

●症 例

アテゾリズマブ投与後に抗リカバリン抗体陽性の
網膜症を発症した小細胞肺癌の1例

窪田 幸司^{a,b} 水野 圭子^a 安田 俊介^a
 松山 崇弘^a 濱崎 哲郎^b 井上 博雅^a

要旨：症例は86歳，男性．進展型小細胞肺癌と診断し，カルボプラチン (carboplatin) + エトポシド (etoposide) + アテゾリズマブ (atezolizumab) による1次治療を開始した．4コースの化学療法終了後，両眼の急速な視力低下が出現した．精査の結果，抗リカバリン抗体陽性の網膜症と診断した．アテゾリズマブの中止とステロイド治療により，視力障害は軽快した．肺癌の治療開始後に自己免疫機序の網膜症が発症することは稀であり，免疫チェックポイント阻害剤が関連している可能性が考えられた．

キーワード：アテゾリズマブ，癌関連網膜症，自己免疫網膜症，小細胞肺癌，免疫関連有害事象

Atezolizumab, Cancer-associated retinopathy (CAR), Autoimmune retinopathy,
 Small cell lung cancer (SCLC), Immune-related adverse event (irAE)

緒 言

癌関連網膜症 (cancer-associated retinopathy : CAR) は腫瘍細胞と網膜視細胞との間に共通抗原が生じて自己抗体が産生されることで発症する自己免疫疾患であり，傍腫瘍性神経症候群 (paraneoplastic neurological syndrome : PNS) に含まれる¹⁾．一方で，網膜抗原が自己抗原として異常に認識され，網膜の変性を引き起こす疾患は自己免疫網膜症と定義され，CAR，黒色腫関連網膜症，および癌を伴わない非傍腫瘍性自己免疫網膜症などが含まれる²⁾．近年，進展型小細胞肺癌に対して抗programmed cell death ligand-1 (PD-L1) 抗体が用いられるようになった．これまでに免疫関連有害事象 (immune-related adverse event : irAE) としてPNSを発症した報告が散見される³⁾ が，CARの報告はない．我々は小細胞肺癌にアテゾリズマブ (atezolizumab) とプラチナ製剤併用療法を導入後に抗リカバリン抗体陽性の網膜症を発症した1例を経験した．その発症にアテゾリズマブの関与が強く疑われたため，文献的考察を加えて報告する．

症 例

患者：86歳，男性．

主訴：視力低下．

既往歴：73歳 左腎癌手術，84歳 白内障．

喫煙歴：25本/日×70年 (15～85歳)．

現病歴：20XX-1年6月に当院泌尿器科で撮影した腎癌術後の経過観察CTで前立腺腫瘍と左肺門リンパ節腫大を認めた．前立腺腫瘍は生検で前立腺癌の病理診断となり，左肺門リンパ節転移と画像診断し，原発巣へ放射線療法を施行し，8月よりホルモン療法を開始した．9月より嗄声と嚥下困難が出現し，左頸部から両側鎖骨上窩，縦隔・肺門にかけてのリンパ節腫大を指摘され，10月当科に紹介となった．縦隔リンパ節病変に対する経食道的超音波内視鏡下穿刺吸引法 (endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration : EUS-FNA) により小細胞癌を検出し，進展型小細胞肺癌cTxN3M1c (OSS, PUL) Stage IVB (肺癌取扱い規約第8版) と診断した．11月より1次治療としてカルボプラチン (carboplatin) + エトポシド (etoposide) + アテゾリズマブによる化学療法を開始した．その後，肺癌病変は縮小し抗腫瘍効果を認めたが，4コース目が終了した20XX年2月初めより両眼の急速な視力低下が出現した．2月下旬に近医眼科を受診し，視力検査で右が手動弁，左が指数弁であったため，同日紹介入院となった．20XX年1月時の視力検査は右が0.3，左が0.6でそれまでと変化はなかった．

身体所見：身長155cm，体重46kg，血圧94/62mmHg，

連絡先：水野 圭子

〒890-8544 鹿児島県鹿児島市桜ヶ丘8-35-1

^a鹿児島大学大学院医歯学総合研究科呼吸器内科学

^b公益社団法人鹿児島共済会南風病院呼吸器内科

(E-mail: keim@m.kufm.kagoshima-u.ac.jp)

(Received 3 Mar 2022/Accepted 20 Sep 2022)

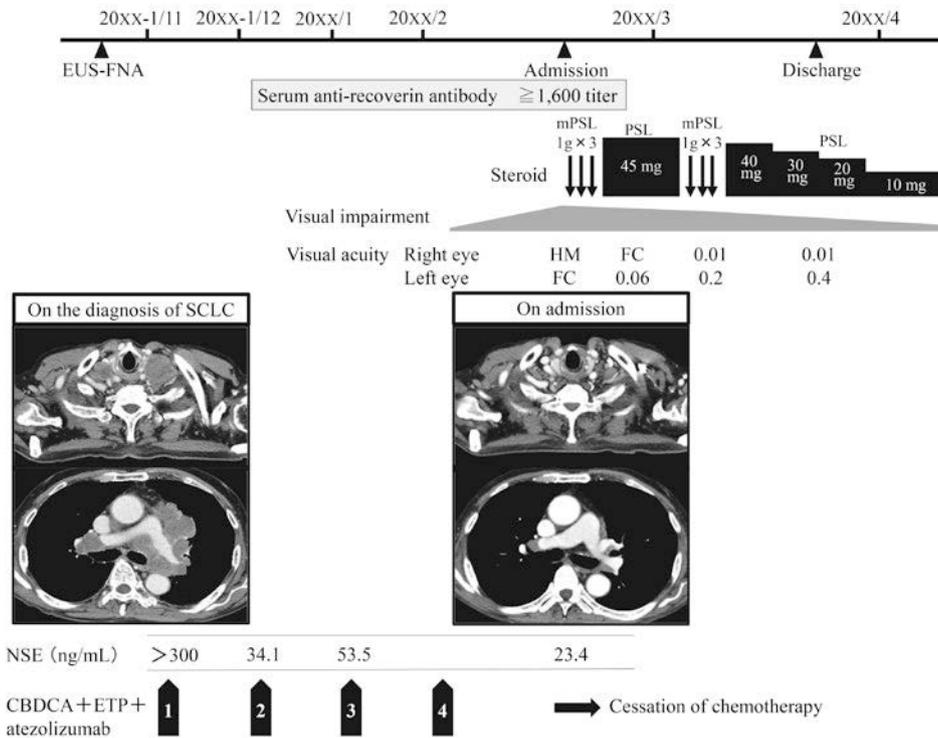


Fig. 1 Clinical course. EUS-FNA: endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration, mPSL: methylprednisolone, PSL: prednisolone, HM: hand motion, FC: finger counting, SCLC: small cell lung cancer, NSE: neuron specific enolase, CBDCA: carboplatin, ETP: etoposide.

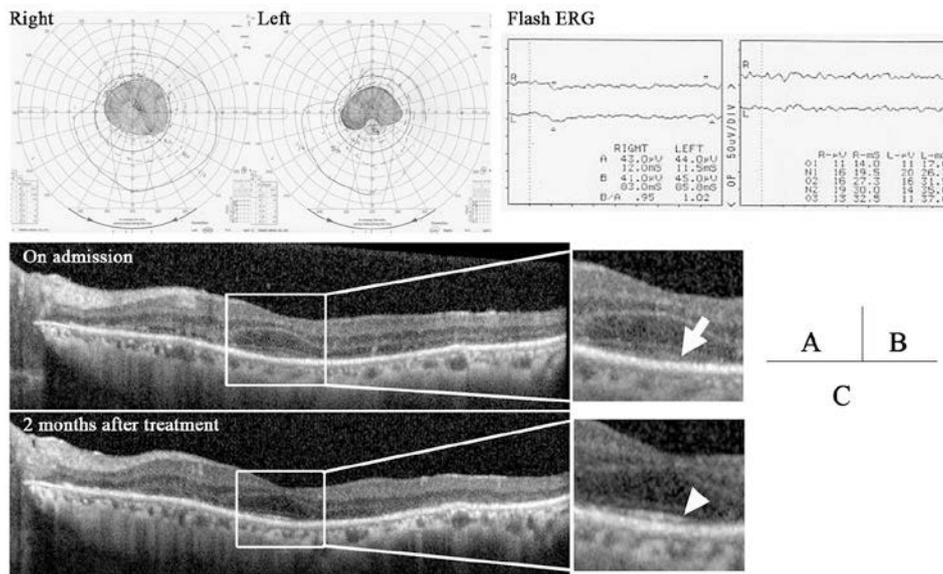


Fig. 2 Ophthalmological findings. (A) Goldmann perimeter showed a central scotoma in the right eye and a paracentral scotoma in the left eye, in addition to the constriction of the visual fields. (B) Electroretinogram (ERG) demonstrated decreased a- and b-wave amplitudes. (C) Optical coherence tomography (OCT) revealed that the ellipsoid zone (arrow) in the left eye, which had disappeared on admission, could be confirmed after treatment (arrowhead).

リズマブの関与を疑った。まず発症時期について、CARは網膜症の診断が原発巣の発見より先行するとされ、

Chanのレビューによれば癌の診断より数週間から数ヶ月前に網膜症を発症していた⁴⁾。本症例のように、小細胞

肺癌の治療開始後に抗リカバリン抗体が関与したCARを発症した報告はきわめて稀であり、検索し得た限りで1編のみであった⁷⁾。その報告ではカルボプラチン+エトポシドを5コース終了後に11ヶ月間の完全寛解が得られていたが、再発を認め、同レジメン6コース目を開始した2週間後に網膜症を発症していた。次に、CAR合併小細胞肺癌患者における、診断時と治療介入後の抗リカバリン抗体の抗体価に着目すると、化学放射線療法の導入後には腫瘍縮小を反映して抗体価は著明に減少すると報告されている⁵⁾。本症例では、いつから抗リカバリン抗体が存在していたのか不明であるが、化学療法導入後に肺癌病変が著明に縮小したタイミングで抗リカバリン抗体が異常高値であることが判明したため、既報の癌治療後の抗体価推移と相反する結果であった。CARの治療に関しては、治療開始時の視力障害が比較的軽度で早期の治療介入ができれば、ステロイド単独療法でも有効例がみられる。しかし、本症例のように視力障害が重度の場合はステロイド単独療法では奏効しにくく、免疫グロブリン大量療法や血漿交換、免疫抑制剤などが試みられている⁴⁾が、まだ確立した治療法はない。本症例ではパルス療法を含めた高用量のステロイド療法のみで左眼は網膜症発症前に近い視力まで回復した。関与が疑われたアテゾリズマブを中止したことも視力回復につながったと推測される。

本症例では網膜症以外に硝子体混濁を認めた。眼のirAEとして発症するぶどう膜炎は1%と頻度が高く、そのなかに硝子体混濁を伴うぶどう膜炎も含まれている⁸⁾。一方、CARでは硝子体混濁を呈するぶどう膜炎の合併がみられやすいと報告されている⁹⁾。

PNSでは神経障害機序として、産生された自己抗体が神経組織を直接傷害する液性免疫と、一部では罹患神経組織に細胞傷害性T細胞が浸潤する細胞性免疫という2つの自己免疫学的機序が証明されている¹⁰⁾。また、CARでも末梢血中のリカバリンに対する特異的細胞傷害性T細胞が著しく増加していることが示されており¹¹⁾、網膜変性に対する直接的な役割はまだ不明だが、液性免疫だけではなく細胞性免疫も関与していることが報告されている¹²⁾。一方、irAEの病態は完全には解明されていないが、抗PD-1抗体/抗PD-L1抗体ではPD-1経路を阻害することで自己抗原特異的T細胞を再活性化し、細胞傷害性T細胞が組織に浸潤することやヘルパーT細胞からB細胞を介した自己抗体産生が促されることで自己免疫疾患を発症することが示唆されている¹³⁾。

抗リカバリン抗体が陽性でellipsoid zoneの菲薄化をきたす疾患には、CARを含む自己免疫網膜症²⁾や、自己免疫疾患との合併が比較的多く発症機序の一つに自己免疫が疑われている急性带状潜在性網膜外層症¹⁴⁾も挙げられ

る。皮膚悪性黒色腫患者に対して抗PD-1抗体を投与した後に自己免疫網膜症を発症した報告もあり¹⁵⁾、本症例では化学療法導入後に肺癌病変が著明に縮小したタイミングで抗リカバリン抗体が異常高値であることが判明したことから、アテゾリズマブ投与後にirAEとして新たに自己免疫網膜症を発症したか、潜在的に存在していたCARが自己抗体産生の増強等により顕在化した可能性がある。また、同一臓器にirAEとして複数の自己免疫疾患が同時に発症した報告はこれまでにないが、発症したCARにirAEが加わり炎症がさらに助長された可能性も否定できなかった。

以上より、本症例においてはアテゾリズマブが抗リカバリン抗体陽性の網膜症の原因になったと考えた。PNSを合併する腫瘍は小細胞肺癌が最も多いため、抗PD-L1抗体の適応拡大により今後同様の自己免疫性の網膜症発症が増える可能性もあり、さらなる症例の蓄積が望まれる。

謝辞：眼科的診断にご協力いただいた鹿児島大学病院眼科寺崎寛人先生に深謝いたします。

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) Ohguro H, et al. Pathological roles of recoverin in cancer-associated retinopathy. *Adv Exp Med Biol* 2002; 514: 109-24.
- 2) Grewal DS, et al. Autoimmune retinopathy and antiretinal antibodies: a review. *Retina* 2014; 34: 827-45.
- 3) Nakatani Y, et al. Lambert-Eaton myasthenic syndrome caused by nivolumab in a patient with squamous cell lung cancer. *Case Rep Neurol* 2018; 10: 346-52.
- 4) Chan JW. Paraneoplastic retinopathies and optic neuropathies. *Surv Ophthalmol* 2003; 48: 12-38.
- 5) Adamus G, et al. Autoantibodies against retinal proteins in paraneoplastic and autoimmune retinopathy. *BMC Ophthalmol* 2004; 4: 5.
- 6) Thirkill CE, et al. Antibody reactions with retina and cancer-associated antigens in 10 patients with cancer-associated retinopathy. *Arch Ophthalmol* 1993; 111: 931-7.
- 7) Kashiwabara K, et al. Cancer-associated retinopathy during treatment for small-cell lung carcinoma. *Intern Med* 1999; 38: 597-601.
- 8) Dalvin LA, et al. Checkpoint inhibitor immune therapy: systemic indications and ophthalmic side effects. *Retina* 2018; 38: 1063-78.

- 9) Ohguro H, et al. Clinical and immunologic aspects of cancer-associated retinopathy. *Am J Ophthalmol* 2004; 137: 1117-9.
- 10) 田中恵子. 傍腫瘍性神経症候群と抗神経抗体. *臨神経* 2010; 50: 371-8.
- 11) Maeda A, et al. Identification of human antitumor cytotoxic T lymphocytes epitopes of recoverin, a cancer-associated retinopathy antigen, possibly related with a better prognosis in a paraneoplastic syndrome. *Eur J Immunol* 2001; 31: 563-72.
- 12) Maeda A, et al. Effects of cytotoxic T lymphocyte antigen 4 (CTLA4) signaling and locally applied steroid on retinal dysfunction by recoverin, cancer-associated retinopathy antigen. *Mol Vis* 2006; 12: 885-91.
- 13) Weinmann SC, et al. Mechanisms of immune-related adverse events during the treatment of cancer with immune checkpoint inhibitors. *Rheumatology* 2019; 58 (Suppl 7): vii59-67.
- 14) Hashimoto Y, et al. Comparison of clinical characteristics in patients with acute zonal occult outer retinopathy according to anti-retinal antibody status. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2021; 259: 2967-76.
- 15) Heng JS, et al. Autoimmune retinopathy with associated anti-retinal antibodies as a potential immune-related adverse event associated with immunotherapy in patients with advanced cutaneous melanoma: case series and systematic review. *BMJ Open Ophthalmol* 2022; 7: e000889.

Abstract

A case of small cell lung cancer that developed anti-recoverin antibody-positive retinopathy after administration of atezolizumab

Koji Kubota^{a,b}, Keiko Mizuno^a, Shunsuke Yasuda^a, Takahiro Matsuyama^a,
Tetsuro Hamasaki^b and Hiromasa Inoue^a

^aDepartment of Pulmonary Medicine, Graduate School of
Medical & Dental Sciences, Kagoshima University

^bDepartment of Respiratory Medicine, Nanpuh Hospital

An 86-year-old man with extensive-stage small cell lung cancer received first-line chemotherapy with carboplatin, etoposide, and atezolizumab. After four courses of chemotherapy, the visual acuity in both his eyes decreased rapidly. Following a detailed examination, the patient was diagnosed with anti-recoverin antibody-positive retinopathy. Discontinuation of atezolizumab and initiation of steroid treatment alleviated the visual impairment. Retinopathy with an autoimmune mechanism rarely develops after the start of lung cancer treatment, and it is considered that immune checkpoint inhibitors may have been involved.