

CASE REPORT

## 自己免疫性膵炎に類似した経過を辿ったペムブロリズマブ療法後の非小細胞肺癌の1例

笠原千夏<sup>1</sup>・和田裕紀子<sup>2</sup>・松尾正樹<sup>1</sup>・  
町田和彦<sup>1</sup>・松下明弘<sup>1</sup>・伊藤 浩<sup>1</sup>

### A Case of Pancreatitis with a Similar Course to Autoimmune Pancreatitis Occurring After Pembrolizumab Therapy in a Patient with Non-small Cell Lung Cancer

Chinatsu Kasahara<sup>1</sup>; Yukiko Wada<sup>2</sup>; Masaki Matsuo<sup>1</sup>;  
Kazuhiko Machida<sup>1</sup>; Akihiro Matsushita<sup>1</sup>; Hiroshi Ito<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Respiratory Medicine, Japan Organization of Occupational Health and Safety (JOHAS), Chubu Rosai Hospital, Japan; <sup>2</sup>Department of Palliative Medicine, Shizuoka Cancer Center, Japan.

**ABSTRACT** — **Background.** There have been few reports of pancreatitis occurring as an immune-related adverse event of pembrolizumab. **Case.** The patient was a 46-year-old man with lung adenocarcinoma cT3N0M1c, stage IVB. The tumor proportion score (TPS) was 70%, and he received pembrolizumab as first-line chemotherapy. Although his tumor had shrunk, he noticed mild pain in the upper abdominal area after the sixth administration of pembrolizumab and visited our emergency room because the abdominal pain had worsened. Computed tomography revealed sausage-like diffuse enlargement of the pancreas, and a blood test showed elevated levels of amylase and lipase. Based on these findings, we suspected that pancreatitis had developed as an adverse event of pembrolizumab. We discontinued the administration of pembrolizumab and immediately initiated methylprednisolone therapy (60 mg/day). Over three weeks, the pain gradually disappeared, the pancreas decreased in size, and the amylase level returned to within the normal range. Although a blood test did not show an increase in the IgG4 level, the pancreatitis was similar to autoimmune pancreatitis based on the imaging findings and the good response to steroid therapy. **Conclusion.** We encountered a case of pancreatitis occurring as an immune-related adverse event after pembrolizumab therapy with autoimmune pancreatitis-like image findings and a good response to steroid therapy. We should pay careful attention when using pembrolizumab, as pancreatitis can sometimes occur.

(JJLC. 2018;58:344-348)

**KEY WORDS** — Autoimmune pancreatitis, Pembrolizumab, Non-small cell lung cancer, Immune-checkpoint inhibitor

Corresponding author: Chinatsu Kasahara.  
Received April 13, 2018; accepted July 17, 2018.

**要旨** — **背景.** ペムブロリズマブの免疫関連有害事象で膵炎は稀とされており、これまでに本邦での報告例はない。**症例.** 46歳、男性。肺腺癌 cT3N0M1c, stage IVB と診断された。Tumor proportion score (TPS) が70%であり、1次治療としてペムブロリズマブを投与した。腫瘍縮小効果は見られたが、6コース目の投与後より上腹部痛が出現し、増悪したため救急外来を受診した。膵臓

のソーセージ様のびまん性腫大と血中アミラーゼ、リパーゼの上昇を認め、ペムブロリズマブによる膵炎が疑われた。ペムブロリズマブの休薬とメチルプレドニゾン 60 mg/日による加療を開始したところ、3週間ほどで症状は改善し、膵臓腫大やアミラーゼの値も正常まで改善した。この膵炎はIgG4の上昇は認められなかったものの、画像所見、ステロイド反応性の経過は自己免疫性

<sup>1</sup>独立行政法人労働者健康安全機構中部労災病院呼吸器内科；  
<sup>2</sup>静岡県立静岡がんセンター緩和医療科。

論文責任者：笠原千夏。  
受付日：2018年4月13日，採択日：2018年7月17日。

膵炎に類似していた。**結論.** ペムプロリズマブ投与後に免疫関連有害事象と考えられる膵炎を発症し、自己免疫性膵炎様の画像所見とステロイド反応性を示した1症例を報告した。ペムプロリズマブを使用する際は膵炎の発

症が起こり得るため、注意が必要である。

**索引用語**——自己免疫性膵炎, ペムプロリズマブ, 非小細胞肺癌, 免疫チェックポイント阻害薬

## はじめに

ペムプロリズマブはT細胞に発現する programmed death 1 (PD-1) に対するヒト化モノクローナル抗体で、その構造はマウス抗ヒトPD-1抗体の相補性決定部、ヒトIgG4のフレームワーク部及び定常部からなり、programmed death ligand 1 (PD-L1) 高発現の進行非小細胞肺癌の標準治療である。PD-1阻害薬による免疫関連有害事象として、膵炎が起こる可能性が知られているが、その頻度は1%以下で、報告例も散見される程度である。

今回、stage IVBの非小細胞肺癌に対してペムプロリズマブ投与後に膵炎を発症し、自己免疫性膵炎様の画像所見やステロイド反応性を示した1症例を報告する。

## 症例

症例：46歳、男性。

主訴：上腹部痛。

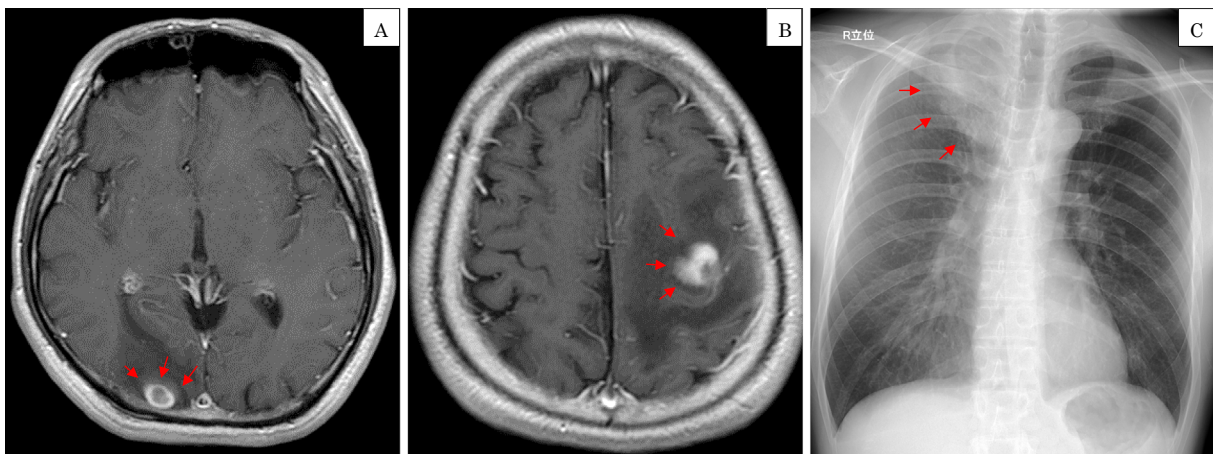
既往歴：甲状腺機能低下症。

内服歴：レベチラセタム 1000 mg/日、レボチロキシシンナトリウム 25 µg/日、ランソプラゾール 15 mg/日、ロキソプロフェンナトリウム 60 mg 疼痛時頓用。

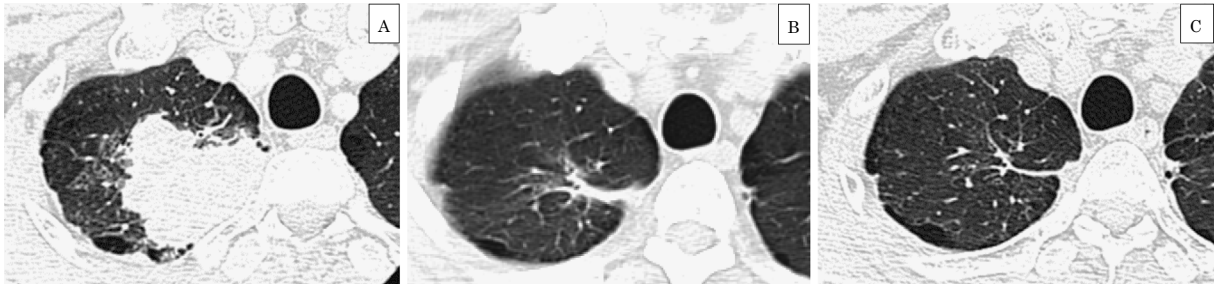
喫煙歴：20本/日（18～45歳）。

飲酒歴：缶ビール 350 ml/日。

現病歴：20XX年8月上旬に左眼の羞明と右上肢の麻痺を主訴に、当院の脳神経外科を受診した。頭部造影MRI検査で右後頭葉、左前頭葉にリング状の増強効果を示す腫瘍影を指摘され (Figure 1A, 1B)、転移性脳腫瘍が疑われた。胸部X線で右上肺野に腫瘍影を認め (Figure 2A)、胸部CTで右肺上葉に60 mm大の腫瘍影を認め (Figure 2A)、肺癌疑いで当科に紹介受診となった。精査の結果、右上葉肺腺癌 (cT3N0M1c, stage IVB) と診断され、EGFR 遺伝子変異、ALK 遺伝子転座、ROS1 遺伝子転座は陰性で、tumor proportion score (TPS) が70%であった。転移性脳腫瘍に対して抗浮腫療法とガンマナイフ治療を施行され、右半身麻痺は改善した。8月下旬より1次治療としてペムプロリズマブを導入した。ペムプロリズマブによる甲状腺機能低下症の副作用が認められたものの、甲状腺ホルモンの補充療法で対処し、治療を継続。部分奏効の効果が得られていた (Figure 2B, 2C)。20XX年12月中旬、ペムプロリズマブ6コース目の投与直後より上腹部痛を自覚した。20XX+1年1月上旬のCTで膵臓の腫大を指摘され膵炎を疑われたが、アミラーゼの上昇は見られず、また上腹部痛が改善傾向であったためいったん帰宅の方針となった。しかし翌日に上腹部痛の再増悪を認め、当院の救急外来を受診した。血清アミラーゼ、リパーゼの上昇を伴い、ペムプロリズ



**Figure 1.** Head magnetic resonance imaging (MRI) and chest X-ray images at the initial visit to the Department of Neurosurgery in our hospital. MRI shows two masses with ring enhancement in the right occipital lobe (A) and left frontal lobe (B). X-ray shows a tumor in the right upper lung (C).



**Figure 2.** Chronological changes in chest computed tomography (CT) images. The tumor size is 60 mm in diameter before chemotherapy (A). The tumor shrank after three courses of pembrolizumab (B) and became a curvilinear shadow after six courses (C).



**Figure 3.** Abdominal contrast-enhanced computed tomography (CT) images when the patient visited the emergency room in our hospital complaining of exacerbation of upper abdominal pain. CT shows sausage-like enlargement of the pancreas.

マブによる膵炎を疑われ、加療目的に入院となった。

入院時身体所見：身長 173 cm，体重 69.5 kg，脈拍 68/分・整，血圧 142/90 mmHg，体温 36.9°C，SpO<sub>2</sub> 99% (室内気)，呼吸数 25/分，胸部聴診は異常なく，腹部は平坦で上腹部に圧痛と打診時痛を認めた。

入院時検査所見：T-Bil 0.5 mg/dl，AST 17 U/l，ALT 28 U/l，ALP 200 U/l， $\gamma$ GTP 46 U/l，アミラーゼ 231 U/l，リパーゼ 514 U/l，T-Cho 211 mg/dl，TG 73 mg/dl，CRP 1.47 mg/dl，Ca 9.2 mg/dl，Alb 4.4 g/dl，IgG 1022 mg/dl，IgG4 45 mg/dl，WBC 13100/ $\mu$ l，Plt 23.1 万/ $\mu$ l，DUPAN-2  $\leq$ 25 U/ml，Span-1 14.5 U/ml，抗核抗体 160 倍。

入院時腹部エコー所見：膵臓のびまん性腫大と膵実質の不均一化を認めた。胆石は認めなかった。

入院時 CT 所見 (Figure 3, 4A)：膵臓がソーセージ様に腫大し，内部に膵管拡張は確認できなかった。膵臓辺縁の被膜様構造 (capsule-like rim) は認めなかった。周囲の脂肪組織濃度の上昇は目立たず，胆石・総胆管結

石・腹水は認めなかった。

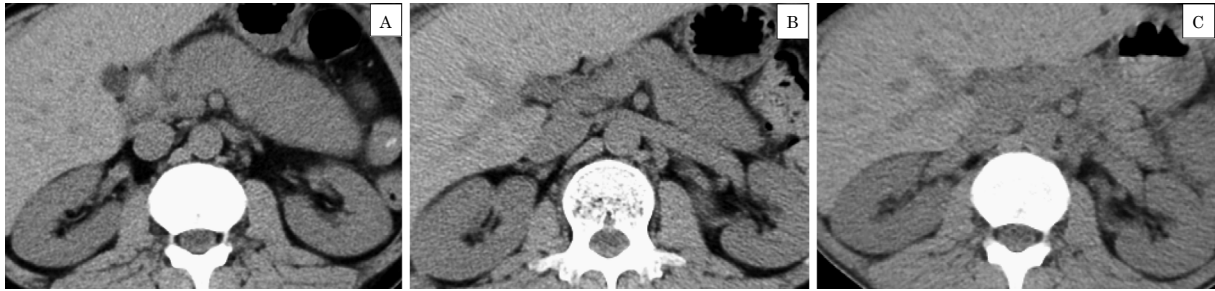
入院後経過：膵炎の原因となり得る胆石・アルコールの多飲・高 TG 血症・高 Ca 血症・薬剤は認めず，病歴からペムプロリズマブの副作用による Grade 3 の膵炎を疑った。ペムプロリズマブの投与を中止とし，入院同日より，禁食補液 (2 l/日) とメチルプレドニゾロン 60 mg/日 で加療を開始した。ステロイド治療開始後，腹部症状は緩やかに改善し，血清アミラーゼも正常化した。第 6 病日に食事を開始し，ステロイドを漸減した。第 18 病日に施行した腹部 CT では膵臓の腫大は改善しており (Figure 4B)，プレドニゾロン 30 mg/日 まで減量し，第 21 病日に退院とした。第 70 病日に施行した腹部 CT では，膵臓の大きさは正常範囲まで改善していた (Figure 4C)。第 70 病日現在，プレドニゾロン 10 mg/日 まで減量して経過観察中である。

## 考 察

ペムプロリズマブ投与後に膵炎を発症した 1 症例を経験した。ペムプロリズマブの免疫関連有害事象として，膵炎が起こる可能性があることは知られているものの，これまでに本邦での報告例はない。海外の報告のうち，ペムプロリズマブだけではなく他の PD-1，PD-L1 阻害薬を含めた副作用の解析では，全体の 1% で膵炎の発症があった。<sup>1</sup> また，PD-L1 陽性の切除不能な進行・再発非小細胞肺癌に対しペムプロリズマブを投与した国際共同臨床試験での膵炎の発生頻度は 0.5% で，発生までの日数の中央値 [範囲] は 74 日 [8~149] と半年以内であった。<sup>2,3</sup> 本症例は初回のペムプロリズマブ投与より 116 日目の発症であり，半年以内の発症という点で過去の報告と一致していた。

本症例の CT 所見であるソーセージ様のびまん性膵腫大やステロイド反応性の経過は，自己免疫性膵炎と類似していた。自己免疫性膵炎は，膵臓における著明なリンパ球と IgG4 陽性形質細胞の浸潤と線維化を特徴とし，現在は IgG4 関連疾患の膵病変と考えられている。<sup>4</sup> 本症





**Figure 4.** Chronological changes in abdominal computed tomography (CT) images. CT shows sausage-like enlargement of the pancreas at the time of admission (A). The pancreas shrank after 18 days of steroid therapy (B) and recovered to its normal size after 70 days (C).

例は、侵襲性を考慮して臍生検や内視鏡的逆行性胆道膵管造影は行われておらず、また、IgG4の上昇も認めないため自己免疫性膵炎の確定診断には至らないが、ペムプロリズマブの自己免疫を活性化する機序により類似した所見や経過を示したと推測される。これまでに、悪性黒色腫を対象としたペムプロリズマブの海外臨床試験で副作用に自己免疫性膵炎の報告例が1例あり、<sup>5</sup>別の海外の報告でペムプロリズマブ投与後に膵炎を発症し、CTで膵臓のびまん性腫大を認めた1例があった。<sup>6</sup>自己免疫性膵炎は、膵内外分泌機能障害を伴い、糖尿病などの合併をきたし得るが、ステロイド投与により改善を認める場合もある。<sup>7</sup>本症例では合併は認めなかったが、ペムプロリズマブによる膵炎でも、膵内外分泌機能障害を伴う可能性があるため注意が必要である。

また、ペムプロリズマブはIgG4サブクラスを用いた抗体製剤であるが、IgG4の抗体製剤とIgG4関連疾患との関連性を示す文献はこれまでになく、発症への関与は不明である。

本症例は膵癌や急性膵炎との鑑別も要したが、胆石・アルコール多飲・薬剤など他の膵炎の原因が指摘できなかったこと、亜急性の経過、膵臓の腫大は限局性ではなくびまん性で膵周囲の脂肪組織濃度の上昇が目立たなかったこと、DUPAN-2・Span-1などの腫瘍マーカーが陰性であったこと、ステロイドに反応性であった経過などから、否定的であった。

画像所見とアマラーゼ上昇の時間経過について考察すると、本症例では入院前日にCTで膵臓の腫大を認めたものの、アマラーゼの上昇は認めなかった。ペムプロリズマブと同様の作用機序であるニボルマブ使用後の膵炎についての過去の報告では、発症時は膵酵素上昇のみで画像上の異常所見は見られず、遅れて膵腫大が出現する例があった。<sup>8</sup>以上のことから、必ずしも初期からすべての所見が出現するとは限らず、診断には注意が必要である。ペムプロリズマブを使用する際には膵炎の発症が起

こり得るため、症状、膵酵素の上昇、画像所見などを注意深く経過観察する必要があると考えられる。

## 結語

非小細胞肺癌に対しペムプロリズマブを投与後に、免疫関連有害事象と考えられる膵炎を発症し、自己免疫性膵炎様の画像所見とステロイド反応性を示した1症例を報告した。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

謝辞：本稿執筆にあたり、膵炎の診断や治療方針につきましてご教授いただきました中部労災病院の消化器内科柴田寛幸先生に深謝いたします。

本論文の要旨は第113回日本呼吸器学会東海地方学会で発表した。

## REFERENCES

1. Hu YB, Zhang Q, Li HJ, Michot JM, Liu HB, Zhan P, et al. Evaluation of rare but severe immune related adverse effects in PD-1 and PD-L1 inhibitors in non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *Transl Lung Cancer Res.* 2017; 6(Suppl 1):S8-S20.
2. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi T, Fülöp A, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2016;375:1823-1833.
3. Herbst RS, Baas P, Kim DW, Felip E, Pérez-Gracia JL, Han JY, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2016;387:1540-1550.
4. 神澤輝実, 下瀬川徹. 自己免疫性膵炎の診療をめぐる最近の話題. *日本内科学会雑誌.* 2013;102:448-454.
5. Robert C, Schachter J, Long GV, Arance A, Grob JJ, Mortier L, et al. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med.* 2015;372:2521-2532.

6. Widmann G, Nguyen VA, Plaickner J, Jaschke W. Imaging Features of Toxicities by Immune Checkpoint Inhibitors in Cancer Therapy. *Curr Radiol Rep*. 2016;5:59.
7. 岡崎和一, 川 茂幸, 神澤輝実, 伊藤鉄英, 乾 和郎, 入江裕之, 他. 自己免疫性膵炎診療ガイドライン 2013. 膵臓. 2013;28:715-784.
8. Ikeuchi K, Okuma Y, Tabata T. Immune-related pancreatitis secondary to nivolumab in a patient with recurrent lung adenocarcinoma: A case report. *Lung Cancer*. 2016;99:148-150.