

価が必要と思われる。また、今後さらに感度・特異度に優れた新規マーカーの開発と、それら新規マーカーの有用性を効率よく評価するための仕組みづくりが求められる。

E. 結論

肉腫型を除く MPM の病理診断には、ポリクローナル抗カルレチニン抗体、抗 WT1 抗体、抗 D2-40 抗体、抗ポドプラニン抗体をパネルとして免疫組織化学的検討を行い、結果を総合的に判定することが合理的であると考えられる。

F. 健康危険情報 該当なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

Yasufumi Kato, Koji Tsuta, Kunihiro Seki, Akiko Miyagi Maeshima, Shunichi Watanabe, Kenji Suzuki, Hisao Asamura, Ryosuke Tsuchiya, Yoshihiro Matsuno. Immunohistochemical detection of GLUT-1 can discriminate between reactive mesothelium and malignant

mesothelioma. Mod Pathol, 20: 215-220, 2007.

2. 学会発表

Yasufumi Kato, Koji Tsuta, Hisao Asamura, Yoshihiro Matsuno. Diagnostic utility of GLUT-1 expression in the differential diagnosis between reactive mesothelium and malignant mesothelioma. The 8th International Conference of the International Mesothelioma Interest Group, October 19-22, 2006, Chicago, Illinois, USA (poster)

薦幸治、栃木直文、前島亜希子、笹島ゆう子、松野吉宏、中皮陽性マーカー (Calretinin, WT-1) における新旧クローンによる染色性の違い、第 96 回日本病理学会総会、2007. 3. 13-3. 15、大阪市、ポスター

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得 該当なし
2. 実用新案登録 該当なし
3. その他 該当なし

研究要旨：悪性胸膜中皮腫に対する臨床研究の推進のため、症例登録のシステムの構築と、診療ガイドラインの作成を行った

A. 研究目的

本邦での悪性胸膜中皮腫に対する研究（診断及び治療法の開発）の推進のため、全国的な症例登録のシステムを構築する。また、現時点でのこの疾患に対する知見を総合して、診療ガイドラインを作成する。

B. 研究方法

症例登録システムを構築するにあたっては、どの段階でどのような情報をもとに登録を行うかなどについて検討を重ねた。また、そのデータを治療研究班に二次利用出来るような体制について検討した。診療ガイドラインは国立がんセンター中央病院呼吸器グループにて文献のレビューを元に作成した。

（倫理面での配慮）

症例登録にあたっては、個人情報の取得及び二次利用などにつき十分に説明した上で、本人から書面での同意を取ることにした。

C. 研究結果

国立がんセンター内部のがん情報センターに、臨床的または病理学的に胸膜中皮腫と診断された患者を登録し、その臨床病理学的情報を収集及び集計するデータベースシステムを構築した。肺癌学会をはじめとする学会に於いてこれを周知し、可能な限りの情報の収集に努めている。又、国立がんセンター中央病院呼吸器グループにて作成した胸膜中皮腫ガイドラインについては、肺癌学会、

呼吸器学会、呼吸器外科学会で承認を受け、出版公表の予定である。

D. 考察

胸膜中皮腫は臨床的のみならず病理学的な診断も困難な場合が多く、患者登録を臨床診断の段階で行うことにより、どのような病態が胸膜中皮腫と臨床的に紛らわしいかも把握できるようになると期待される。病理学的な確定診断がなされた症例を登録集積することにより、治療研究の開発も容易になることが期待される。しかしこれについては治療開発の研究班との連動が必要であり、個人情報の扱いには注意を払わなければならない。本邦でも平成19年1月にアリムタが胸膜中皮腫に適応のある抗癌剤として初めて承認され、ガイドラインに記載されている国際的な標準治療が普及していくことが期待されるが、一方その安全性についても企業と協力して慎重に情報を収集する必要がある。

E. 結論

本邦でも胸膜中皮腫の臨床研究推進のための基盤が整いつつあるが、これを有機的に活用して行くことが求められる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）

分担研究報告書

悪性胸膜中皮腫の病態の把握と診断法、治療法の確立に関する研究

（ H18 - がん臨床 - 一般 - 005 ）

分担研究者 国立がんセンター中央病院 放射線診断部 楠本昌彦

研究要旨

悪性胸膜中皮腫に対する臨床研究のため、診療ガイドラインの作成と画像情報を主とした症例登録のシステム構築の検討を行った。

A. 研究目的

本邦での悪性胸膜中皮腫に対する研究（診断及び治療法の開発）の推進のため、全国的な症例登録のシステムを構築する。また、現時点でのこの疾患に対する知見を総合して、診療ガイドラインを作成する。

B. 研究方法

症例登録システムを構築するにあたっては、どの段階でどういう情報をもとに登録を行うかなどについて検討を重ねた。また、そのデータを治療研究班に二次利用出来るよう

な体制について検討した。診療ガイドラインは国立がんセンター中央病院呼吸器グループにて文献のレビューを元に作成した。

（倫理面での配慮）

症例登録にあたっては、個人情報の取得及び二次利用などにつき十分に説明した上で、本人から書面での同意を取ることにした。診療ガイドライン作成に当っては個別の患者情報を取り扱うことはないために、倫理上配慮すべき格段の問題点はないものと考えられる。

C. 研究結果

国立がんセンター内部のがん情報センターに、臨床的または病理学的に胸膜中皮腫と診断された患者を登録し、画像所見を含んだ臨床病理学的情報を収集及び集計するデータベースシステムを構築した。肺癌学会をはじめとする学会に於いてこれを周知し、可能な限りの情報の収集に努めている。また国立がんセンター中央病院呼吸器グループにて作成した胸膜中皮腫ガイドラインについては、日本肺癌学会、日本呼吸器学会、日本呼吸器外科学会で承認を受け、出版公表の予定である。

また診療ガイドラインの作成においては、診断の項の危険因子、症状、集団検診、検出方法、質的画像診断、確定診断（経皮的針生検）を担当した。

D. 考案

悪性胸膜中皮腫は、臨床的のみならず病理学的にも診断困難な場合が多いため、画像診断にも自ずと限界がある。しかし患者登録を病理診断確定時に行うことで、種々の画像所見を含んだ臨床的情報の集積を通し

て、より病態の正確な把握に貢献できると期待される。特に近年進歩の著しいマルチスライスCTやFCG-PETの画像所見の集積が、悪性中皮腫の早期発見や詳細な病態把握、また鑑別診断への応用が可能になると期待される。また抗がん剤を用いた化学療法の効果判定、手術療法後の経過観察ならびに再発診断などにもマルチスライスCTやFCG-PETの活用が期待される。

E. 結論

悪性胸膜中皮腫に対する臨床研究のため、画像情報を主とした症例登録のシステム構築の検討を行った。診療ガイドラインの作成に参画した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 楠本昌彦、金子昌弘、荒井保明：マルチスライスCTによる肺がんの診断. 呼吸器科 10:313-319, 2006.

2) 楠本昌彦、立石宇貴秀、金子昌弘、荒井
保明：マルチスライスCTを用いた肺結節の
鑑別診断. 日本胸部臨床 65 (増) :S43-S49, 2
006.

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

厚生労働科学研究費補助金（研究事業）

分担研究報告書

悪性胸膜中皮腫の病態の把握と診断法、治療法の確立に関する研究

分担研究者 江口 研二 東海大学医学部内科学系教授

研究要旨 石綿曝露歴の明らかでない一般市民も含めた対象集団に対して、詳細な問診と低線量CTなどの胸部X線画像による検診を行い、全国的な規模で石綿関連疾患の分布を、喫煙歴等の背景因子を考慮して分析する。この検診調査研究（Japan General Screening for Asbestos-Related Diseases; JG SARD 研究）について計画書を作成し、全国の検診団体、医療機関から参加施設を募り、調査研究を開始した。この研究から石綿関連疾患に関する適切な検診モデルを検討する。

A 研究目的

一般市民のなかで石綿曝露歴の明らかでない集団も含めた対象に、前向きの複数回検診を行い、わが国の一般市民における石綿関連疾患の広がりを類推し、画像検査による石綿関連疾患の検診方法を検討する。石綿による健康障害発生の実態（様式、頻度など）解明に際しての基本資料とする。また石綿曝露リスクの影響要因を考察する。

B 研究方法

対象は原則として石綿曝露歴の明らかでない人も含む40才以上の男女の石綿関連疾患検査希望者に、本調査研究のインフォームドコンセントを文書で取得する。40歳未満の希望者については、特にX線検査による被曝に関する説明を十分に行う。

初回は、詳細な問診票、胸部写真、低線量CTを行い、個人データは、各実施機関で統一データベース用のソフ

トである石綿関連疾患検診データ管理ソフト（国立がんセンター中皮腫登録Hos-CanR準拠）にてデータ入力・保管する。オフラインにて連結可能匿名化された資料をUSBなどの適切な媒体で中央データセンターに送付する。なお画像診断は胸部診断専門家による中央診断も行う。中央データセンターで統一ソフトに収載された石綿関連疾患検診データを基に諸解析を行う。

倫理面での配慮

倫理面での配慮としては、厚生労働省臨床試験倫理指針など関連指針を遵守し、研究に関与するすべてのスタッフに、守秘義務に関する周知・遵守を徹底させる。個人データは連結可能匿名化して取り扱い、プライバシー保護を徹底する。成果の公表に際しても個人の同定されるような発表は行わない。研究計画書は参加施設・団体の倫

G 研究発表

論文発表

K. Eguchi, C. Henschke, Meeting
Summary of the 12th International
Conference on Screening for Lung
Cacner: Nara, Japan, April 2005
J Thoracic Oncology 1:190-7, 2006

江口研二 低線量CTを用いた微小肺がん
のスクリーニング
がん分子標的治療 4: 63-7, 2006

江口研二 肺癌検診、現状と今後 日本
医事新報 4310:57-67,2006

・ 柿沼龍太郎、江口研二、金子昌弘、土
屋了介 低線量CTによる肺癌検診のガ
イドライン annual review 呼吸器
2006 185-92, 東京 中外医学社
2006

学会発表

N Seki, K. Eguchi, M. Kaneko, et al.
The adenocarcinoma-specific stage
shift: Closely-repeated low-dose
helical CT screening in a high-risk
cohort for 10 years. (ASCO 2006 Oral
presentation abstract 1006) JCO 24,
50s 2006

H 知的財産権の出願・登録状況
なし

悪性胸膜中皮腫の病態の把握と診断法，治療法の確立に関する研究

分担研究者 岸本 卓巳 岡山労災病院副院長

研究協力者 玄馬 顕一 岡山労災病院呼吸器科部長

研究要旨：胸膜中皮腫症例の胸水ヒアルロン酸値が胸膜中皮腫以外の胸水を来たす疾患との鑑別と胸膜中皮腫の早期病変の診断に有用であるかを検討した。
10万 ng/ml をカットオフとした場合、胸膜中皮腫の 38%、上皮型では 58% が陽性を示し、特異性は 99% であった。早期病変でも 2 例で陽性であった。

A. 研究目的

胸膜中皮腫診断における胸水中ヒアルロン酸値の意義を検討するために、胸膜中皮腫であると診断が確定された症例と胸膜中皮腫以外の悪性腫瘍による癌性胸膜炎、良性石綿胸水、その他非悪性の胸膜炎を対照として検討した。

B. 研究方法

岡山労災病院において確定診断した胸膜中皮腫症例 50 例を対象とした。性別では男性が 48 例で、女性が 2 例であった。また、年齢別では 38 歳から 92 歳で中央値が 67 歳で、平均値は 66.8 歳であった。

確定診断の方法は局所麻酔下胸腔鏡下胸膜生検が 14 例、全身麻酔下胸腔鏡下胸膜生検が 16 例、CT または超音波ガイド下針生検が 14 例、剖検が 1 例、胸水細胞診が 5 例であった。病理組織型別では上皮型が 31 例、二相型が 5 例、肉腫型が 14 例であった。

対照としては、悪性腫瘍による胸膜炎が 32 例であった。その内訳では、原発性肺癌が 28 例（非小細胞癌 24 例、小細胞癌 4 例）、下咽頭癌、胃癌、乳がん、卵巣癌が各 1 例であった。一方、Epler らの定義を満たす

良性石綿胸水の診断基準の範囲内で、Hillerdal の基準を満たして、胸水貯留後 1 年間の詳細に経過を観察したが、悪性腫瘍を合併しなかった良性石綿胸水症例 20 例と結核性胸膜炎、細菌性胸膜炎症例など非悪性疾患で、石綿ばく露とは関係ない非悪性の胸膜炎症例 16 例を選択した。胸水中ヒアルロン酸値はラテックス凝集免疫比濁法を用いて測定した。

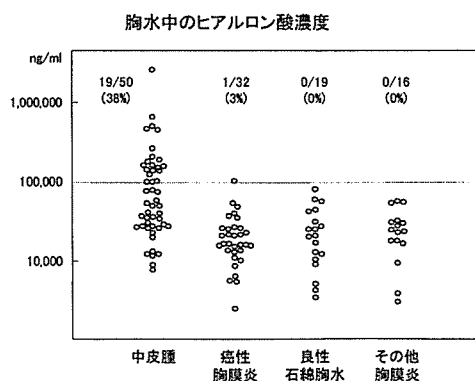
C. 研究結果

図 1 に示すように、胸水ヒアルロン酸値 10 万 ng/ml をカットオフ値とした場合に、胸膜中皮腫では 50 例中 19 例の 38% が陽性を示した。陽性であった 19 例の組織型別では上皮型が 18 例、二相型が 0 例、肉腫型は 1 例のみであった。組織型別の陽性率では上皮型が 58%、二相型が 0%、肉腫型が 7% であり、上皮型の陽性率はその他の組織型に比べて有意に ($p < 0.001$) 陽性率が高かった。上皮型中皮腫の 2 例では良性石綿胸水として、経過観察中に悪性胸膜中皮腫を発生した。胸水貯留時の胸水ヒアルロン酸値は各々 14 万 ng/ml と 15 万 ng/ml であったが、1 例は胸水発生から 1 年で、もう 1 例は 6

年で胸膜中皮腫であると確定診断した。良性石綿胸水と診断された際には、胸水細胞診のみならず胸腔鏡下胸膜生検でも、線維性胸膜炎の組織像であり、胸膜中皮腫と診断できなかつた。また、胸部 CT 画像上でも、胸膜の腫瘍性病変を認めなかつたが、胸水中ヒアルロン酸値が 10 万 ng/ml を超えていた時点で、既に胸膜中皮腫が発生していたものと考えられた。

一方、胸膜中皮腫以外の疾患で、10 万 ng/ml 以上を示した症例は 1 例であり、下咽頭癌の胸膜転移症例が 10.1 万 ng/ml であった。しかし、その他の疾患ではいずれも 10 万 ng/ml 以下であった。最終的に良性石綿胸水であると診断された症例もすべて 10 万 ng/ml 以下であった。胸膜中皮腫では癌性胸膜炎、良性石綿胸水、非悪性の胸膜炎に比較して、有意の陽性率が高かつた ($p < 0.001$)。

以上の結果より、胸膜中皮腫診断に際してのヒアルロン酸のカットオフを 10 万 ng/ml とした場合に、感度は 38% で、特異度は 99% であった。しかし、上皮型に限れば感度は 58% であった。また、胸膜中皮腫以外の疾患に対して有意に陽性率が高かつた ($p < 0.001$)。



D. 考察

胸膜中皮腫の鑑別診断としては、肺癌や胸壁腫瘍が想定されているが、良性の線維性胸膜炎たとえば良性石綿胸水との鑑別の必要もある。特に、予後の悪い胸膜中皮腫では、治療方法として早期病変を診断して、胸膜肺全摘出術を行うことが求められている。我々は平成 15 年に死亡した 878 例の追跡調査で、早期病変とは胸水貯留のみで、画像上胸膜肥厚が乏しい症例が多く、原因不明の胸膜炎や結核性胸膜炎として経過観察中に胸膜中皮腫であると診断されていることを報告した。これら症例は診断時には既に進行性病変となり、手術適応はない状況に至っていた。しかし、胸部画像上、腫瘍性病変がない場合に、胸腔鏡まで行って、確定診断することは難しいのが現状である。

従来から胸膜中皮腫診断の補助診断法として、胸水ヒアルロン酸の診断意義が報告されている。1988 年に Patterson らは 10 万 ng/ml をカットオフした場合に、感度が 73~93% で、特異度が 90~100% であると報告している。感度が低い理由として、肉腫型中皮腫ではほとんどの症例で低値を示すことが挙げられている。病理診断における中皮腫の確度を上げるために免疫染色法が導入された現在では、診断精度がかなり向上している。2005 年に三浦は中皮腫診断における胸水ヒアルロン酸の感度が 62% で、特異度が 98% と報告している。そして、ウイルス感染による胸膜炎と関節リウマチ患者の胸水にヒアルロン酸が高値を示すとしている。

今回、悪性胸膜中皮腫 50 例中 19 例の 38% が陽性を示し、そのうちでも上皮型が 18 例 (58%) と大半を示した。感度は 38% と従来の報告に比べて低かつたが、上皮型に限れば 58% と三浦の報告に近似する結果であつ

た。その中で画像上、胸膜の腫瘍性病変が認められない症例でも 2 例では、胸水ヒアルロン酸が 10 万 ng/ml 以上であったため、胸腔鏡下胸膜生検を施行し、病理組織診断で胸膜中皮腫が確定した。特に、上皮型中皮腫では、画像上に腫瘍性胸膜肥厚がなくても中皮腫を疑い、胸腔鏡他の精密検査を行う必要があると考える。その他、石綿による胸膜プラークの存在や職業性石綿ばく露の存在は中皮腫発生の危険因子であるため、総合的に判断をして早期診断を行うように心がけるべきであると思われた。胸膜中皮腫診断における胸水ヒアルロン酸の意義については、さらなる症例の蓄積も必要であると思われた。

E. 結論

胸膜中皮腫症例の胸水中ヒアルロン酸が 10 万 ng/ml 以上であった症例は 50 例中 19 例で 38%であったが、上皮型に限ると 58%であった。癌性胸膜炎や良性石綿胸水などその他の胸水貯留を来たす疾患に比べて、有意に ($p < 0.001$) 陽性率が高かった。胸膜中皮腫症例の中には画像上腫瘍性胸膜肥厚を来たさない早期病変もあり、これら早期病変の確定診断を行うための胸腔鏡の適応などの決定に有用であることが示唆された。

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）
分担研究報告書

悪性胸膜中皮腫の病態の把握と診断法，治療法の確立に関する研究

分担研究者 井内康輝（広島大学大学院
医歯薬学総合研究科病理学教授）

A. 研究目的

胸膜悪性中皮腫の病理診断に関しては、免疫組織化学的染色が必要であり、その組織型によって異なった複数の陽性マーカー、陰性マーカーとなる抗体を用いて、多くの疾患との鑑別を行うべきであることを報告してきた。しかし、既存の抗体の組合せでは確定的な診断に至らない例も多く、中皮腫に特異性の高い新たな抗体を見出す必要がある。そこで、マイクロアレイを用いた遺伝子発現の網羅的解析を行い、過剰発現あるいは発現低下のみられる遺伝子を見出し、病理診断に有用な抗体の開発を試みた。

B. 研究方法

研究1として中皮腫（4例）、高分化型肺腺癌（4例）、正常肺組織（2例）の凍結組織材料を用い、これらから型通りRNAを抽出して、ヒト全ゲノムの8500遺伝子を含むHuman Genome Focus Array（Affymetrix社）によって遺伝子の発現解析を行った。

研究2として、こうした遺伝子の発現解析を行うにあたって、ホルマリン固定パラフィン包埋材料を用いることができるかを検討した。中皮腫（7例）、正常肺組織（4例）を用いて、Recover ALL total

nucleic acid isolation kit（Ambion社）とTurbo DNA-free kit（Ambion社）にてRNAを抽出し、そのRNAとReference RNA（Stratagene社）をBioanalyzer 2100（Agilent社）で比較して質のよいものについて、SenseAmp one round linear amplification kit（Genisphere社）を用いて、mRNAの増幅を行った。増幅後、ヒト全ゲノムの47000遺伝子を含むHuman Genome X3P Array（Affymetrix社）を用いた遺伝子の発現解析を行った。

倫理面への配慮としては、検索材料は全て匿名化し、個人情報と分離して保管し、遺伝子に関する個人情報の秘匿に留意した。

C. 研究結果

研究1では、中皮腫と肺腺癌の間で統計的に有意差をもって発現異常のみられる遺伝子のクラスター化を行い、中皮腫では231遺伝子の過剰発現がみられ、64遺伝子の発現低下があることがわかった。これらの遺伝子の中で、real time RT-PCR法にて、NDRG-1、RARRES-1及びHAS-1遺伝子のmRNAの発現が確認された。また、Wnt-signaling経路に関連する遺伝子（WNT inhibitory factor 1, matrix

metallopeptidase 7, β -catenin) の発現低下と、CaM kinase, Nemo-like kinase の過剰発現を認めた。

研究 2 では中皮腫と正常肺組織の間で統計学的に有意差をもって発現異常のみられる遺伝子のクラスター化を行い、中皮腫では 266 遺伝子の過剰発現と 948 遺伝子の発現低下があることが分かった。過剰発現のある遺伝子には、calbindin2 (calretinin)、keratin5、PDGF、Ki-67 などが含まれ、ホルマリン固定パラフィン包埋材料からでも遺伝子異常の有無を十分検討できることが分かった。

D. 考察

マイクロアレイ法を用いた中皮腫に関する遺伝子の発現解析の報告は 2000 年以降でも数論文に限られる。これらの報告の多くは中皮腫細胞株と非腫瘍性中皮細胞株あるいは凍結組織材料を用いており、症例の数が限られることもあって一定の見解を得るに至っていない。そこで、材料の入手しやすいホルマリン固定パラフィン包埋材料からの発現解析の方法を開発することによって一層の研究の進展をはかることができる。その点から、本研究によって固定材料からの検討が可能であることが明らかになったことは有意義であり、凍結組織材料から得られる結果との比較検討によって方法の確立をめざすことが必要と思われる。

E. 結論

マイクロアレイを用いた遺伝子発現の解析によって、過剰発現、発現低下のみられる遺伝子が見出され、今後の詳細な解析

の対象とした。また、ホルマリン固定パラフィン包埋材料からでも遺伝子の発現解析を行うことが可能であることが判明し、より多くの症例を用いた中皮腫の遺伝子異常の解明への道が開かれた。

III. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表レイアウト

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
岸本 卓 巳	悪性中皮腫の診断	工藤 翔二 他	Annual Review呼吸器	中外医学 社	東京	2007	169-175
Inai K. et al	Mesothelioma	Travis W.D. et al	Pathology&Ge netics, Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart	IARC press	Lyon	2004	125-136
Inai K. et al	Classification and histologic features of mesothelioma	Galateau- Salle F.	Pathology of Malignant Mesothe -lioma	Springer	London	2006	68-131
井内康輝	中皮腫	森永謙二	職業性石綿ば く露と石綿関 連疾患- 基礎 知識と労災補 償	三信図書	東京都	2005	243-264
井内康輝	中皮腫- 病理	森永謙二	産業保健ハン ドブック I 石綿関連疾患 - 予防・診断 ・労災補償 (第4版)	産業医学 振興財団	東京都	2006	89-100

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Yasufumi Kato, Koji Tsuta, Kunihiko Seki, Akiko Miyagi Maeshima, Shunichi Watanabe, Kenji Suzuki, Hisao Asamura, Ryosuke Tsuchiya, Yoshihiro Matsuno.	Immunohistochemical detection of GLUT-1 can discriminate between reactive mesothelium and malignant mesothelioma.	Mod Pathol	20	215-220	2007
楠本昌彦、金子 昌弘、荒井保明	マルチスライスCTによる肺 がんの診断	呼吸器科	10	313-319	2006
楠本昌彦、立石 宇貴秀、金子昌 弘、荒井保明	マルチスライスCTにを用い た肺結節の鑑別診断	日本胸部臨床	65	S43-S49	2006

K. Eguchi, C. Henschke	Meeting Summary of the 12th International Conference on Screening Lung Cancer: Nara, Japan, April 2005	Journal of Thoracic Oncology	1	190-197	2006
江口研二	低線量CTを用いた微小肺がんのスクリーニング	がん分子標的治療	4	63-67	2006
江口研二	肺癌検診、現状と今後	日本醫事新報	4310	57-67	2006
柿沼龍太郎、江口研二、金子昌弘、土屋了介	低線量CTによる肺癌検診のガイドライン	annual review 呼吸器	2006	185-192	2006
岸本 卓巳	胸膜中皮腫の臨床像	日本胸部臨床	65巻7号	594-605	2006
Kushitani K., Inai K. et al	Immunohistochemical panels for distinguishing between epithelioid malignant mesothelioma and pulmonary Adenocarcinoma.	Pathology International	(in press)	(in press)	(in press)
井内康輝他	病理よりみたアスベスト関連疾患の特徴と問題点	医学のあゆみ	219(11・12)	827-830	2006
井内康輝	中皮腫の病理診断のストラテジー-免疫組織化学的染色の有用性	最新医学	62(1)	64-69	2007
井内康輝	アスベスト曝露による中皮腫・肺がんの病理	内科	98(2)	339-345	2006
井内康輝	アスベスト曝露による中皮腫・肺癌の発生	総合臨床	55(3)	448-452	2006

IV. 研究成果の刊行物・別刷

Annual Review 呼吸器 2007

2007年1月20日発行

中外医学社

7. 悪性中皮腫の診断

岡山労災病院勤労者呼吸器病センター副院長 岸本卓巳

key words malignant mesothelioma, soluble mesothelin related peptide (SMRP), osteopontin, podoplanin, D2-40

A. 中皮腫の成因

1. 石綿

悪性中皮腫の発生頻度は石綿汎用後、約40年の潜伏期間を経て発生する。戦後石綿対策が早期に行われたアメリカでは増加傾向が鈍ってきているが、ヨーロッパ各国およびオーストラリアや日本では増加が著しい。現在、アメリカでは3,000人の悪性胸膜中皮腫が発生しており¹⁾、ヨーロッパでは男性の発生だけでも5,000人に及んでいる。イギリスでは胸膜中皮腫の発生は2020年にピークがくるであろうと予測されている²⁾。2004年10月以降、原則石綿禁止を決定した日本においては2000年から2039年の胸膜中皮腫の死亡は100,000人になり、2030～39年の死亡は1990～1999年の21倍になると予測されている³⁾。1997年のヘルシンキクライテリアによれば⁴⁾、悪性中皮腫の約80%が石綿曝露によるといわれている。中皮腫は職業性石綿曝露のみならず、石綿鉱山の近くに住んでいた住民にも発生することが1960年南アフリカで報告⁵⁾されて以降、世界各国から報告されているが、西オーストラリアのWittenoom鉱山周辺では現在でも詳細な検

討がなされており、この地域に2カ月居住しただけでも中皮腫の危険性があると報告されている⁶⁾。一方、日本でも2005年には兵庫県尼崎市のクボタ旧神崎工場周辺において、工場から周囲に飛散した石綿近隣曝露によって、多数の中皮腫患者が発生していることが報告されたため、社会問題となっている。

石綿初回曝露から中皮腫発生までの潜伏期間はイタリアのトリエステ-モンファルコン地域における557例では14～75年（平均48.8年、中央値51年）であるとBianchiら⁷⁾は報告している。一方、玄馬ら⁸⁾は平成15（2003）年に死亡した中皮腫症例の職業歴を検討できた173例中128例（74%）に石綿曝露歴があり、石綿曝露期間は0.3～55年（平均27年、中央値30年）で、初回曝露からの潜伏期間は25～73年（平均44年、中央値43年）であると報告しており、いずれも初回曝露から40年以上を経て中皮腫が発生していることになる。岸本ら⁹⁾は全国労災病院における中皮腫117例中89例（76.1%）には職業性石綿曝露があり、造船所内での作業、建設作業、電気工事作業、配管作業にその頻度が高かったと報告している。すなわち、日本における中皮腫症例も70%以上が石綿曝露が原因となっているこ

とが、異なった全国調査で判明した。

2. 石綿以外の病因

石綿以外の病因ではトルコで産出されるゼオライトの1種であるエリオナイトで、石綿以上の強力な発癌性をもつ。一方、ウイルス発癌ではSV (simian virus) 40によってハムスターに中皮腫が発生することが実証されているが、人間に中皮腫を発生させるかどうかについては現在でも異論が多い¹⁰⁾。日本における中皮腫患者においてもSV40の発現頻度は35例中2例(5.7%)とごくわずかである¹¹⁾が、SV40は石綿曝露者における中皮腫の発生頻度を増加させるという報告もある¹²⁾。その他の発生要因としてリンパ腫などに対する放射線治療後、戦前に造影剤として使用されていたトトロラストで発生した症例報告もあるがわずかである。また、家族内発生も知られていることから遺伝性も示唆されている。

B. 臨床所見の特徴

発生部位では85%は胸膜原発で、腹膜が9%であり、心膜と精巣鞘膜は合わせて数%であると報告されている¹⁾。主訴では胸膜中皮腫では胸痛と呼吸困難が60%と大半を占め、次に咳、発熱が多い。腹膜中皮腫では腹水を伴う場合には腹部膨満感が多く、腹水がなく腫瘤形成型ではイレウス状態を呈する場合も含めて腹痛の頻度が高い。性別では男性が多く、1999年から2001年までのアメリカのデータでは女性の6倍であると報告されている¹³⁾。発症年齢は50から70歳代が多く、60歳代にピークがある。胸腹水を伴う場合が多く、80%以上に滲出性の胸腹水を伴うと報告されている。

中皮腫は一般的には近接する肋骨、脊椎骨、心膜、横隔膜に浸潤増殖するとともに34~50%では胸腔内リンパ節に転移するが、剖検では70%

の陽性率であることも報告されている。一方、肝臓、肺、骨、副腎に血行性に遠隔転移する頻度も予想以上に多いことが報告されている。

C. 臨床診断の進歩

1. 画像診断の進歩

胸水を伴わない胸膜中皮腫の場合は胸部X線像では、孤立性の辺縁が平滑な腫瘤陰影あるいは不整形のびまん性胸膜肥厚を呈し、肺を胸壁側から圧迫する像を呈する。80%以上の症例では胸水を伴う結節状の胸膜肥厚病変で発生する。典型例では胸部CT上、胸腔内に突出する腫瘤陰影あるいは1cm以上のびまん性胸膜または葉間胸膜の肥厚像を呈し、肺を取り囲むように進展する。しかし、比較的早期病変の場合にはこの特徴的な所見を呈さない場合もあり、原因不明の胸膜炎あるいは結核性胸膜炎と診断されて、経過観察あるいは治療され、上述のような典型的像を呈して、はじめて中皮腫と診断されている場合もある。このような場合には、multi-slice CTにより、最小のdictator collimationで取得したvolume dataを用いて、multiplanar reformation (MPR) を併用しながら、読影すべきである。造影CTは葉間胸膜の造影効果と腫瘍の横隔膜、縦隔の軟部組織、胸壁への浸潤の有無の検索に有用である。胸膜ブランクとの鑑別には造影効果で、胸膜肥厚が造影される場合に中皮腫と診断される場合が多い。

一方、MRIでは腫瘍はT1強調像にて低信号、T2強調像で中等度信号を示す。早期病変の場合には葉間裂の限局性肥厚あるいは造影効果が認められる。short inversion time (T1) inversion recovery (STIR) 法および造影T1強調像を用いて、3断面撮像することが望まれる。また、造影CTに比較して胸壁、横隔膜への浸潤の詳細な検出効果に優れている¹⁴⁾。腫瘍部分と炎症性胸膜肥厚の鑑別には、2-fluoro-2-deoxy-D-glucose (FDG)-