

CASE REPORT

ペムブロリズマブ長期奏功後に肺胞出血を呈した肺扁平上皮癌の1例

四十坊直貴^{1,3}・角 俊行^{1,3}・澤井健之^{1,3}・山田裕一¹・計良淑子²・中田尚志¹・森 裕二¹・高橋弘毅³

A Case of Lung Squamous Cell Carcinoma with Alveolar Hemorrhaging After a Long-term Response to Pembrolizumab

Naoki Shijubou^{1,3}; Toshiyuki Sumi^{1,3}; Takeyuki Sawai^{1,3}; Yuichi Yamada¹; Yoshiko Keira²; Hisashi Nakata¹; Yuji Mori¹; Hiroki Takahashi³

¹Department of Respiratory Medicine, ²Department of Pathology and Diagnosis, Hakodate Goryoukaku Hospital, Japan;

³Department of Respiratory Medicine and Allergology, Sapporo Medical University School of Medicine, Japan.

ABSTRACT — **Background.** Pembrolizumab, an immune checkpoint inhibitor, has been used as a standard treatment for non-small cell lung cancer, and there have been reports of interstitial lung injury (checkpoint inhibitor pneumonitis; CIP) due to the use of immune checkpoint inhibitors. **Case.** A 78-year-old man was found to have a tumor shadow in the lingua of the left lung by whole-body computed tomography (CT). After a close examination, we made a diagnosis of lung squamous cell carcinoma cT2aN2M1a stage IVA, PD-L1 tumor proportion score: 5%. He underwent first-line chemotherapy, which consisted of carboplatin and nab-paclitaxel. After the disease progressed, he received second-line chemotherapy with pembrolizumab, and he showed a complete response. He had dyspnea on exertion 64 weeks after starting pembrolizumab. Chest X-ray and chest CT showed diffuse ground-glass shadow, suggesting immune-related pulmonary disorder. He was diagnosed with alveolar hemorrhaging based on the properties of bronchoalveolar lavage fluid. He discontinued pembrolizumab and underwent steroid pulse therapy. Subsequently, the ground-glass shadow improved. There was no recurrence even after steroid tapering, and no tumor progression after discontinuation of pembrolizumab. **Conclusion.** Our patient developed alveolar hemorrhaging as an immune related adverse event after showing a long-term response to pembrolizumab. Although immune-related pulmonary disorders are usually observed relatively early after administration, close attention should be paid in cases with a long-term response.

(JLCC. 2020;60:353-357)

KEY WORDS — Pembrolizumab, Alveolar hemorrhage, Long-term response, Non-small cell lung cancer

Corresponding author: Naoki Shijubou.

Received March 25, 2020; accepted May 13, 2020.

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標準治療として用いられているが、免疫チェックポイント阻害薬使用による肺障害 (checkpoint inhibitor pneumonitis: CIP) の報告が散見される。 **症例.** 78歳、男性。全身CTで左舌区に腫瘤影を認めた。精査の結果、肺扁平上皮癌 cT2aN2M1a, Stage IVA, PD-L1 tumor proportion score 5% と診断し、初回治療としてカルボプラチン+ナブパクリタキセルを開始した。病勢増悪後は2次治療として

ペムブロリズマブを開始し、完全奏功が得られた。ペムブロリズマブ開始64週後に労作時呼吸困難が出現した。胸部X線写真、胸部CTでびまん性のすりガラス影を認め、CIPを疑った。気管支肺胞洗浄液の性状から肺胞出血と診断し、ペムブロリズマブは中止しステロイドパルス療法を施行した。ステロイド治療開始後、すりガラス影は改善した。ステロイド漸減後も再燃なく、ペムブロリズマブ中止後も肺癌の病勢悪化はない。 **結論.** ペムブロリズマブ長期奏功後に免疫関連有害事象として肺胞出血

函館五稜郭病院¹呼吸器内科、²病理診断科；³札幌医科大学医学部呼吸器・アレルギー内科学講座。

論文責任者：四十坊直貴。

受付日：2020年3月25日、採択日：2020年5月13日。

を認めた。免疫関連肺障害は投与早期の発症が多いが、長期奏功中の発症もあるため注意が必要である。

索引用語—— ペムブロリズマブ, 肺胞出血, 長期奏功, 非小細胞肺癌

背景

本邦においてペムブロリズマブは、切除不能・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2017年より使用可能である。様々な免疫関連有害事象 (immune related adverse event: irAE) がペムブロリズマブをはじめとする免疫チェックポイント阻害薬 (immune checkpoint inhibitors: ICI) 投与で報告されている。¹⁻³

irAEとして免疫チェックポイント阻害薬使用による肺障害 (checkpoint inhibitor pneumonitis: CIP) があり、死亡例も報告されている。今回我々は、ペムブロリズマブ長期奏功後のCIPとして肺胞出血を呈しステロイドパルス療法で改善し得た症例を経験したため報告する。

症例

症例: 78歳, 男性。

主訴: 労作時呼吸困難。

既往歴: 総胆管結石。

合併症: 慢性閉塞性肺疾患。

喫煙歴: 30本/日, 20~75歳。

現病歴: X-2年5月, 総胆管結石の加療目的に当院消化器内科を受診した。スクリーニングの全身CTで左舌区に38mmの腫瘤影を認めた。総胆管結石の加療後X-2年6月に腫瘤影を精査し、肺扁平上皮癌

cT2aN2M1a (対側肺内転移), Stage IVA, PD-L1 tumor proportion score (TPS) 5%と診断した。X-2年6月より初回化学療法としてカルボプラチン+ナブパクリタキセルを開始とした。最良効果は部分奏功 (partial response: PR) であり、休薬をはさみ計8サイクル施行したところで病勢増悪と判断した。X-1年8月より2次治療としてペムブロリズマブに変更したところ完全奏功 (complete response: CR) が得られ、治療を継続していた。ペムブロリズマブ投与開始64週間後のX年11月中旬に労作時呼吸困難が出現した。胸部CTでびまん性のすりガラス影 (ground-glass opacity: GGO) を認め、CIPを疑い精査加療目的に入院とした。

入院時現症: 身長156.6cm, 体重63.6kg, 意識清明, 体温37.5°C, 血圧117/69mmHg, 脈拍102/min 整, SpO₂ 93% (室内気), 呼吸数18/min, 心音: 整, 雑音聴取せず。呼吸音清, ラ音なし。

検査所見: WBC 8300/μl, CRP 13.51 mg/dl, LDH 403 U/l, KL-6 2430 U/ml, SP-D 366 ng/ml と上昇を認めた。PR3-ANCA, MPO-ANCA, 抗GBM抗体, 抗核抗体は陰性であり、膠原病を示唆する検査所見は認めなかった (Table 1)。

画像所見: 22サイクル施行日の胸部X線写真 (Figure 1A) ではびまん性のGGOを認めなかったが、入院時の胸部X線写真 (Figure 1B) では右優位のびまん性のGGOを認めた。胸部CTでは、X年10月施行時 (Figure

Table 1. The Laboratory Findings at Hospitalization

Hematology		Biochemistry		Serology	
WBC	8300/μl	TP	7.2 g/dl	CRP	13.51 mg/dl
Neut	84.6%	Alb	3.4 g/dl	RF	3.0 IU/ml
Lym	10.0%	T-Bil	1.0 mg/dl	Anti-nuclear-antibody	<40×
Eos	0.6%	AST	31 U/l	MPO-ANCA	<1.0 U/ml
RBC	436 × 10 ⁴ /μl	ALT	14 U/l	PR3-ANCA	1.4 U/ml
Hb	13.1 g/dl	LDH	403 U/l	β-D-glucan	18.8 pg/ml
Ht	38.8%	ALP	273 U/l		
Plt	23.4 × 10 ⁴ /μl	CK	102 U/l		
		BUN	28.0 mg/dl		
		Cr	1.07 mg/dl		
		Na	137 mEq/l		
		K	4.1 mEq/l		
		Cl	100 mEq/l		
		KL-6	2430 U/ml		
		SP-D	366 ng/ml		



Figure 1. Chest X-ray findings. **A:** Chest X-ray at 60 weeks after starting pembrolizumab shows no abnormal opacity. **B:** Chest X-ray at hospitalization shows a ground-glass shadow in the bilateral lung. **C:** Chest X-ray after steroid pulse therapy shows the improvement of the ground-glass shadow.

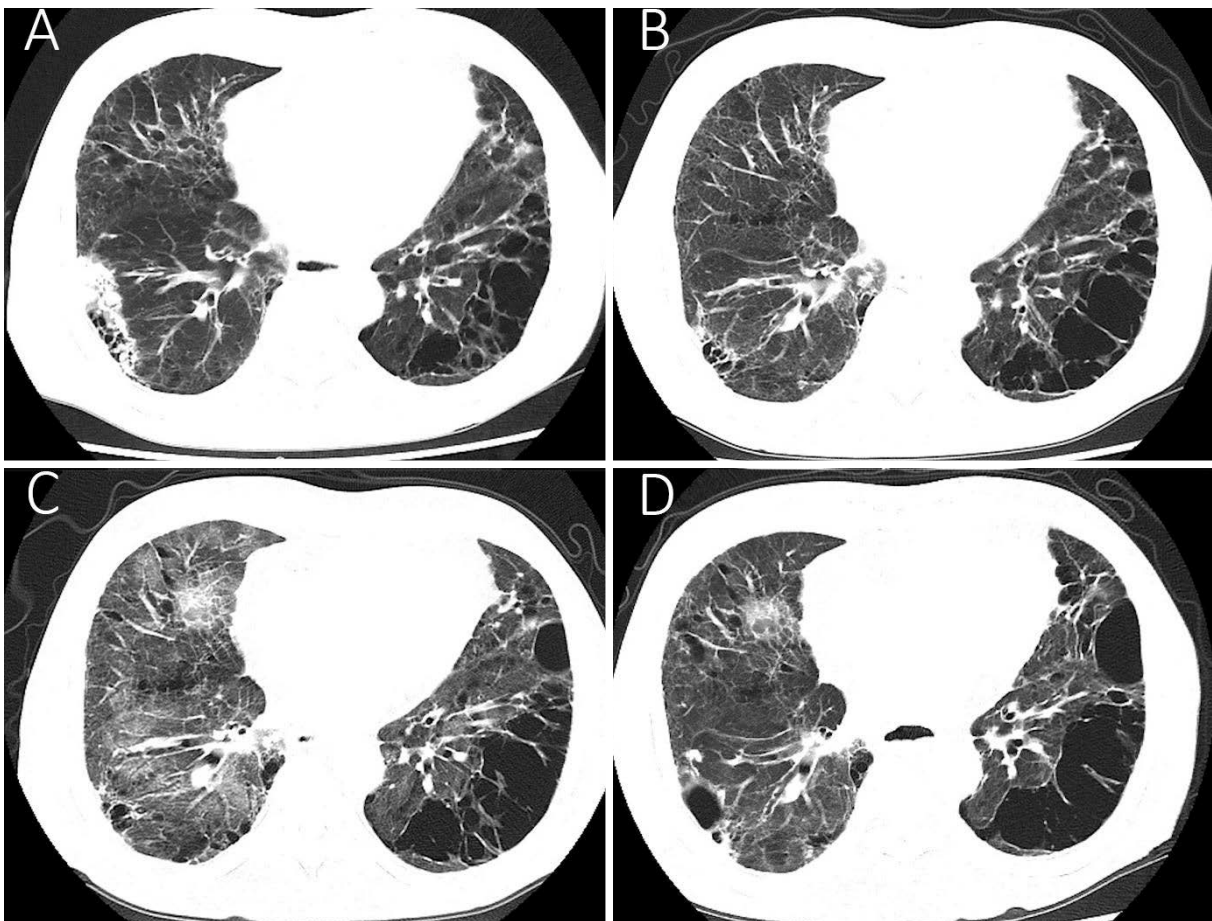


Figure 2. Chest CT findings. **A:** Chest CT shows a 40-mm mass in the right lower lobe before the administration of pembrolizumab. **B:** Chest CT at 60 weeks after starting pembrolizumab shows a complete response. **C:** Chest CT at hospitalization reveals diffuse ground-glass shadow. **D:** Chest CT at 3 months after the last administration of pembrolizumab reveals improvement in the ground-glass shadow and no tumor progression.

2B) には認めない新規のびまん性の GGO を認めた (Figure 2C).

臨床経過：精査のために気管支鏡検査を施行した。右 B4 から気管支肺胞洗浄 (bronchoalveolar lavage : BAL)

を施行したが、検査中に呼吸不全が進行したため合計 100 ml を注入した時点で検査を終了した。BALF (BAL fluid) の外観は次第に濃くなる血性であった (Figure 3)。回収率は 66% で、BALF の細胞分画は組織球：63%、好



Figure 3. Bronchoalveolar lavage was performed via the right B⁴, and a blood-like fluid was collected.

中球：27%，リンパ球：10%であり，好中球比率の上昇を認めた．洗浄液の一般細菌・抗酸菌培養はともに陰性，細胞診は class I でありヘモジデリン貪食マクロファージを認めた (Figure 4)．上記の結果より肺胞出血と診断し，ステロイドパルス療法として3日間のメチルプレドニゾン 1000 mg/day の静脈内点滴投与を開始した．気管支鏡検査後に一時的にリザーバマスク 10 l 投与下で SpO₂ 90% 未満となり，低酸素血症を呈した．肺臓炎として Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v4.0 grade 3 であり酸素投与を必要としたが，3日後には呼吸器症状や酸素化は改善し，血清 LDH 値は 351 U/l と低下し，GGO も消退した (Figure 1C)．ステロイドパルス療法施行後プレドニゾン (PSL) 60 mg/day に減量，さらに1週後に PSL 40 mg/day とし，その後1週ごとに 5 mg ずつ漸減した．ステロイド漸減後も再燃なく経過している．また，ペムプロリズマブは入院時より中止しており最終投与後3カ月が経過しているが，肺癌の増悪は認めていない (Figure 2D)．

考 察

本症例ではペムプロリズマブ投与後，比較的早期に発症するといわれている CIP がペムプロリズマブ長期奏功後に，肺胞出血を伴い発症した．また，ステロイドパルス療法により肺胞出血を伴う CIP を治療し得た．

ペムプロリズマブは programmed cell death-1 (PD-1) に結合し PD-1 リガンドである PD-L1, PD-L2 との結合を直接阻害するヒト化 IgG4 モノクローナル抗体で，腫瘍微小環境中の特異的細胞障害性 T リンパ球を活性化させることで抗腫瘍効果を示すとされ，非小細胞肺癌を含め様々な癌腫において日常臨床で使用されている．ペムプロリズマブ使用により様々な irAE の報告があり，CIP は死亡例を含め報告されている.^{1,3} CIP は症状の有無を問わずに，ICI 投与歴のある症例で新規陰影を胸部 CT で認めた場合に考慮され，感染症，腫瘍の増大，



Figure 4. The cytology of bronchoalveolar lavage by Papanicolaou staining shows hemosiderin-laden macrophages.

pseudoprogression, chronic obstructive pulmonary disease 急性増悪, 放射線肺臓炎, 肺塞栓など呼吸困難の原因になる疾患, その他の irAE による症状での呼吸困難であることが除外できれば, 診断される.⁴ ペムプロリズマブによる CIP の報告としては, KEYNOTE-042 試験では全 grade 6.8% (43/636), grade 3~5 3.1% (20/636, grade 5 1 例含む), KEYNOTE-024 試験では全 grade 5.8% (9/154), grade 3~4 2.6% (4/154) とされる.^{1,2} 既知の報告が示すように CIP の半数以上は低 grade であるが, 一部では致死的な経過をたどる可能性があり注意が必要である．CIP 発症までの中央期間は 2.3 カ月 (2 カ月以内が 42.2%, 2~4 カ月が 26.6%, 4~6 カ月が 17.2%) とされ, 大半の症例では 6 カ月以内に発症している.⁵ また, ペムプロリズマブ投与後の肺胞出血が投与後 3.5 カ月に発症したとの報告がある.⁶ 本症例では 16 カ月とペムプロリズマブが長期奏功した後に CIP が発症しており, 6 カ月以上でも CIP 発症の可能性を念頭に置くべきである．

ICI 長期奏功後の irAE として, 投与後 32 カ月で大腸炎を発症した非小細胞肺癌, 24 カ月で CIP を発症した悪性黒色腫の報告があるが, 長期奏功後の irAE 発症の原因・機序は不明である.^{7,8} CIP の画像所見としては, CIP 20 例の画像パターンを解析した報告があり, 65% が器質化肺炎 (organizing pneumonia : OP) パターン, 15% が非特異的間質性肺炎 (non-specific interstitial pneumonia : NSIP) パターン, 10% が過敏性肺炎 (hypersensitivity pneumonia : HP) パターン, 10% が急性間質性肺炎 (acute interstitial pneumonia : AIP) パターンであった.⁹ 高 grade の CIP としては AIP パターンが多いとされ GGO を呈するパターンの報告は少ないが, 本症例のように肺胞出血を伴っている可能性も考慮し BAL を含

めた精査後に治療を決定することが望ましい。またCIP発症の危険因子として、女性、組織型が扁平上皮癌であること、化学療法が併用されていることなどと報告されている。¹⁰

びまん性肺胞出血の基礎病態は肺毛細血管炎、びまん性肺胞障害(diffuse alveolar damage : DAD)、炎症・構造破壊を伴わない出血に分けられる。¹¹ 本症例の病態は、各種検査やステロイド治療への反応性から、出血やDADではなく肺毛細血管炎と推察される。肺毛細血管炎をきたす疾患として、抗好中球細胞質抗体(ANCA)関連血管炎があり薬剤誘発性肺胞出血の場合はANCAが誘導されることで肺胞出血を発症することがあるが、本症例ではANCAを含む自己抗体の誘導はなかった。薬剤による肺毛細血管炎は肺胞壁にある肺胞・毛細血管基底膜の破綻で生じる。SuganoらはICIによる急性肺障害に伴う肺毛細血管炎を報告しており、本症例と自己抗体陰性が共通しており、同様の機序が推定され治療反応性は良好であった。⁶

irAE発症時の治療効果がPR以上の場合で投与開始時から24週以上効果が持続している場合は、ICI中止後も良好な治療効果が持続することがある。¹² ICI中止後も治療効果が継続する患者群の理解が進めば、irAE発症リスクを考慮しICIを早期に中止し得る可能性があり、今後のさらなる検討が必要である。

結 語

ペムプロリズマブ長期奏功後に発症したCIPとして、肺胞出血を経験した。長期奏功後にもCIPを含めirAEの発症に留意する必要がある。また、長期奏功例に対するirAE発症リスクに応じたICIの適切な投与期間の検討が必要である。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

REFERENCES

1. Mok T, Wu Y, Kudaba I, Kowalski D, Cho B, Turna H, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2019;393:1819-1830.
2. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson A, Hui R, Csőszi T, Fülöp A, et al. KEYNOTE-024 Investigators, Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2016;375:1823-1833.
3. Shaverdian N, Lisberg AE, Bornazyan K, Veruttipong D, Goldman JW, Formenti SC, et al. Previous radiotherapy and the clinical activity and toxicity of pembrolizumab in the treatment of non-small-cell lung cancer: a secondary analysis of the KEYNOTE-001 phase 1 trial. *Lancet Oncol*. 2017;18:895-903.
4. Wang H, Guo X, Zhou J, Li Y, Duan L, Si X, et al. Clinical diagnosis and treatment of immune checkpoint inhibitor-associated pneumonitis. *Thorac Cancer*. 2020;11:191-197.
5. 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.
6. Sugano T, Seike M, Noro R, Kaburaki S, Tozuka T, Takahashi A, et al. A case of interstitial lung disease with alveolar hemorrhage induced by pembrolizumab. *Onco Targets Ther*. 2018;11:5879-5883.
7. Yasuda Y, Urata Y, Tohna R, Ito S, Kawa Y, Kono Y, et al. Immune-related Colitis Induced by the Long-term Use of Nivolumab in a Patient with Non-small Cell Lung Cancer. *Intern Med*. 2018;57:1269-1272.
8. Nishino M, Sholl LM, Hodi FS, Hatabu H, Ramaiya NH. Anti-PD-1-Related Pneumonitis during Cancer Immunotherapy. *N Engl J Med*. 2015;373:288-290.
9. Nishino M, Chambers E, Chong C, Ramaiya N, Gray S, Marcoux J, et al. Anti-PD-1 inhibitor-related pneumonitis in non-small cell lung cancer. *Cancer Immunol Res*. 2016;4:289-293.
10. Suresh K, Voong K, Shankar B, Forde P, Ettinger D, Marrone K, et al. Pneumonitis in Non-Small Cell Lung Cancer Patients Receiving Immune Checkpoint Immunotherapy: Incidence and Risk Factors. *J Thorac Oncol*. 2018;13:1930-1939.
11. Lara AR, Schwarz MI. Diffuse Alveolar Hemorrhage. *Chest*. 2010;137:1164-1171.
12. Tachihara M, Negoro S, Inoue T, Tamiya M, Akazawa Y, Uenami T, et al. Efficacy of anti-PD-1/PD-L1 antibodies after discontinuation due to adverse events in non-small cell lung cancer patients (HANSHIN 0316). *BMC Cancer*. 2018;18:946.