

Thorac Surg 7 : 102-106, 2008
 28) Yamanaka T, Tanaka F, Hasegawa S et al : A feasibility study of induction pemetrexed plus cisplatin followed by extrapleural pneumonec-

tomy and postoperative hemithoracic radiation for malignant pleural mesothelioma. Jpn J Clin Oncol 39 : 186-188, 2009

SUMMARY

Current Status of Surgical Treatment for Malignant Pleural Mesothelioma

Seiki Hasegawa, Department of Thoracic Surgery, Hyogo College of Medicine, Nishinomiya, Japan

Malignant pleural mesothelioma (MPM) is a rare thoracic malignancy associated with very poor prognosis.

Extrapleural pneumonectomy (EPP), a very invasive surgery where *en bloc* resection of ipsilateral pleura, lung, and a part of diaphragm and pericardium is required, is performed with curative intent. However, EPP remains to be cytoreductive rather than radical surgery for MPM, because its goal is macroscopic complete resection. In this context, preoperative chemotherapy with cisplatin and pemetrexed, followed by EPP and postoperative hemithoracic radiation is currently considered as "standard therapy" for resectable MPM.

Results of recent major clinical trials on trimodality treatment (TMT) for MPM were not encouraging; TMT was completed in approximately 50% of enrolled patients, and overall survival ranged 14 to 18.4 months. However, in Toronto trial, median survival reached to 59 months in patients who had no mediastinal node involvement and completed the entire TMT. This fact clearly illustrates that patient selection plays a key roll in MPM treatment.

An all-Japan clinical study on TMT feasibility is currently underway.

KEY WORDS

MPM/EPP/TMT

* * *

胸部外科	2010年10月号 (Vol.63 No.11)	定価2,730円(税込)	南江堂 05-3811-2111
〈特集〉再発・二次肺癌の外科療法			
<p>特集「再発・二次肺癌の外科療法」によせて</p> <p>1. 治療方針による成績の比較</p> <p>再発・二次肺癌の外科治療と化学・照射療法</p> <p>2. 外科治療成績</p> <p>再発・異時性肺癌に対する外科治療</p> <p>第二肺癌に対する治療方針とその手術成績</p>	<p>再発・異時性多発癌の診断で再切除術を施行した症例の検討</p> <p>二次肺癌に対する外科治療成績</p> <p>第二肺癌に対する治療戦略</p> <p>二次肺癌および局所再発に対する反復肺切除術式の検討</p>	<p>異時性多発肺癌に対する胸腔鏡下手術</p> <p>3. 安全な手術をめざした工夫</p> <p>肺癌術後再発に対する三次元構造を把握した胸腔鏡下亜区域・区域切除術</p>	

The 24th Lung Cancer Workshop

当院における外来化学療法の実況
—悪性胸膜中皮腫に対するペメトレキセド+シスプラチン併用療法の
外来化学療法における安全性の検討—

福岡和也^{1,2}・栗林康造¹・藤盛好啓²・中野孝司^{1,2}

Evaluation of the Safety Profiles of Pemetrexed in Combination with Cisplatin for Malignant Pleural Mesothelioma in an Outpatient Clinic

Kazuya Fukuoka^{1,2}; Kozo Kuribayashi¹; Yoshihiro Fujimori²; Takashi Nakano^{1,2}

¹Division of Respiratory Medicine, Department of Internal Medicine, ²Cancer Center, Hyogo College of Medicine, Japan.

ABSTRACT — **Objective.** To evaluate the safety profile of combination therapy of pemetrexed plus cisplatin for malignant pleural mesothelioma (MPM) in an outpatient clinic. **Methods.** Patients received an intravenous infusion of 500 mg/m² pemetrexed followed by an intravenous infusion of 60-75 mg/m² cisplatin, on day 1 of every 21 days, concomitantly with vitamins. **Results.** We analyzed total of 105 patients who received combination therapy of pemetrexed plus cisplatin, after a histological diagnosis of MPM, but who had received no prior systemic chemotherapy, 77 (64 men, 13 women) of whom continued to receive this combination therapy as outpatients. The median age was 62.2 (range, 44 to 77). Epithelioid histology was present in 65 patients and 12 patients had non-epithelioid histology. There were 285 cycles administered in the outpatient setting, with a median cycle of 3 (range, 1 to 11). Hematological toxicities of grade ≥3 included leukopenia in 10 patients (13.0%), neutropenia in 15 patients (19.5%), and anemia in 8 patients (10.4%). Neither febrile neutropenia nor neutropenic infection was observed. Common non-hematological toxicities were gastrointestinal toxicities, such as nausea, constipation, anorexia, and vomiting, although toxicities of grade ≥3 were not observed. Other grade 3 adverse events were neurotoxicity and allergic reaction in 1 and 2 patients, respectively. The most common abnormal laboratory findings were increased creatinine levels in 21 patients (27.3%), followed by increased aminotransferase levels in 12 patients (15.6%). There were no treatment-related deaths. **Conclusion.** The safety of this combination therapy was confirmed in outpatients with MPM.

(JLCC. 2011;51:109-112)

KEY WORDS — Malignant pleural mesothelioma, Pemetrexed, Cisplatin, Chemotherapy, Outpatient

Reprints: Kazuya Fukuoka, Division of Respiratory Medicine, Department of Internal Medicine, Hyogo College of Medicine, 1-1 Mukogawa-cho, Nishinomiya, Hyogo 663-8501, Japan (e-mail: kfukuoka@hyo-med.ac.jp).

要旨 — 目的. 悪性胸膜中皮腫 (MPM) に対するペメトレキセド+シスプラチン併用療法の外来化学療法における安全性を検討する. 方法. 対象は病理組織学的にMPMと診断された前化学療法歴のない症例. 方法は、ビタミン併用下、3週間隔でday 1にペメトレキセド (500 mg/m²) およびシスプラチン (60~75 mg/m²) を静脈内投与した. 結果. 本併用療法を受けた105例のうち、77例が外来化学療法にて治療を継続した. 性別は、男性64

例、女性13例. 平均年齢は62.2歳 (44~77歳). 組織型は上皮型65例、非上皮型12例. 総投与サイクル数は285で、中央値は3 (1~11). グレード3以上の血液毒性は白血球数減少10例 (13.0%), 好中球数減少15例 (19.5%), 貧血8例 (10.4%)であった. 発熱性好中球減少および好中球減少時の感染はなかった. 主な非血液毒性は、悪心、便秘、食欲不振、嘔吐などの消化器毒性であったが、グレード3以上は認められなかった. その他のグレード3

兵庫医科大学¹内科学呼吸器RCU科, ²がんセンター.
別刷請求先: 福岡和也, 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 (e-mail: kfukuoka@hyo-med.ac.jp).

の有害事象は、神経障害1例とアレルギー反応2例であった。最も一般的な臨床検査項目異常は、血中クレアチニン上昇21例(27.3%)、血中アミノトランスフェラーゼ上昇12例(15.6%)であった。治療関連死を認めなかつ

た。結論。MPMに対する本併用療法の外来化学療法における安全性が確認された。

索引用語——悪性胸膜中皮腫，ペメトレキセド，シスプラチン，化学療法，外来患者

はじめに

癌化学療法の主な目的は、患者の生存期間延長と quality of life (以下、QOLと略す)向上にある。新しい抗癌剤の開発や支持療法の進歩に伴い、患者のQOLは向上し、癌化学療法を外来で施行することができるようになった。また、2002年の診療報酬改定以後、要件を満たす施設では外来化学療法加算の算定が可能となり、外来化学療法は経済的効果を生み出すことから、現在、多くの施設で積極的に実施されている。本ワークショップでは当院における外来化学療法の現況を中心に発表する。

がんセンター外来化学療法室の概要

兵庫医科大学病院(病床数1006床)は、1972年に開設され、1994年に特定機能病院の認可を、2008年からは地域がん診療連携拠点病院の指定を受けて今日に至る。2005年7月から、既存の時間外外来診療室を利用して10床の外来化学療法室が開設された。当初は、呼吸器内科、消化器内科、婦人科の3科が参画し、専任薬剤師および看護師が各2名ずつの人員配置で運用が開始された。2007年11月、当院がんセンター開設に伴い、20床に増床した外来化学療法室が新設された。これを契機に、どの診療科でも利用可能なオープンシステムが採用され、人員配置も、専任医師1名、専任薬剤師および看護師各3名、兼任ソーシャルワーカー1名、各診療科担当医師に拡充された。開設当初の化学療法件数は、月間150~200件であったが、がんセンター外来化学療法室として拡充以後、件数は徐々に増加し、現在では月間450件を超えている。診療科別では、呼吸器内科および肝胆膵外科が多く、2007年11月から2008年10月までの1年間における外来化学療法室の利用者延べ人数は2590名(呼吸器内科60.0%、消化器内科16.9%、外科14.2%、婦人科7.4%、血液内科1.5%)であった。癌腫別の化学療法件数では、肺癌が最も多く、肝・胆・膵癌、大腸癌、乳癌、中皮腫と続く。当院の特徴としては、中皮腫に対する化学療法件数が他施設に比較して多いことが挙げられる。

化学療法レジメン・プロトコール管理

癌化学療法を安全に実施するには、レジメンの収集と

処方鑑査が必要となる。当院では抗癌剤および前投与薬の投与方法や溶解液などを統一することで、調剤ミスやミキシングミスの防止に努め、投薬ミスの軽減や治療時間の短縮を図っている。プロトコールは登録制で、各癌腫のガイドラインや文献などからエビデンスとなる原典を参照して作成される。実際に外来化学療法を実施するにあたっては、化学療法プロトコール票および各症例の化学療法通知票を予め外来化学療法室へ提出しなければならない。各診療科別の登録プロトコール数では呼吸器内科が最多で、合計約150のプロトコールが登録されている。当科の特徴としては、シスプラチンを含む併用療法のプロトコールも数多く含まれることが挙げられる。

悪性胸膜中皮腫に対するペメトレキセド+シスプラチン併用療法の外来化学療法における安全性の検討

現在、ペメトレキセド+シスプラチン併用療法は、悪性胸膜中皮腫のみならず非小細胞肺癌、特に非扁平上皮癌に対するファーストラインの化学療法として認識されている。¹⁻³今回、悪性胸膜中皮腫を対象としてペメトレキセド+シスプラチン併用療法の外来化学療法における安全性をレトロスペクティブに検討した。

対象は、2007年1月から2009年10月までの間、ペメトレキセド+シスプラチン併用療法を施行した前化学療法歴のない悪性胸膜中皮腫105例中、入院から外来化学療法への移行が可能であった77例である。

治療方法は、1サイクル目を入院にて施行し有害事象が耐容可能であれば、原則として2サイクル目以降を外来化学療法で施行した。独自に作成したクリニカルパスに従って、ペメトレキセドは21日を1サイクルとして、各サイクルの1日目に500 mg/m²を10分間かけて点滴静脈内投与した。シスプラチンは21日を1サイクルとして、各サイクルの1日目にペメトレキセドを投与した30分後に引き続き、60~75 mg/m²を2時間かけて点滴静脈内投与した。点滴所要時間は、約7時間であった。必須併用薬として、ペメトレキセド初回投与の7日以上前から、総合ビタミン剤およびビタミンB₁₂製剤の投与を開始した。総合ビタミン剤は1g(葉酸500 μg含有)を1日1回、連日経口投与し、ビタミンB₁₂製剤は1回1mgを9週ごとに筋肉内投与した。

外来化学療法の安全性は有害事象の種類、発現頻度お

Table 1. Patient Characteristics

Treated patients	77
Mean age	62.2 years
[range]	[44-77]
Gender: men/women	64/13
Histologic type: ep/non-ep	65/12
Primary site: right/left	50/27
Stage: I/II/III/IV	19/13/16/29
PS: 0-1/2	74/3

ep, epithelioid; PS, performance status.

Table 2. Treatment Exposure

Total number of cycles administered:	285
Median number of cycles:	3
[range]	1-11
Average dosage (mg/m ²)	
[range]	
Pemetrexed:	492.5
	[375-500]
Cisplatin:	67.2
	[45-75]

Table 3. Hematological Toxicities

Adverse events	All grades (%)	Grade 3 (%)	Grade 4 (%)
Anemia	68 (88.3)	6 (7.8)	2 (2.6)
Leukopenia	51 (66.2)	9 (11.7)	1 (1.3)
Neutropenia	47 (61.0)	9 (11.7)	6 (7.8)
Thrombocytopenia	18 (23.4)	0	0
Febrile neutropenia	0	0	0
Neutropenic infection	0	0	0

および重症度にて評価した。重症度は、National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE) version 3.0 に準拠して判定した。

症例背景因子を Table 1 に示す。平均年齢は 62.2 歳 (44~77 歳)、性別は男性 64 例、女性 13 例、performance status (PS) は 0~1 が 74 例、2 が 3 例であった。組織型は、上皮型 65 例、非上皮型が 12 例であった。臨床病期は IV 期が 29 例と最も多く、III 期が 16 例、II 期が 13 例、I 期が 19 例であった。

治療内容を Table 2 に示す。外来化学療法における総投与サイクル数は 285 であった。症例ごとの投与サイクル数は最長で 11 サイクル、最短が 1 サイクルで、中央値は 3 サイクルであった (Table 2)。各薬剤の平均投与量は、ペメトレキセド 492.5 mg/m² (375~500 mg/m²)、シスプラチン 67.2 mg/m² (45~75 mg/m²) であった。

Table 4. Non-hematological Toxicities-I

Adverse events	All grades (%)	Grade 2 (%)	Grade 3 (%)
Nausea	31 (40.3)	14 (18.2)	0
Vomiting	5 (6.5)	2 (2.6)	0
Constipation	15 (19.5)	2 (2.6)	0
Diarrhea	2 (2.6)	0	0
Anorexia	6 (7.8)	4 (5.2)	0
Dysgeusia	3 (3.9)	0	0
Hiccoughs	4 (5.2)	2 (2.6)	0
Stomatitis	2 (2.6)	0	0

Table 5. Non-hematological Toxicities-II

Adverse events	All grades (%)	Grade 2 (%)	Grade 3 (%)
Hepatic toxicity	12 (15.6)	2 (2.6)	0
Renal toxicity	21 (27.3)	1 (1.3)	0
Hyponatremia	3 (3.9)	-	3 (3.9)
Fatigue	6 (7.8)	1 (1.3)	0
Neurotoxicity	4 (5.2)	0	1 (1.3)
Tinnitus	1 (1.3)	1 (1.3)	0
Allergic reaction	2 (2.6)	0	2 (2.6)
Pulmonary toxicity	0	0	0

安全性の評価に関して、血液毒性の結果を Table 3 に示す。白血球数減少、好中球数減少がそれぞれ、51 例 (66.2%)、47 例 (61.0%) に認められた。このうち、グレード 3 以上は、白血球数減少が 10 例 (13.0%)、好中球数減少が 15 例 (19.5%) であった。発熱性好中球減少および好中球減少時の感染は認められなかった。貧血は 68 例 (88.3%) に認められたが、グレード 3 以上は 8 例 (10.4%) であった。血小板数減少は 18 例 (23.4%) に認められたが、グレード 3 以上は認められなかった。

非血液毒性のうち、主な消化器毒性は悪心が 31 例 (40.3%)、便秘が 15 例 (19.5%)、食欲不振が 6 例 (7.8%)、嘔吐が 5 例 (6.5%) に認められたが、すべてグレード 1~2 であった (Table 4)。

臨床検査項目異常を含むその他の非血液毒性では、血中クレアチニン上昇による腎機能障害が 21 例 (27.3%)、血中アミノトランスフェラーゼ上昇による肝機能障害が 12 例 (15.6%)、倦怠感が 6 例 (7.8%)、神経障害が 4 例 (5.2%)、低ナトリウム血症が 3 例 (3.9%)、アレルギー反応が 2 例 (2.6%) に認められた。この中で、低ナトリウム血症を除くグレード 3 の有害事象は、神経障害の 1 例とアレルギー反応の 2 例のみであった (Table 5)。これらの 3 例は、有害事象発生後、本併用化学療法を終了した。なお、肺毒性および治療関連死は認められなかった。

以上より、悪性胸膜中皮腫を対象としてペメトレキセド+シスプラチン併用療法の外来化学療法における安全性が確認された。主な有害事象は、白血球数減少、好中球数減少および貧血であった。悪心、嘔吐などの消化器毒性の頻度はこれまでの報告と比較して少ない傾向にあった。²⁴ これは入院で施行した1サイクル目の消化器毒性の程度によっては、外来化学療法において制吐療法を強化した症例があったことが一因と考えられた。

おわりに

癌化学療法を実施していくには、患者と各医療従事者がお互いに連携して協力していくことが必要不可欠である。また、癌患者の心のケアにも細心の配慮を払わなければならない。当院においては、薬剤師は処方チェックや疑義照会、薬歴管理、無菌的調剤、薬剤説明などを、看護師は有害事象のグレード評価、日常生活支援、予約枠管理、点滴管理パンフレットを用いたオリエンテーションを担当している。チーム医療・連携を効果的に実践し、支持療法などに反映していくことが、外来化学療法を受ける癌患者のQOL向上に寄与するものと考え

る。

REFERENCES

1. Vogelzang NJ, Rusthoven JJ, Symanowski J, Denham C, Kaukel E, Ruffie P, et al. Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol*. 2003;21:2636-2644.
2. Nakagawa K, Yamazaki K, Kunitoh H, Hida T, Gemba K, Shinkai T, et al. Efficacy and safety of pemetrexed in combination with cisplatin for malignant pleural mesothelioma: a phase I/II study in Japanese patients. *Jpn J Clin Oncol*. 2008;38:339-346.
3. Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, Biesma B, Vansteenkiste J, Manegold C, et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naive patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2008;26:3543-3551.
4. 福岡和也, 本村文宏, 國頭英夫, 樋田豊明, 中川和彦, 玄馬顕一, 他. 悪性胸膜中皮腫を対象としたLY231514(ペメトレキセド)とシスプラチン併用療法の安全性情報収集のための臨床試験. *肺癌*. 2009;49:988-993.



話題

悪性胸膜中皮腫に対する trimodality therapy*

福岡和也**

Key Words : trimodality therapy, malignant pleural mesothelioma, pemetrexed, extrapleural pneumonectomy

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、きわ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、石綿(アスベスト)曝露との関連性が報告されてから半世紀が経過した現在、その罹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。多くの疫学研究から、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人に及び、2030年から2039年の10年間の死亡数は43,150人(1990年から1999年までの死亡数の21倍)となり、悪性胸膜中皮腫による死亡数は、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か月とされている³⁾。本腫瘍に対する標準的治療法はいま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きわめて少ない。し

たがって、その治療成績向上には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の確立が急務とされる。本稿では、悪性胸膜中皮腫に対する手術療法、放射線療法、化学療法について述べるとともに、これらの治療法をすべて組み合わせたtrimodality therapy (TMT)の現状とわが国において現在進行中のTMTに関する多施設共同臨床試験について概説する。

悪性胸膜中皮腫に対する治療

1. 手術療法

悪性胸膜中皮腫においても手術療法が治癒を目指す上で最も有効な治療法とされるが、手術療法単独での予後はきわめて不良である。手術療法は腫瘍進展が一側胸膜内にとどまり、臨床病期が早期の症例に試みられている。悪性胸膜中皮腫に対する手術方法には、胸膜肺全摘除術(extrapleural pneumonectomy; EPP)と胸膜切除/剥皮術(pleurectomy/decortications; P/D)とがある。EPPは胸膜と肺をen blocに切除する方法であり、P/Dは胸膜のみを切除する方法である。理論的には胸膜や胸腔内に腫瘍が限局していれば胸膜切除によって腫瘍の完全切除が可能であるが、実際には局所浸潤傾向の強い悪性胸膜中皮腫において肺を残して腫瘍を完全切除することは困難である。したがって、P/Dはあくまでも症状緩和目的の姑息的手術であり、根治を目指すための術式はEPPであるとされる⁴⁾。しかしながら、EPPは肺全摘除術とは比較になら

* Trimodality therapy for malignant pleural mesothelioma.

** Kazuya FUKUOKA, M.D., Ph.D.: 兵庫医科大学がんセンター[〒663-8501 西宮市武庫川町1-1]; Cancer Center, Hyogo College of Medicine, Nishinomiya 663-8501, JAPAN

ないほどの大きな侵襲を伴う術式であり、1990年代前半までは10%以上というきわめて高い手術関連死亡率が報告されていた⁵⁾。その後、適切な症例選択や手術手技および周術期管理の向上などによってEPPの危険性は改善されてきたが、最近の報告でも手術関連死亡は5%程度と依然として高い⁶⁾。これに対してP/DはEPPと比較して手術侵襲が小さく、手術関連死亡も5%以下であるが、腫瘍残存の可能性が高く、術後に肺が残存するために片側全胸郭放射線照射を施行することが困難となる。根治度はEPPが勝るとされるが、侵襲度や手術関連死亡はP/Dの方が低い。両術式間で生存期間に有意差は認められないが、第III相比較試験が存在しないために両術式の優劣を判定することは困難である⁷⁾。しかしながら、現状では、P/Dはあくまでも姑息的手術として捉えるべきであり、治癒を目指すためにはEPPが選択されるべき術式であると考えられている。EPPの術後合併症としては、臍胸、気管支断端瘻、心房細動、肺動脈血栓塞栓症などがあげられるが、気管支断端瘻はときに致命的となる重篤な合併症である。

2. 放射線療法

悪性胸膜中皮腫に対する放射線単独療法は、生存期間の延長には寄与しないとされるが、胸壁浸潤による疼痛や縦隔浸潤による重要臓器への障害に対してはその有効性が認められている。しかし、近年の照射技術の進歩に伴い、現在では放射線療法は根治を目指した集学的治療の一環として必要不可欠な治療手段と考えられている。EPP後の患側胸郭全体に放射線照射を行う片側全胸郭照射に関しては、局所再発予防における有効性が報告されている。Sugarbakerらは、レトロスペクティブな検討ではあるが、EPP後に化学療法と総線量を最大54Gyとした片側全胸郭照射を追加することで比較的良好な治療成績(全生存期間中央値19か月、術後2年および5年生存率38%および15%)が得られることを報告した⁸⁾。また、Ruschらは、EPP後に片側全胸郭照射を追加する第II相比較試験を実施し、Sugarbakerらの報告とほぼ同等の治療成績(全生存期間中央値17か月、術後3年生存率27%)を報告した⁹⁾。この中で、I~II期の早期症例における全生存期間中央

値は33.8か月まで延長していた。最近では、EPP後の放射線療法治療に強度変調放射線療法(intensity modulated radiotherapy; IMRT)を応用した試みが欧米を中心として進行中である。IMRTを用いることによって標的とする広範な領域に目標線量を投与しつつ、正常臓器への線量を抑えることが可能となった。

3. 化学療法

悪性胸膜中皮腫の早期発見は非常に困難であるため、診断が確定した時点ではすでに進行例が多数を占める。さらに、本腫瘍に対する手術や放射線療法などの局所療法の効果は限定的であることから、治療成績向上には全身化学療法が重要な役割を果たす。これまでに多くの抗がん剤の投与が試みられてきたが、悪性胸膜中皮腫に対して抗腫瘍効果を期待できる薬剤は葉酸代謝拮抗剤、アンスラサイクリン系薬剤、プラチナ製剤およびビンカアルカロイド系薬剤である¹⁰⁾。しかしながら、既存の抗がん剤を用いた比較的小規模な第II相比較試験では、標準的化学療法を確立するには至らなかった。新規葉酸代謝拮抗剤であるペメトレキセドは、既存の抗がん剤とは異なるユニークな作用機序によって抗中皮腫活性を示す¹¹⁾。海外において、悪性胸膜中皮腫患者を対象としたペメトレキセド単独投与による第II相比較試験が実施され、奏効率14.1%、全生存期間中央値10.7か月と良好な成績が報告された¹²⁾。この結果を基にして、同じく海外でペメトレキセドとシスプラチンの併用投与群(226例)とシスプラチン単独投与群(222例)とを比較する大規模な第III相比較試験が実施された。奏効率は併用投与群41.3%、単独投与群16.7%、全生存期間中央値はそれぞれ12.1か月、9.3か月であり、ともにシスプラチン単独投与に比べて併用投与群の方が有意に優れているという結果が得られた¹³⁾。これらの成果によって、ペメトレキセドは世界ではじめての悪性胸膜中皮腫治療薬として承認されるとともに、ペメトレキセド+シスプラチン併用療法は、悪性胸膜中皮腫に対するファーストラインの標準的化学療法と位置づけられるに至った。

表1 悪性胸膜中皮腫に対する導入化学療法+胸膜肺全摘除術+術後片側全胸郭放射線照射によるtrimodality therapy (TMT)に関する主な臨床試験(2004~2008年)

報告者 (年)	症例数	病期	導入化学療法 レジメン	奏効率 (%)	EPP施行例 (施行率%)	H-RT施行率 (%)	全生存期間中央値 (月)
Weder ¹⁴⁾ (2004年)	19	I~III	CDDP+GEM 3コース	32	16 (84)	32	23
Flores ¹⁵⁾ (2006年)	19	III~IV	CDDP+GEM 4コース	26	8 (42)	42	19 (EPP施行例33.5)
Weder ¹⁶⁾ (2007年)	61	I~III	CDDP+GEM 3コース	NS	45 (74)	59 (開始例)	19.8 (EPP施行例23)
Rea ¹⁷⁾ (2007年)	21	I~III	CBDCA+GEM 3コース	33	17 (81)	71.4	25.5 (EPP施行例27.5)

TMT: trimodality therapy, EPP: extrapleural pneumonectomy (胸膜肺全摘除術), H-RT: hemithoracic radiotherapy (片側全胸郭放射線照射), CDDP: cisplatin, GEM: gemcitabine, CBDCA: carboplatin, PEM: pemetrexed, NS: not stated (記載なし)

Trimodality による集学的治療

切除可能悪性胸膜中皮腫に対する集学的治療については、EPPによる手術療法に術後片側全胸郭照射と術前導入化学療法の3つの治療法を組み合わせたTMTが最も強力かつ有効性の高い治療法として認識されている。ペメトレキセド登場以前の臨床試験では、導入化学療法レジメンとしてシスプラチンもしくはカルボプラチンとゲムシタピンとの併用化学療法が広く用いられてきた^{14)~17)}(表1)。これらの臨床試験におけるEPP完遂率は42~84%であり、術後片側全胸郭照射までを完遂しえた症例は32~71%という結果であった。予後に関して、これらの臨床試験に登録された全症例の全生存期間中央値は19~25か月であったが、この中でEPP施行例の全生存期間中央値は23~33か月に延長しており、集学的治療による切除可能悪性胸膜中皮腫の予後改善の可能性が示唆された。最近では、ペメトレキセド+シスプラチン併用療法が悪性胸膜中皮腫に対する標準的chemotherapyとして位置づけられるようになったため、集学的治療においても術前導入化学療法として本併用療法を用いたTMTの有効性と安全性を検証する臨床試験が米国と欧州において実施された¹⁸⁾¹⁹⁾(表2)。これら2つのプロスペクティブな多施設共同第II相試験を比較検討することで、いくつかの新しい知見が得られた。登録症例の適格基準に関して、年齢、病期、術後残存予測1秒率は、米国の試験ではそれぞれ18歳以上、cT₁₋₃N₀₋₂M₀、35%以上に対し

て、欧州の試験では70歳未満、cT₁₋₃N₀₋₁M₀、40%以上であった。年齢の上限設定、N₂症例の除外、術後残存予測肺機能などから、症例選択基準は欧州の試験の方が米国のそれよりも厳しい傾向にあった。導入化学療法であるペメトレキセド+シスプラチン併用療法に関して、薬剤の用量はペメトレキセド500mg/m²、シスプラチン75mg/m²と両試験間で差異を認めなかったが、投与コース数は米国の試験の4コースと比較して、欧州のそれでは3コースと、1コース少ない設定であった。手術療法(EPP)および術後放射線療法(片側全胸郭照射:1日1.8Gy×30回、合計54Gy)は、両試験間で共通であった。試験の成績に関して、導入化学療法完遂率および奏効率は欧州の試験の方が米国のそれよりも良好であった(95%, 44% vs. 83%, 33%)。EPP施行率、病理組織学的完全奏効率(pathologic complete response; pCR)、術後死亡率に関しては、両試験ともにそれぞれ約70%, 5%, 7%とほぼ同等の結果であった。このことから、ペメトレキセド+シスプラチン併用療法による導入化学療法後に病勢の進行などでEPPの適応外となる症例は約30%に及ぶことが明らかにされた。その一方で、術後の病理組織学的検索によって腫瘍の完全消失した症例が約5%に認められたことは、ペメトレキセド+シスプラチン併用化学療法にきわめて高い感受性を示す悪性胸膜中皮腫症例の存在を証明する結果となった。また、7%という術後死亡率は最近のEPP自体の手術関連死亡率5%と比較して有意に高率であるとは言いがたく、導入化

表2 悪性胸膜中皮腫に対するペメトレキセドを含む導入化学療法+胸膜肺全摘除術+術後片側全胸郭放射線照射によるtrimodality therapy (TMT) の多施設共同第II相臨床試験

評価項目	米国第II相試験 ¹⁸⁾	欧州第II相試験 ¹⁹⁾
症例数/参加施設数	77/9	58/11
登録症例適格基準		
年齢	18歳以上	70歳未満
病期	cT ₁₋₃ N ₀₋₂ M ₀	cT ₁₋₃ N ₀₋₁ M ₀
術後残存予測1秒率	35%以上	40%以上
導入化学療法レジメン	CDDP+PEM 4コース	CDDP+PEM 3コース
化学療法完遂例(率)	64(83%)	55(95%)
奏効率	33%	44%
EPP施行例(率)	54(70%)	42(72%)
pCR率	5.2%	4.8%
術後死亡率	7.0%	6.5%
H-RT完遂例(率)	40(52%)	37(64%)
局所再発例(率)	11(28%)	6(16%)
全生存期間中央値[ITT]	16.8か月	18.4か月
(95%信頼区間)	(13.6~23.2)	(15.6~32.9)
無増悪生存期間中央値[ITT]	10.1か月	13.9か月
(95%信頼区間)	(8.6~15.0)	(10.9~17.2)
全生存期間中央値 [TMT完遂例]	29.1か月	33.0か月

TMT : trimodality therapy, CDDP : cisplatin, PEM : pemetrexed, EPP : extrapleural pneumonectomy (胸膜肺全摘除術), pCR : pathologic complete response (病理組織学的完全奏効), H-RT : hemithoracic radiotherapy (片側全胸郭放射線照射), ITT : intent to treat

学療法がEPP術後死亡のリスクを高める要因となる可能性は低いと考えられた。術後放射線療法完遂例、すなわち、TMTを完遂しえた例は米国および欧州の試験においてそれぞれ、40例、37例であり、TMT完遂率は52~64%程度であった。また、局所再発率は米国および欧州の試験においてそれぞれ、28%および16%であり、この結果は術後放射線療法完遂率(TMT完遂率)と逆相関していたことから、術後放射線療法の局所再発制御効果が示唆された。予後に関して、試験に登録された全症例の全生存期間中央値は16.8~18.4か月で、無増悪生存期間中央値は10.1~13.9か月であった。この中で、TMT完遂例の全生存期間中央値は29.1~33.0か月であり、これまでの報告と同様にTMTを完遂しえた悪性胸膜中皮腫の予後改善の可能性が示唆された。しかしながら、その予後はペメトレキセド登場以前のプラチナ製剤とゲムシタピンとの併用化学療法による導入化学療法を含んだTMTの成績を明らかに凌駕するものではなかった。これらの2つのペ

メトレキセド+シスプラチン併用化学療法による導入化学療法を含むTMTの第II相試験の結果から、本TMTの認容性と治療完遂例における予後改善効果が示唆されたものの、プロトコール治療規定内での治療完遂は困難であることが今後の課題として指摘された。

また、プロスペクティブに計画されたいくつかのTMTをレトロスペクティブに解析したカナダの単施設からの報告では、術前導入化学療法(ペメトレキセド+シスプラチン併用化学療法が40%)後のEPP施行率が75%(60例中45例、この中で肉眼的完全切除例は41例)で手術関連死亡率は6.7%、術後片側全胸郭照射(50Gy以上照射)に進むことができた症例は50%(60例中30例)であった。予後に関しては、TMT完遂例のうちリンパ節転移のない症例が最も良好で、その全生存期間中央値は59か月、無病5年生存率は53%に及んでいた。本解析からも、TMTの認容性とリンパ節転移の有無が予後因子として重要であることが示されたが、プロトコール治療の完遂率は満足できるものではなかった²⁰⁾。

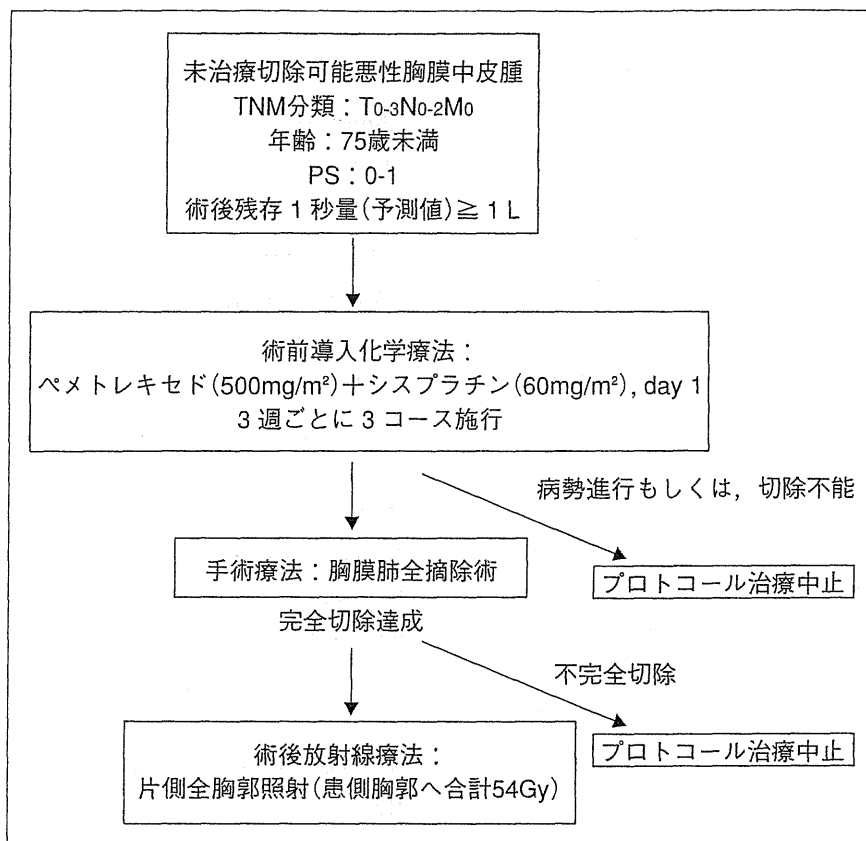


図1 切除可能悪性胸膜中皮腫に対するペメトレキセドを含む集学的治療に関する安全性確認試験(feasibility study)の概要

わが国における 多施設共同臨床試験の概要

2006年(平成18年), わが国において悪性胸膜中皮腫に対する標準的治療法の確立を目指して, 平成18年度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」の一環として, 全国規模の多施設共同臨床試験を実施することとなった. その臨床試験の一つが, 「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安全性確認試験(feasibility study)」である(研究代表者: 中野孝司, 研究事務局: 長谷川誠紀, 田中文啓). 本臨床試験を立案する上で, わが国における悪性胸膜中皮腫に対するEPPの現状を把握する必要性が生じたため, 全国69施設を対象としたアンケート調査が実施された²¹⁾. その結果, 2002年から2006年までの5年間に当該施設で施行されたEPPの総件数は171件であり, 手術関連死亡率はわずか0.6%, 全生存期間中央値は23か月と良好な成績が明らかに

された. しかしながら, EPP前にシスプラチンを含む導入化学療法を施行されたのは171例中38例で, シスプラチンを含む術前導入化学療法+術後片側全胸郭照射完遂例は12例しかなく, 導入化学療法後のEPPの安全性やTMT自体の認容性に関して, いまだ十分なデータが集積されていないことも判明した. これらの調査結果を背景として, わが国ではじめての切除可能悪性胸膜中皮腫を対象とした集学的治療に関するプロスペクティブな臨床試験が計画された. 試験デザインの概要を図1に示す. 集学的治療は, 欧米における第II相試験¹⁸⁾¹⁹⁾と同様に, ペメトレキセド+シスプラチン併用化学療法による導入化学療法, EPPによる手術療法, そして術後片側全胸郭照射(54Gy)による放射線療法によって構成されるTMTであった. しかしながら, 本試験立案時, わが国においては, 悪性胸膜中皮腫に対するEPPおよびEPPを含む集学的治療は臨床的有用性のいまだ確立していない“実験的”治療と位置づけられていたため, 本試験の目的は切除可

能悪性胸膜中皮腫に対する集学的治療の妥当性、すなわち、治療コンプライアンスと安全性を検討することとされた。具体的には、ペメトレキセド+シスプラチン併用療法による術前導入化学療法後のEPPによる腫瘍の完全切除がどの程度達成しうるかを検証することを第一義的な目的とした。したがって、EPPによる完全切除率(期待値70%：閾値50%)を主要エンドポイントとし、術後放射線療法を含む全プロトコール治療完遂率を副次エンドポイントとした。また、本集学的治療の安全性を検証するために、全プロトコール治療に関する治療関連死亡率(上限値10%)を主要エンドポイント、有害事象発生率を副次エンドポイントとして設定した。さらに、治療効果の検討を目的として、無再発生存率(術後2年)、全生存率(術後2年)、導入化学療法の奏効率を副次エンドポイントとした。予定登録症例数は40例で、登録期間は3年間、追跡期間は最終登録例の登録から3年間とした。2008年5月から症例登録が開始され、中間解析時に5か月間症例登録を中断したが、2010年11月に最終症例登録数42例をもって登録を終了した。現在治療継続中の症例もあるため、主要エンドポイントに対する評価結果が判明する時期はおおむね2011年後半と予想される。

おわりに

悪性胸膜中皮腫に対する治療法について、trimodalityによる集学的治療を中心に、その現状とわが国において現在進行中の多施設共同臨床試験の概略について述べた。本試験はわが国ではじめての切除可能悪性胸膜中皮腫を対象とした臨床試験であり、これまで本腫瘍に対する集学的治療を科学的に評価する試みのなかったわが国の現状をかんがみると、その臨床的意義は大きいものと考えられる。このような臨床試験から得られるエビデンスを集積していくことが、切除可能悪性胸膜中皮腫に対して有効で安全性の高い治療法の確立に繋がるものと考えられる。

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
- 2) Murayama T, Takahashi K, Natori H, et al. Estimation of future mortality from pleural malignant mesothelioma in Japan based on an age-cohort model. *Am J Ind Med* 2006 ; 49 : 1.
- 3) Tsao AS, Wistuba I, Roth JA, et al. Malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 2009 ; 27 : 2081.
- 4) Sugarbaker DJ. Macroscopic complete resection : the goal of primary surgery in multimodality therapy for pleural mesothelioma. *J Thorac Oncol* 2006 ; 1 : 175.
- 5) Rusch VW, Piantadosi S, Holmes EC. The role of extrapleural pneumonectomy in malignant pleural mesothelioma. A Lung Cancer Study Group trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991 ; 102 : 1.
- 6) 田中文啓, 奥村好邦, 長谷川誠紀, ほか. 悪性胸膜中皮腫の治療. *Modern Physician* 2008 ; 28 : 912.
- 7) 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.
- 8) Sugarbaker DJ, Flores RM, Jaklitsch MT, et al. 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.
- 9) Rusch VW, Rosenzweig K, Venkatraman E, et al. A phase II trial of surgical resection and adjuvant high-dose hemithoracic radiation for malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001 ; 122 : 788.
- 10) Kindler HL. Malignant pleural mesothelioma. *Curr Treat Options Oncol* 2000 ; 1 : 313.
- 11) Shih C, Chen VJ, Gossett LS, et al. LY231514, a pyrrolo[2,3-d] pyrimidine-based antifolate that inhibits multiple folate-requiring enzymes. *Cancer Res* 1997 ; 57 : 1116.
- 12) Scagliotti GV, Shin DM, Kindler HL, et al. Phase II study of pemetrexed with and without folic acid and

知識と補償・救済—. 東京：三信図書；2008. p. 116.

- vitamin B₁₂ as front-line therapy in malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 2003 ; 21 : 1556.
- 13) 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.
 - 14) Weder W, Kestenholz P, Taverna C, et al. Neoadjuvant chemotherapy followed by extrapleural pneumonectomy in malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 2004 ; 22 : 3451.
 - 15) Flores RM, Krug LM, Rosenzweig KF, et al. 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.
 - 16) Weder W, Stahel RA, Bernhard J, et al. Multicenter trial of neo-adjuvant chemotherapy followed by extrapleural pneumonectomy in malignant pleural mesothelioma. *Ann Oncol* 2007 ; 18 : 1196.
 - 17) 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* 2007 ; 57 : 89.
 - 18) 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.
 - 19) 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.
 - 20) de Perrot M, Feld R, Cho BC, et al. Trimodality therapy with induction chemotherapy followed by extrapleural pneumonectomy and adjuvant high-dose hemithoracic radiation for malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 2009 ; 27 : 1413.
 - 21) 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.

* * *

偏位，横隔膜尾側偏位があれば緊張性気胸である。胸部CTでは気胸腔，ブラ・ブレブ，血胸，皮下気腫，縦隔気腫，胸膜癒着，胸腔チューブの位置などを確認する。

治療方針

治療には初期治療，外科的治療，保存的治療がある。初期治療の目的は虚脱肺を再膨張させて呼吸循環状態を改善することである。基本は持続胸腔ドレナージである。胸腔ドレナージを躊躇して手遅れとなつてはいけぬ。軽度肺虚脱では安静にして改善を待つ。入院安静が望ましいが，自宅安静も可能である。症状が進行すればすぐ来院させる。胸腔ドレナージに際しては，チューブ挿入による臓器損傷と再膨張性肺水腫に注意する。後者は虚血再灌流肺傷害であり，長期完全虚脱例に多く発症する。時間をかけた再膨張や，ステロイドの前投与などが試みられているが，いまだ推奨方法はない。呼吸困難が強い緊張性気胸ではX線撮影前に，胸腔穿刺か胸腔ドレナージが必要となる。

気漏継続，再発気胸，大きめのブラ，緊張性気胸，血気胸，同時両側気胸などでは手術適応である。主に胸腔鏡下肺部分切除術（VATS：video-assisted thoracoscopic surgery）を行う。ネオパールシートやサージセルガーゼ型での被覆，血液製剤の撒布などが併用されている。気漏が止まり，半日のクランプ試験にて気胸の進行がなければ胸腔チューブを抜去し退院させる。

手術適応がない場合には保存的治療を行う。第1選択は持続胸腔ドレナージである。胸腔チューブの先端を肺尖に挿入する。-10 cmH₂Oにて吸引を開始し，-5 cmH₂Oから-20 cmH₂Oの範囲で吸引圧を調節する。第2選択は胸膜癒着術である。胸腔ドレナージの開始2日後に気漏が継続する場合には胸膜癒着術を検討する。ミノサイクリン塩酸塩100-200 mgを生理食塩液50-100 mLに混入し胸腔内に投与し，体位変換により胸腔内に蔓延させ，2時間排液チューブを挙上させる。効果不十分ならピシバニール2-5 KEを同じように投与する。第3選択は気管支鏡下気管支塞栓術である。異物挿入でありコーン孔を介する交通を考え適応は慎重にする。

患者説明のポイント

- ・気胸は再発することがあるが，その再発をおそれず日常生活を楽しんでほしい。
- ・禁煙は必須である。

胸膜腫瘍

pleural tumor

中野孝司 兵庫医科大学教授・内科学呼吸器 RCU 科

病態と診断

原発性胸膜腫瘍には，臓側胸膜に初発する孤在性線維性腫瘍（SFT：solitary fibrous tumor）と，壁側胸膜に初発する悪性胸膜中皮腫（MPM：malignant pleural mesothelioma）がある。SFTはアスベストとの関係がない有茎性線維腫で，女性にやや多い。一方，MPMはアスベストとの関係が濃厚で，男性に多く，びまん性に発育するきわめて難治性の悪性腫瘍である。上皮型，肉腫型，二相型の組織型があり，肉腫型の予後が最も悪い。早期の所見は胸水であり，胸腔鏡検査が重要である。血清・胸水のCEA値は正常で，シフラ，メソテリン値が上昇する。転移性胸膜腫瘍は肺癌，乳癌の転移が多く，悪性胸水を呈する。多発性の顆粒状腫瘍が多く，ときに板状に発育しMPMに似た像を示すことがある。

治療方針

① 孤在性胸膜線維性腫瘍

胸腔鏡下に切除する。再発はまれである。

② 悪性胸膜中皮腫

早期には腫瘍は壁側胸膜に限局し，次に臓側胸膜に播種され，その後，すべての胸膜を埋め尽くすように発育する。遠隔転移よりも縦隔・横隔膜などへの局所浸潤が問題になり，胸腔穿刺部位には高率に腫瘍が播種される。

1. 外科治療 胸膜肺全摘術（EPP）と胸膜切除・肺剥皮術があり，完全切除率はEPPが優っている。早期例にはEPPの適応があるが，再発率が高く，術前化学療法+術後放射線治療との併用が必要である。

2. 内科治療

a. 初回治療例

④ 処方例 下記を併用する。

アリムタ注 1回500 mg/m² 生理食塩液100 mLに溶解し10分間で点滴静注 第1日目
 ランダ注 1回75 mg/m² 十分に補液し点滴静注 第1日目
 3週ごとに繰り返す

上記の1週間前からビタミンB₁₂および葉酸を投与する。

フレスミンS注（1 mg）1回1 mg 筋注 以後，9週ごと
 パンビタン末 1 g 分1 連日経口投与

b. 再発例

④ 処方例) 下記を併用する。

ランダ注 1回 60 mg/m² 十分に補液し点滴静注 第1日目

ジェムザール注 1回 800 mg/m² 第1・8・15日 (保外)

4週ごとに繰り返す

⑤ 転移性胸膜腫瘍

化学療法の奏効する癌腫には化学療法を行う。胸水が多量の場合は胸膜癒着術を行う。

④ 処方例)

ピシパニール注 1回 5 KE 胸水全排液後、生理食塩液 20 mL に溶解し胸腔内投与

患者説明のポイント

- ・中皮腫は公的補助の対象疾患であり、職歴の詳細な問診を行い、アスベスト関連職歴があれば労働基準局に、ない場合は救済法の手続きを行う (<http://www.erca.go.jp/asbestos/>)。
- ・胸膜中皮腫はしばしば横隔膜を越えて腹腔に進展し、腹水貯留をきたすことがある。
- ・高度の疼痛には薬物療法に加えて緩和照射が奏効する。
- ・中皮腫に対する EPP を含む集学的治療の治療関連死は 5-6% である。

縦隔腫瘍

mediastinal tumor

岩崎昭憲 福岡大学教授・呼吸器・乳腺内分泌・小児外科

病態と診断

④ 病態

縦隔とは、左右の肺と胸骨、椎体に囲まれた胸部中央に存在する解剖学的な部位を指している。この中に心臓や大血管、食道、気管、胸腺などの臓器や神経、リンパ節などの構造が存在しており、胸腔とは縦隔胸膜で隔てられている。大きく上縦隔、前縦隔、中縦隔、後縦隔に区分され、腫瘍は解剖学的な構造物に由来していることから、それぞれの区分に一致した好発する腫瘍が、ある程度決まっている。さらにこの部位に迷入した胚組織由来の腫瘍と併せて縦隔腫瘍と定義されている。しかし食道腫瘍、気管腫瘍、胸骨や肋骨腫瘍、壁側胸膜腫瘍、縦隔への転移性腫瘍はこれに含めない。

縦隔腫瘍は、さまざまな種類の腫瘍がある。最も頻度が高いものは、胸腺腫や胸腺癌などの胸腺由来の腫瘍で前縦隔に存在している。そのほかに頻度の高いものとして成熟型奇形腫、セミノーマ、絨毛

癌、卵黄嚢癌などの胚細胞性腫瘍も前縦隔に存在している。嚢胞性の形態をとりやすい気管支性嚢腫、心膜嚢腫は中縦隔に発生し、リンパ節由来の悪性リンパ腫も中縦隔を占拠する。神経原性腫瘍は後縦隔に存在していることが多い。縦隔内甲状腺腫は上縦隔に存在する。

⑤ 診断

1. 症状 良性の場合はほとんど無症状で偶然発見例であり、悪性腫瘍の場合はなんらかの症状を認めることが多い。咳嗽、呼吸困難、喘鳴は気道系への刺激や圧排による呼吸器症状として出現する。腫瘍の増大が著しい場合は胸痛や圧迫感があり、腫瘍の神経浸潤による Horner 症候群 (眼瞼下垂、眼裂狭小、眼球陥凹、縮瞳) や嚔声、誤嚥、横隔神経麻痺などの症状がみられることもある。また上大静脈の圧迫で狭窄や閉塞が進めば顔、頸部、上肢の浮腫や前胸部皮下血管の怒張が観察される。

食道への圧排で嚥下障害が出現したり、胸膜播種による大量の胸水貯留をきたした場合は、労作時呼吸困難などを認めることもある。これら腫瘍による直接所見とは別に、縦隔腫瘍に随伴する症候群があることも特徴的である。頻度の高い胸腺腫では、重症筋無力症、低ガンマグロブリン血症、赤芽球癆が合併することが知られている。

2. 画像検査 はじめに胸部 X 線写真で発見されることが多い。しかし縦隔は、先ほど述べた心・大血管、気管などの構造による陰影が重なるので、小さな腫瘍の場合は胸部 X 線だけでは診断が困難である。胸部 CT が有用な検査となるが、周囲臓器との位置関係、性状、浸潤の程度などの判断に造影剤が必要である。次に行われる MRI 検査は腫瘍の質的診断に有用で、特に嚢胞性腫瘍の場合は内容物などの情報が得られやすい。PET 検査は肺癌などに比べ有用性は低い。

採血による血清腫瘍マーカー値は縦隔腫瘍の補助診断として鑑別に役立つ場合がある。胚細胞腫瘍では β -hCG (絨毛癌)、AFP (卵黄嚢癌)、胸腺癌では CEA、SCC が高値を示し、IL-2 レセプター抗体は悪性リンパ腫、VMA、HVA は小児神経芽細胞腫で上昇がみられる。

3. 確定診断 確定診断には腫瘍組織採取が必要であるが、一般的には比較的安全に行える CT ガイド下針生検や傍胸骨部の肋間などからの組織生検を行う。しかし最近では胸腔鏡などを利用した組織生検も有用性が高い。気管支との交通がない縦隔は、気管支鏡での組織採取を行うことは少ない。

治療方針

切除可能であれば良性、悪性縦隔腫瘍とも手術が

5

呼吸器

- ・ 動画を含む、パワーポイントスタイルのテキスト
- ・ 呼吸器内科診療に必要な「61項目」を網羅
- ・ 日常の臨床現場の補助として、知識の整理に役立つ
- ・ 専門医を目指す医師の自習用教材として最適
- ・ 研修医や学生等の講義用教材にも使える

No.1:呼吸器学総論(1)

(診断・検査手法)

- 1-01 全身の診察方法・聴診法
- 1-02 胸部X線写真の読影
- 1-03 肺・びまん性肺疾患
- 1-04 動脈血ガス採血
- 1-05 動脈血ガス分析の解釈
- 1-06 呼吸機能検査
- 1-07 肺機能検査の実際
- 1-08 胸腔穿刺・胸膜生検・胸腔ドレナージ
- 1-09 気管支鏡検査
- 1-10 気管支肺胞洗浄(BAL)
- 1-11 心嚢液貯留の病態と管理
- 1-12 局所麻酔下胸腔鏡検査
- 1-13 代表疾患の病理像

No.2:呼吸器学総論(2)

(呼吸管理、薬物療法)

- 2-01 在宅酸素療法(HOT/LTOT)
- 2-02 非侵襲的陽圧換気療法(NPPV)
- 2-03 気管内挿管
- 2-04 人工呼吸器の設定と患者管理
- 2-05 呼吸理学療法(呼吸訓練、運動療法)
- 2-06 睡眠時無呼吸症候群(SAS)
- 2-07 薬の解説—鎮咳・去痰剤・気管支拡張薬
- 2-08 薬の解説—ステロイド剤・免疫抑制薬
- 2-09 薬の解説—抗菌剤
- 2-10 禁煙支援
- 2-11 臨床試験のしくみとEBM

No.3:呼吸器疾患へのアプローチ(1)

(呼吸器感染症)

- 3-01 急性気道感染症
(急性上気道炎、急性気管支炎)
- 3-02 インフルエンザ
- 3-03 市中肺炎(GAP)
- 3-04 院内肺炎
- 3-05 日和見感染による肺炎
- 3-06 肺真菌症
- 3-07 肺結核症
- 3-08 非結核性抗酸菌症
- 3-09 微生物染色標本像
- 3-10 肺炎の典型的臨床像・画像所見
— 起炎菌別 —

No.4:呼吸器疾患へのアプローチ(2)

(閉塞性肺疾患、間質性肺疾患、アレルギー性肺疾患、肺循環、その他)

- 4-01 気管支喘息の病態・診断・治療
- 4-02 慢性閉塞性肺疾患(COPD)
- 4-03 気管支拡張症、副鼻腔気管支症候群、びまん性汎細気管支炎
- 4-04 特発性間質性肺炎(IIPs)
- 4-05 過敏性肺炎
- 4-06 鳥関連過敏性肺炎(慢性例を中心に)
- 4-07 サルコイドーシス
- 4-08 PIE症候群、好酸球性肺炎
- 4-09 肺血栓塞栓症
- 4-10 ALI/ARDS
- 4-11 膠原病肺とWegener肉芽腫症
- 4-12 MPO-ANCA関連肺疾患
- 4-13 医原性肺病変
- 4-14 気胸

No.5:呼吸器疾患へのアプローチ(3)

(腫瘍性疾患、稀な呼吸器疾患)

- 5-01 肺癌—病理/病期
- 5-02 肺癌—治療指針
- 5-03 肺癌—化学療法の理論
- 5-04 肺癌—化学療法の実際【小細胞肺癌】
- 5-05 肺癌—化学療法の実際【非小細胞肺癌】
- 5-06 肺癌患者のQOLと緩和医療
- 5-07 転移性肺腫瘍/良性肺腫瘍
- 5-08 縦隔腫瘍
- 5-09 胸膜中皮腫
- 5-10 リンパ脈管筋腫症(LAM)
- 5-11 肺ランゲルハンス細胞組織球症(PLCH)
- 5-12 肺胞微石症
- 5-13 肺胞蛋白症

DVDで学ぶ実践呼吸器病学

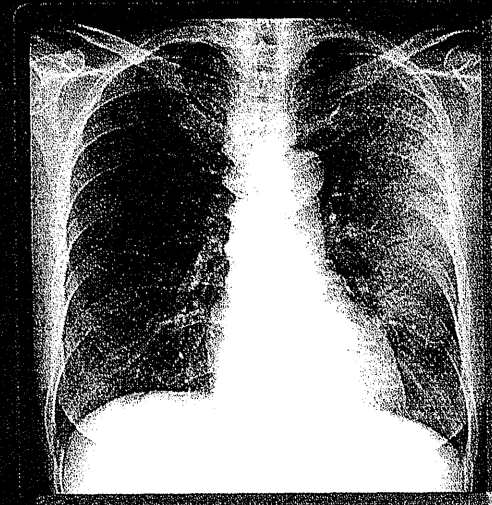
Ver.1.0

社団法人日本呼吸器学会

DVD
ROM

DVDで学ぶ 実践呼吸器病学

Ver.1.0



社団法人日本呼吸器学会

第2章：がん領域の稀少疾患の医療ニーズ

第7節 胸膜中皮腫

中野孝司
兵庫医科大学

(株)技術情報協会

『稀少疾患/難病 の診断・治療と製品開発』 抜刷

第7節 胸膜中皮腫

はじめに

中皮腫は胸膜、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の中皮細胞に発生する悪性腫瘍である。胸膜発生が最も多く、次が腹膜発生であり、心膜・精巣鞘膜に発生するのは稀である。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%)である¹⁾。

胸膜中皮腫は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: MPM)ということが多い。殆どが胸膜全体に“びまん性”に発育するため、びまん性悪性胸膜中皮腫(diffuse malignant pleural mesothelioma)ということもある。

かつて胸膜に発生する線維性腫瘍(solitary fibrous tumor of the pleura: SFTP)を良性の中皮腫と考え、良性限局型胸膜中皮腫(benign localized pleural mesothelioma)、良性線維性中皮腫(benign fibrous pleural mesothelioma)などと中皮を冠した疾患名で呼んできた。その理由はSFTPを中皮細胞由来と考えてきたからである。しかし近年、SFTPの免疫染色性は中皮腫とは大きく異なることが示され、SFTPは従来考えてきたような中皮細胞由来の腫瘍ではなく、中皮下層の間葉系細胞由来であることが明らかになってきた。従って、SFTPは胸膜中皮腫とは異なる疾患に位置付けられ、“良性中皮腫”は過去のものとなっている。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²⁾。家系内発生も認められることから、アスベストの感受性を規定する遺伝的素因が示唆されている。最近、BAP1(BRCA-1 associated protein-1)遺伝子に変異があると中皮腫の発生リスクが高まることが明らかにされている³⁾。

アスベストの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⁴⁾。アスベスト発癌には40年の潜伏期間が必要であり、アスベストと類似した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。

本稿では中皮腫の中で圧倒的に多い胸膜中皮腫について概説する。

1. 疫学

1.1 中皮腫の動向

WHOの38か国の1994~2008年の資料を基にする中皮腫年齢調整死亡率は、毎年5.37%の増加がある⁵⁾。かつて大量のアスベストを消費した多くの先進諸国は、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、中皮腫の発生に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見られる。増加から減少に至る米国の中皮腫の動向は、男子に見られる現象であり、女子ではほぼ一定に推移している⁶⁾。我が国の2010年の中皮腫死亡は1,209人であり、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)(図1)。2027年まで、50~89歳の日本人の中皮腫の増加が続くと予想されている⁷⁾。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見られない⁸⁾。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。

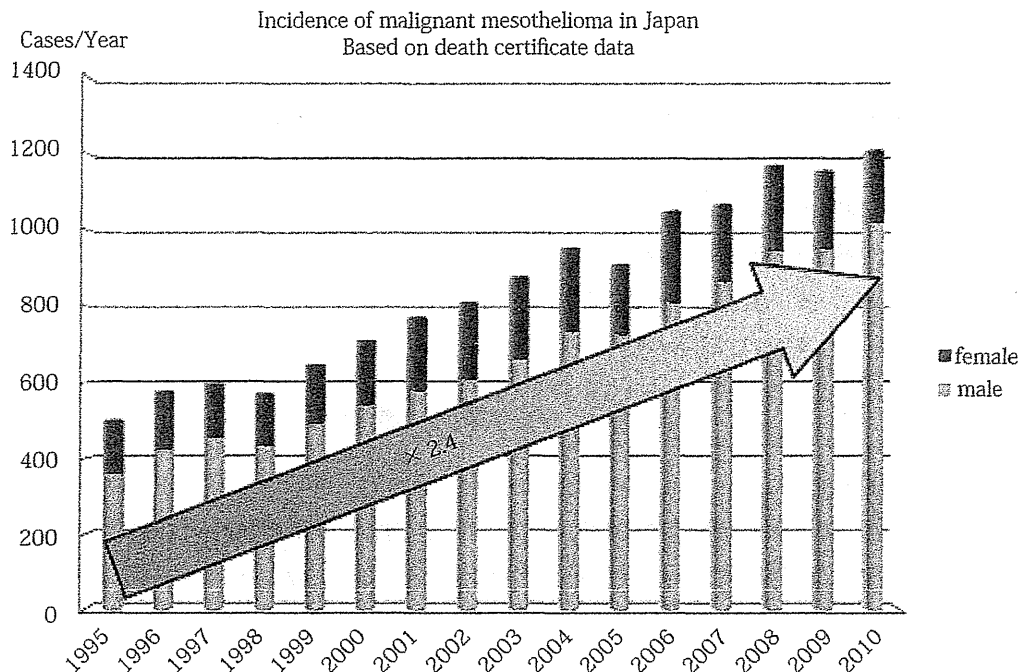


図1 中皮腫死亡数の推移 (1995年～2010年)

1.2 我が国におけるアスベスト消費量と中皮腫発生の関係

中皮腫の発生とアスベスト曝露の関与は明らかであり、患者数の増加とアスベスト消費量は密に相関している。かつて北海道富良野などでアスベストを採掘していた時期もあったが、殆どが輸入であり、輸入量と消費量は等しい。第2次大戦中にアスベスト輸入が途絶し、朝鮮戦争を機に輸入が再開され、経済成長に伴いアスベスト消費量が急速に伸びているが、これと1995年以降の中皮腫死亡数の増加が、40年の隔たりでほぼ平行に推移している(図2)。40年の隔たりは曝露から中皮腫発生までの潜伏期間である。我が国の輸入と死亡統計からみると両者の関係は明らかである。

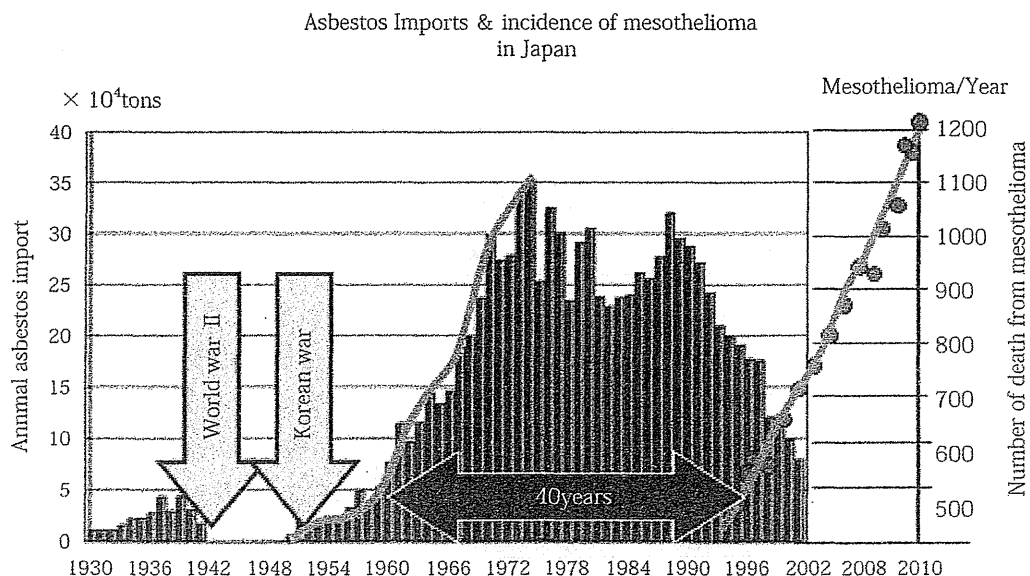


図2 我が国のアスベスト輸入量と中皮腫死亡数 (1995年～)

1.3 現在のアスベスト曝露の機会

我が国では1995年にクロシドライト(青石綿)・アモサイト(茶石綿)の角閃石石綿が、2006年にはクリソタイル(白石綿：温石綿とも呼ぶ)を含む全てのアスベストが禁止されている。従って、現在の曝露の機会、規制前に建設され

た建物の解体撤去作業に伴う場合が殆どであり、大規模災害時の損壊家屋・瓦礫撤去時には発生する粉塵にアスベスト繊維が含まれている可能性が高い。

自然環境からの曝露は、中国雲南省大姚県 (Dayao) ではクロシドライト鉱脈が地表に露呈しているため、住民に中皮腫が多く発生している⁹⁾。我が国では、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¹⁰⁾。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。

2. 発症機序・病態

2.1 アスベストの発癌性

アスベストは珪酸塩からなる繊維状鉱物の総称であり、蛇紋石石綿と角閃石石綿に分類するが (表 1)、両者の発癌性は大きく異なる。角閃石石綿のクロシドライトとアモサイト、蛇紋石石綿のクリソタイルがよく利用されてきたが、中皮腫を起こす危険性比率は、クロシドライト：アモサイト：クリソタイル = 500：100：1 であり、クロシドライトが最も中皮腫を起こしやすい¹¹⁾。

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。クロシドライトとアモサイトは中皮細胞を高率に癌化させるが、クリソタイルの発癌性は弱い。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、チオレドキシソ、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ソ mRNA やチオレドキシソ還元酵素 mRNA の発現はないが、胸膜中皮腫では高発現している¹²⁾。また、血清チオレドキシソ-1 のレベルが中皮腫患者では明らかに高いことが示されている¹³⁾。直径が 0.25 μm 以下、長さが 8 μm 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。

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アスベスト曝露歴を 67% の患者に認める¹⁴⁾。曝露後の長い潜伏期間に中皮細胞の癌化プロセスが進行するが、atypical mesothelial hyperplasia の時期を経て、多段階の発癌プロセスを経るかは不明である。

表 1 アスベストの種類と発癌性

分類	種類	組成	発癌性 ²⁾
角閃石石綿	クロシドライト (青石綿) ¹⁾	$\text{Na}_2(\text{Fe}^{3+})_2(\text{Fe}^{2+})_3\text{Si}_8\text{O}_{22}(\text{OH})_2$	} 極めて強い
	アモサイト (茶石綿) ¹⁾	$(\text{Mg} < \text{Fe}^{2+})_7\text{Si}_8\text{O}_{22}(\text{OH})_2$	
	トレモライト	$\text{Ca}_2\text{Mg}_5\text{Si}_8\text{O}_{22}(\text{OH})_2$	
	アンソフィライト	$\text{Mg}_7\text{Si}_8\text{O}_{22}(\text{OH})_2$	
	アクチノライト	$\text{Ca}_2(\text{Mg}, \text{Fe}^{2+})_5\text{Si}_8\text{O}_{22}(\text{OH})_2$	
蛇紋石石綿	クリソタイル (白石綿) ¹⁾	$\text{Mg}_6\text{Si}_4\text{O}_{10}(\text{OH})_3$	弱い

1：使用量の多かったアスベスト

2：中皮腫の危険性は青石綿：茶石綿：白石綿 = 500：100：1 である (文献 14)。

2.2 アスベスト以外の原因

2.2.1 中皮腫発生の遺伝的素因と環境一風土病としての中皮腫

トルコの Cappadocia には中皮腫が多発している村 (Karain, Sarihidir) があり、44% の村民が中皮腫で死亡している。

この地方は凝灰岩に覆われ、住民はその中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を受ける。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ことが示されている¹⁵⁾。ゼオライトは火山灰が変成したものであり、我が国でも豊富に産出され、放射性物質の除去などを目的とした吸着材、洗剤などに含めて広く利用されている。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あり、IARCのグループIに分類されている。我が国ではエリオナイトは佐渡島の大佐渡・岩谷口に存在するが¹⁶⁾、エリオナイトで中皮腫が発生したという報告はない。

中皮腫の発生率が極めて高い Karain, Sarihidir 村では家屋の建築資材にエリオナイトが利用されている¹⁷⁾。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人の調査が行われ、癌死亡151人中119人が中皮腫という驚くべき結果であった。その87%が70歳以下で、19%が40歳以下で死亡している。この調査で中皮腫が集中して発生している家系の存在が明らかになり、中皮腫に関するドライバー遺伝子の解明に目が向いてきた。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¹⁸⁾。エリオナイトの影響を受けない第2世トルコ移民の中皮腫発生率調査で、中皮腫の遺伝的素因の関与に方向性が見られる可能性がある。

2.2.2 胸膜中皮腫と BAP1 遺伝子変異

BAP1 (BRCA-1 associated protein-1) は癌抑制遺伝子産物 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¹⁹⁾。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²⁰⁾、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²¹⁾。BRCA-1 は家族性乳癌の原因遺伝子として同定され²²⁾、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の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³⁾。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²³⁾。

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。

2.2.3 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²⁴⁾、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²⁵⁾。ヒトに胸膜発癌を発生させる機序は不明であるが、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-kappaB 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²⁶⁾。

2.3 胸膜中皮腫の病態

2.3.1 アスベスト関連疾患

アスベストは生体に線維化と癌化を起こす。アスベスト繊維の吸入により、表2に示す病態が発生する。アスベスト関連の職域では比較的高濃度のアスベスト曝露を受けるが、一般住民の曝露は多くが非常に低濃度である。高濃度曝露では全てのアスベスト関連疾患が認められるのに対して、低濃度曝露は主として胸膜に病態が認められる。これは気道上皮細胞に比して中皮細胞のアスベスト感受性が高く、低濃度曝露でも反応し胸膜に病態を形成するからである。アスベスト肺癌は、高濃度アスベスト曝露で起こる肺線維症(石綿肺)の病態形成の延長線上で発生する癌化であり、正常肺が癌化するのではない。