

胸膜中皮腫に対する外科療法

西 英行, 藤本 伸一, 玄馬 顕一
 間野 正之, 岸本 卓巳, 清水 信義
 岡山労災病院アスベスト疾患ブロックセンター

(平成 22 年 3 月 5 日受付)

要旨: 【目的】我が国および当院の胸膜中皮腫に対する外科治療の現状を明らかにし, その有用性について検討した. 【対象】2003 年~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は 2,742 例で, そのうち病理組織学的に確定診断が得られた胸膜中皮腫は 502 例であった. その中で外科治療された 94 例 (I 群) と, 岡山労災病院において 1993 年 4 月~2008 年 9 月までに診断治療した 91 例中の 27 例 (II 群) を対象とした. 【結果】I 群は男性 88 例, 女性 6 例で, 平均年齢は 61 歳であった. 臨床病期 (IMIG 分類) は, I 期 20 例, III 期 38 例, 不明 26 例で, 組織型は上皮型 44 例, 肉腫型 22 例, 不明 28 例であった. 術式は, 胸膜肺全摘術が 62 例, 胸膜剥皮術が 6 例, 腫瘍切除術が 11 例に行われた. II 群は男性 26 例, 女性 1 例で, 平均年齢は 62 歳であった. 臨床病期は, I 期 17 例, II 期 6 例, III 期 4 例で, 組織型は上皮型 16 例, 肉腫型 9 例, 二相型 2 例であった. 術式は全例に胸膜肺全摘術が行われた. 胸膜肺全摘術の補助療法については, I 群 (62 例) では, 手術単独が 37 例, 術前化学療法が 5 例, 術後化学療法が 13 例, 術後放射線療法が 3 例, 術後化学・放射線療法 2 例, 胸腔内化学療法が 2 例に行われ, II 群 (27 例) では, それぞれ 13 例, 10 例, 1 例, 1 例, 1 例, 1 例であった. I 群の術式別の生存期間中央値は, 胸膜肺全摘術 13.2 カ月, 胸膜剥皮術 7.2 カ月, 腫瘍切除術 8.4 カ月であり, 胸膜肺全摘術は他の術式と比較して生存率に有意差を認めた. II 群の生存期間中央値は 13.2 カ月であった. 全胸膜中皮腫を対象とした Cox 回帰による多変量解析にて, I・II 群とも胸膜肺全摘術が予後因子であった. 【結論】胸膜肺全摘術は胸膜中皮腫に対して有効な治療法であるが, 依然予後は不良であり補助療法や他の治療法の開発が急務であると考えられた.

(日職災医誌, 58: 228—233, 2010)

—キーワード—

胸膜中皮腫, 胸膜肺全摘術, 予後

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⁾.

2006 年 3 月 27 日から「石綿による健康被害の救済に関する法律」が施行され, 中皮腫に対する社会的関心がいっそう高まってきた. また, 平成 18~19 年度厚生労働科学研究「中皮腫発生に関わる職業性石綿ばく露の研究」において, 2003~2005 年の人口動態調査死亡票から中皮腫で死亡した 2,742 例のデータ解析が中皮腫発生に関わる職業性石綿ばく露の研究班によって行われ, 日本の中皮腫発生に職業性石綿ばく露が大きく関わっていることが明らかとなった²⁾.

今回われわれは, 外科療法において全国死亡例と当院を比較し, 臨床像および外科治療の有用性について検討したので報告する.

対象と方法

平成 18~19 年度厚生労働科学研究「中皮腫発生に関わる職業性石綿ばく露の研究」において, 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 2,742 例が抽出された. そのうち, 遺族の同意が得られ, 医療機関から医療情報が提供され, 組織診または細胞診による確定診断が行われていた胸膜中皮腫は 502 例であった. その中で外科治療された 94 例 (I 群) と, 岡山労災病院において 1993 年 4 月~2008 年 9 月までに診断加療した 91 例中の外科治療された 27 例 (II 群) を対象と

表1 胸膜中皮腫に対する手術症例の患者背景

	Dead Cases in Japan (94)	Okayama Rosai Hospital (27)	P-value
Gender Male	88 (94%)	26 (96%)	0.55
female	6 (6%)	1 (4%)	
Mean age (years)	61±9 (SD)	62±7 (SD)	0.51
Clinical stage (IMIG)			< 0.01
I	20 (21%)	17 (63%)	
II	0	6 (22%)	
III	38 (40%)	4 (15%)	
IV	10 (11%)	0	
unknown	26 (28%)	0	
Histological type			0.47
Epithelial	44 (47%)	16 (59%)	
Sarcomatous	22 (23%)	9 (33%)	
Biphasic	0	2 (8%)	
unknown	28 (30%)	0	
Operation method			< 0.01
Extrapleural pneumonectomy	62 (67%)	27 (100%)	
EPP *	37 (60%)	13 (48%)	
EPP + CT **	13 (21%)	10 (37%)	
CT + EPP	5 (8%)	1 (4%)	
EPP + RT ***	3 (5%)	1 (4%)	
EPP + CT + RT	2 (3%)	1 (4%)	
EPP + ITT ⁺	2 (3%)	1 (4%)	
Pleurectomy/decortication	6 (6%)	0	
Tumor resection	11 (15%)	0	
unknown	15 (16%)	0	

* EPP : extrapleural pneumonectomy, ** CT : chemotherapy, *** RT : radiotherapy

+ ITT : intrathoracic therapy.

した。臨床病理学的には、性別、年齢、臨床病期、組織型、術式および補助療法について検討した。病期分類は International Mesothelioma Interest Group (IMIG) 病期分類に拠った。当院における手術適応は、I, II 期および完全切除可能と考えられる一部の III 期とし、術式は胸膜肺全摘術とした。化学療法としては、2007 年 1 月に pemetrexed が承認されてから cisplatin + pemetrexed を第一選択とし、それ以前は、症例により gemcitabine + vinorelbine または cisplatin + gemcitabine を行った。生存率は診断時を起点として 2008 年 9 月 30 日現在での転帰を調査し、Kaplan-Meier 法を用いて算出し、有意差検定には log-rank test を用いた。群間比較には t および χ^2 検定を用いた。多変量解析には Cox 比例ハザードモデルを用いた。いずれの検定も $P < 0.05$ をもって有意差ありとした。

結 果

I 群は男性 88 例、女性 6 例で、診断時の平均年齢は 61 歳であった。臨床病期 (IMIG 分類) は、I 期 20 例、III 期 38 例、不明 26 例であり、組織型は上皮型 44 例、肉腫型 22 例、不明 28 例であった。術式は、胸膜肺全摘術が 62 例に、胸膜剥皮術が 6 例に、腫瘍切除術が 11 例に行われた。II 群は男性 26 例、女性 1 例で、平均年齢は 62 歳で

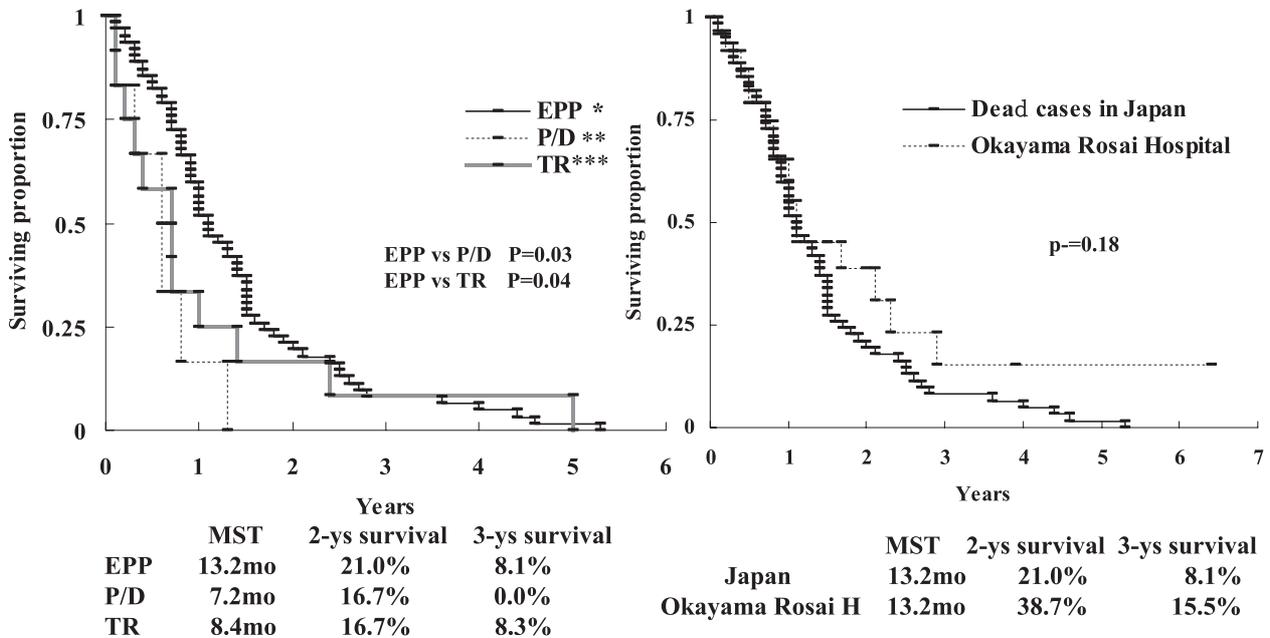
あった。臨床病期は、I 期 17 例、II 期 6 例、III 期 4 例であり、組織型は上皮型 16 例、肉腫型 9 例、二相型 2 例であった。術式は全例に胸膜肺全摘術が行われた。胸膜肺全摘術の補助療法については、I 群 (62 例) では、手術単独が 37 例、術後化学療法が 13 例、術前化学療法が 5 例、放射線療法が 3 例、化学・放射線療法 2 例、胸腔内化学療法が 2 例に行われ、II 群 (27 例) では、それぞれ 13 例、10 例、1 例、1 例、1 例、1 例であった (表 1)。I 群における術前化学療法は、cisplatin + gemcitabine が 2 例に、cisplatin + gemcitabine + vinorelbine が 2 例に、carboplatin + gemcitabine が 1 例に行われていた。術後化学療法は、おもに cisplatin + gemcitabine が 5 例に、carboplatin + gemcitabine が 2 例に行われていた。II 群における術前化学療法は、cisplatin + pemetrexed が 1 例に、術後化学療法は、cisplatin + pemetrexed が 6 例に、gemcitabine + vinorelbine が 3 例に、cisplatin + gemcitabine が 1 例に行われていた (表 2)。

I 群における術式別の生存期間中央値は、胸膜肺全摘術 13.2 カ月、胸膜剥皮術 7.2 カ月、腫瘍切除術 8.4 カ月であり、胸膜肺全摘術は他の術式と比較して生存率に有意差 (胸膜肺全摘術 vs 胸膜剥皮術は $p = 0.03$, 胸膜肺全摘術 vs 腫瘍切除は $p = 0.04$) を認めた。II 群の生存期間中央値は 13.2 カ月であった。しかし、I 群全体と II 群の生

表2 胸膜肺全摘術に対する補助化学療法の内容

Contents of Chemotherapy	Death Cases in Japan (n = 5)	Okayama Rosai Hospital (1)
Pre-operation		
CDDP + GEM	2	0
CDDP + GEM + VNR	2	0
CBDCA + GEM	1	0
CDDP + MPA	0	1
Post-operation		
	n = 13	n = 10
CDDP + GEM	5	1
CBDCA + GEM	2	0
GEM	2	0
GEM + VNR	1	3
CBDCA + PTX	1	0
CDDP + EPI	1	0
GEM + TXT	1	0
CDDP + MPA	0	6

CDDP : cisplatin, CBDCA : carboplatin, GEM : gemcitabine, VNR : vinorelbine
 PTX : paclitaxel, EPI : epirubicin, TXT : docetaxel, MPA : pemetrexed



* EPP : Extrapleural pneumonectomy, ** P/D : Pleurectomy/decortication, *** TR : Tumor resection

図1 Kaplan-Meierによる生存曲線

左図：我が国における死亡例の術式別
 右図：我が国における死亡例と岡山労災病院における胸膜肺全摘症例

存率に有意差は認めなかった (図1)。

全胸膜中皮腫(I群 502例, II群 91例)を対象とした, Cox 回帰による多変量解析にて, I群では70歳以下, 臨床病期I・II期, 胸膜肺全摘術, 術後放射線, 全身化学療法, 白金製剤を含む全身化学療法, gemcitabineを含む全身化学療法が予後因子であった(表3)。II群では performance status 0~1, 臨床病期I・II期, 胸膜肺全摘術が予後因子であった(表4)。

考 察

これまでの胸膜中皮腫の臨床像に関する報告としては, 4,710例の文献報告例を集積した Hillerdalによる報告がみられる³⁾。しかし, わが国の多数例での報告は, Takagiらの全国調査による189手術例の報告がみられるのみであった⁴⁾。最近の報告では, 東山らの全国アンケート調査による外科治療成績⁵⁾, 由佐らによる多施設共

表3 我が国における胸膜中皮腫死亡例のCox回帰モデルによる多変量解析

Variable	No. of cases	Univariate hazard ratio (95% confidence interval)	P-value	Multivariate hazard ratio (95% confidence interval)	P-value
Age (years)	< 70	283	1.00	1.00 1.50 (1.09 ~ 1.93)	0.01
	≥ 70	201	1.50 (1.59 ~ 2.38)		
Gender	Male	403	1.00		
	Female	81	0.98 (0.22 ~ 1.10)		
Histology	epithelioid	183	1.00		
	Non-epithelioid	159	1.24 (0.23 ~ 2.71)		
Stage	I ~ II	102	1.00	1.00 1.70 (1.33 ~ 2.17)	< 0.01
	III ~ IV	258	1.69 (1.54 ~ 2.60)		
EPP	Yes	62	1.00	1.00 1.69 (1.23 ~ 2.33)	< 0.01
	No	415	1.73 (1.75 ~ 2.04)		
Irradiation	Yes	24	1.00	1.00 1.79 (1.33 ~ 3.15)	0.04
	No	454	2.11 (1.50 ~ 2.20)		
Chemotherapy	Yes	213	1.00	1.00 1.64 (1.30 ~ 2.07)	< 0.01
	No	264	1.73 (1.51 ~ 2.60)		
Platinum containing	Yes	164	1.00	1.00 1.64 (1.12 ~ 1.98)	< 0.01
	No	299	1.72 (1.56 ~ 2.67)		
Gemcitabine containing	Yes	168	1.00	1.00 1.60 (1.31 ~ 2.03)	< 0.01
	No	255	1.60 (1.68 ~ 2.54)		

表4 岡山労災病院の胸膜中皮腫症例におけるCox回帰モデルによる多変量解析

Variable	No. of cases	Univariate hazard ratio (95% confidence interval)	P-value	Multivariate hazard ratio (95% confidence interval)	P-value
Age (years)	< 70	54	1.00		
	≥ 70	37	1.17 (0.62 ~ 3.84)		
Gender	Male	82	1.00		
	Female	9	1.21 (0.52 ~ 2.84)		
PS	0 ~ 1	69	1.00	1.00 2.95 (1.29 ~ 3.75)	< 0.01
	≥ 2	22	2.20 (0.52 ~ 2.84)		
Histological type	epithelial	54	1.00		
	non epithelial	26	0.79 (0.55 ~ 1.98)		
Clinical stage (IMIG)	I + II	25	1.00	1.00 3.87 (1.35 ~ 10.65)	0.02
	III + IV	54	1.97 (1.23 ~ 4.72)		
Operation	Yes	27	1.00	1.00 3.74 (1.78 ~ 16.56)	0.04
	No	64	2.45 (1.28 ~ 4.65)		
Chemotherapy	Yes	56	1.00	1.00 1.46 (0.98 ~ 1.94)	0.05
	No	35	1.44 (0.98 ~ 1.84)		
Platinum containing	Yes	25	1.00		
	No	19	1.10 (0.56 ~ 1.67)		
Gemcitabine containing	Yes	28	1.00		
	No	16	1.29 (0.68 ~ 2.54)		
Pemetrexed containing	Yes	13	1.00		
	No	31	0.96 (0.43 ~ 1.68)		

同研究グループによる臨床的検討の報告⁶⁾、単施設としては当院の報告がある⁷⁾。

本症の治療に関しては、標準的な治療法が確立されていないのが現状である。今回の検討では、わが国では本症に対する手術術式はSugarbakerら⁸⁾の報告に代表されるように胸膜肺全摘術がおもに行われていた。長谷川らの平成18年度文部科学省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」の一環として、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の調査でも、胸膜肺全摘術が1987年～2002年では年間11～12例であったのが、最近では年間30例を超えていると報告している⁹⁾。術式に関しては、胸膜肺全摘術の他に胸膜切除・剥皮術も行われているが、Floresらの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¹⁰⁾、Mayo Clinicにおける285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¹¹⁾と結論されている¹¹⁾。Takagiらおよび東山らの報告でも、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⁴⁾⁵⁾。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¹²⁾。

生存率の改善には、手術に補助療法を追加する必要があると考えられているが、胸膜肺全摘術という大きな侵襲を伴う治療後に、全身化学療法や放射線療法を追加できる例は限られているのが現状と思われ¹³⁾、今回の検討においても我が国で胸膜肺全摘術に補助療法を行えた症例は40%にすぎなかった。東山らの報告でも、術前導入療法のあるものが10%で、術後補助療法が44%であった⁵⁾。Krugら¹⁴⁾により、CDDP/MPAによる術前化学療法後に胸膜肺全摘術+放射線治療をおこなう trimodality therapyの多施設共同の第II相試験や、Perrotら¹⁵⁾の術前化学療法を行う trimodality therapyの報告では、trimodality therapyを行えたのは、44/77と30/60例であり、生存期間の延長は認められたが、患者への負担も大きく、より負担の少ない効果的な治療法の開発も望まれる¹⁶⁾¹⁷⁾。

本症の予後因子としては、年齢、アスベストばく露歴、血小板数、組織型、病期などが報告されている¹⁸⁾。今回の検討では、胸膜肺全摘術が予後因子であったが、Yanら¹⁹⁾の報告では、胸膜肺全摘術を行われた場合は、術後pemetrexedを含む全身化学療法、術後放射線治療を行うことが予後因子となっており、現段階では、胸膜肺全摘術を含む trimodality therapyが生存期間を延長させる治療法と考えられた。

結 語

胸膜中皮腫の治療と予後に関する今回の検討では、現在のところ満足できる結果は得られていないが、胸膜肺全摘術の有効性が認められた。予後改善のための今後の課題としては、早期発見できる体制、適正な手術適応の設定や施設の限定、補助療法の多施設共同による症例の集積と検討が急務であると考えられた。

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，胸膜中皮腫診療ハンドブック，初版，岸本卓巳編，東京，中外医学社，2007，pp 26—33.
- 2) 岸本卓巳，青江啓介，平木章夫，他：「中皮腫発生に関わる職業性石綿ばく露の研究」報告書，平成18～19年度厚生労働科学研究報告書 2008年3月.

- 3) Hillerdal G: Malignant mesothelioma 1982: review of 4710 published cases. *Br J Dis Chest* 77: 321—343, 1983.
- 4) Takagi K, Tsuchiya R, Watanabe Y: Surgical approach to pleural diffuse mesothelioma in Japan. *Lung Cancer* 31: 57—65, 2001.
- 5) 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 60：19—24, 2007.
- 6) 由佐俊和，伊豫田明，門山周文，他：多施設共同研究グループによるびまん性悪性胸膜中皮腫51症例の臨床的検討。肺癌 45：241—247, 2005.
- 7) 西 英行，鷺尾一浩，間野正之：胸膜中皮腫79例の臨床的検討。日呼外会誌 22：730—735, 2008.
- 8) 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.
- 9) 長谷川誠起，田中文啓，岡田守人，他：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 48：93—96, 2008.
- 10) 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* 135: 620—626, 2008.
- 11) Schipper PH, Nichols FC, Thomse KM, et al: Malignant pleural mesothelioma: surgical management in 285 patients. *Ann Thorac Surg* 85: 257—264, 2008.
- 12) Treasure T, Utley M: Mesothelioma: benefit from surgical resection is questionable. *J Thorac Oncol* 2: 885—886, 2007.
- 13) 西 英行，鷺尾一浩，間野正之：胸膜中皮腫に対する胸膜肺全摘術。日呼外会誌 22：616—619, 2008.
- 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.
- 15) Perrot M, Feld R, John 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* 27: 1413—1418, 2009.
- 16) 由佐俊和：胸腔内温熱療法，胸膜中皮腫診療ハンドブック，初版，岸本卓巳編，東京，中外医学社，2007，pp 164—174.
- 17) 柏倉祐司，那須保友，公文裕巳：中皮腫に対する遺伝子治療，胸膜中皮腫診療ハンドブック，初版，岸本卓巳編，東京，中外医学社，2007，pp 175—181.
- 18) Marinaccio A, Nesti M, Regional Operational Centers: Analysis of survival of mesothelioma cases in the Italian register (ReNaM). *Eur J Cancer* 39: 1290—1295, 2003.
- 19) Yan TD, Boyer M, Tin MM, et al: Extrapleural pneumonectomy for malignant pleural mesothelioma: outcomes of treatment and prognosis factors. *J Thorac Cardiovasc Surg* 138: 619—624, 2009.

別刷請求先 〒702-8055 岡山市南区築港緑町1-10-25
岡山労災病院アスベスト疾患ブロックセンター
西 英行

Reprint request:
Hideyuki Nishi
Main Center for Asbestos-related Disease for Diagnosis and
Treatment, Okayama Rosai Hospital, 1-10-25, Chikkomidori-
machi, Minami-ku, Okayama, 702-8055, Japan

Surgical Treatment for Malignant Pleural Mesothelioma

Hideyuki Nishi, Nobukazu Fujimoto, Kenichi Genba, Masayuki Mano,
Takumi Kishimoto and Nobuyoshi Shimizu
Main Center for Asbestos-related Disease for Diagnosis and Treatment, Okayama Rosai Hospital

Objective. We assessed the outcome of surgical treatment for malignant pleural mesothelioma (MPM) of dead cases in Japan and Okayama Rosai Hospital, and elucidated the surgical procedures. **Subjects.** Among the 2,742 mesothelioma death cases extracted from the document "Vital Statistics of Japan" for 2003–2005, pathological diagnosis of MPM were obtained for 502 cases. We reviewed 94 cases (group I) undergoing surgery of 502 cases and 27 cases (group II) undergoing surgery of 91 cases in Okayama Rosai Hospital from April 1993 to September 2008. **Results.** In group I, 88 men and 6 women had a mean age of 61 years old. According to staging of the International Mesothelioma Interest Group (IMIG) classification, 20 cases had stage I disease, 38 stage III, and 26 unknown stages. Histological diagnosis was as follows: 44 cases were epithelial type, 22 cases sarcomatous type, and 28 cases unknown type. The 62 cases underwent extrapleural pneumonectomy (EPP), 6 cases pleurectomy/decortication (P/D), and 11 cases tumor resection (TR). In group II, 26 men and 1 woman had a mean age of 62 years old. In clinical stages, 17 cases had stage I disease, 6 stage II, and 4 stage III. Histological diagnosis was as follows: 16 cases were epithelial type, 9 cases sarcomatous type, and 2 cases biphasic type. All cases underwent EPP. For adjuvant therapy, 37 cases received no adjuvant therapy, 13 cases adjuvant chemotherapy, 5 cases preoperative chemotherapy, 3 cases adjuvant radiotherapy, 2 cases adjuvant chemotherapy and radiotherapy, and 2 cases intrapleural chemotherapy in group I. In group II, 13 cases received no adjuvant therapy, 10 cases adjuvant chemotherapy, 1 case preoperative chemotherapy, 1 case adjuvant radiotherapy, 1 case adjuvant chemotherapy and radiotherapy, and 1 case intrapleural chemotherapy. The median survival times (MST) was 13.2 months for EPP, 7.2 months for P/D, and 8.4 months for TR in group I. There were significant differences (EPP vs P/D: $p=0.03$, EPP vs TR: $p=0.04$) in survival rates between EPP and other surgical procedures. The MST was 13.2 months for EPP in group II. In a multivariable analysis by the Cox proportional hazards model, EPP was a prognostic factor in group I and II. **Conclusion.** EPP is an effective treatment for MPM. The establishment of the development of adjuvant therapy and more effective therapy are required for the improvement of survival in patients with MPM.

(JJOMT, 58: 228–233, 2010)