

●症 例

肺扁平上皮癌に対しニボルマブ投与中に結核性心膜炎を発症した1例

小川 尚彦 磯野 泰輔 谷 まゆ子
西辻 雅 西 耕一

要旨：症例は69歳，女性．肺扁平上皮癌（cT4N3M1a, Stage IVA）に対する2次治療としてニボルマブ（nivolumab）を開始した．Partial responseを得て，12ヶ月間継続した後，心嚢水の増加を認めた．心嚢ドレナージの結果，心嚢水より悪性細胞は検出されず，結核菌培養陽性が判明し結核性心膜炎と診断した．ニボルマブ投与は中止し抗結核化学療法を開始したところ経過良好であり，治療効果としてはpartial responseを維持している．免疫チェックポイント阻害薬投与中に心嚢水の増加を認めた際には結核性心膜炎の発症も念頭に精査を進める必要がある．

キーワード：ニボルマブ，免疫チェックポイント阻害薬，肺扁平上皮癌，結核性心膜炎

Nivolumab, Immune checkpoint inhibitor (ICI), Lung squamous cell carcinoma, Tuberculous pericarditis

緒 言

進行非小細胞肺癌に対する化学療法において，ニボルマブ（nivolumab）を含む免疫チェックポイント阻害薬（immune checkpoint inhibitor：ICI）による治療の有効性が確立している¹⁾．その有害事象として肺障害，皮膚障害，大腸炎，内分泌障害など，従来の化学療法と異なる免疫関連有害事象（immune-related adverse event：irAE）が多数報告されているが，近年，活動性結核の発症例が複数報告されたため^{2)~8)}，2019年6月に厚生労働省より注意喚起がなされた．

今回我々は，肺扁平上皮癌に対してニボルマブを投与中に結核性心膜炎を発症したため，ニボルマブの休薬と抗結核化学療法を施行したところ，結核性心膜炎の再発を認めず，抗腫瘍効果も持続している症例を経験したので報告する．

症 例

患者：69歳，女性．
主訴：労作時呼吸困難．
既往歴：慢性閉塞性肺疾患，結核の既往なし．

連絡先：西 耕一

〒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: nishikoichi928@gmail.com)

(Received 7 Oct 2019/ Accepted 23 Jan 2020)

生活歴：15本/日×40年間（20～60歳）．

現病歴：20XX-1年10月に湿性咳嗽を主訴に当院へ紹介となり，胸部CT（図1A）にて右上葉肺門部腫瘍とそれに伴う上葉無気肺，右下葉S⁶に22.7mmの結節影，右縦隔および両側鎖骨上窩リンパ節の腫大を認めた．右上葉肺門部腫瘍に対して経気管支肺生検を施行し，右上葉肺扁平上皮癌（cT4N3M1a, PUL, Stage IVA）と診断した．20XX-1年10月より1次治療としてカルボプラチン（carboplatin），テガフルル・ギメラシル・オテラシル（tegafur-gimeracil-oteracil）による化学療法を開始したが20XX年1月にprogressive diseaseとなった．2次治療としてニボルマブ（3mg/kg，2週ごと）を開始したところ速やかに原発巣，転移巣は縮小しCYFRAの低下を認めたが，3コース終了後に右大量胸水を認めた．癌性胸膜炎の発症や結核性胸膜炎など，頻度の高い胸膜炎の原因疾患を鑑別に挙げ，胸腔穿刺を施行したところ黄色の滲出性胸水

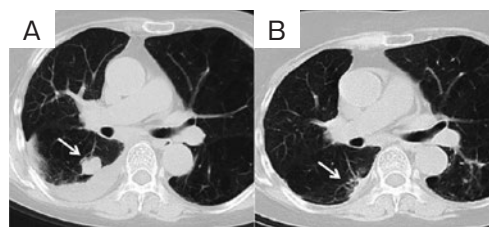


図1 胸部CT. (A) ニボルマブ投与開始前，(B) ニボルマブ25コース投与後．右下葉の結節影は投与開始前と比べ，25コース投与後もpartial responseを維持している（矢印）．

表1 来院時血液検査および心嚢水検査所見

血液学		生化学		腫瘍マーカー	
WBC	7,840/ μ L	AST	16 U/L	CEA	3.7 ng/mL
Neu	62.7 %	ALT	7 U/L	CYFRA	1.5 ng/mL
Eos	1.1 %	LDH	179 U/L	心嚢水	
Baso	0.4 %	ALP	267 U/L	Appearance bloody	
Lym	29.3 %	γ -GTP	18 U/L	pH	7.2
Mono	6.5 %	TP	8 g/dL	TP	5.3 g/dL
Hb	11.1 g/dL	Alb	4.3 g/dL	LDH	669 U/L
Ht	41.2 %	BUN	11.8 mg/dL	ADA	49.4 IU/L
Plt	35.8×10^4 / μ L	Cre	0.36 mg/dL	CEA	2 ng/mL
		Na	139 mmol/L	培養	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
		K	3.6 mmol/L		
		Cl	102 mmol/L		
		CRP	2.51 mg/dL		

を600mL排液した。胸水検査ではADAが78.2IU/Lと高値を認め、細胞分画はリンパ球優位で、細胞診では悪性細胞を認めなかった。抗酸菌塗抹検査・培養検査は陰性、結核菌PCR陰性であったが、インターフェロン- γ 遊離試験(interferon-gamma release assay: IGRA)を施行したところ陽性であり、結核性胸膜炎の可能性が高いと考えた。さらに胸水が増加するならば胸腔鏡検査や抗結核化学療法を行う予定でニボルマブを継続したところ、胸水は減少したため経過観察とした。その後、原発巣・転移巣ともに縮小を認め10ヶ月間partial responseを維持していたが、23コース頃から労作時呼吸困難が出現し25コース投与後(図1B)の20XX+1年1月に 18 F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET)-CTにて心嚢水貯留を認めた(図2B)ため、ニボルマブを中止し精査を行った。

来院時現症:身長152.6cm,体重50.1kg,意識清明,体温36.3 $^{\circ}$ C,血圧134/86mmHg,脈拍107回/分,経皮的動脈血酸素飽和度96%。Eastern Cooperative Oncology Group performance status 1。頸部リンパ節触知せず。呼吸音左右差なし,心雑音聴取せず。下腿浮腫なし。

来院時検査所見(表1,図2):血液検査では血色素量が11.1g/dLと軽度貧血を認め,CRPが2.51mg/dLと軽度上昇を認めた。腫瘍マーカーは,CEAが3.7ng/mLで正常範囲内であった。心臓超音波検査では全周性に心嚢水貯留を認めた(図2A)が,左室駆出率は64.1%と低下は認めなかった。

臨床経過:循環器内科にて心嚢ドレナージを施行され,血性,漿液性の心嚢水700mLを排液した。心嚢水検査では悪性細胞は認めず,抗酸菌塗抹は陰性,結核菌PCR陰性であったがADAは49.4IU/Lと上昇を認めた(表1)。ドレナージ開始翌日には排液がなくなり,ドレーンは抜去された。病理学的確証は得られなかったが,癌

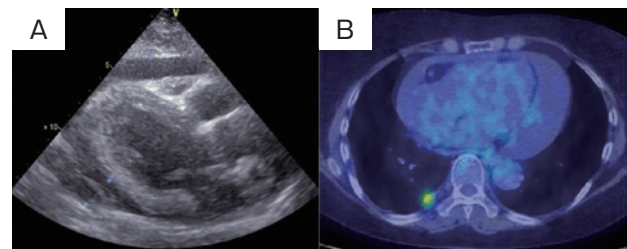


図2 来院時画像所見。(A)心臓超音波検査。全周性に心嚢水貯留を認めた。(B)PET-CT。心嚢水貯留を認めたが,心膜にFDG集積は認めなかった。

性心膜炎による progressive disease と判断し, 20XX+1年2月より3次治療としてドセタキセル(docetaxel, 60mg/ m^2)を開始した。その後心嚢水より結核菌が培養されたため結核性心膜炎と診断した。ドセタキセル投与は中止し,抗結核化学療法としてリファンピシン(rifampicin: RFP),イソニアジド(isoniazid: INH),ピラジナミド(pyrazinamide: PZA),エタンブトール(ethambutol: EB)による4剤治療を開始したところ結核性心膜炎の再発は認めていない。抗結核薬の感受性は良好であり,6ヶ月で治療終了した。以後,肺癌に対する化学療法は行わず無治療で経過観察中であるが,14ヶ月経過後も腫瘍の増悪を認めていない。

考 察

本症例はIV期非小細胞肺癌に対する2次治療としてニボルマブを投与中に労作時呼吸困難を呈し,精査にて結核性心膜炎と診断された。ニボルマブ投与を中止のうえ,抗結核化学療法を施行したところ,結核性心膜炎の治療効果は良好であり,長期にわたり抗腫瘍効果を維持している1例である。

近年,ICIの有害事象として,活動性結核の報告が散

見される。Fujitaら, Jensenら, Takataらがそれぞれ非小細胞肺癌患者に対してニボルマブを投与した後に肺結核を発症した症例を報告しており^{2)~4)}, Powellは進行期悪性黒色腫に対してニボルマブを使用し肺結核を発症した症例を報告している⁵⁾。ペムブロリズマブ (pembrolizumab) に関しては, Heらが進行期悪性黒色腫に対してペムブロリズマブを投与した後に肺結核の増悪をきたした症例を報告し⁶⁾, Leeらがホジキンリンパ腫に対してペムブロリズマブを投与中に肺結核の再燃をきたした症例を報告している⁷⁾。

我々が検索し得た範囲では, ICIを投与中に結核性心膜炎を発症した既報は1例のみであった。Chuらが2017年にニボルマブ投与中に発症した結核性心膜炎を報告しており, 過去の結核治療歴があることから, ICI投与に伴う結核菌の再活性化を疑われていた⁸⁾。我々の経験した症例では明らかな結核の既往歴はなかったが, 肺癌治療開始前にIGRAは検査しておらず再活性化が起こったのか, 新規に結核感染が起こったかは定かではない。

ICI投与中に活動性結核を発症するメカニズムに関しては明らかになっていない。Picchiらは活動性結核を発症した既報3例と自験例2例をまとめて提示しており, これら5例においてはステロイド治療を要するirAEは認めなかったこと, そしてICI投与開始から早期に活動性結核と診断されていることから, 活動性結核を発症したメカニズムとしては結核菌の再活性化を強く示唆する, と報告している⁹⁾。我々の経験した症例においても, ステロイド投与を要するirAEは認めておらずICI投与開始から1年と比較的早期に発症しており同様のメカニズムの可能性が高いと考える。

Anastasopoulouらは, ICI投与の際, 結核発症のリスクが高い患者(糖尿病, 慢性腎不全, 結核既往の可能性, 免疫抑制薬の併用など)においてICI投与前にIGRAを検査することを勧めている¹⁰⁾。IGRA陽性の際には, 発症予防の薬物療法を勧めるまでのエビデンスには乏しいが, 病勢増悪時に結核の再燃を疑うきっかけとなるであろう。

基礎実験では, Barberらが慢性に感染が維持されるウイルスや結核菌の感染において, PD-1あるいはPD-L1欠損マウスが激しい炎症を惹起して感染後早期に死亡することを報告している¹¹⁾。Iwaiらは, PD-1は自己に対する不適切な免疫応答や, 過剰な感染免疫応答を抑制すると報告している¹²⁾。これらのことから, ICI投与により, 過剰な炎症細胞の浸潤および壊死が引き起こされ結核が増悪する可能性が考えられる。

ニボルマブを含むICIは今後も肺癌治療において重要な役割を担っていく薬剤である。ICI投与中には活動性結核が発症する可能性があることを理解し, ICI投与前にはIGRAを検査しておくことが望ましいと思われる。ま

た, 本症例のようにICIの投与中に心嚢水の増加を認めただ場合には, 結核性心膜炎の発症も念頭に精査を行うこと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) Fujita K, et al. Anti-PD1 antibody treatment and the development of acute pulmonary tuberculosis. *J Thorac Oncol* 2016; 11: 2238-40.
- 3) Jensen KH, et al. Development of pulmonary tuberculosis following treatment with anti-PD-1 for non-small cell lung cancer. *Acta Oncol* 2018; 57: 1127-8.
- 4) Takata S, et al. Paradoxical response in a patient with non-small cell lung cancer who received nivolumab followed by anti-*Mycobacterium tuberculosis* agents. *J Infect Chemother* 2019; 25: 54-8.
- 5) Powell CA. Pulmonary infiltrates in a patient with advanced melanoma. *J Clin Oncol* 2017; 35: 705-8.
- 6) He W, et al. Activated pulmonary tuberculosis in a patient with melanoma during PD-1 inhibition: a case report. *Onco Targets Ther* 2018; 11: 7423-7.
- 7) Lee JJ, et al. Tuberculosis reactivation in a patient receiving anti-programmed death-1 (PD-1) inhibitor for relapsed Hodgkin's lymphoma. *Acta Oncol* 2016; 55: 519-20.
- 8) Chu YC, et al. Pericardial tamponade caused by a hypersensitivity response to tuberculosis reactivation after anti-PD-1 treatment in a patient with advanced pulmonary adenocarcinoma. *J Thorac Oncol* 2017; 12: e111-4.
- 9) Picchi H, et al. Infectious complications associated with the use of immune checkpoint inhibitors in oncology: reactivation of tuberculosis after anti PD-1 treatment. *Clin Microbiol Infect* 2018; 24: 216-8.
- 10) Anastasopoulou A, et al. Reactivation of tuberculosis in cancer patients following administration of immune checkpoint inhibitors: current evidence and clinical practice recommendations. *J Immunother Cancer* 2019; 7: 239.
- 11) Barber DL, et al. CD4 T cells promote rather than control tuberculosis in the absence of PD-1-mediated inhibition. *J Immunol* 2011; 186: 1598-607.
- 12) Iwai Y, et al. PD-1 inhibits antiviral immunity at the effector phase in the liver. *J Exp Med* 2003; 198: 39-50.

Abstract**A case of lung squamous cell carcinoma with long-term anti-tumor maintenance after the discontinuation of nivolumab due to tuberculous pericarditis**

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

Department of Respiratory Medicine, Ishikawa Prefectural Central Hospital

A 69-year-old woman was diagnosed as having a Stage IVA (cT4N3M1a) lung squamous cell carcinoma. The patient developed dyspnea on exertion after 23 courses of nivolumab. Her contrast-enhanced computed tomography and echocardiography revealed cardiac tamponade. Pericardiocentesis was performed to palliate the symptom and detect the cause of the pericardial effusion. *Mycobacterium tuberculosis* was cultured, and no malignant cells were detected from the pericardial fluid. She was diagnosed with tuberculous pericarditis. Nivolumab was discontinued, and anti-tuberculous therapy was started. She maintained a partial response for more than 14 months after cessation of nivolumab. This case suggests that development of tuberculous pericarditis during immune checkpoint therapy remains a rare phenomenon but should be kept in mind when pericardial effusion increases.