

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

長谷川誠紀¹・田中文啓¹・岡田守人²・中野孝司³

要旨 — **背景**. 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合的取り組み」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を調査した。 **対象と方法**. 2002 年 1 月～2006 年 12 月の 5 年間に悪性胸膜中皮腫に対して胸膜肺全摘術 (EPP) を完遂した症例のみを対象とした。アンケートは本プロトコルへの参加表明施設と JCOG 参加施設の計 69 施設に送付し、うち 61 施設から返答を得た。 **結果**. 対象 5 年間に EPP を完遂した症例は計 171 例、男性/女性 154 例/17 例、右/左 91 例/80 例、年齢 14～78 歳、平均 59 歳。手術後 30 日以内の死亡は 1 例 (間質性肺炎)、在院死は 6 例 (腫瘍再発 4 例、MRSA 膿胸 1 例、肺梗塞 1 例)。シスプラチンを含む術前化学療法を行った症例は 38 例、うち 12 例ではシスプラチンを含む術前化学療法と術後片側全胸郭照射を完遂した。術後生存期間の中央値は 23 ヶ月であった。 **結論**. 我が国の悪性胸膜中皮腫に対する EPP は症例数の増加と安全性の改善が確認された。しかし、集学的治療の feasibility に関しては現時点でなお十分なデータが存在しない。(肺癌. 2008; 48:93-96)

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, 集学的

Current Status of Multi-modality Treatment for Malignant Pleural Mesothelioma in Japan

Seiki Hasegawa¹; Fumihito Tanaka¹; Morihito Okada²; Takashi Nakano³

ABSTRACT — **Background**. We investigated the current status of multi-modality treatment for malignant pleural mesothelioma in Japan as part of the campaign entitled “Comprehensive Strategy Against Asbestos-related Diseases”, which was funded by the 2006 Special Coordination Fund for Promoting Science and Technology from the Japan Science and Technology Agency. **Methods**. We evaluated cases of extrapleural pneumonectomy (EPP) for malignant pleural mesothelioma between January 2002 and December 2006. A questionnaire was sent to a total of 69 institutions, and was returned by 61 of them. **Results**. A total of 171 patients underwent EPP for malignant pleural mesothelioma during the study period. They consisted of 154 males and 17 females, and the age ranged between 14 and 78 with the average of 59. The side of EPP was on the right in 91 and on the left in 80 cases. One postoperative death due to interstitial pneumonia and 6 in-hospital deaths due to tumor recurrence (n = 4), MRSA empyema (n = 1), and pulmonary infarction (n = 1) were noted. Preoperative chemotherapy with cisplatin was given in 38 patients, and 12 out of 38 underwent postoperative hemithorax radiation therapy. The median survival was 23 months. **Conclusions**. The present study showed an increase of cases and also improvement of surgical mortality of EPP for malignant pleural mesothelioma in comparison with former studies. However, we still do not have clinical evidence regarding the feasibility of multi-modality treatment for malignant pleural mesothelioma. (*JJLC*. 2008;48:93-96)

¹兵庫医科大学呼吸器外科; ²広島大学腫瘍外科; ³兵庫医科大学呼吸器内科。

別刷請求先: 長谷川誠紀, 兵庫医科大学呼吸器外科, 〒663-8501 西宮市武庫川町 1-1 (e-mail: hasegawa@hyo-med.ac.jp)。

¹Department of Thoracic Surgery, Hyogo College of Medicine, Japan; ²Department of Surgical Oncology, Research Institute of Radiation Biology and Medicine, Hiroshima University, Japan; ³Di-

vision of Respiratory Medicine, Department of Internal Medicine, Hyogo College of Medicine, Japan.

Reprints: Seiki Hasegawa, Department of Thoracic Surgery, Hyogo College of Medicine, 1-1 Mukogawa-cho, Nishinomiya 663-8501, Japan (e-mail: hasegawa@hyo-med.ac.jp).

Received October 5, 2007; accepted December 28, 2007.

© 2008 The Japan Lung Cancer Society

KEY WORDS — Malignant pleural mesothelioma, Extrapleural pneumonectomy, Chemotherapy, Radiation therapy, Multi-modality treatment

はじめに

従来職業病と位置づけられていたアスベスト関連疾患、特に悪性胸膜中皮腫 (malignant pleural mesothelioma, 以下 MPM) が、2005 年 6 月の兵庫県尼崎市を震源とするアスベスト問題を機に、アスベスト職歴のない一般市民にも発生しうる公害病的側面を有する疾患へと認識が変わるに及んで、政府は平成 18 年度科学技術振興調整費を投じてアスベスト関連疾患への総括的取り組みを開始した。その一環として「切除可能悪性胸膜中皮腫に対する集学的治療プロトコール」(以下、本プロトコール)と題する臨床試験を行うことになった。この臨床試験は術前化学療法・胸膜肺全摘術 (extrapleural pneumonectomy, 以下 EPP)・術後片側全胸郭照射を組み合わせる triple regimen を行うもので、欧米でもまだ確立された治療ではない^{1,2}。プロトコール参加希望施設との検討会を行ったところ、本プロトコールの安全性・遂行可能性を担保するために、現時点での我が国の MPM に対する EPP および EPP を含む集学的治療の実情調査を行うべきとの意見が大勢を占めた。

我々は以上の経緯から、MPM に対する EPP の現状調査を施設アンケート(以下、アンケート)により行った。

対象と方法

(1) アンケート送付施設

アンケートは本プロトコールへの参加を表明していた施設と日本臨床腫瘍研究グループ (JCOG: Japan Clinical Oncology Group) 参加施設の計 69 施設に送付し、うち 61 施設 (88.4%) から返答を得た。アンケートの返答をいただいた 61 施設は Appendix に記載する。

(2) 対象

2002 年 1 月～2006 年 12 月の 5 年間に MPM に対して

EPP を完遂した症例のみを対象とした。重複カウントを避けるため、術者毎ではなく施設毎の症例数としてカウントした。

結果

(1) 症例数

対象 5 年間に MPM に対して EPP を完遂した症例は計 171 例であった (Table 1)。性別は男性 154 例 (90.0%) 女性 17 例 (10.0%)、年齢は 14 歳から 78 歳、平均 59 歳であった。左右別では右 91 例 (53.2%)、左 80 例 (46.8%)。施設と手術数の関係では、10 例以上 3 施設、6～9 例が 7 施設、1～5 例が 35 施設、0 または回答なしが 16 施設であった (Table 2)。

(2) EPP 手術 (Table 3)

手術時間は平均 487 分、出血量は平均 1629 ml であった。術後合併症の中では抗不整脈剤を必要とする不整脈が 49 例 (28.7%) と高率で、再開胸も 22 例 (12.9%) に行われた。手術後 30 日以内の死亡は 1 例で、術前から存在していた間質性肺炎の増悪が原因であった。これと別に在院死が 6 例あり、原因は腫瘍再発 4 例、MRSA 膿胸 1 例、肺梗塞 1 例であった。

(3) 術前・術後治療

EPP 完遂 171 例中シスプラチンを含む術前化学療法を行った症例は 38 例 (22.2%) で、術後 30 日以内の死亡例数は 1 例であった。

また、171 例中術後に片側胸郭照射を完遂した症例数 40 例 (23.4%) で、照射終了後 90 日以内の死亡例は 0 であった。171 例中シスプラチンを含む術前化学療法を行い、さらに術後に片側胸郭照射を完遂した症例は 12 例 (7.0%) で、照射終了後 90 日以内の死亡例は 0 であった。

(4) 治療成績 (Figure 1)

Kaplan-Meier 法による術後生存期間の中央値は 23 ヶ月 (95% 信頼区間 17.6, 28.4 ヶ月) であった。

Table 1. Patient Characteristics

EPP* completed	171
Sex	
Male	154 (90.0%)
Female	17 (10.0%)
Age (years)	
14-78	(Average 59)
Side	
Right	91 (53.2%)
Left	80 (46.8%)

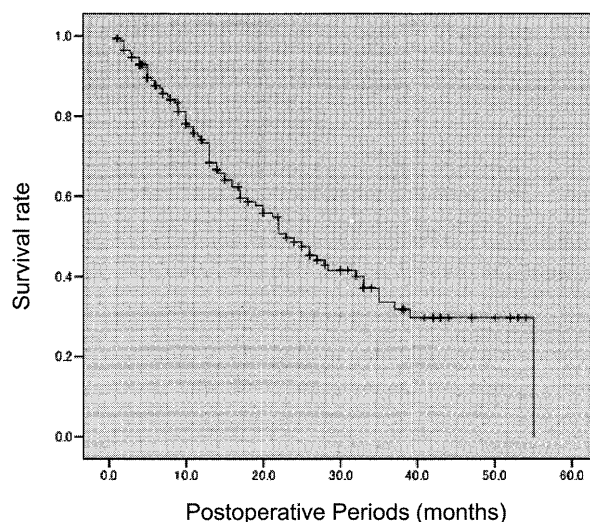
*EPP: Extrapleural pneumonectomy.

Table 2. Institutional Experience of EPP over 5 Years

EPP completed	Number of institutions
≥ 10	3
6-9	7
3-5	17
2-1	18
0 or no answer	16

Table 3. Results of EPP

EPP completed	171
Curability	
Complete resection, macroscopic	147 (86.0%)
Complete resection, pathological	129 (75.4%)
Operation time	240-927 minutes, 487 minutes in average
Surgical bleeding	162-5000 ml, 1629 ml in average
Complications	
Postoperative bleeding requiring re-exploration	4
Pneumonia	6
Bronchial stump fistula	2
Arrhythmia requiring medication	49
Chylothorax	8
Re-exploration	22
30-day mortality	1
In-hospital death	6

**Figure 1.** Survival in 171 EPP cases.**Table 4.** Comparison of EPP Survey in Japan

	Takagi, et al	Higashiyama, et al	Present study
Period	1987-1996 (10 years)	1997-2002 (6 years)	2002-2006 (5 years)
Questionnaires sent	141 institutions	345 physicians	69 institutions
Questionnaires answered	57 institutions	108 physicians	61 institutions
Data collection rate	40.4%	31.3%	88.4%
EPP cases	116	73	171
Average age	55*	56*	59
Surgical mortality	6%*	5%*	0.6%
Induction chemotherapy	NA	NA	38 patients (22.2%)
2-year survival	29.7%	33%*	NA
5-year survival	9.1%	16.7%*	NA
Median survival	NA	NA	23 months

NA: not applicable.

*Figures for all patients who underwent surgery against MPM notwithstanding the type of operation.

考 察

MPMに対するEPPは、症例数・成績ともに世界をリードしているSugarbakerら³の報告でも、183例の2年・5年生存率がそれぞれ38%、15%で、手術のmorbidity, mortalityがそれぞれ50%、3.8%と、いまだ満足いくものではなく、施設あたりあるいは術者あたりの件数の多くない我が国においてはrisk/benefitが相当に厳しい手術である。

MPMに対するEPPについての我が国の全国調査は今までに2回行われ、Takagiら⁴および東山ら⁵により論文報告されている。これらの調査を比較すると興味深い事実が指摘できる (Table 4)。

(1) Takagiらおよび東山らにおける回答率がそれぞれ40.4%、31.3%であったのに対して今回のアンケートで

は回答率が88.4%と2倍以上であった。このことは今回のアンケート送付先の多くが本プロトコル参加希望施設であった(モチベーションが高かった)ことに加えて、クボタ問題以後MPMに対する関心が医師の間で高まりつつあることを反映していると思われる。

(2) 我が国でのEPPの年間症例数について見ると、1987年から2002年が年間11~12例にとどまっていたのに比べて、最近では年間30例を越えている。Takagiらおよび東山らのいずれの調査でもMPMに対する手術総数のうちEPP以外の手術が39~45%を占めている。仮に、近年EPP以外の手術が行われなくなって相対的にEPPの比率が増えたとしても、それだけでEPPが3倍近くに増加したことは説明できず、やはりMPMに対する手術数自体が増加しているものと思われる。

(3) Takagiらおよび東山らのいずれの調査でもMPM

に対する手術死亡率は5~6%であったが、今回調査ではわずか0.6%にとどまった。今回のアンケートがモチベーションの高い施設に行われたという selection bias を考慮しても、これまでの国内外からの手術成績から大きく乖離している。^{3,5} この解析がアンケートをベースとしていることを考慮すべきであろう。

(4) 東山らの調査ではシスプラチンを含む術前化学療法は6例にとどまっていた（他剤による術前化学療法を含めても計8例）が、今回調査ではシスプラチンを含む術前化学療法は38例と大幅に増加していた。このようにEPP前の導入化学療法は増加傾向にはあるが、いまだ一般的な手法とは言い難い。術後放射線照射については比較に足るデータがなく言及できないが、まだ一般化にいたっていないものと思われる。

「切除可能悪性胸膜中皮腫に対する集学的治療プロトコール」と題する多施設共同臨床試験は、MPMに対するシスプラチン/ペメトレキセド併用術前化学療法・EPP・術後片側胸郭放射線照射を組み合わせる triple regimen の feasibility を検討することが目的で、欧米でも同様の feasibility study が進行中である。本プロトコールを実施することが倫理的に妥当かどうかの検証の一助として今回のアンケートが行われた。171例のEPPにおいて手術死亡は1例のみであり、一定の基準で選択された施設においてはEPP手術そのものの安全性は十分に立証されたと言える。しかし、シスプラチンを含む術前化学療法が行われているのは171例中38例、シスプラチンを含む術前化学療法+術後片側胸郭照射完遂症例は12例に過ぎず、術前化学療法後のEPPやtriple regimen治療の feasibility に関しては現時点で十分なデータが存在しないことが明らかになった。

結 論

今回のアンケート調査を以前の調査結果と比較した結果、我が国のMPMに対するEPPは症例数が大幅に増加する一方、安全性も大きく改善された。しかし、術前化学療法後のEPPやtriple regimen治療の feasibility に関しては現時点でなお十分なデータが存在しない。

<Appendix>アンケート回答施設（順不同）

岩手県立中央病院，独立行政法人国立病院機構仙台医療センター，東北大学加齢医学研究所，いわき市立総合磐城共立病院，栃木県立がんセンター，獨協医科大学，埼玉医科大学国際医療センター，さいたま赤十字病院，茨城県立中央病院地域がんセンター，筑波大学附属病院，独立行政法人国立病院機構茨城東病院，千葉大学医学部附属病院，国立がんセンター東病院，国立がんセンター中央病院，杏林大学，癌研究会有明病院，東邦大学医療センター大森病院，東京医科大学霞ヶ浦病院，東

京医科大学病院，神奈川県立がんセンター，横浜市立市民病院，国家公務員共済組合連合会横須賀共済病院，静岡県立静岡がんセンター，静岡市立静岡病院，新潟県立がんセンター新潟病院，新潟大学医歯学総合病院，独立行政法人国立病院機構新潟中央病院，佐久総合病院，金沢大学，愛知県がんセンター中央病院，愛知県がんセンター愛知病院，三重大学医学部附属病院，名古屋大学医学部附属病院，トヨタ記念病院呼吸器センター，岐阜市民病院，藤田保健衛生大学，地方独立行政法人大阪府立病院機構大阪府立成人病センター，地方独立行政法人大阪府立病院機構大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター，独立行政法人国立病院機構近畿中央胸部疾患センター，大阪市立総合医療センター，大阪大学大学院医学系研究科，西神戸医療センター，神戸大学医学部附属病院，兵庫県立がんセンター，兵庫医科大学，川崎医科大学，岡山大学，独立行政法人国立病院機構呉医療センター，尾道市立市民病院，広島大学，独立行政法人国立病院機構山陽病院，独立行政法人国立病院機構四国がんセンター，独立行政法人国立病院機構九州がんセンター，独立行政法人国立病院機構福岡東医療センター，福岡大学病院，佐賀県立病院好生館，独立行政法人国立病院機構嬉野医療センター，長崎大学，独立行政法人国立病院機構長崎医療センター，今給黎総合病院，独立行政法人国立病院機構沖縄病院

本研究は平成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合的取り組み」により行われた。

REFERENCES

1. Krug LM, Pass H, Rusch VW, Kindler HL, Sugarbaker D, Rosenzweig K, et al. A multicenter U.S. trial of neoadjuvant pemetrexed plus cisplatin (PC) followed by extrapleural pneumonectomy (EPP) and hemithoracic radiation (RT) for stage I-III malignant pleural mesothelioma (MPM). *J Clin Oncol*. 2007;25(Suppl 1):7561.
2. de Perrot M, Feld R, Anraku M, Bezjak A, Burkes R, Roberts H, et al. Impact of induction chemotherapy and adjuvant radiation therapy on outcome after extrapleural pneumonectomy for malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol*. 2007;25(Suppl 1):7708.
3. 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;117:54-65.
4. Takagi K, Tsuchiya R, Watanabe Y. Surgical approach to pleural diffuse mesothelioma in Japan. *Lung Cancer*. 2001;31:57-65.
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。2007;60:19-24.