

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

富澤 満¹, 中井 靖¹, 前阪 郁賢¹, 尾張 拓也¹
 原 良太², 三宅 牧人¹, 井上 剛志¹, 穴井 智¹
 田中 宣道¹, 藤本 清秀¹

¹奈良県立医科大学泌尿器科, ²奈良県立医科大学整形外科

A CASE OF RHEUMATOID ARTHRITIS DEVELOPED DURING TREATMENT WITH NIVOLUMAB FOR RENAL CELL CARCINOMA

Mitsuru TOMIZAWA¹, Yasushi NAKAI¹, Fumisato MAESAKA¹, Takuya OWARI¹,
 Ryota HARA², Makito MIYAKE¹, Takeshi INOUE¹, Satoshi ANAI¹,
 Nobumichi TANAKA¹ and Kiyohide FUJIMOTO¹

¹The Department of Urology, Nara Medical University

²The Department of Orthopedics, Nara Medical University

A 66-year-old man underwent nephrectomy for right renal cell carcinoma (cT3bN0M1 (PUL)). Thereafter, he was treated with sunitinib for lung metastasis as the first-line therapy for 5 months and then axitinib as the second-line therapy for 2 months. Because lung metastasis progressed despite molecular targeted therapies, nivolumab was used as the third-line treatment. Three months later, he complained of painful stiffness in hands and wrist joints symmetrically. He was diagnosed as having rheumatoid arthritis. Treatment with nivolumab was discontinued and prednisolone and methotrexate were started. Although the painful stiffness in joints was improved 1 month later, synovitis remained partially 6 months after starting treatment of disease with anti-rheumatic drugs. Therefore, treatment for rheumatoid arthritis was continued. On the other hand, because the lung lesion had progressed 2 months after discontinuing nivolumab, everolimus was used as the fourth-line therapy.

(Hinyokika Kyo 64 : 397-401, 2018 DOI: 10.14989/ActaUrolJap_64_10_397)

Key words : Nivolumab, Rheumatoid arthritis, Renal cell carcinoma, Immune-related adverse events

緒 言

2016年に nivolumab は進行腎細胞癌の治療薬として承認され, その有効性に大きな期待が寄せられている. 一方で, 免疫チェックポイント阻害剤 (immune checkpoint inhibitors ; ICIs) である nivolumab による immune related adverse events (IRAEs) に代表される副作用が懸念されている¹⁾. 今回われわれは, 進行腎細胞癌に対し nivolumab 投与中に関節リウマチを発症した 1 例を経験したので, 若干の文献的考察を加え報告する.

症 例

患 者 : 66歳, 男性
 主 訴 : 無症候性肉眼的血尿
 既往歴 : 脳梗塞 (56歳時)
 併存症 : 高血圧
 内服薬 : シロスタゾール, イルベサルタン, ファモチジン
 家族歴 : 特記事項なし
 現病歴 : 2015年12月に無症候性肉眼的血尿が出現し

たため前医を受診し, 腎細胞癌 cT3bN0M1 と診断され, 加療のため当科紹介となった.

初診時現症 : Karnofsky performance status 100, 身長 154.1 cm, 体重 57.0 kg, 体温 36.4°C, 血圧 118/77 mmHg, 脈拍 83/min, SpO₂ 98% (room air)

血液検査所見 : Hb 9.3 g/dl, WBC 7,700/ μ l, Plt 43.4万/ μ l, Neut 5,200/ μ l, Alb 3.6 g/dl, LDH 281 U/l, Ca 9.6 mg/dl, BUN 10 mg/dl, Cr 0.82 mg/dl, CRP 6.9 mg/dl

MSKCC 分類²⁾ : 3 点 poor risk

IMDC 分類³⁾ : 3 点 poor risk

画像所見 : 右腎に 121×100 mm 大の腫瘍を認め, 右腎静脈・下大静脈進展を認めた. また右肺尖部に 8×7 mm 大の転移を疑う腫瘍影を認めた (Fig. 1).

手術所見 : 2016年1月, Chevron 切開経腹膜式到達法による腎摘除術を施行した. 手術時間は4時間41分, 術中出血量 1,590 ml で赤血球濃厚液 2 単位を輸血した.

病理学的所見 : Clear cell carcinoma, 140×110×80 mm, Fuhrman 分類 grade 2, INFy, ly1, v1, eg, fc1, im1, rc-infl, rp-infl, s-infl ; pT4N0 (右副腎浸潤)

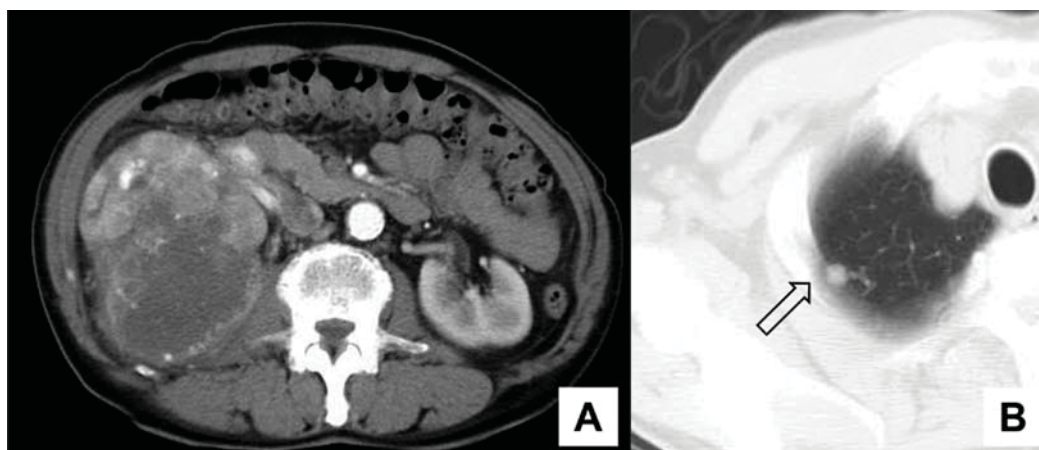


Fig. 1. (A) Early phases of enhanced CT showed a tumor (121 × 100 mm) in the upper right renal kidney. (B) A CT scan demonstrating a tumor (8 × 7 mm) in upper lobe of the right lung (arrow).

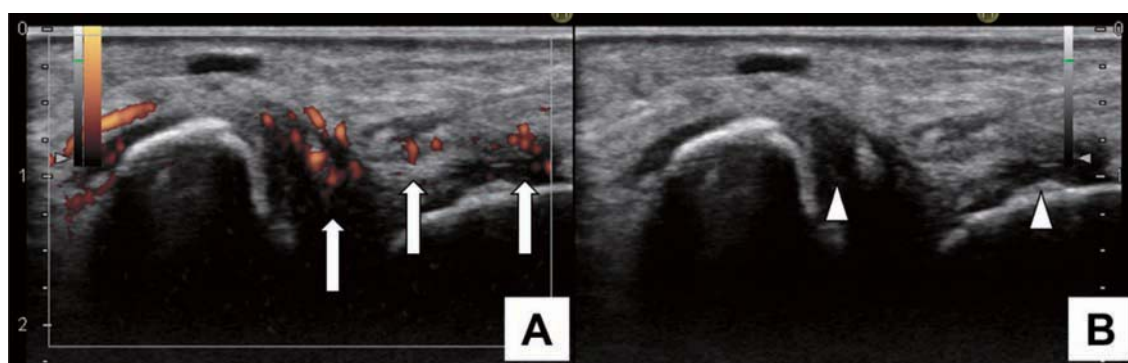


Fig. 2. Ultrasonography showed neovascular bloodstream (arrow) in synovium and edema of synovium (arrow head). (A) Longitudinal sectional image in ulnar right wrist by power doppler (grade 2). (B) Longitudinal sectional image in ulnar right wrist by gray scale (grade 2).

術後経過：肺転移に対し sunitinib 50 mg/day, 4 週投与 2 週休薬で投与開始した。投与開始から 1 カ月後, CTCAE v4.0-JCOG に基づく評価で, 高血圧 grade 3 (180/90 mmHg), 発熱 grade 2 (39.1°C), 脱水 grade 2, 急性腎不全 grade 1 を認め, 副作用のため 25 mg/day, 2 週投与 1 週休薬に減量し, 治療を継続した。4 カ月後の画像評価で腫瘍の増大, 右肺上葉に新たな転移巣の出現を認めたため, axitinib 10 mg/day に変更したが, その後 2 カ月での画像評価で腫瘍の増大を認めた。また, 病勢の進行にともない右肺尖部の転移巣は第 2 肋骨への浸潤を認め, 右上腕および肩に疼痛が出現し, 疼痛緩和を目的に放射線療法 (45 Gy/15 fr) を行った。三次治療として, nivolumab を 3 mg/kg/2 week で開始した。投与 2 カ月後の画像評価では腫瘍は一部縮小を認め投与継続したが, 7 コース投与後の 14 日目に, 両手指関節の疼痛と朝の手のこわばりを訴えたため, 関節リウマチを疑いリウマチセンターへ紹介した。

リウマチセンター受診時血液検査所見：CRP 0.35 mg/dl (nivolumab 投与前 2.6 mg/dl), matrix metalloproteinase 3 (MMP-3) 181.3 ng/dl (基準値 28~120

ng/dl), リウマトイド因子 (rheumatoid factor ; RF) 21 U/l (基準値 <15 U/l), anti-cyclic citrullinated peptide (抗 CCP 抗体) <0.6 U/l, 血沈 1 時間値 40 mm

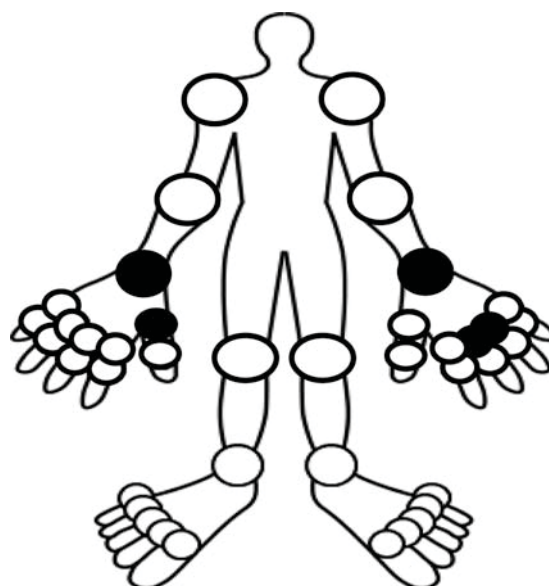


Fig. 3. Black circle shows synovitis in joints identified by ultrasonography examination.

Table 1. 2010 ACR/EULAR Classification Criteria for RA

A. Joint Distribution	Points
• Large joint	0
• 2-10 large joints	1
• 1-3 small joints (with or without involvement of large joints)	2
• 4-10 small joints (with or without involvement of large joints)	3
• >10 joints (at least 1 small joint)	5
B. Serology	Points
• RF - and CCP -	0
• Low RF+ or CCP+	2
• High RF+ or CCP+	3
C. Acute Phase Reactants	Points
• Normal ESR or CRP	0
• Abnormal ESR or CRP	1
D. Symptom Duration (as reported by patient)	Points
• <6 weeks	0
• >6 weeks	1

A score ≥ 6 points is required for classification as definite RA. ACR/EULAR: American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism. CCP: anti-cyclic citrullinated peptide. CRP: C-reactive protein. ESR: erythrocyte sedimentation rate. High: $> 3 \times$ upper limit of normal (ULN). Low: $< 3 \times$ ULN. RF: rheumatoid factor.

手関節・足関節に圧痛・腫脹を認めなかった。両手関節単純X線検査では、関節リウマチに特徴的な骨びらんなどは認めず変形性関節症の所見のみであった。関節超音波検査では、滑膜の肥厚や血管新生を伴う活動性関節滑膜炎 (Fig. 2) を、両手関節、右母指中手指節関節、左第3指・第4指中手指節関節に認めた (Fig. 3)。2010 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism (ACR/EULAR) の関節リウマチ分類基準 (Table 1)⁴⁾ によると、本症例は、A. 腫脹または疼痛は認めず、B. 血清学的因子はRF陽性であり2点、C. 急性期反応物質はCRP・血沈ともに上昇認め1点、D. 罹患期間 (関節痛発症からの期間) は6週未満であり、合計3点であった。しかし、リウマチセンター紹介後の関節超音波検査で、関節リウマチに特徴的な関節滑膜炎を複数の小関節に認め、これらを上記分類基準に当てると、A. が3点となり、合計6点となる。以上より、リウマチ専門医により関節リウマチと診断された。Nivolumabを中止し、prednisolone 5 mg/day と methotrexate 6 mg/wk による治療を開始した。治療開始から1カ月で手指の可動性は改善傾向を認めたが、疼痛は残存した。腎機能の低下 ($eGFR < 30 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) を認めたため、methotrexate を salazosulfapyridine 500 mg/day に変更した。現在関節リウマチ治療開始後4カ月経過

Table 2. Summary of reported cases of RA after anti-PD-1 treatment for cancer

Patient	Authors	Age	Sex	Type of cancer	Anti-PD-1	Time to RA after anti-PD-1 exposure	RA response to treatment	Autoantibody results before anti-PD-1	Autoantibody results	Tumour response
1	Belkhir	55	F	Squamous cell carcinoma of the vagina	Nivolumab	1 month	Resolution with NSAIDs	CCP: 61 U/ml RF: negative	CCP: 671 U/ml RF: 18 UI/ml	Progressive disease
2	Belkhir	66	F	Endometrial adenocarcinoma	Pembrolizumab	1 month	Resolution with PSL 10 mg/day	Not available	CCP: 233 U/ml RF: 180 UI/ml	Stable disease
3	Belkhir	59	M	Lung adenocarcinoma	Nivolumab	4 months	Resolution with PSL 10 mg/day	Not available	CCP: 61 U/ml RF: 47 UI/ml	Partial response
4	Belkhir	56	F	Metastatic melanoma	Pembrolizumab	1 month	NSAIDs and HCQ 400 mg/day: good response	CCP: 22 U/ml RF: negative	CCP: 18 U/ml RF: < 15 UI/ml	Stable disease
5	Belkhir	80	M	Metastatic melanoma	Nivolumab	1 month	PSL 15 mg/day and HCQ 200 mg/day: good response	CCP: negative RF: not available	CCP: 42 U/ml RF: < 15 UI/ml	Stable disease
6	Belkhir	68	M	Lung adenocarcinoma	Nivolumab	1 month	NSAIDs: no effect stopping nivolumab and MTX 10 mg/week: good response	Not available	CCP: > 300 U/ml RF: 246 UI/ml	Stable disease
7	Present case	67	M	Renal cell carcinoma	Nivolumab	4 months	PSL 5 mg/day and MTX 6 mg/day: good response SASP 500 mg/day: good response	Not available	CCP: < 0.6 U/ml RF: 21 UI/ml	Stable disease

CCP: anti-cyclic citrullinated peptide. F: female. HCQ: hydroxychloroquine. M: male. MTX: Methotrexate. NSAIDs: non-steroidal anti-inflammatory drugs. PSL: Prednisolone. RA: rheumatoid arthritis. RF: rheumatoid factor. SASP: Salazosulfapyridine.

し手関節の症状は改善を認めたが、新たに右第2中足趾関節の関節炎が出現し、臨床的寛解は得られなかった。Nivolumab 中止から2カ月後の画像評価で肺転移の増大を認めたため、everolimus を10 mg/day で開始し、治療を継続している。

考 察

近年、癌細胞に対する免疫寛容の機序が解明されるとともに、癌免疫療法の発展が著しく、ICIs の臨床腫瘍効果が示されるようになった⁵⁾。本邦でも2014年に抗 programmed cell death protein 1 (PD-1) 抗体である nivolumab が、転移性悪性黒色腫で承認された。その後2016年に進行腎細胞癌においても使用可能となった。ICIs はその作用機序により、IRAEs を引き起こす可能性がある¹⁾。関節リウマチも IRAEs の1つとして考慮すべき疾患だが、ICIs による関節リウマチ発症の報告は少なく、Belkhir R ら⁶⁾が抗 PD-1 抗体で治療中に新規に関節リウマチを発症した6例を報告しているに過ぎない。

関節リウマチの有病率は全人口の約0.6~1.0%⁷⁾、男女比は1:3といわれ、年齢とともに有病率は増加し、性差が狭まってくる。80%の患者は35~50歳で関節リウマチを発症する。罹患率は人口100,000人、1年間あたり8~39人、海外では8~75人と報告されている⁸⁾。一方、抗 PD-1 抗体使用中に関節リウマチを発症した6例では、すべて50歳以上であり、中央値は66歳(範囲:55~80歳)、6例中3例が男性、3例が女性と性差は認めていない。治療開始から発症までの中央値は1カ月(範囲:1~4カ月)と、抗 PD-1 抗体投与開始後早期に発症していた。本症例は67歳男性で、治療開始から4カ月で関節リウマチを発症しており、6例と同様に早期発症していた。

治療に関しては、開始時6例中4例で抗リウマチ薬(disease modifying anti-rheumatic drugs ; DMARDs)を用いておらず、2例で prednisolone 単剤、2例で non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) 単剤を使用していた。NSAIDs を使用した1例では治療効果が乏しく、DMARDs である methotrexate を開始した。DMARDs で治療を開始した2例はともに hydroxy-chloroquine を用いており、1例では prednisolone を併用していた。治療に対する反応性はよく、6例中3例で寛解、3例で症状の改善を認めた。そのため6例すべての症例で、抗 PD-1 抗体治療を継続していた。治療継続後も関節リウマチの増悪は報告されていない。自験例では、nivolumab を中止し、関節リウマチの治療に準じて prednisolone と methotrexate で開始した。治療に対する反応性は良好で、症状改善を認めたが、一部滑膜炎が残存したため、nivolumab は再開しなかった。しかしながら一部滑膜炎が残存していても

関節リウマチに関して疼痛コントロールと病勢コントロールができていた症例では、nivolumab の継続が可能であることが示唆される。

Nivolumab が関節リウマチを誘引する機序に、T helper 17 (Th17) 細胞の関与が推測される。Th17 細胞は、関節リウマチの病態において主要な免疫担当細胞として認識されており、IL-17 を産生することで様々な症状を引き起こす⁹⁾。Dulos J ら¹⁰⁾の報告によると、抗 PD-1 抗体を投与された15人の前立腺癌患者において、コントロール群と比較し、Th17 細胞、IL-6、IL-17 が有意に上昇しており、さらに PD-1 ノックアウトマウスでは IL-6 の産生が増加し、ナイーブ CD4⁺ T細胞の Th17 細胞への分化が促進されると報告されている¹¹⁾。PD-1 抗体で治療中に関節リウマチを発症した6例のうち、3例で抗 PD-1 抗体治療開始前に抗 CCP 抗体検査を行っていた。うち2例で抗 CCP 抗体陽性であり、関節リウマチの前駆状態で関節症状が出現していない患者において、抗 PD-1 抗体が引き金となり関節リウマチを発症する可能性がある⁶⁾と示唆される。

抗 PD-1 抗体治療中に発症した関節リウマチの報告自体は少ないが、悪性黒色腫や非小細胞性肺癌に対する nivolumab の第三相試験では5~16%で関節痛の報告がされている¹²⁾。関節リウマチの診断は、Table 1 で示した分類基準はあるが、関節超音波検査で滑膜炎の判定を行えば、分類基準を満たしてなくても関節リウマチと早期診断できるため¹³⁾、専門医の診察が重要である。関節リウマチは関節炎が遷延すれば、破壊された関節は重篤な機能障害を呈し、著しい QOL の低下を来すため¹⁴⁾、早期発見が大切である。

現在、ICIs による関節リウマチに対する、中止・再開基準や治療は明確ではない。また ICIs 投与後の関節炎の診断は、常に薬剤誘発性関節炎との鑑別が必要である。関節リウマチ診療ガイドラインでは、関節リウマチに DMARDs が推奨されている¹⁴⁾。また、nivolumab の免疫学的有害事象に対しては corticosteroids による治療が行われることが多く、nivolumab の治療効果に影響しないと報告されている¹⁵⁾。一方、prednisolone 単剤で治療を開始した症例でも、経時的な画像評価を行い骨破壊が進行するなら、DMARDs を投与するべきであると思われる。DMARDs は、腫瘍免疫を抑制すると懸念されるものもあり、今後症例を集積することにより治療法の確立と治療継続の可否を検討することが望まれる。

結 語

進行腎細胞癌に対し nivolumab 投与中に関節リウマチを発症した1例を経験した。Nivolumab 投与中の関節痛は関節リウマチを念頭に置いた慎重な診察が必要

である.

文 献

- 1) Villadolid A and Amin A: Immune checkpoint inhibitors in clinical practice: update on management of immune-related toxicities. *Transl Lung Cancer Res* **4**: 560-575, 2015
- 2) Motzer RJ, Bacik J, Murphy BA, et al.: Interferon- α as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* **20**: 289-296, 2002
- 3) Heng DY, Xei W, Regan MM, et al.: Prognostic factors for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted agents: results from a large, multicenter study. *J Clin Oncol* **27**: 5794-5799, 2009
- 4) Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al.: 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis* **69**: 1580-1588, 2010
- 5) Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al.: Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* **363**: 711-723, 2010
- 6) Belkhir R, Burel SL, Dunogeant L, et al.: Rheumatoid arthritis and polymyalgia rheumatica occurring after immune checkpoint inhibitor treatment. *Ann Rheum Dis* **76**: 1747-1750, 2017
- 7) Yamanaka H, Sugiyama N, Inoue E, et al.: Estimates of the prevalence of and current treatment practices for rheumatoid arthritis in Japan using reimbursement data from health insurance societies and the IORRA cohort (I). *Mod Rheumatol* **24**: 33-40, 2014
- 8) Shichikawa K, Inoue K, Hirota S, et al.: Changes in the incidence and prevalence of rheumatoid arthritis in Kamitonda, Wakayama, Japan, 1965-1996. *Ann Rheum Dis* **58**: 751-756, 1999
- 9) Miossec P and Kolls JK: Targeting IL-17 and TH17 cells in chronic inflammation. *Nat Rev Drug Discov* **11**: 763-776, 2012
- 10) Dulos J, Carven GJ, van Boxtel SJ, et al.: PD-1 blockade augments Th1 and Th17 and suppresses Th2 responses in peripheral blood from patients with prostate and advanced melanoma cancer. *J Immunother* **35**: 169-178, 2012
- 11) Rui Y, Honjo T and Chikuma S: Programmed cell death 1 inhibits inflammatory helper T-cell development through controlling the innate immune response. *PNAS* **110**: 16073-16078, 2013
- 12) Spain L, Diem S and Larkin J: Management of toxicities of immune checkpoint inhibitors. *Cancer Treat Rev* **44**: 51-60, 2016
- 13) Nakagomi D, Ikeda K, Okubo A, et al.: Ultrasound can improve the accuracy of the 2010 American College of Rheumatology/European League against rheumatism classification criteria for rheumatoid arthritis to predict the requirement for methotrexate treatment. *Arthritis Rheum* **65**: 890-898, 2013
- 14) 宮坂信之, 山中 寿, 伊藤 宣, ほか: 関節リウマチ診療ガイドライン2014, 日本リウマチ学会編. 第1版, pp 44-48, メディカルレビュー社, 大阪, 2014
- 15) 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

(Received on May 30, 2018)
(Accepted on June 27, 2018)