

— 症例報告 —

免疫チェックポイント阻害薬が著効した再発子宮体癌の一例

佐藤 綾香, 橋本 栄文, 工藤 友希乃
工藤 理永, 熊谷 奈津美, 高橋 友梨
宮副 美奈子, 笹瀬 亜弥, 平山 亜由子
宇賀神 智久, 早坂 篤, 大槻 健郎

要旨: 子宮体癌は本邦において、その罹患率が年々増加しており、直近の報告では婦人科領域で最も罹患率が多い悪性疾患である。一方、治療が奏功する場合も多く、5年生存率は81%と高い水準を維持している¹⁾。その治療法は外科的切除のほか化学療法・放射線治療などが従来用いられていたが近年免疫チェックポイント阻害薬による治療が注目されている。今回、子宮体癌の中でもその頻度が多い類内膜癌の再発に対し、免疫チェックポイント阻害薬を用いて著効した症例を経験した。

緒 言

子宮体癌は子宮頸癌に比べ放射線感受性が低く、また卵巣癌ほど化学療法の効果が高くないため第一選択は外科治療であり、術後に摘出標本による組織学的検索が行われたのちに進行期が決定される。術後は再発リスクの評価に基づいてリスク分類され、術後補助療法が考慮される。症例は子宮体癌 1A 期 (pT1a, pNX, pM0)・再発中リスク群 (類内膜癌 G2, リンパ管侵襲陽性, 血管侵襲陽性) であったため術後補助化学療法を施行したが、1年半後に腹膜播種の形式で転移・再発を起こした。再発に対する治療として化学療法・放射線療法を行ったが、病変は縮小しなかった。その後投与した免疫チェックポイント阻害薬が著効したため、文献的考察を加えて報告する。

症 例

52 歳 女性。

4 妊 1 産 (自然分娩 1 回, 自然流産 3 回)

既往歴 糖尿病, 高脂血症

家族歴 父: 肝臓癌・糖尿病, 母: 子宮体癌・糖尿病, 弟: 舌癌

20X 年 11 月過多月経および過長月経を自覚し前医を受診した。経腔超音波にて子宮体部に腫瘤を認めため、子宮筋腫の疑いとして 12 月当院を紹介、受診となった。当院にて MRI 検査を施行したところ子宮筋腫に加え、子宮内膜内に子宮体癌が否定できない所見を認めた。(図 1-3) 20X+1 年 1 月の子宮内膜細胞診検査は陽性 (腺癌推定) であり、子宮内膜組織検査では類内膜癌との結果となり子宮体癌と診断した。CT 検査では他臓器転移やリンパ節転移を疑う所見はなく子宮体癌の 1 期相当と判断し手術治療の方針とした。(図 4)

20X+1 年 2 月、開腹子宮全摘術および両側卵巣+卵管摘出術を施行 (触診上腫大リンパ節はなく、リンパ節生検は行わない方針) した。子宮内膜には約 5 cm の隆起性病変を認め子宮体癌の所見であった。子宮内膜以外の骨盤内、腹腔内に肉眼的転移を疑う所見はなかった。術後の組織学的検索で子宮体癌 (類内膜癌 G2) 1A 期 (pT1a, pNX, pM0), 腹腔洗浄細胞診陰性・再発中リスク群 (類内膜癌 G2, リンパ管侵襲陽性, 血管侵襲陽性) と診断確定した。血管侵襲・リンパ管侵襲を伴う再発中リスク群であったため、パクリタキセルとカルボプラチン (以下 TC) を使用する術後補助化学療法を 3 コース投与した。治療後の

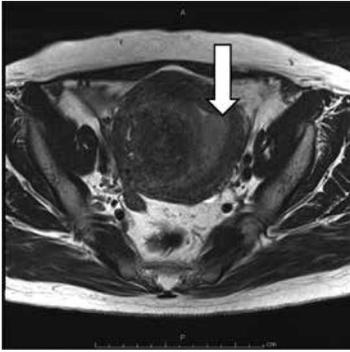


図 1

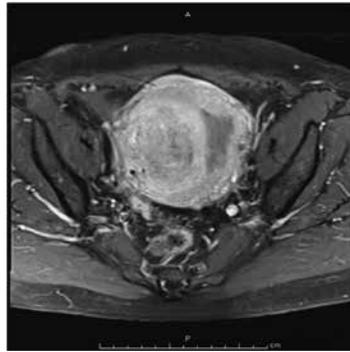


図 2

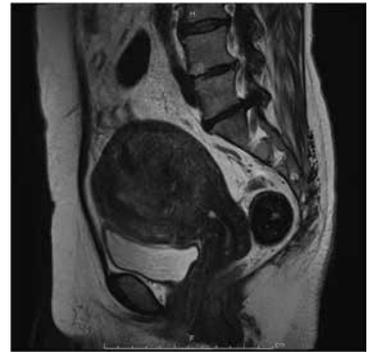


図 3

図 1-3. MRI: T2 および造影の水平断, T2 矢状断 (20X 年 12 月)

画像所見: 子宮体部後壁右側の筋層内に径約 6 cm の子宮筋腫と思われる腫瘍性病変あり。腫瘍性病変の左側に接した子宮内膜内には T2 画像で子宮内膜より低信号かつ増強効果に乏しい領域を認める。(白矢印部) (図 1) この部分が子宮体癌を疑う所見である。



図 4. 造影 CT (20X+1 年 1 月)

所見: 明らかなリンパ節腫大なし。他の臓器への転移や腹膜播種・骨病変を示唆する所見なし。

CT 検査では遠隔転移やリンパ節転移を認めなかったため、寛解状態として 3 か月ごとの定期フォローを行っていた。

経過観察中には特に症状なく経過し、診察・画像検査でも再発を疑わせる所見はなかった。その後、定期検査として行った 20X+2 年 6 月の CT 検査にて骨盤内および下腹部の腹腔内に複数の結

節影を認めたため、腹膜播種形式での再発と診断した。(図 5・6)

また、婦人科診察、経膈超音波検査、および膈鏡診にて膈断端にも腫瘍を認め、膈断端細胞診は陽性であったため、膈断端転移と判断した。多発転移・再発であることから、手術・放射線治療ではなく化学療法を再開する方針とした。20X+2 年 7 月から TC 療法 3 コース投与した時点での CT 検査では腫瘍の一部は消失し、その他も腫瘍縮小を認めたため、化学療法を追加する方針として 20X+3 年 3 月まで TC 療法 9 コース(術後投与の 3 コース含めて合計 12 コース)施行した。6 コース投与後の検査では再発腫瘍の大きさに変化を認めなかったが、9 コース投与後の CT 検査 (20X+3 年 5 月) では骨盤内左側腹膜播種病変および膈断端腫瘍の再腫大を認めた。(図 7)

そのため、TC 療法は無効だが、骨盤内播種病変 1 か所と膈断端腫瘍のみ残存、増大していたため放射線治療の適応と判断した。20X+3 年 5 月から再発腫瘍を対象として 60 Gy/30 fr (2 Gy ずつ 30 日間) の放射線治療を施行した。放射線治療後の CT では新規の病変は認めないものの、既存の病変は増大傾向であり、治療効果は乏しいと判断し、薬剤変更して化学療法を追加する方針と

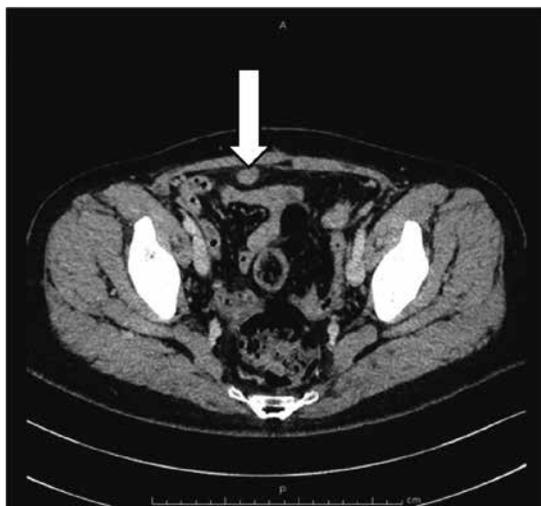


図 5



図 6

図 5・6. 造影 CT (20X+2 年 6 月)
所見：骨盤内や下腹部腹壁下などに複数の結節影が出現している。(白矢印)

した。20X+3 年 10 月からアドリマイシン+シスプラチン（以下 AP）を 6 コース投与した。AP 3 コース終了時には一部の腫瘍縮小を認めたが、6 コース終了後の CT 検査では再度増大傾向となっていた。

20X+4 年 2 月に手術時摘出標本を使用したマ



図 7. 造影 CT (20X+3 年 5 月)
所見：骨盤内左側の病変の増大、および腸断端の病変の増大あり。(白矢印)
明らかな遠隔転移や新規腹膜播種病変は認めなかった。

イクロサテライト不安定性 (MSI) 検査を行い本症例が高頻度マイクロサテライト不安定性 (MSI-high) を有するとの結果が出たため 20X+4 年 5 月からペムプロリズマブを投与開始した。3 週ごとに投与しているが免疫関連副作用を含め、明らかな有害事象は発生していない。20X+4 年 8 月の CT にて断端に認めていた腫瘤性病変は消失し、腹膜播種病変の縮小を認めた。20X+5 年 1 月の CT では腹膜播種病変も消失し、画像検査上完全奏効 (CR: complete response) となった。(図 8)

その後 20X+5 年 5 月まで再発病変の増悪や、新規病変の出現、明らかな副作用は認めていない。今後もペムプロリズマブ投与を継続する方針である。

考 察

子宮体癌について

子宮体癌とは子宮体部に発生する上皮性悪性腫瘍のことで、2018 年には新規患者が 16,304 人報告されている。これは子宮の悪性腫瘍のうち約 58% を占めており、婦人科臓器の悪性腫瘍の中



図 8. 造影 CT (20X+4 年 8 月)
所見：腔断端部右よりの腫瘍性病変は縮小し、ほぼ同定出来ない。骨盤内左側壁よりにみられた結節構造は縮小を認める。(白矢印)

では最も多い。近年子宮体癌の罹患率は上昇しており、欧米的な生活様式による肥満や糖尿病の増加、未妊、未産の女性の増加が原因の一つと考えられている¹⁾。

本症例で確認された、子宮内膜癌は子宮体癌の中で最も罹患者が多くとされており、類内膜癌、漿液性癌、明細胞癌などが組織型としてあげられる。また、子宮内膜癌は Lynch 症候群、Cowden 症候群などの家族性、遺伝性疾患として発症することがあり、若年者の子宮内膜癌には注意が必要である²⁾。

類内膜癌は 50-60 歳台に多く見られ、子宮内膜異型増殖症／類内膜上皮内腫瘍を前癌病変とする。エストロゲン依存性であるが、エストロゲン以外に、インスリンやプロラクチンもその発生にかかわるとされている。不正性器出血を契機に発見されることが多いが、進行し、腹部膨満感、腹水貯留などで発見される症例もある³⁾。

子宮体癌は他の婦人科臓器に発生する腫瘍に比べて放射線感受性も低く、化学療法も奏功しない症例が多いため、外科手術が第一選択である。手術が不可能な症例には化学療法や根治的放射線治療が適応となる。手術可能な症例においては手術

後最終的な進行期が決定され、必要に応じて術後化学療法が選択される場合もある²⁾。

子宮体癌の再発については、その再発部位によって治療方針が異なり、化学療法、骨盤内照射、外科的治療などがあげられる²⁾。

本症例においては、術前に子宮体癌（類内膜癌）1A 期と推定されたため、開腹子宮全摘術+両側卵巣・卵管切除術を施行した。術後の組織学的検索においてリンパ管および血管侵襲があったため、再発リスク分類において中リスク群と診断し、術後補助化学療法を投与した。術後 1 年 4 か月後のフォロー CT において腔断端腫瘍、腹膜播種病変を認めたため、子宮体癌の再発・転移と診断した。その後、追加の化学療法や骨盤内照射を施行したが病変の縮小は認めなかった。子宮体癌に対して保険適応が認められている抗がん剤の種類は多くなく、新規の薬剤開発が望まれている。

ペムブロリズマブについて

ペムブロリズマブ（キイトルーダ®）は免疫チェックポイント阻害薬の一つで、ヒト化抗ヒト PD-1 モノクローナル抗体による免疫機構がその薬効に影響している。

通常、体内では T 細胞により、腫瘍細胞や感染細胞などを異物として攻撃する免疫反応がおこる。腫瘍細胞のような異常増殖する細胞に対し、T 細胞はアポトーシスを誘導することで、その増殖を抑制している。しかし、一部の腫瘍細胞は PD-L1, PD-L2 を膜表面に多数発現させることで、この免疫反応を回避している。

そもそも T 細胞の活性化は、T 細胞受容体 (T cell receptor: TCR) からの抗原特異的なシグナルと、副刺激受容体からの非特異的なシグナルとによって制御されている。副刺激受容体には正と負の受容体があり、T 細胞の活性化状態により発現が変わる。この T 細胞副刺激受容体の中でも PD-1 受容体は負の受容体としてよく知られている。PD-1 は、細胞死関連分子として同定された I 型膜タンパクで、単量体として T 細胞表面に発現している。この PD-1 に PD-L1 および、PD-L2 が結合することで、T 細胞の細胞傷害活性を抑えるだけでなく、T 細胞の細胞死も誘導することに

より、自身の免疫寛容の誘導に寄与している。

ペムプロリズマブはPD-1とそのリガンド(PD-L1, PD-L2)の結合を阻害し、腫瘍特異的な細胞障害性T細胞を活性化させることで、抗腫瘍効果を表す。そのため、PD-L1, PD-L2を多く発現している腫瘍に対しその効果が高く、悪性黒色腫、非小細胞性肺癌や古典的ホジキンリンパ腫などの難治性悪性腫瘍に対する適応がある。

DNAには、マイクロサテライトと呼ばれる塩基配列の繰り返し散在しているが、このマイクロサテライトの部分では、DNA複製時に塩基配列の複製ミスが生じやすいことが知られている。通常、この複製に伴う異常はミスマッチ修復(MMR)タンパク質の複合体の機能などによって正常なDNAに修復される。しかしMMR機能が欠損すると、DNA複製時の異常が修復されずに複製され、増殖する。その異常が何世代も細胞増殖を繰り返すことにより蓄積され、癌化する場合がある。このような癌細胞は、マイクロサテライトが通常と異なる反復回数を示しているため、「MSI-High 固形癌」と呼ばれる⁸⁾。

32種類の癌患者12,019例を対象とした解析により、24種類の癌においてMSI-High 固形癌が示された。その中でも最も割合が多いのが子宮内臓癌(子宮体癌)であり、他にも胃癌・小腸癌・結腸癌・直腸癌・子宮頸癌の割合も多いことが報告されている⁹⁾。

MSI-High 固形癌では、MMR機能の欠損により、MSI-High 以外の悪性腫瘍と比較し、平均して約25倍の体細胞の遺伝子変異を持つことが報告されている^{10,11)}。それにより、腫瘍特異抗原の発現が高くなり、T細胞の認識を受けやすくなる。このため、ペムプロリズマブによってT細胞が活性化した場合、MSI-High 以外の悪性腫瘍と比較し、アポトーシスが誘導されやすい。

MSI-High 固形癌に対してペムプロリズマブの有効性及び安全性を検討した国際共同非無作為化非盲検第II相試験(KEYNOTE-158試験)において、奏効率(ORR)は34.9%(95%CI: 24.8, 46.2)、であり、主な癌腫別の奏効例数は子宮内臓癌13/24例、胃癌6/13例、小腸癌4/13例、膵

癌1/10例、胆道癌2/9例、副腎皮質癌1/3例、小細胞肺癌2/3例であった。腫瘍(標的病変)の縮小は84例中56例(66.7%)に認められた。

本邦においては、上記のKEYNOTE-158試験成績に基づき、2018年12月に「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)」の適応追加が承認された。薬剤使用にはコンパニオン診断として摘出標本を用いたMSI検査が必須である。適応追加後当院でも再発婦人科癌を対象にMSI検査を施行している。現在まで子宮体癌3例、卵巣癌6例、卵管癌1例の合計10例にMSI検査を行ったがMSI-high例は本症例1例のみである。適応となる症例は多くないが、子宮体癌に限らず再発婦人科癌に対する薬剤治療の効果は限定的であるため、新たな治療選択肢としてペムプロリズマブは有望である。

一方、PD-L1は抗原提示細胞や血管内皮、腸管上皮、膵島、中枢神経細胞、視神経細胞等に恒常的に発現しているため、ペムプロリズマブにより正常細胞までアポトーシスを誘導されるという報告もある。ペムプロリズマブ投与中に自己免疫性肝炎や腸炎などの自己免疫がかかわる炎症性疾患や、I型糖尿病、下垂体機能低下症、甲状腺機能異常症などの内分泌疾患、横紋筋融解やギランバレー症候群を発症する症例も報告されており、副作用の出現に注意が必要である^{5,6)}。本症例は免疫関連副作用を含め、目立った副作用もなく治療継続できている。

結 語

再発子宮体癌で標準的な治療に対して治療効果が乏しかったものの、ペムプロリズマブが奏効した症例を経験した。免疫チェックポイント阻害薬は新しい治療法であり、今後も効果の評価に必要な症例の集積が望まれる。

文 献

- 1) 国立がんセンターがん対策情報センター：がん情報サービス統計

https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/summary.html

2020年5月7日

- 2) 日本婦人科腫瘍学会：第4章治療後の経過観察. 子宮体癌治療ガイドライン2018（日本婦人科腫瘍学会編），金原出版，東京，pp.129-131, 2018
- 3) 日本産科婦人科学会 他：子宮体癌取り扱い規約. 婦人科癌取り扱い規約抜粋 第3版（日本産科婦人科学会他編），金原出版，東京，pp.88-151, 2018
- 4) 片淵秀隆 他：2. 病因と疫学（疾患の成り立ち）2）子宮内膜癌. 一冊でわかる婦人科腫瘍・疾患（片淵秀隆他編），文光堂，東京，pp.22-23, 2017
- 5) 日本内分泌学会：免疫チェックポイント阻害薬による内分泌障害の治療ガイドライン. 日内分泌会誌 **94**：1-11, 2018
- 6) 内野順治 他：免疫チェックポイント阻害剤の効果と副作用. 京府医大誌 **126**(6)：417-425, 2017
- 7) 横須賀忠：T細胞免疫シナプス研究の最新事情. 臨免疫・アレルギー科 **63**：193-200, 2015
- 8) 川平正博 他：MSI-H cancer と免疫チェックポイント阻害薬. 腫瘍内科 **20**：325-330, 2017
- 9) Le DT et al. : Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science* **357**：409-413, 2017
- 10) Dudley JC et al. : Microsatellite Instability as a Biomarker for PD-1 Blockade. *Clin Cancer Res* **22**：813-820, 2016
- 11) Le DT et al. : PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. *N Engl J Med* **372**：2509-2520, 2015
- 12) 横須賀忠：T細胞におけるPD-1の生理機能と分子基盤. 腫瘍内科 **14**：419-426, 2014
- 13) 厚生労働省：最適使用推進ガイドライン ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）（販売名：キイトルーダ点滴静注 20 mg, キイトルーダ点滴静注 100 mg）～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～
<https://www.mhlw.go.jp/content/12404000/000468385.pdf>
平成31年1月16日