

●症 例

ペムブロリズマブ投与後に免疫関連有害事象と 2回の偽増悪をきたした再発肺癌の1例

西野 亮平^a 小西 花恵^b 渡部 雅子^a
水本 正^a 北口 聡一^a 菅原 文博^a

要旨：肺扁平上皮癌術後再発の80歳男性。PD-L1高発現に基づきペムブロリズマブ (pembrolizumab) 療法を開始した。しかし、投与後、発熱と呼吸困難、末梢血好酸球増多をきたし、胸部CTにて再発病巣の増大と胸水貯留を認めた。免疫関連有害事象を伴う原疾患の増悪と判断し治療を中断し、ステロイド投与を開始した。2ヶ月後、再発病巣は縮小し、胸水は消失したため病巣の増大は偽増悪であったと判断し、ペムブロリズマブ投与を再開した。しかし、その後、病巣の再増大を認めた。真の進行も疑われたが治療を継続したところ病巣は縮小した。本例は免疫チェックポイント阻害薬の継続判断において、繰り返す偽増悪の可能性も考慮する必要があることを示す。

キーワード：免疫チェックポイント阻害薬, 免疫関連有害事象, 偽増悪

Immune checkpoint inhibitor (ICI), Immune-related adverse event (irAE), Pseudoprogression

緒 言

進行非小細胞肺癌の治療において、免疫チェックポイント阻害薬 (immune checkpoint inhibitor: ICI) の臨床応用が2015年から可能になり、進行症例でも長期間の病勢維持が可能になる例が出ている。長期奏効と免疫関連有害事象 (immune-related adverse event: irAE) の発症が正の相関を示すとされ¹⁾、有害事象を適切にコントロールした結果、長期奏効を得る事例が経験される。一方、特にICI投与初期に病変の増大を一過性にきたす、いわゆる偽増悪 (pseudoprogression) を呈する例が存在し、そのため従来のResponse Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) とは異なる効果判定法が提案されている²⁾。今回我々はirAEと考えられる胸膜炎、末梢血好酸球増多および呼吸困難、それに加え病変の偽増悪を同時に呈し、irAE対応後の治療再開で再度偽増悪を呈し効果判定に苦慮した1例を経験した。効果判定の方法により治療機会を逸する可能性があり、重要な経験と考えられたため報告する。

症 例

患者：80歳、男性。

主訴：肺扁平上皮癌術後観察中の新たな胸部異常陰影。
現病歴：2019年4月に右下葉S⁹原発肺扁平上皮癌、臨床病期IA2期に対し下葉部分切除術が施行され、術後病期IA3期であった。本人の希望で術後補助化学療法は施行せず、経過観察されていた。2020年9月の胸部CTで術後断端と左上葉に新たな陰影を認め、術後再発、肺内転移と診断され、当科を紹介受診した。

併存症：糖尿病 (67歳時に急性膵炎で手術し、以降インスリン治療中)、慢性閉塞性肺疾患 (chronic obstructive pulmonary disease: COPD)。

喫煙歴：20本/日、45年間 (20~65歳)。

飲酒歴：酎ハイ1合/日。

職歴：60歳まで営業職。

薬剤アレルギー歴：なし。

入院時現症：身長160cm、体重53.3kg、意識清明。体温36.9℃。血圧114/87mmHg、脈拍95回/分・整。経皮的動脈血酸素飽和度94% (室内気)、呼吸数18回/分。頸部リンパ節触知せず。呼吸音は呼気時軽度の連続性ラ音を聴取。心雑音なし。四肢浮腫なし。体表面皮疹なし。

入院時検査所見 (Table 1)：腫瘍マーカーの上昇はみられなかった。D-dimerの上昇がみられたため造影CTを施行したが、下肢静脈、肺動脈に血栓を認めなかった。末梢血好酸球増多を認めた。

連絡先：西野 亮平

〒731-0293 広島県広島市安佐北区亀山南1-2-1

^a広島市立北部医療センター安佐市民病院呼吸器内科

^b広島大学病院呼吸器内科

(E-mail: rx81488@yahoo.co.jp)

(Received 26 Feb 2022 / Accepted 31 May 2022)

Table 1 Laboratory data

On admission			6 days after pembrolizumab administration				
Hematology			Pleural fluid				
WBC	8,330/ μ L	BUN	12 mg/dL	Cell count and differential			
Ne	55.7%	Cre	0.78 mg/dL	WBC	199/ μ L		
Ly	22.2%	Na	136 mmol/L	Ne	0.5%		
Mo	10.9%	K	4.2 mmol/L	Ly	93.0%		
Eo	10.9%	Cl	104 mmol/L	Macrophage	3.0%		
Ba	0.3%	Ca	8.6 mg/dL	Eo	1.5%		
RBC	487×10^4 / μ L	T-cho	114 mg/dL	Biochemistry			
Hb	14.8 g/dL	Glu	143 mg/dL	TP	4.2 g/dL		
Ht	44.8%	HbA1c	7.4%	LDH	368 U/L		
Plt	35.7×10^4 / μ L	Immunology		Glu	28 mg/dL		
Coagulation			CRP	2.16 mg/dL	CEA	1.2 ng/mL	
D-dimer	18.6 μ g/mL	KL-6	278 U/mL	pH		7.24	
Biochemistry			ANA	< $\times 40$	Specific gravity		1.029
TP	7.6 g/dL	PR3-ANCA	1.4 IU/mL	Culture			
Alb	3.1 g/dL	MPO-ANCA	0.5 IU/mL	General bacteria	negative		
T-bil	0.6 mg/dL	Endocrinology		Acid-fast organism	negative		
AST	29 U/L	TSH	1.63 μ IU/mL	Cytology			Class II
ALT	10 U/L	FT ₄	1.1 ng/dL				
LDH	174 U/L	Tumor markers					
ALP	343 U/L	CEA	2.8 ng/mL				
CPK	61 U/L	CYFRA	2.6 ng/mL				

入院時画像所見：胸部単純X線写真では右下肺野に腫瘤影を認め、また軽度右胸水を認めた (Fig. 1A)。胸部CTでは右下葉部分切除の縫合部に接し腫瘤影を認めた。右胸水貯留を軽度認めたが、術後慢性的に認めていた。左上葉に結節影を新たに認めた (Fig. 1B)。FDG-PETでは右下葉の腫瘤影、左上葉結節影に一致した fluorodeoxyglucose の集積を認めた (Fig. 1C)。

入院後経過 (Fig. 2)：右下葉の術後断端再発および対側肺転移と診断した。手術病理の検討で programmed death-ligand 1 (PD-L1) の tumor proportion score が 70% と高発現であったため、1次治療としてペムプロリズマブ (pembrolizumab) 療法を入院翌日より開始した。以前から末梢血好酸球数の増多 (入院時の実数 905/ μ L) があり、COPD と喘息のオーバーラップを疑い、入院日より長時間作用性ムスカリン受容体拮抗薬・ β_2 刺激薬の吸入から吸入ステロイド・長時間作用性 β_2 刺激薬の吸入に変更した。ペムプロリズマブ投与日の夜から 37°C 台の発熱をきたし、喘鳴、呼吸困難が増悪した。投与2日目から酸素吸入を開始し抗菌薬投与で経過をみたが改善しないため、投与7日目に胸部CTを施行した。右下葉腫瘤影および左上葉結節影の増大を認め、右胸水増加も認めたため同日胸水穿刺を施行したが、リンパ球優位滲出性胸水で細胞診は陰性であった (Table 1)。聴診上両肺野に連続性ラ音を認め、末梢血好酸球数が 2,700/ μ L に上昇

したため、irAE として胸膜炎、喘息症状が悪化したと判断し、喘息発作に準じ、投与11日目からプレドニゾロン (prednisolone : PSL) 25mg の内服を開始した。その結果、症状は速やかに軽快し、胸水も減少したため投与16日目に退院し PSL を漸減した。初回投与から11週経過後のCTで右下葉腫瘤影の縮小を認め、初回投与後の増大は偽増悪と判断し、ペムプロリズマブ投与を再開した。発熱や呼吸器症状の増悪なく経過したが、4サイクル投与後のCTで病変の再増大を認めた。真の進行の可能性を考え投与中止を検討したが、本人に次治療として化学療法を施行する意向がなかったこと、また初回投与後に治療を中断したなかで偽増悪と判断していたため、免疫療法を継続するなかで改めて再評価することとした。7サイクル投与後のCTで右下葉腫瘤影は増大せず、左上葉結節影の縮小を認めた。さらに10サイクル投与後のCTで右下葉腫瘤影の縮小を認め、部分奏効と判断し、2回目の増大も偽増悪と判断した。本例は以後もペムプロリズマブ投与を継続し、投与開始16ヶ月以上部分奏効を維持している。

本例では、後方視的に immune Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (iRECIST)³⁾ の評価法で治療効果を評価した。投与後1週間で急速な増大を認め、CT上免疫学的に確定されない進行 (immune unconfirmed progressive disease : iUPD) となり、休薬の11週後CT

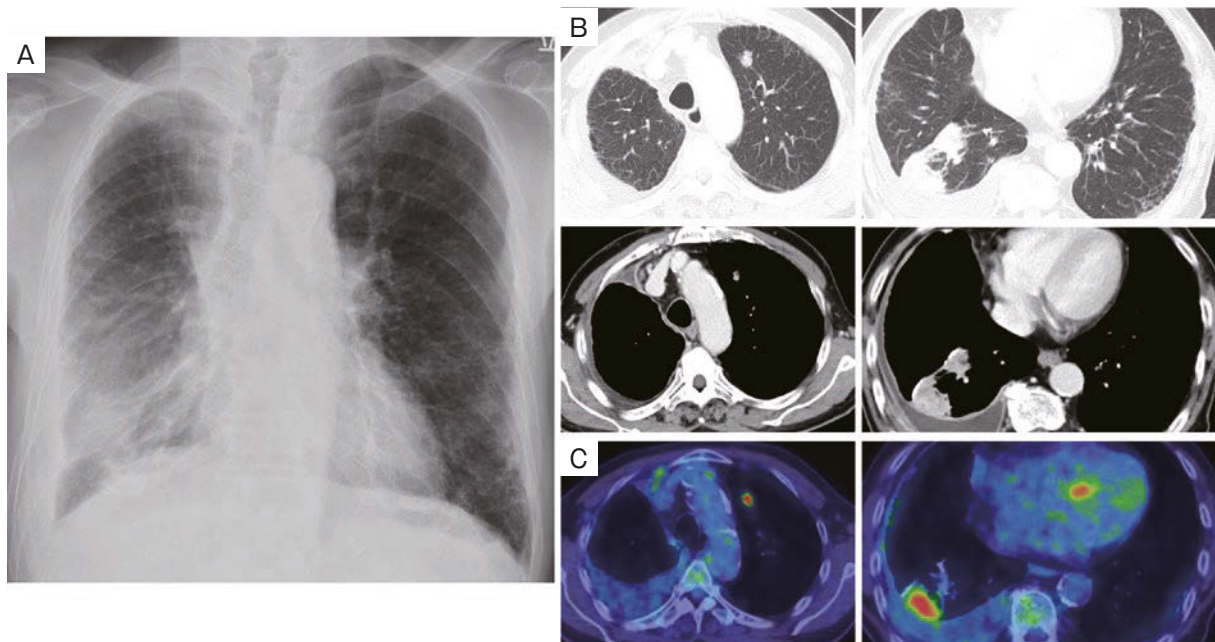


Fig. 1 Findings of chest X-ray, chest CT, and FDG-PET performed before starting pembrolizumab therapy. (A) Right pleural effusion and a tumor shadow in the right lower lung field are observed in the chest X-ray image. (B) A nodular shadow in the left upper lobe, tumor shadow in the right lower lobe, and right pleural effusion with thickening of the pleura are observed in the chest CT image. (C) The FDG-PET image shows accumulation of FDG in the left upper lobe nodule and right lower lobe tumor. CT: computed tomography, FDG-PET: fluorodeoxyglucose-positron emission tomography.

で免疫学的安定 (immune stable disease : iSD) となった。治療再開し4サイクル施行後のCTでiUPD, 7サイクル後でiSD, 10サイクル後で免疫学的部分奏効 (immune partial response : iPR) との判定となった (Fig. 2)。ただしiRECISTではiUPD後の次回効果判定は4週から8週間と規定されており, 本例ではペムプロリズマブ投与に合わせCTを9週間隔で施行したため, 厳密な判定ではない。

考 察

本例は, ペムプロリズマブのirAEと病変部の偽増悪を同時に生じ, 治療中止とステロイド治療によりirAEは軽快したが, 治療再開で再度偽増悪を呈し, 効果判定に苦慮した1例である。

ICIによる臨床効果は主として腫瘍により抑制されたT細胞機能の活性化によるとされる⁴⁾。偽増悪の発生機序は, 腫瘍に免疫細胞が浸潤した結果の一時的な増大と考えられ⁵⁾、増大部位の生検で腫瘍に浸潤するT細胞を証明した報告もある⁶⁾。偽増悪は一般に稀な現象とされ, 過去の種々の臨床試験で偽増悪の頻度は投与例の10%未満であり, 真の進行の方が多く, また急速増大 (hyperprogression) というICI投与によりむしろ腫瘍増大が速まる状態も4~29%みられるとされている²⁾。偽増悪と真の進行あるいは急速増大を早期に判別する方法は確立されて

いないが, ICI使用時の効果判定について, 従来の基準を修正したiRECISTなどの評価法が提案されている³⁾。本例の2回の偽増悪はいずれもiRECISTで定義されるiUPDであったが, 次の評価CTでiSDとなっているため, 免疫学的に確定された進行 (immune confirmed progressive disease : iCPD) に合致しなかった。以上から, CTの評価期間が本例では規定より長期であった問題はあるが, iRECISTに準拠すればICI投与継続の判断は妥当と考えられた。なお, 初回ペムプロリズマブ投与後にirAEのためステロイドを開始したが, 1回目の偽増悪とした状態は, 腫瘍に浸潤したリンパ球により生じた炎症がステロイドにより消退した結果とも考えられ, 腫瘍細胞の排除による縮小か否かの判断は困難であった。しかし, 少なくとも2回目の偽増悪は, 従来のRECISTでは進行と判断され得る経過であった。偽増悪を起こした例は偽増悪のない例と比較し無増悪生存期間が有意に長いとの報告があり⁷⁾、治療中止を即断することで, 長期奏効の機会を失う可能性がある。一方RECISTで進行と判定してもICIを継続し真の進行であったときに, performance status (PS) 低下などで次治療へ移行できなくなるリスクがあるが, 本例のように偽増悪が否定できず, またPSが保たれている場合は, 短期間でCTの再評価を行うなど, 慎重な観察の下, 治療継続する方法も許容され得ると考えられた。進行と判定後の治療継続をどのように判

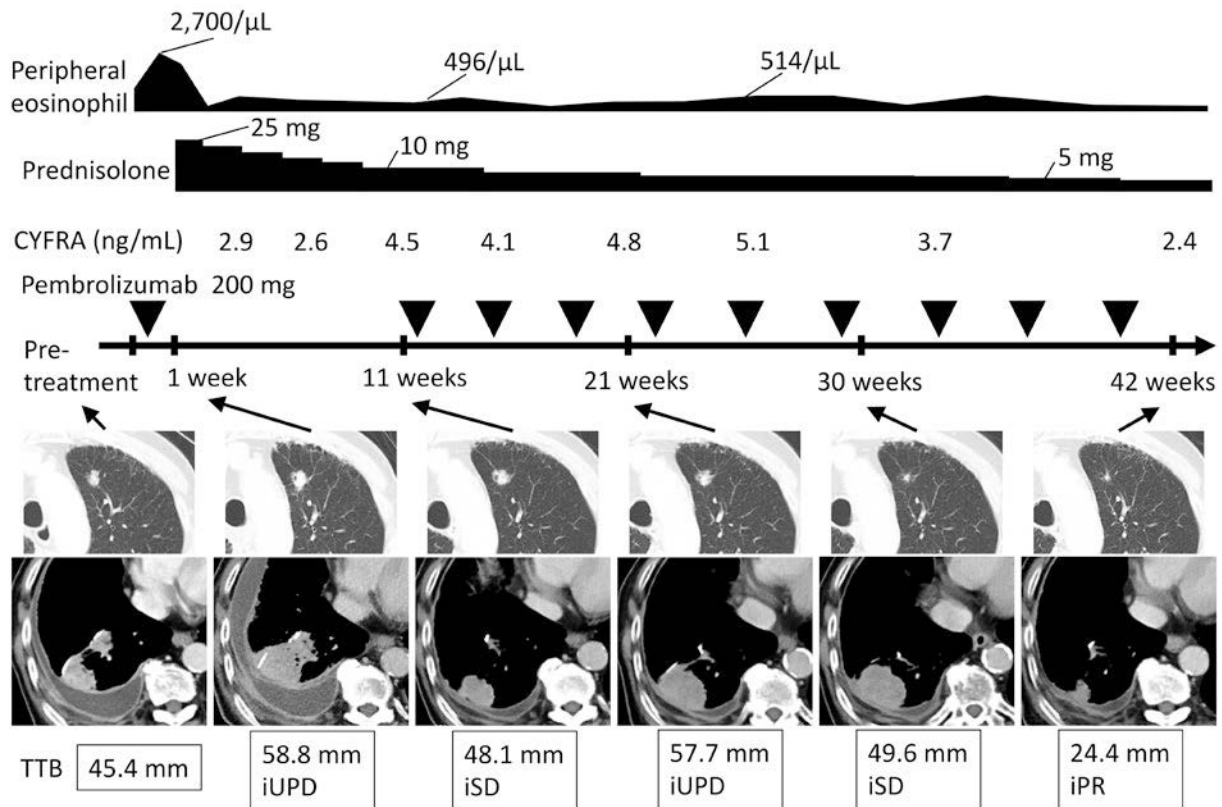


Fig. 2 Clinical course after the initiation of pembrolizumab therapy. Arrowheads indicate pembrolizumab administration. CT was performed at 1, 11, 21, 30, and 42 weeks after starting pembrolizumab therapy. The tumor diameter sum is presented below each CT finding. The therapy was evaluated according to the immune Response Evaluation Criteria in Solid Tumors guidelines. TTB: total tumor burden, iUPD: immune unconfirmed progressive disease, iSD: immune stable disease, iPR: immune partial response.

断するかについては、iRECISTのような基準の他、腫瘍増大速度や新規の転移による進行かどうかなどの検討が提案されており⁸⁾、実臨床で参考にすべき点と思われる。

本例はペムプロリズマブ投与前から右胸水を認め、術後の反応性胸水と考えていたが、投与後より右胸水が増加し、PSL投与で軽快した。胸水の性状から胸膜炎と考えられたが、irAEの胸膜炎の報告は少なく、特に肺炎のない胸膜炎の報告は過去に1例のみであった⁹⁾。またirAEでなく胸膜播種巣の偽増悪として胸膜炎を発症した報告もある¹⁰⁾。本例は右下葉の再発病変が手術断端に一致し、断端部を介し胸腔に接していた可能性があり、胸水は癌性胸膜炎の可能性もある。しかしICIの効果が悪性胸水例で不良との報告がある¹¹⁾一方、本例では長期奏効を得ていることや、胸水細胞診が陰性であること、およびペムプロリズマブ投与再開後に右下葉腫瘍の再増大に相応した胸水の再出現がなかったことから、本例における胸水の増加はirAEと考えられた。また、本例はCOPDの治療中であったが、入院時の末梢血好酸球数高値より、喘息とのオーバーラップが考えられ、ペムプロ

リズマブ投与後から喘鳴の増強をきたした。ICI投与による喘息の増悪については過去に頻度などの報告はないが、抗programmed death-1 (PD-1) 抗体療法中に喘息を発症した報告は複数存在する^{12)~14)}。PD-1およびそのリガンドの喘息への影響については、PD-1作動薬が気道過敏性を低下させ、またPD-L1が気道過敏性を上昇させる一方、PD-L2は低下に働くなどの知見が報告されている¹⁵⁾。本例もペムプロリズマブ投与が喘息の増悪をもたらした可能性が高いと考えられた。

以上、irAEと2回の偽増悪と考えられる腫瘍増大をきたし、ICI治療継続の判断に苦慮した再発肺癌の1例を経験した。ICI投与により長期生存する症例は稀ならず存在するため、偽増悪と真の進行を鑑別する手法のさらなる一般化が望まれる。

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) Hussaini S, et al. Association between immune-related side effects and efficacy and benefit of immune checkpoint inhibitors — a systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev* 2021; 92: 102134.
- 2) Borcoman E, et al. Novel patterns of response under immunotherapy. *Ann Oncol* 2019; 30: 385–96.
- 3) Seymour L, et al. iRECIST: guidelines for response criteria for use in trials testing immunotherapeutics. *Lancet Oncol* 2017; 18: e143–52.
- 4) Sznol M, et al. Antagonist antibodies to PD-1 and B7-H1 (PD-L1) in the treatment of advanced human cancer. *Clin Cancer Res* 2013; 19: 1021–34.
- 5) de Miguel M, et al. Clinical challenges of immune checkpoint inhibitors. *Cancer Cell* 2020; 38: 326–33.
- 6) Rocha P, et al. CD103+CD8+ lymphocytes characterize the immune infiltration in a case with pseudoprogression in squamous NSCLC. *J Thorac Oncol* 2018; 13: e193–6.
- 7) Won SE, et al. Impact of pseudoprogression and treatment beyond progression on outcome in patients with non-small cell lung cancer treated with immune checkpoint inhibitors. *Oncoimmunology* 2020; 9: 1–10.
- 8) Oxnard GR, et al. When progressive disease does not mean treatment failure: reconsidering the criteria for progression. *J Natl Cancer Inst* 2012; 104: 1534–41.
- 9) Shen CI, et al. Progressive pleural effusion as an immune-related adverse event in NSCLC: a case report. *JTO Clin Res Rep* 2021; 2: 100156.
- 10) 尾下豪人, 他. ペムブロリズマブ投与後に胸膜炎症状が悪化した胸膜播種を伴う肺癌の1例. *日呼吸会誌* 2019; 8: 193–7.
- 11) Morita M, et al. Prediction of patients with a tumor proportion score > 50% who do not respond to first-line monotherapy with pembrolizumab. *BMC Cancer* 2020; 20: 93.
- 12) Maeno K, et al. Nivolumab-induced asthma in a patient with non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2017; 28: 2891.
- 13) 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.
- 14) Hamada K, et al. A case of bronchial asthma as an immune-related adverse event of pembrolizumab treatment for bladder cancer: a case report. *Medicine* 2022; 101: e28339.
- 15) Galván Morales MA, et al. New insights into the role of PD-1 and its ligands in allergic disease. *Int J Mol Sci* 2021; 22: 11898.

Abstract

A case of recurrent lung cancer with immune-related adverse events and pseudoprogression after pembrolizumab administration

Ryohei Nishino^a, Hanae Konishi^b, Masako Watanabe^a, Tadashi Mizumoto^a,
Soichi Kitaguchi^a and Fumihiko Sugahara^a

^aDepartment of Respiratory Medicine, Hiroshima City North Medical Center Asa Citizens Hospital

^bDepartment of Respiratory Medicine, Hiroshima University Hospital

An 80-year-old man who was diagnosed with postoperative recurrence of squamous cell lung carcinoma with high programmed death-ligand 1 expression started receiving pembrolizumab therapy. However, after the first administration, he developed fever, dyspnea, and eosinophilia, and computed tomography findings revealed an increase in recurrent lesions and pleural effusion. We considered that his symptoms constituted immune-related adverse events (irAEs) and initiated steroid therapy. Two months later, we observed that the recurrent lesions had shrunk and the pleural effusion had disappeared. We determined that the increase in the recurrent lesions was due to pseudoprogression and resumed pembrolizumab administration. Subsequently, we noted regrowth of the recurrent lesions and suspected true progression; however, the lesions shrank after continuing treatment.

When discontinuing immune checkpoint inhibitor treatment owing to irAEs, lesion pseudoprogression may occur twice, and this should be kept in mind during evaluation.