

CASE REPORT

ニボルマブが著効し、器質化肺炎パターンの薬剤性肺障害をきたした肺腺扁平上皮癌の1例

北台留衣¹・善家義貴²・大熊裕介¹・
細見幸生¹・比島恒和³・岡村 樹¹

A Case of Lung Adenosquamous Carcinoma with Drug-induced Organizing Pneumonia due to Nivolumab After Achieving a Clinical Response

Rui Kitadai¹; Yoshitaka Zenke²; Yusuke Okuma¹;
Yukio Hosomi¹; Tsunekazu Hishima³; Tatsuru Okamura¹

¹Department of Thoracic Oncology and Respiratory Medicine, Tokyo Metropolitan Cancer and Infectious Diseases Center Komagome Hospital, Japan; ²Department of Thoracic Oncology, National Cancer Center Hospital East, Japan; ³Department of Pathology, Tokyo Metropolitan Cancer and Infectious Diseases Center Komagome Hospital, Japan.

ABSTRACT — **Background.** Nivolumab, an immune checkpoint inhibitor, is effective for previously treated advanced non-small cell lung cancer. However, drug-induced interstitial pneumonia in nivolumab has been reported in some cases, requiring immediate management. **Case.** A 67-year-old woman received adjuvant chemotherapy for adenosquamous carcinoma of the lung. After six months, computed tomography (CT) revealed multiple metastases involving the bilateral lung, right kidney, and accessory nerve lymph node. Nivolumab was started and achieved a partial response. After seven cycles of treatment, CT showed multiple patchy infiltrative shadows in the bilateral subpleural areas. According to the clinical course and imaging findings, drug-induced organizing pneumonia due to nivolumab was suspected, and 30 mg/day of prednisolone was administered after discontinuing nivolumab, which promptly improved the pneumonia. **Conclusion.** The immediate administration of steroids is important for cases that develop drug-induced organizing pneumonia during treatment with nivolumab.

(JLCC. 2019;59:53-59)

KEY WORDS — Adenosquamous carcinoma of the lung, Nivolumab, Drug-induced interstitial pneumonia, Anti-PD-1 antibody

Corresponding author: Yoshitaka Zenke.

Received June 18, 2018; accepted November 8, 2018.

要旨 — **背景.** 免疫チェックポイント阻害薬であるニボルマブは、既治療進行非小細胞肺癌に対して有効性が認められている。一方、副作用に間質性肺炎を認めることがあり、早期の薬剤性肺炎の対策が重要である。**症例.** 67歳、非喫煙の女性。肺腺扁平上皮癌に対して術後補助化学療法施行。6ヶ月後に多発肺転移、右腎転移、副神経リンパ節転移を認め、ニボルマブを開始し、部分奏効の腫瘍縮小効果を認めた。7サイクル施行後に両側胸膜下

主体の斑状多発浸潤影を認め、臨床経過と画像所見よりニボルマブによる器質化肺炎型の薬剤性間質性肺炎を強く疑い、同薬剤中止のうえプレドニゾロン 30 mg/日を開始し、速やかに肺炎は改善した。**結論.** ニボルマブ使用において器質化肺炎型の薬剤性間質性肺炎を発症した場合は、早期のステロイドによる治療が重要である。

索引用語 — 肺腺扁平上皮癌、ニボルマブ、薬剤性間質性肺炎、抗 PD-1 抗体

¹がん・感染症センター都立駒込病院呼吸器内科；²国立がん研究センター東病院呼吸器内科；³がん・感染症センター都立駒込病院病理科。

論文責任者：善家義貴。

受付日：2018年6月18日、採択日：2018年11月8日。

はじめに

抗 programmed death-1 (PD-1) 抗体であるニボルマブ (nivolumab) は、国内で切除不能な進行・再発非小細胞肺癌に対して適応を有している。しかしながら、これまでに肺腺扁平上皮癌に対する有効性の報告はほとんどない。一方副作用においては、投与例の一部で薬剤性肺炎の発症を認めており、その臨床的特徴や発症時期や機序に関してはさらなる検討が必要である。本症例は、肺腺扁平上皮癌の術後再発に対してニボルマブを投与したところ1ヶ月後には部分奏効を認めたが、投与後4ヶ月で発症した器質化肺炎型の薬剤性肺炎をきたし、ステロイドによる治療により速やかに改善した症例を経験したので報告する。

症 例

症例：67歳，女性。

主訴：なし（胸部異常陰影）。

現病歴：201X年9月に右上葉肺癌に対して右肺上中葉切除を施行した。術後病理診断は、明らかな腺癌成分と cytokeratin 5/6 が陽性の扁平上皮癌成分が混在した肺腺扁平上皮癌 pT2bN2M0 stage IIIA (TNM 第7版) と診断された (Figure 1A, 1D)。上皮成長因子受容体 (EGFR) 遺伝子変異、ALK 遺伝子転座は認めなかった。programmed death-ligand 1 (PD-L1) (22C3 抗体) 発現率

は全体で約 50% であり、低分化な部分を含む腺癌成分では約 50% (Figure 1B, 1E)、扁平上皮癌成分では約 80% であった (Figure 1C, 1F)。201X年11月に術後補助化学療法の臨床試験に登録し、シスプラチン (cisplatin)、ペメトレキセド (pemetrexed) を4コース施行した。201X+1年2月に腰椎 MRI で右腸骨転移再発、3月に頸胸椎 CT で第1胸椎転移を認め、それぞれに緩和的放射線照射を施行。201X+1年5月に多発肺転移、副神経リンパ節転移、右腎転移を認めたため、プラチナ製剤抵抗性の再発と判断し、二次治療としてニボルマブ 3 mg/kg、2週間毎で治療を開始した。

既往歴：9歳虫垂炎，42歳子宮筋腫手術。

生活歴：喫煙なし，飲酒なし，CT造影剤アレルギーあり。

治療開始時現症：身長 161 cm，体重 51 kg，意識清明，体温 36.9℃，脈拍 89/min，血圧 150/90 mmHg，呼吸数 14/min，SpO₂ 96% (室内気)，心音正常，呼吸音清，performance status 1，皮疹なし。

検査所見 (Table 1)：炎症反応の亢進と SLX，KL-6，SPD の上昇を認めた。その他に臨床的に問題となるような血算，生化学，内分泌の異常は認めなかった。

治療開始時画像所見：胸部単純 X 線写真では，右下肺野に結節影を認めた (Figure 2A)。胸腹部 CT では右下葉に原発巣である結節影 (Figure 2B) を認め，右腎に転移を示唆する低吸収域を認めた (Figure 2C)。

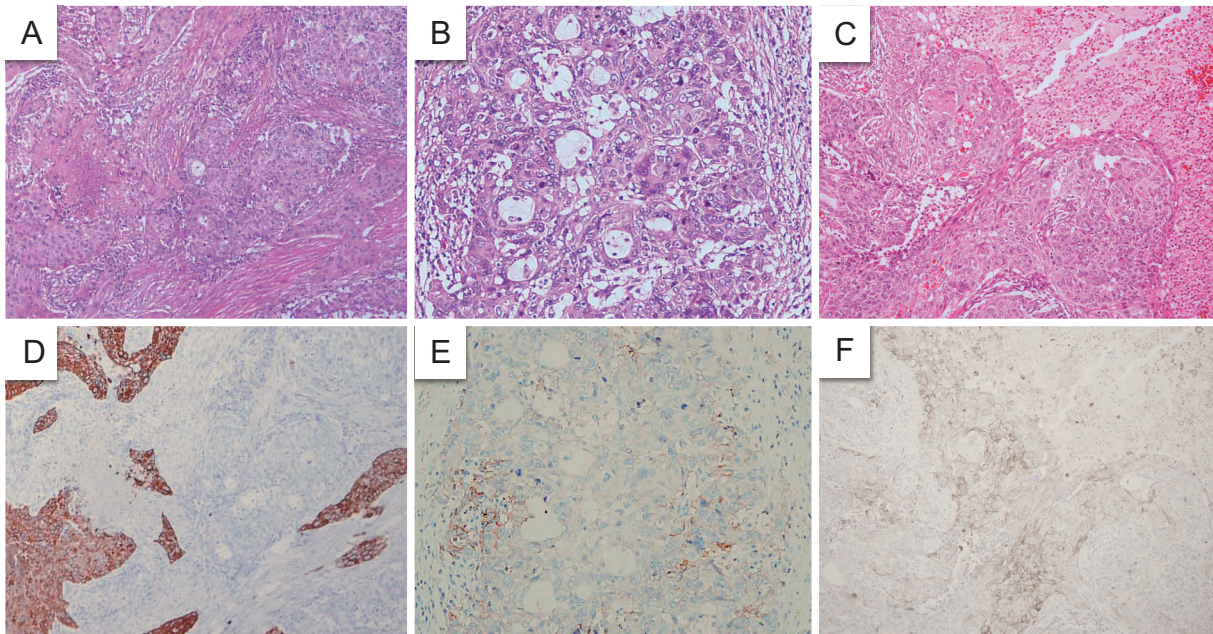
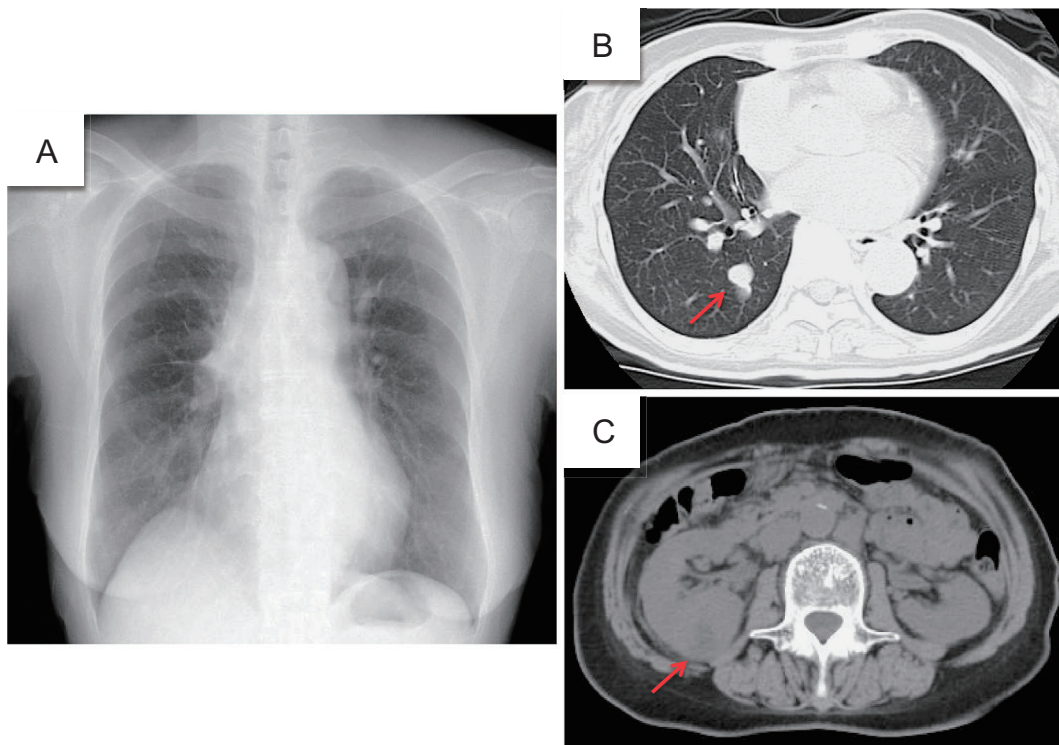


Figure 1. Microscopic findings of adenosquamous carcinoma of the lung (A) and immunostaining of cytokeratin 5/6 (D). The adenocarcinoma (B) and squamous cell carcinoma components (C). PD-L1 IHC testing in adenocarcinoma (E) and squamous cell carcinoma (F).

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

Hematology		Biochemistry		Serology	
RBC	350 × 10 ⁴ /μl	TP	7.4 g/dl	CRP	3.7 mg/dl
Hb	10.5 g/dl	Alb	3.6 g/dl	KL-6	756 U/ml
Hct	31.6%	T-Bil	0.4 mg/dl	SPD	31.1 ng/ml
WBC	7.6 × 10 ³ /μl	AST	18 U/l	TSH	1.21 μIU/ml
Plt	17.6 × 10 ⁴ /μl	ALT	7 U/l	Free T4	1.5 ng/dl
PT	80%	LDH	504 U/l		
PT-sec	12.9 min	ALP	213 U/l	<u>Tumor markers</u>	
APTT	28.2 min	BUN	16 mg/dl	CEA	0.8 ng/ml
		Crea	0.88 mg/dl	SLX	520 U/ml
		Na	140 mEq/l	CYFRA	87 ng/ml
		K	4.4 mEq/l		
		Cl	102 mEq/l		
		Glu	109 mg/dl		
		HbA1c	5.5%		

**Figure 2.** Chest X-ray (A) and chest CT (B) before nivolumab treatment showed a nodule in the right lower lung field. Abdominal CT (C) showed a low-density region in the right kidney.

臨床経過：ニボルマブ投与3サイクル後の201X+1年6月のCTでは、右下葉の結節と右腎の低吸収域の著明な縮小 (Figure 3A, 3B) を認め、RECISTで37%の縮小で partial response (PR) の判定となった。また放射線治療後であるが、非標的病変として骨転移病変の効果判定は stable disease (SD) であった。ニボルマブ投与7サイクル後の201X+1年9月に全身倦怠感、労作時呼

吸困難を認め、胸部X線で左上肺野中心に浸潤影を認めた (Figure 4)。CTでは、下葉優位胸膜下主体に広がる多発結節影と背側優位に分布する斑状浸潤影の出現を認めた。結節影は転移が鑑別してあがったが、既知の転移病変がコントロールされているため、画像所見から器質化肺炎 (organizing pneumonia: OP) パターンの薬剤性間質性肺炎を強く疑う所見であった (Figure 5)。その他

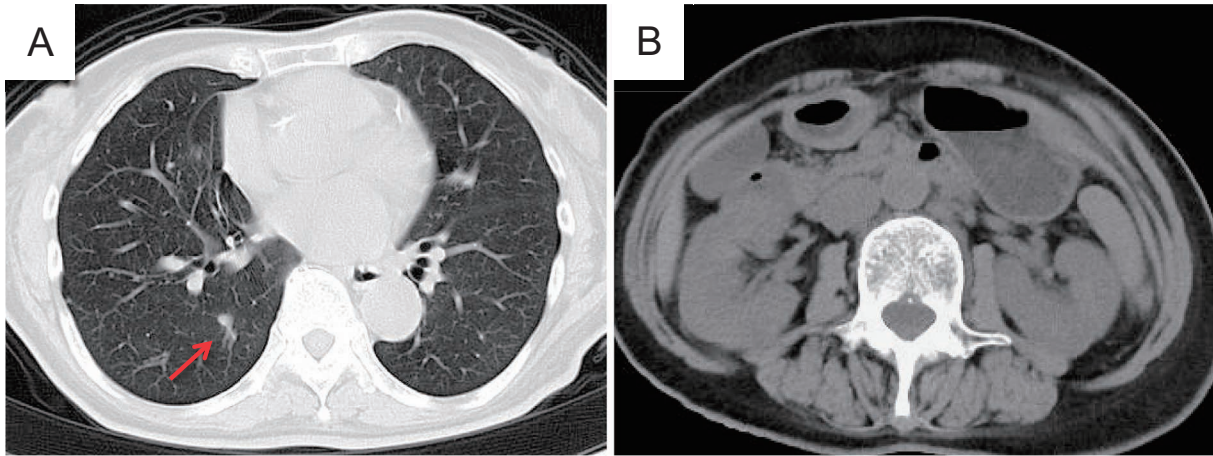


Figure 3. CT one month after nivolumab treatment showed a remarkable reduction in the lung nodule and the mass in the right kidney.

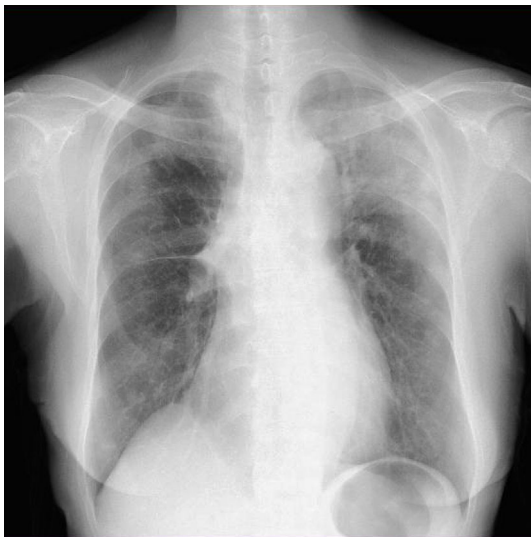


Figure 4. Chest X-ray showed the appearance of an infiltrative shadow in the left upper lung four months after nivolumab treatment.

の鑑別診断として、細菌性肺炎、ニューモシスチス肺炎、肺胞出血、胸椎照射後の放射線肺臓炎が考えられたが、発熱、咳、咯血などの症状を認めず、陰影は放射線照射野外であり、 β -D グルカン陰性、腫瘍マーカー低値であることから、除外診断として薬剤性肺炎を強く疑った。

気管支鏡検査を試みたが、患者の呼吸困難感が強く施行できず、速やかにプレドニゾロン (prednisolone : PSL) 0.5 mg/kg (30 mg/日) で治療を開始した。PSL 開始後から呼吸困難の改善、KL-6 の減少を認め、4 週間後には画像上の改善を認めた (Figure 6, 7)。以上より、薬剤性肺障害の診断基準、①原因となる薬剤の摂取歴がある、②薬剤に起因する臨床病型の報告がある、③他の原因疾患

が否定される、④薬剤の中止により病態が改善する、⑤再投与により増悪する、¹のうち⑤以外の項目を満たし、PSL が著効したことからニボルマブによる器質化肺炎型の薬剤性肺炎と診断した。その後 PSL を漸減し、肺炎の再燃は認めなかった。薬剤性肺炎発症 2 ヶ月後の CT では骨転移を認めて緩和照射を施行したが、全身状態の悪化を認め、緩和治療の方針となった。

考 察

ニボルマブは抗 PD-1 抗体であり、非小細胞肺癌に対する治療薬として 2015 年 12 月に我が国で承認されている。既治療例を対象にニボルマブとドセタキセルの比較第 III 相試験が非扁平上皮癌と扁平上皮癌で行われた。扁平上皮癌を対象とした CheckMate 017 試験、² 非扁平上皮癌を対象とした CheckMate 057 試験³において、全生存期間 (overall survival : OS)、無増悪生存期間 (progression free survival : PFS) とともにニボルマブ群で有意な延長が認められ、ニボルマブは二次治療における標準治療となっている。

一方、これらの試験では腺扁平上皮癌はほとんど含まれておらず、ニボルマブの腺扁平上皮癌に対する有効性については明らかではない。医学中央雑誌と PubMed で「肺腺扁平上皮癌」、「ニボルマブ」をキーワードに検索しても、これまで肺腺扁平上皮癌の治療としてニボルマブが奏効したという報告はない。肺腺扁平上皮癌は腺癌と扁平上皮癌の両者の細胞成分のそれぞれが少なくとも 10% 以上存在する癌と定義されており、非小細胞肺癌の約 2~4% と低頻度である。⁴ 肺腺扁平上皮癌における PD-L1 発現は 39% という報告があり、そのうち腺癌成分での発現は 11%、扁平上皮癌成分の発現は 38% と後者のほうが発現率は高いと報告されている。⁵ 本症例の PD-

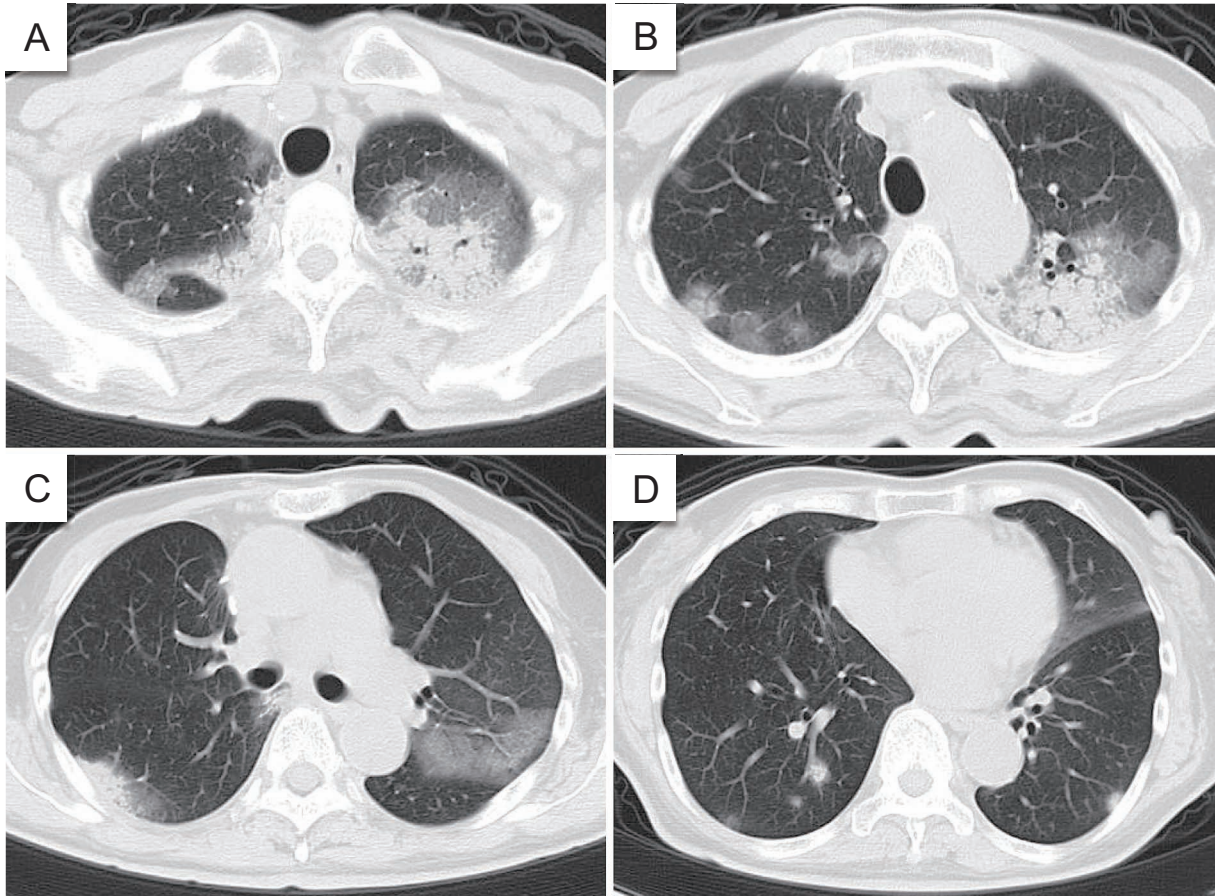


Figure 5. CT four months after nivolumab treatment showed the appearance of an infiltrative shadow in the left upper lung and multiple patchy infiltrative shadows in the bilateral subpleural region.

L1 発現率は扁平上皮癌成分では約 80%, 腺癌成分では約 50% であり, 全体としては約 50% であった. 本症例では扁平上皮癌成分, 腺癌成分ともに既知の報告よりも PD-L1 発現率は高いことがニボルマブが奏効した理由として考えられるが, 肺腺扁平上皮癌における PD-L1 発現率とニボルマブの奏効については明らかでなく, 検討の余地がある.

本症例はニボルマブ投与中に薬剤性肺障害を発症した. 画像所見からニボルマブによる器質化肺炎型の薬剤性間質性肺炎を考え, 同薬剤中止のうえ PSL で治療を開始して速やかに改善した.

海外での抗 PD-1 抗体の投与に関連した薬剤性肺障害の発現は全癌腫で併用療法も含めて約 11% と報告されており, 肺癌に対するニボルマブ単剤投与での頻度は 5% 前後である. 薬剤性肺障害の画像所見としては特発性器質化肺炎 (cryptogenic organizing pneumonia : COP) が最も多く, 重症度は CTCAE ver 4.0 における Grade 分類で Grade 1, 2 が多くと報告されている.⁶ 本症例では, 画像上 COP パターンであり, 重症度は Grade

2 であった.

日本人における肺癌症例のニボルマブ投与例では薬剤性肺障害の発現は 5.8% と報告されており, そのうち肺障害による死亡例は 1.1% であった. 頻度は海外の報告とほぼ同等であったが, Grade 3 以上の肺障害の頻度は 3.4% と多い傾向にあった.⁷ 発症の危険因子としては 75 歳以上であること, CT 所見で肺癌の病変以外に異常陰影を認めること, 二次治療, であった. 肺障害の特徴的画像所見に関しては, 特発性器質化肺炎様/慢性好酸球性肺炎 (chronic eosinophilic pneumonia : CEP) パターンが 43.6% と最も多く, 死亡率は 9.8% であった. 死亡関連リスクとして, 急性間質性肺炎 (acute interstitial pneumonia : AIP) 様パターン, 男性, 治療前の CRP が 5 mg/dl 以上であることが報告されている. また画像を典型例 (対側肺野を中心に両側肺野に非区域性に広がるすりガラス陰影あるいは浸潤陰影) と非典型例 (腫瘍周囲のすりガラス陰影出現, 放射線性線維化病巣増悪に類似した陰影の出現, 感染症増悪様のパターンの出現, 患側優位の陰影が出現) に分類したところ, 典型例は 25%, 非典

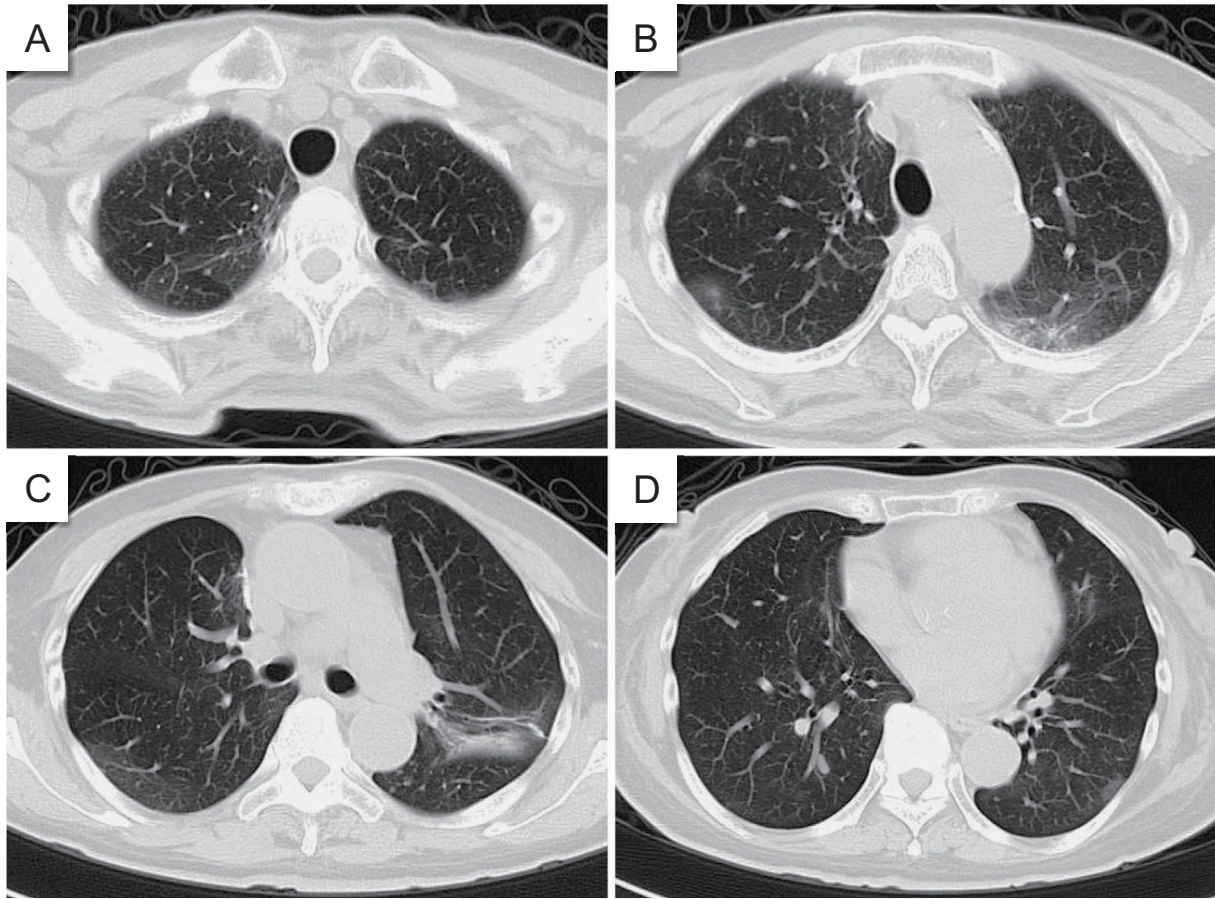


Figure 6. Four weeks after introducing prednisolone, CT showed improvement of the multiple infiltrative shadows.

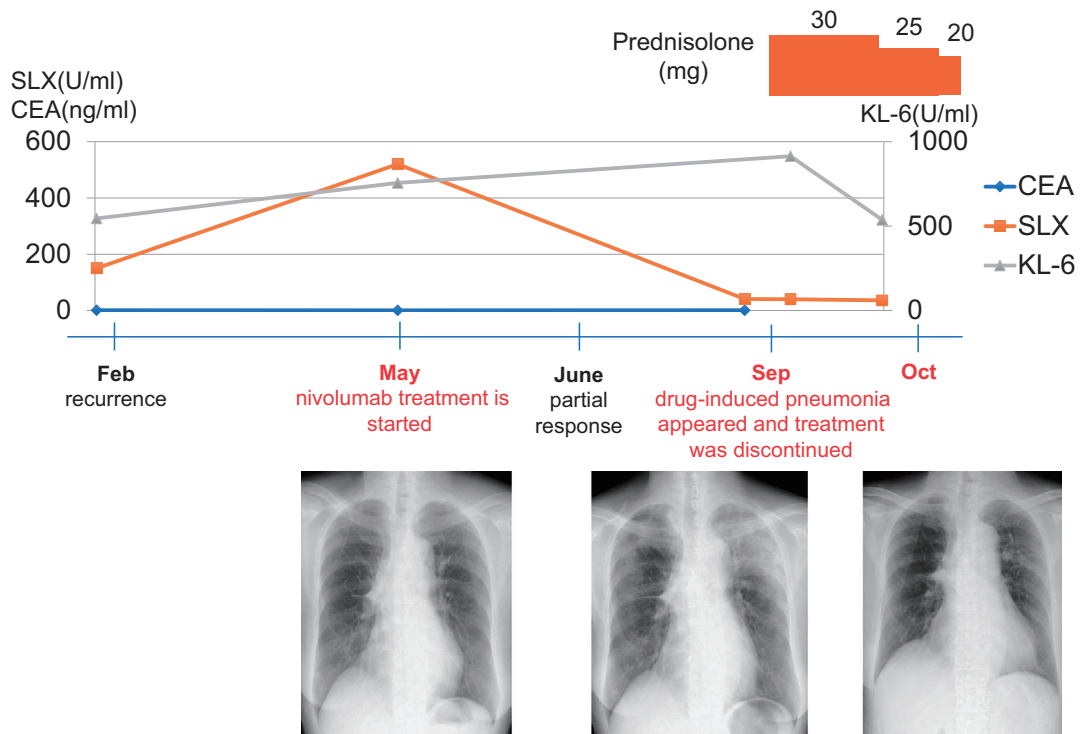


Figure 7. Clinical course before and after nivolumab treatment.

型例は10%の死亡率であり、非典型例のほうが予後良好であった。⁸ 本症例は組織診断まで至っていないが画像所見からOPパターンの薬剤性間質性肺炎と考えられ、患側優位の陰影と非典型例であり、低リスクであった。また、ニボルマブによる肺障害は多くが8週以内に発症し、⁷ 死亡例も多くが早期発症例であるが、本症例は投与開始後14週頃に発症しており、予後良好群であったことが示唆される。

薬剤性肺障害の治療として、軽症では被疑薬の中止、中等症ではPSL 0.5~1.0 mg/kg/日投与、重症例ではメチルプレドニゾン 500~1000 mg/日を3日間投与するパルス療法とその後PSL 0.5~1.0 mg/kg/日継続投与が推奨されている。¹ 一般的にPSL投与は奏効するが、抗PD-1抗体の投与に関連した薬剤性肺障害の約10%にインフリキシマブを追加したとの報告がある。また、PSL投与後にニボルマブ再投与が行われている症例もあり、大半はCOPパターンであった。ニボルマブ再投与例の6%は死亡の転帰をとったが、全てAIPパターンであった。⁶ 本症例はPSL開始後速やかに症状と画像所見の改善を認めたが、その後全身状態の悪化を認めたためニボルマブ再投与は施行していない。また、当院でのニボルマブによる薬剤性肺障害は5%（ニボルマブ全使用例60例中3例）に認められ、いずれもGrade 1~2とPSLに対する反応は良好であった。

肺腺扁平上皮癌に対してニボルマブが著効したが、薬剤性肺障害を発症し、ステロイドの早期投与により速やかに肺障害が改善した1例を経験した。抗PD-1抗体投与に関連したCOPパターンの薬剤性肺障害はステロイドが奏効するため、薬剤性肺障害を認めた際には直ちに投与を中止し、早期治療を行うことが重要である。

本論文内容に関連する著者の利益相反：大熊裕介 [委受託研究(治験等)] 中外製薬(株)、細見幸生 [講演料など] 日本イーライリリー

REFERENCES

1. 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. 薬剤性肺障害の診断・治療の手引き. 東京: メディカルレビュー社; 2013:12-38.
2. 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.
3. 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.
4. Vassella E, Langsch S, Dettmer MS, Schlup C, Neuenschwander M, Frattini M, et al. Molecular profiling of lung adenosquamous carcinoma: hybrid or genuine type? *Oncotarget*. 2015;6:23905-23916.
5. Shi X, Wu S, Sun J, Liu Y, Zeng X, Liang Z. PD-L1 expression in lung adenosquamous carcinomas compared with the more common variants of non-small cell lung cancer. *Sci Rep*. 2017;7:46209.
6. Nishino M, Ramaiya NH, Awad MM, Sholl LM, Maattala JA, Taibi M, et al. PD-1 Inhibitor-Related Pneumonitis in Advanced Cancer Patients: Radiographic Patterns and Clinical Course. *Clin Cancer Res*. 2016;22:6051-6060.
7. Kenmotsu H, Sakai F, Kato T, Kusumoto M, Baba T, Kuwano K, et al. Nivolumab-induced interstitial lung disease (ILD) in Japanese patients with non-small cell lung cancer: A study on risk factors using interim results of post-marketing all-case surveillance. *J Clin Oncol*. 2017;35(Suppl):9078-9078.
8. Kato T, Sakai F, Baba T, Kusumoto M, Kenmotsu H, Sugiura H, et al. Nivolumab-induced interstitial lung disease (ILD) in Japanese patients with non-small cell lung cancer: A study on risk factors for fatal outcome. *J Clin Oncol*. 2017;35(Suppl):9077-9077.