

●症 例

ニボルマブ投与継続が可能であった尿細管間質性腎炎を
発症した膜性腎症合併肺癌の1例

佐々木真知子^a 水柿 秀紀^a 榊原 純^a
近藤 桂一^b 深澤雄一郎^c 今野 哲^a

要旨：症例は65歳女性。半年前より尿蛋白を指摘されネフローゼ症候群の精査目的に当院腎臓内科を受診した。左肺下葉に腫瘤影を指摘され当科を紹介され、肺扁平上皮癌cStage IVと診断した。ネフローゼ症候群の原因は肺癌に伴う膜性腎症と診断された。1次治療後に原発巣の増悪があり、2次治療としてニボルマブ(nivolumab)を開始し、1コースの5日目にGrade 2のクレアチニン増加を認めた。腎生検を施行され、病理組織診断は膜性腎症および尿細管間質性腎炎であった。その後、1.5~4ヶ月ごとにニボルマブを投与し部分奏効を維持している。

キーワード：肺癌，ニボルマブ，尿細管間質性腎炎，膜性腎症，免疫関連有害事象

Lung cancer, Nivolumab, Tubulointerstitial nephritis (TIN), Membranous nephropathy,
Immune related adverse event (irAE)

緒 言

ニボルマブ(nivolumab)を含む免疫チェックポイント阻害剤(immune checkpoint inhibitor: ICI)は、進行期非小細胞肺癌に対する標準治療の一つである。一方、ICIには免疫関連有害事象(immune-related adverse event: irAE)があり、その一つとして腎機能障害も報告されている。本症例はirAE発症後も1.5~4ヶ月ごとにニボルマブ投与が可能であり、長期奏効しているため本報告は貴重である。

症 例

患者：65歳，女性。
主訴：なし。
既往歴：40歳 高血圧症，57歳 胃潰瘍。
家族歴：母 糖尿病，姉 乳癌，妹 高血圧症。
生活歴：喫煙歴；20本/日×47年間，飲酒歴；機会飲酒，アレルギーなし，輸血歴なし，職業歴；看護師，吸

入歴なし。

入院時現症：身長147.7cm，体重56.2kg，体温36.6℃，血圧117/75mmHg，SpO₂95%（室内気），脈拍数77/分，肺音・心音ともに異常なし，両側下腿浮腫を軽度認めた。

現病歴：20XX年9月高血圧にて近医通院中に尿蛋白を指摘された。持続する尿蛋白および低アルブミン血症にてネフローゼ症候群と診断され精査目的に20XX+1年3月当院腎臓内科へ紹介となった。CTで左肺下葉に腫瘤影を指摘され当科紹介となり，肺扁平上皮癌cT3N1M1a cStage IV（第7版）と診断した。ネフローゼの原因検索のための腎生検は行っていないが，肺癌の診断時期と一致したことから，臨床的に肺癌に伴う膜性腎症と，腎臓内科専門医により診断された。血液検査ではBUN 17，Cre 0.76，当時の肺癌診療ガイドライン（2015年版）の推奨をもとに20XX+1年4月カルボプラチン(carboplatin, AUC 6)+ナブパクリタキセル(nab-paclitaxel, 100mg/m²)を開始し計6コース施行，最良効果は部分奏効(partial response: PR)であった。腫瘍縮小に伴い尿蛋白，低アルブミン血症の改善傾向を認めた。20XX+1年11月原発巣の増大があり，20XX+1年12月，2次治療導入目的に入院となった。

入院時検査所見：尿検査では尿蛋白3+と上昇，血液検査ではアルブミン1.9g/dLと低下，クレアチニン1.30mg/dLと高値を認めた。腫瘍マーカーはSCC 3.0ng/mL，CYFRA 24.7ng/mLと上昇を認めた。

入院時胸部画像所見：胸部単純X線検査では左下肺野

連絡先：水柿 秀紀
〒060-8638 北海道札幌市北区北15条西7丁目
^a北海道大学病院内科 I
^b同 内科 II
^c市立札幌病院病理診断科
(E-mail: mhide@pop.med.hokudai.ac.jp)
(Received 2 Jun 2019/Accepted 23 Oct 2019)

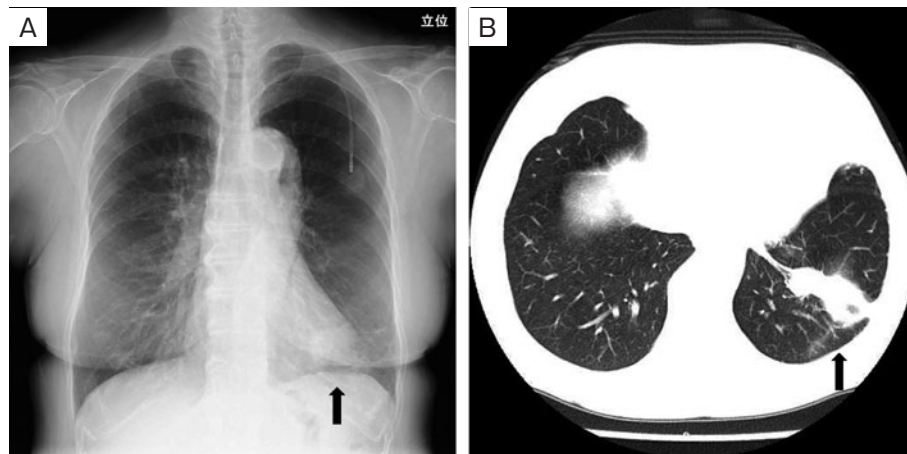


図1 入院時胸部画像所見. (A) 胸部単純X線写真. 左下肺野に心陰影と重なるように腫瘤影を認めた (矢印). (B) 胸部CT. 左下葉に40mm大の腫瘤影を認めた (矢印).

に心陰影と重なるように腫瘤影を認め (図1A), CTで左下葉に40mm大の腫瘤影を認めた (図1B).

入院後経過: 2次治療としてニボルマブ (3mg/kg) を開始後, 5日目にGrade 2のクレアチニンの上昇を認めた. 当院腎臓内科医に相談し, 19日目に腎生検を施行した. 病理組織は膜性腎症およびリンパ球浸潤主体の尿細管間質性腎炎 (tubulointerstitial nephritis: TIN) の所見 (図2) であり, 被疑薬としてニボルマブが考えられた. 39%の腫瘍縮小効果を認めたが腫瘍残存があり, 腎機能障害が悪化する可能性を十分に説明し同意のうえで, 1コース目の54日目に2コース目を施行した. 2コース目開始後は尿細管間質性腎炎を反映した尿細管マーカーの一時的な上昇を認めたが, 経過観察にて改善傾向を示した. ニボルマブは2週ごとの投与が基本であるが, 本症例においては, 腫瘍マーカーの上昇を指標としてクレアチニンのベースラインからの悪化がないこと, 尿細管マーカーを確認しながら1.5~4ヶ月ごとに投与を継続した (図3). 結果として, ニボルマブ開始後12ヶ月以降でもPRを維持している. また, 治療効果に伴い膜性腎症を反映したと考える尿蛋白, 血清アルブミン値, 浮腫も改善傾向を示した (図4).

考 察

今回我々は臨床的に膜性腎症を合併したと考えられた肺癌患者において, ニボルマブに伴うTINを経験した. 慎重な経過観察を行いながらニボルマブを1.5~4ヶ月ごとに投与し, 長期間治療効果を持続することが可能であった. 膜性腎症の症例にICIを投与したという報告は検索し得た限りではなく, 本症例が最初の報告である.

irAEとしての腎機能障害の発症率は1~3%と報告されている¹⁾. ICI開始から急性腎障害 (acute kidney in-

jury: AKI) を発症し腎生検施行した13症例中12例でTINを認め, 発症までの期間は21~245日であった. ICIの最終投与からAKI発症までの期間は7~63日であった. 機序は不明とされている²⁾. 治療は12例のTINのうち10例がステロイドの治療を受けていた²⁾.

非小細胞肺癌のirAEとその治療成績との関連性はわが国からも報告されており, ニボルマブ投与後6週間でirAEを出現した群が, 出現しない群よりも奏効率, 無増悪生存期間と全生存期間が良好であった³⁾. 本症例も初回投与でirAEの発現を認め治療効果が顕著であった.

irAEに関連する腎機能障害の病理所見として急性TINが報告されている. TINは病理組織学的にはリンパ球, 形質細胞, 好酸球による間質浸潤が認められ²⁾⁴⁾, さらにニボルマブによるTINはCD4陽性Tリンパ球の浸潤が優位という報告がある²⁾. 本症例でもCD4陽性Tリンパ球が主体で, 形質細胞および好酸球を混じえた密な炎症細胞浸潤が尿細管間質にみられ, 既報と同様の所見を認めTINと診断した. また, 腫瘍随伴症候群としての膜性腎症は知られており⁵⁾, 膜性腎症の86%に固形癌が合併し, うち26%が肺癌であり最多であったと報告されている⁶⁾. ICI投与後の膜性腎症の報告は少なく⁷⁾, 本症例の膜性腎症は化学療法開始前に臨床的に診断され, 1次治療開始に伴い尿蛋白および血清アルブミンも改善したことから, 肺癌による膜性腎症であったことが考えられた.

irAEとしての腎障害は非特異的な臨床像を示すため, irAE発症時の診断には腎生検を検討する必要がある⁸⁾. そのため, ICI投与前に臨床的に膜性腎症と診断された症例においても, 腎生検を施行し背景腎の詳細を明らかにしておくことは重要である. 本報告の限界は, ICI投与前に腎生検が未施行であり, 臨床的に膜性腎症と診断された点である.

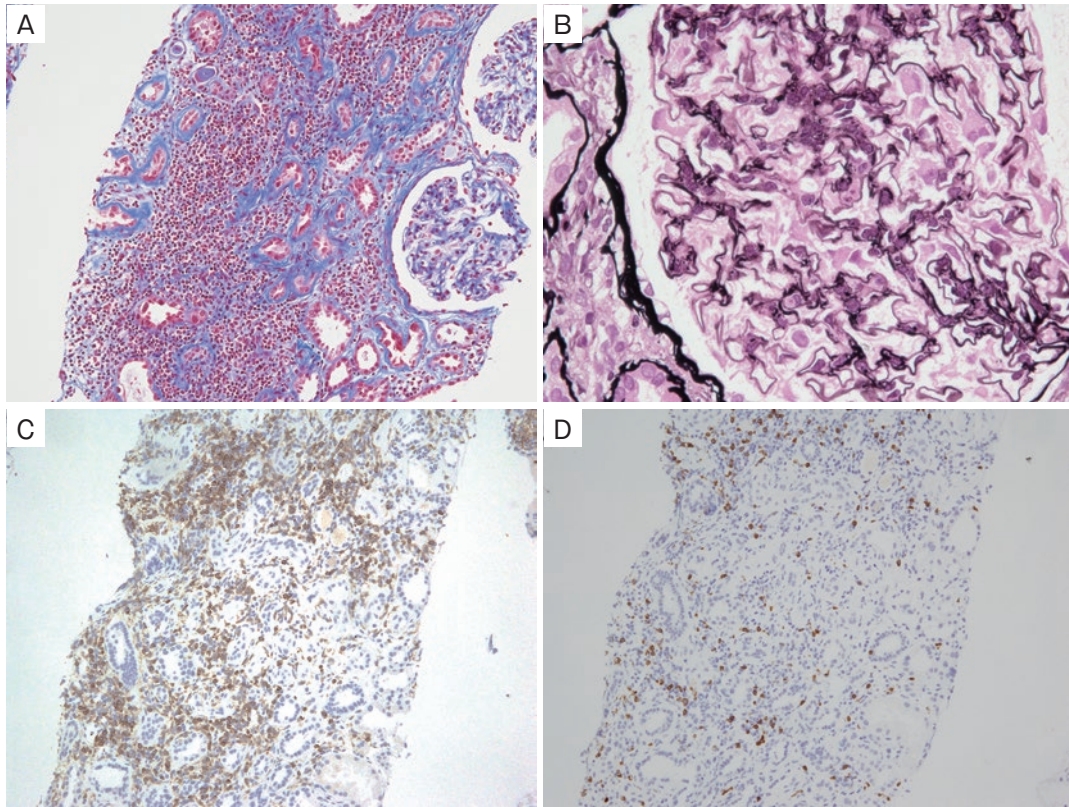


図2 腎生検の病理所見。(A) 尿細管の間質と糸球体の組織像。マッソン・トリクローム染色では尿細管間質の70%にリンパ球優位の炎症細胞浸潤と尿細管萎縮の所見があり、尿細管間質性腎炎の所見。100倍(対物10倍)。(B) 糸球体の組織像。過ヨウ素酸メセナミン銀染色(periodic acid-methenamine-silver stain : PAM)法で、軽微な上皮下沈着物が見られており、膜性腎症の所見。400倍(対物40倍)。(C) 尿細管間質の組織像。免疫染色ではCD4陽性のTリンパ球が優位の所見。100倍(対物10倍)。(D) 尿細管間質の組織像。免疫染色におけるCD8陽性のTリンパ球の所見。100倍(対物10倍)。

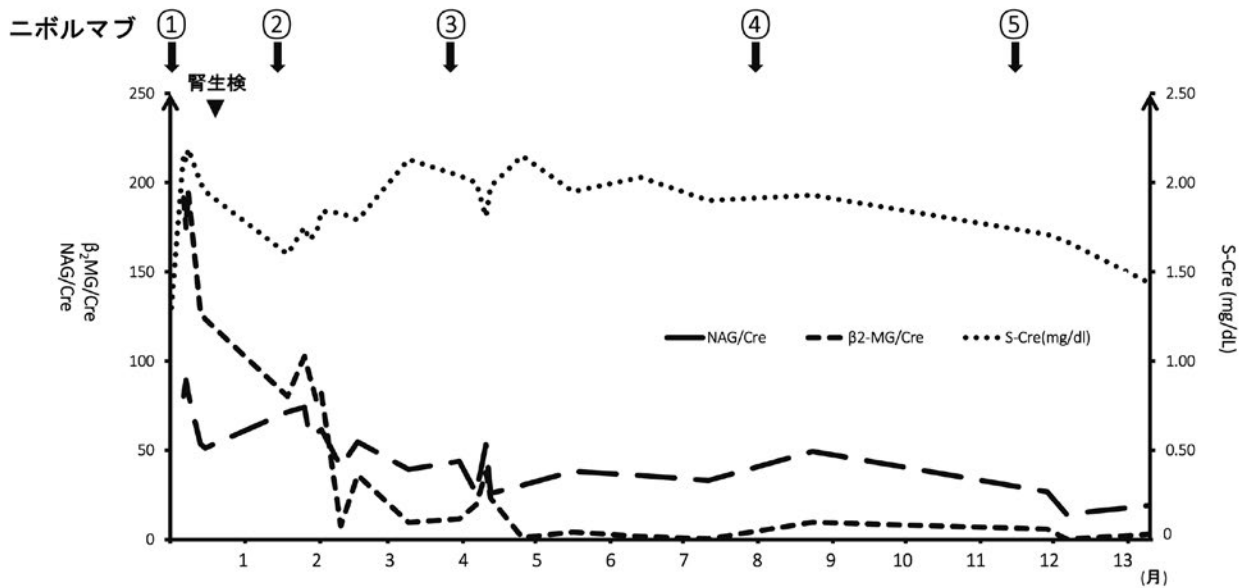


図3 臨床経過。尿細管マーカーである尿中Nアセチル β Dグルコサミナーゼ(N-acetyl- β -D-glucosaminidase : NAG)/クレアチニン(creatinine : Cre) および尿中 β_2 ミクログロブリン(β_2 -microglobulin : β_2 MG)/Cre, および血清クレアチニン値(serum creatinine : S-Cre)の推移を示した。ニボルマブ投与後、一時的に尿細管マーカーの上昇はあるものの自然軽快し、安定して経過している。

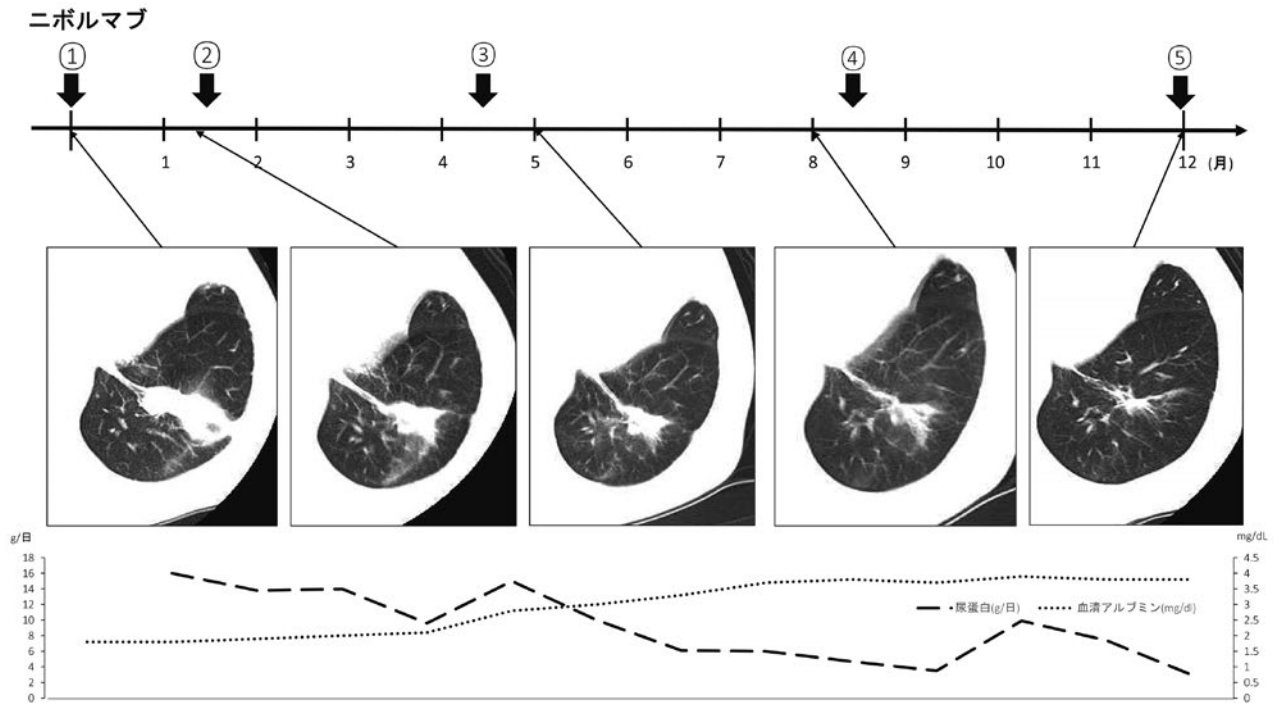


図4 CT画像所見, および尿蛋白, 血清アルブミン値の推移. 1コース後, 腫瘍縮小率39%. ニボルマブを1.5~4ヶ月ごとに投与し, PRを維持している. また治療効果に伴い, 腫瘍随伴症候群であったと考える膜性腎症を反映していると考えられる尿蛋白および血清アルブミン値も改善傾向を認めている.

表1 irAEとして腎障害発症後のICI再投与例のまとめ

原疾患	年齢	性別	背景腎疾患	ICI	AKI発症までの期間 (H)	病理所見	優位なリンパ球	ステロイド治療	ICI再投与	投与期間	文献
悪性黒色腫	70	男性	なし	Ipi	54	TIN	記載なし	あり	Pemb	記載なし	2
悪性黒色腫	71	男性	CKD	Nivo	224	TIN	CD3	あり	Ipi	記載なし	2
ホジキンリンパ腫	32	女性	なし	Ipi	120	TIN	記載なし	なし	Ipi	記載なし	2
悪性黒色腫	64	男性	なし	Pemb	126	TIN	CD4, CD8	あり	Ipi	記載なし	4
非小細胞肺癌	73	男性	CKD	Nivo	330	TIN	記載なし	なし	Nivo	8ヶ月	9
非小細胞肺癌	65	女性	膜性腎症	Nivo	5	TIN	CD4	なし	Nivo	12ヶ月以上	本報告

irAE: immune-related adverse event, ICI: immune checkpoint inhibitor, AKI: acute kidney injury, TIN: tubulointerstitial nephritis, CKD: chronic kidney disease. Ipi: イピリムマブ, Nivo: ニボルマブ, Pemb: ペムブロリズマブ.

既報ではICI投与後のTINに対しては血清クレアチニンのレベルに関係なく, ステロイド治療施行例が多く²⁾⁹⁾¹⁰⁾, ステロイド未治療で経過観察をした報告は少ない²⁾⁹⁾. 自然経過例でICIを再度投与されていた報告は2例²⁾⁹⁾のみであり, 腎機能の悪化はないが, 治療効果等の詳細は不明であった(表1). 本症例はTINに対しステロイド治療を施行せず, またICIを再投与し, PRを維持している.

irAEが出現した後の投与継続の見解についてはさまざまである. 既報では5年生存した16人中4人(25%)が, irAEによって治療を中断後に再投与なしで治療効果が持続している¹¹⁾. 本症例もirAEを発症した1コース目で中止し経過観察する方針も検討された. PR相当の腫瘍縮小

を認めたとはいえ, 腫瘍残存し, 腫瘍マーカーも高値を示した. また腫瘍残存に伴い膜性腎症による腎機能再増悪も懸念された. 以上より, 治療の継続が望ましいと判断し, 1.5~4ヶ月ごとに計5コースのニボルマブ投与を施行した. 既報でもirAE後の再投与例においても継続投与が可能であり治療効果を示している¹²⁾. 現在, 最終投与から1.5年無治療で腫瘍縮小が維持できている点からも, ニボルマブの投与継続は, 治療戦略としては有効であったと考える.

今回我々は膜性腎症合併と考えられた肺癌症例において, ニボルマブ投与に伴うTINを経験した. ニボルマブ再投与が可能であり, さらに治療効果を認めた症例を報

告することは重要であると考えた。

謝辞：今回、腎臓外来で診療いただきました当院内科Ⅱの楠 加奈子先生に感謝いたします。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関して申告なし。

引用文献

- 1) Zago G, et al. New targeted treatments for non-small-cell lung cancer—role of nivolumab. *Biologics* 2016; 10: 103–17.
- 2) Cortazar FB, et al. Clinicopathological features of acute kidney injury associated with immune checkpoint inhibitors. *Kidney Int* 2016; 90: 638–47.
- 3) Haratani K, et al. Association of immune-related adverse events with nivolumab efficacy in non-small-cell lung cancer. *JAMA Oncol* 2018; 4: 374–8.
- 4) Escandon J, et al. Interstitial nephritis in melanoma patients secondary to PD-1 checkpoint inhibitor. *J Immunother Cancer* 2017; 5: 3.
- 5) Lefaucheur C, et al. Membranous nephropathy and cancer: epidemiologic evidence and determinants of high-risk cancer association. *Kidney Int* 2006; 70: 1510–7.
- 6) AYTEKIN A, et al. A case of membranous glomerulopathy associated with lung cancer and review of the literature. *Mol Clin Oncol* 2017; 7: 241–3.
- 7) IZZEDINE H, et al. Renal effects of immune checkpoint inhibitors. *Nephrol Dial Transplant* 2017; 32: 936–42.
- 8) SISE ME, et al. Diagnosis and management of immune checkpoint inhibitor-associated renal toxicity: illustrative case and review. *Oncologist* 2019; 24: 735–42.
- 9) SHIRALI AC, et al. Association of acute interstitial nephritis with programmed cell death 1 inhibitor therapy in lung cancer patients. *Am J Kidney Dis* 2016; 68: 287–91.
- 10) WEBER JS, et al. Safety profile of nivolumab monotherapy: a pooled analysis of patients with advanced melanoma. *J Clin Oncol* 2017; 35: 785–92.
- 11) GETTINGER S, et al. Five-year follow-up of nivolumab in previously treated advanced non-small-cell lung cancer: results from the CA209-003 study. *J Clin Oncol* 2018; 36: 1675–84.
- 12) SANTINI FC, et al. Safety and efficacy of re-treating with immunotherapy after immune-related adverse events in patients with NSCLC. *Cancer Immunol Res* 2018; 6: 1093–9.

Abstract

Interstitial nephritis treated with nivolumab in lung cancer patients with membranous nephropathy

Machiko Matsumoto-Sasaki^a, Hidenori Mizugaki^a, Jun Sakakibara-Konishi^a, Keiichi Kondo^b, Yuichiro Fukasawa^c and Satoshi Konno^a

^aFirst Department of Medicine, Hokkaido University Hospital

^bSecond Department of Medicine, Hokkaido University Hospital

^cDepartment of Pathology, Sapporo City General Hospital

A 65-year-old woman was referred to our department of internal medicine for the examination of nephrotic syndrome. She had a history of proteinuria half a year prior. A tumor shadow was pointed out in the lower lobe of the left-sided lung and she was sent to our department. The patient was diagnosed with primary lung squamous cell carcinoma (cStage IV). In addition, she was diagnosed as having membranous nephropathy, which was the cause of her nephrotic syndrome. There was exacerbation in the primary site after the first treatment, and nivolumab was started as the second treatment. A Grade 2 creatinine level elevation was observed on the fifth day of the first course, and a renal biopsy was performed. Histopathological diagnoses were membranous nephropathy and tubulointerstitial nephritis. Nivolumab was administered every 1.5 to 4 months to maintain a partial response.