

ニボルマブ治療により遅発性に間質性腎炎を 発症した転移性腎細胞癌の1例

八田原広大¹, 山崎 俊成¹, 澤田 篤郎¹, 谷垣 克哉²
遠藤修一郎², 寺本 祐記³, 坂野 遼¹, 瀧上 靖史¹
鈴木 良輔¹, 藤原 真希¹, 飛田 卓哉¹, 吉野 喬之¹
北 悠希¹, 後藤 崇之¹, 赤松 秀輔¹, 齊藤 亮一¹
小林 恭¹, 井上 貴博¹, 小川 修¹

¹京都大学医学部附属病院泌尿器科, ²京都大学医学部付属病院腎臓内科

³京都大学医学部付属病院病理診断科

A CASE OF LATE ONSET NIVOLUMAB-INDUCED INTERSTITIAL NEPHRITIS IN A PATIENT WITH METASTATIC RENAL CELL CARCINOMA

Kodai HATTAHARA¹, Toshinari YAMASAKI¹, Atsuro SAWADA¹, Katsuya TANIGAKI²,
Syuichiro ENDO², Yuki TERAMOTO³, Haruka BANNO¹, Yasushi FUCHIGAMI¹,
Ryosuke SUZUKI¹, Maki FUJIWARA¹, Takuya HIDA¹, Takayuki YOSHINO¹,
Yuki KITA¹, Takayuki GOTO¹, Shusuke AKAMATSU¹, Ryoichi SAITO¹,
Takashi KOBAYASHI¹, Takahiro INOUE¹ and Osamu OGAWA¹

¹The Department of Urology, Graduate School of Medicine, Kyoto University

²The Department of Nephrology, Graduate School of Medicine, Kyoto University

³The Department of Diagnostic Pathology, Graduate School of Medicine, Kyoto University

A 43-year-old man underwent nephrectomy for right renal cell carcinoma (cT3aN0M1 (PUL), clear cell carcinoma). Thereafter, he was treated with sunitinib for lung metastases as the first-line therapy for three months. Because lung metastases progressed and new bone metastases appeared, nivolumab was started for the second-line treatment. Although the cancer progression was suppressed by multidisciplinary treatment combined with systemic immunotherapy and local radiation therapy, he developed severe acute kidney injury with cortical swelling after eighteen months of nivolumab treatment. A diagnosis of acute interstitial nephritis induced by nivolumab was made based on biopsy findings. Treatment with prednisolone (1.0 mg/kg daily) led to a rapid improvement in renal function. We must consider the possibility of immune-related adverse events, especially nivolumab-induced acute kidney injury, even after long-term treatment.

(Hinyokika Kyo 65 : 157-161, 2019 DOI: 10.14989/ActaUrolJap_65_5_157)

Key words : Nivolumab, Interstitial nephritis

緒 言 症 例

ニボルマブは PD-1 (programmed cell death-1) に対する IgG4 モノクローナル抗体で免疫チェックポイント阻害剤の1つであり, 本邦では2016年8月に進行性腎細胞癌に対して保険適用となった。従来の分子標的薬とは異なる作用機序による抗腫瘍効果が期待される一方で, 免疫関連有害事象 (immune-related adverse events) という特徴的な副作用があり, 投与には注意を要する。今回われわれは, ニボルマブを開始して1年半後に血液透析を要する急性腎障害を発症した転移性腎細胞癌の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。

患 者 : 43歳, 男性

主 訴 : 全身倦怠感, 四肢浮腫

既往歴 : 十二指腸潰瘍

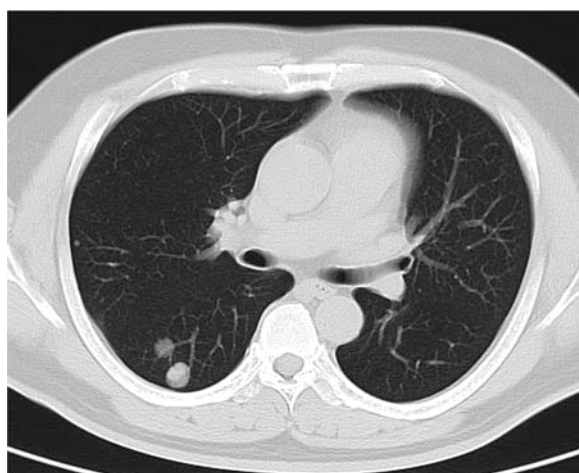
家族歴 : 特記すべきことなし

現病歴 : 2016年8月, 肺腫瘍の精査目的に行われた胸部 CT で右腎腫瘍を認め, 当科紹介となった。体幹部造影 CT で, 右腎上極に腎周囲脂肪へ浸潤する 8 cm 大の腫瘍に加え, 多発肺転移巣を認めた (Fig. 1)。頭部 CT, 骨シンチグラフィでは異常を認めず, cT3aN0M1 の右腎細胞癌と診断し, 2016年9月に腹腔鏡下右腎摘除術を施行した。

組織学的所見は clear cell renal cell carcinoma with focal sarcomatoid change, grade 3, INF α , v0, ly0:



A



B

Fig. 1. Enhanced contrast CT-scan showed an 8 cm mass in the right kidney (A), and lung metastases (B).

pT3aN0 であった。

2016年10月の CT で多発肺転移巣の増大を認め、IMDC リスク分類では poor risk (Hb 値, 血小板数と全身治療開始までの期間の3項目が該当) の腎癌に対して、スニチニブ (50 mg/日) で治療を開始した。2016年12月の CT で肺転移巣の増大に加えて、新たに骨転移巣の出現を認めたため PD と判断し、スニチニブを中止してニボルマブ (3 mg/kg, 2週間ごと) を開始した。ニボルマブ開始後は多発肺, リンパ節, 左腸骨転移巣は縮小を認めた。縮小効果が認められなかった骨 (右上腕骨, 右腸骨, 右鎖骨), 脳, 左副腎転移巣に対しては局所放射線治療を併用し, 副腎転移巣以外の転移巣は著明な縮小効果が得られた。2018年3月には皮下転移巣に対して切除術を行ったが, ニボルマブ治療の継続を含めた集学的治療により多発転移巣は全体として縮小が維持されており, 臨床的に最良治療効果 PR, 副腎転移巣の再増大を認めた時点まで奏効期間は1年であった。その後, 左副腎転移巣は再増大を認めるものの, 他の病変は縮小を維持してお

り, 総合治療効果 SD でニボルマブ治療を継続していた。ニボルマブを開始してから1年半経過した2018年6月に全身倦怠感, 四肢浮腫を主訴に受診され, 血液検査で Cre 5.6 mg/dl と急性腎機能障害を認めたため, 原因精査目的に入院となった (Fig. 2A)。

入院時現症: 血圧 120/86 mmHg, 脈拍 93 bpm, 体温 36.8°C, SpO₂ 99% (room air)

血液検査所見: WBC 6,960/ μ l, Hb 9.0 g/dl, Plt 47.8×10^4 / μ l, TP 7.6 g/dl, Alb 3.2 g/dl, LDH 355 IU/l, ALP 306 IU/l, BUN 65 mg/dl, Cre 5.65 mg/dl, Na 132 mEq/l, K 6.8 mEq/l, Cl 101 mEq/l, CRP 11.2 mg/dl

腹部超音波検査: 水腎症や明らかな腎血流障害は認めず。

画像所見: 腹部単純 CT で, 左腎は1カ月前に比較して腫大 (最大の前後径 66 mm→89 mm) していた。左副腎を含めた転移巣については1カ月前と大きな変化を認めなかった。

入院後経過: グルコース・インスリン療法などの点滴加療を行うも, 高K血症の改善を認めず, 心電図にテント状T波が出現したため, 緊急で血液透析を開始した。入院2日目に, 腎障害の原因精査目的に腎生検を施行した。病理組織診断では間質にリンパ球, 好酸球, 好中球の混在した炎症性細胞浸潤を認め, 尿細管上皮が菲薄化していたため (Fig. 3), ニボルマブによる間質性腎炎 (急性腎不全 CTCAE grade 3) と診断した。生検後よりプレドニゾロン (1 mg/kg/日) を開始し, 血清K値, 腎機能の改善を認め, プレドニゾロン投与開始翌日には透析を離脱した。その後, プレドニゾロンの漸減を行うも腎炎の再燃なく経過し, 入院後41日目に退院とした (Fig. 2B)。原疾患に対してはアキシチニブ (10 mg/日) を開始し, 全身療法を継続中である。

考 察

ニボルマブなどの免疫チェックポイント阻害剤による免疫関連有害事象 (immune-related adverse events: irAE) のなかで腎障害は, 腸炎 (13%) や間質性肺炎 (4%), 内分泌障害 (8%) などに比して稀とされている。発現頻度は1~2%^{1,2)}, 投与から発現までの期間中央値は92日³⁾, 尿検査では濃尿を認めることが多いが (52%), 自覚症状には乏しいため 定期的な血液検査が望ましい。また腎障害の発現までに, 腎以外の irAE を認めることが多く (53%), 診断の一助となるとされている²⁾。

腎生検による組織学的所見では他の薬剤性腎障害と同様, 急性間質性腎炎の所見を認めることが多いとされる³⁾が, その具体的なメカニズムについては明らかになっていない。PD-1 ノックアウトマウスで自己免

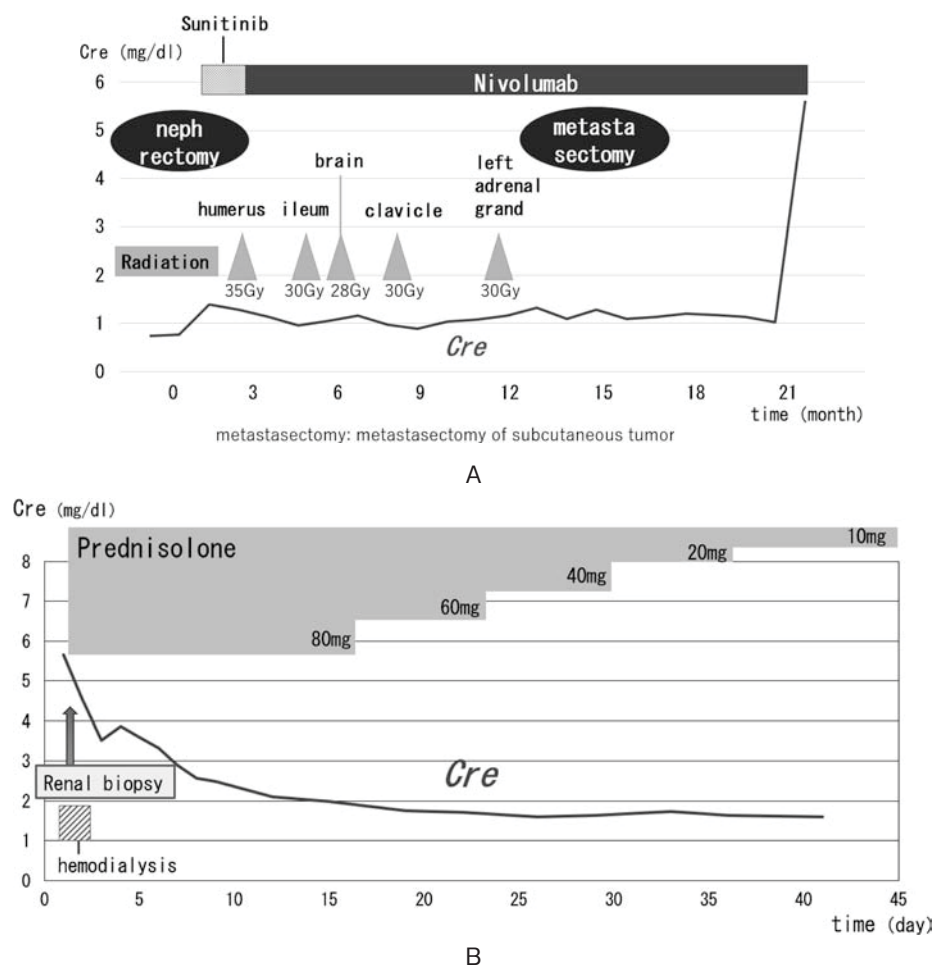


Fig. 2. Clinical course of renal cell carcinoma and creatinine changes before nephritis (A), and after nephritis (B).

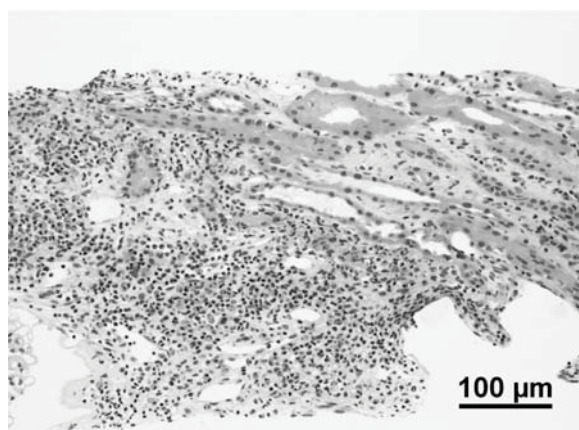


Fig. 3. Histopathological findings of kidney biopsy revealed the infiltration of lymphocytes, eosinophils and neutrophils in the interstitial space and flattening of the tubular epithelium.

疫疾患様の病態を呈し糸球体腎炎を発症するタイプが報告されており⁴⁾, 自己免疫寛容を制御するうえで重要な PD-1 シグナルが阻害されることが本病態に大きな影響を与えると考えられる。

治療は腎機能障害の程度に応じ, 免疫チェックポ

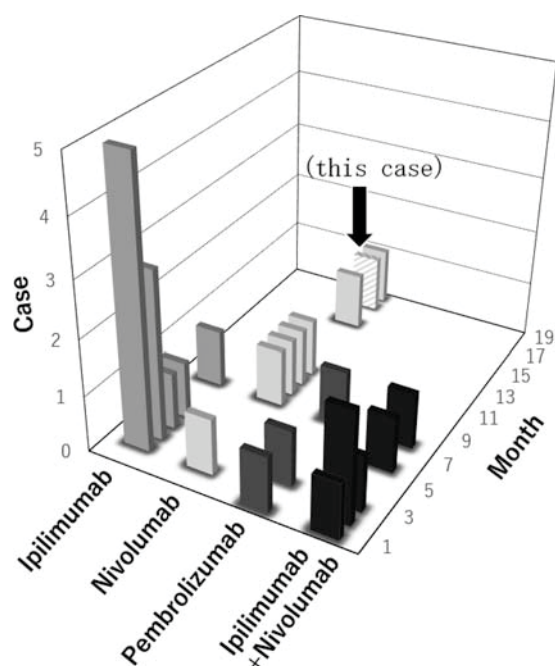
イント阻害剤の休薬, ステロイドの投与 (Table 1) に加えて, 非ステロイド性消炎鎮痛剤 (NSAIDs) やプロトンポンプ阻害薬 (PPI) など腎機能障害を来しやすい薬剤の中止とされている^{2,5)}. また免疫チェックポイント阻害剤は細胞障害性T細胞の再活性化を介して抗腫瘍効果を発揮することから, ステロイド投与による効果減弱は危惧されるが, irAE に対する免疫抑制剤投与は全生存期間に影響を与えなかったという報告⁶⁾もあることから, 腎障害を含めたグレードの高い irAE にはステロイドの早期投与が望ましいと考えられる. IrAE に対してステロイドが奏功しない症例において, 大腸炎では抗 TNF α モノクローナル抗体であるインフリキシマブが, 肝炎ではプリン代謝系の DNA 合成を抑制する代謝拮抗薬のミコフェノール酸モフェチルが有効とされている⁷⁾が, 腎障害に有効とされるステロイド以外の薬剤は確立されていない。

本症例はニボルマブを開始してから18カ月という非常に長い期間を経てから, 間質性腎炎を発症した. ニボルマブによる腎障害の報告が少なかったため, ニボルマブ以外の免疫チェックポイント阻害剤も含めた, irAE としての腎障害の報告^{3,8-16)}を時系列にまとめた

Table 1. Management of renal toxicity (Based on CTCAE v 4.0 grade)

Grade	Serum creatinine	Immunotherapy	Treatment
Grade 1	Base line $\times$ 1.0–1.5, ULN $\times$ 1.0–1.5	Continue	Monitor creatinine If creatinine worsens, treat as grade 2, 3 or 4
Grade 2	Base line $\times$ 1.5–3.0, ULN $\times$ 1.5–3.0	Withhold therapy and resume if symptoms are mild severity ($\leq$ Grade 1)	Administer methylprednisolone 0.5–1.0 mg/kg/day IV or equivalent. Taper over 1 month
Grade 3	Base line $\times$ 3.0 $\leq$, ULN $\times$ 3.0–6.0		
Grade 4	ULN $\times$ 6.0 $\leq$	Permanently discontinue	Administer methylprednisolone 0.5–1.0 mg/kg/day IV or equivalent. Taper over 1 month

ULN: upper limit of normal.

Adapted from Murakami 2009¹⁰⁾.**Fig. 4.** Acute kidney injury associated with immune checkpoint inhibitors in the studies reviewed.

(Fig. 4). CTLA-4 阻害剤であるイピリマブによる腎障害は比較的早期に発現しているが、PD-1 阻害剤であるニボルマブによる腎障害は自験例以外にも1年以上経過してから発現している症例が散見され、免疫チェックポイント阻害剤のタイプによって腎障害の発現時期が異なる可能性が考えられた。

結 語

ニボルマブを開始して1年半後に間質性腎炎を発症した転移性腎細胞癌の1例を経験したので報告した。IrAEは多様な経過をとることが多いため、ニボルマブなど免疫チェックポイント阻害剤投与中の患者のフォローには長期にわたって注意が必要である。

文 献

- Motzer RJ, Rini BI, McDermott DF, et al.: Nivolumab for metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase II trial. *J Clin Oncol* **13**: 1430–1437, 2015
- Murakami N, Motwani S and Riella LV: Renal complications of immune checkpoint blockade. *Curr Probl Cancer* **41**: 100–110, 2017
- 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
- Nishimura H, Nose M, Hiai H, et al.: Development of lupus-like autoimmune diseases by disruption of the PD-1 gene encoding an ITIM motif-carrying immunoreceptor. *Immunity* **11**: 141–151, 1999
- Izzedine H, Mateus C, Boutros C, et al.: Renal effects of immune checkpoint inhibitors. *Nephrol Dial Transplant* **32**: 936–942, 2017
- Horvat TZ, Adel NG, Dang TO, et al.: Immune-related adverse events, need for systemic immunosuppression, and effects on survival and time to treatment failure in patients with melanoma treated with ipilimumab at memorial sloan kettering cancer center. *J Clin Oncol* **33**: 3193–3198, 2015
- Friedman CF, Proverbs-Singh TA and Postow MA: Treatment of immune-related adverse effects of immune checkpoint inhibitors: a review. *JAMA Oncol* **2**: 1346–1353, 2016
- Koda R, Watanabe H, Tsuchida M, et al.: Immune checkpoint inhibitor (nivolumab)-associated kidney injury and the importance of recognizing concomitant medications known to cause acute tubulointerstitial nephritis: a case report. *BMC Nephrol* **19**: 48, 2018
- Shirali AC, Perazella MA and Gettinger S: Association of acute interstitial nephritis with programmed cell death 1 inhibitor therapy in lung cancer patients. *Am J kidney* **68**: 287–291, 2016
- Murakami N, Borges TJ, Yamashita M, et al.: Severe acute interstitial nephritis after combination immune-checkpoint inhibitor therapy for metastatic melanoma. *Clin Kidney J* **9**: 411–417, 2016
- Nakatani Y, Kawakami H, Ichikawa M, et al.: Nivolumab-induced acute granulomatous tubulointerstitial nephritis in a patient with gastric cancer. *Invest New Drugs* **36**: 726–731, 2018
- Tabei A, Watanabe M, Ikeuchi H, et al.: The analysis of renal infiltrating cells in acute tubulointerstitial nephritis induced by anti-PD-1 antibodies: a case report and review of the literature. *Intern Med* **57**:

- 3135–3139, 2018
- 13) Fadel F, El Karoui K and Knebelmann B: Anti-CTLA4 antibody-induced lupus nephritis. *N Engl J Med* **361**: 211–212, 2009
- 14) Forde PM, Rock K, Wilson G, et al.: Ipilimumab-induced immune-related renal failure—a case report—. *Anticancer Res* **32**: 4607–4608, 2012
- 15) Izzedine H, Gueutin V, Gharabi C, et al.: Kidney injuries related to ipilimumab. *Invest New Drugs* **32**: 769–773, 2014
- 16) Thajudeen B, Madhira M, Bracamonte E, et al.: Ipilimumab granulomatous interstitial nephritis. *Am J Ther* **22**: 84–87, 2015
- (Received on November 13, 2018)
(Accepted on January 17, 2019)