日衛誌（Jpn. J. Hyg.），66，558-561（2011）

総　説

ミニ特集　第81回日本衛生学会
シンポジウム2：繊維・粒子状物質連携研究会

本邦における中皮腫臨床試験の現状と今後の展望

長谷川誠紀[*1]，田中　文啓[*2]，岡田　守人[*3]，山中　竹春[*4]，上紺屋憲彦[*5]，
副島　俊典[*6]，辻村　　亨[*7]，福岡　和也[*8]，中野　孝司[*8]

[*1]兵庫医科大学呼吸器外科　[*2]産業医科大学第2外科　[*3]広島大学腫瘍外科
[*4]国立病院機構九州がんセンター臨床研究部腫瘍統計学研究室　[*5]兵庫医科大学放射線科
[*6]兵庫県立がんセンター放射線治療科　[*7]兵庫医科大学分子病理　[*8]兵庫医科大学呼吸器RCU科

Current Status and Future Direction of Japan's Clinical Trial for Malignant Pleural Mesothelioma

Seiki HASEGAWA[*1], Fumihiro TANAKA[*2], Morihito OKADA[*3], Takeharu YAMANAKA[*4], Norihiko KAMIKONYA[*5], Toshinori SOEJIMA[*6], Tohru TSUJIMURA[*7], Kazuya FUKUOKA[*8] and Takashi NAKANO[*8]

*[*1]Department of Thoracic Surgery, Hyogo College of Medicine*
*[*2]Second Department of Surgery, University of Occupational and Environmental Health*
*[*3]Department of Surgical Oncology, Research Institute for Radiation Biology and Medicine, Hiroshima University*
*[*4]Institute for Clinical Research, National Kyushu Cancer Center*
*[*5]Department of Radiation Oncology, Hyogo College of Medicine*
*[*6]Department of Radiation Oncology, Hyogo Cancer Center*
*[*7]Department of Pathology, Hyogo College of Medicine*
*[*8]Division of Respiratory Medicine, Department of Internal Medicine, Hyogo College of Medicine*

Abstract　The feasibility and efficacy of trimodality therapy for malignant pleural mesothelioma (MPM) are still controversial mainly due to the lack of clinical evidence. Although three major clinical trials on this therapy have been recently reported from North America and Europe, it remains unclear whether results in Caucasian populations may be directly applicable to Asian populations. In this context, as a project of the "Comprehensive approach on asbestos-related diseases" supported by the "Special Coordination Fund for Promoting Science and Technology of MEXT, Japan", a prospective multi-institutional study has been planned to evaluate the feasibility of induction chemotherapy using pemetrexed plus cisplatin, followed by extrapleural pneumonectomy (EPP) and postoperative hemithoracic radiation in patients with resectable MPM. Primary endpoints are macroscopic complete resection rate by EPP and treatment-related mortality for trimodality therapy. The study was initiated in May 2008 and patient enrollment was finished in November 2010.

Key words: malignant pleural mesothelioma（悪性胸膜中皮腫），trimodality therapy（集学的治療），clinical trial（臨床試験），extrapleural pneumonectomy（胸膜肺全摘術），pemetrexed（ペメトレキセド）

はじめに

アスベスト関連疾患，特に悪性胸膜中皮腫（malignant pleural mesothelioma，以下MPM）は従来職業病と位置づけられていたが，2005年兵庫県尼崎市でのいわゆる「クボタショック」以後アスベスト職歴のない一般市民にも

受付2011年4月11日，受理2011年4月19日
Reprint requests to: Seiki HASEGAWA, M.D.
Department of Thoracic Surgery, Hyogo College of Medicine, 1-1 Mukogawa-cho, Nishinomiya 663-8501, Japan
TEL: +81(798)45-6894, FAX: +81(798)45-6897
E-mail: hasegawa@hyo-med.ac.jp

発生しうる公害病的側面を有する疾患へと認識が変わった。国民の動揺を憂慮した政府は，平成18年度科学技術振興調整費を投じてアスベスト関連疾患への総括的取り組みを開始した。その一環としてMPMの根治を目指す「切除可能悪性胸膜中皮腫に対する集学的治療プロトコール」と題する臨床試験を行うことになった（1, 2）。

MPMの外科療法

MPMに対する外科療法の第1の問題点は過大な侵襲が必発であることである。

MPMは通常の固形癌と異なり，発生当初から患側胸腔内をびまん性に発育する。このため，切除可能MPMの基本的な手術の概念は「腫瘍を内包した患側の壁側・臓側胸膜を一塊に摘出する」ことである。実際には肺実質を温存したまま胸膜を破らずに壁側・臓側胸膜を一塊に摘出することは技術的に困難であるため，根治目的に行われる基本術式は患側の壁側・臓側胸膜・一側肺実質・横隔膜と心膜の一部を一塊に摘出する胸膜肺全摘除術（extrapleural pneumonectomy，以下EPP）である。この術式は呼吸器外科手術の中でも最大の侵襲を伴うものの1つであり，経験を積んだ施設でも手術死亡率は最高10%近くに達する（3-5）。

MPMに対する外科療法の第2の問題点はEPPに関する熟練度の不十分さである。EPPは以前には胸膜播種を来した原発性肺癌などにも試みられてきたが，現在では殆どMPMのみに行われる術式である。MPMが比較的稀な疾患である上にその多くが切除不能進行癌で発見されるため，EPPは我が国で年間数十例程度の実施例があるに過ぎず（2），個々の外科医が経験できるEPP数は極めて限定される。一方，EPPにはアプローチ選択，視野と手術操作野の確保，心膜と横隔膜の切除・再建法，気管支断端処理（特に右側における断端瘻の予防），感染の予防，術後感染の有無の判断，術後必発する心不全への対処，術後疼痛コントロールなど多岐にわたる知識と技術が要求され，わずかなミスが重大な有害事象に直結する。以上のように，いずれの外科医にとってもEPPで要求されるレベルの熟練度にはなかなか到達できないのが実情である。

MPMに対する外科療法の第3の問題点は根治性である。固形癌根治術の基本は解剖学的に十分な切除マージンを確保して切除するR0切除（病理学的断端陰性）である。ところが，MPMでは壁側胸膜という極めて薄い組織が切除ラインになるため，腫瘍からの切除マージンは原理的に存在しない（6）。このため，EPPの目標は肉眼的完全切除（病理学的には残存悪性細胞があるかもしれない）とせざるを得ない（7）。このことは必然的に手術の根治度低下につながる。

現時点では，切除可能MPMに対する外科療法が真に有益であるかどうかさえもエビデンスが存在しないのが実情である（8）。

MPMの集学的治療

MPMに対する最も広範な切除術式であるEPPにおいてさえも根治性が完全ではないため，手術単独での予後は不良である。このため，手術に加えて化学療法や放射線治療を行う集学的治療により予後を改善する試みが積み重ねられてきた。術後放射線治療（片側全胸郭照射，hemithoracic-radiation，以下H-RT）の有効性については，Sugarbakerらが183例の後ろ向きの研究により当時としては驚異的な成績（全生存期間中央値19ヶ月，術後2および5年生存率38%および15%）をあげたことが画期的であった（9）。続いてRuschらも，EPP後にH-RTを追加する前向き第II相試験により，良好な成績（全生存期間中央値17ヶ月，術後3年生存率27%）を2001年に報告し（10），術後放射線治療に有効性にコンセンサスが得られた。さらに，他の固形癌での術前化学療法が有効であるとの報告に基づき，MPMでも術前化学療法→EPP→H-RTをおこなうtrimodality therapy（以下，TMT）が導入され，この頃から全生存期間が20ヶ月を越えるようになった（11, 12）。

一方切除不能MPMにおける化学療法では，2003年に発表された第Ⅲ相試験によってシスプラチン＋ペメトレキセドが標準治療として確率された（13）。

以上の結果を総括して，完全なエビデンスに基づくものではないが，シスプラチン＋ペメトレキセドによる術前導入化学療法→EPP→術後H-RTによるTMTが現時点での「標準治療」として広く認識されている。しかし，EPP単独でさえも高い危険性がTMTにおいては一層増幅される可能性が高く，TMTは限定された施設での臨床試験においてのみ許されるとの警鐘に留意すべきである（14）。

欧米でのTMT臨床試験

欧米におけるMPM-TMTの大規模臨床試験の結果が北米グループ（15），トロント大学（16），欧州（17）から最近相次いで報告された。これらはほぼ同様のプロトコールからなり，その結果もほぼ同等であることから，これらが当分の間，切除可能MPM治療のstate of artと見なされることが予想される。

注目すべきは，3つの試験いずれにおいてもTMTを完遂し得たのが登録症例の約50%に過ぎないことで，経験豊かな世界のトップ施設においてさえMPM-TMTには大きな困難が伴うことがわかる。

TMT後の生存中央期間は北米グループで16.8ヶ月，トロント大学で14ヶ月，EORTCで18.4ヶ月とペメトレキセド以前の従来報告と同程度の成績であった。さらに，EORTCではprimary endpointであるTMT完遂後90日生存が目標の50%を下回ったため（42%），そのプロトコールはunfeasibleであると結論された。

しかし，トロント大学の試験におけるサブグループ解析では，登録60例のうちpN0-1でTMTを完遂できた約

3分の1（21例）の生存中央期間が59ヶ月と良好な成績であったことが注目される。すなわち，より適切な患者選択を行えば好成績が得られる可能性が示されたのである。

我が国でのTMT臨床試験

平成18年度科学技術振興調整費“アスベスト関連疾患への総括的取り組み”が採択された時点では我が国でのTMT臨床データはほとんど存在せず，TMTが安全に遂行できるかどうかも不明であった。そこで，臨床試験立案に先立って我が国での悪性胸膜中皮腫に対するEPPの現状を把握することが求められた。2007年に日本全国69施設にアンケート調査を実施し，このうち61施設から回答が得られた（2）。その結果，2002-2006年の5年間に当該施設で施行されたEPPの総件数は171件，手術死亡率（30日）はわずか0.6%，生存期間中央値も23ヶ月と良好な成績であることが判明した。しかし，TMTが行われたのは171例中12例（7%）に過ぎなかった。すなわち，我が国ではMPMに対する質の高い外科治療の実績があるが，TMTの経験はほとんど積まれていないことが判明した。

欧米では当時既に多施設によるphase II試験が進行中であった（上記）が，我が国では以上の資料を基にして，当初考えられていたphase II試験ではなく，“切除可能悪性胸膜中皮腫に対するペメトレキセドを含む集学的治療に関する妥当性試験（feasibility study）”が企画された（18）。この試験は，切除可能悪性胸膜中皮腫（T0-3，N0-2，M0）に対して術前化学療法としてシスプラチン（60 mg/m^2）＋ペメトレキセド（500 mg/m^2）を3週毎に3コース施行後EPPを行い，肉眼的完全切除例にはH-RT（54 Gy）を行う治療が遂行可能かどうかを検証するものである。Primary endpointは胸膜肺全摘除術（EPP）による完全切除率および治療関連死亡率，secondary endpointはプロトコール治療完遂率，無再発生存率（術後2年），全生存率（術後2年），奏効率（導入化学療法），有害事象発生率である。参加施設はアンケート調査におけるEPP経験数を基に17施設とした。

本試験は平成20年5月より登録開始され，平成22年11月30日に42例（予定40例）をもって登録を完了した。Primary endpointの結果は平成23年秋には判明し，内外の学会および論文にてにて発表予定である。

我が国でのMPM治療の今後

前述臨床試験の結果がTMTを支持するか否かにより，今後の我が国でのMPM治療の方向性が決定される。本試験終了後，次の臨床試験の検討段階に入る。

また，本試験のquality controlのために，病理診断評価委員会と放射線治療事務局が設置され，手術手技の規定がプロトコール作成委員会によってなされた。その結果，治療の標準化がある程度まで達成されたと考えている。そして，これら本試験のインフラストラクチャーは今後も我が国の中皮腫医療の基盤となってゆくことが期待される。

本稿では現在進行中のMPM-TMT臨床試験に焦点を当てるために，MPMに対するもう1つの術式である胸膜切除術（Pleurectomy/Decortication，以下P/D）の記述を避けてきた。この術式は肺実質を温存しつつ壁側・臓側胸膜のみを切除するものであるが，もともと剥離が難しい臓側胸膜と肺実質間を完全に剥離することは不可能で，基本的には症状緩和目的で行なわれる姑息的な手術であるとされている（14）。しかし，MPM治療の中心的施設でもP/Dを根治目的で行っている施設があり，しかも（患者のselection biasがあるとはいえ）P/DのほうがEPPよりsurvival benefitが良好であるとの報告もある（19）。P/DはEPPと異なり術式に関するコンセンサスが十分に形成されていないため，一部の外科医は横隔膜や心膜の切除を加えることにより，EPPと同程度の切除がP/Dでも可能としている（20, 21）。P/DとEPPの適応をどのように差別化するのかは今後の大きな課題になると予想される。

本研究は平成18年度科学技術振興調整費「アスベスト関連疾患への総括的取り組み」により行われた。

文　献

（1）Hasegawa S, Tanaka F. Malignant mesothelioma: Current status and perspective in Japan and the world. Gen Thorac Cardiovasc Surg. 2008;56:317-323.
（2）長谷川誠紀，田中文啓，岡田守人，中野孝司．我が国における悪性胸膜中皮腫に対する集学的治療の現状．肺癌 2008;48:93-96.
（3）Aziz T, Jilaihawi A, Prakash D. The management of malignant pleural mesothelioma; single centre experience in 10 years. Eur J Cardiothorac Surg. 2002;22:298-305.
（4）Martin-Ucar AE, Nakas A, Edwards JG, Waller DA. Case-control study between extrapleural pneumonectomy and radical pleurectomy/decortication for pathological N2 malignant pleural mesothelioma. Eur J Cardiothorac Surg. 2007;31:765-770.
（5）Rice DC, Stevens CW, Correa AM, Vaporciyan AA, Tsao A, Forster KM, Walsh GL, Swisher SG, Hofstetter WL, Mehran RJ, Roth JA, Liao Z, Smythe WR. Outcomes after extrapleural pneumonectomy and intensity-modulated radiation therapy for malignant pleural mesothelioma. Ann Thorac Surg. 2007;84:1685-1692; discussion 92-3.
（6）Cameron RB. Extrapleural pneumonectomy is the preferred surgical management in the multimodality therapy of pleural mesothelioma: con argument. Ann Surg Oncol. 2007;14:1249-1253.
（7）Sugarbaker DJ. Macroscopic complete resection: the goal of primary surgery in multimodality therapy for pleural mesothelioma. J Thorac Oncol. 2006;1:175-176.
（8）Treasure T, Utley M. Ten traps for the unwary in surgical

series: a case study in mesothelioma reports. J Thorac Cardiovasc Surg. 2007;133:1414-1418.
（9）Sugarbaker DJ, Flores RM, Jaklitsch MT, Richards WG, Strauss GM, Corson JM, DeCamp MM, Jr., Swanson SJ, Bueno R, Lukanich JM, Baldini EH, Mentzer SJ. Resection margins, extrapleural nodal status, and cell type determine postoperative long-term survival in trimodality therapy of malignant pleural mesothelioma: results in 183 patients. J Thorac Cardiovasc Surg. 1999;117:54-63; discussion -5.
（10）Rusch VW, Rosenzweig K, Venkatraman E, Leon L, Raben A, Harrison L, Bains MS, Downey RJ, Ginsberg RJ. A phase II trial of surgical resection and adjuvant high-dose hemithoracic radiation for malignant pleural mesothelioma. J Thorac Cardiovasc Surg. 2001;122:788-795.
（11）Flores RM, Krug LM, Rosenzweig KE, Venkatraman E, Vincent A, Heelan R, Akhurst T, Rusch VW. Induction chemotherapy, extrapleural pneumonectomy, and post-operative high-dose radiotherapy for locally advanced malignant pleural mesothelioma: a phase II trial. J Thorac Oncol. 2006;1:289-295.
（12）Weder W, Stahel RA, Bernhard J, Bodis S, Vogt P, Ballabeni P, Lardinois D, Betticher D, Schmid R, Stupp R, Ris HB, Jermann M, Mingrone W, Roth AD, Spiliopoulos A. Multicenter trial of neo-adjuvant chemotherapy followed by extrapleural pneumonectomy in malignant pleural mesothelioma. Ann Oncol. 2007;18:1196-1202.
（13）Vogelzang NJ, Rusthoven JJ, Symanowski J, Denham C, Kaukel E, Ruffie P, Gatzemeier U, Boyer M, Emri S, Manegold C, Niyikiza C, Paoletti P. 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.
（14）Scherpereel A, Astoul P, Baas P, Berghmans T, Clayson H, de Vuyst P, Dienemann H, Galateau-Salle F, Hennequin C, Hillerdal G, Le Pechoux C, Mutti L, Pairon JC, Stahel R, van Houtte P, van Meerbeeck J, Waller D, Weder W. Guidelines of the European Respiratory Society and the European Society of Thoracic Surgeons for the management of malignant pleural mesothelioma. Eur Respir J. 2010;35:479-495.
（15）Krug LM, Pass HI, Rusch VW, Kindler HL, Sugarbaker DJ, Rosenzweig KE, Flores R, Friedberg JS, Pisters K, Monberg M, Obasaju CK, Vogelzang NJ. Multicenter phase II trial of neoadjuvant pemetrexed plus cisplatin followed by extrapleural pneumonectomy and radiation for malignant pleural mesothelioma. J Clin Oncol. 2009;27:3007-3013.
（16）de Perrot M, Feld R, Cho BC, Bezjak A, Anraku M, Burkes R, Roberts H, Tsao MS, Leighl N, Keshavjee S, Johnston MR. Trimodality therapy with induction chemotherapy followed by extrapleural pneumonectomy and adjuvant high-dose hemithoracic radiation for malignant pleural mesothelioma. J Clin Oncol. 2009;27:1413-1418.
（17）Van Schil PE, Baas P, Gaafar R, Maat AP, Van de Pol M, Hasan B, Klomp HM, Abdelrahman AM, Welch J, van Meerbeeck JP. Trimodality therapy for malignant pleural mesothelioma: results from an EORTC phase II multicentre trial. Eur Respir J. 2010;36:1362-1369.
（18）Yamanaka T, Tanaka F, Hasegawa S, Okada M, Soejima T, Kamikonya N, Fukuoka K, Nakano T. A feasibility study of induction pemetrexed plus cisplatin followed by extrapleural pneumonectomy and postoperative hemithoracic radiation for malignant pleural mesothelioma. Jpn J Clin Oncol. 2009;39:186-188.
（19）Flores RM, Pass HI, Seshan VE, Dycoco J, Zakowski M, Carbone M, Bains MS, Rusch VW. Extrapleural pneumonectomy versus pleurectomy/decortication in the surgical management of malignant pleural mesothelioma: results in 663 patients. J Thorac Cardiovasc Surg. 2008;135:620-626.
（20）Bolukbas S, Manegold C, Eberlein M, Bergmann T, Fisseler-Eckhoff A, Schirren J. Survival after trimodality therapy for malignant pleural mesothelioma: Radical Pleurectomy, chemotherapy with Cisplatin/Pemetrexed and radiotherapy. Lung Cancer. 2011;71:75-81.
（21）Nakas A, Trousse DS, Martin-Ucar AE, Waller DA. Open lung-sparing surgery for malignant pleural mesothelioma: the benefits of a radical approach within multimodality therapy. Eur J Cardiothorac Surg. 2008;34:886-891.