

ニボルマブが奏効した悪性胸膜中皮腫の一例

市立甲府病院 呼吸器内科 樋田和弘 島村壮 大越広貴 菱山千祐
大木善之助 小澤克良

要旨：症例は70歳代男性、上皮型悪性胸膜中皮腫 stageⅢに対し一次治療シスプラチン+ペメトレキセドを5コース、二次治療ビノレルビンを9コースまで行ったがいずれも腫瘍の増大を認めた。三次治療としてニボルマブを導入し腫瘍の縮小を得られた。ニボルマブ18回目投与後に grade3 (CTCAE version5.0) の耐糖能異常を認め休薬とした。耐糖能異常改善後も本人の希望でニボルマブを休止とし、最終投与後2カ月の時点で腫瘍縮小維持している。

キーワード：悪性胸膜中皮腫、ニボルマブ、免疫チェックポイント阻害薬

はじめに

悪性胸膜中皮腫は極めて予後不良の悪性腫瘍である。切除不能例に対する標準的一次治療はシスプラチン+ペメトレキセドであるが、多くの化学療法薬に対する反応が悪く、これまでは二次治療としてゲムシタビンやビノレルビンが選択されていたが効果が限定的であり、新たな治療薬が望まれていた。2018年8月よりニボルマブが悪性胸膜中皮腫の二次治療として承認され、新たな治療選択が可能となった。

症例

症例：70歳代、男性
主訴：遷延性咳嗽
既往歴：特記事項なし
生活歴：喫煙歴なし
職歴：大工
家族歴：特記事項なし
現病歴：X-2年9月遷延性咳嗽で近医を受診し、胸部単純X線にて左胸水貯留を指摘され、当科を紹介受診した。造影CTにて左胸水貯留および多発胸

膜腫瘍を疑った。胸腔鏡下生検にて上皮型悪性胸膜中皮腫と診断した。上皮型悪性胸膜中皮腫 cT3N0M0 stageⅢと診断した。X-2年11月より一次治療シスプラチン+ペメトレキセドを5コース、X-1年5月より二次治療ビノレルビンを9コースまで施行したがいずれも胸膜腫瘍の増大を認めた。

ニボルマブ導入時の現症：体温 37.0℃、血圧 147/72mmHg、脈拍 80bpm、SpO₂ 97% (室内気)、頸部リンパ節触れない、右呼吸音減弱、呼吸音清、四肢に浮腫なし

ニボルマブ導入時の血液検査所見 (Table 1)：

経過：X年1月より三次治療としてニボルマブを導入した。ニボルマブ2回投与にて腫瘍の縮小を認めた。ニボルマブ投与前と18回投与時の画像所見を示す (Figure 1 および Figure 2)。ニボルマブ6回目投与時に Grade1 の下痢が出現 (Table 2) し、ニボルマブを継続したものの自然軽快した。ニボルマブ

18 回目投与時に Grade2 の口唇炎 (Table2) が出現し歯科口腔外科に紹介した。ニボルマブ継続可能と判断した。ニボルマブ 19 回目投与予定日に倦怠感および口渇の訴えあり、採血にて Glu 151mg/dl、HbA1c 9.8%と Grade3 の耐糖能異常 (Table2) を認めた。ニボルマブを中止とし、血糖コントロール目的に緊急入院とした。内分泌内科に紹介し、免疫関連有害事象としての急性発症 1 型糖尿病と診断しインスリンを導入した。入院 15 日目に血糖コントロール良好にて退院した。ニボルマブは再開可能と判断したが、Grade2 の口唇炎が持続しているため本人より休薬希望あり、ニボルマブ休薬としている。ニボルマブ休薬後 2 カ月の時点では胸部 X 線および胸部 CT では腫瘍の縮小維持が得られている (Figure 3, 4)。

考察

MERIT 第 II 相試験では日本人の既治療の悪性胸膜中皮腫症例 (一次治療後 24 人、および二次治療後 10 人) にニボルマブを投与し、組織型に関わらず ORR 29%、PFS 中央値 6.1 カ月、6 カ月生存率 85%であった¹⁾。海外では既治療例 (一次治療後 33 人、および二次治療後 1 人) を対象にした NivoMes 第 II 相試験において、組織型に関わらず ORR 24%、PFS 中央値 2.6 カ月、6 カ月生存率 74%であった²⁾。

本症例では上皮型悪性胸膜中皮腫の三次治療としてニボルマブを投与し 18 回投与の時点までは Grade1 の下痢と Grade2 の口唇炎が出現したものの継続可能であり、腫瘍縮小効果を認めた。19 回目投与予定時に Grade3 の耐

糖能異常を認めニボルマブを休薬し、急性発症 1 型糖尿病と診断されニボルマブ再開可能と判断されたものの患者の希望にて休薬としたが、休薬後 2 カ月の時点で腫瘍の増大を認めていない。当院にて悪性胸膜中皮腫へのニボルマブ投与経験は少なく症例の蓄積が必要であるが、悪性胸膜中皮腫の二次治療以降ではニボルマブの適応を積極的に検討するべきと思われた。

結語

悪性胸膜中皮腫の 2 次治療以降ではニボルマブの適応を積極的に検討するべきと思われた。

引用文献

- 1) Y. Goto, M. Okada, T. Kijima, et al. MA 19.01 A Phase II Study of Nivolumab: A Multicenter, Open-Label, Single Arm Study in Malignant Pleural Mesothelioma (MERIT). J Thorac Oncol 2017; 12 Suppl_2: S1883.
- 2) Quispel-Janssen J, van der Noort V, de Vries JF, et al. Programmed Death 1 Blockade With Nivolumab in Patients With Recurrent Malignant Pleural Mesothelioma. J Thorac Oncol 2018; 13: 1569-1576.

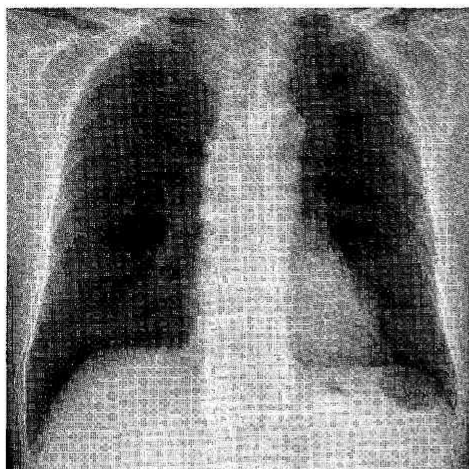
Table 1 :

| 血算 | | 生化学 | |
|------|-----------------|--------------|-------------------|
| WBC | 6200 / μ l | TP | 7.1 g/dl |
| RBC | 425万 / μ l | A/b | 4.3 g/dl |
| Hb | 11.2 g/dl | BUN | 11 mg/dl |
| Hct | 36.0 % | Cre | 0.84 mg/dl |
| MCV | 80.7 fl | T-Bil | 0.8 mg/dl |
| MCH | 26.7 Pg | AST | 19 U/l |
| MCHC | 33.1 % | ALT | 19 U/l |
| Plt | 24.2万 / μ l | LDH | 151 U/l |
| | | γ -GT | 25 U/l |
| | | Glu | 120 mg/dl |
| | | CPK | 78 U/l |
| | | CRP | 2.02 mg/dl |
| | | 抗核抗体 | 40倍未満 |
| | | FT3 | 2.99 pg/ml |
| | | FT4 | 1.80 ng/ml |
| | | TSH | 1.465 μ IU/ml |
| | | HbA1c | 6.1 % |
| | | KL-6 | 346 U/ml |
| | | SP-D | 107 ng/ml |

Table 2 : Crizotinib の有害事象

| コース数 | 検査結果 | 症状 | 対応 |
|----------------|---|----------------------------|--------------------|
| 外来 6回目 | | 下痢 Grade 1* | 消化器内科紹介 |
| 外来 7回目 | | 下痢自然軽快 | |
| 外来 17回目 | <u>Glu 144 mg/dl</u> <u>HbA1c : 5.7%</u> | | |
| 外来 18回目 | <u>Glu 151 mg/dl</u> <u>HbA1c 6.1%</u> | 口唇炎 Grade 2* | 歯科口腔外科紹介 |
| 外来 19回目 予定日 | <u>Glu 579 mg/dl</u> <u>HbA1c 9.8%</u> | 倦怠感、口渇 耐糖能異常 Grade3* | 治療中止 入院加療へ |
| 入院 2日目 | 抗GAD抗体(-) CPR 0.48 ng/ml | | 内分泌内科紹介 インスリン導入 |
| 入院 11日目 | 食前血糖(mg/dl) 110/123/134 | 倦怠感、口渇の 改善 | |

*CTCAE ver.5.0に従う



ニボルマブ導入前

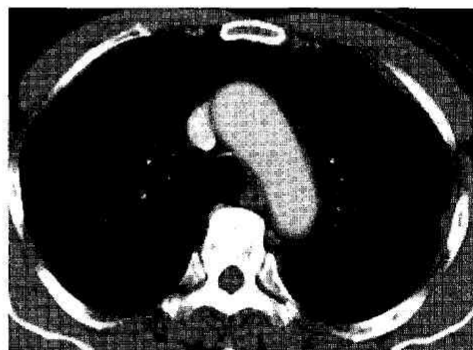


ニボルマブ18回目投与後

Figure 1



ニボルマブ導入前



ニボルマブ18回目投与後

Figure 2

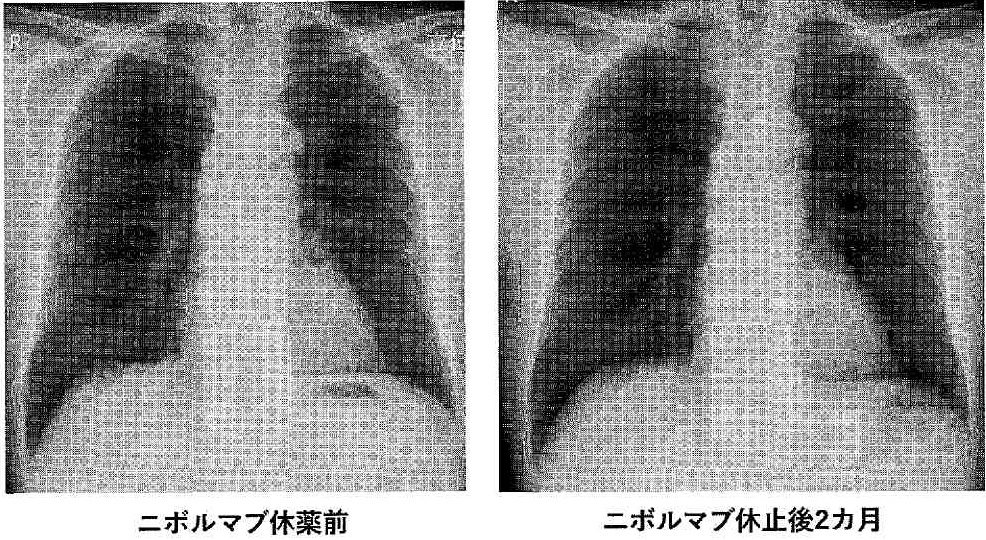


Figure 3

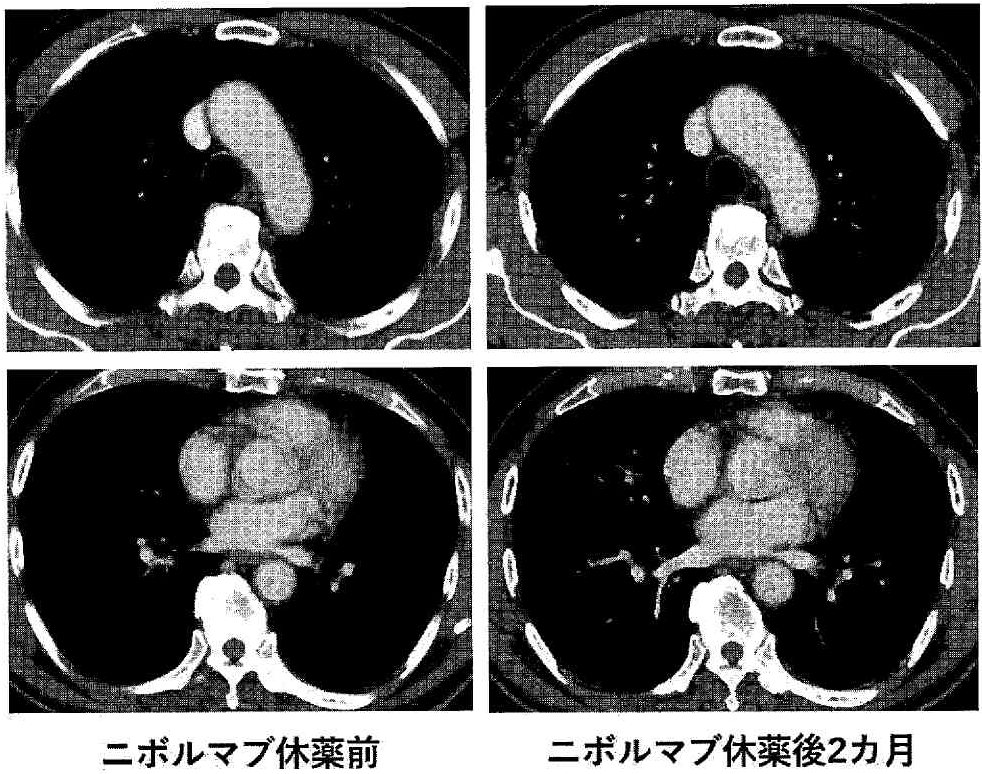


Figure 4