVOLUMAB/IPILIMUMAB COMBINATION THERAPY FOR METASTATIC RENAL CELL CARCINOMA: A CASE REPORT

Masafumi TSURUTA, Noboru SHIBASAKI, Ryo IGUCHI,

Takahiro YAMAGUCHI, Hideto OTA, Yasushi FUCHIGAMI,

Toshihiro MAGARIBUCHI, Hirohito NAITO and Akito TERAJ

*The Department of Urology, Ohara Health Care Foundation Kurashiki Central Hospital*

A 47-year-old man was referred to our hospital for epigastric pain and cough, and was given a diagnosis of left clear cell renal carcinoma with multiple pulmonary metastases based on the results of renal tumor biopsy (cT3aN0M1). He received nivolumab/ipilimumab combination therapy, but developed diarrhea (grade 3) on day71, and treatment was discontinued. However, a deep and durable response after discontinuation of treatment was shown, and we were able to perform nephrectomy on day336. He is undergoing nivolumab therapy for pulmonary metastases.

(Hinyokika Kiyo 66 : 443-448, 2020 DOI: 10.14989/ActaUrolJap\_66\_12\_443)

**Key words :** Renal cell carcinoma, Nivolumab, Ipilimumab

### 緒 言

近年、進行性腎癌に対する治療は免疫チェックポイント阻害薬の導入により大きく変わりつつある。しかしながら、免疫チェックポイント阻害薬においては治療効果の予測因子や副作用により治療を中止した後の治療戦略など現時点では不確定な部分も多く、日常診療の中で治療方針を決定するのに苦慮する場合もある。

今回われわれは、進行性腎癌に対して nivolumab/ipilimumab 併用療法を開始し、副作用によって治療を中止せざるを得なかったが、治療中止後も良好な治療効果を認め原発切除をしえた 1 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

患 者 : 47歳, 男性

主 訴 : 心窩部痛, 咳嗽

既往歴 : 良性発作性頭位めまい症

家族歴 : 父親 胃癌

嗜好歴 : たばこ 12~40本/day×27年間, アルコール なし

現病歴 : 2018年12月心窩部痛, 咳嗽を主訴に前医受診。CT で左腎腫瘍, 肺に多発する結節影を認め同日当科紹介となった。

初診時現症 : 身長 176.7 cm, 体重 64.4 kg

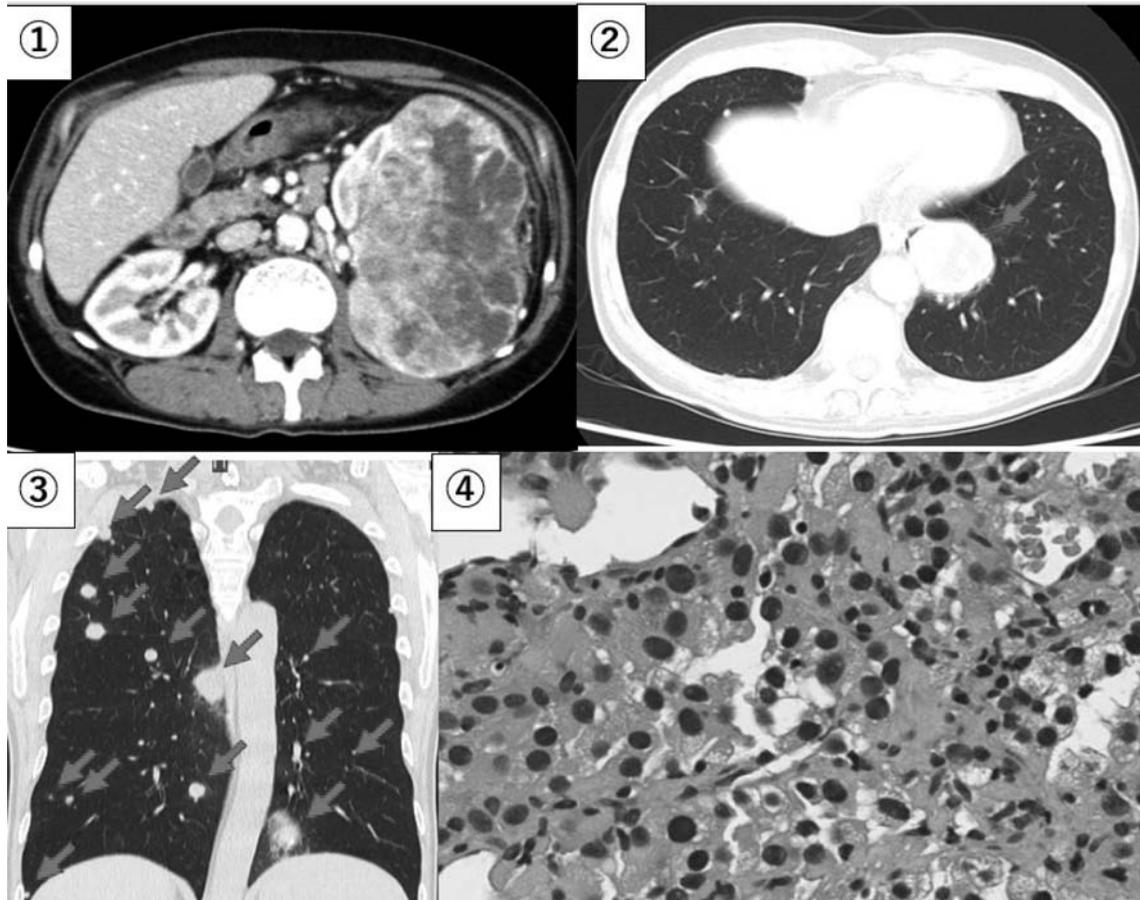
Karnofsky performance status : 90%

特記すべき身体所見 : なし

血液検査所見 : WBC 8,000/ $\mu$ l, RBC 455万/ $\mu$ l, Hb 13.6 g/dl, Plt 24.4 万 /  $\mu$ l, Neutro 70.1%, Lymph 23.6%, TP 7.3 g/dl, Alb 4.4 g/dl, AST 18 U/l, ALT 9 U/l, LDH 158 U/l, Cre 1.06 mg/dl, eGFR 60.3 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>, BUN 14 mg/dl, Na 134 mmol/l, K 4.3 mmol/l, Cl 98 mmol/l, Ca 15.2 mg/dl, CRP 0.38 mg/dl

CT 所見 : 左腎に 14.3×9.1 cm 大の造影効果を伴う腎周囲脂肪との境界が不明瞭な腫瘍影を認めた (Fig. 1 ①)。両肺に左右それぞれ40個程度の多発する腫瘍影を認め最大病変は 4.7×4.0 cm 大, 次にサイズの大きな病変は 4.1×3.2 cm 大であった (Fig. 1 ②③)。

臨床経過 : エコーガイド下に腎腫瘍生検を施行したところ, 淡明細胞型腎細胞癌 grade 2 を認めた (Fig. 1 ④)。CT 所見とあわせて, 腎癌 cT3aN0M1 と診断し



**Fig. 1.** ①: CT scans before treatment. Left kidney tumor, 14.3×9.1 cm in size. ②, ③: CT scans before treatment. Lung metastases. ④: Histopathological image of hematoxylin and eosin staining of the left renal tumor biopsy (HE ×400).

た。International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium (IMDC) 分類では初診時から治療開始まで1年未満、貧血 (13.6 g/dl, 施設基準 13.7~16.8 g/dl)、補正カルシウム値の上昇の3項目を満たす poor risk であり nivolumab/ipilimumab 併用療法を施行する方針とした。高カルシウム血症については明らかな中枢神経症状や消化器症状、腎障害といった症状は認めず、PTHrP は 9.6 pmol/l (施設基準 0.0~1.1 pmol/l) と高値を認めた。同日に緊急入院としてエルカトニン、ゾレドロン酸水和物、補液で対応し、1週間程度で正常範囲内にまでコントロール可能であった。

2019年1月より nivolumab/ipilimumab 併用療法を開始した。治療効果の判定には immune-related response criteria for solid tumors (irRECIST) を用いた。Baselineでの標的病変の長径は原発巣が 14.3 cm、肺転移の最大病変が 4.7 cm、次にサイズの大きな病変が 4.1 cm であり total tumor burden (TTB) は 23.1 cm であった。治療開始22日後の CT では原発巣、肺転移の長径はそれぞれ 14.7、5.4、4.1 cm で TTB は 24.2 cm と5%の増大を認めたが、3コース終了後 (治療開始64日後) の CT では原発巣、肺転移の長径はそれぞれ

10.9、4.9、3.2 cm で TTB は 19.0 cm と18%の縮小を認めた (Fig. 2)。

4コース目投与7日後 (治療開始71日後) に下痢を発症した。排便回数は1日10回程度であり Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0 で grade 3 に相当した。下部内視鏡検査を施行したところ、上行結腸肝弯曲部から直腸にかけてびまん性に粘膜発赤、血管透視の不明瞭化ないし消失、白色粘液、易出血性を認め免疫関連有害事象 (immune-related adverse event: irAE) である大腸炎として矛盾しない所見であった。生検標本の病理所見は陰窩膿瘍の形成、好中球を主体とした細胞浸潤を認めた。各種培養結果陰性であることとあわせて nivolumab/ipilimumab 併用療法による薬剤性腸炎と診断し以降治療を休止した。下痢に関してはメチルプレドニゾロン 1.0 mg/日/kg 静注で速やかな改善を得られ、プレドニゾロン内服に切り替えて漸減し以降再燃は認めなかった。内視鏡所見や生検標本の病理所見でも上記所見の改善を認めた (Fig. 3)。

治療休止後も治療効果の持続を認め、治療開始141日後の CT では原発巣、肺転移の長径はそれぞれ 7.4、2.8、1.8 cm で TTB は 12.0 cm と48%の縮小を

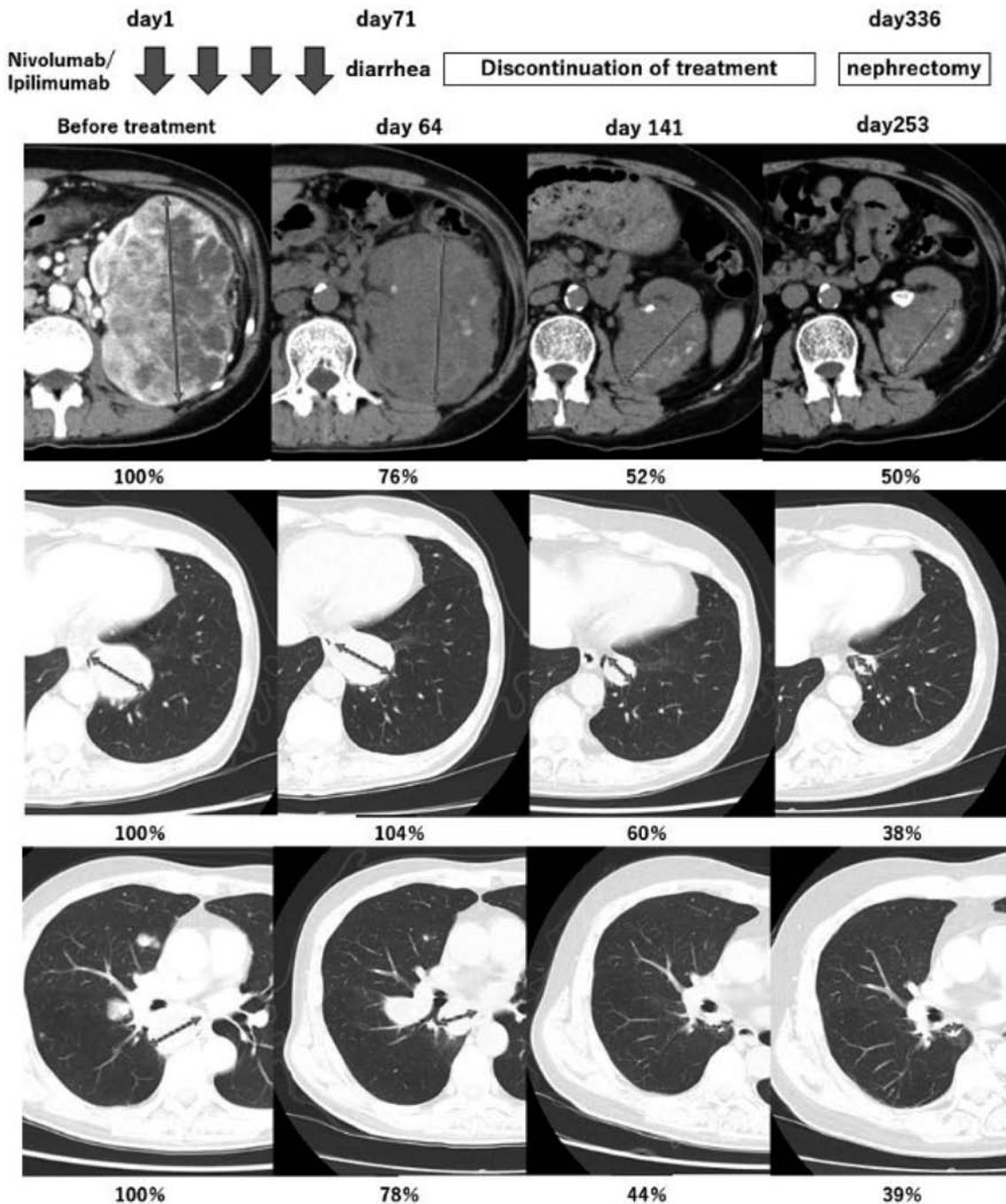


Fig. 2. Clinical course and CT scan images.

認めた。治療開始253日後のCTでは原発巣、肺転移の長径はそれぞれ7.2, 1.8, 1.6 cmでTTBは10.6 cmと54%の縮小を認めた (Fig. 2)。評価病変以外の肺転移についても良好な治療効果を認め、治療開始253日後のCTでは大部分の腫瘍影は消失し、指摘可能な病変は6個のみとなっていた。

プレドニゾロン 8 mg/日 までステロイド減量しても下痢の再燃など認めず、投与開始336日後に腹腔鏡下左腎摘除術施行した。初診時を含めた治療経過中にリンパ節腫大は認めておらず、肺転移も画像上完全に消失したわけではなかったこともありリンパ節郭清は

施行しなかった。腎周囲に癒着は認めず、容易に摘出することが可能であった。病理検査結果では淡明細胞型腎細胞癌, grade 3, INFa, ypT3a であり、ごく一部に viable cell の残存を認めたものの大部分は壊死組織であった (Fig. 4)。

治療開始365日後のFDG-PET/CTで肺転移の最大病変、次にサイズの大きな病変は縮小を維持していた一方で、一部肺転移の増大がありこれらにはFDG-PETの集積を認めた。一次治療としてnivolumab/ipilimumab併用療法が奏功していたこと、ステロイド減量後も薬剤性大腸炎・下痢症状の再燃が見られなっ

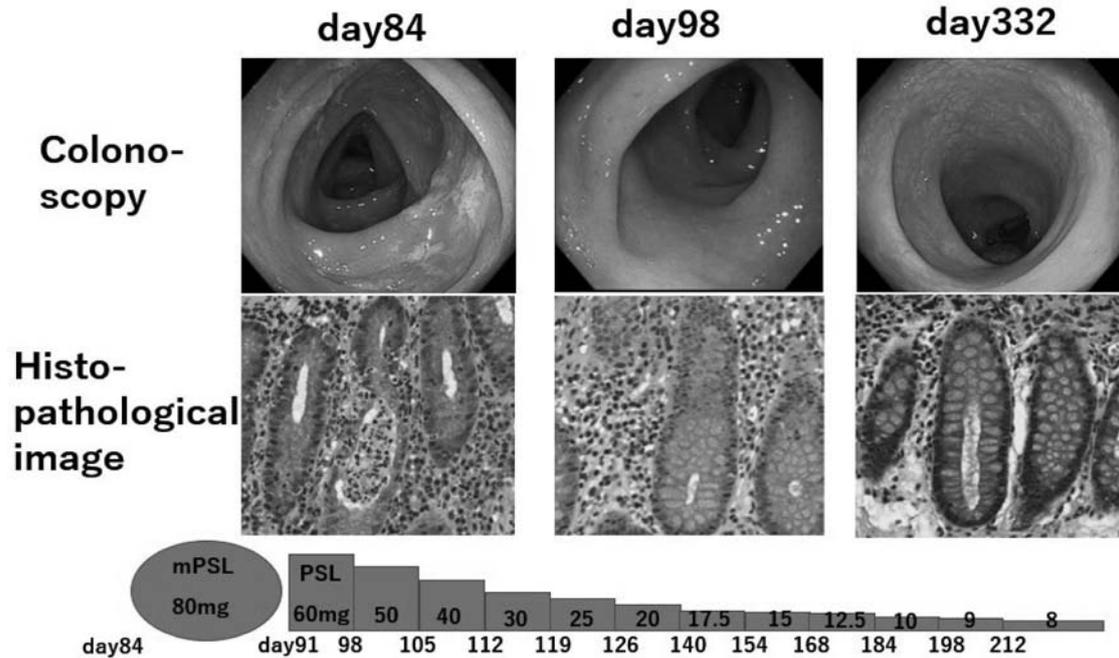
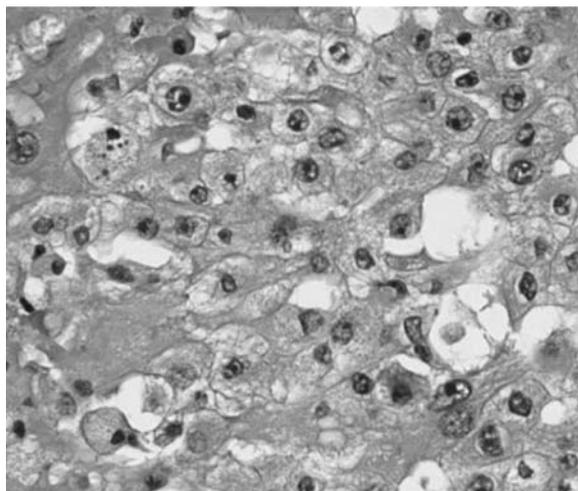


Fig. 3. Colonoscopy images, and histopathological images of colon tissue.



(HE × 400)

Fig. 4. Microscopic findings of the surgical specimen; Clear cell renal cell carcinoma, G3, INFa, ypT3a.

たことから、増大した肺転移巣に対して nivolumab 再開の方針とした。術後にプレドニゾロン 5 mg/日まで漸減しても下痢の再燃や新規副作用の出現を認めないことを確認し、治療開始405日後（術後69日後）より nivolumab を 240 mg/body、2週間ごとで再開した。治療開始446日後の CT では FDG-PET/CT で増大を認めなかった肺転移は縮小を維持、増大を認めた肺転移は一部増大、一部縮小していた。下痢を含めた目立った副作用はなく治療継続中である。

## 考 察

進行性腎癌に対する一次治療として、従来は

sorafenib や sunitinib, pazopanib などの vascular endothelial growth factor (VEGF) receptor を標的としたチロシンキナーゼ阻害薬や, temsirolimus などの mTOR を標的とした mTOR 阻害薬が使用されてきた<sup>1)</sup>が, その効果は限定的であった。その後, Motzer らにより, nivolumab/ipilimumab 併用療法と sunitinib 単独療法を比較する第Ⅲ相試験 (CheckMate 214試験) が行われ, IMDC 分類 intermediate/poor risk 群の未治療進行性腎癌において, overall response rate (ORR) と overall survival (OS) での nivolumab/ipilimumab 併用療法の sunitinib 単独療法に対する優越性が示された<sup>2)</sup>。この結果を受けて本邦の腎癌診療ガイドラインでも 2019年 5月に小改訂が行われ, IMDC 分類 intermediate/poor risk 群の進行性腎癌に対しては推奨グレード Aとして nivolumab/ipilimumab 併用療法が推奨されている。本症例は腎癌 cT3aN0M1 の IMDC 分類 poor risk であり nivolumab/ipilimumab 併用療法を施行する方針とした。

免疫チェックポイント阻害薬においては irAE が治療継続する上で問題となることがある<sup>3-5)</sup>。CheckMate 025 試験<sup>6)</sup>において nivolumab 単独療法での grade 3/4 の有害事象発生率は 19%であったが, CheckMate 214試験において nivolumab/ipilimumab 併用療法での grade 3/4 の有害事象発生率は 45.7%であり, 併用療法では irAE に対してこれまで以上に注意深い経過観察が必要と考えられる。また, 免疫チェックポイント阻害薬の中でも ipilimumab を含んだレジメンでは下痢や大腸炎の頻度が高くなることが報告されており<sup>7)</sup>, nivolumab 単独療法と比較して nivolu-

mab/ipilimumab 併用療法を使用する際には下痢についてより注意して経過をみる必要があると考えられる。

その一方で Xing らは48の臨床試験 (7,936症例) を対象とした systematic review で nivolumab もしくは nivolumab/ipilimumab 併用療法において irAE と ORR の相関関係について報告している<sup>8)</sup>。nivolumab においては皮膚, 腸管, 内分泌系の irAE 発現率と, ORR に正の相関を認めたが, 肝臓, 肺, 腎臓の irAE 発現率と ORR の相関は認めなかった。nivolumab/ipilimumab 併用療法においては皮膚, 腸管に irAE を認めた群で良好なORRを示し相関関係を認めたが内分泌, 肝臓, 肺, 腎臓に irAE を認めた群では相関関係を認めなかった。本症例では治療開始71日後に CTC/AE grade 3 に相当する下痢を発症し, 治療を中断せざるを得ず, 高用量のステロイド投与が必要となった。しかしながら, Xing らの報告と同様に, 消化管の irAE として grade 3 の下痢を認めたものの原発巣, 転移巣ともに良好な治療反応を示した。

また, 免疫チェックポイント阻害薬の特徴の1つとして, 投与後に長期間効果が持続する症例が存在することが挙げられる。Hodi らはメラノーマに対して nivolumab/ipilimumab 併用療法, nivolumab 単独療法, ipilimumab 単独療法を比較した CheckMate 067試験の中で, nivolumab/ipilimumab 併用療法群の無増悪生存期間の中央値が 11.5カ月であったのに対して, nivolumab/ipilimumab 併用療法を行い副作用により治療を中止した群の無増悪生存期間の中央値が11.1カ月であったと報告している<sup>9)</sup>。腎癌においても, Martini らは免疫チェックポイント阻害薬を使用し腫瘍の縮小を認めたが irAE により治療を中止した19症例について, 治療中止から画像上の増悪を認めるまでの期間の中央値は18.4カ月であったと報告している<sup>10)</sup>。本症例でも irAE が出現し治療を休止せざるを得なかったが, その後も原発巣, 転移巣ともに腫瘍縮小が継続し病勢がコントロールされていたことで腎摘除術を施行することができた。摘出標本の病理組織学的検査結果でも一部に viable cell の残存を認めたものの大部分は壊死組織であった。

また, Alaiwi らは irAE の出現によって治療中止した後に免疫チェックポイント阻害薬を再開した36症例について, 18症例 (50%) に irAE を認め7症例 (9%) に grade 3 の irAE を認めたと報告している<sup>11)</sup>。本症例では, 肺転移の一部増大を認めた際に分子標的薬への治療変更も選択肢ではあったが, nivolumab/ipilimumab 併用療法で良好な治療効果を得られたこと, 副作用については下痢は速やかに改善し, 以降プレドニゾロン減量しても症状の再燃や他の副作用の出現なく経過したことから慎重に nivolumab を再開する

方針とした。

免疫チェックポイント阻害薬を使用する際には, irAE の出現には注意しなければならないが, irAE の種類によっては治療効果予測因子となりうることや, 治療効果を認めた例においては治療を中止しても長期間治療効果が持続することもあり, これらを念頭におきつつ治療を進めていくべきと考えられた。

## 結 語

進行性腎癌に対して nivolumab/ipilimumab 併用療法を開始したところ, 免疫関連有害事象を認め治療を中止したが良好な治療効果の継続を認め原発切除しえた1例を経験したので若干の文献的考察を加えて報告した。

## 文 献

- 1) 日本泌尿器科学会編: 腎癌診療ガイドライン2017年版. pp 85-88, メディカルビュー社, 東京, 2017
- 2) Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF, et al.: Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in advanced renal cell carcinoma. *N Engl J Med* **378**: 1277-1290, 2018
- 3) 伊藤克弘, 三品睦輝, 奥野 博, ほか: 呼吸困難を主訴としたニボルマブによる ACTH 単独欠損症の1例. *泌尿紀要* **64**: 391-395, 2018
- 4) 富澤 満, 田中宣道, 藤本清秀, ほか: 腎細胞癌に対し nivolumab 投与中に関節リウマチを発症した1例. *泌尿紀要* **64**: 397-401, 2018
- 5) 奥野佑美子, 三上耕治, 武内 巧, ほか: 転移性腎細胞癌に対する nivolumab/ipilimumab 併用療法後の腎癌組織の検討. *泌尿紀要* **66**: 13-17, 2020
- 6) Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, et al.: Nivolumab versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* **373**:1803-1813, 2015
- 7) Wanga DY, Yeb F, Zhaob S, et al.: Incidence of immune checkpoint inhibitor-related colitis in solid tumor patients: a systematic review and meta-analysis. *Oncoimmunology* **6**: e1344805, 2017
- 8) Xing P, Zhang F, Wang G, et al.: Incidence rates of immune-related adverse events and their correlation with response in advanced solid tumours treated with NIVO or NIVO + IPI: a systematic review and meta-analysis. *J ImmunoTher Cancer* **7**: 341, 2019
- 9) Hodi FS, Sileni VC, Wolchok JD, et al.: Nivolumab plus ipilimumab or nivolumab alone versus ipilimumab alone in advanced melanoma (CheckMate 067): 4-year outcomes of a multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* **19**: 1480-1492, 2018
- 10) 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

- 11) Alaiwi SA, Xie W, Harshman LC, et al. : Safety and efficacy of restarting immune checkpoint inhibitors after clinically significant immune-related adverse events in metastatic renal cell carcinoma. *J Immuno-*

*ther Cancer* **8**: e000144, 2020

(Received on June 15, 2020)  
(Accepted on August 28, 2020)