

## ●症 例

## 維持透析中にペムブロリズマブを投与し奏効をみた高悪性度肺粘表皮癌の1例

宇津木光克 大澤 翔 小野 昭浩

要旨：症例は59歳，男性．維持透析中に咳嗽と胸痛を自覚．CTにて左上葉に腫瘤性病変を認め，高悪性度肺粘表皮癌，臨床病期ⅣBと診断した．PD-L1発現はTPS 75%以上であり，1次治療としてペムブロリズマブ（pembrolizumab）を投与．部分奏効が得られ，心房細動発症にて中止するまでに22コース継続可能であった．その後も6ヶ月以上にわたり再発を認めていない．進行期の高悪性度肺粘表皮癌の治療法は確立されておらず，ペムブロリズマブはPD-L1高発現症例に対する治療の選択肢になり得ると考えられた．

キーワード：肺粘表皮癌，維持透析，抗PD-1抗体，ペムブロリズマブ

Lung mucoepidermoid carcinoma, Hemodialysis, Anti PD-1 antibody, Pembrolizumab

## 緒 言

肺の粘表皮癌（mucoepidermoid carcinoma）は気管支腺由来の悪性腫瘍で，肺上皮系悪性腫瘍のなかでも稀な組織型である．低悪性度の場合には緩慢に発育するためには多くは外科的根治切除が得られるが，放射線，殺細胞性抗がん剤への感受性が低く，高悪性度で切除不能な進行期での治療法は確立されていない<sup>1)</sup>．

近年，programmed cell death-1 ligand-1（PD-L1）陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌に対して，抗programmed cell death receptor-1（PD-1）モノクローナル抗体であるペムブロリズマブ（pembrolizumab）が治療の第一選択薬の一つとなっている．また，維持透析患者の使用経験も報告され，安全性も確立しつつある<sup>2)3)</sup>．今回我々は，維持透析中の進行期高悪性度肺粘表皮癌でPD-L1高発現を認め，ペムブロリズマブが奏効した症例を経験したので報告する．

## 症 例

患者：59歳，男性．

主訴：咳嗽，胸痛，腰痛．

既往症：高血圧，腎硬化症．

喫煙歴：60本/日×35年間．

現病歴：2018年6月に高血圧性腎硬化症を基礎疾患と

した慢性腎不全により維持透析を導入．同年11月に咳嗽と胸痛を自覚し，CTにて左上葉に腫瘤性病変を認めたため，精査目的で当院紹介となった．同年12月に気管支鏡下生検を行い，粘表皮癌と診断した．縦隔リンパ節に複数の転移を認め手術適応ではなかったものの，PD-L1染色強陽性であり，1次治療としてのペムブロリズマブ導入目的で2019年1月に入院となった．

入院時現症：身長174.0cm，体重72.4kg，体温36.9℃，血圧143/88mmHg，脈拍88/min・整，経皮的動脈酸素飽和度（SpO<sub>2</sub>）98%（室内気）．眼瞼結膜は貧血様だが，眼球結膜は黄染なし．呼吸音清，心雑音なし．腹部に異常所見なし．表在リンパ節腫大なく，下腿浮腫なし．

入院時検査所見（Table 1）：BUN，Cr，SCC，CYFRA高値を認めた．

入院時画像所見：胸部～骨盤部造影CT（Fig. 1A～D）では，左上葉に腫瘤影を認め，左上幹は途絶し末梢は一部無気肺を呈していた．左肺門および縦隔リンパ節（左下部気管傍リンパ節，気管分岐下リンパ節，大動脈下リンパ節）は腫大し，左胸水も認めた．肝臓内には多発腫瘤影を認め，第6胸椎横突起，第11胸椎，第3腰椎に溶骨性変化を認め，いずれも転移が考えられた．

気管支鏡所見：左上区支と舌支分岐部に内腔に突出する表面平滑な広基性に隆起した腫瘍を認め，同部位より生検を行った．

病理組織所見：異型細胞の充実性増殖がみられ，異型細胞は扁平上皮系細胞，腺系細胞，腺系扁平系双方への分化を示す中間型細胞が混在していた（Fig. 2A, B）．腺系細胞の一部は胞体内粘液産生像を認めた．免疫染色では，cytokeratin, p40（Fig. 2C）が陽性で，thyroid transcription factor-1（TTF-1）陰性であった．これらは高悪

連絡先：宇津木 光克

〒376-0024 群馬県桐生市織姫町6-3

桐生厚生総合病院内科

(E-mail: mutsugi@gaea.ocn.ne.jp)

(Received 26 Mar 2021/Accepted 2 Jul 2021)

Table 1 Laboratory data on admission

Hematology		Biochemistry	
WBC	12,000 / $\mu$ L	TP	5.8 g/dL
Neu	77.3%	Alb	2.4 g/dL
Lym	7.4%	T-bil	0.2 mg/dL
Mon	6.0%	AST	9 U/L
Eos	8.8%	ALT	9 U/L
Bas	0.5%	LDH	149 U/L
RBC	$269 \times 10^4$ / $\mu$ L	ALP	202 U/L
Hb	7.4 g/dL	$\gamma$ -GTP	21 U/L
Plt	$25.2 \times 10^4$ / $\mu$ L	Amy	71 U/L
		BUN	67 mg/dL
		Cr	11.29 mg/dL
Coagulation		Na	136 mmol/L
PT	16.3 sec	K	3.9 mmol/L
PT-INR	1.3	Cl	99 mmol/L
APTT	50.5 sec	Ca	8.0 mg/dL
D-dimer	4.1 $\mu$ g/mL	BS	170 mg/dL
Tumor markers		Serology	
SCC	5.2 ng/mL	CRP	10.24 mg/dL
CYFRA	4.0 ng/mL		
CEA	4.6 ng/mL		
NSE	13.5 ng/mL		

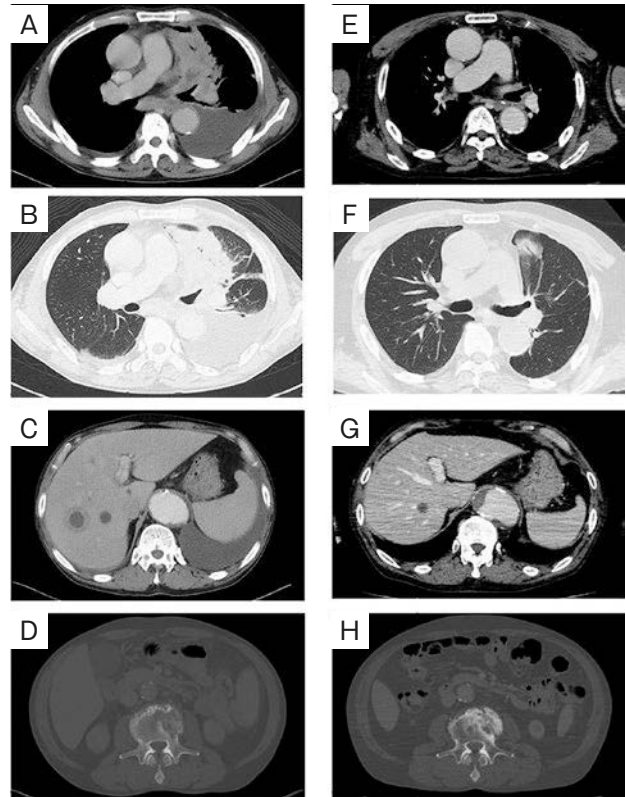


Fig. 1 Contrast-enhanced CT on admission (A-D) and 24 months after the start of pembrolizumab treatment (E-H). After pembrolizumab treatment, both the primary lesion in the left upper lobe and the lymph node and bone metastases diminished. Additionally, pleural effusion and liver metastasis almost disappeared.

性度の粘表皮癌の所見であった。Epidermal growth factor receptor (*EGFR*) 遺伝子変異および anaplastic lymphoma kinase (*ALK*) 遺伝子転座は陰性であったが、PD-L1 染色 (Fig. 2D) では tumor proportion score (TPS) は75%以上であった。

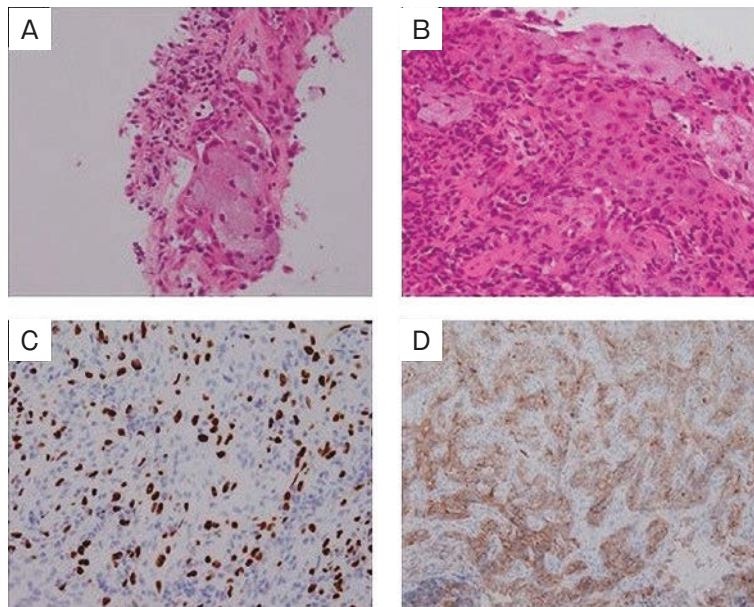
入院後経過：入院前より腰痛を自覚しており、入院時にCTを再検。2018年11月と比較し原発巣は増大し、新たに肝転移と胸腰椎転移を認め、T2bN2M1cで臨床病期IVBであった。第3病日より、維持透析を継続しつつ、ペムブロリズマブ200mgの投与を開始。第10病日より、除痛目的で第3腰椎に放射線療法を開始した。第24病日に2コース目のペムブロリズマブを投与。放射線療法終了後 (45Gy/15回)、第35病日に退院となった。

その後も外来にてペムブロリズマブ200mgの投与を3週間隔で継続。投与2ヶ月後でのCTでは原発巣、肝転移の縮小、胸水の減少を認めた。しかし、投与3ヶ月後に両側手足関節の左右対称性の疼痛が出現。リウマチ性の免疫関連有害事象 (immune-related adverse event: irAE) と診断し、プレドニゾロン (prednisolone: PSL) 10mg/日を開始。関節痛の症状は改善し、PSL 10mg以下であったためペムブロリズマブの投与も継続した。定期的なCT検査では再発は認めなかったものの、ペムブロリズマブ22コース目の投与後に心房細動を発症。本人の希望もありペムブロリズマブの投与は中止したが、その6ヶ月後 (治療開始24ヶ月後) の胸部～骨盤部造影CTでも原発巣とリンパ節は縮小し、胸水と肝転移は消

失、骨転移も硬化像を認めており、再発は認めていない (Fig. 1E~H)。一方でペムブロリズマブ中止後にPSLは漸減していたが、リウマチ性irAEの症状再燃によりPSL増量を余儀なくされている。

## 考 察

肺粘表皮癌は肺あるいは気管支に発生するもので非常に稀な腫瘍とされており、Turnbullら<sup>4)</sup>は肺癌症例5,500例中12例 (0.22%)、Leonardiら<sup>5)</sup>は4,250例中7例 (0.16%) が粘表皮癌であったと報告している。組織学的には粘液を細胞質に蓄えた粘液細胞と扁平上皮細胞、また両者の中間型の細胞を認める悪性腫瘍で、その形態により低悪性度と高悪性度に分類される<sup>1)</sup>。高悪性度粘表皮癌は主に充実性の構造が目立ち、粘液細胞は少なく、細胞異型、核分裂像、壊死像が目立つのが特徴であり、しばしば腺扁平上皮癌と類似した組織像を呈する<sup>1)</sup>。本症例では異型細胞の充実性増殖が主体であり、腺系細胞の一部は胞体内粘液産生像を認め、また免疫染色でのTTF-1発現は



**Fig. 2** Pathological examination. (A, B) Pathological findings from the transbronchial biopsy specimen showed a poorly differentiated carcinoma composed of mucus cells, epidermoid cells, and intermediate cells with cellular atypia and mitosis (hematoxylin-eosin stain). (C) Cancer cells were positive for p40. (D) The PD-L1 tumor proportion score was more than 75%.

陰性であることから腺扁平上皮癌と鑑別され<sup>6)</sup>、高悪性度粘表皮癌と診断した。Chinら<sup>7)</sup>の肺粘表皮癌15例の集計では高悪性度群5例の1年生存率は20%であり、非常に予後不良であると報告している。さらに同報告において、進行病期であるStage III, IVの7例の1年生存率は28.6%、2年生存率は0%と記されており、これは粘表皮癌の治療の第一選択が外科的切除であり、化学療法や放射線療法の有効性を示した報告が現時点ではきわめて限られているためと考えられる。

ペムプロリズマブはヒトPD-1に対するヒト化モノクローナル抗体であり、PD-1とそのリガンドであるPD-L1およびPD-L2の結合を阻害することで腫瘍特異的な細胞傷害性T細胞を活性化させ腫瘍増殖を抑制する。化学療法歴がなくEGFR遺伝子変異およびALK遺伝子転座を有さないPD-L1高発現の切除不能な進行・再発非小細胞肺癌患者において、ペムプロリズマブはプラチナ製剤併用療法と比較して無増悪生存期間、全生存期間、奏効率を有意に改善させたことから (KEYNOTE-024試験<sup>8)</sup>)、現在は治療の第一選択薬の一つとなっている。本症例は、維持透析中であり殺細胞性抗がん剤は使用しにくい状況であったこと、比較的若年でありperformance statusも保たれていたこと、PD-L1高発現のStage IVの非小細胞肺癌であり保険適用上は上述の対象患者と考えられたこと、本人の治療希望が強かったことより、ペムプロリズマブによる治療を開始した。結果、治療が奏効し、

治療開始から24ヶ月以上の長期生存が得られている。現在まで肺粘表皮癌におけるPD-L1発現を検討した報告はなく、その発現率は不明である。唾液腺原発の粘表皮癌21例においてPD-L1発現が検討されているが、TPSは0~35%の範囲にとどまっております<sup>9)</sup>、PD-L1発現は発生部位によって異なる可能性がある。一方、本症例ではペムプロリズマブ開始後に放射線療法を施行しており、放射線療法によるアプスコパル効果により腫瘍特異的な細胞傷害性T細胞が活性化し、免疫チェックポイント阻害剤との併用によりさらなる抗腫瘍効果が認められた可能性もある。本症例は肺粘表皮癌に対して免疫チェックポイント阻害剤を使用した初めての報告であるが、今後、肺粘表皮癌におけるPD-L1発現および免疫チェックポイント阻害剤の効果との関連性が検討され、他の非小細胞肺癌と同様にPD-L1高発現の症例における免疫チェックポイント阻害剤の有用性が示されることを期待する。

ペムプロリズマブはヒト化IgG4モノクローナル抗体である。IgGは高分子のため腎臓の糸球体膜は通過できず、透析でも分子量が大きいIgGは除去される可能性がきわめて低い。よってIgGを用いた抗体製剤は透析による用量調整は不要とされており、有害事象の増加も起こりにくいとされる<sup>2)</sup>。また、維持透析症例の末梢血T細胞に結合したペムプロリズマブの解析により、ペムプロリズマブの薬物動態が正常腎機能症例と同様であることが示されており、正常腎機能症例と同様の効果が期待できる<sup>3)</sup>。

したがって、本症例においてもペムプロリズマブは健常者と同様に200mgの3週間隔での投与を継続していた。

今回我々は、維持透析中であり殺細胞性抗がん剤が使用困難な進行期高悪性度肺粘表皮癌に対して、PD-L1高発現から1次治療としてペムプロリズマブを使用することで長期生存が得られている症例を報告した。殺細胞性抗がん剤や放射線療法の反応が乏しい本疾患において、今後のさらなる検討により免疫チェックポイント阻害剤が新たな治療の選択肢となることを期待する。

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) 山本信之, 他. 粘表皮癌. 工藤翔二編. 別冊日本臨牀 新領域別症候群シリーズNo.10 呼吸器症候群 (第2版) III. 大阪: 日本臨牀社. 2009; 71-3.
- 2) 矢澤克昭, 他. 維持透析中にペムプロリズマブを投与した進行非小細胞肺癌の2例. 日呼吸会誌 2018; 7: 306-10.
- 3) Osa A, et al. Monitoring antibody binding to T cells in a pembrolizumab-treated patient with lung adenocarcinoma on hemodialysis. *Thorac Cancer* 2019; 10: 2183-7.
- 4) Turnbull AD, et al. Mucoepidermoid tumors of bronchial glands. *Cancer* 1971; 28: 539-44.
- 5) Leonardi HK, et al. Tracheobronchial mucoepidermoid carcinoma. Clinicopathological features and results of treatment. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1978; 76: 431-8.
- 6) Borczuk AC. Uncommon types of lung carcinoma with mixed histology: sarcomatoid carcinoma, adenocarcinoma, and mucoepidermoid carcinoma. *Arch Pathol Lab Med* 2018; 142: 914-21.
- 7) Chin CH, et al. Prognostic factors of tracheobronchial mucoepidermoid carcinoma — 15 years experience. *Respirology* 2008; 13: 275-80.
- 8) Reck M, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2016; 375: 1823-33.
- 9) Witte HM, et al. Prognostic impact of PD-L1 expression in malignant salivary gland tumors as assessed by established scoring criteria: tumor proportion score (TPS), combined positivity score (CPS), and immune cell (IC) infiltrate. *Cancers (Basel)* 2020; 12: 873.

### Abstract

#### A case of high-grade lung mucoepidermoid carcinoma on hemodialysis successfully treated with pembrolizumab

Mitsuyoshi Utsugi, Shou Ohsawa and Akihiro Ono  
Department of Internal Medicine, Kiryu Kosei General Hospital

A 59-year-old man on hemodialysis was referred to our hospital with cough and chest pain, and a left upper lobe mass was detected on chest CT. He was diagnosed with Stage IVB high-grade lung mucoepidermoid carcinoma. PD-L1 evaluation was performed by immunohistochemistry and the PD-L1 tumor proportion score was more than 75%. Therefore, he received pembrolizumab as a first-line treatment, resulting in a partial response. He received a total of 22 courses of treatment, which were discontinued due to the onset of atrial fibrillation. He maintained a partial response for about 6 months after the cessation of treatment with pembrolizumab. Lung mucoepidermoid carcinoma is rare, and effective treatment has not yet been established for advanced-stage cases. This case suggests that pembrolizumab could be effective for the treatment of lung mucoepidermoid carcinoma with high PD-L1 expression.