

CASE REPORT

デュルバルマブ投与中に広範な肺壊死を生じた肺癌の1例

折中雅美¹・伊藤利泰¹・角田陽平¹・石井あずさ¹・加藤さや佳¹・
粥川貴文¹・小林正宏¹・宮松晶子¹・龍華祥雄¹・浅野周一¹

A Case of Lung Cancer That Developed Extensive Pulmonary Necrosis During Durvalumab Treatment

Masami Orinaka¹; Toshiyasu Ito¹; Yohei Tsunoda¹; Azusa Ishii¹; Sayaka Kato¹;
Takafumi Kayukawa¹; Masahiro Kobayashi¹; Shoko Miyamatsu¹; Yoshio Ryuge¹; Shuichi Asano¹

¹Department of Respiratory Medicine, Japan Community Health Care Organization Chukyo Hospital, Japan.

ABSTRACT — **Background.** Durvalumab is effective as a consolidation therapy after radical chemoradiotherapy and is being used as the standard treatment for unresectable stage III non-small cell lung cancer. However, managing pulmonary toxicity, a major adverse event, is important during durvalumab treatment. **Case.** A 65-year-old man with squamous cell carcinoma of the right upper lobe (cT3N1M0) received concurrent chemoradiotherapy as an initial treatment. The tumor reduced in size; therefore, durvalumab treatment was started seven days after the completion of radiation therapy. The patient developed a fever and right chest pain after eight courses of durvalumab administration; chest computed tomography (CT) showed a broadly infiltrating shadow and ground-glass opacities predominantly in the right upper lobe. Although steroid therapy was started along with antibiotic administration, the infiltrating shadow changed to a broad cavity on a repeated CT examination performed eight days later. The cavity was consistent with the irradiation field and extended beyond the interlobar region, and the interlobar pleura inside the cavity remained. No significant pathogens were detected on bronchoscopy. His condition deteriorated because of infection and disseminated intravascular coagulation, and he died about one month after the appearance of lung injury. Based on the clinical course and autopsy findings, lung injury and pulmonary necrosis were considered to have resulted from the use of durvalumab and irradiation. **Conclusion.** We experienced a case of non-small cell lung cancer that developed extensive lung necrosis during durvalumab treatment after chemoradiotherapy.

(JJLC. 2020;60:985-990)

KEY WORDS — Non-small cell lung cancer, Immune checkpoint inhibitor, Durvalumab, Chemoradiation therapy, Pulmonary necrosis

Corresponding author: Shuichi Asano.

Received June 17, 2020; accepted August 12, 2020.

要旨 — **背景.** 根治的化学放射線治療後の地固め療法としてデュルバルマブ投与の有効性が示され、切除不能III期非小細胞肺癌の標準的治療として用いられるようになった。同治療においては肺障害が高頻度でみられ、そのマネジメントが非常に重要である。**症例.** 65歳、男性。右上葉肺扁平上皮癌(cT3N1M0)に対し、初回治療として化学放射線療法を施行した。腫瘍縮小が得られたため、照射終了7日後よりデュルバルマブ投与を開始した。8コース投与後、発熱・右胸痛があり、胸部CTを撮

影したところ右上葉を中心に広範な浸潤影、すりガラス影を認めた。抗菌薬とともにステロイド投与を開始したが、8日後に再検したCTでは浸潤影は広範な空洞へと変化した。空洞は照射範囲に一致、葉間を超えて広がり、空洞内部の葉間胸膜は残存していた。気管支鏡検査では有意な病原体は検出されず、その後、感染合併やDICにより状態悪化、肺障害出現後、約1か月で永眠された。臨床経過と剖検所見より、デュルバルマブ使用と放射線照射に伴う肺障害、肺壊死と考えられた。**結論.** 化学放

¹地域医療機能推進機構中京病院呼吸器内科。
論文責任者：浅野周一。

受付日：2020年6月17日、採択日：2020年8月12日。

射線治療後、デュルバルマブ投与中に広範な肺壊死を生じた症例を経験した。

索引用語——非小細胞肺癌, 免疫チェックポイント阻害薬, デュルバルマブ, 化学放射線療法, 肺壊死

はじめに

ヒト型抗ヒト programmed cell death ligand 1 (PD-L1) モノクローナル抗体：デュルバルマブは、本邦において肺癌に対して4番目に承認された免疫チェックポイント阻害薬 (ICI : immune checkpoint inhibitor) である。デュルバルマブは根治的放射線療法後の地固め療法として有効性が示され、^{1,2} 切除不能 III 期非小細胞肺癌の標準的治療として用いられるようになった。³ しかし、放射線治療と ICI はともに肺障害が問題となる場合が多く、2つの治療を連続して行う同療法においては肺障害のマネジメントが非常に重要である。今回、デュルバルマブ投与中に放射線照射範囲に一致する広範囲の肺壊死を生じ、死亡した症例を経験した。放射線治療と ICI の組み合わせにより生じた過去に報告のない有害事象である

可能性があり、ここに報告する。

症例

症例：65歳、男性。

主訴：発熱、右背部痛。

既往歴：被殻出血、アルコール性肝障害、右気胸。

喫煙歴：10本/日×45年。

現病歴：X年6月に右気胸を生じ、胸膜癒着術を施行した。その際に右上葉腫瘤影を指摘された (Figure 1A)。精査の結果、右上葉扁平上皮肺癌 (cT3N1M0, cStage IIIA) の診断に至った。PD-L1 の発現率は 20~33% であった。X年8月から、カルボプラチン (AUC : 2) とパクリタキセル (40 mg/m²) を第1, 8, 15, 22, 29, 36日に投与し、放射線照射を第1日より 2.0 Gy/日×5回/週×6週 (計 60 Gy) で施行した (Figure 2)。線量体積ヒ

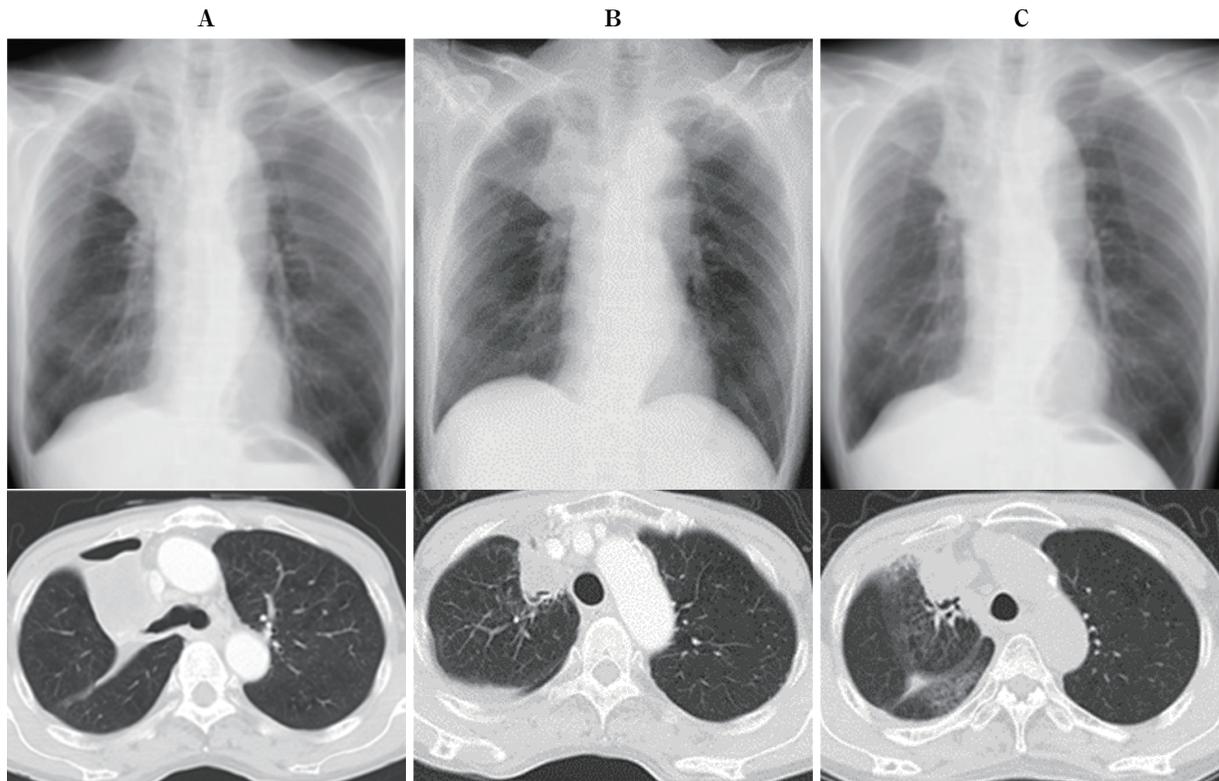


Figure 1. Upper half: Chest X-ray. Lower half: Chest CT. **A:** Before administration of chemoradiotherapy. A tumor shadow was observed in the right upper lung field (chest X-ray) and in the right upper lobe (chest CT). **B:** Before the administration of durvalumab, the tumor nodule showed a reduction in size. **C:** After four courses of durvalumab therapy, ground-glass opacities were observed in the right upper lobe.

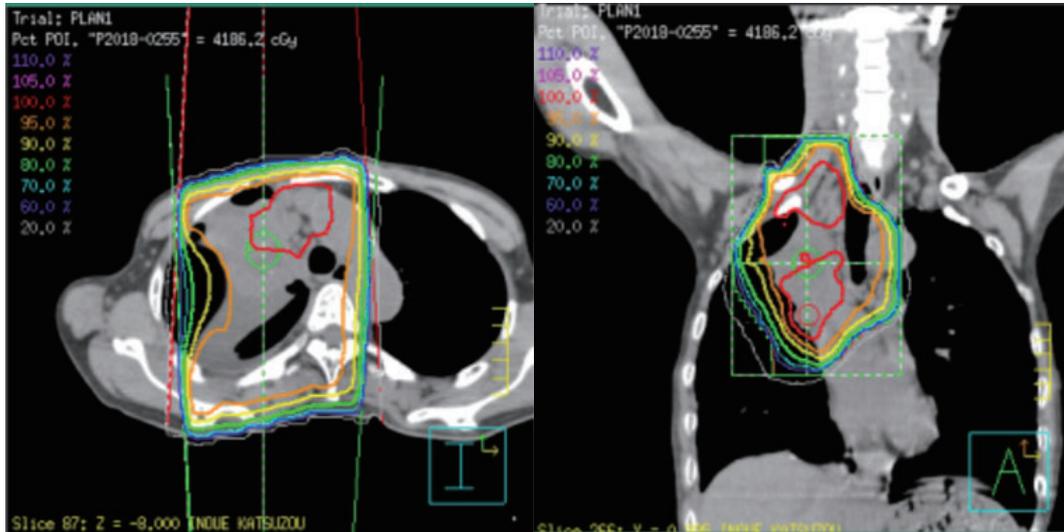


Figure 2. Irradiation field.

Table 1. Laboratory Data on Admission

| Hematology | | Biochemistry | | Serology | |
|---------------|------------------------------|--------------|------------|-------------------|------------------|
| WBC | 11500/ μ l | TP | 7.4 g/dl | CRP | 24.11 mg/dl |
| Neut | 91.8% | Alb | 3.2 g/dl | KL-6 | 275 U/ml |
| Lym | 2.9% | T-Bil | 1.3 mg/dl | Procalcitonin | 0.17 ng/ml |
| Mono | 5% | AST | 16 U/l | β -D-glucan | <6.0 pg/ml |
| Eosino | <0.1% | ALT | 7 U/l | | |
| Baso | 0.3% | LDH | 166 U/l | Tumor marker | |
| RBC | 391×10^4 / μ l | ALP | 281 U/l | CYFRA | 1.4 ng/ml |
| Hb | 11.3 g/dl | BUN | 9 mg/dl | | |
| Ht | 35.4% | Cre | 0.72 mg/dl | Endocrinology | |
| PLT | 20.4×10^4 / μ l | Na | 136 mmol/l | TSH | 2.924 μ IU/l |
| | | K | 3.9 mmol/l | FT3 | 2.85 pg/ml |
| Culture | | Cl | 96 mmol/l | FT4 | 0.75 ng/ml |
| Blood culture | (-) | Glucose | 143 mg/dl | | |
| | | HbA1c | 5.8% | | |

ストグラムは、両肺容量が2973 ml, V20, V5, 平均肺線量が各々17.9%, 26.6%, 9.9 Gyであった。腫瘍縮小が得られたため(Figure 1B), 照射終了7日後よりデュルバルマブ投与を開始した。デュルバルマブ4コース終了時点の胸部CTで、照射部位の右上葉, S⁶に淡いすりガラス影(Figure 1C)を認めたが、Grade 1の肺臓炎と判断し治療を継続していた。9コース目投与予定数日前より発熱、背部痛を認め、胸部X線写真にて陰影の悪化を認めたため入院となった。

入院時現症：身長153.5 cm。体重40.5 kg。意識清明。体温38.9℃。血圧128/85 mmHg。脈拍131回/分・整。経皮的動脈血酸素飽和度98%（室内気）。頭頸部異常なし。呼吸音は清。心音は整で雑音聴取せず。表在リンパ節触知せず。腹部軟、圧痛なし、四肢異常なし。

検査所見(Table 1)：血液検査では白血球上昇、貧血、著明な炎症反応の上昇を認めた。アスペルギルスガラクトマンナン抗原は軽度上昇を認めたがプロカルシトニン、 β -D-glucanは正常範囲内、初診時に上昇し治療により低下していた腫瘍マーカーCYFRAも上昇を認めなかった。

入院時画像所見：胸部X線写真では、右上肺野および右中肺野に浸潤影を認め、胸部CTでは、右肺全体にすりガラス影があり、右S², S⁶には浸潤影がみられた。原発巣の増大は認めなかった(Figure 3A)。

入院後経過(Figure 3)：放射線肺臓炎やICIによる肺臓炎を疑い、抗菌薬(アンピシリン・スルバクタムとレボフロキサシン)併用下にメチルプレドニゾロン(40 mg/day \equiv 1 mg/kg/day)投与を開始した。治療開始後に

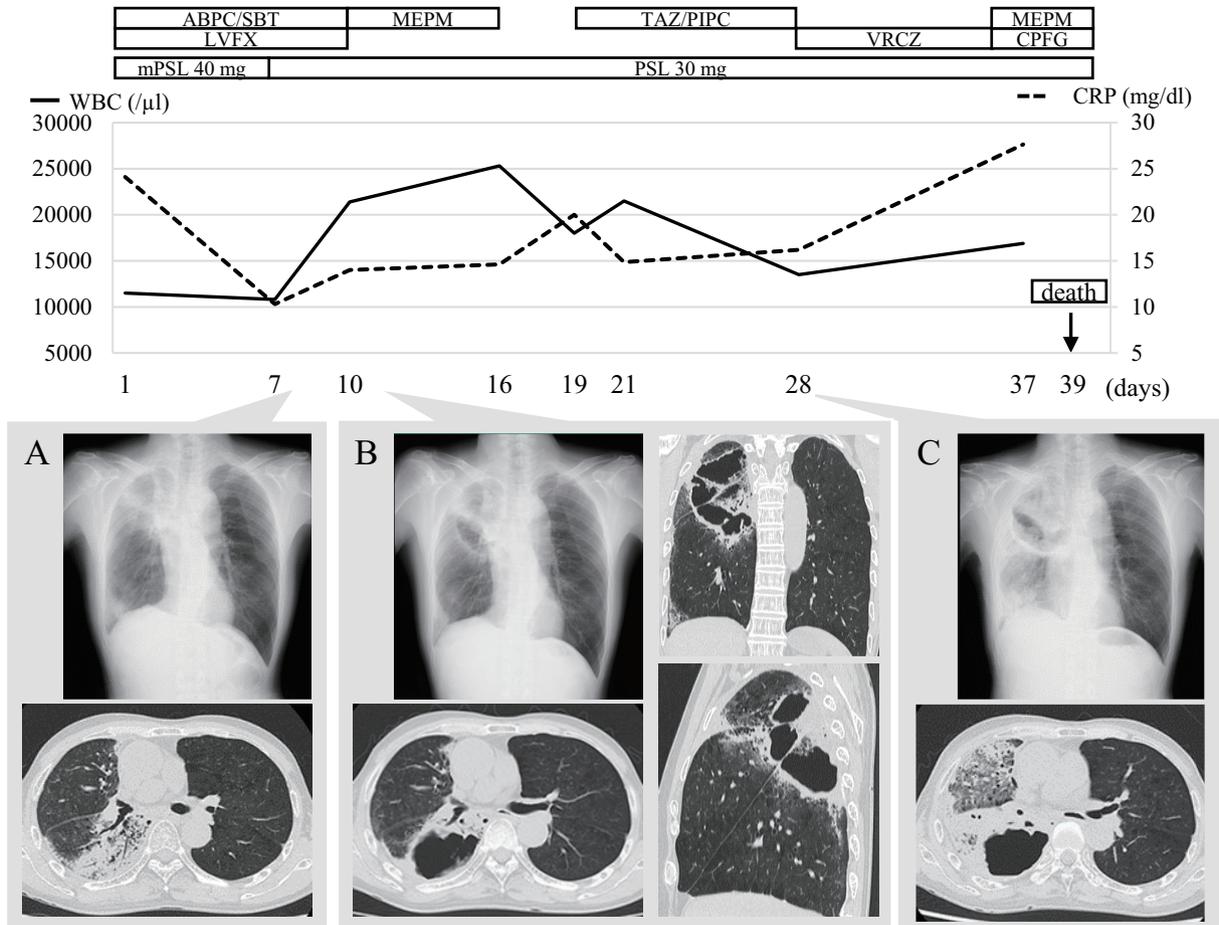


Figure 3. Upper half: Progress with treatment and changes in the WBC count and CRP level. Lower half: Chest X-ray and chest CT. **A:** On admission, an infiltration shadow was observed in the right upper lobe and the right S⁶ area. **B:** Eight days after admission, a cavity was observed in the right upper lobe and the right S⁶ area. **C:** Twenty-eight days after admission, the infiltration shadow had spread to the right middle lobe, and the cavity had enlarged. ABPC/SBT, ampicillin/sulbactam; MEPM, meropenem; LVFX, levofloxacin; TAZ/PIPC, tazobactam/piperacillin; VRCZ, voriconazole; CPFG, caspofungin; mPSL, methylprednisolone; WBC, white blood cell; CRP, C-reactive protein.

解熱し、CRPなどの血液検査所見も一旦改善したが、入院8日目に発熱したため、CTを撮影したところ、右肺に照射範囲と一致する広範な空洞影の出現を認めた。空洞は右上葉および下葉S⁶にまたがり、葉間胸膜を残していた (Figure 3B)。入院時に上昇 (1.6 ng/ml) を認めた血清アスペルギルスガラクトマンナン抗原は、その後自然に低下した (入院第10日目 0.4 ng/ml)。さらに入院9日目に施行した気管支鏡検査では有意な病原体は検出されず、気管支洗浄液中のアスペルギルス抗原も 0.6 ng/ml と血清よりも低値であったため、肺アスペルギルス症の可能性は低いと考えられた。すでに浸潤影の大部分が空洞化していたため2次感染の懸念もあり、ステロイドパルス治療などの治療追加は見合わせ、抗菌薬をメロペネムに変更した。その後も炎症反応上昇は続いたが、プ

ロカシトニンは終始正常範囲、血液・痰培養から有意な細菌の検出を認めなかった。細菌感染の可能性は低いと考え、入院16日目に抗菌薬の投与を一旦終了とした。しかし、入院19日目に胸痛が悪化し、血液検査上も炎症反応上昇を認めたため、タゾバクタム・ピペラシリン投与を開始した。

その後も徐々に浸潤影は広がり、入院28日目に血清中のアスペルギルス沈降抗体定性検査が陽性と判明したため、ポリコナゾール投与を開始した。その際の胸部X線写真では、陰影は右肺全体に広がり、胸部CTでは、右上、下葉の空洞影は増大を認め、周囲の浸潤影も増悪していた (Figure 3C)。さらに状態は悪化を続け、入院35日目には呼吸不全が出現、DIC (disseminated intravascular coagulation) も併発し入院39日目に永眠された。

剖 検

右上葉に手拳大の嚢胞性病変がみられ、嚢胞壁は高度の脆弱化と変性をきたしていた。嚢胞周囲に1.5 cm大の黄色調腫瘤が存在し、上葉の残りの部分や中下葉はうっ血を示し白色調で含気が消失していた。組織学的には嚢胞内に糸状菌塊がみられたが、糸状菌の壁実質への浸潤はなく、嚢胞壁はリンパ球を主とする炎症細胞浸潤と多量の核塵がみられ、高度の活動性の炎症が示唆された。また、嚢胞周囲の黄色調腫瘤の一部に癌細胞が存在していた。周囲の含気不明瞭な肺実質には気腔の線維化がみられる部分と硝子膜形成、腫大肺胞上皮を伴う部分があり、びまん性肺胞傷害急性期から亜急性期の所見であった。また、腎糸球体、肺、網膜など複数臓器の毛細血管に血栓を認めた。

考 察

切除不能 III 期非小細胞肺癌に対する化学放射線療法は、標準的治療である。^{4,5} 治療成績の向上のために、過去には化学放射線療法後に異なる細胞傷害性抗癌薬を用いた地固め化学療法も検討されたが、有効性は認められなかった。⁶ しかし、近年、化学放射線治療の地固め療法としてデュルバルマブ投与の有効性が示され、¹² 切除不能 III 期非小細胞肺癌の治療として推奨されている。³

この新たな治療法は、長年進歩を認めなかった切除不能 III 期非小細胞肺癌治療に新たな光明を見出した。しかし、放射線治療と ICI はともに有害事象として肺障害が問題となる場合が多く、2つの治療を連続して行う同療法では肺障害のマネジメントが非常に重要である。Phase III, PACIFIC 試験²ではデュルバルマブ群、プラセボ群にそれぞれ473例、236例が割り付けられ、Grade 3の肺臓炎/放射線性肺臓炎を生じたのは、デュルバルマブ群では3.4%、プラセボ群では2.1%、死亡例はそれぞれ0.8% (4例)、1.3% (3例)であった。また、本邦における約1900例のデュルバルマブの市販直後調査では、間質性肺疾患 (放射線肺臓炎を含む) は、Grade 4が0.6%、Grade 5が1.5%の症例に生じたと報告されている。⁷

本症例では当初すりガラス影がみられ、その後浸潤影から巨大な空洞形成へと進展した。肺癌診療においては、治療に伴って腫瘍部位が壊死し空洞を生じることは、稀に経験される。しかし、化学療法や放射線治療により、本症例のように非腫瘍部位に広範な肺壊死を生じたという報告は調べた限りでは認めず、化学放射線治療後のICIの投与という、新しい治療の組み合わせが関与していると推察される。

本症例の剖検では、右肺にびまん性肺胞傷害急性期から亜急性期の所見がみられ、肺壊死を生じた病態が進展し

たとえられた。肺に空洞を生じる原因としては、肺化膿症、アスペルギルス症などが考えられたが、剖検でも細菌感染や侵襲性アスペルギルス症が原因との診断には至らなかった。両疾患とも本症例のように葉間胸膜を残し多葉に広がることは稀であり、その広がりからも放射線照射の影響が強く疑われた。

同時併用化学放射線療法の際に肺臓炎を予測する因子として、線量体積ヒストグラムより得られるV20の有用性が報告されている。発症のリスクを下げるためには、放射線治療計画においてV20が25%を超えないように治療を計画することが推奨されている。⁸ 本症例のV20は17.9%で、推奨範囲内であった。

放射線肺臓炎急性期の病理像では血管内皮細胞障害による毛細血管閉塞、リンパ球・形質細胞などの炎症性細胞の浸潤による肺胞隔壁の肥厚、肺胞の狭小化がみられ、画像所見では本症例に認めたように照射範囲に一致した浸潤影を呈し、臨床的には器質性肺炎に類似する。^{9,10} 急性期を過ぎると病理学的には特発性肺線維症で見られるような肺胞腔の消失、コラーゲンの沈着が生じ、肺容積は縮小、線維化期に移行する。一方、ICIによる肺障害については詳細な発症機序は明らかになっていないが、¹¹ Larsenらは障害パターンや程度の異なる9症例を報告した。報告では病理学的には9例全てに泡沫状マクロファージや肺胞上皮細胞の空胞化がみられ、多くの症例は器質性肺炎の所見を呈していたが、びまん性肺胞傷害の所見も1例にみられた。¹² 症例により障害の程度は様々ではあるが、放射線肺臓炎とICIによる肺障害の病態には類似する点があり、本症例の病理組織での検討でも両者の判別は困難であった。ICIによる肺障害は両側肺に生じることが多いが、本症例では片側にみられた。壊死した範囲は、照射範囲に一致しており、放射線性肺臓炎とICIによる肺障害の、両病態が重なり著しい炎症性変化を生じた可能性がある。新たな治療法の組み合わせは、従来の治療では経験しない有害事象を生じる可能性があり、さらなる症例の集積が望まれる。

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60回日本肺癌学会学術集会 (2019年12月、大阪) で発表した。

REFERENCES

1. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, Vicente D, Murakami S, Hui R, et al. Durvalumab after chemoradiotherapy in stage III non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2017; 377:1919-1929.
2. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, Vicente D, Murakami S, Hui R, et al. Overall survival with durvalumab after

- chemoradiotherapy in stage III NSCLC. *N Engl J Med*. 2018;379:2342-2350.
3. 日本肺癌学会, 編集. 肺癌診療ガイドライン. 2019年度版. 金原出版; 2019.
 4. Furuse K, Fukuoka M, Kawahara M, Nishikawa H, Takada Y, Kudoh S, et al. Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with mitomycin, vindesine, and cisplatin unresectable stage III non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 1999;17:2692-2699.
 5. Curran WJ Jr, Paulus R, Langer CJ, Komaki R, Lee JS, Hauser S, et al. Sequential vs. concurrent chemoradiation for stage III non-small cell lung cancer: randomized phase III trial RTOG 9410. *J Natl Cancer Inst*. 2011;103:1452-1460.
 6. Hanna N, Neubauer M, Yiannoutsos C, McGarry R, Arseneau J, Ansari R, et al. Phase III study of cisplatin, etoposide, and concurrent chest radiation with or without consolidation docetaxel in patients with inoperable stage III non-small-cell lung cancer: the Hoosier Oncology Group and U.S. Oncology. *J Clin Oncol*. 2008;26:5755-5760.
 7. アストラゼネカ, 編集. イミフィンジ市販直後調査. 2019.
 8. Tsujino K, Hirota S, Endo M, Obayashi K, Kotani Y, Satouchi M, et al. Predictive value of dose-volume histogram parameters for predicting radiation pneumonitis after concurrent chemoradiation for lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003;55:110-115.
 9. 辻野佳世子. 放射線肺臓炎: 放射線腫瘍医の視点から. 肺癌. 2019;59:333-341.
 10. Park KJ, Chung JY, Chun MS, Suh JH. Radiation-induced lung disease and the impact of radiation methods on imaging features. *Radiographics*. 2000;20:83-98.
 11. 宮脇英里子, 鈿持広知. 免疫チェックポイント阻害薬の肺障害. 癌と化学療法. 2018;45:1021-1026.
 12. Larsen BT, Chae JM, Dixit AS, Hartman TE, Peiker T, Roden AC. Clinical and Histopathologic Features of Immune Checkpoint Inhibitor-related Pneumonitis. *Am J Surg Pathol*. 2019;43:1331-1340.