悪性胸膜中皮腫国際TNM分類(IMIG分類)に関して ——従来の病期分類との比較——

The New International TNM Staging System for
Malignant Pleural Mesothelioma Proposed by
the International Mesothelioma Interest Group :
Comparison with Previous Systems

中野孝司・A. Philippe Chahinian*・眞城美穂・戸川直樹・東野一彌

要旨：悪性胸膜中皮腫には国際的に認められる統一した病期分類法がないため、International Mesothelioma Interest Group (IMIG)は新たに国際中皮腫TNM分類(IMIG分類)を提案した。本邦においてよく用いられるButchart分類をはじめとする従来の分類法の殆どはTNM systemに準拠しないで臨床病期を4期に分けている。TNM systemに準じているのはChahinian分類、UICC分類である。従来の分類法は胸壁浸潤、リンパ節転移の規定が曖昧であり、また、I期の腫瘍進展範囲を広く設定しているため予後を一致させた患者分類が難しい。IMIG分類ではI期を臓側胸膜腫瘍巣の有無により2群に分け、ともにリンパ節転移のないものとしている。N因子は他の中皮腫TNM分類と同様に非小細胞肺癌と基本的に同じであるがprospectiveな確認はされていない。IMIG国際分類は従来のものよりの確であり臨床に即している。

[肺癌 37(3):323~333, 1997]

Key words : Malignant pleural mesothelioma, TNM staging system,
Prognosis, Pleuropneumectomy

緒 言

悪性胸膜中皮腫はかつては稀な疾患であると考えられてきた。しかし、その発生頻度は世界的に増加の傾向にある^{1),2)}。本疾患の治療の基本は根治的切除である³⁾が、その特異な発育形態から、治療成績は極めて不良である。臨床診断し得た時点では多くが局所進行状態であり外科治療は厳しい状況にあるが、上皮型に限ればその1年、2年、3年生存率は各々77%, 50%, 42%

である⁴⁾。現在に至るまで多くの外科治療、併用化学療法、免疫療法等の成績が報告されている。しかし、これらを比較検討する際の前提である臨床病期分類に統一性がない。本邦においては1976年に発表されたButchart分類⁵⁾がよく用いられている。しかしながら、この分類法はTNM staging system (T, extent of primary tumor; N, regional lymph node metastases; M, distant metastases)に準拠せず、また、本疾患の特徴である胸壁浸潤、および、リンパ節転移に関する規定が曖昧であり、臨床にそぐわない点を少なからず含んでいる。Butchart分類は初

兵庫医科大学第3内科

* Department of Neoplastic Diseases,
Mount Sinai School of Medicine

めて広く用いられた中皮腫病期分類法であり、その果たした先駆的役割の功績は大である。しかし現在の画像診断技術はButchartが発表した当時とは比較にならないほど多くの臨床情報を提供し、より正確な病態把握を可能にしている。その後、Butchart分類の改良もいろいろとなされたが、いずれも満足できるというものではなかった。悪性胸膜中皮腫のTNM staging systemを初めて示したのは1983年のChahinianである⁶⁾。その後、International Union Against Cancer (UICC)がChahinian分類の一部を修正し、局所進展、局所リンパ節転移を考慮したTNM分類を提案している⁷⁾。悪性胸膜中皮腫は予後不良であるにも拘らずprospective clinical trialは殆どなく、1988年のCalavrezosら⁸⁾と1993年のCancer and Leukemia Group Bの報告⁹⁾が見られるのみである。前者ではAntman分類³⁾が用いられ、後者では症例の病期分類は明示されていない。現在行われている治療法を正當に評価するためにも、また、今後の治療戦略を立てるためにも、悪性胸膜中皮腫の病態・予後を正確に反映し、世界的に認められる統一したstaging systemの設定が必要になってきている。このような背景をもとに1991年に創設されたInternational Mesothelioma Interest Group (IMIG)¹⁰⁾は悪性胸膜中皮腫に対するNew International Mesothelioma TNM staging systemを提案するに至った¹¹⁾。

今回、IMIGより新たに提案された悪性胸膜中皮腫国際分類(IMIG分類)に関して、従来より用いられてきた病期分類との比較を行い、その差異を明らかにした。

対象および方法

従来より用いられてきた悪性胸膜中皮腫臨床病期分類法であるSleggs分類¹²⁾(1961年, Table 1), Butchart分類⁵⁾(1976年, Table 2), Antman分類³⁾(1980年, Table 2), Mattson分類¹³⁾(1982年, Table 2), Chahinian分類⁶⁾(1983年, Table 3), Sugarbaker分類⁴⁾(1993年, Table 2), UICC分類⁷⁾(1993年, Table 3)を対象にIMIG分類¹¹⁾(Table 4, 邦訳一部改変)との比較を行った。こ

Table 1. Clinical staging system for malignant pleural mesothelioma proposed by Sleggs in 1961¹²⁾.

Stage No.	Description
I	pleurisy and bronchitis
II	pleural effusion with pleural thickening
III	obvious thoracic malignancy

れらの分類法のうち、TNM staging systemに準じないものは各病期の比較を行い、準拠したものはT因子、N因子、M因子のそれぞれを比較した。なお、Butchart分類に関しては、1994年にColorado SpringsでIMIG分類のworkshopが開催されたが、その時Butchartらが示した分類法が彼らのオリジナルに多少の修正を加えたものの¹⁴⁾であり、殊にopposite pleuraの扱いがオリジナルのものと異なっているため、本論文ではオリジナルの表現に従いopposite pleuraはIII期ではなくII期として扱った。

また、TNM分類に関する解剖学的用語は日本肺癌学会肺癌取扱い規約(改訂第4版)に用いられている表現に従った。

結果および考察

1. 従来の悪性胸膜中皮腫病期分類とIMIG分類との比較

悪性胸膜中皮腫の病期分類を初めて表したのは1961年のSleggs¹²⁾である(Table 1)。彼は気管支炎を伴う胸膜炎期、胸膜肥厚を伴う胸水貯留期、胸腔内腫瘤形成期の3期に分類している。その分類は極めて概略的である。その15年後に示されたButchart分類⁵⁾は臨床病期を4期に分けている。Antman分類³⁾、Mattson分類¹³⁾、Sugarbaker分類¹⁴⁾もButchart分類に追従する形で4期に分類している。これらはTNM staging systemに準拠していないので、各臨床病期での比較をする(Table 2)。

I期に関しては、Butchart分類⁵⁾は壁側胸膜に囲まれる範囲内に腫瘍が局限するものと規定し、同側胸膜、肺、心臓、横隔膜を含めている。Antman分類³⁾、Mattson分類¹³⁾は同側胸膜と肺に局限するものとし、Sugarbaker分類¹⁴⁾はButchart項目

Table 2 . Comparison of clinical staging systems for malignant pleural mesothelioma proposed by Butchart⁵⁾, Antman³⁾, Mattson¹³⁾, and Sugarbaker⁴⁾.

Classification	Butchart (1976)	Antman (1980)	Mattson (1982)	Sugarbaker (1993)
Stage I	Tumor confined within the "capsule" of the parietal pleura, i. e. involving only (1) ipsilateral pleura (2) lung (3) pericardium (4) diaphragm	Tumor confined to ipsilateral pleura and lung	Ipsilateral pleura and lung only	Disease confined to within the capsule of the parietal pleura : (1) ipsilateral pleura (2) lung (3) pericardium (4) diaphragm (5) chest wall disease limited to previous biopsy sites
Stage II	Tumor invading chest wall or involving mediastinal structures, e. g. : (1) esophagus (2) heart (3) opposite pleura LN involvement within the chest	Tumor involving chest wall, mediastinum, pericardium or contralateral pleura	Chest wall invasion, mediastinal or pericardial involvement contralateral lung or pleural involvement	All of stage I with positive intrathoracic LN(N1 or N2)
Stage III	Tumor penetrating diaphragm to involve peritoneum LN involvement outside the chest	Tumor involving both thorax and abdomen or LN outside the thorax	Extrathoracic extension (1) LN outside chest (2) diaphragmatic penetration to peritoneum	Local extension of disease into : (1) chest wall or mediastinum; (2) heart (3) through diaphragm (4) peritoneum with or without extrathoracic or contralateral (N3) LN involvement
Stage IV	Distant blood-borne metastases	Distant blood-borne metastases	Distant metastases	Distant metastatic disease

LN ; lymph nodes

に胸膜生検部位に限局する胸壁浸潤巣を加えている。心膜、横隔膜病変は肺癌取り扱い規約ではT3項目であり、これのみでⅢA期以上となる。Butchart分類はI期の腫瘍進展範囲をかなり広く設定しているためAntman, Mattson分類よりI期例が多くなる。近年の画像診断技術では悪性胸膜中皮腫の70%が術前のButchart分類がI期となる¹⁵⁾。

Ⅱ期では、Butchart分類⁵⁾は胸壁または縦隔浸潤のあるものとし、食道、心臓、対側胸膜、胸郭内リンパ節転移を含めている。Antman分類³⁾では胸壁、縦隔、心膜、または、対側胸膜浸潤のあるものとし、Mattson分類¹³⁾はそれに対側肺をも含めている。通常、対側肺は遠隔転移であり、これをⅡ期に含める根拠は示されていない。これらの分類では胸壁浸潤の程度、範囲に

関する規定がなく臨床応用に難を生じるが、IMIG分類はこの点を正確に規定している。また、リンパ節転移に関する規定項目はAntman³⁾, Mattson分類¹³⁾のⅡ期にはない。Sugarbaker分類⁴⁾はそのI期項目に胸郭内リンパ節転移を加えている。

Ⅲ期は胸郭外進展を来す様になった病期の設定である。各分類に共通している項目は①腹腔浸潤②胸郭外リンパ節転移である。また、Sugarbaker分類⁴⁾は胸膜生検部位に限局する腫瘍浸潤はI期とし、Butchart, Antman, Mattson分類ではⅡ期規定項目である胸壁または縦隔浸潤をⅢ期に分類している。また、対側縦隔リンパ節、胸郭外リンパ節転移もⅢ期としている。胸壁浸潤に関してはButchart分類, Antman分類よりSugarbaker分類の方が詳しい。

Table 3. Comparison of T-factors in the TNM staging system for malignant pleural mesothelioma proposed by Chahinian⁶⁾, International Union Against Cancer (UICC)⁷⁾, and International Mesothelioma Interest Group (IMIG)¹¹⁾.

TNM system	Chahinian (1982)	UICC (1993)	IMIG (1995)
T : Primary tumor and extent			
		TX Primary tumor cannot be assessed T0 No evidence of primary tumor	
T1 Limited to ipsilateral pleura (1)parietal, visceral pleura	Limited to ipsilateral pleura (1)parietal and/or visceral pleura	Limited to ipsilateral pleura (1)parietal and/or visceral pleura	T1a : Limited to ipsilateral parietal pleura T1b : T1a with scattered tumor foci involving visceral pleura
T2 Superficial local invasion (1) diaphragm (2) endothoracic fascia (3) ipsilateral lung (4) fissures	Tumor invades any of the following : (1) diaphragm (2) endothoracic fascia (3) ipsilateral lung (4) pericardium	Tumor involving ipsilateral parietal and visceral pleura with any of the following features: (1) involvement of diaphragmatic muscle (2) confluent visceral pleural tumor, fissure (3) extension into pulmonary parenchyma	
T3 Deep local invasion (1) chest wall beyond endothoracic fascia (2) mediastinum (3) pericardium	Tumor invades any of the following : (1) ipsilateral chest wall muscle, ribs (2) mediastinal organs or tissues	Tumor involving all of the ipsilateral pleura with any of the following features: (1) involvement of endothoracic fascia (2) extension into the mediastinal fat (3) nontransmural involvement of the pericardium (4) solitary resectable tumor in the chest wall	
T4 Extensive direct invasion (1) opposite pleura (2) extrathoracic spread	Tumor extends to any of the following : (1) contralateral pleura or lung (2) peritoneum or intra-abdominal organs (3) cervical tissues	Tumor involving all of the ipsilateral pleura with direct extension to any of the following : (1) contralateral pleura (2) transdiaphragmatic extension to peritoneum (3) diffuse extension or multifocal masses in the chest wall (4) mediastinal organs (5) spine (6) internal surface of the pericardium, pericardial effusion, myocardium	

Ⅳ期は遠隔転移を認めるものであり、各分類に共通している。

これらを臨床応用する場合、まず問題となるのは①TNM staging systemに準拠していないこと②高頻度に認められる悪性胸膜中皮腫の特徴でもある胸壁浸潤、および、リンパ節転移に関する規定が曖昧なことである。これはAisner¹⁶⁾も指摘している。

次に、TNM staging systemに準拠したChahinian分類⁶⁾、UICC分類⁷⁾とIMIG分類のT因子の比較をTable 3に示す。

T1 ; Chahinian, UICC分類はともに同側胸

膜(臓側、壁側胸膜)に局限するものと規定している。それに対してIMIG分類はT1を臓側胸膜腫瘍巣の有無により二分している。つまり、同側壁側胸膜に腫瘍が局限し、臓側胸膜には腫瘍を認めないものをT1aとし、臓側胸膜にも散布性腫瘍を認めるものをT1bとしている。これはBoutinの意見¹⁷⁾に従ったものであり、Butchart分類Ⅰ期例を臓側胸膜腫瘍巣の有無により分類し、そのmedian survival time(MST)をprospectiveに比較すると、壁側胸膜にのみ腫瘍が局限する群のMST(32.7ヵ月)が、臓側胸膜にも腫瘍を認める群のそれ(7ヵ月)よりも有意に長いという

Table 4. Japanese translation of the International TNM staging system for malignant pleural mesothelioma proposed by the International Mesothelioma Interest Group (IMIG)¹¹⁾.

T－原発腫瘍

T1：臓側胸膜腫瘍の有無により亜分類する。

T1a：同側壁側胸膜に腫瘍が限局（縦隔胸膜，横隔胸膜を含む）し，臓側胸膜には腫瘍を認めないもの。

T1b：同側壁側胸膜に腫瘍があり，臓側胸膜にも散布性腫瘍を認めるもの。

T2：同側胸膜（壁側および臓側胸膜）に腫瘍があり，以下の何れかが認められるもの。

－横隔膜筋層浸潤

－臓側胸膜を満たす連続性腫瘍進展（葉間胸膜を含む）

－胸膜直下肺実質浸潤

T3：局所進行状態であるが切除可能なもので，全ての同側胸膜に腫瘍が進展し，以下の何れかが認められるもの。

－胸内筋膜浸潤

－縦隔脂肪組織浸潤

－完全に切除可能な胸壁軟部組織の孤在性進展腫瘍巣

－非貫通性心膜浸潤

T4：切除不能局所進行状態であり，全ての同側胸膜に腫瘍が進展し，以下の何れかが認められるもの。

－胸壁へのびまん性浸潤または胸壁の多発性腫瘍巣（肋骨破壊の有無は問わない）

－経横隔膜的腹腔浸潤

－対側胸膜への直接浸潤

－縦隔臓器浸潤

－脊椎浸潤

－心膜腔内への浸潤または臓側心膜浸潤（心嚢液の有無は問わない）

N－所属リンパ節

NX：所属リンパ節が判定できない

N0：所属リンパ節に転移がない

N1：同側気管支周囲または同側肺門リンパ節転移

N2：気管分岐部，同側縦隔，または同側内胸リンパ節転移

N3：対側縦隔，対側内胸リンパ節，同側または対側鎖骨上リンパ節転移

M－遠隔転移

MX：遠隔転移が判定できない

M0：遠隔転移がない

M1：遠隔転移がある

事実に基づいている。肺癌ではⅢ期をⅢA，ⅢBに分類しているが，両者の手術成績は明らかに異なっている¹⁸⁾。すなわち，予後の観点から悪性胸膜中皮腫のT1を臓側胸膜腫瘍巣の有無により細分することの妥当性が示されているといえる。ところで，肺癌のT1規定因子に腫瘍径があるが，中皮腫には腫瘍径による規定はない。胸水も同様に規定項目に含めていない。通常，悪性胸膜中皮腫の病初期には胸腔は腫瘍で満たさ

れることなく，胸水はしばしば多量であり，“tension effusion”の像を呈する。頻回の胸腔穿刺または胸腔ドレーンによる持続排液が必要な著明な胸水貯留は進行状態と思われがちであるが，病初期に見られるものであり進行例ではむしろ胸水貯留傾向は少ない。

T1aは最も初期の像であり，T1bは早期であるがやや進行した像で，徐々に全ての胸膜面に腫瘍を認める様になる時期である。

なお, IMIG分類, Chahinian分類にはないが, UICC分類ではTX, T0が設定されている. TXは「肺癌取り扱い規約」と同じ“診断のできない腫瘍”であり, T0は“腫瘍を認めないもの”である. これは, Whitaker¹⁹⁾の提唱する“mesothelioma in situ”に相当すると考えられる. 彼らは“mesothelioma in situ”を「非浸潤性胸膜表在病巣が悪性所見のある中皮細胞からなり, 単層, 乳頭状, 腺管状またはシート状配列の組織所見を呈するもの」と定義し, 悪性胸膜中皮腫の極めて初期の像であるとしている. また, Butchart分類に設定のない臨床病期0期とするのがふさわしいとしている. しかし, Whitaker¹⁹⁾が“mesothelioma in situ”の概念を導入するに至った明らかなtumor massのない悪性胸膜中皮腫の7症例には, 「砂粒状」と表現される2 mm～8 mm程度の微細な腫瘍を臓側および壁側胸膜に認めている. 本腫瘍の病初期の肉眼的所見は“multiple small discrete nodules”であることに異論はない^{20)~22)}. また, ルーペで検出可能な最も初期の像は“small granulations”であり, 胸腔鏡検査では20%の中皮腫症例に5 mm以下の微小病巣を認めている²¹⁾. 従って, “腫瘍を認めない”のではなく, 極めて小さいながらも腫瘍は認められるのであり, IMIGの規定するT1a, T1bで対応できるものと思われる.

T2; Chahinian分類⁶⁾ではT2を表在性局所浸潤とし, その項目に横隔膜, 胸内筋膜, 同側肺, 葉間胸膜を含めている. UICC分類⁷⁾ではChahinian分類T2項目に心膜浸潤を追加している. 一方, IMIG分類¹¹⁾のT2は同側胸膜(壁側および臓側胸膜)に腫瘍があり, ①横隔膜筋層②臓側胸膜全体(葉間胸膜を含む)③胸膜直下肺実質, の何れかに腫瘍進展を認めるものと規定している. これらのT2因子は全て治癒切除が可能な設定である. この時期には腫瘍は臓側胸膜全体を満たす様になり, 肺実質, 横隔膜筋層への浸潤が始まる. ある程度の胸水が貯留するスペースは胸腔に残されているが, 腫瘍発育に伴い, やがて腫瘍組織そのものにおきかわり, ついに腔は消失する. T1bとT2のprospective studyはないが, Ruschはpleurectomy/decorticationが施された悪性胸

膜中皮腫のMSTはT1症例が27ヵ月, T2症例が12ヵ月であったと報告している²³⁾. 一方, Boutinの成績¹⁷⁾ではT1b症例とButchart分類II期症例のMSTに統計学的な差を認めていない. 今後, IMIG分類T1bとT2のprospective studyが必要である.

T3; Chahinian分類⁶⁾は深達性局所浸潤と設定し, その項目に胸内筋膜を越えた胸壁浸潤, 心膜, および, 縦隔浸潤を含めている. UICC分類⁷⁾は表現は多少異なっているがChahinian分類とほぼ同じである. 両者の違いは心膜の扱いにあり, UICC分類ではT2に含めている. 一方, IMIG分類のT3は局所進行状態であるが技術的に切除し得る可能性の残された設定となっている. つまり, 胸膜全体の腫瘍化に加えて, ①胸内筋膜または縦隔脂肪組織への浸潤, ②非貫通性心膜浸潤, および, ③胸壁軟部組織に直接浸潤した切除可能な孤立性腫瘍巣, を規定項目にしている. 非貫通性心膜浸潤とは心膜腔に腫瘍露出のないものであり, 心膜切除で対応しうることを意味している. 胸壁軟部組織への直接浸潤巣または移植された腫瘍巣の殆どは, 胸腔穿刺, 胸膜生検, 胸腔鏡検査施行部位の穿刺路に一致して見られる. これは悪性胸膜中皮腫の大きな特徴である. Butchart分類をはじめとする従来の分類法では「胸壁浸潤」とのみ簡略に記述されているため, いろいろな時期の症例が混在し, 正確なstagingの妨げとなっている. 一方, IMIG分類における心膜の扱いは, 日本肺癌学会肺癌取り扱い規約(TNM分類・補遺)の肺癌での扱い方と同じである. つまり, 壁側心膜への直接浸潤をT3とし, 臓側心膜への直接浸潤はT4としている点である. IMIG分類の各T3因子は技術的に切除可能であり, T4とはこの点で明らかに区別している. panpleuropneumectomyでは壁側, 臓側胸膜, 肺, 心膜, 横隔膜がen blocに切除されるので, T3項目の殆どが除去される. 壁側胸膜剝離を胸内筋膜層で行うので, ある程度の胸内筋膜を越えた腫瘍浸潤を切除できる可能性がある. 予後の面では外科切除を受けたT2症例のMSTは12ヵ月, T3症例のそれは13ヵ月であり²³⁾, 差が認められていない. T2症例, T3症例数は,

Table 5. Comparison of N (node) -, and M (metastases) - factors in the TNM staging system for malignant pleural mesothelioma proposed by Chahinian⁶⁾, the International Union Against Cancer (UICC)⁷⁾, and the International Mesothelioma Interest Group (IMIG)¹¹⁾.

TNM	Chahinian (1982)	UICC (1993)	IMIG (1995)
N-Lymph nodes			
N0	No positive lymph node	No regional lymph node metastases	No regional lymph node metastases
N1	Positive ipsilateral	ipsilateral bronchopulmonary or hilar lymph nodes	ipsilateral bronchopulmonary or hilar lymph node
N2	Positive mediastinal	ipsilateral mediastinal lymph nodes	subcarinal or ipsilateral mediastinal lymph nodes, ipsilateral internal mammary nodes
N3	Positive contralateral hilar	contralateral mediastinal, internal mammary, supraclavicular, or scalene lymph nodes	contralateral mediastinal, contralateral internal mammary, ipsilateral or contralateral supraclavicular lymph nodes
M-Metastases			
MX		cannot be assessed	cannot be assessed
M0	No metastases	No distant metastasis	No distant metastasis
M1	Metastases-hematogenous or lymphatic	Distant metastasis present	Distant metastasis present

それぞれ全悪性胸膜中皮腫例の30%と多く，N因子によるふるいわけが必要である．今後，T2N0M0とT2N1-3M0，T2N1-3M0とT3N0M0，T2N1-3M0とT3N1-3M0のprospective studyが必要である．

T4；Chahinian分類⁶⁾は広範囲直接浸潤とし，対側胸膜と胸郭外進展を規定項目にしている．UICC分類⁷⁾は基本的にはChahinian分類と同じであり，対側胸膜または対側肺への直接浸潤，腹膜または腹腔臓器への直接浸潤，頸部組織への直接浸潤を具体的に列挙している．IMIG分類のT4は技術的に切除が不可能な局所進行状態と規定している．それには①胸壁へのびまん性浸潤または胸壁の多発性腫瘍巣②対側胸膜浸潤③経横隔膜の腹腔浸潤④縦隔臓器，脊椎への浸潤⑤心膜腔への浸潤または臓側心膜浸潤(心嚢液の有無は問わない)の何れかが認められるものとしている．

T3とT4のMSTには明らかな違いがある²³⁾．つまり，T3症例のMSTが13ヵ月に対してT4症例のそれは6.5ヵ月と短い．Butchart分類Ⅰ期はIMIG分類T1，T2，T3項目を含み，Ⅱ期はT3，

T4，Ⅲ期はT4項目を含んでいる．このButchart分類でのBoutinの成績¹⁷⁾を参考にすると，Butchart Ⅲ期のMSTが1ヵ月であるのに対して，遠隔転移のあるⅣ期のそれが2.5ヵ月とほとんど差を認めていない．Sridharら²⁴⁾も同様にButchart分類Ⅲ期(3ヵ月)とⅣ期(5ヵ月)に差を認めていない．UICC分類およびIMIG分類ではT4とM1はともに同一のカテゴリーに含め，Ⅳ期としている．

2. 悪性胸膜中皮腫病期分類におけるN因子規定

各TNM分類のN因子規定をTable 5に，Butchart分類⁵⁾，Antman分類³⁾，Mattson分類¹³⁾，Sugarbaker分類⁴⁾のリンパ節転移規定をTable 6に示す．Chahinian分類⁶⁾では，N1は同側肺門リンパ節転移，N2は縦隔リンパ節転移，N3は対側肺門リンパ節転移と規定し，UICC分類⁷⁾は，N1は同側気管支周囲または同側肺門リンパ節転移とし，N2は同側縦隔リンパ節転移，N3は対側縦隔，対側内胸リンパ節，または，鎖骨上リンパ節転移と規定している．IMIG分類¹¹⁾のN因子の扱いは，Chahinian分類，UICC分類

Table 6. Comparison of N (node)- factors in the staging system proposed by Butchart⁵⁾, Antman,³⁾ Mattson¹³⁾, and Sugarbaker¹⁴⁾.

	Butchart (1976)	Antman (1980)	Mattson (1982)	Sugarbaker (1993)
Stage II	LN within the chest	(-)	(-)	intrathoracic LN (N1, N2)
Stage III	LN outside the chest	LN outside the thorax	LN outside the chest	extrathoracic or contra- lateral LN (N3)

LN ; lymph nodes

Table 7. Clinical stage grouping of the TNM system for malignant pleural mesothelioma proposed by Chahinian⁶⁾, the International Union Against Cancer⁷⁾ (UICC), and the International Mesothelioma Interest Group (IMIG)¹¹⁾.

	Chahinian	UICC	IMIG
Stage I	T1, N0, M0	T1-2, N0, M0	T1a, N0, M0 (Stage 1a) T1b, N0, M0 (Stage 1b)
Stage II	T1-2, N1, M0 T2, N0, M0	T1-2, N1, M0	T2, N0, M0
Stage III	T3, anyN, M0 T1-3, N2-3, M0	T1-2, N2, M0 T3, N0-2, M0	anyT3, M0 anyN1-2, M0
Stage IV	T4, anyN, M0, any M1	anyT, N3, M0 T4, anyN, M0 anyT, anyN, M1	anyT4 anyN3 anyM1

と同様に、基本的には非小細胞肺癌に準じ、それに内胸リンパ節転移を追加している。つまり、N1は同側気管支周囲または同側肺門リンパ節転移、N2は気管分岐部リンパ節、同側縦隔リンパ節、または、同側内胸リンパ節転移、N3は対側縦隔、対側内胸リンパ節、同側または対側鎖骨上リンパ節転移と規定している。

一方、TNM systemに準拠しない中皮腫病期分類でのリンパ節転移に関する規定(Table 6)は概略的であり、T因子規定に比し軽視されている。Butchart分類では胸郭内と胸郭外リンパ節転移と大きく分け、前者をII期、後者をIII期としている。Antman, Mattson分類では胸郭外リンパ節転移のみの規定であり、それをButchart分類に準じIII期としている。肺癌の立場から解釈すると胸郭外リンパ節転移は遠隔転移でありIV期に相当する。これらの病期分類の内、リンパ節転移に最も比重をかけているのはSugarbaker分類であり、肺癌でのN1, N2をII期、N3および胸

郭外リンパ節転移をIII期にしている。

IMIG分類をはじめ悪性胸膜中皮腫の各病期分類のN因子規定は充分な根拠を基に設定されたのではなく、今後、切除例を詳細に検討し、推計学的成績に基づいたN因子分類が必要である。

3. M因子

全ての悪性胸膜中皮腫病期分類法のM因子の扱いは、他の固形癌のそれと同じである。

4. 病期分類法

Chahinian, UICC, IMIG分類の各病期分類法をTable 7に示す。

I期は各分類ともリンパ節転移のないものである。IMIG分類はI期をT因子の違いでIa, Ibに細分している。N1はChahinian分類およびUICC分類ではII期である。肺癌ではN1はII期、N2はIIIA, N3はIIIB期に分類しているが、悪性胸膜中皮腫にはこれらを分類する成績がないため、今回示されたIMIG分類ではN1, N2を暫定的にIII期に分類している。T2, T3症例のMSTには

retrospectiveに差がなく，IMIG分類ではⅡ期はT2N0M0のみとし，Ⅲ期はany T3 M0, any N1-2M0としている．T4は各分類ともにⅣ期である．UICC，IMIG分類はN3はⅣ期としている．

5. 限局型悪性胸膜中皮腫に関して

IMIG分類および今回対象とした中皮腫病期分類に限局型悪性胸膜中皮腫の扱いについて明記したものはない．IMIGは，悪性胸膜中皮腫が壁側胸膜に初発し，それが壁側および臓側胸膜に散布され連続性に余すところなく全ての胸膜に進展するとの立場で病期分類している．多数例の胸腔鏡所見から，悪性胸膜中皮腫の初発巣は壁側胸膜または横隔膜胸膜に見られる“multiple small discrete nodules”である^{20)~22)}ことは事実であり，殆どの症例がこの様な初期病変を経てびまん性の発育を来すようになる．しかし，これ以外に，あくまでも限局性の発育を示す症例が稀ながら存在することを認識しておく必要がある．これは臓側胸膜に好発する線維性中皮腫とは全く異なるものであり，病理組織はびまん性発育を示す悪性胸膜中皮腫のそれと同じ像を呈している．つまり上皮型，線維肉腫型，および両者の混在である．壁側および臓側胸膜の何れからも発生し，多くは無茎性であり胸膜との接合面も広い．びまん型と大きく異なっている点は比較的発育した時点でも正常胸膜に境されていることであり，連続性発育を示さないことである．最近，Crottyは6例の限局型悪性胸膜中皮腫の詳細な報告を行っている²⁵⁾．3例は切除後1年以内に再発し死亡している．その内2例が断端再発ではなく同側胸膜の異なった部位に再び限局型悪性中皮腫として再発し，残り1例はびまん型悪性胸膜中皮腫の形態で再発している．後者，つまり，限局型で初発し再発時には典型的なびまん型悪性胸膜中皮腫の発育を示す症例の存在が「限局型悪性胸膜中皮腫はびまん型の初期病変である」との考えを生む基盤

になっている²⁶⁾．しかし，Crottyの報告²⁵⁾の2症例の様に，初発時も再発時も共に限局型である症例が事実存在する．この発育の違いが何に起因しているのか，組織学的に差異があるのか，予後が異なるのか否かは不明である．

現時点での限局型悪性胸膜中皮腫のTNM分類上の扱いであるが，まず第一に，本疾患がびまん型とは異なった発育形態を呈することを認識した上でIMIG分類を適応し，発育形態の解明と治療法の確立を行う必要がある．

まとめ

悪性胸膜中皮腫の病期分類法は本疾患独特の発育形態を的確に把握することができ，予後を反映するものでなくてはならない．肺癌では多くの治療成績の集積により，外科適応の病期が明らかにされている．現在では局所進行例でのadjuvant, neoadjuvant therapy等の検討がなされ予後向上への努力が払われているが，信頼性のある臨床病期分類法は治療方針を決定する上において極めて重要な意味を持つ．中皮腫では病期分類に関して肺癌ほどの努力が払われなかったのは事実である．今回新たに設定されたIMIG分類は今後の検討課題が含まれているが，従来のものよりも正確に病態を反映している．この分類をもとに悪性胸膜中皮腫の臨床病期とそれにあった最適な標準的治療方法の確立を急ぐ必要がある．悪性胸膜中皮腫の的確な病期分類法の設定は本疾患克服の第一歩である．

本研究は文部省科学研究費(08670686)によって行った．

謝辞：本研究に御協力頂いた三宅光富先生，二宮浩司先生，山下博美先生，外村篤志先生(以上，兵庫医科大学第3内科)，西庵利彦先生(国立療養所近畿中央病院内科)に感謝致します．

文 献

1) Connelly RR, Spirtas R, Myers MH, et al : Demographic patterns for mesothelioma in the United States. J Natl Cancer Inst 78 :

1053-1060, 1987.

2) Nicholson WJ, Perkel G, Selikoff IJ : Occupation exposures to asbestos :

- population at risk and projected mortality 1980-2030. *Am J Indust Med* 3 : 259-311, 1982.
- 3) Antman KH, Blum RH, Greenberger JS, et al : Multimodality therapy for malignant mesothelioma based on a study of natural history. *Am J Med* 68 : 356-362, 1980.
 - 4) Sugarbaker DJ, Strauss GM, Lynch TJ, et al : Node status has prognostic significance in the multimodality therapy of diffuse malignant mesothelioma. *J Clin Oncol* 11 : 1172-1178, 1993.
 - 5) Butchart EG, Ashcroft T, Barnsley WC, et al : Pleuropneumectomy in the management of diffuse malignant mesothelioma of the pleura : Experience with 29 patients. *Thorax* 31 : 15-24, 1976.
 - 6) Chahinian AP : Therapeutic modalities in malignant pleural mesothelioma, In : Chretine J, Hirsch A eds. *Diseases of the pleura*. Masson, New York, p224-236, 1983.
 - 7) American Joint Committee on Cancer : Handbook for staging of cancer. 4th ed. Philadelphia : JB Lippincott, p137-138, 1993.
 - 8) Calavrezons A, Koschel G, Husselmann H, et al : Malignant mesothelioma of the pleura. A prospective therapeutic study of 132 patients from 1981-1985. *Klin Wochenschr* 66 : 607-613, 1988.
 - 9) Chahinian AP, Antman K, Goutsou M, et al : Randomized phase II trial of cisplatin with mitomycin or doxorubicin for malignant mesothelioma by the Cancer and Leukemia Group B. *J Clin Oncol* 11 : 1559-1565, 1993.
 - 10) Jaurand MC, Bignon J, Brochard P, eds. "Mesothelial cell and mesothelioma. Past, present and future". *Eur Respir Rev* 11, 1993.
 - 11) International Mesothelioma Interest Group : A proposed new international TNM staging system for malignant pleural mesothelioma. *Chest* 108 : 1122-1128, 1995.
 - 12) Sleggs CA, Marchand P, Wagner JC : Diffuse pleural mesotheliomas in South Africa. *South Africa Med J* 14 : 28-34, 1961.
 - 13) Mattson K : Natural history and clinical staging of malignant mesothelioma. *Eur J Respir Dis* 63 (suppl 124) : 87-91, 1982.
 - 14) Moreno de la Santa P, Butchart EG : Therapeutic options in malignant mesothelioma. *Current Opinion in Oncology* 7 : 134-137, 1995.
 - 15) Antman KH : Clinical presentation and natural history of benign and malignant mesothelioma. *Semin Oncol* 8 : 313-320, 1981.
 - 16) Aisner J : Current approach to malignant mesothelioma of the pleura. *Chest* 107 : 332S-344S, 1995.
 - 17) Boutin C, Rey F, Gouvernet J, et al : Thoracoscopy in pleural malignant mesothelioma : A prospective study of 188 consecutive patients : Part 2. Prognosis and staging. *Cancer* 72 : 394-404, 1993.
 - 18) Mountain CF : A new international staging system for lung cancer. *Chest* 89 (suppl) : 225S-233S, 1986.
 - 19) Whitaker D, Henderson DW, Shilkin KB : The concept of mesothelioma in situ : Implications for diagnosis and histogenesis. *Seminars in Diagnostic Pathology* 9 : 151-161, 1992.
 - 20) Battifora H : The pleura, In : Sternberg SS eds. *Diagnostic surgical pathology*, Raven, New York, pp829-856, 1989.
 - 21) Boutin C, Viallat JR, Rey F : Thoracoscopy in diagnosis, prognosis, and treatment of mesothelioma, In : Antman K eds. *Asbestos-related malignancy*, Grune & Stratton Inc, Orlando, pp 301-322, 1986.
 - 22) Musk AW, Christmas TI : The clinical diagnosis of malignant mesothelioma, In : Henderson DW eds, *Malignant mesothelioma*, Hemisphere, New York, pp 253-258, 1991.
 - 23) Rusch VW, Venkatraman E : The importance of surgical staging in the treatment of malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 111 : 815-826, 1996.
 - 24) Sridhar KS, Doria R, Raub WA, et al : New strategies are needed in diffuse malignant mesothelioma. *Cancer* 70 : 2969-79, 1992.
 - 25) Crotty TB, Myers JL, Katzenstein AA, et al : Localized malignant mesothelioma. A clinicopathologic and flow cytometric study. *Am J Surg Pathol* 18 : 357-363, 1994.

- 26) Gotfried MH, Quan SF, Sobonya RE: Diffuse epithelial pleural mesothelioma presenting as a solitary lung mass. Chest 84 : 99-101, 1983.

(原稿受付 1996年9月18日／採択 1997年4月7日)

**The New International TNM Staging System for
Malignant Pleural Mesothelioma Proposed by
the International Mesothelioma Interest Group :
Comparison with Previous Systems**

Takashi Nakano, A Philippe Chahinian, Miho Shinjo
Naoki Togawa and Kazuya Higashino*

Third Department of Internal Medicine, Hyogo College of Medicine

*Department of Neoplastic Diseases,
Mount Sinai School of Medicine

There is no universally accepted staging system for malignant pleural mesothelioma. The International Mesothelioma Interest Group (IMIG) has recently developed a new International Tumor Node Metastases (TNM) Staging System for mesothelioma. We compared the IMIG staging system with the previously proposed systems. Two of the previous systems are TNM-based classification (Chahinian 1983, International Union Against Cancer 1993), whereas others, including the Butchart system (1976) which is most widely used in Japan, are not based on a TNM system but classified simply into stage I through IV (Antman 1980, Mattson 1982, Sugarbaker 1993). The definition of Stage I in the systems without TNM descriptors encompasses a broad spectrum of primary tumors with varying degrees of local extensions. Some systems lack adequate description of the chest wall invasion or lymph node involvement, and identification of homogeneous groups of patients according to similar prognostic expectation is not allowed. Stage I in the IMIG system is divided into two subgroups according to whether or not visceral pleura is involved, and excludes tumors with nodal involvement. The N-categories in IMIG as well as the previous TNM systems are virtually identical to those in non-small cell lung cancer, which have not been validated on a prospective study. The TNM system proposed by the IMIG is more precise than previous ones.