

臨床病理検討会報告

# Pseudoprogression を呈した後に奏効が認められた 胃癌 Nivolumab 治療の 1 剖検例

臨床担当：小松 茂樹 (研修医)・畑中 一映 (消化器内科)  
病理担当：榎引 英恵 (病理診断科)

## An autopsy case of gastric cancer in which nivolumab was effective after pseudoprogression

Shigeki KOMATSU, Kazuteru HATANAKA, Hanae KUSHIBIKI

**Key Words** : Gastric cancer – Nivolumab – Pseudoprogression

### 要 旨

症例は60歳代男性，多発肝転移を有する切除不能進行胃癌を認め，全身化学療法を開始した．その後 Conversion surgery を施行するも術後補助化学療法中に肝転移再発を認めた．全身化学療法開始するも奏効なく，四次治療として Nivolumab を開始した．3回投与後は progressive disease (PD) であったが，治療を継続し，20回投与後に腫瘍縮小が確認された．その後 partial response (PR) を維持したが55回投与後に肝転移増大を認め，五次治療を開始するも奏効なく，永眠された．剖検を施行し，肝機能不全と循環不全を背景とした多臓器不全が死因と考えられた．

### I. はじめに

免疫チェックポイント阻害剤 Nivolumab は胃癌治療ガイドライン第6版では，三次治療におけるレジメンとして推奨されている．免疫チェックポイント阻害剤は使用時に腫瘍が一時的に増大する Pseudoprogression が報告されている．今回我々は転移再発胃癌患者に対して，四次治療として Nivolumab を使用し，Pseudoprogression を呈した後に partial response (PR) となり，Nivolumab 治療開始から28ヶ月と長期生存を得た症例を経験した．55回投与後に progressive disease (PD) 判定，五次治療を開始するも再度 PD 判定となり，死亡時剖検を施行したので報告する．

### II. 症 例

60歳代 男性

**【主 訴】** 食欲不振，倦怠感

**【現病歴】** 糖尿病で前医通院中，食欲不振，倦怠感を認め，X年12月同院で腹部腫瘤を指摘され，X+1年1月当科紹介受診となった．

**【既往歴】** 糖尿病

(連絡先) 〒041-8680 函館市港町1-10-1

市立函館病院 研修担当 酒井 好幸

受付日：2022年2月17日 受理日：2022年3月3日

**【家族歴】** 特記事項なし

**【生活歴】** 喫煙：5本/日 (20-64歳)，飲酒：ワイン200ml/日，アレルギー：ピリン系薬剤

**【初診時検査所見】**

血液検査 (表1)

初診時の血液検査では ALP 454U/L,  $\gamma$ -GTP 68U/L と肝胆道系酵素の軽度高値を認めた．CEA 1.5ng/mL, CA19-9 6U/mL と腫瘍マーカーの高値は認めなかった．その他の所見としては WBC 9300/ $\mu$ L, CRP 2.04mg/dL と炎症反応の高値を認めた．

腹部造影 CT (図1)

胃体中下部の後壁から小弯，大弯にかけて不整な壁肥厚と境界不明瞭な腫瘤を認めた．大弯から後壁の一部で漿膜面の不整が見られ，膈への浸潤を疑われた．胃大弯・小弯側に数個の不整形軟部腫瘤あり，#4dリンパ節転移を疑う所見を認めた．また肝S2, 5, 6, 7, 8に最大34

表1 初診時血液検査

〈血算〉		〈生化学〉	
白血球数	9300 / $\mu$ L	総ビリルビン	0.1 mg/dL
赤血球数	400 万/ $\mu$ L	総蛋白	6.3 g/dL
血色素	10.2 g/dL	アルブミン	3.1 g/dL
ヘマトクリット	33.5 %	ALP	454 U/L
血小板数	31.3 万/ $\mu$ L	AST	23 U/L
		ALT	17 U/L
		LD	220 U/L
		CEA	1.5 ng/mL
		CA19-9	6 U/mL
		AMY	55 U/dL
		Na	139 mEq/L
		K	3.9 mEq/L
		CL	103 mEq/L
		尿素窒素	15.0 mg/dL
		クレアチニン	0.62 mg/dL
		eGFR	99.2 mL/min/
		CK	54 U/L
		CRP	2.04 mg/dL

mm 程の境界不明瞭な肝転移を認めた。肺野に明らかな転移を認めなかった。

#### 【診断】

X+1年腹部腫瘍精査目的に上部消化管内視鏡検査(図

2)を施行したところ、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 adenocarcinoma (por1) の診断、HER2免疫染色は陰性であった。CT画像検査所見と併せ、cT4bN3H1 cStage IVB(胃癌取り扱い規約第15版)と診断した。

#### Ⅲ. 治療経過

全身化学療法一次治療としてS-1+cisplatin療法を開始し腫瘍縮小効果PRを認めたため、6サイクル後のX+1年9月にconversion surgeryとして胃全摘・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。術後の病理診断では胃癌部分の横行結腸浸潤を認めたが、肝腫瘍部には癌細胞は認めず(図3), ypT3N0M0 ypStage II Aの診断となった。術後X+1年11月からS-1内服治療を開始したが、X+2年1月に多発肝転移再発を認めた。二次治療としてweekly Paclitaxel (PTX)+Ramucirumab (RAM)を開始したが、7サイクル後にPD判定となった。本症例では三次治療前に胃癌におけるNivolumabの保険適応使用がまだ認められていなかったため三次治療としてX+2年8月よりbiweekly Irinotecan (IRI)を開始した。しかし8サイクル後にPD判定となったため、X+2年12月に四次治療としてNivolumabを開始した。Nivolumab 3回投与後のCT画像評価では多発肝転移の増大、門脈腫瘍栓増大を認めPD判定、さらに右胸水貯留を認めた(図4)。腫瘍マーカーCA19-9はNivolumab治療開始前の33U/mLから102U/mLと上昇を認めた。さらにLDHも治療前381U/Lから877U/Lへと上昇していた。また胸水細胞診ではClass IIであった。この時点でperformance status 1 (PS1)であり、すでに四次治療であったためNivolumab治療を継続したところ、6回投与後より血液検査の改善を認めた。8

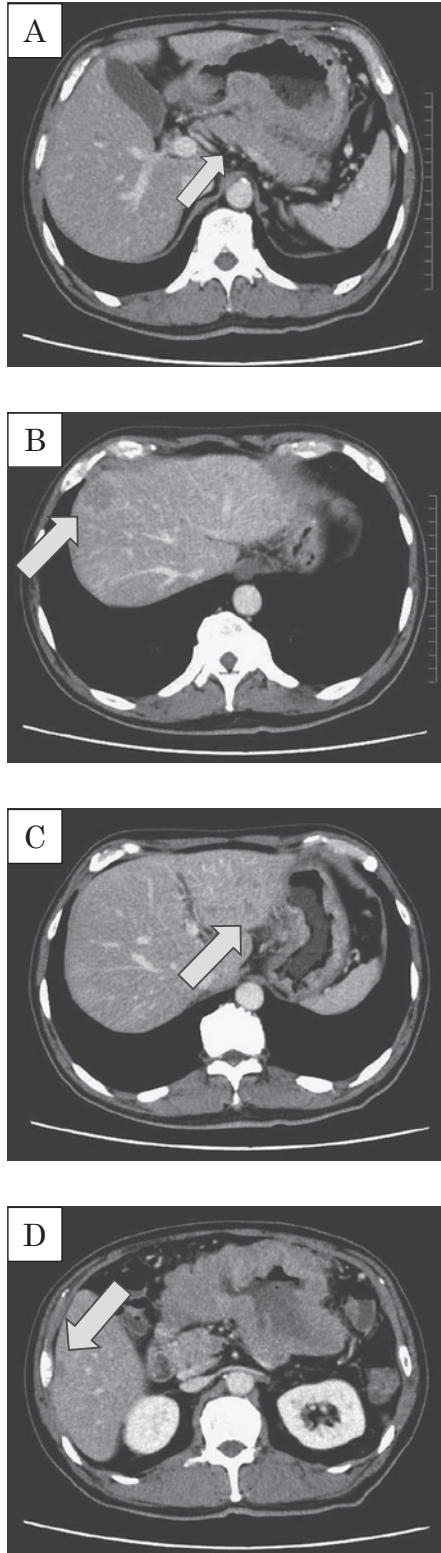


図1 初診時CT検査

A:胃癌の脘への浸潤を認めた。  
B, C, D:多発肝転移を認めた。

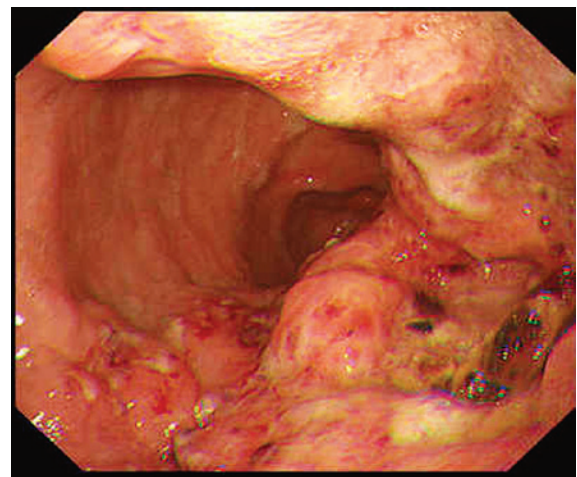


図2 初診時上部消化管内視鏡検査

胃体中部から前庭部後壁に3型胃癌を認めた。

回投与後の X+3年 4月の CT 検査では腫瘍の著明な縮小効果（肝転移縮小率41%）を認め、20回投与後にはさらに肝転移は縮小し、胸水消失を認めた（図 5 A, B）. 以降 PR 効果を維持し、55サイクル投与まで15ヶ月間

Nivolumab 治療を継続した. Nivolumab 55サイクル後の CT 検査では肝転移増大と右胸水出現を認め、PD 判定となった. その後 PS1と良好であり、患者が治療継続を強く希望したため五次治療として X+5年 4月より

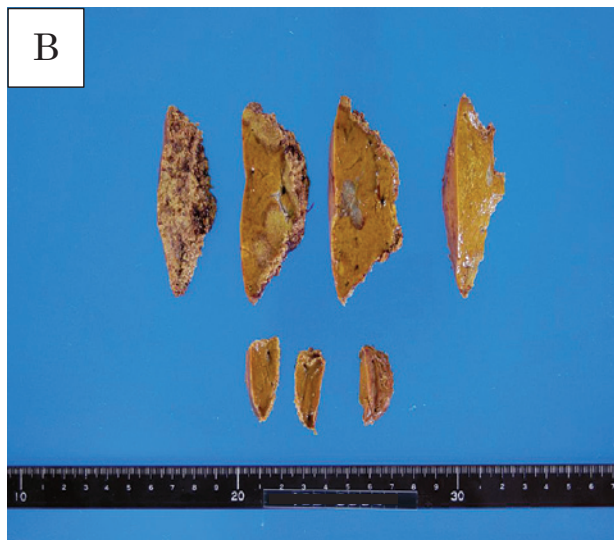
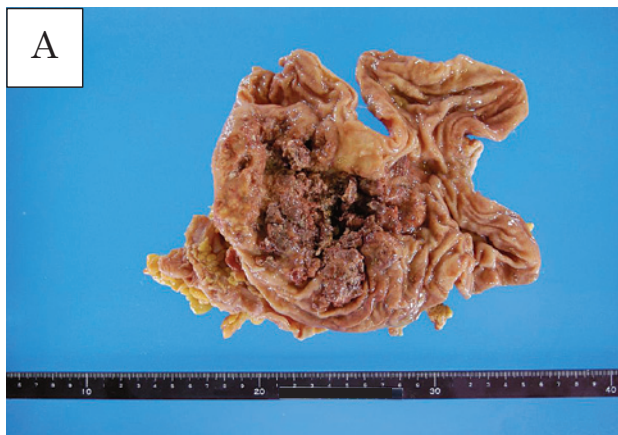


図3 胃および肝切除標本

A：胃切除標本

B：肝切除標本 肝切除部位には癌細胞を認めなかった.

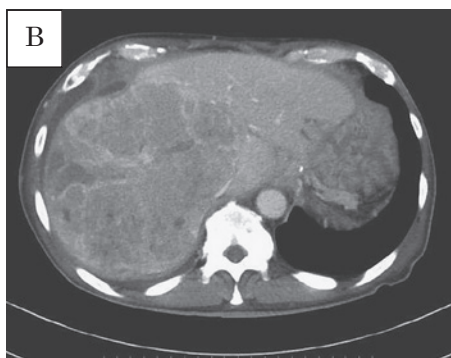
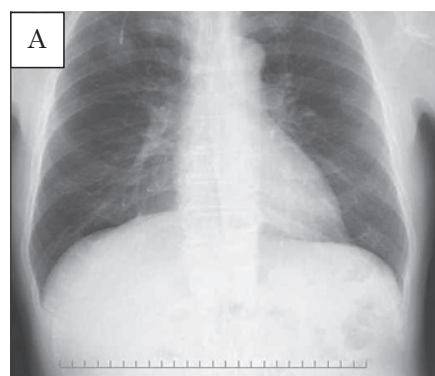
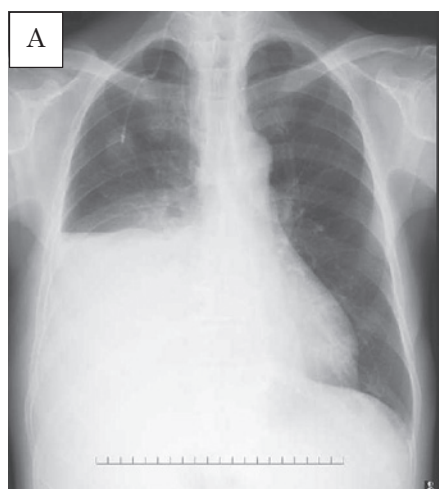


図4 Nivolumab 3回投与後

A：胸部 Xp 検査、右胸水貯留を認めた.

B：CT 検査、肝転移の増大を認めた.

図5 Nivolumab 20回投与後

A：胸部 Xp 検査、右胸水の消失を認めた.

B：CT 検査、肝転移の縮小を認めた.



Capecitabine + Oxaliplatin (CAPOX)を開始した。しかし3サイクル目でPD判定方針となり、以降はBSCの方針となった。X+5年6月16日より黄疸が出現し、同年6月24日に症状緩和目的に入院、7月13日に永眠した。ご家族にも説明・承諾の上、死因の究明と化学療法効果判定目的に病理解剖を施行した。

#### IV. 剖検所見

身長 161cm, 体重 56.1kg. 瞳孔散大, 左右同大であった。眼瞼結膜黄染あり, 全身黄疸著明であった。軽度るいそうあり, 死斑は背部に軽度認めた。

胸腹部切開で剖検開始し, 腹腔内の癒着が強く黄色透明の腹水を少量認めた。胸水は左 200ml, 右 600mlでやや黄色透明であった。

心臓は215gとやや軽量であった。剖面では心筋萎縮, 右室拡張を認め(図6A), 組織学的には左心室・右心室ともに軽度～中等度の線維性変化がみられた(図6B)。左肺 305g, 右肺 260gであり, 両肺ともに辺縁に軽度無気肺を認めるものの, 肺水腫, 鬱血なく, 表面に転移を疑う腫瘤形成を認めなかった。組織学的には軽度無気肺, 一部気管支肺炎像を認めた。

残存肝は2065g, 14.5×24×11cmであった。横隔膜と強固に癒着しており, 肝臓の中心に壊死・少量の褐色粘液を伴った軟らかな充実性腫瘤を認めた(図7A)。腫瘤の最大剖面は11×18cmで残存肝の70%を占めた。背景肝は黄疸著明であり, 明らかな炎症性変化・鬱血所見を認めなかった。肝腫瘍部分は周囲に著明な壊死・出血を伴っていた。生前の胃癌と同様の組織像であり, 転移として矛盾のない所見と考えられた(図7B)。腫瘍浸潤リンパ球はCD8陽性細胞がCD4陽性細胞より多く浸潤, CD3陽性細胞は少数見られた(図7C)。肝非腫瘍組織では, 中心静脈周囲の肝細胞の脱落・変性像がみられ, 循環障害を疑う組織像であった。胆汁栓の形成, 線維化, 類洞の鬱血など肝細胞障害を示唆する所見を認めた。膵臓は165g, 20.5×7.5×2cmと腫大を認め, 膵頭部・膵体部・膵尾部にそれぞれ僅かに硬結を触れた。組織学的には膵頭部-膵体部剖面に脂肪壊死を認めた。全体的に腺房の萎縮傾向と線維化あり, 一部醃化様の組織像を認めた。

胃全摘後の状態であり, 残存する小腸・大腸では, びまん性にoozingの粘膜出血, 黒色便を認めた。明らかな腫瘤形成は認めなかった。組織学的には粘膜表層全体的に自己融解像, びらん, 出血像を認めた。粘膜固有層では局所的に小出血がみられた。はっきりとした潰瘍の所見はなく, 粘膜下層や筋層で特に出血所見を認めなかった。

その他の所見として, 腎臓には硝子化した糸球体が散見され, 良性腎硬化症と考えられた。また大動脈にHE染色で中膜にコレステリン結晶の沈着著明であり, atherosclerosisの所見であった。

胃癌術後で転移性肝腫瘍を呈した症例であり, 全身に著明な黄疸が認められた。肝不全の原因については正常肝への腫瘍浸潤や, 化学療法による薬剤性肝障害が疑われる。消化管のoozing様粘膜出血は肝不全に伴う凝固異常に起因するものと思われる。さらに担瘤状態や化学療法の影響と考えられる心筋萎縮や心筋障害を認めており, それに続発する右心不全, 循環不全の状態も死因の可能性として疑われる。また, 原因は特定できないが, 急性膵炎が認められ, 死因に関与している可能性を否定できない。

#### 【病理解剖学的最終診断】

主診断：胃癌（肝転移、横隔膜浸潤あり）

副診断：

1. 急性膵炎
2. 心筋変性, 右室拡張, 心筋萎縮
3. 消化管出血
4. 軽度気管支肺炎
5. 良性腎硬化症
6. 大動脈硬化症（軽度）

#### V. 考 察

従来, 切除不能進行胃癌に対する化学療法は, フッ化ピリミジン系やプラチナ系などの殺細胞性薬による治療が主流であった。しかし抗PD-1モノクローナル抗体であるNivolumabの登場は胃癌患者の治療に新たな局面をもたらした。胃癌に対してのNivolumabの有効性は国際共同第Ⅲ相比較試験ATTRACTION-2において, 奏効率11.6%, 全生存期間(OS)中央値5.26ヶ月と報告された<sup>1)</sup>。その後のアップデート解析では, 奏効例において長期にわたる効果の持続が報告されている。本邦においてもNivolumabは, 胃癌治療ガイドライン第5版で三次治療におけるレジメンとして推奨され, 2017年9月に胃癌に対し保険収載され, 一般市中病院でも広く使用されるようになった。

免疫システムには免疫応答を抑制するブレーキが存在し, 自己への不適切な免疫応答や過剰な炎症反応を抑制する。免疫チェックポイント分子の一つであるprogrammed cell death-1 (PD-1) はリンパ球上の抑制性受容体であり, それらのリガンドである癌細胞上などに発現するprogrammed cell death-ligand 1 (PD-L1) 及びPD-L2と結合することにより抑制性シグナルが活性

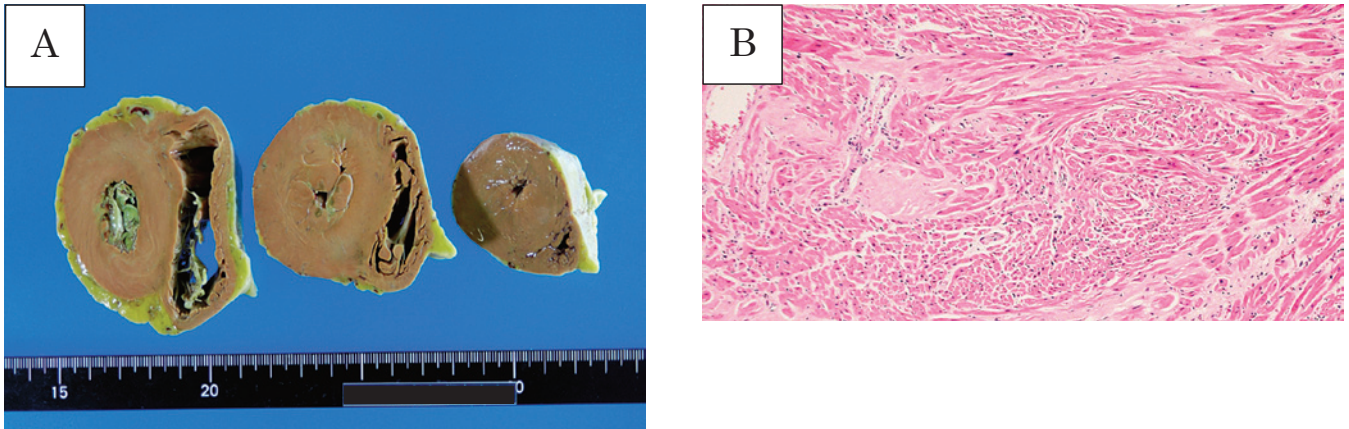


図6 心臓の肉眼および組織所見

- A : 肉眼所見 右室拡張を認めた.
- B : 組織所見 心筋の変性, 軽度~中等度の線維性変化を認めた. (HE 対物20倍)

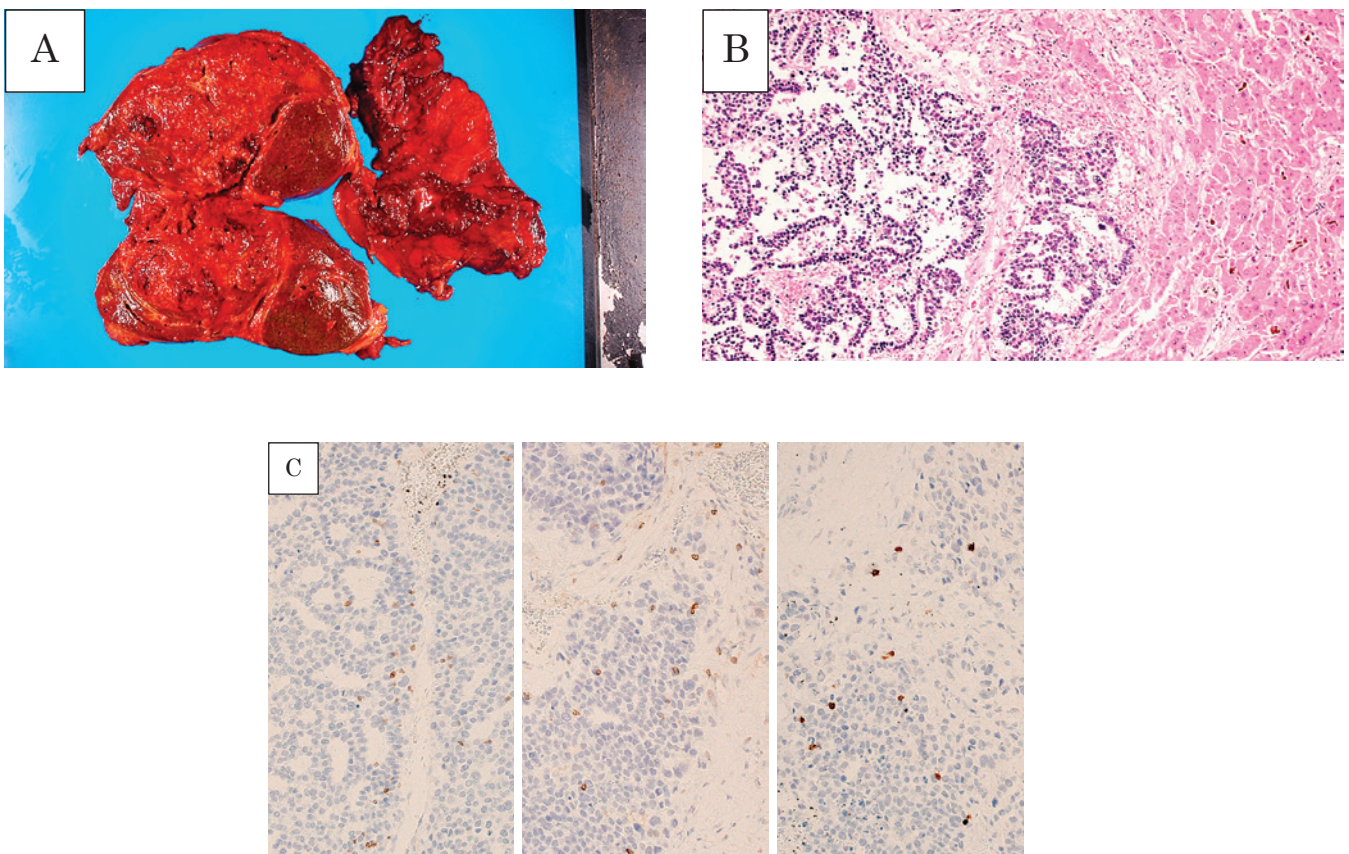


図7 肝臓の肉眼および組織所見

- A : 肉眼所見 肝腫瘍部分は周囲に著明な壊死・出血を伴っていた.
- B : 組織所見 肝腫瘍部分は生前の胃癌 (adenocarcinoma) と同様の組織像であり, 周囲に著明な壊死・出血を伴っていた. (HE 対物20倍)
- C : CD8陽性細胞がCD4陽性細胞より多く浸潤, CD3陽性細胞は少数認めた. (左からCD3対物20倍, CD4対物20倍, CD8対物20倍)



化され、癌細胞は免疫監視から逃れる<sup>2)</sup>。Nivolumab はヒトPD-1に対する完全ヒト型IgG4モノクローナル抗体であり、PD-1とそのリガンドであるPD-L1及びPD-L2との結合を阻害し、免疫のブレーキが外されることにより、癌抗原特異的なT細胞の増殖、活性化、細胞傷害活性が増強され、腫瘍増殖を抑制すると考えられている。

また免疫チェックポイント阻害剤治療時にはPseudoprogessionと呼ばれる一時的に画像上腫瘍の増大や新病変の出現を認めるが、その後腫瘍が減少する状況が報告されている<sup>3)4)5)</sup>。これは免疫細胞の腫瘍部位浸潤や、免疫反応で腫瘍を攻撃できるようになるまでに時間がかかることなどから引き起こされる現象と考えられている。一方で免疫チェックポイント阻害剤による治療では約10%にhyperprogressive disease (HPD) という急速な増悪例も報告されており、Pseudoprogessionか腫瘍の進行か見極めるのに困難な場合がある<sup>6)</sup>。本症例においても、Nivolumab 3回投与後のCT画像評価で多発肝転移の増大、門脈腫瘍栓増大を認め、固形癌の治療判定基準RECIST (response evaluation criteria in solid tumors) 上PD判定となった。さらに新規の右胸水貯留及び腫瘍マーカーCA19-9上昇も認めたため、治療効果判定に難渋した。しかし全身症状やPSが安定しており、患者も治療継続を希望したため、Nivolumab治療を継続したことで8回投与後より腫瘍縮小効果を認めた。さらに20週後には肝転移は縮小し、胸水消失を認め、以降も長期的な効果の持続を認めた。このことからNivolumab 3回投与後の画像上の腫瘍増大(図4B)はPseudoprogessionであったと判定した。

Pseudoprogessionか腫瘍の進行か両者の鑑別には、腫瘍部の組織検査を再度行うことで腫瘍増殖か免疫細胞の浸潤かを特定できる可能性も示唆されているが、組織学的再検査が困難な場合も想定される。また両者を鑑別する確定的なバイオマーカーの報告も見られない。一方でPseudoprogessionでは画像の増悪に比してPSが保たれていることが報告されている。Nivolumab治療を行う際には全身症状やPS、臨床経過を鑑み、病勢進行が臨床的に確認されるまでPseudoprogessionを考慮する必要がある可能性がある。

## VI. まとめ

胃癌治療に対しNivolumabを使用し、Pseudoprogessionを呈した後、奏効が認められた1例を経験した。Pseudoprogessionに関しては未だ確定的な診断方法はなく、今後の研究が期待される。Nivolumab治療を施行する際には画像上増悪を認めてもPseudoprogessionの可能性も考慮し、臨床経過やPSを鑑みて病勢進行を確認する必要があるという示唆に富んだ1例であった。

## 【文献】

- 1) 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*. 2017 ; 390 : 2461-2471.
- 2) 今関洋, 加藤健, 朴成和 : 胃癌に対するニボルマブ治療 今までとこれから (総説) : 癌と化学療法. 2019 ; 46 : 1513-1523.
- 3) Satoyoshi R, Muto O, Masuda A, et al : A case of gastric cancer with delayed onset of tumor reduction effect by nivolumab therapy. *Clin J Gastroenterol*. 2019 ; 12 : 15-19.
- 4) Michalarea V, Fontana E, Garcés AI, et al : Pseudoprogession on treatment with immunecheckpoint inhibitors in patients with gastrointestinal malignancies : Case series and short literature review. *Curr probl Cancer*. 2019 ; 43 : 487-494.
- 5) Chiou VL, Burotto M : Pseudoprogession and Immune-Related Response in Solid Tumors : *J Clin Oncol*. 2015 ; 33 : 3541-3543.
- 6) Champiat S, Derclé L, Ammari S, et al : Hyperprogressive disease is a new pattern of progression in cancer patients treated by anti-PD-1/PD-1. *Clin Cancer Res*. 2017 ; 23 : 1920-1928.