

●症 例

ペムブロリズマブによるMPO-ANCA陽性の肺胞出血の1例

北島真紀子^a 塩谷咲千子^b 細谷 堯永^a
北島 拓真^a 川崎 広平^a 鈴木 朋子^a

要旨：84歳男性。進行膀胱癌に対してペムブロリズマブ (pembrolizumab) が導入された。1コース施行後、発熱、血痰が出現し、CTで両肺にすりガラス影、浸潤影が認められた。血清MPO-ANCAの上昇と、気管支鏡検査で肺胞出血の所見が認められたことから、ANCA関連の肺胞出血と臨床診断され、ペムブロリズマブによる免疫関連有害事象 (irAE) と考えられた。薬剤中止とステロイド治療により改善した。免疫チェックポイント阻害薬のirAEとして、MPO-ANCAが関与する肺胞出血が起こり得ることを示した貴重な症例と考えられる。

キーワード：MPO-ANCA, 免疫チェックポイント阻害薬, 免疫関連有害事象, 肺胞出血
Myeloperoxidase anti-neutrophil cytoplasmic antibody (MPO-ANCA),
Immune checkpoint inhibitor (ICI), Immune-related adverse event (irAE), Alveolar hemorrhage

緒 言

抗programmed cell death-1 (PD-1) 抗体のペムブロリズマブ (pembrolizumab) などの免疫チェックポイント阻害薬 (immune checkpoint inhibitor : ICI) は、従来の殺細胞性抗腫瘍薬や分子標的薬とは全く異なる作用機序を有している。腫瘍免疫においては、抗原提示細胞が腫瘍特異抗原により刺激を受け、抗原提示細胞によりT細胞が活性化され、腫瘍細胞を攻撃して排除している。ここで腫瘍細胞は、PD-1やprogrammed cell death-ligand 1 (PD-L1) といった免疫チェックポイント機構を利用し、T細胞を不活性化して免疫機構から逃避している。ICIは、腫瘍細胞によるT細胞の不活性化を抑制し、T細胞を再活性化することで、抗腫瘍効果を発揮する薬剤である¹⁾。ペムブロリズマブは、さまざまな癌種の臨床試験において有用性が示されており、わが国では2016年に悪性黒色腫の適応を取得して以降、次々と適応が拡大している。一方でICIは、免疫関連有害事象 (immune-related adverse event : irAE) と言われる自己免疫性の副作用を起こすことが報告されている。肺障害はその一つであ

り、時に致命的となり得るため、ICI投与時には注意が必要なirAEである。我々は、ペムブロリズマブのirAEと考えられた、抗好中球細胞質抗体 (myeloperoxidase anti-neutrophil cytoplasmic antibody : MPO-ANCA) 陽性の肺胞出血を呈した1例を経験したので報告する。

症 例

患者：84歳、男性。

主訴：発熱、咳嗽、血痰。

既往歴：72歳時に肺腺癌で右肺下葉切除、79歳時より進行膀胱癌に対して化学療法を継続中。

喫煙歴：20本/日×52年、72歳より禁煙。

家族歴：特記事項なし。

職業：造船業。

アレルギー：なし。

薬剤服薬歴：ミラベグロン (mirabegron), エソメプラゾール (esomeprazole), ロキソプロフェン (loxoprofen), 酸化マグネシウム, 大建中湯, L-アスパラギン酸カルシウム (calcium L-aspartate), アルファカルシドール (alfacalcidol), ナルデメジン (naldemedine), オキシコドン (oxycodone) 徐放錠。

現病歴：20XX年3月、進行膀胱癌に対する2次治療としてペムブロリズマブの投与が開始された。投与1週間後より、発熱、咳嗽、血痰が出現し、当院を受診した。胸部単純X線検査で右下肺野に浸潤影が認められ、胸部CTでは右肺中葉に、周囲にすりガラス影を伴う浸潤影が認められた。細菌性肺炎と診断され、抗菌薬治療が実

連絡先：塩谷 咲千子

〒722-2211 広島県尾道市因島中庄町1962^b

^a JA尾道総合病院呼吸器内科

^b 因島医師会病院呼吸器内科

(E-mail: sio0033@yahoo.co.jp)

(Received 11 Oct 2020/Accepted 25 Jan 2021)

Table 1 Laboratory findings on admission

Hematology		Biochemistry and serology		MPO-ANCA	41.3 EU
WBC	13,800/ μ L	T-bil	0.56 mg/dL	PR3-ANCA	<1.0 EU
Neu	84.2%	AST	35 U/L	Anti-GBM antibody	<2.0 U/mL
Eos	0.5%	ALT	24 U/L	Anti-ds-DNA antibody	10 IU/mL
Bas	0.1%	LDH	194 U/L	Anti-Sm antibody	<1.0 U/mL
Mon	8.2%	γ -GTP	73 U/L	Urinalysis	
Lym	7.0%	BUN	31.1 mg/dL	Protein	(-)
RBC	372×10^4 / μ L	Cr	1.34 mg/dL	Occult blood	(2+)
Hb	11.3 g/dL	Na	139 mmol/L	RBC	1-4/HPF
Ht	36.9%	K	4.9 mmol/L		
MCV	99.4 fL	Cl	104 mmol/L		
Plt	19.7×10^4 / μ L	CRP	25.48 mg/dL		
		IgG	851 mg/dL		
Coagulation		RF	9 IU/mL		
PT	80.0 sec	ANA	$\times 40$		
PT-INR	1.12	KL-6	387 U/mL		
APTT	46.5 sec	SP-D	227 ng/mL		
D-dimer	8.0 μ g/mL	SP-A	81.5 ng/mL		

施されたが、症状は改善せず、画像所見も増悪したため、ペムプロリズマブ投与から14日後に入院した。

入院時現症：身長172.5cm、体重70.1kg、体温36.1 $^{\circ}$ C、血圧115/64mmHg、脈拍89回/分・整、SpO₂93%（室内気）、心音整、呼吸音清、下腿浮腫なし、消化管出血なし、紫斑や皮下出血なし、神経学的所見なし。

入院時検査所見（Table 1）：好中球優位の白血球増多とCRPの著明な上昇が認められ、MPO-ANCAが41.3EUと上昇していた。血清クレアチニン値1.34mg/dLと高値であったが、腎機能障害はペムプロリズマブ投与前から認められており、治療による悪化はなかった。尿定性検査で潜血2+であったが、沈渣で明らかな血尿は認められなかった。

胸部単純X線写真：右中下肺野に浸潤影とすりガラス影が認められた。

胸部CT（Fig. 1b）：右肺中葉を主体として両肺に斑状のすりガラス影と気管支透亮像を伴う浸潤影が認められた。

入院後臨床経過：入院当日、気管支鏡検査が施行され、気管支鏡下で右中葉気管支から活動性出血が認められた（Fig. 2a）。右B⁵より経気管支肺生検（transbronchial lung biopsy：TBLB）と気管支肺胞洗浄が施行され、気管支肺胞洗浄液（bronchoalveolar lavage fluid：BALF）は血性で（Fig. 2b）、細胞診でヘモジデリン貪食マクロファージが認められた。BALF中に悪性細胞や抗酸菌、真菌を含め有意な原因菌は検出されなかった。TBLBの病理所見では、肺胞内に新旧の出血所見が認められた。血管炎や肉芽腫の所見は認められなかった。病理組織学的に血管炎は証明されなかったが、血清MPO-ANCAが高値であり、感染症や悪性腫瘍、全身性エリテ

マトーデスなど、他の膠原病による肺胞出血は否定されたことから、ANCA関連血管炎に伴う肺胞出血と臨床診断され、ペムプロリズマブ投与と症状出現のタイミングから、ペムプロリズマブのirAEと考えられた。肺障害としての重症度はCTCAE Grade 2で、ペムプロリズマブの肺臓炎であれば、一般に、ペムプロリズマブの休薬と初回用量プレドニゾン（prednisolone：PSL）1~2mg/kgの副腎皮質ホルモン剤による治療が推奨される。しかし、肺胞出血は急速に重篤化することがあるため、ステロイドパルス療法〔メチルプレドニゾン（methylprednisolone）1g/日、3日間〕が行われ、その後、維持療法としてPSL 70mg/日（1mg/kg/日）から1週間ごとに漸減された。その結果、発熱や血痰などの臨床症状は改善した。第35病日には、血清MPO-ANCAは4.9 EUまで低下し、画像所見の改善も認められ（Fig. 1c）、第40病日にPSL 30mg/日で退院した。外来で治療が継続され、肺病変の再燃なく経過し、治療開始から6ヶ月後にPSLを終了した。肺病変の治療中に膀胱癌の明らかな進行はなかった。

考 察

ペムプロリズマブを含むICIによる治療では、T細胞の活性化により各臓器において自己免疫疾患に類似した症状を呈するirAEが報告されており、肺障害はその一つである。ICIによる肺障害の発現頻度はメタ解析の結果で約3%と報告されている²⁾³⁾が、肺胞出血の頻度の報告はなく、ペムプロリズマブ投与後に肺胞出血をきたした症例の報告は、自験例を含め3例⁴⁾⁵⁾と稀である。本症例の肺胞出血は、MPO-ANCA陽性であったことから、

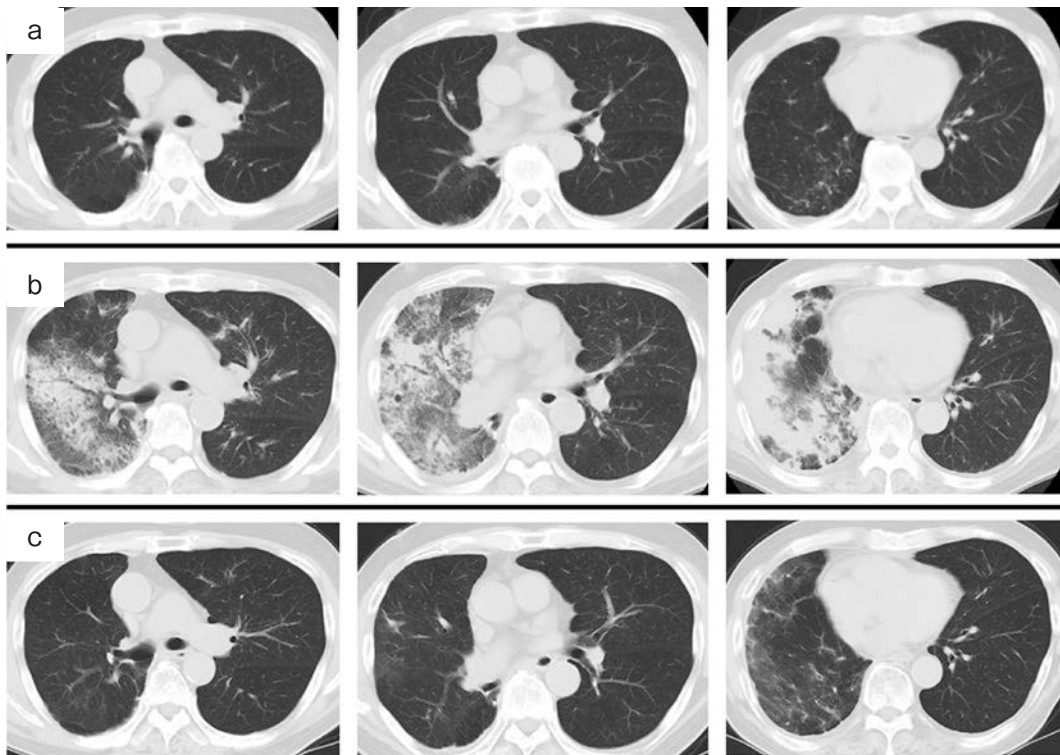


Fig. 1 Computed tomography findings. (a) CT before the initiation of pembrolizumab treatment showed a slight ground glass attenuation in the peripheral area of the right middle lobe. (b) CT on the day of admission showed diffuse patchy ground glass opacities and consolidations with air bronchogram predominantly in the right lung. (c) CT performed 35 days after the withdrawal of pembrolizumab and the start of corticosteroid therapy showed improvement.



Fig. 2 Bronchoscopy findings. (a) Bronchoscopy showed active bleeding from the right middle lobe. (b) Bronchoalveolar lavage fluid from the right B⁵ showed bloody return.

MPO-ANCAが肺胞出血の発症に関与したと考えられる。MPO-ANCAは自己免疫機序により血管内皮障害を引き起こし、小型血管炎から顕微鏡的多発血管炎（microscopic polyangiitis：MPA）の発症に関与していることが知られている⁶⁾。本症例では、副腎皮質ホルモン剤による治療により、抗体価の低下とともに肺病変が改善したことから、MPO-ANCAの関与が示唆される。既報の2例⁴⁾⁵⁾ではANCAを含めた自己抗体は認めておらず、自験例はペムブロリズマブによりMPO-ANCAが関与する

肺胞出血が起こり得ることを示した初めての報告である。既報において、ANCA陽性の悪性黒色腫患者でペムブロリズマブ投与後に多発血管炎性肉芽腫症を発症した症例の報告があり⁷⁾、ANCA陽性患者では、ICI投与によりANCA関連血管炎の発症や増悪を呈する可能性がある⁷⁾⁸⁾。その機序として、ANCA陽性患者では循環血液中のCD4陽性T細胞上のPD-1が異常発現していることが示されており^{7)~9)}、ICI投与によりPD-1/PD-L1経路の免疫抑制が解除され、CD4陽性T細胞からB細胞を介した抗体産生

が亢進し、ANCA関連疾患の発症や増悪が起こると推測される。本症例は、MPO-ANCA陽性で、MPAの主要症候である肺胞出血が認められ、TBLBや肺手術時の検体から血管炎の所見は得られておらず、組織学的な証明はできていないが、厚生労働省難治性血管炎に関する調査研究班の診断基準⁶⁾ではMPA疑いの判定となり、ペムプロリズマブ投与によりANCA産生が亢進してMPAを発症し、肺胞出血に至ったと考えられる。本症例の肺胞出血は、ペムプロリズマブ開始から1週間で発症したが、既報においても、ICI投与後1週間以内にANCA関連血管炎の発症や増悪がみられ⁷⁾⁸⁾、ANCA陽性患者に対するICI投与時には急速に血管炎が悪化することがあり注意が必要である。ただ、本症例は、ペムプロリズマブ投与前のMPO-ANCAを測定しておらず、肺胞出血の前からMPO-ANCA陽性であったのか不明である。一般にICI投与前の膠原病関連検査として抗核抗体までしか実施されないことが多いが、本症例のような報告が増えるようであれば、ICI投与前の血清ANCA測定を検討すべきであろう。

ANCA関連血管炎に伴う肺病変は、両側びまん性に認められることが多いが、左右非対称な分布を示すことがあり、過去の報告では、11例中4例(36.4%)のCTで肺病変に左右差があった¹⁰⁾。本症例でも著明な左右差が認められたが、理由として、既存肺の間質性陰影の存在がICIによる肺障害の危険因子であるとの報告があり¹¹⁾¹²⁾、本症例ではペムプロリズマブ投与前からCTで右肺中葉に軽微なすりガラス影が認められており(Fig. 1a)、右肺優位に病変が出現したと考えられる。

ICIによる肺障害の治療は、薬剤を休薬または中止し、Grade 2以上では副腎皮質ホルモン剤を投与し、重症例ではステロイドパルス療法が検討され¹³⁾、副腎皮質ホルモン剤を開始して48時間以内に改善が認められない場合は、シクロホスファミド(cyclophosphamide)やインフリキシマブ(infliximab)など免疫抑制剤の追加が検討される¹³⁾¹⁴⁾。本症例では、ステロイドパルス療法を含む副腎皮質ホルモン治療により肺病変は速やかに改善したことから、他のICIによる肺障害と同様、肺胞出血においても、副腎皮質ホルモン剤が有効な症例が存在することが示された。ANCA関連血管炎による肺胞出血は、予後に影響する重篤な病態であり、副腎皮質ステロイドに加えて免疫抑制剤を併用することが多い⁶⁾¹⁵⁾。本症例では、副腎皮質ホルモン剤単独の治療で肺病変をコントロールし得たが、ICIによる肺胞出血に対する適切な治療に関しては、症例を蓄積し検討する必要がある。

ペムプロリズマブによると思われるMPO-ANCA陽性の肺胞出血の1例を経験した。本症例は、ICIのirAEとしてMPO-ANCAが関与する肺胞出血が起こり得ること

を示した貴重な症例と考えられる。

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) Iwai Y, et al. Involvement of PD-L1 on tumor cells in the escape from host immune system and tumor immunotherapy by PD-L1 blockade. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002; 99: 12293-7.
- 2) Khunger M, et al. Incidence of pneumonitis with use of programmed death 1 and programmed death-ligand 1 inhibitors in non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of trials. *Chest* 2017; 152: 271-81.
- 3) Nishino M, et al. Incidence of programmed cell death 1 inhibitor-related pneumonitis in patients with advanced cancer: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol* 2016; 2: 1607-16.
- 4) Sugano T, et al. A case of interstitial lung disease with alveolar hemorrhage induced by pembrolizumab. *Onco Targets Ther* 2018; 11: 5879-83.
- 5) 四十坊直貴, 他. ペムプロリズマブ長期奏功後に肺胞出血を呈した肺扁平上皮癌の1例. *肺癌* 2020; 60: 353-7.
- 6) 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業, 難治性血管炎に関する調査研究班, 難治性腎疾患に関する調査研究班, びまん性肺疾患に関する調査研究班)編. ANCA関連血管炎診療ガイドライン2017. 2017.
- 7) van den Brom RRH, et al. Rapid granulomatosis with polyangiitis induced by immune checkpoint inhibition. *Rheumatology (Oxford)* 2016; 55: 1143-5.
- 8) Nabel CS, et al. Anti-PD-1 immunotherapy-induced flare of a known underlying relapsing vasculitis mimicking recurrent cancer. *Oncologist* 2019; 24: 1013-21.
- 9) Wilde B, et al. Aberrant expression of the negative costimulator PD-1 on T cells in granulomatosis with polyangiitis. *Rheumatology (Oxford)* 2012; 51: 1188-97.
- 10) Arulkumaran N, et al. Interstitial lung disease and ANCA-associated vasculitis: a retrospective observational cohort study. *Rheumatology (Oxford)* 2011; 50: 2035-43.
- 11) Nakanishi Y, et al. Pre-existing interstitial lung abnormalities are risk factors for immune checkpoint inhibitor-induced interstitial lung disease in non-small cell lung cancer. *Respir Investig* 2019; 57: 451-9.

- 12) Shimoji K, et al. Association of preexisting interstitial lung abnormalities with immune checkpoint inhibitor-induced interstitial lung disease among patients with nonlung cancers. *JAMA Netw Open* 2020; 3: e2022906.
- 13) 日本呼吸器学会薬剤性肺障害の診断・治療の手引き 第2版作成委員会. 薬剤性肺障害の診断・治療の手引き 第2版. 2018.
- 14) 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. *J Clin Oncol* 2018; 36: 1714-68.
- 15) Khan SA, et al. Outcome of patients with small-vessel vasculitis admitted to a medical ICU. *Chest* 2007; 131: 972-6.

Abstract

A case of MPO-ANCA-positive alveolar hemorrhage induced by pembrolizumab

Makiko Kitajima^a, Sachiko Shioya^b, Takatsune Hosoya^a,
Takuma Kitajima^a, Kouhei Kawasaki^a and Tomoko Suzuki^a

^aDepartment of Pulmonary Medicine, JA Onomichi General Hospital

^bDepartment of Pulmonary Medicine, Innoshima Medical Association Hospital

An 84-year-old man with advanced bladder cancer had received pembrolizumab as second-line chemotherapy. One week after the initiation of pembrolizumab therapy, he had symptoms of fever and blood sputum. Computed tomography scan showed bilateral ground glass opacities and consolidations. Bronchoscopy showed active bleeding from the right middle lobe, and bronchoalveolar lavage fluid revealed alveolar hemorrhage pattern. The serum level of myeloperoxidase anti-neutrophil cytoplasmic antibody (MPO-ANCA) was high (41.3 EU). Based on these findings, a diagnosis of MPO-ANCA-positive alveolar hemorrhage induced by pembrolizumab was made. The clinical findings were improved rapidly by corticosteroid therapy and withdrawal of pembrolizumab. This is an important case of alveolar hemorrhage associated with MPO-ANCA as an immune-related adverse event of immune checkpoint inhibitor therapy.