

例を含む報告によると、出血(4%)、皮下気腫(4%)、遷延性肺癆(3%)、膿胸(2%)に多かったとされている¹⁵⁾。手術関連死亡率に関しては報告により様々であるが、おおよそ10%以下である¹⁾。ただし前項で述べた、生検部における局所再発率は19%程度と高頻度に行われるようである¹⁶⁾。生検切開部に対する予防的放射線照射の有効性に関しては、支持的数据もあるが確定的ではない¹²⁾。根治切除が施行される症例においては、生検部胸壁はこれ再発を予防する目的で同時切除される。

また、稀ではあるが注意を要する合併症として、再膨張性肺水腫がある。特に長期間、胸水貯留症例に対して術中に胸水をドレナージし、肺を一気に膨張させると発生することもある¹⁰⁾。その治療には、人工呼吸管理や、ステロイド・利尿剤・好中球エラストラーゼ阻害剤投与が試みられるが、それらの有効性に関してエビデンスレベルの高い報告はない。

おわりに

全身麻酔下胸腔鏡検査は、良性疾患のみならず悪性胸膜中皮腫を含む悪性疾患に伴う胸変の診断に非常に有用な手法である。しかしながら、その診断には良質な組織検体が十分必要であるため、所見に応じた適切なサンプリングが肝要である。また、後に根治手術が予見される場合には、生検部位に対する適切な配慮が必要である。

文 献

- 1) Harris RJ, Kavuru MS, Rice TW, et al : The diagnostic and therapeutic utility of thoracoscopy. A review. *Chest* 108 : 828-841, 1995.
- 2) Koegelenberg CF, Diacon AH : Pleural controversy : close needle pleural biopsy or thoracoscopy which first ? *Respirology* 16 : 738-746, 2011.
- 3) Pistolesi M, Rusthoven J : Malignant pleural mesothelioma : update, current management, newer therapeutic strategies. *Chest* 126 : 1318-1329, 2004.
- 4) Boutin C, Rey F, Gouvernet J, et al : Thoracoscopy in pleural malignant mesothelioma : a prospective study of 188 consecutive patients. Part 2 : Prognosis and staging. *Cancer* 72 : 394-399, 1993.
- 5) Elmes PC, Simpson JC : The clinical aspects of mesothelioma. *Q J Med* 45 : 427-449, 1976.
- 6) Grossebner MW, Arifi AA, Goddard M, et al : Mesothelioma VATS biopsy and lung mobilization improves diagnosis and palliation. *Eur J Cardiothorac Surg* 16 : 619-623, 1999.
- 7) Attanoos RL, Gibbs AR : The comparative accuracy of different pleural biopsy techniques in diagnosis of malignant mesothelioma. *Histopathology* 53 : 340-344, 2008.
- 8) Greillier L, Cavailles A, Fraticelli A, et al : Accuracy of pleural biopsy using thoracoscopy for diagnosis of histologic subtype in patients with malignant pleural mesothelioma. *Cancer* 110 : 2248-2252, 2007.
- 9) 東山聖彦, 岡見次郎, 前田 純 ほか : 病理診断と病期分類. *日外会誌* 110 : 326-332, 2009.

- 10) 鈴木健司：胸膜中皮腫の診断－胸腔鏡と腫瘍マーカー－. 日外会誌 110 : 333-337, 2009.
- 11) Bueno R, Reblando J, Glickman J, et al : Pleural biopsy : a reliable method for determining the diagnosis but not subtype in mesothelioma. Ann Thorac Surg 78 : 1774-1776, 2004.
- 12) 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.
- 13) Kaiser LR, Bavaria JE : Complications of thoracoscopy. Ann Thorac Surg 56 : 796-798, 1993.
- 14) Page RD, Jeffrey RR, Donnelly RJ : Thoracoscopy : a review of 121 consecutive surgical procedures. Ann Thorac Surg 48 : 66-68, 1989.
- 15) Harris RJ, Kavuru MS, Mehta AC, et al : The impact of thoracoscopy on the management of pleural disease. Chest 107 : 845-852, 1995.
- 16) Nagendran M, Pallis A, Patel K, et al : Should all patients who have mesothelioma diagnosed by video-assisted thoracoscopic surgery have their intervention sites irradiated? Interact Cardio-vasc Thorac Surg 13 : 66-69, 2011.

19. びまん性悪性胸膜中皮腫

【福岡 和也】

はじめに

悪性胸膜中皮腫は予後不良の難治性腫瘍であり、今後もその発生率および死亡数の増加が予想される。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。本稿では、びまん性悪性胸膜中皮腫の病態、診断、治療について最新の知見をもとに解説する。

1 疾患概念

中皮腫は体腔内面を広く覆う漿膜に発生する中皮細胞由来の悪性腫瘍で、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。中皮腫の中では悪性胸膜中皮腫が最も多く、そのほとんどがびまん性増殖を主体とした進展形式をとることから、「びまん性悪性胸膜中皮腫(diffuse malignant pleural mesothelioma)」と呼ばれることもある。

中皮腫の発症とアスベスト(石綿)曝露との間には深い因果関係があり、わが国における昨今のアスベストによる健康障害は労働者のみならず、一般住民をも巻き込んだ社会問題に発展した。これを受けた政府の対応によって、現在、中皮腫は労災もしくは石綿救済法よる公的補償制度の対象疾患となっている。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、画像検査、胸腔鏡および生検病理組織検査、胸水細胞診などを駆使した総合的なアプローチが必要である。治療成績の向上には、早期診断法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重要な役割を果たす。

2 病因・頻度

アスベストは珪酸塩から成る繊維状鉱物の総称であり、直径 $0.25\mu\text{m}$ 以下、長さ $8\mu\text{m}$ 以上

の細くて長いアスベスト繊維は強い発がん性を有する。角閃石系のクロシドライト(青石綿)の発がん性が最も強く、アモサイト(茶石綿)がこれに続く。蛇紋石系のクリソタイル(白石綿)の発がん性は弱い。飛散したアスベスト繊維を吸入した後、約30～40年間の潜伏期間を経て中皮腫が発症する。多くの疫学的調査から、中皮腫は職業性アスベスト高濃度曝露のみならず、環境性低濃度曝露でも発症することが明らかにされている。

アスベストによる発がん機構は複雑であり、繊維の標的細胞に対する直接作用と、マクロファージや好中球などの炎症細胞を介した間接作用によって惹起される酸化ストレスが関与するとされる。一方、悪性胸膜中皮腫には*p16^{INK4a}*や*NF2*などのがん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も腫瘍の増殖や進展に密接に関連していることが報告されている¹⁾。さらに、最近、中皮腫の網羅的ゲノム解析の結果、*BRCA1-associated protein 1 (BAP1)*が新規のがん抑制遺伝子であることが発見され、注目を集めている²⁾。

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、全部位男女合計で1995年の500例から2006年の1,050例に倍増している³⁾。さらに、2000年から2039年までの男性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という報告もある⁴⁾。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の増加が予想される。

3 病態

悪性胸膜中皮腫は壁側胸膜に初発し、臓側胸膜に播種した後、すべての胸膜面に浸潤するびまん性増殖をきたす。

通常、病初期から胸水貯留を認めるが、無症候性の少量胸水から縦隔偏位をきたすほどの大量胸水に発展する場合もある。病勢の進行とともに胸膜肥厚が著明となり、胸腔が腫瘍によって置換されてくると胸水は減少傾向となる。さらに病期が進行すると、胸壁、横隔膜下(腹腔)、脊椎、縦隔臓器、心膜、対側胸膜へと浸潤する。また、胸腔穿刺部位に播種巣を高頻度に形成することも本腫瘍の特徴の一つである。病期の決定には、これらの増殖・進展様式を反映したInternational Mesothelioma Interest Group (IMIG)病期分類が、世界的に広く用いられている。胸水貯留による呼吸困難や胸痛、咳嗽などの胸膜刺激症状が初発症状となることが多いが、無症状で胸部異常陰影を契機として発見される症例もある。

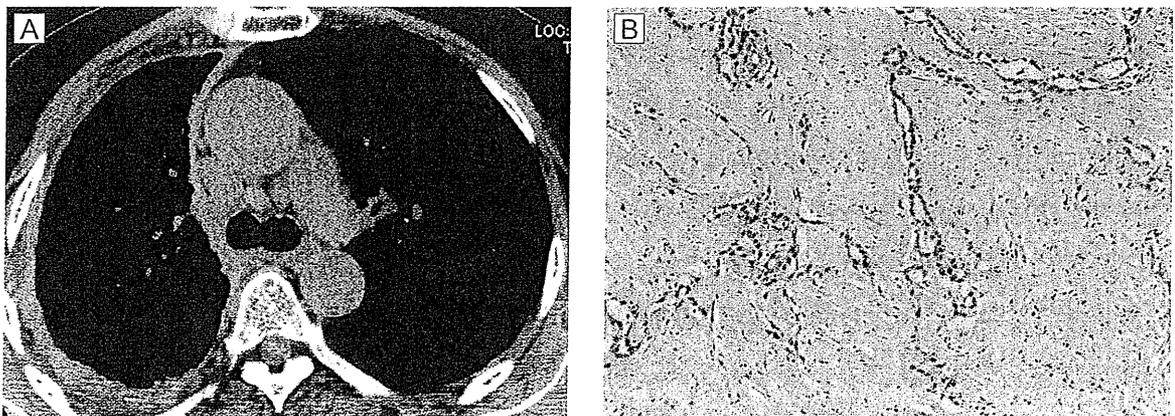
4 診断

1) CT, MRI, PET

画像診断に関して、胸部X線写真はスクリーニング検査として、また経過観察の手段としても重要であるが、初発時に胸水貯留所見のみを呈する症例も少なくない。病初期の胸水は移動性であるが、進行すると分葉状となり、患側胸郭縮小、肋間腔狭小化、患側横隔膜挙上、縦隔の患側偏位を生じる⁵⁾。

胸部造影CTは、病期診断、生検部位の決定、治療効果判定に有用であり、画像診断の中心的役割を果たす。悪性胸膜中皮腫の典型的CT所見は、片側性胸水、凹凸不整の結節状を示すびまん性胸膜肥厚、胸膜腫瘤などである(図1)。胸膜肥厚が腫瘍性病変であることを示唆する所見としては、縦隔胸膜に及ぶ肥厚、特に一側胸腔の全周性胸膜肥厚、厚さ10 mm以上の肥厚、辺縁不整、肥厚部分における造影剤増強効果などが挙げられる⁶⁾。しかしながら、早期例では胸水貯留のみで胸膜肥厚を認めず、診断に苦慮する場合もある。胸壁浸潤を示唆するCT所見は、胸壁脂肪層の消失、肋間筋への浸潤、肋骨偏位と骨破壊像である。経横隔膜的腹腔内進展経路には、横隔膜に直接浸潤し腹腔に達する経路、下行大動脈壁に沿って進展し、大動脈裂孔を経て腹腔に達する経路、横隔膜弓状靭帯より大腰筋、腰方形筋に沿って進展する経路などがある⁷⁾。

一方、MRIはCTよりも、胸壁および胸内筋膜への局所浸潤と経横隔膜進展の評価に優れて



■ 図1 悪性胸膜中皮腫(上皮型)の胸部CT所見と胸膜生検病理組織像(H.E.染色)

A: 胸部CTでは、右肺を全周性に取り巻く凹凸不整なびまん性胸膜肥厚を認め、右胸郭は縮小傾向を示す。

B: 胸膜生検病理組織像では、著明な間質の線維性結合組織増生を伴い、上皮様腫瘍細胞が管状・索状配列を呈し、浸潤・増殖する像を認める。

(筆者提供)

いる⁹⁾。PET は高い感度と特異度を示し、胸郭外転移病巣の検索にも有用とされるが、局所深達度や所属リンパ節転移の評価には限界がある。

2) 胸腔鏡

胸腔鏡は悪性胸膜中皮腫に必要不可欠な検査であり、直視下胸膜生検による診断率は90%以上に達する。本腫瘍の胸腔鏡肉眼的所見の特徴は、びまん性に肥厚した胸膜面に拡がる大小不同の顆粒状隆起性病変である。しかしながら、胸腔鏡の普及によって、胸膜肥厚のみを呈し隆起性病変を欠く症例も少なからず存在することが明らかになってきた。このような症例では、腫瘍細胞の中皮下層への浸潤を捉えるために、胸膜全層生検が必要とされる。また、通常の色光観察による胸腔鏡に蛍光観察 (autofluorescence imaging : AFI) や狭帯域観察 (narrow band imaging : NBI) といった画像強調観察法を導入することで、病変の局在や進展範囲をより明瞭化する試みが報告されている⁸⁾。

3) 病理組織診断

中皮腫の組織分類は、上皮細胞様の腫瘍細胞の乳頭腺管状構造から成る上皮型、紡錘形あるいは多角形の腫瘍細胞の束状配列あるいは充実性増殖から成る肉腫型、上皮型および肉腫型の混在から成る二相型、高度な線維性結合組織の増殖を伴う線維形成型に分けられる⁹⁾。この中で最も多い上皮型は、肺腺癌や他臓器原発癌の胸膜播種との鑑別が困難な場合がある (図1)。また、約20%を占める肉腫型は、他の肉腫や間葉系腫瘍との鑑別が問題となる。

病理組織診断には、複数の抗体や染色法を併用した免疫組織化学的検討が必要不可欠である。中皮腫において発現率の高い“陽性マーカー”としては、cytokeratin (AE1/AE3 あるいはCAM5.2)、calretinin, mesothelin, thrombomodulin, HBME-1, WT-1, vimentin, D2-40, EMAなどが挙げられる。逆に、発現率の低い“陰性マーカー”としては、CEA, surfactant apoprotein A, MOC-31, Ber-EP4, TTF-1, Naspin Aなどが挙げられるが、近年、これら複数のマーカーを組み合わせた抗体パネルによって、中皮腫病理診断の精度は著しく向上した。

4) 胸水細胞診

悪性胸膜中皮腫の約85%は胸水貯留で発症するとされるが、胸水細胞診の陽性率は、概ね30~50%程度である。胸水中に出現する中皮腫細胞の大部分は、上皮型中皮腫の腫瘍細胞や二相型中皮腫の上皮性成分が剥離したものである¹⁰⁾。したがって、上皮型および二相型では病初期から胸水細胞診が陽性になる確率が高く、早期診断における胸水細胞診の診断的意義は大きいものと考えられる。胸水中に出現する中皮腫細胞は、球状 (まリモ状) や平面的集塊を形成し、

核の細胞中心性位置，細胞封入像や多核細胞などの細胞学的特徴を有する。一方，肉腫型では胸水貯留をきたすことが少なく，胸水中に腫瘍細胞が出現する頻度も極めて低い。

5) バイオマーカー

悪性胸膜中皮腫の補助診断には，これまでCEA，CYFRA21-1，TPA，ヒアルロン酸などのバイオマーカーが用いられてきた。胸水中CYFRA21-1およびヒアルロン酸が高値を示し，CEAの上昇がみられない場合は，悪性胸膜中皮腫の可能性が高い。最近，中皮腫血清診断における新規バイオマーカーの有用性が報告されている。Passらは，アスベスト曝露者を対象として，がんの進展や転移に関して様々な機能を持つ分泌型リン酸化蛋白であるオステオポンチンの血清濃度を測定することによって，中皮腫発症例と未発症例との鑑別が可能となることを報告した¹¹⁾。

可溶性メソテリン関連蛋白(soluble mesothelin-related peptide：SMRP)は，現在，最も信頼性の高いバイオマーカーとして位置付けられている。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が¹²⁾，近年，新しい定量的enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) キットであるMESOMARK™の開発によって，血清SMRPの測定が可能となった。悪性胸膜中皮腫血清診断におけるSMRPの感度は48～80% (中央値68.2%)，特異度は72～99%であり，血清SMRPの優れた診断性能が報告されている¹³⁾。

5 治療法・予後

悪性胸膜中皮腫の予後は不良であり，その生存期間中央値(median survival time：MST)は9～17カ月である¹⁴⁾。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。

1) 手術療法

手術術式には，胸膜肺全摘除術(extrapleural pneumonectomy：EPP)と胸膜切除/肺剥皮術(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。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ことから，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と考えられている¹⁵⁾。しかしながら，EPPは侵襲の大きい術式であり，最近の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その危険性は改善されてきたが，手術関連死亡は5%程度と依然として高い。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。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¹⁶⁾。

National Comprehensive Cancer Network(NCCN)の最新の診療ガイドラインでは、低リスクの上皮型早期例にはEPPが最善の選択肢で、進行例、二相型、もしくは高リスク症例にはP/Dが比較的望ましい選択肢であるとされている¹⁷⁾。

2) 放射線療法

放射線療法単独は生存期間の延長には寄与せず、推奨されない。現在、放射線療法は、集学的治療の治療手段の一環として、また、胸壁浸潤による疼痛や骨または脳転移に対する緩和療法として用いられている¹⁷⁾。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ついては、局所再発予防における有効性が報告されている。Ruschらは、EPP後に片側全胸郭照射を追加する第Ⅱ相試験を実施し、MST 17カ月、術後3年生存率27%という良好な成績を報告した¹⁸⁾。この中で、Ⅰ～Ⅱ期の早期例におけるMSTは33.8カ月に達していた。

最近では、EPP後の放射線治療に強度変調放射線療法(intensity modulated radiotherapy: IMRT)を応用した試みが、欧米を中心に進行中である。IMRTによって広範な標的領域に目標線量を照射しつつ、正常臓器への線量を抑制することが可能となったが、致死的肺臓炎の報告もあり、その適応には慎重を要する。

3) 化学療法

化学療法は、切除不能例に対しては単独で、切除可能例に対しては集学的治療の治療手段の一環として、その施行が推奨されている¹⁷⁾。現在、新規葉酸代謝拮抗薬ペメトレキセド+シスプラチン療法は、悪性胸膜中皮腫に対する一次療法の標準的化学療法として位置付けられる。ペメトレキセド+シスプラチンの併用投与群とシスプラチン単独投与群とを比較する大規模第Ⅲ相比較試験の結果、MSTはそれぞれ12.1カ月、9.3カ月であり、シスプラチン単独投与群に比べて併用投与群において有意な生存期間の延長が認められた¹⁹⁾。そのほか、ペメトレキセド+カルボプラチン療法とゲムシタビン+シスプラチン療法が、一次療法の多剤併用レジメンとして推奨される。同様に、単剤療法ではペメトレキセドとビノレルビンが許容可能な選択肢として挙げられる¹⁷⁾。しかしながら、二次療法としての化学療法レジメンは確立されておらず、限定的なデータからペメトレキセド、ビノレルビン、ゲムシタビンが選択肢として挙げられているのみである¹⁷⁾。

4) 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とを組み合わせた三者併用療法(trimodality therapy: 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。導入化学療法としてペメトレキセド+シスプラチン療法を用いた最近の臨床試験では、TMT完遂例のMSTは29.1～33.0カ月であり、ペメトレキセド登場以前の報告と同様、TMTを完遂し得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、TMT完遂率は52～64%程度にとどまり、完遂率の向上が今後の課題である²⁰⁾。

5) 治療の最新動向

中皮腫の増殖・進展には、血小板由来増殖因子受容体(platelet-derived growth factor receptor: PDGFR)や上皮成長因子受容体(epidermal growth factor receptor: EGFR)を介したシグナル伝達系が関与するが、悪性胸膜中皮腫に対するそれぞれのチロシンキナーゼ阻害剤である、イマチニブおよびゲフィチニブの有効性は認められなかった。同様に、血管内皮増殖因子(vascular endothelial growth factor: VEGF)を介したシグナル伝達系も、中皮腫患者の腫瘍進展および予後予測に重要な役割を果たす。VEGFを標的とするベバシズマブ、サリドマド、ソラフェニブ、スニチニブなどの血管新生阻害剤も有効性を示すことができなかった。

最近、一次療法としてペメトレキセド+シスプラチン療法を受けた悪性胸膜中皮腫患者を対象とした、DNAヒストン脱アセチル化酵素阻害剤である、suberoylanilide hydroxamic acid(SAHA: Vorinostat)の有効性を検証する大規模第Ⅲ相比較試験の結果が報告されたが、これによる有意な延命効果は得られなかった。免疫療法に関しては、IL-2またはIFN- γ の胸腔内投与による局所サイトカイン療法が、早期例には若干の効果を認めるも進行例には無効であり、この領域での新しい展開が望まれる。その試みの一つとして、メソテリンに対するモノクローナル抗体を用いたイムノトキシン療法の臨床試験が進行中である。

おわりに

今後も、わが国において悪性胸膜中皮腫は増加の一途を辿ることが予想され、その治療成績向上には、早期診断法の確立と、中皮腫の増殖・進展メカニズムの解明を基盤とした細胞障害性抗がん剤や分子標的治療薬の開発が急務であると考えられる。

文 献

- 1) Sekido Y: Molecular biology of malignant mesothelioma. *Environ Health Prev Med* 13:65-70, 2008.
- 2) Bott M, Brevet M, Taylor BS, et al: The nuclear deubiquitinase BAP1 is commonly inactivated by somatic mutations and 3p21.1 losses in malignant pleural mesothelioma. *Nat Genet* 43: 668-672, 2011.
- 3) 森永謙二: 疫学からみた石綿関連疾患 - 中皮腫 -. “石綿ばく露と石綿関連疾患 - 基礎知識と補償・救済 -” (森永謙二 編), 三信図書, 東京, 2008, p116.
- 4) 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.
- 5) 審良正則: 臨床からみた石綿関連疾患 - 中皮腫 - 画像. “石綿ばく露と石綿関連疾患 - 基礎知識と補償・救済 -” (森永謙二 編), 三信図書, 東京, 2008, p173-180.
- 6) 酒井文和: 胸膜びまん性中皮腫の画像診断. *肺癌* 50: 860-866, 2010.
- 7) 中野孝司, 井上 康, 飯田慎一郎 ほか: CT・MR 画像像よりみた悪性胸膜中皮腫の腹腔進展経路. *臨床放射線* 45: 69-77, 2000.
- 8) 上坂亜由子, 福岡和也, 三宅光富 ほか: 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* 30: 5-12, 2008.
- 9) 井内康輝, 武島幸男, 櫛谷 桂: 中皮腫の病理. *肺癌* 47: 223-232, 2007.
- 10) 亀井敏昭: 中皮腫の体腔液細胞診の見方, 考え方. “画像と病理像から学ぶ中皮腫アトラス” (井内康輝 監修), 篠原出版新社, 東京, 2009, p262-270.
- 11) Pass HI, Lott D, Lonardo F, et al: Asbestos exposure, pleural mesothelioma, and serum osteopontin levels. *N Engl J Med* 353: 1564-1573, 2005.
- 12) Robinson BW, Creaney J, Lake R, et al: Mesothelin-family proteins and diagnosis of mesothelioma. *Lancet* 362: 1612-1616, 2003.
- 13) 福岡和也, 関戸好孝, 樋田豊明 ほか: 悪性中皮腫の血清診断における可溶性メソテリン関連ペプチド (SMRP: Soluble Mesothelin-related Peptides) の有用性に関する多施設共同試験. *医学と薬学* 68: 177-183, 2012.
- 14) Tsao AS, Wistuba I, Roth JA, et al: Malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 27: 2081-2090, 2009.
- 15) Sugarbaker DJ: Macroscopic complete resection: the goal of primary surgery in multimodality therapy for pleural mesothelioma. *J Thorac Oncol* 1: 175-176, 2006.
- 16) 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* 135: 620-626, 2008.
- 17) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines™), 悪性胸膜中皮腫 (2012年 第2版) NCCN.org
- 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) 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.
- 20) 福岡和也: 悪性胸膜中皮腫に対する trimodality therapy. *腫瘍内科* 7: 578-584, 2011.

1. 強度変調放射線治療 (IMRT)

【澁谷 景子】

はじめに

胸膜病変は一般的に根治的放射線治療の対象となることは少なく、多くの場合は症状緩和を目的とした姑息的治療として用いられてきた。ところが近年、悪性胸膜中皮腫 (malignant pleural mesothelioma : MPM) に対する術式として胸膜肺全摘術が行われるようになり、より高い制御率を目指した集学的治療の一環として、放射線治療の必要性が改めて認識されることとなった。それと相俟って、最近の放射線照射技術の進歩は目覚ましく、特に強度変調放射線療法 (intensity modulated radiation therapy : IMRT) が実臨床において実施可能となり、MPM における治療効果の改善と有害事象の軽減に大きな期待が寄せられている。

本稿では IMRT の原理と、主に MPM における臨床応用について解説する。

1 IMRT について : 定義と原理

IMRT とは、医療用高エネルギー X 線発生装置 (リニアック装置) を用いた X 線照射技術の一つであり、病巣への線量集中性を高める手法として開発されたものである。

日本放射線腫瘍学会、日本医学放射線学会、高精度外部放射線治療研究会により 2008 年に編纂されたガイドラインでは、次のように定義されている。「IMRT は、三次元原体照射 (3D-CRT) の進化形であり、逆方向治療計画 (inverse plan) に基づき、空間的、時間的に不均一な放射線強度を持つ照射ビームを多方向から照射することにより、病巣部に最適な線量分布を得る放射線治療法である」。

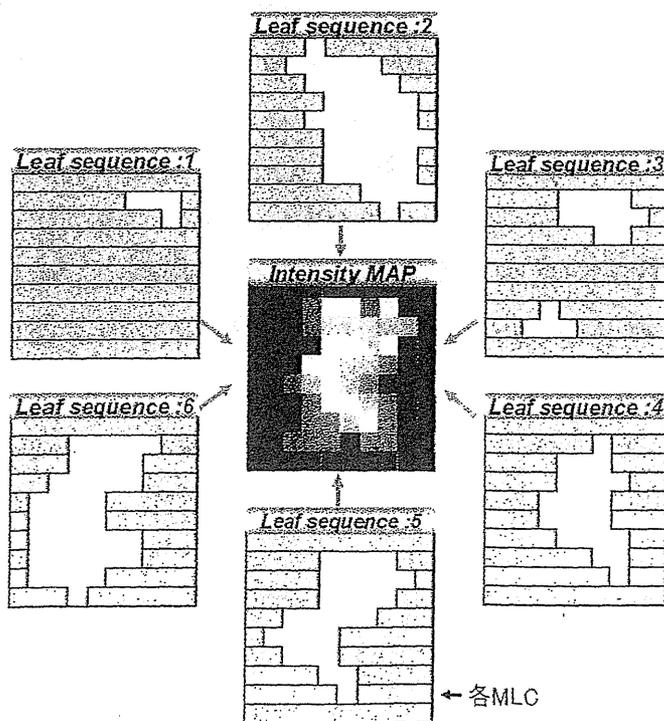
3D-CRT は現在、最も汎用されている照射法で、多分割コリメータ (multi-leaf collimator : MLC) と呼ばれる薄い板状の遮蔽板を開閉させることで、各ビーム方向から見たターゲット (腫瘍) の形状に合わせて、照射範囲を三次元的に調整することのできるシステムである。この 3D-CRT の開発は、放射線治療による有害事象の軽減に大きく貢献し、治療効果比は飛躍的に改善した。しかし弱点として、照射野内の線量強度が常に均一であるため、例えば内側に凸の

複雑な形状を持つ標的に対し、それに合わせた線量分布を作成することは難しく、それがしばしば放射線治療の適応範囲を制限する要因となっていた。

一方、3D-CRTの技術をもとに開発されたIMRTでは、MLCが極小照射野を形成し、かつ照射中にその形状、位置が経時的に変化することで照射野内の線量強度を意図的に不均一にすることができる。それを実現させたのが、inverse planning techniqueと呼ばれる治療計画法である。これは、理想とする領域ごとの線量を先に設定し、それを実現するために各ビーム内の照射強度にどのような強弱をつけるべきかをコンピュータで計算し、それに合わせたMLCの動きを調整するもので、ビームごとの照射野を先に設定し、それに基づき線量分布を計算していた従来の方法とは全く逆の概念に基づく方法である。これにより、標的とする病変に対しては高線量を、隣接する正常臓器には耐用線量以下となるよう急峻な線量勾配をつけることも可能となり、副作用の観点から投与できなかった高い線量を、隣接臓器への有害事象を増加させることなく照射することがより容易となった(図1, 2)¹⁾。

放射線の殺細胞効果は、線量が大きくなるごとに急峻なカーブを描いて増強することが知られている。これらの技術の進歩は、「効果」と「合併症」といった従来の放射線治療におけるジレンマを解消するための手段として大きな可能性を有している。

わが国では2000年頃よりIMRTが臨床応用され、2008年4月より脳腫瘍、頭頸部腫瘍、前立腺癌に対して保険適用となった。他の限局性固形悪性腫瘍については、2009年1月の先進医療としての認可を経て2010年4月に保険収載された。

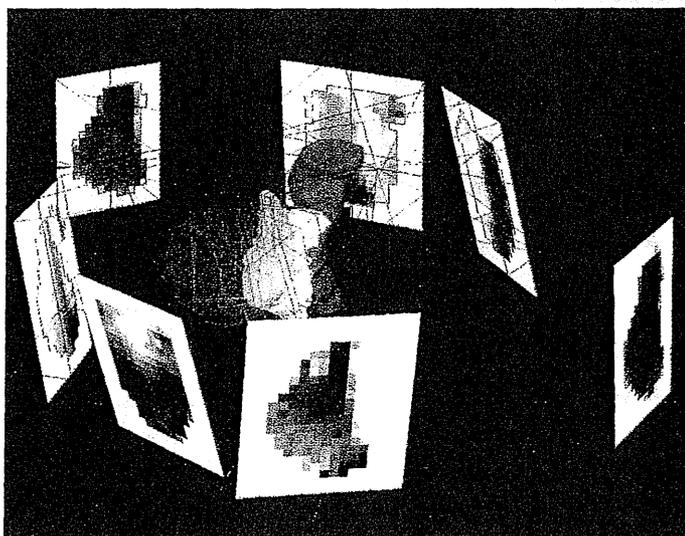


■ 図1 各ビームにおける強度変調

各ビームにおいて、MLCで形成される極小照射野がコンピュータによって制御され、経時的に連続性に変化する(leaf sequence 1~6)ことで、一つの照射野内に線量の強弱ができる(intensity map)。

MLC: multi-leaf collimator (多分割コリメータ)

(文献1より)



■ 図2 強度変調ビームを多方向から立体的に組み合わせた時の概念図

各強度変調ビームを多方向から立体的に組み合わせることで、ターゲットの形状に合わせた複雑な形状の照射野（線量分布）をつくることができる。

（文献1より）

2 臨床における治療の実際

IMRTにおける線量分布は複雑であり、セットアップエラーが及ぼす影響は通常の照射法に比べて大きいことが予想される。体動を最小限とするために固定具を用い、呼吸性移動など臓器の動きについては、動体追跡装置や呼吸同期システム等の使用が望ましい。治療計画にはCTシミュレーションを用い、CT画像上で肉眼的腫瘍体積（gross tumor volume：GTV）、臨床標的体積（clinical tumor volume：CTV）、リスク臓器等を正確に入力する。次に、これらに対して、最大線量や平均線量、体積の何パーセントをどの程度の線量で満たすべきか（ D_{95} など）等の線量指標を、またリスク臓器については、最大許容線量や最大許容線量を超える体積の限度（ V_{20} など）等の目標値（線量制約）を設定する。なお、今後の評価のためには、それらの値を明確に記録し、永久保存することが望ましい。

3 精度管理について

IMRTではその複雑さ故に、従来の放射線治療よりも高い精度が求められる。

照射位置精度については、位置誤差解析を実施できる位置照合装置を用いて検証することが望ましい。日本放射線腫瘍学会QA委員会、IMRT物理QAガイドライン専門小委員会にて作

成されたガイドラインにおいては、次のように述べられている。「IMRTにおいては特に、(MLCに代表される)強度変調器や治療装置の幾何学的誤差・線量誤差が最終的に患者に投与される線量に大きく影響を与える危険性を含んでいる。そのため、すべてのIMRTの治療計画に対して、治療開始前に線量検証を実施し線量精度を確認しなければならない²⁾」。したがって、IMRTを保険診療として実施するには、それに対応する照射装置や治療計画システムのみならず、患者の動きや臓器の体内移動を制限する装置(固定具)、精度管理のための線量計やファントム等の機器を有していることなどが条件付けられており、それに加えて、次項に掲げられるような厳しい施設基準が設けられている。

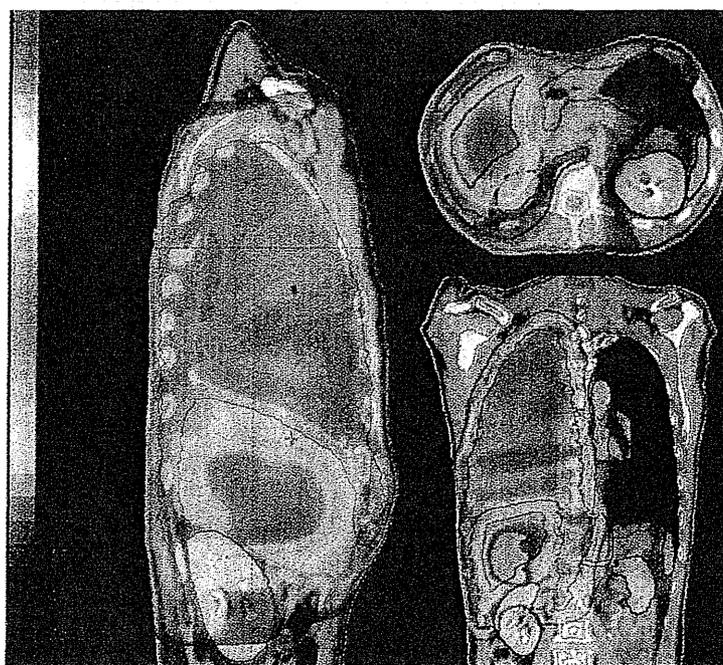
4 IMRTに関する施設基準・人的要件

IMRTを保険診療として実施するには、少なくとも次の条件を満たさなければならない(厚生労働省保険局医療課長通知:保医発第0305003号より抜粋)。

- ・放射線治療を専ら担当する常勤の医師が2名以上配置されており、そのうち1名は放射線治療の経験を5年以上有する者であること
- ・放射線治療を専ら担当する常勤の診療放射線技師(放射線治療の経験を5年以上有するものに限る)が1名以上配置されていること
- ・放射線治療における機器の精度管理、照射計画の検証、照射計画補助作業等を専ら担当する者(診療放射線技師、その他の技術者等)が1名以上配置されていること
- ・IMRTに関する機器の精度管理に関する指針が策定されており、実際の線量測定等の精度管理が当該指針に沿って行われているとともに、公開可能な精度管理に係る記録が保存されていること

5 悪性胸膜中皮腫(MPM)への応用

MPMに対する術後補助療法として放射線治療を考慮する場合、その進展パターンからは少なくとも患側の胸壁全体は照射野に含まなければならない。したがって、術式が胸膜剥皮術であれば、安全に照射できる放射線の量は患側肺全体の耐用線量によって規定されることとなり、過去に45Gy以上の線量が用いられることはほとんどなかった。その後、術式として胸膜肺全摘術が選択されるようになると、患側については肺実質による制約がなくなり、より高い線量を用いることが可能となった。しかし、再発頻度の高い横隔膜周囲や胸壁～縦隔を十分にカバーするためには、右側であれば肝臓、腎臓など、左側であれば胃、腎臓、脾臓といった横隔膜下腹部臓器が、また左胸郭内では心臓や食道のほぼ全体積が含まれることになり、従来の照



■ 図3 悪性胸膜中皮腫に対する IMRT の実際：線量分布

患側全胸郭，横隔膜下胸膜腔～横隔膜脚が目標線量にてカバーされている（左：矢状断像，右上段：水平断像，右下段：冠状断像）。対側（健常）肺の V5 (5Gy 以上が照射される体積) = 40.96%，mean lung dose (平均肺線量) = 6.55Gy

(筆者提供)

射方法で局所制御に十分な線量を投与するには，合併症の面で限界があった。

一方，IMRT においてはリスク臓器の線量を耐用線量内に抑えながら，胸壁～縦隔，横隔膜周囲～横隔膜脚への根治線量を確保することが可能であり(図3)，わが国においても実臨床に向けて安全性の確認が行われている。

6 悪性胸膜中皮腫の治療における IMRT のピットフォール

前述のように，IMRT を用いることで理想的な線量分布の作成が理論上は可能となった。しかし多くの場合，良好な分布を得るには複数のビームを用いる必要があり(多門照射)，低線量とはいえ，X線に曝露する領域はより広範囲となる傾向にある。過去のデータより，臓器の機能に影響を及ぼしうる線量値はある程度予測することができ，それを超えないよう設定することも可能ではあるが，三次元的に多門照射が実用化されて以降の低線量被曝と照射体積の関係についてのデータが臓器によっては不十分である。殊に肺については併用する化学療法剤の影響も加味し，検討されなければならない。

2006年，胸膜肺全摘術後のアジュバント療法として IMRT を施行した 13 例中，6 例の放射

線肺炎による死亡が報告され³⁾, 安全性に対して大きな警鐘となった。その後の検証により, 大部分の症例で対側肺の V5(5Gy 以上が照射される体積)が 90%を超えていたことが要因との指摘がなされ, 現在, 肺の低線量照射体積(多くは V5 で評価)や平均線量(mean lung dose)を指標として, 安全性の確認が行われている^{4, 5)}。

なお, IMRT ではターゲットとして設定された領域とそれ以外(特にリスク臓器)の領域間で, あるいは照射野の中に, 従来の方法では得られなかった急峻な線量勾配が(多くの場合は意図的に)発生しうることから, 合併症の頻度を抑える努力と並行して, 辺縁再発のリスクについても慎重に検討がなされなければならない。MPM の術後照射を考慮する場合, 従来法では, リスク臓器への線量制約から, 投与可能な線量が規定されてきた。ところが, IMRT 時代となった現在, リスク臓器への安全性は改善され, 線量増加への道はひらかれたものの, 腫瘍床に対する至適線量については未だ議論のあるところである。過去の治療経験を分析し, 局所再発については照射野内か辺縁(線量勾配の辺縁を含む)か, 詳細に検討し情報を積み重ねていく必要がある。

おわりに

IMRT は, リスク臓器に近接した複雑な形状を持つターゲットに対し自在に線量を調整できるよう開発されたシステムであり, 放射線治療の可能性を大きく広げる革新的治療法である。しかし, 品質保証(quality assurance: QA)を高いレベルに保つためには放射線治療医のみならず, 医学物理士や診療放射線技師等のマンパワーが不可欠であり, 特に MPM に対する IMRT については, 日本において施行可能な施設が極めて少ない状況である。施設間で情報を共有することで効果と安全性, 精度管理についての更なる向上が求められる。

文 献

- 1) 澁谷景子, 成田雄一郎, 平岡真寛: アスベスト関連呼吸器疾患放射線治療. 臨床画像 23: 49-56, 2007.
- 2) 日本放射線腫瘍学会 QA 委員会, IMRT 物理 QA ガイドライン専門小委員会: “強度変調放射線治療における物理・技術的ガイドライン 2011”, 2011, p1-5.
- 3) 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.
- 4) Allen AM, Schofield D, Hacker F, et al: Restricted field IMRT dramatically enhances IMRT planning for mesothelioma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 69: 1587-1592, 2007.
- 5) Miles EF, Larrier NA, Kelsey CR, et al: Intensity-modulated radiotherapy for resected mesothelioma: the Duke experience. Int J Radiat Oncol Biol Phys 71: 1143-1150, 2008.

1. 胸膜肺全摘術 (EPP)

【岡田 守人】

はじめに

悪性胸膜中皮腫の診断・治療は近年かなり改善傾向が認められるものの、未だ困難であり、その予後は非常に不良である。疾患の発生頻度が低いことに加え、画像診断・血清マーカー・免疫染色を含む胸膜組織診・胸水細胞診などでの確定診断の難しさ、びまん性という発育浸潤形式の特殊性により、早期病変の発見が難しく未だ標準治療が確立されていない。治療には化学療法、放射線療法、手術療法があり、根治を目指すのであれば他の固形癌と同様に手術療法が中心となる。

本稿では、悪性胸膜中皮腫に対して、根治を目指した外科手術療法のなかで最も汎用されている胸膜肺全摘術 (extrapleural pneumonectomy : EPP) について概説する。

1 手術療法

EPP は 1949 年、結核性膿胸に対する術式として、Sarot によって報告された¹⁾。70 年代に入り結核などの感染症が徐々に減り、代わって腫瘍病変が増加した結果、悪性胸膜中皮腫に対して行われるようになった。1976 年、Butchart らが EPP を 29 例に施行し、その手術死亡を 31% と報告して以来、手術リスクが高いと認識されてきた²⁾。しかし、術前画像診断の進歩や臓器機能の正確な評価による手術適用患者の適切な選択、周術期管理の改善によって、最近の手術死亡は 5% 前後に減少している (表 1)^{3~20)}。換気血流シンチによって術前肺機能の患側への依存度を知ることは、術後の予測残存肺機能の把握に重要であり、早期であるほど患側の機能比率が高く、患者にとってその切除による影響は大きくなる。EPP の関連死亡率が高い原因として、アプローチを含む手術侵襲の大きさ、肺切除量の大きさ、手技の複雑さ、栄養・併発症など術前全身状態の悪さ、外科医一人あたりの手術症例数の少なさが挙げられる。しかしながら、EPP では全く胸腔内に進入せずに全胸膜を病巣と一塊として摘出でき、このことが根治術として EPP の最大の長所であると考えられる。

■表1 悪性胸膜中皮腫に対するEPPの成績

報告者	報告年	文献	N	手術後生存率					無病生存期間 (中央値, 月)	30日 死亡率 (%)	合併症	
				中央値 (月)	1年 (%)	2年 (%)	3年 (%)	5年 (%)			全て (%)	重篤 (%)
Sugarbaker	1999	3	183	19	67	38	26	15		3.8		24.5
Rusch	1999	4	115	14	53	30	21	5		5.2		
Pagan	2006	5	44	20	61	38	30	19		4.5	50	36.3
Rea	2007	6	17	27.5 ^{DC}	82	59	41	24	16.3	0	23.8	
Allen	2007	7	39	19 ^{DD}	76	40	19	13	L : 26 D : 20			
Edwards	2007	8	105	14.5	59	31				0.1		
Rice	2007	9	100	10.2	42	26	19		8	8.0	73	
de Perrot	2007	10	50	11	44	26	24			8.0		
Weder	2007	11	45	23 ^{DC}	77	48	25		13.5	2.2		35
Schipper	2008	12	73	16	61	25	14	9		8.2	50.7	
Aigner	2008	13	49	12	53	27	27	19		10.0	24 events	
Okada	2008	14	31	13	58	40	33			3.2		48
Flores	2008	15	385	12	50	28	17			7.0		14
Yan	2009	16	70	20	62	41	30	15		5.7	37	
Zellos	2009	17	29	20	83	48	31	10	16	3.4		61 events
Trousse	2009	18	83	14.5 ^{DD}	62	32	19	14		4.8	40	19 events
Budahan	2009	19	46	24 ^{DD}	69	42	29	12		4.3	80	
Tilleman	2009	20	96	13.1	53	27	20		15.3	1.0	48.9	84 events

1999年以降の悪性胸膜中皮腫に対する胸膜肺全摘術の手術成績の報告をリストにする。手術死亡率は改善され一桁であるが、未だ肺癌の標準手術に比べかなり高い。

DC : survival calculated from start of chemotherapy, DD : survival calculated from the date of diagnosis.

L : local, D : distant

(文献3～20の情報を基に筆者作成)

一方、増加傾向が著しい早期症例に対する胸膜切除 / 肺剥皮術 (pleurectomy/decortication : P/D)は、肺が温存され術後合併症が少なく、その手術死亡率は数%以下で肺癌に対する標準肺切除術と同等と考えられている。しかし、P/Dでは臓側胸膜の完全切除が困難である場合が少なくなく、例えば肺実質や fissure への浸潤症例では顕微鏡レベルでの完全切除は極めて難しく、さらに操作上胸腔内へ進入することが避けられないため、播種は回避できない。逆に、肉眼的な病変が臓側胸膜に存在しない早期症例の場合は、臓側胸膜の完全な切除・剥皮は非常に困難である。

以上より、理論的に腫瘍の完全切除が可能であるのはEPPであり、その術後では胸腔内に肺実質が存在しないため放射線療法に有利となる。

Sugarbakerらは、EPP後の183例に全身化学療法と54 Gyの放射線療法を施行した³⁾。手術死亡は7例(3.8%)と少なく、その2年、5年生存率はそれぞれ38%、15%であり、なかでも完全切除が行われた上皮型Ⅰ期症例の2年、5年生存率は68%、46%と非常に良好であった。ここでは、上皮型・リンパ節転移陰性・完全切除の3因子の重要性と、EPP・抗がん剤・放射線治療の三者併用治療の有効性と安全性が示された。最近では、EPP後に強力な全身化学療法の実施は困難との判断から、化学療法が術前導入療法として行なわれることが多い。Ruschらの、悪性胸膜中皮腫手術231例の分析によれば、予後は病期や組織型に影響され、EPP(115例)かP/D(59例)かの術式による影響はなかった¹⁾。筆者の手術成績も全く同様であり、予後は早期症例(図1)、上皮型(図2)で良好であったが、術式による差は認められなかった(図3)¹⁴⁾。

悪性胸膜中皮腫に対する治療戦略では、早期の確定診断が最重要であることは言うまでもない²¹⁾。手術治療の侵襲があまりにも大きいため、その適応の決定には慎重な検討が必須であり、予後予測因子の探求が重要である。進行度や組織型に加えて、術前化学療法とEPPを行った症例におけるPET-CTによる化学療法の効果判定は、予後予測を可能にするかもしれない(図4)²²⁾。臨床実地では術式の選択は容易ではなく、患者の臓器機能と病変の進行度に大きく左右される。筆者はこれまで導入全身化学療法の後、肺機能で耐肺摘除ならEPPを選択してきたが、最近では術式による予後の差がないという多くの研究結果から、壁側・臓側胸膜を完全切除できる比較的早期症例には積極的にP/Dを適用している。

悪性胸膜中皮腫は肺癌など他の固形癌と違って、その存在部位・拡がりの性質上、腫瘍と切

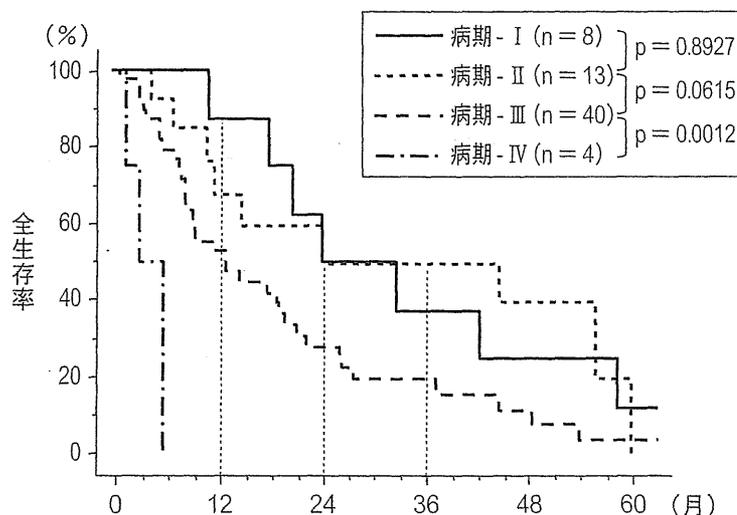
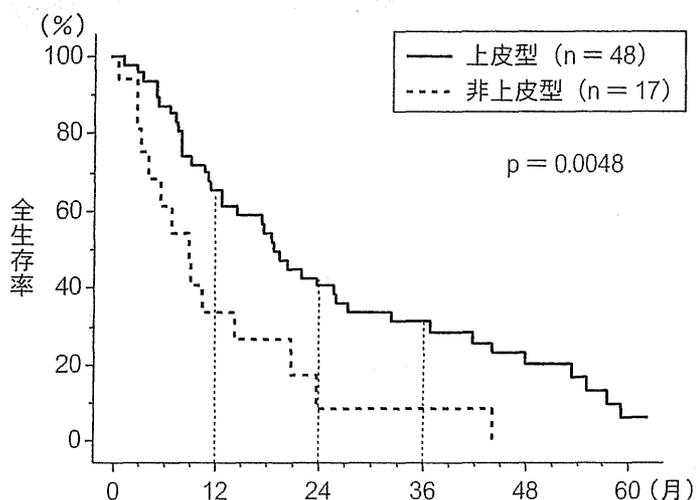
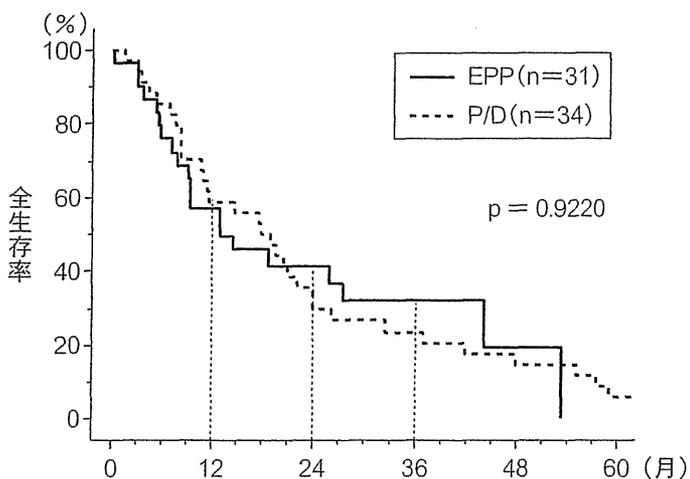


図1 悪性胸膜中皮腫手術症例のIMIG病理病期別全生存曲線
病期進行に従って、有意に予後不良となる。

(文献14より)



■ 図2 悪性胸膜中皮腫手術症例の組織型別全生存曲線
 上皮型は非上皮型に比べ、有意に予後良好である。
 (文献14より)



■ 図3 悪性胸膜中皮腫手術症例の術式別全生存曲線
 EPPとP/Dに差はなかった。
 (文献14より)

除ラインとの距離(サージカル・マージン)を十分にとることは困難であり、手術療法だけでは多くの症例で再発が起こる。局所コントロールを重視する考え方から、手術療法に photodynamic therapy, 胸腔内温熱化学療法, 胸腔内遺伝子治療を追加する試みがなされているが、未だ明らかな有効性は示されていない。術後放射線療法の適応については患側肺実質の残存が問題となり、P/D後では放射線肺炎のリスクが高くなるため、高容量照射は基本的に不可能である。今後、IMRT(intensity modulated radiation therapy:強度変調放射線療法)の発展によりEPP後だけでなくP/D後にも導入ができることが期待される。