

●症 例

肺癌免疫治療中に発症したりウマチ性多発筋痛症の 診断評価にPETが有用であった1例

中塩屋二郎 里藺 弥々 谷川 健悟
八木 朋子 堂嶽 洋一 東元 一晃

要旨：症例は74歳女性。肺腺癌術後再発に対して免疫チェックポイント阻害薬ペムブロリズマブ (pembrolizumab) が開始された。治療奏効しpartial responseとなったが、4ヶ月後頃より関節痛、筋痛が出現し、上肢挙上や歩行にも支障をきたすようになった。肺癌再発はなく関節に変形はみられなかったが、¹⁸F-FDG/PET-CTで両側肩および股関節、腰椎棘突起などに異常集積が認められた。免疫関連有害事象によるリウマチ性多発筋痛症と診断されステロイドが開始されると疼痛は改善し、1年後のPETでは関節の異常集積は減弱した。診断評価にPETが有用であった。

キーワード：肺腺癌, 免疫チェックポイント阻害薬, 免疫関連有害事象, リウマチ性多発筋痛症, PET-CT
Lung adenocarcinoma, Immune checkpoint inhibitor,
Immune-related adverse event (irAE), Polymyalgia rheumatica (PMR),
¹⁸F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography/computed tomography (¹⁸F-FDG/PET-CT)

緒 言

肺癌をはじめとして免疫チェックポイント阻害薬の臨床適応が拡大している。その特徴的な副作用として免疫関連有害事象 (immune-related adverse event : irAE) の発症も認識されている。irAEには間質性肺疾患、大腸炎、重症筋無力症や、甲状腺機能低下症、糖尿病などが広く知られるが、関節リウマチやリウマチ性多発筋痛症 (polymyalgia rheumatica : PMR) といった筋関節障害の報告も散見される^{1)~3)}。

PMRは従来症状や他疾患の除外などによる臨床診断が行われてきたが、fluorodeoxyglucose-positron emission tomography (FDG-PET) 画像に関する知見も集積されてきており^{4)~7)}、とくに癌治療中に発症した筋関節障害の鑑別診断や経過観察には有用と考えられる。

症 例

患者：74歳，女性。
主訴：全身の関節痛。

既往歴：28歳 虫垂炎（手術）。アレルギー歴なし。
家族歴：妹；肺癌，母；胃癌，兄；膀胱癌。
生活歴：飲酒なし，喫煙なし。職業；事務職を退職。
粉塵吸入歴なし，動物飼育なし。

現病歴：20XX-4年より右肺下葉 (S⁶) に胸膜に接する小結節を指摘され，経過観察されていた。20XX-2年，結節影が増大したため，右下葉切除術を施行された。切除標本の病理組織でadenocarcinomaが確認され，肺腺癌 Stage IB [pT2a (PL1) N0M0] と確定診断された。

術後1年の胸部CTで縦隔リンパ節（下部気管傍リンパ節）の腫大と，¹⁸F-FDG/PET-CTでも同部位に異常集積を指摘され (Fig. 1A, B)，超音波気管支鏡ガイド下針生検で手術標本同様のadenocarcinoma組織が得られたため肺癌術後再発と診断された (Fig. 1C)。

免疫染色でPD-L1高発現 (tumor proportion score : 50%) であったため，20XX-1年9月より免疫チェックポイント阻害薬ペムブロリズマブ (pembrolizumab) による治療を開始された。当初，自他覚的に，また検査所見上も明らかな有害事象は認められず，腫瘍は縮小し (Fig. 1D)，partial responseと判断されていたが，約4ヶ月後 (6コース終了時点) 頃から，肩～首の痛み，徐々に全身の関節痛を自覚するようになり，さらに疼痛は増悪拡大した。歩行障害，ADL低下も伴うようになったため，介助の必要性から姪の住地に転居した。12コース以後の継続診療のため当科初診となった。

連絡先：東元 一晃
〒890-8760 鹿児島県鹿児島市上荒田町37-1
鹿児島市立病院呼吸器内科
(E-mail: higashimoto-i81@kch.kagoshima.jp)
(Received 27 Jan 2020/Accepted 2 Apr 2020)

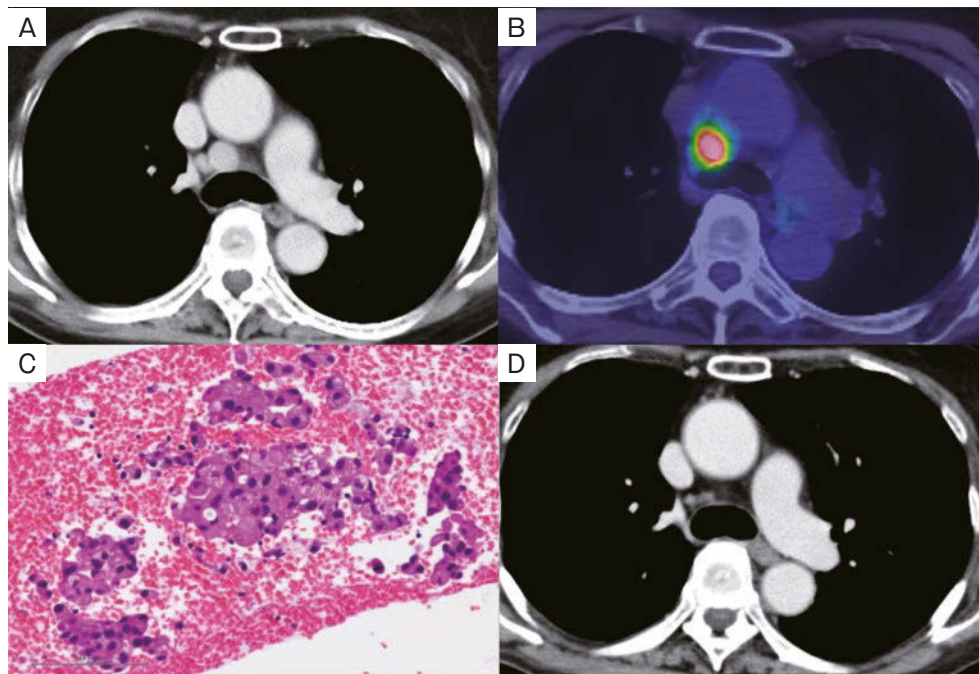


Fig. 1 Imaging and pathological findings. (A) Chest computed tomography (CT) and (B) positron emission tomography-CT (PET-CT) 1 year after surgery showing enlargement of the mediastinal lymph node and increased ^{18}F -fluorodeoxyglucose (FDG) avidity in the lymph node, respectively. (C) Histopathological examination of the lymph node obtained by endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration (EBUS-TBNA) showing findings of adenocarcinoma; similar to those from the surgical specimen. (D) Chest CT after the administration of six courses of pembrolizumab showing marked reduction in the size of the lymph node.

初診時身体所見：身長155.1cm, 体重52.1kg, 体温36.9°C (数週間37°C台の微熱が続いていた), 脈拍92/min, 血圧131/77mmHg, SpO₂ 98% (室内気), 手指ばち指(-), チアノーゼ(-), 頸部全体に疼痛(圧痛)あり, リンパ節腫大(-), 肩～腋窩疼痛(関節可動にて増強), リンパ節腫大(-), 胸部心音雑音(-), 不整脈(-), 呼吸音喘鳴(-), クラックル(-), 腹部異常なし, 下腿浮腫(-).

画像所見 (Fig. 2B, D) : PET-CTでは明らかな肺癌局所再発, リンパ節転移, 遠隔転移を示す所見は得られなかったが, 両側肩関節, 胸鎖関節, 肘関節, 手骨, 指関節, 股関節と腰椎椎体縁, 棘突起, 頸椎棘突起に多発性異常集積が認められた.

検査所見 (Table 1) : 血液検査では赤沈とCRPが上昇. 抗核抗体は40倍, リウマトイド因子および抗CCP抗体は陰性であった. また, MMP-3の上昇がみられた.

臨床経過 : 臨床症状および検査データをもとに, Birdによる診断基準⁸⁾の7項目中6項目, 米国リウマチ学会/欧州リウマチ学会PMR暫定分類基準⁹⁾の臨床的基準を6点中5点と満たしたことよりPMRと診断した. プレドニゾロン (prednisolone) 10mg/日の投与を開始したとこ

ろ, 速やかに症状は改善し, 1週間後には自力歩行も可能な状態となった. ステロイドは漸減し, 12ヶ月後プレドニゾロン4mg継続し, 疼痛症状は再燃なくADLは自立し安定している.

また, 後述するようにこのPMRはirAEの可能性が高いと考えられたため, ペムプロリズマブは休薬し, その後, 肺癌に対しては無治療で経過をみたが, 12ヶ月後も再発なく維持されている.

考 察

本症例は肺腺癌術後再発例に対する治療 (ペムプロリズマブ) 中に全身の筋関節痛が出現した. BirdによるPMR診断基準⁸⁾, 米国リウマチ学会/欧州リウマチ学会のPMR暫定分類基準⁹⁾を満たしたことよりPMRと診断した. ステロイドに対する反応性からもPMRに矛盾しないものであった.

免疫チェックポイント阻害薬は肺癌, 胃癌, 非ホジキンリンパ腫, 腎細胞癌, 頭頸部癌などに適応が拡大されつつある. 従来薬 (細胞障害性抗癌剤) と異なる副作用として, 免疫細胞の活性化により, 多彩な自己免疫疾患類似症状を呈することも知られる. irAEと呼ばれ, 間質

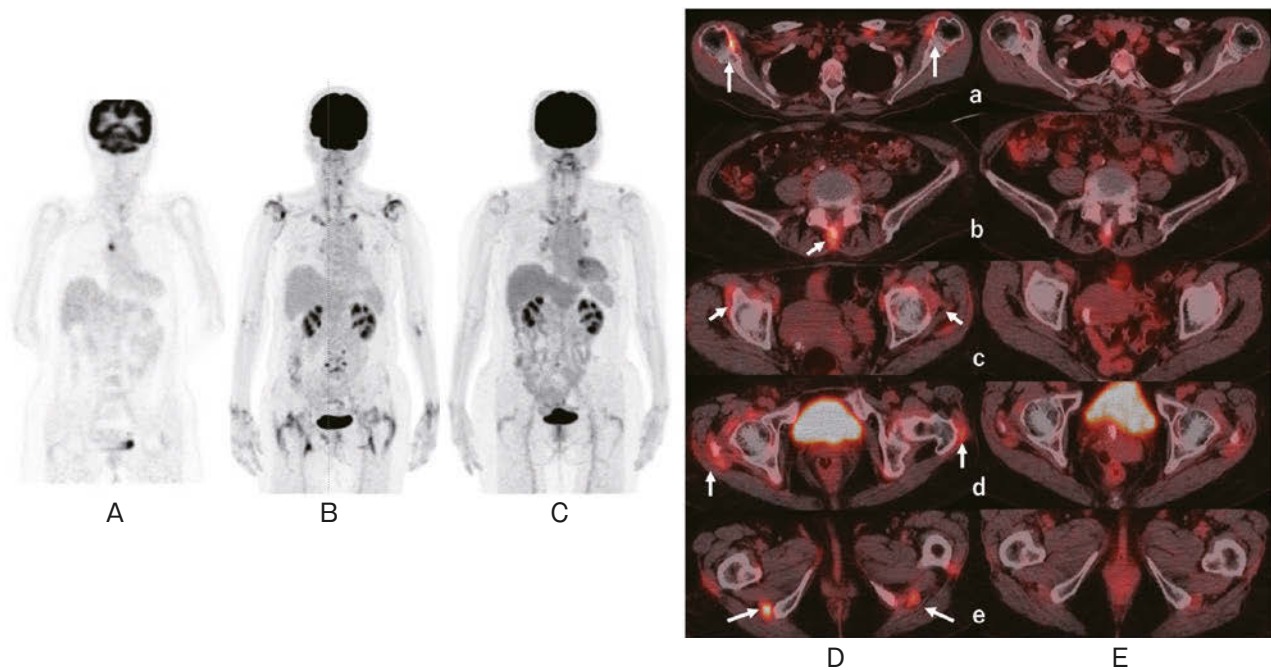


Fig. 2 PET and PET-CT imaging findings. (A) PET image at the recurrence of lung cancer showing obvious increased ^{18}F -FDG avidity in mediastinal lymph node, although no apparent FDG uptake in joints. (B) PET image at the first presentation in our hospital (after administration of 11 courses of pembrolizumab) showing increased ^{18}F -FDG avidity in multiple joints. However, no obvious local recurrence of lung cancer or metastasis to the lymph nodes or other organs can be observed. (C) PET image at 1 year after the administration of corticosteroids showing markedly diminished ^{18}F -FDG uptake in the joints. (D) PET-CT images in active PMR (with symptoms of arthralgia and myalgia) showing increased ^{18}F -FDG avidity in multiple joints bursae and spinous processes (arrows). (E) PET-CT images at the remission of PMR (1 year after the administration of corticosteroids) showing diminished ^{18}F -FDG uptake in these lesions. Each images shows following lesion; (a) subacromial bursa, (b) spinous process of lumbar vertebrae, (c) iliopsoas bursa, (d) greater trochanteric bursa, (e) ischiogluteal bursa.

Table 1 Laboratory findings on first visit

Complete blood count		Biochemistry		Serology	
WBC	$6.7 \times 10^3 / \mu\text{L}$	TP	6.3 g/dL	CRP	3.51 mg/dL
Neu	74.8 %	AST	13 U/L	T-IgE	72 IU/L
Lym	14.9 %	ALT	9 U/L	RF	<5.0 IU/mL
Mon	5.6 %	ALP	169 U/L	ANA	$\times 40$
Eos	2.1 %	LDH	159 U/L	KL-6	123 U/mL
Bas	0.7 %	γ -GTP	10 U/L	MMP-3	235 ng/mL
RBC	$3.94 \times 10^6 / \mu\text{L}$	CK	29 U/L	Anti-CCP antibody	<0.6 U/mL
Ht	35.9 %	Na	142 mmol/L	CEA	1.2 ng/mL
Hb	11.2 g/dL	K	4.0 mmol/L	TSH	1.68 $\mu\text{IU/mL}$
MCV	91.1 fL	Ca	8.8 mg/dL	FT ₄	1.23 ng/dL
Plt	$235 \times 10^3 / \mu\text{L}$	Cl	103 mmol/L	Cortisol	11.1 $\mu\text{g/dL}$
ESR	50 mm/h	T-bil	0.8 mg/dL		
	84 mm/2h	BUN	13.9 mg/dL		
		Cr	0.47 mg/dL		
		UA	4.8 mg/dL		

性肺疾患，大腸炎，重症筋無力症，甲状腺機能低下症，糖尿病などが広く知られ，関節リウマチやPMRといった

筋関節障害の報告も散見される¹⁾²⁾。

PMRは他に原因のない両肩，腰周囲の筋関節痛をきた

す疾患で、CRP高値、赤沈亢進などの炎症反応を認めるが、リウマトイド因子や抗CCP抗体は陰性で、50歳以上の高齢者に好発する。診断は、関節リウマチなどの他の膠原病や感染症などを否定しながら総合的に行う。

irAEとしてのPMR発症頻度は0.2~2.1%と少なく、これまでに13例が論文報告されている³⁾。既報によると発症時期は免疫チェックポイント阻害薬投与開始より1ヶ月未満から約53ヶ月とさまざまで、抗腫瘍効果が良好とされる症例に多く、また投薬中止後も長期間にわたり腫瘍の増悪がみられない傾向にあることが指摘されている^{1)~3)}。KostineらはPMRを含むリウマチ性irAEを発症した群、非リウマチ性irAE群、非発症群において病勢制御率を比較したところ、それぞれ85.7%、75.1%、35.3%とリウマチ性irAE発症群で抗腫瘍効果が良好であったことを報告している¹⁰⁾。

一方、PMR治療にはステロイドが投与されるが、免疫チェックポイント阻害薬の効果をステロイドが減弱する可能性も指摘されている¹¹⁾。ただし、癌と関連しない適応でのステロイド投与では無増悪生存期間や全生存期間において必ずしも影響しないとの報告もある¹²⁾。本症例はこれまでのところステロイド投与継続中であり、癌再発について今後も注視していく必要がある。

本症例は72歳というPMR好発年齢での発症のため自然発症とも考えられるが、免疫チェックポイント阻害薬投与中であることや過去の報告例との類似性などからirAEと判断した。また、腫瘍随伴症候群としてのPMR¹³⁾の可能性も考えられたが、PET-CTをはじめとした画像診断、腫瘍マーカーなどから肺癌再燃は否定的であり、考えにくい。

PMRの発症機序や病態については十分に解明されていないものの、関節および関節周囲におけるマクロファージやCD4リンパ球の浸潤、筋間質組織での炎症性サイトカイン発現亢進などが指摘されている¹⁴⁾。免疫チェックポイント阻害薬によるirAEではCD4リンパ球をはじめとする免疫細胞の自己免疫寛容が解除されることにより自己臓器(組織)に対する傷害をきたすとされており、irAE-PMRでもこのような機序が関与しているものと考えられる。

本症例は画像診断としてPET-CTで全身の関節周囲に多発性の強い集積が確認された。近年非腫瘍性疾患におけるFDG-PET画像に関する知見の集積もなされてきており、PMRは肩関節や股関節に加えて、坐骨結節・大腿転子部・脊椎棘突起などへの集積が特徴的であることが示されている。とくに山下らは棘突起・大腿転子部・坐骨結節のうち、2ヶ所以上にFDG集積を認めた場合、感度85.7%、特異度88.2%と良好な結果を認めたと報告している¹⁵⁾。本症例でもこれらに合致する所見が得られて

おり(Fig. 2D-b, d, e)、PET画像からもPMRの診断が支持される。さらにより詳細にみていくと関節面の強い集積など、MRIや関節超音波検査で確認されるPMRの病態、関節滑液包や関節周囲の炎症細胞浸潤などを反映しているものと考えられる。これらの特徴的な所見は本症例においてステロイド投与後1年で大きく減弱しており(Fig. 2C, E)、PET画像が病勢を反映したものと思われた(Fig. 2A~C)。

今後、免疫チェックポイント阻害薬の臨床使用の増加に伴って、irAEとして同様の症状を示す症例も増えてくるものと予想される。そのような場合、癌の再発などの除外診断も含めてPET-CTを撮影することはPMRの診断や病勢評価において有用であると考えられる。

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) Nakamagoe K, et al. Polymyalgia rheumatica in a melanoma patient due to nivolumab treatment. *J Cancer Res Clin Oncol* 2017; 143: 1357-8.
- 2) Benfaremo D, et al. Musculoskeletal and rheumatic diseases induced by immune checkpoint inhibitors: a review of the literature. *Curr Drug Saf* 2018; 13: 150-64.
- 3) 村山恒峻, 他. 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癌の1例. *日呼吸会誌* 2018; 7: 394-8.
- 4) Blockmans D. Where does polymyalgia rheumatica end and giant cell arteritis begin? Lessons from positron emission tomography studies. *Acta Clin Belg* 2012; 67: 389-93.
- 5) Moosig F, et al. Correlation between 18-fluorodeoxyglucose accumulation in large vessels and serological markers of inflammation in polymyalgia rheumatica: a quantitative PET study. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 870-3.
- 6) Yamashita H, et al. Similarities and differences in fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography findings in spondyloarthritis, polymyalgia rheumatica and rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine* 2013; 80: 171-7.
- 7) Yamashita H, et al. Whole-body fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in patients with active polymyalgia rheumatica: evidence for distinctive bursitis and large-vessel vasculitis. *Mod Rheumatol* 2012; 22: 705-11.
- 8) Bird HA, et al. An evaluation of criteria for polymy-

- algia rheumatica. *Ann Rheum Dis* 1979; 38: 434-9.
- 9) 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.
 - 10) 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.
 - 11) Arbour KC, et al. Impact of baseline steroids on efficacy of programmed cell death-1 and programmed death-ligand 1 blockade in patients with non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2018; 36: 2872-8.
 - 12) Ricciuti B, et al. Immune checkpoint inhibitor outcomes for patients with non-small-cell Lung cancer receiving baseline corticosteroids for palliative versus nonpalliative indications. *J Clin Oncol* 2019; 37: 1927-34.
 - 13) Umetsu A, et al. Paraneoplastic syndrome presenting with polymyalgia rheumatica-like accumulations on ¹⁸F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography/computed tomography. *Intern Med* 2019; 58: 861-4.
 - 14) González-Gay MA, et al. Polymyalgia rheumatica. *Lancet* 2017; 390: 1700-12.
 - 15) 山下裕之. リウマチ性多発筋痛症におけるFDG-PET/CTによる画像診断の有用性と他の類似疾患との鑑別. *臨リウマチ* 2014; 26: 216-23.

Abstract

PET-CT useful for diagnosis and evaluation of polymyalgia rheumatica occurring after immune checkpoint inhibitor treatment for lung cancer: a case report

Jiro Nakashioya, Yaya Satozono, Kengo Tanigawa,
Tomoko Yagi, Yoichi Dotake and Ikkou Higashimoto
Respiratory Medicine, Kagoshima City Hospital

The patient was a 74-year-old woman. An immune checkpoint inhibitor (pembrolizumab) was administered for recurrence after surgery for lung adenocarcinoma. Although the treatment was effective (partial response), arthralgia and myalgia appeared around 4 months after the treatment started, and her upper limb elevation and walking became impaired. Imaging examination revealed no recurrence of lung cancer or deformation in any joint. However, ¹⁸F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography-computed tomography (PET-CT) revealed multiple abnormal accumulations in the bilateral shoulders, hip joints, and lumbar spinous processes. A diagnosis of polymyalgia rheumatica (PMR) was made based on the negative test result for rheumatoid factor and increased blood sedimentation rate. After treatment with corticosteroids was initiated, the pain improved, and PET-CT reexamination 1 year later showed markedly diminishment of the abnormal accumulation in the joints. PMR as an immune-related adverse event is rarely reported. PET-CT was useful for the diagnosis and evaluation of PMR.