

表 1 悪性胸膜中皮腫のTNM分類(IMIG\*分類)

<p><b>T 因子—原発腫瘍</b>                  TX：原発腫瘍の評価が不可能                  T0：原発腫瘍を認めない                  T1：腫瘍が同側胸膜に限局し，臓側胸膜腫瘍の有無で亜分類する                  T1a：腫瘍が壁側胸膜に限局し，臓側胸膜に腫瘍を認めない                  T1b：壁側胸膜に腫瘍があり，臓側胸膜にも散在性腫瘍を認める                  T2：同側胸膜（壁側および臓側）に腫瘍があり，以下のいずれかが認められる                  …臓側胸膜を満たす連続性腫瘍進展（葉間胸膜を含む）                  …横隔膜筋層浸潤                  …臓側胸膜下肺実質浸潤                  T3：局所進行状態であるが切除可能なもので，すべての同側胸膜に腫瘍が進展し，以下のいずれかが認められるもの                  …胸内筋膜浸潤                  …縦隔脂肪織浸潤                  …完全に切除可能な壁側軟部組織の孤在性進展腫瘍巣                  …心膜の非貫通性浸潤                  T4：切除不能局所進行状態であり，すべての同側胸膜に腫瘍が進展し，以下のいずれかが認められるもの                  …胸壁へのびまん性浸潤または胸壁の多発性腫瘍巣（肋骨破壊の有無は問わない）                  …経横隔膜的腹腔浸潤                  …対側胸膜への直接浸潤                  …縦隔臓器浸潤                  …脊椎浸潤                  …心膜腔内への浸潤または臓側心膜浸潤（心嚢液貯留の有無は問わない）</p>	<p><b>N 因子—所属リンパ節</b>                  NX：所属リンパ節の評価が不可能                  N0：所属リンパ節に転移がない                  N1：同側気管支肺または同側肺門リンパ節に転移がある                  N2：気管分岐部，同側縦隔，または同側内胸リンパ節に転移がある                  N3：対側縦隔，対側内胸，同側または対側鎖骨上のリンパ節に転移がある</p> <p><b>M 因子—遠隔転移</b>                  M0：遠隔転移を認めない                  M1：遠隔転移を認める</p>
--	--

Stage 1A	T1a	N0	M0
1B	T1b	N0	M0
Stage II	T2	N0	M0
Stage III	anyT3	N0~3	M0
	T1~2	N1~2	M0
Stage IV	anyT	N3	M0
	anyT	anyN	M1
	T4	anyN	M0

\* IMIG ; International Mesothelioma Interest Group

(International Association for the Study of Lung Cancer)とIMIGは，MCRを目指して横隔膜切除±心膜切除を併せて行うものをextended P/D(広範胸膜切除・肺剥皮術：e-P/D)(またはradical P/D)，これらの追加切除をしない場合をP/Dとすることを提案している<sup>9)</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>9)</sup>。T2以上に進行するとP/Dでは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>9)</sup>。したがって，IASLCの集計結果から<sup>9)</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。

P/Dを含むtrimodal therapyでは，MCRを得ることが重要である。Friedbergらの後方視的研究では，e-P/Dにより38例中37例(97%)にMCRが得られていると報じ，Böyükbasらは，e-P/DでMCRがえられた場合のMSTが33か月であるのに対して，R2切除では13か月であることを報告している<sup>10)</sup>。e-P/DでMCRが達成できなかった原因はpTNM病期の進行である<sup>10)</sup>。治療関連死はEPPよりも少なく，MSTはEPPと同等またはEPPより長いという後方視的な検討結果が続けて明らかにされている現状から，P/Dを含む治療法の前方視的試験での確認と成績向上に向けたP/D後の局

所コントロールの方策の検討が重要である。現在、わが国ではCDDP+PEMによる術前化学療法に続くP/D+術後PEM単剤化学療法のfeasibility studyが行われている。また英国では、e-P/Dの役割を明らかにするため、CDDP+PEM±e-P/Dの比較試験が計画されている。

## 化学療法

### 1. 一次化学療法

CDDP+PEMとCDDP単剤投与の第III相比較試験<sup>11)</sup>の成績が2003年に明らかにされて以来、CDDP+PEMがMPMに対する標準的初回化学療法に位置づけられている。その後、10年が経過したが、これを凌駕する化学療法はない。Best supportive care (BSC)を対照とした第III相試験で、CDDP+マイトマイシン(MMC)+ビンブラスチン併用療法が試験されたが、MSTに有意差が出なかった。これはPEMを含まないため、もとより抗中皮腫活性が弱かったことが理由の1つに考えられる。CDDP+PEMとBSCの比較試験を実際に行うことは不可能であるが、CDDP+PEMはCDDP単剤治療よりもMSTの延長と肺機能・疼痛の改善が得られることが第III相試験で示されているので<sup>11)</sup>、BSCとCDDP単剤とに差がないと仮定しても、BSCよりもCDDP+PEM治療でMSTの延長が示されることが予想される。

CDDPに替えてカルボプラチン(CBDCA)を用いた場合は、無作為化比較試験ではないが、CDDP+PEM (n=745)とCBDCA+PEM (n=752)を比較すると、奏効率(26.3% vs. 21.7%)、1年生存率(63.1% vs. 64.0%)、無進行期間中央値(median time to progression; TTP)(7か月 vs. 6.9か月)は、ほぼ同等である<sup>12)</sup>。CBDCA+PEMの推奨用量は、CBDCAがAUC 5、PEMは500 mg/m<sup>2</sup>であり、第II相試験(n=102)では奏効率18.6%、TTPは6.5か月、MST 12.7か月である<sup>13)</sup>。初回化学療法に、CDDPに替えてCBDCAを使っても同等の効果は期待できる。

2003年以前はMPMに標準的治療はなく、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である<sup>14)</sup>。2003年以前のMPMの主たるkey drugであったゲムシタ

ビン(GEM)は、PEMと相乗作用を示すことが認められ、PEM+GEM併用療法が検討されたが、CDDP+PEMを凌駕するものではなかった<sup>15)</sup>。

単剤よりもCDDPとの併用が奏効率・生存期間ともに優れていると考えられているが、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。白金製剤を含む3剤併用が、2剤併用よりも良好との根拠はない。

PEMは複数の葉酸代謝酵素を同時に阻害するが、従来、葉酸拮抗薬は中皮腫化学療法にはよく用いられ、メソトレキセート(MTX)の単剤高用量投与で比較的良好な成績が得られていた。しかし、大量MTX療法は胸・腹水貯留をきたす中皮腫に安全に実施することは難しく、わが国では普及しなかった。MTX誘導体の開発過程でPEMが登場し、良好な抗中皮腫活性が明らかになり、中皮腫化学療法のkey drugとしての位置を確かなものにしていく。

なお、MPMに対する薬物療法で、わが国で製造承認されているのはCDDPとPEMの2剤のみである。

### 2. Trimodal therapyにおける術前化学療法

MPMに対するtrimodal therapyは化学療法が先か、外科治療が先か、という問題がある。比較試験はないが、術前化学療法が実施されることが多い。PEM上市前はCDDP+GEMであったが、現在用いられている化学療法は標準的治療法のCDDP+PEMであり、trimodal therapyの奏効例のMSTが26か月に対して、stable disease(SD)またはprogressive disease(PD)の場合は13.9か月である<sup>16)</sup>。前方視的trimodal therapyでは、54例中3例(5.3%)に病理学的complete response(CR)が確認されている<sup>16)</sup>。

Wederらの集計では<sup>17)</sup>、EPP後に化学療法±放射線治療を実施した場合の治療関連死は、前方視的研究3件、後方視的研究7件の臨床試験では3.8~11.8%、全生存期間(OS)は9.3~35か月である。一方、術前化学療法に続くEPP+放射線治療の治療関連死は、前方視的研究5件、後方視的研究2件の臨床試験で0~6.7%、OSは22~59か月である。単純に比較すると術前化学療法での成績が良好である。

表 2 悪性胸膜中皮腫に対するCDDP+PEMによる術前化学療法に続く胸膜肺全摘出術+術後照射の前方視的多施設試験

	米国 Krug, et al(2009) <sup>16)</sup>	欧州 Van Schil(2010) <sup>5)</sup>	日本(JST-01) <sup>23)</sup>
患者数(M/F)	77(56/21)	59(46/12, ineligible 1)	42(39/3)
適格基準(TNM)	T1-3N0M0	T1-3N0-1M0	T0-3N0-2M0
上皮型比率(%)	80.5%	53.4%	67%
術前化学療法	CDDP(75 mg/m <sup>2</sup> ) +PEM(500 mg/m <sup>2</sup> ) × 4 サイクル	CDDP(75 mg/m <sup>2</sup> ) +PEM(500 mg/m <sup>2</sup> ) × 3 サイクル	CDDP(60 mg/m <sup>2</sup> ) +PEM(500 mg/m <sup>2</sup> ) × 3 サイクル
化学療法完遂率	83%	94.8%	93%
奏効率	32.5%	43.9%	33%
EPP実施数(%)	54(70.1%)	42(74%)	30(71%)
手術関連死亡(%)	2(3.7%)	6.5%	4(9.5%)
術後放射線治療完遂数(%)	40(52%)	37(65%)	17(41%)
Median OS	16.8M	18.4M	17(41%)
2年生存率	37.2%		19.9M
Median PFS(月)	10.1M	13.9M	
再発(局所/遠隔転移/両者)	8/12/3	6/10/0	

最近のMPMの前方視的臨床試験での、CDDP+PEMによる術前化学療法の完遂率は83~95%である(表2)。

### Trimodal therapyにおける放射線治療

EPP, P/D後に問題になるのは“局所再発”である。EPP 219例, P/D 133例のFloresの集計では、first recurrence siteはEPPの33%, P/Dの65%が局所である<sup>2)</sup>。MCRを達成し、その後の局所をいかにコントロールするかが重要な課題である。Trimodal therapyでは術後のRTが計画されるが、現在は通常の3D照射に代わって、強度変調放射線治療(IMRT)が検討されている。通常の3D照射法(conventional 50~54Gy/25~30 fractions)での局所再発率は、0~10%と良好であるとの報告されている一方で、80%以上に再発するとの報告もある。リンパ節転移陽性例(N1/N2)では、EPPでのMSTが18.1か月に対して、EPP後にRTを加えると29.1か月に延びている<sup>2)</sup>。また、CDDP+PEMの術前化学療法の効果がSDまたはPDの場合も、術後にRTを追加することにより、MSTが16.8か月から28.4か月に延長する<sup>2)</sup>。

IMRTは導入当初には致死的な合併症が報告されたが、MPM治療への応用が期待されている。M. D. Anderson Cancer CenterでのEPP後の86例のIMRTの成績では<sup>18)</sup>、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。このEPP+IMRT後の主たる再発は遠隔転移(59%)であり、14例(16%)に局所再発が認められている。これらの局所再発のうち、8人に高線量照射を行った部位に多発性の再発が認められたため、現在の照射量ではMPMの腫瘍発育を十分コントロールできていないとの指摘がある。

ESTS/ERSの2010年のガイドライン<sup>19)</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>20)</sup>。術後RTの有効性に関しては、CDDP+PEMによる術前化学療法に続く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。

### 個別化医療

MPMの過半数は初回化学療法でPR以上の奏効が得られないが、著効する症例もあり、MPMに対する個別化治療が望まれている。肺癌では遺伝子変異の有無と組織型で使用する薬剤と成績に方向性があり、ある程度の個別化医療がすすんでいる。MPMでは治療効果の予測因子としてERCC1(excision repair-cross complementing group-1; 除去修復交差相補群1)とTS(thymidylate

synthase ; チミジル酸合成酵素)が検討され, PEMを含む化学療法の後方視的研究では, TS蛋白発現が少ないほど, TTP, 全生存期間が長い<sup>21)</sup>. EPP後の予後に関して, TSとERCC1蛋白発現の免疫染色の検討では, TS発現と全生存期間には関係がみられず, ERCC1の発現が多いほど, 全生存期間が長いという傾向( $P=0.06$ )がみられている<sup>22)</sup>. 最近, 現在入手できるERCC1抗体を用いた免疫組織染色では, 2006年以降に抗体の性能が変化しているためか, 治療成績を反映するERCC1を認識しないと指摘があり, 現在のところ, TS発現, ERCC1発現で治療効果を予測することは難しい.

線維形成型中皮腫(desmoplastic mesothelioma)は病理組織像が大人しく, 線維胸に類似した組織所見を呈するが, 臨床像はきわめて悪性である. MPMには数か月で急速に発育するものがある一方で, 比較的長期間安定し, 生存期間の長い症例がある. 中皮腫の予後不良因子には(1)非上皮型, (2)男性, (3)進行臨床病期, (4)PS不良, (5)血小板増多, (6)白血球増多, (7)VEGF高値, が知られている. CALGBで行われた中皮腫臨床試験の成績では, 40万/mm<sup>3</sup>以上の血小板数の中皮腫の生存期間中央値(MST)が6.2か月に対して, 40万/mm<sup>3</sup>未満は9.4か月である. これらの予後不良因子の少ない切除可能MPMに対しては, 積極的に治療を進めていくと生存期間の延長が期待できる.

### おわりに

肺・胸膜・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(extrapleural pneumonectomy ; EPP)では, 術後照射による局所コントロールへの期待が大きく, 一方, 肺が温存される縮小術式の胸膜切除・肺剥皮術(pleurectomy/decortication ; P/D)では, 放射線肺障害のためESTS/ERSの2010年のガイドラインでは禁忌とされている術後照射を安全に行い得る照射法の開発, またはそれに代わる胸腔内治療の開発が望まれるところである.

### 文 献

- 1) British Thoracic Society Standards of Care Committee. BTS statement on malignant mesothelioma in the UK, 2007. *Thorax* 2007 ; 62 : ii1.
- 2) 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.
- 3) 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.
- 4) Weder W, Stahel RA, Baas P, et al. The MARS feasibility trial : conclusions not supported by data. *Lancet Oncol* 2011 ; 12 : 1093.
- 5) Van Schil PE, Baas P, Gaafar R, et al. Trimodality therapy for malignant pleural mesothelioma : results from an EORTC phase II multicentre trial. *Eur Respir J* 2010 ; 36 : 1362.
- 6) 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* 2013 ; 137 : 647.
- 7) 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.
- 8) 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.
- 9) 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.
- 10) Böllükbas S, Eberlein M, Fisseler-Eckhoff A, et al.

- Radical pleurectomy and chemoradiation for malignant pleural mesothelioma : The outcome of incomplete resections. *Lung Cancer* 2013 [Epub ahead of print].
- 11) 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.
  - 12) Santoro A, O'Brien ME, Stahel RA, et al. Pemetrexed plus cisplatin or pemetrexed plus carboplatin for chemonaive patients with malignant pleural mesothelioma : results of the International Expanded Access Program. *J Thirc Oncol* 2008 ; 3 : 756.
  - 13) Ceresoli GL, Zucali PA, Favaretto AG, et al. Phase II study of pemetrexed plus carboplatin in malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 2006 ; 24 : 1443.
  - 14) 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.
  - 15) 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.
  - 16) Krug LM, Pass HI, Rusch VW, et al. Multicenter phase II trial of neoadjuvant pemetrexed plus cisplatin followed by extrapleural pneumonectomy and radiation for malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 2009 ; 27 : 3007.
  - 17) Weder W, Opitz I, Stahel R. Multimodality strategies in malignant pleural mesothelioma. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2009 ; 21 : 172.
  - 18) 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.
  - 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. Pleural intensity-modulated radiotherapy for malignant pleural mesothelioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012 ; 83 : 1278.
  - 21) Righi L, Papotti MG, Ceppi P, et al. Thymidylate synthase but not excision repair cross-complementation group 1 tumor expression predicts outcome in patients with malignant pleural mesothelioma treated with pemetrexed-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 2010 ; 28 : 1534.
  - 22) Kao SC, Lee K, Klebe S, et al. Excision repair cross complementation group 1 and thymidylate synthase expression in patients with mesothelioma. *Clin Lung Cancer* 2013 ; 14 : 164.
  - 23) Tanaka F, Hasegawa S, Okada M, 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 (MPM) : First all-Japan trial. *J Clin Oncol* 31 (15s), 478s (abstract #7583), 2013.

\* \* \*

## 特集

## 胸膜・胸壁疾患の診断と治療の進歩

## 石綿関連悪性胸膜疾患\*

中野 孝司\*\*  
栗林 康造\*\*\*

**Key Words** : mesothelioma, extrapleural pneumonectomy (EPP), atypical mesothelial hyperplasia, BRCA-1 associated protein-1 (BAP1), asbestos

## はじめに

すべての石綿(アスベスト)の使用が禁止(2006年)されてから8年が経過したが, アスベストによる健康影響は, 依然として大きな問題として存在する。アスベスト粉塵の吸入は, 肺の線維化(石綿肺)と癌化をひき起こす。最も問題であるアスベスト発癌は, きわめて長い潜伏期間を経て発症するため, 全面的に使用が禁止されても医学的な問題は解消されていない。多くの先進諸国では, かつての大量のアスベスト消費を背景に, アスベスト発癌は増加傾向にある。現在, 新たにアスベスト粉塵の飛散が問題となるのは, わが国では規制前の建築物の解体撤去作業時である。特に, 大規模災害時には, 損壊家屋や瓦礫から発生する粉塵に含まれるアスベスト繊維が問題となる。

アスベストは自然界にある珪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)が大量に使われて

きた。わが国では, 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, 2006年の通産省の調査では, 全国31か所のすべてのアスベスト鉱山は1974年までに閉山している。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ているため, 自然環境からのアスベスト曝露により, 住民に中皮腫が多く発生している<sup>1)</sup>。

石綿関連悪性胸膜腫瘍には壁側胸膜に初発する悪性胸膜中皮腫(malignant pleural mesothelioma; MPM)がある。中皮腫以外の胸膜悪性腫瘍には滑膜肉腫(synovial sarcoma), 血管肉腫(angiosarcoma), 脂肪肉腫(liposarcoma), アスキ腫瘍(Askin's tumor), 悪性リンパ腫, 悪性孤立性線維性腫瘍(malignant version of solitary fibrous tumor)などがあるが, これらの腫瘍とアスベスト曝露との関連は明らかではない。本稿はMPMを中心に石綿関連悪性胸膜疾患を概説する。

## 中皮腫の疫学

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%)以外に, 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

\* Asbestos-induced malignant pleural diseases.

\*\* Takashi NAKANO, 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

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

発生する<sup>2)</sup>。中皮腫は稀な腫瘍であったが<sup>3)</sup>、ICD-10が導入された1995年(500人)から2.4倍に増え、2011年の死亡数は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、これはアスベスト曝露の機会が男子に多かったことが原因である。中皮腫の発生とアスベスト曝露との関係は明らかである。ほとんどの先進諸国ではわが国と同様に増加傾向がみられるが、韓国では、アスベスト消費のピークは1995年であり、2005年からは年間50人程度で推移しているが、2010年の時点ではまだ増加傾向はみられない<sup>3)</sup>。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。

### 石綿肺癌—続発性石綿関連胸膜腫瘍—

肺癌は宿主側の因子に加えて、喫煙など多くの環境因子が発生に関与する。アスベストが発生に関与する石綿肺癌は、救済の観点から厚生労働省が「石綿による疾病の労災認定基準—肺癌の認定基準」(2012年3月)を設け、疾病認定に関して実務的な決定がなされている。石綿肺癌の胸膜転移を続発性の石綿関連胸膜腫瘍ととらえ、発生に影響する因子に関して概説する。

Selikoffが指摘した通り、石綿肺癌の発生は喫煙の影響を強く受ける。Markowitzらは<sup>4)</sup>、アスベスト関連職域の非喫煙労働者の肺癌リスクは、非喫煙者の3.6倍高くなり、喫煙の影響がない状態でもアスベストは肺癌発生のリスクを高めることを示している。喫煙とアスベスト曝露の両者の存在では14倍リスクが高くなる。先行病変として石綿肺が存在する場合は、非喫煙のアスベスト関連労働者の肺癌リスクは2倍となり、アスベスト労働者が喫煙者であればリスクが38倍となる。石綿肺癌に特有の胸膜転移形態が存在するのではなく、通常の原因性肺癌の胸膜転移と違いはない。

## 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—

#### 1. 悪性胸膜中皮腫の先行胸膜病変は存在するのか？

アスベスト曝露後、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。アスベスト関係病態の中で、最も潜伏期間が短いのは“良性石綿胸水”であり、10年以内から認められ、10～19年で最も多くなり、20年以上経過すると少なくなり、40年以上経過するとほとんどみられなくなる<sup>5)</sup>。一方、中皮腫は曝露後約40年で発症することが多いが、atypical mesothelial hyperplasia(異型性中皮過形成)の時期を経て中皮腫に至るという多段階プロセスをたどることを示すエビデンスはない。しかし、一部のMPM症例には、中皮腫発症の数か月～数年前に胸水貯留をきたすことがある。数か月の経過で自然に胸水が消失することもあり、その後、再貯留して、典型的なMPMの臨床経過をたどる。この胸水貯留は、細胞診は陰性であり、結核などの他疾患を示唆する所見もなく、いわゆる“原因不明胸水”または“良性石綿胸水”として扱われていることがほとんどである。

原因不明胸水に対する診断的アプローチは、胸腔鏡下胸膜生検である。病理像に悪性所見がないと、“nonspecific pleuritis/fibrosis”(NSP)と判定され、follow-upされるが、その経過でMPMが発生する場合がある。Daviesらの報告<sup>6)</sup>では、胸腔鏡検査を実施した142人中、44人が“non-specific pleuritis/fibrosis”であり、内5人(12%)に、その後中皮腫が発症している。最近、胸水貯留例に対して内科医が胸腔鏡検査を行うことが多くなり、従来以上に多くの胸膜病変を診る機会が増えている。今後、MPMの先行胸膜病変の病態解明が期待される。

#### 2. アスベスト繊維の催中皮腫性

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。角閃石石綿の青石綿(クロシドライト) $[\text{Na}_2(\text{Fe}^{3+})_2(\text{Fe}^{2+})_3\text{Si}_8\text{O}_{22}(\text{OH})_2]$ と茶石綿(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、蛇紋石石綿の白石綿(クリソタイル)[ $Mg_6Si_4O_{10}(OH)_3$ ]の発癌性は弱い。その催中皮腫性比率は500:100:1である。前二者の鉄含量は非常に多く、繊維表面の荷電影響による活性酸素種(ROS)・活性窒素種により中皮細胞が傷害される。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、角閃石石綿と同様に催中皮腫性に酸化ストレスが関与することが示されている<sup>7)</sup>。これらに対して、チオレドキシシン、還元グルタチオンなどの抗酸化機構が作用するが、正常の中皮細胞にはチオレドキシシンmRNAやチオレドキシシン還元酵素mRNAは発現していないが、MPMでは高発現がみられ、血清チオレドキシシンのレベルもMPMで有意に上昇している<sup>8)</sup>。

吸入される繊維形状も重要な因子であり、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、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>9)</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>10)</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、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。

### 3. 中皮腫と遺伝的素因

中皮腫の発生とアスベスト曝露が密接に関係することは明らかであり、わずかな濃度のアスベスト曝露でも中皮腫が発生することが知られている。しかし一方では、高濃度アスベスト曝露を受けた群の10~20%に中皮腫を発症するが、多くは高濃度曝露を受けても中皮腫の発生が認められない。これはアスベストに対する宿主の

感受性の違いを示唆するものである。同一の環境で生活する家族に中皮腫が複数発生することが知られている。この家族集積性は、アスベスト曝露を同一生活環境で受けたことが原因と考えられてきたが、家系内でのアスベストに対する感受性を規定する遺伝的素因の関与の可能性も考えられる。

中皮腫が多発する米国の2家系に、BRCA-1 associated protein-1 (BAP1) 遺伝子のgerm-line mutation (生殖細胞変異)をTestaらが発見し<sup>11)</sup>、これを機に中皮腫に対する網羅的な遺伝子解析が進められている。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>12)</sup>、邦人では特に上皮型MPMに多く認められることが明らかにされている<sup>13)</sup>。Testaらの報告した中皮腫の多発する2家系では、ぶどう膜黒色腫(uveal melanoma)の併発が認められている。また、BAP1遺伝子のgerm-line mutationは、皮膚の悪性黒色腫やぶどう膜黒色腫などのメラノサイト由来の腫瘍が多発する家系においても証明されている<sup>14)</sup>。最近、このようなBAP1遺伝子変異を伴う多発癌に対して“BAP1 cancer syndrome”の概念が提唱されている。虹彩の色調の薄い白人では、ブドウ膜黒色腫は日本人よりも遥かに多く発生するが(17倍)、比較的稀な中皮腫とブドウ膜黒色腫の併発は偶発的な発生では説明が困難である。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。

中皮腫ではCDKN2A/ARF遺伝子座のホモザイガス欠失が多く症例で認められ、またNF2 (neurofibromatosis type 2) 遺伝子も高頻度(40~50%)に変異している<sup>15)</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家系に中皮腫の発生がみられるという報告はない。

### 4. アスベスト以外の環境因子

わが国では20%の中皮腫患者はアスベストとの接点が認められない。アスベスト以外にも中皮腫の発生と関係する因子がある。トルコ中央アナトリア地方のカップ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<sup>16)</sup>。この地方は



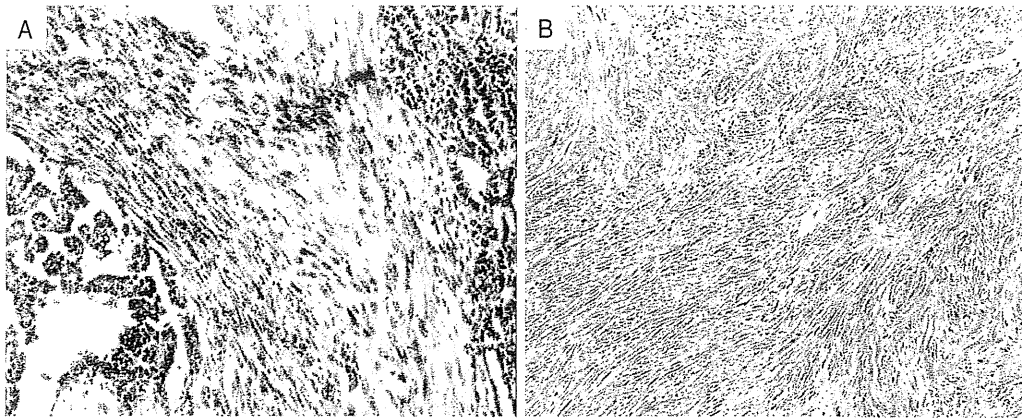


図1 悪性胸膜中皮腫の病理像

A：二相型悪性胸膜中皮腫の典型像(HE染色)，B：線維形成型中皮腫の病理像(HE染色)

凝灰岩に覆われ，その中に含有される繊維状ゼオライトであるエリオナイトが原因と考えられている．エリオナイトはアスベスト以上に催中皮腫性があり，ラットの胸腔内，腹腔内に投与すると高率に中皮腫が発生する<sup>17)</sup>．ゼオライトは火山灰が変成したものであり，わが国でも豊富に産出される．エリオナイトはその一種であるが，ヒトに対する発癌性があり，IARC第I群に分類されている．わが国ではエリオナイトによる中皮腫発生の報告はないが，佐渡島の大佐渡・岩谷口にはエリオナイトは存在する<sup>18)</sup>．

カッパドキアのこれらの村では，家屋の建築資材にエリオナイトが使われてきたので中皮腫の発生率がきわめて高いが<sup>16)</sup>，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の存在が明らかになり，中皮腫の発生に遺伝的素因が関与している可能性が考えられている．スウェーデンへの移民(第1世)の調査でも，トルコからの移民の中皮腫発生率は明らかに高いことが示され<sup>19)</sup>，エリオナイトの影響を受けない第2世移民の調査・研究で，中皮腫の発生にかかわるドライバー遺伝子の存在に方向性がみられる可能性がある．

## 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り，病理診断時に組織型を決定することは重要

である．肉腫型はあらゆる治療に抵抗し，予後は3重型の中で最も悪い．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(fibrous pleurisy)と組織像が類似し，鑑別がしばしば問題となる．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．前者にはカルレチニン(calretinin)，サイトケラチン(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・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いる．反応性中皮細胞増生とmesothelioma *in-situ*の鑑別は困難であり，早期の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侵襲的な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

表 1 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	間質浸潤が明確である
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%)

(文献<sup>20)</sup>より引用改変)

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 Interest Group)は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>20)</sup>。表1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>20)</sup>。

### 血清補助診断

#### 1. 中皮腫の血清陰性マーカー—血清CEAレベル—

中皮腫の免疫組織染色ではCEAは代表的な陰性マーカーであり、5%以下に部分的に染色されることもあるが、MPMのCEA染色は陰性である。一方、MPMとの鑑別が問題となる肺腺癌では80~100%が染色され、中皮腫病理診断ガイドラインでのCEAの位置づけは高い<sup>20)</sup>。つまり、CEAの陽性所見は、中皮腫を排除する意味で価値がある<sup>21)22)</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<sup>21)22)</sup>。つまり、CEAは中皮腫血清陰性マーカーでもあり、増加があれば中皮腫の可能性が低くなる。

#### 2. 中皮腫の血清陽性マーカー

サイトケラチンは中皮腫免疫染色の陽性マ-

カーであり、サイトケラチン中間径フィラメントの可溶性フラグメントである血清CYFRA21-1値は、MPMにおいて増加する。しかし、肺癌の40%にも増加がみられ、特異性に欠ける。サイトケラチンの前駆体あるいはその関連物質であるTPAも同様である。一方、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64%(95% CI: 0.61~0.68)、特異度89%(CI: 0.88~0.90)、DOC(diagnostic odds ratio)19.35(CI: 10.95~34.17)である<sup>23)</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り、両者は強く相関し( $r=0.88, P<0.001$ )、体外補助診断能は同等である<sup>24)</sup>。

最近、細胞外糖タンパクであるファイブリン-3(fibulin-3)が、中皮腫とアスベスト曝露を受けた健常人を区別しえるバイオマーカーになるとの報告がある<sup>25)</sup>。中皮腫腫瘍細胞はfibulin-3に染色され、MPM患者とMPMではない患者の比較では、血漿中fibulin-3濃度のROC曲線は、fibulin-3のカットオフ値(52.8 ng/ml)で、感度96.7%、特異度95.5%であり、早期MPMとアスベスト既曝露者との比較では、カットオフ値を46.0 ng/mlとした場合、感度100%、特異度94.1%であることが示されている。

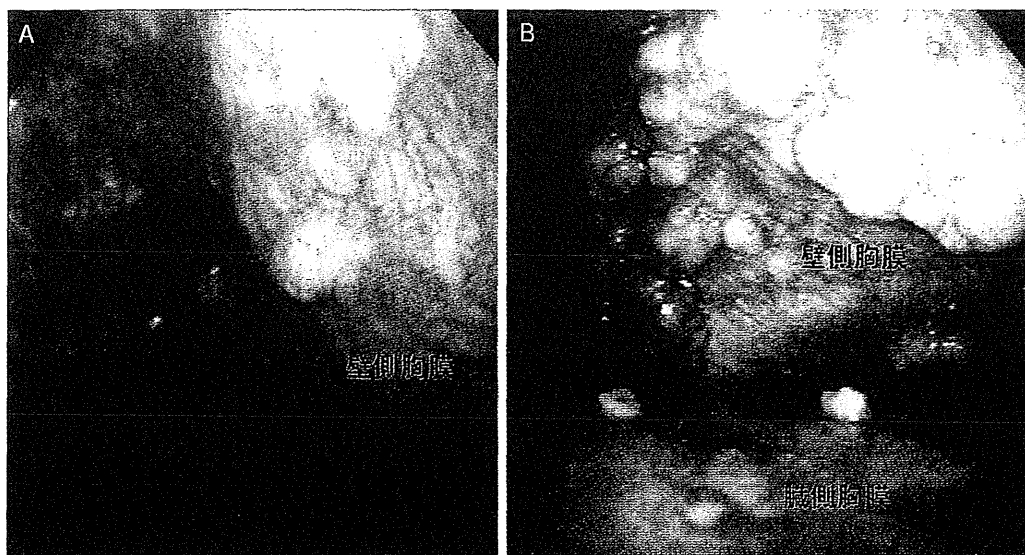


図2 悪性胸膜中皮腫の胸腔鏡所見(T1期)

A : 最も早期の悪性胸膜中皮腫の胸腔鏡所見(IMIG T1a). 壁側胸膜に顆粒状の腫瘍が認められる.  
B : 壁側胸膜の腫瘍と臓側胸膜の播種巣が認められる(IMIG T1b).

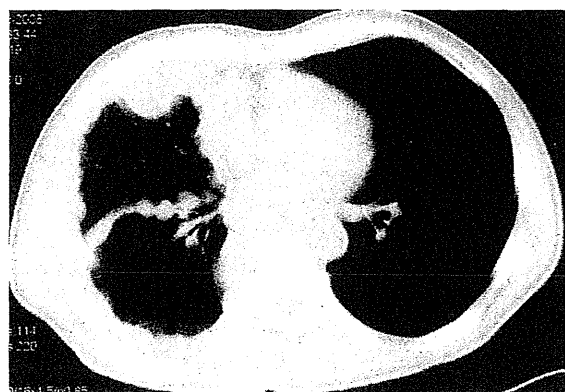


図3 悪性胸膜中皮腫のCT画像(T2期)

### 3. 中皮腫の血清臨床病態指標

多くの中皮腫細胞はインターロイキン-6 (interleukin-6 ; IL-6) を産生し<sup>26)</sup>, MPMでは血清IL-6レベルの増加が認められ, 血小板数やCRPなどの急性期炎症蛋白が増加する<sup>27)</sup>. また, 中皮腫は血清・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VEGF値が逆相関する<sup>28)</sup>. MPMに対してVEGFを標的に化学療法との併用で治療が行われることがある<sup>29)30)</sup>.

### 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のみに局限し, 臓側胸膜に腫瘍が認められない(IMIG分類T1a, 図2-A). 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.

臨床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. T1期には胸痛はないが, T2以降に胸壁浸潤が始まると徐々に胸痛・背部痛を自覚するようになり, 病期が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につれて, 患側胸郭の呼吸性運動は消失し, 狭小化する. 肺癌に比べ, 遠隔転移の頻度が少ないため, 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し, 腹部膨満感を自覚するようになる.

### 診断的アプローチ

最も早期のMPM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>20)</sup>、European Respiratory Society (ERS) と European Society of Thoracic Surgeons (ESTS) の2010年の中皮腫診療ガイドライン<sup>31)</sup>は細胞診のみで診断をする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、T因子の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>31)</sup>。

## 治 療

### 1. 外科治療—胸膜肺全摘術と胸膜切除・肺剥皮術

MPMに対する外科治療の目的は、肉眼的完全切除 (macroscopic complete resection; MCR) を得ることである。MPMは壁側胸膜に初発するため切除マージンが取れず、術後の局所再発率はきわめて高い。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必要がある。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、可及的に腫瘍を切除する debulking P/D から、横隔膜切除±心膜切除を追加して MCR を達成する extended P/D までが含まれる。EPPは侵襲的な拡大術式であり、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よりも良好である<sup>32)</sup>。また、比較試験ではないが、集学的治療の前方視的試験では、生存期間中央値(MST)、2年・5年生存率は、同様にP/Dの方が良好である<sup>33)</sup>。

IASLCのcurative intentで外科治療が実施された1,708例の集計では、I期例ではEPP実施群のMSTが40か月に対して、P/D実施群は23か月であり、EPPの成績の方が良好である<sup>34)</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>34)</sup>。現在まで侵襲的拡大術式であるEPPの有効性を証明したものはなく、EPP対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<sup>35)</sup>が唯一それに答えるものであった。MARSの結論は、EPPは明らかに化学療法単独治療に劣るという内容であったが、生物統計に問題があり<sup>36)</sup>、MPMに対する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の方が長いという後方視的な検討<sup>32)</sup>や、II期以上には両術式のMSTに差が認められないというIASLCの集計結果から<sup>34)</sup>、少なくともII期以上にP/Dを含む集学的治療を実施することの妥当性がある。

### 2. 放射線治療

MPMの根治的放射線治療の照射野は広く、肺・肝・心などの主要臓器が影響を受けるため、根治目的の放射線治療(RT)を単独で行うべきではなく、RTは集学的治療の一環としてEPP後に実施する。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。GomezらはEPP+IMRTを行った86名のMSTが14.7か月であり、Grade 5の肺毒性が5例(6%)にみられたが、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>37)</sup>。

ERS/ESTSのガイドライン(2010年)<sup>31)</sup>は、肺を温存した状態で根治的RTを行うことは禁忌であるが、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>38)</sup>。現段階では患側肺を温存した状態でRTを実施すべきではない。

MPMは胸腔穿刺路に高率に腫瘍播種が起こる。これ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。

### 3. 化学療法

MPMに対する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。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、奏効率41.3%、無進行期間中央値5.7か月、MSTの有意の延長(12.1か月)、肺機能・疼痛の改善が示されている。PEM上市前のキードラッグであるゲムシタビン(GEM)とPEMの併用療法は、CDDP+PEMを凌駕するものではなかったが<sup>39)</sup>、カルボプラチン(CBDCA)とPEMの併用は、無作為化比較試験ではないがCDDP+PEMとほぼ同等の成績が得られている<sup>40)</sup>。PEM上市前の化学療法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+ドキシソルピシンが<sup>3)</sup>、単剤ではCDDPが最もactiveであった<sup>41)</sup>。

PEM既治療に対するGEM+ビノレルビン(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はVEGFのレベルが高く、VEGFを標的としたCDDP+GEM±ベバシズマブの無作為化比較試験が行われたが有効性は示されなかった<sup>29)</sup>。また、CBDCA+PEM+ベバシズマブの奏効率は34.2%である<sup>30)</sup>。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、現在のところ、MPMに対する分子標的治療では芳しい成績は得られていない。アマツキシマブ(抗メソテリン・キメラ型抗体, amatuximab)は第I相試験を終了し、CDDP(75 mg/m<sup>2</sup>, day 1)+PEM(500 mg/m<sup>2</sup>, day 1)+アマツキシマブ(5 mg/kg, day 1 & 8)による多施設第II相試験の結果、奏効率39%、無増悪生存期間6.1か月であったことが報告され(ASCO, 2012)、今後の展開が期待される。

## 文 献

- 1) Luo S, Liu X, Mu S, et al. Asbestos related diseases from environmental exposure to crocidolite in Dayao, China. I. Review of exposure and epidemiological data. *Occup Environ Med* 2003 ; 60 : 35.
- 2) Gemba K, Fujimoto N, Kato K, et al. National survey of malignant mesothelioma and asbestos exposure in Japan. *Cancer Sci* 2012 ; 103 : 483.
- 3) Jung S, Kim H, Koh S, et al. A decade of malignant mesothelioma surveillance in Korea. *Am J Ind Med* 2012 ; 55 : 869.
- 4) Markowitz SB, Levin SM, Miller A, et al. Asbestos, asbestosis, smoking and lung cancer : new finding from the North American insulator cohort. *Am J Respir Crit Care Med* 2013 ; 188 : 90.
- 5) Epler GR, McLoud TC, Gaensler EA. Prevalence and incidence of benign asbestos pleural effusion in a working population. *JAMA* 1982 ; 247 : 617.
- 6) Davies HE, Nicholson JE, Rahman NM, et al. Outcome of patients with nonspecific pleuritis/fibrosis on thoracoscopic pleural biopsies. *Eur J Cardiothorac Surg* 2010 ; 38 : 472.
- 7) Jiang L, Akatsuka S, Nagai H, et al. Iron overload signature in chrysotile-induced malignant mesothelioma. *J Pathol* 2012 ; 228 : 366.
- 8) 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.
- 9) 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.
- 10) 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.
- 11) Testa JR, Cheung M, Pei J, et al. Germline BAP1 mutations predispose to malignant mesothelioma. *Nat Genet* 2011 ; 43 : 1022.
- 12) 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.
- 13) Yoshikawa Y, Sato A, Tsujimura T, et al. Frequent inactivation of the BAP1 gene in epithelioid-type malignant mesothelioma. *Cancer Sci* 2012 ; 103 : 868.
- 14) Wiesner T, Obenaus AC, Murali R, et al. Germline mutations in BAP1 predispose to melanocytic tumors. *Nat Genet* 2011 ; 43 : 1018.

- 15) Sekido Y. Inactivation of Merlin in malignant mesothelioma cells and the Hippo signaling cascade dysregulation. *Pathol Int* 2011 ; 61 : 331.
- 16) Baris YI, Grandjean P. Prospective study of mesothelioma mortality in Turkish villages with exposure to fibrous zeolite. *J Natl Cancer Inst* 2006 ; 98 : 414.
- 17) Carthew P, Hill RJ, Edwards RE, et al. Intrapleural administration of fibres induces mesothelioma in rats in the same relative order of hazard as occurs in man after exposure. *Hum Exp Toxicol* 1992 ; 11 : 530.
- 18) 島津光夫, 吉田 滋, 大佐渡, 岩谷口よりエリオナイトの産出. *地質学雑誌* 1969 ; 75 : 389.
- 19) Mousavi SM, Sundquist J, Hemminki K, et al. Is risk of pleural mesothelioma an environmental risk outside Turkey? A study on immigrants to Sweden. *Lung Cancer* 2010 ; 68 : 125.
- 20) 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* 2013 ; 137 : 647.
- 21) van der Bij S, Schaake E, Koffijberg H, et al. Markers for the non-invasive diagnosis of mesothelioma : a systematic review. *Br J Cancer* 2011 ; 104 : 1325.
- 22) Paganuzzi M, Onetto M, Marroni P, et al. Diagnostic value of CYFRA 21-1 tumor marker and CEA in pleural effusion due to mesothelioma. *Chest* 2001 ; 119 : 1138.
- 23) 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.
- 24) 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.
- 25) Pass HI, Levin SM, Harbut MR, et al. Fibulin-3 as a blood and effusion biomarker for pleural mesothelioma. *N Engl J Med* 2012 ; 367 : 1417.
- 26) 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.
- 27) 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.
- 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.
- 30) Ceresoli GL, Zucali PA, Mencoboni M, et al. Phase II study of pemetrexed and carboplatin plus bevacizumab as first-line therapy in malignant pleural mesothelioma. *Br J Cancer* 2013 Jul 16. doi : 10.1038/bjc.2013.368. [Epub ahead of print]
- 31) 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.
- 32) 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.
- 33) 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.
- 34) 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.
- 35) 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.
- 36) Weder W, Stahel RA, Baas P, et al. The MARS feasibility trial : conclusions not supported by data. *Lancet Oncol* 2011 ; 12 : 1093.
- 37) Gomez DR, Hong DS, Allen PK, et al. Patterns of failure, toxicity, and survival after extrapleural pneumectomy and hemithoracic intensity-modulated radiation therapy for malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Oncol* 2013 ; 8 : 238.
- 38) 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.
- 39) 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.
- 40) 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.
- 41) 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.

\* \* \*

## 中皮腫の薬物療法と集学的治療

Multimodal and chemotherapeutic strategy for malignant mesothelioma

中野孝司 田端千春

### Key words

悪性胸膜中皮腫, 胸膜肺全摘術, 胸膜切除・肺剥皮術, 強度変調放射線治療, 抗メソテリン抗体

### はじめに

中皮腫は中皮細胞に発生する極めて予後不良の悪性腫瘍であり, 胸膜, 腹膜, 心膜, および極めてまれ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。ほとんどがすべての胸膜を腫瘍化するため, びまん性悪性胸膜中皮腫とも呼ばれる。腫瘍は壁側胸膜に初発し, 胸膜肺全摘術(extrapleural pneumonectomy: EPP)による肉眼的完全切除(macroscopic complete resection: MCR)が得られても, 切除マージンの確保は不可能であり, 顕微鏡的腫瘍遺残は避けられない。EPP後の局所再発は極めて高率であり, 根治を目指すにはMCR後の放射線治療(RT)による局所コントロールと化学療法の併用が重要である。早期例に対する化学療法+MCR+術後RTによる集学的治療が, MPMに治癒の機会を与える唯一の方法である。

MPMに対するもう一つの術式である胸膜切除・肺剥皮術(pleurectomy/decortication: P/D)は, 拡大術式であるEPPに対する縮小術に位置づけられ, MCRに関してはEPPでの達成率が高い。EPPは侵襲的であるため, 術後合併症や治療関連死亡率は無視しえる範囲を超えている。

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 randomised feasibility study)<sup>1)</sup>が, それに答えるものであった。ところが, MARS studyの生物統計には難があり<sup>2)</sup>また外科治療の質にも問題があった。期待に反して問題の多いMARS studyであったが, その結論は, EPPは明らかに化学療法に劣るというものであった。また, 同時に注目されるようになってきたP/Dの後方視的な検討によるEPPに優るP/Dの成績<sup>3)</sup>と相まって, MPMに対する外科治療法に関する多くの議論を引き起こすことにつながった。

我が国では術前化学療法に続くEPP+術後RTの集学的治療のfeasibility studyが終了し, 現在, 術前化学療法に続くP/Dのfeasibility studyが行われている。

本稿では, MPMに対する薬物療法と集学的治療を概説する。

### 1 悪性胸膜中皮腫に対する薬物療法

best supportive care(BSC)を対照に, シスプラチン(CDDP)+マイトマイシン(MMC)+ビンブラスチン(vinblastine)併用療法の第III相試

Takashi Nakano, Chiharu Tabata: Division of Respiratory Diseases, Department of Internal Medicine, Hyogo College of Medicine 兵庫医科大学内科学 呼吸器RCU科



験がなされたが、生存期間中央値(MST)に差はみられなかった。これは、ペメトレキセド(PEM)を含まない化学療法であり、もとより抗中皮腫活性が弱かったことが理由の一つと考えられる。CDDP+PEM併用療法は、CDDP単剤治療よりもMSTが有意に延長し、肺機能・疼痛の改善も得られることが第III相試験で示されている<sup>4)</sup>。したがって、BSCとCDDP単剤の第III相試験はないが、これに差がないと仮定しても、CDDP+PEMはBSCよりもMSTが延長することが予想される。

### 1) 初回化学療法(一次化学療法)

CDDP±PEMの第III相試験の成績が2003年に明らかにされて以来<sup>4)</sup>、CDDP+PEMがMPMに対する標準的初回化学療法に位置づけられている。その後、10年が経過したがこれを凌駕する化学療法はない。2003年以前のMPMの主たるkey drugであったゲムシタピン(GEM)は、PEMとの相乗作用が認められ、PEM+GEMが検討されたが、CDDP+PEMを凌駕するものではなかった<sup>5)</sup>。PEM上市前は標準治療に相当するものではなく、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が最もactiveである。CDDP±PEMの第III相試験<sup>4)</sup>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カ月であり、CDDP単独投与群よりMSTが有意に延長し(12.1カ月)、肺機能や疼痛の改善も得られている。

実地臨床では、CDDPに替えてカルボプラチン(CBDCA)を用いて治療を行った方がよい患者を診る機会は少なくない。無作為化比較試験ではないが、CDDP+PEM(n=745)とCBDCA+PEM(n=752)の比較では、奏効率(26.3% vs 21.7%)、1年生存率(63.1% vs 64.0%)、TTP(7カ月 vs 6.9カ月)は、ほぼ同等の成績であることが示されている<sup>6)</sup>。CBDCA+PEMの推奨用量は、CBDCAがAUC 5、PEMは500mg/m<sup>2</sup>であり、第II相試験(n=102)では奏効率18.6%、TTP 6.5カ月、MST 12.7カ月である。初回化学療法に、CDDPに替えてCBDCAを使っても同

等の効果は期待できる。

単剤よりもCDDPとの併用が奏効率・生存期間ともに優れていると考えられているが、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は複数の葉酸代謝酵素を同時に阻害する。かつて葉酸拮抗薬は中皮腫化学療法にはよく用いられ、メトトレキサート(MTX)の単剤高用量投与で比較的良好な成績が得られていた。しかし、胸・腹水貯留をきたす中皮腫に大量MTX療法を安全に実施することは難しく、我が国では普及しなかった。

### 2) 分子標的薬を併用した中皮腫初回化学療法

#### a. 血管新生阻害薬

MPMに血管新生阻害薬を用いた治療が試みられている。その理由は、①中皮腫細胞は血管内皮細胞増殖因子(VEGF)を高発現し、正常中皮細胞の5-10倍のVEGFを産生する、②VEGFは中皮腫細胞の自己増殖因子である、③MPMの血清・胸水中のVEGFレベルは他の悪性腫瘍よりも高く、VEGFレベルが高いほど、予後が悪い、④腫瘍組織のmicrovessel densityが高いほど予後は悪く、組織型やPSとは独立した予後不良因子である、以上のことが示されているからである。

VEGFのmonoclonal antibodyであるベバシズマブ(bevacizumab: BV)をCDDP+GEMによる初回化学療法に併用したCDDP+GEM±BVの第II相比較試験では、BV追加の有効性が示せなかった。現在の標準的化学療法であるCDDP+PEMにBV(15mg/m<sup>2</sup>)を追加した第II相試験では、奏効率は40%であり、無増悪生存期間(progression free survival)6.9カ月、全生存期間(overall survival: OS)14.1カ月であった。CDDP±PEM第III相試験のCDDP+PEM群のTTPは5.7カ月であり<sup>4)</sup>、BVを追加投与とほとんど変わりがなかった。

今のところ、血管新生阻害薬による治療成績の向上は確認されていないが、前臨床試験では血管新生を標的にする治療の利点が多く示され、

現在、フランスで行われている CDDP+PEM±BV の無作為化第 II/III 相試験の成績が待たれる。

#### b. Epidermal growth factor receptor (EGFR) チロシンキナーゼ阻害薬

EGFR の過剰発現は MPM の 70 % 以上に認められ、ゲフィチニブ (gefitinib) の前臨床試験で増殖抑制がみられたことから、Cancer and Leukemia Group B (CALGB) が中皮腫に対するゲフィチニブの初回化学療法の評価を行った (CALGB30101)。しかし、芳しい成績ではなく、MST は 6.8 カ月、3-month-progression free survival は 40 % であった。この試験は EGFR mutation と治療効果の関係が明らかにされる前に開始されたものであるが、MPM の EGFR 遺伝子変異は 12 % に認められ、KRAS 6.5 %、BRAF 4 %、PI3KCA mutation 1.3 % である<sup>7)</sup>。エルロチニブ (erlotinib) の評価は、Southwest Oncology Group が行っているが、64 例の途中経過で、初回化学療法に奏効例はなく、stable disease (SD) 47 %、progressive disease (PD) 43 % である (SWOG S0218)。また、エルロチニブ+BV の併用でも効果は認められていない。大腸がんの抗 EGFR 抗体治療では KRAS 変異例は無効であり、KRAS 変異は 'negative selection' のマーカーと考えられているが、MPM に対する現在の EGFR チロシンキナーゼ阻害薬による成績は芳しいものはない。

#### c. 抗メソテリン抗体

メソテリンの生理的な役割は明らかではないが、中皮腫以外に卵巣癌などで発現が認められている。正常では中皮細胞に特異的に発現し、非常に限られた領域の発現であるため、癌治療の標的に相応しいと考えられている。抗メソテリン・キメラ型抗体 (amatuximab) は CDDP+PEM との併用による第 II 相試験が実施され、奏効率 52.2 %、SD 51 % であった。また、recombinant anti-mesothelin immunotoxin である SS1P の第 I 相試験は終了している。

### 3) 二次化学療法

#### a. 二次化学療法

PEM を含まない前治療歴のある MPM の二次化学療法は PEM 単剤で行うが、我が国での

二次化学療法の対象となる MPM 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 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。

#### b. 低分子チロシンキナーゼ阻害薬

MPM に対する低分子チロシンキナーゼ阻害薬単独の効果は二次化学療法で検討されているが芳しい成績ではない。ソラフェニブ (sorafenib) は VEGFR も阻害するマルチキナーゼ阻害薬であるが、MPM に活性はみられず (CALGB 30307)、スニチニブ (sunitinib) の奏効率は 10 %、バタラニブは 11 % であり、芳しくない。

#### c. ヒストン脱アセチル化酵素阻害薬

ヒストン脱アセチル化酵素 (HDAC) 阻害薬であるポリノスタットは、現在、皮膚 T 細胞リンパ腫に使用が認められているが、中皮腫細胞の TRAIL (TNF- $\alpha$  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。

### 4) 維持化学療法

非小細胞肺癌 (非扁平上皮癌) に対して PEM+CDDP による初回化学療法に続く PEM 単剤による継続維持療法の有効性が第 III 相試験で示されているが (PARAMOUNT trial)、MPM に対しても同様の方法で、PEM 単剤の維持療法に関して無作為化第 II 相試験が実施されている (CALGB30901)。現在、MPM に対する維持療法で科学的に有効性が証明されたものはない。MPM に対する血管新生阻害薬であるサリドマイドによるスイッチ維持療法は、積極的支持療法士サリドマイド (200 mg/日) の無作為化第 III 相比較試験で TTP に有意差が示せなかった。BV による維持療法は、非小細胞肺癌に対する GEM+CBDCA 治療後の第 III 相比較試験においても有用性が示されていない。

### 5) 個別化医療

MPM の過半数は初回化学療法が奏効しないが、著効例も存在する。肺癌では遺伝子変異の有無と組織型で使用薬剤に方向性があり、ある程度の個別化医療が進んでいる。MPM では

治療効果の予測因子として ERCC1 (excision repair cross complementing group 1: 除去修復交差相補群 1) と TS (thymidylate synthase: チミジル酸合成酵素) が検討されている。PEM を含む化学療法を受けた MPM の後方視的研究では、TS タンパク発現が少ないほど、TTP, OS が長い。EPP 後の予後に関して、TS と ERCC1 タンパク発現の免疫染色の検討では、TS 発現と OS には関係がみられず、ERCC1 の発現が多いほど、OS が長い傾向 ( $p=0.06$ ) がある<sup>9)</sup>。最近、2006 年以降に ERCC1 抗体の性能が変化しているためか、治療成績を反映する ERCC1 を認識しないとの報告がある。現在のところ TS, ERCC1 発現で治療効果を予測することは難しい。

線維形成型中皮腫 (desmoplastic mesothelioma) の病理像はおとなしく、良性の線維胸に類似した組織像を呈しているも、臨床像は極めて悪性である。MPM には数カ月で急速に発育するものがある一方で、比較的長期間安定し、生存期間の長い症例がある。中皮腫予後不良因子には、①非上皮型、②男性、③進行臨床病期、④PS 不良、⑤血小板増多、⑥白血球増多、⑦VEGF 高値、が知られている。これらの予後不良因子の少ない切除可能 MPM に対しては、積極的に治療を進めていくと生存期間の延長が期待できる。

## 2 悪性胸膜中皮腫に対する集学的治療

切除可能 MPM に対する集学的治療は、標準的治療である CDDP+PEM による化学療法後に MCR を目指して外科治療を行い、その後、RT による局所治療を追加する方法である。PEM 上市前は CDDP+GEM の化学療法で行われてきた。この trimodality therapy の外科治療は EPP で実施されているが侵襲的であり、我が国の feasibility study の治療関連死亡率は 9.5% である。切除可能 MPM に対する現在の集学的治療の論点は、リスクに見合う治療成績を得ることができるのかという所である。EPP と化学療法単独治療の比較を試みた MARS study<sup>1)</sup> では、前述のごとく、回答を出せていない。単ア

ームの CDDP+PEM による術前化学療法に続く EPP+術後 RT の前方視的 II 相試験では、米国の成績<sup>9)</sup> (9 施設 77 例) では手術関連死亡率 (術後 30 日以内) が 3.7% (2 例)、OS が 16.8 カ月であり、欧州 (EORTC) での成績<sup>10)</sup> (11 施設 59 例) では手術関連死亡率 (術後 90 日以内) は 6.5%、OS が 18.4 カ月である。

肺・胸膜・横隔膜・心膜を一塊として切除する拡大術式の EPP では、術後 RT による局所コントロールの期待が大きく、一方、肺が温存される縮小術式の P/D では、放射線肺障害のために禁忌とされている術後 RT を安全に行うことができる照射法の開発が望まれている。

### 1) 集学的治療における化学療法

MPM に対する集学的治療の化学療法に関して、術前 vs 術後の比較試験はないが、術前に実施されることが多い。化学療法は CDDP+PEM であり、PEM 上市前は CDDP+GEM である。Weder らの集計では<sup>11)</sup>、EPP 後に化学療法 ±RT を実施した場合の治療関連死亡率は、前方視的研究 3 件、後方視的研究 7 件の臨床試験では 3.8–11.8%、OS は 9.3–35 カ月である。一方、術前化学療法に続く EPP+RT の治療関連死亡率は、前方視的研究 5 件、後方視的研究 2 件の臨床試験で 0–6.7%、OS は 22–59 カ月である。単純に比較すると術前化学療法での成績が良好である。現在の前方視的臨床試験は、CDDP+PEM による術前化学療法に続く EPP+RT である。

### 2) 集学的治療における外科治療—胸膜肺全摘術と胸膜切除・肺剥皮術

拡大術式の EPP は、MCR 率が高く、術後に RT がしやすいという利点がある。反面、術後合併症が多く、治療関連死は MARS study では実に 15.8% (3/19 例) である<sup>1)</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が、MCR 率は EPP に劣り、術後の 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 より良好である<sup>3)</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 よりも P/D が良好である<sup>12)</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, そのほかの術式4例)のうち、I期例ではEPP実施群のMSTが40カ月に対して、P/D実施群のMSTは23カ月であり、EPPの成績が良好である<sup>13)</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期以降には術式によるMSTに差はみられない<sup>13)</sup>。

縮小手術のP/DはEPPよりも治療関連死は少なく、P/DのMSTがEPPより長いという後方視的な検討結果<sup>3)</sup>や、II期以上には両術式のMSTに差が認められないというIASLCの集計結果から<sup>13)</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、我が国で術前化学療法に続くP/Dのfeasibility studyが行われている。

いずれの術式も、壁側胸膜の剥離は内胸筋膜を進めるため、腫瘍細胞の顕微鏡的遺残は避けられず、化学療法やRTとの併用が必要となる。患側肺の温存を図るP/Dに対する術後のRTは、ERS/ESTSの2010年のガイドライン<sup>14)</sup>のように禁忌であるのか、または現在、試験的に実施

されているように、技術開発で可能となるのかは大きな課題である。

### 3) 集学的治療における術後放射線治療

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)は複雑な形状の照射野に適している。ERS/ESTSのガイドライン<sup>14)</sup>は、肺を温存した状態での根治的RTは禁忌であるが、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。しかし、M.D.Anderson Cancer Centerの成績を報じたGomezらは、IMRT後の主たる再発パターンは遠隔転移であり、また局所再発例では高線量照射を行った部位に多発性に認められたことより、現在の照射量では腫瘍のコントロールは難しいことを報告している。

### おわりに

切除可能MPMに対する集学的治療は、MARS studyの後、縮小手術のP/Dが見直されるようになり、EPP対P/Dの無作為化比較試験が必要になってきている。

### 文献

- 1) 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.
- 2) Weder W, et al: The MARS feasibility trial: conclusions not supported by data. *Lancet Oncol* 12: 1093-1094, 2011.
- 3) Flores RM, et al: Extrapleural pneumonectomy versus pleurectomy/decortication in the surgical management of malignant pleural mesothelioma: results in 663 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 135: 620-626, 2008.
- 4) Vogelzang NJ, 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.
- 5) Jänne PA, et al: Phase II trial of pemetrexed and gemcitabine in chemotherapy-naïve malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 26: 1465-1471, 2008.
- 6) Santoro A, 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* 3: 756-763, 2008.
- 7) Mezzapelle R, et al: Mutation analysis of the EGFR gene and downstream signaling pathway in histo-