

ORIGINAL ARTICLE

悪性胸膜中皮腫に対するペメトレキセドの実臨床における有用性の検討

池田喬哉¹・中村洋一¹・福田 実²・福田正明³・
早田 宏⁴・木下明敏⁵・副島佳文⁶・河野 茂¹

A Clinical Study of 34 Malignant Pleural Mesothelioma Patients Treated with Pemetrexed from Nagasaki Thoracic Oncology Group

Takaya Ikeda¹; Yoichi Nakamura¹; Minoru Fukuda²; Masaaki Fukuda³; Hiroshi Soda⁴; Akitoshi Kinoshita⁵; Yoshifumi Soejima⁶; Shigeru Kohno¹

¹Second Department of Internal Medicine, Nagasaki University Hospital, Japan; ²Department of Respiratory Medicine, Japanese Red Cross Nagasaki Atomic Bomb Hospital, Japan; ³Department of Respiratory Medicine, National Hospital Organization (NHO) Nagasaki Medical Center, Japan; ⁴Department of Internal Medicine, Sasebo General Hospital, Japan; ⁵Department of Internal Medicine, Nagasaki Prefecture Shimabara Hospital, Japan; ⁶Department of Respiratory Medicine, NHO Ureshino Medical Center, Japan.

ABSTRACT — **Objective.** We analyzed the clinical features and outcomes of malignant pleural mesothelioma patients treated with pemetrexed. **Method.** From February 2007 to December 2009, 34 patients enrolled with the Nagasaki Thoracic Oncology Group were treated with pemetrexed. **Results.** Of the 34 patients, 28 were men and 6 were women with a median age of 68 years old (range 53 to 81). Twenty-six patients (76.5%) had exposed to asbestos. The histological subtype was epithelioid in 16 patients, sarcomatoid in 10 patients, biphasic in 5 patients, unknown in 3 patients. Twenty-five patients were chemotherapy-naïve patients and 8 patients had received prior chemotherapy. Thirty patients had received pemetrexed and cisplatin chemotherapy. Three patients had received pemetrexed and carboplatin chemotherapy. One patient had received pemetrexed monotherapy. In pemetrexed (500 mg/m²) and cisplatin (75 mg/m²) group, grade 3 or 4 leukocytopenia was recorded in 2 patients (8.3%), grade 3 or 4 neutropenia was recorded in 5 patients (20.8%), grade 3 or 4 gastrointestinal toxicities were recorded in 2 patients (8.3%). The response rate was 12.5%, the median survival was 14.4 months. **Conclusion.** In this study clinical efficacy and toxicities of malignant pleural mesothelioma patients treated with pemetrexed and cisplatin chemotherapy are comparable to previous prospective studies.

(JJLC. 2012;52:371-374)

KEY WORDS — Malignant pleural mesothelioma, Pemetrexed, Cisplatin, Chemotherapy

Reprints: Takaya Ikeda, Second Department of Internal Medicine, Nagasaki University Hospital, 1-7-1 Sakamoto, Nagasaki 852-8501, Japan (e-mail: ikedat@nagasaki-u.ac.jp).

Received January 23, 2012; accepted July 3, 2012.

要旨 — **目的.** 悪性胸膜中皮腫に対するペメトレキセドを含む化学療法の効果と有害事象についてレトロスペクティブな検討を行った. **方法.** 2007年2月~2009年12月に長崎胸部腫瘍研究グループ関連施設においてペメトレキセドを含む化学療法を行った悪性胸膜中皮腫34例を検討. **結果.** 男性28例, 女性6例, 年齢中央値

68歳(53~81歳)でアスベスト曝露があった症例は26例. 病理組織型は上皮型16例, 肉腫型10例, 二相型5例, 不明3例であった. 初回化学療法25例, 既治療8例, 30例がペメトレキセド・シスプラチン併用療法, 3例がペメトレキセド・カルボプラチン併用療法, 1例がペメトレキセド単剤療法を受けていた. ペメトレキセド

¹長崎大学病院第2内科; ²日赤長崎原爆病院呼吸器科; ³国立病院機構長崎医療センター呼吸器科; ⁴佐世保市立総合病院内科; ⁵長崎県島原病院内科; ⁶国立病院機構嬉野医療センター呼吸器内科.

別刷請求先: 池田喬哉, 長崎大学病院第2内科, 〒852-8501 長崎県長崎市坂本1-7-1 (e-mail: ikedat@nagasaki-u.ac.jp).

受付日: 2012年1月23日, 採択日: 2012年7月3日.

(500 mg/m²)・シスプラチン (75 mg/m²) 併用療法を受けた24例のGrade 3以上の毒性は白血球減少2例(8.3%), 好中球減少5例(20.8%), 消化器毒性2例(8.3%)で, 奏効率12.5%, 生存期間中央値14.4ヶ月であった。**結論.** 実臨床でのペメトレキセド・シスプラチン

併用療法の効果と有害事象は, 過去の前向き試験の結果とほぼ同程度であった。

索引用語—— 悪性胸膜中皮腫, ペメトレキセド, シスプラチン, 化学療法

はじめに

悪性胸膜中皮腫はアスベスト曝露に起因する予後不良の悪性腫瘍で, 生存期間の中央値は6~18ヶ月といわれている。¹ 近年, 同疾患に対するペメトレキセドとシスプラチンの併用化学療法の有用性が報告され,² わが国でも同レジメンが悪性胸膜中皮腫に対して広く用いられるようになってきた。しかし, 実臨床における悪性胸膜中皮腫に対するペメトレキセドの有用性の報告はほとんどなく, 今回, 我々はペメトレキセドを含む化学療法を受けた悪性胸膜中皮腫症例の有害事象, 抗腫瘍活性とその予後について検討したので報告する。

対象と方法

長崎胸部腫瘍研究グループの関連病院において, 2007年2月から2009年12月までの間に病理組織学的に悪性胸膜中皮腫と診断され, ペメトレキセドを含むレジメンにて化学療法を受けた34例を対象とした。各症例に関して組織型, アスベスト曝露歴, IMIG(International Mesothelioma Interest Group) 病期分類,³ 治療, 予後について調査した。毒性の評価はCommon Terminology Criteria for Adverse Events version 3.0 (CTCAE v3.0) (http://www.jcog.jp/doctor/tool/CTCAEv3J_guideline_041027_2.pdf) を用いて行い, 抗腫瘍効果の判定は修正RECIST (modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors)を用いて行った。⁴ 生存率は, ペメトレキセドでの治療開始日を起点として2010年7月31日現在での転帰を調査し, Kaplan-Meier法を用いて算出した。単変量解析にはCox比例ハザードモデルを用い, P<0.05をもって有意差ありとした。

結果

悪性胸膜中皮腫34例の性別の内訳は男性28例, 女性6例で, 年齢中央値は68歳(53~81歳)であった。明らかなアスベスト曝露歴があった症例は26例であった。performance status (PS)は0~1が32例であった。31例にvideo-assist thoracoscopy (VATS)または開胸による組織診断が行われていた。病理組織型は上皮型16例(47.1%), 肉腫型10例(29.4%), 二相型5例(14.7%),

不明3例(8.8%)であった。初回化学療法は25例であり, 化学療法既治療は8例, 手術後が1例であった。また, ペメトレキセドを含む化学療法後の治療の内訳は, 治療なし11例, 化学療法6例, 胸膜肺全摘術1例, 根治的放射線療法1例, 胸膜肺全摘術と根治的放射線療法5例であった。

ペメトレキセドを含む化学療法のうち, ペメトレキセド・シスプラチン併用療法が30例, ペメトレキセド・カルボプラチン併用療法が3例, ペメトレキセド単剤療法が1例で, ペメトレキセド・シスプラチン併用療法のうちペメトレキセド(500 mg/m²)・シスプラチン(75 mg/m²)併用療法で治療された症例は24例であった(Table 1)。シスプラチンの減量, またはカルボプラチンが用いられた理由は高齢, 心疾患の合併であった。ペメトレキセドの投与に伴いすべての症例で葉酸とビタミンB12の投与が行われていた。

ペメトレキセド(500 mg/m²)・シスプラチン(75 mg/m²)併用療法で治療された24例において, Grade 3以上の血液毒性は白血球減少2例(8.3%), 好中球減少5例(20.8%)で, Grade 3以上の非血液毒性は消化器毒性が2例(8.3%)であった。これらの有害事象のためシスプラチンの減量, または中止が行われた症例が2例, シスプラチンがカルボプラチンへ変更となった症例が2例みられた。

Table 1. Therapeutic Regimen

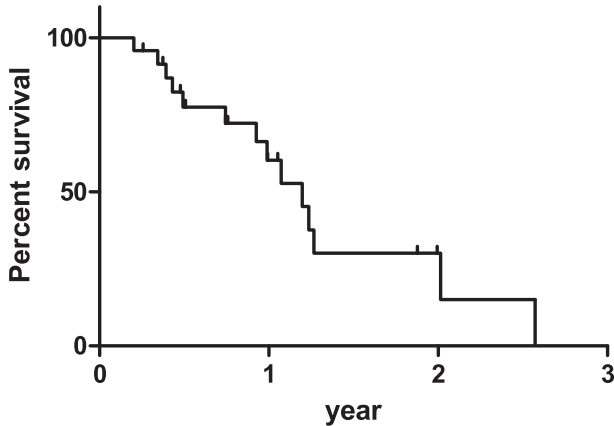
Combination therapy	number	cycles (median)
CDDP (mg/m ²)/Pem (mg/m ²)		
75/500	24	1-8 (3)
60/500	1	3
45/350	2	1
<30/500	3	2-4 (3)
CBDCA (AUC)/Pem (mg/m ²)		
5/500	1	4
4/500	2	4
Monotherapy		
Pem (mg/m ²)		
500	1	4

CDDP: cisplatin, Pem: pemetrexed, AUC: area under the blood concentration time curve.

Table 2. Response Rate of 24 Patients Treated with CDDP (75 mg/m²)/Pem (500 mg/m²)

	CR	PR	SD	PD	Total	RR (%)
1st line	0	3	15	1	19	15.8
2nd line-	0	0	4	1	5	0
Total	0	3	19	2	24	12.5

CDDP: cisplatin, Pem: pemetrexed, CR: complete response, PR: partial response, SD: stable disease, PD: progressive disease, RR: response rate.

**Figure 1.** Overall survival of 24 patients receiving pemetrexed (500 mg/m²)/cisplatin (75 mg/m²). Kaplan-Meier curves for overall survival. Tick marks indicate patients for whom data were censored at the data cutoff point.

ペメトレキセド (500 mg/m²)・シスプラチン (75 mg/m²) 併用療法で治療された 24 例において、奏効率は 12.5% であった。そのうち初回治療であった 19 例における奏効率は 15.8% であった (Table 2)。また、組織型別では上皮型 10 例のうち 3 例に PR を認めたが他の組織型では奏効例を認めなかった。

ペメトレキセド (500 mg/m²)・シスプラチン (75 mg/m²) 併用療法を受けた 24 例の生存期間の中央値は 14.4 ヶ月であった (Figure 1)。

また、Cox 比例ハザードモデルによる予後因子の単変量解析では病理組織型に有意差を認め、肉腫型と組織型不明が予後不良な傾向が認められた (Table 3)。上皮型または二相型症例、肉腫型または組織型不明症例の生存期間中央値はそれぞれ 15.2 ヶ月、5.9 ヶ月 (P=0.0235) であった (Figure 2)。

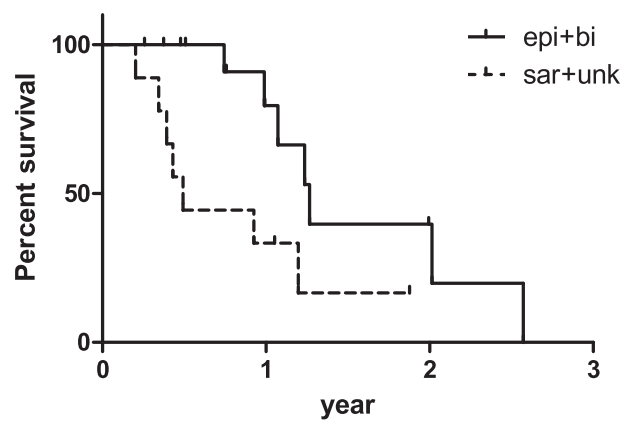
考 察

2007 年 1 月、悪性胸膜中皮腫に有効な抗がん剤としてペメトレキセドが承認され、現在わが国でも悪性胸膜中皮腫に対する標準的治療薬として広く用いられている。

Table 3. Analysis of Prognostic Factors by Cox's Proportional Hazards Model

Variable	Univariate Analysis		
	HR	95%CI	P-value
Age >68	1.442	0.454-4.578	0.5313
Gender male	0.465	0.098-2.207	0.3356
Asbestosis yes	1.247	0.335-4.641	0.7418
Histology sarcomatoid + unknown	3.534	1.105-11.293	0.0331
Stage III, IV	2.048	0.550-7.628	0.2849
Operation yes	0.719	0.194-2.662	0.6224

HR: hazard ratio, CI: confidence interval.

**Figure 2.** Overall survival of 24 patients receiving pemetrexed (500 mg/m²)/cisplatin (75 mg/m²) according to histological subtypes; log-rank P=0.0235. epi+bi, epithelioid + biphasic; sar+unk, sarcomatoid + unknown.

葉酸代謝拮抗薬であるペメトレキセドは葉酸代謝に関わる 3 つの酵素 (チミジル酸シンターゼ、ジヒドロ葉酸レダクターゼ、グリシンアミドリボスクレオチドホルミルトランスフェラーゼ) を阻害することで抗腫瘍効果を示すといわれており、⁵ 海外で行われたシスプラチン単剤療法とペメトレキセド・シスプラチン併用療法を比較した第 III 相試験では奏効率は 16.7% vs 41.3%、中央生存期間で 9.3 ヶ月 vs 12.1 ヶ月、無増悪生存期間で 3.9 ヶ月 vs 5.7 ヶ月と、ペメトレキセド・シスプラチン併用療法の有効性が示され、現在悪性胸膜中皮腫に対する標準的治療法レジメンとなっている。²

今回の検討で、ペメトレキセド (500 mg/m²)・シスプラチン (75 mg/m²) 併用療法で治療された 24 例において、生存期間はこれまでの報告とほぼ同等の結果であったが奏効率に関しては劣る結果であった。今回の成績がレトロスペクティブな検討であるため単純な比較はできないが、要因として肉腫型の比率の高さや初回治療例の

Table 4. Poor Prognostic Factors of Malignant Mesothelioma Patients in Multivariate analysis (Curran D, 1998)

	Variable	Number	MST (months)
Performance status	Good (0)	78	10.7
	Poor (1-2)	126	7.2
WBC count (×1000/μl)	High (>8.3)	101	6
	Low (<8.3)	101	10.4
Gender	Male	181	8.1
	Female	23	11.7
Histologic diagnosis	Definite	139	9.8
	Possible	56	6
Sarcomatous subtype	Present	15	5
	Other subtype	169	8.4-9.1

MST: median survival time, WBC: white blood cell.

他に既治療例が含まれていたことが考えられた。病理組織型別の頻度は上皮型 60%，肉腫型 20%，二相型 20% 程度といわれているが、⁶ 今回の検討では肉腫型は 34 例中 10 例 (29.4%) と多く含まれていた。なぜ肉腫型が多い傾向であったかは不明であったが、これまでの報告で肉腫型や組織型がはっきりしないものは予後が悪いことが知られており (Table 4),⁷ 今回の検討でも、ペメトレキセド (500 mg/m²)・シスプラチン (75 mg/m²) 併用療法で PR を認めた 3 例のすべてが上皮型で、肉腫型では奏効例は認めなかった。既治療例に対するペメトレキセド・シスプラチン併用療法に関しては、Jänne らは奏効率 32.5%，生存期間中央値 7.6 ヶ月と報告しており、⁸ 初回治療例と比較すると劣る結果であった。今回の検討でも 5 例の既治療例において奏効例を認めなかった。

ペメトレキセドは有害事象が比較的少ない抗がん剤といわれており、海外で行われた第 III 相試験での Grade 3 もしくは 4 の有害事象は、好中球減少 (23.2%) や白血球減少 (14.9%) などの血液毒性や、悪心 (11.9%)、嘔吐 (10.7%) などの消化器毒性や疲労 (10.1%) であり、いずれもコントロール良好であったことが報告されている。² また、本邦において行われたペメトレキセド・シスプラチン併用療法の第 I/II 相試験においても主な有害事象として貧血、好中球減少、白血球減少や、悪心、嘔吐、食欲不振などの消化器毒性が報告されている。⁹ 今回の検討では、これら前向き試験と同様の傾向がみられており、本レジメンは臨床試験と実臨床での実績とで大きな差のないことが示された。しかし、化学療法後に 6 名が外科切除、さらにうち 5 名が術後放射線治療を受ける。

といった集学的治療が行われているがいずれも比較的短期間の間に再発を認めており、同疾患に対する治療の困難さも改めて明らかとなった。

結 語

ペメトレキセドが登場しペメトレキセド・シスプラチン併用療法が悪性胸膜中皮腫の標準治療として確立されたが、悪性胸膜中皮腫は依然として予後不良の疾患であり、さらなる有効な治療法の確立が必要である。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

REFERENCES

1. Sterman DH, Albelda SM. Advances in the diagnosis, evaluation, and management of malignant pleural mesothelioma. *Respirology*. 2005;10:266-283.
2. 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.
3. Rusch VW. A proposed new international TNM staging system for malignant pleural mesothelioma. From the International Mesothelioma Interest Group. *Chest*. 1995; 108:1122-1128.
4. Byrne MJ, Nowak AK. Modified RECIST criteria for assessment of response in malignant pleural mesothelioma. *Ann Oncol*. 2004;15:257-260.
5. Shih C, Chen VJ, Gossett LS, Gates SB, MacKellar WC, Habbeck LL, et al. LY231514, a pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-based antifolate that inhibits multiple folate-requiring enzymes. *Cancer Res*. 1997;57:1116-1123.
6. 中野孝司. 悪性中皮腫 頻度と臨床的アプローチ. *Bio-medical Research on Trace Elements*. 2006;17:391-398.
7. Curran D, Sahnoud T, Therasse P, van Meerbeeck J, Postmus PE, Giaccone G. Prognostic factors in patients with pleural mesothelioma: the European Organization for Research and Treatment of Cancer experience. *J Clin Oncol*. 1998;16:145-152.
8. Jänne PA, Wozniak AJ, Belani CP, Keohan ML, Ross HJ, Polikoff JA, et al. Pemetrexed alone or in combination with cisplatin in previously treated malignant pleural mesothelioma: outcomes from a phase IIIB expanded access program. *J Thorac Oncol*. 2006;1:506-512.
9. Nakagawa K, Yamazaki K, Kunitoh H, Hida T, Gemba K, Shinkai T, et al. Efficacy and safety of pemetrexed in combination with cisplatin for malignant pleural mesothelioma: a phase I/II study in Japanese patients. *Jpn J Clin Oncol*. 2008;38:339-346.