

## ●症 例

## ニボルマブ・イピリムマブによる難治性喘息に対してメポリズマブが奏効した1例

大貫 友博 平野 彩未 戸田 早苗  
 榊原 一平 松波舞衣子 杓名 健雄

要旨：症例は73歳，男性．悪性胸膜中皮腫にてニボルマブ（nivolumab）とイピリムマブ（ipilimumab）併用療法を開始し部分奏効が得られた．3コース目終了直前より夜間就寝時に乾性咳嗽，喘鳴が出現し，気管支喘息と診断した．重症持続型喘息に準じた増悪予防治療を行うも高度増悪を短期間に2回頻発したため，メポリズマブ（mepolizumab）を開始し，その後症状は改善した．PD-1，PD-L1/PD-L2を標的とする治療と気管支喘息発症の関連が報告されており，注意を要すると考える．

キーワード：ニボルマブ，イピリムマブ，気管支喘息，悪性胸膜中皮腫，メポリズマブ

Nivolumab, Ipilimumab, Bronchial asthma, Malignant pleural mesothelioma, Mepolizumab

## 緒 言

抗PD-1抗体であるニボルマブ（nivolumab）は，T細胞のprogrammed cell death-1（PD-1）と，腫瘍細胞のprogrammed cell death-ligand 1（PD-L1）およびPD-L2の結合を阻害することで，抗腫瘍効果をもたらす薬剤である．一方，cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4（CTLA-4）に対する抗体であるイピリムマブ（ipilimumab）はCTLA-4と抗原提示細胞上のCD80およびCD86との結合を阻害することにより活性化T細胞における抑制シグナルを減少させることで同様に腫瘍免疫反応を亢進させるだけでなく，制御性T細胞（Treg）の機能低下および腫瘍細胞におけるTreg数の減少により腫瘍免疫反応を亢進させ抗腫瘍効果を示すとされている．ニボルマブとイピリムマブの併用治療は国際共同第Ⅲ相試験の結果，未治療の切除不能な悪性胸膜中皮腫で化学療法〔ペメトレキセド（pemetrexed）とシスプラチン（cisplatin）またはカルボプラチン（carboplatin）の併用療法〕に対する全生存期間の有意な延長が示されたことから，切除不能な悪性胸膜中皮腫における1次治療での標準治療となった一方で，多彩な免疫関連有害事象が報告されている<sup>1)2)</sup>．今回，悪性胸膜中皮腫に対してニボルマブ，イピリムマブ併用治療中にコントロールに難渋する気管支喘

息を発症しメポリズマブ（mepolizumab）が奏効した症例を経験したので報告する．

## 症 例

患者：73歳，男性．

主訴：乾性咳嗽，喘鳴．

既往歴：痔瘻，尿路結石，高尿酸血症．小児期含めて気管支喘息の指摘なし．アレルギー性鼻炎，アトピー性皮膚炎，好酸球性を含めた副鼻腔炎の指摘なし．

家族歴：気管支喘息を含めて，血縁者にアレルギー疾患なし．

職業歴：みかん農家をしている．以前はクレーン操縦者でその際にアスベストに曝露した．

喫煙歴：30本/日×42年．悪性胸膜中皮腫診断を機に禁煙．

現病歴：20XX年10月に，検診で胸部異常陰影を指摘され，当院へ紹介された．精査の結果，上皮型の悪性胸膜中皮腫cT2N0M1（PUL），cStage IVと診断した．同年11月よりニボルマブ・イピリムマブ併用療法を開始した．1コース終了時点で部分奏効を得た．3コース目終了時数日前より夜間就寝時に乾性咳嗽，喘鳴が出現し受診した．

来院時現症：身長166.5cm，体重57.6kg，体温36.6℃，脈拍78回/分，血圧145/94mmHg，SpO<sub>2</sub> 96%（室内気）．意識清明．胸部聴診上，両側性に呼気時のみwheezesを聴取する．心雑音なし．腹部異常なし．四肢に浮腫なし．

来院時血液検査：WBC 7,200/μL（Neu 43.0%，Lym 40.7%，Mon 7.8%，Eos 7.5%，Bas 1.0%），Hb 14.8g/dL，Ht 44.1%，Plt 260×10<sup>3</sup>/μL，Alb 4.1g/dL，T-bil 1.1mg/dL，AST 24U/L，ALT 19U/L，LD 143U/L，γ-GTP 48U/L，

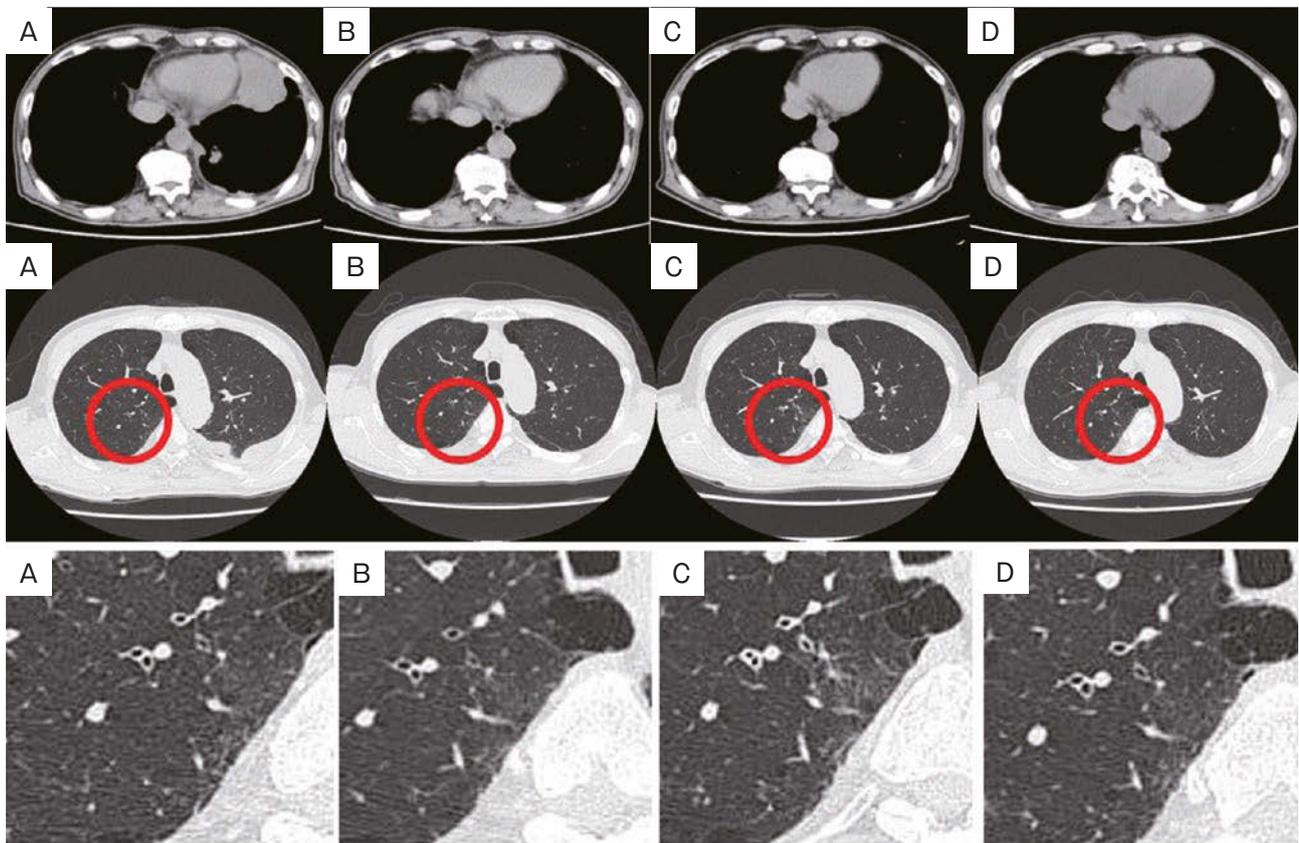
連絡先：大貫 友博

〒457-8511 愛知県名古屋市長区白水町9

社会医療法人宏潤会大同病院呼吸器内科

(E-mail: tomohiro.cookie@gmail.com)

(Received 12 Jun 2023/Accepted 10 Aug 2023)



**Fig. 1** Unenhanced chest computed tomography (CT) scan. The upper image shows the lesion of malignant pleural mesothelioma. In the middle row image, a magnified image of the area enclosed by the circle is shown in the bottom section. (A) Before starting treatment for malignant pleural mesothelioma. (B) Before the onset of asthma. (C) Before starting mepolizumab. (D) After starting mepolizumab. After starting the combined treatment with nivolumab and ipilimumab, the left pleural lesion shrank, and no subsequent enlargement was observed. Following the initiation of nivolumab and ipilimumab combination therapy, the worsening of asthma symptoms was accompanied by the deterioration of the airway mucosa. However, after starting mepolizumab, improvement was noted along with the alleviation of symptoms (as seen in the enlarged image within the circle).

BUN 19.3mg/dL, Cre 1.11mg/dL, Glu 124mg/dL, Na 142mmol/L, K 4.7mmol/L, Cl 102mmol/L, CRP 0.21mg/dL, TSH 3.51 $\mu$ IU/mL, FT<sub>3</sub> 3.43pg/mL, FT<sub>4</sub> 1.38ng/dL, ACTH 20.4pg/mL, コルチゾール 9.88 $\mu$ g/dL, 総IgE 469U/mL, 特異的IgE (ハウスダスト class 1, ヤケヒョウダニ class 1, スギ class 3, ヒノキ class 2, カモガヤ class 2) であった。

胸部単純CT検査 (Fig. 1B) : 治療開始時 (Fig. 1A) と比較し左多発胸膜病変は縮小を維持していた。治療開始時と比較して気管支壁の肥厚を認めた。

呼吸機能検査 : VC 2,279mL, %VC 63.4%, FVC 2,270mL, FEV<sub>1</sub> 890mL, %FEV<sub>1</sub> 31.7%, FEV<sub>1</sub>/FVC 39.2%, V<sub>50</sub>/V<sub>25</sub> 2.53, サルブタモール (salbutamol) 200 $\mu$ g吸入前後でのFEV<sub>1</sub>の変化量は+50mL, 変化率+5.6%と気道可逆性は陰性であった。しかし, 呼気一酸化窒素濃度は52ppbと高値であった。

臨床経過 : 日内変動を伴い夜間増悪する咳嗽, 喘鳴, 血中好酸球数高値, 呼気一酸化窒素濃度高値を認め, 気管支喘息と診断した。免疫関連副作用 (immune-related adverse event : irAE) と考えられ, 化学療法休薬を考慮したが, 患者の希望によりニボルマブとイピリムマブの併用療法は継続しながら, インダカテロール (indacaterol) 150 $\mu$ g+モメタゾン (mometasone) 80 $\mu$ g 1日1回吸入およびモンテルカスト (montelukast) 10mg/日を開始した (Fig. 2)。喘息治療開始から3ヶ月後に呼吸機能検査を評価したところFEV<sub>1</sub> 1,500mL, %FEV<sub>1</sub> 56.8%へ改善, 呼気一酸化窒素濃度も41ppbと低下を認め, 呼吸器症状の改善を認めた。しかし治療開始5ヶ月後に咳嗽症状および労作時呼吸困難の症状悪化あり, インダカテロール 150 $\mu$ g+モメタゾン 160 $\mu$ g 1日1回吸入に変更しステロイド吸入増量を行うも改善なく, さらにインダカテロール 150 $\mu$ g+モメタゾン 160 $\mu$ g+グリコピロニウム (glycopyr-

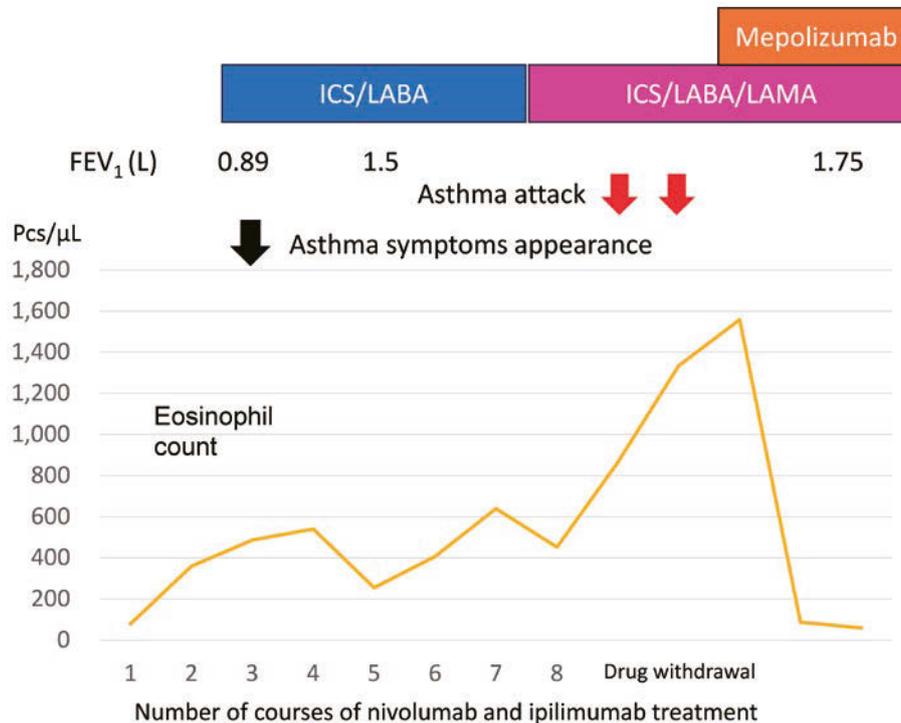


Fig. 2 Clinical course of treatment for malignant pleural mesothelioma and asthma. ICS: inhaled corticosteroid, LABA: long-acting  $\beta_2$ -agonist, LAMA: long-acting muscarinic antagonist.

ronium) 50 $\mu$ g 1日1回吸入に変更を行ったが症状が改善を認めなかった。そのため、治療開始6ヶ月後にDPI製剤への不応性および喫煙歴から喘息とCOPDのオーバーラップも考慮しpMDI製剤であるホルモテロール (formoterol) 9.6 $\mu$ g+ブデソニド (budesonide) 640 $\mu$ g+グリコピロニウム (glycopyrronium) 14.4 $\mu$ gを1日2回吸入に変更した。喘息治療開始から7ヶ月後に喘息高度増悪が出現したためニボルマブとイピリムマブの併用治療を8コースで休薬とした。プレドニゾロン30mg/日 $\times$ 5日間の全身ステロイド投与で喘息増悪の改善を認めたものの、翌月にも喘息高度増悪で受診した。その際の末梢血中好酸球数は1,550/ $\mu$ L (19%)と上昇を認め、プレドニゾロン (prednisolone) 30mg/日 $\times$ 5日間の全身ステロイド投与で再度軽快した。喘息の治療ステップ4に準じた高用量吸入ステロイド薬に加え各種気管支拡張薬および喘息補助薬を使用しても、短期間に高度増悪を繰り返すコントロール不良な状態であることから難治性喘息と判断した。追加治療に関しては末梢血中好酸球数および呼気一酸化窒素濃度が高値であることから好酸球数減少による改善が期待できると考え、抗IL-5抗体薬であるメポリズマブ100mgを4週間に1回投与を開始した。血中好酸球数は1,558/ $\mu$ Lから87/ $\mu$ Lへ減少し、喘息コントロールテスト (asthma control test: ACT) もメポリズマブ治療開始前の19点 (4-4-5-3-3) から開始4週間後に

25点 (5-5-5-5-5) に改善し、CT画像上も気管支壁肥厚像の改善を確認 (Fig. 1C, D)。その後はコントロール良好である。呼吸機能検査は閉塞性障害が残存しているものの、メポリズマブ開始前と比較してFEV<sub>1</sub> 1,750mL、%FEV<sub>1</sub> 62.9%と上昇を認めた。悪性胸膜中皮腫は現在治療休薬中であるが部分奏効を維持している。

## 考 察

悪性胸膜中皮腫にニボルマブ・イピリムマブ投与にて発症した難治性喘息様免疫関連有害事象の1例を経験した。抗CTLA-4抗体、抗PD-1抗体、抗PD-L1抗体といった免疫チェックポイント阻害薬は、従来の細胞傷害性抗癌剤とは異なり肺臓炎、大腸炎、肝機能障害、内分泌障害など全身に多彩な免疫関連有害事象が報告されている<sup>3)</sup>。わが国において悪性胸膜中皮腫に対してニボルマブが使用可能となってから2022年12月31日までに副作用として喘息は、ニボルマブ単剤治療で重篤1件、非重篤1件が報告されており、ニボルマブとイピリムマブの併用治療では報告を認めなかったことから発症頻度が高い有害事象ではない (<https://www.opdivo.jp/basic-info/report>)。しかし免疫チェックポイント阻害薬使用中に発症した喘息に関しては、進行肺腺癌の症例をMaenoらが、進行扁平上皮癌の症例を磯野らが報告している<sup>4)5)</sup>。コントロール良好な気管支喘息が免疫チェックポイント阻害薬使用

後に難治性喘息に移行し、メボリズマブを使用することでコントロールが得られた報告に関してはSumiらが報告している<sup>6)</sup>ほか、腎細胞癌に対してニボルマブ投与による好酸球の関与したirAEとして本症例のように喘息を発症した後に好酸球性多発血管炎性肉芽腫症の診断へ至りメボリズマブを使用した症例をHarada<sup>7)</sup>らが報告している。

気管支喘息と免疫チェックポイント阻害薬が関与するPD-1およびPD-L1/PD-L2の相関に関してはこれまでも示唆されてきた。動物実験レベルではあるがマウスに抗PD-L2抗体を投与すると気道過敏性の亢進と末梢血好酸球数の増加、IL-5とIL-13の産生を増加させ、IFN- $\gamma$ の産生を減少させたと報告されている<sup>8)</sup>。また、固形腫瘍に対して免疫チェックポイント阻害薬を使用した症例に関する後ろ向きコホート研究では、全患者のうち22%が末梢血好酸球数500/ $\mu$ Lを超える好酸球増多症を発症したと報告している<sup>9)</sup>。喘息患者では、CD4陽性T細胞のPD-1発現量と総IgE値および特異的IgE抗体には負の関係があるとされるため、抗PD-1抗体投与による気管支喘息発症および増悪との関連が示唆されている<sup>10)</sup>。本症例での喘息発症の機序に関しては免疫チェックポイント阻害薬投与を契機として好酸球増多症および気道過敏性の亢進が惹起され気管支喘息として顕在化したものと考えられる。また免疫チェックポイント阻害薬使用後に気管支喘息を新規発症し、適切な介入を行うもコントロール不良な難治性喘息であり、生物学的製剤の投与を要した点から、非常に貴重な症例と考えられた。

一方で喘息病態だけでなく喫煙歴からはCOPDの関与も考慮される。わが国でCOPD患者に対してニボルマブ療法施行前後での比較を行った試験では呼気一酸化窒素濃度の上昇や末梢血好酸球数の増加を認めたが、呼吸機能の低下やCOPDの症状の悪化、COPDの急性増悪は発症しなかったと報告されている<sup>11)</sup>。そのため本症例の場合は免疫チェックポイント阻害薬投与により呼気一酸化窒素濃度上昇に関与した可能性はあるが、主病態としては喘息であると考え重症喘息に準じた治療方針とした。

免疫チェックポイント阻害薬投与による気管支喘息発症および増悪については報告の少ない有害事象であるが、本症例のように難治性喘息に移行する症例も存在する。コントロール不良な喘息は悪性腫瘍治療に影響を及ぼすだけでなく、喘息で致命的経過になりうる可能性があるため免疫チェックポイント阻害薬投与中に呼吸器症状が出現した際には気管支喘息の発症も念頭に置く必要があると考えた。

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) Wei SC, et al. Fundamental mechanisms of immune checkpoint blockade therapy. *Cancer Discov* 2018; 8: 1069-86.
- 2) Baas P, et al. First-line nivolumab plus ipilimumab in unresectable malignant pleural mesothelioma (CheckMate 743): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2021; 397: 375-86.
- 3) Postow MA, et al. Immune-related adverse events associated with immune checkpoint blockade. *N Engl J Med* 2018; 378: 158-68.
- 4) Maeno K, et al. Nivolumab-induced asthma in a patient with non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2017; 28: 2891.
- 5) 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.
- 6) Sumi T, et al. Successful management of severe bronchial asthma exacerbated by anti-PD-L1 treatment: a report of two cases. *Respirol Case Rep* 2021; 9: e0868.
- 7) Harada M, et al. Programmed cell death-1 blockade in kidney carcinoma may induce eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: a case report. *BMC Pulm Med* 2021; 21: 6.
- 8) Matsumoto K, et al. B7-DC regulates asthmatic response by an IFN-gamma-dependent mechanism. *J Immunol* 2004; 172: 2530-41.
- 9) Krishnan T, et al. A retrospective analysis of eosinophilia as a predictive marker of response and toxicity to cancer immunotherapy. *Future Sci OA* 2020; 6: FSO608.
- 10) Bratke K, et al. Differential regulation of PD-1 and its ligands in allergic asthma. *Clin Exp Allergy* 2017; 47: 1417-25.
- 11) Suzuki Y, et al. Effect of PD-1 inhibitor on exhaled nitric oxide and pulmonary function in non-small cell lung cancer patients with and without COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2019; 14: 1867-77.

**Abstract****A case of immune-related bronchial asthma newly developed following the initiation of nivolumab and ipilimumab combination therapy for malignant pleural mesothelioma, successfully treated with mepolizumab**

Tomohiro Onuki, Ayami Hirano, Sanae Toda, Ippei Sakakibara,  
Maiko Matsunami and Takeo Kutsuna  
Department of Respiratory Medicine, Daido Hospital

The patient was a 73-year-old male diagnosed with malignant pleural mesothelioma cT2N0M1 (PUL), cStage IV. Treatment with nivolumab and ipilimumab combination therapy was initiated, resulting in a partial response. Shortly before completion of the third course, the patient developed dry cough and wheezing during nighttime sleep and was diagnosed with bronchial asthma. Despite treatment following severe persistent asthma guidelines, the patient experienced two major attacks in a short period. Mepolizumab therapy was initiated, and symptoms improved. Since there have been reports of an association between treatments targeting PD-1 and PD-L1/PD-L2, and the onset of bronchial asthma, caution is required when administering immune checkpoint inhibitors.