

Table 3. Comparison of T-factors in the TNM staging system for malignant pleural mesothelioma proposed by Chahinian⁶⁾, International Union Against Cancer (UICC)⁷⁾, and International Mesothelioma Interest Group (IMIG)¹¹⁾.

TNM system	Chahinian (1982)	UICC (1993)	IMIG (1995)
T: Primary tumor and extent			
		TX Primary tumor cannot be assessed T0 No evidence of primary tumor	
T1	Limited to ipsilateral pleura (1)parietal, visceral pleura	Limited to ipsilateral pleura (1)parietal and/or visceral pleura	T1a: Limited to ipsilateral parietal pleura T1b: T1a with scattered tumor foci involving visceral pleura
T2	Superficial local invasion (1) diaphragm (2) endothoracic fascia (3) ipsilateral lung (4) fissures	Tumor invades any of the following: (1) diaphragm (2) endothoracic fascia (3) ipsilateral lung (4) pericardium	Tumor involving ipsilateral parietal and visceral pleura with any of the following features: (1) involvement of diaphragmatic muscle (2) confluent visceral pleural tumor, fissure (3) extension into pulmonary parenchyma
T3	Deep local invasion (1) chest wall beyond endothoracic fascia (2) mediastinum (3) pericardium	Tumor invades any of the following: (1) ipsilateral chest wall muscle, ribs (2) mediastinal organs or tissues	Tumor involving all of the ipsilateral pleura with any of the following features: (1) involvement of endothoracic fascia (2) extension into the mediastinal fat (3) nontransmural involvement of the pericardium (4) solitary resectable tumor in the chest wall
T4	Extensive direct invasion (1) opposite pleura (2) extrathoracic spread	Tumor extends to any of the following: (1) contralateral pleura or lung (2) peritoneum or intra-abdominal organs (3) cervical tissues	Tumor involving all of the ipsilateral pleura with direct extension to any of the following: (1) contralateral pleura (2) transdiaphragmatic extension to peritoneum (3) diffuse extension or multifocal masses in the chest wall (4) mediastinal organs (5) spine (6) internal surface of the pericardium, pericardial effusion, myocardium

IV期は遠隔転移を認めるものであり、各分類に共通している。

これらを臨床応用する場合、まず問題となるのは①TNM staging systemに準拠していないこと②高頻度に認められる悪性胸膜中皮腫の特徴でもある胸壁浸潤、および、リンパ節転移に関する規定が曖昧なことである。これはAisner¹⁶⁾も指摘している。

次に、TNM staging systemに準拠したChahinian分類⁶⁾、UICC分類⁷⁾とIMIG分類のT因子の比較をTable 3に示す。

T1; Chahinian, UICC分類はともに同側胸

膜(臓側, 壁側胸膜)に限局するものと規定している。それに対してIMIG分類はT1を臓側胸膜腫瘍の有無により二分している。つまり、同側壁側胸膜に腫瘍が限局し、臓側胸膜には腫瘍を認めないものをT1aとし、臓側胸膜にも散在性腫瘍を認めるものをT1bとしている。これはBoutinの意見¹⁷⁾に従ったものであり、Butchart分類I期例を臓側胸膜腫瘍の有無により分類し、そのmedian survival time(MST)をprospectiveに比較すると、壁側胸膜にのみ腫瘍が限局する群のMST(32.7ヵ月)が、臓側胸膜にも腫瘍を認める群のそれ(7ヵ月)よりも有意に長いという

Table 4. Japanese translation of the International TNM staging system for malignant pleural mesothelioma proposed by the International Mesothelioma Interest Group (IMIG)¹¹⁾.

T-原発腫瘍

T1: 同側胸膜腫瘍の有無により亜分類する.

T1a: 同側壁胸膜に腫瘍が限局(縦隔胸膜, 横隔胸膜を含む)し, 臓側胸膜には腫瘍を認めないもの.

T1b: 同側壁胸膜に腫瘍があり, 臓側胸膜にも散布性腫瘍を認めるもの.

T2: 同側胸膜(壁側および臓側胸膜)に腫瘍があり, 以下の何れかが認められるもの.

- 横膈膜筋層浸潤

- 臓側胸膜を満たす連続性腫瘍進展(葉間胸膜を含む)

- 胸膜直下肺実質浸潤

T3: 局所進行状態であるが切除可能なもので, 全ての同側胸膜に腫瘍が進展し, 以下の何れかが認められるもの.

- 胸内筋層浸潤

- 縦隔脂肪織浸潤

- 完全に切除可能な胸壁軟部組織の孤在性進展腫瘍巣

- 非貫通性心膜浸潤

T4: 切除不能局所進行状態であり, 全ての同側胸膜に腫瘍が進展し, 以下の何れかが認められるもの.

- 胸壁へのびまん性浸潤または胸壁の多発性腫瘍巣(肋骨破壊の有無は問わない)

- 経横膈膜的腹腔浸潤

- 対側胸膜への直接浸潤

- 縦隔線維浸潤

- 脊髄浸潤

- 心臓腔内への浸潤または臓側心膜浸潤(心嚢液の有無は問わない)

N-所属リンパ節

NX: 所属リンパ節が判定できない

N0: 所属リンパ節に転移がない

N1: 同側気管支周囲または同側肺門リンパ節転移

N2: 気管分枝部, 同側縦隔, または同側内胸リンパ節転移

N3: 対側縦隔, 対側内胸リンパ節, 同側または対側鎖骨上リンパ節転移

M-遠隔転移

MX: 遠隔転移が判定できない

M0: 遠隔転移がない

M1: 遠隔転移がある

事実に基づいている。肺癌ではIII期をIIIA, IIIBに分類しているが, 両者の手術成績は明らかに異なっている¹⁴⁾。すなわち, 予後の観点から悪性胸膜中皮腫のT1を同側胸膜腫瘍巣の有無により細分することの妥当性が示されているといえる。ところで, 肺癌のT1規定因子に腫瘍径があるが, 中皮腫には腫瘍径による規定はない。胸水も同様に規定項目に含めていない。通常, 悪性胸膜中皮腫の病初期には胸腔は腫瘍で満たさ

れることなく, 胸水はしばしば少量であり, "tension effusion"の像を呈する。頻回の胸腔穿刺または胸腔ドレーンによる持続排液が必要な著明な胸水貯留は進行状態と思われるがらであるが, 病初期に見られるものであり進行例ではむしろ胸水貯留傾向は少ない。

T1aは最も初期の像であり, T1bは早期であるがやや進行した像で, 徐々に全ての胸膜面に腫瘍を認める様になる時期である。

Table 6. Comparison of N (node)- factors in the staging system proposed by Butchart⁵⁾, Antman,³⁾ Mattson¹³⁾, and Sugarbaker¹⁴⁾.

	Butchart (1976)	Antman (1980)	Mattson (1982)	Sugarbaker (1993)
Stage II	LN within the chest	(-)	(-)	intrathoracic LN (N1, N2)
Stage III	LN outside the chest	LN outside the thorax	LN outside the chest	extrathoracic or contralateral LN (N3)

LN : lymph nodes

Table 7. Clinical stage grouping of the TNM system for malignant pleural mesothelioma proposed by Chahinian⁶⁾, the International Union Against Cancer⁷⁾ (UICC), and the International Mesothelioma Interest Group (IMIG)¹¹⁾.

	Chahinian	UICC	IMIG
Stage I	T1, N0, M0	T1-2, N0, M0	T1a, N0, M0 (Stage Ia) T1b, N0, M0 (Stage Ib)
Stage II	T1-2, N1, M0 T2, N0, M0	T1-2, N1, M0	T2, N0, M0
Stage III	T3, anyN, M0 T1-3, N2-3, M0	T1-2, N2, M0 T3, N0-2, M0	anyT3, M0 anyN1-2, M0
Stage IV	T4, anyN, M0, any M1	anyT, N3, M0 T4, anyN, M0 anyT, anyN, M1	anyT4 anyN3 anyM1

と同様に、基本的には非小細胞肺癌に準じ、それに内胸リンパ節転移を追加している。つまり、N1は同側気管支周囲または同側肺門リンパ節転移、N2は気管分岐部リンパ節、同側縦隔リンパ節、または、同側内胸リンパ節転移、N3は対側縦隔、対側内胸リンパ節、同側または対側鎖骨上リンパ節転移と規定している。

一方、TNM systemに準換しない中皮腫病期分類でのリンパ節転移に関する規定(Table 6)は概略的であり、T因子規定に比し軽視されている。Butchart分類では胸郭内と胸郭外リンパ節転移と大きく分け、前者をII期、後者をIII期としている。Antman, Mattson分類では胸郭外リンパ節転移のみの規定であり、それをButchart分類に準じIII期としている。肺癌の立場から解釈すると胸郭外リンパ節転移は遠隔転移でありIV期に相当する。これらの病期分類の内、リンパ節転移に最も比重をかけているのはSugarbaker分類であり、肺癌でのN1, N2をII期、N3および胸

郭外リンパ節転移をIII期にしている。

IMIG分類をはじめ悪性胸膜中皮腫の各病期分類のN因子規定は十分な根拠を基に設定されたのではなく、今後、切除例を詳細に検討し、推計学的成績に基づいたN因子分類が必要である。

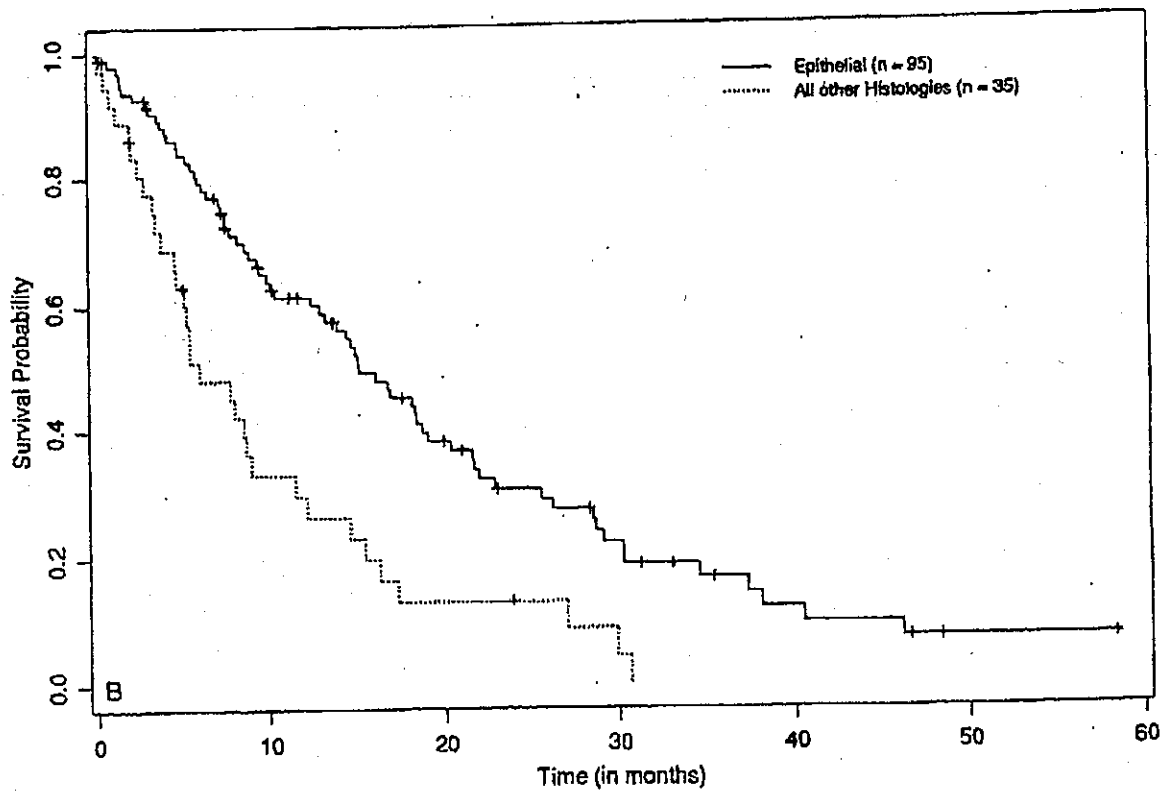
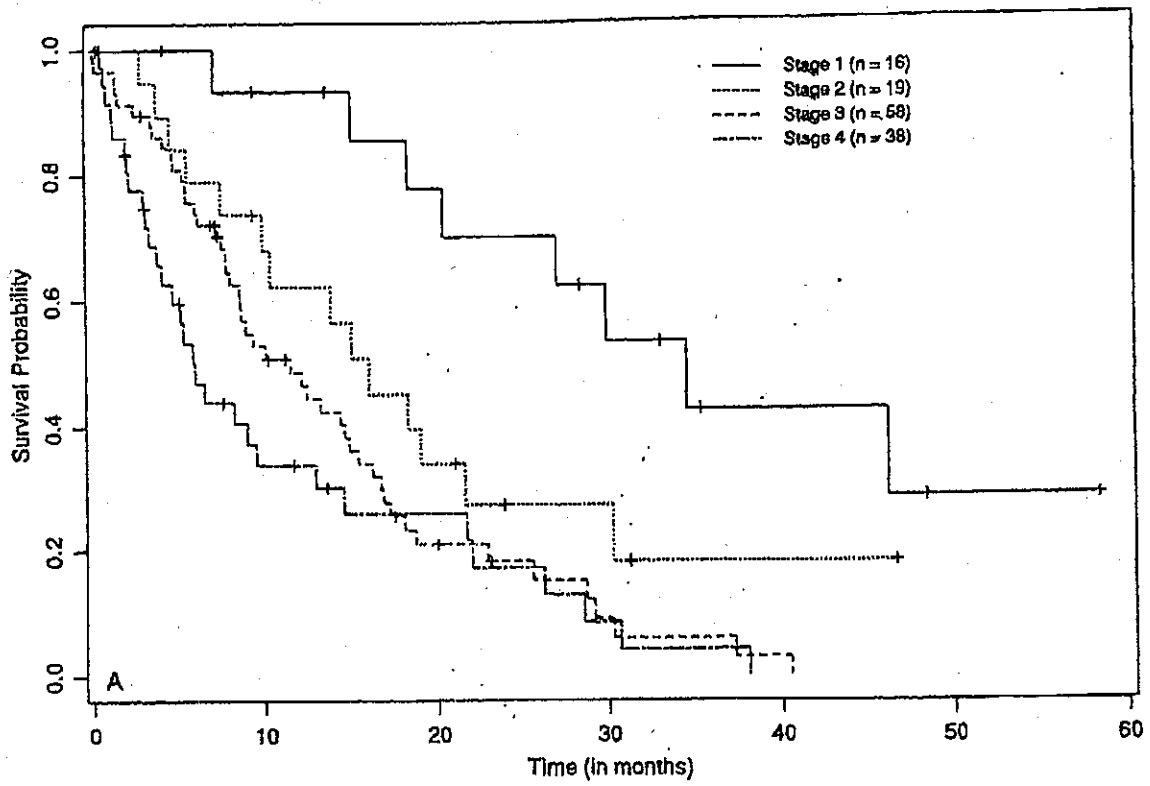
3. M因子

全ての悪性胸膜中皮腫病期分類法のM因子の扱いは、他の固形癌のそれと同じである。

4. 病期分類法

Chahinian, UICC, IMIG分類の各病期分類法をTable 7に示す。

I期は各分類ともリンパ節転移のないものである。IMIG分類はI期をT因子の違いでIa, Ibに細分している。N1はChahinian分類およびUICC分類ではII期である。肺癌ではN1はII期、N2はIIIa, N3はIIIb期に分類しているが、悪性胸膜中皮腫にはこれらを分類する成績がないため、今回示されたIMIG分類ではN1, N2を暫定的にIII期に分類している。T2, T3症例のMSTには



びまん性胸膜中皮腫



胸膜中皮腫は、かつてはまれな疾患であった。しかし、アスベストとの関連を Wagner がはじめて報告してから 40 年が経過した現在、急速な増加傾向が世界的に認められている。胸膜の原発性腫瘍は臓側胸膜と壁側胸膜では大きく性格が異なる。臓側胸膜はほとんどが良性であり、有茎性の限局性発育を示す線維性腫瘍であるのに対して、壁側胸膜に原発する腫瘍は胸膜面をびまん性に発育・進展するのを特徴とする悪性腫瘍であり、組織像も多彩である。後者は石棉との関係が明確であり、前者は関係がない、まれに限局性の発育形態をとる悪性腫瘍があるが、臓側胸膜の有茎性腫瘍とは異なり、胸膜との接合面が広い。従来、臓側胸膜の線維性腫瘍は“良性限局性中皮腫(benign localized mesothelioma)”, “良性孤在性線維性中皮腫(benign solitary fibrous mesothelioma)”, “胸膜線維腫(pleural fibroma)”などよばれ、“中皮腫”を冠する疾患名が多かったが、現在は“胸膜孤在性線維性腫瘍(solitary fibrous tumor of the pleura: SFT)”と称され、“中皮腫”の表現は避けられている。

本稿では壁側胸膜に初発する悪性腫瘍である“びまん性胸膜中皮腫”を扱う。

■アスベスト(石棉)と中皮腫

アスベストが中皮腫の発生に関与していることは明らかであり、80%の症例に曝露歴が認められる。アスベストとは、クリソタイル、アモサイト、クロシドライト、アンソフィライト、トレモライト、アクチノライトの 6 種の線維状鉱物の総称であり、その優れた断熱性能から熱の関与するところには何らかの形で用いられてきた。クロシドライトとアモサイトには強い発癌性があるため、EU 諸国では 1970 年台に使用が禁止され、2005 年までにはクリソタイルを含め全面禁止となる。一方、わが国の法的な禁止は 1995 年からであり、クリソタイルはいぜんとして使用されている。

■SV40(Simian virus 40)と中皮腫

アスベストとの関係は重要であるが、すべてに認められるのではなく、20%の症例には関係が見出せない。曝露から発症まで 40 年の長い潜伏期間が必要であるが、比較的若い世代の中皮腫が存在すること(わが国では 40 歳以下の中皮腫は全体の 2%である)や、ときに子供にも発生することから、アスベスト以外の病因の存在する可能性がある。1993 年に、ポリオマウイルスである SV-40(Simian virus 40)がハムスターに中皮腫を発生させることが偶然に見られた¹⁾。そこで、ヒト中皮腫腫瘍組織における SV-40 DNA sequence の検索が行われ、60%の症例に SV-40 like sequence が証明されている。ヒトに対しては、1956~1961 年の間にアメリカで製造されたポリオワクチンに、製造当初は存在が不明であった SV-40 の汚染があったため、このワクチンを介して世界的にヒトに感染を起している²⁾。SV-40 は増殖感染の間にウイルス腫瘍抗原 large T antigen(Tag)を合成する。これがリン酸化されていない Rb や p53 などの癌抑制遺伝子と結合して不活化する³⁾。しかし、一方では SV-40 の関与はかなり少ないとの報告もあり、結論には達していない。

■頻度と傾向

中皮腫は急増している。西ヨーロッパ 6 カ国の死亡統計から、2018 年ごろには現在の倍になると予想され、とくに昭和 20~25 年(1945~1950)生まれの男性が中皮腫になるリスクがきわめて高いことが指摘されている⁴⁾。わが国の死亡数はこの 5 年間に 1.4 倍に増えている(表 1)。しかし、年間症例数は先進諸国のなかではさきだつて少ない。イギリスは 1991 年に 1,000 人を超え、1999 年にはほぼ 1,500 人に達し、アメリカでは 2,000 人を超えている。年間 25~30 万トンのアスベストを消費し、1 億 2,700 万人近い人口を有するわが国の中皮腫患者数はもっと多いと予想されるが、実際には欧米よりもかなり少ない。その理由に、アスベスト曝露から中皮腫発生まで平均 40 年の長い潜伏期間を要することをあげることができる。アメリカでは 1950 年代からアスベスト消費がピークとなり、当時の日本とは比べものにならないほど多い。わが国は世界有数のアスベスト輸入国であるが、ピークは 1970 年代と 1980 年代後半である。戦前の経済封鎖から朝鮮戦争に至る 7 年間にわが国にはアスベスト輸入はなく、1955 年に戦前のレベルに戻っている。したがって、おそらくは 2010 年ごろよりわが国の中皮腫患者数は急激に増加するものと考えられる⁴⁾。

■組織分類および病理診断

悪性中皮腫の病理組織分類を表 2 に示す。二相型を呈する中皮腫の病理診断に問題はないが、上皮型と肉腫型は他の腫瘍との鑑別が必要である。細胞成分が少なく線維組織が豊富な desmoplastic type(多結合組織

表 1 わが国の中皮腫の年間死亡数(ICD-10)

年	死亡数
1995	500
1996	576
1997	597
1998	570
1999	647
2000	710

表 2 悪性胸膜中皮腫の組織分類

上皮型 epithelial type
tubulopapillary type
non-glandular (Solid) type
二相型 biphasic type
肉腫型 sarcomatous type
desmoplastic type (多結合組織型)
lymphohistiocytic type
特殊型
嚢胞状中皮腫 (腹膜) cystic mesothelioma

表 3 悪性中皮腫の除外(陰性)マーカーと陽性マーカー

抗体・染色法	悪性中皮腫	腺癌
除外(陰性)マーカー		
D-PAS*	—	++
CEA	—	++
Ber-EP4	±	++
Leu-M1 (CD15)	±	++
MOC31	±	+++
B72.3	±	+++
陽性マーカー		
HBME-1	+++	±
AMAD-1	+++	±
K1	+++	±
calretinin	+++	±
N-cadherin	+++	±
E-cadherin	+++	±
Thrombomodulin	+++	±

* : PAS with diastase digestion.

型)は、良性石棉胸膜炎、炎症性胸膜線維化、胸膜プラークなどの良性病変の組織像にきわめて類似する。そのほかに、まれではあるが small cell mesothelioma、リンパ腫に類似する lymphohistiocytoid mesothelioma などがある。鑑別は中皮腫の陽性マーカーと除外(陰性)マーカー(表 3)を用いて行うが、組織型を決めようとして進める。

上皮型は末梢発生肺腺癌との鑑別が主であり、第 1 に diastase-PAS (d-PAS) 染色を行い、中皮腫細胞のグリコーゲンを証明する。中皮腫のほとんどが d-PAS 陰性であるのに対して、腺癌では 70% が陽性である。陰性の場合、中皮腫除外マーカーであり、腺癌に特異性の高い CEA、Ber-EP4 の染色性を確認する。中皮腫

は両者に陰性である。CEA はポリクローナル抗体ではまれに弱陽性を示すことがあるが、モノクローナル抗体での明らかな陽性所見は中皮腫の否定材料となる。

その他の除外マーカーとしては、Leu-M1、MOC-31、B72.3 などがある。つぎに、中皮腫の陽性マーカーでの鑑別を行う。それには HBME-1、AMAD-1、AMAD-2、K1、Mab45 などの抗中皮腫抗体がある。HBME-1 がよく検討されているが、腺癌においても陽性に出るため、sensitivity は 61.9~100%、specificity は 15%~85.7% である。その他の陽性マーカーとしては、calretinin、thrombomodulin、cytokeratin 5/6 がある。これらは上皮型に役立つものであり、肉腫型にあてはまるものではなく、肉腫型での陽性率は低い。

表 4 悪性胸膜中皮腫に対する新規抗癌剤単剤化学療法

薬剤	dose	n	奏効率	MST(月)	1YS(%)	報告者(年)
gemcitabine	1,250 mg/m ²	16	31	(-)	(-)	Bischoff('98)
	1,250	27	7	9	(-)	Van Meerbeeck('99)
	1,500	17	0	4.7	24	Kindler('01)
paclitaxel	200 mg/m ²	24	0	9	30	EORTC('96)
	250 mg/m ²	15	9	5	14	CALGB('99)
docetaxel	100 mg/m ²	20	5	(-)	(-)	Belani('99)
	100 mg/m ²	30	10	(-)	(-)	Vorobiof('02)
inorelbine	30 mg, weekly	29	24	10.6	41	Steele('00)
topotecan	1.5 mg/m ² × 5d	22	0	7.8	(-)	Maksymiuk('95)
irinotecan	125 mg/m ²	28	0	(-)	(-)	CALGB('00)

表 5 悪性胸膜中皮腫に対する cisplatin+新規抗癌剤の併用化学療法

	n	奏効率	MST(月)	報告者(年)
CDDP+paclitaxel	18	6	(-)	Calandro('97)
CDDP+CPT-11	15	26.7	7	Nakano('99)
CDDP+CPT-11	10	70	(-)	Verschraegen('01)
CDDP+CPT-11+MMC	22	41	(-)	Steele('02: ASCO)
CDDP+GEM	21	48	(-)	Byrne('99)
CDDP+GEM	53	26	(-)	Nowak('00)
CDDP+GEM	32	16	(-)	van Haarst('00)
CDDP+GEM	44	9	(-)	SWOG('02)
CBDCA+GEM	20	20	(-)	Aversa('99)
CDDP+MTA(phase I)	11	45	(-)	Thodtmann('99)
CDDP+MTA(phase III)	226	41	12.1	Vogelzang('02)
CBDCA+MTA(phase I)	29	31	(-)	Calvert('00)
oxaliplatin+raltitrexed(phase II)	72	26	6.5 M	Fizazi('00)

表 6 中皮腫の予後不良因子

group	CALGB ⁷⁾	EORTC ⁸⁾	Edwards ⁹⁾
報告者(年)	Herndon(1998)	Curran(1998)	(2000)
trial 数/患者数	10/337	5/204	142
予後不良因子	PS 不良 非上皮型 血小板増多 白血球増多 貧血 LDH 高値 胸痛 体重減少 高齢	PS 不良 非上皮型 血小板増多 白血球増多 男性 男性	PS 不良 非上皮型 血小板増多 白血球増多 貧血

肉腫型は pleomorphic carcinoma, 胸膜以外の胸壁肉腫, まれに malignant fibrous histiocytoma, malignant peripheral nerve sheath tumor との鑑別が必要となる。Calretinin の陽性率は 30% 程度と低いが, 他の spindle cell tumor が陰性に出るため, specificity が高い。肉腫型では陽性マーカーに染まると中皮腫の可能性が高くなる。肉腫型の診断には画像診断, 血清または胸水腫瘍マーカー, 電子顕微鏡所見などを参考に総合的に診

断せざるをえない場合がある。

腫瘍組織中のヒアルロン酸をヒアルロニダーゼ消化アルシアンブルー, またはコロイド換染色で証明することが従来よく行われてきたが, 固定液中にヒアルロン酸が融出し, 判定に苦慮することが多い。また, ヒアルロン酸以外のグリコサミノグリカンの増加している中皮腫が存在することや, 有用な中皮腫陽性マーカーの開発で従来ほどの信頼性はない。

■中皮腫化学療法

新規抗癌剤の登場以前は cisplatin (CDDP) + doxorubicin を基本とする併用療法が主として行われてきた。1990年代にあいついで登場した新規抗癌剤には抗中皮腫活性を有するものが多く、前臨床試験では irinotecan (CPT-11), gemcitabine (GEM), pemetrexed (MTA), oncomase に活性が認められている。Taxanes は, paclitaxel, docetaxel とともに活性がないとの報告とあるとの報告がある。これらの新規抗癌剤の中皮腫に対する単剤での臨床試験は、ほとんどが終了している(表4)。

現在は白金製剤と新規抗癌剤の併用による臨床試験が実施され、CDDP+CPT-11, CDDP+GEM, CDDP+新規葉酸拮抗薬の成績が明らかにされている(表5)。CDDP+CPT-11 の奏効率は26~70%, CDDP+GEM は9~48%である。葉酸拮抗薬である methotrexate (MTX) は leucovorin 併用超大量単剤療法の奏効率が37%と良好であったが、大量の胸水貯留をきたす中皮腫への実施は技術的に難しく、普及しなかった。しかしその後、開発された MTX の誘導体である raltitrexed は, oxaliplatin との併用による第I相試験で35%、第II相試験で26%の奏効率が得られ、同様に MTA は CDDP との併用による第I相試験で45%の高い奏効率が得られている。また、CDDP+MTA と CDDP+プラセボによる大規模第III相比較試験で、41%の高い奏効率のあることが証明されている。新規葉酸拮抗薬は今後、中皮腫化学療法を大きく変革させると考えられる^{5,6)}。

■外科治療と予後因子

悪性胸膜中皮腫は壁側胸膜に初発するため、早期例

であっても surgical margin がとれず外科治療には限界がある。IMIG 分類 I 期症例で予後不良因子(表6)のない場合には、胸膜切除/胸膜剥皮術または胸膜肺全摘術の適応となるが、局所再発が必発であるため放射線治療と化学療法を併用する必要がある。

■おわりに

中皮腫は世界的に増加している。従来の中皮腫化学療法は悲観的な面が多かった。しかし、CPT-11, GEM をはじめとする抗中皮腫活性のある新規抗癌剤が登場し、再現性のある治療法が生まれつつある。ことに新規葉酸拮抗薬には優れた抗中皮腫活性のあることが明らかとなり、中皮腫化学療法は大きく変革しようとしている。外科治療には不可避の限界があり、きわめて予後不良の本腫瘍の治療成績を向上させるのは有効な化学療法と放射線療法の開発である。

文献

- 1) Cicala, C. et al. : *Am. J. Pathol.*, 142 : 1524-1533, 1993.
- 2) Carbone, M. et al. : *Semin. Oncol.*, 29 : 2-17, 2002.
- 3) Peto, J. et al. : *BJC*, 79 : 666-672, 1999.
- 4) Nakano, T. : Mesothelioma in Japan. In : *Mesothelioma. 1ST ed.* (ed. by Robinson, R. W. S. and Chahinian, A. P.). Martin Dunitz, London, U. K. 2002, pp. 351-358.
- 5) Fizazi, K. et al. : *Semin. Oncol.*, 29 : 77-81, 2002.
- 6) Manegold, C. et al. : *Semin. Oncol.*, 29 (Suppl. 5) : 30-35, 2002.
- 7) Herndon, J. E. et al. : *Chest*, 113 : 723, 1998.
- 8) Curran, D. et al. : *J. Clin. Oncol.*, 16 : 145, 1998.
- 9) Edwards, J. G. et al. : *Thorax*, 55 : 731, 2000.