

抗PD-1抗体薬治療により長期の病勢コントロールが得られている MSI-H/dMMR 転移性上行結腸癌の1例

中村 学^{1)*} 中山 淳²⁾

1) 飯山赤十字病院外科

2) 信州大学医学部分子病理学教室

Programmed Death 1 Blockade Therapy with Long-lasting Disease Control in a Metastatic Ascending Colon Carcinoma with High-level Microsatellite Instability/Mismatch Repair Deficiency : Literature Review of the Case Report

Manabu NAKAMURA¹⁾ and Jun NAKAYAMA²⁾

1) *Department of Surgery, Iiyama Red Cross Hospital*

2) *Department of Molecular Pathology, Shinshu University School of Medicine*

A 70-year-old woman was admitted to our hospital because of anemia with headache and nausea. As a result of anemia workup, she was diagnosed with ascending colon cancer with a para-aortic lymph node metastasis. Ileocecal resection and excision of an enlarged para-aortic lymph node were performed. Histopathological diagnosis of the resected specimen was poorly differentiated adenocarcinoma (solid type) with some mucinous carcinoma, and the metastatic lymph nodes showed differentiation into mucinous carcinoma. Immunohistologically, CD8⁺T cell infiltration was observed in the cancer tissue, but mucinous carcinoma in the metastatic lymph nodes showed sparse CD8⁺T cell infiltration. During chemotherapy for liver metastases after surgery, lymph node metastases appeared near the hepatic hilum. The histology of lymph node metastases was diagnosed as mucinous carcinoma based on CT findings, and pembrolizumab was administered due to microsatellite instability-high. Twenty-two months after the start of treatment with pembrolizumab, the metastatic lymph nodes were judged to be in partial response and have maintained the reduction. The disappearance of liver metastases was confirmed 25 months after the start of pembrolizumab treatment. In our case, the time to partial response in the metastatic lymph nodes was longer than the reported median time to objective response to pembrolizumab. It is possible that the differentiation into mucinous carcinoma at the metastatic site caused the suppression of the infiltration of CD8-positive T cells into cancer cell clusters. The difference in time to response between mucinous and non-mucinous carcinoma in patients treated with immune checkpoint inhibitor is a matter for further study. *Shinshu Med J 71 : 225—233, 2023*

(Received for publication December 13, 2022 ; accepted in revised form March 15, 2023)

Key words : metastatic ascending colon cancer, mucinous carcinoma, MSI-H, Pembrolizumab
転移性上行結腸癌, 粘液癌, MSI-H, Pembrolizumab

I 緒 言

高頻度マイクロサテライト不安定性 (microsatellite instability-high 以下 MSI-H) または DNA ミスマッ

チ修復機能欠損 (mismatch repair deficiency 以下 dMMR) を示す転移性大腸癌は68 %が右側結腸にみられ, 免疫チェックポイント阻害薬の効果が期待できる¹⁾²⁾。今回我々は, 抗 programmed death 1 (以下 PD-1) 抗体薬である Pembrolizumab 投与により長期間の病勢コントロールが得られ, また病理組織学的に転移巣で興味ある粘液癌への分化を認めた MSI-H/dMMR

* Corresponding author : 中村 学 〒389-2295
飯山市大字飯山226-1 飯山赤十字病院外科
E-mail : manabu0831@live.jp

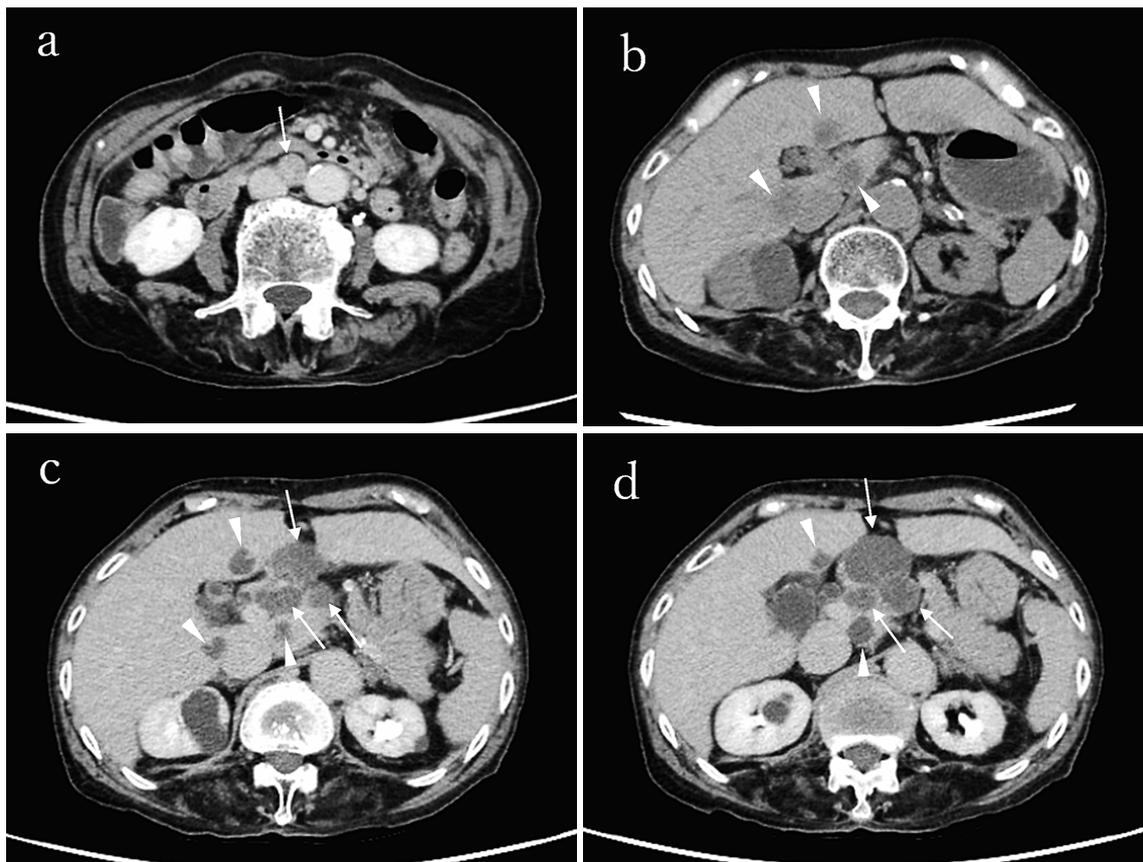


図1 術前術後の腹部CT

- a : 術前造影CT。腹部大動脈と下大静脈の間に腫大したリンパ節 (矢印) を認める。
- b : 術後2か月の単純CT。肝に3か所の転移 (矢頭) を認める。
- c, d : 術後7か月の化学療法中の造影CT。肝転移 (矢頭) は縮小しているが、肝門部付近に計3個の嚢胞状腫瘍 (転移リンパ節) (矢印) が出現した。

上行結腸癌例を経験したので報告する。

II 症 例

患者：70代，女性。

主訴：嘔気，頭痛。

既往歴：高血圧，虫垂炎術後，腎機能障害，脂質異常症，右人工肩関節置換術後，左肩腱板断裂。

飲酒歴：なし。

喫煙習慣：なし。

内服薬：バルサルタン，アトルバスタチン，トラマドール・アセトアミノフェン配合剤，ロキソプロフェンナトリウム，レバミピド，デュロキセチン。

家族歴：両親に悪性疾患なし。10人姉弟，弟が肺癌，姉が大腸癌（発症は80代）。

現病歴：数日前からの体動に伴う頭痛と嘔気を主訴に受診した。血液検査で鉄欠乏性貧血が認められたため，精査を行った。下部消化管内視鏡検査で上行結腸

に進行癌を認め，生検でpor1と診断された。腹部CTでは大動脈周囲に腫大リンパ節を1個認めた（図1 a）。

入院時現症：体温36.9℃，血圧178/110 mmHg，脈拍85回/分，呼吸回数16回/分，SpO2 98%。眼瞼結膜に貧血がみられた。腹部所見は平坦かつ軟で，圧痛や腫瘍を認めなかった。他の身体所見に異常はなかった。

入院時血液検査所見：WBC 5560/ μ L (neutro 75.5%)，Hb 7.4g/dL，Hct 26.3%，Plt 36.3×10^4 / μ L，LDH 224 U/L，BUN 21.0 mg/dL，Cre 1.00 mg/dL，eGFR 41.1，CRP 0.46 mg/dL，Fe 12 μ g/dL，フェリチン 5 ng/mL と異常値を示した。腫瘍マーカーはCEA 5.8 ng/dL，CA19-9 30.1 U/mLの結果で，CEAが軽度高値であった。

手術所見：遠隔リンパ節転移を伴う上行結腸癌の診断で開腹手術を施行した。回盲部切除術と大動脈周囲

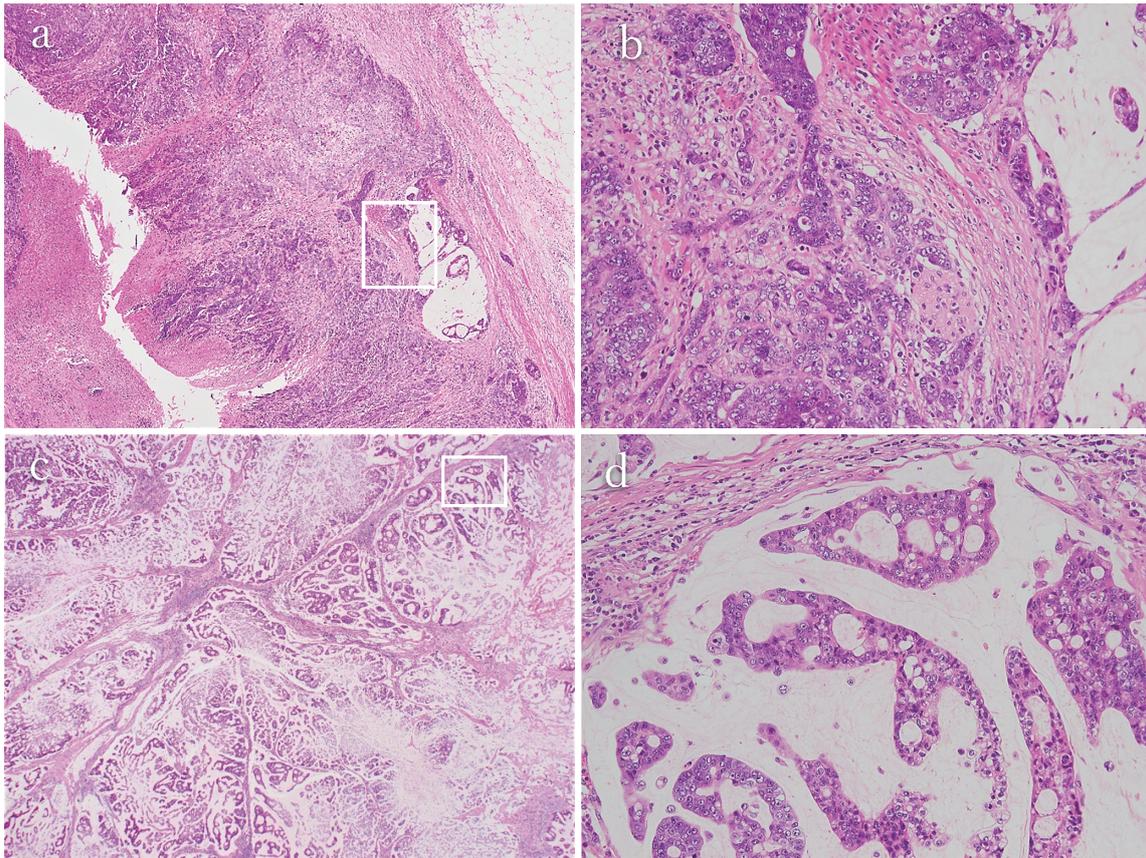


図2 原発巣と大動脈周囲転移リンパ節のHE染色

- a : 原発巣。低分化腺癌 (por1) 主体で、一部に粘液癌を認める。(×40)
- b : a □ 枠内の拡大像。(×200)
- c : 大動脈周囲転移リンパ節。粘液癌の組織像である。(×20)
- d : c □ 枠内の拡大像。(×200)

の腫大リンパ節1個の摘出を行い、腹膜転移や肝転移の所見はなかった。

病理組織学的検査所見(図2)：癌細胞は por1 主体で一部は tub2 と muc からなり、癌組織にリンパ球浸潤を認めた。

A, 2型, 70×40 mm, por1>tub2+muc, Ly1c, V1b, T3N1bM1a (LYM) Stage IVa。リンパ節転移：#201 2/20, #202 0/2, #203 0/3, #216 1/1。

転移リンパ節については、腸管傍は por1>muc, 大動脈周囲は muc の所見であった。

原発巣と大動脈周囲転移リンパ節の免疫染色所見(図3-5)：原発巣と転移リンパ節は、DNA ミスマッチ修復タンパク質の一つである MutL homolog 1 (以下 MLH1) 陰性より dMMR (DNA ミスマッチ修復機能欠損) と判定した。原発巣では部位によって程度の差はあるが、癌組織に CD8陽性 T細胞浸潤がみられた。転移リンパ節の粘液癌では、CD8陽性 T細胞浸潤は間

質と連続した部位の癌細胞ではみられるが、粘液湖内の癌細胞集塊では極少数であった。粘液湖内には CD8陽性 T細胞を確認できなかった。

癌細胞遺伝子検査：RAS 遺伝子変異陽性 (KRAS G12D 変異), BRAF V600E 遺伝子変異陰性, MSI-H。

術後経過：入院後、QOL の低下が著しいためリハビリを行い、術後42日目に杖歩行退院となった。術後2か月の採血と腹部単純 CT で、CEA (63.2 ng/dL) と CA19-9 (114.7 U/mL) の著増及び3か所の肝転移を認めた(図1b)。CT 検査から14日後の肝単純 MRI では肝転移の急速な増大がみられ、MRI 所見から転移巣に粘液成分が示唆された(図6)。手術治療を希望されず、化学療法として内服治療を希望したので腎機能障害 (eGFR 46mL/min) を考慮して UFT + calcium folinate 療法を開始したが、食欲不振と倦怠感のため1コースで中止した。術後3か月から FOLFIRI 療法を開始し、計7コース投与した。経過

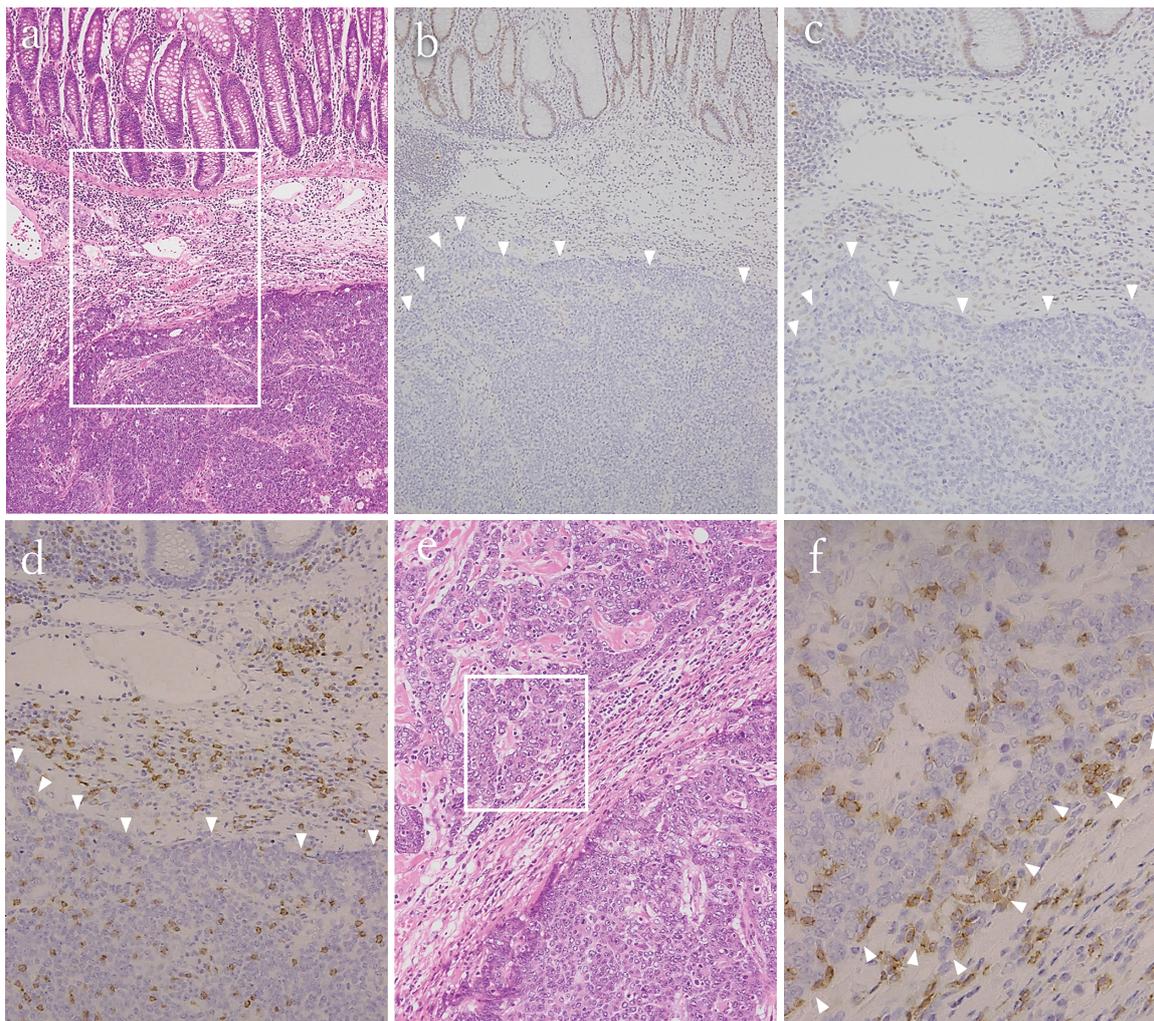


図3 原発巣の病理組織学的所見（矢頭は、b, c, dでは癌部と非癌部の境界を、fでは癌細胞集塊と間質の境界を示す）
 a：HE染色。大腸粘膜と癌組織（por1）を示す。（×100）
 b, c：a□枠内のMLH1免疫染色。癌細胞は陰性。b（×100）、c（×200）
 d：a□枠内のCD8免疫染色。癌組織内にCD8陽性T細胞を認める。（×200）
 e：HE染色。癌組織（por1）を示す。（×200）
 f：e□枠内のCD8免疫染色。癌細胞集塊内と間質にCD8陽性T細胞を認める。（×400）

中に Bevacizumab を追加したが、左下肢深部静脈血栓症のため2回の投与で中止した。術後7か月の腹部CTで肝転移は縮小していたが、肝門部付近に計3個の嚢胞状腫瘍を認め、臨床経過とCT所見より肝転移巣からの粘液癌の新規リンパ節転移と診断した（図1c, d）。MSI-Hより、術後8か月から抗PD-1抗体薬である Pembrolizumab 投与へ変更し、投与開始日の腫瘍マーカーはCEA 6.6 ng/dL, CA19-9 45.8 U/mL でいずれも高値であった。200 mg 3週間隔投与で開始し、その後400 mg 6週間隔投与へ変更した。治療によりCEAとCA19-9は一時基準値内まで低下したが、その後CA19-9値が漸増するため術後16か月からCT検査を3か月毎に行い転移巣の評価を行った。

免疫関連有害事象による皮膚症状と小脳出血発症のため計2回休薬した。Pembrolizumab 投与開始22か月後（術後30か月）のCTで、転移リンパ節に関しては部分奏効の判定（RECISTv1.1で効果判定）となり（図7a-c）、投与開始25か月後（術後33か月）のCTで肝転移はすべて同定困難となった（図7d）。その後も転移リンパ節はさらに縮小し、新たな転移は出現していない。腫瘍マーカーに多少の変動がみられ、術後48か月の採血ではCEA5.1 ng/dL, CA19-9 45.2 U/mL と軽度高値である。Pembrolizumab の投与回数は200 mg/回が22回、400 mg/回が16回になり、現在も投与を継続している。

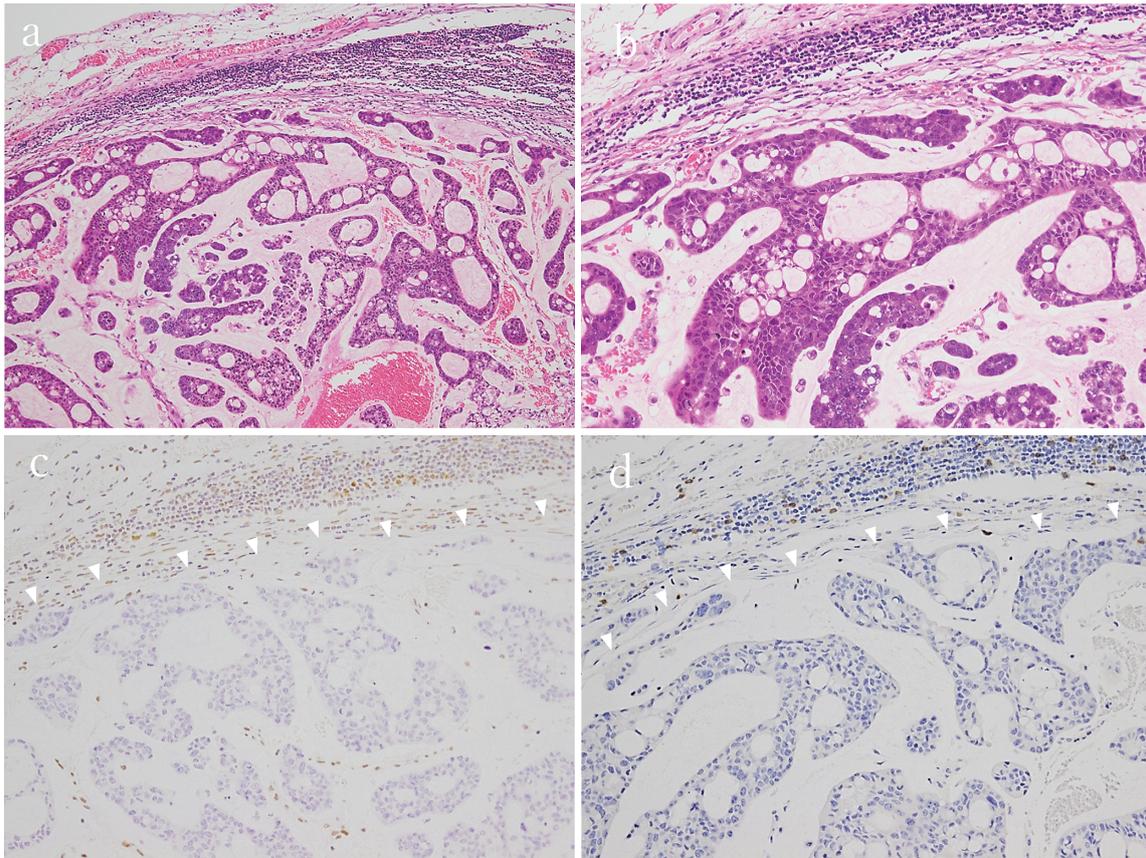


図4 大動脈周囲転移リンパ節の病理組織学的所見 (cとdの矢頭は、非癌部と癌部の境界を示す)
 a : HE染色。粘液癌が転移し、辺縁にリンパ節組織が残っている。(×100)
 b : aの拡大。(×200)
 c : bと同じ部位のMLH1免疫染色。粘液癌細胞は陰性である。(×200)
 d : bと同じ部位のCD8免疫染色。CD8陽性T細胞は癌細胞集塊に極少数浸潤しているが、粘液湖内には認めない。(×200)

III 考 察

MSI-H/dMMR 大腸癌は大腸癌全体の12-16%に認め、直腸から上行結腸へと順次頻度が増加して上行結腸癌全体の37%を占める³⁾⁴⁾。その発生には遺伝性素因に伴う発癌 (Lynch 症候群) と散発性があるが、約2/3は散発性である⁴⁾。MSI-H/dMMR 大腸癌は、Rothら⁵⁾によると stage IIの22%、stage IIIの12%を占め、Akagiら⁶⁾が切除不能または転移性大腸癌の3.78%に認めたと報告している。MSI-H/dMMR 大腸癌は癌の進行に伴いその比率は低下し、さらに遠隔転移も減少する⁴⁾⁵⁾。その組織型では低分化腺癌や粘液癌に多い⁷⁾⁸⁾。

MSI-H/dMMR 大腸癌は microsatellite stable/proficient MMR (以下 MSS/pMMR) 大腸癌と比較して、癌組織内に CD8陽性 T細胞の浸潤が多くみられるが、腫瘍細胞によりその抗腫瘍活性が抑制されている⁹⁾¹⁰⁾。

MSI-H/dMMR 切除不能進行・転移大腸癌に対しての二次治療以降として、CD8陽性 T細胞を活性化させる抗 PD-1抗体薬である Pembrolizumab の投与が可能になり、その後一次治療からの適応が認められた。臨床試験での Pembrolizumab による全奏効割合は、2レジメン以上と1レジメン以上の化学療法歴で分けた2つのコホートからなる治療抵抗群では共に33%、一次治療例では43.8%の結果であった¹⁾²⁾。通常の化学療法が効きにくく予後不良な BRAF 変異陽性を伴う症例に対しても効果を示す可能性がある⁷⁾¹⁾²⁾。臨床試験での治療期間は最長約2年から2年半で、奏効例の82.6%は2年以上効果が維持される¹⁾²⁾。本症例は3年3か月投与を継続しているが、奏効例では単剤でも長期間病勢コントロールが得られることを示している。

最近の研究では、大腸癌の原発巣と転移巣での MSI/MMR の不均一性がわかってきた¹¹⁾¹²⁾。一致率は原

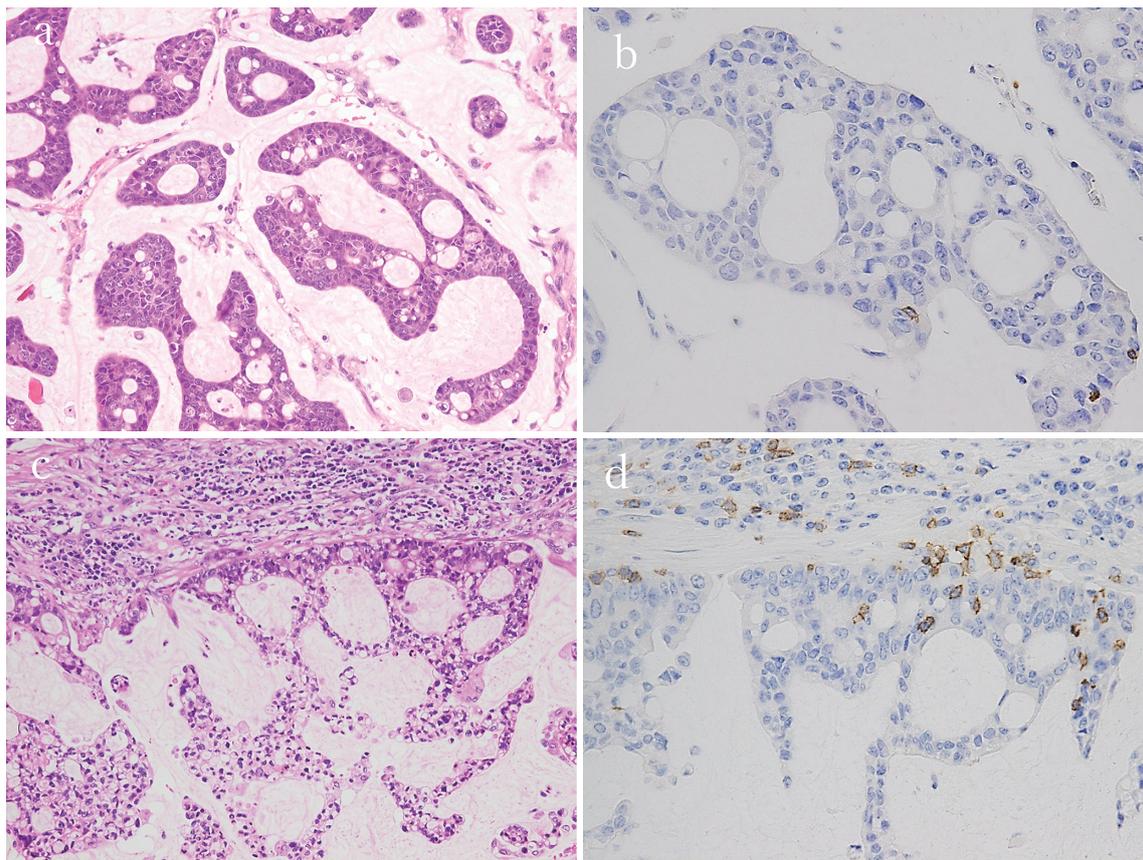


図5 大動脈周囲転移リンパ節の癌部の病理組織学的所見

- a : HE 染色。粘液湖内の癌細胞を示す。(×200)
- b : a の CD8免疫染色。一部の癌細胞集塊に極少数の CD8陽性 T細胞浸潤がみられ、粘液湖内には認めない。(×400)
- c : HE 染色。間質と広く連続している癌細胞を示す。(×200)
- d : CD8免疫染色。間質と連続している癌細胞集塊には、CD8陽性 T細胞浸潤を認める。間質にも CD8陽性 T細胞の浸潤を認めるが、粘液湖内には認めない。(×400)

発巣 MSI-H/dMMR で88.1%，原発巣 MSS/pMMR で96.9%とほとんどの症例で一致するが、原発巣 MSI-H/dMMR では腹膜転移と卵巣転移において MSS/pMMR へ変異する傾向が高い。一方、原発巣 MSI-H/dMMR の肝転移や肺転移、遠隔転移リンパ節では一致率が高く¹²⁾、本症例でも大動脈周囲リンパ節の dMMR が確認でき、新規リンパ節転移巣に対して Pembrolizumab の効果が期待できた。

本症例では原発巣の組織像は低分化腺癌（充実型）が主体であるが、転移リンパ節では粘液癌への分化方向を示した。肝 MRI 所見より肝転移巣に粘液産生癌が含まれ、さらに肝転移からの転移と考えられる肝門部付近の転移リンパ節の癌細胞は、画像診断で充実性成分を指摘出来ないため、細胞外への粘液分泌能力がより高度に分化した粘液癌であると考えられた。このような画像所見は大腸粘液癌の原発巣でもみられる¹³⁾。癌細胞由来の粘液または粘液層のためリンパ球の活

性化や腫瘍局所へのリンパ球浸潤が抑制され、癌細胞が免疫監視機構から逃避している可能性が指摘されている¹⁴⁾⁻¹⁸⁾。間質のリンパ球が粘液湖内への遊走を拒まれる原因は不明であるが、病理組織学的に本症例の転移リンパ節では粘液癌細胞集塊が CD8陽性 T細胞を含まない粘液湖に囲まれ、特に粘液湖内の癌細胞集塊では CD8陽性 T細胞浸潤が極めて少数であった。このような所見は、癌の進行とともに宿主の抗腫瘍免疫機構から逃避する方向へ進化した結果として遠隔転移巣では免疫チェックポイント阻害薬の効果が薄れることを示している。

本症例では Pembrolizumab が奏効して肝転移は消失し、新たな転移を認めていない。一方、化学療法中に出現した転移リンパ節に関しては、2回の休薬があったが治療開始後22か月で部分奏効と判定できた。Pembrolizumab 投与による客観的奏効までの期間中央値が4.3か月（範囲；1.8-24.9か月）、3.9か月（範囲；

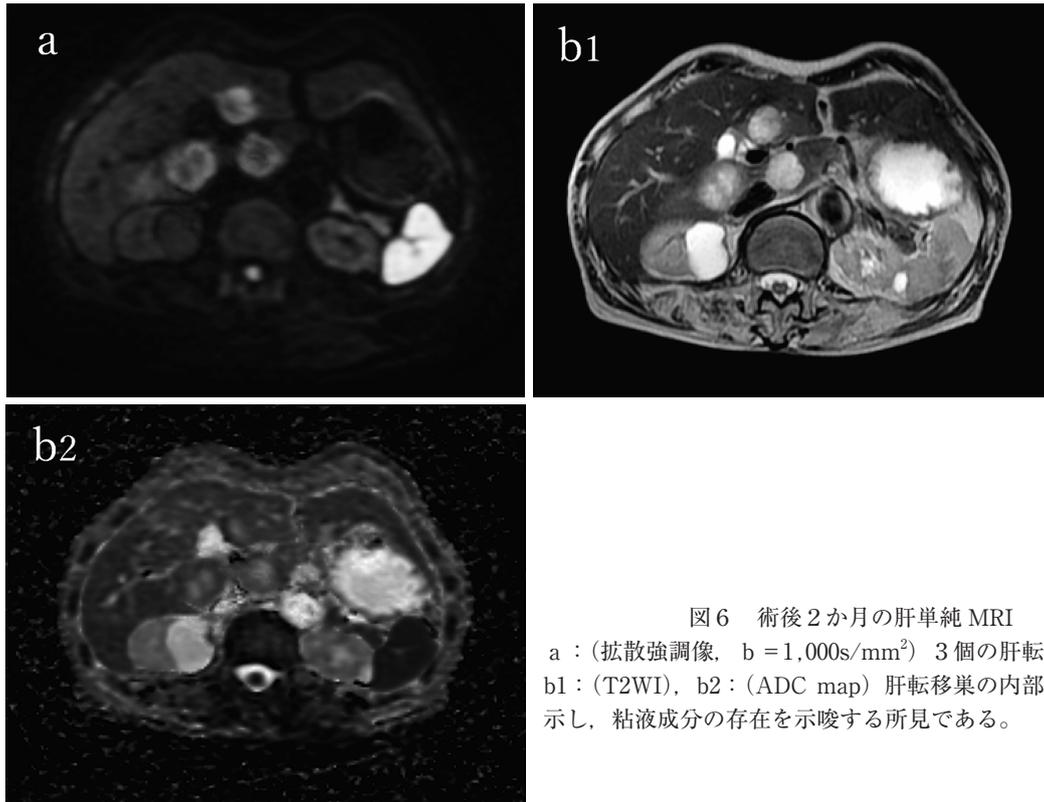


図6 術後2か月の肝単純MRI
a : (拡散強調像, $b = 1,000\text{s/mm}^2$) 3個の肝転移を認める。
b1 : (T2WI), b2 : (ADC map) 肝転移巣の内部は高信号を示し、粘液成分の存在を示唆する所見である。

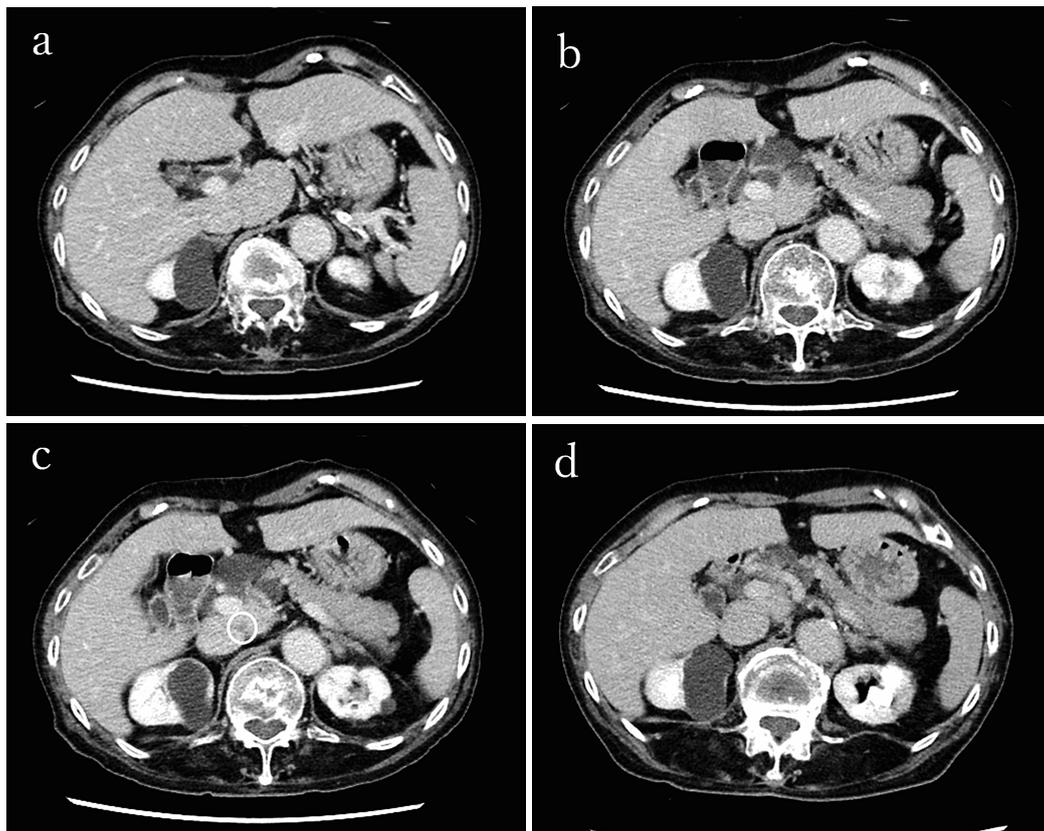


図7 Pembrolizumab 投与後の腹部造影 CT
a, b, c : Pembrolizumab 投与22か月後。転移リンパ節は35%縮小し、PRと判定した。肝転移巣3個のうち2個は同定できない。尾状葉の転移巣は著明に縮小している (○内)。肝外側区域に血管腫を認める。
d : Pembrolizumab 投与25か月後。尾状葉の転移巣も同定困難となる。

1.8-12.5か月), 2.2か月(範囲:1.8-18.8か月)であることと比較すると, 緩徐に奏効したことになる¹⁾²⁾。このことは, 新規リンパ節転移で粘液癌がCD8陽性T細胞の機能を抑制していることを示唆し, 病理組織学的所見と一致する。

PembrolizumabのMSI-H/dMMR切除不能進行・転移大腸粘液癌に対する治療効果について, 医学中央雑誌では「大腸癌」, 「転移」, 「粘液癌」, 「Pembrolizumab」を, PubMedでは「colorectal cancer」, 「mucinous adenocarcinoma」, 「metastasis」, 「Pembrolizumab」をキーワードとして検索したところ, わずか二つの症例報告を得ただけであった¹⁹⁾²⁰⁾。1例はstable diseaseを維持し, もう1例は転移巣の増悪傾向のため化学療法+放射線治療へ移行していた。また, 増悪例では転移リンパ節への治療が行われ, 臨床症状の改善, 腫瘍マーカーの正常値化, さらにPET/CTで腫瘍の代謝活性低下を認めたにもかかわらず, リンパ節は増大していた²⁰⁾。粘液癌の治療効果判定では, 標的病変径の測定に癌細胞による粘液分泌量と細胞外粘液の吸収速度も影響していると考えられ, 非粘液癌と異なる判定を呈する可能性がある。この点も含めて, 粘液癌と非粘液癌のPembrolizumabによる治療効果の相違については, 今後の症例集積で明らかにする必要がある。

我々は以前に遠隔リンパ節への跳躍転移を認めた横行結腸癌例を報告し, その転移経路について考察した²¹⁾。本症例では腸管傍リンパ節から大動脈周囲リンパ節への跳躍転移が発生した。吉田ら²²⁾も同様の遠隔リンパ節転移を伴うMSI-H盲腸癌を経験しているが,

RAS変異陰性及び*BRAF* V600E変異陽性である点が異なる。Tranら²³⁾は跳躍転移については触れていないが, 遠隔リンパ節転移頻度に関してMSI-HとMSSはそれぞれ48%, 34%であるが有意差はないとしている。さらにMSI-H大腸癌は右側結腸に多く, 逆に右側結腸での大動脈周囲リンパ節への跳躍転移は左側より希少である²⁾³⁾²¹⁾。これらのことから, 遠隔リンパ節への跳躍転移の原因として, MSI-H癌細胞が領域リンパ節を通り抜けする特性を備えているというよりは, リンパ流などの跳躍経路が存在する可能性が高いと考えられる²¹⁾。

IV 結 語

我々は, 抗PD-1抗体薬治療により長期の病勢コントロールが得られているMSI-H/dMMR転移性上行結腸癌の症例を経験した。本症例からは, 粘液癌への分化は宿主の抗腫瘍免疫監視機構や免疫チェックポイント阻害薬から逃れるための癌細胞の進化と捉えることができる。免疫チェックポイント阻害薬が適応される大腸癌では, 粘液癌と非粘液癌との間に奏効までの期間にどの程度の差があるのか, また治療効果判定に粘液癌がどのような影響を及ぼすか, 今後解析すべき課題である。

V 謝 辞

飯山赤十字病院医療技術部 松浦博之技師長には本論文の執筆にあたり, 病理に関して大変お世話になりました。心より感謝申し上げます。

文 献

- 1) Le DT, Kim TM, Cutsem EV, et al: Phase II open-label study of pembrolizumab in treatment-refractory, microsatellite instability-high/mismatch repair-deficient metastatic colorectal cancer: KEYNOTE-164. *J Clin Oncol* 38: 11-19, 2020
- 2) Andre T, Shiu K, Kim TW, et al: Pembrolizumab in microsatellite-instability-high advanced colorectal cancer. *N Engl J Med* 383: 2207-2218, 2020
- 3) Yamauchi M, Morikawa T, Kuchiba A, et al: Assessment of colorectal cancer molecular features along bowel subsites challenges the conception of distinct dichotomy of proximal vs. distal colorectum. *Gut* 61: 847-854, 2012
- 4) Kawakami H, Zaanan A, Sinicrope FA, et al: MSI testing and its role in the management of colorectal cancer. *Curr Treat Options Oncol* 16: 30, 2015
- 5) Roth AD, Teipar S, Delorenzi M, et al: Prognostic role of *KRAS* and *BRAF* in stage II and III resected colon cancer: results of the translational study on the PETACC-3, EORTC 40993, SAKK 60-00 trial. *J Clin Oncol* 28: 466-474, 2009
- 6) Akagi K, Oki E, Taniguchi H, et al: Real-world data on microsatellite instability status in various unresectable or metastatic solid tumors. *Cancer Sci* 112: 1105-1113, 2021

- 7) Goldstein J, Tran B, Ensor J, et al: Multicenter retrospective analysis of metastatic colorectal cancer (CRC) with high-level microsatellite instability (MSI-H). *Ann Oncol* 25: 1032-1038, 2014
- 8) Luo C, Cen S, Ding G, et al: Mucinous colorectal adenocarcinoma: clinical pathology and treatment options. *Cancer Commun* 39: 13, 2019
- 9) Millen R, Hendry S, Narasimhan V, et al: CD8⁺ tumor-infiltrating lymphocytes within the primary tumor of patients with synchronous *de novo* metastatic colorectal carcinoma do not track with survival. *Clin Transl Immunology* 9: e1155, 2020
- 10) Wu X, Zhang H, Wing Q, et al: PD-1⁺CD8⁺T cells are exhausted in tumours and functional in draining lymph nodes of colorectal cancer patients. *Br J Cancer* 111: 1391-1399, 2014
- 11) Wang Z, Tang X, Wu X, et al: Mismatch repair status between primary colorectal tumor and metastatic tumor, a retrospective consistent study. *Biosci Rep* 39: BSR20190730, 2019
- 12) He WZ, Hu WM, Wang F, et al: Comparison of mismatch repair status between primary and matched metastatic sites in patients with colorectal cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 17: 1174-1183, 2019
- 13) 佐藤公一, 児島 洋, 松野裕介, 他: 粘膜下腫瘍の形態を呈したS状結腸粘液癌の1例. *日消誌* 108: 88-94, 2011
- 14) Agrawal B, Krantz MJ, Reddish MA, et al: Cancer-associated MUC1 mucin inhibits human T-cell proliferation, which is reversible by IL-2. *Nat Med* 4: 43-49, 1998
- 15) Irimura T, McIsaac AM, Carlson DA, et al: Soluble factor normal tissues that stimulates high-molecular-weight sialoglycoprotein production by human colon carcinoma cells. *Cancer Research* 50: 3331-3338, 1990
- 16) Symonds DA, Vickery AL: Mucinous carcinoma of the colon and rectum. *Cancer* 37: 1891-1900, 1976
- 17) Pihl E, Nairn RC, Hughes ESR, et al: Mucinous colorectal carcinoma; immunopathology and prognosis. *Pathology* 12: 439-447, 1980
- 18) Kufe DM: Mucins in cancer: function, prognosis and therapy. *Nat Rev Cancer* 9: 874-885, 2009
- 19) 松吉隆仁, 井上重隆, 野口彰子, 他: 腹膜転移を伴った17歳 MSI-high 直腸癌の1例. *日臨外会誌* 83: 550-556, 2022
- 20) Salman P, Panay S, Fernandez R, et al: Evidence of response to pembrolizumab in a patient with Lynch syndrome-related metastatic colon cancer. *Onco Targets Ther* 11: 7295-7300, 2018
- 21) 中村 学, 沖田浩一, 柴田 均, 他: 大動脈周囲リンパ節転移を伴う T1横行結腸癌の1例. *日臨外会誌* 76: 2252-2256, 2015
- 22) 吉田亮介, 宇野 太, 山下和城: 稀なりリンパ節転移形式を示した BRAF 変異型 MSI-high 盲腸癌の1例. *日本大腸肛門病会誌* 74: 179-183, 2021
- 23) Tran B, Kopetz S, Tie J, et al: Impact of BRAF mutation and microsatellite instability on the pattern of metastatic spread and prognosis in metastatic colorectal cancer. *Cancer* 117: 4623-4632, 2011

(R 4. 12. 13 受稿; R 5. 3. 15 受理)