

CASE REPORT

姑息照射後にアブスコパル効果による腫瘍縮小を示した悪性胸膜中皮腫の1例

白石結佳¹・平野 聡²・有賀 隆³・黒木嗣子¹・葉山奈美¹・藤田哲雄¹・天野寛之¹・中村 純¹・中村祐之¹・多部田弘士⁴

A Case of Malignant Pleural Mesothelioma with Tumor Regression as an Abscopal Effect Induced by a Palliative Radiotherapy

Yuka Shiraishi¹; Satoshi Hirano²; Takashi Aruga³; Tsuguko Kuroki¹; Nami Hayama¹; Tetsuo Fujita¹; Hiroyuki Amano¹; Makoto Nakamura¹; Sukeyuki Nakamura¹; Hiroshi Tabeta⁴

¹Department of Respiratory Medicine, ²Department of Medical Oncology, ³Department of Radiation Oncology, ⁴Department of Palliative Care Internal Medicine, Funabashi Municipal Medical Center, Japan.

ABSTRACT — **Background.** An abscopal effect refers to a rare phenomenon in radiotherapy characterized by tumor regression outside the irradiated volume. Abscopal effects in malignant pleural mesothelioma are extremely rare. **Case.** A 75-year-old man was treated with palliative radiotherapy for the purpose of pain relief after the post-operative recurrence of epithelial malignant pleural mesothelioma. Two months later, his pain was improved; however, CT showed an exacerbation of the non-irradiated lesions. His serum cytokeratin fragment (CYFRA 21-1) level (36.0 ng/ml) was elevated. Six months later, his serum CYFRA 21-1 level decreased to 5.5 ng/ml, and a marked reduction of the lesions outside of the irradiation field was observed. After palliative or whole-brain irradiation for subsequent recurrence and the administration of nivolumab, a PD-1 inhibitor, CT revealed partial tumor shrinkage and his serum CYFRA 21-1 level decreased 1 month later. **Conclusion.** It was suggested that the effect of an immune checkpoint inhibitor could be expected after radiotherapy in a patient with malignant pleural mesothelioma, or that the appearance of an abscopal effect could be a predictor of the effect of immune checkpoint inhibitor treatment.

(JLCC. 2020;60:187-191)

KEY WORDS — Malignant pleural mesothelioma, Abscopal effect, Nivolumab, Immune checkpoint inhibitor, Palliative radiotherapy

Corresponding author: Yuka Shiraishi.

Received December 26, 2019; accepted March 18, 2020.

要旨 — **背景.** アブスコパル効果とは、放射線治療において放射線照射野外の病変の縮小効果が認められる稀な現象である。悪性胸膜中皮腫においてはアブスコパル効果の報告は極めて稀である。**症例.** 75歳男性。上皮型悪性胸膜中皮腫の術後再発に対して疼痛緩和目的に姑息的放射線照射を施行したところ、疼痛は軽減したが2か月後のCTでは照射野以外の病変の増悪を認め、血清シフラ値の上昇(36.0 ng/ml)を認めた。しかし6か月後には血清シフラ値は5.5 ng/mlと低下し、照射野以外の病変の著明な縮小を認めた。その後の再発に対して化学療法、

姑息照射や全脳照射施行後にPD-1阻害剤であるニボルマブを投与したところ、1か月後にはCTでの部分的な腫瘍の縮小と血清シフラ値の低下を認めた。**結語.** 悪性胸膜中皮腫においても放射線照射後に免疫チェックポイント阻害剤の効果を期待できる可能性、あるいはアブスコパル効果の出現が免疫チェックポイント阻害剤の効果予測因子になる可能性が示唆された。

索引用語 — 悪性胸膜中皮腫、アブスコパル効果、ニボルマブ、免疫チェックポイント阻害剤、姑息照射

船橋市立医療センター¹呼吸器内科, ²腫瘍内科, ³放射線治療科, ⁴緩和ケア内科.

論文責任者: 白石結佳.

受付日: 2019年12月26日, 採択日: 2020年3月18日.

はじめに

アブスコパル効果とは、放射線照射によって放射線照射野以外の病変の縮小効果が認められることである。¹ 放射線照射により抗腫瘍免疫が活性化し、照射野以外の腫瘍を攻撃することでアブスコパル効果が引き起こされると考えられている。

今回の症例では、上皮型悪性胸膜中皮腫の術後再発に対して化学療法施行後に疼痛緩和目的の胸部照射を行ったところ照射野外病変の縮小を認め、アブスコパル効果の可能性が示唆された。また照射後に免疫チェックポイント阻害剤を使用したところ、部分的ながら腫瘍の縮小が得られ、悪性胸膜中皮腫においても放射線照射後に免疫チェックポイント阻害剤の効果を期待できる可能性が示唆された。

さらに、アブスコパル効果の出現が免疫チェックポイント阻害剤の効果予測因子になりうる可能性が示唆された。

症例

症例：75歳 男性。

主訴：なし。

既往歴：高血圧症、前立腺肥大症。

生活歴：喫煙歴なし、設備工事、アスベスト吸入歴あり。

現病歴：X年9月、検診で胸部異常陰影を指摘され精査目的に前医紹介となった。同年12月、肺内孤立性線維性腫瘍の疑いにて手術の方針となった。腫瘍は広範囲に右下葉と接しており、腫瘍のみの切除は困難と判断され、右下葉肺切除術が施行された。病理検査にて上皮型悪性胸膜中皮腫、pT2N0M0、stage IIの診断となった。その後右胸膜播種にて再発し、シスプラチン(CDDP)+ペメトレキセド(PEM)療法を6コース施行されSDであったが、X+2年6月再増悪を認めたため、追加治療目的に当院紹介となった。

入院時現症：意識清明、PS 1、身長160 cm、体重60 kg、体温36.6℃、脈拍75回/分・整、血圧107/60 mmHg、呼吸数15回/分、SpO₂：95%(室内気)、眼球結膜貧血なし、眼球結膜黄染なし。表在リンパ節腫大なし。胸部聴診上両側でわずかにcoarse cracklesを聴取した。心雑音はなく、ばち状指、下腿浮腫、チアノーゼのいずれも認めなかった。

入院時検査所見：血算、生化学では特記すべき異常を認めず。CRP 2.02 mg/dlと軽度上昇あり。腫瘍マーカーである血清シフラ値は6.6 ng/mlと上昇を認めた。

胸部単純X線写真：縦隔に腫瘍陰影、右下肺野胸膜肥厚、右胸水貯留を認めた。

胸部造影CT所見：右上葉胸膜に沿って分葉状の32 mmの充実性腫瘍を認め、不整結節状の右胸膜肥厚を認めた。

臨床経過：X+2年8月から翌年2月に2次治療としてPEM単剤療法を9コース施行したところ、一時的な縮小傾向と血清シフラ値の低下がみられたが、既存病変が再増大するとともに右背部から前胸部にかけての疼痛が出現したため、増悪と判断して化学療法を中止し、Th6~7レベルの傍脊柱部右胸膜病変に対して2月から48 Gy/20 frの姑息照射を施行した(Figure 1A)。放射線治療終了後疼痛は軽減したが、治療終了2か月後のCTでは照射野外の胸膜病変の増大と多数のリンパ節腫脹を認め(Figure 1B)、血清シフラ値は36.0 ng/mlまで上昇した。その後も化学療法を施行せず経過観察のみとしていたが、照射終了6か月後には血清シフラ値が5.5 ng/mlまで低下するとともに好中球リンパ球比(NLR)の低下を認めた(Figure 2)。照射終了8か月後のCTで照射野外の病変に縮小が認められ、特に腹腔内リンパ節腫大には著明な縮小がみられた(Figure 1C)。

X+3年2月には右背部皮下転移と胸膜播種病変に対してそれぞれ24 Gy/3 fr、24 Gy/4 frの姑息照射を、7月には脳転移に対し全脳照射(30 Gy/5 fr)と、3次治療としてPEM単剤療法を計3回施行した。9月には肝臓・腎臓に転移を認め、血清シフラ値も48 ng/mlまで上昇したため、4次治療としてニボルマブを開始したところ、腹腔内リンパ節は一部縮小を認め、10月には血清シフラ値も5.6 ng/mlまで低下した(Figure 3A, 3B)。

ニボルマブを計9コース施行後PS 3まで全身状態悪化を認めたため、治療を終了し、約1か月後に死亡した。

考察

放射線照射によって抗腫瘍免疫が活性化し、照射野以外の腫瘍を攻撃し縮小効果が認められることがあり、アブスコパル効果と呼ばれている。¹

本症例では、化学療法などの全身に対する治療を行っていないにもかかわらず、局所の疼痛コントロール目的に行われた姑息照射の終了8か月後に照射野に含まれない胸部や腹腔内リンパ節などの広範にわたる病変の縮小が確認され、アブスコパル効果と考えられた。

アブスコパル効果のメカニズムは完全には解明されていないが、近年では放射線治療により免疫原性細胞死(immunogenic cell death (ICD))と呼ばれる独特な細胞アポトーシスが誘導され、抗原特異的な免疫応答が獲得されることに起因すると考えられている。² これは放射線ストレスにより死につつある腫瘍細胞内で起こる微妙な変化によりもたらされる。まず、calreticulinなどの小胞体内のタンパクが細胞表面に移動することでhigh-

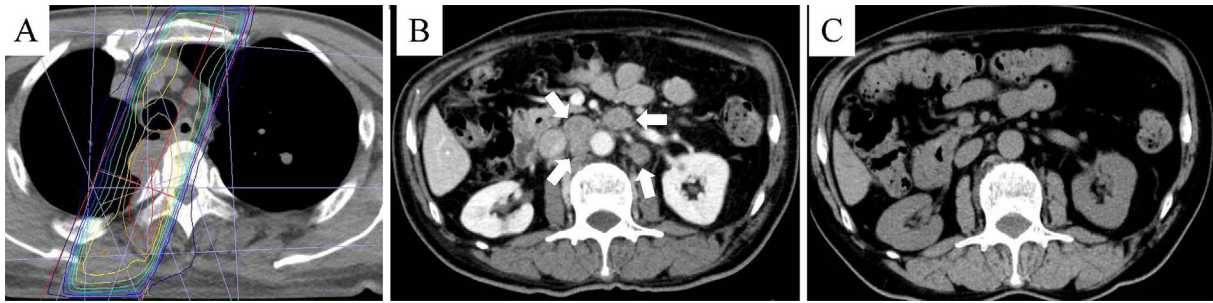


Figure 1. Representative axial simulation CT showing the radiotherapy field (A). Abdominal CT scans obtained at 2 months (B) and 8 months (C) after radiotherapy are shown. Multiple new lymph node metastases, which were located outside the irradiated field (arrows), were diminished.

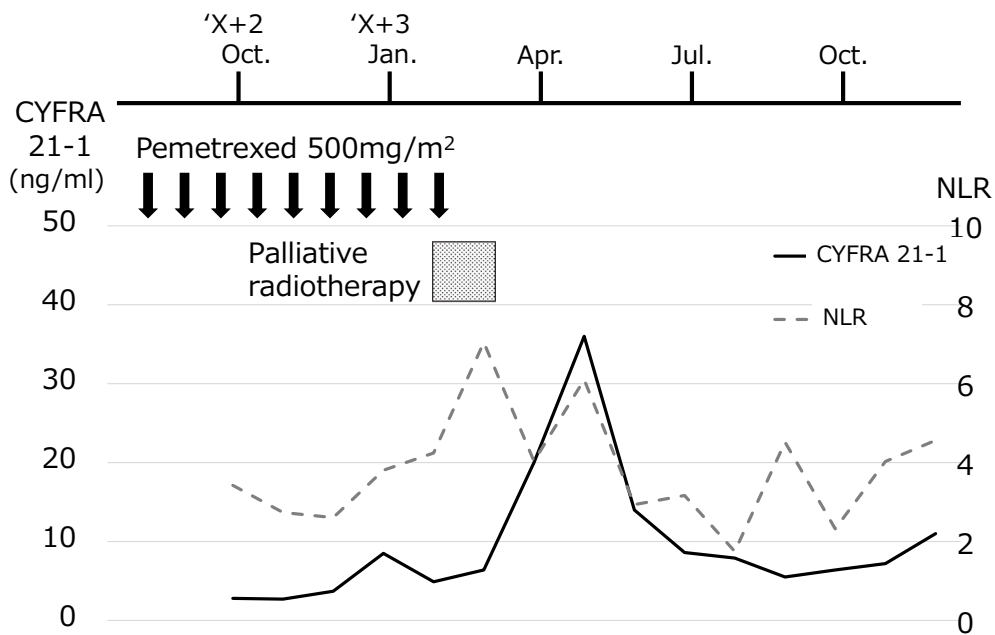


Figure 2. Clinical course.

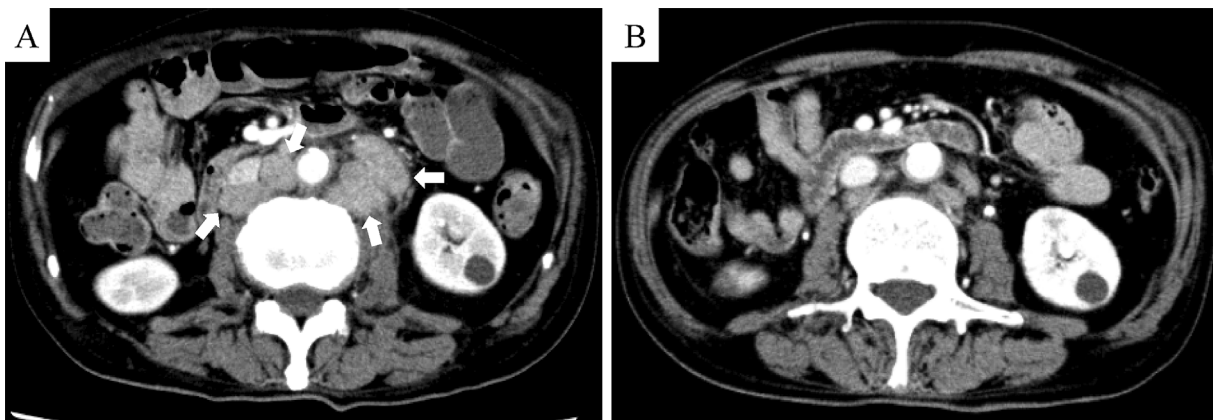


Figure 3. Abdominal contrast-enhanced CT before (A) and 1 month after nivolumab therapy (B). Multiple lymph node metastases (arrows) were diminished.

mobility group box 1 (HMGB1) や adenosine triphosphate (ATP) などの damage-associated molecular pattern molecules (DAMPs) が細胞質から放出される。ATP は find me シグナルとして樹状細胞や貪食細胞などの抗原提示細胞を引き寄せ、calreticulin は eat me シグナルとして作用し、抗原提示細胞による照射された細胞の取り込みを促進する。また、HMGB1 は樹状細胞を成熟させ効率的な T 細胞への抗原提示を可能とする。このように ICD による照射された細胞からの腫瘍抗原の放出、抗原提示細胞による CD8+ T 細胞への腫瘍由来抗原の提示、リンパ節から離れた病変へのエフェクター T 細胞の遊走といった一連の免疫応答が誘導されることによって、放射線治療によって転移巣が縮小しうると考えられている。³

これまでに悪性黒色腫、乳癌、肺癌、腎癌、肝細胞癌などにおいてアブスコパル効果が報告されているが、1969 年から 2014 年までに報告された症例は 46 例のみと非常に限定されている。⁴ そのうちの詳細に報告された 10 例を検討した Siva らの報告では、アブスコパル効果が発現する時期は早いものであれば照射中からみられるが、一般的には 12 か月以内とされていた。一方、効果持続期間は長いもので 54 か月以上と報告されている。⁵ 我々の症例では 6 か月後に腫瘍マーカーの著明な低下がみられ、腫瘍縮小が確認されたのは治療終了から 8 か月後であり、発現時期としては標準的であったが効果持続期間は短かった。本症例では、血清シフラの低下以外にも腫瘍量と関連して変化するとされている LNR が経時的に低下しており、照射野のみならず全身の病変の縮小が得られていたことを支持するものと考えられた。⁶

本症例では照射終了後に一過性に腫瘍の増大や腫瘍マーカーの増加を認めたが、追加の治療を行わず経過観察としたところ、のちに腫瘍の縮小が確認された。定位照射直後に新規の転移が出現し、5 か月後にアブスコパル効果が認められた肺癌症例が報告されており、⁷ これまでにアブスコパル効果として報告されていない症例の中には、増悪確認後、直ちに次治療が行われ、その結果として腫瘍縮小が得られたと判断されているものも存在する可能性が考えられる。

悪性胸膜中皮腫でアブスコパル効果が確認された症例報告は調べた限りは 1 例しかなく、⁸ 非常に貴重な症例であると考えられた。一般的に悪性胸膜中皮腫では tumor mutation burden は低いとされていることから、⁹ 本症例のようにアブスコパル効果を呈する症例は稀であると考えられる。腫瘍特異抗原が大きいほど活性化細胞障害性リンパ球のクローン増殖を引き起こす可能性が高いことが示唆されているが、¹⁰ 腫瘍特異抗原については個体内や部位による不均一性が大きいことが報告されて

おり、悪性胸膜中皮腫においてもアブスコパル効果がみられても矛盾はないと考えられる。

免疫チェックポイント阻害剤と放射線療法の併用は大きく期待されている分野である。抗 PD-1/L1 阻害剤と放射線照射を同時に行うと最大相乗効果を示し、¹¹ 同時施行が難しい場合には放射線照射が抗 PD-1/L1 阻害剤に先行して行われるべきであるという報告がある。これは、免疫チェックポイント阻害剤によって活性化された T 細胞の放射線照射によるアポトーシスが起こりにくいためであるとされている。¹² 実際に III 期の非小細胞肺癌に対して化学放射線療法後にデュルバルマブによる地固め療法を行うことで、無増悪生存期間や全生存期間の延長が示されている。¹³ 本症例ではニボルマブ投与後に一時的ながら腫瘍縮小が認められたが、ニボルマブ投与前に右背部皮下転移と胸膜播種病変への姑息照射や全脳照射が行われており、腫瘍縮小を増強する一因となった可能性が考えられる。ただし、放射線治療終了後から免疫チェックポイント阻害剤投与開始までの期間が短いことが良好な効果予測因子であると考えられていることから、本症例では放射線治療との相乗効果については限定的である可能性も考えられる。しかしながら一般論としては非小細胞肺癌同様、悪性胸膜中皮腫においても放射線照射により腫瘍特異抗原が放出されれば、その後の免疫チェックポイント阻害剤の効果を増強する可能性が考えられる。

これまでに悪性胸膜中皮腫に対する免疫チェックポイント阻害剤の効果予測因子は確立されていない。非小細胞肺癌において効果予測因子とされている腫瘍細胞上の PD-L1 発現と免疫チェックポイント阻害剤の効果¹⁴ については、悪性胸膜中皮腫においては一定の見解が得られていない。^{9,15} 本症例では PD-L1 の発現は未確認であるが、ニボルマブの投与以前にアブスコパル効果が確認されていることから、もともと放射線照射で放出された腫瘍特異抗原を認識する細胞障害性 T リンパ球の存在を示唆しており、実際にニボルマブ投与後に短期間ながら腫瘍の部分的な縮小がみられている。わずかに 1 例のみではあるが、アブスコパル効果自体がニボルマブの効果予測因子となる可能性が示唆され、今後のさらなる症例集積が重要であると考えられた。

結 語

姑息照射後にアブスコパル効果によると思われる腫瘍縮小を示した上皮型悪性胸膜中皮腫の 1 例を経験した。

悪性胸膜中皮腫においても放射線照射後に免疫チェックポイント阻害剤の効果を期待できる可能性や、アブスコパル効果の出現が免疫チェックポイント阻害剤の効果予測因子になりうる可能性が示唆された。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

本症例の要旨は第 235 回日本呼吸器学会関東地方会で発表した。

REFERENCES

1. Mole RH. Whole body irradiation; radiobiology or medicine? *Br J Radiol.* 1953;26:234-241.
2. Galluzzi L, Kepp O, Kroemer G. Immunogenic cell death in radiation therapy. *Oncoimmunology.* 2013;2:e26536.
3. Liu Y, Dong Y, Kong L, Shi F, Zhu H, Yu J. Abscopal effect of radiotherapy combined with immune checkpoint inhibitors. *J Hematol Oncol.* 2018;11:104.
4. Abuodeh Y, Venkat P, Kim S. Systematic review of case reports on the abscopal effect. *Curr Probl Cancer.* 2016;40:25-37.
5. Siva S, MacManus MP, Martin RF, Martin OA. Abscopal effects of radiation therapy: a clinical review for the radiobiologist. *Cancer Lett.* 2015;356:82-90.
6. Cho KM, Park H, Oh DY, Kim TY, Lee KH, Han SW, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio, and their dynamic changes during chemotherapy is useful to predict a more accurate prognosis of advanced biliary tract cancer. *Oncotarget.* 2017;8:2329-2341.
7. Siva S, Callahan J, MacManus MP, Martin O, Hicks RJ, Ball DL. Abscopal [corrected] effects after conventional and stereotactic lung irradiation of non-small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2013;8:e71-e72.
8. Barsky AR, Cengel KA, Katz SI, Sterman DH, Simone CB 2nd. First-ever abscopal effect after palliative radiotherapy and immuno-gene therapy for malignant mesothelioma. *Cureus.* 2019;11:e4102.
9. Arulananda S, Thapa B, Walkiewicz M, Zapparoli GV, Williams DS, Dobrovic A, et al. Mismatch repair protein defects and microsatellite instability in malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Oncol.* 2018;13:1588-1594.
10. Kiyotani K, Park JH, Inoue H, Husain A, Olugbile S, Zewde M, et al. Integrated analysis of somatic mutations and immune microenvironment in malignant pleural mesothelioma. *Oncoimmunology.* 2017;6:e1278330.
11. Dovedi SJ, Adlard AL, Lipowska-Bhalla G, McKenna C, Jones S, Cheadle EJ, et al. Acquired resistance to fractionated radiotherapy can be overcome by concurrent PD-L1 blockade. *Cancer Res.* 2014;74:5458-5468.
12. Buchwald ZS, Wynne J, Nasti TH, Zhu S, Mourad WF, Yan W, et al. Radiation, immune checkpoint blockade and the abscopal effect: a critical review on timing, dose and fractionation. *Front Oncol.* 2018;8:612.
13. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, Vicente D, Murakami S, Hui R, et al. Overall survival with durvalumab after chemoradiotherapy in stage III NSCLC. *N Engl J Med.* 2018;379:2342-2350.
14. Mok TSK, Wu YL, Kudaba I, Kowalski DM, Cho BC, Turna HZ, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2019;393:1819-1830.
15. Okada M, Kijima T, Aoe K, Kato T, Fujimoto N, Nakagawa K, et al. Clinical efficacy and safety of nivolumab: results of a multicenter, open-label, single-arm, Japanese phase II study in malignant pleural mesothelioma (MERIT). *Clin Cancer Res.* 2019;25:5485-5492.