

維持透析中にイピリムマブ+ニボルマブ併用療法を行った 転移性腎細胞癌の1例

福岡赤十字病院泌尿器科

近松惣太郎*・空閑正樹・岡田達憲・秋武正和・清島圭二郎

(受付日: 2021年11月17日, 受理日: 2022年1月28日)

抄録:

イピリムマブ+ニボルマブ併用療法は現在進行腎癌の1次治療として投与されているが、血液透析患者に対する有効性や安全性については報告が少ないのが現状である。今回、維持透析中にイピリムマブ+ニボルマブ併用療法を行った転移性腎細胞癌の1例を経験した。

症例は58歳、女性。間質性腎炎に伴う慢性腎不全により維持透析中。右腎癌 cT1aN0M0 の診断で腹腔鏡下根治的右腎摘除術を施行し、病理は clear cell renal cell carcinoma であった。診断後9カ月で両肺に多発の小結節を認め肺転移が疑われた。International Metastatic RCC Database Consortium risk (IMDC) 分類で intermediate risk であり、イピリムマブ+ニボルマブ併用療法の方針とした。開始後は有害事象なく経過し4コース投与を継続し、肺結節の増大や新規病変の出現を認めなかった。以後はニボルマブ単剤の投与を2週間毎に継続し、明らかな有害事象なく投与を継続できている。

維持透析中の患者に免疫チェックポイント阻害薬を使用した報告は散見され、単剤・併用いずれにおいても安全に投与が可能で有効性を認める。血液透析患者の進行腎癌に対してイピリムマブ+ニボルマブ併用療法は治療の選択肢として十分検討できるが、免疫関連有害事象に対してステロイド投与をする際は合併症へ綿密な配慮が必要である。

(西日泌尿, 84: 414-419, 2022)

キーワード: 血液透析, ニボルマブ, イピリムマブ, 腎細胞癌

緒言

昨今、免疫チェックポイント阻害薬の適応は広がり続けており、様々な悪性腫瘍に対して投与されている。ニボルマブはヒト programmed cell death receptor-1 (PD-1) に対するヒト型 IgG4 モノクローナル抗体であり、抗原特異的 T 細胞を活性化させることで抗腫瘍効果を示す¹⁾。CheckMate025 試験において進行腎細胞癌への効果が認められ²⁾、本邦では2016年より腎細胞癌への適応が認められた。また、イピリムマブは CTLA-4 に対する抗体であり、T 細胞の抑制的調節を遮断することで抗腫瘍効果を示すことが2010年に悪性黒色腫で示された³⁾。近年、免疫チェックポイント阻害薬を併用することで生存期間延長に寄与することが知られ各癌種に対して有効性が示されてきた中で、腎細胞癌については2018年に CheckMate214 試験においてスニチニブと比

較してイピリムマブ+ニボルマブ併用療法が有意に生存期間を延長することが示された⁴⁾。現在、本邦のガイドライン⁵⁾では IMDC 分類で中/高リスクの進行淡明細胞型腎細胞癌に対して、イピリムマブ+ニボルマブ併用療法が1次治療として位置づけられている。

免疫チェックポイント阻害薬の適応が広がる一方で、血液透析患者における有効性や安全性については症例数も少なく報告が少ないのが現状である。今回、我々は腎細胞癌の再発への1次治療として維持透析中にイピリムマブ+ニボルマブ併用療法を施行した症例を経験したため報告する。

症例

患者 58歳、女性。

既往歴 間質性腎炎に伴う慢性腎不全により維持透析中。

病歴 X年7月に腹部エコーで右腎臓に37mm大の充実性病変を指摘されて当科紹介受診。CTで造影効果のある38mm大の腫瘤を認め、右腎癌 cT1aN0M0 の診

* 〒815-8555 福岡県福岡市南区大楠3丁目1-1
TEL 092-521-1211, FAX 092-522-3066

断となった (Fig. 1)。X 年 8 月に腹腔鏡下根治的右腎摘除術を施行した。病理は clear cell renal cell carcinoma, pT1a, Furman Grade 2, INFa (腎癌取り扱い規約第 4 版) であった。追加治療は行わず、以降は半年毎に造影 CT で再発・転移のフォローをしていた。X+1 年 5 月に両肺に多発の小結節を認め、肺転移が疑われた。

現症 KPS 90。ADL 自立。体重 43 kg。

転移診断時検査所見 Hb 9.5 g/dl と貧血を認めた。血液透析中であり、Cre 7.23 mg/dl であった。他、肝機能や電解質の異常は認めなかった。CT では右肺下葉に長径 6 mm 大の結節を認め、その他両肺に小結節が散在していた。他に明らかな遠隔転移を疑う所見やリンパ節腫大は認めなかった。

経過 初診時から 10 カ月での再発であり貧血を認めたため、IMDC 分類は intermediate risk と判断した。転移診断時には大腿骨頸部骨折術後で PS 低下していたため、リハビリで PS 改善後に治療開始する方針とした。転移診断後 3 カ月の時点で CT 撮影したところ、肺転移の増大と新規病変の出現を認めた。右肺下葉の結節は長径 9 mm 大に増大していた (Fig. 2, 3)。治療方針を相談の上でイピリムマブ+ニボルマブ併用療法を希望された。X+1 年 8 月より入院し前日に血液透析の上でイピリムマブ+ニボルマブ併用療法 (イピリムマブ: 1 mg/kg, ニボルマブ: 240 mg/body) を開始した。Infusion reaction など急性期有害事象なく経過した。翌日に血液透析を行った上で退院となった。

以降は他院で週 3 回の維持透析を行いながら、3 週間毎にイピリムマブ+ニボルマブの投与を行った。投与中は明らかな免疫関連有害事象なく経過し、計 4 コース投与した。CT を撮影したところ、肺転移は若干の増大を認めるものの長径 9.6 mm 大と投与前とほぼ同等のサイ

ズを維持していた (Fig. 4)。他、新規病変は認めなかった。

その後はニボルマブ単剤 (240 mg/body) を有害事象なく 2 週間毎に投与を継続できている。

考 察

免疫チェックポイント阻害薬はモノクローナル抗体製剤であり、各種受容体に結合することで作用を発揮する。モノクローナル抗体製剤は体内で通常の抗体と同様にペプチドやアミノ酸に代謝されたうえで胆汁や尿中へ排泄される⁶⁾。そのため、代謝に関しては腎機能の影響を受けない。加えて、その分子量の大きさから血液透析で除去されない。イピリムマブ (ヤーボイ[®]) およびニボルマブ (オプジーボ[®]) についてもそれぞれ添付文書上で腎機能はクリアランスに影響せず、透析性はないと言及されている⁷⁾⁸⁾。薬理学的に腎機能や血液透析のスケジュールに応じた容量や投与間隔などの調整は不要と報告されている⁹⁾。

本邦では血液透析患者において腎癌の発症が多いことが知られており、石川は多嚢胞化萎縮腎に腎癌が合併することを報告している¹⁰⁾。比較的若年に発生し、一般の 15 倍発生が多いとされている。加えて、腎癌治療の過程で外科的腎摘除が選択されることが多いため、腎摘除に伴い血液透析が導入されることもある。以上より、血液透析下において腎癌患者を加療する機会は少なくないと考えられる。しかし、ニボルマブおよびイピリムマブの各臨床試験では腎不全症例は除外されており^{2)~4)}、血液透析患者における有効性や安全性については報告が少ないのが現状である。

血液透析患者に対して免疫チェックポイント阻害薬を単独で使用した症例についてはいくつか報告を認める。

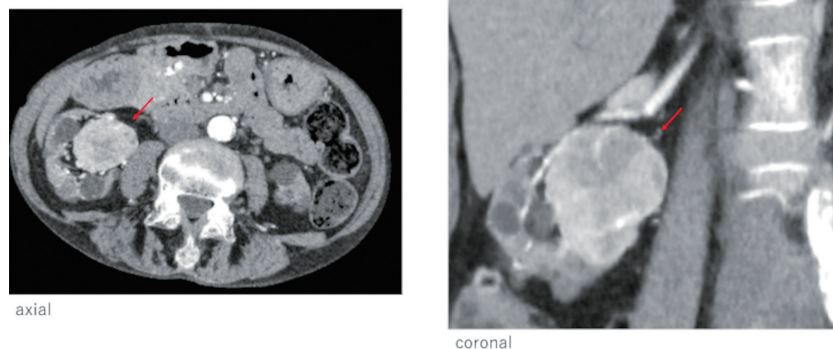


Fig. 1 Primary lesion before surgery. The tumor was 3 cm in diameter.



Fig. 2 Chest CT 3 months after metastasis detection. Lung metastasis had increased.

Carlo ら¹¹⁾は血液透析下の転移性明細胞性腎細胞癌に対して、4th-line としてニボルマブを投与した症例を報告している。明らかな有害事象なく投与が可能であり、転移巣に対しても著明な縮小効果を得られている。また、矢澤ら¹²⁾は維持透析中の進行非小細胞肺癌に対して、抗PD-1モノクローナル抗体であるペムブロリズマブを投与した症例を2例報告している。こちらについても1例は明らかな有害事象なく10コース投与が可能であったと述べられている。もう1例については投与後早期に脳梗塞を発症しているが、免疫チェックポイント阻害薬と血液透析の影響は不明である。血液透析中の患者に対してのイピリムマブ投与についてはCavalcante ら¹³⁾が悪性黒色腫での投与例を報告している。1例目の症例は軽度の皮膚症状が出現したもの、他に明らかな有害事象

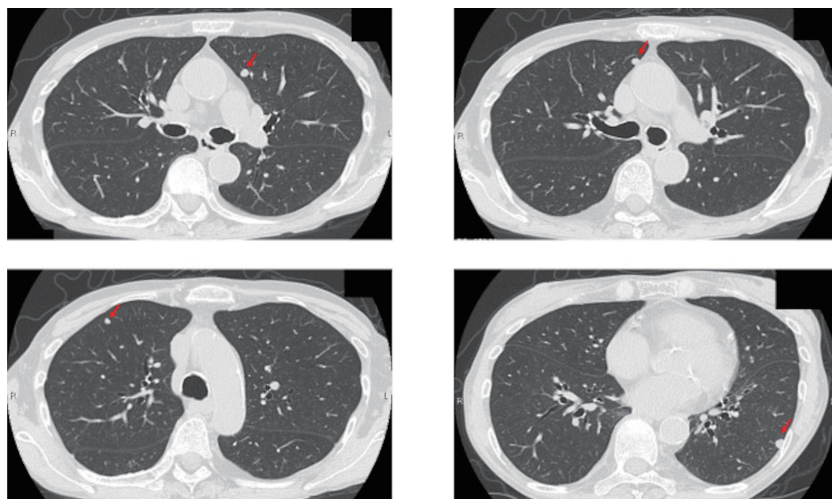


Fig. 3 Chest CT 3 months after metastasis detection. Several lung nodule had seen.

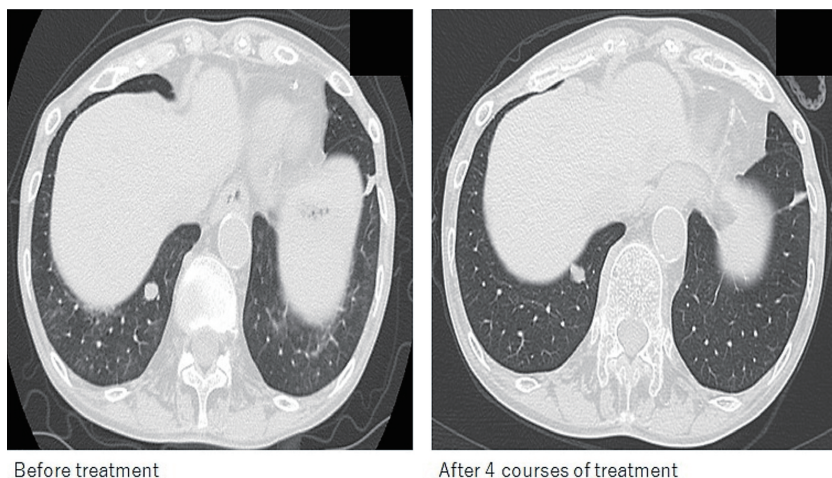


Fig. 4 The size of the nodule was almost the same.

なく投与できている。2例目についても Grade3 の皮疹が出現しステロイド内服が開始されたが、その後はコントロール良好に経過し、腫瘍についても縮小効果を認めている。また、Vitale ら¹⁴⁾は転移性腎細胞癌に対して血液透析下にニボルマブを投与した8症例を検討している。75% (6/8) の症例で疾患のコントロールが可能であり、Grade3 以上の有害事象が生じた症例も2例のみであったと報告している。このように血液透析下であっても免疫チェックポイント阻害薬単剤は安全かつ有効な治療の選択肢の一つとして検討に値すると考えられる。

血液透析中の進行腎癌に対しての免疫チェックポイント阻害薬同士の併用については Kobayashi ら¹⁵⁾が本症例と同様に血液透析患者の転移性腎細胞癌に対してイピリムマブ+ニボルマブ併用療法を施行した症例を報告している。本症例と同様に IMDC 分類 intermediate risk の血液透析中の腎細胞癌の再発症例に対してイピリムマブ+ニボルマブ併用療法を行っており、明らかな免疫関連の有害事象なく8カ月間投与を継続し、腫瘍の増大なく経過している。加えて、Iwaki ら¹⁶⁾も同様に IMDC 分類 intermediate risk の転移性腎癌の血液透析患者に対してイピリムマブ+ニボルマブ併用療法を実施し、有害事象なく治療を継続し転移巣の縮小効果を得られている。このように免疫チェックポイント阻害薬の併用についても血液透析下においても安全かつ有効な治療法として期待できるものと考えられる。

本症例は現在イピリムマブ+ニボルマブ併用療法により治療効果が得られているものの、今後疾患の増悪またはコントロール不良な有害事象の出現により治療方針を再検討しなければならなくなる可能性は十分にある。患者の全身状態や病状などを十分に考慮した上で検討する必要があるが、分子標的薬が治療の選択肢になるものとする。血液透析患者に対して分子標的薬を投与した報告はいくつか認められる。Czarnecka ら¹⁷⁾はスニチニブ、ソラフェニブ、パゾパニブといったチロシンキナーゼ阻害薬を血液透析患者に対して投与した8症例について報告している。いずれの症例についても安全に投与が可能であり、一定の治療効果を認めている。本邦では Ishihara ら¹⁸⁾が転移性腎細胞癌に対してアキシチニブを血液透析下に投与した8症例を報告している。良好な忍容性で有効性についても過去の報告と遜色なかったと述べている。以上のように、血液透析患者においても二次治療としてチロシンキナーゼ阻害薬の投与は十分な選択肢になりうるものと考えられる。

現在、腎癌治療ガイドラインでは進行腎癌に対する一次治療としてイピリムマブ+ニボルマブ併用療法に加え

て、免疫チェックポイント阻害薬とチロシンキナーゼ阻害薬を併用するペンブロリズマブ+アキシチニブ併用療法やアベルマブ+アキシチニブ併用療法が推奨されている。アキシチニブは前述の通り血液透析患者においても良好な忍容性と有効性を認めており¹⁸⁾、透析性もないと報告されているため¹⁹⁾、血液透析患者へも通常と同様に投与が可能であることが示唆される。加えて免疫チェックポイント阻害薬は一般に透析性がなく用量調整の必要なく投与が可能とされている⁹⁾。免疫チェックポイント阻害薬の併用投与および免疫チェックポイント阻害薬とチロシンキナーゼ阻害薬の併用投与は、安全性や有効性の報告はいまだ少ないものの薬理学的特性を考慮すると通常通りに投与が可能であることが示唆され、今後の症例の蓄積が期待される。

免疫チェックポイント阻害薬を投与するうえで留意すべき有害事象として免疫関連有害事象 (immune-related adverse events: irAE) がある。irAE のコントロール目的にはしばしばステロイドが投与されるが、CheckMate214 試験ではイピリムマブ+ニボルマブ併用療法が実施された35%の症例で高用量のステロイド (ブレドニゾロン換算で40mg/day 以上) の投与が必要になったと報告されている⁴⁾。加えて、ニボルマブ単剤の投与においても CheckMate025 試験では11.6%の症例で高用量ステロイドの投与を必要としている²⁰⁾。上記の通り、免疫チェックポイント阻害薬の投与時には高用量のステロイドの投与が必要となる可能性が十分にある。ステロイドの投与においては副作用のマネジメントがしばしば問題となる。血液透析患者では骨粗鬆症の割合が多いことが知られており、非血液透析患者と比較して骨折の割合が高く、骨折した際の1年間の生命予後が極端に悪くなるという報告もある²¹⁾。また、本邦では糖尿病性腎症が新規血液透析導入における原疾患の第1位を占めている。血糖コントロールは多くの血液透析患者において重要となる。さらに血液透析患者はシャント感染、尿路感染症、肺炎などの種々の感染症のリスクも高い。上記のような血液透析患者における合併症に重なる形でステロイドの投与によっても骨粗鬆症、高血糖、易感染性などが惹起される。本症例では幸い irAE の出現なく投与を継続できているが、特に血液透析患者においては irAE に対してステロイドの投与をする際はより綿密な対応が必要であることを留意する必要がある。

結 語

維持透析中にイピリムマブ+ニボルマブ併用療法を行った転移性腎細胞癌の1例を経験した。維持透析中で

あっても免疫チェックポイント阻害薬の併用は安全に投与が可能であり、疾患の治療に有効だと考えられた。免疫チェックポイント阻害薬とチロシンキナーゼ阻害薬の併用についても忍容性と有効性は保たれていることが予想され、今後の症例の蓄積が期待される。一方でirAEに対してステロイドの投与をする場合があり、その際は非血液透析患者と比較してより綿密な対応が必要となる。

利益相反

本論文における利益相反はない。

文献

- 1) Topalian, S. L. et al.: Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N. Engl. J. Med.* **366**: 2443-2454, 2012.
- 2) Motzer, R. J. et al.: Nivolumab versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma. *N. Engl. J. Med.* **373**: 1803-1813, 2015.
- 3) Hodi, F. S. et al.: Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N. Eng. J. Med.* **363**: 711-723, 2010.
- 4) Motzer, R. J. et al.: Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in advanced renal-cell carcinoma. *N. Eng. J. Med.* **378**: 1277-1290, 2018.
- 5) 株式会社メディカルレビュー社：腎癌診療ガイドライン 2017 年度版（2020 年アップデート）. 2020.
- 6) Keizer, R. J. et al.: Clinical pharmacokinetics of therapeutic monoclonal antibodies. *Clin Pharmacokinet.* **49**: 493-507, 2010.
- 7) Bristol-Myers Squibb: Opdivo package inserts. 2014.
- 8) Bristol-Myers Squibb: Yervoy package inserts. 2011.
- 9) 増田 広・他：泌尿器がんを有する血液透析患者への薬物療法 -指摘投与量と血液透析のタイミング-. *西日泌尿.* **82**: 343-349, 2020.
- 10) 石川 勲：透析患者と腎癌. *透析会誌.* **47**: 589-598, 2014.
- 11) Carlo, M. I. et al.: Response to nivolumab in a patient with metastatic clear cell renal cell carcinoma and end-stage renal disease on dialysis. *Eur. Urol.* **70**: 1082-1083, 2016.
- 12) 矢澤克昭・他：維持透析中にペンプロリズマブを投与した進行非小細胞肺癌の 2 例. *日呼吸誌.* **7**: 306-310, 2018.
- 13) Cavalcante, L. et al.: Ipilimumab was safe and effective in two patients with metastatic melanoma and end-stage renal disease. *Cancer Manag. Res.* **7**: 47-50, 2015.
- 14) Vitale, M. G. et al.: Immunotherapy in dialysis-dependent cancer patients: our experience in patients with metastatic renal cell carcinoma and a review of the literature. *Clinical Genitourinary Cancer.* **17**: 903-908, 2019.
- 15) Kobayashi, Y. et al.: Nivolumab and ipilimumab immunotherapy for hemodialysis patients with advanced renal cell carcinoma. *Current Oncology.* **27**: 225-228, 2020.
- 16) Iwaki, T. et al.: Safe administration of ipilimumab plus nivolumab to a dialysis patient with renal cell carcinoma. *IJU Case Reports.* **4**: 32-35, 2021.
- 17) Czarnecka, A. M. et al.: Feasibility, efficacy and safety of tyrosine kinase inhibitor treatment in hemodialyzed patients with renal cell cancer: 10 years of experience. *Future Oncol.* **11**: 2267-2282, 2015.
- 18) Ishihara, H. et al.: Efficacy and safety of axitinib for metastatic renal cell carcinoma in patients of hemodialysis for end-stage renal disease: Case series of eight patients. *Int J Urol.* **26**: 1081-1082, 2019.
- 19) Vuillemin, A. T. et al.: Hemodialysis does not impact axitinib exposure: clinical case of a patient with metastatic renal cell carcinoma. *Cancer Chemother Pharmacol.* **79**: 1273-1276, 2017.
- 20) Motzer, R. J. et al.: Nivolumab versus everolimus in patients with advanced renal cell carcinoma: updated results with long-term follow-up of the randomized, open-label, phase 3 CheckMate 025 trial. *Cancer.* **126**: 4156-4167, 2020.
- 21) Tentori, F. et al.: High rates of death and hospitalization follow bone fracture among hemodialysis patients. *Kidney Int.* **85**: 166-173, 2014.

METASTATIC RENAL CELL CARCINOMA TREATED WITH IPILIMUMAB PLUS NIVOLUMAB COMBINATION THERAPY DURING HEMODIALYSIS : A CASE REPORT

SOTARO CHIKAMATSU, NAOKI KUGA, TATSUNORI OKADA,
MASAKAZU AKITAKE AND KEIJIRO KIYOSHIMA

Department of Urology, Fukuoka Red Cross Hospital, Fukuoka, Japan

Abstract :

Combination therapy comprising ipilimumab plus nivolumab is currently administered as first-line therapy for advanced renal cancer. However, there are few reports on its efficacy and safety in hemodialysis patients. We present a case of metastatic renal cell carcinoma treated with ipilimumab plus nivolumab combination therapy during maintenance hemodialysis.

The patient was a 58-year-old woman. She was on maintenance hemodialysis due to chronic renal failure associated with interstitial nephritis. She underwent laparoscopic right radical nephrectomy under the diagnosis of right renal carcinoma cT1aN0M0, and the pathology was clear cell renal cell carcinoma. Nine months after diagnosis, multiple nodules were found in both lungs, suggesting pulmonary metastasis. She was classified as intermediate risk according to the IMDC classification. She was treated with ipilimumab plus nivolumab combination therapy, which was continued without any adverse events. After 4 courses, there was no increase in the lung nodules or appearance of new lesions. Since then, nivolumab monotherapy has been administered every two weeks.

There have been several reports on the use of immune checkpoint inhibitors in patients on maintenance hemodialysis, and they can be administered safely with good therapeutic effects. Combination therapy comprising ipilimumab plus nivolumab is a viable treatment option for advanced renal cancer in hemodialysis patients, but careful consideration of complications is needed when administering steroids for immune-related adverse events.

(Nishinohon J. Urol. **84** : 414-419, 2022)

key words : hemodialysis, nivolumab, ipilimumab, renal cell carcinoma
