

ニボルマブによる非小細胞肺癌治療中に急性尿細管間質性腎炎をきたした1例

宮迫貴正*¹ 内藤隆之*¹ 倉脇 壮*¹ 小田川誠治*¹
清水優佳*¹ 小川貴彦*¹ 串田吉生*² 原 重雄*³
土井盛博*⁴ 正木崇生*⁵

A case of acute tubulointerstitial nephritis during nivolumab therapy for non-small lung cancer

Kisho MIYASAKO*¹, Takayuki NAITO*¹, Soh KURAWAKI*¹, Seiji ODAGAWA*¹, Yuka SHIMIZU*¹, Takahiko OGAWA*¹, Yoshio KUSHIDA*², Shigeo HARA*³, Shigehiro DOI*⁴, and Takao MASAKI*⁵

*¹Nephrology and Dialysis Division, Hiroshima Prefectural Hospital, Hiroshima,

*²Department of Diagnostic Pathology, Faculty of Medicine, Kagawa University, Kagawa,

*³Department of Diagnostic Pathology, Kobe University Graduate School of Medicine, Hyogo,

*⁴Department of Blood Purification,

*⁵Department of Nephrology, Hiroshima University Hospital, Hiroshima, Japan

要 旨

患 者：62歳，男性

主 訴：全身倦怠，食欲不振

現病歴：201X-2年5月肺原発低分化型腺癌 Stage IVと診断され，同年7月から放射線治療とともにカルボプラチン，パクリタキセル，ベバシズマブによる化学療法，同年9月からシスプラチン，ペメトレキセドによる治療を4コース，201X-1年1月からペメトレキセド単独による治療を計1年間継続した。しかしながら，治療抵抗性を示したため201X年2月からニボルマブを2週間ごとに投与した。4回目投与時に血清クレアチニン値(S-Cr)が初回投与前の1.76 mg/dLから2.43 mg/dLへ上昇し，全身倦怠と食欲不振が出現した。5回目投与前の血液検査でS-Cr 5.57 mg/dLとさらに上昇したためニボルマブ投与を中止し，腎機能低下の原因精査のため入院した。入院後，輸液を行ったが腎障害が改善しないため，第7病日に腎生検を施行した。光顕で急性尿細管間質性腎炎 (acute tubulointerstitial nephritis : AIN)を認めたため，第11病日からメチルプレドニゾロン 1,000 mgを3日間点滴投与によるステロイドパルス療法を開始した。その後はプレドニゾロン 60 mg/日を投与し，S-Crは3 mg/dL台へ漸減した。2週間ごとに10 mgプレドニゾロンを漸減し，第44病日退院した。その後も外来でプレドニゾロンを漸減し，201X+1年2月，退院後280日が経過した時点でプレドニゾロン 10 mg/日を内服しながらS-Crは2.38 mg/dLで推移している。

ニボルマブによる肺癌治療中にAINによる急性腎障害をきたした1例を経験した。腎生検組織を検討することができた貴重な症例と考え報告する。

*¹ 県立広島病院腎臓内科，*² 香川大学医学部付属病院病理診断科・病理部，*³ 神戸大学大学院医学部付属病院病理部・病理診断科，

*⁴ 広島大学病院透析内科，*⁵ 同腎臓内科

(平成30年1月16日受理)

A 62-year-old man, who had been treated with 4 courses of biweekly nivolumab therapy for non-small cell lung cancer, was admitted to our hospital due to an increased level of serum creatinine (S-Cr) with symptoms of general fatigue and anorexia. S-Cr level rose from 1.76 mg/dL at the time of starting nivolumab therapy to 5.57 mg/dL. Renal biopsy and histology showed severe acute tubulointerstitial nephritis (AIN). The patient was treated with steroid pulse therapy and subsequent oral prednisolone at the dose of 60 mg/day for 14 days. Given that the S-Cr level gradually decreased, the oral administration of prednisolone was tapered. He was discharged on day 44 and the S-Cr level was 2.38 mg/dL while taking 10 mg/day of prednisolone at the time of writing. Although acute kidney injury during nivolumab therapy sometimes occurs, few reports have mentioned the histological findings. Some recent reports have described a close association between nivolumab therapy and the occurrence of AIN. To our knowledge, this is the first case report in Japan on a case of AIN during nivolumab therapy.

Jpn J Nephrol 2018 ; 60 : 156-164.

Key words : immune checkpoint inhibitor, acute interstitial nephritis, nivolumab

緒 言

わが国における2015年度死因順位別死亡数の第1位は悪性新生物で、同疾患による死亡数は増加の一途である¹⁾。悪性新生物による死亡数のなかでも肺癌は男性で第1位、女性で第2位で²⁾、治療効果の高い治療が望まれている。

従来、肺癌の治療は手術、放射線治療に加えシスプラチンを中心とする白金製剤を主体とした多剤併用化学療法が行われていた。白金製剤の抗腫瘍効果は評価を得て長年使用されてきたが、主に近位尿細管を障害することにより約1/3に急性腎障害 (acute kidney injury : AKI) を合併することが想定されている³⁾。また、反復使用によりAKIから不可逆的な腎障害に進行する懸念も存在し⁴⁾、腎障害をきたさない抗腫瘍薬が望まれて久しい状況である。

そのような状況のなか、抗programmed death receptor-1 (PD-1)抗体であるニボルマブが切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌に対する治療薬として承認された。ニボルマブは免疫チェックポイント阻害と呼ばれるユニークな作用で抗腫瘍効果を発揮する薬剤で、腎障害に関連した有害事象はこれまで少ないと考えられていた⁵⁾。しかしながら、同薬によるAKIの症例集積が近年海外から相次いで報告された^{6,7)}。同薬はわが国において2014年7月に悪性メラノーマ、2015年12月に非小細胞肺癌、2016年8月に腎細胞癌に対して承認され、今後使用が増えることが予測される。2017年2月の時点で同薬とAKIに関連したわが国からの報告は、検索した限り学会抄録の3例、Letterによる症例報告論文が1報⁸⁾あるのみである。

今回われわれは、ニボルマブによる肺癌治療中に急性尿細管間質性腎炎 (acute tubulointerstitial nephritis : AIN) によるAKIをきたした1例を経験したので報告する。

症 例

患 者 : 62歳, 男性

主 訴 : 全身倦怠, 食欲不振

現病歴 : 201X-3年5月健診で肺気腫を指摘。胸部CTで肺野の炎症性変化の所見を認め、経過観察されていた。201X-2年5月鎖骨上窩のリンパ節腫大を認め、同年6月同リンパ節を摘出した。同組織から肺原発低分化型腺癌の転移を認め、CTおよびPET-CTを含む全身精査を施行した。右前頭葉に脳転移も認めStage IVと診断し、同年7月に放射線治療とともにカルボプラチン、パクリタキセル、ベバシズマブによる化学療法を開始した。翌8月に重度の多形滲出性紅斑が出現したため、ステロイドパルスおよびガンマグロブリン大量療法を行い軽快した。その後同年9月からシスプラチン、ペメトレキセドによる治療を4コースした後に、血清クレアチニン値 (S-Cr) が投与前の0.69 mg/dLから0.91 mg/dLへ上昇、eGFRは90 mL/分/1.73 m²から66 mL/分/1.73 m²へ低下したため、201X-1年1月からペメトレキセド単独で3週ごと18コース計1年間継続した。しかしながら、201X年1月新たに頸部リンパ節が腫脹し、同部位の吸引細胞診で肺腺癌の転移を認めた。S-Crは1.76 mg/dL、eGFRも32 mL/分/1.73 m²とさらに低下したため、同年2月からニボルマブを3 mg/kgで投与した。14日ごとの投与を継続していたが、4回目投与時の血液検査でS-Crが2.43 mg/dLと上昇、eGFRは22 mL/分/1.73 m²と低下を認めた。その後全身倦怠と食欲不振が出現し、5回目投与前の血液検査でS-Crは5.57 mg/dL、eGFRは10 mL/分/1.73 m²とさらに増悪したため、同薬の投与を中止するとともに腎機能低下に対する精査加療目的で当院に入院した。

既往歴 : 小学生時に急性虫垂炎のため手術

家族歴 : 父 ; 肝硬変, 肝癌, 母 ; 特記事項なし, 弟 ; 糖

Table 1. Laboratory findings on admission

Urinalysis		Blood cell count		Na	133 mEq/L
pH	5.5	WBC	8,200/ μ L	K	4.0 mEq/L
gravity	1.01	Neut	72.3%	Cl	98 mEq/L
protein	(1+)	Lymph	16.2%	Ca	9.2 mg/dL
occult	(1+)	Mono	9.1%	P	4.5 mg/dL
RBC	1 ~ 5/HF	Eos	2.3%	ALP	206 U/L
WBC	100/HF	Baso	0.1%	AST	18 U/L
Eosinophils	1%	RBC	$3.75 \times 10^6 / \mu$ L	ALT	17 U/L
Bacteria	(-)	HGB	12.1 g/dL	LDH	209 U/L
U-TP/U-Cr	1.09 g/g · Cr	Hct	35.2%	CPK	47 U/L
U-NAG	10.5 U/L	PLT	$27.2 \times 10^4 / \mu$ L	Glu	154 mg/dL
U- β_2 MG	22,700 μ g/L			HbA1c	6.3 %
FENa	4%	Blood chemistry		T-cho	163 mg/dL
FEUN	69%	TP	7.8 g/dL	Fe	32 μ g/dL
		Alb	3.5 g/dL	TIBC	238 μ g/dL
Blood gas analysis		BUN	54.0 mg/dL	Ferritin	584 ng/mL
pH	7.303	Cr	5.57 mg/dL	β_2 MG	11.5 mg/L
pCO ₂	42.7 mmHg	UA	6.4 mg/dL	CRP	8.0 mg/dL
HCO ₃ ⁻	20.5 mmol/L				

Table 2. Laboratory findings on admission (Immunology)

IgG	1,710 mg/dL	Anti SS-A antibody	<10 U/mL
IgG4	76 mg/dL	Anti SS-B antibody	<10 U/mL
IgA	285 mg/dL	HBs-Ag	(-)
IgM	168 mg/dL	HBc-Ab	(-)
C3	121 mg/dL	HBs-Ab	(-)
CH50	60 U/mL	HCV-Ab	(-)
ANA	40 Fold	RF	<15 IU/mL
Anti ds-DNA antibody	<12 IU/mL	Cryoglobulin	(-)
PR3-ANCA	<3.5 U/mL	Immunoelectrophoresis	
MPO-ANCA	<3.5 U/mL	of urine	BJP(-)
Anti GBM antibody	< 3.0 EU	of serum	M-bow(-)
		ESR	62/71 mm

尿病

生活歴：飲酒；機会飲酒，喫煙歴；20本/日×40年

入院時現症：身長 160 cm，体重 52.2 kg，血圧 106/62 mmHg，脈拍 84 回/分，体温 37.3 °C，SpO₂ 97% (room air)，眼瞼結膜貧血なし，口腔内乾燥軽度あり，頸部リンパ節腫脹なし，両肺野呼吸音正常，心雑音聴取せず，腹部：軟，膨満なし，両下腿浮腫なし，体幹・四肢に皮疹なし

検査所見 (Table 1, 2)：検尿で尿蛋白，尿沈渣で白血球を多数認め，尿中 β_2 -ミクログロブリンは上昇していた。尿中好酸球は 1% であった。血液ガス分析では代謝性と呼吸性アシドーシスの混在を認めた。血液検査で S-Cr の上昇を認

めたが，高カリウム血症は認めなかった。各種自己抗体は陰性で，血液疾患を示唆する所見は認められなかった。心電図で有意所見なく，超音波検査および単純 CT で胸腹水を認めず，両側腎臓は腫大していた。

腎生検組織所見 (Fig. 1)：12 個の糸球体が得られ，球状硬化を 1 個認めたが，残りの糸球体に有意な変化を認めなかった。蛍光抗体法で糸球体に免疫グロブリンや補体の有意な沈着を認めなかった。間質にはリンパ球，形質細胞を主体とした高度の炎症細胞浸潤をびまん性に認めた。また，尿細管炎の所見が目立ち，部分的に尿細管基底膜の断裂を伴っていた。一方では間質の好中球も目立ち，尿細管

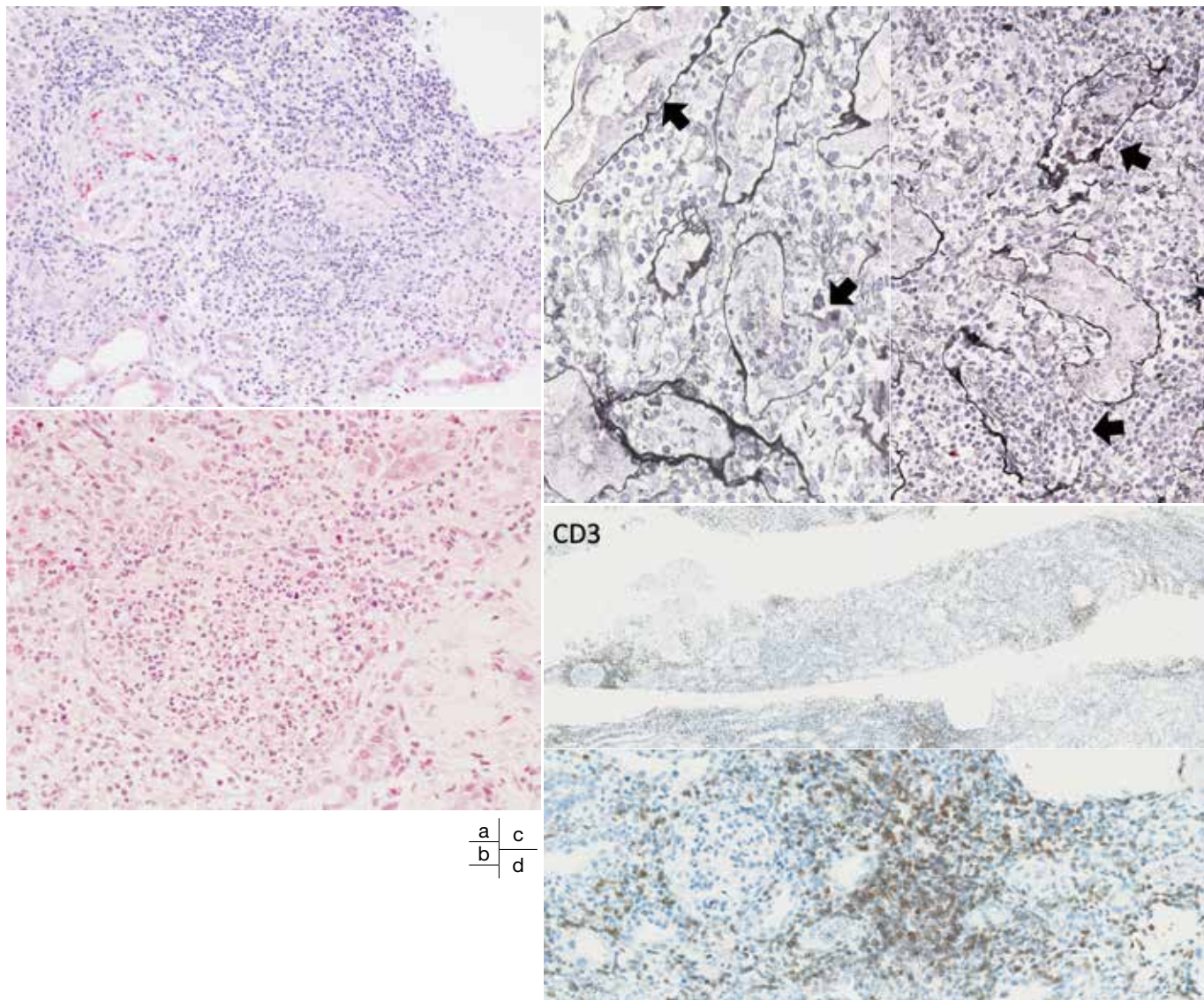


Fig. 1. Light microscopic findings in renal biopsy

- a : Biopsy specimen showed severe infiltration of lymphocytes and plasma cells along with some eosinophils. (Periodic acid Schiff stain)
- b : Tubulitis were observed accompanied with disruption of basement membranes. (Periodic acid methenamine silver stain)
- c : Neutrophil infiltrations were prominent, forming abscess-like massive infiltration. (Hematoxylin and eosin stain)
- d : Immunostaining showed CD3⁺ cells. (The upper is low-power field and the lower is high-power field.)

基底膜に沿った浸潤や、一部では膿瘍を思わせるきわめて高度の浸潤も認められた。好酸球はわずかであった。免疫染色では、間質における浸潤細胞の多くはCD3陽性あるいはCD68陽性であり、Tリンパ球ならびにマクロファージが主体であった。CD20陽性細胞(Bリンパ球)の分布は限局的であった。Tリンパ球サブタイプはCD8陽性細胞優位であった。血管炎は認められず、小葉間動脈では内膜の線維性肥厚を認めた。

入院後経過 (Fig. 2) : Saline 2Lを連日投与することにより尿量は確保できたが、S-Crは改善しないため第7病日に腎生検を施行した。光顕で前述のようにAINの所見を認めため、第11病日からメチルプレドニゾン 1,000 mg 3日間点滴投与によるステロイドパルス療法を開始し、その後はプレドニゾン 60 mg/日を投与した。S-Crは漸減し、3 mg/dL台で推移したため、2週間ごとに10 mgプレドニゾンを漸減した。全身倦怠や食欲不振も消失し、第44病日

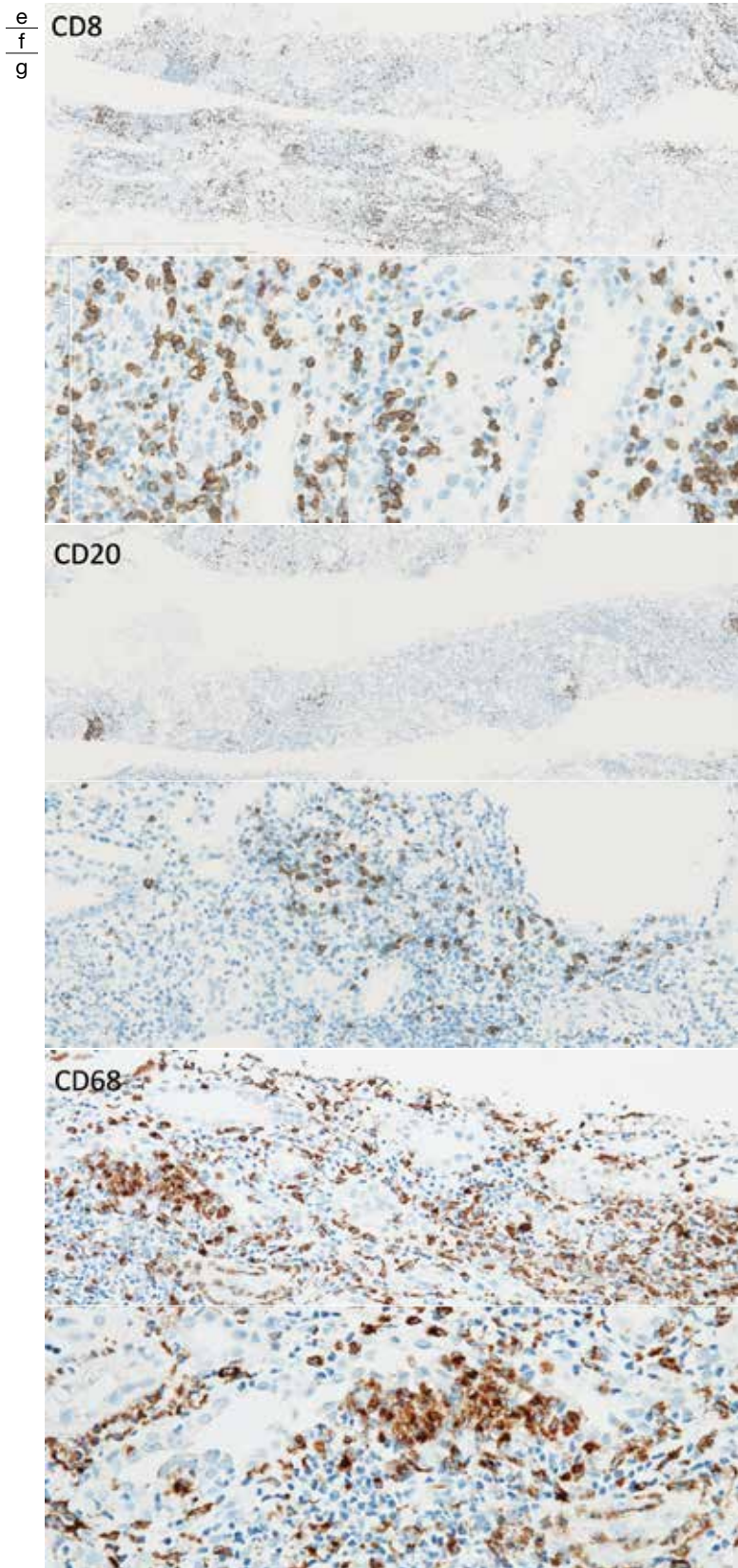


Fig. 1. Light microscopic findings in renal biopsy
 e ~ g : Immunostaining showed CD8⁺ (e), CD20⁺ (f), CD68⁺ (g) cells.
 (The upper is low-power field and the lower is high-power field.)

退院した。その後も外来でステロイドを漸減し、201X+1年2月退院後280日経過した時点で、プレドニゾン10mg/日を継続することによりS-Crは2.38mg/dL前後で推移している。

考 察

免疫チェックポイントには細胞傷害性Tリンパ球抗原4(cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4 : CTLA-4)をはじめとするさまざまな細胞表面に存在する膜蛋白やPD-1などが関与している。癌細胞がPD-L1を発現すると活性化細胞傷害性T細胞(cytotoxic T-lymphocyte : CTL)表面のPD-1と結合し、CTLによる細胞傷害が抑制されることが知られていた⁹⁾。免疫チェックポイント阻害薬はこの抑制を解除し、癌細胞の破壊、増殖抑制を促す。同薬は細胞毒性がないため副作用が少なく⁵⁾、特に腎障害をきたすことは少ないと認識されていた¹⁰⁾。しかしながら、抗CTLA-4抗体であるイピリムマブにより腎障害をきたした症例が2012年初めて報告され¹¹⁾、免疫チェックポイント阻害薬においてもAKIをきたしうることが報告された。同報告は腎生検がされておらず、どのような病態で腎障害が生じたのかは不明であったが、近年Cortazarらは免疫チェックポイント阻害薬使用中にAKIをきたし腎生検を行った13例の症例集積を報告した⁶⁾。12例(92%)にAINを認め、免疫チェックポイント阻害薬とAINの関連性を指摘したが、抗CTLA-4抗体を使用した症例が10例と多く、抗PD-1抗体の影響は不明であった。その後、Shiraliらがニボルマブ4例とペムプロリズマブ2例の計6例の症例集積を報告した⁷⁾。6例すべてにAINの所見を認め、抗PD-1抗体薬においてもAINと関連があることが確認された。現在報告されている抗CTLA-4抗体のイピリムマブと抗PD-1抗体のニボルマブ、ペムプロリズマブによる腎障害に関する内容をTable 3に示す^{6,12~14)}。

免疫チェックポイント阻害薬によりAINをきたす機序に関しては不明な点が多い。現時点ではCTLA-4やPD-1はT細胞の自己抗原に対する免疫寛容に寄与しており¹⁵⁾、免疫チェックポイント阻害薬によりself-reactive T細胞が樹状細胞によ

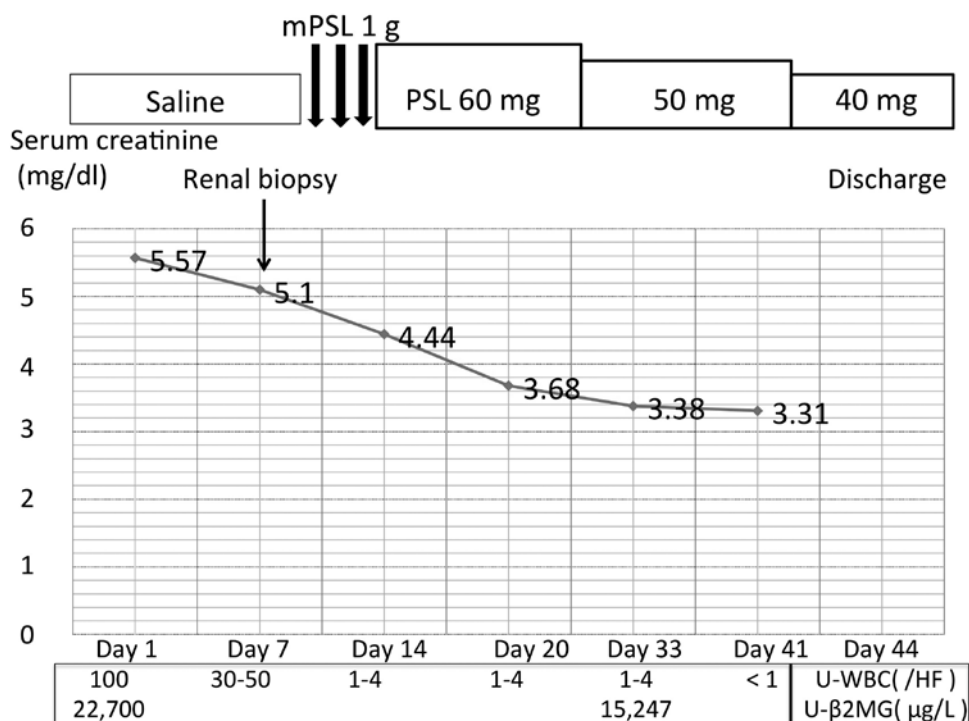


Fig. 2. Clinical course

Table 3. Renal toxicities of each immune checkpoint inhibitors (ICIs)

	Ipilimumab (CTLA-4 antagonist)	Pembrolizumab (PD-1 inhibitor)	Nivolumab (PD-1 inhibitor)
Adverse renal event and clinical features	Elevated serum creatinine and electrolyte disturbances Low grade (<1 g/day) or no proteinuria Microscopic hematuria is rare.		
Incidence of ICI-induced renal toxicities	Overall incidence of AKI reported in 2016~2017 ranged widely from 2.2% to 29%, but probably increased along with widespread use of ICIs. Incidence of grade 3 or 4 AKI or need for dialysis was 0.6%. Combination therapy with these two drugs caused higher risk.		
	AKI : 2.0%, (0.9% presented Grade 3~4). Nephrotic syndrome and thrombotic microangiopathy rarely showed.	AKI : 2.0% (0.3% presented Grade 3~4). Nephritis in 0.4%, and these included Grades 2~4 nephritis.	AKI : 1.4% (0.8% presented Grade 3~4.) Renal function compromise was 5%, of which 0.8% presented with Grade 2~3 toxicity.
Onset after initiation of treatment	Mostly 6~12 weeks (max 26 weeks)	3~12 months (later than Ipilimumab)	
Renal biopsy	Mostly tubulo-interstitial nephritis occurred, but in one patient, lupus nephritis-related nephrotic syndrome was reported. Ipilimumab only showed podocytopathy (membranous nephropathy and minimal change disease) and thrombotic microangiopathy.		

る抗原提示を認識することで、過剰な免疫反応が全身に生じ、皮膚、肺、大腸などさまざまな臓器に障害が生じると推測されている¹⁶⁾。また、全身の免疫過剰反応の一つとして AIN を起こすだけでなく、腎臓局所における PD-1/PD-L1 の関与も大変興味深い。マウスの尿細管上皮は PD-L1 を発現しており、同リガンドは CD8 陽性 CTL を介した cytotoxicity を抑制することが報告されている¹⁷⁾。さらにマウスだけでなくヒト尿細管上皮細胞においても PD-L1 は発現しており、サイトカインの産生を抑制することが報告されている¹⁸⁾。このことは、PD-1/PD-L1 が腎臓局所においても過剰な炎症反応が生じないように制御する一助を担っていることを示唆している。免疫チェックポイント阻害薬の投与により炎症細胞が過剰に反応して尿細管上皮細胞の障害、炎症の増幅を導くことが危惧されている^{7,19)}。

本症例の腎生検組織は間質の炎症細胞浸潤が主体であり、尿細管破壊像も見られたことから、AIN と診断した。尿中 β_2 -ミクログロブリンならびに NAG 高値はこれを支持する結果である。間質に浸潤しているリンパ球は CD8 陽性リンパ球が主体であり、CD68 細胞も目立つことと併せて、既報と同様に細胞障害型の炎症反応の関与が示唆された^{6,19)}。一方で、本症例は過去の報告と異なり好中球が目立つ点が特徴的であった。特に好中球が尿細管周囲に配列して分布する像や膿瘍を思わせるきわめて高度の細胞浸潤は、ニボルマブによるものを含め、通常の薬剤性尿細管間質性腎炎には見られない像である。本症例での特異な組織像を説明する要因として、多形滲出性紅斑の既往があげられる。多形滲出性紅斑は薬剤やウイルス感染、マイコプラズマ感染などに伴って発症する全身性紅斑・水疱性疾患であり、主として皮膚と粘膜に表皮壊死性病変を形成する²⁰⁾。発症には特定の HLA 抗原との関連が示唆されており、わが国の薬剤に起因する多形滲出性紅斑においては HLA-A*02:06, HLA-A*02:07, HLA-A*31:01, HLA-B*51:01, HLA-B*58:01 が関与することが報告されている²¹⁾。ニボルマブによる皮膚あるいは腎障害と特定の HLA 抗原の関連を明らかにした報告はなく、本症例でも HLA 抗原の精査はしていないが、何らかの遺伝的素因が背景にあり、ニボルマブによる尿細管間質性腎炎がより強く出現した可能性が考えられる。

AIN の原因はさまざまであるが、薬剤性が 71%、感染関連 15%、特発性 8%、TINU 5%、サルコイドーシス 1% と薬剤性が多いことが知られている²²⁾。身体所見および入院時検査から感染症、サルコイドーシス、Sjögren 症候群を積極的に疑う所見は乏しく、眼科受診でブドウ膜炎を認めず

TINU 症候群も否定的であり、薬剤性の可能性が高いと推測した。ニボルマブ以外の薬剤使用状況を確認したが、NSAIDs やビスホスホネート製剤は 2 年以上使用しておらず、プロトンポンプ阻害薬は入院 573 日前に内服を中止していた。入院 99 日前にペメトレキセド単剤による化学療法、入院 77 日前に左後頸部リンパ節の吸引細胞診をした際に抗菌薬セフカペンピボキシルを 3 日間内服したが、それ以外は総合ビタミン薬、チオトロピウム臭化物吸入を 2 年以上継続している状況であった。市販薬、サプリメントは摂取しておらず、民間療法もしていなかった。ペメトレキセドによる AIN の可能性も懸念されたが、同薬による腎障害は、通常、軽症で可逆性のことが多い。不可逆性の腎障害を呈した症例の腎生検組織では、間質の浮腫と尿細管上皮細胞の変性を認め急性尿細管壊死が示唆されるものの、間質への炎症細胞浸潤は観察されていない²³⁾。セフカペンピボキシル、総合ビタミン薬、チオトロピウム臭化物吸入による AIN、あるいは特発性 AIN が偶発した可能性を完全に否定することは困難であるが、入院 57 日前に投与されたニボルマブが本症例の AIN に関与した可能性を念頭に置く必要はあると考える。興味深いことに、免疫チェックポイント阻害薬による AKI は 2% 程度と頻度は高くはないものの、投与後中央値 91 日で発症し⁶⁾、抗 PD-1 抗体においては投与 3 カ月以降に発症するものが多いと報告されている⁷⁾。初回投与から数日後ではなく、3 カ月程度経過した腎機能変動が重要であり、このことは、腎臓内科医だけではなく同薬の使用にかかわる全医療スタッフが周知しておくべきであると思われる。本症例はニボルマブ投与後 2 カ月で発症しており、やや発症時期が早い印象であった。ニボルマブ投与前に S-Cr が 1.81 mg/dL、eGFR 32 mL/分/1.73 m² とすでに腎機能が低下し、それまでの化学療法、加齢や過去の喫煙を基礎とした尿細管間質における組織障害、修復過程における maladaptation が存在し、微小炎症状態が持続していたことが影響した可能性があると考えられる²⁴⁾、症例集積により発症時期の詳細が明らかになることが期待される。

免疫チェックポイント阻害薬による AIN に対しては同薬の中止とステロイドパルス療法を含むプレドニゾン換算 60～80 mg/日による初期治療が行われることが多い。これにより完全あるいは部分寛解する例が多く、末期腎不全に移行することは稀であると報告されているが^{6,7)}、担癌患者は易感染性であり、高用量のステロイドを投与することに抵抗があることは否めない。抗 CTLA-4 抗体よりも抗 PD-1 抗体により生じた AIN は治療反応性が良いことから、

0.5 mg/kg 程度のステロイド内服で治療が可能であるかどうか、今後の検討が待たれる。一方、抗 PD-1 抗体により AIN を生じた症例の大半は S-Cr 2 mg/dL 前後で検査および治療が行われており、薬剤の違いだけでなく治療のタイミングが適切であったことが良好な結果につながった可能性がある。本症例はニボルマブ投与前 S-Cr が 1.76 mg/dL、投与後 43 日に相当する 4 回目投与前に 2.43 mg/dL、投与後 57 日に相当する入院時は 5.57 mg/dL まで上昇していた。ステロイドパルスおよび高用量プレドニゾロン内服により幸い部分寛解し、尿細管マーカーも低下を認め、201X+1 年 2 月退院後 280 日経過した時点で S-Cr 2.38 mg/dL を維持しているが、今後、ニボルマブ投与後に腎障害を呈した症例に遭遇した際に、可能な限り早期に腎生検を含めた精査加療を行うように努めるべきと考える。

腎障害が完全あるいは部分寛解した後の腫瘍に対する治療は今後の課題である。同種類あるいは別種類の免疫チェックポイント阻害薬を用いて再治療した症例が報告されている。再投与により腎障害が再燃した症例と再燃することなく経過した症例が混在しており、再投与すべきか否かは現時点で判断困難である^{6,7)}。わが国において現時点で使用できる免疫チェックポイント阻害薬は多くなく、ステロイド維持量を内服しながら再投与するか、他の化学療法を選択するしかない現状である。本症例は退院後約 100 日後に頸部リンパ節転移が再燃し、放射線療法とカルボプラチン 90 mg/回/週による治療を 6 コース行った。幸い腫瘍は縮小し、腎機能も保たれているが、今後、新たな免疫チェックポイント阻害薬や新規の抗腫瘍薬が望まれる。

結 語

ニボルマブによる非小細胞肺癌治療中に AIN による AKI をきたした 1 例を経験した。今後も多彩な機序を有する抗腫瘍薬が臨床使用されることが予想され、腎障害との関連を注視していく必要があることを体感する貴重な症例であり報告した。

謝 辞

本稿の一部は第 46 回日本腎臓学会西部学術大会で発表した。

本稿執筆にあたり、ご助言および診療にご尽力頂いた県立広島病院呼吸器内科 石川暢久先生、瀨井宏介先生にこの場をお借りして深謝致します。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

文 献

1. 厚生労働省人口動態統計月報年計(概数)の概況. <http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/geppo/nengai15/dl/gaikyou27.pdf>
2. 国立研究開発法人国立がん研究センターがん対策情報センター年次推移. http://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/annual.html
3. Arany I, Safirstein RL. Cisplatin nephrotoxicity. *Semin Nephrol* 2003 ; 23 (5) : 460-464.
4. Pabla N, Dong Z. Cisplatin nephrotoxicity : mechanisms and renoprotective strategies. *Kidney Int* 2008 ; 73 (9) : 994-1007.
5. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, Ready NE, Chow LQ, Vokes EE, Felip E, Holgado E, Barlesi F, Kohlhäufel M, Arrieta O, Burgio MA, Fayette J, Lena H, Poddubskaya E, Gerber DE, Gettinger SN, Rudin CM, Rizvi N, Crinò L, Blumenschein GR Jr, Antonia SJ, Dorange C, Harbison CT, Graf Finckenstein F, Brahmer JR. Nivolumab versus docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015 ; 373 (17) : 1627-1639.
6. Cortazar FB, Marrone KA, Troxell ML, Ralto KM, Hoenig MP, Brahmer JR, Le DT, Lipson EJ, Glezerman IG, Wolchok J, Cornell LD, Feldman P, Stokes MB, Zapata SA, Hodi FS, Ott PA, Yamashita M, Leaf DE. Clinicopathological features of acute kidney injury associated with immune checkpoint inhibitors. *Kidney Int* 2016 ; 90 (3) : 638-647.
7. Shirali AC, Perazella MA, Gettinger S. Association of acute interstitial nephritis with programmed cell death 1 inhibitor therapy in lung cancer patients. *Am J Kidney Dis* 2016 ; 68 (2) : 287-291.
8. Tanaka A, Ikinaga K, Kiyohara E, Tanemura A, Wataya-Kaneda M, Fujimura R, Mizui M, Isaka Y, Katayama I. Critical renal adverse event induced by nivolumab therapy in a stage IV melanoma patient. *J Dermatol* 2016 ; 27. PMID : 27461931.
9. 滝口 裕一. 免疫療法. *日内会誌* 2014 ; 103 : 1330-1336.
10. Launay-Vacher V, Aapro M, De Castro G Jr, Cohen E, Deray G, Dooley M, Humphreys B, Lichtman S, Rey J, Scotté F, Wildiers H, Sprangers B. Renal effects of molecular targeted therapies in oncology : a review by the Cancer and the Kidney International Network (C-KIN). *Ann Oncol* 2015 ; 26 : 1677-1684.
11. Forde PM, Rock K, Wilson G, O'Byrne KJ. Ipilimumab-induced immune-related renal failure--a case report. *Anticancer Res* 2012 ; 32 (10) : 4607-4608.
12. Belliere J, Meyer N, Mazieres J, Ollier S, Boulinguez S, Delas A, Ribes D, Faguer S. Acute interstitial nephritis related to immune checkpoint inhibitors. *Br J Cancer* 2016 ; 115 (12) : 1457-1461.
13. Wanchoo R, Karam S, Uppal NN, Barta VS, Deray G, Devoe C, Launay-Vacher V, Jhaveri KD. Adverse renal effects of immune checkpoint inhibitors : a narrative review. *Am J Nephrol* 2017 ; 45 (2) : 160-169.
14. Escandon J, Peacock S, Trabolsi A, Thomas DB, Layka A, Lutzky J. Interstitial nephritis in melanoma patients secondary to PD-1 checkpoint inhibitor. *J Immunother Cancer* 2017 ; 5 : 3.
15. Francisco LM, Sage PT, Sharpe AH. The PD-1 pathway in toler-

- ance and autoimmunity. *Immunol Rev* 2010 ; 236 : 219-242.
16. Voskens CJ, Goldinger SM, Loquai C, Robert C, Kaehler KC, Berking C, Bergmann T, Bockmeyer CL, Eigentler T, Fluck M, Garbe C, Gutzmer R, Grabbe S, Hauschild A, Hein R, Hundorfean G, Justich A, Keller U, Klein C, Mateus C, Mohr P, Paetzold S, Satzger I, Schadendorf D, Schlaepfli M, Schuler G, Schuler-Thurner B, Trefzer U, Ulrich J, Vaubel J, von Moos R, Weder P, Wilhelm T, Göppner D, Dummer R, Heinzerling LM. The price of tumor control : an analysis of rare side effects of anti-CTLA-4 therapy in metastatic melanoma from the ipilimumab network. *PLoS One* 2013 ; 8 (1) : e53745.
 17. Waeckerle-Men Y1, Starke A, Wüthrich RP. PD-L1 partially protects renal tubular epithelial cells from the attack of CD8+ cytotoxic T cells. *Nephrol Dial Transplant* 2007 ; 22 : 1527-1536.
 18. Ding HI, Wu X, Gao W. PD-L1 is expressed by human renal tubular epithelial cells and suppresses T cell cytokine synthesis. *Clin Immunol* 2005 ; 115 : 184-191.
 19. Murakami N, Borges TJ1, Yamashita M, Riella LV. Severe acute interstitial nephritis after combination immune-checkpoint inhibitor therapy for metastatic melanoma. *Clin Kidney J* 2016 ; 9 (3) : 411-417.
 20. Harr T, French LE. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2010 ; 16 : 5 : 39.
 21. Kinoshita Y, Saeki H. A review of toxic epidermal necrolysis management in Japan. *Allergol Int* 2017 ; 66 : 36-41.
 22. Baker RJ1, Pusey CD. The changing profile of acute tubulointerstitial nephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2004 ; 19 : 8-11.
 23. Rombolà G, Vaira F, Trezzi M, Chiappini N, Falqui V, Londrino F. Pemetrexed induced acute kidney injury in patients with non-small cell lung cancer : reversible and chronic renal damage. *J Nephrol* 2015 ; 28 : 187-191.
 24. Venkatachalam MA, Weinberg JM, Kriz W, Bidani AK. Failed tubule recovery, AKI-CKD transition, and kidney disease progression. *J Am Soc Nephrol* 2015 ; 26 : 1765-1776.