

中皮腫シンポジウム

悪性胸膜中皮腫の診断／治療の最前線

主催：日本産業科学研究所

共催：兵庫医科大学がんセンター、日本中皮腫研究機構（JMIG）

— 中皮腫シンポジウム —

悪性胸膜中皮腫の診断/治療の最前線

開催日時：平成 28 年 10 月 29 日（土曜日）PM1:00～PM5:15

場所：兵庫医科大学 3 号館 4 階（3-3 講義室）

開会の挨拶：宮地 尚（日本産業科学研究所 理事長）

PM1:05～PM1:55

I：新素材の健康影響、基礎研究

座長：岸本卓巳（岡山労災病院 副院長）

(1) 新素材の健康影響・新たな中皮腫危険因子

平野靖史郎（国立環境研究所 環境リスク・健康研究センター 副センター長）

(2) 中皮腫発生に関わる遺伝子学的アプローチ

関戸好孝（愛知がんセンター研究所 分子腫瘍学部 副所長 兼 分子腫瘍学部長）

PM1:55～PM2:45

II：中皮腫病理

座長：石川雄一（がん研究会がん研究所 副所長・病理部長）

(1) 中皮腫細胞診の最前線

鍋島一樹（福岡大学医学部病理学講座・病理部/病理診断科 教授）

(2) 中皮腫の病理診断の最前線

廣島健三（東京女子医科大学八千代医療センター 病理診断科 教授）

休憩 PM2:45～PM3:05

PM3:05～PM4:20

III：中皮腫の診断・治療

座長：諸星隆夫（横須賀共済病院 呼吸器センター長・呼吸器外科部長）

(1) 中皮腫治療における CD26 の役割

森本幾夫（順天堂大学大学院医学研究科免疫病がん先端治療学講座 教授）

(2) 悪性腹膜中皮腫に全身化学療法は有効か？

栗林康造（兵庫医科大学 呼吸器内科 准教授）

(3) Treatment of malignant pleural mesothelioma in clinical practice.

-- What is the Standard in EU? --

Hugo Schouwink (Medisch Spectrum Twente, Enschede, Netherlands)

PM4:20～PM5:10

IV：悪性胸膜中皮腫の臨床

座長：三好新一郎（岡山大学大学院医歯薬学総合研究科呼吸器・乳腺内分泌外科（第二外科）教授）

(1) 悪性胸膜中皮腫の内科治療の現状と今後の展開

中野孝司（兵庫医科大学 呼吸器内科 主任教授）

(2) 悪性胸膜中皮腫の拡大術式は不要か？

田中文啓（産業医科大学外科学第 2 外科学（呼吸器・胸部外科）教授）

閉会の挨拶：中野孝司（兵庫医科大学 呼吸器内科 主任教授）

米国 Chemical Abstract Service (CAS)に登録されている化学物質は1億2千万種類以上あり、その数は日ごと増加していて、1分当たりの登録数も現在は6物質を超えている。化学物質の安全性の面から考えてみると、ある化合物の慢性影響を含めた健康リスク評価はおろか、急性影響ですら調べる余裕がない状況である。このような状況下で、パリ在住の子供の肺（気管支肺胞洗浄液）にカーボンナノチューブが検出されたと報告されたこともあり、新素材に対する安全性評価が喫緊の課題となっている。ナノテクノロジーの発展とともに開発されてきた工業用ナノ材料の中に、繊維径がナノサイズであり、生物難分解性(Biopersistent)で、かつ産業上有用なカーボンナノチューブが含まれていたことがアスベストの毒性や発癌性をもう一度考え直す契機になったのではなかろうか。工業用ナノ材料の生体影響に関しては、カーボンナノチューブをはじめとして、銀ナノワイヤー、ニッケルワイヤーや繊維状二酸化チタンなどを用いた実験的研究結果が報告されているが、中皮腫に関連する内容でこれまでにある程度はつきりしてきたことは以下のように集約される。

- 腹腔内に高用量の長繊維カーボンナノチューブを投与すると腹膜中皮腫を発症する。
- 肺に高用量の長繊維カーボンナノチューブを投与すると胸腔内に一部移行する。
- 胸腔内では、 $>5\ \mu\text{m}$ 以上の繊維長のHARN (High Aspect Ratio Nanomaterials)が強い炎症を起こす。
- マクロファージの不完全貪食 (Frustrated phagocytosis) が、生物難分解性で長繊維粒子の毒性を説明しうる。
- 哺乳動物の壁側胸膜における細孔(Stoma)のサイズ ($0.8\text{-}10\ \mu\text{m}$) が、胸腔内における長繊維粒子のリンパを介したクリアランスの妨げとなっている。

アスベスト形状と中皮腫発症の関係については、これまでも Stanton-Pott の研究結果に基づいて議論されてきているが、彼らが40年ほど前に提唱していた内容と、近年工業用ナノ材料を用いた実験において得られている結果とのあいだに、それほど大きな違いが見られない。今回の発表では、これまでに報告されている上記知見についてレビューするとともに、貪食細胞が繊維状粒子状物質を取り込む機構に関して、MARCO (Macrophage Receptor with Collagenous Structure)の役割を紹介する予定である。また、長い繊維状粒子を取り込んだ細胞におけるリソゾームの変化についても、これまで行ってきた実験結果もふまえて議論したい。

悪性中皮腫に対する新規の分子診断法や分子標的治療法の開発には、中皮腫のゲノム異常の本態の理解が極めて重要である。米国の Harvard・Genentech の Group が本年 4 月に中皮腫の網羅的なゲノム解析研究結果を発表し大きな話題となった。現在、ICGC-TCGA 国際共同研究、および本邦においても兵庫医大、愛知県がんセンター、東京大学による共同研究が進められており、同様の結果が得られている。本講演ではそれらの結果をまとめて報告したい。

悪性中皮腫において、以前より高頻度に欠失異常を呈していることが知られているのは、CDKN2A 遺伝子 (p16^{INK4a} と p14^{ARF} の 2 つの蛋白をコード) である。これらの遺伝子は細胞周期の制御やアポトーシスの誘導などに関わる、古典的ながん抑制遺伝子である。CDKN2A は以前より悪性中皮腫においては高頻度に欠失していることが知られており、特に肉腫型においてほぼ全例で欠失していることが明らかにされてきた。p53 も 10-15% の症例で変異している。

NF2 遺伝子は家族性腫瘍である神経線維腫症 2 型の原因遺伝子である。悪性中皮腫の約半数の症例に不活化変異が認められる。NF2 がコードする蛋白は Merlin (マーリン) と呼ばれ、細胞膜と細胞骨格をつなぐアダプター分子として機能するが、細胞外の接着状況などにより制御を受ける。NF2 が制御する重要な腫瘍抑制性シグナル伝達系としてヒッポ (Hippo) シグナル伝達系がある。中皮腫においては、その構成因子である LATS キナーゼ等の不活化変異 (LATS2 は 5-10%) が認められる。NF2 や LATS2 の遺伝子変異が起きると、転写コアクチベーターの YAP1 が恒常的に活性化する。YAP1 は様々な遺伝子の転写亢進を引き起こし、細胞増殖、EMT 誘導などを引き起こす。YAP1 によって転写が誘導される代表的な遺伝子にサイクリン D1 や結合組織成長因子 (CTGF) がある。

2011 年に染色体 3p に局在する BAP1 が悪性中皮腫の腫瘍抑制遺伝子であることが報告された。当初、変異の頻度は約 25% と報告されたが、染色体の欠失を含めると、もっと高頻度に変異している可能性も示唆されている。BAP1 はヒストン修飾にかかわり、多数の遺伝子の発現制御に関わる。さらに BRCA1 と結合し、DNA 修復にも関わると考えられている。非常に興味深いことに、BAP1 が生殖系列で変異している家系が見つかっており、悪性中皮腫、ぶどう膜メラノーマ、皮膚腫瘍が生じ、BAP1 シンドロームと呼ばれている。ヒストン修飾に関わる遺伝子の変異は、さらに SETDB1、SETD2 などが明らかにされており、変異頻度は 5~10% と報告されている。

一方、悪性中皮腫において、活性型のがん遺伝子の変異は稀である。EGFR や RAS ファミリー遺伝子の変異の報告が散見されるが、最近の網羅的な解析結果では変異頻度は極めて低い。活性型の融合型遺伝子の存在も疑われたが、現在、エクソーム解析で検出されてくる遺伝子異常は、ほとんど、がん抑制遺伝子の不活化につながる融合型遺伝子異常のようである。hTERT 遺伝子のプロモーター領域における変異により、テロメラーゼ活性が上昇することが報告されているが、悪性中皮腫において約 15% に変異が見られたとの報告がある。

網羅的な解析で分かってきたことは、悪性中皮腫は、比較的遺伝子変異数の少ない腫瘍である。エクソーム解析による結果では、平均約 29 個の、アミノ酸変異を伴う遺伝子変異が明らかにされている。これは、成人に発症する悪性腫瘍では造血器腫瘍や甲状腺がんに次ぐ少なさである。悪性中皮腫においては、がん遺伝子の変異は少なく、主たるゲノム異常としては、がん抑制遺伝子の変異、染色体の欠失、ヒストン修飾異常を中心とするエピゲノム異常、RNA の異常であることがわかってきた。

以上のように、悪性中皮腫のゲノム異常の本態がようやくつかめてきた。悪性中皮腫は活性型のドライバー変異を有するがんではないため、有効かつ効率的な治療戦略を構築していくには、別の戦略によるアプローチが必須であると考えられる。

悪性胸膜中皮腫 (MPM) はいまだに予後不良の疾患であるが、早期の治療開始によってより長い生存の得られることが報告され、早期診断の重要性が指摘されている。MPM の初期には約 80% の症例で胸水貯留が見られるので、細胞診による中皮腫細胞の把握が鍵となる。IMIG の組織診断ガイドラインでは、MPM の確定診断には組織生検による胸膜脂肪組織浸潤が必須とされているが、昨年発表された細胞診での診断に関するガイドラインでは、(1) 形態学的に明らかな悪性細胞で、補助手段により中皮細胞起源が確認された場合、(2) 形態学のみでは必ずしも悪性と確定できないが、補助手段により悪性と中皮細胞起源が確認された場合、に診断すべきであることが **General Recommendations** として記載されている。細胞診における形態学的評価と共に補助手段の重要性が指摘されたと考えている。

MPM の診断に至る補助手段には上記のごとく、(1) 中皮細胞起源を確定するもの、(2) 悪性を確定するものがある。前者は免疫組織あるいは免疫細胞化学的手法 (IHC/ICC) でほぼ確立されている。後者は IHC/ICC パネルを用いても、反応性中皮過形成(RMH)との鑑別は困難なことが多く、現時点では、中皮腫の遺伝子変異を利用するものが最も信頼性が高い。FISH (fluorescence in situ hybridization)による *p16* 遺伝子のホモ接合性欠失の証明と、IHC/ICC による *BAP1* 遺伝子産物 (*BAP1* 蛋白) の核内発現の欠失の証明である。これまでの報告では、共に RMH との鑑別において特異度 100%である。両者の併用によって診断精度の上昇が報告されている。我々の検討では、上皮型および二相型 MPM において、それぞれ約 60%の診断感度を有するが、両者の併用によって、約 85%に上昇する。

しかし、FISH はどの施設でも簡単に行える手法ではないので、*p16* FISH の代用となる IHC/ICC について検討した。*p16* 遺伝子の存在する 9p21 領域に存在する遺伝子の蛋白産物 P14, P15, P16, MTAP について検討すると、MTAP の発現が FISH で捉える *p16* のホモ欠失と最もよく相関した。さらに、*BAP1* 免染との併用によって、MPM vs RMH の鑑別における感度も約 75%であった。*p16* FISH と *BAP1* 免染併用にはおよばないが、それぞれの単独使用よりも高い感度で、実際の診療に応用できると期待している。これらの手法の細胞診への応用および IHC/ICC 評価における問題点についても論じたい。

p16 遺伝子のホモ接合性欠失を示す中皮腫細胞と、*BAP1* 蛋白の核内発現の欠失を示す中皮腫細胞は同じ形態学的特徴を有するのか、細胞診による中皮腫細胞のスクリーニングと診断にかかわる問題なので、この点に関しても検討した。共に、反応性中皮細胞よりも有意に多くの、hump 形成を伴う相互封入所見・多核細胞・大型の細胞集塊を示し、共通の細胞形態を呈することが明らかとなった。現在の細胞診診断に重要とされる所見の有用性が再確認されたと考えている。

中皮腫の病理診断には、できる限り大きな標本の採取が好ましい。針生検標本や、内科的胸腔鏡で腫瘍の表面だけから採取された標本は診断が難しい。

組織学的に上皮性であり、免疫染色により中皮のマーカー 2 種が陽性で、癌腫のマーカー 2 種が陰性である場合、上皮型中皮腫と診断できる。中皮のマーカーとして、感度、特異度が高い **calretinin**, **WT1**, **D2-40** を用いる。癌腫のマーカーは、適切な臓器特異的マーカーを検討し、それらが陽性ならば、その癌腫と診断する。癌腫の起源がわからない場合は、**CEA**, **BerEP4**, **MOC31** などを用いる。しかし、これらがすべての癌腫で陽性になるわけではないので、癌腫のマーカーが陰性であっても、癌腫を否定することはできない。**Claudin 4** は大半の癌腫が陽性で、中皮腫は陰性であるため、いい癌腫のマーカーである。

胸膜腫瘍で腫瘍細胞が紡錐形細胞からなる場合は、肉腫型中皮腫と肉腫が鑑別にあがる。肉腫型中皮腫は **cytokeratin** が陽性で、肉腫は陰性である点が診断に役立つ。しかし、肉腫も **cytokeratin** が陽性になることもあり、肉腫型中皮腫も小さな標本では陰性になることがある。**Solitary fibrous tumor** は **STAT6** が陽性になることが診断に役立つ。滑膜肉腫は **cytokeratin**, **calretinin** が陽性になるため、肉腫型中皮腫との鑑別がむずかしい。**FISH** や **RT-PCR** による **SS18** と X 染色体の間の転座の証明が滑膜肉腫の診断に重要である。

早期の中皮腫は画像上、胸水のみで胸膜の肥厚を認めない。胸腔鏡で観察しても、異常所見を認めないことがある。壁側胸膜生検標本は、表面に単層性の中皮細胞を認め、一部で乳頭状増殖を認めることがある。このような場合には、免疫染色で中皮のマーカーと癌腫のマーカーを検討し、中皮由来であることを確認する。更に、悪性であることを確認するために、**EMA**, **desmin**, **Glut-1**, **IMP3**, **CD146** を検討する。しかし、これらの結果だけで中皮腫と診断すると反応性中皮を上皮型中皮腫と誤診することがある。どこかに浸潤所見があれば中皮腫と診断できる。浸潤所見がない場合も、**FISH** による **p16** のホモ接合性欠失の解析、免疫染色による **BAP1** の消失の解析が診断に役立つ。

病理学的に線維性胸膜炎と線維形成型中皮腫を鑑別することは難しい。胸膜炎は **zonation** を認めるが、胸膜炎でも **zonation** を認めないことがある。両者の鑑別には、**FISH** による **p16** のホモ接合性欠失の解析が有効で、感度 100%、特異度 100%である。肉腫型中皮腫は **BAP1** の消失がみられることが稀であるため、**BAP1** の消失の検討は有用ではない。

中皮腫のなかでは上皮型中皮腫の予後が比較的良好で、二相型中皮腫はやや不良である。二相型中皮腫の手術適応は上皮型中皮腫よりも限られる。しかし、上皮型中皮腫の間質に出現する紡錐形細胞が異型性を示すことがあるため、二相型中皮腫との鑑別がむずかしい。この鑑別にも、**FISH** による **p16** のホモ接合性欠失の解析、免疫染色による **BAP1** の消失の解析が役立つ。

CD26 分子は 110KDa の膜蛋白質で DPPIV 酵素を含むヒト T 細胞共刺激及び活性化分子である。我々は CD26 単クローン抗体の開発、CD26cDNA の単離を世界に先駆けて行い、当分子の機能と構造の研究では最先端に位置している。CD26 陽性 T 細胞腫瘍株や T 細胞クローンを用い *in vitro* で CD26 抗体を処理すると cyclin dependent kinase inhibitor の p21 が誘導され細胞周期が止まることを見出し、T 細胞腫瘍株を移植した免疫不全マウスへの抗体投与で腫瘍の縮小や生存延長が見られ、CD26 抗体が T 細胞異常を示す免疫病や CD26 陽性 T 細胞リンパ腫などの治療に有効な可能性を示し良質なヒト化 CD26 抗体を開発した。

CD26 は上皮系細胞など幅広く分布しており、悪性中皮腫細胞株、肺癌細胞株などでも強く発現していることを明らかにした。

特にアスベストばく露で発症する悪性中皮腫は今後益々増加すると予想され、アリムタ、シスプラチンなどの治療が行われているが生存期間は約 1 年と極めて予後不良で有効な新規治療法開発は急務である。

悪性中皮腫細胞株を免疫不全マウスに移植し、ヒト化 CD26 (YS110) 抗体を投与したところ腫瘍の縮小及び生存延長が認められ、ヒト化 CD26 抗体は本モデルにおいても有効性を示した。CD26 は正常中皮には発現しないが、上皮型悪性中皮腫では約 8 割に発現しており、悪性中皮腫の新規治療法として有望な可能性を示した。アリムタなど抗がん剤治療抵抗性の CD26 陽性悪性中皮腫及びその他固形癌患者を対象にフランスで本抗体の第 I 相臨床試験を施行し平成 26 年 9 月に第 I 相臨床試験は終了した。安全性が確認されるとともに有効性を示唆する結果も得られた。33 例中、13 例が Stable Disease(SD)、13 例が Progress Disease(PD)で、7 例が評価出来ずであった。特に悪性中皮腫 19 例中 10 例が Stable Disease(SD)となり、うち 5 例は 6 ヶ月以上 SD が継続した。

そこで、次に SD、PD を予測できるバイオマーカーはないか検討することにした。我々は以前に血清可溶性 CD26 値は SLE の活動性や HIV ウイルス量と相関を示し、これら疾患のバイオマーカーになる可能性を報告した(J. Rheumatol. 2002;29:1858, Clin immunol. 1999;91:283)。しかし、従来のサンドイッチ ELISA 法では YS110 と同じエピトープの CD26 単クローン抗体を用いていたため、YS110 投与患者では YS110 と異なる Third エピトープの CD26 単クローン抗体が必要で、このために新しい CD26 抗体 9C11 を開発した。この抗体を用いることで YS110 投与患者血清でも可溶性 CD26 を同定できるサンドイッチ ELISA 法を新たに確立した。

YS110 投与後の患者ですべての可溶性 CD26 値、DPPIV 値が揃っている 23 例について PFS > 50 日 10 例、PFS ≤ 50 日 13 例について可溶性 CD26 値及び DPPIV 値を解析した。その結果、特に YS110 の最終投与前 Day29 においていずれも統計的に PFS50 日以下の患者は PFS50 日以上の患者と比べて有意に高値となっていることが明らかになった。このように YS110 投与後の可溶性 CD26 及び DPPIV 値は YS110 の効果を予測するバイオマーカーとなることが示唆された。

悪性腹膜中皮腫に全身化学療法は有効か？

兵庫医科大学 呼吸器内科

栗林康造 金村晋吾 幸田裕一 柴田英輔 大搦泰一郎 三上浩司 中野孝司

胸膜・腹膜・心膜・精巣鞘膜の中皮細胞に発生する中皮腫の、全体の約 10%を占める悪性腹膜中皮腫(Malignant Peritoneal Mesothelioma:MPeM)は、比較的稀な予後不良な疾患であり、本邦の MPeM114 例の死亡例の報告では、MST 4.8 か月、1 年生存率 25.4%、3 年生存率 5.0%と予後不良とされる。

MPeM に最も多く認められる症状は、腹水による腹囲の急速な増加と腹痛であるが、腫瘍ばかりでほとんど腹水の貯留しない症例や、逆に腹水ばかりで腫瘍をほとんど認めない症例があり、病型分類として、腹水型【Wet type】、腫瘍形成型【Dry-painful type】、混合型【Combined type】の 3 型に分類される。

また、MPeM には、予後の観点から、低悪性度から悪性胸膜中皮腫【MPM】と同様の高悪性度のものまで比較的広範囲な臨床病態像が包括されている。①妊娠可能世代の女性に好発する低悪性度の高分化型乳頭状中皮腫や、嚢胞壁が中皮細胞で構成される多嚢胞性中皮腫などはアスベスト曝露との関係はなく、臨床像は通常の中皮腫とは大きく異なる。②悪性胸膜中皮腫【MPM】よりも高濃度なアスベスト曝露により生じる悪性度の極めて高い MPeM は、MPM と同様に、上皮型、肉腫型、二相型の 3 組織亜型に分類されるが、MPeM には肉腫型が非常に少なく、上皮型が多いという特徴がある。これらの MPeM の臨床病態像を病理組織学的見地から分類することは、現状では不可能である。

しかしながら、予後的に相反するそれらの臨床病態を分類すること無く、近年、欧米では、腫瘍減量手術と腹腔内化学療法、温熱化学療法の併用で、MST 63.2 か月、5 年生存率 52.4%、10 年生存率 44.6%と、高い治療効果が得られたことが報告されているが、現時点で化学療法単独と比較してどちらが優れているかは不明である。

このように、MPeM には、標準治療は確立されておらず、実臨床の場においては、MPM に準じて治療選択されるが、その治療成績は明らかではない。今回、我々は、MPeM に対する CDDP+PEM による初回化学療法の効果を知ることを目的に後方視的に検討した。

その結果も踏まえて、MPeM に対する全身化学療法を含めた治療法について、概説する。

Mesothelioma, the European way.

Daily practice of diagnosing and treating patients with mesothelioma in Europe

Hugo Schouwink

Medisch Spectrum Twente

Enschede

The Netherlands

Since 1823 when Philippe Franz von Siebold first visited Japan medical practices in Europe and Japan have developed in close relation to each other. Exchange of medical knowledge throughout the world is intense and only little variations in daily practice have remained. Today most differences are induced by external circumstances such as population density or socio-cultural habits. Guidelines have been developed on a large scale for most of common or less common diseases and medical procedures. In 2010 the first European Guideline for the management of malignant mesothelioma was published in the European Journal of Respiratory Diseases. In this presentation several topics will be addressed such as amounts of imported asbestos in the seventies and eighties of the 20th century, incidence of malignant mesothelioma, prognostic factors, circulating tumor cells, palliative care and compensation payments. If possible European guideline recommendations are mentioned in relation to these topics.

悪性胸膜中皮腫の内科治療の現状と今後の展開

○中野孝司、三上浩司、柴田英輔、金村晋吾、大搦泰一郎、本田美紀、神谷瞳、政近江利子、堀尾大介、柘木芳樹、藤本英利子、幸田裕一、赤野友美子、中村智子、栗林康造
(兵庫医科大学 呼吸器内科)

悪性胸膜中皮腫(MPM)は極めて予後不良の悪性腫瘍である。大量のアスベスト消費の影響を受け、世界的に増加する傾向があり、我が国では 1995 年の 500 人/年から、2014 年には 1376 人/年(男：1140 人、女：236 人)に急増している。MPM に対する治療法の確立は喫緊の課題である。MPM は壁側胸膜に初発し、全胸膜面を板状に発育進展する特性と胸膜の解剖学的な問題から、完治せしめることが不可能な悪性腫瘍との認識が強い。極めて早期の MPM 症例に対して、拡大術式である胸膜肺全摘術(EPP)による肉眼的完全切除を行っても、R1 切除に終わることが避けられず、術後の呼吸機能障害と QOL の悪化、10%に近い治療関連死亡率(9.5%)に見合う成績が得られていない。長年にわたり本治療法が行われてきたが、EPP vs Non-surgery の比較を目指して計画された MARS study が、結論を導くことなく頓挫した現状から、EPP を含む trimodality を切除可能 MPM の一般的な治療法として位置付けることは難しい。一方、縮小術式の胸膜切除・肺剥皮術(P/D)は、従来、EPP が不適または EPP を望まない場合に実施されてきたが、2007 年から 2010 年にかけての後方視的臨床研究を基にした“EPP vs P/D”の論争では、P/D は EPP よりも術後の QOL の悪化が少なく、遠隔成績は EPP と同等、もしくは EPP より良好という点に関しては、多くが肯定的であり、EPP を実施することは少なくなっている。ところが、P/D の術後腫瘍遺残の可能性が、EPP よりも高いことは事実として存在し、EPP に勝る P/D の成績の原因が、“P/D では EPP よりも術後化学療法を実施しやすい”との説明をおいて他にない。外科治療法での長期生存例の条件は、化学療法のみでの長期生存の条件と全く同一であり、悪性胸膜中皮腫の治療における化学療法の重要性が示唆された内容ともいえる。現在の MPM に対する標準的治療法であるシスプラチン (CDDP) +ペメトレキセド (PEM) が開発されてから 12 年以上が経過した。CDDP+PEM±ベバシズマブ (BEV) の第 III 相比較試験 (MAPS 試験) で、CDDP+PEM+BEV の併用療法が全生存期間を有意に延長させることが示され (18.8M)、今後の標準的化学療法に加えることになる。中皮腫に対する血管新生阻害剤では、血管内皮細胞増殖因子受容体(VEGFR)や血小板由来成長因子受容体(PDGFR)等のチロシンキナーゼ阻害薬であるニンテダニブが臨床試験途上にあり、免疫チェックポイント阻害薬の今後の臨床開発も期待される。

悪性胸膜中皮腫の拡大手術は不要か？

産業医科大学 第2外科学（呼吸器・胸部外科）

田中文啓

悪性胸膜中皮腫に対する“根治”を目的とした手術療法の意義は明らかではない。胸膜肺全摘除術（EPP）やこれを含む集学的治療が試みられてきたが、高い治療関連死亡率（～10%）の一方で内科治療を明らかに凌駕する治療成績は示されていない（術後生存期間中央値～2年）。このため肺を温存する胸膜切除/肺剥皮術（P/D）を施行する症例が増加しつつあるが、EPPとの”住み分け“を含む手術適応については一定の見解が得られていない。本講演では、手術を含む治療とその適応などについてレビューする。