ペムブロリズマブによる急性腎障害に対し ステロイド治療が有効であった1例

山本 遼¹ 甲斐田 裕介² 久保 沙織¹ 岩谷 龍治¹
柴田 了² 奥田 誠也¹ 深水 圭²

¹古賀病院 21 腎臓内科 ²久留米大学医学部内科学講座腎臓内科部門

キーワード：免疫チェックポイント阻害薬，ペムブロリズマブ，急性腎障害，血液透析，副腎皮質ステロイド薬
〈要旨〉

69歳の男性。X-1年7月に膀胱腫瘍と左腎盂腫瘍傍大動脈リンパ節転移と診断され，膀胱腫瘍切除術と化学療法が施行された。X年5月に左腎盂腫瘍再発と傍大動脈リンパ節腫大を認め，ペムブロリズマブ（Pembro）が開始され，7月12日に2回目の投与を行った。投与開始時，血清クレアチニン（Cr）が1.4 mg/dLであったが，8月3日にはCr：10.4 mg/dLと急性腎障害（AKI）を認め当科入院となった。入院第1病日には乏尿と代謝性アシドーシス増悪を認め血液透析（HD）を行った。AKIの原因はPembroによる薬剤性と考えた。第7病日からプレドニゾロン（PSL）50 mgを開始し，第21病日にはCrは2.27 mg/dLまで改善した。その後，PSLは漸減中止したが，腎機能増悪は認めていない。今回，PembroによりHDを要するAKIを発症し，副腎皮質ステロイド薬が著効した貴重な症例を経験したため報告する。

Effectiveness of steroid therapy in a patient with a pembrolizumab-associated acute kidney injury

Ryo Yamamoto¹, Yusuke Kaida², Saori Kubo¹, Ryuji Iwatani¹, Ryo Shibata², Seiya Okuda¹, Kei Fukami²

¹Division of Nephrology, Koga Hospital 21; ²Division of Nephrology, Department of Medicine, Kurume University School of Medicine

Keywords：immune checkpoint inhibitor, pembrolizumab, acute kidney injury, hemodialysis, prednisolone
〈Abstract〉

A 69-year-old male underwent surgery and chemotherapy for a bladder tumor, a left renal pelvic tumor, and paraaortic lymph node metastasis (Stage IV) in July X-1. A recurrent left renal pelvic tumor and paraaortic lymph node swelling were discovered in May X. He received two intravenous cycles of pembrolizumab, an immune checkpoint inhibitor, on June 7th and July 12th. He presented with an acute kidney injury (AKI) after two cycles of pembrolizumab. His baseline serum creatinine level was around 1.4 mg/dL. However, on August 3rd his serum creatinine level increased to 10.4 mg/dL. On August 4th, his serum creatinine level increased, and worsening metabolic acidosis was seen. Therefore, hemodialysis was performed. Based on a suspicion that pembrolizumab may have caused the AKI, oral prednisolone (50 mg daily) was started on August 10th. The patient's serum creatinine level progressively improved to around 1.4 mg/dL. He received prednisolone for 60 days. After the prednisolone was discontinued, his serum creatinine level did not increase. In this rare case, a severe pembrolizumab-induced AKI was resolved with steroid therapy.

緒 言

近年, 免疫チェックポイント阻害薬 (immune checkpoint inhibitor: ICI) や分子標的治療薬などさまざまな新薬が開発され, がん薬物療法は大きく変化した. ICI の一つである抗 Programmed cell death-1 (PD-1) 抗体薬は, 悪性黒色腫のみならず, ホジキンリンパ腫や尿路上皮がんなど多岐にわたる悪性腫瘍に適応が拡大されてきており, 臨床の現場で使用頻度が増加してきている. 免疫チェックポイント分子の一つである PD-1 は活性化細胞傷害性 T 細胞 (cytotoxic T-lymphocyte: CTL) に発現しており, 代表的なリガンドに Programmed death receptor-1 (PD-L1), PD-L2 がある. 癌細胞の PD-L1 と CTL 表面の PD-1 が結合することで CTL による細胞障害が抑制される. ICI はこの抑制を解除し, 癌細胞の破壊や増殖抑制を促すことで抗腫瘍効果を発揮する.

一方で, CTL が各臓器に浸潤して免疫反応を起こし, 免疫反応が過剰になることで ICI による臓器障害が起こる¹⁾. ICI の臓器障害としては, 肝機能障害, 甲状腺機能障害などが知られている. 腎臓に関しては, ICI を使用した患者 3,695 名の調査で急性腎障害 (acute kidney injury: AKI) の発症は, 2.2% と低く, とくに AKI の発症については抗 PD-1 抗体薬のペムブロリズマブ (pembrolizumab: Pembro) では 1.4% と発症は稀である²⁾. また ICI の薬剤性腎障害に対する治療に関しては, 副腎皮質ステロイド薬が効果的であるとの報告はあるが^{1~4)}, 投与量や治療期間に関する一定の見解は得られていない.

今回, われわれは Pembro による AKI で血液透析 (hemodialysis: HD) を実施したが, 副腎皮質ステロイド投与により腎機能が回復した貴重な症例を経験したので報告する.

I. 症 例

症例: 69 歳, 男性.

主訴: 食欲低下.

現病歴: X-2 年頃より体調不良を自覚し, その際に肉眼的血尿を認めていた. X-1 年 7 月の健診で尿潜血を指摘され, 当院泌尿器科を紹介受診した. 精査の結果, 多発膀胱腫瘍と左腎盂腫瘍, ならびに腎盂腫瘍からの傍大動脈リンパ節転移を認めた. 同年 8 月に経尿道的膀胱腫瘍切除術を施行した. その後, ゲムシタビン+シスプラチン療法を計 2 コース, パクリタキセ

ル+ゲムシタビン療法を計 6 コース行った. X 年 5 月に施行した CT 検査で左腎盂腫瘍と傍大動脈左側リンパ節はともに増大していたため Pembro を使用する方針となった. 腎機能は元来 Cr: 0.9 mg/dL 程度で経過していたが, X 年 5 月 31 日の血液検査では BUN/Cr: 16/1.12 mg/dL まで低下していた. 6 月 7 日より Pembro を開始し (6 月 7 日と 7 月 12 日にそれぞれ 200 mg/日, Pembro 以外の新規薬剤使用や変更なし), 7 月 19 日の血液検査では腎機能は軽度低下していた (BUN/Cr: 16/1.47 mg/dL). 7 月 27 日頃より食欲低下を自覚し, 8 月 3 日の受診時に BUN: 72 mg/dL, Cr: 10.4 mg/dL と急激な腎機能の低下を認めたため, 精査加療目的で当院腎臓内科に入院となった.

既往歴: 高血圧症 (発症時期不明), 脂質異常症 (59 歳).

家族歴: 父: 食道癌, 母: 脳腫瘍, 姉: 脳腫瘍, 兄: 肺炎.

生活歴: 喫煙歴: 現在喫煙はなし (過去に 30 本/日 × 38 年間), 飲酒歴: 67 歳より禁酒.

入院時内服薬 (1 日あたり): アムロジピン 5 mg, バルサルタン 40 mg, アトルバスタチン 5 mg, ランソプラゾール 15 mg.

入院時身体所見: 身長 168 cm, 体重 74.0 kg, 体温 36.9°C, 血圧 145/69 mmHg, 脈拍 88 回/分, 眼瞼結膜の貧血なし, 眼球結膜の黄染なし. 胸部診察では心音, 呼吸音に異常なし. 腹部は軟, 腸蠕動音は正常, 自発痛も圧痛もなし. 下腿浮腫なし.

入院時検査所見: 表 1 に入院時検査所見を示す. 尿検査では尿蛋白 1+, 尿潜血 2+ であり, 円柱は認めなかった. 尿潜血は腎機能低下前より認めており, 尿蛋白は今回の入院時に初めて指摘された. 尿中 NAG は 7.4 IU/L で正常範囲内であったが尿中 β_2 MG は 14,800 μ g/L と著明に上昇し, BUN: 72 mg/dL, Cr: 10.4 mg/dL と著明な腎機能低下を認めた. CRP は 9.96 mg/dL と上昇していたが, WBC は 9,000/ μ L, プロカルシトニン (PCT) も 0.5 ng/mL 未満と正常範囲内であった. 抗核抗体は陰性で, MPO-ANCA と PR3-ANCA もともに陰性であった. FENa は 7.02% であった.

入院時画像所見: 超音波検査において, 左腎に腎盂から尿管内の充実性腫瘍を認めた. 左腎は 12.9 × 6.1 cm, 右腎は 11.9 × 6.2 cm で, 腎サイズ・腫瘍サイズともに以前の検査時 (X-1 年 7 月) から著変なく, 左腎盂の拡張も以前と変化は認めなかった (図 1). 99mTc-DTPA を使用した腎レノグラムシンチグラフィにおいて右腎は低機能型, 左腎は無機能型であった (図 2).

入院後経過: 入院時, BUN/Cr: 72/10.4 mg/dL と腎機能低下を認め, 血液ガス分析では pH: 7.32,

表 1 Laboratory data on admission

Urinalysis		K	5.3 mEq/L	MPO-ANCA	<1.0 U/mL
尿比重	1.009	Cl	105 mEq/L		
protein	(+)	cCa	9.3 mg/dL	HBs 抗原	(-)
	0.47 g/gCr	P	5.6 mg/dL	(Hbs 抗体 (-), HBc 抗体 (-))	
occult blood	(2+)	Fe	20 μ g/dL	プロカルシトニン	<0.5 ng/mL
sugar	(-)	UIBC	152 μ g/dL	血中蛋白分画	
RBC	30~39 /HPF	Ferritin	222 ng/mL	α -1	8.1%
WBC	1~4 /HPF	CBC		α -2	15.0%
扁平上皮	($\pm$)	WBC	9,000 / μ L	β -1	7.0%
移行上皮	($\pm$)	RBC	382 $\times$ 10 ⁴ / μ L	β -2	9.3%
腎尿細管上皮	($\pm$)	Hb	11.1 g/dL	γ	15.6%
異型細胞	($\pm$)	Ht	32.2%		
NAG	7.4 IU/L	Plt	41.2 $\times$ 10 ⁴ / μ L		
β_2 MG	14,800 μ g/L	Serological (Immunology)			
Chemistry		CRP	9.96 mg/dL		
AST	12 IU/L	IgA	610 mg/dL		
ALT	13 IU/L	IgM	39 mg/dL		
LDH	176 IU/L	IgG	1,026 mg/dL		
ALP	214 IU/L	C3	152 mg/dL		
γ -GTP	34 IU/L	C4	42 mg/dL		
TP	6.8 g/dL	Others			
Alb	3.2 g/dL	ASK	2,560倍		
BUN	72 mg/dL	ASO	380 IU/mL		
Cr	10.4 mg/dL	抗核抗体	<40倍		
Na	138 mEq/L	PR3-ANCA	<1.0 U/mL		

PaCO₂: 34.1 mmHg, HCO₃⁻: 16.9 mEq/L と代謝性アシドーシスを認めていた。血清カリウム値の明らかな上昇はなく、胸部 X 線検査や身体所見からは明らかな溢水の所見は認めなかった。同日よりアンジオテンシン II 受容体拮抗薬であるバルサルタンを中止とし、重曹 3.0 g/日を開始した。

第 1 病日, BUN/Cr: 77/11.6 mg/dL とさらに腎機能が増悪し, pH: 7.28, PaCO₂: 28.5 mmHg, HCO₃⁻: 13.1 mEq/L と代謝性アシドーシスが進行したため HD を開始した。AKI の原因としては、出血や高度脱水を示唆する所見がないことから腎前性の要因は考えにくく、超音波検査で腎後性因子の増悪も認めなかった。また WBC: 9,000/ μ L, CRP: 9.96 mg/dL と炎症反応の上昇を認めたものの PCT や各種培養は陰性であり、細菌感染を示唆する身体所見も認めなかった。尿潜血は AKI 発症前に出現していたが糸球体型赤血球は認めず腎盂腫瘍の影響が考えられ、検尿異常も軽微であることや ANCA や抗 GBM 抗体も陰性であることから急速進行性糸球体腎炎も否定的であった。臨床経過や

尿細管再吸収マーカーの著明な上昇から Pembro による AKI を疑った。

HD は 1 回のみ行い、その後 Cr はやや低下したが依然高値が持続しており ICI による AKI に対して副腎皮質ステロイド薬による加療が推奨されていたため^{1~4)}、第 7 病日よりプレドニゾロン (PSL) 50 mg/日内服を開始した (BUN/Cr: 69/9.57 mg/dL)。また同時期に内服中であったランソプラゾールを中止した。第 10 病日には BUN/Cr: 69/5.94 mg/dL と低下し、尿量も増加した。第 21 病日には BUN/Cr: 47/2.27 mg/dL と腎機能は改善してきたため PSL を 40 mg/日に減量した。第 35 病日に PSL 30 mg/日に減量したが、第 39 病日には BUN/Cr: 38/1.96 mg/dL とさらに腎機能が改善したため第 40 病日に退院となった。また尿細管再吸収マーカーについては、第 6 病日に尿中 β_2 MG は 36,690 μ g/L、尿中 NAG は 12.9 U/L まで上昇を認めたが、腎機能改善に伴い最終的に第 102 病日には尿中 β_2 MG は 2,734 μ g/L、尿中 NAG は 8.9 U/L と改善した。

以降も当科外来で PSL 減量を継続し、第 60 病日に

図1 腎臓超音波検査
a: 右腎, b: 左腎

はPSLを中止としたが、腎機能の増悪なく、現在はCr: 1.2~1.4 mg/dLで推移している(図3)。腎盂腫瘍に対してはPembroを再開せず、放射線治療を導入する運びとなった。

II. 考 察

本症例のようにPembroの副作用によりHDが必要となるほどのAKIを発症することは稀であり、さらに副腎皮質ステロイド薬の投与がAKIに有効であった貴重な症例を経験した。

ICIによる高度の腎機能障害は0.6%程度と報告され

ており²⁾、HDを要する腎機能障害は非常に稀である。Pembroで腎機能低下を認めた症例報告を表2-1に記している。表2-2に示す6症例のうち、HDを要した症例は1症例(症例④)のみであり、他の症例と比較して、Pembro投与前からCrが1.5 mg/dLと高めであった(表2-3)。本症例も、2回目のPembro投与前からCr: 1.5 mg/dL前後であり腎機能低下症例にPembroを使用する場合は、重篤なAKI発症に注意する必要がある。またAKIの発症時期についても初回投与から3週間~1年、また複数回投与後に発症していることもあり、初回投与後に問題なくとも注意深く腎機能について経過をみる必要がある。

図 2 腎レノグラムシンチグラフィ

図 3 臨床経過

本症例がHDを要する程度まで腎機能が低下した原因としては、Pembro投与前に使用した他の抗癌剤による薬剤性の影響や腎レノグラムシンチグラフィで示されたように機能的片腎であったことでもともと腎機能低下があったことが一因と考えられる。本症例では腎レノグラムシンチグラフィで左腎が無機能型、右腎

が低機能型を呈していた。その原因としては左腎盂腫瘍による腎後性因子でもともと左腎機能が低下していたところにPembroによるAKIで糸球体濾過量 (glomerular filtration rate: GFR) が低下したことで左腎が無機能型を、右腎はAKIによるGFRの低下を反映し低機能型を呈し、結果的にHDを要する程の腎機能

表 2-1 Pembro 投与時の患者背景一覧

Case	Age/Gender	Malignancy	UP	CKD	Comorbidities
Anushree C. Shirali, et al.	① 69/F	NSCLC	No	No	Hypothyroid, HLP
	② 69/F	NSCLC	No	No	HT, COPD
Frank B. Cortazar, et al.	③ 41/F	Melanoma	No	No	Asthma, Migraine headaches
	④ 66/M	Bladder Carcinoma	1+	Yes	HT, Hay fever
Julie Belliere, et al.	⑤ 52/F	Melanoma	0.3 g/gCr	No	Herpes zoster, and more...
Ramy M. Hanna, et al	⑥ 70/M	NSCLC	Unknown	Unknown	HT, PAD, CAD

F: female, M: male, NSCLC: non-small cell lung cancer, UP: urine protein, CKD: chronic kidney disease, HLP: hyperlipidemia, HT: hypertension, COPD: chronic obstructive pulmonary disease, PAD: peripheral arterial disease, CAD: coronary artery disease

表 2-2 Pembro 投与による腎障害に対する治療経過一覧

Case	RRT	Treatment	Outcome
①	No	Prednisone 60 mg daily, tapered off over 4 weeks	Complete recovery
②	No	Prednisone 60 mg daily, tapered off over 4 weeks	Complete recovery
③	No	Solumedrol 250 mg×1, then Prednisone 40 mg daily, tapered off over 3 months	Complete recovery
④	3HD treatments starting on day21	Solumedrol 500 mg IV daily ×3 days, then Prednisone 40 mg daily, tapered off over 4 weeks	Partial recovery
⑤	No	Steroid 1 mg/kg, tapered off over 210 days	Complete recovery
⑥	No	Steroid dexamethasone 5 mg intravenously 3 times a day	unknown

RRT: renal replacement therapy, HD: hemodialysis

Complete recovery = Normalization of SCr

表 2-3 Pembro 投与後の腎機能推移一覧

Case	Regimen	Serum Cr levels before and after the treatments	Timing of AKI (after Pembro started)
①	10 mg/g: 3 weeks for 1 year	0.8→2.3	1 year
②	10 mg/kg: 2 weeks for 3 months	1.0→1.9	3 months
③	2 mg/kg: 3 weeks×10 times	0.9→2.5	231 days
④	2 mg/kg: 1 time	1.5→13.3	21 days
⑤	unknown	0.6→1.6	137 days
⑥	unknown	1.2→7.2	unknown

Pembro: pembrolizumab

低下を招いたのではないだろうか。

本症例はもともと Cr: 0.9 mg/dL と安定していたが、Pembro 使用前にシスプラチンやゲムシタピンを投与されており軽度ではあるが腎機能低下をきたしていた。シスプラチンによる尿細管間質性腎炎やゲムシタピンによる血栓性微小血管症 (thrombotic microangiopathy: TMA) などによる腎機能障害が考えられ、薬剤の影響を受けやすい状況にあったのかもしれない。他の抗癌剤の併用が ICI の腎障害の発症に影響する報告はないが、本症例のように ICI 使用前に他の抗癌剤で腎機能が低下している症例への ICI の投与の際には更なる腎機能の悪化に十分注意しながら使用していく必要がある。

また 1 回目の Pembro 使用後に軽度ではあるが腎機

能低下があり (Cr: 1.12→1.47 mg/dL), この時点ですでに Pembro の副作用による腎障害が引き起こされていた可能性もある。1 回目使用した時点での軽微な Cr の上昇から Pembro による腎障害の可能性を考慮すべきであった。

ICI による腎障害の機序として主に提唱されているのは、尿細管性間質性腎炎 (tubulointerstitial nephritis: TIN) である。TIN 発症機序の仮説には二つあり、その一つは内因性抗原の影響である。癌細胞から抗原提示された樹状細胞を認識した自己特異性 T 細胞により活性化されたエフェクター T 細胞が腫瘍を攻撃するが、エフェクター T 細胞上に発現している PD-1 が癌細胞に発現した PD-L1 や PD-L2 と結合するとエフェクター T 細胞は抑制され癌細胞への攻撃が抑制

される。抗 PD-1 抗体薬を使用することでエフェクター T 細胞の機能が抑制されずに抗腫瘍効果を発揮する。しかしながら抗 PD-1 抗体薬は、正常な尿細管細胞に発現している PD-L1 と PD-1 の結合を阻害するためエフェクター T 細胞が尿細管細胞を攻撃し尿細管障害が引き起こされる。加えて PD-1/PD-L1 シグナルは腎臓局所におけるサイトカイン産生抑制に働いている⁵⁾。そのため抗 PD-1 抗体薬により炎症細胞が過剰に反応し、尿細管上皮細胞の障害を引き起こすとも考えられている。もう一つの機序は、併用薬剤の影響である。通常は薬剤が樹状細胞に認識されても樹状細胞上の PD-L1 と薬剤特異性 T 細胞上の PD-1 が結合することで T 細胞は活性化されないため尿細管上皮細胞を攻撃することはない。しかし抗 PD-1 抗体薬使用下では樹状細胞上の PD-L1 と薬剤特異性 T 細胞上の PD-1 の結合が阻害されるためエフェクター T 細胞へ分化誘導され正常な尿細管上皮細胞を攻撃する。ICI 使用中に間質性腎炎をきたした 19 名中 14 名においてプロトンポンプ阻害薬 (proton pump inhibitor: PPI) や NSAIDs が併用されていたとの報告もあり²⁾、とくに PPI は、ICI 使用中の AKI のリスク因子である可能性も示されている⁶⁾。Shirali らの報告 (症例 2) では、Pembro 投与 3 か月前にオメプラゾール内服が開始されており、AKI 発症後に同剤を中止している。4 か月間の副腎皮質ステロイド薬による治療で腎機能は回復したが、患者の自己判断でオメプラゾール内服を再開したところ、再度腎機能低下を認めた (Cr: 1.3→2.5 mg/dL)¹⁾。表 2-1 に記載した 6 症例のうち 3 症例で PPI が併用されており、副腎皮質ステロイド薬による治療開始とともに PPI 内服を中止することで、腎機能の回復が得られている。本症例においても、AKI 発症後に副腎皮質ステロイド薬投与とともに、併用していたランソプラゾールは内服中止し、腎機能回復に至った。Pembro などの ICI による尿細管障害の機序として、PPI や NSAIDs などの併用薬剤に対する免疫寛容の破綻が考えられることより、Pembro を用いる際は、併用薬剤への配慮が必要である。

ICI の腎病理像としては尿細管間質性腎炎、とくに間質への細胞浸潤が特徴的である。また尿細管間質性腎炎以外に TMA の報告もある⁷⁾。TMA 症例はステロイドに加えて血漿交換や他の免疫抑制薬使用を行っても治療に難渋している症例が多く、本症例ではステロイドが短期間で著効したことから尿細管間質性腎炎が主な病態である可能性が高い。近年、Cortazar らが ICI による AKI 13 症例の症例集積を報告しているが、12 例で尿細管間質性腎炎を認めていた²⁾。ICI による

尿細管間質性腎炎では、尿細管炎は近位尿細管だけでなく遠位尿細管にも及び、種々の程度の再生性変化や萎縮が観察される。また間質にはリンパ球の浸潤がびまん性にみられ、形質細胞、好中球、好酸球の浸潤を伴う。浸潤する炎症細胞は CD4 陽性 T 細胞が主体である⁸⁾。薬剤性尿細管間質性腎炎の一般的な原因として PPI, NSAIDs, 抗菌薬が知られており、本症例のような ICI 使用例では PPI, NSAIDs, 抗菌薬を併用されている症例が多い。尿細管間質性腎炎の主因が ICI であるのか、PPI などの他剤であるかは組織所見から明確に区別することは困難とされている⁹⁾。臨床経過などを考慮しながら原因薬剤を特定していくことが重要だろう。

尿細管間質性腎炎の原因薬剤の特定は困難であるものの糸球体病変の合併や TMA などの存在を判断する上で腎生検は有用である。本症例では腎レノグラムシンチグラフィで示されたように左腎が機能的片腎であったため出血性合併症が起きた場合に腎機能が低下して透析になるリスクもあること、またステロイドが短期間で著効したこともあり尿細管間質性腎炎の可能性が高いと判断し腎生検は施行していない。ICI による AKI の報告は肺癌や悪性黒色腫の治療中の症例が多いが、ICI の適応拡大に伴い今後腎泌尿器系腫瘍に対する治療中の AKI 症例も増加してくる可能性が高い。健側腎に対する腎生検については開放腎生検、もしくは出血性合併症が生じた場合の事前対策を十分考慮して超音波ガイド下経皮的腎生検も検討してよいと腎生検ガイドブック 2020¹⁰⁾ に記載されている。ステロイドの反応に乏しい場合や尿細管間質性腎炎以外の病変の可能性、他の腎炎の合併など腎生検の必要性を十分吟味して腎生検を行う必要がある。

本症例は副腎皮質ステロイド薬が著効したが、薬剤性腎障害診療ガイドライン¹¹⁾ では免疫学的機序を介した薬剤性急性尿細管間質性腎炎は、“被疑薬中止後も腎機能増悪が進行する場合は副腎皮質ステロイド薬の使用を考慮する”と記載されている。これまでの報告も ICI による薬剤性急性尿細管間質性腎炎に対し被疑薬の中止と副腎皮質ステロイド薬による初期治療が行われることが多い。投与量についてはステロイドパルス療法を行っている症例もあれば、経口ステロイド薬単独投与の症例もあり経験的治療が行われている現状がある (表 2-2)。ステロイド治療により完全あるいは部分寛解する例が多く、末期腎不全への移行は稀である。Pembro による AKI 症例は、本症例を含めほとんどが完全寛解に至っており (表 2-3)、過去の報告からも抗 CTLA-4 抗体などの他の ICI による AKI と比

較し, Pembro を含む抗 PD-1 抗体薬による AKI は治療反応性が良い^{1,2,12)}. 抗 PD-1 抗体薬による AKI 症例は治療介入のタイミングが早かった症例も多いが, 本症例のように HD が必要となる症例についても奏効することから, Pembro を含む抗 PD-1 抗体薬による AKI に対してステロイド治療は非常に有用である.

一方で, Pembro を契機とした AKI に対して被疑薬中止のみで腎機能が回復した報告はみられなかったが, 同じ抗 PD-1 抗体薬であるニボルマブでは同剤中止後に腎機能が回復した報告もあった¹⁾. ステロイド導入に伴う易感染性や消化管潰瘍が懸念される場合は, 抗 PD-1 抗体薬中止のみで経過をみることも考慮すべきと思われる.

またステロイドの投与期間に関しても本症例は 60 日間と比較的短期間で PSL を終了した. 28~210 日間と長期にわたって投与を継続している症例もあるが(表 2-2), 最終的にはいずれも投与終了に至っている. 副腎皮質ステロイド薬の適応, 有効投与量, 至適投与期間については, 今後多数の症例集積による解析が必要である.

結 語

われわれは, Pembro による AKI で HD を実施し, 副腎皮質ステロイド薬で腎機能回復に至った症例を経験した. Pembro を含む ICI 治療の際は, 投与前の腎機能や併用薬剤の調査, 中止などが重要である. しかし重度の腎機能低下に至っても, 短期間の副腎皮質ステロイド加療が著効する可能性があり, ICI による薬剤性の AKI を疑った場合は積極的な副腎皮質ステロイド加療を考慮すべきである.

COI 開示: 本報告に関連し, 開示すべき COI はない.

文献

1) 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: 287-91.

- 2) Cortazar FB, Marrone KA, Troxell ML, et al. Clinicopathological features of acute kidney injury associated with immune checkpoint inhibitors. *Kidney Int* 2016; 90: 638-47.
- 3) Belliere J, Meyer N, Mazieres J, et al. Acute interstitial nephritis related to immune checkpoint inhibitors. *Br J Cancer* 2016; 115: 1457-61.
- 4) Hanna RM, Selamet U, Bui P, et al. Acute Kidney Injury after Pembrolizumab - Induced Adrenalitis and Adrenal Insufficiency. *Case Rep Nephrol Dial* 2018; 8: 171-7.
- 5) Ding H, Wu X, Gao W. PD-L1 is expressed by human renal tubular epithelial cells and suppresses T cell cytokine synthesis. *Clin Immunol* 2005; 115: 184-91.
- 6) Seethapathy H, Zhao S, Chute DF, et al. The Incidence, Causes, and Risk Factors of Acute Kidney Injury in Patients Receiving Immune Checkpoint Inhibitors. *Clin J Am Soc Nephrol* 2019; 14: 1692-700.
- 7) Hayata M, Shimanuki M, Ko T, et al. Pembrolizumab-associated thrombotic microangiopathy in a patient with urothelial cancer: a case report and literature review. *Renal Replacement Therapy* 2020; 6: 29.
- 8) Tabei A, Watanabe M, Ikeuchi H, et al. The analysis of renal infiltrating cells in acute tubulointerstitial nephritis induced by anti-PD-1 antibodies: a case report and review of literature. *Intern Med* 2018; 57: 3135-9.
- 9) Wanchoo R, Karam S, Uppal NN, et al. Adverse renal effects of immune checkpoint inhibitors: a narrative review. *Am J Nephrol* 2017; 45: 160-9.
- 10) Ubara Y, Kawaguchi T, Nagasawa T, et al. Kidney biopsy guidebook 2020 in Japan. *Clin Exp Nephrol* 2021; 25: 325-64.
- 11) 薬剤性腎障害の診療ガイドライン作成委員会. 薬剤性腎障害診療ガイドライン 2016. *日腎会誌* 2016; 58: 477-555.
- 12) 宮迫貴正, 内藤隆之, 倉脇壮, 他. 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. *日腎会誌* 2018; 60: 156-64.