

イピリムマブ・ニボルマブ併用療法中に 免疫関連有害事象による腸炎と関節炎を 発症した転移性腎細胞癌の1例

豊嶋 萌¹, 五十嵐大樹¹, 坪井 宏幸², 森若 誠¹

玉田 紳治¹, 松浦 朋彦¹, 前川 滋克¹, 加藤 廉平¹

兼平 貢¹, 高田 亮¹, 杉村 淳¹, 小原 航¹

¹岩手医科大学泌尿器科学講座, ²岩手医科大学附属病院リハビリテーション部

A CASE OF METASTATIC RENAL CELL CARCINOMA WITH ARTHRITIS AND COLITIS DUE TO IMMUNE-RELATED ADVERSE EVENTS DURING IPILIMUMAB-NIVOLUMAB COMBINATION THERAPY

Moe TOYOSHIMA¹, Daiki IKARASHI¹, Hiroyuki TSUBOI², Makoto MORIWAKA¹,
Shinji TAMADA¹, Tomohiko MATSUURA¹, Shigekatsu MAEKAWA¹, Renpei KATO¹,
Mitsugu KANEHIRA¹, Ryo TAKATA¹, Jun SUGIMURA¹ and Wataru OBARA¹

¹The Department of Urology, Iwate Medical University

²The Department of Rehabilitation, Iwate Medical University Hospital

A 73-year-old man with renal cell carcinoma underwent a left-sided open radical nephrectomy at our center. The pathological diagnosis was Fuhrman Grade 2, stage pT3a, clear cell renal cell carcinoma. A follow-up computed tomography (CT) scan revealed lung metastases 9 months after the surgery. The patient was started on ipilimumab with nivolumab combination therapy; however, after two cycles of administration, he developed arthralgia and swelling of the knee. Furthermore, he developed diarrhea almost simultaneously, resulting in the interruption of the ipilimumab plus nivolumab treatment. We diagnosed arthritis and colitis with immune-related adverse events (irAE) and initiated steroid therapy with rehabilitation. His condition improved dramatically, and nivolumab treatment could be resumed after 3 months of treatment interruption.

(Hinyokika Kyo 69 : 227-232, 2023 DOI: 10.14989/ActaUrolJap_69_8_227)

Key words : Renal cell carcinoma, Ipilimumab and nivolumab, Arthritis

緒 言

転移性腎細胞癌に対する免疫チェックポイント阻害薬 (ICI : Immune Checkpoint Inhibitor) と分子標的治療薬の併用療法, または免疫チェックポイント阻害薬同士の併用療法は標準的な一次治療とされる。ICI 投与の際は免疫関連有害事象 (irAE : immune-related Adverse Events) に留意する必要がある。消化管, 中でも大腸はその好発部位とされている¹⁾。一方, irAE として関節炎を生じる頻度は少なく, その治療経過に関する報告は少ない。今回, われわれは転移性腎細胞癌に対してイピリムマブとニボルマブ併用療法を行い, irAE 関節炎と irAE 腸炎を併発し, ステロイド加療とリハビリテーションにより速やかに改善した症例を経験したので文献的考察を加えて報告する。

症 例

患 者 : 73歳, 男性

主 訴 : 膝関節痛, 下痢

既往歴 : 高血圧, くも膜下出血, 糖尿病, 脂質異常症

家族歴 : 特記事項なし

現病歴 : X-1年9月に左腎癌 (13 cm 大) の診断で開腹根治的腎摘除術施行。病理結果は淡明細胞癌, pT3a, Fuhrman G2 で静脈浸潤があった。X年6月のCT検査で, 両肺に多発粒状影を認め, 多発肺転移の診断で, IMDC (International Metastatic RCC Database Consortium) intermediate risk として薬物療法の方針となった。X年7月よりイピリムマブとニボルマブの併用療法を開始した。3コース目開始予定の数日前から続く右膝関節痛と腫脹および発熱のため通院中断となった。近医整形外科で関節穿刺を施行され, 右膝関節より黄色透明な関節液 25 ml の排液を認めた。結晶性関節炎の疑いとして鎮痛薬処方の上帰宅となった。関節液は定性検査で白血球 4+, 尿酸結晶 + を示し, 培養検査は陰性であった。その後6~8回/日の下痢

症状も出現し、関節痛により歩行困難な状態となった。近医内科で感染性腸炎としてレボフロキサシン投与開始となるも状態改善せず、下痢と経口摂取不良の持続を認めたため、irAE 腸炎が疑われた。また、関節炎の持続に伴う廃用の進行も認め、irAE 関節炎が疑われた。関節炎と下痢の発症から約1カ月半経過した時点で当院入院となった。

来院時現症：身長 170 cm、体重 70 kg（薬物療法開始時 78.3 kg）、体温 36.7°C、脈拍 95 bpm、血圧 137/83 mmHg、Performance Status (PS) 3。ほぼすべての小関節、大関節に可動域制限あり、拘縮を認めた。下痢は1～2回/日。

検査所見：血液生化学検査 WBC $3,900/\mu\text{l}$ 、RBC $304 \times 10^4/\mu\text{l}$ 、Hb 8.8 g/dl、Plt $42.1 \times 10^4/\mu\text{l}$ 、CRP 6.63 mg/dl、BUN 6.1 mg/dl、Cre 0.56 mg/dl、UA 4.9 mg/dl、eGFR 106.8 ml/min/1.73 m²、下垂体、副腎、甲状腺ホルモンは正常範囲内、リウマトイド因子陰性、抗核抗体陰性

便培養 Clostridium difficile 抗原陰性、Clostridium difficile toxin 陰性

血液培養 Cytomegalovirus 陰性

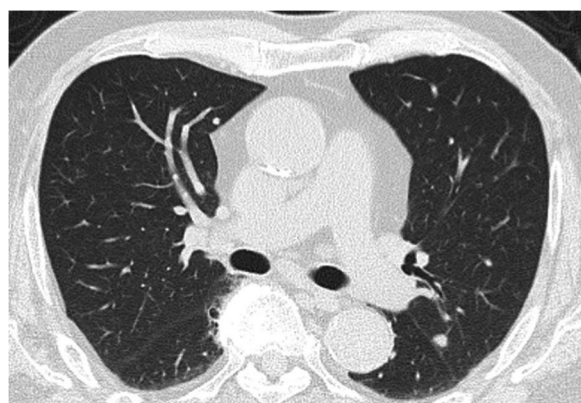


Fig. 1. CT scan before ipilimumab and nivolumab therapy showed multiple lung metastasis.

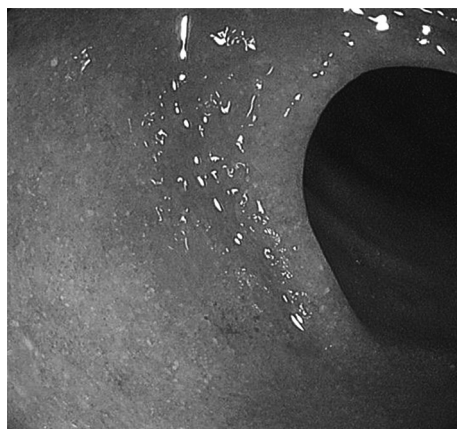


Fig. 2. Colonoscopy showed coarse mucosa and crypt abscess of sigmoid colon.

画像所見：単純 CT では両肺に多発する転移病変を認めたが、下痢や関節症状に関連するような画像所見は認めなかった (Fig. 1)。

臨床経過：下痢は CTCAE v 4.0 Grade 1 相当であったが、消化管内科コンサルトとし、入院第3病日に下部消化管内視鏡検査と生検が施行された。横行結腸肝弯曲に一部発赤所見を認めた。また下行結腸から直腸にかけては粗造粘膜であり、軽度浮腫も認めた (Fig. 2)。生検結果、上行結腸から下行結腸の一部に陰窩膿瘍を認め、S 状結腸および直腸には陰窩膿瘍に加えて陰窩炎も認めた。これらの所見は irAE 腸炎として矛盾しない結果であった。

入院時は関節炎のため歩行器を使用していた。関節痛により日常生活の制限はあったが、ベッド上で食事摂取や整容行動には支障は認めなかったことから irAE による関節炎 Grade 2 と判断した。入院第4病日にプレドニゾロン (PSL) 20 mg/day の内服とともにリハビリテーションの介入を開始した。PSL 内服開始翌日より各関節の可動域は明らかな改善を認めた (Fig. 3)。入院第10病日の時点で自力歩行可能な ADL まで改善し、排便に関しても普通便となった。ADL の評価スケールである Barthel Index²⁾ も入院時は100点満点中50点であったが、退院時には85点までの改善を認め、入院14日目に自宅退院となった (Table)。

退院後も関節炎や下痢の再燃なく経過し、PSL 10 mg/day まで漸減したのち、薬剤中断後から3カ月の時点でニボルマブ単剤での投与を再開した。ニボルマブ単剤での投与再開から2カ月後（併用療法開始6カ月後）の治療効果判定目的の CT では標的病変に変化なく、Stable Disease であった。現時点でも PSL を漸減しながら治療継続中である。

考 察

ICI は宿主の免疫応答を増強し、抗腫瘍免疫の活性化を促す一方で、irAE を生じる可能性がある。irAE は全身のあらゆる臓器に発症することが知られている。irAE の発症には薬剤の種類他、患者背景の影響も受けるとも考えられるが、原因は明らかになっていない。近年の転移性腎細胞癌に対する薬物療法は、ICI を軸とした複合免疫療法のレジメンが中心であるため、irAE のマネジメントは臨床医にとって必須とされる。

Velasco らによるメタ解析では、抗 CTLA-4 抗体、抗 PD-1 抗体、抗 PD-L1 抗体を用いた治療で生じる消化管、肝臓、皮膚、内分泌、肺の障害を主要 irAE として位置付けている³⁾。一方で、筋骨格系の irAE はあまり知られておらず、Cappelli らのシステマティックレビューでは33件の臨床研究において報告されているのみである⁴⁾。最も多かったのは関節痛の24件で、

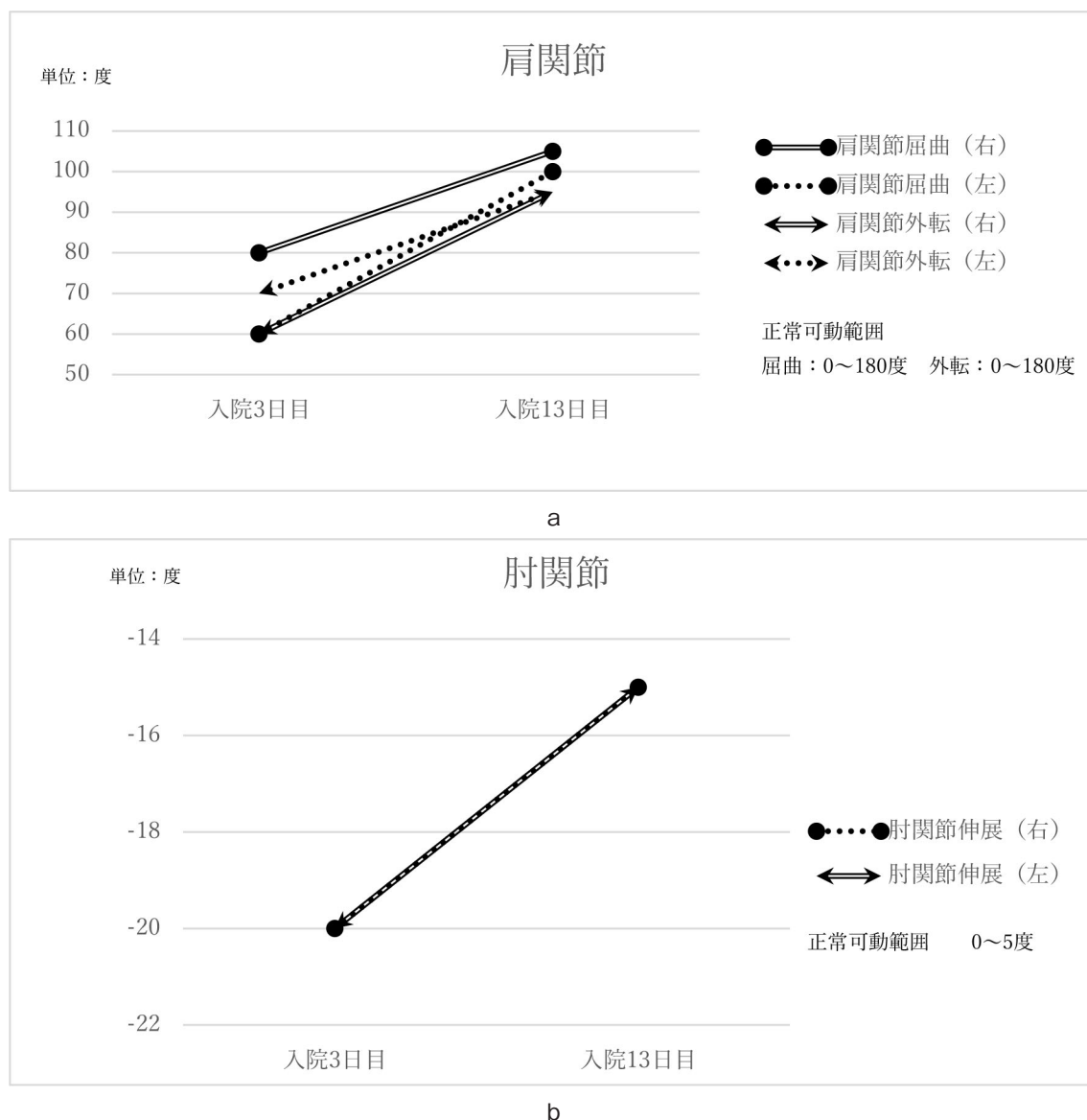


Fig. 3. Change in joint range of motion before and after steroid administration in (a) shoulder and (b) elbow.

筋肉痛 (12件), 関節炎 (5件) と続く. irAE による関節炎の頻度は1%程度とされるが, 詳細な報告は少なく, Chan らによってメラノーマに対してペムブロリズマブ投与後に多発関節炎を生じた2例が報告されているのみであった⁵⁾. 腎細胞癌に対するICI治療を用いて発症したirAE関節炎の報告は, 調べた限り本症例が初めてであった.

irAE関節炎は, 関節リウマチや強直性関節炎, 反応性関節炎といった関節炎症状を生じる他疾患と異なり, 発症頻度に男女差がなく, リウマトイド因子や抗CCP抗体, 抗核抗体も多くの場合陰性である⁶⁾. CRPの上昇に関しては約2/3の症例で認めており, Kostine らはその平均を5.8 mg/dlとしている⁷⁾. また, 発症頻度の高い関節として, 肩関節, MCPおよびPIP関節が挙げられ, 関節炎症状を訴える患者の約半数で同部位の疼痛を認めるとの報告がある. 初発

の関節炎部位として多いのは膝関節であるという点がirAE関節炎の特徴とされる⁸⁾. 関節液を採取した場合には, 多形核白血球優位の上昇を認めることが多いが, リンパ球優位の場合もある. 画像検査においては, 超音波検査で滑膜炎所見や関節水腫の存在を確認することは可能であっても, X線検査で骨びらんや関節裂隙の狭小化を認めることはきわめて稀である.

本症例は, リウマトイド因子と抗核抗体がともに陰性であり, 転院時のCRPが6.63 mg/dlであった. また, 半数以上の症例で認めるとされる肩関節, MCP関節, PIP関節の疼痛と可動域制限を認めており, 初発症状が膝関節の腫脹, 疼痛であった点から, irAE関節炎に矛盾しないものと考えられた.

irAE関節炎の治療については, グレード2以上であればステロイドの使用が推奨されている. Naidoo らが示しているアルゴリズムによれば, グレード2相

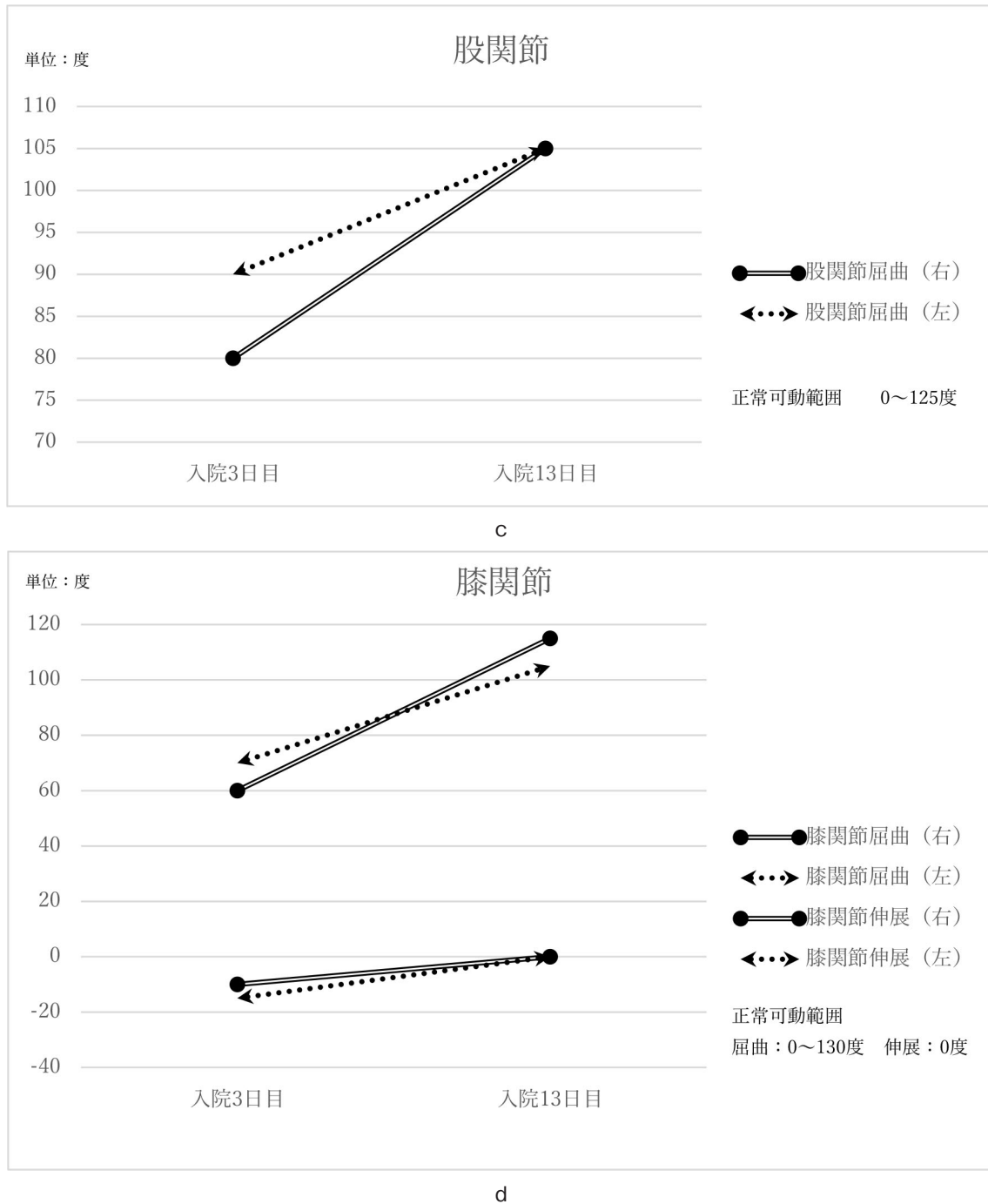


Fig. 3. Change in joint range of motion before and after steroid administration in (c) coxa and (d) knee.

当の場合、PSL 20 mg/day を 4～6 週間継続したうえで症状の評価を行う⁹⁾。本症例もこのアルゴリズムに基づいて、PSL 20 mg/day の内服加療を開始した。

Khoja らは腸炎、下垂体炎は抗 CTLA-4 抗体により多く発現し、肺炎や筋肉痛、甲状腺機能低下症は抗 PD-1 抗体や抗 PD-L1 抗体により多く発現することを報告しており、ICI の種類により irAE の発症臓器や頻度が異なることを示唆している¹⁰⁾。関節炎に関しては、特に抗 CTLA-4 抗体と抗 PD-1 抗体の併用療法を受けた患者では、抗 PD-1/PD-L1 単剤に比べて、すでに他の irAE を発症していることが多いとされてい

る。

Weber らは、発症頻度に加え、発症時期についても ICI の種類により特徴があると述べている¹¹⁾。抗 PD-1 抗体であるニボルマブでは投与開始後 5～6 週目で皮膚症状が発症し、15週目では30%以上の患者に認められる。次いで消化管症状、肝機能異常、内分泌系の異常の順に頻度が高いが、これらはどれも10週前後での発症と報告されている。また、これらの症状は長く持続する傾向もある。一方、抗 CTLA-4 抗体であるイピリムマブは、投与開始から 2～3 週間で皮膚症状が認められ、消化管症状や肝機能異常は 6～7 週

Table. The Barthel Index before rehabilitation and at the time of discharge

	リハビリ開始時	退院時
食事	10	10
移乗	5	15
整容	5	5
トイレ動作	0	10
入浴	0	0
歩行	10	15
階段昇降	0	5
更衣	0	5
排便コントロール	10	10
排尿コントロール	10	10
計	50/100	85/100

間、内分泌系の異常は約9週間後に発症するとの報告もある。頻度が多いのは消化管症状であり、肝機能、皮膚、内分泌系異常の順に続く。irAE 関節炎の発症時期に関しては投与開始から平均5カ月（1～24カ月）とされている。小関節症状の発症は大関節に比して早期に起こるため、医療従事者間での認識の遅れにより発症時期に幅があることが指摘されている。

本症例はイピリマブとニボルマブ投与開始後5～6週でほぼ同時期に下痢、関節炎を発症した。既出の報告に基づいて発症時期から推測すると、下痢に関してはイピリマブによるものである可能性が高い。治療薬の中断で軽快傾向にあった点からも、症状が長く残存するとされるニボルマブによるものとは考えにくかった。前述の臨床試験では、抗CTLA-4抗体群でも抗PD-1/PD-L1抗体群でも関節炎の報告があり、本症例の関節炎がどちらの薬剤に起因するか断定することは困難であるが、下痢と関節炎が同時期に発症していることから、イピリマブによる関節炎の可能性が考えられた。ニボルマブ単剤で投与再開後も症状の再燃を認めないこともその理由として挙げられる。本症例のように、irAE 関節炎に対してPSL投与後の関節可動域や日常生活の改善を示した経過には、リハビリテーションの介入も重要と思われた。Barthel Indexは、食事や着替えなど10項目からなる日常生活の能力を評価する簡便な検査方法で、病院や介護現場で患者のADLを評価するのに用いられる。各項目を5点刻みで評価し、満点が100点で全自立、60点が部分自立、40点が大部分介助、0点は全介助とされており、85点以上を自立としている。これは厚生労働省が定めるADL維持等加算の算定にも用いられている指標でもある。PSLの投与に加え、リハビリの介入により、本症例では自立可能な改善が速やかに認められた。

本症例においてはPSL内服直後の改善が認められたものの、Brattenらの報告によれば、irAE 関節炎を生じた患者では、ICIを中止し、かつ関節炎に対する

治療を開始したにも関わらず、症状が遷延することが多いとされている。発症後3カ月の時点で追跡可能であった患者のうち70.6%が症状の持続を認めていた。さらに、発症後6カ月の時点で症状を認めていた患者のうちの70.0%が発症後24カ月の時点でも症状が持続していたという報告もあり、寛解のしづらさを示唆している¹²⁾。

一般的にirAEを生じた症例では治療効果が高いことが知られている。Zhongらは皮膚、内分泌系、消化管におけるirAEが生じた患者では、非irAE群と比較し、全生存期間、全奏功率、無増悪生存期間のすべてにおいて有意に高いことを報告している一方で、膠原病関連のirAEや神経、筋組織に関するirAEでは、ICIの治療効果にまで言及した報告がほとんど存在しないことを述べている¹³⁾。一方でBrattenらは、統計学的に有意な差は得られていないものの、Stable Disease、Progressive Diseaseの群と比較し、Complete Response、Partial Responseの群の方がより持続的な関節炎を生じていると述べている¹²⁾。これらの知見から、irAE 関節炎と治療効果に関してはさらなる症例の蓄積が重要と考えられる。本症例においては、現時点で明らかな治療効果は得られてはいないものの、関節炎症状に対してもPSLを漸減している状態であり、今後の治療効果に期待したい。

本症例は下痢、関節炎の出現からPSL投与に至るまでに1カ月半以上の時間を要した。下痢に関しては改善傾向であったとはいえ、初回投与時から8kg以上の体重減少を認めており、より重篤になる可能性もあった。また関節炎に関しても、一時的とはいえPS0から3に至るまでの急速なADL低下を認めた。irAEを適切に診断し、ガイドライン¹⁴⁾に沿った対応を速やかに行うことが重要であり、医療従事者のみでなく患者や家族とのirAEに対する認識を共有することの必要性を再認識した1例であった。

結 語

進行性腎癌におけるイピリマブ・ニボルマブ併用療法中にirAE 関節炎と腸炎を併発した1例を経験した。irAE 関節炎に対しては、適切な診断と早期のステロイド投与とともに、リハビリの介入が速やかな症状改善に繋がる可能性が示唆された。

文 献

- 1) Yanai S, Taya Y, Sugai T, et al.: Gastrointestinal adverse events induced by immune-checkpoint inhibitors. *Digestion* **102**: 965–973, 2021
- 2) Mahoney FI and Barthel DW: Functional evaluation: the Barthel Index. *Md State Med J* **14**: 61–65, 1965
- 3) De Velasco G, Je Y, Bosse D, et al.: Comprehensive

- meta-analysis of key immune-related adverse events from CTLA-4 and PD-1/PD-L1 inhibitors in cancer patients. *Cancer Immunol Res* **5**: 312–318, 2017
- 4) Cappelli LC, Gutierrez AK, Bingham CO 3rd, et al.: Rheumatic and musculoskeletal immune-related adverse events due to immune checkpoint inhibitors: a systematic review of the literature. *Arthritis Care Res (Hoboken)* **69**: 1751–1763, 2017
 - 5) Chan MM, Kefford RF, Carlino M, et al.: Arthritis and tenosynovitis associated with the anti-PD1 antibody pembrolizumab in metastatic melanoma. *J Immunother* **38**: 37–39, 2015
 - 6) 峯村信嘉: 免疫関連有害事象 irAE マネジメント 膠原病科医の視点から. 第1版. pp 380–417, 金芳堂, 京都, 2021
 - 7) Kostine M, Truchetet ME and Schaefferbeke T: Clinical characteristics of rheumatic syndromes associated with checkpoint inhibitor therapy. *Rheumatology* **58**: 68–74, 2019
 - 8) Cappelli LC, Brahmer JR, Forde PM, et al.: Clinical presentation of immune checkpoint inhibitor-induced inflammatory arthritis differs by immunotherapy regimen. *Semin Arthritis Rheum* **48**: 553–557, 2018
 - 9) Naidoo J, Cappelli LC, Forde PM, et al.: Inflammatory arthritis: a newly recognized adverse event of immune checkpoint blockade. *Oncologist* **22**: 627–630, 2017
 - 10) Khoja L, Day D, Wei-Wu Chen T, et al.: Tumour- and class-specific patterns of immune-related adverse events of immune checkpoint inhibitors: a systematic review. *Ann Oncol* **28**: 2377–2385, 2017
 - 11) Weber JS, Hodi FS, Wolchok JD, et al.: Safety profile of nivolumab monotherapy: a pooled analysis of patients with advanced melanoma. *J Clin Oncol* **35**: 785–792, 2017
 - 12) Bratten TJ, Brahmer JR, Forde PM, et al.: Immune checkpoint inhibitor-induced inflammatory arthritis persists after immunotherapy cessation. *Ann Rheum Dis* **79**: 332–338, 2020
 - 13) Zhong L, Wu Q, Chen F, et al.: Immune-related adverse events: promising predictors for immune checkpoint inhibitors. *Cancer Immunol Immunother* **70**: 2559–2576, 2021
 - 14) Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, et al.: Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: American society of clinical oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol* **36**: 1714–1768, 2018

(Received on January 5, 2023)
(Accepted on March 13, 2023)