

CASE REPORT

免疫チェックポイント阻害薬併用化学療法中に
COVID-19 肺炎を発症した小細胞肺癌の1例矢野 潤¹・高山裕介¹・清家 廉¹・
三島祥平¹・庄田浩康¹A Case of Small Cell Lung Cancer
with COVID-19 Pneumonia During ChemoimmunotherapyJun Yanol¹; Yusuke Takayama¹; Ren Seike¹;
Shohei Mishima¹; Hiroyasu Shoda¹¹Department of Respiratory Medicine, Hiroshima City Hiroshima Citizens Hospital, Japan.

ABSTRACT — **Background.** Many patients have contracted coronavirus infectious disease, emerged in 2019 (COVID-19) during lung cancer treatment. However, few reports of COVID-19 infection occurring during chemoimmunotherapy have been published. **Case.** The patient was a 50-year-old man with advanced small cell lung cancer who was undergoing chemoimmunotherapy. He presented with fever, anorexia, and contracted COVID-19, which led to pneumonia. Patients with lung cancer may be at increased risk for COVID-19 infection, which could worsen their prognosis. However, the patient's COVID-19 pneumonia improved with dexamethasone, and he was able to resume lung cancer treatment. **Conclusion.** Chemoimmunotherapy may lead to the development of severe disease in patients with COVID-19. COVID-19 pneumonia is often difficult to differentiate from lung injury caused by immune-related adverse events associated with chemoimmunotherapy. Upon the development of pneumonia, we should always suspect COVID-19, diagnose it early, and treat it appropriately. Furthermore, we need to carefully consider the resumption of lung cancer treatment after COVID-19, depending on the severity of residual fibrosis.

(JLCC. 2023;63:27-32)

KEY WORDS — Immune checkpoint inhibitor: ICI, Chemoimmunotherapy, Coronavirus infectious disease, emerged in 2019: COVID-19, Small cell lung cancer

Corresponding author: Yusuke Takayama.

Received May 24, 2022; accepted September 2, 2022.

要旨 — **背景.** 肺癌治療中に新型コロナウイルス感染症 (coronavirus infectious disease, emerged in 2019 : COVID-19) を発症する症例は少なくない。しかし、免疫チェックポイント阻害薬併用化学療法中に COVID-19 を発症した症例報告は少ない。**症例.** 50 歳、男性。進展型小細胞肺癌に対する免疫チェックポイント阻害薬併用化学療法中に発熱、食欲不振を認め、COVID-19 を発症した。重症化が懸念される状況であったが、デキサメタゾンによる治療にて COVID-19 は改善し、その後肺癌治療を再開できた。**結論.** 免疫チェックポイント阻害薬併用

化学療法は COVID-19 の重症化につながる可能性がある。また、COVID-19 肺炎は immune-related adverse events としての肺障害と鑑別することがしばしば困難である。常に COVID-19 を念頭に置き、早期に診断し適切な治療を行うことが望ましい。COVID-19 罹患後の肺癌治療再開については、残存する線維化の程度により慎重に検討すべきである。

索引用語 — 免疫チェックポイント阻害薬 (ICI)、免疫チェックポイント阻害薬併用化学療法、新型コロナウイルス感染症 (COVID-19)、小細胞肺癌

¹広島市立広島市民病院呼吸器内科。
論文責任者：高山裕介。

受付日：2022 年 5 月 24 日、採択日：2022 年 9 月 2 日。

緒言

2019年12月以降、新型コロナウイルス感染症 (coronavirus infectious disease, emerged in 2019: COVID-19) が世界で猛威を振るっており、特に肺癌患者はCOVID-19を発症するリスクが高く、転帰が悪いことが報告されている。^{1,3} また免疫チェックポイント阻害薬 (immune checkpoint inhibitor: ICI) 併用化学療法患者では間質性肺疾患 (interstitial lung disease: ILD) とCOVID-19肺炎との鑑別に苦慮する 경우가しばしばあり、慎重な対応が望まれる。

今回、我々は小細胞肺癌に対するICI併用化学療法中にCOVID-19肺炎を発症し、肺炎軽快後も問題なく治療を継続できた1例を経験したので報告する。

症例

症例：50歳、男性。

主訴：発熱、食欲不振。

既往歴：十二指腸潰瘍、発作性上室性頻拍。

内服歴：エソメプラゾール、ピソプロロール。

生活歴：喫煙歴40本/日を30年間、新型コロナワクチン接種歴なし。

ン接種歴なし。

現病歴：2020年8月頃より咳嗽を認め、近医を受診した。胸部単純CTで右肺中葉に腫瘤を指摘されたため、当科を紹介受診した (Figure 1)。PET-CT、頭部造影MRI検査では胸膜転移、脳転移を認め、その後CTガイド下生検を施行され、小細胞肺癌 [cT4N2M1c<BRA, PLE> stage IVB (肺癌取扱い規約第8版)] と診断された。ECOG Performance Statusは0と良好であり、2021年1月よりシスプラチン (80 mg/m²) + エトポシド (100 mg/m²) + デュルバルマブ (1500 mg/body) の投与が開始された。投与後にgrade 2以上の副作用はなく、2コース施行後の全身単純CTで腫瘍は縮小しており、化学療法を継続する方針となった。4月X日から4コース目が開始されたが、X+9日から発熱、食欲不振を認めたため、X+12日に緊急入院した。

来院時現症：身長168.9 cm、体重53.4 kg、体温38.5℃、脈拍89回/分整、血圧115/76 mmHg、SpO₂ 88% (室内気)、呼吸数28回/分。意識清明。頸部リンパ節腫脹なし。呼吸音は右下肺で減弱、ラ音聴取せず。心雑音なし。腹部、四肢に特記所見なし。

入院時胸部単純CT検査 (Figure 2)：両肺上葉胸膜直

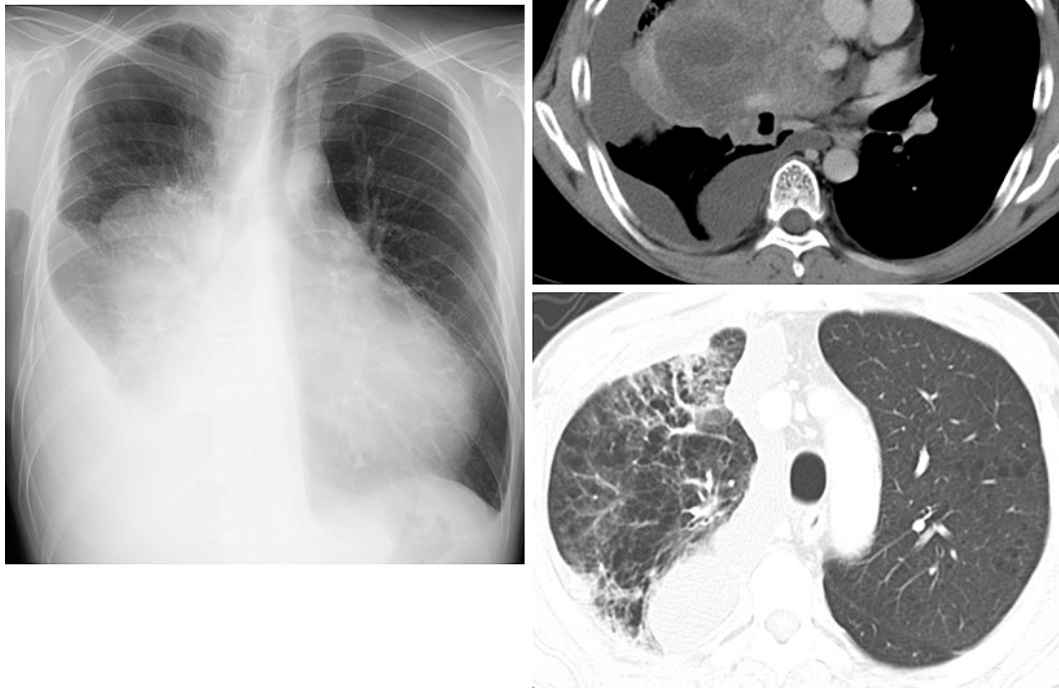


Figure 1. Pre-treatment. Chest X-ray showed massive shadow in the right middle and lower lung fields and right pleural effusion. Chest contrast-enhanced CT showed a large mass with internal heterogeneity in the right middle lobe and right pleural effusion.

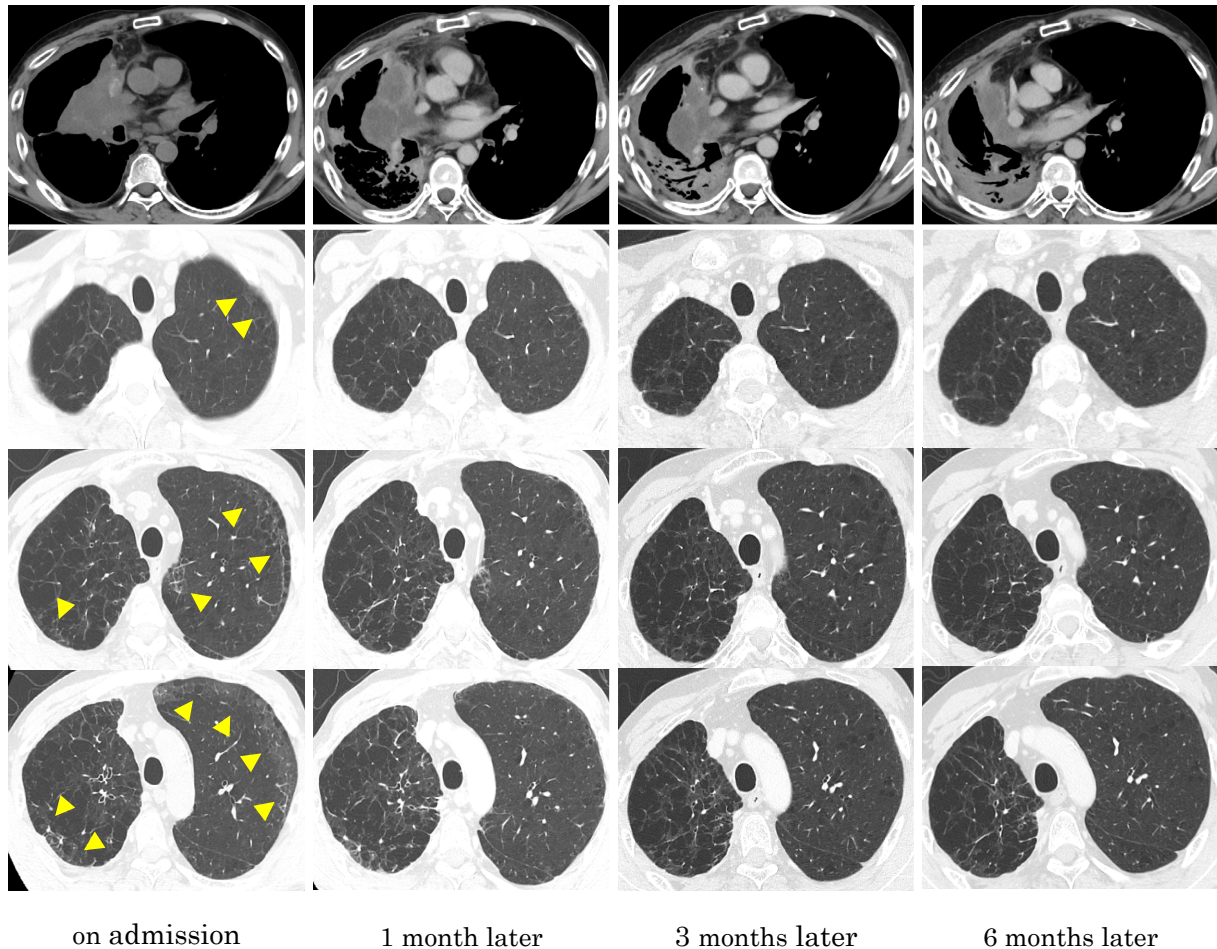


Figure 2. CT findings during the course of treatment. CT showed that the ground-glass opacities under the pleura in both upper lobes had disappeared with time, and CT also showed a reduction of the mass in the right middle lobe continuing of immune checkpoint inhibitor treatment.

下に限局したびまん性のすりガラス影を認めた。右肺中葉の原発巣は縮小していた。

入院時検査 (Table 1) : Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v4.0 grade 4 の白血球, 好中球, 血小板減少を認めた。また LD, CRP は高値であり, 腎機能は低下していた。KL-6 の上昇はなく, ベースラインと比べて腫瘍マーカーの上昇はなかった。

臨床経過 : 化学療法後の発熱であり, 発熱性好中球減少症が疑われた。また, 胸部単純 CT ですりガラス影を認めたことから COVID-19 肺炎や ILD も疑った。まず入院時に鼻咽頭ぬぐい液による severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) PCR 検査を提出したところ陽性が判明したため, 発症 3 日目の COVID-19 と診断した。酸素投与が必要な状態であり, 中等症 II としてデキサメタゾン 6.6 mg/日の点滴加療を行った。COVID-19 発症早期のためレムデシビル投与も検討したが, 高度腎機能障害を認めていたため, 投与しなかった。

また, grade 4 の好中球減少と発熱を認めており, 発熱性好中球減少症の併存を考え, フィルグラスチム 75 μ g を 3 日間投与し, タゾバクタム/ピペラシリン 6.75 g/日も投与した。さらに, 血小板減少に対して血小板輸血 10 単位を行った。補液を行うことで腎機能は速やかに正常範囲へと改善し, 腎機能障害の原因は経口摂取不良による脱水と考えられた。呼吸状態やその他検査値は治療とともに改善し, 第 6 病日には解熱が得られたため, ステロイド, 抗菌薬は 10 日間で終了した (Figure 3)。入院時検査で D-dimer は 2.0 mg/ml と上昇していたが, 明らかな血栓を示唆する所見はなく, 血小板数低下による出血リスクも考慮して抗凝固薬は投与しなかった。経過観察で D-dimer は陰転化し, 炎症に伴う一時的な上昇と判断した。ADL が低下していたためリハビリテーションを施行し, 第 26 病日に退院した。その後 ADL は回復し, 第 44 病日から維持療法としてデュルバルマブ (1500 mg/body) の投与を開始した。現在 6 コースの投与が終了したが, 左

Table 1. Laboratory Data on Admission

Hematology		γ -GT	51 U/l
WBC	100/ μ l	AMY	95 U/l
Ne	10.5%	CK	25 U/l
Ly	73.4%	BUN	41 mg/dl
Mo	15.8%	Cr	3.06 mg/dl
Eo	<0.1%	eGFR	19 ml/min/1.73 m ²
Ba	<0.1%	UA	8.1 mg/dl
RBC	$304 \times 10^3/\mu$ l	Na	126.4 mEq/l
Hb	10.2 g/dl	K	3.3 mEq/l
Plt	$0.7 \times 10^4/\mu$ l	Cl	88.4 mEq/l
Coagulation		Ca	7 mg/dl
PT	11.9 sec	CRP	5.85 mg/dl
APTT	36.7 sec	PCT	0.17 ng/ml
D-dimer	2.0 mg/ml	GLU	102 mg/dl
Biochemistry and serology		HbA1c	5.2%
TP	6.2 g/dl	KL-6	132 U/ml
ALB	3.1 g/dl	ProGRP	85.4 pg/ml
AST	33 U/l	NSE	10.8 ng/ml
ALT	14 U/l	Viral examination	
LD	363 U/l	SARS-CoV-2	(+)
ALP	203 U/l	(nasopharyngeal swab, PCR)	

SARS-CoV-2: severe acute respiratory syndrome coronavirus-2

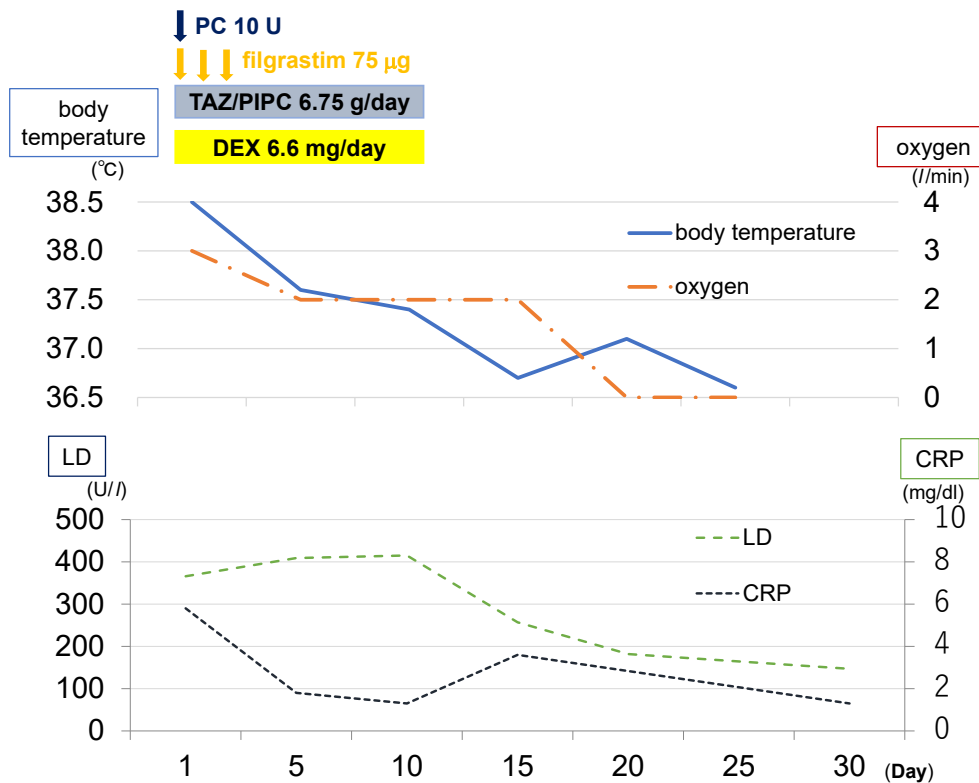


Figure 3. Clinical course. A line chart demonstrating the changes in body temperature, oxygen flow rate, LD and CRP levels. At the top of this chart, the antibacterial drugs, steroids, platelet transfusion and G-CSF are shown. The treatment calmed the vital signs and improved the laboratory data. TAZ/PIPC and dexamethasone were administered for 10 days. PC: platelet concentrate, TAZ/PIPC: tazobactam/piperacillin, DEX: dexamethasone.

肺のすりガラス影は消失し肺癌病変はさらに縮小している (Figure 2).

考 察

COVID-19の重症化リスクとして知られる悪性腫瘍に関してLiangら¹は、担瘤患者は非瘤患者と比べて約5倍の重症化率を有し、症状が急速に悪化する可能性や1か月以内の化学療法や手術がそのリスクに関与することを報告している。Tianら⁴は、担瘤患者のCOVID-19重症化リスク因子として、癌の進行度、TNF- α の上昇、NT-proBNPの上昇を挙げている。本症例は進行癌に対する化学療法施行直後の症例であり複数のリスク因子を有していたため、急激な状態悪化が懸念された。

加えてICIであるデュルバルマブを併用していたことから、2つの問題を考慮する必要があった。第1としては、immune-related adverse events (irAE)としての肺障害との鑑別である。ICIに関連した肺障害の頻度は3~6%程度と報告されており、⁵⁻⁷画像所見としては器質化肺炎類似型、非特異性間質性肺炎類似型、過敏性肺炎類似型など様々なパターンの肺炎像を呈する。⁸本症例は器質化肺炎類似型の陰影を認めたが、器質化肺炎類似型のirAE肺臓炎は中下肺野優位に分布することが多く、気管支血管束周囲及び胸膜下のすりガラス影を認め、一部に浸潤影がみられることもある。⁹一方でCOVID-19肺炎の画像所見の特徴は、複数の肺葉に広がる両側性の胸膜直下すりガラス影であるが、円形や斑状のすりガラス影、crazy paving pattern, halo signなど多様なすりガラス影が報告されている。¹⁰今回は両側上葉に胸膜直下のすりガラス影を認めており、どちらの特徴にも当てはまる陰影であった。画像所見だけではILDとCOVID-19肺炎を鑑別することは難しい。

第2としては、ICI投与がCOVID-19に負の影響を及ぼす可能性である。ICI使用時には免疫系細胞が賦活化され、COVID-19におけるサイトカインストームを相乗的に悪化させることが懸念されている。¹¹COVID-19における病状悪化のメカニズムの1つはこのサイトカインストームによって引き起こされ、急性呼吸窮迫症候群や多臓器不全に至ることが知られている。

本症例は国内がCOVID-19第4波の最中にあつたことから、来院して間もなくSARS-CoV-2 PCRを測定した。またCOVID-19と判明したのは、肺炎像を認め酸素吸入を要したことから中等症IIとしてステロイドの投与を迅速に行えた。レムデシビルの投与は高度腎障害例では使用を推奨されていなかったため、入院時には投与しなかった。浸潤影の出現や酸素化の悪化など状態が悪化した場合にはレムデシビル投与を検討する方針としたが、悪化傾向は認めなかった。ステロイドにより過剰

な免疫応答を早期から抑えることで重症化を防ぐことができたが、Garassinoら²は、胸部腫瘍患者において、65歳以上の高齢者や喫煙歴、糖尿病、虚血性心疾患、脳血管障害、慢性腎臓病などの併存疾患の存在が死亡リスクの上昇と関連していたと報告している。本症例は上記の多くには該当しておらず、重症化しなかった一因と考えられる。また、検討はできていないが、当時増加し始めていたアルファ型やベータ型といったより重症化率の高い変異株ではなく、従来型への感染であったからかもしれない。

今回我々が経験した症例と同様、ICI併用化学療法中にCOVID-19を発症した症例はこれまでに数例しか報告されていないが、Bonomiら¹²は、stage IVの肺腺癌患者に対するカルボプラチン、ペメトレキセド、ペムプロリズマブによる化学療法中で、トシリズマブを投与し救命できた重症のCOVID-19症例を報告している。また、Lazarusら¹¹もICI単剤とは異なり、ICI併用化学療法ではCOVID-19の重症化率が高い可能性を指摘している。本症例では重症化を回避できたが、ICI併用化学療法中のCOVID-19では重症化リスクが高い可能性があり、迅速かつ適切な治療介入が必要と思われる。

また、COVID-19治療後のICI再投与については慎重に検討すべきである。ICIによるILDは既存肺に線維化を認める症例でその頻度が高いとされ、Yamaguchiら¹³は肺の線維化の存在がILD発症の唯一の危険因子であると述べている。一方で、COVID-19肺炎では約2割の症例で線維化が残存する¹⁴と報告されている。本症例の画像所見は器質化肺炎類似型であり、線維化を残すことなく改善し問題なくICIを再開できたが、COVID-19肺炎軽快後も線維化の残存する症例ではICIの再投与には注意が必要かもしれない。

今なおCOVID-19の罹患者は多く、重症化リスクが高い肺癌患者では、COVID-19への警戒をより強化することが望まれる。本症例ではまだワクチンの普及が十分でなく未接種であったが、マスク着用や手指衛生はもちろんのこと、ワクチン接種も有効な手段である。固形癌に対する免疫療法、化学療法、化学免疫療法を受けている患者においても、COVID-19に対するmRNAワクチンの有効性、安全性は示されており、¹⁵肺癌治療中こそ、積極的なワクチン接種が必要であろう。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

REFERENCES

1. Liang W, Guan W, Chen R, Wang W, Li J, Xu K, et al. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *Lancet Oncol*. 2020;21:335-337.

2. Garassino MC, Whisenant JG, Huang LC, Trama A, Torri V, Agustoni F, et al. COVID-19 in patients with thoracic malignancies (TERAVOLT): first results of an international, registry-based, cohort study. *Lancet Oncol.* 2020;21:914-922.
3. Kuderer NM, Choueiri TK, Shah DP, Shyr Y, Rubinstein SM, Rivera DR, et al. Clinical impact of COVID-19 on patients with cancer (CCC19): a cohort study. *Lancet.* 2020;395:1907-1918.
4. Tian J, Yuan X, Xiao J, Zhong Q, Yang C, Liu B, et al. Clinical characteristics and risk factors associated with COVID-19 disease severity in patients with cancer in Wuhan, China: a multicentre, retrospective, cohort study. *Lancet Oncol.* 2020;21:893-903.
5. Khunger M, Rakshit S, Pasupuleti V, Hernandez AV, Mazzone P, Stevenson J, et al. Incidence of pneumonitis with use of programmed death 1 and programmed death-ligand 1 inhibitors in non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of trials. *Chest.* 2017;152:271-281.
6. Nishino M, Giobbie-Hurder A, Hatabu H, Ramaiya NH, Hodi FS. Incidence of programmed cell death 1 inhibitor-related pneumonitis in patients with advanced cancer: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol.* 2016;2:1607-1616.
7. Hotta K, Nishio M, Saito H, Okamoto I, Nakahara Y, Hayashi H, et al. First-line durvalumab plus platinum-etoposide in extensive-stage small-cell lung cancer: CASPIAN Japan subgroup analysis. *Int J Clin Oncol.* 2021;26:1073-1082.
8. Huang A, Xu Y, Zang X, Wu C, Gao J, Sun X, et al. Radiographic features and prognosis of early- and late-onset non-small cell lung cancer immune checkpoint inhibitor-related pneumonitis. *BMC Cancer.* 2021;21:634.
9. Kalisz KR, Ramaiya NH, Laukamp KR, Gupta A. Immune checkpoint inhibitor therapy-related pneumonitis: patterns and management. *Radiographics.* 2019;39:1923-1937.
10. Caruso D, Zerunian M, Polici M, Pucciarelli F, Polidori T, Rucci C, et al. Chest CT features of COVID-19 in Rome, Italy. *Radiology.* 2020;296:E79-E85.
11. Lazarus G, Budiman RA, Rinaldi I. Does immune checkpoint inhibitor increase the risks of poor outcomes in COVID-19-infected cancer patients? A systematic review and meta-analysis. *Cancer Immunol Immunother.* 2022;71:373-386.
12. Bonomi M, Maltese M, Brighenti M, Muri M, Passalacqua R. Tocilizumab for COVID-19 Pneumonia in a Patient With Non-Small-cell Lung Cancer Treated With Chemoimmunotherapy. *Clin Lung Cancer.* 2021;22:e67-e69.
13. Yamaguchi T, Shimizu J, Hasegawa T, Horio Y, Inaba Y, Yatabe Y, et al. Pre-existing pulmonary fibrosis is a risk factor for anti-PD-1-related pneumonitis in patients with non-small cell lung cancer: A retrospective analysis. *Lung Cancer.* 2018;125:212-217.
14. Writing Committee for the COMEBAC Study Group. Four-month clinical status of a cohort of patients after hospitalization for COVID-19. *JAMA.* 2021;325:1525-1534.
15. Oosting SF, van der Veldt AAM, GeurtsvanKessel CH, Fehrmann RSN, van Binnendijk RS, Dingemans AC, et al. mRNA-1273 COVID-19 vaccination in patients receiving chemotherapy, immunotherapy, or chemoimmunotherapy for solid tumours: a prospective, multicentre, non-inferiority trial. *Lancet Oncol.* 2021;22:1681-1691.