

●症 例

ニボルマブ投与後に微小変化型ネフローゼ症候群を発症した悪性胸膜中皮腫の1例

石田 真樹 鈴本 潤 坂口 才
田宮 暢代 土谷美知子 長坂 行雄

要旨：72歳男性。検診で左胸水を指摘された。左胸膜結節の生検で悪性胸膜中皮腫cT4N2M0 Stage IVと診断した。シスプラチン (cisplatin : CDDP), ペメトレキセド (pemetrexed : PEM) を2コース投与後に左胸膜結節は増大しニボルマブ (nivolumab) に変更した。ニボルマブ投与前は少量の蛋白尿を認めたが血清アルブミン値は正常であった。3コースの投与終了時より尿の泡立ちに気づき、蛋白尿の悪化と血清アルブミン値低下を認め腎生検を行った。糸球体に細胞増殖、膜性変化、半月体形成はなく、微小変化型ネフローゼ症候群と診断しステロイドを開始した。ニボルマブ投与後にネフローゼ症候群を発症したことより、免疫関連有害事象と考えられた。

キーワード：悪性胸膜中皮腫, ニボルマブ, 微小変化型ネフローゼ症候群, 免疫関連有害事象

Malignant pleural mesothelioma, Nivolumab, Minimal change nephrotic syndrome, Immune-related adverse effect (irAE)

緒 言

免疫チェックポイント阻害薬の使用によりネフローゼ症候群を発症した報告は少ない。今回、悪性胸膜中皮腫に対してニボルマブ (nivolumab) 投与後も蛋白尿が持続し、尿管管間質にCD8優位のリンパ球浸潤を伴う微小変化型ネフローゼ症候群を発症した1例を経験したので報告する。

症 例

患者：72歳, 男性。

主訴：尿の泡立ち。

既往歴：高血圧症。

生活歴：喫煙 20本/日×22年。

職業歴：塗装業務 (約10年間のアスベスト曝露歴あり)。

現病歴：20XX年9月に検診で左胸水を指摘され当科を受診した。胸部単純X線検査で少量の左胸水と胸膜直下に複数の結節影 (Fig. 1A), 胸部造影CTで左胸膜肥厚, 左肺動脈・左胸骨傍リンパ節の腫大を認めた (Fig. 1B)。

左胸膜結節のCTガイド下生検とPET-CTで、上皮型の悪性胸膜中皮腫T4 (縦隔臓器浸潤) N2 (同側内胸リンパ節転移) M0 Stage IV (Fig. 2) と診断した。同年11月よりシスプラチン (cisplatin : CDDP) 60mg/m², ペメトレキセド (pemetrexed : PEM) 500mg/m²を導入したが、2コース後に左胸膜結節は増大しprogressive diseaseとなった (Fig. 1C, D)。2次治療として20XX+1年1月にニボルマブを導入した。ニボルマブ投与前に少量の蛋白尿を認めたが血清アルブミン値は正常であった。ニボルマブの3コース投与終了時より尿の泡立ちを自覚した。尿蛋白定性 (4+) を認めネフローゼ症候群の疑いで入院とした。

入院時現症：体温37.0℃, 血圧99/55mmHg, 脈拍81回/分・整, 呼吸数16回/分, SpO₂ 99% (室内気), 意識清明。顔面浮腫なし。心音整, 心雑音なし。呼吸音は左肺底部で低下。腹部に異常なし。両側下腿に圧痕性浮腫あり。

検査所見 (Table 1)：シスプラチン, ペメトレキセド投与前は低アルブミン血症と軽度の蛋白尿を認めた (Table 1A)。ニボルマブ3コース投与終了後も低アルブミン血症と蛋白尿あり。補体の低下はない。尿蛋白選択性指数は0.013と高選択性であった (Table 1B)。ニボルマブの投与後に腎機能の低下を認めた。

画像所見 (Fig. 1E, F)：胸部造影CTで左胸膜肥厚, 複数の胸膜結節あり, 胸膜結節はニボルマブ投与後に縮小した。左胸水貯留あり。

連絡先：石田 真樹

〒607-8062 京都府京都市山科区音羽珍事町2

洛和会音羽病院呼吸器内科

(E-mail: rakuwa116132@gmail.com)

(Received 15 Jul 2020/Accepted 16 Nov 2020)

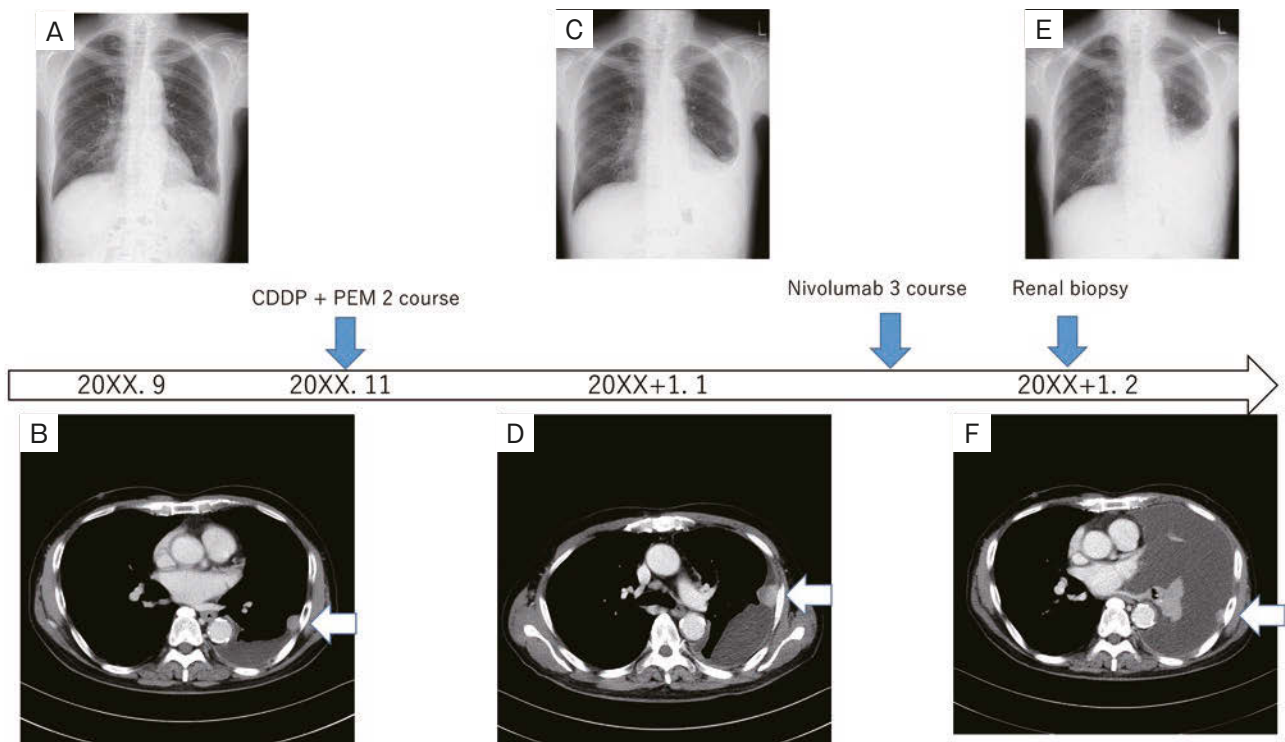


Fig. 1 Clinical course. (A, B) Chest radiograph and contrast-enhanced CT showed a left pleural nodule (B: arrow) and a left pleural effusion at the initial diagnosis. (C, D) After two courses of CDDP and PEM, contrast-enhanced CT showed an increase in size of the pleural nodule (D: arrow). We changed the regimen to nivolumab. (E, F) After three courses of nivolumab, contrast-enhanced CT showed a reduction of the left pleural nodule despite an increase of pleural effusion (F: arrow). CDDP: cisplatin, PEM: pemetrexed.

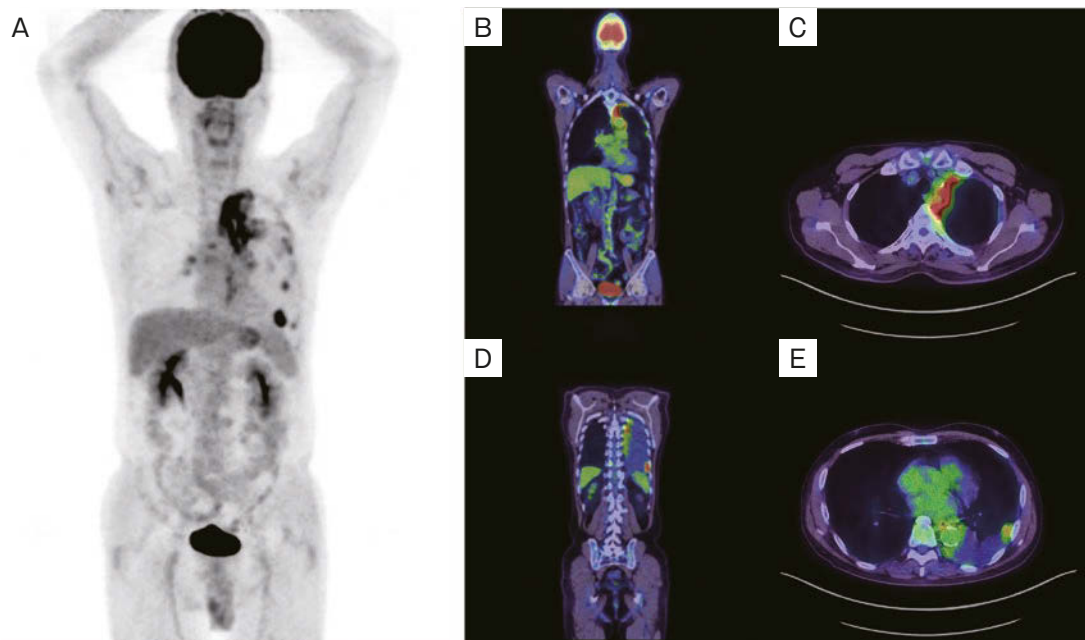


Fig. 2 PET-CT. (A-E) The tumor involves a mediastinal organ and is unresectable.

入院後経過：蛋白尿が持続し低アルブミン血症があったため、ネフローゼ症候群（Common Terminology Cri-

teria for Adverse Events Version 5.0 Grade 3）と診断した。高選択性の蛋白尿を呈したため微小変化型ネフロー-

Table 1 Laboratory data

| A. Before administration of CDDP/PEM | | | | | |
|--------------------------------------|----------------------------|---------|------------------------------|-------------|------|
| Hematology | Biochemistry | Urine | | | |
| WBC | 4,200/μL | TP | 7.7 g/dL | Qualitative | |
| Neutro | 68.7% | Alb | 3.9 g/dL | Protein | (1+) |
| Lymp | 21.4% | T-bil | 0.5 mg/dL | Glucose | (-) |
| Eos | 1.4% | AST | 21 U/L | | |
| Hb | 14.4 g/dL | BUN | 17.9 mg/dL | | |
| MCV | 93.9 fL | Cre | 0.79 mg/dL | | |
| Plt | 23.3 × 10 ⁴ /μL | eGFR | 74 mL/min/1.73m ² | | |
| | | LDL-cho | 70 mg/dL | | |
| | | Na | 139 mmol/L | | |
| | | K | 3.9 mmol/L | | |
| | | Cl | 102 mmol/L | | |

CDDP: cisplatin, PEM: pemetrexed.

| B. On admission | | | | | |
|-----------------|----------------------------|---------|------------------------------|---|--------------|
| Hematology | Biochemistry | Urine | | | |
| WBC | 4,300/μL | TP | 6.9 g/dL | Qualitative | |
| Neutro | 72.8% | Alb | 2.5 g/dL | Protein | (4+) |
| Lymp | 16.2% | T-bil | 0.5 mg/dL | Glucose | (-) |
| Eos | 0.9% | AST | 31 U/L | Sediment | |
| Hb | 10.3 g/dL | BUN | 18.9 mg/dL | RBC | 1-4/HPF |
| MCV | 96.8 fL | Cre | 1.07 mg/dL | Protein quantification (partial urine) | 877.8 mg/dL |
| Plt | 24.2 × 10 ⁴ /μL | eGFR | 54 mL/min/1.73m ² | UN (urine) | 366 mg/dL |
| Others | | T-cho | 239 mg/dL | Na (urine) | 78 mg/dL |
| C ₃ | 165 mg/dL | LDL-cho | 81 mg/dL | IgG selectivity index | 0.013 |
| C ₄ | 41 mg/dL | Na | 139 mmol/L | β ₂ microglobulin | 3,400 μg/L |
| IgG | 2,481 mg/dL | K | 3.9 mmol/L | NAG | 56.6 U/L |
| | | Cl | 102 mmol/L | Cr (urine) | 89.3 mg/dL |
| | | | | Protein/Cre ratio | 0.100 |
| | | | | β ₂ microglobulin/Cre ratio | 0.003 |
| | | | | Urine collection | |
| | | | | Urine volume | 1,567 mL/day |
| | | | | Urine protein content | 10.02 g/day |

NAG: N-acetyl-β-D-glucosaminidase.

ゼ症候群を疑った。第2病日に右腎生検を行い糸球体に細胞増殖や膜性変化、半月体形成のない微小変化型ネフローゼ症候群と診断した (Fig. 3A)。蛍光抗体法ではIgM沈着をメサンギウム領域に認め (Fig. 3B)、電子顕微鏡ではびまん性に足突起の癒合を認めた (Fig. 3C)。尿細管間質にCD8優位のリンパ球浸潤がある (Fig. 3D-F) 間質性腎炎で、既報¹⁾と同様に細胞障害型の炎症反応の関与がありニボルマブによる免疫関連有害事象 (immune-related adverse effect : irAE) が示唆された。ネフローゼ症候群に対してプレドニゾロン (prednisolone) 50mg/日の内服を開始した。2週間後より下腿浮腫は改善し、1日尿蛋白定量も減少した。高血圧症の悪化や体重増加は認めなかった。現在はニボルマブを中止して経過観察中である。

考 察

悪性胸膜中皮腫に対するニボルマブ投与後のirAEの発症割合は76% (26/34人) で上気道炎や体重減少が多い²⁾。急性腎障害の割合は別の報告では4% (1/26人) と少ない³⁾。本例では蛋白尿3.5g/日以上が持続し低アルブミン血症、急性腎障害、浮腫を生じて尿蛋白選択性指数0.013と選択性の高い蛋白尿を呈したが、腎生検で糸球体に細胞増殖や膜性変化、半月体形成を認めず、尿細管間質にリンパ球浸潤があったため、微小変化型ネフローゼ症候群および急性間質性腎炎と診断した。

ニボルマブを悪性黒色腫に投与し微小変化型ネフローゼ症候群を発症した報告はあるが、ニボルマブを悪性胸膜中皮腫に投与して微小変化型ネフローゼを発症した報告は少ない⁴⁾。また悪性腫瘍に関連した微小変化型ネフ

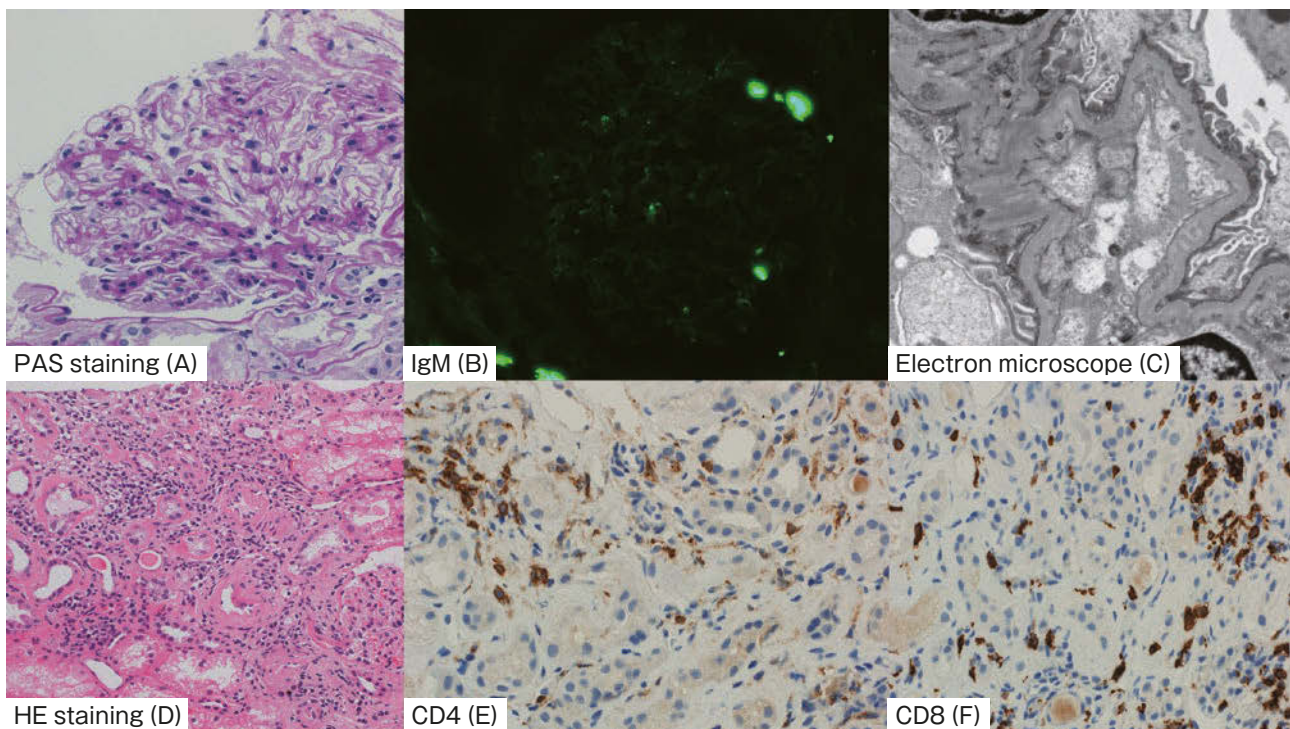


Fig. 3 Pathological findings. The glomeruli did not show remarkable changes on PAS staining (A). We found IgM deposits in the intraglomerular mesangial area (B) and diffuse foot process adhesions with the electron microscope (C). There is a lymphocytic infiltrate around the tubules (D), and immunostaining revealed CD8 dominated lymphocyte infiltration in the tubular interstitium (E, F). PAS staining: periodic acid-Schiff staining, HE staining: hematoxylin-eosin staining.

ローゼ症候群はホジキンリンパ腫での報告が多く⁵⁾、悪性胸膜中皮腫に関連した微小変換型ネフローゼ症候群の報告はあるが少ない⁶⁾⁷⁾。本例は悪性胸膜中皮腫の診断時にはネフローゼ症候群の発症は認めなかった。またネフローゼ症候群を生じる非ステロイド性抗炎症薬の内服歴はなく、それ以外に薬剤の内服歴も認めなかった。一次治療として用いたペメトレキセドにより微小変換型ネフローゼ症候群を発症した報告はある⁸⁾が、ペメトレキセド投与3ヶ月後でのニボルマブ投与前の血清クレアチニン値は0.75mg/dLと腎機能低下は認めず、蛋白尿や血清アルブミン値の低下はなかったためペメトレキセドによる影響はないと考えた。ニボルマブ3コース投与終了後から低アルブミン血症と蛋白尿、急性腎障害を認めた経過から、irAEとしての腎病変のなかで最も多い急性間質性腎炎だけでなく微小変換型ネフローゼ症候群も発症したと考えた。

免疫チェックポイント阻害薬使用後に微小変換型ネフローゼ症候群を発症した報告^{9)~11)}をまとめた (Table 2)。ホジキンリンパ腫や悪性黒色腫での報告が多く、免疫チェックポイント阻害薬投与後18日~18ヶ月で微小変換型ネフローゼ症候群を発症している。免疫チェックポイント阻害薬としてはペムブロリズマブ (pembrolizum-

ab)、イピリムマブ (ipilimumab)、カムレリズマブ (camrelizumab) およびニボルマブが使用されていた。全例でプレドニゾロンによる治療が行われ、免疫チェックポイント阻害薬の再投与が行われた症例もあった。本例でも同様に、ニボルマブを中止し腎生検翌日より微小変換型ネフローゼ症候群と急性間質性腎炎に対してプレドニゾロン50mg/日の治療を行った。プレドニゾロンによる治療開始約2週間後より1日尿蛋白定量は減少、腎機能障害は改善しステロイドによる治療効果を認めた。

20XX+1年2月の胸部造影CTでは、胸膜結節の縮小を認めているが胸水は増加している。胸腔穿刺は施行していないがニボルマブを休薬し、微小変換型ネフローゼ症候群に対してステロイド、利尿薬を開始したところ、胸水の減少を認めたことからネフローゼ症候群による胸水が原因と考えている。

免疫チェックポイント阻害薬の使用後にirAEを発症した症例では、発症しなかった症例と比較して無増悪生存期間、全生存期間が改善したという報告がある¹²⁾。本例も現在ニボルマブを中止しているが休薬3ヶ月後でも悪化を認めずネフローゼ症候群は不完全寛解Ⅱ型に至った。ニボルマブの休薬、プレドニゾロンによる加療で、尿中 β_2 microglobulin (β_2 MG) は治療開始後約3ヶ月後に

Table 2 Cases of MCNS after immune checkpoint inhibitor treatment

| Immune checkpoint inhibitor | Disease | Age/Sex | Symptom | Days to onset | Treatment after MCNS | Reference |
|-----------------------------|------------------------|---------|--------------------|---------------|-------------------------|--------------|
| pembrolizumab | malignant melanoma | 68/M | weight gain | 18 days | nivolumab ipilimumab | 9 |
| pembrolizumab | Hodgkin lymphoma | 43/M | edema | 28 days | none | 10 |
| ipilimumab | malignant melanoma | 45/M | edema | 18 months | ipilimumab | 10 |
| camrelizumab | Hodgkin lymphoma | 40/M | edema | 30 days | none | 11 |
| nivolumab | malignant mesothelioma | 72/M | froth in the urine | 42 days | none | present case |

MCNS: minimal change nephrotic syndrome.

は正常化した。ネフローゼ症候群のコントロールが得られ悪性胸膜中皮腫の進行を認める場合に、ニボルマブの再投与を行う方針としている。悪性胸膜中皮腫においても、免疫チェックポイント阻害薬を使用し浮腫や蛋白尿が出現した場合は、irAEとしての急性間質性腎炎および微小変化型ネフローゼ症候群の発症を考える必要がある。

謝辞：最後に、腎生検を施行していただいた当院腎臓内科の石原仁毅先生、また病理診断をしていただいた当院病理診断科の安井 寛先生に謝辞を申し上げます。

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) Cortazar FB, et al. Clinicopathological features of acute kidney injury associated with immune checkpoint inhibitors. *Kidney Int* 2016; 90: 638-47.
- 2) Okada M, et al. Clinical efficacy and safety of nivolumab: results of a multicenter, open-label, single-arm, Japanese phase II study in malignant pleural mesothelioma (MERIT). *Clin Cancer Res* 2019; 25: 5485-92.
- 3) Quispel-Janssen J, et al. Programmed death 1 blockade with nivolumab in patients with recurrent malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Oncol* 2018; 13: 1569-76.
- 4) 小野薬品工業. オプジーボ.jp 安全性・適正使用情報. <https://www.opdivo.jp/basic-info/report/> (accessed on December 7, 2020)
- 5) Glasscock RJ. Secondary minimal change disease. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18 (Suppl 6): vi52-8.
- 6) Schroeter NJ, et al. Minimal-change nephrotic syndrome associated with malignant mesothelioma. *Arch Intern Med* 1986; 146: 1834-6.
- 7) Yildiz H, et al. Minimal change disease associated with malignant pleural mesothelioma: case report and review of the literature. *BMJ Case Rep* 2016; 2016: bcr2016217958.
- 8) 松原 雄, 他. 抗がん薬と急性腎障害. *日内会誌* 2018; 107: 865-71.
- 9) Glutsch V, et al. Response to combined ipilimumab and nivolumab after development of a nephrotic syndrome related to PD-1 monotherapy. *J Immunother Cancer* 2019; 7: 181.
- 10) Kitchlu A, et al. Nephrotic syndrome with cancer immunotherapies: a report of 2 cases. *Am J Kidney Dis* 2017; 70: 581-5.
- 11) Gao B, et al. Minimal change disease associated with anti-PD1 immunotherapy: a case report. *BMC Nephrol* 2018; 19: 156.
- 12) Maillet D, et al. Association between immune-related adverse events and long-term survival outcomes in patients treated with immune checkpoint inhibitors. *Eur J Cancer* 2020; 132: 61-70.

Abstract**A case of minimal change nephrotic syndrome after nivolumab treatment for malignant pleural mesothelioma**

Masaki Ishida, Jun Suzumoto, Chikara Sakaguchi,
Nobuyo Tamiya, Michiko Tsuchiya and Yukio Nagasaka
Department of Pulmonary Medicine, Rakuwakai Otowa Hospital

A 72-year-old male was referred to us five months ago as his medical check had disclosed asymptomatic left pleural effusion. A contrast-enhanced chest computed tomography (CT) revealed multiple pleural nodules with pleural effusion in his left chest. A diagnosis of malignant pleural mesothelioma of epithelioid type, cT4N2M0 Stage IV was made by a biopsy of the left pleural nodule. After two courses of cisplatin and pemetrexed, the left pleural nodule enlarged, and he was treated by nivolumab two months after. At the end of three courses of treatment, the patient noted froth in his urine. Laboratory examination showed proteinuria and decrease of plasma albumin. There was a little proteinuria before nivolumab administration and the serum albumin level had been normal. A renal biopsy showed no glomerular cell proliferation, no membranous changes, and no semilunar formation but CD8 dominant lymphocyte infiltration in the tubular interstitium. We diagnosed him as a case of minimal change nephrotic syndrome after nivolumab treatment. No progress of the tumor was observed three months after discontinuation of nivolumab treatment. Nephrotic syndrome in this patient was considered an immune-related adverse effect (irAE). Nephrotic syndrome as an irAE is a rare complication of treatment with immune checkpoint inhibitors, especially nivolumab. It has been reported only once in the treatment of malignant melanoma.