

CASE REPORT

ペムブロリズマブによる感染後器質化肺炎増悪を来した1例

田熊 翔¹・草ヶ谷英樹¹・中村匠吾¹・
森 利枝¹・大山吉幸¹・池田政輝¹

A Case of Exacerbation of Postinfectious Organizing Pneumonia by Pembrolizumab

Sho Takuma¹; Hideki Kusagaya¹; Shogo Nakamura¹;
Rie Mori¹; Yoshiyuki Oyama¹; Masaki Ikeda¹

¹Department of Respiratory Medicine, Shizuoka Saiseikai General Hospital, Japan.

ABSTRACT — **Background.** Pembrolizumab, an immune checkpoint inhibitor, has been known to be an effective option for non-small cell lung cancer, but some cases of drug-induced pneumonitis caused by pembrolizumab have been reported. **Case.** When a 49-year-old man was hospitalized for right upper-lobe pulmonary abscess, an obstructive lesion was detected in the left lower-lobe bronchus with some mediastinal lymphadenopathies on chest computed tomography (CT). After the patient recovered from pulmonary abscess, detailed examinations confirmed the diagnosis of squamous cell carcinoma (cT1bN3M0 stage IIIB, tumor proportion score: TPS 90%). Although he received pembrolizumab as first-line therapy, ground-grass-opacities appeared in the right upper lobe eight days after the first administration without any symptoms. Bronchoalveolar lavage fluid showed lymphocytosis, and a transbronchial lung biopsy revealed organizing pneumonia with lymphocyte-dominant cellular infiltration. We therefore diagnosed him with exacerbation of postinfectious organizing pneumonia by pembrolizumab. It was improved by only drug withdrawal. After careful re-challenge with pembrolizumab, he obtained an anti-tumor effect without re-exacerbation of postinfectious organizing pneumonia. **Conclusion.** Pre-existing organizing pneumonia was temporarily exacerbated by pembrolizumab, but it was improved by only drug withdrawal, and the condition of his lung cancer was well controlled.

(JLCC. 2019;59:1162-1166)

KEY WORDS — Pembrolizumab, Postinfectious organizing pneumonia, Pneumonitis, Non-small cell lung cancer, Immune checkpoint inhibitors

Corresponding author: Hideki Kusagaya.

Received May 21, 2019; accepted September 21, 2019.

要旨 — **背景.** 免疫チェックポイント阻害薬であるペムブロリズマブは、非小細胞肺癌に対する有効性が認められているが、免疫関連副作用として肺障害を認めることがある。**症例.** 49歳、男性。右上葉肺化膿症発症時の胸部CTで、左下葉気管支閉塞と縦隔リンパ節腫脹を認めた。精査の結果、左下葉原発肺扁平上皮癌(cT1bN3M0 stage IIIB, tumor proportion score: TPS 90%)と診断し、初回治療でペムブロリズマブを開始した。投与開始後8日目より右上葉に残存していた肺化膿症後の器質化陰影周囲のすりガラス影が出現したため、気管支鏡検査による精査を行い、気管支肺胞洗浄でリンパ球比率の増

加、経気管支肺生検でリンパ球主体の炎症細胞浸潤を認め、ペムブロリズマブによる感染後器質化肺炎増悪と診断した。休薬後に陰影が改善したためペムブロリズマブを再投与したが、薬剤性肺障害の再燃はなく、良好な腫瘍抑制効果を得ることができた。**結論.** ペムブロリズマブ投与により一時的に器質化肺炎の増悪を認めたものの、その後良好に改善し、再投与により原疾患のコントロールを得ることができた。

索引用語 — ペムブロリズマブ、感染後器質化肺炎、肺障害、非小細胞肺癌、免疫チェックポイント阻害薬

¹静岡済生会総合病院呼吸器内科。
論文責任者：草ヶ谷英樹。

受付日：2019年5月21日、採択日：2019年9月21日。

緒言

ペムプロリズマブは、2017年より切除不能な進行・再発非小細胞肺癌 (non-small cell lung cancer: NSCLC) に対する治療薬として本邦で用いられている。同薬剤を含む免疫チェックポイント阻害薬 (immune checkpoint inhibitors: ICI) では様々な免疫関連副作用 (immune-related adverse event: irAE) が報告され、薬剤性肺障害もその一つである。ICIによる薬剤性肺障害は、重症例では死亡例も報告され、留意すべき副作用である。今回我々は、肺扁平上皮癌に対するペムプロリズマブ投与後に既存の感染後器質化肺炎と考えられた陰影の増悪を来した症例を経験したため、報告する。

症例

症例：49歳，男性。

主訴：なし（胸部異常陰影）。

既往歴：なし。内服薬：なし。

喫煙歴：Current smoker (1 pack × 30 years)。

現病歴：2017年4月に右上葉肺化膿症で入院した際の胸部CTで、左B⁶を閉塞する隆起性病変と肺門縦隔リンパ節腫脹を認めた。気管支鏡検査では肺化膿症を来した右上葉からは癌細胞は証明されず、感染症の治療過程である変性のある好中球を伴う線維性肉芽形成が見られたのみであったが、左B⁶病変と右肺門リンパ節より扁平上皮癌が証明され、左下葉原発肺扁平上皮癌 (cT1bN3M0 stage IIIB, PD-L1 tumor proportion score: TPS 90%) と診断した。対側肺門リンパ節転移を認めていたことから根治照射不能であり、6月からペムプロリズマブによる初回治療を開始した。治療開始8日後より、右肺尖部に

残存していた肺化膿症治療後の器質化肺炎と思われた陰影の拡大及び、周囲のすりガラス影が出現した。

陰影増悪時現症：身長166.0 cm，体重63.2 kg，意識清明，体温36.8℃，血圧107/82 mmHg，脈拍103/min・整，SpO₂ 97% (室内気)，呼吸数12/min。表在リンパ節は触知せず。心音は整で雑音を聴取せず。呼吸音は清，ラ音なし。

検査所見 (Table 1)：WBC 11,020/μl，CRP 3.85 mg/dl と軽度上昇を認めた。LDH，KL-6 や SP-D は正常範囲内であった。

画像所見：ペムプロリズマブ投与前の胸部X線写真では、右肺尖部に肺化膿症治療後の浸潤影が残存していた (Figure 1A)。治療開始8日後の胸部X線写真では、右肺尖部の浸潤影が周囲にすりガラス影を伴い拡大した (Figure 1B)。胸部CTでは、右肺尖に残存していた肺化膿症治療後の浸潤影がペムプロリズマブ投与後に拡大し、右上葉に広範に小葉間隔壁の肥厚を伴うすりガラス影が新たに出現した。陰影は右上葉に限局しており、原発巣である左下葉をはじめとした他の部位には認めなかった (Figure 2A, 2B)。

臨床経過：精査目的に気管支鏡検査を施行した結果、右B³から行った気管支肺胞洗浄ではリンパ球優位の細胞数増加を認めた (Table 1)。洗浄液の一般細菌・抗酸菌は塗抹培養ともに陰性、細胞診はclass IIであり、右B³から施行した経気管支肺生検では器質化肺炎像を認めた (Figure 3)。上記結果より感染症の再燃はなく、肺癌の偽増悪についても可能性は低いと考えた。加えて、胸部CTで増悪した陰影が既存の器質化肺炎の周囲に限局していたことも踏まえ、総合的にペムプロリズマブによる感染後器質化肺炎の増悪と診断した。軽度の倦怠感以外の自

Table 1. The Laboratory Findings at the Appearance of Ground-glass-opacities

Hematology		Biochemistry		Serology		BAL (rt. B ³)	
WBC	11,020/μl	TP	7.1 g/dl	CRP	3.85 mg/dl	Recovery	65/150 ml
Neut	56.3%	Alb	3.7 g/dl	RF	3.0 IU/ml	Total cell count	9.8 × 10 ⁵ /ml BALF
Lym	29.9%	T-Bil	0.49 mg/dl	Anti-nuclear antibody	<40 ×	Macrophages	66.5%
Eos	5.1%	AST	15 U/l	MPO-ANCA	<0.1 U/ml	Neutrophils	1.0%
RBC	488 × 10 ⁴ /μl	ALT	10 U/l	PR3-ANCA	0.5 U/ml	Lymphocytes	36.2%
Hb	14.5 g/dl	LDH	148 U/l	<i>Aspergillus</i> antigen	0.4	Eosinophils	2.3%
Ht	44.7%	ALP	275 U/l	<i>Cryptococcus neoformans</i> antigen	(-)	CD4/CD8 ratio	1.76
Plt	29.1 × 10 ⁴ /μl	CK	44 U/l				
		BUN	9 mg/dl	β-D-glucan	12.9 pg/ml		
		Cr	0.77 mg/dl				
		Na	138 mEq/l	<u>Tumor marker</u>			
		K	4 mEq/l	CEA	1.7 ng/dl		
		Cl	104 mEq/l	SCC	2.4 ng/ml		
		KL-6	288 U/ml	sIL-2R	693 U/ml		
		SP-D	67.2 ng/ml				

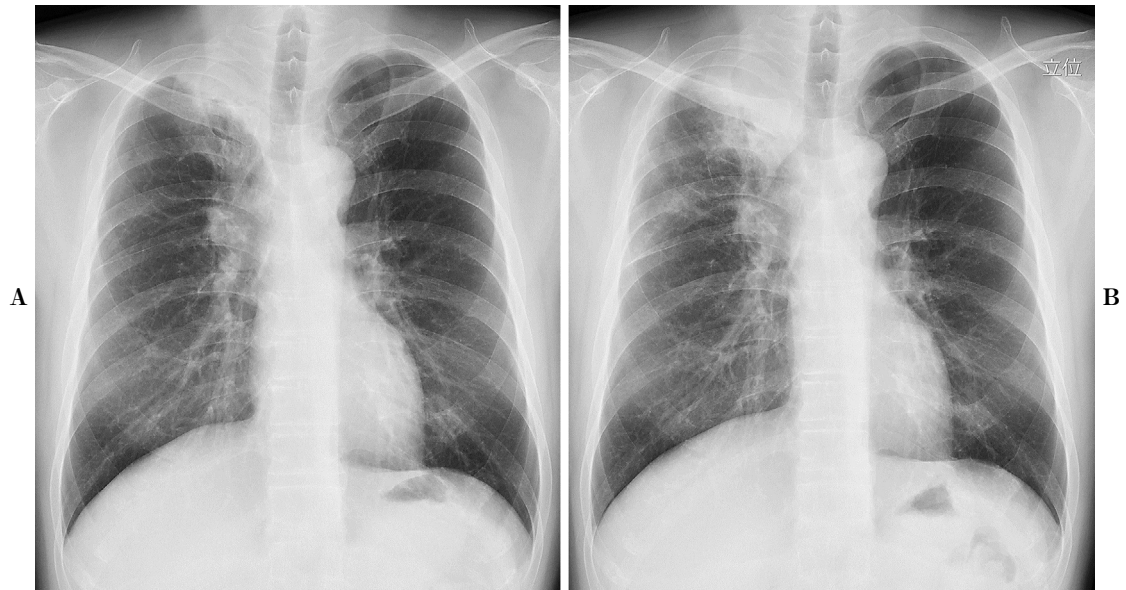


Figure 1. Chest X-ray. **A:** Before administration of pembrolizumab. **B:** Eight days after the first administration of pembrolizumab.

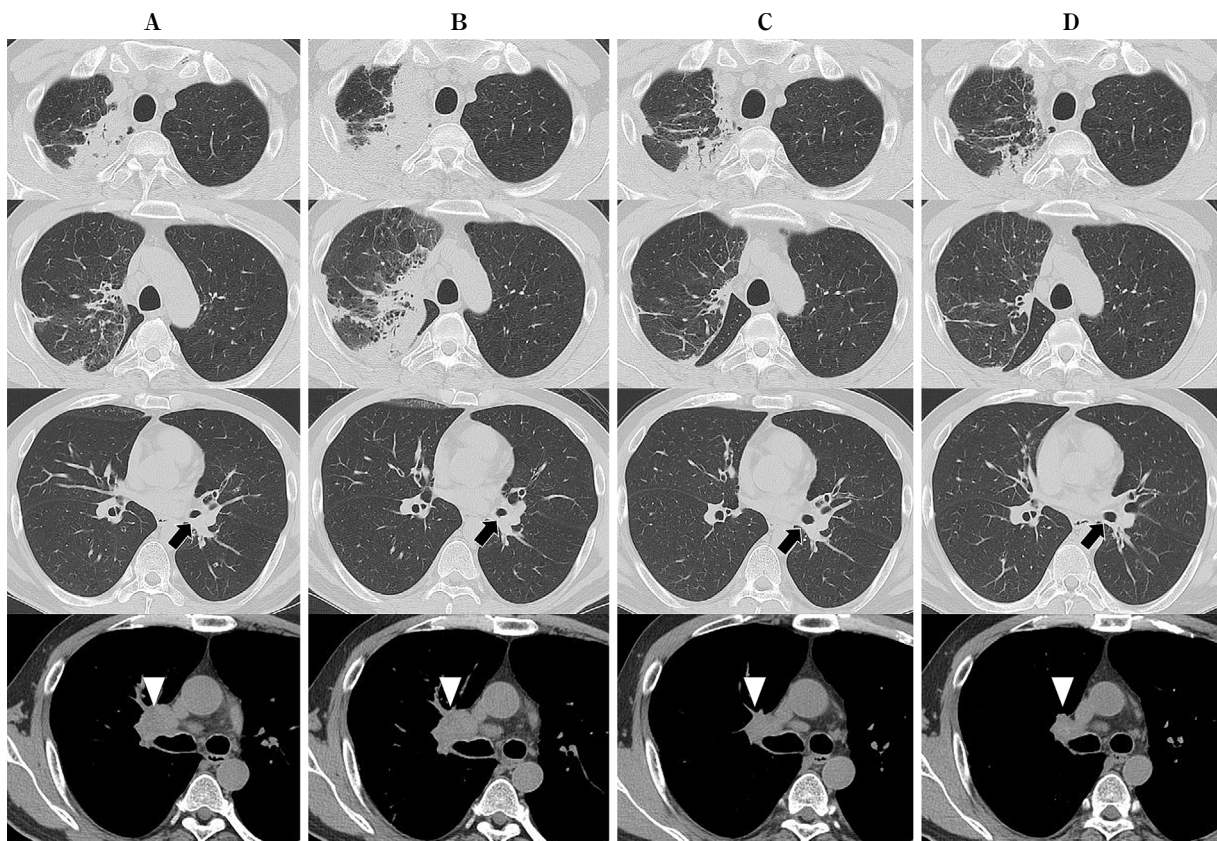


Figure 2. Chest CT. **A:** Before administration of pembrolizumab. **B:** Fifteen days after the first administration of pembrolizumab. **C:** After re-challenging pembrolizumab. **D:** After five courses of pembrolizumab treatment. Primary site at left B⁶ (arrow). #10R lymph node (arrowhead).

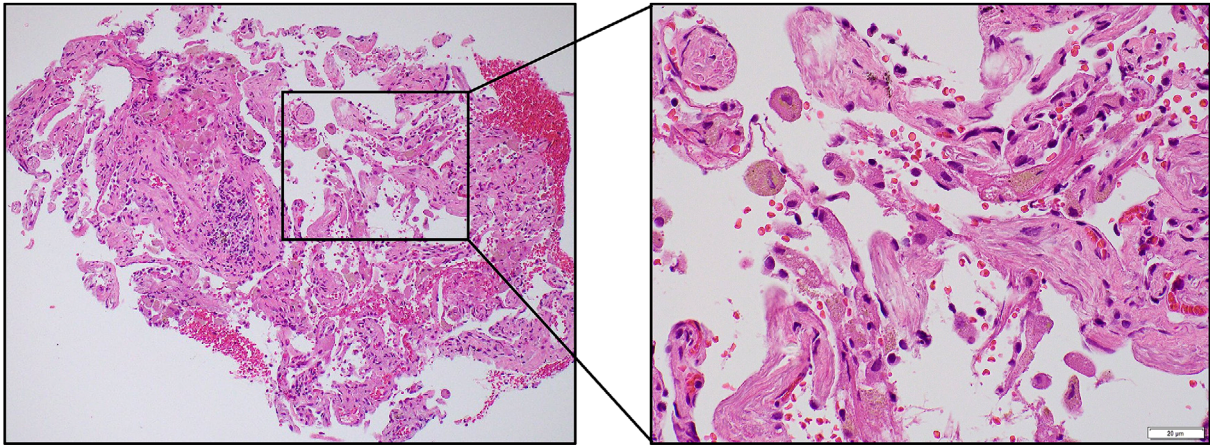


Figure 3. Transbronchial lung biopsies (hematoxylin eosin stain). The presence of organizing exudates in the alveolar ducts and foamy macrophages.

覚症状や呼吸不全を認めず、肺障害としても CTCAE v4.0 Grade 1 であり、休薬により経過観察とした。徐々に陰影は消退し、投与前とほぼ同程度まで改善した (Figure 2C)。治療開始 43 日後から慎重にペムプロリズマブを再開したが、感染後器質化肺炎の再増悪は見られず、さらに肺門縦隔リンパ節の縮小を認め、PR (partial response) 相当の治療効果が得られた (Figure 2D)。

考 察

ペムプロリズマブは、programmed cell death 1 (PD-1) に対するヒト化モノクローナル抗体で、活性化 T 細胞上の PD-1 に結合することで癌細胞上の PD-1 ligand (PD-L1 及び PD-L2) との結合を阻害し、癌細胞による活性化 T 細胞の抑制を解除することにより、抑制されていた T 細胞が再度癌抗原を認識し、再活性化することで癌細胞を排除する。¹ ペムプロリズマブを含む ICI では様々な irAE が報告され、肺障害も多く報告されている。進行・再発 NSCLC 患者 305 例を対象とした KEYNOTE-024 試験² では、薬剤性肺障害の発現頻度は 5.2%、Grade 3 以上は 2.6% と報告されている。Nishino らの報告³ では、進行癌に対する PD-1 阻害薬による肺障害の発現頻度は 2.7%、Grade 3 以上は 0.8% であり、癌腫別では NSCLC が悪性黒色腫に比較して多い (4.1% vs 1.6%)。発症時期は、Naidoo らの報告⁴ では初回投与 9 日～19.2 ヶ月後 (中央値 2.7 ヶ月)、Delaunay らの報告⁵ では、6 日～27.4 ヶ月後 (中央値 2.3 ヶ月) である。ペムプロリズマブに限定すると、国内試験 (KEYNOTE-041 試験⁶)、海外試験 (KEYNOTE-002 試験⁷ 及び 006 試験⁸)、国際共同試験 (KEYNOTE-010 試験⁹ 及び 024 試験²) の併合解析では、6～419 日後 (中央値 92 日) と報告され、比較的早期の発症が多い副作用である。ICI による肺障

害の画像所見は OP パターンが最も多く (23.4%)、HP パターン (15.6%)、NSIP パターン (7.8%)、bronchiolitis パターン (6.3%) と続く。⁵ 治療は軽症例では休薬、必要に応じてステロイド治療を行い、重症例はステロイドを中心とした免疫抑制療法を行う。^{4,5,10}

本症例は既存の感染後器質化肺炎の周囲に局限した陰影の増悪を認め、肺障害の典型例とは言い難く、ICI 投与により感染後器質化肺炎が増悪したと考えた。検索し得る限り、特発性・続発性を問わず ICI 投与による器質化肺炎増悪の報告はない。一般的に器質化肺炎の病理学的特徴として、細気管支から肺胞管内に突出する肉芽組織やリンパ球浸潤が特徴的所見であり、本症例における病理像でも同様の特徴が見られ、器質化肺炎に矛盾しない所見であった。ICI 投与により組織に浸潤していたリンパ球が賦活化され、陰影の増悪を来したと考えられる。Vu ら¹¹ は、未診断の鳥飼病がペムプロリズマブ投与により増悪した症例について報告した。疾患は異なるものの、既存の肺に間質性肺炎を合併した症例に対して ICI を使用し、既存の疾患が増悪した症例であり、本症例と類似した症例と考えられる。

また、間質性肺炎を合併した症例は一般的に ICI の臨床試験から除外されるため、間質性肺炎合併例に対する ICI の有効性や安全性については不明な点が多く、使用の可否の明確な基準もない。Fujimoto ら¹² は、軽度の特発性間質性肺炎に合併した NSCLC 症例に対するニボルマブの安全性につき、前向きに検討した。18 例中 2 例で Grade 2 の肺障害を来したものの、2 例ともステロイドによる治療で改善し、少数例の検討ではあるが、軽症の間質性肺炎合併例において比較的安全に ICI が使用できる可能性を示唆した報告である。一方で、Yamaguchi ら¹³ は既存の肺の線維化が抗 PD-1 阻害薬による肺障害発症

のリスク因子であると報告しており、今後も肺疾患合併例におけるICIの安全性については検討の余地がある。

本症例は、ICI使用前に感染後器質化肺炎像が残っていたが、肺の線維化と言えるほどの所見は見られなかった。ペムブロリズマブを開始した結果、器質化肺炎増悪を来したものの休薬のみで改善し、器質化肺炎増悪を認めることなくペムブロリズマブの再投与が可能であった。加えて、その後良好な腫瘍縮小効果を得られ、長期に治療を継続することが可能であった。一般的には間質性肺炎を合併する症例に対するICI投与は避けるべきと考えられるが、間質性肺炎と言えるかどうか判断に迷うような症例は多く、今後の症例の蓄積により、危険因子の同定や、より明確な投与開始基準の設定が期待される。

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112回日本呼吸器学会東海地方学会(2017年11月、三重)で発表した。

REFERENCES

- Garon EB, Rizvi NA, Hui R, Leigh N, Balmanoukian AS, Eder JP, et al. Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2015;372:2018-2028.
- 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.
- Nishino M, Giobbie-Hurder A, Hatabu H, Ramaiya NH, Hodi FS. Incidence of Programmed Cell Death 1 Inhibitor-Related Pneumonitis in Patients With Advanced Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2016;2:1607-1616.
- Naidoo J, Wang X, Woo KM, Iyriboz T, Halpenny D, Cunningham J, et al. Pneumonitis in Patients Treated With Anti-Programmed Death-1/Programmed Death Ligand 1 Therapy. *J Clin Oncol*. 2017;35:709-717.
- Delaunay M, Cadranel J, Lusque A, Meyer N, Gounant V, Moro-Sibilot D, et al. Immune-checkpoint inhibitors associated with interstitial lung disease in cancer patients. *Eur Respir J*. 2017;50:1700050.
- Yamazaki N, Takenouchi T, Fujimoto M, Ihn H, Uchi H, Inozume T, et al. Phase 1b study of pembrolizumab (MK-3475; anti-PD-1 monoclonal antibody) in Japanese patients with advanced melanoma (KEYNOTE-041). *Cancer Chemother Pharmacol*. 2017;79:651-660.
- Ribas A, Puzanov I, Dummer R, Schadendorf D, Hamid O, Robert C, et al. Pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for ipilimumab-refractory melanoma (KEYNOTE-002): a randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2015;16:908-918.
- 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.
- 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.
- Chuzi S, Tavora F, Cruz M, Costa R, Chae YK, Carneiro BA, et al. Clinical features, diagnostic challenges, and management strategies in checkpoint inhibitor-related pneumonitis. *Cancer Manag Res*. 2017;9:207-213.
- Vu A, Vassallo R, Ryu JH. Exacerbation of Previously Undiagnosed Bird Fancier's Lung by Pembrolizumab Therapy. *Chest*. 2019;155:e79-e82.
- Fujimoto D, Yomota M, Sekine A, Morita M, Morimoto T, Hosomi Y, et al. Nivolumab for advanced non-small cell lung cancer patients with mild idiopathic interstitial pneumonia: A multicenter, open-label single-arm phase II trial. *Lung Cancer*. 2019;134:274-278.
- Yamaguchi T, Shimizu J, Hasegawa T, Horio Y, Inaba Y, Yatabe Y, et al. Pre-existing pulmonary fibrosis is a risk factor for anti-PD-1-related pneumonitis in patients with non-small cell lung cancer: A retrospective analysis. *Lung Cancer*. 2018;125:212-217.