

胸膜中皮腫の臨床診断と治療の現状

中野 孝 司

第63回国立病院総合医学会
(平成21年10月23日 於仙台)

IRYO Vol. 65 No. 1 (22-25) 2011

要 旨

胸膜中皮腫は、胸腔内面を覆う一層の中皮細胞に発生するきわめて難治性の悪性腫瘍である。アスベスト吸入が病因であることは1970年までに確立し、使用規制が部分的に始まっていたが、経済成長と危険認識の低さゆえに大量の消費が続けられ、現在の世界的な増加を迎えるようになった。中皮腫患者数は過去のアスベスト消費量の反映であり、わが国では1995年以降の中皮腫死亡数の増加と戦後の経済成長期のアスベスト輸入量の急伸が、40年を隔ててほぼ平行に推移している。かつてまれな腫瘍であったが、呼吸器に原発する悪性腫瘍では肺癌に次ぐ死亡数があり、この10年間に約2倍に増えている。

阪神・京浜工業地帯は中皮腫の好発地域であり、わが国の中皮腫患者の過半数が集中している。これらの地域では住民のアスベスト健診が実施されているが、アスベスト曝露の最も確実な指標である胸膜ブランクを拠り所とする中皮腫リスク評価は、きわめて難しい面がある。豪州の中皮腫好発地域での中皮腫化学予防臨床研究では、胸膜ブランクの有所見者と中皮腫発生に関連性は見出されていない。

中皮腫は上皮型、肉腫型、および、両者の混在する二相型の組織亜型がある。上皮型は末梢発生肺腺癌胸水貯留例との鑑別診断をかつて問題視したが、HE像を基本に、中皮腫陽性マーカーと陰性マーカーを用いて鑑別することが可能となった。一方、近年の胸腔鏡の普及につれてatypical mesothelial hyperplasiaと胸膜肺全摘術の適応となる極めて早期の上皮型中皮腫の鑑別を必要とする症例が増えているが、両者の病理学的な鑑別法は確立していない。

中皮腫の治療成績は悲観的であったが、葉酸拮抗薬であるペメトレキセド (PEM) とシスプラチン (CDDP) の併用療法に良好な抗中皮腫活性があり、現在、切除可能の早期例には、本併用化学療法に続く胸膜肺全摘術+術後全胸部照射による集学的治療が行われている。

キーワード 胸膜中皮腫, アスベスト, 胸膜肺全摘術, IMIG

兵庫医科大学 呼吸器内科

(平成22年3月31日受付, 平成22年9月10日受理)

Pleural Mesothelioma: Clinical Diagnosis and Treatment

Takashi Nakano, Hyogo College of Medicine

Key Words: pleural mesothelioma, asbestos, extrapleural pneumonectomy, International Mesothelioma Interest Group

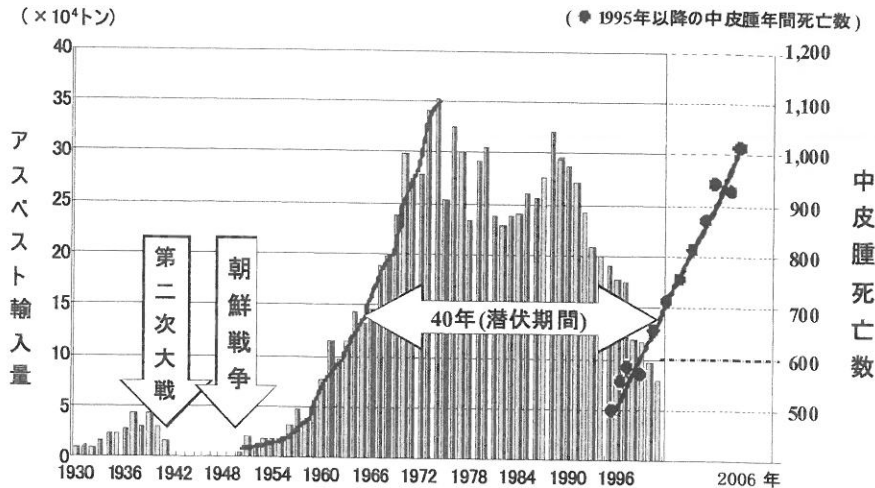


図1 わが国のアスベスト輸入量と中皮腫死亡数 (1995年～)

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予後不良の悪性腫瘍である。胸膜発生が最も多く(80-85%)、胸膜中皮腫(Pleural Mesothelioma)、または、ほとんどが“びまん性発育”を示すためびまん性悪性胸膜中皮腫(Diffuse Malignant Pleural Mesothelioma)ということもある。次に多いのが腹膜発生(10-15%)であり、心膜および精巣鞘膜からの発生は少ない。従来、中皮腫はアスベスト関連職域の粉塵作業従事者に発生する職業性腫瘍と認識され、労災として扱われてきたが、一般環境で受ける低濃度アスベスト曝露でも発生することが知られるようになり社会問題化している。

疫学-アスベスト消費量と中皮腫発生の関係-

中皮腫の発生とアスベスト曝露との関係は明らかであり、増加とアスベスト消費量は密に関連している。わが国では北海道富良野などでアスベストを採掘していた時期もあったが、ほとんどが輸入に頼り、消費量と輸入量はほぼ等しい。第2次大戦中にアスベスト輸入が途絶し、朝鮮戦争を機に輸入が再開され、経済成長にともない消費量が急速に伸びているが、これと1995年以降の中皮腫死亡数の増加が、40年を隔ててほぼ平行に推移している(図1)。この40年はアスベスト曝露から中皮腫発生までの潜伏期間である。わが国の輸入と死亡統計からみると両者の関係は明らかである。

胸膜の解剖と胸膜中皮腫の発育

胸膜は壁側胸膜と臓側胸膜からなり、両者で胸腔が形成される。壁側胸膜は部位により肋骨胸膜、縦隔胸膜、横隔胸膜と呼ばれ、胸腔の内面を覆い、肺門部で反転して肺を包む臓側胸膜となる。胸腔に面した胸膜最外側は、極めて多くの微絨毛(microvilli)を有する一層の中皮細胞で覆われる漿膜性上皮であり、胸腔にはわずかな漿液が含まれる。微絨毛は壁側胸膜よりも臓側胸膜に多い。この微絨毛に反応するのが抗中皮腫抗体であるHBME-1である。胸膜中皮腫とは胸膜中皮細胞が癌化したものであり、胸膜肺全摘術では壁側胸膜の中皮細胞層の基底部分にある内胸筋膜に沿って剥離を進める。

1. 初発からT₂期までの発育経過

中皮腫は壁側胸膜の顆粒状腫瘍として初発する。この時期は無症候性胸水が唯一の臨床所見であり、ほとんどが健診での偶然発見である。腫瘍は壁側胸膜に局限し、臓側胸膜に腫瘍を認めない時期である(IMIG分類T_{1a}, IMIG: International Mesothelioma Interest Group)。次に腫瘍は臓側胸膜に播種巣を形成する(T_{1b})。顆粒状腫瘍を画像診断することは難しく、この時期には胸腔鏡が必須の検査となる。その後、中皮腫は葉間胸膜を含むすべての胸膜面を埋め尽くすように発育し(confluent growth)、特有の画像所見を呈するようになる(T₂) (図2)。びまん性悪性胸膜中皮腫と呼ばれるのはこのためである。

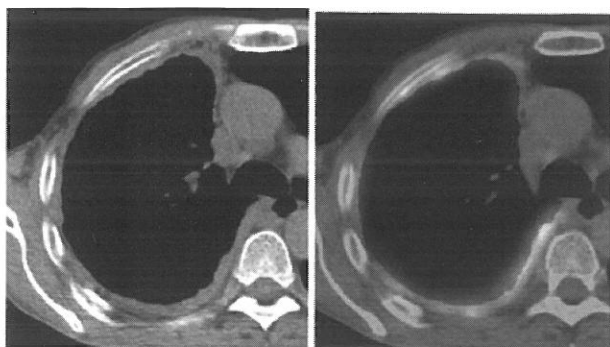


図2 胸膜中皮腫 T₂期の CT(左)と FDG-PET(右)

2. T₂期以降の発育経過

confluent growth を呈する頃から横隔膜の筋層にも浸潤が始まり、同時に肺実質や胸壁・縦隔に浸潤する。経横隔膜の腹腔進展が高頻度におこるため、胸膜肺全摘術の適応を決めるには最も多い経路である横隔膜弓状靱帯付近の画像評価が重要である。

3. 胸腔穿刺路・手術創への腫瘍播種

中皮腫は胸腔穿刺路や手術創に高頻度に播種される。これは中皮腫特有の病態であり、切除は孤在性であれば技術的に可能であるが (T₃)、少し拡がると不可能になる (T₄) (図8)。肺癌では極めて少ない。

血液検査・腫瘍マーカー

1. 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 を産生するため、血小板増多症や CRP などの急性期炎症蛋白の増加が認められることが多い¹⁾。

2. 腫瘍マーカー

中皮腫診断には CYFRA21-1, CEA, TPA, ヒアルロン酸が役に立つ。CEA は中皮腫では全臨床経過を通じて上昇することはない、上昇があると中皮腫が否定される。CYFRA21-1, TPA は肺腺癌でも上昇し、特異性に欠けるが、胸水に腫瘍細胞があり、CEA 正常、CYFRA21-1・TPA が高値の所見があれば中皮腫の可能性が示唆される。血清ヒアルロン酸値は中皮腫が大きく発育しないと上昇しない。今後、臨床に供されるメソマーク (Soluble Mesothelin Related Protein : SMRP) は中皮腫の陽性率が高く、特異性も高い。また、オステオポンチ

ンも早期例での増加が示されている。

予後不良因子

中皮腫の予後不良因子には非上皮型、男性、進行臨床病期、PS 不良、血小板増多、白血球増多、血管内皮細胞増殖因子高値 (Vascular Endothelial Growth Factor)、がある。

治 療

1. 外科治療

外科治療には、患側肺を温存する胸膜切除/剥皮術 (pleurectomy/decortication) と胸膜・肺・横隔膜を一塊として切除する胸膜肺全摘術がある。手術関連死亡は前者で 4%、後者で 7% であり、後者の根治性が高いが侵襲的である。局所再発率は高いが、極めて予後不良の中皮腫に治癒の機会を与える唯一の方法は、胸膜肺全摘術を含む早期例 (T_{1a}N₀M₀) に対する集学的治療である。

2. 放射線治療

中皮腫細胞は肺癌と同等またはそれ以上の放射線感受性を有し、緩和照射も比較的有効であることから、中皮腫に放射線治療が行われることがある。板状に大きく発育するため、全胸膜をカバーする照射野はかなり広くなり、胸膜肺全摘術を行わずに根治的照射をすることはない。強度変調放射線治療 (Intensity-modulated radiation therapy : IMRT) は、複雑な腫瘍の形状に合わせた線量分布の作成が可能であり、中皮腫への応用に期待がもたれている。しかし、IMRT による死亡報告があり、安全性の確認が必要である。

3. 全身化学療法

ペメトレキセド (PEM) 登場前は、シスプラチン (CDDP) とゲムシタビン (GEM)、イリノテカン、またはビンOREルビン (VNR) のいずれかの doublet または triplet で治療が行われてきた。それぞれ再現性のある成績が示されてきたが、CDDP 単剤投与を対照とした CDDP±PEM の第Ⅲ相試験で、MST の延長などの良好な成績が示され²⁾、CDDP+PEM 併用化学療法が、現在の胸膜中皮腫に対する標準的な 1st line の化学療法に位置づけされている。PEM 既治療例に対する GEM+VNR 療法は、奏効

率10%, MST10.9カ月であることが示されている³⁾が, CDDP+PEM 既治療中皮腫に対する 2nd line の化学療法は今後の重要な課題である。

4. Trimodality (化学療法+胸膜肺全摘術+術後放射線治療)

胸膜中皮腫に対する単一療法には限界があるため, 切除可能例に対しては胸膜肺全摘術を含む集学的治療が行われている。術前にCDDP+GEM療法を行い, 54Gyを術後照射した場合のMSTは16.6カ月, 胸膜肺全摘術の完遂率が87%との報告や, 同じ療法でのEPP完遂率が61%との報告がある。現在, 術前化学療法をCDDP+PEMとしたtrimodalityの臨床試験が行われている。中皮腫の予後不良因子が少ない早期例に対する集学的治療の実施が, 予後向上につながる可能性が高い。

5. 胸腔内化学療法

中皮腫は胸腔に比較的長くとどまり, 広範囲に局所浸潤する反面, 遠隔転移が少ないという特徴があり, 腔内化学療法が選択されることがある。これは局所の薬物濃度を高め, 副作用が軽減されるという利点がある一方で, 薬剤の浸透が腫瘍表層から1-3mmまでであり, フィブリン析出等により腔全体に薬剤が拡がらず, 遠隔転移および周囲浸潤巣には効果が乏しいという欠点がある。したがって, 腔内化学療法は腫瘍が非常に小さく, 遠隔・リンパ節転移のない極めて早期の症例が対象になる。

おわりに

中皮腫の急増は世界的に認められる。従来の中皮腫の治療成績は悲観的であったが, 近年, 抗中皮腫活性を有する薬剤が登場し, また新たな放射線照射技術が開発されている。組織型, PSなどの好条件が揃えば, 術前化学療法+胸膜肺全摘術+術後照射により予後向上を得ることが可能になっている。中皮腫が急増している現在, これらの治療法の安全性を早急に確認する必要がある。

[文献]

- 1) 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: 907-12.
- 2) Vogelzang NJ, Rusthoven JJ, Symanoski 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: 2636-44.
- 3) Zucali PA, Ceresoli GL, Garassino I et al. Gemcitabine and vinorelbine in pemetrexed-pre-treated patients with malignant pleural mesothelioma. *Cancer* 2008; 112: 1555-61.

MPMは胸壁-縦隔、横隔膜へと広範囲にわたり急速に進展する性質をもつことから、胸郭内においてある程度の局在性がみられる肺癌と異なり、すべての病変を放射線の照射野でカバーすることは安全性の面でも課題が多い。しかし同時に、早期の遠隔転移が少なく、初回再発も同側胸郭内に認められる頻度が高いことから、胸郭全体を局所と捉えた場合の局所療法の意義は、肺癌よりもむしろ大きいのではないかと考えられる。根治的治療についてはいまだ探索的な域を脱していないが、近年の進歩にともない、放射線治療は集学的治療の一環として必要不可欠なものとの認識が定着しつつある。

ここでは、古典的な対症療法や予防的治療、ならびに根治的な集学的治療の一環として、MPMにおける放射線治療の役割について述べる。

対症療法としての放射線治療

MPMは進行が早く、強い浸潤傾向を示すことから、根治的に外科的切除を施行し得る場合を除き、診断が確定した段階より対症療法についての準備が必要である。とくに、胸壁や椎体浸潤をきたした場合には非常に強い疼痛をとまなうため、早い段階で放射線治療を考慮する。照射線量についていまだ定説はないが、数編のレトロスペクティブな解析によると、ある程度照射範囲が絞れる場合には40Gy以上の投与が望ましい。筆者らはPerformanceが比較的良好で予後が半年以上望める場合には、1回3Gy、総線量45Gyのレジメンにて治療を行っている。なお、異時性に複数箇所への治療が必要なことも多く、肺への照射体積と積算線量を常に念頭におかなければならない。並行して薬物による疼痛コントロールも必要であり、緩和医療を専門とするスタッフと連携しながら治療の計画をたてることが望ましい。

また、腫瘍の進展にともなう気道狭窄やSVC症候群をきたすような場合には、緊急避難的に放射線治療を行う場合がある。

胸壁穿刺部位の予防照射

予防的放射線治療としてその意義が古くから論じられているのは、ドレナージ部位への胸壁照射である。MPMの特徴のひとつとして播種性増殖をきたしやすく、胸腔ドレナージあるいは生検後の経路に沿ってしばしば腫瘍を形成し、多くは痛みをとま

ないQOLを損ねる原因ともなる。MPMが疑われる場合には穿刺経路を極力1カ所に統一すること、手術が行われる場合には穿刺部位の皮膚まで含めた切除を行うことを原則とし、非切除例については古くから予防的に放射線の短期照射が行われてきた。その根拠となったのは、Boutinらによって1995年に報告された61例の無作為比較試験である¹⁾。その後の2つの臨床試験においてはその有効性を再現することができなかったが、その原因として、対象群の組織型の違い、投与線量の問題等が挙げられている。総線量や分割方法については引き続き、今後の検討を待つ必要があるが、少なくとも非上皮型についてはBoutinらの行った21Gy/3回よりも大きい線量が必要と思われる。

集学的治療のなかでの放射線治療

MPMは、前述のごとく病初期より胸腔内に広く進展する性質をもつことから、画像上で病変が限局していたとしても、根治的放射線治療を考えた場合には患側胸膜全体を標的体積としなければならない。生物学的考察より、悪性中皮腫の放射線感受性は少なくとも肺癌と同程度であるといわれており²⁾、その点では化学放射線療法にて根治を望める疾患ではあるが、葉間胸膜をも含めた患側胸膜全体に、肺癌における標準治療と同等の線量を投与した場合には、肺における重篤な合併症はほぼ必発である。

ところが近年、術式が胸膜切除・剥皮術(pleurectomy/decortication:P/D)から胸膜肺全摘術(extrapleuro-pneumonectomy:EPP)に移行し、また、強度変調放射線治療(Intensity Modulated Radiotherapy:IMRT)の登場により、放射線治療に求められるものも世界的に大きく変わりつつある。

EPPは、1970年代後半にButchartらにより紹介された術式で、患側の胸膜、肺および葉間胸膜、横隔膜、同側心膜、縦隔リンパ節を含め、より徹底して病巣を取り除くことを目的とした方法であるが、浸潤性の高いMPMの性質上、当術式をもってしても筋膜や縦隔組織内、大血管周囲、横隔膜下等で遺残の頻度が高く、手術単独では治療成績を上げることはできなかった³⁾。

そこで、毒性の最も懸念される肺組織が患側で完全に切除されていることを利用し、より高い線量での術後全胸壁照射を行う取り組みが1990年代後半より米国を中心に開始されたが、やはり心臓や横隔膜

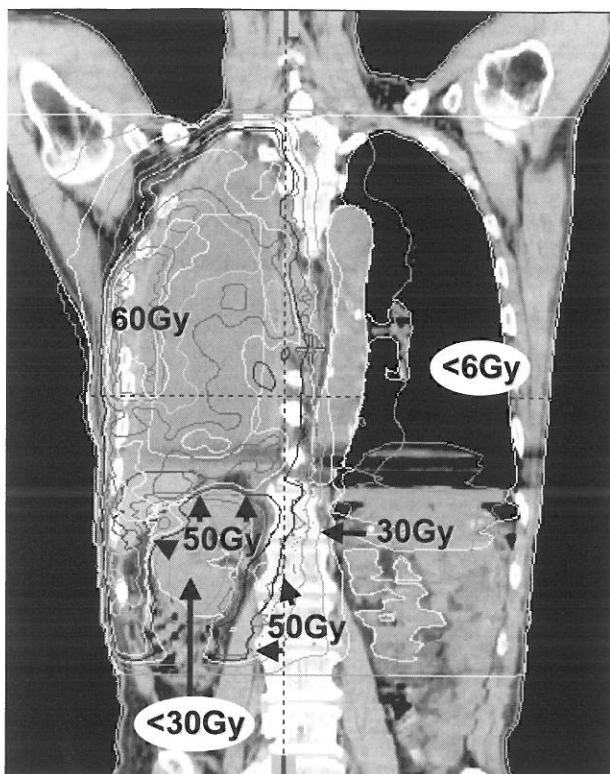


図1 IMRTによる線量分布（冠状断像）

患側全胸郭、横隔膜-横隔膜周囲胸膜腔、横隔膜脚周囲が目標線量50Gy以上でカバーされている。60Gyを示す領域は病理学的遺残部位である。横隔膜直下にある肝臓への照射線量は耐用量以内に抑えられており、対側肺の大部分は6Gy以下となっている。

下臓器への毒性が障壁となり、通常の照射方法では限界があった。

IMRTとは、汎用の医療用高エネルギーX線発生装置（リニアック装置）と多分割コリメータ（multi-leaf collimator：MLC）を用いたX線照射技術のひとつであり、多分割MLCによって形成された極小照射野が経時的に形状を変化させることで、従来は均一であった照射野内のX線線量に強弱をつけることを可能としたものである。さらに、Inverse治療計画といった、従来の治療計画法とはまったく逆方向の概念が取り入れられており、標的とする病変の目標線量や正常臓器での上限値をあらかじめ設定することで、従来の方法では実現不可能であった、より複雑な形状の線量分布を作成することができるようになった。図1に、EPP後のIMRTを施行した際の放射線の線量分布を示す。このように心臓や横隔膜下の正常組織を避け、かつ完全切除の難しい横隔膜周囲-横隔膜脚へ十分な線量を投与することができ、同時に、遺残の疑われる領域には

より高い線量を分布させることも可能である。

ただし、IMRTの問題点として、治療計画および精度確認に多大な時間とマンパワーを要すること、良好な線量分布の代償として低線量被曝域が広範囲に生じ得ること、が挙げられる。2006年、Harvard大学のグループは、EPP後のアジュバント療法として13例にIMRTを行ったところ、6例が放射線肺炎にて死亡したと報告した⁴⁾。ここでは対側肺野への照射線量が十分に配慮されていなかったことが後の検証の結果明らかとなり⁵⁾、高い死亡率の要因のひとつと考えられた。新技術によって生じ得る特性を十分に理解し、今後も慎重に検討を重ねる必要がある。

まとめ

MPMは進行が早く、診断が得られたときには根治的治療が困難な場合が多い。しかし、対症療法であっても部位に応じてうまくタイミングを図れば、有効に放射線治療を行うことができる。また、薬剤と組み合わせることで、より良好なQOLを維持できる可能性があり、切除不能あるいは再発症例に対しては、診断がついた時点より、内科、放射線科、緩和医療の専門家がチームを組んで、総合的に対処することが望ましい。

切除可能な症例については、その根治性を高めるための術後補助療法として、放射線治療を可能な限り行うべきであるとの認識が一般的となりつつある。MPMは胸腔内において急速にびまん性の発育を示すが、遠隔転移をきたす時期は比較的遅く、進行を胸腔内でくい止めることができれば長期生存への道は開けると考えられる。MPMの患者数は今後も増加が予想されているが、現時点でひとつの施設が経験する症例数はきわめて少ない。今後、施設を越えての情報交換とコンセンサスをまとめ上げていく努力が必要であり、「治せる症例を確実に治す」体制づくりが重要と考える。

〔文献〕

- 1) Boutin C, Rey F, Viallat JR. Prevention of malignant seeding after invasive diagnostic procedures in patients with pleural mesothelioma. A randomized trial of local radiotherapy. Chest

- 1995 ; 108 : 754-8.
- 2) Hakkinen AM, Laasonen A, Linnainmaa K et al. Radiosensitivity of mesothelioma cell lines. *Acta Oncol* 1996 ; 35 : 451-6.
- 3) Butchart EG, Ashcroft T, Barnsley WC et al. Pleuropneumonectomy in the management of diffuse malignant mesothelioma of the pleura. Experience with 29 patients. *Thorax* 1976 ; 31 : 15-24.
- 4) Allen AM, Czerminska M, Janne PA et al. Fatal pneumonitis associated with intensity-modulated radiation therapy for mesothelioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006 ; 65 : 640-5.
- 5) Allen AM, Schofield D, Hacker F et al. Restricted field IMRT dramatically enhances IMRT planning for mesothelioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007 ; 69 : 1587-92.