

# 免疫チェックポイント薬が著効した MSI-H 原発不明がんの 1 例

齊木 琢朗, 松本 吉史, 周 啓亮, 佐々木健太, 森山 雅人, 坂井 由紀, 西條 康夫

新潟大学大学院医歯学総合研究科 腫瘍内科学分野

新潟大学医歯学総合病院薬剤部

## A Case of Cancer of Unknown Origin with MSI-H Responded to Immune Checkpoint Drug

Takuro SAIKI, Yoshifumi MATSUMOTO, Qiliang ZHOU, Kenta SASAKI, Masato MORIYAMA,  
Yuki SAKAI and Yasuo SAIJO

*Department of Medical Oncology, Graduate School of Medical and Dental Sciences,*

*Niigata University*

*Department of Pharmacy, Niigata Medical and Dental Hospital*

### 要 旨

ミスマッチ修復遺伝子機能欠損によるマイクロサテライト不安定 (MSI) を示す腫瘍が存在する。そのような腫瘍は MSI-H 腫瘍と呼ばれ、免疫チェックポイントが奏功する。我々は、若年発症の原発不明がんの症例に対し遺伝子検索の結果、MSI-H であることが判明し、免疫チェックポイント薬であるペムプロリズマブを投与した。治療は奏功し、治療開始 1 年後も、腫瘍は縮小したままである。本症例は、家族歴からリンチ症候群が疑われた。家族歴や発症年齢から、MSI が疑われる症例には積極的に、MSI 検査を実施して、免疫チェックポイント薬の使用の機会を逃さないようにすべきである。

キーワード：マイクロサテライト不安定性、リンチ症候群、原発不明がん、免疫チェックポイント薬

### 緒 言

ミスマッチ修復遺伝子 (mismatch repair; MMR) の機能が欠損している場合 (deficient MM), DNA 複製時のエラーが修復されず、マイクロサテライト不安定 (microsatellite instability; MSI) を生じ、癌化に至る場合がある<sup>1)</sup>。このような癌は MSI-High 固形癌と呼ばれ、様々ながんの一部に認められる<sup>2)</sup>。MSI-High 固形癌に対して、抗 PD-1 ヒト化モノクローナル抗体であ

るペムプロリズマブは、国際共同第 II 相臨床試験である KEYNOTE-158 試験など、複数の臨床試験において高い有効性を示した<sup>3)4)</sup>。2018 年 12 月、本邦においても、ペムプロリズマブの効能・効果に「がん化学療法後に増悪した進行・再発の MSI-High を有する固形癌」が追加となった。今回、MSI 検査で、陽性を示した若年発症の原発不明がんに対して、ペムプロリズマブが奏功した一例を経験したので、報告する。

Reprint requests to: Yasuo SAIJO  
Department of Medical Oncology,  
Niigata University Graduate School of Medical  
and Dental Sciences,  
1-757 Asahimachi-dori, Chuo-ku,  
Niigata 951-8510, Japan.

別刷請求先：〒 951-8510 新潟市中央区旭町通 1-757  
新潟大学大学院医歯学総合研究科 腫瘍内科学分野  
西條 康夫

## 症 例

患者：29歳，男性。

主訴：左下腹部痛。

既往歴：特記すべきことなし。

家族歴：父方祖父と父方伯父が大腸癌，父が腎細胞癌。

生活歴：喫煙なし・機会飲酒。

現病歴：X-2年8月16日，2週間続く左下腹部痛のため近医を受診したところ，肝機能障害を認め，CTにて多発肝腫瘍・腹腔内リンパ節腫脹を指摘された。X-2年8月18日，精査加療目的に当院紹介となった。

初診時現症：170cm，69.6kg BT36.8℃，BP118/72mmHg，HR73/min，RR16/min，SpO<sub>2</sub> 98% (room air) 表在リンパ節触知せず。

腹部：平坦・軟，左側腹部に圧痛あり。

診断：胸腹部造影CTでは，脾頭部・体部に乏血性腫瘍があり，上流の主脾管に軽度の拡張をともっていた。脾周囲，肝門部，大動脈周囲に多発リンパ節腫脹を認めた。肝両葉に多発肝腫瘍があり，左副腎腫大と少量の腹水を認めた(図1)。大腸内視鏡検査では腫瘍はなく，上部消化管内視鏡検査で十二指腸乳頭部腫瘍があったが，生検では悪性所見なしであった。

肝生検の結果，Adenocarcinoma (CK7陰性，CK20少数陽性)の病理診断となった。試験開腹術を施行したところ，脾体部は硬く腫大(生検施行せず)し，周囲リンパ節腫脹を認め生検を行ったところ，Adenocarcinoma (CK7陰性，CK20陰性)の診断を得た。腹水細胞診は陰性であった。以上の結果より原発巣として十二指腸乳頭部あるいは脾臓を疑うが，確診に至らず，原発不明腺がん多発肝・リンパ節転移の診断となった。

## 治療経過

原発不明がんの診断であるが，画像所見より脾癌が疑わしく，切除不能進行脾癌に準じた全身化学療法を行う方針となった。X-2年9月より一次治療として，FOLFIRINOX療法を行い，小康を得ていたが，1年後のCTで肝転移巣の再増大を認めた。緩和照射後に，X-1年12月から2次治療として，GEM+nab-PTX療法を開始したが，X年1月には腹水が増加した。X-1年12月ペンブロリズマブが，MSI-Hの固形腫瘍に適応が拡大され，同時にMIS検査も保険適用となった。X年1月にMSI検査が当院で施行可能となったため，開腹して得られたリンパ節生検検体を用いて検査を行ったところ，陽性の結果(MSI-H)を得

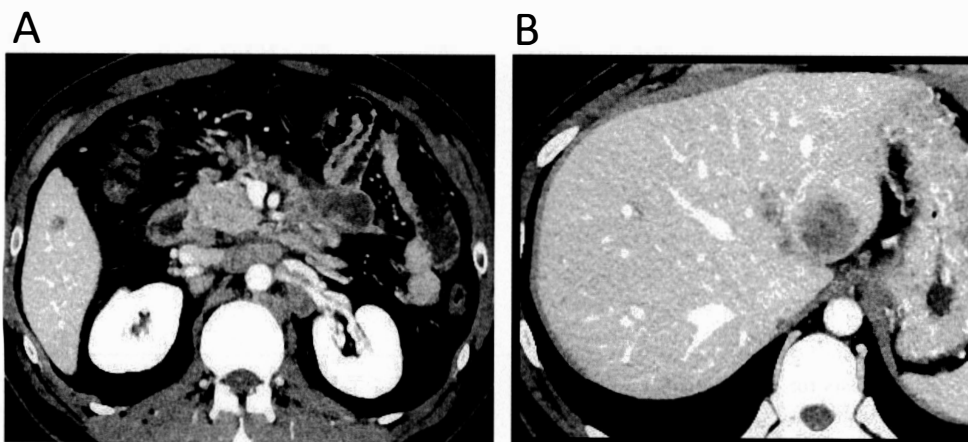


図1 診断時CT画像

- A：脾頭部・体部に乏血性腫瘍，脾周囲，肝門部，大動脈周囲に多発リンパ節腫脹。  
B：多発肝転移

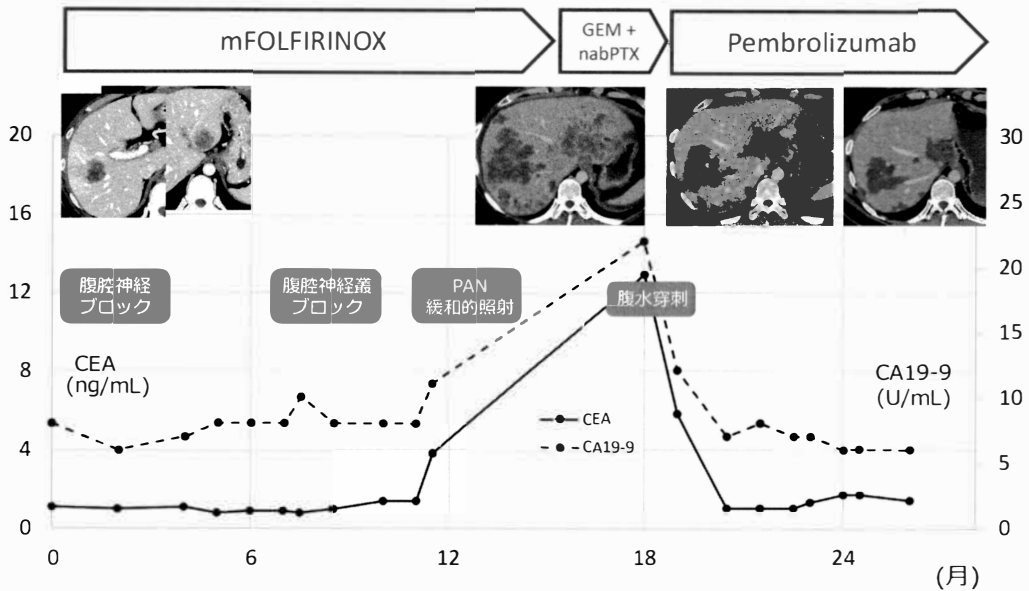


図2 治療経過表

た。X年2月8日よりペムブロリズマブ (200mg/body, 3週毎) の投与を開始したところ, 速やかに腹水が消失し, 疼痛や発熱が消失した。X年3月のCT画像で腫瘍の縮小を確認した (図2)。X+1年4月腫瘍は縮小した状態を維持し治療を継続している。患者は仕事に復帰している。

### 考 察

今回, MSI-Hの原発不明がんに対して抗PD-1抗体であるペンブロリズマブを使用し, 著効した症例を報告した。

DNAの中で1から数塩基の塩基配列が繰り返される部位をマイクロサテライトと呼ぶ。マイクロサテライトは, DNA複製時にエラーが生じやすい部分として知られ, DNAミスマッチ修復機構の機能低下を確認する手法として用いられる<sup>5)</sup>。腫瘍組織と正常組織でマイクロサテライトの反復回数に違い (ばらつき) が生じ, これをマイクロサテライト不安定性 (Microsatellite Instability: MSI) と呼ぶ。様々な癌腫におけるMSIの頻度が報告されている。MSI-Hは, 散発性大腸がんでは6~7%で, 十二指腸乳頭部癌では6-10%程度と報告

されている<sup>6)</sup>。Huらの報告では, 膵癌におけるMSI-Highの割合は0.8% (7/833例) であり, この7例はすべてLynch症候群であった。免疫チェックポイント阻害薬で治療された4例では, いずれも治療効果が認められた<sup>7)</sup>。

MSI-High固形癌では, 正常細胞やMSS (microsatellite stable) のがん比べて, 多数の遺伝子変異が蓄積されている。この変異遺伝子から作られた多くの変異蛋白ががん細胞に発する。この変異蛋白がネオ抗原として認識する細胞障害性T細胞が豊富に存在するため, 抗PD-1抗体により, 細胞障害性Tリンパ球が活性化し, 抗腫瘍効果を示しやすいと考えられている<sup>8)</sup>。

リンチ症候群 (遺伝性非ポリポーシス大腸がん, Hereditary Nonpolyposis Colon Cancer: HNPCC) は, ミスマッチ修復遺伝子であるMLH1, MSH2, MSH6, PMS2の生殖細胞系列の変異が原因で, ゲノム不安定性が引き起こされる。その結果, 大腸がん, 子宮内膜がん, 卵巣がん, 胃がん, 小腸がん, 肝胆道がん, 上部尿路がん, 脳腫瘍, 皮膚がんの発症リスクが高まると考えられているが, 特に大腸がんと子宮内膜がんの発症頻度が高い。リンチ症候群では, DNAミス

マッチ修復遺伝子異常があるため、がんはMSI-Hを呈する。一方、MSI-High固形癌患者では、Lynch症候群の可能性を考慮し、家族歴の聴取や遺伝子検査による精査を検討すべきである。

今回の症例では、若年発症でかつ大腸がんの家族歴があることより、リンチ症候群が疑われた。患者にリンチ症候群の可能性を説明し遺伝子外来を受診したが、患者自身の希望により遺伝子検査は未施行である。今後も検査の説明や遺伝カウンセリングの機会の提供に努める予定である。

## 文 献

- 1) Barnetson RA, Tenesa A, Farrington SM, Nicholl ID, Cetnarskyj R, Porteous ME, Campbell H and Dunlop MG: Identification and survival of carriers of mutations in DNA mismatch-repair genes in colon cancer. *N Engl J Med* 354: 2751-2763, 2006.
- 2) Kandath C, McLellan MD, Vandin F, Ye K, Niu B, Lu C, Xie M, Zhang Q, McMichael JF, Wyczalkowski MA, Leiserson MDM, Miller CA, Welch JS, Walter MJ, Wendl MC, Ley TJ, Wilson RK, Raphael BJ and Ding L: Mutational landscape and significance across 12 major cancer types. *Nature*. Oct 17; 502: 333-339, 2013.
- 3) Le DT, Uram JN, Wang H, Bartlett BR, Kemberling H, Eyring AD, Skora AD, Luber BS, Azad NS, Laheru D, Biedrzycki B, Donehower RC, Zaheer A, Fisher GA, Crocenzi TS, Lee JJ, Duffy SM, Goldberg RM, de la Chapelle A, Koshiji M, Bhajee F, Huebner T, Hruban RH, Wood LD, Cuka N, Pardoll DM, Papadopoulos N, Kinzler KW, Zhou S, Cornish TC, Taube JM, Anders RA, Eshleman JR, Vogelstein B and Diaz LA Jr: PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. *N Engl J Med*. Jun 25; 372: 2509-2520, 2015.
- 4) Marabelle A, Le DT, Ascierto PA, Di Giacomo AM, De Jesus-Acosta A, Delord JP, Geva R, Gottfried M, Penel N, Hansen AR, Piha-Paul SA, Doi T, Gao B, Chung HC, Lopez-Martin J, Bang YJ, Frommer RS, Shah M, Ghorri R, Joe AK, Pruitt SK and Diaz LA Jr: Efficacy of Pembrolizumab in Patients With Noncolorectal High Microsatellite Instability/Mismatch Repair-Deficient Cancer: Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study. *J Clin Oncol*. Jan 1; 38: 1-10, 2020
- 5) Lawrence A: Loeb. Microsatellite Instability: Marker of a Mutator Phenotype in Cancer. *Cancer Res* 54 1645-1649, 1994.
- 6) Hause RJ, Pritchard CC, Shendure J and Salipante SJ: Classification and characterization of microsatellite instability across 18 cancer types. *Nat Med*. 22: 1342-1350, 2016.
- 7) Hu ZI, Shia J, Stadler ZK, Varghese AM, Capanu M, Salo-Mullen E, Lowery MA, Diaz LA Jr, Mandelker D, Yu KH, Zervoudakis A, Kelsen DP, Iacobuzio-Donahue CA, Klimstra DS, Saltz LB, Sahin IH and O'Reilly EM: Evaluating Mismatch Repair Deficiency in Pancreatic Adenocarcinoma: Challenges and Recommendations. *Clin Cancer Res*. Mar 15; 24: 1326-1336, 2018.
- 8) Dudley JC, Lin MT, Le DT and Eshleman JR: Microsatellite Instability as a Biomarker for PD-1 Blockade. *Clin Cancer Res*. Feb 15; 22: 813-820, 2016.
- 9) Coelho H, Jones-Hughes T, Snowsill T, Briscoe S, Huxley N, Frayling IM and Hyde C: A systematic review of test accuracy studies evaluating molecular micro-satellite instability testing for the detection of individuals with lynch syndrome. *BMC Cancer*. Dec 8; 17: 836, 2017.

(令和2年4月15日受付)