

●症 例

ニボルマブによるリウマチ性多発筋痛症を生じ、
休薬後も抗腫瘍効果を得た肺腺癌の1例

村山 恒峻^a 福永健太郎^a 平山 陽子^b
入山 朋子^a 加藤 悠人^a 中野 恭幸^a

要旨：症例は71歳，男性．肺腺癌cT1aN0M1b (PUL, LYM) Stage IVに対し，11次療法としてニボルマブ (nivolumab) にて加療中であつた．12コース投与した後にリウマチ性多発筋痛症 (polymyalgia rheumatica : PMR) を発症した．免疫関連有害事象と考えてニボルマブを中止し，ステロイドによる加療を行った．症状の軽快後もニボルマブは再開せずに経過観察を行ったが，1年にわたり腫瘍が増大することなく経過した．ニボルマブによるPMRの発症は良好な抗腫瘍効果に関連している可能性がある．

キーワード：肺腺癌，ニボルマブ，免疫関連有害事象，リウマチ性多発筋痛症

Lung adenocarcinoma, Nivolumab, Immune-related adverse events (irAE),
Polymyalgia rheumatica (PMR)

緒 言

ニボルマブ (nivolumab) は，programmed death 1 (PD-1) に対するヒト型IgG4モノクローナル抗体で，リンパ球に発現するPD-1に結合することで抗腫瘍効果を示す¹⁾．非小細胞肺癌では，2次治療において有効性が確立されている²⁾³⁾が，皮膚障害，肺障害，大腸炎や内分泌障害，神経筋障害など従来の化学療法と異なる有害事象を生じ，免疫関連有害事象 (immune-related adverse event : irAE) と呼ばれる．

今回我々は，肺腺癌に対してニボルマブ使用中にirAEと考えるリウマチ性多発筋痛症 (polymyalgia rheumatica : PMR) を発症しニボルマブを休薬したが，その後無治療で12ヶ月にわたり抗腫瘍効果が持続した症例を経験したので報告する．

症 例

患者：71歳，男性．

主訴：両肩痛，食欲不振，全身倦怠感．

既往歴：高血圧症．

生活歴：20本/日×40年間 (ex-smoker)．

現病歴：20XX年秋に右腋窩の腫瘍に気づき近医を受診した．精査のため当院へ紹介となり，胸部造影CTにて，左S⁴に12.7mmおよび右S¹に8.5mmの結節影，右腋窩リンパ節腫大を認めた．頭部MRIでは，転移性脳腫瘍は認めなかった．¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography computed tomography (FDG-PET/CT) では，右腋窩リンパ節，右肺尖部および左上葉の結節影にそれぞれmaximum standardized uptake value (SUVmax) が10.20, 2.54, 4.17の集積を認めた．肺門および縦隔リンパ節，他臓器には転移を示唆する集積を認めなかった．右肺尖部の結節影を原発巣とするには非典型的であると考え，右腋窩リンパ節生検および左上葉の結節影に対してCTガイド下生検を施行した．病理組織標本にて，両者は形態学的に同様の腺癌であったため，左上葉肺腺癌cT1aN0M1b (PUL, LYM) Stage IVと診断した．20XX年12月より化学療法を開始した．種々の化学療法を施行したが，いずれもprogressive disease (PD) となり，20XX+4年4月に11次療法として，ニボルマブ (2mg/kg, 3週ごと) を導入した．3コース終了後に，背部に掻痒感を伴う軽度の紅斑が出現したが，ステロイド外用剤で速やかに軽快した．6コース終了後の単純CTでは，左上葉の原発巣および右上葉の肺内転移巣は著明に縮小し，partial response (PR) と判定した．6コース開始時の血液検査で，白血球数が9,600/μL，C反応性蛋白 (CRP) が8.27mg/dLと上昇した．自覚症状は認めず，血液培養や膠原病自己抗体の測定，単純CTでの精査を

連絡先：福永 健太郎

〒520-2192 滋賀県大津市瀬田月輪町

^a 滋賀医科大学内科学講座呼吸器内科

^b 市立長浜病院呼吸器内科

(E-mail: fukuken@belle.shiga-med.ac.jp)

(Received 4 Mar 2018/Accepted 22 Aug 2018)

表1 リウマチ性多発筋痛症発症時血液検査所見

Hematology		Biochemistry		Serology	
WBC	8,000/μL	TP	6.5 g/dL	CRP	15.49 mg/dL
Neut	71.7 %	Alb	2.8 g/dL	ANA	<40倍
Lymp	14.6 %	AST	42 U/L	RF	12 U/mL
Mono	6.1 %	ALT	37 U/L	抗CCP抗体	<0.6 U/mL
Eos	7 %	LDH	144 U/L	PR3-ANCA	<1.0 U/mL
Baso	0.6 %	ALP	344 U/L	MPO-ANCA	<1.0 U/mL
RBC	288 × 10 ⁴ /μL	γ-GTP	103 U/L	抗Jo-1抗体	<1倍
Hb	8.1 g/dL	CK	17 mg/dL	抗SS-A抗体	<1.0 U/mL
Ht	25.9 %	BUN	19.7 mg/dL	KL-6	169 U/mL
MCV	93.0 fL	Cr	1.38 mg/dL	SP-D	17.2 ng/mL
MCH	29.0 pg	Na	136 mmol/L	TSH	4.48 μIU/mL
MCHC	31.4 g/dL	K	4.8 mmol/L	Free T3	2.6 pg/mL
Plt	422 × 10 ³ /μL	Cl	103 mmol/L	Free T4	1.27 ng/dL
ESR	94.0 mm/h	Glucose	119 mg/dL	Cortisol	7.8 μg/dL
		Fe	13 μg/dL	ACTH	4.8 pg/mL
		Ferritin	523 ng/mL	HbA1c	6.1 %

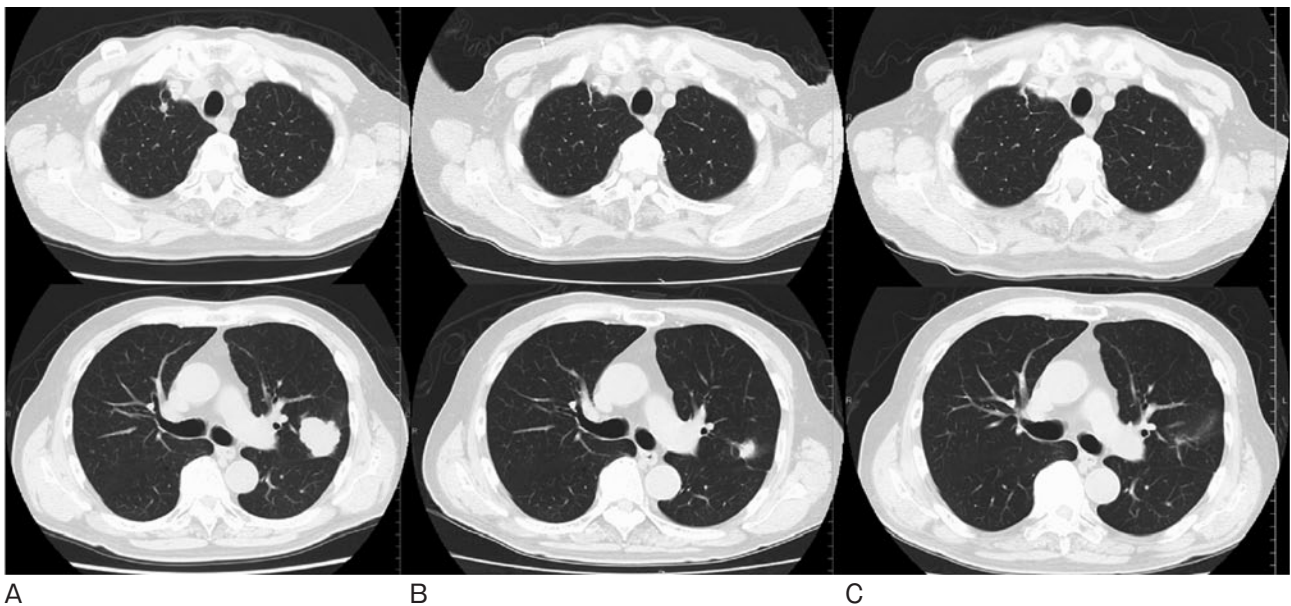


図1 胸部CTでの原発巣および肺内転移の経過。(A) ニボルマブ開始前。左上葉に分葉状の腫瘤を認める。右肺尖部には索状影に連続する結節状陰影を認める。(B) 11コース後。左上葉の腫瘤、右肺尖部の結節はともに縮小している。(C) 休薬10ヶ月後。休薬後も増大することなく経過している。

行ったが、異常を認めなかったため、ニボルマブを継続した。その後も白血球数は7,000~10,000/μL、CRPは5~8mg/dLで推移した。12コース投与10日後に両肩から上腕にかけての疼痛、こわばり、食欲不振が出現した。そのため13コース目の投与は中止した。12コース投与20日後には微熱を伴い、衣服の着脱やベッドからの起き上がりが困難となり、ほぼ1日中臥床して過ごすようになったため精査を行った。

ニボルマブ休薬時現症：身長163cm、体重61.3kg、意識清明、体温36.5℃、血圧140/54mmHg、脈拍76回/分、

経皮的動脈血酸素飽和度96%（室内気）、Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status (PS) 2。頸部および腋窩にリンパ節を触知しない。呼吸音および心音は異常なし。膠原病を疑う皮疹なし。手指関節に圧痛や腫脹を認めないが、両肩を動かすと痛みが強く、可動域制限を認める。

検査所見：血液検査（表1）では、Hb 8.1g/dLと貧血を認めた。赤血球恒数は正常であったが、血清鉄は低下し、フェチリンは上昇していた。便潜血は陰性であった。CRPが15.49mg/dL、赤血球沈降速度（ESR）が94.0mm/h

表2 抗PD-1抗体単剤でリウマチ性多発筋痛症を発症した症例報告

症例	年齢	性別	診断名	抗PD-1抗体	発症までの期間	PMR治療	PMR発症後 ICIの投与	抗腫瘍効果
Zimmer 2016-1 ¹¹⁾	63	男性	メラノーマ	Pembrolizumab	1ヶ月未満	PSL 25mg	不明	SD
Zimmer 2016-2 ¹¹⁾	72	男性	メラノーマ	Pembrolizumab	約9ヶ月	PSL 0.5mg/kg	不明	PR
Garel 2017-1 ¹²⁾	88	女性	メラノーマ	Pembrolizumab	約1.5ヶ月	PSN 0.3mg/kg	中止	PR
Garel 2017-2 ¹²⁾	79	男性	メラノーマ	Pembrolizumab	約2.5ヶ月	PSN 0.3mg/kg	継続	PR
Nakamagoe 2017 ¹³⁾	75	男性	メラノーマ	Nivolumab	約3ヶ月	PSL 20mg	中止	不明
Calabrese 2017-1 ¹⁴⁾	79	男性	メラノーマ	Nivolumab	約0.5ヶ月	PSN 20mg	中止	不明
Calabrese 2017-2 ¹⁴⁾	63	男性	腎癌	Nivolumab	約53ヶ月	PSN 40mg	中止	不明
Kuswanto 2017 ¹⁵⁾	65	女性	腎癌	Nivolumab	約16ヶ月	PSN 30mg	中止	SD
Bernier 2017 ¹⁶⁾	69	男性	肺癌(扁平上皮癌)	Nivolumab	約7ヶ月	PSN 60mg	休薬8週後に再開	PR
Belkhir 2017-1 ¹⁷⁾	69	男性	胃癌(腺癌)	Pembrolizumab	約1ヶ月	PSN 20mg	継続	PD
Belkhir 2017-2 ¹⁷⁾	68	男性	メラノーマ	Nivolumab	1ヶ月未満	PSN 40mg	継続	SD
Present case 2018	71	男性	肺癌(腺癌)	Nivolumab	約5ヶ月	PSL 20mg	中止	PR

PD-1 : programmed death 1, PMR : polymyalgia rheumatica, ICI : immune checkpoint inhibitor, PSL : prednisolone, PSN : prednisone, SD : stable disease, PR : partial response, PD : progressive disease.

と高値であった。抗核抗体 (ANA) やリウマトイド因子 (RF), 抗シトルリン化ペプチド (CCP) 抗体はいずれも陰性であった。

臨床経過 (図1) : 膠原病の自己抗体は測定した範囲では陰性であり, 症状からPMRを疑った。2012年米国リウマチ学会/欧州リウマチ学会PMR暫定分類基準⁴⁾の臨床的基準を6点中5点と満たしたことからPMRと診断した。プレドニゾロン (prednisolone : PSL) 20mg/日を開始したところ, 3日後の診察時には疼痛の軽減, 食欲の改善を認めた。治療開始7日後の診察時には両肩関節痛は軽度残るものの, 倦怠感やこわばりは消失したため, PSLを15mg/日へ減量した。治療開始約1ヶ月で症状は完全に消失した。その後, 症状や赤沈値などを指標に約4ヶ月かけてPSL 3mg/日まで漸減したが, 再燃することなく経過した。ニボルマブは休薬のまま無治療で経過をみたが, 12ヶ月にわたり抗腫瘍効果を維持した。

考 察

本症例はIV期肺腺癌に対してニボルマブを投与中に, 両肩痛, 食欲不振, 全身倦怠感が出現した。精査の結果, 2012年米国リウマチ学会/欧州リウマチ学会PMR暫定分類基準⁴⁾を満たし, ステロイドに対する反応性もPMRとして矛盾しないものであった。PMRの発症によりPSが低下したことから, ニボルマブを休薬したが, 長期にわたり抗腫瘍効果を維持した1例である。

PD-1は, 1992年に本庶らにより同定された⁵⁾。制御性T細胞や活性化あるいは疲弊したT細胞, B細胞などに発現し, PD-L1に結合することで, 抗原特異的に活性化したT細胞を抑制する⁶⁾。PD-1欠損マウスでは, 全身性エリテマトーデスや関節リウマチ, 1型糖尿病, 拡張型心筋症などの自己免疫疾患を発症することが報告され⁶⁾,

PD-1は自己免疫寛容に重要な因子と考えられている。実臨床においても, 自己免疫疾患の既往がある患者に抗PD-1抗体を投与することで, 約半数の患者で自己免疫疾患が悪化している⁷⁾。

PMRは, 両肩や頸部, 骨盤帯の痛みと朝のこわばりを特徴とし, 50歳以上の高齢者に好発し, ステロイドへの反応性は良好な疾患である⁸⁾。本症例は, その他の膠原病を疑う皮疹や小関節炎, 末梢神経障害等を認めず, 自己抗体の発現は認めなかった。症状および経過からPMRを疑い, 2012年米国リウマチ学会/欧州リウマチ学会PMR暫定分類基準⁴⁾では45分を超える朝のこわばり, リウマトイド因子陰性および抗シトルリン化ペプチド抗体陰性, 肩・股関節以外の関節痛がない, を満たし, 臨床的基準を6点中5点と満たしたことからPMRと診断した。

本症例は71歳であり, PMRの好発年齢にあたる。そのため, 自然発症の可能性も否定はできないが, 本症例ではニボルマブ投与後にPMRを発症しており, また過去に同様の報告例があることからirAEとしてのPMRと判断した。

免疫チェックポイント阻害剤 (immune checkpoint inhibitor : ICI) によるirAEとしてのPMRの発症頻度は0.2~2.1%と少ない⁹⁾¹⁰⁾。

抗PD-1抗体の投与によりPMRを発症した報告は, 本症例を合わせると12例であった (表2)^{11)~17)}。12例中10例が男性で, 肺癌での報告は2例であった。発症までの期間は, 1ヶ月未満から約53ヶ月と一定の傾向は認めなかった。PMRの予後は多くの症例で良好であったが, なかにはステロイド減量中に再燃し, メトトレキサート (methotrexate) の併用や生物学的製剤の使用が必要な症例も認めた。抗腫瘍効果に関しては, 12例中8例でstable disease (SD) 以上であった。PMR発症後, 抗

PD-1抗体を休薬した症例は、12例中7例で、うち1例は休薬8週間後にニボルマブを再開していた。本症例とKuswantoらの報告例¹⁵⁾では、ICI休薬後も長期にわたり(本症例:12ヶ月, Kuswantoら:15ヶ月以上)腫瘍の悪化を認めておらず、抗腫瘍効果が持続していたことは非常に興味深い。

非小細胞肺癌においてirAE発症群では、非発症群と比較してICIの抗腫瘍効果が良好であることが複数報告されている⁹⁾¹⁸⁾¹⁹⁾。Harataniらは、ニボルマブを使用した非小細胞肺癌134例を検討し、無増悪生存期間および全生存期間の中央値がirAE発症例で9.2ヶ月および未到達、irAE非発症例で4.8ヶ月および11.1ヶ月と、irAE発症群で良好であり、特に皮疹の発症は無増悪生存期間および全生存期間の延長をもたらすと報告している¹⁸⁾。Satoらも同様に報告し、さらには皮疹や肺臓炎、内分泌障害といったirAE発症後にニボルマブを休薬した9例中6例で抗腫瘍効果が持続(47~459日)したことを報告している¹⁹⁾。またKostineらは、ICIを使用した524例のうち、35例(6.7%)でPMRを含むリウマチ性irAEを発症し、リウマチ性irAE発症群、非リウマチ性irAE発症群、irAE非発症群の病勢制御率が、それぞれ85.7%、75.1%、35.3%であったとし、リウマチ性irAE発症群では抗腫瘍効果が良好であったことを報告している⁹⁾。

今回我々は、irAEとしてのPMRを発症した後にニボルマブを中止したが、長期に抗腫瘍効果を維持した症例を経験した。抗PD-1抗体の投与によりPMRを発症した報告例(表2)やKostineらの報告⁹⁾から考えると、irAEとしてPMRを発症した場合、その他のirAEと同様に抗腫瘍効果が良好な可能性がある。今後のさらなる症例の集積により本症に対する認識が広まるとともに、抗腫瘍効果との関連の解明が望まれる。

本論文の要旨は、第90回日本呼吸器学会近畿地方会(2017年12月,大阪)で発表した。

著者のCOI(conflicts of interest)開示:村山 恒峻・福永 健太郎・平山 陽子・入山 朋子・加藤 悠人・中野 恭幸;奨学寄付金(小野薬品工業株式会社)。他は本論文発表内容に関して特に申告なし。

引用文献

- 1) Nishimura H, et al. Immunological studies on PD-1 deficient mice: implication of PD-1 as a negative regulator for B cell responses. *Int Immunol* 1998; 10: 1563-72.
- 2) Brahmer J, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015; 373: 123-35.
- 3) Borghaei H, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015; 373: 1627-39.
- 4) Dasgupta B, et al. 2012 provisional classification criteria for polymyalgia rheumatica: a European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology collaborative initiative. *Arthritis Rheum* 2012; 64: 943-54.
- 5) Ishida Y, et al. Induced expression of PD-1, a novel member of the immunoglobulin gene superfamily, upon programmed cell death. *EMBO J* 1992; 11: 3887-95.
- 6) Okazaki T, et al. A rheostat for immune responses: the unique properties of PD-1 and their advantages for clinical application. *Nat Immunol* 2013; 14: 1212-8.
- 7) Danlos FX, et al. Safety and efficacy of anti-programmed death 1 antibodies in patients with cancer and pre-existing autoimmune or inflammatory disease. *Eur J Cancer* 2018; 91: 21-9.
- 8) Salvarani C, et al. Polymyalgia rheumatica and giant-cell arteritis. *Lancet* 2008; 372: 234-45.
- 9) Kostine M, et al. Rheumatic disorders associated with immune checkpoint inhibitors in patients with cancer-clinical aspects and relationship with tumour response: a single-centre prospective cohort study. *Ann Rheum Dis* 2018; 77: 393-8.
- 10) Le Burel S, et al. Prevalence of immune-related systemic adverse events in patients treated with anti-programmed cell death 1/anti-programmed cell death-ligand 1 agents: a single-centre pharmacovigilance database analysis. *Eur J Cancer* 2017; 82: 34-44.
- 11) Zimmer L, et al. Neurological, respiratory, musculoskeletal, cardiac and ocular side-effects of anti-PD-1 therapy. *Eur J Cancer* 2016; 60: 210-25.
- 12) Garel B, et al. Pembrolizumab-induced polymyalgia rheumatica in two patients with metastatic melanoma. *Joint Bone Spine* 2017; 84: 233-4.
- 13) Nakamagoe K, et al. Polymyalgia rheumatica in a melanoma patient due to nivolumab treatment. *J Cancer Res Clin Oncol* 2017; 143: 1357-8.
- 14) Calabrese C, et al. Rheumatic immune-related adverse events of checkpoint therapy for cancer: case series of a new nosological entity. *RMD Open* 2017; 3: e000412.
- 15) Kuswanto WF, et al. Rheumatologic symptoms in oncologic patients on PD-1 inhibitors. *Semin Arthritis Rheum* 2018; 47: 907-10.
- 16) Bernier M, et al. Nivolumab causing a polymyalgia rheumatica in a patient with a squamous non-small cell lung cancer. *J Immunother* 2017; 40: 129-31.

- 17) Belkhir R, et al. Rheumatoid arthritis and polymyalgia rheumatica occurring after immune checkpoint inhibitor treatment. *Ann Rheum Dis* 2017; 76: 1747-50.
- 18) Haratani K, et al. Association of immune-related adverse events with nivolumab efficacy in non-small-cell lung cancer. *JAMA Oncol* 2018; 4: 374-8.
- 19) Sato K, et al. Correlation between immune-related adverse events and efficacy in non-small cell lung cancer treated with nivolumab. *Lung Cancer* 2018; 115: 71-4.

Abstract

A case of lung adenocarcinoma with long-term anti-tumor maintenance after the discontinuation of nivolumab due to polymyalgia rheumatica

Tsunetaka Murayama^a, Kentaro Fukunaga^a, Yoko Hirayama^b,
Tomoko Iriyama^a, Yuto Kato^a and Yasutaka Nakano^a

^aDivision of Respiratory Medicine, Department of Internal Medicine, Shiga University of Medical Science

^bDepartment of Pulmonary Medicine, Nagahama City Hospital

A 71-year-old man was diagnosed as having a Stage IV (cT1aN0M1b) lung adenocarcinoma 4 years previously. The patient developed stiffness in both shoulders, fatigue, and low-grade fever after 12 courses of nivolumab. After detailed examination, he was diagnosed with polymyalgia rheumatica (PMR) precipitated by an immune-related adverse event. Nivolumab was discontinued, and oral prednisolone was started for the treatment of PMR. The patient attained remission with oral prednisolone. He maintained a partial response for about 1 year after the cessation of treatment for the lung adenocarcinoma. This case suggests that the development of PMR precipitated by nivolumab treatment may be associated with a good prognosis in non-small cell lung cancer.