

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

由佐俊和¹・伊豫田明²・門山周文³・佐々木一義⁴・
鈴木 実⁵・山川久美⁶・藤澤武彦²

要旨 — **目的.** びまん性悪性胸膜中皮腫の臨床像・診断・治療・予後および予後因子について検討することを目的とした。**対象.** 多施設から集積したびまん性悪性胸膜中皮腫 51 例を対象とした。**結果.** 男性 47 例, 女性 4 例, 平均年齢 60.0 歳. アスベスト曝露歴を 37% に認めた. 発見動機は, ほとんど (88%) が自覚症状によるものであった. 胸腔鏡下胸膜生検が確定診断法として最も多く行われたが, 初診から診断が得られるまでに, 60 日 (中央値) を要した. 胸水の細胞診やヒアルロン酸値は, 両者ともに異常所見を示さない例がおおよそ半数にみられた. 治療は, 28 例に手術が, 13 例に放射線もしくは化学療法が, 10 例には支持療法のみが行われた. 全例の生存率は 1 年, 2 年, 3 年がそれぞれ 50.6%, 25.0%, 12.7% で, 生存期間中央値は 12.3 ヶ月であった. 予後因子の分析では, 単変量解析では年齢, IMIG 臨床病期, 手術の有無が有意な因子であったが, 多変量解析では, IMIG 臨床病期のみが有意な因子であった. 術後補助療法として胸腔内灌流温熱化学療法を行ったものに良好な予後を示す例がみられた. **結論.** 1) 原因不明の胸水貯留例については, 確定診断を得るために遅滞なく胸腔鏡下胸膜生検を行うべきである. 2) 適正な手術適応の設定, 術後補助療法や新たな化学療法の開発などによる予後の改善が今後の課題である. (肺癌. 2005;45:241-247)

索引用語 — びまん性悪性胸膜中皮腫, 胸腔鏡下胸膜生検, ヒアルロン酸, 胸膜肺摘除術, 温熱化学療法

Diffuse Malignant Mesothelioma of the Pleura —A Clinical Study of 51 Cases from a Multi-institutional Study Group—

Toshikazu Yusa¹; Akira Iyoda²; Chikabumi Kadoyama³; Kazuyoshi Sasaki⁴;
Makoto Suzuki⁵; Hisami Yamakawa⁶; Takehiko Fujisawa²

ABSTRACT — **Objective.** We examined the clinical features, diagnosis, treatment, prognosis and prognostic factors of diffuse malignant pleural mesothelioma. **Subjects.** Fifty-one patients from the institutions of our study group with a pathological diagnosis of diffuse malignant pleural mesothelioma were enrolled. **Results.** Out of the 51 patients, 47 cases were male and four cases were female with an average age of 60 years old. A past history of exposure to asbestos was identified in 19 patients (37%). Forty-five patients (88%) presented symptoms such as chest pain, shortness of breath, and cough. Thoracoscopic pleural biopsy was the most effective method for diagnosis. It required 60 days

千葉胸膜腫瘍研究会; ¹千葉労災病院呼吸器外科; ²千葉大学大学院医学研究院胸部外科学; ³さいたま赤十字病院呼吸器外科; ⁴県西部浜松医療センター胸部外科; ⁵千葉県がんセンター呼吸器科; ⁶千葉東病院呼吸器外科.

別刷請求先: 由佐俊和, 千葉労災病院呼吸器外科, 〒290-0003 千葉県市原市辰巳台東 2-16.

Chiba Pleural Tumor Study Group; ¹Department of Respiratory Surgery, Chiba Rosai Hospital, Japan; ²Department of Thoracic Surgery, Chiba University, Graduate School of Medicine, Japan; ³Department of Respiratory Surgery, Saitama Red Cross Hospital, Ja-

pan; ⁴Department of Thoracic Surgery, Hamamatsu Medical Center, Japan; ⁵Department of Respiratory Surgery, Chiba Prefecture Cancer Center, Japan; ⁶Department of Respiratory Surgery, Chiba Higashi Hospital, Japan.

Reprints: Toshikazu Yusa, Department of Respiratory Surgery, Chiba Rosai Hospital, 2-16 Tatsumidai-higasi, Ichihara, Chiba 290-0003, Japan.

Received September 9, 2004; accepted April 26, 2005.

© 2005 The Japan Lung Cancer Society

(median) from the first visit to establish the diagnosis of malignant pleural mesothelioma. Cytodiagnosis and hyaluronic acid values of pleural effusion were not useful for the diagnosis in half of the cases. Operation was performed in 28 cases (pleuropneumectomy for 26 cases and other operations for two cases). Chemotherapy and/or radiotherapy were performed in 13 cases, while supportive care alone was carried out in 10 cases. The 1-year, 2-year, and 3-year survival rates of the overall patients were 50.6%, 25.0% and 12.7%, respectively, while the median survival was 12.3 months. Statistically, significant differences of survival were seen according to age, clinical stage and surgery with univariate analysis, but only for clinical stage with multivariate analysis. Some cases undergoing intrathoracic perfusion chemohyperthermia as a postoperative adjuvant therapy showed better survival. **Conclusion.** For definitive diagnosis, thoracoscopic pleural biopsy should be done promptly in cases with pleural effusion of unknown origin. Establishment of the appropriate indications for surgery, the development of postoperative adjuvant therapy and the development of effective chemotherapy are required for the improvement of survival in diffuse malignant pleural mesothelioma. (*JJLC*. 2005;45:241-247)

KEY WORDS — Diffuse malignant pleural mesothelioma, Thoracoscopic pleural biopsy, Hyaluronic acid, Pleuropneumectomy, Chemohyperthermia

はじめに

びまん性悪性胸膜中皮腫は、本邦では今後急速に増加するものと考えられている。¹しかし、現在のところ個々の医療機関で取り扱う症例数は限られており、わが国における本症の臨床像、診断および治療成績等についての多数例の検討による報告はほとんどみられない。われわれは、多数例での検討を目的に本症に関する多施設共同研究グループを設立した。

本論文では、われわれの共同研究グループで経験したびまん性悪性胸膜中皮腫症例について、その臨床像・診断・治療・予後および予後因子を明らかにすることを目的とした。あわせて、診断と治療上の問題点および今後取り組むべき課題について考察した。

対象と方法

1987年から2004年9月までの期間に本研究グループの各医療施設で取り扱い、病理組織学的にびまん性悪性胸膜中皮腫と診断された51例を対象とした。各症例についてアスベスト曝露歴、発見動機、確定診断法、治療法、予後について調査した。病期分類はIMIG病期分類²に拠った。生存率は、診断時を起点として2004年11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。手術例および非手術例の背景因子の検定にはt検定および χ^2 検定を用いた。予後因子の解析にはCoxの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

びまん性悪性胸膜中皮腫51例の性別内訳は、男性47

Table 1. Symptoms at Initial Presentation in 51 Cases of Diffuse Malignant Pleural Mesothelioma

Symptom	No. of cases	%
Chest pain or discomfort	25	49
Shortness of breath	20	39
Cough	18	35
Fever	7	14
Others*	3	6
None	5	10

*Other symptoms included body weight loss, anorexia, edema of the lower extremities.

例、女性4例であった。年齢は30歳から83歳で、平均60.0歳であった。階層別には60歳台が17例(33.3%)と最も多く、50歳台の14例(27.5%)がこれに次いだ。

発見動機は、検診による発見が3例(6%)、他疾患治療中の発見が3例(6%)、自覚症状により医療機関を受診し発見されたものが45例(88%)であった。初診時症状例は46例であった。症状別頻度は、胸痛ないし胸部不快感が最も多く、息切れ、咳がこれに次いだ(Table 1)。アスベスト曝露歴については、職業歴から曝露が推定された例は19例(37%)であった。職業歴の内訳としては建設業9例、電気工事・製造業5例、造船業2例、自動車製造・修理業2例、断熱材製造業1例であった。25例(49%)にはアスベスト曝露の可能性のある職業歴を認めなかった。残り7例の職業歴は不明であった。

診断(手術例では術前診断)は、47例で病理組織学的検査により得られた。その検体採取法としては胸腔鏡下胸膜生検が最も多く行われた。残り4例は胸水細胞診によるものであったが、これらには手術が行われ切除標本の病理組織学検査で悪性胸膜中皮腫と診断された(Table

Table 2. Diagnostic Methods of Diffuse Malignant Pleural Mesothelioma

Methods	No. of cases	%
Thoroscopic pleural biopsy	28	55
Percutaneous needle biopsy	15	29
Cytologic study of pleural fluid	4	8
Open pleural biopsy	3	6
Bronchoscopic biopsy	1	2

Table 3. The Interval Between the First Medical Examination and Diagnosis in 51 Cases of Diffuse Malignant Pleural Mesothelioma

Days	No. of cases	%
- 30	10	20
31- 60	16	31
61- 90	10	20
91-120	5	10
121-150	1	2
151-180	0	0
181-360	2	4
361-	7	14

Table 4. Cytologic Study of Pleural Fluid in 40 Cases of Diffuse Malignant Pleural Mesothelioma

Cytodiagnosis	No. of cases	%
Class I	5	13
Class II	13	33
Class III	12	30
Class IV	4	10
Class V	6	15

2). 組織型別には、上皮型 14 例、肉腫型 14 例、二相型 11 例、不明 12 例であった。

最初の医療機関受診日から確定診断が得られるまでの期間は平均 134 日 (中央値 60 日) であった。30 日以内に診断されたものが 10 例 (20%) であったが、60 日を超える例が 25 例 (49%) にみられた (Table 3)。

診断時に胸水の貯留を認めた例は、44 例 (86%) であった。このうち 40 例で胸水細胞診検査が行われ、陽性と診断されたもの (Class IV および Class V) は 10 例 (25%) であった (Table 4)。陽性例のうち悪性胸膜中皮腫の疑いと診断されたものが 5 例、腺癌と診断されたもの 1 例、組織型不明の悪性細胞と診断されたものが 4 例であった。胸水中ヒアルロン酸は 31 例で検査され、50000 ng/ml 以上の高値を示したものが 16 例 (52%) であった (Table 5)。胸水細胞診または胸水中ヒアルロン酸値のいずれかで上記のような異常所見を示した例は、胸水貯留を

Table 5. Hyaluronic Acid Value of Pleural Fluid in 31 Cases of Diffuse Malignant Pleural Mesothelioma

Hyaluronic acid (ng/ml)	No. of cases	%
- 9999	1	3
10000- 19999	1	3
20000- 29999	4	13
30000- 39999	8	26
40000- 49999	1	3
50000- 99999	6	19
100000-199999	2	6
200000-499999	4	13
500000-	4	13

Table 6. Therapy for Diffuse Malignant Pleural Mesothelioma

Therapy	No. of cases
Surgical therapy	28
pleuropneumonectomy	26
pleurectomy and chest wall resection	1
pleurectomy	1
Non-surgical therapy	23
supportive care alone	10
chemotherapy	9
chemotherapy and radiotherapy	2
radiotherapy	2

認めた 44 例中 20 例 (45%) であった。

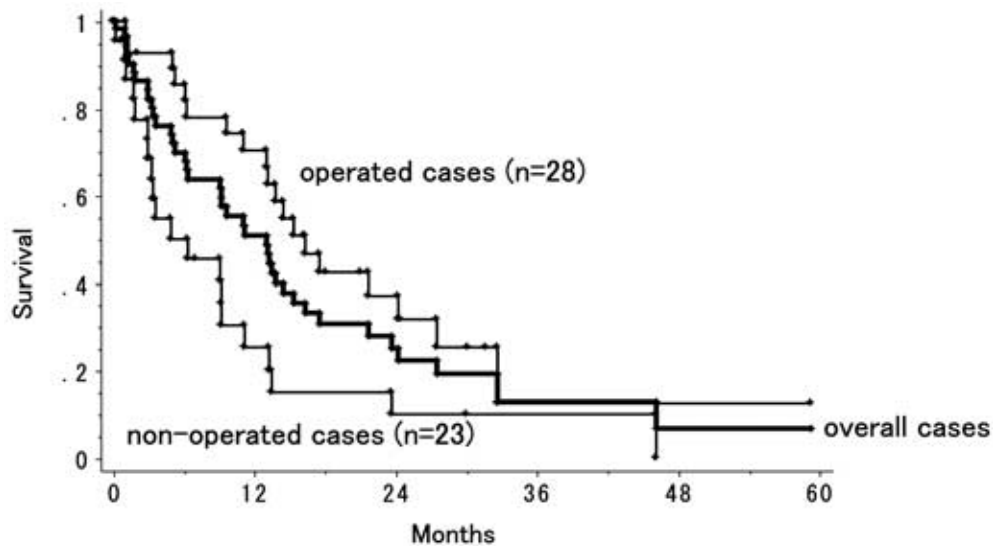
治療は、手術が 28 例に行われ、手術以外の治療が 23 例に行われた (Table 6)。手術例と非手術例の臨床病理学的背景因子を比較すると平均年齢と IMIG 臨床病期で両群間に統計学的有意差がみられた (Table 7)。

手術例の術式についてみると、26 例に胸膜肺摘除術が、2 例にその他の術式が行われた。胸膜肺摘除術を行った 26 例のうち手術関連死亡が 2 例 (7.7%) にみられた。いずれも術後膿胸によるもので、それぞれ術後 27 日目および 41 日目に死亡した。びまん性悪性胸膜中皮腫に対する術後補助療法 (再発後の治療を除く) は 10 例 (耐術例の 38%) に行われた。その治療別内訳は、胸腔内灌流による温熱化学療法が 6 例に、化学療法および放射線療法が各々 2 例に行われた。

非手術例の治療については 23 例のうち、化学療法が 9 例に、放射線療法が 2 例に、両者の併用が 2 例に行われた。残りの 10 例は支持療法のみで終わった。化学療法に使用された抗癌剤としては、白金製剤をベースとして、ゲムシタピンまたはアドリマイシンを加えた多剤併用療法が各々 5 例に、また塩酸イリノテカンまたはパクリタキセルを加えたものが各々 1 例に行われた。白金製剤

Table 7. Clinicopathological Features of Operated Cases and Non-operated Cases of Diffuse Malignant Pleural Mesothelioma

	Operated cases	Non-operated cases	P value
Gender			0.2106
male	27	20	
female	1	3	
Mean age (years)	55.8 ± 9.7 (S.D.)	65.0 ± 12.4 (S.D.)	0.0049
Clinical stage (IMIG TNM system)			0.0018
I a	2	1	
I b	6	1	
II	13	3	
III	5	6	
IV	1	10	
unknown	1	2	
Histologic type			0.2199
epithelial	10	4	
sarcomatous	7	7	
biphasic	9	2	
unknown	2	10	

**Figure 1.** Kaplan-Meier survival curves for patients with diffuse malignant pleural mesothelioma.

以外を用いたものとしてはゲムシタピンを含む多剤併用療法が2例に行われていた。

予後についてみると、全例の生存率は1年50.6%、2年25.0%、3年12.7%で、生存期間中央値は12.3ヶ月であった。手術例の生存率は、1年、2年、3年が各々70.4%、37.1%、12.7%で、生存期間中央値は16.3ヶ月であった。非手術例では、各々25.3%、10.1%、10.1%、5.0ヶ月であった (Figure 1)。手術例と非手術例の生存率には統計学的有意差がみられた (log-rank test, $p=0.005$)。

Coxの比例ハザードモデルによる予後因子の解析で

は、単変量解析で年齢 (64歳以下と65歳以上)、IMIG臨床病期 (I+II期とIII+IV期)、手術の有無の各因子に有意差がみられた (Table 8)。手術例について予後因子解析では、IMIG病期分類による術後病期別および組織型別の予後には有意差はみられなかった。胸膜肺摘除術後に補助療法として胸腔内灌流温熱化学療法を行った6例のうち2例は術後11ヶ月および13ヶ月で死亡したが、4例は術後23ヶ月、25ヶ月、32ヶ月、60ヶ月現在再発なく生存中である。

非手術例で、化学療法もしくは放射線療法が行われた

Table 8. Analyses of Potential Prognostic Factors for Diffuse Malignant Pleural Mesothelioma by Cox's Proportional Hazards Model

Variable	No. of cases	Univariate Analysis			Multivariate Analysis		
		HR	(95% CI)	P value	HR	(95% CI)	P value
Age (years)							
-64	29	1.000			1.000		
65-	22	2.457	(1.277-4.716)	0.0071	0.741	(0.255-2.150)	0.5826
Gender							
male	47	1.000			1.000		
female	4	2.055	(0.720-5.868)	0.1785	3.074	(0.496-19.069)	0.2278
Chest pain or discomfort							
no	26	1.000					
yes	25	1.171	(0.618-2.217)	0.6267			
Cough							
no	33	1.000					
yes	18	0.974	(0.513-1.851)	0.9382			
Shortness of breath							
no	31	1.000			1.000		
yes	20	1.506	(0.782-2.898)	0.2206	1.908	(0.712-5.102)	0.1988
Duration of symptoms before diagnosis (days)							
180-	12	1.000			1.000		
-179	39	1.639	(0.772-3.472)	0.1981	2.066	(0.577-7.407)	0.2643
Histologic type							
epithelial	14	1.000			1.000		
sarcomatous + biphasic	25	1.472	(0.660-3.289)	0.3442	1.956	(0.573-6.666)	0.2835
Clinical stage (IMIG TNM system)							
I + II	26	1.000			1.000		
III + IV	22	2.409	(1.225-4.716)	0.0107	3.773	(1.248-11.444)	0.0186
Operation							
yes	28	1.000			1.000		
no	23	2.450	(1.290-4.651)	0.0062	3.773	(0.823-17.241)	0.0871

HR: hazard ratio; CI: confidence interval; IMIG: International Mesothelioma Interest Group.

13例と支持療法のための10例の間の生存率に有意差は認めなかった。

単変量解析で有意差のみられた3因子に、性別、息切れの有無、診断までの有症状期間(179日以下と180日以上)、組織型(上皮型と肉腫型および二相型)を加えた7因子について多変量解析を行ったところ、IMIG臨床病期のみが独立した予後因子であった(Table 8)。

考 察

悪性胸膜中皮腫は、現在のところ本邦では比較的稀な疾患であり、個々の医療機関で取り扱う症例数は限られている。このため、多数例の集積による本疾患の診断、治療に関する研究は困難である。われわれは本症の臨床像を明らかにし、診断・治療上の問題点について検討することを目的に、多施設の症例を集積し retrospective に検討を加えた。

これまでに、悪性胸膜中皮腫の臨床像に関する報告としては、4181例の文献報告例を集積した Hillerdal による

報告がみられる。³ この他に、欧米の文献では Brenner ら,⁴ Adams ら,⁵ Achatzy ら,⁶ Ruffie ら,⁷ Nesti ら⁸ による報告などがある。わが国の多数例での診断、治療についての報告では、Takagi らの全国調査による189手術例のものがみられるのみである。⁹

アスベスト曝露は本症の主要な原因とされているが、今回の検討では明らかなアスベスト曝露歴を認めた例はわずか37%であり、職業歴からアスベスト曝露の可能性を認めない症例が半数にみられた。先にあげた欧米の文献では、アスベスト曝露歴を認める例は7.8% (Achatzy ら)、13% (Brenner ら)、26% (Adams ら)、44% (Ruffie ら)、71% (Nesti ら) などと報告されている。われわれの結果も含め、その頻度に差があるものの、明らかなアスベスト曝露の職業歴を認めない例もある。アスベスト以外にも本症の原因があることも考えられるが、アスベストに曝露されうる機会として、アスベストを取り扱う作業の周辺等において間接的な曝露を受けた可能性や、アスベスト製材を用いた建築物からの空中への飛散

によって曝露された可能性など、今回の調査では明らかにできなかったアスベスト曝露例のある可能性も否定できない。このことから、本症患者については職業歴だけではなく、上記のようなアスベスト曝露の可能性を考慮した過去の生活環境に関する詳細な調査が重要であると考える。また、アスベスト曝露歴に基づいた本症のハイリスクグループを設定するにあたっては、アスベストを直接取り扱う職業歴だけでなく、上述のようにアスベスト作業周辺での間接的な曝露や、アスベスト製材を用いた建築物などからの飛散による曝露の可能性も考慮することが必要であろう。

発見動機についてみると、ほとんどが症状による医療機関の受診によるものであり、症状発現に先だって検診などで発見された例は少数であった。このことは、胸部レントゲン検診が普及しているわが国においても本症の早期発見が困難であることを示している。発見の遅れに対する対策として、本症に対する前述のようなハイリスクグループの適正な設定と、それに対するCT検診など早期発見のための新しい検診のありかたを検討すべきではないかと考える。

診断についてみると、最初の医療機関受診から診断が得られるまでに約2ヶ月（中央値）と長期間を要していた。このことから診断の遅れ、いわゆる *doctor's delay* が問題点としてあげられる。これは本症の診断の困難性によると考えられ、その理由として、1) 現在のところ比較的稀な疾患であることから、初診の医療機関で本症を疑われることが少ないこと、2) 胸水貯留が多く症例でみられるが、胸水検査のみでは本症の診断は困難な症例が多く、原因不明の胸水貯留として経過観察されることが多いと推定されること、などが考えられる。

胸水検査の結果では、細胞診ではClass IVおよびVの所見を示したものが検査例の26%と低率であり、ヒアルロン酸値は本症を強く疑う値とされる50000 ng/ml以上¹⁰を示したものが検査例の47%と、およそ半数であった。すなわち胸水貯留例では、細胞診やヒアルロン酸値は異常所見を示せば有用な診断根拠となる。しかし、一方で両者とも異常所見を示さない例がおおよそ半数にみられた。このことから、診断の遅れを防ぐためには、これらの胸水検査で陰性所見を示し、そのために原因を特定できない胸水貯留例に対しては、遅滞なく確定診断を得るよう努めることが重要であると考える。胸腔鏡下胸膜生検はこのために最も有用な検査法であり、¹¹積極的に施行すべきである。

治療に関して、本症に対しては標準的な治療法が確立されているとはいえないのが現状である。われわれは、基本的な治療方針として、腫瘍の進展度と全身状態から切除可能と思われる例には手術を行い、さらに可能なら

ば術後補助療法を行うこととし、手術不能例に対しては、局所および全身化学療法を主とした治療を行うこととしてきた。

本症に対する手術療法としては、これまでに Butchartら、¹² DaValleら、¹³ Ruschら、¹⁴ Allenら、¹⁵ Sugarbakerら¹⁶の報告がみられ、術式としては多くの例に胸膜肺摘除術が行われている。これらの成績をみると、2年生存率がそれぞれ10%、24%、33%、22.5%、38%で、手術関連死亡率が31%、9%、15%、7.5%、3.8%と報告されている。Takagiらのわが国における手術例の調査では、116例のびまん性悪性胸膜中皮腫に対する胸膜肺摘除例について、その2年および5年生存率はそれぞれ29.7%、9.1%で、手術死亡6%と報告されている。われわれの手術成績もこれとほぼ同様の結果であったが、決して満足すべき成績ではない。また、今回の手術成績からは、IMIG術後病期分類や組織型と生存率との間に有意の相関を認めず、進行度や組織型からみた手術適応の設定についての新たな示唆は得られなかった。手術例と非手術例との間の生存率には有意差がみられたが、今回の成績はretrospectiveな検討結果であり、両群間の臨床病理学的背景因子に差があるために単純な比較はできない。さらに多数例での検討が必要と考える。

手術成績に関する報告のうち最も良好な成績を示したSugarbakerらは、胸膜肺摘除術後に全身化学療法と放射線療法を加えた、trimodality treatmentを行っている。Takagiらの報告でも、手術のみの例に比べて補助療法を加えた例が、有意に生存率が良好であった。しかし、胸膜肺摘除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することのできる例は限られているのが現状と思われ、われわれの経験では胸膜肺摘除術後に補助療法を行った例は38%にすぎなかった。それゆえ、より患者への負担が少なく、より効果的な治療法の開発が望まれる。現在、photodynamic therapy、種々のcytokineの胸腔内投与、遺伝子治療などが試みられている。¹⁷ われわれは、胸膜肺摘除術を行った一部の症例に胸腔内灌流による温熱化学療法を行ったが、比較的良好的な予後を示す症例もみられた。本治療法については、その効果を評価できる段階ではないが、悪性胸膜中皮腫に対する術後補助療法の一手段として、さらに症例を重ねて検討していきたいと考えている。¹⁸

手術不能例については、白金製剤を中心とした化学療法もしくは放射線療法が行われていたが、今回の検討では支持療法のみと比べ、これらの治療法の予後改善効果は明らかではなかった。

本症の予後因子については、年齢、アスベスト曝露歴、血小板数、組織型、病期などが有意な因子として報告されている。^{7,19} われわれの多変量解析の結果では、IMIG

臨床病期のみが独立した予後因子であり、今回の解析からは、本症に対する手術療法の役割については明らかにすることはできなかった。今後、適正な手術適応の設定とそれに基づいた prospective study が必要と考える。

以上、治療とその予後に関する今回の検討では、決して満足できる結果は得られていない。予後改善のための今後の課題として、適正な手術適応の設定、術後補助療法や新しい化学療法の開発があげられる。このために、大規模な多施設共同による多数例を対象とした今後の研究が強く望まれる。

結 語

1) 多施設共同研究グループから集積したびまん性悪性胸膜中皮腫 51 例について、その臨床像、診断、治療および予後について検討した。

2) 自覚症状による発見が多いことから、早期発見をめざした新しい検診のありかたを検討すべきである。また、初診から診断が得られるまでの期間が長く、早期診断のためには胸腔鏡下胸膜生検を積極的に施行すべきである。

3) 本症の予後は不良であり、適正な手術適応の設定、術後補助療法や新たな化学療法の開発などによる予後の改善が今後の課題である。

本論文の要旨は第 44 回日本肺癌学会総会（2003 年 11 月、東京）において発表した。

本研究費の一部は、独立行政法人労働者健康福祉機構「病院機能向上のための研究活動支援」より補助を受けた。

表記以外の本研究グループに属する医療施設および代表会員名は下記の通りである。

松戸市立病院呼吸器外科（岩井直路）

小田原市立病院外科（川野 裕）

鹿島労災病院外科（高野浩昌）

成田赤十字病院呼吸器外科（齊藤幸雄）

君津中央病院呼吸器外科（柴 光年）

船橋市立医療センター呼吸器外科（野本靖史）

放射線医学総合研究所

重粒子医科学センター病院（馬場雅行）

千葉大学大学院医学研究院基礎病理学（廣島健三）

REFERENCES

- Morinaga K, Kishimoto T, Sakatani M, et al. Asbestos-related lung cancer and mesothelioma in Japan. *Ind Health*. 2001;39:65-74.
- International Mesothelioma Interest Group. A proposed new international TNM staging system for malignant pleural mesothelioma. *Chest*. 1995;108:1122-1128.
- Hillerdal G. Malignant mesothelioma 1982: review of 4710 published cases. *Br J Dis Chest*. 1983;77:321-343.
- Brenner J, Sordillo PP, Magill GB, et al. Malignant mesothelioma of the pleura: review of 123 patients. *Cancer*. 1982;49:2431-2435.
- Adams VI, Unni KK, Muhm JR, et al. Diffuse malignant mesothelioma of pleura: diagnosis and survival in 92 cases. *Cancer*. 1986;58:1540-1551.
- Achatzy R, Beba W, Ritschler R, et al. The diagnosis, therapy and prognosis of diffuse malignant mesothelioma. *Eur J Cardiothorac Surg*. 1989;3:445-448.
- Ruffie P, Feld R, Minkin S, et al. Diffuse malignant mesothelioma of the pleura in Ontario and Quebec: a retrospective study of 332 patients. *J Clin Oncol*. 1989;7:1157-1168.
- Nesti M, Marinaccio A, Chellini E, et al. Malignant mesothelioma in Italy, 1997. *Am J Ind Med*. 2004;45:55-62.
- Takagi K, Tsuchiya R, Watanabe Y. Surgical approach to pleural diffuse mesothelioma in Japan. *Lung Cancer*. 2001;31:57-65.
- Boersma A, Degand P, Biserte G. Hyaluronic acid analysis and the diagnosis of pleural mesothelioma. *Bull Eur Physiopathol Respir*. 1980;16:41-45.
- Boutin C, Rey F. Thoracoscopy in pleural malignant mesothelioma: a prospective study of 188 consecutive patients. *Cancer*. 1993;72:389-393.
- Butchart EG, Ashcroft T, Barnsley WC, et al. Pleuropneumonectomy in the management of diffuse malignant mesothelioma of the pleura: experience with 29 patients. *Thorax*. 1976;31:15-24.
- DaValle MJ, Faber LP, Kittle CF, et al. Extrapleural pneumonectomy for diffuse, malignant mesothelioma. *Ann Thorac Surg*. 1986;42:612-618.
- Rusch VW, Piantadosi S, Holmes EC. The role of extrapleural pneumonectomy in malignant pleural mesothelioma. A Lung Cancer Study Group trial. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1991;102:1-9.
- Allen KB, Faber LP, Warren WH. Malignant pleural mesothelioma. Extrapleural pneumonectomy and pleurectomy. *Chest Surg Clin N Am*. 1994;4:113-126.
- 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.
- Ho L, Sugarbaker DJ, Skarin AT. Malignant pleural mesothelioma. *Cancer Treat Res*. 2001;105:327-373.
- 由佐俊和, 安川朋久, 国友史雄, 他. 胸膜肺摘除術後に胸腔内灌流による温熱化学療法を行ったびまん性悪性胸膜中皮腫の 1 例. 肺癌. 2003;43:357-361.
- Marinaccio A, Nesti M and Regional Operational Centers. Analysis of survival of mesothelioma cases in the Italian register (ReNaM). *Euro J Cancer*. 2003;39:1290-1295.