

CASE REPORT

関節リウマチに対する TNF 阻害薬投与中に発症した 小細胞肺癌の 1 例

吉田知栄子¹・松岡多香子²・彌永和宏²

A Case of Small Cell Lung Cancer in a Patient with Rheumatoid Arthritis Under Anti-TNF Therapy

Chieko Yoshida¹; Takako Matsuoka²; Kazuhiro Iyonaga²

¹Department of Respiratory Medicine, Kumamoto University Hospital, Japan; ²Department of Respiratory Medicine, Kumamoto Shinto General Hospital, Japan.

ABSTRACT — **Background.** Anti-TNF (tumor necrosis factor) agents exhibit remarkable clinical efficacy in treating chronic inflammatory diseases, including rheumatoid arthritis (RA). Although there has been some concern that anti-TNF agents may increase the risk of malignancy, a unified consensus has not been obtained as to whether anti-TNF agents are carcinogenic. **Case.** A 77-year-old female ex-smoker (23 pack-years) was diagnosed with RA in 2004. Prednisolone and disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) were administered starting in 2004, with anti-TNF agents added in 2009. Chest CT performed in May 2012 revealed a large tumor occupying the right lower lobe of the lung, and, after a further examination, a diagnosis of small cell lung cancer (cT3N3M1b, stage IV) was confirmed. Following the withdrawal of the anti-TNF agents, combination chemotherapy with carboplatin (CBDCA) and etoposide (ETP) was administered for a total of five courses. The curative effect was a good partial response, and the patient's performance status improved from 3 to 1. However, she was unable to continue the chemotherapy due to hematological adverse events, and she died eight months after disease onset. **Conclusions.** We herein reported a case of small cell lung cancer in a patient with RA that developed during the administration of anti-TNF therapy. Chemotherapy achieved a remarkable response; however, the patient ultimately died eight months after disease onset. With respect to the risk of malignancy, we strongly recommend providing careful observation in cases involving the use of anti-TNF agents in RA patients, particularly elderly subjects and those with a history of smoking.

(JJLC. 2013;53:882-887)

KEY WORDS — Anti-TNF agents, Lung cancer, Rheumatoid arthritis, Carcinogenic

Reprints: Chieko Yoshida, Department of Respiratory Medicine, Kumamoto University Hospital, 1-1-1 Honjou, Chuo-ku, Kumamoto 860-8556, Japan (e-mail: chieko-m@ceres.ocn.ne.jp).

Received March 8, 2013; accepted November 25, 2013.

要旨 — **背景.** Tumor necrosis factor (TNF) 阻害薬は、関節リウマチ (RA) をはじめとする慢性炎症性疾患に対して優れた臨床効果を有し、広く使用されている。TNF 阻害薬と悪性腫瘍発生との関連については、その頻度を上昇させる可能性が懸念されているものの、一定の見解は得られていない。 **症例.** 症例は 77 歳女性。既喫煙者 (23 pack-years)。2004 年発症の RA に対して、prednisolone と disease-modifying antirheumatic drugs

(DMARDs) で治療されるも、2009 年から TNF 阻害薬が追加され治療中であった。2012 年 5 月の胸部 CT で右下葉に巨大な腫瘤影を指摘され、精査の結果、小細胞肺癌、臨床病期：cT3N3M1b (OSS, HEP)、stage IV と診断された。TNF 阻害薬中止後、carboplatin (CBDCA) 及び etoposide (ETP) 併用による治療を 5 コース施行した。化学療法は一時的には著効し、治療効果判定は good PR で、performance status も改善を認めたが、最終的には血

¹熊本大学医学部附属病院呼吸器内科；²くまもと森都総合病院呼吸器内科。

別刷請求先：吉田知栄子，熊本大学医学部附属病院呼吸器内科，

〒860-8556 熊本市中央区本荘 1 丁目 1 番 1 号 (e-mail: chieko-m@ceres.ocn.ne.jp)。

受付日：2013 年 3 月 8 日，採択日：2013 年 11 月 25 日。

液毒性などの有害事象のため化学療法の継続が困難となり、発症から8か月の経過で死亡の転帰をたどった。結論、TNF阻害薬治療中に発症した小細胞肺癌の1例を経験した。特に喫煙歴や高齢など、癌発生の危険因子を

有する場合、TNF阻害薬使用による悪性腫瘍発生の増加が危惧され、慎重な経過観察が必要であると考えられた。索引用語——TNF阻害薬、肺癌、関節リウマチ、発癌性

緒言

Tumor necrosis factor (TNF) 阻害薬は、関節リウマチ (rheumatoid arthritis: RA) や Crohn 病などの慢性炎症性疾患に優れた臨床効果を有し、広く使用されている。当初から、結核などの感染症合併の問題が議論されてきたが、TNF阻害薬使用ガイドライン^{1,2}の整備などによる適正使用の推進により、有害事象としての感染症発生頻度は減少傾向にある。一方、TNFはそもそも腫瘍抑制因子であることから、その阻害が悪性腫瘍発生の危険性を高めることも危惧されてきた。今回、TNF阻害薬使用中に小細胞肺癌を発症した症例を経験したので、報告する。

症例

症例：77歳、女性、既喫煙者 (23 pack-years)。

既往歴：69歳でRA発症、74歳に肺結核 (TNF阻害薬治療開始後17か月目に発症し、4剤併用療法で治療された (詳細不明))。

現病歴：2004年に発症したRAに対し、prednisoloneにdisease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs)を併用して他院で治療されていた。2009年6月からTNF阻害薬治療を導入され、2009年6月から2010年1月までetanercept 50 mg/週、2010年2月から2012年4月までadalimumab 40 mg/隔週で継続治療されていた。2012年4月より当院リウマチ膠原病内科で治療継続されてい

たが、5月の胸部CTで右下葉の腫瘤影を指摘され、当科を紹介された。

入院時現症：身長163.5 cm、体重41.1 kg、body mass index 15.4 kg/m²、performance status (PS) 3、体温37.4°C、脈拍108/分・整、血圧100/72 mmHg、SpO₂ 97% (室内気)、眼瞼結膜に貧血なく、眼球結膜に黄染なし。咽頭発赤なく、表在リンパ節は触知せず、心音は清で、肺野に異常音なし、腹部は平坦で軟、肝脾は触知せず、四肢に浮腫なし。

初診時検査所見 (Table 1)：腫瘍性の白血球・好中球増多と炎症所見の亢進、及び、胆道系酵素及び乳酸脱水素酵素の上昇を認めた。腫瘍マーカーでは、NSEが上昇していたが、CEAやSCC抗原、pro-GRPの上昇は認めなかった。

胸部画像所見：胸部単純X線写真では、正面像で右下肺野に、側面像では心後腔に巨大な腫瘤影を認めた (Figure 1)。胸部CTでは、縦隔・肺門リンパ節腫大を認め、右下葉には内部に壊死を伴う巨大な腫瘤を認めた。また、肝臓にも巨大な多発肝転移を認めた。化学療法後原発巣、リンパ節転移、肝転移の著明な縮小を認めた (Figure 2)。FDG-PETでは、原発巣に一致してstandardized uptake value (SUV) max 12.9の、また、#7・#4R・#2Lリンパ節にも異常集積を認め、PET上N3であった。また、遠隔転移として、右第5肋骨、左第7肋骨、第1腰椎、右腸骨、左大腿骨近位部に多発骨転移巣を、さらに、肝

Table 1. Laboratory Findings

Hematology		Biochemistry		Tumor markers	
WBC	13,900/μl	TP	7.0 g/dl	CEA	2.3 ng/ml
Neut	87%	Alb	3.5 g/dl	SCC	<0.5 ng/ml
Lym	6%	T-bil	0.6 mg/dl	pro-GRP	43.4 pg/ml
Eos	0%	AST	45 U/l	NSE	234 ng/ml
RBC	389×10 ⁴ /μl	ALT	17 U/l		
Hb	12.5 g/dl	LDH	449 U/l	Inflammation	
Ht	37.2%	ALP	385 U/l	CRP	6.12 mg/dl
Plt	30.5×10 ⁴ /μl	γ-GTP	96 U/l	SAA	271.4 μg/ml
		BUN	21.7 mg/dl		
		Cre	0.54 mg/dl		
		Na	132 mEq/l		
		K	3.4 mEq/l		
		Cl	97 mEq/l		

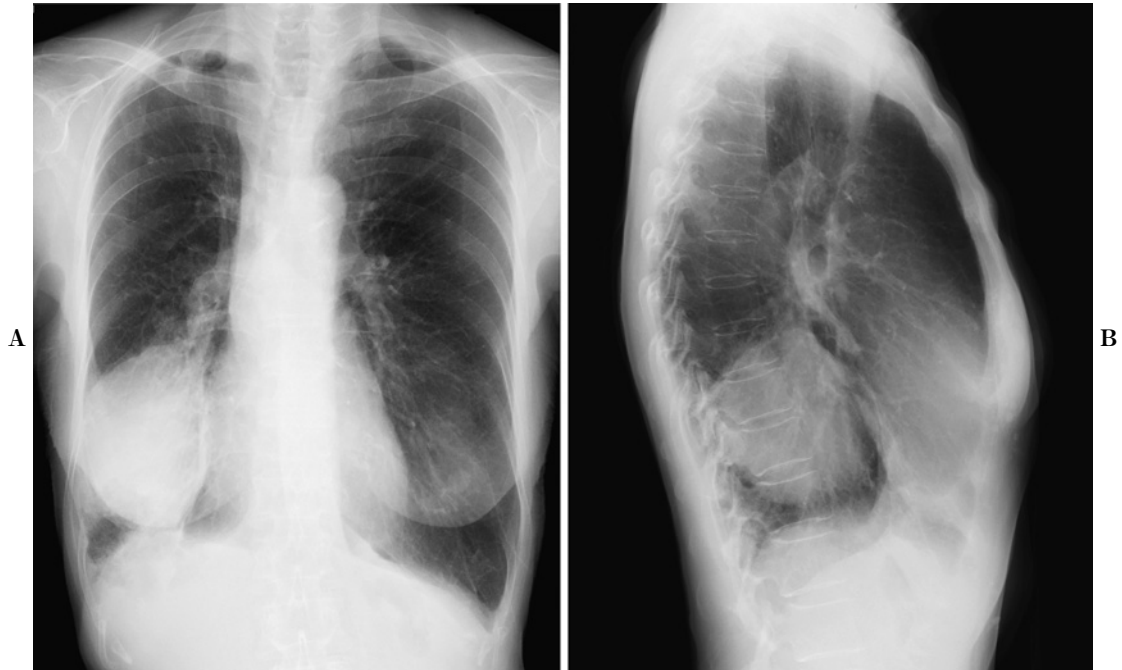


Figure 1. **A:** Chest X-ray films obtained in May 2012 showing a large tumor in the right lower lung field. **B:** Chest X-ray films (lateral view) showing a large tumor in the posterior cardiac space.

臓にも腫瘍影に一致した異常集積を認め、cT3N3M1b (OSS, HEP), stage IV と診断した。

病理組織では、HE 染色で背景に壊死性変化が目立ち、N/C 比の高い小型細胞の充実胞巣状の増殖を認めた (Figure 3)。また、免疫染色では腫瘍細胞の Ki67, p53 の陽性率が高く、NCAM, synaptophysin, 及び NSE が陽性であり、神経内分泌系への分化が認められた。しかし、chromogranin や TTF-1 は陰性であり、一部典型像とは異なる免疫染色結果であった (Table 2)。最終的には、神経内分泌系への分化が確認でき HE 染色で矛盾しない所見であったことから、小細胞肺癌と診断した。

77 歳と高齢で、活動性の高い RA の罹患歴も長く、PS は 3 と低下していたが、本人の治療希望も強く、adalimumab 中止後、carboplatin (CBDCA) と etoposide (ETP) の併用による化学療法を行った。CBDCA は area under the blood concentration time curve (AUC) = 5 (のちに AUC = 4 へ減量)、ETP は 100 mg/body (のちに 80 mg/body へ減量) と、比較的低用量での投与とした。計 5 コースの化学療法は著効し、原発巣及び転移巣の顕著な縮小 (partial response)、腫瘍マーカーの低下を認め、PS も 1 まで改善した。しかし、有害事象で血液毒性を認め、その後の 2 次治療は断念して緩和医療へ移行し、発症から 8 か月後に死亡の転帰を辿った。

考 察

TNF 阻害薬は、RA などの慢性炎症性疾患に優れた効果を有し、日常臨床でも広く使用されている。現在本邦では infliximab, etanercept, adalimumab, golimumab の 4 剤が使用可能である。RA に関しては、methotrexate との併用で関節破壊の進行を抑制するなど、優れた効果を示す一方で、有害事象として、当初は結核などの感染症の合併が大きな問題点となっていた。その後、日本リウマチ学会の“関節リウマチ (RA) に対する TNF 阻害薬使用ガイドライン (2012 年改訂版)”,¹ 日本皮膚科学会でも“乾癬における TNF α 阻害薬の使用指針および安全対策マニュアル”² の公開など、結核や日和見感染症のスクリーニングや副作用対策が提示され、広く適正使用の推進が行われた結果、感染症に関しては初期と比較して減少傾向となっている。

一方、TNF 阻害薬の標的分子である TNF は、そもそも腫瘍壊死因子として発見されたサイトカインであり、その抑制による悪性新生物の発生増加の可能性も危惧されてきた。現在のガイドラインでは、現時点で十分なデータは示されておらず、今後のモニタリングの継続及び悪性腫瘍の既往歴・治療歴を有する患者、前癌病変を有する患者への投与は慎重に検討すべき,¹ といった記載にとどまり、詳細な指針は示されていない。

TNF 阻害薬と悪性腫瘍の発生に関する過去の報告で

・ Before chemotherapy ・

・ After chemotherapy ・

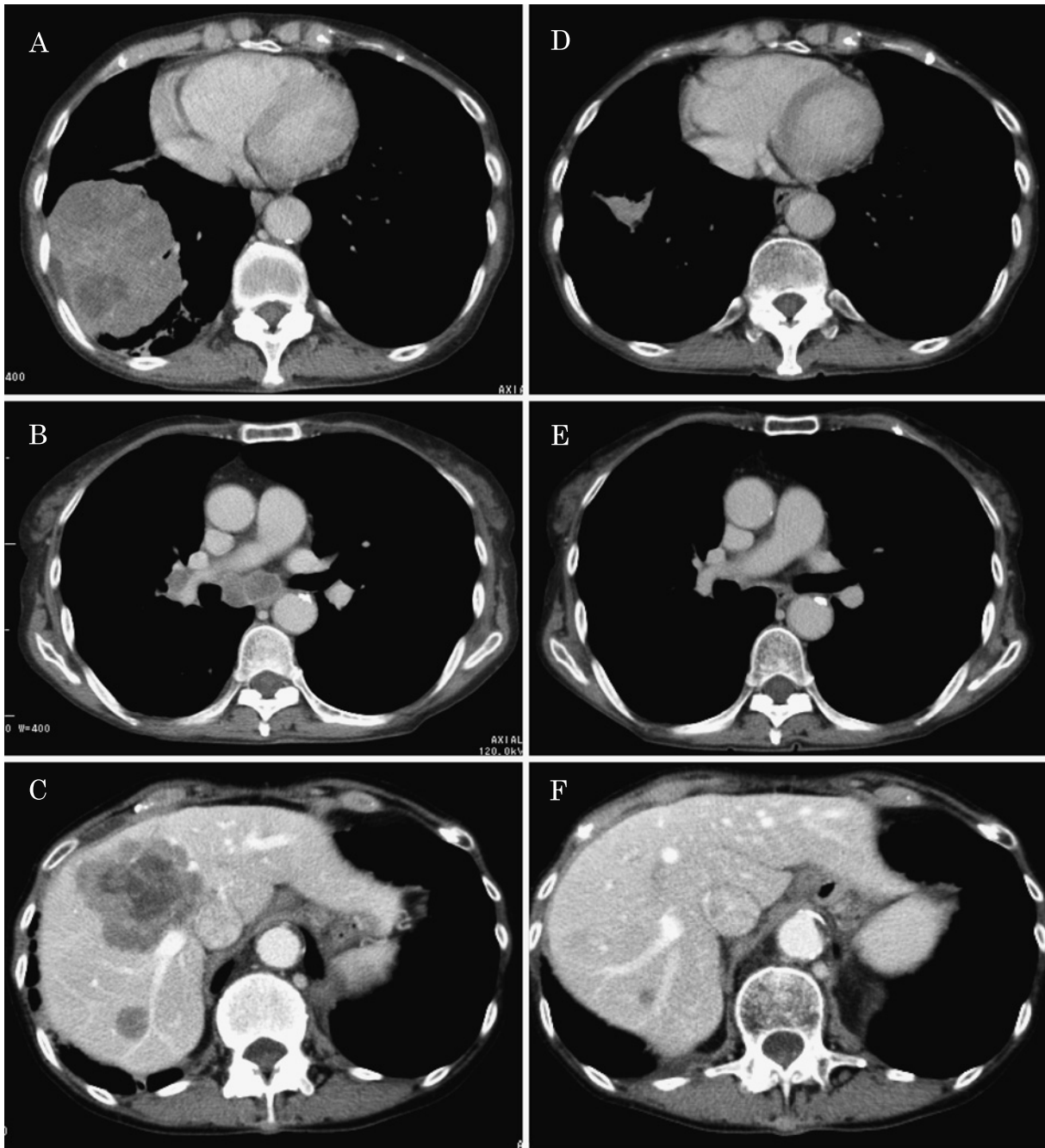


Figure 2. Chest computed tomography performed before (A-C) and after (D-F) chemotherapy. **A:** A large tumor in the right lower lobe of the lungs. **B:** Swollen mediastinal and hilar lymph nodes. **C:** Multiple metastatic lesions in the liver. **D:** The size of the primary tumor had remarkably decreased. **E:** The size of the mediastinal and hilar lymph nodes had reduced. **F:** Multiple metastatic lesions in the liver also markedly decreased in size.

は、Geborek ら³が、RA 患者 1,557 人を対象に TNF 阻害薬の腫瘍発生リスクに関する検討を行い報告している。その中で、TNF 阻害薬治療は、RA 患者において全体の腫瘍発生リスクは増加させないと結論づけた上で、悪性リンパ腫発生のリスク増加に関しては、今後の追加検討

が必要であると報告した。一方で Bongartz ら⁴は、9つのランダム化比較試験をメタ解析した結果、TNF 阻害薬治療を受ける RA 患者では、プラセボと比較した場合、悪性腫瘍発生に関するオッズ比は 3.3 と上昇していると報告した。特に高用量群 (infliximab : ≥ 6 mg/kg 8 週毎も

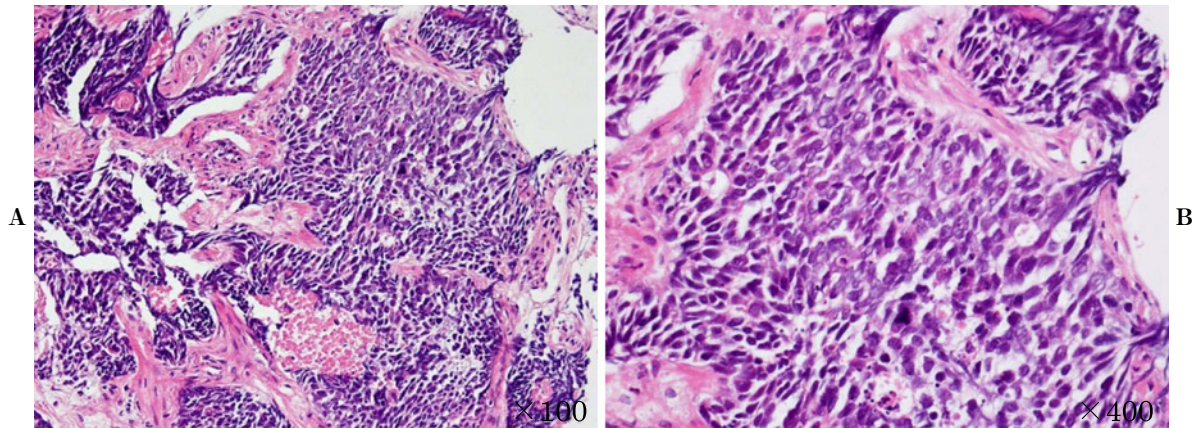


Figure 3. Microscopic views of the transbronchial lung biopsy specimen. Small round cells with a high nuclear to cytoplasmic ratio exhibited an alveolar structured pattern (Hematoxylin and eosin, **A:** ×100, **B:** ×400).

Table 2. Results of Immunostaining of the Tumor Cells

	Lung cancer	Neuroendocrine	Cell cycle apoptosis
Positive	-	NCAM NSE Synaptophysin	Ki67 p53
Negative	TTF-1, CEA p63, p40	Chromogranin	-

しくは、adalimumab : 40 mg 隔週)では低用量群 (infiximab : ≤ 3 mg/kg 4 週毎もしくは、adalimumab : 20 mg/週)と比較して、悪性腫瘍の発生率はオッズ比でそれぞれ 1.4, 4.3 と明らかに増加していた。この2つの報告の結果の相違について Geborek らは、TNF 阻害薬の投与量を比較した場合、Bongartz ら⁴の報告では高用量群が少なかったこと、また、TNF 阻害薬治療として etanercept が含まれていることを要因として考察している。Etanercept は可溶性 TNF 受容体蛋白であり、Mariette ら⁵は、抗 TNF α 抗体と比較して日和見感染症や悪性腫瘍の発生率が少ない可能性があることを報告している。現在本邦においては、RA に対して infiximab は 3 mg/kg の 8 週投与が 2003 年に認可されており、先の報告の低用量に相当するが、adalimumab は 2008 年以降、高用量に相当する量である 40 mg の隔週投与が可能となっている。今後の症例の蓄積が必要であるが、TNF 阻害薬開始時及び使用期間中の悪性腫瘍の発生の有無には細心の注意を払うべきと考える。

TNF 阻害薬と肺癌発生の関連性については、現段階で一定の見解はない。過去の報告では、Colombel ら⁶は、Mayo Clinic で infiximab 投与を行った 500 人の Crohn

病患者を対象とした解析で、17 か月の観察期間中に高齢喫煙者 2 人に肺癌が発生したと報告している。元来、肺癌は喫煙及び加齢によってその発生リスクは増加する。本症例も高齢の既喫煙者であり、元来、小細胞肺癌発生のリスクは十分に有していたと考えられる。では、喫煙歴のある患者に TNF 阻害薬を投与した場合、肺癌発生リスクを増大させる可能性があるのであろうか。Rennard ら⁷は、喫煙の影響を強く受けた集団である chronic obstructive pulmonary disease (COPD) 患者 157 人に infiximab を半年間投与した結果、対照群と比較して癌の発生が多い傾向がみられたと報告している。この報告では、COPD 157 例中、悪性腫瘍の合併は 9 例であり、肺癌 4 例、頭頸部癌 2 例といずれも喫煙がリスク因子となる腫瘍の発生が認められている。この間、対照群における悪性腫瘍の発生は 1 例であった。

TNF 阻害薬使用から悪性腫瘍、特に肺癌発生までの期間についてまとまった報告はないが、Bongartz ら⁴は悪性腫瘍発生は 3 週から 114 週、肺癌に関しては 2 症例の報告でいずれも 6 週目で発生、Rennard ら⁷の報告では肺癌発生は 3 週から 1 年 6 か月で認められたと報告している。本症例は TNF 阻害薬使用開始から約 3 年の経過で発生した肺癌であるが、adalimumab 開始時の胸部 X 線写真では異常所見を認めず、adalimumab 開始後 2 年 2 か月目に指摘されており、Bongartz ら⁴の報告から etanercept 使用が除外されていることを勘案すると、悪性腫瘍発生の時期としては既報告と矛盾しないが、いずれの報告も少数例であり今後の症例の蓄積が必要である。

また、Lees ら⁸は、既喫煙者の高齢の Crohn 病症例で TNF 阻害薬投与中に発生した非小細胞肺癌 (T4N2M0, stage IIIB) が、TNF 阻害薬の投与中止のみで寛解したことを報告した。このことは、TNF 阻害薬が肺癌発生の独

立したリスク因子となりうることを示唆しているのかもしれない。

結 語

RA に対する TNF 阻害薬投与中に発症した小細胞肺癌の 1 例を報告した。TNF 阻害薬は慢性炎症性疾患に優れた効果を発揮し患者の QOL を改善するが、一方で感染症や悪性腫瘍の合併といった重篤な合併症を生じる危険性を内包する。その事実を認識した上で、特に喫煙歴や高齢、前癌状態など癌発生のリスクが高い症例に関しては、投与前の十分な全身評価及び慎重な経過観察を行うべきであると考えられる。今後、さらに症例が蓄積され、その管理指針などに生かされることが望まれる。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

謝辞：本症例の病理診断にご尽力いただいた、熊本大学大学院生命科学研究部機能病理学伊藤隆明先生に深く感謝いたします。

REFERENCES

1. 日本リウマチ学会. 関節リウマチ (RA) に対する TNF 阻害薬使用ガイドライン (2012 年改訂版). 2012. http://www.ryumachi-jp.com/info/guideline_TNF_120704.htm
2. 大槻マミ太郎, 照井 正, 小澤 明, 森田明理, 佐野栄紀,

高橋英俊, 他. 乾癬における TNF α 阻害薬の使用指針および安全対策マニュアル. 日皮会誌. 2010;120:163-171.

3. Geborek P, Bladström A, Turesson C, Gulfe A, Petersson IF, Saxne T, et al. Tumour necrosis factor blockers do not increase overall tumour risk in patients with rheumatoid arthritis, but may be associated with an increased risk of lymphomas. *Ann Rheum Dis.* 2005;64:699-703.
4. Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting MJ, Buchan I, Matteson EL, Montori V. Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. *JAMA.* 2006;295:2275-2285.
5. Mariette X, Tubach F, Bagheri H, Bardet M, Berthelot JM, Gaudin P, et al. Lymphoma in patients treated with anti-TNF: results of 3-year prospective French RATIO registry. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:400-408.
6. Colombel JF, Loftus EV Jr, Tremaine WJ, Egan LJ, Harmsen WS, Schleck CD, et al. The safety profile of infliximab in patients with Crohn's disease: the Mayo clinic experience in 500 patients. *Gastroenterology.* 2004;126:19-31.
7. Rennard SI, Fogarty C, Kelsen S, Long W, Ramsdell J, Allison J, et al. The safety and efficacy of infliximab in moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;175:926-934.
8. Lees CW, Ironside J, Wallace WA, Satsangi J. Resolution of non-small-cell lung cancer after withdrawal of anti-TNF therapy. *N Engl J Med.* 2008;359:320-321.