

■ 図 1 MARS 試験の概要

MARS 試験では、化学療法後の EPP の有用性を検討するランダム化比較試験の実施可能性(feasibility)が問われた。3 年間に 50 例しかランダム化できず、このような臨床試験の実施可能性は否定された。

(文献 17 の情報を基に筆者作成)

3 胸膜切除 / 肺剥皮術 (P/D) を含む集学的治療

P/D は肺を温存できるため EPP より侵襲が低いと考えられ、実際に幾つかのレトロスペクティブな検討では、P/D の方が EPP よりも手術関連死亡率が低く、かつ治療成績も遜色ない、との結果が報告されている (表 1)。そこで P/D を含む集学的治療が期待されるが、EPP と比較して術式が確立していない上に手術そのものも普及していないため、質の高い前向き試験の報告は皆無であり (表 4)、P/D の臨床的意義は EPP 以上に不明である¹⁹⁾。

おわりに

P/D にしても EPP にしても、悪性胸膜中皮腫に対する外科治療の意義は不明確であり、またこれを含む集学的治療の有効性や安全性も確立していない。今後、分子標的治療薬等の新しい治療法の導入により集学的治療も進歩するかもしれないが、質の高い臨床試験での検討が必要

■ 表 4 悪性胸膜中皮腫に対する P/D を含む集学的治療の主な報告

研究デザイン	N	手術関連 死亡率	全生存		有意な予後因子 (多変量解析)
			中央値	2 / 5 年 生存率	
P2 P/D (+胸腔内 CDDP/MMC) + 術後全身化学療法 (CDDP/MMC)					
Rusch (1994)	P/D 施行 27 例 MCR (R0/1) 20 例 + 術後 CT 23 例	1 例 (3.7%)	18.3 カ月	40%/ND	・ PFS 13.6 カ月
R P/D (+術中放射線) + 術後放射線 + / - 術後化学療法					
Lee (2002)	P/D 施行 28 例 RT 施行 24 例	2 例 (7.1%)	18.1 カ月*	64% (1 生率)*	・ PFS 12.2 カ月 (1 年 PFS 率 50%) *いずれも手術死亡例を除く生存期間 / 率
P1/2 P/D (+胸腔内温熱 CDDP)					
Richards (2006)	適格 61 例 P/D 施行 44 例 P/D 非施行 17 例	11%	9.3 カ月 13 カ月 9 カ月		・ 高用量 CDDP (175 ~ 225 mg) 使用例, 上皮型は予後良好
P2 P/D (+胸腔内 EPI) + 術前~術後 IL-2 (皮下) + 術後放射線 + 術後全身化学療法 (CDDP/GEM)					
Lucci (2007)	適格 (II - III 期) 49 例	0%	26 カ月	60.2/23.3%	・ PS が予後因子
R P/D → CDDP/PEM → H-RT					
Bolukbas (2009)	P/D 施行 35 例 MCR 達成 18 例 TMT 完遂 33 例	2.9% 5.8%	30 カ月	50%/ND	
R P/D のみ 34 例 P/D → CT 13 例 P/D → RT 19 例 P/D → CT + RT 24 例					
Luckraz (2010)		1% (P/D 全体)	8.3 カ月 11.9 カ月 10.4 カ月 26 カ月	9%/ND 29%/ND 24%/ND 55%/ND	

悪性胸膜中皮腫に対する、P/D を含む集学的治療の成績をまとめた。EPP よりもさらに報告が少なく、その臨床的有用性を評価しうるほどの高いエビデンスの研究は皆無である。

R : retrospective study (後ろ向き研究), P1/2 : phase I / II study (第 I / II 相試験), P2 : phase II study (第 II 相試験), P/D : pleurectomy (胸膜切除) / decortication (肺剥皮術), TMT : trimodality therapy, H-RT : hemithoracic radiotherapy (片側全胸郭照射), RT : radiotherapy (放射線治療), CT : chemotherapy (化学療法), CDDP : Cisplatin (シスプラチン), MMC : Mitomycin C (マイトマイシン C), EPI : Epirubicin (エピドキシソルビシン), GEM : Gemcitabine (ゲムシタピン), ND : not determined, MCR : macroscopic complete resection (肉眼的完全切除), R0/1 : R0 (病理学的完全切除) or R1 resection (肉眼的完全切除), OS : overall survival (全生存期間), MST : median survival time (全生存期間中央値), RFS : recurrence-free survival (無再発生存期間), mRFS (無再発生存期間中央値), PFS : progression-free survival (無増悪生存期間), mPFS (無増悪生存期間中央値), ND : not determined

(筆者作成)

となる。同時に、外科治療やこれを含む集学的治療の有効性が期待される患者を選択するための、予後因子や効果予測因子といったバイオマーカーの検討も併せて行われるべきである²⁰⁾。

文 献

- 1) Ruffie P, Feld R, Minkin S, et al : Diffuse malignant mesothelioma of the pleura in Ontario and Quebec : a retrospective study of 332 patients. *J Clin Oncol* 7 : 1157-1168, 1989.
- 2) Merritt N, Blewett CJ, Miller JD, et al : Survival after conservative (palliative) management of pleural malignant mesothelioma. *J Surg Oncol* 78 : 171-174, 2001.
- 3) Aziz T, Jilaihawi A, Prakash D : The management of malignant pleural mesothelioma ; single centre experience in 10 years. *Eur J Cardiothorac Surg* 22 : 298-305, 2002.
- 4) Rusch VW, Giroux D, Edwards J, et al : Initial analysis of IASLC international database for malignant pleural mesothelioma (MPM). *J Thorac Oncol* 4 (9 suppl 1) : s322 (abstract B1.7 in the 13th World Conference on Lung Cancer), 2009.
- 5) Flores RM, Zakowski M, Venkatraman E, et al : Prognostic factors in the treatment of malignant pleural mesothelioma at a large tertiary referral center. *J Thorac Oncol* 2 : 957-965, 2007.
- 6) Vogelzang NJ, Rusthoven JJ, Symanowski J, et al : Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 21 : 2636-2644, 2003.
- 7) Scherpereel A, Astoul P, Baas P, et al : Guidelines of the European Respiratory Society and the European Society of Thoracic Surgeons for the management of malignant pleural mesothelioma. *Eur Respir J* 35 : 479-495, 2010.
- 8) van Thiel E, van Meerbeeck JP : European guidelines for the management of malignant pleural mesothelioma. *Pol Arch Med Wewn* 120 : 503-510, 2010.
- 9) Ettinger DS, Akerley W, Borghaei H, et al : Malignant pleural mesothelioma. *J Natl Compr Canc Netw* 10 : 26-41, 2012.
- 10) Flores RM, Pass HI, Seshan VE, et al : Extrapleural oneumonectomy versus pleurectomy/decortication in the surgical management of malignant pleural mesothelioma : results in 663 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 135 : 620-626, 2008.
- 11) 坪田紀明 : 胸膜中皮腫の外科治療を巡る諸問題－ EPP か P/D か－. *日呼外会誌* 25 : 687-694, 2011.
- 12) Cao CQ, Yan TD, Bannon PG, et al : A systematic review of extrapleural pneumonectomy for malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Oncol* 5 : 1692-1703, 2010.
- 13) Sharif S, Zahid I, Routledge T, et al : Extrapleural pneumonectomy or supportive care : treatment of malignant pleural mesothelioma ? *Interact Cardiothorac Surg* 12 : 1040-1045, 2011.
- 14) Cao C, Yan TD, Bannon PG, et al : Summary of prognostic factors and patient selection for extrapleural pneumonectomy in the treatment of malignant pleural mesothelioma. *Ann Surg Oncol* 18 : 2793-2799, 2011.
- 15) Cao C, Andvik SKK, Yan TD, et al : Staging of patients after extrapleural pneumonectomy for malignant pleural mesothelioma – institutional review and current update. *Intracive Cardiovasc Thorac Surg* 12 : 754-757, 2011.
- 16) Miyata Y, Hasegawa S, Tanaka F, et al : A feasibility study of induction pemetrexed plus cisplatin followed by extrapleural pneumonectomy (EPP) and postoperative hemithoracic radiation (H-RT) for malignant pleural mesothelioma. *Eur J Cancer* 47 (suppl 1) : S601-602, 2011. (# 9032 at the 2011 European Multidisciplinary Cancer Congress)
- 17) Treasure T, Lang-Lazdunski L, Waller D, et al : Extra-pleural pneumonectomy versus no extra-pleural pneumonectomy for patients with malignant pleural mesothelioma : clinical outcomes of

the Mesothelioma Radical Surgery (MARS) randomized feasibility study. *Lancet Oncol* 12 : 763-772, 2011.

- 18) Weder W, Stahel RA, Baas P, et al : The MARS feasibility trial : conclusions not supported by data. *Lancet Oncol* 12 : 1093-1094, 2011.
- 19) The E, Fiorentino F, Tan C, et al : A systematic review of lung-sparing extirpative surgery for pleural mesothelioma. *J R Soc Med* 104 : 69-80, 2010.
- 20) Yoneda K, Tanaka F, Kondo N, et al : Circulating endothelial cell(CEC)as a diagnostic and prognostic marker in malignant pleural mesothelioma. *Ann Surg Oncol* 19 : 4229-4237, 2012.

悪性胸膜中皮腫 (malignant pleural mesothelioma: MPM) は、胸腔内面をおおう一層の中皮細胞に発生する難治性腫瘍である。これ以外に中皮腫は、腹膜、心膜、およびきわめてまれに腹膜鞘状突起の遺残である精巣鞘膜の中皮細胞にも発生する。日本の2003~2008年の死亡統計(ICD-10)では、中皮腫の全死亡数は6,030人であり、その中で診断が確認された929例の発生部位は、胸膜(85.5%)、腹膜(13.2%)、心膜(0.8%)、精巣鞘膜(0.5%)で¹⁾、圧倒的にMPMが多い。2010年の死亡数(1,209人)は、ICD-10が導入された1995年の2.4倍となり、特に男性での増加が著明である(図1, 男女比5:1)。中皮腫と石綿(アスベスト)曝露は密接に関係しているが、男性での急増は職業性アスベスト曝露の機会が女性より多いことが原因である。

アスベストの種類にもよるが、アスベスト消費量と中皮腫患者数の動向はおおむね並行している。ほとんどの先進諸国では、かつてのアスベスト消費の影響で中皮腫の急増がみられる。曝露から中皮腫が発生するまでの潜伏期間は約40年で

あり、アスベスト規制から40年以上が経過すると、中皮腫の新規発生に何らかの影響が表れてくることが考えられる。スウェーデンは1976年にアスベスト輸入を中止し、米国も1973年以降はアスベスト消費を急速に減少させている。両国の中皮腫発生はすでにピークを過ぎ、減少傾向が認められている。このような中皮腫患者数が増加から減少に転じた国は限られ、いまだに多くの先進諸国ではピークに向けて増加している。経済成長の著しいインドではアスベスト消費の増加も大きい。カナダはインド・東南アジアへの輸出に向けてアスベスト鉱山の再開を決めているが、今後、これらの地域で中皮腫が増加するのは明らかである。

日本は2006年からすべてのアスベスト使用を禁止している。したがって、現在の曝露の機会はアスベスト建材を含む建物の撤去作業に伴うものがほとんどである。アスベスト建材を利用した建築物は数多く存在し、地震などの大規模災害ではアスベスト粉塵の飛散が問題になる。

MPMは肺癌に比べ遠隔転移が比較的に少ない

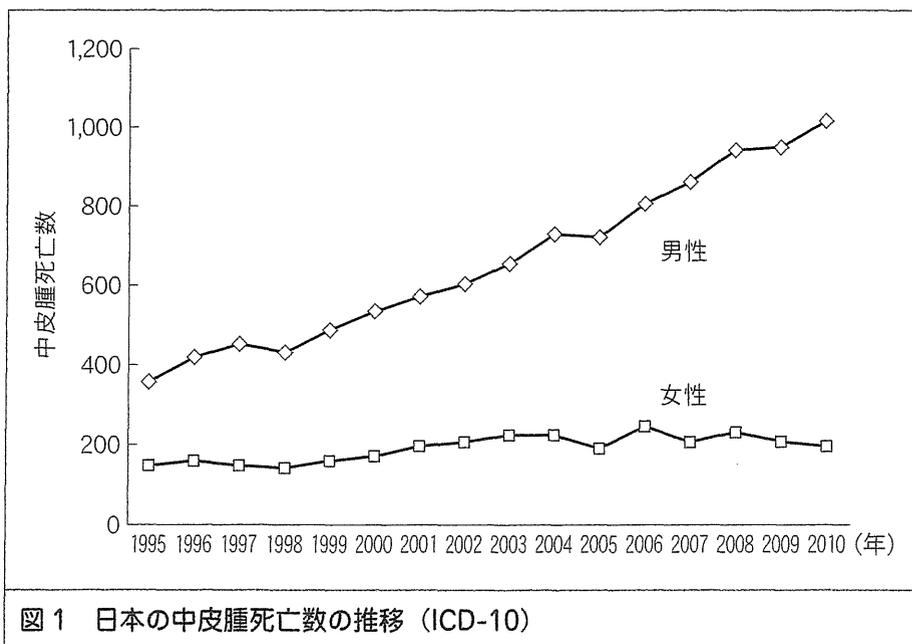


図1 日本の中皮腫死亡数の推移 (ICD-10)

悪性腫瘍であるが、壁側胸膜に発生するという解剖学的な問題と、びまん性に発育し局所浸潤性が強いという腫瘍特性から、早期例であっても完治は容易ではない。原因が明確であるため中皮腫高危険群の絞り込みが可能な腫瘍であるが、なかなかスクリーニングが難しい現実がある。

1 中皮腫の原因

a アスベスト

アスベストは珪酸塩からなる繊維状鉱物の総称であり、蛇紋石石綿の白石綿（クリソタイル）、角閃石石綿の青石綿（クロシドライト）や茶石綿（アモサイト）に分類されている。中皮腫の原因がアスベスト曝露であることに疑問はない。中皮腫を起こす危険性比率はクリソタイル：アモサイト：クロシドライト＝1：100：500であり、クロシドライトが最も中皮腫に関係する。

アスベストの発癌性は繊維の種類、繊維サイズ（長さ・径）、曝露濃度・曝露期間、吸入後の肺内滞留時間、吸着性で規定される。細く長い繊維（直径0.25 μm以下、長さ8 μm以上）には強い発癌性があり、アスベストでなくてもこの形状の繊維は発癌性を示す。アスベスト繊維が吸入された後、肺内に繊維が留まる時間（肺内滞留時間）が長いほど、発癌性が高い。クロシドライトやアモサイトなどの角閃石石綿の肺内滞留時間は長いですが、クリソタイルは成分のMgが溶出し繊維が融解されるため肺内滞留時間は短い。強い発癌性を示すクロシドライトの鉄含有量は多く、また繊維表面がマイナスに荷電され、活性酸素種（ROS）・活性窒素種（RNS）産生による酸化ストレスが中皮細胞傷害を引き起こす。繊維のマイナス荷電の影響で吸着性蛋白であるビトロネクチンの濃度が繊維周辺に高くなり、喫煙時の癌原物質を吸着する。喫煙は気道上皮細胞を傷害して粉塵に対する生理的な生体防御能を低下させるため、相乗の影響を受けるようになるが、中皮腫は石綿肺癌ほど喫煙の影響が明らかではない。

b エリオナイト（繊維状ゼオライト）—*BAP1* 遺伝子変異と中皮腫発生の可能性

トルコのカップアドキアには中皮腫が多発している村（Tuzkoy, Karain, Sarihidir）の存在が知られている。原因は非アスベストである繊維状鉱物

のエリオナイトの吸入であるが、この地方の建物に利用され、また、土壌にも含まれているエリオナイトの環境曝露が問題である。これらの村の23年間の調査では、372人の全死亡中119人（44.5%）が中皮腫であり、異常に高い中皮腫の発生率を示している。中皮腫に家族集積性がみられ、何らかの遺伝的素因の関与が考えられているが²⁾、このような中、BRCA1関連蛋白1をコードする*BAP1* 遺伝子の変異が中皮腫の発生に関与していることを示唆する報告が出ている³⁾。Fox Chase Cancer CenterのJoseph TestaとUniversity of Hawaii Cancer CenterのMichele Carboneが、*BAP1* 遺伝子変異があると中皮腫とブドウ膜黒色腫を罹患しやすいことを示している。CarboneはSV-40が中皮腫の原因であるとして多くの研究成果を出した科学者であるが、結論はSV40は単なる実験時のコンタミであり、中皮腫の発生にほとんど関与はないというものであった。人種差もあるが、日本ではブドウ膜黒色腫の既往歴のある中皮腫の報告は今まで存在しない。日本でも親子、兄弟での中皮腫の発生は確かにある。*BAP1* 遺伝子変異がどの程度、中皮腫に関係しているのか科学的にみていく必要がある。

2 悪性胸膜中皮腫に対する治療戦略

a 悪性胸膜中皮腫に対する化学療法

1) 初回化学療法—望まれる cisplatin + pemetrexed 療法を凌駕する化学療法の開発

全身状態が良好であれば、MPM治療の第一は化学療法である。外科治療を行う場合は外科を先行させることがあるが、多くの場合は化学療法を先に行う。この点の比較試験はない。1965～2001年までのMPM臨床試験（88治療アーム）のメタ解析の結果、奏効率に関しては、併用療法ではcisplatin (CDDP) + doxorubicin（奏効率＝28.5%； $p < 0.001$ ）が、単剤ではCDDPが最もactiveであった。化学療法（CDDP + mitomycin + vinblastine）とbest supportive care (BSC)の第Ⅲ相比較試験では、MSTに差がみられていない。これは試験アーム自体の抗中皮腫活性が弱いため、治療薬の選択が不適切との批判がある。CDDP単剤を対照とした第Ⅲ相比較試験では、CDDPと葉酸代謝拮抗薬であるpemetrexed (PEM)と

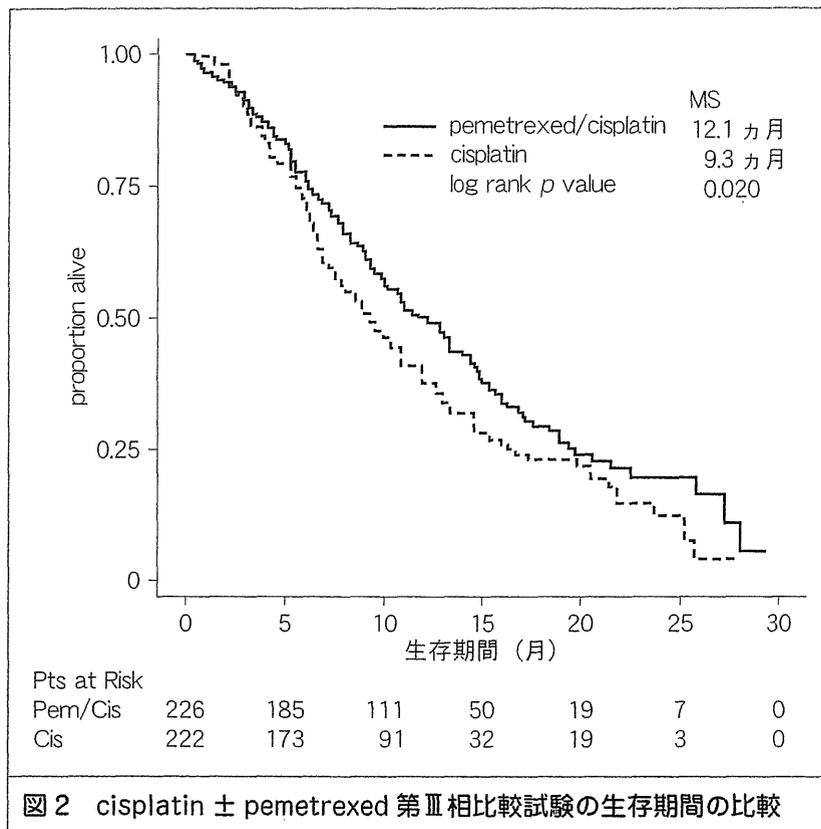


図2 cisplatin ± pemetrexed 第Ⅲ相比較試験の生存期間の比較

(Vogelzang et al : J Clin Oncol 21 : 2636-2644, 2003 より引用)

の併用療法が生存期間を有意に延長させ (12.1 ヶ月 vs 9.3 ヶ月, $p < 0.05$, 図2), 肺機能や疼痛の改善も得られている。この成績から CDDP + PEM が MPM の標準的治療法に位置づけられるようになっている。PEM 以外の併用化学療法では、PEM 登場前の主役であった CDDP + gemcitabine (GEM), CDDP + irinotecan, CDDP + vinorelbine (VNR) の奏効率はおおむね 25~30% である。

現在の初回化学療法は CDDP + PEM を第一選択にしているが、CDDP の使えない場合には carboplatin (CBDCA) + PEM が選択される。その奏効率は 25~29%, MST は 12.7 ヶ月~14 ヶ月である。2007 年に中皮腫治療薬として PEM が製造承認を受けてから 6 年が経過している。CDDP + PEM の MST は初回治療例に対してわずか 12 ヶ月であり、これを凌駕する化学療法の開発が望まれる。

2) 二次化学療法—pemetrexed 既治療例に対する二次化学療法は重要な課題である

PEM を含む化学療法を受けたことがない場合の二次療法を PEM 単剤で行うと 12.1~21%, VNR 単剤では 16% の奏効率が得られている。ま

た BSC ± PEM の第Ⅲ相試験では 18.7% の奏効率があるが、生存期間の延長は得られていない。一方、PEM による一次療法が奏効した MPM の再発には、同じ治療薬の再投与により 19% の奏効率が得られ、再投与からの progression-free survival は 3.8 ヶ月である。また、GEM + VNR では奏効率 10%, MST が 10.9 ヶ月であり、GEM + oxaliplatin はそれぞれ 10%, 10.9 ヶ月である。ヒストン脱アセチル化酵素阻害薬である vorinostat の PEM 既治療例に対する第Ⅰ相試験では、15% の奏効率が得られていたが、プラセボを対照とした第Ⅲ相比較試験では統計学的な有意差は得られていない。

b 悪性胸膜中皮腫の外科治療

1) 切除可能悪性胸膜中皮腫に対する治療法—外科治療の意義

切除可能 MPM に対する外科治療の目標は肉眼的完全切除 (macroscopic complete resection) である。術式には患側肺を温存させる胸膜切除/肺剥皮術 (pleurectomy/decortication : P/D) と胸膜・肺・横隔膜・心膜を en-bloc で切除する胸膜

肺全摘術 (extrapleural pneumonectomy : EPP) がある。P/D に横隔膜切除±心膜切除を加えた術式を extended P/D (radical P/D) と呼んでいる。

完全切除率は P/D よりも EPP のほうが良好であるが、完全切除されても局所再発がきわめて高率であり、放射線治療や化学療法との併用が必要である。したがって、MPM の EPP または P/D は単独で行う治療法ではなく、集学的治療の1つとして実施される必要がある。術後の QOL の低下や手術関連死亡率も高いことから、MPM に対する外科治療を含む集学的治療法に関しては議論が多い。

2) 悪性胸膜中皮腫に対する胸膜肺全摘術—MARS 試験の解釈

MPM に対する外科治療の有効性を確認するには無作為化試験が必要である。2005年に登録が始まった英国の MARS 試験 (Mesothelioma and Radical Surgery feasibility study) は多くの関心を集めた臨床試験であった。完全切除が可能な MPM に対して、外科治療を行わない群と EPP を行う群の無作為化比較試験が実際に可能であるのかについて、1年間に50例の無作為化組み入れを primary endpoint として実施された臨床試験が MARS 試験である。EPP の有用性に関する比較試験としてデザインされたものではなかったが、無作為化された EPP 実施群 (24例) と化学療法単独群 (26例) の成績の比較を中心に考案が進められ、EPP は化学療法単独治療よりも明らかに劣っているとの結論が報告された⁴⁾。また、MARS 試験の EPP の手術関連死亡が 15.8% であり、そのほかにも多くの手術関連合併症のあったことが明らかにされた。この結論に対して批判が出ている。MARS 試験は1年間に50例の組み入れを endpoint とした feasibility study であったが、50例の組み入れに3年を要している点、EPP の有無による生存期間を比較するためには少なくとも670人が必要であるが、実際には30人の死亡の段階で解析が進められている点などである。MARS 試験は無作為化比較試験でありエビデンスレベルは高いが、科学的ではない問題点を含んでいる⁵⁾。日本で実施された術前化学療法 + EPP + 放射線治療の多施設共同試験での EPP の完全切除率は 71.4%、手術関連死亡は 9.5% と

いう成績である。

3) 胸膜切除 / 肺剥皮術—胸膜肺全摘術にかかわる外科治療法の可能性

MPM に対する P/D では、すべての壁側胸膜を腫瘍とともに切除し、続いて腫瘍性に肥厚した臓側胸膜を可及的に肺から剥離し切除する。したがって EPP に比べ腫瘍が遺残する可能性が高い。従来、P/D の完全切除率は EPP より低く、術後の生存期間も EPP より短いと思われてきた。しかし、最近になり MPM に対する P/D が見直されている。後方視的検討であるが、外科治療を実施した 663 例では、P/D のほうが EPP よりも生存期間が長く (16 ヶ月 vs 12 ヶ月)、手術関連死亡率 (4% vs 7%) も低いことが示されている⁶⁾。日本では MPM に対する P/D または extended P/D はほとんど実施されていなかったが、Okada らの成績では、EPP ($n = 31$) の手術関連死亡率が 3.2% に対して、P/D ($n = 34$) には関連死亡がなく、MST も EPP が 13 ヶ月に対し P/D は 17 ヶ月である⁷⁾。P/D は臨床早期の MPM (T_1 例) にはよい適応があり、肉眼的完全切除を得ることが可能である。 T_2 以上になると中皮腫瘍細胞が肺実質に浸潤していることが多く、P/D での完全切除が不可能になる。

EPP に比べると P/D の手術侵襲は低い。これは呼吸器外科医の一般的な認識であるが、一方では P/D も侵襲的であることにかわりがなく、後方視的検討で強調されている P/D の利点はわずかなものであることを強調する報告もある。P/D に関する報告はすべて後方視的検討であり、日本での MPM に対する P/D の前方視的試験が必要であり、その前に feasibility study が必要である。切除可能 MPM に対する EPP vs PD (または extended P/D) の無作為化比較試験は近い将来、必要になる。

4) 緩和治療としての胸膜切除 / 肺剥皮術—ERS/ESTS (2010年) ガイドライン

ERS/ESTS の 2010 年の 中皮腫 診療ガイドライン⁸⁾ では、P/D は緩和目的の外科治療法に位置づけている。つまり、腫瘍化し固く肥厚した胸膜の剥皮を行い、肺の呼吸性運動を復活させるのであるが、日本では完全切除が不可能な進行期に緩和を目的に P/D が行われることは通常はない。

c 悪性胸膜中皮腫の放射線治療

1) 胸膜肺全摘術後の顕微鏡的腫瘍遺残に対する根治的照射

MPMの放射線感受性は、細胞レベルでは非小細胞肺癌と同等またはそれよりも良好である。根治的放射線照射は、EPPによる肉眼的完全切除後の顕微鏡的腫瘍遺残に対して実施され、局所再発の制御率で評価される。前方視的試験での放射線治療の評価はなく、現在、CDDP + PEMによる術前化学療法に続くEPP ± 術後放射線治療の第Ⅱ相無作為化比較試験が欧州で行われている。MPMは全胸膜面に広がるため、根治照射の範囲は広く、thoracic inletから後肋骨横隔洞までであり、肝・心などの臓器が影響を受ける。根治目的で通常の放射線治療を単独で行うべきではなく、臨床試験の一環として実施すべきである。術後照射の完遂率は術前化学療法 + EPP + 術後RTの前方視的臨床試験では57～71%である。最近、EPP前に強度変調放射線治療(IMRT)を用いた患側胸部全照射(25 Gy in 5 fractions)を行う方法をTorontoのグループが行っているが、安全性はまだ確認されていない。

2) 胸膜切除 / 肺剥皮術後の放射線治療

P/Dは患側肺を温存するので、照射による肺毒性が問題となる。P/D後の根治目的の放射線治療は行うべきではない。最近、P/Dに放射線治療を併用する治療法の報告があるが、これは臨床試験として行われているものであり、安全性は確立していない。

3) 胸腔穿刺路の予防照射と疼痛制御に対する緩和照射

中皮腫細胞は血小板由来成長因子(PDGF)を介する遊走により胸腔穿刺路に沿って高頻度に播種される。穿刺路に対する予防照射に関しては、相反する結果を示した2つの無作為化比較試験がある。9 MeV electronの単回投与の比較試験を含めた3臨床試験の最近のメタ解析は、胸腔穿刺路への予防照射はMPMの腫瘍播種を制御できないという結果であった⁹⁾。したがって、胸膜生検部位や胸水ドレナージでのトロッカーカテーテル挿入部などへの腫瘍播種の予防を目的とした照射

はすすめられる治療法ではない。

MPMの胸壁浸潤などによる疼痛緩和の有効性に関する臨床試験はないが、照射が有効な場合があり、緩和照射を考慮する。

d 予後不良因子

中皮腫の予後不良因子には非上皮型、男性、進行臨床病期、PS不良、血小板増多、白血球増多、vascular endothelial growth factor高値がある。予後不良因子の少ない早期例に対する集学的治療が完治につながる可能性が高く、治療戦略上、これらの因子は非常に重要である。

文献

- 1) Gemba K et al : National survey of malignant mesothelioma and asbestos exposure in Japan. *Cancer Sci* 103 : 483-490, 2012
- 2) Dogan AU et al : Genetic predisposition to fiber carcinogenesis causes a mesothelioma epidemic in Turkey. *Cancer Res* 66 : 5063-5068, 2006
- 3) Testa JR et al : Germline BAP1 mutations predispose to malignant mesothelioma. *Nat Genet* 43 : 1022-1025, 2011
- 4) Treasure T et al : Extra-pleural pneumonectomy versus no extra-pleural pneumonectomy for patients with malignant pleural mesothelioma: clinical outcomes of the Mesothelioma and Radical Surgery (MARS) randomised feasibility study. *Lancet Oncol* 12 : 763-772, 2011
- 5) Weder W et al : The MARS feasibility trial: conclusions not supported by data. *Lancet Oncol* 12 : 1093-1094, 2011
- 6) Flores RM et al : Extrapleural pneumonectomy versus pleurectomy/decortications in the surgical management of malignant pleural mesothelioma: results in 663 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 135 : 620-626, 2008
- 7) Okada M et al : Radical surgery for malignant pleural mesothelioma : results and prognosis. *Interact CardioVasc Thorac Surg* 7 : 102-106, 2008
- 8) Scherpereel A et al : Guidelines of the European Respiratory Society and the European Society of Thoracic Surgeons for the management of malignant pleural mesothelioma. *Eur Respir J* 35 : 479-495, 2010
- 9) Ung YC et al : The role of radiation in malignant pleural mesothelioma: a systematic review. *Radiother Oncol* 80 : 13-18, 2006

● 5. 腫瘍マーカー

悪性中皮腫マーカー (可溶性メソテリン関連ペプチド)

中野孝司

■ デシジョンレベル (表 1)

表 1 デシジョンレベル

値 (nM/l)	原因・疾患	否定できない疾患・病態
1.5 以下 (基準値)	健常人	・ 早期悪性中皮腫 ・ 石綿関連良性疾患 (びまん性胸膜肥厚、石綿肺、良性石綿胸水)、胸膜プラーク ・ 早期肺癌、早期の睪癌・卵巣癌
1.5~3.0 (軽度上昇)	悪性中皮腫 石綿関連良性疾患 肺癌、卵巣癌、睪癌	・ アスベスト曝露歴のある健常人
3.0~5.0 (中程度上昇)	悪性中皮腫 (可能性が高い) 肺癌	・ 石綿関連良性疾患 ・ 卵巣癌、睪癌
5.0~10.0 (高度上昇)	悪性中皮腫 (可能性が高い)	・ 肺癌
10.0 以上	悪性中皮腫 (可能性が非常に高い)	

可溶性メソテリン関連ペプチド (soluble mesothelin related peptide : SMRP) は中皮細胞膜に結合したメソテリンの可溶化分子である。中皮細胞は胸膜、心膜、腹膜、および腹膜鞘状突起の遺残である精巣鞘膜に存在するが、71 kDa のメソテリンの前駆蛋白 (GP I アンカー型蛋白) が酵素分解を受け、N 末端が megakaryocyte potentiating factor (MPF) と呼ばれる可溶性蛋白となり、C 末端の断片がメソテリンと呼ばれ、GP I アンカーで膜に結合している。メソテリンには 3 種の variant があり、その可溶性分子の 1 種が SMRP である。

メソテリンの生理的な役割は明らかではないが、特異的に中皮細胞に発現しているため、中皮細胞の腫瘍化や中皮細胞が影響を受けるような病態で SMRP レベルが増加する。血清 SMRP 測定 の目的は中皮腫の補助診断である。

中皮腫は例外なく致死的な経過を辿るため、悪性を冠して悪性中皮腫と呼ぶこともあるが同じ疾患である。中皮腫はかつて稀な腫瘍と考え

られていたが、大量のアスベスト消費の影響で、ほとんどの先進諸国では増加傾向がみられる。2010 年の日本の中皮腫死亡は 1,209 人であり、ICD-10 が導入された 1995 年の 2.4 倍に増加している。

■ 基準値 (表 2)

表 2 基準値

項目	基準値	測定法
SMRP (メソテリン)*	1.5nM/l	ELISA 法
MPF**	19.1ng/ml	ELISA 法

*富士レビオ (ルミパルス®メソテリン)。

**免疫生物研究所 (Mouse N-ERC/Mesothelin Assay Kit-IBL)。

SMRP と MPF の関係 : SMRP と MPF は共に同じ前駆体が酵素分解を受けた可溶性断片である。中皮腫診断能の優劣に関して、Iwahori らは MPF、Creaney らは SMRP の優位性を強調しているが、両者を直接比較した Hollevoet

ら¹⁾は、これらが非常に良く相関し ($r=0.88$, $p<0.001$), 体外診断能は同等としている。

■ 測定上の注意

1. 検体保存の影響

SMRP の測定は血清で行う。2℃ 7日間, 8℃ 7日間の保存検体は, コントロール検体のそれぞれ 94%, 92%の感度を示す。

2. 胸水の SMRP 測定

胸水 SMRP 値は血清のそれよりも高値を呈する。中皮腫の血清 SMRP 値が $5.67 \pm 0.82 \text{ nM/l}$ に対して, 胸水は $65.57 \pm 11.33 \text{ nM/l}$ と高く, 良性胸水 ($18.99 \pm 7.48 \text{ nM/l}$) や他の癌性胸水 ($27.46 \pm 11.25 \text{ nM/l}$) よりも有意に高値である²⁾。中皮腫胸水を他の胸水と鑑別する AUC は 0.76 であり, 基準値を 12.6 nM/l とすると, 感度 75.6%, 特異度 82%, 正確度 97% である。

3. 尿の SMRP 測定

尿採取は容易であるため, 尿の SMRP 測定が行われることがある。一般的に中皮腫では血清よりも感度が低い。しかし, 早期の卵巣癌では血清よりも尿 SMRP 値の感度が高い³⁾。尿では 42% に陽性所見が得られるのに対して, 血清のそれは 12% である。また, 進行期の卵巣癌では尿の 75%, 血清の 48% に SMRP の増加がみられる³⁾。

■ 検査によって何がわかるか

1. 中皮腫の診断

中皮腫の発生とアスベスト曝露は密接に関連している。胸膜中皮腫の血清 SMRP 値は良性石綿疾患や肺癌よりも有意に上昇している。基準値 1.5 nM/l での陽性率は, 中皮腫が 66% に対して, 肺癌 21%, 石綿関連良性疾患 15%, 石綿非関連良性肺疾患 18%, 高血圧・慢性心疾患 9%, 健常者 1% である。Scherpereel らは中皮腫と石綿関連疾患との鑑別に最適な基準値は 0.93 nM/l であり, その感度は 80%, 特異度は 82.6% であると報告している⁴⁾。血清 SMRP 値が高くなると中皮腫の可能性がより高くなり, 今までの報告では 10.0 nM/l 以上に

なるのは中皮腫だけである。病理診断は必須であるが, 10.0 nM/l 以上の上昇があれば中皮腫の可能性が極めて高いと考えられる。

肺癌との鑑別は基準値を 1.1 nM/l とすると, 感度 78.9%, 特異度 76.4%, 正確度 77% になる。

2. アスベスト既曝露健常群のスクリーニング
アスベスト曝露を受けた健常群では, 年齢, 性別, 曝露期間による血清 SMRP 値に差はないが, 曝露のない健常人よりも高い値を示し, 胸膜ブランク, びまん性胸膜肥厚の画像所見がみられる症例は, より高くなる傾向がある²⁾。Robinson らは, 血清 SMRP 値は中皮腫の臨床症状が出現するより前に増加すると報じたが, 538 例の職業性アスベスト曝露群のスクリーニングでは有効性が示されなかった。

3. 中皮腫の予後指標

血清 SMRP 値が 3.5 nM/l 以上の中皮腫の生存期間は有意に短いという報告がある。SMRP 値は臨床病期の進行とともに増加するので独立した予後予測因子ではないといえる²⁾。

4. 中皮腫病理亜型と SMRP 値

中皮腫には上皮型, 肉腫型, および両者の混在する二相型の病理亜型がある。上皮型は肺癌などの癌腫と, 肉腫型は肉腫や紡錘形腫瘍細胞からなる多形癌と, 二相型は胸膜滑膜肉腫との鑑別が必要である。組織型別の血清 SMRP 値は, 上皮型の 65% (34/52 例), 二相型の 60% (6/10 例), 肉腫型の 75% (6/8 例) に基準値以上の増加がみられ, 各病理亜型の診断に有用であるが, 組織亜型間に差はない。

■ どういうときに検査するか

胸膜中皮腫の最も早期の臨床所見は無症候性胸水であり, 90% の患者に認められる。

SMRP の測定は, ① アスベスト曝露歴のある胸水貯留例, ② 悪性胸水があり肺癌との鑑別が必要な胸膜肥厚例, ③ 胸膜腫瘍あるいは不規則な胸膜肥厚が認められる症例 (胸水のない場合) に行う。

胸膜発生の次に多い悪性腹膜中皮腫には, 腹水が主で腫瘍形成のほとんどない腹水貯留型, 腫瘍形成が主で腹水貯留のない腫瘍形成型, 両

者が混在した混合型の臨床亜型がある。アスベスト曝露歴のある原因不明腹水、CT画像でパンケーキ様の大網肥厚と腹水を呈する症例に検査を行う。原因不明の心嚢液貯留と心膜肥厚が認められた場合は、頻度は低いが悪性心膜中皮腫を疑い検査を実施する。

■ 異常となる疾患/異常となる薬物

血清 SMRP が異常値を示す疾患の第一は中皮腫である。中皮腫の部位別発生頻度は胸膜 (85.5%)、腹膜 (13.2%)、心膜 (0.8%)、精巣鞘膜 (0.5%) であり、圧倒的に胸膜発生が多い。また、腹膜中皮腫の鑑別に挙げられる卵巣癌でも血清 SMRP 値が上昇する。

メソテリン免疫組織染色が陽性所見を示す腫瘍には、中皮腫、肺癌、卵巣癌、膵臓癌がある。その内で血清 SMRP、MPF の増加が確認され、高頻度に見られるのは中皮腫と卵巣癌である⁵⁾。しかし両腫瘍の SMRP 値を直接比較した報告はない。また、肺癌では各組織型での SMRP 値には差がない²⁾。

中皮腫の標準的初回化学療法はシスプラチン (CDDP) とペメトレキセド (PEM) の併用療法である。中皮腫化学療法によく用いられる CDDP、PEM、カルボプラチン、ゲムシタピンの測定値への影響はほとんどない。

■ 検査の総合評価

SMRP は中皮腫の早期診断マーカーとしての期待が大きい。中皮腫の原因となるアスベスト繊維は、同時に胸膜に炎症性変化と線維化、肺に線維化と癌化を起こす。SMRP 値が軽～中等度に上昇している場合には、中皮腫だけでなく石綿関連病変や原発性肺癌でも認められる。しかし SMRP 値が 10.0 nM/l 以上になると中皮腫の可能性が非常に高くなる。

一方、CEA は中皮腫陰性マーカーとして知られ、中皮腫腫瘍組織には染色されず、また、血清 CEA 値に増加がみられない。CEA と SMRP の同時測定が非常に有用であり、CEA 値の上昇があれば中皮腫が否定される。

■ 異常値がみられた場合の検査の進め方と対応

SMRP 値に異常がみられた場合、画像所見を基に胸腔鏡検査による十分な腫瘍組織を採取し、病理組織検査を実施する。細胞診のみで中皮腫の確定診断を行うことは難しい。

■ 保険適応の条件

2012年11月現在、SMRPは保険適応されていない。

文 献

- 1) Hollevoet, K. et al. : Diagnostic performance of soluble mesothelin and megakaryocyte potentiating factor in mesothelioma. *Am J Respir Crit Care Med* 181 : 620-625, 2010
- 2) Pass, H.I. et al. : Soluble mesothelin-related peptide level elevation in mesothelioma serum and pleural effusions. *Ann Thorac Surg* 85 : 265-272, 2008
- 3) Badgwell, D. et al. : Urinary mesothelin provides greater sensitivity for early stage ovarian cancer than serum mesothelin, urinary hCG free beta subunit and urinary hCG beta core fragment. *Gynecol Oncol* 106 : 490-497, 2007
- 4) Scherpereel, A. et al. : Soluble mesothelin-related peptides in the diagnosis of malignant pleural mesothelioma. *Am J Respir Crit Care Med* 173 : 1155-1160, 2006
- 5) Scholler, N. et al. : Soluble member(s) of the mesothelin/megakaryocyte potentiating factor family are detectable in sera from patients with ovarian carcinoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 96 : 11531-11536, 1999

胸膜疾患

胸膜炎 pleuritis

胸膜炎は胸膜に起こる炎症の総称で、胸水貯留を伴うものを湿性胸膜炎、伴わないものを乾性胸膜炎という。感染症、膠原病、腫瘍など多くの原因がある。微量の胸水は正常時にもあるが、ネフローゼ症候群などによる低蛋白血症や心不全でも胸水が貯留し、胸水の鑑別診断が必要となる。

1●肺炎随伴性胸水 parapneumonic effusion

■概念・病態

- 肺炎に伴う胸水を肺炎随伴性胸水という。
- 肺炎が胸膜に波及し、血管の透過性が亢進すると無菌性の胸水が貯留する（単純肺炎胸水）。
- 細菌が胸腔に侵入すると、細菌性胸膜炎となり、胸水に好中球が増加し（複雑肺炎胸水）、フィブリンが析出する。進行すると膿胸となる。
- 起因菌は原疾患（市中肺炎、院内肺炎）で異なる。2/3が好気性菌感染、1/3が嫌気性菌感染または嫌気性菌と好気性菌の混合感染である。

■検査・診断

細菌性肺炎に胸水を認め、抗菌薬投与で効果が乏しい場合や原因不明胸水の場合は、その性状と細菌学的検査を行う。超音波検査で胸水を確認し試験穿刺する。

- ①胸水性状：肺炎随伴性胸水では、胸膜炎症による血管の透過性亢進により、胸腔への蛋白漏出と好中球を主体とした遊走が起こり、例外なく滲出性胸水の性状を呈する。Lightの診断基準の①胸水蛋白/血清蛋白比 > 0.5 、②胸水LDH/血清LDH比 > 0.6 、③胸水LDHが血清LDHの正常上限 $\times 2/3$ 以上、のうち1項目以上を満たす。
- ②胸水pH、胸水グルコース値：細菌の代謝や好中球の貪食亢進で CO_2 や乳酸が産生されると、胸水には緩衝作用がないため、すぐにpHに反映され、7.2以下になることが多い。また糖が消費され、血糖より低くなる（ $< 60 \text{ mg/dL}$ ）。
- ③胸水細菌学的検査：市中肺炎が原疾患の場合、ミレリレンサ球菌が最も多く、次が肺炎球菌、ブドウ球菌であり、院内肺炎ではMRSAが最も多く、次がエンテロバクター、腸球菌である。嫌気性菌は肺炎随伴性胸膜炎では重要であり、バクテロイデス属、ペプトストレプトコッカス属が同定される。
- ④身体所見：打診では胸水貯留は濁音である。Ellis-

Damoiseau 曲線、Skoda 鼓音帯がみられる。

- ⑤側臥位胸部X線：少量の胸水貯留の確認に用いられる。

■臨床症状

主症状は発熱と胸痛である。好気性菌は発症が急速である。感覚神経が壁側胸膜に豊富に分布しているので、胸水のない乾性胸膜炎では呼吸により両胸膜が擦過され（胸膜摩擦音の聴取）、鋭い胸膜痛が起こる。吸気時に増強するため浅い呼吸になる。胸水が貯留すると胸膜痛が軽減する。クレブシエラ肺炎は、アルコール多飲や糖尿病などの高危険群に発生し、肺炎随伴性胸水から膿胸に進展しやすい。また、嫌気性菌は亜急性の経過をとり、同様に高危険群に多い。

■治療・経過

単純肺炎胸水は肺炎治療の奏効で消失する。複雑肺炎胸水には、嫌気性菌を含めた抗菌薬の投与と胸腔ドレナージが必要である。フィブリン析出で多房化している場合は、ウロキナーゼの胸腔内注入による線維素溶解療法を行う。

2●化膿性胸膜炎 purulent pleuritis, 膿胸 thoracic empyema, pyothorax

■概念

- 膿胸とは膿が胸腔に貯留した状態で、急性と慢性に分けられる。
- 慢性化すると胸膜が肥厚し器質化する。3か月以上経過した慢性膿胸には外科的治療が必要である。

■病態

- ①急性膿胸：肺炎に続発することが多いが、縦隔や横隔膜下の感染症の波及や、食道破裂や胸部外科手術の合併症でも起こる。悪臭の膿は嫌気性菌が関与している。
- ②慢性膿胸：結核性胸膜炎が遷延した結核性膿胸と、急性膿胸が遷延した非結核性慢性膿胸がある。慢性膿胸では、滲出液や析出したフィブリンなどが器質化し厚く肺を覆うようになり、肺の呼吸運動が障害され、拘束性換気障害を呈する。

■病因

原因菌はグラム陽性球菌（ミレリレンサ球菌、黄色ブドウ球菌、肺炎球菌）のほか、グラム陰性桿菌（クレブシエラ、緑膿菌、大腸菌など）や嫌気性菌がある。

■治療・予後

適切な抗菌薬投与とドレナージ・胸腔洗浄を行う。

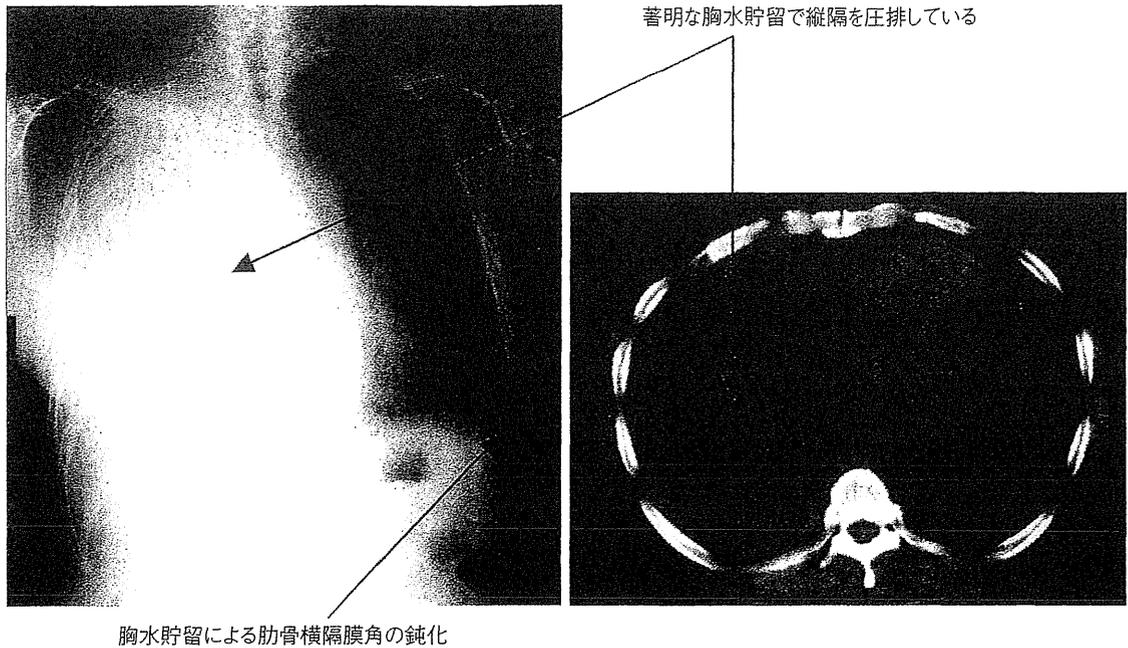


図 127 癌性胸膜炎による大量の胸水貯留

肺癌による悪性胸水で、縦隔が健側に偏位している。左側の肋骨横隔膜角は胸水貯留で鈍化している。

不十分な場合は胸膜剥皮術や、感染死腔には開窓術を行う。膿胸壁から B 細胞非 Hodgkin リンパ腫が発生することがある。

3●癌性胸膜炎 pleuritis carcinomatosa

■概念

- 癌性胸膜炎とは、悪性胸水（細胞診陽性の胸水）が貯留している状態を表す臨床用語である。
- 一般的に胸膜原発の悪性腫瘍は含めない。原発部位としては肺癌（40%）、乳癌（25%）、リンパ腫（10%）、卵巣癌（5%）が多い。

■病態

胸膜に転移または浸潤した癌細胞は血管新生を促進し、同時に周囲の血管透過性を亢進させる。正常では胸水は壁側胸膜のリンパ開口部（stoma）から吸収されるが、縦隔リンパ節に転移が起るとリンパがうっ滞し、胸水クリアランスが悪くなる。また、胸水中の浮遊癌細胞によって stoma が詰まると、クリアランスがさらに悪化し、縦隔を偏位させるほどの貯留がみられるようになる（図 127）。

a 肺癌

すべての組織型に癌性胸膜炎が起こるが、腺癌が最も多い。

b 乳癌

乳癌の悪性胸水の貯留は原発側が最も多く、対側、両側の順である。原発側に多いのはリンパ行性転移が多いからである。乳癌の発見から悪性胸水の出現までは平均 2 年であるが、20 年以上経過して出現するこ

ともある。

c リンパ腫

悪性胸水の 10% はリンパ腫である。Hodgkin リンパ腫は、20～30% に悪性胸水がみられ、すべて縦隔リンパ節腫大が認められる。一方、非 Hodgkin リンパ腫は 20% に悪性胸水が認められるが、縦隔リンパ節腫大がなく、胸水が単一の所見として認められる。

■検査・診断

- ①胸水性状：滲出性胸水であり、過半数は血性であり、血性でない場合もある。リンパ球優位であるが、酸球性胸水でも悪性胸水が 15% 含まれる。胸水ルコース値は多くは正常であるが、腫瘍細胞が少なく低下する。かなり粘稠な胸水は中皮腫の可能性もある。
- ②胸水腫瘍マーカー：CEA、CYFRA21-1、NSE：頻度の高い癌腫のマーカーをチェックする。
- ③胸膜生検・胸腔鏡検査：胸水細胞診で診断がついた場合は胸膜生検を行う。胸膜針生検は診断率の低いため、胸腔鏡検査を実施する。

■臨床症状

胸水が少ないと症状が乏しいが、多量に貯留すると呼吸困難を呈する。

■治療

a 化学療法

原疾患が化学療法の感受性が高い小細胞肺癌、非リンパ腫などでは化学療法を実施する。

b 胸膜癒着術

胸水制御を目的に胸腔ドレナージ+胸膜癒着（pleurodesis）を行う。OK-432、テトラサイク

などを胸腔に注入して中皮細胞を刺激し、癒着をはかる。

欧米ではタルクがよく用いられるが、日本では用いることはほとんどない。

■ 予後

原発の状態に左右されるが、生存期間中央値は非小細胞肺癌で4.3か月、小細胞肺癌で3.7か月、乳癌で7.5か月である。

血胸 hemothorax

■ 概念

- 外傷性血胸と非外傷性血胸があり、胸腔に血液が貯留した状態をいう。
- 多くは交通外傷（肋骨骨折、胸壁損傷、肺損傷）による外傷性血胸である。肺損傷では血痰を伴い血気胸となる。医原性にも起こる。
- 非外傷性血胸の原因には悪性腫瘍、子宮内膜症、膵炎、大動脈瘤破裂、解離性大動脈瘤などがある。

■ 病態・診断

外傷性血胸の主症状は局所の疼痛である。破綻した血管から流れ込んだ血液はすぐに凝固するが、通常、胸水が末梢血の50%のヘマトクリット値であれば血胸を考える。

a 膵炎

急性膵炎、慢性膵炎ともに滲出性胸水が貯留し、左側に多く、胸水アミラーゼ値が増加する。明らかに血性のことがある。

b 月経随伴性血胸

右側に多く月経随伴性気胸のときにみられる。胸膜の子宮内膜症が原因で、15%に血胸がみられる。

■ 合併症

血胸後に胸膜のびまん性線維化（線維胸）が発生することがある。膿胸もみられる。

■ 治療

ドレナージで保存的に治療するが、大量出血時は外科的治療を要する。

乳び胸 chylothorax

■ 概念・病因

- 乳び（chyle）が胸腔に貯留した状態をいう。
- 原因は心血管・食道手術や外傷による胸管損傷が最も多く、次が悪性腫瘍（75%がリンパ腫）である。
- 上大静脈や鎖骨下静脈血栓でも起こり、肺リンパ脈管筋腫症の10～30%にみられる。

■ 診断

胸水が乳白色に混濁し、脂肪含量が血液より多く、

食後にカイロミクロンが認められる。トリグリセリドが110 mg/dL以上あれば、乳びの可能性が高い。遠心しても上清は清澄化しない。乳び胸水中の細胞はリンパ球がほとんどである。

■ 偽乳び胸 pseudochylothorax, コレステロール胸膜炎

結核やリウマチなどで長期に貯留している胸水に、コレステロール結晶またはレシチン・グロブリン複合体が多量に蓄積し、乳白色状となったもので、沈渣でコレステロール結晶が認められる。

■ 鑑別診断

乳び胸の出現は比較的急速で、外傷によるものは受傷後2～10日で認められる。乳びは胸膜を刺激しないので肥厚はない。一方、偽乳び胸は長期（5年以上）の胸水貯留があり胸膜肥厚を伴っている。前者には食事由来のカイロミクロンが認められる。膿胸でも乳び様の外観を呈することがあるが、遠心で上清が清澄化する。

■ 臨床症状

胸水量に応じた胸部圧迫感、労作時息切れなどの症状があるが、胸痛や熱はない。

■ 治療・予後

低脂肪食にする。効果がない場合は、絶食のうえ、経静脈高カロリー輸液を実施する。無効な場合は胸膜癒着術を行う。ドレナージが長期化すると栄養状態が悪化し、乳び中にリンパ球が失われるため、低リンパ球症となる。ソマトスタチンが有効との報告がある。悪性リンパ腫による乳び胸には縦隔リンパ節への放射線照射が有効である。

気胸 pneumothorax

■ 概念・分類

- 気胸とは胸腔に空気が入り、肺が虚脱した状態をいう。
- 誘因なく突発的に発症するものを自然気胸という。自然気胸には、臨床的に明らかな呼吸器疾患がない者に発生する特発性自然気胸と、呼吸器疾患のある者に発生する続発性自然気胸がある。
- 特発性自然気胸は、肺尖部の臓側胸膜内の気腫性嚢胞（ブレブ）または胸膜直下の気腫性嚢胞（ブラ）の破裂が原因である。ブレブ・ブラの成因には喫煙が関与している。
- 続発性自然気胸の基礎疾患はCOPD、肺結核、肺線維症、肺癌、じん肺、肺吸虫症、肺化膿症などがあり、脆弱になった臓側胸膜が破綻し発生する。
- そのほかに、外傷性気胸、肺生検や中心静脈穿刺などによる医原性気胸、Marfan症候群、Ehlers-Danlos症候群、histiocytosis Xなどによる気胸があ

肺表面が不整で気腫性嚢胞（ブラ・ブレブ）がみられる 胸腔に空気がみられる

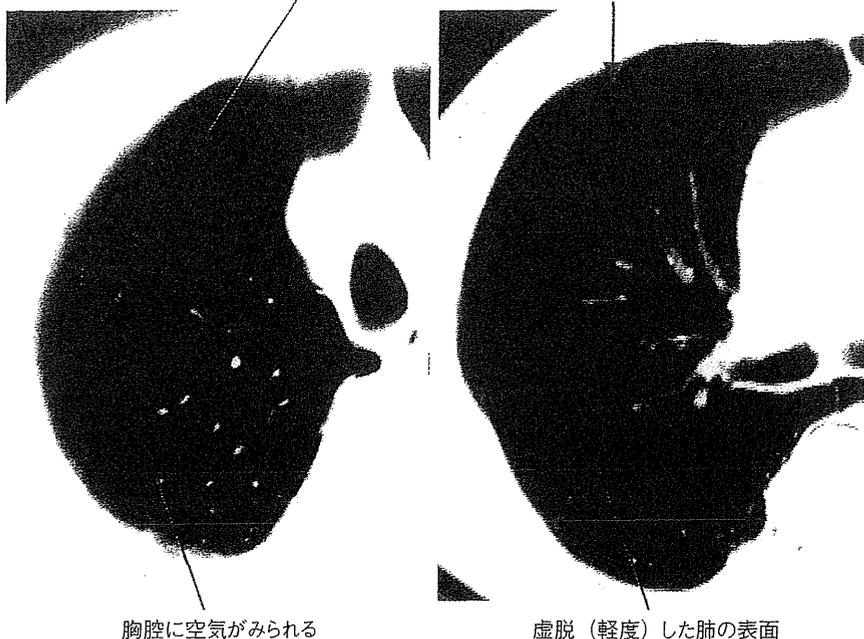


図 128 続発性自然気胸の CT 画像

虚脱した肺と胸腔に空気がみられる。肺表面は不整でブラ、ブレブが認められる。

る。また、女性には子宮内膜症や肺リンパ脈管筋腫症による気胸がある。

疫学

特発性自然気胸は 15～25 歳の背の高い、やせ型の男性に圧倒的に多い。続発性自然気胸は高齢の男性に多い。

病態生理

胸壁や臓側胸膜が破綻し、胸腔との間に交通孔ができると、陰圧の胸腔に空気が一気に流入し、肺が虚脱する。

a 緊張性気胸

交通孔がチェックバルブになり、吸気時に次々と空気が流入、胸腔内圧が異常に上昇し、縦隔が対側に偏位する。これを緊張性気胸と呼び、静脈還流が低下し、ショック状態になる。緊急に減圧する必要がある、放置すれば死に至る。

b 月経随伴性気胸

月経開始 2～3 日目に発症する気胸で、胸膜の子宮内膜症が原因である。右側に多い。15% に血胸がみられる。原因は横隔膜の欠損孔からの子宮内膜組織の迷入と考えられている。

臨床症状・診断

突然の胸痛と呼吸困難で発症する。緊張性気胸では著明な呼吸困難と頻脈、不整脈、血圧低下、ショック状態がみられる。

- ① 身体所見：患側の呼吸音の減弱、打診上の鼓音、音声振盪の減弱を認める。左側の気胸は心拍と一致した雑音を聴取することがある（Hamman 徴候）。
- ② 胸部画像診断：胸腔内の空気と虚脱した肺を認め、肺表面が不整でブラやブレブがみられる（図

128）。血気胸や水気胸では鏡面形成が認められる。

治療・予後

軽度の気胸は安静で胸腔の空気は吸収される。中程度以上の気胸は胸腔穿刺し脱気する。脱気をしても air leak が止まらない場合や再発例には、胸腔鏡下手術を行う。特発性自然気胸の 30% が再発する。

再膨張性肺水腫

虚脱した肺を再膨張させたとき、肺水腫が起こることがある。これを再膨張性肺水腫という。原因は急激な圧の変化による血管の透過性亢進である。

胸膜腫瘍 pleural tumor

1 ● 悪性中皮腫 malignant mesothelioma

概念

- 悪性中皮腫は胸膜・腹膜・心膜・精巣鞘膜の中皮細胞に発生する高悪性度の腫瘍であり、単に中皮腫ともいう。胸膜（80～85%）と腹膜（10～15%）が多く、心膜と精巣鞘膜からの発生はまれである。
- 石綿（アスベスト）と密接に関係し、職業上のアスベスト粉塵曝露（高濃度曝露）で発生する職業性腫瘍と考えられてきたが、作業着を洗濯した家族や工場周辺住民などの低濃度曝露でも発生する。
- アスベスト職歴があれば労災申請し、なければ石綿被害救済法に基づいて申請する。
- まれな腫瘍であったが世界的に急増している。

病因

原因は断熱材などに利用された繊維状鉱物のアスベストの吸入である。細くて長い繊維（径 0.25 μm 以下、

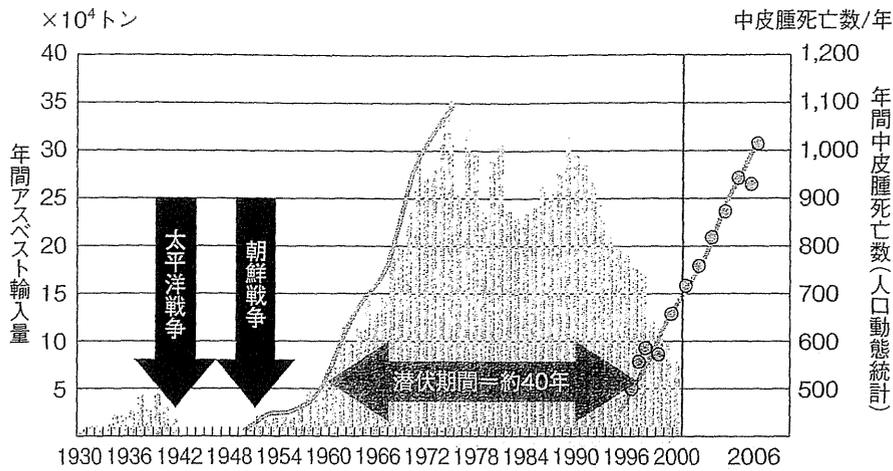


図 129 日本のアスベスト輸入量と中皮腫死亡数の推移

アスベストと中皮腫の発生は関連が深い。40年の潜伏期間を隔て、アスベスト輸入量の増加と並行して中皮腫患者数が増加している。

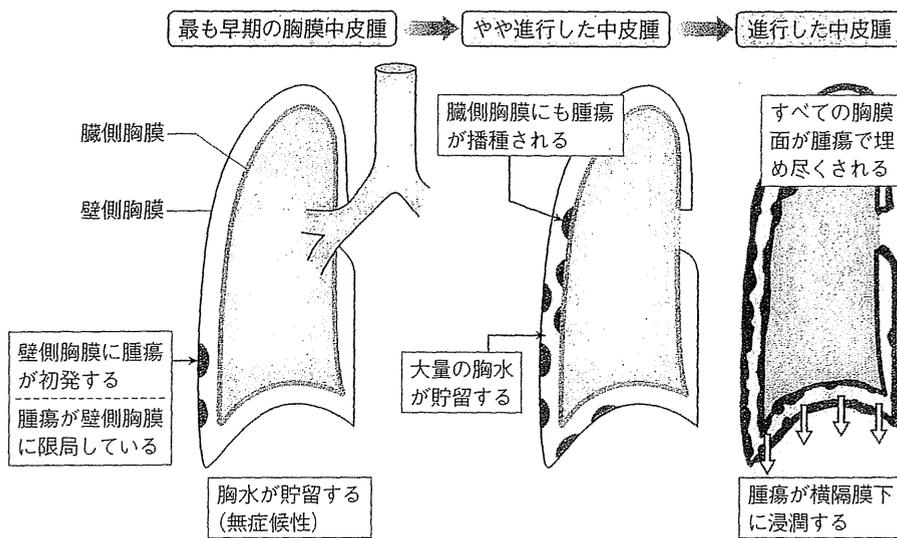


図 130 悪性胸膜中皮腫の初発からの発育経過

長さ 8 μ m 以上) に強い発癌性があり、この形状であればアスベスト以外でも発癌する。最も発癌性が高いのは鉄含量の多い青石綿である。中皮腫の危険性比率は、青石綿：茶石綿：白石綿 = 500 : 100 : 1 であり、初めての曝露から発症までの期間は約 40 年である (図 129)。

疫学

南アフリカ、オーストラリアなどのアスベスト産出国や、アスベスト消費の多かった国の発生率が高い。日本の中皮腫死亡は 1995 年 (500 人) から 2011 年 (1,258 人) にかけて 2.4 倍に増加している (図 129)。

病態・臨床経過

悪性胸膜中皮腫は壁側胸膜の顆粒状腫瘍で初発する。播種巣を壁側胸膜に形成しながら発育し (T1a)、次に臓側胸膜に播種され (T1b)、その後、葉間胸膜を含むすべての胸膜面を埋め尽くすように広がる (T2, 図 130, 132 参照)。この発育形態からびまん性悪性胸膜中皮腫とも呼ばれる。まれに限局性発育を示す(限

局型悪性胸膜中皮腫)。

初期には無症候性胸水があり、大量に貯留し縦隔が偏位することもある。進行すると腫瘍化した胸膜は著明に肥厚し、患側胸郭は徐々に狭小化する。肋骨、脊椎に浸潤すると疼痛が高度になり、横隔膜下に浸潤すると腹水が、心膜に浸潤すると心嚢液が貯留する。胸腔穿刺路に高頻度に播種巣を形成する。これは中皮腫特有の病態である。

病理・鑑別診断

中皮腫には上皮型 (60%)、肉腫型 (10%)、両者の混在する二相型 (30%) の病理亜型 (図 131) がある。肉腫型は治療の反応が悪く、最も予後が悪い。

a 線維形成型中皮腫

腫瘍の 50% 以上を線維組織が占める中皮腫の特殊型である。

b 免疫組織染色

上皮型は肺腺癌との鑑別が必要で、HBME-1 やカルレチニン、サイトケラチンなどの中皮腫が染色され

るマーカー（中皮腫陽性マーカー）と、CEA, Ber-EP4 などの、腺癌が染色されて中皮腫が染色されないマーカー（中皮腫陰性マーカー）を用いて鑑別する。

c ヒアルロン酸

中皮腫には多量のヒアルロン酸が含まれ、ヒアルロニダーゼ消化コロイド鉄染色による証明が、診断に用いられている。胸水中にも多量のヒアルロン酸が含まれ、中皮腫の診断マーカーの一つである。

■ 臨床症状

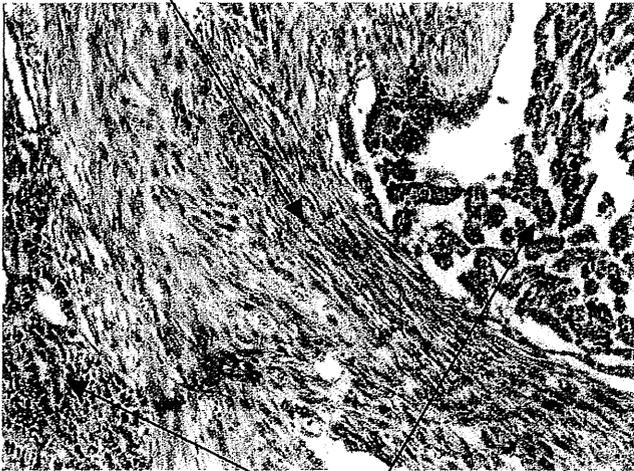
胸痛、労作時呼吸困難が主症状である。胸痛は胸壁浸潤が始まる頃に出現し、高度となる。

■ 検査

VATS (video-assisted thoracic surgery) や局所麻酔下胸腔鏡検査を行い、腫瘍生検と臨床病期判定を行う。

①腫瘍マーカー：中皮腫の CEA 値は全経過を通じて

肉腫様増殖を示す部位



上皮様増殖を示す部位

図 131 悪性中皮腫の病理像

上皮様増殖と肉腫様増殖が混在し、典型的な二相型悪性中皮腫の組織像である。

正常であり、上昇があると中皮腫が否定される。CYFRA21-1, TPA は中皮腫で上昇するが、腺癌でも上昇がみられ特異性に欠ける。可溶性メソテリン関連蛋白 (soluble mesothelin related protein: SMRP) は中皮腫の陽性率が高く、特異性も高い。

②血小板増加症：多くの中皮腫細胞は IL-6 を産生するため、血液中に漏出した IL-6 によって血小板増加, CRP などの急性期炎症蛋白の増加, 腫瘍熱などの腫瘍随伴徴候を認める。

③胸部 CT, FDG-PET：図 132。

■ 治療

早期例では肉眼的完全切除を目的に外科的治療を行うが局所再発率はきわめて高いため、抗癌薬や放射線治療との併用療法が行われる。

a 胸膜肺全摘術

胸膜と肺、時に横隔膜・心膜を一塊として摘出する方法である。腫瘍の完全切除が可能であるが、高率に局所再発する。

b 胸膜切除・肺剥皮術

壁側胸膜を切除し、臓側胸膜の剥皮を行う。肺が温存される術式である。肉眼的完全切除率は胸膜肺全摘術より低い。

c 中皮腫化学療法

ペメトレキセドとシスプラチンの併用療法で、奏効率が 41%，生存期間中央値が 12 か月である。

2● 孤在性胸膜線維性腫瘍 solitary fibrous tumor of the pleura (SFTP), 良性線維性中皮腫 benign fibrous mesothelioma, 良性限局型胸膜中皮腫 benign localized pleural mesothelioma

■ 概念

● 臓側胸膜に発生する線維腫を孤在性胸膜線維性腫瘍という。以前は良性線維性中皮腫, 良性限局型胸膜

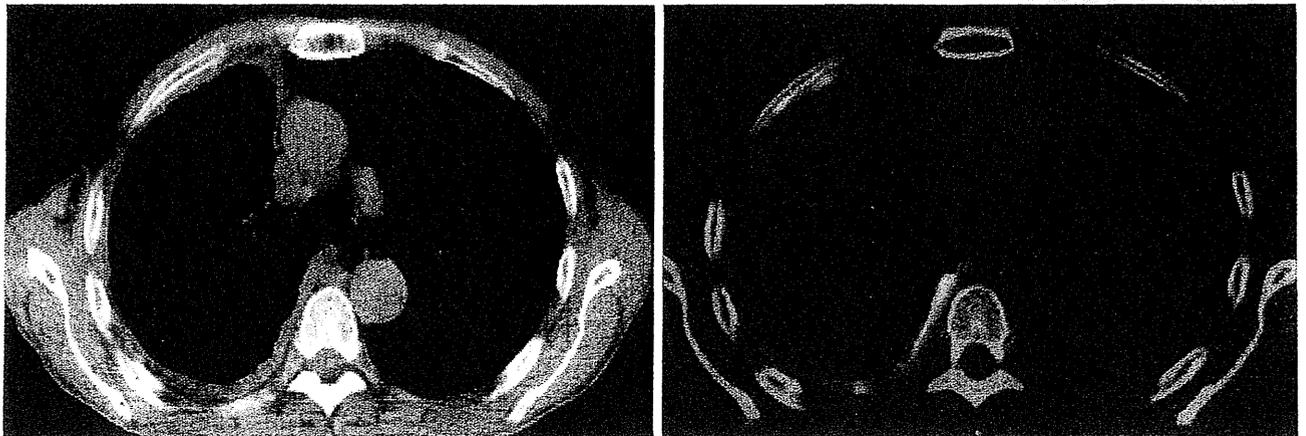


図 132 びまん性悪性胸膜中皮腫の胸部 CT (左) と FDG-PET (右)

胸膜が全周性に肥厚し、腫瘍化した胸膜に FDG-PET の陽性所見を認める。典型的な画像である。

中皮腫などと呼ばれてきたが、現在は孤在性胸膜線維性腫瘍に統一されている。

- 有茎性発育を特徴とし、アスベストとの関係はない。
- 胸膜との接合面が狭く有茎性発育をするもの（図133）は良性で、接合面の広い無茎性発育をきたすものは悪性度を有している。
- あらゆる年齢層（5～87歳）に発生し、女性にやや多い。

■病態生理・病理

臓側胸膜から胸腔内にポリープ状に発育する（図133）。呼吸で位置が変わることがある。大きく発育するが組織像・臨床像は良性である。無茎性に発育するものは病理学的悪性所見がみられる。

■胸膜中皮腫との鑑別

孤在性胸膜線維性腫瘍は中皮細胞マーカーのサイトケラチンが陰性で、間葉系細胞マーカーであるビメンチンが陽性である。Bcl-2は強く染色されるが、中皮腫では陰性である。

■臨床症状

小さい腫瘍は無症状で、過半数が健診発見である。腫瘍随伴症候群

低血糖（Doegge-Potter syndrome）と肥大性肺性骨関節症（Pierre-Marie-Bamberger syndrome）がある。低血糖はinsulin-like growth factor IIが腫瘍から産生されるためであり、腫瘍が大きくなると、ばち指、関節腫脹などの肥大性肺性骨関節症を認める（20%）。腫瘍の切除でこれらは消失する。

■画像診断

境界明瞭な孤在性の均一な腫瘍で、造影剤増強効果を2/3に認める。大きく発育して発見されることがある。30%に石灰化がある。

■治療

VATSによる完全切除である。無茎性腫瘍は2/3が



図133 切除された孤在性胸膜線維性腫瘍
有茎性で臓側胸膜との接合面が非常に狭い。

術後再発する。

[中野孝司]

●文献

- 1) Light RW: Pleural Diseases, 5th edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2003.
- 2) Heffner JE: Diagnosis and management of malignant pleural effusions. *Respirology* 2008; 13: 5.
- 3) Pass HI, Vogelzang NJ, Carbone M: Malignant mesothelioma. New York: Springer; 2005.
- 4) Nakano T: Current therapies for malignant pleural mesothelioma. *Environ Health Prev Med* 2008; 13: 75.

縦隔疾患

縦隔は、胸郭のうち左右の胸膜腔にはさまれた部分を指し、前方は胸骨、後方は脊椎によって境界される。尾側は横隔膜から、頭側は胸郭入口部まで広がっている。

縦隔には心臓、大血管、胸管、リンパ節、リンパ管、食道、気管・主気管支、胸腺、神経などが存在する。縦隔疾患では、これらに対する圧迫や浸潤が症状と深くかわり、また縦隔腫瘍においてはその発生母地と関連して好発部位が異なる。

縦隔気腫

mediastinal emphysema, pneumomediastinum

■概念

- 縦隔に通常存在しないはずの気体（普通は空気）の存在を認めるとき、縦隔気腫という。比較的まれな疾患であるが、さまざまな臨床場面で遭遇する。6～32%で気胸を合併する。経過は基礎疾患の有無に影響される。

珪肺

silicosis

担当：中野孝司

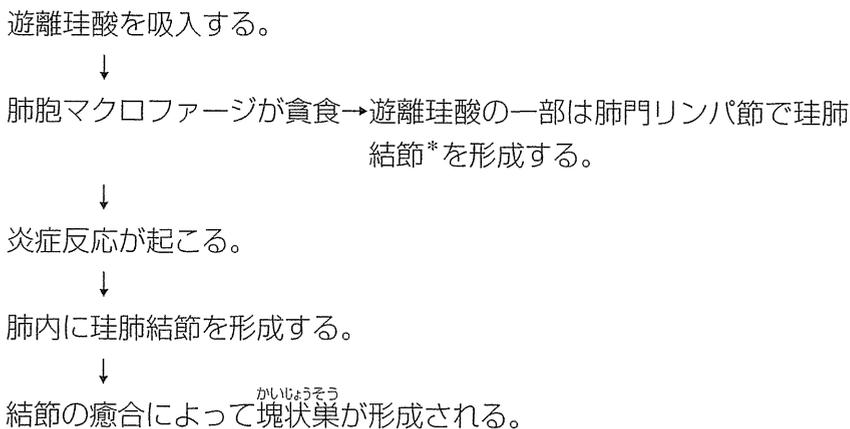
Overview

珪肺症は、岩石の掘削・加工や^{すいどう}隧道工事などで発生する^{ゆうりけいさん}遊離珪酸結晶（シリカ*）を含む^{ふんじん}粉塵の、長期間の吸入によって起こる慢性のびまん性線維増殖性疾患。

誘因・原因

- ① 遊離珪酸結晶の吸入が原因。
- ② 遊離珪酸と珪酸塩の生態への影響には明らかに差があり、両者を区別してとらえることが重要。
- ③ 遊離珪酸には、明らかに強い肺毒性がある。
- ④ 珪酸塩*は、アスベストと繊維状ゼオライトであるエリオナイトを除き、ヒトが吸入しても肺障害は概して軽い。

病態生理 P219



検査・診断 P219

胸部画像検査

- ① 粉塵吸入職歴と胸部画像所見から診断する。

治療

薬物療法 在宅酸素療法

- ① 去痰薬^{きょたんやく}などで対症療法を行う。
- ② 呼吸不全には在宅酸素療法を行う。
- ③ 「じん肺」を参照P222。

用語解説

シリカ

シリカは二酸化珪素、および二酸化珪素で構成される物質の総称。

二酸化珪素 (SiO₂)

二酸化珪素をたんに珪酸と呼ぶこともある。地殻を構成する鉱物で、二酸化珪素の含有量の多い岩石は花崗岩のように白色調を帯び、少ないと玄武岩のように有色となる。

遊離珪酸は、珪酸塩 (silicate) とは異なり、結晶性のものと非結晶性のものがある。前者には石英 (quartz)、鱗珪石 (tridymite)、クリストバライト、コーサイト、スティショバイトがあり、これらをたんにシリカと呼ぶことが多い。シリカのなかでは石英がもっとも多い。

珪酸塩

珪酸塩はマグネシウム、アルミニウムのような陽イオンがいろいろな比率で二酸化珪素と合成したもので、アスベスト、タルク、雲母などがある。

珪肺結節

珪肺結節は中心部に同心円状の硝子化膠原線維束があり、ときに石灰化し (10~20%)、周囲を多数のマクロファージと少数のリンパ球が取り囲んだもの。

カプラン結節 P219

皮下のリウマトイド結節と類似する病理所見を示す。中心部はコラーゲンのみからなり、周囲に同心円状の層状構造があり、中心部がしばしば石灰化する。

memo

炭坑夫肺

炭坑夫肺は、採掘時の粉塵の遊離珪酸によるものがほとんど。

じん肺：pneumoconiosis、遊離珪酸：free silica, uncombined silica、シリカ：silica、珪酸塩：silicate、カプラン結節：Caplan nodule、炭坑夫肺：coal worker's pneumoconiosis