

●症 例

ニボルマブ投与中に発症したスエヒロタケによる アレルギー性気管支肺真菌症の1例

西村 好史^a 眞田 莉花^b 中 康彦^a
川口健太郎^a 宮崎こずえ^a 亀井 克彦^c

要旨：症例は70歳女性。耳下腺癌に対するニボルマブ（nivolumab）投与中に胸部CT上の右肺下葉浸潤影、粘液栓の出現に加え、咳嗽、喀痰といった呼吸器症状が出現したため気管支鏡検査を行った。末梢血好酸球数増多、粘液栓内の糸状菌染色陽性、CTで中枢性気管支拡張、中枢気管支内粘液栓、高吸収な粘液栓を認め、気管支洗浄液からスエヒロタケ（*Schizophyllum commune*）が培養され、特異的IgE陽性であったことから*S. commune*によるアレルギー性気管支肺真菌症と診断した。

キーワード：免疫チェックポイント阻害薬、アレルギー性気管支肺真菌症、スエヒロタケ、抗真菌薬治療、メポリズマブ

Immune checkpoint inhibitor, Allergic bronchopulmonary mycosis (ABPM), *Schizophyllum commune*, Antifungal therapy, Mepolizumab

緒 言

免疫チェックポイント阻害薬はさまざまな癌腫に対して頻用されており、多様な免疫関連有害事象が報告されている。肺病変としてはorganizing pneumonia, nonspecific interstitial pneumonia, hypersensitivity pneumonitis, diffuse alveolar damageを含む肺臓炎の頻度が高い¹⁾が、気管支喘息の増悪²⁾を含むアレルギー性疾患も報告されている。今回我々はニボルマブ（nivolumab）投与中の患者において当初、CT上の肺野浸潤影として指摘され、咳嗽、喀痰として発症した*Schizophyllum commune*によるアレルギー性気管支肺真菌症（allergic bronchopulmonary mycosis：ABPM）を経験した。全身性ステロイド投与ができず、抗真菌薬および抗IL-5抗体の投与により軽快したという点においても示唆に富む症例であったため報告する。

症 例

患者：70歳，女性。

主訴：咳嗽，喀痰。

既往歴：高血圧，胃潰瘍，逆流性食道炎，不眠症。

喫煙歴：なし。

環境：木造家屋。粉塵曝露歴なし。

ペット飼育歴：なし。

アレルギー歴：特記事項なし。

使用薬：ランソプラゾール（lansoprazole）、酸化マグネシウム（magnesium oxide）、メコバラミン（mecobalamin）、プロチゾラム（brotizolam）。

現病歴：20XX-3年に右耳下腺扁平上皮癌と診断され、化学放射線治療が行われた。脳転移、肺転移の再発に対して当院耳鼻咽喉科において20XX-2年5月からニボルマブの投与が開始され、脳転移、肺転移はともに縮小した。20XX-1年3月に胸部CT上、右肺下葉に浸潤影が出現したため、当科へ紹介された。経過観察したところ浸潤影が拡大し、気管支内粘液栓を認めたため20XX年2月に気管支鏡検査目的で1回目の入院を行った。粘液栓を回収して検査へ提出したが、細胞診では悪性所見を認めず、一般細菌・真菌培養は陰性であった。*Mycobacterium avium* complexが培養されたが、周囲に散布影が乏しく浸潤影の増大・縮小を繰り返す病変であり、粘液栓を伴っていることから肺非結核性抗酸菌症の典型的な経過やCT所見とはいえず、症状も乏しかった

連絡先：西村 好史

〒739-0041 広島県東広島市西条町寺家513

^a 国立病院機構東広島医療センター呼吸器内科

^b 庄原赤十字病院内科

^c 千葉大学真菌医学研究センター臨床感染症分野
(E-mail: nishimura.yoshifumi.jf@mail.hosp.go.jp)

(Received 31 Jan 2022/Accepted 9 May 2022)

Table 1 Laboratory findings on the second admission

Hematology		Biochemistry		Serology	
WBC	7,000/μL	TP	6.2 g/dL	IgE	118.6 IU/mL
Neu	62.4%	Alb	4.1 g/dL	KL-6	174 U/mL
Ly	15%	T-bil	0.25 mg/dL	β-D-glucan	≤5.0 pg/mL
Mo	3.3%	AST	13 U/L	PR3-ANCA	<1.0 U/mL
Eos	17.7%	ALT	10 U/L	MPO-ANCA	<1.0 U/mL
Baso	0.4%	ALP	301 U/L	Specific IgE	
RBC	525 × 10 ⁴ /μL	LDH	204 U/L	<i>Schizophyllum commune</i>	
Hb	15.1 g/dL	BUN	15.1 mg/dL		positive
Ht	46%	Cr	0.64 mg/dL	Culture of bronchial lavage	
Plt	24.3 × 10 ⁴ /μL	Na	142 mmol/L	<i>S. commune</i>	
		K	4.9 mmol/L		
		Cl	104 mmol/L		
		CRP	0.53 mg/dL		



Fig. 1 Chest computed tomography (CT) findings. (A, B) Chest CT shows consolidation in the right lower lobe of the lung with high-attenuation mucus on the first admission. (C) One year later, the infiltration and mucus plugs had disappeared, and central bronchiectasis was observed.

ため、肺病変については経過観察し、ニボルマブを継続した。20XX年5月から咳嗽、喀痰が出現したことに加え、7月の胸部CTでは右肺下葉の浸潤影が拡大し、血液検査では好酸球増多がみられた。同時期に口腔粘膜炎が増悪したことからニボルマブを休薬し、20XX年8月に肺病変精査のため気管支鏡検査目的で2回目の入院を行った。

身体所見：身長157 cm，体重41 kg，BMI 16.6 kg/m²，脈拍65回/分，血圧122/77 mmHg，体温36.0℃，呼吸数16回/分，室内気でSpO₂ 97%，呼吸音は右下胸部でrhonchiが聴取された。心雑音なし。下腿浮腫なし。

血液検査所見 (Table 1)：末梢血白血球数は7,000/μL，好酸球は17.7%と増加していた。血清IgEは基準値内であった。

胸部単純X線写真：右下肺野に浸潤影を認めた。

胸部CT (Fig. 1A, B)：右肺S⁸に浸潤影を認め、内部には高吸収な粘液栓を疑う所見を認めた。

入院後の経過：気管支鏡検査を施行したところ、気管支粘膜は全体的に発赤し、浮腫状であり、右下葉支は粘液栓で閉塞していた。粘液栓を回収し、検査へ提出した。細胞診ではCharcot-Leyden結晶、糸状菌を認めた (Fig. 2)。抗酸菌塗抹・培養はともに陰性であった。気管支洗浄液



Fig. 2 Cytology of bronchial lavage fluid shows branching hyphae.

の真菌培養で得られた糸状菌の同定が困難であり、千葉大学真菌医学研究センターへ依頼したところ、遺伝子検査により*Schizophyllum commune*と同定された。血清IgEは97.7 IU/mLと基準値内であったが、抗*S. commune* IgEは陽性であった。以上の結果から*S. commune*による

ABPMと診断した。気管支鏡検査後に自覚症状が改善したこと、感染を伴う口腔粘膜炎の治療中であったことから本人がABPMに対する全身性ステロイドによる治療の見合わせを希望し、経過観察を行った。

口腔粘膜炎のため全身性ステロイド投与が困難な状態が続いていたが、胸部CTでは中枢性気管支拡張および浸潤影の拡大がみられたため、20XX+1年6月にイトラコナゾール (itraconazole : ITCZ) 200mg/日の内服を開始した。1ヶ月経過した時点で喀痰について自覚症状はわずかに改善したものの、労作時呼吸困難と胸部単純X線写真上の変化はみられなかった。効果が不十分かつ他の薬剤の使用も困難であると判断し、難治性気管支喘息に準じてメポリズマブ (mepolizumab) 100mgを2回投与した。この際、適応外使用であるため患者へ十分な説明を行い、同意を得た。咳嗽、喀痰は消失、労作時呼吸困難は改善し、20XX+1年9月の胸部CT上 (Fig. 1C) においても浸潤影が消退した。20XX+2年5月でITCZ内服を終了し、同年9月の胸部CTでは気管支拡張が残存するものの浸潤影、粘液栓は消失したままであり、呼吸器症状の再燃はみられていない。またニボルマブは再開されないまま、耳下腺癌の再増大はなく経過している。

考 察

耳下腺癌への免疫チェックポイント阻害薬治療中に胸部CT上、肺野浸潤影、高吸収な粘液栓が出現した症例に対して2回にわたり気管支鏡検査を行い、1回目の検査では*M. avium* complex、2回目の検査では*S. commune*が培養された。CT所見として中枢性気管支拡張、中枢気管支内粘液栓、高吸収な粘液栓 (high attenuation mucoid impaction) がみられ、気管支洗浄液で糸状菌培養陽性、粘液栓内の糸状菌染色陽性、末梢血好酸球数増多、糸状菌に対する特異的IgE陽性といった7項目を満たしたことからAsanoらの診断基準³⁾に基づいてABPMと診断した。

ABPMの主な原因真菌は*Aspergillus fumigatus*を中心とした*Aspergillus*属とされている。今回、原因菌となった*S. commune*は担子菌類として自然界に広く分布しており、非病原菌とみなされてきたが、1993年に初めてABPMの原因菌として報告された⁴⁾ことを嚆矢に、近年国内を中心に*S. commune*によるABPMの報告が続いている。亀井らは*S. commune*によるABPMの症例ではアレルギー性気管支肺アスペルギルス症 (allergic bronchopulmonary aspergillosis : ABPA) と比較して気管支喘息発作を合併する頻度が低かったと報告しており⁵⁾、本症例でも経過中、労作時呼吸困難はみられたが気管支喘息発作を疑う発作性の呼吸困難、喘鳴はみられなかった。

ABPMのリスク因子として嚢胞性線維症、気管支喘

息、気管支拡張症といった疾患が挙げられるが、本症例ではニボルマブ開始前にこれらの疾患が指摘されていないことから、ニボルマブがABPMの誘発因子となったことが疑われる。免疫チェックポイント阻害薬による免疫関連有害事象のうち、肺障害としては一般的に器質化肺炎やnonspecific interstitial pneumoniaといった肺臓炎が知られているが、気管支喘息²⁾や好酸球性肺炎⁶⁾といったアレルギー性疾患が抗PD-1抗体投与後に生じることも報告されている。我々が検索した限り、免疫チェックポイント阻害薬投与後にABPMを発症した報告は海外文献として2報⁷⁾⁸⁾のみであり、稀であると考えられた。なお、いずれの報告も*Aspergillus*が原因菌であり、本症例は免疫チェックポイント阻害薬投与後に*S. commune*によるABPMを発症した症例として初の報告である。

抗PD-1抗体はPD-1とPD-L1/PD-L2との相互作用を阻害し、腫瘍特異的T細胞が抗原を認識してエフェクター機能を発揮することで腫瘍細胞の排除を促す⁹⁾。肺内の樹状細胞にはPD-L2が高発現しており、気道過敏性とTh2サイトカインの抑制をもたらしているが、抗PD-1抗体はPD-1とPD-L2の相互作用を阻害することにより2型炎症を誘導しうる¹⁰⁾。ABPAはIL-4、IL-5の過剰分泌に示されるように抗原特異的な2型炎症と関連しており¹¹⁾、本症例においては何らかの形で気管支へ定着した*S. commune*に対して抗PD-1抗体の投与が2型炎症を誘導し、粘液産生、気管支拡張が生じたという機序が考えられた。

ABPAにおける治療の主体は全身性ステロイド投与であり¹²⁾、奏効率の向上やステロイド減量を目的としてITCZが併用される¹³⁾が、本症例では感染を伴う口腔粘膜炎に加え気管支鏡検査時に*M. avium* complexが培養されており、ステロイドの使用が困難であった。*S. commune*によるABPMにおいてもITCZの奏効が報告されており¹⁴⁾、ITCZ内服による治療を行った。その後、メポリズマブを追加投与したところ自覚症状、画像所見が著明に改善したため、ITCZ、メポリズマブ両者が有効であったと判断した。ただし本症例においてメポリズマブ投与は保険適用外であり、患者への十分な説明、同意に加え症状詳記、倫理委員会の許可 (番号 : 2021-47) を要した。症例集積においてABPAの患者へメポリズマブを投与することで増悪頻度、経口コルチコステロイドの投与量が減少したと報告されており¹⁵⁾、今後ランダム化比較試験や観察研究による検証が待たれる。

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) Shannon VR, et al. Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC) 2020 clinical practice recommendations for the management of immune-related adverse events: pulmonary toxicity. *Support Care Cancer* 2020; 28: 6145–57.
- 2) 磯野泰輔, 他. 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. *日呼吸会誌* 2019 ; 8 : 278–82.
- 3) Asano K, et al. New clinical diagnostic criteria for allergic bronchopulmonary aspergillosis/mycosis and its validation. *J Allergy Clin Immunol* 2021; 147: 1261–8
- 4) Kamei K, et al. Allergic bronchopulmonary mycosis caused by the basidiomycetous fungus *Schizophyllum commune*. *Clin Infect Dis* 1994; 18: 305–9.
- 5) 亀井克彦, 他. 臨床検体より *Schizophyllum commune* が分離された症例の検討. *日医真菌会誌* 1999 ; 40 : 175–81.
- 6) Jodai T, et al. A potential mechanism of the onset of acute eosinophilic pneumonia triggered by an anti-PD-1 immune checkpoint antibody in a lung cancer patient. *Immun Inflamm Dis* 2019; 7: 3–6.
- 7) Pradere P, et al. Allergic broncho-pulmonary aspergillosis following treatment with an anti-programmed cell death protein 1 monoclonal antibody therapy. *Eur J Cancer* 2017; 75: 308–9.
- 8) Donato AA, et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis presumably unmasked by PD-1 inhibition. *BMJ Case Rep* 2019; 12: e227814.
- 9) Vasaturo A, et al. Clinical implications of co-inhibitory molecule expression in the tumor microenvironment for DC vaccination: a game of stop and go. *Front Immunol* 2013; 4: 417.
- 10) Singh AK, et al. Role of PD-L1 and PD-L2 in allergic diseases and asthma. *Allergy* 2011; 66: 155–62.
- 11) Skov M, et al. Increased antigen-specific Th-2 response in allergic bronchopulmonary aspergillosis (ABPA) in patients with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 1999; 27: 74–9.
- 12) Agarwal R, et al. A randomized trial of itraconazole vs prednisolone in acute-stage allergic bronchopulmonary aspergillosis complicating asthma. *Chest* 2018; 153: 656–64.
- 13) Stevens DA, et al. A randomized trial of itraconazole in allergic bronchopulmonary aspergillosis. *N Engl J Med* 2000; 342: 756–62.
- 14) 石黒 卓, 他. イトラコナゾールの中止後に再発したスエヒロタケによる気管支粘液栓の1例. *日呼吸会誌* 2009 ; 47 : 296–303.
- 15) Schleich F, et al. Mepolizumab for allergic bronchopulmonary aspergillosis: report of 20 cases from the Belgian Severe Asthma Registry and review of the literature. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020; 8: 2412-3.e2.

Abstract

A case of allergic bronchopulmonary mycosis that developed during treatment with nivolumab

Yoshifumi Nishimura^a, Rika Sanada^b, Yasuhiko Naka^a,
Kentaro Kawaguchi^a, Kozue Miyazaki^a and Katsuhiko Kamei^c

^aDepartment of Respiratory Medicine, National Hospital Organization Higashihiroshima Medical Center

^bDepartment of Internal Medicine, Shobara Red Cross Hospital

^cMedical Mycology Research Center, Chiba University

A 70-year-old female with respiratory symptoms of coughing and sputum underwent bronchoscopy after chest computed tomography (CT) revealed consolidation and mucus plugs in the right lower lobe of her lung, during treatment with nivolumab. Fungal hyphae were present in the bronchial mucus plugs, and *Schizophyllum commune* was cultured from the bronchial lavage fluid. We diagnosed the patient with allergic bronchopulmonary mycosis based on the following diagnostic criteria: peripheral blood eosinophilia; a positive result for specific immunoglobulin E test against *S. commune*; central bronchiectasis, and high attenuation mucus plugs on chest CT.