

転移性膀胱癌に対して Pembrolizumabが長期投与可能であった一例

尾道市立市民病院
泌尿器科

鵜川 聖也, 杉本 盛人, 安藤 展芳, 大枝 忠史

[症例報告]

転移性膀胱癌に対して Pembrolizumabが長期投与可能であった一例

尾道市立市民病院 泌尿器科

鵜川 聖也, 杉本 盛人, 安藤 展芳, 大枝 忠史

要旨 症例は60歳代, 女性. 転移性膀胱癌に対して Pembrolizumabを開始. 5コース目投与後に免疫関連有害事象 (immune related adverse events, 以下 irAE) とと思われる下垂体炎 (副腎機能低下) による低 Na血症を発症した. ヒドロコルチゾン補充療法を開始して速やかに改善したため Pembrolizumab 治療を再開. その後は最良総合効果 PRを得て, SDを維持できていたため計23コースまで施行できた. 本症例においては irAEである下垂体炎に対して適切な治療を行うことで, 結果的に Pembrolizumab を長期間に渡って投与継続できており, 予後延長を得ることができたのでここに報告する.

Key words: 転移性膀胱癌, Pembrolizumab, 下垂体炎

はじめに

転移性膀胱腫瘍の薬物治療はファーストラインの Gemcitabine Cisplatin (以下 GC療法) からセカンドラインの Pembrolizumab, サードラインの Enfortumab Vedotin (以下 EV療法) と逐次治療が確立しているが, 同時に免疫チェックポイント阻害薬の副作用である irAEへの対応も重要となってくる.

本症例では, Pembrolizumab 投与後に下垂体炎による副腎機能低下症を発症したが, 適切な対応により Pembrolizumab を約2年6カ月に渡って投与できており, 長期予後を得た症例を経験したため若干の文献的考察を加えて報告する

症例

症例: 60歳代 女性

既往歴: なし

病歴と経過: 20XX年2月3日に肉眼的血尿を主訴に当科紹介となった. 尿検査では沈査で赤血球>100/HPFであり, 尿細胞診は classIIであった. 膀胱鏡検査では右後壁に乳頭状腫瘍を認め(図1), CT検査で明らかな周囲臓器への浸潤や転移の所見がなかったため, 同年2月25日に腰椎麻酔下に経尿

道的膀胱腫瘍切除術 (TURBT) を施行した. 病理結果は pT2以上, Invasive UCの診断であったため術前化学療法後, 膀胱全摘術を行う方針となった. 同年3月25日より術前化学療法として GC療法を100%doseで2コース施行した後, 6月23日に全身麻酔下で腹腔鏡下膀胱全摘除術および回腸導管造設術を施行した. 病理結果は Invasive UC, pT2a, G2でリンパ管浸潤および右内腸骨リンパ節への転移を認めた. 術後化学療法を提案したが希望されず, 経過観察の方針となった. しかし術後

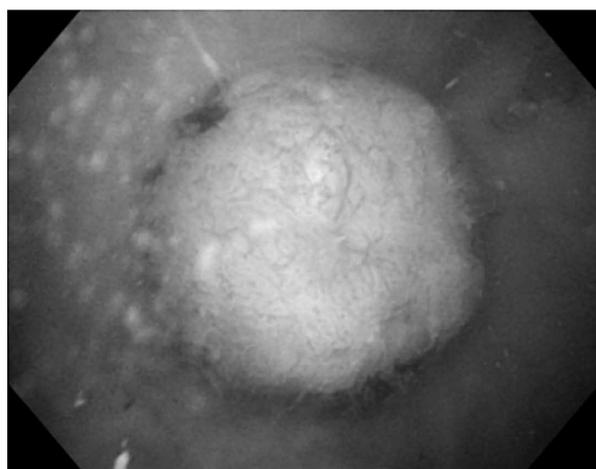


図1 初診時の膀胱鏡像

A case study of using Pembrolizumab over time for metastatic bladder cancer.
Department of Urology Onomichi Municipal Hospital
Seiya Ugawa Morito Sugimoto Yoshinobu Ando Tadashi Oeda

3か月後のCT検査で右肺下葉に2か所の結節影が出現し(図2), 肺転移と診断した. 転移性膀胱癌として同年10月7日よりFirst LineのGC療法を再開した. 3コース目までは100%doseで施行したが, 経過中にGrade 4の好中球減少を発症したため4コース目以降はCisplatinを80%doseで施行した. 5コース終了後のCT検査で肺転移巣の増大を認めPDとなった(図3)ため, 20XX+1年2月22日より2nd LineのPembrolizumabを開始した. 2コース目投与後のCT検査では肺転移巣は増大していたが, 3コース目投与後にはSD, 4コース目投与後にはPR(図4)となっていた. 「しかし5コース目投与後の20XX+1年5月19日より倦怠感および食思不振, 嘔気症状が出現し, 外来受診された. 血液検査でNa値が126mEq/Lと低Na血症を発症しており, ACTHおよびコルチゾールの低下を認めたため下垂体炎による副腎機能低下症と診断した.」CT検査では明らかな下垂体腫大や副腎腫大の所見はなく, 各種下垂体ホルモンはACTH以外は正常値であった. ACTH単独欠損型の下垂体炎と判断し, 5月27日よりヒドロコルチゾン30mg/dayで補充開始した. 補充療法開始から1週間以内にNa値は正常範囲内まで回復し, 自覚症状も軽快していた. 6月1日よりヒドロコルチゾンを維持量である15mg/dayまで減量し, 6月23日よりPembrolizumab治療を再開した. その後定期的なCT検査で肺転移巣の縮小を維持したまま23コー

ス目まで投与した(図5)が, その時点でのCT検査で肺転移巣の増大を認めPDとなったため, 20XX+2年8月7日より3rd LineのEV療法を開始した. 以降腫瘍縮小を維持しながら現在もEV療法を継続している.

考察

免疫チェックポイント阻害薬によるがん免疫療法では一般的な抗がん剤治療と異なる特有の副作用(irAE)を認めることがある. irAEでは内分泌障害の頻度が高く, 甲状腺機能異常症, 下垂体炎, 副腎皮質機能低下症, 1型糖尿病などを発症することが知られている¹⁾. 抗PD-1抗体による下垂体障害の発症頻度は1%程度であり, ACTH単独障害となることが多い^{2) 3)}. しかし, 抗CTLA-4抗体では4-10%に発症し, ACTH欠損に加えてTSHやGnRHが同時に欠損するケースもある. これは下垂体自体がCTLA-4を発現しており抗CTLA-4抗体の標的になりうるが, PD-1やPD-L1の発現は認めていないことと一致するとされている⁴⁾. 本症例では転移性膀胱癌に対してPembrolizumabを5コース投与後に下垂体炎による副腎機能低下症を発症しており, 諸家の報告でのPembrolizumab投与から下垂体炎発症までの日数の中央値197(106 ~ 278)日とほぼ一致していた⁵⁾. 「免疫チェックポイント阻害薬によるirAEを発症する症例は抗腫瘍効果も強い場合が多く, 一度抗腫瘍

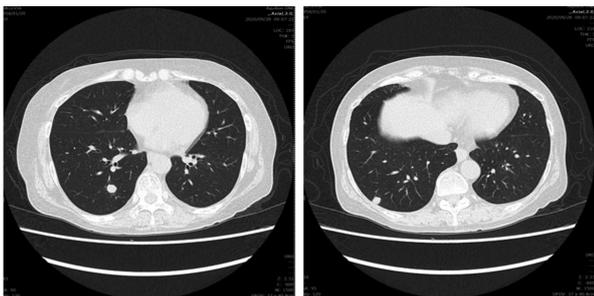


図2 肺転移出現時のCT像

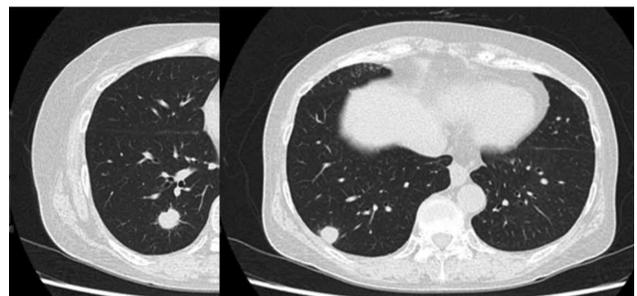


図4 Pembrolizumab療法4コース終了時のCT像

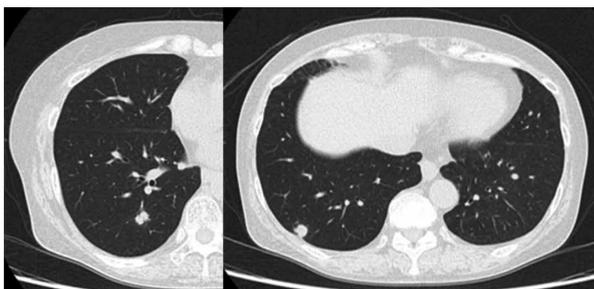


図3 GC療法5コース終了時のCT像

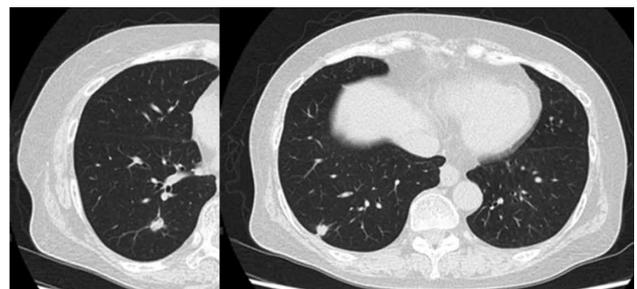


図5 Pembrolizumab療法10コース終了時のCT像

効果を認めるとその効果が長期間持続する durable responseもある。そのため、irAEの早期発見と適切な対応を行うことで免疫チェックポイント阻害薬を有効に長期間投与することが可能となるケースが多く存在する。」本症例のように下垂体炎や副腎機能低下症に対するアプローチのポイントとしては、倦怠感や食欲不振、低 Na血症などの症状出現時だけでなく、Pembrolizumab投与開始後6カ月前後での副腎ホルモンや下垂体ホルモンのルーチンでの測定を検討すべきである。

まとめ

転移性膀胱癌に対して Pembrolizumab投与後に下垂体炎による副腎機能低下症を発症し、適切な対応により Pembrolizumabを約2年6カ月に渡って投与可能であった症例を経験した。免疫チェックポイント阻害薬による irAEへの適切な対応が求められ、下垂体炎および副腎機能低下症においては、Pembrolizumab投与後6カ月付近でのホルモン検査が必要と考えられる。

引用文献・参考文献

- 1) Brahmer J.R., et al. National Comprehensive Cancer Network. Management of immune-related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. J Clin Oncol 36 (17) ; 1714–1768, 2018
- 2) 岩間信太郎, 他. 免疫チェックポイント阻害薬による内分泌障害. 最新医 2018 ; 73; 693–700.
- 3) Cho KY, et al. Hyponatremia can be a powerful predictor of the development of isolated ACTH deficiency associated with nivolumab treatment. Endocr J 2017 ; 64 ; 235–6.
- 4) Joshi MN, et al. Immune checkpoint inhibitor-related hypophysitis and endocrine dysfunction: clinical review. Clin Endocrinol 2016 ; 85 ; 331–9.
- 5) Reck M, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer, N Engl J Med 2016 ; 375 ; 1823–33.

