

図 1 単純性珪肺症の CT 画像—辺縁明瞭なびまん性小粒状影が認められる。

表 1 塵肺の X 線分類

分類	粒状影・不整形陰影	大陰影
第 I 型	少数あり	なし
第 II 型	多数あり	
第 III 型	極めて多数あり	
第 IV 型 A		最大径 (の和) が 1~5 cm まで
B		A と C の中間
C		陰影の面積の和が 1 側肺野の 1/3 を超える

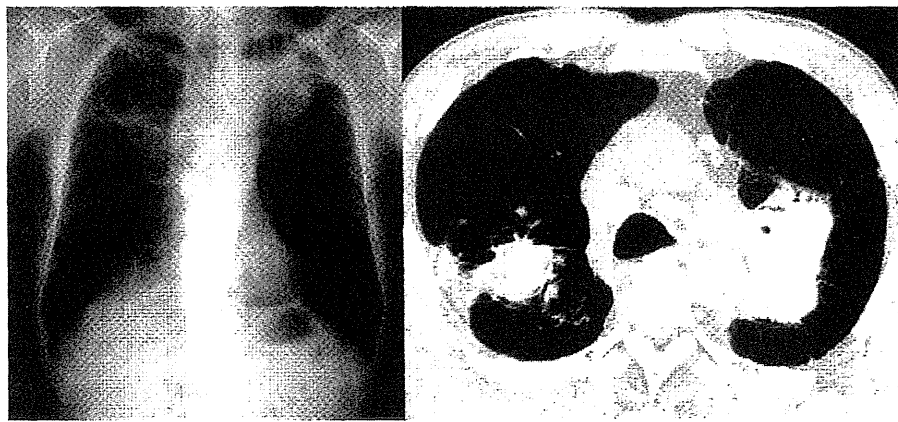


図 2 珪肺の進行性塊状線維化巣 (塵肺 X 線分類・大陰影) : 肺癌としばしば間違われる。

である。PMF は中肺野に多くみられ、末梢に存在する PMF は経年的に徐々に縦隔側に移動し、PMF と臓側胸膜間は気腫状になる。PMF はしばしば肺癌と間違われる。

#### ③急速進行性珪肺症 (急迫性珪肺症 : Accelerated Silicosis)

通常は少なくとも曝露後 20 年で珪肺の所見がみられるようになるが、高濃度の曝露では 3~10 年の経過で珪肺症が進行する。これを急速進行性珪肺症という。早期から呼吸器症状を伴い、予後は悪い。

#### ④急性珪肺症 (Acute Silicosis, Acute Silicoproteinosis)

非常に高濃度の曝露を受けた後、数週間以内

に急速にびまん性のすりガラス陰影を呈し、呼吸障害を起こす。肺胞蛋白症に類似した病態を呈する (silicoproteinosis)。バタフライ様で airbronchogram を伴う。隧道工事や屋内のサンドブラスト作業で発生する。

#### 4) 画像所見

上肺野優位のびまん性小粒状陰影 (図 1) と肺門リンパ節腫大 (土石灰化) である。リンパ節の石灰化は卵殻状石灰化 (eggshell calcification) と呼ばれる辺縁性の石灰化像を呈する (図 3-b)。卵殻状石灰化は珪肺症の 5% にみられる特徴的な所見であり、結核の中心性石灰化とは異なる。塵肺 X 線分類では、直径 1.5 mm までの小粒状影を p, 1.5 mm~3 mm を q, 3 mm~

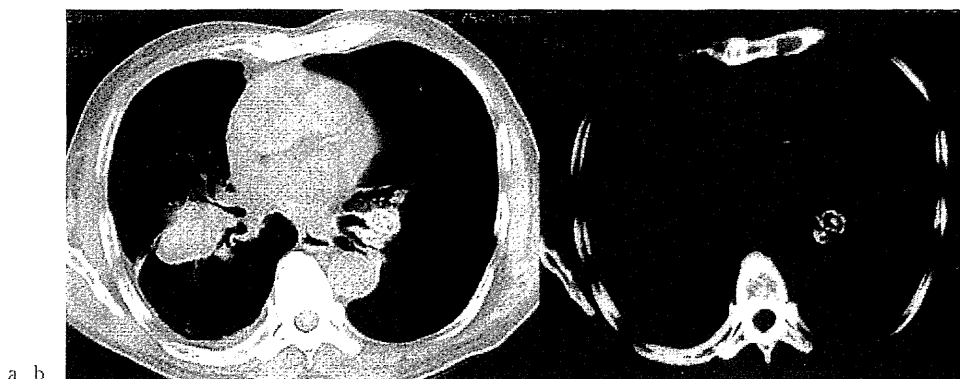


図3 珪肺にみられる進行性塊状線維化巣 (a:右肺) と卵殻状石灰化 (b:左肺門部)

10 mm を  $r$  と表現する。珪肺結節が殆どみられない場合でも、肺門リンパ節に同心円状の結節を認めることがある。

#### 5) 合併症

##### ① 結核

珪肺には肺結核の合併が多い。結核免疫に関与する  $\text{TNF-}\alpha$  の遺伝子多型が珪肺の疾患感受性に関連するとの報告があり<sup>8)</sup>、珪酸が免疫異常を起こすことが知られているが<sup>9)</sup>、両者の関係を解明したものはない。結核の合併は珪肺の程度が強くなるに伴って増加し、結核による収縮性変化と珪肺陰影が混在して認められることも多い。

##### ② Caplan 症候群 (=Rheumatoid Pneumoconiosis)

関節リウマチ (RA) を合併した塵肺症に 0.5~5 cm の多発肺結節がみられる病態を Caplan 症候群という。1953 年に RA の炭坑夫に認められることを Caplan が初めて報告している。Caplan 結節は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。塵肺陰影は軽度であることが多い。自己抗体は珪肺では抗核抗体、リウマトイド因子が 20~40% の患者に陽性となる。粉塵がアジュバントとして働くと考えられているが、RA に限らず、SLE、全身性硬化症、多発性筋炎、ANCA 関連腎炎などが珪

肺と関係することを示唆する症例がある。

##### ③ 肺癌

1997 年に IARC は石英結晶 (結晶性シリカ) の発癌性をグループ 2 A (ヒトに対する発癌性がおそらくある) からグループ 1 (ヒトに対する発癌性が認められる) に変更している。珪肺有所見労働者の肺癌発生リスクが明らかに高いことがメタ解析で示され<sup>10)</sup>、肺癌発生は 3 倍になっている<sup>11)</sup>。シリカ吸入の肺癌リスクは喫煙で増加するが、発癌リスクはアスベスト曝露より低い。一方、非結晶性二酸化珪素はグループ 3 (ヒトに対する発癌性が分類できない) に分類されている。

#### C. 石綿肺 (Asbestosis)

##### 1) 概念

石綿肺は珪酸塩であるアスベスト繊維の高濃度曝露を原因とする呼吸細気管支周囲から始まるびまん性肺線維症である。曝露を初めて受けてから 20 年以上の潜伏期間を経て発症し、緩徐に進行する<sup>12)</sup>。我が国で初めて石綿肺が認識されたのは、1937 年の助川らの大阪府のアスベスト工場従事者の健康調査においてである<sup>13)</sup>。東京オリンピック (1964 年) から大阪万博 (1970 年) に至る経済成長期には大量のアスベストが消費され、多くの労働者が曝露を受けている。角閃石石綿は 1995 年に、クリソタイル (白石綿) を含むすべてのアスベスト使用が 2006 年に禁止されている。現在、石綿肺が新たに発生する

高濃度曝露は無く、規制前の建築物の解体撤去作業に伴う曝露が殆どである。

## 2) 病 因

アスベストの高濃度曝露が病因である。アスベストは珪酸塩からなる繊維状鉱物の総称であり、角閃石石綿のクロシドライト(青石綿)・アモサイト(茶石綿)、蛇紋石石綿のクリソタイルが断熱材などに大量に利用されてきた。わが国で消費されたアスベストの殆どは輸入によるものであるが、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、三郡変成帯付近にはアスベスト鉱脈があり、かつてこれらの地域ではアスベスト鉱山が稼働していた。通産省の31カ所のアスベスト鉱山採掘跡地の調査(平成18年)では、大気中のアスベスト飛散の蓋然性は低いとの結果であった。自然環境からの曝露は、中国雲南省大姚県(Dayao)ではクロシドライト鉱脈が地表に露呈し<sup>14)</sup>、ニューカレドニアでは土壌に角閃石石綿のトレモライトが含まれ、ともに住民に中皮腫が発生している<sup>15)</sup>、これらの地域での石綿肺に関する報告はない。

## 3) 石綿肺とアスベスト累積曝露量

アスベストによる線維増殖性変化は量依存性に発生する。低濃度では線維化が起こらず、高濃度になるに従って出現する。石綿肺発生の累積曝露量は25~100 fibers/mL-yearとする報告が多いが、25 fibers/mL-yearsではGerman Mesothelioma Registerの石綿肺の42%が診断されず、偽陽性が24%になる。どのような曝露形態でも、5.0 fibers/mL×1年以上の曝露があれば石綿肺の発生には十分との報告もある<sup>16)</sup>。1997年のHelsinki Criteriaの定義では、びまん性肺線維症があり、1 cm<sup>2</sup>の組織断面に2個以上の石綿小体があるか、または、同じ研究施設での石綿肺の分析結果の範囲内にある石綿繊維数のいずれかが必要としている。

## 4) 石綿救済法(石綿による健康被害の救済に関する法律)における石綿肺の根拠

石綿救済法では、(1)石綿肺の診断書、(2)一定程度以上の肺線維化の画像所見、(3)著しい肺機能障害、(4)石綿曝露が確認できる資料、

を石綿肺の医学的根拠としている。石綿肺癌では、アスベスト曝露が原因とする医学的所見として、(1)胸膜プラークの画像所見、(2)乾燥肺1g当たりの石綿小体5,000本以上、BALF(気管支肺胞洗浄液)1mL当たりの石綿小体5本以上、乾燥肺1g当たりの石綿繊維200万本以上(長さ5μm以上)または500万本以上(長さ1μm以上)としている。

## 5) 吸入後のアスベスト繊維の動向と生体反応

生体には粉塵に対する生理的な防御機構があり、中枢気道では気道粘液にアスベスト繊維が付着し、粘液輸送とともに排除される。ここを通過し、末梢気道に達したアスベスト繊維は、呼吸細気管支・肺胞道分岐部附近に沈着し、マクロファージに貪食される。多くは防御機構で除去されるが、一部が間質に入る。アスベストを貪食したマクロファージが間質に移動した後にアポトーシスが起ると繊維が間質に残され、またアスベストで肺胞上皮細胞がアポトーシスを起し<sup>17)</sup>、繊維の一部が直接間質に入る。アスベスト繊維は臓側胸膜から胸腔に排除され、胸腔内の漿液の生理的な流れに従って、壁側胸膜のリンパ管開口部に入り、胸膜プラークが形成される。実験モデルでは吸入後7日以内に胸腔に出現することが示されている。

繊維の貪食で活性化したマクロファージは、活性酸素種、TNF-α、TGF-β、PDGFなどを産生し、終末細気管支分岐部、肺胞道分岐部周囲、呼吸細気管支壁に線維化を起こす。従って、石綿肺の初期症状に閉塞性換気障害がある<sup>18)</sup>。クロシドライトは気道上皮細胞のEGFRのリン酸化を促進し、酸化ストレスにかかわる下流のシグナルを活性化させる<sup>19)</sup>。

20μm以上の長い繊維はマクロファージによる貪食が不可能なため、肺に滞留する。マグネシウム珪酸塩であるクリソタイルは、滞留後、成分のマグネシウムが溶出し、繊維が溶解されるため肺内滞留時間は短い。カナダ産クリソタイルの半減期は11日である<sup>20)</sup>。一方、クロシドライトなどの角閃石石綿は成分が失われること

はなく、肺内滞留時間が長い。持続的な曝露では、クリソタイルは肺から早く除去されるために局所に集積することは少ないが、角閃石石綿の持続曝露では、程度に応じて肺局所に集積する。滞留時間の長いクロシドライトはクリソタイルよりも線維化を起しやすい。

## 6) 診断・病態

### ① 診断

診断はアスベスト曝露歴と画像所見で行う。石綿肺の線維化の分布は特発性肺線維症 (IPF) と同じであり、両者の違いはアスベストの存在である。VATS (Video-assisted thoracic surgery) 生検以外に十分な組織を得る方法はないが、殆どが職業性曝露で発生する状況から、VATS 生検で病理診断を行なう臨床的意義は乏しく、診断は画像所見で行われる。

### ② 病理学的進行度分類

病理学的な進行度と拡がりの分類法が The College of American Pathologists の塵肺委員会から出されている (表 2)。重症度を Grade I ~ IV に、拡がりを Grade 1 (A) ~ 3 (C) に分類し、最も軽症の Grade I は呼吸細気管支の肺胞壁、肺胞管に限局した線維化所見とし、最も重症の Grade IV には蜂窩肺や嚢状拡張を含めている。石綿肺の基本は肺の線維化であるが、初期の病理像が示すように、small airway disease としての特徴を併せ持ち<sup>21)</sup>、石綿肺の X 線カテゴリーと閉塞性障害を示す 1 秒率の低下が相関する。アスベスト曝露が明確ではない background exposure では、肺組織にアスベスト小体を認めるのは 0.1% の頻度であり、Grade I ~ IV の線維化所見と病理標本にアスベスト小体が存在すると石綿肺と診断できる。石綿肺はいろいろな程度の慢性炎症を伴うが、軽度であり、多核巨細胞を含むマクロファージの増加は IPF よりも弱い。アスベスト曝露者の石綿肺の経年的変化は緩徐である。

### ③ American Thoracic Society (ATS) 2004 年ガイドライン

ATS は 18 年ぶりに石綿肺のガイドラインを変更している<sup>22)</sup>。1986 年の設定から 18 年が経

過し、この間のアスベストに関わる環境は大きく変化している。米国でのアスベスト関連訴訟・補償問題にある程度の方向性がでた時点での official statement であり反響も大きく、反論も少なからず存在した<sup>23)</sup>。例えば、胸膜プラークは石綿肺に進展する指標になるとの新ガイドラインの記述に対しては、全く根拠のないものであり、プラークは曝露の証拠となり得ても、アスベスト関連疾患に進展しやすいことを示すものではないとの反論である、ATS もそれを受諾している<sup>23)</sup>。

旧ガイドラインとの違いは、(1) IIRCT を重視していること、(2) アスベスト曝露では職業性曝露歴・環境曝露歴に加えて、適切な潜伏期間と胸膜プラークなどの曝露指標の証明が追加されたこと、(3) 肺組織のアスベスト小体・繊維に関しては、検出の難しい現状や解析が一般的な検査ではないことを考慮し、肺組織に限定せず、BALF 中のアスベスト小体の存在も考慮し、アスベストの証明に関するトーンを弱めたこと、(4) 肺機能は診断要件ではなく、評価に用いることとしたこと、(5) 閉塞性換気障害の存在は、旧ガイドラインではその可能性を認めただのに対して、2004 年のガイドラインでは特異的な病態として強調している点である。閉塞性障害がアスベスト吸入単独で起こるとの立場であるが反論もある<sup>24)</sup>。

## 7) 画像

石綿肺の線維化は下葉末梢、胸膜直下を中心に、背側にやや強くみられる。不整形陰影と表現されるが、石綿肺と病理診断された患者の 10~18% は、胸部 X 線所見は正常である。微細網状構造から蜂窩肺までの所見がみられるが、これらは IPF と同様の所見であり、画像での鑑別は困難である。進行すると網状影は荒くなり、下野から上野に拡がり、徐々に心・横隔膜陰影が不明瞭となる (shaggy heart)。最近はこの様な症例は少なくなっている。アスベストは終末細気管支に近い肺胞道分岐部に沈着し、その周囲から線維化が始まるが、これらの集合像が、胸膜から 1 cm ほど内側の線状影として CT 画

表 2 石綿肺の病理学的進行度分類

Grade	病理所見
進行度分類	
0	細気管支に線維化所見がない
1 or I	少なくとも1つの呼吸細気管支周囲の早期の線維化巣。隣接する肺胞の線維化の有無は問わない。線維化は呼吸細気管支の肺胞壁、肺胞管に限局し、遠位の肺胞には認められない。喫煙による炎症性変化に似る。
2 or II	細葉の多くの部位の線維化巣。2つ以上の肺胞、肺胞管に線維化巣を見るが近接する細気管支には正常肺が残されている。
3 or III	細葉全体の高度の線維化巣。少なくとも隣接する細気管支の間の肺胞に線維化巣があり、一部は虚脱している。
4 or IV	蜂窩肺や肺実質に dilated space が見られる。
拡がり分類	
A or 1	極めて少ない細気管支に病変を見るが、殆どが正常である。
B or 2	A の範囲を越えるが、細気管支の半数に及ばない。
C or 3	過半数以上の細気管支に病変を認める

Report of the Pneumoconiosis Committee of the College of American Pathologists

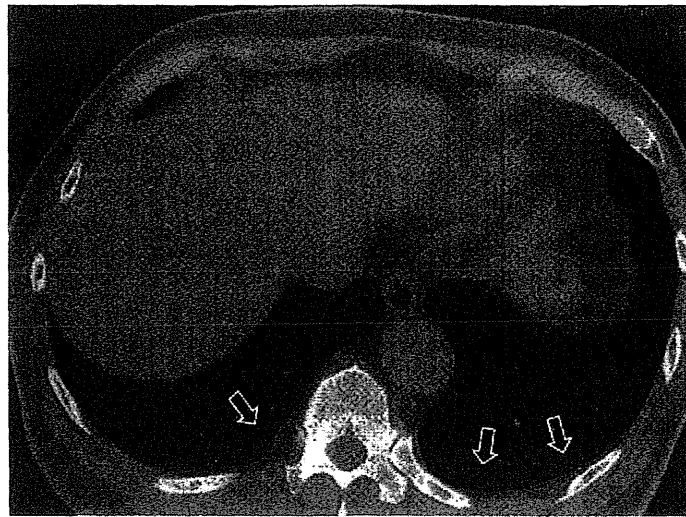


図 4 胸膜下曲線陰影 (subpleural curvilinear line : 矢印)

像で認められる (胸膜下曲線陰影 : subpleural curvilinear line, 図 4)。線状影に接して牽引性拡張所見や蜂窩肺を認めることもある。

胸膜直下の線維化巣は近傍の胸膜に線維化を起こすため、胸膜に線維性変化がみられた場合の石綿肺の診断は、小葉中心性の線状・粒状影、胸膜下曲線陰影が参考になる。縦隔リンパ節腫大もしばしば認められ、1 cm 以上も稀ではな

い。

#### 文 献

- 1) Stettler LE, Platek SF, Riley RD et al : Lung particulate burdens of subjects from the Cincinnati, Ohio urban area. Scanning Microsc 5 : 85-92, 1991.
- 2) Sjögren B, Gustavsson A, Hedstrom : Mortality in

- two cohorts of welders exposed to high- and low-levels of hexavalent chromium. *Scand J Work Environ Health* **13** : 247-255, 1987.
- 3) 't Mannetje A, Brennan P, Zaridze D et al : Welding and lung cancer in Central and Eastern Europe and the United Kingdom. *Am J Epidemiol* **175**(7) : 706-714, 2012.
  - 4) Sørensen AR, Thulstrup AM, Hansen J et al : Risk of lung cancer according to mild steel and stainless steel welding. *Scand J Work Environ Health* **33**(5) : 379-386, 2007.
  - 5) Martin TR, Wehner AP, Butler J : Evaluation of physical health effects due to volcanic hazards : the use of experimental systems to estimate the pulmonary toxicity of volcanic ash. *Am J Public Health* **76**(3 Suppl) : 59-65, 1986.
  - 6) Ichinose T, Yoshida S, Sadakane K et al : Effects of Asian sand dust, Arizona sand dust, amorphous silica and aluminum oxide on allergic inflammation in the murine lung. *Inhal Toxicol* **20** (7) : 685-694, 2008.
  - 7) Nagelschmidt G : The Relation Between Lung Dust and Lung Pathology in Pneumoconiosis. *Br J Ind Med* **17**(4) : 247-259, 1960.
  - 8) Wang YW, Lan JY, Yang LY et al : TNF- $\alpha$  and IL-1RA polymorphisms and silicosis susceptibility in Chinese workers exposed to silica particles : a case-control study. *Biomed Environ Sci* **25**(5) : 517-525, 2012.
  - 9) Otsuki T, Hayashi H, Nishimura Y et al : Dysregulation of autoimmunity caused by silica exposure and alteration of Fas-mediated apoptosis in T lymphocytes derived from silicosis patients. *Int J Immunopathol Pharmacol* **24** (1 Suppl) : 11S-16S, 2011.
  - 10) Erren TC, Morfeld P, Glende CB et al : Meta-analyses of published epidemiological studies, 1979-2006, point to open causal questions in silica-silicosis-lung cancer research. *Med Lav* **102**(4) : 321-335, 2011.
  - 11) Infante-Rivard C, Armstrong B, Petitclerc M et al : Lung cancer mortality and silicosis in Quebec. *Lancet* **334** : 1504-1507, 1989.
  - 12) Roggli VL, Gibbs AR, Attanoos R et al : Pathology of asbestosis-An update of the diagnostic criteria : Report of the asbestosis committee of the College of American Pathologists and Pulmonary Pathology Society. *Arch Pathol Lab Med* **134**(3) : 462-480, 2010.
  - 13) 助川 浩, 大塚 協, 山内玄夫 他 : アスベスト工場に於ける石綿肺の発生状況に関する調査研究. *保険医事衛生* **3** : 7-19, 1940.
  - 14) Luo S, Liu X, Mu S et al : Asbestos related diseases from environmental exposure to crocidolite in Da-yao, China. I. Review of exposure and epidemiological data. *Occup Environ Med* **60** : 35-41, 2003.
  - 15) Luce D, Billon-Galland MA, Bugel I et al : Assessment of environmental and domestic exposure to tremolite in New Caledonia. *Arch Environ Health* **59**(2) : 91-100, 2004.
  - 16) Burdorf A, Swuste P : An expert system for the evaluation of historical asbestos exposure as diagnostic criterion in asbestos-related diseases. *Ann Occup Hyg* **43**(1) : 57-66, 1999.
  - 17) Liu G, Beri R, Mueller A, Kamp DW : Molecular mechanisms of asbestos-induced lung epithelial cell apoptosis. *Chem Biol Interact* **188** (2) : 309-318, 2010.
  - 18) Jodoin G, Gibbs GW, Macklem PT et al : Early effects of asbestos exposure on lung function. *Am Rev Respir Dis* **104** : 525-535, 1971.
  - 19) Wang X, Samet JM, Ghio AJ : Asbestos-induced activation of cell signaling pathways in human bronchial epithelial cells. *Exp Lung Res* **32** (6) : 229-243, 2006.
  - 20) Bernstein DM, Rogers R, Smith P : The biopersistence of Canadian chrysotile asbestos following inhalation. *Inhal Toxicol* **15**(13) : 1247-1274, 2003.
  - 21) Wright JL, Churg A : Morphology of small airways disease induced by asbestos exposure. *Hum Pathol* **15** : 68-74, 1984.
  - 22) American Thoracic Society : Diagnosis and initial management of nonmalignant diseases related to asbestos. *Am J Respir Crit Care Med* **170** : 691-715, 2004.
  - 23) Smith DD : Diagnosis and initial management of nonmalignant diseases related to asbestos. *Am J Respir Crit Care Med* **171** : 665-666, 2005.
  - 24) Weill D, Weill H : Diagnosis and initial management of nonmalignant diseases related to asbestos. *Am J Respir Crit Care Med* **171** (5) : 527-528, 2005 ; author reply 528-530, 2005.

\* \* \*

胸膜の疾患

悪性胸膜中皮腫

*Malignant pleural mesothelioma*

**Key point**

- 悪性胸膜中皮腫は胸腔内面を1層に覆う壁側胸膜の中皮細胞に初発する難治性腫瘍であり、急増する傾向がある。
- 中皮腫とアスベスト曝露の関係は明らかであるが、BAP1 遺伝子の生殖細胞変異が中皮腫多発家系で示され、中皮腫の発生に関与する可能性が示されている。
- 外科治療法には、胸膜・肺・横隔膜・心膜を一塊として切除する拡大術式の胸膜肺全摘術と患側肺を温存させる縮小術式の胸膜切除・肺剥皮術がある。
- 複雑な形状の腫瘍に適している強度変調放射線治療が集学的治療に用いられている。

悪性胸膜中皮腫(malignant pleural mesothelioma : MPM)は、壁側胸膜の中皮細胞に初発するきわめて予後不良の腫瘍であるが、単に胸膜中皮腫ということもある。中皮腫は胸膜(85.5%)以外に、腹膜(13.2%)、心膜(0.8%)、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(0.5%)に発生する。かつてはまれな腫瘍であったが、現在は中皮腫発生のピークをすぎたアメリカとスウェーデンを除く先進諸国に急増傾向がみられる。日本では、ICD-10が導入された1995年(500人)から2.4倍に増え、2011年の中皮腫死亡数は1,258人(男/女=1,007/251)である。

中皮腫の発生と石綿(アスベスト)曝露の関係は明らかであり、きわめて低濃度の曝露でも発生がみられる。一方、高濃度の曝露を受けた群での発生が10~20%であり、80%近くには発生がみられないことや、中皮腫の多発家系があることより、アスベストに対する感受性を規定する遺伝的素因の存在が考えられている。最近、BRCA-1 associated protein-1(BAP1)遺伝子に変異があると中皮腫の発症リスクが高まる<sup>1)</sup>ことが示されている<sup>1)</sup>。

本稿では、MPMの最近のトピックスを含めて概説

中野孝司<sup>1</sup>, 栗林康造<sup>2</sup>/兵庫医科大学内科学呼吸器RCU科,  
朝日大学村上記念病院呼吸器内科<sup>2</sup>  
Takashi NAKANO and Kozo KURIBAYASHI

する。

胸膜中皮細胞・胸腔とアスベスト繊維

胸膜中皮細胞は壁側と臓側胸膜の腔側を1層に覆っている。壁側胸膜は胸腔内面を覆い、肺門部で反転して肺を包む臓側胸膜となり、中皮細胞のみで囲まれた胸腔を形成している。健常時には腔にわずかな漿液があり、中皮細胞の腔側によく発達した微絨毛(microvilli)がある。中皮細胞は腫瘍化した後も微絨毛の形態を保持するので、MPMと他癌種の鑑別に微絨毛が用いられることがある。胸腔は陰圧の閉鎖腔であるが、壁側胸膜に存在するリンパ管開口(Stomata)を介して胸膜下のリンパ管と交通している。アスベスト吸入後、何らかの機序でアスベスト繊維が気道から胸腔に入るが、胸腔内の生理的なliquidの流れに従ってリンパ管開口に集まり、中皮下層に入る。胸膜下のマクロファージはこれらのアスベスト繊維を貪食し、PDGF(platelet-derived growth factor)などのサイトカインを産生し、その影響を受けて中皮下層のマトリックス産生が過剰となり胸膜プラークが形成される。したがって、アスベスト曝露の典型所見である胸膜プラークは、正常な単層の中皮細胞に覆われていて、癒着は存在しない。MPMの初発部位も同じ壁側胸膜の中皮

サイド  
メモ

異型中皮細胞過形成 (atypical mesothelial hyperplasia)

胸膜中皮細胞は健常時には胸膜の腔側を単層に覆っているが、胸腔内炎症や外傷などで傷害されて中皮層から脱落すると、創辺縁の中皮細胞は活発に増殖をはじめ、一部は細胞-細胞間結合が外れて胸腔に遊離し、異型性を示す浮遊細胞となる。増殖した中皮細胞は創中心部に向けて遊走し、また、浮遊中皮細胞は創面に着床する。このような反応性の中皮細胞増殖は、早期の悪性胸膜中皮腫にみられる腫瘍細胞の増殖と非常に似た病理所見を示す。浸潤はもっとも確実な悪性所見であり、EMA, p53, p16, GLUT-1も役に立つとされるが、両者の鑑別は容易ではない。Churgらは“atypical mesothelial hyperplasia”と診断された67例の3年生存率が60%であったのに対して、中皮腫と診断された症例では15%であったことを示し、中皮腫にあう所見がみられた場合にはたしかに予後は悪いが、どちらとも判断できない場合は“atypical mesothelial hyperplasia”とし、臨床医が悪性のプロセスがあると信じている場合には再生検すべきであるとしている<sup>11)</sup>。

細胞であるが、なぜ壁側胸膜に初発するのは明らかではない。

### アスベスト繊維の発癌性(催中皮腫性)

アスベストはケイ酸塩からなる繊維性鉱物の総称であり、角閃石石綿のクロシドライト(青石綿)・アモサイト(茶石綿)、蛇紋石石綿のクリソタイル(白石綿)がおもに使われてきた。アスベスト曝露の後、約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(「サイドメモ」参照)の時期を経て、多段階の発癌プロセスを経るかは不明である。アスベスト繊維の発癌性は、①アスベストの種類、②繊維サイズ(長さ・径)、③曝露濃度・曝露期間、④吸入後の肺内滞留時間、で規定される。クロシドライト  $[\text{Na}_2(\text{Fe}^{3+})_2(\text{Fe}^{2+})_3\text{Si}_8\text{O}_{22}(\text{OH})_2]$  とアモサイト  $[(\text{Mg}<\text{Fe}^{2+})_7\text{Si}_8\text{O}_{22}(\text{OH})_2]$  は中皮細胞を高率に癌化させる。一方、クリソタイル  $[\text{Mg}_6\text{Si}_4\text{O}_{10}(\text{OH})_3]$  の発癌性は弱い。その危険性比率は500:100:1である。前二者の鉄含量は多く、繊維表面の荷電影響による活性酸素種(ROS)・活性窒素種の産生により中皮細胞が傷害される。鉄を含まないクリソタイルでも催中皮腫性に酸化ストレスが関与している<sup>2)</sup>。これらに対して、チオレドキシン、還元グルタチオンなどの抗酸化機構が作用するが、正常中皮細胞にはチオレドキシン mRNA やチオレドキシン還元酵素 mRNA の発現はないが、MPM では高発現し、血清チオレドキシンのレベルは有意に上昇している<sup>3)</sup>。

直径 0.25  $\mu\text{m}$  以下、長さ 8  $\mu\text{m}$  以上の細くて長いアスベスト繊維には強い発癌性がある。この形状の繊維はアスベストでなくても発癌性を示す。カーボンナノチューブ(CNT)はアスベスト繊維と同様に、スペクトル比が非常に大きく、ラットに中皮腫を発生させることが示されている。飛散性があり、実験的に経気道投与すると胸膜に到達する。2009年にヒトに胸水貯留を起こすことがはじめて報告されたが、ヒトに胸膜発癌を起こすかは不明である。しかし、中皮細胞にCNTを曝露させると、ROSの産生、DNAの傷害、NF- $\kappa$ 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起こることが確認されている<sup>4)</sup>。

吸入後、肺に沈着したアスベスト繊維が肺内にとどまる時間(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繊維ほど、発癌性が強い。

### 中皮腫の遺伝的素因とBAP1遺伝子変異

中皮腫が多発する家系が知られている。トルコのカップドキアには村民の44%が中皮腫で死亡する中皮腫多発地域がある<sup>5)</sup>。この地域は凝灰岩に覆われ、そのなかにIARCのグループIに分類される繊維状ゼオライトのエリオナイトが含まれている。エリオナイトは実験動物にアスベスト以上に催中皮腫性を示し、建築資材にも使われ、中皮腫の発生率はきわめて高い<sup>5)</sup>。ところがこの地域の調査で、中皮腫が集中して発生している家系とそうではない家系が明らかになり、中皮腫の遺伝的素因が注目されるようになった。

Testaらは、エリオナイトや職業性アスベスト曝露との関係がない中皮腫が多発する米国の2家系に、BAP1遺伝子の生殖細胞変異(germ-line BAP1 mutation)がみられることを示し、また、これらにはぶどう膜黒色腫が発生しやすいことを報告している<sup>1)</sup>。BAP1は肺癌や乳癌細胞などでの変異が知られている癌抑制遺伝子であり、体細胞遺伝子変異についてはBottらはMPMの23%に、また邦人ではとくに上皮型MPMにBAP1遺伝子変異が多くみられることが示されている<sup>6)</sup>。中皮腫の発生にBAP1遺伝子がどのように関与しているのか、より多くの症例での解析を進めるとともに、中皮腫の原因遺伝子の確認を急ぐ必要がある。

### 病理診断——組織亜型

MPMには上皮型(60%)、肉腫型(10%)、および両者の混在する二相型(30%)の組織亜型がある。組織亜型は重要な予後因子であり、肉腫型はあらゆる治療に抵抗し、予後が非常に悪く、早期例であっても外科治療の適応から除外することが多い。一方、3年以上生存しているMPMのほとんどは上皮型であり、集学的治療の適応となる。特殊亜型の線維形成型中皮腫は良性の線維性胸膜炎と組織像が類似し、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”が診断に役立つ。中皮腫の病理診断は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もとに判断する。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。

アスベスト関連胸膜疾患の増加と胸腔鏡検査の普及につれて、きわめて早期のMPM(*in-situ mesothelioma*)と考えられる症例が増えてきている。反応性中皮細胞増生と*in-situ-mesothelioma*の鑑別はしばしば困難であり、前者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あり、免疫染色で



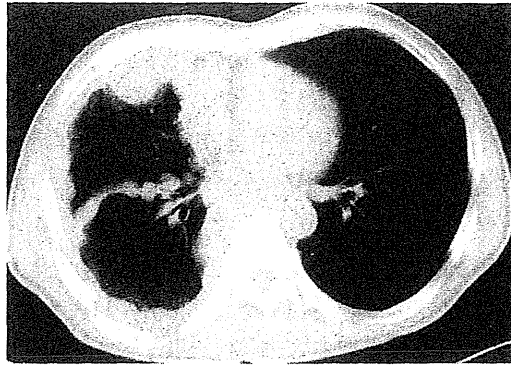


図 1 悪性胸膜中皮腫のCT画像(T2)  
葉間胸膜を含む全周性の胸膜肥厚がみられる。

は p53(45%), EMA(80%), GUT-1(90%)の陽性所見を示す。一方、これらの反応性中皮細胞増生は通常、陰性である。

### 血清補助診断

MPMの腫瘍組織のCEA免疫染色は陰性である。これは血清にも反映され、CEAに増加がみられない。増加があれば癌腫の可能性が高くなる。CYFRA21-1、TPAは肺腺癌でも増加するので特異性に欠ける。Soluble mesothelin related protein(SMRP)はMPMの陽性率が高く、特異性も高い。Megakaryocyte potentiating factor(MPF)は、SMRPと同じ前駆体が酵素分解を受けた可溶性断片である。両者を比較した Hollevoetらは、両者の強い相関( $r=0.88$ ,  $p<0.001$ )を確認し、体外診断能は同等としている。

### 発育経過と臨床症状

MPMは壁側胸膜の顆粒状腫瘍で初発する。もっとも早期には、腫瘍は壁側胸膜に局限し(T1a)、無症候性胸水が貯留する。つぎに、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尽くすように発育し(T2)、MPM特有の画像を呈するようになる(図1)。同時に横隔膜筋層浸潤(T2)がはじまり、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)は高頻度に起こるため、もっと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る。

### 外科治療——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)を得ることである。壁側胸膜に初発するため切除マージンが取れず、術後の局所

再発はきわめて高率であり、化学療法と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。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は可及的に腫瘍を切除するdebulking P/Dから、MCR達成のためP/Dに横隔膜切除±心膜切除を合わせて行うextended P/Dまでさまざまである。

侵襲的な拡大術式であるEPPが不適、または患者が希望しないような場合に、縮小術式であるP/Dを選択することがある。MCR達成率はEPPのほうが高いが、両術式の後方視的検討では、予想外にP/Dの成績がEPPより良好である<sup>7)</sup>。無作為化比較試験ではないが、集学的治療法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<sup>8)</sup>。

P/Dは早期MPM(T1N0M0)に適応があり、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を選択すべきとの意見もある。T2以上に腫瘍が発育するとP/DでのMCRが不可能になり、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 vs. EPPの比較試験がないので、あくまでも専門医の意見である。現在まで、EPPの有効性を証明したものはなく、EPP vs. 化学療法単独の無作為化比較試験をめぐって行われたMARS Study<sup>9)</sup>が唯一それに答えるものであった。しかし、MARS Study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ものの、生物統計上の難点があり、外科治療の方向性を示すことはできなかった。

### 放射線治療

放射線治療(RT)は集学的治療の一環としてEPP後に実施される。局所再発の制御に術後RTは重要であ

るが、EPP後の通常の3D照射法(conventional 50~54 Gy/25~30 fractions)による局所再発率は0~10%との報告がある一方で、80%以上に再発がみられたとの報告もある。術後RTに関しては、術前化学療法(CDDP+PEM)に続くEPP±術後RTの第Ⅱ相無作為化比較試験が欧州で進行中である。

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は導入当初には致命的な合併症が報告されたが、MPMへの応用に期待がもたれている。欧州の2010年のガイドラインでは、肺を温存した状態での根治的RTは禁忌であったが、Memorial Sloan KetteringのRosenzweigらは、P/D後の20症例を含む36例にIMRTを実施し、急性肺毒性での死亡が1例にみられたものの、患側肺を温存した状態でも根治的RTが可能であることを報告している<sup>10)</sup>。しかし、現段階では肺を温存した状態でのRTは通常行うべきではない。

胸腔穿刺路の腫瘍播種に対する予防照射は有効であることが無作為化試験で示されたが、その後、否定する比較試験がある。また、疼痛に対する緩和照射は有効である。

## 化学療法

シスプラチン(CDDP)とペメトレキセド(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が標準的初回化学療法に位置づけされている。PEM上市前のMPMのキードラッグであったゲムシタピン(GEM)とPEMとの併用が検討されたが、CDDP+PEMを凌駕するものではなかった。無作為化比較試験ではないが、カルボプラチン(CBDCA)+PEMとCDDP+PEMの比較ではほぼ同等の成績が得られ、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+ドキソルビシンが、単剤ではCDDPがもっともactiveであった。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。

PEM既治療のMPMに対するGEM+VNRは、奏効率10%、MSTは10.9カ月であり、GEM+オキサリプラチンはそれぞれ6.9%、6.1カ月である。MPMは血清・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、CDDP+GEM±ベ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。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、かんば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、胸膜中皮腫に対する分子標的治療では画期的な成果がまだ得られていない。

## 文献

- 1) Testa, J. R. et al.: *Nat. Genet.*, **43**: 1022-1025, 2011.
- 2) Jiang, L. et al.: *J. Pathol.*, **228**: 366-377, 2012.
- 3) Maeda, R. et al.: *Antioxid. Redox Signal.*, **15**: 685-689, 2011.
- 4) Pacurari, M. et al.: *Environ. Health Perspect.*, **116**: 1211-1217, 2008.
- 5) Baris, Y. I. et al.: *J. Natl. Cancer Inst.*, **98**: 414-417, 2006.
- 6) Yoshikawa, A. et al.: *Cancer Sci.*, **103**: 868-874, 2012.
- 7) Flores, R. M. et al.: *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, **135**: 620-626, 2008.
- 8) Lang-Lazdunski, L. et al.: *J. Thorac. Oncol.*, **7**: 737-743, 2012.
- 9) Treasure, T. et al.: *Lancet Oncol.*, **12**: 763-772, 2011.
- 10) Rosenzweig, K. E. et al.: *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, **83**: 1278-1283, 2012.
- 11) Churg, A. et al.: *Arch. Pathol. Lab. Med.*, **136**: 1217, 2012.

\* \* \*



## 解説

# 中皮腫の診断と治療\*

中野孝司\*\* 田端千春\*\* 栗林康造\*\*\*

**Key Words** : mesothelioma, extrapleural pneumonectomy, pleurectomy/decortication, BAP1, asbestos

### はじめに

中皮腫(mesothelioma)は中皮細胞に発生する予後不良の悪性腫瘍であり, 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<sup>1)</sup>. 胸膜発生が最も多く悪性胸膜中皮腫(malignant pleural mesothelioma; MPM)または単に胸膜中皮腫と呼ばれる. かつて稀な腫瘍であったが, ICD-10が導入された1995年(500人)から2.4倍に増え, 2011年の中皮腫死亡数は1,258人(男/女=1,007/251)である. 男子での増加が際立っているが, これは石綿(アスベスト)曝露を受ける機会が男子に多いことが原因である. 中皮腫の発生とアスベスト曝露との関係は明らかであり, ほとんどの先進諸国では, かつての大量のアスベスト消費の影響で急増傾向がみられる. 一方, アスベスト消費を急速に減少させてから50年近くが経過した米国やスウェーデンでは, 中皮腫の発生はピークを過ぎ, 減少する傾向にある.

本稿ではMPMの診断と治療を中心に発生機序を含めて概説する.

### 胸膜中皮細胞と胸腔

MPMは壁側の胸膜中皮細胞が腫瘍化したものである. 壁側胸膜は胸腔内面を覆い, 肺門部で

反転して肺を包む臓側胸膜となり, 中皮細胞のみで囲まれた胸腔を形成している. 胸膜中皮細胞は両胸膜の腔側を単層に覆っている. 健常時には腔にわずかな漿液があり, 中皮細胞の腔側にはよく発達した微絨毛(microvilli)がある. 中皮細胞は腫瘍化の後も微絨毛の形態を保持するので, MPMと他癌種の鑑別に微絨毛を用いることが可能である. 形態学では電顕が必要であるが, 免疫染色ではHBME-1染色が中皮腫のmicrovilliを認識し, 中皮腫の病理診断に用いられている<sup>2)</sup>.

胸腔は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. アスベスト繊維が胸腔に入ると, 胸腔内の生理的なliquidの流れに従ってリンパ管開口から中皮下層に入り, 胸膜下のマクロファージの貪食を受ける. その影響を受けて中皮下層のPDGF(platelet-derived growth factor)などのレベルが高くなり, マトリックス産生が盛んになりプラークが形成される. したがって, 胸膜プラークは正常中皮細胞に覆われ, 胸膜癒着は存在しない. MPMの初発部位も同じ壁側胸膜の中皮細胞であるが, なぜ壁側胸膜に初発するのかが明らかではない.

\* Mesothelioma—diagnosis and treatment.

\*\* Takashi NAKANO, M.D. & Chiharu TABATA, M.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 Diseases, Department of Internal Medicine, Hyogo College of Medicine, Nishinomiya, Hyogo 663-8501, JAPAN

\*\*\* Kozou KURIBAYASHI, M.D.: 朝日大学村上記念病院内科

## 中皮腫の発生機序 —アスベスト繊維の催中皮腫性と 遺伝的素因—

アスベストは珪酸塩からなる繊維性鉱物の総称であり、主に角閃石石綿のクロシドライト(青石綿)・アモサイト(茶石綿)、蛇紋石石綿のクリソタイル(白石綿)が断熱材などに多く使われてきた。アスベストの曝露を受けた後、約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。アスベスト曝露で最も早く出現する病態は“良性石綿胸水”であり、曝露後10年以内から出現し、10～19年後の間で最も多く認められ、20年以降には減少し、40年以上経過すると発生がみられなくなる<sup>3)</sup>。その頻度は高濃度曝露群で7%、低濃度では0.2%である<sup>3)</sup>。きわめて早期のMPMとatypical mesothelial hyperplasiaは非常に類似した形態を示し、鑑別が難しいが、アスベスト曝露後、正常胸膜から良性胸膜炎の時期を経て、最終的に中皮腫に至る多段階の発癌プロセスをたどるかどうかが、今のところエビデンスは得られていない。

アスベスト繊維の発癌性は、①アスベストの種類、②繊維サイズ(長さ・径)、③曝露濃度・期間、④吸入後の肺内滞留時間、で規定される。角閃石石綿のクロシドライト[ $\text{Na}_2(\text{Fe}^{3+})_2(\text{Fe}^{2+})_3\text{Si}_8\text{O}_{22}(\text{OH})_2$ ]とアモサイト[ $(\text{Mg} < \text{Fe}^{2+})_7\text{Si}_8\text{O}_{22}(\text{OH})_2$ ]は中皮細胞を高率に癌化させる。一方、蛇紋石石綿のクリソタイル[ $\text{Mg}_6\text{Si}_4\text{O}_{10}(\text{OH})_3$ ]の発癌性は弱い。その催中皮腫性比率は500:100:1である。前二者の鉄含量は多く、繊維表面の荷電影響による活性酸素種(ROS)・活性窒素種の産生により中皮細胞が傷害を受ける。クリソタイルは鉄を含まないマグネシウム珪酸塩であるが、催中皮腫性に酸化ストレスが関与していることが示されている<sup>4)</sup>。これらに対して、チオレドキシン、還元グルタチオンなどの抗酸化機構が作用するが、正常中皮細胞にはチオレドキシンmRNAやチオレドキシン還元酵素mRNAの発現はないが、MPMでは高発現がみられ、血清チオレドキシンのレベルは有意に上昇している<sup>5)</sup>。

吸入される繊維の形状も重要な要因である。直径0.25 $\mu\text{m}$ 以下、長さ8 $\mu\text{m}$ 以上の細くて長い繊

維は強い発癌性がある。この形状の繊維はアスベストでなくても発癌性を示す。カーボンナノチューブ(CNT)はアスベスト繊維と同様に、スペクト比が非常に大きく、飛散性があり、ラットに中皮腫を発生させることが示されている。アスベスト繊維と同様に、マクロファージのCNTの貪食形態は“frustrated phagocytosis”であり、多くのサイトカインが遊離され<sup>6)</sup>、中皮細胞にCNTを曝露させると、ROSの産生、DNAの傷害、NF- $\kappa$ Bの活性化など、アスベスト繊維と同じ事象が起こることが確認されている<sup>7)</sup>。

アスベスト吸入後、排除されずに肺に残ったアスベスト繊維が肺内に留まる時間を肺内滞留時間と呼んでいるが、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<sup>8)</sup>、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。滞留時間の長いアスベスト繊維ほど、発癌性が強い。

一方、中皮腫の遺伝的素因の研究が、中皮腫多発家系でのBRCA-1 associated protein-1 (BAP1) 遺伝子のgerm-line mutation (生殖細胞変異)の発見<sup>8)</sup>に端を発し、積極的に進められている。BAP1は肺癌や乳癌細胞などでの変異が知られている癌抑制遺伝子であるが、BAP1体細胞遺伝子変異は23%のMPMにみられ<sup>9)</sup>、邦人では特に上皮型MPMに多くみられることが明らかにされている<sup>10)</sup>。中皮腫ではCDKN2A/ARF遺伝子座のホモザイガス欠失が多くの症例で認められ、またNF2 (neurofibromatosis type 2) 遺伝子も高頻度(40～50%)に変異している<sup>11)</sup>。神経線維腫症II型は聴神経鞘腫や髄膜腫など脳神経系腫瘍を発症する遺伝性疾患であるが、NF2家系に中皮腫が発生したという報告はない。しかし、BAP1遺伝子変異に関しては、中皮腫、悪性黒色腫を含む多発癌が起こる“BAP1 Cancer Syndrome”の概念が提唱されている。中皮腫の発生にBAP1遺伝子がどのように関与しているのか、まだ明らかではない。

## 病理診断

### 1. 病理組織型と予後

MPMは上皮型(60%)、肉腫型(10%)、および両者の混在する二相型(30%) (図1-A)の病理組織型がある。組織型は最も重要な予後因子であ

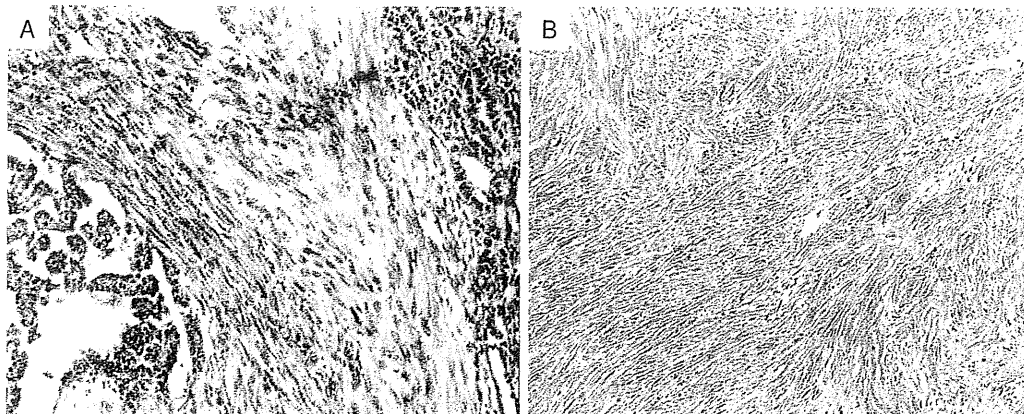


図1 悪性胸膜中皮腫の病理組織像(HE染色)

A: 二相型中皮腫の典型像, B: 線維形成型中皮腫 (desmoplastic mesothelioma) の病理像.

表1 中皮腫の各病理組織型にみられる増殖パターン

上皮型	tubulopapillary, micropapillary, trabecular, acinar, adenomatoid, solid, clear cell, deciduoid, adenoid cystic, signet ring cell, small cell, rhabdoid, pleomorphic
肉腫型	conventional, spindle cell, desmoplastic heterologous differentiation (osteosarcomatous, chondrosarcomatous, etc) lymphohistiocytoid(上皮型に分類してもよい)
二相型	

中皮腫の病理組織型は最も重要な予後因子であり, 病理診断時に組織型の記載は必要である.  
(文献<sup>12)</sup>より引用改変)

り, 病理診断時に組織型を決める必要がある(表1). 肉腫型はあらゆる治療に抵抗し, 予後は3亜型の中で最も悪い. 一方, 上皮型は治療に反応し, 3年以上生存しているMPMのほとんどは上皮型である. 肉腫型中皮腫に対するリスクを伴う治療を疑問視する意見もあり, 侵襲的な外科治療を含む集学的治療の適応はないとの意見もある.

肉腫型の特殊亜型である線維形成型中皮腫(desmoplastic mesothelioma)(図1-B)は良性の線維性胸膜炎と組織像が類似し, 鑑別がしばしば問題となるが, わずかな壊死像や限局的な肉腫巣“sarcomatoid foci”が診断に役立つ. 中皮腫の病理診断にはHE像と中皮腫陽性マーカーと中皮腫陰性マーカーの染色性を基に判断する. 前者にはcalretinin, cytokeratin 5/6, WT-1, D2-40(podoplanin), 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(=反応性中皮過形成)と中皮腫細胞増殖の鑑別—良性・悪性の鑑別—

アスベスト関連胸膜疾患の増加と胸腔鏡検査の普及につれて, きわめて早期のMPM(mesothelioma *in-situ*)と考えられる症例が増えてきている. 反応性中皮細胞増生とmesothelioma *in-situ*の鑑別はしばしば困難であり, 早期MPMを疑わせる症例が発見されても, 良悪の判定が難しいために根治的治療に踏み込めないことが多い. 前者の中皮細胞には異型性がみられるため, atypical mesothelial hyperplasia(異型性中皮過形成)とも表現される. 原因は感染, 膠原病, 肺梗塞, 薬剤, 気胸, 胸膜直下の肺癌, 手術, 外傷, 非特異的炎症反応などである. 前者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あり, 免疫染色ではp53(45%), EMA(80%), GUT-1(90%)の陽性所見を示す. 一方, 反応性中皮細胞増生は通常これらは陰性である. IMIG(International Mesothelioma Inter-

表2 反応性中皮細胞増生と中皮細胞増殖の鑑別

反応性中皮細胞増生(良性)	中皮腫細胞増殖(悪性)
間質浸潤がない	間質浸潤が明確
細胞密度は胸腔側が高く、深部側の間質にはみられない	細胞密度が高く、間質で囲まれた細胞集簇がみられる
単純な単層の細胞からなる乳頭構造や疎に結合する細胞シートがみられる	乳頭形成は複雑で重層化している間質で囲まれた細胞塊がみられる
壊死は稀	壊死はときどきみられる
炎症所見はよくみられる	炎症所見は乏しい
単調な増生	圧迫性結節、不規則な増殖
免疫組織染色	免疫組織染色
EMA: 通常陰性(陽性率20%)	EMA: 通常陽性(陽性率80%)
p53: 陰性(陽性率0%)	p53: 陽性(陽性率45%)
Desmin: 通常陽性(陽性率80%)	Desmin: 通常陰性(陽性率10%)
GLUT-1: 陰性(陽性率0%)	GLUT-1: 通常陽性(陽性率89%)

est Group)は2012年に中皮腫病理診断のガイドライン(2009年)の改定を行っている<sup>12)</sup>。表2に両者の鑑別点を示す。FISH法でのp16遺伝子の欠失は良性の中皮細胞増生にはなく、欠失があれば悪性と判断されるが、免疫染色法でのp16遺伝子欠失の証明はFISH法の代わりに用いるべきではないとしている<sup>12)</sup>。

#### 血清補助診断— 中皮腫血清陰性マーカーと 中皮腫血清陽性マーカー

CEAは中皮腫陰性マーカーであり、5%以下のMPMに部分的に染色されることもあるが、MPMのCEA免疫組織染色は陰性である。一方、MPMとの鑑別が問題となる肺腺癌は80~100%が染色され、IMIG2012病理診断ガイドライン<sup>12)</sup>でのCEAの位置づけは高い。つまり、CEAの陽性所見は中皮腫を排除する面で価値がある<sup>13)</sup>。これは血清にも反映され、中皮腫にCEA値の増加はみられない。つまり、CEAは中皮腫血清陰性マーカーでもあり、増加があれば腺癌の可能性が高くなる。Cytokeratinは中皮腫陽性マーカーであり、cytokeratin中間径フィラメントの19 fragmentである。CYFRA21-1はMPMで増加するが、肺癌でも40%に増加があるため特異性に欠ける。TPAも同様である。可溶性メソテリン関連ペプチド(soluble mesothelin related protein; SMRP)はMPMの感度・特異度が高い。LuoらのSMRP関連論文のメタアナリシスでは、感度0.64(95% CI:

0.61~0.68)、特異度0.89(0.88~0.90)、DOC(diagnostic odds ratio)19.35(10.95~34.17)である<sup>14)</sup>。Megakaryocyte potentiating factor(MPF)は、SMRPと同じ前駆体が酵素分解を受けた可溶性断片である。両者を比較したHollevoetらは、両者の強い相関( $r=0.88, P<0.001$ )を確認し、体外診断能は同等としている<sup>15)</sup>。

#### 腫瘍随伴症候群—血小板増多、 急性期炎症蛋白(CRPなど)の増加—

多くの中皮腫細胞はinterleukin-6を産生し<sup>16)</sup>、血小板増多症やCRPなどの急性期炎症蛋白の増加をひき起こす<sup>17)</sup>。

#### 発育経過・臨床症状と診断的アプローチ

##### 1. 発育経過と臨床症状

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局限し(IMIG分類T1a, 図2-A)、臓側胸膜に腫瘍は認められない。次に、臓側胸膜に播種巣が形成される(T1b, 図2-B)。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(T2)、MPM特有の画像を呈するようになる(図3)。同時に横隔膜筋層浸潤(T2)が始まり、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)は高頻度に起こるため、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

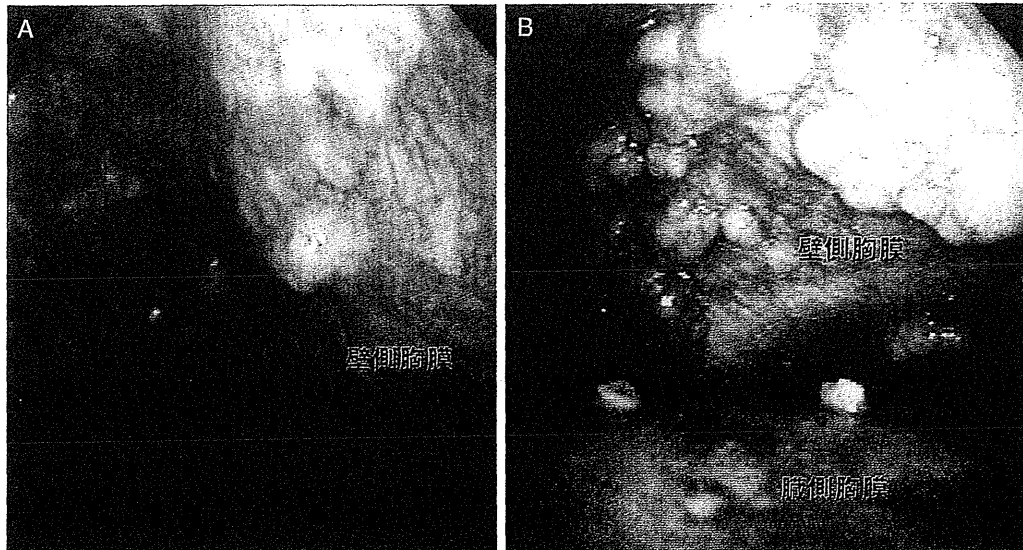


図2 悪性胸膜中皮腫の胸腔鏡所見

A：最も早期の胸腔鏡所見．壁側胸膜に顆粒状の腫瘍が認められる (T1a)． B：臓側胸膜に播種巣を認める (T1b)．

較的早く播種巣を形成する．これはMPMの特徴的な病態である．

MPMの症状は胸痛と労作時呼吸困難(DOE)である．病初期は無症状であるが、胸水が増加するにつれて、胸部圧迫感、DOEを自覚するようになる．T1期に胸痛はないが、T2以降に胸壁浸潤が始まると徐々に自覚するようになる．病期がより進行すると、疼痛は高度となる．胸膜の腫瘍性肥厚が強くなると、患側胸郭の呼吸性運動は消失し、狭小化する．肺癌に比べ遠隔転移頻度が少ないため、転移部位での症状はあまりない．腫瘍が横隔膜下に浸潤すると腹水が貯留するため、急速に体重が増加し、腹部膨満感を自覚するようになる．

## 2. 診断的アプローチ

MPMの最も早期の臨床所見は無症候性胸水である．したがって、診断の第一歩は胸水細胞診であるが、反応性中皮細胞増生での胸水細胞診は偽陽性所見を呈することが多く<sup>12)</sup>、2010年のEuropean Respiratory Society (ERS)とEuropean Society of Thoracic Surgeons (ESTS)の中皮腫診療ガイドライン<sup>13)</sup>は細胞診のみでの診断はすべきではないとしている．適切な組織を確実に得る方法は胸腔鏡検査であり、病期診断にも重要である．生検は複数個所を脂肪組織・筋層を含め、深く十分な大きさのサンプルを採取し、ま



図3 悪性胸膜中皮腫のT2期のCT画像  
葉間胸膜を含む全周性の胸膜肥厚がみられる．

た、正常胸膜と異常と思われる胸膜の両方を採取することが勧められている<sup>18)</sup>．

## 治療

### 1. 外科治療—胸膜肺全摘術と胸膜切除・肺剥皮術

MPMの外科治療の目的は肉眼的完全切除(macroscopic complete resection; MCR)を得ることである．壁側胸膜に初発するため切除マージンが取れず、術後の局所再発はきわめて高率である．したがって、外科治療は化学療法と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．術式は、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、可及的に腫瘍を切除するdebulking P/Dから、MCR達成のため横隔膜切除±心膜切除を追加するextended P/Dまでが含まれる。拡大術式のEPPは侵襲的であり、EPPが不適または患者が希望しない場合には、縮小術式のP/Dを選択することがある。MCR達成率は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より良好である<sup>19)</sup>。比較試験ではないが、集学的治療法の前方視的試験では、MST、2年・5年生存率はEPPよりP/Dが良好である<sup>20)</sup>。

P/Dは早期MPM(T1N0M0)にも適応があり、MCRを得ることは可能であるが、早期例には根治性の高いEPPを選択すべきとの意見がある。IASLCの集計では、curative intentで外科治療が実施された1,708例(EPP 1,225例、P/D 479例、その他の術式4例)のうち、I期例ではEPP実施群のMSTが40か月に対して、P/D実施群のMSTは23か月であり、EPPの成績が良好である<sup>21)</sup>。T2以上に腫瘍が発育するとP/DでのMCRが不可能になり、EPPが必要になるが、II期以降には術式の違いによるMSTに差はみられていない<sup>21)</sup>。

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 study<sup>22)</sup>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治療に劣るといった内容であった。しかし、MARS studyには生物統計上の難点があり<sup>23)</sup>、外科治療の方向性を明らかにすることができなかった。縮小手術のP/DはEPPよりも治療関連死は少なく(EPP=7%、P/D=4%)、P/DのMSTが長いという後方視的な検討結果<sup>19)</sup>や、II期以上には両術式のMSTに差が認められなかったというIASLCの集計結果から<sup>21)</sup>、少なくともII期以上にはP/Dを含む集学的治療を実施することの妥当性がある。現在、わが国で術前化学療法に続くP/Dのfeasibility studyが行われている。

## 2. 放射線治療

中皮腫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<sup>24)</sup>。

MPMは全胸膜面に広がるため、根治的放射線治療は照射野が広く、肺・肝・心などの多くの主要臓器が影響を受ける。根治目的の通常の放射線治療(RT)を単独で行うべきではなく、MPMに対するRTは集学的治療の一環としてEPP後に実施される。局所再発の制御に術後RTは重要であるが、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%との報告がある一方で、80%以上に再発がみられたとの報告もある。術後RTに関しては、術前化学療法(CDDP+PEM)に続くEPP±術後RTの第II相無作為化比較試験が欧州で進行中である<sup>25)</sup>。

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は導入当初には致命的な合併症が報告されたが、MPM治療に期待が持たれ、GomezらはEPP+IMRTを行った86名のMSTが14.7Mであり、5例(6%)にGrade 5の肺毒性がみられたが、2年目の局所コントロール率は71%と良好であったことを報告している<sup>26)</sup>。

ERS/ESTSの2010年のガイドライン<sup>18)</sup>では、肺を温存した状態での根治的RTは禁忌としているが、Memorial Sloan KetteringのRosenzweigらはP/D後の20症例を含む36例にIMRTを実施し、急性肺毒性での死亡が1例にみられたが、患側肺を温存した状態でも根治的RTが可能であることを報告している<sup>27)</sup>。しかし、現段階では肺を温存した状態でのRTは通常行うべきではない。

胸腔穿刺路の腫瘍播種に対する予防照射は有効であることが無作為化試験で示されたが、その後、否定する比較試験があり、腫瘍播種の予防を目的とした胸腔穿刺路への照射をすすめる根拠はない。疼痛に対する緩和照射は有効である。

## 3. 化学療法

シスプラチン(CDDP)とペメトレキセド(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が標準的初回化学療法に位置づけられている。この試験では、CDDP+PEMの奏効率は41.3%、無進行期間中央値(median time to progression ; TTP)が5.7か月であり、CDDP単剤投与群よりMSTが有意に延長し(12.1か月)、



肺機能や疼痛の改善も得られている。PEM上市前のMPMのキードラッグであったゲムシタピン(GEM)とPEMとの併用が検討されたが、CDDP+PEMを凌駕するものではなかった<sup>28)</sup>。無作為化比較試験ではないが、カルボプラチン(CBDCA)+PEMとCDDP+PEMの比較では、ほぼ同等の成績が得られ<sup>29)</sup>、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+ドキシソルビシンが、単剤ではCDDPが最もactiveであった<sup>30)</sup>。CDDPを基本とするCDDP+GEM, CDDP+イリノテカン, CDDP+ピノレルピン(VNR)の奏効率はおおむね25~30%である。

PEM既治療のMPMに対するGEM+VNRは、奏効率10%、MSTは10.9か月であり、GEM+オキサリプラチンはそれぞれ6.9%、6.1か月である。MPMでは血清・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、CDDP+GEM±ベ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。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、胸膜中皮腫に対する分子標的治療では画期的な成果がまだ得られていない。

## 文 献

- Gemba K, Fujimoto N, Kato K, et al. National survey of malignant mesothelioma and asbestos exposure in Japan. *Cancer Sci* 2012 ; 103 : 483.
- Dahlstrom JE, Maxwell LE, Brodie N, et al. Distinctive microvillous brush border staining with HBME-1 distinguishes pleural mesotheliomas from pulmonary adenocarcinomas. *Pathology* 2001 ; 33 : 287.
- Epler GR, McLoud TC, Gaensler EA. Prevalence and incidence of benign asbestos pleural effusion in a working population. *JAMA* 1982 ; 247 : 617.
- Jiang L, Akatsuka S, Nagai H, et al. Iron overload signature in chrysotile-induced malignant mesothelioma. *J Pathol* 2012 ; 228 : 366.
- 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.
- Murphy FA, Schinwald A, Poland CA, et al. The mechanism of pleural inflammation by long carbon nanotubes : interaction of long fibres with macrophages stimulates them to amplify pro-inflammatory responses in mesothelial cells. *Part Fibre Toxicol* 2012 ; 9 : 8.
- Pacurari M, Yin XJ, Zhao J, et al. Raw single-wall carbon nanotubes induce oxidative stress and activate MAPKs, AP-1, NF-kappaB, and Akt in normal and malignant human mesothelial cells. *Environ Health Perspect* 2008 ; 116 : 1211.
- Testa JR, Cheung M, Pei J, et al. Germline BAP1 mutations predispose to malignant mesothelioma. *Nat Genet* 2011 ; 43 : 1022.
- 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.
- Yoshikawa A, Sato A, Tsujimura T, et al. Frequent inactivation of the BAP1 gene in epithelioid-type malignant mesothelioma. *Cancer Sci* 2012 ; 103 : 868.
- Sekido Y. Inactivation of Merlin in malignant mesothelioma cells and the Hippo signaling cascade dysregulation. *Pathol Int* 2011 ; 61 : 331.
- Husain AN, Colby T, Ordonez N, et al. Guidelines for Pathologic Diagnosis of Malignant Mesothelioma : 2012 Update of the Consensus Statement from the International Mesothelioma Interest Group. *Arch Pathol Lab Med* 2012 Aug 28 [Epub ahead of print].
- van der Bij S, Schaake E, Koffijberg H, et al. Markers for the non-invasive diagnosis of mesothelioma : a systematic review. *BJC* 2011 ; 104 : 1325.
- Luo L, Shi HZ, Liang QL, et al. Diagnostic value of soluble mesothelin-related peptides for malignant mesothelioma : a meta-analysis. *Respir Med* 2010 ; 104 : 149.

- 15) Hollevoet K, Nackaerts K, Thimpont J, et al. Diagnostic performance of soluble mesothelin and megakaryocyte potentiating factor in mesothelioma. *Am J Respir Crit Care Med* 2010 ; 181 : 620.
- 16) Schmitter D, Lauber B, Fagg B, et al. Hematopoietic growth factors secreted by seven human pleural mesothelioma cell lines : interleukin-6 production as a common feature. *Int J Cancer* 1992 ; 51 : 296.
- 17) Nakano T, Chahinian AP, Shinjo M, et al. Interleukin 6 and its relationship to clinical parameters in patients with malignant pleural mesothelioma. *Br J Cancer* 1998 ; 77 : 907.
- 18) 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.
- 19) Flores RM, Pass HI, Seshan VE, et al. Extrapleural pneumonectomy versus pleurectomy/decortication in the surgical management of malignant pleural mesothelioma : results in 663 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008 ; 135 : 620.
- 20) 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.
- 21) Rusch VW, Giroux D, Kennedy C, et al. Initial analysis of the international association for the study of lung cancer mesothelioma database. *J Thorac Oncol* 2012 ; 7 : 1631.
- 22) 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 and Radical Surgery (MARS) randomised feasibility study. *Lancet Oncol* 2011 ; 12 : 763.
- 23) Weder W, Stahel RA, Baas P, et al. The MARS feasibility trial : conclusions not supported by data. *Lancet Oncol* 2011 ; 12 : 1093.
- 24) Häkkinen AM, Laasonen A, Linnainmaa K, et al. Radiosensitivity of mesothelioma cell lines. *Acta Oncol* 1996 ; 35 : 451.
- 25) Available from : URL : <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00334594>
- 26) Gomez DR, Hong DS, Allen PK, et al. Patterns of failure, toxicity, and survival after extrapleural pneumonectomy and hemithoracic intensity-modulated radiation therapy for malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Oncol* 2013 ; 8 : 238.
- 27) Rosenzweig KE, Zauderer MG, Laser B, et al. Pleural intensity-modulated radiotherapy for malignant pleural mesothelioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012 ; 83 : 1278.
- 28) Jänne PA, Simon GR, Langer CJ, et al. Phase II trial of pemetrexed and gemcitabine in chemotherapy-naive malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 2008 ; 26 : 1465.
- 29) Santoro A, O'Brien ME, Stahel RA, et al. Pemetrexed plus cisplatin or pemetrexed plus carboplatin for chemo-naive patients with malignant pleural mesothelioma : results of the International Expanded Access Program. *J Thirc Oncol* 2008 ; 3 : 756.
- 30) 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.

\* \* \*

## 特集

## 呼吸器悪性腫瘍の集学的治療

悪性胸膜中皮腫に対する  
trimodal therapy\*中野 孝司\*\*  
栗林 康造\*\*\*

**Key Words** : malignant pleural mesothelioma (MPM), extrapleural pneumonectomy (EPP), pleurectomy/decortication (P/D), IMIG classification, pemetrexed

## はじめに

中皮腫は中皮細胞に発生するきわめて予後不良の悪性腫瘍であり, 生存期間中央値(MST)は8~14か月である<sup>1)</sup>. 胸膜, 腹膜, 心膜, 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に発生する. 胸膜発生が最も多く, 多くがすべての胸膜を腫瘍化するように発育するため, “びまん性悪性胸膜中皮腫”とも呼ばれる. 稀に, 限局性発育を示すことがある(限局型悪性胸膜中皮腫).

悪性胸膜中皮腫(MPM)の初発部位は壁側胸膜であり, 胸膜肺全摘術(extrapleural pneumonectomy; EPP)により肉眼的完全切除(macroscopic complete resection; MCR)が得られても, きわめて高率に局所再発する. 根治を目指すには, 化学療法とMCR後の放射線治療(RT)による局所コントロールが必要である. 早期MPMに治癒の機会を与える唯一の治療法は, 化学療法+MCR+術後RTによる集学的治療(trimodal therapy)である.

MPMに対するもう1つの術式である胸膜切除・肺剥皮術(pleurectomy/decortication; P/D)は, EPPに対する縮小術式に位置づけされている. EPPよりもMCR率は低いが, 後方視的検討では治療後の生存期間はEPPよりも長い<sup>2)</sup>. 切除可能MPMに対する外科治療はEPPか, P/Dか, または使い分けをするのかに関して多くの議論がある. 拡大術式のEPPは, 術後合併症や治療関連死亡がfeasibility studyで許容されたとしても侵襲的な治療法であり, 無条件に容認しえる範囲は超えている. 外科成績が良い条件は, 比較的若年の女性, 上皮型, 左側, 胸痛がない, 臨床早期のMPMである. しかし, これらの条件が揃えば, 手術をせずに化学療法のみで治療しても成績はよい. 現在までEPPの有効性を科学的に証明したものはなく, EPPと化学療法単独治療の無作為化比較試験を目指して行われたMARS study (Mesothelioma and Radical Surgery feasibility study)<sup>3)</sup>が, それに答えるものであった. ところが, MARS studyは生物統計に難があり<sup>4)</sup>, 外科治療の質にも問題があった. 期待に反して科学的な臨床試験としては問題を含んでいたが, 結論はEPPは明らかにnon-surgeryの化学療法に劣り, EPPを行うメリットはないというものであった.

Trimodal therapyの目標は, T1N0M0の早期

\* Trimodal therapy of malignant pleural 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 Diseases, Department of Internal Medicine, Hyogo College of Medicine, Nishinomiya, Hyogo 663-8501, JAPAN

\*\*\* Kozo KURIBAYASHI, M.D., Ph.D.: 朝日大学村上記念病院内科

MPMには完治を，その他の切除可能MPMには生存期間の延長と自覚症状の軽減を得ることである。わが国では術前化学療法に続くEPP+術後RTのfeasibility studyが終了している。

### 悪性胸膜中皮腫に対する 集学的治療の必要性

固形癌に対する腫瘍外科治療の基本は，切除断端に顕微鏡的腫瘍遺残がないR0切除を行うことである。EORTC(European Organization for Research and Treatment of Cancer)が行ったMPMに対するtrimodal therapyでは<sup>5)</sup>，EPP実施例の52.6%がR0，17.5%がR1，5.3%がR2切除であったことを報告しているが，解剖学的にMPMは早期例の切除でもMCRはR1切除となると考えられる。胸膜を肺・横隔膜・心膜とともに一塊として切除するEPPでも，肺を温存させるP/Dであっても，いずれの術式も壁側胸膜の剥離は内胸筋膜で行われる。この内胸筋膜は中皮細胞下層の脂肪組織の外側に存在し，切離される側にあるのではなく，胸腔側に遺残する。早期MPMでもR1切除となる理由は，第一に内胸筋膜が切除後も胸腔側に残るからであり，また，MPMが初発する壁側胸膜に生理的な胸水ドレナージの主要である中皮細胞からなるリンパ管開口(stoma)が存在し，中皮下層のリンパ管と交通しているからである。リンパ管開口から胸水中の中皮腫細胞は速やかに中皮下層のリンパ管に流入する。

臨床的にとらえることができる最も早期のMPMは，壁側の胸膜中皮細胞が癌化し，腫瘍性増殖が進んでいても肉眼的に腫瘍形成のまだ認められない“*mesothelioma in situ*”である。この時期は臨床的に胸水が認められ，これが原因で発見につながるが，同様の所見を呈する反応性中皮細胞過形成(reactive mesothelial hyperplasia)との病理学的な鑑別診断がきわめて難しい。International Mesothelioma Interest Group(IMIG)の病理診断癌ガイドライン<sup>6)</sup>に示されている早期のMPMと判断する最も確実な根拠は，“中皮細胞下層の間質または脂肪組織への腫瘍浸潤”の証明である。したがって，良性との鑑別の難しいきわめて早期のMPMであっても，腫瘍細胞は完全に切離されないで内胸筋膜とともに胸壁側に遺

残する。早期MPMを含め，切除可能なMPMの治療には，外科治療でMCRを得るsingle modal therapyのみでは不完全であり，全身化学療法とRTによる局所コントロールを併用することが必要となる。

### Trimodal therapyの適格基準

Trimodal therapyの対象となるMPMの適格基準は，EPPの外科適応基準とほぼ同じである。わが国で実施された多施設でのシスプラチン(CDDP)+ペメトレキセド(PEM)による術前化学療法に続くEPP+術後RTのfeasibility studyでは，臨床病期は完全切除が可能なT0-3・N0-2・M0(表1)，前治療歴がない，PS(ECOG)0~1，術後予測1秒量1,000 ml以上，が適格基準である。病理学的な確定診断やICを得ること，腫瘍臓器機能が保たれていることは通常通りである。MPMの上皮型，肉腫型，二相型の3組織亜型のうち，肉腫型の予後は不良で，あらゆる治療に抵抗することから，臨床試験では組織亜型に制限を加えないものが多いが，一般臨床では根治的外科治療の適応から外すことが多い。

欧米のMPMに対するtrimodal therapyの前方視的研究の患者適格基準もほぼ同じである。

### Trimodal therapyにおける外科治療 —胸膜肺全摘術と胸膜切除・肺剥皮術—

胸膜・肺・横隔膜・心膜を一塊として切除するEPPのMCR率は高く，術後のRTがしやすいという利点がある。しかし，術後合併症が多く，治療関連死は0~12%であり，MARS studyでは実に15.8%である<sup>3)</sup>。一方，患側肺を温存させるP/Dは，術後合併症，治療関連死が少ない反面(4%)，MCR率はEPPに劣り，術後RTが難しい。両術式の後方視的検討では，予想外にP/Dの成績がEPPよりも良い<sup>2)</sup>。比較試験ではないが，集学的治療法の前方視的試験では，MST，2年・5年生存率はEPPよりP/Dが良好である<sup>7)</sup>。

P/Dには壁側および臓側胸膜腫瘍の可及的な切除からMCRを達成するものまでがあり，debulking P/D, cytoreductive P/D, subtotal parietal pleurectomy, radical decorticationなど，いろいろな表現の術式名が使われてきた。そこで，IASLC