

CASE REPORT

ペムブロリズマブで長期に部分奏効が得られた全身状態不良な
切除不能 III 期肺扁平上皮癌の 1 例福山 馨¹・山本亜弥¹・戸田道仁¹・岩田 隆¹A Case of a Durable Partial Response Following Pembrolizumab Treatment
in a Patient of Poor Performance Status with Unresectable
Stage III Lung Squamous Cell CarcinomaKaoru Fukuyama¹; Aya Yamamoto¹; Michihito Toda¹; Takashi Iwata¹¹Department of General Thoracic Surgery, Kansai Rosai Hospital, Japan.

ABSTRACT — **Background.** PD-1 blockade therapy is controversial in patients with unresectable stage III lung cancer and a poor performance status. **Case.** A 75-year-old male patient presented with hoarseness and dysphagia. Chest computed tomography demonstrated a mass of 7 cm in diameter, involving the left hilar and right mediastinal nodes, great vessels, and trachea. Bronchoscopic biopsy in the right tracheal wall revealed squamous cell carcinoma with the high expression of PD-L1 (tumor proportion score, 100%). FDG-PET and brain MRI did not show any metastatic lesions; thus, the patient was diagnosed as having stage IIIC disease. The patient seemed weakened by the symptoms due to locally advanced lung cancer. His ECOG performance status was 4. We did not consider it possible for him to tolerate chemotherapy and radiotherapy; thus, immunotherapy with PD-1 blockade was initiated. After 2 cycles of pembrolizumab, the lesion drastically shrunk; however, his systemic status did not improve. He and his family did not want to continue cancer treatment, and he was transferred to a recuperation hospital after 3 cycles. Despite receiving no other anticancer treatment, his systemic status gradually improved, and he was finally discharged 5 months after the initiation of pembrolizumab treatment. After 11 months, the tumor shrunk further and a durable anticancer response was observed. **Conclusion.** We reported a case of stage III lung cancer that showed a durable response and improvement of the systemic status after only 3 cycles of pembrolizumab therapy.

(JJLC. 2018;58:964-968)

KEY WORDS — Lung cancer, Immunotherapy, Squamous cell carcinoma, Chemotherapy

Corresponding author: Takashi Iwata.

Received June 20, 2018; accepted September 2, 2018.

要旨 — **背景.** 全身状態の低下した III 期切除不能肺癌に対する PD-1 阻害薬の意義は不明である。 **症例.** 75 歳男性。 嗄声、嚥下困難を主訴に受診。 胸部 CT 検査で左肺門部から右縦隔リンパ節まで一塊となり、大血管や気管へ浸潤する径 7 cm の腫瘤影を指摘。 気管支鏡検査で扁平上皮癌と診断。 PD-L1 は 100% と高発現であった。 FDG-PET 検査および脳 MRI 検査でほかに転移はなく、IIIC 期と診断。 悪液質のため廃用が進行し ECOG PS は 4 であった。 このため体位維持が不能で放射線治療もできずペムブロリズマブの投与を開始。 2 コース投与で腫

瘍の著明な縮小を得たものの全身状態は改善しなかった。 患者および家族の希望により治療中止となり、3 コース終了後に療養型病院へ転院となった。 その後、無治療にもかかわらず経時的に全身状態は改善。 ペムブロリズマブ初回投与から 5 ヶ月後に自宅へ退院し、11 ヶ月後さらに腫瘍は縮小し部分奏効を維持している。 **結語.** ペムブロリズマブ 3 コースの投与のみで長期奏効と全身状態改善が得られた 1 例を経験した。

索引用語 — 肺癌, 免疫療法, 扁平上皮癌, 化学療法¹関西労災病院呼吸器外科。
論文責任者: 岩田 隆。

受付日: 2018 年 6 月 20 日, 採択日: 2018 年 9 月 2 日。

はじめに

III期切除不能肺癌で化学療法不能例に対する治療は2017年版の肺癌診療ガイドラインでは放射線治療単独であり、PD-1阻害薬の使用は推奨されていない。¹根治照射不能例ではIV期に準じて化学療法が推奨されているが、IV期においてもEuropean Cooperative Oncology Group performance status (以下PS) 3~4の患者への免疫チェックポイント阻害薬の投与は同ガイドラインでは

推奨されていない。しかし、PD-1阻害薬は細胞障害性抗癌剤に比べて副作用が少なく、我々はすでにニボルマブでPS不良のIII期肺癌にも長期に著効し全身状態が改善した例を経験し報告している。²PD-1阻害薬は細胞障害性抗癌剤の治療適応がないPS不良例にも有用である可能性があると考えられる。今回、ペムプロリズマブ3コースのみの投与で著明な腫瘍の縮小を得、以後、無治療で長期奏効と全身状態の改善が得られたPSの不良な切除不能III期肺扁平上皮癌の1例を経験したので報告

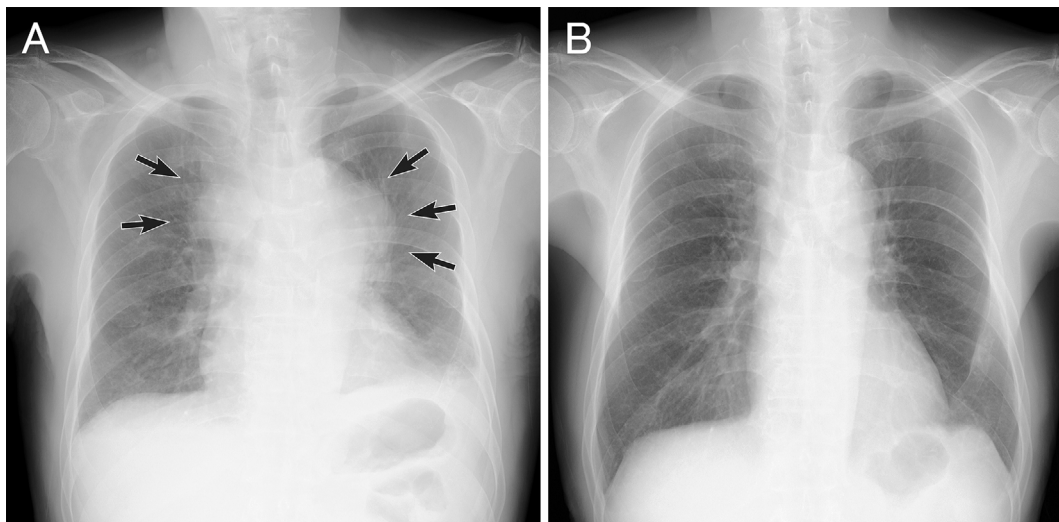


Figure 1. **A.** A chest radiograph demonstrated mediastinal widening (arrows) and left pleural effusion. **B.** A chest radiograph, taken after 2 cycles of pembrolizumab therapy, shows no evidence of mediastinal widening or pleural effusion.

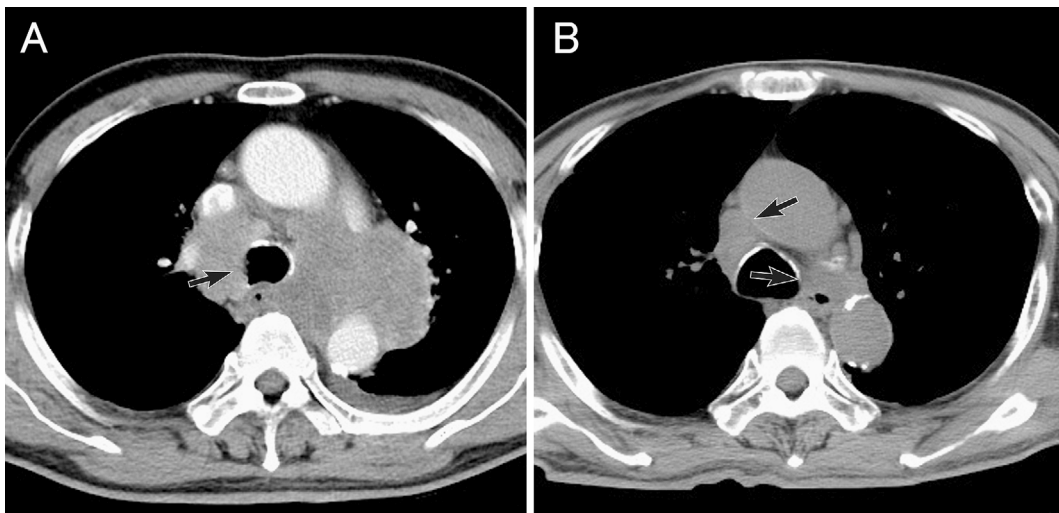


Figure 2. **A.** Chest computed tomography showed a large mediastinal tumor involving the great vessels and trachea. The right wall of the trachea seemed irregular and was invaded by the tumor (arrow). **B.** Chest computed tomography, taken 11 months after the initiation of pembrolizumab therapy, showed only slight swelling of the mediastinal lymph nodes (arrows).



Figure 3. ^{18}F -fluoro-D-deoxyglucose (FDG) positron emission tomography/computed tomography showed the uptake of FDG in the mediastinal tumor.

する。

症 例

症例：75歳，男性。

主訴：湿性咳嗽，嗄声，嚥下困難。

既往歴：高血圧症。

家族歴：特記事項なし。

生活社会歴：鉄工所勤務中に粉塵吸入歴あり。アスベスト曝露歴はなし。

喫煙歴：10本/day×41年間（22～62歳）。

現病歴：高血圧症にて近医通院中，湿性咳嗽，嗄声，嚥下困難にて近医受診。胸部X線検査にて縦隔陰影の拡

大を認め（Figure 1A），肺癌を疑われて当科紹介。胸部CT検査では左肺門部から縦隔，対側縦隔リンパ節の腫大と一塊となった最大径72mmの腫瘤影を認め，大動脈，上大静脈，気管への直接浸潤が疑われた（Figure 2A）。 ^{18}F -fluoro-D-deoxyglucose（以下FDG）-PET検査では同部位に一致してFDGの集積（ $\text{SUV}_{\text{max}}=31.0$ ）を認めたが，ほかに遠隔転移は認めなかった（Figure 3）。脳造影MRI検査では転移を疑う所見はなくcT4N3M0-cStage IIICと診断。気管支鏡検査では左声帯麻痺のほか，右上葉支分岐部直上の右気管壁から右上葉支入口部に連続する易出血性の腫瘍を認めた。右気管壁腫瘍露出部を生検し扁平上皮癌と診断。免疫組織化学検査結果はTTF-1（-），p40（+），chromogranin A（-），synaptophysin（-）であり，PD-L1は100%と高発現がみられた。血液生化学所見をTable 1に示す。本症例は切除不能IIIC期肺癌であり本来は化学放射線療法が適応である。しかし，悪液質のためPS4と全身状態不良で体位維持もできず根治的放射線治療は適応がないと考えた。ガイドラインでは根治照射不能例はIV期扁平上皮癌として化学放射線療法を考慮することになるが，PS3～4では免疫治療や化学療法は勧められず，緩和治療となる。しかし，全身状態悪化の原因が肺癌局所進行に伴う嚥下困難，食事摂取量低下によるものであれば，癌縮小により全身状態の改善が期待でき，またPD-L1も高発現で免疫チェックポイント阻害薬の有効性が期待できたため，十分なインフォームドコンセントを得た上でペムプロリズマブの投与を開始した。投与直後しばらくは38℃の発熱を認めたが，ほかに重篤な有害事象はなく，2コース投与後の胸部X線検査では腫瘍の著明な縮小を認め，部分奏効と診断した（Figure 1B）。その後，計3コースを投与したものの期待された全身状態の改善は認められなかった。自宅退院，外来通院による治療継続は家人の協力が得られず，患者および家族はペムプロリズマブの治療を終了し緩和療法のみを希望されたため，療養型病院へ転院となった。その後無治療にもかかわらず経時的に全身状態は改善し，途中肺炎などを経験したものの転院先で廃用に対するリハビリテーションが継続され，初回投与から5ヶ月後に独歩で自宅へ退院した。投与11ヶ月後の胸部CTでさらに腫瘍は縮小し，わずかに縦隔リンパ節腫大を残すのみとなり，部分奏効を維持していた（Figure 2B）。

考 察

ペムプロリズマブはCD8陽性Tリンパ球の表面に発現するPD-1分子をブロックし，Tリンパ球を再活性化させるPD-1阻害薬である。これにより腫瘍免疫を活性化し，抗腫瘍効果を発揮する。KEYNOTE-024試験の結

Table 1. Results of Bloodchemical Studies Before Pembrolizumab Induction

	values (min-max)	units		values (min-max)	units
WBC	6100 (4000-9000)	/ μ l	Cl	100 (98-110)	mEq/l
RBC	4.41 (3.8-5.4)	$\times 10^6$ / μ l	T-Bil	0.7 (0.2-1.2)	mg/dl
Hb	12.5 (11.5-15)	g/dl	AST	16 (12-35)	IU/l
Ht	38.8 (35-45)	%	ALT	6 (5-30)	IU/l
Plt	17.9 (15-35)	$\times 10^4$ / μ l	ALP	268 (109-344)	IU/l
CRP	1.6 (0-0.3)	mg/dl	LDH	634 (110-240)	IU/l
TP	8 (6.1-8.1)	g/dl	UA	5.2 (3-7)	mg/dl
Alb	3.8 (3.2-5)	g/dl	Glu	95 (72-106)	mg/dl
BUN	14.2 (8-20)	mg/dl	HbA1c	5.8 (4.6-6.2)	g/dl
Cre	0.85 (0.5-1.05)	mg/dl	CEA	12.6 (0-5)	ng/ml
eGFR	67 N/A	ml/min	CYFRA	35 (0-3.5)	ng/ml
Na	140 (136-147)	mEq/l	SCC	3.3 (0-1.5)	ng/ml
K	3.6 (3.5-5)	mEq/l	SLX	27 (0-38)	U/ml

WBC, white blood cell count; RBC, red blood cell count; Hb, hemoglobin; Ht, hematocrit; Plt, platelet count; CRP, C-reactive protein; TP, **total protein**; Alb, albumin; BUN, blood urea nitrogen; Cre, creatinine; eGFR, estimated glomerular filtration rate; Na, sodium; K, potassium; Cl, chloride; T-Bil, total bilirubin; AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase; ALP, alkaline phosphatase; LDH, lactate dehydrogenase; UA, urinary acid; Glu, glucose; HbA1c, hemoglobin A1c; CEA, carcinoembryonic antigen; CYFRA, cytokeratin 19 fragment; SCC, squamous cell carcinoma antigen; SLX, sialyl-Lewis X.

果を受けて2016年12月に本邦でも承認され、2017年2月よりPD-L1陽性の切除不能非小細胞肺癌が適応症となっている。しかし、承認の根拠となったKEYNOTE-024試験の患者選択基準がPD-L1発現が50%以上のPS 0~1症例に限定されていたことから、本邦のガイドラインでもペムプロリズマブの適応としてはIV期非小細胞肺癌でPS 0~1の全身状態が良好な例のみとしており、PS 2以上ではペムプロリズマブの効果および副作用が明らかでないとして推奨されず、PS 2では「化学療法を推奨」、PS 3~4では「化学療法は勧められない」と記載されている。

KEYNOTE-024試験の結果では、肺癌の一次治療においてグレード3以上の副作用発現率はドセタキセル群で53.3%に対してペムプロリズマブ群では26.6%と低頻度であった。³ 同じく二次治療においても、KEYNOTE-010試験の結果ではグレード3以上の副作用発現率はドセタキセル群で35%に対してペムプロリズマブ2 mg/kg群、10 mg/kg群ではそれぞれ13%と16%であった。⁴ PSの低下した肺癌患者の治療として最も重要視されるべきは侵襲や副作用の少なさであり、殺細胞性化学療法などは行い難い。副作用の少ないペムプロリズマブはPSの低下した切除不能肺癌患者にも安全に使用できる可能性がある。

ペムプロリズマブは本邦で発売されてからまだ1年4ヶ月余りであり、使用成績については臨床試験以外にまとまった報告はない。Fujimotoらは同じPD-1阻害薬

であるニボルマブの投与症例について後方視的に検討し、非喫煙者、PS不良例、ドライパー遺伝子変異陽性例が、無増悪生存期間に対する独立した予後不良因子であると報告している。⁵ 同じくTaniguchiらは、PSが2以上、投与前からのステロイド剤の使用、血清乳酸脱水素酵素 (lactate dehydrogenase, 以下LDH) 値が240 IU/lを超える症例については有意に無増悪生存期間が短く、治療成績がよくなかったと報告している。⁶

本症例ではPSは4で投与前の血清LDH値は634 IU/lと高値であったもののペムプロリズマブ投与後速やかに腫瘍の著明な縮小を認め、3コースの投与で11ヶ月経過後も部分奏効を維持していた。我々は1コースのみのニボルマブの投与で1年間の経過後に完全奏効となった肺腺癌の症例も経験し報告している。² この症例では、その後もさらに1年間無治療のまま完全奏効を維持し続けているが、腫瘍のPD-L1発現は陰性であった。

また、ニボルマブにおいては癌の進行により本症例のように廃用が進み、悪液質におちいった患者での劇的な効果が報告されており、イエスキリストにより死後4日後に蘇生されたラザロにちなんで「ラザロ反応」と報告されている。^{7,8} このようなsuper responderがおそらく少なからず存在していることを鑑みると、実臨床においてはほかに治療法のないPS不良例や前述の予後不良因子を持つ患者に対しても免疫チェックポイント阻害薬の投与を検討してもよいかもしれない。

また当科では2018年5月1日まで非小細胞肺癌に対

してのべ27例にニボルマブを、15例にペムプロリズマブを用いた免疫チェックポイント阻害薬による治療を経験している。うちPS 2以上の割合はニボルマブで11例(40.7%)、ペムプロリズマブで6例(40%)であった。奏効率はニボルマブで10例(37%)、ペムプロリズマブでは9例(60%)であり、これらに安定を含めた病勢制御率は19例(70.4%)、12例(80%)であった。症例数は少ないもののこれらはニボルマブおよびペムプロリズマブによる臨床試験結果よりもよい傾向であった。

全身状態不良の進行非小細胞肺癌に対する免疫チェックポイント阻害薬の著効例が報告されているにもかかわらず、効果予測因子が確立されていないことは問題点である。腫瘍のPD-L1発現は免疫チェックポイント阻害薬の効果予測因子としては十分ではなく、CD62低発現CD4陽性T細胞や、⁹ tumor mutation burden^{10,11}などほかのバイオマーカーの探索が現在もなされている。

また長期予後については、VokesらがニボルマブについてCheckMate017試験とCheckMate057試験の長期成績を報告している。¹² 3年生存率がドセタキセル群が8%であったのに対し、ニボルマブ群が17%と有意に高く、ニボルマブによる臨床効果が長期に持続することが示されている。また肝臓への転移がある症例では予後が不良でPD-1阻害薬への反応もよくなかったと報告されている。¹³ 切除不能肺癌の治療成績はまだまだ十分ではなく、今後、本症例のように全身状態不良な根治不能の非小細胞肺癌に対してPD-1阻害薬の有効性と安全性について臨床試験で検討される必要がある。

結語

PS不良で根治不能のIIIC期肺扁平上皮癌患者に対し、ペムプロリズマブが長期に奏効した症例を経験した。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

REFERENCES

1. 日本肺癌学会, 編集. EBMの手法による肺癌診療ガイドライン2017年版. 2017. [cited 2017 June 23]; Available from: <http://www.haigan.gr.jp/guideline/2017/1/3/170103010100.html>
2. Iwata T, Yamamoto A, Hara K. Complete Response Achieved 1 Year after a Single Administration of Nivolumab in a Patient with Lung Adenocarcinoma with Negative Expression of PD-L1. *J Thorac Oncol*. 2017;12:e205-e207.
3. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi T, Fülöp A, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2016;375:1823-1833.
4. Herbst RS, Baas P, Kim DW, Felip E, Pérez-Gracia JL, Han JY, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2016;387:1540-1550.
5. Fujimoto D, Yoshioka H, Kataoka Y, Morimoto T, Kim YH, Tomii K, et al. Efficacy and safety of nivolumab in previously treated patients with non-small cell lung cancer: A multicenter retrospective cohort study. *Lung Cancer*. 2018;119:14-20.
6. Taniguchi Y, Tamiya A, Isa SI, Nakahama K, Okishio K, Shroyama T, et al. Predictive Factors for Poor Progression-free Survival in Patients with Non-small Cell Lung Cancer Treated with Nivolumab. *Anticancer Res*. 2017;37:5857-5862.
7. Pluvy J, Brosseau S, Naltet C, Opsomer MA, Cazes A, Danel C, et al. Lazarus syndrome in nonsmall cell lung cancer patients with poor performance status and major leukocytosis following nivolumab treatment. *Eur Respir J*. 2017;50.
8. Takeda T, Takeuchi M, Nishimi Y, Saitoh M, Takeda S. "Lazarus response" of nivolumab in a frail patient with non-small-cell lung cancer. *Respirology Case Reports*. 2017;5:e00247.
9. 山口 央, 各務 博, 塩野 文子, 毛利 篤人, 内田 貴裕, 橋本 康佑, 他. 治療前末梢血 CD4⁺T 細胞免疫評価を用いた抗 PD-1 抗体治療効果予測. *肺癌*. 2017;57:350.
10. Hellmann MD, Ciuleanu TE, Pluzanski A, Lee JS, Otterson GA, Audigier-Valette C, et al. Nivolumab plus Ipilimumab in Lung Cancer with a High Tumor Mutational Burden. *N Engl J Med*. 2018;378:2093-2104.
11. Zarogoulidis P, Papadopoulos V, Maragouli E, Papatsibas G, Sardeli C, Man YG, et al. Nivolumab as first-line treatment in non-small cell lung cancer patients-key factors: tumor mutation burden and PD-L1 ≥ 50 . *Transl Lung Cancer Res*. 2018;7(Suppl):S28-S30.
12. Vokes EE, Ready N, Felip E, Horn L, Burgio MA, Antonia SJ, et al. Nivolumab versus docetaxel in previously treated advanced non-small-cell lung cancer (CheckMate 017 and CheckMate 057): 3-year update and outcomes in patients with liver metastases. *Ann Oncol*. 2018;29:959-965.
13. Tumei PC, Hellmann MD, Hamid O, Tsai KK, Loo KL, Gubens MA, et al. Liver Metastasis and Treatment Outcome with Anti-PD-1 Monoclonal Antibody in Patients with Melanoma and NSCLC. *Cancer Immunol Res*. 2017;5:417-424.