

CASE REPORT

ペムブロリズマブ長期奏効後に肺癌再発と薬剤性肺障害を同時に認めた 1 例

尾下豪人<sup>1</sup>・高橋達紀<sup>1</sup>・妹尾美里<sup>1</sup>・  
船石邦彦<sup>1</sup>・三玉康幸<sup>1</sup>・奥崎 健<sup>1</sup>

**A Case of Concurrent Lung Cancer Recurrence and Pembrolizumab-induced Lung Injury After a Long-term Response to Pembrolizumab**

Hideto Oshita<sup>1</sup>; Tatsuki Takahashi<sup>1</sup>; Misato Senoo<sup>1</sup>;  
Kunihiko Funaiishi<sup>1</sup>; Yasuyuki Mitama<sup>1</sup>; Ken Okusaki<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Internal Medicine, Mihara Medical Association Hospital, Japan.

**ABSTRACT** — **Background.** A long-term clinical response is sometimes seen in patients with lung cancer treated with immune checkpoint inhibitors. However, immune-related adverse events, such as drug-induced lung injury, may also occur in the long run. **Case.** A 71-year-old man had been administered pembrolizumab for lung adenocarcinoma for the past 2 years, and his lung cancer had almost disappeared. However, chest computed tomography revealed new infiltrative shadows in the upper and lower lobes of the left lung. Furthermore, adenocarcinoma cells were detected in specimens collected by bronchoscopy from the upper lobe lesions. Because of the rapid expansion of the infiltrates after pembrolizumab withdrawal, corticosteroid therapy was initiated, which led to the disappearance of nearly all of the infiltrates except for a nodule in the left upper lobe. The patient was therefore diagnosed with recurrent lung cancer coexisting with delayed pembrolizumab-induced lung injury. **Conclusion.** In some cases, it is difficult to distinguish between recurrent lung cancer and drug-induced lung injury based solely on imaging findings; a pathological examination of specimens obtained by bronchoscopy and the response to steroids should therefore also be considered when making a diagnosis.

(JLCC. 2020;60:1007-1011)

**KEY WORDS** — Drug-induced lung injury, Immune checkpoint inhibitor (ICI), Pembrolizumab

Corresponding author: Hideto Oshita.

Received August 1, 2020; accepted September 4, 2020.

**要旨** — **背景.** 免疫チェックポイント阻害薬では一部の症例で長期奏効例がみられる。しかし、薬剤性肺障害などの免疫関連有害事象も遅発性に生じうる。**症例.** 患者は71歳の男性。2年前から左下葉原発肺腺癌に対してペムブロリズマブを投与され、病変はほぼ消失した。胸部CTで左肺の上葉と下葉に新規陰影が出現し、気管支鏡にて左上葉病変から腺癌細胞を検出した。ペムブロリズマブ休薬後も浸潤影の拡大を認めたため、ステロイド

薬を開始したところ、左上葉結節影を除いて浸潤影はほぼ消退した。肺癌再発と遅発性薬剤性肺障害を同時に生じたと考えられた。**結論.** 画像所見だけでは肺癌再発と薬剤性肺障害の鑑別が難しいことがあり、気管支鏡検査による病理学的検討やステロイドへの反応性などを参考に慎重に判断する必要がある。

**索引用語** — 薬剤性肺障害, 免疫チェックポイント阻害薬, ペムブロリズマブ

<sup>1</sup>三原市医師会病院内科。  
論文責任者：尾下豪人。

受付日：2020年8月1日，採択日：2020年9月4日。

## 緒言

近年、肺癌に対して使用されるようになった免疫チェックポイント阻害薬（immune checkpoint inhibitor：ICI）では、3～5%で肺障害を生じ、致死的になることもある。<sup>1,3</sup> Delaunay らの報告によれば、投与開始から肺障害発症までの範囲は0.2～27.4ヶ月と幅広く、<sup>2</sup> 遅発性に生じることもあるため、一部にみられる長期奏効例<sup>4</sup> においても注意が必要である。

肺癌の薬物療法中に陰影の悪化を認めた場合、肺癌増悪なのか薬剤性肺障害なのかの鑑別が難しいこともある。我々は抗PD-1抗体であるペムブロリズマブ（pembrolizumab）の長期奏効後に、肺癌再発と薬剤性肺障害を同時に生じた肺癌の1例を経験した。ICIの長期奏効例における薬剤性障害や再発パターンについては、まだ十分に知見が集積されておらず、貴重な症例と考えられたため報告する。

## 症例

症例：71歳、男性。

主訴：なし。

現病歴：20XX-2年4月に左肺下葉S<sup>8</sup>原発の低分化腺癌（cT4N3M1a, stage IVA）と診断された。PD-L1の発現が100%だったため、ペムブロリズマブを開始されたところ著効し、原発病変はほぼ消失した（Figure 1）。ペムブロリズマブを36コースまで継続した20XX年5月のCT検査で、左肺の上葉と下葉に新たな浸潤影が出

現していた。原因精査の気管支鏡検査目的で入院となった。

既往歴：脊柱管狭窄症。

併存症：2型糖尿病。

薬剤歴：約2年前からエソメプラゾール 20 mg/day、シタグリプチン 25 mg/day を内服中。ペムブロリズマブは入院13日前が最終投与。

家族歴：特記事項なし。

生活歴：喫煙は10～20本/日を49年間（69歳まで）。

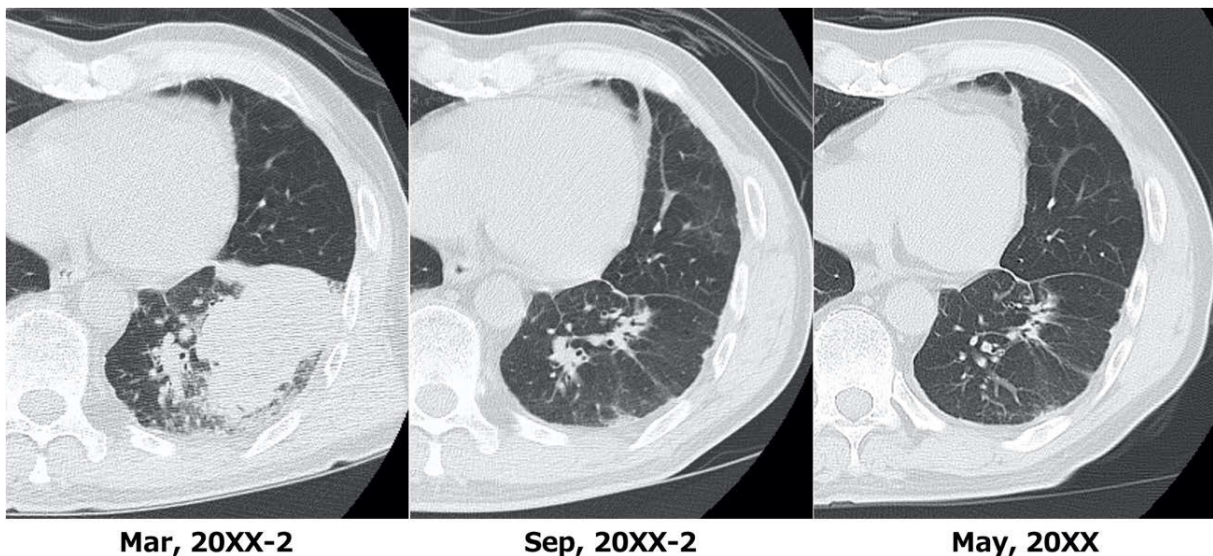
職業は建設業（アスベスト曝露なし）。

入院時身体所見：身長166 cm、体重60 kg、体温35.3℃、血圧135/88 mmHg、呼吸数18回/分、脈拍86回/分・整、SpO<sub>2</sub> 98%（室内気）。胸部の聴診では呼吸音清、心雑音なし。その他に異常所見は認めない。

入院時検査所見（Table 1）：白血球は正常範囲、CRPは軽度上昇のみであった。KL-6が上昇していた。

入院時画像所見：胸部単純X線では左上肺野末梢側に結節影を認めた（Figure 2）。胸部CTでは左S<sup>3</sup>の胸膜直下に結節様の浸潤影を、左S<sup>6</sup>に浸潤影を認めた（Figure 3a）。

臨床経過：ペムブロリズマブによる薬剤性肺障害を疑ったが、左S<sup>3</sup>の陰影はその形状から肺癌再発の可能性も考えられた。第1病日に気管支鏡検査を施行し、左B<sup>6a</sup>、左B<sup>3a</sup>から擦過を行ったところ、左B<sup>3a</sup>からの検体のみ迅速細胞診が陽性であった。鉗子挿入が容易であった左B<sup>3a</sup>からは生検を試みたが十分量の組織が採取できず、検査を終了した。合併症はなく、第2病日に退院



**Figure 1.** Chest computed tomography (CT) findings before lung cancer recurrence. Chest CT at the diagnosis of lung cancer showed a primary tumor in the left lower lung lobe with pleural dissemination (a). After pembrolizumab therapy, the primary tumor had almost disappeared (b, c).

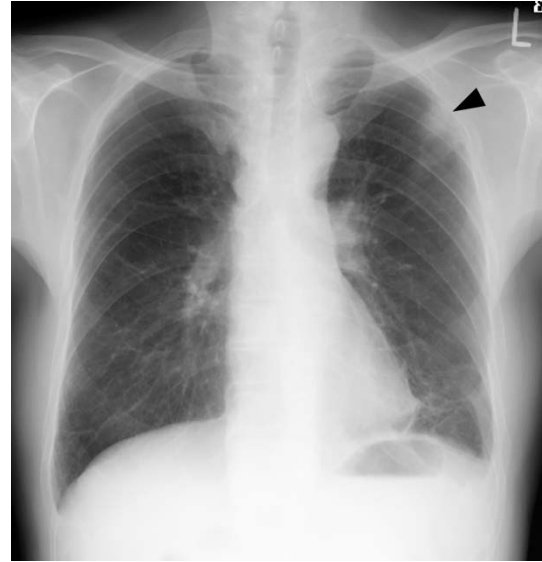
**Table 1.** Laboratory Findings on Admission

Hematology		Biochemistry and serology	
WBC	4,970/ $\mu$ l	TP	7.4 g/dl
Neu	64.9%	ALB	3.9 g/dl
Lym	23.1%	T-Bil	0.6 mg/dl
Eos	6.2%	AST	16 U/l
Mono	5.6%	ALT	10 U/l
RBC	$404 \times 10^4$ / $\mu$ l	LDH	185 U/l
Hb	13.5 g/dl	Na	141 mEq/l
Plt	$25.6 \times 10^4$ / $\mu$ l	K	4.4 mEq/l
		Cl	106 mEq/l
		BUN	13 mg/l
		Cre	0.79 mg/dl
		Glucose	168 mg/dl
		HbA1c	6.3%
		CRP	0.38 mg/dl
		KL-6	632 U/ml
		CEA	3 ng/ml
		CYFRA	1.5 ng/ml

とした。細胞診の最終診断でも左 B<sup>3a</sup> の擦過検体のみ class V であり、2 年前の診断時に左 B<sup>8</sup> から採取された検体と同様の低分化腺癌であった (Figure 4)。左 S<sup>3</sup> の病変は肺癌の再発と診断し、左 S<sup>6</sup> の病変はペムプロリズマブによる薬剤性肺障害を疑った。ペムプロリズマブは休薬としたが、第 13 病日の再診時に浸潤影の増強を認め (Figure 3b)、KL-6 が 907 U/ml、CRP が 4.6 mg/dl と上昇していた。感染徴候が乏しいため、薬剤性肺障害の増悪と判断し、再入院のうえ、プレドニゾロン (prednisolone : PSL) 30 mg/day を開始した。浸潤影は消退傾向となったため、PSL を漸減した。肺癌再発に対して、第 23 病日から二次治療としてカルボプラチン/ペメトレキセド/ペバシズマブ併用療法を開始し、2 コース終了時点の CT では軽度縮小を認め (Figure 3c)、stable disease と判定した。PSL は 7.5 mg/day まで減量しているが、薬剤性肺障害の再燃を認めていない。

## 考 察

本症例は ICI の長期奏効中、原発病変とは異なる部位に複数の新規陰影を認め、気管支鏡検査にて左 S<sup>3</sup> の病変から肺癌細胞を検出した。細胞診のみの検討であるため、再発か新規発癌かの確定は困難だったが、2 年前と腫瘍細胞の形態が類似していることから再発と考えた。一方、左 S<sup>6</sup> の病変からは肺癌細胞を検出できなかった。従来の気管支鏡による肺野末梢型肺癌に対する擦過細胞診の感度は 54% と報告されており、<sup>5</sup> 偽陰性の可能性が否定できなかったものの、その後のステロイド薬への反応性から薬剤性肺障害に矛盾しなかった。なお、肺野末梢型肺癌に対してはガイドシース併用気管支腔内超音波断層法



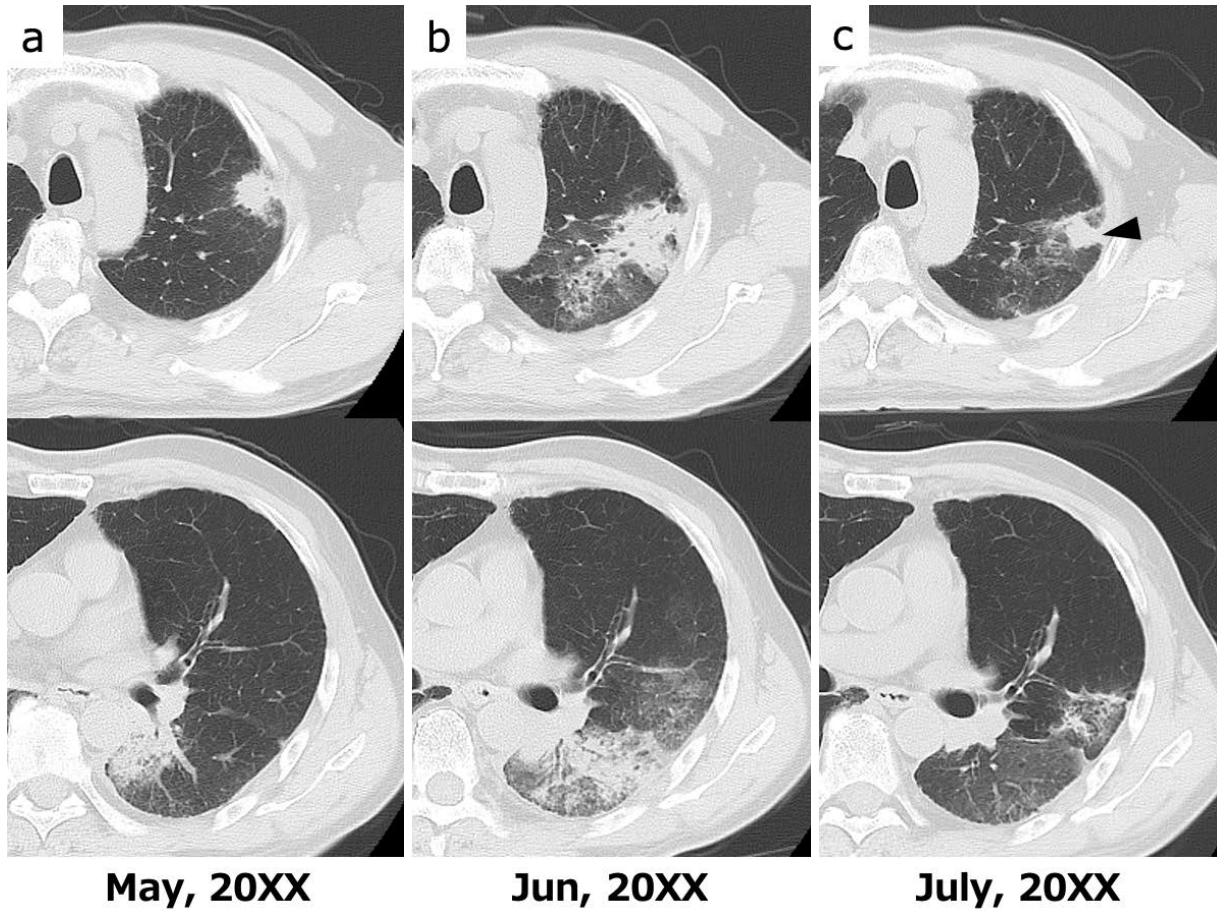
**Figure 2.** Chest X-ray on admission. A nodular shadow was observed in the left upper lung field (arrowhead).

が普及し、診断率が向上している。<sup>6</sup> 残念ながら当院では未導入であったが、本症例でも同法が実施できていれば病変部からのより確実な組織採取が可能となり、詳細に病態を把握し得たと考えられる。

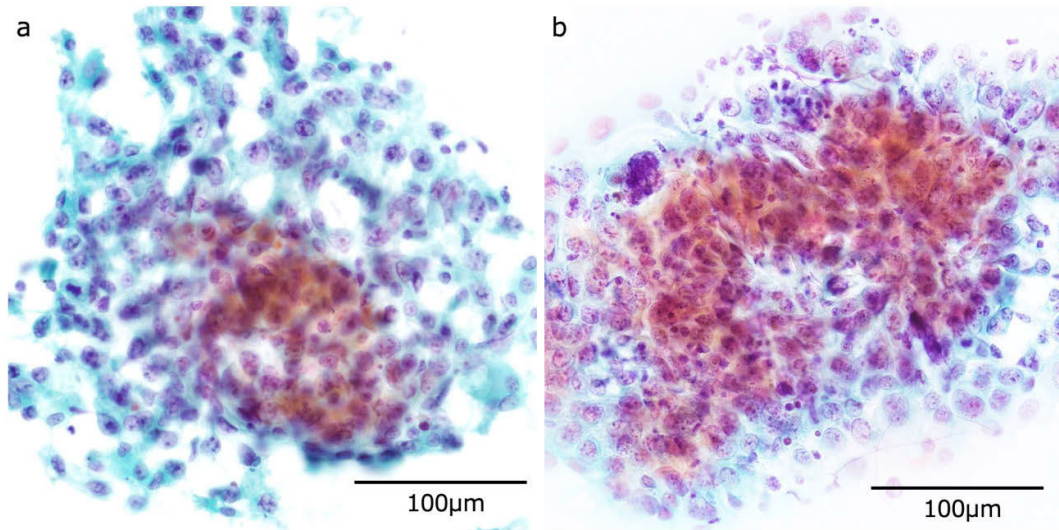
肺癌の病勢評価は画像所見が基本だが、特に本症例のような器質化肺炎パターンの薬剤性肺障害を生じた場合、画像所見だけでは肺癌病変との鑑別が難しいことがある。腫瘍マーカーは病勢評価の一助にはなるものの、その精度は十分ではなく、<sup>7</sup> 本症例でも CEA 上昇は認めなかった。画像所見のみで判断困難な症例では、気管支鏡検査による病理学的検討、ステロイドへの反応性、KL-6 を含む検査値の推移などから総合的に判断する必要がある。

本症例の経過において特異な点は、それまで薬剤性肺障害を認めなかったにもかかわらず、再発と時期を同じくして肺障害が出現したことである。ICI による薬剤性肺障害の特徴として、約 1/3 に非従来型と呼ばれる、①腫瘍周囲の陰影出現 (peritumoral infiltration)、②放射線肺炎周囲の陰影出現、③患側優位の肺障害出現、④既存肺感染症の増悪、といった画像パターンが知られている。<sup>8</sup> ICI の長期奏効例における薬剤性肺障害についての検討はまだ少ないが、本症例でも患側優位の陰影に加えて、S<sup>3</sup> の再発病変周囲に出現した浸潤影は peritumoral infiltration に合致する画像所見であった (Figure 3b)。再発腫瘍に対して、新たに何らかの免疫反応が生じたことを示唆しており、どのような組織所見や気管支肺胞洗浄液所見が得られるのか興味深かったが、複数肺葉





**Figure 3.** Chest computed tomography (CT) findings after lung cancer recurrence. CT before bronchoscopy showed areas of consolidation in the left upper and lower lobes (a) with rapid progression (b). The areas of consolidation had virtually disappeared following corticosteroid therapy, except for a nodule in the left upper lobe (arrowhead) (c).



**Figure 4.** Results from brushing cytology. Clusters of atypical cells suggesting adenocarcinoma could be observed at the initial diagnosis (a) and after lung cancer recurrence (b) (Papanicolaou stain,  $\times 40$ ).

への侵襲的処置のリスクを危惧し、十分な検討が行えなかった。

以上、ペムプロリズマブの長期奏効例において、肺癌再発と同時期に薬剤性肺障害を生じた1例を報告した。画像所見だけでは肺癌再発と薬剤性肺障害の鑑別が難しいことがあり、様々な臨床所見から総合的に判断する必要がある。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

## REFERENCES

1. 大泉聡史. 免疫チェックポイント阻害剤による肺癌治療と有害事象対策について. *肺癌*. 2016;56(Suppl):972-976.
2. Delaunay M, Cadranet 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.
3. 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.
4. Gettinger SN, Horn L, Gandhi L, Spigel DR, Antonia SJ, Rizvi NA, et al. Overall Survival and Long-Term Safety of Nivolumab (Anti-Programmed Death 1 Antibody, BMS-936558, ONO-4538) in Patients with Previously Treated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 2015;33:2004-2012.
5. Rivera MP, Mehta AC, Wahidi MM. Establishing the Diagnosis of Lung Cancer: Diagnosis and Management of Lung Cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2013;143(Suppl):e142S-e165S.
6. 佐藤 昂, 渡部 聡, 岡島正明, 石川大輔, 田中知宏, 野崎幸一郎, 他. 肺末梢病変に対する EBUS-GS を用いた気管支鏡検査の有用性の検討. *気管支学*. 2014;36:456-460.
7. Holdenrieder S, Wehnl B, Hettwer K, Simon K, Uhlig S, Dayyani F. Carcinoembryonic antigen and cytokeratin-19 fragments for assessment of therapy response in non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Br J Cancer*. 2017;116:1037-1045.
8. Baba T, Sakai F, Kato T, Kusumoto M, Kenmotsu H, Sugiura H, et al. Radiologic features of pneumonitis associated with nivolumab in non-small-cell lung cancer and malignant melanoma. *Future Oncol*. 2019;15:1911-1920.