

## ●症 例

ペムブロリズマブ投与後に肺門・縦隔リンパ節に  
サルコイド様反応を認めた肺腺癌の1例

片 佑樹<sup>a</sup> 河崎 勉<sup>a</sup> 岡安 香<sup>a</sup>  
鶴浦 康司<sup>a</sup> 下山 武彦<sup>b</sup> 熊谷 二郎<sup>c</sup>

要旨：症例は48歳，女性．左大量胸水を認め，肺腺癌，胸膜播種と診断し，初回治療としてペムブロリズマブを導入した．速やかに腫瘍マーカーの低下とともに胸膜播種，胸水は改善したが，両側肺門・縦隔リンパ節腫大とPET/CT検査での同部位への著しいFDG集積を認めた．胸腔鏡下リンパ節生検を施行し，壊死を伴わない類上皮細胞肉芽腫を認め，サルコイド様反応と診断した．肺腺癌に対してペムブロリズマブ投与後に病勢コントロールと同時に認められたサルコイド様反応についての報告は乏しく，貴重な症例と考えられた．

キーワード：ペムブロリズマブ，免疫関連有害事象，サルコイド様反応

Pembrolizumab, Immune-related adverse effect (irAE), Sarcoid-like reaction

## 緒 言

悪性腫瘍にサルコイド様反応による所属リンパ節腫大を伴うことがあり，positron emission tomography-computed tomography (PET/CT) 検査を含めた画像評価では転移巣との鑑別が困難である．また，近年では免疫チェックポイント阻害薬 (immune checkpoint inhibitor: ICI) 使用後の稀な有害事象としてサルコイド様反応が報告されるようになってきている．当院にてペムブロリズマブ使用後に肺門・縦隔リンパ節腫大，PET/CT検査での同部位への<sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose (FDG) 集積を認め，外科的生検によりサルコイド様反応と診断した症例を経験した．ペムブロリズマブを用いた後に認められたサルコイド様反応の報告は少なく，貴重な症例と考えられたため報告する．

## 症 例

患者：48歳，女性．

主訴：呼吸困難．

既往歴：不安神経症，脂質異常症．

家族歴：特記事項なし．

生活歴：現喫煙者，15本×28年間．無職．粉塵曝露歴なし．

現病歴：労作時呼吸困難を主訴に近医を受診．胸部単純X線検査にて左大量胸水を認めたため，当院へ紹介初診となった．局所麻酔下胸腔鏡下検査にて左下葉肺腺癌 (cT1bN1M1a PLE Stage IV A) と診断し，化学療法目的で入院となった．

入院時現症：身長160cm，体重67kg，ECOG performance status (PS) 0，体温36.3℃，血圧142/99mmHg，脈拍83回/分，経皮的動脈血酸素飽和度 (SpO<sub>2</sub>) 93% (室内気)．頭頸部リンパ節を触知せず．左呼吸音減弱，心音に異常なし．その他特記すべき所見なし．

入院時検査所見：生化学検査では，C反応性蛋白 (CRP) の軽度上昇 (4.3mg/dL) を認めた．その他，臓器障害は認めなかった．腫瘍マーカーはCEA 5.3ng/mL，CA125 219.3U/mLと上昇を認めた．

入院時画像所見：胸部単純X線検査では左大量胸水と縦隔偏位を認めた．胸部CT検査 (図1a) では左壁側胸膜に多発する大小不同の腫瘤性病変・胸水を認めた．また胸水ドレナージ後のPET/CT検査 (図1b) では左胸膜肥厚部位に一致してFDGの集積を認め，左肺門リンパ節へも軽度集積を認めた．腹部骨盤臓器を含む他臓器に病的なFDG集積は認めなかった．

病理組織検査：壁側胸膜生検 (図2a)．充実性胞巣の形態をとって増殖する腫瘍細胞で，明らかな角化や腺管形成を認めない．免疫染色ではcytokeratin 7>cytokeratin 20，TTF-1 (+)，napsin A (-) であり，肺原発腺

連絡先：河崎 勉

〒231-8682 神奈川県横浜市中区新山下3-12-1

<sup>a</sup>横浜市立みなと赤十字病院呼吸器内科

<sup>b</sup>同 呼吸器外科

<sup>c</sup>同 病理診断科

(E-mail: t-kawasaki.pulm@yokohama.jrc.or.jp)

(Received 20 Dec 2017/Accepted 2 Mar 2018)

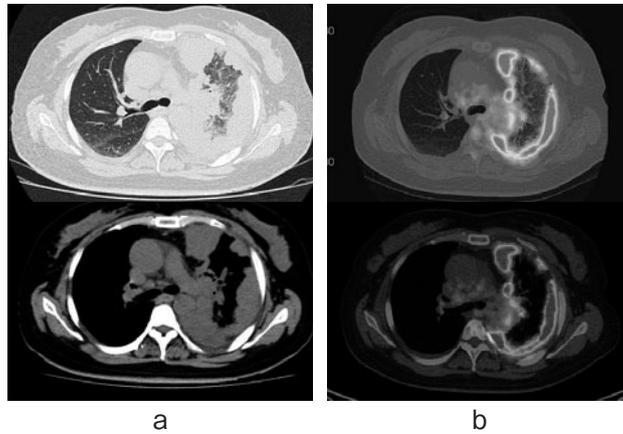


図1 画像検査所見. (a) 胸部CT検査. 左壁側胸膜に多発する大小不同の腫瘍性病変・胸水を認める. (b) PET/CT検査では左胸膜肥厚部位に一致してFDGの集積を認める.

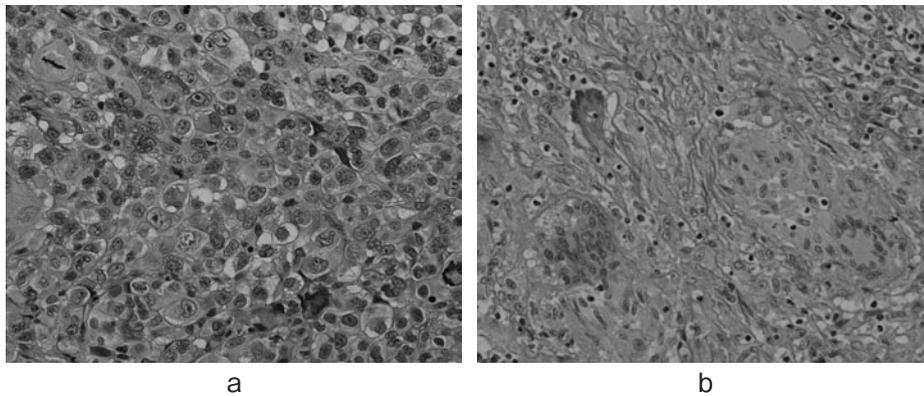


図2 病理組織検査所見. (a) 壁側胸膜生検. 充実性胞巣の形態をとって増殖する腫瘍細胞で, 明らかな角化や腺管形成を認めない. 免疫染色から肺腺癌と診断した. (b) 右肺門部リンパ節生検. 密度の高い類上皮細胞の集簇と多核巨細胞を認める. 壊死や腫瘍細胞は認めない.

癌, 胸膜播種と診断した.

治療経過: Programmed cell death-ligand 1 (PD-L1) 発現率が90%であったため, 初回治療として免疫チェックポイント阻害薬であるペムプロリズマブを選択した. 初回投与14日後の胸部単純X線検査で左胸水の減少, 胸膜播種の縮小を認め, 腫瘍マーカーも速やかに低下した. 4回投与後にPET/CT検査を施行すると左胸膜播種病変の消失と両側肺門と縦隔リンパ節への著明なFDG集積(SUV<sub>max</sub> 16.2)を認め(図3), 右肺門部リンパ節(R#4)に対して胸腔鏡下リンパ節生検を行った. リンパ節は柔らかく, 肉眼的にも転移を示唆する形態ではなかった. 病理組織学的には壊死を伴わない類上皮細胞肉芽腫を認め, 腫瘍細胞を認めなかった(図2b). その後は無治療経過観察中であるが, 病勢増悪は認めていない. また, ペムプロリズマブ中止後には胸部CT検査において肺門・縦隔リンパ節は縮小傾向にある.

## 考 察

肺癌など悪性腫瘍に随伴して, 所属リンパ節を中心に非乾酪性肉芽腫が生じることがあり, サルコイド様反応として知られており, 悪性腫瘍全体の4.4%に合併すると報告されている<sup>1)</sup>. 詳細な機序に関しては不明な点が多いが, 悪性腫瘍由来の抗原によるT細胞が関与した免疫応答の可能性が指摘されている<sup>2)3)</sup>.

サルコイド様反応は所属リンパ節を中心に生じ, 腫大を認める場合には鑑別として腫瘍のリンパ節転移が大きな問題となる. 近年はPET/CT検査が普及しており, より非侵襲的にリンパ節の評価が可能となっているが同検査においても良悪性鑑別は困難である. 形態学的にサルコイド様反応とリンパ節転移の完全な区別はできず, Kooらの152症例の検討ではサルコイド様反応はリンパ節転移よりも若年, 女性, 両側対称性のリンパ節腫大, 腫大

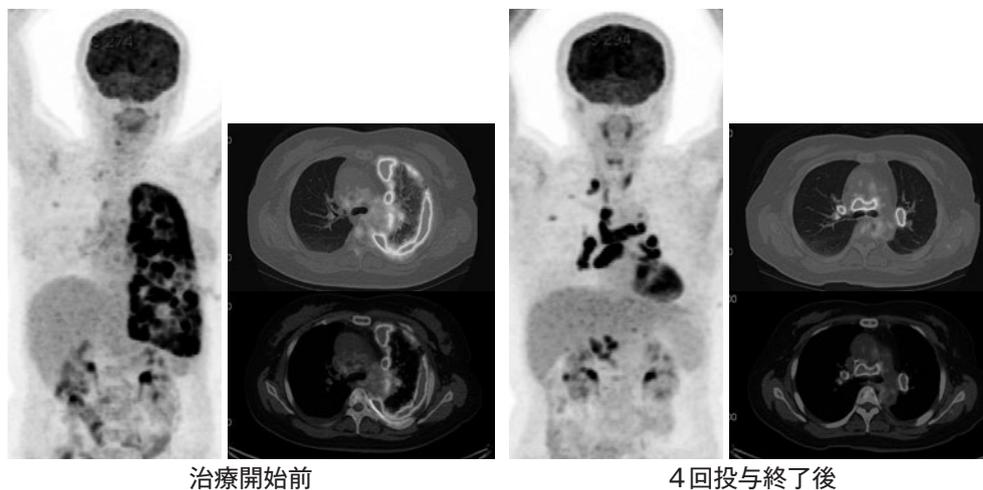


図3 PET/CT検査所見. 治療開始前は左胸膜びまん性にFDG集積を認めたが、ペムプロリズマブ4回投与後には胸膜病変の消失と両側肺門・縦隔リンパ節への著明なFDG集積を認める.

リンパ節個数が多いと報告され、PET/CT検査におけるFDG集積の強度は両者にて有意差は認めていない<sup>4)</sup>。本症例においても強いFDGの集積を認め、画像評価だけでは肺門・縦隔リンパ節転移を否定できなかった。

悪性黒色腫や非小細胞肺癌などの悪性腫瘍に対して免疫チェックポイント阻害薬が使用されることが多くなっている。肺腺癌に使用するprogrammed cell death 1 (PD-1) 阻害薬は細胞傷害性T細胞 (cytotoxic T lymphocyte: CTL) 上に発現したPD-1と腫瘍細胞上のリガンドPD-L1との結合を阻害することでCTLの再活性化を図り、抗腫瘍効果を発揮する。CTLが再活性化することでさまざまな免疫関連有害事象 (immune-related adverse event: irAE) が惹起される可能性があり、広く周知されているものとしては劇症1型糖尿病、甲状腺機能障害、間質性肺疾患などが挙げられ、全身ステロイド投与が必要になることがある<sup>5)</sup>。近年、ICI使用後にサルコイド様反応が発現したという報告が散見される。悪性黒色腫に対してPD-1阻害薬であるニボルマブ使用後に肺門リンパ節腫大を伴った例<sup>6)</sup>や、ペムプロリズマブ使用後に肺内に指摘されていた陈旧性肉芽腫が増大した例<sup>7)</sup>などがある。非小細胞肺癌においてもニボルマブを使用した後に肺門・縦隔リンパ節腫大を認め、生検にて治療に伴うサルコイド様反応と診断した例<sup>8)</sup>が報告されている。

本症例においては、PET/CT検査において肺門・縦隔リンパ節に強いFDG集積を認め、前述のようにリンパ節転移が否定できなかった。しかしながら腫瘍マーカーが低値のままであったこと、全身状態が良好であったこと、初診時に認めていた左胸膜播種像が明らかに改善していたことなどからサルコイド様反応も想定し、組織診断を行った。腫大したリンパ節は壊死を伴わない類上皮細胞

肉芽腫であり、多核巨細胞が散見された。感染症を示唆する所見はなく、腫瘍細胞も認めなかった。同時期に測定した血清アンジオテンシン変換酵素 (ACE) は正常範囲内であり、ぶどう膜や心機能にも異常を認めなかった。さらに腫瘍近隣のリンパ節のみの病変であったことから全身性サルコイドーシスではなく、サルコイド様反応と診断した。

悪性腫瘍が背景に存在し、サルコイド肉芽腫が形成される過程としては、前述したように体内に侵入した腫瘍抗原に対する細胞性免疫が関与していると考えられる<sup>1)</sup>。抗原提示により活性化されたCD4+T細胞はIL-2やIFN- $\gamma$ を分泌し、マクロファージを活性化させることにより肉芽腫の形成を促進させる<sup>9)</sup>。肉芽腫は類上皮細胞や巨細胞をCD4+T細胞が囲むような形になる。今回は上記の反応に加えて、PD-1阻害薬を使用することでT細胞を賦活化し、肉芽腫形成に不可欠なIFN- $\gamma$ の産生をより強固に誘導したことでサルコイド様反応が促進された可能性がある。

本症例においてサルコイド様反応と診断した後はペムプロリズマブを中止し、無治療経過観察とした。現時点で病勢増悪は認めておらず、肺門・縦隔リンパ節は縮小傾向である。ペムプロリズマブの影響が少なくなったことや、胸膜播種病変の消退により曝露される腫瘍抗原量が減少したために、肉芽腫形成が抑制されたものと考えられる。

悪性腫瘍治療中に所属リンパ節の腫大を認めることがあり、特に原発巣への治療効果が認められている場合にPET/CT検査においても良悪性鑑別が困難なことが多い。我々は胸膜播種を伴った肺腺癌に対して、ICI使用後に胸膜播種消失と並行してFDG集積を伴う肺門・縦

隔リンパ節腫大を認め、サルコイド様反応と診断した症例を経験した。今後はPD-1阻害薬を含むさまざまなICIが使用されることが予想され、このような症例も増加するものと思われる。悪性腫瘍への化学療法中、特にICIを使用している際に所属リンパ節腫大を認めた場合には、安易に病勢増悪と判断せず、サルコイド様反応である可能性も念頭において精査にあたる必要があると思われる。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関して特に申告なし。

### 引用文献

- 1) Brincker H. Sarcoid reactions in malignant tumours. *Cancer Treat Rev* 1986; 13: 147-56.
- 2) Hanna MG. Reaction of lymphatic tissue in neoplastic disease; summary. *Adv Exp Med Biol* 1973; 29: 527-30.
- 3) Syrjanen KJ. Epithelioid cell granulomas in the lymph nodes draining human cancer: Ultrastructural findings of a breast cancer case. *Diagn Histopathol* 1981; 4: 291-4.
- 4) Koo HJ, et al. Evaluation of mediastinal lymph nodes in sarcoidosis, sarcoid reaction, and malignant lymph nodes using CT and FDG-PET/CT. *Medicine* 2015; 94: e1095.
- 5) 福島 聡. 免疫チェックポイント阻害剤による有害事象. *日臨免疫会誌* 2016; 39: 30-6.
- 6) Danlos FX, et al. Nivolumab-induced sarcoid-like granulomatous reaction in a patient with advanced melanoma. *Chest* 2016; 149: e133-6.
- 7) Al-Dliw M, et al. Pembrolizumab reactivates pulmonary granulomatosis. *Respir Med Case Rep* 2017; 22: 126-9.
- 8) Lainez S, et al. EBUS-TBNA can distinguish sarcoid-like side effect of nivolumab treatment from tumor progression in non-small cell lung cancer. *Respiration* 2017; 94: 518-21.
- 9) 杉山幸比古, 他. サルコイド肉芽腫の成立機序—サイトカイン・ケモカインの関与—. *日臨* 2002; 60: 1728-33.

### Abstract

#### Development of a sarcoid-like reaction after the administration of pembrolizumab in a patient with pulmonary adenocarcinoma

Yuki Kata<sup>a</sup>, Tsutomu Kawasaki<sup>a</sup>, Kaori Okayasu<sup>a</sup>, Koji Unoura<sup>a</sup>,  
Takehiko Shimoyama<sup>b</sup> and Jiro Kumagai<sup>c</sup>

<sup>a</sup>Department of Respiratory Medicine, Yokohama City Minato Red Cross Hospital

<sup>b</sup>Department of Respiratory Surgery, Yokohama City Minato Red Cross Hospital

<sup>c</sup>Department of Pathology Diagnosis, Yokohama City Minato Red Cross Hospital

We present the case of a 48-year-old woman who was referred to us with breathing difficulties. A large-volume left pleural effusion was noted, and she was diagnosed with pleural dissemination of lung adenocarcinoma by thoroscopic examination under local anesthesia. The expression rate of programmed cell death-ligand 1 (PD-L1) was 90%, and chemotherapy was initiated with pembrolizumab. The pleural dissemination reduced promptly, and tumor marker levels decreased after four courses of chemotherapy.

When the positron emission tomography/computed tomography examination was performed, the fluorodeoxyglucose (FDG) accumulation in the disseminated lesion had disappeared, but bilateral hilar hyperparathyroid lymph node enlargement was noted, which displayed significant fluorodeoxyglucose uptake. A thoroscopic lymph node biopsy was performed, from which we recognized epithelioid granuloma without necrosis, and diagnosed the patient with a sarcoid-like reaction. There have been few reports of sarcoid-like reactions after pembrolizumab administration for lung adenocarcinoma, and as such, this should be considered as a valuable case.