

胸膜中皮腫に対する胸膜肺全摘術後の 再発例の検討

西 英行, 鷲尾 一浩, 間野 正之, 清水 信義

要 旨

方法：1993～2008年の期間に、24例の胸膜中皮腫に胸膜肺全摘術を施行した。そのうち再発した10例を対象とし検討した。結果：性別内訳は、男性9例、女性1例で、平均年齢は62.3歳（54～75歳）であった。組織型は上皮型7例、肉腫型2例、二相型1例であった。臨床病期は、II期が8例、III期が2例で、病理病期は、II期が2例、III期が8例であった。術後補助療法は、化学療法が2例に、放射線療法が1例に行われた。再発までの期間は、平均8.5ヵ月（1～17ヵ月）で、再発部位は、8例は局所再発で、2例が遠隔転移であった。全例に化学療法が行われ、Pemetrexedが3例に、Gemcitabineが7例に使用された。24例の無病生存期間中央値は13.2ヵ月で、再発例は7.0ヵ月であった。再発からの生存期間中央値は9ヵ月であった。結論：胸膜肺全摘術後の再発は局所再発が多く、局所制御法の確立が望まれる。

索引用語：胸膜中皮腫, 胸膜肺全摘術, 再発

malignant pleural mesothelioma, extrapleural pneumonectomy, recurrence

はじめに

胸膜中皮腫は稀な腫瘍であるが、この10年間に症例数は増加し、2025年ごろにピークに達すると推測されている¹⁾。

胸膜中皮腫に対する標準治療は未だ確立されていないが、根治的な外科治療として胸膜肺全摘術が行われている。近年、手術・化学療法・放射線療法のtrimodality therapyで良好な成績が示されているが、再発症例を経験する機会が増えている。今回我々は、当院で経験した胸膜肺全摘術後の再発例について検討したので報告する。

対象と方法

1993～2008年までの期間に、当センターで加療を行った胸膜中皮腫は81例である。そのうち24例に胸膜肺全摘術が行われ、10例に再発を認めた。この10例の

臨床病理学的背景、再発形式、再発後の治療について検討した。病期分類はInternational Mesothelioma Interest Group (IMIG) 病期分類に拠った。生存率は診断時を起点として2008年12月31日現在での転帰を調査し、Kaplan-Meier法を用いて算出した。

結 果

手術症例24例の性別内訳は、男性23例、女性1例で、平均年齢は62.6歳（52～75歳）であった。病理組織型は上皮型16例、肉腫型6例（線維形成型3例）、二相型2例であった。臨床病期III期以上の進行例が6例であった。病理学的診断により、T1～T2の症例が1例、T2～T3の症例は4例で、心膜浸潤2例、胸壁浸潤2例、縦隔脂肪浸潤を1例に認めた。多列CT導入後の症例は10例で、1例のみが心膜への浸潤が評価できていなかった。リンパ節転移に関しては22例に縦隔リンパ節郭清が行われ、2例に縦隔リンパ節に、3例に気管支肺リンパ節に転移が認められた。リンパ節転移を疑い、FDG-PETが4例に施行されたが、偽陰性はなかった。補助療法は、術後化学療法が9例、術前化学

Table 1 Patient Characteristics in Operable Cases

Number of patients		24
Gender	Male	23
	Female	1
Age (years)		62.6±6.4
Histological subtype	Epithelioid type	16
	Sarcomatoid type	6
	Biphasic type	2
Affected side	Left	11
	Right	13
c-Stage (IMIG)	I	4
	II	14
	III	6
c-Stage (IMIG)	T1N0M0	4
	T2N0M0	14
	T3N0M0	5
	T3N2M0	1
p-Stage (IMIG)	I	3
	II	11
	III	10
p-Stage (IMIG)	T1N0M0	3
	T2N0M0	11
	T2N1M0	2
	T3N0M0	5
	T3N1M0	1
	T3N2M0	2
Surgical methods	EPP	11
	EPP+CT	9
	CT+EPP	1
	EPP+RT	1
	EPP+CT+RT	1
	EPP+IPT	1

EPP: Extrapleural Pneumonectomy, CT: Chemotherapy, RT: Radiotherapy. *IPT: Intrapleural Hypotonic Treatment.

療法が1例，術後放射線療法が1例，術後化学+放射線療法が1例，術中胸腔内化学療法が1例であった (Table 1)。術後に昇圧剤を必要とする心不全や心房細動等の合併症が9例に発生し，morbidity 37.5%であった。また術後関連死亡が1例 (ARDSの発症) あり，mortality 4.2%であった。観察期間は，1～70.2ヵ月で，観察期間中央値は8.9ヵ月であった。

再発症例10例の性別内訳は，男性9例，女性1例で，平均年齢は62.3歳 (54～75歳) であった。病理組織型

は上皮型7例，肉腫型2例，二相型1例であった。臨床病期は，II期8例，III期2例であった。病理病期は，II期2例，III期8例で，T2～T3の症例およびリンパ節転移陽性の症例は全例に再発を認めた。再発までの期間は，平均8.5ヵ月 (1～17ヵ月) であった。再発部位は，2例が遠隔転移で，8例は局所再発であった。補助療法としては，術後化学療法が2例に，術後放射線療法が1例に行われていた。再発時の治療としては，補助化学療法にPemetrexedを使用した症例は，Gemcitabine+Vinorelbine (2例) が使用された。化学療法未施行例は，Pemetrexedが認可される以前は，Gemcitabine+Vinorelbine (5例) が使用され，認可後はPerformance statusにより，Cisplatin+Pemetrexed (1例) またはCarboplatin+Pemetrexed (2例) が選択された。再発病変の進行による死亡が6例，奏効または安定しているが，Performance statusの低下に伴い化学療法中止が4例であった。

予後についてみると，手術症例24例の5年生存率は17.1%で，生存期間中央値は12.1ヵ月であった (Fig. 1)。術後の無病生存期間中央値は13.2ヵ月で (Fig. 2)，再発からの生存期間中央値は9ヵ月であった。

考 察

わが国における胸膜中皮腫に対する手術術式は，Sugerbakerら²⁾の報告に代表されるように胸膜肺全摘術が行われるようになってきた。近年，PemetrexedやGemcitabineといった，新規抗癌剤の開発により，ある程度の腫瘍制御力をもった化学療法が外科切除の併用療法として使用されたり，術後に放射線療法を併用したりすることにより，局所制御力を高めることができるようになった³⁾。さらに，術前に化学療法を行う trimodality treatment の phase II 試験で III・IV 期の進行期の症例でも生存延長が可能であることが報告された⁴⁾。

胸膜肺全摘術の成績に関する報告では，Sugerbakerら²⁾は，2年生存率および5年生存率はそれぞれ38%，15%で手術死亡3.8%と報告している。Takagiらのわが国における手術例の調査では，116例の胸膜中皮腫に対する胸膜肺全摘術について，その2年および5年生存率はそれぞれ29.7%，9.1%で手術死亡6%と報告している⁵⁾。玄馬らは，2003～2005年までの人口動態統計で把握された中皮腫による死亡例2742例のうち，

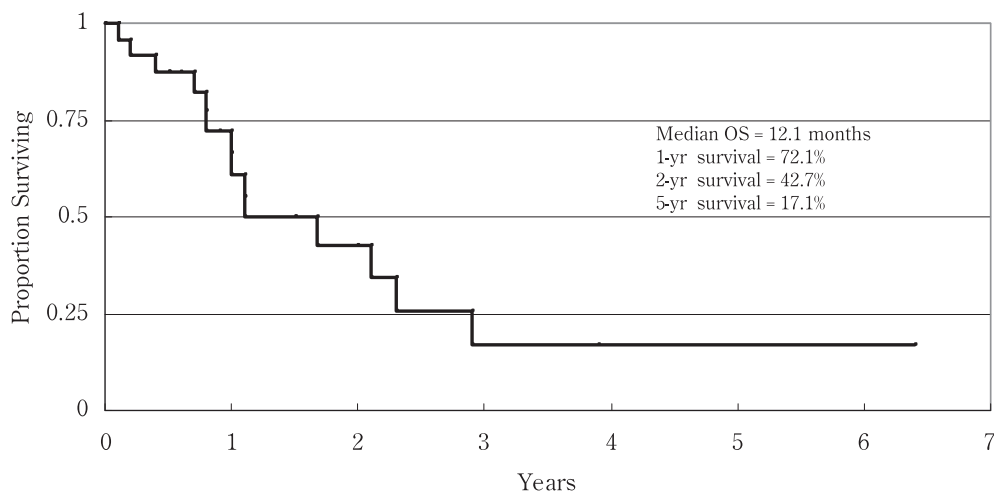


Fig. 1 Overall survival with extrapleural pneumonectomy.

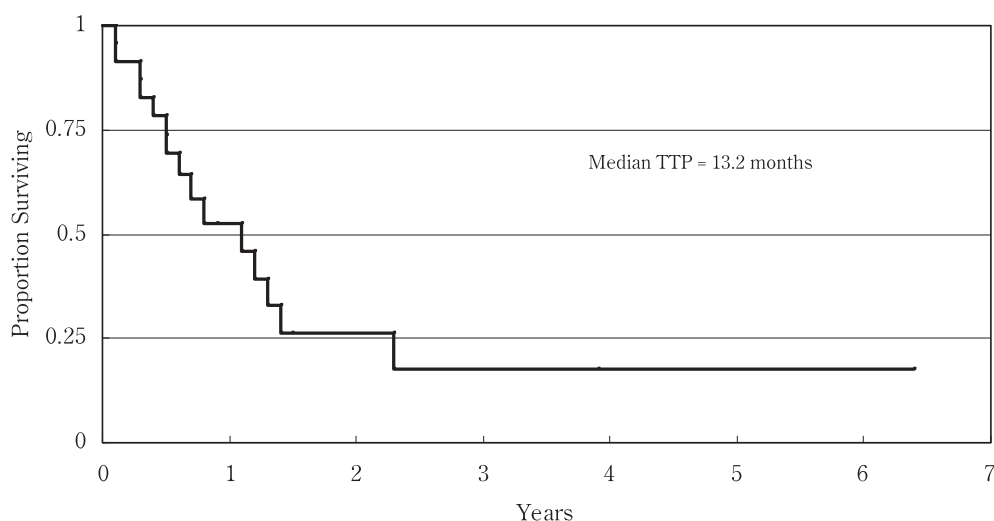


Fig. 2 Disease progression of extrapleural pneumonectomy.

胸膜中皮腫502例の検討で、胸膜肺全摘術の生存期間中央値が11.1ヵ月、2年および5年生存率はそれぞれ21.0%、1.6%と報告している⁶⁾。東山ら⁷⁾の全国アンケート調査による報告においても、2年生存率および3年生存率は、それぞれ33%、21%であり、Takagiら⁵⁾の報告とあわせても本邦における胸膜中皮腫に対する外科的成績がこの20年間にほとんど変わっていないことが示唆され、治療の困難さが窺われた。術式に関しては、胸膜肺全摘の他に胸膜切除・剥皮術も行われているが、最近報告された663例の外科手術症例のレビューによると、胸膜肺全摘術と胸膜切除・剥皮術との比較で生存率および術死亡率ともに胸膜肺全摘術の方が不良であり⁸⁾、Mayo clinicの自験例の検討でも術後合併症を考慮すると胸膜肺全摘術の有効性は明らかで

ないと結論されている⁹⁾。Takagi⁵⁾および東山⁷⁾らの報告でも、胸膜肺全摘術が占める割合は、手術症例の61%と55%で、胸膜肺全摘術と胸膜剥皮術などの縮小手術施行例の術後成績もほぼ同等であった。現在、英国で胸膜肺全摘術の生存に対する意義を明らかにするための前向き臨床試験(The MARS trial: mesothelioma and radical surgery)が進行中であり、結果に興味があるところである¹⁰⁾。

再発に関する検討では、Lung Cancer Study Groupの報告では、胸膜肺全摘術のみの治療では、再発を76%に認め、そのうち局所再発が54%で遠隔転移が46%に認められた¹¹⁾。Riceらの報告では、胸膜肺全摘術および胸膜剥皮術の術後に化学療法を追加した症例では、再発を67%に認め、そのうち局所再発が83%で

Table 2 Characteristics, Site, and Treatment of Patients with First Recurrence after Extrapleural Pneumonectomy

Gender	Age	Histological subtype	c-Stage (IMIG)	p-Stage (IMIG)	Period (months)	Recurrence site	Treatment
F	54	Epithelioid	T2N0M0	T3N2M0 T: Pericardium Chest wall	7	Lung	CDDP+MPA (adjuvant): 4 courses → Gem+VNR: 4 courses, PR → cancel
M	59	Biphasic	T2N0M0	T2N1M0	14	Pericardium	CBDCA+MPA: 6 courses, SD → Gem+VNR: 1 course, PD → dead
M	69	Epithelioid	T2N0M0	T2N1M0	4	Lung	Gem+VNR: 6 courses, PR → cancel
M	63	Sarcomatoid	T2N0M0	T3N1M0 T: Pericardium	1	Mediastinum	Gem+VNR: 1 course, PD → dead
M	66	Sarcomatoid	T2N0M0	T3N0M0 T: Mediastinal fat	6	Mediastinum	Gem+VNR: 4 courses, PD → dead
M	61	Epithelioid	T2N0M0	T3N0M0 T: Pericardium	17	Mediastinum	CDDP+MPA: 3 courses, SD → Gem+VNR: 4 courses, PD → dead
M	61	Epithelioid	T2N0M0	T2N0M0	10	Pericardium Lymph node	Adjuvant radiotherapy → Gem+VNR: 10 courses, SD → cancel
M	56	Epithelioid	T3N0M0	T2N0M0	4	Pericardium	Gem+VNR: 7 courses, PD → dead
M	75	Epithelioid	T2N0M0	T3N0M0 T: Incisional site	16	Incisional site	CBDCA+MPA: 2 courses, SD → cancel
M	59	Epithelioid	T3N0M0	T3N2M0 T: Pericardium Chest wall Mediastinal fat	6	Lymph node Incisional site	CDDP+MPA: 4 courses (adjuvant) → Gem+VNR: 4 courses, PD → CPT-11: 3 courses, PD → dead

c-stage: clinical stage, p-stage: pathological stage, Period: time to progression, CDDP: cisplatin, CBDCA: carboplatin, MPA: pemetrexed, Gem: gemcitabine, VNR: vinorelbine, CPT-11: irinotecan, PR: partial response, PD: progressive disease, SD: stable disease.

遠隔転移が42%に認められた¹²⁾。Sugerbaker らの報告では、胸膜肺全摘術の術後に化学・放射線療法を追加した症例では、再発を54%に認め、そのうち局所再発が67%で遠隔転移が17%に認められた¹³⁾。最近の報告では、Flores らは、385例に胸膜肺全摘術を行い、そのうち69%に trimodality therapy を行い、56.8%に再発を認め、そのうち局所再発が33%で遠隔転移が66%に認められた⁸⁾。遠隔転移に関しては、化学療法で多少とも制御されているが、局所に関しては、化学・放射線療法による改善は認められるが、制御の困難さが窺われた。また、Perrot らは、trimodality therapy の予後因子として N2 因子を挙げており、術前病期診断精度の向上と、術前病期診断に基づく治療法の確立が必要であると考えられた¹⁴⁾。現時点では、多列 CT による T 因子の評価や、FDG-PET や縦隔鏡による N 因子の評価の向上が考えられる¹⁵⁾。

胸膜肺全摘術後の再発に対する確立した治療法はな

く、現在のところ Pemetrexed や Gemcitabine を使用しているが良好な結果が得られていない。今後、多施設共同の検討や分子標的治療や遺伝子治療等の新規治療方法等の開発が望まれる。

結 語

胸膜肺全摘術後は、局所再発が多く、特に進行症例の予後は悪かった。画像診断による術前病期診断と病理診断に基づく術後診断の不一致がひとつの問題である。外科手術症例の治療成績の向上とともに、術前病期診断方法の向上および局所制御法の確立が望まれる。

文 献

1. 村山武彦. 胸膜中皮腫による死亡数の将来予測事例. 岸本卓巳, 編集. 胸膜中皮腫診療ハンドブック. 東京: 中外医学社; 2007: 26-33.
2. Sugerbaker DJ, Flores RM, Jaklitsch MT, 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**: 54-65.
3. Rusch VW, Rosenzweig K, Venkatraman E, 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**: 788-95.
 4. Flores RM, Krug LM, Rosenzweig K, et al. Induction chemotherapy, extrapleural pneumonectomy, and postoperative high-dose radiotherapy for locally advanced malignant pleural mesothelioma: A phase II trial. *J Thorac Oncol* 2006; **1**: 289-95.
 5. Takagi K, Tsuchiya R, Watanabe Y. Surgical approach to pleural diffuse mesothelioma in Japan. *Lung Cancer* 2001; **31**: 57-65.
 6. 玄馬顕一, 加藤勝也, 青江啓介, 井内康輝, 岸本卓巳. わが国における胸膜中皮腫の検討. *肺癌* 2008; **48**: 438.
 7. 東山聖彦, 森永謙二. 全国アンケート調査による本邦の悪性胸膜中皮腫に対する外科治療成績. *胸部外科* 2007; **60**: 19-24.
 8. Flores RM, Pass HI, Seshan VE, 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**: 620-6.
 9. Schipper PH, Nichols FC, Thomse KM, et al. Malignant pleural mesothelioma: surgical management in 285 patients. *Ann Thorac Surg* 2008; **85**: 257-64.
 10. Treasure T, Utley M. Mesothelioma: Benefit from surgical resection is question. *J Thorac Oncol* 2007; **2**: 885-6.
 11. Rusch VW, Piantadosi S, Holmes EC. The role of extrapleural pneumonectomy in malignant pleural mesothelioma. A Lung Cancer Study Group trial. *J Thoracic Cardiovasc Surg* 1991; **102**: 1-9.
 12. Rice TW, Adelstein DJ, Kirby TJ. Aggressive multimodality therapy for malignant pleural mesothelioma. *Ann Thorac Surg* 1994; **58**: 24-9.
 13. Elizabeth HB, Abram R, Gary MS, et al. Patterns of failure after trimodality therapy for malignant mesothelioma. *Ann Thorac Surg* 1997; **63**: 334-8.
 14. De Perrot M, Feld R, Cho BC, et al. Trimodality therapy with induction chemotherapy followed by extrapleural pneumonectomy and adjuvant high-dose hemithoracic radiation for malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 2008; **17**: 5604-10.
 15. 酒井文和. 中皮腫とその早期診断. 岸本卓巳, 編集. *胸膜中皮腫診療ハンドブック*. 東京: 中外医学社: 2007: 57-76.

Evaluation of recurrence after extrapleural pneumonectomy for malignant pleural mesothelioma —A clinical study of 10 cases from Okayama Rousai Hospital—

Hideyuki Nishi, Kazuhiro Washio, Masayuki Mano, Nobuyoshi Shimizu

Main Center of Asbestos-related Disease for Diagnosis and Treatment, Okayama Rousai Hospital, Japan

Methods: Between 1993 and 2008 in our institution, 24 patients with malignant pleural mesothelioma underwent extrapleural pneumonectomy. We evaluated 10 patients with recurrence. Results: There were 9 males and 1 female. The median age was 62.3 years (range, 54 to 75 years). The histology was epithelioid in 7, sarcomatoid in 2, and biphasic in 1. There were 8 patients with clinical stage II and 2 patients with stage III. There were 2 patients with pathological stage II and 8 patients with stage III. Two patients received adjuvant chemotherapy and one patient radiation therapy after extrapleural pneumonectomy. The median time to first failure was 8.5 months (range, 1 to 17 months). The sites of initial recurrence were local in 8 patients and distant in 2. All patients received chemotherapy after the diagnosis of recurrence (regimens consisted of pemetrexed in 3 patients and gemcitabine in 7). The median disease-free survival period of 24 patients was 13.2 months, and that of 10 patients with recurrence was 7.0 months. The median survival from recurrence was 9 months. Conclusion: The most common site of recurrence was the ipsilateral hemithorax. Future strategies should investigate methods of enhancing local tumor control.