

胸膜中皮腫の発育過程とIMIG分類・T因子(T1-2)

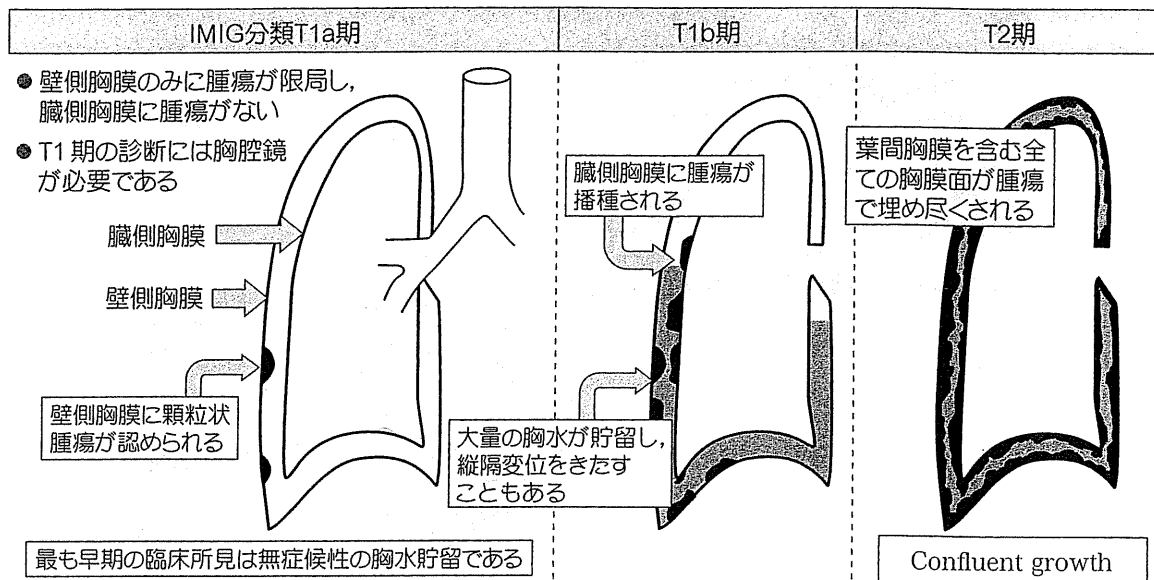


図6 胸膜中皮腫の発育経過 (T1 ~ T2)

IMIG : International Mesothelioma Interest Group

(筆者作成)

胸膜中皮腫は壁側胸膜の顆粒状腫瘍で初発する。この時期の臨床的に確認し得る唯一の所見は無症候性胸水である。腫瘍は早期には壁側胸膜に限局し (T1a), 次に、臓側胸膜に播種される (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する (T2)。ほとんどの胸膜中皮腫はこのような発育様式を示すので“びまん性悪性胸膜中皮腫”と呼ぶ。本例の胸腔鏡所見では、壁側胸膜に多くの結節状腫瘍が認められている。

中皮腫の組織亜型には上皮型 (60%), 肉腫型 (10%), および両者が混在する二相型 (30%) がある。それに加えて、腫瘍の50%以上が硝子化線維組織で占められ、石綿胸膜炎などの良性の線維性胸膜肥厚と極めて類似した病理像を呈する線維形成型中皮腫 (desmoplastic mesothelioma) がある。この亜型の臨床像は極めて悪性である。

中皮腫の病理診断は、HE染色を基本に免疫組織化学の特長を確認することが大切である。すなわち、中皮腫陽性マーカーのカルレチニン、D2-40、WT-1に染色され、中皮腫陰性マーカーのCEA、TTF-1、Ber-EP4やLeu-M1に染色されない点を確認しておく必要がある。本例は上皮型中皮腫の病理像の特長を呈している。

胸水細胞診は反応性中皮細胞との鑑別が難しいが、2核以上の多核の細胞が多く認められ、球状集塊を呈することが特長として挙げられる。しかし、肺癌と異なり細胞診のみで確定診断することは難しい。

● 中皮腫に伴う胸水の管理 ●

胸水は胸膜中皮腫の最も早期の臨床所見であり、胸腔穿刺は診断的アプローチの第一歩である。注意すべきは、中皮腫細胞が穿刺部位に高率に播種されることである。常に穿刺部位を考えて実施する必要がある。つまり、切除可能例には手術時の皮切ラインに沿った部位を選択し、胸腔穿刺痕を完全に切除しておく必要がある。縦隔偏位をきたす大量の胸水は、自覚症状に応じてドレーンを留置したり、穿刺を繰り返す必要がある。そのような場合においても、穿刺部位で起こりやすい胸壁浸潤の治療を考え、同じ部位からの穿刺を基本にしておく必要がある。自覚症状を伴わない胸水の場合は不用意に胸腔穿刺は行わない。化学療法が奏効すると胸水は減少し、また、中皮腫の病期が進行すると胸腔は腫瘍で満たされ、胸水貯留スペースは減少する。

OK432 による胸膜癒着は T1 から T2 に病期を進行させることになるが、癒着を成功させるには正常の壁側・臓側胸膜が残されていることが必要であり、T2 期になりすべての胸膜面が腫瘍化すると癒着療法は失敗する。

問題 4

本例について正しい記述はどれか。

- A. 体腔内面を覆う中皮細胞に発生する。
- B. アスベスト吸入の 7～8 年後に発症することが多い。
- C. 世界的な増加傾向がみられる。
- D. 高濃度のアスベスト曝露では腹膜に発生することが多い。
- E. 胸膜中皮腫と腹膜中皮腫の男女比はほぼ同じである。

【解答：A, C, D】【解説】

本例は中皮腫と診断されている（問題 3，解説参照）。

中皮腫は胸腔、腹腔、心膜腔を覆う一層の中皮細胞に発生する難治性の悪性腫瘍である。アスベストが病因であることは 1970 年までに確立している。アスベスト曝露から非常に長い潜伏期間（平均 40 年）を経て中皮腫が発生する。胸膜発生が最も多く（80～85%）、次いで腹膜（10～15%）であり、まれに心膜、腹膜鞘状突起の遺残である精巣鞘膜に発生する。高濃度アスベスト曝露を受けると腹膜に発生することが多い。かつて中皮腫は稀な腫瘍であったが、1960～1970 年代の大量のアスベスト消費を背景に世界的に急増する傾向が認められている。一方、1970 年代にアスベスト消費を急速に減少させたスウェーデンや米国では、中皮腫の発生はすでにピークを過ぎ、減少傾向が認められている。わが国の死亡統計（ICD-10）では、1995 年の 500 人/年から、2009 年には 2.3 倍の 1,156 人/年になっている。中皮腫は男性に多いが、胸膜中皮腫と腹膜中皮腫の男女比は同等ではない。米国では胸膜中皮腫の 18%、腹膜中皮腫の

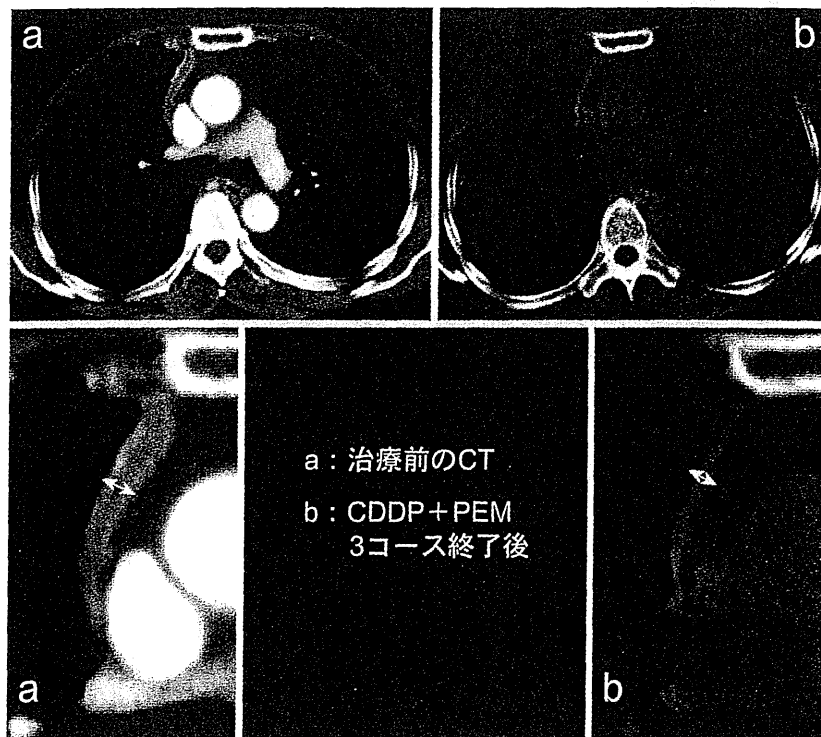


図7 シスプラチン (CDDP) +ペメトレキセド (PEM) 併用療法の効果
 3コース終了後, 明らかに腫瘍が縮小している (PR)。
 (筆者作成)

45%が女性であり, わが国でも胸膜中皮腫の20%, 腹膜中皮腫の40%が女性である。

問題5

本例に対し, シスプラチン (CDDP) +ペメトレキセド (PEM) による併用化学療法を3コース実施し, 図7に示す腫瘍縮小効果が認められた。本疾患に対する化学療法について正しいものはどれか。

- A. CDDP + PEM 療法は胸膜中皮腫に対する標準的な初回化学療法である。
- B. CDDP + PEM 療法はCDDP 単独投与に比し有意に生存期間を延長させる。
- C. RECIST criteria では腫瘍縮小効果の評価が難しい。
- D. 肉腫型中皮腫の奏効率は上皮型と変わらない。
- E. 毒性軽減のためPEM 投与前よりビタミンB₁₂および葉酸を投与する。

【解答：A, B, C, E】【解説】

● 中皮腫化学療法 ●

中皮腫化学療法はPEMが臨床に供される前は, ゲムシタビン(GEM), イリノテカン(CPT-11),

またはビンレルビン (VNR) の内のいずれかと CDDP との 2 剤併用で、再現性のある成績 (奏効率 12 ~ 48%) が得られていた。また 3 剤併用では、GEM + カルボプラチン (CBDCA) + ドキソルビシン (DXR) で奏効率 32.4%、全生存期間が 13 カ月、CDDP + CPT-11 + マイトマイシン (MMC) で奏効率 25%、全生存期間が 10.8 カ月であった。一方、症状緩和効果が示されている CDDP + MMC + ビンブラスチン (VBL) と VNR 単剤との第Ⅲ相試験では、生存期間中央値に差がみられなかった¹⁾。CDDP 単剤投与を対照とした CDDP + PEM の第Ⅲ相比較試験で、生存期間中央値の延長が初めて示され²⁾、CDDP + PEM が、胸膜中皮腫に対する標準的初回化学療法に位置づけされている。この CDDP + PEM 療法では肺機能や疼痛の改善も得られている。

中皮腫の組織亜型で最も化学療法に対する成績が悪いのが肉腫型であり、上皮型の成績が最もよい。

胸膜中皮腫の化学療法による腫瘍縮小効果の評価を RECIST で行うことは難しいため、Modified RECIST を用いている。つまり、少なくとも 2 cm 以上離れた 3 レベルにおいて、各レベルで 1 cm 以上離れた 2 カ所の胸膜病変の厚さを測る。この 6 計測値の総和を用いる方法である。

問題 6

本例に対する外科治療が検討された。正しい記述はどれか。

- A. 胸膜切除 / 剥皮術 (Pleurectomy/Decortication) の根治率は胸膜肺全摘術 (EPP) より低い。
- B. EPP では胸膜・肺・横隔膜・心膜が一塊となって切除される。
- C. 早期例 (T1N0M0) に対する EPP の術後再発率は低い。
- D. 術前化学療法 + EPP + 術後胸部照射による治療関連死は 5 ~ 10% である。
- E. 胸膜切除 / 剥皮術には術後全胸部照射を併用する。

【解答：A, B, D】【解説】

胸膜は壁側胸膜と臓側胸膜からなり両方で胸腔が形成される。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る。胸膜中皮腫は壁側胸膜に初発するが、肉眼的に確認できなくても臓側胸膜の微小な播種巣から既に肺実質へ浸潤していたり、中皮下層に浸潤している場合が多く、根治性を高めるためには壁側・臓側胸膜・肺のすべてを切除する必要がある。

胸膜中皮腫に対する外科治療の術式には、胸膜肺全摘術 (EPP) と胸膜切除 / 剥皮術がある。中皮腫に対する術式名がどのような手術を具体的に意味しているのか、呼吸器外科医に統一した考えがないため、IASLC/IMIG は術式名とその内容を示している (表)。EPP は根治切除を

表 IASLC * /IMIG **による胸膜中皮腫に対する術式名称と内容 (2011年)

術式名	手術の内容
胸膜肺全摘術 Extrapleural pneumonectomy (EPP)	壁側・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/剥皮術 Extended (or radical) pleurectomy/decortication	壁側胸膜・臓側胸膜切除によりすべての肉眼的な腫瘍が切除され、横隔膜・心膜切除を追加する。 根治性を高める術式であり広範胸膜切除/剥皮術という表現が望ましい。
胸膜切除/剥皮術 pleurectomy/decortication	壁側胸膜・臓側胸膜切除によりすべ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。腫瘍は遺残する。

* IASLC : International Association for the Study of Lung Cancer

** IMIG : International Mesothelioma Interest Group

(筆者作成)

目指しているが早期例でもほとんどが再発する。したがって、EPP単独で治療することはなく、術前・術後の治療が必要となる。術前化学療法 + EPP + 術後全胸部照射での Trimodality を行うが、治療関連死はおおむね5～10%である。EPPの有効性を示す根拠はないが、その生存期間中央値は20～24カ月と化学療法よりも長い。胸膜切除/剥皮術の術後胸部照射は毒性が強く実施は禁である。

European Respiratory Society (ERS) と European Society of Thoracic Surgeons (ESTS) による欧州のガイドラインでは、EPPは multimodal treatment の臨床試験として選ばれた施設で実施するべきであると位置づけている³⁾。

問題7

中皮腫は予後不良の悪性腫瘍である。予後不良因子と考えられているものはどれか。

- A. 肉腫型
- B. 血小板増多症
- C. 男性
- D. 白血球増多
- E. PS不良

【解答：A, B, C, D, Eのすべて】【解説】

中皮腫には数カ月で急速に発育するものがある一方で、まれではあるが比較的長期間安定し、生存期間の長いものがある。中皮腫の予後不良因子には、①非上皮型病理亜型、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 vascular endothelial growth factor 高値, がある。Cancer and Leukemia Group B で行われたすべての中皮腫臨床試験の成績では, 40 万 /mm³ 以上の血小板数の中皮腫の生存期間中央値が 6.2 カ月に対して, 40 万 /mm³ 未満は 9.4 カ月である。

【病歴 2】

CDDP + PEM 療法を 3 コース施行後, Modified RECIST criteria で PR が得られ外来通院していた。しばらくして, 胸腔穿刺痕に可動性のある腫瘤があることに気づくようになった。その後, 穿刺部位を中心に可動性のない固い腫瘍を触知するようになり, 同部に疼痛を自覚するようになってきた。

問題 8

本例について正しい記述はどれか。

- A. 可動性のある腫瘤は中皮腫の播種性腫瘍と考えられる。
- B. 中皮腫細胞は胸腔穿刺路や手術創に沿って高頻度に播種される。
- C. 技術的に切除可能な胸壁浸潤は T3 規定項目であり, 根治が期待できる。
- D. 胸壁浸潤に対する緩和照射は考慮すべき治療法である。
- E. 胸腔穿刺路に対する予防照射では腫瘍播種は抑えられない。

【解答：A, B, D, E】【解説】

中皮腫は肺癌に比べ遠隔転移の問題は少ないが, 縦隔・横隔膜・胸壁などの周囲組織に広範囲に浸潤進展することが大きな問題となる。胸腔穿刺路に沿って高率に中皮腫細胞が播種され, 胸壁浸潤の引き金になる。この腫瘍播種は中皮腫の大きな特徴の 1 つであり, 高度の癌性疼痛につながる。技術的に切除することが可能であっても (T3), 完全切除は期待できない。

胸腔穿刺部位の腫瘍播種の抑制を目指した予防照射は, かつて Boutin が有効性を示し, 実施されたこともあった。しかし, 比較試験での有効性が示されず, 最近の O'Rourke の報告でも有効性は示されていない。したがって ERS/ESTS のガイドラインでは, 穿刺部への予防照射は推奨できる治療法ではないとしている。

緩和照射の有効性は, ERS/ESTS のガイドラインでは, 比較試験がないために位置づけが低い (Grade 2C : weak recommendation), 後ろ向き試験では有効性を示す報告があり, また極めて高度な胸痛が起こる病態から考えて“考慮すべき治療法”との認識は正しい。日本肺癌学会のガイドラインでは“疼痛緩和療法として適応があり, 行うように勧められる (Grade B)”との位置づけである。

● 中皮腫に対する CDDP + PEM 投与後の 2 次化学療法 ●

PEM 既治療中皮腫に対する 2 次化学療法は重要な課題である。CDDP ± PEM の第Ⅲ相試験終了後に GEM 単剤, GEM + CDDP, VNR 単剤などで 2 次療法を行った群の生存期間中央値が有意に延長していたことから, 探索的に臨床研究が行われている。根拠をもって推奨できるものはないが, 初回治療で比較的長い無増悪生存期間が得られた症例には 2 次化学療法に効果が期待できる。PEM 単剤または PEM + 白金製剤の再投与で奏効率が 19%, GEM + VNR で奏効率 10%, MST が 10.9 カ月であり, GEM + オキサリプラチンはそれぞれ 10%, 10.9 カ月である。ヒストン脱アセチル化酵素阻害剤 (HDAC 阻害剤) である vorinostat は, 中皮腫細胞に対して TRAIL (TNF- α related apoptosis-inducing ligand) 感受性を高め, PEM 既治療例に対する第Ⅰ相試験で 15% の奏効率がある。現在, 第Ⅲ相比較試験の解析が進行中である。

(中野孝司)

— 文 献 —

- 1) 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* 371 (9625) : 1685-1694, 2008.
- 2) 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 (14) : 2636-2644, 2003.
- 3) Scherpereel A, Astoul P, Baas P, et al : Guidelines of the European Respiratory Society and the European Society of Thoracic Surgeons for the management of malignant pleural mesothelioma. *Eur Respir J* 35 (3) : 479-495, 2010.



第81回日本衛生学会
シンポジウム2：繊維・粒子状物質連携研究会

本邦における中皮腫臨床試験の現状と今後の展望

長谷川誠紀*1, 田中 文啓*2, 岡田 守人*3, 山中 竹春*4, 上紺屋憲彦*5,
副島 俊典*6, 辻村 亨*7, 福岡 和也*8, 中野 孝司*8

*1 兵庫医科大学呼吸器外科 *2 産業医科大学第2外科 *3 広島大学腫瘍外科
*4 国立病院機構九州がんセンター臨床研究部腫瘍統計学研究室 *5 兵庫医科大学放射線科
*6 兵庫県立がんセンター放射線治療科 *7 兵庫医科大学分子病理 *8 兵庫医科大学呼吸器RCU科

Current Status and Future Direction of Japan's Clinical Trial for Malignant Pleural Mesothelioma

Seiki HASEGAWA*1, Fumihiro TANAKA*2, Morihito OKADA*3, Takeharu YAMANAKA*4,
Norihiko KAMIKONYA*5, Toshinori SOEJIMA*6, Tohru TSUJIMURA*7,
Kazuya FUKUOKA*8 and Takashi NAKANO*8

*1Department of Thoracic Surgery, Hyogo College of Medicine
*2Second Department of Surgery, University of Occupational and Environmental Health
*3Department of Surgical Oncology, Research Institute for Radiation Biology and Medicine, Hiroshima University
*4Institute for Clinical Research, National Kyushu Cancer Center
*5Department of Radiation Oncology, Hyogo College of Medicine
*6Department of Radiation Oncology, Hyogo Cancer Center
*7Department of Pathology, Hyogo College of Medicine
*8Division of Respiratory Medicine, Department of Internal Medicine, Hyogo College of Medicine

Abstract The feasibility and efficacy of trimodality therapy for malignant pleural mesothelioma (MPM) are still controversial mainly due to the lack of clinical evidence. Although three major clinical trials on this therapy have been recently reported from North America and Europe, it remains unclear whether results in Caucasian populations may be directly applicable to Asian populations. In this context, as a project of the "Comprehensive approach on asbestos-related diseases" supported by the "Special Coordination Fund for Promoting Science and Technology of MEXT, Japan", a prospective multi-institutional study has been planned to evaluate the feasibility of induction chemotherapy using pemetrexed plus cisplatin, followed by extrapleural pneumonectomy (EPP) and postoperative hemithoracic radiation in patients with resectable MPM. Primary endpoints are macroscopic complete resection rate by EPP and treatment-related mortality for trimodality therapy. The study was initiated in May 2008 and patient enrollment was finished in November 2010.

Key words: malignant pleural mesothelioma (悪性胸膜中皮腫), trimodality therapy (集学的治療), clinical trial (臨床試験), extrapleural pneumonectomy (胸膜肺全摘術), pemetrexed (ペメトレキセド)

はじめに

受付 2011 年 4 月 11 日, 受理 2011 年 4 月 19 日
Reprint requests to: Seiki HASEGAWA, M.D.
Department of Thoracic Surgery, Hyogo College of Medicine, 1-1
Mukogawa-cho, Nishinomiya 663-8501, Japan
TEL: +81(798)45-6894, FAX: +81(798)45-6897
E-mail: hasegawa@hyo-med.ac.jp

アスベスト関連疾患, 特に悪性胸膜中皮腫 (malignant pleural mesothelioma, 以下 MPM) は従来職業病と位置づけられていたが, 2005 年兵庫県尼崎市でのいわゆる「クボタショック」以後アスベスト職歴のない一般市民にも

発生しうる公害病的側面を有する疾患へと認識が変わった。国民の動揺を憂慮した政府は、平成18年度科学技術振興調整費を投じてアスベスト関連疾患への総括的取り組みを開始した。その一環としてMPMの根治を目指す「切除可能悪性胸膜中皮腫に対する集学的治療プロトコール」と題する臨床試験を行うことになった(1, 2)。

MPMの外科療法

MPMに対する外科療法の第1の問題点は過大な侵襲が必発であることである。

MPMは通常の固形癌と異なり、発生当初から患側胸腔内をびまん性に発育する。このため、切除可能MPMの基本的な手術の概念は「腫瘍を内包した患側の壁側・臓側胸膜を一塊に摘出する」ことである。実際には肺実質を温存したまま胸膜を破らずに壁側・臓側胸膜を一塊に摘出することは技術的に困難であるため、根治目的に行われる基本術式は患側の壁側・臓側胸膜・一側肺実質・横隔膜と心膜の一部を一塊に摘出する胸膜肺全摘除術(extrapleural pneumonectomy, 以下EPP)である。この術式は呼吸器外科手術の中でも最大の侵襲を伴うものの1つであり、経験を積んだ施設でも手術死亡率は最高10%近くに達する(3-5)。

MPMに対する外科療法の第2の問題点はEPPに関する熟練度の不十分さである。EPPは以前には胸膜播種を来した原発性肺癌などにも試みられてきたが、現在では殆どMPMのみに行われる術式である。MPMが比較的稀な疾患である上にその多くが切除不能進行癌で発見されるため、EPPは我が国で年間数十例程度の実施例があるに過ぎず(2)、個々の外科医が経験できるEPP数は極めて限定される。一方、EPPにはアプローチ選択、視野と手術操作野の確保、心膜と横隔膜の切除・再建法、気管支断端処理(特に右側における断端瘻の予防)、感染の予防、術後感染の有無の判断、術後必発する心不全への対処、術後疼痛コントロールなど多岐にわたる知識と技術が要求され、わずかなミスが重大な有害事象に直結する。以上のように、いずれの外科医にとってもEPPで要求されるレベルの熟練度にはなかなか到達できないのが実情である。

MPMに対する外科療法の第3の問題点は根治性である。固形癌根治術の基本は解剖学的に十分な切除マージンを確保して切除するR0切除(病理学的断端陰性)である。ところが、MPMでは壁側胸膜という極めて薄い組織が切除ラインになるため、腫瘍からの切除マージンは原理的に存在しない(6)。このため、EPPの目標は肉眼的完全切除(病理学的には残存悪性細胞があるかもしれない)とせざるを得ない(7)。このことは必然的に手術の根治度低下につながる。

現時点では、切除可能MPMに対する外科療法が真に有益であるかどうかさえもエビデンスが存在しないのが実情である(8)。

MPMの集学的治療

MPMに対する最も広範な切除術式であるEPPにおいてさえも根治性が完全ではないため、手術単独での予後は不良である。このため、手術に加えて化学療法や放射線治療を行う集学的治療により予後を改善する試みが積み重ねられてきた。術後放射線治療(片側全胸郭照射, hemithoracic-radiation, 以下H-RT)の有効性については、Sugarbakerらが183例の後ろ向き研究により当時としては驚異的な成績(全生存期間中央値19ヶ月、術後2および5年生存率38%および15%)をあげたことが画期的であった(9)。続いてRuschらも、EPP後にH-RTを追加する前向き第II相試験により、良好な成績(全生存期間中央値17ヶ月、術後3年生存率27%)を2001年に報告し(10)、術後放射線治療に有効性にコンセンサスが得られた。さらに、他の固形癌での術前化学療法が有効であるとの報告に基づき、MPMでも術前化学療法→EPP→H-RTをおこなうtrimodality therapy(以下、TMT)が導入され、この頃から全生存期間が20ヶ月を越えるようになった(11, 12)。

一方切除不能MPMにおける化学療法では、2003年に発表された第III相試験によってシスプラチン+ペメトレキセドが標準治療として確率された(13)。

以上の結果を総括して、完全なエビデンスに基づくものではないが、シスプラチン+ペメトレキセドによる術前導入化学療法→EPP→術後H-RTによるTMTが現時点での「標準治療」として広く認識されている。しかし、EPP単独でさえも高い危険性がTMTにおいては一層増幅される可能性が高く、TMTは限定された施設での臨床試験においてのみ許されるとの警鐘に留意すべきである(14)。

欧米でのTMT臨床試験

欧米におけるMPM-TMTの大規模臨床試験の結果が北米グループ(15)、トロント大学(16)、欧州(17)から最近相次いで報告された。これらはほぼ同様のプロトコールからなり、その結果もほぼ同等であることから、これらが当分の間、切除可能MPM治療のstate of artと見なされることが予想される。

注目すべきは、3つの試験いずれにおいてもTMTを完遂し得たのが登録症例の約50%に過ぎないことで、経験豊かな世界のトップ施設においてさえMPM-TMTには大きな困難が伴うことがわかる。

TMT後の生存中央期間は北米グループで16.8ヶ月、トロント大学で14ヶ月、EORTCで18.4ヶ月とペメトレキセド以前の従来報告と同程度の成績であった。さらに、EORTCではprimary endpointであるTMT完遂後90日生存が目標の50%を下回ったため(42%)、そのプロトコールはunfeasibleであると結論された。

しかし、トロント大学の試験におけるサブグループ解析では、登録60例のうちpN0-1でTMTを完遂できた約

3分の1 (21例)の生存中央期間が59ヶ月と良好な成績であったことが注目される。すなわち、より適切な患者選択を行えば好成績が得られる可能性が示されたのである。

我が国での TMT 臨床試験

平成18年度科学技術振興調整費“アスベスト関連疾患への総括的取り組み”が採択された時点では我が国での TMT 臨床データはほとんど存在せず、TMT が安全に遂行できるかどうか不明であった。そこで、臨床試験立案に先立って我が国での悪性胸膜中皮腫に対する EPP の現状を把握することが求められた。2007年に日本全国69施設にアンケート調査を実施し、このうち61施設から回答が得られた(2)。その結果、2002-2006年の5年間に当該施設で施行された EPP の総件数は171件、手術死亡率(30日)はわずか0.6%、生存期間中央値も23ヶ月と良好な成績であることが判明した。しかし、TMT が行われたのは171例中12例(7%)に過ぎなかった。すなわち、我が国では MPM に対する質の高い外科治療の実績があるが、TMT の経験はほとんど積まれていないことが判明した。

欧米では当時既に多施設による phase II 試験が進行中であった(上記)が、我が国では以上の資料を基にして、当初考えられていた phase II 試験ではなく、“切除可能悪性胸膜中皮腫に対するペメトレキセドを含む集学的治療に関する妥当性試験(feasibility study)”が企画された(18)。この試験は、切除可能悪性胸膜中皮腫(T0-3, N0-2, M0)に対して術前化学療法としてシスプラチン(60 mg/m²) + ペメトレキセド(500 mg/m²)を3週毎に3コース施行後 EPP を行い、肉眼的完全切除例には H-RT (54 Gy) を行う治療が遂行可能かどうかを検証するものである。Primary endpoint は胸膜肺全摘除術(EPP)による完全切除率および治療関連死亡率、secondary endpoint はプロトコル治療完遂率、無再発生存率(術後2年)、全生存率(術後2年)、奏効率(導入化学療法)、有害事象発生率である。参加施設はアンケート調査における EPP 経験数を基に17施設とした。

本試験は平成20年5月より登録開始され、平成22年11月30日に42例(予定40例)をもって登録を完了した。Primary endpoint の結果は平成23年秋には判明し、内外の学会および論文にて発表予定である。

我が国での MPM 治療の今後

前述臨床試験の結果が TMT を支持するか否かにより、今後の我が国での MPM 治療の方向性が決定される。本試験終了後、次の臨床試験の検討段階に入る。

また、本試験の quality control のために、病理診断評価委員会と放射線治療事務局が設置され、手術手技の規定がプロトコル作成委員会によってなされた。その結果、治療の標準化がある程度まで達成されたと考えている。

そして、これら本試験のインフラストラクチャーは今後も我が国の中皮腫医療の基盤となってゆくことが期待される。

本稿では現在進行中の MPM-TMT 臨床試験に焦点を当てるために、MPM に対するもう1つの術式である胸膜切除術(Pleurectomy/Decortication, 以下 P/D)の記述を避けてきた。この術式は肺実質を温存しつつ壁側・臓側胸膜のみを切除するものであるが、もともと剥離が難しい臓側胸膜と肺実質間を完全に剥離することは不可能で、基本的には症状緩和目的で行なわれる姑息的な手術であるとされている(14)。しかし、MPM 治療の中心的施設でも P/D を根治目的で行っている施設があり、しかも(患者の selection bias があるとはいえ)P/D のほうが EPP より survival benefit が良好であるとの報告もある(19)。P/D は EPP と異なり術式に関するコンセンサスが十分に形成されていないため、一部の外科医は横隔膜や心膜の切除を加えることにより、EPP と同程度の切除が P/D でも可能としている(20, 21)。P/D と EPP の適応をどのように差別化するのは今後の大きな課題になると予想される。

本研究は平成18年度科学技術振興調整費「アスベスト関連疾患への総括的取り組み」により行われた。

文 献

- (1) Hasegawa S, Tanaka F. Malignant mesothelioma: Current status and perspective in Japan and the world. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 2008;56:317-323.
- (2) 長谷川誠紀, 田中文啓, 岡田守人, 中野孝司. 我が国における悪性胸膜中皮腫に対する集学的治療の現状. *肺癌* 2008;48:93-96.
- (3) Aziz T, Jilaihawi A, Prakash D. The management of malignant pleural mesothelioma; single centre experience in 10 years. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2002;22:298-305.
- (4) Martin-Ucar AE, Nakas A, Edwards JG, Waller DA. Case-control study between extrapleural pneumonectomy and radical pleurectomy/decortication for pathological N2 malignant pleural mesothelioma. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2007;31:765-770.
- (5) Rice DC, Stevens CW, Correa AM, Vaporciyan AA, Tsao A, Forster KM, Walsh GL, Swisher SG, Hofstetter WL, Mehran RJ, Roth JA, Liao Z, Smythe WR. Outcomes after extrapleural pneumonectomy and intensity-modulated radiation therapy for malignant pleural mesothelioma. *Ann Thorac Surg.* 2007;84:1685-1692; discussion 92-3.
- (6) Cameron RB. Extrapleural pneumonectomy is the preferred surgical management in the multimodality therapy of pleural mesothelioma: con argument. *Ann Surg Oncol.* 2007;14:1249-1253.
- (7) Sugarbaker DJ. Macroscopic complete resection: the goal of primary surgery in multimodality therapy for pleural mesothelioma. *J Thorac Oncol.* 2006;1:175-176.
- (8) Treasure T, Utley M. Ten traps for the unwary in surgical

- series: a case study in mesothelioma reports. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2007;133:1414-1418.
- (9) Sugarbaker DJ, Flores RM, Jaklitsch MT, Richards WG, Strauss GM, Corson JM, DeCamp MM, Jr., Swanson SJ, Bueno R, Lukanich JM, Baldini EH, Mentzer SJ. Resection margins, extrapleural nodal status, and cell type determine postoperative long-term survival in trimodality therapy of malignant pleural mesothelioma: results in 183 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1999;117:54-63; discussion -5.
- (10) Rusch VW, Rosenzweig K, Venkatraman E, Leon L, Raben A, Harrison L, Bains MS, Downey RJ, Ginsberg RJ. A phase II trial of surgical resection and adjuvant high-dose hemithoracic radiation for malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2001;122:788-795.
- (11) Flores RM, Krug LM, Rosenzweig KE, Venkatraman E, Vincent A, Heelan R, Akhurst T, Rusch VW. Induction chemotherapy, extrapleural pneumonectomy, and postoperative high-dose radiotherapy for locally advanced malignant pleural mesothelioma: a phase II trial. *J Thorac Oncol.* 2006;1:289-295.
- (12) Weder W, Stahel RA, Bernhard J, Bodis S, Vogt P, Ballabeni P, Lardinois D, Betticher D, Schmid R, Stupp R, Ris HB, Jermann M, Mingrone W, Roth AD, Spiliopoulos A. Multicenter trial of neo-adjuvant chemotherapy followed by extrapleural pneumonectomy in malignant pleural mesothelioma. *Ann Oncol.* 2007;18:1196-1202.
- (13) Vogelzang NJ, Rusthoven JJ, Symanowski J, Denham C, Kaukel E, Ruffie P, Gatzemeier U, Boyer M, Emri S, Manegold C, Niyikiza C, Paoletti P. Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol.* 2003;21:2636-2644.
- (14) Scherpereel A, Astoul P, Baas P, Berghmans T, Clayson H, de Vuyst P, Dienemann H, Galateau-Salle F, Hennequin C, Hillerdal G, Le Pechoux C, Mutti L, Paireon JC, Stahel R, van Houtte P, van Meerbeeck J, Waller D, Weder W. Guidelines of the European Respiratory Society and the European Society of Thoracic Surgeons for the management of malignant pleural mesothelioma. *Eur Respir J.* 2010;35:479-495.
- (15) Krug LM, Pass HI, Rusch VW, Kindler HL, Sugarbaker DJ, Rosenzweig KE, Flores R, Friedberg JS, Pisters K, Monberg M, Obasaju CK, Vogelzang NJ. Multicenter phase II trial of neoadjuvant pemetrexed plus cisplatin followed by extrapleural pneumonectomy and radiation for malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol.* 2009;27:3007-3013.
- (16) de Perrot M, Feld R, Cho BC, Bezjak A, Anraku M, Burkes R, Roberts H, Tsao MS, Leighl N, Keshavjee S, Johnston MR. Trimodality therapy with induction chemotherapy followed by extrapleural pneumonectomy and adjuvant high-dose hemithoracic radiation for malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol.* 2009;27:1413-1418.
- (17) Van Schil PE, Baas P, Gaafar R, Maat AP, Van de Pol M, Hasan B, Klomp HM, Abdelrahman AM, Welch J, van Meerbeeck JP. Trimodality therapy for malignant pleural mesothelioma: results from an EORTC phase II multicentre trial. *Eur Respir J.* 2010;36:1362-1369.
- (18) Yamanaka T, Tanaka F, Hasegawa S, Okada M, Soejima T, Kamikonya N, Fukuoka K, Nakano T. A feasibility study of induction pemetrexed plus cisplatin followed by extrapleural pneumonectomy and postoperative hemithoracic radiation for malignant pleural mesothelioma. *Jpn J Clin Oncol.* 2009;39:186-188.
- (19) Flores RM, Pass HI, Seshan VE, Dycoco J, Zakowski M, Carbone M, Bains MS, Rusch VW. Extrapleural pneumonectomy versus pleurectomy/decortication in the surgical management of malignant pleural mesothelioma: results in 663 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2008;135:620-626.
- (20) Bolukbas S, Manegold C, Eberlein M, Bergmann T, Fisseler-Eckhoff A, Schirren J. Survival after trimodality therapy for malignant pleural mesothelioma: Radical Pleurectomy, chemotherapy with Cisplatin/Pemetrexed and radiotherapy. *Lung Cancer.* 2011;71:75-81.
- (21) Nakas A, Trousse DS, Martin-Ucar AE, Waller DA. Open lung-sparing surgery for malignant pleural mesothelioma: the benefits of a radical approach within multimodality therapy. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2008;34:886-891.



第81回日本衛生学会
シンポジウム2：繊維・粒子状物質連携研究会

中皮腫に対する早期診断指標の探索的研究

福岡 和也*¹, 田中 文啓*², 辻村 亨*³, 玉置 知子*⁴, 長谷川誠紀*⁵, 中野 孝司*¹

*¹兵庫医科大学内科学呼吸器 RCU 科 *²産業医科大学医学部第二外科 *³兵庫医科大学病理学分子病理部門
*⁴兵庫医科大学遺伝学 *⁵兵庫医科大学呼吸器外科

Exploratory Study on the Detection of Markers for Diagnosing Early-Stage Malignant Mesothelioma

Kazuya FUKUOKA*¹, Fumihiro TANAKA*², Tohru TSUJIMURA*³, Tomoko HASHIMOTO-TAMAOKI*⁴,
Seiki HASEGAWA*⁵ and Takashi NAKANO*¹

*¹Division of Respiratory Medicine, Department of Internal Medicine, Hyogo College of Medicine, Hyogo, Japan

*²Second Department of Surgery, School of Medicine, University of Occupational and Environmental Health, Kitakyushu, Japan

*³Department of Pathology, Hyogo College of Medicine, Hyogo, Japan

*⁴Department of Genetics, Hyogo College of Medicine, Hyogo, Japan

*⁵Department of Thoracic Surgery, Hyogo College of Medicine, Hyogo, Japan

Abstract Malignant mesothelioma (MM) is a highly aggressive, incurable neoplasm associated with asbestos exposure. Early detection of MM is not easy and radiological surveillance is imperfect. The use of blood-based biomarkers might solve this difficulty and allow detection of MM at an early stage when combined treatment involving surgery, chemotherapy and radiotherapy might be effective. In the research project entitled “Comprehensive approach on asbestos-related diseases” supported by the “Special Coordination Funds for Promoting Science and Technology (H18-1-3-3-1)”, we conducted an exploratory study on the detection of markers for diagnosing early-stage MM.

In this study, we have shown that serum soluble mesothelin-related peptide (SMRP) is a highly specific and moderately sensitive biomarker for diagnosing MM. SMRP levels in pleural effusion were elevated not only in advanced-stage malignant pleural mesothelioma (MPM), but also in early-stage disease. SMRP in pleural effusion can be an MPM-specific biomarker with greater sensitivity than in serum, especially for the early stage of the disease. Circulating tumor cells (CTCs) and circulating endothelial cells (CECs) were considered to be useful surrogate markers of disease progression in MPM, although the lack of sensitivity for early-stage disease remains to be improved. Cytological analysis with gene expression profiling has been more effective in detecting early-stage MPM with pleural effusion.

In conclusion, blood or effusion-based biomarkers, possibly in combination with other new modalities, such as a thoracoscopy combined with the advanced imaging systems consisting of autofluorescence imaging (AFI) and narrow band imaging (NBI), will show some promise for curing MPM if the disease is detected at an early stage.

Key words: malignant mesothelioma (悪性中皮腫), early stage (早期), biomarkers (バイオマーカー), soluble mesothelin-related peptide (可溶性メソテリン関連蛋白)

はじめに

中皮腫は体腔内面を広く覆う漿膜に発生する腫瘍で、胸膜、腹膜、心膜、および、極めて稀に精巣鞘膜からも

発生する。これまで、中皮腫は比較的稀な疾患とされてきたが、その罹患患者数および死亡者数は世界的に急激な増加を辿っている。この原因が20世紀に消費された大量のアスベストにあることは疑う余地のない事実である。

わが国の中皮腫の年次動向に関して、中皮腫独自の死因番号がコード化された 1995 年以降の動向を観察すると、2006 年までの 12 年間の中皮腫死亡数は全部位男女計での 1995 年の 500 例から 2006 年の 1,050 例に倍増している (1)。さらに、Murayama らは、2000 年から 2039 年までの男性の悪性胸膜中皮腫による死亡数は 101,400 人および、2030 年から 2039 年の 10 年間の死亡数は 43,150 人 (1990 年から 1999 年までの 21 倍) となり、この時期にピークに達することを予想している (2)。したがって、今後、約 30 年間は悪性胸膜中皮腫の発生率および死亡数が増加していくことが予想される。悪性胸膜中皮腫は予後不良の難治性腫瘍であり、その全生存期間中央値は 9～17 ヶ月とされている (3)。本腫瘍に対する標準的治療法は未だ確立されておらず、手術療法によって腫瘍が完全に切除されても治癒に至る症例は極めて少ない。したがって、その治療成績向上には疾患の早期診断および手術療法に化学療法や放射線療法などを組み合わせた集学的治療法の確立が極めて重要な役割を果たす。悪性胸膜中皮腫の診断にはアスベスト曝露歴、臨床症状、血液生化学検査、画像および胸腔鏡検査、病理組織検査などを駆使した総合的なアプローチが必要とされる。我々は、科学技術振興調整費研究課題「アスベスト関連疾患への総括的取り組み」の中で、中皮腫に対する早期診断指標として、血清および胸水バイオマーカー、循環腫瘍細胞および循環内皮細胞、遺伝子発現解析を併用した細胞診断などに着目した研究を行ってきた。さらに、悪性胸膜中皮腫内視鏡診断の性能向上を目指して画像強調観察法を導入した胸腔鏡検査によって早期症例の集積に努めた。本稿では、これらの成果について概説する。

1. 血清および胸水診断バイオマーカー

1) 可溶性メソテリン関連蛋白 soluble mesothelin-related peptide (SMRP)

現在、中皮腫の血清診断におけるバイオマーカーとして最も注目されている分子が、可溶性メソテリン関連蛋白 (soluble mesothelin-related peptide: SMRP) である。SMRP 本体の蛋白であるメソテリンは、膵臓癌、卵巣癌、中皮腫やその他の癌に過剰発現する 40 kDa の細胞膜表面に存在する糖蛋白である (4, 5)。メソテリンは癌特異的抗原ではなく、胸膜、腹膜および心膜の正常中皮細胞にも

発現する分化抗原と考えられているが、その生物学的機能に関しては、未だ十分に解明されていない。メソテリン遺伝子は 71 kDa の前駆蛋白 mesothelin/megakaryocyte potentiating factor (MPF) family proteins をコードし、この糖蛋白は furin-like proteinase で切断後 N 末端側は 31 kDa の MPF として血中に放出される。C 末端側 40 kDa の糖蛋白はメソテリンとして細胞膜に結合している (図 1)。メソテリンには主に 2 つの選択的スプライシングによるバリエーションが存在するが、そのひとつは GPI アンカーを欠如するために細胞膜から遊離する (図 2)。この soluble form が SMRP に相当する (4)。2003 年、Robinson らは血清 SMRP の悪性胸膜中皮腫における診断的意義に関する最初の報告を行った (6)。この中で、彼らは悪性胸膜中皮腫 44 例の血清 SMRP 陽性率は 84% で、血清 SMRP 高値のアスベスト曝露者は 1～5 年以内に悪性中皮腫や肺癌を発症したことを報告した。このことから、血清 SMRP はアスベスト曝露者における悪性胸膜中皮腫の早期発見に有用なバイオマーカーとなり得る可能性が示唆された。本研究では、enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) 法による SMRP 測定用キットである MESOMARK® (Fujirebio Diagnostic Inc., USA) を用いて悪性胸膜中皮腫を含む中皮腫患者、健康者、アスベスト曝露者および肺癌患者における血清 SMRP 濃度を測定し、SMRP の中皮腫血清診断における診断性能を検討した (図 3)。この結果、血清 SMRP の中皮腫診断における感度は 56%、特異度は 87～92% であった (7)。このことから、血清 SMRP は中皮腫に特異性の高いバイオマーカーであることが示された。また、悪性胸膜中皮腫 I 期および II 期症例においても約 40% の陽性率が得られた。

最近、中皮腫患者において胸水や腹水などの体腔液中の SMRP 濃度が上昇することが報告されるようになった (8)。本研究においても悪性胸膜中皮腫診断における胸水 SMRP の診断性能を検討した。この結果、胸水 SMRP の悪性胸膜中皮腫診断における感度は 65% であり、肺癌、良性胸膜疾患、アスベスト関連胸膜疾患患者を対照とした特異度は、93～100% であった。胸水 SMRP は血清に比較して、感度および特異度がともに上昇しており、診断性能の向上が認められた。病期別の感度および平均濃度は、各病期間で有意な差異を認めなかったことから、SMRP は胸水中では早期の段階から上昇しており、悪性胸膜中皮腫における早期診断指標となる可能性が示唆された。

2) 循環腫瘍細胞 circulating tumor cell (CTC) および循環内皮細胞 circulating endothelial cell (CEC)

循環腫瘍細胞 circulating tumor cell (CTC) は、原発巣から遊離して血液中を循環する腫瘍細胞であり、従来は遠隔転移を有するような悪性腫瘍の末期に出現するものと考えられていた。しかしながら、近年の実験的あるいは臨床的検討から乳癌等では早期の段階から CTC が末

受付 2011 年 5 月 6 日, 受理 2011 年 5 月 6 日

Reprint requests to: Kazuya FUKUOKA

Division of Respiratory Medicine, Department of Internal Medicine, Hyogo College of Medicine, Mukogawa-cho, Nishinomiya, Hyogo 663-8501, Japan

TEL: +81(798)45-6596, FAX: +81(798)45-6597

E-mail: kfukuoka@hyo-med.ac.jp

Archives of "Comprehensive approach on asbestos-related diseases" supported by the "Special Coordination Funds for Promoting Science and Technology (H18-1-3-3-1)

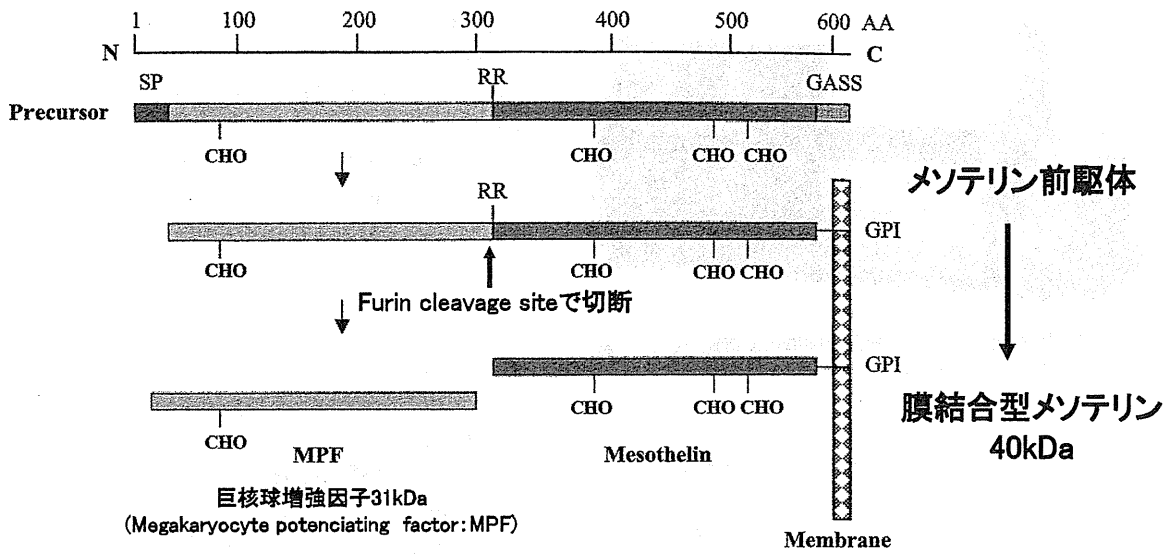


図 1 メソテリン蛋白の成熟過程 (文献 4 より引用)

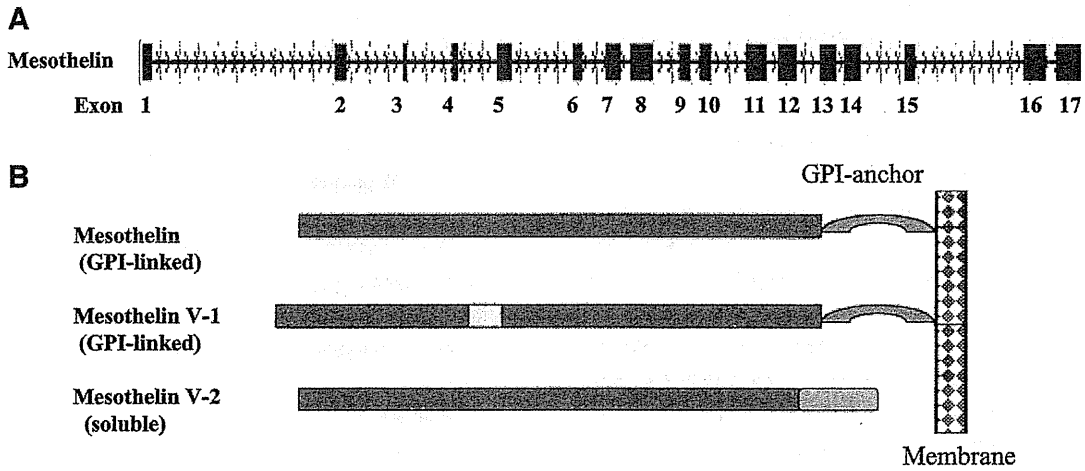


図 2 メソテリン遺伝子 (A) およびメソテリン分子 (B) (文献 4 より引用)

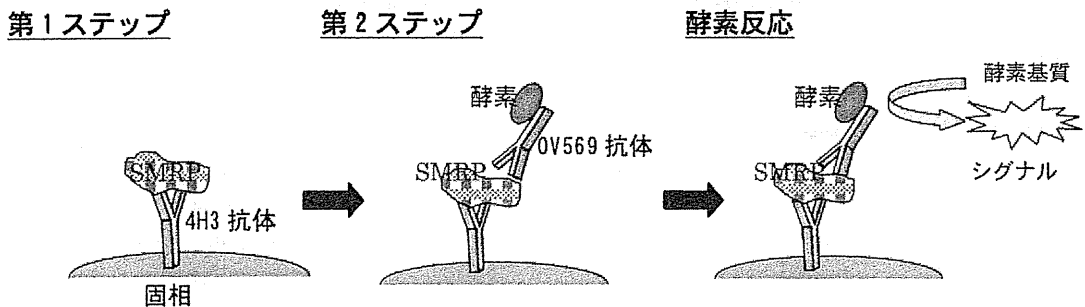


図 3 MESOMARK®による可溶性メソテリン (SMRP) の測定原理: SMRP に特異的なエピトープを認識する 2 種類のモノクローナル抗体 (4H3, OV569) を用いた 2 ステップサンドイッチ法による酵素免疫測定法 (ELISA 法)

梢血液中を循環することが明らかとなり、悪性腫瘍の診断、特に早期診断においてもその有用性が示唆されるようになってきた (9)。本研究では、悪性胸膜中皮腫診断における循環腫瘍細胞の意義について検討した。方法は、

抗 EpCAM 抗体を磁気ビーズに結合した既存の自動化測定システム CellSearch® を用いて、対象症例から末梢血液 7.5 mL を採取し、CTC を分離、定量した (図 4)。その結果、悪性胸膜中皮腫患者の約 30% の症例において、末

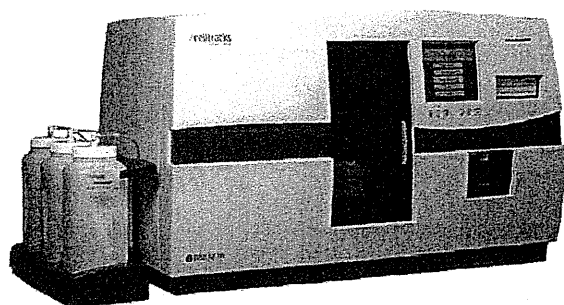


図4 循環腫瘍細胞 (CTC) および循環内皮細胞 (CEC) 自動化測定システム (CellSearch®)

梢循環血液中に CTC が検出されたが、良性疾患患者では検出されなかった。また、CTC 陽性率と CTC 個数ともに悪性胸膜中皮腫の病期が進行するとともに増加傾向を示したことから、CTC が悪性胸膜中皮腫の進行度の補助診断マーカーとなる可能性が示唆された。しかしながら、I 期症例での CTC 陽性率は約 20% 程度であり、現行の CTC 検出システムでは悪性胸膜中皮腫の早期発見は困難であり、今後の課題と考えられた。

一方、腫瘍の発生と進展には血管新生が必須であるが、血管新生に必要な内皮細胞は骨髄から動員されて血液中を循環して腫瘍に到達すると考えられている。したがって、循環内皮細胞 circulating endothelial cell (CEC) は腫瘍血管新生のサロゲートマーカーとなる可能性が考えられる。中皮腫の増殖・進展にも血管新生やこれに関与する血管内皮増殖因子 vascular endothelial growth factor (VEGF) 等の分子が重要な役割を果たすことが報告されている (10)。本研究の結果から、CEC は良性疾患患者に比較して悪性胸膜中皮腫患者において約 2 倍に上昇しており、悪性胸膜中皮腫の病期の進行とともに増加することが示された。

II. 遺伝子発現解析を併用した胸水細胞診断

悪性胸膜中皮腫の約 85% は胸水貯留で発症し、初期病変から胸水細胞診が陽性になることが多く、悪性胸膜中皮腫早期診断における胸水細胞診の診断的意義は高いと考えられる。本研究において、胸腔鏡検査にて壁側胸膜のみに腫瘍が限局し、臓側胸膜には腫瘍を認めない T1a (International Mesothelioma Interest Group; IMIG 分類) と診断した悪性胸膜中皮腫 12 例の臨床病理学的特徴について検討した結果、胸水細胞診は 11 例 (92%) において陽性を示した。胸水中に浮遊する中皮腫細胞には、細胞封入像や多核細胞が高頻度で出現することが明らかになり、このような細胞学的特徴によって中皮腫細胞のスクリーニングが行われることで早期中皮腫が発見される可能性が示唆された。しかしながら、形態的に中皮腫細胞と反応性中皮細胞とを鑑別することが困難な胸水貯留症例を少なからず経験する。一方、本研究における関戸ら

の基礎研究の成果などから、悪性胸膜中皮腫には $p16^{INK4a}$ や $NF2$ などの癌抑制遺伝子が高率に変異・欠失しており、これらの遺伝子異常が腫瘍の増殖や進展に密接に関連していることが明らかにされている (11)。したがって、中皮腫細胞診断に遺伝子発現解析を併用することによって、中皮腫細胞と反応性中皮細胞との鑑別を容易にし、早期中皮腫の診断精度を向上させることが期待される。本研究では、悪性胸膜中皮腫患者の胸水中中皮腫細胞もしくは、胸腔鏡下生検材料を用いてマイクロダイゼクションにより得られた病変部と非病変部のゲノム DNA を鋳型にしてリアルタイム PCR を施行し、病変部における $p16^{INK4a}$ と $NF2$ の遺伝子領域の増幅度を、非病変部の場合と比較することによって遺伝子欠失の有無を検索した。悪性胸膜中皮腫と診断された症例では、全例において $p16^{INK4a}$ のホモ欠失がみられ、 $NF2$ のヘミ欠失を高頻度で検出した。さらに、悪性胸膜中皮腫早期症例においても同様に、 $p16^{INK4a}$ のホモ欠失や $NF2$ 遺伝子のヘミ欠失を検出したが、非病変部や反応性中皮細胞では、これらの遺伝子異常を検出し得なかった。これらの結果から、癌抑制遺伝子発現解析の悪性胸膜中皮腫早期診断における有用性が示唆された。

III. 悪性胸膜中皮腫内視鏡診断における画像強調観察法を導入した胸腔鏡検査

近年の内視鏡診断技術の進歩から、胸腔鏡検査は悪性胸膜中皮腫に必要な不可欠な診断手段とされている。一般的に、悪性胸膜中皮腫の胸腔鏡所見の特徴は、びまん性に肥厚した胸膜面に拡がる大小不同の顆粒状腫瘍性病変である。しかしながら、通常の白色光観察では病巣の局在や進展範囲を正確に把握することが困難な症例もあり、胸腔鏡の診断能力をより向上するために新しい内視鏡システムの開発が望まれてきた。このような背景から、本研究では蛍光観察 autofluorescence imaging (AFI) および狭帯域観察 narrow band imaging (NBI) といった画像強調観察法を導入した胸腔鏡検査の有用性について検討した (図 5)。AFI は励起光に対する自家蛍光の減弱を画像化した蛍光観察法であり、これまで肺門部早期肺癌や上皮内癌などの微小な気管支病変の診断に応用されている。また、NBI は専用の狭帯域光学フィルターを用いて粘膜表面の血管や粘膜微細構造の強調表示を行う新技術である。AFI では、腫瘍組織は周囲の緑色の正常胸膜と比較して、境界の比較的明瞭なマゼンタ色の領域として認識された。腫瘍が壁側胸膜に孤立性に局在する早期例 (T1a) では色調の相違から、正常胸膜と病変部との識別が可能であった。一方、NBI では、腫瘍組織は表面の凹凸が強調され、腫瘍内部には屈曲蛇行した茶色および緑色の血管が増生していた。これらの結果から、通常の白色光観察による胸腔鏡検査に画像強調観察法を導入することによって腫瘍の局在がより明瞭となった (12)。

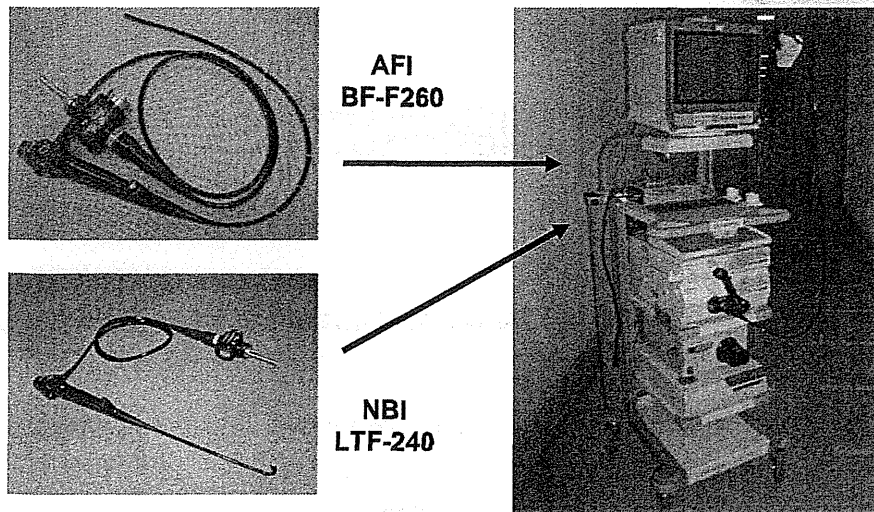


図5 蛍光観察 (AFI) および狭帯域観察 (NBI) による画像強調観察法を導入した胸腔鏡検査

おわりに

科学技術振興調整費研究課題「アスベスト関連疾患への総括的取り組み」における中皮腫に対する早期診断指標探索研究の一部概要を報告した。現状では、アスベスト曝露者に発症した胸水貯留が良性石綿胸水であるのか、悪性胸膜中皮腫の初期症状であるのかを鑑別することは困難である。しかしながら、この時期での診断機会を逸することは早期悪性胸膜中皮腫の発見を見逃すことに繋がる。本研究の成果から早期診断指標の候補と考えられた血清および胸水 SMRP などのバイオマーカー、癌抑制遺伝子発現解析を併用した細胞診断、画像強調観察法を導入した胸腔鏡検査などが悪性胸膜中皮腫の早期診断に有用となるか否かについては、今後のプロスペクティブな研究の成果に期待がかけられる。

文 献

- (1) 森永謙二. 疫学からみた石綿関連疾患—中皮腫—. 森永謙二編. 石綿ばく露と石綿関連疾患—基礎知識と補償・救済—. 東京:三信図書, 2008;116.
- (2) Murayama T, Takahashi K, Natori Y, Kurumatani N. Estimation of future mortality from pleural malignant mesothelioma in Japan based on an age-cohort model. *Am J Ind Med.* 2006;49:1-7.
- (3) Tsao AS, Wistuba I, Roth JA, Kindler HL. Malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol.* 2009;27:2081-2090.
- (4) Hassan R, Bera T, Pasten I. Mesothelin: a new target for immunotherapy. *Clin Cancer Res.* 2004;10:3937-3942.
- (5) 栗林康造, 福岡和也, 中嶋泰典, 三宅光富, 宮田 茂, 田村邦宣, 飯田慎一郎, 山田秀哉, 村上亜紀, 平野博嗣, 中野孝司. 悪性胸膜中皮腫の診断における

Mesothelin 免疫染色の付加的価値. *日呼吸会誌* 2008; 46:3-9.

- (6) Robinson BW, Creany J, Lake R, Nowak A, Musk AW, de Klerk N, Winzell P, Hellstrom KE, Hellstrom I. Mesothelin-family proteins and diagnosis of mesothelioma. *Lancet.* 2003;362:1612-1616.
- (7) Yamada S, Fukuoka K, Kuribayashi K, Otsuki T, Nogi Y, Okada A, Tamura K, Tabata C, Nakano T. Performance of a combination of serum biomarkers, including soluble mesothelin-related peptide (SMRP), in diagnosing malignant mesothelioma. (in submission)
- (8) Creaney J, Yeoman D, Naumoff LK, Hof M, Segal A, Musk AW, De Klerk N, Horick N, Skates SJ, Robinson BW. Soluble mesothelin in effusions: a useful tool for the diagnosis of malignant mesothelioma. *Thorax.* 2007;62:569-576.
- (9) Riethdorf S, Fritsche H, Müller V, Rau T, Schindlbeck C, Rack B, Janni W, Coith C, Beck K, Jänicke F, Jackson S, Gornet T, Cristofanilli M, Pantel K. Detection of circulating tumor cells in peripheral blood of patients with metastatic breast cancer: a validation study of the CellSearch system. *Clin Cancer Res.* 2007;13:920-928.
- (10) Ohta Y, Shridhar V, Bright RK, Kalemkerian GP, Du W, Carbone M, Watanabe Y, Pass HI. VEGF and VEGF type C play an important role in angiogenesis and lymphangiogenesis in human malignant mesothelioma tumours. *Br J Cancer.* 1999;81:54-61.
- (11) Sekido Y. Molecular biology of malignant mesothelioma. *Environ Health Prev Med.* 2008;13:65-70.
- (12) 上坂亜由子, 福岡和也, 三宅光富, 村上亜紀, 山田秀哉, 田村邦宣, 飯田慎一郎, 延山誠一, 栗林康造, 宮田 茂, 多久和輝尚, 松本成司, 奥村好邦, 田中文啓, 長谷川誠紀, 中野孝司. 中皮腫に対する蛍光観察 (AFI) および狭帯域観察 (NBI) を用いた胸腔鏡検査の試み. *気管支学* 2008;30:5-12.

3. 悪性胸膜中皮腫

長谷川誠紀*

I. 疫学的データ

悪性胸膜中皮腫 (malignant pleural mesothelioma: MPM) は、胸膜、腹膜、心膜、精巣鞘膜の中皮細胞から発生する悪性腫瘍「中皮腫」の1型である。現時点ではアスベスト吸入が発癌の原因であると考えられており、アスベスト吸入から30~40年の潜伏期を経て発症するとされる。実際、アスベストの使用量と死亡患者数は、約40年の間隔をもってきわめて相関の強いカーブを描いている¹⁾。わが国での発生頻度は現在年間約1,000人で、男女比は約5:1、50歳以上の高齢者が大部分を占め、ピークは70歳台である²⁾。しかし、過去のアスベスト使用量の増加を反映して1995~2007年の間で死亡数は倍増しており、わが国での死亡数のピークは2030年ごろと予想されている³⁾。

従来MPMは典型的な職業性疾患と考えられてきたため、一般市民の関心は高くなかった。ところが、2005年にアスベスト関連会社周辺在住の一般市民での発症が明らかになるに及んで、一般市民も罹患しうる公害病としての側面がクローズアップされ、一種の社会的恐慌をきたす事態になった。以後、日本政府は石綿救済法、科学技術振興調整費による大規模な基礎研究および臨床試験の実施、中皮腫登録制度などの対策を講じてきた⁴⁾。

II. 治療法の種類と治療方針

ほかの固形癌と同様にMPMの治療法も化学

療法、放射線療法、手術の三つの治療法が主体である。

① 化学療法

従来種々の抗癌薬が使用されてきたが、その成績は決して良好ではなかった。2003年、Vogelzangらがcisplatinとcisplatin+pemetrexedの無作為試験(RCT)において後者の優位を明らかにし⁵⁾、現時点ではcisplatin+pemetrexed併用療法がMPMに対する初回治療の“標準”レジメンとされている。

② 放射線療法

放射線療法は、疼痛緩和など姑息的治療としては従来から行われてきた。また、胸腔ドレナージや胸腔鏡挿入部での胸壁浸潤に対する予防的照射が有効とされてきたが⁶⁾、最近ではその有効性が疑問視されている⁷⁾。一方、根治目的照射は患側肺が残存する状態では禁忌とされており⁸⁾、胸膜肺全摘除術(extrapleural pneumonectomy: EPP)後の片側胸郭全照射が主な根治目的照射対象である。

③ 手術

MPMに対する手術方法には、胸膜のみを切除する胸膜切除/剥皮術(pleurectomy/decortication: P/D)と、胸膜と肺を一塊に切除するEPPとがある。

P/Dは理想的には肺実質を温存したまま壁側・臓側胸膜を切除することであるが、もともと剝離がむずかしい臓側胸膜と肺実質間を完全に剝離することは不可能で、基本的には症状緩和目的で行われる姑息的な手術であるとされている⁸⁾。ただ

キーワード: MPM, EPP, 集学的治療

*S. Hasegawa (教授): 兵庫医科大学呼吸器外科。

表 1. 試験のデザイン

	米国 ²²⁾	Toronto ²³⁾	EORTC ²⁴⁾	日本 ²⁸⁾
登録数	77	60	58	42
対象	T1~3N0~2M0	T1~3N0~2M0	T1~3N0~1M0	T1~3N0~2M0
MPM 組織型	any	epithelioid or biphasic	any	any
縦隔鏡	必須ではない	必須ではない	全例で施行	必須ではない
術前化学療法	4 サイクル Pem 500 mg/m ² +Cis 75 mg/m ²	2~3 サイクル Cis-based	3 サイクル Pem 500 mg/m ² +Cis 75 mg/m ²	3 サイクル Pem 500 mg/m ² +Cis 60 mg/m ²
放射線治療の方法	片側胸郭 RT (54 Gy) or IMRT	片側胸郭 RT (>50 Gy)	片側胸郭 RT (54 Gy)	片側胸郭 RT (54 Gy)

Pem : pemetrexed, Cis : cisplatin, RT : 放射線治療, IMRT : 強度変調放射線治療

し、EPP と異なり P/D では術式に関するコンセンサスは得られておらず、一部の外科医は横隔膜や心膜の切除を加えることにより、EPP と同程度の切除が P/D でも可能としている^{9,10)}。

EPP は胸腔を開くことなく壁側・臓側胸膜および患側肺を一塊として切除する（多くの場合横隔膜と心膜の一部も壁側胸膜とともに切除し再建する）術式で、呼吸器外科領域における最大侵襲手術の一つである¹¹⁾。EPP はほとんど MPM のみに行われる術式であるが、MPM が比較的まれなうえに多くが進行癌で発見されるため、EPP はわが国で年間数十例程度の実施例があるにすぎず¹²⁾、いずれの外科医にとっても EPP に対する熟練度は常にラーニングカーブ途上にある^{13,14)}。EPP では壁側胸膜というきわめて広くて薄い組織が切除ラインになるため、腫瘍からの切除マージンは原理的に存在しない¹⁵⁾。このため、EPP の目標は肉眼的完全切除 (R1 切除) とせざるをえない¹⁶⁾。以上の理由から、EPP および P/D はいずれも根治手術 (radical surgery) ではなく腫瘍減量術 (cytoreductive surgery) と理解されている。

MPM に対する cytoreductive surgery が真に有効であるとのエビデンスはいまだ存在しない。この問題を解決するために、切除可能 MPM 例を術前化学療法後にランダム化し、根治手術 + 放射線治療群と非手術 (低侵襲治療) 群を比較する Mesothelioma and Radical Surgery (MARS) 試験が、現在英国において進行中である¹⁷⁾。

④ 集学的治療

手術単独での MPM の予後はきわめて不良で

あるため、根治目的としての手術は集学的治療の一つのパートであると認識されている³⁾。Rusch らは、EPP 後片側胸郭全照射追加による比較的良好な成績を報告した¹⁸⁾。その後、術前導入化学療法追加によるさらなる予後改善が試みられた^{19~21)}。現時点では cisplatin + pemetrexed による術前化学療法 → EPP → 術後片側胸郭全照射による trimodality therapy (TMT) が国際的にも「標準治療」とされており、最近相次いで発表された欧米での大規模試験では、そのプロトコルは基本的に同一である^{22~24)} (表 1)。

III. 治療成績 (集学的治療)

前述の欧米 TMT 試験いずれにおいても、プロトコルを完遂したのは登録例の約 50% にすぎなかった。一方、治療後の生存中央期間は 14~18.4 ヶ月と不満足なものであった (表 2)。European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) 試験では主要エンドポイントである TMT 完遂後 90 日生存が目標の 50% を下回ったため、本プロトコルは妥当でない結論された。

しかし、Toronto 大学の試験におけるサブグループ解析では、登録 60 例のうち pN0~1 かつ TMT 完遂 21 例の生存中央期間が 59 ヶ月ときわめて良好な成績であったことから、このような患者を選択して治療することが最重要課題であることが明らかになった。

IV. 手術の合併症

MPM に対する外科治療についてのわが国の全

表 2. 試験の成績

	米国	Toronto	EORTC
登録数(ITT)	77	60	58
EPP 完遂	54(70% of ITT)	45(75% of ITT)	42(74% of ITT)
EPP 死亡率 (術後 30 日死亡率)	2(3.7%) [BPF, 敗血症]	3(6.7%) [心ヘルニア, 不整脈, BPF]	3(6.5%) [肺塞栓, 肺水腫+肺炎, 病勢増悪]
EPP 合併症 (grade 3~4)	grade 3~4 の合併症 AF(6) 疼痛(4) 呼吸不全(3) 貧血(3) 敗血症(2)	grade 4 肺塞栓症(1) 食道破裂(1) 乳び胸(1) 胃ヘルニア(1)	grade3~4 は 38 例(65.5%) 再開胸 6[BPF(2), 出血(2), 横隔膜挙上(1), 創感染(1)]
生存中央値 (ITT に対して) [月]	16.8	14	18.4

ITT : intention to treat, BPF : 気管支断端瘻, AF : 心房細動

国調査は今までに 3 回行われ^{12, 25, 26)}, 単一施設報告としては Okada ら²⁷⁾が発表している。

EPP 完遂例のみを対象とした筆者らの報告¹²⁾では, 2002 年 1 月~2006 年 12 月の 5 年間の EPP 完遂 171 例において, 手術時間は平均 487 分, 出血量は平均 1,629 ml, 手術後 30 日以内の死亡は 1 例 (術前から存在していた間質性肺炎の増悪), 在院死が 6 例 [腫瘍再発 4 例, メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) 膿胸 1 例, 肺梗塞 1 例], 術後生存期間の中央値は 23 ヶ月であった。術後合併症の中では抗不整脈薬を必要とする不整脈が 49 例 (28.7%) と高率で, 再開胸も 22 例 (12.9%) に行われた。ほかには乳び胸 8 例 (4.7%), 肺炎 6 例 (3.5%), 再開胸を要する術後出血 4 例 (2.3%), 気管支断端瘻 2 例 (1.1%) などがあげられた。ただし, このシリーズで TMT が行われたのは 171 例中 12 例にすぎず, この成績からただちに今後のわが国での TMT の成績を予測できるかどうかは不明である。

V. わが国での TMT 臨床試験

「標準治療」である TMT がわが国でも遂行可能かどうかを検証するため, 「切除可能悪性胸膜中皮腫に対する pemetrexed を含む集学的治療に関する妥当性試験」が現在進行中である²⁸⁾。この試験は, 切除可能 MPM (T0~3, N0~2, M0) に対して術前化学療法として cisplatin (60 mg/m²) + pemetrexed (500 mg/m²) を 3 週ご

とに 3 コース施行後 EPP を行い, 肉眼的完全切除例には片側全胸郭照射 (54 Gy) を行う治療が遂行可能かどうかを検証するものである (表 1)。主要エンドポイントは EPP による完全切除率および治療関連死亡率である。

本試験は 2010 年 11 月 30 日に 42 例をもって登録を完了した。試験の結果が TMT を支持するか否かにより, 今後のわが国での治療の方向性が決定される。また, 本試験の quality control のために, 病理診断評価委員会と放射線治療事務局が設置され, 手術手技の規定がプロトコール作成委員会によってなされた。その結果, 治療の標準化がある程度まで達成されたと考えている。そして, これら本試験のインフラストラクチャーは, 今後もわが国の中皮腫医療の基盤となっていくことが期待される。

文 献

- 1) 中野孝司: 悪性胸膜中皮腫. 呼吸 28 : 509-515, 2009
- 2) 車谷典男, 富岡公子: 胸膜中皮腫の疫学. 日外会誌 110 : 320-325, 2009
- 3) Murayama T, Takahashi K, Natori Y et al : Estimation of future mortality from pleural malignant mesothelioma in Japan based on an age-cohort model. Am J Ind Med 49 : 1-7, 2006
- 4) Hasegawa S, Tanaka F : Malignant mesothelioma : the current status and perspective in Japan and in the world. Gen Thorac Cardio-

- vasc Surg **56** : 317-323, 2008
- 5) Vogelzang NJ, Rusthoven JJ, Symanowski J et al : Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin vs cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* **21** : 2636-2644, 2003
 - 6) 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* **108** : 754-758, 1995
 - 7) O'Rourke N, Garcia JC, Paul J et al : A randomised controlled trial of intervention site radiotherapy in malignant pleural mesothelioma. *Radiother Oncol* **84** : 18-22, 2007
 - 8) Scherpereel A, Astoul P, Baas P et al : Guidelines of the European Respiratory Society and the European Society of Thoracic Surgeons for the management of malignant pleural mesothelioma. *Eur Respir J* **35** : 479-495, 2010
 - 9) Bölükbas S, Manegold C, Eberlein M et al : Survival after trimodality therapy for malignant pleural mesothelioma ; radical pleurectomy, chemotherapy with cisplatin/pemetrexed and radiotherapy. *Lung Cancer* **71** : 75-81, 2011
 - 10) Nakas A, Trousse DS, Martin-Ucar AE et al : Open lung-sparing surgery for malignant pleural mesothelioma ; the benefits of a radical approach within multimodality therapy. *Eur J Cardiothorac Surg* **34** : 886-891, 2008
 - 11) Sugarbaker DJ, Mentzer SJ, Strauss G : Extrapleural pneumonectomy in the treatment of malignant pleural mesothelioma. *Ann Thorac Surg* **54** : 941-946, 1992
 - 12) 長谷川誠紀, 田中文啓, 岡田守人ほか : 我が国における悪性胸膜中皮腫に対する集学的治療の現状. *肺癌* **48** : 93-96, 2008
 - 13) 長谷川誠紀 : 胸膜中皮腫の治療戦略. *日外会誌* **110** : 338-342, 2009
 - 14) 長谷川誠紀 : 胸膜外肺全摘術における胸膜外剝離. *胸部外科* **63** : 692-696, 2010
 - 15) Cameron RB : Extrapleural pneumonectomy is the preferred surgical management in the multimodality therapy of pleural mesothelioma ; con argument. *Ann Surg Oncol* **14** : 1249-1253, 2006
 - 16) Sugarbaker DJ : Macroscopic complete resection ; the goal of primary surgery in multimodality therapy for pleural mesothelioma. *J Thorac Oncol* **1** : 175-176, 2006
 - 17) Treasure T, Waller D, Tan C : The mesothelioma and radical surgery randomized controlled trial ; the Mars feasibility study. *J Thorac Oncol* **4** : 1254-1258, 2009
 - 18) 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
 - 19) Weder W, Kestenholz P, Taverna C et al : Neoadjuvant chemotherapy followed by extrapleural pneumonectomy in malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* **22** : 3451-3457, 2004
 - 20) Flores RM, Krug LM, Rosenzweig KE et al : Induction chemotherapy, extrapleural pneumonectomy, and postoperative high-dose radiotherapy for locally advanced malignant pleural mesothelioma ; a phase II trial. *J Thorac Oncol* **1** : 289-295, 2006
 - 21) Rea F, Marulli G, Bortolotti L et al : Induction chemotherapy, extrapleural pneumonectomy (EPP) and adjuvant hemi-thoracic radiation in malignant pleural mesothelioma (MPM) ; feasibility and results. *Lung Cancer* **57** : 89-95, 2007
 - 22) Krug LM, Pass HI, Rusch VW et al : Multi-center phase II trial of neoadjuvant pemetrexed plus cisplatin followed by extrapleural pneumonectomy and radiation for malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* **27** : 3007-3013, 2009
 - 23) 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
 - 24) Van Schil PE, Baas P, Gaafar R : Trimodality therapy for malignant pleural mesothelioma ; results from an EORTC phase II multicentre trial. *Eur Respir J* **36** : 1362-1369, 2010
 - 25) Takagi K, Tsuchiya R, Watanabe Y : Surgical approach to pleural diffuse mesothelioma in Japan. *Lung Cancer* **31** : 57-65, 2001
 - 26) 東山聖彦, 森永謙二 : 全国アンケート調査による本邦の悪性胸膜中皮腫に対する外科治療成績. *胸部外科* **60** : 19-24, 2007
 - 27) Okada M, Mimura T, Ohbayashi C : Radical surgery for malignant pleural mesothelioma ; results and prognosis. *Interact Cardiovasc*