

主 論 文 要 旨

論文提出者氏名：大坪 莞爾

専攻分野：呼吸器外科学

指導教授：佐治 久

主論文の題目：

Thoracic Mesenchymal Malignant Tumors and Programed Cell Death Ligand-1 Status: Clinicopathologic and Prognostic Analysis of Eight Pulmonary Sarcomatoid Carcinomas and Eight Malignant Mesotheliomas

(胸部間質性悪性腫瘍と PD-L1 発現率:悪性胸膜中皮腫 8 例と肺肉腫様癌 8 例の臨床病理学的検討及び予後に関する検討)

共著者：

Hiroki Sakai, Hiroyuki Kimura, Tomoyuki Miyazawa, Hideki Marushima, Koji Kojima, Naoki Furuya, Masamichi Mineshita, Motohiro Chosokabe, Junki Koike, Hisashi Saji

緒言

肺肉腫様癌 (Pulmonary Sarcomatoid Carcinoma:PSC) および悪性胸膜中皮腫 (Malignant Pulmonary Mesothelioma:MPM) は、稀で且つ予後不良な胸部間葉系悪性腫瘍である。PSC と MPM の全 5 年生存率は、それぞれ約 20% と 10% と低く、従来のプラチナ製剤を用いた化学療法はいずれも効果が乏しく、有効な抗がん剤レジメンは存在しない。近年、Programed cell Death Ligand-1 (PD-L1) 阻害剤を含む免疫チェックポイント阻害剤 (Immune Checkpoint Inhibitor=ICI) が非小細胞肺癌 (NSCLC) の予後を劇的に改善している。PSC 及び MPM においても、PD-L1 発現と ICI の効果に関する複数の研究・開発がされており、いずれにおいても ICI による予後改善が期待されているが、PD-L1 発現と ICI

の治療効果の関係については未だ明確ではない。本研究では、当院におけるPSCとMPMの自験例を対象に、PD-L1発現を含む臨床病理学的因子の意義を評価することを目的とした。

方法・対象

2004年1月から2020年12月までに当院で外科的切除または生検により病理学的にPSCと診断された患者8症例と、MPMと診断された患者8症例を対象とした。腫瘍病理組織検体を抗PD-L1抗体（E1L3N；Cell Signaling社）、抗ビメンチン抗体（clone V9 Link；Dako）を用いて免疫組織化学染色を施行した。PD-L1の発現は腫瘍細胞膜の1%以上を陽性と定義した。ビメンチンの発現は、腫瘍細胞膜の50%以上を陽性と定義した。追跡期間は医療記録が存在する限りとし、臨床的特徴、臨床病期、病理病期、治療、および転帰を収集した。尚、本研究は聖マリアンナ医科大学の生命倫理委員会により承認された（承認番号4985）。

結果

PSC症例のうち、4例（50%）がPD-L1陽性であった。PD-L1陽性であった4例中3例は、ビメンチン陽性の肉腫様領域でのみPD-L1の発現を認めたが、残りの1例は上皮領域でPD-L1の発現を認めた。また、MPM症例は全例でビメンチン陽性であり、1例のみ（12.5%）でPD-L1陽性であった。この症例では術後再発に対する2次化学療法としてニボルマブを投与され、部分奏効を示し、約2年間の病勢コントロールが得られた。一方PD-L1陰性であった別の1症例において、2次化学療法としてニボルマブが投与されたが、病勢進行のため中止された。

PSC症例うち2例は切除後約10年生存し、いずれも診断時の病期はI期であった。残りの症例は1年以内に再発転移を来し、死亡した。PD-L1発現と予後との間に明らかな関係性は認めなかった。MPM患者のうち4例は2年以上生存し、最長は9年であった。4例とも診断時の病

期は I 期であった。

考察

既報では PSC における PD-L1 陽性率は 36.5% から 90.2% と高く、また上皮領域よりも肉腫様領域で PD-L1 が陽性になりやすいと報告されている。本研究では PD-L1 陽性率は 50% と高く、PD-L1 陽性 4 例のうち 3 例が、ビメンチン陽性の肉腫様部分に PD-L1 の発現を認めており、既報と一致した結果となった。

また、切除不能 MPM に対してのニボルマブとイピリムマブ併用療法が 2021 年より米国において第一選択として承認されているが、この ICI 併用療法は非上皮型、すなわち肉腫型と 2 相型においてより効果を示している。肉腫型と 2 相型はいずれも間質成分を有する。本研究における MPM 症例は全てビメンチン陽性であったことから、病理学的亜型にかかわらず間質成分を有していたと考えられる。本研究では、ニボルマブの 2 次治療で部分奏効を得た症例の病理学的亜型は上皮型であったが、この部分奏効はビメンチン陽性即ち間質成分を有していたことによると推測できる。

PSC や MPM のような間葉系悪性腫瘍は、肉腫様の病理所見を有していたり、間質細胞特有の中径フィラメントであるビメンチンを細胞骨格に有しているなど、「間葉系」の特性を有する傾向がある。本研究では、この「間葉系」の特性を有することが PD-L1 の発現や ICI の効果を予測する可能性が示された。MPM ではニボルマブを含む ICI の有効性がすでに示されているが、PSC では抗 PD-1/PD-L1 阻害剤のエビデンスはまだ確立されていない。これらのことから、PSC でも MPM と同様に抗 PD-1/PD-L1 阻害薬を含む ICI が有効であると期待できる。

結論

NSCLC と比較して PSC は PD-L1 発現が高く、PSC と MPM ではいずれも

肉腫様領域に PD-L1 発現が起こる傾向があることが示された。ICI を用いた薬物治療は両腫瘍の予後を改善することが期待される。