

Article

Clinical and histopathological features of immune checkpoint inhibitor-induced lung toxicity.

Rolim I, Lopez-Beltran A, Ip J, et al. Virchows Arch. 2025 Jul;487(1):47-59.

はじめに：免疫チェックポイント阻害薬(ICI)は有用であるが、免疫関連有害事象(IrAE)が生じることが知られている。肺に生じる IrAE について頻度は低いものの重篤になることが多い。しかしながら病理組織学的特徴の報告は多くない。著者らは ICI を含む治療を行った 15 人の患者(原発性肺癌 14 人、腎癌肺転移 1 人)(検体数は 16)から肺組織を採取して検討した。患者群の治療方法は [ICI + 放射線療法(化学療法有無)(RT ベース) 9 例、ICI + 化学療法(CT ベース)(4 人) 5 例、ICI ベースの単剤療法(ICI-モノ) 2 例]であった。組織評価のポイントとして 4 つの部位(肺泡間質、肺泡上皮細胞、肺泡腔、気管支粘膜)の特徴、CD4/CD8T 細胞比、免疫細胞における PD-L1 発現状態が調べられた。結果として半数の症例で間質肥厚、間質リンパ球浸潤、肺泡上皮細胞の剥離、肺泡内フィブリン、または泡沫マクロファージが認められた。硝子膜形成は CT ベース(80%)と ICI モノ(100%)が RT ベース(44%)より多くみられた。ICI モノでは肺泡上皮細胞の異型化、肉芽腫、気管支粘膜の肥厚は認められなかった。この所見は RT または CT 併用により生じることから、これらの相乗効果を示唆している。CD4/CD8 比は 1 例を除き 1 以下であった。これらの所見は ICI 治療により患者の全身免疫プロファイルがダイナミックに変化していることを示している。免疫細胞における PD-L1 発現は RT ベースで 88%(7/9), CT ベースで 60%(3/5), ICI モノは 50%(1/2)が陽性であった。ICI モノから CT ベース、RT ベースと陽性率があがっているのは多剤併用療法の相乗効果を裏付けている。まとめ：ICI 療法をうけた患者の組織学的所見は多彩な像を示すことがわかった。多剤併用療法が免疫プロファイルを変化させることにより相乗効果をブーストしていることが明らかとなった。

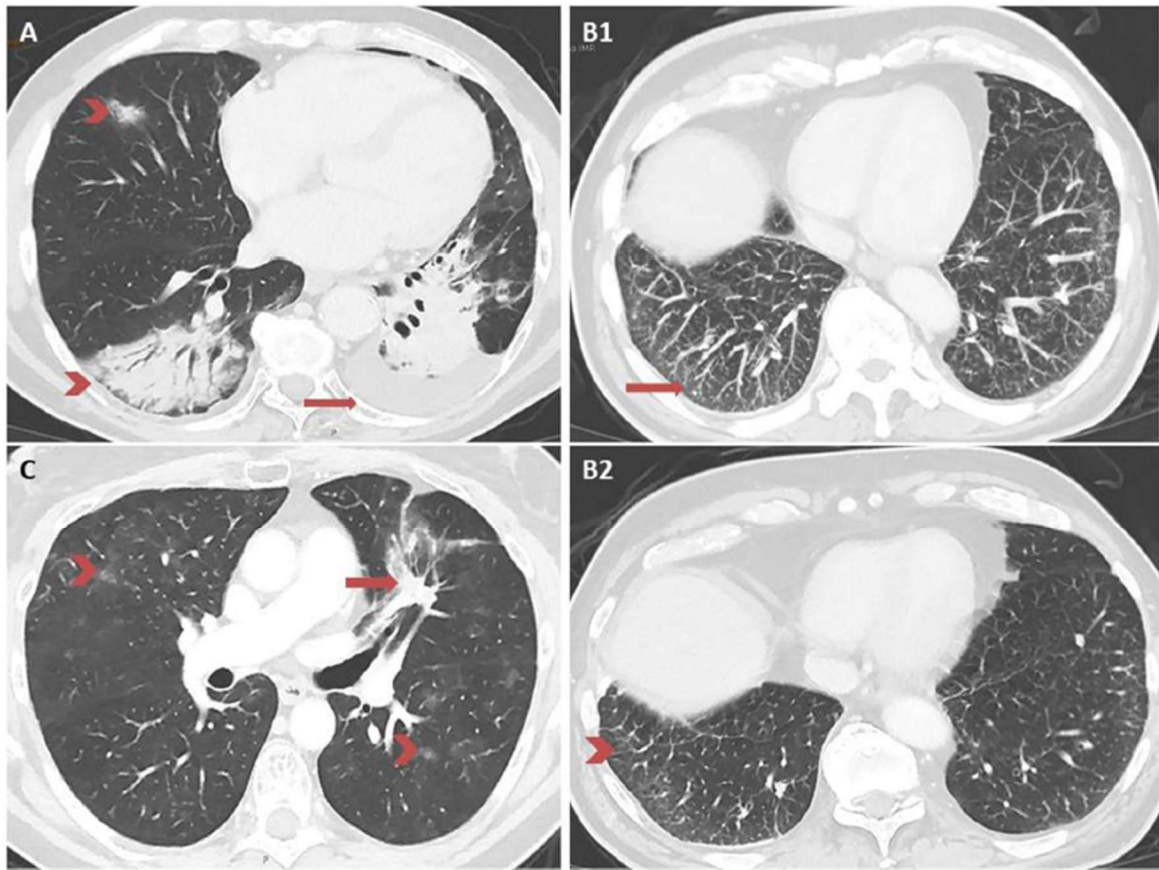


Fig. 1 Representative chest radiographic findings. (A) RT-based category — case no. 4 (CRT+ICI), contralateral areas of consolidation with air bronchogram (arrow-head). Left pleural effusion and parenchymal consolidation in the RT-area. (B1, B2) CT-based category — case no. 13 (CT + ICI), Scattered micronodularity (arrow) MIP recon-

struction (B1) and interlobular thickening resembling lymphangitic pattern (arrowhead) lung window (B2). (C) ICI-mono category — case no. 15. Lung lesion in the upper lower lobe (arrow) and areas of ground-glass densification (arrowhead) scattered bilaterally

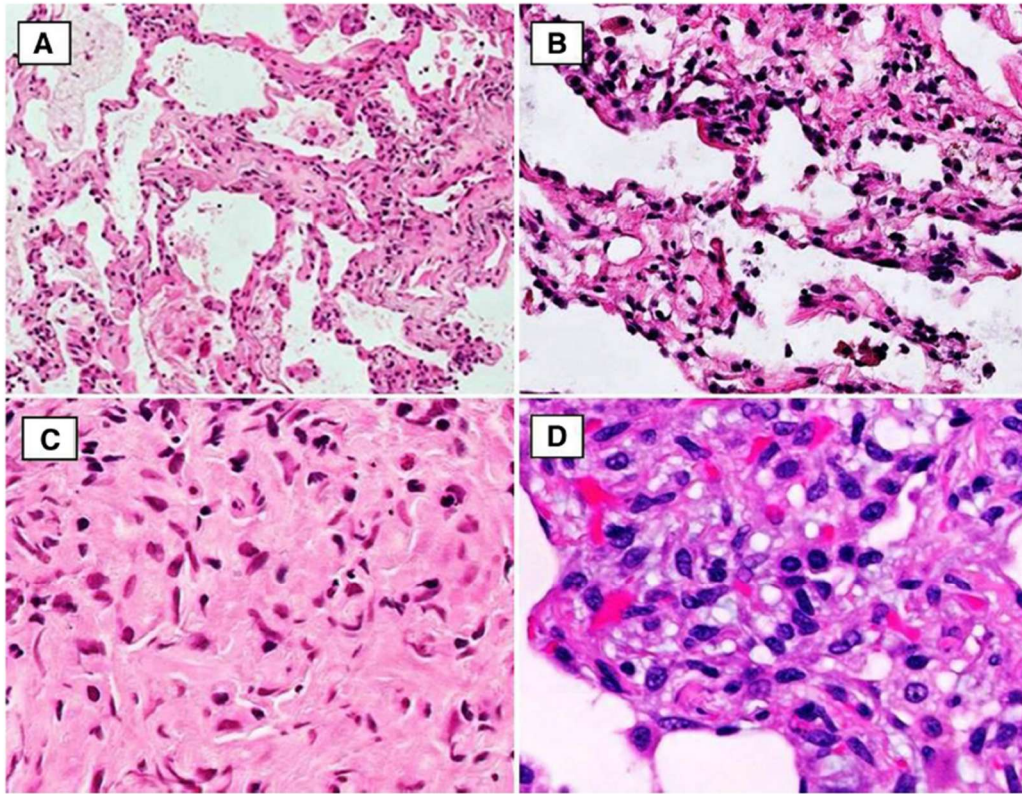


Fig.2 Representative histopathologic findings for interstitial compartment: **A** interstitial thickening; **B** interstitial lymphocytic infiltrate; **C, D** granulomas

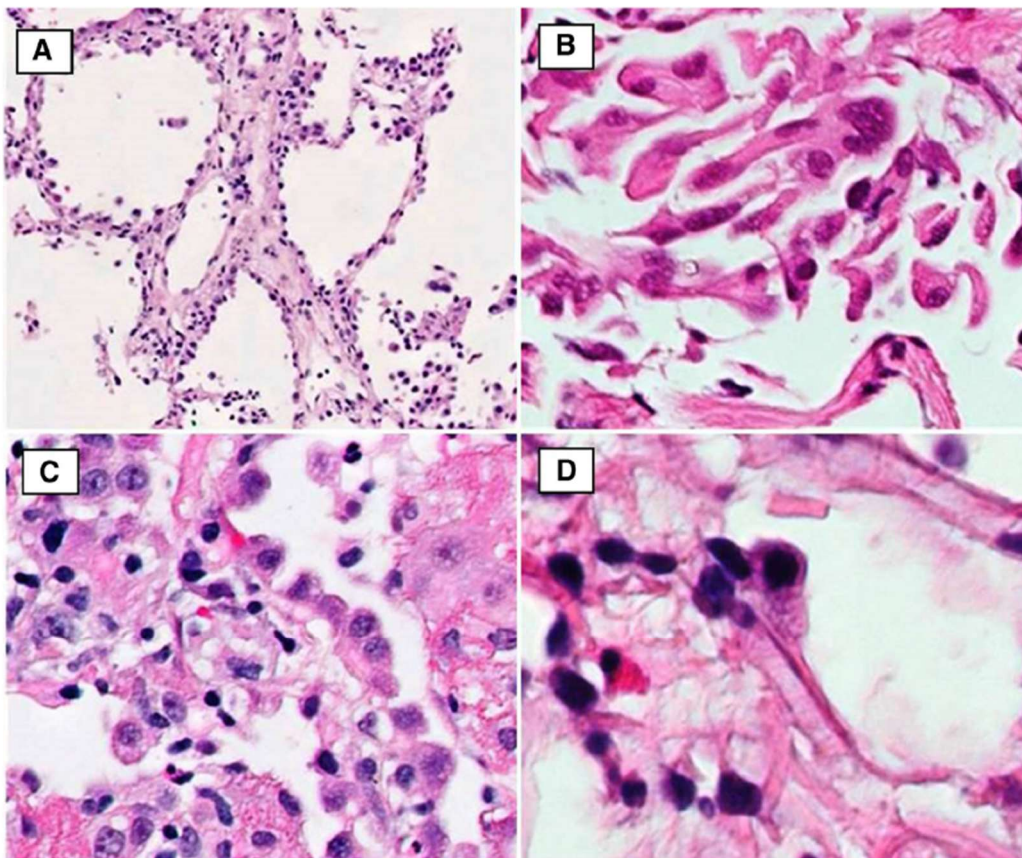


Fig.3 Representative histopathologic findings for pneumocyte "compartment": **A** pneumocyte hyperplasia; **B** pneumocyte desquamation; **C** pneumocyte atypia; **D** cytoplasmic vacuolization

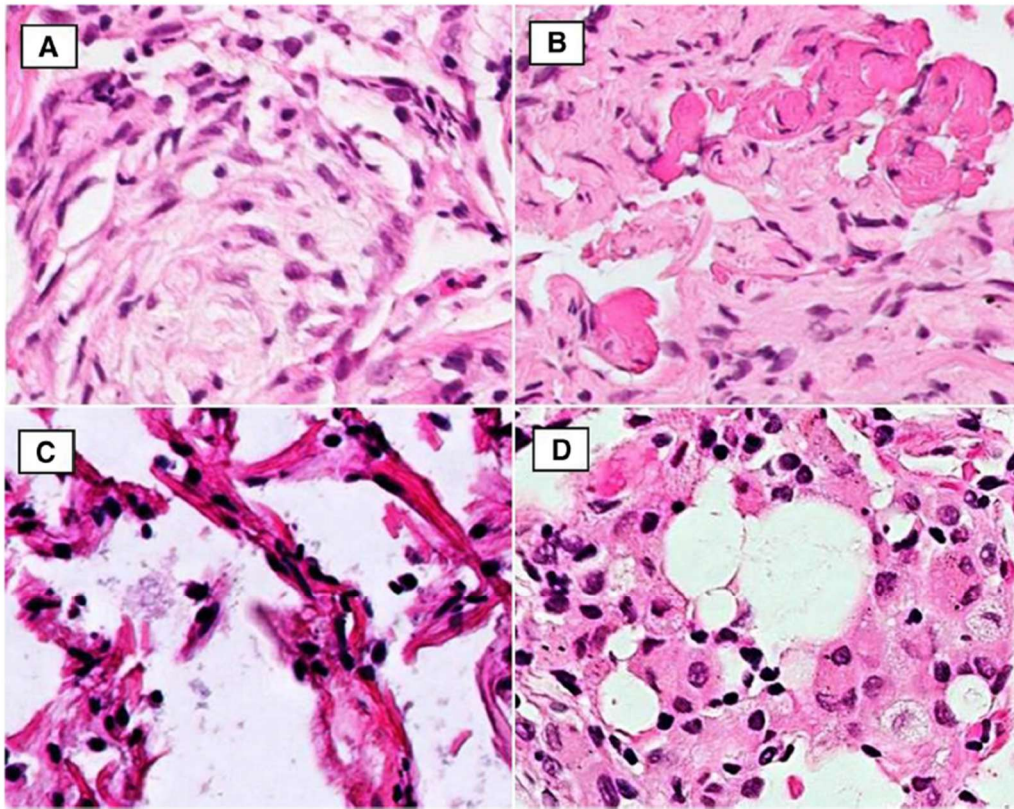


Fig. 4 Representative histopathologic findings for alveolar space "compartment": **A** organizing pneumonia; **B** intra-alveolar fibrin; **C** hyaline membranes; **D** foamy macrophages

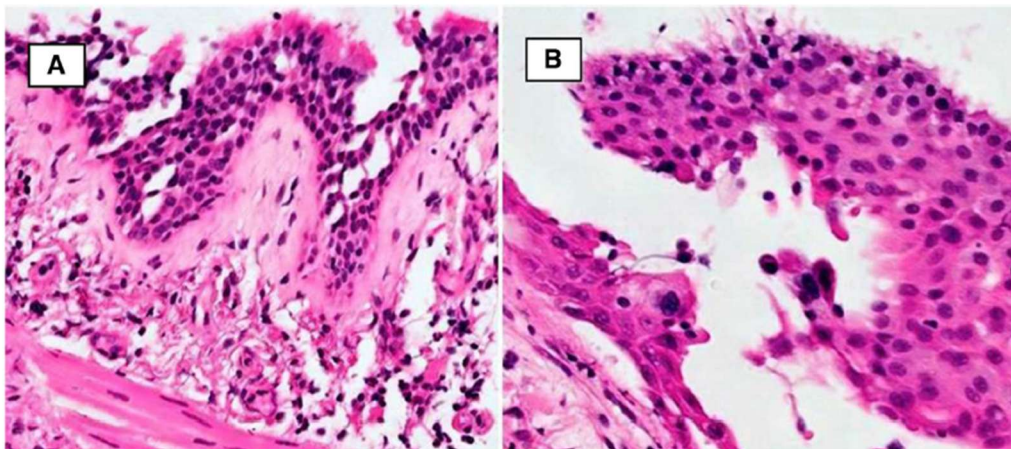


Fig. 5 Representative histopathologic findings for bronchial mucosa "compartment": **A** bronchial mucosa thickening; **B** squamous metaplasia

Case #/ Therapeutic category	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10A	10B	11	12	13	14	15
	RT-based									CT-based					ICI-mono	
Interstitialium																
Interst thickening																
Interst lymphoc infiltrate																
Granulomas																
Pneumocyte																
Pneumocytes hyperplasia																
Pneumocytes desquamation																
Pneumocytes atypia																
Pneumocyte vacuolization																
Alveolar airspace																
Organizing pneumonia																
Intra-alveolar hemorrhage/Fibrin																
Hyaline membranes																
Foamy macrophages																
Bronchial mucosa																
Bronchial mucosa thickening																
Squamous metaplasia																

Present Absent Non evaluable

Fig. 6 Histopathologic findings in different compartments, according to the study category (RT-based, CT-based, and ICI-mono)

Table 2 Pathologic findings in the ICI-treated cohort, according to the three study groups (RT-based, CT-based, ICI-mono)

	RT-based		CT-based		ICI-mono	
	n	% (n=9)	n	% (n=5)	n	% (n=2)
Specimen type (TBB/LB)	(8/1/0)		(4/0/1)		(1/1/0)	
<i>Interstitialium</i>						
Interst thickening	9	100	5	100	2	100
Interstitial lymphoc infiltrate	9	100	5	100	2	100
Granulomas	5	56	1	20	0	0
<i>Pneumocyte</i>						
Pneumocytes hyperplasia	5	56	2	40	2	100
Pneumocytes desquamation	7	78	4	80	2	100
Pneumocytes atypia	5	56	2	40	0	0
Cytoplasmic vacuolization	4	44	3	60	1	50
<i>Alveolar airspace</i>						
Organizing pneumonia	2	22	1	20	1	50
Intra-alveolar hemorrhage / fibrin	6	67	3	60	1	50
Hyaline membranes	4	44	4	80	2	100
Foamy macrophages	6	67	5	100	2	100
<i>Bronchial mucosa</i>						
Broncial mucosa thickening	5	56	1	20	0	0
Squamous metaplasia	3	33	0	0	0	0
CD4/CD8= < 1	7	88	5	100	2	100
PD-L1 (SP263)	7	100	3	75	1	50

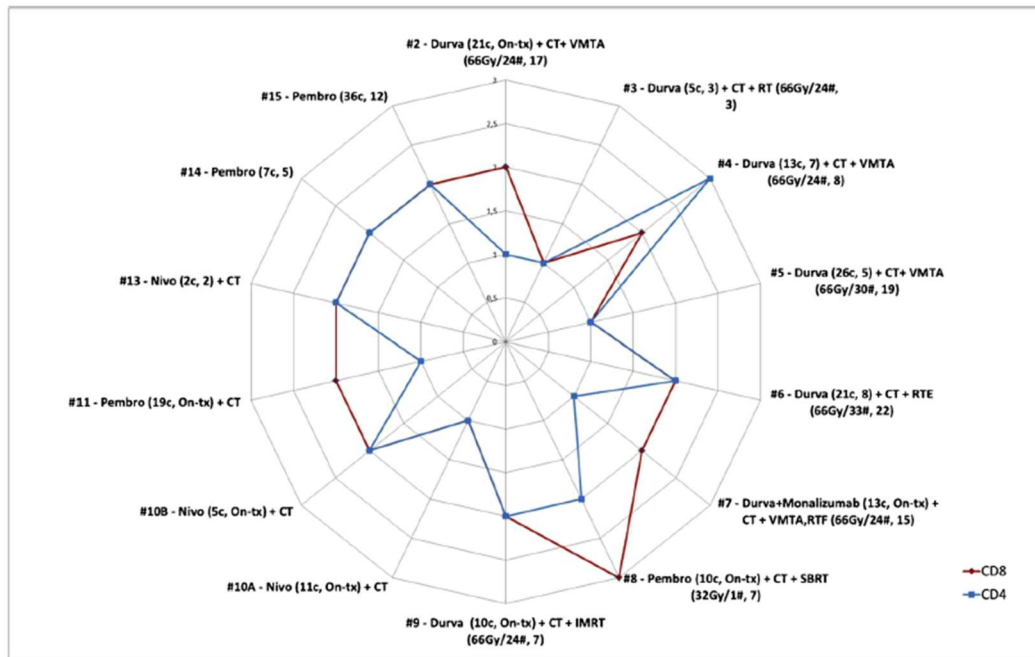


Fig. 7 CD4 and CD8 T cell population analysis plus therapeutic protocol information for the three-tier study categories (RT-based, CT-based, and ICI-mono). RT-based: case nos. 2–9; CT-based: case nos. 10A, 10B, 11, and 13; ICI-mono: case nos. 15 and 16

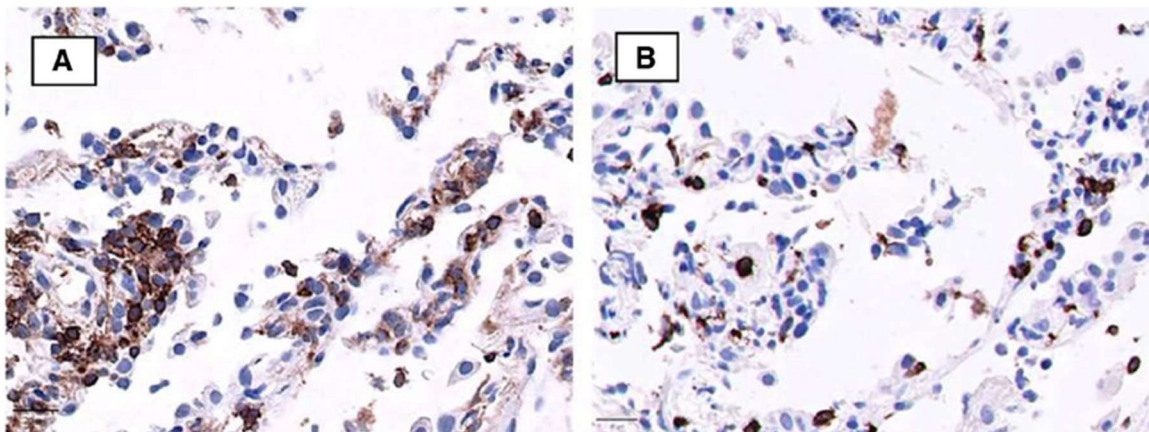


Fig. 8 Representative CD4⁺ and CD8⁺ T cells compare (case no. 4). CD4⁺ T cells (A) outnumber CD8⁺ T cells (B)

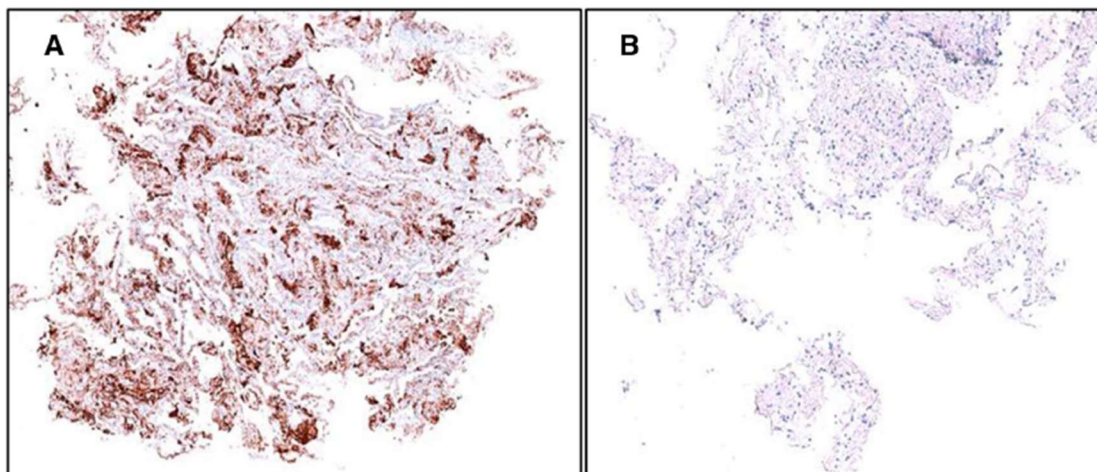


Fig. 9 SP263 PD-L1 expression in immune cells. A Representative positive staining (case no. 4). B Representative negative staining (case no. 5)