

●症 例

ペムブロリズマブとST合剤使用中に難治性肝障害を呈した肺癌症例

東名 史憲^a 小林このみ^a 齊藤 光次^b
田中 篤^c 山口 正雄^a 長瀬 洋之^a

要旨：症例は66歳，男性．右下葉肺腺癌，cT4N3M1c，stage IVB，ドライバー遺伝子変異なし，PD-L1 70～80%と診断した．ペムブロリズマブ（pembrolizumab）を投与したところ甲状腺機能低下と肝障害を認めた．肝障害はステロイド治療により一度は改善したが，スルファメトキサゾール/トリメトプリム（sulfamethoxazole/trimethoprim：ST合剤）投与直後に再増悪を認めたためミコフェノール酸モフェチル（mycophenolate mofetil）の併用を要した．肝障害が難治化した要因としてST合剤による相加的なTリンパ球の活性化が影響した可能性が考えられた．また免疫関連有害事象は複数発症する可能性があることに留意が必要である．

キーワード：ペムブロリズマブ，免疫関連有害事象，肝障害，スルファメトキサゾール/トリメトプリム（ST合剤），ミコフェノール酸モフェチル
Pembrolizumab, Immune-related adverse event (irAE), Hepatitis, Trimethoprim-sulfamethoxazole, Mycophenolate mofetil

緒 言

免疫チェックポイント阻害薬（immune-checkpoint inhibitor：ICI）はPD-1などの免疫チェックポイント分子を阻害することで主にT細胞を再活性化し，癌の免疫逃避を阻止することで抗腫瘍効果を発揮する薬剤である．ICIは活性化T細胞による多彩な免疫関連有害事象（immune-related adverse events：irAEs）がその副作用として知られる．我々は抗PD-1抗体薬であるペムブロリズマブ（pembrolizumab）による難治性肝障害を発症した症例をその剖検所見とともに報告する．

症 例

患者：66歳，男性．
主訴：咳嗽，呼吸困難．
既往歴：冠動脈狭窄症．
家族歴：特記事項なし．

生活歴：喫煙30本/日×40年，入院直前から禁煙．アレルギーなし．

職業：電気・建築関係（粉塵曝露歴なし）．

入院時内服薬：アスピリン（aspirin）100mg/日，プラスグレール（prasugrel）3.75mg/日，ベタメタゾン（betamethasone）1mg/日．

現病歴：3ヶ月前からの咳嗽，呼吸困難を自覚し近医を受診した．胸部異常陰影のため当院を紹介受診し，精査の結果右下葉肺腺癌cT4N3M1c（BRA，OTH），stage IVBと確定診断した．上皮成長因子受容体（epidermal growth factor receptor：EGFR）遺伝子変異解析 exon 18～21の検出はなく，anaplastic lymphoma kinase（ALK）解析では2p23領域を介した転座陽性細胞の存在は認められなかった．22C3抗体で染色したPD-L1は70～80%と高発現であった．浮腫を伴う多発脳転移に対してベタメタゾン内服下で全脳照射30Gy/10Frを先行し，1次治療導入目的に入院となった．

入院時現症：身長164.1cm，体重54.2kg，体温36.7℃，血圧105/63mmHg，脈拍107回/min，SpO₂ 93～95%（2L/min鼻カスラ）．両側頸部リンパ節腫脹を認め，右肺底部にfine cracklesを聴取した．Performance statusは1であった．

入院時血液検査：白血球13,300/μL，LDH 261U/Lと軽度上昇を認めた．腫瘍マーカーは，CEA 11.3ng/mL，CYFRA 14.2ng/mLであった．肝胆道系酵素，甲状腺機

連絡先：小林 このみ

〒173-8605 東京都板橋区加賀2-11-1

^a 帝京大学医学部内科学講座呼吸器・アレルギー学

^b 同 附属病院病理診断科

^c 同 内科学講座消化器病学

(E-mail: konomi0905@med.teikyo-u.ac.jp)

(Received 18 Jul 2019/Accepted 13 Nov 2019)

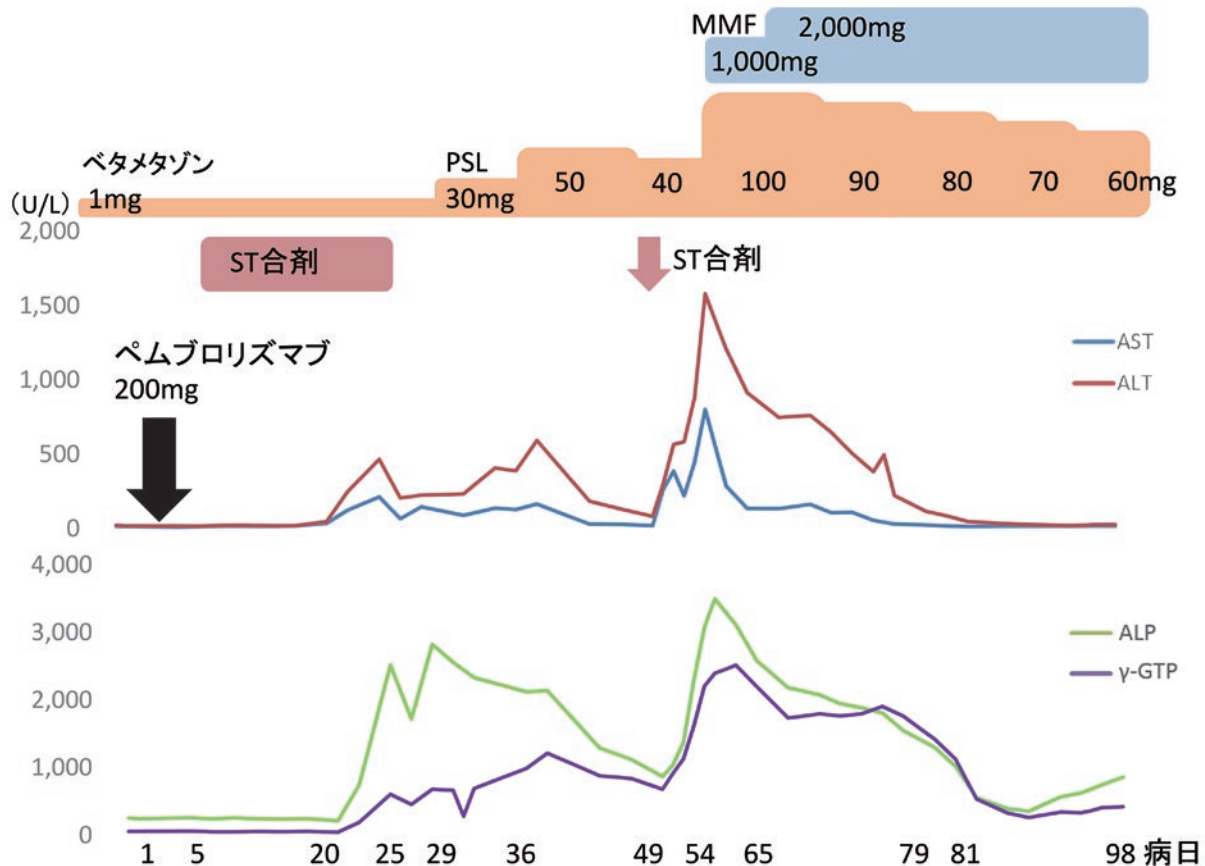


図1 入院後の肝胆道系酵素の推移. 第20病日よりみられた肝胆道系酵素の上昇は, PSL 50mg/日内服開始後に一度は改善したが, ST合剤を再開した第49病日, 内服約6時間後に再上昇を認めた. 直ちにST合剤を中止し, PSL 100mg/日への増量とMMFの追加でALPと γ -GTPはピークアウトしASTとALTは徐々に正常化した.

ST合剤: sulfamethoxazole/trimethoprim, PSL: prednisolone, MMF: mycophenolate mofetil.

能は正常であった.

胸部単純X線所見: 右下肺野に腫瘤影と周囲の浸潤影を認めた.

胸部~骨盤造影CT所見: 右下葉に約55mmの腫瘤影を認め周囲に広範な癌性リンパ管症を伴う. 両側肺門, 縦隔, 鎖骨上窩, 頸部に多発リンパ節腫大を認め, 左頸部リンパ節により内頸静脈が圧排されていた. 甲状腺両葉内部に低吸収域が多発するが, 肝転移は認めなかった.

入院後経過 (図1): 咽頭痛を契機に左内頸静脈圧排に伴う左声門披裂部の浮腫が判明し, 気道狭窄リスクを踏まえベタメタゾン1mg/日で継続しつつ, ペムブロリズマブ200mg/bodyによる治療を開始した. ステロイドが長期化したためスルファメトキサゾール/トリメトプリム (sulfamethoxazole/trimethoprim: ST合剤) の予防投与を第5病日より開始した.

第6病日にNa 121mmol/Lの低Na血症を契機にFT₄ 4.10ng/dL, TSH 0.015 μ IU/Lの甲状腺機能亢進症が発覚した. 第42日には無治療で甲状腺機能低下症に転じた. 自己抗体の発現はなく, irAEsと診断しレボチロキシン

(levothyroxine) 50 μ g/日のホルモン補充療法を開始した.

第18病日に肝胆道系酵素が軽度上昇し, 第20病日にはCommon Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v 5.0 Grade 2~3相当へと増悪した. 腹部CTや超音波検査では肝実質や肝内外の胆管に異常所見はなく, ウイルス性, 自己免疫性肝炎を示唆する血清学的所見も認めなかった. 経皮的冠動脈形成術直後で抗血小板薬2剤が休薬できないことから肝生検は断念し, 薬物性肝障害を念頭に2コース目のペムブロリズマブおよびST合剤を中止したが肝障害は改善しなかった. 甲状腺機能異常と同様に肝障害もirAEsと考え第29病日よりプレドニゾロン (prednisolone: PSL) 30mg/日での治療を開始した. しかし肝障害が悪化したため第36病日にPSL 50mg/日に増量した. 2週間の投与でASTは正常値まで改善し, 第49病日にPSL 40mg/日に減量した. 同日ST合剤を再開したところ内服約6時間後に発熱, 皮疹をきたし肝胆道系酵素はGrade 3~4相当まで上昇した. 直ちにST合剤を中止するも肝障害は悪化したため, 第54病日にPSL 100mg/日に増量しミコフェノール酸モフェ

チル (mycophenolate mofetil : MMF) 1,000mg/日を追加した。それでも肝障害は改善せず第65病日にMMFを2,000mg/日に増量した。その後肝胆道系酵素は減少に転じ、約1週間ごとにPSL 10mg/日漸減し、第81病日にAST, ALTは正常化した。ALPはGrade 2, γ -GTPはGrade 3相当で留まっていたが、第92病日にはPSL 60mg/日まで減量した。

ペムプロリズマブの効果としては第23病日のCTでは原発巣は増大傾向のstable disease (SD)であったが、右肺に広がる癌性リンパ管症もほぼ消失し、リンパ節の一部はpartial response (PR) 相当の縮小を認め、左内頸静脈の圧排が解除するとともに左声門披裂部の浮腫も改善したため、総合的にSD判定であった。しかしその後原発巣が増大に転じ第77病日のCTでは総合判定progressive disease (PD)であった。第79病日に突然の下血を呈し、直腸潰瘍による出血性ショックに陥った。輸液・輸血療法や、サイトメガロウイルス・アンチゲネミア57/21陽性をうけてガンシクロビル (ganciclovir) 250mg/日による治療も行ったが、原病の進行も相まって第98病日に死亡した。

剖検で直接死因は肺癌の進行による呼吸不全と判定された。肝臓では門脈域に軽度のリンパ球浸潤と線維化を認め (図2)、軽度の肝うっ血と類洞の拡張を伴う小葉中心域 (zone 3) 優位の混合性脂肪化が中等度に認められた。肝細胞の変性、脱落、胆汁うっ滞は軽度で目立たず、これらは肝細胞障害型薬物性肝障害として矛盾しない所見であった。なお、胆管の一部に軽度の線維化は認めていたが、二次性変化として矛盾しない程度であり、同心円状の線維化といった硬化性胆管炎を示唆する所見は乏しかった。

考 察

ICIには活性化T細胞による多彩なirAEsが知られており肝障害はその一つである。ペムプロリズマブの肝障害はわが国の市販後中間報告によると、対象症例2,774例において発現率は5.26%、Grade 3以上の重症例は1.84%だった¹⁾。抗PD-1/PD-L1抗体による致死的なirAEsとして肝障害は間質性肺炎に次ぐ頻度ともされ²⁾、時に重症化することが示唆されるが、その多くは悪性黒色腫で報告されている。非小細胞肺癌においては投稿時点の文献検索では英文症例報告はなく、和文論文でも2報のみと稀である³⁾⁴⁾。1例はニボルマブ投与後に肝障害の他に間質性肺炎や血球減少を発症し、ステロイド、免疫抑制剤、血漿交換療法で治療されていた。ペムプロリズマブによるものは1例のみで本症例と同様、比較的早期に肝障害が出現しているが、ステロイド治療のみで肝障害は改善しており、本症例のようにMMF投与を要しているもの

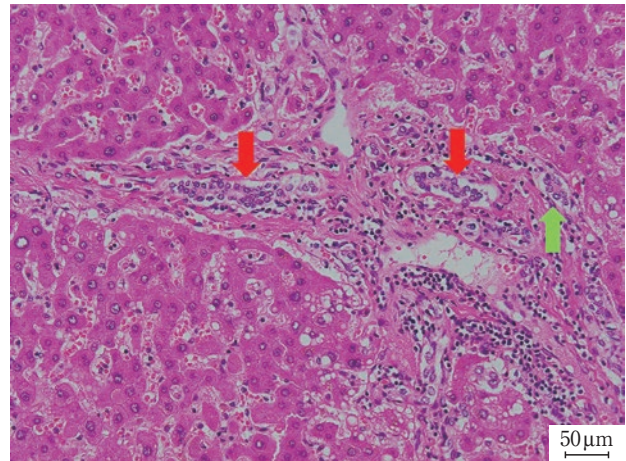


図2 肝臓の剖検所見. Hematoxylin-eosin (HE) 染色。門脈域に軽度のリンパ球浸潤と線維化を認める。赤矢印は胆管、緑矢印は辺縁の細胆管増生を示す。

ではなかった。

治療はCTCAE Grade 2以上でステロイドが推奨され、軽快しない場合はMMFやアザチオプリン (azathioprine) を追加する⁵⁾。これらの治療でもコントロール不良の際にタクロリムス (tacrolimus) や、抗胸腺細胞抗体が使用された症例報告がある⁶⁾。

ICIによる肝障害はその作用機序から自己免疫性肝炎に類似した慢性肝障害をきたすと予想されるが、臨床経過や病理像など自己免疫性肝炎とは異なる点が指摘されている⁷⁾。ペムプロリズマブによる肝障害の肝生検で小葉中心性壊死を伴う急性発症型の自己免疫性肝炎に類似した病理像が得られた非小細胞肺癌症例がわが国から報告されている⁸⁾が、浸潤細胞がCD8陽性細胞であった点でCD4陽性細胞浸潤が主体の自己免疫性肝炎とは発生機序や病態が異なる可能性が示唆された³⁾。悪性黒色腫では抗PD-1抗体による難治性肝障害例においては胆管障害が目立つとの報告もあり⁹⁾、詳細な病態や難治化の要因など未だ不明点が多い。急性期の病理所見は報告があるが、治療によりリンパ球浸潤が消失した可能性がある慢性期所見あるいは剖検例の報告は癌腫を問わずないため本報告は貴重と考える。

本症例の肝障害にST合剤の関与を否定するのは難しい。ST合剤による薬剤アレルギーとして従来提唱されている発症機序はp-i (pharmacological interaction with immune receptors) conceptとして知られ、薬剤がハプテンとなり抗原提示細胞のヒト白血球抗原 (human leucocyte antigen : HLA) あるいはT細胞受容体と結合しTリンパ球を活性化することで肝障害をきたすものである¹⁰⁾。ST合剤を再開した直後に発熱や皮疹を伴いつつ肝障害の再燃を認めたことから、ST合剤による免疫担当細

胞の刺激が起きたことが想定される。ICIによりTリンパ球が活性化されている背景を踏まえると、ST合剤が相加的にTリンパ球の活性化を増強し、肝障害の難治化に関与した可能性もあるが、検索した限りではそのような報告はこれまでにはなく、今後もさらなる検討が必要である。

本症例の特徴としてはirAEsを複数発症した点もある。複数のirAEsを発症する頻度についての一定した見解はないが、irAEs発症例のうち15%において複数のirAEsを認めたと報告があり¹¹⁾、irAEsを発症した症例ではその後も新規有害事象の出現に注意が必要である。一方で悪性黒色腫ではirAEsが出現した症例の方が高い全生存率が得られ、さらにirAEsの数が多い方がより全生存率が改善したという研究結果も報告されている¹²⁾。ICI反応性には大きな個体差があるがその背景因子が今後同定されれば、ICIの有効性や安全性の観点から適切な患者選択ができる可能性があるだろう。

ペムプロリズマブによる甲状腺機能障害と重症肝障害をきたした症例を経験し剖検所見が得られたため報告した。肝障害が難治化した要因としてST合剤による相加的な免疫担当細胞活性化の関与の可能性も考えられた症例であった。

謝辞：本症例の診断と治療にご協力いただきました帝京大学医学部内科学講座消化器病学 三木淳史先生、三浦 亮先生、病理学講座 宇於崎 宏先生、帝京大学医学部附属病院病理診断科 近藤福雄先生に深謝申し上げます。

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

引用文献

- 1) キイトルーダ®点滴静注 使用成績調査 (非小細胞肺癌) 中間報告書. MSD株式会社.
- 2) Wang DY, et al. Fatal toxic effects associated with immune checkpoint inhibitors: a systematic review

and meta-analysis. *JAMA Oncol* 2018; 4: 1721-8.

- 3) 須江真彦, 他. 抗PD-1抗体pembrolizumabによる肝障害をきたし、肝生検によって病理像を確認しえた1例. *肝臓* 2018; 59: 571-7.
- 4) 早田洋樹, 他. ニボルマブによる免疫関連有害事象と考えられた難治性の肝障害・血球減少に対して血漿交換療法が奏効した1例. *日アフエレス会誌* 2018; 37: 151-5.
- 5) Brahmer JR, 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: 1714-68.
- 6) Spänkuch I, et al. Severe hepatitis under combined immunotherapy: resolution under corticosteroids plus anti-thymocyte immunoglobulins. *Eur J Cancer* 2017; 81: 203-5.
- 7) Nishida N, et al. Liver damage related to immune checkpoint inhibitors. *Hepatol Int* 2019; 13: 248-52.
- 8) 原田憲一, 他. 急性肝炎期自己免疫性肝炎の病理. *肝臓* 2018; 59: 455-65.
- 9) Doherty GJ, et al. Severe steroid-resistant anti-PD1 T-cell checkpoint inhibitor-induced hepatotoxicity driven by biliary injury. *ESMO Open* 2017; 2: e000268.
- 10) Celik GE, et al. Drug allergy. In: Adkinson NF, et al. *Middleton's Allergy—Principles and Practice Volume 2*. 8th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders. 2013; 1274-95.
- 11) Kartolo A, et al. Predictors of immunotherapy-induced immune-related adverse events. *Curr Oncol* 2018; 25: e403-10.
- 12) Freeman-Keller M, et al. Nivolumab in resected and unresectable metastatic melanoma: characteristics of immune-related adverse events and association with outcomes. *Clin Cancer Res* 2016; 22: 886-94.

Abstract**Pembrolizumab-induced, possibly trimethoprim-sulfamethoxazole-related hepatitis requiring treatment with high dose prednisolone and mycophenolate mofetil**

Fuminori Tomyo^a, Konomi Kobayashi^a, Koji Saito^b,
Atsushi Tanaka^c, Masao Yamaguchi^a and Hiroyuki Nagase^a

^aDivision of Respiratory Medicine and Allergology, Department of Medicine,
Teikyo University School of Medicine

^bDepartment of Pathology, Teikyo University Hospital

^cDivision of Gastroenterology, Department of Medicine, Teikyo University School of Medicine

A 66-year-old man was diagnosed with driver mutation in wild-type lung adenocarcinoma (clinical stage IVB, T4N3M1c BRA, OTH) with a tumor proportion score for programmed death ligand 1 expression of 70%–80%. After receiving radiation therapy for brain metastasis with oral steroids and trimethoprim-sulfamethoxazole (TMP-SMX), the patient received pembrolizumab as first-line treatment. Soon after, the patient developed hepatitis that did not improve after TMP-SMX withdrawal. On diagnosis of pembrolizumab-induced hepatitis, the patient was treated with 50mg/day prednisolone for two weeks and transaminase levels returned to normal. Prednisolone was decreased to 40mg/day and TMP-SMX was restarted. A few hours later, the patient developed fever and re-elevation of transaminases. By increasing prednisolone to 100mg/day and adding mycophenolate mofetil, his hepatitis gradually improved; however, the patient died on day 98 because of the progression of lung cancer. An autopsy revealed drug-induced hepatocellular injury. Severe pembrolizumab-induced hepatitis is rare. In this patient, under unrestrained T cell activation with pembrolizumab, an allergic reaction to TMP-SMX which involves T cells, may have worsened the hepatitis.