

悪性胸膜中皮腫に対する放射線治療

澁谷 景子

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 (26-29) 2011

要旨

切除不能の悪性胸膜中皮腫 (malignant pleural mesothelioma : MPM) については古くから対症療法として放射線治療が行われてきた。進行の早い疾患であるが、うまくタイミングを図れば疼痛や臓器浸潤にともなう症状に対し有効に放射線治療を行うことができる。早期例については、近年、根治的切除術：胸膜肺全摘術 (extrapleuro-pneumonectomy : EPP) が積極的に行われている。MPM は進展パターンとして胸腔内にびまん性発育を示す傾向にあるが、遠隔転移をきたす時期は比較的遅く、局所療法の意義は大きい。同時に、局所における浸潤傾向は強く、また、胸壁や縦隔、横隔膜周囲で十分な surgical margin をとれないといった解剖学的な制限があり、放射線治療と化学療法を合わせた集学的治療の必要性が認識されている。しかしながら、化学療法との最適な組み合わせやタイミング、放射線治療における至適線量等についてはいまだ定説はなく、国内外で多くの臨床試験が進行中である。なお、従来方法における放射線治療においては対側肺や心臓、横隔膜下の腹部臓器の耐用線量が障壁となり、必要な範囲に十分な線量が入れないという問題があった。新規放射線治療技術である強度変調放射線治療 (Intensity Modulated Radiotherapy : IMRT) を導入することで、その問題点を克服できる可能性が生まれ、国内でも効果と安全性につき検証中である。

悪性胸膜中皮腫の患者は今後増加が予想されるが、現時点で一施設あたりの症例経験数は極めて少ない。今後、施設を越えて情報を共有しコンセンサスをまとめ上げていく努力が必要である。

キーワード 悪性胸膜中皮腫、集学的治療、強度変調放射線治療

はじめに

悪性胸膜中皮腫 (malignant pleural mesothelioma : MPM) に対する放射線治療は、①疼痛緩和、②ドレーン部位の播種予防、を目的として、古くか

ら用いられてきた。経験的には「短期間にある程度の効果を発揮するもの」として知られていたと考えられるが、③根治的治療のひとつとして用いるには、さらなる照射技術の進歩を待たなければならなかった。

京都大学大学院医学研究科 放射線治療学・画像応用治療学
(平成22年4月2日受付、平成22年9月10日受理)

Radiation Therapy for Malignant Pleural Mesothelioma

Keiko Shibuya, Kyoto University Graduate School of Medicine

Key Words : malignant pleural mesothelioma, multidisciplinary treatment, intensity modulated radiotherapy

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、腫瘍の進展にとまなう気道狭窄や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瘤を形成し、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、画像上で病変が局限していたとしても、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ができなかった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

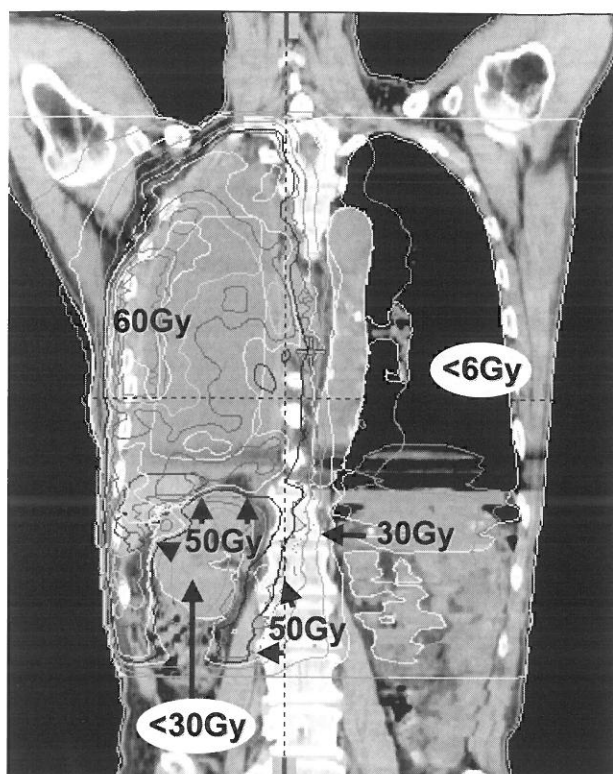


図1 IMRTによる線量分布(冠状断像)

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.