

悪性胸膜中皮腫に対する胸膜外肺全摘術と悪性胸膜中皮腫を 考慮した胸腔鏡下胸膜生検術

岡部 和倫

国立病院機構山口宇部医療センター呼吸器外科

(平成 22 年 4 月 5 日受付)

要旨：〔緒言〕我々が行っている悪性胸膜中皮腫に対する胸膜外肺全摘術と悪性胸膜中皮腫が疑われる症例に対する胸腔鏡下胸膜生検術をご紹介しますとともに、悪性胸膜中皮腫に対する集学的治療について言及する。さらに、悪性胸膜中皮腫の摘出肺から高濃度ラジウムを検出し、 α 線による内部被爆が発癌の機序ではないかと注目されている我々の共同研究について述べる。

〔胸膜外肺全摘術〕第 6 肋骨に沿う長い後側方皮膚切開を行い、胸膜生検時の創を切除する。第 6 肋骨を切除後、胸膜外剝離を始める。出血を軽減するため、低血圧麻酔を行い、希釈エピネフリンを浸み込ませたタオルを胸膜外腔に詰める。肋骨弓を離断し、術野を開大する。横隔膜切除を前方から始め、可及的に腹膜を温存する。心膜は心尖部から切離を開始する。肺血管を心嚢内で切離し、主気管支を気管分岐部近くで切離する。横隔膜と心膜再建用の人工膜を抗生物質入りの生理食塩水に浸漬しておく。横隔膜切除、心膜切離、肺血管切離、気管支切離の順に行えば、腹腔や心嚢内へ腫瘍が進展している場合に手術を中止できる。横隔膜再建の結紮糸を尾側かつ骨性胸郭外で結紮する。胸腔ドレーンを後側方皮膚切開創から挿入し、埋没縫合で閉創する。

〔胸腔鏡下胸膜生検術〕悪性胸膜中皮腫は生検創へ容易に浸潤するので、ワンポートでの胸腔鏡下胸膜生検が望ましい。想定される胸膜外肺全摘術の皮膚切開線上に、全身麻酔下に一カ所のみ約 2cm の皮膚切開を行い、胸腔鏡の周囲から生検鉗子を挿入する。早期の場合は、2cm 大の壁側胸膜を胸膜外の脂肪組織が露出するほど深く生検している。

〔結語〕悪性胸膜中皮腫の外科的な診断や治療には、多数の工夫や留意点がある。予後の不良な悪性胸膜中皮腫だが、外科療法と化学療法と放射線療法を組み合わせた集学的治療による良好な成績も報告されている。円滑な集学的治療を行うためにも高いレベルの手術を実施しなければならない。

(日職災医誌, 58: 201—205, 2010)

—キーワード—

悪性胸膜中皮腫, 胸膜外肺全摘術, 胸膜生検術

はじめに

悪性胸膜中皮腫 (malignant pleural mesothelioma, MPM) の生存期間中央値は、4 カ月から 24 カ月の報告が多く、たいへん予後が厳しい¹⁾²⁾。しかし、外科療法と化学療法と放射線療法による集学的治療の有用性が報告され、希望の光も見えてきた^{3)~5)}。MPM の外科的な診断や治療には多くの注意点があり、数々の工夫を要する。我々が行っている MPM に対する胸膜外肺全摘術 (extra-pleural pneumonectomy, EPP) と MPM が疑われる症例に対する胸腔鏡下胸膜生検術を詳細にご紹介するとともに、MPM に対する集学的治療について言及する。さら

に、肺に濃縮した高濃度ラジウムによる内部被爆が MPM の発生機序であろうと報告した我々の共同研究⁶⁾について述べる。

胸膜外肺全摘術

EPP は壁側胸膜、臓側胸膜と患側肺、横隔膜、心膜を一塊として切除し、横隔膜と心膜を再建する術式と定義され^{7)~9)}、最も有効な悪性細胞減量的手段である。しかし、施設や術者によって EPP の術式や質の違いが大きい。患側肺が切除されるので、術後の患側全胸郭に対する放射線療法が可能である。我々は International Mesothelioma Interest Group (IMIG) 分類¹⁰⁾の Stage III までを EPP

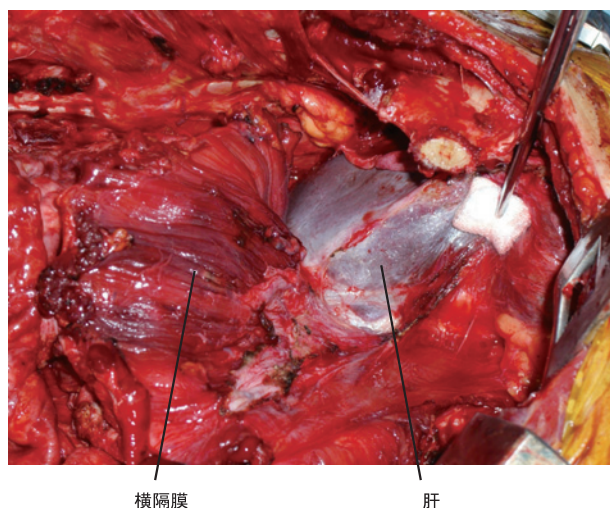


図1 横隔膜切除

腹膜を温存しつつ横隔膜を切除している。肝臓が見える。

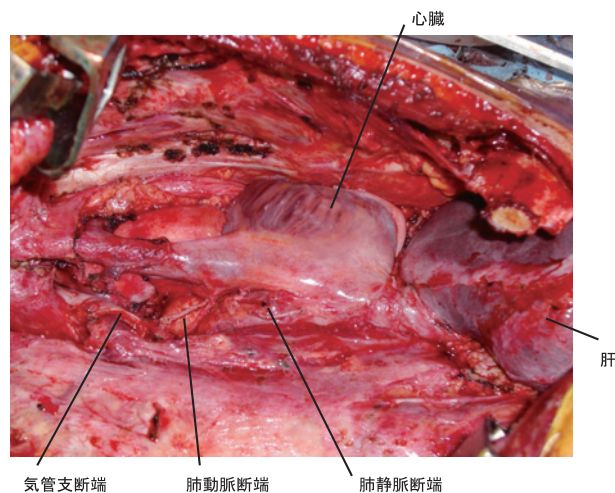


図2 壁側胸膜内の片肺，横隔膜，心臓を一塊として摘出後の右胸腔

肺動脈と肺静脈の断端や主気管支断端が見える。

の対象にしている。我々が行っている MPM に対する EPP の手術方法と手技上の工夫や注意点について述べる。適切な放射線療法と化学療法を実施するためにも、高いレベルの EPP を実施しなければならない。

1. 麻酔

麻酔は全身麻酔と硬膜外麻酔と出血量を軽減するため、収縮期血圧を 80～90mmHg に維持する低血圧麻酔を併用する。静脈ラインは末梢の 1 本のみで、中心静脈カテーテルやスワングアンツカテーテルは挿入しない。手術中の食道の確認と誤嚥性肺炎を防止する目的で、胃管を挿入する。体位は患側が上の側臥位とする。

2. 皮膚切開から第 6 肋骨切除

皮膚切開は、第 4 胸椎と肩甲骨の間から前方は肋骨弓まで、第 6 肋骨に沿った長い後側方切開を行う。肋骨弓下には皮膚切開を延長しない。MPM が容易に浸潤するので、胸膜生検の創を切除する。後側方皮膚切開の皮下組織、広背筋、僧帽筋、菱形筋、前鋸筋を切離する。第 6 肋骨の骨膜剥離を電気メスで行い、後方は肋骨結節の手前から前方は肋軟骨移行部まで長く切除する。

3. 胸膜外剥離

第 6 肋骨床から胸膜外剥離を始め、開胸器を 2 台使用して頭側、前方、後方、尾側の順に行う。主として用手的に胸膜外剥離できるが、電気メスや鋏を要する部分もある。壁側胸膜を破損すると悪性細胞の胸腔外への流出を助長してしまうので注意する。出血を抑制するため、生理食塩水 500ml にエピネフリン 1ml を加えた液を浸み込ませたタオルを胸膜外剥離腔に詰める。開胸器の開大とともに肋骨弓が第 6 肋軟骨付近で横断され、横隔膜の深部まで見渡せる大きな手術野を得ることができる。

4. 横隔膜切除

EPP では手術手順が重要である。横隔膜切除、心膜切除、心嚢内肺血管切離、気管支切離の順に実施すれば、

MPM の腹腔内や心嚢内進展を発見した場合に、肺全摘を行わずに撤退できる。前方の横隔膜は肋骨弓下の術野に露出しているので、横隔膜切除を前方から始める。腹膜を温存しつつ、横隔膜の胸壁附着部を切離する。腹腔への腫瘍進展が無いことを確認後、横隔膜と心膜再建用の人工膜を硫酸アミカシン 100mg 2A 入りの生理食塩水 500ml に浸漬しておく。切離した部分の横隔膜を頭側に牽引すれば、尾側で深部の横隔膜切離も可能となる。横隔膜と腹膜の間で、横隔膜と腹膜を鈍的に剥離する(図 1)。腹膜の損傷部は、MPM 細胞の腹腔内への流入を防ぐために、修復閉鎖する。

5. 心膜切除

心尖部で心膜を切開し、頭側へ肺動脈の高さまで延長する。次に、心尖部から背側へ癒合している横隔膜とともに切離する。さらに、心基部で前方から切離線を背側に延ばし、肺動脈幹を露出する。次に、横隔膜上の心膜切開を食道に沿って頭側へ下肺静脈まで延長する。肺静脈と肺動脈の切離後に、肺血管後方の心膜を切離して、心膜の切除を終了する。

6. 肺血管・気管支切離

下肺静脈、上肺静脈、肺動脈を剥離後、心嚢内で自動縫合器を用いて切離する。主気管支を気管分岐部近くで自動縫合器を用いて切離し、横隔膜、心膜、壁側胸膜内の片肺を一塊として摘出する(図 2)。右側の症例では、気管支断端の被覆を行う方が望ましい。肺癌取り扱い規約の第 2a 群程度の縦隔リンパ節郭清を実施する。

7. 横隔膜再建

横隔膜再建を始める前に、胸腔内を十分に温生理食塩水で洗浄し、気管支断端のリークテストを行う。右側の症例では、乳糜胸防止のため胸管を周囲組織と一緒に横隔膜上で結紮する。横隔膜再建には、Dual Mesh Biomaterial (20cm×30cm×1mm, W. L. GORE & ASSOCI-

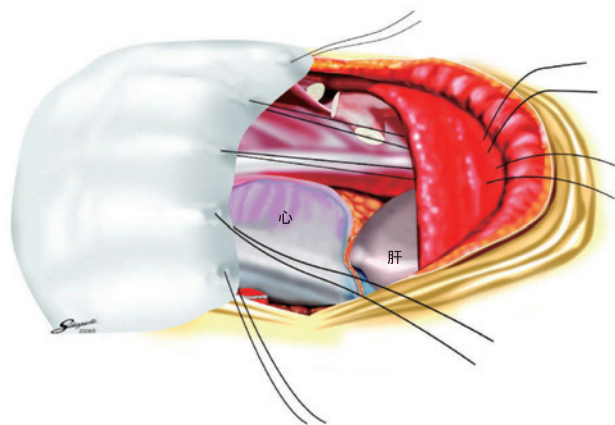


図3 横隔膜再建

横隔膜再建のため、人工膜を縫着する結紮糸を骨性胸郭の内から外へ誘導している。

ATES, INC., USA)を1枚用いている。開胸創よりも尾側の広背筋や前鋸筋を剝離して骨性胸郭を露出する。人工膜を胸郭に合わせてトリミングし、前胸部と側胸部に相当する部分に0号サージロン糸を2~3cm間隔に9本縫着しておく。第9肋間または第10肋間から長いモスキート鉗子を胸腔内に挿入し、サージロン糸の両端を胸腔外に引き出して結紮する(図3)。数本を第10または第9肋骨に結紮し、再建横隔膜の離脱を防ぐ。術後放射線療法の腹部臓器への影響を防ぐため、横隔膜再建を可及的に尾側で行う。椎骨後方の部分は、胸腔内で肋間筋に縫着する。縦隔部分は、横隔膜の断端に縫い付ける。

8. 心膜再建

心膜再建には、Preclude Pericardial Membrane (15cm×20cm×0.1mm, W. L. GORE & ASSOCIATES, INC., USA)を1枚用いている。3-0 Prolene糸による結節縫合と連続縫合を併用して、人工膜を心膜の断端に縫着する。健側肺が過膨張するので、余裕を持たせて心膜を再建する。心タンポナーデ防止のため、再建心膜に小切開を加えておく。

9. 閉胸

20Frのトロカードレインを前方の開胸創から胸腔内へ挿入する。吸収糸による埋没縫合で閉創して、手術終了。

胸腔鏡下胸膜生検術

MPMの病理診断はたいへん難しく、特に良性疾患の胸膜炎との鑑別が大きな問題となっている。MPMの病理診断でEPPを施行した患者の摘出標本にMPMを認めなかったという症例も稀に存在するようである。MPMと病理診断された全ての患者は、労災補償か石綿健康被害救済制度の対象なので、補償や救済を求めて申請書類を提出される。しかし、審査の過程でMPMの病理診断が認められないという症例もある。Takeshimaら¹¹⁾は、

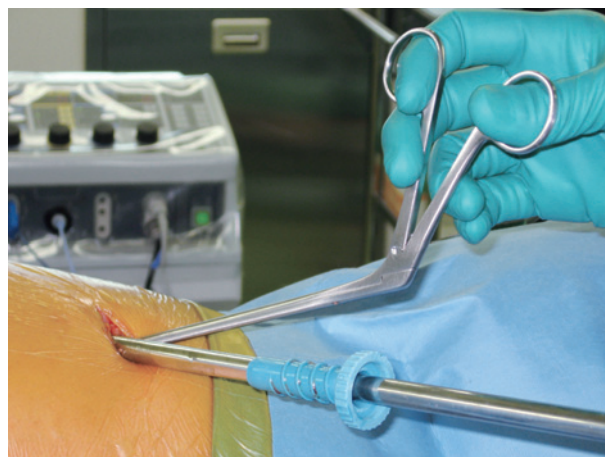


図4 悪性胸膜中皮腫を考慮した胸腔鏡下胸膜生検
胸腔鏡の周囲から大きな生検鉗子を胸腔内に挿入して生検を行っている。

MPMの「診断」で亡くなった本邦の症例の調査で、17%が「中皮腫でない」または「中皮腫らしくない」と報告した。ヨーロッパのガイドライン¹²⁾では、MPMに関して13%の診断エラーを指摘し、細胞診や針生検のみで診断を確定すべきでないとしている。我々は、全身麻酔下の胸腔鏡下胸膜生検を基本にしている。十分な検体を採取し、適切な免疫化学染色も行い、正確な診断を得なければならない。

我々が行っているMPMを考慮した胸腔鏡下胸膜生検の術式をご紹介します。MPMは生検創へ容易に浸潤するので、ワンポートで胸腔鏡下胸膜生検を行うべきである。全身麻酔下に患側が上の側臥位とする。想定されるEPPの皮膚切開線上の前胸部に一カ所のみ約2cmの皮膚切開を行う。皮下組織や筋肉を剝離し、壁側胸膜を露出する。約1.5cm×1.5cmの壁側胸膜を切除して病理に提出する。ポートを挿入し、胸腔内を胸腔鏡で観察の後、胸水を採取して、細胞診や生化学検査等に提出する。胸腔鏡の周囲から大きな生検鉗子を胸腔内に挿入して生検する(図4)。進行例で腫瘍が見られる場合は、1cm大の組織を腫瘍から数個採取して病理に提出する。早期と判断される場合は、壁側胸膜を約2cmの大きさと胸膜外の脂肪組織が露出する程度深く採取し、病理に提出している。胸腔内を温生食で洗浄後、止血を確認して、ドレインを挿入し手術終了。確実な診断のために、大きくて深い標本を数個は生検する機会が多い。しかし、壁側胸膜の欠損は、腫瘍の壁側胸膜外への進展を助長する可能性も否定できない。EPPを行う可能性が高ければ、EPP時に切除される横隔膜部分の壁側胸膜や、あえて臓側胸膜の生検も考慮すべきであろう。

集学的治療

予後の不良なMPMだが、手術と抗癌剤と放射線による集学的治療の有用性が指摘されている。Brigham and

Women's Hospital の Sugarbaker ら³⁾は、EPP 後に化学療法と放射線療法を追加する集学的治療の 183 人に関する検討を 1999 年に報告した。術死した 7 人 (3.8%) を除く 176 人の生存期間中央値は 19 カ月であり、良好であった。さらに、上皮型、切除断端陰性、胸膜外リンパ節転移陰性の 31 人においては、生存期間中央値 51 カ月、5 年生存率 46% と非常に良好な成績であった。

導入化学療法、EPP、術後放射線療法の順に行う集学的治療の有用性を University Hospital Zurich の Weder ら¹³⁾が 2004 年に、Memorial Sloan-Kettering Cancer Center の Flores ら⁴⁾が 2006 年に報告し、注目を集めている。その後、Weder らがスイスにおける多施設共同研究⁹⁾で、MPM 患者 61 人に対して導入化学療法後に 74% の 45 人に EPP を実施し、59% の 36 人に放射線療法を行った報告では、術死は 1 人 (2.2%) で、全患者と EPP 施行患者の生存期間中央値は各々 19.8 カ月と 23 カ月であり、良好な成績であった。アメリカでの導入化学療法、EPP、術後放射線療法の順に行う多施設共同研究の結果が 2009 年に報告された¹⁴⁾。導入化学療法が始められた 77 人の患者中、54 人 (70%) に EPP を施行でき、40 人 (52%) にのみ術後放射線療法が完遂された。全患者と全ての治療を完遂した患者の生存期間中央値は、各々 16.8 カ月と 29.1 カ月で、良好な成績であった。

導入化学療法、EPP、術後放射線療法を MPM に対して順に行う治療法には、賛否両論がある。集学的治療を完遂できた症例の予後は良い。しかし、導入化学療法が原因で、①手術の機会を失う頻度が高い、②術中の剥離面へ影響する、③合併症の頻度が軽度上昇する、④術後腎機能や肺機能へ影響するなどの点が憂慮されている²⁾。現在、Weder らは手術可能と判断される全症例に導入化学療法を行っているが、Flores らは IMIG 分類の stage III にのみ実施を検討し、Sugarbaker らは導入化学療法を行っていない。著者らは、手術適応のある MPM に対して、まず EPP、術後約 1 カ月から患側全胸郭への放射線療法 45Gy、放射線療法後 1~2 カ月後から化学療法 (CDDP と Pemetrexed) の集学的治療を基本としている。導入化学療法後に紹介された場合には、EPP と術後放射線療法を実施している。最適な治療法の組み合わせに関しては、議論が多く更なる検討を要する。著しい治療効果が期待できる有効な治療法の開発が待たれる。

MPM の摘出肺から高濃度ラジウムを検出した研究

最後に、MPM の摘出肺から高濃度ラジウムを検出し、発癌の機序が解明されたのではないかと注目されている我々の研究⁶⁾について簡単に述べる。岡山大学地球物質科学研究センター (鳥取県) との共同研究である。MPM 患者の摘出肺の一部を溶解し抽出したアスベスト小体に対して、走査型電子顕微鏡や質量分析計で鉱物学的観察と 44 元素の定量分析を行った。その結果、アスベスト小

体を形成するフェリチンに、海水の $10^6 \sim 10^7$ 倍ものラジウムの濃集を発見した。肺における高濃度ラジウムによる内部被爆が、全ての発癌の原因ではないかと推察している。

結 語

予後の不良な MPM だが、外科療法と化学療法と放射線療法を組み合わせた集学的治療による良好な成績も報告されている。MPM に対する EPP と MPM を考慮した胸腔鏡下胸膜生検術には、多数の工夫や留意点がある。円滑な集学的治療を行うためにも高いレベルの手術を実施しなければならない。

文 献

- 1) Zellos L, Christiani DC: Epidemiology, biologic behavior, and natural history of mesothelioma. *Thorac Surg Clin* 14: 469—477, 2004.
- 2) Su S: Mesothelioma: path to multimodality treatment. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 21: 125—131, 2009.
- 3) Sugarbaker 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* 117: 54—65, 1999.
- 4) Flores RM, Krug LM, Rosenzweig KE, et al: Induction chemotherapy, extrapleural pneumonectomy, and postoperative high-dose radiotherapy for locally advanced malignant pleural mesothelioma: a phase II trial. *J Thorac Oncol* 1: 289—295, 2006.
- 5) Weder W, Opitz I, Stahel R: Multimodality strategies in malignant pleural mesothelioma. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 21: 172—176, 2009.
- 6) Nakamura E, Makishima A, Hagino K, Okabe K: Accumulation of radium in ferruginous protein bodies formed in lung tissue: association of resulting radiation hotspots with malignant mesothelioma and other malignancies. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci* 85: 229—239, 2009.
- 7) Flores RM: Surgical options in malignant pleural mesothelioma: extrapleural pneumonectomy or pleurectomy/decortication. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 21: 149—153, 2009.
- 8) Chang MY, Sugarbaker DJ: Extrapleural pneumonectomy for diffuse malignant pleural mesothelioma: techniques and complications. *Thorac Surg Clin* 14: 523—530, 2004.
- 9) Weder W, Stahel RA, Bernhard J, et al: Multicenter trial of neo-adjuvant chemotherapy followed by extrapleural pneumonectomy in malignant pleural mesothelioma. *Ann Oncol* 18: 1196—1202, 2007.
- 10) Rusch VW: A proposed new international TNM staging system for malignant pleural mesothelioma. *Chest* 108: 1122—1128, 1995.
- 11) Takeshima Y, Inai K, Amatya VJ, et al: Accuracy of pathological diagnosis of mesothelioma cases in Japan: clinicopathological analysis of 382 cases. *Lung Cancer* 66: 191—197, 2009.

- 12) Scherpereel A, Astoul P, Baas P, et al: Guidelines of the European respiratory society and the European society of thoracic surgeons for management of malignant pleural mesothelioma. *Eur Respir J* 35: 479—495, 2010.
- 13) Weder W, Kestenholz P, Taverna C, et al: Neoadjuvant chemotherapy followed by extrapleural pneumonectomy in malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 22: 3451—3457, 2004.
- 14) Krug LM, Pass HI, Rusch VW, et al: Multicenter phase II trial of neoadjuvant pemetrexed plus cisplatin followed by extrapleural pneumonectomy and radiation for malignant

pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 27: 3007—3013, 2009.

別刷請求先 〒755-0241 山口県宇部市東岐波 685
 国立病院機構山口宇部医療センター呼吸器外科
 岡部 和倫

Reprint request:

Kazunori Okabe
 National Hospital Organization, Yamaguchi Ube Medical Center, Division of Thoracic Surgery, 685, Higashikiwa, Ube, Yamaguchi, 755-0241, Japan

Extrapleural Pneumonectomy for Malignant Pleural Mesothelioma and Video Assisted Thoracoscopic Pleural Biopsy for Suspected Malignant Pleural Mesothelioma

Kazunori Okabe

National Hospital Organization, Yamaguchi Ube Medical Center, Division of Thoracic Surgery

Our surgical procedures for extrapleural pneumonectomy (EPP) to treat malignant pleural mesothelioma (MPM) and those for video assisted thoracoscopic pleural biopsy of suspected MPM are described in detail. Expertise in a number of techniques is required for both procedures. EPP is defined as en bloc resection of the pleura, lung, diaphragm, and pericardium. The diaphragm and pericardium are reconstructed using artificial sheets. Excellent EPP must be accomplished in order to perform radiation therapy and chemotherapy on schedule.

If MPM is suspected, video assisted thoracoscopic pleural biopsy is the best procedure for diagnosis. The procedure should be performed through only one port, because MPM easily invades the port site. The pathological diagnosis of MPM is difficult. In order to obtain big and deep biopsy specimens for definitive diagnosis, general anesthesia is recommended.

MPM is an aggressive disease with most reports indicating 4 to 24 months median survival. Good survival results have been achieved by multimodal treatments consisting of surgery, radiation, and neoadjuvant or adjuvant chemotherapy. However, the optimal treatment combination remains controversial. It is absolutely urgent to develop a highly effective treatment for MPM.

Finally, our collaboration on MPM with the Institute for the Study of the Earth's Interior, Okayama University is briefly described. The analysis of ferruginous protein bodies extracted from the resected lungs of patients with MPM indicated extremely high concentrations of radioactive radium. Internal exposure to radium may be the mechanism of initiating not only MPM but also other malignancies.

(JJOMT, 58: 201—205, 2010)