

症例報告

免疫チェックポイント阻害薬および腎部分切除術により
完全寛解を得た慢性腎不全を合併した転移性腎細胞癌の一例五十嵐 大介, 中山 貴之*, 竹下 英毅, 新井 昌弘, 立花 康次郎,
香川 誠, 矢野 晶大, 岡田 洋平, 諸角 誠人, 川上 理

埼玉医科大学総合医療センター 泌尿器科

症例は68歳男性。腎機能障害の精査中に、CTで左腎の3.8 cmの腫瘍と気管支分岐部リンパ節転移を認めた。腎腫瘍生検の病理組織診断は淡明腎細胞癌であった。画像診断と併せて、左腎癌 cT3aN0M1 と診断した。全身治療として、イピリムマブとニボルマブの併用療法を開始したが、4コース終了後に免疫関連有害事象と考えられる副腎不全 Grade 3 を発症したため、免疫チェックポイント阻害薬の投与を中止した。イピリムマブ・ニボルマブ投与終了後、転移巣は消失、原発巣は1 cmに縮小した。治療開始7ヶ月後に左腎部分切除術を施行し、完全寛解を得た。治療開始前より腎機能障害を認めていたが、治療開始26ヶ月時点で、腎機能の悪化を認めず、再発なく経過している。慢性腎不全を合併した転移性腎細胞癌症例に対して、免疫チェックポイント阻害薬および腎部分切除術により、腎機能を低下させることなく、完全寛解を得ることができた。

J Saitama Medical University 2022; 49(1): 16-19
(Received March 30, 2022/Accepted May 13, 2022)

Keywords: metastatic renal cell carcinoma, immune checkpoint inhibitor, renal impairment, partial nephrectomy, ipilimumab, nivolumab

緒言

転移性腎細胞癌の治療は、免疫チェックポイント阻害薬や分子標的薬およびその併用療法を中心とした全身治療に、必要に応じて手術治療を加える集学的治療が行われる。一方、転移性腎癌において診断時に腎機能の低下を認める症例が37%にのぼるとの報告もあり¹⁾、さらなる腎機能増悪をきたす恐れのある分子標的薬の投与や原発巣摘除の適応は慎重な判断を要する。

近年、分子標的薬に取って代わり全身治療の第一選択肢として投与される機会が増加している免疫チェックポイント阻害薬は、腎機能低下症例においても、比較的安全に投与できることが報告されている²⁾。今回我々は、腎機能障害を伴う転移性腎細胞癌症例に対し、免疫チェックポイント阻害薬投与で部分寛解を得たうえで腎部分切除術を行い、腎機能を維持しつつ、完全寛解を得た1例を経験したので若干の文献的考察を加えて報告する。

症例

患者：68歳、男性。

主訴：なし。

既往歴：慢性腎不全、高血圧症、高尿酸血症、白内障、中心性網膜症、前立腺肥大症、胃潰瘍、メニエール病。

家族歴：特記事項なし。

現病歴：健康診断で腎機能低下を認め、近医を受診。腹部エコー検査で左腎腫瘍を指摘され、精査加療目的で2019年9月に当科紹介受診となった。

初診時現症：身長163 cm、体重73 kg、血圧146/105 mmHg。腹部理学所見に異常なく、表在リンパ節を触知しなかった。

血液検査所見：クレアチニンの上昇およびeGFRの低下を認めた。WBC 5600/ μ l (基準値：3300-8600)、(Neut 44.2% [基準値：42.4-75.0]、Ly 45.4% [基準値：18.2-47.7])、Hb 14.1 g/dl (基準値：13.7-16.8)、Plt 13.5万/ μ l (12.9万-32.9万)、Alb 4.7 g/dl (基準値：3.7-5.0)。

* 著者連絡先：埼玉医科大学総合医療センター 泌尿器科 〒350-8550 埼玉県川越市鴨田1981番地 Tel：049-228-3673 Fax：049-226-9944 [令和4年3月30日受付/令和4年5月13日受理]

○著者全員は本論文の研究内容について他者との利害関係は有しません。

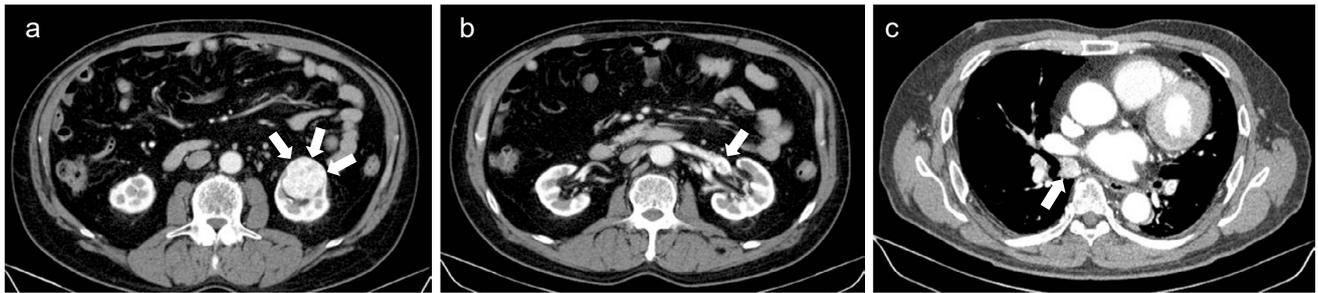


図1 造影CT (治療開始前): 左腎中部実質から腎区域静脈に進展する3.8 cmの腫瘍を認めた (矢印) (a). 腎腫瘍は腎区域静脈への進展していた (矢印) (b). 右気管分岐部リンパ節転移を認めた (矢印) (c).

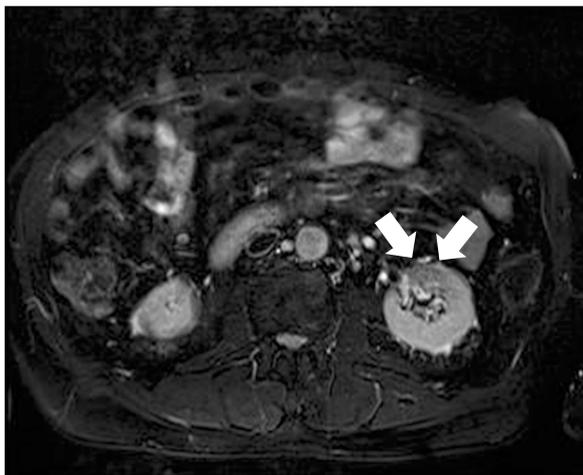


図2 治療開始7ヶ月時点での腹部MRI T2強調画像: 腎腫瘍は長径1 cmに縮小した.

LDH 205 U/l (基準値: 115-280), Cre 2.09 mg/dl (基準値: 0.4-1.1), eGFR 25.9 ml/分/1.73 m² (基準値: ≥60), CRP 0.3 mg/dl (基準値: 0.0-0.3), Ca 10.0 mg/dl (基準値: 8.3-10.2).

画像所見: 造影CT検査にて左腎中部実質から腎区域静脈に進展する長径3.8 cmの腫瘍影を認めた (図1a, b). また, 気管支分岐部リンパ節転移を認め, 臨床病期cT3aN0M1 (LYM) と診断した (図1c). 分腎機能は^{99m}Tc-DTPA 腎シ

ンチグラフィでGFRが右18.6, 左21.0 ml/分であった.

治療経過: 治療前に施行した左腎腫瘍生検の病理所見は淡明細胞癌, Grade 1, Fuhrman Grade 2であった. 初回治療として手術治療を先行させた場合, 局所コントロールの観点から腎部分切除術より腎摘除術が望ましいと考えられたが, 腎機能低下が危惧されたため, 薬物療法を優先させる方針とした. International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium (IMDC) 分類ではIntermediate群であり, 2019年11月よりイピリムマブ・ニボルマブ併用療法を開始した. 4コース終了後のMRIで原発巣は長径1.5 cmに縮小した. しかし, 4コース目の投与から31日後にGrade 3の副腎不全を発症し, 緊急入院, ステロイド補充療法を要した. 免疫関連有害事象と考え, 併用療法後のニボルマブ単剤投与は行わなかった. 無治療経過観察となったが, 治療開始後6ヶ月のCTで転移巣は消失し, 7ヶ月のMRIで原発巣は長径1.0 cmまで縮小した (図2). 外科的切除による完全寛解を企図し, 治療開始7ヶ月後に経腹膜的左腎部分切除術を行った. 治療前に腫瘍浸潤のあった腎静脈分枝ごと腫瘍を切除した. 手術時間5時間14分, 出血量490 ml (輸血無し) であった. 切除標本には被膜に覆われた2.5 cmの領域を認めたが, 病理組織学的所見では, 浮腫状変性が顕著で, 腫瘍細胞の残存を認めなかった. 治療開始26ヶ月時点で再発なく, 治療開始前に比べて腎機能低下を認めていない (図3).

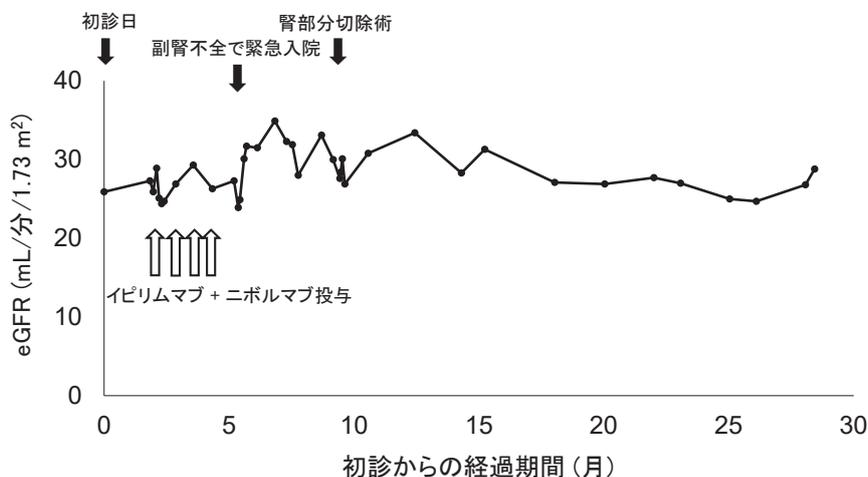


図3 治療経過と腎機能 (eGFR [ml/分/1.73 m²] = 194 × Cre^{-1.094} × 年齢 [歳]^{-0.287}) の推移

考 察

慢性腎不全を合併した転移性腎細胞癌に対して、免疫チェックポイント阻害薬治療で原発巣の縮小と転移巣の消失を確認後に腎部分切除術を行い、腎機能を維持したうえで完全寛解を得ることができた症例を報告した。

慢性腎不全を合併した転移性腎細胞癌症例に対する集学的治療では、腎機能増悪につながる可能性のある治療選択肢の回避が課題となる。原発巣摘除は腎摘除であれば腎機能低下につながりうる。チロシンキナーゼ阻害薬や mTOR 阻害薬といった分子標的治療薬は、慢性腎不全を伴う症例においても安全に投与可能との報告があるものの^{3,4)}、日常臨床で、腎機能障害が増悪し、投与量の減量や中止にいたる症例を経験する⁵⁾。一方、免疫チェックポイント阻害薬は、投与量は腎機能に依存することなく、腎機能低下を認める症例や透析症例においても、比較的安全に投与できることが報告されている²⁾。本症例では、初診時から腎機能障害を認めたが、免疫チェックポイント阻害薬が奏功したため、チロシンキナーゼ阻害薬等の腎機能障害を起こしうる薬剤の投与を回避することができた。さらに、原発巣が縮小したため、腎摘除術を回避して腎部分切除術を行うことができ、腎機能を維持することが可能であった。

転移性腎細胞癌に対する原発巣切除、すなわち腫瘍減量腎摘除術 (Cytoreductive nephrectomy: CN) の有効性については古くから議論されてきた。分子標的治療薬登場前のサイトカイン時代には、CN による生存期間の延長が複数のランダム化試験で報告され、比較的積極的に CN が施行されてきた^{6,7)}。さらに、分子標的治療薬登場後も、サイトカイン時代のエビデンスをもとに CN が行われていた。しかし、CARMENA 試験により、スニチニブ単独投与群は CN+ スニチニブ群に対し、全生存率において非劣性であることが示され、転移性腎細胞癌に対する集学的治療において、CN は必須では無いとの見方がでてきた⁸⁾。本症例では、免疫チェックポイント阻害薬投与後に残存が疑われた原発巣に対して腎部分切除術を行ったが、免疫チェックポイント阻害薬時代における CN が生存率向上に寄与するののかは今後の課題である。本症例では摘出検体に腫瘍細胞の残存を認めなかったため、病理学的な完全寛解を確認することができたものの、その治療自体の必要性については疑問が残る結果であった。薬物療法後の画像診断上の残存腫瘍について、腫瘍の活動性が、機能的画像診断や血液検査などにより正確に評価可能となれば、CN の臨床的位置付けは変わるものと想定される。

本症例において、慢性腎不全を合併した転移性腎細胞癌

に対して腎機能を維持しつつ、完全寛解に到達することが可能であった。転移性腎細胞癌症例における腎機能温存は、腎機能障害の直接的なリスクを回避するだけでなく、再発時における治療の選択肢を増やすという観点からも重要と考えられる。

参考文献

- 1) Macfarlane R, Heng DY, Xie W, Knox JJ, McDermott DF, Rini BI et al. The impact of kidney function on the outcome of metastatic renal cell carcinoma patients treated with vascular endothelial growth factor-targeted therapy. *Cancer* 2012; 118: 365-70.
- 2) Herz S, Hofer T, Papapanagiotou M, Leyh JC, Meyenburg S, Schadendorf D et al. Checkpoint inhibitors in chronic kidney failure and an organ transplant recipient. *Eur J Cancer* 2016; 67: 66-72.
- 3) Josephs D, Hutson TE, Cowey CL, Pickering LM, Larkin JM, Gore ME et al. Efficacy and toxicity of sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma with severe renal impairment or on haemodialysis. *BJU Int* 2011; 108: 1279-83.
- 4) Kim KH, Kim HY, Kim HR, Sun JM, Lim HY, Lee HJ et al. Efficacy and toxicity of sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma with renal insufficiency. *Eur J Cancer* 2014; 50: 746-52.
- 5) Ishihara H, Kondo T, Fukuda H, Yoshida K, Omae K, Takagi T et al. Evaluation of renal function change during first-line tyrosine kinase inhibitor therapy for metastatic renal cell carcinoma. *Japanese journal of clinical oncology* 2017; 47: 1175-81.
- 6) Flanigan RC, Salmon SE, Blumenstein BA, Bearman SI, Roy V, McGrath PC et al. Nephrectomy followed by interferon alfa-2b compared with interferon alfa-2b alone for metastatic renal-cell cancer. *The New England journal of medicine* 2001; 345: 1655-9.
- 7) Mickisch GH, Garin A, van Poppel H, de Prijck L, Sylvester R, European Organisation for R et al. Radical nephrectomy plus interferon-alfa-based immunotherapy compared with interferon alfa alone in metastatic renal-cell carcinoma: a randomised trial. *Lancet* 2001; 358: 966-70.
- 8) Mejean A, Ravaud A, Thezenas S, Colas S, Beauval JB, Bensalah K et al. Sunitinib alone or after nephrectomy in metastatic renal-cell carcinoma. *The New England journal of medicine* 2018; 379: 417-27.

A case of metastatic renal cell carcinoma with renal impairment that achieved complete remission followed by immune checkpoint inhibitors and partial nephrectomy

Daisuke Igarashi, Takayuki Nakayama*, Hideki Takeshita, Masahiro Arai, Kojiro Tachibana, Makoto Kagawa, Akihiro Yano, Yohei Okada, Makoto Morozumi, Satoru Kawakami

Department of Urology, Saitama Medical Center, Saitama Medical University

A 68-year-old man, with a 3.8 cm sized left kidney tumor invading into left renal vein and lymphadenopathy at the bifurcation of the trachea was diagnosed with metastatic renal cell carcinoma (cT3aN0M1) during scrutiny of renal impairment. He received ipilimumab and nivolumab combination therapy as an initial treatment. After the completion of four cycles of the treatment, the lymph node metastasis disappeared and the size of the primary tumor shrank to 1 cm although the treatment was discontinued due to adrenal insufficiency as an immune-related adverse event. Thus, he underwent a partial nephrectomy and achieved complete remission seven months after the start of the treatment. Twenty-six months after the start of the treatment, his renal function did not worsen compare to that of the initial diagnosis, and no recurrence has been observed.