

## クリニカル 케이스

### 出題と解説

岡本 勇 宮崎 昌樹

近畿大学医学部内科学教室 (腫瘍内科部門)

症例：68歳 男性

主訴：胸部痛

現病歴：1年程前より時折、左の胸痛を自覚していた。会社の健診にて胸部のレントゲン異常を指摘され当院受診した。

理学的所見：身長168 cm 体重66 kg 体温36.6度 血圧132/68 mmHg 脈拍72回/分 聴診上左呼吸音の減弱を認める

血液検査所見：特記すべき異常なし。

生活歴：喫煙歴40本×48年。飲酒毎日ビール2缶 40年間自動車整備工

家族歴：特記事項なし。既往歴：特記事項なし。

当院でとられた胸部CTを示す (Fig. 1)。

診断確定の生検目的にて追加検査が行われた。その際の写真を呈示する (Fig. 2)。

Q 1：診断確定目的にて行われた検査はどれか

- a. 気管支鏡検査
- b. 上部内視鏡検査
- c. 胸腔鏡検査
- d. 外科的開胸

Q 2：診断はどれか

- a. 結核性胸膜炎

b. 肺がんによる癌性胸膜炎

c. 悪性胸膜中皮腫

d. 塵肺

解答

Q 1：c

Q 2：c

解説

胸水貯留胸膜疾患に対するこれまでの診断法は、経皮的胸膜生検が主体であった。し

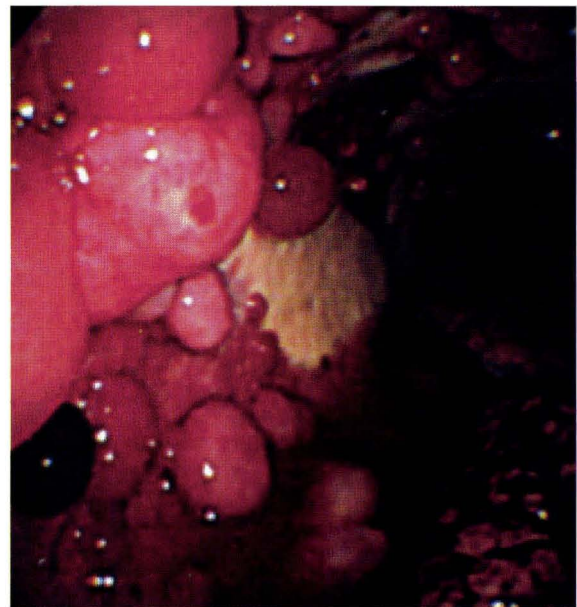


Fig. 2

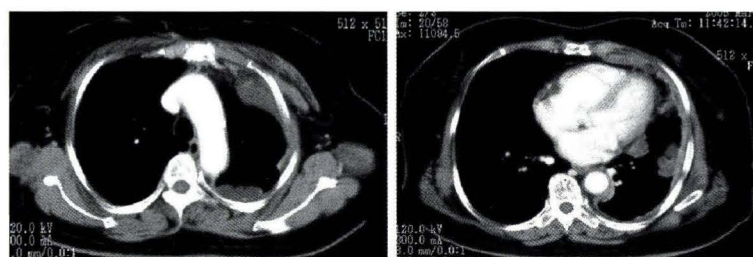
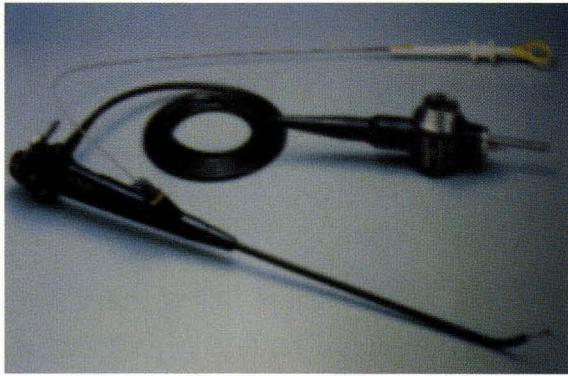


Fig. 1



かし経皮的胸膜生検は盲目的に胸膜生検を行うため診断率が低く、困難であった。近年、局所麻酔下胸腔鏡が開発され従来の診断法では診断が困難であった胸水貯留胸膜疾患に対して行われている。胸腔内観察後、病変部位に対して直視下胸膜生検を行うことが可能であり、診断率も良好であり、合併症も軽微である。

本症例においては、茎のはっきりした大小結節が密接に収束しておりぶどうの房状を呈している悪性胸膜中皮腫に典型的な所見であり、結節部からの生検検査の結果、悪性胸膜中皮腫の診断が確定した。

#### 悪性胸膜中皮腫の臨床像

悪性胸膜中皮腫のほとんどがアスベスト(石綿)暴露によって発生し、アスベストを扱う労働者のみならず、鉱山や工場周辺の住民、労働者の衣服に付着したアスベストにより家族にも発生している。日本のアスベスト輸入量のピークは1970年代半ばであり、平均40年とされる潜伏期間を考えると今後も中皮腫罹患及び死亡は増加すると予想される。

悪性胸膜中皮腫は壁側胸膜または横隔膜に初発し、短期間のうちに臓側胸膜に播種する。発病初期は無症状であるが、腫瘍が胸壁や縦隔等にも浸潤し、胸水貯留、胸痛、咳嗽、呼吸困難等の症状を呈する。胸腔内での進展が中心で横隔膜を介して腹腔内への進展も見られるが、遠隔転移が少ないのも特徴である。

#### 悪性胸膜中皮腫の診断

胸水細胞診においては反応性中皮細胞や腺癌との鑑別が困難であり、確定診断には組

織診断が必要なことが多い。経皮胸膜生検は検体量が不十分なこともあり胸腔鏡下の生検が直視下に病巣を採取出来有効である。悪性胸膜中皮腫は、胸腔穿刺路に極めて高頻度に播種されるため複数回の経皮穿刺は控えるべきである。病理組織像は上皮型(50~60%)、線維肉腫型(10%)、混合型(30~40%)に分類される。免疫染色は診断に有効であり、中皮腫陽性マーカーとしてHBME-1, AMAD-1/2, K1, Mab45などの抗中皮腫抗体とサイトケラチン5/6, カルレチニン, トロンボモジュリンなどがあり、一方陰性マーカーにはCEA, CD15(Leu-M1)などがある。免疫染色にても確定診断が困難な症例においては、電顕所見が診断の助けとなる。

#### 悪性胸膜中皮腫の治療法

##### 手術療法

全身状態が良好なStage IおよびIIの限局型胸膜中皮腫は手術療法の対象となると考えられるが、標準的治療法と呼べるものは確立しておらず、手術適応、術式選択は外科医の経験や施設としての治療方針によってばらつきがあるのが現状である。術式としては胸膜切除/胸膜剥皮術(P/D: pleurectomy/decortication)もしくは胸膜肺全摘術(EPP: extrapleural pneumonectomy)であるが、これらの術式の比較を含め手術療法が生存延長及び症状改善に寄与するとする確立したエビデンスは無い。現在、米国や欧州で臨床試験が進行中である。

##### 化学療法

ペメトレキシド(商品名:アリムタ)は葉酸代謝系における複数の酵素(TS: thymidylate synthetase, DHFR: dihydrofolate reductase, GARFT: Glycinamide ribonucleotide formyltransferase)活性を阻害する葉酸代謝拮抗剤である。悪性胸膜中皮腫の初回治療を対象としたペメトレキシド単剤の第II相試験は500 mg/m<sup>2</sup>, 3週間間隔の投与にて実施され、奏効率:14%, 平均生存期間10.7ヶ月を呈した。

ペメトレキシドとシスプラチンの併用療法の第I相試験において11例の悪性胸膜中



皮腫が登録され5例に奏効を認め、本併用療法の悪性胸膜中皮腫に対する有用性が示唆された。これらの結果をうけてシスプラチン単剤（75 mg/m<sup>2</sup> q3w）とシスプラチン（75 mg/m<sup>2</sup> q3w）+ペメトレキセド（500 mg/m<sup>2</sup> q3w）併用療法の比較第III相試験が未治療進行悪性胸膜中皮腫患者を対象として実施された。448例の悪性胸膜中皮腫初回治療症例を対象としたこれまでで最大規模の試験となり、その結果は大きなインパクトを与えた。シスプラチン+ペメトレキセド併用群はシスプラチン単剤群と比較し、生存期間中央値（12.1ヶ月 vs 9.3ヶ月；p=0.02）、奏効率（41% vs 17%；p<0.0001）、腫瘍増殖抑制期間中央値（5.7ヶ月 vs 3.9ヶ月）のいずれにおいても優れていることが示され、さらに呼吸機能や疼痛、呼吸困難などの症状の改善率もシスプラチン+ペメトレキセド併用群で優れていた。本試験は悪性胸膜中皮腫において併用化学療法が単剤療法に比べ生存延長を示すという最初のエビデンスであり、シスプラチン+ペメトレキセドを本疾患初回化学療法の標準的治療法として位置づけるものとなった。

わが国におけるペメトレキセドの悪性胸膜中皮腫における開発

わが国におけるペメトレキセドの第I相試験は進行固形腫瘍を対象に、試験開始時より葉酸とビタミンB12を補給し行われた。Dose-limiting toxicity (DLT) はALT上昇（700 mg/m<sup>2</sup> 群）、感染、皮疹（1000 mg/m<sup>2</sup> 群）であり最大耐用用量：1200 mg/m<sup>2</sup>、推奨用量：1000 mg/m<sup>2</sup>であった<sup>8)</sup>。米国におけるペメトレキセドの承認用量は500 mg/m<sup>2</sup>であることを鑑みると、葉酸及びビタミンB12の補給により日本人における本薬剤の高い認容性が伺える。引き続き、未治療の悪性胸膜中皮腫を対象としてペメトレキセドとシスプラチンの併用療法の第I/II相試験が実施され、海外と同様のシスプラチン（75 mg/m<sup>2</sup> q3w）+ペメトレキセド（500 mg/m<sup>2</sup> q3w）が推奨用量としてその安全性が確認され、19例

が登録され奏効率：36.8%を呈した。この臨床試験の結果をもとに2007年1月に悪性胸膜中皮腫に対するわが国ではじめての承認薬として、シスプラチンとの併用においてペメトレキセドが承認された。

今後の悪性胸膜中皮腫におけるペメトレキセドの方向性

わが国におけるペメトレキセドの承認条件は前述のごとく「シスプラチンとの併用」とされており、腎機能障害がある場合をはじめとしてシスプラチンの投与が困難な症例においてはペメトレキセドが投与出来ない現状にある。また患者のQOL向上などの観点から外来での抗癌剤投与が中心となる背景の中、推奨されているシスプラチン（75 mg/m<sup>2</sup> q3w）は外来での投与が困難である。カルボプラチンはシスプラチンとくらべ消化器毒性、腎毒性が軽く、投与方法も簡便であり、進行非小細胞肺癌の初回治療においてはパクリタキセルとカルボプラチンの併用療法は複数のランダム化比較試験にてシスプラチン+新規抗癌剤と同等の効果を有していることが証明されており標準的治療のひとつとしてわが国及び米国において汎用されている。海外においてはペメトレキセドとカルボプラチン併用療法が検討され、悪性胸膜中皮腫を対象として第I相試験が施行された。25人が登録され、奏効率：32%、平均生存期間：13.6ヶ月と良好であり、70%の症例に症状の改善効果も認められた。推奨用量はペメトレキセド：500 mg/m<sup>2</sup>、カルボプラチン：AUC5であり用量制限毒性は好中球減少であった<sup>9)</sup>。引き続き未治療の悪性胸膜中皮腫を対象としてペメトレキセド（500 mg/m<sup>2</sup> q3w）とカルボプラチン（AUC：5）の併用療法の第II相試験が行われ奏効率18.6%、平均生存期間：12.7ヶ月<sup>10)</sup>とペメトレキセドとシスプラチンの併用療法に比べ奏効率の点でやや劣る感があるものの、平均生存期間に関しては良好な成績が得られており、今後さらなる評価が望まれる。