

CASE REPORT

ペムブロリズマブ投与により B 型肝炎急性増悪をきたした HBs 抗原陽性肺腺癌の 1 例

青山昌広¹・林かずみ¹・二村圭祐¹・
高嶋浩司¹・指尾豊和¹・谷川吉政¹

A Case of Acute Exacerbation of Hepatitis B by Pembrolizumab for a Lung Adenocarcinoma Patient with Hepatitis B Surface Antigen

Masahiro Aoyama¹; Kazumi Hayashi¹; Keisuke Futamura¹;
Koji Takashima¹; Toyokazu Sashio¹; Yoshimasa Tanikawa¹

¹Department of Respiratory Medicine, Toyota Kosei Hospital, Japan.

ABSTRACT — **Background.** The induction of immune-related adverse events (irAEs) by immune checkpoint inhibitors (ICIs) has been widely reported. However, measures for controlling hepatitis B in patients receiving ICIs have not been established. **Case.** A 54-year-old woman with lung adenocarcinoma was not screened for blood hepatitis B virus (HBV) prior to or during initial chemotherapy. Acute hepatic injury appeared after the administration of pembrolizumab for cancer relapse. The patient was positive for HBsAg, and the liver function fortunately recovered following the administration of nucleoside analogue. It was presumed that specific T cell induced by programmed death ligand-1 (PD-L1) antibody attached HBV-infected liver cells, subsequently causing liver injury. After the liver injury improved, pembrolizumab therapy was restarted and continued for more than two years without relapse. **Conclusion.** ICIs can cause acute exacerbation of hepatitis B. This instructive case report suggests the importance of blood HBV screening, even for the single use of the drug.

(JLCC. 2020;60:115-119)

KEY WORDS — Pembrolizumab, Programmed cell death-1 (PD-1), Non small cell lung cancer, Hepatitis B

Corresponding author: Masahiro Aoyama.

Received November 20, 2019; accepted January 20, 2020.

要旨 — **背景.** 免疫チェックポイント阻害薬 (immune checkpoint inhibitor : ICI) による様々な免疫関連の有害作用が知られているが、一方で ICI 投与における B 型肝炎対策については確立していない。 **症例.** 54 歳女性。肺腺癌で初回化学療法の治療前から経過中、B 型肝炎のスクリーニングを行っていなかった。再発のためペムブロリズマブ (pembrolizumab) を投与したところ、急性肝障害を発症した。HBs 抗原陽性が判明し、核酸アナログを開始し肝障害は幸い重症化せず速やかに改善した。

機序として PD-1 抗体の投与により誘導された特異的 T 細胞が、B 型肝炎感染肝細胞を攻撃して肝障害が出現した可能性が考えられた。改善後にペムブロリズマブ投与を再開し、2 年以上再発なく治療を継続している。 **結論.** ICI は B 型肝炎の急性増悪を起し得る。投与に際し、単独投与も含め B 型肝炎スクリーニングが重要であることを示す教訓的な事例であった。

索引用語 — ペムブロリズマブ, Programmed cell death-1 (PD-1), 非小細胞肺癌, B 型肝炎

¹JA 愛知厚生連豊田厚生病院呼吸器内科。
論文責任者：青山昌広。

受付日：2019 年 11 月 20 日，採択日：2020 年 1 月 20 日。

はじめに

ペムプロリズマブなどの免疫チェックポイント阻害薬 (immune checkpoint inhibitor : ICI) は、現在肺癌領域で初回治療から標準治療として使用されている。その中で様々な免疫関連有害事象 (immune-related adverse event : irAE) が経験されている。一方で現在 ICI と B 型肝炎再活性化のリスクについては、添付文書にも B 型肝炎治療ガイドラインにも明記されていない。今回我々は、B 型肝炎スクリーニングが行われていなかったことに起因し、ペムプロリズマブ投与後に急性肝障害を発症した HBs 抗原陽性の肺腺癌の症例を経験したので、報告する。

症 例

症例：54 歳，女性。

既往歴：30 年前子宮頸癌で子宮全摘。

喫煙歴：喫煙中 (20 本/日×34 年間)。

飲酒歴：ビール 350 ml + 焼酎 5 杯/日。

輸血歴：23 歳時に赤血球輸血。

現病歴：20XX 年 6 月全身痙攣で救急搬送され、頭部造影 MRI で左前頭葉に径 24 mm の周囲浮腫を伴う結節を含め、計 7 個の多発結節影を認めた (Figure 1A)。胸

部 CT では右上葉 S¹ に径 30 mm 大の腫瘤影を認め (Figure 1Ba)，入院後経気管支肺生検を行い腺癌の組織診断を得た。肺腺癌，多発肺・脳転移と診断，臨床病期は T1bN0M1b stage IV (UICC-TNM 第 7 版) であった。EGFR 遺伝子変異は陰性，ALK 融合遺伝子は検出しなかった。

治療経過：初発症状は痙攣発作であったが，その後は発作や神経症状はみられなかった。確定診断後に全脳照射 30 Gy を行い退院，以降外来でカルボプラチン/ペメトレキセド/ベバシズマブ (carboplatin/pemetrexed/bevacizumab) 併用療法を 6 コース，さらにペメトレキセド/ベバシズマブ維持療法を計 14 コース行った。ステロイドは全脳照射を行った入院中は使用せず，その後通院化学療法の間は 3 週ごとの治療当日のみ前投薬としてデキサメサゾン 6.6 mg を静注していた。奏効していたが 20XX+2 年 3 月 CT で原発巣の再増大 (Figure 1Bb)，および右副腎転移が出現した。病勢進行と判定し治療レジメンを変更した。Programmed death ligand-1 (PD-L1) 検査 (22C3) で tumor proportion score (TPS) は 90% であり，5 月ペムプロリズマブによる二次治療を開始した。ペムプロリズマブ初回投与 3 週後，治療前の血液検査で Grade 4 の AST および ALT 増加を認めた。同日検査を追加し HBs 抗原 (>2,000 IU/ml) および HBV-DNA

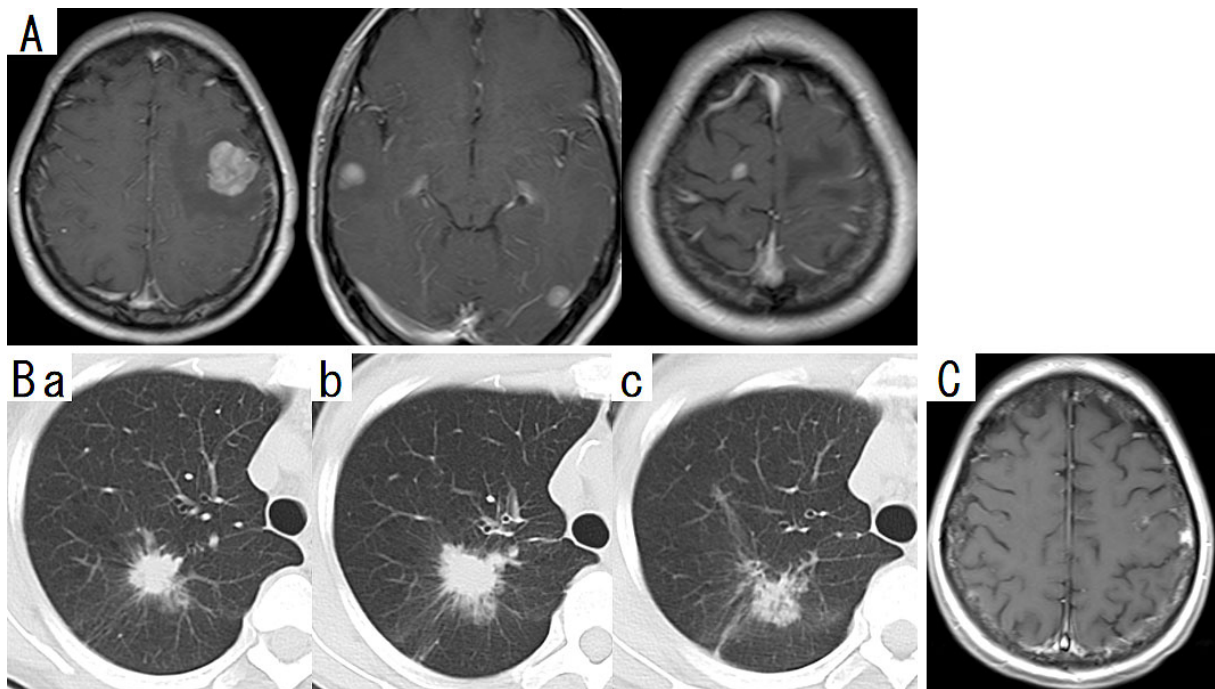


Figure 1. (A) Head magnetic resonance imaging (MRI) at the time of the diagnosis showed multiple metastasis. (B) Chest computed tomography (CT) (a) at the time of the diagnosis, (b) at the time of relapse, (c) two months after the administration of pembrolizumab. After the administration of pembrolizumab, the reduction of the origin tumor in the right upper lobe was observed. (C) Head MRI after whole-brain irradiation revealed no relapse.

Table 1. The Laboratory Findings Three Weeks After the Administration of Pembrolizumab

Hematology		Serology	
WBC	5,100/ μ l	TSH	3.71 μ IU/ml
RBC	357×10^4 / μ l	FT3	2.65 pg/ml
Hb	12.4 g/ μ l	CEA	7.8 ng/ml
Plt	21.0×10^4 / μ l	CH50	50.8 U/ml
		C3	95 mg/dl
		C4	12 mg/dl
Biochemistry		IgG	3,227 mg/dl
T.bil	0.4 mg/dl	IgA	246 mg/dl
ALP	464 U/l	IgM	234 mg/dl
AST	1,050 U/l	ANA	40
ALT	751 U/l	Speckled	40
LDH	599 U/l	Anti-mitochondrial Ab	(+)
γ -GTP	326 U/l		13.3
Amy	108 U/l	HBsAg	(+)
CPK	53 U/l		>2,000 C.O.I
TP	8.1 g/dl	HBsAb	(-)
Alb	3.3 g/dl		0.7 mIU/ml
Na	138 mmol/l	HBcAb	(+)
K	4.2 mmol/l		200 C.O.I
Cl	103 mmol/l	HBcAg	(+)
BUN	10.4 mg/dl		1,480 C.O.I
Cre	0.66 mg/dl	HBcAb	(-)
			<1%
		HBV-DNA	>8.1 LogIU/ml
		HCVAb	(-)
			0.7 C.O.I

陽性 (>8.1 LogIU/ml)であることが判明した。なお、当該患者は20XX年11月化学療法による貧血時の輸血前検査でもHBs抗原陽性 (>2,000 IU/ml)を指摘されていた。

(肝障害発症時)検査所見 (Table 1) : AST優位の高度の肝障害を認めた。同日の腹部エコーでは肝腫大など有意な異常所見は認めなかった。

治療経過 : ペムプロリズマブは投与中止、肝臓専門医にコンサルトした結果、B型キャリア急性増悪と診断され、同日よりエンテカビル内服 (0.5 mg/日)を開始した。自覚症状はペムプロリズマブ初回投与後6~10日後の間は食事があまり摂れなかったが、その後食欲は回復し倦怠感などもみられなかった。肝庇護剤などの併用は行わず慎重に経過観察を行った。肝酵素は順調に減少し正常上限近くまで改善を確認したため、肝障害発現から50日後よりペムプロリズマブを再開した (Figure 2)。抗腫瘍効果も認め、7月のCTでは右上葉原発巣と右副腎転移は縮小した (Figure 1Bc)。多発脳転移も全脳照射後縮小を維持していた (Figure 1C)。その後も奏効を維持し2年以上治療を継続している。またHBV-DNA量も順調に減少し、検出限界以下となっている (Figure 2)。

考 察

ペムプロリズマブの初回投与後に発症した急性肝障害の1例である。

本症例では殺細胞性抗癌剤による化学療法に続くICIの投与で肝障害を発症し、HBs抗原陽性例であることが後に判明した。肝障害の機序としていくつか考えられた。第一に化学療法によるHBVの再活性化 (HBV-DNA増加)を考えた。過去のHBV-DNA量は未測定のため、どの時点で上昇していたかは不明であるが、本症例では過去の検査でHBs抗原陽性を指摘されており、ICI投与前の殺細胞性抗癌剤による化学療法中にHBV-DNAが上昇していた可能性が考えられる。実際固形癌の化学療法において、HBV再活性化のリスクはHBs抗原陽性例で7~59%と高率で、HBs抗原陰性・HBcまたはHBs抗体陽性例で0.3~9.3%との報告がある。¹ また発症例では27%が劇症肝炎に至り、その死亡率は100%であったとも報告されている。² 強力な免疫抑制・化学療法を行う際のHBV再活性化対策は「B型肝炎治療ガイドライン」³に準拠することとなっており、リスクマネージメントの点から通常の化学療法でも初回治療前にHBVのスク

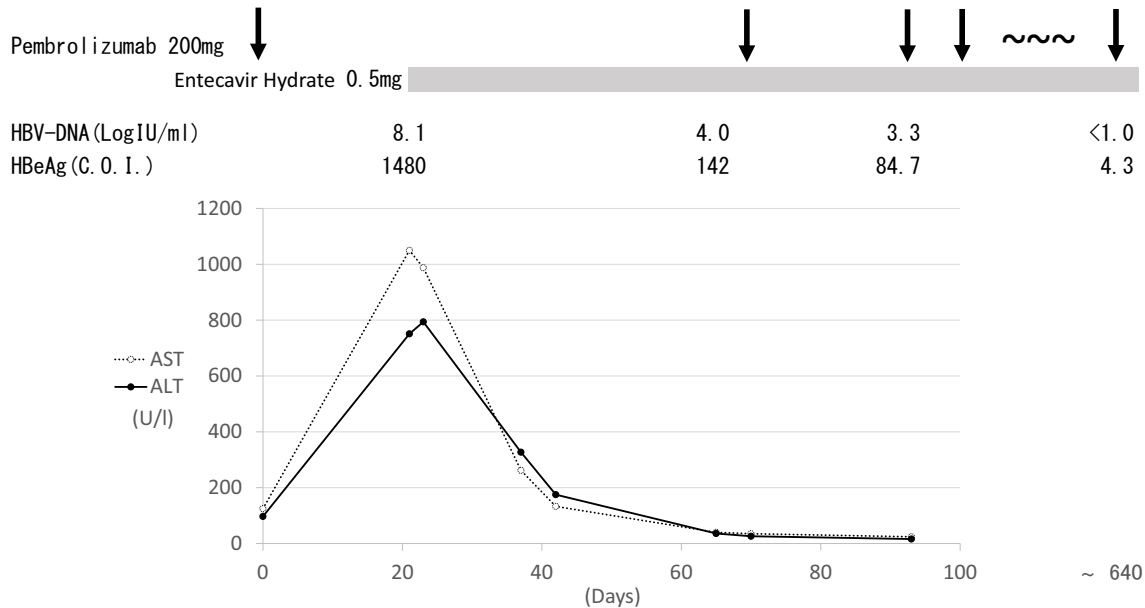


Figure 2. Clinical course after the first administration of pembrolizumab and change in the liver function.

リーニングを行い、結果に応じて核酸アナログの予防投与や定期的なウイルス量のモニタリングが行われている。本症例では初回化学療法開始時にスクリーニング検査を行っておらず、不適切であった。同時期からは当院でも薬剤師がすべての抗癌治療例を治療前・治療中にチェックし、検査漏れの際は代行オーダーを行い、未検査で治療されることはなくなっている。

本症例は、当初はICIによる自己免疫性肝炎も考えられた。肝障害発症後核酸アナログの投与は行っていたが、その後肝酵素は減少し症状も顕在化せず軽快した。抗核抗体や抗ミトコンドリア M2 抗体陽性であったが、ビリルビン増加は認めず、ステロイドも必要とせず軽快した治療経過などからも、自己免疫性肝炎や硬化性胆管炎などは否定的と考えられた。

今回の肝障害の原因として、ペムプロリズマブ投与直後に発症しており、臨床的に本剤の直接的関連も強く疑った。ICIによるがん免疫療法は、抗原特異的な T 細胞の誘導と活性化による抗腫瘍効果が治療のコンセプトである。一方で基礎研究からはウイルス性肝炎などの肝臓における慢性炎症の成立にも自然免疫が関与しており、⁴ PD-1 シグナルの阻害により免疫寛容が克服されることも報告されている。^{5,6} このような機序から、ICI は肝硬変やウイルス性肝炎などの慢性炎症を背景とした肝細胞癌の腫瘍微小環境への効果も期待されて臨床応用されている。^{7,8}

また実際ヒトでも、肝臓において PD-1 抗体の投与により、HBV 感染細胞が攻撃されて肝障害を発症する現象が一部の例でみられることが報告されている。⁹ 本症例

は過去に HBs 抗原陽性を指摘されており、約 1 年 8 か月の初回化学療法により HBV-DNA が上昇し、この状態でペムプロリズマブを投与したため、上述の機序により速やかに高度な肝障害をきたしたと推定される。いわゆる HBV 関連 irAE (B 型肝炎急性増悪) であり、化学療法により免疫能低下をきたして起きる HBV 再活性化とは区別して本稿では表記した。

ICI と HBV 関連 irAE について報告はわずかで、ヒト後天性免疫不全ウイルス (HIV) 陽性例の肺癌でニボルマブ投与後に肝障害を発症した例と、¹⁰ B 型慢性肝炎に罹患していた肺腺癌患者に初回ペムプロリズマブ投与後に発症した例¹¹ の 2 例のみが、調べた限りで同様の発症機序についても推察されていた。

現在 ICI と B 型肝炎再活性化のリスクについては、添付文書にも B 型肝炎治療ガイドラインにも明記されていない。治療に伴う有害事象に対してステロイドや免疫抑制剤などの治療を行う際に HBV 再活性化が起こり得るとの注意喚起はされており、¹² 治療開始前からのスクリーニングはこの点でも重要と考えられる。

一方、同ガイドラインには「HBs 抗原陽性例に対して免疫賦活作用を有する分子標的治療薬を用いる場合には、核酸アナログ投与を行い、治療前の時点でできる限り HBV-DNA 量を低下させておくことが重要である」と記載されている。この推奨は、抗 CCR4 モノクローナル抗体のモガムリズマブ投与による劇症肝炎の死亡例より記されている。そこではモガムリズマブ投与により抑制性 T 細胞活性が低下し、HBV 感染肝細胞に対する免疫作用が増幅し劇症肝炎に至った可能性が推定されてい

る.³ ICIでも同様に免疫賦活作用から肝障害をきたし得ることが示唆された。

また、HBVが再活性化して高ウイルス量の状況下では化学療法を中止したことのみでも免疫能が回復して肝障害が起き得るが、本症例では化学療法は2か月前に終了しており、ペムブロリズマブ初回投与数日後に食欲不振などの症状が出ていることから、本剤の免疫賦活作用が大きく関与した可能性が推察された。

今後のB型肝炎対策として、免疫抑制療法や化学療法の場合だけでなく、ICIの単独投与時も予めHBs抗原の有無を確認し、陽性例ではHBV-DNA量も測定して核酸アナログを予防投与する必要があると考えられた。また陰性例においても、本症例の経過からはICIと*de novo* B型肝炎の関係は不明だが、安全のためHBc抗体・HBs抗体を測定し、いずれかが陽性であればHBV-DNA定量を行い、20 IU/ml以上では予防投与を行うのがよいと考えられた。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

謝辞：本症例の臨床経過、肝障害の機序など、論文作成にアドバイスをいただいた名古屋市立大学大学院医学研究科の田中靖人教授に深謝いたします。

REFERENCES

- 池田公史. 急性B型肝炎 化学療法施行時のB型肝炎ウイルスの再活性化. 病原微生物検出情報. 2016;37:157-159.
- Umamura T, Kiyosawa K. Fatal HBV reactivation in a subject with anti-HBs and anti-HBc. *Intern Med.* 2006;45:747-748.
- 日本肝臓学会肝炎診療ガイドライン作成委員会. B型肝炎治療ガイドライン (第3.1版). 2019:77-87.
- Sato S, Li K, Kameyama T, Hayashi T, Ishida Y, Murakami S, et al. The RNA sensor RIG-I dually functions as an innate sensor and direct antiviral factor for hepatitis B virus. *Immunity.* 2015;42:123-132.
- Isogawa M, Chung J, Murata Y, Kakimi K, Chisari FV. CD40 activation rescues antiviral CD8⁺ T cells from PD-1-mediated exhaustion. *PLoS Pathog.* 2013;9:e1003490.
- Bengsch B, Martin B, Thimme R. Restoration of HBV-specific CD8⁺ T cell function by PD-1 blockade in inactive carrier patients is linked to T cell differentiation. *J Hepatol.* 2014;61:1212-1219.
- El-Khoueiry AB, Sangro B, Yau T, Crocenzi TS, Kudo M, Hsu C, et al. Nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 040): an open-label, non-comparative, phase 1/2 dose escalation and expansion trial. *Lancet.* 2017;389:2492-2502.
- Zhu AX, Finn RS, Edeline J, Cattan S, Ogasawara S, Palmer D, et al. Pembrolizumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma previously treated with sorafenib (KEYNOTE-224): a non-randomised, open-label phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2018;19:940-952.
- Verdon DJ, Brooks AE, Gaggar A, Woo J, Subramanian M, Schwabe C, et al. Immunological assessment of HBeAg-negative chronic hepatitis B patient responses following anti-PD-1 treatment. *Hepatology.* 2017;66(Suppl 1):23A.
- Lake AC. Hepatitis B reactivation in a long-term non-progressor due to nivolumab therapy. *AIDS.* 2017;31:2115-2118.
- Pandey A, Ezemenari S, Liaukovich M, Richard I, Boris A. A rare case of pembrolizumab-induced reactivation of hepatitis B. *Case Rep Oncol Med.* 2018;2018:5985131.
- オブジーボ(肺がん)適正使用委員会. オブジーボ 非小細胞肺癌の適正使用ガイド. 2019:67.