

図2 悪性胸膜中皮腫の胸腔鏡所見(T1期)

A : 最も早期の悪性胸膜中皮腫の胸腔鏡所見(IMIG T1a). 壁側胸膜に顆粒状の腫瘍が認められる.  
B : 壁側胸膜の腫瘍と臓側胸膜の播種巣が認められる(IMIG T1b).

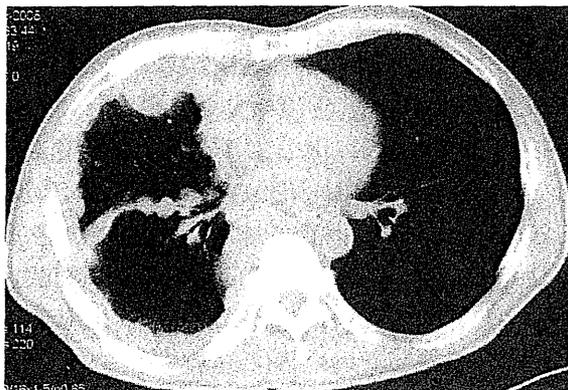


図3 悪性胸膜中皮腫のCT画像(T2期)

### 3. 中皮腫の血清臨床病態指標

多くの中皮腫細胞はインターロイキン-6 (interleukin-6 ; IL-6) を産生し<sup>26)</sup>, MPMでは血清IL-6レベルの増加が認められ, 血小板数やCRPなどの急性期炎症蛋白が増加する<sup>27)</sup>. また, 中皮腫は血清・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VEGF値が逆相関する<sup>28)</sup>. MPMに対してVEGFを標的に化学療法との併用で治療が行われることがある<sup>29)30)</sup>.

### 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のみに局限し, 臓側胸膜に腫瘍が認められない(IMIG分類T1a, 図2-A). 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韧带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.

臨床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を自覚する. T1期には胸痛はないが, T2以降に胸壁浸潤が始まると徐々に胸痛・背部痛を自覚するようになり, 病期が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につれて, 患側胸郭の呼吸性運動は消失し, 狭小化する. 肺癌に比べ, 遠隔転移の頻度が少ないため, 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し, 腹部膨満感を自覚するようになる.

### 診断的アプローチ

最も早期のMPM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<sup>20)</sup>、European Respiratory Society (ERS) と European Society of Thoracic Surgeons (ESTS) の2010年の中皮腫診療ガイドライン<sup>31)</sup>は細胞診のみで診断をする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、T因子の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<sup>31)</sup>。

## 治 療

### 1. 外科治療—胸膜肺全摘術と胸膜切除・肺剥皮術

MPMに対する外科治療の目的は、肉眼的完全切除 (macroscopic complete resection ; MCR) を得ることである。MPMは壁側胸膜に初発するため切除マージンが取れず、術後の局所再発率はきわめて高い。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必要がある。術式には、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、横隔膜切除±心膜切除を追加してMCRを達成する extended P/D までが含まれる。EPPは侵襲的な拡大術式であり、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よりも良好である<sup>32)</sup>。また、比較試験ではないが、集学的治療法の前方視的試験では、生存期間中央値 (MST)、2年・5年生存率は、同様にP/Dの方が良好である<sup>33)</sup>。

IASLCのcurative intentで外科治療が実施された1,708例の集計では、I期例ではEPP実施群のMSTが40か月に対して、P/D実施群は23か月であり、EPPの成績の方が良好である<sup>34)</sup>。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<sup>34)</sup>。現在まで侵襲的拡大術式であるEPPの有効性を証明したものはなく、EPP対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<sup>35)</sup>が唯一それに答えるものであった。MARSの結論は、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が、生物統計に問題があり<sup>36)</sup>、MPMに対する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の方が長いという後方視的な検討<sup>32)</sup>や、II期以上には両術式のMSTに差が認められないというIASLCの集計結果から<sup>34)</sup>、少なくともII期以上にP/Dを含む集学的治療を実施することの妥当性がある。

### 2. 放射線治療

MPMの根治的放射線治療の照射野は広く、肺・肝・心などの主要臓器が影響を受けるため、根治目的の放射線治療 (RT) を単独で行うべきではなく、RTは集学的治療の一環としてEPP後に実施する。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。GomezらはEPP+IMRTを行った86名のMSTが14.7か月であり、Grade 5の肺毒性が5例 (6%) にみられたが、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<sup>37)</sup>。

ERS/ESTSのガイドライン (2010年)<sup>31)</sup>は、肺を温存した状態で根治的RTを行うことは禁忌であるが、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<sup>38)</sup>。現段階では患側肺を温存した状態でRTを実施すべきではない。

MPMは胸腔穿刺路に高率に腫瘍播種が起こる。これ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。

### 3. 化学療法

MPMに対する標準的初回化学療法は、シスプラチン (CDDP) とペメトレキセド (PEM) の併用

療法である。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、奏効率41.3%、無進行期間中央値5.7か月、MSTの有意の延長(12.1か月)、肺機能・疼痛の改善が示されている。PEM上市前のキードラッグであるゲムシタピン(GEM)とPEMの併用療法は、CDDP+PEMを凌駕するものではなかったが<sup>39)</sup>、カルボプラチン(CBDCA)とPEMの併用は、無作為化比較試験ではないがCDDP+PEMとほぼ同等の成績が得られている<sup>40)</sup>。PEM上市前の化学療法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であった<sup>41)</sup>。

PEM既治療に対するGEM+ビノレルビン(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はVEGFのレベルが高く、VEGFを標的としたCDDP+GEM±ベバシズマブの無作為化比較試験が行われたが有効性は示されなかった<sup>29)</sup>。また、CBDCA+PEM+ベバシズマブの奏効率は34.2%である<sup>30)</sup>。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、現在のところ、MPMに対する分子標的治療では芳しい成績は得られていない。アマツキシマブ(抗メソテリン・キメラ型抗体, amatuximab)は第I相試験を終了し、CDDP(75 mg/m<sup>2</sup>, day 1)+PEM(500 mg/m<sup>2</sup>, day 1)+アマツキシマブ(5 mg/kg, day 1 & 8)による多施設第II相試験の結果、奏効率39%、無増悪生存期間6.1か月であったことが報告され(ASCO, 2012)、今後の展開が期待される。

## 文 献

- 1) Luo S, Liu X, Mu S, et al. Asbestos related diseases from environmental exposure to crocidolite in Dayao, China. I. Review of exposure and epidemiological data. *Occup Environ Med* 2003 ; 60 : 35.
- 2) Gemba K, Fujimoto N, Kato K, et al. National survey of malignant mesothelioma and asbestos exposure in Japan. *Cancer Sci* 2012 ; 103 : 483.
- 3) Jung S, Kim H, Koh S, et al. A decade of malignant mesothelioma surveillance in Korea. *Am J Ind Med* 2012 ; 55 : 869.
- 4) Markowitz SB, Levin SM, Miller A, et al. Asbestos, asbestosis, smoking and lung cancer : new finding from the North American insulator cohort. *Am J Respir Crit Care Med* 2013 ; 188 : 90.
- 5) Epler GR, McCloud TC, Gaensler EA. Prevalence and incidence of benign asbestos pleural effusion in a working population. *JAMA* 1982 ; 247 : 617.
- 6) Davies HE, Nicholson JE, Rahman NM, et al. Outcome of patients with nonspecific pleuritis/fibrosis on thoracoscopic pleural biopsies. *Eur J Cardiothorac Surg* 2010 ; 38 : 472.
- 7) Jiang L, Akatsuka S, Nagai H, et al. Iron overload signature in chrysotile-induced malignant mesothelioma. *J Pathol* 2012 ; 228 : 366.
- 8) 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.
- 9) 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.
- 10) 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.
- 11) Testa JR, Cheung M, Pei J, et al. Germline BAP1 mutations predispose to malignant mesothelioma. *Nat Genet* 2011 ; 43 : 1022.
- 12) 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.
- 13) Yoshikawa Y, Sato A, Tsujimura T, et al. Frequent inactivation of the BAP1 gene in epithelioid-type malignant mesothelioma. *Cancer Sci* 2012 ; 103 : 868.
- 14) Wiesner T, Obenaus AC, Murali R, et al. Germline mutations in BAP1 predispose to melanocytic tumors. *Nat Genet* 2011 ; 43 : 1018.

- 15) Sekido Y. Inactivation of Merlin in malignant mesothelioma cells and the Hippo signaling cascade dysregulation. *Pathol Int* 2011 ; 61 : 331.
- 16) Baris YI, Grandjean P. Prospective study of mesothelioma mortality in Turkish villages with exposure to fibrous zeolite. *J Natl Cancer Inst* 2006 ; 98 : 414.
- 17) Carthew P, Hill RJ, Edwards RE, et al. Intrapleural administration of fibres induces mesothelioma in rats in the same relative order of hazard as occurs in man after exposure. *Hum Exp Toxicol* 1992 ; 11 : 530.
- 18) 島津光夫, 吉田 滋. 大佐渡, 岩谷口よりエリオタイトの産出. *地質学雑誌* 1969 ; 75 : 389.
- 19) Mousavi SM, Sundquist J, Hemminki K, et al. Is risk of pleural mesothelioma an environmental risk outside Turkey? A study on immigrants to Sweden. *Lung Cancer* 2010 ; 68 : 125.
- 20) 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.
- 21) van der Bij S, Schaake E, Koffijberg H, et al. Markers for the non-invasive diagnosis of mesothelioma : a systematic review. *Br J Cancer* 2011 ; 104 : 1325.
- 22) Paganuzzi M, Onetto M, Marroni P, et al. Diagnostic value of CYFRA 21-1 tumor marker and CEA in pleural effusion due to mesothelioma. *Chest* 2001 ; 119 : 1138.
- 23) 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.
- 24) 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.
- 25) Pass HI, Levin SM, Harbut MR, et al. Fibulin-3 as a blood and effusion biomarker for pleural mesothelioma. *N Engl J Med* 2012 ; 367 : 1417.
- 26) 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.
- 27) 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.
- 28) Hirayama N, Tabata C, Tabata R, et al. Pleural effusion VEGF levels as a prognostic factor of malignant pleural mesothelioma. *Respir Med* 2011 ; 105 : 137.
- 29) Kindler HL, Karrison TG, Gandara DR, et al. Multicenter, double-blind, placebo-controlled, randomized phase II trial of Gemcitabine/Cisplatin plus Bevacizumab or placebo in Patients with malignant mesothelioma. *J Clin Oncol* 2012 ; 30 : 2509.
- 30) Ceresoli GL, Zucali PA, Mencoboni M, et al. Phase II study of pemetrexed and carboplatin plus bevacizumab as first-line therapy in malignant pleural mesothelioma. *Br J Cancer* 2013 Jul 16. doi : 10.1038/bjc.2013.368. [Epub ahead of print]
- 31) 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.
- 32) 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.
- 33) 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.
- 34) 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.
- 35) 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.
- 36) Weder W, Stahel RA, Baas P, et al. The MARS feasibility trial : conclusions not supported by data. *Lancet Oncol* 2011 ; 12 : 1093.
- 37) Gomez DR, Hong DS, Allen PK, et al. Patterns of failure, toxicity, and survival after extrapleural pneumectomy and hemithoracic intensity-modulated radiation therapy for malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Oncol* 2013 ; 8 : 238.
- 38) 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.
- 39) Jänne PA, Simon GR, Langer CJ, et al. Phase II trial of pemetrexed and gemcitabine in chemotherapy-naive malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 2008 ; 26 : 1465.
- 40) Santoro A, O'Brien ME, Stahel RA, et al. Pemetrexed plus cisplatin or pemetrexed plus carboplatin for chemo-naive patients with malignant pleural mesothelioma : results of the International Expanded Access Program. *J Thirc Oncol* 2008 ; 3 : 756.
- 41) 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.

\* \* \*

## 中皮腫の薬物療法と集学的治療

Multimodal and chemotherapeutic strategy for malignant mesothelioma

中野孝司 田端千春

**Key words** : 悪性胸膜中皮腫, 胸膜肺全摘術, 胸膜切除・肺剥皮術, 強度変調放射線治療, 抗メソテリン抗体

### はじめに

中皮腫は中皮細胞に発生する極めて予後不良の悪性腫瘍であり, 胸膜, 腹膜, 心膜, および極めてまれ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。ほとんどがすべての胸膜を腫瘍化するため, びまん性悪性胸膜中皮腫とも呼ばれる。腫瘍は壁側胸膜に初発し, 胸膜肺全摘術 (extrapleural pneumonectomy: EPP) による肉眼的完全切除 (macroscopic complete resection: MCR) が得られても, 切除マージンの確保は不可能であり, 顕微鏡的腫瘍遺残は避けられない。EPP 後の局所再発は極めて高率であり, 根治を目指すには MCR 後の放射線治療 (RT) による局所コントロールと化学療法の併用が重要である。早期例に対する化学療法+MCR+術後 RT による集学的治療が, MPM に治癒の機会を与える唯一の方法である。

MPM に対するもう一つの術式である胸膜切除・肺剥皮術 (pleurectomy/decortication: P/D) は, 拡大術式である EPP に対する縮小術に位置づけられ, MCR に関しては EPP での達成率が高い。EPP は侵襲的であるため, 術後合併症や治療関連死亡率は無視しえる範囲を超えている。

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 randomised feasibility study)<sup>1)</sup>が, それに答えるものであった。ところが, MARS study の生物統計には難があり<sup>2)</sup>また外科治療の質にも問題があった。期待に反して問題の多い MARS study であったが, その結論は, EPP は明らかに化学療法に劣るというものであった。また, 同時に注目されるようになってきた P/D の後方視的な検討による EPP に優る P/D の成績<sup>3)</sup>と相まって, MPM に対する外科治療法に関する多くの議論を引き起こすことにつながった。

我が国では術前化学療法に続く EPP+術後 RT の集学的治療の feasibility study が終了し, 現在, 術前化学療法に続く P/D の feasibility study が行われている。

本稿では, MPM に対する薬物療法と集学的治療を概説する。

### 1 悪性胸膜中皮腫に対する薬物療法

best supportive care (BSC) を対照に, シスプラチン (CDDP) + マイトマイシン (MMC) + ビンブラスチン (vinblastine) 併用療法の第 III 相試

Takashi Nakano, Chiharu Tabata: Division of Respiratory Diseases, Department of Internal Medicine, Hyogo College of Medicine 兵庫医科大学内科学 呼吸器 RCU 科

験がなされたが、生存期間中央値(MST)に差はみられなかった。これは、ペメトレキセド(PEM)を含まない化学療法であり、もとより抗中皮腫活性が弱かったことが理由の一つと考えられる。CDDP+PEM併用療法は、CDDP単剤治療よりもMSTが有意に延長し、肺機能・疼痛の改善も得られることが第III相試験で示されている<sup>4)</sup>。したがって、BSCとCDDP単剤の第III相試験はないが、これに差がないと仮定しても、CDDP+PEMはBSCよりもMSTが延長することが予想される。

### 1) 初回化学療法(一次化学療法)

CDDP±PEMの第III相試験の成績が2003年に明らかにされて以来<sup>4)</sup>、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。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との相乗作用が認められ、PEM+GEMが検討されたが、CDDP+PEMを凌駕するものではなかった<sup>5)</sup>。PEM上市前は標準治療に相当するものではなく、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。CDDP±PEMの第III相試験<sup>4)</sup>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カ月であり、CDDP単剤投与群よりMSTが有意に延長し(12.1カ月)、肺機能や疼痛の改善も得られている。

実地臨床では、CDDPに替えてカルボプラチン(CBDCA)を用いて治療を行った方がよい患者を診る機会は少なくない。無作為化比較試験ではないが、CDDP+PEM(n=745)とCBDCA+PEM(n=752)の比較では、奏効率(26.3% vs 21.7%)、1年生存率(63.1% vs 64.0%)、TTP(7カ月 vs 6.9カ月)は、ほぼ同等の成績であることが示されている<sup>6)</sup>。CBDCA+PEMの推奨用量は、CBDCAがAUC 5、PEMは500 mg/m<sup>2</sup>であり、第II相試験(n=102)では奏効率18.6%、TTP 6.5カ月、MST 12.7カ月である。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。

単剤よりもCDDPとの併用が奏効率・生存期間ともに優れ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。

PEMは複数の葉酸代謝酵素を同時に阻害する。かつて葉酸拮抗薬は中皮腫化学療法にはよく用いられ、メトトレキサート(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、胸・腹水貯留をきたす中皮腫に大量MTX療法を安全に実施することは難しく、我が国では普及しなかった。

### 2) 分子標的薬を併用した中皮腫初回化学療法

#### a. 血管新生阻害薬

MPMに血管新生阻害薬を用いた治療が試みられている。その理由は、①中皮腫細胞は血管内皮細胞増殖因子(VEGF)を高発現し、正常中皮細胞の5-10倍のVEGFを産生する、②VEGFは中皮腫細胞の自己増殖因子である、③MPMの血清・胸水中のVEGFレベルは他の悪性腫瘍よりも高く、VEGFレベルが高いほど、予後が悪い、④腫瘍組織のmicrovessel densityが高いほど予後は悪く、組織型やPSとは独立した予後不良因子である、以上のことが示されているからである。

VEGFのmonoclonal antibodyであるベバシズマブ(bevacizumab: BV)をCDDP+GEMによる初回化学療法に併用したCDDP+GEM±BVの第II相比較試験では、BV追加の有効性が示せなかった。現在の標準的化学療法であるCDDP+PEMにBV(15 mg/m<sup>2</sup>)を追加した第II相試験では、奏効率は40%であり、無増悪生存期間(progression free survival)6.9カ月、全生存期間(overall survival: OS)14.1カ月であった。CDDP±PEM第III相試験のCDDP+PEM群のTTPは5.7カ月であり<sup>4)</sup>、BVを追加投与とほとんど変わりがなかった。

今のところ、血管新生阻害薬による治療成績の向上は確認されていないが、前臨床試験では血管新生を標的にする治療の利点が多く示され、

現在、フランスで行われている CDDP+PEM±BV の無作為化第 II/III 相試験の成績が待たれる。

#### b. Epidermal growth factor receptor (EGFR)

##### チロシンキナーゼ阻害薬

EGFR の過剰発現は MPM の 70% 以上に認められ、ゲフィチニブ (gefitinib) の前臨床試験で増殖抑制がみられたことから、Cancer and Leukemia Group B (CALGB) が中皮腫に対するゲフィチニブの初回化学療法の評価を行った (CALGB30101)。しかし、芳しい成績ではなく、MST は 6.8 カ月、3-month-progression free survival は 40% であった。この試験は EGFR mutation と治療効果の関係が明らかにされる前に開始されたものであるが、MPM の EGFR 遺伝子変異は 12% に認められ、KRAS 6.5%、BRAF 4%、PI3KCA mutation 1.3% である<sup>7)</sup>。エルロチニブ (erlotinib) の評価は、Southwest Oncology Group が行っているが、64 例の途中経過で、初回化学療法に奏効例はなく、stable disease (SD) 47%、progressive disease (PD) 43% である (SWOG S0218)。また、エルロチニブ+BV の併用でも効果は認められていない。大腸がんの抗 EGFR 抗体治療では KRAS 変異例は無効であり、KRAS 変異は 'negative selection' のマーカーと考えられているが、MPM に対する現在の EGFR チロシンキナーゼ阻害薬による成績は芳しいものはない。

#### c. 抗メソテリン抗体

メソテリンの生理的な役割は明らかではないが、中皮腫以外に卵巣癌などで発現が認められている。正常では中皮細胞に特異的に発現し、非常に限られた領域の発現であるため、癌治療の標的に相応しいと考えられている。抗メソテリン・キメラ型抗体 (amatuximab) は CDDP+PEM との併用による第 II 相試験が実施され、奏効率 52.2%、SD 51% であった。また、recombinant anti-mesothelin immunotoxin である SS1P の第 I 相試験は終了している。

### 3) 二次化学療法

#### a. 二次化学療法

PEM を含まない前治療歴のある MPM の二次化学療法は PEM 単剤で行うが、我が国での

二次化学療法の対象となる MPM のほとんどは PEM 既治療例である。PEM 既治療例に対する GEM+VNR は奏効率 10%、MST は 10.9 カ月であり、GEM+オキサリプラチンはそれぞれ 6.9%、6.1 カ月である。

#### b. 低分子チロシンキナーゼ阻害薬

MPM に対する低分子チロシンキナーゼ阻害薬単剤の効果は二次化学療法で検討されているが芳しい成績ではない。ソラフェニブ (sorafenib) は VEGFR も阻害するマルチキナーゼ阻害薬であるが、MPM に活性はみられず (CALGB 30307)、スニチニブ (sunitinib) の奏効率は 10%、バタラニブは 11% であり、芳しくない。

#### c. ヒストン脱アセチル化酵素阻害薬

ヒストン脱アセチル化酵素 (HDAC) 阻害薬であるポリノスタットは、現在、皮膚 T 細胞リンパ腫に使用が認められているが、中皮腫細胞の TRAIL (TNF- $\alpha$  related apoptosis-inducing ligand) 感受性を高め、PEM 既治療例に対する第 I 相試験では 15% の奏効率が得られ、プラセボとの第 III 相比較試験は終了している。

### 4) 維持化学療法

非小細胞肺癌 (非扁平上皮癌) に対して PEM+CDDP による初回化学療法に続く PEM 単剤による継続維持療法の有効性が第 III 相試験で示されているが (PARAMOUNT trial)、MPM に対しても同様の方法で、PEM 単剤の維持療法に関して無作為化第 II 相試験が実施されている (CALGB30901)。現在、MPM に対する維持療法で科学的に有効性が証明されたものはない。MPM に対する血管新生阻害薬であるサリドマイドによるスイッチ維持療法は、積極的支持療法士サリドマイド (200 mg/日) の無作為化第 III 相比較試験で TTP に有意差が示せなかった。BV による維持療法は、非小細胞肺癌に対する GEM+CBDC 治療後の第 III 相比較試験においても有用性が示されていない。

### 5) 個別化医療

MPM の過半数は初回化学療法が奏効しないが、著効例も存在する。肺癌では遺伝子変異の有無と組織亜型で使用薬剤に方向性があり、ある程度の個別化医療が進んでいる。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) が検討されている。PEM を含む化学療法を受けた MPM の後方視的研究では、TS タンパク発現が少ないほど、TTP, OS が長い。EPP 後の予後に関して、TS と ERCC1 タンパク発現の免疫染色の検討では、TS 発現と OS には関係がみられず、ERCC1 の発現が多いほど、OS が長い傾向 ( $p=0.06$ ) がある<sup>8)</sup>。最近、2006 年以降に ERCC1 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 を認識しないとの報告がある。現在のところ TS, 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) の病理像はおとなしく、良性の線維胸に類似した組織像を呈していても、臨床像は極めて悪性である。MPM には数カ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。中皮腫予後不良因子には、①非上皮型、②男性、③進行臨床病期、④PS 不良、⑤血小板増多、⑥白血球増多、⑦VEGF 高値、が知られている。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。

## 2 悪性胸膜中皮腫に対する集学的治療

切除可能 MPM に対する集学的治療は、標準的治療である CDDP+PEM による化学療法後に MCR を目指して外科治療を行い、その後、RT による局所治療を追加する方法である。PEM 上市前は CDDP+GEM の化学療法で行われてきた。この trimodality therapy の外科治療は EPP で実施されているが侵襲的であり、我が国の feasibility study の治療関連死亡率は 9.5% である。切除可能 MPM に対する現在の集学的治療の論点は、リスクに見合う治療成績を得ることができるのかという所である。EPP と化学療法単独治療の比較を試みた MARS study<sup>1)</sup> では、前述のごとく、回答を出せていない。単ア

ームの CDDP+PEM による術前化学療法に続く EPP+術後 RT の前方視的 II 相試験では、米国の成績<sup>9)</sup> (9 施設 77 例) では手術関連死亡率 (術後 30 日以内) が 3.7% (2 例)、OS が 16.8 カ月であり、欧州 (EORTC) での成績<sup>10)</sup> (11 施設 59 例) では手術関連死亡率 (術後 90 日以内) は 6.5%、OS が 18.4 カ月である。

肺・胸膜・横隔膜・心膜を一塊として切除する拡大術式の EPP では、術後 RT による局所コントロールの期待が大きく、一方、肺が温存される縮小術式の P/D では、放射線肺障害のために禁忌とされている術後 RT を安全に行うことができる照射法の開発が望まれている。

### 1) 集学的治療における化学療法

MPM に対する集学的治療の化学療法に関して、術前 vs 術後の比較試験はないが、術前に実施されることが多い。化学療法は CDDP+PEM であり、PEM 上市前は CDDP+GEM である。Weder らの集計では<sup>11)</sup>、EPP 後に化学療法±RT を実施した場合の治療関連死亡率は、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%、OS は 9.3–35 カ月である。一方、術前化学療法に続く EPP+RT の治療関連死亡率は、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 カ月である。単純に比較すると術前化学療法での成績が良好である。現在の前方視的臨床試験は、CDDP+PEM による術前化学療法に続く EPP+RT である。

### 2) 集学的治療における外科治療—胸膜肺全摘術と胸膜切除・肺剥皮術

拡大術式の EPP は、MCR 率が高く、術後に RT がしやすいという利点がある。反面、術後合併症が多く、治療関連死は MARS study では実に 15.8% (3/19 例) である<sup>1)</sup>。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が、MCR 率は EPP に劣り、術後の 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 より良好である<sup>3)</sup>。比較試験ではないが、集学的治療の前方視的試験では、MST、2 年・5 年生存率は EPP よりも P/D が良好である<sup>12)</sup>。

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、そのほかの術式4例)のうち、I期例ではEPP実施群のMSTが40カ月に対して、P/D実施群のMSTは23カ月であり、EPPの成績が良好である<sup>13)</sup>。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期以降には術式によるMSTに差はみられない<sup>13)</sup>。

縮小手術のP/DはEPPよりも治療関連死は少なく、P/DのMSTがEPPより長いという後方視的な検討結果<sup>3)</sup>や、II期以上には両術式のMSTに差が認められないというIASLCの集計結果から<sup>13)</sup>、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、我が国で術前化学療法に続くP/Dのfeasibility studyが行われている。

いずれの術式も、壁側胸膜の剥離は内胸筋膜を進めるため、腫瘍細胞の顕微鏡的遺残は避けられず、化学療法やRTとの併用が必要となる。患側肺の温存を図るP/Dに対する術後のRTは、ERS/ESTSの2010年のガイドライン<sup>14)</sup>のように禁忌であるのか、または現在、試験的に実施

されているように、技術開発で可能となるのかは大きな課題である。

### 3) 集学的治療における術後放射線治療

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相比較試験が欧州で進行中である。強度変調放射線治療(IMRT)は複雑な形状の照射野に適している。ERS/ESTSのガイドライン<sup>14)</sup>は、肺を温存した状態での根治的RTは禁忌であるが、Memorial Sloan KetteringのRosenzweigらはP/D後の20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。しかし、M.D.Anderson Cancer Centerの成績を報じたGomezらは、IMRT後の主たる再発パターンは遠隔転移であり、また局所再発例では高線量照射を行った部位に多発性に認められたことより、現在の照射量では腫瘍のコントロールは難しいことを報じている。

### おわりに

切除可能MPMに対する集学的治療は、MARS studyの後、縮小手術のP/Dが見直されるようになり、EPP対P/Dの無作為化比較試験が必要になってきている。

### 文 献

- 1) Treasure T, 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* 12: 763-772, 2011.
- 2) Weder W, et al: The MARS feasibility trial: conclusions not supported by data. *Lancet Oncol* 12: 1093-1094, 2011.
- 3) Flores RM, 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.
- 4) Vogelzang NJ, 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.
- 5) Jänne PA, et al: Phase II trial of pemetrexed and gemcitabine in chemotherapy-naïve malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 26: 1465-1471, 2008.
- 6) Santoro A, et al: Pemetrexed plus cisplatin or pemetrexed plus carboplatin for chemo-naïve patients with malignant pleural mesothelioma: results of the International Expanded Access Program. *J Thirc Oncol* 3: 756-763, 2008.
- 7) Mezzapelle R, et al: Mutation analysis of the EGFR gene and downstream signaling pathway in histo-

- logic samples of malignant pleural mesothelioma. *Br J Cancer* 108: 1743–1749, 2013.
- 8) Kao SC, et al: Excision repair cross complementation group 1 and thymidylate synthase expression in patients with mesothelioma. *Clin Lung Cancer* 14: 164–171, 2013.
  - 9) Krug LM, et al: Multicenter phase II trial of neoadjuvant pemetrexed plus cisplatin followed by extrapleural pneumonectomy and radiation for malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 27: 3007–3013, 2009.
  - 10) Van Schil PE, et al: Trimodality therapy for malignant pleural mesothelioma: results from an EORTC phase II multicentre trial. *Eur Respir J* 36: 1362–1369, 2010.
  - 11) Weder W, et al: Multimodality strategies in malignant pleural mesothelioma. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 21: 172–176, 2009.
  - 12) Lang-Lazdunski L, et al: Pleurectomy/decortication is superior to extrapleural pneumonectomy in the multimodality management of patients with malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Oncol* 7: 737–743, 2012.
  - 13) Rusch VW, et al: Initial analysis of the international association for the study of lung cancer mesothelioma database. *J Thorac Oncol* 7: 1631–1639, 2012.
  - 14) Scherpereel A, et al: Guidelines of the European Respiratory Society and the European Society of Thoracic Surgeons for the management of malignant pleural mesothelioma. *Eur Respir J* 35: 479, 2010.



## 大気環境と発癌

中野 孝司 大搦泰一郎\*

[*Jpn J Cancer Chemother* 40(11): 1441-1445, November, 2013]

Environmental Air Pollutants and the Risk of Cancer: Takashi Nakano and Taichiro Otsuki (*Division of Respiratory Diseases, Dept. of Internal Medicine, Hyogo College of Medicine*)

## Summary

The increased combustion of fossil fuels is one of the main reasons for the hazardous changes in the atmospheric composition. The sources of air pollution in urban areas include diesel motor vehicles, residential wood burning, and certain industrial processes. The types of air pollution include gases (eg, carbon monoxide, sulfur dioxide, nitrogen oxides, ozone) and suspended particulate matter (PM) such as PM<sub>2.5</sub> and PM<sub>10</sub> in diesel exhaust particles. PM<sub>2.5</sub> refers to particles less than 2.5 micrometers in diameter. Long-term exposure to PM<sub>2.5</sub> can increase the cardiovascular disease risk and lung cancer mortality. Although the role of PM<sub>2.5</sub> in the etiology of lung cancer is not very clear, some researchers have shown evidence of increases in lung cancer mortality associated with exposure to PM<sub>2.5</sub>. Asbestos is also an important cause of cancer of the respiratory tract, particularly lung cancer and mesothelioma. The oncogenic hazards of asbestos fiber have been noted in cases of low-dose environmental exposure, as well in cases of high-dose occupational exposure. The use of asbestos has been strictly prohibited in Japan since 2006. However, large-scale natural disasters such as earthquakes, tsunamis, and typhoons can destroy many buildings and houses that were constructed before the ban on asbestos was initiated, thus resulting in the exposure of human beings to asbestos fibers. In the Cappadocian villages of Tuzkoy, Karain, and Sarihidir in Turkey, 50% of all deaths among villagers are caused by mesothelioma. This condition has been attributed to exposure to erionite, which is a type of fibrous zeolite mineral commonly found in this area of Turkey. However, pedigree studies of these villages showed that mesothelioma was prevalent in certain families but not in others, and that erionite exposure typically causes mesothelioma in those with a genetic predisposition to this disease. Recently, the germline BAP1 mutation was demonstrated in 2 different familial clusters of mesothelioma in the US. Key words: Mesothelioma, BAP1, PM<sub>2.5</sub>, Asbestos, Corresponding author: Takashi Nakano, Division of Respiratory Diseases, Department of Internal Medicine, Hyogo College of Medicine, 1-1 Mukogawa-cho, Nishinomiya, Hyogo 663-8501, Japan

**要旨** 大気環境の悪化は、主として増大した化石燃料の燃焼が原因である。大気中の汚染粒子の発生源は、都市部においては主としてディーゼル車の排気ガス、工場からの煤煙、木材の燃焼などがあげられるが、それには二酸化硫黄、窒素酸化物などの気体状のもの、大気中に浮遊する粒子状物質 (particulate matter: PM) がある。粒径が2.5 μm以下の微小粒子状物質をPM<sub>2.5</sub>と呼ぶが、長期曝露を受けると心血管疾患のみならず肺癌の死亡率が高くなる可能性がある。PM<sub>2.5</sub>吸入による肺癌発生のメカニズムは明確ではないが、死亡率が高くなることの根拠が示されている。一方、アスベスト粉塵は呼吸器癌の発生に関係することが知られ、特に肺癌と中皮腫との関係は明らかである。アスベスト繊維は職業性の高濃度曝露だけではなく、極めて低濃度の環境曝露での発癌が知られている。わが国では、アスベストは2006年に禁止されたが、地震・津波などの大規模災害時には、アスベスト建材を含む家屋が多く破壊され、損壊家屋や瓦礫からのアスベスト飛散が起こる可能性がある。トルコのカップドキアには住民の過半数が中皮腫で死亡している村が存在する (Tuzkoy, Karain, Sarihidir)。原因は、この地方を覆う火山灰由来の繊維状ゼオライトであるエリオナイトの環境曝露であるが、これらの村の調査で中皮腫が多発している家系と発生していない家系が明らかになり、中皮腫発生にかかわる遺伝的素因の存在が示唆されている。最近、中皮腫が多発する米国の2家系に、germline BAP1 mutationの存在が明らかにされている。

\* 兵庫医科大学・内科学呼吸器 RCU 科

## はじめに

呼吸器は絶えず大気環境の影響を受ける。ヒトが日常生活を送る自然界には多くの粉塵が存在する。地表に存在する最も多い鉱物は珪酸であり、一般生活においても鉱物粉塵の吸入曝露を受ける機会が多い。活火山の多いわが国では、無機粉塵である火山灰を吸入する機会があるが、火山灰の遊離珪酸含有量は少なく、肺障害を起こす可能性は低い<sup>1)</sup>。産業革命以降、化石燃料の消費が増え、元来、微量にしか自然界には存在しなかった粉塵、化学物質などが生体に新たな影響を与えるようになった。一般環境では、極めて少量しか地表に存在しない鉱物粉塵の曝露はあり得ないが、産業界での使用量が増えてからは、タンゲステンやコバルトなどの吸入による巨細胞性間質性肺炎やベリリウム肺などの病態が引き起こされるようになった。石炭の燃焼時にベリリウムが一般環境に微量であるが拡散することがある。大気環境とは少し視点が違うが、鉄とクロムの合金であるステンレスを溶接すると、発生するヒュームに六価クロムが含まれることがある。クロムに曝露された場合の呼吸器癌の発症リスクは高い<sup>2)</sup>。

大気汚染防止法ではアスベストを特定粉塵とし、その他を一般粉塵としているが、一般的に有機粉塵が引き起こす病態はアレルギーを基本にしたものであるのに対して、無機粉塵による病態は線維形成性の変化である。なかでも国際がん研究機構 (IARC) の第1群に分類されるアスベストやエリオナイトなどの自然界に存在する繊維状鉱物は、容易に浮遊粉塵になり、極めて低濃度の曝露であっても40年の長い潜伏期間を経て中皮細胞を癌化させる。

本稿は発癌との観点から大気環境について概説する。

## I. 粉塵と生体機能

吸入粉塵の多くは、鼻腔から肺胞に至る気道の生理的な防御機構によって排除される。中枢気道では気道粘液に付着し、粘液移送とともに排除され、末梢気道に達した粉塵は肺胞マクロファージに貪食される。一部は胸腔に入り、生理的な胸腔内のliquidの動向に沿って壁側胸膜に存在するリンパ管開口 (stoma) から中皮下層のリンパ管に入り、異物処理を受ける。このような防御機構が十分に機能できない繊維状の粉塵粒子や化学物質などが吸入されると、宿主の感受性因子と相まって病態が形成される。結晶性遊離珪酸を含む粉塵の長期吸入では、上肺野優位のびまん性小粒状陰影がみられる。一方、繊維状珪酸塩鉱物であるアスベスト粉塵の吸入では、両下肺野優位の線状網状陰影がみられる。このように粉塵の

成分・形状などにより生体反応は異なり、画一的な反応が起こるのではない。

粒径の大きい粉塵は中枢気道に沈着し、粒径が小さくなるほど末梢気道に沈着するようになる。ナノレベルの微小粒子になれば、多くが肺胞レベルに達し、気道・肺胞の上皮を被覆するliquidを経て細胞内・細胞間質に浸透し、一部は循環血液に移行して呼吸器以外の臓器に影響を及ぼすようになる。肺胞レベルでの吸入粒子の動きは、気道が気流で規定されるのに対して主に拡散による。吸入された粒子の気道・肺胞上皮を被覆する肺胞サーファクタントなどのliquidに対する溶解性で肺内滞留時間も異なり、生体影響も異なる。

## II. 微小粒子状物質の吸入と病態形成

大気中に比較的長く浮遊する粒径が10 $\mu\text{m}$ 以下の粒子状物質 (particulate matter: PM) をPM<sub>10</sub>、より微細な粒径が2.5 $\mu\text{m}$ 以下の微小粒子状物質をPM<sub>2.5</sub>と呼ぶ。PM<sub>2.5</sub>を吸入した場合の問題点は、①吸入されると多くが肺胞レベルに達し細胞内・細胞間質に浸透すること、②粒子表面に様々な有害物質を吸着していること、③粒子には発癌性が知られる多環芳香族炭化水素 (PAH) を含むことなどである。気管支喘息の増悪、冠動脈疾患などの心血管系疾患の増加などに加えて、肺癌リスクを高めることを示唆する報告がある。

液体・固体を問わず粒子状物質になり得るが、液体粒子の形状が球形であるのに対して固体での形状は複雑である。発生源により粒子の成分が異なるが (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>、NH<sub>4</sub>NO<sub>3</sub>、NH<sub>4</sub>Clなどの無機成分、有機成分、金属成分、土壌成分などを含有する。

土壌などの自然界から発生する粒子は、主に粒径が10 $\mu\text{m}$ 付近にあるPM<sub>10</sub>である。黄砂のピーク粒径は4 $\mu\text{m}$ であるが、PM<sub>2.5</sub>も含有する。研磨・破砕などで発生する場合も同様で、粒径は比較的大きい。粒径の非常に小さいPM<sub>2.5</sub>の起源は、工場などでの石炭・石油などの燃焼やバイオマス燃料の燃焼に伴う煤煙、ディーゼル車の排気ガス、光化学オキシダントからの生成により、SO<sub>x</sub>やNO<sub>x</sub>などと反応し生成される。

2001~2006年のわが国の大気中のPM<sub>2.5</sub>濃度は、平均値の月変動で見ると春から夏に上昇が認められる<sup>3)</sup>。その理由として考えられているのは、紫外線量が増えて光化学反応が活発になること、黄砂の飛散量が増えることである。東日本大震災以降、ドイツではいち早く脱原発の方針を決め、またわが国も脱原子力の方向に向いたが、ともに代替エネルギーに限界があり、脱原発の動きが減速している。しかしながら、太陽光・地熱利用などに加えて、バイオマス、化石燃料の利用が高まることに違い

はないと考えられる。震災前より、国内での採炭量は輸入炭の価格上昇に伴い増加の傾向にある。

### 1. 粒子吸入とアレルギー呼吸器疾患

黄砂は偏西風の影響でわが国には春に飛来量が増加する。スギ・ヒノキの花粉飛散は2~5月に多いため、アトピー症状が起こるが、同時期に増加している黄砂に含まれるPM<sub>10</sub>、PM<sub>2.5</sub>の影響が考えられる。黄砂には二酸化珪素が多く含まれ、粒子径も4~5 $\mu$ mであることが多く、わが国ではアレルギー呼吸器疾患の観点から黄砂の影響が調べられているが<sup>4)</sup>、発癌の観点での系統的な研究は実施されていない。悪影響の程度を疫学的に証明することは難しいが、実験的にディーゼル排気ガス粒子などに曝露させると、マスト細胞の脱顆粒が増強する<sup>5)</sup>。アレルギー性鼻炎を悪化させることが実験動物で示されているが、少なくとも粒子吸入ではヒトのアトピー症状の重症度を悪化させると考えられる。

### 2. 微小粒子状物質 (PM<sub>2.5</sub>) と肺癌リスク

ヒトに対するPM<sub>2.5</sub>による肺癌発生を直接、科学的に証明したものはないが、1950~2007年までの論文レビューを行ったChenらは、PM<sub>2.5</sub>の長期曝露による肺癌死亡リスクが増加することを示している<sup>6)</sup>。North CarolinaでのPM<sub>2.5</sub>濃度と肺癌の発生率・死亡率の関係は、喫煙の影響は除外できないが、ともに有意の正の相関が認められている(発生率 $p=0.01$ 、死亡率 $p=0.03$ )<sup>7)</sup>。ディーゼル排気ガスやバイオマス燃料の煤煙には、PAHなどが含まれるが、ディーゼル排気ガスに関しては、IARCは2012年に第2B群(ヒトに対する発癌性が疑われる)から、第1群(ヒトに対する発癌性が認められる)に変更し、肺癌のリスクを高めるとしている。PAHのなかのベンゾピレンはIARC第1群である。

## Ⅲ. 大気中のアスベスト粉塵と発癌

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)が多く使われてきた。珪酸塩とはマグネシウム(Mg)、アルミニウムのような陽イオンがいろいろな比率で二酸化珪素と成り立ったものであり、アスベスト、タルク、雲母などが含まれる。珪酸塩は実験レベルでは細胞傷害を起こすが、アスベストと繊維状ゼオライトであるエリオナイトを除いて、遊離珪酸とは異なり、ヒトが吸入しても肺障害の程度は概して軽い。

アスベスト曝露を受けた後、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年後の間に最も多く

認められ、20年以降は減少し、40年以上経過すると発生がみられなくなる<sup>8)</sup>。その頻度は高濃度曝露群7%、低濃度では0.2%である<sup>8)</sup>。解綿され吹付けされたアスベストは浮遊粉塵を形成しやすい。極めて低濃度のアスベスト繊維の吸入でも中皮細胞は癌化する。

中皮腫は増加傾向にあるが、まれな腫瘍であることに違いはない。ところが、トルコ中央アナトリア地方のカップパドキアには中皮腫が多発している村(Tuzkoy, Karain, Sarihidir)があり、村民の44%が中皮腫で死亡している。この地方は凝灰岩に覆われ、そのなかに含まれる繊維状ゼオライトであるエリオナイトの環境曝露がある。エリオナイトをラットの胸腔内、腹腔内に投与すると、アスベスト以上に中皮腫が発生する<sup>9)</sup>。ゼオライトは火山灰が変成したものであり、わが国でも豊富に産出される。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1群に分類されている。わが国ではエリオナイトは佐渡島の大佐渡・岩谷口に存在する<sup>10)</sup>。

カップ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、中皮腫の発生率が極めて高いが<sup>11)</sup>、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、中皮腫の発生にかかわるドライバー遺伝子の同定に目が向いてきた。スウェーデンへの移民(第一世)の調査でも、トルコからの移民の中皮腫発生率は明らかに高いことが示されている<sup>12)</sup>。エリオナイトの影響を受けない二世移民の調査で、中皮腫の発生にかかわる遺伝的素因の関与に方向性が示される可能性がある。

### 1. BAP1 遺伝子変異と中皮腫の発生

BAP1は核に局在する脱ユビキチン酵素であり、癌抑制遺伝子産物 breast cancer susceptibility gene 1 (BRCA1)と結合し、癌細胞に対するBRCAの増殖抑制作用を増強する<sup>13)</sup>。BAP1は、肺癌や乳癌細胞などにおいて変異が知られている癌抑制遺伝子であり<sup>14)</sup>、2011年にBottらは胸膜中皮腫の23%にBAP1遺伝子に変異があることを見いだしている<sup>15)</sup>。BRCA1は家族性乳癌の原因遺伝子として同定され<sup>16)</sup>、変異があると若年性乳癌や両側乳癌の頻度が高くなり、卵巣癌の併発も多くなる。Testaらは中皮腫の多発する2家系において、germline(生殖細胞系列)でBAP1遺伝子に変異があり、家系内発生のない中皮腫26例中2例にもBAP1遺伝子のsomatic mutation(体細胞突然変異)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報告している<sup>17)</sup>。邦人中皮腫においてもBAP1遺伝子のsomatic mutationが同定され、特に上皮型に変異が多くみられることが示されている<sup>18)</sup>。

中皮腫の発生に BAP1 遺伝子がどのように関与しているのか、より多くの症例での解析を進めるとともに中皮腫の原因遺伝子の確認を急ぐ必要がある。

## 2. 現在のアスベスト曝露の機会

アスベストは自然界にある珪酸塩からなる繊維性鉱物の総称であり、角閃石石綿のクロシドライト（青石綿）・アモサイト（茶石綿）、蛇紋石石綿のクリソタイル（白石綿）が大量に使われてきた。わが国では 1995 年に角閃石石綿が、2006 年にはクリソタイルを含むすべてのアスベストの使用が禁止されている。したがって、現在の曝露の機会は規制前の建築物の解体撤去作業に伴う場合がほとんどであり、大規模災害時の損壊家屋・瓦礫撤去時に発生する粉塵にアスベスト繊維が含まれている可能性が高い。

中国雲南省大姚県（Dayao）ではクロシドライト鉱脈が地表に露呈しているため、自然環境からの曝露によって、住民に中皮腫が多く発生している<sup>19)</sup>。また、ニューカレドニアでは土壤に角閃石石綿のトレモライトが含まれ、中皮腫の発生が多い。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 年の全国 31 か所のアスベスト鉱山採掘跡地の経済産業省の調査では、大気中へのアスベスト飛散の蓋然性は低いとの報告であった<sup>20)</sup>。今後は大量に使用されたアスベストの撤去・廃棄が問題である。

## 3. アスベストの発癌性

中皮腫がアスベスト繊維の吸入で発生することは明らかである。曝露後の長い潜伏期間（約 40 年間）に、中皮細胞に癌化プロセスが進行するが、atypical mesothelial hyperplasia の時期を経て、多段階のプロセスを経るかは不明である。アスベスト繊維の発癌性は、① アスベストの種類、② 繊維サイズ（長さ・径）、③ 曝露濃度・曝露期間、④ 吸入後の肺内滞留時間（肺に沈着したアスベスト繊維が肺内にとどまる時間）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。その危険性比率は 500:100:1 である。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、チオレドキシシン、還元グルタチオンなどが抗酸化的な防御機構として作用する。正常胸膜中皮細胞にはチオレドキシシン mRNA やチオレドキシシン還元酵素 mRNA の発現はないが、中皮腫では高発現している<sup>21)</sup>。また、血清チオレドキシシンのレベルは中皮腫で有意に上昇している。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ですが、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。

## IV. 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）は産業分野での多方面での応用が期待され、年間 100 万トンを超えて製造されている。アスベスト繊維と同様に CNT はスペクトル比が非常に大きく、多層構造 CNT はラットに中皮腫を発生させることが示され、人体への影響が懸念されている。飛散しやすく、実験的に経気道投与すると胸膜に到達する<sup>22)</sup>。2009 年には胸水貯留などのヒトに対するナノ粒子の影響が初めて報告された<sup>23)</sup>。ヒトに胸膜発癌を発生させるかは不明であるが、中皮細胞に単層構造 CNT を曝露させると、reactive oxygen species の産生、DNA の傷害、histone H2AX phosphorylation の促進、NF-κB の活性化など、アスベスト曝露でみられる中皮腫発生メカニズムと同じ事象が起こることが確認されている<sup>24)</sup>。飛散性があり、使用上の管理が必要である。

## 文 献

- Martin TR, Wehner AP and Butler J: Evaluation of physical health effects due to volcanic hazards: the use of experimental systems to estimate the pulmonary toxicity of volcanic ash. *Am J Public Health* 76(3 Suppl): 59-65, 1986.
- Sjögren B, Gustavsson A and Hedstrom: Mortality in two cohorts of welders exposed to high- and low-levels of hexavalent chromium. *Scan J Work Environ Health* 13(3): 247-251, 1987.
- [http://www.env.go.jp/air/info/mpmhea\\_kentou/06/mat01\\_2-1.pdf#search=%E7%92%B0%E5%A2%83%E7%9C%81+2001%E3%81%8B%E3%82%892006%E5%B9%B4+PM2.5](http://www.env.go.jp/air/info/mpmhea_kentou/06/mat01_2-1.pdf#search=%E7%92%B0%E5%A2%83%E7%9C%81+2001%E3%81%8B%E3%82%892006%E5%B9%B4+PM2.5)
- Ichinose T, Yoshida S, Sadakane K, et al: Effects of Asian sand dust, Arizona sand dust, amorphous silica and aluminum oxide on allergic inflammation in the murine lung. *Inhal Toxicol* 20(7): 685-694, 2008.
- Diaz-Sanchez D, Penichet-Garcia M and Saxon A: Diesel exhaust particles directly induce activated mast cells to degranulate and increase histamine levels and symptom severity. *J Allergy Clin Immunol* 106(6): 1140-1146, 2000.
- Chen H, Goldberg MS and Villeneuve PJ: A systematic review of the relation between long-term exposure to ambient air pollution and chronic diseases. *Rev Environ Health* 23(4): 243-297, 2008.
- Vinikoor-Imler LC, Davis JA and Luben TJ: An ecologic analysis of county-level PM<sub>2.5</sub> concentrations and lung cancer incidence and mortality. *Int J Environ Res Public Health* 8(6): 1865-1871, 2011.
- Epler GR, McLoud TC and Gaensler EA: Prevalence and incidence of benign asbestos pleural effusion in a working population. *JAMA* 247(5): 617-622, 1982.
- Carthew P, Hill RJ, Edwards RE, et al: Intrapleural administration of fibres induces mesothelioma in rats in the same relative order of hazard as occurs in man after ex-

- posure. *Hum Exp Toxicol* 11(6): 530-534, 1992.
- 10) 島津光夫, 吉田 滋, 大佐渡, 岩谷口よりエリオナイトの産出. *地質学雑誌* 75(7): 389-390, 1969.
  - 11) Baris YI and Grandjean P: Prospective study of mesothelioma mortality in Turkish villages with exposure to fibrous zeolite. *J Natl Cancer Inst* 98(6): 414-417, 2006.
  - 12) Mousavi SM, Sundquist J and Hemminki K: Is risk of pleural mesothelioma an environmental risk outside Turkey? A study on immigrants to Sweden. *Lung Cancer* 68(1): 125-126, 2010.
  - 13) Jensen DE, Proctor M, Marquis ST, et al: BAP1: a novel ubiquitin hydrolase which binds to the BRCA1 RING finger and enhances BRCA1-mediated cell growth suppression. *Oncogene* 16(9): 1097-1112, 1998.
  - 14) Ventii K, Devi N, Friedrich K, et al: BRCA1-associated protein-1 is a tumor suppressor that requires deubiquitinating activity and nuclear localization. *Cancer Res* 68(17): 6953-6962, 2008.
  - 15) 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(7): 668-672, 2011.
  - 16) Miki Y, Swensen J, Shattuck-Eidens D, et al: A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. *Science* 266(5182): 66-71, 1994.
  - 17) Testa JR, Cheung M, Pei J, et al: Germline BAP1 mutations predispose to malignant mesothelioma. *Nat Genet* 43(10): 1022-1025, 2011.
  - 18) Yoshikawa A, Sato A, Tsujimura T, et al: Frequent inactivation of the BAP1 gene in epithelioid-type malignant mesothelioma. *Cancer Sci* 103(5): 868-874, 2012.
  - 19) Luo S, Liu X, Mu S, et al: Asbestos related diseases from environmental exposure to crocidolite in Da-yao, China. I. Review of exposure and epidemiological data. *Occup Environ Med* 60(1): 35-41, 2003.
  - 20) <http://www.safety-chugoku.meti.go.jp/information/sekimen.pdf#search='%E9%80%9A%E7%94%A3%E7%9C%81%+%E3%82%A2%E3%82%B9%E3%83%99%E3%82%B9%E3%83%88%E9%89%B1%E5%B1%B1+%E8%AA%BF%E6%9F%BB'>
  - 21) Kahlos K, Soini Y, Säily M, et al: Up-regulation of thioredoxin and thioredoxin reductase in human malignant pleural mesothelioma. *Int J Cancer* 95(3): 198-204, 2001.
  - 22) Mereer RR, Hubbes AF, Scabillioni JF, et al: Distribution and persistence of pleural penetrations by multi-walled carbon nanotubes. *Part Fibre Toxicol* 7: 28, 2010.
  - 23) Song Y, Li X and Du X: Exposure to nanoparticles is related to pleural effusion, pulmonary fibrosis and granuloma. *Eur Respir J* 34(3): 559-567, 2009.
  - 24) Pacurari M, Yin XJ, Zhao J, et al: Raw single-wall carbon nanotubes induce oxidative stress and active MAPKs, AP-1, NF- $\kappa$ B, and Akt in normal and malignant human mesothelial cells. *Environ Health Perspect* 116(9): 1211-1217, 2008.
-

# メソテリン

ふくおかかずや  
福岡和也\*

## メソテリンとは

メソテリン(mesothelin)は、胸膜、腹膜および心膜腔の中皮内層の細胞膜表面に発現する糖蛋白である。さらに、膀胱癌、卵巣癌、中皮腫やその他の悪性腫瘍にも過剰発現することが報告されている。メソテリンの遺伝子は69 kDaの前駆蛋白〔MPF(mesothelin/megakaryocyte potentiating factor)family proteins〕をコードし、この糖蛋白はfurin-like proteinaseで切断後N末端側は31 kDaのMPFとして血中に放出される。C末端側40 kDaの糖蛋白はメソテリンとして細胞膜に結合する(図1)。メソテリンには3種類のvariant formが存在する。その一つは修飾されたカルボキシル基終末をもち、GPI(glycosylphosphatidylinositol)アンカーを欠如し、細胞膜から遊離することから、可溶性メソテリン関連蛋白(soluble mesothelin-related peptides, SMRP)と呼ばれる<sup>1)</sup>(図1)。

## 悪性中皮腫のバイオマーカー

悪性中皮腫は体腔内面を広く覆う胸膜、腹膜、心膜などの中皮細胞から発生する難治性腫瘍であり、その発症には石綿曝露との密接な関連性が指摘されている。悪性中皮腫の早期発見は非常に困難であり、確定診断が得られた時点では、既に進行期の症例が大多数を占める。早期診断には、画像検査や内視鏡検査の進歩とともに、血液や体腔液診断に有用なバイオマーカーの開発が必要不可欠である。悪性胸膜中皮腫の補助診断には、これまで、シフラ21-1、TPA(tissue polypeptide antigen)、ヒアルロン酸、CEA(carcinoembryonic antigen)などが用いられてきたが、最近では新規バイオマーカーの有用性が報告されている<sup>2)</sup>(表)。これらのなかで、SMRPは最も信頼性の高いバイオマーカーとして位置づけられている。2003年、Robinsonら<sup>3)</sup>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、近年、新しい定量的ELISA(enzyme-linked immunosorbent assay)キットであるMESOMARK™(Fujirebio Diagnostics Inc., USA)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%と高く、血清SMRPの優れた診断性能が欧

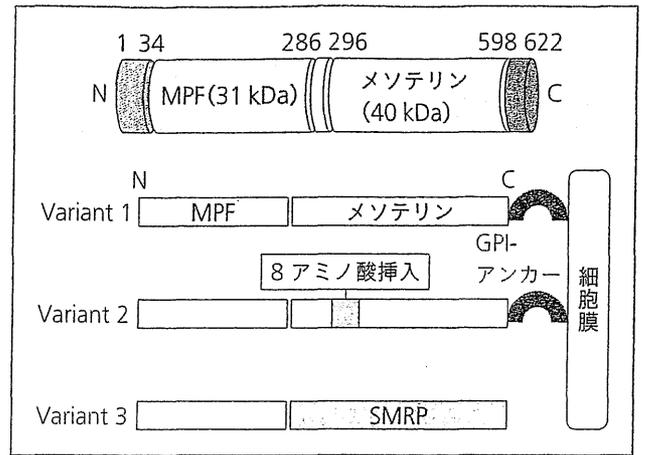


図1 メソテリンおよびSMRPの分子模式図

表 悪性胸膜中皮腫のバイオマーカー

バイオマーカー	検体
SMRP	血清, 胸水
MPF	血清
オステオポンチン	血清, 血漿
シフラ21-1	血清, 胸水
CA15.3	血清, 胸水
CA125	血清, 胸水
カルレチニン	血清, 血漿
CEA	血清, 胸水
インテ렉チン-1	胸水
マンマグロビン	胸水
TPA	血清, 胸水
VEGF	血清, 胸水
ヒアルロン酸	血清, 胸水

CA : cancer antigen, TPA : tissue polypeptide antigen, VEGF : vascular endothelial growth factor.

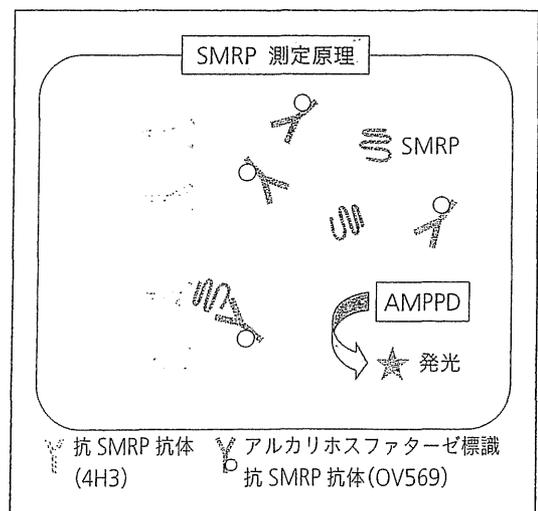


図2 ルミパルス® メソテリンの測定原理

AMPPD : 3-(2'-spiroadamantane)-4-methoxy-4-(3''-phosphoryloxy)phenyl-1,2-dioxetane disodium salt.

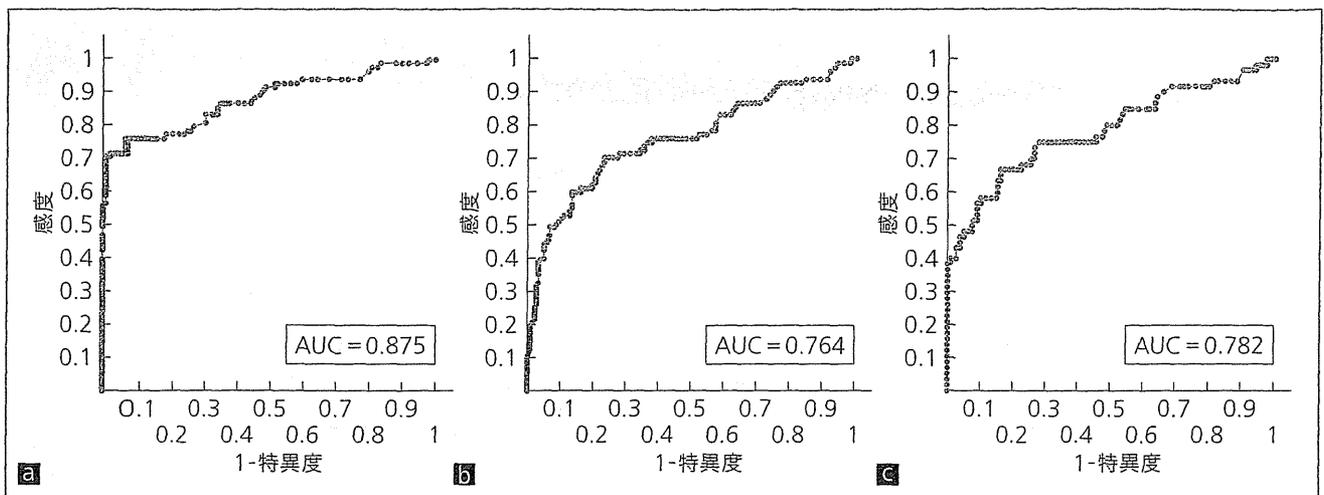


図3 ROC曲線による血清SMRPの悪性中皮腫診断性能  
 a: 対照…健常者, b: 対照…肺癌症例, c: 対照…石綿関連良性疾患症例。

米や豪州を中心として報告されている<sup>4)</sup>。

### 悪性中皮腫血清診断における「ルミパルス<sup>®</sup>メソテリン」の診断性能

一方、わが国では、MESOMARK<sup>™</sup>と同一の抗体を用いた化学発光酵素免疫測定法(chemiluminescent enzyme immunoassay, CLEIA)による血清SMRP濃度測定キット(ルミパルス<sup>®</sup>メソテリン)が富士レビオ株式会社によって開発され、2010年10月、体外診断用医薬品として認可された<sup>5)</sup>。本キットの測定原理は、SMRPに特異的なエピトープを認識する2種類のモノクローナル抗体(4H3, OV 569)を用いた2ステップサンドウィッチ法によるCLEIAである(図2)。本試薬は、全自動化学発光酵素免疫測定システム用試薬であり、約30分間で測定が完了し、測定範囲も0.1~100 nmol/lと広範囲に及ぶことが特徴である。MESOMARK<sup>™</sup>との相関性は、ほぼ1:1であり、同等の測定結果が報告されている<sup>5)</sup>。本キットを用いた、悪性中皮腫血清診断におけるSMRPの診断性能を検証する多施設共同試験が実施された<sup>4)</sup>。血清SMRPの参考基準値を1.5 nmol/lと設定した場合、各疾患における陽性率はそれぞれ、悪性中皮腫66%、肺癌21%、石綿関連良性疾患15%であった。悪性中皮腫患者の血中SMRP濃度(中央値:2.38 nmol/l)は、比較対照群および健常者のそれよりも有意に高値であった。ROC(receiver operating characteristic)曲線による悪性中皮腫と比較対照群および健常者との鑑別は、AUC(area under the curve)0.76~0.87とおおむね良好な鑑別診断能を示した(図3)。

### おわりに

悪性中皮腫の診断には、生検病理組織診や体腔液細胞診などを中心とした総合的なアプローチが必要とされるが、高齢者や全身状態不良例では、侵襲的検査が困難で診断に苦慮する場合も少なくない。このような症例では、悪性中皮腫に対して特異性の高いバイオマーカーによる血液診断が重要な役割を担う。わが国においては、今後約30年間、悪性中皮腫の発生率および死亡数の増加が予想されており、SMRPの悪性中皮腫血清補助診断試薬としての有用性が期待される。

### 文献

- 1) Hassan R, Bera T, Pasten I : Mesothelin : a new target for immunotherapy. Clin Cancer Res 10 : 3937-3942, 2004
- 2) Cristaudo A, Bonotti A, Simonini S, et al : Soluble markers for diagnosis of malignant pleural mesothelioma. Biomarkers Med 5 : 261-273, 2011
- 3) Robinson BW, Creaney J, Lake R, et al : Mesothelin-family proteins and diagnosis of mesothelioma. Lancet 362 : 1612-1616, 2003
- 4) 福岡和也, 関戸好孝, 樋田豊明, 他 : 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
- 5) 中町衛, 桑原明子, 村上弘, 他 : ルミパルスメソテリンの基礎性能評価. 医学と薬学 65 : 261-267, 2011

(\* 兵庫医科大学がんセンター  
 ☎663-8501 兵庫県西宮市武庫川町1-1)

## 10 局所麻酔下胸腔鏡の合併症と対策

兵庫医科大学がんセンター 福岡和也

### 1. はじめに

胸水貯留をきたす疾患は呼吸器疾患のみならず、全身性疾患など多岐にわたる。原因疾患を診断する目的で、胸水穿刺による胸水検査や胸膜生検などが施行される。胸膜生検に関しては、以前の盲目的な経皮的針生検法では診断率に限界があったが、近年の胸腔鏡を用いた直視下生検の普及に伴い、診断率は飛躍的に向上するようになった。胸腔鏡は、外科医が行う全身麻酔下胸腔鏡と、主に呼吸器内科医が行う局所麻酔下胸腔鏡（以下、局麻下胸腔鏡と略す）とに分けられる。前者は全身麻酔下での片肺換気状態で施行されるため、麻酔機器などの設備が必要であるとともに、患者には全身麻酔のリスクが加わる。一方、局麻下胸腔鏡は、簡便かつ安全で、低侵襲な検査法として位置づけられている。その手技は、胸腔内へのポート（フレキシブルトロッカー）挿入、胸水排液、胸腔内観察、壁側胸膜生検、胸腔ドレーン留置を一連の操作として施行する。この中で、胸腔内観察、壁側胸膜生検以外の手順は胸水貯留例に対する胸腔内ドレーン留置術と基本的に同じである<sup>1</sup>。本学会の2010年アンケート調査では、局麻下胸腔鏡は全国184施設で施行され、1年間の施行件数は1,563件であった<sup>2</sup>。また、大半の症例でセミフレキシブル胸腔鏡が用いられていた<sup>2</sup>。

検査前・中・後の安全対策や感染対策などに関しては、気管支鏡と共通する部分も多いので、本項においては、局麻下胸腔鏡の適応、合併症とその対策を中心に述べる。

### 2. 適応と非適応

局麻下胸腔鏡の主な目的は、胸水貯留症例に対して胸腔内観察と胸膜生検を行い、診断を確定することである。対象疾患は、癌性胸膜炎、悪性胸膜中皮腫、結核性胸膜炎などが中心となる。これらの疾患は、生検による病理診断が重要な役割を果たすこと、早期診断とそれに続く早期治療が治療成績と患者の quality of life (QOL) の向上とにつながることから、局麻下胸腔鏡の最も有用性の高い疾患と考えられる。さらに、治療を目的とした適応には、胸膜癒着術（タルク散布）、難治性気胸の治療、急性膿胸における癒着解除とドレナージなどがあげられる<sup>3</sup>。

一方、非適応（禁忌）に関しては、胸腔局所の状態と心肺機能を含めた全身的要因によって判断される。具体的には、胸腔内ポート挿入不能の胸膜肥厚や高度で広範囲に及ぶ胸膜癒着、高度の呼吸機能障害、重篤な低酸素血症、虚血性心疾患や難治性不整脈、不安定な血行・循環動態、難治性咳嗽、肺高血圧症、仰臥位もしくは側臥位の体勢保持不能、出血性素因、止血・凝固能異常、薬剤過敏症、原疾患進行によって予後不良が予測される状態、などがあげられる<sup>4,5</sup>。

しかしながら、重篤な呼吸不全状態であっても、その原因が大量胸水貯留や緊張性気胸に起因し、虚脱肺が再膨張することによってガス交換の改善効果が予想される場合に限っては、局麻下胸腔鏡の適応がある。また、無症候性の少量胸水貯留例もしくは多房性胸水貯留例では、リスクと得られる利益とを比較し、全身麻酔下胸腔鏡の適応を考慮する。

検査の実施に関しては、胸部 X 線写真、胸部 CT、体外超音波診断装置などによる胸水貯留および胸膜肥厚の把握、動脈血ガス分析、心電図などによる心肺機能の評価に加えて、全身状態を考慮して、実施可能であるか否かを総合的に判断する。

検査の施行時期に関しては、これまで、胸水穿刺による胸水検査によっても確定診断が得られなかった症例を対象とする傾向にあった。しかしながら、微生物検査や細胞診検査の結果が判明するまでには数日間を費やすこと、細胞診陽性率は 60～70%程度にとどまること、悪性胸膜中皮腫では病状の進行によって胸膜肥厚増悪とともに胸水減少をきたす症例も存在することなどから、臨床的に悪性腫瘍や結核に起因する胸水が疑われる場合には、胸水貯留の診断が得られた早期の段階から、局麻下胸腔鏡の適応を考慮すべきであると考えられる。

### 3. 合併症とその対策

手技の安全性は、基本的に術者である呼吸器内科医の技術・技能と注意深い患者の観察に依存する。これまでの局麻下胸腔鏡の合併症に関する国内外の報告を表 1 に記載する<sup>16-17</sup>。本学会の 2010 年アンケート調査では、総施行件数 1,563 件中 24 件 (1.54%) の合併症が報告された<sup>2</sup>。合併症の内訳は、出血 13 件、気胸 5 件、呼吸器感染症 3 件、呼吸不全 2 件、穿孔 1 件であった<sup>2</sup>。以下に、主な合併症をあげ、その対策についても言及する。

#### (1) 出血

輸血や外科的処置を必要とするような大量出血の頻度は極めて低い。胸膜からの出血が問題となるのは、主に非隆起型の胸膜病変の場合である。肥厚のない胸膜では、肋間動静脈が壁側胸膜から透見可能であるため、これらの血管を避けて生検する。胸膜が肥厚している症例では、血管損傷が少ないとされるが、鉗子で肋骨の位置を確認して、血管の存在が予想される部位からの生検は避ける。肋間動静脈は胸膜下の胸内筋膜 (endothoracic fascia) よりも深層を走行するため、生検の深度はこの層を超えないように留意する<sup>18</sup>。胸膜癒着のある症例では、癒着組織内に血管増生があり剥離時に出血の危険性があるので、原則的に剥離や生検操作を行わない。通常、生検後の出血は、軽微で自然に止血するが、止血しない場合や肋間動静脈を損傷した場合は、出血部位を圧迫するか、もしくは高周波電気メスなどを用いて焼灼し止血する。本学会の 2010 年アンケート調査では、生検に際して高周波電気メスを用いている施設は 18 施設 (9.8%) のみで、同生検件数も 63 件 (4.0%) に過ぎなかった<sup>2</sup>。この中で、高周波電気メス非使用生検では、13 件 (1.05%) の出血が合併症として報告されているが、高周波電気メス使用生検では合併症の報告はなく、高周波電気メスを使用した生検の安全性が示唆された<sup>2</sup>。

しかしながら、動脈性出血に対する止血操作は容易ではないため、動脈性出血や血管系を損傷する危険性の高い処置は行うべきではない。万一の動脈性出血などの危険性を想定して呼吸器外科医とも密接に連携をとり、緊急時の協力体制を確立しておくことが重要である。

#### (2) 疼痛

有効な局所麻酔と十分な鎮静とによって、患者が不快感を自覚することはほとんどないとされる。癌性胸膜炎や悪性胸膜中皮腫などの肥厚した胸膜病変では生検時に疼痛を感じることは少ないが、正常組織に近い胸膜では生検時に疼痛を伴うことが多い。