

●症 例

2次治療のニボルマブが長期奏効中である肺扁平上皮癌, 胃癌の重複癌の1例

中村 祐太^a 徳永 裕一^a 鎌田 紘輔^a
竹野祐紀子^b 梅木 健二^b 門田 淳一^b

要旨：症例は76歳，男性．肺扁平上皮癌（cT4N3M1a, Stage IVA），早期胃癌の重複癌と診断し，1次治療としてカルボプラチン（carboplatin：CBDCA），ナブパクリタキセル（nab-paclitaxel：nab-PTX）を4コース施行し，部分奏効が得られた．治療終了1ヶ月後に肺癌が増大したため，2次治療としてニボルマブ（nivolumab）を開始した．肺癌，胃癌いずれも縮小し，治療効果は1年以上維持された．ニボルマブは多種の悪性腫瘍に適応があり，重複癌に同時奏効する可能性がある．

キーワード：肺癌，胃癌，ニボルマブ

Lung cancer, Gastric cancer, Nivolumab

緒 言

ニボルマブ（nivolumab）は切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌に対して用いられる抗programmed cell death-1（PD-1）モノクローナル抗体である．当初，悪性黒色腫の治療薬として承認されたが，2015年に非小細胞肺癌にも適応され，2次治療以降の治療選択肢として推奨されている¹⁾．現在ではさらに腎細胞癌，ホジキンリンパ腫，頭頸部癌，胃癌，悪性胸膜中皮腫に適応拡大されている．重複癌の患者にニボルマブを投与した症例は過去にも報告があるが，1年以上の長期奏効が得られた報告はなく，今回我々は2次治療のニボルマブが肺扁平上皮癌，胃癌の重複癌に長期奏効した症例を経験したため報告する．

症 例

患者：76歳，男性．

主訴：上腹部不快感．

既往歴：白内障，2型糖尿病．

職業歴：建設業（粉塵，アスベスト曝露歴あり）．

家族歴：父 咽頭癌，兄 舌癌．

喫煙歴：30本/日×55年間．

飲酒歴：ビール350mL/日．

現病歴：20XX年5月，上腹部不快感を主訴に当院消化器内科を受診し，上部消化管検査で胃癌と診断された．胸部CTで右肺下葉の腫瘤影，縦隔リンパ節腫大を指摘され，精査目的で当科に紹介された．

初診時現症：身長160.5cm，体重46.3kg，体温36.2℃，血圧119/65mmHg，脈拍数91回/分，経皮的動脈血酸素飽和度95%（室内気）．Performance status 1．頸部リンパ節は触知せず．呼吸音，心音ともに異常なし．その他特記所見なし．

初診時検査所見（表1）：Hb 10.4g/dLと低下，CRP 9.45mg/dLと上昇を認めた．腫瘍マーカーはSCC 5.1ng/mL，CYFRA 6.3ng/mLと軽度上昇を認めた．

初診時画像所見（図1）：胸部単純X線写真では，右下肺野に浸潤影を認めた．胸腹部造影CTでは，右肺下葉に不均一な造影効果のある不整形の腫瘤影を認めた．右肺門，両側縦隔リンパ節腫大，少量の右胸水貯留を認めた．他に遠隔転移を示唆する所見はなかった．

臨床経過：気管支鏡検査では，左主気管支に隆起性病変を認めた．同部位より生検し，病理組織診断（図2A）および全身精査の結果，肺扁平上皮癌cT4N3M1a, Stage IVAと診断した．胃癌の組織型はHER2陰性の低分化腺癌（図2B）であり，肺癌，胃癌の重複癌と診断した．胃癌は超音波内視鏡検査より，粘膜下層まで達しており（cT1bN0M0, Stage IA），内視鏡的治療の適応外であると考えた．胃癌のみであれば手術適応であるが，予後規定因子は肺癌と考え，肺癌の治療を優先する方針とした．1次治療としてカルボプラチン（carboplatin：CBDCA），ナブパクリタキセル（nab-paclitaxel：nab-PTX）の併用

連絡先：徳永 裕一

〒874-8538 大分県別府市大字鶴見3898

^a 国家公務員共済組合連合会新別府病院呼吸器内科

^b 大分大学医学部呼吸器・感染症内科学講座

(E-mail: sbh-resp@shinbeppu-hosp.jp)

(Received 1 Oct 2019/ Accepted 6 Jan 2020)

表1 初診時の血液・生化学検査所見

Hematology		Biochemistry	
WBC	5,299/ μ L	TP	6.7 g/dL
Neut	74.7%	Alb	2.3 g/dL
Lymp	18.4%	T-bil	0.31 mg/dL
Mono	4.4%	AST	19 U/L
Eos	1.2%	ALT	12 U/L
Baso	0.2%	ALP	284 U/L
RBC	309×10^4 / μ L	LDH	146 U/L
Hb	10.4 g/dL	CPK	33 U/L
Ht	32.3%	γ -GTP	18 U/L
Plt	29.9×10^4 / μ L	Amy	45 U/L
		Na	140 mmol/L
		K	4.5 mmol/L
		Cl	104 mmol/L
		BUN	14.3 mg/dL
		Cr	0.88 mg/dL
		UA	5.1 mg/dL
		Glu	128 mg/dL
		Serology	
		CRP	9.45 mg/dL
		HbA1c	6.8%
Coagulation			
PT-INR	1.05		
APTT	39.2 sec		
D-dimer	2.4 μ g/mL		
Tumor markers			
CEA	2.2 ng/mL		
CA19-9	2.77 U/mL		
SCC	5.1 ng/mL		
CYFRA	6.3 ng/mL		
NSE	13.9 ng/mL		
ProGRP	29.8 pg/mL		

治療 (CBDCA : AUC=6, day 1, nab-PTX : 100mg/m², day 1, 8, 15) を4週ごとに投与し, 計4コース施行して部分奏効が得られた. 治療終了1ヶ月後に肺癌の増大および右胸水の増加を認め, 胃癌の増大も認めた. 胸腔穿刺を施行したところ, 胸水の性状はリンパ球優位の滲出性胸水であったが, 細胞診で悪性所見は認めなかった. 肺癌の2次治療としてニボルマブ (3mg/kg) を2週ごと投与で治療開始した. 治療開始後8週の時点で肺癌の縮小および胸水減少が得られ, 部分奏効と判断した. 同時期より上腹部不快感は改善した. 胃癌に関しては徐々に縮小し, 50週の時点で内視鏡所見は消失しており, 完全奏効と判断した. 96週の時点で副作用の出現はなく, 肺癌, 胃癌ともに治療効果が維持されている (図3).

考 察

ニボルマブは免疫機構から逃れた腫瘍細胞を免疫システムに再認識させ抗腫瘍効果を得る免疫チェックポイント阻害薬である. 免疫チェックポイント阻害薬の効果予測因子として programmed cell death-ligand 1 (PD-L1) 発現が最もよく知られており, 腫瘍細胞のPD-L1発現率 (tumor proportion score : TPS) を指標とする²⁾. 本症例においてはニボルマブ導入時にPD-L1染色の指針が発表

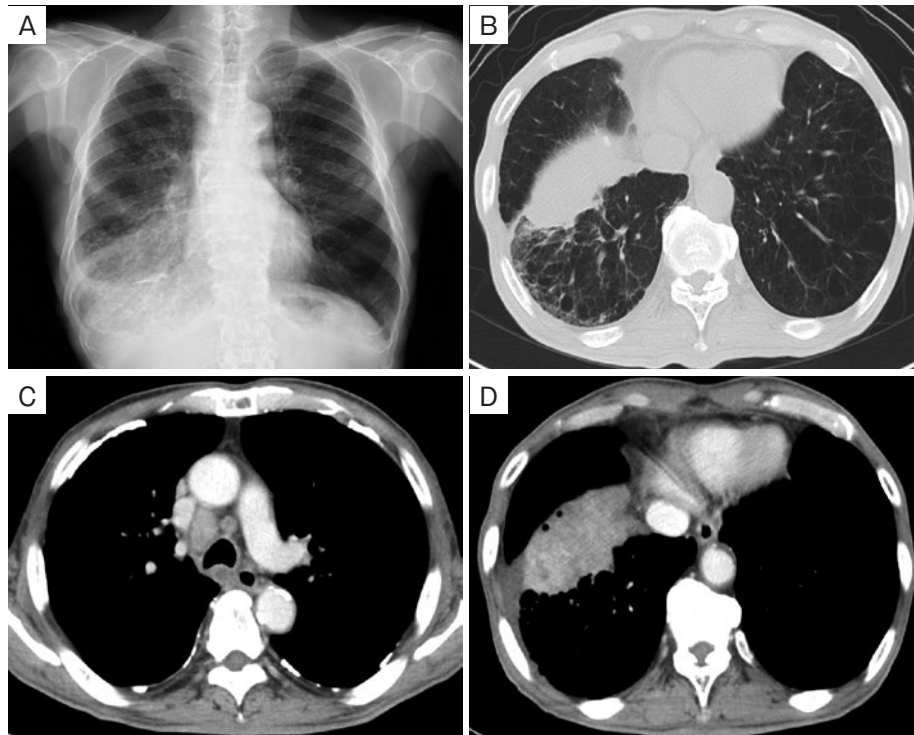


図1 1次治療開始前の画像所見. (A) 胸部単純X線写真. 右下肺野に浸潤影を認める. (B) 胸部単純CT (肺野条件). 右肺下葉に腫瘍影を認める. (C) 胸部造影CT (縦隔条件). 両側縦隔リンパ節腫大を認める. (D) 胸部造影CT (縦隔条件). 不均一に造影される右肺下葉腫瘍影および少量の右胸水貯留を認める.

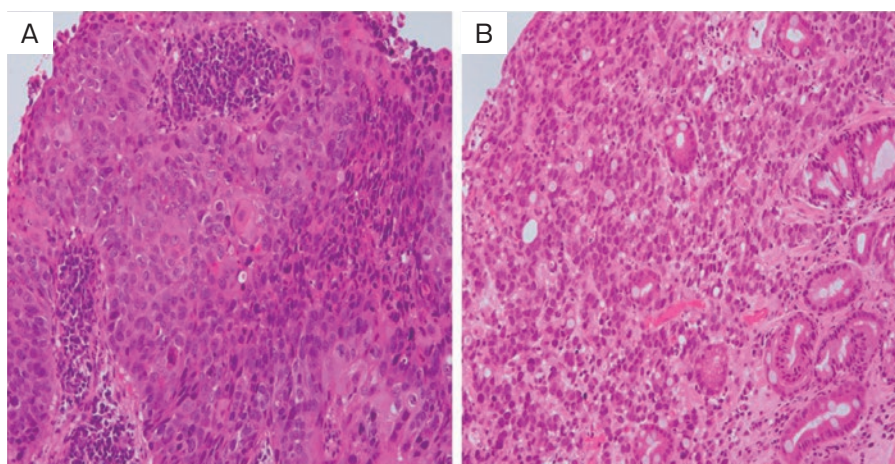


図2 診断時の生検病理組織所見. (A) 肺癌検体のhematoxylin-eosin (HE) 染色. (B) 胃癌検体のHE染色.

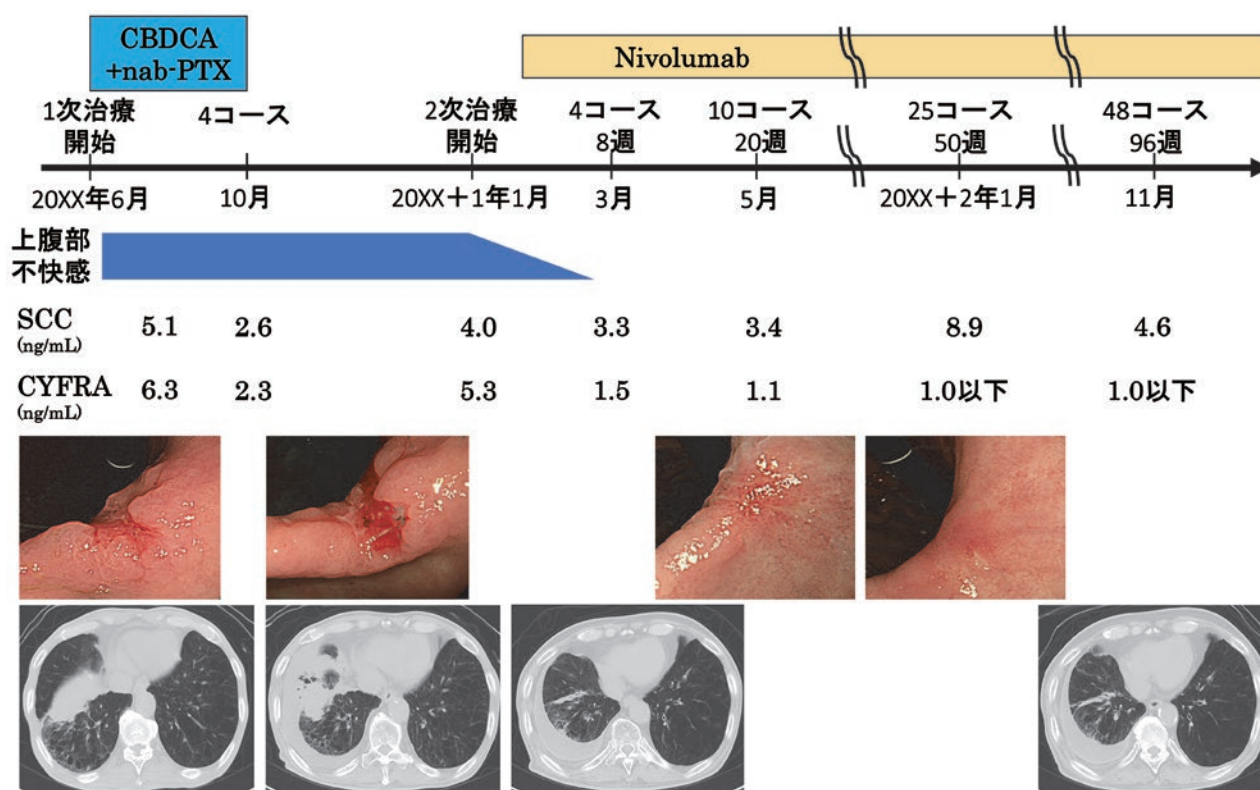


図3 肺癌および胃癌の治療経過. CBDCA : carboplatin, nab-PTX : nab-paclitaxel.

されておらず、確定診断時にTPSを測定していなかった。今回採取から約2年経過後の保存検体で測定したが、TPSは0%であった。経年性的変化によりPD-L1の発現が低下する報告³⁾⁴⁾もあるため、偽陰性であった可能性はある。しかしながら、ニボルマブにおける扁平上皮癌の2次治療を対象としたCheckMate 017試験では、TPSはニボルマブ治療の予後、効果の予測因子とはならず⁵⁾、扁平上皮

癌に対するニボルマブの効果はPD-L1の発現にかかわらず証明されている。なお、胃癌においてPD-L1発現は効果予測因子ではなく、本症例の胃癌検体のTPSは測定していない。2レジメン以上の化学療法に不応・不耐であった切除不能進行・再発胃癌を対象としたATTRACTION-2試験⁶⁾の結果を受けて、ニボルマブは胃癌における3次治療以降の適応を得たが、その奏効率は11.2%と高くな

い。胃癌の分子サブタイプ分類のなかで、Epstein-Barr (EB) ウイルス関連胃癌やマイクロサテライト不安定性胃癌⁷⁾ はニボルマブの治療効果が期待されているが、本症例の胃癌検体ではEBウイルス、マイクロサテライト不安定性検査はいずれも陰性であった。しかしながら、これらの検査も採取から約2年経過後の保存検体で測定したため、経年性の変化による偽陰性であった可能性も考えられる。

重複癌にニボルマブを投与した症例は、検索し得た範囲で3例存在する。Dasteらの報告(文献8の症例)は肺扁平上皮癌、口腔扁平上皮癌の重複癌である。2次治療としてニボルマブの投与を開始して22週の時点で、肺癌は安定していたが、口腔癌の増大を認め、3次治療へ移行した症例である⁸⁾。Yamasakiらの報告(文献9の症例)は肺腺癌と胃癌の重複癌である。ニボルマブを開始し、同時奏効が得られ、12週の時点で治療効果が維持されている⁹⁾。Yamaguchiらの報告(文献10の症例)は肺腺癌と下咽頭扁平上皮癌の重複癌である。ニボルマブを開始し、下咽頭扁平上皮癌は縮小したが、肺腺癌は増大傾向であった¹⁰⁾。

重複癌では、同時にそれぞれの癌に適切な治療を行うことは困難であり、より予後を規定する癌の治療に留まる場合がある。しかしながら、ニボルマブは複数の癌に適応があり、重複癌のいずれもが適応癌種であれば、本症例や文献9の症例のように同時奏効が得られる可能性がある。また、文献8・10の症例のように重複癌の一方のみに効果を示した症例では、その治療効果が維持される場合、もう一方の腫瘍に対する治療への移行や治療の追加を検討することが可能である。

CA209-003試験¹¹⁾では、進行非小細胞肺癌に対する最大96週のニボルマブ投与後の5年生存率が16%であると示された。この試験で長期生存が得られている患者のニボルマブ投与期間は最大で96週であり、投与終了後も治療効果を維持できている。本症例は治療継続中であるが、96週の投与を終了しており、少なくとも肺癌に関しては長期的な治療効果の維持を期待できる。今後肺癌が増大した場合は治療の変更となるが、胃癌のみが増大した場合は手術や内視鏡的治療の選択も可能であろう。

ニボルマブは従来の殺細胞性抗悪性腫瘍薬では困難であった癌患者の長期生存の可能性を持つ薬剤であり、重複癌においては同時奏効も期待できる。しかしながら、ニボルマブ中止後の癌抑制効果に関してはまだ不明瞭な点も多く、適正な投与期間についても明確な規定はないため、今後のさらなる症例の集積が待たれる。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示: 本論文発表内容に関して申告なし。

引用文献

- 1) 日本肺癌学会. 肺癌診療ガイドライン2018年版. 2018; 196-7.
- 2) 日本肺癌学会バイオマーカー委員会. 肺癌患者におけるPD-L1検査の手引き. 2017; 8-12.
- 3) Midha A, et al. PD-L1 expression in advanced NSCLC: primary lesions versus metastatic sites and impact of sample age. *J Clin Oncol* 2016; 34 (Suppl): 3025.
- 4) Calles A, et al. Expression of PD-1 and its ligands, PD-L1 and PD-L2, in smokers and never smokers with KRAS-mutant lung cancer. *J Thorac Oncol* 2015; 10: 1726-35.
- 5) Brahmer J, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015; 373: 123-35.
- 6) Kang YK, et al. Nivolumab in patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer refractory to, or intolerant of, at least two previous chemotherapy regimens (ONO-4538-12, ATTRACTION-2): a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2017; 390: 2461-71.
- 7) Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. *Nature* 2014; 513: 202-9.
- 8) Daste A, et al. Immunotherapy in head and neck cancer: need for a new strategy? Rapid progression with nivolumab then unexpected response with next treatment. *Oral Oncology* 2017; 64: e1-3.
- 9) Yamasaki M, et al. Nivolumab therapy for synchronous *ALK*-positive lung cancer and gastric cancer. *Case Rep Oncol* 2017; 10: 361-7.
- 10) Yamaguchi T, et al. Different response to nivolumab in a patient with synchronous double primary carcinomas of hypopharyngeal cancer and non-small-cell lung cancer. *Case Rep Oncol* 2017; 10: 802-8.
- 11) Gettinger S, 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: 1675-84.

Abstract

A case of synchronous squamous cell lung cancer and gastric cancer treated with nivolumab demonstrating a long-term relapse-free survival

Yuta Nakamura^a, Yuichi Tokunaga^a, Kosuke Kamada^a,
Yukiko Takeno^b, Kenji Umeki^b and Junichi Kadota^b

^aDepartment of Respiratory Medicine, Shinbeppu Hospital

^bDepartment of Respiratory Medicine and Infectious Diseases, Oita University Faculty of Medicine

A 76-year-old man was diagnosed with synchronous double-primary carcinomas, namely squamous cell lung cancer (cT4N3M1a, Stage IVA) and gastric cancer. As a first-line chemotherapy, carboplatin (CBDCA) and nab-paclitaxel (nab-PTX) were administrated. One month after the treatment, both cancers had progressed, so he received nivolumab as a second-line treatment. With this treatment, both cancers ameliorated. The treatment effect was maintained over 96 weeks of nivolumab therapy. Nivolumab therapy might therefore be an effective therapy for synchronous double-primary carcinomas.