

Pembrolizumab 投与中に間質性肺炎を発症し 急速な経過をたどり死亡した進行性膀胱癌の 1 例

—— 本邦初報告症例 ——

川崎医科大学附属病院泌尿器科

月 森 翔 平*・ 森 中 啓 文・ 杉 山 星 哲
清水真次郎・ 藤田雅一郎・ 海部三香子
原 綾 英・ 藤 井 智 浩・ 宮 地 禎 幸
永 井 敦

抄録:

症例は 60 歳, 男性。2016 年 8 月に肉眼的血尿で他院を受診し, 膀胱癌の診断で経尿道的膀胱腫瘍切除術が施行され, 病理組織結果は尿路上皮癌, high grade, T3 で, 精査加療目的で当院紹介となった。全身精査にて肺門部リンパ節転移, 骨転移を認め, T3aN1M1, Stage IV と診断した。化学療法 (Gemcitabine, Cisplatin) を 4 コース施行し, RECIST ガイドラインによる効果判定は PR であった。その後も同一のレジメンを継続したが, 9 コース施行後の CT にて肺転移の出現および骨転移増悪を認めた。そのため 2nd line 化学療法 (Paclitaxel, Carboplatin) を 3 コース施行したが, 肺転移巣の増悪および新規肺転移の出現を認めたため, 3rd line として Pembrolizumab を開始した。2 コース目までは有害事象は認めなかったが, 3 コース目投与後 12 日目に呼吸困難症状が出現し救急搬送となった。胸部 CT にて両側肺陰影を認め, 薬剤性間質性肺炎と診断した。抗菌薬とステロイドパルス療法を開始するも状態が悪化し, 翌日に死亡した。進行性膀胱癌に対し Pembrolizumab を投与した後, 間質性肺炎を発症して死亡した本邦初の死亡症例を経験したので, 若干の文献的考察を加えて報告する。

(西日泌尿, 82:136-141, 2020)

キーワード: 免疫チェックポイント阻害薬, Pembrolizumab, 間質性肺炎

緒 言 症 例

2017 年 12 月に本邦において癌化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌に対し, 免疫チェックポイント阻害薬として Pembrolizumab が認可された。Pembrolizumab は従来の化学療法後に増悪した進行性尿路上皮癌に対して福音となる一方で, 抗癌剤では認められなかった免疫関連有害事象が起こる可能性があるため注意が必要である。

今回我々は, 進行性膀胱癌に対し Pembrolizumab を投与した後に間質性肺炎を発症して死亡した, Pembrolizumab 市販後における本邦初の死亡症例を経験したので, 若干の文献的考察を加えて報告する。

症例 60 歳, 男性

主訴 肉眼的血尿

既往歴 なし

喫煙歴 1 日 15 本×40 年

現病歴 2016 年 8 月に肉眼的血尿で他院を受診し, 膀胱癌の診断で経尿道的膀胱腫瘍切除術が施行された。病理組織結果は尿路上皮癌, high grade, T3 で, 精査加療目的で当院紹介となった。

PET-CT にて肺門部リンパ節転移と骨転移を認め, 進行性膀胱癌 (T3N1M1, Stage IV) と診断し, 化学療法 (Gemcitabine, Cisplatin: GC 療法) および Denosumab を開始した。4 コース施行後の PET-CT にて骨集積の消失を認め, 肺門部リンパ節転移の集積も消失しており, RECIST ガイドライン¹⁾ による効果判定で PR と判定し

* 〒701-0192 倉敷市松島 577
TEL 086-462-1111, FAX 086-462-7897
E-mail: nqh55832@nifty.com

た。GC 療法が有効であると判断し、その後も同一のレジメンを継続した。9 コース施行後の CT にて骨転移の増悪および新たに肺転移を認め、GC 療法が無効と判断した。2nd line の化学療法 (Paclitaxel, Carboplatin) を 3 コース施行したが肺転移巣の増悪を認めたため、3rd line として Pembrolizumab (200 mg, 3 週ごと) を投与した。

Pembrolizumab 使用前の CT 画像検査所見 (Fig. 1) 両肺野に多発する転移巣あり、2nd line 2 コース終了後の CT と比較し増大、増加している。両側に軽度のすりガラス様陰影も認めるが、前回 CT と変化なし。肺門部リンパ節の所見は認めない。

Pembrolizumab 使用前血液生化学所見 末梢血一般：WBC: 6,020/ μ l, RBC: 226 $\times 10^4$ / μ l, HB: 7.1 g/dl, PLT: 10.5 $\times 10^4$ / μ l, Monocyte: 3%, Lymphocyte: 41%, 好中球数: 3310, リンパ球数: 2470, 血液生化学 T-bil: 0.4 mg/dl, γ -GT: 35 U/l, LDH: 2141 U/l, Alb: 3.1 g/dl, ALP: 913

U/l, UN: 15 mg/dl, Cre: 0.57 mg/dl, eGFR: 110.3 ml/min/1.73 m², CRP: 6.55 mg/dl, Na: 141 mEq/l, K: 3.7 mEq/l, Cl: 101 mEq/l, KL-6: 796 U/ml

Pembrolizumab 投与後の治療経過 CT では増悪する肺転移巣を認めた。KL-6 は Pembrolizumab 投与前から高値であったが、悪性腫瘍や喫煙の影響と考えた。Pembrolizumab を開始し、投与日に合わせて採血、胸部 XP を行い、有害事象の有無を確認していた。2 コース目終了時までには自覚症状や有害事象は認めず、3 コース目開始時の胸部 XP でも異常は見られなかった (Fig. 2A)。Pembrolizumab 3 コース目投与を行ったが、その数日後より感冒様症状を自覚したが来院なく、投与後 12 日目に急激な息切れと呼吸困難が出現し、体動が困難となったため当院救急搬送となった。胸部 XP (Fig. 2B), CT (Fig. 3) で両側肺にすりガラス陰影を認め、動脈血酸素分圧 (PaO₂) が 60 Torr 未満であったため、重症薬剤性間質性肺炎と診断し、緊急入院とした。

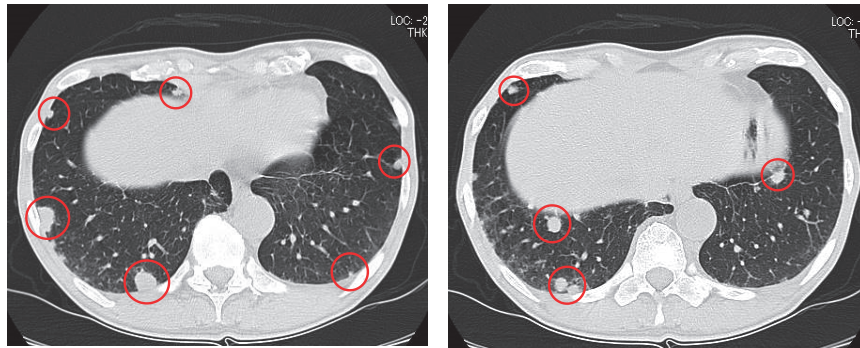


Fig. 1 Chest CT after 2nd-line chemotherapy, showing aggravation of multiple lung metastatic lesions.

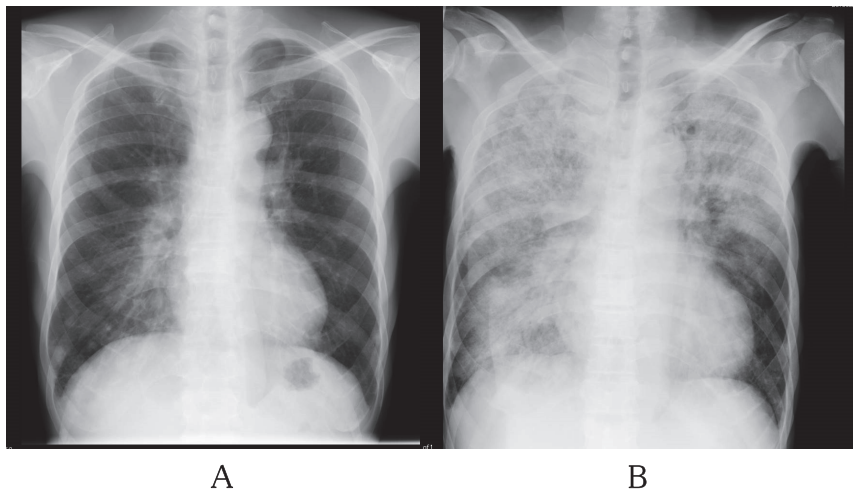


Fig. 2 A: Chest XP before the 3rd administration of Pembrolizumab shows no infiltrative shadow or ground glass opacity in the lung field. B: Chest XP on day 12 of the 3rd course of Pembrolizumab treatment. Ground glass opacity can be noted in the bilateral upper lung fields.

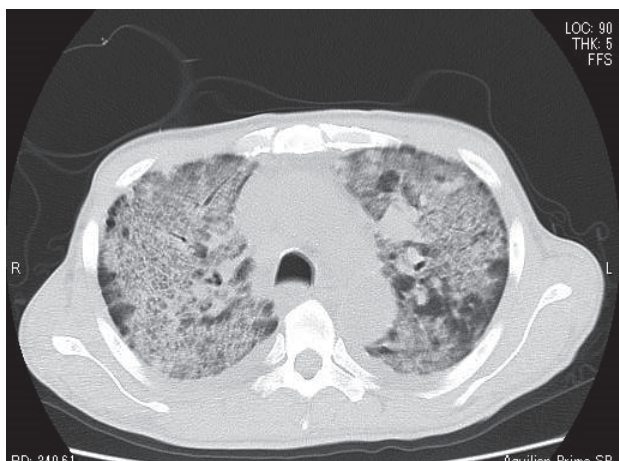


Fig. 3 Chest CT showing ground-glass attenuation, air space consolidation and thickening of the interlobular septa

間質性肺炎診断時の検査所見 末梢血一般：WBC: 4440/ μ L, RBC: 141×10^4 / μ L, Hb: 4.2 g/dL, Plt: 2.1×10^4 / μ L, Monocyte: 3%, Lymphocyte: 50%, 好中球数: 1,730, リンパ球数: 2,220, 血液生化学：T-bil: 0.8 mg/dL, γ -GT: 76 U/L, LDH: 2,349 U/L, Alb: 2.6 g/dL, ALP: 886 U/L, BUN: 35 mg/dL, Cre: 0.84 mg/dL, eGFR: 72.2 mL/min/1.73 m^2 , CRP: 25.21 mg/dL, Na: 148 mEq/L, K: 4.5 mEq/L, Cl: 107 mEq/L, KL-6: 811 U/mL

緊急入院後の経過 呼吸器内科と併診にて、入院直後よりステロイドパルス療法 (1,000 mg) を開始した。また細菌性肺炎の合併を考慮し、セフェピム塩酸塩水和物 (2 g $\times$ 2回) を併用した。投与後1日経過した時点で治療の効果は認められず、呼吸状態および全身状態が悪化してきたが、現病が進行しているため家族が挿管による延命を希望されなかった。その後も治療を継続するものの全身状態の悪化が進行し、入院2日目に死亡した。

考 察

免疫チェックポイント阻害薬は、癌に対する免疫療法の1つである。活性化T細胞の表面には、免疫チェックポイント受容体である programmed cell death-1 (PD-1) が発現している。PD-1はT細胞の免疫応答を負にコントロールする受容体である²⁾。PD-1のリガンドであるPD-L1およびPD-L2は、癌細胞にも発現しており、活性化T細胞上のPD-1と癌細胞上のPD-L1およびPD-L2が結合すると、T細胞の活性化が抑制され、癌細胞は免疫監視機構から逃れることができる³⁾。PembrolizumabはPD-1に対するヒト化モノクローナル抗体で、活性化T細胞上のPD-1に結合し、癌細胞上のPD-L1およびPD-L2との結合を阻害することで、

癌細胞による活性化T細胞の抑制を阻害する⁴⁾。活性化T細胞が抑制されないことにより抗腫瘍効果が得られ、さらに継続投与によりその効果が一定期間続く。国際共同第Ⅲ相試験 (KEYNOTE-045) では、尿路上皮癌に対してPembrolizumab群は化学療法群と比較し、全生存期間が約3カ月の延長を認めている⁵⁾。しかし免疫活性化に伴う正常細胞への過剰反応 (免疫関連有害事象) の危険性があり、常に念頭において診療に当たらなければならない。

免疫チェックポイント阻害薬による重篤な免疫関連有害事象のうち、最も多いものが間質性肺炎であり、国際共同第Ⅲ相試験のデータでは、間質性肺炎 (Grade 3-5) の発生率は2.3%であった⁵⁾。症状は乾性咳嗽、息切れ、呼吸困難、発熱、胸痛などである。ただし約40%においては、無症状で画像所見のみで発見される場合もあるため注意が必要である⁶⁾。好発時期は、Pembrolizumab臨床試験の併合解析結果によると、治療開始後発症までの期間は中央値で92日、範囲は5～816日であった。すなわち、治療期間中のどのタイミングでも間質性肺炎を発症する可能性がある。またPembrolizumabの市販後調査データ⁷⁾や、同じく免疫チェックポイント阻害薬であるNivolumabの市販後調査⁸⁾によると、間質性肺炎の重篤な経過を示す例は早期に発症している傾向がみられており (Fig. 4A, B)、本症例でも発症時期は初回投与から54日目と比較的早期であった。

間質性肺炎の発症リスク因子は、非特異的なものとしては年齢60歳以上、既存の肺病変、肺手術後、呼吸機能の低下、酸素投与、肺への放射線照射、腎障害の存在などが挙げられている⁹⁾。Kenmotsuら¹⁰⁾によると、非小細胞肺癌における免疫チェックポイント阻害薬による間質性肺炎の発症リスク因子は、治療開始時のCTでの異常所見あり、年齢75歳以上、そして2次治療であった。またPembrolizumab投与における、喫煙歴による間質性肺炎発症についての検討はされていないが、非小細胞肺癌におけるNivolumab投与のフェーズⅡ試験では、間質性肺炎を発症した全員が喫煙歴を有しており¹¹⁾、喫煙が間質性肺炎のリスク因子になる可能性もある。さらに非小細胞肺癌における間質性肺炎発症後の死亡リスク因子は、性別 (男性)、治療開始時のCRP値が5.0 mg/dl以上、発症時のパターンが急性間質性肺炎 (類似) であり¹²⁾、対象疾患が異なるものの、本症例においては全ての項目が合致していた。

間質性肺炎を認めた場合の治療は、基本的には免疫チェックポイント阻害薬を中止し、CTCAE v5.0 (有害事象共通用語規準 v5.0 日本語訳 JCOG 版) での重

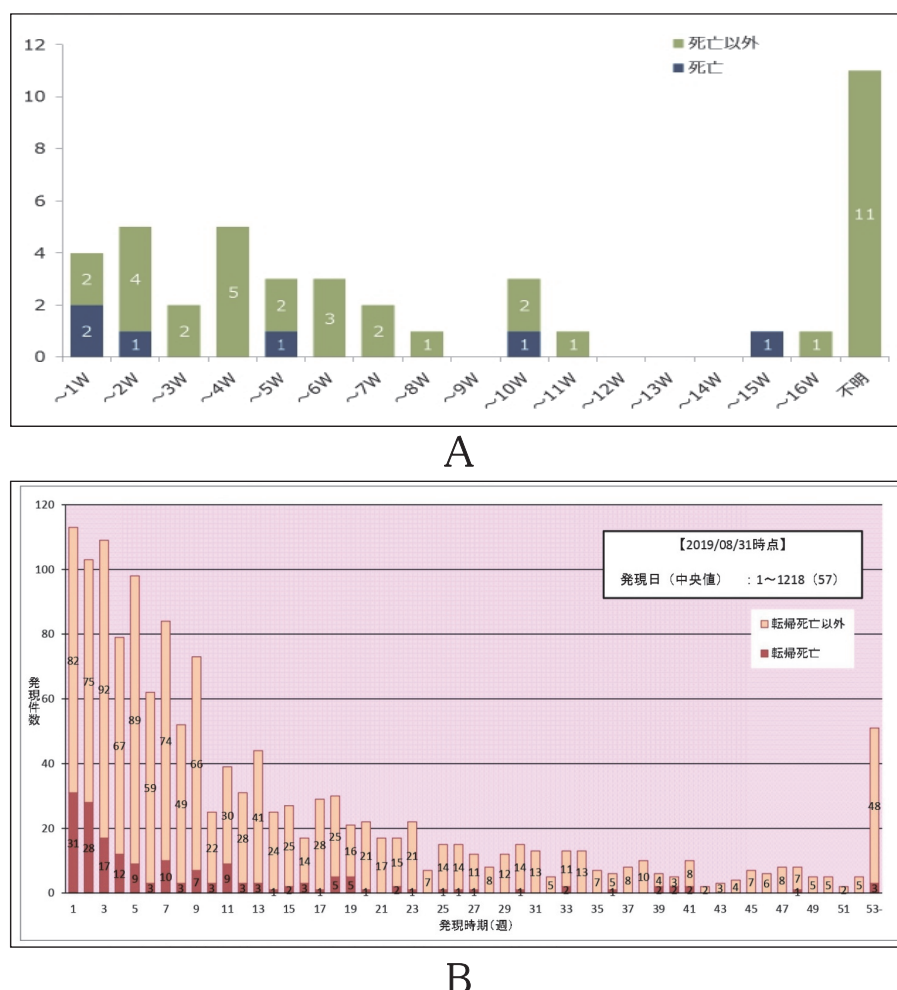


Fig. 4 A: Interstitial pneumonia onset time in post-marketing surveillance (6 months) of Pembrolizumab for urothelial carcinoma. B: Interstitial pneumonia onset time in post-marketing surveillance of Nivolumab.

症度に応じた対処法アルゴリズムを参考に治療を行う。本症例では Grade 4 と診断し、対処方法に記載されている通り、ステロイドパルス療法 (1,000 mg, 3日間) を開始したが、治療効果が得られず死亡に至った。Pembrolizumab 市販後調査の有害事象報告時に、尿路上皮癌に対する Pembrolizumab における間質性肺炎での死亡は、本症例が本邦初との指摘があった。診察時に毎回採血や胸部 XP を行って有害事象の有無を確認しており、3 コース目開始時の胸部レントゲンでは異常は見られなかった (Fig. 2A)。3 コース目投与後に間質性肺炎を発症し、その後急速に病状が進行したものと推測される。Pembrolizumab 投与前に有害事象については十分に説明していたが、患者の有害事象に対する認識が不十分であったため、初期症状出現後に来院が遅延したことにより重篤になったと考えられた。免疫チェックポイント阻害薬を使用する際、免疫関連有害事象に対するマ

ネージメントが非常に重要であり、患者側に対しても十分な啓発をする必要がある。特に間質性肺炎に関しては、Grade 4 以上の有害事象となる可能性があり、本症例では特に急速な増悪を呈した。間質性肺炎の重篤な経過を示す例は早期に発症しやすいことを念頭におき、免疫チェックポイント阻害薬による治療開始後からは、定期的な採血や胸部 XP はもちろんのこと、セルフチェックシート等を用いて患者側にも十分注意させ、咳嗽が出現したら必ず受診をするように教育しておく必要がある。また症状が出現して自院を受診した際には、通常の検査に加えて、免疫関連有害事象の可能性を考え検査を行うことや、咳嗽出現時には間質性肺炎の可能性を疑い、CT 撮影を行って間質性肺炎の有無を必ず確認するよう周囲スタッフに周知しておくことが重要と考える。免疫チェックポイント阻害薬による免疫関連有害事象に関しては、医療側がいかに迅速に有害事象をマネジメント

できるかにかかっている。迅速な対応を実施するために、がん治療を実施する当該科と免疫関連有害事象に対応する専門診療科等の他科との密な連携も重要である。

結 語

進行性膀胱癌に対して Pembrolizumab を投与し間質性肺炎を発症して死亡した、尿路上皮癌に対する Pembrolizumab 市販後における本邦初の死亡症例を経験した。免疫チェックポイント阻害薬投与にあたっては、免疫関連有害事象に対するマネジメントが非常に重要である。

文 献

- 1) 固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン (RECIST ガイドライン) 改訂版 version 1.1 ——日本語訳 JCOG 版——.
- 2) Topalian, S. L. et al.: Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N. Engl. J. Med.* **366**: 2443-2454, 2012.
- 3) Patel, S. P. and Kurzrock, R.: PD-L1 expression as a predictive biomarker in cancer immunotherapy. *Mol. Cancer Ther.* **14**: 847-856, 2015.
- 4) Yamazaki, N. et al.: Phase 1b study of pembrolizumab (MK-3475; anti-PD-1 monoclonal antibody) in Japanese patients with advanced melanoma (KEYNOTE-041). *Cancer Chemother Pharmacol.* **79**: 651-660, 2017.
- 5) Bellmunt, J. et al.: Pembrolizumab as second-line therapy for advanced urothelial carcinoma. *N. Engl. J. Med.* **376**: 1015-1026, 2017.
- 6) 加藤晃史: 免疫チェックポイント阻害薬による肺臓炎/間質性肺炎. 月刊薬事. 9 (Vol. 59 No. 12) 63-66, 2017.
- 7) MSD Connect: キイトルーダ適正使用のお願い: 発現時期の目安 (<https://www.msdconnect.jp/products/keytruda/properuse-manifestedtime.xhtml>)
- 8) 小野薬品工業株式会社: オプジーボ安全性・適正使用情報 間質性肺疾患 発症時期グラフ (2019年9月13日) (<https://www.opdivo.jp/basic-info/report/>)
- 9) 久保恵嗣・他: 薬剤性肺障害の診断・治療の手引き. 株式会社メディカルレビュー社. 2013.
- 10) Kenmotsu, H. et al.: Nivolumab-induced interstitial lung disease (ILD) in Japanese patients with non-small cell lung cancer: A study on risk factors using interim results of post-marketing all-case surveillance. *J. Clin. Oncol.* **35** (15 Suppl.): 9078, 2017.
- 11) Tetsuro, S. et al.: Influence of smoking in interstitial pneumonia presenting with a non-specific interstitial pneumonia pattern. *Inter. Med.* **55**: 2939-2944, 2016.
- 12) Kato, T. et al.: Nivolumab-induced interstitial lung disease (ILD) in Japanese patients with non-small cell lung cancer: A study on risk factors for fatal outcome. *J. Clin. Oncol.* **35** (15 Suppl.): 9077, 2017.

(2019年10月29日受理)

A PATIENT WITH ADVANCED BLADDER CANCER DEVELOPED SEVERE INTERSTITIAL PNEUMONIA WITH RAPID CHANGE AFTER ADMINISTRATION OF PEMBROLIZUMAB AND SUBSEQUENTLY DIED: A CASE REPORT

SHOHEI TSUKIMORI, HIROFUMI MORINAKA,
SEITETSU SUGIYAMA, SHINJIROU SHIMIZU, MASAICHIRO FUJITA,
MIKAKO KAIFU, RYOEI HARA, TOMOHIRO FUJII,
YOSHIYUKI MIYAJI AND ATSUSHI NAGAI

Department of Urology, Kawasaki Medical School Hospital, Kurashiki, Japan

Abstract:

The patient was a 60-year-old man who had visited a hospital for gross hematuria in August 2016. Bladder cancer was diagnosed, and transurethral resection of the bladder tumor was performed. The histopathological finding was urothelial carcinoma, high grade, T3, and the patient was referred to our hospital for close examination and treatment. Whole-body examination showed hilar lymph node metastasis and bone metastasis, and the cancer was diagnosed as T3aN1M1, Stage IV. Four courses of chemotherapy (Gemcitabine, Cisplatin) were performed and the effect as judged using the RECIST guidelines was PR. The same regimen was continued thereafter, but lung metastasis appeared and the bone metastasis was aggravated on CT performed after nine courses of the regimen. Three courses of 2nd-line chemotherapy (Paclitaxel, Carboplatin) were then given, but the lung metastatic lesion was aggravated and new lung metastasis appeared. Pembrolizumab administration was then initiated as the 3rd-line treatment. No adverse events occurred until the 3rd course, with dyspnea symptoms developing after administration on day 12 of the 3rd course and the patient was transported to hospital by ambulance. Chest CT showed bilateral lung shadows, and drug-induced interstitial pneumonia was diagnosed. Antimicrobial drug administration and steroid pulse therapy were initiated, but the condition became aggravated and the patient died the following day. This is the first case of death due to interstitial pneumonia following treatment with Pembrolizumab for advanced bladder cancer.

(Nishinoh J. Urol. **82** : 136-141, 2020)

key words : immune checkpoint inhibitors, Pembrolizumab, interstitial, pneumonia
