

表2 上皮型中皮腫と腺癌との鑑別に有用な中皮腫陽性マーカーと陰性マーカー

抗体	中皮腫(陽性率)	腺癌(陽性率)	有用性
中皮腫陽性マーカー			
Calretinin	陽性(80~100%; strong & diffuse)	通常陰性(5~10%; focal)	きわめて有用
Keratin CK5/6	陽性(75~100%)	通常陰性(2~10%; focal)	きわめて有用
WT-1	陽性(43~93%)	陰性(0%)	きわめて有用
D2-40(Podoplanin)	陽性(80~100%)	通常陰性(7%; focal)	きわめて有用
中皮腫陰性マーカー			
CEA monoclonal	陰性(5%以下; focal)	陽性(50~90%)	きわめて有用
Ber-EP4	通常陰性(20%以下; focal)	陽性(95~100%; strong)	きわめて有用
TTF-1	陰性(0%)	陽性(70~85%)	きわめて有用
MOC-31	陰性(2~10%; focal)	陽性(95~100%)	きわめて有用
Leu-M1(CD-15)	陰性(0%)	陽性(50~70%)	有用

表3 反応性中皮細胞増生と中皮細胞増殖の鑑別(IMIG中皮腫病理型診断コンセンサス・ステイトメントより)

反応性中皮細胞増生	中皮腫細胞増殖
間質浸潤がない	間質浸潤が明確
細胞密度は腔側が高く、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
壊死は稀	間質で囲まれた細胞塊がみられる
炎症所見はよくみられる	壊死はときどきみられる
単調な増生	炎症所見は乏しい
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%)

判定が難しいため根治的治療に踏み込めないことが多い。鑑別には表3の所見を基に行うことが薦められる<sup>5)</sup>[CI].

### (3) 線維形成型中皮腫と線維性胸膜炎の鑑別

特殊亜型の線維形成型中皮腫はMPMの中でも最も予後が悪く、病理像は良性の線維性胸膜炎に類似している。両者の鑑別はとりわけ難しい。上皮様増殖に比べ、紡錘形腫瘍細胞の増殖は間質浸潤の判断が難しい。線維形成型中皮腫にはわずかな壊死像や限局的な肉腫巢“sarcomatoid foci”がみられ、鑑別に有用である<sup>12)</sup>[CI].

### 3. 胸水細胞診

MPM診断の第一歩は胸水細胞診であるが、細胞診による中皮腫診断には多くの議論がある。IMIG中皮腫病理診断コンセンサス・ステイトメント<sup>5)</sup>では、細胞診でMPMが疑われた場合、組織での確認と臨床データ、画像所見で診断を支持できるものであることを要求している。ERS/ESTSガイドライン<sup>4)</sup>も同様に、細胞診を基にした

診断には“high risk of diagnostic error”が起こることを指摘し、細胞診のみの診断はするべきではないとしている[D].

## 外科治療

外科治療の到達目標は肉眼的完全切除(macroscopic complete resection)である。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)と患側肺を温存する胸膜切除/剥皮術(pleurectomy/decortication; P/D)が行われている。EPPの有効性に関して、化学療法単独治療群との無作為化比較試験[MARS randomized feasibility study (2011年)]が行われた。その結果、EPP群24例中5例が術前に脱落し、EPPが実施された19例中3例に手術関連死亡(15.8%)が発生し、残り11例に手術関連合併症がみられ、EPPは化学療法単独治療より明らかに劣るというものであった<sup>13)</sup>。EPPに益はなく危険な治療法であるとの結論に対して、

MARS trialの手術の未熟さなどに対して多くの指摘が<sup>3</sup>でている。MARS trialは無作為化比較試験であるが、科学的ではない問題点を含んでいる。したがって、この結果を基にEPPを否定するのではなく、切除可能MPMに対しては積極的にEPPを薦める根拠は乏しいと判断する[CI].

### 1. 胸膜切除/剥皮術(P/D)の術式の定義

呼吸器外科医にP/D術式用語の意見の統一がないため、P/Dと横隔膜切除±心膜切除をあわせて行う場合をextended (radical)P/D、横隔膜切除・心膜切除を行わない場合をP/D、診断目的の胸膜切除や胸膜腫瘍の部分切除を行う場合をpartial pleurectomy、として統一して用語を用いることが提案されている。Lung-sparing radical pleurectomyはextended P/Dと同一である。

### 2. 悪性胸膜中皮腫に対する胸膜切除/剥皮術

ERS/ESTSガイドライン<sup>4</sup>)では、P/Dは根治目的で行うのではなく、外科的に症状緩和のために行う治療法(palliative surgery)に位置づけている。従来、P/DはEPPに比べて完全切除率が<sup>5</sup>低く、生存期間もEPPより短いと思われてきた。しかし、最近になり、MPMに対するP/Dが見直されている。後ろ向きの検討であるが、外科治療を実施した663例ではP/D実施例の方がEPP実施例よりも生存期間が長かったことが示され<sup>14</sup>)、extended P/DはP/Dよりも生存期間を延長させている(15.3か月 vs. 7.1か月)<sup>15</sup>)。

早期MPM(T<sub>1</sub>例)の外科治療にP/Dはよい適応であり、肉眼的完全切除を得ることは可能である[CI]. P/DはEPPよりも治療関連死や術後合併症が少なく、化学療法との併用を行うことが薦められる[CI]. T<sub>2</sub>以上に腫瘍が発育すると肺内にも腫瘍細胞が浸潤するため、P/Dでは完全切除が不可能になる。したがって、T<sub>2</sub>以上の術式はEPPである[B].

## 放射線治療

中皮腫の放射線感受性は非小細胞肺癌と同等または、それよりも良好である。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かなり広く、肺・肝・心などの多くの主要臓器が照射の影響を受ける。根治目的で通常の放射線治療を単独で行うべきではない[D].

### 1. 疼痛に対する緩和照射

疼痛緩和の有効性に関する臨床試験はないが、個々の事例で有効な場合があり[V], 胸壁浸潤などによる癌性疼痛に対して緩和照射を考慮してもよい[CI].

### 2. 胸腔穿刺路の腫瘍播種に対する予防照射

中皮腫細胞は胸腔穿刺路に沿って高頻度に播種される。これは肺癌にはみられない中皮腫特有の病態であり、胸壁浸潤・癌性疼痛の原因になる。穿刺部に照射(3×7Gy)することで腫瘍播種は予防可能であることが無作為化比較試験で示された<sup>16</sup>)。その後、有効性を否定する比較試験があり<sup>17</sup>)、比較試験の相反する結果から推奨グレードの判定は困難であるが、9MeV electronの単回投与の比較試験<sup>18</sup>)を含めた3臨床試験のメタアナリシスの結果は<sup>19</sup>)、穿刺路の予防照射は播種を制御できないというものであった。したがって、腫瘍播種の予防を目的とした胸腔穿刺路への照射は薦められない[D].

穿刺路に播種される機序は、穿刺針などによって損傷を受けた軟部組織のstromal cellがPDGF-BBを放出し、そのレセプターを高発現している中皮腫細胞が、PDGF-BB濃度の高い穿刺路に沿って遊走し、autocrine増殖するためである。

### 3. 術後放射線治療

#### (1)EPP術後放射線治療

現在までのMPMの術後放射線治療に関する有効性評価は、すべて後ろ向き試験であり、状況はEPPの評価と変わらない。第III相無作為化比較試験がなく、EPP術後放射線治療の有効性と安全性に関する前向き試験が必要である。現在、術前化学療法[cisplatin(CDDP)+pemetrexed(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。

EPP術後放射線治療は安全性・有効性が確立していないため、MPMの外科治療を含む臨床試験の一環で行うべきである[A].

#### (2)P/D術後放射線治療

照射に関連する肺毒性のため、肺を温存したP/Dの術後放射線照射は通常行うべきではない[A]. 最近、P/D後に放射線治療が行われているが、これは強度変調放射線治療(IMRT)を用いた臨床試験の一環として行われるべきである[A]

## 化学療法

### 1. 初回化学療法

MPMはかつて比較的稀な腫瘍であったため、小規模な単施設第II相試験がほとんどであった。1965～2001年までに行われた83件の臨床試験(88治療アーム)のメタアナリシスの結果、奏効率に限って言えば、併用療法はCDDP+doxorubicin(28.5% ;  $P<0.001$ )、単剤ではCDDPが最もactiveであった<sup>20</sup>。Best supportive care(BSC)と化学療法(CDDP+mitomycin+vinblastine)の第III相比較試験では、MSTに差がみられていない<sup>21</sup>。しかし、試験した化学療法自体に抗中皮腫活性が弱く、化学療法薬の選択が不適切であったとの批判が多い。CDDP単剤との第III相比較試験では、CDDPと葉酸代謝拮抗剤であるPEMまたはraltitrexedとの併用療法が生存期間を有意に延長し<sup>22)23)</sup>、また、肺機能や疼痛を改善させることが認められている<sup>[I]</sup>。他のCDDPを基本とするCDDP+gemcitabine, CDDP+irinotecan, CDDP+vinorelbine(VNR)の二剤併用療法の奏効率は25～30%であり、再現性をもって示されている。化学療法を行うことが決定され、PS良好などの化学療法に適する条件が揃えば、初回化学療法にはCDDP+PEM併用療法を選択する<sup>[A]</sup>。また、すべてのMPM患者には少なくともBSCを行う<sup>[A]</sup>。

### 2. 化学療法の開始時期と中止時期

腫瘍量が少ないほど、化学療法は効果的である<sup>24</sup> <sup>[V]</sup>。化学療法をいつ開始するのがよいのか、早く開始する群と最初はBSCを行い症状の悪化がみられた時点で開始する群の開始時期に関しての比較試験が行われた<sup>25</sup>。統計学的な有意差はなかったが、早く化学療法を始めた群の方が症状悪化までの期間・生存期間が長いという結果であった。化学療法の継続期間に関するデータはないが、SDの場合には6コース以上を続けて得られる有益性に関するデータがなく、ERS/ESTSガイドライン<sup>4)</sup>ではSDの場合には6コースまで行い、PDになった時点またはグレード3～4の毒性が出た時点で中止することとしているがエビデンスはない。

MPMは診断確定時に臨床症状を認めないことが多いが、化学療法は早く開始した方がよい<sup>[B]</sup>。

### 3. 二次化学療法(second-line chemotherapy)

PEMを含まない化学療法の前治療歴のある場合は、二次化学療法はPEM単剤で行う<sup>26)27)</sup> <sup>[A]</sup>。2007年から本邦では中皮腫化学療法にPEMが用いられているため、二次化学療法の対象はPEM既治療例が多い。PEM既治療例に対する二次療法のエビデンスは少ないが、GEM+VNRでは奏効率10%、MSTが10.9か月であり<sup>28)</sup>、GEM+oxaliplatinはそれぞれ10%、10.9か月である。ヒストン脱アセチル化酵素阻害剤であるvorinostatは、中皮腫細胞に対して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、プラセボを対照とした第III相比較試験は終了している。

PEMによる一次化学療法が奏効したMPM患者の再発に関しては、同じ一次治療薬の再投与が奏効することがある<sup>29)</sup> <sup>[CI]</sup>。CDDP+PEM既治療中皮腫に対する2nd lineの化学療法は今後の重要な課題である。

### 4. 化学療法の画像評価

RECISTの評価は板状の発育をするMPMには不適切なので、modified RECISTを用いて評価する<sup>30)</sup> <sup>[CI]</sup>。PETを用いた評価は妥当性を判定できるデータが少ない。

## 胸膜癒着術

正常胸膜が存在する早期(T<sub>1</sub>期)には胸水制御を目的とする胸膜癒着術は奏効する<sup>[CI]</sup>が、すべての胸膜が腫瘍化するT<sub>2</sub>以降は癒着が成功しないことが多い。ERS/ESTSガイドライン<sup>4)</sup>では癒着に用いるのは第一にタルクであるが、本邦ではOK431である<sup>[CI]</sup>。

## 文 献

- 1) Scherpereel A. Guidelines of the French speaking Society for Chest Medicine for management of malignant pleural mesothelioma. *Respir Med* 2007; 101 : 1265.
- 2) British Thoracic Society Standards of Care Committee. BTS statement on malignant mesothelioma in the UK. *Thorax* 2007 ; 62(Suppl 2): 1.
- 3) Stahel RA, Weder W, Lievens Y, et al. Malignant

- pleural mesothelioma : ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010 ; 21 (Suppl 5) : 126.
- 4) Scherpereel A, Astoul P, Baas P, Berghmans T, 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.
  - 5) Husain AN, Colby TV, Ordeónñez NG, et al. Guidelines for pathologic diagnosis of malignant mesothelioma. A consensus statement from the International Mesothelioma Interest Group. *Arch Pathol Lab Med* 2009 ; 133 : 1317.
  - 6) Hodgson JT, Darnton A. The quantitative risks of mesothelioma and lung cancer in relation to asbestos exposure. *Ann Occup Hyg* 2000 ; 44 : 565.
  - 7) Brenner J, Sordillo PP, Magill GB. Malignant mesothelioma in children : report of seven cases and review of the literature. *Med Pediatr Oncol* 1981 ; 9 : 367.
  - 8) Sass B, Rabstein LS, Madison R, et al. Incidence of spontaneous neoplasms in F344 rats throughout the natural lifespan. *J Natl Cancer Inst* 1975 ; 54 : 1449.
  - 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) Fasola G, Belvedere O, Aita M, Zanin T, et al. Low-dose computed tomography screening for lung cancer and pleural mesothelioma in an asbestos-exposed population : baseline results of a prospective, nonrandomized feasibility trial--an Alpe-adria Thoracic Oncology Multidisciplinary Group Study (ATOM002). *Oncologist* 2007 ; 12 : 1215.
  - 11) Park EK, Sandrini A, Yates DH, Creaney J, et al. Soluble mesothelin-related protein in an asbestos-exposed population : the dust diseases board cohort study. *Am J Respir Crit Care Med* 2008 ; 178 : 832.
  - 12) Mangano WF, Cagle PT, Churg A, Voller RT, et al. The diagnosis of desmoplastic malignant mesothelioma and its distinction from fibrous pleurisy : a histologic and immunohistochemical analysis of 31 cases including p53 immunostaining. *Am J Clin Pathol* 1998 ; 110 : 191.
  - 13) 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 Jun 30 [Epub ahead of print].
  - 14) 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.
  - 15) Zahid I, Sharif S, Routledge T, Scarci M. Best evidence topic-Thoracic oncology. Is pleurectomy and decortication superior to palliative care in the treatment of malignant pleural mesothelioma? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2011 ; 12 : 812.
  - 16) Boutin C, Rey F, Viallat JR. Prevention of malignant seeding after invasive diagnostic procedures in patients with pleural mesothelioma. A randomized trial of local radiotherapy. *Chest* 1995 ; 108 : 754.
  - 17) O'Rourke N, Garcia JC, Paul J, et al. A randomized controlled trial of intervention site radiotherapy in malignant pleural mesothelioma. *Radiother Oncol* 2007 ; 84 : 18.
  - 18) Bydder S, Phillips M, Joseph DJ, et al. A randomized trial of single-dose radiotherapy to prevent procedure tract metastasis by malignant mesothelioma. *Br J Cancer* 2004 ; 91 : 9
  - 19) Ung YC, Yu E, Falkson C, et al. The role of radiation therapy in malignant pleural mesothelioma : a systematic review. *Radiother Oncol* 2006 ; 80 : 13.
  - 20) 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.
  - 21) Muers MF, Stephens RJ, Fisher P, et al. Active symptom control with or without chemotherapy in the treatment of patients with malignant pleural

- mesothelioma (MS01): a multicentre randomised trial. *Lancet* 2008 ; 371 : 1685.
- 22) 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.
- 23) van Meerbeeck JP, Gaafar R, Manegold C, et al. Randomized phase III study of cisplatin with or without raltitrexed in patients with malignant pleural mesothelioma : an intergroup study of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Group and the National Cancer Institute of Canada. *J Clin Oncol* 2005 ; 23 : 6881.
- 24) DeVita VT Jr. The James Ewing lecture. The relationship between tumor mass and resistance to chemotherapy. Implications for surgical adjuvant treatment of cancer. *Cancer* 1983 ; 51 : 1209.
- 25) O'Brien ME, Watkins D, Ryan C, et al. A randomised trial in malignant mesothelioma (M) of early (E) versus delayed (D) chemotherapy in symptomatically stable patients : the MED trial. *Ann Oncol* 2006 ; 17 : 270.
- 26) Sørensen JB, Sundstrøm S, Perell K, et al. Pemetrexed as second-line treatment in malignant pleural mesothelioma after platinum-based first-line treatment. *J Thorac Oncol* 2007 ; 2 : 147.
- 27) Jassem J, Ramlau R, Santoro A, et al. Phase III trial of pemetrexed plus best supportive care compared with best supportive care in previously treated patients with advanced malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 2008 ; 26 : 1698.
- 28) Zucali PA, Ceresoli GL, Garassino I, et al. Gemcitabine and vinorelbine in pemetrexed-pretreated patients with malignant pleural mesothelioma. *Cancer* 2008 ; 112 : 1555.
- 29) 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.
- 30) Tsao A, Garland L, Redman M, et al. A practical guide of the southwest oncology group to measure malignant pleural mesothelioma tumors by RECIST and modified RECIST criteria. *J Thorac Oncol* 2011 ; 6 : 598.

\* \* \*

## 総説

## 胸膜中皮腫の最新知見\*

中野 孝司<sup>1</sup>

## はじめに

胸膜中皮腫は胸腔内面を単層に覆う壁側胸膜の中皮細胞に初発する難治性悪性腫瘍である。胸膜以外に、腹膜、心膜、および極めて稀に腹膜鞘状突起の遺残である精巣鞘膜にも発生する。本邦での頻度は胸膜(85.5%)、腹膜(13.2%)、心膜(0.8%)、精巣鞘膜(0.5%)であり<sup>1)</sup>、圧倒的に胸膜発生が多い。例外なく致死的な経過を辿ることから、悪性を冠して悪性胸膜中皮腫(malignant pleural mesothelioma)ということが多い。

孤立性胸膜線維性腫瘍(solitary fibrous tumor of the pleura; SFT)は、かつて良性限局型胸膜中皮腫(benign localized pleural mesothelioma)または良性線維性胸膜中皮腫(benign fibrous pleural mesothelioma)と呼んできた。これはSFTが中皮細胞由来と考えられてきたからである。SFTは免疫染色性から中皮細胞由来ではなく、中皮下層の間葉系細胞の由来であることが明らかになり、名称を変えている。胸膜中皮腫と言えば胸膜中皮細胞に発生する悪性の病態を指す。

中皮腫の発生とアスベスト(石綿)曝露が密接に関連することは明らかである。中皮腫は極めて低濃度の曝露で発生する場合がある一方で、高濃度

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との報告がある<sup>2)</sup>。また、家系内発生が認められることより、アスベストの感受性を規定する遺伝的素因の存在が示唆されている。最近、*BAP1*(*BRCA-1 associated protein-1*)遺伝子に変異があると中皮腫のリスクが高まることが示されている<sup>3)</sup>。

アスベスト使用は全面的に禁止されているが、近年、産業応用に期待が持たれているカーボンナノチューブは、アスベスト同様に中皮腫を発生することが実験的に示されている<sup>4)</sup>。アスベストがヒトを発癌させるには40年の潜伏期間が必要であり、アスベストと同様の形態を持つナノチューブの安全性には今後注意が必要である。

最近、胸膜中皮腫の治療戦略に新たな方向性が見られる。外科治療では、従来の中皮腫全摘術(extrapleural pneumonectomy; EPP)から肺を温存する胸膜切除・肺剥皮術(pleurectomy/decortication; P/D)に目が向けられ、侵襲的な拡大手術であるEPPから縮小手術であるP/Dの方向に、“EPP対P/D”の議論が行われている。また、放射線治療は、2010年のEuropean Respiratory Society(ERS)とEuropean Society of Thoracic Surgeons(ESTS)のガイドラインでは、肺を

\* New Insights for Pleural Mesothelioma

<sup>1</sup> 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) Takashi Nakano: Division of Respiratory Medicine, Department of Internal Medicine, Hyogo College of Medicine

温存した状態での根治照射は禁忌であったが<sup>5)</sup>、強度変調放射線治療(intensity-modulated radiotherapy; IMRT)を用いると、患側肺を温存した状態でも根治照射が可能であることが示されている<sup>6)</sup>。化学療法は標準的な一次治療法であるシスプラチン(CDDP) + ペメトレキセド(PEM)併用療法が普及した現在、再燃例・無効例に対する二次治療法が大きな課題となっている。

本稿では胸膜中皮腫に関する最新の知見を概説する。

## 中皮腫とアスベスト

### 1. 中皮腫の動向

38カ国の資料を基にするWHOの1994~2008年の中皮腫年齢調整死亡率は、毎年5.37%の増加がある<sup>7)</sup>。なかでも、大量のアスベストを消費した先進諸国は、アスベスト発癌の極めて長い潜伏期間(平均40年)が過ぎようとする現在、急増傾向が見られる。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、中皮腫に明らかな減少傾向がみられる。増加から減少に至る米国の中皮腫の動向は、男子にみられる現象であり、女子ではほぼ一定に推移している<sup>8)</sup>。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(男子:2.85倍、女子:1.35倍)。今後、50~89歳の日本人の中皮腫の増加は2027年まで続く予想されている<sup>9)</sup>。

一方、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がみられない<sup>10)</sup>。急速な工業化が進むインドでは、現在もクリソタイルが大量に利用されている。今後、発展途上国で中皮腫が徐々に増加してくるのは明らかであり、アスベスト発癌の潜伏期間を終える頃には爆発的に増加することが予想される。

### 2. 現在のアスベスト曝露の機会と問題点

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1995年に角閃石石綿が、2006年にはクリソタイルを含むすべてのアスベストが禁止されている。したがって、現在の曝露の機会、規制前の建築物の解体撤去作業に伴う場合がほとんどであり、大規模災害時の損壊家屋・瓦礫撤去時に発生する粉塵にアスベスト繊維が含まれている可能性は高い。

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、自然環境からの曝露により、住民に中皮腫が多く発生している<sup>11)</sup>。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、通産省の平成18年の全国31カ所のアスベスト鉱山採掘跡地の調査では、大気中へのアスベスト飛散の蓋然性は低いとの報告であった<sup>12)</sup>。今後は大量に使用されたアスベストの撤去・廃棄が問題である。

### 3. アスベストの発癌性

中皮腫の原因がアスベスト吸入であることは明らかである。関連性を見出し難い精巣鞘膜発生の中皮腫にも67%の患者にアスベスト曝露歴を認める<sup>13)</sup>。曝露後の長い潜伏期間(約40年間)に、中皮細胞に癌化プロセスが進行するが、atypical mesothelial hyperplasiaの時期を経て、多段階の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が、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<sup>14)</sup>。前二者は鉄含有量が多く、繊維表面の荷電の影響による活性酸素種・活性窒素種産生により中皮細胞が傷害を受けるが、この酸化ストレスに対し、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、胸膜中皮腫では高発現している<sup>15)</sup>。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強い発癌性があり、この形状であればアスベストでなくても発癌性を示す。吸入後、肺に沈着した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。

#### 4. 中皮細胞に対するカーボンナノチューブの影響

カーボンナノチューブ(CNT)は様々な産業分野での応用が期待され、年間100万トンを超えて製造されている。アスベスト繊維と同様に、CNTはスペクトル比が非常に大きく、多層構造CNTはラットに中皮腫を発生させることが示され、人体への影響が懸念されている。飛散しやすく、実験的に経気道投与すると胸膜に到達する<sup>16)</sup>、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初めて報告された<sup>17)</sup>。ヒトに胸膜腫瘍を発生させるかは不明であるが、中皮細胞に単層構造CNTを曝露させると、reactive oxygen species(ROS)の産生、DNAの傷害、histone H2AX phosphorylationの促進、NF- $\kappa$ Bの活性化など、アスベスト曝露でみられ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>18)</sup>。

### 中皮腫発生の遺伝的素因と環境

#### 1. 風土病としての中皮腫

中皮腫は増加の傾向にあるが、稀な腫瘍であることには違いはない。ところが、トルコ中央アナトリア地方のカップドキアには中皮腫が多発している村(Karain, Sarihidir)があり、村民の44%が中皮腫で死亡している。この地方は凝灰岩に覆われ、そのなかに含まれる繊維状ゼオライトであるエリオナイトの環境曝露がある。エリオナイトをラットの胸腔内、腹腔内に投与すると、アスベスト以上に中皮腫が発生する<sup>19)</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、放射性物質の除去などを目的とした吸着材、洗濯洗剤などに含めて広く使われている。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認められ、IARCのグループIに分類され

ている。わが国ではエリオナイトは佐渡島の大佐渡・岩谷口に存在する<sup>20)</sup>。

Karain, Sarihidir村では家屋の建築資材にエリオナイトが使われ、中皮腫の発生率は極めて高い<sup>21)</sup>。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。また、87%が70歳以下、19%が40歳以下での死亡であった。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、中皮腫に関するドライバー遺伝子の同定に目が向いてきた。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ている<sup>22)</sup>。エリオナイトの影響を受けない第2世移民の中皮腫発生率で遺伝的素因の関与に方向性がみられる可能性がある。

#### 2. 胸膜中皮腫とBAP1遺伝子変異

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、癌細胞に対するBRCAの増殖抑制作用を増強する<sup>23)</sup>。BAP1は肺癌、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<sup>24)</sup>、2011年にBottらは胸膜中皮腫の23%にBAP1遺伝子に変異があることを見出した<sup>25)</sup>。BRCA-1は家族性乳癌の原因遺伝子として同定され<sup>26)</sup>、変異があると若年性乳癌や両側乳癌の頻度が高くなり、卵巣癌の併発も多く、BRCA-1、BRCA-2の両者に変異があると乳癌罹患率が極めて高くなる。Testaらは中皮腫が多発する2家系にBAP1遺伝子に変異があり、家族性発生のない中皮腫26例中2例にもBAP1変異のあること、また、これらにはブドウ膜黒色腫が発生しやすいことを明らかにしている<sup>3)</sup>。邦人の中皮腫においてもBAP1遺伝子変異が同定され、特に上皮型に変異が多くみられることが示されている<sup>27)</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。

## 胸膜中皮腫のスクリーニングの問題点

胸膜中皮腫の最も早期の臨床所見は無症候性胸水である。胸水の画像診断は単純 X 線で可能であり、決して難しいことではない。一方、アスベスト曝露の客観的評価に用いるアスベスト関連の良性病態の診断には CT が必要であり、現在、胸膜プラーク、胸膜下曲線状陰影、間質陰影などの所見で中皮腫の発生リスクを評価している。問題は、プラークを除いて特異性に欠けることであり、胸膜プラークがあっても中皮腫の発症リスクを高めることには直接的に結びつかないことである。アスベスト曝露群(1,045人)に対する低線量 CT の Cohort 研究では、肺癌(10例)は発見されるが、中皮腫は発見されない<sup>28)</sup>。中皮腫の頻度が肺癌よりかなり低いことが影響している可能性があるが、クロシドライト鉱山のあった西オーストラリアの Wittenoom で行われた元住民・元作業員に対する中皮腫化学予防の前向き試験で、試験後に中皮腫を発症した対象者の発症前の画像では、胸膜プラークなどの良性アスベスト関連所見のある群とない群には胸膜中皮腫の罹患率に差がないことが示されている<sup>29)</sup>。プラーク所見を基にした高リスク群の設定は難しく、ERS/ESTS ガイドライン<sup>5)</sup>も同じ姿勢である。

また、可溶性メソテリン関連ペプチド(soluble mesothelin related peptide; SMRP)やオステオポンチンによるスクリーニングも中皮腫の早期発見には役に立たない<sup>30)</sup>。

## 外科治療の現在の論点

### 1. 胸膜肺全摘術か胸膜切除・肺剥皮術か？

胸膜中皮腫の外科治療は、肉眼的完全切除(macroscopic complete resection)を目的に化学療法や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される。欧米では腫瘍減量術(debulking surgery)が実施されることがある。これは腫瘍性に肥厚した臓側胸膜を剥皮し、肺の再膨張を図るとともに他の治療法の効果を高めることが目的であるが、わが国で行われることはほとんどない。現在の外科治療の論点は、集学的治療の一環として実施される外科治療の術式選択と、化

学療法単独治療と無作為化比較された MARS randomized feasibility study の EPP 実施例の成績<sup>31)</sup>の解釈に端を発する EPP の有効性の評価である。

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 EPP と患側肺を温存させる P/D がある。前者の術式に対する呼吸器外科医の認識はほぼ同じであるが、後者は認識が異なることが多い。P/D には可及的に胸膜腫瘍を切除する debulking P/D から、肉眼的完全切除を目指した P/D まで様々である。従来、subtotal parietal pleurectomy, radical decortication, cytoreductive P/D などいろいろな術式名が使われてきたが、2011年に IASLC (International Association for the Study of Lung Cancer) と IMIG (International Mesothelioma Interest Group) は、胸膜中皮腫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<sup>32)</sup>。Extended (または Radical) P/D (広範胸膜切除・肺剥皮術)は肉眼的完全切除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。Lung-sparing radical pleurectomy は Extended P/D と同義であり、診断目的の胸膜切除や胸膜腫瘍の部分切除は partial pleurectomy である(表 1)。

P/D は緩和的な外科治療法であったが、胸膜中皮腫に対する“surgery-based multimodal treatment”の治療概念の元で、EPP が不適または EPP を望まない患者に対する術式として実施されるようになった。最近の P/D と EPP の後ろ向きの検討では、予想外に P/D の成績が EPP より良好であることが示され<sup>33,34)</sup>、無作為化比較試験ではないが、P/D, EPP のそれぞれの集学的治療の前向き試験では、MST, 2年生存率, 5年生存率が EPP より P/D が勝っていることが示されている<sup>35)</sup>。

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胸膜中皮腫の縮小術式の P/D が、広範囲に切除する拡大術式の EPP と同等であるのか否

表1 IASLC<sup>\*1)</sup>/IMIG<sup>\*2)</sup>による胸膜中皮腫に対する術式名称と内容(文献<sup>32)</sup>より引用改変)

術式名	手術の内容
胸膜肺全摘術 extrapleural pneumonectomy (EPP)	壁側胸膜、臓側胸膜・肺、心膜、横隔膜が一塊となって切除される。心膜・横隔膜に浸潤がない場合は腫瘍が遺残しない。
広範(根治的)胸膜切除・肺剥皮術 Extended (or Radical) pleurectomy/decortications (P/D)	壁側胸膜・臓側胸膜切除により全ての肉眼的腫瘍が切除され、横隔膜切除±心膜切除を追加する。 Radical PDよりExtended PDの表現が望ましい。
胸膜切除・肺剥皮術 pleurectomy/decortications (P/D)	壁側胸膜・臓側胸膜切除により全ての肉眼的な腫瘍が切除される。横隔膜・心膜は追加切除しない。
部分的胸膜切除術 partial pleurectomy	診断的または緩和的に壁側胸膜または臓側胸膜が部分的に切除される。肉眼的に腫瘍は遺残する。

\*1) IASLC ; International Association for the Study of Lung Cancer

\*2) IMIG ; International Mesothelioma Interest Group

か、EPP対P/Dの比較が大きな課題である。

## 2. 胸膜肺全摘術 (extrapleural pneumonectomy ; EPP) の最近の評価

従来、胸膜中皮腫に対するEPPによる肉眼的完全切除率が根治を目指す唯一の局所治療法であり、術前化学療法+EPP+術後照射は侵襲的ではあるが生存期間の延長に寄与するものであるとの認識があった。単アームでの前向き試験が実施され、安全性と有効性の評価などが行われていた。ところが、2008年のFloresらの米国の3施設でのEPPまたはP/Dを受けた663例の後ろ向き検討の結果、EPPよりもP/D実施例のほうが生存期間が長いことが示された<sup>33)</sup>。これを機に、EPPの再評価に関する報告が続いている<sup>36)</sup>。このような折、EPPと化学療法単独治療群との無作為化比較試験(MARS study)の成績が公表された<sup>31)</sup>。非常に興味を集めていた臨床試験であったが、胸膜中皮腫治療におけるEPPの役割を否定する内容であった。MARS study自体に対する生物統計上の間違いの指摘があるが<sup>37)</sup>、EPP群24例中5例が術前に脱落し、EPPが実施された19例では3例の手術関連死亡があり(15.8%)、残りの11例にも手術関連合併症がみられたという結果で、明らかに化学療法単独治療より劣る成績であった。つまり、悪性胸膜中皮腫に対するEPPには何のメリットもなく、むしろしないほうが良いという結果となった。MARS studyはエビデンス・レベルの高い臨床試験であるが、問題があるのは事実であり、MARSの結果でEPPは否定も肯定もできないというのが現状である。

## 3. 胸膜切除/肺剥皮術 (pleurectomy/decortication ; P/D) —最近のP/Dの捉え方

P/Dの最近の評価は、明らかに変わってきている。従来、EPPに比べて完全切除率が低く、生存期間もEPPより短いと思われてきたが、最近になり大きく見直されている。局所再発率はEPPの2倍であるが、後ろ向きの検討ではあるが、生存期間はEPPよりも有意に長いことが示され<sup>33)</sup>、患側肺を温存したほうが、治療成績がよい可能性が示唆された。肺を温存しても肉眼的完全切除は技術的に可能であり、Friedbergらの後ろ向き研究では、P/Dに横隔膜切除±心膜切除を追加するExtended P/Dにより、38例中37例(97%)に肉眼的完全切除が得られていることを報告している<sup>38)</sup>。またZahidらは、11の論文を集計し、Extended P/DはP/Dよりも生存期間を延長させるが(15.3カ月 vs 7.1カ月)、反面、手術関連死亡が9.1%であったことを報告している<sup>34)</sup>。通常、P/DはEPPに比べ手術侵襲が少なく、EPPが適さない場合にP/Dを行うとする姿勢の外科医が多い。FriedbergのExtended P/Dを実施した38例には手術関連死亡はない<sup>38)</sup>。

一方、ERS/ESTSガイドライン<sup>5)</sup>では、P/Dは緩和のための外科治療法に位置付けている。わが国で胸水制御を目的に胸膜中皮腫にP/Dを実施することはないが、VATS(video assisted thoracoscopic surgery)での胸膜切除は胸水制御に有効であり<sup>39)</sup>、現在、英国でタルク癒着療法との無作為化第Ⅲ相比較試験(mesoVATS)が実施され既に登録が終了している。

早期の胸膜中皮腫( $T_1N_0M_0$ )にP/Dは良い適応であり、肉眼的完全切除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。T<sub>2</sub>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では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。

### 放射線治療

胸膜中皮腫に対する根治照射は単独治療として実施すべきではない。中皮腫はすべての胸膜に拡がるため照射野が広く、肺・肝・心などの主要臓器への影響が避けられない。したがって、通常分割照射による根治照射はEPP後に実施され、外科治療および化学療法との集学的治療の一環として実施される。外科的に肉眼的完全切除が得られても、胸膜の解剖学的な問題で術後再発は非常に多く、術後放射線治療は局所再発の制御に重要である。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%と良好であったとする報告<sup>40~42)</sup>がある一方で、80%以上に再発がみられたとの報告もある<sup>43)</sup>。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。

IMRTは胸膜中皮腫の様な複雑な形状の腫瘍に適している。胸膜中皮腫に対するIMRTは、導入当初には致死的な合併症が発生したが<sup>44, 45)</sup>、最近の技術の進歩でEPP後のIMRTに期待が持たれている<sup>45)</sup>。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<sup>5)</sup>、Memorial Sloan KetteringのRosenzweigらはP/D後の20例を含む36例にIMRTを実施し、肺臓炎での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<sup>6)</sup>。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。

### 化学療法

#### 1. 初回化学療法

CDDPと葉酸拮抗剤である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が胸膜中皮腫の標準的初回化学療法に位置付けされている<sup>46)</sup>。この試験で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単剤投与群よりMedian survival time(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。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<sup>47)</sup>。

CDDPの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が、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、それぞれ奏効率21.7%、26.3%、TTP6.9M、7M、1年生存率64%、63.1%であり、ほぼ同等の成績であり<sup>48)</sup>、単アームでのCBDCA+PEMの成績は奏効率が19~22%、MSTが13~15カ月である<sup>49)</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(1965~2001年)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<sup>50)</sup>。CDDPを基本とする併用化学療法は、CDDP+GEM、CDDP+イリノテカン、CDDP+ビノレルビン(VNR)の奏効率は概ね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. Trimodalityの化学療法は術前か術後か?

化学療法は術前が良いか、術後が良いかについての比較試験はない。用いる化学療法はCDDP+PEMであり、PEM登場前はCDDP+GEMで

あった。Wederらの集計では<sup>51)</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、前向き3件、後ろ向き7件の試験では3.8%~11.8%、全生存時間は9.3カ月~35カ月である。一方、術前化学療法に続くEPP+放射線治療の治療関連死は、前向き5件、後ろ向き2件の臨床試験で0~6.7%、全生存期間は22カ月~59カ月である。単純に比較すると後者の成績が良好であり、ほとんどの胸膜中皮腫の前向き臨床試験は、術前化学療法に続くEPP+放射線治療である。わが国で実施された同法の多施設共同試験での治療関連死は9.5%であった。

### 3. 二次化学療法と維持療法

PEMを含まない前治療歴がある胸膜中皮腫の二次化学療法にはPEM単剤で行うが<sup>52)</sup>、わが国ではPEMは2007年から用いられているので、二次化学療法の対象のほとんどはPEM既治療例である。PEM既治療例に対するGEM+VNRの効果は、奏効率10%、MSTは10.9カ月であり<sup>53)</sup>、GEM+オキサリプラチンはそれぞれ6.9%、6.1カ月である<sup>54)</sup>。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%の奏効率を得られ、プラセボとの第III相比較試験は終了している。また、PEMによる一次療法が奏効した症例の場合は、再投与が奏効することがある<sup>55)</sup>。

化学療法の継続期間に関しては、ERS/ESTSの中皮腫ガイドライン<sup>5)</sup>はSDには6コースまで行うことを記載しているが、エビデンスはない。CALGB(CALGB30901)は、PEM+CDDPまたはPEM+CBDCによる初回化学療法後に、PEM単剤による維持療法と無治療の無増悪生存時間をPrimary Endpointとして、第II相無作為化比較試験を現在行っているが、初回化学療法後のPEM単剤による維持療法の有益性に関するデータがないのが現状である。

## 分子標的治療

中皮腫の特徴的な病態や腫瘍微小環境の解明は新たな治療法の開発に重要である。中皮腫の大きな特徴に腫瘍組織に含まれる多量のグリコサミノグリカン(GAG)がある。このGAG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、単剤では効果がなかったが<sup>56)</sup>、前臨床試験ではあるがGEMとの併用で相乗効果が示されている<sup>57)</sup>。中皮腫では血清・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<sup>58)</sup>、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<sup>59)</sup>。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。

## おわりに

本稿では急増する胸膜中皮腫の最近の知見の解説を行ったが、症例数自体が少ないため治療に関しては200例以上の第III相試験はわずか5試験しかなく、診療ガイドラインでの推奨グレードから言えばほとんどがC(行うよう勧めるだけの根拠が明確でない)になる。新たな治療法や診断法の登場により、診療内容が大きく変わることがあり、2010年に公表されたERS/ESTSの中皮腫診療ガイドラインで禁忌とされた患側肺を残した状態での放射線治療は、現在はIMRTを用いて臨床試験が行われている。外科治療も術前化学療法のほとんどがCDDP+PEMとなり、術式もEPPからP/Dに目が向けられている。

## 文 献

- 1) Gemba K, Fujimoto N, Kato K, et al: National survey of malignant mesothelioma and asbestos exposure in Japan. *Cancer Sci* 103: 483-490, 2012
- 2) Jasani B, Gibbs A: Mesothelioma not associated with



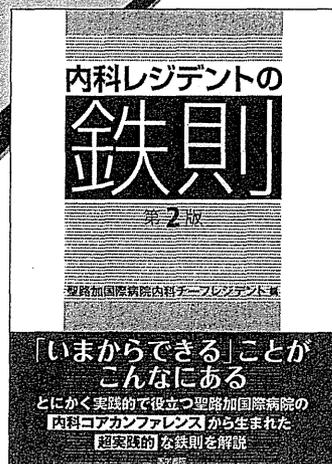
- ral pneumonectomy for patients with malignant pleural mesothelioma: clinical outcomes of the Mesothelioma and Radical Surgery. *Lancet Oncol* 12: 763-772, 2011
- 32) Rice D, Rusch V, Pass H, et al: Recommendations for uniform definitions of surgical techniques for malignant pleural mesothelioma: a consensus report of the international association for the study of lung cancer international staging committee and the international mesothelioma interest group. *J Thorac Oncol* 6: 1304-1312, 2011
- 33) 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* 135: 620-626, 2008
- 34) 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* 12: 812-817, 2011
- 35) 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* 7: 737-743, 2012
- 36) Rena O, Casadio C: Extrapleural pneumonectomy for early stage malignant pleural mesothelioma: a harmful procedure. *Lung Cancer* 77: 151-155, 2012
- 37) Weder W, Stahel RA, Baas P, et al: The MARS feasibility trial: conclusions not supported by data. *Lancet Oncology* 12: 1093-1094, 2011
- 38) Friedberg J, Culligan M, Mick R, et al: Radical pleurectomy and intraoperative photodynamic therapy for malignant pleural mesothelioma. *Ann Thorac Surg* 93: 1658-1667, 2012
- 39) Waller DA, Morritt GN, Forty J: Video-assisted thoracoscopic pleurectomy in the management of malignant pleural effusion. *Chest* 107: 1454-1456, 1995
- 40) Hasani A, Alvarez JM, Wyatt JM, et al: Outcome for patients with malignant pleural mesothelioma referred for Trimodality therapy in Western Australia. *J Thorac Oncol* 4: 1010-1016, 2009
- 41) 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* 122: 788-795, 2001
- 42) 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* 27: 1413-1418, 2009
- 43) Weder W, Stahel RA, Bernhard J, et al: Multicenter trial of neo-adjuvant chemotherapy followed by extrapleural pneumonectomy in malignant pleural mesothelioma. *Ann Oncol* 18: 1196-1202, 2007
- 44) Allen AM, Czerminska M, Janne PA, et al: Fatal pneumonitis associated with intensity-modulated radiation therapy for mesothelioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 65: 640-645, 2006
- 45) Chi A, Liao Z, Nguyen NP, et al: Intensity-modulated radiotherapy after extrapleural pneumonectomy in the combined-modality treatment of malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Oncol* 6: 1132-1141, 2011
- 46) Vogelzang NJ, Rusthoven JJ, Symanowski J, et al: Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 21: 2636-2644, 2003
- 47) Jänne PA, Simon GR, Langer CJ, et al: Phase II trial of pemetrexed and gemcitabine in chemotherapy-naïve malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 26: 1465-1471, 2008
- 48) 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* 3: 756-763, 2008
- 49) Ceresoli GL, Zucali PA, Favaretto AG, et al: Phase 2 study of pemetrexed plus carboplatin in malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 24: 1443-1448, 2006
- 50) 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* 38: 111-121, 2002
- 51) Weder W, Opitz I, Stahel R: Multimodality strategies in malignant pleural mesothelioma. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 21: 172-176, 2009
- 52) Jassem J, Ramlau R, Santoro A, et al: Phase III trial of pemetrexed plus best supportive care compared with best supportive care in previously treated patients with advanced malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 26: 1698-1704, 2008
- 53) Zucali PA, Ceresoli GL, Garassino I, et al: Gemcitabine and vinorelbine in pemetrexed-pretreated patients with malignant pleural mesothelioma. *Cancer* 112: 1555-1561, 2008
- 54) Xanthopoulos A, Bauer TT, Blum TG, et al: Nicolas Schönfeld and Monika Serke Gemcitabine combined with oxaliplatin in pretreated patients with malignant pleural mesothelioma: an observational study. *J Occup Med Toxicol* 3: 34, 2008
- 55) Ceresoli GL, Zucali PA, De Vincenzo F, et al: Retreatment with pemetrexed-based chemotherapy in patients with malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer* 72: 73-77, 2011
- 56) Mathy A, Baas P, Dalesio O, et al: Limited efficacy of

- imatinib mesylate in malignant mesothelioma: a phase II trial. Lung Cancer 50:83-86, 2005
- 57) Bertino P, Piccardi F, Porta C, et al: Imatinib mesylate enhances therapeutic effects of gemcitabine in human malignant mesothelioma xenografts. Clin Cancer Res 14:541-548, 2008
- 58) Hirayama N, Tabata C, Tabata R, et al: Pleural effusion VEGF levels as a prognostic factor of malignant pleural mesothelioma. Respir Med 105:137-142, 2011
- 59) 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 30:2509-2515, 2012

めざせ、デキル研修医!

# 内科レジデントの 鉄則 第2版

編 聖路加国際病院内科チーフレジデント



「新人レジデントは何がわからないか」を知り抜いている聖路加国際病院内科チーフレジデントの先輩方が教える、臨床に必要な考え方と対応の仕方を丁寧に解説した書。診療の鉄則がわかれば、「いまからできる」ことがこんなにもあると気づくはず。胸部X線の項を加え、新執筆者によりすべての章がアップデートされた改訂第2版。

● B5 頁264 2012年 定価3,780円(本体3,600円+税5%) [ISBN978-4-260-01466-3]  
消費税率変更の場合、上記定価は税率の差額分変更になります。



医学書院

〒113-8719 東京都文京区本郷1-28-23

[販売部] TEL: 03-3817-5657 FAX: 03-3815-7804

E-mail: sd@igaku-shoin.co.jp http://www.igaku-shoin.co.jp 振替: 00170-9-96693

携帯サイトはこちら



## I 肺癌および悪性胸膜中皮腫

# 8 悪性胸膜中皮腫症例

### 【病歴 1】

67 歳男性，生来健康であったが，胸部圧迫感，労作時息切れ，軽度の右背部痛を自覚するようになり近医を受診し，胸部 X 線（図 1）で胸水の指摘を受けた。咳嗽・血痰はない。原因の精査のため紹介入院となった。

【既往歴】 特記事項なし

【家族歴】 特記事項なし

【生活歴】 配管工 40 年間，喫煙歴：1 日 20 本× 45 年間

### 【初診時身体所見】

PS 1，身長 157 cm，体重 63.0 kg，体表面積 1.63 m<sup>2</sup>，脈拍 72（整），血圧 136/80 mmHg，表在リンパ節：触知せず，胸部打診で右側に濁音域を認めたが，Skoda 打診音は聴取せず

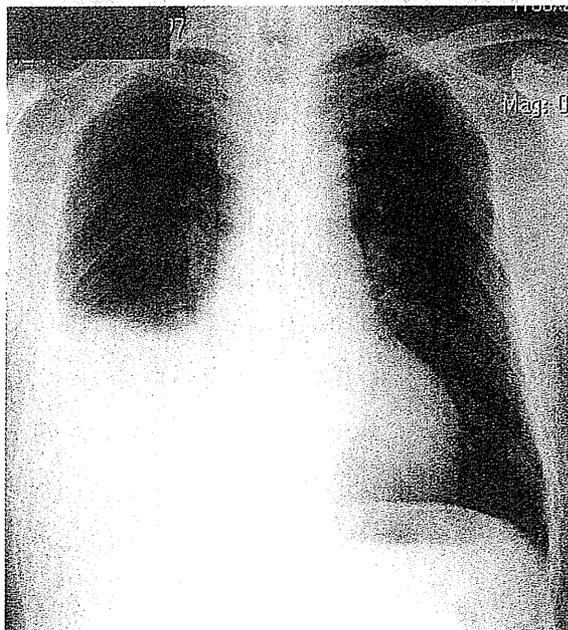


図 1 初診時胸部 X 線写真

（筆者提供）

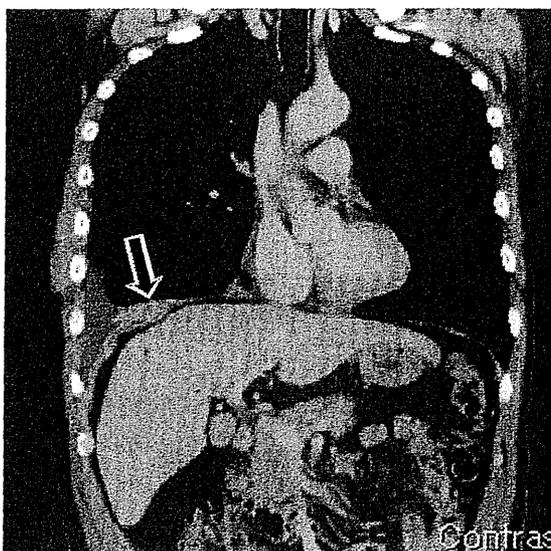


図2-a 胸部CT・MPR像



図2-b 胸部CT

(a, bとも、筆者提供)

### 【初診時検査所見】

血算：WBC 6,700/ $\mu$ L, Hb 14.0 g/dL, PLT 52.0万/ $\mu$ L

生化学：TP 7.8 g/dL, Alb 4.2 g/dL, CRP 3.6 mg/dL, CRE 0.54 mg/dL, CEA 2.6 ng/mL, CYFRA21-1 3.8 ng/mL (正常値：2.0 ng/mL以下),

SMRP (可溶性メソテリン関連ペプチド) 12.5 nmol/L (正常値：1.5 nmol/L以下)

画像：胸部X線 (図1), 胸部CT・MPR像 (図2-a), 胸部CT像 (図2-b)

胸水所見：淡黄色透明, LDH 300 IU/L, リバルタ反応：陽性, 蛋白 3.9 g/dL, 糖 57 mg/dL, CYFRA21-1 120 ng/mL, CEA 0.7ng/dL, 胸水 ADA 29IU/L

### 問題1

本例の画像診断について正しい記述はどれか。

- A. 右胸膜癒着像
- B. 縦隔胸膜の肥厚像
- C. 横隔胸膜の限局性肥厚像
- D. 石灰化胸膜肥厚斑 (石灰化胸膜プラーク)
- E. 横隔膜下浸潤像

### 【解答：B, C】【解説】

初診時胸部X線 (図1) では右側に胸水貯留を認める。200 mL以上の胸水が貯留し、胸膜癒着がなければ meniscus sign (身体的所見では Ellis-Damoiseau 曲線と表現, meniscus とは液

体の表面がつくる凹状の曲面を指す)がみられ、側臥位にすると胸水が移動する。癒着があるとこのような画像を示さず、広範囲の癒着があると胸水は貯留しない。CTでは縦隔胸膜に肥厚像(図2-b)、MPRでは限局性に肥厚している横隔胸膜がみられる(図2-a)。アスベスト胸膜炎による胸膜肥厚や炎症性胸膜肥厚では縦隔胸膜に肥厚像を認めないことが多く、これらの所見から胸膜腫瘍の存在が強く疑われる。

胸膜プラークはアスベスト吸入を原因とする特長的な所見である。本例は配管工の職歴がありアスベスト曝露を受けている可能性があるが、本例のCT画像では認められない。中皮腫はアスベスト曝露との関係が濃厚であるため、石灰化胸膜プラークなどのアスベスト関連の良性所見を併存している場合がある。

中皮腫は胸壁、縦隔、横隔膜などに広範囲に浸潤する特長がある。横隔膜筋層の評価は手術適応を決める場合に重要である。図2-aに横隔膜下への明らかな浸潤所見はない。

## 問題2

本患者の血液検査、胸水検査所見で正しい記述はどれか。

- A. 滲出性胸水の所見である。
- B. 胸水グルコース値が低く、膿胸が強く示唆される。
- C. CEA正常、CYFRA21-1上昇の所見から中皮腫の可能性が示唆される。
- D. SMRP増加、CEA正常より胸膜中皮腫が考えられる。
- E. 血小板数の増加、CRP値の増加があり結核性胸膜炎と考えられる。

### 【解答：A，C，D】【解説】

胸水性状(漏出性/滲出性)の確認は胸水診断の基本でありLightの基準で行う。中皮腫は例外なく滲出性胸水の性状を示す。本例の胸水グルコース値は低いが、悪性胸水では胸水中の腫瘍細胞が多くなると低下する。全身疾患ではリウマチに伴う胸水、胸腔内感染の場合も糖が消費され、血糖値より低くなる(<60mg/dL)。

中皮腫では全臨床経過を通じてCEAが上昇することはない。これは上皮細胞由来ではない中皮腫の大きな特徴である。CEAの上昇があると中皮腫が否定され、肺癌などの上皮由来の悪性腫瘍を考える。CYFRA21-1は肺腺癌や中皮腫で上昇し、特異性に欠ける。

メソテリンは正常中皮細胞に発現する細胞膜結合型の糖蛋白であり、中皮腫、卵巣癌、膀胱癌で高発現していることが知られている。SMRP(soluble mesothelin related peptide:可溶性メソテリン関連ペプチド)はその可溶化分子であり、中皮腫での特異性が高く補助診断マーカーに用いられている。SMRPは中皮腫66%、肺癌21%、他のアスベスト関連疾患で15%の陽性率を示す。したがって、SMRP陽性、CYFRA21-1陽性、CEA陰性は胸膜中皮腫の腫瘍マ-

カーのパターンである。

オステオポンチンはアスベスト既曝露の中皮腫の診断には有用であるが、肺癌との鑑別には役に立たない。またヒアルロン酸は早期には役に立たないが、大きく発育すると上昇がみられる。

結核性胸膜炎では活性化されたTリンパ球から Interleukin-6(IL-6)が産生され、血小板数増多、CRP 上昇がみられる。しかし、本例の CYFRA21-1, SMRP の腫瘍マーカーの増加は結核では説明がつかない。中皮腫も多くの腫瘍細胞が IL-6 を産生するため、血小板数増多、CRP 上昇がみられる。

### 問題3

入院後、局麻下胸腔鏡検査を実施し、図3の肉眼的所見と図4の胸膜生検病理像が得られた。また、胸水細胞診では図5に示す所見が得られている。

これらについて正しい記述はどれか。

- A. 胸腔鏡では壁側胸膜に結節状の腫瘍が散在している。
- B. 胸膜生検組織では上皮型悪性中皮腫の病理所見がみられる。
- C. 胸膜生検組織は肺腺癌の病理所見として矛盾しない。
- D. 胸水細胞診では境界不鮮明な泡沫状の細胞質を有する悪性細胞を認める。
- E. 胸水細胞診では球状集塊を呈する中皮腫細胞がみられる。

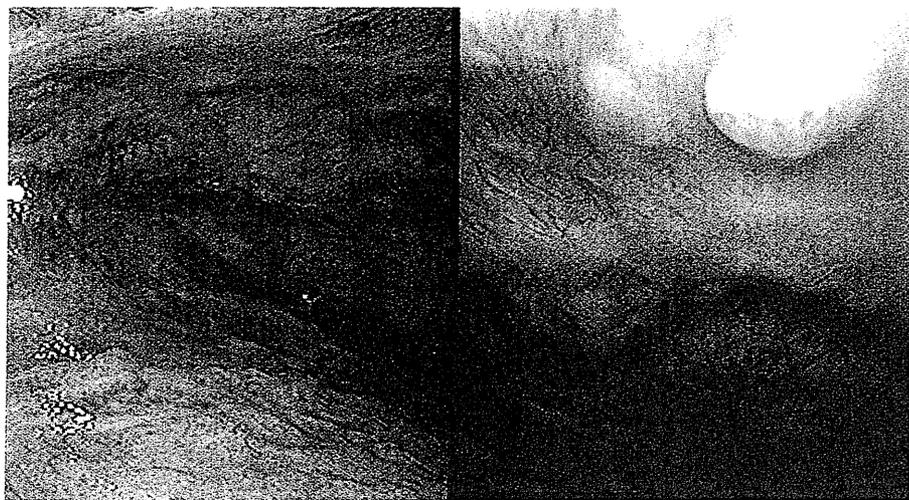


図3 局麻下胸腔鏡検査

(筆者提供)

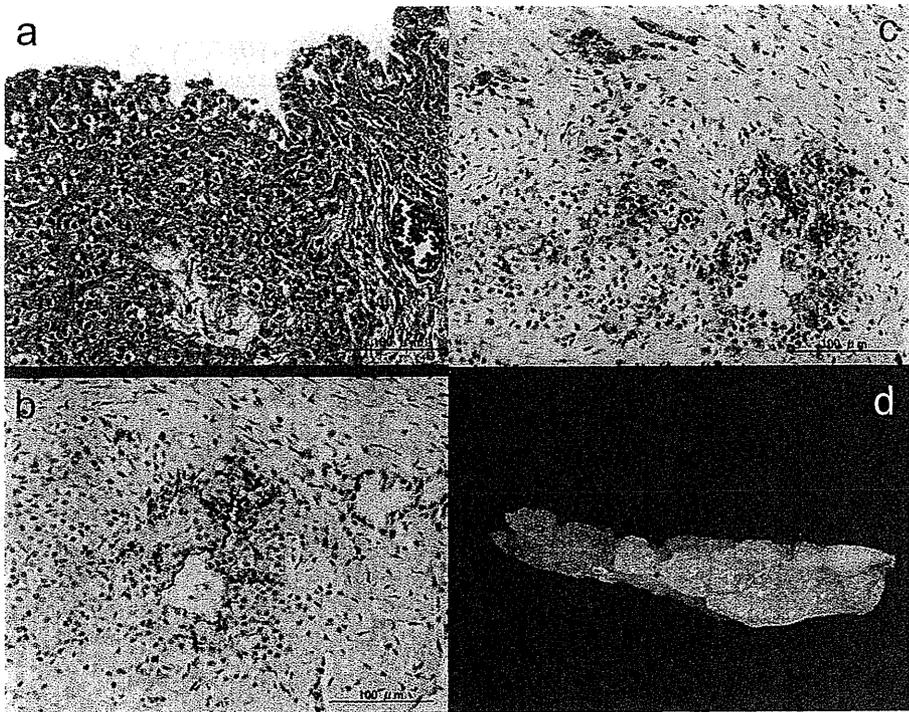


図4 a : 胸膜生検 HE 像, b : D2-40 染色, c : カルレチニン染色,  
d : 胸膜生検組織肉眼像 (筆者提供)

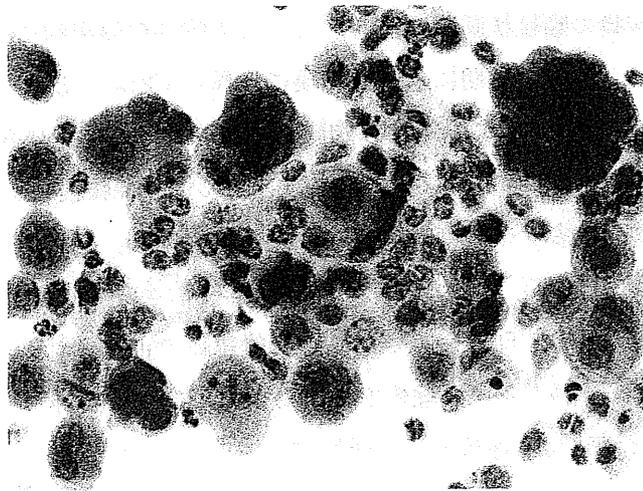


図5 胸水細胞診 (筆者提供)

**【解答：A, B, E】【解説】**

診断の難しい胸水に対する最も確実なアプローチは胸腔鏡検査である。胸膜癒着や胸水貯留が少ない場合は全麻下で行う VATS 生検を選択するが、近年、局麻下胸腔鏡検査が普及し、内科医でも胸腔内の観察と目視下の生検が可能になっている。胸膜中皮腫の早期からの腫瘍の発育経過を図6に示すが、中皮腫の早期診断に胸腔鏡検査は必須である。