

CASE REPORT

骨髄腫腎に対する化学療法後に急速に多発全身転移をきたした肺多形癌に対し nivolumab が著効した 1 例

山本亜弥¹・岩田 隆¹・橋本光司²

Drastic Response to Nivolumab in a Case Demonstrating a Rapid Recurrence of Pulmonary Pleomorphic Carcinoma That Developed After Chemotherapy for Comorbid Myeloma Kidney

Aya Yamamoto¹; Takashi Iwata¹; Koji Hashimoto²

¹Department of General Thoracic Surgery, ²Department of Hematology, Kansai Rosai Hospital, Japan.

ABSTRACT — **Background.** Pulmonary pleomorphic carcinoma is a highly malignant tumor showing rapid growth and is considered to be resistant to chemotherapy. We herein report a case of pleomorphic carcinoma in which nivolumab, an immune checkpoint inhibitor, was effective for controlling the tumor's rapid recurrence. **Case.** A 69-year-old man was diagnosed with pulmonary pleomorphic carcinoma that was initially detected in a checkup examination. Acute renal failure developed while he was waiting for surgical treatment of the lung cancer. Bone marrow tap and a renal biopsy revealed multiple myeloma and cast nephropathy, respectively. Right pneumonectomy was carried out under hemodialysis. A chest drainage tube was removed on the 6th postoperative day. Melphalan-prednisolone therapy was started on the 14th day and performed twice. On the 51st day, emergent operation was performed for intussusception caused by intestinal metastasis. On the 103rd day, metastases were found in the skin, brain, and adrenal glands. Gamma-knife radiation therapy and vinorelbine monotherapy were started. Disease progression was observed after five courses of vinorelbine. Nivolumab was introduced as the second-line therapy. After three courses, the skin metastases disappeared, and the size of bilateral adrenal metastases were reduced in size. Nivolumab was continued for 15 courses, and the rapid systemic dissemination was controlled. The patient is now receiving fifth-line chemotherapy. **Conclusion.** We experienced rapid systemic dissemination in a case of pleomorphic carcinoma comorbid with multiple myeloma that was successfully controlled by nivolumab.

(JLCC. 2017;57:849-855)

KEY WORDS — Multiple myeloma, Lung cancer, Immunotherapy, Pleomorphic carcinoma, Chemotherapy

Corresponding author: Takashi Iwata.

Received August 2, 2017; accepted September 14, 2017.

要旨 — **背景.** 肺多形癌は化学療法に抵抗性を示す進行の速い予後不良な腫瘍であるが、今回、免疫チェックポイント阻害薬である nivolumab が奏効した症例を経験したので報告する。 **症例.** 69 歳男性。検診で発見された肺多形癌の術前に腎不全を発症。骨髄生検、腎生検から多発性骨髄腫およびそれによる円柱腎症と診断され、透析導入下に右肺全摘を施行。術後も血液透析を続行し第 6 病日にドレーンを抜去、第 14 病日より骨髄腫に対し melphalan-prednisolone 療法を計 2 回施行した。第 51 病日に肺癌小腸転移による腸重積のため緊急手術を施

行。第 103 病日に皮膚、脳、副腎転移を認めガンマナイフおよび vinorelbine 単剤化学療法を開始した。計 5 コース施行後病勢進行を認めたため 2 次治療として nivolumab を導入。3 コース施行後には皮膚転移巣は消失し CT 像上両側副腎転移も著明に縮小。肺切除術後 14 か月後までに nivolumab を計 15 コース施行したところ急速な再発は緩徐となり、現在 5 次治療の化学療法を施行中である。 **結語.** 急速な再発をきたした多形癌に nivolumab で病勢制御し得た症例を経験した。

索引用語 — 多発性骨髄腫、肺癌、免疫療法、多形癌、

化学療法

はじめに

免疫チェックポイント阻害薬は肺多形癌に対する有効な治療として現在有望視されている。今回、肺多形癌の術前に急速に進行する腎不全を発症したことから多発性骨髄腫と診断され、肺全摘を行った後 melphalan-prednisolone (以下 MP) 療法を施行したが直後に発症した多発全身転移を伴う急速な再発に対して免疫チェックポイント阻害薬である nivolumab が著効した症例を経験したので報告する。

症 例

症例：69 歳，男性。

主訴：胸部異常影精査。

既往歴：高血圧症，逆流性食道炎，大腸ポリープ。

家族歴：父，直腸癌，母，白血病。

生活社会歴：鉄工所勤務，アスベスト曝露歴はなし。

喫煙歴：30 本/日×52 年（18～69 歳）。

現病歴：高血圧症にて近医通院中，胸部エックス線検

査にて右肺に腫瘤影を認め当科紹介。受診時の ECOG performance status (PS) は 0 であった。胸部 CT 検査で右肺 S² 中極に約 6 cm の腫瘤影 (Figure 1A) および縦隔リンパ節腫大を認めた (Figure 1B)。前医受診時および当科初診時の血液生化学検査所見を示す (Table 1)。CEA, CA19-9, CYFRA21-1, SCC, ProGRP は陰性。肺癌を疑い気管支鏡下に生検を行ったが確定診断には至らなかった。PET/CT 検査では右 S² の腫瘤影および縦隔リンパ節にそれぞれ SUV_{max} 6.2, 6.97 の異常集積を認めた (Figure 1C)。頭部造影 MRI 像上脳転移は認めず，cT2bN2M0 c-Stage IIIA (UICC 第 7 版) と診断。病理検査につき本人と相談したところ切除の希望が強く未診断のまま右肺全摘術を予定した。

ところが手術待機中に急激に増悪する全身倦怠感，食思不振を自覚し当科を受診。BUN 値 147.9 mg/dl，血清クレアチニン値 19.0 mg/dl と急激な悪化を認め急性腎不全と診断。PS は 2 に低下しておりただちに入院の上透析を開始した。血清 IgG 値 2306 mg/dl，免疫電気泳動で M 蛋白陽性，尿中 Bence-Jones 蛋白も陽性であったため骨

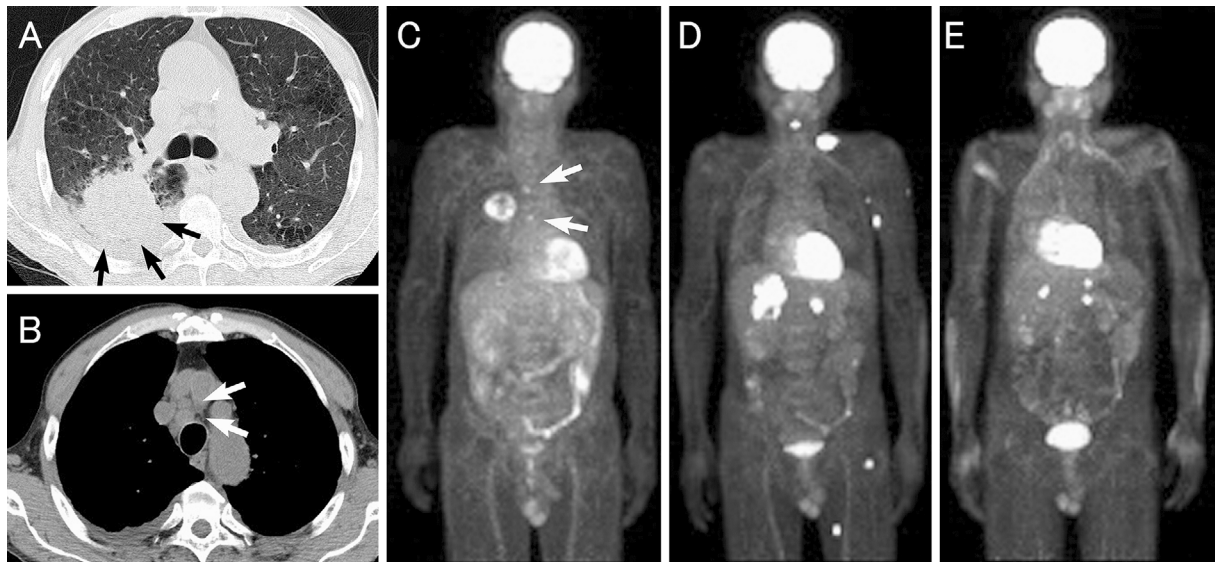


Figure 1. (A) Chest computed tomography at the lung window setting revealed a lung tumor in the right upper lobe directly invading the apical segment of the right lower lobe (black arrows). Right pleural effusion was also shown. (B) Chest computed tomography at the mediastinal window showed pretracheal node swelling (white arrows). (C) A maximum intensity projection (MIP) of F-18 fluoro-deoxy-glucose positron emission tomography (FDG-PET) revealed the high accumulation in the main tumor and mediastinal lymph nodes (white arrows). (D) The MIP of FDG-PET was obtained after vinorelbine monotherapy. Rush spread of systemic metastases was shown. (E) The MIP of FDG-PET obtained after 15 courses of nivolumab therapy. Metastases were shown, but the spread of the disease seemed to be well-controlled.

Table 1. Blood Chemistry Study Findings at Each Point During the Clinical Course

	Units	Range	First visit to local clinic (52 days before surgery)	First visit (39 days before surgery)	Day before surgery	Before nivolumab induction (8 months after surgery)
WBC	/ μ l	(9-4)	13400	14200	11000	9500
RBC	$\times 10^4$ / μ l	(430-570)	313	295	244	348
Hb	g/dl	(12.5-17.5)	9.0	8.4	6.7	8.9
Ht	%	(40-50)	27.3	25.6	21.0	28.2
Plt	$\times 10^4$ / μ l	(15-35)	30.6	27.9	18.1	29.1
T-bil	mg/dl	(0.2-1.2)	N/A	0.3	0.3	0.5
AST	U/l	(12-35)	14	12	8	25.0
ALT	U/l	(5-30)	17	13	7	28.0
ALP	U/l	(109-344)	265	264	253	618.0
CHE	U/l	(217-491)	N/A	202	N/A	232.0
LDH	U/l	(110-240)	155	158	142	270.0
γ -GTP	U/l	(10-70)	34	36	N/A	75.0
T-cho	mg/dl	(120-219)	125	106	N/A	N/A
TG	mg/dl	(40-149)	65	N/A	N/A	N/A
Na	mmol/l	(136-147)	143	143.0	136	144.0
K	mmol/l	(3.5-5)	108	4.2	3.6	4.2
Cl	mmol/l	(98-110)	3.9	109.0	102	109.0
BUN	mg/dl	(8-20)	14.9	30.4	45.0	30.1
Cre	mg/dl	(0.5-1.05)	1.00	2.47	8.15	1.69
eGFR	ml/min	-	58	21	6	32
UA	mg/dl	(3-7)	5.6	6.7	6.9	6.1
Ca	mg/dl	(8.7-11)	9.8	N/A	9.1	9.8
P	mg/dl	(2.5-4.5)	3.3	N/A	4.4	4.3
CPK	U/l	(13-187)	110	65	38	55
Alb	g/dl	(3.2-5)	3.1	2.9	2.3	3.4
TP	g/dl	(6.1-8.1)	7.7	7.8	7.8	7.2
CRP	mg/dl	(0-0.3)	3.0	4.8	5.3	5.4
KL6	U/ml	(0-500)	N/A	208	N/A	539

WBC, white blood cell count; RBC, red blood cell count; Hb, hemoglobin; Ht, hematocrit value; Plt, platelet count; T-bil, total bilirubin; AST, aspartate transferase; ALT, alanine transaminase; ALP, alkaline phosphatase; CHE, cholinesterase; LDH, lactate dehydrogenase; γ -GTP, γ -glutamyl transpeptidase; T-cho, total cholesterol; TG, triglyceride; BUN, blood urea nitrogen; Cre, creatinine; eGFR, estimated glomerular filtration rate; UA, uric acid; CPK, creatinine phosphokinase; Alb, albumin, TP; total protein; CRP, C-reactive protein; KL6, silylated carbohydrate antigen; N/A, not available.

髄腫を疑い腎生検および骨髄生検を施行。骨髄クロット標本で形質細胞を検出し (Figure 2A), 腎生検でも骨髄腫円柱を認め (Figure 2B) 多発性骨髄腫による円柱腎症と診断した。

透析開始後 PS は 0 に改善。当科, 腎臓内科, 血液内科で治療方針について討議したところ, 透析を離脱するためには骨髄腫に対する化学療法が必要であるが, 肺癌が存在する状態でステロイド投与を含む化学療法を行った場合, 肺癌の急速な全身播種をきたす懸念がある。よって骨髄腫治療前に縦隔郭清を含む右肺全摘を施行し, その後骨髄腫に対して化学療法を行う方針とした。術前の血液生化学所見を示す (Table 1)。緊急入院以降の血液透析を継続したまま診断的治療として右肺全摘術を施行。切除標本 (Figure 2C) では腫瘍は核の腫大した卵円形から紡錘形細胞の増生を主体としており, 一部には不明瞭

な管腔形成も認め低分化な腺癌成分を持つ肺多形癌 pT2bN2M0, p-Stage IIIA (UICC 第 7 版) と診断した。免疫組織化学検査所見は vimentin 陽性 (Figure 2D), CK7 陽性 (Figure 2E), CK20 陰性, CAM5.2 陽性, p40 陰性, TTF-1 一部陽性。背景肺には通常型間質性肺炎パターンの変化を認めた。術後は透析離脱のため多発性骨髄腫の治療に移行し第 14 病日より MP 療法 (melphalan 16 mg/日, prednisolone 125 mg/日 \times 4 日間) を開始。第 16 病日に透析を離脱し第 26 病日に併発症なく退院となった。

血清クレアチニン値が依然として 3 mg/dl 台であったことと, 初回投与で食不振, 全身倦怠感が強く出現したことから第 38 病日からの 2 回目の MP 療法は減量 (melphalan 12 mg/日, prednisolone 100 mg/日 \times 4 日間) で行った結果, 血清 IgG 値は著減 (Figure 3) した。第

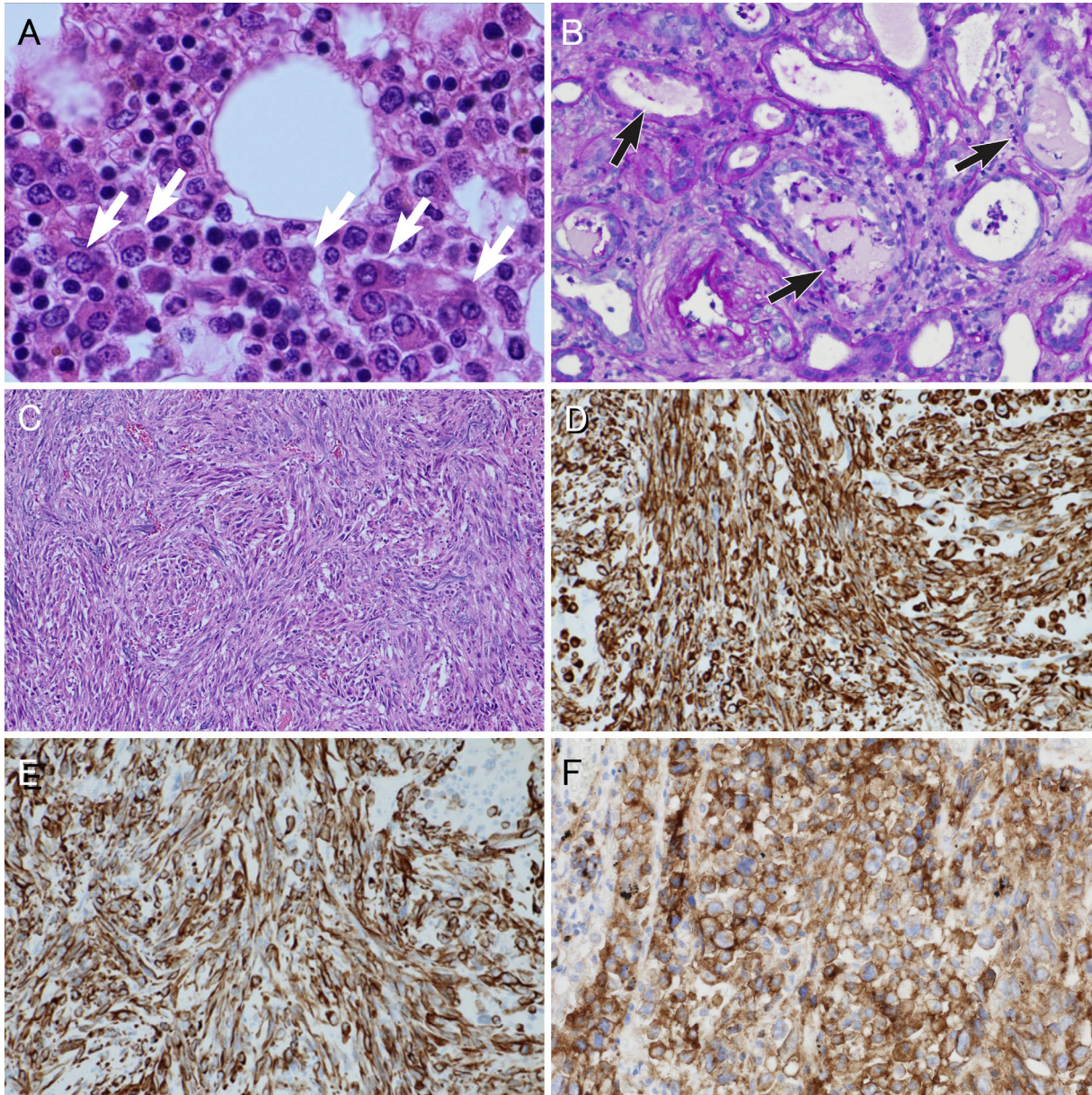


Figure 2. (A) A clot section of the bone marrow with hematoxylin-eosin (HE) staining at high power demonstrated tumorous proliferation of plasma cells (white arrows). (B) A section of the renal biopsy with HE staining showed myeloma casts in the tubules (black arrows). (C) A section of the resected lung tumor with HE staining showed proliferation of tumor cells that were oval or spindle in shape with enlarged nuclei. An unclear tubular structure with a component of poorly-differentiated adenocarcinoma was also found focally. (D) Immunohistochemical staining for vimentin showed that the tumor cells were strongly but diffusely stained. (E) Immunohistochemical staining for cytokeratin 7 also showed strong staining of the tumor cells. (F) Immunohistochemical staining for programmed death-ligand 1 by Dako 22C3 showed that 95% of the tumor cells were stained.

51 病日に突然腸重積をきたし小腸切除術を施行。切除標本から肺癌小腸転移と診断。術後 PS は 2 に低下し化学療法は希望されず経過観察となった。肺切除後第 103 病日に皮膚、脳、副腎転移を認めガンマナイフを行った。照射後 PS は 1 に改善したが肺全摘後、悪性リンパ腫治

療後、腎機能低下、開腹術後ということを鑑みると、プラチナを使わない単剤殺細胞性化学療法でかつ主に肝臓で代謝される抗癌剤を使用すべきと考え、1 次治療として vinorelbine 単剤による化学療法を開始した。脳転移はさらに 3 回再発しその都度ガンマナイフを施行。vinorel-

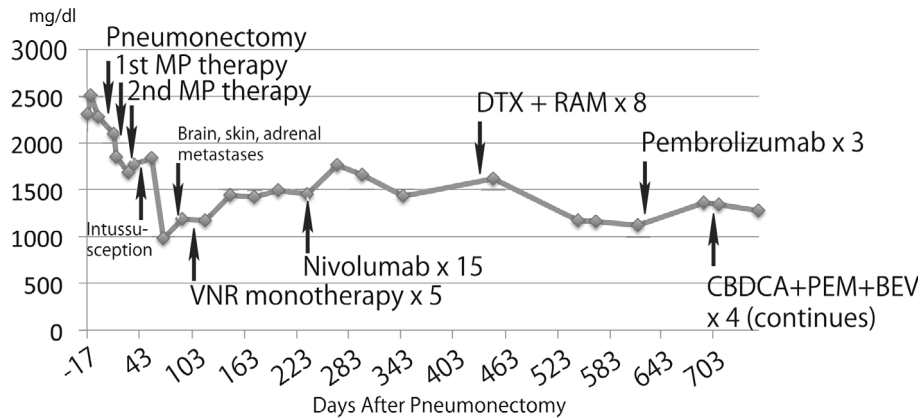


Figure 3. Change in the serum level of IgG titer according to the clinical events. The serum IgG titer dropped after two courses of melphalan-prednisolone therapy. After this decrease in the IgG titer, the rush of recurrence started with the skin, brain, and adrenal metastasis. The serum IgG titer was temporarily elevated after the induction of nivolumab and pembrolizumab.

bine 開始後は部分奏効を呈し PS は 0 に改善，計 5 コース施行したが左眼窩内転移による複視が出現し中止となった。左眼窩内転移にはガンマナイフを行ったが，その後は全経過を通じて同病変の再増大はなかった。腹部 CT 検査では両副腎は肺術前に比べて増大し (Figure 4A, 4B)，FDG-PET 検査像上で両副腎，頸椎棘突起，皮膚，大腿筋層内，後腹膜に再発巣を認め病勢進行と評価した (Figure 1D)。

2 次治療として肺切除後約 8 か月後に nivolumab を 3 mg/kg，投与間隔は 2 週間で開始。導入後約 3 週間は微熱の持続を認めたがそれ以外は有害事象なく経過した。左頸部，上腕内側の皮膚転移巣は 3 コース施行後には消失，CT 像上両側副腎転移ほか残りの全身転移巣も著明な縮小または消失がみられ (Figure 4C, 4D)，新規の脳病変出現もなかった。nivolumab 導入後に血清 IgG 値は再上昇がみられた (Figure 3)。肺切除術後 14 か月後までに nivolumab を計 15 コース施行したが腹部 CT 像上両側副腎転移の再増大を認めたため投与を中止した。PET/CT 検査では既存副腎病変の再増大のみで，明らかに短期間に次々と全身に新規病変が出現する急速な再発の傾向は制御されていた (Figure 1E)。保険で測定可能となった PD-L1 蛋白 (DAKO 22C3) を肺切除標本を用いて測定したところ tumor proportion score は 95% と強陽性であった (Figure 2F)。その後 3 次治療として docetaxel + ramucirumab 療法を 8 コース，4 次治療として pembrolizumab を 3 コース，現在 5 次治療として carboplatin + pemetrexed + bevacizumab の 3 剤併用療法を継続中である。

考 察

大野によると多発性骨髄腫がほかの癌と重複する頻度は 7.0~16.9% と報告されているが，¹ 肺癌と血液悪性腫瘍の合併について文献的には 4 例が認められるのみである。²⁵ いずれも骨髄腫に対しての治療は行われていない。本症例のように腎不全を伴う重症の骨髄腫と肺癌を並行して治療した報告は我々が検索した範囲では認めなかった。

また本症例では経過中に多形癌小腸転移による腸重積症を経験したが，稀なはずの肺多形癌による同様の報告が認められる。⁶⁻⁸ 一般に肺癌小腸転移は subclinical で無症状のまま剖検で発見されることが多いとされており存命中に症状が出て診断されることは稀である。⁹ Fujii らによる 2016 年の発表では 1981 年から 2015 年にかけて肺癌による腸重積症は 23 例報告されており，そのうち 6 例 (26%) が多形癌であった。¹⁰ これは肺癌全体からみた多形癌の頻度からすると極めて多いと言わざるを得ない。肺多形癌の生物学的悪性度の高さを反映していると考えられる。

このように肺多形癌はもともと再発をきたしやすく急速に進行するという特徴があるが，本症例では様々な腫瘍免疫を抑制する因子が重なりさらにその傾向が強まっていたと思われる。合併していた骨髄腫そのものが無効な IgG を多く産生して少なからず免疫抑制状態を惹起していた可能性や，術後の MP 療法により投与されたステロイドが免疫を抑制し，結果として術後短期間で次々と全身に新規病変が現れる急速な再発を招いた可能性が考えられる。このように免疫が抑制された状態で急速に

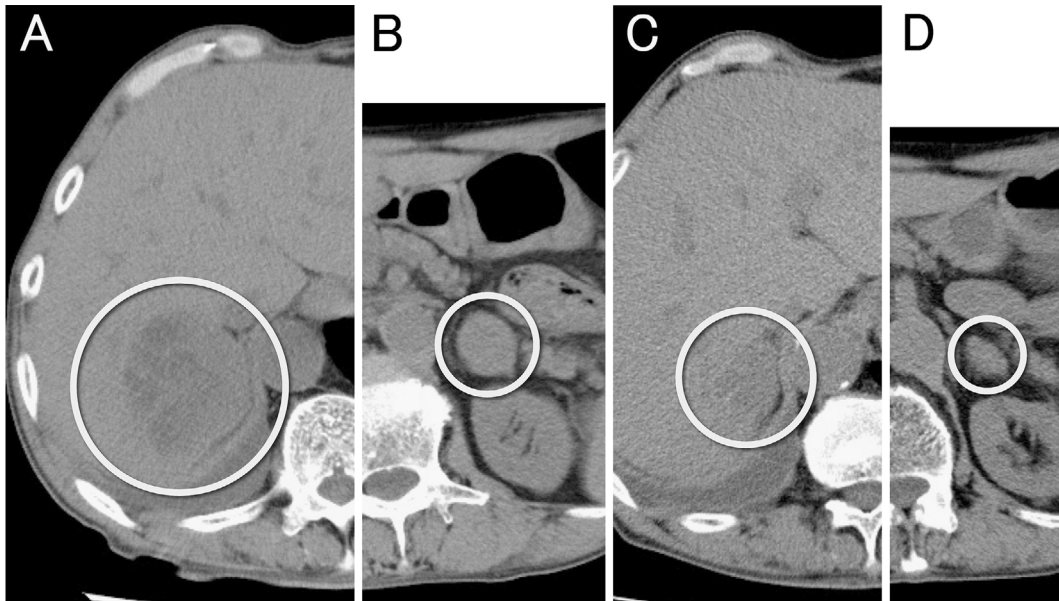


Figure 4. (A) An abdominal CT scan obtained before the induction of nivolumab. Right adrenal metastasis was shown (circle). (B) Left adrenal metastasis was also shown before nivolumab induction (circle). (C) An abdominal CT scan obtained at six weeks after nivolumab induction. The right adrenal metastasis was shrinking (circle). (D) The left adrenal metastasis was also shrinking (circle) at six weeks after nivolumab induction.

進行する肺多形癌に対して、Tリンパ球を賦活化し腫瘍免疫を活性化させる免疫チェックポイント阻害薬が著効したことは非常に興味深い。治療前には高値であった血清IgG値が2回のMP療法にて低下した後、nivolumab投与後しばらくは再度上昇していたが(Figure 3)、これは骨髓腫治療により骨髓腫細胞が産生していた無効なIgGの産生が低下し、nivolumab投与後に抗腫瘍免疫の活性化を反映して正常なIgGの産生が増加したことを反映していると考えられる。さらに興味深いことに4次治療として投与されたpembrolizumabは画像上腫瘍の縮小効果はなかったものの血清IgG値はnivolumabと同じく投与開始後若干の増加を認めた。その後の化学療法に際しても血清IgG値は異常な増加をみることなく推移したが、これは多発性骨髓腫の病勢が2回のMP療法による治療後も長期に安定していたことを示唆している。

nivolumabによる血液悪性腫瘍治療のphase Ib試験の結果が報告されているが、それによると多発性骨髓腫27例中17例(63%)が病勢安定であったとされている。¹¹本症例においても多発性骨髓腫の病勢が長期に安定していることを考えると、肺癌の治療のために投与されたnivolumabが同時に多発性骨髓腫にも効いている可能性が考えられ非常に興味深い。

本症例では透析を導入しながらの右肺全摘からすでに2年以上経過しており、肺切除後MP療法後に短期間に

次々と全身に新規病変が現れる急速な再発をきたしていたことを考えればnivolumabによる免疫治療はその急速な病勢進行を抑えたばかりか、その後の進行も緩徐に経過し化学療法を行いながらも多形癌としては比較的長期生存が期待できる状態となった。賦活化された腫瘍免疫が現在も持続している可能性があり興味深いところである。

肺多形癌におけるPD-L1発現の頻度については、Changらは122例中86例(70%)で陽性(5%以上の腫瘍細胞膜に発現)、¹²Kimらは41例中37例(90.2%)で陽性(10%以上の腫瘍細胞膜または細胞質に発現)、¹³Yvoretらは36例中27例(75%)で陽性(5%以上の腫瘍細胞膜に発現)と報告し、¹⁴またtumor proportion scoreも高発現であったという。多形癌はtumor mutation burdenも豊富であると考えられており、¹⁵nivolumabをはじめとする免疫チェックポイント阻害薬は肺多形癌の治療におけるブレイクスルーとして期待できる。国内でも多形癌に対するnivolumabの臨床試験が開始されており今後さらなる症例の蓄積が待たれる。

結語

多発性骨髓腫に対するステロイド治療後、早期に再発した肺多形癌に対しnivolumabが著効した1例を経験した。nivolumabは非常に進行が速く悪性度の高い多形癌に対する治療戦略の重要な柱のひとつになることが期

待される。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

REFERENCES

1. 大野康彦. 造血器腫瘍(多発性骨髄腫)と重複癌の3例. 日本農村医学会雑誌. 1995;44:117-122.
2. Nakajima T, Iizasa T, Iyoda A, Hiroshima K, Yasufuku K, Chiyo M, et al. Pleomorphic carcinoma of the lung with mediastinal extension following malignant lymphoma: report of a case. *Surg Today*. 2005;35:968-971.
3. Marinopoulos S, Skorda L, Karatapanis S, Rasidakis A. Multiple myeloma emerging after chemotherapy for non-small-cell lung cancer. *Med Oncol*. 2008;25:415-418.
4. Agarwal R, Gupta R, Bhaskar A, Sharma A, Thulkar S, Kumar L. Synchronous presentation of multiple myeloma and lung cancer. *J Clin Oncol*. 2008;26:5814-5816.
5. Ji SH, Park JO, Lee J, Oh MJ, Lim DH, Park BB, et al. Three cases of synchronous solid tumor and multiple myeloma. *Cancer Res Treat*. 2004;36:338-340.
6. Jung SP, Han KM, Bae JW, Kim JH. Recurrent intussusception caused by intestinal metastasis of pulmonary pleomorphic carcinoma. *Kaohsiung J Med Sci*. 2014;30:378-379.
7. Lin MW, Wu CT, Chang YL. Intussusception caused by intestinal metastasis from lung pleomorphic carcinoma. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*. 2014;20(Suppl):635-638.
8. Shi B, Gaebelein G, Hildebrandt B, Weichert W, Glanemann M. Adult jejunojejunal intussusception caused by metastasized pleomorphic carcinoma of the lung: report of a case. *Surg Today*. 2009;39:984-989.
9. Iwata T, Inoue K, Kiriike S, Izumi N, Mizuguchi S, Tsukioka T, et al. Hemorrhagic small intestine cancer with solitary pulmonary metastasis initially presented as suspected primary lung cancer: an autopsy report. *Osaka City Med J*. 2007;53:109-116.
10. Fujii Y, Homma S, Yoshida T, Taketomi A. Jejunal intussusception caused by metastasis of a giant cell carcinoma of the lung. *BMJ Case Rep*. 2016;2016. doi: 10.1136/bcr-2016-216030
11. Lesokhin AM, Ansell SM, Armand P, Scott EC, Halwani A, Gutierrez M, et al. Nivolumab in Patients With Relapsed or Refractory Hematologic Malignancy: Preliminary Results of a Phase Ib Study. *J Clin Oncol*. 2016;34:2698-2704.
12. Chang YL, Yang CY, Lin MW, Wu CT, Yang PC. High co-expression of PD-L1 and HIF-1 α correlates with tumour necrosis in pulmonary pleomorphic carcinoma. *Eur J Cancer*. 2016;60:125-135.
13. Kim S, Kim MY, Koh J, Go H, Lee DS, Jeon YK, et al. Programmed death-1 ligand 1 and 2 are highly expressed in pleomorphic carcinomas of the lung: Comparison of sarcomatous and carcinomatous areas. *Eur J Cancer*. 2015;51:2698-2707.
14. Yvoret V, Patoir A, Casteillo F, Tissot C, Fournel P, Stachowicz ML, et al. PD-L1 expression in pleomorphic, spindle cell and giant cell carcinoma of the lung is related to TTF-1, p40 expression and might indicate a worse prognosis. *PLoS One*. 2017;12:e0180346.
15. Schrock AB, Li SD, Frampton GM, Suh J, Braun E, Mehra R, et al. Pulmonary Sarcomatoid Carcinomas Commonly Harbor Either Potentially Targetable Genomic Alterations or High Tumor Mutational Burden as Observed by Comprehensive Genomic Profiling. *J Thorac Oncol*. 2017;12:932-942.