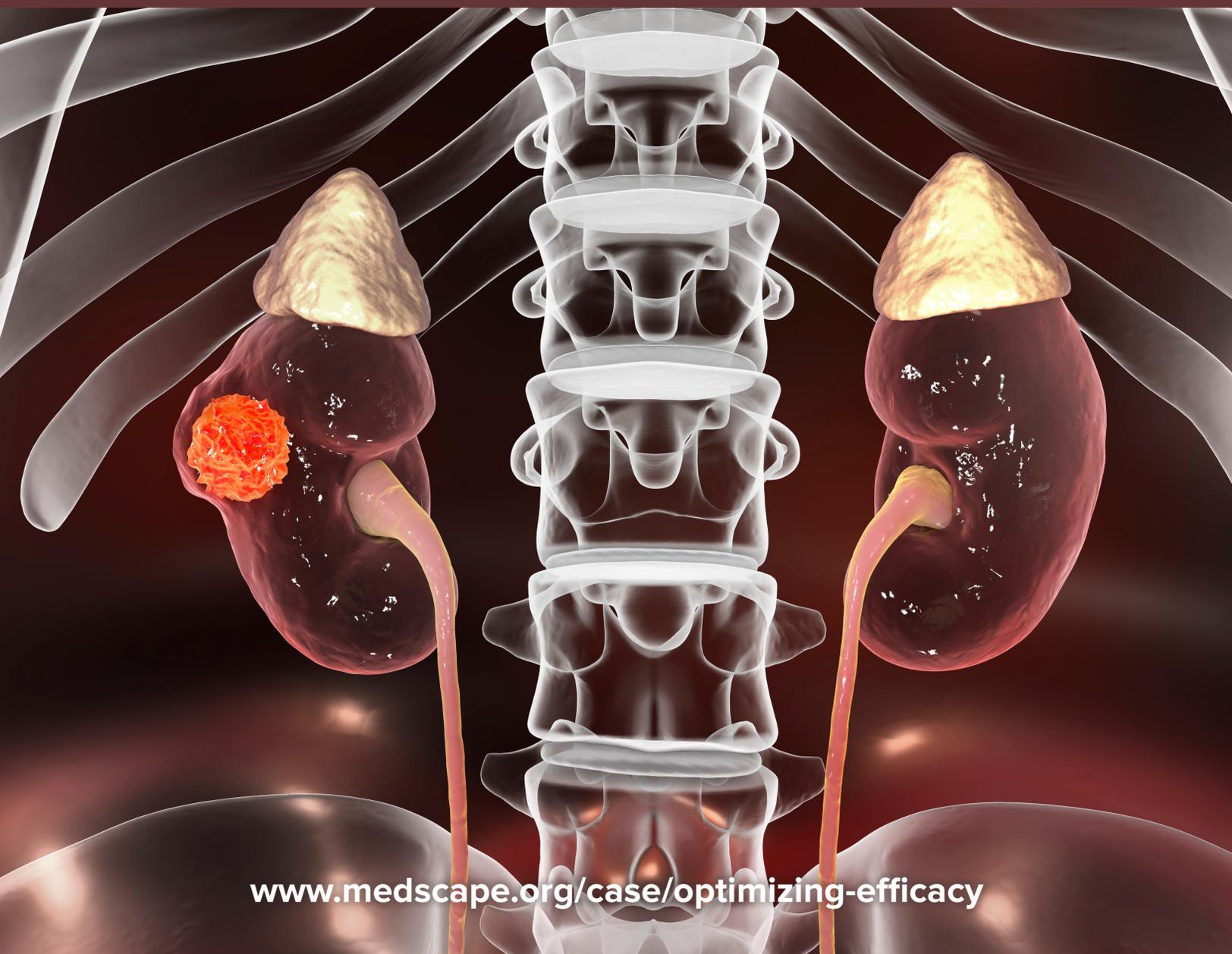


Medscape®
EDUCATION GLOBAL

imAE の影響を最小限 に抑え、有効性を最大化: 腎毒性 CME

この教育活動は、AstraZeneca Pharmaceuticals LPからの独立教育助成金の支援を受けています。



www.medscape.org/case/optimizing-efficacy

対象者

このアクティビティは、腎臓病専門医、血液専門医/腫瘍専門医、および看護師を対象としています。

目標

このアクティビティの目標は、免疫チェックポイント阻害剤 (ICI) 療法に関連する腎毒性を特定および管理する臨床医の能力向上です。

学習目的

このアクティビティが完了すると、参加者は:

- 以下の知識が増加します
 - ICI を使用した治療による腎免疫介在性有害事象 (imAE) に関する臨床試験データ
 - がん患者における ICI の有効性に対するステロイドの影響に関するリアルワールドエビデンス
- 以下の能力が向上します
 - ICI を受けた患者の臨床転帰を最大化するための戦略の特定
 - ICI に関連付けられる腎 imAE の重症度スペクトル全体にわたる管理
- 以下のことを自信をもって実行できます
 - 腎臓に影響を与える可能性のある imAE について患者に助言および教育する

免責事項

本書は教育目的のみに使用されます。本書の内容を読むことについて、医師生涯教育 (CME) クレジットは付与されません。このアクティビティに参加するには、www.medscape.org/case/optimizing-efficacy にアクセスしてください。

このアクティビティの内容に関する質問は、この教育活動のプロバイダー (CME@medscape.net) にお問い合わせください。

技術的なサポートについては、CME@medscape.net にお問い合わせください

上記の教育活動には、症例に基づいたシナリオのシミュレーションが含まれる場合があります。これらのシナリオで描写されている患者は架空のものであり、実際の患者との関連を意図しておらず、推測すべきでもありません。

ここで提供される教材は、Medscape, LLC (medscape.org で教育用プログラムをサポートしている企業) の見解を必ずしも反映していません。これらの教材では、米国食品医薬品局により承認されていない治療薬および承認された製品の適応外使用について説明することがあります。説明されている治療薬を使用する前に、資格ある医療専門家に相談してください。読者は、患者を治療する前、またはこの教育アクティビティで説明されている治療法を採用する前に、すべての情報とデータを確認してください。

Medscape Education © 2019 Medscape, LLC

開示

教授陣



Anushree C. Shirali, MD

准教授

顧問医師、スマイロー-YNHH VHL センターオブエクセレンス

メディカルディレクター、ハムデン透析

ニューヘイブン、コネチカット州

開示: Anushree C. Shirali, MD, が関連する金銭的関係はないことを開示しました。

SD/編集者/筆者の情報および開示ステートメント

Davecia R. Cameron, MS

医学教育ディレクター、Medscape, LLC

開示: Davecia R. Cameron, MS が関連する金銭的関係はないことを開示しました。

Tristin Abair, PhD

メディカルライター、Medscape, LLC

開示: Tristin Abair, PhD が、関連する金銭的関係はないことを開示しました。

CME/CE レビューア

Hazel Dennison, DNP, RN, FNP, CPHQ, CNE

アソシエイトディレクター、認定およびコンプライアンス、Medscape, LLC

開示: Hazel Dennison, DNP, RN, FNP, CPHQ, CNE が関連する金銭的関係はないことを開示しました。

ピアレビューア

このアクティビティはピアレビューされており、レビューアは関連する金銭的関係はないことを開示しました。

免疫療法および腎免疫介在性有害事象の影響

プログラム細胞死タンパク質 1 (Pd-1)、プログラム細胞死リガンド 1 (PD-L1)、または細胞傷害性 T リンパ球抗原 4 (CTLA-4) を標的とする免疫チェックポイント阻害剤 (ICI) を使用する免疫療法は、黒色腫、非小細胞肺癌 (NSCLC)、腎細胞癌 (RCC) など、さまざまな腫瘍タイプの患者の転帰が大幅に改善してきました。現在、米国の推定 600,000 人の患者が ICI 療法に適格であり、これらの薬剤はより多くの腫瘍タイプで承認され、臓器移植レシピエントを含む幅広い併存疾患の患者に使用されるため、使用増が予想されます。このため、腎毒性を含む免疫介在性有害事象 (imAE) で、さまざまな臨床診療や病院を受診する患者が増える可能性があります。腎臓の imAE はまれであると考えられ、当初の報告では患者の 5% 未満で発生することが示唆されていましたが、最近の研究では、患者の 9.9%~29% に影響を及ぼす可能性があります。^[1-4] 腎臓の imAE は認識が難しく、原因が他にあると見なされて過小評価されている可能性があります。腎毒性が致命的となることはめったにありませんが、患者の腎機能を維持し、ICI 療法のメリットを最大限確保するには、迅速な診断が不可欠です。

症例 1: 患者の病歴と情報提示

マーティンは 65 歳の男性で、高血圧、2 型糖尿病、良性前立腺過形成、基底細胞癌の病歴があり、複数の切除を受けています。彼の薬物治療には、ヒドロクロロチアジド 25 mg (毎日)、リシノプリル 10 mg (毎日)、タムスロシン 0.4 mg (夜)、メトホルミン 1000 mg (1 日 2 回)、パントプラゾール 40 mg (毎日)、アスピリン 81 mg (毎日) が含まれます。彼は半年に一度、皮膚科医による皮膚検査を受け、右上背部に 2.0 mm の不規則な境界線の特徴とする非定型母斑が明らかになります。皮膚科医はセンチネルリンパ節生検で母斑の切除生検を行います。病理組織学的分析の結果、リンパの広がりに伴う黒色腫が明らかになります。胸部、腹部、および骨盤のコンピューター断層撮影 (CT) スキャンで、複数の両側肺結節が示されます。変異分析により、腫瘍が *BRAF* 野生型であることが明らかになります。マーティンは、転移性黒色腫を、3 週間ごとに投与されるイピリムマブ (1 mg/kg) とニボルマブ (3 mg/kg) の組み合わせで治療することに同意します。

質問 1: 腫瘍医がマーティンに腎 imAE について教育するとき、彼に伝えるのに最も適切な記述は次のうちどれでしょうか？

回答の選択肢:

- 腎毒性のリスクが最大なのは、治療開始後最初の 4 週間である
- 腎毒性のリスクが最大なのは、ベースライン腎疾患の患者である
- 腎 imAE を早期に診断するために、すべてのサイクルで腎機能が確認される
- 腎 imAE よりも腎外の imAE が先行することはまれである

解答: 腎 imAE を早期に診断するために、すべてのサイクルで腎機能が確認されます。ICI 療法を開始する前にベースラインクレアチニンを測定し、各サイクルで監視して、腎 imAE の早期診断が確実に行われるようにすべきです。腎毒性は、免疫療法治療の開始後いつでも発生する可能性があります。症例報告では、発症の期間は 3 週間から 8 か月以上で、大半は中央値である約 3 か月間を示しています。現在のエビデンスは、ベースライン腎疾患の患者が腎毒性を発症するリスクが高いことを示唆していませんが、これらの毒性から回復するのが困難であり、末期腎不全に進行する高いリスクがあります。腎 imAE は単独で発生する可能性がありますが、腎外 imAE が先行することがより一般的に観察されています。

質問 2: 腎臓に影響を与える可能性のある imAE について患者にカウンセリングと教育を行うことに、あなたは今の程度自信がありますか？ (1 [自信がない] から 5 [非常に自信がある] までのランクを選択する)

回答の選択肢:

- 1 - 自信がない
- 2 - 若干自信がある
- 3 - ある程度自信がある
- 4 - かなり自信がある
- 5 - 非常に自信がある

腎毒性の概要と患者カウンセリング

広範囲の ICI 関連腎毒性が文書化されていますが、最も一般的なのは急性尿細管間質性腎炎 (AIN) です。^[2,3]これが初めて報告された単一施設調査では、イピリムマブ、ニボルマブ、またはペンブロリズマブの投与中に 6 人の患者が生検で AIN であることが証明されました。^[5]多施設研究では、急性腎障害 (AKI) の 13 症例中 12 症例が病理評価で AIN に起因するとされました。^[6]同様の所見が別の単一施設研究で観察され、16 の AKI 症例のうち 14 が AIN であることが判明しました。^[2]これらの AIN 症例のいくつかでは、患者は、プロトンポンプ阻害薬や非ステロイド性抗炎症薬 (NSAID) など、AIN に関連する他の薬物も使用していました。いくつかのケースでは、AKI は、パウチ免疫性糸球体腎炎 (n = 3)、免疫グロブリン A 腎症 (n = 2)、膜性糸球体腎炎 (n = 1)、C3 糸球体腎炎 (n = 1)、巣状分節状糸球体硬化症 (n = 1)、およびアミロイド A アミロイドーシス (n = 1) と関連していました。^[2]ICI 治療開始後の腎 imAE 発症までの期間は、イピリムマブでは約 6~12 週間、PD-1 阻害剤では 3~12 か月と報告されていますが、これらの事象は免疫療法開始後いつでも発生する可能性があります (範囲: 3 週間から 8 か月超)。^[3,7]

腎 imAE は単独で発生する可能性がありますが、腎外 imAE が先行することがより一般的に観察されています。^[5,6]これらの有害事象は免疫介在性であり、ICI 療法は直接腎毒性とは見なされないため、既存の慢性腎疾患 (CKD) の患者では腎 imAE のリスクは増加しないようです。^[1]さらに、これらの薬剤は腎臓により除去されないため、既存の CKD がこれらの薬剤の半減期に影響を与えることはありません。^[8]他の大半の imAE と同様に、腎 imAE のリスクは、単剤療法と比較して ICI 併用療法で最も高くなります (それぞれ 4.9% 対 2.0%)。^[3]高度な腎毒性はまれであると思われます。ICI 療法で治療された 3695 人の患者の複合分析では、グレード 3 または 4 の毒性が観察されたのは 1.0% 未満の患者でした。^[6]高悪性度のイベントはまれと思われ、死亡者はほとんど報告されていませんが、適切な介入を確実にし、永続的な腎不全を防ぐために、腎 imAE を迅速に特定することが重要です。

患者が免疫療法を開始する前に、imAE のリスクを低減し、imAE を早期に検出するために医療提供者 (HCP) が実行できるいくつかの重要な手順があります。これには、一貫性のある最新の完全な医療記録を維持する、ICI 療法を開始する前に包括的な患者歴と身体検査を実施する、患者とその家族に imAE について教育することが含まれます (表 1)。^[3,9]ある種の腎 imAE に関しては、患者の薬剤リストを慎重に評価して腎毒性の可能性のある薬物を確認する必要があり、可能な場合は常にこれらの薬物の使用を保留すべきです。imAE について患者とコミュニケーションをとる場合、患者とその家族は imAE のタイムリーな診断を含む患者ケアの重要なパートナーであること、および質問や患者が imAE を経験している疑いがある場合は、腫瘍専門医とのオープンなコミュニケーションをためらうべきでないことを理解するよう援助してください。一部の患者は、治療を停止しなければならないことを恐れて imAE を報告することをためらっている場合があります。多くの場合、結果を損なわずに治療を中止できる可能性があることを説明して安心させることができます。

表 1. 腎および他の imAE リスクを減らすための ICI 治療前の重要なステップ^{13,91}

<p>医療記録</p> <ul style="list-style-type: none"> • 患者の病歴、社会歴、家族歴の包括的なレビューを実行し、その結果を患者の医療記録に記載します <ul style="list-style-type: none"> □ 次の場合に特に注意してください。 <ul style="list-style-type: none"> ▶ 病気/症状: 自己免疫疾患、併存疾患、感染症の病歴、睡眠障害、腎疾患の既存の徴候および症状 (例、疲労、悪心、味覚異常、全般的な衰弱) ▶ 薬/サプリメントの使用: 処方薬、OTC 薬、ビタミン、ミネラル、ハーブサプリメント ▶ ライフスタイル要因: 喫煙歴、アルコール使用、違法薬物使用
<p>患者の精密検査</p> <ul style="list-style-type: none"> • がんガイドライン (NCNC、ASCO[®]、SITC、ESMO など) に従って、推定糸球体ろ過率およびタンパク尿を伴うクレアチニンを含む、包括的なベースライン精密検査を実施します
<p>患者教育</p> <ul style="list-style-type: none"> • ICI、その潜在的な mAE、および腫瘍チームの連絡先を記載したウォレットカードを患者に提供します <ul style="list-style-type: none"> □ ウォレットカードの写真も携帯電話に保管しておくように提案できます。 • imAE の患者にアドバイスを与える際、次のことを確実に理解させます。 <ul style="list-style-type: none"> □ imAE は腎臓を含むあらゆる臓器や組織に影響を与える可能性があります □ imAE は治療中および治療後 1 年以上後に発生する可能性があるため、治療完了後も警戒を継続する必要があります。 □ imAE は無症候性から生命を脅かすものまで多岐にわたり、厄介な問題ではないと思われる兆候や症状 (例、頭痛、筋肉痛) が重大なものである可能性があり、見過すべきではありません □ 以下のことはすぐに報告すべきです: <ul style="list-style-type: none"> ▶ 腹部膨満、排便パターンの変化、体重減少、またはその他の消化管症状 ▶ 筋力の低下や痛み、関節痛、その他の神経筋症状 ▶ 頭痛、発熱、視力の変化、目の痛み、重度の疲労、気分変化、またはその他の眼または神経症状 ▶ 息切れ、咳、胸痛、その他の呼吸器または心血管症状 ▶ 発疹またはその他の皮膚の変化 □ 自己免疫疾患および併存疾患の病歴については、imAE に対する警戒が必要です □ 入院、他の臨床医による治療、および薬物やサプリメントの変更は、いつでもできるだけ早く腫瘍専門医に報告すべきです □ 予防接種または予防接種を受ける前に、腫瘍専門医の許可を得る必要があります

ASCO[®] = 米国臨床腫瘍学会; ESMO = 欧州臨床腫瘍学会; GI = 胃腸; NCCN = 全米総合癌センターネットワーク; OTC = 市販; SITC = がん免疫学会。

症例 1 (続き)

マーティンのベースライン検査では懸念は生じず、腎機能は正常で、クレアチニンレベルは 0.9 mg/dL です。彼は治療を許可され、最初の 2 サイクルを十分に耐えます。サイクル 3 に入ると、腫瘍専門医はクレアチニンレベルが 1.3 mg/dL に増加したことに気付きます。

質問 3: マーティンの AKI のグレードはどれくらいですか？

回答の選択肢:

- なし、彼のクレアチニンレベルは正常です
- グレード 1 AKI
- グレード 2 AKI
- グレード 3 AKI

解答: グレード 1 AKI。マーティンのクレアチニンレベルは正常の上限 (1.2 mg/dL) 付近ですが、血清クレアチニンレベルはベースラインから 0.3 mg/dL 以上増加しており、グレード 1 AKI を示しています。

AKI のグレード付け

高い血清クレアチニン値およびその上昇の両方が、腎 imAE の存在を示している可能性があります (表 2)。^[3,9] ただし、臨床医は、患者のベースライン血清クレアチニン値が大幅に増加する前でさえ、実質的な腎障害が発生する可能性があること、および通常の上限の 1.5 未満の増加であっても有意である可能性に留意すべきです。^[1,9] さらに、クレアチニンレベルが正常範囲 (0.6~1.2 mg/dL) であっても、必ずしも腎毒性の可能性が除外されるわけではありません。たとえば、ベースラインクレアチニンレベルが 0.6 mg/dL と低い低筋肉量の患者のクレアチニンレベルが 1.2 mg/dL に倍増した場合、グレード 1 またはグレード 2 AKI の基準を満たしているにもかかわらず、クレアチニンレベルが正常であると記録されることがあります。^[1] したがって、臨床医は、各サイクルの開始時に患者のクレアチニンレベルを測定し、それらのレベルを以前のサイクルおよびベースラインのレベルと比較すべきです。

表 2. AKI のグレード付け^[3,9]

グレード/重大度	結果
グレード 1 (軽度)	<ul style="list-style-type: none"> • クレアチニンレベルの増加が 0.3 mg/dL 以上 • クレアチニンレベルがベースラインの 1.5~2 倍
グレード 2 (中度)	<ul style="list-style-type: none"> • クレアチニンレベルがベースラインの 2~3 倍
グレード 3 (重度)	<ul style="list-style-type: none"> • クレアチニンレベルがベースラインの 3 倍超 • クレアチニンレベルが 4.0 mg/dL 超
グレード 4 (生命にかかわる)	<ul style="list-style-type: none"> • クレアチニンレベルがベースラインの 6 倍超

症例 1 (続き)

マーティンからの報告は、上気道感染による経口摂取量の減少以外ありません。血圧は 110/72 mm Hg、脈拍は毎分 100 拍で、身体検査で目立った兆候は見られません。ヒドロクロロチアジドと免疫療法が行われ、500 mL の生理食塩水が投与されます。彼が 2 日後に再来院すると、血圧は 124/80 mm Hg で、検査室の調査ではベースラインに近いクレアチニンレベル 1.0 mg/dL が示されます。免疫療法が再開されます。

1か月後、マーティンは再病期診断 CT スキャンを受けて肺結節のほぼ完全な反応が示され、免疫療法を継続します。ただし、免疫療法のサイクル 10 に入るとき、腫瘍専門医は彼のクレアチニンレベルが 2.0 mg/dL に増加したことに気付きます。彼の検査結果を過去数サイクルにわたってレビューすると、クレアチニンレベルが各サイクルで約 0.3 mg/dL 上昇したことを示しています。免疫療法が保留され、1L の生理食塩水が投与されます。2 日後に再び検査室で検査しても、クレアチニンレベルに変化はありません。

質問 4: 免疫療法の実施に加え、マーティンのグレード 2 AKI を管理する次のステップは何ですか？

回答の選択肢:

- ・クレアチニンと尿タンパク質を 3~7 日ごとに監視する
- ・毎日のプレドニゾン 1~2 mg/kg 投与を開始する
- ・腎臓病医に照会して、腎生検の可能性を検討してもらう
- ・インフリキシマブなどの免疫調節剤の投与を開始する

解答: 腎臓病医に照会して、腎生検の可能性を検討してもらいます。クレアチニンと尿のタンパク質レベルを監視する必要がありますが、腎臓機能に影響を与える可能性のあるさまざまな薬剤を使用しているため、腎臓病医にマーティンを紹介することは重要です。判断することが難しくなっている AKI の原因(免疫療法なのか他の薬物なのか)が、腎臓病医への照会で明らかになる可能性があります。グレード 2 の AKI が 1 週間超続く場合、他の原因が除外された後にのみ、ステロイドを 0.5 mg/kg ~ 1.0 mg/kg の用量で開始し、用量を 1 mg/kg ~ 2.0 mg/kg に増やすべきです。ミコフェノール酸モフェチル (MMF) やインフリキシマブなどの他の免疫調節剤の追加は、AIN による AKI がステロイド治療に難治性である場合に考慮できますが、治療決定は腎専門医と相談して行うのが最善です。

腎生検の役割とグレード 1 および 2 AKI の一般管理

AKI を示す患者では、管理の成功は腎合併症の根本原因の特定にかかっています。臨床医は、サプリメントの使用を含む総合的な薬物レビューを実施し、腎毒性の可能性のある薬剤 (NSAID、ヒドロクロロチアジドなど) を制限または中止することを検討すべきです。特に複数の薬物療法で複数の併存疾患がある患者では、腎臓専門医と相談することで、これを最もよく達成できる可能性があります。NCCN および ASCO® のガイドラインによると、グレード 2 以上の AKI を呈している患者の場合、腎診が推奨されています。^[3,9] 免疫療法の経験がある腎臓専門医は、腎生検を実施すべきかどうかを判断できます。これは、腎 AE の潜在的な病因を複数有する患者の診断に特に役立つ可能性があります。^[1]

経皮的腎生検は、AKI および他の腎臓状態を評価するための非常に貴重なツールと見なされている、一般に安全な処置です。^[10] 最も一般的な合併症は出血であり、ほとんどの場合は軽微です。^[10] リアルタイムの超音波検査ガイダンスを使用した自動生検装置で行われた 34 の研究および 9474 のネイティブ腎臓生検を含む系統的レビューとメタ分析では、肉眼的血尿の割合は 3.5% で、赤血球輸血を必要とする大量出血の割合は 0.9% でした。^[11] 赤血球輸血のリスクは、14 ゲージの針 vs より小さな針を使用した場合 (2.1% vs 0.5%、 $P = .009$)、平均血清クレアチニン値が 2.0 mg/dL 以上の患者の場合 (2.1% vs 0.4%、 $P = .02$)、女性の場合 (1.9% vs 0.6%、 $P = .03$)、および AKI の生検を受けた人の場合 (1.1% vs 0.04%、 $P < .001$) 増加率しました。40 歳以上の患者および収縮期血圧が 130 mm Hg 以上の患者でも高い輸血率が見られましたが、これらの所見は統計的に有意ではありませんでした。^[11] これらのデータは特にがん集団に関するものではありませんが、これらの危険因子のうち少なくとも 2 つは、腎 imAE が疑われる大多数の患者 (AKI の生検および血清クレアチニンの上昇が 2.0 mg/dL) に当てはまります。その後、癌の患者では出血のリスクが増加する可能性が高く、腎生検のリスクとメリットを慎重に検討する必要があります。血清クレアチニン値が高い患者では、デスモプレシンの使用により尿毒症性血小板の機能不全凝固が抑制される場合があります。最後に、腎生検は、単機能腎を有する患者、病的肥満の患者、および治療を行うことができない血液希釈剤または抗血小板薬を使用する患者など、一部の患者では禁忌となる場合があります。^[1]

血清クレアチニン値が急速に上昇している患者では、不可逆的な腎障害を防ぐために迅速な介入が不可欠です。したがって、進行性 AKI の場合にタイムリーに生検を実施または着手できない場合 (出血リスクを防ぐために血液の抗凝結薬を 7~10 日間遅らせることはできない場合など)、プレドニゾンによる経験的治療を検討できます。^[1]

AKI グレード 2 の患者では、理想的には他の原因が除外されたなら、毎日プレドニゾン 0.5 mg/kg～1.0 mg/kg を投与することが推奨されます。グレード 2 の AKI が 7 日超続く場合は、プレドニゾン/メチルプレドニゾン 1 mg/kg の毎日投与を開始すべきです。ステロイド治療は、症状がグレード 1 以下に改善し、その後 4～6 週間かけて漸減するまで続けます。この期間中は免疫療法を保留し、クレアチニンと尿タンパク質を 3～7 日ごとに評価します。^[3]

AKI グレード 1 の患者の場合、臨床医は別の病因を調査する間、免疫療法の保留を検討できます。また、3～7 日ごとにクレアチニンと尿タンパク質の監視を続け、上昇傾向を早期に識別するようにします。^[3] 増加によりクレアチニンレベルが 1.5 を下回っても、正常値の上限には意味があることがあります。^[9]

症例 1 (続き)

マーティンは腎臓専門医の診察を受けましたが、尿検査と尿沈渣検査で明らかになったことはありません。続いて腎生検が行われ、AIN が明らかになります。マーティンの免疫療法関連の AIN の治療としてステロイドの使用が議論されます。腫瘍専門医の予約に同行し、薬剤博士の取得が間近いマーティンの娘が、ステロイドは免疫抑制性であるために免疫療法の有効性に影響を及ぼす可能性について尋ねます。

質問 5: 現在入手可能なデータに基づき、現時点で同時コルチコステロイドがマーティンの ICI 療法の有効性に及ぼす影響はどのようなものですか？

回答の選択肢:

- 腫瘍反応を大幅に低下させるが、生存率は低下させない
- 腫瘍反応と生存率を大幅に低下させる
- 腫瘍反応をわずかに増加させる
- 決定的なデータはない

解答: 決定的なデータはありません。ICI の有効性に対するコルチコステロイドの影響に関する決定的なデータはありません。この関係を検討したプロスペクティブな研究はなく、入手可能なデータは、コルチコステロイド投与のタイミングが重要である可能性を示唆しています。レトロスペクティブな分析と系統的レビューは、治療コース後半での imAE 管理に関して、主に ICI 療法の利点と免疫抑制療法 (IST) の使用との間に関連性がないことを示しています。ただし、一部のレトロスペクティブ研究では、ICI 療法の初回投与の直前または直後にコルチコステロイドを使用することが患者の転帰にマイナスの影響を与える可能性があることが示唆されています。

ICI 反応に対するコルチコステロイドおよび抗生物質の効果

imAE の患者では、ICI によるリンパ球の活性化に対抗するためにコルチコステロイドが使用されるため、コルチコステロイドの使用が免疫療法の有効性を損なう可能性があるという懸念が生じています。限られたエビデンスによると、ICI 開始に関連するコルチコステロイドの使用のタイミングが関連している可能性があることが示されています。^[12] いくつかの研究では、初回 ICI 投与の直前または直後にコルチコステロイドの使用が免疫療法への反応を阻害することが示唆されていますが、他の研究では、治療コースの後半に、通常は imAE を管理するためにコルチコステロイドを使用することが反応に影響を与える可能性は低いことを示唆しています (表 3)。^[12-17] コルチコステロイドと ICI の併用に関するこれらの研究から得られる結論は、使用されるコルチコステロイドの種類と用量に関する情報が不足しているため限定的なものになっています。さらに、これらの研究の患者には NSCLC または黒色腫がありました。したがって、結果はすべての種類のがん、または特定の種類のがんに使用される ICI すべてに一般化できるとは限りません。いずれにせよ、より多くのデータが利用可能になるまで、抗 PD-1 または抗 PD-L1 遮断の開始時にコルチコステロイドの使用を避けるのが賢明かもしれません。

表 3. コルチコステロイドの使用と ICI の有効性との関係を調べるレトロスペクティブ研究^[12-17]

研究(データ)	がん	ICI	ICI 開始に対する IST のタイミング	まとめ
Arbour 2018 (実環境)	NSCLC	PD-1/PD-L1	ベースライン IST (n = 90) 無/低用量 IST (n = 550)	ベースライン IST vs 無/低用量で PFS (P = .03) および OS (P < .001) 悪化
Fucà 2019 (実環境)	NSCLC	主に PD-1/ PD-L1	初期 IST (n = 35)* コントロール (n = 116) [†]	早期使用コホートで DCR (P = .006)、PFS (P = .003)、および OS (P < .001) 悪化
Horvat 2015 (実環境)	黒色腫	イピリマブ (CTLA-4)	irAE 向け IST (n = 103) IST なし (n = 195)	IST は ORR または TTF に影響なし
Leighl 2015 (臨床試験)	NSCLC	ペンブロリズマ ブ (PD-1)	irAE 向け IST (n = 30)	IST は ORR、DCR、PFS、 または OS に影響なし
Scott 2018 (実環境)	NSCLC	ニボルマブ (PD-1)	初期 IST (≤ 30 日、n = 25) IST なし (n = 144)	初期使用コホート vs IST なしで OS 悪化 (P = .006) および ICI サイクル減少 (P = .002)
Weber 2017 (臨床試験)	黒色腫	ニボルマブ (PD-1)	irAE 向け IST (n = 114) IST なし (n = 462)	IST は ORR に影響なし

DCR = 病勢コントロール率、irAE = 免疫関連有害事象、ORR = 客観的奏効率、OS = 全生存、PFS = 無増悪生存率、TTF = 治療成功期間。

*初期の IST 暴露コホートには、ベースラインで IST を使用した 19 人の患者と、ICI 療法開始から 28 日以内に IST を使用した 16 人の患者 (irAE の場合 4/16) が含まれていました。^[12]

[†]対照コホートには、ICI を開始してから 28 日後にコルチコステロイドを使用した 48 人の患者と、ステロイドを使用しなかった 68 人の患者が含まれていました。^[12]

高用量のグルココルチコイドが、imAE を経験している患者の OS および TTF に悪影響を与える可能性があるというエビデンスもいくつかあります。^[118] イピリムマブ誘発下垂体炎を発症した 98 人の黒色腫患者の研究では、低用量の糖質コルチコイドを投与された患者は、高用量の糖質コルチコイドを投与された患者と比較して OS および TTF に有意な長さが見られました (HR, 0.24)。^[16] OS と TTF の中央値は低用量群では達成されませんでした。高用量群ではそれぞれ 23.3 か月と 14.5 か月でした。^[18] 腎毒性を含む他の imAE で同様の結果が観察されるかどうかは不明ですが、この調査結果は、ステロイドを慎重に使用し、各患者および各 imAE のメリットとリスクを比較検討することの重要性を強調しています。

抗生物質は、免疫療法応答に関与する腸内微生物叢を変化させることが知られているため、ICI 治療患者において関係する別の薬剤クラスである可能性があります。^[19] コルチコステロイドおよび ICI 療法と同様、抗生物質が ICI の有効性に及ぼす影響を調べるプロスペクティブな研究はありません。ただし、しかし、最近のいくつかのレトロスペクティブ研究では、ICI 療法の直前または早期に抗生物質を投与すると、臨床結果にマイナスの影響があることが示唆されています。(表 4)。^[19-22] いくつかのエビデンスは、より長い治療期間とより多くの治療コースを含む抗生物質の使用の増加が臨床結果にさらに大きな悪影響を与える可能性があることを示唆しています。^[19] 抗生物質と ICI の併用に関する研究には、特定のがんの種類や ICI 療法の制限など、コルチコステロイドの研究と同じ多くの制限があります。また、特定クラスの抗生物質が他のクラスよりも臨床結果に大きな影響を及ぼす可能性があるかどうか不明です。

患者には、コルチコステロイドおよび抗生物質療法のメリットとリスクについて伝える必要があります。ただし、大半の患者にとっては、これらの薬剤を使用して imAE を治療しても、ICI 療法に対する反応が損なわれることはほとんどないことに安心できます。さらに、重篤で生命を脅かす感染症を治療するために抗生物質療法が必要になる場合があり、ICI の有効性の低下が懸念されるという理由で決して差し控えるべきではありません。とは言え、コルチコステロイド、抗生物質、および免疫系に影響を与える可能性のある他の薬剤に関連するリスクと、これらの薬剤を必要とする患者の転帰を改善する方法をより適切に判断するさらなる研究が必要です。

表 4. 抗生物質の使用と ICI の有効性との関係を調べるレトロスペクティブ研究^[19-22]

研究	がん	ICI と ATB	ICI 開始および患者コホートに対する ATB のタイミング	結論と所見
Pinato 2019	NSCLC、 黒色腫、 および組織型	主に抗 PD-1/PD-L1 ペニシリン	ICI の 30 日前までの ATB vs ATB を ICI と 7 日以下併用 NSCLC (n = 119) 黒色腫 (n = 38) 他の組織型 (n = 39) ICI 前の ATB による治療の合計 (n = 28) ATB 併用で治療した合計 (n = 68)	ICI より前の ATB で OS が悪化した が、ATB 併用では悪化しなかった 先行 ATB vs ATB なし NSCLC: OS 2.5 か月 vs 26 か月 ($P < .001$) 黒色腫: OS 3.9 か月 vs 14 か月 ($P < .001$) 他の組織型: OS 1.1 か月 vs 11 か月 ($P < .001$)
Derosa 2018	NSCLC と RCC	抗-PD-1/PD-L1 単 独療法または併用 療法 主にβ-ラクタムまた はキノロン	ATB が ITB 開始から 30 日以内 総患者数 (N = 360) RCC を有する ATB 治療患者 (n = 16) RCC を有する ATB 未経験患者 (n = 105) NSCLC を有する ATB 治療患者 (n = 48) NSCLC を有する ATB 未経験患者 (n = 191)	ATB vs ATB なしでの OS 悪化 NSCLC: OS 7.9 か月 vs 24.6 か月 (HR, 4.4; 95% CI, 2.6, 7.7; $P < .01$) RCC: OS 17.3 か月 vs 30.6 か月 (HR, 3.5; 95% CI, 1.1, 10.8; $P = .03$)
Huemer 2018	NSCLC	抗 PD-1/PD-L1 (ニボルマブまたは ペンブロリズマブ) 主にペニシリン、フ ルオロキノロン、お よびカルバペネム	ATB が ICI 開始から 1 か月以内、または ATB 開始から 1 か月以内 NSCLC 患者総数 (N = 30) ATB 治療患者 (n = 11)	ATB vs ATB なしでの OS 悪化 ATB グループで OS 7.5 か月 vs ATB な しグループで OS 15.1 か月 (HR, 0.31; 95%CI, 0.02, 0.78; $P = .026$)
Tinsley 2018	NSCLC、RCC、 黒色腫	ICI の報告なし 主にβ-ラクタムとマ クロライド	ATB が ICI 開始前 2 週間以内、または ATB 開始後 6 週間以内 総患者数 (N = 303) 黒色腫 (n = 201) NSCLC (n = 56) RCC (n = 46) 腫瘍の種類を問わず ATB 治療を受けた 患者 (N = 94)	ATB 使用は、より短い PFS および OS の独立した予測因子 臨床的要因に関係なく、より劣った PFS および OS に関連する ATB 累積使用 (10日超、複数の同時または連続コー スを使用) ABT 治療 vs ATB 未治療 PFS 97 日 vs 178 日 ($P = .049$) OS 317 か月 vs 651 か月 ($P < .001$) ATB 累積使用 PFS 87 日 (95% CI, 83, 122; $P = .0093$) OS 193 日 (95% CI, 96, 355; $P = .00021$)

ATB = 抗生物質。

症例 1 (続き)

マーチンは毎日プレドニゾン 100 mg の投与で治療を受け、クレアチニンレベルは 7 日間で 1.2 mg/dL に改善します。その後、ステロイドを 1 か月にわたって漸減してゆきます。この間、彼のクレアチニンレベルは安定しています。画像解析により、彼は良好な反応を維持していることが示されていますが、マーチンは自分の癌が積極的に治療されていないことに懸念を表明し、ニボルマブ-イピリムマブを再開できるかどうか尋ねます。

質問 6: 現在のガイドラインとマーチンのクレアチニンレベルの履歴に基づいて、現時点で免疫療法の再挑戦を勧めますか？

回答の選択肢:

- クレアチニンレベルがベースラインレベルの 0.9 mg/dL に戻った場合のみ
- はい、クレアチニンレベルは正常であり、彼のベースラインレベルの 1.5x を下回っている
- はい、ただしニボルマブ単剤療法のみ
- いいえ、これは彼の 2 回目の腎事象であるため、腎毒性を繰り返すリスクが高すぎる

解答: はい、クレアチニンレベルは正常であり、彼のベースラインレベルの 1.5x を下回っています。グレード 1 またはグレード 2 の腎 imAE を有する患者は、特にクレアチニンレベルが急速に正常化している場合、AKI がグレード 1 以下になると免疫療法を再開できます。重度 (グレード 3 または 4) の AKI 患者では、通常、完全に中止する必要があります。ただし、この設定でも、特に治療オプションを使い果たした場合、一部の腎 imAE 患者は ICI 療法を継続できます。以前に重度の腎事象を起こしたこれらの患者では、ICI 併用療法を使用する場合、より毒性の強い薬剤 (イピリムマブ) が再発性 imAE のリスクを減らすために中止されることがあります。

ICI の再挑戦

NCCN ガイドラインは、グレード 1 またはグレード 2 の腎毒性をグレード 1 以下に解決した後、ICI 療法を再開できることを示唆しています。その際、クレアチニンが安定している場合にステロイド併用による ICI 療法の再開を考慮します。^[3] ガイドラインでは、重度 (グレード 3 または 4) のタンパク尿の状況では永久的な中止が必要であることも示唆されています。ただし、利用できる他の治療選択肢がない場合、この状況にある一部の患者は ICI 療法を継続できます。再挑戦するかどうかを決定する際、ICI 療法がアジュバント療法として使用されているか、緩和療法として使用されているかを考慮できます。一般に、治療を中止する閾値は、補助療法の設定では低くなります。^[1]

重度の imAE 後の ICI 再チャレンジの安全性に関する臨床試験からのプロスペクティブなデータは限られています。これは、試験プロトコルで、しばしばこの種の事象後の ICI 治療の永久的な中止が必要になるためです。^[23] より重篤な imAE は、抗 PD-1 および抗 PD-L1 剤ではなく抗 CTLA-4 薬によるものであるため、重度および中等度の imAE の設定において ICI 併用レジメンの抗 CTLA-4 成分の永久中止がしばしば推奨されます。^[3] この手法を検討する 1 つのレトロスペクティブな研究は、併用療法の結果、免疫抑制を必要とする重篤な imAE が生じた後、多くの患者で抗 PD-1 療法の再チャレンジを安全に実施できることを示唆しています。ただし、この種の患者は再発または新規 imAE のリスクが高くなります。^[24] 治療コースの初期 (< 3 か月) に初期 imAE を経験した患者は、治療コースの後半 (≥ 3 か月) に初期 imAE を経験した患者よりも、再チャレンジ時に再発または新規 imAE を呈する可能性が高くなりました (それぞれ 67% vs 20%, $P = .0079$)。再チャレンジした患者は誰も腎 imAE を呈しませんでした。したがって、この集団のリスクと他の深刻な imAE を経験している患者のリスクとの比較は不明です。症例報告では、ICI 再挑戦後のさまざまな結果が示されています。ある症例シリーズでは、ステロイド療法で再発性 AKI を発症しなかった 2 人の患者が、AKI の改善後に ICI 療法に再チャレンジしました。^[6] 対照的に、ステロイドを使用せずに腎機能を最初に回復させた後、PD-1 阻害剤に再チャレンジした患者の症例研究では、2 か月後に重度の再発 AKI が確認されました。^[5]

再チャレンジ時に腎 imAE 患者の永久腎不全のリスクを高くする可能性のあるいくつかの要因が特定されており、これにはクレアチニンレベルが正常化しないか遅い (30 日以上)、およびベースラインでの進行腎疾患の存在などが含まれます。^[1] その後、ICI の再チャレンジを検討する際には、個々の患者のメリットとリスクを慎重に検討する必要があります。検討事項には、他の利用可能な治療法の選択肢、再挑戦を特に危険にする可能性のある根本的な自己免疫疾患または腎疾患があるかどうか、患者が受けた

治療コースの数、およびその反応が含まれます。現在のデータは、治療に対して良好な初期反応を示す患者は、反応が永続的であると思われるため、再チャレンジする必要がないかもしれないことを示唆しています。^[25]

腎 imAE 後に再チャレンジする場合は、腎 imAE とその管理を理解している腎臓専門医と協力して実施する必要があります。^[1] 患者はまた、再発性腎毒性または別の重篤な imAE のリスクが高まる可能性があり、異常な徴候や症状に対するより注意深い臨床モニタリングおよび強い警戒が必要であることを理解する必要があります。腎毒性は多くの場合検査所見ですが、疲労、吐き気、味覚異常、全身性筋力低下などの非特異的な症状が AKI に関連しています。再チャレンジを開始する前に、腫瘍医と腎臓専門医は新しいベースラインクレアチニンレベルを確立し、再チャレンジを開始したなら、最初の数か月間クレアチニンと尿タンパク質レベルを毎週監視して、新しいベースラインレベルを超える増加を早期に識別する必要があります。新しいベースラインレベルを 1.5 倍以上上回る場合は、ICI 療法の開始やステロイドの再開など、腎障害のリスクを減らすための迅速な介入が必要です。^[1]

症例 1 のまとめ

マーチンはニボルマブ-イピリムマブで再治療を受け、それ以上の腎毒性はありません。彼のプロトンポンプ阻害剤も、この時点で保留にされます。彼は引き続き注意深い監視を受けています。

症例 2 患者の病歴と情報提示

ロマーナは、高血圧と血液透析を必要とする常染色体優性多発性嚢胞腎の病歴を持つ 55 歳の女性です。彼女は、いとこの妻から非血縁者間の腎移植を受けており、術後の合併症はありません。彼女の最下層クレアチニンレベルは 1.4 mg/dL で安定しています。彼女の維持免疫抑制療法には、アムロジピン 5 mg (毎日)、プレドニゾン 5 mg (毎日)、MMF 750 mg (1 日 2 回)、タクロリムス 3 mg (1 日 2 回) が含まれます。

移植の 5 年後、ロマーナは急性発症の肉眼的血尿を発症し、泌尿器科にかかっています。彼女は膀胱鏡検査を受けます。膀胱内検査では、膀胱三角部より上に 3 cm の有茎性の腫瘤があり、筋肉内に広がっていることがわかります。彼女は、回腸導管を介して新生膀胱形成を伴う膀胱切除術を受けます。彼女のリンパ節は転移性疾患に陽性であり、CT スキャンでは転移も懸念される 5 つの骨盤インプラントが示されます。彼女のクレアチニンレベルは 2.0 mg/dL で、これは過去 2 年間と同レベルです。ロマーナは腫瘍専門医にかかり、治療の選択肢について話し合っています。

質問 7: がん治療を開始する前に、ロマーナの免疫抑制治療のすべてを保留にする必要がありますか？

回答の選択肢:

- いいえ、彼女は免疫抑制をすべて受け続けることができる
- いいえ、ただし MMF を止め、タクロリムスの用量を減らすべき
- いいえ、アムロジピンとプレドニゾンのみを保留にすべき
- はい、すべての免疫抑制を保留にすべき

解答: いいえ、ただし MMF を止め、タクロリムスの用量を減らすべきです。ほとんどの腎移植レシピエント、特に腎機能が良好なレシピエントでは、がん治療を開始する前に免疫抑制が変更されます。一般に、癌治療の必要性和同種移植片を保存する必要性のバランスをとるために、MMF は停止され、タクロリムスは減らされます。

免疫抑制とがん治療のバランス

腎臓移植レシピエントは、腎拒絶反応と腎同種移植片の喪失を防ぐために、IST を維持する必要があります。最適な免疫抑制療法は確立されておらず、薬剤の組み合わせは患者によって異なります。ただし、組み合わせは通常、作用のメカニズムが異なる薬剤を使用し、各クラスの薬剤に関連するリスクを軽減しながら、レジメンの全体的な効果を最大化することを目指しています。これらの組み合わせで最も頻繁に使用される薬剤には、グルココルチコイド、代謝拮抗薬 (アザチオプリン、MMF、腸溶性ミコフェノール酸ナトリウムなど)、カルシニューリン阻害薬 (シクロスポリン A、タクロリムスなど)、mTOR 阻害薬 (エベロリムス、シロリムスなど)、および T 細胞共刺激ブロッカーベラタセプトが含まれます。^[26] ほとんどの患者では、カルシニューリン阻害剤、代謝拮抗剤、

コルチコステロイドを含む 3 種の組み合わせが使用されます。ただし、まれに、プレドニゾンなどの単一薬剤の投与を受ける患者もいます。^[26]

同種移植の失敗を防ぐために生涯維持療法が必要ですが、これらの薬剤の使用は、移植レシピエントの癌のリスクの増加の一因となり、年齢、性別、人種の対応する一般集団よりもリスクが 2~4 倍高くなります。^[27]特に、移植レシピエントに多く見られるがん（皮膚、移植後リンパ増殖性疾患 [PTLD]、カポジ肉腫 [KS]、肺、肝臓、腎臓など）および/またはウイルス性病因を有するがんは、免疫抑制剤によって引き起こされるか悪化すると考えられています。^[28]これは、一部の腎移植レシピエントで、免疫抑制を低下させるだけで特定の悪性腫瘍を抑制または排除したという発見によって裏付けられています。^[27,28]KS 患者 (N = 12) のレトロスペクティブな単一施設研究では、免疫抑制の低下または中止により、外科的介入、化学療法、または放射線療法を行わずに、内臓障害のある患者を含むすべての患者が完全に寛解しました。^[29]追跡期間中 (46 ± 19 か月)、2 人の患者は慢性拒絶による移植片喪失を経験し、1 人の患者はプレドニゾンおよびアザチオプリン投与中に KS 再発を経験しましたが、残りは無病で、平均クレアチニンレベルが 1.4 ± 0.5 mg/dL で移植片が機能していました。^[29]

免疫抑制のみの軽減または中止は、ほとんどの移植レシピエントのがんを治療するのに十分な介入とは考えられません。しかし、維持免疫抑制の減少は、移植レシピエントの大多数における癌管理の重要な要素であり、これにより、患者の免疫系が同種移植片の失敗を防ぎながら悪性腫瘍の制御を支援できると考えられています。^[27]免疫抑制を修正するための具体的プロトコルは十分に確立されておらず、修正の範囲は患者の疾病の範囲、癌の種類、現在の維持療法、および移植失敗のリスクに依存します。変更には、薬剤の除去、投与量の削減、または薬剤の変更が含まれます。決定が複雑であり、患者が重大な危険にさらされるため、維持免疫抑制の調整は、移植腎専門医との緊密な協力の下で行われるべきです。

症例 2 (続き)

ロマーナの MMF は停止され、タクロリムスの用量は 1 日 2 回 2 mg に減らされます。がん治療の選択肢が話し合われ、彼女には CKD があるのでプラチナベースの化学療法の使用には懸念があるため、3 週間ごとにペンプロリズマブ 200 mg による免疫療法を開始するという決定が下されます。1 週間後、彼女は回腸導管による尿量の減少を報告します。検査室からの報告によると、彼女のクレアチニンレベルは、治療前のベースラインである 2.0 mg/dL から 2.8 mg/dL に上昇しています。

質問 8: 以下のうち、最も適切な次のステップはどれですか？

回答の選択肢:

- ICI 療法を継続し、クレアチニンレベルを綿密に監視する
- 急性拒絶反応の経験的治療を開始する
- AIN の経験的治療を開始する
- 腎超音波検査で水腎症を除外し、腎臓専門医の診察を受ける

解答: 腎超音波検査で水腎症を除外し、腎臓専門医の診察を受けます。ロマーナが腎超音波検査を受けて水腎症を除外するようにすべきです。これは、尿管回腸吻合部の狭窄による回腸導管を呈する一部の患者に見られます。腎尿管が切除され、レシピエントの膀胱に付着し、吻合部の癒着化と狭窄が起こりやすくなるため、腎移植レシピエントでも閉塞がよくみられます。AIN は ICI 療法でも起こり得ますが、1 週間という時間枠は彼女が AIN を発症するには早すぎます。急性拒絶はあり得ますが、経験的には治療されていません。

水腎症の除外: 腎臓移植レシピエントにおける AKI の別の原因

ほとんどの腎 imAE は、通常、ICI 開始後 3 か月以上で、治療経過の後半に発生します。したがって、ICI 開始後の早期の腎毒性は、非 ICI 関連の病因の疑いを高めるはずで、この種の症状の 1 つは、水腎症、尿の蓄積に続発する片方または両方の腎臓の腫れです。水腎症は、腎疾患のない患者を含むあらゆる患者に影響を及ぼす可能性があります。腎移植の最も一般的な泌尿器合併症であり、すべての移植レシピエントの最大 10.2% に発症します。^[30]

水腎症は急性拒絶反応と同様にクレアチニンレベルの上昇をもたらす、大幅に異なる介入が必要なため、これらの状態を区別することが重要です。最も決定的な診断および治療ツールは、順行性腎臓撮影図を使用した経皮的腎臓チューブの留置です。ただし、この介入は侵襲的であり、出血、感染、さらにまれに隣接臓器への不注意による損傷などの重大なリスクを伴います。^[30,31] または、非侵襲的で広く利用可能な腎超音波検査は、水腎症が疑われる場合に選択する診断法です。^[30] 通常、水腎症は尿管狭窄や移植された尿管の圧迫などの合併症に起因します。根本的な原因としての尿管狭窄の疑いは、多くの場合移植後期の合併症であるため、移植後数か月または数年の患者で発生する可能性があります。

症例 2 (続き)

ロマーナは腎臓専門医の診察を受けました。腎臓の超音波検査で腎臓同種移植片の水腎症が明らかになり、尿管回腸吻合部の重度の狭窄のために尿管ステントが留置されました。2 日後、彼女のクレアチニンレベルは 2.1 mg/dL に改善しました。彼女は免疫療法を継続し、3 か月後、CT スキャンで骨盤インプラント 1 本を除くすべての解像度が示されました。体調は順調に推移しており、ルーチンの検査により安定したクレアチニンレベルが示されました。しかし、サイクル 12 の前に、彼女は腫瘍科に電話し、腎臓の同種移植片に対する低悪性度の発熱と圧痛を報告しました。彼女のクレアチニンレベルは 4.2 mg/dL でした。尿検査では白血球を示されず、培養物は増殖を示しませんでした。非造影 CT スキャンでは、腎移植の水腎症や腎周囲の毛羽立ち様は示されませんでした。以前の画像から、サイズが安定した唯一の骨盤インプラントが存在していました。

質問 9: 以下のうち、最も適切な次のステップはどれですか？

回答の選択肢:

- 腎臓同種移植生検を実施する
- AIN に対してステロイドを開始する
- 急性拒絶反応に対する免疫抑制を強化する
- 急性拒絶について透析療法を照会する

解答: 腎臓同種移植生検を実施します。水腎症と尿路感染症はすでに除外されているため、ロマーナは腎臓同種移植生検を受けて、AKI が急性拒絶反応または AIN などの ICI 関連合併症の結果であるかどうかを判断する必要があります。AIN と急性拒絶の両方がコルチコステロイドによる治療を必要とする一方で、それらはさらなる免疫抑制をどのように扱うかという点で持つ意味が異なります。このため、AKI の原因を特定することは、同種移植を維持し、免疫療法を継続する最高のチャンスを彼女に与えるために不可欠です。彼女を透析に向かわせるのは時期尚早です。

ICI 治療患者における同種移植腎生検および同種移植片拒絶

通常、移植された腎臓の生検は、急性または慢性の腎同種移植片拒絶の疑いがある場合、または AKI の病因が明らかでない場合に行われます。急性拒絶反応の疑いは、単一の上昇に対してベースラインを超える血清クレアチニンレベルの増加傾向がある場合に生じます。ただし、一部の臨床医は、血清クレアチニンがベースラインを 25% 以上上回っている移植レシピエントに対して生検を推奨しています。^[32] 一部の患者の血清クレアチニン値の上昇に伴い、同種移植片拒絶反応の疑いをさらに高める付随する症状には、発熱、浮腫、尿量の減少、疲労、移植部位の痛みまたは圧痛などがあります。ただし、これらの症状はまれです。糸球体腎炎とは無関係のタンパク尿も観察される場合があります。

特定の臨床所見の存在は腎同種移植片不全の疑いを高めるかもしれませんが、AKI にはさまざまな原因があり、それらは生検による同種移植片拒絶でのみ区別できるため、決定的な診断を下すためには同種移植片生検が必要です。^[28] さらに、追加の免疫抑制薬による急性または慢性拒絶反応によって引き起こされたのではない AKI の治療は有害である可能性があります。この種の病因の 1 つは BK ポリオーマウイルス (BKV) であり、これは免疫抑制を減らすことで治療できます。^[28] BKV 腎症も腎移植患者にとって気掛かりなことであり、症例の 50% で移植片喪失が関連しているため、治療を開始する前に適切な診断を下す必要性がさらに高まります。^[33] その後、腎疾患改善グローバルアウトカムガイドラインによれば、生検が治療を大幅に遅らせない限り、拒絶反応の疑いを治療する前に生検を行うことが推奨されています。^[28]

免疫療法の移植レシピエントでは、同種移植片拒絶が懸念されており、これらの患者では、オフターゲットの炎症効果と imAE により ICI 療法の使用が制限されています。そのため、自己免疫疾患の患者と同様に、臓器移植レシピエントは臨床試験から除外されており、この集団における ICI 療法の安全性と有効性が不明確になっています。ICI 治療を受けた 39 人の移植レシピエント (腎臓 23 人、肝臓 11 人、心臓 5 人) を含む 2019 年の系統的レビューおよび施設経験報告では、患者の 41% (腎臓 11 人 [48%]、肝臓 4 人 [36%]、心臓 1 人 [20%])。^[34] 拒絶反応のリスクは、抗 PD-1 剤と抗 CTLA-4 剤の投与を受けている患者の方が高いことが示唆されていますが、^[3] このレビューでは、これらの薬剤間で同様の割合が示されました (40% 対 36%)。しかし、抗 PD-1 群の 6 人の患者は、以前にイピリムマブを投与されていたため、抗 PD-1 群の両方の ICI クラスから併用効果が得られた可能性があります。腎臓同種移植片拒絶反応までの時間の中央値は、ICI 開始後 21 日でした (95% CI、19.3、22.8 日)。全体として、同種移植片拒絶を経験した患者の 40%、そうでない患者の 52% で腫瘍反応が観察された。^[34]

ICI 療法が同種移植片拒絶と直接関係があるのか、それとも免疫抑制の低下または他の何らかの要因の結果なのかは不明のままです。また、どの患者が同種移植片拒絶反応のリスクが高いのかも不明です。ICI 療法を受けている患者では同種移植片拒絶反応のリスクが増加しているにもかかわらず、移植レシピエントでは有望な抗癌戦略であり、他の癌治療法にリスクがないわけではなく、多くは腎毒性があるため、同種移植片拒絶の懸念だけで避けるべきではありません。NCCN ガイドラインは、特に移植片拒絶の事前の証拠がなく、免疫抑制が維持されている場合、移植片拒絶の状況で代替療法の実行可能な選択肢がある固体臓器移植患者を免疫療法の候補とすることを示唆しています。^[3] ただし、治療を進める前に、急性拒絶反応のリスクについて患者と話し合う必要があります。

症例 2 (続き)

ロマーナは腎臓同種移植生検を受け、急性細胞拒絶が明らかになりました (バンフグレード III T 細胞媒介拒絶 [TCMR])。

質問 10: 以下のうち、最も適切な次のステップはどれですか？

回答の選択肢:

- 静脈内 (IV) ソルメドロールの開始
- MMF を再開する
- 抗 T 細胞抗体を開始する
- ICI 療法を恒久的に中止し、透析に向かわせる

解答: 静脈内 (IV) ソルメドロールを開始します。急性細胞性拒絶反応のエピソードで最も一般的に使用される一次治療はコルチコステロイド療法であり、通常は IV ソルメドロールを使用します。一部の患者では高用量のコルチコステロイドへの反応が観察されており、同種移植の失敗を受け入れる前に試行するため、ICI 治療と透析の恒久的な中止はまだ正当化されません。MMF は維持免疫抑制であり、急性拒絶反応の治療には利用されません。急性腎同種移植片拒絶反応の深刻なステロイド不応例では、抗 T 細胞抗体が考慮されることがあります。ただし、最初に IV コルチコステロイドを試す必要があり、T 細胞枯渇抗体が抗がん免疫を妨げる可能性があります。

ICI 治療を受けた患者の急性細胞性拒絶反応の治療

ICI 治療患者の急性細胞性拒絶反応の管理方法に関する特定のガイドラインはありません。一般に、これらの患者の同種移植片保存戦略は一般的な急性拒絶ガイドラインに従っており、3 日間毎日 250~500 mg の IV ソルメドロールが最も一般的な第一選択戦略です。^[28] がんのないほとんどの移植レシピエントはこの高用量コルチコステロイドアプローチの使用に反応しますが、^[28] 同じことが ICI 治療を受けた個人にも当てはまるかどうかは不明です。ICI 治療を受けた 39 人の移植レシピエントの小規模研究では、同種移植の失敗をした 16 人中 13 人 (81%) が、高用量のコルチコステロイドによる積極的な治療にもかかわらず、移植片喪失を経験しました。^[34] これらの患者の一部は透析も受け (n = 11)、および/またはシロリムス、タクロリムス、MMF、または IV 免疫グロブリンの追加により免疫抑制が強化されました (n = 5)。ただし、研究著者らは、主に拒絶反応を経験しなかったコホート間で、フェーズ 3 試験で以前に報告されたものと同様の imAE も観察し、移植レシピエントのリスクが ICI 療法によって誘発された imAE であるというよりも、同種免疫および急性同種移植片拒絶によるものかどうかを熟考するように導きました。彼らはまた、これらの所見が、imAE と同種移植免疫の発生を媒介する免疫機構の違いを示している可能性があることも示唆しています。^[34]

がんのない患者の抗体介在性拒絶反応の治療に役立つと報告されている他の戦略には、血漿交換、IV 免疫グロブリン、抗 CD20 抗体、抗 T 細胞抗体があり、後者は高用量のコルチコステロイドを投与したり、その後の拒絶反応のエピソードを経験した難治性レシピエントの移植片生存を延長すると報告されています。^[28] がんや同種移植片拒絶に直面している患者では治療の意思決定が複雑であるため、ケアに対する集学的アプローチが不可欠です。理想としては、腎臓学、腫瘍学、およびその他の関連する専門分野 (患者ロマーナの場合は泌尿器科) で構成される集学的腫瘍委員会を招集して患者の症例について話し合い、移植片保存と継続的ながん治療という目標のバランスをとるオプションを考案します。その後、これらのオプションを患者と共有し、患者は各オプションのリスクと潜在的な利点を理解した上で進め方を決定します。

症例 2 のまとめ

ロマーナは、ソルメドロール 500 mg を使用して 3 日間治療を受けますが、血清クレアチニンはその後数日間にわたって 6 mg/dL まで上昇を続けます。この時点で、彼女の腫瘍医、移植腎専門医、泌尿器科医で構成される集学的チームは、同種移植片を維持するための強化された免疫抑制を含む、実行可能な選択肢について彼女と話し合います。彼女は、抗がん療法を継続できるように、移植片の機能を維持するための戦略をすべて放棄することにしました。ペンブロリズマブは継続し、タクロリムスとプレドニゾンは同じ投与量を維持します。彼女は末期腎疾患に進行し、血液透析が開始されます。

略語

AIN = 急性尿細管間質性腎炎

AKI = 急性腎障害

ASCO® = 米国臨床腫瘍学会

ATB = 抗生物質

BKV = BK ポリオーマウイルス

CI = 信頼区間

CKD = 慢性腎疾患

CT = コンピュータ断層撮影

CTLA-4 = 細胞傷害性Tリンパ球抗原 4

DCR = 病勢コントロール率

ESMO = 欧州臨床腫瘍学会

GI = 胃腸

HCP = 医療提供者

HR = ハザード比

ICI = 免疫チェックポイント阻害剤

imAE = 免疫介在性有害事象

irAE = 免疫関連有害事象

IST = 免疫抑制療法

IV = 静脈

KS = カポジ肉腫

MMF = ミコフェノール酸モフェチル

NCCN = 全米総合癌センターネットワーク

NSAID = 非ステロイド系抗炎症薬

NSCLC = 非小細胞性肺がん

ORR = 客観的奏効率

OS = 全生存

OTC = 市販

PD-1 = プログラム細胞死タンパク質 1

PD-L1 = プログラム細胞死リガンド 1

PFS = 無増悪生存率

PTLD = 移植後リンパ増殖性疾患

RCC = 腎細胞癌

SITC = 米国がん免疫学会

TCMR = T細胞媒介拒絶

TTF = 治療成功期間

参照資料

1. Sise ME, Seethapathy H, Reynolds KL. Diagnosis and management of immune checkpoint inhibitor-associated renal toxicity: illustrative case and review. *The Oncologist*. 2019;24:1-8.
2. Mamlouk O, Selamet U, Machado S, et al. Nephrotoxicity of immune checkpoint inhibitors beyond tubulointerstitial nephritis: single-center experience. *J Immunother Cancer*. 2019;7:2.
3. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Management of immunotherapy-related toxicities, v. 2.2019. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/immunotherapy.pdf. Updated April 8, 2019. Accessed July 15, 2019.
4. Wanchoo R, Karam S, Uppal NN, et al; Cancer and Kidney International Network Workgroup on Immune Checkpoint Inhibitors. Adverse renal effects of immune checkpoint inhibitors: a narrative review. *Am J Nephrol*. 2017;45:160-169.
5. 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;68:287-291.
6. Cortazar FB, Marrone KA, Troxell ML, et al. Clinicopathological features of acute kidney injury associated with immune checkpoint inhibitors. *Kidney Int*. 2016;90:638-647.
7. Izzedine H, Mateus C, Boutros C, et al. Renal effects of immune checkpoint inhibitors. *Nephrol Dial Transplant*. 2017;32:936-942.
8. Centanni M, Moes DJAR, Troconiz IF, et al. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of immune checkpoint inhibitors. *Clin Pharmacokinet*. 2019;58:835-857.
9. Brahmer JR, Lacchetti C, Thompson JA. Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline summary. *J Clin Oncol*. 2018;14:247-249.
10. Visconti L, Cernaro V, Ricciardi CA, et al. Renal biopsy: still a landmark for the nephrologist. *World J Nephrol*. 2016;5:321-327.
11. Corapi KM, Chen JL, Balk EM, et al. Bleeding complications of native kidney biopsy: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis*. 2012;60:62-73.
12. Fucà G, Galli G, Poggi M, et al. Modulation of peripheral blood immune cells by early use of steroids and its association with clinical outcomes in patients with metastatic non-small cell lung cancer treated with immune checkpoint inhibitors. *ESMO Open*. 2019;4:e000457.
13. Arbour KC, Mezquita L, Long N, et al. Impact of baseline steroids on efficacy of programmed cell death-1 and programmed death-ligand 1 blockade in patients with non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2018;36:2872-2878.
14. Horvat TZ, Adel NG, Dang T-O, et al. Immune-related adverse events, need for systemic immunosuppression, and effects on survival and time to treatment failure in patients with melanoma treated with ipilimumab at Memorial Sloan Kettering Cancer Center. *J Clin Oncol*. 2015;33:3193-3198.
15. Leighl N, Gandhi L, Hellmann M. Pembrolizumab for NSCLC: immune-mediated adverse events and corticosteroid use. *J Thorac Oncol*. 2015;10:S233.
16. Scott SC, Pennell NA. Early use of systemic corticosteroids in patients with advanced NSCLC treated with nivolumab. *J Thorac Oncol*. 2018;13:1771-1775.
17. Weber JS, Hodi FS, Wolchok JD, et al. Safety profile of nivolumab monotherapy: a pooled analysis of patients with advanced melanoma. *J Clin Oncol*. 2017;35:785-792.
18. Faje AT, Lawrence D, Flaherty K, et al. High-dose glucocorticoids for the treatment of ipilimumab-induced hypophysitis is associated with reduced survival in patients with melanoma. *Cancer*. 2018;124:3706-3714.
19. Tinsley N, Zhou C, Villa S, et al. Cumulative antibiotic use and efficacy of immune checkpoint inhibitors in patients with advanced cancer. *J Clin Oncol*. 2018;36:3010.
20. Pinato DJ, Howlett S, Ottaviani D, et al. Antibiotic treatment prior to immune checkpoint inhibitor therapy as a tumor-agnostic predictive correlate of response in routine clinical practice. *J Clin Oncol*. 2019;37(suppl 8):147.
21. Derosa L, Hellmann MD, Spaziano M, et al. Negative association of antibiotics on clinical activity of immune checkpoint inhibitors in patients with advanced renal cell and non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol*. 2018;29:1437-1444.

22. Huemer F, Rinnerthaler G, Westphal T, et al. Impact of antibiotic treatment on immune-checkpoint blockade efficacy in advanced non-squamous non-small cell lung cancer. *Oncotarget*. 2018;9:16512-16520.
23. Postow MA, Sidlow R, Hellmann MD. Immune-related adverse events associated with immune checkpoint blockade. *N Engl J Med*. 2018;378:158-168.
24. Santini FC, Rizvi H, Wilkins O, et al. Safety of retreatment with immunotherapy after immune-related toxicity in patients with lung cancers treated with anti-PD(L)-1 therapy. *J Clin Oncol*. 2017;35(suppl):9012.
25. Reddy HG, Schneider BJ, Tai AW. Immune checkpoint inhibitor-associated colitis and hepatitis. *Clin Transl Gastroenterol*. 2018;9:180.
26. Neuwirt H, Rudnicki M, Schratzberger P, et al. Immunosuppression after renal transplantation. *memo - Magazine of European Medical Oncology*. 2019:1-6. <https://doi.org/10.1007/s12254-019-0507-4>.
27. Doshi MD. Chapter 16: Cancer in Solid Organ Transplantation. <https://www.asn-online.org/education/distancelearning/curricula/onco/Chapter16.pdf>. Published 2016. Accessed July 22, 2019.
28. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant*. 2009;9(suppl 3):S1-155.
29. Duman S, Töz H, Aşçi G, et al. Successful treatment of post-transplant Kaposi's sarcoma by reduction of immunosuppression. *Nephrol Dial Transplant*. 2002;17:892-896.
30. Nadri QJ, Nabi Z. Nonobstructive hydronephrosis of a kidney transplant. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2010;21:1140-1142.
31. Berger PM, Diamond JR. Ureteral obstruction as a complication of renal transplantation: a review. *J Nephrol*. 1998;11:20-23.
32. Ahmad I. Biopsy of the transplanted kidney. *Semin Intervent Radiol*. 2004;21:275-281.
33. Dao M, Pécriaux A, Bessede T, et al. BK virus-associated collecting duct carcinoma of the renal allograft in a kidney-pancreas allograft recipient. *Oncotarget*. 2018;9:15157-15163.
34. Abdel-Wahab N, Safa H, Abudayyeh A, et al. Checkpoint inhibitor therapy for cancer in solid organ transplantation recipients: an institutional experience and a systematic review of the literature. *J Immunother Cancer*. 2019;7:106.