

## 特集：アスベストの健康被害を考える

### 悪性胸膜中皮腫の治療 - 新しい取り組みを交えて -

矢野 聖二

徳島大学病院呼吸器・膠原病内科

(平成18年3月15日受付)

(平成18年3月27日受理)

#### はじめに

アスベストには発がん性があり、人体に有害であることは30年以上前から知られていたが、2005年6月にアスベスト関連企業が中皮腫を発症した地域住民に見舞金の支払いを決定したことが報道されて以来、わが国で大きな社会問題となっている。また、アスベスト暴露により発症する悪性胸膜中皮腫の予後は非常に不良であることから住民の不安も高まっている。世界的にも中皮腫は増加が予想されており、アスベスト関連健康被害に対する補償費用に約360兆円必要との試算もある<sup>1)</sup>(表1)。

表1 胸膜中皮腫の患者数と補償費用の予想

国と地域	頻度 (/10万人)	予想される ピーク年	40年間の予想 死亡者数	予想費用
米国	15	2004	72,000	240兆円
ヨーロッパ	18	2015-2020	250,000	96兆円
日本	7	2025	103,000	?
オーストラリア	40	2015	30,000	6.12兆円

(文献1より引用)

#### 新しい中皮腫の血清マーカー

従来、胸膜中皮腫の診断に有用な生化学的指標は、胸水中ヒアルロン酸のみであったが、近年メソテリン関連蛋白とオステオポンチンが新しい血清マーカーの候補として登場した(表2)。メソテリンは69kDの前駆体蛋白が切断された結果産生される膜結合型蛋白であるが、mRNAのスプライシングにより膜結合部が欠損したメソテリン関連蛋白が産生される。悪性胸膜中皮腫患者の84%において血清中メソテリン関連蛋白が上昇していると報告されている<sup>2)</sup>。一方、オステオポンチンはCD44を

介し、細胞外マトリックスとの反応やシグナル伝達の結果、がんの浸潤や転移を促進する因子であり、マイクロアレイ解析において中皮腫の予後と最も関連のある因子とされている。血清中オステオポンチンによる胸膜中皮腫の診断の感度は77.6%、特異度は85.5%とされている<sup>3)</sup>。また、胸水中のオステオポンチン濃度は中皮腫症例では中皮腫以外と比較し有意に高いことも報告されている<sup>4)</sup>。しかし、オステオポンチンは肺癌、乳癌、大腸癌、胃癌、卵巣癌においても予後不良因子とされており、中皮腫以外の悪性疾患や炎症性肺疾患において高値を示す症例の存在も示唆され、診断的価値について今後さらなる検討が必要であると思われる。

表2 TNM分類(文献5より引用)

T1a:	一側の壁側の胸膜に限局
T1b:	一側の臓側の胸膜までに限局
T2:	一側の肺・横隔膜への浸潤
T3:	一側の局所進行腫瘍だが切除可能(胸壁筋・心膜・縦隔臓器など)
T4:	切除不能の腫瘍
N1:	同側の傍気管支, 同側の肺門リンパ節
N2:	同側の縦隔リンパ節, 気管分岐下リンパ節
N3:	対側縦隔・肺門または斜角筋および頸部リンパ節
M:	遠隔転移

stage I	la	T1aN0M0
	lb	T1bN0M0
stage		T2N0M0
stage		Any T3M0
		Any N1M0
		Any N2M0
stage IV		Any T4
		Any N3
		Any M1

中皮腫の治療

胸膜中皮腫の治療は、腫瘍の進行度（病期）、年齢、合併症の有無、患者の意思などを考慮し選択する。患者の全身状態が良好である場合、次のような治療がある。

悪性（びまん性）胸膜中皮腫の病期分類は種々のものがあるが、最近では IMIG（International Mesothelioma Interest Group）の分類がよく使用されている<sup>5</sup>（表2）。

腫瘍が片側の胸腔内に留まっている限局期は、腫瘍、片側の肺および肺を包む胸膜をすべて切除する手術（胸膜肺全摘術）を行う。腫瘍が一箇所に限局している場合には治癒することがあるが、このような大手術によっても完全に切除できないことが多く、侵襲が大きい。低肺機能など胸膜肺全摘術が不可能な場合には、症状緩和のため腫瘍と胸膜、肺の表面を切除する手術（姑息的手術）も行われる。

放射線治療は、胸腔全体に根治的に照射することは通常困難であり、疼痛緩和の意味で姑息的に用いられることがある。

進行期症例に対しては全身化学療法が試みられるが、単剤で奏効率が20%を超える薬剤はほとんどなく、複数の薬剤による併用化学療法が選択される。わが国で使用可能な薬剤としては、cisplatin+gemcitabine（図1に症例を示す）や cisplatin+irinotecan であるが奏効率は報告により一定しておらず標準的治療はいまだ確立されて

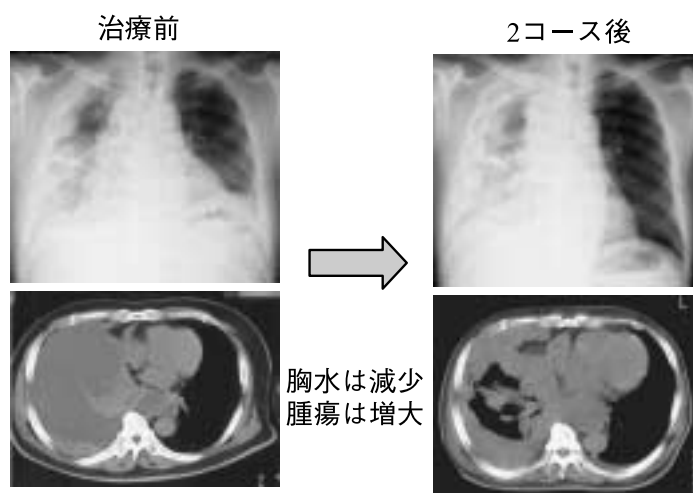
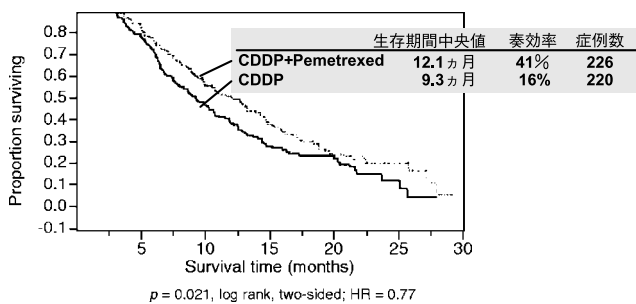


図1 症例は59歳男性、アスベスト暴露歴は不明。剖検で胸膜中皮腫（T2N2M0 stage，二相型）と診断された。胸水ドレナージとシスプラチン（80mg/m<sup>2</sup>, day 1）+ ジェムシタピン（1000mg/m<sup>2</sup>, days 1, 8）2コースにて、胸水は消失したが胸腔内腫瘍は増大した。

いない。最近開発された pemetrexed は、cisplatin との併用により生存期間中央値12.1ヵ月を示し、cisplatin 単独の場合の9.3ヵ月に比べ生存期間の延長したことが報告され（図2）<sup>6</sup>、米国 FDA でしかし、2004年2月に認可された。現在、pemetrexed は悪性中皮腫に対し cisplatin との併用で日本においても治験が進行中である。



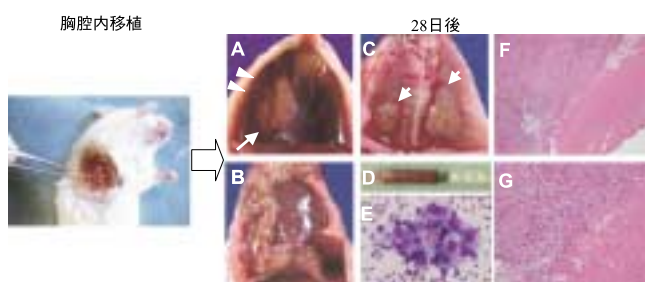
（文献6より引用）

図2 悪性胸膜中皮腫に対するシスプラチン+ペメトレキセドの効果（文献6より引用）

中皮腫に対する分子標的治療の試み

近年、慢性骨髄性白血病や非小細胞肺癌、乳癌、悪性リンパ腫に対する有効な分子標的薬が臨床の場に登場しており、悪性胸膜中皮腫に対しても分子標的薬の開発が切望されている。悪性胸膜中皮腫は上皮成長因子受容体（EGFR）や血小板由来増殖因子受容体（PDGFR）、血管内皮成長因子（VEGF）などを過剰発現していることが知られており、それらの阻害薬が分子標的薬の候補として期待されている<sup>1</sup>。

われわれは、悪性胸膜中皮腫の分子病態を解析し新しい分子標的治療を開発するために、悪性胸膜中皮腫の同所移植モデルを確立した<sup>7</sup>（図3）。ヒト悪性胸膜中皮腫細胞株 EHME5 10（愛媛大学 濱田泰伸先生より供与）を SCID マウスの胸腔内（同所）に移植した場合100%のマウスに胸腔内腫瘍と大量の血性胸水を形成し臨床を反映した進展様式を示した。我々は血管新生因子 VEGF が胸膜の血管透過性を亢進させ肺癌の癌性胸水形成を誘導することを報告している<sup>8</sup>が、EHME5 10は VEGF 蛋白を高産生しており、VEGF が EHME5 10の癌性胸水形成を誘導していると考えられた。現在、抗 VEGF 抗体や VEGF 受容体阻害薬の治療効果を検討している。



(文献7より引用)

図3 胸膜中皮種の同所移植モデル

ヒト胸膜中皮種細胞株 (EHMES 10) を SCID マウスの胸腔内に移植。28日後には (A) 胸腔内腫瘍 (矢印) と大量の血性胸水 (三角) (B) 肺を覆うような腫瘍形成 (C) 胸壁に接した腫瘍 (矢印) (D) 血性胸水が形成される (E) 胸水中には悪性細胞が検出される (F) 胸壁腫瘍の弱拡大組織像 (×100) (G) 胸壁腫瘍の強拡大像 (×200)。

#### おわりに

悪性胸膜中皮腫 (MPM) は放射線・化学療法に対する感受性の低い予後不良の疾患であり、アスベスト暴露者の注意深い経過観察による早期発見・早期治療が重要であるととも、新しい分子標的治療の開発が急務である。

#### 文 献

- 1) Robinson, B.W., Lake, R.A.: Advances in malignant mesothelioma. *N. Engl. J. Med.*, 353 : 1591 1603 2005
- 2) Robinson, B.W., Creaney, J., Lake, R. A., Nowak, A., *et al.* : Mesothelin-family proteins and diagnosis of

mesothelioma. *Lancet*, 362 : 1612 1616 2003

- 3) Pass, H. I., Lott, D., Lonardp, F., Harbut, M., *et al.* : Asbestos exposure, pleural mesothelioma, and serum osteopontin levels. *N. Engl. J. Med.*, 353 : 1564 1573 2005
- 4) Hiraki, A., Aoe, K., Ueoka, H.: Asbestos exposure and serum osteopontin. *N. Engl. J. Med.*, 354 : 304 2006
- 5) The International Mesothelioma Interest Group : A proposed new international TNM staging system for malignant pleural mesothelioma. From the International Mesothelioma Interest Group. *Chest*, 108 : 1122 1128 ,1995
- 6) Vogelzang, N. J., Rusthoven, J. J., Symanowski, J., Denham, C., *et al.* : Phase study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma. *J. Clin. Oncol.*, 21 : 2636 2644 2003
- 7) Nakataki, E., Yano, S., Matsumori, Y., Goto H., *et al.* : A novel orthotopic implantation model of human malignant pleural mesothelioma (EHMES 10 cells) highly expressing vascular endothelial growth factor and its receptor. *Cancer Sci.*, 97 : 183 191 2006
- 8) Yano, S., Shinohara, H., Herbst, R. S., Kuniyasu, H., *et al.* : Production of experimental malignant pleural effusions is dependent on invasion of the pleura and expression of vascular endothelial growth factor/vascular permeability factor by human lung cancer cells. *Am. J. Pathol.*, 157 : 1893 1903 2000

## *Treatment for malignant pleural mesothelioma*

*Seiji Yano*

*Department of Internal Medicine and Molecular Therapeutics, Tokushima University Hospital, Tokushima, Japan*

### SUMMARY

Malignant pleural mesothelioma (MPM) arises from the mesothelial cells that line the thoracic cavity. MPM grows aggressively with dissemination in the thoracic cavity and frequently produces malignant pleural effusion. Although a surgical resection at an early stage is the only a curative therapeutic modality, the majority of MPM patients are found at an advanced stage. In addition, MPM is refractory to conventional chemotherapy and radiotherapy, and it also has a poor prognosis. Recently, it has been shown that palliative chemotherapy with pemetrexed and cisplatin is beneficial for MPM patients. Development of novel molecular targeted therapy is essential for further improvement of the prognosis of this disease.

Key words : mesothelioma, pemetrexed, molecular targeted therapy, VEGF, orthotopic model