

悪性胸膜中皮腫手術症例の検討

宮崎 拓郎, 田川 努, 中村 昭博, 山崎 直哉, 橋爪 聡, 松本桂太郎
田口 恒徳, 森野 茂行, 林 徳真吉*, 永安 武

要 旨

1990年から2005年に手術を施行した悪性胸膜中皮腫は11例で, 男性8例, 女性3例, 平均年齢は53.4歳であった. 明らかなアスベスト暴露歴を有したのは4例であった. 7例に咳, 胸痛, 呼吸困難などの自覚症状を有し, 確定診断に4例の胸腔鏡下生検を行った. 手術術式は胸膜肺全摘を9例に行った. 今回の我々の検討では, 手術, 化学療法, 放射線療法による集学的治療が生存に寄与する結果を得られず, 2年生存率は19.2%であった. 治療成績の向上には早期診断が重要で, そのためには原因不明な胸水貯留には胸腔鏡下生検が有用であり, かつ適切な手術の選択と効果的な化学療法や放射線療法の確立が望まれる.

索引用語: 悪性胸膜中皮腫, 胸膜肺全摘術, 化学療法, 放射線療法

Malignant pleural mesothelioma, extrapleural pneumonectomy, chemotherapy, radiotherapy

はじめに

悪性胸膜中皮腫は早期診断が困難なばかりでなく, 手術, 放射線療法, 化学療法いずれも単独では延命効果がほとんど得られない. Sugarbakerら¹⁾は集学的治療(trimodality)の有用性を報告しているが, 今後ますます増加が懸念される本疾患に対して標準治療は確立しておらず予後不良の疾患である. 当科では全身状態が良好であるならば積極的に手術を行っているため, その結果を若干の文献的考察を加えて報告する.

対象と方法

1990年から2005年までの16年間に当科で切除した, 悪性胸膜中皮腫11例を対象とした. 各症例について発見動機, 病期期間, アスベスト暴露歴, 確定診断法, 治療法, 再発形式, 予後について調査した. 病期分類はInternational Mesothelioma Interest Group (IMIG)分類²⁾に拠った. 生存率はKaplan-Meyer法で算出し

た.

結 果

男性8例, 女性3例. 年齢は44~64歳で, 平均53.4歳であった. 7例(64%)は胸痛や呼吸困難などの自覚症状を有していた. 明らかなアスベスト暴露歴を有したのは4例(36%)であり, 病期期間は1~14ヵ月(平均4.5ヵ月)であった(Table 1). 術前に診断が得られたのは10例(91%)で, 胸腔鏡下(Video-assisted thoracoscopic surgery: 以下VATS)胸膜生検を行った4例は全て術前診断を得た. 術前加療を施行したのは症例⑧, ⑨, ⑩の3例で, いずれもcisplatin+gemcitabineの化学療法を行い, PR (partial response)は1例, NC (no change)は2例であった. 術式は9例に胸膜肺全摘+心膜+横隔膜合併切除, 1例は胸膜切除+肺部分切除を, 1例は胸膜切除+下葉切除+心膜+横隔膜切除を施行した. 6例に閉胸時cisplatinを胸腔内に約30分間満たした. 合併症は3例に内服薬のみでコントロール可能な不整脈, 1例に喀痰排出障害, 1例に脳梗塞は明らかでなかったが顔面神経麻痺を認めた. また横隔膜再建に使用したPTFEパッチ縫合部の解離によるヘルニアを2例経験したが, 気管支瘻や肺血栓

長崎大学大学院 医歯薬学総合研究科 腫瘍外科

*長崎大学医学部・歯学部附属病院 病理部

原稿受付 2006年5月10日

原稿採択 2006年7月19日

Table 1 Patient characteristics.

Case	Age/Sex	Symptom	Exposure to asbestos	Establishment of diagnosis (month)	Hyaluronic acid (μ /ml) (pleural effusion)
①	54/F	None	-	2	11
②	44/M	Dyspnea	Unknown	6	127000
③	61/M	Chest pain	+	5	Unknown
④	51/M	Dyspnea	-	1	179000
⑤	48/F	Chest pain	Unknown	2	17200
⑥	63/M	Chest pain	-	1	185000
⑦	52/M	None	+	1	94500
⑧	47/F	Chest pain	-	3	Unknown
⑨	48/M	Chest pain	-	14	Unknown
⑩	64/M	None	+	14	35
⑪	55/M	None	+	1	84600

Table 2 Patient characteristics.

Case	Method of definitive diagnosis	Operative method	Complication
①	Cytology of pleural fluid	Pleurectomy+partial resection of lung	None
②	VATS pleural biopsy	EPP+cPD	Arrhythmia
③	exploratory thoracotomy	Pleurectomy+lobectomy+cPD	None
④	CT guided pleural biopsy	EPP+cPD (intrapleural CDDP)	None
⑤	VATS pleural biopsy	EPP+cPD (intrapleural CDDP)	None
⑥	Percutaneous needle biopsy	EPP+cPD (intrapleural CDDP)	None
⑦	VATS pleural biopsy	EPP+cPD (intrapleural CDDP)	None
⑧	CT guided pleural biopsy	EPP+cPD (intrapleural CDDP)	None
⑨	VATS pleural biopsy	EPP+cPD	Much sputum
⑩	Percutaneous needle biopsy	EPP+cPD (intrapleural CDDP)	Facial nerve palsy
⑪	Cytology of pleural fluid	EPP+cPD	Arrhythmia

EPP (Extrapleural pneumonectomy)

cPD (Combined resection of pericardium and diaphragm)

塞栓症などの重大な合併症や在院死はなく、全例軽快退院した (Table 2)。病期は IMIG 分類に従って行い、Stage I は 1 例、Stage II は 1 例、Stage III は 9 例で、そのほとんど (81.8%) が進行した症例であった。組織学的に上皮型 6 例、肉腫型 2 例、混合型 2 例であった。予後に関しては手術単独群 (3 例)、手術+放射線群 (3 例)、手術+化学療法群 (2 例)、手術+放射線化学療法群 (3 例) とを比較したが、症例も少なく補助療法が有意に予後を改善する結果は得られなかった。また術後は、その過大な侵襲のためか補助療法を完遂できない症例を 5 例経験した。全症例でみると、現在生存中の 3 例 (15 ヶ月、12 ヶ月、6 ヶ月) を除き、7 例が 3~24 ヶ月で死亡した (Table 3)。全体の 1 年生

存率、2 年生存率はそれぞれ 51.1%、19.2% であった (Fig. 1)。

考 察

びまん性悪性胸膜中皮腫は症例も少なく、現在のところ個々の医療機関で取り扱う症例数は限られており、多数症例での検討は本邦においてはほとんど見られない。近年アスベスト曝露による中皮腫発生が社会問題化しており、石綿使用禁止が欧米より遅れた本邦では今後ますます患者数の増加が懸念されており、2000年~2029年までの30年間に約58000人の死亡予測が出ている³⁾。

自験例で III 期症例が大部分を占めたように、胸部

Table 3 Post operative features of the patients.

Case	Stage (IMIG)	Pathology	Adjuvant therapy	Main recurrent site	Prognosis (month)
①	I	Epithelial	Chemotherapy	Unknown	144: deceased
②	III	Epithelial	None	Local	3: deceased
③	III	Epithelial	None	Unresectable	3: deceased
④	III	Epithelial	Radiation	Local	12: deceased
⑤	III	Epithelial	Radiation	Local	24: deceased
⑥	III	Epithelial	None	Lymph node	15: deceased
⑦	II	Sarcomatous	Chemotherapy	Local	9: deceased
⑧	III	Sarcomatous	Radiation*	Local	9: deceased
⑨	III	Biphasic	Radiation (IMRT)*	Multiple organ	15: alive
⑩	III	Epithelial	Radiation (IMRT)	None	12: alive
⑪	III	Biphasic	Radiation (IMRT)*	None	6: alive

*: +Induction chemotherapy (cisplatin+gemcitabine)
IMRT (Intensity-modulated radiotherapy)

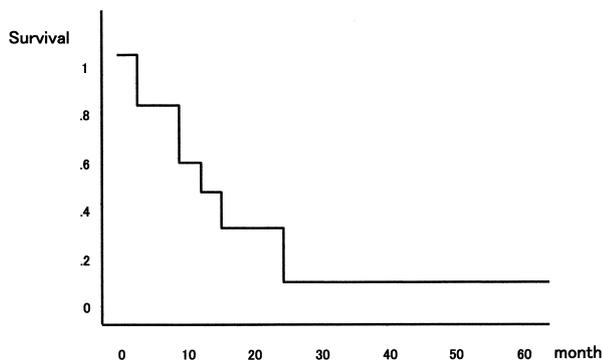


Fig. 1 Survival curve for all patients (n=11).
(Kaplan-Meier)

単純写真による検診が進んでいる本邦でも早期発見が困難である。原因として疾患自体の頻度が低いことや、原因不明の胸水貯留として経過観察される事例もあると思われる。Boutin ら⁴⁾ は盲目的な胸膜生検での診断率は20.7%、胸水細胞診と胸膜生検の併用は38.7%で、その診断率は低いが、VATS 胸膜生検での診断率は98%と報告している。自験例でも4例がVATSにて確定診断を得た。原因不明の胸水貯留や胸膜肥厚に対しては積極的に施行すべきであると思われた。

本症に対する手術療法として、本邦ではTakagi ら⁵⁾ の116例の悪性胸膜中皮腫に対する胸膜肺全摘術例において、その2年および5年生存率はそれぞれ29.7%、9.1%で、手術関連死亡は6%と報告されており、その成績は不良である。現在当科では胸膜肺全摘術を第一選択としてきたが、5年生存はI期症例の1例のみで、

全体の2年生存率は19.2%と不良であった。Sugarbaker ら¹⁾ は、胸膜肺全摘術に化学療法、放射線療法を加えた trimodality を施行し、手術手技や術後管理の進歩によって胸膜肺全摘術の死亡率を3.8%と低下させた。また組織型が上皮型で、切除断端陰性、リンパ節転移がなければ2年生存、5年生存がそれぞれ68%、46%と良好な成績を報告している。西尾ら⁶⁾ は腫瘍が肺実質に浸潤していなければ pleurectomy を標準術式とし、IとII期の2年生存率はそれぞれ57%、47%と比較的予後良好であったが、III期例は胸膜肺全摘術と同様に予後不良であったと報告し、外科治療単独の効果には限界があることを報告している。従って標準術式はいまだ確立しておらず、更なる検討が必要である。

化学療法に関しては、現在のところ標準治療は確立されていない。様々な臨床試験が報告されているが、cisplatin + gemcitabine による併用化学療法は平均生存期間中央値で10ヵ月、奏功率は48%⁷⁾ と比較的治療成績が良好で、当科でも化学療法を積極的に施行している。しかしいずれも対象数が少なく、今後の症例の蓄積が待たれる。また本邦ではまだ認可されていないが、pemetrexed + cisplatin に448例の大規模なトライアルが施行され、平均生存期間中央値が12.1ヵ月、奏功率は41%と報告された⁸⁾。将来の有望な薬剤として、本邦でも今後の認可が待たれる。当科の手術症例においてはIII期以上が多数を占め、術後の化学療法を併用してもその予後は不良であった。2004年から down

staging を目的として術前化学療法を3例に行ったが、その効果が見られたものは1例に過ぎずその有用性は見出せてはいない。術前化学療法に関する報告は、いまだ散見される程度で、Flores⁹⁾ は cisplatin + gemcitabine による術前化学療法によって、胸膜悪性中皮腫9例中、8例が完全切除できたと報告しているがその長期成績に関しては言及されていない。また Stewart¹⁰⁾ は胸膜肺全摘術の合併症を検討し、中でも術前化学療法を施行した群では術後の急性肺障害や縦隔偏位が有意に高率で出現したと述べており、手術に与える悪影響も懸念される。当科ではこれまでに積極的な化学療法を行ってきた。しかし胸膜肺全摘術という過大な手術侵襲を受けた症例は体力の低下が著しく、予定した adjuvant 治療を完遂できない症例も見られた。Sugarbaker らが提唱する trimodality は欧米人に行ったものであり、体格、体力ともに劣る我々日本人には完遂が困難な症例があることが示唆され、個々の症例に対して適切な治療法を選択していく必要があると思われた。

悪性胸膜中皮腫で問題になるのはその高い局所再発率であり、手術のみではコントロールし難い。自験例では再発を確認しえた7症例のうち、5例が主として局所再発であった。局所再発を制御するために放射線療法が施行されているが、胸膜肺全摘術後の胸郭や縦隔はその形状が大きく変化し、周囲には脊椎、肝臓、腎臓、心臓などの重要臓器が存在し十分な線量が照射できない症例も存在する。近年 Intensity-modulated radiation therapy (以下、IMRT) が登場し、照射野内の線量分布に強弱をつけることで高線量照射が可能となった。まだ観察期間が短くその成果は明らかでないが、自験例は現在3例施行し、2例は現在のところ局所再発を認めていない。Ahamad ら¹¹⁾ は胸膜肺全摘術後に IMRT 照射を行い、13ヵ月の観察期間中に局所再発は認めなかったと報告しており、今後の局所再発を制御できる可能性が示唆され、有望な治療法と考える。

今回横隔膜再建において、PTFE パッチの縫合部解離を2例経験した。横隔膜再建においては、術後の放射線治療における肝臓と腎臓への被曝軽減のため、元来の胸腔外に腹部臓器が存在するように横隔膜を再建するのが理想であろう。つまり PTFE パッチに緊張をかけて再建するのが良いと考えられ、2例に行ったが腹圧のため縫合部が解離した。そこで最近の1例は

PTFE パッチがドーム状になるように再建したところ解離せず、肝臓と腎臓への被曝も許容範囲内とすることができた。被曝線量と腹圧のバランスを考慮しながら再建する必要があると思われた。

今後ますます増加してくるものと思われる悪性胸膜中皮腫に関しては、病歴の詳細な聴取に加え、ハイリスク症例に対する積極的な検診と原因不明な胸水貯留例、胸膜肥厚例に対する VATS を用いた早期診断が必要で、かつ手術に加え、個々の症例に適切な化学放射線療法を検討していく必要があるものと思われた。

結 語

①術前診断法として胸腔鏡下胸膜生検術は有用であった。

②手術と補助療法の治療成績は満足すべきものではなく、化学療法の新たなレジメンの開発や、IMRT など新しい放射線治療の検討が必要と考えられた。

③単一施設では症例に限界があり今後多施設共同研究などで症例の蓄積が必要であると思われた。

本論文の要旨は第46回日本肺癌学会総会（2005年11月、千葉）において示説発表した。

文 献

- 1) Sugarbaker DJ, Flores RM, Jaklitsch MT, et al. Resection margins, extrapleural nodal status, and cell type determine post operative long-term survival in trimodality therapy of malignant pleural mesothelioma: Results in 183 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999; **117**: 54-65.
- 2) International Mesothelioma Interest Group: A proposed new international TNM staging system for malignant pleural mesothelioma. *Chest* 1995; **108**: 1122-1128.
- 3) 村山武彦, 高橋 謙, 名取雄司, 他. わが国における悪性胸膜中皮腫死亡数の将来予測 第2報 Age-Cohort を用いた死亡数の推定. *産業衛生学雑誌* 2002; **44**: 329.
- 4) Boutin C, Rey F. Thoracoscopy in pleural malignant mesothelioma: a prospective study of 188 consecutive patients. Part1: Diagnosis *Cancer* 1993; **72**: 389-393.
- 5) Takagi K, Tsuchiya R, Watanabe Y. Surgical approach to pleural diffuse mesothelioma in Japan. *Lung Cancer* 2001; **31**: 57-65.
- 6) 西尾 涉, 坪田紀明, 松岡英仁, 他. びまん性胸膜中皮腫に対する外科治療成績. *日呼外会誌* 2002; **16**: 615-620.
- 7) Byrne MJ, Davidson JA, Musk AW, et al. Cisplatin and gemcitabine for malignant mesothelioma: a phase II study. *J Clin Oncol* 1999; **17**: 25-30.
- 8) 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.
- 9) Raja M. Flores. Induction chemotherapy, extrapleural pneumonectomy, and radiotherapy in the treatment of malignant pleural mesothelioma: The Memorial Sloan-Kettering experience. *Lung Cancer* 2005; 49 Supplement: S71-S74.
- 10) D J Stewart, A E Martin-Ucar, J G Edwards, et al. Extrapleural pneumonectomy for malignant pleural mesothelioma: the risks of induction chemotherapy, right-sided procedures and prolonged operations. *European J Cardio-thoracic Surgery* **27**: 373-378.
- 11) Anesa Ahamad, Craig WE, W Roy Smythe, et al. Intensity-modulated radiation therapy: A novel approach to the management of malignant pleural mesothelioma. *Int. J Radiation Oncology Biol. Phys* 2003; **55**: 768-775.

Diffuse malignant mesothelioma of the pleura —a clinical study of 11 cases—

*Takuro Miyazaki, Tsutomu Tagawa, Akihiro Nakamura, Naoya Yamasaki, Satoshi Hashizume
Keitaro Matsumoto, Tsunenori Taguchi, Shigeyuki Morino
Tomayoshi Hayashi*, Takeshi Nagayasu*

Nagasaki University Graduate School, Division of Surgical Oncology

*Nagasaki University Medical Hospital, Division of Pathology

From 1990 to 2005, 11 patients were operated on for malignant pleural mesothelioma. Out of the 11 patients, 8 cases were male and 3 cases were female, with mean age of 53.4 years old. A past history of exposure to asbestos was identified in 4 patients (36%). Seven patients (64%) presented with symptoms such as cough, chest pain, and dyspnea. For 4 of them, video-assisted thoracoscopic biopsy was the most effective method for diagnosis. extrapleural pneumonectomy was performed for 9 cases and other operations for 2 cases. We could not conclude the usefulness of trimodal therapy consisting of surgery, chemotherapy, and radiotherapy. The 2 year survival rate of 11 patients was 13.3%. For an earlier definitive diagnosis, thoracoscopic pleural biopsy should be done in cases with pleural effusion of unknown origin. Establishment of appropriate indications for operation, and the developments of effective chemotherapy and radiotherapy are needed for the improvement of the survival rate in malignant pleural mesothelioma.