

生検時の疼痛緩和に、2% リドカインの生検部位への散布や胸膜直下への注入が行われる場合がある。

(3) 低酸素血症

術中の低酸素血症の原因としては、麻酔による呼吸中枢抑制、健側肺を下にした側臥位の体勢保持、患側肺の虚脱などが考えられる。胸水貯留によって患側肺がある程度虚脱している症例が多いため、胸腔が大気圧に開放されても動脈血酸素分圧の低下は軽度である。通常、経鼻的に酸素2~3 l/分を投与して、パルスオキシメーターで酸素飽和度をモニタリングする。

(4) 不整脈

軽度の洞性頻脈を除いて、術中の不整脈出現は稀である。

(5) 血圧低下

大量胸水排液に関連した体液減少によって、術中に血圧低下をきたす危険性が懸念される。硫酸アトロピン注(0.25~0.8 mg)が、血管迷走神経反射を介した血圧低下を抑制することで推奨される報告もあるが、本剤がルーチンの前投薬として必要か否かは明確ではない。検査中は、心電図、血圧、酸素飽和度を持続的に測定することで心肺機能をモニタリングする。不整脈、軽度の血圧低下、低酸素血症などの合併症は、酸素投与や補液によって回避される。

(6) 気胸

局麻下胸腔鏡では、臓側胸膜からは生検しないこと、高度の胸膜癒着がある症例は適応外とすることから、気胸発症のリスクは少ない。しかしながら、胸水貯留量が少ない症例や胸膜癒着例では、胸腔穿刺時に肺実質を損傷する危険性があるので、検査前に穿刺する体位で体外超音波診断装置を用いて、穿刺部位の胸壁の厚さや胸膜癒着の有無、胸水の局在部位、胸水内フィブリン析出や器質化の程度、大血管、心臓、横隔膜などの周辺臓器との位置関係とその呼吸性変動を確認しておくことが望ましい。

(7) 再膨張性肺水腫

大量胸水貯留によって肺が高度に虚脱している症例では、胸水排液後に再膨張性肺水腫を発症する危険性もあるので、検査前日までにある程度の胸水を排液しておくことが望ましい。また、検査時に大量の胸水を排液した症例では、ドレナージチューブのクランプを少しずつ開放し、段階的に肺を再膨張させることで再膨張性肺水腫の予防に努める。肺水腫は検査後30分から数時間以内に発症することが多いため、この時間帯は慎重に経過を観察する必要がある。再膨張性肺水腫を発症した場合は、副腎皮質ステロイド、利尿薬、好中球エラスターゼ阻害薬投与にて治療を行う。

(8) 皮下気腫

トロッカー挿入部位は胸腔鏡操作などによって組織が挫滅し、検査後に皮下気腫をきたす場合がある。皮下気腫は通常、軽微でドレナージからの吸引が適切に行われれば自然に軽快するが、検査後のドレナージチューブはやや太めのサイズを選択し、挿入部の結紮は十分に行うことで皮下気腫の予防に努める。

(9) 術後発熱

37.5~38.5℃の発熱が術後数日間持続することがある。これは、必ずしも感染を意味するものではなく、一過性の炎症性組織反応に由来する可能性が高いとされる。

(10) 創部感染

術中の正確な清潔操作、胸腔ドレナージチューブ挿入部位の定期的な観察と消毒、

ガーゼ交換などで創部を清潔に保つことによって、創部感染が問題となる場合は少ない。検査時、既に胸腔ドレナージチューブが挿入されている場合は、感染予防のために同じ挿入孔を使用せず、改めて別の部位から穿刺およびポート挿入を行う。一般的に、検査後の抗菌薬投与の必要性はないとされる。

(11) 膿胸

稀な合併症ではあるが、長期間のドレナージチューブ留置後や気管支胸腔瘻に続発して発症する可能性がある。欧米からは、652例中12例(2%)の発症が報告されている⁴。

(12) 腫瘍胸壁播種

晩期の合併症として腫瘍細胞、特に中皮腫細胞の胸腔鏡挿入部への播種が問題となる場合がある。これを回避するために、胸腔鏡挿入部への予防的放射線照射が推奨されてきたが、その有効性に関しては未だ論議の余地を残すところである¹⁹。

4. 死亡率

1980年代に報告された局麻下胸腔鏡の死亡率は0.01~0.09%と極めて低いが⁴、気管支鏡下生検の死亡率(0.22~0.66%)とほぼ同程度の0.24%との報告もある²⁰。局麻下胸腔鏡の対象疾患やその実施目的によっても死亡率は異なることが推察される。本学会の2010年アンケート調査では、局麻下胸腔鏡に関連した死亡例の報告はみられなかった²。

5. おわりに

近年、局麻下胸腔鏡は、セミフレキシブル胸腔鏡の開発に伴い、わが国においても急速に普及しつつある。その手技は、基本的に胸腔ドレナージチューブ挿入の手技と同じであり、適応を限定して手技に習熟すれば呼吸器内科医でも施行可能である。また、局所麻酔下で施行することの限界を熟知することで重篤な合併症を引き起こすことなく安全に検査を実施できる。さらに、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、より一層の安全性の担保につながるものと考えられる。

表 1. 局所麻酔下胸腔鏡の合併症に関する報告

| 著者 (報告年) | 症例数 | 合併症 |
|--|-----------------|--|
| Menzies R, et al. ⁶ (1991) | 102 | 蘇生術を要する心室性頻拍, 皮下気腫, 持続する空気漏: 1.9%, 一過性空気漏, 発熱, 出血: 5.5% |
| Boutin C, et al. ⁷ (1993) | 188 | 皮下気腫: 1 例, 感染: 4 例, 出血: 3 例, 発熱: 26 例 |
| 木村ら ⁸ (1994) | 90 | 一過性低血圧: 2 例, 動脈性出血: 1 例 |
| Colt HG ⁹ (1995) | 50 | ドレナージを要する胸水再貯留: 1 例, タルク散布後発熱: 7 例, 発熱: 1 例, 感染: 1 例, 気胸: 1 例 |
| McLean AN, et al. ¹⁰ (1998) | 24 | なし |
| 石井ら ¹¹ (2000) | 142 | 再膨張性肺水腫: 1 例 |
| 杉山ら ¹² (2001) | 100 | 一過性低血圧: 1 例, 一過性頻脈: 1 例 |
| Ernst A, et al. ¹³ (2002) | 34 | なし |
| 鏑木ら ¹ (2006) | 151 | 臓側胸膜損傷: 2 例, 皮下気腫: 4 例, 感染: 2 例 |
| Rodriguez-Panadero F, et al. ¹⁴ (2006) | 819 (Review) | 皮下気腫: 39 例, 一過性心血管合併症: 10 例, 膿胸: 2 例, 発熱: 1 例, 出血: 1 例, 空気塞栓: 1 例 |
| Lee P, et al. ¹⁵ (2007) | 51 | 発熱: 8 例, 疼痛: 5 例 |
| Munavvar M, et al. ¹⁶ (2007) | 56 | なし |
| Casal RF, et al. ¹⁷ (2009) | (Review) | 皮下気腫: 0.6~4.9%, 空気漏: 0.5~8.1%, 空気塞栓: 0.2%, 膿胸: 0.5~2.7%, 出血: 0.3~0.4%, ショック: 0.2%, 不整脈: 2.0%, 腫瘍播種: 0.5~4.0% |

<参考文献>

- 鏑木孝之, 内海啓子, 橋本幾太, ほか. 局所麻酔下胸腔鏡施行時の安全性の検討. 気管支学. 2006;28:582-584.
- Asano F, Aoe M, Ohsaki Y, et al. Deaths and complications associated with respiratory endoscopy: a survey by the Japan Society for Respiratory Endoscopy in 2010. *Respirology*. 2012;17:478-485.
- 石井芳樹. 局所麻酔下胸腔鏡の適応とその限界. 気管支学. 2004;26:322-325.
- Loddenkemper R, Mathur PN, Noppen M, et al. *Medical Thoracoscopy/Pleuroscopy: Manual and Atlas*. New York: Thieme; 2011:58-64.
- Michaud G, Berkowitz DM, Ernst A. Pleuroscopy for diagnosis and therapy for pleural effusions. *Chest*. 2010;138:1242-1246.
- Menzies R, Charbonneau M. Thoracoscopy for the diagnosis of pleural disease. *Ann Intern Med*. 1991;114:271-276.
- Boutin C, Ray F. Thoracoscopy in pleural malignant mesothelioma: a prospective study of 188 consecutive patients. Part 1: Diagnosis. *Cancer*. 1993;72:

389-393.

8. 木村 丹, 小宮武文, 小橋吉博, ほか. 内科領域における胸腔鏡の臨床応用—胸膜生検および自然気胸治療—. 川崎医会誌. 1994;20:111-117.
9. Colt HG. Thoracoscopy. A prospective study of safety and outcome. *Chest*. 1995;108:324-329.
10. McLean AN, Bicknell SR, McAlpine LG, et al. Investigation of pleural effusion: an evaluation of the new Olympus LTF semiflexible thoracofiberscope and comparison with Abram's needle biopsy. *Chest*. 1998;114:150-153.
11. 石井芳樹, 北村 論. 局所麻酔下胸腔鏡検査の有用性. 結核. 2000;75:51-56.
12. 杉山昌裕, 堀口高彦, 石橋明倫, ほか. 局所麻酔下胸腔鏡検査の有用性と安全性についての検討. 日呼吸会誌. 2001;39:899-902.
13. Ernst A, Hersh CP, Herth F, et al. A novel instrument for the evaluation of the pleural space: an experience in 34 patients. *Chest*. 2002;122:1530-1534.
14. Rodriguez-Panadero F, Janssen JP, Astoul P. Thoracoscopy: general overview and place in the diagnosis and management of pleural effusion. *Eur Respir J*. 2006;28:409-422.
15. Lee P, Hsu A, Lo C, et al. Prospective evaluation of flex-rigid pleuroscopy for indeterminate pleural effusion: accuracy, safety and outcome. *Respirology*. 2007;12:881-886.
16. Munavvar M, Khan MA, Edwards J, et al. The autoclavable semirigid thoracoscope: the way forward in pleural disease? *Eur Respir J*. 2007;29:571-574.
17. Casal RF, Eapen GA, Morice RC, et al. Medical thoracoscopy. *Curr Opin Pulm Med*. 2009;15:313-320.
18. 笹田真滋. 局所麻酔下胸腔鏡. 気管支学. 2008;30:293-299.
19. Davies HE, Musk AW, Lee YC. Prophylactic radiotherapy for pleural puncture sites in mesothelioma: the controversy continues. *Curr Opin Pulm Med*. 2008;14:326-330.
20. Boutin C, Viallat JR, Cargnino P. Thoracoscopy. In: Chretien J, ed. *The pleura in health and disease*. New York: Marcel Dekker; 1985:587-621.

抗悪性腫瘍薬の多くは静脈内投与される注射薬であり、経口薬は服薬コンプライアンスや bioavailability の問題から確実かつ安定した血中濃度が得られないといった欠点などのために一部のホルモン薬などに限定されていた。一方で、経口薬は投与が簡便で患者にとって苦痛の少ないという利点以外に、薬物動態学的に薬物血中濃度の長時間持続という特徴から、5-fluorouracil のような時間依存性に抗腫瘍効果を発揮する薬剤にとっては効果の点からも優れた剤形である。最近急速に開発が進められている分子標的薬(分子化合物)の多くは経口薬であるがこれは他項に譲り、経口薬の薬理学的特徴と経口 5-fluorouracil 製剤について解説する。

化学療法における経口投与の特徴

悪性腫瘍に対する化学療法において、ホルモン療法薬や小分子分子標的薬を除くと、多くの薬物は静脈内注射により投与される(表Ⅳ-1-1)。薬物を経口投与した場合には、消化管から吸収され全身循環血液の中に入って効果を発揮するまでに多くの障壁が存在し、とくに抗体薬の場合には消化管での吸収がほとんどゼロであるために経口投与では効果が期待できない(図Ⅳ-1-1)。また、化学療法において中心的役割を果たす殺細胞性薬 cytotoxic agent も静注薬が中心であり、経口薬の存在意義は極めて低いといわざるを得ない。その最大の理由は、経口投与された薬物が循環血液中にまで到達する割合、つまり bioavailability が低くかつ不安定であることであるが、それ以外にも服薬コンプライアンスの問題があげられる(表Ⅳ-1-2)。そもそも薬物は患者に投与されなければ薬理学的効果は発揮されないが、静脈内投与においては医療従事者による確実な投与が行えるのに対し、経口投与の場合には処方された薬物を実際に服用するか否かは基本的には患者の自発的な意思にゆだねられる。したがって、経口薬による化学療法を行う際には、薬物の効果や起こりうる毒性とその対処法を十分に患者に説明した上で、問診などによって薬物を指示どおりに服用しているかどうかを確認することが肝要である。

経口薬は服薬コンプライアンスと bioavailability の問題以外にも、静脈内投与と比較して血液内薬物濃度の上昇が緩徐である、という欠点がある(表Ⅳ-1-2、図Ⅳ-1-2)。このために薬物が効果を発揮する有効血中濃度への到達が遅れたり、場合により有効血中濃度

に到達せずに、十分な効果が得られない可能性がある。しかしながら緩徐な血液内濃度上昇は、静脈内投与と比較して毒性が軽減しうる、という利点をももたらす。さらに、経口薬を連日投与することによって血液内薬物濃度を長期間にわたって維持できる、という利点もあり、とくに時間依存性に抗腫瘍効果を発揮する fluorouracil (5-FU) などの薬物では静注薬を凌ぐ効果も期待しうる。また、経口投与は最も簡便かつ苦痛が少ない薬物投与方法であり、患者にとって最も望ましい投与方法であることはいままでもない上に、薬物投与の手間や労力軽減や病床の効率的利用など医療側のメリットも大きい。

本項では、経口薬の薬物動態学的特徴とともに、殺細胞性薬のうちこのような経口薬の特徴を生かして開発されてきたフッ化ピリミジン系薬を中心に概説する。

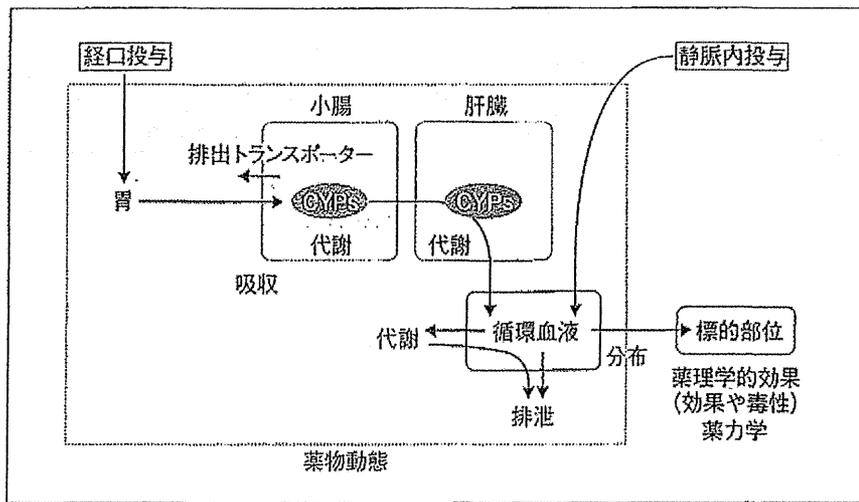
経口薬の薬物動態学的特徴

薬物の効果は、投与された薬物がどの程度標的部位に到達して薬物濃度が得られるか〔薬物動態(PK)〕とその薬物濃度でどのような効果や毒性が発現するか〔薬力学(PD)〕、により規定される(図Ⅳ-1-1)。薬物動態は、投与された薬物の吸収 absorption・分布 distribution・代謝 metabolism・排泄 excretion から構成されるが、静脈内投与の場合には投与した薬物の全量が循環血液中に到達するため、その bioavailability は原理的に 100% となる。一方、経口薬の場合には、投与された薬物は次に述べる不完全な吸収や初回通過効果 first-pass effect などの結果、bioavailability は 100% 未満となり、かつ食事や併用薬等の影響を受けて変動する。すなわち経口投与は薬物動態学的

表IV-1-1 主な全身抗がん化学療法薬およびホルモン療法薬の投与経路

| | 注射 | 経口 |
|----------------------------|----|----|
| アルキル化薬 | | |
| cyclophosphamide | ○ | ○ |
| ifosfamide | ○ | |
| temozolomide | | ○ |
| 白金製剤 | | |
| cisplatin | ○ | |
| carboplatin | ○ | |
| nedaplatin | ○ | |
| oxaliplatin | ○ | |
| 代謝拮抗薬 | | |
| 葉酸代謝拮抗薬 | | |
| methotrexate | ○ | ○ |
| pemetrexed | ○ | |
| ピリミジン拮抗薬 | | |
| 5-FU | ○ | ○ |
| tegafur | ○ | ○ |
| tegafur・gimeracil・oteracil | | ○ |
| tegafur・uracil | | ○ |
| capecitabine | | ○ |
| doxifluridine | | ○ |
| プリン拮抗薬 | | |
| cytarabine | ○ | ○ |
| encitabine | ○ | |
| gemcitabine | ○ | |
| fludarabine | ○ | ○ |
| 6-mercaptopurine | | ○ |
| その他 | | |
| hydroxycarbamide | | ○ |
| L-asparaginase | ○ | |
| トポイソメラーゼ阻害薬 | | |
| I型トポイソメラーゼ阻害薬 | | |
| irinotecan | ○ | |
| nogitecan | ○ | |
| II型トポイソメラーゼ阻害薬 | | |
| etoposide | ○ | ○ |
| 微小管阻害薬 | | |
| ビンカルカロイド系 | | |
| vincristine | ○ | |
| vinblastine | ○ | |
| vindesine | ○ | |
| vinorelbine | ○ | |
| タキサン系 | | |
| paclitaxel | ○ | |
| docetaxel | ○ | |

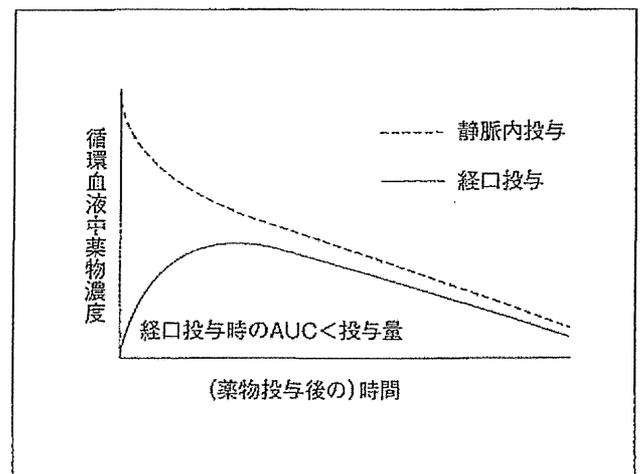
| | 注射 | 経口 |
|---------------------|-------|----|
| 抗がん抗生物質 | | |
| アンスラサイクリン系 | | |
| doxorubicin | ○ | |
| daunorubicin | ○ | |
| epirubicin | ○ | |
| idarubicin | ○ | |
| その他 | | |
| mitomycin C | ○ | |
| bleomycin | | |
| ホルモン療法薬 | | |
| エストロゲン受容体拮抗薬 | | |
| tamoxifen | | ○ |
| アロマターゼ阻害薬 | | |
| anastrozole | | ○ |
| letrozole | | ○ |
| exemestane | | ○ |
| LH-RH アゴニスト | | |
| goserelin | ○(皮下) | |
| leuprorelin | ○(皮下) | |
| 抗アンドロゲン薬 | | |
| bicalutamide | | ○ |
| flutamide | | ○ |
| 分子標的薬 | | |
| 抗体医薬 | | |
| rituximab | ○ | |
| trastuzumab | ○ | |
| bevacizumab | ○ | |
| cetuximab | ○ | |
| panitumumab | ○ | |
| denosumab | ○ | |
| mogamulizumab | ○ | |
| 小分子化合物 | | |
| gefitinib | | ○ |
| erlotinib | | ○ |
| crizotinib | | ○ |
| imatinib | | ○ |
| bortezomib | ○ | |
| sorafenib | | ○ |
| sunitinib | | ○ |
| dasatinib | | ○ |
| nilotinib | | ○ |
| lapatinib | | ○ |
| axitinib | | ○ |
| pazopanib | | ○ |
| everolimus | | ○ |
| temsirolimus | | ○ |
| azacitidine | ○ | |
| vorinostat | | ○ |



図IV-1-1 経口投与時と静脈内投与時の薬物動態の相違

表IV-1-2 抗がん薬の投与方法：
静脈内投与と経口投与の比較

| | 静脈内投与 | 経口投与 |
|----|--|--|
| 長所 | <ul style="list-style-type: none"> 最も確実かつ迅速な効果発現が期待できる | <ul style="list-style-type: none"> 最も簡便な投与方法 単純かつ便利 痛みを伴わない 費用が安い 感染のリスクなし 血中濃度の長期維持が可能 |
| 短所 | <ul style="list-style-type: none"> 患者のQOL低下 疼痛 感染リスク(とくに中心静脈投与) 強い毒性発現 | <ul style="list-style-type: none"> 服薬コンプライアンス維持やその把握が時に困難 Bioavailabilityが低い 胃腸管内の過酷な環境を通過 消化管からの不完全な吸収 初回通過効果による不活化 血中濃度の立ち上がりが遅い(濃度依存性の毒性が軽減される, という点では長所でもある) |



図IV-1-2 循環血液中薬物濃度の推移：単回投与時の静脈内投与と経口投与の相違

に静脈内投与に比べて不利であり、優れた抗腫瘍効果を有する薬物であっても bioavailability が低く、または不安定な薬物は経口薬としては不適となる(図IV-1-1)¹⁾。

● 吸収

経口投与された薬物は、胃での強酸や十二指腸での強塩基にさらされた後に小腸で吸収されるために、経口薬はこのような厳しい条件下に安定であることがまず求められる。また小腸での吸収は薬物のサイズや疎水性等に規定され、さらに小腸壁に存在するP-糖蛋白質 P-glycoprotein とよばれる薬物排出トランスポーターによる薬物の細胞への汲み出しにより薬物の腸管からの吸収が低下しうる。

● 初回通過効果

腸管から吸収された薬物は、腸管壁あるいは門脈系を経て肝臓を通過する際に代謝を受けて不活化され、その一部のみが循環血液の中に入る。この現象を初回通過効果とよび、薬物を経口投与した際の bioavailability 低下の大きな原因となる。多くの薬物では肝臓での薬物代謝が初回通過効果の大きな原因となるが、薬物によっては小腸での薬物代謝が大きな役割を果たす。小腸や肝臓での薬物代謝において重要な役割を果たす酵素がシトクロム P450 cytochrome P450 enzymes (CYP) とよばれる一群の酵素である。ヒトでは 57 の CYPs 遺伝子が同定されているが、薬物代謝に最も重要な役割を果たしているのが CYP3A4 であり、臨床的に使用されている薬物の 50% 以上の代謝に関与していると

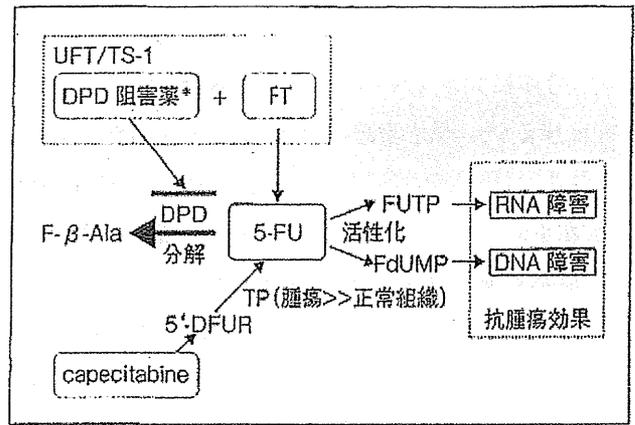
表IV-1-3 主な経口抗がん薬(殺細胞性薬)

| 作用機序と経口薬の特徴 | |
|-----------------------------------|---|
| cyclophosphamide | <ul style="list-style-type: none"> アルキル化薬: DNAに直接作用し, アルキル化によりDNA鎖間に架橋(cross-link)を形成してDNA複製を阻害. プロドラッグであり, 主として肝臓のCYP2B6により活性化され抗腫瘍効果を発揮する. Bioavailability: > 75% |
| etoposide | <ul style="list-style-type: none"> Ⅱ型トポイソメラーゼ阻害薬: DNA複製の際, 切断された二本鎖DNAの再結合を阻害し, DNA複製を阻害. Bioavailability: 50%程度(25~75%) |
| 5-FU系薬物 | <ul style="list-style-type: none"> ピリミジン代謝拮抗薬: ピリミジン塩基であるuracilと拮抗し, RNAやDNA合成を阻害. 以下の経口薬はいずれも, 最終的に5-FUまで代謝されて抗腫瘍効果を発揮する. |
| tegafur・uracil (UFT) | <ul style="list-style-type: none"> 5-FUのプロドラッグであるtegafur (FT)と, ジヒドロピリミジンデヒドロゲナーゼ(DPD)阻害薬であるuracil (U)の配合剤. FTは, 主として肝臓のCYP2A6により5-FUに変換される. 5-FUはDPDにより速やかに分解されるため, DPD阻害薬の配合により, 生体内の5-FU濃度を高く長く保持することが可能. |
| tegafur・gimeracil・oteracil (TS-1) | <ul style="list-style-type: none"> FTに, より強力なDPD阻害薬であるgimeracil (CDHP)を配合. さらに消化器毒性を軽減するために, oteracil (Oxo)を配合. Oxoは経口投与すると主に腸管に分布し, 5-FUのリン酸化を阻害して腸管での毒性を軽減する. |
| capecitabine | <ul style="list-style-type: none"> 5-FUのプロドラッグである5'-DFURの前駆物質. 経口投与されたcapecitabineはまず肝臓で5'-DFURを経て5'-DFURに変換される. 5'-DFURは腫瘍で高発現しているチミジンホスホリラーゼ(TP)により腫瘍内で効率的に5-FUに変換されて抗腫瘍活性を発揮する. |

される。グレープフルーツジュースは強力にCYP3A4を阻害するので、CYP3A4により代謝を受ける経口抗がん薬はグレープフルーツジュース摂取により著明に薬物血中濃度が上昇するので注意を要する。

③ 主な経口抗がん薬(殺細胞性薬)

抗がん薬は標的病巣に到達したとしても、その効果は抗菌薬などと比較して低く不確実である。したがって、抗がん薬を経口投与した場合には、確実に循環血液中に届いている(十分かつ安定したbioavailability)のか、また病巣に到達した薬物が効果を発揮するのか、二重の不確実性に直面することになる。したがって、少なくとも循環血液中の有効薬物濃度を確実に達成す



図IV-1-3 経口5-FU系薬(フッ化ピリミジン系薬)とその代謝経路

*: DPD阻害薬: uracil for UFT, CDHP for TS-1

ることが有効な抗がん薬治療にとっては必須であるため、抗がん薬は通常静脈内投与される。

しかしながら、前述のとおり患者側と医療者側の両者にとって経口投与のメリットは大きく、いくつかの抗がん薬は経口投与のデメリットを克服して経口抗がん薬が臨床使用されている(表IV-1-3)。なかでも、5-FU系の経口抗がん薬(経口フッ化ピリミジン系薬)は、単なる静脈投与薬剤の“代役”ではなく、5-FUの薬物動態および薬力学的特徴を経口投与により十分に引き出して開発され、独自の臨床的地位を築き臨床現場で広く使用されている。すなわち5-FUは、薬物濃度を高くするよりも有効濃度を長時間維持したほうが効果が高いという“時間依存性”が強い、という特徴を有する抗がん薬である。この特徴を生かすためには、短時間での静脈内投与よりも長時間の持続点滴静注のほうが有利であり、経口薬として長期間投与するほうがさらに有利となる。現在臨床で使用されている経口フッ化ピリミジン系薬〔tegafur・uracil (UFT), tegafur・gimeracil・oteracil (TS-1)およびcapecitabine〕は経口投与の長時間持続性という特徴に加え、高い抗腫瘍効果を得るために腫瘍組織内の5-FU濃度を上昇させるように工夫されている(図IV-1-3)^{2~4)}。

● UFT, TS-1

いずれも5-FUのプロドラッグであるtegafur (FT)を含む配合薬である。FTは主として肝臓のCYP2A6により5-FUに変換され、5-FUはさらにリン酸化されてRNAやDNA障害により抗腫瘍効果を発揮する。

しかしながら生体内での5-FUはリン酸化(活性化)よりも分解に大きく傾いており、分解酵素であるジヒドロピリミジン脱水素酵素(DPD)により速やかに分解される。UFTやTS-1はいずれもFTにDPD分解阻害薬を配合し、生体内の5-FU濃度を高く持続させて抗腫瘍効果を高めた経口抗がん薬である(DPD阻害フッ化ピリミジン, DIF)。UFTにはDPD阻害薬としてウラシル(U)が配合されているが、TS-1ではUよりも200倍DPD阻害効果の高いgimeracil(CDHP)が配合されている。またTS-1では強力なDPD阻害薬の配合による5-FU濃度の上昇により、とくに消化器毒性の増強が懸念されるが、これを防ぐためにoteracil(Oxo)がさらに配合されている。Oxoは5-FUのリン酸化阻害薬であり、経口投与すると主に腸管に分布するため、全身での5-FUの効果を減弱させずに腸管での毒性を特異的に軽減する。

UFTは肺がん・乳がん・大腸がんをはじめとする各種固型がんで使用されているが、主に早期例に対する手術補助療法としての有効性が各種臨床試験で明らかにされている。一方、TS-1はその強い抗腫瘍効果により進行がんにおいても静注抗がん薬と遜色のない臨床試験での結果が報告されている。

● Capecitabine

一方capecitabineは、腫瘍内で発現の強いチミジンホスホリラーゼ(TP)を利用して、腫瘍での強い抗腫瘍活性発現を期待して開発された。Capecitabineは、主に肝臓で5'-DFCRを経てdoxifluridine(5'-DFUR)に変換される。5'-DFURはTPにより5-FUに変換されて抗腫瘍活性を発揮するが、TPは正常組織内と比較して腫瘍組織で強く発現しているため、腫瘍内で特異的に5-FU濃度が高くなって強い抗腫瘍活性が期待される。CapecitabineはDPD活性の高い肺がんでは効果が期待できないが、乳がんや大腸がんでは有効性が確認されている。

◇ 文 献 ◇

- 1) Wilkinson DR : Drug metabolism and bioavailability among patients in drug response. *N Engl J Med*, 352 : 2211-2221, 2005.
- 2) Tanaka F, et al. : The history, mechanism and clinical use of oral 5-fluorouracil derivative chemotherapeutic agents. *Curr Pharm Biotech*, 1 : 137-164, 2000.
- 3) Tanaka F : UFT (tegafur and uracil) as postoperative adjuvant chemotherapy for solid tumors (carcinoma of the lung, stomach, colon/rectum, and breast) : Clinical evidence, mechanism of action, and future direction. *Surg Today*, 37 : 923-943, 2007.
- 4) Tanaka F, et al. : UFT and S-1 for treatment of primary lung cancer. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*, 58 : 3-13, 2010.

[田中文啓]

- 週ごと)
- 2) シスプラチン+ドセタキセル療法
ランダ注 80 mg/m² 第1日目
タキソール注 60 mg/m² 第1日目
点滴静注 3週ごと
 - 3) ガルボプラチン+パクリタキセル療法
パラプラチン注 AUC=6 第1日目
タキソール注 200 mg/m² 第1日目
点滴静注 3週ごと
 - 4) ガルボプラチン+TS-1療法
パラプラチン注 AUC=5 第1日目 点滴静注
ティーエスワン配合カプセル 1回 40 mg/m²
1日2回 第1-14日目
3週ごと
 - 5) ガルボプラチン+パクリタキセル+ペバシズマブ療法
パラプラチン注 AUC=6 第1日目
タキソール注 200 mg/m² 第1日目
アバズチン注 15 mg/kg 第1日目
点滴静注 3週ごと

②非小細胞肺癌, EGFR 遺伝子変異陽性 EGFR-TKI 単剤もしくは1次治療で推奨される細胞傷害性抗癌剤が選択肢となる。ゲフィチニブ(イレッサ)単剤は高齢者においても若年者と同等の効果・安全性が期待できる。PS 3-4において考慮可能だが, PS 不良は間質性肺障害発症の危険因子でもあることから慎重に検討する。

④処方例

イレッサ錠 (250 mg) 1錠 分1 食後 連日

③非扁平上皮癌, ALK 遺伝子変異陽性 1次治療で用いられる細胞傷害性抗癌剤が推奨される。クリゾチニブ(ザーコリ)単剤も選択肢となるが1次治療における十分なデータはない。

④処方例

ザーコリカプセル (250 mg) 2カプセル 分2 食後 連日

④扁平上皮癌 細胞傷害性抗癌剤を投与する。非扁平上皮癌と同様に, 「PS 0-1, 75歳未満」「PS 0-1, 75歳以上」, 「PS 2」に分類したうえで治療薬剤を検討する。非扁平上皮癌との相違点は, 有効性と安全性の観点からベメトレキシドとペバシズマブは適応とされない点である。

④処方例) 下記のいずれかを用いる。

- 1) シスプラチン+ゲムシタビシン療法
ランダ注 80 mg/m² 第1日目
ジェムザール注 1,000 mg/m² 第1, 8日目
点滴静注 3週ごと

- 2) シスプラチン+ドセタキセル療法
- 3) カルボプラチン+パクリタキセル療法
- 4) カルボプラチン+TS-1療法

上記2)-4)は, 「Ⅱ非扁平上皮癌」の項に準じる。

b. 2次治療 2次治療のアルゴリズムはきわめて複雑である(ガイドライン参照)。総論的にはEGFRまたはALK 遺伝子異常がある場合, これらに有効とされる分子標的治療薬を1次治療で投与した場合には細胞傷害性抗癌剤を, 細胞傷害性抗癌剤を1次治療で投与した場合には分子標的薬を投与する。一方, これらの遺伝子異常が陰性または不明な場合, 2次治療では細胞傷害性抗癌剤の単剤投与を行う。

服薬指導・薬剤情報

川上和良

- ・アリムタはクレアチニンクリアランス 45 mL/分未満の患者では注意が必要である。またナイキサンなどの半減期が長いNSAIDsの投与を行う場合は, アリムタ投与の5日前から投与2日後の8日間ではできるかぎり併用を控える。
- ・ザーコリには視覚障害があり, 霧視, 複視などの症状が発現する場合がある。特に夜の自動車運転は控えるように指導する。

転移性肺腫瘍

metastatic lung tumor

中野孝司 兵庫医科大学教授・内科学呼吸器 RCU 科

病態と病機

転移性肺腫瘍は原発巣から腫瘍細胞が遊離し, 血行性, リンパ行性, 経気道性に肺に到達して転移巣を形成したものである。血行性転移が最も多い。転移過程でみられる末梢循環腫瘍細胞(circulating tumor cell)の検出は, “liquid biopsy”とも称され, バイオマーカーとして臨床応用されている。ガス交換のため効率的に血液が肺循環し, 栄養血管の気管支動脈は肺動脈レベルで肺静脈に還流している。

肺は血行性転移が起こりやすい臓器である。多くは肺動脈を介して転移し, 末梢肺野に単発または多発性の転移巣を形成する。気管支動脈を介した転移は, 頻度は低いが支配領域の気管支壁に転移巣を形成する。リンパ行性転移は, 原発巣が胸腔外の場合は, 縦隔リンパ節に転移した腫瘍細胞が逆行性に肺内に進展する。広範な縦隔リンパ節転移ではリンパがうっ滞し, 肺内のリンパ系を逆行性に広がる。リンパ行性転移の頻度が高いのは乳癌であり, そのほ

かに胃癌、膀胱癌がある。血行性に転移した肺野の結節からは腫瘍細胞がリンパ系に順行性に進展する。経気道性転移は細気管支肺胞上皮癌に認められる転移形態である。

きわめてまれに良性腫瘍が肺に転移することがある。画像所見は悪性腫瘍と同じであるが、非常に緩慢な発育であり、経年変化はわずかである。良性腫瘍なので全身状態は良好に維持される。代表的な原発腫瘍は子宮筋腫である (benign metastasizing leiomyoma)。

転移性肺腫瘍の典型画像は、単発あるいは多発性の辺縁明瞭な円形結節影である。通常は大小不同の多発円形影が両側に認められ、甲状腺癌ではびまん性小粒状影を特徴とする。非典型的な所見としては、絨毛癌や血管肉腫などの肺転移にみられる結節周囲のすりガラス陰影がある。また、腎癌や乳癌などでは気管支動脈を介して気管支内転移することがあり、中枢発生肺癌に類似した無気肺、閉塞性肺炎などの所見を呈する。空洞はまれではなく4%に認められ、石灰化陰影は骨肉腫や軟骨肉腫の転移で認められる。癌性リンパ管症を伴うと、小葉間隔壁の肥厚を反映する Kerley's B line や気管支血管束の肥厚を呈する。

転移巣が小さいと無症状であるが、腫瘍の増大につれて呼吸困難、咳嗽などの症状がでる。臨床診断は癌に関する病歴と特徴的な画像所見で可能である。確定診断には末梢結節にはCTガイド下生検を行い、気管支との接点があると思われる結節には気管支鏡検査を行う。FDG-PETは全身臓器の情報が見られ、転移性肺腫瘍の有用な検査である。

治療方針

転移性肺腫瘍は原発腫瘍の悪性度、化学療法の感受性、転移部位によって治療方針が決まる。治療は原発臓器の進行癌に対する治療戦略の延長線上にあり、各々の標準的治療法が治療の基本である。肉眼的完全切除が可能な転移性肺腫瘍は、一定の条件が揃えば外科治療を実施するが術後には全身化学療法を追加する。

A 薬物療法

原発腫瘍の標準的治療法を全身状態に応じて実施する。

B 外科療法

転移性肺腫瘍の外科治療は一定の条件が揃えば適応がある (pulmonary metastasectomy)。基本的な術式は胸腔鏡下肺部分切除である。臓側胸膜側の腫瘍の確認は容易であるが、中枢側の場合は定型的肺葉切除または区域切除を選択しなければならない場合がある。外科適応は、肉眼的完全切除が可能で、

耐術能があり、原発巣が良好にコントロールされていることが必要である。CEA 低値の大腸癌の孤立性肺転移が最もよい適応である。エビデンスの少ない領域であり、現在、英国で比較試験が行われている。ほかには腎癌、骨・軟部肉腫、胚細胞腫、乳癌などに行われる。また、術後補助化学療法を追加する。

C 放射線療法

転移性肺腫瘍に対する根治照射の適応はない。腫瘍による気道狭窄には対症的に照射するが、照射不可能な場合は気道ステントを留置する。

D 緩和療法

一般的な緩和医療を行う。悪性胸水を伴う場合は胸膜癒着術を実施し、呼吸不全に対しては在宅酸素療法を行う。

患者説明のポイント

- ・転移性肺腫瘍の治療には原発腫瘍の情報が必要であり、不明確な場合には原発巣の精査を進める必要がある。

胸膜腫瘍

pleural tumor

高橋和久 順天堂大学大学院教授・呼吸器内科学

病態と診断

原発性胸膜腫瘍には、壁側胸膜に発生する悪性胸膜中皮腫 (MPM) と臓側性胸膜に発生する良性の孤立性線維性腫瘍 (SFT) がある。MPMはその原因の80%が石綿〔アスベスト、中でもクロシドライト (青石綿)、アモサイト (茶石綿)] の曝露による。潜伏期間は約35-40年である。男性に多く、壁側胸膜に沿ってびまん性に発育する。本邦では年間約1,200人が中皮腫で死亡し増加傾向にある。

癌性胸膜炎との鑑別は時に困難だが、患側胸郭の縮小、縦隔胸膜が肥厚する点が鑑別に重要である。画像的にはCTで縦隔胸膜を含むびまん性胸膜肥厚が特徴的であり胸水を高率に伴う。確定診断は病理学的に行うが、胸水細胞診での診断率は約20%であり、胸腔鏡などをを用いた外科的生検による病理検査では90%の診断が得られる。時に末梢発生で胸膜に沿って進展する肺腺癌との鑑別が問題となるが、陽性マーカー (WT1, カルレチニン) と陰性マーカー (CEA) を用いた免疫組織染色が鑑別に有用である。

病理学的に上皮型が約50%、肉腫型25%、二相型の組織型に分類される。腫瘍マーカーとしては、血中のメソテリンが進行例での診断、治療のモ

Ⅲ. 中皮腫の治療

はじめに

中皮腫は胸膜、腹膜、心膜、およびきわ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難治性悪性腫瘍である。胸膜発生が最も多く悪性胸膜中皮腫 (malignant pleural mesothelioma ; MPM) と呼ばれるが、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 MPM ということもある。まれに限局性の発育を示すことがある (限局性 MPM)。治療に関しては、限局性 MPM には完全切除と化学療法を行うことに異論はないが、びまん性 MPM に対する外科治療を含む治療法には議論が多い。外科治療が本当に有効なのかどうか、どのような術式を選択するのか、放射線治療は有効かなどである。

本項ではこれらの論点を踏まえ、びまん性 MPM の治療について概説する。

1. 外科治療法—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) を得ることであり、化学療法と術後の放射線治療を組み合わせる trimodal therapy の一環として実施する。欧米では、腫瘍性に肥厚した臓側胸膜を剥皮して肺の再膨張を図り、同時に胸腔内治療の効果を高めることを目的として腫瘍減量術 (debulking surgery) を実施することがあるが、日本で行われることはほとんどない。

MPM の外科治療法には、胸膜・肺・横隔膜・心

膜を一塊として切除する拡大術式である胸膜肺全摘術 (extrapleural pneumonectomy ; EPP) と、患側肺を温存させる縮小術式である胸膜切除/肺剥皮術 (pleurectomy/decortication ; P/D) の2つがある。P/D には、可及的な胸膜腫瘍の切除から、MCR を目指して横隔膜切除までを行うものまでを含み、個々の呼吸器外科医がもつ P/D に対する認識が異なる場合がある。従来、subtotal parietal pleurectomy, radical decortication, cytoreductive P/D など、いろいろな表現の術式名が使われてきたが、IASLC (International Association for the Study of Lung Cancer) と IMIG (International Mesothelioma Interest Group) は、統一用語を用いることを 2011 年に提案している (表 1)¹⁾。extended (または radical) P/D (広範胸膜切除/肺剥皮術) は MCR を目指して横隔膜切除±心膜切除を併せて行うものであり、これらを追加しない場合を P/D と表現することになっている。lung-sparing radical pleurectomy は extended P/D (e-P/D) と同義であり、診断目的の胸膜切除や胸膜腫瘍の部分切除は partial pleurectomy である。

2. 集学的治療の必要性

切除断端に顕微鏡的腫瘍遺残のない R0 切除を行うことが固形癌に対する外科治療ではきわめて重要であるが、MPM に対する外科治療の根治性は、臨床早期例に対する拡大術式の EPP であっても解剖学的に R0 を得ることは難しく、術後の局所再発の頻度は高い。EPP も患側肺を温存させる P/D も壁側胸膜切除は内胸筋膜で実施するが、この内胸筋膜は中

表1 | 悪性胸膜中皮腫に対する術式名と内容 (IASLC/IMIG)

| 術式名 | 内容 |
|--|---|
| 胸膜肺全摘術 extrapleural pneumonectomy (EPP) | 壁側胸膜, 臓側胸膜・肺, 心膜, 横隔膜が一塊となって切除される 心膜・横隔膜に浸潤がない場合は腫瘍が遺残しない |
| 広範(根治的)胸膜切除/肺剥皮術 extended (or radical) pleurectomy/decortications (P/D) | 壁側胸膜・臓側胸膜切除によりすべての肉眼的腫瘍が切除され, 横隔膜切除±心膜切除を追加する (radical P/D より extended P/D の表現が望ましい) |
| 胸膜切除/肺剥皮術 pleurectomy/decortications (P/D) | 壁側胸膜・臓側胸膜切除によりすべての肉眼的な腫瘍が切除される 横隔膜・心膜は追加切除しない |
| 部分的胸膜切除術 partial pleurectomy | 診断的または緩和的に壁側胸膜または臓側胸膜が部分的に切除される 肉眼的に腫瘍は遺残する |

(文献1より引用)

皮細胞下層の脂肪織の外側に存在し, 切除後は腔側に遺残する。したがって, 早期のMPMに対するEPPであってもR0切除が困難になる。きわめて早期のMPMと病理診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。これは反応性中皮細胞増生 (reactive mesothelial hyperplasia) との鑑別上重要な所見である (IMIG 中皮腫病理診断ガイドライン²⁾)。したがって, 良悪の判断が難しいきわめて早期のMPMでも, 腫瘍細胞は完全に切除されずに内胸筋膜とともに胸腔側に遺残する可能性が高い。これが理由の1つである。もう1つの理由は, 壁側胸膜に存在するリンパ管開口 (stoma) の存在である。stomaは生理的な胸水ドレナージの主役であり, 中皮下層のリンパ管と交通しているが, 胸水中に浮遊している中皮腫細胞はstomaから速やかに中皮下層のリンパ管に流入する。したがって, MCRが得られても切除術の根治性はR1 (顕微鏡的に腫瘍が遺残) となる。

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, 全身化学療法と放射線治療による局所コントロールを併用することが必要となる。

3. trimodal therapy (化学療法+外科治療+放射線治療)の患者適格基準

日本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 + 術後放射線治療の feasibility study では, ①完全切除可能な T0-3・N0-2・M0 (表2), ②前治療歴がない, ③ PS (ECOG) 0~1, ④術後予

測一秒量 1,000 mL 以上を適格基準にしている。病理性な確定診断, インフォームドコンセントを得ること, 腫瘍臓器機能が保たれていることは通常のとおりであるが, 欧米の trimodal therapy の前方視的研究の基準もほぼこれと同じである。

MPM の上皮型, 二相型, 肉腫型の 3 組織亜型のうち, 肉腫型の治療成績は最も悪く, Balduyck らの報告³⁾では, 外科治療を受けた 312 例の生存期間中央値は, それぞれ 15.3 ヶ月, 10.1 ヶ月, 5.0 ヶ月である。上皮型では臨床病期, 外科治療の根治度, 術前・術後化学療法が有意な予後因子であるが, 肉腫型では病期のみが多変量解析で有意に関係し, 外科治療の根治度は予後に影響を与えていない³⁾。したがって, 侵襲的な外科治療法の適応から肉腫型を外すこともある。

4. 術式の選択—胸膜肺全摘術か胸膜切除/肺剥皮術か

胸膜・肺・横隔膜・心膜を一塊として切除する EPP の MCR 率は P/D よりも良好であり, 術後の放射線治療が実施しやすい利点がある。一方, 侵襲的な拡大術式であるため, 術後合併症が多く, 治療関連死は 0~12% であり, 日本での EPP を含む trimodal therapy の feasibility study では 9.5% であった。このようなリスクを伴う外科治療がはたして MPM に対して有効なのかどうか, 今まで科学的に明らかにされていない。2011 年の MARS study (Mesothelioma and Radical Surgery feasibility study)⁴⁾ は, EPP による外科治療と外科治療を行わない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が, データ解釈と外科治療の質に問題があった (治療関連死 15.8%)。期待に反して科学的な臨床試験

表 2 | 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，臓側胸膜にも散在性腫瘍を認める 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> <p>IMIG 臨床病期分類</p> <table border="1"> <tr> <td>Stage I A</td> <td>T1a</td> <td>N0</td> <td>M0</td> </tr> <tr> <td>I B</td> <td>T1b</td> <td>N0</td> <td>M0</td> </tr> <tr> <td>Stage II</td> <td>T2</td> <td>N0</td> <td>M0</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Stage III</td> <td>anyT3</td> <td>N0-3</td> <td>M0</td> </tr> <tr> <td>T1-2</td> <td>N1-2</td> <td>M0</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">Stage IV</td> <td>anyT</td> <td>N3</td> <td>M0</td> </tr> <tr> <td>anyT</td> <td>anyN</td> <td>M1</td> </tr> <tr> <td>T4</td> <td>anyN</td> <td>M0</td> </tr> </table> | Stage I A | T1a | N0 | M0 | I B | 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 |
| Stage I A | T1a | N0 | M0 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| I B | 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 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

としては問題を含んでいた MARS study であるが，その結論は，EPP は明らかに non-surgery の化学療法に劣り，侵襲的な EPP を行うメリットはないというものであった。

患側肺を温存させる P/D は，EPP に比して術後合併症，治療関連死が少ない反面（4%），MCR 率は劣り，術後の放射線治療が難しい。ところが，両術式の後方視的検討では，P/D の成績のほうが EPP よりも良好であり，Lang-Lazdunski らの 2012 年の前方視的試験でも，比較試験ではないが，P/D の生存期間中央値，2 年・5 年生存率はともに成績がよい。MARS study に前後して，P/D 対 EPP の議論がさかんに行われるようになってきた。

IASLC の集計（2012 年，Rusch ら）では，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 実施例の生存期間中央値が 40 ヶ月に対して，P/D 実施例は 23 ヶ月であり，EPP の成績が良好である。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生存期間中央値に差はみられていない。したがって，IASLC の集計結果からは，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。

T1N0M0 の早期 MPM にも P/D は適応があり，MCR を得ることは可能である。日本では P/D の経験数が少なく議論が進まないが，腫瘍が壁側胸膜のみに限局する T1a であっても，欧米の呼吸器外科医は肉眼的に正常な臓側胸膜の剝皮は十分に可能であるという意見がほとんどである。治療関連死は EPP よりも少なく，生存期間中央値は 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い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，日本では 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（MARS2）が行われている。

5. 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 年が経過しているが，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 C (MMC) +ビンブラスチン併用療法が検討されたが、生存期間中央値に有意差が出なかった。これは PEM を含まない化学療法のため、もとより抗中皮腫活性が弱かったことが理由として考えられる。CDDP+PEM と BSC の比較試験は実際には実行不可能であるが、CDDP+PEM は CDDP 単剤治療よりも生存期間中央値の延長と肺機能・疼痛の改善が得られることが示されているので、BSC と CDDP 単剤とに差がないと仮定しても、BSC よりも CDDP+PEM 治療で生存期間中央値の延長が示されることは予想される。

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ほうがよい患者を診る機会は少なくない。無作為化試験ではないが、CDDP+PEM と CBDCA+PEM の比較では、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 (7ヵ月 vs 6.9ヵ月) はほぼ同等である。初回化学療法に、CBDCA を CDDP に替えて使っても同等の効果は期待できる。

2003 年以前は MPM に対する標準的的化学療法はなく、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 であった。2003 年以前の MPM の key drug であったゲムシタピン (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。

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。白金製剤を含む三剤併用が二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、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 としての位置を確かなものにしていく。

2) trimodal therapy の化学療法

現在の trimodal therapy で行う化学療法は CDDP+PEM であり、PEM 上市前は CDDP+GEM で行われていた。化学療法には、術前に実施するのか術後にするのかという問題がある。比較試験はないが、術前に実施されることが多い。Weder らの 2009 年の集計では、EPP 後に化学療法±放射線治療を実施した場合、前方視的研究 3 件と後方視的研究 7 件の臨床試験での治療関連死は 3.8~11.8%、全生存期間は 9.3~35ヵ月である。一方、術前化学療法に続く EPP+放射線治療の場合、前方視的研究 5 件と後方視的研究 2 件の臨床試験での治療関連死は 0~6.7%、全生存期間は 22~59ヵ月である。単純に比較すると、術前化学療法での成績が良好である。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% であり、術前化学療法+EPP 後の放射線治療の完遂率は 41~65% である。

3) ペメトレキセド既治療例に対する二次治療

PEM 既治療の MPM に対する GEM+VNR は、奏効率 10%、生存期間中央値 10.9ヵ月であり、GEM+オキサリプラチンはそれぞれ 6.9%、6.1ヵ月である。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、血小板由来増殖因子 (PDGF) と VEGF を同時に抑制するスニチニブの奏効率は 10%、パタラニブは 11% であり、芳しい成績は得られていない。一方、amatuximab (抗メソテリン・キメラ型抗体) は第 I 相試験を終了し、CDDP (75mg/m², day 1) + PEM (500mg/m², day 1) + amatuximab (5mg/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ヵ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。

6. 放射線治療

MPM に対する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、根治目的での放射線治療を単独で行うべきではなく、集学的治療の一環として実施する。外科治療による MCR 達成後は、局所再発の制御が最大の課題となり、Flores の EPP 219 例、P/D 133 例の集計では、

初発再発部位はEPPの33%, P/Dの65%が局所である。通常の3D照射法(50~54Gy/25~30 fractions)の局所再発率は0~10%と報告されている一方で、80%以上が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での生存期間中央値18.1ヵ月に対して、EPP後に放射線治療を加えると29.1ヵ月に延び、またCDDP+PEMの術前化学療法の効果はSDまたはPDの場合も、術後放射線治療を追加することにより生存期間中央値が16.8ヵ月から28.4ヵ月に延長している。MPMの術後放射線治療の有効性に関する評価に関して、CDDP+PEMによる術前化学療法に続くEPP±術後放射線治療の第II相無作為化比較試験が欧州で実施されたが、MARS study以降はEPPを行う件数が減り、替わってP/D件数が増えるようになり、症例登録が進まず中止された。

trimodal therapyの術後放射線治療は、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。M.D. Anderson Cancer CenterでのEPP後の86例のIMRTの成績をGomezらが報告しており⁵⁾、5例(6%)にGrade5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明らかにした。EPP+IMRT後の主たる再発は遠隔転移(59%)であり、局所再発は14/86例(16%)であったが、この14例の局所再発のうち、8例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(European Society of Thoracic Surgeons/European Respiratory Society)の2010年のガイドラインは、肺を温存した状態での根治的放射線治療は禁忌としているが、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放射線治療が可能であることを報告している。

的であった。新たな放射線照射技術や抗中皮腫活性を有する薬剤が登場し、組織型などの条件がそろえば従来よりも長期の生存を得られるようになっている。しかしながら、MPMは完治させることがきわめて難しい悪性腫瘍であり、ほとんどが致死的な経過をたどる厳しい現状がある。数ヵ月で急速に発育するMPM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。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が、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ると生存期間の延長が期待できる。拡大術式のEPPには、術後照射による局所コントロールへの期待が大きい。一方、肺が温存される縮小術式のP/Dに関しては、安全に術後放射線治療を行い得る照射法の開発、またはそれに代わる胸腔内治療法の開発が望まれる。

(中野孝司, 寺田貴普)

文 献

- 1) 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* 6 : 1304-1312, 2011
- 2) 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* 137 : 647-667, 2013
- 3) Balduyck B, Trousse D, Nakas A, et al : Therapeutic surgery for nonepithelioid malignant pleural mesothelioma : is it really worthwhile? *Ann Thorac Surg* 89 : 907-911, 2010
- 4) 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* 12 : 763-772, 2011
- 5) 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* 8 : 238-245, 2013

おわりに

従来のMPMの治療成績は早期例であっても悲観

