

## 胸膜肺全摘出術後に片側胸郭への同時放射線化学療法を行った 悪性胸膜中皮腫の2例

中野喜久雄<sup>1</sup>・中元賢武<sup>2</sup>・山本道法<sup>3</sup>・  
大森謙一<sup>2</sup>・栗屋禎一<sup>1</sup>・平本雄彦<sup>1</sup>

**要旨** **背景**．悪性胸膜中皮腫の根治治療として局所制御を狙った集学的治療が試みられているが，依然として局所再発による腫瘍死が多い．著者らは悪性胸膜中皮腫2例に対し胸膜肺全摘出術後に同時放射線化学療法を追加する集学的治療を行ったので報告する．**症例**．50歳と60歳の男性で，いずれも悪性胸膜中皮腫の上皮型で臨床病期 Stage Iであった．胸膜肺全摘出術を行い2カ月後に，片側胸郭に50 Gyの放射線照射とシスプラチン6 mg/m<sup>2</sup>（連日）+ビンデシン3 mg/m<sup>2</sup>（週1回）との同時併用を追加した．Grade 3以上の毒性は2例とも好中球減少だけであり，治療は遅延なく完遂できた．2例とも切除断端の一部に腫瘍細胞を認めたが，照射野内には再発しなかった．いずれも照射野外に再発したが1例は術後22カ月間生存中であり，他方1例は術後10カ月で細菌性肺炎のため死亡した．**結論**．悪性胸膜中皮腫に対する胸膜肺全摘出術と同時放射線化学療法は，耐用可能で局所制御を改善できる集学的治療と考える．（肺癌．2004;44:779-784）

**索引用語** 悪性胸膜中皮腫，集学的治療，胸膜肺全摘出術，同時放射線化学療法

## Two Cases of Malignant Pleural Mesothelioma Treated With Chemotherapy Plus Concurrent High-dose Hemithoracic Radiation After Extrapleural Pneumonectomy

Kikuo Nakano<sup>1</sup>; Kenbu Nakamoto<sup>2</sup>; Michinori Yamamoto<sup>3</sup>;  
Kenichi Omori<sup>2</sup>; Yoshikazu Awaya<sup>1</sup>; Takehiko Hiramoto<sup>1</sup>

**ABSTRACT** **Background.** Despite radical multimodality therapy to improve local control, the large majority of patients with malignant pleural mesothelioma die of locoregional failure. We report two cases of malignant pleural mesothelioma treated with chemotherapy plus concurrent high-dose hemithoracic radiation after extrapleural pneumonectomy. **Cases.** 50- and 60-year-old man were diagnosed as having epithelial cell type of right-sided malignant pleural mesothelioma, clinical stage I. They were treated with chemoradiotherapy consisting of cisplatin (6 mg/m<sup>2</sup> every day), vindesine (3 mg/m<sup>2</sup> once weekly) and concurrent hemithoracic radiation (50 Gy) two months after extrapleural pneumonectomy. Two patients developed only treatment-related toxicities of grade 3 or greater neutropenia during the chemoradiation phase and no discontinuation of treatment. They had positive resection margins, however, no local failure inside of the radiation field. The one is alive with recurrent disease outside the radiation field for twenty two months since the operation. The other died due to bacterial pneumonia ten months after the operation. **Conclusion.** Extrapleu-

国立病院機構呉医療センター <sup>1</sup>呼吸器科，<sup>2</sup>呼吸器外科，<sup>3</sup>放射線科．

別刷請求先：中野喜久雄，国立病院機構呉医療センター呼吸器科，〒737-0023 広島県呉市青山町3-1 (e-mail: knakano@kure-nh.go.jp)．

Department of <sup>1</sup>Respiratory Medicine, <sup>2</sup>Thoracic Surgery, <sup>3</sup>Radiology, National Hospital Organization Kure Medical Center, Japan.

Reprints: Kikuo Nakano, Department of Respiratory Medicine, National Hospital Organization Kure Medical Center, 3-1 Aoyama-cho, Kure-shi, Hiroshima 737-0023, Japan (e-mail: knakano@kure-nh.go.jp)

Received June 23, 2004; accepted September 30, 2004.

© 2004 The Japan Lung Cancer Society

ral pneumonectomy followed by chemotherapy plus concurrent high-dose hemithoracic radiation is a feasible multimodality therapy to improve local control for patients with malignant pleural mesothelioma. (*JJLC*. 2004;44:779-784)

**KEY WORDS** Malignant pleural mesothelioma, Multimodality therapy, Extrapleural pneumonectomy, Concurrent chemoradiotherapy

## はじめに

悪性胸膜中皮腫は年々増加し,その死亡数が2020年に最大になると予想されている<sup>1</sup>。しかし治療の有効性は乏しく,死因の多くが局所再発による呼吸不全死である<sup>2</sup>。最近,早期例に対して集学的治療の有効性が報告されているが,依然として局所再発は多い<sup>3,4</sup>。著者らは悪性胸膜中皮腫2例に対し胸膜肺全摘出術後に片側胸郭への同時放射線化学療法を行い,耐用可能で局所制御を改善できることを経験したので報告する。

## 症例

### 【症例1】50歳,男性

主訴:労作時の息切れ。

現病歴:2002年6月より労作時の息切れが出現し,同年7月職場の検診でも胸部X線写真上,異常を指摘され紹介入院。

既往歴:特記すべきことなし。

職業歴:自衛隊員,アスベスト曝露歴あり。

喫煙歴:20本,30年。

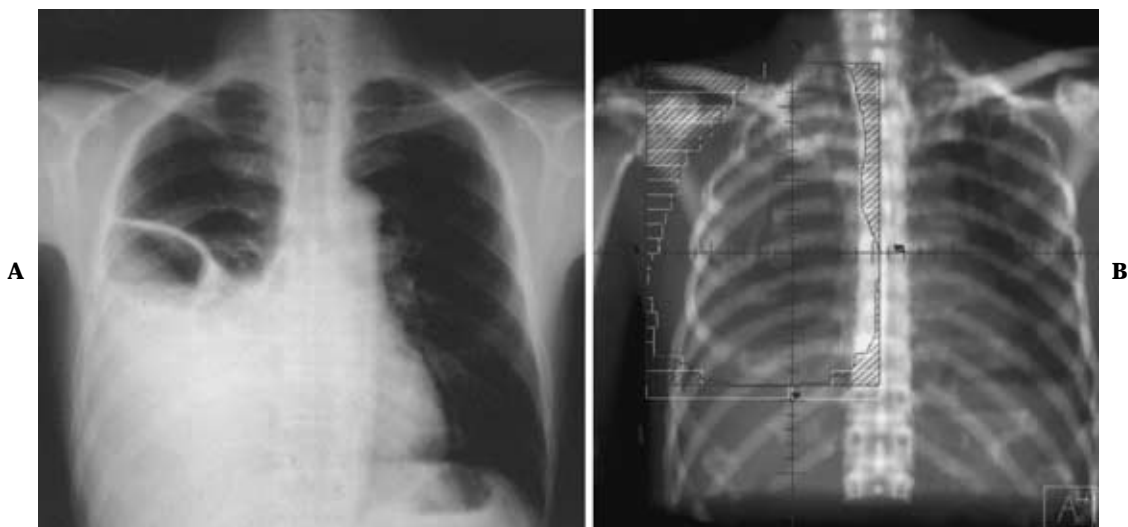
入院時現症:身長165cm,体重61kg。胸部聴診で右呼

吸音の減弱を認めた。

入院時検査所見:胸部X線写真(Figure 1A)で右側胸水を認めたが,それ以外の異常所見は胸部CTとMRI写真でなかった。血液検査では異常を認めなかった。肺機能検査では肺活量2.77l,一秒量2.2lであり,心エコー検査による左室駆出率は55%であった。

入院時経過:胸水中ヒアルロン酸は319000ng/mlと高値で,胸水細胞診はClass Vで悪性胸膜中皮腫の上皮型が疑われた。胸腔鏡検査では壁側胸膜面の顆粒状結節と臓側胸膜面の散在性小結節を認め,また可視範囲で横隔膜面の癒着はなかった。生検で悪性胸膜中皮腫上皮型と診断し,臨床病期はInternational Mesothelioma Interest Group(以下IMIG)分類<sup>5</sup>でT1bN0M0,Stage Iとした。さらにSugarbakerら<sup>6</sup>の病期分類では腫瘍が壁側胸膜内にとどまって完全摘出が可能なStage Iで,良好な心肺機能を有することから,2002年8月20日胸膜肺全摘出術を行った。

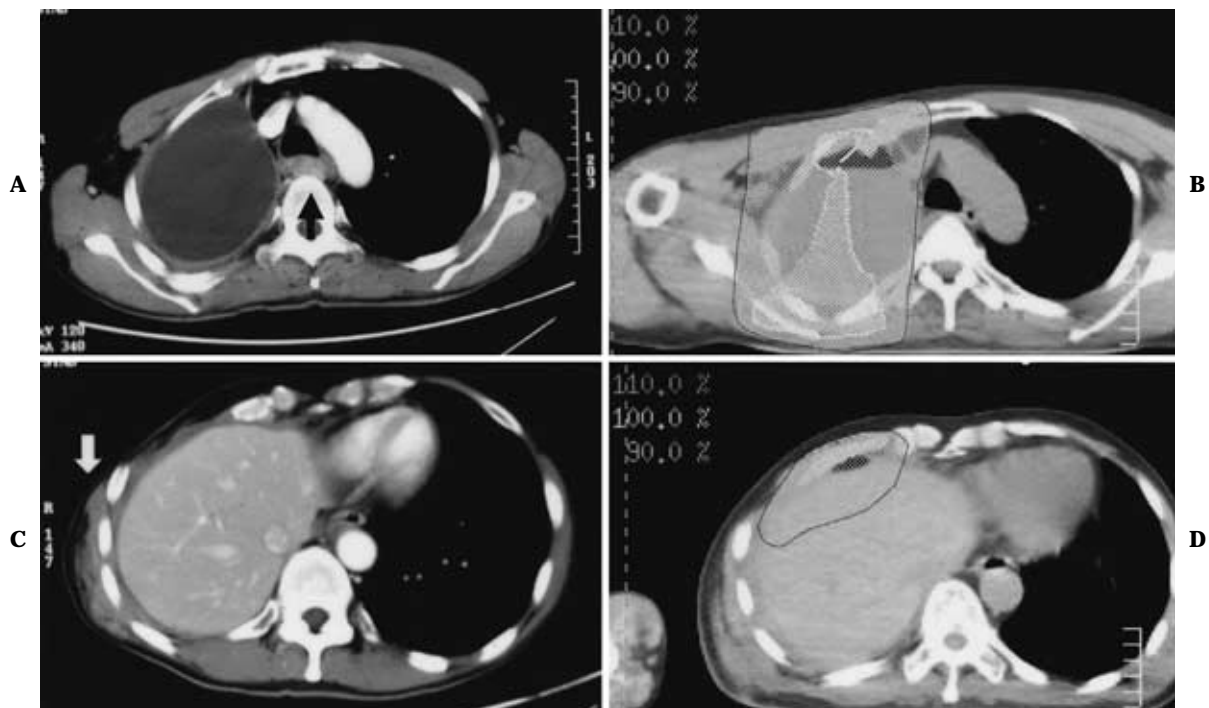
手術所見:第5肋間で後側方切開し胸膜外の剝離を行った。胸壁面と心膜面は容易に剝離できたが横隔膜面は一部剝離困難であり,第8肋間開胸にて横隔膜部分切除とマーレックスシートによる再建術を加えた。肉眼的



**Figure 1.** **A.** Chest X-ray on admission showing pleural effusion in the right lower lung field. **B.** Digitally reconstructed radiograph of right hemithorax following extrapleural pneumonectomy showing field borders (black lines) which are T1 superiorly, T11 inferiorly, and the edge of the vertebral body ipsilaterally.

**Table 1.** Treatment Schedule of Concurrent Radiotherapy and Chemotherapy for Malignant Pleural Mesothelioma

Day	1 st		2 nd	
	1	8	29	36
Cisplatin 6 mg/m <sup>2</sup>				
Vindesine 3 mg/m <sup>2</sup>				
Radiation 2.0 ~ 1.8 Gy/Fr	x x x x x	x x x x x	x ~ x x x x x	x x x x x
		50 ~ 54 Gy/25 ~ 30 Frs		

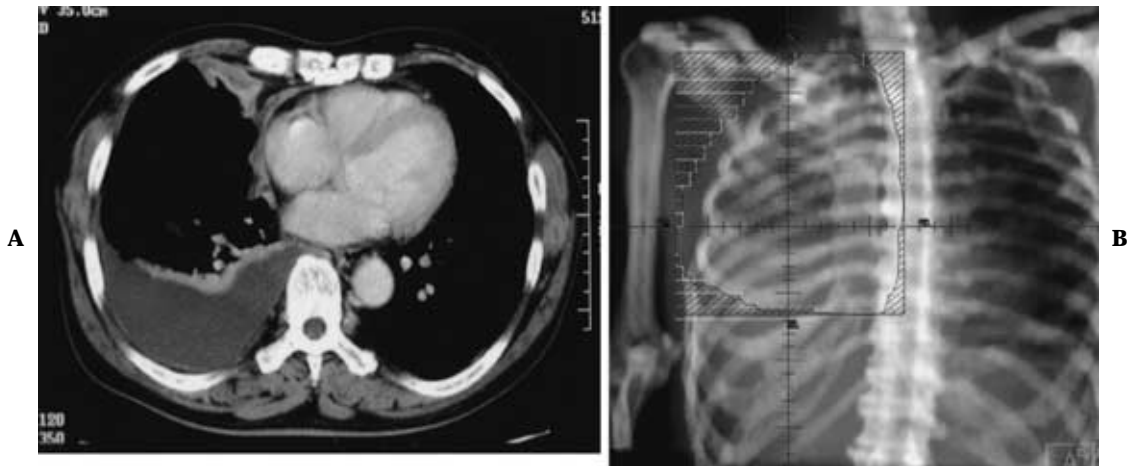


**Figure 2.** **A.** Chest CT on June 19, 2003 after chemoradiotherapy shows a mass ( arrow ) in the posterior of trachea. **B.** The target volume in the planning CT at the level of the upper thorax is shown as areas enclosed with black lines. **C.** Chest CT on June 19, 2003 shows a mass ( arrow ) in the right lower lateral chest wall. **D.** The target volume of the planning CT at the level of the lower thorax is shown as areas enclosed with black lines. The sites of relapse are outside the radiation fields.

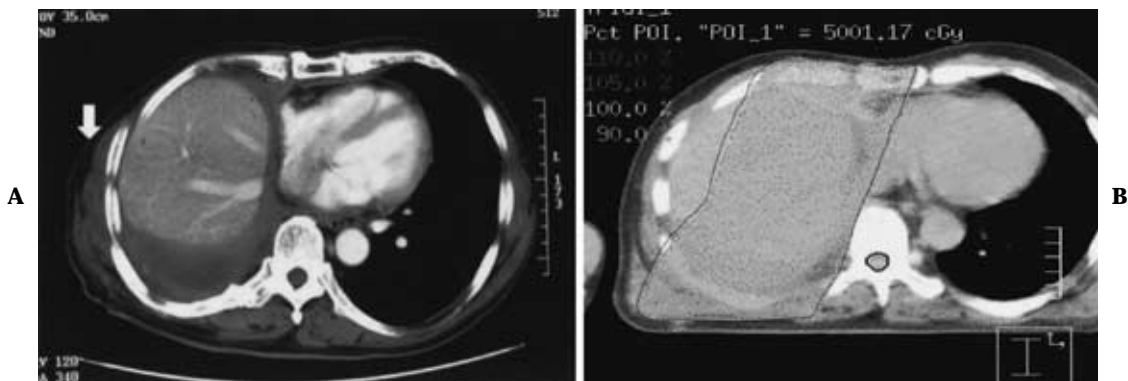
には遺残腫瘍はなかったが、摘出検体のうち横隔膜面の大部分と胸壁面の一部の胸膜で腫瘍細胞が壁側胸膜全層へ浸潤し、切除断端にも認められた。また横隔膜部の筋層表層および肺実質へ浸潤し、病理病期は T2N0M0、Stage II (IMIG) であった。

同時放射線化学療法と経過：2002年10月15日から放射線化学療法は Table 1 に示すスケジュールで行った。ここで化学療法はシスプラチン 6 mg/m<sup>2</sup> を day 1 ~ day 5, day 8 ~ day 12, day 29 ~ day 33, day 36 ~ day 40 の連日投与とビンデシン 3 mg/m<sup>2</sup> を day 1, day 8, day

29, day 36 に投与した。放射線治療は Figure 1B の如く三次元治療計画により照射野上縁を第 1 胸椎、下縁を第 11 胸椎、左縁を椎体の右側縁までとし、照射線量は 1 日 1 回 2 Gy で計 50 Gy とした。Grade 3 以上の毒性は好中球減少だけで、治療は遅延なく計画通り完遂できた。2003年6月に上縦隔気管後壁ならびに胸腔鏡挿入口に一致する右第 9 肋間後腋窩線付近の胸壁に腫瘍が出現し (Figure 2A, 2C)、いずれも照射野外であった (Figure 2B, 2D)。これらの部位に放射線治療を追加し、2004年6月現在生存中である。



**Figure 3.** **A.** Chest CT on admission shows pleural effusion and thickened pleura adjacent to the pericardium. **B.** Digitally reconstructed radiograph of the right hemithorax following extrapleural pneumonectomy showing field borders ( black lines ) which are T1 superiorly, T10 inferiorly, and the edge of the vertebral body ipsilaterally.



**Figure 4.** **A.** Chest CT on September 22, 2003 after chemoradiotherapy shows a mass( arrow ) in the right lower lateral chest wall. **B.** The target volume in the planning CT at the level of the lower thorax is shown as areas enclosed with black lines. The site of relapse is outside the radiation field.

**【症例 2】60 歳，男性**

主訴：右胸部痛．

現病歴：2002 年 9 月初め右胸部痛と右胸水が出現し，徐々に増加してきたため 2003 年 2 月紹介入院．

既往歴：51 歳時，左肺化膿症．

職業歴：配線工，アスベスト吸入歴あり．

喫煙歴：なし．

入院時現症：身長 161 cm，体重 61 kg．胸部聴診で右呼吸音の減弱を認めた．

入院時検査所見：胸部 CT 写真（Figure 3A）では胸水と心膜に接した胸膜の肥厚像を認めた．肺機能検査では肺活量 2.36 l，一秒量 2.0 l であり，心エコー検査による

左室駆出率は 57% であった．

入院時経過：胸水中ヒアルロン酸は 1870000 ng/ml で，胸水細胞診は Class V で悪性胸膜中皮腫の上皮型が疑われた．胸腔鏡検査では壁側胸膜面だけに散在性小結節を認め，生検で悪性胸膜中皮腫上皮型と診断した．臨床病期は心膜面の臓側胸膜進展があると判断し T2N0M0，Stage II (IMIG) であった．さらに Sugarbaker らの病期分類では心膜面の胸膜は切除可能な Stage I と判断し，2003 年 3 月 18 日，胸膜肺全摘手術を行った．

手術所見：第 5 肋間で後側方切開し胸膜外の剝離を行ったが，胸膜は心膜面が肥厚し，また横隔膜面は腱中心部と癒着しともに剝離困難であった．そのため心膜合

併切除術ならびに横隔膜腱中心部切除と縫縮術を追加した。切除検体では肉眼的遺残腫瘍はなかったが、組織学的に胸腔鏡挿入部を含む壁側胸膜断端で腫瘍細胞を認めた。心膜浸潤は全層に及ばず、病理病期は T3N0M0, Stage III (IMIG) であった。

同時放射線化学療法と経過：2003年5月15日から Figure 3B に示す照射野で、症例1と同じ放射線化学療法を行った。Grade 4 の好中球減少だけで発熱はなく、治療は完遂できた。2003年9月に右第9肋間後腋窩線の胸腔鏡挿入口付近の胸壁に腫瘍が出現したが、この部位は照射野外であった (Figure 4A, 4B)。症例1と同様に組織学的遺残腫瘍の局所浸潤による再発と考え、放射線治療を追加したが、腹腔内へも浸潤し2004年1月肺炎を併発し死亡した。

## 考 察

胸膜肺全摘出術と同時放射線化学療法による集学的治療の耐用性は十分に検討されていない。以前の胸膜肺全摘出術は呼吸不全と心不全による手術関連死が多かったが、最近では慎重な症例選択や術後管理の改善などで死亡率は低下している。<sup>7</sup> 本症例の一秒量と左心室駆出率の選択規準は Sugarbaker ら<sup>3</sup> の規準に従い、術後の合併症はなかった。一方、同時放射線化学療法の耐用性は Sugarbaker ら<sup>6</sup> がパクリタキセルとの同時放射線療法で報告しているが、総線量が30 Gyと少ない。また Herscher ら<sup>8</sup> は片側胸郭への57.6~63 Gyの照射とパクリタキセルとの併用で放射線毒性は軽度としているが、手術未施行例での報告である。本症例では2剤の抗がん剤との同時放射線照射であったが、Grade 3以上の毒性は好中球減少だけで、発熱や治療の遅延もなかった。さらに片側胸郭への50 Gyの照射にもかかわらず重篤な放射線毒性はなく、本治療法は耐用可能と考える。

悪性胸膜中皮腫の進展は多くが隣接腔への局所浸潤であり、根治治療には良好な局所制御が必要である。<sup>2,7</sup> その中心的治療の手術は、単独での完全切除が困難である。<sup>7</sup> Sugarbaker ら<sup>3</sup> は手術後に放射線と化学療法を加え長期生存を得ているが、同側胸郭での再発率は67%と高い。さらに Rusch ら<sup>4</sup> の高線量の放射線治療併用でも対側胸郭や腹腔への局所浸潤が多い。そのため本症例ではいっそうの局所制御を狙って、同時放射線化学療法を追加した。この効果は非小細胞肺癌程には明確にされていない。しかし中皮腫細胞での G2/M 期への休止作用による放射線感受性<sup>9</sup> は非小細胞肺癌よりも高く、<sup>10</sup> また非小細胞肺癌ではビンデシンの G2/M 期への休止作用<sup>11</sup> やシスプラチン少量投与の放射線増感作用<sup>12</sup> があり、悪性胸膜中皮腫でも同様の効果が期待できる。本症例では2例とも切除面に腫瘍細胞が存在する切除断

端陽性例であり、その部位から直接、あるいは胸腔に沿って浸潤する可能性が高い。実際、胸腔鏡挿入付近の胸壁や気管後壁の縦隔さらに腹腔にも再発した。このうち胸腔鏡挿入付近は2例とも照射野下縁の第10胸椎に相当するため完全に照射野に含まれず、また気管後壁の縦隔は明らかに照射野外であった。しかし照射野に含まれた胸腔からの再発はなく、これらの部位では残存腫瘍の浸潤を放射線化学療法で抑制できたと考える。

ただ照射野設定の再検討は必要である。通常、照射野は全ての胸腔を含むように設定すべきで、そのため照射野下縁は第12胸椎まで必要である。<sup>13</sup> さらに Yajnik ら<sup>14</sup> は照射野下縁が第2腰椎の場合に再発が最も少ないとしている。本症2例とも照射野下縁は第10ないし11胸椎の肝臓上縁にとどまり、全ての胸腔を含められなかった。しかし切除後の正確な胸腔域を把握するのは困難であり、胸腔の切除境界線さらに胸壁ドレーン挿入部位や皮膚切開部位などを術中に標識しておくことが重要である。<sup>15</sup> それにより全ての胸腔を含んだ臨床標的体積、さらに肝臓、腎臓などの許容線量を考慮した計画標的体積の設定が可能となる。

悪性胸膜中皮腫の集学的治療の適応は一部の早期例に対してである。<sup>7</sup> それを決める病期分類のうち、汎用されている IMIG 分類は手術所見に基づくため、術前診断には適合しない。従って本症例では Sugarbaker ら<sup>6</sup> の病期分類を用いた。この分類は CT, MRI, 胸腔鏡などの所見を基に胸膜肺全摘出術が可能かを定めるため、術前に治療計画が立て易い。その分類では、腫瘍が壁側胸膜で覆われて完全摘出が可能な場合を Stage I と Stage II とし、切除断端陽性あるいはリンパ節転移例を Stage II としている。本症例の2例とも臨床病期は Stage I で手術時に肉眼的遺残腫瘍もなく、集学的治療の適応はあった。しかし、これまでの集学的治療では切除断端陽性例は予後不良であり、<sup>6</sup> 本症例の病理病期の結果からでは必ずしも適応でない。ただ切除断端の術前診断は困難であり、今後は臨床病期 Stage I, II に対し本集学的治療を行い、病理病期 Stage II での予後の改善を検討することが必要と考える。

本研究の一部は平成15年、16年度厚生省がん助成金(15-18) 森永班から援助を受けた。

## REFERENCES

1. Peto J, Hodgson JT, Matthews FE, et al. Continuing increase in mesothelioma mortality in Britain. *Lancet*. 1995;345:535-539.
2. Baldini EH, Recht A, Strauss GM, et al. Patterns of failure after trimodality therapy for malignant pleural mesothe-

- lioma. *Ann Thorac Surg*. 1997;63:334-338.
- 3 . Sugarbaker DJ, Garcia JP, Richards WG, et al. Extrapleural pneumonectomy in the multimodality therapy of malignant pleural mesothelioma. Results in 120 consecutive patients. *Ann Surg*. 1996;224:288-296.
  - 4 . 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;122:788-795.
  - 5 . Rusch VW. A proposed new international TNM staging system for malignant pleural mesothelioma from the International Mesothelioma Interest Group. *Chest*. 1995; 108:1122-1128.
  - 6 . 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*. 1999;117:54-65.
  - 7 . van Ruth S, Baas S, Zoetmulder FA. Surgical treatment of malignant pleural mesothelioma: a review. *Chest*. 2003; 123:551-561.
  - 8 . Herscher LL, Hahn SM, Kroog G, et al. Phase I study of paclitaxel as a radiation sensitizer in the treatment of mesothelioma and non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 1998;16:635-641.
  - 9 . Hakkinen AM, Laasonen A, Linnainmaa K, et al. Radio-sensitivity of mesothelioma cell lines. *Acta Oncologica*. 1996;35:451-456.
  - 10 . Carmichael J, Degraff WG, Gamson J, et al. Radiation sensitivity of human lung cancer cell lines. *Eur J Cancer Clin Oncol*. 1989;25:527-534.
  - 11 . Gomi K, Ohno H, Nomura K, et al. Kinetic analysis of combination effect of navelvone ( KW-2307 ) with cisplatin against human lung adenocarcinoma PC-12 cells in culture. *Jpn J Cancer Res*. 1992;83:532-539.
  - 12 . Schaake-Koning C, van den Bogaert W, Dalesio O, et al. Effects of concomitant cisplatin and radiotherapy on inoperable non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 1992; 326:524-530.
  - 13 . Stermen DH, Kaiser LR, Albelda SM. Advances in the treatment of malignant pleural mesothelioma. *Chest*. 1999;116:504-520.
  - 14 . Yajnik S, Rosenzweig KE, Mychalczak B, et al. Hemithoracic radiation after extrapleural pneumonectomy for malignant pleural mesothelioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003;56:1319-1326.
  - 15 . Forster KM, Smythe WR, Starkschall G, et al. Intensity-modulated radiotherapy following extrapleural pneumonectomy for the treatment of malignant mesothelioma: clinical implementation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003;55:606-616.