

●症 例

ペムブロリズマブ投与中に肺 *Mycobacterium avium* 症が増悪した肺癌の1例

平林 太郎 曾根原 圭 野沢 修平
生山 裕一 小松 雅宙 花岡 正幸

要旨：症例は74歳男性。肺腺癌ステージIVB期の診断後、1次治療で細胞傷害性抗癌薬とペムブロリズマブ (pembrolizumab) 併用治療を開始した。肺癌診断時、気管内分泌物の培養で *Mycobacterium avium* が同定された。治療開始13ヶ月後、肺癌は縮小を維持していたが、両肺の浸潤影が増悪した。ペムブロリズマブは休薬し、肺 *M. avium* 症に対して多剤併用治療を開始した。5ヶ月後、陰影は改善した。免疫チェックポイント阻害薬と肺 *M. avium* 症の関連は不明な点が多いため、貴重な症例と考え報告する。

キーワード：肺癌, 免疫療法, ペムブロリズマブ, 肺非結核性抗酸菌症, マイコバクテリウム・アビウム
Lung cancer, Immunotherapy, Pembrolizumab, Pulmonary nontuberculous mycobacteriosis, *Mycobacterium avium*

緒 言

抗PD-1モノクローナル抗体であるペムブロリズマブ (pembrolizumab) は、進行・再発非小細胞肺癌に対する有効性が示されている薬剤であり、最近では1次治療として細胞傷害性抗癌薬との併用治療が広く行われている。免疫チェックポイント阻害薬 (immune checkpoint inhibitor: ICI) は、肺障害、皮膚障害、内分泌障害といった特有の有害事象を発症し、免疫関連有害事象としてよく知られている¹⁾²⁾。しかし、ICIと感染症合併との関連性の報告は乏しく不明である³⁾。今回、我々はペムブロリズマブ投与中に肺 *Mycobacterium avium* 症が増悪したが、多剤併用治療が奏効し、ペムブロリズマブ休薬後も抗腫瘍効果が持続している症例を経験したので報告する。

症 例

患者：74歳、男性。

主訴：右季肋部痛、全身倦怠感。

既往歴：高血圧症、前立腺肥大症。

生活歴：喫煙10本/日×20年間。

現病歴：20XX年5月、右季肋部痛と全身倦怠感が出現し、近医を受診した。全身精査で、右上葉肺癌が疑われ、

6月1日に当科紹介受診となった。

初診時現症：ECOGパフォーマンスステータス2、身長162cm、体重42kg、BMI 16.0kg/m²、体温36.4℃、血圧127/68mmHg、脈拍78回/分、SpO₂ 97% (室内気)、呼吸回数12回/分、右下肺で呼吸音減弱を認めた。

初診時検査所見：WBC 19,230/μL、Hb 12.2g/dL、Plt 44.0×10⁴/μL、TP 6.0g/dL、Alb 3.1g/dL、AST 19U/L、ALT 11U/L、LDH 356U/L、BUN 12.6mg/dL、Cre 0.77mg/dL、CRP 0.96mg/dL、CEA 2.1ng/mL、SCC 15.1ng/mL、NSE 52.8ng/mL。

初診時画像所見：胸部CT (Fig. 1A, B) では右上葉に腫瘤影、右胸水を認めた。両肺に浸潤影は認めなかった。気管支鏡検査では左上大区支に膿性分泌物を認めた。FDG-PET/CT (Fig. 1C) では右上葉、右胸壁、肝、副腎、小腸、骨にFDGの集積を認めた。

入院後経過：気管支鏡検査で、右上葉の腫瘤から腺癌が検出され、右上葉肺腺癌cT4N3M1c stage IVB、ADR、HEP、PLE、OSS、OTHと確定診断した。Programmed cell death ligand-1 (PD-L1) は、tumor proportion scoreで90% (22C3抗体) の発現を認め、MET exon 14 skipping陽性であった。気管内分泌物の抗酸菌培養 (2週間) で *M. avium* が同定された。6月11日、1次治療として、カルボプラチン (carboplatin, AUC 5)、ナブパクリタキセル (nab-paclitaxel, 100mg/m²)、ペムブロリズマブ (200mg) 併用治療を開始した。6月16日、小腸転移が穿孔し小腸部分切除術を施行した。2コース目施行中、Grade 3の細菌性肺炎を発症しタゾバクタム/ピペラシリン (tazobactam/piperacillin: TAZ/PIPC) を11日間使

連絡先：曾根原 圭

〒390-8621 長野県松本市旭3-1-1

信州大学医学部内科学第一教室

(E-mail: sonenpon@shinshu-u.ac.jp)

(Received 24 Mar 2022/ Accepted 25 May 2022)

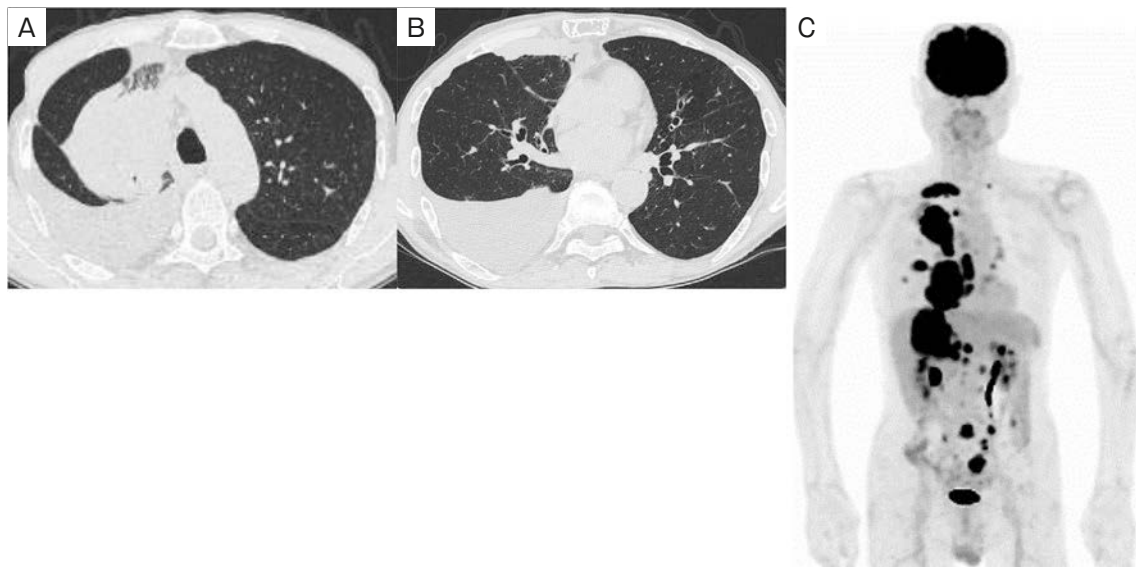


Fig. 1 Imaging findings at first visit. (A, B) Chest CT showed a tumor in the upper lobe of the right lung and did not show infiltration shadows in either lung. (C) FDG-PET/CT showed FDG accumulation in the right upper lobe, right chest wall, liver, adrenal gland, small intestine, and bone. CT: computed tomography, FDG: fluorodeoxyglucose, PET: positron emission tomography.

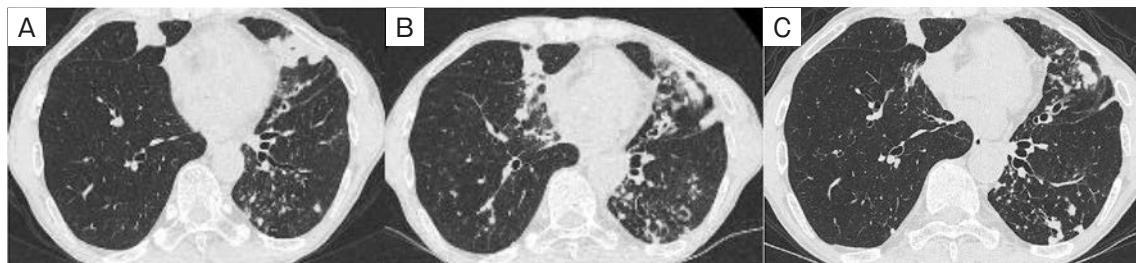


Fig. 2 Chest CT performed (A) 4 months after the induction of the first-line treatment (after six cycles of pembrolizumab), (B) 13 months after the induction of the first-line treatment (after 16 cycles of pembrolizumab), (C) 18 months after the induction of pembrolizumab (5 months after the induction of *Mycobacterium avium* treatment). (A, B) The infiltration shadows in the middle right lobe and lingular segment of the left lobe intensified with pembrolizumab administration. (C) Improvement after induction treatment for *M. avium*.

用し改善した。有意な骨髄抑制は認めなかったが、前述の経過から3コース目以降は細胞傷害性抗癌薬の併用は困難と考え、8月14日からペムブロリズマブ単剤(200mg, 3週間ごと)で継続する方針とした。ペムブロリズマブの抗腫瘍効果は部分奏効で、右上葉腫瘍は縮小し胸水は消失した。抗腫瘍効果は持続していたが、1次治療開始から4ヶ月後、胸部CTで両肺の浸潤影が増悪した(Fig. 2A)。さらに9ヶ月後、胸部CTで右中葉と左舌区の浸潤影は一部縮小したが、両肺の小粒状影は増悪し、全体的に陰影は増悪していた(Fig. 2B)。ペムブロリズマブ投与中に採取した喀痰抗酸菌培養で*M. avium*が同定され、肺*M. avium*症の増悪と診断し、ペムブロリズマ

ブは16コースで休薬した(最終投与日は、20XX+1年6月18日)。

20XX+1年7月16日からリファンピシン(rifampicin: RFP) 450mg/日、エタンブトール(ethambutol: EB) 500mg/日、クラリスロマイシン(clarithromycin: CAM) 800mg/日による多剤併用治療を開始した。12月21日、胸部CTで両肺の浸潤影は改善し(Fig. 2C)、喀痰抗酸菌培養で陰性化を確認した。ペムブロリズマブ最終投与から6ヶ月(1次治療開始から18ヶ月)経過しているが、右上葉腫瘍は縮小を維持している。

Table 1 Summary of reported lung cancer patients whose pulmonary NTM worsened during treatment with immune checkpoint inhibitors

	Case 1	Case 2	Case 3	Case 4	Case 5	This case
Bacterial species	<i>M. avium</i>	<i>M. avium</i>	<i>M. avium</i>	<i>M. massiliense</i>	<i>M. abscessus</i>	<i>M. avium</i>
Sex	Female	Male	Male	Male	Male	Male
Age, years	78	80	66	80	69	74
Type of ICI	Nivolumab	Atezolizumab	Nivolumab (atezolizumab)	Nivolumab	Pembrolizumab	Pembrolizumab
Combination of chemotherapy	(-)	(-)	(-)	(-)	(+) Four cycles	(+) Two cycles
Line of immunotherapy	Third	Second	Fourth	Second	First	First
Cycles of ICI	38	24	6 (nivolumab) 4 (atezolizumab)	12	6	16
PD-L1 TPS, %	Unknown	Unknown	<1	Unknown	100	90
Time to exacerbation of NTM, months	17	17	19	17	Unknown	13
Reference	14	14	14	7	6	

ICI: immune checkpoint inhibitor, PD-L1: programmed cell death ligand-1, TPS: tumor proportion score, NTM: nontuberculous mycobacteriosis, *M.*: *Mycobacterium*.

考 察

今回、我々は肺腺癌に対してペムプロリズマブ投与中に肺 *M. avium* 症が増悪した症例を経験した。肺癌と肺非結核性抗酸菌症の合併に関して、Tsujiらは、肺非結核性抗酸菌症の症例の3.9%に肺癌が合併し、菌種は、*M. avium* が31%であり、肺癌の組織型は腺癌が62.1%であったと報告している⁴⁾。肺非結核性抗酸菌症を有する肺癌症例のうち、7例が細胞傷害性抗癌薬を使用され、2例(28.6%)で肺非結核性抗酸菌症の増悪を認めた⁴⁾。ステロイド使用が肺非結核性抗酸菌症の増悪と関連を示唆する報告もある⁵⁾ ことから、細胞傷害性抗癌薬に関しては、薬剤による免疫抑制が肺非結核性抗酸菌症の増悪リスク因子となると考えられた。Okamotoらは、肺扁平上皮癌に対して細胞傷害性抗癌薬とペムプロリズマブの併用療法で肺 *M. abscessus* 症が増悪した症例を報告している⁶⁾。この報告では、併用療法4コース終了後、ペムプロリズマブの維持療法を2コース終了時に肺 *M. abscessus* 症の増悪を確認したことから両薬剤が原因と考えられたが、本症例は、細胞傷害性抗癌薬は2コースの使用であること、ペムプロリズマブ単剤長期投与中に経時的に肺の陰影が増悪したことから肺 *M. avium* 症の増悪は、ICIが原因と考えた。しかし、ICIと肺非結核性抗酸菌症の増悪との関連性は不明点が多く、改善したという報告と悪化したという報告がある⁷⁾⁸⁾。改善する理由としては、PD-1/PD-L1経路を阻害することで疲弊したT細胞を活性化するためである。悪化する理由としては、PD-1経路の阻害により自己に対する過剰な免疫応答が発現するためである⁹⁾。非小細胞肺癌に対してICIを使用された症例

と肺結核の関連性を検討した報告では、肺結核は潜在的な結核菌感染に対する過剰な免疫応答により再活性化し発症したと述べられている¹⁰⁾。肺癌に対するペムプロリズマブの抗腫瘍効果が良好であった本症例で *M. avium* 症が増悪したのは、肺結核の発症と同様に過剰な免疫応答が原因と考えられた。免疫関連有害事象に関して、1次治療でのICIの使用、腫瘍内PD-L1高発現、ICIの長期使用が免疫関連有害事象の発症因子とする報告があり^{11)~13)}、本症例ではすべてに合致した。肺癌に対してICI投与中に肺非結核性抗酸菌症が増悪した報告例をTable 1に示す⁶⁾⁷⁾¹⁴⁾。Fujitaらの、肺 *M. avium* 症が増悪した3例の報告では、ICIを38コース、24コース、10コースと長期投与していた。ICIが長期投与できた点は本症例と合致しているが、前述の3例は、ICIは2次治療以降に使用され、腫瘍内PD-L1発現も1例が陰性、2例が不明であった¹⁴⁾。症例数が少なくICI長期投与以外の共通点を認めていないことから免疫関連有害事象としての肺 *M. avium* 症の増悪因子に関してはさらに検討が必要である。本症例は、多剤併用治療開始後、抗酸菌培養は陰性化し肺の陰影も改善したことから、肺癌が再発した場合、ペムプロリズマブの再開が検討されるが、肺 *M. avium* 症が再燃する可能性がある。2次治療は、*MET* exon 14 skipping陽性であることからMET阻害薬の使用が検討される。肺非結核性抗酸菌症合併肺癌の症例に、ICIを使用する場合、肺非結核性抗酸菌症の増悪も念頭におき、注意深く経過観察する必要がある。

今後、肺癌に対するICIの使用増加が予想されることから、ICIと肺非結核性抗酸菌症との因果関係の解明は重要であり、さらなる症例の集積が望まれる。

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) Reck M, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2016; 375: 1823-33.
- 2) Gandhi L, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy in metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2018; 378: 2078-92.
- 3) Fujita K, et al. Emerging concerns of infectious diseases in lung cancer patients receiving immune checkpoint inhibitor therapy. *Respir Med* 2019; 146: 66-70.
- 4) Tsuji T, et al. Analysis of the impact of lung cancer treatment on nontuberculous mycobacterial lung diseases. *Respir Investig* 2017; 55: 45-50.
- 5) Kobashi Y, et al. Clinical analysis of pulmonary *Mycobacterium avium* complex disease in association with corticosteroid treatment. *J Infect Chemother* 2003; 9: 68-74.
- 6) Okamoto M, et al. Exacerbation of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease in a patient with advanced non-small-cell lung cancer during treatment with PD-1 inhibitor and chemotherapy. *Respir Med Case Rep* 2021; 34: 101529.
- 7) 山川英晃, 他. 肺癌に対してニボルマブ投与中に発症した *Mycobacterium massiliense* による肺非結核性抗酸菌症の1例. *結核* 2019 ; 94 : 377-81.
- 8) Ishii S, et al. Improvement of *Mycobacterium abscessus* pulmonary disease after nivolumab administration in a patient with advanced non-small cell lung cancer. *Intern Med* 2018; 57: 3625-9.
- 9) 小川尚彦, 他. 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. *日呼吸会誌* 2020 ; 9 : 174-7.
- 10) van Eeden R, et al. Tuberculosis infection in a patient treated with nivolumab for non-small cell lung cancer: case report and literature review. *Front Oncol* 2019; 9: 659.
- 11) Sonehara K, et al. Predictive factors correlated with the development of immune-related adverse events in patients with non-small cell lung cancer treated with immune checkpoint inhibitors. *Cancer Manag Res* 2022; 14: 427-35.
- 12) Eun Y, et al. Risk factors for immune-related adverse events associated with anti-PD-1 pembrolizumab. *Sci Rep* 2019; 9: 14039.
- 13) Sugisaka J, et al. Relationship between programmed cell death protein ligand 1 expression and immune-related adverse events in non-small-cell lung cancer patients treated with pembrolizumab. *JMA J* 2020; 3: 58-66.
- 14) Fujita K, et al. Development of *Mycobacterium avium* complex lung disease in patients with lung cancer on immune checkpoint inhibitors. *Open Forum Infect Dis* 2020; 7: ofaa067.

Abstract

A case of lung cancer with exacerbated *Mycobacterium avium* lung disease under pembrolizumab treatment

Taro Hirabayashi, Kei Sonehara, Shuhei Nozawa,
Yuichi Ikuyama, Masamichi Komatsu and Masayuki Hanaoka
First Department of Internal Medicine, Shinshu University School of Medicine

A 74-year-old man with stage IVB lung adenocarcinoma received combination therapy of cytotoxic anti-cancer agents and pembrolizumab as first-line treatment. *Mycobacterium avium* had been identified in tracheal secretions acid-fast bacillus culture at the time of the lung cancer diagnosis. After two cycles of combination therapy and 14 cycles of pembrolizumab, infiltration shadows in the lung showed disease exacerbation. The patient discontinued pembrolizumab and multiple antibiotic treatment for *M. avium* lung disease was administered. After 5 months, the infiltration shadows improved, and the sputum acid-fast bacillus culture became negative. We report the case because the association between immunotherapy and pulmonary nontuberculous mycobacteriosis remains unclear.