

## ●症 例

## ペムブロリズマブが奏効した全身状態不良の高齢者肺腺癌の1例

上田 宰<sup>a</sup> 新屋 智之<sup>a</sup> 内田 由佳<sup>a</sup>  
木村 英晴<sup>b</sup> 笠原 寿郎<sup>b</sup> 北 俊之<sup>a</sup>

要旨：症例は86歳，女性．骨転移による癌性疼痛で入院し，肺腺癌，cT2bN1M1c (OSS)，stage IVB，ドライバー遺伝子変異なし，PD-L1発現率90～100%と診断された．Performance status (PS)は3であったが，強い治療希望があり，骨転移巣への姑息的照射後にペムブロリズマブ (pembrolizumab) を5サイクル実施した．部分奏効を得て，癌性疼痛は消失した．PS不良患者のペムブロリズマブ奏効例は貴重であり，治療機会を逸さないために治療対象を選別するためのバイオマーカーの確立が望まれる．

キーワード：ペムブロリズマブ，肺腺癌，Performance status (PS) 不良，PD-L1高発現  
Pembrolizumab, Lung adenocarcinoma, Poor performance status (PS), High PD-L1 expression

## 緒 言

Performance status (PS) 不良の高齢者肺癌に対する治療戦略の確立は重要な課題である．KEYNOTE-024試験<sup>1)</sup>では65歳以上の集団でのペムブロリズマブ (pembrolizumab) の有効性は確認されたが，unfitな高齢患者に対するペムブロリズマブの有効性と安全性は未だ不明である．我々は1次治療としてのペムブロリズマブが奏効したPS不良の高齢者肺腺癌の1例を経験したため報告する．

## 症 例

患者：86歳，女性．

主訴：左腰痛，左股関節痛．

既往歴：特記事項なし．

家族歴：特記事項なし．

生活歴：喫煙歴なし，飲酒歴なし．

現病歴：20XX年7月より左腰痛と左股関節痛を自覚し，近医整形外科を受診した．骨盤CTで左腸骨の溶骨性変化を認め，胸部単純X線写真では左肺門部に腫瘤影を認めた．そのため，肺癌とその骨転移が疑われ，8月31日当科に紹介入院となった．入院時のPSは3であった．

入院時現症：身長155cm，体重44kg，体温36.6℃，血圧142/84mmHg，脈拍81回/min・整，SpO<sub>2</sub>96%（室内気）．胸部聴診上は副雑音を聴取しなかった．左腰痛と左股関節痛のために歩行や自力での車椅子移乗は困難であった．

入院時血液検査所見：白血球数は9,100/μL，CRPは3.2mg/dL，LDHは296U/Lと軽度上昇を認めた．好中球/リンパ球比（neutrophil-to-lymphocyte ratio：NLR）は2.91であった．腫瘍マーカーは，CEAは2.8ng/mLと正常範囲であり，CYFRAが3.8ng/mLと軽度上昇を認めた．

胸部単純X線所見（図1A）：左肺門部に4cm大の腫瘤影を認めた．

胸部～骨盤単純CT所見（図1B～D）：左肺上葉根部と左葉気管支間（#11L）リンパ節とが一塊となった4cm大の腫瘤影と舌起始部の内腔狭窄を認めた．また，右第5肋骨に転移による腫瘤形成，左腸骨には溶骨性変化と病的骨折を認めた．肝や副腎には転移巣は認めなかった．

入院後経過：左腸骨転移と病的骨折のために強い癌性疼痛をきたしており，歩行困難かつ車椅子移乗も全介助の状態であった．整形外科医の診察結果では，骨転移巣が広範囲のため手術は困難で外固定も無効と判断された．そのため，入院時より疼痛緩和目的の薬物療法として，ロキソプロフェン (loxoprofen) 180mg/日，オキシコドン (oxycodone) 20mg/日，プレガバリン (pregabalin) 75mg/日の内服およびデノスマブ (denosumab) 120mgを4週ごとに皮下注を開始した．左腸骨の骨転移巣に対しては，9月7日から9月21日まで合計30Gyの姑息的照射を実施した．姑息的照射と並行して全身stagingを

連絡先：新屋 智之

〒920-8650 石川県金沢市下石引町1-1

<sup>a</sup> 国立病院機構金沢医療センター呼吸器内科

<sup>b</sup> 金沢大学附属病院呼吸器内科

(E-mail: komatsu\_alone@yahoo.co.jp)

(Received 9 Aug 2018/Accepted 30 Oct 2018)

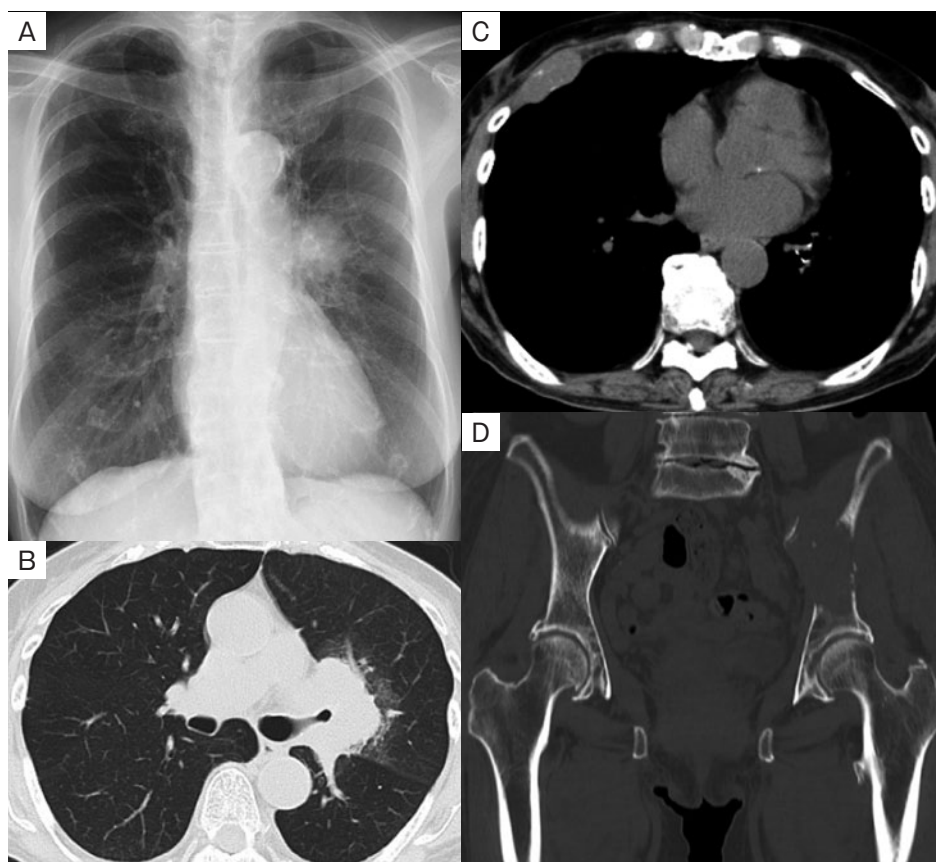


図1 入院時画像所見。(A) 胸部単純X線写真では、左肺門部に腫瘤影を認めた。(B~D) 胸部~骨盤単純CTでは、左肺上葉根部と左葉気管支間(#11L)リンパ節とが一塊となった4cm大の腫瘤影と舌支起始部の内腔狭窄を認めた。右第5肋骨に転移による腫瘤形成と左腸骨には溶骨性変化と病的骨折を認めた。

行ったが、骨シンチグラフィではCTと同様に左腸骨と右第5肋骨のみに転移巣を認め、頭部造影MRIでは脳転移巣は認めなかった。原発巣と一塊となった#11Lリンパ節に対して実施した超音波気管支鏡ガイド下針生検(endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration: EBUS-TBNA)により低分化腺癌を得たため、cT2bN1M1c (OSS), stage IVBの肺腺癌と確定診断した。上皮成長因子受容体(epidermal growth factor receptor: EGFR)遺伝子変異, anaplastic lymphoma kinase (ALK)遺伝子転座, ROS1遺伝子転座はいずれも陰性であったが、22C3抗体で測定したPD-L1の tumor proportion scoreが90~100%と高発現であった。姑息的照射の終了時でもほとんど疼痛緩和が得られずにPSが3のまま不変であったため、積極的治療の適応はないと判断し、薬物による症状緩和を提示した。しかしながら、本人および家族の強い治療希望があったため、治療効果が得られない可能性や有害事象の増加・増強の可能性をご理解いただき、2度にわたる十分な協議のうえでペムプロリズマブによる1次治療を実施する方針とした。9月27日よりペムプロリ

ズマブ200mg/body, 3週ごとによる治療を開始し、合計5サイクルを実施した結果、測定可能病変である原発巣と右第5肋骨転移巣は最長径の和で66.3%の縮小を得て、部分奏効(partial response: PR)を得た(図2)。左腸骨転移巣は測定不能病変でありCT上は不変であったが、病的骨折の進行が抑制され、癌性疼痛は消失した。他に新病変はなく、測定不能病変はnon-CR(complete response)/non-PD(progressive disease)であり、最良総合効果はPRと評価した。全身状態についても、治療開始後40日目で日常生活でも歩行器歩行が可能となり、PSは2まで改善した。しかしながら、有害事象として治療開始後27日目にgrade 3の斑状丘疹状皮疹を認めたため、皮膚科医と相談のうえでステロイド内服薬[プレドニゾン(prednisolone)換算で20mg/日]を開始した。この皮膚障害はステロイド薬の内服により速やかに改善したが、ペムプロリズマブの投与に際して再燃を繰り返したため、以後もプレドニゾン換算で5~10mg/日のステロイド薬の内服が必要であった。治療開始後92日目からはgrade 3の食欲不振と疲労を認め、PSもいったん4

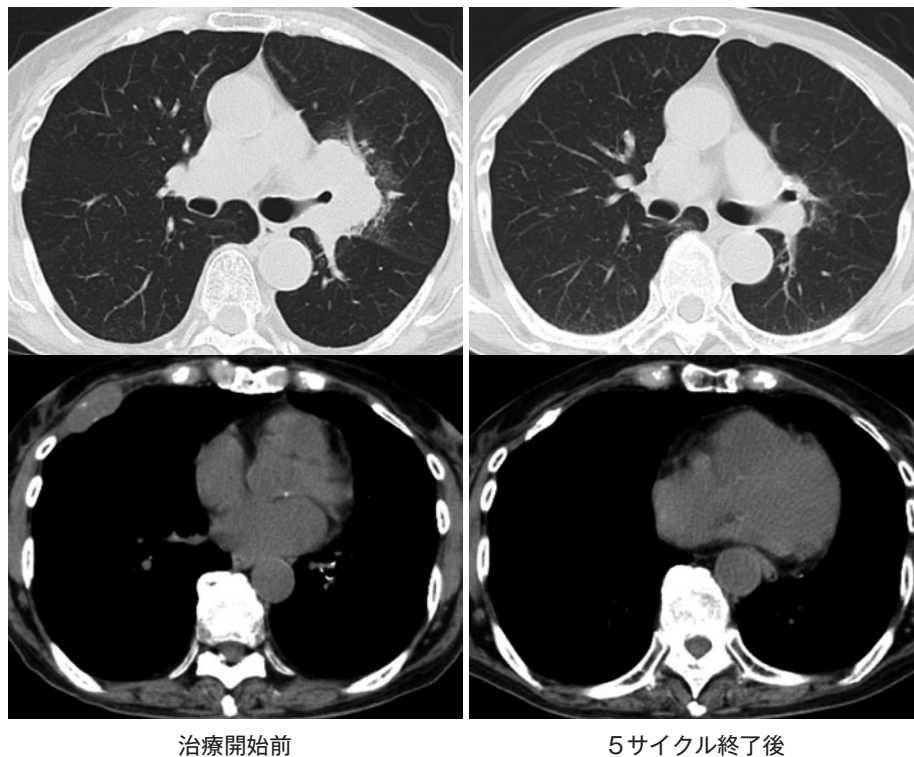


図2 治療経過. 胸部単純CTで, 治療開始前に認められた原発巣と右第5肋骨転移巣は, ペムブロリズマブ5サイクル終了後に著明に縮小して部分奏効の抗腫瘍効果を得た.

にまで悪化したが, 以降のペムブロリズマブ投与を中止して支持療法を継続した結果, 経口摂取量の回復とPS 2までの回復を認めた. しかしながら, 認知機能が軽度低下し, 以後の有害事象の再燃のリスクも強く危惧されたことから, 本人および家族と協議した結果, 以降は積極的な治療を行わない方針となった. 緩和ケア専門病院に転院後, ペムブロリズマブ開始後10ヶ月の時点においてもPSの悪化なく無増悪生存中である.

## 考 察

本報告はPS不良肺癌においてもペムブロリズマブが奏効する症例が存在することを示した点で貴重である. KEYNOTE-024試験<sup>1)</sup>では, 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, ペムブロリズマブがプラチナ製剤併用療法と比較して無増悪生存期間 (progression-free survival: PFS), 全生存期間 (overall survival: OS), 奏効率を有意に改善することが示された. しかしながら, このエビデンスはPS 0~1の患者に限定され, 高齢者におけるデータも十分ではない. 特にPS不良の高齢者肺癌に対する1次治療の戦略は未確立であり喫緊の課題である. 本症例はPS 3でドライバー遺伝子変異がないことから現実的には選択肢がな

く, PD-L1高発現であることに臨床的効果を期待してペムブロリズマブの投与に至った. Linら<sup>2)</sup>は台湾における実臨床のデータとして, PS 2以上の患者におけるニボルマブ (nivolumab) およびペムブロリズマブのPFSとOSは, PS 1以下の患者の成績と比較して有意に短いことを報告している. しかしながら, この報告においては全患者の68.9%が3次治療以降で免疫療法を受けており, ペムブロリズマブに限定したデータも公表されていない. そのため, 現状ではPS不良患者の1次治療としてのペムブロリズマブの治療成績は臨床試験, 実臨床ともにデータが不足している.

これまでに報告されている効果予測因子のなかで本症例に合致したものは, ①PD-L1高発現, ②治療前NLR低値, ③治療前放射線療法の3つが挙げられる. ①に関してはKEYNOTE-001試験<sup>3)</sup>においてPD-L1発現率 $\geq 50\%$ の患者群の1次治療での奏効率が50%, PFSが12.5ヶ月の成績が報告され, これをrationaleとして行われたKEYNOTE-024試験<sup>1)</sup>においても同じ条件の患者群での奏効率が44.8%, PFSが10.3ヶ月の成績が報告されている. ②の治療前NLRは, 免疫チェックポイント阻害剤の効果予測因子として報告されており<sup>4)5)</sup>, Soyanoら<sup>5)6)</sup>はペムブロリズマブないしニボルマブで治療された52例を後方視的に解析して, 治療前NLR $\leq 4.59$ であればNLR $> 4.59$

と比較してPFSおよびOSが良好という結果を報告している。本症例では入院時からペムプロリズマブ投与直前まで4.59以下を維持していたことから、良好な効果が期待された。③のペムプロリズマブ治療前の放射線治療歴に関しては、Chenら<sup>7)</sup>は放射線治療がcancer-immunity cycleにおいて癌抗原の放出を促し抗腫瘍免疫を誘導して免疫原性細胞死 (immunogenic cell death : ICD) を引き起こすことを提唱しており、本症例もICDによりペムプロリズマブの抗腫瘍効果を高められた可能性が考えられた。また、Shaverdianら<sup>8)</sup>はKEYNOTE-001試験における自施設からの97人の登録患者を解析し、うち42人(43%)の患者がペムプロリズマブ投与前に放射線療法を受けていたこと、ペムプロリズマブ投与前に放射線療法を受けた患者群では受けていない患者群と比較して有意にペムプロリズマブのPFSが良好であったこと(4.4ヶ月 vs 2.1ヶ月)、さらにはOSも有意に良好であったこと(10.7ヶ月 vs 5.3ヶ月)を報告している。以上の効果予測バイオマーカーは重要であると考えられ、本症例と同様のPS不良患者においても既報または新規のバイオマーカーを用いることが患者選択に有用である可能性がある。

一方で、有害事象に関しては十分な注意が必要であり、その内容や重症度に応じて適切なタイミングでのステロイド薬の全身投与やペムプロリズマブの休薬を実施すべきであると考えられた。本症例ではペムプロリズマブ中止後も7ヶ月間無増悪生存が得られていた。悪性黒色腫の報告ではあるが、CRに到達後にペムプロリズマブを中止した症例の85.8%が2年後にもCRを維持していたとの報告<sup>9)</sup>がある。また、Osaら<sup>10)</sup>はニボルマブ中止後の効果や副作用の持続期間に関して、ニボルマブ既治療の11人の非小細胞肺癌患者の末梢血T細胞を調べて報告している。この報告では、ニボルマブの投与回数や後治療にかかわらず、その最終投与から20週間以上はニボルマブがT細胞に結合していたこと、病勢が増悪した患者ではT細胞のKi-67発現量が低下していたこと、これらの2つのことがニボルマブの残存効果を評価する指標になりうるということが述べられている。これらのことから、ペムプロリズマブにより奏効を得た症例においては中止後に抗腫瘍効果のみならず有害事象も長時間持続する可能性があるため、その両者に関して注意深く経過観察を行うべきと考える。今後は実臨床のデータの集積からPS不良集団におけるペムプロリズマブのレスポンスの臨床像を明らかにしていくことが重要であり、PS不良患者の治療の

機会が失われてしまうことがないように、さらに治療対象を選択できるバイオマーカーの確立が望まれる。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：笠原 寿郎；講演料 (MSD)。他は本論文発表内容に関して申告なし。

## 引用文献

- 1) Reck M, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2016; 375: 1823-33.
- 2) Lin SY, et al. Tumor PD-L1 expression and clinical outcomes in advanced-stage non-small cell lung cancer patients treated with nivolumab or pembrolizumab: real-world data in Taiwan. *J Cancer* 2018; 9: 1813-20.
- 3) Garon EB, et al. Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015; 372: 2018-28.
- 4) Bagley SJ, et al. Pretreatment neutrophil-to-lymphocyte ratio as a marker of outcomes in nivolumab-treated patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer* 2017; 106: 1-7.
- 5) Saccalan DB, et al. Prognostic utility of baseline neutrophil-to-lymphocyte ratio in patients receiving immune checkpoint inhibitors: a review and meta-analysis. *Oncotargets Ther* 2018; 11: 955-65.
- 6) Soyano AE, et al. Baseline peripheral blood biomarkers associated with clinical outcome of advanced lung cancer in patients treated with anti-PD-1 antibody. *J Clin Oncol* 2017; 35 (Suppl): e20599.
- 7) Chen DS, et al. Oncology meets immunology: the cancer-immunity cycle. *Immunity* 2013; 39: 1-10.
- 8) Shaverdian N, et al. Previous radiotherapy and the clinical activity and toxicity of pembrolizumab in the treatment of non-small-cell lung cancer: a secondary analysis of the KEYNOTE-001 phase 1 trial. *Lancet Oncol* 2017; 18: 895-903.
- 9) Robert C, et al. Durable complete response after discontinuation of pembrolizumab in patients with metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 2018; 36: 1668-74.
- 10) Osa A, et al. Clinical implications of monitoring nivolumab immunokinetics in non-small cell lung cancer patients. *JCI Insight* 2018; 3: e59125.

**Abstract****Successful treatment with pembrolizumab of an elderly patient with advanced lung adenocarcinoma and poor performance status**

Tsukasa Ueda<sup>a</sup>, Tomoyuki Araya<sup>a</sup>, Yuka Uchida<sup>a</sup>, Hideharu Kimura<sup>b</sup>,  
Kazuo Kasahara<sup>b</sup> and Toshiyuki Kita<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Department of Respiratory Medicine, National Hospital Organization Kanazawa Medical Center

<sup>b</sup>Department of Respiratory Medicine, Kanazawa University Hospital

An 86-year-old woman was admitted to our hospital because of pain in the left iliac bone. Her whole-body computed tomography revealed left hilar lymphadenopathy, a mass on the right fifth rib, and osteolytic metastases on the left ilium. Microscopic findings in tumor samples from the left hilar lymph node obtained via endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration revealed adenocarcinoma. She was accordingly diagnosed with lung adenocarcinoma (clinical stage IVB, T2bN1M1c) with multiple bone metastases. Molecular tests performed to detect driver mutations revealed a wild-type epidermal growth factor receptor and no anaplastic lymphoma kinase-1 or c-ros oncogene 1 translocations. The tumor proportion score for programmed death ligand 1 (PD-L1) of the tumor cells was 90%–100%. Although the patient had a performance status (PS) of 3, she wished to undergo active treatment. After receiving palliative radiotherapy for her left iliac bone metastasis, she received pembrolizumab as first-line treatment, having given fully informed consent. A partial response was observed after five cycles of pembrolizumab. Crucially, we were able to demonstrate the effectiveness of pembrolizumab as first-line treatment in a patient with non-small-cell lung cancer with a poor PS and high PD-L1 expression. To avoid missing an opportunity to treat such patients, the development of new biomarkers for detecting responders to cancer immunotherapy is required.