

## ●症 例

## 肺原発悪性黒色腫に対してニボルマブ, イピリムマブ併用療法を行った1症例

角本 慎治<sup>a</sup> 高山 裕介<sup>a</sup> 岩本 康男<sup>b</sup>  
清家 廉<sup>a</sup> 三島 祥平<sup>a</sup> 庄田 浩康<sup>a</sup>

要旨：肺原発悪性黒色腫は非常に稀な疾患である。今回我々は、肺原発悪性黒色腫に対してニボルマブ (nivolumab), イピリムマブ (ipilimumab) 併用療法を行った1症例を経験したので報告する。症例は咳嗽を主訴に受診した69歳女性で、胸部造影CTで右肺下葉に腫瘤を認め、経気管支生検の病理所見と臨床所見から肺原発悪性黒色腫と診断した。ニボルマブ, イピリムマブ併用療法を開始したが4コース施行後に病勢進行 (progressive disease : PD) となり、診断から6ヶ月後に死亡した。

キーワード：肺原発悪性黒色腫, ニボルマブ, イピリムマブ, 免疫チェックポイント阻害薬

Primary pulmonary malignant melanoma, Nivolumab, Ipilimumab,  
Immune checkpoint inhibitor (ICI)

## 緒 言

肺原発悪性黒色腫は肺腫瘍全体の約0.01%と報告されており<sup>1)</sup>, 非常に稀である。皮膚原発の悪性黒色腫に対しては、分子標的薬や免疫チェックポイント阻害薬 (immune checkpoint inhibitor : ICI) が使用され、良好な治療成績が報告されている<sup>2)3)</sup> が、肺原発悪性黒色腫に対する治療法は確立されていない。本症例は肺原発悪性黒色腫と診断しニボルマブ (nivolumab), イピリムマブ (ipilimumab) 併用療法を施行したが、4コース終了時に病勢進行 (progressive disease : PD) となり、診断から約6ヶ月後に死亡した。肺原発悪性黒色腫に対してICI併用療法を行った症例は、我々が検索する限りでは報告がなく、貴重な症例と考えたため報告する。

## 症 例

患者：69歳, 女性。

主訴：咳嗽。

既往歴：気管支喘息。

喫煙歴：なし。

現病歴：20XX-1年10月, 咳嗽が続くため近医を受診

した。胸部単純X線写真で右下肺野に腫瘤影を認め、20XX年1月に当院を受診した。

初診時身体所見：身長153cm, 体重55kg, performance status (PS) 0, 体温36.7°C, 呼吸数16回/分, 血圧120/60mmHg, 心拍数60回/分・整, SpO<sub>2</sub> 96% (室内気)。右呼吸音は減弱。頸部リンパ節の腫脹はなく、全身の皮膚領域に腫瘤や瘢痕はなし。

初診時血液検査 (Table 1)：軽度のCRP増加を認めた。

胸部単純X線写真 (Fig. 1a)：右下肺野に径8cmの腫瘤影を認めた。

胸部造影CT (Fig. 1b)：右肺下葉に10.2×7.2cm大の不整形腫瘤を認め、腫瘤内は不均一な造影効果がみられた。

FDG-PET：右肺下葉の腫瘤に強いFDG集積 (SUVmax 15.6) を認めた。縦隔リンパ節, 腰椎椎体, 右坐骨, 左広背筋に淡いFDG集積 (SUVmax 4.8) を認めた。

臨床経過：気管支鏡検査では、右肺下葉底幹を閉塞するように褐色調の腫瘍を認め、同部位から生検を行った (Fig. 2)。病理組織では紡錘形の異型細胞の増殖を背景として、メラニン色素を多数認め、免疫組織染色でHMB-45 (+), S-100蛋白 (+), CK AE1/AE3 (-) であり、悪性黒色腫と診断した。肺原発悪性黒色腫に特徴的とされる junctional change (腫瘍細胞が気管支上皮基底側から上皮下へ浸潤する像) の所見は、腫瘍組織が大きいため確認できなかった。BRAF 遺伝子変異陰性, programmed cell death-ligand 1 tumor proportion score (PD-L1 TPS) <1% であり、悪性黒色腫の腫瘍マーカーである5-S-CDは74.7nmol/Lと上昇していた。皮膚に悪性黒色腫を疑う所見を認めず、肺原発悪性黒色腫 (リン

連絡先：角本 慎治

〒730-8518 広島県広島市中区基町7-33

<sup>a</sup> 広島市立広島市民病院呼吸器内科

<sup>b</sup> 同 腫瘍内科

(E-mail: skaku0829@gmail.com)

(Received 27 Aug 2021/Accepted 12 Jan 2022)

Table 1 Laboratory findings at the initial visit

Hematology		Biochemistry		Tumor markers	
WBC	7,000/ $\mu$ L	T-bil	0.3 mg/dL	CEA	1.2 ng/mL
Neu	4,039/ $\mu$ L	AST	22 U/L	CYFRA	1.7 ng/mL
Lym	1,876/ $\mu$ L	ALT	20 U/L	ProGRP	30.8 pg/mL
Mon	455/ $\mu$ L	LDH	282 U/L		
Eos	581/ $\mu$ L	ALP	321 U/L		
RBC	$4.28 \times 10^6$ / $\mu$ L	TP	7.1 g/dL		
Hb	11.5 g/dL	Alb	3.3 g/dL		
Plt	$264 \times 10^3$ / $\mu$ L	BUN	16 mg/dL		
		Cre	0.33 mg/dL		
		CRP	4.49 mg/dL		
		KL-6	197 U/mL		

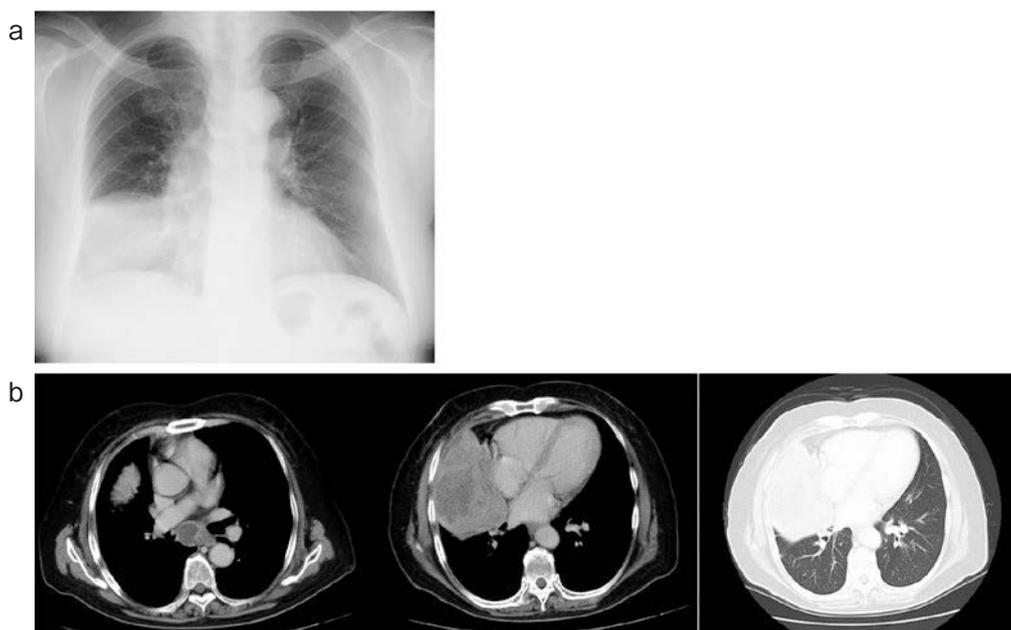


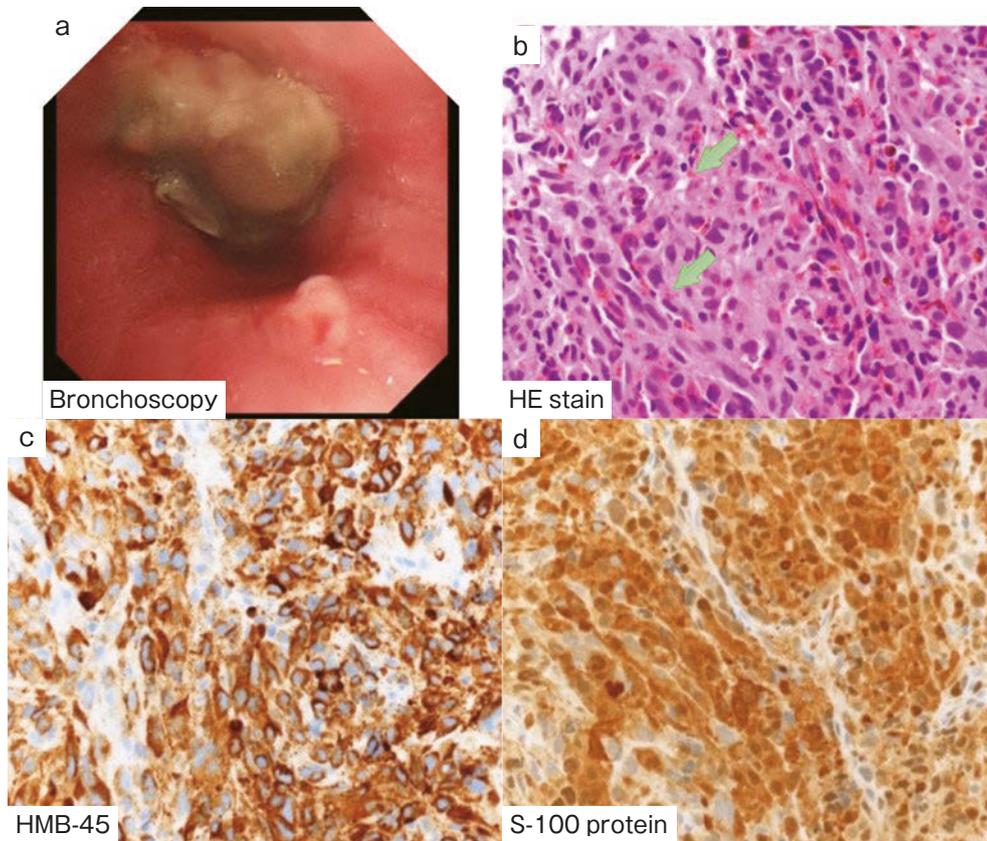
Fig. 1 Imaging findings before treatment. (a) Chest radiograph and (b) contrast-enhanced computed tomography (CT).

パ節転移、多発筋転移、骨転移)と診断し、20XX年3月からニボルマブ (80mg/body)、イピリムマブ (3mg/kg)を開始した (Fig. 3)。1コース投与後5日目にGrade 2の皮疹を生じたためプレドニゾロン (prednisolone) 30mg (0.5mg/kg)を開始したところ、皮疹は速やかに改善を認め、プレドニゾロンは合計21日間で漸減して中止した。2コース目以降は有害事象なく経過した。計4コース投与したが、4コース投与後の胸部単純CTでは腫瘍径は12.1×11.3cmまで増大し、リンパ節転移および筋転移巣も増大を認め、これらの検査結果からPDと判定した。この時点でのPSは1でありレジメンの変更を検討したが、従来の標準治療であるダカルバジン (dacarbazine)は期待できる奏効率が低く、またICIにより腫瘍の病勢制御は得られていないものの、ある程度腫瘍の進行を抑制で

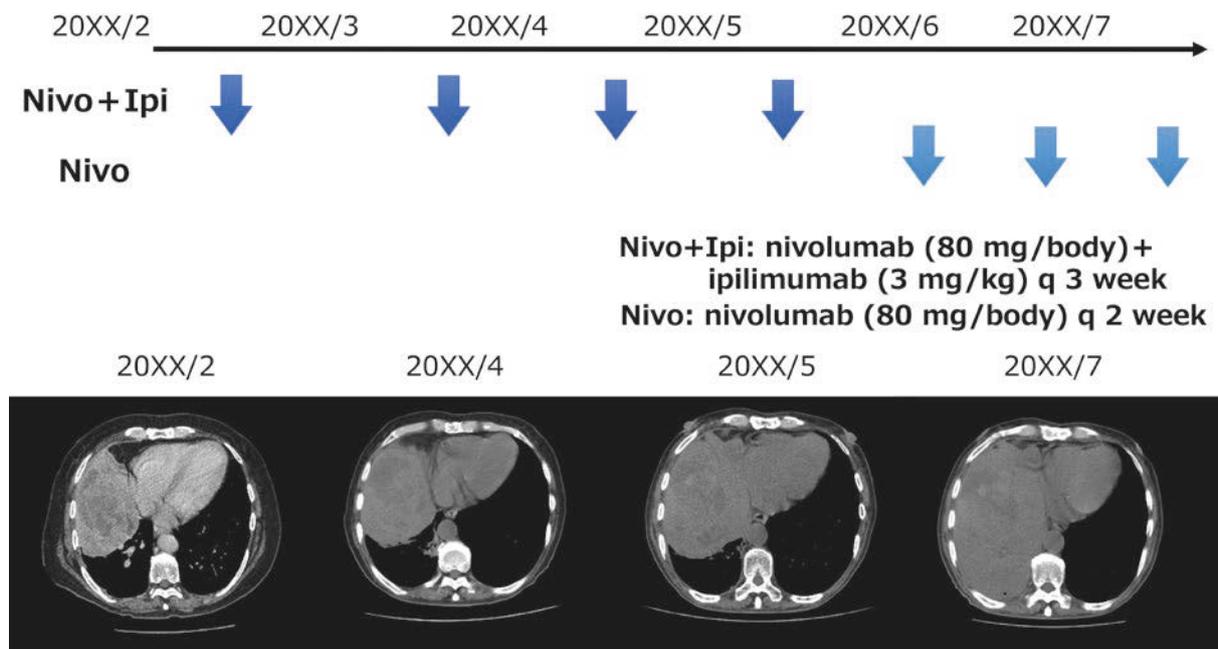
きている可能性もあると考え、患者本人と相談のうえでレジメンの変更は行わずにニボルマブの維持療法を行った。ニボルマブ (80mg/body)を2週ごとに投与したが、3コース目投与後に尿路感染症により化学療法継続困難となり、診断から約6ヶ月で死亡した。

## 考 察

悪性黒色腫はメラノサイトから発生する悪性腫瘍であり、通常、皮膚や口腔などの粘膜に発生する。肺原発悪性黒色腫は、肺腫瘍全体の約0.01%と非常に稀であり<sup>1)</sup>、その診断基準としてJensenらは以下の6項目を挙げている<sup>4)</sup>。①皮膚の腫瘍切除歴がない、②眼の腫瘍切除歴がない、③肺病変は単発性腫瘍である、④形態学的に原発性腫瘍として一致する、⑤他臓器に原発巣と考えられる病



**Fig. 2** Bronchoscopic finding and immunohistochemical findings. Bronchoscopy revealed a brown-colored mass obstructing the right lower lobe bronchus (a). Histologic findings of the tumor showing atypical spindle-shaped cells, epithelioid cells. Pigments, suspected to be melanin, were observed in the cells [b; hematoxylin-eosin (HE) stain,  $\times 40$ , arrows]. Immunohistochemical findings for HMB-45 (c,  $\times 40$ ) and S-100 protein (d,  $\times 40$ ) showing positive staining in the cytoplasm of the tumor cells.



**Fig. 3** Time course of changes in chest CT findings. We initiated treatment with nivolumab and ipilimumab. Subsequently, CT showed the tumor had increased in size, and after four courses of the therapy the disease progressed.

巢がない、⑥剖検で他に原発巣がない。本症例では肺原発悪性黒色腫の病理組織学的特徴とされる junctional changeは腫瘍組織が大きいため確認できなかったが、④および⑥を除く4項目を満たしており、肺原発悪性黒色腫と診断した。

肺原発悪性黒色腫は予後不良であるが、手術施行例では長期の無病生存期間が得られた例も報告されていることから、積極的な外科的切除が推奨されている<sup>5)</sup>。一方で切除不能例に対しては一定した治療法がなく、皮膚原発悪性黒色腫の治療に準じて化学療法が行われる場合が多いが、従来の化学療法は奏効率が低く、報告されている多くの症例は診断から1年以内で死亡している<sup>6)</sup>。

近年、悪性黒色腫に対してICIが使用可能となり、切除不能例に対する一次治療として、*BRAF*遺伝子変異陰性例ではICIが推奨されている<sup>7)</sup>。わが国では悪性黒色腫に対して抗programmed cell death receptor-1 (PD-1)抗体のニボルマブ、ペムプロリズマブ (pembrolizumab)、抗CTLA-4抗体のイピリムマブが承認されており、抗PD-1抗体単剤療法もしくはニボルマブとイピリムマブの併用療法が行われている。特にPD-L1 TPS 1%未満の患者では、ニボルマブ単剤での3年生存率が42%なのに対し、イピリムマブとの併用療法では54%と比較的良好であり、PD-L1 TPSが低い患者ではICIの併用療法が有効である可能性が示唆されている<sup>8)</sup>。また、皮膚原発以外の悪性黒色腫に対してもICIの有効性が報告されており、予後不良とされる粘膜原発悪性黒色腫においても、その全生存率は化学療法では8.8ヶ月であったのに対し、ICI治療では15.9ヶ月であった<sup>9)</sup>。肺原発悪性黒色腫についてはこれまでICIを使用した報告はないものの、その他の悪性黒色腫における使用経験からICIの治療効果が期待できると考えた。

本症例は根治切除不能の肺原発悪性黒色腫であり、PD-L1 TPSが1%未満であったためニボルマブ、イピリムマブ併用療法を施行したが、期待した治療効果が得られなかった。その理由として治療前の腫瘍径の大きさが影響した可能性がある。Josephらは悪性黒色腫に対するICIの単剤治療において、総腫瘍径が予後予測因子となることを報告している<sup>10)</sup>。また最近では、ニボルマブ、イピリムマブ併用療法においても完全奏効 (complete response : CR) が得られた病変の中央値は43mmであった一方で、CRが得られなかった病変の中央値は88mmと大きかったことも報告されており<sup>11)</sup>、悪性黒色腫におけるICI治療では、腫瘍径が重要な予後決定因子であることが示唆されている。

腫瘍径の大きな病変でICIの効果が減弱する機序については、いくつかの報告がある。Huangらは悪性黒色腫において、腫瘍量の多い症例では、末梢血中CD8陽性細

胞の増殖性が亢進し免疫応答が活性化された状態にあるが、一方でICIの効果は乏しいことを示し、免疫応答と腫瘍量のバランスが重要であることを報告している<sup>12)</sup>。またRajuらは腫瘍サイズが大きいほど腫瘍内の間質液圧が高くなることを報告している<sup>13)</sup>が、さらにSchaafらは間質液圧の上昇により腫瘍内の微小環境が低酸素となることを指摘し、これにより発現するhypoxia-inducible factor-1 (HIF-1)によって腫瘍への免疫応答が抑制されると報告している<sup>14)</sup>。このことから、悪性黒色腫に対してICIを検討する際には腫瘍径が予後に関与することを念頭におき、症例ごとにその有効性を検討する必要があると考える。

また、近年では癌ゲノム医療の普及にともない、標準治療が定まっていない希少癌や原発不明癌において遺伝子パネル検査を行うことで有効な治療が選択できる場合がある<sup>15)</sup>。本症例では自施設で遺伝子パネル検査を進めていく体制が整っていなかったため行えなかったが、遺伝子パネル検査を行うことができれば有効な治療を選択できた可能性もあると考えた。悪性黒色腫に対する有効な治療選択肢は少ないため、本症例のようにICIの治療効果が乏しいことが予測される場合には、早い段階から遺伝子パネル検査の提出を検討すべきであると考えた。

謝辞：貴重な症例をご紹介いただきました。はるた呼吸器クリニック 春田吉則先生に深謝いたします。

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) Wilson RW, et al. Primary melanoma of the lung: a clinicopathologic and immunohistochemical study of eight cases. *Am J Surg Pathol* 1997; 21: 1196-202.
- 2) Hauschild A, et al. Dabrafenib in *BRAF*-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet* 2012; 380: 358-65.
- 3) Robert C, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without *BRAF* mutation. *N Engl J Med* 2015; 372: 320-30.
- 4) Jensen OA, et al. Primary malignant melanoma of the lung. *Scand J Respir Dis* 1967; 48: 127-35.
- 5) Maeda R, et al. Primary malignant melanoma of the lung with rapid progression. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2009; 57: 671-4.
- 6) 田中洋子, 他. 肺原発悪性黒色腫の1例. *日呼外会誌* 2014; 28: 96-101.
- 7) 公益社団法人日本皮膚科学会・一般社団法人日本皮膚悪性腫瘍学会 皮膚悪性腫瘍診療ガイドライン改訂

- 委員会 (メラノーマ診療ガイドライングループ). 皮膚悪性腫瘍ガイドライン第3版 メラノーマ診療ガイドライン2019. 日皮会誌 2019 ; 129 : 1759-843.
- 8) Wolchok JD, et al. Overall survival with combined nivolumab and ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med* 2017; 377: 1345-56.
  - 9) Mignard C, et al. Efficacy of immunotherapy in patients with metastatic mucosal or uveal melanoma. *J Oncol* 2018; 2018: 1908065.
  - 10) Joseph RW, et al. Baseline tumor size is an independent prognostic factor for overall survival in patients with melanoma treated with pembrolizumab. *Clin Cancer Res* 2018; 24: 4960-7.
  - 11) Pires da Silva I, et al. Site-specific response patterns, pseudoprogression, and acquired resistance in patients with melanoma treated with ipilimumab combined with anti-PD-1 therapy. *Cancer* 2020; 126: 86-97.
  - 12) Huang AC, et al. T-cell invigoration to tumour burden ratio associated with anti-PD-1 response. *Nature* 2017; 545: 60-5.
  - 13) Raju B, et al. High interstitial fluid pressure in rat tongue cancer is related to increased lymph vessel area, tumor size, invasiveness and decreased body weight. *J Oral Pathol Med* 2008; 37: 137-44.
  - 14) Schaaf MB, et al. Defining the role of the tumor vasculature in antitumor immunity and immunotherapy. *Cell Death Dis* 2018; 9: 115.
  - 15) Sunami K, et al. Feasibility and utility of a panel testing for 114 cancer-associated genes in a clinical setting: a hospital-based study. *Cancer Sci* 2019; 110: 1480-90.

### Abstract

#### A case of primary pulmonary malignant melanoma treated with nivolumab plus ipilimumab

Shinji Kakumoto<sup>a</sup>, Yusuke Takayama<sup>a</sup>, Yasuo Iwamoto<sup>b</sup>,  
Ren Seike<sup>a</sup>, Shohei Mishima<sup>a</sup> and Hiroyasu Shoda<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Department of Respiratory Medicine, Hiroshima City Hiroshima Citizens Hospital

<sup>b</sup>Department of Oncology, Hiroshima City Hiroshima Citizens Hospital

A 69-year-old woman presented to our hospital with productive cough. Contrast-enhanced chest computed tomography showed a mass occupying the right lower lobe. Bronchoscopy showed a brown-colored mass obstructing the right lower lobe bronchus and the pathological findings revealed malignant melanoma. Further evaluation and immunohistochemical examination provided the definitive diagnosis of primary pulmonary malignant melanoma with metastasis to the mediastinal lymph nodes, muscles, and bones. She received four courses of combination chemotherapy with nivolumab and ipilimumab, followed by three cycles of maintenance chemotherapy with nivolumab. Despite the use of chemotherapy, the tumor increased in size, and she died of a urinary tract infection six months after diagnosis. Primary pulmonary malignant melanoma is a very rare disease and there is no established treatment. Here, we describe a case of primary pulmonary malignant melanoma treated with nivolumab plus ipilimumab.