

CASE REPORT

肺扁平上皮癌に対してニボルマブの長期投与後に発症した再発性多発軟骨炎の1例

有里仁希¹・大畑善寛¹・佐藤未来¹・
竹藪公洋¹・飛岡弘敏²

A Case of Relapsing Polychondritis After Long-term Administration of Nivolumab in Lung Squamous Cell Carcinoma

Hitoki Arisato¹; Yoshihiro Ohata¹; Miki Sato¹;
Kimihiro Takeyabu¹; Hiroto Tobioka²

¹Department of Respiratory Medicine, ²Department of Diagnostic Pathology, Otaru Kyokai Hospital, Japan.

ABSTRACT — **Background.** Although various immune-related adverse events (irAEs) have been reported following the administration of immune-checkpoint inhibitors, relapsing polychondritis (RP) is an extremely rare one. **Case.** A 61-year-old man was diagnosed with lung squamous cell cancer (cT2bN3M0, cStage IIIB) with a high tumor expression of PD-L1 (tumor proportion score >90%). He underwent 6 courses of pembrolizumab as first-line chemotherapy and showed a partial response. However, we had to discontinue this treatment owing to the occurrence of intractable pneumothorax. After he recovered from the pneumothorax, we conducted second-line chemotherapy with carboplatin and nab-paclitaxel and third-line chemotherapy with 29 courses of nivolumab, resulting in a partial response. Subsequently, he complained of spontaneous tenderness of the bilateral ribs and dyspnea in the supine position. There were no abnormal findings on either abdominal computed tomography (CT), gastrointestinal endoscopy, or colonoscopy. However, fluorodeoxyglucose (FDG)-positron emission tomography (PET)/CT revealed the prominent accumulation of FDG in the tracheobronchial trees, costal cartilages, and nasal septum. Furthermore, we noted an increased thickness of the bronchial wall on contrast-enhanced CT. A biopsy of the costal cartilage revealed lymphocyte infiltration and granuloma reaction. Given these findings, we diagnosed him with RP. After the administration of corticosteroids, the thickness of the bronchial wall decreased, and his subjective symptoms improved. **Conclusion.** We experienced a rare case of RP induced by nivolumab. FDG-PET/CT was useful in its diagnosis.

(JLCC. 2021;61:315-321)

KEY WORDS — Lung cancer, Nivolumab, Immune-related adverse event (irAE), Relapsing polychondritis, FDG-PET/CT

Corresponding author: Kimihiro Takeyabu.

Received December 25, 2020; accepted March 31, 2021.

要旨 — **背景.** 免疫チェックポイント阻害薬による多様な免疫関連有害事象 (irAE) が各種悪性腫瘍で報告されているが、再発性多発軟骨炎は稀である。 **症例.** 61歳男性。肺扁平上皮癌 (cT2bN3M0, cStage IIIB), PD-L1 >90% (22C3抗体) と診断し、Pembrolizumabを6コース投与し、PRとなった。左難治性気胸で治療中断後、2nd-lineでCarboplatin+Nab-paclitaxelを投与し、その後3rd-lineでNivolumabを29コース投与しPRで

あったが、前胸部の肋骨の自発痛と仰臥位での呼吸困難が出現した。腹部CTや消化管内視鏡では異常を認めなかったが、FDG-PET/CTでの気管周囲や肋軟骨、鼻中隔に沿ったFDGの強い集積、および造影CTでの気管壁肥厚を認めた。肋軟骨生検でリンパ球浸潤と肉芽反応を認め、再発性多発軟骨炎と診断した。ステロイド治療を開始後、気管壁肥厚や自覚症状は改善し、経過観察中である。 **結論.** NivolumabのirAEと考えられる稀な再発

性多発軟骨炎を経験した。FDG-PET/CTが疾患の発見に有用であった。

はじめに

抗PD-1抗体であるNivolumabは肺癌をはじめとする種々の悪性腫瘍において、重要な免疫チェックポイント阻害薬 (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) の報告があり注意を要する。また、再発性多発軟骨炎 (relapsing polychondritis: RP) は耳介や鼻梁、気管などの軟骨に反復する炎症を起し、進行性の破壊を来す稀な疾患である。RPの病態・病因は未だに不明なことが多く、ICIによるRPは稀である。今回我々は、Nivolumabの投与を契機に発症したRPの症例を経験した。RPは日常臨床でその疾患を想起しにくく、診断の遅れから致命的になるケースもある。今回の症例では、FDG-PET/CTがその診断に有用で、かつステロイド治療により寛解を得ることができた。

症例

症例: 61歳, 男性。

主訴: 前胸部痛, 呼吸困難, 喀痰排出困難。

既往歴: 気管支喘息。

喫煙歴: 20~40本/日 (20歳から57歳まで)。

飲酒歴: 日本酒2合/日。

アレルギー歴: なし。

粉塵吸入歴: なし。

現病歴: 近医撮像の胸部X線写真にて左肺野に腫瘤影を認め、当科紹介となった。胸部CTにて左S³に44×33mm大の腫瘤影と縦隔リンパ節腫大を認め、全身精査の結果、肺扁平上皮癌cT2bN3M0, cStage IIIB (肺癌取扱い規約第8版), PD-L1 >90% (22C3抗体) の診断となった。広域な放射線照射による肺臓炎が懸念されたため根治的放射線療法は行わず、1st-lineとしてPembrolizumab (200 mg/body) を3週毎に6コース施行し、CT上PRの効果が得られ、irAEも認めず経過していた。その後、左難治性気胸を来したが、胸腔ドレーン挿入にて保存的に改善した。縦隔・肺門リンパ節腫大を認めたため、2nd-lineとして細胞傷害性抗癌剤 (Carboplatin + Nab-paclitaxel) を2コース導入した。しかし、PDとなったため3rd-lineとしてNivolumab (240 mg/body) を2週毎に12コース行い、PRが得られた。さらにNivolumabを継続し、縦隔リンパ節 (#2R, #7) の軽度増大を認めたが、SDを維持しており27コースまで継続

索引用語——肺癌, ニボルマブ, 免疫関連有害事象 (irAE), 再発性多発軟骨炎, FDG-PET/CT

した。27コース目投与時からCRP 6.09 mg/dlと炎症反応が上昇し、咽頭痛や湿性咳嗽も出現したが、胸部CTでは明らかな肺炎像は認めなかった。耳鼻咽喉科を受診したが明らかな異常所見は認めなかった。抗菌薬投与で一時的に症状は軽減したが、その後炎症反応はさらに上昇し、30コース目予定日にはCRP 12.13 mg/dlとなった。胸部CTや尿所見から細菌性肺炎や尿路感染症は否定的で、irAEの可能性を考えNivolumabを中止した。その後、咳嗽で増悪する前胸部下肋骨の疼痛、仰臥位での呼吸困難、喀痰排出困難などが出現した。胸部・腹部CT、消化管内視鏡検査でも原因は明らかとはならず、骨転移の可能性など考慮し、FDG-PET/CTを撮像した。気管軟骨周囲、両側肋軟骨、鼻中隔に一致したFDGの強い集積を認め、その分布から多発軟骨炎が疑われた。気管壁の肥厚が経時的に増強し、精査・治療目的に入院となった。

入院時現症: Performance Status (PS) 1, 身長164.0 cm, 体重57.8 kg, BMI 21.5 kg/m², SpO₂ 98% (室内気), 脈拍103/分, 体温36.3°C, 血圧118/70 mmHg, 意識清明。若干の喘鳴が全肺野に聴取され、前胸部肋骨に自発痛を認めた。耳介や鼻梁に明らかな変形は見られなかった。

入院時検査所見:

<採血所見 (Table 1, Figure 1)>

CRP 10.74 mg/dlと炎症反応を認めた。

<画像所見>

・胸部X線: 左中肺野縦隔側に腫瘤影を認めた (Figure 2)。

・胸部CT: 左上葉肺門部の原発巣や多発縦隔リンパ節転移は、26コース終了時のCTと比較し、増大傾向にあった。気管壁は肥厚しているものの、気管内腔は保たれていた。

・FDG-PET/CT: 左上葉肺門部にSUVmax = 20.35と強いFDG集積を伴う腫瘤を認め、その他縦隔リンパ節にFDGの集積亢進を認めた。気管周囲 (Figure 3A, 3B) や両側肋軟骨 (Figure 3C), 鼻中隔に沿って著明なFDG集積も認めた (Figure 3D)。

・気管支鏡検査: 気管支粘膜の浮腫状肥厚を認め、輪状軟骨は確認できなかった (Figure 4A, 4B)。

・呼吸機能検査: VC 2.85 l, %VC 75.8%, FEV_{1.0} 1.30 l, %FEV_{1.0} 42.6%, FEV_{1.0%} 47.8%であり、著明な閉塞性換気障害を伴う混合性換気障害を認めた。フローボリューム曲線は下に凸であり、呼気早期にnotchを伴っ

Table 1. Laboratory Data

<CBC>		<Biochemistry>		<Sugar Metabolism>	
WBC	7830/ μ l	AST	16 IU/l	HbA1c	5.6%
Neu	79.4%	ALT	16 IU/l	BS	125 mg/dl
Lym	12.5%	LDH	169 IU/l	<Auto-Antibody>	
Eos	2.4%	ALP	165 IU/l	RF	8 IU/ml
Baso	0.1%	γ GTP	34 U/l	CH-50	27 U/ml
Mono	5.6%	CK	63 U/l	Anti-Nuclear Ab	40 \times
RBC	294 $\times 10^4$ / μ l	UA	4.7 mg/dl	Anti-SSA Ab	(-)
Hb	8.2 g/dl	BUN	11.0 mg/dl	Anti-Scl70 Ab	(-)
Plt	51.4 $\times 10^4$ / μ l	Cre	0.63 mg/dl	Anti-CCP Ab	0.5 U/ml
<Coagulation>		Na	139 mEq/l	Anti-ARS Ab	(-)
PT-INR	1.26	K	4.5 mEq/l	MPO-ANCA	(-)
APTT	38.6 sec	Cl	103 mEq/l	PR3-ANCA	(-)
FIB	601 mg/dl	Ca	8.0 mg/dl	Anti-Collagen Type II	N.D. OD _{490/650}
FDP	5 μ g/ml	CRP	10.74 mg/dl		
<Biochemistry>		<Immunology>			
T-Bil	0.2 mg/dl	FT4	1.0 ng/dl		
D-Bil	0.1 mg/dl	TSH	0.4 μ IU/ml		
TP	6.2 g/dl				
Alb	2.7 g/dl				

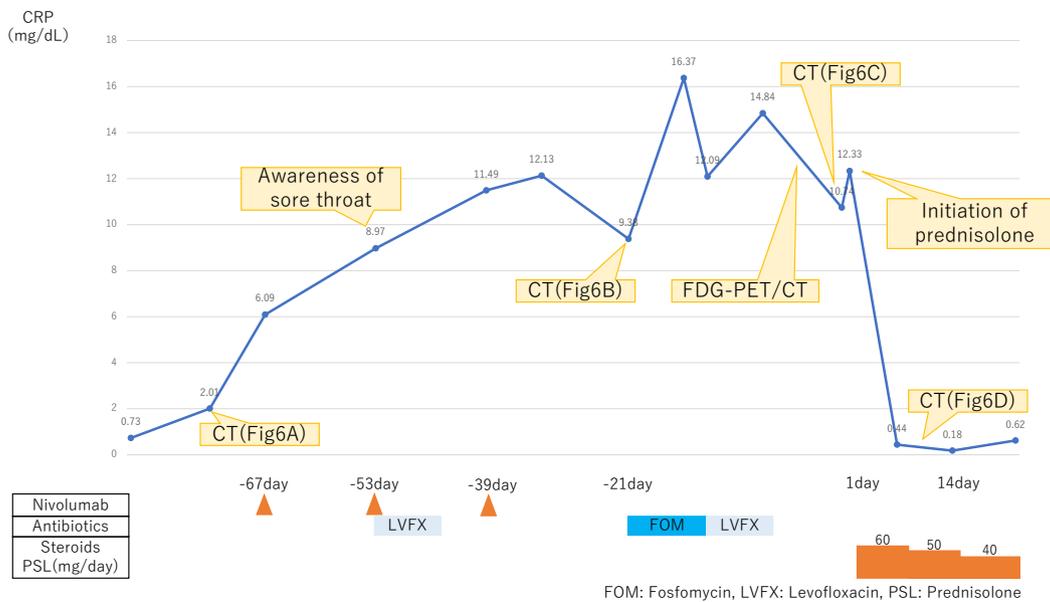


Figure 1. Changes in blood test results over time and treatment performed for the patient.

ていた。

<組織所見>

・気管分岐部組織生検：軽度のリンパ球浸潤を認める気管粘膜の小片であり、軟骨組織は認めなかった。悪性所見は認めなかった。

・右側第5肋骨の肋軟骨生検 (Figure 5)：線維性結合組織、横紋筋組織、脂肪組織、硝子軟骨組織の微小断片を認めた。線維性結合組織内に軽度のリンパ球浸潤と肉

芽反応を認めた。悪性所見は認めなかった。

入院後経過：Nivolumab 27 コース目投与時の CT では気管支壁肥厚は認めなかったが (Figure 6A), 30 コース目の投与予定日に撮像した CT では気管支壁の肥厚を認めており (Figure 6B), 入院前日に撮像した CT ではさらに気管支壁肥厚が増悪していた (Figure 6C). 入院前日に気管軟骨生検を行い、入院日に CT ガイド下肋軟骨生検を行った。気管支壁肥厚が増悪していたことから、軟

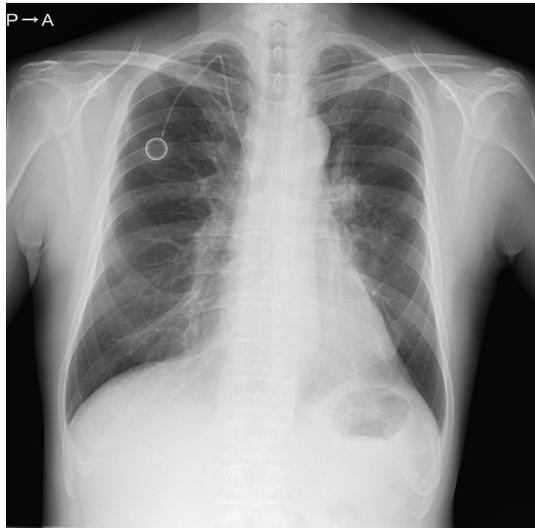


Figure 2. A chest radiograph showing a mass lesion in the left upper lobe.

骨炎疑いにて肋軟骨生検後よりプレドニゾロン (PSL) 60 mg/day にてステロイド治療を開始した. 気管軟骨は採取できなかったが, 肋軟骨生検にて肋軟骨周囲に炎症所見を認めることが後日判明し, RP の診断基準 (Table 2) を満たすことから, 同疾患の診断となった. 第7病日に胸部 CT を再度撮像したところ, 気管支壁肥厚が 5 mm から 3 mm へ軽減しており (Figure 6D), ステロイドの漸減に移行した. 第8病日より PSL 50 mg/day とし, 第15病日より PSL 40 mg/day とした. 第24病日に気管支鏡を再施行したところ, 気管粘膜の浮腫状変化は消失しており, 輪状軟骨が確認できる状態まで改善していたが (Figure 4C), 呼気時に著明に気管内腔が狭窄する様子は残存していた (Figure 4D). 第25病日からは PSL 35 mg/day に減量し, 第26病日に退院となった. ステロイド治療導入により, 呼吸機能検査では VC が 2.85 l から 3.22 l に, %VC が 75.8% から 85.2% に, FEV_{1.0} が 1.30 l から 1.61 l に, FEV_{1.0%} が 47.8% から 50.5% に改善した

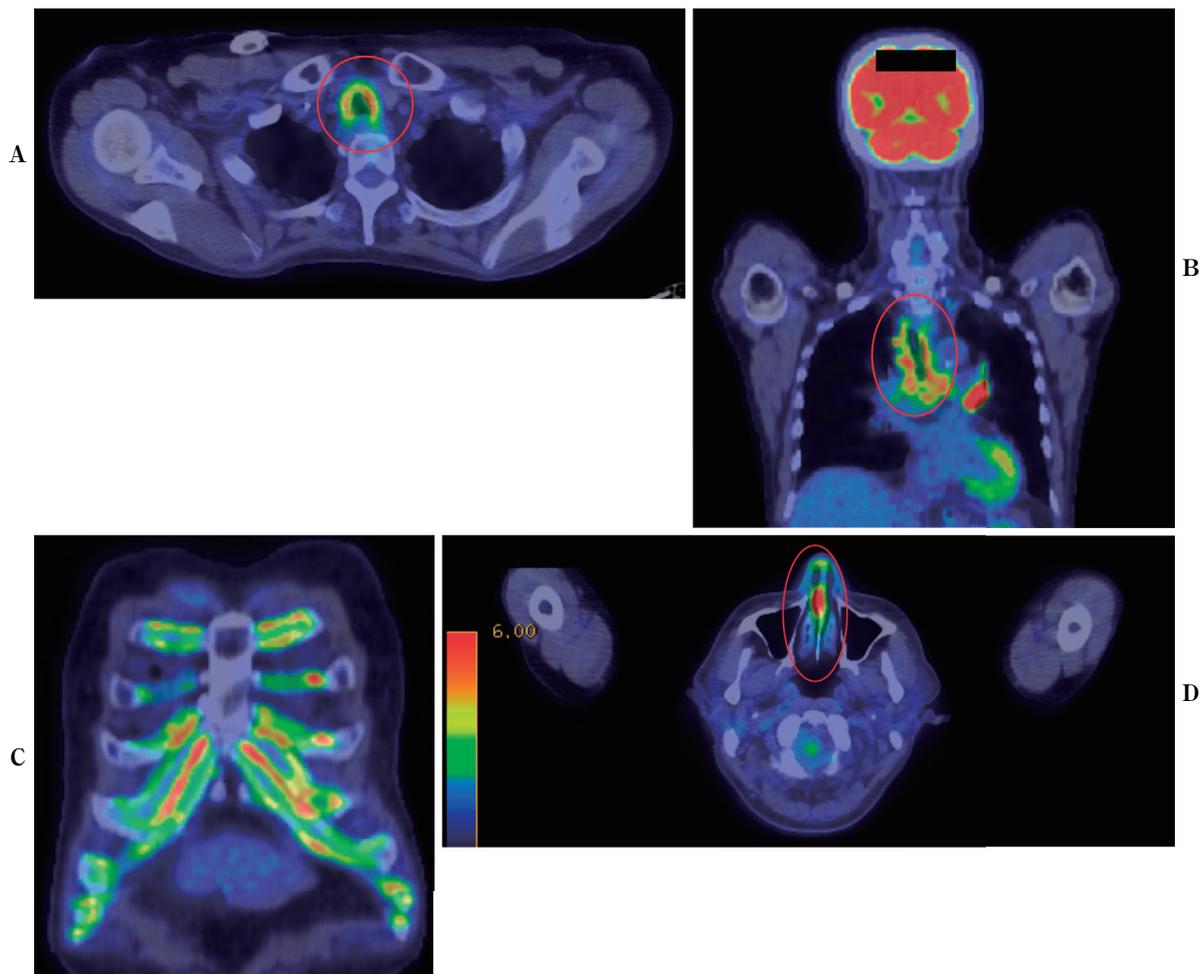


Figure 3. The axial and coronal images of FDG-PET/CT. The axial (A) (D), coronal (B) (C). There are noticeable FDG accumulation in the bronchial wall of the trachea (A) (B), the bilateral main bronchi (B), and bilateral costal cartilage (C). There is also noticeable FDG accumulation in the nasal septum (D).

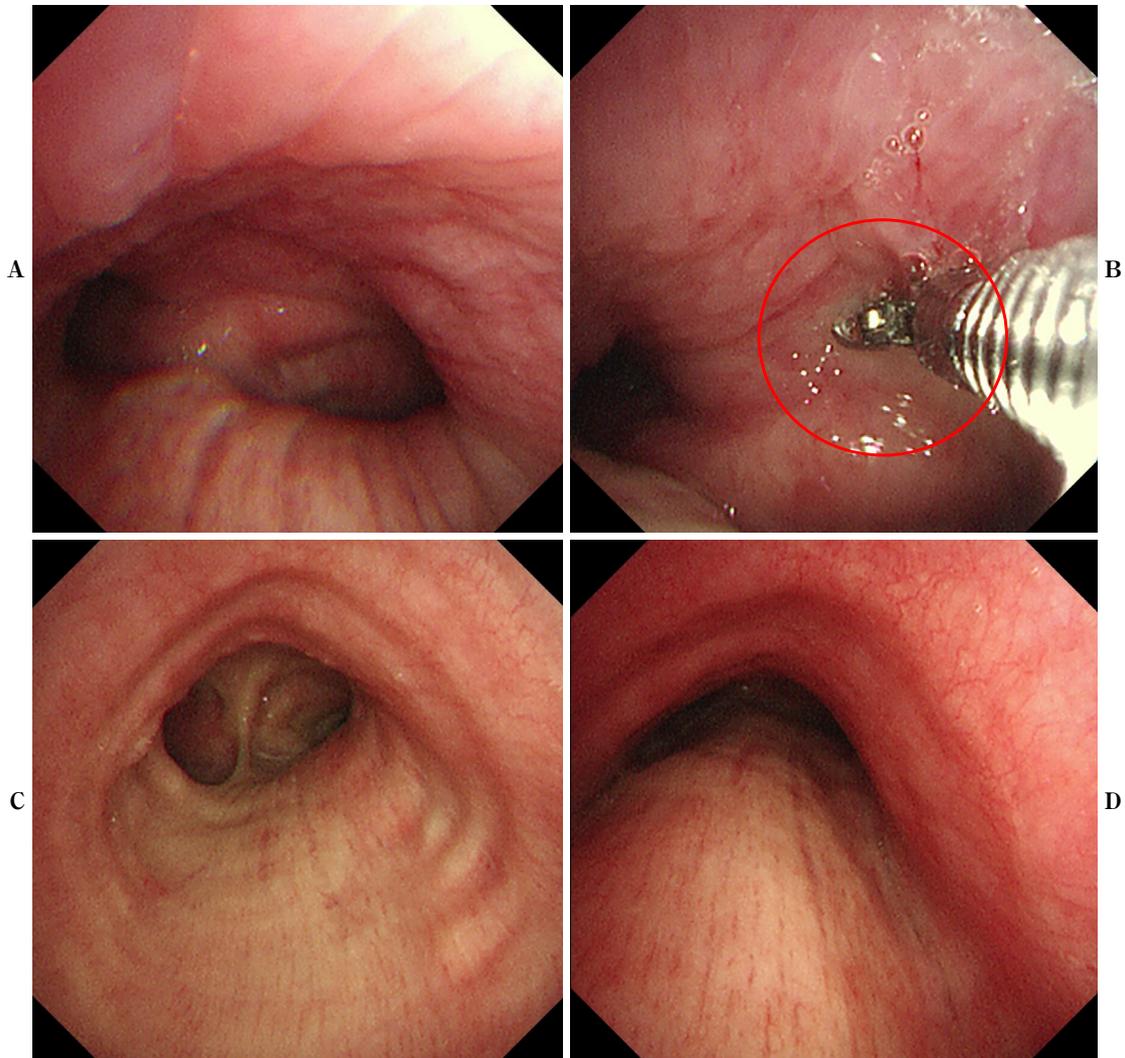


Figure 4. Bronchoscopic image of the trachea. Edematous changes in the tracheal mucous membrane can be seen before the initiation of treatment (A). A bronchial cartilage biopsy of the lesion was attempted (B, circle), but only bronchial membrane was collected. (C) Bronchoscopic image of the trachea. Edematous changes in the tracheal mucous membrane disappeared after the administration of corticosteroids. (D) Bronchoscopic image of the trachea. The trachea became prominently constricted at the time of expiration.

が、呼気早期の notch は依然として認めていた。自覚症状については、前胸部痛は改善したが、仰臥位での呼吸困難や喀痰排出困難は軽度残存していた。

考 察

ICI による irAE は、間質性肺炎や大腸炎など頻度の高いものから重症筋無力症や尿細管間質性腎炎など稀な副作用まで多岐にわたる。しかし、再発性軟骨炎での副作用は稀であり、森らの悪性黒色腫にニボルマブを使用し気管軟骨炎を発症した症例¹や Kuba らの下咽頭癌にニボルマブを使用し気管軟骨炎を発症した症例²が確認できる程度で、軟骨炎の報告は稀である。

RP は、耳介や鼻梁、気管などの軟骨に反復する炎症を起こし、進行性の破壊を来す疾患である。McAdam らが初めて臨床所見に基づいた診断基準を発表し、³ その後 Damiani と Levine によって改訂され、⁴ 現在は Damiani & Levine の診断基準が一般的に用いられている (Table 2)。本症例においても気道軟骨炎+組織所見から、Damiani & Levine の診断基準を満たすと考えられた。偶発的に RP を発症したか、irAE として RP を発症したかの区別は困難だが、長期の ICI 投与歴やステロイド反応性から irAE と判断した。診断基準は満たすが、RP に最も多い両側の耳介軟骨炎を認めず、⁵ 初診時に約 10% しか認めない喉頭から気管支の病変が先行したこ

とは、^{5,6} RP としては非典型的である。鼻中隔病変は、経過中 53% に認められ、ときに鼻出血を伴う。⁵ 本症例では、FDG-PET/CT において鼻中隔に FDG 集積を認めたが、肉眼的に鼻中隔に変形は認めなかった。本症例でも無治療で経過観察していれば、耳介軟骨炎などが後に発

症した可能性がないとはいえない。ただ、前景に立つ症状が喉頭から気管支にかけての病変であったという点では、RP として非典型的である。

RP は全身の軟骨構造を標的とした反復性の炎症を来す疾患であり、特に II 型コラーゲンに対する抗体の重要

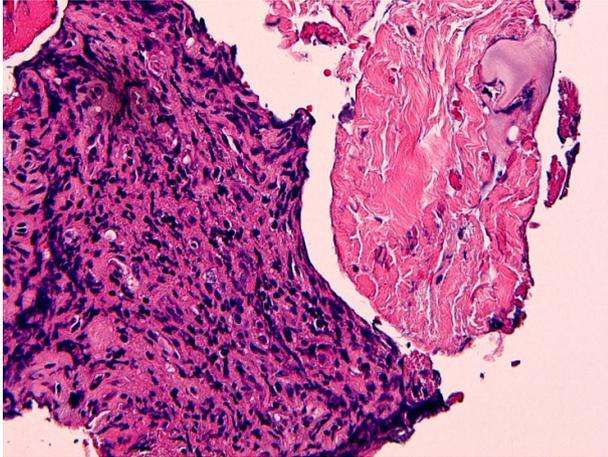


Figure 5. Pathological findings of the costal cartilage by a CT-guided needle biopsy.

Table 2. Diagnostic Criteria of Relapsing Polychondritis

- 1) auricular chondritis
- 2) nonerosive inflammatory polyarthritis
- 3) nasal chondritis
- 4) ocular inflammation
- 5) respiratory tract chondritis
- 6) audiovestibular damage

Suggested by McAdam (1976)

At least three clinical features from 1) to 6)

Suggested by Damiani and Levine (1979)

A) At least one of clinical features from 1) to 6)

+ histological confirmation

B) Two of clinical features from 1) to 6)

+ positive response to administration of corticosteroids or dapsone

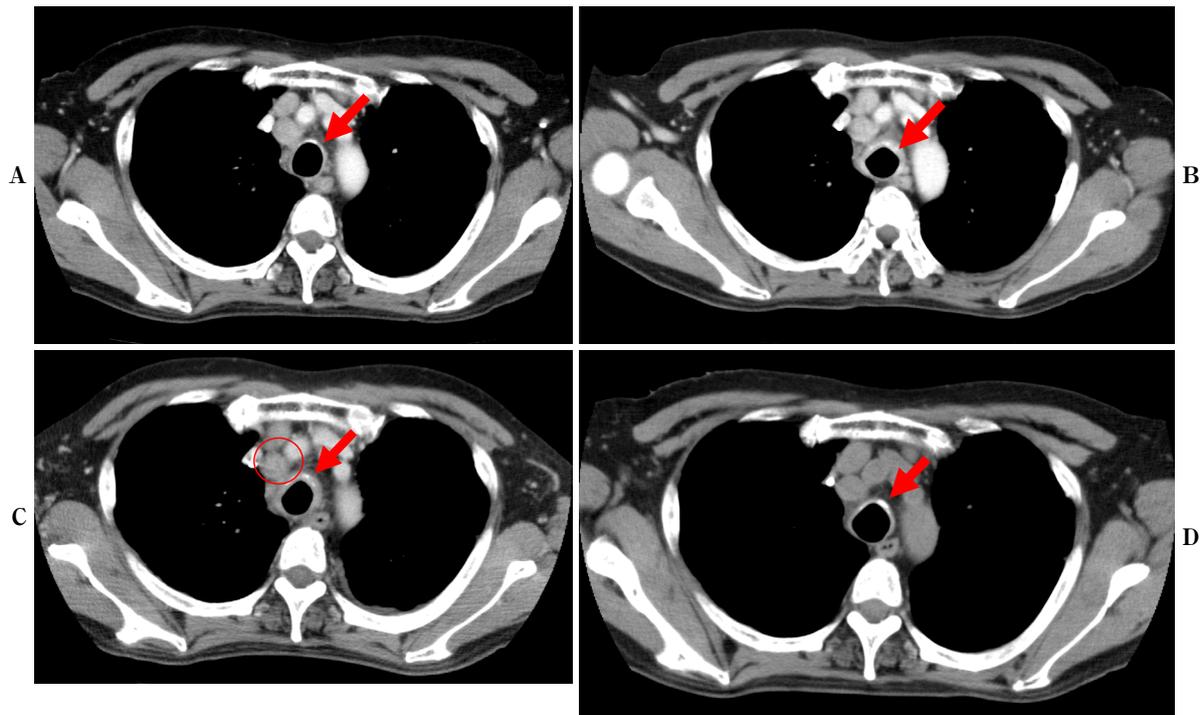


Figure 6. Axial image of the trachea on contrast-enhanced chest CT. The thickness of the bronchial wall with calcification at the anterior trachea was within the normal range just before the initiation of the 27th cycle of Nivolumab (arrow, **A**). However, it was increased at 4 days after the initiation of the 30th cycle of Nivolumab (arrow, **B**). The increased thickness of the bronchial wall could be seen at the initiation of corticosteroids (arrow, **C**), and swelling of the mediastinal lymph node (#2R) was noted (circle, **C**). The thickness of the bronchial wall had improved by 7 days after the initiation of corticosteroids (**D**).

性が指摘されている。活動性のある RP における抗 II 型コラーゲン抗体の陽性率は 1/3 程度であるが、⁷ 特異性は低く、現在国内では一般的には測定されていない。その他、約 30% にリウマチ性疾患や自己免疫疾患の合併が報告されており、発症に自己免疫機序が想定されている。⁸ また、抗核抗体が 22~66% で陽性となり、リウマトイド因子も 16% で陽性となるとされているが、⁹ 本症例では陰性であった。

本症例のように診断に時間を要することも多く、発症から診断まで平均 2.9 年かかるとされている。¹⁰ 致死的な経過を防ぐためにも早期に気道病変の有無を診断することが重要である。呼吸機能検査のフローボリュームカーブにおいて呼気早期に notch を認める場合、気管もしくは左右主気管支の狭窄が示唆され、¹¹ 早期に気道病変を指摘する一助になる可能性がある。

画像評価においては、通常の吸気時の CT では約半数しか異常所見を示さないのに対し、呼気時の CT では大半が気道狭窄といった異常所見を示す。気管支鏡については、気道炎症の増悪のリスクを伴うため、適応について慎重に検討する必要があるとされる。

今回、肺癌病変の評価目的で撮像した FDG-PET/CT が有用であった。Yamashita らは、¹² RP の診断が容易になる可能性や RP の病変分布の評価のしやすさを指摘している。呼吸器症状を呈する前の無症状の病変に対しても鋭敏に病巣の広がりを検出することができるため、早期診断に有用であり、生検部位の決定にも重要な役割を果たす可能性が指摘されている。さらに、治療効果判定にも用いることができるとされている。本症例でも、FDG-PET/CT を撮像した際に気管軟骨・肋軟骨にびまん性に FDG 集積を認めたことで、診断に至ることができた。

結語

Nivolumab の irAE と考えられる稀な RP を経験した。FDG-PET/CT が疾患の発見に有用で、ステロイド治療が有効であった。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

患者情報を匿名化して学術的な発表を行うことについては本人の同意を得ている。

REFERENCES

1. 森 茂彰, 加藤久幸, 日江井裕介, 櫻井一生, 内藤健晴. 舌根部悪性黒色腫に対するニボルマブの投与後に発現した気管軟骨炎. *口咽科*. 2019;32:27-32.
2. Kuba K, Nakahira M, Inoue H, Kogashiwa Y, Ebihara Y, Sugawara M. Nivolumab-related tracheobronchial chondritis: Extremely rare manifestation of an immune-related adverse effect. *Head Neck*. 2020;42:E43-E48.
3. McAdam LP, O'Hanlan MA, Bluestone R, Pearson CM. Relapsing polychondritis: prospective study of 23 patients and a review of the literature. *Medicine*. 1976;55:193-215.
4. Damiani JM, Levine HL. Relapsing polychondritis—report of ten cases. *Laryngoscope*. 1979;89:929-946.
5. Borgia F, Giuffrida R, Guarneri F, Cannavò SP. Relapsing Polychondritis: An Updated Review. *Biomedicines*. 2018;6:84.
6. Chang SJ, Lu CC, Chung YM, Lee SS, Chou CT, Huang DF. Laryngotracheal involvement as the initial manifestation of relapsing polychondritis. *J Chin Med Assoc*. 2005;68:279-282.
7. Foidart JM, Abe S, Martin GR, Zizic TM, Barnett EV, Lawley TJ, et al. Antibodies to type II collagen in relapsing polychondritis. *N Engl J Med*. 1978;299:1203-1207.
8. 南 留美, 宮村知也, 中村真隆, 園本格士朗, 寶来吉朗, 高濱宗一郎, 他. 当科で経験した再発性多発軟骨炎 5 例の臨床的検討. *日臨免疫会誌*. 2009;32:269-273.
9. 渡辺恭孝, 三輪千尋, 坪地宏嘉, 遠藤俊輔, 森口正人, 河端美則, 他. 気管・気管支軟骨限局型再発性多発軟骨炎の 1 例. *日呼吸会誌*. 2007;45:987-991.
10. Trentham DE, Le CH. Relapsing polychondritis. *Ann Intern Med*. 1998;129:114-122.
11. 須藤茂彦, 橋本俊夫, 中村博幸, 更級 元, 清水谷尚宏, 柳生久永, 他. フローボリューム曲線にて特異的なノッチを示した Mounier-Kuhn 症候群の 1 例. *日呼吸会誌*. 2003;41:361-364.
12. Yamashita H, Takahashi H, Kubota K, Ueda Y, Ozaki T, Yorifuji H, et al. Utility of fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography for early diagnosis and evaluation of disease activity of relapsing polychondritis: a case series and literature review. *Rheumatology*. 2014;53:1482-1490.