

肺癌に対してニボルマブ投与中に発症した *Mycobacterium massiliense* による肺非結核性抗酸菌症の 1 例

山川 英晃 川辺 梨恵 佐藤新太郎 天野 雅子
松島 秀和

要旨：症例は80歳男性。肺扁平上皮癌 stage IV の診断後、ドセタキセルによる抗癌剤治療を開始するも進行し、免疫チェックポイント阻害薬であるニボルマブの投与を開始した。同治療開始6カ月後、腫瘍は明らかに縮小傾向であったが、その2カ月後既知の腫瘍部位と周囲に結節・斑状影が出現した。肺癌再増大および肺内転移の可能性も考えられたが、肺感染症合併の可能性を考えニボルマブを休薬した。喀痰より *M. abscessus* complex が同定され同菌による肺非結核性抗酸菌症合併と診断し、多剤抗菌治療を開始し陰影は著明に改善した。ニボルマブは休薬2カ月後再開したが陰影の再悪化はなく継続した。後日、PCRによる亜種鑑別検査を施行し同菌は *M. massiliense* と同定された。免疫チェックポイント阻害薬投与中の肺非結核性抗酸菌症の報告は稀であり、同薬と感染症合併との因果関係は不明な点も多いため貴重な症例と考え報告する。

キーワード：肺非結核性抗酸菌症、ニボルマブ、肺癌、マイコバクテリウム マシリエンシス、感染

緒 言

近年肺癌における免疫チェックポイント阻害薬の進歩は著しく、その中でニボルマブは免疫チェックポイント分子であるPD-1に対するモノクローナル抗体である。同薬は既治療進行非小細胞肺癌の標準的治療であったドセタキセルに対して生存期間で優越性を示した¹⁾。また従来から使用されている殺細胞性抗癌剤に比べ消化器症状や血液毒性といった副作用の頻度が少ない点も、担癌患者にとって利点である²⁾。今回われわれは、肺癌に対してニボルマブ投与により縮小効果を得られていたが、*Mycobacterium massiliense* による肺非結核性抗酸菌症 (Pulmonary nontuberculous mycobacteriosis: 肺NTM症) を合併した1例を経験した。免疫チェックポイント阻害薬による感染症合併のリスクについての報告は乏しく、また画像所見において原発巣の再増大との鑑別が重要となり教訓的であったため報告する。

症 例

症 例：80歳、男性。

主 訴：喀痰。

既往歴：認知症。

喫煙歴：20本/日×42年（20～62歳）。

現病歴：X-2年11月に胸部異常陰影を指摘され当院受診し、気管支鏡検査施行し肺扁平上皮癌 cT3N1M1c (多発骨転移あり) stage IV の診断。この気管支鏡検査時の気管支洗浄液の抗酸菌培養は陰性であった。一次化学療法としてドセタキセルを計6コース施行するも増大傾向。そのため二次化学療法として、X-1年8月からニボルマブを開始。当初2週間間隔で施行していたが皮疹の副作用があり、3コース以降のニボルマブ投与間隔は3～4週おきにした。計10コース投与後のX年2月のCTでは開始時と比べ、明らかに原発巣含め腫瘍の縮小効果を得られていた (Fig. 1A/B)。しかしその2カ月後、X年4月 (ニボルマブ12コース後)、2週間程度軽度の喀痰症状が持続し胸部単純X線写真で左上肺野の陰影が

増大していたためCT検査施行したところ、明らかに原発巣の陰影増大と周囲の結節・斑状影が出現していた (Fig. 1C/D)。

現症：身長162 cm, 体重49.8 kg, 体温36.7°C, 血圧127/78 mmHg, 経皮的酸素飽和度 (SpO₂) 96% (室内気), 脈拍数90回/分・整, 呼吸回数17回/分, 眼瞼結膜の貧血や眼球結膜の黄染は認めなかった。頸部リンパ節腫脹なし。心音は純・整であった。左肺野にsquawkを聴取した。肝・脾腫はなく, 四肢に浮腫なし。皮膚所見, 神経学的所見に異常はなかった。

検査所見：白血球7490/mm³ (好中球69.4%, リンパ球19.1%, 好酸球2.9%, 単球8.3%, 好塩基球0.3%), ヘモグロビン12.9 g/dL, 血小板31.2×10⁴/mm³で血算に異常所見を認めず, CRP 0.35 mg/dLと軽度炎症反応は亢進していた。肝・腎機能に異常を認めず, β-D-glucanやアスペルギルス抗原, 抗*Mycobacterium avium* complex (MAC) 抗体は陰性であった。

経過：胸部CT所見からは, 肺癌の再増大および肺内転移の可能性も考えられたが, 抗酸菌や真菌, 放線菌などの感染症合併も鑑別となった。そのためニボルマブ

投与はいったん中止とし, 喀痰検査を施行したところ抗酸菌塗抹検査にてガフキー1号であったが, 結核菌およびMACのPCR検査は陰性であった。また一般細菌では有意な菌は検出されなかった。さらなる精査のため気管支鏡検査も検討したが, 認知症が進行性でありさらなる悪化のリスクも考え, 翌日も喀痰検査を施行し, 原因菌は特定できていなかったが抗酸菌以外の肺感染症の可能性も考慮し, モキシフロキサシン (MFLX) 400 mg/日の投与を2週間施行したところ, 喀痰症状は改善し肺野の陰影の悪化はなかった。喀痰検体は2回とも液体培地で2週間培養陽性の結果となり, *Mycobacterium abscessus* complexが同定され同菌による肺NTM症の合併と診断した。入院下で点滴静脈内投与を含めた多剤抗菌治療をすすめたが, ご家族は入院による環境の変化からの認知症悪化のリスクを懸念され同意を得られなかった。そのためX年6月外来でクラリスロマイシン (CAM) 800 mg/日, エタンブトール (EB) 500 mg/日, シタフロキサシン (STFX) 100 mg/日の投与を開始した。同治療開始2週間より特に副作用なく肺野の陰影も悪化ないことを確認し, ニボルマブの投与を4週間隔で再開した (休業期

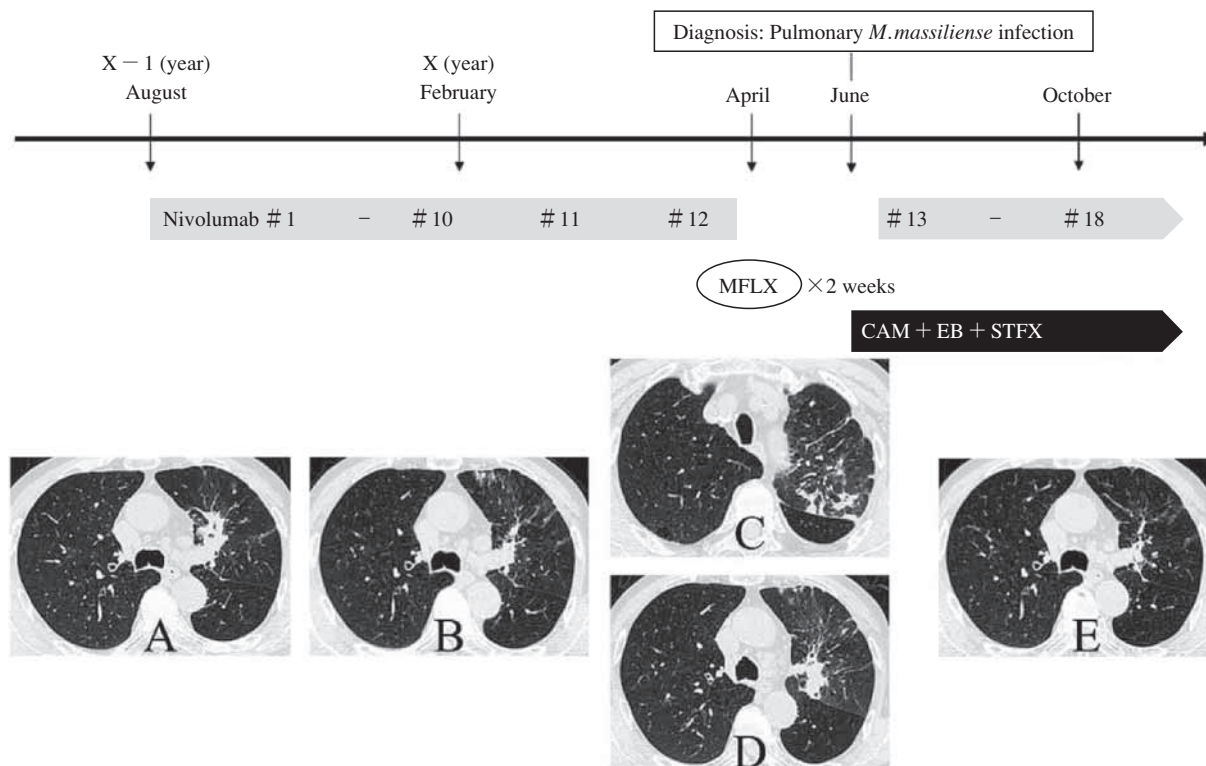


Fig. 1 Changes over time in contents of treatment and pulmonary lesion on computed tomography (CT). (A) Chest CT showed mass lesion around left upper bronchus prior to administration of nivolumab. (B) After the patient received 10 cycles of nivolumab, his mass lesion decreased in size. (C/D) Two months later after this, the mass lesion showed regrowth and the presence of satellite lesion. (E) After the patient received antibiotic therapy for 5 months, his abnormal lung shadow showed apparent improvement.

Abbreviation; MFLX: moxifloxacin, CAM: clarithromycin, EB: ethambutol, STFX: sitafloxacin.

間：2カ月)。すると喀痰症状は消失し肺野の陰影も改善傾向となり多剤抗菌薬治療開始5カ月後のX年10月CT検査で、腫瘍の縮小および周囲の結節の消失を確認した (Fig. 1E)。喀痰検査においても抗酸菌培養の陰性化を確認した。その後もニボルマブ投与と多剤抗菌薬治療を併行して行っているが悪化なく経過している。本例で得られた菌株に対してPCRを用いた亜種鑑別検査を追加したところ、MAB3644・MAB0357を用いた手法³⁾および、マクロライド誘導耐性遺伝子 *erm* (41)を用いた手法⁴⁾、いずれにおいても本例で分離された菌は *M.massiliense* と判定されたため、同菌による肺NTM症の診断となった (Fig. 2)。

考 察

本症例では、胸部CT検査では既知の病巣部が増大し周囲に結節影が混在し炎症反応上昇が軽微で発熱もなかったことから、肺癌の再増大の可能性も考えた。しかし、①ニボルマブ投与で縮小した腫瘍部の陰影が亜急性の経過で拡大した、②結節影は斑状で癒合傾向に見える部位があった、③喀痰という呼吸症状を伴っていたという点などから、抗酸菌を含めた肺感染症の可能性を疑い診断に至った。肺癌治療中には症状・臨床経過・血液や画像を含めた検査所見を統合して判断することが合併症の早期発見に重要であることを再認識させられる症例であった。

肺癌と肺NTM症の合併については、肺結核症と同様に頻度は決して少なくないことが知られ、この理由として殺細胞性の抗癌剤治療が免疫抑制状態を惹起し、肺NTM症を悪化させるリスクがある⁵⁾。また本例のように

肺癌と同側肺に合併する傾向にあると言われている⁶⁾。これはNTMの外因性感染、経気道的吸入の機会に肺癌の存在部位および周辺における局所の気道クリアランス障害が重なっておこりうるためと考えられる。一方、免疫チェックポイント阻害薬と肺NTM症の増悪のリスクについては不明な点が多い。非小細胞肺癌に対するニボルマブ投与の副作用報告ではNTM症は2例のみの報告で稀である⁷⁾。ニボルマブは、PD-1とPD-1リガンド (PD-L1およびPD-L2) との結合を阻害することで、癌細胞により不応答となっていた抗原特異的T細胞を回復・活性化され抗腫瘍効果を発揮する⁸⁾。本例とは逆に、ニボルマブ投与で肺NTM症が改善したという報告がある⁹⁾。これはニボルマブ投与により活性化されたT細胞が同感染症を改善させる一助になった可能性があると考えられている。実際にこの報告の前から感染症に対して有効な効果を示す可能性は多く報告されている^{10)~12)}。しかしニボルマブ投与後急性経過で肺結核症を発症した報告や日和見感染を惹起した報告もある^{13) 14)}。従来、殺細胞性抗癌剤よりは感染症合併や増悪のリスクは低い可能性があるが、宿主の状態により免疫チェックポイント阻害薬により修飾を受ける免疫経路も多様であると思われる、個々の症例での検討が必要である。

次に *M.massiliense* は、従来 *M.abscessus* と同定されてきたなかに遺伝子型的に異なる菌種として、*M.bolletii* とともに報告されているものである¹⁵⁾。本例ではNakanagaら³⁾、Kimら⁴⁾の報告によるPCRを用いた手法を用いて亜種鑑別を行った。*M.massiliense* は *M.abscessus* と比べCAM-basedの治療効果が良好なものであり、菌種同定まで行うことは治療戦略を練るうえでも重要である^{15) 16)}。

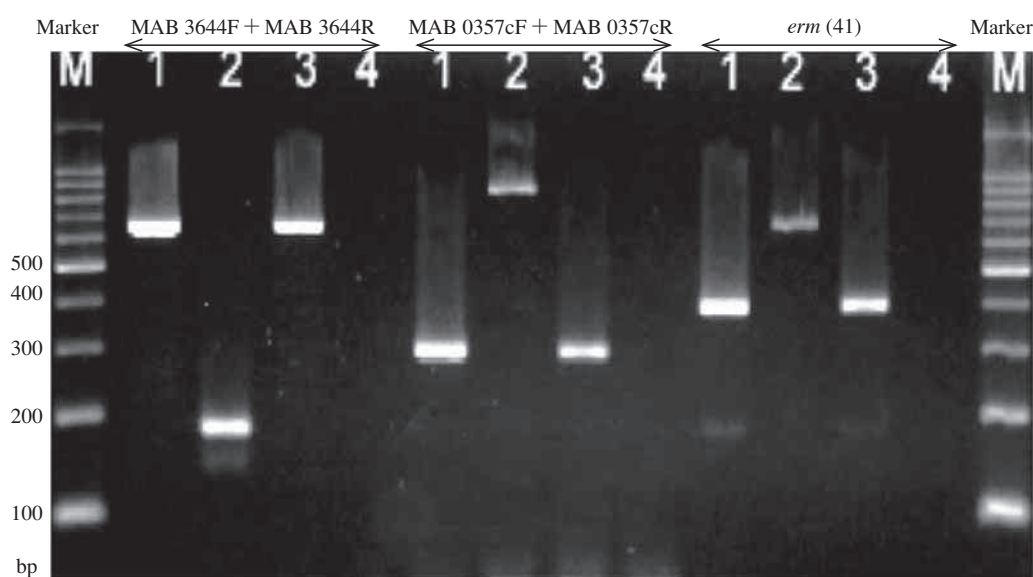


Fig. 2 The electrophoresis of PCR assay targeting the MAB 3644/0357 and *erm* (41) gene. (Label; M: marker, 1: sample in our case, 2: *M.abscessus* subsp. *abscessus*, 3: *M.abscessus* subsp. *massiliense*, 4: negative control)

しかしながら現在標準治療は確立されておらず、*M. abscessus*に準じ治療されていることが実際には多い。近年、*M. massiliense*による肺NTM症に対して2~4週間の点滴静脈内投与（アミカシンとセフォキシチンもしくはイミペネムの併用）後、CAM単剤で有効な結果を得られたという報告がある¹⁷⁾。ただ本例ではまず初期に点滴静脈内投与による多剤抗菌薬治療ができなかったこと、肺癌治療中で発症しcompromised hostであること、免疫チェックポイント阻害薬による免疫経路の異常が起きている可能性、などからCAM耐性が誘導されるのを危惧しCAM+EB+STFXという3剤併用療法を開始し奏効した。薬剤感受性検査を施行できておらず、詳細な検討ができていないため上記薬剤の併用療法が良かったのかCAM単剤でも十分であったのかは今後の検討課題である。さらに本例では原因菌が同定される前に初期にMFLXを2週間投与したが、本来抗酸菌の治療の原則は多剤化学療法であり単剤投与は薬剤耐性の懸念から避けるべきである。しかし本例は認知症進行が背景にあったため速やかな改善を期待して投薬を開始し結果としてよい効果を得られたが、長期的な観点からは望ましくない可能性があり反省すべき点である。

本例の注意点としては、ニボルマブ休薬後にNTM症の治療を開始して改善を認めたことから、ニボルマブの関与、特に同薬による薬剤性肺障害が合併していた可能性を完全には否定できないことが挙げられる。ニボルマブの薬剤性肺障害には、非従来型として腫瘍周囲のすりガラス陰影（peritumoral infiltration）が知られており、本例では腫瘍の周囲に陰影が出現したため、肺癌の再増大以外に薬剤性肺障害も鑑別になった。ただしステロイド投与のない状況下で抗菌薬投与後速やかに喀痰症状が改善したという臨床経過からは少なくとも大部分の陰影は肺NTM症の悪化で矛盾ないと考えた。

肺癌に対して免疫チェックポイント阻害薬投与中に発症した*M. massiliense*による肺NTM症の1例を経験した。肺癌と肺NTM症の合併自体は稀な病態ではないが、免疫チェックポイント阻害薬と感染症との因果関係は未だ不明点も多く、さらなる症例集積が望まれる。

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

文 献

- 1) Horn L, Spigel DR, Vokes EE, et al.: Nivolumab versus docetaxel in previously treated patients with advanced non-small-cell lung cancer: two-year outcomes from two randomized, open-label, phase III trials (CheckMate 017 and CheckMate 057). *J Clin Oncol.* 2017 ; 35 : 3924-3933.
- 2) Reck M, Brahmer J, Bennett B, et al.: Evaluation of health-

related quality of life and symptoms in patients with advanced non-squamous non-small cell lung cancer treated with nivolumab or docetaxel in CheckMate 057. *Eur J Cancer.* 2018 ; 102 : 23-30.

- 3) Nakanaga K, Sekizuka T, Fukano H, et al.: Discrimination of *Mycobacterium abscessus* subsp. *massiliense* from *Mycobacterium abscessus* subsp. *abscessus* in clinical isolates by multiplex PCR. *J Clin Microbiol.* 2014 ; 52 : 251-259.
- 4) Kim HY, Kim BJ, Kook Y, et al.: *Mycobacterium massiliense* is differentiated from *Mycobacterium abscessus* and *Mycobacterium bollettii* by erythromycin ribosome methyltransferase gene (*erm*) and clarithromycin susceptibility patterns. *Microbiol Immunol.* 2010 ; 54 : 347-353.
- 5) Tsuji T, Tsuyuguchi K, Tachibana K, et al.: Analysis of the impact of lung cancer treatment on nontuberculous mycobacterial lung diseases. *Respir Investig.* 2017 ; 55 : 45-50.
- 6) 田村厚久, 蛇沢 晶, 益田公彦, 他: 肺癌と活動性肺抗酸菌症の合併: 特徴と推移. *日呼吸会誌.* 2007 ; 45 : 382-393.
- 7) オブジーボ非小細胞肺癌副作用発現状況 [Internet]. Available from: www.opdivo.jp/drug_info.../side_effect_nslc.pdf
- 8) Fessas P, Lee H, Ikemizu S, et al.: A molecular and pre-clinical comparison of the PD-1-targeted T-cell checkpoint inhibitors nivolumab and pembrolizumab. *Semin Oncol.* 2017 ; 44 : 136-140.
- 9) Ishii S, Tamiya A, Taniguchi Y, et al.: Improvement of *Mycobacterium abscessus* pulmonary disease after nivolumab administration in a patient with advanced non-small cell lung cancer. *Intern Med.* 2018 ; 57 : 3625-3629.
- 10) Jurado JO, Alvarez IB, Pasquinelli V, et al.: Programmed death (PD)-1: PD-ligand 1/PD-ligand 2 pathway inhibits T cell effector functions during human tuberculosis. *J Immunol.* 2008 ; 181 : 116-125.
- 11) Brahmandam P, Inoue S, Unsinger J, et al.: Delayed administration of anti-PD-1 antibody reverses immune dysfunction and improves survival during sepsis. *J Leukoc Biol.* 2010 ; 88 : 233-240.
- 12) Shu CC, Wang JY, Wu MF, et al.: Attenuation of lymphocyte immune responses during *Mycobacterium avium* complex-induced lung disease due to increasing expression of programmed death-1 on lymphocytes. *Sci Rep.* 2017 ; 7 : 42004.
- 13) Kyi C, Hellmann MD, Wolchok JD, et al.: Opportunistic infections in patients treated with immunotherapy for cancer. *J Immunother Cancer.* 2014 ; 2 : 19.
- 14) Fujita K, Terashima T, Mio T: Anti-PD1 antibody treatment and the development of acute pulmonary tuberculosis. *J Thorac Oncol.* 2016 ; 11 : 2238-2240.
- 15) Koh WJ, Jeon K, Lee NY, et al.: Clinical significance of differentiation of *Mycobacterium massiliense* from *Mycobacterium abscessus*. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011 ; 183 : 405-410.
- 16) Harada T, Akiyama Y, Kurashima A, et al.: Clinical and

microbiological differences between *Mycobacterium abscessus* and *Mycobacterium massiliense* lung diseases. J Clin Microbiol. 2012 ; 50 : 3556–3561.

17) Koh WJ, Jeong BH, Jeon K, et al.: Oral macrolide therapy

following short-term combination antibiotic treatment of *Mycobacterium massiliense* lung disease. Chest. 2016 ; 150 : 1211–1221.

————— **Case Report** —————

**MYCOBACTERIUM MASSILIENSE PULMONARY DISEASE
UNDER NIVOLUMAB TREATMENT IN A PATIENT WITH LUNG CANCER**

Hideaki YAMAKAWA, Rie KAWABE, Shintaro SATO, Masako AMANO,
and Hidekazu MATSUSHIMA

Abstract A 80-year-old man with stage IV squamous cell lung cancer received chemotherapy with docetaxel; however, his tumor progression was shown. Afterwards, treatment with nivolumab as an anti-programmed cell death-1 antibody immune checkpoint inhibitor was given to the patient. We confirmed tumor regression after 10 cycles of nivolumab. Two months from this, the clinical symptoms of sputum and radiological progression of mass with satellite lesion occurred. *Mycobacterium massiliense* lung disease was diagnosed by sputum analysis. After multiple antibiotic treatment administration, nivolumab was restarted. Five months later, the mass lesion improved with good treatment response. Because it remains unknown about the potential correlation between immune checkpoint inhibitors and infectious disease

such as *M.massiliense*, further studies are need to clarify the details of their association.

Key words: Pulmonary nontuberculous mycobacteriosis, Nivolumab, Lung cancer, *Mycobacterium massiliense*, Infection

Department of Respiratory Medicine, Saitama Red Cross Hospital

Correspondence to: Hideaki Yamakawa, Department of Respiratory Medicine, Saitama Red Cross Hospital, 1–5, Shintoshin, Chuo-ku, Saitama-shi, Saitama 330–8553 Japan. (E-mail: hide1144@jikei.ac.jp)