総合医学会報告
シンポジウム：「アスペルト関連疾患－中皮腫の診断から治療－」

悪性胸膜中皮腫に対する放射線治療

渕谷景子

第63回国立病院総合医学会
（平成21年10月23日 施設台）

IROYO 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。進行の早い症例であるが、うまくタイミングを図れば疼痛や腫瘍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：胸膜剝全摘術（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、腫瘍や隣接、横隔膜間隙で十分なsurgical marginをとれないという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照射線量についていまだ定説はなく、国内外で多くの臨床試験が進行中である。これにより、従来の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ら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きわめて少ない。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

— 26 —

Jan. 2011
MPMは胸壁-縦隔-縦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的面でも課題が多い。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、胸郭全体を照射し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に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。

このことは、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する場合を除き、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。そこで、初期の治療をきたした場合には非常に強く疼痛をともなうため、早期段階で放射線治療を考慮して、照射線量についてもまだ定説ではないが、数種のレトロスペクティブな解析によると、ある程度照射線量が経するのが場合に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、エキサイドに複数箇所での治療が必要なことも多く、肺への照射線量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、腫瘍の進行にともない気道狭窄やSVC症候群をきたすような場合には、緊急的に入院して放射線療法を行う場合がある。

胸部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、胸壁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、多くは痛みをともな

QOLを損ねる原因ともなる。MPMが疑われる場合には穿刺部位を極力1カ所に絞ること、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が原則とし、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21例の集学的治療である。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。少なくとも非上葉型についてはBoutinらの行った21Gy/3回よりも大きな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、画像上での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肺間胸膿全体を標的として十分にはならない。生物学的考察より、悪性中皮膿の放射線感受性は少なくとも肺間と同程度であるといわれており、その点では化学放射線療法にて根治を望む例ではあるが、肺間胸腔を含めた肺間胸膜全体に、肺間における標準治療、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発生である。

ところが近年、術式が胸部切開・剥皮術（pleurectomy/decortication: P/D）から肺間肺全摘術（extrapleuro-pneumonecctomy: EPP）に移行し、また、強度変調放射線治療（Intensity Modulated Radiotherapy: IMRT）の導入により、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年代中ごろにBuckstaff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、同側心臓、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。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、大血管周間、横隔膜下等で残る頻度が高く、手術単独では治療成績を上げることはできない。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
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 関係の改訳した治療と
して13例に IMRT を行ったところ、6例が放射線
療法で死亡したと報告した。ここでは対側毎の
照射線量が十分に含まれていなかったことが
後の検討の結果明らかとなり、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。

下顎骨への毒性が障害となり、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エックス線発
生装置（リニア型装置）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、分割 MLK によって形成さ
れた極小照射野が従来のように線量分布を変化させることで、
従来は均一であった照射野内の X 線線量に強い制
をもつことが可能である。さらに、Inverse
治療計画を含めた、従来の治療計画法とはま
ったく逆方法の概念が取入れられており、集約と
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 関係の 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、遠隔の疑われる領域には

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
あっても部位によっ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、より良い 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、診断が遅まった時点で、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 は胸腔内および大にびまん性的発育を示す
が、遠隔転移をきたす時間が比較的遅く、進行を
胸腔内だけでなく止めることが期待できるが長期生存への道
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、現在の施設で十分な施設と
経験ある症例数はきわめて少ない。今後、施設を進
えつつ情報交換とコメンタルを含めていく努力が
必要であり、「治療する症例を確実に治す」体制
の整備が重要と考える。

[文献]
1) Boutil C, Rey F, Viallat JR. Prevention of ma-
lignant seeding after invasive diagnostic pro-
doires in patients with pleural mesothelioma. A
randomized trial of local radiotherapy. Chest
シンポジウム 「アスペスト関連疾患 -中皮膜の診断から治療-」