

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、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。特に画像診断を主体とした症例登録のシステムについて検討する。

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。特に画像情報の収集については、画像モダリティーの種類、撮影方法、撮影時期、画像収集媒体について検討した。

（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た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た。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。

収集する画像モダリティーの種類は、胸部X線写真、X線CTを主体として、収集可能な場合はPET-CTについても収集することとした。撮影方法に関しては、造影CTを原則とし、薄層CTが追加撮像されているものについては、これらも収集した。撮影時期に関しては、悪性中皮腫診断時とし、経過のあるものについても収集することとした。収集媒体は、フィルムを主体とするが、近年のフィルムレス化PACS化の状況を鑑み、電子媒体での収集も可能とした。

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、病理診断に供する標本などが必ずしも十分でなく、病理診断のみでは限界のある場合などに画像診断が果たす役割に期待される。特に病理標本が小さな生検材料や細胞診に限られる場合は有力な補助診断法となり得る。

また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、また他疾患の胸膜転移などとの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。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) 楠本昌彦、渡辺裕一、立石宇貴秀、荒井
保明：転移の画像診断：胸部. 臨床画像 23
(7):742-752, 2007.

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（がん臨床研究事業）

分担研究報告書

胸膜中皮腫診断における局所麻酔下胸腔鏡と全身麻酔下胸腔鏡（VATS）の有用性の比較検討

分担研究者 岸本 卓巳 岡山労災病院副院長

研究要旨：胸膜中皮腫診断上の胸腔鏡検査の意識について検討した。対象とした 73 例中 9 例（12%）では初回検査時には確定診断ができていなかった。胸腔鏡の方法として、局所麻酔下胸腔鏡と VATS の間に、確定診断までの期間および生存期間に有意な差は認められなかった。肉眼的に隆起性病変が認められない症例（肥厚型）が 9 例中 7 例（78%）と多いことが特徴であった。このような肥厚型を呈する胸膜中皮腫の診断には、できるだけ大きく深層までの生検が必要であると考えられた。

A. 研究目的

胸膜中皮腫の診断には腫瘍組織の病理組織学的な検査が確定診断上重要であると報告されている。腫瘍組織を得るためには、CTあるいはエコーガイド下生検のほか、胸腔鏡下生検があり、診断確定率が 90%とされている。胸腔鏡には、局所麻酔下胸腔鏡と全身麻酔下胸腔鏡（VATS）下生検があり、その診断率と安全性について検討する。

B. 研究方法

胸膜中皮腫 73 例を対象として、年齢、性別、診断の受診動機、喫煙歴、職業歴、石綿初回ばく露年齢、ばく露期間、中皮腫発生までの潜伏期間を検討した。肺内石綿小体数については、神山変法により肺乾燥重量 1g あたりの計数を行った。また、確定診断時からの生命予後についても検討した。

今回は中皮腫の診断方法について詳細に検討した。特に、胸腔鏡を行った症例については、確定診断率を算定した。そして、初回診断ができなかった症例については、初回検査時から確定診断までの期間とその後の生命予後についても検討した。

対象とした 73 例の確定診断は胸水細胞診あるいは腫瘍の病理組織を用いて行った。

そして、いずれも免疫組織化学的方法により、陽性マーカーとして、calretinin, WT-1, D2-40, cytokeratin5/6, CAM5. 2, AE1/AE3 等を、陰性マーカーとして、CEA, TTF-1, desmin 等を使用して、総合的に胸膜中皮腫の診断がなされた。

C. 研究結果

対象症例の年齢は 38 歳から 89 歳で、中央値は 64 歳（平均 64.7 ± 10.0 ）であった。性別では男性 67 例（92%）、女性 6 例（8%）であった。受診動機では、自覚症状のあった症例が 66 例（90%）で、その詳細は、胸痛 29 例、呼吸困難 25 例、咳 7 例、背部・肩痛 3 例、発熱 1 例などであった。一方、自覚症状がなく、健診あるいは他疾患治療中に発見された症例が 7 例（10%）あった。喫煙歴では検討可能であった 73 例中 49 例（67%）は喫煙者で、24 例（33%）は非喫煙者であった。喫煙指数は 10 から 3,040 で、中央値 720（平均 742 ± 527 ）であった。

職業歴では造船所内での作業が 25 例で、電気工事業が 8 例、建設業が 6 例、石綿製品製造業が 4 例であった。その他の 24 例にも石綿ばく露歴があった(表 1)。一方、6 例では職業歴がなく、原因は石綿ばく露以外によると思われた。石綿初回ばく露年齢は 15~50 歳で、中央値が 20 歳(平均 22.4 ± 7.0 歳)、石綿ばく露期間は 21~64 年で、中央値が 32 年(平均 28.9 ± 13.2 年)、胸膜中皮腫発生までの潜伏期間は 3~55 年間で、中央値 43 年(平均 42.8 ± 9.3 年)であった。乾燥肺組織 1g あたりの肺内石綿小体数が検討可能であった 42 例中 22 例(52%)では 5,000 本以上、1,000 本以下であったのは 9 例(21%)であった。最終診断の病理組織型別では、上皮型 46 例、肉腫型 16 例、二相型 11 例であった。

表 1 対象症例の職業歴

職業性石綿ばく露歴を有する例		職業性石綿ばく露のない例	
職業	症例数	職業	症例数
造船業	25	主婦	1
電気工事業	8	教師	1
建設作業	6	医師	1
断熱・保温作業	4	郵便局員	1
石綿製品製造業	4	銀行員	1
自動車製造・補修業	4	学生服製造業	1
運輸・運搬業	3		
港湾労働者	2		
配管作業	1		
化学工場内での作業	1		
船員	1		
鉄鋼製品製造業	1		
塗装業	1		
溶接業	1		
煉瓦・陶磁器製造業	1		
わら作業	1		
工業大学教授	1		
織物作業	1		
軽金属製造業	1		

診断確定後の生存期間は 1~60 ヶ月で、中央値は 10 ヶ月(平均 12.1 ± 9.6 ヶ月)であった(図 1)。組織型別では上皮型が中央値 13 ヶ月(平均 14.2 ± 10.6 ヶ月)、肉腫型は中央値 7 ヶ月(平均 8.2 ± 7.2 ヶ月)、二相型は中央値 9 ヶ月(平均 8.7 ± 5.0 ヶ月)であった。

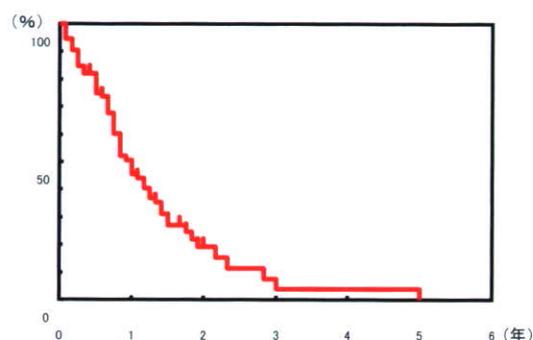


図 1 胸膜中皮腫 73 例の生存曲線(kaplan-meier 法による)

診断方法別では、腫瘍の病理組織学的診断が 68 例(93%)、細胞診による症例が 5 例(7%)であった。組織診断の具体的方法としては、video-assisted thoracoscopic surgery (VATS) 生検が 33 例、局所麻酔下生検が 13 例で、CT あるいはエコーガイド下生検が 14 例であった。VATS あるいは局所麻酔下胸腔鏡による胸腔鏡検査を合わせた 46 例中 9 例(20%)では 1 度の検査で確定診断ができなかった。

胸腔鏡下生検で診断ができなかった症例は、VATS 生検が 6 例(18%)、局所麻酔下胸腔鏡検査が 3 例(23%)であった。その後 9 例中 7 例は VATS で確定診断されたが、その他の 1 例は開胸生検で、1 例では腫瘍からの針生検で確定診断された。9 例の組織型別では、肉腫型(desmoplastic 型 1 例を含む)が 4 例で、上皮型が 5 例であった。

これら9例の初回検査から確定診断までの期間は3ヶ月から67ヶ月で、中央値9ヶ月(平均17.3±20.4ヶ月)であった。また、9例中7例は胸水貯留が持続するため、悪性腫瘍ではないかと疑われ再検査で中皮腫と診断されていた。そのうち、1例は結核性胸膜炎として、抗結核化学療法が行われていた。また、2例は良性石綿胸水と診断されていたが、その他の4例では原因不明の胸水として無治療で経過観察されていた。9例中7例(78%)では内視鏡的に隆起性病変がなく、肥厚型を呈していた。また、病理組織学的には肉腫型が4例、上皮型が3例であった。これら9例の生存期間は3~22ヶ月で中央値は、7ヶ月(平均9.8±6.5ヶ月)であった。これら9症例をVATSあるいは局所麻酔下胸腔鏡下生検に分けて検討したところ、診断確定までの期間は、VATSでは4~67ヶ月、中央値13.5ヶ月(平均22.0±24.1ヶ月)、局所麻酔下胸腔鏡では、3~12ヶ月で、中央値9ヶ月(平均8.0±4.6ヶ月)であった。また、生存期間はVATSでは3~22ヶ月で、中央値が8.5ヶ月(平均10.8±7.3ヶ月)であった。局所麻酔下胸腔鏡では3~13ヶ月、中央値7ヶ月(平均7.7±5.0ヶ月)であった。また、組織型別の生存期間では、上皮型が7~22ヶ月で、中央値13ヶ月(平均13.2±6.5ヶ月)、肉腫型が3~10ヶ月で、中央値4.5ヶ月(5.5±3.3ヶ月)であり、肉腫型での予後が有意に悪かった。

表2 胸腔鏡初回検査では診断できなかった9症例

年齢(性別)	職業(従事年数)	組織型	確定診断後の生存期間	確定診断	確定診断までの期間
①66歳(男)	金属製造業(34年)	上皮型	17ヶ月	VATS→VATS	28ヶ月
②68歳(男)	石綿製品製造業(5年)	上皮型	22ヶ月	VATS→VATS	67ヶ月
③63歳(男)	造船所内での作業(10年)	肉腫型	3ヶ月	VATS→VATS	6ヶ月
④60歳(男)	自動車製造・補修(40年)	肉腫型	10ヶ月	VATS→開胸生検	21ヶ月
⑤74歳(女)	主婦(職業性石綿ばく露なし)	上皮型	7ヶ月	VATS→生検	6ヶ月
⑥73歳(男)	造船所内作業(31年間)	肉腫型	6ヶ月	VATS→針生検	4ヶ月
⑦66歳(男)	運輸・運搬業(28年間)	上皮型	13ヶ月	局所麻酔下生検→VATS	12ヶ月
⑧75歳(男)	造船所内作業(52年間)	上皮型	6ヶ月	局所麻酔下生検→VATS	9ヶ月
⑨73歳(男)	造船所内作業、運輸・運搬業(46年間)	肉腫型	3ヶ月	局所麻酔下生検→VATS	3ヶ月

D. 考察

胸膜中皮腫は予後不良の疾患であるが、唯一早期診断、胸膜肺全摘出術による治療を行うことが明らかな生命予後の改善につながる。対象とした症例は石綿ばく露が原因となった症例が73例中66例で90%を占めた。また、自覚症状で発症した症例は73例中63例(86%)であった。

胸膜中皮腫診断確定のためには胸腔鏡下胸膜生検の有用性が指摘されており、診断率は98%との報告もある。しかし、肉眼的に腫瘍が隆起性病変を呈さず、中皮細胞下の胸膜肥厚のみの症例もあり、診断に苦慮することも少なくない。今回の検討でも、肉腫型4例では、すべて肥厚型を呈していた。また、上皮型の5例中3例では、肉眼的に所見がなく、生検部位が適切でなかったことが示唆された。また、胸水貯留後60ヶ月間生存した症例もあり、初期は良性石綿胸水であったが、途中から胸膜中皮腫が発生したと考えられた。

今回、胸膜中皮腫診断における胸腔鏡検査の有用性について、VATSと局所麻酔下胸腔鏡の比較を含む検討を行った。対象とし

た73例の診断確定後の生存期間は1~60ヶ月で、中央値は10ヶ月(平均12.1±9.6ヶ月)であった。しかし、初回受診時診断ができなかった9例では、確定診断後6ヶ月以内に死亡した症例が4例あり、中央値は7ヶ月で(平均9.7±6.5ヶ月)であったが、長期生存した症例もあった。診断が遅れた症例とそうでなかった症例の間には生存期間に有意な差はなかったが、初回の胸腔鏡検査で診断できなかった場合には、生命予後に影響が及ぶことが示唆された。一方、胸膜中皮腫の組織型別予後については診断時期にかかわらず、肉腫型症例の予後が有意に悪かった。特に、診断が遅れた9例中4例が肉腫であり、予後も不良であった。内視鏡的にも隆起性病変認められず、肥厚型を示したことから、生検による適切な診断ができなかったものと考えられた。特に局所麻酔下胸腔鏡生検では大きく、深い部位の十分な組織を得ることができなかったことが大きな要因と思われた。

初回胸腔鏡検査時に診断が不可能であった症例の原因を調査した結果、胸腔鏡施行時に肉眼的な隆起性病変がなく、肥厚型を呈していた症例が7例と大半を占めており、適切な部位を生検できなかったものと思われた。また、初回胸水貯留から60ヶ月生存した症例のように、胸腔鏡を行った際には良性石綿胸水で、中皮腫の発現前に胸腔鏡が行われたため、適切な診断が行われなかったことも想定された。

また、局所麻酔下胸腔鏡とVATSの間に、確定診断までの期間および生存期間に有意な差は認められなかったが、症例数が少ないため、今後症例を増やして検討することが必要と思われた。

E. 結論

胸膜中皮腫の早期病変の場合、胸水貯留のみで腫瘍性胸膜肥厚を呈さないことが多い。このような症例の診断には胸腔鏡下胸膜生検が有用である。しかし、内視鏡的に肥厚型を呈する場合には十分な組織を生検する必要があり、そうすることが早期の確定診断及び、予後の改善にもつながるものと思われる。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 岸本卓巳:アスベスト曝露と悪性中皮腫. 血液・腫瘍科 54(5):595-602, 2007
- 2) 岸本卓巳:胸膜中皮腫の臨床像. 呼吸器科 12(4):304-311, 2007

2. 学会発表

なし

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教授)

研究要旨

新たな診断マーカーの発見のためにマイクロアレイを用いた遺伝子の網羅的解析を行い、過剰発現あるいは発現低下を示す遺伝子をピックアップした。その中から Wnt 経路の調節に関わる遺伝子のメチル化による発現異常について検討した。

A. 研究目的

胸膜悪性中皮腫については、その臨床診断が決め手を欠き、病理学的診断が重視されるが、この病理診断の精度向上のためにこれまでは免疫組織化学的染色に用いる抗体の選択に関する検討を行ってきた。しかしなお、良悪性の判断を含め、判定困難な例が多くあり、それらの的確な診断のために、新規のマーカーを探ることが必要である。そこで、遺伝子レベルの異常を把握して、中皮腫の確定診断あるいは早期診断のマーカーとして利用可能なものを選び出し、診断への応用を工夫することが本研究の目的である。

B. 研究方法

凍結保存された中皮腫 4 例、肺癌 4 例、非腫瘍性肺組織 2 例を対象として、Agilent Bioanalyzer 2100 (Takara Bio) を用いて RNA 抽出を行い、Affymetrix 社の Gene Chip expression Array を用いてハイブリダイズとスキャニング後、Stratagene の Array Assist を用いてデータ解析を行った。高発現の遺伝子については real-Time RT-PCR にて validation を行った。

さらに Wnt シグナル経路については、中

皮腫 24 例と対照の非腫瘍部肺組織 24 例のホルマリン固定パラフィン包埋材料を用い、MSP (Methylation specific PCR) 法によって遺伝子のプロモーター領域のメチル化の検索を行った。

倫理面への配慮としては、本研究は患者から得られた組織を対象とし、研究対象者に直接接することはなく、その点での不利益、危険性はない。患者の組織を研究に用いることについては、生検あるいは手術前に同意書を得ている。また、本研究は中皮腫の腫瘍細胞の遺伝子発現解析であり、体細胞の変異の研究にとどまる。

C. 研究結果

凍結組織からの解析によって、中皮腫で過剰発現のみられた 231 遺伝子と発現低下のみられた 64 遺伝子の中で、real-time RT-PCR 法では、NDRG-1、RARRES-1 及び HAS-1 遺伝子の mRNA の発現過剰が認められたが、一方、発現低下のみられた遺伝子の中に Wnt シグナル経路に関連する遺伝子 WIF-1 (WNT inhibitory factor1) が存在した。

WIF-1 プロモーター領域のメチル化の検討では、中皮腫の 81%、非腫瘍部肺組織 36% にメチル化が認められ、腫瘍において有意に高率であった。また WIF-1 プロモーター領域のメチル化を認めた中皮腫例の 65% では、WIF-1 蛋白の発現低下を認めた。

D. 考察

遺伝子発現の網羅的解析から得られた情報をもとに中皮腫の診断に応用できるマーカーの検討を行うことが可能である。一方で、凍結組織のみでの検討では入手できる材料が限られてくることから、ホルマリン固定パラフィン包埋組織を対象とすることが可能となれば、研究の進展をはかることができる。今回の成果は、凍結組織を用いた検討からえられた情報をホルマリン固定パラフィン包埋組織に応用して中皮腫における遺伝子レベルの異常を確認したものであり、今後の研究の発展に貢献できると考える。

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、発現低下のみられた遺伝子の中から、Wnt シグナル経路のアンタゴニストである WIF-1 のプロモーター領域のメチル化が中皮腫に認められることを明らかにした。

G. 研究発表

1. 論文発表

井内康輝：胸膜中皮腫の免疫組織化学的染色による確定診断, MOOK 肺癌の臨床 2007-2008, 篠原出版新社, 東京, pp. 263-273, 2007

Amatya V. J., 井内康輝他：中皮腫の遺伝子異

常-マイクロアレイを用いた網羅的解, MOOK 肺癌の臨床 2007-2008, 篠原出版新社, 東京, pp. 281-291, 2007

井内康輝：中皮腫の病理, アスベストと中皮腫, 篠原出版新社, 東京, pp. 207-212, 2007

Kushitani K., Inai K., et al: Immunohistochemical marker panels for distinguishing between epithelioid mesothelioma and lung adenocarcinoma, Pathology International, 57, 190-199, 2007
Kushitani K., Inai K., et al: Differential diagnosis of sarcomatoid mesothelioma from sarcoma and sarcomatoid carcinoma using immunohistochemistry, Pathology International, 58, 75-83, 2007

井内康輝他：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、64-69, 2007

井内康輝他：中皮腫の病理, 画像診断, 27, 18-23, 2007

井内康輝他：中皮腫の病理, 肺癌, 47, 223-232, 2007

井内康輝：中皮腫の病理診断の精度向上-現状と将来, 肺癌, 47, 945-950, 2007

2. 学会発表

Takeshima Y., Inai K., et al: The useful antibodies panel for differential diagnosis between peritoneal mesothelioma and ovarian carcinoma. The 12th World Conference on Lung Cancer, Sep., 2007, Seoul, Korea

Inai K., Takeshima Y. et al: The accuracy of pathological diagnosis of mesothelioma cases in Japan. The 12th World Conference

on Lung Cancer, Sep., 2007, Seoul, Korea
Amatya V.J., 井内康輝他: Gene expression
analysis of malignant mesothelioma using
FFPE samples. 第 48 回日本肺癌学会総会,
2007 年 11 月, 名古屋市

河野秀和, 井内康輝他: 中皮腫における分泌型
Wnt 阻害蛋白遺伝子のプロモーター領域のメ
チル化と蛋白発現の検討、第 48 回日本肺癌学
会総会, 2007 年 11 月, 名古屋市

櫛谷桂, 井内康輝他: 上皮型中皮腫と非腫瘍性
中皮細胞の鑑別に有用な免疫組織化学的染色
の検討, 第 48 回日本肺癌学会総会, 2007 年 11
月, 名古屋市

井内康輝: 中皮腫の病理 (シンポジウム: 悪
性中皮腫を知る), 第 77 回日本衛生学会総
会, 2007 年 3 月, 大阪市

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）
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
分担研究報告書

前向き症例登録システムの構築

分担研究者 西本 寛 国立がんセンター がん対策情報センター
がん情報・統計部 院内がん登録室

研究要旨：悪性中皮腫（malignant mesothelioma）は、その発がんと石綿曝露との関係や極めて予後が不良であるなどの点から社会問題としても扱われているが、わが国における悪性中皮腫の臨床病理学的な特性や病態の把握は十分とは言えない。本研究では、中皮腫の病理病態の把握を、前向きの症例登録（血液検体および組織検体の情報登録とも連携）によって包括的にすすめることを目指した。本年度は、前年度に確立した前向き症例登録のシステムを基盤として、全国悪性中皮腫登録を開始するとともに、制度的問題点および精度向上への方策を検討した。

A. 研究目的

悪性中皮腫（malignant mesothelioma）は、その発がんと石綿曝露との関係や極めて予後が不良であるなどの点から社会問題としても近時取り上げられるに至っている。しかし、本邦における悪性中皮腫の臨床病理学的な特性や病態の把握は十分とは言えず、この腫瘍は有効な早期発見方法、治療法が確立されていない難治がんと認識されている。本研究班全体の課題としては、中皮腫の病理病態の把握を、前向きの症例登録によって包括的にすすめ、これを基盤として有効な早期診断法と治療法の開発を目指すものであり、分担研究の課題としては、そのうち、わが国における中皮腫治療の現状を把握するために、関係学会と連携しながら前向きに症例を登録・集積して本邦の現状を総括し提示する前向き症例登録の仕組みを立案し、それに必要な登録システムを確立してデータベースの構築を行える体制を整備することにある。また、これと連

携する血液検体および組織に関する情報も集約した検体登録システムの確立も本研究と併行して科学技術振興調整費による研究として行うことで、臨床病理データと関連した基礎研究を可能にする悪性中皮腫データセンター的な機能を整備・維持することも大きな目標となる。

本研究の目的は、これらの課題の実現を通じて、わが国における悪性中皮腫の発生頻度とその診断及び治療の実態を明らかにすることにより、悪性中皮腫の診療及び研究の質の向上を図り、国民の健康の向上に貢献することである。

B. 研究方法

前向き症例登録としての全国悪性中皮腫患者登録（以下、悪性中皮腫登録と略す）は、全国各施設（病院）で病理学的に悪性中皮腫と診断された患者について、診断後速やかに登録事務局（国立がんセンターがん対策情報センター）へ患者仮登録（施設

名、施設内悪性中皮腫登録番号、年齢、性別、担当医)を行う。その上で、全国悪性中皮腫患者登録について説明をし、同意が得られた後、登録事務局へ患者本登録(個人情報、腫瘍情報)を行う。登録事務局ではこれら各施設から収集したデータを集計し、集計結果を全国悪性中皮腫登録集計として公表する、というものである(図1)。

この本登録に際して、さらに患者の同意が得られた場合は、血液や胸水の検体、

また生検や手術で得られた病理学的検体についても検体情報の登録を行う形となり、研究者は科学技術振興調整費研究班での研究認定委員会の検討を経て、承認されれば、登録された情報をもとに研究申請機関に匿名化された検体番号とその検体を持つ施設名を通知し、申請機関が登録協力施設に対して、検体の研究利用について依頼することが、可能となる検体登録サブシステムを構築した。

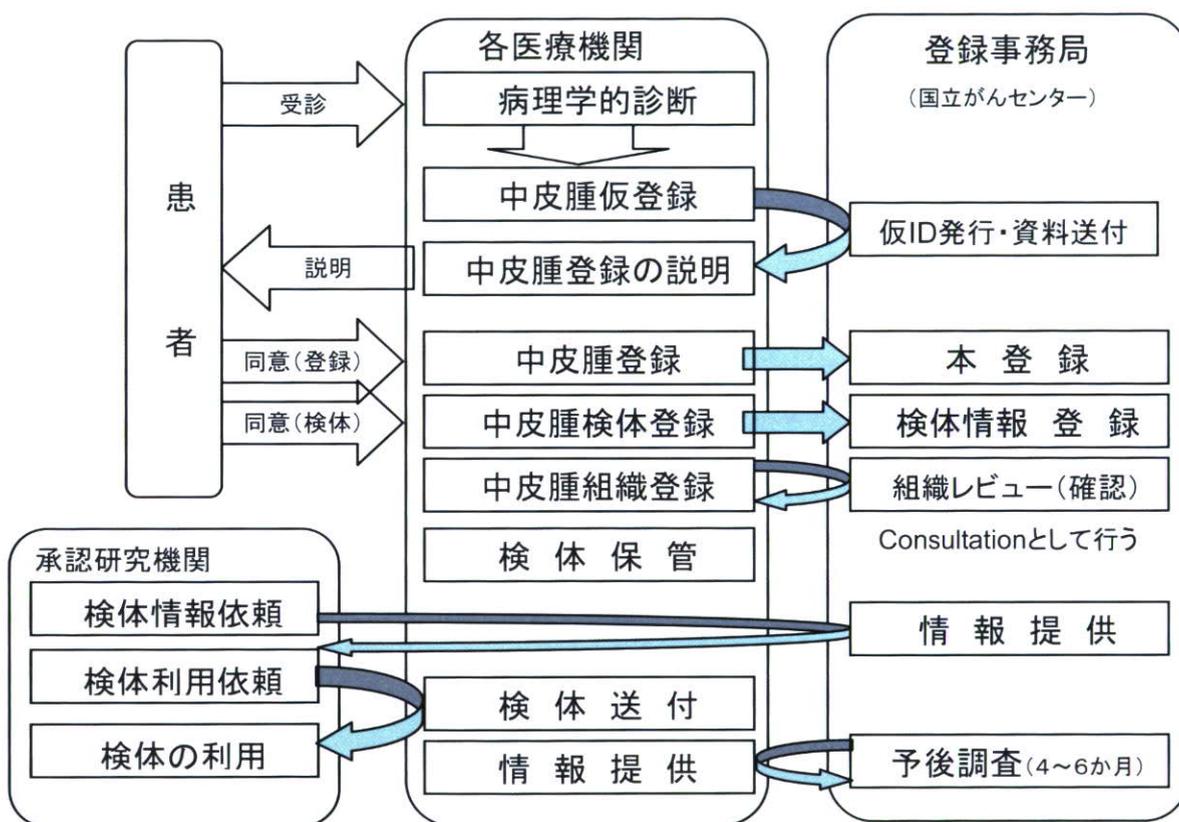


図1 悪性中皮腫登録における情報の流れの概略

研究計画の詳細は、昨年度の報告書と一部重複するが、資料1:研究計画書、資料2:登録票として再掲した。

C. 研究結果

平成19年度に日本肺癌学会などの関連

学会に協力を依頼し、了解を得られた日本肺癌学会評議員に対して、悪性中皮腫登録の研究協力依頼を発送した。平成20年2月末現在、52施設(検体情報登録への協力施設はうち43施設)において、倫理審査にかけられており、3施設において承認

を受け、2症例分の仮登録を開始した。なお、登録対象については、参考症例として平成19年4月以降の診断症例を後ろ向きに収集（25施設）し、平成20年1月以降の診断症例を前向き収集として登録を開始している（一部の施設は、倫理審査承認後の診断症例となる）。

なお、この登録を円滑に行うことが可能なシステムについては、平成18年度科学技術振興調整費による“アスベストによる健康障害対策に関する緊急調査研究”班での成果を基盤として開発・機能向上を図り、本稼働に向けて、さらなるシステムの改善を行った。特に登録項目数が多く、単一のデータベースでは扱いきれないなどの問題が生じたため、リレーショナル・データベースの技術を用いた登録システムを改善・開発した。また、同一症例の重複を防ぐ名寄せ機能についても開発・検討を進めた。

D. 考察

本研究における悪性中皮腫登録は、同意を得て個人識別情報を付加した形で登録するため、登録に同意を得られる率が問題となる。しかしながら、個人識別情報を収集することで、名寄せ作業が可能となり、重複を避けることができるという利点は、悪性中皮腫のように比較的症例数の少ない疾病に対する症例登録ではきわめて重要であり、かつ基礎研究と連動した検体情報登録においてもこの名寄せによる重複登録の回避は同一患者からの検体を別のものとして検査するという誤りを防止する意味で重要である。このため、登録率が低くなる可能性を認識しつつも、個人識別情報を収集するという制度設計となっている。これを補うためには、悪性中皮腫患者のどれくらい

を捕捉しているかという捕捉率の推定が重要となる。現在のところ、本研究を除いて大規模な症例登録は行われておらず、強いというと、労働災害認定や石綿被害者救済法に基づく認定、および人口動態統計調査による悪性中皮腫を原死因とする死亡情報が母数（罹患数）を推定する手段となる。来年度以降は、人口動態統計調査の目的外利用などを申請して、こうした他の情報との照合による捕捉率の把握に努めることが必要であり、それが可能となれば、罹患の推計も可能となるものと考えられる。

悪性中皮腫登録で用いる登録票（資料2）の内容はかなり詳細なものであり、協力者にあたる臨床の医師にとってはきわめて複雑な作業を強いることとなる。このため、本登録では、必要最小限の記載を行い、4～6ヶ月を目処に、従来の登録内容を印刷した登録票を送付して、それに追加すべき情報があるかを調べる追跡調査を定期的に行うことで、作業を時間的に分散する仕組みとなっている。しかしながら、職業歴や居住歴については、専門のインタビューによる調査と多忙を極める臨床医師の聞き取りではかなりの差が生じることが予想され、居住歴・職業歴がない症例については専門のインタビューによる聞き取りを実施するなどの方策が望ましいと考えられる。

また、悪性中皮腫の病理学的診断はきわめて難しく、原発性肺癌との鑑別がしばしば問題となる。このため、登録された症例については、できる限り病理検体の評価を行うことが望ましく、登録施設からの依頼という形ではあるが、病理診断のConsultationも病理診断パネルを設置して、来年度以降実施していく予定である。

その他、課題としては、悪性胸膜中皮腫

のみならず、悪性腹膜中皮腫、心膜中皮腫、
精巣鞘膜中皮腫などについての登録を促す
意味で、関連学会の幅を広げる必要がある
ものと考えられる。

E. 結論

本年度より、実際の登録研究を開始した。
来年度以降、考察で述べた発展的な研究が
可能となれば、精度の向上も見込まれるこ
とになる。継続して制度的な改善を図りつ
つ、学会のみならず、がん診療連携拠点病
院や労災病院などの中皮腫センターなど
に対しても広報・啓発活動を行うことで、登
録率の向上を目指したい。

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

西本寛

悪性中皮腫登録の現状と課題

日本肺癌学会総会、2007.11

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

- | | |
|-----------|----|
| 1. 特許取得 | なし |
| 2. 実用新案登録 | なし |
| 3. その他 | なし |

全国悪性中皮腫患者登録

研究計画書

厚生労働科学研究費補助金 がん臨床研究事業

『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』班

科学技術振興調整費

『アスベスト関連疾患への総括的取り組み』研究班

国立がんセンター がん対策情報センター

全国悪性中皮腫患者登録 事務局

2006年12月24日（2007年10月10日改訂）

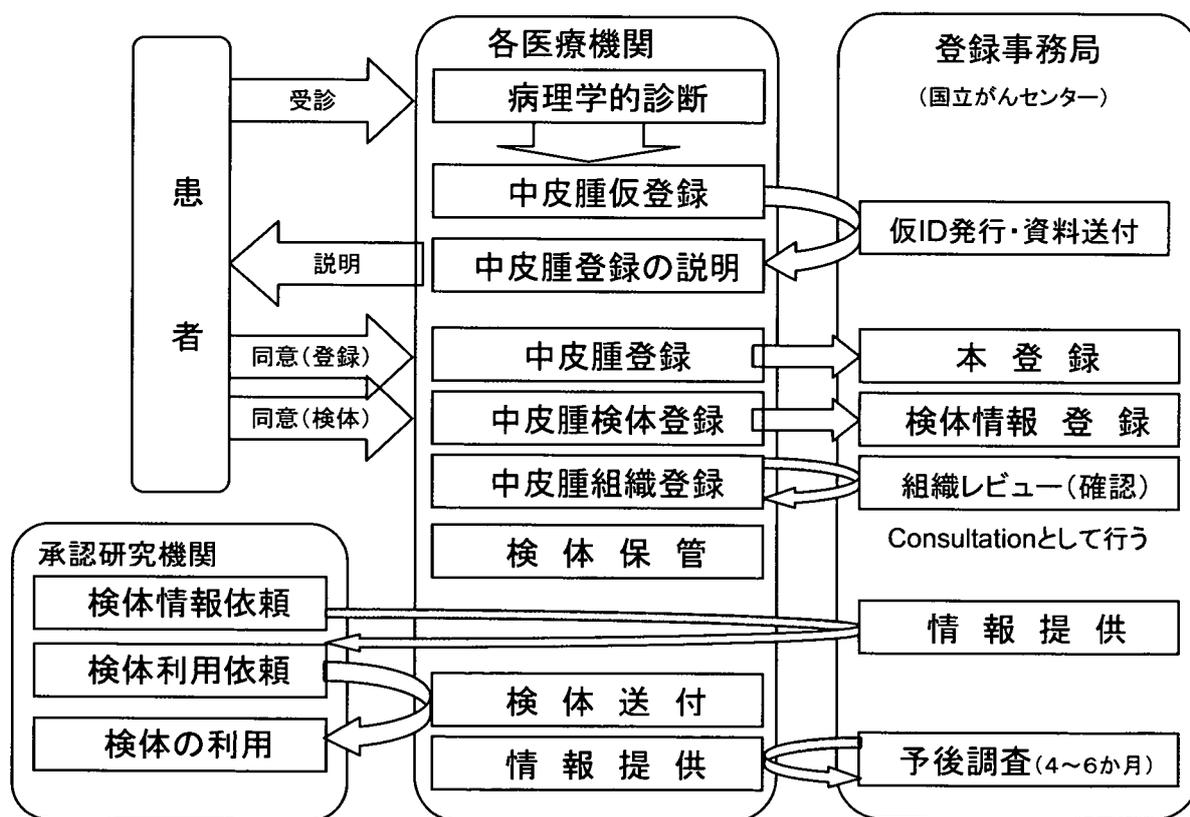
1. 研究の目的

全国悪性中皮腫患者登録（以下、悪性中皮腫登録と略す）は、わが国における悪性中皮腫の発生頻度とその診断及び治療の実態を明らかにすることにより、悪性中皮腫の診療及び研究の質の向上を図り、国民の健康の向上に貢献することを目的とする。

2. シェーマ

悪性中皮腫登録の全体のシェーマを図1に示す。

全国各施設（病院）で病理学的に悪性中皮腫と診断された患者について、診断後速やかに登録事務局（国立がんセンターがん対策情報センター）へ患者仮登録（施設名、施設内悪性中皮腫登録番号、年齢、性別、担当医）を行う。全国悪性中皮腫患者登録について説明をし、同意が得られた後、登録事務局へ患者本登録（個人情報、腫瘍情報）を行う。登録事務局ではこれら各施設から収集したデータを集計し、集計結果を全国悪性中皮腫登録集計として公表する。



※ 仮登録については、口頭あるいはFAXで事務局に連絡
仮登録用紙は、Webなどでダウンロード可能

図1 悪性中皮腫登録における情報の流れの概略

3.研究計画の背景

3.1 悪性中皮腫について

悪性中皮腫は、胸腔や腹腔などの体腔を覆う中皮やその下の結合組織の未分化な間葉細胞に由来する稀な悪性腫瘍である。胸膜、心膜、腹膜、精巣鞘膜に発生し、中皮腫が最も多い。人口動態統計によると、わが国の中皮腫による死亡数は、平成7年には500人であったが、年々増加し、平成16年には953人に至っている。

悪性中皮腫の主な原因としてアスベスト曝露があげられる。アスベスト曝露から中皮腫発症までは長い年月を要するといわれており、わが国の過去のアスベスト消費量の推移から、今後も悪性中皮腫患者が急増することが懸念され、社会的な問題となっている。その一方で診断が困難なことが多く、また、治療として手術療法、放射線療法、化学療法などが行われているものの標準的治療は確立されておらず、臨床上問題となっている。

3.2 本研究の必要性

悪性中皮腫は比較的稀な腫瘍であるうえに、しばしば悪性中皮腫の診断において苦慮することが多い。そのため単一施設で十分な数の症例を経験し、知見を蓄積することは困難である。これは国内の各大学病院、基幹施設、また海外のがん専門施設においても同様である。

この状況を克服し、悪性中皮腫に関する知見、診断精度、及び治療成績を国レベルで向上させるためには、患者を登録することにより診断、治療経験を多施設で共有し、最新の医療技術（知識）の速やかな普及、向上を図ることが最も効率的である。

疾患の登録では、一般にがん登録がよく知られているが、わが国における既存のがん登録は特定の地域でのみ実施されており、全国的な登録制度ではないため、がん登録制度を悪性胸膜中皮腫登録に利用することは困難である。一部に労働災害救済の観点で悪性中皮腫登録が行われているが、医学的な観点からの悪性中皮腫登録は実施されていない。

悪性中皮腫の実態調査については、人口動態統計を利用した悪性中皮腫の死亡者調査により行われている。厚生労働省では、厚生労働科学特別研究事業の研究班において平成15年に中皮腫で死亡した878名の調査を実施している。この調査は、病院に保管されている診療記録、画像フィルム、病理組織標本についての分析を実施し、その結果、初発症状、発見契機、検査法、確定診断の方法、治療法、予後などの全体像を把握することとしている。また、環境省においても一般環境経由の石綿曝露が疑われている地域を有する兵庫県において人口動態統計を利用して平成14年から16年までに中皮腫で死亡した人の遺族からのヒアリング、診療記録の調査を実施するとしている。しかし、これらの調査では既に死亡した人の石綿曝露歴や住居環境を明らかにすることに限界があり、十分な情報が得られない可能性がある。

このような状況を鑑み、有益な情報を得るためには前向きな調査が必要であり、より質の高い疫学研究をおこなうことを目的として、悪性中皮腫登録を計画した。

3.3 本研究の特徴

悪性中皮腫の疫学から、治療法・治療成績までを網羅する国レベルの電子化データベースを確立する試みは、世界でも少ない。悪性中皮腫登録によって、単一施設では経験できな

い多数例に関する臨床所見を全国の施設で共有できるようになることは、わが国の悪性中皮腫に対する診療レベルを向上させる上で極めて有用と考えられる。また、悪性胸膜中皮腫に対する有効な治療法を検討することを目的とした臨床試験を計画、実施する上でも有用であり、国民の健康の向上に大きく貢献すると期待される。一方、患者への情報提供の観点においても患者を登録した施設において最新の診断法や治療法、本研究で得られた知見などを患者に情報提供することが容易になると考えられる。

本研究は、法律で規定された地域がん登録とは異なり、あくまでも国立がんセンターを中心とした登録施設（病院）の自発的な研究である。また、登録施設は、将来的に拡大していくことは考慮する必要があるが、当面は「5.2 登録施設」で規定される全国の基幹診療施設を想定しているため、我が国における悪性中皮腫患者を100%網羅することは困難と考えられる。しかし、悪性中皮腫登録は、悪性中皮腫の発生頻度・罹患率など疾患の疫学的基礎情報の推計に役立つデータの収集という側面に加えて、各疾患に対してどのような診療が実施され、どのような治療成績が得られているのかを明らかにするアウトカム研究も大きな目的としており、全国規模で多数例を集計・解析し、その情報を共有することには、大きな意義があると考えられる。

悪性中皮腫登録により、悪性中皮腫に関する以下の点の理解が進むことが期待される。

- 本邦における悪性中皮腫の発生頻度（推計の精度向上）
- 治療選択の実情
- 国レベルの治療成績の評価
- 標準的治療の確立
- 医療者、患者、社会の疾患に対する理解
- 疾患データベースの構築

4.対象

全国各施設（病院）で病理学的に悪性中皮腫と診断され、治療あるいは経過観察された患者を本研究の対象とする。

5.試験方法

5.1 登録方法

5.1.1 登録の流れ

各施設（病院）の責任医師または担当医師は、病理学的に悪性中皮腫と診断した患者について、診断後速やかに登録事務局（国立がんセンター中央病院）へ患者仮登録を行う。登録事務局は患者仮登録を確認後、責任医師または担当医師へ患者本登録用紙を送付する。責任医師または担当医師は、患者に本研究について説明をし、同意が得られた後、患者本登録を行う。登録事務局は登録事務局データベースに患者情報を入力する。不明な点については、登録事務局から責任医師または担当医師へ照会を行う。患者に関する治療経過等のデータを更新するため、当面4ヶ月に1回に登録事務局から責任医師または担当医師へ追跡調査を行う（登録状況により追跡調査の期間は変動することもある）。

登録事務局

国立がんセンターがん対策情報センター内 全国悪性中皮腫患者登録事務局
〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1

登録に関する問い合わせ

国立がんセンターがん対策情報センター内 全国悪性中皮腫登録事務局
〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1

T E L : 03-3542-2511 (内線 : 3428)

F A X : 03-3547-8584

E-mail : mmr-office@cied2.res.ncc.go.jp

5.1.2 患者仮登録

責任医師または担当医師は、患者を病理学的に悪性中皮腫と診断した場合、速やかに登録事務局（国立がんセンターがん対策情報センター）へ口頭（電話など）で連絡、または「全国悪性中皮腫患者登録（仮登録）用紙」（添付資料2-1）を用いてFAXで患者仮登録を行う。「全国悪性中皮腫患者登録（仮登録）用紙」には、施設名、年齢、性別、診断日、担当医師等を記載する。口頭での患者仮登録のみの場合は、後日仮登録用紙を記入し、登録事務局にFAXまたは郵送する。

登録事務局は、患者仮登録後に登録施設（病院）へ「全国悪性中皮腫患者登録（本登録）用紙」を送付する。その際、施設内悪性中皮腫患者番号（国立がんセンター中央病院 06-001 など）を決定し、登録施設（病院）へ連絡する他、『アスベスト関連疾患への総括的取り組み』研究班などが行う臨床研究などの情報も合わせて周知する。

5.1.3 患者本登録

責任医師または担当医師は、患者に悪性中皮腫登録について説明をし、同意が得られた後に患者本登録を行う。患者本登録は、患者仮登録後に登録事務局から郵送された「全国悪性中皮腫患者登録（本登録）用紙」（添付資料2-2）に患者情報を記載し、施設保存用（原版）を各施設で保管し、登録事務局送付用（複写版）を郵送にて登録事務局へ送付する。

同意が得られなかった場合は、「全国悪性中皮腫患者登録（本登録）用紙」の「非同意」の欄にチェックをし、患者情報は記載せずに登録事務局へ送付する。また、患者仮登録後に病理組織診断などで悪性中皮腫以外の診断に至った場合には、「全国悪性中皮腫患者登録（本登録）用紙」の「仮登録後に悪性中皮腫以外の診断」の欄チェックをし、登録事務局へ送付する。

「全国悪性中皮腫患者登録（本登録）用紙」は、施設保存用（原版）と登録事務局送付用（送付版）の2枚綴りとし、責任医師または担当医師が施設保存用の原版に情報を記入すると登録事務局送付用に複写される。同意が得られた場合は、患者名（姓名）、施設における患者番号（患者ID）、生年月日、住所などの患者個人を特定可能な情報（個人識別情報）も含めての登録となる。

また、さらに血液検体や病理検体について、患者または代諾者の同意が得られた場合は、同検体情報（添付資料 2-3）も合わせて登録する。

登録事務局は、患者に関する治療経過等のデータを更新するため当面 4 ヶ月に 1 回、追跡調査を行うが、その際には、施設内悪性中皮腫患者番号（国立がんセンター中央病院 06-001 など）をもって登録事務局より各登録施設の責任医師または担当医師に照会し調査する。

なお、患者本登録後に病理組織診断や病理解剖などで悪性中皮腫以外の診断に至った場合には、責任医師または担当医師はその旨を研究事務局に連絡する。

5.2 登録施設

登録施設は、全国大学病院、全国労災病院、全国がん（成人病）センター協議会加盟施設、がん診療連携拠点病院、および悪性中皮腫の診断と治療に携わるその他の施設とする。平成 19 年度対象施設は約 400 施設と考えられる。ただし、上記に該当しない医療施設からの登録の申し出があれば、登録施設に加えるものとする。

悪性胸膜中皮腫は稀な腫瘍であり、ほとんどの症例は、各がん診療連携拠点病院などへ紹介されて診断され、治療を受けていることが予想されるため、これらの施設で我が国全体の罹患数の大多数を把握することが可能と推定される。

5.3 登録情報とその品質保証

登録情報は、施設内悪性中皮腫患者番号、年齢、及び性別などの「基本データ」項目、職業歴、居住歴及びアスベスト曝露歴などの「背景データ」項目、組織診断、発生部位、病期などの「腫瘍データ」項目、手術、放射線治療、及び化学療法などの「治療データ」項目、「予後データ」の 5 大入力項目よりなる（添付資料 2-2:「全国悪性中皮腫患者登録（本登録）用紙」）。これらの登録項目は、本研究の目的、情報収集に係る労力、個人情報保護など種々の要件について、悪性中皮腫登録のために「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」班の下に設けられた悪性中皮腫登録ワーキンググループで検討し、選択されたものである。

以上の多岐にわたる情報を正確に入力できるよう、論理的にあり得ない内容（年齢 200 歳、診断日 1500 年の診断など）が記載されている場合やアスベスト曝露歴、組織診断など、悪性中皮腫登録上必須と考えられる項目が記載されていない場合には、登録事務局から責任医師または担当医師へ適宜照会を行う。登録事務局における情報の入力に関しては、入力アラーム機能等の入力補助システムの利用や入力後のダブルチェックを行う。これらにより悪性中皮腫登録における登録情報の品質管理は良好に維持されることが期待される。

5.4 情報の管理

悪性胸膜中皮腫登録は、各施設における情報の記載・管理、情報の伝達（送付）、登録事務局における情報の入力・管理・集計・公表の 3 つの過程からなる（図 1 参照）。

5.4.1 各施設における情報の記載・管理

各施設において記載される情報には、患者名（姓名）、生年月日、施設における患者番号（患者 ID）など、患者個人を特定可能な情報（個人情報）が含まれる。これは、