

ORIGINAL ARTICLE

当院における悪性胸膜中皮腫27例の検討

菊池　創[1]・朝比奈肇[1]・榊原　純[1]・品川尚文[1]・大泉聡史[1]・
樋田泰浩[2]・加賀基知三[2]・井上哲也[3]・加藤徳雄[3]・西村正治[1]

Clinical Analysis of 27 Patients with Malignant Pleural Mesothelioma Treated at Our Institution

Hajime Kikuchi[1]; Hajime Asahina[1]; Jun Sakakibara-Konishi[1]; Naofumi Shinagawa[1]; Satoshi Oizumi[1]; Yasuhiro Hida[2]; Kichizo Kaga[2]; Tetsuya Inoue[3]; Norio Katoh[3]; Masaharu Nishimura[1]

[1]First Department of Medicine, [2]Department of Cardiovascular and Thoracic Surgery, [3]Department of Radiation Medicine, Hokkaido University Hospital, Japan.

ABSTRACT ── ***Objective.*** We reviewed the clinical outcomes of patients with malignant pleural mesothelioma (MPM) treated at our institution. ***Methods.*** We conducted a retrospective analysis of 27 patients with MPM treated at our institution in the period from April 2005 to April 2013. ***Results.*** The patient characteristics were as follows: male/female = 26/1; age = 35-76 years (median, 62); histology: epithelioid/biphasic/sarcomatoid = 23/2/2; location, right/left = 14/13; clinical stage (IMIG) IA/IB/II/III/IV = 3/5/4/9/6. The initial treatment was surgery/chemotherapy/best supportive care in 15/11/1 cases, including 14 patients treated with extrapleural pneumonectomy (EPP) and one patient treated with tumor resection. After EPP, three patients received adjuvant chemotherapy, five received hemithoracic radiotherapy (H-RT) and two received both. The median survival time (MST) of all patients was 21.8 months overall, compared to 30.7 months in the patients who received EPP. The patients who received H-RT after EPP demonstrated a significantly longer MST than those who did not (37.3 months vs. 12.0 months; p = 0.04). ***Conclusions.*** The use of H-RT after EPP is associated with a better prognosis.
(*JJLC*. 2015;55:2-8)

KEY WORDS ── Malignant pleural mesothelioma, Extrapleural pneumonectomy, Adjuvant therapy, Hemithoracic radiotherapy

Reprints: Jun Sakakibara-Konishi, First Department of Medicine, Hokkaido University Hospital, North 14 West 5, Kita-ku, Sapporo, Hokkaido 060-8648, Japan.
Received August 22, 2014; accepted December 8, 2014.

要旨 ── **目的．**当院における悪性胸膜中皮腫の臨床経過を明らかにする．**対象と方法．**2005年4月から2013年4月に当院で悪性胸膜中皮腫と診断した27例を後ろ向きに検討した．**結果．**年齢は35～76歳（中央値62歳），男性/女性：26/1例，上皮型/二相型/肉腫型：23/2/2例，原発巣の側性は右/左：14/13例，臨床病期（IMIG分類）IA/IB/II/III/IV：3/5/4/9/6例．初回治療の内訳は手術/化学療法/対症療法：15/11/1例，手術の内訳は胸膜肺全摘術/腫瘍切除：14/1例．胸膜肺全摘術14例中，術後補助化学療法のみが3例，術後片側全胸郭照射のみが5例，術後補助化学療法と術後放射線治療が2例に施行されていた．全症例の生存期間中央値は21.8ヶ月，胸膜肺全摘術施行例の生存期間中央値は30.7ヶ月．胸膜肺全摘術施行例において，術後放射線治療施行群は未施行群より有意に生存期間が長かった（放射線治療施行群：37.3ヶ月，未施行群：12.0ヶ月，p＝0.04）．**結論．**胸膜肺全摘術後に放射線治療を施行した症例は未施行例に比べ生存期間が有意に長かった．

索引用語 ── 悪性胸膜中皮腫，胸膜肺全摘術，補助療法，片側全胸郭照射

北海道大学病院 [1]内科I，[2]循環器・呼吸器外科，[3]放射線治療科．
別刷請求先：榊原　純，北海道大学病院内科I，〒060-8648　北海道札幌市北区北14条西5丁目．
受付日：2014年8月22日，採択日：2014年12月8日．

はじめに

悪性胸膜中皮腫（malignant pleural mesothelioma：MPM）は，胸腔内面を覆う一層の中皮細胞に発生する難治性の悪性疾患であり，その多くがアスベスト（石綿）曝露を原因として発症する.[1] 近年死亡数は増加しており,[2] 今後発生率および死亡数のさらなる増加が予想され 2030 年頃にピークを迎えると考えられている.[3]

MPM の治療として外科療法，化学療法，放射線療法などが実施されてきたが，おのおの単独治療では長期生存を得られないことが問題となっている.[4] 近年切除可能症例に対して外科療法に化学療法や放射線療法を組み合わせる集学的治療が試みられている[5-10]が，標準治療が定まっていないのが現状である.

このため，今回我々は当院での MPM の臨床背景および治療内容について後ろ向きに検討した.

対象と方法

2005 年 4 月から 2013 年 4 月の間に当院で MPM と診断した 27 例について臨床背景，組織型，原発巣の側性，主な治療内容，予後を後ろ向きに検討した．病期分類は International Mesothelioma Interest Group（IMIG）病期分類に拠った．生存期間中央値（median survival time：MST）は診断時を起点として Kaplan-Meier 法を用いて算出し，有意差検定には Log-rank test を用いて，$p<0.05$ をもって有意差ありとした．化学療法の治療評価は Modified RECIST（Response Evaluation Criteria In Solid Tumors）に従って行い,[11] 手術に伴う合併症は CTCAE（Common Terminology Criteria for Adverse Events）version 4.0 を用いて評価した.

結　果

Table 1 に患者背景を示した．27 例中 1 例が女性，26 例が男性であり，診断時の年齢は 35～76 歳（年齢中央値 62 歳）であった．診断時の ECOG Performance Status（PS）は 0/1/2/3/4：2/22/2/1/0 例，側性は右側/左側：14/13 例，組織型は上皮型 23 例，肉腫型 2 例，二相型 2 例であった．臨床病期（IMIG 分類）は IA/IB/II/III/IV：3/5/4/9/6 例であった．アスベスト吸入歴を 19 例（70.4％）に認め，喫煙者は 21 例，非喫煙者は 6 例であった．Table 2 に初回治療内容を示した．当院では手術可能症例に対してはまず胸膜肺全摘術（extrapleural pneumonectomy：EPP）を施行し，術後補助化学療法を行い，その後術後片側全胸郭照射（hemithoracic radiotherapy：H-RT）を施行する方針であった．しかし，術後 PS 低下や肉眼的残存病変を認める症例は H-RT のみを施行し，著明な PS 低下時は術後補助療法自体を行わず経過観察とした．手術を施行した症例は 15 例で，そのうち 14 例に EPP が施行された（以下，EPP 群）．1 例は腫瘍切除のみを行ったが，術前は後腹膜腫瘍と診断されており術後に肉腫型胸膜中皮腫と判明した症例であった．今回の検討では胸膜切除剥皮術（pleurectomy/decortication：P/D）を施行した症例はなかった．初回治療で化学療法を施行された症例（以下，化学療法単独群）は 11 例であった．対症療法のみ施行されたものは 1 例であった.

Table 1. Patient Characteristics (N = 27)

Characteristics	N	Percent
Sex		
Male	26	96.3%
Female	1	3.7%
Median age, yr (Range)	62 (35-76)	
ECOG PS		
0	2	7.4%
1	22	81.5%
2	2	7.4%
3	1	3.7%
4	0	0%
Laterality		
Right	14	51.9%
Left	13	48.1%
Histology		
Epithelioid	23	85.2%
Biphasic	2	7.4%
Sarcomatoid	2	7.4%
c-Stage* (IMIG)		
IA	3	11.1%
IB	5	18.5%
Ⅱ	4	14.8%
Ⅲ	9	33.3%
Ⅳ	6	22.2%
Asbestos exposure	19	70.4%
Smoking history		
Never	6	22.2%
Ex or Current	21	77.8%

*c-Stage: clinical stage.

Table 2. Initial Treatments in All Patients

	N = 27
Surgery	15 (55.6%)
Extrapleural pneumonectomy	14
Pleurectomy/decortication	0
Tumor resection	1
Chemotherapy	11 (40.7%)
Cisplatin+pemetrexed	8
Carboplatin+pemetrexed	2
Cisplatin+gemcitabine	1
Best supportive care	1 (3.7%)

Table 3. Patient Characteristics in the EPP and Chemotherapy Groups

Characteristics	EPP* (N = 14)	Chemotherapy (N = 11)
Sex		
Male	14 (100%)	10 (90.9%)
Female	0 (0%)	1 (9.1%)
Median age, yr (Range)	60 (35-76)	65 (60-76)
ECOG PS		
0	1 (7.1%)	1 (9.1%)
1	12 (85.7%)	9 (81.8%)
2	1 (7.1%)	1 (9.1%)
3	0 (0%)	0 (0%)
4	0 (0%)	0 (0%)
Laterality		
Right	6 (42.9%)	6 (54.5%)
Left	8 (57.1%)	5 (45.5%)
Histology		
Epithelioid	12 (85.7%)	10 (90.9%)
Biphasic	2 (14.3%)	0 (0%)
Sarcomatoid	0 (0%)	1 (9.1%)
c-Stage† (IMIG)		
IA	2 (14.3%)	1 (9.1%)
IB	5 (35.7%)	0 (0%)
II	0 (0%)	3 (27.3%)
III	7 (50.0%)	1 (9.1%)
IV	0 (0%)	6 (54.5%)
Asbestos exposure	9 (64.3%)	8 (72.7%)
Smoking history		
Never	12 (85.7%)	7 (63.6%)
Ex or Current	2 (14.3%)	4 (36.4%)

*EPP: extrapleural pneumonectomy, †c-Stage: clinical stage.

Table 4. Results of EPP

	N = 14
Curability	
Resection margins negative	9 (64.3%)
Operation time, min (Range)	514 (425-891)
Surgical bleeding, ml (Range)	1745 (285-6130)
Complications (CTCAE Grade 3-4)	9 (64.3%)
Atrial arrhythmia	4 (28.6%)
Bleeding	2 (14.3%)
Respiratory failure	2 (14.3%)
Infectious morbidity	5 (35.7%)
Thromboembolism	2 (14.3%)
30-day mortality	1 (7.1%)
p-Stage*	
IA	0 (0%)
IB	0 (0%)
II	1 (7.1%)
III	12 (85.7%)
IV	1 (7.1%)
Adjuvant therapy	
None	4 (28.6%)
Adjuvant chemotherapy only	3 (21.4%)
H-RT† only	5 (35.7%)
Adjuvant chemotherapy and H-RT	2 (14.3%)
Adjuvant chemotherapy regimen	
Cisplatin + pemetrexed	4
Carboplatin + pemetrexed	1

*p-Stage: pathological stage, †H-RT: hemithoracic radiotherapy.

EPP 群と化学療法単独群の患者背景を Table 3 にまとめた．EPP 群は術後に病期が変更となった症例が複数あり，術後病期は大部分（85.7%）が III 期の症例であった．化学療法単独群に IA 期，II 期の症例が 4 例含まれているが，これらは EPP を勧めたが希望されなかったため化学療法を施行した症例であった．

次に Table 4 に EPP を施行した 14 例の詳細をまとめた．手術時間は 425〜891 分（手術時間中央値 514 分），術中出血量は 285〜6130 ml（出血量中央値 1745 ml）であった．CTCAE Grade 3 以上の合併症は 64.3% に認め，上室性不整脈が 28.6%，感染が 35.7% であった．周術期の死亡（手術後 30 日以内の死亡）は 1 例（7.1%）で，死因は脳梗塞，肺炎であった．病理学的切除断端陰性（R0 切除）であったのは 14 例中 9 例（64.3%）であった．EPP 後補助療法として化学療法，H-RT を完遂した症例は 2 例のみであった．4 例で術後の著明な PS 低下や手術関連死などにより術後補助療法自体が行われなかった．3 例では術後補助化学療法の有害事象や化学療法直後の再発により H-RT が施行されなかった．また術後の PS 低下や肉眼的残存病変を認めたため化学療法を施行せず H-RT のみを施行した症例は 5 例であった．術後補助化学療法のレジメンは，cisplatin + pemetrexed が 4 例，carboplatin + pemetrexed が 1 例であった．H-RT 施行 7 症例それぞれの総線量は 6 例が 50.4 Gy（片側全胸郭），1 例が 60 Gy（片側全胸郭に 50 Gy 照射後，再発を疑われる部位に 10 Gy 追加照射）であった．

Table 5 に化学療法単独群の初回化学療法内容と抗腫瘍効果をまとめた．レジメンは cisplatin + pemetrexed が 8 例，carboplatin + pemetrexed が 2 例，cisplatin + gemcitabine が 1 例であった．cisplatin + pemetrexed は 1〜11 コース（中央値 2 コース）施行され，奏効割合は 25.0% であった．また，二次化学療法を施行したものは 11 例中 7 例であった．

全 27 症例の MST は 21.8 ヶ月であり（Figure 1a），EPP 群の MST は 30.7 ヶ月，化学療法単独群の MST は 21.8 ヶ月であった（Figure 1b）．

次に EPP 施行 14 例における MST の検討を行った．術後 H-RT の有無の比較では，H-RT 施行群の MST は 37.3 ヶ月，未施行群の MST は 12.0 ヶ月であり，H-RT 施行群で有意に生存期間が長かった（p = 0.04）(Figure

Table 5. Best Overall Response to the First-line Chemotherapy

	N＝11	Tumor response (CR*/PR†/SD‡/PD§/NE‖)	Number of cycles administered (Median)
Cisplatin＋pemetrexed	8 (72.7%)	0/2/4/0/2	1-11 (2)
Carboplatin＋pemetrexed	2 (18.2%)	0/0/2/0/0	4
Cisplatin＋gemcitabine	1 (9.1%)	1/0/0/0/0	4

*CR: complete response, †PR: partial response, ‡SD: stable disease, §PD: progressive disease, ‖NE: not evaluable.

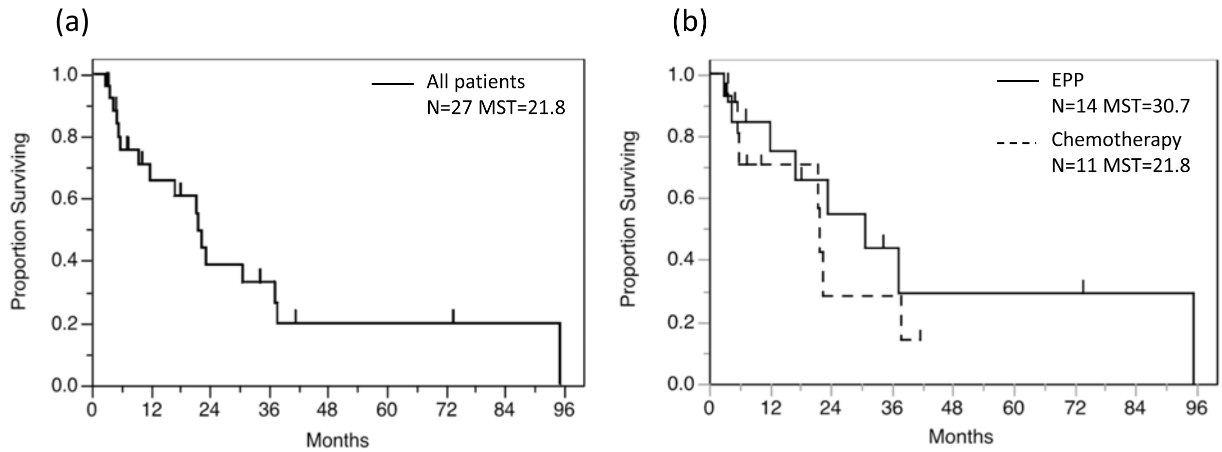

Figure 1. **(a)** Overall survival of all patients with malignant pleural mesothelioma. **(b)** Overall survival of the patients who received EPP and those who received chemotherapy. EPP: extrapleural pneumonectomy.

2a)．術後補助化学療法の有無での比較では，術後補助化学療法施行群の MST は 30.7 ヶ月，未施行群の MST は 23.4 ヶ月と有意差を認めなかった（Figure 2b）．切除断端による検討では，病理学的切除断端陽性群の MST は 23.4 ヶ月，病理学的切除断端陰性群の MST は 37.3 ヶ月であり，有意差を認めなかったが切除断端陰性群で予後がよい傾向を認めた（Figure 2c）．

側性による比較では EPP 群 14 例では右側症例の MST は 17.0 ヶ月，左側症例の MST は 37.3 ヶ月であり，有意差を認めなかったが右側症例で予後が悪い傾向があった（Figure 3a）．その原因として，右側症例 6 例中 3 例（50.0%）が病理学的切除断端陽性であり，左側症例 8 例中 2 例（25.0%）と比べ右側症例に病理学的断端陽性が多い傾向であったことが考えられた．さらに，右側 EPP 病理学的切除断端陽性症例では全症例で PS 低下などにより H-RT が施行されず，1 症例は術後補助化学療法も施行されなかった．また，術後の PS 低下による補助化学療法，または H-RT 未施行例は右側 EPP で 4/6 例，左側 EPP で 3/8 例であった．化学療法単独群 11 例では側性による MST の差はなかった（Figure 3b）．

考　察

MPM は手術，化学療法，放射線療法おのおの単独では長期に予後を延長できず，予後がきわめて不良な疾患である．患者対象にばらつきはあるが，EPP 単独の MST は 9～19 ヶ月，[12] 化学療法単独の MST は 12 ヶ月前後[4] と報告されている．

今回の当施設における MPM 症例の解析では手術症例の MST は 30.7 ヶ月，化学療法単独症例の MST は 21.8 ヶ月と比較的良好な結果であり，特に EPP 後に H-RT を施行した群で有意に生存期間が長かった．EPP 後に H-RT を 54 Gy 施行した第 II 相試験において，全体の MST は 17 ヶ月で局所再発率の減少が報告された．[5] MPM は局所浸潤性が強い腫瘍特性をもち，また術後再発を同側胸郭内や近接臓器に認めやすい[12] ことが報告されている．本研究の結果からも，術後の局所制御率を向上するために補助療法として術後 H-RT を優先することが予後改善につながる可能性が示唆される．

手術療法に H-RT と術前または術後に化学療法を組み合わせる trimodality therapy（TMT）の有用性が検討されているが，今回の検討でも 2 例のみではあるが TMT が施行された．TMT では補助化学療法を術前に行うか

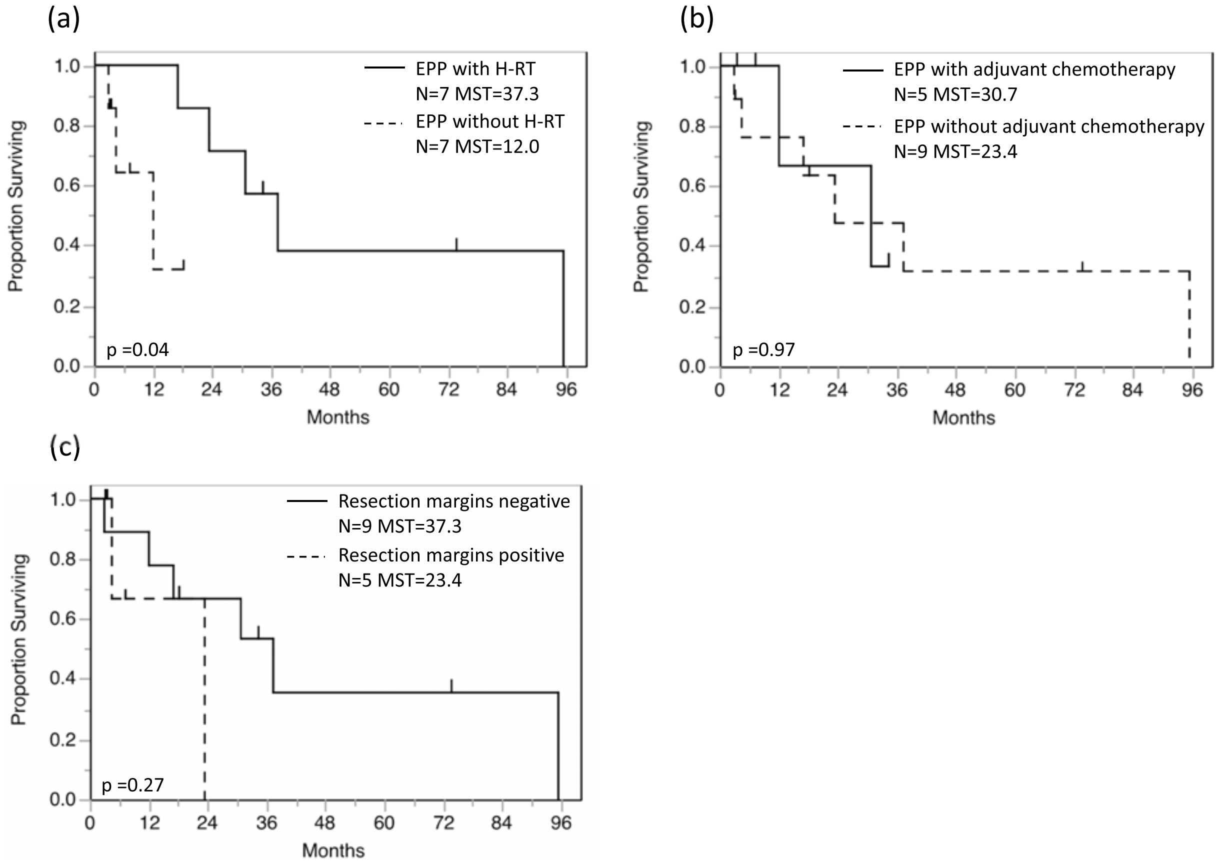

Figure 2. **(a)** Overall survival of the patients who received EPP with H-RT versus without H-RT. **(b)** Overall survival of the patients who received EPP with adjuvant chemotherapy versus without adjuvant chemotherapy. **(c)** Overall survival of the patients who received EPP with a negative versus positive resection margin. EPP: extrapleural pneumonectomy, H-RT: hemithoracic radiotherapy.

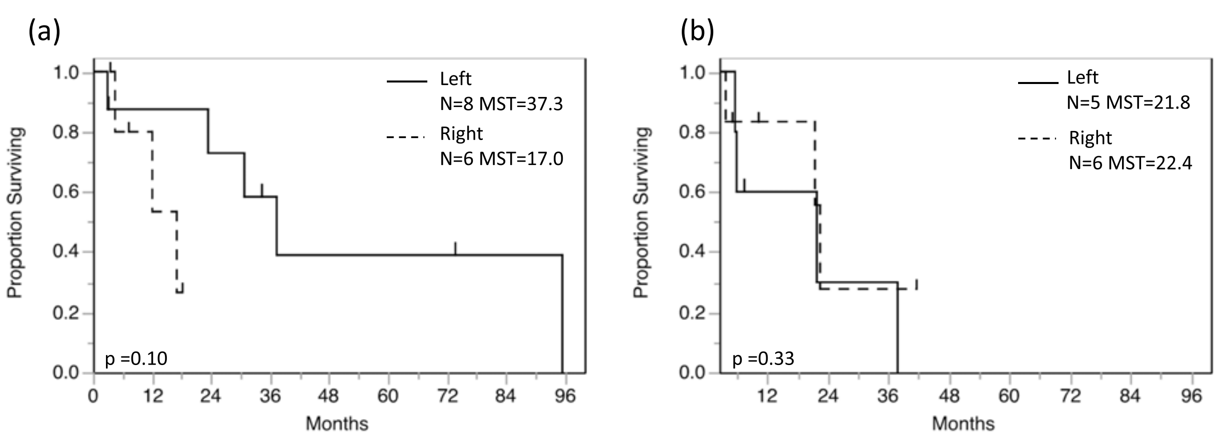

Figure 3. **(a)** Overall survival of the patients who received EPP according to laterality. **(b)** Overall survival of the patients who received chemotherapy according to laterality. EPP: extrapleural pneumonectomy.

術後に行うかについてコンセンサスが得られていない．Sugarbaker らは切除可能悪性胸膜中皮腫 183 例に対して EPP 後，173 例に術後化学療法と H-RT を施行し，周術期死亡例（7 例，手術関連死 3.8%）をのぞいた 176 例の MST は 19 ヶ月であったことを報告している.[6] 一方で導入化学療法後に EPP を施行し，さらに H-RT を追加する TMT のいくつかの報告[7-10]においては，登録症例のうち術前化学療法後の EPP 施行率はいずれも 70〜

75% であり，TMT の完遂率は 50～64% にすぎなかった．TMT を完遂できた症例の MST はいずれも 30 ヶ月前後と良好であったが，登録症例全体の MST は 14～20 ヶ月であった．上記の報告から，導入化学療法中の病変進行や PS の低下，化学療法の毒性のため EPP の施行が困難となる症例が 3 割程度存在することを考慮し，当施設では切除可能症例に対し手術を先行し補助化学療法は術後に行ってきた．今回の解析結果から補助化学療法の有用性は確認されず，その理由として今回補助化学療法を術後に施行していたことが可能性として挙げられる．補助化学療法については施行時期も含めて再度検討が必要と考えられた．

MPM に対する手術の予後関連因子として組織型，stage，切除断端，性別が報告されている．[6,13] 今回の検討では EPP 群は男性，術後病期 III 期，上皮型が大部分を占めており，stage，組織型，性別で有用な評価はできなかった．切除断端の検討において MST に有意差はなかったが，断端陰性例で予後がよい傾向を認めた．また過去の検討で MPM 手術の予後に側性による差は示されていない[14]が，当施設の検討では右側 EPP 症例で予後が悪い傾向が認められた．右側 EPP 症例で病理学的切除断端陽性例が多かったことや，右側 EPP 症例に術後の PS 低下のため術後補助療法が制限された症例を多く認め右側 EPP は侵襲が大きく予後に影響を与えた可能性が原因として考えられた．これらの予後関連因子を考慮した上で手術適応を検討していくことが重要と考えられる．

今回切除不能症例に対しての一次化学療法として 11 例中 8 例に cisplatin＋pemetrexed が施行され，その奏効割合は 25.0% であった．切除不能 MPM に対する cisplatin＋pemetrexed と cisplatin 単剤を比較した検討[15]で，奏効割合がそれぞれ 41.3%，16.7% と有意に cisplatin＋pemetrexed 群で良好であり，NCCN 診療ガイドラインにおいても cisplatin＋pemetrexed は MPM に対する初回化学療法の標準レジメンと認識されている．[16] 今回の検討でも初期の症例や cisplatin 適応不可症例をのぞいて cisplatin＋pemetrexed が選択され，治療効果を認めた．

結　語

今回の検討は単施設後ろ向き解析ではあるが，EPP 後 H-RT 施行例は未施行例に比べ生存期間が有意に長く EPP 後の H-RT が有用である可能性が示唆された．予後改善のために，手術により治癒や長期生存が期待できる症例をいかに選択するか，補助療法として何を組み合わせていくかなど今後さらなる検討が必要である．

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

REFERENCES

1. Fujimoto N, Aoe K, Gemba K, Kato K, Yamazaki K, Kishimoto T. Clinical investigation of malignant mesothelioma in Japan. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2010;136:1755-1759.
2. 厚生労働省統計　都道府県（21 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～24 年）. http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/tokusyu/chuuhisyu12/
3. Murayama T, Takahashi K, Natori Y, Kurumatani N. Estimation of future mortality from pleural malignant mesothelioma in Japan based on an age-cohort model. *Am J Ind Med.* 2006;49:1-7.
4. Ceresoli GL, Gridelli C, Santoro A. Multidisciplinary treatment of malignant pleural mesothelioma. *Oncologist.* 2007;12:850-863.
5. Rusch VW, Rosenzweig K, Venkatraman E, Leon L, Raben A, Harrison L, et al. 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.
6. Sugarbaker DJ, Flores RM, Jaklitsch MT, Richards WG, Strauss GM, Corson JM, et al. 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 63-65.
7. Weder W, Stahel RA, Bernhard J, Bodis S, Vogt P, Ballabeni P, et al. Multicenter trial of neo-adjuvant chemotherapy followed by extrapleural pneumonectomy in malignant pleural mesothelioma. *Ann Oncol.* 2007;18:1196-1202.
8. Krug LM, Pass HI, Rusch VW, Kindler HL, Sugarbaker DJ, Rosenzweig KE, et al. 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.
9. de Perrot M, Feld R, Cho BC, Bezjak A, Anraku M, Burkes R, et al. 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.
10. Van Schil PE, Baas P, Gaafar R, Maat AP, Van de Pol M, Hasan B, et al. Trimodality therapy for malignant pleural mesothelioma: results from an EORTC phase II multicentre trial. *Eur Respir J.* 2010;36:1362-1369.
11. Byrne MJ, Nowak AK. Modified RECIST criteria for assessment of response in malignant pleural mesothelioma. *Ann Oncol.* 2004;15:257-260.
12. van Ruth S, Baas P, Zoetmulder FA. Surgical treatment of malignant pleural mesothelioma: a review. *Chest.* 2003;123:551-561.
13. Flores RM, Routledge T, Seshan VE, Dycoco J, Zakowski M, Hirth Y, et al. The impact of lymph node station on survival in 348 patients with surgically resected malignant pleural mesothelioma: implications for revision of the American Joint Committee on Cancer staging system. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2008;136:605-610.

14. Flores RM, Pass HI, Seshan VE, Dycoco J, Zakowski M, Carbone M, et al. 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, 626.e1-e3.
15. Vogelzang NJ, Rusthoven JJ, Symanowski J, Denham C, Kaukel E, Ruffie P, 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.
16. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology（NCCN Guidelines®）. 悪性胸膜中皮腫（2014 年　第 1 版）NCCN.org