

●症 例

ニボルマブ治療中にニューモシスチス肺炎を発症した肺多形癌の1例

妹尾 賢^a 久保 寿夫^b 狩野 裕久^a
西井 和也^a 田端 雅弘^b 木浦 勝行^a

要旨：症例は40歳，男性。右肺上葉原発の肺多形癌で，縦隔リンパ節転移，腹腔内転移を認めていた。化学療法を行われるも無効であり，4次治療としてニボルマブが投与された。ニボルマブにより胸部病変は縮小したが，経過中にニューモシスチス肺炎を発症した。肺多形癌に対するニボルマブは有用な可能性があるが，ニューモシスチス肺炎をはじめとした日和見感染症の顕性化も念頭に置いて治療する必要があると考えられた。

キーワード：肺多形癌，ニボルマブ，ニューモシスチス肺炎，免疫再構築症候群

Pulmonary pleomorphic carcinoma, Nivolumab, Pneumocystis pneumonia,
Immune reconstruction inflammatory syndrome

緒 言

肺多形癌は原発性肺癌のうちまれな腫瘍であるが，病勢の進行が速く，化学療法に抵抗性であることが多い。ヒト型抗ヒト programmed cell death 1 (PD-1) 抗体であるニボルマブ (nivolumab) は，肺非小細胞癌の二次治療において良好な生存期間の延長効果を示したが，肺多形癌に対する報告は少ない。今回我々は，肺多形癌に対してニボルマブ投与を行い抗腫瘍効果が得られたが，経過中にニューモシスチス肺炎 (pneumocystis pneumonia: PCP) を発症した症例を経験したので報告する。

症 例

患者：40歳，男性。

主訴：下腹部痛。

現病歴：2015年6月に下腹部痛を主訴に前医を受診。その際の造影CTで右肺上葉腫瘍・縦隔リンパ節腫大，小腸腫瘍を指摘された。気管支内視鏡検査および空腸部分切除術を施行され，肺多形癌，転移性小腸腫瘍 (cT2b-N2M1b，臨床病期IV期) と診断された。EGFR 遺伝子変異，ALK 融合遺伝子はいずれも陰性であった。カルボ

プラチン (carboplatin) と nab-パクリタキセル (nab-paclitaxel) 併用療法，シスプラチンとビノレルビン併用療法，S-1 [テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム (tegafur-gimeracil-oteracil potassium)] とゲムシタピン併用療法を施行されたが，いずれも progressive disease (PD) となった。

既往歴，家族歴に特記事項なし。喫煙歴：20本/日×20年間。飲酒歴：ビール500ml/日。

身体所見：体温37.9℃，心拍数94/min，血圧100/60mmHg，経皮的動脈血酸素飽和度99% (室内気)。眼瞼結膜に軽度貧血あり。眼球結膜に黄染なし。肺音は清でラ音を聴取せず。心音は整，雑音を聴取せず。腹部正中に約10cm大の腫瘍を触知し，軽度の圧痛あり。下肢に浮腫なし。

血液検査：Hb 7.0g/dl と貧血を認めた。LDH 300U/ml，CRP 11.28mg/dl と上昇していたが，いずれも腫瘍性変化と考えられた。腫瘍マーカーはCYFRA 3.7ng/ml (基準値2.8ng/ml未満) と軽度上昇がみられたが，CEA，ProGRPは基準値内であった。

造影CT：右肺上葉に92mm×77mmの腫瘍を認め，縦隔リンパ節と一塊となり，内部に造影効果の乏しい領域を認めた。腹腔内には結節が連なり一塊となった形で124mm×68mm大の腫瘍を認め，同様に骨盤内にも87mm×48mm大の腹膜播種病変を認めた (図1)。

頭部造影MRI：脳転移なく，その他明らかな異常は認めなかった。

臨床経過：4次治療としてニボルマブ投与を開始した。2回目の治療後には，右肺病変，腹膜播種病変の増大，右

連絡先：久保 寿夫

〒700-8558 岡山県岡山市北区鹿田町2-5-1

^a岡山大学病院呼吸器・アレルギー内科

^b同 腫瘍センター

(E-mail: t-kubo@cc.okayama-u.ac.jp)

(Received 27 Dec 2016/Accepted 28 Mar 2017)

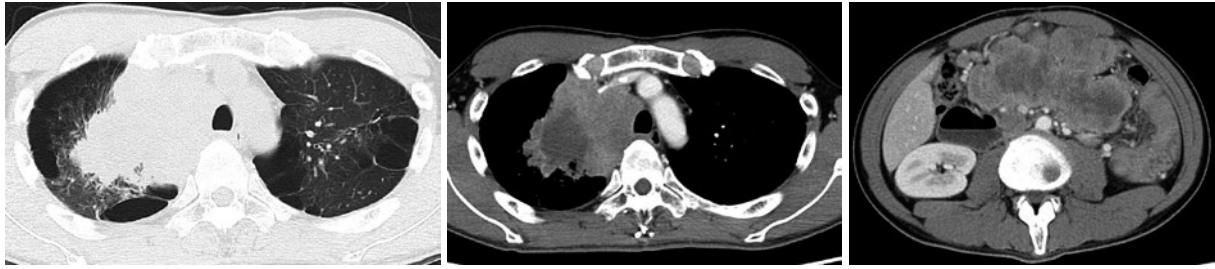


図1 ニボルマブ投与前の造影CT. 右肺上葉腫瘍は縦隔リンパ節と一塊となり、内部に造影効果の乏しい領域を認める。腹腔内、骨盤内には結節が連なり一塊となった形で腹膜播種病変を認める。

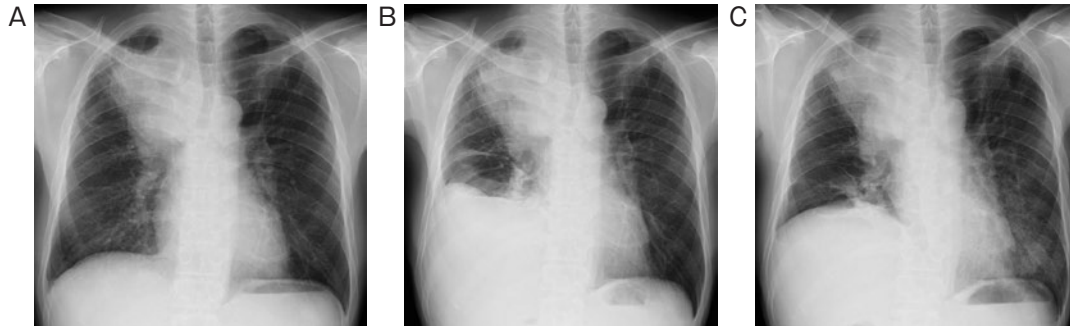


図2 胸部X線写真。(A) ニボルマブ投与開始前、右肺野縦隔側に腫瘍陰影を認めた。(B) ニボルマブ投与2コース施行後、肺病変は増大し、胸水の出現を認めた。(C) ニボルマブ投与4コース施行後、肺病変は縮小し、胸水も減少した。

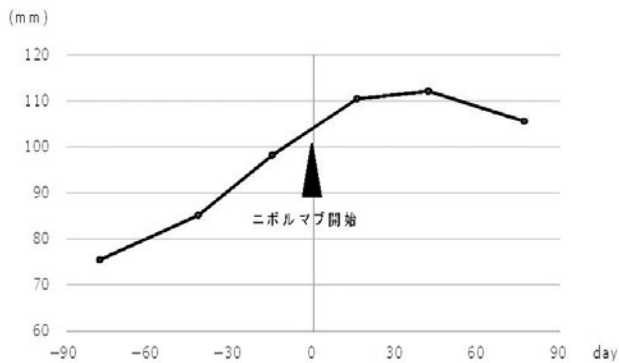


図3 ニボルマブ投与前後の原発巣長径変化。



図4 ニューモシチス肺炎発症時。左下葉に小葉間隔壁の肥厚、すりガラス様陰影を認める。

胸水の出現を認めたが、腫瘍熱は解熱傾向にあり、「pseudo-progression」と考え続けた。3回目の治療後の胸部X線写真で肺病変は縮小し、胸水も減少したが(図2, 3), 腫瘍マーカーはほぼ不変であり、腹腔内リンパ節は緩徐に増大傾向にあった。2回目の治療後より倦怠感の緩和目的でデキサメサゾン(dexamethasone) 1 mgの併用を開始したところ、1ヶ月後に左肺野にすりガラス様陰影が出現した(図4)。呼吸数 20/minと頻呼吸を認め、経皮的動脈血酸素飽和度は89% (室内気)と低下し、身体所見上は左肺野に捻髪音を聴取した。動脈血ガス分析

では pH 7.45, PaO₂ 56.8 Torr, PaCO₂ 35.1 Torr, HCO₃⁻ 24.0 mEq/L であり、I型呼吸不全の状態であった。血液検査所見は白血球 18,400/μl, LDH 533 U/ml, CRP 18.99 mg/dl, KL-6 365 U/ml (基準値 500 U/ml 未満)であった。薬剤性肺炎も鑑別として考えられたため気管支鏡検査を施行したところ、気管支肺胞洗浄液より *Pneumocystis jirovecii* DNAを検出し、β-Dグルカンも 17 pg/ml (基準値 11 pg/ml 未満)とやや上昇していたことから、

PCPと診断した。スルファメトキサゾール-トリメトプリム (sulfamethoxazole-trimethoprim : ST) 合剤およびステロイドの投与で速やかに軽快したが、その後もインフルエンザウイルスなどによる感染症に罹患し、治療継続が困難となり、原病の悪化のため死亡した。

考 察

今回の症例から、肺多形癌に対してニボルマブが有効である可能性があること、およびニボルマブ投与中にPCPを発症しうることが示唆された。

本症例においては、通常の化学療法はいずれも無効であったが、ニボルマブは胸部X線写真で縮小効果を示し、肺多形癌に対する治療として有効である可能性が示唆された。肺多形癌は原発性肺癌のうち0.1~0.3%のまれな腫瘍であり¹⁾、肺非小細胞癌のなかでも病勢の進行が速く予後不良な疾患である。一般に化学療法に抵抗性であり、奏効率は少数例の検討であるが0~17%と低く²⁾³⁾定まった化学療法のレジメンはない。ニボルマブは抗PD-1モノクローナル抗体であり、既治療再発・進行肺非小細胞癌に対する有効性が証明されている。PD-1阻害作用を介してCD8陽性T細胞を含む免疫細胞の増殖、活性化および細胞傷害活性の増強により抗腫瘍効果をもたらすとされている⁴⁾。PD-L1発現と生存期間との関連が指摘されており、PD-L1の陽性率が高いほど、生存期間の延長効果を認めたことが報告されている⁵⁾⁶⁾。肺多形癌のPD-L1陽性率は70.5~90.2%と高く⁷⁾⁸⁾、ニボルマブが有効である可能性がある。肺多形癌に対するニボルマブ投与に関する報告はこれまでに1例⁹⁾のみであり、今後、さらなる症例の集積や前向き臨床試験が必要であると考えられる。

また、ニボルマブ投与中にPCPを発症しうることも示唆された。本症例では、デキサメサゾンの使用量は1mg/日×1ヶ月間であった。PCPの予防にあたり、プレドニゾロン (prednisolone) 換算で20mg以上の用量を1ヶ月以上投薬する際にST合剤の予防投与が推奨されているが¹⁰⁾、それと比較すると決して多い量ではなかった。それにもかかわらずPCPを発症した機序について以下のように考察した。後天性免疫不全症候群やCushing症候群などの免疫不全患者において、原疾患の治療を行い免疫系の改善がみられたところでPCPなどの日和見感染症を発症する、免疫再構築症候群 (immune reconstruction inflammatory syndrome : IRIS) が知られている¹¹⁾¹²⁾。機序として免疫系が回復した際に、病原体に対する過剰な免疫応答が誘導されることが報告されており、今回もIRISと同様の機序でPCPを発症した可能性が考えられる。肺癌などの呼吸器疾患患者の気管支肺胞洗浄液を用いた検討では、18%で肺内に*P. jirovecii*

の定着を認めており、特に副腎皮質ステロイドを投与されている患者では高頻度であった¹³⁾。またPCPの肺傷害についてCD8陽性T細胞の関与が示唆されている¹⁴⁾。肺癌の罹患により*P. jirovecii*の定着が起き、ニボルマブ投与によるPD-1阻害作用からCD8陽性T細胞の活性化が起きたことで過剰な免疫応答が誘導され、PCPを発症した可能性が考えられた。また、本症例ではpseudoprogressionをきたしているが、これもT細胞の過剰な免疫応答が関与しているとの報告があり¹⁵⁾、宿主の免疫応答により両方の事象が起きた可能性がある。ニボルマブの使用成績調査では、2016年10月31日までで11,761人中5例にPCPの合併が報告されている (https://www.opdivo.jp/contents/pdf/open/side_effect.pdf)。ニボルマブを投与するにあたり、本症例のようにステロイドの投与量が少量であった場合でも、ST合剤の予防内服を検討する必要があると考えられた。

今回、肺多形癌に対してニボルマブを投与した症例を報告した。同様の報告はこれまでに1例のみであり⁹⁾、我々が検索した範囲では本報告が2例目となる。多形癌は化学療法抵抗性であることが多いが、ニボルマブ投与が有効である可能性が示唆された。本症例では4次治療での投与となったが、今後同様の症例があった場合には、より早い段階での投与を検討するべきと考えられた。また、ニボルマブ投与中にすりガラス様陰影が出現した場合には、薬剤性肺炎だけでなく、ニューモシスチス肺炎も鑑別として考慮する必要があると考えられた。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示 : 木浦 勝行 ; 奨学寄付 (小野薬品工業株式会社)。他は本論文発表内容に関して特に申告なし。

引用文献

- 1) Chang YL, et al. Pulmonary pleomorphic (spindle) cell carcinoma: peculiar clinicopathologic manifestations different from ordinary non-small cell carcinoma. *Lung Cancer* 2001; 34: 91-7.
- 2) Bae HM, et al. Palliative chemotherapy for pulmonary pleomorphic carcinoma. *Lung Cancer* 2007; 58: 112-5.
- 3) Hong JY, et al. The role of palliative chemotherapy for pulmonary pleomorphic carcinoma. *Med Oncol* 2009; 26: 287-91.
- 4) Wang C, et al. In vitro characterization of the anti-PD-1 antibody nivolumab, BMS-936558, and in vivo toxicology in non-human primates. *Cancer Immunol Res* 2014; 2: 846-56.
- 5) Brahmer J, et al. Nivolumab versus Docetaxel in

- Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2015; 373: 123-35.
- 6) Borghaei H, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2015; 373: 1627-39.
 - 7) Kim S, et al. Programmed death-1 ligand 1 and 2 are highly expressed in pleomorphic carcinomas of the lung: Comparison of sarcomatous and carcinomatous areas. *Eur J Cancer* 2015; 51: 2698-707.
 - 8) Chang YL, et al. High co-expression of PD-L1 and HIF-1 α correlates with tumour necrosis in pulmonary pleomorphic carcinoma. *Eur J Cancer* 2016; 60: 125-35.
 - 9) Ito K, et al. "Pseudoprogression" of Pulmonary Pleomorphic Carcinoma during Nivolumab Therapy. *J Thorac Oncol* 2016; 11: e117-9.
 - 10) Limper AH, et al. An official American Thoracic Society statement: Treatment of fungal infections in adult pulmonary and critical care patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183: 96-128.
 - 11) Lokesh S, et al. Therapeutics targeting inflammation in the immune reconstitution inflammatory syndrome. *Transl Res* 2016; 167: 88-103.
 - 12) Eddens T, et al. Pathological and protective immunity to *Pneumocystis* infection. *Semin Immunopathol* 2015; 37: 153-63.
 - 13) Maskell NA, et al. Asymptomatic carriage of *Pneumocystis jiroveci* in subjects undergoing bronchoscopy: a prospective study. *Thorax* 2003; 58: 594-7.
 - 14) Wright TW, et al. Immune-mediated inflammation directly impairs pulmonary function, contributing to the pathogenesis of *Pneumocystis carinii* pneumonia. *J Clin Invest* 1999; 104: 1307-17.
 - 15) Tanizaki J, et al. Report of two cases of pseudoprogression in patients with non-small cell lung cancer treated with nivolumab—including histological analysis of one case after tumor regression. *Lung Cancer* 2016; 102: 44-8.

Abstract

Case report: A case of pulmonary pleomorphic carcinoma treated with nivolumab that developed into pneumocystis pneumonia

Satoru Senoo^a, Toshio Kubo^b, Hirohisa Kano^a, Kazuya Nishii^a, Masahiro Tabata^b and Katsuyuki Kiura^a

^aDepartment of Allergy and Respiratory Medicine, Okayama University Hospital

^bCenter for Clinical Oncology, Okayama University Hospital

A 40-year old man who had a mass in his right lung and abdominal cavity and lymphadenopathy of the mediastinum was diagnosed with pulmonary pleomorphic carcinoma (PPC). He received three regimens of chemotherapy; however, all of them led him to progression. He underwent nivolumab treatment as a fourth regimen. First, the tumor in his lung became bigger and then began shrinking. Three months after starting nivolumab, he was diagnosed with pneumocystis pneumonia (PCP). Nivolumab may be a good choice for PPCs; however, we should pay close attention to PCP during nivolumab therapy.