

CASE REPORT

免疫チェックポイント阻害薬による治療が奏効した 多発骨格筋転移を伴う非小細胞肺癌の1例

日當悟史¹・千葉 薫¹・岡林 賢¹・
青野ひろみ¹・朝戸裕子¹・丸茂一義¹

Favorable Response to an Immune Checkpoint Inhibitor in a Case of Non-small-cell Lung Cancer with Multiple Skeletal Muscle Metastases

Satoshi Hinata¹; Kaoru Chiba¹; Ken Okabayashi¹;
Hiromi Aono¹; Yuko Asato¹; Kazuyoshi Marumo¹

¹Department of Respiratory Medicine, Tokyo Metropolitan Police Hospital, Japan.

ABSTRACT — **Background.** Most cases of non-small-cell lung cancer with skeletal muscle metastases show a poorer prognosis than those without skeletal muscle metastases. This is speculated to be partly due to the effect of epithelial-mesenchymal transition on tumor metastatic mechanisms. Although neither conventional chemotherapy nor radiotherapy has shown efficacy in cases of skeletal muscle metastases, little is known about the effectiveness of immune checkpoint inhibitors. **Case.** A 77-year-old man was injured in a motorbike accident, and he became aware of pain in his back and the back of his thighs and legs. The pain prevented him from remaining standing. We found a tumor shadow in his right hilar region on chest X-ray at the first visit. We diagnosed him with large-cell lung cancer with multiple metastases to the mediastinum and abdominal lymph nodes, liver, bilateral adrenal glands, skin, and muscles (cT4N3M1c Stage IVB according to the UICC TNM classification, 8th edition). Immunohistochemical staining was positive for vimentin, and the programmed cell death 1 ligand 1 tumor proportion score was 95%. Therefore, we started treatment with pembrolizumab as immune checkpoint therapy. By the end of the first course of this regimen, the primary tumor as well as the metastatic lesions had markedly contracted, and his performance status had improved. **Conclusion.** A favorable response was obtained using the immune checkpoint inhibitor pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer with skeletal muscle metastases.

(JLCC. 2021;61:396-401)

KEY WORDS — Non-small-cell lung cancer, Multiple skeletal muscle metastases, Pembrolizumab, Epithelial-mesenchymal transition, Vimentin

Corresponding author: Kazuyoshi Marumo.

Received February 25, 2021; accepted May 7, 2021.

要旨 — **背景.** 非小細胞肺癌での骨格筋転移を認める症例の大部分は、多臓器にわたる転移を伴い予後は数か月と非常に悪いことが知られている。この理由の一つとして腫瘍細胞の転移のメカニズムに上皮間葉転換が影響することが知られている。治療法としては化学療法と放射線療法が主として行われているが効果は限定的であり、免疫チェックポイント阻害薬での治療例の報告は少なくその効果はあまり知られていない。**症例.** 77歳男

性。バイクで走行中に転倒し、腰痛、大腿後面および下腿の疼痛を自覚するようになった。その後、起立困難となったことから当院受診。右肺門部に腫瘤影を認め、精査の結果縦隔および腹腔内リンパ節、肝臓、両側副腎、皮膚に加えて、複数の骨格筋内に転移を伴う大細胞肺癌 (cT4N3M1c Stage IVB: UICC-TNM 第8版) と診断した。免疫組織化学染色では vimentin 陽性、また programmed cell death 1 ligand 1 (PD-L1) の tumor propor-

¹東京警察病院呼吸器科。
論文責任者：丸茂一義。

受付日：2021年2月25日、採択日：2021年5月7日。

tion score (TPS) は95%と高発現していたため、ペムプロリズマブを導入したところ原発巣、転移巣はともに著効が得られ、performance statusも改善した。結論、予後不良とされる骨格筋転移を伴う非小細胞肺癌に対して免

疫チェックポイント阻害薬であるペムプロリズマブを使用し、1次治療として良好な治療反応性を認めた。

索引用語——非小細胞肺癌、多発骨格筋転移、ペムプロリズマブ、上皮間葉転換、Vimentin

緒言

非小細胞肺癌において骨格筋転移を認める症例の大部分は、多臓器にわたる転移を伴い予後は数か月と非常に悪いことが知られている。¹ 治療法としては化学療法と緩和的放射線照射が主として行われているが、一般に予後は不良とされている。一方で、近年行われるようになった免疫チェックポイント阻害薬 (immune checkpoint inhibitor: ICI) による治療例の報告は少なく、またその効果も不明である。今回、多発骨格筋転移を伴う非小細胞肺癌の programmed cell death 1 ligand 1 (PD-L1) の tumor proportion score (TPS) が高値であった症例に対してICIを投与し、1コースの使用で原発巣のみならず骨格筋転移にも著効した症例を経験したため報告する。

症例

症例：77歳男性。

主訴：発熱、腰痛、下肢痛。

既往歴：特記事項なし。

喫煙歴：20歳から77歳現在まで15本/日。

家族歴：悪性腫瘍の家族歴なし。

現病歴：X年1月下旬にバイクで走行中に転倒した後

に、腰痛、次いで大腿後面および下肢疼痛を自覚するようになった。同年2月下旬より湿性咳嗽、発熱、倦怠感、急激な体重減少が出現し、同月末には下肢疼痛により起立困難となったため当科外来を受診した。

入院時現症：身長164cm、体重58.7kg、意識Japan Coma Scale (JCS) I-1、体温37.8℃、脈拍90/分、血圧106/68 mmHg、SpO₂ 99% (室内気)、心音正常、呼吸音清、左背部・右下腹部・両側大腿内側に弾性硬、可動性不良の皮下腫瘤を触知。

入院時検査所見 (Table 1)：生化学検査より、炎症反応上昇と脱水を示唆する所見を認めた。癌胎児性抗原 (CEA)、ガストリン放出ペプチド前駆体 (ProGRP)、サイトケラチン19フラグメント (CYFRA) は正常範囲内であった。

胸腹骨盤部造影CT所見：右肺門部には縦隔に浸潤する6.3×3.1cmの腫瘤 (Figure 1A) がみられ、右肺上葉に結節影および気管支血管束と小葉間隔壁の肥厚、両側胸水、縦隔リンパ節腫脹も認められた。胸部外で複数の腹腔内リンパ節腫脹、両側副腎の腫大に加え、両側上肢帯筋群、右側胸腹壁筋群、両側腸腰筋および臀筋群、両側大腿・下腿筋群内に造影増強効果を伴う腫瘤が多発していた (Figure 2A, 2B, 2C)。左背部および右下腹部で

Table 1. Laboratory Findings on Admission

Hematology		Biochemistry		Serology		
WBC	8.5×10 ³ /μl	TP	5.5 g/dl	CRP	10.8 mg/dl	
Neut	67.3%	Alb	2.3 g/dl	KL-6	196 U/ml	
Lym	14.2%	BUN	25.8 mg/dl	Tumor marker		
Mono	5.7%	Cre	0.81 mg/dl		CEA	2.0 ng/ml
Eosino	12.3%	UA	4.9 mg/dl		ProGRP	67 pg/ml
Baso	0.5%	T-Bil	0.3 mg/dl	CYFRA	3.0 pg/ml	
RBC	380×10 ⁴ /μl	AST	31 IU/l			
Hb	11.1 g/dl	ALT	24 IU/l			
Ht	34.3%	LDH	165 IU/l			
Plt	20.5×10 ⁴ /μl	ALP	234 IU/l			
		γ-GTP	45 IU/l			
		Na	136 mEq/l			
		K	4.6 mEq/l			
		Cl	104 mEq/l			
		Ca	7.7 mg/dl			
		Glucose	109 mg/dl			
		HbA1c	6.1%			

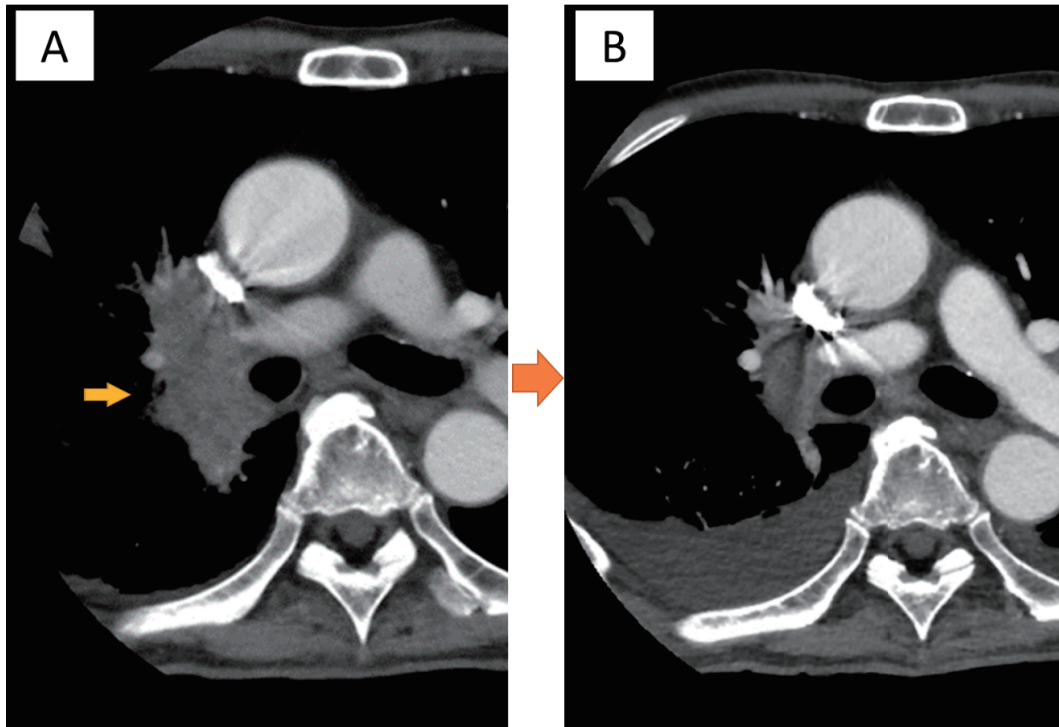


Figure 1. Chest computed tomography (CT) obtained at baseline for the primary tumor (A), after one cycle of pembrolizumab (B), showing a reduction in the tumor size.

は皮下に結節を認めた。

頭部造影 MRI：脳転移巣は認めなかった。

病理所見：Hematoxylin eosin (HE) 染色では、真皮深層から皮下脂肪織にかけて充実性の腫瘍組織を認めた。免疫組織化学染色では CK7, vimentin が陽性であり、CK20, TTF-1, napsin A, p40, p63 が陰性であった (Figure 3A, 3B)。

臨床経過：X 年 3 月の当科入院時、performance status (PS) は 3 程度であったため、侵襲性の強い気管支鏡検査を避け、右下腹部にみられた皮下腫瘍の生検を施行し、両側縦隔リンパ節、腹腔内リンパ節、肝臓、両側副腎、皮膚および複数の骨格筋内に転移を伴った原発性大細胞肺癌 cT4N3M1c stage IVB (UICC-TNM 第 8 版) と診断した。右上葉の腫瘍による閉塞性肺炎も合併していたが、抗菌薬 (セフトリアキソン) により改善し、発熱と疼痛はナプロキセン内服によりコントロールは可能であった。上皮成長因子受容体 (EGFR) 遺伝子変異、ALK 遺伝子転座は認めなかったが、PD-L1 の TPS (22C3) が 95% と非常に高発現であったため、3 月下旬に 1 次治療としてペムブロリズマブ 200 mg/body を導入した。ペムブロリズマブ第 1 コース終了後には肺原発巣、リンパ節転移巣、多発骨格筋転移および皮膚転移は縮小しており、RECIST PR (引用：固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン (RECIST ガイドライン)—改訂

版 version 1.1—日本語訳 JCOG 版 ver.1.0) と判定した (Figure 1B, 2D, 2E, 2F)。治療に伴って PS も 1 程度に改善したため、その後は外来で化学療法を継続した。第 4 コース終了時には多発骨格筋転移および皮膚転移はほぼ消失していたが、同時期から両手掌に皮疹が出現した。Grade 2 (Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 5.0: CTCAE v5.0) の多型紅斑と判定して 6 月中旬よりペムブロリズマブの投与を休業し、計 58 日間休業した。多型紅斑に対してはベタメタゾン軟膏塗布による加療を開始した。皮疹の回復を待っていたが 7 月に原発巣の増大傾向が現れたため、8 月に第 5 コース目のペムブロリズマブ投与を再開した。しかし同月下旬に腫瘍性の無気肺が出現し急性呼吸不全となったため、再入院のうえ緩和的放射線照射 (右肺門部原発巣に対し、36 Gy/12 fr) を行った。呼吸状態が落ち着いた 10 月に気管支鏡検査を施行し、右中間気管支幹入口部に壊死性の腫瘍性病変を同定した。同部位からの生検で、組織診および免疫組織化学染色により皮下腫瘍生検と同様の結果 (腫瘍組織あり、CK7 および vimentin 陽性、CK20・TTF-1・napsin A・p40 陰性) が得られ、あらためて大細胞肺癌と診断した。しかし PS は再び悪化し、化学療法の継続は不可能と判断し、best supportive care (BSC) の方針に変更した。緩和ケア病棟へ転院後、X 年 12 月上旬に逝去した。その後肺組織検体の PD-L1 の TPS (22C3)

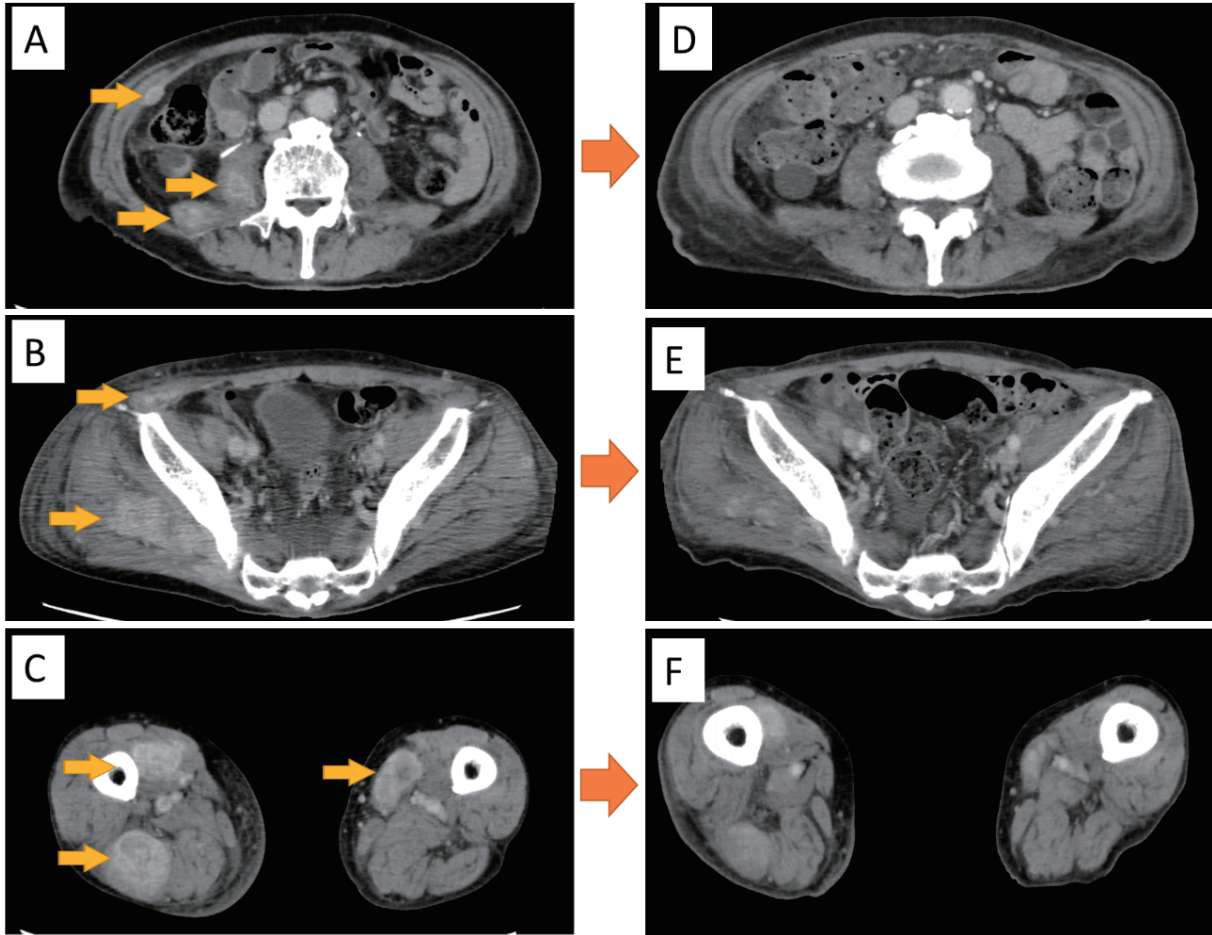


Figure 2. Abdominal pelvis contrast CT images obtained at baseline of multiple skeletal muscle metastases (A, B, C), after one course of pembrolizumab (D, E, F), showing a remarkable reduction in the tumor size.

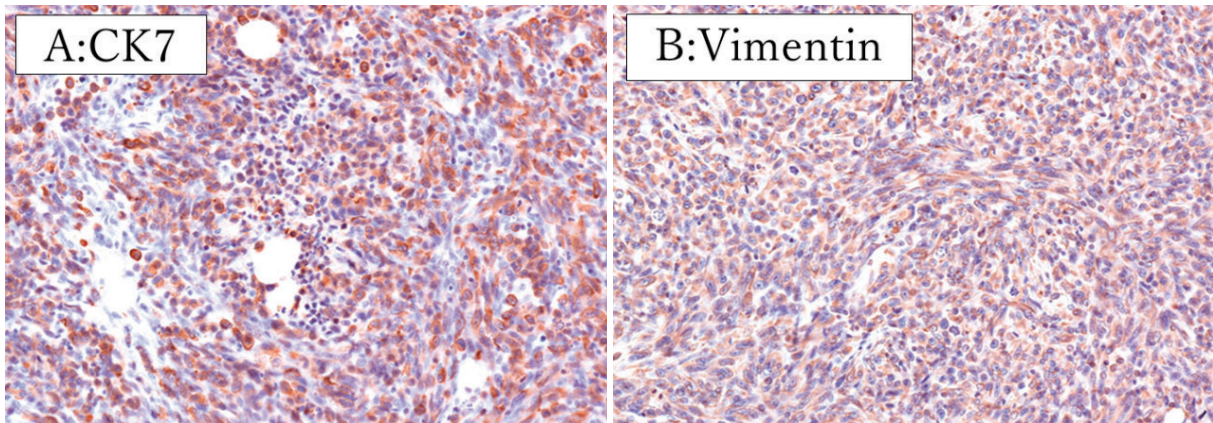


Figure 3. Immunohistochemistry revealed that the malignant cells were positive for cytokeratin 7 (A) and vimentin (B).

を調べたところ、1%未満で陰性であった。

考 察

転移性筋腫瘍の原発巣で最も多いのは肺癌 (41.1%) と

いう報告がある²が、一般的に肺癌の骨格筋転移は極めて稀とされており、Berge³の剖検の報告では肺癌747例中8例のみ、古瀬⁴の報告でも212例中1例にのみ認められたと報告されている。骨格筋転移が稀な原因として、筋の収縮によって定期的に腫瘍細胞が傷害されることや、乳酸が多く血流が豊富なことからpHや酸素濃度の変化が大きい、といったことが推測されている。²骨格筋転移を伴う症例は頻度が稀なだけでなく予後が不良であることが知られており、全生存期間(OS)が6か月であるという報告がある。¹この報告ではさらに単発の骨格筋転移よりも多発転移の方がより予後が悪いということも述べられている。¹骨格筋に限らず、担癌患者の予後は転移の有無に大きく影響を受けると考えられるが、癌の転移は、原発巣における細胞間接着の解離、基底膜への接着およびその破壊、脈管浸潤、転移巣における血管内皮および基底膜への接着、血管外への浸潤、増殖といったプロセスによって形成されている。⁵このプロセスに影響を与え、癌が遠隔転移しやすくなるメカニズムの一つとして上皮間葉転換(EMT)が挙げられている。EMTとは上皮系細胞から間葉系細胞への形態変化を示す生物学的過程であるが、様々な転写因子が関与することでE-cadherinなどの上皮系蛋白が減少し、vimentinなどの間葉系蛋白が増加して腫瘍細胞が浸潤能や転移能を獲得し、遠隔転移を起こす可能性を高める要因となることが示唆されている。^{6,7}実際にvimentinの発現は非小細胞肺癌において浸潤を介する進展能力に関連する⁸という報告もあり、EMTが起きた群では転移のみならず腫瘍サイズの増大、組織学的な変化、リンパ節転移浸潤が起こることで予後が悪くなるといわれている。⁹

我々の症例ではvimentinが陽性であったことから、多発骨格筋転移がみられた要因の一つとしてEMTが起こっていることが示唆された。他方でPD-L1の高発現については、近年EMTの発生とPD-L1のupregulationの関係についての知見が増加しつつあり、¹⁰種々の癌において両者が双方向に影響し合う可能性が検討されている。¹¹我々の症例においてもEMTおよびPD-L1の高発現が同時にみられたことはこのことに合致しており、興味深い。さらに初期治療としてのICIが奏効したことは重要な事実であり、PD-L1が本症例の重症化に対して重要な役割を果たしていたことを想像させた。

KEYNOTE-024試験ではEGFR遺伝子変異やALK遺伝子転座のない、PD-L1のTPSが50%以上のPS 0~1のIV期非小細胞肺癌患者において、ペムプロリズマブ単剤200 mg/body 3週毎投与療法はプラチナ製剤併用療法と比較して無増悪生存期間(PFS)およびOSを有意に延長することが示されている。¹²本邦においても、PD-

L1のTPSが50%以上のIV期非小細胞肺癌(EGFR遺伝子変異陰性およびALK遺伝子転座陰性)、PS 0~1症例に対してペムプロリズマブ単剤療法を1st lineでの施行が推奨されており、ガイドライン上1Aの推奨度となっている¹³ことから、本症例に対しては1st lineとしてペムプロリズマブ単剤療法を選択した。

大細胞肺癌は肺癌の中で7.5%を占める組織型で症例数が少なく、¹⁴治療に関するデータが限られているため本治療に対して組織型が影響したかは不明であるが、結果としてペムプロリズマブ単剤療法が奏効し、いったんはRECIST PRを得ることができた。治療適応の是非について、治療前のPSは3と不良であったが、多発骨格筋転移からの疼痛による日常生活動作の制限によるものであり、全身状態としては良好であるとの判断から治療適応があると判断した。また本人および家族の治療への希望があったことを踏まえ、多職種カンファレンスで治療の適応を検討したうえで、化学療法を行う方針とした。

結 語

EMTの発生と同時にPD-L1の高発現を示す非小細胞肺癌症例を経験した。EMTは癌の臨床経過に対して不利な条件であるが、同時にPD-L1の高発現がみられた場合はICIによる治療の可能性が広がることが期待できるであろう。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

本論文の要旨は、第59回日本肺癌学会学術集会(2018年12月、東京)で発表した。

REFERENCES

1. Pop D, Nadeemy AS, Venissac N, Guiraudet P, Otto J, Poudenx M, et al. Skeletal Muscle Metastasis from Non-small Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. 2009;4:1236-1241.
2. Pretell-Mazzini J, de Neyra JZS, Luengo-Alonso G, Shemesh S. Skeletal muscle metastasis from the most common carcinomas orthopedic surgeons deal with. A systematic review of the literature. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2017;137:1477-1489.
3. Berge T, Lundberg S. Cancer in Malmö 1958-1969. An autopsy study. *Acta Pathol Microbiol Scand Suppl*. 1977;260:1-235.
4. 古瀬清夫, 竹花 務, 隅坂修身, 吉川暢一, 福井 甫. 肺癌の筋肉内転移の1例. 整形外科と災害外科. 1990;39:663-666.
5. Liotta LA, Stetler-Stevenson WG. Tumor invasion and metastasis: an imbalance of positive and negative regulation. *Cancer Res*. 1991;51(Suppl):5054s-5059s.
6. Kalluri R, Weinberg RA. The basics of epithelial-mesenchymal transition. *J Clin Invest*. 2009;119:1420-1428.
7. Zeisberg M, Neilson EG. Biomarkers for epithelial-

- mesenchymal transitions. *J Clin Invest.* 2009;119:1429-1437.
8. Tadokoro A, Kanaji N, Liu D, Yokomise H, Haba R, Ishii T, et al. Vimentin Regulates Invasiveness and Is a Poor Prognostic Marker in Non-small Cell Lung Cancer. *Anti-cancer Res.* 2016;36:1545-1551.
 9. Aruga N, Kijima H, Masuda R, Onozawa H, Yoshizawa T, Tanaka M, et al. Epithelial-mesenchymal Transition (EMT) is Correlated with Patient's Prognosis of Lung Squamous Cell Carcinoma. *Tokai J Exp Clin Med.* 2018;43:5-13.
 10. De Matteis S, Canale M, Verlicchi A, Bronte G, Delmonte A, Crinò L, et al. Advances in Molecular Mechanisms and Immunotherapy Involving the Immune Cell-Promoted Epithelial-to-Mesenchymal Transition in Lung Cancer. *J Oncol.* 2019;2019:7475364.
 11. Jiang Y, Zhan H. Communication between EMT and PD-L1 signaling: New insights into tumor immune evasion. *Cancer Lett.* 2020;468:72-81.
 12. 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.
 13. 日本肺癌学会, 編集. 肺癌診療ガイドライン. 2020年版. 第6版. 東京: 金原出版; 2021.
 14. Chan AW, Chau SL, Tong JH, Chow C, Kwan JSH, Chung LY, et al. The Landscape of Actionable Molecular Alterations in Immunomarker-Defined Large-Cell Carcinoma of the Lung. *J Thorac Oncol.* 2019;14:1213-1222.