

例(75.8%)で間接ばく露も含めた石綿ばく露が疑われる職業歴を有していた。この結果は、中皮腫の約80%が職業性石綿ばく露に起因するという諸外国の報告とほぼ一致する結果であった。また、遺族からのアンケートより、尼崎市クボタ旧神崎工場周辺での居住歴があった3例、石綿製品製造工場および造船所近くの居住歴があった2例の計5例は近隣ばく露が疑われ、家族に石綿ばく露の職業歴のある4例では家庭内ばく露の可能性が示唆された。従って、石綿ばく露が疑われた症例は全体で197例(79.4%)であると判断した。職業性石綿ばく露が疑われた188例のうち遺族からのアンケート調査により職業歴が把握できた症例は165例(87.8%)であったのに対し、主治医によるカルテへの記載から職業歴が把握できたのは51例(27.1%)に過ぎなかった。すなわち、中皮腫と診断したにも拘わらず、臨床医が詳細な職業歴を聴取していないことが多いことが、今回の調査で判明した。

職業性石綿ばく露が疑われた188例の職業歴を表2に示す。石綿ばく露の可能性のある複数の職業に従事していた症例については最も長期間従事した職業とした。建設作業が43例と最も多く、次いで造船所内での作業の29例、電気工事作業の18例、鉄鋼製品製造業の16例、自動車製造または補修作業の13例、配管作業および石綿製品製造業の11例、解体作業の8例であり、以下表2のような順であった。

表2. 職業性石綿ばく露が疑われる症例における職種別頻度

	胸膜	腹膜	心膜	精巣鞘膜	計
建設作業	41	1		1	43
造船所内での作業	25	3	1		29
電気工事業	16	2			18
鉄鋼製品等製造業	13	2		1	16
自動車製造または補修作業	12	1			13
配管作業	11				11
石綿製品製造業	6	5			11
解体作業	8				8
セメント・セメント製品製造業	6	1			7
化学工場内での作業	5		1		6
機械器具製品製造業	4	1			5
運送業	4				4
金属製品製造業	2				2
ガラス・ガラス製品製造業	2				2
倉庫内の作業	4	2			6
船員	3				3
保温工	2	1			3
印刷業	1				1

(4) ばく露期間と潜伏期間

職業性石綿ばく露が疑われた188例についてはばく露期間、診断時年齢、潜伏期間について検討した(表3)。ばく露期間及び潜伏期間については、カルテ記載があった症例と遺族からの回答があった症例のみについて検討した。ばく露期間は、腹膜中皮腫では中央値17年、平均値21.7年であり、厚生労働省から平成15年に報告された平成11年度から平成13年度の3年間の労災認定事例の報告¹⁾と同様であったのに対し、胸膜中皮腫では中央値27年、平均値25.6年と長い傾向

にあった。石綿初回ばく露から中皮腫発症までの潜伏期間は胸膜中皮腫では中央値が41年で、平均値が42.1年、腹膜中皮腫では中央値が41.5年で、平均値が41.6年であった。そして、中皮腫全体では中央値は41年、平均値は41.8年であり、初回ばく露から40年以上を経て発生していることが判明した。

表3. 石綿ばく露が疑われる症例におけるばく露期間・年齢・潜伏期間

部位	調査項目	症例数	中央値	範囲	平均値	標準偏差
胸膜	ばく露期間(年)	149	27	0.5-58	25.6	15.3
	診断時年齢	163	67	38-94	66.3	10.6
	潜伏期間(年)	149	41	14-81	42.1	10.5
腹膜	ばく露期間(年)	15	17	3-46	21.7	15.7
	診断時年齢	19	68	32-83	65.3	12.6
	潜伏期間(年)	16	41.5	19-61	41.6	10.9
計*	ばく露期間(年)	168	25	5-58	24.9	15.4
	診断時年齢	186	67.5	32-94	66.4	10.7
	潜伏期間(年)	169	41	13-81	41.8	10.8

*:心膜中皮腫・精巣鞘膜中皮腫の各2例を含む。

(5) 胸膜プラーク

中皮腫が確定診断された260例のうち医療機関より胸部X線または胸部CTが提供された225例を対象に石綿ばく露に特異的な所見とされる胸膜プラークの有無について検討した。75例(33.3%)では胸膜プラークが認められた。75例のうち33例(44.0%)では石灰化を伴う胸膜プラークが認められた。胸膜プラークが認められた頻度は、胸膜中皮腫では35.7%、腹膜中皮腫では31.3%であり、中皮腫の発生部位による差は認められなかった。また、260例のうち職業性石綿ばく露が疑われたのは188例であり、188例のうち胸部画像が提供された154例中胸膜プラークが認められたのは68例(44.2%)であったが、職業性石綿ばく露が明らかでない52例中7例(13.5%)でも胸膜プラークが認められた。非職業性の石綿ばく露(近隣ばく露・家庭内ばく露)が疑われた9例のうち、石綿工場近隣の居住歴がある症例と夫が造船所内での作業を行っていた2例では胸膜プラークが認められた。

(6) 石綿小体

胸膜中皮腫28例、腹膜中皮腫3例の計31例では、切除肺または剖検肺が医療機関より提供され、肺内石綿小体の計測が可能であった。表4に石綿小体数を計測し得た31例の一覧を示す。ヘルシンキクライテリア²⁾において、職業性石綿ばく露の基準とされている1,000本/乾燥重量肺1g以上の石綿小体が検出されたのは25例(80.6%)あり、11例(35.5%)では5,000本以上の石綿小体が認められた。症例8、11、16の3例では石綿ばく露歴は明らかでなく、画像上の胸膜プラーク

クも認められなかったにも拘わらず 1,000 本以上の石綿小体が検出されており、石綿ばく露による中皮腫と考えられた。また、胸膜プラークが認められなかったが、5,000 本以上と大量の石綿小体が検出された 3 例（症例 22、25、29）の存在は、胸膜プラークの有無だけでは石綿ばく露を評価できないことを示唆するものと考えている。

(7) 石綿ばく露と中皮腫

今回調査した 306 例のうち病理学的に中皮腫であると診断されていた 260 例のうち石綿ばく露が疑われる職業歴を有していたのは 188 例 (72.3%) であった。他に 5 例では近隣ばく露が疑われ、4 例では家庭内ばく露の可能性が考えられた。また、病歴からは石綿ばく露は明らかではないが、胸膜プラークが認められた 7 例、病歴・胸膜プラークからは石綿ばく露が確認できなかったが 1,000 本/乾燥重量肺 1 g 以上の石綿小体が検出された 3 例を併せた 19 例が職業歴の調査では明らかにならなかったが、石綿ばく露がある症例と考えられた。以上より、今回の検討では 260 例中 207 例 (79.6%) が石綿ばく露に起因する中皮腫であると考えられた。

(8) 診断方法

中皮腫の確定診断には免疫組織化学染色を含めた組織診が必要と考えられており、今回検討した症例でも診断の根拠が明らかであった 260 例中 212 例 (81.5%) の症例では、組織診により確定診断されていた (表 5)。組織の採取法としては、胸膜中皮腫では胸腔鏡下生検による診断が最も多く 70 例を占めていた。全身麻酔下に行われる VATS (videoassisted thoracoscopic surgery) だけでなく局所麻酔下胸腔鏡による診断例も認められた。次いで針生検による診断が 59 例、開胸術による診断が 38 例であり、9 例では剖検で初めて病理学的な診断が得られていた。

一方、腹膜中皮腫は開腹術により診断された症例が 23 例と最も多く、腹腔鏡下生検、針生検が行われた症例がそれぞれ 6 例、3 例であった。胸水・腹水細胞診のみで診断されていた症例が胸膜中皮腫 27 例、腹膜中皮腫 8 例の計 35 例であった。中皮腫の病理学的な診断には、胸膜中皮腫では癌性胸膜炎を伴う肺癌等との鑑別のため、腹膜中皮腫では癌性腹膜炎を伴う卵巣癌等の鑑別のためには、免疫染色が必須であると考えられている。組織診により診断され、免疫染色の有無が確認できた 204 例中 193 例 (94.6%) で免疫染色が行われていたのに対し、体腔液細胞診で診断された 35 例では免疫染色が行われていたのは 12 例 (34.3%) に過ぎず、細胞診のみで診断された症例の診断の精度には問題があると考えられる。

表4. 石綿小体数を計測した症例

	年齢	性別	石綿小体数	石綿曝露	曝露期間	発生部位	石綿肺	プラーク
1	84	男	132	解体業		胸膜	なし	-
2	50	男	135	電気工事		胸膜	なし	-
3	74	男	137	鉄鋼製品製造		胸膜	なし	-
4	89	男	204	なし		胸膜	なし	-
5	77	男	212	機械器具製造	0.5	胸膜	なし	-
6	70	男	922	建設業	50	胸膜	なし	-
7	69	男	1,061	セメント製品製造	14	胸膜	なし	Xp
8	62	男	1,154	不明		腹膜	なし	-
9	53	男	1,223	建設業	20	胸膜	なし	-
10	64	男	1,299	電気工事	6	胸膜	なし	不明
11	70	男	1,451	不明		胸膜	なし	-
12	48	男	1,472	建設業	37	胸膜	なし	-
13	63	男	1,658	電気工事		胸膜	なし	CT
14	52	男	1,721	電気工事	11	胸膜	なし	-
15	56	男	1,786	倉庫内作業	16	胸膜	なし	-
16	67	男	1,975	なし		胸膜	なし	不明
17	57	男	2,180	電気工事	37	胸膜	なし	-
18	73	男	3,895	解体業	37	胸膜	なし	CT
19	50	男	4,082	自動車製造	35	胸膜	なし	CT
20	68	男	4,421	自動車製造	43	胸膜	なし	CT
21	73	男	5,800	造船所	42	胸膜	あり	Xp
22	69	男	8,838	造船所	40	胸膜	なし	-
23	85	男	9,283	造船所	3	胸膜	なし	Xp
24	74	男	10,177	造船所	10	胸膜	なし	Xp
25	67	男	10,430	配管工	16	胸膜	なし	-
26	75	女	15,869	建設業	38	胸膜	なし	CT
27	86	男	16,966	金属製品製造	44	胸膜	あり	Xp
28	62	男	40,270	造船所		腹膜	不明	不明
29	53	男	59,125	配管工	12	胸膜	なし	-
30	68	男	81,575	造船所	46	腹膜	不明	不明
31	63	男	90,379	造船所	10	胸膜	なし	Xp

(9) 組織型

中皮腫と確定診断された 260 例のうち、カルテ上組織型が判明した症例は 184 例であった。上皮型が最も多く 96 例(52.2%)を占めており、次いで二相型が 46 例(25.0%)がであり、肉腫型は 32 例(17.4%)、特殊型 7 例(3.8%)、分類不能 3 例(1.6%)であった。組織型別の頻度についても過去の報告と同様の結果であった(表 6)⁴⁾。

胸膜中皮腫 214 例のうち組織型が判明し、診断日が確認できた 136 例における生存期間について組織型別に検討した。従来の報告⁵⁾では肉腫型が予後不良とされているが、今回の検討では組織型による生存期間の差は認められなかった(図 2)。

表5. 中皮腫の診断方法

	胸膜	腹膜	計*	免疫染色**
症例数	214	42	260	205/239 (85.8%)
組織診	176	32	212	193/204 (94.6%)
開胸術・開腹術	38	23	65	57/ 58 (98.3%)
胸腔鏡・腹腔鏡下生検	70	6	76	70/ 76 (92.1%)
針生検	59	3	62	60/ 62 (96.8%)
剖検	9	0	9	6/ 8 (75.0%)
体腔液細胞診	27	8	35	12/ 35 (34.3%)
採取法不明	11	2	13	

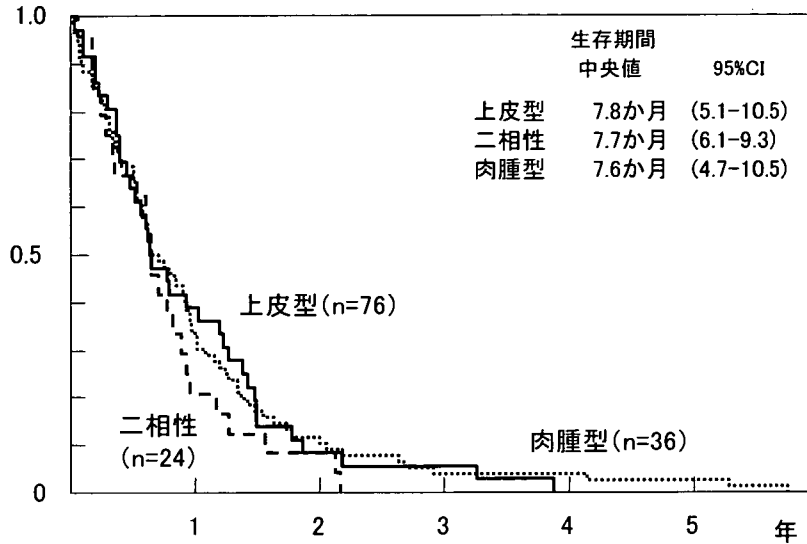
*: 心膜・精巣鞘膜中皮腫の各2例を含む

** : 分母は免疫染色の有無が判明した症例

表6. 中皮腫の発生部位と組織型

	胸膜	腹膜	その他	計
症例数	214	42	4	260
組織型記載	152	29	3	184 (100%)
上皮型	77	16	3	96 (52.2%)
肉腫型	27	5	0	32 (17.4%)
二相型	39	7	0	46 (25.0%)
特殊型	6	1	0	7 (3.8%)
分類不能	3	0	0	3 (1.6%)
不明	62	13	1	76

図2. 胸膜中皮腫の組織型別生存期間



(10) 病期分類

胸膜中皮腫 214 例のうち画像情報が提供された 140 例で IMIG 分類による病期分類を行った。I 期 39 例、III 期 65 例、IV 期 36 例であり、一般的に切除不能とされている III・IV 期が 72.1%を占めていた。また、診断時からの生存期間の検討でも I 期症例は III・IV 期症例に比べて有意に生存期間が長く (図 3)、中皮腫の治療成績の改善のためには早期診断により病期が若い段階で治療を行う必要があることが証明された。

(11) 治療方法

胸膜中皮腫 214 例のうち治療法が判明した 197 例の検討では、外科的切除が行われたのは 35 例 (17.8%) であり、主な術式は胸膜肺全摘術であった。83 例 (42.1%) では化学療法 (胸腔内投与を含む) を受けており、cisplatin / gemcitabine 併用療法⁶⁾が最も頻用されていた regimen であった。また、胸膜癒着などの対症療法のみで中皮腫に対する積極的な治療が行われていなかった症例も 79 例 (40.1%) あった。治療法別の生存期間を検討すると、切除例では胸膜癒着等の対症療法のみ群に対して有意な生存期間の延長が得られた (図 4)。しかし、高齢者のみならず、全身状態が良好な比較的若年者にも積極的な治療が行われていない場合もあった。今後は、外科的切除・化学療法等の治療方法により、恩恵を受ける症例を明らかにするとともに、標準的な治療法の開発が急務と考えられる。

図3. 胸膜中皮腫の病期別生存期間

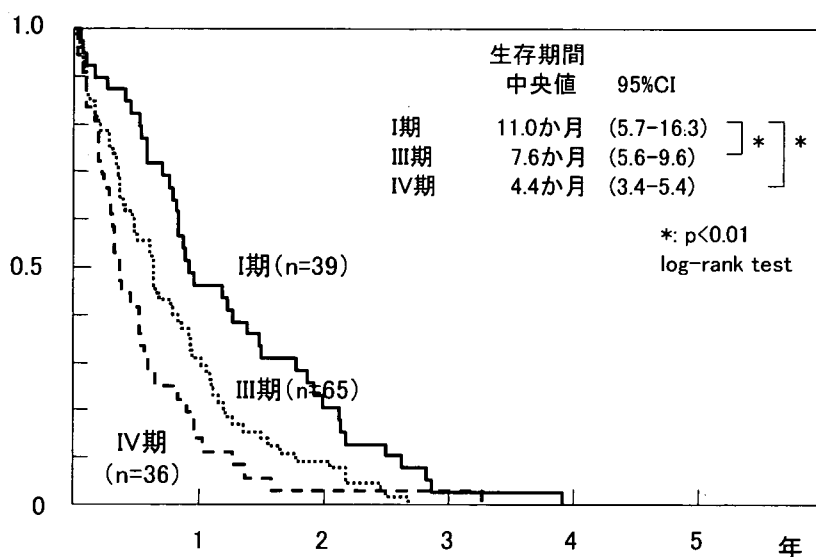
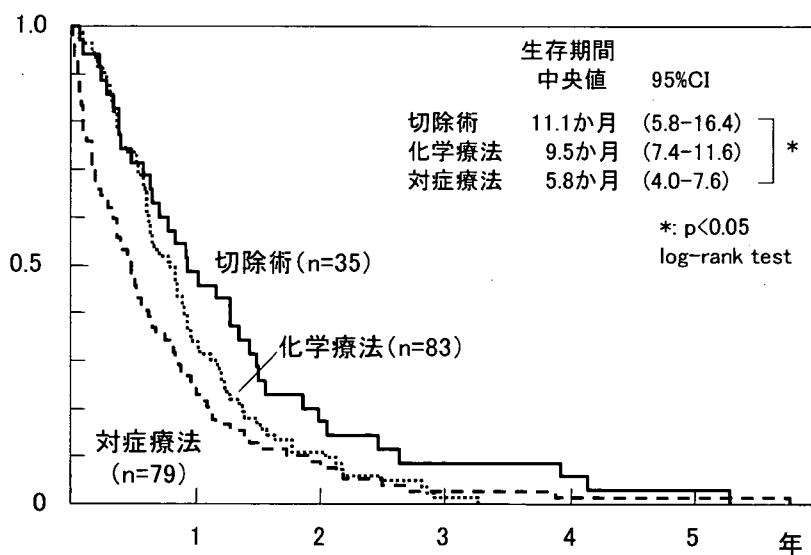


図4. 胸膜中皮腫の治療法別生存期間



【まとめ】

人口動態統計による平成16年および17年に中皮腫により死亡した1,864例のうち、遺族の同意が得られた502例を対象とした後ろ向き研究を行い、わが国の中皮腫の実態を明らかにした。

カルテ等の情報収集を行うことができた306例を対象に解析を行ったところ、中皮腫の病理学的診断が確認できた症例は260例(85.0%)であり、発生部位は胸膜214例、腹膜42例、心膜2例、精巣鞘膜2例であった。病理学的な確定診断が行われていない症例が23例(7.5%)存在し、剖検

結果やカルテ・画像等を総合的に判断した結果、肺癌など中皮腫以外疾患と考えられた症例も 23 例 (7.5%) 存在した。

248 例はカルテ、遺族からのアンケート調査で職業歴が調査でき、188 例 (75.8%) で石綿ばく露の職業歴を有しており、9 例では非職業性石綿ばく露が疑われた。医療機関から胸部画像が提供された 225 例中 75 例 (33.3%) では胸膜プラークが認められた。肺内の石綿小体が計測された 31 例中 25 例 (80.6%) で 1,000 本/乾燥重量肺 1 g 以上の石綿小体が検出された。

以上の結果より、石綿ばく露の職業歴・居住歴、画像上の胸膜プラークの存在、肺内石綿小体の計測のいずれかにより石綿ばく露が示唆された症例は計 207 例 (79.6%) であった。但し、石綿ばく露歴を有すると考えられるにも拘わらず職業歴がカルテに記載されている症例は 27.1%に過ぎず、臨床医に対して職業歴聴取の重要性を喚起する必要があると考えられた。

260 例の中皮腫症例の大部分は針生検、胸腔鏡、外科手術等により検体採取され、免疫染色を含む組織診で確定診断されていたが、35 例では細胞診からの診断であった。

診断時からの生存期間中央値は、胸膜中皮腫で 7.7 か月、腹膜中皮腫で 7.6 か月と予後不良であり、胸膜中皮腫では IMIG 分類 I 期症例でも 11.0 か月、切除例でも 11.1 か月に過ぎず、早期診断や治療法の開発が急務であることが明らかにされた。

【文献】

- 1) 石綿ばく露労働者に発生した疾病の認定基準に関する検討会報告書：12-26, 2003.
- 2) Consensus report: Asbestos, asbestosis, and cancer: The Helsinki criteria for diagnosis and attribution. Scand J Work Env Health 23: 311-316, 1997.
- 3) 玄馬顕一、岸本卓巳、加藤勝也：悪性胸膜中皮腫の臨床診断. Mebio 23: 52-60, 2006.
- 4) 井内康輝：中皮腫－病理からみた石綿関連疾患. 森永謙二編集、職業性石綿ばく露と石綿疾患－基礎知識と労災補償－ 東京、三信図書：2005, 237-264.
- 5) Boutin C et al: Thoracoscopy in pleural malignant mesothelioma: a prospective study of 188 patients. Part 2: Prognosis and staging. Cancer 72: 394-404, 1993.
- 6) Byrne MJ et al: Cisplatin and gemcitabine treatment for malignant mesothelioma. A phase II study. J Clin Oncol 17: 25-30, 1999.

(2) 臨床病理学的検討による中皮腫死亡例（平成 16 年～平成 17 年）の診断精度の解析

井内 康輝 武島 幸男

【研究目的および研究対象】

中皮腫の発生率は今後約 20 年間は上昇することが予想されているが、従来からその診断精度には問題があることが指摘されている。

そこで、人口動態統計で把握された平成 16 年、平成 17 年の中皮腫死亡例計 1864 例の中で、病理学的診断の根拠となる材料（組織診、細胞診など）が提供された 178 例（平成 16 年、17 年における中皮腫死亡例の 9.5%）を対象として、臨床病理学的な再検討を行うことによって、日本の中皮腫死亡例の診断の実態や問題点を明らかにすることを目的とした。なお、研究計画は岡山労災病院の倫理委員会にて承認済みである。

【方法】

(1) 病理学的診断：提供された病理材料（組織診・細胞診標本）について、H&E 染色、パパニコロウ染色による形態像の把握、および各種抗体を用いた免疫組織化学的染色を施行して判定を行った。

(2) 臨床病理学的検討会の実施：平成 19 年 9 月 12 日、平成 19 年 12 月 12 日、平成 20 年 1 月 22 日の 3 回にわたり、内科医 4 名、放射線科医 1 名、病理医 2 名で、各症例について中皮腫としての診断が、臨床病理学的に妥当か否かの検討を行った。すなわち、画像所見、臨床経過、免疫組織学的検討を含む病理所見の見直しによる診断の妥当性の総合的判定を行った。

(3) 中皮腫としての妥当性は、判定困難、カテゴリー 1（中皮腫でない）、カテゴリー 2（中皮腫でない可能性が高い）、カテゴリー 3（中皮腫か否かの判断が困難）、カテゴリー 4（中皮腫である可能性が高い）、カテゴリー 5（中皮腫である）の 6 段階に分けて判定した。

【結果】

(1) 診断カテゴリーの割合は、判定困難、7 例（4%）、カテゴリー 1、14 例（8%）、カテゴリー 2、25 例（14%）、カテゴリー 3、9 例（5%）、カテゴリー 4、25 例（14%）、カテゴリー 5、98 例（55%）となった。中皮腫の可能性が低いと考えられた症例、すなわちカテゴリー 1 と 2 をあわせると 178 例中の 22%となった。

(2) 中皮腫でない、あるいは、中皮腫でない可能性が高いとされた例（カテゴリー 1+2）の内訳は、男性では、胸膜例は、肺癌 14 例、胸膜炎 3 例、腎癌転移 1 例、肉腫 2 例、胸腺癌 1 例、腹膜例は腺癌 1 例、反応性中皮細胞過形成 1 例、腎細胞癌 1 例であり、肺腺癌、肺多形癌の占める割合が高かった。（表 1-1）一方、女性では、胸膜例は、肺癌 6 例、孤立性線維性腫瘍 1 例、腹膜例では腺癌 3 例、癌肉腫 2 例、肉腫 2 例であった（表 1-2）。また、診断困難とされた症例の多くは組織あるいは細胞が十分に得られていないことがその主因であった。

表 1-1. 中皮腫でないとされた例 (男性)

胸膜例	例数
肺腺癌	9
肺多形癌	4
肺癌肉腫	1
線維性胸膜炎	3
転移性腎細胞癌	1
肉腫	2
胸腺癌	1
腹膜例	
腺癌	1
腎細胞癌	1
反応性中皮細胞過形成	1

表 1-2. 中皮腫でないとされた例 (女性)

胸膜例	例数
肺腺癌	3
肺多形癌	3
孤立性線維性腫瘍	1
腹膜例	
腺癌	3
癌肉腫	2
肉腫	2

(3) 組織診あるいは細胞診材料に免疫組織化学的染色を加味することにより、カテゴリー 5 症例の割合が増加し、免疫組織化学的染色が診断精度の向上に寄与していることが判った。

(4) 胸膜発生例では、カテゴリー 5 が 56%、カテゴリー 4 が 14%、カテゴリー 3 が 6%、カテゴリー 2 あるいは 1 が 19%、判定困難が 5%であった。一方、腹膜発生例では、カテゴリー 5 が 52%、カテゴリー 4 が 11%、カテゴリー 3 はなし、カテゴリー 1 あるいは 2 が 37%であった。このことは腹膜例の方がより診断が困難であることを示唆した。

(5) 胸腹比、すなわち胸膜発生症例数と腹膜発生症例数の比は、カテゴリー 4 では 7.0、カテゴリー 5 では 5.9 であり、胸膜の方が中皮腫の診断がより確からしいことが判った。

(6) 全部位の中皮腫の男女比はカテゴリー 4 では 5.3、カテゴリー 5 では 7.9 であった。また、女性腹膜中皮腫とされていた例は 11 例存在したが、カテゴリー 5 の例は 1 例しかなかった(表 2)。

(7) カテゴリー 4 (24 例) およびカテゴリー 5 症例 (98 例) の組織亜型別の比率は、前者では上皮型 56%、肉腫型 24%、二相型 8%、線維形成型 12%であり、後者では上皮型 63%、肉腫型 13%、二相型 21%、線維形成型 2%であり、このことは肉腫型や線維形成型の診断が、上皮型、二相型に比べより困難であることを示唆した。

【考察】

以上の結果より、正確な中皮腫診断のためには、臨床情報を加味しつつ、十分な組織量を得て、免疫組織化学的検討を行うことが、診断精度向上のために重要であることが分かった。また、腹膜例や、女性例では確診例の割合が低い傾向があること（表2）、さらに、組織型では肉腫型および線維形成型中皮腫の診断が困難であることが示唆された。この場合、特に肺多形癌との鑑別が必要な例が多く存在することがその原因と考えられる。この両者の鑑別には画像所見を含めた臨床経過を加味して診断することが重要であるとともに、今後、両者の鑑別に資する抗体の開発が必要と考えられる。

表2. 性・部位別の診断カテゴリーの分布（症例数）

診断カテゴリー	胸膜、男	腹膜、男	胸膜、女	腹膜、女
診断困難	4	0	3	0
1	6	0	2	5
2	15	3	5	2
3	7	0	2	0
4	20	0	1	3
5	74	13	9	1
total	126	16	22	11

3. 現在治療中の中皮腫症例の調査結果（平成 18、19 年度）

藤本 伸一 山崎 浩一

【研究の目的】

本研究班では、中皮腫と職業性石綿ばく露との関連を明らかにすべく、主として人口動態調査死亡票にもとづき死亡例による解析を行ってきた。このような全国規模の調査研究はこれまでになく、これまでの調査結果からわが国における中皮腫と職業性石綿ばく露との関連が明らかにされつつある。これらの死亡例の解析に加え、本研究では現在治療中の中皮腫症例についても調査を行った。この調査は、中皮腫におけるより最新の臨床現場の実態を明らかにすることを目的としている。本調査結果は、今後の中皮腫における診断、治療における問題点の解決策を模索していく上での基本資料として意義あるものとする。

【研究の方法】

主として労災病院等の症例について調査を行った。職業歴、喫煙歴などの患者背景、あるいは発見契機、初発症状などの臨床徴候、および画像所見、診断方法、病理所見、治療内容などの臨床所見を含んだ「中皮腫調査票」を当該施設に送付し回答を得た。

【調査結果】

(1) 症例の背景

全国の労災病院を中心とした 9 施設から 53 例について調査票を回収した。それらの患者背景を表 1 にまとめた。男性 43 例（81.1%）、女性 10 例（18.9%）で、年齢の中央値は 61 歳（35～80 歳）であった。中皮腫の発生部位は、胸膜 45 例（84.9%）、腹膜 5 例（9.4%）、心膜 2 例（3.8%）であり、胸膜、心膜のいずれを原発とするか判別が困難な症例が 1 例あった。組織型は、上皮型 32 例（60.4%）、二相型 13 例（24.5%）、肉腫型 5 例（9.4%）、不明な症例が 3 例であった。

表 1. 患者背景

性別	男	43 例
	女	10 例
年齢	中央値	61 歳
	範囲	35～80 歳
発生部位	胸膜	45 例
	腹膜	5 例
	心膜	2 例
	胸膜・心膜	1 例
組織型	上皮型	32 例
	二相型	13 例
	肉腫型	5 例
	不明	3 例

(2) 診断方法

診断方法について表 2 にまとめた。胸腔鏡あるいは腹腔鏡下の生検が 29 例、開胸生検が 16 例、針生検が 6 例であり、胸水細胞診にて診断されたのちに手術を施行され、手術標本にて最終的に診断確定された症例が 1 例あった。

表 2. 診断方法

胸（腹）腔鏡	29 例
開胸	16 例
針生検	6 例
手術	1 例
不明	1 例

(3) 石綿ばく露歴

患者の石綿ばく露歴を調査するため、カルテに記載されている職業歴に加え、調査票を用いたアンケートより職業歴を確認した。53 例中 46 例（86.8%）において職業性の石綿ばく露があるものと考えられた。その主な内訳は、造船所内の作業が 15 例、建設作業が 12 例、機器器具の製造・修理、電気工事が各 5 例、石綿製品製造・吹き付けが 3 例である。そのほかの職種も含めて表 3 にまとめた。詳細な職業歴の聴取においても、7 例（13.2%）は職業性の石綿ばく露が明らかにならなかった。この 7 例のうち 2 例は、幼少時に建材置き場や石綿製造工場の近くに住んでいたことがあるとのことで、環境ばく露の可能性が示唆された。

また、職業性石綿ばく露が示唆された症例の、初回石綿ばく露の年齢の中央値は 20 歳（11～43 歳）、石綿ばく露期間の中央値は 32 年間（1～60 年間）、石綿ばく露から中皮腫発症までの潜伏期間の中央値は 41 年間（17～60 年間）であった。

表 3. 石綿ばく露状況の一覧

造船所内の作業	15 例
建設作業	12 例
機器器具の製造・修理	5 例
電気工事	5 例
石綿製品製造・吹きつけ	3 例
鉄鋼製品製造	1 例
水道設備	1 例
化学繊維製品製造	1 例
鋳物工業	1 例
保湿工	1 例
砕石業	1 例
環境ばく露	2 例
石綿ばく露歴なし	5 例

(4) 画像所見

各当該施設より診断時の画像所見について回答を得た。胸水貯留は 39 例 (73.6%)、胸膜プラークは 20 例 (37.7%) において認められた。石綿肺、円形無気肺の所見を有する症例はなかった。また 53 例中の 28 例について、特に胸部 CT における胸膜不整像に着目して検討したところ、全例に胸膜の不整像が認められ、軽度不整 6 例 (21.4%)、高度不整 8 例 (28.6%)、腫瘤形成が 14 例 (50.0%) に認められた。

表 4. 画像所見のまとめ

所見	有無	症例数	有所見率 (%)
胸水	有	39	73.6
	無	14	
胸膜プラーク	有	20	37.7
	無	33	
石綿肺	有	0	0
	無	53	
円形無気肺	有	0	0
	無	53	

(5) 治療内容

53 例のうち、20 例が初回治療として外科手術を施行されている。そのうち 5 例は術後に全身化学療法を、また 5 例は全身化学療法に加え放射線療法を施行されている。残りの 31 例は全身化学療法を施行されている。化学療法のレジメンとしては、シスプラチン+ペメトレキセドが 15 例、ゲムシタビン+ビノレルビンが 5 例、シスプラチン+ゲムシタビンが 3 例だった。カルボプラチン+ビノレルビンを施行された 1 例は、同時に放射線療法も併用されている。化学療法を施行された 31 例のレジメンの内訳について表 5 にまとめた。

表 5. 化学療法のレジメンの内訳

シスプラチン+ペメトレキセド	15 例
ゲムシタビン+ビノレルビン	5 例
シスプラチン+ゲムシタビン	3 例
カルボプラチン+ペメトレキセド	2 例
カルボプラチン+ゲムシタビン	1 例
カルボプラチン+ビノレルビン	1 例
不明	4 例

【考察】

平成 18 年および 19 年度に発症し、現在治療中の中皮腫症例 53 例について検討した。全体の 80%以上の症例において職業性の石綿ばく露が示唆され、石綿ばく露から中皮腫発症までの潜伏期の中央値は 41 年間であった。これらの結果は、従来からの海外の報告¹⁾や、本研究班におけるこれまでの調査結果²⁾を裏付けるものであった。石綿ばく露に関する職業歴に関しても、従来の報告と同じく建設作業や造船所内の作業が約半数を占めた。これらの業種における従事者は今後も中皮腫発症の高危険群として注目していく必要があると思われる。ただし石綿ばく露にかかわる職種についてはそれ以外にも多岐にわたっており、各地域の産業の特性の違いによりこれらの内訳は異なってくる可能性がある。

中皮腫の発生部位については、胸膜が 45 例と 80%以上を占めており、これも従来の報告とほぼ一致するものであるが、腹膜や心膜に発生する症例も散見されている。今後中皮腫全体の患者数が増えていくことが予想されていることを考えると、精巣鞘膜も含めたこれらの比較的まれな中皮腫に関してもその発症が増えてくる可能性があり、今後、症例の集積による知識の啓蒙が必要になるものと思われる。

画像所見においては、胸水を呈する症例が多く、胸膜中皮腫の初期病変としての重要性が再確認された。石綿ばく露を裏付ける重要な所見である胸膜プラークを呈する症例は全体の約 40%弱にとどまっており、画像上胸膜プラークを伴わない中皮腫症例が多数あることが改めて示され、そのような症例では詳細な職業歴あるいは居住歴の聴取が中皮腫診断の重要な足がかりとなることが改めて示唆されたといえる。また、中皮腫症例の CT では、検討した全例において軽度不整、高度不整、腫瘤形成のいずれかの所見が認められた。これらの中皮腫症例はそのほとんどが胸腔鏡あるいは腹腔鏡といった内視鏡や開胸下の生検によって、免疫染色を含めた組織診断を得られていた。本研究は労災病院グループを中心に中皮腫の診断・治療の経験が比較的豊富な施設が含

まれておりバイアスがかかっている可能性もあるが、職業歴、画像所見から中皮腫を疑い、積極的な検査により十分な病理検体を得て免疫染色も含めた病理診断を行う、という一連の中皮腫診断の過程が構築されつつあるといえる。今後はこのような調査結果を広く一般の医療機関へ啓蒙していく必要がある。

臨床面での平成 19 年度の大きな話題は、新規抗悪性腫瘍剤であるペメトレキセドが臨床導入されたことである。ペメトレキセドは複数の主要な葉酸代謝酵素を同時に阻害することにより抗腫瘍効果を示すとされ、海外における臨床第 III 相試験³⁾、わが国における臨床第 I/II 相試験⁴⁾の成績に基づき、平成 19 年 1 月に承認され日常診療において使用可能となった。今回の調査結果では、全身化学療法を施行された 31 例のうち約半数の 15 例において初回化学療法のレジメンとしてシスプラチン+ペメトレキセドが選択されている。今後この 2 剤の組み合わせが第 1 選択として投与されていくことと思われるが、それでも約半数近くの症例では他剤の組み合わせが選択されている。この理由としては、高齢や合併症のためにシスプラチンの投与が困難な症例が多く存在するためと思われる。中皮腫においては、今後さらに高齢患者が増加することが予想され、そのような症例はさまざまな合併症を有している可能性がある。そのような症例に対する適切な化学療法の選択は今後の課題である。早期症例に対する外科手術に化学療法、放射線療法などを加える集学的治療の構築も含め、臨床病期や年齢、合併症など、患者の状態に応じた治療戦略を模索していく必要がある。

【まとめ】

平成 18、19 年度中に治療中であった 53 例の中皮腫症例について調査を行った。80%以上の症例が石綿ばく露にかかわる職業歴を有しており、就業時以来の詳細な職業歴の聴取が必要であることが再確認された。また、胸部の画像検査では胸水貯留に加え胸膜プラークを呈する症例が多いが、胸膜プラークの有無にかかわらず胸膜の不整像を呈する症例が多く、そのような症例に対しては胸腔鏡などの積極的な検査により免疫染色を含めた病理的な組織診断を行うことが必要である。治療に関しては、外科手術の適応となる早期症例については集学的治療の構築が、また全身化学療法の適応となる進行期症例に対してはペメトレキセドが臨床導入されたもののその治療成績はいまだ十分とは言えず、患者の状態に応じた治療戦略について引き続き検討が必要である。

【文献】

- 1) Consensus report: Asbestos, asbestosis, and cancer. The Helsinki criteria for diagnosis and attribution. *Scand J Work Environ Health* 23: 311-316, 1997.
- 2) 岸本卓巳他：中皮腫と職業性石綿ばく露に関する研究。平成 17 年度厚生労働科学特別研究報告書 2006, 1-46.
- 3) Vogelzang NJ, Rusthoven JJ, Symanowski J, et al. Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 21: 2636-44, 2003.
- 4) 玄馬頭一、山崎浩一、国頭英夫、他：悪性胸膜中皮腫を対象とした LY231514 とシスプラチン併用療法による第 I/II 相試験。第 47 回日本肺癌学会総会号 p 461, 2006.

4. 胸膜中皮腫に関する臨床および基礎的研究

(1) 岡山大学病院における悪性中皮腫に対する治療成績と展望

瀧川 奈義夫 豊岡 伸一 加藤 勝也

【目的・対象】

当院で1995年～2007年に初回治療を施行した悪性中皮腫33例を対象とし、その成績を評価し、問題点を検討する。また、中皮腫の増殖シグナルのひとつであるmammalian target of rapamycin (mTOR) 阻害剤rapamycin、および遺伝子の過剰活性がある腫瘍細胞の増殖を阻害するヒストン脱アセチル化酵素 (HDAC) 阻害剤vorinostat (SAHA) の抗腫瘍効果の中皮腫細胞株3株 (MSTO-211H、NCI-H28、CRL-5946) と肺腺癌細胞株 (PC-9) を使用して評価する。

【結果】

年齢中央値63歳 (31歳～80歳)、男性30例、女性3例、組織型は上皮型16例、二相型10例、肉腫型4例、特殊型3例であった。中皮腫の発生部位は、胸膜27例、腹膜4例、心膜1例、精巣1例であった。石綿ばく露歴は胸膜中皮腫で22例に認められたが、他の部位では認められなかった。

悪性胸膜中皮腫27例の診断方法は胸腔鏡下・開胸生検、経皮胸膜生検、CTガイド下生検でそれぞれ17例、6例、4例で、病期はI期、II期、III期、IV期でそれぞれ5例、2例、13例、7例であった。初回治療内容は手術療法18例、化学療法6例、胸腔内温熱化学療法3例であった。胸膜肺全摘術を施行した症例は15例で、そのうち術後放射線療法と術後化学療法を追加した症例はそれぞれ4例と1例であった。観察期間中央値49.3ヶ月の時点で、1年および2年生存率はそれぞれ33.3%と18.5%であった。

Performance status (PS) が0または1の全身状態の良好な25例において、臨床因子と生存期間の関係を検討した。症例の背景を表1に示す。単変量解析では、白血球数増加 ($>8500/\mu\text{l}$) と進行病期 (III/IV期) が有意な予後不良因子であった (図1)。これらの因子を用いた多変量解析にてIII/IV期 (vs I/II期)、非上皮型 (vs 上皮型)、白血球数増加 ($>8500/\mu\text{l}$) はいずれも予後不良因子となり、特に白血球数増加が最も強い因子であった ($p=0.003$) (表2)。これら2因子以上を持つ群 ($n=16$) と1因子以下の群 ($n=9$) (表3) の生存期間中央値はそれぞれ2.8ヶ月と30.3ヶ月であり、有意差が認められた ($p<0.001$) (図2)。

rapamycinおよびSAHAの感受性はMTT assayを用いた72時間薬剤持続接触で検討し、薬物反応曲線より算出した50%増殖抑制濃度 (IC50) を求めた。rapamycinのIC50は、PC-9、MSTO-211H、NCI-H28、CRL-5946においてそれぞれ1.70 μM 、1.30 μM 、1.55 μM 、2.28 μM であり (図3)、肺腺癌細胞株と同等の良好な感受性を示した。また、SAHAのIC50は、PC-9、MSTO-211H、NCI-H28、CRL-5946に対して、それぞれ1.23 μM 、1.24 μM 、1.35 μM 、5.12 μM であり (図4)、CRL-5946を除き良好な感受性を示した。

表 1. 症例背景

年齢中央値(幅)	62 (38 - 80)
性別(男/女)	24/1
Performance status (0/1)	1/24
病期 (I/II/III/IV)	7/1/11/6
組織型(上皮型/二相型/肉腫/その他)	12/9/2/2
初回治療(手術療法/化学療法/胸腔内化学療法)	17/6/2
白血球数 ($\leq 8500/\mu\text{l}$ / $>8500/\mu\text{l}$)	13/12

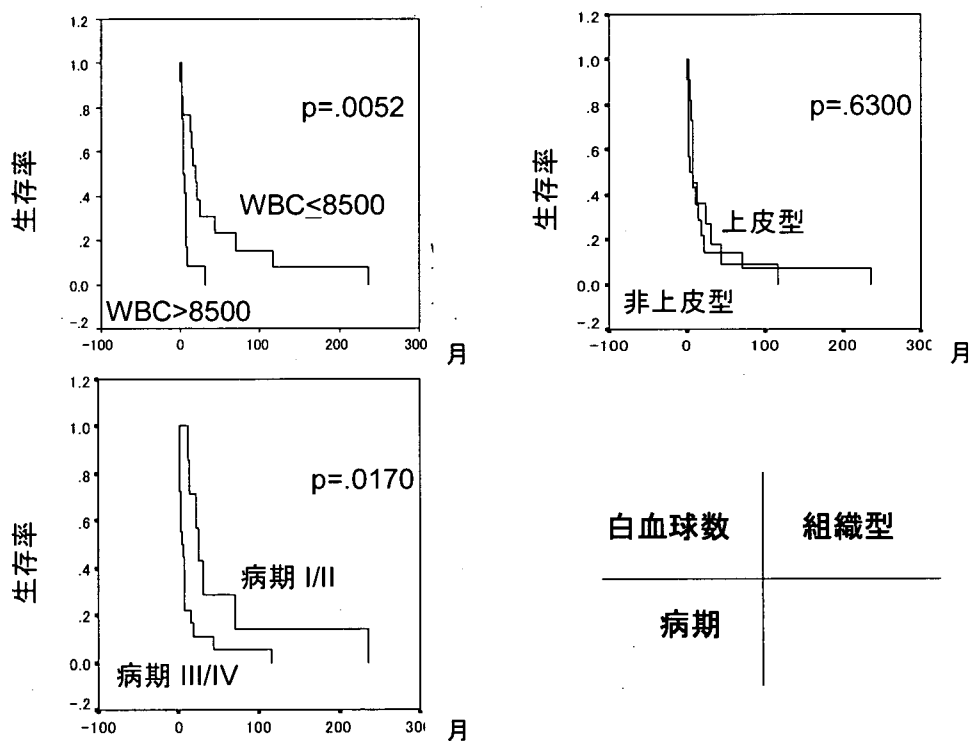


図 1. 単変量解析

表 2. 多変量解析

変数	カテゴリー	p値	ハザード比	95%信頼区間
組織型	上皮型 vs 非上皮型	.006	3.863	1.48 to 10.09
病期	I/II vs III/IV	.026	3.396	1.16 to 9.95
白血球数	≤8500/μl vs >8500/μl	.003	5.938	1.87 to 18.9

表 3. 予後良好群と不良群の患者背景

	予後不良群 (n=16)	予後良好群 (n=9)
年齢中央値(幅)	63 (55-80)	57 (38-75)
性別(男/女)	15/1	9/0
病期 (I/II/III/IV)	1/0/9/6	6/1/2/0
組織型(上皮型/二相型/肉腫/その他)	6/7/2/1	5/2/0/2
初回治療 (手術療法/化学療法/胸腔内化学療法)	11/5/0	6/1/2
白血球数 (≤8500/μl / >8500/μl)	5/11	8/1

III/IV期、非上皮型、白血球数増加(>8500/μl)の2因子以上を有する群と、1因子以下の群をそれぞれ予後不良群と良好群に分類

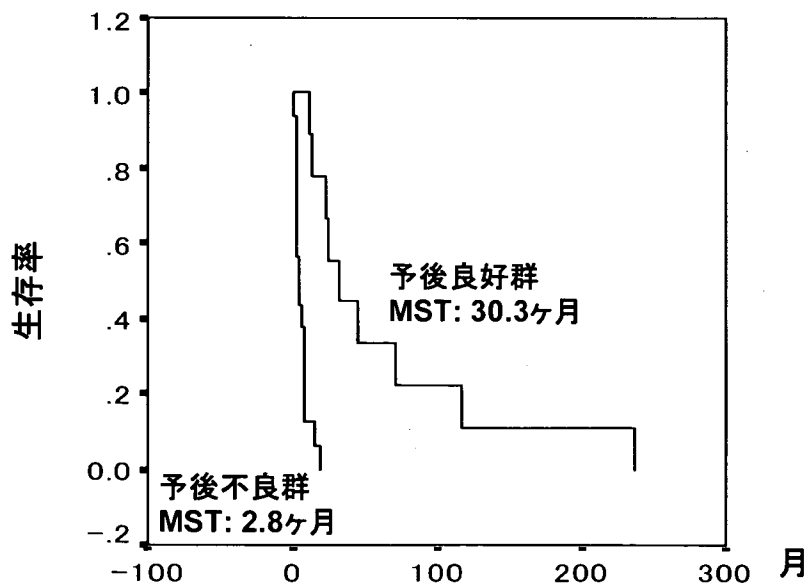


図 2. 予後良好群と不良群の生存曲線

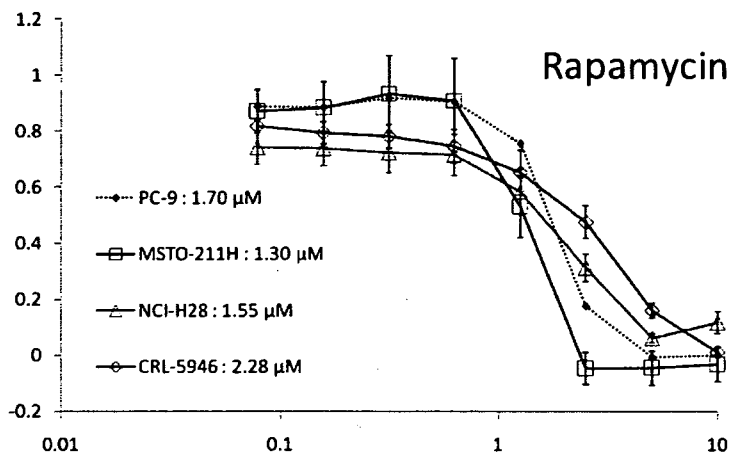


図3. Rapamycinによる薬剤感受性試験

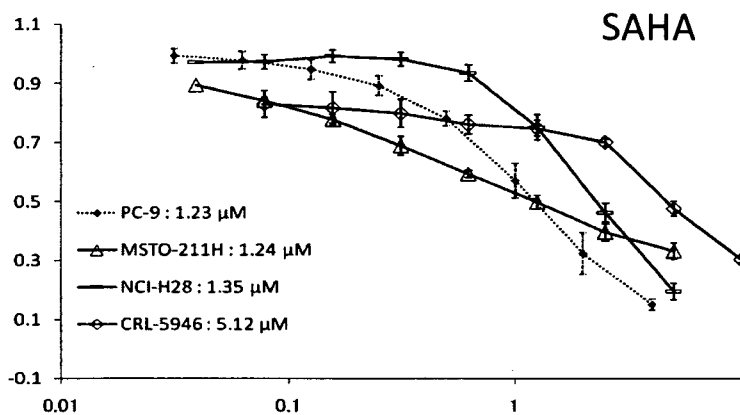


図4. SAHAによる薬剤感受性試験

【考察】

悪性胸膜中皮腫の予後因子解析は、海外からの報告がほとんどであり、本邦からの報告は少ない。化学療法を施行した204例の多変量解析で有意な予後不良因子は、PS不良、白血球数増加、不正確な確定診断、肉腫型、男性であった¹⁾。また、cisplatinとcisplatinにralitrexedを加えた無作為化比較試験に登録された250例において、prognostic index (組織型、診断までの期間、血小板数、ヘモグロビン値、病期)、疼痛、食欲が多変量解析で予後因子であった²⁾。今回、手術療法を含めたPS良好な症例で解析を行ったところ、病期、組織型、白血球数が予後因子であった。治療成績は全般に不良であるが、特に予後不良群においては新たな治療戦略が必要と思われる。

また、中皮腫に対する分子標的治療の可能性については、上皮成長因子受容体阻害剤である gefitinib、血小板由来増殖因子およびKITキナーゼを阻害する imatinib の臨床試験が行われたが、いずれも良い結果は得られていない^{3) 4)}。リン酸化AKTが陽性であった中皮腫は、その下流のmTORのリン酸化も亢進しており、mTOR阻害剤の有用性が示唆されている⁵⁾。SAHAも同じHDAC阻害剤である sodium butyrate が bcl-x1 遺伝子を抑制することにより apoptosis を導き、有効性が期待されている⁶⁾。今回の感受性試験においても、rapamycin および SAHA は良好な感受性を示し、今後、Xenograft モデルにおける有効性を確認し、pemetrexed あるいは gemcitabine との併用効果を検