
Onconeurology ～がん免疫療法と腎障害を中心に～

栞原孝成

熊本大学大学院 生命科学研究部腎臓内科学

Takashige Kuwabara

Department of Nephrology,

Kumamoto University Graduate School of Medical Sciences

<はじめに>

ここ数十年の間のがん薬物療法は飛躍的進歩を遂げ、担がん患者の生命予後は大幅に改善した。その結果、がん患者の高齢化、そして腎機能が低下患者へのがん治療に遭遇する場面が明らかに増えてきている。また、進歩したがん薬物療法に伴う腎障害は非常に多彩であり、薬剤ごと、そして患者ごとに対応を迫られる場面も少なくない。一方、20年ほど前は透析を含めた末期腎不全のがん患者は治療対象外として、対症療法、緩和ケアのみとなるのが珍しくない時代であったが、分子標的薬の登場以降、末期腎不全患者であっても積極的ながん薬物療法を選択いただける時代となった。「オンコネフロジー」が世界的に認知されることとなったきっかけは2010年の米国腎臓学会で初めて開催されたOnconeurology Forumであるが、あれから12年経過した現在から振り返ると、この流れは必然であったと思われる。中でもがん免疫療法の進歩がmilestoneとなったと考える人は少なくないと思われる。抗腫瘍免疫を利用するがん免疫療法の概念は古くは1900年前後まで遡る。丹毒あるいはハンセン病患者の観察に端を発したColeyワクチン、丸山ワクチンはその代表である。その後も腫瘍に対する免疫学的監視機構について複数の報告がなされてきたが^{1,2)}、しばらく実臨床に登場することはなかった。大きな転換点となったのが、1990年代の2つの発見である。Cytotoxic T Lymphocyte Antigen-4 (CTLA-4)、Programmed cell death-1 (PD-1)を阻害することで、抗腫瘍免疫応答、自己免疫応答を増強できることが明らかにされ、現在の免疫チェックポイント阻害薬 (ICIs) 全盛の時代につながった。本稿ではがん免疫療法と腎障害について概説する。

免疫チェックポイント阻害薬の作用機序

ICIsの作用機序を理解する上で、抗腫瘍免疫におけるT細胞の活性化（アクセル）とその暴走を防ぐ制御機構（ブレーキ）の理解が不可欠である。T細胞活性化はT細胞受容体 (TCR) と抗原を提示した主要組織適合抗原複合体 (MHC) との結合によるアクセサリ分子CD3を介した刺激から始まる（第1シグナル）。そして共刺激と呼ばれる第2シグナルとして、抗原提示細胞上に発現するCD80/86とT細胞上に発現するCD28との直接結合が加わって初めてT細胞の活性化が誘導される。この第2シグナルがなければT細胞はアネルギー（抗原特異的不応答）の状態に陥る³⁾。こ

のような機序で起こるT細胞の活性化が持続・増幅するとT細胞の暴走につながるため、共刺激である第2シグナルに対して抑制的に働く機構としてCTLA-4が備わっている。CTLA-4はT細胞活性化後比較的早期に一過性に発現し、かつ共刺激を受容するCD28よりもCD80/86に対して高い親和性を有するため、共刺激活性化後のT細胞自身に対するネガティブフィードバックとして制御的に働く。すなわち、第1シグナルは抗原特異性の決定、第2シグナルはT細胞活性化の調節機構として働いていると考えられる。第2シグナル同様、免疫応答に促進的、抑制的に働く仕組みとして、液性因子（サイトカイン）、表面抗原／受容体が複数存在している。そのうちの一つであり、自己-非自己識別に関わる分子として同定されたのがPD-1である⁴⁾。PD-1はCTLA-4と異なり、T細胞活性化後比較的遅れてT細胞上に発現する。さらにPD-1リガンドであるPD-L1は抗原提示細胞、活性化T、B細胞、臓器実質細胞、血管内皮など非実質細胞など広範囲で発現が認められる。さらにPD-L1はウイルス感染や慢性炎症局所において発現レベルの上昇が認められ、がん細胞自身に加えて、がん微小環境も含めた範囲でT細胞活性化を抑制（疲弊T細胞）することで、排除機構から逃れていると考えられる。

ICIsはCTLA-4、PD-L1/PD-1など、ブレーキとして抑制的に働く免疫チェックポイントを標的とすることで、抗腫瘍免疫を賦活化あるいは増幅する。ICIsによる副作用（免疫関連有害事象、immune-related adverse events: irAE）は異常な自己免疫反応という点では類似であるが、前述のような作用機序に基づいた差異が認められる。そのことを最も端的に表しているのが遺伝的欠損マウスの表現型である。具体的にはCTLA-4欠損マウスはT細胞が全身臓器に浸潤し、GVHD様症状を呈して若年で死亡する⁵⁾ 一方、PD-1あるいはPD-L1欠損マウスはCTLA-4欠損マウスと比較して、遅発性、比較的軽症の自己免疫疾患を呈する^{6,7)}。

irAEとしての腎障害の特徴と診断・治療

ICIsによるirAEは皮膚、消化管、肝臓、肺、内分泌臓器に比較的多く報告されている。発症機序は、異常な自己免疫反応が主体であり、細胞障害性T細胞の抗原認識に関わるMHC class I分子は全身に発現することから、irAEは全身で起こり得る。irAEによる腎合併症の頻度は内分泌臓器などと比較して多くはなく、腎合併症の中で最も多いとされる急性腎障害（原因病型は、急性尿細管間質性腎炎≫急性尿細管壊死>血栓性微小血管症（TMA）の順で多い）で、monotherapyで1-2%、combination therapy（ipilimumab/nivolumab併用）で4.5%程度とされる⁸⁾。急性腎障害以外にも非常に多彩な続発性自己免疫性の糸球体疾患も認められる（表1）⁹⁾。Pauci-immune型血管炎でANCA陰性が多数を占めていること⁹⁾ や、膜性腎症における病理像や臨床経過含めた特徴¹⁰⁾ が従来の病型分類あるいは病理診断の典型例とは異なる部分も多く、興味深い。

多様な疾患、そして個々の症例における複雑な患者背景により解釈に悩む場面は多く、その病態を7つに整理した（表2）¹¹⁾。表2に示す通り、複数の原因病態を有するケースが多いことや、AIN、MN、TMAのように複数の病態が類似の病型を示すことを念頭に置いて診療にあたることは、その治療方針や経過を推測する上で重要である。原因病態①③が共存したと考えられるケースとして、化学療法開始前から長年用いていたプロトンポンプ阻害剤（PPI）に対する薬剤リンパ球刺激試験

がirAEによるAIN発症時点で陽性化を認め、PPI中止により腎機能の改善を認めたケースはその良い例である¹²⁾。とりわけTMAについてはその原因病態の考察に注意が必要であり、がん患者において③⑦を除く①②④⑤⑥のすべてがTMAの原因となりうる¹³⁾。このことから、TMAについては病態の鑑別に注意が必要であるが、従来のTMA/TTP同様、ADAMTS13活性およびADAMTS13インヒビター測定が治療効果予測に有用な可能性がある。すなわち、ICIs投与中患者でTMAを認めた場合にもADAMTS13活性低下、インヒビター陽性を認めた場合には自己免疫反応亢進に伴うインヒビター陽性化による後天性TTPが示唆され、ステロイド、血漿交換などに良好な反応性が認められる(表3)¹³⁾。

表1 ICIs投与患者に認められる糸球体病変の内訳
(参考文献9より引用改変)

疾患名	頻度 (%)
ネフローゼ症候群	
微小変化群 (MCNS) または 巣状分節性糸球体硬化症 (FSGS)	24
AAアミロイドーシス	8.9
膜性腎症 (MN)	2.2
腎炎症候群	
Pauci-immune型血管炎(12例中ANCA陽性/陰性 2/10)	26.7
C3腎症 (C3N)	11.1
IgA腎症 (IgA-N)	8.9
抗GBM腎炎 (GBM-N)	6.7
血栓性微小血管症 (TMA)	4.4
免疫複合体型腎炎 (IC-GN)	4.4
ループス様腎炎 (LLN)	2.2

表2 ICIs投与中に認められる腎障害の原因病態と想定される病型
(参考文献11より引用)

① T細胞異常活性化による自己免疫反応 AIN、ANCA陰性血管炎、MCNS、MN、LLN、RTA
② 自己抗体産生 ANCA関連血管炎、MN、C3N、GBM-N、TMA、RTA
③ 閾値低下による薬剤性4型アレルギー AIN
④ 腫瘍に合併する2次性腎障害 MN、TMA、AAアミロイドーシス
⑤ 併用薬(白金製剤、他の細胞毒性を有する古典的的化学療法、NSAIDs、PPI、抗生剤など)が原因の2次性腎障害 MN、TMA、AIN
⑥ 全身状態悪化もしくは腫瘍進展に伴う腎障害 腎前性腎障害、ATN、TMA
⑦ その他(造影剤使用など)

表3 ICI投与中に認められるTMA/TTP症例の特徴
(文献13より引用改変)

References	Age	Sex	Malignancy	Agents	irAE	Days since last admin. of ICI	Treatment for TMA/TTP	Outcome	ADAMTS13 activity reduced	ADAMTS13 inhibitor
Cortazar FB. <i>Kidney Int</i> 2016	58	M	Melanoma	Ipi	TMA	7	Steroids, HD	Dialysis-dependent	No	Negative
King J. <i>J Immunother Cancer</i> 2017	68	F	Melanoma	Ipi	TTP	22	Steroids, PE, IVIG, RTX	Fully Recovered	Yes	Positive
Youssef A. <i>Case Rep Hematol.</i> 2018	42	F	RCC	Ipi+Nivo	TTP	9	Steroids, PE	Fully Recovered	Yes	Positive
Honjo O. <i>J Immunother Cancer</i> 2019	52	F	NSCLC	Nivo	TTP	14	Steroids, MMF, CHDF	Partially Recovered	Marginal	Negative
Lafranchi A. <i>CEN Case Rep</i> 2020	70	M	Melanoma	Ipi+Nivo	TTP	18	Steroids, PE	Died	Yes	Positive
Dickey MS. <i>J Oncol Pharm Pract</i> 2020	60	F	NSCLC	Pembro	TTP	Not stated	Steroids, PE	Fully Recovered	Yes	Positive
Hayata M. <i>Renal Replacement Ther.</i> 2020	68	M	Urothelial Cancer	Pembro	TMA	21	Steroids, PE, HD	Died	No	Negative

ステロイドなどによるirAE治療後のICIs再開についても重要事項である。少なくともAIN治療後のICIs再開については再開後23%でAIN再燃が認められたが、ほとんどの症例はその後腎機能回復が得られている¹⁴⁾。ICIsによる治療は従来の非選択的細胞障害性化学療法と比べて重篤な有害事象が明らかに少ないこと¹⁵⁾、そしてさらに重要なことはirAEを発症した患者群は起こしていない群と比較して無増悪生存率あるいは全生存率が明らかに良好な事は非常に重要である¹⁶⁾。これまで我々腎臓内科医は腎障害の原因薬剤として疑わしいものはその使用を避けることが多かったわけであるが、ことICIsについては腎障害の診断・治療をマネジメントしながら継続あるいは再開できる方策を練るべきと考えられる。irAEの発症、再発を最小限とするためには事前にリスク薬剤（NSAIDs、PPI、抗生剤）を極力中止あるいは変更しておくことが勧められる。またICIs再開時に少量のステロイドを併用することも考えられる。

最新の研究から見えるがん免疫療法と腎障害における展望と課題

前述の通り、irAE発症と患者予後が関連する事実から¹⁶⁾、臨床的特徴とその裏付けとなるメカニズムを知ることでirAEによる臓器障害を克服しながら、がん治療効果を維持する方向性が開けると考えられる。例えば移植における拒絶反応、とりわけ急性拒絶反応は細胞性免疫によるものであり、ICIsによるがん細胞排除効果とはトレードオフの関係にある。担がん移植患者へのICIs投与は当然のことながら高率な急性拒絶反応やグラフトロスに関連する¹⁷⁾。この検討の中で、3剤以上の免疫抑制剤併用や献腎移植などを含む複数の因子が拒絶反応の低リスク因子として報告されている。中でも最も強い因子であったmTOR阻害薬使用はステロイドを含む免疫抑制剤と比して、抗がん作用を阻害することなく、拒絶反応を低減できる可能性があり、期待される。機序の一つとし

て、mTOR阻害薬が制御性T細胞数を維持しながら、ヘルパー／細胞傷害性T細胞バランスに影響する可能性が考えられる¹⁸⁾。さらなる前向き検討が必要であるが、移植患者へのICIs投与時には事前にmTOR阻害薬への変更も考慮される。

また、チェックポイント分子発現が免疫老化に及ぼす役割が知られており、三次リンパ組織 (TLT) 形成は特徴の一つである。TLT形成は固形ガンにおいても良好なICIs反応性を予測する¹⁹⁾ 一方、移植腎の腎機能低下との関連が報告されている²⁰⁾。これらの詳細なメカニズムの解明は、がん免疫療法に伴う腎障害、さらには老化に伴う腎障害に対する新たな展望につながることを期待される。

<利益相反>

本論文の掲載内容に関して開示すべきCOIはございません。

<参考文献>

- 1) Shankaran V, Ikeda H, Bruce AT, *et al.* IFN γ and lymphocytes prevent primary tumour development and shape tumour immunogenicity. *Nature* 2001; 410: 1107-1111.
- 2) Lesterhuis WJ, Haanen JB, Punt CJ. Cancer immunotherapy--revisited. *Nat Rev Drug Discov* 2011; 10: 591-600.
- 3) Jenkins MK, Schwartz RH. Antigen presentation by chemically modified splenocytes induces antigen-specific T cell unresponsiveness in vitro and in vivo. *J Exp Med* 1987; 165: 302-319.
- 4) Ishida Y, Agata Y, Shibahara K, *et al.* Induced expression of PD-1, a novel member of the immunoglobulin gene superfamily, upon programmed cell death. *EMBO J* 1992; 11: 3887-3895.
- 5) Waterhouse P, Penninger JM, Timms E, *et al.* Lymphoproliferative disorders with early lethality in mice deficient in Ctl α -4. *Science* 1995; 270: 985-988.
- 6) Nishimura H, Nose M, Hiai H, *et al.* Development of lupus-like autoimmune diseases by disruption of the PD-1 gene encoding an ITIM motif-carrying immunoreceptor. *Immunity* 1999; 11: 141-151.
- 7) Nishimura H, Okazaki T, Tanaka Y, *et al.* Autoimmune dilated cardiomyopathy in PD-1 receptor-deficient mice. *Science* 2001; 291: 319-322.
- 8) Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, *et al.* Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* 2018; 36: 1714-1768.
- 9) Kitchlu A, Jhaveri KD, Wadhvani S, *et al.* A Systematic Review of Immune

-
- Checkpoint Inhibitor-Associated Glomerular Disease. *Kidney Int Rep* 2021; 6: 66-77.
- 10) 高柳俊亮、松原 雄、横井秀基、南口早智子、柳田素子：ニボルマブによる膜性腎症と考えられた卵巣癌患者の1例、*日腎会誌* 2020; 62: 661.
 - 11) 栗原孝成、向山政志：がん免疫療法と腎障害、*日腎会誌* 2021; 63: 274-280.
 - 12) Koda R, Watanabe H, Tsuchida M, *et al.* Immune checkpoint inhibitor (nivolumab)-associated kidney injury and the importance of recognizing concomitant medications known to cause acute tubulointerstitial nephritis: a case report. *BMC Nephrol* 2018; 19: 48.
 - 13) Hayata M, Ko T, Date R, Hamaguchi A, *et al.* Pembrolizumab-associated thrombotic microangiopathy in a patient with urothelial cancer: a case report and literature review. *Renal Replacement Ther* 2020; 6.
 - 14) Cortazar FB, Kibbelaar ZA, Glezerman IG, *et al.* Clinical Features and Outcomes of Immune Checkpoint Inhibitor-Associated AKI: A Multicenter Study. *J Am Soc Nephrol* 2020; 31: 435-446.
 - 15) Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, *et al.* Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2015; 373: 1627-1639.
 - 16) Haratani K, Hayashi H, Chiba Y, *et al.* Association of Immune-Related Adverse Events With Nivolumab Efficacy in Non-Small-Cell Lung Cancer. *JAMA Oncol* 2018; 4: 374-378.
 - 17) Murakami N, Mulvaney P, Danesh M, *et al.* A multi-center study on safety and efficacy of immune checkpoint inhibitors in cancer patients with kidney transplant. *Kidney Int* 2021; 100: 196-205.
 - 18) Esfahani K, Al-Aubodah TA, Thebault P, *et al.* Targeting the mTOR pathway uncouples the efficacy and toxicity of PD-1 blockade in renal transplantation. *Nat Commun* 2019; 10: 4712.
 - 19) Vanhersecke L, Brunet M, Guegan JP, *et al.* Mature tertiary lymphoid structures predict immune checkpoint inhibitor efficacy in solid tumors independently of PD-L1 expression. *Nat Cancer* 2021; 2: 794-802.
 - 20) Lee YH, Sato Y, Saito M, *et al.* Advanced Tertiary Lymphoid Tissues in Protocol Biopsies are Associated with Progressive Graft Dysfunction in Kidney Transplant Recipients. *J Am Soc Nephrol* 2022; 33: 186-200.