

●症 例

Performance status 不良の肺扁平上皮癌にニボルマブが奏効した 1 例

神宮 大輔 矢島 剛洋 生方 智
庄司 淳 高橋 洋 渡辺 洋

要旨：症例は 74 歳，男性．肺扁平上皮癌，cT3N1M1a Stage IV，PLE，driver mutation なし．6 次治療終了時の performance status (PS) は 3 であったが，7 次治療でニボルマブを投与した．2 コース終了後に腫瘍は縮小し，PS は 1 まで改善した．PS 不良例に対するニボルマブの有効性は未確立で，安易な使用は厳に避けるべきであるが，自験例のように奏効例も存在する．PS 不良例におけるニボルマブの有効性に寄与している要素は未解明であり，さらなる臨床データの蓄積が必要である．

キーワード：ニボルマブ，肺非小細胞癌，PS 不良，免疫チェックポイント阻害薬，免疫療法
Nivolumab, Non-small cell lung cancer, Poor performance status, Immune-checkpoint-inhibitor, Immunotherapy

緒 言

ニボルマブ (nivolumab) は 2015 年 12 月に，肺非小細胞癌に適応症が拡大された．Performance status (PS) 良好例での有効性は証明されているが¹⁾²⁾，PS 不良例における臨床情報は不明である．今回，我々は PS 不良の肺扁平上皮癌にニボルマブ投与が奏効した 1 例を経験した．

症 例

患者：74 歳，男性．

主訴：全身倦怠感，呼吸困難感．

喫煙歴：ex-smoker，20 本/日×50 年．

PS：3．

併存症：前立腺癌（無治療経過観察中）．

現病歴：2013 年 8 月に当科で左上葉肺扁平上皮癌：cT3N1M1a Stage IV；PLE と診断された．カルボプラチン (carboplatin) + アルブミン懸濁型パクリタキセル (paclitaxel)，ドセタキセル (docetaxel)，ゲムシタビン (gemcitabine)，ビノレルビン (vinorelbine)，イリノテカン (irinotecan)，テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤 (tegafur-gimeracil-oteracil combina-

tion) による治療がこれまで実施されたが，全身状態の低下および腫瘍増大が認められた．上皮成長因子受容体 (epidermal growth factor receptor：EGFR) 遺伝子変異および echinoderm microtubule-associated protein-like 4-anaplastic lymphoma kinase (EML4-ALK) 融合遺伝子は陰性で，4 次治療 (ビノレルビン) 終了後の再生検体で Cancer Genome Screening Project for Individualized Medicine in Japan (SCRUM-Japan) を含め遺伝子検索を実施したが，治療対象となる driver mutation は認められなかった．

身体所見：意識清明．体重 42 kg (初診時比：-5 kg)，身長 161 cm，体温 36.7℃，血圧 122/73 mmHg，脈拍 82 回/min・整，経皮的動脈血酸素飽和度 (SpO₂) 98% (室内気)．診察室にはかろうじて独歩で入室した．左肺呼吸音聴取せず．その他，特記所見なし．

受診時画像所見 (図 1)：胸部 X 線写真では左肺野の透過性低下が認められた．胸部造影 CT では内部壊死を伴う左肺門部腫瘍の増大を認め，腫瘍より末梢側は無気肺となっていた．

入院時血液検査所見 (表 1)：炎症反応および腫瘍マーカーの増加，低アルブミン血症が認められた．

治療経過：原病の進行に伴い，易疲労感ならびに労作時呼吸困難感が顕著に認められ，日常生活の多くを椅子に座って過ごす状態であったことから，PS は 3 に該当した．しかし，意識清明で，日常生活動作は完全に自立していた．左肺原発巣の増大は認められたが，脳転移を含め新規転移巣は認められず，治療の障害となる併存症も確認されなかった．Best supportive care も含め，患者お

連絡先：神宮 大輔

〒985-8506 宮城県塩釜市錦町 16-5

宮城厚生協会坂総合病院呼吸器科

(E-mail: d.jinguuu@gmail.com)

(Received 4 Oct 2016/Accepted 19 Jun 2017)

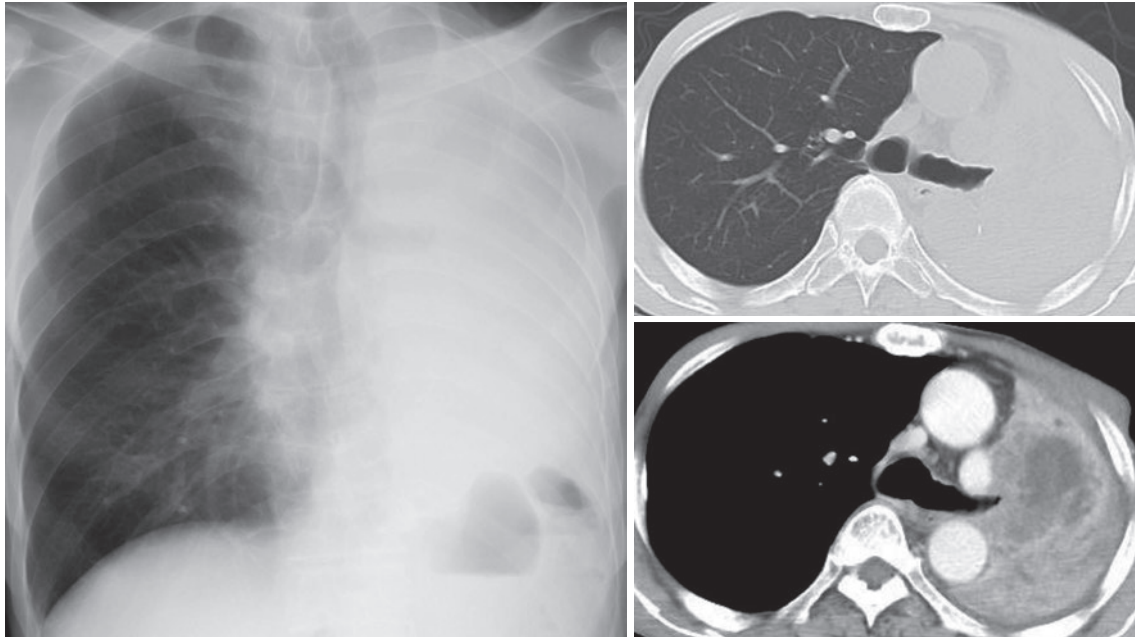


図1 ニボルマブ投与前画像所見. 胸部X線写真では左肺野の透過性低下が認められた. 胸部造影CTでは内部壊死を伴う左肺門部腫瘍の増大を認め, 腫瘍より末梢側は無気肺となっていた.

表1 治療前血液検査所見

生化学		血算	
CRP	9.36 mg/dl	WBC	9,000/ μ l
AST	16 U/L	Neut	74.8%
ALT	14 U/L	Lym	19.7%
ALP	318 U/L	Mon	3.9%
T-bil	0.4 mg/dl	Eos	1%
LDH	229 U/L	RBC	223×10^4 / μ l
Na	138 mEq/L	Hb	7.9 g/dl
K	3.9 mEq/L	Ht	24.7%
Cl	103 mEq/L	Plt	43.5×10^4 / μ l
Ca	8.3 mg/dl		
BUN	19.7 mg/dl	腫瘍マーカー	
Cr	0.66 mg/dl	CYFRA	16.8 ng/ml
Alb	2.5 g/dl		

よび家族と相談したところ, 患者からの強い治療希望があった. 度重なる科内検討の結果, PS不良な患者での有効性・安全性が確認されていないが, 重喫煙歴を有し, driver mutationのない扁平上皮癌であり, 既存報告からは奏効する可能性も否定できないことから, 患者および家族に病勢進行を止められない懸念や予期せぬ有害事象のリスクなどを再度説明のうえ, ニボルマブの投与を希望するか確認する方針に至った. 患者および家族に科内検討の結果を伝えたところ, ニボルマブ投与を強く希望し, 7次治療として2016年1月よりニボルマブを投与した.

ニボルマブ投与開始後7日目に肺炎球菌性気管支肺炎

を発症したが, 抗菌薬投与のみで速やかに改善した. そのほかの有害事象は認めず, ニボルマブ投与2コース目には, PS, 体重, 腫瘍マーカーの改善が確認された. 以降の経過は良好で, 8コース投与後にはPS 3→1, 体重42→49 kgと改善し, 炎症反応および腫瘍マーカーも低下した. 胸部X線写真で左肺透過性の改善が認められ, 造影CTで左肺門部に認められた腫瘍はほぼ消失したことが確認できたが, 左肺構造は破壊され嚢胞化していた(図2, 3). また, 4次治療終了後に実施した再生検時の組織でPD-L1 (SP263)[®]の染色を追加したが, 陰性であった(図4). 投与開始後6ヶ月を経過したが, 腫瘍再増大または新規病変の出現なくニボルマブ投与を継続している.

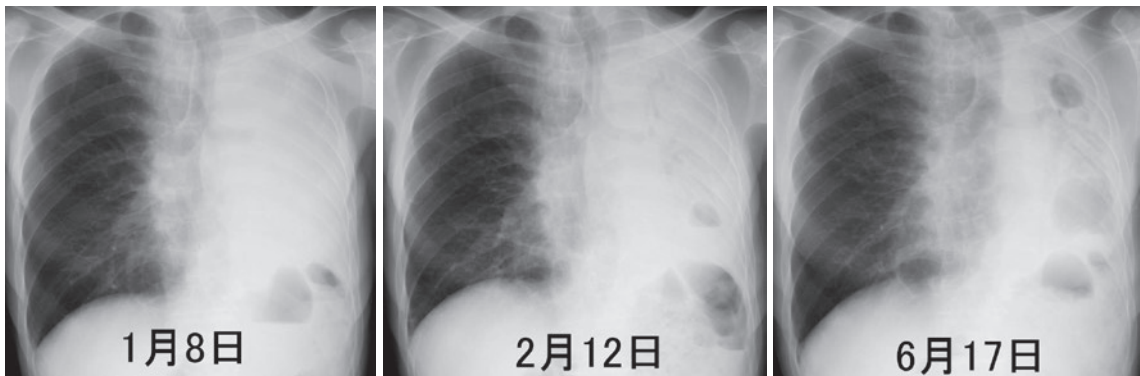
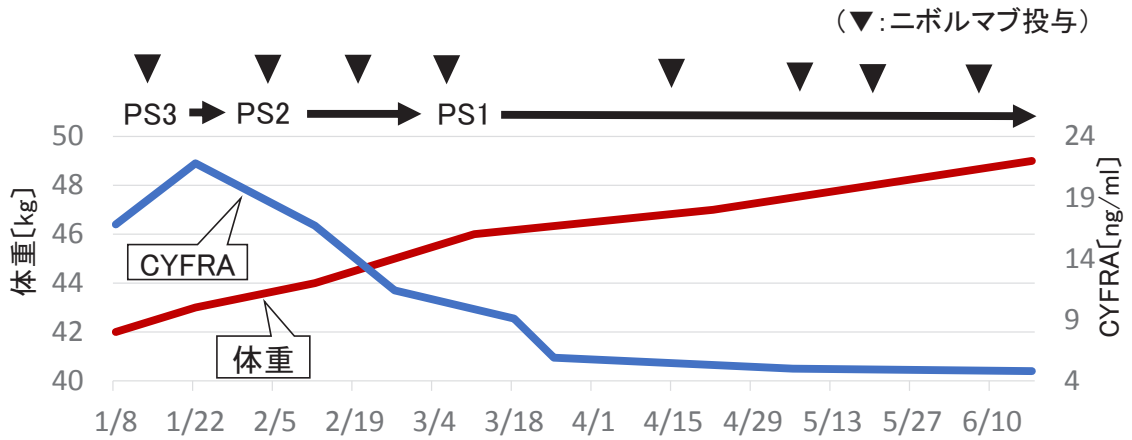


図2 ニボルマブ投与後の臨床経過。ニボルマブ投与後、PS、体重、腫瘍マーカーの順調な改善を確認した。胸部X線写真では左肺野の透過性の改善を確認した。

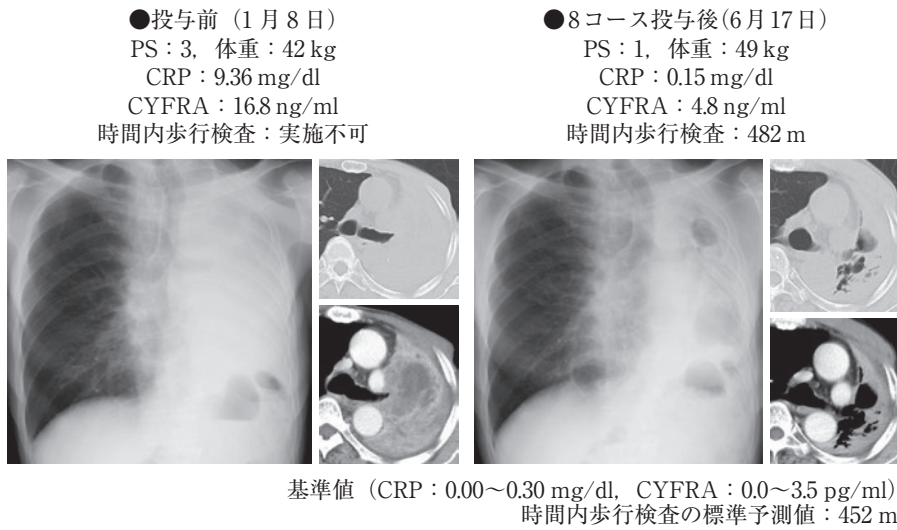


図3 ニボルマブ投与前および8コース投与後の比較。8コース投与後はPS、体重、炎症反応および腫瘍マーカー、時間内歩行検査の改善を確認した。胸部X線写真で左肺透過性は改善が認められ、造影CTで左肺門部に認められた腫瘍はほぼ消失したことが確認できたが、左肺構造は破壊され嚢胞化していた。

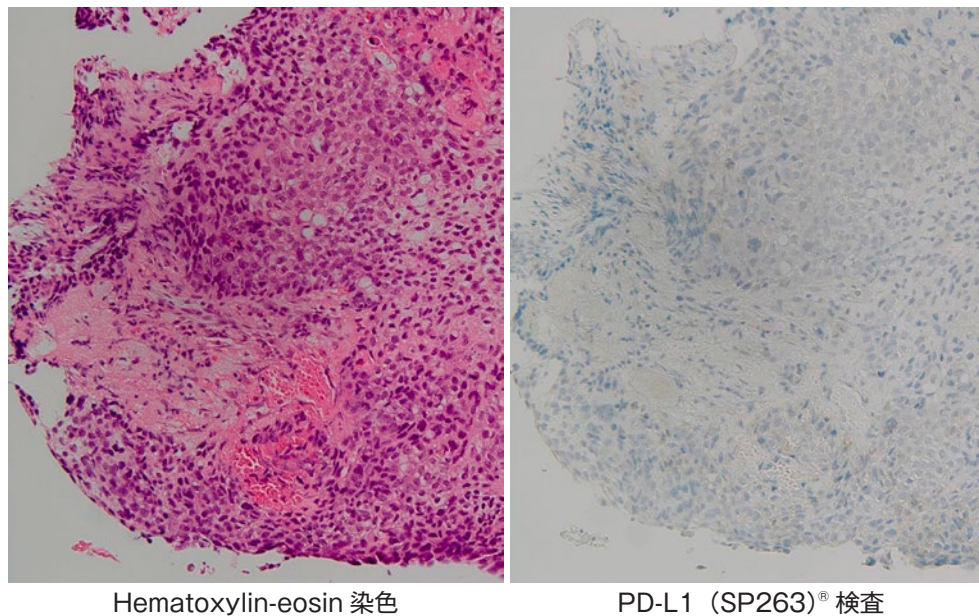


図4 再生検検体の病理組織所見. 4次治療終了後の再生検検体でPD-L1 (SP263)[®]検査を追加したが、陰性であった。

考 察

ニボルマブはがん免疫療法において、統計学的な有意差をもって抗腫瘍効果が確認された初めての治療薬である。肺癌においては、肺扁平上皮癌を対象としたCheckMate017¹⁾および肺非扁平上皮非小細胞癌を対象としたCheckMate057²⁾で既治療のIIIB/IV期におけるニボルマブのドセタキセルに対する優越性がそれぞれ示された。

CheckMate017¹⁾およびCheckMate057²⁾の、サブグループ別にまとめた全生存期間のハザード比のフォレストプロット図からは、75歳以上の高齢者や脳転移例、EGFR遺伝子変異陽性例では効果に乏しい可能性が示唆されているが、現時点では明確な症例選択の基準はない。また臨床試験は、IIIB/IV期において一次治療でプラチナ製剤併用化学療法を実施した全身状態良好例(PS:0~1)が対象であり、PSが2以上の症例における有効性および安全性は確立されていない。

一方、PS不良例における殺細胞性抗癌剤の投与は推奨されていないが、EGFR遺伝子変異陽性例の場合、PS不良例におけるエビデンスはゲフィチニブ (gefitinib) のみで劇的な治療効果が示されている³⁾⁴⁾。また、ALK肺癌ではPS不良例に対するアレクチニブ (alectinib) の有用性が証明された⁵⁾。

しかし、ニボルマブを含む免疫チェックポイント阻害薬に関するPS不良例のエビデンスは未確立である。癌細胞におけるPD-L1の発現状況が治療効果を予測するバイオマーカーとして有効である可能性が示唆されてい

るが、癌細胞におけるPD-L1の発現頻度は抗体試薬間の反応性や推奨される評価基準やその評価の再現性に大きな差異があることが報告されており⁶⁾、現時点では効果予測因子として不十分とされる。自験例でもPD-L1 (SP263)[®]発現は陰性であった。

一方、腫瘍組織中の遺伝子変異量を示すmutation burdenが治療予測因子になる可能性が示唆されている⁷⁾⁸⁾。Mutation burdenは喫煙歴・扁平上皮癌などの臨床情報に相関する可能性がある。自験例もdriver mutationを認めず、重喫煙歴を有する扁平上皮癌であることから、mutation burdenが高値だった可能性も考えられる。

我が国での後方視的な症例解析 (n=32)⁹⁾では、PS不良例 (PS 3) に対して、6例がニボルマブを投与された。そのいずれも病状悪化により治療が継続できなかった。PS不良例の詳細な臨床情報は未記載であったが、治療中断例となった12例のうち9例は腺癌で、扁平上皮癌は1例のみであったことから、PS不良例の大部分は非扁平上皮癌であったと考えられる。自験例のようにPS不良な扁平上皮癌に関しては免疫チェックポイント阻害薬の有効性が期待できる可能性がある。

PS不良な患者におけるニボルマブの有効性および安全性は確立しておらず、安易な使用は厳に避けるべきである。しかし、自験例のように奏効する症例も存在することから、今後のさらなる症例集積や臨床試験によりニボルマブ奏効例の臨床像が解明され、有効なバイオマーカーが開発されることが望まれる。

PS不良の肺扁平上皮癌にニボルマブ投与が奏効した1

例を経験した。PS不良な患者におけるニボルマブの有効性および安全性は確立していないが、PS不良例においてもニボルマブの奏効する例があることから、さらなる症例集積と有効なバイオマーカーの開発に伴うエビデンスの確立が期待される。

謝辞：今回の報告に際し、病理学的見地からご指導いただきました当院病理科 伊東干城先生、宮城県立がんセンター病理診断科 佐藤郁郎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特に申告なし。

引用文献

- 1) Brahmer J, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2015; 373: 123-35.
- 2) Borghaei H, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2015; 373: 1627-39.
- 3) Inoue A, et al. First-line gefitinib for patients with advanced non-small-cell lung cancer harboring epidermal growth factor receptor mutations without indication for chemotherapy. *J Clin Oncol* 2009; 27: 1394-400.
- 4) Langer CJ. The "lazarus response" in treatment-naïve, poor performance status patients with non-small-cell lung cancer and epidermal growth factor receptor mutation. *J Clin Oncol* 2009; 27: 1350-54.
- 5) Iwama E, et al. Alectinib for Patients with *ALK* Rearrangement-Positive Non-Small Cell lung Cancer and a Poor Performance Status (Lung Oncology Group in Kyushu 1401). *J Thorac Oncol* 2017; 12: 1161-6.
- 6) Kerr KM, et al. Programmed Death-Ligand 1 Immunohistochemistry in Lung Cancer: In what state is this art? *J Thorac Oncol* 2015; 10: 985-9.
- 7) David RS, et al. Total mutation burden (TMB) in lung cancer (LC) and relationship with response to PD1/PDL1 targeted therapies. *J Clin Oncol* 2016; 36 (Suppl): abstr 9017.
- 8) Le DT, et al. PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. *N Engl J Med* 2015; 372: 2509-20.
- 9) Kanai O, et al. Severe exacerbation or manifestation of primary disease related to nivolumab in non-small-cell lung cancer patients with poor performance status or brain metastases. *Ann Oncol* 2016; 27: 1354-6.

Abstract

Response to nivolumab in a patient with squamous cell lung cancer and poor performance status

Daisuke Jingu, Takehiro Yajima, Satoshi Ubukata,
Makoto Shoji, Hiroshi Takahashi and Hiroshi Watanabe
Department of Respiratory Medicine, Saka General Hospital

A 74-year-old man with mutation-negative squamous cell lung carcinoma and carcinomatous pleuritis received chemotherapy at our hospital. At the end of the sixth-line therapy, his performance status (PS) was 3. After two cycles of nivolumab as seventh-line therapy, his PS improved to 1 and the tumor size was significantly reduced. Some patients with poor PS are sensitive to nivolumab, but the factors conferring sensitivity in these patients have still to be determined. Therefore, it is important to accumulate and study additional clinical data.