

ケース 30-2019：肺がんと胸痛を伴う 65 歳の女性

マシュー・S・ロペス博士：65 歳の女性が胸の痛みのためにこの病院に搬送されました。現在の症状の 6 か月前に、患者は、腰、左傍脊柱筋、および右側胸部に 4 日間の急性疼痛の病歴があり、痛みは体動とともに悪化し、程度は低いものの悪寒も伴い、画像検査も行うこととしました。

Mannudeep K. Kalra 博士：胸部の正面 X 線写真（図 1A）は、左肺に棘状の結節を示し、左肺門が目立っており、肺塞栓症のプロトコルに従って静脈造影剤を投与したところ、胸部のコンピューター断層撮影（CT）（図 1B）で左上葉と左肺門リンパ節に棘状結節（直径 1.7 cm）が認められ、また、第 9 胸椎のレベルで溶解性病変（直径 2.3 cm）を含む胸部骨格に骨病変も認められました。肺塞栓症の証拠はありませんでした。次に陽電子放出断層撮影-CT（PET-CT）により、18 の病巣が明らかになりました。（左上葉および縦隔リンパ門および肺門リンパ節における F-フルオロデオキシグルコース（FDG）の結合力節、8 番目の横突起、9 番目の胸椎体、および右の 9 番目の肋骨（図 1C））

肺腫瘍の生検標本は、K-RAS の突然変異を伴う肺腺癌の証拠を示した。頭部と脊椎の磁気共鳴画像法（MRI）は、脳転移を明らかにしませんが、8 番目と 9 番目の胸椎のレベルで溶解性病変をみとめ、圧迫骨折も観察されました。

ロペス博士：次の 2 週間で放射線療法が行われ、その後 3 か月でカルボプラチンとペメトレキセドの 4 サイクルが完了しました。

カルラ博士：化学療法の完了から 2 週間後に繰り返し行われた PET-CT スキャンにより、右第 9 肋骨および縦隔、肺門、および右鎖骨上領域のリンパ節の FDG の集積の部位が増大したことが示されました。

ロペス博士：緩和的外照射療法が行われましたが、2 週間後に患者は他の病院に再入院し、腰痛が増加していました。静脈造影剤の投与なしで行われた胸部の CT は、左上葉の無気肺が認められました。患者は、外照射療法、プレドニゾン、酸素、アルブテロールと組み合わせたイプラトロピウム、およびフルチカゾンと組み合わせたサルメテロールで治療され、2 日後に退院しました。

退院の 2 日後、患者は呼吸困難と低酸素血症で他の病院に来院することとなりました。静脈内造影剤の投与後に行われた胸部の CT は、閉塞性気管支内病変による左上葉の完全な虚脱を明らかにし、患者は 7 日間の入院中にプレドニゾン、吸入アルブテロール、チオトロピウム、サルメテロールとフルチカゾンの併用療法、および 5 回の放射線療法を受け、退院の 1 週間後、免疫チェックポイント阻害薬であるニボルマブ（体重 1 キログラムあたり 3 mg）が他の病院の外来腫瘍クリニックで非小細胞肺癌（NSCLC）の治療のために投与されました。

表 1.

実験データ。

3 週間後、背中の痛みと呼吸困難が悪化し、食欲不振とのどの痛みが生じ、その 2 日後に患者は左胸壁に新しい痛みを感じました。彼女は痛みに対して、痛みは刺すような性質で、胸膜炎ではなく、背中から前に向かって放散し、左側に横たわったときに悪化すると述べました。2 日間の胸痛の後、彼女は他の病院の救急部で診察を受け、舌下ニトログリセリンによる治療をするも、胸痛は軽減しませんでした。身体検査では、毎分 121 回の心拍数と、左前胸部の圧痛が顕著でした。また、心電図は虚血性の変化を示しませんでした。臨床検査結果を表 1 に示します。胸部 X 線では、左肺門の混濁、左上葉の無気肺、および骨減少症を示したと伝えられています。アスピリンは経口投与され、モルヒネ、ヒドロモルホン、生理食塩水、ヘパリンは静脈内投与されました。

システムレビューでは、食欲不振、疲労、便秘に注目され、また発熱、悪寒、呼吸困難、咳、発汗、悪心、嘔吐、下痢、または尿意切迫感や頻尿はありませんでした。病歴には、高コレステロール血症、甲状腺機能低下症、胃食道逆流症、痛風、不安、および緑内障があり、骨粗鬆症のための椎体形成術、尺骨骨折のための内固定および透視化の膝蓋骨脱臼整復を受け、また 40 代前半に子宮内膜症のための卵巣温存全腹式子宮全摘出術を受けていました。薬物療法には、痛みが必要に応じて、吸入サルメテロールとフルチカゾン、チオトロピウム、モルヒネ硫酸塩（放出制御）、プリモニジン、ラタノプロスト、コレカルシフェロール、センナ、ドキュセート、オメプラゾール、オキシコドン、およびアセトアミノフェンとの組み合わせが施行されているも、エリスロマイシンによる治療は胃の不調を引き起こす結果になりました。彼女は 1 日 5 箱の煙草を 30 歳から肺がんの診断が下される現在の症状の 6 ヶ月前まで吸っていました。彼女はアルコールを飲んだり、違法薬物を使用したりはしませんでした。彼女は管理者としての仕事から引退し、また彼女は未亡人で、3 人の子供がおり、母親の介護者となっており、その家族歴としては、彼女の父親には冠動脈疾患、母親には肺癌、脊柱形成術を受けた骨粗鬆症、椎弓切除を受けた脊椎狭窄がありました。

来院時の温度は 36.2° C、心拍数は毎分 116 拍、血圧は 128/65 mm Hg、呼吸数は毎分 20 呼吸、酸素飽和度は 97% (room air) であるも、彼女は悪液質によるものが考えられ、動くこと自体がすでに不快になっていました。頸静脈圧は 5 cmH<sub>2</sub>O でした。心臓のリズムは頻脈でしたが、心雑音や摩擦は見られませんでした。左右の胸壁の触診で圧痛がありました。左側に呼吸音の減少が見られ、左頂点にパチパチという音が聴診されました。左上背部の放射線療法の部位にかすかな紅斑性発疹が見られました。患者の脚に腫れや触知可能なものはなく、残りの検査も正常でした。

## 図 2.

このプレゼンテーションで取得した心電図。

心電図 (図 2) は、洞性頻拍、右軸、および軽度の非特異的な ST と T 波の変化を示していて、モニタリングにより断続的な心室性期外収縮が明らかになりました。臨床検査では、マグネシウム、リン、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、アラニンアミノトランスフェラーゼ、総および直接ビリルビン、アル

カリホスファターゼ、リパーゼ、乳酸、および甲状腺刺激ホルモンの値が正常であることが明らかになりました。その他の臨床検査結果を表 1 に示します。血液サンプルを培養用に入手しました。

### 図 3.

このプレゼンテーションで得られた胸部の画像検査。

カラ博士：胸部の正面 X 線写真（図 3A）は、隣接する不透明度を伴う隆起した左肺門を示し、発見は左上葉の虚脱と一致していました。胸部のデュアルエネルギー CT（図 3B）、肺塞栓症プロトコルに従って静脈造影剤の投与後に行われ、患者の既知の肺癌と一致する左肺門に低減衰病変（直径 2cm を測定）が明らかになったが、病変は、その起源で左上葉の気管支の完全な閉塞を引き起こし、左上葉の閉塞性の崩壊を引き起こしていた。さらに、左下葉の隣接領域に斑状の圧密が認められました。胸部骨格には複数の溶解性病変があり、8 番目の胸椎と 9 番目の右肋骨に最大の病変が見られました。また、他の画像検査は下部胸椎の以前の椎体形成術の複数の部位を明らかにしました。

ロペス博士：アトルバスタチン、レボフロキサシン、メトプロロール、静脈内ヒドロモルホンとモルヒネが投与され、患者は心臓病センターに入院しました。経胸壁心エコー図では、左室駆出率が 57% でした。中下部、基底下部、および基底下部中隔壁にわずかな運動低下があり、軽度から中等度の三尖弁逆流があり、心嚢液貯留の証拠はなく、右心室のサイズと機能は正常でした。

診断テストが実行されました。

### 鑑別診断

ティモシー・E・ギニー博士：この患者は、肺から縦隔、椎骨、肋骨に転移した KRAS 陽性肺腺癌の診断を受けてから 6 ヶ月後に胸痛を呈しました。彼女は閉塞性気管支内病変のために左上葉が完全に虚脱しており、そのために胸部への緩和放射線療法を受け、彼女はまた、以前にプラチナベースの化学療法を受けたにも関わらず、癌の進行が強く、免疫チェックポイント阻害剤ニボルマブによる治療も受けていた。彼女は、胸痛とトロポニン T レベルの上昇のため、循環器科に入院することとなった。この患者の病歴と身体検査の所見を確認することに加えて、この患者の胸痛の根本原因の診断と治療のための最も適切な臨床的戦略を提示していかなければならず、この患者のケアの目標を決定することが重要となりました。

### 心筋虚血

この患者の評価における最初のステップは、胸痛とトロポニン T の上昇が、急性冠症候群を引き起こしている心筋虚血によるものかどうかを判断することです。急性冠症候群の症状は、男性と女性では異なる場合があります。この診断を確立するには、この患者の病歴、危険因子、身体診察の所見を徹底的に評価することが重要で、トロポニン T の最も一般的な原因は心筋の損傷ということも考えると、家族歴、高コレステロール血症、喫煙を含むアテローム性動脈硬化の複数の危険因子を鑑みると、この患者はおそらく

いくつかの冠動脈疾患を持っていました。また、彼女が外科的に閉経を誘発していた場合、彼女の子宮摘出の履歴は心血管疾患の関連する危険因子になりますが、彼女の卵巣は摘出されてはいませんでした。他には彼女は胸部への放射線療法も受けましたが、この治療法が最近施行されたことを考えると、アテローム性動脈硬化症の発症に寄与する可能性はありません。

さらに、患者は数日間続いた胸痛を描写し、それは主に胸の外側に位置し、刺すような質と位置的要素を持っており、胸の痛みの部位で触診時に圧痛があり、痛みは硝酸塩などの虚血の従来の治療に反応しないようでした。心エコー図は、中下部、基底下部、および基底下部中隔壁の運動低下を示唆していましたが、心電図は、この領域または他の冠動脈領域のいずれかの閉塞を示していませんでした。軽度の冠状動脈閉塞が存在する場合、持続性頻脈は、冠血供給と比較して増加した心筋酸素需要にミスマッチを引き起こす可能性があり、虚血は心筋傷害およびトロポニン放出を引き起こす可能性があります。胸痛の説明と時間経過に基づいて、トロポニン T は上昇してはいましたが、アテローム性動脈硬化症によるものではないと考えられました。追加の考慮事項には、男性よりも女性に多く見られる他の虚血性胸痛症候群、例えば血管攣縮（数日より数分間続く可能性が高い）や冠動脈解離などがあります。4 この場合、虚血性胸痛症候群のいずれも統一的な診断を提供しないため、胸痛のその他の非冠動脈原因を考慮する必要があります。

#### 心膜炎

この患者の病歴と検査結果は、おそらく胸膜炎がないことを示しています。左側に胸膜炎の痛みがあり、左側に横たわっている場合、痛みはいくぶん良くなりますが、この位置でこの患者は痛みが増すと言われました。また、患者がリクライニング位置にあるときの痛みの増加と、患者がまっすぐに座っているときの痛みの減少を特徴とする、古典的な心膜炎の病歴もありませんでした。彼女の胸痛は心膜摩擦音のない状態で発生していますが、この兆候は一過性である可能性もありますが、経胸壁心エコー図で心膜滲出の証拠はありませんでした。さらに、患者は、心膜炎が存在するときに心電図でしばしば見られる特徴的な PR の低下および ST の上昇を示していなかった。

#### 肺塞栓症

癌は血栓塞栓症の危険因子であり、この患者は胸痛、呼吸困難、原因不明の頻脈を呈しており、癌の状況では、d-ダイマーの上昇は、凝固カスケードの活性化を示している可能性があります。d-ダイマーは必ずしも、血栓症を意味するものではありませんが<sup>5</sup>、実際に行った CT では肺塞栓は確認されませんでした。また頸静脈圧は上昇していなく、BNP の値も低く、心エコー上でも Dsape のような押しつぶされた所見はありませんでした。

#### 実質肺疾患

この患者は、左肺の呼吸音が減少しており、これは、通気された肺と聴診器の間の病理学的プロセスを示唆しています。この所見は、胸水または癌または肺炎による肺の損傷を示している可能性があります。肺聴診の左尖に存在する crackles は、左上葉の気管支のさらなる閉塞が考えられます。検査所見は左上葉の

既知の閉塞と関連しており、そのような場所での閉塞に関連する痛みは通常胸膜炎ですが、この患者の痛みは非胸膜炎性であり、胸壁の外側の触診に圧痛があり、右側よりも左側の圧痛が大きかったため、肋骨への転移が考えられより増大して言っているとも考えられました。

#### 心筋炎

この患者のトロポニン T の上昇は1つには、彼女が癌を制御するために受けた治療です。ニボルマブは、PD-1 受容体に対するモノクローナル抗体を用いた免疫チェックポイント阻害剤であり、免疫抑制リガンドである PD-L1 および PD-L2 が PD-1 (または PD-1 受容体) と相互作用して T 細胞機能と効果的な免疫応答を回復するのをブロックすることを利用して使っています。ただし、免疫系の活性化は、心筋炎などの免疫関連の有害事象に関連する場合があります。免疫チェックポイント阻害薬の使用に関連する心筋炎は、不整脈、心臓ブロック、心原性ショック、または死亡につながる可能性があります。この事象はまれなこととなっています 6, 7, 8。しかし、この患者の場合の最も可能性の高い診断は、ニボルマブによる治療に起因する心筋炎であると思われます。心筋炎は、この患者に記載されているすべての兆候と症状の原因であり、虚血性疾患がない場合のトロポニン T 上昇にも矛盾はありません。

診断とさらなる治療へのアプローチを導くには、患者の置かれている情報が重要です。彼女の癌は化学療法の使用にもかかわらず広がっており、放射線療法に対してわずかな反応しかありませんでした。がんの予後が悪いことを考えると、心臓病の診断と治療の選択肢について患者と率直に話し合うことが重要になってきます。最初の選択肢としては、冠動脈疾患の診断を除外することで、これは冠動脈造影を行うことで達成できました。しかし、進行性の転移性癌が存在するため、この場合、冠動脈疾患があっても冠動脈インターベンションはおそらく選択肢には入ってこなくなるでしょう。2 番目の選択肢としては、心筋炎の診断を確立することです。これは、心筋生検を実施することで達成できますが、この手順は侵襲的であり、合併症を伴う可能性が往々にしてあります。他には心臓 MRI を施行できますが、患者が臨床的にかなりの痛みを抱えているため、横たわる能力が制限されているので、実行するのが非常に難しくなるでしょう。3 番目の選択肢としては、即時に対応するのではなく、状況を注意深く監視して待つことです。心筋炎の診断自体は、免疫チェックポイント阻害剤の使用に関連する少数の心筋炎の症例では高用量のグルココルチコイドが有用であることが示されているために心筋炎の診断を追求する価値はあるかもしれません。8 ロジックは、早期診断が逆転の最良の可能性を提供すべきであることを示唆しています。

#### ティモシー・E・ギニー博士の診断

免疫チェックポイント阻害薬の使用に伴う心筋炎が原因である可能性が最も高い非虚血性胸痛。

#### 臨床コース

デビッド・M・ドゥジンスキー博士 (医学) : ロペス博士、この患者に何が起こったのか教えてください。

ロペス博士 : 経過としては、まず、病院の 2 日目から 6 日目まで胸部と背部の痛みが持続しているために

患者は心臓 MRI を受けることができませんでした。また、トロポニン T は上昇し続け、1 ミリリットルあたり 1.08 ng に達し、入院 6 日目に、ST の変化が下外側のリードでより顕著になったために冠動脈造影が行われ、最小限の非閉塞性冠動脈疾患が確認されました。またメチルプレドニゾロンによる治療が 1 mg / kg の用量で開始されました。しかし、病院の 8 日目に、完全な房室ブロックが発生し、特発性の脱出リズムも生じ、トロポニン T は 1.68 ng / ml までに達してしまいました。そして入院 10 日目に心筋内生検を実施することになったのです。

#### 病理学的考察

図 4.

心筋内生検標本。

ジェームズ・R・ストーン博士：右心室内膜の生検標本の検査により、主にマクロファージとリンパ球（図 4B および 4C）で構成され、心筋損傷に関連する炎症性浸潤（図 4A）が明らかになりました。浸潤物は、単に壊死性筋細胞に反応するのではなく、筋細胞を攻撃および殺しているように見えました。巨細胞は存在しませんでした。リンパ球は主に CD3 発現 T 細胞であり（図 4C）、CD8 発現細胞傷害性 T 細胞の割合が高く（図 4D）、このことから組織学的特徴はリンパ球性心筋炎と考えられました。<sup>9</sup> このタイプの心筋炎は、ウイルス感染や自己免疫性障害などのさまざまな状態に関連している可能性があることとわかりました。最近では、この心筋炎の組織学的パターンは、悪性腫瘍の患者の治療的免疫チェックポイント阻害とも関連していると報告されています。<sup>10-12</sup>

#### 経営の議論

Meghan J. Mooradian 博士：患者が転移性 NSCLC の診断を受けて間もなく、彼女はプラチナ製剤をベースにした第一選択の化学療法を開始し、疾患が進行するようになると患者の治療は PD-1 免疫チェックポイント阻害薬であるニボルマブに切り替えられました。

過去の臨床試験の結果、PD-1 阻害薬は進行した NSCLC 患者の標準的な治療選択肢になりました。PD-1 およびそのリガンドである PD-L1 の阻害薬の有用性は、NSCLC の二次的治療で初めて報告され、単剤ドセタキセルに対するニボルマブを含む免疫チェックポイント阻害剤の優位性を示す研究によって示されました。第 3 相 CheckMate 057 試験では、以前に治療された NSCLC 患者において、ドセタキセルを上回るニボルマブの有意な生存利益が示されました。<sup>13</sup> 2 年以上の追跡調査の後、ニボルマブは管理可能な安全性プロファイルで全体的な延命効果を提供し続けており、実際、治療関連の有害事象の発生率は、ドセタキセルを投与された患者よりもニボルマブを投与された患者の方が低く<sup>13, 14</sup>、またニボルマブ群における重篤な免疫関連有害事象の発生率は低かった（ $\leq 5\%$ ）のです。これらのデータと追加の研究の結果に基づいて、PD-1 および PD-L1 の阻害剤は、以前に化学療法で治療された進行 NSCLC 患者の標準的なセカンドライン治療になりました。この患者が治療されるときには、PD-1 阻害薬ペンブロリズマブは、単剤療法<sup>18</sup> および化学療法との併用療法として、第一選択治療薬として規制当局の承認を受けていました。<sup>19</sup> 一次治療と二

次治療の両方としての免疫チェックポイント阻害剤は、NSCLC 患者のほとんどが疾患経過中に免疫チェックポイント阻害剤を投与されることを仮定することは合理的ですが、重篤な免疫関連有害事象の発生率は低いと報告されていますが、この患者での心筋炎の発生のように、臨床的に重大で潜在的に致命的な毒性作用の数は間違いなく増加するでしょう。

Tomas G. Neilan 博士：免疫チェックポイント阻害剤の使用に関連する心筋炎の最初の症例は 2014 年に報告されており、20 年以来、多数の症例報告、オリジナルの研究記事、および特徴、病理学的特徴などの結果から免疫チェックポイント阻害剤関連の心筋炎に関することが公開されています。8, 21-24 データは更新されていますが、この状態についての理解はまだ不十分で、発生率の範囲は 0.06% から 1.1% となっており、8, 22 症状は、トロポニン T の無症候性の増加から突然の心臓死までさまざまです。8, 25 この発生率は議論されていますが、一貫性のあるデータは、発生後の予後が悪いことを示しており、心血管系の原因による死亡は症例の 20~40% であると報告されています。8, 25 さらに、他の形態の心筋炎とは異なり、免疫チェックポイント阻害剤関連の心筋炎は、この患者で見られたように駆出率 26 が保存されているにもかかわらず、重大な心臓有害事象 (MACE) を引き起こす可能性があります。この状態の管理には、通常、グルココルチコイドによる免疫抑制が含まれますが、国際的な多施設からの研究結果から、高用量グルココルチコイドの使用がその後の MACE の発生率の低下と関連している可能性があることを示しました。ただし、非常に高用量のグルココルチコイドを使用しても、MACE の発生率は依然として残っており、8 つの免疫チェックポイント阻害剤に関連する心筋炎の管理のための代替的な免疫アプローチはミコ、CD52 に対するモノクローナル抗体の使用が含まれている 27 血漿交換、細胞傷害性 T リンパ球関連抗原 4 アゴニスト、28 抗胸腺細胞グロブリン、およびインフリキシマブとなっています。ただし、これらのアプローチのサポートは、多くの場合出版バイアスに関連する単一症例報告に限定されています。

この患者が心内膜心筋生検を受けた後、メチルプレドニゾロンの投与量は 1 日あたり 1000 mg に増加され、トロポニン T はその後 1 ミリリットルあたり 0.51 ng に減少しました。しかし房室ブロックは持続し、1 分あたり 70 拍の特発性脱出リズムがあり患者の治療は、1 日 60 mg の経口プレドニゾンに切り替えられました。この移行の結果、トロポニン T がわずかに増加しましたが、これは全体的な免疫抑制の低下に関連した心筋炎のリバウンドと考えられ、いくつかの家との話し合いや今後の方針としては、恒久的なペースメーカーと代替免疫抑制レジメンが含まれることとなりました。患者と家族はこれらの追加の介入を断り、ホスピスのサポートと現在の投薬レジメンで患者を退院させることを選択しました。

患者は退院後 1 か月以内に自宅で突然死亡し、患者の家族は検死を受けませんでした。

#### 解剖学的診断

免疫チェックポイント阻害に関連する心筋炎と一致する活動性心筋炎。