

●症 例

ペムブロリズマブ投与後に胸膜炎症状が悪化した胸膜播種を伴う肺癌の1例

尾下 豪人 伊藤 徳明 妹尾 美里
山本祐太郎 川崎 広平 奥崎 健

要旨：症例は77歳の男性。右扁平上皮癌の胸膜播種に対し、ペムブロリズマブ (pembrolizumab) 投与後に右胸背部痛と発熱が悪化した。症状緩和のために麻薬性鎮痛剤や抗炎症薬を使用した。CTでは胸膜多発結節の一過性増大と、その後の著明な縮小を認め、pseudoprogressionに合致した経過であった。疼痛や炎症反応は胸膜病変への腫瘍免疫の活性化によるものと考えられた。免疫チェックポイント阻害薬では従来みられなかった奏効パターンを示すことがあるため、その効果を慎重に見極める必要がある。

キーワード：免疫チェックポイント阻害薬, 胸膜播種, 偽増悪

Immune checkpoint inhibitor (ICI), Pleural dissemination, Pseudoprogression

緒 言

近年の大規模臨床試験において、免疫チェックポイント阻害薬 (immune checkpoint inhibitor : ICI) が一部の肺癌患者の予後を改善することが明らかになった¹⁾²⁾。しかし、そのユニークな抗腫瘍効果のため、殺細胞性抗癌剤や分子標的治療薬とはまったく異なる反応が現れることがある。奏効例で一時的な腫瘍増大をみる現象は、pseudoprogression (偽増悪) と呼ばれており、その本体は腫瘍組織周囲に集積したTリンパ球とそれに起因した炎症・壊死組織と推測されている³⁾。

我々は胸膜播種を伴う肺扁平上皮癌の患者に対し、ペムブロリズマブ (pembrolizumab) を投与したところ、顕著な胸膜炎症状と画像上の一過性増大を認めた。Pseudoprogressionに合致した経過と考えられるが、hyperprogressive disease (HPD) や免疫関連有害事象 (immune-related adverse event : irAE) との鑑別を要した。特異な臨床経過を示したICI奏効例と考えて報告する。

症 例

患者：77歳，男性。

主訴：右胸背部痛。

並存症：慢性閉塞性肺疾患，2型糖尿病 [dipeptidyl

peptidase-4 (DPP-4)] 阻害薬内服中)。

喫煙歴：20本/日×30年間 (20~50歳)。

飲酒歴：機会飲酒。

職業歴：60歳まで工場勤務。石綿曝露歴なし。

現病歴：約1年前から当院で右下葉結節影を経過観察されていたが、2ヶ月前のCTで結節影の増大と胸水出現を指摘された。胸腔鏡下で右下葉部分切除と胸膜病変の生検を施行され、右S⁹原発の扁平上皮癌および胸膜播種と診断された。1ヶ月前から1次治療としてカルボプラチン/パクリタキセル (carboplatin/paclitaxel) 併用療法を施行されたが、治療中から右胸背部痛が出現した。CTでは右胸膜に多発結節影が出現しており (図1A)、癌性胸膜炎による疼痛と考えられ、非ステロイド性抗炎症薬が開始された。手術検体で検討したprogrammed death ligand-1 (PD-L1) のtumor proportion score (TPS) が30%だったため、2次治療としてペムブロリズマブ導入目的で入院した。

入院時現症：身長170cm，体重56kg。意識清明。体温36.7℃，血圧151/79mmHg，呼吸数18回/min，脈拍78回/min・整，経皮的動脈血酸素飽和度98% (室内気)。胸部聴診で心雑音なく，呼吸音は清。深呼吸により悪化する右胸背部痛あり。四肢に麻痺や浮腫はなし。

入院時検査所見 (表1)：前治療時からCRP高値が遷延していた。血糖値，HbA1cの高値を認めた。

入院後経過：第1病日に1回目のペムブロリズマブを投与した。Infusion reactionなど，急性期有害事象は認めなかったが，第4病日から右胸背部痛の訴えが悪化し，第5病日からは38~39℃台の発熱を伴うようになった。白血球数やCRPも上昇したが (図2)，感染徴候は認めな

連絡先：尾下 豪人

〒723-0051 広島県三原市宮浦1-15-1

三原市医師会病院内科

(E-mail: oshita1978@gmail.com)

(Received 10 Jan 2019/Accepted 19 Feb 2019)

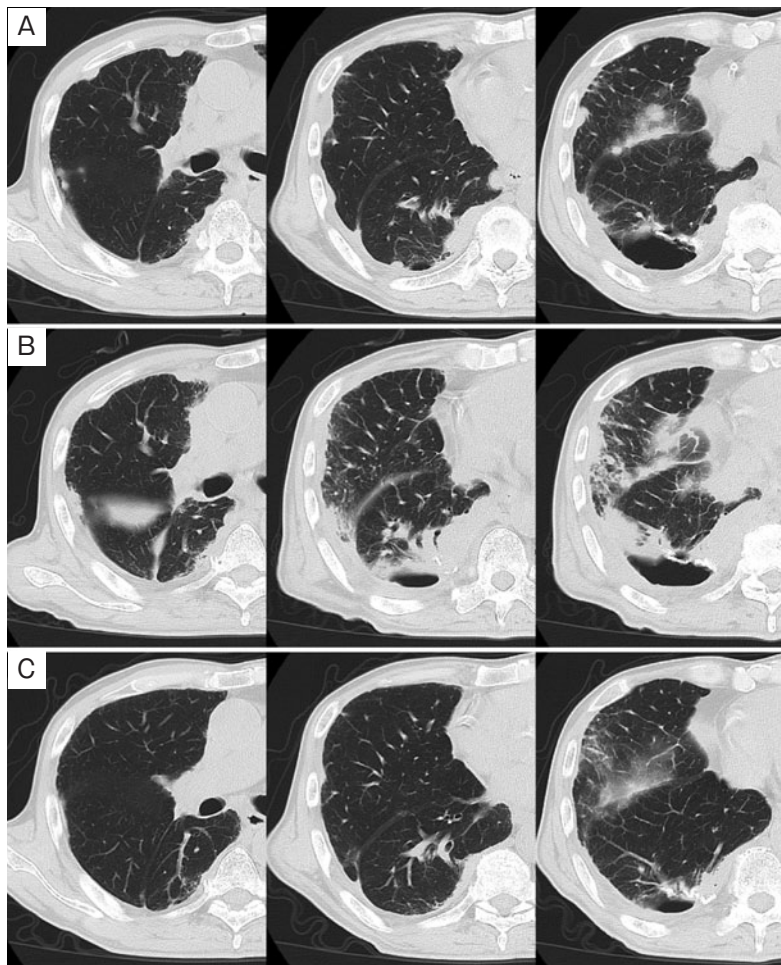


図1 CT所見の推移。(A) ペムプロリズマブ投与前、(B) 2回投与後、(C) 4回投与後。右下葉S⁹の原発腫瘍は切除後、ペムプロリズマブ投与後に右胸膜多発結節の一過性増大を認めたが、その後縮小した。

かった。癌性胸膜炎の症状悪化と考え、フェンタニル (fentanyl) 貼付剤を1mg/dayから開始し、症状に応じて3mg/dayまで増量した。突出痛に対してはフェンタニル舌下錠を、発熱に対してはアセトアミノフェン (acetaminophen) を頓用で使用した。また、もともとコントロール不良の糖尿病があったが、炎症に伴って空腹時血糖300~400mg/dLの高血糖を認めたため、インスリン (insulin) を開始した。症状や血糖のコントロールのために入院を延長し、第22病日にペムプロリズマブの2回目を投与した。第27病日のCTでは胸膜病変は増大傾向だったが(図1B)、疼痛や発熱は緩和され、血糖もコントロール良好となったため、第30病日に退院した。外来でペムプロリズマブを継続したところ、胸背部痛は著明な改善を認め、フェンタニル貼付剤を漸減・中止することができた。発熱もみられなくなり、血液検査上も炎症反応は陰性化した。4回投与後のCTでは胸膜の多発結節が著明に縮小していた(図1C)。ペムプロリズマブ治療

開始から約6ヶ月経過した現在までに、肺癌の悪化を認めていない。

考 察

Programmed death 1 (PD-1) や cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4 (CTLA-4) などの免疫チェックポイント分子は、T細胞の免疫機能に対して負の調節因子であり、これらの標的分子への阻害は、癌細胞に対する免疫反応の活性化をもたらす⁴⁾。抗PD-1抗体であるニボルマブ (nivolumab) とペムプロリズマブは、PD-1とPD-L1の結合阻害を介して抗腫瘍効果を発揮し、非小細胞肺癌に対する標準治療の一部となったため、多くの肺癌患者に使用されている。

本症例は、ICI投与後に胸膜炎症状の悪化と胸膜病変の増大を呈したものの、のちに症状改善と病変縮小を認めており、いわゆる pseudoprogression に合致する経過だった。ICIでは従来みられなかった奏効パターンをき

表1 検査所見

血液一般		血清生化学 (第1病日)	
(第1病日)		Alb	3.2 g/dL
WBC	7,590 / μ L	ALP	304 U/L
Neu	86.0 %	AST	9 U/L
Lym	5.0 %	ALT	10 U/L
Mon	7.0 %	LDH	132 U/L
Eos	1.0 %	CPK	22 U/L
RBC	395×10^4 / μ L	BUN	11.5 mg/dL
Hb	10.9 g/dL	Cre	0.62 mg/dL
Ht	34.6 %	Na	137 mmol/L
Plt	17.9×10^4 / μ L	K	4.6 mmol/L
		Cl	98 mmol/L
(第11病日)		Glu	204 mg/dL
WBC	9,880 / μ L	HbA1c	7.5 %
Neu	78.5 %	CRP	6.7 mg/dL
Lym	7.5 %	Procalcitonin	<0.02 ng/mL
Mon	8.5 %	ACTH	9.9 pg/mL
Eos	2.5 %	Cortisol	11.2 μ g/dL
		Free T ₄	0.96 ng/dL
(第43病日)		TSH	0.82 μ IU/mL
WBC	13,660 / μ L	Rheumatoid factor	4 IU/mL
Neu	78.0 %	抗核抗体	<40倍
Lym	9.0 %	CEA	4.2 ng/mL
Mon	8.0 %	CYFRA	1.3 ng/mL
Eos	4.0 %	KL-6	423 U/mL

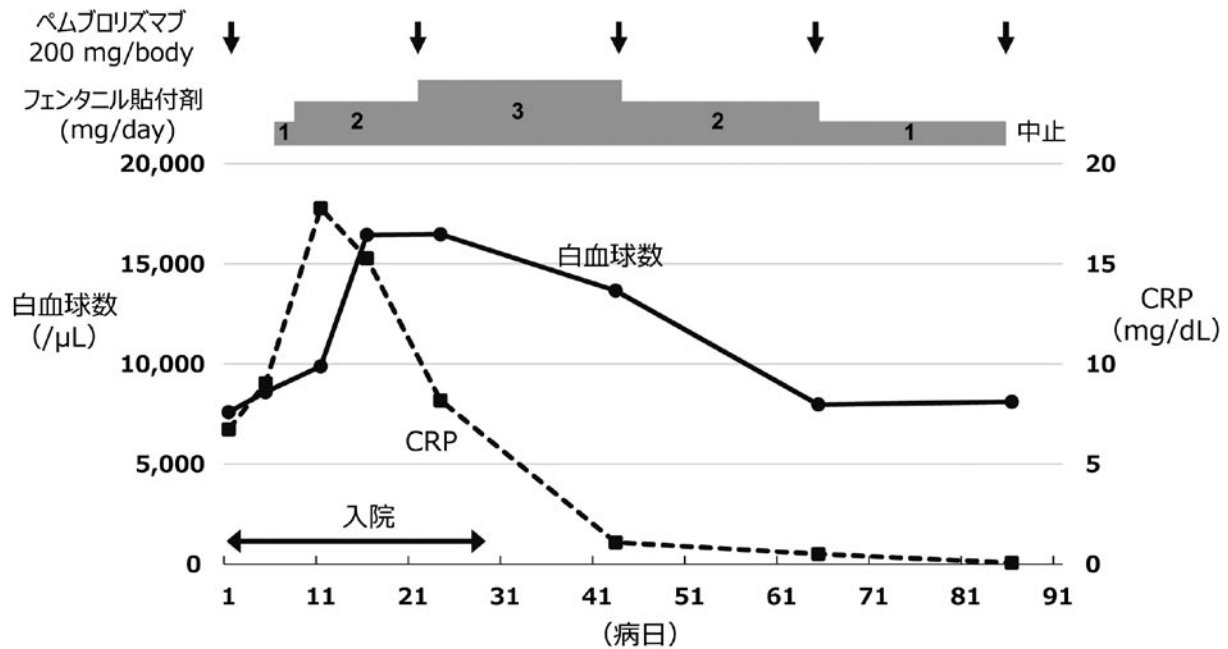


図2 ペムブロリズマブ開始後の臨床経過。投与後早期に右胸背部痛が悪化したため、フェンタニル貼付剤を開始，増量した。発熱，炎症反応亢進もみられたが，のちに軽快傾向となった。

たすことがあるため，これまで汎用されてきた response evaluation criteria in solid tumors (RECIST) では効果を過小評価する可能性があり，immune-related response

criteria (irRC) や irRECIST などの新しい評価法が提案されている⁵⁾⁶⁾。たとえば irRECIST では，初回評価で新病変出現や標的病変の増大が認められれば，いったん un-

confirmed PD (progressive disease) とし、次回評価 (4～8週後) でも PD であれば PD 確定, PR (partial response) になった場合は初回評価の PD はリセットされる⁷⁾. 本症例を iRECIST に照らすと、初回評価で unconfirmed PD, 2回目評価で PR に覆った症例と言える。

また、近年注目されているのが、ICI 投与後に急速な腫瘍増大を呈する HPD と呼ばれる病態である。HPD 症例は予後不良であること、その頻度は 4～29% と決して低くないこと、転移量が多い癌や高齢者で頻度が高いことが報告されている⁸⁾ が、機序を含めて未解明な部分が多い。定義も研究グループによってさまざま^{9)~11)} だが、Kato らは、治療失敗までの期間が 2ヶ月未満、治療開始前と比較して 50% 以上の腫瘍量増加、および治療前後で進行ペースが 2倍以上増加、と定義している⁹⁾. 本症例でも HPD は注意すべき病態であったが、顕著な胸膜炎症状のわりに癌の進行を示唆するような全身状態悪化を認めなかったこと、前記した定義に該当する急速な増大は認めなかったことから否定的と考えた。

画像経過としては pseudoprogression を呈した PR 例と結論づけられるが、投与後早期の炎症については irAE の一症状であった可能性もあった。irAE では肺炎、腸炎、皮膚炎、神経炎、下垂体炎など、自己免疫疾患様の多彩な疾患・症状が知られており¹²⁾、関節リウマチやリウマチ性多発筋痛症も報告されている¹³⁾. 本症例では発熱、胸痛に加えて高血糖や低 Na 血症も伴ったため、1型糖尿病、副腎不全、甲状腺機能異常などを鑑別に挙げたが、インスリン分泌能などの内分泌検査によって否定できた。また、疼痛が右胸部に限局していたことからリウマチ性疾患も否定的であった。ICI 投与時の炎症については、末梢血好中球/リンパ球比が効果予測因子として注目されている¹⁴⁾. 本症例でも ICI を投与するごとにリンパ球数の増加、好中球/リンパ球比の低下を認めており、ICI の奏効を示唆する所見であった。

これまでに胸膜播種を伴う肺癌への ICI の詳細な使用報告はないが、他癌種では Yanagihara らが腎癌の胸壁転移患者へニボルマブ投与後に高度胸水貯留をきたし、のちに腫瘍の縮小を認めた症例を報告している¹⁵⁾. 同報告では、フローサイトメトリーにて検出された胸水中の腫瘍浸潤 T リンパ球が ICI による胸膜炎を仲介することが示唆されている。自験例でも胸膜病変への腫瘍免疫が強く働いた結果、胸痛や発熱をきたしたと推測しているが、胸水の貯留がごくわずかだったため採取できていない。病変周囲の免疫細胞の分析は ICI の効果を予測するうえで有益な情報となりうるため、検体採取が可能な症例では試みるべきであろう。

ICI は従来の治療薬とはまったく異なる作用機序の薬剤であり、効果判定方法や HPD, irAE など、新しい課

題が生まれている。ICI によって大きな恩恵を受ける患者の治療機会を逃さないためにも、特に効果判定については iRECIST などの新しい評価基準を駆使して慎重に見極める必要がある。また、ICI は短期間で急速に普及していることもあって、実地臨床での知見が不足している感が否めない。今後は胸膜病変を伴う症例を含め、肺癌のさまざまなシチュエーションにおける使用経験の集積が望まれる。

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

引用文献

- 1) Brahmer J, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015; 373: 123-35.
- 2) Herbst RS, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet* 2016; 387: 1540-50.
- 3) 田中謙太郎, 他. 進行・再発肺癌の最新治療 5. 進行期非小細胞肺癌における免疫チェックポイント阻害薬の可能性と課題. *日内会誌* 2017; 106: 1117-24.
- 4) Okazaki T, et al. PD-1 and PD-1 ligands: from discovery to clinical application. *Int Immunol* 2007; 19: 813-24.
- 5) Wolchok JD, et al. Guidelines for the evaluation of immune therapy activity in solid tumors: immune-related response criteria. *Clin Cancer Res* 2009; 15: 7412-20.
- 6) Nishino M, et al. Developing a common language for tumor response to immunotherapy: immune-related response criteria using unidimensional measurements. *Clin Cancer Res* 2013; 19: 3936-43.
- 7) Seymour L, et al. iRECIST: guidelines for response criteria for use in trials testing immunotherapeutics. *Lancet Oncol* 2017; 18: e143-52.
- 8) Fuentes-Antrás J, et al. Hyperprogression as a distinct outcome after immunotherapy. *Cancer Treat Rev* 2018; 70: 16-21.
- 9) Kato S, et al. Hyperprogressors after immunotherapy: analysis of genomic alterations associated with accelerated growth rate. *Clin Cancer Res* 2017; 23: 4242-50.
- 10) Champiat S, et al. Hyperprogressive disease is a new pattern of progression in cancer patients treated by anti-PD-1/PD-L1. *Clin Cancer Res* 2017; 23: 1920-8.
- 11) Ferrara R, et al. Hyperprogressive disease in patients with advanced non-small cell lung cancer

- treated with PD-1/PD-L1 inhibitors or with single-agent chemotherapy. *JAMA Oncol* 2018; 4: 1543–52.
- 12) Champiat S, et al. Management of immune checkpoint blockade dysimmune toxicities: a collaborative position paper. *Ann Oncol* 2016; 27: 559–74.
 - 13) Belkhir R, et al. Rheumatoid arthritis and polymyalgia rheumatica occurring after immune checkpoint inhibitor treatment. *Ann Rheum Dis* 2017; 76: 1747–50.
 - 14) Lalani AA, et al. Change in neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) in response to immune checkpoint blockade for metastatic renal cell carcinoma. *J Immunother Cancer* 2018; 6: 5.
 - 15) Yanagihara T, et al. Tumor-infiltrating lymphocyte-mediated pleuritis followed by marked shrinkage of metastatic kidney cancer of the chest wall during nivolumab treatment. *Ann Oncol* 2017; 28: 2038–9.

Abstract

A case of lung cancer with pleural dissemination showing exacerbated pleurisy symptoms following pembrolizumab administration

Hideto Oshita, Noriaki Ito, Misato Senoo, Yutaro Yamamoto,
Kohei Kawasaki and Ken Okusaki
Department of Internal Medicine, Mihara Medical Association Hospital

A 77-year-old man with pleural dissemination due to squamous cell lung carcinoma developed right-sided chest pain and fever following pembrolizumab administration. Narcotic analgesics and anti-inflammatory drugs were effective for symptomatic relief. Computed tomography revealed the temporary progression of multiple pleural nodules, followed by pronounced shrinkage. The clinical course of our case was consistent with pseudo-progression. Chest pain and marked inflammation were attributed to an immune response to pleural lesions. As immune checkpoint inhibitors could exhibit a non-specific response pattern, it is necessary to carefully determine the clinical effects.