

## CASE REPORT

## 全身性強皮症を合併した肺腺癌に免疫チェックポイント阻害薬併用の化学療法が奏効し、骨転移巣への放射線照射を回避できた1例

高橋 桂<sup>1</sup>・高階太一<sup>1</sup>・渡辺雅弘<sup>1</sup>・  
上村 明<sup>1</sup>・小倉滋明<sup>1</sup>

## A Case of Pulmonary Adenocarcinoma Complicated with Systemic Sclerosis

Kei Takahashi<sup>1</sup>; Taichi Takashina<sup>1</sup>; Masahiro Watanabe<sup>1</sup>;  
Akira Kamimura<sup>1</sup>; Shigeaki Ogura<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Internal Medicine, Iwamizawa municipal General Hospital, Japan.

**ABSTRACT** — **Background.** There are few reports on the efficacy and safety of immune checkpoint inhibitor (ICI) in patients with autoimmune diseases. Irradiation for systemic sclerosis patients has been reported to cause late adverse events and is not a favorable indication. We herein report a case of pulmonary adenocarcinoma complicated with systemic sclerosis in which chemotherapy combined with an ICI was successful, allowing radiotherapy to be avoided. **Case.** A 67-year-old man had been diagnosed with systemic sclerosis at 55 years old and been under treatment at another hospital. He was referred to our hospital, when he has had a complaint of a back pain and was noted abnormalities on his CT scan. After a close examination, he was diagnosed with pulmonary adenocarcinoma that metastasized to the thoracic vertebrae. The metastasis in the vertebrae extended into the spinal canal, but the patient had systemic sclerosis, so irradiation carried a high risk. Because the tumor expressed high PD-L1, chemotherapy with an ICI was finally selected. Both the primary tumor and metastasis in the thoracic vertebrae were remarkably reduced without serious adverse events. **Conclusion.** ICI administration to systemic sclerosis patients may be a treatment option. However, cautious consideration is required, as this approach may increase the frequency of exacerbation of preexisting disease and immune-related adverse events.

(JLCC. 2023;63:953-958)

**KEY WORDS** — Systemic sclerosis, Pulmonary adenocarcinoma, Radiation therapy, PD-L1, Immune checkpoint inhibitor

Corresponding author: Taichi Takashina.

Received March 30, 2023; accepted July 14, 2023.

**要旨** — **背景.** 自己免疫疾患を有する患者に対する免疫チェックポイント阻害薬 (immune checkpoint inhibitor: ICI) の有効性・安全性の報告は少ない。また、強皮症患者への放射線照射も晩期有害事象が多いとの報告があり、積極的な適応とはならない。今回、我々は強皮症を合併した肺腺癌に対して ICI 併用の化学療法が奏効し、放射線照射を回避できた症例を経験したので報告する。**症例.** 67 歳、男性。55 歳時に強皮症と診断され他院で加療中であった。背部痛を契機に前医で CT を撮像したところ、右肺上葉の結節影と縦隔リンパ節腫大を認め

たため、当科紹介となった。精査の結果、肺腺癌、胸椎転移と診断。胸椎転移が脊柱管内に進展していたが、強皮症を合併しており放射線照射は高リスクであった。腫瘍は PD-L1 高発現であったため、最終的に ICI 併用の化学療法を選択し、重篤な有害事象なく原発巣、椎体転移ともに著明に縮小した。**結論.** 強皮症患者に対する ICI 投与は既存の疾患の増悪や免疫関連有害事象の頻度を高める可能性はあるが、治療選択肢の一つとなり得る。

**索引用語** — 強皮症、肺腺癌、放射線治療、PD-L1、免疫チェックポイント阻害薬

<sup>1</sup>岩見沢市立総合病院内科。  
論文責任者：高階太一。

受付日：2023 年 3 月 30 日、採択日：2023 年 7 月 14 日。

## 緒言

自己免疫疾患を有する患者に対する免疫チェックポイント阻害薬 (immune checkpoint inhibitor : ICI) の使用については、多くの臨床試験で自己免疫疾患患者が除外されてきた経緯があり、そのエビデンスは蓄積途上である。また、強皮症患者への放射線照射は晩期有害事象が多いとの報告があり、積極的な適応とはならない。今回、我々は肺癌、椎体転移を合併した強皮症患者に対する治療として、高リスクである放射線治療を回避し、ICI併用の化学療法によって病勢を制御し得た症例を経験したため、考察を加え報告する。

## 症例

症例：67歳，男性。

主訴：背部痛。

既往歴：55歳 全身性強皮症。

喫煙歴：20本/日×42年(21～62歳)，Brinkman index =840。

吸入歴：アスベスト含め粉塵吸入歴なし。

現病歴：55歳時に手指硬化，レイノー症状が出現し，他院膠原病内科を受診。両側性の手指及び顔面の皮膚硬化と抗RNP抗体陽性を認めたため，全身性強皮症と診断された。皮膚所見はmodified Rodnan's total skin thickness score (mRSS)で3点/51点であり，重症度はmildの評価であった。サーモグラフィーでは両手指のPIP関節より末梢に軽度の血管障害を認めたものの，右心カテテル検査，肺換気血流シンチグラフィーでは肺高血圧症の所見は認めなかった。また，それ以外の臓器病変

(体重減少，関節可動域制限，間質性肺炎，消化管障害，腎障害)も認めなかった。以上より，全身性強皮症については皮膚症状が主体で軽症であり，シクロホスファミド静注パルス療法の導入はせずにタクロリムスの内服(2mg/日)で治療を開始した。

X年9月頃より背部痛が出現。前医で施行した全身CTで右肺上葉に径29mm大の結節影及び複数の縦隔リンパ節腫大を認めたため精査目的に当科紹介となった。

身体所見：PS 1，mMRC grade 2，胸部聴診所見は捻髪音含め雑音を聴取せず。

血液検査所見 (Table 1, 2)：SLX，KL-6，抗RNP抗体，抗SS-A抗体の上昇を認めた。

胸部X線写真 (Figure 1)：右上肺野に右鎖骨と重なる結節影を認めた。

胸部CT所見 (Figure 2)：右肺S<sup>1</sup>に径29mm大の結節影 (Figure 2A)，#4R，#4L腫大を認めた (Figure 2B)。胸椎Th9～左第9肋骨にかけて溶骨性の骨転移巣を認め，脊柱管内へ進展していた (Figure 2C)。背景肺は軽度の気腫化を認めたが，間質性肺炎の所見は認めなかった。

FDG-PET/CT所見 (Figure 3)：右肺S<sup>1</sup>の結節影にSUVmax 9.4の集積亢進を認め，#4R，胸椎にもそれぞれSUVmax 11.7，12.1の集積亢進を認めた。

気管支鏡検査：右肺S<sup>1</sup>の結節影に対して経気管支生検を施行し，病理組織でadenocarcinomaが検出された。

経過：全身精査の結果，右上葉肺腺癌 (cT1cN3M1b (OSS)，cStage IVA)と診断。EGFR，ALK，ROS-1陰性，PD-L1 (22C3) Tumor Proportion Score (TPS)：

Table 1. Laboratory Findings

Hematology		Biochemistry		Tumor marker	
WBC	4600/μl	TP	7.4 g/dl	CEA	2.1 ng/ml
Neu	67%	Alb	3.0 g/dl	SCC	1.5 ng/ml
Lymph	18%	T-bil	0.3 mg/dl	CYFRA	1.4 ng/ml
Mono	8%	GOT	41 IU/l	ProGRP	35.4 pg/ml
Eosi	6%	GPT	24 IU/l	SLX	101 U/ml*
RBC	423×10 <sup>4</sup> /μl	LDH	236 IU/l	NSE	12.5 ng/ml
Hb	12.4 g/dl	ALP	332 IU/l		
Ht	38.7%	CK	108 IU/l		
Plt	19.0×10 <sup>4</sup> /μl	γ-GTP	41 IU/l		
Serology		BUN	14.3 mg/dl		
CRP	0.4 ng/ml	Cre	0.81 mg/dl		
		UA	5.7 mg/dl		
		Na	140 mEq/l		
		K	4.5 mEq/l		
		Cl	106 mEq/l		
		Ca	8.9 mg/dl		
		KL-6	626 U/ml*		

50~60%であった。初診時より強い背部痛があり、また胸椎の骨転移巣が脊柱管内に進展していたため、今後、下肢麻痺や膀胱直腸障害などの神経症状をきたす恐れがあった。そのため、早期の緩和照射を検討したが、強皮症を合併していたため、放射線照射は放射線性脊髄炎などの合併症のリスクが高いと考えた。一方、本症例はPD-L1が高発現であり、ICIが奏効する可能性が高いと考えられた。強皮症に関してはタクロリムスや抗血小板薬の治療で病状は安定しており、最終的にICI併用の化学療法を施行する方針とした。

X年12月よりカルボプラチン+ペメトレキセド+ベ

ムプロリズマブを開始。4コース後評価は42.6%縮小のpartial response (PR)で、原発巣・胸椎転移ともに縮小しており、背部痛は消失した (Figure 4A, 4B, 4C, 5A, 5B, 5C)。維持療法へ移行する時点で骨転移巣は著明に縮小し、神経症状が出現する可能性は

**Table 2.** Immunology Data

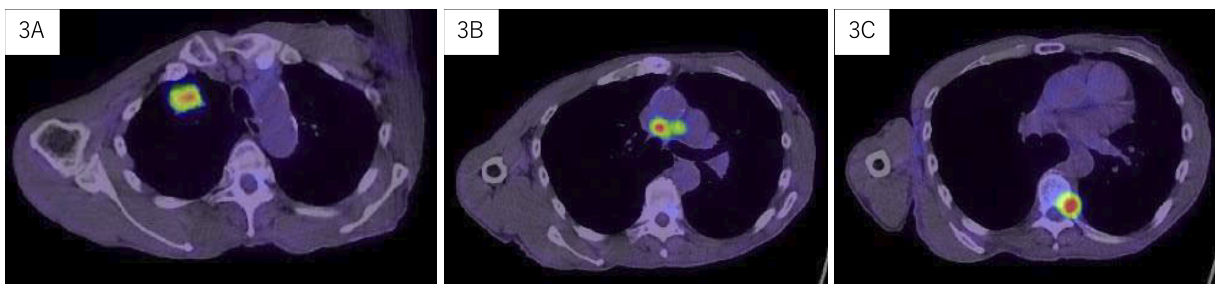
Anti-RNP Ab	16.7 U/ml*
Anti-Sm Ab	<1.0 U/ml
Anti-SS-A Ab	425 U/ml*
Anti-SS-B Ab	2.7 U/ml
Anti Scl70 Ab	<1.0 U/ml
Anti JO-1 Ab	<1.0 U/ml
Anti Centromere Ab	<2.0 U/ml
ANA	×40, speckled
Anti CCP Ab	<0.6 U/ml
Anti ss-DNA	<10 AU/ml
Anti ds-DNA	<10 IU/ml



**Figure 1.** Chest radiography showed a mass in the right upper lung.

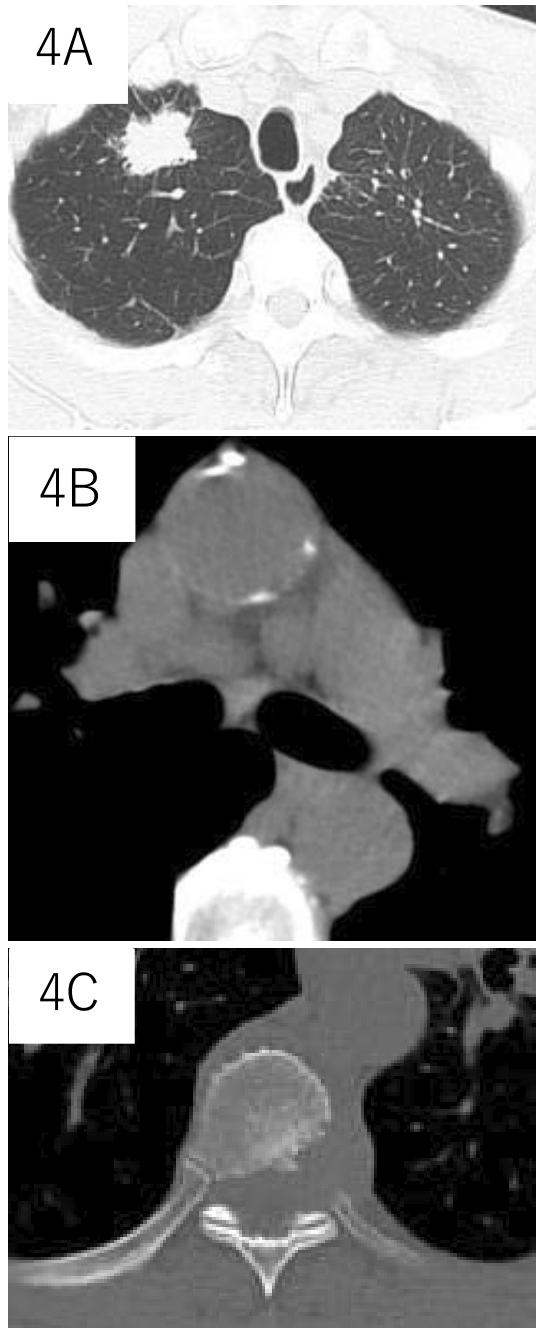


**Figure 2.** Chest CT showed a mass shadow on the right S<sup>1</sup> (A) and enlarged mediastinum lymph nodes including the #4R lymph node (B). An osteolytic metastasis was seen on the thoracic vertebrae (C).



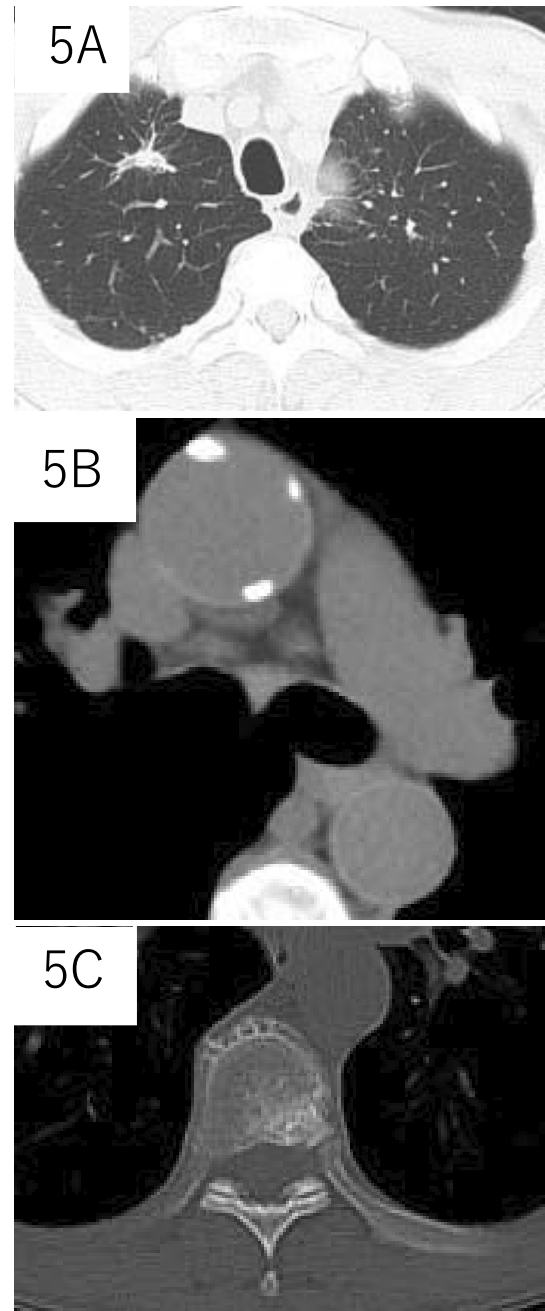
**Figure 3.** FDG-PET/CT showed an abnormal uptake of fluorodeoxyglucose in the mass of the right upper lobe (A), #4R lymph node (B), and thoracic vertebrae (C).

## Before treatment



**Figure 4.** CT findings before treatment. Primary site in right upper lobe (A), enlarged mediastinum lymph nodes (B), and bone metastasis on the thoracic vertebrae (C).

## After 4 courses



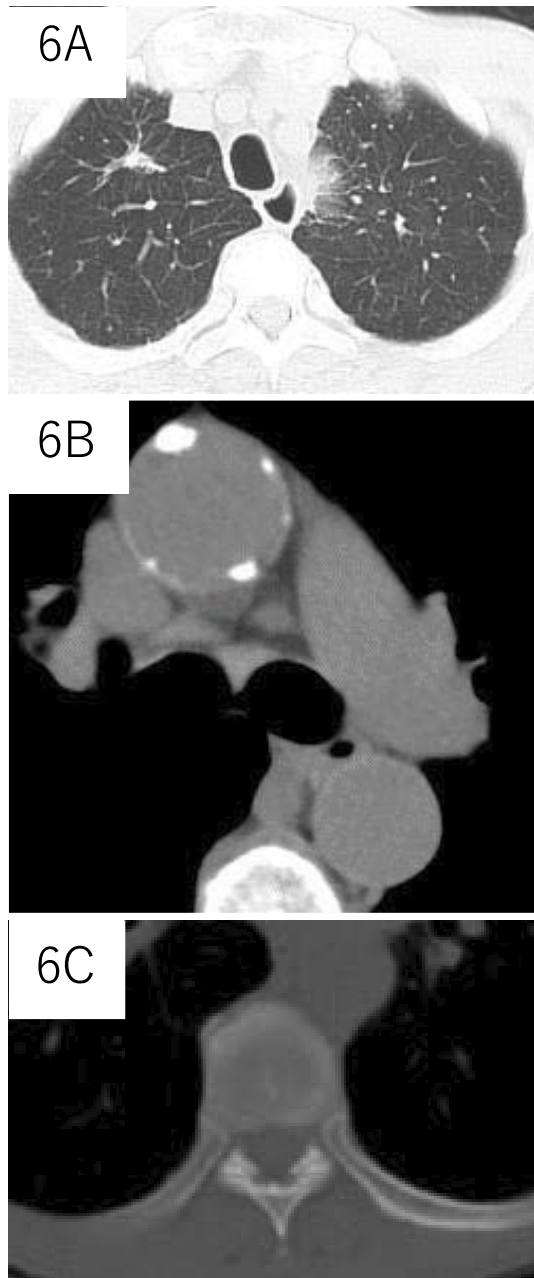
**Figure 5.** After four courses of ICI+chemotherapy induced a decrease in the size of the primary tumor as well as in the lymph nodes and the bone metastasis (A-C).

かなり低下しており、また維持療法によって強皮症の増悪や新たな免疫関連有害事象 (immune-related adverse events: irAE) の出現も懸念されたため、ペムプロリズマブの中止も選択肢として提示したが継続することを希

望し、維持療法としてペメトレキセド+ペムプロリズマブを開始。その後、骨転移巣の増悪もなく経過し、ペメトレキセド+ペムプロリズマブを計22コース施行。現在まで原発巣、骨転移巣ともに縮小したまま経過している



# After 22 courses



**Figure 6.** Almost two years later, after 22 courses of maintenance therapy, the tumors had not progressed in size (A-C).

(Figure 6A, 6B, 6C).

## 考 察

今回、我々は強皮症を合併した肺癌症例を経験した。強皮症合併例は、その疾患の特徴から放射線治療やICI治療が高リスクであるため、治療方針の決定に苦慮した。

放射線治療計画ガイドライン 2020 年版には膠原病に対する記載は乳癌領域のみであり、その他の癌腫に対する照射に関する記載はない。<sup>1</sup> また、乳癌診療ガイドライン 2022 年版には活動性強皮症に対する胸壁照射は晩期有害事象が強く出る可能性があるため相対的禁忌とされている。<sup>2</sup> Chen らは、膠原病合併患者 36 人を含む、乳癌患者 108 人に対して放射線治療を施行し、膠原病合併群で晩期障害の出現が多く (17% vs 3%)、その中でも強皮症患者で有意に晩期障害を多く認めたと報告している。<sup>3</sup> また、Lin らは 73 人の膠原病合併患者を含む乳癌患者に対して施行した放射線治療において、晩期障害は膠原病合併群の方が多く (9.3% vs 3.7%;  $P=0.079$ )、強皮症患者は重症の晩期障害が多かったと報告している。<sup>4</sup>

強皮症はその疾患の特徴として血管内皮細胞増生による血流循環障害がある。放射線治療における晩期障害の主座は最小動脈を中心とした血管閉塞や異常血管からの出血、その後の組織の線維化である。<sup>5,6</sup> 本症例のような強皮症患者の椎体転移への照射は脊髄の微小血管の損傷により放射線性脊髄炎を起こし得る。晩期の放射線性脊髄炎による感覚や運動麻痺などは不可逆であることが多く、有効な治療もない。<sup>7</sup> よって晩期の放射線性脊髄炎は患者の ADL を大きく損なうと考えられた。

一方、強皮症を含む自己免疫疾患を有する患者に対する ICI の使用についてのエビデンスも蓄積途上である。Hoa らは、カナダにおいて ICI を投与された 27 名の自己免疫疾患を有する患者のうち、自己免疫疾患の増悪は 52% で発生し、元々強力な免疫抑制療法を施行していた患者において、増悪の頻度と重症度が高かったと報告している。<sup>8</sup> Tison らは、フランスにおいて ICI を投与された 112 名の自己免疫疾患合併患者を解析し、既存の自己免疫疾患の増悪または他の irAE を 71% で認め、そのうち既存疾患の増悪が 47%、他の irAE の出現は 42% であり、ICI の中止は 21% に必要で、免疫抑制療法を受けていた患者において無増悪生存期間が短い (3.8 カ月 vs 12 カ月,  $P=0.006$ ) と報告している。<sup>9</sup> さらに、Nishino らは非小細胞肺癌を含む悪性腫瘍に対する ICI 投与を報告した 26 の文献を解析した結果、ICI による irAE 肺炎の発症率を 2.7% と報告しているが、<sup>10</sup> Lusa らは、45 名の自己免疫疾患を合併した患者に対して ICI を投与した結果、11% で irAE 肺炎を発症したと報告している。<sup>11</sup> 以上より自己免疫疾患を合併する患者に対する ICI 投与は既存疾患の増悪や irAE の発生頻度が通常と比較して高い可能性が考えられた。その一方で、本症例においては腫瘍の PD-L1 が高発現であり、ICI の有効性が期待された。化学療法未治療の、EGFR 遺伝子変異陰性、ALK 融合遺伝子陰性の非扁平上皮非小細胞癌を対象とした KEYNOTE-189 試験のサブグループ解析において、PD-

L1 発現別の奏効率は、PD-L1 発現陰性例 (TPS<1%), PD-L1 低発現例 (TPS 1~49%), PD-L1 高発現例 (TPS ≥50%) でそれぞれ 33.1%, 48.4%, 60.6% であり、PD-L1 が高発現であるほど奏効率が高かった。<sup>12</sup>

本症例は強皮症を合併しており、骨転移巣への放射線照射や ICI 投与のいずれも高リスクであった。ただ強皮症に関しては軽症で他の臓器障害の合併もなく、膠原病内科からも ICI の投与は許容されとの見解も頂いた。また、仮に化学療法が奏効しなければ神経障害が発症する切迫した状況であり、少しでも奏効する可能性を上げたいと考えた。さらに、本症例の遠隔転移は単発であり、単発転移は多発転移を有する症例に比べて比較的予後良好とされており、<sup>13</sup> 治療が奏効すれば長期生存も期待できると考えた。以上より、今回は ICI 併用の化学療法を選択した。

自己免疫疾患を合併した肺癌症例において ICI の投与を検討する際は、膠原病内科と連携して、その自己免疫疾患の重症度や病状、臓器障害の有無などを評価し、また肺癌の病勢や PD-L1 の発現率、予後なども勘案したうえで ICI を追加するべきか否かを検討する必要があると考える。

## 結 語

強皮症を合併した肺腺癌に対して ICI 併用の化学療法が奏効した 1 例を経験した。自己免疫疾患を合併した肺癌症例において ICI は治療選択肢として検討に値すると考えられた。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

## REFERENCES

1. 日本放射線腫瘍学会, 編集. 放射線治療計画ガイドライン 2020 年版. 東京: 金原出版; 2020:188.
2. 日本乳癌学会, 編集. 乳癌診療ガイドライン 2022 年版 治療編第 5 版. 東京: 金原出版; 2022:393-395.
3. Chen AM, Obedian E, Haffty BG. Breast-conserving therapy in the setting of collagen vascular disease. *Cancer J*. 2001;7:480-491.
4. Lin A, Abu-Isa E, Griffith KA, Ben-Josef E. Toxicity of radiotherapy in patients with collagen vascular disease. *Cancer*. 2008;113:648-653.
5. Moss WT, Brand WN, Battifora H. *Radiation oncology: rationale, technique, results*. St. Louis: CV Mosby; 1979:246-251.
6. Kondziolka D, Lunsford LD, Claassen D, Maitz AH, Flickinger JC. Radiobiology of radiosurgery: Part I. The normal rat brain model. *Neurosurgery*. 1992;31:271-279.
7. Wong CS, Fehlings MG, Sahgal A. Pathobiology of radiation myelopathy and strategies to mitigate injury. *Spinal Cord*. 2015;53:574-580.
8. Hoa S, Laaouad L, Roberts J, Ennis D, Ye C, Al Jumaily K, et al. Preexisting autoimmune disease and immune-related adverse events associated with anti-PD-1 cancer immunotherapy: a national case series from the Canadian Research Group of Rheumatology in Immunology. *Cancer Immunol Immunother*. 2021;70:2197-2207.
9. Tison A, Quéré G, Misery L, Funck-Brentano E, Danlos FX, Routier E, et al. Safety and efficacy of immune checkpoint inhibitors in patients with cancer and preexisting autoimmune disease: A nationwide, multicenter cohort study. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71:2100-2111.
10. 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.
11. Lusa A, Alvarez C, Beem SS, Schwartz TA, Ishizawa R. Immune-related adverse events in patients with preexisting autoimmune rheumatologic disease on immune checkpoint inhibitor therapy. *BMC Rheumatol*. 2022;6:64.
12. Rodríguez-Abreu D, Powell SF, Hochmair MJ, Gadgeel S, Esteban E, Felip E, et al. Pemetrexed plus platinum with or without pembrolizumab in patients with previously untreated metastatic nonsquamous NSCLC: protocol-specified final analysis from KEYNOTE-189. *Ann Oncol*. 2021;32:881-895.
13. Eberhardt WE, Mitchell A, Crowley J, Kondo H, Kim YT, Turrisi A 3<sup>rd</sup>, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revision of the M Descriptors in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification of Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. 2015;10:1515-1522.