

ORIGINAL ARTICLE

悪性胸膜中皮腫に対する胸膜肺全摘術の成績

由佐俊和^{1,2}・門山周文^{1,3}・木村秀樹^{1,4}・斎藤幸雄^{1,5}・柴 光年^{1,6}・
山川久美^{1,7}・廣島健三^{1,8}・藤澤武彦^{1,9}・吉野一郎^{1,9}

Outcome of Extrapleural Pneumonectomy for Malignant Pleural Mesothelioma

Toshikazu Yusa^{1,2}; Chikabumi Kadoyama^{1,3}; Hideki Kimura^{1,4}; Yukio Saito^{1,5}; Mitsutoshi Shiba^{1,6};
Hisami Yamakawa^{1,7}; Kenzo Hiroshima^{1,8}; Takehiko Fujisawa^{1,9}; Ichiro Yoshino^{1,9}

¹Chiba Pleural Tumor Study Group, Japan; ²Department of General Thoracic Surgery, Chiba Rosai Hospital, Japan; ³Department of General Thoracic Surgery, Saitama Red Cross Hospital, Japan; ⁴Department of General Thoracic Surgery, Chiba Prefecture Cancer Center, Japan; ⁵Department of General Thoracic Surgery, Narita Red Cross Hospital, Japan; ⁶Department of General Thoracic Surgery, Kimitsu Central Hospital, Japan; ⁷Department of General Thoracic Surgery, Chiba-East National Hospital, Japan; ⁸Department of Diagnostic Pathology, ⁹Department of Thoracic Surgery, Chiba University, Graduate School of Medicine, Japan.

ABSTRACT — **Objective.** The aim of this study was to determine the significance of extrapleural pneumonectomy for malignant pleural mesothelioma. A retrospective study was performed on its surgical outcomes and prognostic factors. **Subjects.** The subjects were 32 patients in whom our research group performed extrapleural pneumonectomy. **Results.** The patients were 31 men and 1 woman. Their mean age was 55.4 years old. The incidence of postoperative complications was 56.3% which included empyema and detachment of a reconstruction patch for the diaphragm. There were 2 operative deaths (6.3%). Combination therapy was performed in 13 patients (40.6%) including intrathoracic perfusion chemohyperthermia and systemic chemotherapy. The postoperative 2- and 3-year cumulative survival rates among all patients were 40.1% and 16.0%, respectively. The median survival time was 16.2 months. The multivariate analysis on prognostic factors indicated that the following were 3 significant independent factors for good prognosis: an Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status of 0, N0, and operative time <600 minutes. The 2- and 3-year survival rates of patients satisfying all 3 factors were 64.8% and 51.9%, respectively. **Conclusion.** Extrapleural pneumonectomy for malignant pleural mesothelioma can be expected to have a relatively good prognosis by appropriate patient selection.

(JLCC. 2009;49:248-256)

KEY WORDS — Malignant pleural mesothelioma, Extrapleural pneumonectomy, Intrathoracic perfusion chemohyperthermia, Prognostic factor, Multivariate analysis

Reprints: Toshikazu Yusa, Department of General Thoracic Surgery, Chiba Rosai Hospital, 2-16 Tatsumidai-Higashi, Ichihara-shi, Chiba 290-0003, Japan.

Received August 27, 2008; accepted March 5, 2009.

要旨 — **目的.** 悪性胸膜中皮腫に対する胸膜肺全摘術の意義を明らかにすることを目的として、その手術成績および予後因子について後ろ向きに検討した。**対象.** われわれの多施設共同研究グループで胸膜肺全摘術を行っ

た悪性胸膜中皮腫 32 例を対象とした。**結果.** 症例の内訳は、男性 31 例、女性 1 例、平均年齢 55.4 歳であった。術後合併症は膿胸、横隔膜再建パッチの脱落などがみられ、発症率は 56.3% であった。術死は 2 例 (6.3%) にみ

¹千葉胸膜腫瘍研究会；²千葉労災病院呼吸器外科；³さいたま赤十字病院呼吸器外科；⁴千葉県がんセンター呼吸器科；⁵成田赤十字病院呼吸器外科；⁶君津中央病院呼吸器外科；⁷千葉東病院呼吸器外科；千葉大学大学院医学研究院 ⁸診断病理学、⁹胸部外科学。

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

受付日：2008 年 8 月 27 日、採択日：2009 年 3 月 5 日。

られた。併用療法は胸腔内灌流温熱化学療法、全身化学療法などを13例(40.6%)に行った。全例の術後累積生存率は、2年および3年がそれぞれ40.1%、16.0%で、中間生存期間は16.2ヵ月であった。予後因子に関する多変量解析では、performance status (Eastern Cooperative Oncology Group)0, N0, 手術時間60分未満の3因子が独立した有意の予後良好因子であった。これら3因子を

全て持った症例の術後2年および3年生存率は、それぞれ64.8%、51.9%であった。**結論**。悪性胸膜中皮腫に対する胸膜肺全摘術は患者選択によっては良好な成績が期待できる。

索引用語——悪性胸膜中皮腫, 胸膜肺全摘術, 胸腔内灌流温熱化学療法, 予後因子, 多変量解析

はじめに

悪性胸膜中皮腫は、そのほとんどが石綿曝露によって発症するものと考えられ、曝露開始から発症までおよそ40年の期間があるとされている。¹ わが国では、過去に大量の石綿を輸入・使用していたことから、悪性胸膜中皮腫は今後急速に増加するものと考えられている。² しかしながら、本疾患に対する標準的治療法は確立されておらず、予後はきわめて不良であるのが現状である。

胸膜肺全摘術は悪性胸膜中皮腫に対して根治を期待できる唯一の治療法と考えられている。しかし、胸膜肺全摘術の本疾患に対する治療法としての意義については、今のところ明らかな根拠は示されておらず、議論のあるところである。³

われわれの研究グループは、多施設共同による悪性胸膜中皮腫の臨床研究を目的とし、その臨床像・診断・治療・予後について先に報告した。⁴ 本研究では、悪性胸膜中皮腫の治療における胸膜肺全摘術の意義を明らかにすることを目的として、本手術を行った症例を対象として、その成績および予後規定因子について後ろ向きに検討した。

対象と方法

1987年4月から2007年12月までにわれわれの研究グループで取り扱った悪性胸膜中皮腫70例のうち、胸膜肺全摘術を行った32例を対象とした。対象例の術式、術後合併症、併用療法、2008年7月31日現在における術後生存期間、予後規定因子について検討した。術後の経過観察期間の平均は21.9ヵ月である。

腫瘍の病期分類は、International Mesothelioma Interest Group (IMIG) 分類を取り入れた UICC TNM classification of malignant tumours (sixth edition, 2002) に拠った。術後合併症の検討では、National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE) 3.0 ガイドラインで、grade 3以上の合併症を重症合併症、grade 2以下を軽症合併症と定義した。Performance status (PS) は Eastern Cooperative Oncology

Group (ECOG) による基準を用いた。

生存率の算定には Kaplan-Meier 法を用いた。有意差検定には log-rank test を用いた。予後因子に関する多変量解析は、Cox の比例ハザードモデルを用い、候補となる因子を stepwise 法によって選択した。いずれの検定も $p < 0.05$ をもって有意差ありとした。統計学的解析には統計ソフト StatView®5 を用いた。

Table 1. Patient Demographics and Tumor Characteristics of 32 Patients Who Underwent Extrapleural Pneumonectomy for Malignant Pleural Mesothelioma

Characteristic	
Age (years)	
Mean \pm SD (range)	55.4 \pm 9.1 (30-69)
Gender	
Male	31
Female	1
Asbestos exposure	
Yes	21
No	8
Unknown	3
Laterality	
Right	15
Left	17
Tumor histology	
Epithelioid	19
Biphasic	9
Sarcomatoid	4
Tumor stage (UICC TNM classification)	
Clinical stage	
IA	3
IB	8
II	8
III	13
IV	0
Pathologic stage	
IA	0
IB	6
II	7
III	17
IV	2

Table 2. Postoperative Complications of 32 Patients Who Underwent Extrapleural Pneumonectomy for Malignant Pleural Mesothelioma

	Complications	No. of patients	(%)
Major*	Empyema without bronchial fistula	4	(31.3)
	Empyema with bronchial fistula	3	
	Diaphragmatic patch rupture	3	
Minor†	Empyema without bronchial fistula	3	(25.0)
	Postoperative bleeding	1	
	Chylothorax	1	
	Heart failure	1	
	Pneumonia	1	
	Bacterial colitis	1	
Total		18	(56.3)

*: Major complications were defined by complications of grade 3 or higher according to the NCI CTCAE 3.0 guidelines. †: Minor complications were defined by complications of grade 2 or lower.

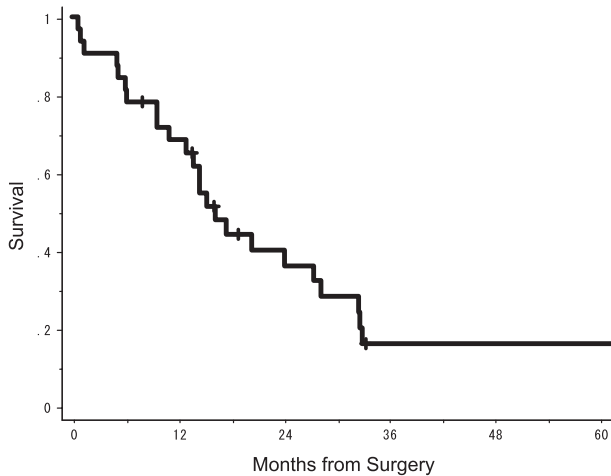


Figure 1. Postoperative survival curve of 32 subjects who underwent extrapleural pneumonectomy for malignant pleural mesothelioma. The Kaplan-Meier method was used for the curve. The postoperative 1-, 2-, and 3-year cumulative survival rates were 68.4%, 40.1%, and 16.0%, respectively. The median survival time was 16.2 months.

結果

胸膜肺全摘術施行 32 例の背景因子をみると、性別では女性は 1 例のみで男性が多く、平均年齢は 55.4 歳であった。石棉曝露歴は 66% の症例にみられた。組織型は上皮型が最も多く、およそ 6 割を占めていた。病期別症例数の内訳では、臨床病期に比べ術後病理病期でより進行した例が多くなった (Table 1)。

術式は、全例に横隔膜切除を伴う胸膜肺全摘術を行った。心膜を 25 例で、胸壁を 4 例で、腕頭静脈、食道筋層

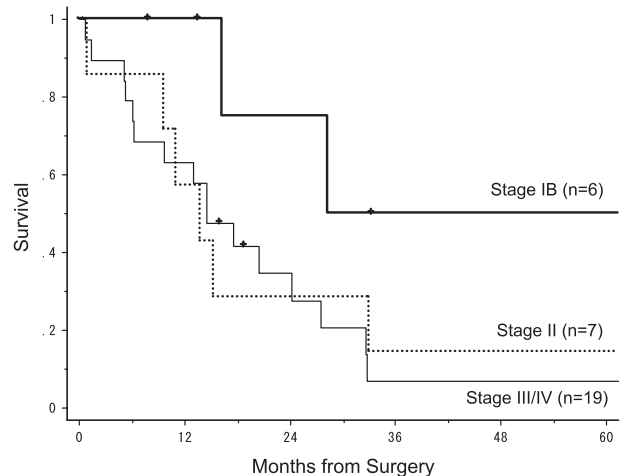


Figure 2. Kaplan-Meier survival curves of patients who underwent extrapleural pneumonectomy, according to pathologic stage (UICC TNM classification).

を各々 1 例で合併切除した。横隔膜は可及的に腹膜を残して切除し、29 例ではマーレックス®メッシュなどの人工物を用い、2 例では自家広背筋弁を用いて再建した。1 例では腹膜を残すのみとし、横隔膜の再建はしなかった。心膜切除後の再建には、自家広背筋弁を用いた 2 例を除き、ゴアテックス®シートを用いた。手術時間は平均 554 分 (中央値 550 分) であった。術中出血量は平均 2,428 g (中央値 1,700 g) であった。

術後合併症は 18 例 (56.3%) にみられ、重症合併症は 10 例 (31.3%)、軽症合併症は 8 例 (25.0%) であった。重症合併症の内訳では、膿胸が 7 例 (このうち 3 例は気管支断端瘻を伴う) と最も多く、横隔膜再建パッチの脱落 (diaphragmatic patch rupture) による腹腔内臓器の胸

Table 3. Univariate Analysis of Potential Prognostic Factors by Kaplan-Meier Method in 32 Patients Who Underwent Extrapleural Pneumonectomy for Malignant Pleural Mesothelioma

Variable	No. of patients	Median survival (months)	p value (log-rank test)
Age (years)			
< 55	14	15.3	0.908
≥ 55	18	17.6	
Performance status			
0	20	28.4	0.004
≥ 1	12	9.6	
Chest pain			
Yes	14	14.5	0.192
No	18	20.4	
White blood cells			
< 8,300/ μ l	23	17.6	0.989
≥ 8,300/ μ l	9	13.8	
Platelets			
< 350,000/ μ l	25	20.4	0.265
≥ 350,000/ μ l	7	14.5	
Pathologic stage			
IB	6	28.4	0.053
II+III+IV	26	14.6	
Pathologic tumor status			
T1b	6	28.4	0.053
T2+T3+T4	26	14.6	
Pathologic nodal status			
N0	24	24.2	0.125
N2	8	14.5	
Histology			
Epithelioid	19	20.4	0.111
Biphasic+sarcomatoid	13	13.0	
Pathologic resection margin			
Positive	8	18.9	0.538
Negative	24	16.3	
Operative time			
< 600 min.	18	27.5	0.003
≥ 600 min.	14	6.2	
Operative bleeding			
< 1,500 g	12	27.5	0.202
≥ 1,500 g	20	14.5	
Major complication			
Yes	10	13.0	0.018
No	22	24.2	
Combination therapy			
Yes	13	24.2	0.079
No	19	13.8	

腔内脱出が3例であった。合併症による術死（術後30日以内の死亡）は2例（手術死亡率6.3%）、在院死（術後30日以降の在院死亡）は1例であった。これら手術関連死3例のうち2例は気管支断端瘻を伴う膿胸のため、それぞれ術後22日および術後51日で死亡した。前者は糖尿病合併例で、皮膚縫合部の治癒遅延もみられたことから、気管支断端瘻および膿胸の発症に糖尿病が関与していたものと考えられた。残りの1例は横隔膜再建パッチ

の脱落による胃ヘルニアを発症し、その修復手術後に膿胸となり、初回手術後27日で死亡した。軽症合併症のうち気管支断端瘻を伴わない膿胸、術後胸腔内出血、乳び胸はそれぞれ胸腔ドレナージを含む保存的治療により軽快した（Table 2）。

術後併用療法は13例（40.6%）に行った。治療法別には、胸腔内灌流による温熱化学療法を7例に、全身化学療法のみを5例に、全身化学療法（doxorubicin と irinote-

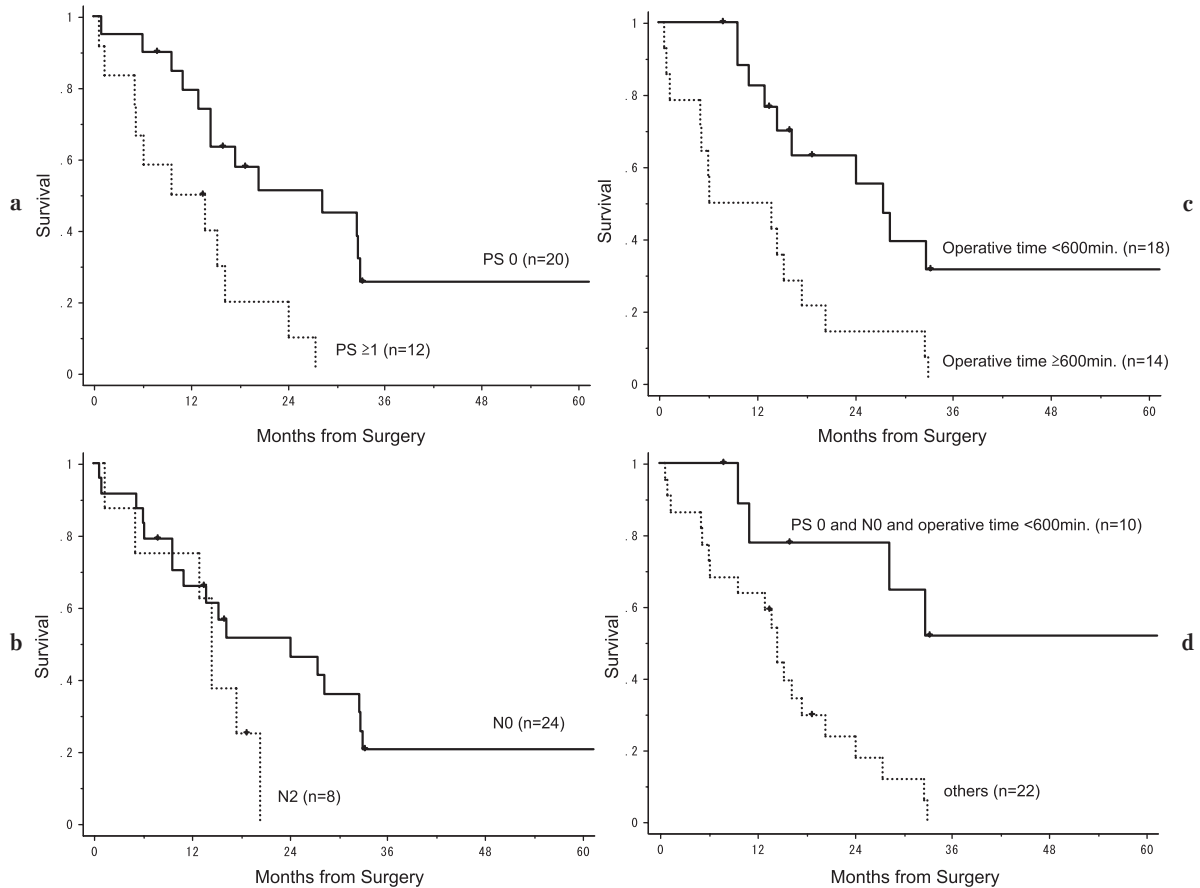


Figure 3. Kaplan-Meier survival curves of patients who underwent extrapleural pneumonectomy, according to prognostic factors. (a) Comparison of survival rates by performance status. The median survival times of the PS 0 group (n=20) and the group with PS 1 or more (n=12) were 28.4 and 9.6 months, respectively (p=0.004). (b) Comparison of survival rates by postoperative pathologic N factor. The median survival times of the N0 group (n=24) and the N2 group (n=8) were 24.2 and 14.5 months, respectively (p=0.125). (c) Comparison of survival rates by operative time. The median survival times of the <600 minutes group (n=18) and the ≥600 minutes group (n=14) were 27.5 and 6.2 months, respectively (p=0.003). (d) Comparison of survival rates between the group of the patients with all 3 significant independent factors for good prognosis (PS 0, N0, and <600 minutes operative time; n=10) and the other group (n=22). The 2- and 3-year survival rates of the former group were 64.8% and 51.9%, respectively. The 2-year survival rate of the latter group was 17.7%. There was no patient in the latter group who survived 3 years. The median survival time was 14.5 months (p=0.002).

can の 2 者併用療法 1 コース) と放射線療法 (術側の半胸郭へ総線量 50 Gy) を 1 例に行った。

胸腔内灌流温熱化学療法はすでに報告した方法によって、20~40 mg/l の濃度の cisplatin を含む生理的食塩水で胸腔内液温を 42.5~43.0℃ として 60 分間灌流した。⁵ このうち 1 例では、温熱化学療法後に carboplatin と gemcitabine の 2 者併用による全身化学療法を 5 コース行った。

全身化学療法のための例では、cisplatin と doxorubicin と mitomycin の 3 者併用 (1 コース)、carboplatin と vindesine の 2 者併用 (1 コース)、cisplatin と gemcitabine の 2 者併用 (4 コース)、carboplatin と pemetrexed の 2

者併用 (4 コース) を各々 1 例に行った。残りの 1 例では、術前に cisplatin と pemetrexed の 2 者併用 (2 コース)、術後に carboplatin と pemetrexed の 2 者併用 (4 コース) を行った。

併用療法を行わなかったのは 19 例 (59.4%) であった。その理由別内訳は、術後合併症に対し長期の治療を要したためが 7 例、術後早期再発のためが 4 例、術後全身状態不良のためが 3 例、治療拒否などその他の理由が 5 例であった。

全症例の Kaplan-Meier 法による術後累積生存率は、1 年、2 年、3 年、5 年が各々 68.4%、40.1%、16.0%、16.0% で、中間生存期間は 16.2 ヶ月であった (Figure 1)。術後

Table 4. Multivariate Analysis of Prognostic Factors by Cox's Proportional Hazards Model in 32 Patients Who Underwent Extrapleural Pneumonectomy for Malignant Pleural Mesothelioma

Variable	No. of patients	HR	95% CI	p value
Performance status				
0	20	0.153	0.050-0.472	0.001
≥ 1	12	1.000		
Pathologic nodal status				
N0	24	0.282	0.084-0.942	0.039
N2	8	1.000		
Operative time				
< 600 min.	18	0.345	0.142-0.837	0.018
≥ 600 min.	14	1.000		

HR: hazard ratio; CI: confidence interval.

病理病期別には IB 期, II 期, III/IV 期の中間生存期間はそれぞれ 28.4 ヶ月, 13.8 ヶ月, 14.5 ヶ月であった (Figure 2).

次に予後因子について検討した. 予後因子として, ①年齢 (55 歳未満 vs. 55 歳以上), ② PS (0 vs. 1 以上), ③胸痛 (あり vs. なし), ④白血球数 (8,300/ μ l 未満 vs. 8,300/ μ l 以上), ⑤血小板数 (350,000/ μ l 未満 vs. 350,000/ μ l 以上), ⑥術後病理病期 (IB 期 vs. II 期 + III 期 + IV 期), ⑦病理組織学的 T 因子 (T1b vs. T2 + T3 + T4), ⑧病理組織学的 N 因子 (N0 vs. N2) (N1 症例はなし), ⑨組織型 (上皮型 vs. 二相型 + 肉腫型), ⑩切除断端の癌遺残 (あり vs. なし), ⑪手術時間 (600 分未満 vs. 600 分以上), ⑫術中出血量 (1,500 g 未満 vs. 1,500 g 以上), ⑬術後重症合併症 (あり vs. なし), ⑭併用療法 (あり vs. なし) の 14 因子を抽出し, 各々を括弧内に示すように 2 群に分けて解析した.

それぞれの因子について, 各群別の Kaplan-Meier 法による累積生存率を比較した単変量解析の結果を Table 3 に示した. PS, 手術時間, 術後重症合併症の有無の 3 因子で, それぞれの 2 群間の生存率に有意差がみられた. また, 有意差はなかったが, 術後病理病期, 病理組織学的 T 因子, 病理組織学的 N 因子, 組織型, 併用療法の 4 因子が予後因子の候補として挙げられた. これらより多変量解析を行ったところ, PS, 病理組織学的 N 因子, 手術時間の 3 因子が独立した有意の予後規定因子として挙げられた (Table 4).

手術時間について他の因子との関連を検討した. 病理組織学的 T 因子との関連では, 手術時間が 600 分未満の例で T1b が 6 例, T2 以上が 12 例であった. これに対し, 600 分以上の例では全例が T2 以上で, 手術時間の長短と T 因子の症例分布に有意差がみられた. しかし, 手術時間の長短と術後合併症の有無, 出血量, 切除断端の癌遺残の有無, 心膜・横隔膜を除いた合併切除臓器の有無と

の間にはそれぞれ有意の関連はなかった.

有意の予後規定因子で, それぞれの群別に生存曲線を見ると, PS では 0 が, 病理組織学的 N 因子では N0 が, 手術時間では 600 分未満が, それぞれ他の群に比べ高い生存率を示した (Figure 3a~3c). これらの 3 因子を全て持った症例群とそれ以外の症例群の生存曲線を比較した. 前者は, 中間生存期間に達せず, 術後累積生存率は 1 年, 2 年, 3 年が各々 77.8%, 64.8%, 51.9% であった. 一方, 後者の中間生存期間は 14.5 ヶ月で, 術後累積生存率は 1 年, 2 年が各々 59.1%, 17.7% で 3 年生存例はなく, 前者が有意に高い生存率を示した ($p=0.002$) (Figure 3d).

考 察

胸膜肺全摘術が悪性胸膜中皮腫に対する標準的治療のひとつとなり得るかについては, 現在のところ明らかな根拠は示されていない. しかしながら, 本手術は悪性胸膜中皮腫に対して根治が期待できる唯一の治療法と考えられ, 多くの施設で治療の選択肢の主軸とされているのが現状であろう. 一方, 胸膜肺全摘術は侵襲が大きく, 重篤な合併症の発生率が高く, 手術のリスクは大きい. それゆえ, リスクに見合う治療成績が求められる.

悪性胸膜中皮腫に対する胸膜肺全摘術に関して, 過去 10 年間に 30 例以上の手術成績について報告された主なものの術後中間生存期間, 術後合併症発生率, 手術死亡率, 併用療法について, われわれの成績を加えて検討した⁶⁻¹⁹ (Table 5). 術後中間生存期間は 11 ヶ月から 23 ヶ月で, 術後合併症の発生率は 50% を超えるものが多く, 手術死亡率はおよそ 2% から 11% と報告されている.

われわれの悪性胸膜中皮腫に対するこれまでの治療方針は, 心肺機能などの臓器機能が良好で, 局所が切除可能と見込まれれば胸膜肺全摘術を行い, さらに可能なら

Table 5. Reported Outcomes of Extrapleural Pneumonectomy for Malignant Pleural Mesothelioma

Authors	Year	No. of patients	Median survival (months)	Morbidity (%)	Mortality (%)	Combination therapy
Sugarbaker et al ⁶	1999	183	19	50	3.8	CT and RT (30-54 Gy) (174 patients)*
Rusch et al ⁷	2001	62	17	53	11.3	RT (54 Gy) (54 patients)
Takagi et al ⁸	2001	116	12	NS	6	CT and/or RT (82 patients)
Edwards et al ⁹	2006	92	14.9	NS	7.6	CT and/or RT (20 patients) [†]
Pagan et al ¹⁰	2006	44	20	50	4.5	CT and RT (50 Gy) (31 patients)
Higashiyama et al ¹¹	2007	73	15	NS	5.5	CT and/or RT (36 patients)
de Perrot et al ¹²	2007	50	11	NS	8.0	CT and RT (29 patients)
Weder et al ¹³	2007	45	23	60	2.2	CT and RT (50 Gy) (36 patients)
Rice et al ¹⁴	2007	100	10.2	73	8	IMRT (45 Gy) (66 patients)
Schipper et al ¹⁵	2008	73	16	51	8.2	NS
Aigner et al ¹⁶	2008	49	13	49	10.2	CT or RT (27 patients)
Flores et al ¹⁷	2008	385	12	39	7.0	CT and/or RT (266 patients)
Mineo et al ¹⁸	2008	41	13	NS	2.4	CT and RT (30-40 Gy) (41 patients)
Okada et al ¹⁹	2008	31	13	48	3.2	CT and/or RT (9 patients) [‡]
Present study	2008	32	16.2	56	6.3	ITPCH (7 patients) CT and/or RT (6 patients)

NS: not stated; CT: chemotherapy; RT: radiotherapy; IMRT: intensity-modulated radiation therapy; ITPCH: intrathoracic perfusion chemohyperthermia.

*: Numbers of the patients who received combination therapy, †: Trimodality therapy was performed in 6 patients, ‡: Trimodality therapy was performed in 5 patients.

ば併用療法を行うことを原則としてきた。今回検討したわれわれの症例では、術後生存率や手術死亡率はこれまでの諸家の報告とほぼ同様の成績であった。

胸膜肺全摘術後の合併症を低減することは、手術成績向上のために重要である。Sugarbaker らの報告では、術後合併症として心房細動、肺動脈血栓塞栓症などの循環器系合併症が多い。²⁰ これに比べ、われわれの経験では膿胸が多かった。長時間の開胸手術では、術中の十分な胸腔内洗浄や周術期の適切な抗菌剤投与などの感染防止対策が十分でなかった症例があったものと思われ、反省すべき点と考えている。

気管支断端瘻は致命的となりうる重篤な合併症であり極力その防止に努めなければならない。そのためには、感染を防止すること、断端の血流を保持すること、全身の栄養状態の改善など創傷治癒の促進に留意することなどが重要である。われわれの経験したうちの 1 例は、糖尿病がその発症に関与していたものと考えられ、易感染性や創傷治癒遅延のリスクが高い糖尿病の合併例には特

に慎重な対応が望まれる。Sugarbaker らは断端部の気管支を長く残さないこと、縦隔脂肪織で断端被覆を行うことが重要と述べている。²⁰ われわれはこれまでに縦隔脂肪織、肋間筋などを用いて気管支断端の被覆を行ってきたが、最近では、血流が豊富で十分な大きさの組織が利用可能であることから、広背筋の一部を有茎筋弁として用いることが多い。

横隔膜再建パッチの脱落による腹腔内臓器の胸腔内脱出は、再建パッチ縫着部の強度不足がその原因と考えられる。われわれが経験した 3 例はいずれも左側で、再建パッチ縫着部の破綻により胃などの腹腔内臓器が胸腔内へ脱出したものであった。再建に際しては、縫い代を確保し腹圧に対して十分な強度が得られるように縫着することが重要である。²⁰

胸膜肺全摘術は、それ単独では悪性胸膜中皮腫に対して良好な治療成績を得ることは困難であり、前述の多くの報告者らは周術期に放射線療法や全身化学療法を加えた multimodality therapy を行っている。しかし、われわ

れの経験では、胸膜肺全摘術に加える併用療法は、術後合併症や腫瘍の早期再発、全身状態不良などのために施行困難であった例が多く、施行できたのはおよそ4割の症例にすぎなかった。胸膜肺全摘術に伴う併用療法を行うにあたっては、手術侵襲が全身状態に及ぼす影響に十分な配慮が必要であり、耐受性に留意した併用療法を考慮すべきであろう。

悪性胸膜中皮腫に対する治療法としての胸膜肺全摘術の妥当性を検証するために、胸膜肺全摘術の有無による治療成績を比較するための無作為化比較試験(“the MARS trial”)が進行中である。²¹しかし、無作為化比較試験の実行には様々な困難が予想され、結果が出るには相当の長期間を要すると見込まれる。

次善の検証法として、対象症例の背景の違いに注意する必要があるが、これまでに報告された他の治療法との比較がある。胸膜肺全摘術以外で、一定のプロトコールによる多数例を対象とした治療法として、cisplatinと新規葉酸拮抗剤であるpemetrexedとの2剤併用による全身化学療法の成績が報告されている。²²この治療法での中間生存期間は12.1ヵ月で、対照のcisplatin単剤投与群に比べて有意に良好であった。また、cisplatinとraltitrexedの2剤併用療法でもほぼ同様の成績が報告されている。²³これらの治療法の対象が、外科的治療の対象とならなかった症例であり、そのおよそ8割がIII期およびIV期の進行例であったことを考慮すると、これらの治療法に比べるとはるかに侵襲が大きくリスクの高い治療法である胸膜肺全摘術の成績は、これらの成績を十分に上回るものでなければならぬだろう。

一方、悪性胸膜中皮腫に対する外科治療のもうひとつの術式である胸膜切除/剥皮術との比較では、Takagiら、⁸東山ら、¹¹Okadaら¹⁹の報告では術後生存率は両者間に差がなく、Floresら¹⁷の報告では胸膜切除/剥皮術が胸膜肺全摘術に比べ良好な生存率を示した。しかし、これらの報告はOkadaらの報告を除き多施設での治療成績であること、両術式間で症例の背景が異なること、術式の選択基準が明らかでないことなどの点から術式の優劣を比較することは困難である。

われわれの胸膜肺全摘術の成績に関する後ろ向きの検討結果を含め、これまでに報告された胸膜肺全摘術の全症例での術後生存率は、前述の2剤併用全身化学療法の成績と比較し、決して十分な成績とはいえない。しかし、以下に述べるように、患者選択によっては良好な成績が期待できる。

Sugarbakerらは、上皮型、胸膜外リンパ節転移陰性、切除断端の癌陰性の3因子が有意の予後良好因子で、これら3因子を全て持った症例の中間生存期間は51ヵ月であったと報告している。⁶Paganらは、Sugarbakerら

と同様のtrimodality therapyを行った結果、上皮型、N0~1、切除断端の癌陰性の3因子を持つ症例の5年生存率は50%であったと報告している。¹⁰また、多変量解析による有意な予後良好因子として、Edwardsら⁹は転移陽性リンパ節が3個以下、併用療法あり、ヘモグロビン値14g/dl以上の3因子を、Riceら¹⁴は女性、上皮型、N0の3因子を挙げている。

予後因子に関するわれわれの検討では、有意の予後規定因子として、PS、病理組織学的N因子、手術時間の3因子が挙げられた。手術時間と予後との関連についてはこれまでの報告にはみられないが、手術に長時間を要した例に病理組織学的T因子の進行例が有意に多かったことから、手術時間の長短と原発腫瘍の広がりとの間に関連があることが示唆される。T因子と予後との関連については今後さらに多数例で検討する必要がある。

予後因子としてこれまでに報告されている組織型、切除断端の癌遺残の有無などについては、今回の検討では有意の予後因子としては挙げられなかった。予後因子に関する統計学的解析ではさらに多数例での解析によってその信頼性を高める必要があるが、今回のわれわれの検討では有意の予後良好因子であるPS0、N0、手術時間600分未満の3因子を持った症例群では十分に良好な成績が得られたと考える。

以上の結果より、胸膜肺全摘術は、患者選択によって良好な成績が期待できることから、悪性胸膜中皮腫に対して考慮すべき治療法のひとつと考える。患者選択において検討すべき因子として、治療前に評価し得るものとしてはPSおよびN因子が挙げられた。T因子については、有意の予後因子である手術時間との間に関連があることから、検討すべき因子のひとつとなり得ることが示唆された。また、胸膜肺全摘術の施行にあたっては術後合併症の低減に努める必要がある。

本論文の要旨は第46回日本肺癌学会総会において発表した。

本研究の一部は、独立行政法人労働者健康福祉機構「労災疾病等13分野医学研究・開発、普及事業」より支援を受けた。

REFERENCES

1. 森永謙二. 疫学からみた石綿関連疾患, 中皮腫. 森永謙二, 編集. [増補新装版] 石綿ばく露と石綿関連疾患—基礎知識と補償・救済—. 東京: 三信図書; 2008:112-127.
2. Murayama T, Takahashi K, Natori Y, Kurumatani N. Estimation of future mortality from pleural malignant mesothelioma in Japan based on an age-cohort model. *Am J Ind Med.* 2006;49:1-7.
3. Treasure T, Utlely M. Mesothelioma: benefit from surgi-

- cal resection is questionable. *J Thorac Oncol.* 2007;2:885-886.
4. Iyoda A, Yusa T, Kadoyama C, Sasaki K, Kimura H, Yamakawa H, et al. Diffuse malignant mesothelioma: a multi-institutional clinicopathological study. *Surg Today.* 2008;38:993-998.
 5. 由佐俊和, 安川朋久, 国友史雄, 山本 司, 尾崎大介. 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.
 6. 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.
 7. Rusch VW, Rosenzweig K, Venkatraman E, Leon L, Raben A, Harrison L, 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.
 8. Takagi K, Tsuchiya R, Watanabe Y. Surgical approach to pleural diffuse mesothelioma in Japan. *Lung Cancer.* 2001;31:57-65.
 9. Edwards JG, Stewart DJ, Martin-Ucar A, Muller S, Richards C, Waller DA. The pattern of lymph node involvement influences outcome after extrapleural pneumonectomy for malignant mesothelioma. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2006;131:981-987.
 10. Pagan V, Ceron L, Paccagnella A, Pizzi G. 5-year prospective results of trimodality treatment for malignant pleural mesothelioma. *J Cardiovasc Surg.* 2006;47:595-601.
 11. 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.
 12. de Perrot M, Uy K, Anraku M, Tsao MS, Darling G, Waddell TK, et al. Impact of lymph node metastasis on outcome after extrapleural pneumonectomy for malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2007;133:111-116.
 13. Weder W, Stahel RA, Bernhard J, Bodis S, Vogt P, Ballabeni P, et al. Multicenter trial of neo-adjuvant chemotherapy followed by extrapleural pneumonectomy in malignant pleural mesothelioma. *Ann Oncol.* 2007;18:1196-1202.
 14. Rice DC, Stevens CW, Correa AM, Vaporciyan AA, Tsao A, Forster KM, et al. Outcomes after extrapleural pneumonectomy and intensity-modulated radiation therapy for malignant pleural mesothelioma. *Ann Thorac Surg.* 2007;84:1685-1693.
 15. Schipper PH, Nichols FC, Thomse KM, Deschamps C, Cassivi SD, Allen MS, et al. Malignant pleural mesothelioma: surgical management in 285 patients. *Ann Thorac Surg.* 2008;85:257-264.
 16. Aigner C, Hoda MA, Lang G, Taghavi S, Marta G, Klepetko W. Outcome after extrapleural pneumonectomy for malignant pleural mesothelioma. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2008;34:204-207.
 17. Flores RM, Pass HI, Seshan VE, Dycoco J, Zakowski M, Carbone M, et al. Extrapleural pneumonectomy versus pleurectomy/decortication in the surgical management of malignant pleural mesothelioma: results in 663 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2008;135:620-626. 626.e1-3.
 18. Mineo TC, Ambrogi V, Pompeo E, Baldi A, Stella F, Aurea P, et al. The value of occult disease in resection margin and lymph node after extrapleural pneumonectomy for malignant mesothelioma. *Ann Thorac Surg.* 2008;85:1740-1746.
 19. Okada M, Mimura T, Ohbayashi C, Sakuma T, Soejima T, Tsubota N. Radical surgery for malignant pleural mesothelioma: results and prognosis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2008;7:102-106.
 20. Sugarbaker DJ, Jaklitsch MT, Bueno R, Richards W, Lukanich J, Mentzer SJ, et al. Prevention, early detection, and management of complications after 328 consecutive extrapleural pneumonectomies. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2004;128:138-146.
 21. Treasure T, Tan C, Lang-Lazdunski L, Waller D. The MARS trial: mesothelioma and radical surgery. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2006;5:58-59.
 22. Vogelzang NJ, Rusthoven JJ, Symanowski J, Denham C, Kaukel E, Ruffie P, et al. Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol.* 2003;21:2636-2644.
 23. van Meerbeeck JP, Gaafar R, Manegold C, Van Klaveren RJ, Van Marck EA, Vincent M, et al. Randomized phase III study of cisplatin with or without raltitrexed in patients with malignant pleural mesothelioma: an intergroup study of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Group and the National Cancer Institute of Canada. *J Clin Oncol.* 2005;23:6881-6889.