

## 呼吸器疾患の診断と治療 — 最近の進歩 —

### 14. 悪性中皮腫

北海道大学大学院医学研究科呼吸器内科学分野  
准教授 大泉 聡 史

#### はじめに

中皮腫は増加傾向にあり、本疾患への対応および対策は急務である。ここでは悪性胸膜中皮腫を中心に、疫学、診断、また治療法などについて解説していきたい。

#### 1. 疫学

中皮腫は、胸膜、腹膜、心膜、精巣鞘膜等に発生する悪性腫瘍である。胸膜発生例が多く（80%）、次に腹膜発生例（20%）が続く、心膜、精巣鞘膜などに発生することはまれである。性別では、男性発生例が多い。2011年度の本邦の中皮腫死亡数は男性1,007名、女性251名の計1,258名であり<sup>1)</sup>、増加の一途をたどっている。

#### 2. 発症要因

よく知られているように、アスベスト吸入により発生し、アスベストを取り扱う職業に従事していた労働者、あるいは鉱山や工場周辺の住民などに発生リスクが高い。最近のまとめでも職業によるアスベスト曝露と関係していたものは84.8%とされている<sup>2)</sup>。アスベスト曝露量や曝露歴が長いほどリスクが大きく、曝露から発症までの期間は平均40年程度と長い。本邦においては、2006年9月からアスベスト使用は全面的に禁止になっている。

#### 3. 中皮腫の分類

中皮腫の組織分類には、上皮型、肉腫型、両者が混在する二相型があり、それぞれ60%、10%、30%の頻度である。上皮型は治療に対する反応が比較的良好だが、肉腫型は一般的に治療抵抗性で予後が悪い。

#### 4. 臨床所見

臨床的には胸水の出現が特徴であり、それに伴う胸痛、胸部重苦感、呼吸困難等の症状が多く、ついで咳嗽や発熱などを認める。無症状であっても健康診断等で胸水を指摘されて、二次精査で中皮腫と診断される場合も少なくない。また周囲の胸壁や椎体に浸潤すると疼痛が出現する。遠隔転移は肺癌より少ないとされるが、転移部位に関連した症状が出現することがあるので留意すべきである。

#### 5. 診断

##### 5-1 一般血液検査等

CYFRA21-1やTPAが上昇するので、鑑別の参考になる。一般的に血清CEA値は上昇しない。最近血中SMRP（soluble mesothelin-related peptide）やosteopontinの有用性が報告されてきている。

##### 5-2 画像診断

###### 1) 胸部X線

胸水は胸膜中皮腫の30~80%で見られるが、経過中にほとんどの症例で胸水を合併する。次いでびまん性胸膜肥厚像が多い。単発性腫瘍陰影などがみられる例は少ないとされる。

###### 2) 胸部CT検査

一般的に片側性の胸水、不整なびまん性胸膜肥厚、胸膜の結節および胸膜腫瘍を呈する（図1）。石灰化胸膜プラーク所見は決して多くはなく、20%程度と報告されている。

###### 3) PETおよびMRI検査

PET検査は近年肺癌を始めとして腫瘍性疾患に広く用いられているが、縦隔リンパ節転移の評価などに有用である。またMRIは縦隔、胸壁、横隔膜などへの浸潤の評価目的に施行される。

##### 5-3 胸水検査（胸水中マーカーなど）

一般的な胸水検査を行うことはもちろんであるが、腫瘍マーカーとしてCEAは通常上昇しないとされ、CYFRA値などが参考になる。有用な検査項目はヒアルロン酸であるが、カットオフ値については定まったものはない。カットオフ値を100,000ng/mlとした場合に、感度62%、特異度98%とも報告されている。画像上進行していない症例では低値の場合もあるので、ヒアルロン酸のみでの判断はできない。

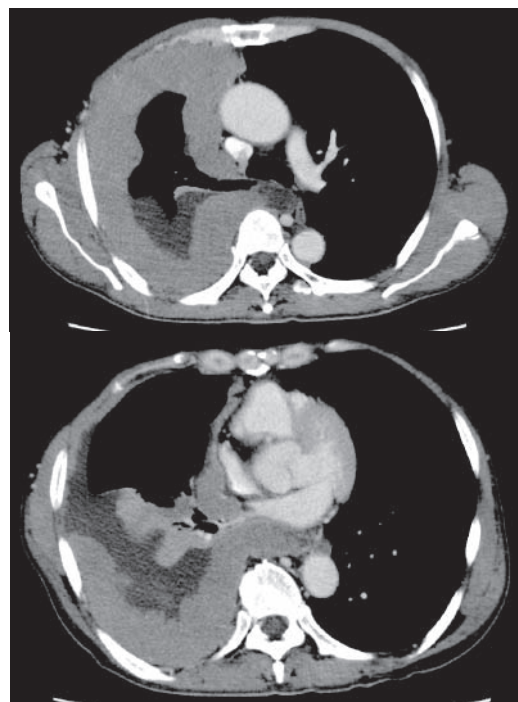


図1 悪性胸膜中皮腫症例の代表的なCT画像 片側性の胸水および不整なびまん性胸膜肥厚を認める

## 5-4 病理診断

基本的には組織検体を採取して、HE染色による診断が行われる。ただし特に上皮型は腺癌との鑑別が問題になることが多く、免疫染色法が施行される。Calretinin、cytokeratin 5/6 (CK 5/6)、D2-40、WT-1が中皮腫の陽性マーカーとして、CEA、MOC-31、BerEP 4、B72.3、TTF-1が腺癌の陽性マーカーとして有用である。胸水細胞診で診断がつく場合もあるがいろいろと議論があり、胸腔鏡下生検などで十分なサイズの検体を採取することが理想的である。なお胸水採取時にはできるだけセルブロック検体を作成して、やはり免疫染色による補助診断を試みるべきである。

## 6. 本邦における労働災害認定および石綿救済法による認定

中皮腫の診断がついた場合には補償の対象になることをきちんと把握しておく必要がある。まず労働災害認定は、1) 中皮腫の診断が確定していること、2) 職業による曝露歴があること等が認定の最低条件になっている。労働災害認定にならないような自営業に携わっていた方や工場周辺の住民等は、2006年から施行された石綿救済法（石綿による健康被害の救済に関する法律）による認定対象になる。石綿曝露歴がある場合には、悪性中皮腫でなくても、著しい呼吸機能障害を伴う石綿肺・著しい呼吸機能障害を伴うびまん性胸膜肥厚は2010年より補償が受けられるようになった。本稿では詳細は割愛するが、

表1 胸膜中皮腫のTNM分類(IMIG)

|           |                           |
|-----------|---------------------------|
| T :       | 原発腫瘍                      |
| T 1 a     | 同側の壁側胸膜に限局                |
| T 1 b     | 同側の壁側胸膜と臓側胸膜にも病巣あり        |
| T 2       | 横隔膜、肺実質に浸潤                |
| T 3       | 胸内筋膜、縦隔脂肪織、胸壁軟部組織、心膜への浸潤  |
| T 4       | 胸壁、腹腔、心腔、縦隔臓器、脊椎、対側胸膜への浸潤 |
| N :       | 所属リンパ節                    |
| N 0       | リンパ節転移なし                  |
| N 1       | 同側気管支周囲、肺門リンパ節転移          |
| N 2       | 気管分岐部、同側縦隔、内胸リンパ節転移       |
| N 3       | 同側鎖骨、対側リンパ節転移             |
| M :       | 遠隔転移                      |
| M 0       | 遠隔転移なし                    |
| M 1       | 遠隔転移あり                    |
| <hr/>     |                           |
| Stage I a | T 1 a N 0 M 0             |
| Stage I b | T 1 b N 0 M 0             |
| Stage II  | T 2 N 0 M 0               |
| Stage III | T 3 N 0, 1, 2 M 0         |
|           | T 1, 2 N 1 M 0            |
|           | T 1, 2 N 2 M 0            |
| Stage IV  | T 4 anyN anyM             |
|           | anyT N 3 anyM             |
|           | anyT anyN M 1             |

国による救済についての情報を常にアップデートしながら、これらの申請を適切に行うことが重要である。

## 7. 治療

ここでは悪性胸膜中皮腫におけるエビデンスを中心に述べる。病期分類は、1995年に手術療法に基づいたInternational Mesothelioma Interest Group (IMIG)の分類が現在一般的に使用されている(表1)。本分類で、I～II期およびIII期の一部に対して手術療法が考慮される。

### 7-1 外科的治療

中皮腫が一側胸腔内にとどまり根治的切除術が可能と考えられるときには、手術療法の対象となる。手術療法には胸膜肺全摘出術(extrapleural pneumonectomy : EPP)と胸膜切除術+肺剥皮術(pleurectomy/decortication: P/D)がある。一般的にはEPPが標準治療とされており、P/Dは腫瘍が遺残する可能性が高く、完全切除率は低いとされてきた。しかし近年は、P/Dが集学的治療において有効とする報告もある<sup>3)</sup>。

### 7-2 放射線治療

一般的にはEPP後の追加照射として検討される。ただし全胸郭面が対象になるので、肝臓や心臓などの臓器が影響を受けることを留意して、よく放射線科と相談しながら治療およびフォローアップをする必要がある。なおP/D後には患側肺が残存しているので、全胸郭照射などは行うべきではない。EPP後の強度変調放射線治療(IMRT)に関する報告もあるが、肺合併症の問題などいまだ検討段階にあり<sup>4)</sup>、一般臨床としては推奨されない。また胸水穿刺部位に再発が多いことから予防照射の有効性を示した報告があるが、有効でないとするものもあり、その見解は一致していない。

表2 シスプラチン+ペメトレキセド療法

|   |                                 |     |
|---|---------------------------------|-----|
| シスプラチン  | 75mg/m <sup>2</sup> 点滴静注 day 1  | 3週毎 |
| ペメトレキセド   | 500mg/m <sup>2</sup> 点滴静注 day 1 | 3週毎 |
| ペメトレキセドによる重篤な副作用の発現を軽減するために、葉酸およびビタミンB12を併用する。  |                                 |     |
| 葉酸  |                                 |     |
| ペメトレキセド初回投与の7日以上前から葉酸として1日1回0.5mgを連日経口投与する。ペメトレキセドの投与を中止または終了する場合には、ペメトレキセド最終投与日から22日まで葉酸を投与する。 |                                 |     |
| ビタミンB12   |                                 |     |
| ペメトレキセド初回投与の7日以上前に、ビタミンB12として1回1mgを筋肉内投与する。ペメトレキセドの投与中、中止または終了後22日目まで、9週毎に1回投与する。               |                                 |     |

### 7-3 全身化学療法

#### 1) 初回化学療法

切除不能症例は全身化学療法の対象となる。第Ⅲ相試験の報告において<sup>9)</sup>、シスプラチン (CDDP) + ペメトレキセド (PEM) がCDDP単剤と比較して生存期間の延長や疼痛の改善などをもたすことが証明されている。本邦においても治験で本レジメンが検討されているが<sup>10)</sup>、奏効率は36.8%、全生存期間中央値は7.3ヵ月と報告されている。よって切除不能の胸膜中皮腫における初回化学療法はCDDP+PEM療法が標準治療であり、CDDPの使用が難しい場合にはカルボプラチン (CBDCA) + PEMも考慮されうる。PEMを使用する場合にはビタミンB12および葉酸を併用する (P13表2)。

#### 2) 二次治療以降

PEMを含まない初回化学療法を施行後に再発した症例を対象にPEMとBSC (best supportive care) を比較する第Ⅲ相試験が報告されている。奏功割合や無増悪生存期間はPEM群の方が優れていた。ただし上述のように現在は初回治療でPEMが使用されることが多い。その場合にはビノレルビン単剤やビノレルビン+ジェムシタピンが第Ⅱ相試験の報告から考慮されうる<sup>7, 8)</sup>。ただし疾患の希少性もあってエビデンスとしては確立しておらず、悪性胸膜中皮腫の二次治療以降の開発は今後の課題である。

### 7-4 集学的治療

2013年度のアメリカ臨床腫瘍学会では、田中らが本邦における集学的治療の成績を発表した。術前化学療法 (CDDP+PEM) →EPP→術後放射線療法の完遂率は40%であった<sup>9)</sup>。よっていまだに忍容性について検討されている段階である。著者の理解では、一般臨床において明らかなエビデンスに基づいた集学的治療は存在しない。私見もあるが、術前化学療法のエビデンスは少なく、EPPをまず施行して、次に放射線療法や補助化学療法を施行することが一般的である。局所再発が多いことを考えると、まず術後の放射線療法を施行して患者の状態が許せば追加で全身化学療法を施行する、また放射線療法後に化学療法を施行するのが困難であればそのまま経過をみるなどの戦略が一般臨床に即していると考えている。

### 8. 予後

2003年の全国追跡調査では、治療法別で、手術症例11.4ヵ月、化学療法群8.8ヵ月、対症療法のみでは4.8ヵ月と報告されている。

#### おわりに

以上、悪性胸膜中皮腫を中心に解説した。特にアスベスト曝露歴のある場合には本疾患を疑いの確に診断をして、治療法を検討することが重要である。また石綿関連疾患における救済法などに精通しておく必要がある。

### 文献

- 1) 厚生労働省統計 都道府県 (20大都市再掲) 別にみた中皮腫による死亡数の年次推移 (平成7年~23年)  
<http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/tokusyuu/chuuhisyu11/>
- 2) Fujimoto N, Aoe K, Gemba K, et al. Clinical investigation of malignant mesothelioma in Japan. *J Cancer Res Clin Oncol* 2010; 136:1755-1759
- 3) 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; 7:737-743
- 4) Rice DC, Smythe WR, Liao Z, et al. Dose-dependent pulmonary toxicity after postoperative intensity-modulated radiotherapy for malignant pleural mesothelioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 69:350-357
- 5) Vogelzang NJ, Rusthoven JJ, Symanowski 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; 21:2636-2644
- 6) Nakagawa K, Yamazaki K, Kunitoh H, et al. Efficacy and safety of pemetrexed in combination with cisplatin for malignant pleural mesothelioma: a phase I/II study in Japanese patients. *Jpn J Clin Oncol* 2008; 38:339-346
- 7) Steele JP, Shamash J, Evans MT, et al. Phase II study of vinorelbine in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 2000; 18:3912-3917
- 8) Zucali PA, Ceresoli GL, Garassino I, et al. Gemcitabine and vinorelbine in pemetrexed-pretreated patients with malignant pleural mesothelioma. *Cancer* 2008; 112:1555-1561
- 9) Tanaka F, Hasegawa S, Okada M, et al. A feasibility study of induction pemetrexed plus cisplatin followed by extrapleural pneumonectomy (EPP) and postoperative hemithoracic radiation (H-RT) for malignant pleural mesothelioma (MPM): First all-Japan trial. *J Clin Oncol* 31, 2013 (Suppl; abstr 7583)