

肝臓移植レシピエントに発生した悪性黒色腫に対する免疫チェックポイント阻害剤療法

Immune Checkpoint Inhibitor Therapy in a Liver Transplant

Recipient With Melanoma [Ann Intern Med. 2017.DOI: 10.7326/L17-0187](https://doi.org/10.7326/L17-0187)

【背景】

免疫チェックポイント阻害剤は転移性悪性黒色腫の治療によく使用される。しかし、自己免疫疾患の病歴を有する患者や免疫抑制療法を受けている患者は、疾患の再発や免疫抑制療法を妨げる懸念があるため、免疫チェックポイント阻害剤の臨床試験から除外されていた。従って、こうした患者が免疫チェックポイント阻害剤にどう反応するかはよく分かっていない。例えば、固形臓器移植のレシピエントは長期間の免疫抑制を受けるため、悪性黒色腫を含むがんの発生率が高いが、この集団におけるチェックポイント阻害剤療法の報告はほとんどない。

【研究の目的】

肝臓移植患者が悪性黒色腫を発症し、PD-1 を標的とする免疫チェックポイント阻害剤であるペンブロリスマブ（キートルータ[®]）で治療された経過について詳述した。

【症例】

我々は、胆道閉鎖のために 15 歳で肝臓移植を受けた 35 歳の男性症例を報告する。免疫抑制はタクロリムスを投与していた。患者は肝移植の入院中に、輸血によって HCV に感染し、非活動性肝炎（キャリア状態）と診断されていた。

2012 年に右上唇の IIC 期の悪性黒色腫と診断され、局所の広範囲切除と術後の放射線療法を受けた。2015 年には右肺に 8cm の腫瘍が認められ、生検で *BRAF* 野生型である悪性黒色腫の肺転移と診断された。患者はカルボプラチンとパクリタキセルの投与を 4 サイクル受けたが、病状は進行した。

効果と副作用の可能性について患者と徹底的に議論した後、ペンブロリスマブを選択し、2 回投与した（図）。2 回目の投与の 10 日後に、原因不明の肝炎が認められ、その診断と治療目的に入院した。免疫介在性の肝炎と急性拒絶反応を疑ったので、ステロイドおよびミコフェノール酸の投与を開始した。

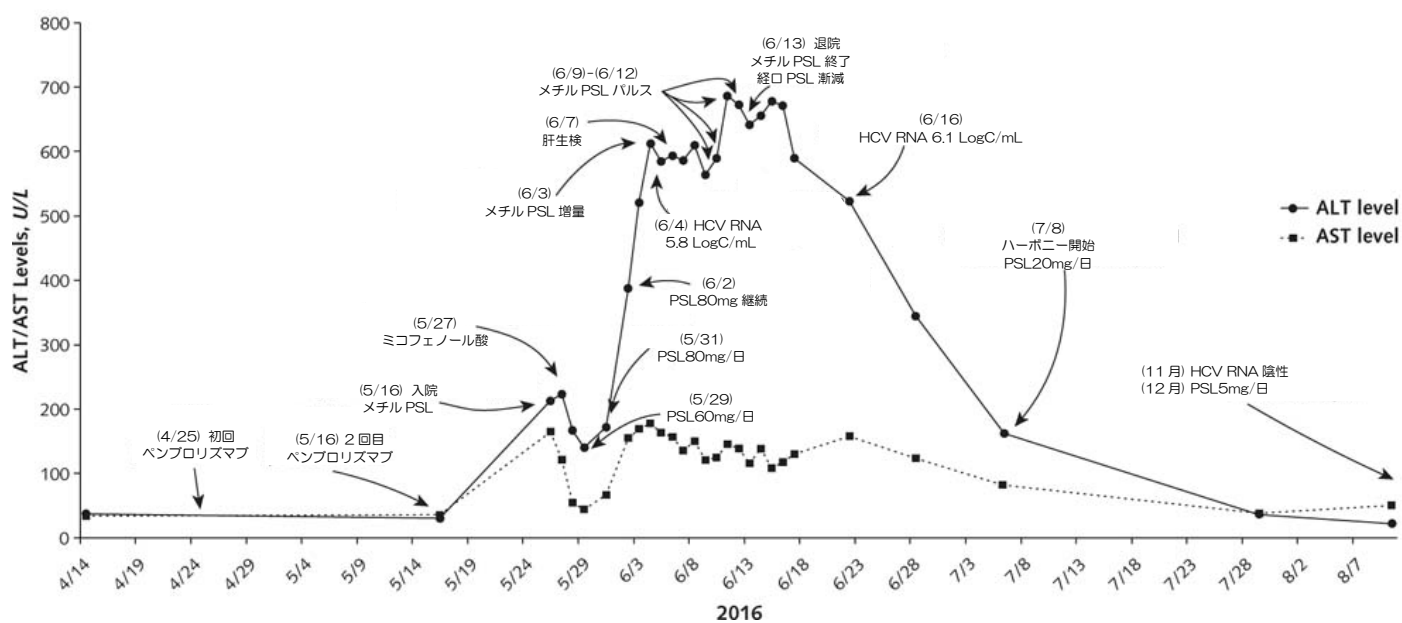
肝生検では、肝静脈周囲の炎症、胆管損傷、或いは門脈内皮炎は見られなかった。急性拒絶反応ではないと考えた。代わりに水腫性変性、ごく軽度の門脈域の炎症、わずかに好中球の凝集を伴うびまん性の肝細胞傷害が見られた。

が、壊死はなかった。壊死のない水腫性変性は、免疫チェックポイント阻害剤の肝障害の特徴とされる。しかし、HCVの再活性化も同様の所見を示す可能性があり、この患者の場合もウイルス量が5.8 LogC/mLであったので、再活性化と判断した。ただし、ペンブロリズマブの最後の投与の直後に肝障害が始まったので、免疫媒介性肝炎を最も疑い、メチルプレドニゾロンの点滴パルス投与を行った。肝障害は改善し、ミコフェノール酸は終了して、経口ステロイドを減量しつつ退院できた。

退院後に、HCVをハーボニー[®]で治療した。1ヵ月後に肝酵素は正常化し、治療開始後24週目にHCV RNAは検出されなかった。ペンブロリズマブも2回以降は投与していないが、肺腫瘍は完全に消失した。ペンブロリズマブの最終投与から6ヶ月以上経過したが、悪性黒色腫の再発は見られない。

【考察】

この患者は化学療法を受けたが、転移性黒色腫は急速に進行した。患者はペンブロリズマブの投与を受け、新たに肝炎の所見が続いた。肝生検の結果が判明するまで、これは急性拒絶反応の可能性が疑われていた。生検結果と患者の臨床経過から、新たな肝炎がHCV再活性化によって持続した免疫媒介性の肝炎であると結論した。メチルプレドニゾロンが急性期の肝障害を制御するのを助け、さらにハーボニー[®]がC型肝炎の慢性炎症を収束させたと考えられた。患者は現在、タクロリムス以外の免疫抑制剤を終了し、HCV感染は治癒している。悪性黒色腫も治療に良く反応している。この症例の経験から、類似の患者にPD-1を標的とする免疫チェックポイント阻害剤の使用を検討してよいと考える。



pembrolizumab 投与中から投与後の血清 ALT と AST