

ニボルマブ投与中に心嚢液貯留を来たした転移性腎細胞癌の1例

深江 彰太, 田中 亮, 吉永 光宏
 川村 憲彦, 中川 勝弘, 谷川 剛
 葛原 宏一, 高尾 徹也, 山口 誓司
 大阪急性期・総合医療センター泌尿器科

A CASE OF PERICARDIAL EFFUSION INDUCED BY NIVOLUMAB FOR METASTATIC RENAL CELL CARCINOMA

Shota FUKAE, Ryo TANAKA, Mitsuhiro YOSHINAGA,
 Norihiko KAWAMURA, Masahiro NAKAGAWA, Go TANIGAWA,
 Koichi TSUTAHARA, Tetsuya TAKAO and Seiji YAMAGUCHI
The Department of Urology, Osaka General Medical Center

A 72-year-old female with left renal cell carcinoma and lymphadenopathy had undergone hand-assisted laparoscopic left nephrectomy and dissection of the lymph node (papillary renal cell carcinoma, type 2, pT3a pN2 M1). She had been treated with adjuvant chemotherapy with sunitinib, temsirolimus and pazopanib. However, the patient was started on nivolumab due to disease progression. After receiving 5 cycles of nivolumab, she was admitted to our emergency room for chest discomfort and appetite loss. Since computed tomographic (CT) scan showed pericardial effusion, we performed pericardiocentesis. Cytological examination of the pericardial effusion demonstrated leukocytes and no malignant cells. CT scan two weeks after cardiocentesis showed no recurrent pericardial effusion. She became stable with nivolumab, but the administration of nivolumab was discontinued and she started receiving axitinib.

(Hinyokika Kyo 65 : 329-332, 2019 DOI: 10.14989/ActaUrolJap_65_8_329)

Key words: Nivolumab, Pericardial effusion

緒 言

ニボルマブなどの免疫チェックポイント阻害薬はさまざまな免疫関連有害事象 (immune-related adverse event: irAE) を発症することがある。今回われわれはニボルマブを投与した後に心嚢液貯留を来たし、心嚢穿刺術を施行した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: 72歳, 女性

主 訴: 胸部不快感, 倦怠感, 食思不振

既往歴: 特記すべきものはなし

現病歴: 2015年4月に左腎細胞癌, リンパ節転移, 多発骨転移 (胸骨・第3, 4腰椎・左腸骨) (Fig. 1A~C) に対して助手補助腹腔鏡下左腎摘除術, リンパ節郭清術 (papillary renal cell carcinoma, type 2, pT3a pN2 M1) を施行した。術後化学療法としてスニチニブ (37.5 mg, 2投1休4コースで骨転移増大), テムシロリムス (25 mg, 10コースで肝転移出現), パゾパニブ (600 mg→400 mg, 6カ月で骨転移増大) と分子標的薬を施行したが病勢の進行 (progressive disease: PD) となったため, 2017年11月からニボルマ

ブ (3 mg/kg, 2週ごと) を開始した。ニボルマブを投与して5コース目に胸部不快感や食思不振を認めたため夜間に救急外来を受診し, 精査・加療目的にて緊急入院となった。

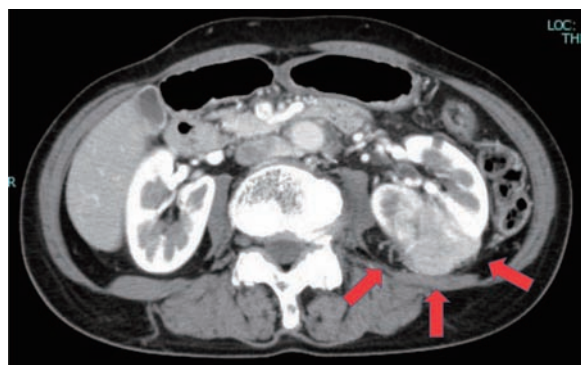
現 症: 身長 150.9 cm, 体重 43.9 kg, 体温 37.9°C, 血圧 162/108 mmHg, 脈拍 110 bpm, SpO2 98% (room air), 四肢, 眼瞼に浮腫なし

血液検査所見: WBC 8,400/ μ l, RBC 379 $\times 10^4$ / μ l, Hb 11.3 g/dl, Plt 21.2 $\times 10^4$ / μ l, CRP 10.79 mg/dl, AST 94 IU/l, ALT 57 IU/l, LDH 242 IU/l, T-Bil 0.7 mg/dl, BUN 17 mg/dl, Cr 0.8 mg/ml, TP 6.7 g/dl, BS 97 mg/dl, TSH 86.0 μ U/ml, FreeT4 0.40 ng/dl, FreeT3 1.08 pg/ml, CK-MB <4 U/l, Tn-I <10.0 pg/ml, BNP 75.8 pg/ml

心電図: 108 bpm 洞調律 明らかな ST-T 変化なし

胸部単純 CT 検査: ニボルマブ投与前には心嚢液の貯留像は認めていなかった (Fig. 2A) が, 入院時には心嚢液の貯留像を認めた (Fig. 2B)。著明な胸水の貯留は認めなかった。

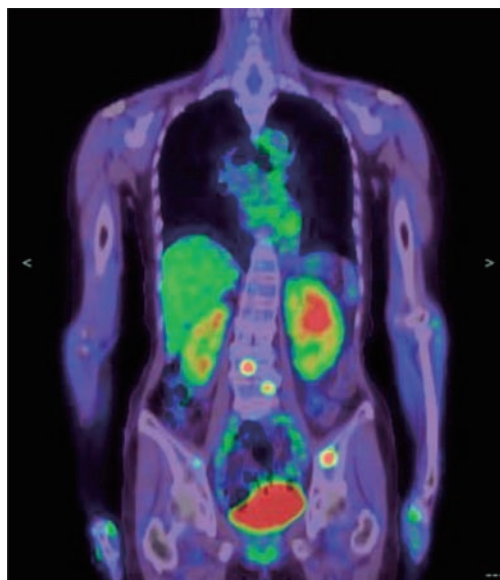
入院後経過: 入院2日目に心嚢穿刺術を施行し, ドレーンを留置した。心嚢液は450 ml で暗赤色であり, 心嚢液の生化学検査では pH 8, TP 5.0 g/dl, 糖 91



A



B



C

Fig. 1. A; Computed tomography showed left renal tumor (arrows). B; Computed tomography showed lymphadenopathy (arrows). C; Positron emission tomography/computed tomography showed bone metastasis at L3, L4 and left iliac.

mg/dl, LDH 1,794 U/l であり、性状は滲出性であった。心嚢液の細菌培養検査では明らかな菌は検出されなかった。また心嚢液の細胞診は好中球やリンパ球などの血球成分が主体で明らかな異型細胞は認めなかった。入院3日目のドレーン排液は色調が淡血性で、1

日排液量は20 mlと少量であったため、ドレーンを抜去した。心嚢穿刺術後に自覚症状は速やかに改善を認めたため、入院8日目に退院となった。

退院後経過：退院2週間後の単純CT検査 (Fig. 2C) でも心嚢液の再貯留像は認めなかった。ニボルマブ投与中の効果判定は安定 (stable disease: SD) であったが、患者本人が継続投与を希望されず、ニボルマブを中止し、アキシチニブに変更した。アキシチニブに変更し、10カ月後も病勢の悪化は認めず経過している。

考 察

ニボルマブはヒト PD-1 (programmed cell death 1) に対するヒト IgG4 モノクローナル抗体であり、本邦では悪性黒色腫、腎細胞癌、非小細胞肺癌、ホジキンリンパ腫、頭頸部癌、胃癌、悪性胸膜中皮腫が適応として承認されている。

ニボルマブの irAE としての心嚢液貯留および心タンポナーデの発症頻度は比較的稀であり、われわれが調べた限り、ニボルマブ投与中に心嚢液貯留を来した症例報告は自験例を含め6例であった (Table 1)¹⁻⁴⁾。2016年の Nesfeder が最初の報告であり、腎細胞癌に対してニボルマブ投与後に心嚢液貯留を来した症例報告は自験例が本邦初である。癌種は自験例を除いてすべて非小細胞肺癌で、発症時期は1~9コースとニボルマブを導入し比較的早期に発症している。すべての症例で心嚢穿刺術が施行されており、気管挿管症例や心タンポナーデ症例に関してはステロイド投与もされていた。心嚢液貯留後は本症例も含めて多くの症例で、ニボルマブを中止している。1例でニボルマブを再開しており、この症例はニボルマブ投与によって CR (complete response) を得られているためであるが、その後に心嚢液貯留が再発したかは不明である。

ニボルマブ投与中の心嚢液貯留では、悪性腫瘍・心筋梗塞や心筋炎・尿毒症・甲状腺機能低下症・感染症・薬剤性などが鑑別に挙げられる¹⁾。自験例において、心嚢液貯留の原因として、心嚢液細胞診は血球成分が主体であり悪性所見を認めないことから悪性腫瘍は否定的であると考えられる。また入院時の心電図や心筋バイオマーカーに異常を認めないことから心筋梗塞や心筋炎も否定的であり、血液検査から尿毒症も否定的と考えられる。心嚢液の細菌培養結果も明らかな菌の検出を認めなかったため感染症も否定的である。入院時に甲状腺機能の低下を認めているが、ニボルマブ投与前の甲状腺機能は TSH 3.65 μ U/ml, FreeT4 1.12 ng/dl と異常は認めなかった。またニボルマブ投与前の CT 検査では心嚢液貯留は認めていなかった。心嚢液の貯留が急性の経過で発症したこと、眼瞼・四肢

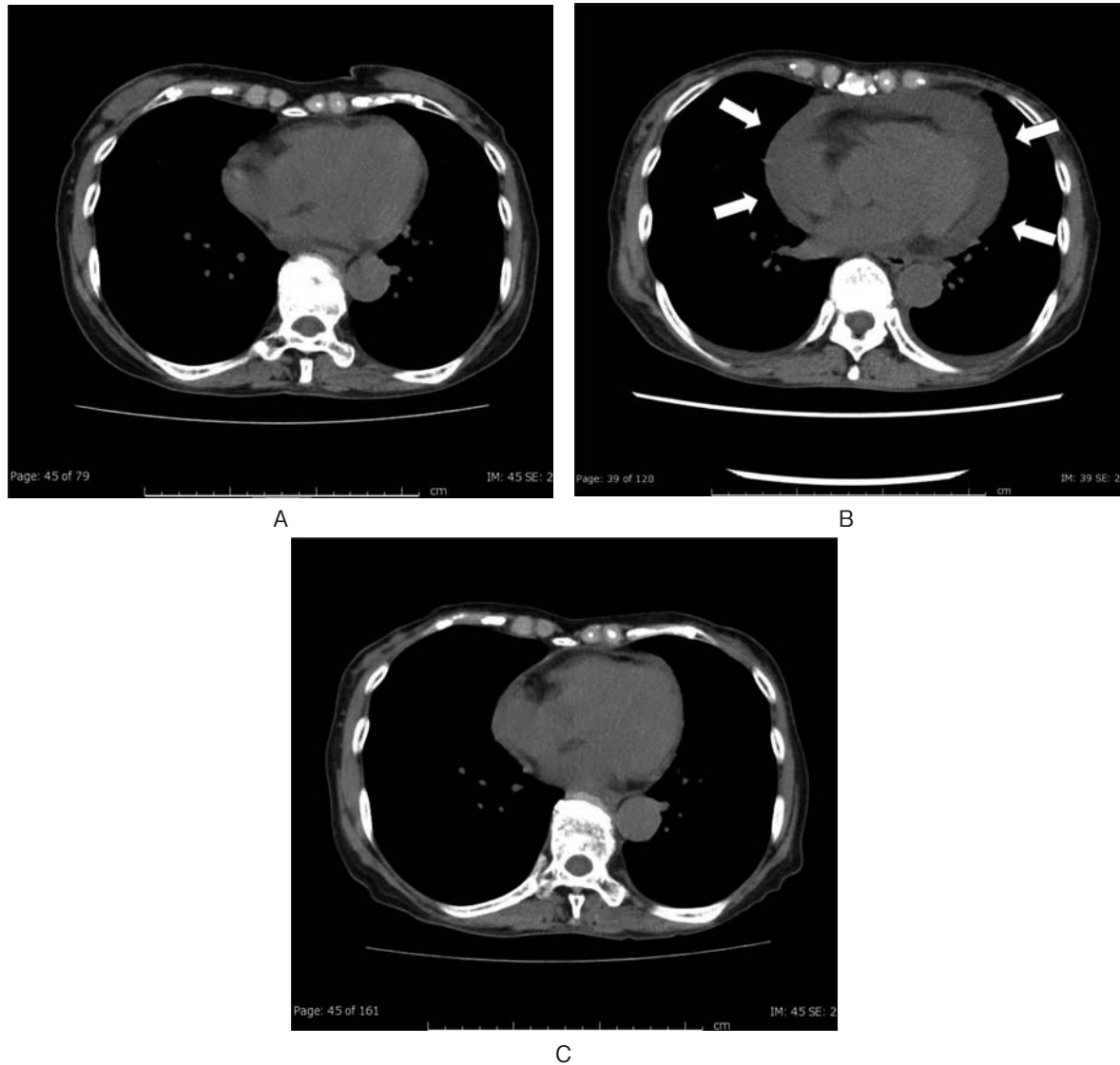


Fig. 2. A; Computed tomography before nivolumab therapy was started. B; Computed tomography showed pericardial effusion after five courses of nivolumab (arrows). C; Computed tomography after two weeks of cardiocentesis showed no recurrent pericardial effusion.

Table 1. Summary of case reports of pericardial effusion induced by nivolumab

症例	報告者	報告年	年齢	性別	癌種	発症時期(コース)	処置	ニボルマブ投与
1	Nesfeder ¹⁾	2016	64	男	非小細胞肺癌	9	心嚢穿刺 + 心膜開窓術	不明
2	Kolla ²⁾	2016	46	男	非小細胞肺癌	1	心嚢穿刺	継続
3	Kolla ²⁾	2016	54	女	非小細胞肺癌	3	心嚢穿刺 + ステロイド	中止
4	Kushnir ³⁾	2017	67	男	非小細胞肺癌	5	心嚢穿刺 + ステロイド	中止
5	Vittorio ⁴⁾	2018	71	男	非小細胞肺癌	3	心嚢穿刺 + 心膜開窓術	中止
6	自験例	2019	72	女	腎細胞癌	5	心嚢穿刺	中止

に浮腫を認めなかったことから、自験例では甲状腺機能の低下による心嚢液貯留だけでなく、ニボルマブ投与によって発症した irAE による心嚢液貯留の可能性

が高いとわれわれは推測した。甲状腺機能低下症に関しては入院後からレボチロキシナトリウム内服を開始し、軽快している。

心嚢液貯留の治療に関して、炎症による心嚢液貯留例では非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）などの薬物療法でまずは対応することが勧められている⁵⁾。また頻脈や呼吸困難などの臨床症状を有する症例、もしくは炎症による心嚢液貯留で抗炎症薬が奏功しなかった症例に関しては心嚢液ドレナージを検討する必要がある⁵⁾。諸家の報告では持続的な心嚢液ドレナージをする際は、1日排水量が30 ml未満になってからドレナージを終了させることを推奨している。自験例においても、倦怠感や食思不振などの臨床症状を認める心嚢液貯留であることから、心嚢穿刺を施行した。また留置したドレーンは1日排水量が20 mlとなった時点で抜去した。

ニボルマブ投与による心嚢液貯留の詳細な機序は不明である。がん免疫療法を施行すると、びまん性に心膜に炎症を来す可能性があることがマウスモデルの実験で組織学的に示されている⁶⁾。Heinzerlingらは、免疫チェックポイント阻害薬によって心臓における自己抗原に対するT細胞の活性化の閾値を下げることで、このような反応を引き起こしうると示唆している⁷⁾。自験例において、心嚢液は炎症成分の血球が主体であることから、ニボルマブ投与によってびまん性に心膜に炎症を来とし心嚢腔内に炎症成分を含む滲出液が貯留した結果、心嚢液貯留に至った可能性が推測される。

心嚢液貯留では、心タンポナーデなどの重篤な症状を呈し、迅速な対応が必要となることもあるため、ニボルマブ投与中は臨床症状の出現に常に配慮する必要があると考えられる。

結 語

ニボルマブ投与後に心嚢液貯留を来した転移性腎細胞癌の1例を経験した。

本論文の要旨は、第236回日本泌尿器科学会関西地方会において報告した。

文 献

- 1) Nesfeder J, Elsensohn AN, Thind M, et al.: Pericardial effusion with tamponade physiology induced by nivolumab. *Int J Cardiol* **222**: 613-614, 2016
- 2) Kolla BC and Patel MR: Recurrent pleural effusions and cardiac tamponade as possible manifestations of pseudoprogression associated with nivolumab therapy- a report of two cases. *J Immunother Cancer* **4**: 80, 2016
- 3) Kushnir I and Wolf I: Nivolumab-induced pericardial tamponade. *Cardiology* **136**: 49-51, 2017
- 4) Vittorio A, Sharma R, Siejka D, et al.: Recurrent pericardial effusion while receiving nivolumab for metastatic lung adenocarcinoma: case report and review of the literature. *Clin Lung Cancer* **19**: e717-e720, 2018
- 5) Imazio M and Adler Y: Management of pericardial effusion. *Eur Heart J* **34**: 1186-1197, 2013
- 6) Du X, Liu M, Su J, et al.: Uncoupling therapeutic from immunotherapy-related adverse effects for safer and effective anti-CTLA-4 antibodies in CTLA-4 humanized mice. *Cell Res* **28**: 433-447, 2018
- 7) Heinzerling L, Ott PA, Hodi FS, et al.: Cardiotoxicity associated with CTLA4 and PD1 blocking immunotherapy. *J Immunother Cancer* **4**: 50, 2016

(Received on January 25, 2019)

(Accepted on March 28, 2019)