

大手前病院 呼吸器センター 症例レポート No.7



御紹介頂きました患者さんの中から、示唆に富む疾患を選び、症例レポートとして御報告申し上げます。今回はPD-1阻害薬であるニボルマブによる免疫関連有害事象の出現後、無治療で22か月間の無増悪生存期間(PFS)が継続した肺多重癌の症例です。免疫チェックポイント阻害薬は癌治療を大きく変革させています。免疫チェックポイント分子「PD-1」発見の功績に対し、本庶佑特別教授にノーベル医学生理学賞が授与されました。副作用が出現した例に効果が持続することなどまだまだ未知な作用のある薬剤です。本例はその1例です(中野孝司)

抗PD-1抗体による免疫関連有害事象の出現後、無治療で22か月以上の無増悪生存期間が続く肺多重癌

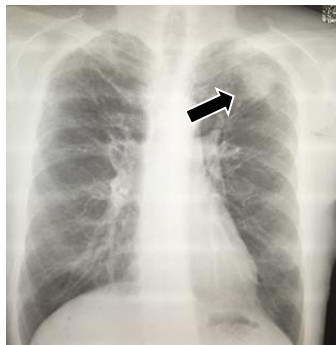


図1: 初診時胸部X線

症例: 70歳の男性、**主訴:** DOE、**喫煙歴:** 40本/日×38年

既往歴: COPD, 高血圧症

現病歴: COPDで通院中であつたが、DOEと胸部異常影精査で紹介となつた。

胸部画像と経過: 左S1+2に腫瘍が認められ(図1)原発性肺癌(低分化型腺癌)の診断で左上葉切除を行った。3年後、対側上葉に腫瘍影が出現し(二次癌、乳頭状腺癌、図2)切除したが、1年後に悪性胸水で再発した(図2c)。カルボプラチン+ペメトレキセド+ベバシズマブによる併用化学療法で奏効(PR)が得られた。その後、再燃し、ドセタキセルによる二次療法で再度PRが得られたが、以後の化学療法は無効であつた。2016年7月より抗PD-1抗体であるニボルマブを投与したところ、腫瘍は著明に縮小した(図3)。投与5か月後頃から、

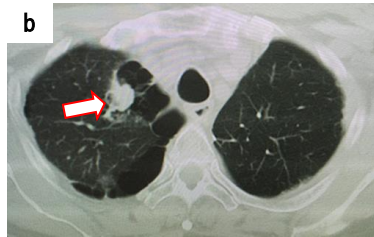


図2: a)術後の経過観察中のCT像、b)3年後に対側に腫瘍が出現。c)切除1年後に再発した

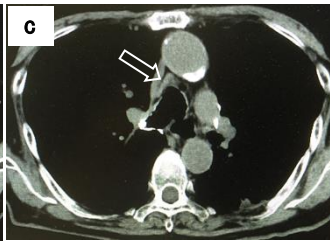
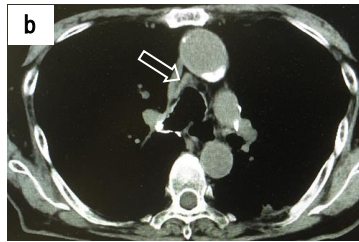
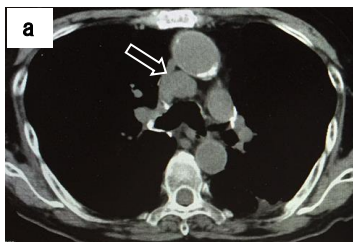


図3a: ニボルマブ投与前には4Rリンパ節が大きく腫大している。図3b: 投与2か月後にはリンパ節は著明に縮小した

図3c: 副作用の出現でニボルマブを中止したが、無治療で22か月が経過しても腫瘍の増大はみられない

両肩の痛み、CPK値の上昇がみられ、ニボルマブの投与を中止した。また、甲状腺機能異常も出現した(TSH:56.9↑,FT4:

0.67↓)

経過: ニボルマブの中止とステロイド剤投与により、免疫関連有害事象は改善し、筋痛等の症状は投与中止から15か月後にはほぼ正常に復した。

考察: 免疫チェックポイント阻害薬は免疫機構による抗腫瘍効果を発揮する。その副作用は従来の細胞傷害性抗がん剤とは大きく異なっている。高頻度に発現する有害事象には甲状腺機能異常(FT3/FT4減少)やALP増加があり、1型糖尿病、筋炎、重症筋無力症などもみられ、免疫関連有害事象(irAE)と称されている。本例は異時性肺多重癌であり、化学療法抵抗性であつたが、抗PD-1抗体であるニボルマブの単剤投与で腫瘍が著明に縮小し、irAEの出現で投与を中止した後も効果が持続し、22か月間にわたって腫瘍増悪が見られていない。ニボルマブ投与でのirAEが出現した群の方が、出現のない群よりも治療効果がよいことが、後方視的研究で示されている(Toi Y, et al. Oncologist. 2018; Teraoka S. et al. 2017)。今後、機序の解明など詳細な研究が望まれる