

CASE REPORT

Pembrolizumab 初回投与後に劇症型心筋炎を発症して死亡した肺扁平上皮癌の1剖検例

大亀 剛¹・篠田明紀良²・重松義紀¹・
寺島 剛³・波戸岡俊三¹

Fulminant Myocarditis After Initial Pembrolizumab Treatment for Squamous Cell Carcinoma of the Lung: an Autopsy Case Report

Takashi Ohki¹; Akira Shinoda²; Yoshiki Shigematsu¹;
Tsuyoshi Terashima³; Shunzo Hatooka¹

¹Department of Respiratory Surgery, ²Department of Cardiology, ³Department of Pathology, Ichinomiya-Nishi Hospital, Japan.

ABSTRACT — **Background.** While pembrolizumab has come to be recognized as an important agent for the treatment of non-small cell lung cancer in recent years, various immune-related adverse events have been reported and should be carefully followed. **Case.** A man in his 60s was admitted to our hospital because of cough and breathlessness. Chest computed tomography showed a mass extending from the right hilum to the anterior mediastinum, right pleural effusion, and pericardial effusion. A thoracoscopic biopsy was performed. The histological diagnosis was squamous cell carcinoma with a high tumor expression of PD-L1 (tumor proportion score of 100%). We made the diagnosis of right upper lobe lung cancer (cT4N1M1a cStage IVA) and started the patient on pembrolizumab monotherapy. On day 13, the patient developed pyrexia and malaise and was readmitted to the hospital with suspected myocarditis. As his cardiac function was relatively well-preserved, administration of diuretics was initiated. On day 16, the patient went into shock and was admitted to the intensive-care unit. Mechanical cardiopulmonary support and ventricular pacing were started. Intravenous steroid therapy was started on day 17. The treatments proved ineffective, and the patient died on day 18. An autopsy revealed that the myocarditis was consistent with an immune-related adverse event, as the myocardial tissue showed infiltration of CD8-positive lymphocytes. Rhabdomyolysis was also confirmed. **Conclusion.** We report the case of a patient who developed fulminant myocarditis, supposedly as an immune-related adverse reaction to pembrolizumab. As underscored by the clinical course in this case, it is important to make an early diagnosis in close cooperation with the related departments and promptly start appropriate treatment.

(JLCC. 2020;60:335-340)

KEY WORDS — Pembrolizumab, Immune-related adverse event (irAE), Myocarditis, Rhabdomyolysis

Corresponding author: Shunzo Hatooka.

Received November 11, 2019; accepted April 18, 2020.

要旨 — **背景.** Pembrolizumab は近年の肺癌治療において重要な薬剤であるが、多様な免疫関連有害事象の報告があり注意を要する。**症例.** 60歳代男性。咳嗽と労作時呼吸苦を主訴に当院を受診した。右上葉肺扁平上皮癌 cT4N1M1a cStage IVA (PD-L1 : 100%) と診断して Pembrolizumab を導入した。day 13 に発熱・倦怠感を生じ、day 15 に心筋炎疑いで入院となった。利尿剤による加療を開始した。day 16 より心原性ショックとなったため

ICU に入室した。補助循環装置と体外式ペースメーカーを挿入した。day 17 からステロイド投与を開始したが、day 18 に死亡した。病理解剖を行った。心筋内に CD8 陽性リンパ球の浸潤を認め、免疫関連心筋炎として矛盾しなかった。横紋筋壊死像も認め、横紋筋融解症を合併していたことも確認された。**結論.** Pembrolizumab 投与後の劇症型心筋炎を経験した。急激な経過をとる場合があるため、関係各科の連携を綿密にして早急に鑑別診断

社会医療法人杏嶺会一宮西病院 ¹呼吸器外科, ²循環器内科, ³病理診断科.

論文責任者: 波戸岡俊三.

受付日: 2019年11月11日, 採択日: 2020年4月18日.

を行いながら、治療に当たることが重要である。

索引用語 — ペムブロリズマブ, 免疫関連有害事象

(irAE), 心筋炎, 横紋筋融解症

はじめに

Pembrolizumab は近年の肺癌治療において重要な免疫チェックポイント阻害剤 (immune-checkpoint inhibitor; ICI) の1つであるが, 多様な免疫関連有害事象 (immune-related adverse event; irAE) の報告がありフォローには注意を要する。今回我々は, 肺扁平上皮癌に対する Pembrolizumab 初回投与後約2週間で劇症型心筋炎を発症し, 死亡した症例を経験したので報告する。

症例

患者: 60歳代, 男性。

主訴: 発熱, 倦怠感, 食思不振。

既往歴: 肺気腫, 腰部脊柱管狭窄症, 接触性皮膚炎。

内服歴: ロキソプロフェン, テブレノン, プレガバリン, オロバタジン。

喫煙歴: 20本/日×50年。

現病歴: 咳嗽と労作時呼吸苦を主訴に当院呼吸器科を受診した。胸部CTで右肺門周囲～前縦隔に浸潤する腫瘍と右胸水・心嚢水を認めた (Figure 1)。胸水細胞診で診断に至らず, 当科で胸腔鏡下生検および心膜開窓術を行った。生検組織の免疫染色で AE1/AE3 陽性, シナプトフィジン陰性, クロモグラニン陰性, CD56 陰性, Ki-67 2~3%, CD79a 陰性, p40 陽性, Napsin A 陰性, カルレチニン陰性, CK5/6 陽性であった。低分化扁平上皮癌の診断を得た (Figure 2)。PD-L1 発現率は100% (22C3抗体) であった。画像所見では右肺上葉および前縦隔へ

の浸潤が著しく, 原発性肺癌または胸腺癌の可能性を考えた。病理診断科と協議したところ, 厳密に鑑別することが困難であるとの結論に至った。進行癌であり早期に治療を開始することが望ましいため, 疾患頻度と治療選択肢を考慮して臨床的に右上葉肺癌 (cT4N1M1a cStage IVA) と考え, Pembrolizumab 200 mg/body を導入した (day 1)。明らかな有害事象を認めず経過観察していたが, day 13 に倦怠感・食思不振が出現した。day 14 深夜に倦怠感が増強し, 発熱, 筋肉痛, 下肢脱力を来したため, 当院救急外来を受診した。CPK 6338 U/l, トロポニン I 16550 pg/ml と著明高値のため, 心筋炎を疑われ day 15 未明に入院した。day 7 および day 14 以降の血液検査所見の経過を Table 1 に, 入院時のウイルス抗体価を Table 2 に示す。また, day 15 と day 16 における心電図を Figure 3 に示す。

入院時身体所見: 身長 172 cm, 体重 63 kg。脈拍 102 回/分・整, 血圧 170/90 mmHg, 体温 37.7°C, SpO₂ 96% (室内気)。胸部聴診異常なし。

入院後経過: 入院当日 (day 15) は, 心エコーにて左室駆出率は41%, 心カテテル検査にて心係数 3.5 l/min/m², 肺動脈楔入圧 20 mmHg (Forrester 2型) であった。フロセミド, カルペリチドでの治療を開始した。冠動脈造影検査では心筋梗塞は否定された。心筋生検を同時に施行した。day 16 朝より倦怠感, 下肢痛, 呼吸苦が増悪した。血圧低下傾向を認めたためノルアドレナリン持続投与を開始したが, 心原性ショックとなり ICU に入室した。大動脈バルーンパンピング, 経皮的な心肺補助, 体外

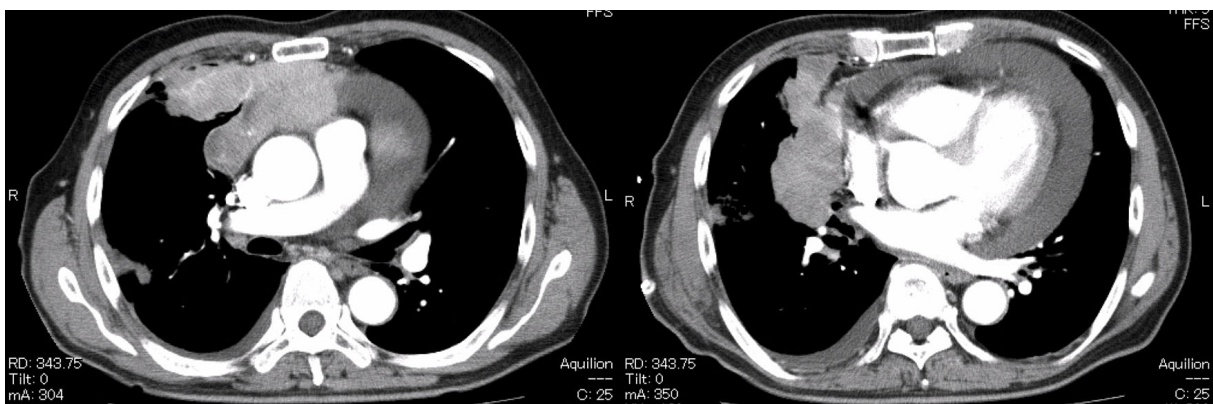


Figure 1. Contrast-enhanced computed tomography of the chest before treatment with pembrolizumab showed a mass occupying the right hilum, right lung, and anterior mediastinum. Right pleural effusion, pericardial effusion, and a nodule suggestive of right pleural dissemination were also noted.

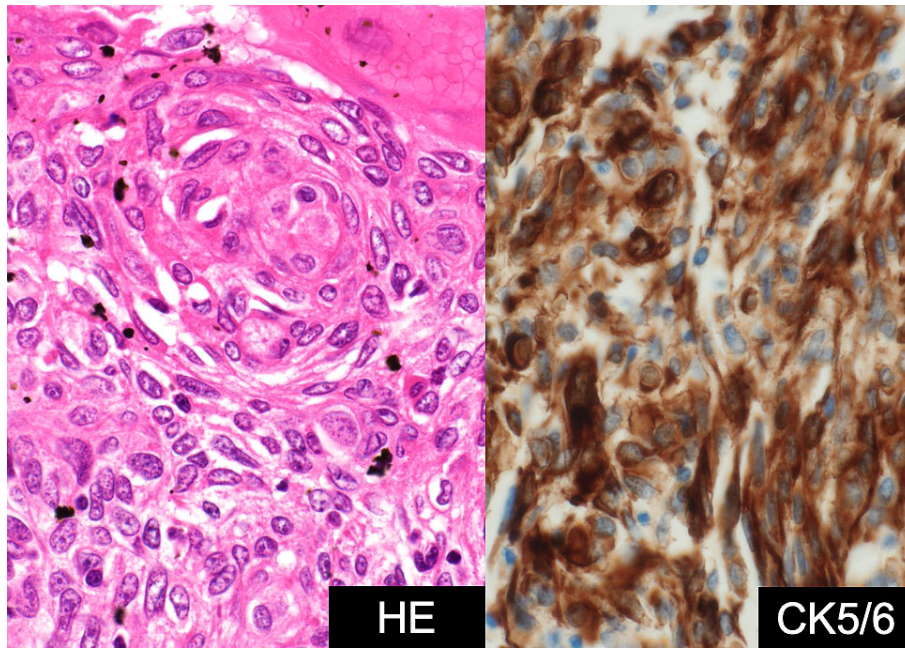


Figure 2. Histological findings of the tumor (HE×400 and CK5/6 immunostaining ×400): Atypical cells with squamous cell differentiation proliferated without keratinization or duct formation. Almost all of the tumor cells were CK5/6-positive.

Table 1. Laboratory Data After the First Dose of Pembrolizumab

Day in the first cycle	Reference range	7	14	15	16	17	18
Creatine kinase (U/l)	62-287	61	6338	7571	6998	7976	8269
Creatine kinase MB fraction (ng/ml)	0-12	-	308	368	383	406	979
Troponin I (pg/ml)	0.0-34.2	-	16550	20708	45634	97250	241926
Lactate (mmol/l)	0.5-2.0	-	-	-	1.74	1.45	10.28

Table 2. Viral Antibody Titers After the Onset of Myocarditis

Antibodies	Upper limit of normal	Titers
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	3	4
Adenovirus	3	<4
Coxsackie A 10 virus	3	<4
Parainfluenza virus type 1	9	<10
Parainfluenza virus type 2	3	20
Herpes simplex virus	3	4
Varicella-zoster virus	3	4
Respiratory syncytial virus	3	4

式ペーシングを開始した。day 17 からプレドニゾン 1 mg/kg/day を開始したが奏効せず、day 18 には乳酸アシドーシスが進行し、心静止となった。心拍再開の可能性は極めて低いと考えられたため、当科・循環器内科・麻酔科の合意の上ご家族の同意を得て補助循環を停止

し、死亡確認した。死亡後に判明した心筋生検の組織診断は、リンパ球性心筋炎であった。

病理解剖：右肺および縦隔への腫瘍浸潤を認めた。CD5 と c-kit に対する免疫染色を追加したがいずれも陰性であった。胸腺癌を積極的に考える所見に乏しいため、低分化肺扁平上皮癌と考えた。また、心膜浸潤を認め、心膜播種、左室壁内への心筋転移も来していた。Pembrolizumab による治療効果を示す所見をほとんど認めなかった (Ef. 1a)。心筋組織には CD4⁻/CD8⁺ リンパ球浸潤と壊死を認めた (Figure 4)。ICI 関連心筋炎として矛盾しないと考えられた。横隔膜の横紋筋細胞は壊死により疎になっており、横紋筋融解症と診断した (Figure 5)。

考察

非小細胞肺癌に対する ICI の使用機会は、国内では 2015 年に Nivolumab が保険適応となって以来急速に増えてきている。Pembrolizumab も翌 2016 年より保険適

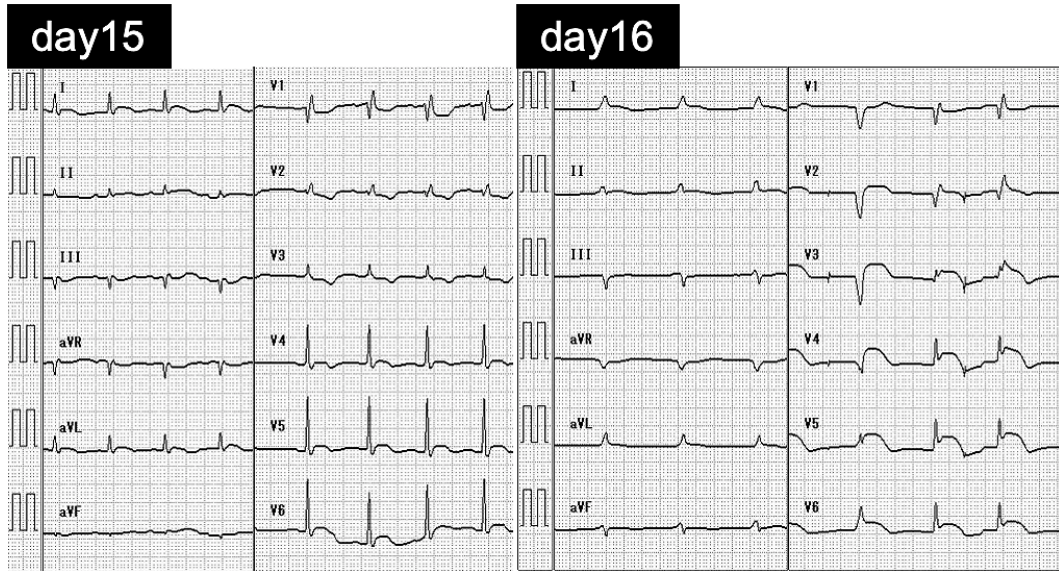


Figure 3. Electrocardiograms on day 15 and day 16. Day 15: Right bundle branch block and low voltage complexes in the limb leads are noted. Day 16: The lack of QRS complexes following the pacemaker spikes suggests poor pacing.

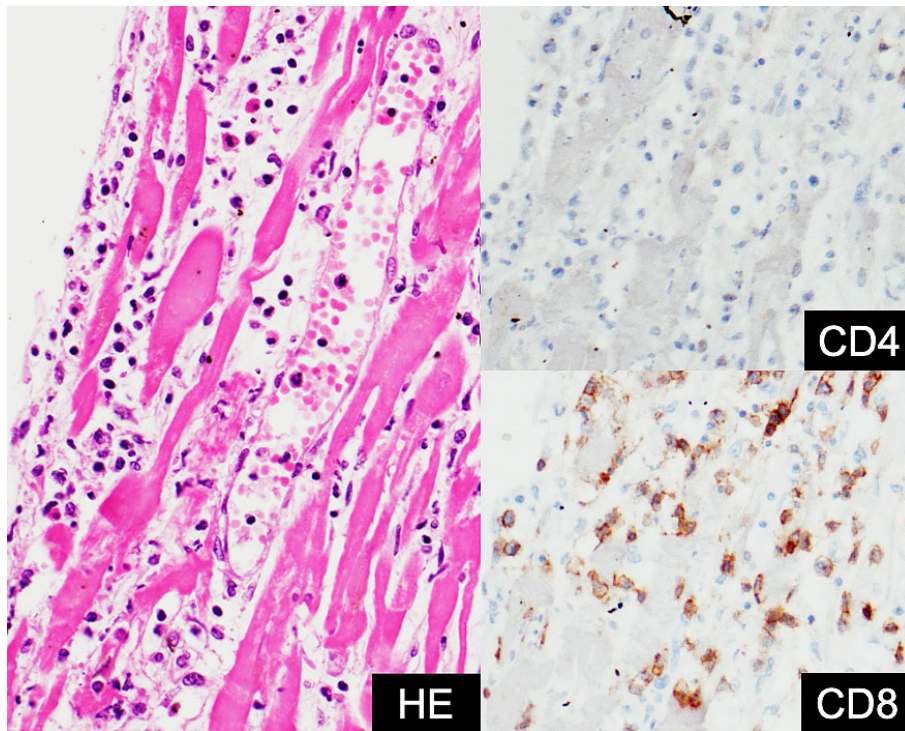


Figure 4. Histological findings of the myocardium (HE×200 and CD4/CD8 immunostaining×400): Lymphocytes infiltrating the myocardial tissue. A proportion of the lymphocytes was CD4-negative and CD8-positive. HE: hematoxylin-eosin.

応となり、2018年12月からは化学療法との併用も保険適応となった。Pembrolizumabによる有害事象には様々なものが知られているが、心筋炎は稀である。ホジキン

リンパ腫を対象としたKEYNOTE-087試験¹では1例(0.5%)報告されている。非小細胞肺癌を対象としたKEYNOTE-010および024試験^{2,3}では心筋炎は認めら

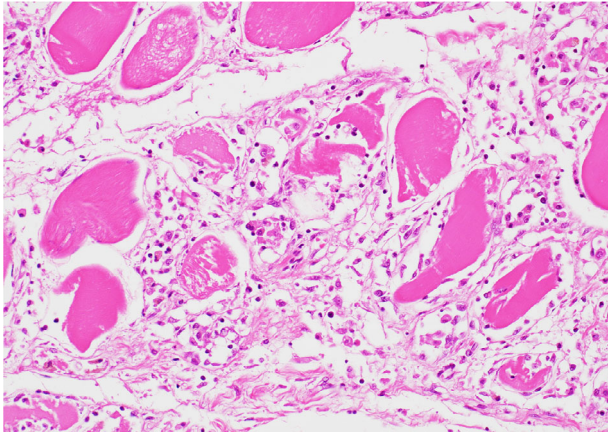


Figure 5. Histological findings of the diaphragm (HE ×400): The specimen shows the striated muscle tissue with necrosis and lymphocyte infiltration.

れていない。しかし、MahmoodらがPembrolizumabを含むICIを投与した964名を後ろ向きに検討して、心筋炎の発症頻度は全体で1.14%と報告している。⁴

本患者の治療開始時点では、プラチナゲブレットとPembrolizumabの併用療法は保険適応となっていなかったため、Pembrolizumab単剤での治療を行った。腫瘍の原発巣が胸腺である可能性についても考慮した。胸腺癌に対するPembrolizumabの第II相試験において、Pembrolizumabが二次治療で有効であり、特に奏効した患者群ではPD-L1発現率が高い傾向がみられたと報告されている。⁵ この報告における注意すべき点として、自己免疫性の有害事象の頻度が他の癌腫よりも高い可能性が指摘されている。特に心筋炎の発症は40例中2例(5%)、いずれもGrade4であった。胸腺癌である可能性も否定できない状況から、通常肺癌でPembrolizumabを投与する場合よりも本患者では心筋炎のリスクが高い可能性も考えられ、irAEについて十分なインフォームドコンセントを行い、Pembrolizumabを開始した。結果的には、剖検時に追加した免疫染色でも胸腺癌と確定するだけの根拠に乏しく、縦隔原発低分化肺扁平上皮癌と結論付けられた。

心筋炎はウイルス感染によって起こることが多く、他に細菌、薬物、放射線、免疫異常など様々な原因で起こるとされる。⁶ 心電図は心筋炎を診断する上で感度が高く簡便な検査である。ST-T異常を呈することが多いとされるが、本患者でも認められた低電位差や脚ブロックを含め、様々な異常を呈する場合がある。⁶ ICI関連心筋炎でも心電図異常を呈する場合が多いが、およそ1割の患者では心電図所見が正常であること⁴に留意すべきである。心筋生検により心筋炎の確定診断は得られるが、心筋炎全体を通して組織像からの原因診断は難しいとされ

る。しかしながら、近年心筋炎などについて、正常組織内へのCD8陽性T細胞の浸潤がirAEと関連しているという報告がみられている。^{7,9} 本患者では病理解剖時に検討を行い、過去の報告と同様の所見を得ることができた。診断までに時間的猶予がある場合には免疫染色も行い、より正確な診断に結び付けられる可能性もある。ICI関連心筋炎が生じる機序は不明であるが、本患者では心膜浸潤と心筋転移病巣があったため、ICI投与で腫瘍に対する活発な免疫応答が生じることが、心筋炎発症に影響を及ぼした可能性は考えられる。

Pembrolizumabによる心筋炎に対しての標準的治療は確立していないが、高用量ステロイド投与が行われている¹⁰⁻¹³他、免疫グロブリンやミコフェノール酸、インフリキシマブ、抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン、血漿交換、アレムツズマブやアバタセプトによる治療も試みられている。¹³ 一方、急性および慢性心筋炎の診断・治療に関するガイドラインによると、ICI関連でない通常的心筋炎については、一部の組織型を除いてステロイドの使用は積極的には考慮されていない。⁶ 他科と連携して治療を進める上では、こういった情報を共有することも重要と考えられた。

本患者における心筋生検組織の病理診断はリンパ球性心筋炎であり、ウイルス性心筋炎あるいはICI関連心筋炎として矛盾しなかった。ウイルスについては急性期と寛解期でのペア血清が診断の一助となるが、本患者では経過が速くペアでの採取はできなかった。Mahmoodらによれば、ICI投与後で急性の心血管系の症候がある場合、組織診断がなくともICI関連心筋炎の可能性を考慮するとされている。⁴ 本患者では、より早期にステロイド投与を行うことで予後が改善した可能性もあった。しかしながら、①心筋梗塞を鑑別するために必要な冠動脈造影検査を行うまでの間、ステロイド投与を見送っていたこと、②その翌日day16には急激に病状が進行し補助循環装置が挿入されたこと、③補助循環装置の使用が長期間に及ぶ可能性があり、感染のリスクを考慮してステロイド投与を躊躇したこと、以上の理由から本患者ではday16までステロイド投与を行わなかった。

本患者では心筋炎が急激な経過をたどったため、横紋筋融解症の診断は病理解剖でなされた。Pembrolizumab以外のICIを含めて、irAEで心筋炎と横紋筋融解症を併発した症例は過去にも報告されている。^{14,15} ICI投与時は様々なirAEが併発することがあるため、何らかの有害事象を認めた際には他のirAEを合併する可能性も念頭に置いて治療に当たることも重要である。

結 語

Pembrolizumabの関連が疑われる劇症型心筋炎を経

験した。心膜浸潤や心筋転移が疑われる場合は心筋炎を生じるリスクがより高い可能性がある。他の心筋炎との鑑別を厳密に行うことは難しいが、本患者のように急激な経過をとる場合があることから、関係各科の連携を綿密にして早急に鑑別診断を行いながら治療に当たることが重要である。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

本論文の要旨は第 59 回日本肺癌学会学術集会で発表した。

REFERENCES

1. Chen R, Zinzani PL, Fanale MA, Armand P, Johnson NA, Brice P, et al. Phase II study of the efficacy and safety of pembrolizumab for relapsed/refractory classic Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol*. 2017;35:2125-2132.
2. 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.
3. Brahmer JR, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csósz T, Fülöp A, et al. Health-related quality-of-life results for pembrolizumab versus chemotherapy in advanced, PD-L1-positive NSCLC (KEYNOTE-024): a multicentre, international, randomised, open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017;18:1600-1609.
4. Mahmood SS, Fradley MG, Cohen JV, Nohria A, Reynolds KL, Heinzerling LM, et al. Myocarditis in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitors. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71:1755-1764.
5. Giaccone G, Kim C, Thompson J, McGuire C, Kallakury B, Chahine JJ, et al. Pembrolizumab in patients with thymic carcinoma: a single-arm, single-centre, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2018;19:347-355.
6. 日本循環器学会, 日本胸部外科学会, 日本小児循環器学会, 日本心臓血管外科学会, 日本心臓病学会, 日本心不全学会. 急性および慢性心筋炎の診断・治療に関するガイドライン (2009年改訂版). 2009.
7. Norwood TG, Westbrook BC, Johnson DB, Litovsky SH, Terry NL, McKee SB, et al. Smoldering myocarditis following immune checkpoint blockade. *J Immunother Cancer*. 2017;5:91.
8. Tajiri K, Ieda M. Cardiac Complications in Immune Checkpoint Inhibition Therapy. *Front Cardiovasc Med*. 2019;6:3.
9. Kunimasa K, Isei T, Nakamura H, Kimura M, Inoue T, Tamiya M, et al. Proliferative CD8(+) PD-1(+) T-cell infiltration in a pembrolizumab-induced cutaneous adverse reaction. *Invest New Drugs*. 2018;36:1138-1142.
10. Läubli H, Balmelli C, Bossard M, Pfister O, Glatz K, Zippelius A. Acute heart failure due to autoimmune myocarditis under pembrolizumab treatment for metastatic melanoma. *J Immunother Cancer*. 2015;3:11.
11. Heinzerling L, Ott PA, Hodi FS, Husain AN, Tajmir-Riahi A, Tawbi H, et al. Cardiotoxicity associated with CTLA4 and PD1 blocking immunotherapy. *J Immunother Cancer*. 2016;4:50.
12. Neilan TG, Rothenberg ML, Amiri-Kordestani L, Sullivan RJ, Steingart RM, Gregory W, et al. Myocarditis Associated with Immune Checkpoint Inhibitors: An Expert Consensus on Data Gaps and a Call to Action. *Oncoologist*. 2018;23:874-878.
13. Palaskas N, Lopez-Mattei J, Durand JB, Iliescu C, Deswal A. Immune Checkpoint Inhibitor Myocarditis: Pathophysiological Characteristics, Diagnosis, and Treatment. *J Am Heart Assoc*. 2020;9:e013757.
14. Johnson DB, Balko JM, Compton ML, Chalkias S, Gorham J, Xu Y, et al. Fulminant myocarditis with combination immune checkpoint blockade. *N Engl J Med*. 2016;375:1749-1755.
15. Shah M, Tayar JH, Abdel-Wahab N, Suarez-Almazor ME. Myositis as an adverse event of immune checkpoint blockade for cancer therapy. *Semin Arthritis Rheum*. 2019;48:736-740.