

腎細胞癌に対する複合免疫療法において 異なる機序の急性肝障害を呈した2例

山口大学大学院医学系研究科泌尿器科学講座¹⁾ 山口県立総合医療センター泌尿器科²⁾
JA 山口厚生連 長門総合病院 泌尿器科³⁾ 山口大学大学院医学系研究科消化器内科学講座⁴⁾
済生会山口総合病院 消化器内科⁵⁾ 山口大学医学系研究科基礎検査学⁶⁾
山口大学医学部附属病院病理診断科⁷⁾

馬場智枝子*¹⁾・平田 寛¹⁾・松本洋明²⁾・松山豪泰³⁾・大野高嗣⁴⁾
日高 勲⁵⁾・高見太郎⁴⁾・河野裕夫⁶⁾・星井嘉信⁷⁾・白石晃司¹⁾

(受付日: 2023 年 8 月 1 日, 受理日: 2024 年 1 月 19 日)

抄録:

症例1は46歳, 女性。根治的左腎摘除術施行(病理: Clear cell carcinoma, Fuhrman Grade3, pT-1bN0M0)の多発肺転移による再発に対して, ペンプロリズマブ+アキシチニブ治療が選択された。アキシチニブの先行投与は問題なかったが, ペンプロリズマブ投与2週間後よりAST及びALTが上昇した。肝生検を施行したところ, 肝実質にCD8陽性細胞を主体としたリンパ球の著明な浸潤を認め, 免疫関連有害事象(Immune-related adverse events: irAE)による急性肝障害(Grade3)と診断した。症例2は70歳, 男性。左腎癌多発肺転移・脳転移(clear cell carcinoma, cT3aN0M1)の診断で, ペンプロリズマブ+アキシチニブ治療が選択された。初回投与3週間後より徐々にAST及びALTの上昇を認めていたが, 脳浮腫予防として処方されていたベタメタゾンの漸減・中止後, AST及びALTの急上昇をきたし, 肝障害(Grade4)と診断された。肝生検では, 肝実質にCD8陽性細胞を主体としたリンパ球の浸潤と, 門脈域のリンパ球・好酸球の浸潤を認め, irAEとアキシチニブによる薬剤性肝障害の合併と診断した。複合免疫療法は従来の治療を上回る有効性を示しており, 今後発展が見込まれるが, 肝障害出現時の鑑別が困難なケースがあり, 早期の専門医へのコンサルトの重要性が示唆された。

(西日泌尿. 86 : 237-244, 2024)

キーワード: 腎細胞癌, 免疫チェックポイント阻害薬, 薬剤性肝障害, 免疫関連有害事象, 肝生検

緒 言

転移性腎細胞癌の治療は, 2006年以降スニチニブを始めとする分子標的治療薬による治療が主流だったが, 免疫チェックポイント阻害薬(Immune checkpoint inhibitors: ICI)が登場し, 従来の分子標的治療薬を上回る全生存期間や無増悪生存期間を示した臨床試験は大きなインパクトを与えた¹⁾。

ICI治療においては, 腫瘍微小環境を考慮に入れた相性のよいパートナーの併用により, 治療効果の向上が期待されている。血管新生因子阻害薬(VEGF-TKI)は

腫瘍血管を抑制する機序に加え, Myeloid-derived suppressor cells (MDSC) など免疫抑制性の骨髄由来細胞を抑制する作用もあるとの報告がある²⁾。また, VEGFの暴露によってCD8陽性T細胞におけるPD-1やCTLA-4, TIM-3, LAG-3などの発現が誘導されて疲弊T細胞の割合が増加し, VEGFの阻害によりその割合は減少するという報告もある³⁾。VEGF-TKIはICIのさらなる治療効果の改善が期待でき, 今後, 複合免疫療法は進行性腎細胞癌の一次全身治療としてますます重要になってくると考えられる。

一方で, 複合免疫療法では, 単剤に比べより強い副作用が出ることが懸念される。分子標的治療薬は, 薬剤性肝障害の頻度が比較的高い薬剤であり, 日本人における従来のアキシチニブ単独療法では, AST上昇が23%,

* 〒755-8505 山口県宇部市南小串1-1-1
TEL 0836-22-2275, FAX 0836-22-2276
E-mail a010ubu@yamaguchi-u.ac.jp

ALT上昇が23%, Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Grade3/4に限るとAST上昇が3%, ALT上昇が2%と報告されている⁴⁾。一方, ICIの使用では, irAEの肝障害が多く報告されている^{5~7)}。今回, 転移性腎細胞癌に対して施行された複合免疫療法中に急性肝障害を認めた2例を経験した。肝生検により異なる機序の肝障害を診断することができ, 適切な治療につなげることができたので, 経過と肝生検の結果をあわせて報告する。

症 例 1

症例 46歳, 女性

主訴 全身倦怠感

既往歴 慢性関節リウマチ

現病歴 検診にて44歳時に左腎腫瘍を指摘, 根治的左腎摘除術施行(病理: Clear cell carcinoma, Fuhrman Grade3, pT1bN0M0)。術後2年7カ月のCTで多発肺転移を指摘され, 当科に紹介となった。IMDC分類はfavorable riskと診断した。関節リウマチの既往があったが寛解状態と判断され, 膠原病内科コンサルト後, ペンブロリズマブ+アキシチニブ併用療法の方針となった。ICIによる関節リウマチの再燃を懸念したためアキシチニブを2カ月投与し, 副作用がないことを血液検査含めて確認し, ペンブロリズマブの初回投与を行った。ペンブロリズマブ投与から15日後, AST 113 U/L, ALT 188 U/Lに上昇。同日からアキシチニブも休薬したが, 5日後(投与20日後), 肝酵素はAST 361 U/L, ALT 562 U/Lとさらに上昇し, irAEによる肝障害(Grade3)疑いで緊急入院となった。

内服薬 プレドニゾロン (7.5 mg/day), サラゾスルファピリジン (500 mg/day), イグラチモド (25 mg/day)。

アレルギー歴 なし

身体所見 身長 149 cm, 体重 44 kg。意識清明。血圧 132/80 mmHg, 脈拍 90/分, 体温 36.4 度, SpO₂ 99% (室内気)。眼瞼結膜貧血なし, 眼球結膜黄染あり。腹部 平坦・軟, 圧痛なし。下腿浮腫なし

検査所見 <血液検査> RBC $4.50 \times 10^6/\mu\text{L}$, Hb 12.2 g/dL, WBC $5.79 \times 10^3/\mu\text{L}$ (分画異常なし), Plt $21.0 \times 10^4/\mu\text{L}$, CRP 0.06 mg/dL, TP 6.9 g/dL, Alb 4.1 g/dL, IgG 955.2 mg/dL, IgE 54 IU/mL, T-Bil 0.5 mg/dL, D-Bil 0.2 mg/dL, AST 361 U/L, ALT 562 U/L, LDH 323 U/L, ALP 102 U/L, γ -GTP 38 U/L, ChE 186 U/L, UA 4.8 mg/dL, Cr 0.79 mg/dL, BUN 12 mg/dL, Na 139 mmol/L, K

3.8 mmol/L, TSH 0.96 mIU/L, FT3 2.2 pg/mL, FT4 1.3 ng/dL, コルチゾール 2.0 $\mu\text{g/dL}$, KL-6 176 U/mL, 抗核抗体 <40 倍

<感染症> HBs 抗原 (-), HBs 抗体 (-), HBc 抗体 (-)

<腹部超音波検査> 肝萎縮認めず, 肝臓含め器質的な異常なし

経過 入院当日 (アキシチニブ休薬6日目), AST/ALTが上昇しており, ペンブロリズマブによるirAEを疑って, 同日よりステロイドパルス (メチルプレドニゾロン 500 mg $\times$ 3日間) を施行した。第6病日に当院消化器内科にて肝生検施行。肝生検の結果, 肝実質にリンパ球の著明な浸潤を認め, これらのリンパ球は免疫染色でCD8陽性細胞であることが確認されたため, irAEによる急性肝障害と診断された (Fig. 1)。その後, プレドニゾロン 50 mg よりステロイド投与を再開し, 第7病日にはAST 280 U/L, ALT 532 U/L, 第11病日にさらにAST 207 U/L, ALT 486 U/Lに低下した。第12病日よりプレドニゾロン 40 mg/日に減量, ウルソデオキシコール酸 600 mgの併用を開始した。第14病日にAST 152x U/L, ALT 384 U/Lに低下, 第21病日にAST 97 U/L, ALT 241 U/Lと低下したためプレドニゾロン 30 mg/日に減量した。第28病日にはAST 73 U/L, ALT 174 U/Lと低下したため, アキシチニブを再開した。第35日にfollow-upのCTを撮像し, 肺転移の縮小を認めた。第37病日, AST 55 U/L, ALT 133 U/Lと低下し, 退院となった。

その後, 外来でアキシチニブを継続しながら, プレドニゾロン 7.5 mg/日まで漸減を行ったところ, 第77病日の血液検査でAST 284 U/L, ALT 458 U/Lと上昇した。アキシチニブを休薬したが, 第85病日の血液検査でAST 553 U/L, ALT 677 U/Lとさらに上昇して

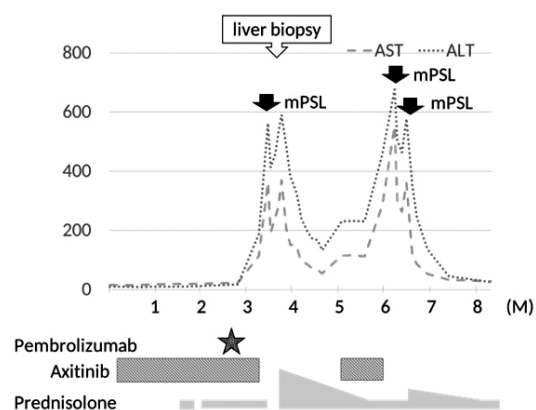


Fig. 1 Clinical course of Case 1

おり、再入院となった。

前回入院時の肝生検の結果をふまえ、irAEによる肝障害の再燃と判断し、第86～88病日ステロイドパルス施行（メチルプレドニゾロン 500 mg×3日間）。第90病日、AST 263 U/L、ALT 464 U/Lまで低下するも、第93病日にAST 360 U/L、ALT 578 U/Lと上昇したため、第94～96病日に再度ステロイドパルス施行（同量）。第97病日にAST 114 U/L、ALT 351 U/L、第98病日にAST 86 U/L、ALT 243 U/Lに低下。第100病日のCTにて肺転移巣はさらに縮小を認めた。第101病日に退院した（Fig. 2）。

その後、外来でプレドニゾロン 7.5 mg/日まで漸減され、現在はリウマチ科からの処方で4 mg/日を内服している。アキシチニブは退院1カ月後から4 mg/日で再開し、肝障害の再燃がなかったため、7 mg/日で継続中である。初診から2年5カ月経過した現在、肺病変はPRを維持している。

症 例 2

症例 70歳、男性

主訴 全身倦怠感・食欲不振

現病歴 左下肢の感覚障害、ふらつき、部分てんかん発作による転倒で救急搬送され、画像検査で左腎癌多発肺転移・脳転移が疑われ入院。腎腫瘍生検にて、clear cell carcinoma, Fuhrman Grade3と診断され、脳転移に対してサイバーナイフによる治療後、当科転科となった。左腎細胞癌多発肺転移・脳転移 cT3aN0M1, IMDC分類 intermediate riskの診断で、ペンプロリズマブ＋アキシチニブ併用療法を開始。初回投与3週間後（23日）より徐々にAST及びALTが上昇したため、2回目のペンプロリズマブは中止し、アキシチニブのみ継続していた。脳外科で処方されていたベタメタゾン（0.5 mg）が初回投与35日後に中止された後、AST及びALTの

急上昇をきたし、初回投与65日後、全身倦怠感・食欲不振を主訴に受診。AST 823 U/L、ALT 1362 U/Lと肝障害（Grade4）を認め、同日、精査加療目的に入院となった。

既往歴 特記なし、肝疾患（ウイルス性肝炎含む）の既往なし

内服薬 なし

アレルギー歴 特記なし

身体所見 身長 165 cm、体重 41 kg。意識清明。血圧 126/90 mmHg、脈拍 99/分、体温 36.7 度、SpO₂ 95 %（室内気）。眼瞼結膜貧血なし、眼球結膜黄染あり。腹部 平坦・軟、圧痛なし。下腿浮腫なし

検査所見 <血液検査> RBC $4.65 \times 10^6/\mu\text{L}$ 、Hb 15.3 g/dL、WBC $7.89 \times 10^3/\mu\text{L}$ （Neutro 44.0 %、Eos 8.1 %、Baso 0.8 %、Lymph 37.1 %、Mono 10.0 %）、Plt $16.3 \times 10^4/\mu\text{L}$ 、CRP 0.73 mg/dL、TP 6.2 g/dL、Alb 3.7 g/dL、IgG 824.6 mg/dL、IgE 27 IU/mL、T-Bil 4.8 mg/dL、D-Bil 3.6 mg/dL、AST 823 U/L、ALT 1362 U/L、LDH 458 U/L、ALP 509 U/L、 γ -GTP 542 U/L、ChE 231 U/L、UA 5.2 mg/dL、Cr 0.75 mg/dL、BUN 17 mg/dL、Na 135 mmol/L、K 3.8 mmol/L、TSH 1.51 mIU/L、FT3 2.9 pg/mL、FT4 1.4 ng/dL、コルチゾール 13.4 $\mu\text{g/dL}$ 、KL-6 729 U/mL

<感染症> HBs 抗原 (-)、HBs 抗体 (-)、HBc 抗体 (-)

<腹部超音波検査> 肝萎縮なし、腹水なし。胆石や総胆管結石認めず。

経過 血液検査は好酸球が8.1 %と軽度増加し、ベタメタゾン中止後に肝障害が増悪した経過よりアキシチニブによるアレルギー性の薬物性肝障害を疑った。ペンプロリズマブによるirAEも否定できず、再投与は行わない方針とした。アキシチニブを中止し、第2病日～4病日までメチルプレドニゾロン 1 mg/kg/day を投与し、

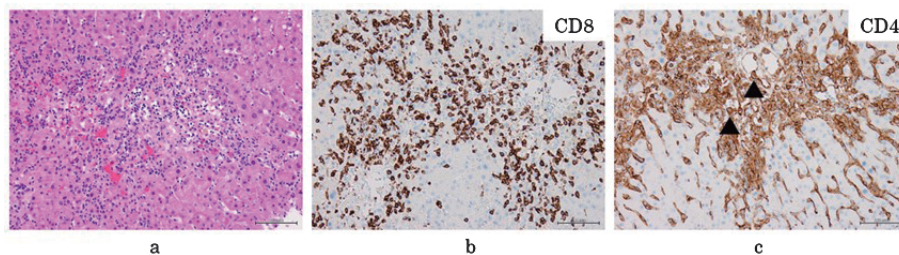


Fig. 2 Microscopic appearance. a. Hematoxylin-eosin staining shows lobular hepatitis and infiltration of lymphocytes. b. c. Immunohistochemical staining shows that the number of CD8+ lymphocytes was markedly higher than that of CD4+ lymphocytes. Arrowheads indicate CD4+ lymphocytes.

第5病日よりプレドニゾロン0.5 mg/kg/dayの内服を行った。第5病日にAST 171 U/L, ALT 590 U/L, 第8病日にAST 67 U/L, ALT 300 U/L, 第12病日にAST 42 U/L, ALT 168 U/Lと順調に低下した。好酸球は第2病日の10.0%をピークに低下, 以降は1%前後で経過した。第13病日に肝生検を行い, 特に合併症を認めず, 第15病日に退院となった (Fig. 3)。

肝生検では, 肝実質にリンパ球の浸潤があり, 多くがCD8陽性細胞だった。同時に門脈域にもリンパ球が多くみられ好酸球も散見されたため, irAEと薬剤性肝障害の合併と診断した (Fig. 4)。

退院1カ月後, AST 14 U/L, ALT 13 U/Lと肝酵素は正常範囲内に回復しており, スニチニブ12.5 mgを4週投与・2週休薬のスケジュールで開始した。肝酵素は正常範囲内, 好酸球も5%以内で経過し明らかな副作用は認めなかった。スニチニブ開始10カ月後に肺転移・脳転移の新規病変が出現し, PDと診断した。多発脳転移に対する全脳照射と3次治療のカボザンチニブが開始されたが, 食欲不振によるADL低下のため, 自宅生活が困難となり転院加療となっている。

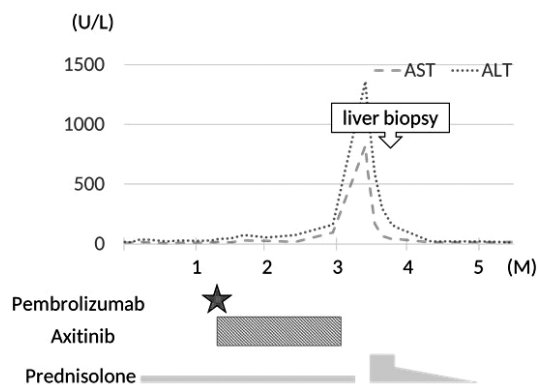


Fig. 3 Clinical course of Case 2

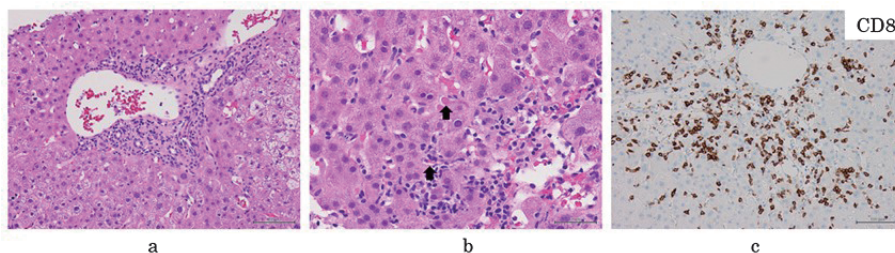


Fig. 4 Microscopic appearance. a. b. Hematoxylin-eosin staining shows lobular hepatitis, infiltration of lymphocytes and eosinophils. Arrows indicate eosinophils. c. The immunohistochemical picture shows that most of the lymphocytes are CD8+ cells.

考 察

ICIは従来の抗がん剤とは異なり, 腫瘍に対する免疫寛容を調整することによって, 抗腫瘍効果を発揮している。

通常, がん細胞を取り込んだ抗原提示細胞 (antigen presenting cell: APC) は, がん細胞の遺伝子変異を組織適合性抗原 (major histocompatibility: MHC) 上にネオアンチゲンとして提示し, 細胞障害性Tリンパ球 (cytotoxic T lymphocyte: CTL) はT細胞受容体 (T-cell receptor: TCR) により情報を受け取り活性化される。しかし, CTL上のPD-1とそのリガンドであるAPCあるいはがん細胞上のPD-L1およびPD-L2が結合すれば, この活性化は阻害される。

ICIはPD-1やPD-L1に結合することによって, PD-1とPD-L1およびPD-L2との結合を阻害し, CTLの増殖, 活性化を促進する。このとき, 活性化されたCTLが全身の正常組織を攻撃することにより, 自己免疫疾患用の副作用を引き起こすことがあり, irAEと呼ばれる。

irAEのうち, 比較的好く見られるものとして, 皮疹, 倦怠感・微熱, 甲状腺障害があり, 一方稀ではあるが重篤になりうるものとして肺臓炎, 下痢・大腸炎, 内分泌系疾患 (副腎不全・下垂体炎), I型糖尿病, 肝炎, 脳脊髄炎, 重症筋無力症, 腎炎, 心筋炎, ブドウ膜炎などがあげられる⁸⁾。

irAEによる肝障害の頻度はICI単剤では5%未満と報告されている⁹⁾。文献的には, 肺癌に対するペンブロリズマブ治療中に発症したirAE関連の肝障害 (Grade4) に対する須江ら⁶⁾の報告, 転移性喉頭癌に対するニボルマブ治療4コース終了後に生じたirAE関連の肝障害についての山崎ら⁷⁾の報告などがある。ICIとVEGF-TKIを併用した複合免疫療法では肝障害はさらに高い頻度で発生する。臨床試験上も, ペンブロリズマブとア

キシチニブの併用である KEYNOTE-426 試験では、AST 上昇が 26.1 % (Grade3 以上 7 %), ALT 上昇が 26.8 % (Grade3 以上 13.3 %) と報告され¹⁰⁾, アベルマブとアキシチニブの併用である JAVELIN Renal 101 試験では、AST 上昇が 14.5 % (Grade3 以上 3.9 %), ALT 上昇が 17.1 % (Grade3 以上 6 %) と報告されている¹¹⁾。ニボルマブとカボザンチニブの併用である CHECKMATE-9ER 試験では、AST 上昇が 25.3 % (Grade3 以上 3.4 %), ALT 上昇が 28.1 % (Grade3 以上 5.3 %) でみられる¹²⁾。ペンブロキシマブ+アキシチニブやニボルマブ+カボザンチニブでは、軽症なものを含めれば約 25 % の症例に肝障害を示していることになる。

irAE 関連の肝障害は、無症状の肝機能異常として発見されることも多いが、当院の 2 症例は Grade3 以上と重篤だったため、軽度の全身倦怠感、食欲不振を訴えていた。ICI による肝障害において自験例すべてで肝機能異常出現前に発熱・倦怠感の症状を伴っていたという栗山ら⁵⁾の報告と矛盾しない。

また発症時期については、症例 1, 2 とも投与 2～3 週後であった。砂金ら¹³⁾は、ICI による肝障害について、自験例 5 例 (ニボルマブ 1 例, ペンブロキシマブ 1 例, イピリムマブ 3 例) のうち 4 例が初回投与開始後から 3 週目までに出現したと報告しており、われわれの症例の出現時期とはほぼ一致している。また IM brave 150 試験 (肝細胞癌におけるアテゾリズマブとベバシズマブの併用療法) での肝障害の発症時期は初回投与から 52 週までにおよぶ幅広い時期で見られているが、半数近い症例で 0～4 週の間に肝障害が出現しており¹⁴⁾, ICI による肝障害の典型的な発症時期は、薬剤の種類や併用薬に関わらず投与後 2～3 週であると考えられる。

複合免疫療法における肝障害の治療について、五十嵐ら¹⁵⁾は、ICI と分子標的治療薬のどちらが原因であるか明らかにするため、まずアキシチニブを休薬して自覚症状や肝酵素の変動をみることを推奨している。アキシチニブは血中半減期が 5 時間と短いため、アキシチニブを休薬して数日しても肝機能が改善しない場合、irAE としてステロイド投与の適応となる。当院の症例でも、症例 1, 2 ともにまずアキシチニブを休薬したが、改善しなかったため、ステロイド治療を行った。症例 1 ではステロイドパルス (メチルプレドニゾロン 500 mg × 3 日間) を行い、症例 2 はメチルプレドニゾロン 1 mg/kg/day を 3 日間、以後プレドニゾロン内服を行っている。症例 1, 2 ともにステロイドが奏功したが、効果がなかった場合はミコフェノール酸モフェチルの使用が推

奨されている¹⁶⁾。

また肝機能改善後の二次治療について、症例 1 はアキシチニブ単剤で再開したところ再び肝障害が発症したが、ステロイドを再開した後は問題なく経過している。症例 2 はスニチニブに変更し、減量して投与したところ、肝酵素は正常範囲内で経過した。

肝臓は恒常的に外部の抗原にさらされるため、免疫寛容な微小環境を形成している。肝星細胞, Kupffer cell, liver sinusoidal endothelial cell などでは PD-L1/PD-L2 が発現しており、肝細胞が抗原提示細胞として働きナイーブ CD8 陽性 T 細胞を活性化しても、十分な共刺激がないため、最終的にアポトーシスとクローン欠失を起こす。ICI を投与すると、免疫チェックポイント分子の抑制が解除され、自己抗原を含めた幅広いターゲットに対する CD8 陽性細胞が活性化することで肝障害が発現すると考えられている。また CTL の直接関与の他、CD4 陽性細胞, B 細胞, サイトカイン, 肝障害による自然免疫の二次的な活性化の寄与が考えられている¹⁷⁾。

Zen ら¹⁸⁾¹⁹⁾は肝臓における irAE の特徴について、①病理診断上、panlobular hepatitis (～70 %), isolated central zonal necrosis (～20 %), primarily granulomatous hepatitis (～5 %), その他のマイナーな組織障害像 (～5 %) に分類される。②浸潤する細胞は主にリンパ球、時に好酸球であり、classical な自己免疫性肝炎とは異なり、形質細胞の浸潤は目立たない。③免疫染色では、CD8 陽性 T リンパ球が多数を占め、CD4 陽性細胞や CD20 陽性 B 細胞の数は明らかに少ない。CD3 + / CD20+, CD4+/CD8+ 比における、CD8 陽性細胞障害性 T リンパ球が優勢なシフトは他の疾患から irAE を鑑別する上で有用である。④もう一つの irAE である硬化性胆管炎では、高度のリンパ球が浸潤した胆管炎、原発性胆汁性胆管炎に類似した像を確認できると述べている。須江ら⁶⁾の報告でも、肝生検で CD8 陽性細胞の浸潤がみられており、CD8 陽性 CTL は irAE による肝障害の特徴的所見である。

一方で、ICI による肝障害以外の、一般的な薬物性肝障害には中毒性とアレルギー性薬物性肝障害があり、アレルギー性肝障害では肝障害のパターンによって肝細胞障害型、胆汁うっ滞型、混合型に分類される。その病理は、多様な機序を反映するため、多彩な病理像を呈するが、肝内に好酸球が強く浸潤していたり、肉芽腫反応がみられる場合は、アレルギー機序による薬物性肝障害が示唆される²⁰⁾。

こうした所見に基づき、今回、我々は症例 1 を irAE による肝障害と診断、症例 2 を ICI とアキシチニブの異

なる機序が重複した肝障害であったと診断した。しかし、irAEとしての肝障害と薬剤性肝障害は必ずしも独立して起こっているのではなく、Shojaieら¹⁷⁾が示唆するように免疫寛容な微小環境が阻害された環境下で薬剤が抗原として感作される機序も推定される。

当院はirAEに対して、免疫有害事象マネジメントチームを組み、科を超えて連携する体制が整えられている。今回経験した2症例でもこの体制によって、早期の専門家コンサルテーションと肝生検を含む早期のマネジメントが行われた。それによって診断や治療を迅速に行い、比較的早期に腎細胞癌の治療を再開することができた。ICI使用中の急性肝障害は決して稀ではなく、副作用マネジメントがますます重要になってくると考えられる。

結 語

転移性腎細胞癌における複合的癌免疫療法の初回投与後、急性肝障害が出現した2例について、肝生検を行い、irAE関連の病理と診断した。

文 献

- Motzer, R. J. et al.: Nivolumab versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* **373**: 19 280 1803-1813, 2015.
- 玉田耕治: やさしく学べるがん免疫療法のしくみ. 羊土社, 東京 (2016).
- 吉村 清: がん免疫ペディア. 羊土社, 東京 (2022).
- Tomita, Y. et al.: Key predictive factors of axitinib (AG-013736)-induced proteinuria and efficacy: a phase II study in Japanese patients with cytokine-refractory metastatic renal cell carcinoma. *Eur. J. Cancer*. **47**: 2592-2602, 2011.
- 栗山春香・他: 免疫チェックポイント阻害薬による肝障害マネジメント. *医学のあゆみ* **261** (12): 1171-1175 (2017).
- 須江真彦・他: 抗PD-1抗体 pembrolizumab による肝障害をきたし、肝生検によって病理像を確認しえた1例. *肝臓* 59巻10号: 571-577 (2018).
- 山崎知子・他: ニボルマブによる免疫関連有害事象のステロイド不応肝機能障害に対してミコフェノール酸モフェチル投与を行った症例. *日耳鼻* **125**: 285-290 (2022).
- Dougan M. et al.: *Support Care Cancer*, **28**: 6129-6143 (2020).
- 赤座英之: これ一冊でパーフェクト!! 泌尿器科薬物療法 173-176 (2019).
- Rini, B. I. et al.: Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma. *N. Engl. J. Med.* **380** (12): 1116-1127, 2019.
- Motzer, R. et al.: Avelumab plus axitinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma. *N. Engl. J. Med.* **380** (12): 1103-1115, 2019.
- Choueiri, T. K. et al.: Nivolumab plus cabozantinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma. *N. Engl. J. Med.* **384** (9): 829-841, 2021.
- 砂金光太郎・他: 免疫チェックポイント阻害薬による肝障害. *肝臓* **61** (3): 99-100 (2020).
- Finn, R. S.: Atezolizumab plus bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma. *N. Engl. J. Med.* **382** (20): 1894-1905, 2020.
- 五十嵐大樹・他: 腎細胞癌における免疫関連有害事象—免疫チェックポイント阻害薬同士の併用, 免疫チェックポイント阻害薬と VEGFR-TKI の併用. *医学のあゆみ* **276** (8): 793-796 (2021).
- 水越英四郎 (監修): irAE アトラス—オプジーボ・ヤーボイにおける副作用マネジメントの実際—10 劇症肝炎・肝不全・肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎. 小野薬品工業株式会社 ブリストル・マイヤーズ・スクイブ株式会社 (2023).
- Shojaie, L. et al.: Mechanisms of immune checkpoint inhibitor-mediated liver injury. *Acta Pharmaceutica Sinica B*; **11** (12): 3727-3739, 2021.
- Zen, Y. et al.: Hepatotoxicity of immune checkpoint inhibitors: a histology study of seven cases in comparison with autoimmune hepatitis and idiosyncratic drug-induced liver injury. *Modern Pathology* **31**: 965-973, 2018.
- Zen, Y. et al.: Checkpoint inhibitor-induced liver injury: a novel form of liver disease emerging in the era of cancer immunotherapy. *Semin Diagn Pathol Nov*; **36** (6): 434-440, 2019.
- 福里利夫・他: 薬物性肝障害の診断における肝組織像の意味づけ. *治療* **89** (12): 3193-3197, 2017.

ACUTE LIVER INJURY ARISING FROM COMBINATION THERAPY FOR ADVANCED
RENAL-CELL CARCINOMA THAT WAS CAUSED BY IMMUNE-RELATED
ADVERSE EFFECTS AND/OR WAS DRUG-INDUCED

CHIEKO BABA, HIROSHI HIRATA AND KOJI SHIRAISHI

Department of Urology, Yamaguchi University Graduate School of Medicine, Ube, Japan

HIROAKI MATSUMOTO

Department of Urology, Yamaguchi Prefectural Grand Medical Center, Hofu, Japan

HIDEYASU MATSUYAMA

Department of Urology, Nagato General Hospital, Nagato, Japan

TAKASHI OONO AND TARO TAKAMI

Department of Urology, Yamaguchi University Graduate School of Medicine, Ube, Japan

ISAO HIDAKA

Department of Gastroenterology, Saiseikai Yamaguchi General Hospital, Yamaguchi, Japan

HIROO KAWANO

Department of Laboratory Science, Faculty of Health Science,
Yamaguchi University Graduate School of Medicine, Ube, Japan

YOSHINOBU HOSHII

Department of Diagnostic Pathology, Yamaguchi University Graduate School of Medicine, Ube, Japan

Abstract

Combination therapy of immune checkpoint inhibitors and VEGF-TKI is a novel and effective treatment option among patients with advanced/metastatic renal-cell carcinoma, although it occasionally gives rise to immune-related adverse effects (irAE), including hepatotoxicity. We present two cases of hepatotoxicity with differing etiologies caused by immune combination therapy.

Case 1: A 46-year-old woman with a history of rheumatoid arthritis (remission status) developed multiple lung metastases after radical nephrectomy (pathology: clear cell carcinoma, pT1bN0M0). After consultation with a collagen-disease physician, she received immune combination therapy comprising axitinib with pembrolizumab. After two-month proceeding administration of axitinib, she received pembrolizumab treatment. Two weeks later, she developed acute liver injury (Grade 3). Firstly, axitinib was discontinued, while the liver injury worsened over time. After consulting our hepatologists, liver biopsy was performed which showed marked infiltration of lymphocytes, mainly CD8-positive cells in the liver parenchyma, and this was diagnosed as irAE caused by pembrolizumab. Steroid pulse therapy (methylprednisolone 500 mg $\times$ 3 days) was immediately initiated followed by tapering of prednisolone (50 to 30 mg/day). After recurrent liver injury which was successfully treated with pulse therapy, the patient now maintains partial response for lung metastases and normal liver function with 7 mg of axitinib and 4 mg of prednisolone, respectively.

Case 2: A 70-year-old man with metastatic renal cell carcinoma (pathology: clear cell carcinoma, cT3aN0M1, brain metastasis) was treated with immune combination therapy comprising pembrolizumab and axitinib. Three weeks after the first administration, increases in both AST and ALT (Grade 1) and eosinophilia (leucocyte fraction: 8.1 %) were noted. The patient developed acute liver injury (Grade 4) rapidly after discontinuation of betamethasone which was prescribed after cyber therapy for brain metastasis. The two drugs were immediately discontinued, and liver biopsy revealed infiltration of lymphocytes, mainly CD8-positive cells in the liver parenchyma and infiltration of eosinophils in the portal vein area. We diagnosed this as concurrent liver injury of both irAE and drug-induced, due to axitinib. The liver injury improved with steroid pulse therapy (methylprednisolone 1 mg /kg $\times$ 3 days) followed by prednisolone (0.5 mg/kg/day). After discontinuation of axitinib, eosinophil fraction

decreased to around 1 %. The patient is now in the state of receiving best supportive care.

In conclusion, we experienced two cases of liver injury with differing etiologies which was confirmed by liver biopsy. These cases suggest the importance of a consultation with a hepatologist and the performance of a liver biopsy for the assesment of etiology and a better treatment strategy for liver injury arising from immune combination therapy. (Nishinohon J. Urol. **86**: 237-244, 2024)

key words : renal-cell carcinoma, immune checkpoint inhibitor, drug-induced liver injury,
rimmune-related adverse effects, liver biopsy
