

ORIGINAL ARTICLE

対症療法にとどまった悪性胸膜中皮腫 32 例の 予後ならびに予後因子に関する検討

伊木れい佳¹・四宮真利子¹・竹村知容¹・上松浩子²・嶋田雅俊¹・
片岡裕貴¹・二階堂純一¹・遠藤和夫¹・糸井和美²・平林正孝¹

Prognosis and Its Determinants in 32 Patients with Malignant Pleural Mesothelioma Treated with Palliative Care

Reika Iki¹; Mariko Shinomiya¹; Tomoyasu Takemura¹; Hiroko Uematsu²; Masatoshi Shimada¹;
Yuki Kataoka¹; Junichi Nikaido¹; Kazuo Endo¹; Kazumi Itoi²; Masataka Hirabayashi¹

¹Department of Pulmonary Medicine, ²Department of Thoracic Surgery, Respiratory Disease Center, Hyogo Prefectural Amagasaki Hospital, Japan.

ABSTRACT — **Objective.** The number of patients with malignant pleural mesothelioma who cannot undergo active treatment due to an older age or the presence of severe comorbidities is increasing. However, studies regarding the survival status and prognostic factors in such patients are limited. We therefore documented the survival and studied important prognostic factors in patients with mesothelioma treated with palliative care. **Methods.** We conducted retrospective medical chart reviews of patients with a diagnosis of malignant pleural mesothelioma treated at the Respiratory Disease Center, Hyogo Prefectural Amagasaki Hospital, Japan between 2007 and 2012. Kaplan-Meier survival curves of the patients stratified according to the prognostic variables were assessed using the log-rank test. For the multivariate analysis of prognostic factors, a Cox proportional hazards model was used. **Results.** Thirty-two eligible patients were identified. The median survival of the entire group was 303 days. The 1-year survival rate was 35.8%. Significant factors for a poor prognosis in the univariate analysis included an advanced clinical stage and non-epithelial cell type ($p < 0.05$). In the multivariate analysis, the prognostic significance of an advanced clinical stage was retained (hazard ratio (HR): 5.17, 95% confidence interval (CI): 1.70-15.68, $p = 0.004$), and a non-epithelial cell type was found to be marginally significant with respect to a shorter survival period (HR: 3.01, 95% CI: 1.00-9.05, $p = 0.050$). **Conclusions.** In this study, conservatively managed patients with malignant pleural mesothelioma had a median survival of approximately 10 months. An advanced clinical stage and non-epithelial cell type were found to be important prognostic factors in these patients.

(JJLC. 2013;53:209-214)

KEY WORDS — Malignant pleural mesothelioma, Palliative care, Survival time, Prognostic factor

Reprints: Reika Iki, Department of Pulmonary Medicine, Hyogo Prefectural Amagasaki Hospital, 1-1-1 Higashidaimotsucho, Amagasaki City, Hyogo 660-0828, Japan.

Received February 1, 2013; accepted May 17, 2013.

要旨 — **目的.** 悪性胸膜中皮腫にて対症療法にとどまった症例の予後ならびに予後因子について、レトロスペクティブな検討を行った。**方法.** 2007年1月から2012年4月に兵庫県立尼崎病院呼吸器センターに入院し、悪性胸膜中皮腫と診断され対症療法にとどまった症例32例について検討した。**結果.** 男性19例、女性13例、年齢中央値79.5歳。病理組織型は上皮型16例、肉腫型4

例、二相型8例、線維形成性 (desmoplastic) 2例、不明が2例であった。臨床病期はI期10例、II期8例、III期6例、IV期7例、不明1例であり、performance statusは0から2が84%を占めた。生存期間中央値は303日、1年生存率は35.8%であった。予後因子について、単変量解析では、臨床病期III期以上、非上皮型中皮腫で有意に予後不良となった($p < 0.05$)。多変量解析では、臨床病期

兵庫県立尼崎病院呼吸器センター 1呼吸器内科, 2呼吸器外科。
別刷請求先: 伊木れい佳, 兵庫県立尼崎病院呼吸器内科, 〒660-

0828 尼崎市東大物町 1-1-1.

受付日: 2013年2月1日, 採択日: 2013年5月17日.

III期以上で有意に予後不良であり ($p < 0.05$), 非上皮型中皮腫は統計学的に有意ではないものの予後不良な傾向がみられた. **結論.** 対症療法にとどまった悪性胸膜中皮腫 32 例について, 予後ならびに予後因子に関して検討した. 生存期間中央値は約 10 カ月であり, 臨床病期分類 III

期以上, 非上皮型中皮腫が予後不良因子として有用である可能性が示唆された.

索引用語 —— 悪性胸膜中皮腫, 対症療法, 生存期間, 予後因子

はじめに

近年悪性胸膜中皮腫の患者数は増加してきている.¹ 高齢の患者が増え, 診断当初から対症療法を選択される例が少なくない. 悪性胸膜中皮腫は予後不良の疾患であり, 無治療での生存期間は概ね 7~8 カ月とされている.^{2,5} 一方実際には, 悪性胸膜中皮腫に対して対症療法のみを行った場合, 中皮腫の自然経過が表現されると考えられるが, 診断から数カ月以内に死亡する例から年単位で生存する例まで, 生存期間に幅があるように感じられる. そこで今回, 当院で診断された悪性胸膜中皮腫のうち, 当初より対症療法を選択された 32 例について, 生存期間ならびに予後因子をレトロスペクティブに解析したので, 報告する.

対象と方法

2007 年 1 月から 2012 年 4 月に当院に入院した悪性胸膜中皮腫症例のうち, 当初から対症療法を選択された症例を対象とした. 背景因子, 臨床所見, 病理所見, 生存期間についてレトロスペクティブに調査し, 生存期間中央値, 予後因子, ならびに European Organization for Research and Treatment of Cancer (以下 EORTC と略す) の予後点数⁶ について検討した. 生存期間は悪性胸膜中皮腫の診断日を起算日として, Kaplan-Meier 法⁷ を用いて算出した. 年齢, 性別, 組織型, performance status (以下 PS と略す), International Mesothelioma Interest Group (以下 IMIG と略す) による臨床病期,⁸ 白血球数, 血小板数について, log-rank test を用いてその群間の有意差検定を行った. また, この単変量解析で有意差のあった因子, ならびに年齢, PS について, Cox 比例ハザード回帰モデル⁹ による多変量解析を行った. EORTC の予後点数は, Curran らの報告⁶ をもとに, 予後不良因子 (白血球 $8,300/\mu\text{l}$ 以上, PS 1 あるいは 2, 組織診 probable あるいは possible, 肉腫型, 男性) が 3 つ以上該当する群を high risk group, 2 つ以下の群を low risk group とし, 両群の生存期間を log-rank test を用いて比較した. なお, いずれの検討においても $p < 0.05$ をもって有意とした.

結果

対象期間に悪性胸膜中皮腫にて入院した症例は 116 例あり, そのうち診断時から対症療法のみを選択された症例は 32 例 (28%) であった. 確定診断法は, 胸腔鏡下生検が 22 例, CT ガイド下を含めた経皮生検が 4 例, 胸水細胞診が 5 例, 剖検による診断が 1 例であり, 組織診においては全例に免疫染色が併用された. 年齢中央値は 79.5 歳で, 男性が 19 例 (59%), 女性が 13 例 (41%) であった (Table 1). PS は 0 が 2 例 (6%), 1 が 19 例 (59%), 2 が 6 例 (19%) と, 0 から 2 が 84% を占めた. 臨床病期は I 期 10 例 (31%), II 期 8 例 (25%), III 期 6 例 (19%), IV 期 7 例 (22%), 不明 1 例 (3%) であった. 組織型は上皮型が 16 例で 50% を占め, 肉腫型が 4 例 (13%), 二相型が 8 例 (25%), 線維形成性 (desmoplastic) が 2 例 (6%), 不明が 2 例 (6%) であった. 石綿曝露歴は問診にて 16 例 (50%) に認められ, その内訳は, 鉄工所勤務 5 例, 建築業 3 例, 他に, アスベスト板切断業, 電車修理工, パイプ配管業, 紡績業などがあった. また女性患者のうち 3 例は, 本人に直接の石綿曝露はないが夫が鉄工所や建築業に従事しており, 間接的な曝露が疑われた. 残る 16 例は直接曝露はないが, 全員が現在あるいは過去に尼崎市に居住していた.

対症療法にとどまった理由として, 最も多かったのは高齢であり, PS 不良・合併症がそれに続いた (Table 2). 合併症には, 腎機能障害, 心不全, 精神疾患 (認知症を含む) が含まれていた.

対症療法にとどまった 32 例の生存期間中央値 median survival time (以下 MST と略す) は 303 日, 1 年生存率は 35.8% であった (Figure 1). 2 年以上生存例は 4 例あり, このうち 3 例は 3 年以上の生存 (それぞれ 3.3 年, 3.7 年, 1 例は 4 年以上経過し現在も生存) が得られていた. 背景因子別の生存率について, 単変量解析では, 臨床病期 III 期以上, 非上皮型中皮腫で有意に予後不良であった (Table 3). 多変量解析では, 臨床病期 III 期以上で有意に生存率の低下を認め (hazard ratio (HR) 5.17, 95% 信頼区間 1.70~15.68, $p = 0.004$), 非上皮型中皮腫では予後不良な傾向があるものの, わずかに統計学的有意には至らなかった (HR 3.01, 95% 信頼区間 1.00~9.05,

Table 1. Characteristics of the 32 Patients with Mesothelioma Treated with Palliative Care

Characteristics	n	Percent
Median age, year (Range)	79.5 (54-99)	
Sex		
male	19	59
female	13	41
ECOG* performance status		
0	2	6
1	19	59
2	6	19
3	2	6
4	3	9
IMIG [†] clinical stage		
I	10	31
II	8	25
III	6	19
IV	7	22
unclassified	1	3
Cell type		
epithelial	16	50
biphasic	8	25
sarcomatous	4	13
desmoplastic	2	6
unclassified	2	6
Exposure of asbestos		
yes	16	50
no	13	41

*ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group, [†]IMIG, International Mesothelioma Interest Group.

Table 2. Reason for Receiving Palliative Care

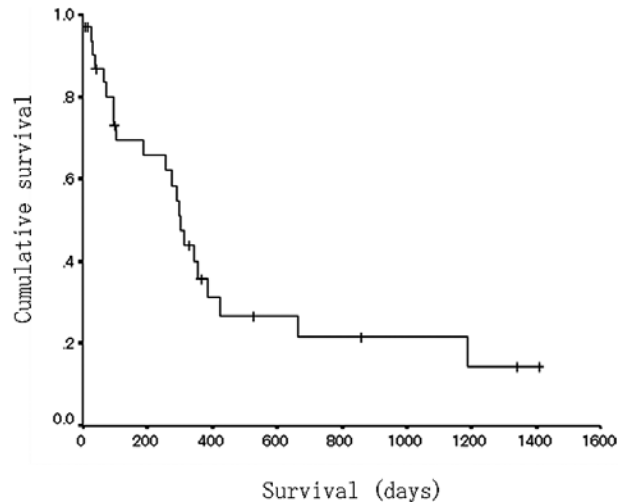
Reason*	n	Percent
Old age	14	44
Poor performance status	8	25
Severe comorbidity [†]	8	25
Patient's will	5	16

*allowing overlap, [†]including cardiac disease, renal failure and psychiatric disease.

p = 0.050, Table 4).

EORTCの予後点数については、予後不良因子を3つ以上有する high risk group の1年生存率は16.7%、2つ以下の low risk group では49.0%と、high risk group で有意に予後不良であった (p = 0.0089, Figure 2)。

なお参考として、対象期間に当院で治療を施行された悪性胸膜中皮腫84例の内訳を示す。外科治療を含めた集学的治療が13例、化学療法のみが71例あり、患者背景は年齢中央値75歳(48~86歳)、男性が64例(76.2%)、PSは0から1が95.3%、臨床病期はI期が9例(10.7%)、II期が19例(22.6%)、III期が31例(36.9%)、IV期が

**Figure 1.** Kaplan-Meier survival curve of the 32 patients with mesothelioma treated with palliative care.

21例(25.0%)、不明が4例(4.8%)、組織型は上皮型が52例(61.9%)であった。MSTは459日、1年生存率は57.6%であった。

考 察

対症療法にとどまった悪性胸膜中皮腫症例の予後は、年齢や合併症、全身状態などのバイアスはあるものの、悪性胸膜中皮腫の自然経過を反映するものと考えられる。対症療法を選択された胸膜中皮腫の予後に関する報告としては、海外の文献が数件存在するものの、わが国からの報告はない。Merrittら²は、対症療法を選択された101例について解析し、MSTは7カ月としている。Muersら³は、化学療法施行群と対症療法群の予後について報告しており、対症療法群136例のMSTは7.6カ月、1年生存率は29%であったとしている。他に同様の文献が2件あり、いずれも対症療法群のMSTは7~8カ月と報告されている。^{4,5}本研究でのMSTは約10カ月と他の報告に比べてやや長い結果であったが、背景因子の差異に起因するものと推察される。

当院の32例の生存期間を別の側面からみると、症例の3割は診断から数カ月以内に死亡している一方で、他の3割は無治療にも関わらず1年以上生存していた(Figure 1)。2年以上生存例が4例、3年以上生存例が3例と、長期生存例もみられた。このように、悪性胸膜中皮腫は無治療例であっても生存期間には幅があり、予後を予測するための因子を明らかにすることは有用であると考えられた。

胸膜中皮腫の予後因子については多数報告されているが、いずれも様々な治療が行われた症例を対象に検討されており、中皮腫の自然経過を表現すると考えられる無

Table 3. Univariate Analysis of Prognostic Factors in the Patients with Malignant Mesothelioma Treated with Palliative Care

Variable	n	1-year survival rate (%)	p value*
Sex			
male	19	25.3	0.059
female	13	57.7	
Age			
<80	16	42.6	0.72
≥80	16	28.9	
ECOG performance status			
0-1	21	41.9	0.060
2-4	11	20.5	
IMIG clinical stage			
I-II	18	55.0	0.0038
III-IV	13	10.1	
Cell type			
epithelial	16	48.5	0.012
non-epithelial	16	23.0	
White blood cell count			
<8.3×10 ³ /μl	24	34.4	0.97
≥8.3×10 ³ /μl	8	37.5	
Platelets			
<400×10 ³ /μl	27	39.1	0.43
≥400×10 ³ /μl	5	20.0	

*difference in the cumulative survival curve according to the log-rank test.

Table 4. Multivariate Analysis with a Cox Proportional Hazards Model of Prognostic Factors in the Patients with Mesothelioma Treated with Palliative Care

Variable	Hazard ratio	95% confidence intervals	p value	
Clinical stage	III, IV	5.17	1.70-15.68	0.004
	I, II	1	-	
Cell type	non-epithelial	3.01	1.00-9.05	0.050
	epithelial	1	-	
Performance status	2-4	1.14	0.29-4.44	0.85
	0-1	1	-	
Age for 5 year increase	0.96	0.89-1.03	0.27	

治療例を対象とした報告はない。胸膜中皮腫全体の予後因子として、Herndonら¹⁰は、Cancer and Leukemia Group B (以下CALGBと略す)が実施した化学療法第II相試験の対象となった患者群において、高齢(75歳以上)、非上皮型中皮腫、PS不良、有胸痛、LDH上昇(500 IU/l以上)、血小板増加(40万/μl以上)、胸膜浸潤を、独立した予後因子として挙げている。また、Curranら⁶は、EORTC Lung Cancer Cooperative Groupが施行した化学療法第II相試験の対象となった患者群において、PS不良、WBC上昇、組織学的に悪性中皮腫の確診が困難なもの、男性、肉腫型中皮腫を予後因子として報告した。CALGB、EORTCは、それぞれこれらの予後因子を点数

化するscoring systemを提唱し、広く知られている。

一方、当院の胸膜中皮腫32例の予後因子を検討したところ、単変量解析・多変量解析ともに臨床病期III期以上で有意に予後不良となり、非上皮型中皮腫では統計学的有意ではなかったものの、予後不良の傾向がみられた。臨床病期は、現時点では予後因子としての有用性が確立しておらず、EORTCならびにCALGBいずれの報告にも含まれていない。^{6,10}今回我々が用いたIMIG分類については、Ruschら¹¹は、胸膜摘出術あるいは胸膜肺全摘術例において臨床病期分類が多変量解析でも独立した予後因子であると報告する一方、Sugarbakerら¹²は胸膜肺全摘術例で臨床病期分類による予後の層別化は困難と

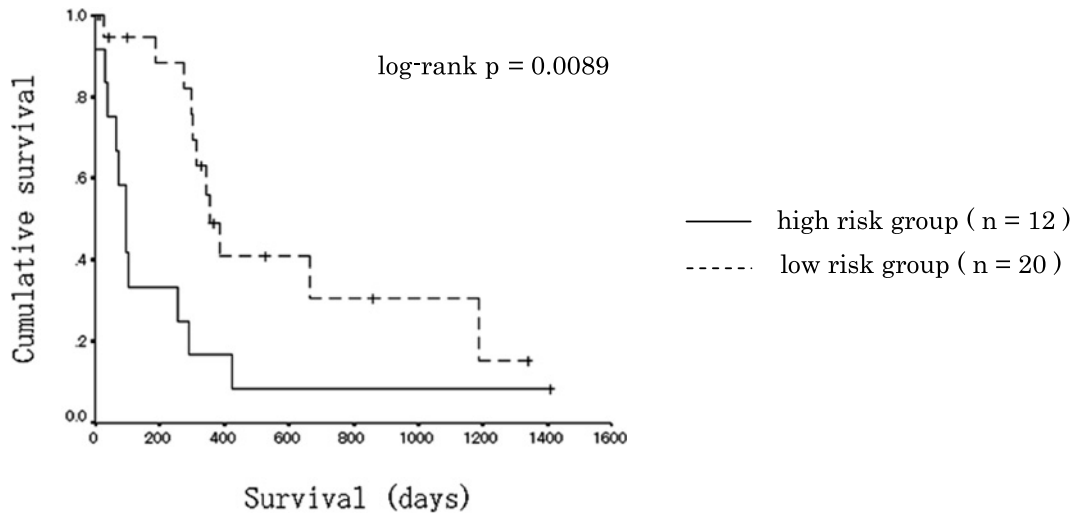


Figure 2. Kaplan-Meier survival curves of the patients with mesothelioma treated with palliative care grouped according to the European Organization for Research and Treatment of Cancer prognostic score.

し、統一した見解は得られていない。組織型は、有用な生物学的予後因子として繰り返し報告されている。Johansson ら¹³は、上皮型胸膜中皮腫の生存期間は、二相型あるいは肉腫型胸膜中皮腫の約2倍であることを報告し、また、こうした組織型による予後の違いは、外科的治療、内科的治療といった治療内容を問わずに示されている。なお、PSが予後因子となり得ることは、多数の研究で報告されている。^{6,10,14,15}本研究ではPS不良例で生存期間が短い傾向は認められたが、有意差は得られなかった。本研究の症例数が少なく、検証に不十分であった可能性が推測される。

前述のEORTC予後点数化式は、 $0.55(\text{白血球 } 8,300/\mu\text{l 以上}) + 0.60(\text{PS } 1 \text{ あるいは } 2) + 0.52(\text{組織診 probable あるいは possible}) + 0.67(\text{肉腫型}) + 0.60(\text{男性})$ で表記され、点数が高いほど予後不良とされる。⁶ Edwards ら¹⁴は、悪性胸膜中皮腫患者142例の患者背景と生存期間をレトロスペクティブに調査し、EORTC予後点数化式が予後評価に有用であることを検証して報告した。今回我々の研究においては、EORTC予後点数化式に含まれる因子3つ以上を有する群をhigh risk groupとしたところ、同群で有意に予後不良となり、EORTC予後点数は対症療法にとどまった症例においても予後予測に有用である可能性が示唆された。

結語

今回対症療法にとどまった悪性胸膜中皮腫32例の予後ならびに予後因子についてレトロスペクティブに評価した。生存期間中央値は303日、1年生存率は35.8%であった。IMIG臨床病期分類III期以上、非上皮型中皮腫

は予後不良因子として有用である可能性が示唆された。悪性胸膜中皮腫の患者数は今後さらに増加することが予想される。患者の高齢化が進む中で、対症療法にとどまる症例は増加する可能性がある。悪性胸膜中皮腫は、診断から数カ月で死に至るものから、無治療でも年の単位で生存するものまで、予後のばらつきが大きい。本研究のように無治療例の予後を検討することは、予後不良例を適切に予測し、残された期間における緩和療法の目標設定や療養場所の選択をより適切かつ迅速に実施できる可能性があるとともに、他方で治療の選択や治療の有効性の評価に有用であると考えられる。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

REFERENCES

- 厚生労働省大臣官房統計情報部人口動態・保健統計課。都道府県別にみた中皮腫による死亡数の年次推移（平成7年～22年）。<http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/tokusyuu/chuuhihsyu10/dl/110815-1.pdf>
- Merritt N, Blewett CJ, Miller JD, Bennett WF, Young JE, Urschel JD. Survival after conservative (palliative) management of pleural malignant mesothelioma. *J Surg Oncol*. 2001;78:171-174.
- Muers MF, Stephens RJ, Fisher P, Darlison L, Higgs CM, Lowry E, et al. Active symptom control with or without chemotherapy in the treatment of patients with malignant pleural mesothelioma (MS01): a multicentre randomised trial. *Lancet*. 2008;371:1685-1694.
- Metintas M, Ak G, Erginel S, Alatas F, Yildirim H, Kurt E, et al. A retrospective analysis of malignant pleural mesothelioma patients treated either with chemotherapy or best supportive care between 1990 and 2005 A

- single institution experience. *Lung Cancer*. 2007;55:379-387.
5. Ak G, Metintas S, Metintas M, Yildirim H, Erginel S, Kurt E, et al. Prognostic factors according to the treatment schedule in malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Oncol*. 2009;4:1425-1430.
 6. Curran D, Sahmoud T, Therasse P, van Meerbeeck J, Postmus PE, Giaccone G. Prognostic factors in patients with pleural mesothelioma: the European Organization for Research and Treatment of Cancer experience. *J Clin Oncol*. 1998;16:145-152.
 7. Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc*. 1958;53:457-481.
 8. Rusch VW. A proposed new international TNM staging system for malignant pleural mesothelioma. From the International Mesothelioma Interest Group. *Chest*. 1995;108:1122-1128.
 9. Cox DR. Regression models and life tables. *J R Stat Soc B*. 1972;34:187-220.
 10. Herndon JE, Green MR, Chahinian AP, Corson JM, Suzuki Y, Vogelzang NJ. Factors predictive of survival among 337 patients with mesothelioma treated between 1984 and 1994 by the Cancer and Leukemia Group B. *Chest*. 1998;113:723-731.
 11. Rusch VW, Venkatraman E. The importance of surgical staging in the treatment of malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1996;111:815-826.
 12. 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.
 13. Johansson L, Lindén CJ. Aspects of histopathologic subtype as a prognostic factor in 85 pleural mesotheliomas. *Chest*. 1996;109:109-114.
 14. Edwards JG, Abrams KR, Leverment JN, Spyt TJ, Waller DA, O'Byrne KJ. Prognostic factors for malignant mesothelioma in 142 patients: validation of CALGB and EORTC prognostic scoring systems. *Thorax*. 2000;55:731-735.
 15. 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.