

CASE REPORT

ニボルマブ 3 回投与のみで完全奏効となった肺扁平上皮癌の 1 例

藤本 栄¹・藤田 敦²・湊 浩一¹・飯島美砂³

Complete Response of a Patient with Lung Squamous Cell Carcinoma After Only Three Administrations of Nivolumab

Sakae Fujimoto¹; Atsushi Fujita²; Koichi Minato¹; Misa Iijima³¹Department of Pulmonary Medicine, ²Department of Thoracic Surgery, ³Department of Clinical Pathology, Gunma Prefectural Cancer Center, Japan.

ABSTRACT — **Background.** Nivolumab is a programmed death (PD)-1 antibody that activates T cells by inhibiting the binding of T cells expressing PD-1 to a tumor expressing PD-ligand 1 (PD-L1). However, since immunosuppressive cells are involved in *in vivo* tumor immunity, nivolumab-activated T cells are suppressed. Although achieving a complete response (CR) using only nivolumab as a single agent would be difficult from the viewpoint of tumor immunology, such CR cases have been reported recently. We herein report a patient with lung squamous cell carcinoma who achieved a CR following only three administrations of nivolumab. **Case.** An 80-year-old Japanese man was admitted to our hospital following a medical examination's abnormal results. Based on a further evaluation, he was diagnosed with lung squamous cell carcinoma of the left upper lobe (cT4N3M1a stage IV). He also had eosinophilia in the blood and eosinophil infiltration in the tumor tissue. He received docetaxel as first-line therapy for four cycles and S-1 as second-line therapy for three cycles. After further progressive disease, nivolumab (3 mg/kg every 2 weeks) was intravenously administered three times as a third-line therapy, but it was discontinued due to a thyroid hormone abnormality. Blood eosinophils rapidly increased after the first administration, and the primary lesion was cavitated at two months after the third administration. He achieved a CR with remaining scar tissue by five months after the third administration. There has been no recurrence of lung cancer, but the patient's blood eosinophilia persisted at 21 months after the third administration. **Conclusion.** Eosinophils may be involved in a tumor's immune response to nivolumab, since our patient achieved a CR and his blood eosinophils rapidly increased following only three administrations of nivolumab.

(JJLC. 2018;58:292-297)

KEY WORDS — Nivolumab, Immune checkpoint inhibitor, Complete response, Squamous cell carcinoma, Eosinophil

Corresponding author: Sakae Fujimoto.

Received April 19, 2018; accepted May 31, 2018.

要旨 — **背景.** ニボルマブは、T 細胞発現 PD-1 と腫瘍発現 PD-L1 の結合阻害により T 細胞を活性化する、PD-1 抗体である。しかし、腫瘍微小環境において免疫抑制細胞のため、ニボルマブ活性 T 細胞は抑制される。ニボルマブ単剤による完全奏効 (CR) は、腫瘍免疫学的には困難と考えられたが、その CR 例が報告されてきている。その中、ニボルマブの 3 回投与のみで CR となった肺扁平上皮癌の患者を経験したので報告する。**症例.** 80 歳男性。検診異常にて当院初診。精査の結果、左上葉原発の

肺扁平上皮癌 cT4N3M1a IV 期と診断。また、血中好酸球増多と腫瘍組織内好酸球浸潤を認めた。1 次治療ドセタキセルを 4 サイクル投与し、2 次治療 S-1 を 3 サイクル投与した。その後 PD のため、3 次治療ニボルマブを 3 回投与したが、甲状腺ホルモン異常にて中止となった。投与後に血中好酸球が急激に増加し、投与後 2 ヶ月で原発巣は空洞化、投与後 5 ヶ月には瘢痕組織のみの CR となった。投与後 21 ヶ月においても、再発がなかった。

結論. 本症例は、ニボルマブ投与により急激な好酸球増

群馬県立がんセンター¹呼吸器内科、²呼吸器外科、³臨床病理検査。

論文責任者：藤本 栄。

受付日：2018 年 4 月 19 日、採択日：2018 年 5 月 31 日。

多を伴いながら CR となっており、好酸球がニボルマブの腫瘍免疫応答に関与した可能性がある。

索引用語——ニボルマブ、免疫チェックポイント阻害剤、完全奏効、扁平上皮癌、好酸球

背景

ニボルマブは、T細胞発現PD-1と腫瘍発現PD-L1の結合を阻害することで腫瘍免疫を活性化し、PD-1抗体である。しかし、腫瘍微小環境において、免疫抑制細胞として、腫瘍関連マクロファージ (tumor-associated macrophages: TAM) のM2タイプマクロファージ (M2)、制御性T細胞 (Treg)、骨髄由来免疫抑制細胞 (MSDC) などがあり、これらの免疫抑制細胞はT細胞活性を抑制する作用がある。このため、ニボルマブによる活性化T細胞は、これらの免疫抑制細胞で抑制されるため、ニボルマブ単剤療法による完全奏効 (CR) は腫瘍免疫学的には困難と考えられた。しかし、最近、ニボルマブ単剤療法により5年生存率が16%に達することが報告され、¹ CR例も報告されてきている。その中、本症例では、ニボルマブ3回投与のみでCRとなった肺扁平上皮癌を経験したので、その要因を含めて報告する。

症例

症例：80歳。男性。

主訴：検診異常。

既往歴：65歳、胃癌にて胃2/3切除。66歳、胆石にて胆嚢摘出。75歳、前立腺肥大。

喫煙歴：18～80歳、20本/日。

現病歴：X-2年9月に検診にて左上肺野に結節影を認め、当院紹介受診となった (Table 1, Figure 1)。左上葉にて経気管支肺生検を施行し、肺扁平上皮癌 cT4N3M1a stage IV (TNM分類第7版) の病期診断となった (Figure 2)。X-2年12月より1次治療 (ドセタキセル 60 mg/m²) を4サイクル施行し、RECIST (ver1.1) で安定 (SD) であった。X-1年10月に左上肺野結節の明らかな増大を認め、X-1年11月より2次治療 (S-1 100 mg/日、2週投薬1週休薬) を3サイクル施行し、進行 (PD) であったが、加療の希望なく経過観察となっていた。X年7月5日に左上肺野腫瘍の明らかな増大にて、3次治療を希望し、7月26日にニボルマブ (3 mg/kg) の1回目を投与した (Figure 3, 4)。口腔内粘膜炎 (grade 1)、霧視 (grade 1)、両足趾の痺れ (grade 1) の副作用が出現した。X年8月9日よりニボルマブ2回目を投与し、掻痒症 (grade 1) が出現した。3回目の投与予定日のX年8月23日には、胸部X線上、左上葉腫瘍はほぼ消失した (Figure 4c)。好酸球増多 (4290/μl)、手掌の表皮剥離 (grade 1)、掻痒症 (grade 2) のためニボルマブ投与を中止し、プレドニゾン (PSL) 10 mg/日を開始し、1週間ごとに5 mg/日ずつ減量して中止した。X年9月6日にニボルマブ3回目を投与し、9月20日の効果判定は部分奏効 (PR) であった。同日ニボルマブ4回目の投与予定であったが、TSH 0.19 (基準値：

Table 1. The Patient's Laboratory Data at the First Visit and Before the Administration of Nivolumab

	First visit	Before nivolumab		First visit	Before nivolumab
Date	X-2/11/10	X/7/26	Date	X-2/11/10	X/7/26
WBCs:	7650/μl	9270/μl	TP	7.3 g/dl	7.5 g/dl
Neutro	3380/μl	5599/μl	Alb	3.7 g/dl	3.3 g/dl
Lymph	1500/μl	1483/μl	T-bil	0.60 mg/dl	0.55 mg/dl
Eosino	2226/μl	1548/μl	AST	18 IU/l	19 IU/l
Baso	22/μl	37/μl	ALT	11 IU/l	14 IU/l
RBC	372 × 10 ⁴ /μl	368 × 10 ⁴ /μl	LDH	181 IU/l	211 IU/l
Hb	12.4 g/dl	11.2 g/dl	ALP	276 IU/l	296 IU/l
Plt	20.1 × 10 ⁴ /μl	24.4 × 10 ⁴ /μl	BUN	10.0 mg/dl	9.3 mg/dl
			Cre	0.80 mg/dl	0.79 mg/dl
CEA	4.6 ng/ml		Na	139 mEq/l	139 mEq/l
CYFRA	3.1 U/ml		K	4.4 mEq/l	4.4 mEq/l
			Cl	103 mEq/l	103 mEq/l
TSH		1.08 mIU/l	CRP	0.09 mg/dl	0.47 mg/dl
FT3		1.93 ng/dl			
FT4		1.03 pg/ml			

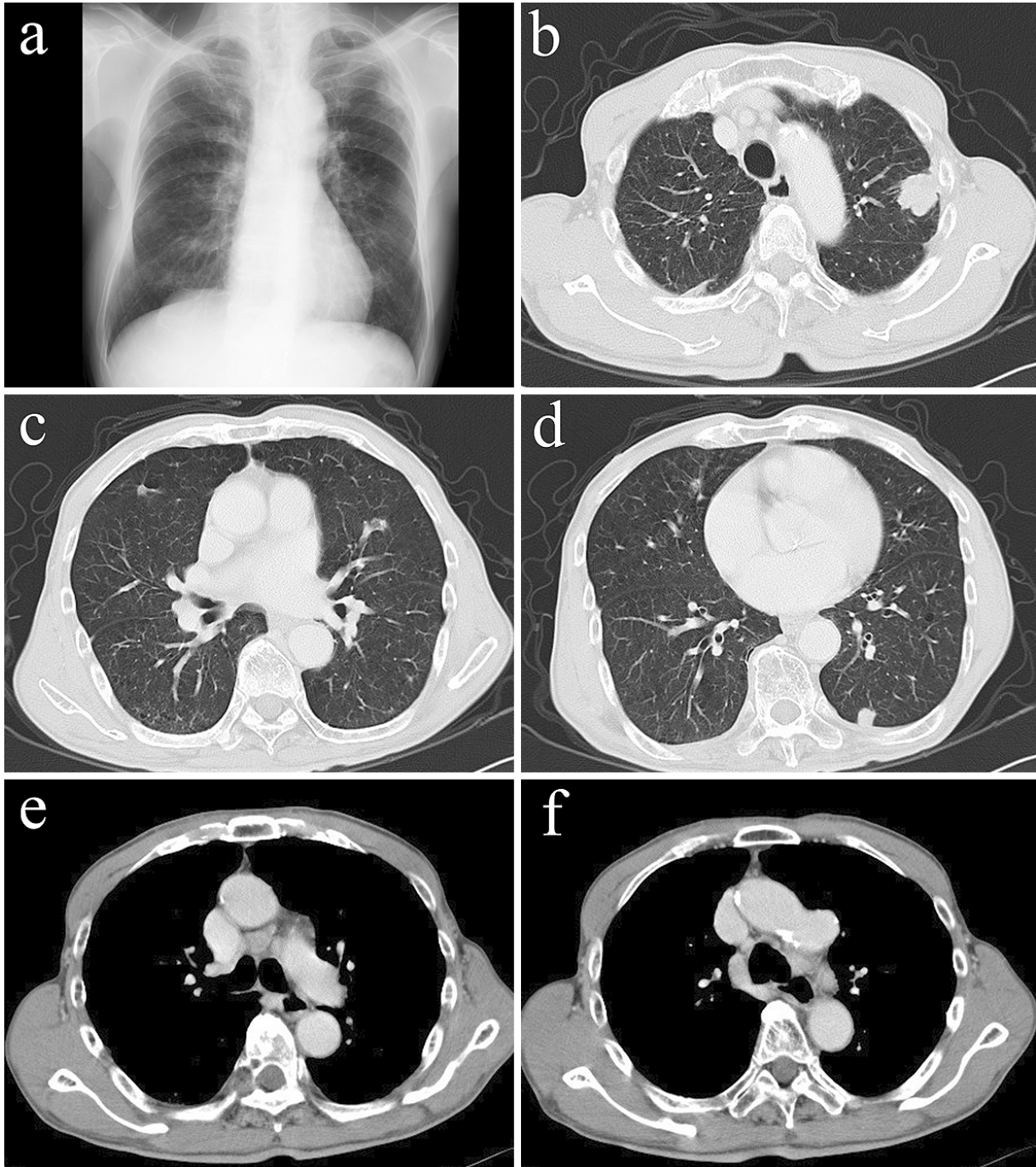


Figure 1. **a:** Chest X-ray showed a nodular shadow in the left upper lung field. **b:** The primary lesion was located in left S¹⁺². Intrapulmonary metastases were found in right S³ (**c**) and left S¹⁰ (**d**). **e, f:** The mediastinal lymph nodes were enlarged in bilateral #4.

<0.35) μ IU/ml, FT3 2.78 pg/ml, FT4 1.29 ng/ml と TSH 単独の低下のみであったが、ニボルマブ投与の希望なく治療中止となった。X 年 10 月に血中好酸球が 4507/ μ l まで増加したため、PSL 5 mg/日を開始し、1 ヶ月ごとに 1 mg/日ずつ減量していき、X+1 年 3 月には終了した。X 年 12 月の治療効果判定では、瘢痕組織のみの CR

であった。X+2 年 3 月の胸部 X 線上においても再発していなかった。甲状腺ホルモンは基準値内であったが、下腿の掻痒と好酸球数 2760/ μ l を認めていた。

考 察

本症例は、初診より血中好酸球増多を認めた扁平上皮

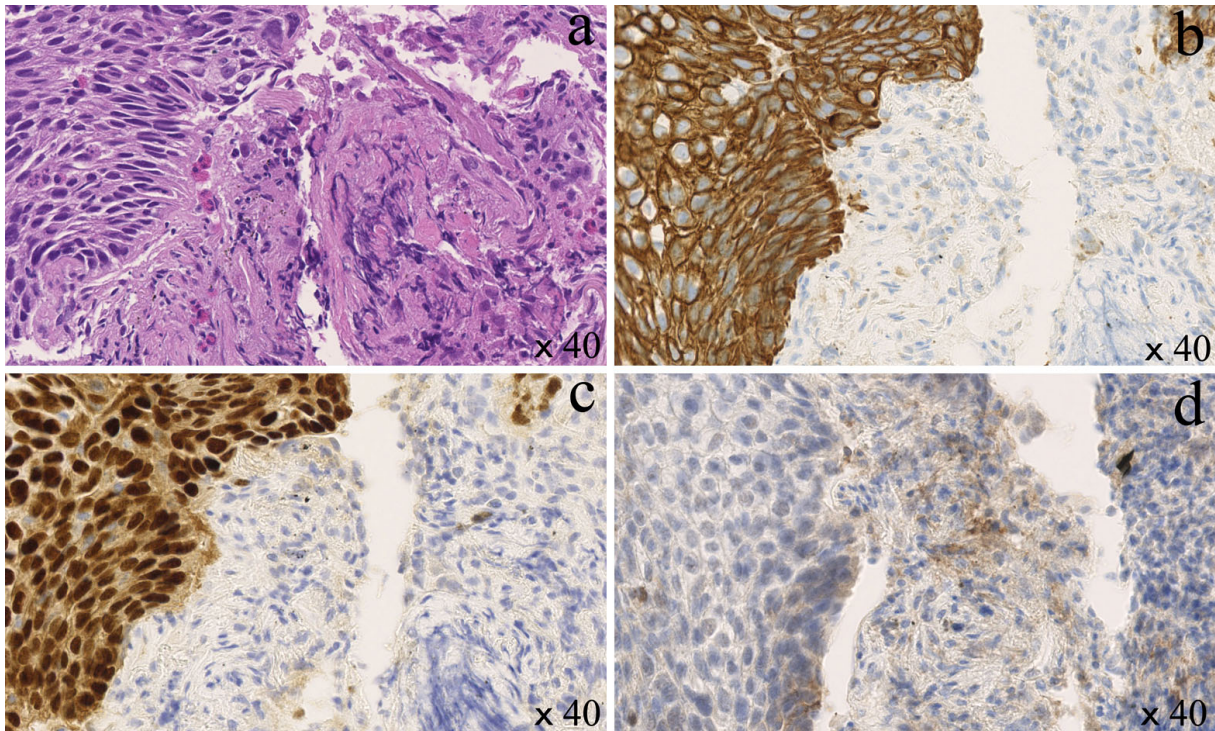


Figure 2. A transbronchial specimen showed squamous cell carcinoma on hematoxylin-eosin staining (a) and immunohistochemical staining of CK5/6 (b) and p63 (c). The specimen had a tumor proportion score (TPS) for PD-L1 (28-8) of 5% (d) and eosinophil infiltration (a).

癌 cT4N3M1a stage IV であった。PD-L1 の Tumor Proportion Score (TPS) は 5% であったが、腫瘍組織内に好酸球が浸潤していた。3 次治療としてニボルマブを 3 回投与した。投与前から血中好酸球増多を認め、ニボルマブ投与にて血中好酸球は急激に増加し、投与後 2 ヶ月で原発巣は空洞化、投与後 5 ヶ月には瘢痕組織のみの CR となった。投与後 21 ヶ月経過したが、再発はなかった。しかし、血中好酸球増多は持続している。

ニボルマブは PD-1 阻害で T 細胞発現と腫瘍発現 PD-L1 の結合を阻害して、T 細胞の腫瘍免疫応答を高めるため、PD-L1 の TPS はニボルマブ効果予測因子と考えられていた。しかし、CheckMate-017 試験および CheckMate-057 試験において、肺癌では PD-L1 の TPS が予測因子であったが、² 扁平上皮癌では PD-L1 の TPS が予測因子ではない結果となった。³ 本症例においても、PD-L1 の TPS が 5% と高くなかったが、RECIST 上の CR となった。扁平上皮癌では、PD-L1 の TPS と異なる予測因子が関与していることが考えられる。本症例は好酸球が腫瘍内に浸潤していたが、口腔扁平上皮癌では腫瘍浸潤好酸球が予後良好な因子と報告されている。⁴ また、本症例はニボルマブ投与前の好酸球数が増加していたが、ニボルマブ投与前の血中好酸球増多が良好な予測因子であることが報告されている。⁵ 腫瘍内に好酸球浸潤していた本

症例では、ニボルマブ投与後 2 週間で血中好酸球数が急激に増加し、原発巣を急速に縮小させており、好酸球がニボルマブの腫瘍免疫応答を高めた可能性がある。

好酸球の役割に、①T 細胞腫瘍浸潤の促進化、②M1 マクロファージ (M1) 極性化、③腫瘍血管の正常化、がある。⁶ 本症例の腫瘍組織内好酸球がこのような役割を果たしたと考えれば、本症例が CR となったことが容易に説明できる。ニボルマブは T 細胞の腫瘍免疫応答を高めるが、腫瘍内浸潤好酸球は、T 細胞数を腫瘍組織内で増加させる。また、腫瘍血管が正常化されるため、それらの T 細胞活性を高める。さらに、腫瘍内浸潤好酸球は、TAM を M1 極性化することで、M1 による腫瘍抑制と M2 による T 細胞活性の抑制を低下させる。本症例ではニボルマブ投与前に腫瘍組織内での好酸球浸潤を確認しているが、ニボルマブ投与後の腫瘍組織は調べていない。組織内と血管中の細胞は比例するとは限らないが、ニボルマブ投与後に血中好酸球が増多し、原発巣が急速に縮小したことを考慮すると、腫瘍内浸潤好酸球が増加していたことが予想できる。好酸球がニボルマブの腫瘍免疫応答を高めた可能性があるが、血中好酸球増多となった原因がニボルマブの免疫作用の 1 つか、本症例の免疫体質の問題かなどは明らかでなく、さらなる症例集積での検討が必要である。

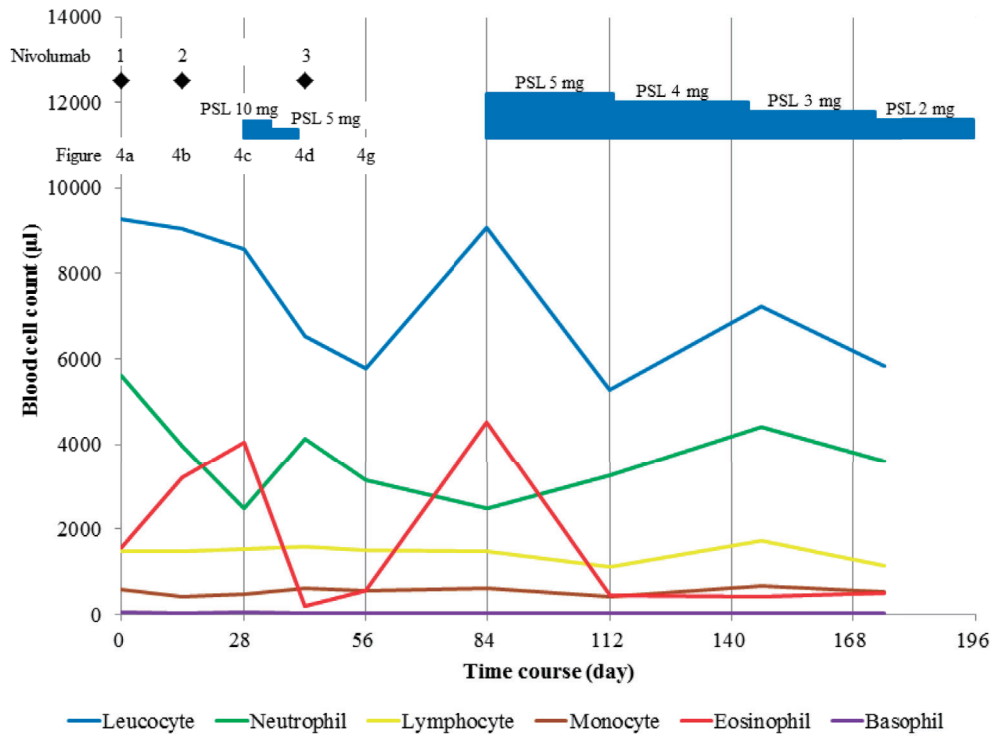


Figure 3. The time course of the leucocyte and differential leucocyte count in the patient's blood after the first nivolumab administration. The number of blood eosinophils increased two weeks after the first nivolumab administration. The third administration of nivolumab was two weeks later than the scheduled administration day, on which prednisolone was administered. The blood eosinophil count increased again six weeks after the third nivolumab administration, and prednisolone was re-administered.

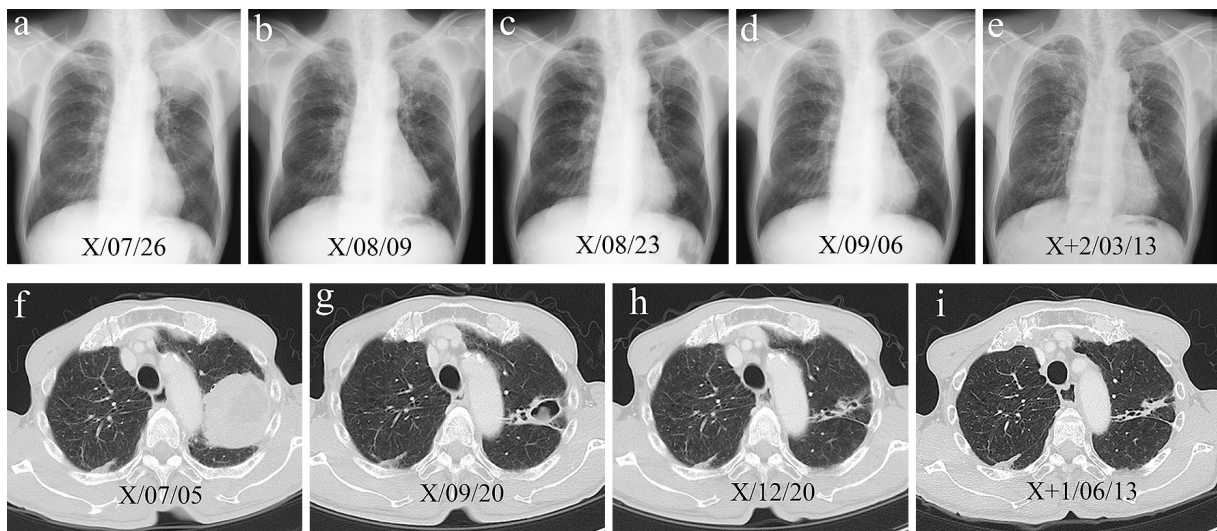


Figure 4. The time course of the primary tumor on chest X-ray and computed tomography after nivolumab administration. The 6.8-cm-diameter primary tumor in left S^{1+2} (a, f) had shrunk in size at the second nivolumab administration (b). On the scheduled administration day (c) and the actual administration day (d) of the third round of nivolumab, chest X-ray showed almost no primary lesion. The primary tumor became cavitated at two months (g), and a CR with scar tissue was observed at five months (h) after the third nivolumab administration. No recurrence was shown by CT at 11 months (i) or by chest X-ray at 21 months (e) after the third nivolumab administration.

結 語

本症例は、血中好酸球増多と腫瘍内好酸球浸潤を認め、ニボルマブ3回投与のみで急激な血中好酸球数の増加を伴いCRとなった。ニボルマブは、腫瘍微小環境において、主にT細胞の腫瘍免疫活性に作用し、免疫抑制細胞への作用は明らかでない。しかし、腫瘍内浸潤好酸球の存在は、腫瘍微小環境を腫瘍抑制に誘導することで、ニボルマブのT細胞活性を支援し、本症例をCRに導いたのかもしれない。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

REFERENCES

1. Gettinger S, Horn L, Jackman D, Spigel D, Antonia S, Hellmann M, et al. Five-Year Follow-Up of Nivolumab in Previously Treated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: Results From the CA209-003 Study. *J Clin Oncol*. 2018;36:1675-1684.
2. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, Ready NE, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2015;373:1627-1639.
3. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crinò L, Eberhardt WE, Poddubskaya E, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2015;373:123-135.
4. Dorta RG, Landman G, Kowalski LP, Lauris JR, Latorre MR, Oliveira DT. Tumour-associated tissue eosinophilia as a prognostic factor in oral squamous cell carcinomas. *Histopathology*. 2002;41:152-157.
5. Tanizaki J, Haratani K, Hayashi H, Chiba Y, Nakamura Y, Yonesaka K, et al. Peripheral Blood Biomarkers Associated with Clinical Outcome in Non-Small Cell Lung Cancer Patients Treated with Nivolumab. *J Thorac Oncol*. 2018;13:97-105.
6. Carretero R, Sektioglu IM, Garbi N, Salgado OC, Beckhove P, Hämmerling GJ. Eosinophils orchestrate cancer rejection by normalizing tumor vessels and enhancing infiltration of CD8(+) T cells. *Nat Immunol*. 2015; 16:609-617.