

Atezolizumab 投与で腫瘍が縮小したことにより 大量咯血した肺腺癌の 1 例

金山理紗 牛木淳人* 赤羽順平
生山裕一 立石一成 花岡正幸

信州大学医学部内科学第一教室

A Case of Lung Adenocarcinoma with Massive Hemoptysis Due to Tumor Shrinkage after Administration of Atezolizumab

Risa KANAYAMA, Atsuhito USHIKI, Jumpei AKAHANE

Yuichi IKUYAMA, Kazunari TATEISHI and Masayuki HANAOKA

First Department of Internal Medicine, Shinshu University School of Medicine

The case is a 68-year-old man. He was treated with fourth-line atezolizumab for adenocarcinoma of the left upper lobe of the lung and achieved tumor shrinkage. Hemoptysis began on day 6 of the third course, and he was intubated and ventilated. Angiography revealed that the left bronchial artery and left internal thoracic artery formed a shunt with the pulmonary artery, which was thought to be the source of the bleeding. It is thought that the tumor formed a shunt because it invaded the blood vessel. Transcatheter arterial embolization was performed at the same site and hemostasis was achieved, suggesting that the significant shrinkage of the tumor caused by atezolizumab may have contributed to the massive hemoptysis. *Shinshu Med J* 71: 411–414, 2023

(Received for publication June 19, 2023; accepted in revised form August 1, 2023)

Key words: lung cancer, immune checkpoint inhibitor, hemoptysis, transcatheter arterial embolization
肺癌, 免疫チェックポイント阻害薬, 咯血, 気管支動脈塞栓術

I はじめに

原発性肺癌における咯血の頻度は 5~41% といわれている¹⁾。今回、我々は programmed cell death-ligand 1 (PD-L1) が低発現の肺腺癌に対して、4 次治療で atezolizumab を投与後、腫瘍が著明に縮小したことにより咯血を起こした症例を経験したので報告する。

II 症 例

症例：68歳，男性。

主訴：咯血。

既往歴：Bell 麻痺。

常用薬：デキストロメトルフアン。

生活歴：喫煙歴 1 日 20 本 × 47 年（20 歳-66 歳），飲酒歴 ウイスキー 1 杯を毎日。

現病歴：健診の胸部 X 線写真異常を契機として、X-2 年 7 月に左上葉肺腺癌（cT4N3M1c, Stage IVB, EGFR L858R 陽性, PD-L1 Tumor Proportion Score: TPS < 1%）と診断された。3 次治療まで行われたが、胸部 Computed Tomography (CT) (図 1 a, b) で原発巣が増大していたため 4 次治療の atezolizumab が導入された。これまでの経過中血痰などはなかったが、3 コース目 day 6 より少量の咯血が出現したため、当院へ入院した。

入院時身体所見：身長 172 cm, 体重 91 kg, 体温 36.5 °C, 血圧 138/81 mmHg, 脈拍 80/分・整, 呼吸数 12 回/分, SpO₂ 92% (室内気), 眼瞼結膜貧血なし, 眼球結膜黄染なし, 頸部リンパ節腫大なし, 呼吸音両側で減弱, 副雑音なし, 腹部膨満・軟, 圧痛なし, 腸蠕動音正常, 下腿浮腫なし。

* Corresponding author: 牛木淳人 〒390-8621
松本市旭 3-1-1 信州大学医学部内科学第一教室
E-mail: atsuhito@shinshu-u.ac.jp

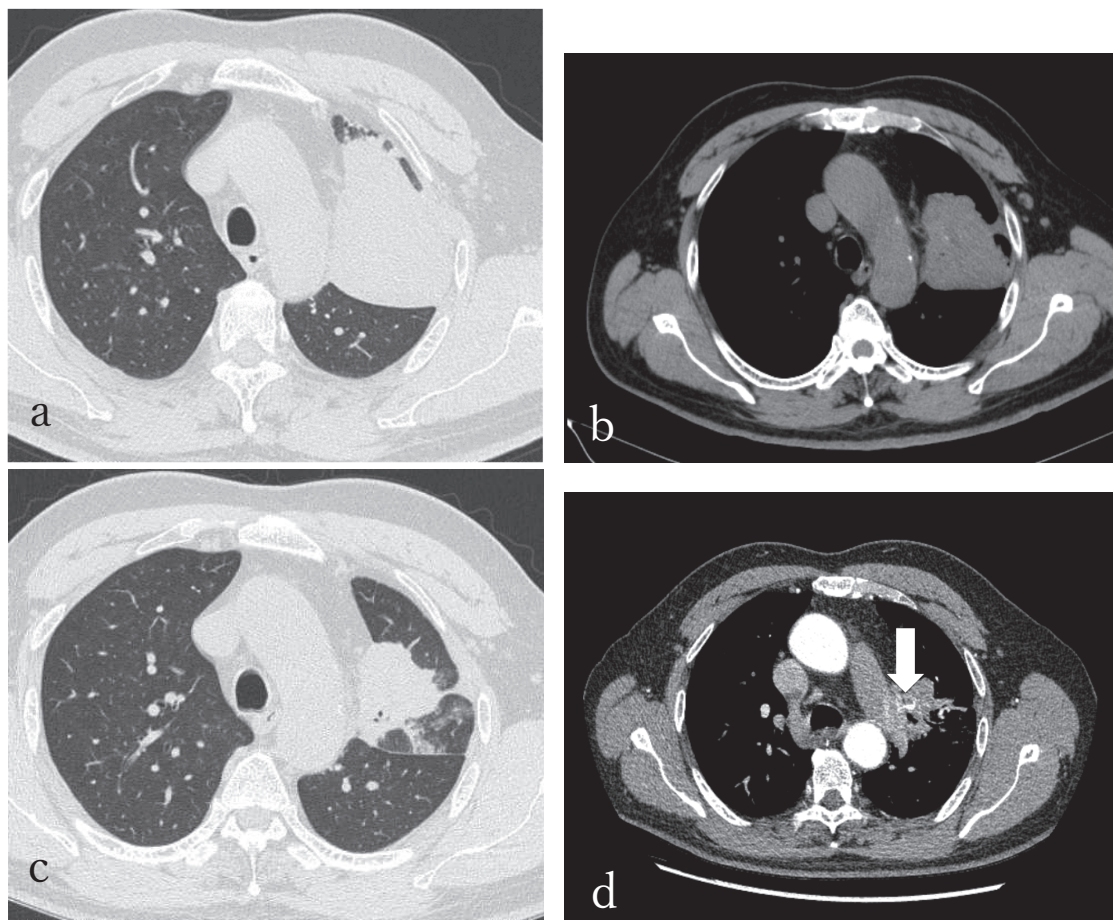


図1 胸部CT検査像

- a : アテゾリズマブ開始前の胸部CT 肺野条件。左上葉に肺癌の原発巣である長径80 mm の腫瘤影を認める。
- b : アテゾリズマブ開始前の胸部CT 縦隔条件。左上葉の腫瘤影の内部は一部低濃度領域を認める。明らかな粘液栓や無気肺を疑う陰影は認めない。
- c : 咯血で入院時の胸部CT。左上葉の肺癌は長径30 mm まで縮小している。腫瘍周囲に出血と思われるすりガラス影を認める。
- d : 咯血で入院時の造影CT。腫瘍内部に異常血管(矢印)を認めるが、明らかな体循環肺循環短絡は認めない。

検査所見：PT 11.5秒, APTT 26.2秒, 白血球6,680/ μ L, Hb 12.8 g/dL, 血小板22.7万/ μ L, TP8.1 g/dL, ALB 4.3 g/dL, AST 53 IU/L, ALT 78 IU/L, Na 140 mEq/L, Cl 109 mEq/L, K 4.0 mEq/L, LDH 192 U/L, CRP 0.33 mg/dL, CEA 5.2 ng/mL, SCC 0.7 ng/mL

画像所見：胸部CT(図1c)では左上葉の原発巣は63%の縮小を認めた。腫瘍周囲にはすりガラス影を認めた。胸部造影CT(図1d)では明らかな体循環-肺循環短絡を認めなかった。

入院後経過：カルバゾクロムスルホン酸ナトリウム水和物とトラネキサム酸の投与を開始したが少量の咯血が持続し、入院第2病日に大量咯血したため、気管挿管人工呼吸器管理を開始した。気管支鏡検査では、

左第2分岐部や左上葉支入口部に血餅による気道の閉塞を認めた(図2)。血餅を吸引して内腔観察を行ったが、気道内に活動性出血の原因となる病変はなく、止血薬による保存的加療を継続とした。しかし、その後も咳嗽や吸引刺激等で咯血を繰り返し、入院第4病日に再度大量咯血した。血管造影を行ったところ、左気管支動脈-肺動脈シャントと左内胸動脈から腫瘍への異常血管を認め、これらの部位からの出血が疑われた(図3)。同部位に対し経カテーテル動脈塞栓術(transcatheter arterial embolization; TAE)を行った。計3本の分枝に対して塞栓術を施行し、シャント血流の途絶を確認し手技終了とした。TAE後、再咯血はなく経過し、入院第11病日に抜管、第23病日に退院した。退院後、咯血することなく経過し、5次治療

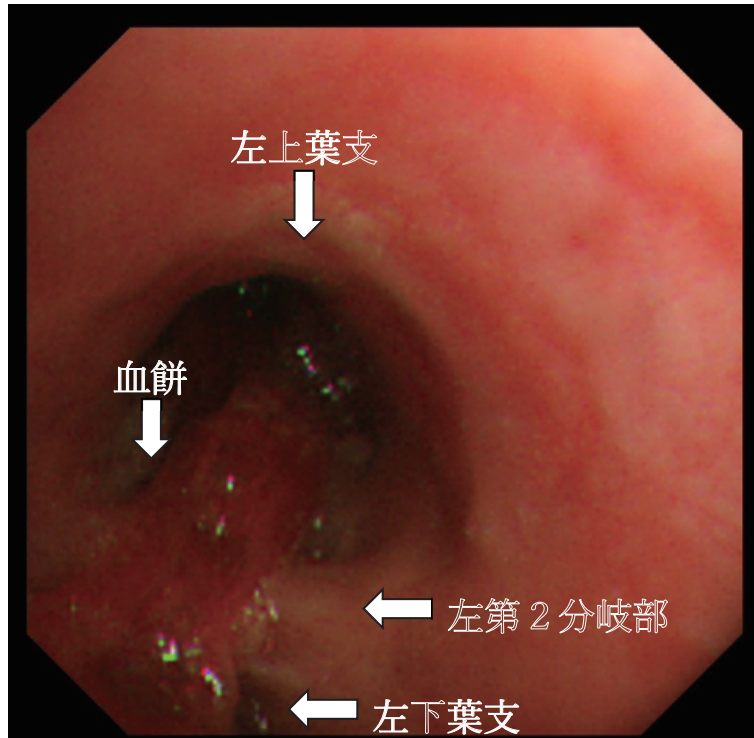


図2 気管支内視鏡像

左上葉支から左第2分岐部にかけて血餅による気道の閉塞を認め、左下葉支にも垂れ込んでいる。

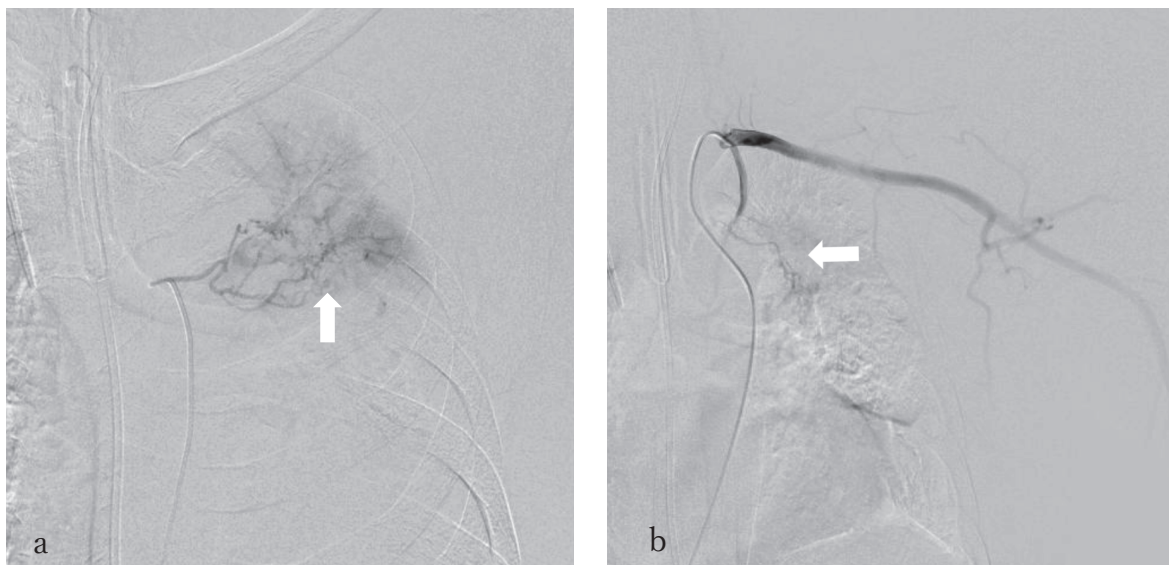


図3 経カテーテル動脈塞栓術前の血管造影像

- a : 左気管支動脈の血管造影。左肺動脈への短絡を認める (矢印)。
- b : 左内胸動脈の血管造影。腫瘍への異常血管を認める (矢印)。

以降は atezolizumab を使用せずに化学療法を継続することができている。

Ⅲ 考 察

今回、我々は肺腺癌に対して4次治療で atezoli-

zumab 投与により、中枢側の腫瘍が著明に縮小し、その後咯血を起こした症例を経験した。原発性肺癌における咯血の頻度は5~41%といわれている¹⁾。咯血死をきたすことも稀でなく²⁾、咯血の部位は気管支や空洞壁の血管にびらんを形成した部分³⁾、あるいは癌

の浸潤による肺動脈の破裂した部分⁴⁾等と記載されている。本症例は腫瘍縮小による血管損傷が大量咯血の原因と考えられたが、このような機序で咯血をきたした報告はまれである。

さらに、免疫チェックポイント阻害薬 (immune checkpoint inhibitor : ICI) による有害事象の頻度は標準的な化学療法よりも少ないとされており⁵⁾、咯血の頻度も高くはない。しかし、Wang ら⁶⁾は PD-L1 高発現の肺腺癌に対して pembrolizumab 単剤療法を導入し、腫瘍縮小後に免疫チェックポイント阻害薬関連肺炎と大量咯血を発症し死亡に至った症例を報告し、進行肺癌での ICI に起因する咯血は懸念に値することを提示している。さらに Artal-Cortés ら⁷⁾は肺動脈浸潤を伴う左肺門部の肺腺癌 (PD-L1 高発現) に対して pembrolizumab 投与後 15 日目に大量咯血で死亡した症例を報告している。また Facchinetti ら⁸⁾は PD-L1 高発現で大型血管浸潤を伴う中枢型進行性肺腺癌に対して、pembrolizumab 初回投与 5 日後、致命的な咯血を起こした症例を報告している。PD-L1 高発現が、ICI による著明な腫瘍縮小に寄与し、さらにもともと血管浸潤を伴っていた腫瘍が縮小したことにより、致命的な気道出血を引き起こしたことが原因と考えられた。

本症例は PD-L1 TPS < 1% と低発現であったが、4 次

治療 atezolizumab の 3 コース目 day 6 より咯血が出現した。CT では左肺上葉肺門部の腫瘍は atezolizumab 導入前や、2 コース前の CT と比較してサイズが著明に縮小していた。腫瘍周囲にすりガラス陰影や浸潤影を認めたことから、出血の可能性が示唆された。血管造影を行ったところ、左気管支動脈 - 肺動脈シャントと左内胸動脈 - 肺動脈シャントからの出血が明らかとなった。atezolizumab 投与により腫瘍が著明に縮小したことにより短絡路の血管が破綻して咯血が惹起されたと推察された。PD-L1 TPS 低発現や atezolizumab により腫瘍が縮小して咯血を起こした症例はいまだ報告されていないが、ICI 治療により腫瘍が急速に縮小した場合は血管の破綻が惹起されて大規模な咯血につながる可能性があると考えられる。

IV 結 語

PD-L1 発現の有無に関わらず、中枢に存在したり、血管浸潤を伴う腫瘍が ICI 治療で急速に縮小しりする場合には大量咯血を起こす可能性がある。したがってそのような症例の患者が血痰の出現を訴えた場合には、迅速に血管造影などを行えるような準備を行い、入院の上慎重に経過観察するなど検討を行う必要がある。

文 献

- 1) Blum MG: Clinical presentation of lung cancer. In: Shields TW, LoCicero J III, Reed CE, Feins RH (eds), General Thoracic Surgery, pp 1351-9, Wolters Kluwer Health, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2009
- 2) Miller RR, McGregor DH: Hemorrhage from carcinoma of the lung. Cancer 46: 200-205, 1980
- 3) Millard M: Lung, pleura and mediastinum. In: Anderson WED (ed), Pathology vol.2, 6th ed, p 970, Mosby, St.Louis, 1978
- 4) Spencer H: Pathology of the lung. 4th ed, p 923, Pergamon Press, Oxford, 1985
- 5) Chouaid C, Loirat D, Clay E, et al: Cost analysis of adverse events associated with non-small cell lung cancer management in France. Clinicoecon Outcomes Res 9: 443-449, 2017
- 6) Wang R, Li K, Pi J, Meng L, Zhu M: Cavitation and fatal hemoptysis after immunotherapy for advanced lung adenocarcinoma: A case report. Thorac Cancer 9: 2727-2730, 2020
- 7) Artal-Cortés A, Felices-Lobera, Márquez-Medina D: Massive Hemoptysis after the First Administration of Pembrolizumab in a Strongly Positive, Centrally Located NSCLC. J Thorac Oncol 13: e76-e77, 2018
- 8) Facchinetti F, Majori M, Sabato M, Gnetti L, Tiseo M: Early fatal hemoptysis after first-dose, first-line pembrolizumab in a central lung cancer: Did tumor shrinkage matter. Immunotherapy 11: 161-166, 2019

(R 5. 6. 19 受稿 ; R 5. 8. 1 受理)