

Dr Tsutani: contributed to study design, data acquisition, manuscript preparation, and approval of the final manuscript.

Dr Miyata: contributed to manuscript preparation and approval of the final manuscript.

Dr Nakayama: contributed to data acquisition, manuscript preparation, and approval of the final manuscript.

Dr Okumura: contributed to manuscript preparation and approval of the final manuscript.

Dr Adachi: contributed to manuscript preparation and approval of the final manuscript.

Dr Yoshimura: contributed to data acquisition, manuscript preparation, and approval of the final manuscript.

Dr Okada: contributed to study design, manuscript preparation, and approval of the final manuscript.

Financial/nonfinancial disclosures: The authors have reported to CHEST that no potential conflicts of interest exist with any companies/organizations whose products or services may be discussed in this article.

REFERENCES

1. Aberle DR, Adams AM, Berg CD, et al; National Lung Screening Trial Research Team. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med*. 2011;365(5):395-409.
2. Callol L, Roig F, Cuevas A, et al. Low-dose CT: a useful and accessible tool for the early diagnosis of lung cancer in selected populations. *Lung Cancer*. 2007;56(2):217-221.
3. Okada M, Koike T, Higashiyama M, Yamato Y, Kodama K, Tsubota N. Radical sublobar resection for small-sized non-small cell lung cancer: a multicenter study. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2006;132(4):769-775.
4. Nakata M, Saeki H, Takata I, et al. Focal ground-glass opacity detected by low-dose helical CT. *Chest*. 2002;121(5):1464-1467.
5. Jang HJ, Lee KS, Kwon OJ, Rhee CH, Shim YM, Han J. Bronchioloalveolar carcinoma: focal area of ground-glass attenuation at thin-section CT as an early sign. *Radiology*. 1996;199(2):485-488.
6. Kodama K, Higashiyama M, Yokouchi H, et al. Prognostic value of ground-glass opacity found in small lung adenocarcinoma on high-resolution CT scanning. *Lung Cancer*. 2001;33(1):17-25.
7. Asamura H, Hishida T, Suzuki K, et al; Japan Clinical Oncology Group Lung Cancer Surgical Study Group. Radiographically determined noninvasive adenocarcinoma of the lung: survival outcomes of Japan Clinical Oncology Group 0201. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2013;146(1):24-30.
8. Ginsberg RJ, Rubinstein LV; Lung Cancer Study Group. Randomized trial of lobectomy versus limited resection for T1 N0 non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg*. 1995;60(3):615-622.
9. Jensik RJ, Faber LP, Milloy FJ, Monson DO. Segmental resection for lung cancer. A fifteen-year experience. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1973;66(4):563-572.
10. Nakayama H, Yamada K, Saito H, et al. Sublobar resection for patients with peripheral small adenocarcinomas of the lung: surgical outcome is associated with features on computed tomographic imaging. *Ann Thorac Surg*. 2007;84(5):1675-1679.
11. Tsutani Y, Miyata Y, Nakayama H, et al. Prediction of pathologic node-negative clinical stage IA lung adenocarcinoma for optimal candidates undergoing sublobar resection. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2012;144(6):1365-1371.
12. Tsutani Y, Miyata Y, Nakayama H, et al. Oncologic outcomes of segmentectomy compared with lobectomy for clinical stage IA lung adenocarcinoma: propensity score-matched analysis in a multicenter study. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2013;146(2):358-364.
13. Goldstraw P, Crowley J, Chansky K, et al; International Association for the Study of Lung Cancer International Staging Committee; Participating Institutions. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM Classification of Malignant Tumours. *J Thorac Oncol*. 2007;2(8):706-714.
14. Tsutani Y, Miyata Y, Nakayama H, et al. Prognostic significance of using solid versus whole tumor size on high-resolution computed tomography for predicting pathologic malignant grade of tumors in clinical stage IA lung adenocarcinoma: a multicenter study. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2012;143(3):607-612.
15. Mawlawi O, Podoloff DA, Kohlmyer S, et al; National Electrical Manufacturers Association. Performance characteristics of a newly developed PET/CT scanner using NEMA standards in 2D and 3D modes. *J Nucl Med*. 2004;45(10):1734-1742.
16. Nakayama H, Okumura S, Daisaki H, et al. Value of integrated positron emission tomography revised using a phantom study to evaluate malignancy grade of lung adenocarcinoma: a multicenter study. *Cancer*. 2010;116(13):3170-3177.
17. Okada M, Nakayama H, Okumura S, et al. Multicenter analysis of high-resolution computed tomography and positron emission tomography/computed tomography findings to choose therapeutic strategies for clinical stage IA lung adenocarcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2011;141(6):1384-1391.
18. Okada M, Yoshikawa K, Hatta T, Tsubota N. Is segmentectomy with lymph node assessment an alternative to lobectomy for non-small cell lung cancer of 2 cm or smaller? *Ann Thorac Surg*. 2001;71(3):956-960.
19. Yoshikawa K, Tsubota N, Kodama K, Ayabe H, Taki T, Mori T. Prospective study of extended segmentectomy for small lung tumors: the final report. *Ann Thorac Surg*. 2002;73(4):1055-1058.
20. Tsutani Y, Miyata Y, Yamanaka T, et al. Solid tumors versus mixed tumors with a ground-glass opacity component in patients with clinical stage IA lung adenocarcinoma: prognostic comparison using high-resolution computed tomography findings. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2013;146(1):17-23.
21. Tsutani Y, Miyata Y, Misumi K, et al. Difference in prognostic significance of maximum standardized uptake value on [¹⁸F]-fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography between adenocarcinoma and squamous cell carcinoma of the lung. *Jpn J Clin Oncol*. 2011;41(7):890-896.
22. Tsutani Y, Miyata Y, Nakayama H, et al. Solid tumor size on high-resolution computed tomography and maximum standardized uptake on positron emission tomography for new clinical T descriptors with T1 lung adenocarcinoma. *Ann Oncol*. 2013;24(9):2376-2381.
23. Nakamura K, Saji H, Nakajima R, et al. A phase III randomized trial of lobectomy versus limited resection for small-sized peripheral non-small cell lung cancer (JCOG0802/WJOG4607L). *Jpn J Clin Oncol*. 2010;40(3):271-274.

メソテリン

ふくおかずや
福岡和也*

メソテリンとは

メソテリン(mesothelin)は、胸膜、腹膜および心膜腔の中皮内層の細胞膜表面に発現する糖蛋白である。さらに、膀胱癌、卵巣癌、中皮腫やその他の悪性腫瘍にも過剰発現することが報告されている。メソテリンの遺伝子は69 kDaの前駆蛋白(MPF(mesothelin/megakaryocyte potentiating factor) family proteins)をコードし、この糖蛋白はfurin-like proteinaseで切断後N末端側は31 kDaのMPFとして血中に放出される。C末端側40 kDaの糖蛋白はメソテリンとして細胞膜に結合する(図1)。メソテリンには3種類のvariant formが存在する。その一つは修飾されたカルボキシル基終末をもち、GPI(glycosylphosphatidylinositol)アンカーを欠如し、細胞膜から遊離することから、可溶性メソテリン関連蛋白(soluble mesothelin-related peptides, SMRP)と呼ばれる¹⁾(図1)。

悪性中皮腫のバイオマーカー

悪性中皮腫は体腔内面を広く覆う胸膜、腹膜、心膜などの中皮細胞から発生する難治性腫瘍であり、その発症には石棉曝露との密接な関連性が指摘されている。悪性中皮腫の早期発見は非常に困難であり、確定診断が得られた時点では、既に進行期の症例が大多数を占める。早期診断には、画像検査や内視鏡検査の進歩とともに、血液や体腔液診断に有用なバイオマーカーの開発が必要不可欠である。悪性胸膜中皮腫の補助診断には、これまで、シフラ21-1、TPA(tissue polypeptide antigen)、ヒアルロン酸、CEA(carcino-embryonic antigen)などが用いられてきたが、最近では新規バイオマーカーの有用性が報告されている²⁾(表)。これらのなかで、SMRPは最も信頼性の高いバイオマーカーとして位置づけられている。2003年、Robinsonら³⁾は血清SMRPの悪性胸膜中皮腫における診断的意義に関する最初の報告を行ったが、近年、新しい定量的ELISA(enzyme-linked immunosorbent assay)キットであるMESOMARK™(Fujirebio Diagnostics Inc., USA)の開発によって、血清SMRPの測定が可能となった。悪性胸膜中皮腫血清診断におけるSMRPの感度は48~80%(中央値68.2%)、特異度は72~99%と高く、血清SMRPの優れた診断性能が欧

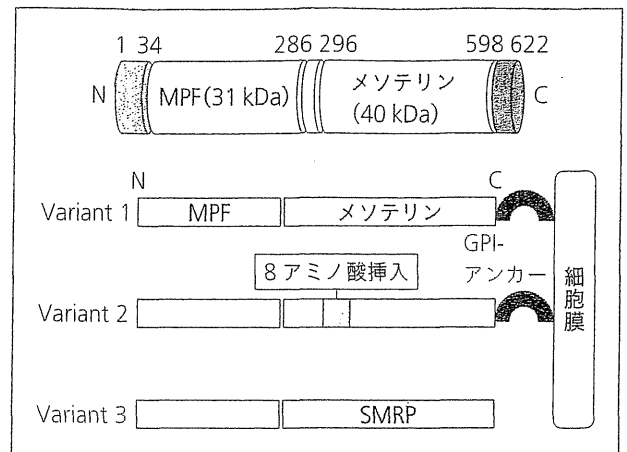


図1 メソテリンおよびSMRPの分子模式図

表 悪性胸膜中皮腫のバイオマーカー

バイオマーカー	検体
SMRP	血清, 胸水
MPF	血清
オステオポンチン	血清, 血漿
シフラ21-1	血清, 胸水
CA15.3	血清, 胸水
CA125	血清, 胸水
カルレチニン	血清, 血漿
CEA	血清, 胸水
インテレクチン-1	胸水
マンマグロビン	胸水
TPA	血清, 胸水
VEGF	血清, 胸水
ヒアルロン酸	血清, 胸水

CA : cancer antigen, TPA : tissue polypeptide antigen, VEGF : vascular endothelial growth factor.

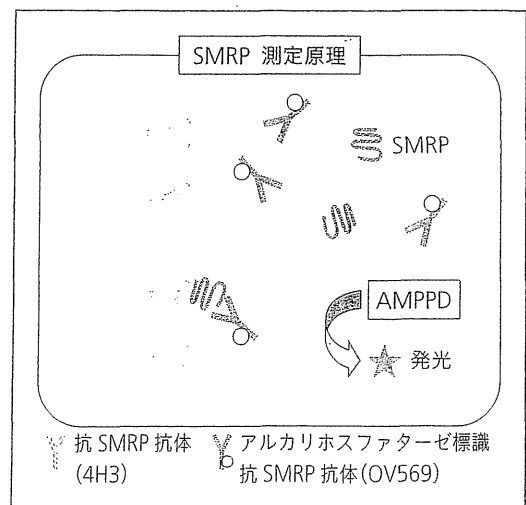


図2 ルミパルス® メソテリンの測定原理
AMPPD : 3-(2'-spiroadamantane)-4-methoxy-4-(3''-phosphoryloxy)phenyl-1,2-dioxetane disodium salt.

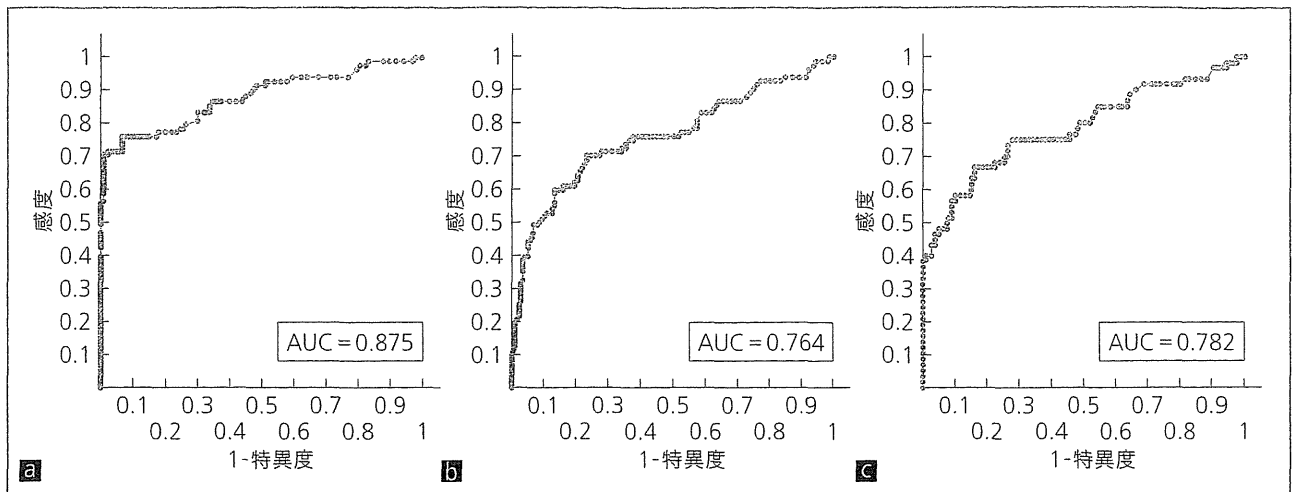


図3 ROC曲線による血清SMRPの悪性中皮腫診断性能

a: 対照…健常者, b: 対照…肺癌症例, c: 対照…石綿関連良性疾患症例.

米や豪州を中心として報告されている⁴⁾.

悪性中皮腫血清診断における「ルミパルス®メソテリン」の診断性能

一方、わが国では、MESOMARK™と同一の抗体を用いた化学発光酵素免疫測定法(chemiluminescent enzyme immunoassay, CLEIA)による血清SMRP濃度測定キット(ルミパルス®メソテリン)が富士レビオ株式会社によって開発され、2010年10月、体外診断用医薬品として認可された⁵⁾。本キットの測定原理は、SMRPに特異的なエピトープを認識する2種類のモノクローナル抗体(4H3, OV 569)を用いた2ステップサンドウィッチ法によるCLEIAである(図2)。本試薬は、全自動化学発光酵素免疫測定システム用試薬であり、約30分間で測定が完了し、測定範囲も0.1~100 nmol/lと広範囲に及ぶことが特徴である。MESOMARK™との相関性は、ほぼ1:1であり、同等の測定結果が報告されている⁵⁾。本キットを用いた、悪性中皮腫血清診断におけるSMRPの診断性能を検証する多施設共同試験が実施された⁴⁾。血清SMRPの参考基準値を1.5 nmol/lと設定した場合、各疾患における陽性率はそれぞれ、悪性中皮腫66%、肺癌21%、石綿関連良性疾患15%であった。悪性中皮腫患者の血中SMRP濃度(中央値:2.38 nmol/l)は、比較対照群および健常者のそれよりも有意に高値であった。ROC(receiver operating characteristic)曲線による悪性中皮腫と比較対照群および健常者との鑑別は、AUC(area under the curve)0.76~0.87とおおむね良好な鑑別診断能を示した(図3)。

おわりに

悪性中皮腫の診断には、生検病理組織診や体腔液細胞診などを中心とした総合的なアプローチが必要とされるが、高齢者や全身状態不良例では、侵襲的検査が困難で診断に苦慮する場合も少なくない。このような症例では、悪性中皮腫に対して特異性の高いバイオマーカーによる血液診断が重要な役割を担う。わが国においては、今後約30年間、悪性中皮腫の発生率および死亡数の増加が予想されており、SMRPの悪性中皮腫血清補助診断試薬としての有用性が期待される。

文献

- 1) Hassan R, Bera T, Pasten I: Mesothelin: a new target for immunotherapy. Clin Cancer Res 10: 3937-3942, 2004
- 2) Cristaudo A, Bonotti A, Simonini S, et al: Soluble markers for diagnosis of malignant pleural mesothelioma. Biomarkers Med 5: 261-273, 2011
- 3) Robinson BW, Creaney J, Lake R, et al: Mesothelin-family proteins and diagnosis of mesothelioma. Lancet 362: 1612-1616, 2003
- 4) 福岡和也, 関戸好孝, 樋田豊明, 他: 悪性中皮腫の血清診断における可溶性メソテリン関連ペプチド(SMRP: Soluble Mesothelin-related Peptides)の有用性に関する多施設共同試験. 医学と薬学 68: 177-183, 2012
- 5) 中町衛, 桑原明子, 村上弘, 他: ルミパルスメソテリンの基礎性能評価. 医学と薬学 65: 261-267, 2011

(* 兵庫医科大学がんセンター
〒663-8501 兵庫県西宮市武庫川町1-1)

10 局所麻酔下胸腔鏡の合併症と対策

兵庫医科大学がんセンター 福岡和也

1. はじめに

胸水貯留をきたす疾患は呼吸器疾患のみならず、全身性疾患など多岐にわたる。原因疾患を診断する目的で、胸水穿刺による胸水検査や胸膜生検などが施行される。胸膜生検に関しては、以前の盲目的な経皮的針生検法では診断率に限界があったが、近年の胸腔鏡を用いた直視下生検の普及に伴い、診断率は飛躍的に向上するようになった。胸腔鏡は、外科医が行う全身麻酔下胸腔鏡と、主に呼吸器内科医が行う局所麻酔下胸腔鏡（以下、局麻下胸腔鏡と略す）とに分けられる。前者は全身麻酔下での片肺換気状態で施行されるため、麻酔機器などの設備が必要であるとともに、患者には全身麻酔のリスクが加わる。一方、局麻下胸腔鏡は、簡便かつ安全で、低侵襲な検査法として位置づけられている。その手技は、胸腔内へのポート（フレキシブルトロッカー）挿入、胸水排液、胸腔内観察、壁側胸膜生検、胸腔ドレーン留置を一連の操作として施行する。この中で、胸腔内観察、壁側胸膜生検以外の手順は胸水貯留例に対する胸腔内ドレーン留置術と基本的に同じである¹。本学会の2010年アンケート調査では、局麻下胸腔鏡は全国184施設で施行され、1年間の施行件数は1,563件であった²。また、大半の症例でセミフレキシブル胸腔鏡が用いられていた²。

検査前・中・後の安全対策や感染対策などに関しては、気管支鏡と共通する部分も多いので、本項においては、局麻下胸腔鏡の適応、合併症とその対策を中心に述べる。

2. 適応と非適応

局麻下胸腔鏡の主な目的は、胸水貯留症例に対して胸腔内観察と胸膜生検を行い、診断を確定することである。対象疾患は、癌性胸膜炎、悪性胸膜中皮腫、結核性胸膜炎などが中心となる。これらの疾患は、生検による病理診断が重要な役割を果たすこと、早期診断とそれに続く早期治療が治療成績と患者の quality of life (QOL) の向上とにつながることから、局麻下胸腔鏡の最も有用性の高い疾患と考えられる。さらに、治療を目的とした適応には、胸膜癒着術（タルク散布）、難治性気胸の治療、急性膿胸における癒着解除とドレナージなどがあげられる³。

一方、非適応（禁忌）に関しては、胸腔局所の状態と心肺機能を含めた全身的要因によって判断される。具体的には、胸腔内ポート挿入不能の胸膜肥厚や高度で広範囲に及ぶ胸膜癒着、高度の呼吸機能障害、重篤な低酸素血症、虚血性心疾患や難治性不整脈、不安定な血行・循環動態、難治性咳嗽、肺高血圧症、仰臥位もしくは側臥位の体勢保持不能、出血性素因、止血・凝固能異常、薬剤過敏症、原疾患進行によって予後不良が予測される状態、などがあげられる^{4,5}。

しかしながら、重篤な呼吸不全状態であっても、その原因が大量胸水貯留や緊張性気胸に起因し、虚脱肺が再膨張することによってガス交換の改善効果が予想される場合に限っては、局麻下胸腔鏡の適応がある。また、無症候性の少量胸水貯留例もしくは多房性胸水貯留例では、リスクと得られる利益とを比較し、全身麻酔下胸腔鏡の適応を考慮する。

検査の実施に関しては、胸部 X 線写真、胸部 CT、体外超音波診断装置などによる胸水貯留および胸膜肥厚の把握、動脈血ガス分析、心電図などによる心肺機能の評価に加えて、全身状態を考慮して、実施可能であるか否かを総合的に判断する。

検査の施行時期に関しては、これまで、胸水穿刺による胸水検査によっても確定診断が得られなかった症例を対象とする傾向にあった。しかしながら、微生物検査や細胞診検査の結果が判明するまでには数日間を費やすこと、細胞診陽性率は 60~70%程度にとどまること、悪性胸膜中皮腫では病状の進行によって胸膜肥厚増悪とともに胸水減少をきたす症例も存在することなどから、臨床的に悪性腫瘍や結核に起因する胸水が疑われる場合には、胸水貯留の診断が得られた早期の段階から、局麻下胸腔鏡の適応を考慮すべきであると考えらる。

3. 合併症とその対策

手技の安全性は、基本的に術者である呼吸器内科医の技術・技能と注意深い患者の観察に依存する。これまでの局麻下胸腔鏡の合併症に関する国内外の報告を表 1 に記載する¹⁶⁻¹⁷。本学会の 2010 年アンケート調査では、総施行件数 1,563 件中 24 件 (1.54%) の合併症が報告された²。合併症の内訳は、出血 13 件、気胸 5 件、呼吸器感染症 3 件、呼吸不全 2 件、穿孔 1 件であった²。以下に、主な合併症をあげ、その対策についても言及する。

(1) 出血

輸血や外科的処置を必要とするような大量出血の頻度は極めて低い。胸膜からの出血が問題となるのは、主に非隆起型の胸膜病変の場合である。肥厚のない胸膜では、肋間動静脈が壁側胸膜から透見可能であるため、これらの血管を避けて生検する。胸膜が肥厚している症例では、血管損傷が少ないとされるが、鉗子で肋骨の位置を確認して、血管の存在が予想される部位からの生検は避ける。肋間動静脈は胸膜下の胸内筋膜 (endothoracic fascia) よりも深層を走行するため、生検の深度はこの層を超えないように留意する¹⁸。胸膜癒着のある症例では、癒着組織内に血管増生があり剝離時に出血の危険性があるので、原則的に剝離や生検操作を行わない。通常、生検後の出血は、軽微で自然に止血するが、止血しない場合や肋間動静脈を損傷した場合は、出血部位を圧迫するか、もしくは高周波電気メスなどを用いて焼灼し止血する。本学会の 2010 年アンケート調査では、生検に際して高周波電気メスを用いている施設は 18 施設 (9.8%) のみで、同生検件数も 63 件 (4.0%) に過ぎなかった²。この中で、高周波電気メス非使用生検では、13 件 (1.05%) の出血が合併症として報告されているが、高周波電気メス使用生検では合併症の報告はなく、高周波電気メスを使用した生検の安全性が示唆された²。

しかしながら、動脈性出血に対する止血操作は容易ではないため、動脈性出血や血管系を損傷する危険性の高い処置は行うべきではない。万一の動脈性出血などの危険性を想定して呼吸器外科医とも密接に連携をとり、緊急時の協力体制を確立しておくことが重要である。

(2) 疼痛

有効な局所麻酔と十分な鎮静とによって、患者が不快感を自覚することはほとんどないとされる。癌性胸膜炎や悪性胸膜中皮腫などの肥厚した胸膜病変では生検時に疼痛を感じることは少ないが、正常組織に近い胸膜では生検時に疼痛を伴うことが多い。

生検時の疼痛緩和に、2% リドカインの生検部位への散布や胸膜直下への注入が行われる場合がある。

(3) 低酸素血症

術中の低酸素血症の原因としては、麻酔による呼吸中枢抑制、健側肺を下にした側臥位の体勢保持、患側肺の虚脱などが考えられる。胸水貯留によって患側肺がある程度虚脱している症例が多いため、胸腔が大気圧に開放されても動脈血酸素分圧の低下は軽度である。通常、経鼻的に酸素 2~3 l/分を投与して、パルスオキシメーターで酸素飽和度をモニタリングする。

(4) 不整脈

軽度の洞性頻脈を除いて、術中の不整脈出現は稀である。

(5) 血圧低下

大量胸水排液に関連した体液減少によって、術中に血圧低下をきたす危険性が懸念される。硫酸アトロピン注 (0.25~0.8 mg) が、血管迷走神経反射を介した血圧低下を抑制することで推奨される報告もあるが、本剤がルーチンの前投薬として必要か否かは明確ではない。検査中は、心電図、血圧、酸素飽和度を持続的に測定することで心肺機能をモニタリングする。不整脈、軽度の血圧低下、低酸素血症などの合併症は、酸素投与や補液によって回避される。

(6) 気胸

局麻下胸腔鏡では、臓側胸膜からは生検しないこと、高度の胸膜癒着がある症例は適応外とすることから、気胸発症のリスクは少ない。しかしながら、胸水貯留量が少ない症例や胸膜癒着例では、胸腔穿刺時に肺実質を損傷する危険性があるので、検査前に穿刺する体位で体外超音波診断装置を用いて、穿刺部位の胸壁の厚さや胸膜癒着の有無、胸水の局在部位、胸水内フィブリン析出や器質化の程度、大血管、心臓、横隔膜などの周辺臓器との位置関係とその呼吸性変動を確認しておくことが望ましい。

(7) 再膨張性肺水腫

大量胸水貯留によって肺が高度に虚脱している症例では、胸水排液後に再膨張性肺水腫を発症する危険性もあるので、検査前日までにある程度の胸水を排液しておくことが望ましい。また、検査時に大量の胸水を排液した症例では、ドレーナージチューブのクランプを少しずつ開放し、段階的に肺を再膨張させることで再膨張性肺水腫の予防に努める。肺水腫は検査後 30 分から数時間以内に発症することが多いため、この時間帯は慎重に経過を観察する必要がある。再膨張性肺水腫を発症した場合は、副腎皮質ステロイド、利尿薬、好中球エラスターゼ阻害薬投与にて治療を行う。

(8) 皮下気腫

トロッカー挿入部位は胸腔鏡操作などによって組織が挫滅し、検査後に皮下気腫をきたす場合がある。皮下気腫は通常、軽微でドレーナージからの吸引が適切に行われれば自然に軽快するが、検査後のドレーナージチューブはやや太めのサイズを選択し、挿入部の結紮は十分に行うことで皮下気腫の予防に努める。

(9) 術後発熱

37.5~38.5℃の発熱が術後数日間持続することがある。これは、必ずしも感染を意味するものではなく、一過性の炎症性組織反応に由来する可能性が高いとされる。

(10) 創部感染

術中の正確な清潔操作、胸腔ドレーナージチューブ挿入部位の定期的な観察と消毒、

ガーゼ交換などで創部を清潔に保つことによって、創部感染が問題となる場合は少ない。検査時、既に胸腔ドレナージチューブが挿入されている場合は、感染予防のために同じ挿入孔を使用せず、改めて別の部位から穿刺およびポート挿入を行う。一般的に、検査後の抗菌薬投与の必要性はないとされる。

(11) 膿 胸

稀な合併症ではあるが、長期間のドレナージチューブ留置後や気管支胸腔瘻に続発して発症する可能性がある。欧米からは、652例中12例（2%）の発症が報告されている⁴。

(12) 腫瘍胸壁播種

晩期の合併症として腫瘍細胞、特に中皮腫細胞の胸腔鏡挿入部への播種が問題となる場合がある。これを回避するために、胸腔鏡挿入部への予防的放射線照射が推奨されてきたが、その有効性に関しては未だ論議の余地を残すところである¹⁹。

4. 死亡率

1980年代に報告された局麻下胸腔鏡の死亡率は0.01～0.09%と極めて低いが⁴、気管支鏡下生検の死亡率（0.22～0.66%）とほぼ同程度の0.24%との報告もある²⁰。局麻下胸腔鏡の対象疾患やその実施目的によっても死亡率は異なることが推察される。本学会の2010年アンケート調査では、局麻下胸腔鏡に関連した死亡例の報告はみられなかった²。

5. おわりに

近年、局麻下胸腔鏡は、セミフレキシブル胸腔鏡の開発に伴い、わが国においても急速に普及しつつある。その手技は、基本的に胸腔ドレナージチューブ挿入の手技と同じであり、適応を限定して手技に習熟すれば呼吸器内科医でも施行可能である。また、局所麻酔下で施行することの限界を熟知することで重篤な合併症を引き起こすことなく安全に検査を実施できる。さらに、呼吸器外科医とも密接に連携をとり、緊急時の協力体制を確立しておくことが、より一層の安全性の担保につながるものと考えられる。

表 1. 局所麻酔下胸腔鏡の合併症に関する報告

著者 (報告年)	症例数	合併症
Menzies R, et al. ⁶ (1991)	102	蘇生術を要する心室性頻拍, 皮下気腫, 持続する空気漏: 1.9%, 一過性空気漏, 発熱, 出血: 5.5%
Boutin C, et al. ⁷ (1993)	188	皮下気腫: 1 例, 感染: 4 例, 出血: 3 例, 発熱: 26 例
木村ら ⁸ (1994)	90	一過性低血圧: 2 例, 動脈性出血: 1 例
Colt HG ⁹ (1995)	50	ドレナージを要する胸水再貯留: 1 例, タルク散布後発熱: 7 例, 発熱: 1 例, 感染: 1 例, 気胸: 1 例
McLean AN, et al. ¹⁰ (1998)	24	なし
石井ら ¹¹ (2000)	142	再膨張性肺水腫: 1 例
杉山ら ¹² (2001)	100	一過性低血圧: 1 例, 一過性頻脈: 1 例
Ernst A, et al. ¹³ (2002)	34	なし
鐺木ら ¹ (2006)	151	臓側胸膜損傷: 2 例, 皮下気腫: 4 例, 感染: 2 例
Rodriguez-Panadero F, et al. ¹⁴ (2006)	819 (Review)	皮下気腫: 39 例, 一過性心血管合併症: 10 例, 膿胸: 2 例, 発熱: 1 例, 出血: 1 例, 空気塞栓: 1 例
Lee P, et al. ¹⁵ (2007)	51	発熱: 8 例, 疼痛: 5 例
Munavvar M, et al. ¹⁶ (2007)	56	なし
Casal RF, et al. ¹⁷ (2009)	(Review)	皮下気腫: 0.6~4.9%, 空気漏: 0.5~8.1%, 空気塞栓: 0.2%, 膿胸: 0.5~2.7%, 出血: 0.3~0.4%, ショック: 0.2%, 不整脈: 2.0%, 腫瘍播種: 0.5~4.0%

<参考文献>

1. 鐺木孝之, 内海啓子, 橋本幾太, ほか. 局所麻酔下胸腔鏡施行時の安全性の検討. 気管支学. 2006;28:582-584.
2. Asano F, Aoe M, Ohsaki Y, et al. Deaths and complications associated with respiratory endoscopy: a survey by the Japan Society for Respiratory Endoscopy in 2010. *Respirology*. 2012;17:478-485.
3. 石井芳樹. 局所麻酔下胸腔鏡の適応とその限界. 気管支学. 2004;26:322-325.
4. Loddenkemper R, Mathur PN, Noppen M, et al. *Medical Thoracoscopy/Pleuroscopy: Manual and Atlas*. New York: Thieme; 2011:58-64.
5. Michaud G, Berkowitz DM, Ernst A. Pleuroscopy for diagnosis and therapy for pleural effusions. *Chest*. 2010;138:1242-1246.
6. Menzies R, Charbonneau M. Thoracoscopy for the diagnosis of pleural disease. *Ann Intern Med*. 1991;114:271-276.
7. Boutin C, Ray F. Thoracoscopy in pleural malignant mesothelioma: a prospective study of 188 consecutive patients. Part 1: Diagnosis. *Cancer*. 1993;72:

389-393.

8. 木村 丹, 小宮武文, 小橋吉博, ほか. 内科領域における胸腔鏡の臨床応用—胸膜生検および自然気胸治療—. 川崎医学会誌. 1994;20:111-117.
9. Colt HG. Thoracoscopy. A prospective study of safety and outcome. *Chest*. 1995;108:324-329.
10. McLean AN, Bicknell SR, McAlpine LG, et al. Investigation of pleural effusion: an evaluation of the new Olympus LTF semiflexible thoracofiberscope and comparison with Abram's needle biopsy. *Chest*. 1998;114:150-153.
11. 石井芳樹, 北村 論. 局所麻酔下胸腔鏡検査の有用性. 結核. 2000;75:51-56.
12. 杉山昌裕, 堀口高彦, 石橋明倫, ほか. 局所麻酔下胸腔鏡検査の有用性と安全性についての検討. 日呼吸会誌. 2001;39:899-902.
13. Ernst A, Hersh CP, Herth F, et al. A novel instrument for the evaluation of the pleural space: an experience in 34 patients. *Chest*. 2002;122:1530-1534.
14. Rodriguez-Panadero F, Janssen JP, Astoul P. Thoracoscopy: general overview and place in the diagnosis and management of pleural effusion. *Eur Respir J*. 2006;28:409-422.
15. Lee P, Hsu A, Lo C, et al. Prospective evaluation of flex-rigid pleuroscopy for indeterminate pleural effusion: accuracy, safety and outcome. *Respirology*. 2007;12:881-886.
16. Munavvar M, Khan MA, Edwards J, et al. The autoclavable semirigid thoracoscope: the way forward in pleural disease? *Eur Respir J*. 2007;29:571-574.
17. Casal RF, Eapen GA, Morice RC, et al. Medical thoracoscopy. *Curr Opin Pulm Med*. 2009;15:313-320.
18. 笹田真滋. 局所麻酔下胸腔鏡. 気管支学. 2008;30:293-299.
19. Davies HE, Musk AW, Lee YC. Prophylactic radiotherapy for pleural puncture sites in mesothelioma: the controversy continues. *Curr Opin Pulm Med*. 2008;14:326-330.
20. Boutin C, Viallat JR, Cargnino P. Thoracoscopy. In: Chretien J, ed. *The pleura in health and disease*. New York: Marcel Dekker; 1985:587-621.

特集

注目される呼吸器疾患の病態・診断・治療

悪性中皮腫*

中野孝司**

Key Words : mesothelioma, BAP1, extrapleural pneumonectomy (EPP), pleurectomy/decortication (P/D), asbestos

はじめに

悪性中皮腫は胸膜(85.5%), 腹膜(13.2%), 心膜(0.8%)およびきわめて稀に腹膜鞘状突起の遺残である精巣鞘膜(0.5%)に発生する予後不良の悪性腫瘍である。胸膜発生が最も多く, 壁側胸膜の中皮細胞の腫瘍化に始まる悪性胸膜中皮腫(malignant pleural mesothelioma; MPM)は, すべての胸膜を腫瘍化するように発育するため, びまん性MPMとも呼ばれる。

胸膜は胸腔内面を覆う壁側胸膜と肺を覆う臓側胸膜があり, 両者は肺門部で翻転し, 生理的に陰圧が保持される胸腔を形成している。胸腔は単層の中皮細胞に内面が覆われた閉鎖腔であるが, 壁側胸膜のリンパ管開口(stomata)を介して, 胸膜下のリンパ管と交通している。胸腔には正常時にもわずかな漿液があり, 呼吸性運動の胸膜摩擦を軽減する役割を果たすとされているが, 運動量の多い大型哺乳動物の象は, 生後間もなく胸腔は結合織で満たされ, freeな腔は存在しない。両胸膜の最大の相違点は, リンパ管開口が壁側胸膜にのみ存在し, 臓側胸膜には存在しないことである。なんらかの機序で気道か

ら臓側胸膜を越えて胸腔内に入ったアスベスト(石綿)繊維は, 生理的な胸水の流れに従って壁側胸膜のリンパ管開口部に集合する。MPMの初発部位も同じ壁側胸膜の中皮細胞である。

従来, アスベスト関連職域に発生する職業性腫瘍として中皮腫をとらえてきたが, きわめて低濃度のアスベスト曝露を受けた一般住民にも発生することが知られている。中皮腫の発生とアスベスト曝露の関連は明らかであるが, 高濃度曝露を受けた場合の発生は10~20%であり, 80%近くは中皮腫の発生がないとの報告¹⁾や, BAP1(BRCA-1 associated protein-1)遺伝子変異があると中皮腫の発症リスクが高まる遺伝的素因の存在を示唆する報告がある²⁾。

本稿ではMPMの病態・診断・治療を中心に概説する。

悪性中皮腫の動向

悪性中皮腫は例外なく致死的な経過をたどるので発生数と死亡数は近似する。わが国の2010年の中皮腫死亡数は1,209であり, ICD-10が導入された1995年の2.4倍に増加している。男女比は5:1であり, 男子に急増している(図1)。この増加は2027年まで続くと予想されている³⁾。

中皮腫は世界的な増加傾向があり, 38か国の資料を基にするWHOの年齢調整死亡率(1994~2008年)では, 毎年5.37%の増加が認められてい

* Malignant mesothelioma.

** Takashi NAKANO, M.D., Ph.D.: 兵庫医科大学内科学呼吸器RCU科(〒663-8501 兵庫県西宮市武庫川町1-1); Division of Respiratory Medicine, Department of Internal Medicine, Hyogo College of Medicine, Nishinomiya, Hyogo 663-8501, JAPAN

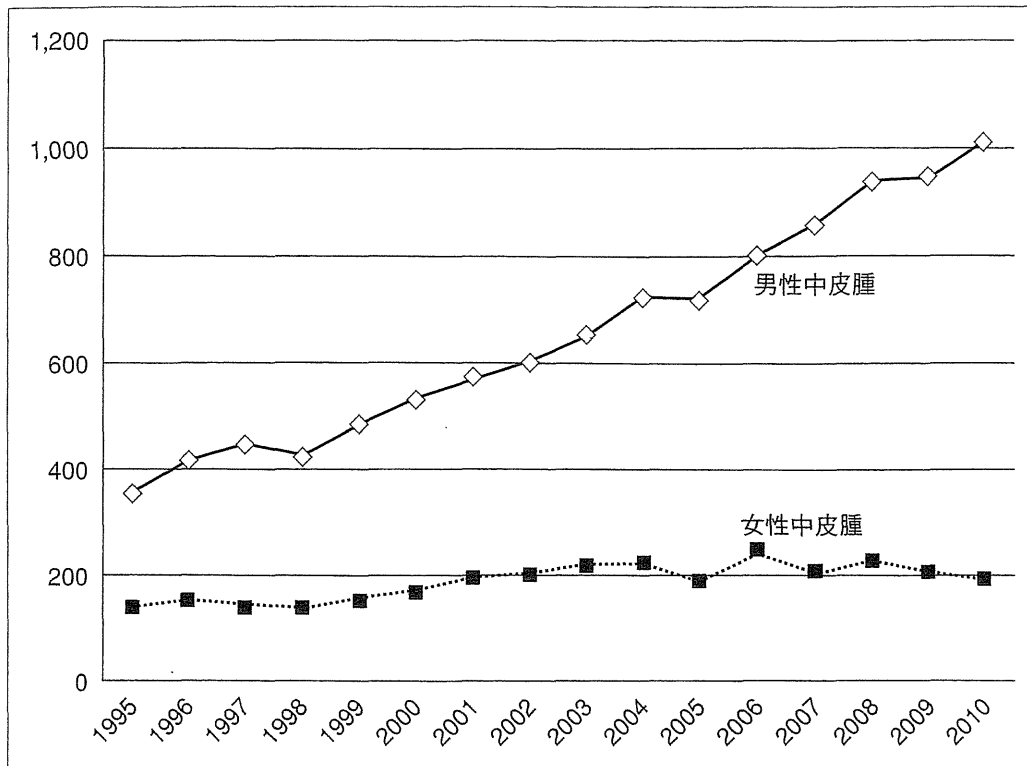


図1 日本の中皮腫死亡数の動向

る。大量のアスベストを消費した先進諸国では、アスベスト発癌のきわめて長い潜伏期間(平均40年)が過ぎようとする現在、急増する傾向がみられる。一方、米国やスウェーデンではアスベスト消費を急速に減少させてから50年近くが経過し、中皮腫に減少傾向がみられる。

悪性中皮腫の原因

1. 中皮細胞に対するアスベスト繊維の発癌性
アスベストとの関連性を説明し難い精巣鞘膜に発生する中皮腫でも、67%の患者に曝露歴が認められ、アスベストの催中皮腫性を疑う余地はない。40年の長い潜伏期間に、中皮細胞の癌化プロセスが進行するが、atypical mesothelial hyperplasiaを経て、多段階に発癌することを示すエビデンスはない。アスベストは①繊維形状(長さ・径)、②曝露濃度・曝露期間、③吸入後の肺内滞留時間、および④アスベストに対する感受性に関する遺伝的素因の存在、で発癌性が規定される。

アスベストは珪酸塩からなる繊維状鉱物の総称であり、クリソタイル〔白石綿： $\text{Mg}_6\text{Si}_4\text{O}_{10}(\text{OH})_3$ 〕の蛇紋石石綿と、クロシドライト〔青石綿：\text{Na}_2(\text{Fe}^{3+})_2(\text{Fe}^{2+})_3\text{Si}_8\text{O}_{22}(\text{OH})_2〕やアモサイト〔茶石綿： $(\text{Mg}<\text{Fe}^{2+})_7\text{Si}_8\text{O}_{22}(\text{OH})_2$ 〕などの角閃石石綿に分類する。後二者は中皮細胞を高率に癌化させるが、前者の発癌性は弱い。その危険性比率(催中皮腫性)はクロシドライトから500:100:1である。クロシドライトの鉄含有量は多く、繊維表面の荷電の影響で活性酸素種・活性窒素種が産生され中皮細胞が傷害されるが、これに対して、チオレドキシニン、還元グルタチオンなどが抗酸化的な防御機構として作用する。正常胸膜中皮細胞にはチオレドキシニンmRNAやチオレドキシニン還元酵素mRNAの発現はないが、MPMでは高発現し、血清チオレドキシニンの上昇がみられる⁴⁾。

直径が $0.25\mu\text{m}$ 以下、長さが $8\mu\text{m}$ 以上の細くて長い繊維にはアスベストでなくても発癌性を示す。吸入後、アスベスト繊維が肺内に留まる時間(肺内滞留時間)は、クロシドライトやアモサイトなどの角閃石石綿は長い、クリソタイルは短い。その理由は成分のMgが溶出し繊維が融解されるためである。肺内滞留時間の長いアスベストほど、癌化しやすい。

直径が $0.25\mu\text{m}$ 以下、長さが $8\mu\text{m}$ 以上の細くて長い繊維にはアスベストでなくても発癌性を示す。吸入後、アスベスト繊維が肺内に留まる時間(肺内滞留時間)は、クロシドライトやアモサイトなどの角閃石石綿は長い、クリソタイルは短い。その理由は成分のMgが溶出し繊維が融解されるためである。肺内滞留時間の長いアスベストほど、癌化しやすい。

2. カーボンナノチューブ(CNT)の影響

産業分野での応用が期待されているCNTは、年間100万トンを超えて製造されているが、アスベスト繊維と同様にスペクトル比が大きく、多層構造CNTはラットに中皮腫を発生させる。飛散性があり、人体影響が懸念されている。実験的に経気道投与すると胸膜に到達する、2009年には胸水貯留などのヒトに対するナノ粒子の影響がはじめて報告され⁶⁾、2名が死亡している。ヒト発癌の可能性は不明であるが、単層構造CNTを中皮細胞に曝露させると、活性酸素種の産生、DNAの傷害、histone H2AX phosphorylationの促進、NF- κ Bの活性化など、アスベストによる中皮腫発生メカニズムと同じ事象が確認されている。

3. 今後のアスベスト曝露の可能性

わが国ではクリソタイルを含むすべてのアスベストの使用を2006年に禁止している。したがって、現在の曝露は、規制前に使用されたアスベストの除去作業、規制前の建築物の解体撤去作業時に発生する。また、大規模災害時には粉塵にアスベスト繊維が含まれている蓋然性は高い。

アスベストは自然界の鉱物であり、鉱脈が地表に露呈している地域では中皮腫が多く発生している。中国雲南省大姚県(Dayao)では土壤にクロシドライトが含まれ、住民に中皮腫が多く、ニューカレドニアでは角閃石石綿のトレモライトが含まれ中皮腫が多い。わが国では、かつて北海道を縦断する神居古潭変成帯、九州を横断する三波川変成帯、三郡変成帯付近にアスベスト鉱山があったが、採掘跡地の調査(通商産業省、2006年)では大気中のアスベスト飛散は確認されていない。

4. エリオナイトの影響

トルコのカップアドキアには中皮腫の多発する村(Tuzkoy, Karain, Sarihidir)があり、村民の44%が中皮腫で死亡している。この地域は凝灰岩に覆われ、その中に含まれる繊維状ゼオライトのエリオナイトの吸入を原因として発症している。ラットの胸腔・腹腔にエリオナイトを注入すると、アスベスト以上に中皮腫が発生する。ゼオライトはわが国でも豊富に産出され、放射性物質の除去などを目的とした吸着材、洗剤などに広く使われている。エリオナイトはその一

種であるが、発癌性がありIARCのグループIに分類されている。わが国では佐渡島の大佐渡・岩谷口にエリオナイトが存在する。

Tuzkoy, Karain, Sarihidir村では家屋の建築にエリオナイトが使われ、中皮腫の発生率がきわめて高い⁶⁾。1979年の時点で20歳以上の村民891人を対象に、2003年末までに死亡した372人の調査で、癌死亡151人中119人が中皮腫という結果であった。この調査で中皮腫が集中して発生している家系が明らかになり、中皮腫のドライバー遺伝子の同定に目が向いている。スウェーデンへの移民(第1世)の調査でも、トルコ移民の中皮腫発生率は明らかに高いことが示されている。

5. BAP1遺伝子変異と環境

BAP1は核に局在する脱ユビキチン酵素であり、癌抑制遺伝子産物BRCA-1(breast cancer susceptibility gene 1)と結合し、BRCAの増殖抑制作用を増強する。肺癌、乳癌細胞などで変異が知られている癌抑制遺伝子であるが、2011年にBottらは23%の胸膜中皮腫にsomatic mutationがみられることを報告している⁷⁾。Testaらは、中皮腫の多発する2家系に、BAP1遺伝子のgerm line mutationの存在を証明した。この家系の中皮腫にはエリオナイトや職業性のアスベスト曝露がなく、また家族性のない中皮腫26例中2例にもBAP1変異を同定し、BAP1遺伝子変異があるとブドウ膜黒色腫と中皮腫が発生しやすいことを報告している⁸⁾。邦人MPMのBAP1遺伝子変異は、上皮型に特に変異が多くみられる。

病理診断

1. 病理分類・病理組織型

中皮腫は上皮型(60%)、肉腫型(10%)、および両者の混在する二相型(30%)(図2)の組織型がある。肉腫型はあらゆる治療に抵抗し、予後が最も悪い。一方、3年以上生存している中皮腫のほとんどは上皮型である。上皮型は肺腺癌などの癌腫と、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。特殊型の線維形成型中皮腫(desmoplastic mesothelioma)は良性の線維性胸膜炎との鑑別が問題となるが、わずかな壊死像や限局的な肉腫巣“sarcomatoid foci”がみら



図2 二相型悪性胸膜中皮腫の典型像(HE)

れることが、鑑別に有用である。

HE像と中皮腫陽性マーカー・中皮腫陰性マーカーの染色性を基に判断するが、前者には Calretinin, Keratin CK5/6, WT-1, D2-40, 後者には CEA, Ber-EP4, TTF-1, MOC-31, Leu-M1 (CD-15)がある。

2. 反応性中皮細胞増生と中皮腫細胞増殖の鑑別

中皮細胞の反応性増生ときわめて早期の中皮腫細胞 (in-situ-mesothelioma) の増殖は類似し、鑑別はしばしば困難である。良悪の判定が難しいため早期に根治的治療が行えないことが多い。中皮細胞の反応性増生は、腔側の細胞密度が高く、深部側の間質にはみられないのに対して、後者では細胞密度が高く、間質で囲まれた細胞集簇がみられる。免疫染色性から良悪の鑑別を行うことは難しいが、前者はp53, EMA, GLUT-1が通常陰性であるのに対して、後者はp53(45%), EMA(80%), GUT-1(90%)の陽性率を示す。

補助診断

1. 腫瘍マーカー

第一の特徴は中皮腫にはCEAの増加がみられないことである。増加があると中皮腫が否定され、癌腫の可能性が高くなる。CYFRA21-1, TPAは中皮腫のみならず腺癌でも増加するので特異性に欠く。Soluble mesothelin related protein (SMRP)は中皮腫の陽性率が高く、特異性も高い。Hollevoetら⁸⁾のMPM 1,026人, 対照3,465人(うち, アスベスト曝露歴のある健常人775人, 良性石棉

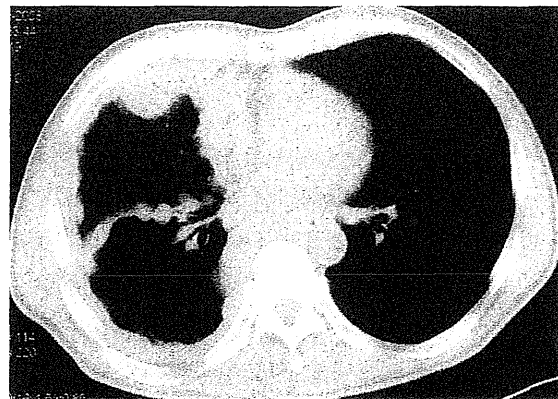


図3 悪性胸膜中皮腫T2期のCT所見
葉間胸膜を含む全周性の胸膜肥厚が認められる。

疾患736人, 肺癌778人など)の血清SMRPのメタアナリシスでは、有症状群または高リスク群で、SMRPが基準値以下の場合にはMPMを排除することはできないが、SMRP値に上昇があると、強く次の診断手技に進める根拠になるとの結論であった。ただ、早期例での陽性率が低いので、早期例の診断に価値は与えるものではないとしている。

2. その他の検査所見

血小板増多症を合併する頻度が高く、CRPなどの急性期炎症蛋白の増加がみられる。これらは中皮腫細胞の産生するinterleukin-6による腫瘍随伴徴候である。

発育経過と臨床症状・画像所見

MPMは壁側胸膜の顆粒状腫瘍で初発する。最も早期には、腫瘍は壁側胸膜に限局し(T1a)、無症候性胸水が貯留する。次に、臓側胸膜に播種巣を形成する(T1b)。その後、葉間胸膜を含むすべての胸膜面を埋めつくすように発育し(confluent growth)、特有の画像を呈するようになる(T2)(図3)。Confluent growthを呈するところから横隔膜筋層浸潤(T2)が始まり、同時に肺実質(T2)や内胸筋膜(T3)、縦隔脂肪組織(T4)に浸潤するようになる。経横隔膜的腹腔浸潤(T4)が高頻度に起こるため、根治的外科治療の適応決定には、最も多い腹腔進展経路である横隔膜弓状靭帯付近の画像評価が重要である。

中皮腫細胞は胸腔穿刺部位や手術創に沿って、高率に播種され、比較的早く播種巣を形成する。これは中皮腫特有の病態であり、肺癌ではきわめて少ない。

悪性胸膜中皮腫の スクリーニングの問題点

MPMの最も早期の臨床所見は胸水である。中皮腫を発見する方法は、高リスク群から単純に胸水貯留を見つけ出せばよい。簡単なようであるが、対照群の絞り込みが難しい。現在は胸膜プラーク、胸膜下曲線状陰影、間質性陰影などの良性所見によって悪性腫瘍のリスクが評価されている。問題は、胸膜プラークを除いて特異性に欠け、プラークがあっても中皮腫の発生日スクを高めることに直接的につながらないことである。クロシドライト鉱山があったWittenoomでの中皮腫化学予防の前方視的試験では、良性のアスベスト関連の有所見群と無所見群には中皮腫の罹患率に差がないことが示されている⁹⁾。プラーク所見を基にリスクを評価するのは難しい。

外科治療法

一胸膜肺全摘術と胸膜切除・肺剥皮術

外科治療の目的は肉眼的完全切除(macroscopic complete resection ; MCR)であり、化学療法・放射線治療を組み合わせた集学的治療の一環として実施する。欧米では腫瘍により著明に肥厚した臓側胸膜を剥皮し、肺の再膨張を図る腫瘍減量術(debulking surgery)を実施することがあるが、わが国では行われない。

MCRを目的とする術式には、胸膜・肺・横隔膜・心膜を一塊として切除する胸膜肺全摘術(extrapleural pneumonectomy ; EPP)と患側肺を温存させる胸膜切除・肺剥皮術(pleurectomy/decortication ; P/D)がある。P/Dには、可及的に胸膜腫瘍を切除するdebulking P/Dから、MCRを目指したP/Dまでさまざまであり、呼吸器外科医の認識は個々で異なる。そこでIASLC(International Association for the Study of Lung Cancer)とIMIG(International Mesothelioma Interest Group)は、MPMに対する術式名と手術内容に関して統一用語を用いることを提案している¹⁰⁾。Extended(またはradical)P/DはMCRを目指して横隔膜切除±心膜切除を併せて行うものであり、これらの追加切除を行わない場合をP/Dと表現する。

従来、根治を目指す唯一の局所治療法はEPPであり、術前化学療法+EPP+術後照射は侵襲的であるが、生存期間の延長に寄与するとの認識で治療が行われてきた。しかし現在まで、EPPの有効性を証明したものはなく、EPP対化学療法単独の無作為化比較試験を目指して行われたMARS study¹¹⁾が唯一それに答えるものであった。しかし、MARSの結論は、MPMに対するEPPは明らかに化学療法単独に劣るという内容であったが、生物統計上の間違いがあり¹²⁾、中皮腫外科治療の方向性を示すことができなかった。

P/Dは緩和的な治療法であったが、MPMに対する“surgery-based multimodal treatment”の治療概念の元で、EPPが不適またはEPPを望まない場合の術式として実施されるようになってきた。MCR率はEPPの方が高いが、両術式の後方視的検討では、予想外にP/Dの成績がEPPより良好であった¹³⁾¹⁴⁾。無作為化比較試験ではないが、それぞれの集学的治療の前方視的試験では、MST、2年・5年生存率はEPPよりP/Dが勝っていることが示されている¹⁵⁾。

早期MPM(T1N0M0)にP/Dはよい適応であり、MCRを得ることは可能である。一方、早期例には根治性の高いEPPを選択すべきであるとの意見もある。T2以上に腫瘍が発育すると肺内に腫瘍細胞が浸潤するため、P/Dでの完全切除が不可能になり拡大術式のEPPが必要になる。縮小手術のP/DはEPPよりも治療関連死や術後合併症が少ないという認識であるが、P/D対EPPの比較試験がないので、あくまでも専門医の経験での意見である。

いずれの術式も、壁側胸膜の剥離は胸内筋膜で進めるため、腫瘍細胞の顕微鏡的遺残は避けられず、根治性はR1切除になり、化学療法や放射線療法との併用が必要となる。現在、患側肺の温存を図るMPMの縮小術式であるP/Dが、拡大術式のEPPと同等であるのか否か、EPP対P/Dの比較が大きな課題である。

放射線治療

根治照射はEPP後に集学的治療の一環として実施される。外科的にMCRが得られても、MPMの術後再発は非常に多く、術後放射線治療は局所

制御に重要である。EPP後の通常の3D照射法 (Conventional 50-54Gy/25-30 fractions)による局所再発率は0~10%との報告¹⁶⁾¹⁷⁾がある一方で、80%以上に再発がみられたとの報告もある¹⁸⁾。術後放射線治療の有効性に関して、現在、術前化学療法(CDDP+PEM)に続くEPP±術後放射線治療の第II相無作為化比較試験がEUで進行中である。

強度変調放射線治療(IMRT)はMPMのような複雑な形状の腫瘍に適している。IMRTは導入当初には致死的な合併症が発生したが、IMRTによる術後照射に期待が持たれている。ERS/ESTSの診療ガイドライン(2010年)では、肺を温存した状態での根治照射は禁忌であったが¹⁹⁾、Memorial Sloan KetteringのRosenzweigらはP/D後の20例を含む36例にIMRTを実施し、急性肺毒性での死亡が1例であり、患側肺を温存した状態でも根治照射が可能であることを報告している²⁰⁾。しかし、現段階では肺が温存された状態での放射線治療は通常行うべきではなく、P/Dの術後照射は日常臨床で選択する治療法ではなく、臨床試験として行うべきである。

胸腔穿刺路の腫瘍播種に対する予防照射は、3×7 Gyの照射で予防が可能であることが無作為化試験で示されたが、その後、有効性を否定する比較試験がある。

化学療法

1. 初回化学療法

シスプラチン(CDDP)と葉酸拮抗剤であるペメトレキセド(PEM)の併用化学療法の成績が、CDDP単剤投与をコントロールアームとした第III相比較試験で示されて以来、CDDP+PEMがMPMの標準的初回化学療法に位置づけられている²¹⁾。PEM上市前の中皮腫化学療法のキードラッグであったゲムシタビン(GEM)はPEMと相乗作用を示し、初回化学療法でGEM+PEMが検討されたが、CDDP+PEMを凌駕するものではなかった²²⁾。CDDP投与が適さない場合にはカルボプラチン(CBDCA)を用いることが多い。無作為化比較試験ではないが、CBDCA+PEM(n=861)とCDDP+PEM(n=843)の比較ではほぼ同等の成績であり²³⁾、胸膜中皮腫の初回化学療法にCDDPに代えてCBDCAを使っても効果は期待できる。

PEM上市前の88治療アームのメタアナリシスの結果は、奏効率に限れば、併用療法ではCDDP+ドキシソルビシン(28.5%; $P<0.001$)が、単剤ではCDDPが最もactiveであった²⁴⁾。CDDPを基本とするCDDP+GEM, CDDP+イリノテカン, CDDP+ビノレルビン(VNR)の奏効率はおおむね25~30%であるが、これらはPEMを含む化学療法後の二次療法に用いられるようになっている。

2. 二次化学療法

PEMを含まない前治療歴のあるMPMの二次化学療法にはPEM単剤で行うが、わが国では2007年からPEMが用いられているので、二次化学療法のほとんどはPEM既治療例である。PEM既治療例に対するGEM+VNRは、奏効率10%、MSTは10.9か月であり²⁵⁾、GEM+オキサリプラチンはそれぞれ6.9%、6.1か月である。ヒストン脱アセチル化酵素阻害剤であるボリノスタットは、現在、皮膚T細胞リンパ腫(菌状息肉症とSézary症候群)に使用されているが、中皮腫細胞のTRAIL(TNF- α related apoptosis-inducing ligand)感受性を高め、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、プラセボとの第III相比較試験は終了している。また、PEMによる一次療法の奏効例には、再投与が奏効することがある²⁶⁾。

3. 分子標的治療

腫瘍組織中に多量のグリコサミノグリカン(GAG)が含有されていることはMPMの大きな特徴である。GAGの産生を促進し、中皮腫細胞の遊走に関与する血小板由来増殖因子(PDGF)を抑制するイマチニブは、単剤では効果がみられなかったが²⁷⁾、GEMとの併用で相乗効果が示されている。中皮腫は血清および胸水中の血管内皮細胞増殖因子(VEGF)のレベルが高く、予後と逆相関するが²⁸⁾、CDDP+GEM±ペバシズマブの無作為化比較試験では血管新生阻害薬の有効性が示されなかった²⁹⁾。また、PDGF, VEGFを同時に抑制するスニチニブの奏効率は10%、バタラニブは11%であり、芳しい成績は得られていない。抗メソテリン・キメラ型抗体(MORAb-009)は第I相試験を終了し、現在、CDDP+PEMとの併用による第II相試験が行われている。

現在のところ、MPMに対する分子標的治療では有効な成績はまだ得られていない。

文 献

- 1) Jasani B, Gibbs A. Mesothelioma not associated with asbestos exposure. *Arch Pathol Lab Med* 2012 ; 136 : 262.
- 2) Testa JR, Cheung M, Pei J, et al. Germline BAP1 mutations predispose to malignant mesothelioma. *Nat Genet* 2011 ; 43 : 1022.
- 3) Myojin T, Azuma K, Okumura J, Uchiyama I. Future trends of mesothelioma mortality in Japan based on a risk function. *Ind Health* 2012 ; 50 : 197.
- 4) Maeda R, Tabata C, Tabata R, et al. Is serum thioredoxin-1 a useful clinical marker for malignant pleural mesothelioma? *Antioxid Redox Signal* 2011 ; 15 : 685
- 5) Song Y, Li X, Du X. Exposure to nanoparticles is related to pleural effusion, pulmonary fibrosis and granuloma. *Eur Respir J* 2009 ; 34 : 559.
- 6) Baris YI, Grandjean P. Prospective study of mesothelioma mortality in Turkish villages with exposure to fibrous zeolite. *J Natl Cancer Inst* 2006 ; 98 : 414.
- 7) Bott M, Brevet M, Taylor BS, et al. The nuclear deubiquitinase BAP1 is commonly inactivated by somatic mutations and 3p21.1 losses in malignant pleural mesothelioma. *Nat Genet* 2011 ; 43 : 668.
- 8) Hollevoet K, Reitsma JB, Creaney J, et al. Serum mesothelin for diagnosing malignant pleural mesothelioma : an individual patient data meta-analysis. *J Clin Oncol* 2012 ; 30 : 1541.
- 9) Reid A, Klerk N, Ambrosini G, et al. The additional risk of malignant mesothelioma in former workers and residents of Wittenoom with benign pleural disease or asbestosis. *Occup Environ Med* 2005 ; 62 : 665.
- 10) Rice D, Rusch V, Pass H, et al. Recommendations for uniform definitions of surgical techniques for malignant pleural mesothelioma : a consensus report of the international association for the study of lung cancer international staging committee and the international mesothelioma interest group. *J Thorac Oncol* 2011 ; 6 : 1304.
- 11) Treasure T, Lang-Lazdunski L, Waller D, et al. Ex-tra-pleural pneumonectomy versus no extra-pleural pneumonectomy for patients with malignant pleural mesothelioma : clinical outcomes of the Mesothelioma and Radical Surgery. *Lancet Oncol* 2011 ; 12 : 763.
- 12) Weder W, Stahel RA, Baas P, et al. The MARS feasibility trial : conclusions not supported by data. *Lancet Oncology* 2011 ; 12 : 1093.
- 13) Flores RM, Pass HI, Seshan VE, et al. Extrapleural pneumonectomy versus pleurectomy/decortications in the surgical management of malignant pleural mesothelioma : Results in 663 patients. *J Thoracic Cardiovasc Surg* 2008 ; 135 : 620.
- 14) Zahid I, Sharif S, Routledge T, Scarci M. Best evidence topic-Thoracic oncology. Is pleurectomy and decortications superior to palliative care in the treatment of malignant pleural mesothelioma. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2011 ; 12 : 812.
- 15) Lang-Lazdunski L, Bille A, Lal R, et al. Pleurectomy/decortication is superior to extrapleural pneumonectomy in the multimodality management of patients with malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Oncol* 2012 ; 7 : 737.
- 16) Rusch VW, Rosenzweig K, Venkatraman E, et al. A phase II trial of surgical resection and adjuvant high-dose hemithoracic radiation for malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001 ; 122 : 788.
- 17) de Perrot M, Feld R, Cho BC, et al. Trimodality therapy with induction chemotherapy followed by extrapleural pneumonectomy and adjuvant high-dose hemithoracic radiation for malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 2009 ; 27 : 1413.
- 18) Weder W, Stahel RA, Bernhard J, et al. Multicenter trial of neo-adjuvant chemotherapy followed by extrapleural pneumonectomy in malignant pleural mesothelioma. *Ann Oncol* 2007 ; 18 : 1196.
- 19) 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* 2010 ; 35 : 479.
- 20) Rosenzweig KE, Zauderer MG, Laser B, et al. Pleu-

- ral Intensity-Modulated Radiotherapy for Malignant Pleural Mesothelioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012 ; 83 : 1278.
- 21) 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* 2003 ; 21 : 2636.
- 22) Jänne PA, Simon GR, Langer CJ, et al. Phase II trial of pemetrexed and gemcitabine in chemotherapy-naïve malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 2008 ; 26 ; 1465.
- 23) Santoro A, O'Brien ME, Stahel RA, et al. Pemetrexed plus cisplatin or pemetrexed plus carboplatin for chemo-naïve patients with malignant pleural mesothelioma : results of the International Expanded Access Program. *J Thirc Oncol* 2008 ; 3 : 756.
- 24) Berghmans T, Paesmans M, Lalami Y, et al. Activity of chemotherapy and immunotherapy on malignant mesothelioma : a systematic review of the literature with meta-analysis. *Lung Cancer* 2002 ; 38 : 111.
- 25) Zucali PA, Ceresoli GL, Garassino I, et al. Gemcitabine and vinorelbine in pemetrexed-pre-treated patients with malignant pleural mesothelioma. *Cancer* 2008 ; 112 : 1555.
- 26) Ceresoli GL, Zucali PA, De Vincenzo F, et al. Retreatment with pemetrexed-based chemotherapy in patients with malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer* 2011 ; 72 : 73.
- 27) Mathy A, Baas P, Dalesio O, et al. Limited efficacy of imatinib mesylate in malignant mesothelioma : a phase II trial. *Lung Cancer* 2005 ; 50 : 83.
- 28) Hirayama N, Tabata C, Tabata R, et al. Pleural effusion VEGF levels as a prognostic factor of malignant pleural mesothelioma. *Respir Med* 2011 ; 105 : 137.
- 29) Kindler HL, Karrison TG, Gandara DR, et al. Multicenter, double-blind, placebo-controlled, randomized phase II trial of Gemcitabine/Cisplatin plus Bevacizumab or placebo in Patients with malignant mesothelioma. *J Clin Oncol* 2012 ; 30 : 2509.

*

*

*



特集◇呼吸器疾患の診断と治療 (III)

じん肺症

中野 孝司¹⁾・栗林 康造²⁾ 1) 兵庫医科大学内科学呼吸器 RCU 科 2) 朝日大学村上記念病院内科

Key words: 塵肺 (pneumoconiosis), 溶接工肺 (Welder's lung), 珪肺 (Silicosis)

はじめに

塵肺 (pneumoconiosis) は「粉塵吸入によって肺に生じた線維増殖性変化を主体とする疾病」と塵肺法では定義されている。無機粉塵での発生が殆どであるが、綿糸などの有機粉塵の曝露でも肺に線維化をきたすことが知られている。結晶性遊離珪酸を含む粉塵の長期の吸入では、上肺野優位のびまん性小粒状陰影がみられるのに対して、繊維状鉱物であるアスベスト粉塵では両下肺野優位の線状網状陰影がみられる。粉塵の成分・形状等により生体反応は異なり、画一的な反応が起こるのではない。古典的な無機粉塵は、結晶性遊離珪酸、石綿 (アスベスト)、炭坑粉塵であるが、産業構造の変化に伴い粉塵の種類も変わってきている。現在、胸部 X 線有所見者の 30% が溶接に関わる酸化鉄ヒュームによる塵肺症である。従来みられたような重症の塵肺症が発生する労働環境は改善され、新規有所見者数は減少し、軽症化している。

一般生活でも無機粉塵に曝露される機会が多くある。春には黄砂が飛来し、冬になればかつてはスパイクタイヤが舗装を削り、無機粉塵を多く飛散させてきた。しかしながら、これらは持続的に起こるものではない。年余に亘る粉塵の持続的な曝露は、アスベスト工場周辺の一般

環境などに例外的に存在するが、殆どが粉塵の発生する職域で起こる。

従来、塵肺は職業性肺疾患として、塵肺法に基いて曝露歴と胸部画像所見で診断・管理されている。つまり、塵肺の発生する限られた職種集団から胸部画像により病態の発生・進行を把握し、管理しているのであり、通常は肺組織の鉍物解析を診断要件にしていない。塵肺の診断に職歴聴取が極めて重要であることは言うまでもないが、アスベスト粉塵では非職業性の低濃度曝露でも石綿関連疾患の発生がみられる。本稿では代表的な塵肺症を概説する。

I. 原因粉塵の種類と各種塵肺症

塵肺症は吸入粉塵の成分名もしくは職名をつけて疾患名にしている。大気汚染防止法ではアスベストを特定粉塵とし、その他を一般粉塵としているが、病態からは有機粉塵と無機粉塵に分類する方が理解しやすい。

一般的に、有機粉塵はアレルギーを機序とする呼吸器疾患を、無機粉塵は線維増殖を基本とする病態を引き起こす。塵肺は無機粉塵が原因となるが、有機粉塵では綿糸も線維化を起こす。ベリリウムは金属ではあるが、例外的に有機粉塵のような病態を形成する。すなわち IV 型アレルギーが起こり、サルコイドーシス様の類上皮

細胞肉芽腫を形成する（ペリリウム肺）。

粉塵は単一成分ではなく、複数の異なる成分を含有することが多い。混合粉塵での病態を mixed dust pneumoconiosis と称するが、一般的には珪肺を起こす結晶性遊離珪酸と種々の珪酸塩の混合粉塵によるものである。塵肺は二酸化珪素の含有量が影響するので、二酸化珪素の少ない粉塵による塵肺は珪肺とは病像がやや異なる。

II. 肺組織の鉱物解析の意義

地表の全鉱物の 1/3 は珪酸塩である。米国シンシナティ市の塵肺所見のない 91 人の肺組織には珪酸塩が最も多く含有され、 179×10^6 個/g 乾燥肺重量との報告がある¹⁾。地表に極めて少量しか存在しない鉱物が肺組織に証明されると、病態との関係を推定することができるが、含有量の多い鉱物では関係を示すのは難しい。超硬合金は炭化タングステンとコバルトから製造される。超硬合金肺は巨細胞性間質性肺炎の像を示すことが特徴であるが、タングステンは地殻での含有量が少なく、地表からの環境曝露があり得ないので、肺組織中のタングステンの証明で診断が確実になる。サルコイドーシスに類似する病理像を示すペリリウム肺は、ペリリウムの量的な解析が診断に有用である。ペリリウムは極微量であるが石炭の燃焼時に一般環境に拡散することがある。

III. 代表的な塵肺症

A. 溶接工肺（Welder's lung）＝酸化鉄肺

1) 概 念

溶接時に発生する酸化鉄を主とした金属酸化物（ヒューム, fumes）の吸入による塵肺を溶接工肺という。溶接ヒュームは高温で気化した金属が空気中で凝固した球形の金属酸化物であり、通常の粉塵よりも粒子が微細である。殆どが酸化鉄（ Fe_2O_3 ）であるが、その他にクロム、カドミウム、アルミニウム、ニッケル、珪酸などが含まれる。鉄とクロムの合金であるステンレスの溶接では、ヒュームに六価クロムが含ま

れることがある。クロムに高度に曝露された溶接工の呼吸器癌の発症リスクは高い²⁾。一般的に酸化鉄に対する生体反応は比較的弱く、粉塵対策や離職で陰影の改善がみられることが多い。

2) 病因・病態

溶接時のヒュームは殆どが酸化鉄の微細粒子である。吸入後、末梢気道・肺胞に到達した酸化鉄ヒュームはマクロファージに貪食される。溶接工肺の画像は淡い粒状影が特徴であるが、これは細気管支血管周囲の酸化鉄を貪食したマクロファージの集簇が反映されたものである。粉塵斑は鉄を多く含有し、鉄沈着症（siderosis）の状態となる。酸化鉄は局所反応が弱く、線維化も殆ど起こらないが、酸化鉄以外に遊離珪酸やマグネシウム・ニッケルなどが含有されると、small airway に線維化プロセスの進行がみられる。特に遊離珪酸は線維化の進行に重要である。

3) 診 断

溶接の作業歴があることは当然である。画像では上中肺野優位の粒状影がみられる。珪肺に比べ不鮮明であり、淡い陰影であることが特徴である。CT では小葉中心性のびまん性小粒状陰影が見られる。肺機能検査は正常であることが多く、肺生検では肺胞腔内にヘモジデリン貪食マクロファージを認める。

4) 合 併 症

溶接工の肺癌リスクは一般人よりも高く³⁾、溶接ヒュームは International Agency for Research on Cancer (IARC) のグループ 2B（発がん性の恐れがある）に分類されている。特にステンレスの溶接工では肺癌リスクが高い⁴⁾。

B. 珪肺（Silicosis）

1) 概 念

珪肺は岩石の掘削・加工、隧道工事などで発生する遊離珪酸結晶を含む粉塵の長期間の吸入で起こる慢性のびまん性線維増殖性疾患である。珪肺は古くから認識されていた職業性疾患であり、鉄、マンガンなどの鉱山作業においても珪肺が発生するが、本邦では殆どの金属鉱山

は閉山している。炭坑夫肺 (Coal worker's pneumoconiosis) は採掘時の粉塵の遊離珪酸によって病態が形成されるものが殆どである。

2) 病 因

① シリカ (二酸化珪素) —Mineralogy—

シリカ (silica) は二酸化珪素 (SiO_2) および二酸化珪素で構成される物質の総称である。二酸化珪素を単に珪酸と呼ぶこともある。地殻を構成する鉱物であり、二酸化珪素の含有量が多い岩石は花崗岩のように白色調を帯び、少ない玄武岩のように有色となる。遊離珪酸 (free silica または uncombined silica) は、珪酸塩 (silicate) とは異なり、結晶性 (crystalline silicon dioxide) のものと非結晶性 (noncrystalline=amorphous) のものがある。前者には石英 (quartz)、鱗珪石 (tridymite)、cristobalite、coesite、stishovite があり、これらを単にシリカと呼ぶことが多い。シリカの中では石英が最も多い。

一方、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成り立ったものであり、アスベスト、タルク、雲母などがある。以前は、珪酸塩と遊離珪酸を combined silica という表現をしたことがある。

珪酸は自然界に存在するため、一般生活においても曝露を受ける機会がある。活火山の多い我が国では無機粉塵である火山灰を吸入する機会があるが、火山灰の遊離珪酸の含有量は少なく、肺障害を起こす可能性は低い⁵⁾。一方、黄砂には二酸化珪素が多く含まれ、粒子径も 4~5 μm であることが多く、肺胞領域に到達する。わが国ではアレルギー呼吸器疾患の観点から黄砂の影響が調べられているが⁶⁾、珪肺症の観点での研究は実施されていない。

② 遊離珪酸と珪酸塩の生体影響の概略

遊離珪酸と珪酸塩の生体影響に差があることは明らかであり、両者を区別して捉えることは重要である。遊離珪酸には明らかに強い肺毒性がある。一方、珪酸塩は実験レベルでは細胞傷害を起こすが、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いて、ヒトが吸入しても肺障害は概して軽度である。

③ 吸入後の病態発生機序

粒子径が 5 μm 以下の粉塵は肺胞領域に沈着し、マクロファージに貪食される。他の粉塵も同じであるが、貪食で活性化した肺胞マクロファージは多く種類のサイトカインを産生する。長期間の粉塵曝露によって、TNF- α 、PDGF、TGF- β 、活性酸素種などのレベルが持続的に高くなり、線維芽細胞およびその産生物が組織に蓄積し、病態が形成される。シリカは小葉中心性、小葉辺縁のリンパ系に沿って集積するため、粉塵曝露がなくなっても病態は進行する。珪肺症では肺に限らず、肝、脾、腹腔リンパ節にも線維化結節を認めることがある。

3) 病 態

① 単純珪肺症 (Simple Silicosis)

珪肺結節からなる 1~3 mm のびまん性小粒状影が上肺野優位に認められる通常の珪肺症である (塵肺の X 線分類: I~III 型) (表 1)。自覚症状は殆どなく、肺機能障害も軽度である。小粒状影は呼吸細気管支領域、末梢肺胞領域に分布する。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、時に石灰化があり (10~20%)、周囲を多数のマクロファージと少数のリンパ球で取り囲まれたものである。画像では辺縁明瞭な硬い粒状影を呈する (図 1)。典型的な珪肺結節は 18% 以上が遊離珪酸で占められる粉塵の吸入で完成され⁷⁾、曝露量が多いと、主として上葉の粒状影が融合し、塊状の病巣を形成する (進行性塊状線維化巣・大陰影) (図 2)。

② 進行性塊状線維化巣 (PMF: Progressive massive fibrosis) = complicated pneumoconiosis

粒状陰影が融合し、1 cm 以上の結節、時に一葉全体を占めるほどの塊状の病巣を形成したものであり、塵肺の X 線分類 (表 1) の大陰影である (図 2, 3)。病巣内には石灰化や空洞がみられることがある。空洞は虚血または結核菌の感染が原因であり、喀痰中の結核菌の確認は必要