

CASE REPORT

ペムブロリズマブによる急性唾液腺炎をきたした 進行非小細胞肺癌の1例

池川香代子¹・神田慎太郎²・岡田光代¹・
花岡孝臣³・蔵井 誠⁴・小泉知展²

Acute Sialadenitis Induced by Pembrolizumab in a Patient with Non-small Cell Lung Cancer

Kayoko Ikegawa¹; Shintaro Kanda²; Mitsuyo Okada¹;
Takaomi Hanaoka³; Makoto Kurai⁴; Tomonobu Koizumi²

¹Respiratory Medicine, North Alps Medical Center Azumi Hospital, Japan; ²Department of Hematology and Medical Oncology, Shinshu University School of Medicine, Japan; ³Respiratory Surgery, North Alps Medical Center Azumi Hospital, Japan; ⁴Respiratory Surgery, Minaminagano Medical Center Shinonoi General Hospital, Japan.

ABSTRACT — **Background.** We experienced a case of acute sialadenitis that occurred during immune checkpoint therapy. **Case.** The patient was a 69-year-old male who had received pembrolizumab (an anti-PD-1 antibody) monotherapy as first-line treatment for advanced non-small cell lung cancer. Forty-two days after the start of pembrolizumab monotherapy, he complained of severe xerostomia, fever, and swelling of the bilateral parotid glands. Based on these symptoms, we diagnosed the patient with immune-related acute sialadenitis and administered systemic steroid therapy. These symptoms were resolved by treatment. **Conclusion.** Sicca syndrome is recognized as a relatively common immune-related adverse event; however, acute sialadenitis is rare. It should be noted as a potential immune-related adverse event in patients treated with immune checkpoint inhibitors in the clinical setting.

(JJLC. 2022;62:433-437)

KEY WORDS — Sicca syndrome, Acute sialadenitis, Immune-related adverse event, Immune checkpoint inhibitor, Non-small cell lung cancer

Corresponding author: Shintaro Kanda.

Received April 25, 2022; accepted July 4, 2022.

要旨 — **背景.** 免疫チェックポイント阻害薬による免疫関連有害事象として、乾燥症 (sicca syndrome) を認めることがあるが、発熱や耳下腺腫脹を伴う急性唾液腺炎症状は稀である。 **症例.** 69歳男性。進行非小細胞肺癌に対して1次治療としてペムブロリズマブ単剤療法を開始した。治療開始42日目に発熱と両耳下腺腫脹、口内乾燥が出現し、血清アミラーゼは高値を示した。ペムブロリズマブによる免疫関連有害事象としての急性唾液腺炎と

考え、副腎皮質ステロイド内服治療を行ったところ、症状は改善した。 **結論.** 乾燥症は免疫チェックポイント阻害薬の免疫関連有害事象としてしばしば認めることがあるが、急性唾液腺炎を呈し副腎皮質ステロイドによる治療を要することもある。

索引用語 — 乾燥症、唾液腺炎、免疫関連有害事象、免疫チェックポイント阻害薬、非小細胞肺癌

¹JA長野厚生連北アルプス医療センターあづみ病院呼吸器内科；²信州大学医学部血液・腫瘍内科学教室；³JA長野厚生連北アルプス医療センターあづみ病院呼吸器外科；⁴JA長野厚生連南長

野医療センター篠ノ井総合病院呼吸器外科。

論文責任者：神田慎太郎。

受付日：2022年4月25日、採択日：2022年7月4日。

背景

免疫チェックポイント阻害薬 (immune checkpoint inhibitors: ICIs) の登場により、非小細胞肺癌の治療成績が向上している。しかし、その毒性として多種多様な免疫関連有害事象 (immune-related adverse event: irAE) が報告されている。皮膚症状に始まり、内分泌系の甲状腺機能障害、一型糖尿病、消化器系では下痢・大腸炎、神経系では重症筋無力症、さらに薬剤性間質性肺炎などが irAE としてよく知られている。¹ 最近、炎症性関節炎、多発性筋痛様症候群、炎症性筋炎などの関節リウマチ類似疾患が注目され、これらの関節リウマチ様 irAE は、ICIs による治療を受けた患者の 5~10% で認めたとの報告がある。² また、今までの ICIs の臨床試験では報告がなかった口内乾燥を主徴とする乾燥症 (sicca syndrome) も注目され、ICIs 治療を受けた患者の 1.2~24.2% で認めたとの報告がされてきている。^{3,4}

我々は進行非小細胞肺癌に対する 1 次治療ペムブロリズマブ単剤療法 2 コース投与後に発熱、両耳下腺の著明な腫脹、強い口内乾燥を認め、副腎皮質ステロイド内服により寛解した急性唾液腺炎の 1 例を経験した。免疫関連の急性唾液腺炎は報告が少なく、認知が必要と考えられた。

症例

症例：69 歳、男性。

主訴：右腰痛、右大腿部痛、歩行困難。

現病歴：20XX 年 10 月頃から右腰痛を認めていた。12

月下旬になり右腰痛・右大腿部痛が悪化し歩行困難となり、当院整形外科を受診した。胸部～骨盤 CT にて左肺上葉に腫瘤影、腰椎・右仙骨に溶骨性病変を認め、肺癌および転移性骨腫瘍が疑われ当科紹介となった。

既往歴：特記すべきことなし。

生活歴：喫煙歴なし。

職業歴：金属の研磨作業。

内服薬：なし。

初診時現症：身長 160 cm、体重 41.6 kg、体温 36.9℃、血圧 177/101 mmHg、心拍数 104/分、SpO₂ 97% (室内気)、PS 3。頸部リンパ節腫脹なし。胸部：心音純・呼吸音清。腹部：平坦、軟、腸雑音正常、圧痛なし。四肢：浮腫なし。

画像所見：胸部単純 X 線検査では、左上肺野に空洞を有する腫瘤陰影を認めた (Figure 1A)。胸・腹部 CT 検査では、左肺上葉に空洞性腫瘤陰影を認め (Figure 1B)、右仙骨に巨大な溶骨性腫瘤影を認めた (Figure 1C)。

入院後経過：右仙骨転移については歩行による骨盤骨折のリスクがあり、床上安静を要した。右仙骨転移より生検を施行し、低分化腺癌と診断された。EGFR 遺伝子変異陰性、ALK 融合遺伝子陰性、22C3 抗体による腫瘍細胞の PD-L1 発現率 (TPS) は 50~60% であった。頭部 MRI 検査では脳転移を認めず、進行非小細胞肺癌 (低分化肺腺癌)、cT2aN0M1b、IVA 期と診断した。

PD-L1 高発現であったことから、1 次治療としてペムブロリズマブ単剤療法を開始した。2 コース実施後の治療開始後 42 日目に 38℃ 台の発熱 (CTCAE version 5.0

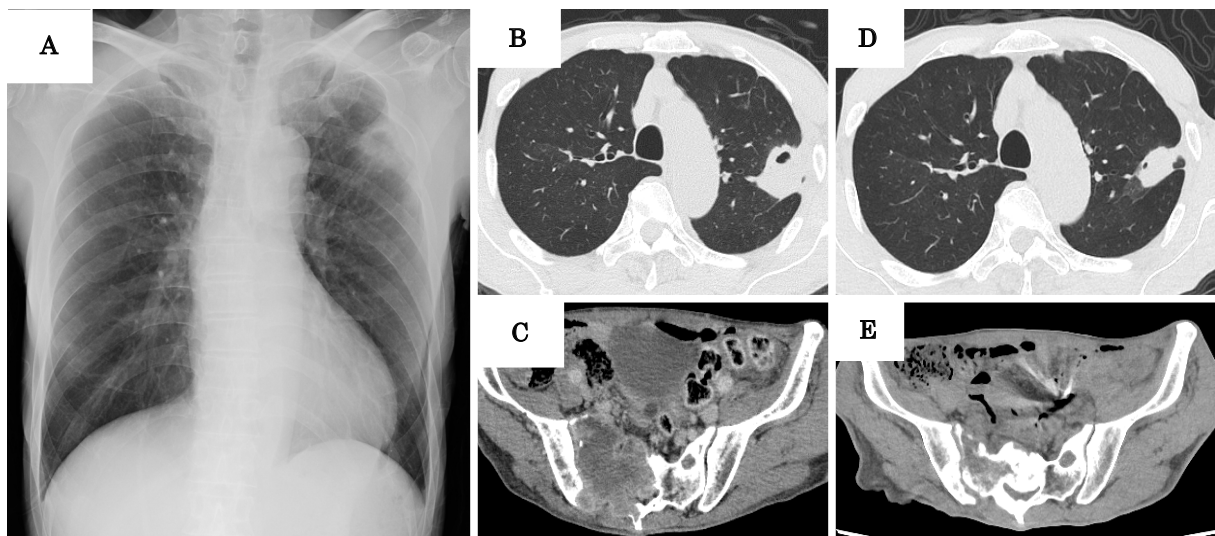


Figure 1. Chest X-ray (A) and chest computed tomography (B) on admission showed tumor with cavity in the left upper lobe. Lower abdominal computed tomography on admission showed osteolytic lesion in the right sacrum (C). The chest and sacrum lesions improved at 3 months after the initiation of pembrolizumab therapy (D, E).

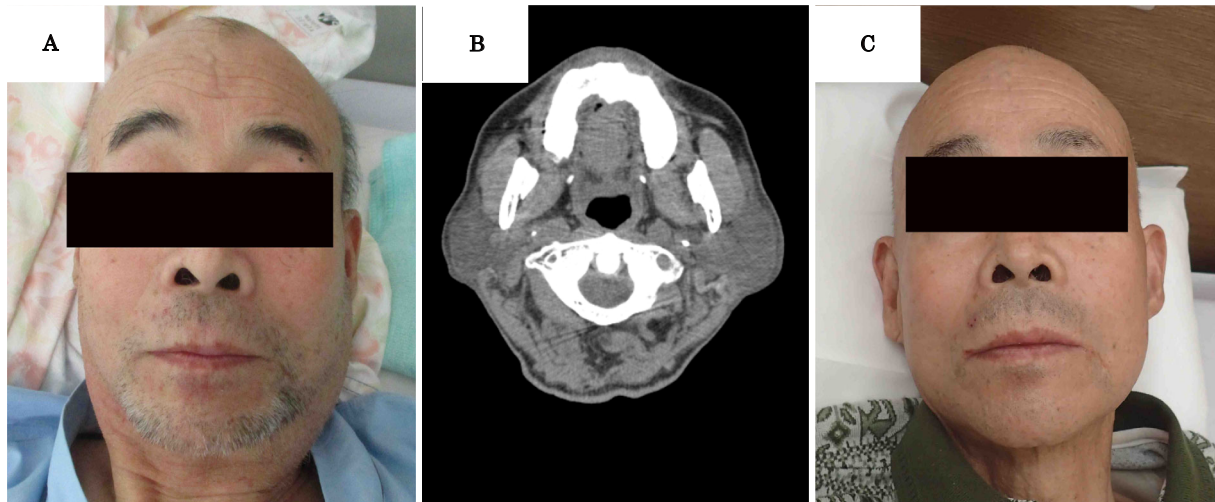


Figure 2. The bilateral parotid glands were swollen at 42 days after the initiation of pembrolizumab (A, B) and improved after the start of steroid treatment (C).

Table 1. Laboratory Findings on the Onset of Acute Sialadenitis in the Present Case

WBC	2,430/ μ l	TP	5.5 g/dl
Neut	63.4%	Alb	3 g/dl
Lym	25.5%	T.bil	0.5 mg/dl
Mono	10.3%	AST	36 IU/l
Eos	0%	ALT	56 IU/l
Baso	0.8%	LDH	171 IU/l
RBC	355×10^4 / μ l	ALP	858 IU/l
Hb	11.2 g/dl	γ GTP	20 IU/l
Plt	17.3×10^4 / μ l	CK	50 IU/l
		AMY	532 IU/l
CRP	1.05 mg/dl	P-AMY	38 IU/l
Anti-CCP antibody	0.5 IU/ml	Na	136 mmol/l
RF	4 IU/ml	K	4.1 mmol/l
ANA	$\times 40$	Cl	104 mmol/l
Anti-SS-A/B antibody	(-)	BUN	16 mg/dl
		Cre	0.74 mg/dl

grade 1) と両側耳下・顎下部の著明な腫脹 (Figure 2A, 2B), および口内乾燥 (grade 2) が出現した. その際の血液生化学の検査所見を Table 1 に示す. 白血球数は $2,430/\mu\text{l}$ であったが, CRP 1.05 mg/dl と軽度上昇, 血清アミラーゼ値 (grade 3) は 532 IU/l と高値であったが, P 型アミラーゼ値は正常であった. また抗 SS-A 抗体, 抗 SS-B 抗体, 抗核抗体, リウマチ因子はすべて陰性だった. ペムブロリズマブによる急性唾液腺炎と判断し, ペムブロリズマブを休薬, プレドニゾロン 30 mg/日 の内服治療を開始した. 治療後発熱は 3 日で, 口内乾燥・耳下腺腫脹は 7 日で改善した (Figure 2B). プレドニゾロン投与後 2 週間で血清アミラーゼ値は 172 IU/l と正常化し, プレドニゾロンを漸減した.

左上肺野の腫瘤影はペムブロリズマブ 1 コース実施後に一時的に増大したが, その後縮小傾向を認めた. 仙骨転移も縮小し, ペムブロリズマブは奏効していると考えられた (Figure 1D, 1E). プレドニゾロンの漸減・投与終了後, 初回治療開始約 3 か月後よりペムブロリズマブ投与を再開した. 唾液腺や乾燥症の再燃はなかった. ペムブロリズマブは奏効を続けており, 左仙骨転移による疼痛に対して投与していたオピオイドも漸減・投与終了とすることができ, ADL も独歩可能な状態まで改善した.

考 察

乾燥症は irAE として稀な事象でなく, ICI 治療患者の

医療面接上、口腔内乾燥の有無に注意喚起する報告が散見されるようになってきた。Warner ら⁵は20例、Ramos-Casals ら⁶が26例でそれぞれまとめて乾燥症/シェーグレン症候群症例を報告している。平均年齢はそれぞれ57歳と63歳で、男女比では男性に多いこと、またSS-A/Bを含めた抗核抗体の低い陽性率(20%台)が示され、比較的若い年齢層、高い男性比率および低いSS-A/B抗体陽性率が、特発性シェーグレン症候群とは異なることが示されている。また口腔内乾燥症状が主で眼球乾燥の訴えの頻度が少ないことも指摘されている。ICI治療開始から診断までの平均期間はそれぞれの報告で2.3か月(1~7か月)と6.5か月(1~28か月)と報告されている。本邦でもHigashi ら⁷やTakahashi ら⁸がirAEの乾燥症/シェーグレン症候群の症例を報告しているが、両患者とも治療開始後3か月目に診断されている。しかし確定診断時まで、早期から口腔内乾燥症状を認められていたといった報告もあり^{5,6,8}口腔内乾燥症状は軽微で患者からは訴えにくい症状であることや、医療者側も過小評価しやすい症状であることから、ICI治療中の患者には口腔内乾燥の有無の聴取に注意が必要と思われた。

口唇唾液腺生検による病理学的な検討では、腺房萎縮および線維症を伴い、軽度から重度の唾液腺炎を認めることは、特発性シェーグレン症候群と同様とされる。しかし、特発性シェーグレン症候群では、浸潤するリンパ球はCD20陽性B細胞が有意であるが、irAEによる乾燥症/シェーグレン症候群ではCD4およびCD8陽性T細胞の浸潤が有意であったと報告され^{5,8}さらに血清アマラーゼ値の上昇で発症した報告⁸では、顕著な唾液腺炎や著しいリンパ球の浸潤なども認められる。ICIによる乾燥症/シェーグレン症候群では通常のシェーグレン症候群よりも強い炎症が惹起される可能性が考えられた。本例では同意が得られず生検は未実施であるが、血清アマラーゼ高値を伴い発熱と両耳下腺腫脹が急激に出現した発症経過からすれば、強い炎症が生じていたと推察できる。

irAEによる乾燥症/シェーグレン症候群の既報ではステロイド薬治療が約半数の症例で行われているが^{5,8}口腔内乾燥症状が完全に改善したといった症例の報告はない。本例ではプレドニゾロン30mg/日から開始し約2か月かけて漸減し投与終了することで口腔内乾燥症状は消失し、ICIを再開しても乾燥症の再燃はなく経過している。迅速なステロイド治療開始により発症早期の炎症を抑制できたことが有効と思われたが、今後も注意深く経過を見ていく必要がある。

irAEが生じた非小細胞肺癌患者のICIの奏効割合および生存が良好であることが示されている^{1,9}本例も著効が得られ、診断時は歩行不可能であった状態から自立

歩行が可能な状態まで改善している。

結 語

irAEとして急性唾液腺炎・乾燥症を呈し、ステロイド治療が有効であった進行非小細胞肺癌の1例を経験した。irAEとして唾液腺炎・乾燥症が起こり、副腎皮質ステロイドによる治療が必要になる可能性があることを認知しておく必要があると考えられた。

本論文内容に関連する著者の利益相反：神田慎太郎〔日当・講演料〕アストラゼネカ株式会社

なお、本論文の主旨は第119回日本肺癌学会中部支部学術集会で発表した。

REFERENCES

1. Zhang Q, Wang W, Yuan Q, Li L, Wang YC, Chi CZ, et al. Correlation between immune-related adverse events and the efficacy of PD-1/PD-L1 inhibitors in the treatment of non-small cell lung cancer: systematic review and meta-analysis. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2022;89:1-9.
2. Abdel-Wahab N, Suarez-Almazor ME. Frequency and distribution of various rheumatic disorders associated with checkpoint inhibitor therapy. *Rheumatology.* 2019;58(Suppl 7):vii40-vii48.
3. Cappelli LC, Gutierrez AK, Bingham CO, Shah AA. Rheumatic and musculoskeletal immune-related adverse events due to immune checkpoint inhibitors: a systematic review of the literature. *Arthritis Care Res.* 2017;69:1751-1763.
4. Abdel-Rahman O, Oweira H, Petrusch U, Helbling D, Schmidt J, Mannhart M, et al. Immune-related ocular toxicities in solid tumor patients treated with immune checkpoint inhibitors: a systemic review. *Expert Rev Anti-cancer Ther.* 2017;17:387-394.
5. Warner BM, Baer AN, Lipson EJ, Allen C, Hinrichs C, Rajan A, et al. Sicca syndrome associated with immune checkpoint inhibitor therapy. *Oncologist.* 2019;24:1259-1269.
6. Ramos-Casals M, Maria A, Suárez-Almazor ME, Lambotte O, Fisher BA, Hernández-Molina G, et al. Sicca/Sjögren's syndrome triggered by PD-1/PD-L1 checkpoint inhibitors. Data from the International ImmunoCancer Registry (ICIR). *Clin Exp Rheumatol.* 2019;37(Suppl 118):114-122.
7. Higashi T, Miyamoto H, Yoshida R, Furuta Y, Nagaoka K, Naoe H, et al. Sjögren's syndrome as an immune-related adverse event of nivolumab treatment for gastric cancer. *Intern Med.* 2020;59:2499-2504.
8. Takahashi S, Chieko X, Sakai T, Hirose S, Nakamura M. Nivolumab-induced sialadenitis. *Respirol Case Rep.* 2018;6:e00322.
9. Sonehara K, Tateishi K, Araki T, Komatsu M, Yamamoto H, Koizumi T, et al. The Role of Immune-

Related Adverse Events in Prognosis and Efficacy Prediction for Patients with Non-Small Cell Lung Cancer

Treated with Immunotherapy: A Retrospective Clinical Analysis. *Oncology*. 2021;99:271-279.