

●症 例

インフリキシマブ奏効後に致命的再増悪を生じた免疫関連肺障害の1例

大澤 至^a 森永正二郎^b 佐々木 衛^a
 柿本 知勇^a 島田 嵩^a 峰松 直人^a

要旨：70歳男性。非小細胞肺癌に対するペムブロリズマブ（pembrolizumab）投与後にステロイド不応性の免疫関連肺障害を生じた。肺障害はインフリキシマブ（infiximab）投与により一時改善を得たが、約2週間後に再増悪をきたし致命的となった。剖検所見はびまん性肺泡傷害の器質化期像と急性期像が混在してみられ、初回増悪と再増悪の臨床経過を反映した病理像であると推察された。インフリキシマブの薬効減退に関連した再増悪である可能性があり、インフリキシマブの再投与を考慮するにあたり示唆に富む症例であったため報告する。

キーワード：肺癌，免疫関連有害事象，肺障害，免疫チェックポイント阻害薬，インフリキシマブ
 Lung cancer, Immune-related adverse event, Lung injury, Immune checkpoint inhibitor (ICI), Infiximab (IFX)

緒 言

近年、免疫チェックポイント阻害薬（immune checkpoint inhibitor：ICI）の適応拡大により免疫関連有害事象への対応の重要性が増している。免疫関連肺障害への初期対応はICI中止と重症度に応じたステロイド投与であり、ステロイド不応例に対して抗TNF- α 抗体インフリキシマブ（infiximab：IFX）を含めた免疫抑制剤の適応外使用がわが国¹⁾ならびにNational Comprehensive Cancer Network（NCCN）²⁾ガイドラインで推奨されている。今回、我々はprogrammed death ligand-1（PD-L1）高発現非小細胞肺癌に対する抗programmed death-1（PD-1）抗体ペムブロリズマブ（pembrolizumab）投与早期にステロイド不応性の免疫関連肺障害を生じた1例を経験した。IFX投与により肺障害は一時改善を得たが、遅発性に再増悪を呈するなど示唆に富む経過を示したため報告する。

症 例

患者：70歳，男性。

主訴：左右胸部痛。

既往歴：18歳 虫垂炎，50歳 胃潰瘍，68歳 高尿酸血症。

家族歴：特記事項なし。

生活歴：現喫煙者，30本/日×50年間。飲酒：日本酒3合/日。

現病歴：受診の約2ヶ月前より左右胸部に違和感と疼痛を自覚して近医を受診し、胸部CTにて左下葉腫瘍と右肋骨溶骨性変化を認め、当院へ紹介された。造影CT（Fig. 1）にて左肺下葉に空洞性腫瘍と肺門部まで一塊となる軟部陰影を認め、左B⁶は閉塞していた。縦隔リンパ節腫大、両側副腎腫瘍、左腎腫瘍、右肋骨・左上顎骨・右腸骨の溶骨性変化を認めた。肺気腫性変化はなく、両側下葉末梢に軽微な網状陰影を認めた。肺機能検査はVC 2.85L，FEV₁ 2.37L，FEV₁/FVC 81.7%，%DLco 114.3%と正常であった。左B⁶からの経気管支生検検体の形態的、特殊染色病理診断は非小細胞癌 not otherwise specified（NOS）であり、cT3N3M1c OSS，ADR，KID，stage IVBと診断した（UICC-TNM第8版）。腫瘍細胞 epidermal growth factor receptor 遺伝子変異陰性，anaplastic lymphoma kinase 遺伝子転座陰性，c-ros oncogene 1 遺伝子転座陰性，PD-L1 tumor proportion score 75%であった。肺癌診療ガイドライン³⁾の治療指針に沿って細胞障害性抗癌剤・ICI併用療法とICI単剤治療について説明を行ったところ、後者を希望になったため、初回治療目的で入院となった。

入院時現症：身長162.8cm，体重58kg，体温36.5℃，

連絡先：峰松 直人
 〒191-0062 東京都日野市多摩平4-3-1

^a日野市立病院内科

^b同 病理診断科

(E-mail: n.minematsu@hinohosp.jp)

(Received 1 Sep 2020/Accepted 22 Oct 2020)

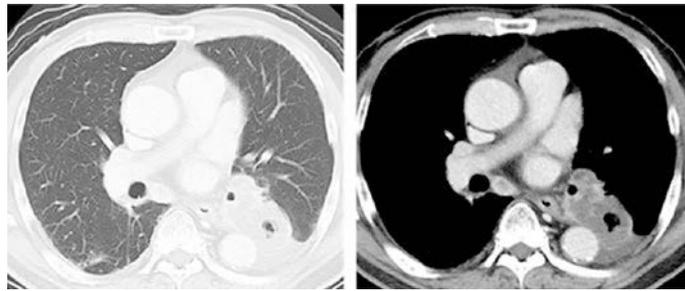


Fig. 1 Contrast-enhanced chest computed tomography at diagnosis. Chest computed tomography revealed a cavitary tumor in the left lower lobe accompanied by enlargement of left hilar and mediastinal lymph node.

血圧139/98mmHg, 脈拍88回/分・整。経皮的動脈血酸素飽和度95% (室内気)。表在リンパ節触知せず, 心音正常, 左下肺背側に軽度湿性ラ音聴取。咬合時に左上顎部痛, 歩行時に右股関節痛を認めた。その他, 異常を認めなかった。

入院時血液検査所見: 白血球6,800/ μ L, Dダイマー1.3 μ g/mL, LDH 202U/L, CRP 0.3mg/dL, KL-6 407U/mL, CEA 9.5ng/mL, CYFRA 3.9ng/mL。その他, 異常所見を認めなかった。

入院後経過 (Fig. 2): 第2病日に pembrolizumab 200mg を投与, 第4病日CRP上昇, 胸部単純X線検査にて左下肺野浸潤影と左胸水貯留を認めた。患側片側性であり閉塞性肺炎, 胸膜炎を疑いドリペネム (doripenem: DRPM) 1.5g/日を開始したが奏効せず, 第9病日に右肺野浸潤影が出現したため pembrolizumab による免疫関連肺障害, Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) ver. 5.0 グレード2と診断した。わが国のガイドライン¹⁾に従いプレドニゾロン (prednisolone: PSL) 1mg/kg (60mg/日) を同日より開始したが陰影改善に乏しく, 第12病日に呼吸不全が出現, CTCAEグレード3となったためメチルプレドニゾロン (methylprednisolone: mPSL) パルス療法 (1,000mg/日, 3日間) を開始した。mPSLパルス療法開始48時間で肺障害はさらに進行したためステロイド不応と判断, 第14病日に mPSLパルス療法3日目とともに IFX 5mg/kg (300mg) を投与した。投与にあたり適応外使用になることを含めて本人に十分な説明を行い, 同意を得た。第18病日までに肺野浸潤影は軽減, 酸素化は改善したことから IFX は奏効したと判断, 感染症発症リスクに配慮して第19病日 mPSL 125mg/日から62.5mg/日に減量した。その後は安定が続いていたが, IFX投与13日目 (第26病日) に両側肺野浸潤影が出現, 呼吸不全の再増悪を認め, 免疫関連肺障害の再増悪または免疫抑制に続発する日和見感染症が疑われた。NCCNガイドライン²⁾に従い IFX 追加投与を検討したが有益性は不明確であり, 患

者が希望しなかったことから行わなかった。左気胸に対して第29病日に胸腔ドレーン留置を行った。呼吸不全により第34病日に死亡して剖検を行った。

剖検所見では左肺下葉末梢原発巣は腺癌であり, その中枢側の一部に生検検体と類似する分化に乏しい非小細胞癌の病理像を認めた。左肺門リンパ節や左主気管支への直接浸潤, 副腎・腎・骨転移がみられた。非癌部肺組織は肺胞硝子膜形成の顕著な急性期のびまん性肺胞傷害 (diffuse alveolar damage: DAD) の像 (Fig. 3左) とII型肺胞上皮過形成や線維化を示す亜急性期ないし器質化期DADの像 (Fig. 3右) が混在してみられ, さらに時間経過したと考えられる扁平上皮化生と強い線維化を示すところも認められた。細菌・真菌・ウイルス感染を示す像はなく, 癌細胞浸潤も肺障害の直接原因とは推定できなかった。

考 察

本例はPD-L1高発現非小細胞肺癌に対する pembrolizumab の初回投与早期にステロイド不応性免疫関連肺障害を生じ, IFXが一時奏効したものの再増悪により致死的となったと考えられる1例である。剖検所見では非癌部はDADの器質化期像と急性期像が混在してみられ, 初回増悪 (肺障害から死亡まで約3週間) と再増悪 (同, 約1週間) の臨床経過を反映した病理像であると推察された。

非小細胞肺癌への pembrolizumab 単剤一次治療において免疫関連肺障害は臨床試験では全グレード6.8%, グレード3以上3.1%⁴⁾, わが国での使用成績調査ではそれぞれ15.9%, 6.4%でみられ, 実臨床において頻度が高かった。肺障害発症の危険因子として既存肺線維化病変は重要とされ⁵⁾, 本例でも軽微な網状陰影が存在した。

免疫関連肺障害への対応はガイドライン¹⁾²⁾により多少異なるが全グレードにおいてICIの休止・中止, グレード2以上でステロイド投与, グレード3~4でステロイド不応48時間以上の場合に免疫抑制剤 [IFX, ミコフェノール酸モフェチル (mycophenolate mofetil), 静注免

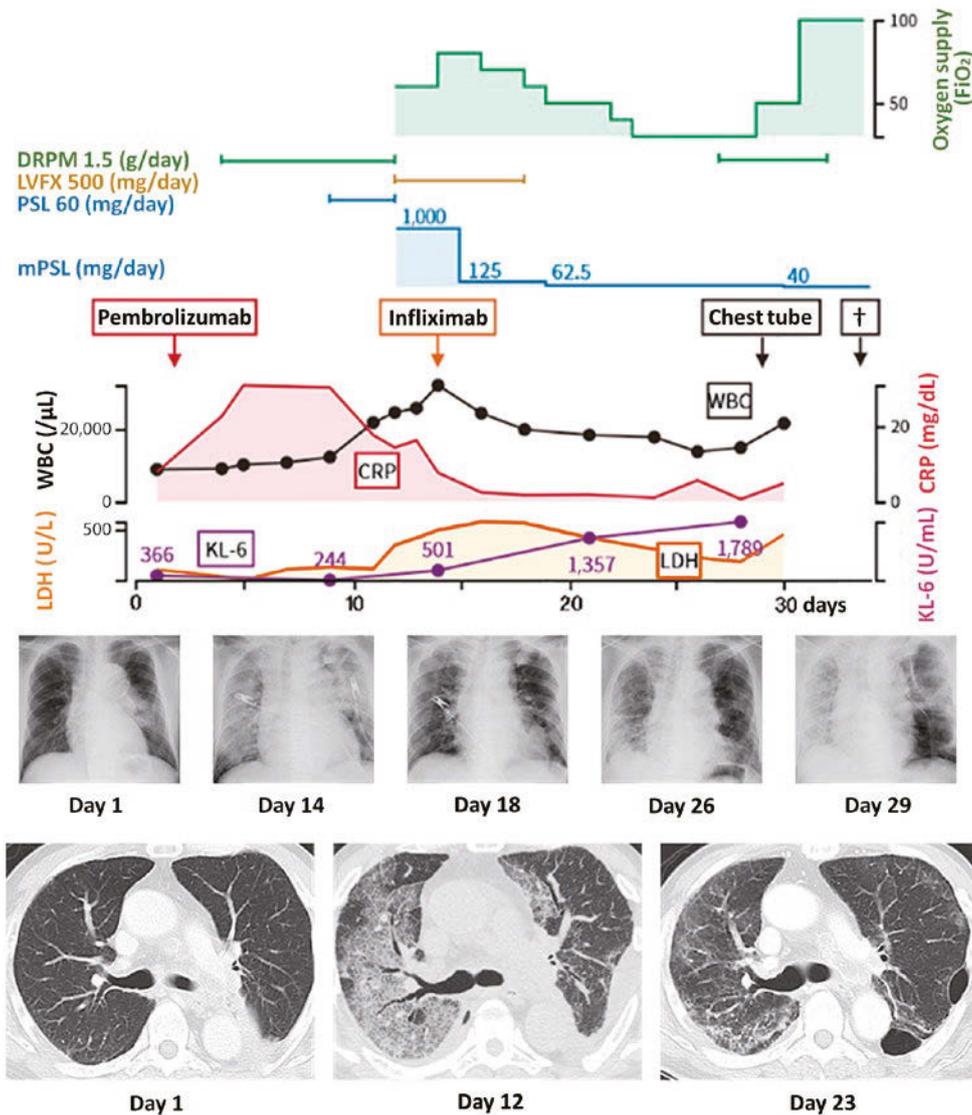


Fig. 2 Patient's clinical course. Pembrolizumab was administered on day 2 and was followed by immune-related lung injury, which was refractory to corticosteroids. The lung injury transiently improved following treatment with infliximab but worsened about two weeks later, leading to lethal respiratory failure. DRPM: doripenem, LVFX: levofloxacin, PSL: prednisolone, mPSL: methylprednisolone.

疫グロブリンなど] 追加が推奨される。しかし、IFX 推奨の根拠となる臨床試験はなく、有効性・安全性を事後検証した報告もない。またIFX 反復投与についてはNCCNガイドライン²⁾に2週間後の単回追加が提案されているが、わが国のガイドライン¹⁾には記載がない。ステロイド治療反応は良好なことが多いが、本例のように急性間質性肺炎/急性呼吸窮迫症候群 (acute interstitial pneumonia/acute respiratory distress syndrome: AIP/ARDS) 画像パターンを呈する症例では肺障害がハイグレードとなり予後不良となる傾向がある⁶⁾ため、免疫抑制剤の使用が検討される。

IFXは大腸炎や炎症性関節炎において有効性が高く、

大腸炎ではグレード2から適応とされ²⁾、反復投与も行われる。ステロイド不応性免疫関連大腸炎96例の後方視解析においてIFXを投与された54例(56%)のうち27例は反復投与され、奏効率44%、奏効までの期間中央値2日と有効性が示されている⁷⁾。一方で肺障害に対するIFXに関しては症例報告を中心に15例が報告されている^{6)8)~14)}、生存8例と死亡7例であった。そのなかでNaidooらによる免疫関連肺障害43例の検討¹³⁾ではIFXが投与された5例すべてが死亡、その内訳は癌死1例、免疫関連肺障害1例、感染症3例と日和見感染が重要な要因であることが示された。生存転帰に関連する臨床背景は不詳であるが、IFX早期投与¹⁰⁾、反復投与¹²⁾での生存

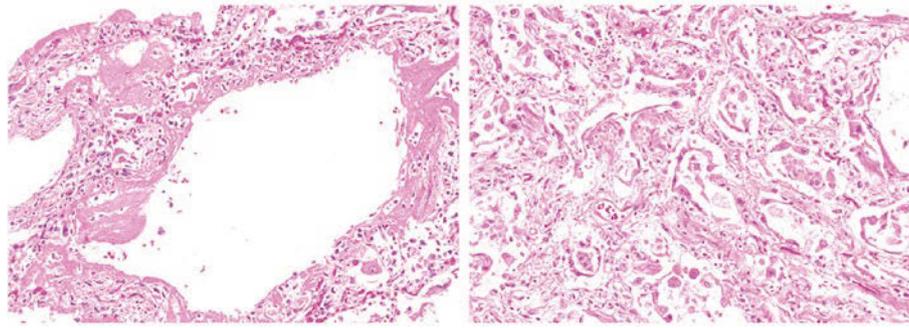


Fig. 3 Microscopic findings at autopsy. Hematoxylin-eosin staining. Representative microscopic images of acute (left) and organizing (right) phases of diffuse alveolar damage were revealed. Alveolar hyaline membrane formation was remarkable in the acute phase, whereas type II pneumocyte hyperplasia and an initial stage of the interstitial fibrosis were noted in the organizing phase.

例が報告されている点は興味深い。

本例の特徴としてIFX投与後に一時改善を得ながら遅発性に再増悪したことが挙げられ、Sawaiらが類似症例を報告している¹⁴⁾。同報告では肺障害出現まで14日間と本例よりも長い¹⁴⁾が、IFX投与後から一時奏効を経て再増悪するまで17日間と経過が類似しており、CT所見(AIP/ARDSパターン)、剖検所見(DAD像)の一致からも同一病態であると推定される。IFX単回投与後の血中半減期は7~12日¹⁵⁾であることから、薬効減退が肺障害再増悪に関与した可能性が指摘されている¹⁴⁾。免疫関連肺障害におけるIFXの有効血中濃度は不明であるが、反復投与による血中濃度の維持は難治性病態の改善に有益である可能性がある。

本例ではPSL 60mg/日、mPSL 1,000mg/日を投与した5日間に肺障害が進行するなかで、IFX投与後は速やかに改善を得ている経過からIFXが奏効したと推察するが、ステロイド遅発性効果の可能性を否定できない。再増悪の誘因について結論を導くことは困難であるが、初回増悪時にガイドライン¹⁾²⁾に基づきステロイド不応性と判断したこと、再増悪時まで減量されてもmPSL 62.5mg/日が継続されていたことを考慮すると、ステロイド減量のみを誘因と考えるより、IFXの薬効減弱に目を向けて投与方法を検討することが、難治例の予後改善のために重要であると思われる。

今回、pembrolizumabによる免疫関連肺障害に対してIFXが有効であり、その効果減退から致死的再増悪を生じたと考えられる1例を報告した。

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) 日本臨床腫瘍学会編. がん免疫療法ガイドライン第2版. 2019年；28-31.
- 2) National Comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines® in partnership with the American Society of Clinical Oncology (ASCO): management of immunotherapy-related toxicities. 2018; 13-4.
- 3) 日本肺癌学会編. 肺癌診療ガイドライン2018年版. 2018；142-7.
- 4) Mok TSK, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2019; 393: 1819-30.
- 5) Yamaguchi T, et al. Pre-existing pulmonary fibrosis is a risk factor for anti-PD-1-related pneumonitis in patients with non-small cell lung cancer: a retrospective analysis. *Lung Cancer* 2018; 125: 212-7.
- 6) Nishino M, et al. PD-1 inhibitor-related pneumonitis in advanced cancer patients: radiographic patterns and clinical course. *Clin Cancer Res* 2016; 22: 6051-60.
- 7) Geukes Foppen MH, et al. Immune checkpoint inhibition-related colitis: symptoms, endoscopic features, histology and response to management. *ESMO Open* 2018; 3: e000278.
- 8) Nishino M, et al. Anti-PD-1-related pneumonitis during cancer immunotherapy. *N Engl J Med* 2015; 373: 288-90.
- 9) Andruska N, et al. Severe pneumonitis refractory to steroids following anti-PD-1 immunotherapy. *BMJ Case Rep* 2018; 2018: bcr2018225937.
- 10) Cooksley T, et al. Early infliximab in life-threatening

- immune-mediated pneumonitis. *QJM* 2019; 112: 929–30.
- 11) Liang X, et al. Severe immune-related pneumonitis with PD-1 inhibitor after progression on previous PD-L1 inhibitor in small cell lung cancer: a case report and review of the literature. *Front Oncol* 2019; 9: 1437.
 - 12) Ortega Sanchez G, et al. Treatment of mycophenolate-resistant immune-related organizing pneumonia with infliximab. *J Immunother Cancer* 2018; 6: 85.
 - 13) Naidoo J, et al. Pneumonitis in patients treated with anti-programmed death-1/programmed death ligand 1 therapy. *J Clin Oncol* 2017; 35: 709–17.
 - 14) Sawai Y, et al. Rapid temporal improvement of pembrolizumab-induced pneumonitis using the anti-TNF- α antibody infliximab. *Drug Discov Ther* 2019; 13: 164–7.
 - 15) Klotz U, et al. Clinical pharmacokinetics and use of infliximab. *Clin Pharmacokinet* 2007; 46: 645–60.

Abstract

Re-exacerbation of immune-related lung injury following transient improvement with infliximab

Itaru Ohsawa^a, Shojiroh Morinaga^b, Mamoru Sasaki^a,
Tomoo Kakimoto^a, Takashi Shimada^a and Naoto Minematsu^a

^aDepartment of Internal Medicine, Hino Municipal Hospital

^bDepartment of Diagnostic Pathology, Hino Municipal Hospital

A 70-year-old male experienced immune-related lung injury that was refractory to corticosteroid therapy following administration of pembrolizumab as first-line treatment for non-small cell lung cancer. The lung injury transiently improved following treatment with infliximab but worsened two weeks later, leading to lethal respiratory failure. An autopsy revealed organizing and acute phases of diffuse alveolar damage, which presumably reflected the primary lung injury and its re-exacerbation, respectively. The withdrawal of infliximab might be associated with the re-exacerbation of the lung injury. The present case suggests that the administration of infliximab for recurrent immune-related lung injury should be considered.