

●症 例

悪性黒色腫の治療中に発症したニボルマブによる薬剤性間質性肺炎の1例

緒方 大聡 濱田 直樹 山本 宜男
 岡本 勇 松元幸一郎 中西 洋一

要旨：症例は56歳の女性。前医で悪性黒色腫術後再発と診断され当院皮膚科でベムラフェニブ開始。5ヶ月後に脳転移巣が増大しニボルマブ（2 mg/kg, 3週ごと）に変更。8コース施行後KL-6が上昇し、両肺に浸潤影、すりガラス影を認め当科転科。気管支肺胞洗浄液でリンパ球比率が増加しており、経気管支肺生検でリンパ球主体の炎症細胞浸潤を認め、ニボルマブによる薬剤性間質性肺炎と診断した。同薬中止のうえプレドニゾロン40 mg/日を開始し間質性肺炎は改善した。ニボルマブ使用において間質性肺炎合併に十分な注意が必要である。

キーワード：悪性黒色腫，薬剤性間質性肺炎，器質化肺炎，ニボルマブ，抗PD-1抗体

Malignant melanoma, Drug-induced interstitial pneumonia, Organizing pneumonia,
 Nivolumab, Anti-PD-1 antibody

緒 言

ニボルマブ（nivolumab）は日本で開発された免疫チェックポイント阻害剤であり、2014年7月に世界に先駆けて日本で切除不能悪性黒色腫に対する治療薬として承認された。投与例の一部で間質性肺炎を引き起こすが^{1)~3)}、その報告数は少なく、機序や特徴についてほとんど解明されていない。今回我々は、悪性黒色腫に対して同薬を投与中に間質性肺炎をきたした1例を経験したため、文献的考察を加えて報告する。

症 例

患者：56歳，女性。

主訴：なし（胸部異常影）。

現病歴：1995年に右下腿悪性黒色腫に対して切除術施行。2014年10月，背部痛にて前医受診。Fluorodeoxyglucose positron emission tomography（FDG-PET）で胸椎，脳，肺に転移を認め，鼠径リンパ節生検の結果悪性黒色腫再発と診断。胸椎転移への緩和的放射線照射を施行後，2015年2月に当院皮膚科紹介受診。3月に全脳照射を施行後4月よりベムラフェニブ（vemurafenib）

を開始。肺転移巣が縮小したが胸椎，脳転移巣は不変であり，9月に脳転移巣が増大したため治療薬をニボルマブ（2 mg/kg, 3週ごと）に変更。このとき単純CTで両肺に間質性肺炎を疑う所見は認めなかった。11月に構音障害，右片麻痺が出現し脳転移増悪に伴うものと考えられたが，ニボルマブ継続により12月以降脳転移巣が縮小し症状の改善傾向を認めた。ニボルマブ8コース目投与時まで経皮的動脈血酸素飽和度（SpO₂）98%（室内気）以上に保たれ，LDH，KL-6および炎症反応の亢進を認めなかったが，2016年3月9日に9コース目投与目的で当院皮膚科に入院した際，SpO₂94%（室内気）と低下を認め，血液検査でKL-6の上昇，胸部単純CTで両肺に浸潤影を認めたため，10日に当科転科。

既往歴：35歳 子宮頸癌手術，46歳 乾癬。

生活歴：喫煙なし，飲酒なし，アレルギーなし。

内服薬：常用薬なし。ニボルマブの前投薬としてアセトアミノフェン（acetaminophen）400 mg/回，ジフェンヒドラミン（diphenhydramine）50 mg/回。

転科時現症：身長156 cm，体重43.2 kg。意識清明，体温36.0℃，脈拍90/min・整，血圧89/66 mmHg，呼吸数16/min，SpO₂94%（室内気）。心音正常，呼吸音清，ラ音なし。右不全片麻痺のためperformance statusは3であった。皮疹なし。

検査所見（表1）：炎症反応が亢進しLDH，KL-6，SP-D，SP-Aの上昇を認めた。検索した範囲で自己免疫疾患や感染症は示唆されなかった。低アルブミン血症，軽度の肝障害，血液凝固異常も認めた。動脈血液ガス分析で軽

連絡先：緒方 大聡

〒812-8582 福岡県福岡市東区馬出3-1-1

九州大学大学院医学研究院附属胸部疾患研究施設

(E-mail: md105020@gmail.com)

(Received 1 Jul 2016/Accepted 5 Oct 2016)

表 1 入院時検査所見

血算		生化学		免疫学	
WBC	7,890/ μ l	TP	6.9 g/dl	ESR	120 mm/h
Neut	77.9%	Alb	2.9 g/dl	CRP	4.21 mg/dl
Lym	11.3%	T-Bil	0.4 mg/dl	PCT	<0.02 ng/ml
Mon	5.6%	AST	25 IU/L	IgG	1,210 mg/dl
Bas	0.3%	ALT	20 IU/L	IgA	419 mg/dl
Eos	3.7%	LDH	268 IU/L	IgM	132 mg/dl
RBC	398×10^4 / μ l	ALP	543 IU/L	KL-6	819 U/ml
Hb	11.8 g/dl	γ -GTP	72 IU/L	SP-D	483 ng/ml
Ht	35.6%	Cr	0.39 mg/dl	SP-A	87.1 ng/ml
Plt	55.5×10^3 / μ l	BUN	12 mg/dl	ACE	10 U/L
凝固		Na	135 mEq/L	CEA	1.8 ng/ml
PT-INR	1.06	K	4.4 mEq/L	sIL-2R	1,627 U/ml
APTT	37.5 s	Cl	99 mEq/L	ANA	<40倍
FDP	9.5 μ g/ml	Glu	89 mg/dl	RF	5 IU/ml
Fib	584 mg/dl	HbA1c	6.0%	MMP-3	10 ng/ml
D-dimer	4.1 μ g/ml	TSH	1.04 μ U/ml	抗 CCP 抗体	(-)
動脈血液ガス分析 (室内気)		Free T4	1.21 ng/dl	抗 ds-DNA 抗体	(-)
pH	7.44	Ferritin	140.1 ng/ml	抗 Sm 抗体	(-)
PaO ₂	74.7 Torr	BNP	<5.8 pg/ml	抗カルジオリピン抗体	(-)
PaCO ₂	37.3 Torr	BAL 液		抗 Scl-70 抗体	(-)
HCO ₃ ⁻	25.2 mmol/L	注入液量	150 ml	抗セントロメア抗体	(-)
BE	1.7 mmol/L	回収液量	97 ml	抗 ARS 抗体	(-)
呼吸機能検査		回収率	64.7%	抗 UI-RNP 抗体	(-)
VC	1.59 L	総細胞数	1.03×10^5 /ml	MPO-ANCA	(-)
%VC	63%	細胞分画		PR3-ANCA	(-)
FVC	1.55 L	M ϕ	66.5%	感染症	
%FVC	58.1%	Neut	9.9%	インフルエンザ迅速抗原	(-)
FEV ₁	1.34 L	Lym	21.0%	アデノウイルス迅速抗原	(-)
FEV ₁ /FVC	86.5%	Eos	2.6%	RS ウイルス迅速抗原	(-)
DL _{co}	5.23 ml/min/mmHg			マイコプラズマ迅速抗原	(-)
%DL _{co}	39.2%			アスペルギルス抗原	(-)
				クリプトコッカス抗原	(-)
				抗トリコスポロン抗体	(-)
				QFT	(-)
				β -D グルカン	4.9 pg/ml
				MAC 抗体	(-)



図 1 入院時胸部 X 線写真.

度の低酸素血症を認めた。

画像所見：胸部 X 線写真で両側中肺野優位に浸潤影が出現し (図 1)，胸部単純 CT で両肺上下葉背側に，周囲にすりガラス影を伴った浸潤影を認めた (図 2A)。

呼吸機能検査 (表 1)：2015 年 3 月に 98.0%であった %VC が 63.0%と低下し，拘束性換気障害を認めた。肺拡散能も %DL_{co} 39.2%と低下していた。

臨床経過：転科時に気管支鏡検査を施行し，右 B³ より気管支肺胞洗浄 (bronchoalveolar lavage：BAL) を，右 B²a より経気管支肺生検 (transbronchial lung biopsy：TBLB) を施行した。BAL 液は淡黄色透明でリンパ球比率の軽度増加を認めた (表 1)。TBLB 検体はほとんどが気管支組織であり，肺胞上皮細胞はわずかで，肺胞構築

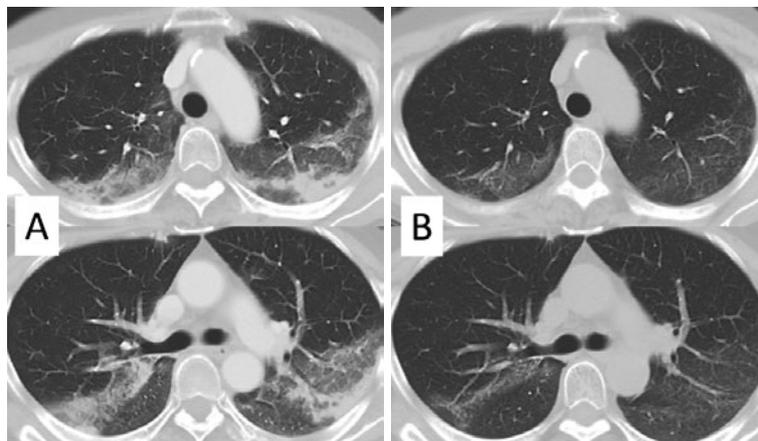


図2 胸部単純CT. (A) 入院時. (B) ステロイド投与開始2週後.

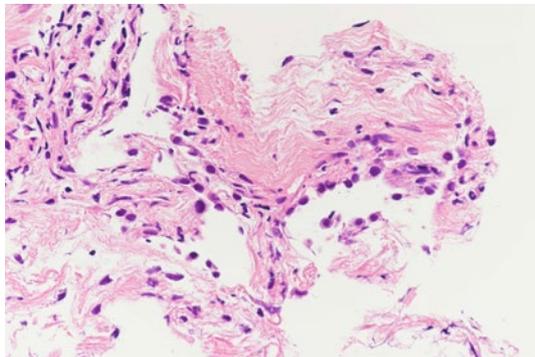


図3 経気管支肺生検検体の病理組織所見(hematoxylin-eosin 染色, $\times 40$).

や膠原線維増生の評価が困難であったが、病理組織学的にリンパ球を主体とする炎症細胞の間質浸潤を認めた(図3)。BAL液、TBLB検体ともに培養で病原体を認めず、感染症は否定的であった。ニボルマブによる器質化肺炎(organizing pneumonia: OP)パターンの薬剤性間質性肺炎を考え、同薬中止のうえ、3月10日よりプレドニゾロン(prednisolone: PSL)40mg/日内服を2週間施行したところ、動脈血液ガス分析で酸素化の改善、血液検査でLDH、SP-Dの低下と凝固異常の改善、胸部単純CT(図2B)で浸潤影の改善を認めた。24日にPSL30mg/日に減量後、血液検査でKL-6も低下し、呼吸機能検査で%VC 87.7%、%DL_{CO} 60.0%と改善を認めた。以上より、薬剤性肺障害の診断基準⁴⁾のうち「再投与による増悪」を除く4項目を満たし、ニボルマブによる薬剤性間質性肺炎と診断した。その後もPSLを漸減し、間質性肺炎の再増悪なく経過中である。

考 察

ニボルマブはprogrammed cell death protein 1(PD-1)

に対するヒト型IgG₄モノクローナル抗体である¹⁾。切除不能悪性黒色腫を対象とした国内第II相試験で高い有効性と安全性を示し²⁾、我が国で切除不能悪性黒色腫に対する治療薬として承認された。ニボルマブを投与した悪性黒色腫症例の1.7%に間質性肺炎が生じるとされ²⁾、非小細胞肺癌症例を対象とした市販後調査では4,593名中134例(2.9%)に間質性肺炎を認め、14例(0.3%)が死に至ったことが判明している³⁾。

ニボルマブ投与後に間質性肺炎を発症する機序は不明であるが、同薬による自己免疫の賦活化の関与が考えられている¹⁾。本症例では他の被疑薬としてベムラフェニブ、アセトアミノフェン、ジフェンヒドラミンが挙げられる。ただしベムラフェニブは最終投与から間質性肺炎発症までに7ヶ月経過しており、アセトアミノフェン、ジフェンヒドラミンは血中濃度半減期がそれぞれ約2.4時間⁵⁾、5~8時間⁶⁾であるがニボルマブは約2.5週で、2mg/kg/回、3週ごとの投与により18週で血中濃度が定常状態に達する²⁾。ジフェンドラミンは薬剤投与時のアレルギー反応予防に用いられ、薬剤性肺炎の報告はまれである。アセトアミノフェンは本症例の場合解熱鎮痛剤として長らく頓用されており被疑薬と考えるにくい。以上より、ニボルマブによる薬剤性間質性肺炎の可能性が最も高いと判断した。

ニボルマブ投与後の間質性肺炎は8例報告されている(表2)⁷⁻¹¹⁾。本症例を含め悪性黒色腫が7例、非小細胞肺癌が2例で、治療開始後1~6ヶ月で発症していた。本症例同様のOPパターンが多く、これらはPSL0.5~1mg/kg/日相当のステロイド全身投与により良好な治療転帰を認めた。一方でびまん性肺胞傷害(diffuse alveolar damage: DAD)パターンを3例認め、うち1例は致死の転帰をたどり、残り2例も人工呼吸管理を要する重篤な呼吸不全に陥っていた。PSL漸減中の再燃例を1例認

表2 ニボルマブ投与後に発症した間質性肺炎のまとめ

著者	年齢	性別	基礎疾患	併用抗腫瘍療法	間質性肺炎のパターン	ニボルマブ投与開始から間質性肺炎発症までの期間	ニボルマブ投与回数	治療内容	転帰	引用文献
Nishino M, et al.	70	男性	悪性黒色腫	イピリムマブ	DAD	170日	6回	ステロイド（詳細不明）、インフリキシマブ、人工呼吸管理	回復	7)
Nishino M, et al.	38	女性	悪性黒色腫	なし	DAD	107日	6回	ステロイド（詳細不明）、インフリキシマブ	死亡	7)
Nishino M, et al.	58	男性	悪性黒色腫	なし	NSIP	31日	4回	PSL（投与量不明）	回復	7)
Nakashima K, et al.	70	女性	悪性黒色腫	なし	OP	77日	4回	PSL（最大0.5mg/kg/日）	回復	8)
Sano T, et al.	70	女性	悪性黒色腫	なし	OP	91日	3回	DXA（最大2mg/日）	回復	9)
Nishino M, et al.	72	男性	非小細胞肺癌	なし	OP	56日	4回	PSL（最大60mg/日）	回復	10)
Nishino M, et al.	83	女性	非小細胞肺癌	なし	OP	28日	2回	PSL（最大60mg/日）	回復	10)
Watanabe S, et al.	73	女性	悪性黒色腫	なし	DAD	149日	6回	ステロイドパルス療法、シクロホスファミド500mg/日、シベレスタット、人工呼吸管理	回復	11)
Ogata H, et al.	56	女性	悪性黒色腫	なし	OP	176日	8回	PSL（最大40mg/日）	回復	本例

DAD：びまん性肺胞傷害，NSIP：非特異性間質性肺炎，OP：器質化肺炎，PSL：プレドニゾン，DXA：デキサメタゾン。

め¹⁰⁾、間質性肺炎改善後のニボルマブ再投与例もあった⁷⁾。肺は悪性黒色腫遠隔転移の好発臓器であるが、その頻度は12%と報告されている¹²⁾¹³⁾。表2の7例のうち遠隔転移部位が記載された3例⁸⁾⁹⁾¹¹⁾および本症例はすべて肺転移を有し、非小細胞肺癌症例も含め肺内の腫瘍性病変の存在が間質性肺炎発症の危険因子である可能性が示唆された。本症例を含む4例⁸⁾⁹⁾¹¹⁾でBALが施行され、OPパターン3例でリンパ球比率の増加を認め、DADパターン1例で好中球比率の増加を認めた。

ニボルマブ再投与の有効性、安全性は十分にわかっておらず、grade 2以上の間質性肺炎症例では再投与が禁じられている³⁾。本症例はgrade 2相当であり、ほかに安全かつ有効性が期待できる悪性黒色腫の治療選択肢がなく緩和療法の方針となった。

ニボルマブはさまざまな悪性腫瘍を対象とした臨床試験で有効性を示し¹⁴⁾¹⁵⁾、さらなる適応拡大が期待される一方で、同薬による間質性肺炎が今後増加すると予想される。ニボルマブ投与中に間質性肺炎の発症を疑った際は、同薬を速やかに中止し精査加療に努めるべきである。

本論文の要旨は、第77回日本呼吸器学会九州地方会（2016年7月、福岡）で発表した。

謝辞：病理診断にご協力いただきました九州大学大学院医学研究院附属胸部疾患研究施設 伊地知佳世先生、九州大学形態機能病理学 小田義直教授に深謝いたします。

著者のCOI（conflicts of interest）開示：本論文発表内容に関して特に申告なし。

引用文献

- 1) Topalian SL, et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N Engl J Med* 2012; 366: 2443-54.
- 2) 小野薬品工業. オブジーボ® インタビューフォーム. <http://www.opdivo.jp/contents/pdf/open/interview.pdf>
- 3) 小野薬品工業. オブジーボ.jp 安全性・適正使用情報. <https://www.opdivo.jp/contents/report/>
- 4) 薬剤性肺障害の診断・治療の手引き作成委員会. 薬剤性肺障害の診断・治療の手引き. 2012; 6.
- 5) あゆみ製薬. カロナール® インタビューフォーム. https://www.ayumi-pharma.com/upd/med/interview/11/cl_fg_if.pdf
- 6) Glazko AJ, et al. Metabolic disposition of diphenhydramine. *Clin Pharmacol Ther* 1974; 16: 1066-76.
- 7) Nishino M, et al. Anti-PD-1-Related pneumonitis during cancer immunotherapy. *N Engl J Med* 2015; 373: 288-90.
- 8) Nakashima K, et al. Organizing pneumonia induced by nivolumab in a patient with metastatic melanoma. *J Thorac Oncol* 2016; 11: 432-3.
- 9) Sano T, et al. Nivolumab-induced organizing pneumonia in a melanoma patient. *Jpn J Clin Oncol* 2016; 46: 270-2.
- 10) Nishino M, et al. Anti-PD-1 inhibitor-related pneumonitis in non-small cell lung cancer. *Cancer Immunol*

- nol Res 2016; 4: 289-93.
- 11) Watanabe S, et al. Severe pneumonitis after nivolumab treatment in a patient with melanoma. *Allergol Int* 2016; 65: 487-9.
 - 12) Harpole DH Jr, et al. Analysis of 945 cases of pulmonary metastatic melanoma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992; 103: 743-50.
 - 13) Petersen RP, et al. Improved survival with pulmonary metastasectomy: an analysis of 1720 patients with pulmonary metastatic melanoma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007; 133: 104-10.
 - 14) Motzer RJ, et al. Nivolumab versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2015; 373: 1803-13.
 - 15) Ansell SM, et al. PD-1 blockade with nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2015; 372: 311-9.

Abstract

A case of nivolumab-induced interstitial pneumonia in a patient with melanoma

Hiroaki Ogata, Naoki Hamada, Norio Yamamoto,
Isamu Okamoto, Koichiro Matsumoto and Yoichi Nakanishi

Research Institute for Diseases of the Chest, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University

A 56-year-old woman with recurrent malignant melanoma received vemurafenib for 5 months and thereafter received nivolumab 2 mg/kg every 3 weeks as a second-line therapy. After 8 courses (6 months) of nivolumab therapy, KL-6 was significantly elevated. A chest computed tomography scan revealed multiple ground-glass opacities and consolidations, and bronchoalveolar lavage fluid showed increased lymphocytes. Thus she was diagnosed with nivolumab-induced interstitial pneumonia and was treated with prednisolone 40 mg daily. After prednisolone was initiated, interstitial pneumonia promptly improved. Physicians should be aware of such risks and monitor nivolumab-treated patients accordingly.