ペムブロリズマブによって生活機能の低下を来さずに治療継続が可能であった 高齢者肺扁平上皮癌の1例

佐塚まなみ¹⁾ 村野 陽子²⁾ 高田 和典¹⁾ 野中 敬介³⁾ 山田 浩和¹⁾ 山本 寛¹⁾

要約

背景：本邦で進行非小細胞肺癌に対して免疫チェックポイント阻害剤が承認されてから2年以上が経過したが、高齢者における免疫チェックポイント阻害剤の有効性や安全性については十分な見解が得られていない。また、高齢者に対して化学療法を行う際には、生活機能の低下に注意を払いながら治療を選択、継続、あるいは中断することが重要である。**症例：**85歳、男性。X-1年6月にCTで左肺尖部に楔状影を認め、気管支鏡検査を複数回施行したが、悪性所見は認めなかった。X年5月のCTで左肺尖部の陰影の増大を認めたため、再度気管支鏡検査を施行し、左上葉肺癌（cT3N2M1a, stage IVA, squamous cell carcinoma, PS1）と診断した。PD-L1発現検査で強陽性であったことから、1次治療としてペムブロリズマブを選択して投薬を行い、生活機能を維持しながら腫瘍の縮小を得ることが可能であった。**結論：**肺扁平上皮癌の高齢者に対して詳細な高齢者総合機能評価を施行しながらペムブロリズマブを投薬し、生活機能を維持しながら治療を継続することが可能であった1例を経験した。

Key words

非小細胞肺癌, 免疫チェックポイント阻害剤, 高齢者, 日常生活動作

(日老医誌 2018; 55: 679-685)

緒言

本邦で切除不能な進行非小細胞肺癌に対して免疫チェックポイント阻害剤が承認されてから2年以上が経過した。その有効性や安全性は確立され、免疫関連有害事象に対する対策も検討され、臨床応用が拡大している。一方で、肺癌で死亡する患者の多くが75歳以上の高齢者であるにもかかわらず、高齢者における免疫チェックポイント阻害剤の有効性や安全性については十分な見解が得られていない。また、高齢者の生活機能を損なわない最適な治療が何かという点は未だ明らかになっていない。今回、肺扁平上皮癌の高齢者に対して免疫チェックポイント阻害剤であるペムブロリズマブが奏効し、生活

機能の低下を来さずに治療の継続が可能であった1例を経験したので報告する。

症例

症例：85歳、男性。

主訴：なし。

既往歴：高血圧症（60歳）、右肺下葉腺癌（72歳、術後）、本態性振戦（72歳）、慢性閉塞性肺疾患（72歳）、軽度認知障害（84歳）。

生活歴：喫煙歴20本/日（70歳まで）。

現病歴：慢性閉塞性肺疾患（COPD）に対して当科外来で加療を行っていた。X-1年6月の胸部単純CTで

1) 東京都健康長寿医療センター呼吸器内科

2) 東京大学保健・健康推進本部

3) 東京都健康長寿医療センター病理診断科

連絡責任者：山本 寛 東京都健康長寿医療センター呼吸器内科〔〒173-0015 東京都板橋区栄町35番2号〕

e-mail: hyamamot-ky@umin.ac.jp

受付日：2018.4.21, 採用日：2018.8.8

doi: 10.3143/geriatrics.55.679

図1 胸部X線写真
左肺尖部に直径約60 mmの境界明瞭な腫瘤影を認めた。

左肺尖部に新規の楔状影を認め、悪性腫瘍や非結核性抗酸菌症を疑って気管支鏡検査を施行したが、悪性所見は認めなかった。X-1年12月のCT再検で左肺尖部の陰影の増大を認めたため、再度気管支鏡検査を施行したが、同様に悪性所見は認めなかった。外科的な生検・加療も検討したが、本人から同意が得られなかったため、画像での経過観察を継続した。X年5月のCT再検では、左肺尖部の陰影が更に増大していたため、3度目の気管支鏡検査を行う目的で入院となった。

現症：血圧112/64 mmHg, 脈拍71回/分, 体温36.1度, 経皮的動脈血酸素飽和度97% (安静時, 室内気), 呼吸音清, 左右差なし, 両上肢に振戦を認めた。頭頸部, 腹部に異常所見なし。

血液検査所見：白血球9,800/ μ l, Hb 10.2 g/dl, アルブミン2.9 g/dl, CRP 2.67 mg/dl, SCC 2.2 ng/ml。

胸部X線写真 (図1)：左肺尖部に直径約60 mmの境界明瞭な腫瘤影を認めた。

胸部CT (図2)：X-1年6月に左肺尖部にみられた楔状の陰影は、経時的に増大傾向となり、X年5月には最大径60 mm大となり、内部に壊死と思われる造影不良域を認めた。

経過：気管支鏡検査で左B¹⁺²aから経気管支生検を行い、扁平上皮癌の診断に至った (図3)。PD-L1発現検査の結果、PD-L1発現率は80~90%と強陽性であった。頭部MRIでは脳転移を認めず、FDG-PETでは、左肺尖部腫瘍、大動脈傍リンパ節、左下部気管傍リンパ節、

右肺S¹⁰の胸膜下の結節に集積亢進を認めた。以上より、左上葉肺癌 (cT3N2M1a, stage IVA, squamous cell carcinoma) と診断した。高齢ではあったが、performance status (PS) 1であり、高齢者総合機能評価 (comprehensive geriatric assessment, CGA) の結果、各種機能は維持されており (表1)、肺癌診療ガイドラインに則って¹⁾、1次治療としてペムプロリズマブ (200 mg/body, q3w) を選択して投薬を開始した。1コース目の投薬5時間後に37度台の発熱を認め、有害事象共通用語規準 (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE) grade 1のinfusion reactionと考えたが、経過観察のみで改善した。その後は3コースごとにCTで治療効果判定を行い、原発巣、転移巣ともに著明な縮小を確認できた (図4)。また、治療開始6カ月後に高齢者総合機能評価を施行した。日常生活動作 (activities of daily living, ADL) の指標としてBarthel index, 手段的日常生活動作 (instrumental activities of daily living, IADL) の指標としてLawton IADL, 高次の生活機能の指標として老研式活動能力指標, 認知機能の指標としてmini mental state examination (MMSE), 改訂式長谷川式簡易知能評価スケール (HDS-R), 日本語版 Montreal cognitive assessment (MoCA-J), うつの指標として老年期うつ病評価尺度 (geriatric depression scale, GDS), フレイルの指標としてClinical Frailty Scale, サルコペニアの指標として4 m歩行, 筋肉量, 栄養状態の指標として簡易栄養状態評価表 (Mini Nutritional

図2 診断前の胸部CT

左肺尖部に楔状の陰影を認め（左上）、半年後には増大を認めた（右上）。1年後には最大径60 mm大となり、内部に壊死と思われる造影不良域を認めた（左下；肺野条件，右下；造影縦隔条件）。

Assessment-Short Form, MNA-SF) を評価し、治療開始前の状態と比較を行った(表1)。Barthel index, Lawton IADL, 老研式活動能力指標はいずれも治療開始前後とも満点で低下はなく、生活機能は維持されていた。認知機能については、治療開始前から軽度認知障害の指摘があるものの、MMSE, HDS-R は治療前後とも低下はなかった。MoCA-J では軽度認知障害が疑われたが、治療前後で低下は見られなかった。Clinical Frailty Scale や歩行速度、筋肉量は治療前後で維持されており、フレイルやサルコペニアへの進行はないと考えられた。MNA-SF は栄養不良の可能性のある11点から栄養状態良好な12点へ改善が見られた。治療開始1年後に同様の評価を行った際には、既往の本態性振戦による上肢の振戦のために書字、描画の課題が困難であり、HDS-R, MMSE, MoCA-J の点数の低下を認めたが、認知機能そのものの低下はないと考えられ、その他の指標も低下はみられなかった。以上より、治療によって生活機能の低下を来さずに腫瘍縮小効果が得られていると考え、現在も投薬を継続している。

考察

肺癌の高齢者に対して化学療法を行う場合、暦年齢のみで治療対象外とすべきでないことや、細胞障害性抗癌剤の単剤療法が推奨されることは本邦のガイドラインでもすでに示されているところであるが¹⁾、高齢者の生活機能を損なわない最適な治療が何かという点については未だ明らかになっていない。高齢者であっても、化学療法を行うことで予後やQOLを改善できると示されている一方で²⁾、高齢者では、倦怠感や嘔気、食欲不振などの比較的軽微な有害事象によっても日常生活動作が行えなくなったり、転倒リスクが増したり、栄養状態が悪化したりする懸念があり、重大な機能低下に繋がるリスクが高い。例えば、化学療法施行前にIADLの低下、低栄養、うつ状態などがみられると、ADLが低下しやすいと報告されており³⁾、長期の化学療法継続が困難なために死亡率が高いという報告もある⁴⁾。特に、化学療法によって有害事象が出現した場合には、IADLの低下やうつ状態がみられやすいとされている⁵⁾。また、化学療

図3 病理組織診

核小体明瞭な不整形核と淡好酸性胞体を持つ多角形細胞が充実性に増殖する。腫瘍細胞は上皮性結合を示し、細胞境界はやや不明瞭で、明らかな角化や細胞間橋はみられない。形態像では非小細胞肺癌の像を示す（左上；ヘマトキシリン・エオジン染色，200倍，右上；ヘマトキシリン・エオジン染色，600倍）。PD-L1免疫染色では，tumor proportion scoreは80%～90%であった（左下；PD-L1免疫染色）。

表1 治療開始前，治療開始半年後，1年後の高齢者総合機能評価

	治療開始前	治療開始6ヵ月後	治療開始1年後
Barthel Index	100	100	100
Lawton IADL	5	5	5
TMIG-Index of Competence	13	13	13
MMSE	30	30	28
HDS-R	28	28	26
MoCA-J	20	23	17
GDS	0	0	1
Clinical Frailty Scale	3	3	3
4 m walking (m/sec)	1.14	1.12	1.17
muscle mass (BIA, kg/m ²)	14.9	14.8	15.3
MNA-SF	11	12	12

TMIG-Index of Competence : Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology Index of Competence, MMSE : mini mental state examination, HDS-R : Hasegawa's dementia scale-revised, MoCA-J : Japanese version of Montreal cognitive assessment, GDS : geriatric depression scale, MNA-SF : mini nutritional assessment short-form

法に伴って認知機能が低下する可能性も示されている。このため，高齢者に対して化学療法を行う際には，治療前，治療中を通じ，機能低下を来さずに治療効果が得ら

れるか評価を行い，その評価に基づいて治療法を選択し，継続・中止の検討を行うことが重要と考える。高齢者総合機能評価は，performance statusのみでは評価できな

図4 治療開始後の胸部CT

原発巣は治療開始前（左）と比較して著明な縮小を認めた（右：12コース終了後）。

い高齢者の様々な問題点を明らかにし、有害な転帰を予測できるとされており、高齢者に対して化学療法を施行する際の評価として有用と考えられる⁶⁾。

Kalsi らは、高齢者総合機能評価を行い、これに基づいて合併症や老年症候群に対する介入を行うことで、化学療法を継続できる確率が高まると報告している⁷⁾。また、70歳以上の進行非小細胞肺癌患者を対象として、総合機能評価に基づいて治療法を選択することの妥当性を検証した第III相試験では、年齢と performance status に基づく従来の古典的治療法選択と高齢者総合機能評価に基づく治療法選択とを比較し、高齢者総合機能評価に基づいて治療法を選択しても全生存期間の改善は得られないものの、有害事象の発生は少なく、有害事象による治療の中断も少ないことが示されている⁸⁾。しかし、具体的にどのような評価や介入を行うことが適切な治療の選択や継続に有用なのかという点については明らかになっていない。本報告は、詳細な高齢者総合機能評価を経時的に追跡し、低下がないことを確認しながら、治療を継続できたことを示す初めての報告である。今後は、どのような評価を行うことが治療の選択や機能低下の予測、予後の改善に有用なのかを検討し、どのような高齢者に対してであれば細胞障害性抗癌剤、分子標的治療薬、免疫チェックポイント阻害剤などの各薬剤を使用しても、機能低下を来さずに治療効果を得られるのか明らかにしていくことが必要と考える。

一般に、T細胞は抗原提示している腫瘍細胞を認識し、細胞傷害活性を発揮する。一方で、腫瘍細胞は Programmed death-ligand 1 (PD-L1) 及び Programmed death-ligand 2 (PD-L2) を発現し、活性化されたT細胞に発現する Programmed death-1 (PD-1) と結合し、T細胞に抑制性シグナルを伝達する。ペムブロリズマブは免疫チェックポイント阻害剤であるPD-1阻害剤の一

つで、腫瘍細胞に発現したPD-L1とT細胞に発現したPD-1との結合を阻害する作用を持つ。これにより、がん抗原特異的なT細胞の増殖、細胞障害活性を回復し、腫瘍増殖を抑制するとされている。遺伝子変異陰性、PD-L1発現率50%以上、PS0-1のIV期非小細胞肺癌患者を対象としたペムブロリズマブと従来のプラチナ製剤併用療法を比較する第III相試験（KEYNOTE-024試験）の結果が2016年に発表され、ペムブロリズマブは細胞障害性抗癌剤と比較して無増悪生存期間、全生存期間とともに有意に延長することが示された⁹⁾。本邦でも、2016年版以降の肺癌診療ガイドラインで、遺伝子変異陰性、PD-L1発現率50%以上、PS0-1のIV期非小細胞肺癌に対する1次治療としてペムブロリズマブが推奨されている¹¹⁾¹⁰⁾。また、2次治療以降でもペムブロリズマブ、ニボルマブの安全性、有効性が示され¹¹⁾¹²⁾、臨床応用が拡大している。

一方で、肺癌で死亡する患者の多くが75歳以上の高齢者であるにもかかわらず、高齢者のみを対象として免疫チェックポイント阻害剤と従来の細胞障害性抗癌剤とを比較した臨床試験は行われていない。高齢者では、免疫老化によってT細胞の抗原特異的な免疫機能が低下し、自己免疫反応が増大しているとされており¹³⁾、マウスモデルでは、免疫チェックポイント阻害剤の効果が減弱したり、免疫関連有害事象が増強したりするという報告があるが¹⁴⁾、実臨床での年齢による有効性や安全性の差異については十分な見解が得られていない。ペムブロリズマブについては、前述のKEYNOTE-024試験のサブグループ解析で、65歳以上の高齢者でも無増悪生存期間を有意に延長することが示されている⁹⁾。一方、既治療のPD-L1発現陽性非小細胞肺癌患者を対象としてドセタキセル単剤療法と比較した第III相試験（KEYNOTE-010試験）では、65歳以上のサブグループ

において有意な全生存期間の延長を示せなかった¹¹⁾。また、ニボルマブについては、既治療の進行肺扁平上皮癌患者を対象としてドセタキセル単剤療法と比較した第III相試験 (CheckMate-017 試験) で、75 歳以上のサブグループにおいて有意な全生存期間、無増悪生存期間の延長は示されなかった¹²⁾。Nishijima らによるメタ解析では、非小細胞肺癌を含む悪性腫瘍に対する免疫チェックポイント阻害剤の有効性を検討した9つのランダム化比較試験について検討され、65~70 歳以上の高齢者でも若年者と同様に全生存期間の延長効果が示された¹⁵⁾。しかし、サブグループ解析では、75 歳以上の高齢者に対する PD-1 阻害剤の全生存期間の延長効果は示されず、加齢による免疫機能の低下が影響している可能性も指摘された。Poropatich らによるプール解析では、非小細胞肺癌を含む悪性腫瘍に対する免疫チェックポイント阻害剤の有効性を検討した21のランダム化比較試験について検討され、65 歳以上の高齢者でも若年者と同様に全生存期間、無増悪生存期間の延長効果が示された¹⁴⁾。しかし、非小細胞肺癌、腎細胞癌の75 歳以上の高齢者に対するニボルマブ投薬例の検討では、前述の CheckMate-017 試験の結果が含まれ、有効性が示されなかった。一方で、非高齢者と70 歳以上あるいは75 歳以上の高齢者でニボルマブの有効性に差がないとの報告もあり¹⁶⁾¹⁷⁾、今後、更なる検討が必要と考える。安全性に関しては、高齢者で免疫関連有害事象が増加したとの報告はないが、高齢者では、免疫関連有害事象について理解し、症状出現時に的確に表出できるか、認知機能や生活環境の評価を行うことも必要と考える。また、免疫関連有害事象に対するステロイド療法で糖尿病や感染症、認知機能低下やせん妄などの合併症を来さないかも注意が必要である。一方、肺癌において免疫チェックポイント阻害剤と従来の細胞障害性抗癌剤を比較した各試験での全年齢による検討では、免疫チェックポイント阻害剤投薬時の重篤な有害事象の発生は従来の細胞障害性抗癌剤よりも少ないとされており⁹⁾¹¹⁾¹²⁾、Quality of Life (QOL) を維持しながら治療を継続できるという報告もなされている¹⁸⁾。したがって、免疫チェックポイント阻害剤は、従来の細胞障害性抗癌剤と比較して、高齢者でも生活機能を維持しながら治療を継続しやすい薬剤ではないかと期待される。

今回我々は肺扁平上皮癌の高齢者に対してペムブロリズマブを投薬し、生活機能の低下を来さずに治療を継続

できた1例を経験した。高齢者のがん薬物療法における高齢者総合機能評価の活用法やその有用性、免疫チェックポイント阻害剤の有益性について示唆を与える重要な症例と考え報告した。

本論文の要旨は第67回日本老年医学会関東甲信越地方会 (平成30年3月3日、東京) で報告した。

本論文に関して、開示すべき利益相反は存在しない

文献

- 1) 日本肺癌学会編：EBMの手法による肺癌診療ガイドライン2016年版，金原出版，東京，2016，p131-132.
- 2) Effects of vinorelbine on quality of life and survival of elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer. The Elderly Lung Cancer Vinorelbine Italian Study Group. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 66-72.
- 3) Hoppe S, Rainfray M, Fonck M, Hoppenreys L, Blanc JF, Ceccaldi J, et al: Functional decline in older patients with cancer receiving first-line chemotherapy. *J Clin Oncol* 2013; 31: 3877-3882.
- 4) Kim JW, Kim YJ, Lee KW, Chang H, Lee JO, Kim KI, et al: The early discontinuation of palliative chemotherapy in older patients with cancer. *Support Care Cancer* 2014; 22: 773-781.
- 5) Chen H, Cantor A, Meyer J, Beth Corcoran M, Grendys E, Cavanaugh D, et al: Can older cancer patients tolerate chemotherapy? A prospective pilot study. *Cancer* 2003; 97: 1107-1114.
- 6) Wildiers H, Heeren P, Puts M, Topinkova E, Janssen-Heijnen ML, Extermann M, et al: International Society of Geriatric Oncology consensus on geriatric assessment in older patients with cancer. *J Clin Oncol* 2014; 32: 2595-2603.
- 7) Kalsi T, Babic-Illman G, Ross PJ, Maissey NR, Hughes S, Fields P, et al: The impact of comprehensive geriatric assessment interventions on tolerance to chemotherapy in older people. *Br J Cancer* 2015; 112: 1435-1444.
- 8) Corre R, Greillier L, Le Caër H, Audigier-Valette C, Baize N, Bérard H, et al: Use of a Comprehensive Geriatric Assessment for the Management of Elderly Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: The Phase III Randomized ESO-GIA-GFPC-GECP 08-02 Study. *J Clin Oncol* 2016; 34: 1476-1483.
- 9) Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi T, Fülöp A, et al: Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2016; 375: 1823-1833.
- 10) 日本肺癌学会編：肺癌診療ガイドライン2017年版 IV

- 期非小細胞肺癌薬物療法, 金原出版, 東京, 2017, p25.
- 11) Herbst RS, Baas P, Kim DW, Felip E, Pérez-Gracia JL, Han JY, et al.: Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet* 2016; 387: 1540–1550.
 - 12) Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crinò L, Eberhardt WE, Poddubskaya E, et al.: Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2015; 373: 123–135.
 - 13) Ferrara R, Mezquita L, Auclin E, Chaput N, Besse B: Immunosenescence and immune checkpoint inhibitors in non-small cell lung cancer patients: Does age really matter? *Cancer Treat Rev* 2017; 60: 60–68.
 - 14) Poropatich K, Joel F, Sandeep S, Jefferey AS, Bin Z: Cancer immunotherapies: Are They as Effective in the Elderly? *Drugs Aging* 2017; 34: 567–581.
 - 15) Nishijima TF, Muss HB, Shachar SS, Moschos SJ: Comparison of efficacy of immune checkpoint inhibitors (ICIs) between younger and older patients: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev* 2016; 45: 30–37.
 - 16) Spigel D, Schwartzberg L, Waterhouse D, Chandler J, Hussein M, Jotte R, et al.: Is Nivolumab Safe and Effective in Elderly and PS2 Patients with Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC)? *Journal of Thoracic Oncology* 2017; 12: s1287–s1288.
 - 17) Bagley S, Kothari S, Aggarwal C, Bauml J, Alley E, Evans T, et al.: Outcomes of Nivolumab in Elderly Patients (pts) with Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). *Journal of Thoracic Oncology* 2017; 12: s1289.
 - 18) Brahmer JR, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi T, Fülöp A, et al.: Health-related quality-of-life results for pembrolizumab versus chemotherapy in advanced, PD-L1-positive NSCLC (KEYNOTE-024): a multicentre, international, randomised, open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017; 18: 1600–1609.

An elderly case of squamous cell lung cancer treated continuously with pembrolizumab without any decline in the life function

Manami Sazuka¹⁾, Yoko Murano²⁾, Kazufumi Takada¹⁾, Keisuke Nonaka³⁾, Hirokazu Yamada¹⁾ and Hiroshi Yamamoto¹⁾

Abstract

Background: Whether or not immune checkpoint inhibitors are safe and effective for the elderly remains unclear, even though these drugs were approved two years ago for the treatment of advanced non-small cell lung cancer in Japan. Older cancer patients are vulnerable to chemotherapy, so their life function should be closely monitored before starting, continuing, or discontinuing cancer treatment.

Case: An 85-year-old man showed a wedge-shaped shadow in the apical portion of the left lung on chest computed tomography. Unfortunately, repeated bronchoscopy revealed no malignancy. The shadow progressed over about one year, so a third bronchoscopy was performed, leading to a diagnosis of squamous-cell carcinoma (cT3N2M1a, stage IVA). Because PD-L1 immunohistochemical staining was positive for 80%–90% of the tumor cells, the patient was treated with pembrolizumab as the first-line therapy, and the tumor dramatically regressed, notably without any decline in the patient's life functions.

Conclusion: An elderly case of squamous-cell lung cancer was treated continuously with pembrolizumab without any decline in the patient's life function.

Key words: Non-small cell lung cancer, Immune checkpoint inhibitor, Elderly, Activities of daily living
(*Nippon Ronen Igakkai Zasshi* 2018; 55: 679–685)

1) Department of Respiratory Medicine, Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital

2) The University of Tokyo Health Service Center

3) Department of Pathology, Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital