

## 当院における切除不能進行再発胃癌に対するニボルマブの使用経験

市立函館病院 消化器病センター消化器内科 ○畑 中 一 映・吉 田 苑 永  
宮 本 秀 一・木 下 賢 治  
伊 藤 淳・工 藤 大 樹  
山 本 義 也・成 瀬 宏 仁

### 【要旨】

免疫チェックポイント阻害剤の登場は、がん薬物療法に大きな変化をもたらしている。腫瘍細胞がT細胞からの攻撃を回避するメカニズムに、免疫応答に対し抑制的に働くCTLA-4、PD-1、PD-L1などの免疫チェックポイント分子が関わっていることが明らかとなり、これらを標的とした複数の薬剤が開発され、本邦でも次々と承認されている。一方で免疫チェックポイント阻害剤には、これまでの化学療法薬剤とは異なる免疫関連有害事象（immune-related adverse events: irAE）を生じ、重篤となる場合もあるため注意が必要である。当院における胃癌患者での使用状況に関し、安全性・有効性に関し後方視的に確認を行った。

【キーワード】：胃癌、ニボルマブ、免疫関連有害事象（irAE）

### 【はじめに】

免疫チェックポイント阻害剤抗PD-1抗体薬ニボルマブは本邦において、2014年に悪性黒色腫で初めて承認され、2017年までに非小細胞肺癌・腎細胞癌・ホジキンリンパ腫・頭頸部癌・胃癌に適応が拡大された。胃癌では全身化学療法三次治療以降での使用が推奨されている。治療が奏効した場合、効果を長期間維持する患者がいる一方、早期に腫瘍増悪する症例や、免疫関連有害事象（irAE）を発症し重篤となることも報告されている。免疫関連有害事象は他科・他職種と連携し、早期に発見し治療にあたることが重要である。

### 【目的】

当院において切除不能進行再発胃癌に対し、ニボルマブを投与した患者の安全性・有効性を確認する。

### 【対象と方法】

2017年10月から2018年9月までにニボルマブ投与を行った胃癌患者の背景、安全性、有効性を後方視的に検討した。ニボルマブは3 mg/body を1日1回、2週間間隔で点滴静注した。

本研究は市立函館病院倫理委員会（承認番号 迅2018-10）の承認を得ている。

### 【結果】

観察期間内でのニボルマブ投与患者は15例（男性11例、女性4例）であった。年齢中央値は68歳（56～79歳）。切除不能進行7例、再発8例。胃原発は9例で切除、6例で非切除であった。組織型は分化型8例、低

分化型7例で、HER2陽性は1例であった。PS 0/1/2がそれぞれ6例/6例/3例であった。転移部位では腹膜9例、肝8例、リンパ節7例、副腎2例、腹壁1例、脳1例。治療ラインでは三次治療としての投与が8例、四次治療が7例であった。前治療薬歴では5-FU系、パクリタキセル、ラムシルマブは全例に使用されていた。プラチナ系13例（87%）、イリノテカン4例（27%）、トラスツズマブを1例（7%）に使用していた。投与回数中央値は4回（2～20回）。有害事象では倦怠感12例、食欲不振6例、下痢6例、便秘2例などで、Grade3の下痢と便秘をそれぞれ1例に認めた。免疫関連有害事象では大腸炎Grade2、甲状腺機能低下症Grade2を1例ずつ、上肢脱力感を1例に認め、大腸炎患者ではステロイドを使用し改善を認めた。有効性ではニボルマブ投与開始からのOS中央値5.9ヵ月、PFS中央値3.4ヵ月、治療奏効率は13.3%であった（表1）。

### 【症例1】

患者：60歳代男性

既往歴：糖尿病

現病歴：糖尿病にて前医通院中、X年1月に腹部腫瘤を指摘され当科初診となった。上部消化管内視鏡検査で胃体中部から前庭部後壁に3型腫瘍を認めた。病理組織学的にpor1の診断、HER2陰性。多発肝転移を認めcT4bN3H1 cStageIVB（胃癌取り扱い規約）と診断した。全身化学療法一次治療S-1 + Cisplatin療法を開始し、腫瘍縮小効果partial response：PRを認め、6サイクル後のX年9月、胃全摘・脾臓摘出・横行結腸部分切除・肝S2・S8部分切除・胆嚢摘出術を施行した

ypT3N0M0 ypStage IIA。術後X年11月からS-1内服治療を開始したが、X+1年1月、多発肝転移を認めた。二次治療 weekly Paclitaxel (wPTX) + Ramucirumab (RAM) 療法を開始。7サイクル後、progressive disease : PDとなり、X+1年8月、三次治療 biweekly Irinotecan (IRI) 療法を開始した。8サイクル後にPDとなり、X+1年12月、四次治療 ニボルマブ開始となった。ニボルマブ投与後経過：ニボルマブ3回投与後の画像評価では多発性肝転移の増大・門脈腫瘍栓増大・右胸水貯留を認め、腫瘍マーカー CA19-9 はニボルマブ治療開始前の33 U/mLから102 U/mLと上昇、LDHも治療前381 U/Lから治療後877 U/Lと上昇していた。胸水穿刺を施行し、細胞診結果はClass IIであった。performance status : PS 1であり、四次治療であったためニボルマブ治療を継続した。6サイクル後より血液検査値の改善を認め、8サイクル後のCTでは腫瘍の著明な縮小効果PRを認めた。有害事象では免疫関連と考えられる甲状腺機能低下 Grade2 を認めたが内服薬にてコントロール可能であり、ニボルマブ投与開始後11ヵ月以上経過しているが腫瘍縮小を維持し、外来治療を継続している (図1)。

## 【症例2】

患者：60歳代男性

主訴：腹痛

既往歴：特記事項なし

現病歴：上記主訴にてX年9月当科紹介初診。上部消化管内視鏡検査で胃体上中部小弯側に80 mm大の3型腫瘍を認め、病理組織学的にpor1-por2の診断、HER2陰性。術前化学療法S-1 + Cisplatinを2サイクル施行後、X年12月胃全摘・脾臓摘出・胆嚢摘出術を施行ypT3N2M0 ypStage IIIA Grade1b。術後補助化学療法S-1内服を1年間施行した。X+2年5月、左腎前方に70mm大の腹部リンパ節再発を認めた。二次治療wPTX療法を開始、再発腫瘍への放射線治療50Gyを併用した。RAMが使用可能となったX+3年6月からwPTA + RAM療法を継続した。15サイクル後PDとなったため、X+4年11月、三次治療 biweekly IRI 療法を開始した。21サイクル後PDとなったため、X+5年10月、四次治療ニボルマブ開始となった。

ニボルマブ開始後経過：ニボルマブ7回投与後、Grade3の下痢及び上肢脱力感が出現。CT検査で直腸からS状結腸に腸管壁肥厚所見を認め、下部消化管内視鏡検査では直腸からS状結腸に全周性の浮腫・塑像粘膜、上行結腸まで散在性に発赤調粘膜を認めた。免疫関連大腸炎Grade2と診断し、プレドニゾロン25mg (0.5 mg/kg) から開始したところ症状の改善を認め、以後2週毎に減量した。ニボルマブは5ヵ月間休薬したが、腫瘍増

大を認めなかった。X+6年6月、ニボルマブを再開。ニボルマブ開始後13ヵ月経過しているが、stable disease : SDを維持し、治療を継続している (図2)。

## 【考察】

がん治療における免疫療法はこれまでも多くの研究がなされてきたが、一般臨床に有用ながん治療薬の開発にまでは至らなかった。がん細胞がT細胞による攻撃を共抑制因子の働きで回避していることが解明され、免疫チェックポイント阻害剤が次々と開発されている<sup>1)</sup>。PD-1遺伝子は1992年に京都大学の本庶佑研究室においてクローニングされ、同グループによってその機能が明らかにされた<sup>2)</sup>。2011年に米国において悪性黒色腫に対するCTLA-4阻害剤イピリムマブが承認され、免疫チェックポイント阻害剤による画期的な治療効果が次々と報告された。本邦では2018年までに、抗CTLA-4抗体薬イピリムマブ、抗PD-1抗体薬ニボルマブ、ペンブロリズマブ、抗PD-L1抗体薬アベルマブが承認されている。ニボルマブは本邦において2017年9月、胃癌に対して保険償還された。日本胃癌学会ガイドライン第5版(2018年1月改訂)では、推奨される化学療法レジメン三次化学療法にエビデンスレベルAとして記載されている。国際共同第Ⅲ相比較試験ATTRACTION-2では全生存期間(OS)中央値5.3ヵ月、無増悪生存期間(PFS)中央値1.6ヵ月、奏効率11.2%と報告されたが<sup>3)</sup>、当科での15症例でも同等の生存期間中央値(5.9ヵ月)と奏効率(13.3%)を認めた。2018年欧州臨床腫瘍学会では、ATTRACTION-2の2年間の観察報告がなされたが<sup>4)</sup>、complete response : CR、あるいはPRが得られた奏効症例の生存期間中央値は26.6ヵ月、12ヵ月生存率87.1%、24ヵ月生存率61.3%と非常に良好であった。当院症例は観察期間が短いものの、奏効患者では今後も長期的な効果持続が見込まれる。

当院治療患者でPseudo progressionと思われる症例を経験した(症例1)。Pseudo progressionでは免疫細胞の腫瘍部位浸潤や、免疫反応で腫瘍を攻撃出来るようになるまでに時間がかかることなどから、一時的に画像上腫瘍が増大したり、新病変が現れるが、その後腫瘍縮小を認めることが報告されている<sup>5)</sup>。一方、免疫チェックポイント阻害剤による治療では約10%にHyper Progressive Disease : HPDという急速な増悪例も報告されており、Pseudo progressionか腫瘍の進行かを見極めるのに困難な場合がある<sup>6)</sup>。Pseudo PDでは画像上の増悪に比べ、PSが安定または改善していることが報告されている。当院症例においても画像上は増悪していたにもかかわらず、PSが保たれラストラインの治療であったことから治療を継続したところ、ニボルマブ6回投与以降に採血データ・画像での改善効果が

確認された。

免疫チェックポイント阻害剤使用時には、頻度は少ないがこれまでの細胞障害性薬剤、分子標的治療薬の有害事象と異なり、自己免疫疾患・炎症性疾患様の有害事象が生じることがあり、これら免疫関連有害事象 irAE への対策も重要である。irAE はあらゆる臓器に特定の発現時期なく出現し、治療終了後に発症する場合もある。主な irAE を表にまとめた (表 2)。当院で経験した症例では、大腸炎 Grade2 を認めたため、がん免疫療法ガイドラインに従いステロイド製剤を使用し<sup>7)</sup> 軽快した (症例 2)。同患者ではペットボトルの蓋が開けられない程の上肢脱力感を認め神経内科に診察を依頼したが、重症筋無力症は否定的で、その後症状は消失した。この患者もラストラインの治療であり、患者の希望も強くニボルマブを再開した。治療再開までの5ヵ月間に腫瘍の増悪、新規転移病変の出現は無く、ニボルマブ再開後も irAE の出現なく治療を継続している。

免疫チェックポイント阻害剤単剤投与での治療効果は限られており、イピリムマブ + ニボルマブといった免疫チェックポイント阻害剤の併用や、細胞障害性薬剤、分子標的治療薬との併用、フロントラインでの使用など各癌種で臨床開発が進められている。また、奏効例や長期効果を認める患者、HPD を認める患者の特徴などは明らかになっておらず、tumor mutation burden : TMB などバイオマーカー解明の研究も進められている。2018年12月には、抗PD-1抗体薬ペンブロリズマブが、がん化学療法後に増悪した進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性 (MSI-High) を有する固形癌 (標準的な治療が困難な場合に限る) に対し国内で保険承認された。併用療法やフロントラインでの使用、臓器横断的な使用が増えるに伴い、有害事象が増えることが想定され、多種多様な有害事象に対応出来るよう体制を整えておくことも重要である。

#### 【おわりに】

当院に於いても胃癌患者のニボルマブ使用に対する安全性・有効性は既報と同様であった。今後も有害事象対策は他科・多職種と連携を取って診療にあたる必

要がある。

#### 【文献】

- 1) Pardoll DM ; The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. Nat Rev Cancer ; 12 (4) : 252-264, 2012
- 2) Ishida Y, Agata Y, Shibahara K, et al ; Induced expression of PD-1, a novel member of the immunoglobulin gene superfamily, upon programmed cell death. EMBO J ; 11 (11) : 3887-3895, 1992
- 3) Kang YK, Boku N, Satoh T, et al ; Nivolumab in patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer refractory to, or intolerant of, at least two previous chemotherapy regimens (ONO-4538-12, ATTRACTION-2) : a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet ; 390 : 2461-2471, 2017
- 4) Satoh T, Chen L, Kang Y, et al ; A phase 3 study of nivolumab (Nivo) in previously treated advanced gastric or gastric esophageal junction (G/GEJ) cancer (ATTRACTION-2) : Two-years. . . Annals of Oncology ; 29 suppl\_8 : viii205-viii270, 2018
- 5) Chiou VL, Burato M ; Pseudoprogression and Immune-Related Response in Solid Tumors. J Clin Oncol ; 33 (31) : 3541-3543, 2015
- 6) Champiat S, Derclé L, Amari S, et al ; Hyperprogressive disease is a new pattern of progression in cancer patients treated by anti-PD-1/PD-L1. Clin Cancer Res ; 23 (8) : 1920-1928, 2017
- 7) 日本臨床腫瘍学会編. がん免疫療法ガイドライン ; 37-40, 2016

本論文内容に関連する著書の利益相反なし

表1 当科胃癌ニボルマブ投与症例

症例	年齢 (歳)	性別	治療ライン (次)	PS	投与回数 (回)	治療効果	治療期間 (月)	ニボルマブ開始後 生存期間 (月)
1	68	M	4	0	18	SD	13	13
2	70	M	3	1	7	SD	3.5	3.5
3	67	F	4	1	3	PD	1.5	5
4	66	M	4	0	5	PD	2	12
5	68	M	4	1	2	PD	1.5	2.5
6	66	M	4	0	20	PR	11	11
7	66	M	4	2	6	PD	2.5	3.5
8	73	F	3	1	4	PD	2	3
9	56	F	3	2	3	PD	1	2
10	77	M	3	0	8	SD	3.5	7
11	71	M	3	0	11	SD	5.5	7
12	68	M	3	0	12	PR	6	6
13	79	M	3	1	2	PD	1	4
14	61	F	3	2	2	PD	0.5	1
15	77	M	4	1	4	PD	2	2.5

表2 免疫関連有害事象irAEのまとめ

分類	有害事象の種類
皮膚障害	皮疹 白斑 乾癬
肺障害	間質性肺障害
肝・胆・膵障害	肝障害 高アミラーゼ血症 高リパーゼ血症 自己免疫性肝炎
胃腸障害	下痢 腸炎 悪心 嘔吐 腸穿孔
腎障害	自己免疫性糸球体腎炎 間質性腎障害
神経筋障害	ギランバレー症候群 重症筋無力症 末梢運動性神経障害 神経症 多発神経炎 血管炎症性神経障害 無菌性髄膜炎 慢性炎症性脱髄性多発神経炎 (CIDP) 筋肉痛 関節痛 多発筋炎など
内分泌障害	甲状腺機能低下症 甲状腺機能亢進症 副腎機能障害 下垂体不全 1型糖尿病 低血圧症 脱水 低ナトリウム血症 高カリウム血症
眼障害	ぶどう膜炎 結膜炎 上強膜炎
その他	血小板減少 血友病A サイトカイン放出症候群 (CRS) infusion reaction

(がん免疫療法ガイドライン 日本臨床腫瘍学会 編より)

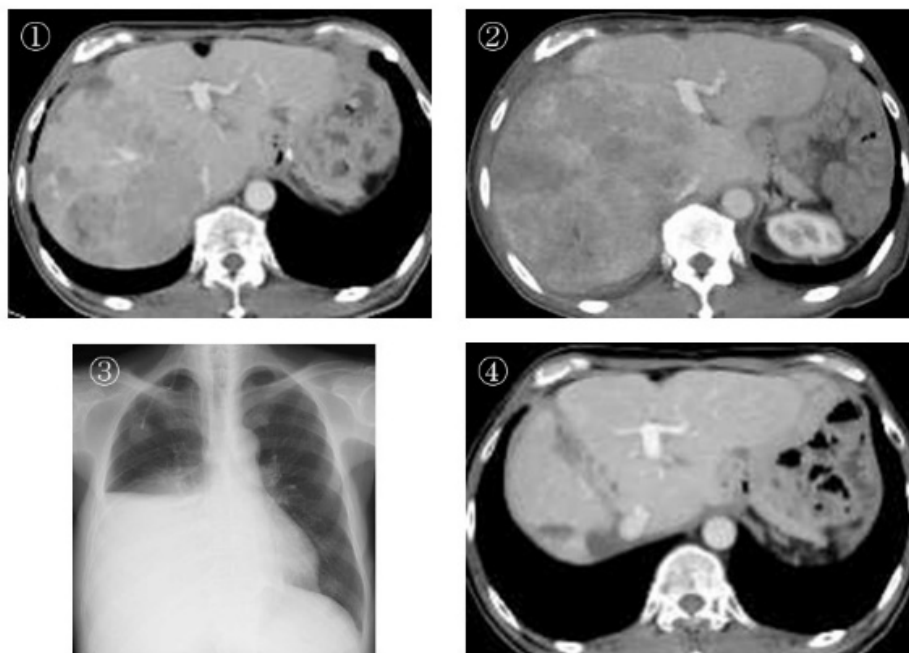


図1 症例1 ニボルマブ投与開始後画像所見

- ① 投与開始前 多発肝転移を認める。
- ②③ 3回投与後 多発肝転移の著しい増大・門脈腫瘍栓増大・右胸水を認めた。
- ④ 20回投与後 多発肝転移・門脈腫瘍栓の縮小・右胸水消失を認めた。

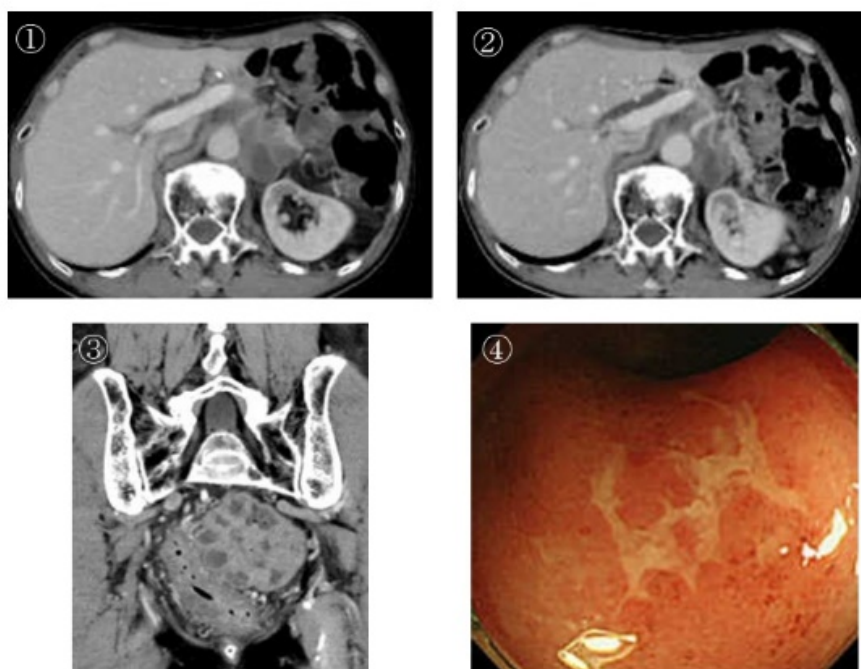


図2 症例2 ニボルマブ投与開始後画像所見

- ① 投与開始前CT画像 腹部リンパ節転移を認める。
- ② 7回投与後CT画像 腹部リンパ節はSDを維持。
- ③ 7回投与後CT画像 直腸に腸管壁肥厚所見を認める。
- ④ 7回投与後下部消化管内視鏡像 直腸に浮腫・びらん・易出血性粘膜を認めた。