

## CASE REPORT

## 非小細胞肺癌に対するカルボプラチン＋ペメトレキセド＋イピリムマブ＋ニボルマブ療法中に視神経炎と結節性病変を伴う後部ぶどう膜炎を発症した1例

榛沢 理<sup>1</sup>・河原達雄<sup>1</sup>・貫井義久<sup>1</sup>

## A Case of Optic Neuritis and Posterior Uveitis with a Nodular Lesion in a Patient with Non-small-cell Lung Cancer Treated with Nivolumab Plus Ipilimumab Combined with Pemetrexed Plus Carboplatin

Satoshi Hanzawa<sup>1</sup>; Tatsuo Kawahara<sup>1</sup>; Yoshihisa Nukui<sup>1</sup><sup>1</sup>Department of Respiratory Medicine, Shuuwa General Hospital, Japan.

**ABSTRACT — Background.** Uveitis induced by immune checkpoint inhibitors (ICIs) is a rare immune-related adverse event (irAE). We herein report a patient who presented with unilateral uveitis complicated with a nodular lesion mimicking metastasis of lung cancer to the retina and with opposite-eye uveitis one month after the initiation of corticosteroid therapy. **Case.** A 59-year-old woman suffered recurrence of lung adenocarcinoma after right upper lobectomy and started nivolumab plus ipilimumab therapy combined with pemetrexed plus carboplatin. The patient presented with sudden visual impairment in the left eye seven weeks after the initiation of chemotherapy. She was diagnosed with optic neuritis and posterior uveitis. Optical coherence tomography showed that the uveitis was unilateral and complicated with not only serous detachment of the retina but also a nodular lesion. These findings raised the possibility that the uveitis had been induced by metastasis of lung cancer to the retina, although it might also have been an irAE due to ICI therapy. To restore her vision, we started treatment with corticosteroids. The serous detachment and nodular lesion disappeared, but the patient developed vision impairment in the right eye after the dose of corticosteroids had been tapered. The vision in the right eye was restored after the dosage of corticosteroids was increased, but the vision in the left eye was only partly recovered. The patient consequently used an occluder lens for the left eye, with her visual capability left entirely to the right eye. **Conclusion.** Uveitis induced by ICIs can occur laterally or be complicated with a nodular lesion, making a diagnosis challenging. Uveitis induced by ICIs can cause severe vision impairment and affect the quality of life.

(JJLC. 2024;64:17-21)

**KEY WORDS —** Immune checkpoint inhibitor, Immune-related adverse event, Serous detachment of the retina, Uveitis

Corresponding author: Satoshi Hanzawa.

Received June 23, 2023; accepted September 20, 2023.

**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の中でもぶどう膜炎は稀である。肺癌の網膜転移を思わせるような結節性の病変を伴う片側性のぶどう膜炎を発症時には呈し、ステロイド治療開始から1か月後に反対側にも呈した症例を報告する。 **症例.** 59歳女性。右上葉原発肺腺癌の術後再発に対する、カルボ

プラチン＋ペメトレキセド＋イピリムマブ＋ニボルマブ療法開始後7週で左眼の急激な視力低下を生じた。視神経炎および後部ぶどう膜炎と診断された。光干渉断層計では漿液性網膜剥離と結節状の病変がみられ、腫瘍の網膜転移と免疫学的有害事象によるぶどう膜炎との鑑別が困難であった。視力回復目的に、治療的診断でステロイ

<sup>1</sup>秀和総合病院呼吸器内科。  
論文責任者：榛沢 理。

受付日：2023年6月23日、採択日：2023年9月20日。

ド治療を開始すると、結節性病変が縮小し、網膜剥離も改善したが、減量中に反対側に病変が出現した。ステロイドの再増量で右眼視力は低下しなかったが、その後も左眼視力は十分には改善せず、左眼遮蔽用眼鏡を使用し、視力は右眼視力に依存した。**結論**。免疫チェックポイント

阻害薬によるぶどう膜炎では、結節性病変を網膜に生じ、診断に難渋することがある。また、視力低下をきたし、生活の質に影響しうる。

**索引用語**——免疫チェックポイント阻害薬、免疫関連有害事象、漿液性網膜剥離、ぶどう膜炎

## 背景

免疫チェックポイント阻害薬 (immune checkpoint inhibitor: ICI) による免疫関連有害事象 (immune-related adverse event: irAE) は、全身諸臓器に自己免疫疾患様の病変を生じうる。眼合併症の頻度は2.8~7.4%と報告があり、<sup>1,2</sup> 角結膜疾患や眼窩内疾患の他にも、ぶどう膜炎や視神経炎が報告されている。<sup>3</sup> ぶどう膜は虹彩・毛様体・脈絡膜から構成される血流に富んだ組織で、眼窩内では炎症の首座になりやすい。ぶどう膜炎は感染のみならず非感染性に自己免疫的な機序に起因して生じること多い疾患であり、炎症がコントロールされないと視神経や網脈絡膜の萎縮をきたしたり、白内障を併発したりして失明にいたることもある。

irAEによるぶどう膜炎や視神経炎は両側性に起こることがほとんどである。今回、ICIによる治療中に、発症時には片側性のぶどう膜炎を生じ、網膜に結節性の病変を伴ったため肺癌の網膜転移との鑑別に苦慮した非小細胞肺癌の症例を経験したため報告する。

## 症例

症例：59歳、女性。

主訴：左眼視力低下。

現病歴：X-3年に検診で右上葉結節を指摘された。右上葉切除術が行われ、肺腺癌 pT1aN0M0 stage IA と診断された。X-2年に右鎖骨上リンパ節転移が出現し、カルボプラチン+ドセタキセル療法が4コース行われた。寛解状態であったが、X-1年に右S7に結節性病変が出現し、再発と診断された。初診時の手術検体で programmed cell death ligand-1 (PD-L1) の tumor proportion score は20%と中等度の発現がみられ、ドライバー遺伝子変異はEGFR遺伝子変異・ALK融合遺伝子・ROS1融合遺伝子・BRAF遺伝子変異について検索され、いずれも陰性であった。手術後の再発時に再発リンパ節の切除が行われプラチナ製剤は4コース使用されていたが、寛解状態を1年以上維持できていたことや、臓器的な合併症もなく、プラチナ製剤を含む殺細胞性抗癌剤の使用への忍容性はあると考えた。腫瘍検体でのPD-L1は高発現ではなく、ニボルマブとイピリムマブの併用

療法にプラチナ製剤を含む2剤化学療法(2サイクル)が最も強力なレジメンと考え、カルボプラチン+ペメトレキセド+イピリムマブ+ニボルマブ療法を開始した。2サイクルのカルボプラチン+ペメトレキセド併用療法ののち、維持療法のイピリムマブ+ニボルマブ併用療法へ移行した。その6日後に、左眼の視野中心に膜がかかったようになり見えなくなったという訴えがあり、受診した。治療開始前視力の測定はしていなかったが、両眼とも視力1.0以上と自己申告があった。眼科で黄斑浮腫や網膜下の腫瘤陰影を指摘され、精査加療のため入院した。

既往歴：食道癌(49歳、根治的放射線化学療法)、右胸膜肺炎(57歳)。

喫煙歴：10本/日(20~58歳)。

家族歴：特記事項なし。

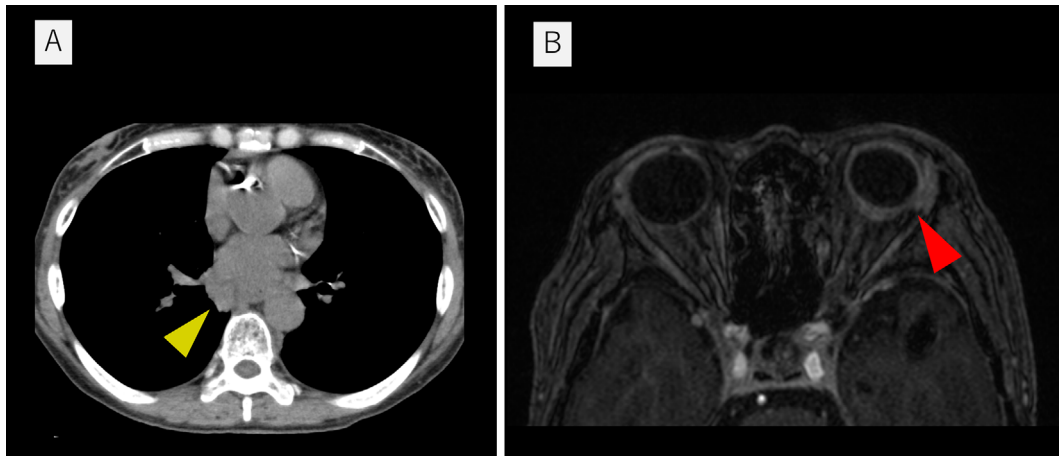
身体所見：身長151cm、体重39kg、意識清明、体温36.4℃、脈拍数85回/分・整、呼吸数20回/分、血圧108/68mmHg、SpO<sub>2</sub>98%(室内気)、結膜に貧血・黄疸なし、頸部リンパ節腫大なし、心雑音なし、呼吸音副雑音なし、腹部平坦・軟・圧痛なし、皮疹や白斑なし、項部硬直なし、左眼は鼻側および中心視野の欠損あり。

検査所見：血算は異常所見なし。C-reactive proteinは0.57mg/dlとわずかに上昇していた。腫瘍マーカーは化学療法開始時から変化していなかった。抗核抗体やホルモン値に異常はなかった。T-SPOTは陰性であった。髄液検査では感染を示唆する所見はなく、腫瘍細胞も検出されなかった。

画像所見：胸部CTでは右S7に20mmの結節がみられたが、化学療法開始後から大きさは不変であり、他に新たな病変も出現していなかった(Figure 1A)。頭部造影MRIでは腫瘍性病変はなかったが、左眼球周囲が浮腫状に描出された(Figure 1B)。

眼科所見：視力は右側1.0、左側0.07であった。左眼は、ゴールドマン視野検査ではマリオット盲点を含む中心視野と鼻側の視野欠損が(Figure 2A)、眼底写真は視神経乳頭および黄斑に浮腫が(Figure 2B)、光干渉断層計(optical coherence tomography: OCT)では漿液性網膜剥離と結節性病変が指摘された(Figure 3)。右眼はいずれの検査でも正常であった。

入院後経過：肺癌の化学療法中、片側性に視神経炎と



**Figure 1.** Images obtained at admission. (A) Chest computed tomography showing a mass (20 mm in diameter) in the right lower lobe (yellow arrowhead). (B) Gadolinium-enhanced T1-weighted magnetic resonance imaging showing diffuse thickening of the uveoscleral coat of the left eye with enhancement (red arrowhead).

後部ぶどう膜炎が出現しており、肺癌の眼転移や薬剤性眼障害の可能性を考えた。特に、OCTでも網膜に結節状の病変が検出されたことから、網膜転移の否定は困難であった。薬剤性眼障害であれば、薬剤の中止およびステロイド治療への反応が期待できたことから、治療可能性を考え、ステロイド点眼、ステロイドパルス、引き続いてプレドニゾン 40 mg (1 mg/kg)/日を開始した。治療を開始して1週間程度で漿液性網膜剥離や結節性病変の縮小が確認でき、眼所見の悪化がないことを確認しながらプレドニゾンを1週間に5 mgずつ減量した (Figure 3)。治療開始から5週間で15 mg/日まで減量し、左眼視力は0.07から0.2へ、視野の範囲も改善したが、中心視野は回復せず、日常生活では左眼遮蔽用眼鏡を使用し、健側の右眼視力に依存していた。

プレドニゾン 15 mg/日に減量し退院したが、その2週間後に右眼にも膜がかかったような見えにくさを自覚し、受診した。同日のプレドニゾンを内服すると症状は軽減しており、眼科受診時の右眼視力は低下しておらず、OCT所見も正常であった。症状からは右眼の後部ぶどう膜炎の出現、ICIによるぶどう膜炎の再燃を否定しえなかったため、プレドニゾン 30 mg/日に再増量した。より慎重なステロイドの減量が必要と考え、4週間に5 mgずつの減量とし、眼症状の出現なく経過した。

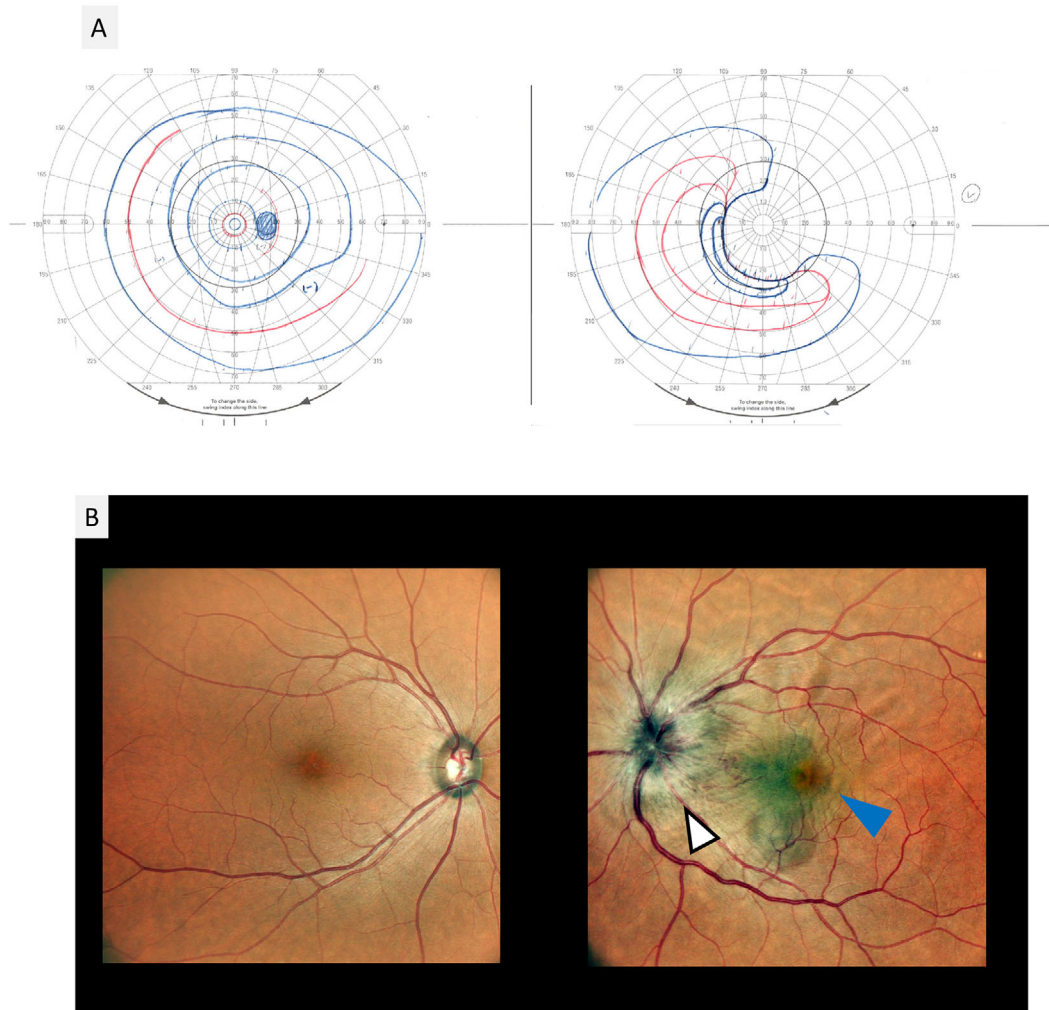
ICIの再投与は行わず、ペメトレキセド単剤などの治療を提案したが、化学療法の再開を希望せず、ベストサポータティブケアの方針となった。イピリムマブ・ニボルマブの最終投与から6か月後に肺癌の進行のため亡くなった。

## 考 察

カルボプラチン+ペメトレキセド+イピリムマブ+ニボルマブ開始後7週で左眼の急激な視力低下で発症した視神経炎および後部ぶどう膜炎であった。典型的な薬剤性ぶどう膜炎とは異なり、発症時には片側で結節状の病変がみられた。ステロイド治療で病勢をおさえられたが、減量中に反対側に病変が出現した。左眼視力は十分には改善しなかった。

肺癌に対するイピリムマブ+ニボルマブ併用化学療法中に片側で結節状の病変がみられ、眼転移とirAEによるぶどう膜炎との鑑別が困難であった。irAEによるぶどう膜炎の発症時期はICI開始後4~380日 (中央値63日)、ほぼ全例が両側性である。<sup>4</sup> イピリムマブ+ニボルマブ併用療法ではICI単剤療法よりぶどう膜炎の発症頻度が高いと報告されている。<sup>4</sup> 後部ぶどう膜炎のタイプではVogt-小柳-原田病によるぶどう膜炎と類似し、漿液性網膜剥離と脈絡膜皺襞を呈することが多いと報告されている。<sup>5</sup> 前部ぶどう膜炎のタイプでは肉芽腫性病変を反映して結節性病変がみられることもある。<sup>3</sup> また、片側性の前部ぶどう膜炎が生じ、感染との鑑別を要した症例の報告もある。<sup>6</sup> 本症例では、最終的には両側性病変を呈したと考えられるが、検索した範囲で片側性の後部ぶどう膜炎から始まり、網脈絡膜に結節性病変を呈した例はなく、稀な病態と考えられた。片側性で漿液性網膜剥離と結節性病変を呈すると、腫瘍の眼転移との区別が困難と考えられるが、視力予後回復には早期介入が必要であり、ステロイドによる診断的治療もやむを得ないと思われる。ステロイド治療を行う上では感染、特に結核の否





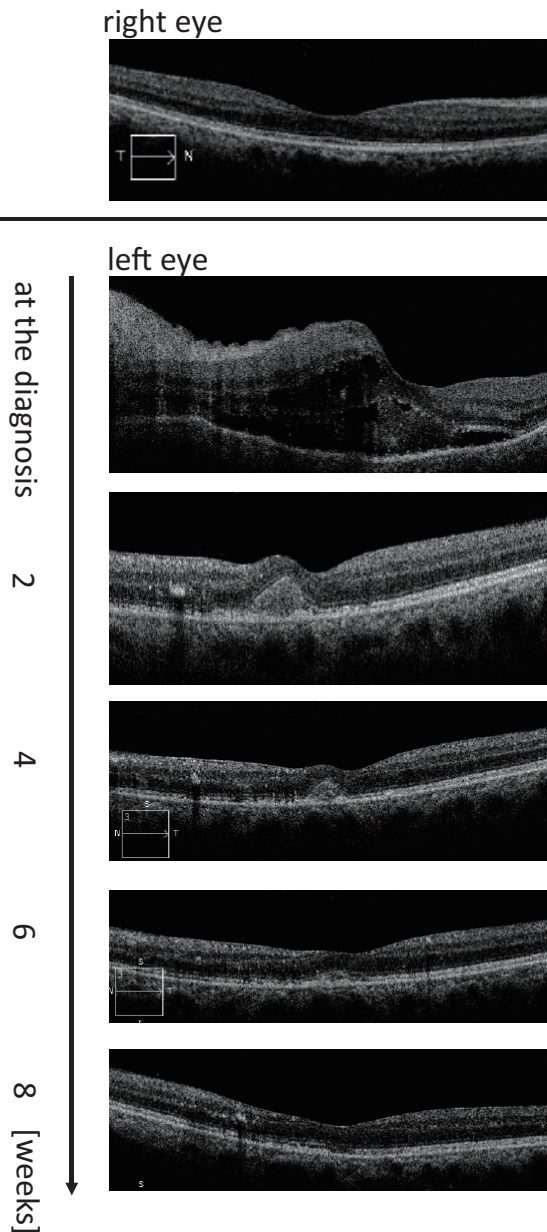
**Figure 2.** (A) Plots of the visual field measured by Goldmann perimeter showing a central and nasal visual field defect in the left. (B) Fundus photography images showing edema around the optic disc (white arrowhead) and macula (blue arrowhead) in the left eye fundus.

定は重要だが、本症例では T-SPOT 陰性であり、否定的であった。他にも、サルコイドシスやベーチェット病の可能性も考えうるが、身体所見や画像所見ではそれらを示唆する所見はみられず、一方で漿液性網膜剥離はそれらよりも Vogt-小柳-原田病を示唆する所見で、より irAE によるぶどう膜炎が考えやすいと判断した。

ICI によるぶどう膜炎に対する治療は、CTCAE grade 3 以上、つまり後部ぶどう膜炎の出現あるいは視力 0.5 以下では、ステロイド点眼と全身投与（プレドニゾロン換算 1~2 mg/kg/日）が推奨されている。<sup>7</sup> しかし、ステロイドの減量速度については言及されていない。本症例では 1 週間に 5 mg ずつ減量を行ったが、途中で右眼視力の低下があり、再燃が示唆された。再燃時の治療についての指針は確立されておらず、ステロイドパルス療法や免疫抑制剤を開始するかが検討されたが、眼科診察で

は後部ぶどう膜の浮腫や漿液性網膜剥離はなかったため、それらは行わなかった。再度ステロイドを増量することで改善がみられたことから、ステロイドの減量速度が早すぎたため再燃をきたしたと思われる、より慎重に減量をする必要があった。

ICI によるぶどう膜炎の視力予後は一般的には良好であり、ステロイド治療開始後 1 か月以内に視力の回復がみられることが多い。<sup>4</sup> 一方、ステロイド治療中にも関わらずぶどう膜炎が再燃する例もみられ、長期のステロイド治療が必要となる例や、<sup>8</sup> ぶどう膜炎に対するステロイド治療で二次性の低眼圧症や白内障となり著しい視力低下をきたした例もある。<sup>9</sup> 本症例で左眼の視力は十分に回復しなかった。OCT では左眼の網脈絡膜所見はステロイド治療後改善しており、炎症はコントロールされているように思われ、ステロイド性白内障も生じていな



**Figure 3.** OCT images showing that the serous detachment of the retina and nodular lesion had disappeared by eight weeks after initiation of corticosteroid therapy. OCT: optical coherence tomography.

かった。視力改善が乏しかった正確な原因はわからないが、中心視野が十分に改善しておらず、黄斑部に強い炎症が生じて不可逆的な変化が起きていたことが推測された。両眼視での左右差が大きく、日常生活では左眼遮蔽用眼鏡を使用して対応した。視力障害は著しく患者の生活の質を低下させ、治療意欲の低下をもたらすため、眼合併症が疑われる場合には眼科と協力し十分に対応していく必要がある。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

## REFERENCES

- Fortes BH, Liou H, Dalvin LA. Ophthalmic adverse effects of immune checkpoint inhibitors: The Mayo Clinic experience. *Br J Ophthalmol.* 2020;105:1263-1271.
- Young L, Finnigan S, Streicher H, Chen HX, Murray J, Sen HN, et al. Ocular adverse events in PD-1 and PD-L1 inhibitors. *J Immunother Cancer.* 2021;9:e002119.
- Chaudot F, Sève P, Rousseau A, Maria ATJ, Fournie P, Lozach P, et al. Ocular inflammation induced by immune checkpoint inhibitors. *J Clin Med.* 2022;11:4993.
- Sun MM, Levinson RD, Filipowicz A, Anesi S, Kaplan HJ, Wang W, et al. Uveitis in patients treated with CTLA-4 and PD-1 checkpoint blockade inhibition. *Ocul Immunol Inflamm.* 2020;28:217-227.
- 高網陽子, 千葉晃大, 林 裕子, 山本 司, 柳澤 充. 免疫チェックポイント阻害薬ペムブロリズマブ投与中に発症した Vogt-小柳-原田病類似のぶどう膜炎の2例. *日本眼科学会誌.* 2020;124:1003-1012.
- 北台留衣, 川合祥子, 木村莉葉, 弥勒寺紀栄, 細見幸生. ペムブロリズマブによる片側性ぶどう膜炎をきたした非小細胞肺癌の1例. *肺癌.* 2019;59:265-269.
- Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, Atkins MB, Brassil KJ, Caterino JM, et al. Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: American society of clinical oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol.* 2018; 36:1714-1768.
- Diem S, Keller F, Rüesch R, Maillard SA, Speiser DE, Dummer R, et al. Pembrolizumab-triggered uveitis: An additional surrogate marker for responders in melanoma Immunotherapy? *J Immunother.* 2016;39:379-382.
- Basilious A, Lloyd JC. Posterior subcapsular cataracts and hypotony secondary to severe pembrolizumab induced uveitis: Case report. *Can J Ophthalmol.* 2016;51:e4-e6.