

ニボルマブ・イピリムマブ併用療法と転移巣切除により 長期奏功が得られた術後転移性腎癌の一例

大分大学医学部 腎泌尿器外科学講座¹⁾ 大分大学医学部臓器移植医療連携強化事業²⁾

大分赤十字病院 腎・泌尿器外科³⁾ 別府湾腎泌尿器病院⁴⁾

布施正篤^{*1)}・井上 享¹⁾・大野 哲¹⁾・古川雄一郎¹⁾・戸高雅広¹⁾

安部 怜樹¹⁾・鈴木駿太郎¹⁾・藤浪 弘行¹⁾・瀬治山伸也¹⁾・羽田 真郎¹⁾

澁谷 忠正³⁾・佐藤 文憲⁴⁾・安藤 忠助²⁾・秦 聡孝¹⁾

(受付日：2025 年 4 月 28 日, 受理日：2025 年 6 月 18 日)

抄録：

転移性腎細胞癌 (metastatic renal cell carcinoma:mRCC) に対するニボルマブ・イピリムマブ併用療法は、CheckMate 214 試験で有効性が示され、IMDC (International Metastatic RCC Database Consortium) 分類の intermediate/poor risk に対する一次治療として推奨されている。本報告は、左腎細胞癌に対して、初回腎摘除術から 12 年という長期間を経て多発転移を来した症例である。転移巣に対してニボルマブ・イピリムマブ併用療法を施行後に転移巣切除を行い、長期奏功 (durable response) を得たため報告する。

70 歳, 男性。腹腔鏡下左腎摘除術後 12 年を経過して多発肺, 骨, 腸管および腹腔内転移を認めた。IMDC poor risk と判定し, ニボルマブ・イピリムマブ併用療法を開始した。治療中に Grade 2 の下垂体機能低下症を発症したがホルモン補充療法でコントロール可能であり, ニボルマブ単剤投与を継続した。その後, 肺, 骨, 腸管転移の完全奏効および腹腔内病変の縮小を認め, 投与 7 カ月目に腹腔鏡補助下下腹壁腫瘍切除術を施行。リウマチ性多発筋痛症により免疫療法を休薬したが, 4 年 9 カ月以上再発を認めず無再発生存中である。

(西日泌尿. 87 : 304-309, 2025)

キーワード：ニボルマブ, イピリムマブ, 転移性腎細胞癌, 転移巣切除, 免疫チェックポイント阻害薬

緒 言

近年, mRCC の治療は免疫チェックポイント阻害薬 (immune checkpoint inhibitors: ICI) の登場により大きく進歩している。特に CheckMate 214 試験では, IMDC 分類が intermediate/poor risk の mRCC に対し, 抗 PD-1 抗体ニボルマブ (Nivolumab) と抗 CTLA-4 抗体イピリムマブ (Ipilimumab) の併用療法が, 従来の標的治療薬であるスニチニブ (Sunitinib) と比較して有意に全生存期間 (overall survival: OS) および無増悪生存期間 (progression-free survival: PFS) を延長し, 完全奏効 (Complete Response: CR) 率も高いことが

報告された¹⁾²⁾。一方, ICI 療法では内分泌障害や皮膚障害, 消化器障害など多彩な免疫関連有害事象 (immune-related adverse events: irAE) が報告されており, その管理は臨床上重要な課題となっている¹⁾²⁾。また, 外科的治療の役割については, ICI 時代においても腫瘍減量腎摘除術 (cytoreductive nephrectomy: CN) や転移巣切除 (surgical metastasectomy: SM) の報告も散見されている^{3)~5)}。著者らは, ニボルマブ・イピリムマブ併用療法が奏功した後に腹腔鏡補助下の SM を施行し, 長期間にわたり再発なく生存している症例を経験した。本症例は初回腎摘除術から 12 年と非常に長い間隔を経て再発を来したが, ICI 療法に対して著効を示した点が特徴的であり, 術後再発症例に対する ICI 療法と SM の有用性を示唆する貴重な一例と考えられる。

*大分大学医学部 腎泌尿器外科学講座
〒 879-5593 大分県由布市挾間町医大ヶ丘 1 丁目
TEL 097-549-4411

症 例 経 過

患者 70歳，男性。

主訴 排便時腹痛，発熱。

既往歴 高血圧症，X-12年に当院で腹腔鏡下左腎摘除術を施行した。

病理所見 Clear cell renal cell carcinoma G2, pT3a, v (-)。

X-5年に8mm大の単発肺転移（左上葉S1+2）を認めたため，当院呼吸器外科で胸腔鏡下肺切除術左上葉部分切除術を施行した。

現病歴 前医で術後経過観察中であった。X-2カ月に，最大7mmの新規肺転移（左S3，S6，右S8）を指摘され，サイバーナイフを施行予定であった。画像検査で，腹壁直下に8cm大の腹腔内腫瘍と2.7cmの上行結腸腫瘍，肺小結節（左S3，S6，右S8），第6頸椎に溶骨性変化を伴う転移巣を指摘され，精査加療目的に当院へ入院となった（Fig. 1A）。

入院時現症 身長 168.8cm，体重 67.7kg，体温 37.5℃，腹部所見なし。

入院時血液生化学所見 WBC 8670/ μ L，RBC 359万/ μ L，Hb 9.6g/dL，PLT 407×10^3 / μ L，Neut 7190/ μ L，CRP 19.96mg/dL，Alb 2.84g/dL，Cre 0.9mg/dL，Na 135.7mmol/L，K 4.18mmol/L，Cl 101.3mmol/L。

入院後経過 上部消化管内視鏡検査を行ったところ，上行結腸に充実性腫瘍を指摘され，腫瘍に対して生検を施行した。生検組織の病理所見でClear cell renal cell carcinomaを指摘され，当院消化器外科と治療方針について相談した結果，全身性治療を行う方針となり，薬物治療を施行した。IMDC risk分類は3点（Hb，補正Ca，Neut）であり，poor riskに該当し，X+1カ月からニボルマブ・イピリムマブ併用療法を開始した。

ニボルマブ・イピリムマブ併用療法開始後の経過

ニボルマブ・イピリムマブ併用療法として，ニボルマブ240mg/body＋イピリムマブ1mg/kgを3週間1コースとして開始した（Fig. 2）。入院時よりHbの経時的な漸減をみとめており，1コース目と2コース目にHbの低下をみとめたため，赤血球輸血をそれぞれ2単位，4単位投与した。2コース目の造影CTでは，27mmの空腸転移が出現し，3コース目にはirAEとして下垂体機能低下のGrade 2（CTCAE Ver 5.0）をみとめ，ホルモン補充療法となった。irAEは軽快したが，ホルモン補充が永久的に必要な状況であり，ニボルマブ・イピリムマブ併用療法は3コース目で終了とし，ニボルマブ240mg/bodyを2週間1コースとする単剤療法へ移行した。併用療法3コース終了後からFig. 2に示すようにCRPは低下傾向となった。ニボルマブ単剤療法は，7コース施行し，7コース投与後のPET-CT検査で，肺転移，骨転移，空腸転移，上行結腸転移のCRと下腹部

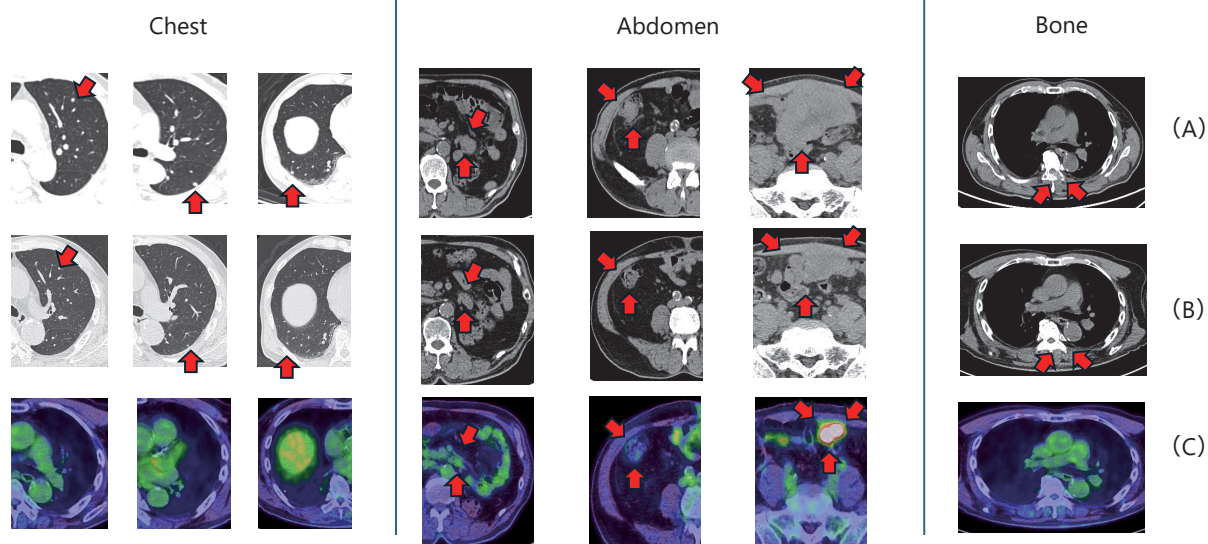


Fig. 1 (A) Plane CT before ICI administration showing multiple target lesions. Bone lesion shows osteolytic change. (B) Plane CT 3 month after ICI administration. (C) PET-CT before laparoscopic-assisted abdominal wall tumor resection; ICI administration resulted in the disappearance of target lesions in the lung, jejunum, and ascending colon, the disappearance of accumulation in the sixth cervical vertebra, and the reduction of intra-abdominal mass.

腫瘍の縮小 (37 mm) が指摘された (Fig. 1B)。X+8 カ月に消化器外科と協議の結果、下腹部腫瘍に対して、腹腔鏡補助下下腹壁腫瘍切除術を施行する方針となった。

手術所見 腹腔鏡補助下下腹壁腫瘍切除術を施行した。手術時間 1 時間 18 分、麻酔時間 2 時間 44 分、出血量少量であった。腹壁に鶏卵大の腫瘍を認め (Fig. 3A)、他臓器への浸潤はなく、腹壁と腫瘍を一塊にして切除し、腫瘍近傍に 8 cm の縦切開から腫瘍を摘出した。

病理組織所見 50 × 30 mm 大の充実性黄色調腫瘍を認め、内部には壊死や炎症細胞浸潤、線維芽細胞の増生が指摘された。腫瘍細胞は淡明な細胞質を有し、辺縁には、viable な腫瘍細胞を認めた (Fig. 3B)。免疫染色は CD8 染色のみを実施しており、CD8 陽性 T 細胞の浸潤が指摘された (Fig. 3C)。以上より Clear cell renal cell carcinoma の転移巣として矛盾しない所見であった。

術後経過 術後の画像検査で、標的病変がないため、ニボルマブ単剤療法は終了とした。現在、4 年 9 カ月が経過しているが、明らかな転移、再発なく経過している。

考 察

近年、mRCC の治療戦略は ICI の登場により大きく変化している¹⁾。特にニボルマブ・イピリムマブ併用療法は、CheckMate 214 試験の約 8 年の長期追跡データにおいても IMDC intermediate/poor risk 群での OS の中央値を 46.7 カ月とし、従来の標準治療薬であるスニチニブ群 (26.0 カ月) を上回る成績を示すなど、強力

かつ持続的な抗腫瘍効果を示している²⁾。自験例は初回腎摘除術後 12 年という長い間隔を経て晚期再発したうえ、IMDC poor risk に該当する病態であったにもかかわらず、本併用療法を導入後 3 カ月と比較的早期に腫瘍が縮小し、最終的に長期寛解を維持できている点は注目に値する。腎細胞癌の晚期再発は特徴的な生物学的挙動の一つとして知られている。晚期再発についての本邦の研究では、初回手術後 10 年間無再発で経過した 470 例中 30 例 (6.4%) に晚期再発を認め、15 年および 20 年での無再発生存率はそれぞれ 89.5%、78.4% であったと報告している⁶⁾。本症例でも、初回手術から 12 年という長期間を経て多発転移をきたしており、腎細胞癌の長期にわたる経過観察の重要性を示す症例といえる。腎細胞癌患者のうち約 17% は診断時にすでに遠隔転移を有しており、さらに当初は限局性であった症例の 20 ~ 40% が最終的に術後遠隔転移を発症する⁷⁾。本症例は初回腎摘除術後 12 年という長期間を経て転移再発を来した後者の症例であり、術後再発症例における本併用療法の新たな可能性を示唆するものである。

さらに本症例は、大きく増大した腹壁腫瘍のみが残存する状況で外科的切除を選択し、その後は再発を認めていない。ICI 時代における SM の意義は依然として議論の余地があるが²⁾⁴⁾、本症例では以下の条件が満たされた時点で SM を決定した。① ICI により他部位病変が CR、または極度に縮小している点、② 残存病変が単発で技術的に切除可能である点、③ irAE のマネジメント

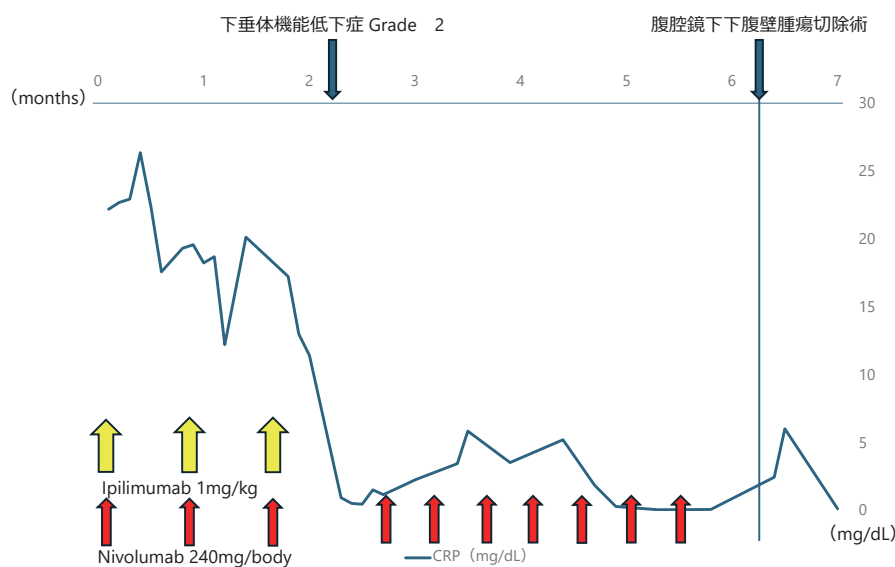


Fig. 2 Progress chart after initiation of ipilimumab-nivolumab combination therapy.
CRP: C-reactive protein

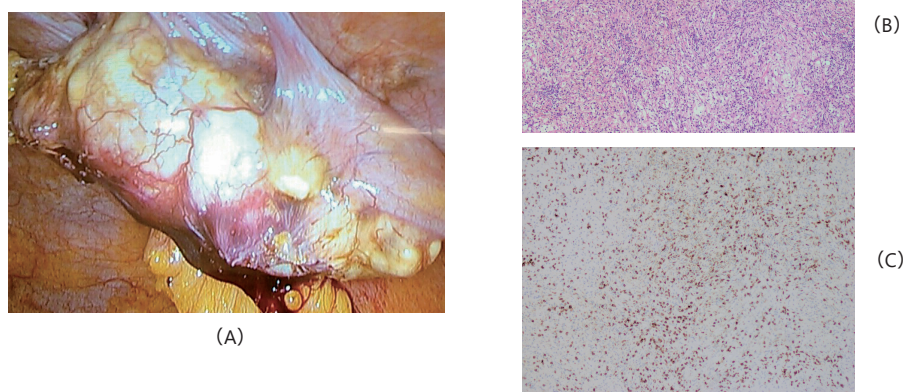


Fig. 3 Intraoperative images of laparoscopic intraperitoneal mass resection (A) and HE staining (B) and CD8 immunostaining (C) of pathological specimens. (B: $\times 400$, C: $\times 400$)

が安定している点，が挙げられる。実際，術前には腫瘍内出血を疑う出血性合併症や下垂体炎による副腎機能低下といったirAEへの対応が必要であったが，腫瘍体積が減少し全身状態が改善したタイミングで外科的切除を行い，最終的に長期寛解に至った。今回は，ICI併用療法で腫瘍量を減少させた上でSMを加えることが有用であった。本例では，病理組織学的に切除した転移巣にはviableな細胞が残存しており，SMの必要性和施行タイミングは各症例での経過を慎重に判断する必要があると考える。

また，KEYNOTE-564試験ではパンプロリズマブによる術後補助療法の有効性が示されている⁸⁾。しかし，本症例ではすでにニボルマブ・イピリムマブ療法を施行し，奏効を得た後にSMを行い，無病状態（NED）となった。また術後にリウマチ性多発筋痛症を発症し患者の休薬希望もあったことから，追加の免疫療法は実施しなかった。

本症例における特筆すべき点として，切除した転移巣の免疫染色においてCD8陽性T細胞の強い浸潤を認めたことが挙げられる。近年の研究では，腫瘍内CD8陽性T細胞浸潤の程度とICI療法の治療効果との相関が報告されており⁹⁾，本症例における持続的な治療効果の病理学的根拠として重要な所見と考えられる。ニボルマブ・イピリムマブ併用療法はPD-1とCTLA-4という異なる免疫チェックポイント経路を同時に抑制することで，より強力な抗腫瘍免疫応答を誘導する¹⁾。特にCD8陽性T細胞を主体とする免疫記憶の確立が，転移

巣切除後4年9か月以上という長期無再発生存を可能にした重要な機序と考えられる。

一方で，ニボルマブ・イピリムマブ併用療法のGrade 3-4 irAE発生率は約46%に上り¹⁾，内分泌障害，皮膚障害，消化器障害など多岐にわたる症状が臨床上の大きな課題である。本症例では下垂体機能低下症やリウマチ性多発筋痛症などを経験したが，ホルモン補充や投与休薬によりコントロール可能であった。Tannirら²⁾によれば，下垂体障害は投与後半年以内に多く発症することが示唆されており，早期診断と迅速な治療介入が極めて重要である。また，irAEの中でも，甲状腺炎や下垂体機能低下症を含めた内分泌機能障害を認めた場合は，OSとPFSが有意に延長したと報告がある¹⁰⁾。Silbergらの報告では，irAEが治療効果の予測バイオマーカーになる可能性や，発症時期や重症度を見極め，適切に管理を行い，今後の治療に役立てるべきであると結論付けている。irAEについては，我々が報告したサイトカイン放出症候群を含め¹¹⁾，新たなirAEの報告も散見されることからより慎重な経過観察が求められる。

本症例の経験は，mRCCの治療において，ICI療法と外科的治療を適切に組み合わせることの有用性を示唆している。特に術後再発症例に対するニボルマブ・イピリムマブ併用療法の有効性は，今後のさらなる研究課題として重要である。より多くの症例の蓄積により，ICI併用療法と局所治療の最適な組み合わせやタイミングに対して，さらなる検討が期待される。

結 語

根治的腎摘除術後12年という長期間を経て多発転移を来した腎細胞癌に対し、ニボルマブ・イピリムマブ併用療法が著効し、その後の残存SMにより長期の無再発生存が得られた一例を報告した。本症例は、術後再発症例に対するニボルマブ・イピリムマブ併用療法の有用性と、適切な時期に行うSMの意義を示唆している。今後、特に術後再発例における本併用療法の有効性について、さらなる症例の蓄積による検討が期待される。

文 献

- 1) Motzer, R. J. et al.: Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in advanced renal-cell carcinoma. *N. Engl. J. Med.* **378** (14): 1277-1290, 2018.
- 2) Tannir, N. M. et al.: Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib for first-line treatment of advanced renal cell carcinoma: extended 8-year follow-up results of efficacy and safety from the phase III CheckMate 214 trial. *Ann Oncol.* **35** (11): 1026-1038, 2024.
- 3) Mikhail, M. et al.: Role of metastasectomy in the management of renal cell carcinoma. *Front Surg.* **9**: 943604, 2022.
- 4) Shapiro, D.D. et al.: Cytoreductive nephrectomy following immune checkpoint inhibitor therapy is safe and facilitates treatment-free intervals. *Eur Urol Open Sci.* **50**: 43-46, 2023.
- 5) Singla, N. et al.: Improved survival after cytoreductive nephrectomy for metastatic renal cell carcinoma in the contemporary immunotherapy era: an analysis of the National Cancer Database. *Urol Oncol.* **38** (6): 604 e9- e17, 2020.
- 6) Miyao, N.: et al. Late recurrence of renal cell carcinoma: retrospective and collaborative study of the Japanese Society of Renal Cancer. *Urology.* **77** (2): 379-384, 2011.
- 7) Doppalapudi, S. K. et al.: Clearing up clear cell: clarifying the immuno-oncology treatment landscape for metastatic clear cell RCC. *Cancers (Basel).* **13** (16): 4140, 2021.
- 8) Toni, K. C. et al.: Overall survival with adjuvant pembrolizumab in renal-cell carcinoma. *NEJM.* **390** (15): 1359-1371, 2024.
- 9) Kazama, A. et al.: Tumor-infiltrating immune cell status predicts successful response to immune checkpoint inhibitors in renal cell carcinoma. *Sci Rep.* **12** (1): 20386, 2022.
- 10) Sliberg, M. et al.: Immune-related adverse events can predict progression-free and overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with immune checkpoint inhibitors. *Clin. Genitourin. Cancer.* **22** (5): 102164, 2024.
- 11) Inoue, T. et al.: Cytokine release syndrome treated with tocilizumab following ipilimumab-nivolumab combination therapy in advanced renal cell carcinoma. *IJU Case Rep.* **8** (1): 64-68, 2024.

POSTOPERATIVE METASTATIC RENAL CELL CANCER WITH LONG-TERM RESPONSE TO NIVOLUMAB-IPILIMUMAB COMBINATION THERAPY AND RESECTION OF METASTASES : A CASE REPORT

MASAHIRO FUSE, TORU INOUE, SATOSHI OONO, YUUICHIRO FURUKAWA, MASAHIRO TODAKA, SATOKI ABE, SHUNTARO SUZUKI, HIROYUKI FUJINAMI, SHINYA SEJIYAMA, SHINRO HATA AND TOSHITAKA SHIN

Department of Urology, Faculty of Medicine, Oita University, Oita, Japan

TADASUKE ANDOU

Department of strengthening cooperation in organ transplantation medicine, Oita University, Oita, Japan

TADAMASA SHIBUYA

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

FUMINORI SATO

Department of Urology, Beppu Bay Urology Hospital, Oita, Japan

Abstract :

The combination of nivolumab and ipilimumab for metastatic renal cell carcinoma was shown to be effective in the CheckMate 214 study and is recommended as first-line therapy for intermediate/poor risk patients with IMDC (International Metastatic RCC Database Consortium) classification. The present report describes the results of a 12-month postoperative study of the IMDC (International Metastatic RCC Database Consortium) classification of intermediate and poor risk patients. This is the case report of a patient with left renal cell carcinoma who developed multiple metastases 12 years after initial nephrectomy. We report a durable response to nivolumab-ipilimumab combination therapy followed by resection of the metastases.

The patient was a 70-year-old male. He was evaluated as IMDC poor risk and started combination therapy with nivolumab and ipilimumab. The patient developed Grade 2 hypopituitarism during treatment, which was controlled by steroid replacement therapy, and nivolumab monotherapy was continued. Subsequently, complete response was observed in the lung, bone, and intestinal metastases, and intra-abdominal lesions were reduced, and laparoscopically assisted abdominal wall tumor resection was performed at the 7th month of treatment. The patient has remained alive without recurrence for more than 4 years and 9 months despite withdrawal of immunotherapy due to polymyalgia rheumatica.

(Nishinohon J. Urol. **87** : 304-309, 2025)

key words : nivolumab, ipilimumab, metastatic renal cell carcinoma, surgical metastasectomy, immune checkpoint inhibitors
