

症例報告

ペムブロリズマブ投与により長期に完全寛解が維持できた

転移性腎盂・尿管癌の1例

堀井雄之介¹⁾ 川村研二²⁾ 室宮智彦¹⁾ 池島健広¹⁾ 新田真緒¹⁾ 望月友美¹⁾ 北岡華奈¹⁾ 橋本奈々¹⁾
 四十澤健人¹⁾ 浜田信太郎¹⁾ 梅田友子¹⁾ 新谷信幸¹⁾ 藤田昌雄¹⁾ 井上大³⁾
¹⁾恵寿総合病院 薬剤課 ²⁾ 恵寿総合病院 泌尿器科 ³⁾金沢大学 放射線科

【要約】

75歳男性。無症候性血尿を主訴に当院に紹介された。右腎盂・尿管癌の診断で右腎尿管全摘除術を施行した。術後3ヵ月目にリンパ節転移（左鎖骨上窩リンパ節，傍大動脈リンパ節）と右後腹膜転移を認めた。転移性腎盂・尿管癌に対してゲムシタビンとカルボプラチンによる化学療法を施行したが，副作用で継続できず1コースで中止した。治療中止1ヵ月後に傍大動脈リンパ節転移の増大と肝転移の出現を認め，2次治療としてペムブロリズマブ単剤療法を施行した。ペムブロリズマブ単剤療法2コースで腫瘍の縮小が得られ，7コース後にはリンパ節転移，肝転移とも同定困難となり完全寛解と判断した。ペムブロリズマブによる有害事象として，投与4ヵ月目に乾癬様皮疹，8ヵ月目に関節炎，17ヵ月目に薬剤性肺障害を発症し，ペムブロリズマブは24コース（17ヵ月）で中止した。ペムブロリズマブ投与開始後20ヵ月，投与終了後2ヵ月経過した時点で再発を認めておらず，長期に完全寛解を維持している。

Key Words：腎盂・尿管癌，肝転移，ペムブロリズマブ

【はじめに】

進行性・転移性の尿路上皮癌に対する1次治療としてプラチナ製剤を中心とした化学療法が行われる。これまで，1次治療後に再発・転移した尿路上皮癌に対する2次治療としてパクリタキセル（Paclitaxel: PTX）やドセタキセル（Docetaxel: DTX）などが投与されていたが，生存期間が約7ヵ月と予後不良であった¹⁾²⁾。近年，癌細胞が免疫細胞の攻撃から逃れるためのメカニズムであるprogrammed cell death 1 (PD-1) / PD ligand1 (PD-L1)経路を阻害することで抗腫瘍効果を示す免疫チェックポイント阻害薬（immune checkpoint inhibitor: ICI）が登場した³⁾⁶⁾。尿路上皮癌においても2次治療としてPD-1阻害薬であるペムブロリズマブが承認され，予後が改善された¹⁾。今回，尿路上皮癌の2次治療としてペムブロリズマブ単剤療法

を施行し長期に完全寛解が維持された症例を経験したので報告する。

症例報告にあたっては個人情報に十分配慮し，患者に説明し同意を得た。

【症例】

患者：75歳男性
 主訴：無症候性血尿
 既往歴：冠動脈バイパス手術（心筋梗塞），房室ブロック，高血圧，血小板減少，脳梗塞，右内頸動脈閉塞症
 家族歴：特記事項なし
 内服薬：アスピリン，ワルファリンカリウム
 現病歴：X年12月より血尿が出現した。X+1年1月に近医を受診しカルバゾクロムスルホン酸ナトリウム水和物とトラネキサム酸が処方された。その後

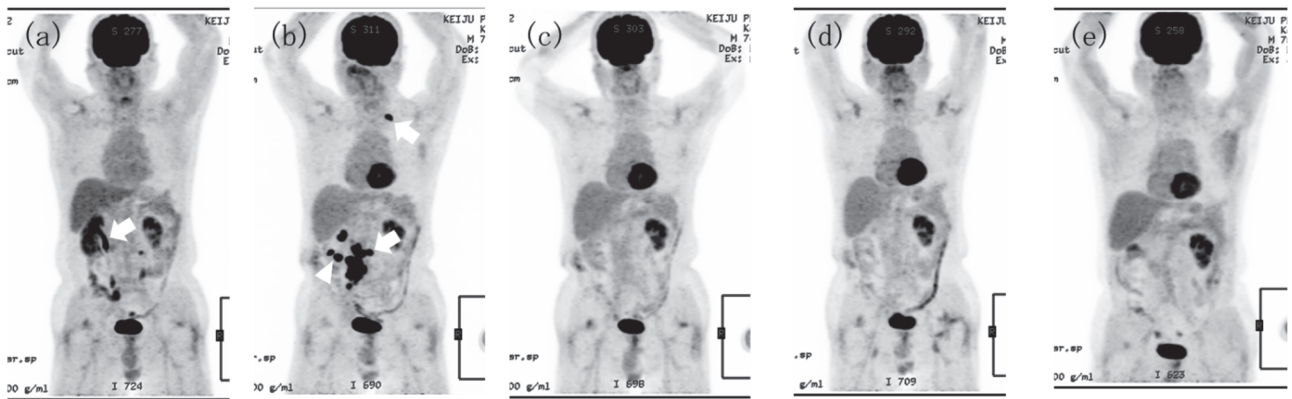


図1 FDG-PET/CT画像

- (a)診断時の画像。右腎盂尿管移行部にFDGの集積を認める(矢印)。
- (b)1次治療開始前の画像。リンパ節転移(矢印)、右後腹膜転移(三角)を認める。
- (c)2次治療3コース後の画像。一部のリンパ節転移はかなり縮小している。
- (d)2次治療7コース後の画像。リンパ節転移は同定困難なほどに縮小している。
- (e)2次治療中止2カ月の画像。転移・再発を認めていない。

も血尿が持続したため当院泌尿器科に紹介となった。
初診時現症：Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG PS) 0, 意識清明, 血圧 132/76 mmHg, 脈拍数 90回/分, SpO₂ 96% (room air), 腹部：平坦軟 圧痛なし
初診時検査所見：異常高値には下線, 異常低値には二重下線を引いた。

血液検査：

WBC 59.9 x10² /μl, Neu 37.0 x10² /μl, Neu 60.4%, Lym 28.2%, Neutrophil lymphocyte ratio (NLR) 2.1, RBC 437 x10⁴ /μl, Hb 14.8 g/dl, PLT 9.0 x10⁴ /μl, TP 7.1 g/dl, Alb 4.2 g/dl, T.Bil 0.71 mg/dl, AST 20 U/l, ALT 19 U/l, ALP 222 U/l, γ-GTP 28 U/l, LDH 175 U/l, Na 142 mEq/l, K 4.2 mEq/l, Cl 106 mEq/l, BUN 15.9 mg/dl, Cr 1.01 mg/dl, CRP 0.45mg/dl, PT-INR 1.29

尿検査：

蛋白(-), 糖(-), 潜血(-), 赤血球<1/H, 白血球 <1/H, 扁平上皮<1/H

尿細胞診：Class II

膀胱鏡：明らかな異常所見なし

腹部～骨盤 CT 検査：右腎盂尿管移行部に 18 mm大の結節を認める。僅かに壁外浸潤の可能性はあるが、転移は認めない。

FDG-PET/CT 検査：右腎盂尿管移行部に FDG の異常集積を認める。他臓器への転移は認めない(図 1a)。

各種所見より右腎盂・尿管癌 T3N0M0 と診断した。
手術：X+1年2月 右腎尿管全摘除術、リンパ節郭清は施行せず。

病理組織学的所見：右腎盂癌, 非乳頭状広基性40 mm high grade, G3, INFc, pT3, ly1, v0, 上位腎盂から上部尿管にかけて, 明らかに周囲脂肪組織へ浸潤する腫瘍性病変, 尿管周囲脂肪組織に尿管全周性に高度浸潤, 明らかな切離面への露出(-), 核分裂像は3~4/HPFと高い増殖活性を認めた。

臨床経過：腎尿管摘出による腎機能低下を認め (S-Cr 2.30 mg/dl, eGFR 23), 患者が補充療法を希望せず, 術後化学療法は施行しなかった。

X+1年5月のCTとFDG-PET/CTでリンパ節転移(左鎖骨上窩リンパ節, 傍大動脈周囲リンパ節)と右後腹膜転移を認めた(図1b, 2a)。転移性腎盂・尿管癌に対してX+1年5月1次化学療法はゲムシタビン (Gemcitabine: GEM), カルボプラチン (Carboplatin: CBDCA) 併用療法 (GcB療法) を選択した。治療開始前より血小板減少を認めたこと, 抗凝固薬や抗血小板薬を服用していることもあり, 血小板減少による出血を懸念して抗癌剤を標準投与量より減量して投与した (GEM 600 mg/m², day1, 8, 15, CBDCA (AUC=2), day2)。1コース目のday8にGrade3の好中球減少(800 /μl)とGrade2の血小板減少(5.3 x10⁴ /μl)を認め, day8以降の化学療法は延期した。化学療法延期後も血小板減少が遷延した

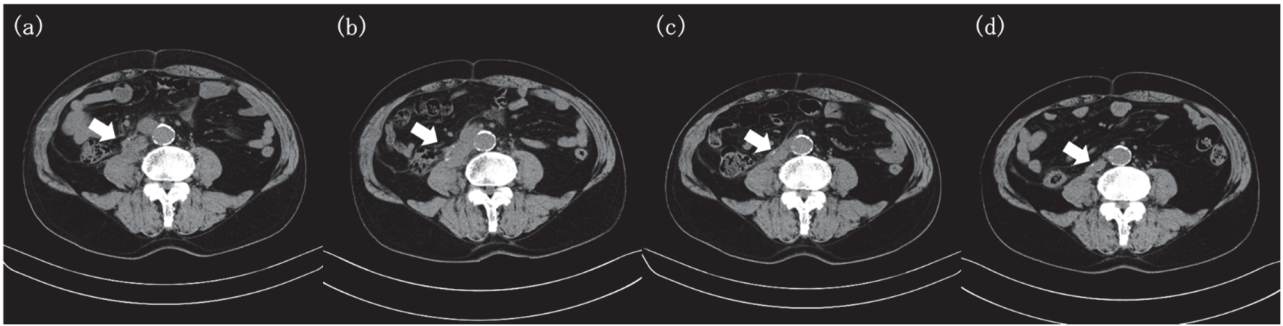


図2 傍大動脈リンパ節転移部位の単純 CT
 (a)1 次治療開始前の CT 画像。リンパ節転移が顕在化している (矢印)。
 (b)2 次治療開始前の CT 画像。リンパ節転移が増大している (矢印)。
 (c)2 次治療 2 コース後の CT 画像。リンパ節転移が縮小している (矢印)。
 (d)2 次治療 6 コース後の CT 画像。リンパ節転移が更に縮小している (矢印)。

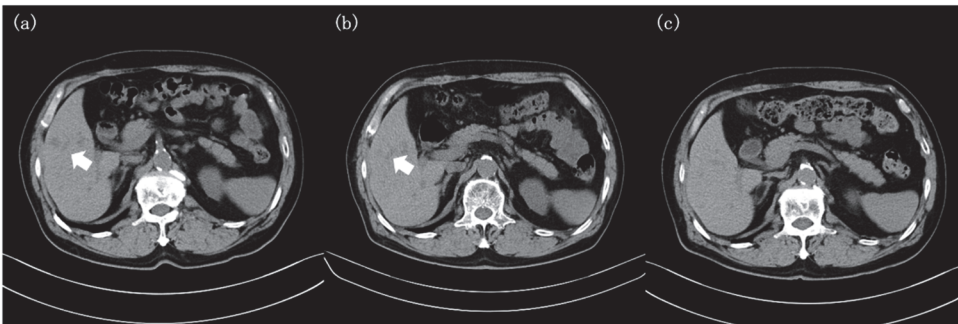


図3 肝転移部位の単純 CT
 (a)2 次治療開始前の CT 画像。肝転移を認める (矢印)。
 (b)2 次治療 2 コース後の CT 画像。肝転移は縮小している (矢印)。
 (c)2 次治療 6 コース後の CT 画像。単純 CT では同定困難なほどに縮小している。

ため以降の化学療法は中止した。X+1 年 6 月の CT で傍大動脈リンパ節転移の増大 (十二指腸壁への浸潤：臨床的に消化管出血を伴い内視鏡下でクリッピング止血術) と肝転移の出現を認めた (図 2b, 3a)。X+1 年 6 月から 2 次治療としてペムブロリズマブ単剤療法(200 mg/body, day1, 3 週毎)を開始した。2 コース後の CT, 3 コース後の FDG-PET/CT でリンパ節転移, 肝転移ともに縮小を認め, 部分寛解 (Partial Response: PR) と判断した (図 1c, 2c, 3b)。その後も治療を継続し, 6 コース後の CT ではリンパ節転移は更に縮小し, 肝転移は同定困難となった。7 コース後の FDG-PET/CT の結果より完全寛解 (Complete Response: CR) と判断した (図 1d, 2d, 3c)。副作用として, X+1 年 10 月 (治療開始 4 ヶ月目) に Grade1 の乾癬様皮疹を認めたがステロイド外用による対症療法で改善した。X+2 年 3 月 (治療開始 8 ヶ月目) に Grade2 の関節炎を認めたが, 全身ステロイド治療 (プレドニゾロン 20 mg/body) で早期に症状が改善し, ステロイドを漸減しながらペ

ムブロリズマブ投与は継続した。X+2 年 11 月 (治療開始 17 ヶ月目) に Grade3 の薬剤性肺障害を発症したためペムブロリズマブ投与は 24 コースで休止した。全身ステロイド治療で薬剤性肺障害は改善したが, 治療再開による薬剤性肺障害の再燃が懸念され, ペムブロリズマブ再投与は行わない方針とした。X+3 年 1 月現在, ペムブロリズマブ投与開始後 20 ヶ月, 投与終了後 2 ヶ月が経過したが, FDG-PET/CT で再発を認めず CR を維持している (図 1e)。

【考察】

進行性・転移性の尿路上皮癌に対する 1 次治療はシスプラチン (Cisplatin: CDDP) などのプラチナ製剤を中心とした併用化学療法が第一選択となっている。腎盂・尿管癌の患者は高齢であることや腎尿管摘出により腎機能が低下していることが多く, CDDP 併用化学療法に対して不適応な場合が多い²⁾。自験例でも腎尿管切除術前より腎機能低下を認めており, CDDP の腎毒性を軽減した誘導体である

CBDCA を GEM と併用した GCb 療法を選択した。GCb 療法は CDDP, GEM 併用療法 (GC 療法) と比較して生存期間中央値, 奏効率に有意差はないと報告されている²⁾。自験例では副作用により 1 コースの day8 以降の抗癌剤投与を中止したが, 尿路上皮癌の肝転移は予後不良であり¹⁾, GCb 療法が継続できていたとしても治療強度は小さく, 十分な治療効果は得られなかった可能性がある。自験例のように高齢, 腎機能障害や併存疾患でプラチナ製剤が不適応な尿路上皮癌に対する 1 次治療としてペムブロリズマブ単剤療法を行った検討において, 24% の患者で治療効果が得られ, 治療効果が得られた患者の 83% は 18 ヶ月経過時点でも治療効果が維持されたと報告がある³⁾。副作用も許容範囲であり, ペムブロリズマブ単剤療法はプラチナ製剤が不適応な症例に対する 1 次治療として期待される。(尿路上皮癌に対する 1 次治療としてのペムブロリズマブは本邦未承認である。)

近年, ペムブロリズマブは再発性・転移性尿路上皮癌に対する 2 次治療として承認され, 生存期間中央値 10.3 ヶ月と従来の標準治療である PTX や DTX の 7.4 ヶ月と比べて予後が改善された¹⁾。ペムブロリズマブの奏効率は 21.1% であるが, 治療効果が得られた場合は長期に効果が維持されることが多い¹⁾。自験例でもペムブロリズマブ 7 コース投与で CR が得られ, 投与開始後 20 ヶ月が経過した時点で再発を認めていない。

尿路上皮癌に対するペムブロリズマブの治療効果予測因子は現時点ではっきりしていない。非小細胞肺癌に関しては, 腫瘍の PD-L1 の発現率が高いほどペムブロリズマブの奏効率が高かったとの報告がある⁴⁾。膀胱癌に対する術前化学療法としてのペムブロリズマブの治療効果を検討した報告では, 根治的膀胱摘除後の病理学的完全奏効率は, PD-L1 $\geq 10\%$ の患者で 54.3%, PD-L1 $< 10\%$ の患者で 13.3% であり, PD-L1 の発現率が高いほど治療効果が高かったとされている⁵⁾。尿路上皮癌に対する 2 次治療に関しては, PD-L1 の発現率と奏効率の間に関連はなかったという報告がある¹⁾。PD-L1 の発現率が ICI の治療効果予測因子の 1 つとなる可能性があるが, 現

時点では明らかではない今回の症例では PD-L1 の発現率は検討しなかった。

一方, 予後不良因子は肝臓への転移, 複数の臓器への転移, PS 不良, 治療開始 6 週間で好中球/リンパ球の比率 (Neutrophil lymphocyte ratio: NLR) の上昇が挙げられる⁶⁾。自験例では治療開始時の PS は良好, NLR に変化を認めなかった (NLR 初診時 2.1, ペムブロリズマブ開始時 2.1, 投与 4 週間後 1.2, 投与 6 週間後 2.0, 投与 8 週間後 1.9, 投与 16 週間後 2.2)。多発性リンパ節転移, 肝転移といった予後不良因子を認めたがペムブロリズマブが奏効し長期に CR を維持している。予後不良因子を認めてもペムブロリズマブが長期に奏効する可能性があり, 再発性・転移性尿路上皮癌に対する 2 次治療の選択肢の 1 つとして考慮する必要がある。

ICI による特徴的な副作用として免疫関連有害事象 (immune related adverse event: irAE) が知られている。ICI 投与後に irAE を認めた患者は, irAE を認めなかった患者と比較して予後良好であったことが様々な癌腫において報告がある⁷⁾。尿路上皮癌においても同様の傾向があり, ICI で治療効果が得られた患者の 28% で irAE を認め, 治療効果が得られなかった患者と比較して irAE の発症率が高かった報告がある⁸⁾。尿路上皮癌に対して PD-L1 阻害薬であるアテゾリズマブを投与した患者に発症した皮膚障害は重症度に関係なく, 軽症の場合でも生存期間が延長した報告がある⁹⁾。また悪性黒色腫対象ではあるが, 皮膚障害の irAE 発症は有意に生存期間を延長し, irAE の発症数が 3 つ以上だと治療効果が良かったとする報告もある¹⁰⁾。自験例では ICI により長期に治療効果が得られたが, 皮膚障害 (Grade 1) だけでなく, 関節炎 (Grade 2), 薬剤性肺障害 (Grade 3) と 3 つの irAE を発症しており既報と同様の傾向を認めた。

irAE の治療のために全身ステロイド治療を行う場合がある。ステロイドによる免疫抑制作用は PD-1 阻害薬の効果を減弱させる可能性があるが, irAE の治療に使用したステロイドは奏功の持続期間に影響を与えなかったとする報告がある⁸⁾。自験例では関節炎の治療にステロイドを投与したが, 早期に症

状が改善し速やかに漸減でき、治療を中断することなく継続することができた。irAEは時に重篤化することが知られているが、適切にマネジメントすることで長期に治療効果が期待できる可能性がある。

【結語】

ペムブロリズマブ投与開始後20ヵ月の長期にCRが維持できた転移性腎盂・尿管癌の1例を経験した。多発性リンパ節転移、肝転移を認めても長期に効果が期待できる可能性があり、ペムブロリズマブは転移性腎盂・尿管癌に対する2次治療として重要な選択肢となり得る。

【文献】

- 1) Bellmunt J, de Wit R, Vaughn DJ, et al: Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med.* 376: 1015-1026, 2017
- 2) Bamias A, Moulopoulos LA, Koutras A, et al: The combination of gemcitabine and carboplatin as first-line treatment in patients with advanced urothelial carcinoma. A Phase II study of the Hellenic Cooperative Oncology Group. *Cancer.*106: 297-303, 2006
- 3) Balar AV, Castellano D, O'Donnell PH, et al: First-line pembrolizumab in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and unresectable or metastatic urothelial cancer (KEYNOTE-052): a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 18: 1483-1492, 2017
- 4) Garon EB, Rizvi NA, Hui R, et al: Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 372: 2018-2028, 2015
- 5) Necchi A, Anichini A, Raggi D, et al: Pembrolizumab as Neoadjuvant Therapy Before Radical Cystectomy in Patients With Muscle-Invasive Urothelial Bladder Carcinoma (PURE-01): An Open-Label, Single-Arm, Phase II Study. *J Clin Oncol.* JCO1801148, 2018 DOI:

10.1200/JCO.18.01148

- 6) Tamura D, Jinnouchi N, Abe M, et al: Prognostic outcomes and safety in patients treated with pembrolizumab for advanced urothelial carcinoma: experience in real-world clinical practice. *Int J Clin Oncol.* 2020 DOI: 10.1007/s10147-019-01613-9
- 7) Rogado J, Sánchez-Torres JM, Romero-Laorden N, et al: Immune-related adverse events predict the therapeutic efficacy of anti-PD-1 antibodies in cancer patients. *Eur J Cancer.* 109: 21-27, 2019
- 8) Maher VE, Fernandes LL, Weinstock C, et al: Analysis of the Association Between Adverse Events and Outcome in Patients Receiving a Programmed Death Protein 1 or Programmed Death Ligand 1 Antibody. *J Clin Oncol.* 37: 2730-2737, 2019
- 9) Khan Z, Di Nucci F, Kwan A, et al: Polygenic Risk for Skin Autoimmunity Impacts Immune Checkpoint Blockade in Bladder Cancer. *bioRxiv.* 2019 DOI: 10.1101/2019.12.18.881805
- 10) Freeman-Keller M, Kim Y, Cronin H, et al: Nivolumab in Resected and Unresectable Metastatic Melanoma: Characteristics of Immune-Related Adverse Events and Association with Outcomes. *Clin Cancer Res.* 22: 886-94, 2016