

## ●症 例

## ニボルマブ投与中に気管支喘息を発症した進行非小細胞肺癌の1例

磯野 泰輔 小川 尚彦 谷 まゆ子  
西辻 雅 西 耕一

要旨：症例は41歳，男性．肺扁平上皮癌cT4N0M1b，OTH (pancreas)，cStage IVAに対してニボルマブ (nivolumab) を投与し，部分奏効が得られた．32コース終了後から，夜間や早朝に増悪する乾性咳嗽，呼吸困難，喘鳴が出現し，好酸球増多，呼気一酸化窒素濃度上昇を認め，気管支喘息と診断した．フルチカゾン/ビランテロール (fluticasone furoate/vilanterol trifenate) およびモンテルカスト (montelukast) により，症状は改善した．PD-1，PD-L1/PD-L2と気管支喘息の関連が報告されており，ニボルマブを使用する際には，気管支喘息発症にも注意が必要である．

キーワード：ニボルマブ，気管支喘息，肺癌，免疫チェックポイント阻害薬  
Nivolumab, Asthma, Lung cancer, Immune checkpoint inhibitor

## 緒 言

抗PD-1抗体であるニボルマブ (nivolumab) は，T細胞のprogrammed cell death-1 (PD-1) と，腫瘍細胞のprogrammed cell death-ligand 1 (PD-L1) およびPD-L2の結合を阻害することで，抗腫瘍効果をもたらす薬剤である．第Ⅲ相試験の結果，治療歴のある進行非小細胞肺癌で，ドセタキセル (docetaxel) に対する全生存期間の有意な延長が示されたことから，進行非小細胞肺癌の2次治療以降における標準治療の一つとなったが，一方で多彩な免疫関連有害事象が報告されている<sup>1)2)</sup>．今回，肺扁平上皮癌に対してニボルマブを投与中に，気管支喘息を発症した1例を経験したので報告する．

## 症 例

患者：41歳，男性．

主訴：乾性咳嗽，呼吸困難，喘鳴．

既往歴：アレルギー性鼻炎，アレルギー性結膜炎，気管支喘息はいずれも既往なし．

家族歴：気管支喘息を含め，血縁者にアレルギー疾患なし．

生活歴：ペット飼育歴なし，自宅や職場の環境変化な

し．喫煙を20本/日×20年，38歳で禁煙．

内服薬：トラマドール (tramadol)，レバミピド (rebamipide)．非ステロイド性抗炎症薬，ACE阻害薬，サプリメントなどはいずれもなし．

現病歴：20XX年7月に，近医で第3胸椎浸潤を伴う肺腫瘍を指摘され，当院へ紹介された．精査の結果，肺扁平上皮癌cT4N0M1b，OTH (pancreas)，cStage IVAと診断した．同年8月より，姑息的放射線治療，シスプラチン (cisplatin) + ビノレルビン (vinorelbine) 4コース，ドセタキセル8コース，カルボプラチン (carboplatin) + ナブパクリタキセル (nab-paclitaxel) 3コースを施行した．いずれも投与後に咳嗽や喘鳴の出現は認めなかったが，病勢進行が判明し，4次治療として20XX+2年1月よりニボルマブを開始した．3コース終了時点で，部分奏効を得た (図1A, 1B)．

20XX+2年6月，10コース終了後から末梢血好酸球数1,200/ $\mu$ Lと増加を認めた．20XX+3年4月，32コース終了後から，夜間および早朝に増悪する乾性咳嗽，呼吸困難を認め，同年12月から，咳嗽の増悪および喘鳴を認めため，当院を受診した．

来院時現症：身長172cm，体重77.0kg，体温36.5℃，血圧121/75mmHg，脈拍78回/min，SpO<sub>2</sub> 97% (室内気)．意識清明，正常肺胞呼吸音．心雑音なし．腹部異常なし．四肢に浮腫なし．

検査所見 (表1)：末梢血好酸球数が $960/\mu$ L (15%) と高値であり，ハルガヤ，ヤケヒョウヒダニ，コナヒョウヒダニ，ハウスダスト，スギにおいて，特異的IgE抗体が陽性だった．

連絡先：磯野 泰輔

〒920-8530 石川県金沢市鞍月東2-1

石川県立中央病院呼吸器内科

(E-mail: med.taisuke@gmail.com)

(Received 31 Jan 2019/Accepted 11 Mar 2019)



図1 胸部CT. (A, B) 右上葉に腫瘤を認め、ニボルマブ3コース投与で腫瘤の縮小を認めている(矢印). (C) 呼吸器症状の出現で受診の際、腫瘤の増大は認めず(矢印)、その他の異常所見は認めなかった。

表1 来院時検査所見

Hematology		Blood chemistry		Serology	
WBC	6,380/ $\mu$ L	TP	7.6 g/dL	CRP	0.2 mg/dL
Neu	39.0 %	AST	28 U/L	Total IgE*	81.0 IU/mL
Lym	35.0 %	ALT	36 U/L	Specific IgE*	
Mono	9.0 %	LDH	199 U/L	Sweet vernal	1.20 UA/mL
Eos	15.0 %	ALP	246 U/L	<i>Aspergillus</i> sp.	<0.1 UA/mL
Baso	0.0 %	$\gamma$ -GTP	43 U/L	<i>Dermatophagoides pteronyssinus</i>	2.18 UA/mL
RBC	$526 \times 10^4$ / $\mu$ L	CK	131 U/L	<i>Dermatophagoides farinae</i>	2.43 UA/mL
Hb	16 g/dL	BUN	13.4 mg/dL	House dust 1	1.93 UA/mL
Ht	45.4 %	Cr	0.84 mg/dL	House dust 2	2.30 UA/mL
Plt	$26.6 \times 10^4$ / $\mu$ L	Na	138 mmol/L	Japanese cedar	4.98 UA/mL
		Cl	100 mmol/L		
		K	4.2 mmol/L	Tumor markers	
		KL-6	231.3 U/mL	CEA	1.6 ng/mL
		SP-D	39.2 ng/mL	CYFRA	1.3 ng/mL
		SP-A	31.1 ng/mL		

\*ImmunoCAP<sup>TM</sup> (Thermo Fisher Scientific) で測定.

心電図：心拍数116回/min, 正常洞調律.

呼吸機能検査(図2)：サルブタモール(salbutamol) 300 $\mu$ g吸入前後で1秒量の変化量+60 mL, 変化率+1.7%と気道可逆性は陰性だった。しかし、呼気一酸化窒素濃度は66 ppbと高値だった。

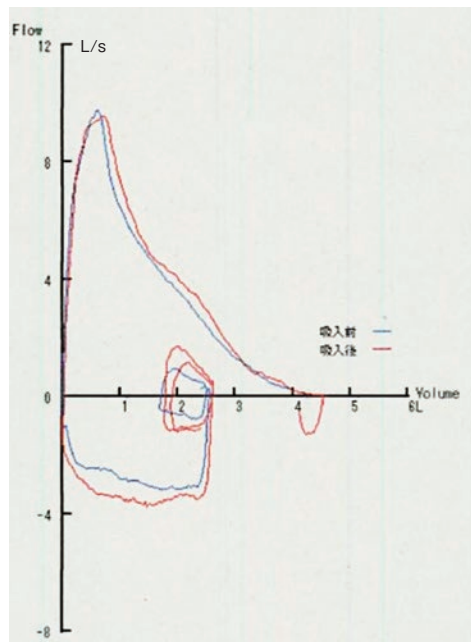
胸部CT(図1C)：左上葉の腫瘤は縮小を維持していた。両側肺尖部に気腫を認めたが、その他に肺野の異常所見、気管・気管支の病変、心拡大は認めなかった。

臨床経過(図3)：気道可逆性は認めないものの、発作性の咳嗽、呼吸困難、喘鳴があり、アトピー素因および呼気一酸化窒素濃度高値を認め、気管支喘息と診断した。喫煙歴およびCT上肺気腫を認めたが、1秒率は70%以上と慢性閉塞性肺疾患の併存を認めなかった。フルチカゾン(fluticasone furoate) 200 $\mu$ g/ビランテロール(vilanterol trifenate) 25 $\mu$ g 1日1回およびモンテルカスト(montelukast) 10mg/日を開始した。治療開始から8ヶ月後に呼吸機能検査を評価したところ、1秒量3.44L, 呼気一酸化窒素濃度は72 ppbと変動はなかったものの、呼吸器症状は著明に改善した。治療開始から9ヶ月後に気道過敏

性試験を行い、メサコリン(methacholine)吸入前の1秒量3.54L, 20mg/mLのメサコリンを吸入後も1秒量3.03Lと20%以上の低下を認めないことから、気道過敏性は陰性だった。ニボルマブは投与を継続し、75コースを投与した時点で部分奏効を維持している。なお、肺癌診断時の検体でPD-L1(22C3)を評価したところ、tumor proportion score (TPS) 85%と高発現だった。

## 考 察

ニボルマブを含む免疫チェックポイント阻害薬は、従来の殺細胞性抗癌剤とは異なる多彩な免疫関連有害事象を認め、これまでに皮膚障害、大腸炎、肝障害、肺臓炎、内分泌障害、腎障害、神経筋障害などが報告されている<sup>3)</sup>。わが国において、非小細胞肺癌に対してニボルマブが使用可能となってから現在までに(2015年12月17日~2019年1月5日)、副作用として全体で9,629件に認め、うち、「喘息」は11件(非重篤6件, 重篤5件)が報告されている(<https://www.opdivo.jp>)。Maenoらは、進行肺腺癌に対してニボルマブを投与中に、気管支喘息を発症した



FVC	4.64 L
%FVC	117.2 %
FEV <sub>1</sub>	3.50 L
%FEV <sub>1</sub>	98.3 %
FEV <sub>1</sub> /FVC	75.4 %
FeNO	66 ppb
Reversibility after inhalation of salbutamol 300µg (FEV <sub>1</sub> )	+ 60 mL
	+ 1.7 %

図2 呼吸機能検査. FVC : forced vital capacity, FEV<sub>1</sub> : forced expiratory volume in one second, FeNO : fraction of exhaled nitric oxide.

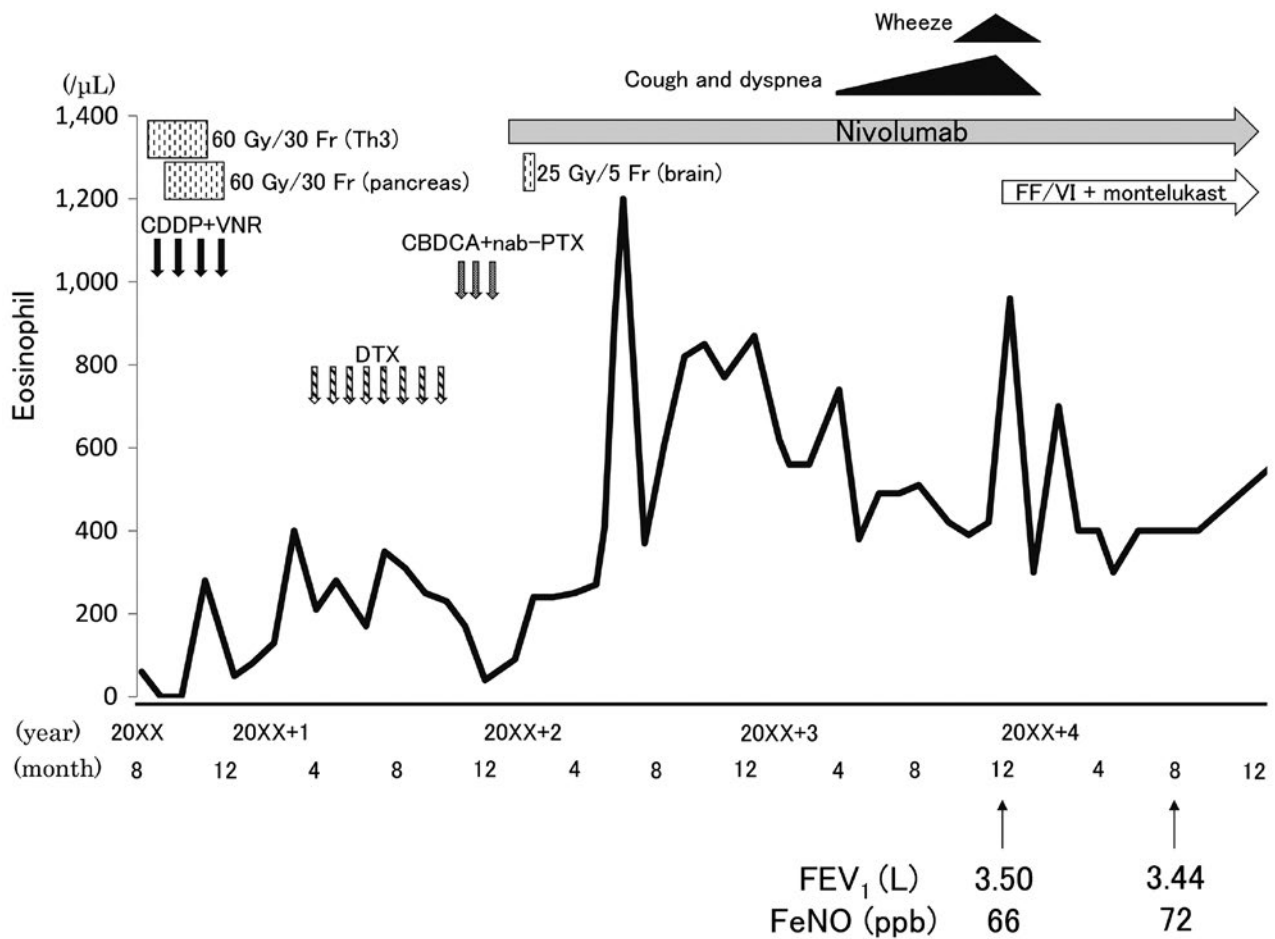


図3 臨床経過. CDDP : cisplatin, VNR : vinorelbine, DTX : docetaxel, CBDCA : carboplatin, nab-PTX : nab-paclitaxel, FF/VI : fluticasone furoate/vilanterol trifenate. Fr : fraction, Th3 : third thoracic vertebrae.

例を報告している<sup>4)</sup>。本症例はニボルマブ長期奏効例であり、PD-L1が高発現であるが、扁平上皮癌の場合はPD-L1の発現の有無にかかわらず効果を示すとされている<sup>1)</sup>。一方で、免疫関連有害事象をきたした例では、奏効率および無増悪生存期間が有意に長いとの報告もあり<sup>5)</sup>、前述のMaenoらの報告例<sup>4)</sup>でも、ニボルマブにより肺癌の縮小が得られていたことから、気管支喘息がニボルマブの効果予測因子である可能性がある。

気管支喘息とPD-1およびPD-L1/PD-L2の関連については、これまでも関連が示唆されている。マウスに抗PD-L2抗体を投与すると、気道過敏性の亢進と末梢血好酸球増多をきたし<sup>6)</sup>、PD-L2をノックアウトしたマウスでは気道過敏性が亢進していた<sup>7)</sup>。抗PD-1抗体および抗PD-L1抗体をマウスに投与した場合でも、気道過敏性が亢進したとの報告もある<sup>7)</sup>。また、喘息患者において、CD4陽性T細胞のPD-1発現量と総IgE値および特異的IgE抗体には負の関係を認め<sup>8)</sup>、抗PD-1抗体による気管支喘息発症・増悪が示唆されている。一方で、抗PD-L2抗体により気道過敏性が減弱したとの報告もあり<sup>9)10)</sup>、一定の見解は得られていない。

気管支喘息以外のアレルギー疾患においても、PD-1およびPD-L1/PD-L2との関連が示唆されている。アレルギー性結膜炎モデルのマウスに抗PD-L2抗体を投与すると、アレルギーに曝露した際に結膜への好酸球浸潤が増加していた<sup>11)</sup>。スギ花粉症患者のB細胞にPD-L1を誘導すると、CD4陽性T細胞におけるIL-5とIL-13の産生が抑制される<sup>12)</sup>。また、アレルギー性鼻炎患者では、可溶性PD-L1の量と、末梢血好酸球数およびアレルギー性鼻炎の重症度の間には、負の相関を認めると報告されている<sup>13)</sup>。

ニボルマブと、気管支喘息を含めたアレルギー疾患との関連については、まだ議論の分かれるところである。しかし、本症例のようにニボルマブ投与中に末梢血好酸球数の増加や発作的な呼吸器症状が出現した場合、気管支喘息の発症にも留意が必要と考えられる。

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) Borghaei H, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015; 373: 1627-39.

3) Brahmer JR, et al. Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline summary. *J Oncol Pract* 2018; 14: 247-9.

4) Maeno K, et al. Nivolumab-induced asthma in a patient with non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2017; 28: 2891.

5) 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.

6) Matsumoto K, et al. B7-DC regulates asthmatic response by an IFN-gamma-dependent mechanism. *J Immunol* 2004; 172: 2530-41.

7) Akbari O, et al. PD-L1 and PD-L2 modulate airway inflammation and iNKT-cell-dependent airway hyper-reactivity in opposing directions. *Mucosal Immunol* 2010; 3: 81-91.

8) Bratke K, et al. Differential regulation of PD-1 and its ligands in allergic asthma. *Clin Exp Allergy* 2017; 47: 1417-25.

9) Lewkowich IP, et al. PD-L2 modulates asthma severity by directly decreasing dendritic cell IL-12 production. *Mucosal Immunol* 2013; 6: 728-39.

10) McAlees JW, et al. Differential control of CD4<sup>+</sup> T-cell subsets by the PD-1/PD-L1 axis in a mouse model of allergic asthma. *Eur J Immunol* 2015; 45: 1019-29.

11) Fukushima A, et al. Involvement of programmed death-ligand 2 (PD-L2) in the development of experimental allergic conjunctivitis in mice. *Br J Ophthalmol* 2006; 90: 1040-5.

12) Kubo S, et al. Cytosine-phosphate-guanosine-DNA induces CD274 expression in human B cells and suppresses T helper type 2 cytokine production in pollen antigen-stimulated CD4-positive cells. *Clin Exp Immunol* 2012; 169: 1-9.

13) Nasiri Kalmarzi R, et al. Inverse correlation of soluble programmed cell death-1 ligand-1 (sPD-L1) with eosinophil count and clinical severity in allergic rhinitis patients. *Allergol Int* 2017; 66: 326-31.

**Abstract****Development of asthma during nivolumab therapy in a patient with advanced non-small cell lung cancer**

Taisuke Isono, Naohiko Ogawa, Mayuko Tani,  
Masaru Nishitsuji and Koichi Nishi

Department of Respiratory Medicine, Ishikawa Prefectural Central Hospital

Although nivolumab is applied as standard second-line chemotherapy for non-small cell lung cancer, it induces many immune-related adverse events. A 41-year-old man underwent palliative radiation therapy and chemotherapy for a cStage IVA (cT4N0M1b, pancreas) squamous cell lung cancer. He was treated with nivolumab as fourth-line therapy and had a partial response after three cycles of nivolumab. After 32 cycles of nivolumab, he had cough and dyspnea at night or in the early morning. Based on elevated fractional exhaled nitric oxide levels and the clinical course, he was diagnosed with asthma. Fluticasone furoate / vilanterol trifenate and montelukast were administered, and his respiratory symptoms improved. Remaining alert for asthma may be required during immune checkpoint inhibitor anticancer therapy.