

CASE REPORT

## 精索や腹膜にも病変を有し、イピリムマブ+ニボルマブ併用療法が奏効した悪性胸膜中皮腫の1例

鶴賀龍樹<sup>1</sup>・藤本 源<sup>1</sup>・江角征哉<sup>1</sup>・江角真輝<sup>1</sup>・辻 愛士<sup>1</sup>・  
八木昭彦<sup>1</sup>・岡野智仁<sup>1</sup>・都丸敦史<sup>1</sup>・小林 哲<sup>1</sup>・浅山健太郎<sup>2</sup>

### A Case of Malignant Pleural Mesothelioma with Spermatic Cord and Peritoneal Involvement That Responded to Ipilimumab + Nivolumab Combination Therapy

Tatsuki Tsuruga<sup>1</sup>; Hajime Fujimoto<sup>1</sup>; Seiya Esumi<sup>1</sup>; Maki Esumi<sup>1</sup>; Chikashi Tsuji<sup>1</sup>; Akihiko Yagi<sup>1</sup>; Tomohito Okano<sup>1</sup>; Atsushi Tomaru<sup>1</sup>; Tetsu Kobayashi<sup>1</sup>; Kentarou Asayama<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Respiratory Medicine, Mie University School of Medicine Hospital, Japan; <sup>2</sup>Department of Respiratory Medicine, Suzuka General Hospital, Japan.

**ABSTRACT** — **Background.** Malignant mesothelioma is a rare, aggressive cancer with limited treatment options and a poor prognosis. Malignant pleural mesothelioma has shown a good therapeutic response to checkpoint inhibitors. In Japan, immune checkpoint inhibitors, including nivolumab and ipilimumab and their combination, have been approved for treating malignant pleural mesothelioma but not for other types of malignant mesothelioma. **Case.** A 72-year-old man consulted a local general hospital because of bilateral inguinal masses. The pathological examination of biopsy samples collected from the bilaterally enlarged spermatic cords were compatible with a diagnosis of malignant mesothelioma. The patient was referred to our hospital for multidisciplinary treatment. He initially received chemotherapy with cisplatin and pemetrexed and showed a good response. However, computed tomography subsequently showed increased right pleural thickening, right pleural effusion, and an enlarged spermatic cord lesion. He was treated with ipilimumab + nivolumab combination therapy. This therapy reduced the size of his spermatic cord lesion but failed to control his pleural lesion. He was subsequently treated with vinorelbine, which was also ineffective. **Conclusion.** This case illustrates the potential efficacy and limitations of immune checkpoint inhibitors for malignant mesothelioma.

(JJLC. 2023;63:887-891)

**KEY WORDS** — Malignant spermatic cord mesothelioma, Malignant pleural mesothelioma, Malignant peritoneal mesothelioma, Ipilimumab, Nivolumab

Corresponding author: Hajime Fujimoto.  
Received May 29, 2023; accepted June 22, 2023.

**要旨** — **背景.** 悪性中皮腫は非常に予後不良な疾患であり選択できる薬物療法も限られている。悪性胸膜中皮腫に関しては近年ニボルマブ、ついでイピリムマブ+ニボルマブ併用療法が本邦でも承認され高い治療効果を得ている。一方で同じ病態と考えられるその他の悪性中皮腫に関して免疫チェックポイント阻害薬は承認されていないのが実情である。**症例.** 72歳男性。両側鼠径部腫瘍の増大を主訴に近医受診。腫大している精索を両側とも生検され病理学的に悪性中皮腫と診断された。集学的治

療目的に当院紹介となったが胸膜および腹膜にも病変を有しており全身薬物療法の方針となった。シスプラチン+ペメトレキセド療法にて一時は病勢の制御が得られたが、その後CT検査で右胸膜肥厚の増大、右胸水の増加、精索病変の増大を認め再発と診断。新規にイピリムマブ+ニボルマブ併用療法を導入した。精索病変は縮小を維持したが胸膜病変は制御できず、その後ビノレルビン療法を行ったが奏効は得られなかった。**結語.** 今回精索や腹膜にも中皮腫病変を有し、イピリムマブ+ニボルマブ

<sup>1</sup>三重大学医学部附属病院呼吸器内科；<sup>2</sup>鈴鹿中央総合病院呼吸器内科。

論文責任者：藤本 源。  
受付日：2023年5月29日、採択日：2023年6月22日。

併用療法が奏効した悪性胸膜中皮腫の1例を経験したので報告する。

## 症 例

72歳，男性。

主訴：両側鼠径部腫瘍。

既往歴：67歳時に胃癌に対して内視鏡的粘膜下層剥離術。

併存症：脂質異常症。

喫煙歴：20～30歳（20本/日）。

社会生活歴：20～25歳に商品開発で石綿を材料として扱っていた。

現病歴：2019年夏頃より両側鼠径部の腫瘍を自覚していた。2020年1月に鼠径部腫瘍の増大のため近医泌尿器科経由で総合病院外科を受診，腫大している精索を両側とも生検されたところ病理学的に悪性中皮腫と診断された。集学的治療のため当院泌尿器科へ紹介となり全身検索目的でPET-CT検査が施行されたところ右胸膜および腹膜の一部に集積が認められ，悪性胸膜中皮腫および悪性腹膜中皮腫の合併と判断された。胸膜および精索は病変が広範であり，それぞれ外科的切除が困難と判断され，全身薬物療法目的に呼吸器内科へ紹介となった。2020年4月より化学療法としてシスプラチン+ペメトレキセドを4コース施行し胸膜，腹膜，精索ともに病変の縮小を認め，以後は薬剤投与なしで経過観察の方針とした。2021年9月のCT検査で右胸膜肥厚の増大，右胸水の増加，精索病変の増大があり，再発として新規にイピリムマブ+ニボルマブ併用療法を導入する目的で2021年10月に入院となった。

入院時現症：

血圧 124/68 mmHg，脈拍 59 回/分，SpO<sub>2</sub> 98%。

ECOG PS 1。

身長 159.5 cm，体重 61.5 kg。

胸部 右胸郭呼吸変動の減弱。

鼠径部 両側腫脹あり。

呼吸音 右呼吸音減弱，心音 問題なし。

画像所見：胸膜肥厚，精索腫瘍の増大（Figure 1）を認めた。胸膜プラークはなく，胸膜肥厚は右胸腔の外側や縦隔側に認めた。

PET-CT（診断時）：両側の精索にそれぞれFDG高集積（SUV max 右：12.5，左：12.6）を認めた。右胸膜肥厚の箇所一致し，FDG高集積（SUV max=6.8）を認めた。また腹膜の一部にもFDG集積を伴う肥厚があり，こちらも中皮腫が示唆された（Figure 2）。

**索引用語**—— 悪性精索中皮腫，悪性胸膜中皮腫，悪性腹膜中皮腫，イピリムマブ，ニボルマブ

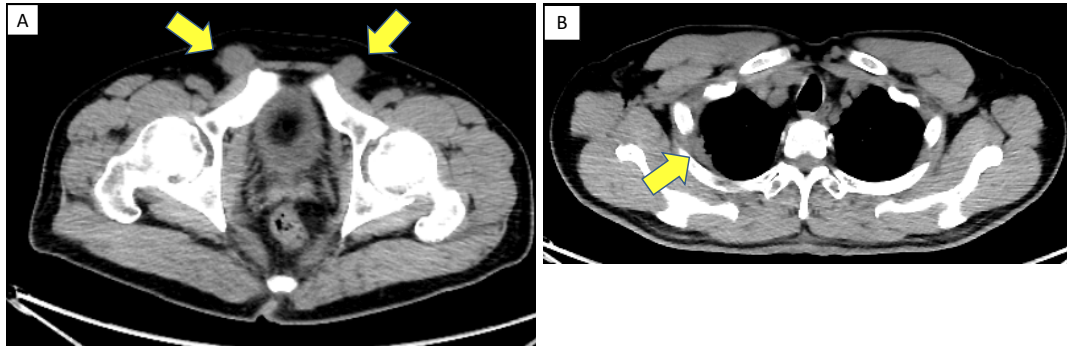
病理所見（診断時）：両側鼠径部（Figure 3）。

線維性間質を背景として好酸性の細胞質と類円形核を有する細胞間の接着性が乏しい細胞が小胞巣状，個細胞性に増殖している。免疫染色はcalretinin(+)D2-40(+)WT-1(+)CK(+)EMA(+)vimentin(+)PAX8(-)desmin(-)で悪性中皮腫（上皮型）の診断。

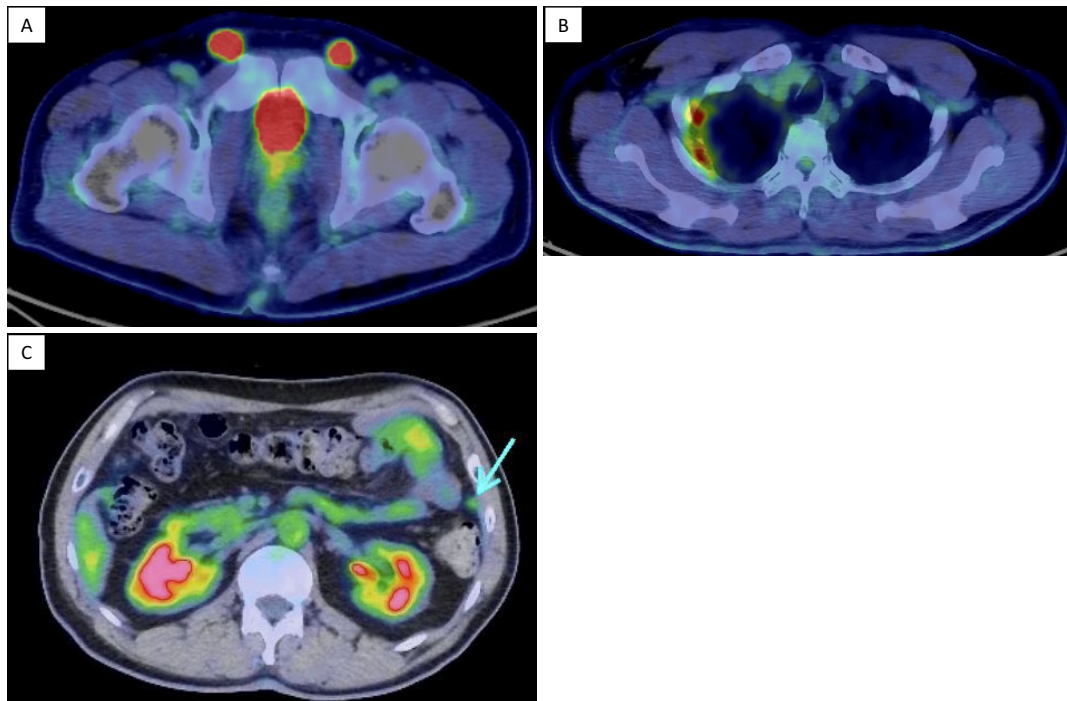
治療経過：2021年10月より，悪性胸膜中皮腫の再発としてイピリムマブ（1 mg/kg/body 6 週間間隔）+ニボルマブ（360 mg/body 3 週間間隔）併用療法を開始し，特に問題なく退院となった。途中良好な腫瘍縮小効果が得られたためその後計6コース施行したところ，精索病変は治療開始前と比較し縮小を維持していたが，右胸水の増加・胸膜病変の増大があり2022年7月よりカルボプラチン+ペメトレキセド療法に変更とした。一時的に胸壁腫瘍の縮小を認め，精索病変も縮小を保つも，その後右胸壁腫瘍が増大し計6コース投与後2023年1月にビノレルビン単剤療法へ変更とした（Figure 4）。しかしながら経過中に発熱性好中球減少症，カンジダ菌血症を認め1コース投与のみで永眠された。

## 考 察

悪性中皮腫は漿膜の表面にある中皮細胞から発生する稀な悪性腫瘍であり，発生部位別に胸膜，腹膜，心膜，精巣鞘膜に分けられる。発症頻度としては胸膜が80～85%，腹膜が10～15%と多数を占めており，心膜および精巣鞘膜は1%未満<sup>1</sup>とごくわずかな報告にとどまる。本症例では精索に病変が存在し厳密には精巣鞘膜とは異なる部位であったが，海外では精巣傍悪性中皮腫（paratesticular mesothelioma）として扱われるもののうち精索に主座があるものを悪性精索中皮腫としており<sup>2</sup>さらに稀な腫瘍とされている。悪性中皮腫の発症には石綿をはじめとする繊維性鉱物の他，BRCA1 遺伝子の生殖細胞配列変異，SV40 感染，BAP1，NF2，CDKN2A，TP53，TSC1，KRAS 遺伝子変異等との関連も指摘されている<sup>3,5</sup>が，遺伝子異常単独ではマウスに中皮腫を発生させることはできず，主要な原因は石綿と考えられている。石綿は非常に細く，体内に侵入した場合分解・排出されにくい。動物発がん実験の結果から，直径0.25 μm 以下，長さ8 μm 以上の細くて長い繊維は肺胞末梢に到達するがマクロファージに処理されにくいため，特に強い発がん性があると報告されている。<sup>6</sup> 繊維が直接 reactive oxygen species を生成し，細胞膜の傷害，DNA 損傷，アポトーシス



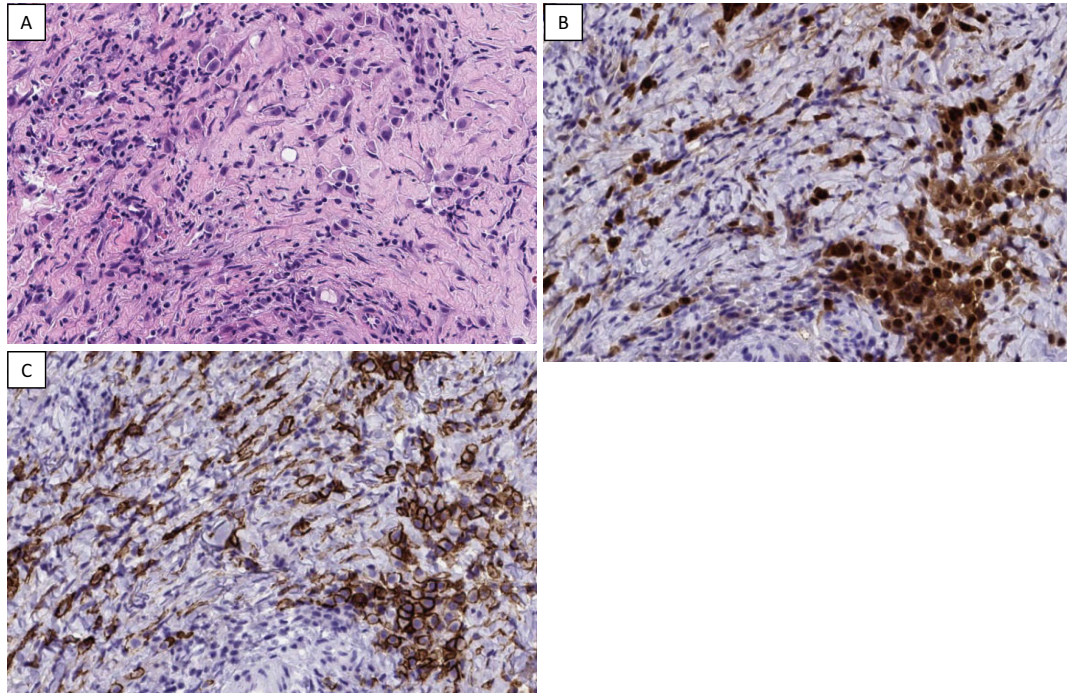
**Figure 1.** Computed tomography at the diagnosis. (A) Bilaterally enlarged spermatic cords. (B) Thickening of the right pleura.



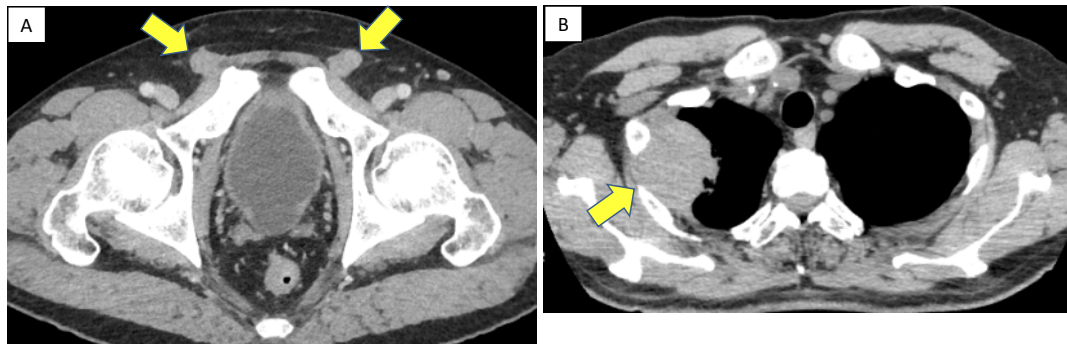
**Figure 2.** PET-CT at the diagnosis. FDG accumulation is seen in the peritoneum (C), in addition to the spermatic cord (A), and the pleura (B).

誘導を引き起こす機序の他に、石綿繊維を貪食しかけたマクロファージや遊走した多核白血球等の炎症細胞から産生されるエラスターゼ、カテプシン、酸性フォスファターゼ等の加水分解酵素やアラキドン酸代謝産物、PDGF や TGF 等の生理活性物質が組織崩壊と組織修復を促す過程で間葉系組織を刺激する機序も想定されている。腹膜や心膜、精巣鞘膜に関しては直接吸入にて石綿繊維が侵入することは考えにくい。過去に腹膜中皮腫や卵巣中皮腫において腹膜、卵巣から石綿が検出された例が報告されており、<sup>7,9</sup> 膈から逆行性に移動した可能性や、血行性もしくはリンパ行性に移動した可能性が考え

られる。本症例は精索に病変の主座があったが、精索は発生解剖学的に腹膜と連続しており、腹膜中皮腫、卵巣中皮腫の症例でそれぞれの病変へ石綿が侵入したのと同様の機序で石綿繊維が侵入したものと思われる。くわえて肺以外の臓器では石綿の曝露量が多いほど石綿が検出される可能性が高くなるとの報告があり<sup>8</sup>本症例は石綿を使用した商品開発に携わっており、曝露量が非常に大きかった可能性が考えられる。悪性胸膜中皮腫では血行性、リンパ行性に他臓器への遠隔転移が起こり得る。本症例でも当初精索病変は悪性胸膜中皮腫の転移ではないかという意見もあった。組織は精索からしか採取してお



**Figure 3.** Pathological findings of bilateral spermatic cord. (A) Cells proliferating in a vesicular pattern with eosinophilic cytoplasm and analogous circular nuclei against background of fibrous stroma (HE staining, high power field). (B) Immunohistochemical staining is positive for calretinin (C) and D2-40.



**Figure 4.** Computed tomography after 6 courses of carboplatin + pemetrexed combination therapy. (A) The pleura. (B) The spermatic cord.

らず、転移なのか同時多発なのか厳密には明らかにできないが、石綿の曝露量が多く、腹膜や精索にも石綿が存在していた可能性と、全身薬物療法の効果が胸膜と精索で異なった点からも悪性胸膜中皮腫からの転移ではなく、それぞれが同時多発的に発症した可能性を考えている。その他胸壁浸潤肺癌等の可能性も考えられたが、CT検査で病変が明らかに肺ではなく胸膜であった点と、石綿曝露歴から悪性胸膜中皮腫で矛盾はないと判断した。

悪性中皮腫は早期発見が難しく、診断された時には多くの症例で外科的治療が困難である場合が多い。一般的

に予後は不良であり、未治療の進行または転移性悪性胸膜中皮腫患者の生存期間の中央値は12~14カ月で、5年生存率は約10%とされる。<sup>10,11</sup> 悪性精巣鞘膜中皮腫に関しても kamiya らの集計報告では再発転移率は5~45カ月の観察期間において53%であり、そのうち75%が死亡しており<sup>12</sup> 予後不良である。胸膜以外の中皮腫に関しては症例数も少なく、大規模な臨床試験を行うことは困難で化学療法のレジメンに関しては悪性胸膜中皮腫に準じてシスプラチン+ペメトレキセド併用療法等が選択されることが多いが、標準治療はないのが現状である。

悪性精索中皮腫に関しても、報告されているものの中では外科的治療が可能な症例は手術を行い、その後化学療法か放射線治療が選択されることが多いが、悪性胸膜中皮腫と同じように化学療法単独の治療効果は低い。<sup>2,13</sup> 現在切除不能悪性胸膜中皮腫に関しては悪性胸膜中皮腫診療ガイドライン 2022 年版において、イピリムマブ+ニボルマブ併用療法が勧められている。これはプラチナ製剤+ペメトレキセド併用療法との第 III 相臨床試験 (CheckMate743 試験) で主要評価項目である OS において、統計学的に有意な延長を認めたからである (18.1 カ月 vs 14.1 カ月, HR=0.74, P=0.002)。<sup>14</sup> また 2 次治療以降ではニボルマブ単剤療法も承認されている。本症例では悪性胸膜中皮腫に加え精索、腹膜と広範に病変を認めており、初回治療後の再発に対しイピリムマブ+ニボルマブを選択した。悪性胸膜中皮腫に関しては 6 コース投与の時点で PD と判定したが精索に関しては縮小を維持しており、その後細胞障害性抗腫瘍剤を導入したがイピリムマブ+ニボルマブを開始してから約 28 カ月間奏効していた。本邦において胸膜以外の悪性中皮腫に対し免疫チェックポイント阻害薬は適応がないのが現状であるが、悪性中皮腫は予後不良であり今回の症例のように高い治療効果を認める可能性がある。また悪性胸膜中皮腫以外にも非小細胞肺癌、悪性黒色腫、腎細胞癌および食道扁平上皮癌においてもイピリムマブ+ニボルマブ併用療法は第 III 相試験において高い治療効果と安全性を認めており使用が承認されている。今後その他の中皮腫に関しても悪性胸膜中皮腫、その他の癌腫に準じて免疫チェックポイント阻害薬の投与に関し検討が必要と考える。

本論文内容に関連する著者の利益相反：小林 哲 [日当・講演料] アストラゼネカ株式会社 [企業などが提供する寄附講座] 中外製薬株式会社

## REFERENCES

1. 日本肺癌学会, 編集. 肺癌診療ガイドライン 2022 年版.

- 東京：金原出版；2022:346-347.
2. Ahmed Z, Singh S, Mangal A, Mittal A. Primary malignant mesothelioma of the spermatic cord. *BMJ Case Rep.* 2016;2016:bcr2016214602.
3. Attanoos RL, Churg A, Galateau-Salle F, Gibbs AR, Roggli VL. Malignant mesothelioma and its non-asbestos causes. *Arch Pathol Lab Med.* 2018;142:753-760.
4. Carbone M, Gazdar A, Butel JS. SV40 and human mesothelioma. *Transl Lung Cancer Res.* 2020;9(Suppl 1):S47-S59.
5. Trassl L, Stathopoulos GT. KRAS pathway alterations in malignant pleural mesothelioma: An underestimated player. *Cancers.* 2022;14:4303.
6. Stanton MF, Layard M, Tegeris A, Miller E, May M, Morgan E, et al. Relation of particle dimension to carcinogenicity in amphibole asbestoses and other fibrous minerals. *J Natl Cancer Inst.* 1981;67:965-975.
7. Fortarezza F, Pezzuto F, Marzullo A, Cavone D, Romano DE, d'Amati A, et al. Molecular pathways in peritoneal mesothelioma: A minireview of new insights. *Front Oncol.* 2022;12:823839.
8. Dodson RF, O'Sullivan MF, Huang J, Holiday DB, Hammar SP. Asbestos in extrapulmonary sites: omentum and mesentery. *Chest.* 2000;117:486-493.
9. Vimercati L, Cavone D, Delfino MC, Bruni B, De Maria L, Caputi A, et al. Primary ovarian mesothelioma: A case series with electron microscopy examination and review of the literature. *Cancers.* 2021;13:2278.
10. 菊池 創, 朝比奈肇, 榊原 純, 品川尚文, 大泉聡史, 樋田泰浩, 他. 当院における悪性胸膜中皮腫 27 例の検討. *肺癌.* 2015;55:2-8.
11. 由佐俊和, 伊豫田明, 門山周文, 佐々木一義, 鈴木 実, 山川久美, 他. 多施設共同研究グループによるびまん性悪性胸膜中皮腫 51 症例の臨床的検討. *肺癌.* 2005;45:241-247.
12. Kamiya M, Eimoto T. Malignant mesothelioma of the tunica vaginalis. *Pathol Res Pract.* 1990;186:680-684.
13. Fonseca LG, Marques DF, Takahashi TK, Aguiar FN, Ravanini JN, Saragiotto DF. Malignant paratesticular mesothelioma. *Autops Case Rep.* 2014;4:45-51.
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.