

CASE REPORT

ニボルマブの初回投与後早期に薬剤性肺障害を発症した肺腺癌の1例

細野裕貴¹・矢野幸洋¹・石島見佳子¹・
上浪 健¹・赤澤結貴¹・森 雅秀¹

A Case of Lung Adenocarcinoma with Drug-induced Lung Disease due to Nivolumab in the Early Period After Its First Administration

Yuki Hosono¹; Yukihiro Yano¹; Mikako Ishijima¹;
Takeshi Uenami¹; Yuki Akazawa¹; Masahide Mori¹

¹Department of Thoracic Oncology, National Hospital Organization Toneyama National Hospital, Japan.

ABSTRACT — **Background.** Nivolumab has recently been approved for non-small cell lung cancer, due to its benefits as a second-line chemotherapy. However, drug-induced lung disease (DILD) has been reported as a notable side effect. **Case.** A 49-year-old man had received treatment with nivolumab as a seventh-line chemotherapy for adenocarcinoma of the lung. Eight days after the first administration, he suffered from fever and hypoxia, and a ground-glass opacity was revealed on a chest CT scan. The symptoms were attributed to DILD due to nivolumab. Systemic steroid therapy promptly improved the patient's condition. Two months later, nivolumab has been able to suppress the tumor growth. **Conclusion.** Nivolumab may induce DILD soon after the first administration. However, despite these side effects, even a single administration of nivolumab can still effectively suppress tumor growth.

(JLCC. 2016;56:390-396)

KEY WORDS — Lung cancer, Immune-checkpoint inhibitor, Pneumonitis, Corticosteroid

Corresponding author: Yukihiro Yano.

Received June 13, 2016; accepted July 24, 2016.

要旨 — **背景.** ニボルマブは、非小細胞肺癌に対する2次治療の有効性が認められ適応拡大されたが、合併症の1つとして薬剤性肺障害が報告されている。**症例.** 49歳の男性。肺腺癌に対する7次治療としてニボルマブを開始したが、初回投与8日目に発熱、低酸素血症、胸部CT上すりガラス陰影が出現し、薬剤性肺障害を強く疑った。副腎皮質ステロイドの全身投与により薬剤性肺障害は改

善した。また、2か月後でも腫瘍増大の抑制効果を確認した。**結論.** ニボルマブの単回投与後早期にも薬剤性肺障害が発症しうる。また、ニボルマブ1回のみでの投与でも腫瘍増大を抑制できる可能性がある。

索引用語 — 肺癌、免疫チェックポイント阻害剤、肺臓炎、副腎皮質ステロイド

はじめに

Programmed death (PD)-1 に対するヒト型 IgG4 モノクローナル抗体であるニボルマブ¹⁻³ は、非小細胞肺癌の

2次治療において奏効率約20%と有効性が認められ、^{4,5} 2015年12月に臨床に導入された。しかし、種々の合併症も報告され、中には重篤な薬剤性肺障害も含まれる。今回我々は、肺腺癌に対するニボルマブの初回投与後8日

¹国立病院機構刀根山病院呼吸器腫瘍内科。
論文責任者：矢野幸洋。

受付日：2016年6月13日、採択日：2016年7月24日。

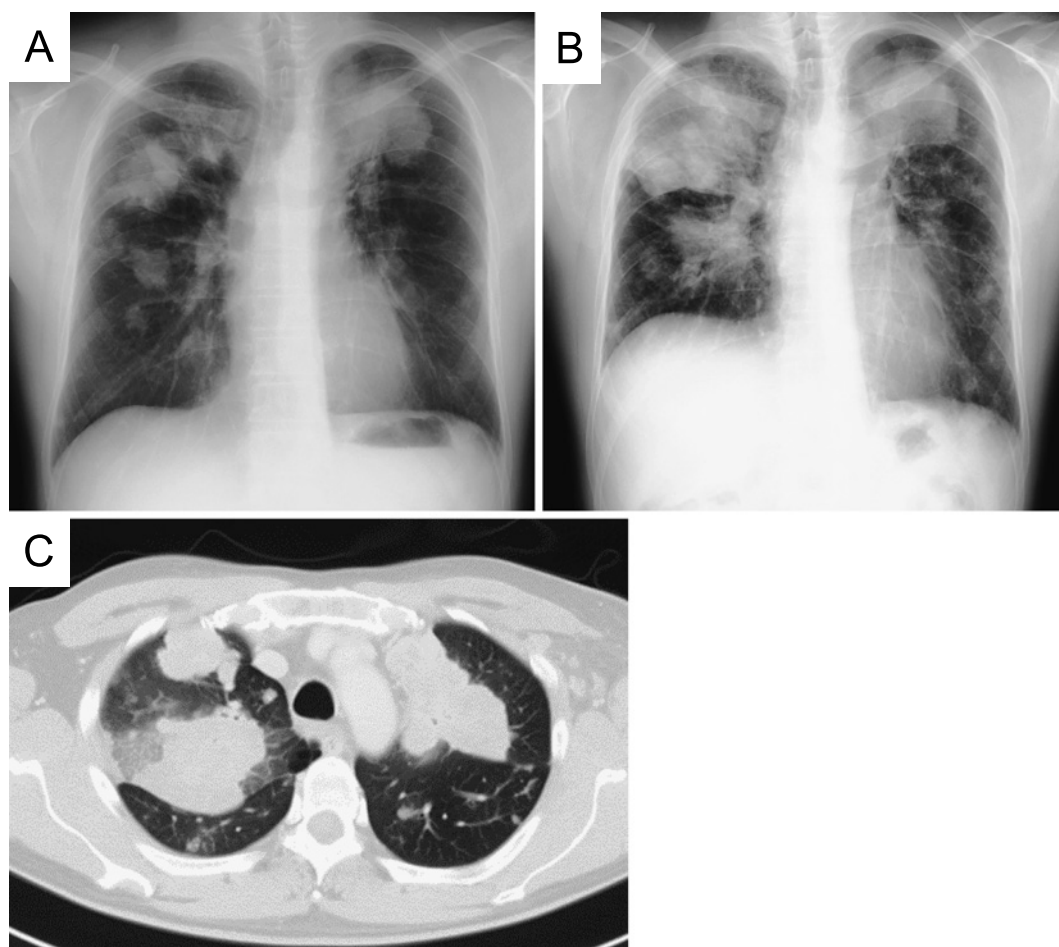


Figure 1. A chest X-ray 2 months before nivolumab treatment showed multiple lung nodules in the bilateral lung fields (A). Chest X-ray (B) and chest CT (C) on admission showed that the rapid growth of the nodules.

目という早期に grade 3 の薬剤性肺障害を発症した症例を経験した。副腎皮質ステロイドの全身投与で肺障害は改善し、またニボルマブにより一定期間腫瘍増大を抑制できたので報告する。

症 例

症例：49 歳，男性。

診断：肺腺癌，左上葉原発，cT4N3M1a，Stage IV。

既往歴・アレルギー：27 歳時胃潰瘍，アレルギー性鼻炎。

家族歴：特記事項なし。

生活歴：喫煙歴は 20 歳から 37 歳まで 20 本/日，飲酒歴なし。

自覚症状：咳嗽，労作時呼吸困難感。

入院までの経過：X-2 年 4 月に胸部異常陰影を主訴として当院初診。左上葉に 7 cm 大の腫瘍および肺内多発転移を認め，肺腺癌，cT4N3M1a，IV 期と診断された。

上皮成長因子受容体 (EGFR) 遺伝子変異，ALK 転座は認めなかった。化学療法として，シスプラチン+ペメトレキセド，ドセタキセル，テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム，ゲムシタピン+ビノレルビン，エルロチニブ，イリノテカンと 6 次治療まで化学療法を実施されたが，入院前には急激に腫瘍は増大していた (Figure 1A, 2A)。7 次治療としてのニボルマブを強く希望され，X 年 1 月入院となった。

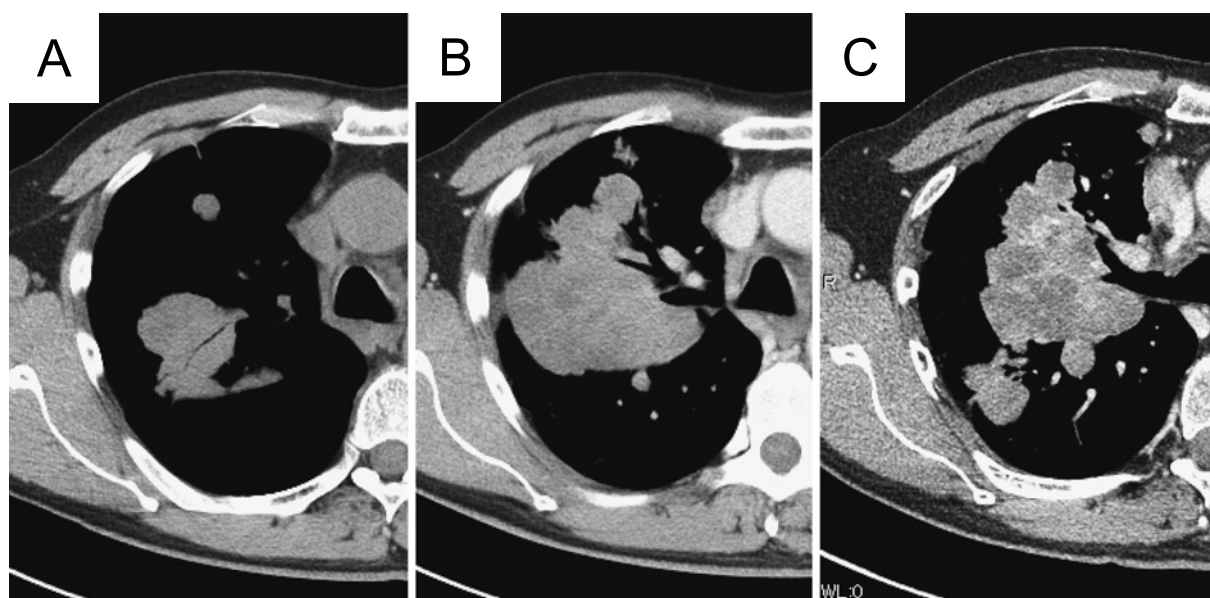
入院時現症：身長 170.3 cm，体重 60.3 kg，脈拍 95/分整，血圧 112/78 mmHg，呼吸数 20 回/分，SpO₂ 95% (室内気)，体温 36.6°C。左腋窩リンパ節および左頸部リンパ節を触知した。心音正常，呼吸音正常。その他の身体所見に特に異常認めず。Performance status (PS) 1。

入院時検査所見：LDH 339 IU/l，CRP 2.44 mg/dl，KL-6 1795 IU/ml と上昇していたが，LDH・KL-6 は経過中，腫瘍の状況をおおむね反映して増減していた。その他の末梢血，生化学検査は特に異常所見なし (Table 1)。腫瘍

Table 1. The Laboratory Findings on the Initiation of Nivolumab Treatment

Hematology		Biochemistry		Serology	
RBC	476 × 10 ⁴ /μl	Alb	3.7 g/dl	CRP	2.44 mg/dl ↑
Hb	12.9 g/dl	T-Bil	0.46 mg/dl	KL-6	1795 IU/ml ↑
Hct	40.3%	AST	21 IU/l	SP-D	92.9 ng/ml
WBC	7030/μl	ALT	13 IU/l	TSH	1.36 μU/ml
Neut	61.1%	LDH	339 IU/l ↑	Free T4	1.24 pg/ml
Lym	22.0%	ALP	357 IU/l	Free T3	3.2 pg/ml
Mo	9.2%	Crea	0.85 mg/dl	ANA	(-)
Eo	7.0%	Na	140 mEq/l	Tumor markers	
Baso	0.6%	K	4.0 mEq/l	CEA	7.2 ng/ml ↑
Plt	48.4 × 10 ⁴ /μl	Cl	103 mEq/l	SLX	36 U/ml
		HbA1c	5.6%		

ANA, antinuclear antibody.

**Figure 2.** The chest CT findings during the clinical course. Chest CT 2 months before nivolumab treatment showed multiple lung nodules in the bilateral lung fields (A). The nodules rapidly grew on admission (B). The lung nodules were found to have shrunk slightly in size at 2 months after the initiation of nivolumab treatment (C).

マーカーは CEA が 7.2 ng/ml (正常値: <5.0 ng/ml) と軽度上昇していた。

入院時胸部画像: 胸部単純 X 線では両側肺野に多発する腫瘤影 (Figure 1B), 胸部 CT でも両側肺に多発する腫瘤影, 縦隔・肺門リンパ節の腫大, 左腋窩リンパ節の腫大を認めた (Figure 1C, 2B)。肺野に明らかな間質性陰影や気腫性変化は認めなかった。

入院後経過: 種々の副作用の可能性に加え腫瘍増大に伴う正常肺野の減少もあり, リスクを十分に説明した上で治療に同意された。

ニボルマブ 3 mg/kg (180 mg/body) 2 週毎の予定で治療を開始した。投与当初は特に自覚症状はなかったが,

初回投与 7 日目に急に 38.1°C の発熱と酸素化の低下 (室内気 SpO₂ 91%) が出現した。8 日目も 38°C 台の発熱が持続し, 左下肺野に fine crackle を聴取, 胸部単純 X 線では左下肺野にすりガラス陰影が出現していた (Figure 3A)。9 日目には酸素投与 (安静時経鼻 5 l/分) を必要とし, 胸部 CT では左下葉中心にびまん性に広がるすりガラス陰影を認め (Figure 3B), ニボルマブによる薬剤性肺障害を疑った。酸素化の低下の進行が速いため気管支鏡検査は断念し, 同日よりステロイドパルス (メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム 500 mg/日 3 日間) と抗菌薬投与 (ドリベネム, スルファメトキサゾール・トリメトプリム配合錠) を開始した。12 日目には酸

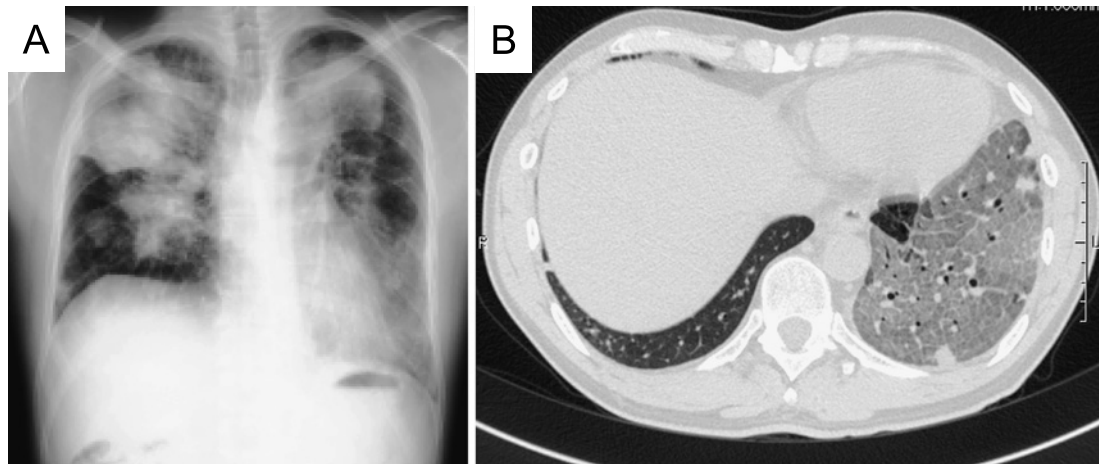


Figure 3. Chest X-ray (A) and Chest CT (B) showed the appearance of a ground-glass opacity in the left lower lung field 8 days after nivolumab treatment.

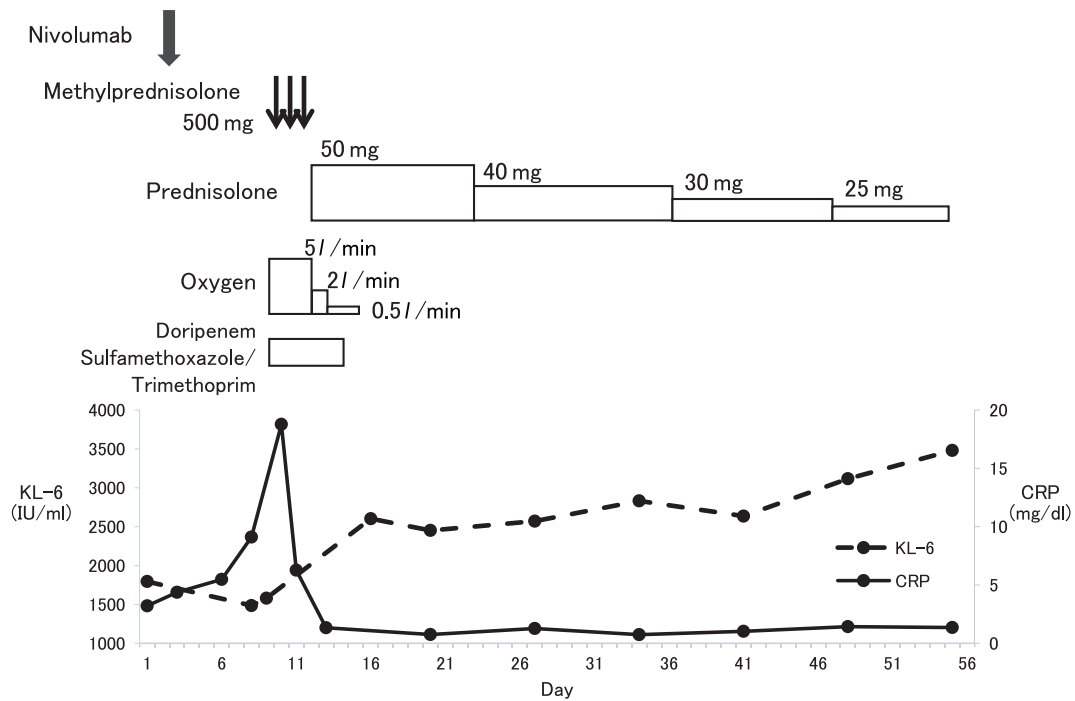


Figure 4. The clinical course after nivolumab treatment.

素投与経鼻 2 l/分（安静時）まで改善し、13日目の胸部 X 線ですりガラス陰影の改善も確認した。喀痰細菌・抗酸菌検査および血液培養検査陰性、喀痰 *Pneumocystis jirovecii* DNA 陰性、 β -D-グルカン正常範囲、C7HRP 陰性であったことから感染症は否定的であり、ニボルマブによる薬剤性肺障害と臨床診断してプレドニゾロン 50 mg/日にて後療法を継続し、抗菌薬投与を中止した（Figure 4）。15日目には酸素投与が不要となり、すりガラス陰影は16日目の胸部 X 線上ほぼ消失し、23日目の胸部 CT

検査では完全に消失していた（Figure 5A, 5C）。また、肺野を中心とした腫瘍も Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (RECIST) 評価では投与前 2 か月で 35% 増大していたにもかかわらず、単回投与で 23 日目には投与直前に対して 90% と病勢安定 SD であった。さらに、57 日目の画像では右副腎転移が新出現したため progressive disease (PD) 判定となったが、胸腔内病変の増大は明らかではなかった（Figure 2C, 5B）。CEA 値は、ニボルマブ投与開始時から 2 か月経過するまで不変で

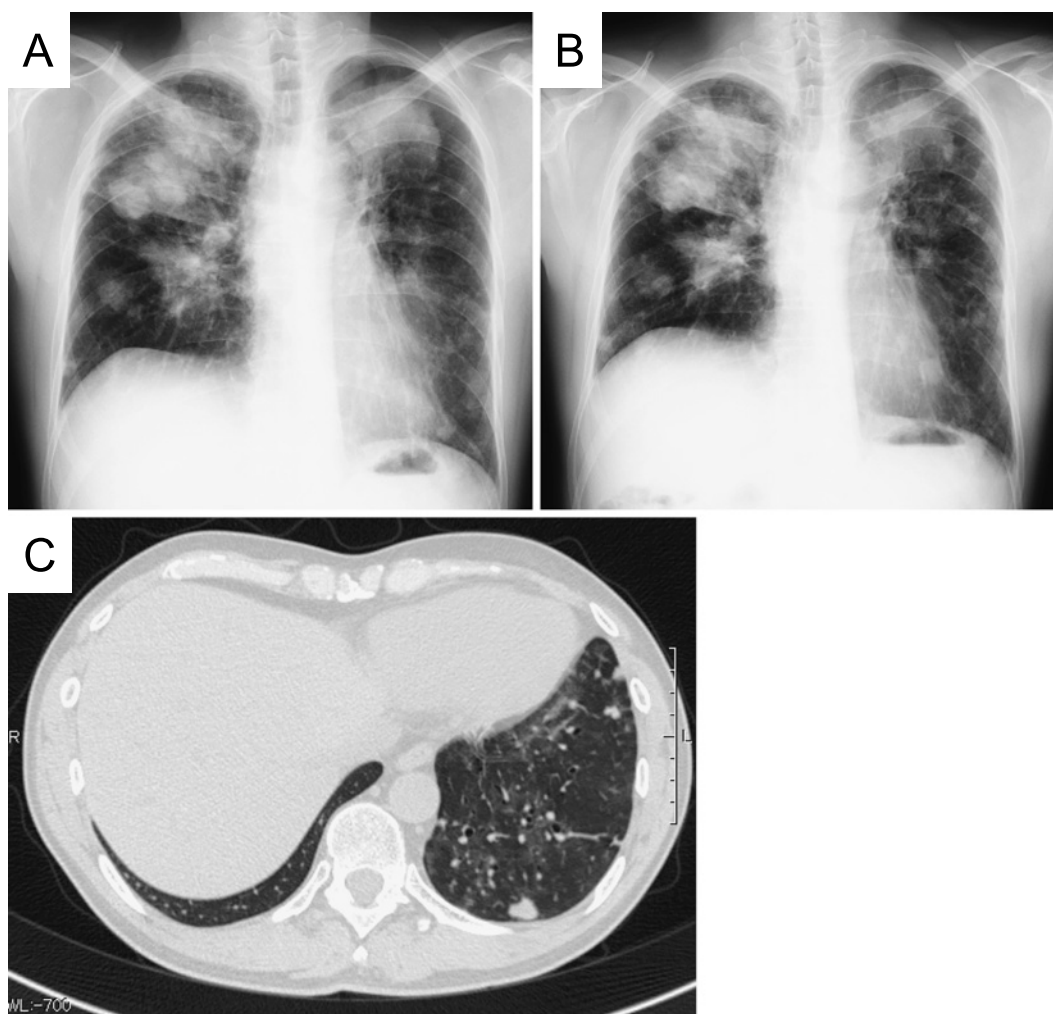


Figure 5. The interstitial shadow induced by nivolumab rapidly improved after the initiation of systemic steroid therapy. Chest X-ray (**A**: 15 days after nivolumab treatment; **B**: 2 months after the initiation of nivolumab treatment) and Chest CT (**C**: 22 days after the initiation of nivolumab treatment).

あった。

その後は、患者本人の強い希望もあり、副腎皮質ステロイドを漸減しながら65日目に8次治療としてパクリタキセルを、92日目に9次治療としてアムルビシンを投与した。肺障害は再燃なく経過したが、原病の進行により119日目に永眠された。病理解剖の同意は得られなかった。

考 察

PD-1は、Ishidaらにより1992年にT細胞のアポトーシスを誘導増強する因子として発見され、¹1998年に免疫反応を抑制する機能を有することが確認された。²2002年には抗PD-1抗体がT細胞の活性化を維持し、免疫機能により抗腫瘍効果を得られることが報告された。³

その後ヒト型抗PD-1抗体であるニボルマブの肺癌に

対する臨床試験が行われ、CheckMate 017試験では肺扁平上皮癌の2次治療として、標準治療のドセタキセルと比較してニボルマブは全生存期間(OS)、奏効率、1年無増悪生存期間(PFS)ともに良好な成績が認められ、⁴さらにCheckMate 057試験では非扁平上皮非小細胞肺癌においても同様に良好な治療成績が得られた。⁵この結果を踏まえ、日本でも2015年12月に非小細胞肺癌に対する初の免疫チェックポイント阻害剤としてニボルマブが日常臨床に導入された。

この2つのCheckMate試験ではニボルマブ群での治療関連有害事象が65.8%、grade 3以上は9.3%と、比較的安全とはされている。頻度の高い副作用として疲労、悪心、食欲減退、無力症などが挙げられているが、重篤な副作用として頻度は少ないものの皮膚症状、消化器症状、内分泌異常、肝機能障害、インフュージョンリアクシヨ

ン、肺臓炎、腎障害などが報告されている。^{4,5} その中でも、薬剤性肺障害は他の抗悪性腫瘍剤と同じくニボルマブにおいても決して少なくはない。2つのCheckMate試験を合わせて、肺障害は418人中18人(4.3%)に生じ、うち4人にgrade 3以上の肺臓炎を認めている。

薬剤性肺障害は、薬剤を投与中に起きた呼吸器系の障害の中で薬剤と関連があるものと定義されている。⁶ びまん性肺泡障害パターン、器質化肺炎パターン、好酸球性肺炎パターン、過敏性肺炎パターンなど多彩な画像所見を呈する。その機序として、細胞障害薬剤であればII型肺胞上皮細胞・気道上皮細胞・血管内皮細胞に対する直接毒性や、免疫系細胞の活性化が考えられているが、十分には解明されていない。

本症例はニボルマブ初回投与後8日目という早期の段階でgrade 3の肺臓炎を発症した。画像は広範なすりガラス陰影を呈し、低酸素状態が急激に進行(経鼻酸素吸入5l/分)したため、やむを得ず直ちに副腎皮質ステロイドの全身投与を開始した。

ニボルマブの肺障害は、grade 1で薬剤投与を中止し、grade 2以上では副腎皮質ステロイド投与と適切な呼吸管理を行う。⁷ 感染症が否定できないうちは抗生物質の併用も必要であり、本症例では広域抗生物質とST合剤を併用の上で副腎皮質ステロイドの全身投与を行い、幸いにも肺障害の寛解をみた。起因菌検索はすべて陰性、β-D-グルカンの上昇もなく感染症は否定的であり、ニボルマブによる肺障害と考えた。

留意すべきは発症の時期で、例えばゲフィチニブ肺障害が4週以内の比較的早期に発症⁸が多いことに対し、ニボルマブ肺障害は当初は比較的遅延する傾向にあるとされていた。CheckMate 017試験の7例では肺臓炎発症までの期間の中央値は15.1週(2.6~85.1週)、⁴ またCheckMate 057試験の11例では31.1週(11.7~56.9週)⁵である。すなわち、大半の症例ではニボルマブを数回投与した後の発症であった。^{4,5} しかし、非小細胞肺癌への投与症例が蓄積されるにつれて、本症例と同じように投与開始早期の肺障害が決して少なくないことが明らかになり、治療開始早期からの十分な観察が必要である。

ニボルマブ肺障害のリスク因子に関しては、症例蓄積が不十分であり、まだほとんど明らかになっていない。薬剤性肺障害の大規模コホート研究⁸ではゲフィチニブあるいは細胞障害性抗癌剤による肺障害のリスク因子として、年齢、PS、喫煙歴、正常肺体積の減少、間質性肺疾患、心疾患の合併などが挙げられている。本症例は軽喫煙者である以外はこのリスク因子で該当するものはなかった。しかし、ニボルマブは従来の薬剤と作用機序が全く異なることから肺障害を惹起する機序も相当異なっていることも予想され、今後新たなリスク因子が判明す

るかもしれない。

再治療に関しては、発売当初は肺障害が軽症であれば症状軽快後に再投与を検討してもよいとされていた⁷が、肺障害の症例蓄積が不十分で一定の知見が得られていない現時点では、たとえ肺障害が軽度であっても再投与に関しては慎重であるべきと考える。また、ニボルマブ治療終了後の遠隔期においても合併症が惹起されているとの情報もあり、ニボルマブ中止後に細胞障害性抗癌剤の投与を行う場合も、ニボルマブの影響が継続している可能性を考慮して厳重な観察が必須であろう。

また、本症例で興味深いのはニボルマブの腫瘍縮小効果である。胸部病変は、ニボルマブ投与前の2か月間で35%増大したにもかかわらず、投与8週後でも若干縮小したままであった(新出現した副腎病変のためRECIST判定ではPDとなった)。ニボルマブの単回投与のみで、しかも投与8日目から副腎皮質ステロイドで免疫抑制を行ったにもかかわらず、一定の抗腫瘍効果が認められた。悪性黒色腫に対して免疫チェックポイント阻害剤であるイピリムマブで惹起された免疫関連有害事象に対し、副腎皮質ステロイドを投与したにもかかわらず全生存期間と治療成功期間には有意差がなかったという報告もある。⁹ 今後ニボルマブの投与回数についても検討する余地があることを示唆する。

以上、ニボルマブにより早期に薬剤性肺障害を生じたが、薬剤中止と副腎皮質ステロイド投与にて肺障害が改善し、一定期間の抗腫瘍効果を認めた症例を報告した。非小細胞肺癌に対する2次以後の治療としてニボルマブが選択される症例が今後増えると思われるが、肺障害の発症に関しても投与後早期から十分な観察が必要であると考ええる。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

本論文の要旨は第104回日本肺癌学会関西支部学術集会で発表した。

REFERENCES

1. Ishida Y, Agata Y, Shibahara K, Honjo T. Induced expression of PD-1, a novel member of the immunoglobulin gene superfamily, upon programmed cell death. *EMBO J*. 1992;11:3887-3895.
2. Nishimura H, Minato N, Nakano T, Honjo T. Immunological studies on PD-1 deficient mice: implication of PD-1 as a negative regular for B cell responses. *Int Immunol*. 1998;10:1563-1572.
3. Iwai Y, Ishida M, Tanaka Y, Okazaki T, Honjo T, Minato N. Involvement of PD-L1 on tumor cells in the escape from host immune system and tumor immunotherapy by PD-L1 blockade. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002;99:

- 12293-12297.
4. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crinò L, Eberhardt WE, Poddubskaya E, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2015;373:123-135.
 5. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, Ready NE, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2015;373:1627-1639.
 6. 薬剤性肺障害の診断・治療の手引き. 日本呼吸器学会薬剤性肺障害の診断・治療の手引き作成委員会, 編集. 東京:メディカルレビュー社;2012:5-26.
 7. 小野薬品工業. オプジーボ適正使用ガイド. 2016.
 8. Kudoh S, Kato H, Nishiwaki Y, Fukuoka M, Nakata K, Ichinose Y, et al. Interstitial lung disease in Japanese patients with lung cancer: a cohort and nested case-control study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177:1348-1357.
 9. Horvat TZ, Adel NG, Dang TO, Momtaz P, Postow MA, Callahan MK, et al. Immune-Related Adverse Events, Need for Systemic Immunosuppression, and Effects on Survival and Time to Treatment Failure in Patients With Melanoma Treated With Ipilimumab at Memorial Sloan Kettering Cancer Center. *J Clin Oncol*. 2015;33:3193-3198.