

●症 例

維持透析中にペムブロリズマブを投与した進行非小細胞肺癌の2例

矢澤 克昭^a 土井 将史^b 居倉 宏樹^b
 藤井 真弓^b 塚田 義一^b

要旨：症例1は70歳男性。維持透析導入時の胸部単純X線写真で右上肺野に異常陰影を指摘。肺扁平上皮癌，臨床病期ⅢB期。PD-L1発現TPS 50～60%でありペムブロリズマブ (pembrolizumab) を投与。PDになる10回まで有害事象は認めなかった。症例2は79歳男性。維持透析中。胸部単純X線写真で右中肺野に腫瘤影を指摘。肺腺癌，臨床病期ⅢA期。PD-L1発現TPS 50～74%でありペムブロリズマブを投与。脳梗塞発症のため治療終了。ペムブロリズマブは維持透析患者に発症した非小細胞肺癌に対する治療の選択肢になりうると考えた。

キーワード：慢性腎臓病，維持透析，非小細胞肺癌，抗PD-1抗体，ペムブロリズマブ
 Chronic kidney disease, Hemodialysis, Non-small cell lung cancer,
 Anti PD-1 antibody, Pembrolizumab

緒 言

ペムブロリズマブ (pembrolizumab) はprogrammed cell death-1 ligand-1 (PD-L1) 陽性の切除不能な進行・再発非小細胞肺癌に対して用いられる抗programmed cell death receptor-1 (PD-1) モノクローナル抗体である。一般的に生物学的製剤は腎機能障害で投与量調節が不要とされているが，維持透析患者に対しての投与量および安全性についてはデータがない。草加市立病院 (当院) で維持透析中の非小細胞肺癌患者2例に対して1次治療としてペムブロリズマブを投与した。維持透析中の非小細胞肺癌患者に対してペムブロリズマブ投与は治療の選択肢になりうると考え報告する。

症 例

【症例1】

患者：70歳，男性。

主訴：なし。

既往歴：2型糖尿病，腎硬化症，冠攣縮性狭心症，鼠径ヘルニア。

喫煙歴：20本/日×49年間。

現病歴：3年前から糖尿病性腎症と腎硬化症を基礎疾患とした慢性腎臓病で通院。維持透析導入の方針となり20XX年3月に腎臓内科入院。入院時の胸部単純X線写真で右上肺野に結節影を認め精査目的に当科紹介。超音波気管支鏡下針生検を行い肺扁平上皮癌cT1bN3M0 StageⅢBと診断。Epidermal growth factor receptor (EGFR) 遺伝子変異陰性，anaplastic lymphoma kinase (ALK) iScore 1，PD-L1染色強陽性 (tumor proportion score：TPS 50～60%) であった。1次治療としてペムブロリズマブを投与することとし，治療目的に入院となった。

入院時現症：身長159.1cm，体重68.2kg，体温36.8℃，血圧127/61mmHg，脈拍66/min・整，経皮的動脈血酸素飽和度 (SpO₂) 98% (室内気)，眼瞼結膜に貧血なし，眼球結膜に黄染なし。呼吸音清，心雑音なし。腹部に異常所見なし。下腿浮腫なし。自己免疫疾患を疑う所見なし。

入院時検査所見 (表1)：BUN，Cr，CEA，CYFRA高値，抗核抗体上昇を認めた。

入院時画像所見：胸部単純X線写真。右中肺野結節影と右肺門部リンパ節腫脹を認めた。胸部造影CT (図1A，B) 右S³に18mm大の小結節，縦隔リンパ節腫脹を認めた。

入院後経過：第2病日に透析を行った。第3病日にペムブロリズマブ200mg/bodyを投与した。Infusion reactionなど急性期有害事象は認めなかった。第4病日に透析を行い退院とした。以降他院にて火・木・土で維持透析を行いつつ，3週に1回ペムブロリズマブ投与を継続した。投与に際し減量は行わなかった。3ヶ月後の胸部単

連絡先：矢澤 克昭

〒198-0042 東京都青梅市東青梅4-16-5

^a 青梅市立総合病院呼吸器内科

^b 草加市立病院呼吸器内科

(E-mail: kat_arrow@yahoo.co.jp)

(Received 22 Feb 2018/Accepted 12 Jun 2018)

表1 入院時検査所見 (症例1)

Hematology		Biochemistry	
WBC	5,500/ μ L	T-Bil	0.3mg/dL
Neutro	61.1%	AST	17U/L
Lympho	24.9%	ALT	20U/L
Mono	10.9%	LDH	239U/L
Eosino	2.1%	Alb	3.6g/dL
Baso	1.0%	CPK	42U/L
RBC	378×10^6 / μ L	BUN	31.8mg/dL
Hb	11.5g/dL	Cr	5.28mg/dL
Ht	35.7%	Na	139mmol/L
Plt	15.3×10^4 / μ L	K	4.4mmol/L
		Cl	105mmol/L
Coagulation		Serology	
PT-INR	1.22	CRP	1.72mg/dL
APTT	30.2sec	ANA	1,280
D-Dimer	2.2 μ g/mL	FreeT3	2.16pg/mL
		FreeT4	0.98ng/dL
		TSH	2.59 μ IU/mL
Tumor markers			
SCC	2.6ng/mL		
CYFRA	54.1ng/mL		
CEA	21.0ng/mL		

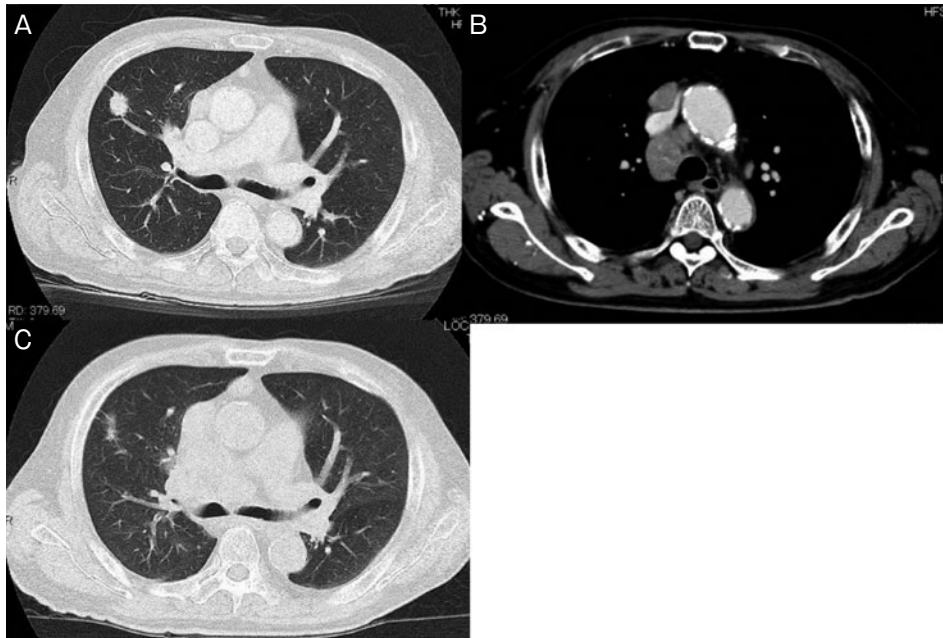


図1 胸部造影CT (症例1). (A, B) 入院時. 右S³に18mm大の小結節, 縦隔リンパ節腫脹を認めた. (C) 6回目投与時. 原発巣の著明な縮小を認めた.

純CT (図1C) にて最良治療効果はpartial response (PR) であった. Progressive disease (PD) となるまで計10回投与したが有害事象は発生せず経過した. 治療前の血液検査で抗核抗体の上昇がみられたが, 身体所見上膠原病を疑う所見なく, 加齢による上昇と考えた.

【症例2】

患者: 79歳, 男性.

主訴: なし.

既往歴: 2型糖尿病, 慢性腎臓病, 高血圧症, 脂質異常症, 脳梗塞.

喫煙歴: 10本/日×69年間.

表2 入院時検査所見 (症例2)

Hematology		Biochemistry	
WBC	5,000/ μ L	T-Bil	0.4 mg/dL
Neutro	57.8%	AST	27 U/L
Lympho	22.7%	ALT	10 U/L
Mono	12.5%	LDH	407 U/L
Eosino	6.4%	Alb	4.2 g/dL
Baso	0.6%	CPK	112 U/L
RBC	281×10^6 / μ L	BUN	40.7 mg/dL
Hb	10.7 g/dL	Cr	6.94 mg/dL
Ht	32.5%	Na	140 mmol/L
Plt	10.0×10^4 / μ L	K	4.7 mmol/L
		Cl	104 mmol/L
Coagulation		Serology	
PT-INR	1.04	CRP	1.35 mg/dL
APTT	23.7 sec	ANA	<40
D-Dimer	22.7 μ g/mL	FreeT3	2.13 pg/mL
		FreeT4	0.84 ng/dL
		TSH	0.89 μ IU/mL
Tumor markers			
SCC	4.0 ng/mL		
CYFRA	39.9 ng/mL		
CEA	5.8 ng/mL		

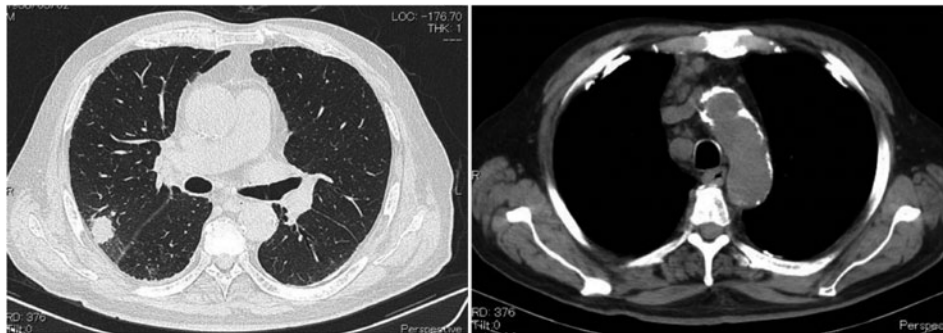


図2 入院時胸部単純CT (症例2). 右S²に22mm大の小結節, 縦隔および右肺門部リンパ節腫脹を認めた.

現病歴: 2型糖尿病による糖尿病性腎症を基礎疾患とした慢性腎臓病で近医にて維持透析を施行中. 20YY年6月に施行された胸部単純X線写真で右中肺野に結節影を認め精査目的に当科を紹介された. 超音波気管支鏡下針生検を行い肺腺癌cT1cN2M0 Stage III Aと診断. EGFR遺伝子変異陰性, ALK iScore 0, PD-L1強陽性 (TPS 50~74%)であった. 1次治療としてペムプロリズマブを投与することとし, 治療目的に入院となった.

入院時現症: 身長161.4cm, 体重67kg, 体温37.2°C, 血圧118/55mmHg, 脈拍98/min・整, 経皮的動脈血酸素飽和度 (SpO₂) 95% (室内気). 眼瞼結膜に貧血なし, 眼球結膜に黄染なし. 呼吸音清, 心雑音なし. 腹部に異常所見なし. 下腿浮腫なし. 自己免疫疾患を疑う所見なし.

入院時検査所見 (表2): BUN, Cr, CEA, CYFRA高

値を認めた.

入院時画像所見: 胸部単純X線写真では右中肺野結節影と右肺門部リンパ節腫脹を認めた. 胸部単純CT (図2)では右S²に22mm大の小結節, 縦隔および右肺門部リンパ節腫脹を認めた. 頭部MRIでは右小脳下部と右前頭葉上外側に亜急性梗塞が散在していたが, 明らかな脳転移は認めなかった.

入院後経過: 第2病日にペムプロリズマブ200mg/bodyを投与した. Infusion reactionなど急性期有害事象は認められなかった. 第3病日に透析を行い退院. 以降外来でペムプロリズマブ投与を継続する予定とした. 初回投与から9日後に脳梗塞を発症し治療終了となった.

考 察

ペムブロリズマブはヒトPD-1に対するヒト化IgG4モノクローナル抗体である。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。

IgGは細胞内での異化作用や液相もしくはレセプターを介したエンドサイトーシスによって体内から除去される。高分子のため腎臓の糸球体膜は通過できないと考えられる¹⁾。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と考えられる。よってIgGを用いた抗体薬は腎機能障害や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。

ペムブロリズマブのクリアランスには推定糸球体濾過量が影響するとされているが、その影響の程度は小さく臨床問題とならない²⁾。人工透析患者については検討されていない。しかし、同程度の分子量を持つ一般的なIgGやその他の抗体薬と同じような動態を示すと考えられるため、用量調整や投与のタイミング・有害事象の増加について考慮不要と考えられる。当院症例では透析前後での血中ペムブロリズマブ濃度測定が施行できず、透析による薬物除去の有無について検討できなかった。またリンパ球は透析で除去されないため、ペムブロリズマブの結合したリンパ球が透析により減少し臨床的な抗腫瘍効果が減弱する可能性は低いと考えられる。

これまで維持透析中の進行非小細胞肺癌患者に対してさまざまな治療が検討されてきた。カルボプラチン (carboplatin: CBDCA) とエトポシド (etoposide: VP-16) などで治療を行われた報告はあるが、いずれの報告でも薬剤投与直後に透析が行われており、投与が煩雑である^{3)~5)}。シスプラチン (cisplatin) は透析患者で血中蛋白結合率が低下するため遊離型シスプラチンの比率が上がると毒性が増強することが懸念される。透析患者に対する抗癌剤投与に際して72%の患者が用量調整を要したとの報告もある⁶⁾。ゲフィチニブ (gefitinib)、エルロチニブ (erlotinib)、クリゾチニブ (crizotinib) といったチロシンキナーゼ阻害薬は減量不要で使用可能だが、対象症例に限られる。ペムブロリズマブは薬剤除去を目的とした透析や用量調整は不要と考えられるため、日常診療において施行しやすいと考えられる。

ペムブロリズマブと同じ抗PD-1抗体薬にニボルマブ (nivolumab) がある。薬物動態はペムブロリズマブと同様と考えられる。非小細胞肺癌ではないが、悪性黒色腫や腎細胞癌を発症した透析中の患者に対してニボルマブが投与された報告は散見される。いずれにおいても有害事象なく安全に投与可能であったと報告されている^{7)~9)}。

今回2例の透析中の非小細胞肺癌患者に対しペムブロリズマブを投与した。2例とも投与直後の急性期有害事象は認めなかった。1例は10回にわたり有害事象を認めず安全に投与することが可能であった。1例は投与9日後に脳梗塞を発症した。抗PD-1抗体による静脈血栓症の副作用報告はあるが脳梗塞の報告は検索範囲内では認めなかった。しかし脳梗塞発症とペムブロリズマブ投与、あるいは維持透析中であることとの因果関係は否定しきれない。これまで治療が困難なことが多かった維持透析患者に対する治療の選択肢の一つとして期待できる可能性があり、治療効果や安全性について今後症例の蓄積が必要と考えられる。

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) Wang W, et al. Monoclonal antibody pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Clin Pharmacol Ther* 2008; 84: 548-58.
- 2) キイトルーダ®申請資料. MSD株式会社, 2016.
- 3) Inoue A, et al. Pharmacokinetic analysis of combination chemotherapy with carboplatin and etoposide in small-cell lung cancer patients undergoing hemodialysis. *Ann Oncol* 2004; 15: 51-4.
- 4) Yanagawa H, et al. Carboplatin-based chemotherapy in patients undergoing hemodialysis. *Anticancer Res* 1996; 16: 533-5.
- 5) Oguri T, et al. Pharmacokinetic analysis of carboplatin in patients with cancer who are undergoing hemodialysis. *Cancer Chemother Pharmacol* 2010; 66: 813-7.
- 6) Janus N, et al. Management of anticancer treatment in patients under chronic dialysis: results of the multicentric CANDY (CANcer and DialYsis) study. *Ann Oncol* 2013; 24: 501-7.
- 7) Carlo MI, et al. Response to nivolumab in a patient with metastatic clear cell renal cell carcinoma and end-stage renal disease on dialysis. *Eur Urol* 2016; 70: 1082-3.
- 8) Tabei T, et al. Successful treatment of metastatic clear cell carcinoma with nivolumab in a patient receiving dialysis treatment. *Int J Urol* 2017; 24: 708-10.
- 9) Chang R, et al. Safety and efficacy of pembrolizumab in a patient with advanced melanoma on haemodialysis. *BMJ Case Rep* 2016; bcr2016216426.

Abstract**Two cases of advanced non-small cell lung cancer on hemodialysis treated with pembrolizumab**

Katsuaki Yazawa^a, Masahumi Doi^b, Hiroki Ikura^b,
Mayumi Fujii^b and Yoshikazu Tsukada^b

^aDepartment of Pulmonary Medicine, Ome Municipal General Hospital

^bDepartment of Pulmonary Medicine, Soka Municipal Hospital

Case 1: A 70-year-old male with end-stage renal disease (ESRD) on hemodialysis was referred to our hospital with abnormal right upper lobe shadowing on chest X-ray. He was diagnosed with stage IIIB squamous cell carcinoma (tumor proportion score: 50%-60%). Pembrolizumab was administered ten times and tolerated. Case 2: A 79-year-old male with ESRD on hemodialysis was referred to our hospital with abnormal right middle lobe shadowing on chest X-ray. He was diagnosed with stage IIIA adenocarcinoma (tumor proportion score: 50%-74%). Pembrolizumab was administered. A cerebral infarction occurred after a few days and pembrolizumab was withdrawn. Pembrolizumab can be considered as a treatment option in non-small cell lung cancer patients with ESRD on hemodialysis.