

Lecture



解説

中皮腫の診断と治療*

中野孝司** 田端千春** 栗林康造***

Key Words : mesothelioma, extrapleural pneumonectomy, pleurectomy/decortication, BAP1, asbestos

はじめに

中皮腫(mesothelioma)は中皮細胞に発生する予後不良の悪性腫瘍であり, 胸膜(85.5%), 腹膜(13.2%), 心膜(0.8%), およびきわめて稀に腹膜鞘状突起の遺残である精巣鞘膜(0.5%)に発生する¹⁾。胸膜発生が最も多く悪性胸膜中皮腫(malignant pleural mesothelioma; MPM)または単に胸膜中皮腫と呼ばれる。かつて稀な腫瘍であったが, ICD-10が導入された1995年(500人)から2.4倍に増え, 2011年の中皮腫死亡数は1,258人(男/女=1,007/251)である。男子での増加が際立っているが, これは石綿(アスベスト)曝露を受ける機会が男子に多いことが原因である。中皮腫の発生とアスベスト曝露との関係は明らかであり, ほとんどの先進諸国では, かつての大量のアスベスト消費の影響で急増傾向がみられる。一方, アスベスト消費を急速に減少させてから50年近くが経過した米国やスウェーデンでは, 中皮腫の発生はピークを過ぎ, 減少する傾向にある。

本稿ではMPMの診断と治療を中心に発生機序を含めて概説する。

胸膜中皮細胞と胸腔

MPMは壁側の胸膜中皮細胞が腫瘍化したものである。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り, 中皮細胞のみで囲まれた胸腔を形成している。胸膜中皮細胞は両胸膜の腔側を単層に覆っている。健常時には腔にわずかな漿液があり, 中皮細胞の腔側にはよく発達した微絨毛(microvilli)がある。中皮細胞は腫瘍化の後も微絨毛の形態を保持するので, MPMと他癌種の鑑別に微絨毛を用いることが可能である。形態学では電顕が必要であるが, 免疫染色ではHBME-1染色が中皮腫のmicrovilliを認識し, 中皮腫の病理診断に用いられている²⁾。

胸腔は壁側胸膜のリンパ管開口(stomata)を介して, 胸膜下のリンパ管と交通している。アスベスト繊維が胸腔に入ると, 胸腔内の生理的なliquidの流れに従ってリンパ管開口から中皮下層に入り, 胸膜下のマクロファージの貪食を受ける。その影響を受けて中皮下層のPDGF(platelet-derived growth factor)などのレベルが高くなり, マトリックス産生が盛んになりプラークが形成される。したがって, 胸膜プラークは正常中皮細胞に覆われ, 胸膜癒着は存在しない。MPMの初発部位も同じ壁側胸膜の中皮細胞であるが, なぜ壁側胸膜に初発するのは明らかではない。

* Mesothelioma—diagnosis and treatment.

** Takashi NAKANO, M.D. & Chiharu TABATA, M.D.: 兵庫医科大学内科学呼吸器RCU科〔〒663-8501 兵庫県西宮市武庫川町1-1〕; Division of Respiratory Diseases, Department of Internal Medicine, Hyogo College of Medicine, Nishinomiya, Hyogo 663-8501, JAPAN

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

中皮腫の発生機序 —アスベスト繊維の催中皮腫性と 遺伝的素因—

アスベストは珪酸塩からなる繊維性鉱物の総称であり、主に角閃石石綿のクロシドライト(青石綿)・アモサイト(茶石綿)、蛇紋石石綿のクリソタイル(白石綿)が断熱材などに多く使われてきた。アスベストの曝露を受けた後、約40年の長い潜伏期間に中皮細胞の癌化プロセスが進行する。アスベスト曝露で最も早く出現する病態は“良性石綿胸水”であり、曝露後10年以内から出現し、10~19年後の間で最も多く認められ、20年以降には減少し、40年以上経過すると発生がみられなくなる³⁾。その頻度は高濃度曝露群で7%、低濃度では0.2%である³⁾。きわめて早期のMPMとatypical mesothelial hyperplasiaは非常に類似した形態を示し、鑑別が難しいが、アスベスト曝露後、正常胸膜から良性胸膜炎の時期を経て、最終的に中皮腫に至る多段階の発癌プロセスをたどるかどうかが、今のところエビデンスは得られていない。

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・期間、④吸入後の肺内滞留時間、で規定される。角閃石石綿のクロシドライト[$\text{Na}_2(\text{Fe}^{3+})_2(\text{Fe}^{2+})_3\text{Si}_8\text{O}_{22}(\text{OH})_2$]とアモサイト[$(\text{Mg}<\text{Fe}^{2+})_7\text{Si}_8\text{O}_{22}(\text{OH})_2$]は中皮細胞を高率に癌化させる。一方、蛇紋石石綿のクリソタイル[$\text{Mg}_6\text{Si}_4\text{O}_{10}(\text{OH})_3$]の発癌性は弱い。その催中皮腫性比率は500:100:1である。前二者の鉄含量は多く、繊維表面の荷電影響による活性酸素種(ROS)・活性窒素種の産生により中皮細胞が傷害を受ける。クリソタイルは鉄を含まないマグネシウム珪酸塩であるが、催中皮腫性に酸化ストレスが関与していることが示されている⁴⁾。これらに対して、チオレドキシシン、還元グルタチオンなどの抗酸化機構が作用するが、正常中皮細胞にはチオレドキシシンmRNAやチオレドキシシン還元酵素mRNAの発現はないが、MPMでは高発現がみられ、血清チオレドキシシンのレベルは有意に上昇している⁵⁾。

吸入される繊維の形状も重要な要因である。直径0.25 μm 以下、長さ8 μm 以上の細くて長い繊

維は強い発癌性がある。この形状の繊維はアスベストでなくても発癌性を示す。カーボンナノチューブ(CNT)はアスベスト繊維と同様に、スペクトル比が非常に大きく、飛散性があり、ラットに中皮腫を発生させることが示されている。アスベスト繊維と同様に、マクロファージのCNTの貪食形態は“frustrated phagocytosis”であり、多くのサイトカインが遊離され⁶⁾、中皮細胞にCNTを曝露させると、ROSの産生、DNAの傷害、NF- κ Bの活性化など、アスベスト繊維と同じ事象が起こることが確認されている⁷⁾。

アスベスト吸入後、排除されずに肺に残ったアスベスト繊維が肺内に留まる時間を肺内滞留時間と呼んでいるが、クロシドライトやアモサイトなどの角閃石石綿の肺内滞留時間は長い、クリソタイルは短い。その理由は成分のMgが溶出し繊維が融解されるためである。滞留時間の長いアスベスト繊維ほど、発癌性が強い。

一方、中皮腫の遺伝的素因の研究が、中皮腫多発家系でのBRCA-1 associated protein-1(BAP1)遺伝子のgerm-line mutation(生殖細胞変異)の発見⁸⁾に端を発し、積極的に進められている。BAP1は肺癌や乳癌細胞などでの変異が知られている癌抑制遺伝子であるが、BAP1体細胞遺伝子変異は23%のMPMにみられ⁹⁾、邦人では特に上皮型MPMに多くみられることが明らかにされている¹⁰⁾。中皮腫ではCDKN2A/ARF遺伝子座のホモザイガス欠失が多くの症例で認められ、またNF2(neurofibromatosis type 2)遺伝子も高頻度(40~50%)に変異している¹¹⁾。神経線維腫症II型は聴神経鞘腫や髄膜腫など脳神経系腫瘍を発症する遺伝性疾患であるが、NF2家系に中皮腫が発生したという報告はない。しかし、BAP1遺伝子変異に関しては、中皮腫、悪性黒色腫を含む多発癌が起こる“BAP1 Cancer Syndrome”の概念が提唱されている。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、まだ明らかではない。

病理診断

1. 病理組織型と予後

MPMは上皮型(60%)、肉腫型(10%)、および両者の混在する二相型(30%)(図1-A)の病理組織型がある。組織型は最も重要な予後因子であ

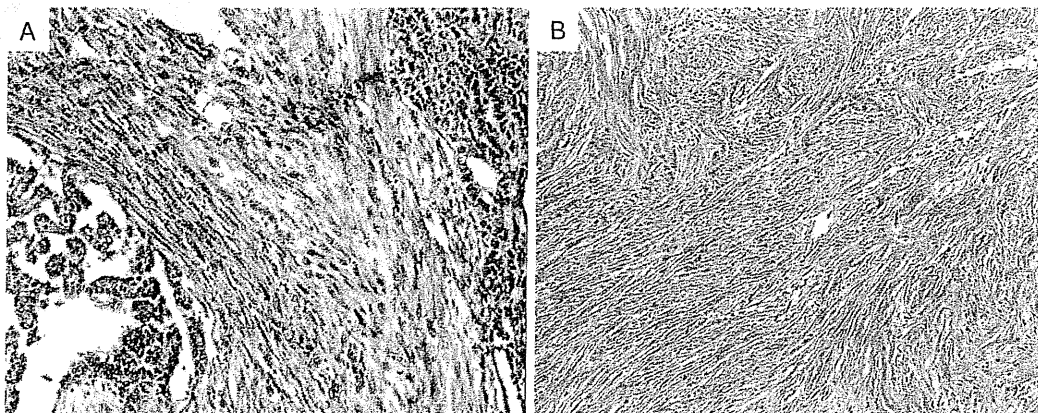


図1 悪性胸膜中皮腫の病理組織像(HE染色)
 A：二相型中皮腫の典型像，B：線維形成型中皮腫(desmoplastic mesothelioma)の病理像。

表1 中皮腫の各病理組織型にみられる増殖パターン

上皮型	tubulopapillary, micropapillary, trabecular, acinar, adenomatoid, solid, clear cell, deciduoid, adenoid cystic, signet ring cell, small cell, rhabdoid, pleomorphic
肉腫型	conventional, spindle cell, desmoplastic heterologous differentiation (osteosarcomatous, chondrosarcomatous, etc) lymphohistiocytoid(上皮型に分類してもよい)
二相型	

中皮腫の病理組織型は最も重要な予後因子であり，病理診断時に組織型の記載は必要である。
 (文献¹²⁾より引用改変)

り，病理診断時に組織型を決める必要がある(表1)。肉腫型はあらゆる治療に抵抗し，予後は3亜型の中で最も悪い。一方，上皮型は治療に反応し，3年以上生存しているMPMのほとんどは上皮型である。肉腫型中皮腫に対するリスクを伴う治療を疑問視する意見もあり，侵襲的な外科治療を含む集学的治療の適応はないとの意見もある。

肉腫型の特殊亜型である線維形成型中皮腫(desmoplastic mesothelioma)(図1-B)は良性の線維性胸膜炎と組織像が類似し，鑑別がしばしば問題となるが，わずかな壊死像や限局的な肉腫巣“sarcomatoid foci”が診断に役立つ。中皮腫の病理診断にはHE像と中皮腫陽性マーカーと中皮腫陰性マーカーの染色性を基に判断する。前者にはcalretinin, cytokeratin 5/6, WT-1, D2-40(podoplanin)，後者にはCEA, Ber-EP4, TTF-1, MOC-31, Leu-M1(CD-15)がある。

2. 反応性中皮細胞増生(=反応性中皮過形成)と中皮腫細胞増殖の鑑別—良性・悪性の鑑別—

アスベスト関連胸膜疾患の増加と胸腔鏡検査の普及につれて，きわめて早期のMPM(mesothelioma *in-situ*)と考えられる症例が増えてきている。反応性中皮細胞増生とmesothelioma *in-situ*の鑑別はしばしば困難であり，早期MPMを疑わせる症例が発見されても，良悪の判定が難しいために根治的治療に踏み込めないことが多い。前者の中皮細胞には異型性がみられるため，atypical mesothelial hyperplasia(異型性中皮過形成)とも表現される。原因は感染，膠原病，肺梗塞，薬剤，気胸，胸膜直下の肺癌，手術，外傷，非特異的炎症反応などである。前者は腔側の細胞密度が高く，深部側の間質にはみられないのに対して，後者では細胞密度が高く，間質で囲まれた細胞集簇があり，免疫染色ではp53(45%)，EMA(80%)，GUT-1(90%)の陽性所見を示す。一方，反応性中皮細胞増生は通常これらは陰性である。IMIG(International Mesothelioma Inter-

表2 反応性中皮細胞増生と中皮細胞増殖の鑑別

反応性中皮細胞増生(良性)	中皮腫細胞増殖(悪性)
間質浸潤がない	間質浸潤が明確
細胞密度は胸腔側が高く、深部側の間質にはみられない	細胞密度が高く、間質で囲まれた細胞集簇がみられる
単純な単層の細胞からなる乳頭構造や疎に結合する細胞シートがみられる	乳頭形成は複雑で重層化している間質で囲まれた細胞塊がみられる
壊死は稀	壊死はときどきみられる
炎症所見はよくみられる	炎症所見は乏しい
単調な増生	圧迫性結節、不規則な増殖
免疫組織染色	免疫組織染色
EMA：通常陰性(陽性率20%)	EMA：通常陽性(陽性率80%)
p53：陰性(陽性率0%)	p53：陽性(陽性率45%)
Desmin：通常陽性(陽性率80%)	Desmin：通常陰性(陽性率10%)
GLUT-1：陰性(陽性率0%)	GLUT-1：通常陽性(陽性率89%)

est Group)は2012年に中皮腫病理診断のガイドライン(2009年)の改定を行っている¹²⁾。表2に両者の鑑別点を示す。FISH法でのp16遺伝子の欠失は良性の中皮細胞増生にはなく、欠失があれば悪性と判断されるが、免疫染色法でのp16遺伝子欠失の証明はFISH法の代わりに用いるべきではないとしている¹²⁾。

血清補助診断— 中皮腫血清陰性マーカーと 中皮腫血清陽性マーカー

CEAは中皮腫陰性マーカーであり、5%以下のMPMに部分的に染色されることもあるが、MPMのCEA免疫組織染色は陰性である。一方、MPMとの鑑別が問題となる肺腺癌は80~100%が染色され、IMIG2012病理診断ガイドライン¹²⁾でのCEAの位置づけは高い。つまり、CEAの陽性所見は中皮腫を排除する面で価値がある¹³⁾。これは血清にも反映され、中皮腫にCEA値の増加はみられない。つまり、CEAは中皮腫血清陰性マーカーでもあり、増加があれば腺癌の可能性が高くなる。Cytokeratinは中皮腫陽性マーカーであり、cytokeratin中間径フィラメントの19 fragmentである。CYFRA21-1はMPMで増加するが、肺癌でも40%に増加があるため特異性に欠ける。TPAも同様である。可溶性メソテリン関連ペプチド(soluble mesothelin related protein; SMRP)はMPMの感度・特異度が高い。LuoらのSMRP関連論文のメタアナリシスでは、感度0.64(95% CI:

0.61~0.68)、特異度0.89(0.88~0.90)、DOC(diagnostic odds ratio)19.35(10.95~34.17)である¹⁴⁾。Megakaryocyte potentiating factor(MPF)は、SMRPと同じ前駆体が酵素分解を受けた可溶性断片である。両者を比較したHollevoetらは、両者の強い相関($r=0.88, P<0.001$)を確認し、体外診断能は同等としている¹⁵⁾。

腫瘍随伴症候群—血小板増多、 急性期炎症蛋白(CRPなど)の増加—

多くの中皮腫細胞はinterleukin-6を産生し¹⁶⁾、血小板増多症やCRPなどの急性期炎症蛋白の増加をひき起こす¹⁷⁾。

発育経過・臨床症状と診断的アプローチ

1. 発育経過と臨床症状

MPMは壁側胸膜の顆粒状腫瘍で初発する。最も早期には腫瘍は壁側胸膜に局限し(IMIG分類T1a, 図2-A)、臓側胸膜に腫瘍は認められない。次に、臓側胸膜に播種巣が形成される(T1b, 図2-B)。その後、葉間胸膜を含むすべての胸膜面を埋めつくすように発育し(T2)、MPM特有の画像を呈するようになる(図3)。同時に横隔膜筋層浸潤(T2)が始まり、肺実質(T2)や内胸筋膜(T3)、縦隔脂肪組織(T4)に浸潤するようになる。経横隔膜的腹腔浸潤(T4)は高頻度に起こるため、最も多い腹腔進展経路である横隔膜弓状靭帯付近の画像評価が重要である。中皮腫細胞は胸腔穿刺部位や手術創に沿って高率に播種され、比

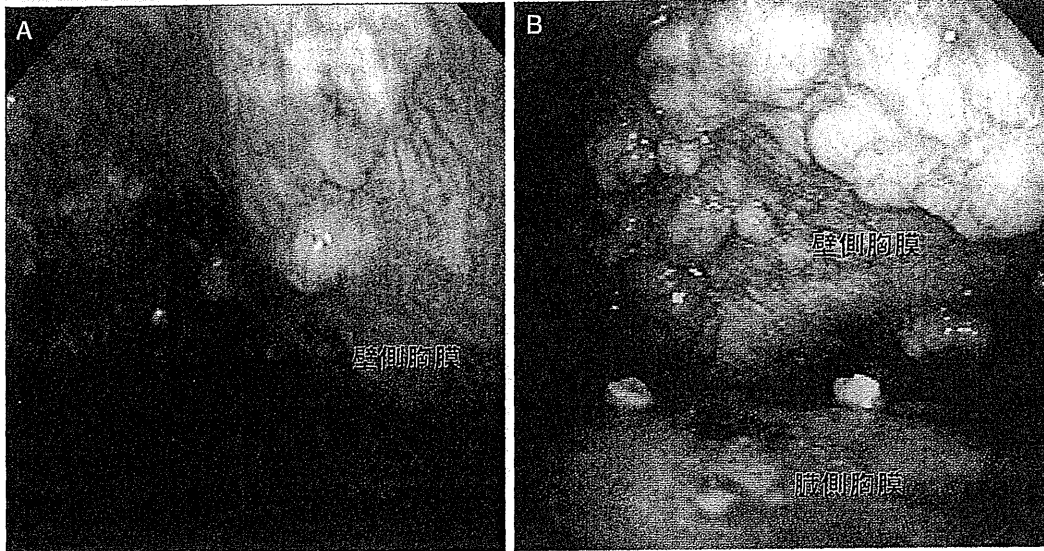


図2 悪性胸膜中皮腫の胸腔鏡所見

A: 最も早期の胸腔鏡所見. 壁側胸膜に顆粒状の腫瘍が認められる (T1a). B: 臓側胸膜に播種巣を認める (T1b).

較的早く播種巣を形成する. これはMPMの特徴的な病態である.

MPMの症状は胸痛と労作時呼吸困難(DOE)である. 病初期は無症状であるが, 胸水が増加するにつれて, 胸部圧迫感, DOEを自覚ようになる. T1期に胸痛はないが, T2以降に胸壁浸潤が始まると徐々に自覚するようになる. 病期がより進行すると, 疼痛は高度となる. 胸膜の腫瘍性肥厚が強くなると, 患側胸郭の呼吸性運動は消失し, 狭小化する. 肺癌に比べ遠隔転移頻度が少ないため, 転移部位での症状はあまりない. 腫瘍が横隔膜下に浸潤すると腹水が貯留するため, 急速に体重が増加し, 腹部膨満感を自覚するようになる.

2. 診断的アプローチ

MPMの最も早期の臨床所見は無症候性胸水である. したがって, 診断の第一歩は胸水細胞診であるが, 反応性中皮細胞増生での胸水細胞診は偽陽性所見を呈することが多く¹²⁾, 2010年のEuropean Respiratory Society (ERS)とEuropean Society of Thoracic Surgeons (ESTS)の中皮腫診療ガイドライン¹⁸⁾は細胞診のみでの診断はすべきではないとしている. 適切な組織を確実に得る方法は胸腔鏡検査であり, 病期診断にも重要である. 生検は複数個所を脂肪組織・筋層を含め, 深く十分な大きさのサンプルを採取し, ま

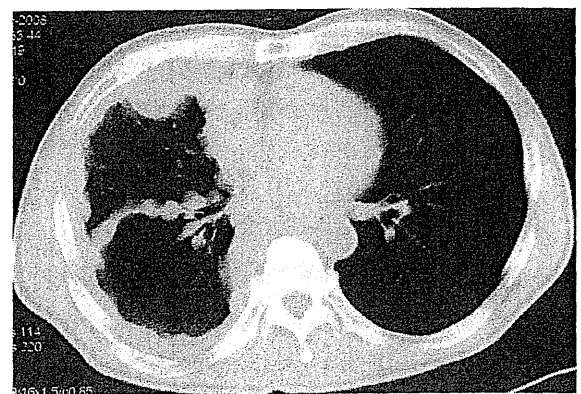


図3 悪性胸膜中皮腫のT2期のCT画像
葉間胸膜を含む全周性の胸膜肥厚がみられる.

た, 正常胸膜と異常と思われる胸膜の両方を採取することが勧められている¹⁸⁾.

治療

1. 外科治療—胸膜肺全摘術と胸膜切除・肺剥皮術

MPMの外科治療の目的は肉眼的完全切除 (macroscopic complete resection ; MCR)を得ることである. 壁側胸膜に初発するため切除マージンが取れず, 術後の局所再発はきわめて高率である. したがって, 外科治療は化学療法と放射線治療を組み合わせた集学的治療の一環として実施する. 術式は, 胸膜・肺・横隔膜・心膜を一塊として切除する胸膜肺全摘術 (extrapleural

pneumonectomy ; EPP)と患側肺を温存させる胸膜切除・肺剥皮術(pleurectomy/decortication ; P/D)がある。P/Dには、可及的に腫瘍を切除するdebulking P/Dから、MCR達成のため横隔膜切除±心膜切除を追加するextended P/Dまでが含まれる。拡大術式のEPPは侵襲的であり、EPPが不適または患者が希望しない場合には、縮小術式のP/Dを選択することがある。MCR達成率はEPPの方が高いが、両術式の後方視的検討では、予想外にP/Dの成績がEPPより良好である¹⁹⁾。比較試験ではないが、集学的治療法の前方視的試験では、MST、2年・5年生存率はEPPよりP/Dが良好である²⁰⁾。

P/Dは早期MPM(T1N0M0)にも適応があり、MCRを得ることは可能であるが、早期例には根治性の高いEPPを選択すべきとの意見がある。IASLCの集計では、curative intentで外科治療が実施された1,708例(EPP 1,225例、P/D 479例、その他の術式4例)のうち、I期例ではEPP実施群のMSTが40か月に対して、P/D実施群のMSTは23か月であり、EPPの成績が良好である²¹⁾。T2以上に腫瘍が発育するとP/DでのMCRが不可能になり、EPPが必要になるが、II期以降には術式の違いによるMSTに差はみられていない²¹⁾。

現在までEPPの有効性を証明したものはなく、EPP対化学療法単独の無作為化比較試験を目指して行われたMARS study²²⁾が唯一それに答えるものであった。しかし、MARSの結論は、MPMに対するEPPは明らかに化学療法単独治療に劣るという内容であった。しかし、MARS studyには生物統計上の難点があり²³⁾、外科治療の方向性を明らかにすることができなかった。縮小手術のP/DはEPPよりも治療関連死は少なく(EPP=7%、P/D=4%)、P/DのMSTが長いという後方視的な検討結果¹⁹⁾や、II期以上には両術式のMSTに差が認められなかったというIASLCの集計結果から²¹⁾、少なくともII期以上にはP/Dを含む集学的治療を実施することの妥当性がある。現在、わが国で術前化学療法に続くP/Dのfeasibility studyが行われている。

2. 放射線治療

中皮腫の放射線感受性は細胞レベルでは非小細胞肺癌と同等またはそれよりも良好である²⁴⁾。

MPMは全胸膜面に広がるため、根治的放射線治療は照射野が広く、肺・肝・心などの多くの主要臓器が影響を受ける。根治目的の通常の放射線治療(RT)を単独で行うべきではなく、MPMに対するRTは集学的治療の一環としてEPP後に実施される。局所再発の制御に術後RTは重要であるが⁵⁾、EPP後の通常の3D照射法(conventional 50~54Gy/25~30 fractions)による局所再発率は0~10%との報告がある一方で、80%以上に再発がみられたとの報告もある。術後RTに関しては、術前化学療法(CDDP+PEM)に続くEPP±術後RTの第II相無作為化比較試験が欧州で進行中である²⁵⁾。

強度変調放射線治療(IMRT)はMPMのような複雑な形状の腫瘍に適している。IMRTは導入当初には致命的な合併症が報告されたが、MPM治療に期待が持たれ、GomezらはEPP+IMRTを行った86名のMSTが14.7Mであり、5例(6%)にGrade 5の肺毒性がみられたが、2年目の局所コントロール率は71%と良好であったことを報告している²⁶⁾。

ERS/ESTSの2010年のガイドライン¹⁸⁾では、肺を温存した状態での根治的RTは禁忌としているが、Memorial Sloan KetteringのRosenzweigらはP/D後の20症例を含む36例にIMRTを実施し、急性肺毒性での死亡が1例にみられたが、患側肺を温存した状態でも根治的RTが可能であることを報告している²⁷⁾。しかし、現段階では肺を温存した状態でのRTは通常行うべきではない。

胸腔穿刺路の腫瘍播種に対する予防照射は有効であることが無作為化試験で示されたが、その後、否定する比較試験があり、腫瘍播種の予防を目的とした胸腔穿刺路への照射をすすめる根拠はない。疼痛に対する緩和照射は有効である。

3. 化学療法

シスプラチン(CDDP)とペメトレキセド(PEM)の併用化学療法の成績が、CDDP単剤投与をコントロールアームとした第III相比較試験で示されて以来、CDDP+PEMが標準的初回化学療法に位置づけられている。この試験では、CDDP+PEMの奏効率は41.3%、無進行期間中央値(median time to progression ; TTP)が5.7か月であり、CDDP単剤投与群よりMSTが有意に延長し(12.1か月)、

肺機能や疼痛の改善も得られている。PEM上市前のMPMのキードラッグであったゲムシタピン(GEM)とPEMとの併用が検討されたが、CDDP+PEMを凌駕するものではなかった²⁸⁾。無作為化比較試験ではないが、カルボプラチン(CBDCA)+PEMとCDDP+PEMの比較では、ほぼ同等の成績が得られ²⁹⁾、胸膜中皮腫の初回化学療法にCDDPに代えてCBDCAを使っても効果は期待できる。

PEM上市前の88治療アームのメタアナリシスの結果は、奏効率に限れば、併用療法ではCDDP+ドキシソルピシンが、単剤ではCDDPが最もactiveであった³⁰⁾。CDDPを基本とするCDDP+GEM, CDDP+イリノテカン, CDDP+ビノレルビン(VNR)の奏効率はおおむね25~30%である。

PEM既治療のMPMに対するGEM+VNRは、奏効率10%、MSTは10.9か月であり、GEM+オキサリプラチンはそれぞれ6.9%、6.1か月である。MPMでは血清・胸水中の血管内皮細胞増殖因子(VEGF)のレベルが高く、予後と逆相関するが、CDDP+GEM±ベバシズマブの無作為化比較試験では血管新生阻害薬の有効性が示されなかった。また、PDGF, VEGFを同時に抑制するスニチニブの奏効率は10%、バタラニブは11%であり、芳しい成績は得られていない。抗メソテリン・キメラ型抗体(MORAb-009)は第I相試験を終了し、現在、CDDP+PEMとの併用による第II相試験が行われている。現在のところ、胸膜中皮腫に対する分子標的治療では画期的な成果がまだ得られていない。

文 献

- Gemba K, Fujimoto N, Kato K, et al. National survey of malignant mesothelioma and asbestos exposure in Japan. *Cancer Sci* 2012 ; 103 : 483.
- Dahlstrom JE, Maxwell LE, Brodie N, et al. Distinctive microvillous brush border staining with HBME-1 distinguishes pleural mesotheliomas from pulmonary adenocarcinomas. *Pathology* 2001 ; 33 : 287.
- Epler GR, McLoud TC, Gaensler EA. Prevalence and incidence of benign asbestos pleural effusion in a working population. *JAMA* 1982 ; 247 : 617.
- Jiang L, Akatsuka S, Nagai H, et al. Iron overload signature in chrysotile-induced malignant mesothelioma. *J Pathol* 2012 ; 228 : 366.
- Maeda R, Tabata C, Tabata R, et al. Is serum thioredoxin-1 a useful clinical marker for malignant pleural mesothelioma? *Antioxid Redox Signal* 2011 ; 15 : 685.
- Murphy FA, Schinwald A, Poland CA, et al. The mechanism of pleural inflammation by long carbon nanotubes : interaction of long fibres with macrophages stimulates them to amplify pro-inflammatory responses in mesothelial cells. *Part Fibre Toxicol* 2012 ; 9 : 8.
- Pacurari M, Yin XJ, Zhao J, et al. Raw single-wall carbon nanotubes induce oxidative stress and activate MAPKs, AP-1, NF-kappaB, and Akt in normal and malignant human mesothelial cells. *Environ Health Perspect* 2008 ; 116 : 1211.
- Testa JR, Cheung M, Pei J, et al. Germline BAP1 mutations predispose to malignant mesothelioma. *Nat Genet* 2011 ; 43 : 1022.
- Bott M, Brevet M, Taylor BS, et al. The nuclear deubiquitinase BAP1 is commonly inactivated by somatic mutations and 3p21.1 losses in malignant pleural mesothelioma. *Nat Genet* 2011 ; 43 : 668.
- Yoshikawa A, Sato A, Tsujimura T, et al. Frequent inactivation of the BAP1 gene in epithelioid-type malignant mesothelioma. *Cancer Sci* 2012 ; 103 : 868.
- Sekido Y. Inactivation of Merlin in malignant mesothelioma cells and the Hippo signaling cascade dysregulation. *Pathol Int* 2011 ; 61 : 331.
- Husain AN, Colby T, Ordonez N, et al. Guidelines for Pathologic Diagnosis of Malignant Mesothelioma : 2012 Update of the Consensus Statement from the International Mesothelioma Interest Group. *Arch Pathol Lab Med* 2012 Aug 28 [Epub ahead of print].
- van der Bij S, Schaake E, Koffijberg H, et al. Markers for the non-invasive diagnosis of mesothelioma : a systematic review. *BJC* 2011 ; 104 : 1325.
- Luo L, Shi HZ, Liang QL, et al. Diagnostic value of soluble mesothelin-related peptides for malignant mesothelioma : a meta-analysis. *Respir Med* 2010 ; 104 : 149.

- 15) Hollevoet K, Nackaerts K, Thimpont J, et al. Diagnostic performance of soluble mesothelin and megakaryocyte potentiating factor in mesothelioma. *Am J Respir Crit Care Med* 2010 ; 181 : 620.
- 16) Schmitter D, Lauber B, Fagg B, et al. Hematopoietic growth factors secreted by seven human pleural mesothelioma cell lines : interleukin-6 production as a common feature. *Int J Cancer* 1992 ; 51 : 296.
- 17) Nakano T, Chahinian AP, Shinjo M, et al. Interleukin 6 and its relationship to clinical parameters in patients with malignant pleural mesothelioma. *Br J Cancer* 1998 ; 77 : 907.
- 18) Scherpereel A, Astoul P, Baas P, et al. Guidelines of the European Respiratory Society and the European Society of Thoracic Surgeons for the management of malignant pleural mesothelioma. *Eur Respir J* 2010 ; 35 : 479.
- 19) 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.
- 20) Lang-Lazdunski L, Bille A, Lal R, et al. Pleurectomy/decortication is superior to extrapleural pneumonectomy in the multimodality management of patients with malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Oncol* 2012 ; 7 : 737.
- 21) Rusch VW, Giroux D, Kennedy C, et al. Initial analysis of the international association for the study of lung cancer mesothelioma database. *J Thorac Oncol* 2012 ; 7 : 1631.
- 22) Treasure T, Lang-Lazdunski L, Waller D, et al. Extrapleural pneumonectomy versus no extrapleural pneumonectomy for patients with malignant pleural mesothelioma : clinical outcomes of the Mesothelioma and Radical Surgery (MARS) randomised feasibility study. *Lancet Oncol* 2011 ; 12 : 763.
- 23) Weder W, Stahel RA, Baas P, et al. The MARS feasibility trial : conclusions not supported by data. *Lancet Oncol* 2011 ; 12 : 1093.
- 24) Häkkinen AM, Laasonen A, Linnainmaa K, et al. Radiosensitivity of mesothelioma cell lines. *Acta Oncol* 1996 ; 35 : 451.
- 25) Available from : URL : <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00334594>
- 26) Gomez DR, Hong DS, Allen PK, et al. Patterns of failure, toxicity, and survival after extrapleural pneumonectomy and hemithoracic intensity-modulated radiation therapy for malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Oncol* 2013 ; 8 : 238.
- 27) Rosenzweig KE, Zauderer MG, Laser B, et al. Pleural intensity-modulated radiotherapy for malignant pleural mesothelioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012 ; 83 : 1278.
- 28) Jänne PA, Simon GR, Langer CJ, et al. Phase II trial of pemetrexed and gemcitabine in chemotherapy-naïve malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 2008 ; 26 : 1465.
- 29) Santoro A, O'Brien ME, Stahel RA, et al. Pemetrexed plus cisplatin or pemetrexed plus carboplatin for chemonaïve patients with malignant pleural mesothelioma : results of the International Expanded Access Program. *J Thirc Oncol* 2008 ; 3 : 756.
- 30) Berghmans T, Paesmans M, Lalami Y, et al. Activity of chemotherapy and immunotherapy on malignant mesothelioma : a systematic review of the literature with meta-analysis. *Lung Cancer* 2002 ; 38 : 111.

*

*

*

特集

呼吸器悪性腫瘍の集学的治療

悪性胸膜中皮腫に対する
trimodal therapy*中野 孝司**
栗林 康造***

Key Words : malignant pleural mesothelioma (MPM), extrapleural pneumonectomy (EPP), pleurectomy/decortication (P/D), IMIG classification, pemetrexed

はじめに

中皮腫は中皮細胞に発生するきわめて予後不良の悪性腫瘍であり, 生存期間中央値(MST)は8~14か月である¹⁾. 胸膜, 腹膜, 心膜, およびきわめて稀に腹膜鞘状突起の遺残である精巣鞘膜に発生する. 胸膜発生が最も多く, 多くがすべての胸膜を腫瘍化するように発育するため, “びまん性悪性胸膜中皮腫”とも呼ばれる. 稀に, 限局性発育を示すことがある(限局型悪性胸膜中皮腫).

悪性胸膜中皮腫(MPM)の初発部位は壁側胸膜であり, 胸膜肺全摘術(extrapleural pneumonectomy; EPP)により肉眼的完全切除(macroscopic complete resection; MCR)が得られても, きわめて高率に局所再発する. 根治を目指すには, 化学療法とMCR後の放射線治療(RT)による局所コントロールが必要である. 早期MPMに治療の機会を与える唯一の治療法は, 化学療法+MCR+術後RTによる集学的治療(trimodal therapy)である.

MPMに対するもう1つの術式である胸膜切除・肺剥皮術(pleurectomy/decortication; P/D)は, EPPに対する縮小術式に位置づけされている. EPPよりもMCR率は低いが, 後方視的検討では治療後の生存期間はEPPよりも長い²⁾. 切除可能MPMに対する外科治療はEPPか, P/Dか, または使い分けをするのかに関して多くの議論がある. 拡大術式のEPPは, 術後合併症や治療関連死亡がfeasibility studyで許容されたとしても侵襲的な治療法であり, 無条件に容認しえる範囲は超えている. 外科成績が良い条件は, 比較的若年の女性, 上皮型, 左側, 胸痛がない, 臨床早期のMPMである. しかし, これらの条件が揃えば, 手術をせずに化学療法のみで治療しても成績はよい. 現在までEPPの有効性を科学的に証明したものはなく, EPPと化学療法単独治療の無作為化比較試験を目指して行われたMARS study (Mesothelioma and Radical Surgery feasibility study)³⁾が, それに答えるものであった. ところが, MARS studyは生物統計に難があり⁴⁾, 外科治療の質にも問題があった. 期待に反して科学的な臨床試験としては問題を含んでいたが, 結論はEPPは明らかにnon-surgeryの化学療法に劣り, EPPを行うメリットはないというものであった.

Trimodal therapyの目標は, T1N0M0の早期

* Trimodal therapy of malignant pleural mesothelioma.

** Takashi NAKANO, M.D., Ph.D.: 兵庫医科大学内科学呼吸器RCU科(☎663-8501 兵庫県西宮市武庫川町1-1); Division of Respiratory Diseases, Department of Internal Medicine, Hyogo College of Medicine, Nishinomiya, Hyogo 663-8501, JAPAN

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

MPMには完治を，その他の切除可能MPMには生存期間の延長と自覚症状の軽減を得ることである。わが国では術前化学療法に続くEPP+術後RTのfeasibility studyが終了している。

悪性胸膜中皮腫に対する 集学的治療の必要性

固形癌に対する腫瘍外科治療の基本は，切除断端に顕微鏡的腫瘍遺残がないR0切除を行うことである。EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) が行ったMPMに対するtrimodal therapyでは⁵⁾，EPP実施例の52.6%がR0，17.5%がR1，5.3%がR2切除であったことを報告しているが，解剖学的にMPMは早期例の切除でもMCRはR1切除となると考えられる。胸膜を肺・横隔膜・心膜とともに一塊として切除するEPPでも，肺を温存させるP/Dであっても，いずれの術式も壁側胸膜の剥離は内胸筋膜で行われる。この内胸筋膜は中皮細胞下層の脂肪組織の外側に存在し，切離される側にあるのではなく，胸腔側に遺残する。早期MPMでもR1切除となる理由は，第一に内胸筋膜が切除後も胸腔側に残るからであり，また，MPMが初発する壁側胸膜に生理的な胸水ドレナージの主役である中皮細胞からなるリンパ管開口(stoma)が存在し，中皮下層のリンパ管と交通しているからである。リンパ管開口から胸水中の中皮腫細胞は速やかに中皮下層のリンパ管に流入する。

臨床的にとらえることができる最も早期のMPMは，壁側の胸膜中皮細胞が癌化し，腫瘍性増殖が進んでいても肉眼的に腫瘍形成のまだ認められない“*mesothelioma in situ*”である。この時期は臨床的に胸水が認められ，これが原因で発見につながるが，同様の所見を呈する反応性中皮細胞過形成 (reactive mesothelial hyperplasia) との病理学的な鑑別診断がきわめて難しい。International Mesothelioma Interest Group (IMIG) の病理診断癌ガイドライン⁶⁾に示されている早期のMPMと判断する最も確実な根拠は，“中皮細胞下層の間質または脂肪組織への腫瘍浸潤”の証明である。したがって，良性との鑑別の難しいきわめて早期のMPMであっても，腫瘍細胞は完全に切離されないで内胸筋膜とともに胸壁側に遺

残する。早期MPMを含め，切除可能なMPMの治療には，外科治療でMCRを得るsingle modal therapyのみでは不完全であり，全身化学療法とRTによる局所コントロールを併用することが必要となる。

Trimodal therapyの適格基準

Trimodal therapyの対象となるMPMの適格基準は，EPPの外科適応基準とほぼ同じである。わが国で実施された多施設でのシスプラチン (CDDP) + ペメトレキセド (PEM) による術前化学療法に続くEPP+術後RTのfeasibility studyでは，臨床病期は完全切除が可能なT0-3・N0-2・M0 (表1)，前治療歴がない，PS (ECOG) 0~1，術後予測1秒量1,000 ml以上，が適格基準である。病理学的な確定診断やICを得ること，腫瘍臓器機能が保たれていることは通常通りである。MPMの上皮型，肉腫型，二相型の3組織亜型のうち，肉腫型の予後は不良で，あらゆる治療に抵抗することから，臨床試験では組織亜型に制限を加えないものが多いが，一般臨床では根治的外科治療の適応から外すことが多い。

欧米のMPMに対するtrimodal therapyの前方視的研究の患者適格基準もほぼ同じである。

Trimodal therapyにおける外科治療 —胸膜肺全摘術と胸膜切除・肺剥皮術—

胸膜・肺・横隔膜・心膜を一塊として切除するEPPのMCR率は高く，術後のRTがしやすいという利点がある。しかし，術後合併症が多く，治療関連死は0~12%であり，MARS studyでは実に15.8%である³⁾。一方，患側肺を温存させるP/Dは，術後合併症，治療関連死が少ない反面(4%)，MCR率はEPPに劣り，術後RTが難しい。両術式の後方視的検討では，予想外にP/Dの成績がEPPよりも良い²⁾。比較試験ではないが，集学的治療法の前方視的試験では，MST，2年・5年生存率はEPPよりP/Dが良好である⁷⁾。

P/Dには壁側および臓側胸膜腫瘍の可及的な切除からMCRを達成するものまでがあり，debulking P/D, cytoreductive P/D, subtotal parietal pleurectomy, radical decorticationなど，いろいろな表現の術式名が使われてきた。そこで，IASLC

表 1 悪性胸膜中皮腫のTNM分類(IMIG*分類)

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

IMIG臨床病期分類

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

* IMIG ; International Mesothelioma Interest Group

(International Association for the Study of Lung Cancer)とIMIGは，MCRを目指して横隔膜切除±心膜切除を併せて行うものをextended P/D(広範胸膜切除・肺剥皮術：e-P/D)(またはradical P/D)，これらの追加切除をしない場合をP/Dとすることを提案している⁹⁾。

P/Dは早期MPM(T1N0M0)にも適応があり，MCRを得ることは可能であるが，早期例には根治性の高いEPPを選択すべきとの意見がある。IASLCの集計では，curative intentで外科治療が実施された1,708例(EPP 1,225例，P/D 479例，その他の術式4例)のうち，I期ではEPP実施群のMSTが40か月に対して，P/D実施群のMSTは23か月であり，EPPの成績が良好である⁹⁾。T2以上に進行するとP/DではMCRが不可能になり，EPPが必要になるが，II期以降には術式の違い

によるMSTに差はみられていない⁹⁾。したがって，IASLCの集計結果から⁹⁾，少なくともII期以上にはP/Dを含む集学的治療を実施することの妥当性がある。

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

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

化学療法

1. 一次化学療法

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

CDDPに替えてカルボプラチン(CBDCA)を用いた場合は、無作為化比較試験ではないが、CDDP+PEM(n=745)とCBDCA+PEM(n=752)を比較すると、奏効率(26.3% vs. 21.7%)、1年生存率(63.1% vs. 64.0%)、無進行期間中央値(median time to progression; TTP)(7か月 vs. 6.9か月)は、ほぼ同等である¹²⁾。CBDCA+PEMの推奨用量は、CBDCAがAUC 5、PEMは500 mg/m²であり、第II相試験(n=102)では奏効率18.6%、TTPは6.5か月、MST 12.7か月である¹³⁾。初回化学療法に、CDDPに替えてCBDCAを使っても同等の効果は期待できる。

2003年以前はMPMに標準的治療法はなく、88治療アームのメタアナリシスの結果は、奏効率に限れば、併用療法ではCDDP+ドキシソルビシンが、単剤ではCDDPが最もactiveである¹⁴⁾。2003年以前のMPMの主たるkey drugであったゲムシタ

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

単剤よりもCDDPとの併用が奏効率・生存期間ともに優っていると考えられているが、CDDP+GEM、CDDP+イリノテカン、CDDP+ビノレルビン(VNR)の奏効率はおおむね25~30%である。白金製剤を含む3剤併用が、2剤併用よりも良好との根拠はない。

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

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

2. Trimodal therapyにおける術前化学療法

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

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

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

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

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

Trimodal therapyにおける放射線治療

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

IMRTは導入当初には致死的な合併症が報告されたが, MPM治療への応用が期待されている。M. D. Anderson Cancer CenterでのEPP後の86例のIMRTの成績では¹⁸⁾, 5例 (6%) にGrade 5の肺毒性がみられたが, 2年目の局所コントロール率

は71%と良好であった。このEPP+IMRT後の主たる再発は遠隔転移 (59%) であり, 14例 (16%) に局所再発が認められている。これらの局所再発のうち, 8人に高線量照射を行った部位に多発性の再発が認められたため, 現在の照射量ではMPMの腫瘍発育を十分コントロールできていないとの指摘がある。

ESTS/ERSの2010年のガイドライン¹⁹⁾では, 肺を温存した状態での根治的RTは禁忌としているが, Memorial Sloan KetteringのRosenzweigらはP/D後の20症例を含む36例にIMRTを実施し, 急性肺毒性での死亡が1例にみられたが, 患側肺を温存した状態でも根治的RTが可能であることを報告している²⁰⁾。術後RTの有効性に関しては, CDDP+PEMによる術前化学療法に続くEPP+術後RTの第II相無作為比較試験が欧州で進行中である。

個別化医療

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

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

線維形成型中皮腫(desmoplastic mesothelioma)は病理組織像が大人しく, 線維胸に類似した組織所見を呈するが, 臨床像はきわめて悪性である. MPMには数か月で急速に発育するものがある一方で, 比較的長期間安定し, 生存期間の長い症例がある. 中皮腫の予後不良因子には(1)非上皮型, (2)男性, (3)進行臨床病期, (4)PS不良, (5)血小板増多, (6)白血球増多, (7)VEGF高値, が知られている. CALGBで行われた中皮腫臨床試験の成績では, 40万/mm³以上の血小板数の中皮腫の生存期間中央値(MST)が6.2か月に対して, 40万/mm³未満は9.4か月である. これらの予後不良因子の少ない切除可能MPMに対しては, 積極的に治療を進めていくと生存期間の延長が期待できる.

おわりに

肺・胸膜・横隔膜・心膜を一塊として切除する拡大術式の胸膜肺全摘術(extrapleural pneumonectomy ; EPP)では, 術後照射による局所コントロールへの期待が大きく, 一方, 肺が温存される縮小術式の胸膜切除・肺剥皮術(pleurectomy/decortication ; P/D)では, 放射線肺障害のためESTS/ERSの2010年のガイドラインでは禁忌とされている術後照射を安全に行い得る照射法の開発, またはそれに代わる胸腔内治療の開発が望まれるところである.

文 献

- 1) British Thoracic Society Standards of Care Committee. BTS statement on malignant mesothelioma in the UK, 2007. *Thorax* 2007 ; 62 : ii1.
- 2) Flores RM, Pass HI, Seshan VE, et al. Extrapleural pneumonectomy versus pleurectomy/decortication in the surgical management of malignant pleural mesothelioma : results in 663 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008 ; 135 : 620.
- 3) Treasure T, Lang-Lazdunski L, Waller D, et al. Extra-pleural pneumonectomy versus no extra-pleural pneumonectomy for patients with malignant pleural mesothelioma : clinical outcomes of the Mesothelioma and Radical Surgery (MARS) randomised feasibility study. *Lancet Oncol* 2011 ; 12 : 763.
- 4) Weder W, Stahel RA, Baas P, et al. The MARS feasibility trial : conclusions not supported by data. *Lancet Oncol* 2011 ; 12 : 1093.
- 5) Van Schil PE, Baas P, Gaafar R, et al. Trimodality therapy for malignant pleural mesothelioma : results from an EORTC phase II multicentre trial. *Eur Respir J* 2010 ; 36 : 1362.
- 6) Husain AN, Colby T, Ordonez N, et al. Guidelines for Pathologic Diagnosis of Malignant Mesothelioma : 2012 Update of the Consensus Statement from the International Mesothelioma Interest Group. *Arch Pathol Lab Med* 2013 ; 137 : 647.
- 7) Lang-Lazdunski L, Bille A, Lal R, et al. Pleurectomy/decortication is superior to extrapleural pneumonectomy in the multimodality management of patients with malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Oncol* 2012 ; 7 : 737.
- 8) Rice D, Rusch V, Pass H, et al. Recommendations for uniform definitions of surgical techniques for malignant pleural mesothelioma : a consensus report of the international association for the study of lung cancer international staging committee and the international mesothelioma interest group. *J Thorac Oncol* 2011 ; 6 : 1304.
- 9) Rusch VW, Giroux D, Kennedy C, et al. Initial analysis of the international association for the study of lung cancer mesothelioma database. *J Thorac Oncol* 2012 ; 7 : 1631.
- 10) Bölükbas S, Eberlein M, Fisseler-Eckhoff A, et al.

1) British Thoracic Society Standards of Care Com-

- Radical pleurectomy and chemoradiation for malignant pleural mesothelioma : The outcome of incomplete resections. *Lung Cancer* 2013 [Epub ahead of print].
- 11) Vogelzang NJ, Rusthoven JJ, Symanowski J, et al. Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 2003 ; 21 : 2636.
 - 12) Santoro A, O'Brien ME, Stahel RA, et al. Pemetrexed plus cisplatin or pemetrexed plus carboplatin for chemo-naïve patients with malignant pleural mesothelioma : results of the International Expanded Access Program. *J Thirc Oncol* 2008 ; 3 : 756.
 - 13) Ceresoli GL, Zucali PA, Favaretto AG, et al. Phase II study of pemetrexed plus carboplatin in malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 2006 ; 24 : 1443.
 - 14) Berghmans T, Paesmans M, Lalami Y, et al. Activity of chemotherapy and immunotherapy on malignant mesothelioma : a systematic review of the literature with meta-analysis. *Lung Cancer* 2002 ; 38 : 111.
 - 15) Jänne PA, Simon GR, Langer CJ, et al. Phase II trial of pemetrexed and gemcitabine in chemotherapy-naïve malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 2008 ; 26 : 1465.
 - 16) Krug LM, Pass HI, Rusch VW, et al. Multicenter phase II trial of neoadjuvant pemetrexed plus cisplatin followed by extrapleural pneumonectomy and radiation for malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 2009 ; 27 : 3007.
 - 17) Weder W, Opitz I, Stahel R. Multimodality strategies in malignant pleural mesothelioma. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2009 ; 21 : 172.
 - 18) Gomez DR, Hong DS, Allen PK, et al. Patterns of failure, toxicity, and survival after extrapleural pneumonectomy and hemithoracic intensity-modulated radiation therapy for malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Oncol* 2013 ; 8 : 238.
 - 19) Scherpereel A, Astoul P, Baas P, et al. Guidelines of the European Respiratory Society and the European Society of Thoracic Surgeons for the management of malignant pleural mesothelioma. *Eur Respir J* 2010 ; 35 : 479.
 - 20) Rosenzweig KE, Zauderer MG, Laser B, et al. Pleural intensity-modulated radiotherapy for malignant pleural mesothelioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012 ; 83 : 1278.
 - 21) Righi L, Papotti MG, Ceppi P, et al. Thymidylate synthase but not excision repair cross-complementation group 1 tumor expression predicts outcome in patients with malignant pleural mesothelioma treated with pemetrexed-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 2010 ; 28 : 1534.
 - 22) Kao SC, Lee K, Klebe S, et al. Excision repair cross complementation group 1 and thymidylate synthase expression in patients with mesothelioma. *Clin Lung Cancer* 2013 ; 14 : 164.
 - 23) Tanaka F, Hasegawa S, Okada M, et al. A feasibility study of induction pemetrexed plus cisplatin followed by extrapleural pneumonectomy (EPP) and postoperative hemithoracic radiation (H-RT) for malignant pleural mesothelioma (MPM) : First all-Japan trial. *J Clin Oncol* 31 (15s), 478s (abstract #7583), 2013.

* * *

特集

胸膜・胸壁疾患の診断と治療の進歩

石綿関連悪性胸膜疾患*

中野 孝司**
栗林 康造***

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

はじめに

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

アスベストは自然界にある珪酸塩からなる繊維性鉱物の総称であり, 角閃石石綿のクロシドライト(青石綿)・アモサイト(茶石綿), 蛇紋石石綿のクリソタイル(白石綿)が大量に使われて

きた. わが国では, 北海道を縦断する神居古潭変成帯, 九州を横断する三波川変成帯, 三郡変成帯付近にはアスベスト鉱脈があり, 2006年の通産省の調査では, 全国31か所のすべてのアスベスト鉱山は1974年までに閉山している. 中国雲南省大姚県(Dayao)ではクロシドライト鉱脈が地表に露呈しているため, 自然環境からのアスベスト曝露により, 住民に中皮腫が多く発生している¹⁾.

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

中皮腫の疫学

中皮腫(mesothelioma)は中皮細胞に発生する予後不良の悪性腫瘍であり, 胸膜(85.5%)以外に, 腹膜(13.2%), 心膜(0.8%), およびきわめて稀に腹膜鞘状突起の遺残である精巣鞘膜(0.5%)に

* Asbestos-induced malignant pleural diseases.

** Takashi NAKANO, M.D.: 兵庫医科大学内科学呼吸器RCU科(☎663-8501 兵庫県西宮市武庫川町1-1); Division of Respiratory Diseases, Department of Internal Medicine, Hyogo College of Medicine, Nishinomiya, Hyogo 663-8501, JAPAN

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

発生する²⁾。中皮腫は稀な腫瘍であったが、ICD-10が導入された1995年(500人)から2.4倍に増え、2011年の死亡数は1,258人(男/女=1,007/251)である。男子での増加が際立っているが、これはアスベスト曝露の機会が男子に多かったことが原因である。中皮腫の発生とアスベスト曝露との関係は明らかである。ほとんどの先進諸国ではわが国と同様に増加傾向がみられるが、韓国では、アスベスト消費のピークは1995年であり、2005年からは年間50人程度で推移しているが、2010年の時点ではまだ増加傾向はみられない³⁾。一方、アスベスト消費を急速に減少させてから50年近くが経過した米国やスウェーデンでは、中皮腫の発生はピークを過ぎ、減少する傾向にある。

石綿肺癌—続発性石綿関連胸膜腫瘍—

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

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

中皮腫の発生機序

—アスベスト繊維の催中皮腫性と遺伝的素因—

1. 悪性胸膜中皮腫の先行胸膜病変は存在するのか？

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

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

2. アスベスト繊維の催中皮腫性

アスベスト繊維の発癌性は、(1)アスベストの種類、(2)繊維サイズ(長さ・径)、(3)曝露濃度・曝露期間、(4)吸入後の肺内滞留時間、で規定される。角閃石石綿の青石綿(クロシドライト) $[\text{Na}_2(\text{Fe}^{3+})_2(\text{Fe}^{2+})_3\text{Si}_8\text{O}_{22}(\text{OH})_2]$ と茶石綿(アモサイト) $[(\text{Mg}<\text{Fe}^{2+})_7\text{Si}_8\text{O}_{22}(\text{OH})_2]$ は中皮細胞を高率に

癌化させる。一方、蛇紋石石綿の白石綿(クリソタイル) [$Mg_6Si_4O_{10}(OH)_3$] の発癌性は弱い。その催中皮腫性比率は500:100:1である。前二者の鉄含量は非常に多く、繊維表面の荷電影響による活性酸素種(ROS)・活性窒素種により中皮細胞が傷害される。クリソタイルは鉄を含まないマグネシウム珪酸塩であるが、角閃石石綿と同様に催中皮腫性に酸化ストレスが関与することが示されている⁷⁾。これらに対して、チオレドキシシン、還元グルタチオンなどの抗酸化機構が作用するが、正常の中皮細胞にはチオレドキシシンmRNAやチオレドキシシン還元酵素mRNAは発現していないが、MPMでは高発現がみられ、血清チオレドキシシンのレベルもMPMで有意に上昇している⁸⁾。

吸入される繊維形状も重要な因子であり、直径0.25 μm 以下、長さ8 μm 以上の細くて長い繊維には強い発癌性がある。この形状の繊維はアスベストでなくても発癌性を示す。カーボンナノチューブ(CNT)はアスベスト繊維と同様に、スペクトル比が非常に大きく、飛散性があり、ラットに中皮腫を発生させることが示されている。アスベスト繊維と同様に、マクロファージのCNTの貪食形態は“frustrated phagocytosis”であり、多くのサイトカインが遊離され⁹⁾、中皮細胞にCNTを曝露させると、ROSの産生、DNAの傷害、NF- κ Bの活性化など、アスベスト繊維と同じ事象が起こることが確認されている¹⁰⁾。

アスベスト吸入後、排除されずに肺に残ったアスベスト繊維が肺内に留まる時間を肺内滞留時間と呼んでいるが、クロシドライトやアモサイトなどの角閃石石綿の肺内滞留時間は長い、クリソタイルは短い。その理由は成分のMgが溶出し繊維が融解されるためである。滞留時間の長いアスベスト繊維ほど、発癌性が強い。

3. 中皮腫と遺伝的素因

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

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

中皮腫が多発する米国の2家系に、BRCA-1 associated protein-1(BAP1)遺伝子のgerm-line mutation(生殖細胞変異)をTestaらが発見し¹¹⁾、これを機に中皮腫に対する網羅的な遺伝子解析が進められている。BAP1は肺癌や乳癌細胞などでの変異が知られている癌抑制遺伝子であるが、BAP1体細胞遺伝子変異は23%のMPMにみられ¹²⁾、邦人では特に上皮型MPMに多く認められることが明らかにされている¹³⁾。Testaらの報告した中皮腫の多発する2家系では、ぶどう膜黒色腫(uveal melanoma)の併発が認められている。また、BAP1遺伝子のgerm-line mutationは、皮膚の悪性黒色腫やぶどう膜黒色腫などのメラノサイト由来の腫瘍が多発する家系においても証明されている¹⁴⁾。最近、このようなBAP1遺伝子変異を伴う多発癌に対して“BAP1 cancer syndrome”の概念が提唱されている。虹彩の色調の薄い白人では、ぶどう膜黒色腫は日本人よりも遥かに多く発生するが(17倍)、比較的稀な中皮腫とぶどう膜黒色腫の併発は偶発的な発生では説明が困難である。BAP1遺伝子がどのように関与しているのかまだ明らかではない。

中皮腫ではCDKN2A/ARF遺伝子座のホモサイガス欠失が多くの特例で認められ、またNF2(neurofibromatosis type 2)遺伝子も高頻度(40~50%)に変異している¹⁵⁾。神経線維腫症II型は聴神経鞘腫や髄膜腫など脳神経系腫瘍を発症する遺伝性疾患であるが、NF2家系に中皮腫の発生がみられるという報告はない。

4. アスベスト以外の環境因子

わが国では20%の中皮腫患者はアスベストとの接点が認められない。アスベスト以外にも中皮腫の発生と関係する因子がある。トルコ中央アナトリア地方のカップドキアには中皮腫の多発する村(Tuzkoy, Karain, Sarihidir)があり、村民の44%が中皮腫で死亡している¹⁶⁾。この地方は

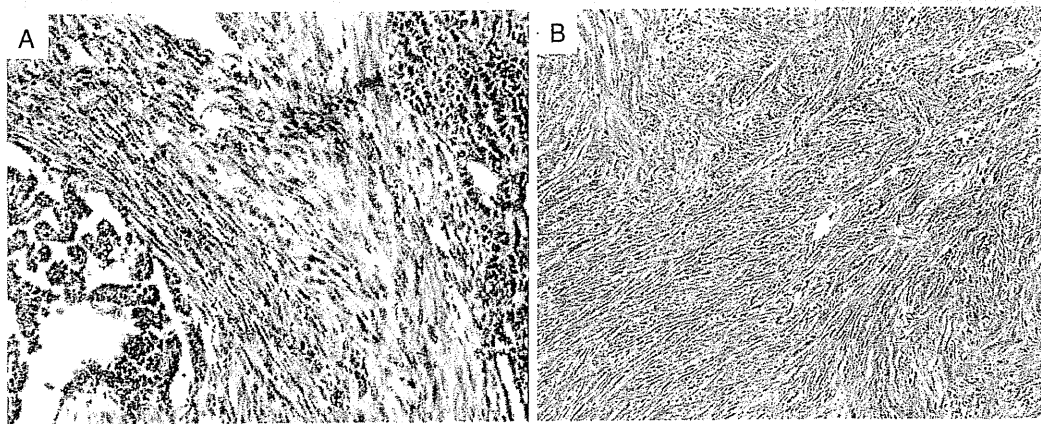


図1 悪性胸膜中皮腫の病理像

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

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

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

病理診断

1. 病理組織型と予後

MPMは上皮型(60%)，肉腫型(10%)，および両者の混在する二相型(30%) (図1-A)の病理組織型がある．組織型は最も重要な予後因子であり，病理診断時に組織型を決定することは重要

である．肉腫型はあらゆる治療に抵抗し，予後は3亜型の中で最も悪い．一方，上皮型は治療に反応し，3年以上生存しているMPMのほとんどは上皮型である．

肉腫型の特殊亜型である線維形成型中皮腫(desmoplastic mesothelioma) (図1-B)は良性的線維性胸膜炎(fibrous pleurisy)と組織像が類似し，鑑別がしばしば問題となる．わずかな壊死像や限局的な肉腫巣“sarcomatoid foci”が診断に役立つ．中皮腫の病理診断にはHE像と中皮腫陽性マーカーと中皮腫陰性マーカーの染色性を基に判断する．前者にはカルレチニン(calretinin)，サイトケラチン(cytokeratin)5/6，WT-1，D2-40(podoplanin)，後者にはCEA，Ber-EP4，TTF-1，MOC-31，Leu-M1(CD-15)がある．

2. 反応性中皮細胞増生(=反応性中皮過形成)と中皮腫細胞増殖の鑑別—良・悪性の鑑別—
アスベスト関連胸膜疾患の増加と胸腔鏡検査の普及につれて，きわめて早期のMPM(mesothelioma *in-situ*)と考えられる症例が増えている．反応性中皮細胞増生とmesothelioma *in-situ*の鑑別は困難であり，早期のMPMを疑わせる症例が発見されても，良・悪の判定が難しいために侵襲的な根治的治療に踏み込めないことが多い．前者の中皮細胞には異型性がみられるため，atypical mesothelial hyperplasiaとも表現される．原因は感染，膠原病，肺梗塞，薬剤，気胸，胸膜直下の肺癌，手術，外傷，非特異的炎症反応などである．前者は腔側の細胞密度が高く，深部側の間質にはみられないのに対して，後者

表1 反応性中皮細胞増生と中皮細胞増殖の鑑別

反応性中皮細胞増生(良性)	中皮腫細胞増殖(悪性)
間質浸潤がない	間質浸潤が明確である
細胞密度は胸腔側が高く、深部側の間質にはみられない	細胞密度が高く、間質で囲まれた細胞集簇がみられる
単純な単層の細胞からなる乳頭構造や疎に結合する細胞シートがみられる	乳頭形成は複雑で重層化している間質で囲まれた細胞塊がみられる
壊死は稀	壊死はときどきみられる
炎症所見はよくみられる	炎症所見は乏しい
単調な増生	圧迫性結節、不規則な増殖
免疫組織染色	免疫組織染色
EMA: 通常陰性(陽性率20%)	EMA: 通常陽性(陽性率80%)
p53: 陰性(陽性率0%)	p53: 陽性(陽性率45%)
Desmin: 通常陽性(陽性率80%)	Desmin: 通常陰性(陽性率10%)
GLUT-1: 陰性(陽性率0%)	GLUT-1: 通常陽性(陽性率89%)

(文献²⁰⁾より引用改変)

では細胞密度が高く、間質で囲まれた細胞集簇があり、免疫染色ではp53(45%)、EMA(80%)、GUT-1(90%)の陽性所見を示す。一方、反応性中皮細胞増生は通常これらは陰性である。IMIG(International Mesothelioma Interest Group)は中皮腫病理診断のガイドライン(2009年)の改定を行っている²⁰⁾。表1に両者の鑑別点を示す。FISH法でのp16遺伝子の欠失は良性の中皮細胞増生にはなく、欠失があれば悪性と判断されるが、免疫染色法でのp16遺伝子欠失の証明はFISH法の代わりに用いるべきではないとしている²⁰⁾。

血清補助診断

1. 中皮腫の血清陰性マーカー—血清CEAレベル—

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

2. 中皮腫の血清陽性マーカー

サイトケラチンは中皮腫免疫染色の陽性マ

ーカーであり、サイトケラチン中間径フィラメントの可溶性フラグメントである血清CYFRA21-1値は、MPMにおいて増加する。しかし、肺癌の40%にも増加がみられ、特異性に欠ける。サイトケラチンの前駆体あるいはその関連物質であるTPAも同様である。一方、可溶性メソテリン関連ペプチド(soluble mesothelin related protein; SMRP)はMPMの感度・特異度が高い。LuoらのSMRP関連論文のメタアナリシスでは、感度64%(95% CI: 0.61~0.68)、特異度89%(CI: 0.88~0.90)、DOC(diagnostic odds ratio)19.35(CI: 10.95~34.17)である²³⁾。Megakaryocyte potentiating factor(MPF)は、SMRPと同じ前駆体が酵素分解を受けた可溶性断片であり、両者は強く相関し($r=0.88, P<0.001$)、体外補助診断能は同等である²⁴⁾。

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