

CASE REPORT

化学療法による長期奏効後、 10年で再発を認めた上皮型悪性胸膜中皮腫の1例

橋田恵佑¹・大塚浩二郎¹・田中悠也¹・稲尾 崇¹・門田和也¹・
榎屋大輝¹・田代 敬²・伊藤利江子²・鈴木雄二郎¹

A Case of Malignant Pleural Mesothelioma Recurring 10 Years After a Long-term Response to Chemotherapy

Keisuke Hashida¹; Kojiro Otsuka¹; Yuya Tanaka¹; Takashi Inao¹; Kazuya Monden¹;
Taiki Masuya¹; Takashi Tashiro²; Rieko Ito²; Yujiro Suzuki¹

¹Respiratory Center, ²Department of Pathology, Shinko Hospital, Japan.

ABSTRACT — **Background.** Malignant pleural mesothelioma, an asbestos exposure-related disease, continues to have a poor prognosis despite advances in treatment options, such as the advent of immune checkpoint inhibitors, in recent years. However, there have been reports of long-term survivors, and the course of the disease is diverse. We herein report a patient who relapsed 10 years after a long-term response to a single chemotherapy regimen following the diagnosis. **Cases Description.** A 90-year-old man was referred to our hospital in X-10 with a diagnosis of epithelial-type malignant pleural mesothelioma (cT1N0M0 stage IA) by a thoracoscopic biopsy after presenting with symptoms of dyspnea on exertion. After four courses of chemotherapy with carboplatin and pemetrexed, the patient achieved long-term remission. Chest computed tomography performed in year X revealed enlarged mediastinal lymph nodes and a subcutaneous nodule on the right side of the chest. The subcutaneous nodule was visually consistent with the site of prior thoracoscopic insertion at the time of the first medical examination. A biopsy of the same site was performed, and a diagnosis of recurrence was made. **Conclusion.** Among patients with malignant pleural mesothelioma with a poor prognosis, this case showed a good response to chemotherapy and a long-term progression-free survival. However, it may be necessary to follow these patients up with a low threshold to suspect recurrence.

(JLCC. 2023;63:45-51)

KEY WORDS — Malignant pleural mesothelioma, Chemotherapy, Long-term response, Recurrence

Corresponding author: Kojiro Otsuka.

Received April 13, 2022; accepted September 8, 2022.

要旨 — **背景.** アスベスト曝露関連疾患である悪性胸膜中皮腫は免疫チェックポイント阻害薬の登場など治療選択肢が近年増えてはいるが、依然として予後不良の疾患である。一方で長期生存例が報告されるなど、その経過は多様である。本症例は、化学療法1レジメンのみで長期奏効が得られた後、10年経過後に再発を認めた。**症例.** 90歳、男性。アスベスト曝露歴あり。X-10年に労作時呼吸困難を主訴に当院に紹介となり、胸腔鏡下胸膜生検で上皮型悪性胸膜中皮腫(cT1N0M0 stage IA)と診断した。カルボプラチンおよびペメトレキセドによる化学療法を4コース施行した。PETは施行していないもの

の半年毎のCT画像による経過観察では長期に再発を認めなかった。X年に施行した胸部CTにて縦隔リンパ節の腫大ならびに右側胸部に皮下結節を認めた。皮下結節は視診上、初診時の胸腔鏡の挿入部位に一致しており、同部位の生検を行い再発と診断した。**結論.** 予後不良の悪性胸膜中皮腫の中に本症例のように化学療法が奏効し、長期無増悪を得られる例があるが、再発を念頭に経過観察していく必要がある。

索引用語 — 悪性胸膜中皮腫、化学療法、長期奏効、再発

はじめに

悪性胸膜中皮腫は予後不良の疾患とされるが、長期生存例が一部で報告されるなどその経過は多様である。本症例は細胞傷害性抗癌薬により長期奏効が得られた後、10年経過後に再発を認めた。悪性胸膜中皮腫は近年、免疫チェックポイント阻害薬の登場もあり、治療選択肢が増えている。本症例は、多様な経過を示す悪性胸膜中皮腫の治療戦略を考える上で示唆に富む症例と考えられるため報告する。

症 例

症例：90歳，男性。

主訴：労作時呼吸困難。

既往歴：狭心症，心房細動，高血圧。

職業歴：工場機材の設計（アスベスト曝露歴あり。推定曝露期間は約10年間）。

喫煙歴：20歳から80歳まで1日15本。

現病歴：X-10年3月，右胸水貯留のため近医より当センター紹介となった。局所麻酔下の胸腔鏡を施行したところ，壁側胸膜に多発結節を認め4ヵ所より生検を施行，上皮型悪性胸膜中皮腫と診断した。全身検索による病期診断は，cT1N0M0（stage IA）であった。カルボプラチンとペメトレキセド（PEM）による化学療法を4コース施行した。初診時よりCT上の測定可能病変は認めていなかったが，化学療法後のCTでも病変は指摘できなかった。以後，外来で半年毎の経過観察を行い，新たな病変は認めていなかったがX年10月の定期経過観察時のCTで縦隔リンパ節の腫大および右胸壁に皮下結節を認めた。

初診時の胸部X線（X-10年4月）：右胸水貯留を認める（Figure 1a）。

初診時の胸部CT（X-10年4月）：右胸水貯留および胸膜の石灰化プラークを認める（Figure 1b）。

初発時の胸腔鏡所見（X-10年4月）：壁側胸膜に多発性に結節を認める（Figure 2）。

初診時病理組織（壁側胸膜）：HE染色では，腫瘍細胞が線維化間質を伴って浸潤性増殖を示し，管腔形成を伴っていた（Figure 3a）。カルレチニン（Figure 3b）およびD2-40は陽性で（Figure 3c），EMA（Figure 3d）が染まっていた。

他CEA，トロンボモジュリン，Ber-EP4およびデスミンが陰性であった。以上より上皮型悪性胸膜中皮腫と診断した。

再発時の胸部CT（X年10月）：X-10年8月の化学療法4コース後の胸部CTには認めない縦隔リンパ節（#3p）の腫大および右胸壁に皮下結節を認めた（Figure 4a，4b）。

PET（X年10月）：縦隔リンパ節（#3p）および皮下結節にFDGの異常集積を認めた（Figure 4c，4d）。

経過：胸部CTで認めた皮下結節は，以前の胸腔鏡の挿入部位に一致していた。PET検査で同部位にFDGの異常集積を認めたため悪性胸膜中皮腫の再発を疑い生検を行った。

再発時病理組織（皮下結節）：HE染色では，上皮様細胞が腺腔構築や索状構造を呈して浸潤性に増殖しており（Figure 5a），免疫組織化学染色で腫瘍細胞はCAM5.2（Figure 5b），カルレチニン（Figure 5c），WT-1（Figure 5d）やGATA-3やCK5/6，EMAが陽性でCK-20，TTF-1は陰性であった。以上より上皮型悪性胸膜中皮腫の再

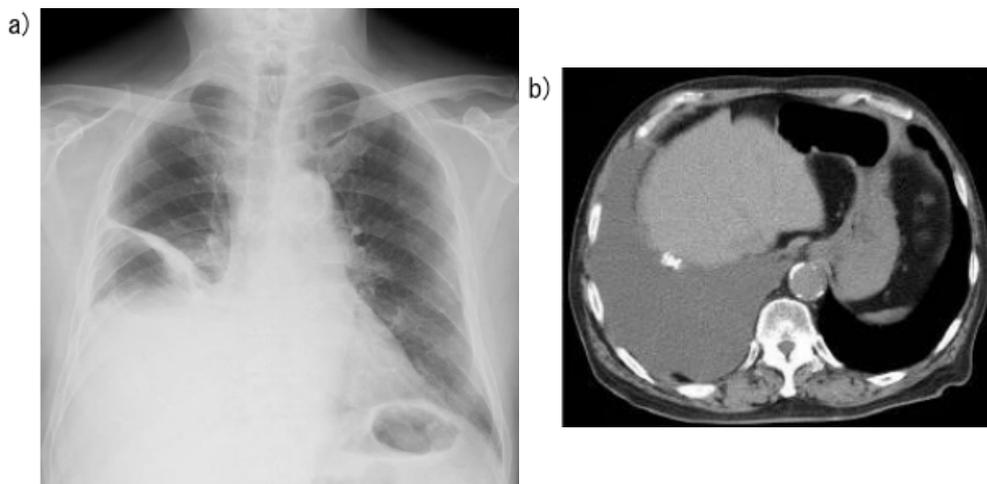


Figure 1. (a) Initial chest X-ray (April X-10): Right-sided pleural effusion. (b) Initial chest computed tomography (April X-10): Right-sided pleural effusion and calcified pleural plaque.

発と診断した。

皮下結節の生検で悪性胸膜中皮腫の皮下局所再発と診断した。以前の胸腔鏡の挿入部と一致しており、胸腔鏡検査時における播種からの再発が疑われた。縦隔リンパ

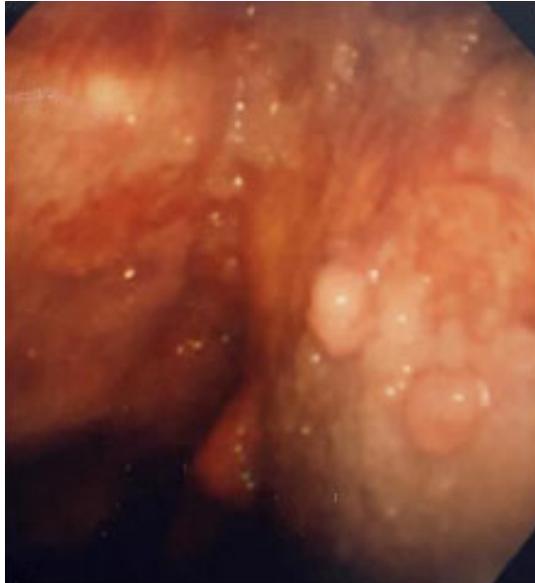


Figure 2. Thoracoscopic findings at the first presentation (April X-10): Multiple nodules on the parietal pleura.

節については皮下転移巣と同時期に増大を認めたことに加え、PETでFDGの異常集積を認めたことより悪性胸膜中皮腫の転移と診断した。以前に奏効したPEMを中心とする細胞傷害性抗癌薬による再治療や再発症例として免疫チェックポイント阻害薬による治療を提示したが、高齢を理由に希望しなかった。皮下および縦隔リンパ節の転移巣への放射線治療を検討したが、肺底部にわずかに網状影を認めることから間質性肺炎の急性増悪のリスクを考慮し、有症状時に再検討する方針となった。以後、外来で画像による経過観察中であるが、X+1年6月の胸部CTでは、縦隔リンパ節および皮下転移巣の増大を認めている。

胸部CT (X+1年6月)：縦隔リンパ節および皮下結節の増大を認める (Figure 6)。

考 察

悪性胸膜中皮腫は、アスベスト曝露関連疾患である。曝露から20~50年の潜伏期間を経て発症するため、本邦における今後の悪性胸膜中皮腫の発生ピークは2030年頃で、罹患者数は年間3,000人に及ぶと予測されている。¹

悪性胸膜中皮腫の予後は不良であり、生存期間中央値は12~18ヵ月、5年生存率は5%程度と報告されている。² 予後に寄与する因子として病期および組織型(上皮

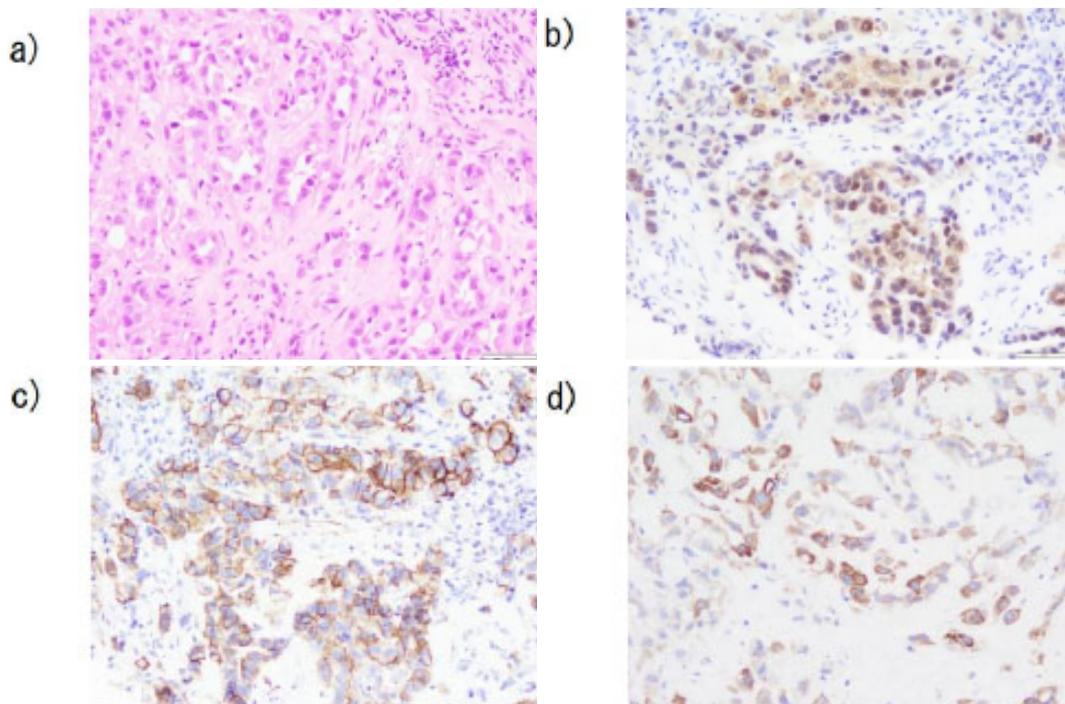


Figure 3. Histopathology of the parietal pleura: (a) HE staining showed infiltrative growth of tumor cells with fibrotic stroma and glandular formation. Tumor cells stained positively for (b) calretinin, (c) D2-40, and (d) EMA.

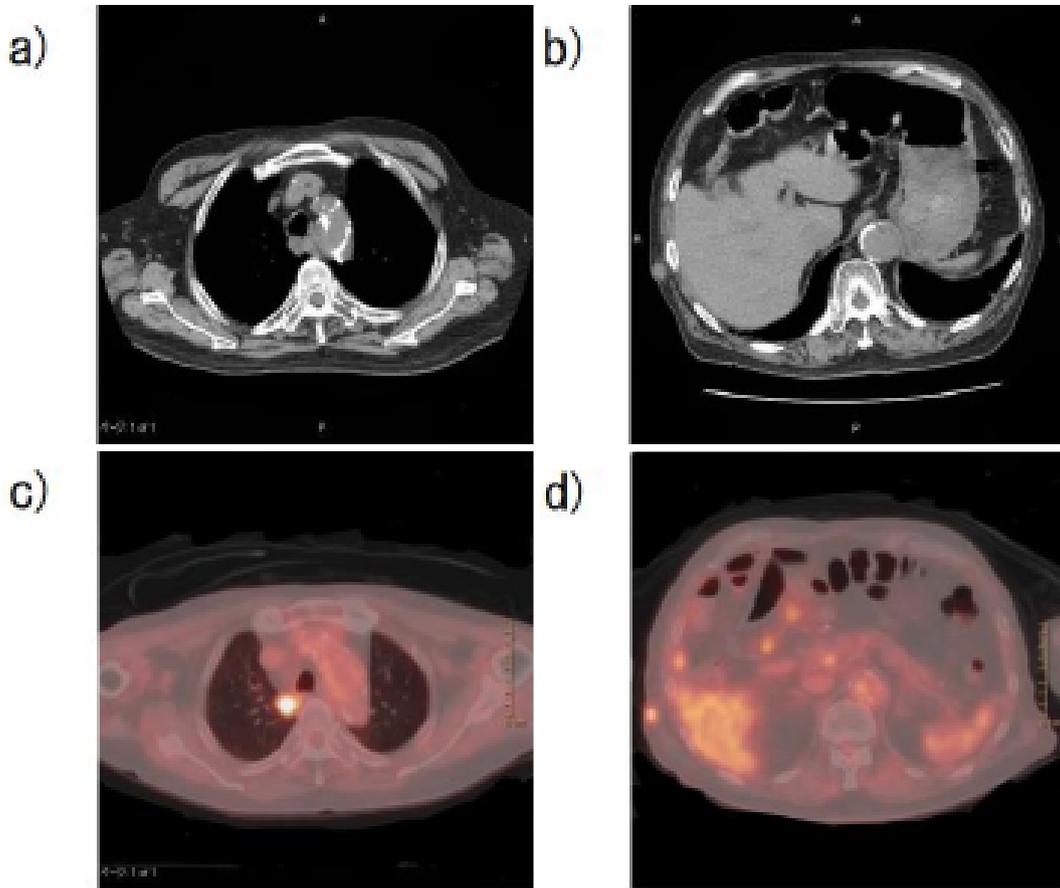


Figure 4. Chest computed tomography (CT) at relapse (October X): (a) an enlarged mediastinal lymph node (#3p), which had not been seen on previous chest CT after four courses of chemotherapy in August X-10. (b) Subcutaneous nodule on the right chest wall. (c) The accumulation of FDG in a mediastinal lymph node. (d) An abnormal FDG accumulation was also observed in the subcutaneous nodal area of the right chest wall.

型、二相型、肉腫型の順に良い)が最も重要であり、その他、performance status、年齢、血球異常などが挙げられている。³ 石綿曝露との関連ではPaajanenらは悪性胸膜中皮腫の長期生存者は、肺組織中のアスベスト線維の沈着量が少なかったと報告している。⁴ 本症例ではアスベスト線維の評価はできていないが、推定曝露期間約10年の職業曝露であり、曝露量は多かったものと想定される。その他、遺伝子解析も行われており、ミトコンドリア機能や細胞代謝に関わるUQCRC1遺伝子の機能喪失変異と生存期間短縮の関連が報告されている。⁵ 本症例は、診断時80歳と高齢であったが、病期がI期であったこと、組織型が上皮型であったことが長期生存に寄与したものと考えられる。一方で長期生存例は手術症例に限られたとする報告もあり、化学療法主体で7年生存した川真田の報告においても複数レジメンの化学療法を行った後、診断から6年2ヵ月後に胸膜肺全摘術を施行され

ている。⁶ 本症例は診断時に80歳と高齢のため手術は適応外と判断されるも化学療法1レジメンのみで長期奏効を得ることができた。

本症例では胸膜の多発結節は治療前のCTから指摘困難であり化学療法による画像上の奏効は確定できなかったが、定期経過観察時のCTにて胸水の再貯留を含め再発がないことより長期奏効と判断して経過観察を継続した。しかしながら、胸水の自然消退を認める悪性胸膜中皮腫も報告されており、Muruganandanらは胸水の自然消退と再貯留を繰り返し、後に外科的胸膜生検にて診断、その後14ヵ月を経ても胸水の再貯留を認めなかった症例を報告している。⁷ 本症例においても緩徐進行の自然経過をみていることは否定できないものの、10年という長い経過は悪性胸膜中皮腫としては極めて非典型的な経過と考えられる。

悪性胸膜中皮腫に対する化学療法は、シスプラチン

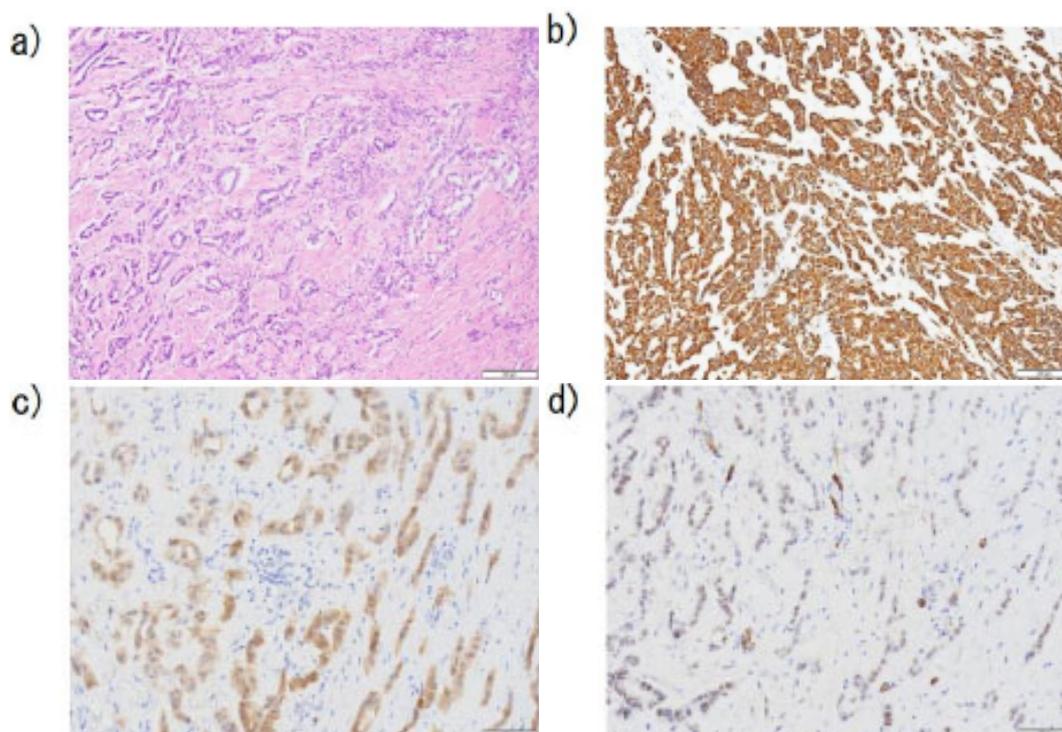


Figure 5. Histopathology of the recurring subcutaneous nodule: (a) HE staining revealed infiltrative proliferation of epithelial cells with glandular architecture and a fenestrated structure. (b) Immunohistochemical staining showed that the tumor cells are positive for CAM5.2, (c) calretinin, and (d) WT-1.

(CDDP)とPEMの併用療法が標準治療となっている。CDDP単独と比較した第III相試験では、併用群の無増悪生存期間、生存期間の中央値はそれぞれ5.7ヵ月、12.1ヵ月で、完全寛解に至った例はなかったと報告されている。⁸一方、術前化学療法としてプラチナとPEMの併用療法を行った症例で病理学的完全寛解を得たとする報告が散見され、悪性胸膜中皮腫の中に化学療法のみで長期生存可能な一群が存在することが示唆される。⁹

PEMは、非小細胞肺癌においては維持療法を用いた長期奏効例が報告されており、少ない腫瘍量、thymidylate synthase (TS)低発現との関連が報告されている。¹⁰悪性胸膜中皮腫に対するPEMの維持療法の有効性は確立しておらず、PEMの効果とTS発現の関連については関連を示唆する報告¹¹がある一方、認めなかったとする報告¹²があるなど、PEMの長期奏効を予測する因子は確立していない。

化学療法治療歴のある悪性胸膜中皮腫を対象としたニボルマブの第II相試験では、主要評価項目の全奏効率は29%、無増悪生存期間の中央値と生存期間中央値はそれぞれ6.1ヵ月と17.3ヵ月と報告され、化学療法後に増悪した切除不能胸膜中皮腫の治療薬として承認された。¹³本症例ではPEMの再治療に加え、ニボルマブも治療選

択肢として提示したが、高齢であったことより以後の薬物治療は行わない方針となった。なお、免疫チェックポイント阻害薬による一次治療としてニボルマブとイピリムマブの併用療法の有効性が示され、今後の展開が期待されている。¹⁴

本症例では、以前の胸腔鏡挿入部位に一致した皮下に再発を認めた。悪性胸膜中皮腫では、胸腔ドレーナージや生検後の経路に沿った潜在的な播種をきたしやすいことが報告されており、本症例も10年の経過で播種巣から再発したのと考えられた。播種予防の放射線治療は、第III相試験において有効性が示されず、¹⁵その意義は明らかになっていない。本症例においても処置後の予防照射は施行していない。

結 論

単一レジメンの化学療法のみで長期生存した悪性胸膜中皮腫の1例を経験した。上皮型のstage I期症例の中に良好な経過を期待できる症例があるが、長期に奏効しても再発を念頭に経過観察していく必要がある。

本論文内容に関連する著者の利益相反：大塚浩二郎 [日当・講演料]アストラゼネカ株式会社、グラクソ・スミスクライン

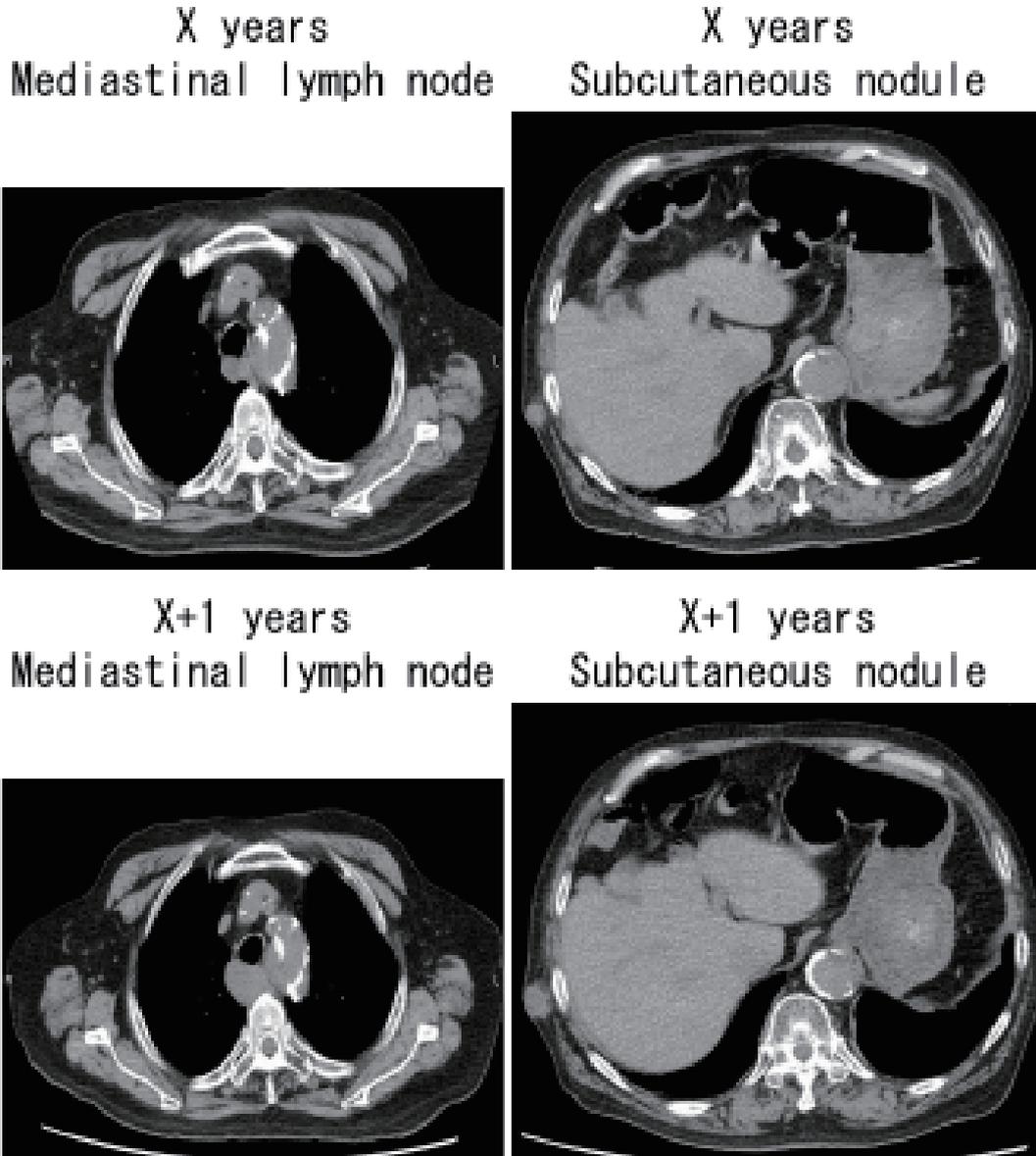


Figure 6. Chest computed tomography (June X +1): The mediastinal lymph nodes and subcutaneous nodules were enlarged.

株式会社

REFERENCES

1. 日本肺癌学会, 編集. 肺癌診療ガイドライン 2020 年版. 東京: 金原出版; 2020:306-307.
2. Bibby AC, Tsim S, Kanellakis N, Ball H, Talbot DC, Blyth KG, et al. Malignant pleural mesothelioma: an update on investigation, diagnosis and treatment. *Eur Respir Rev.* 2016;25:472-486.
3. Fennell DA, Parmar A, Shamash J, Evans MT, Sheaff MT, Sylvester R, et al. Statistical validation of the EORTC prognostic model for malignant pleural mesothelioma based on three consecutive phase II trials. *J Clin Oncol.* 2005;23:184-189.
4. Paaianen J, Laaksonen S, Ilonen I, Vehmas T, Mäyränpää MI, Sutinen E, et al. Clinical Features in Patients With Malignant Pleural Mesothelioma With 5-Year Survival and Evaluation of Original Diagnoses. *Clin Lung Cancer.* 2020;21:e633-e639.
5. Torricelli F, Saxena A, Nuamah R, Neat M, Harling L, NG W, et al. Genomic analysis in short- and long-term patients with malignant pleura mesothelioma treated with palliative chemotherapy. *Eur J Cancer.* 2020;132:104-111.
6. 川真田修. 化学療法主体で7年間生存している上皮型びまん性悪性胸膜中皮腫の1例. *肺癌.* 2010;50:926-931.
7. Muruganandan S, Fitzgerald DB, Lee YCG. Malignant

- pleural mesothelioma presenting with remitting-relapsing pleural effusions: report of two cases. *Respirol Case Rep.* 2018;6:e00306.
8. Vogelzang NJ, Rusthoven JJ, Symanowski J, Denham C, Kaukel E, Ruffie P, et al. Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol.* 2003;21:2636-2644.
 9. Lau B, Kumar S, Yan T, Burn J, Kennedy C, McLean J, et al. Pathological complete response in malignant pleural mesothelioma patients following induction chemotherapy: Predictive factors and outcomes. *Lung Cancer.* 2017;111:75-78.
 10. Yoon JY, Park CK, Choi YD, Oh IJ, Kim YC. Predictive factors for long-term responders of pemetrexed maintenance treatment in non-small cell lung cancer. *Thorac Cancer.* 2019;10:942-949.
 11. Righi L, Papotti MG, Ceppi P, Billè A, Bacillo E, Molinaro L, et al. Thymidylate synthase but not excision repair cross-complementation group 1 tumor expression predicts outcome in patients with malignant pleural mesothelioma treated with pemetrexed-based chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2010;28:1534-1539.
 12. Lustgarten DE, Deshpande C, Aggarwal C, Wang LC, Saloura V, Vachani A, et al. Thymidylate synthase and folyl-polyglutamate synthase are not clinically useful markers of response to pemetrexed in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Oncol.* 2013;8:469-477.
 13. 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.
 14. Baas P, Scherpereel A, Nowak AK, Fujimoto N, Peters S, Tsao AS, et al. First-line nivolumab plus ipilimumab in unresectable malignant pleural mesothelioma (CheckMate 743): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet.* 2021;397:375-386.
 15. Clive AO, Taylor H, Dobson L, Wilson P, de Winton E, Panakis N, et al. Prophylactic radiotherapy for the prevention of procedure-tract metastases after surgical and large-bore pleural procedures in malignant pleural mesothelioma (SMART): a multicentre, open-label, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2016;17:1094-1104.