

200824005A

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

平成20年度 総括研究報告書

研究代表者 金子 昌弘

平成21(2009)年3月

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

平成20年度 総括研究報告書

研究代表者 金子 昌弘

平成21(2009)年 3月

## 目 次

I. 総括研究報告	
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	1
金子昌弘	
II. 分担研究報告	
1. 中皮腫の画像診断と検診に関する研究	9
江口研二	
2. 前向き症例登録システムの構築と外科治療に関する研究	13
浅村尚生	
3. 新たな診断のマーカーの開発に関する研究	17
松野吉宏	
4. 中皮腫の画像診断と検診、機能放射線検査に関する研究	19
楠本昌彦	
5. 悪性胸膜中皮腫の診断に関する研究	23
岸本卓巳	
6. 病理診断基準と早期診断マーカーの開発	31
井内康輝	
7. 前向き症例システムの構築	33
西本 寛	
8. 低線量CTによる肺がん検診における胸膜変化に関する研究	39
柿沼龍太郎	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	41
IV. 研究成果の刊行物・別刷	47

# I. 総括研究報告

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

研究代表者 金子 昌弘 国立がんセンター中央病院内視鏡部長

研究要旨：悪性胸膜中皮腫（Malignant pleural mesothelioma：MPM）の発生は職業的あるいは環境からのアスベスト吸入と密接な関連があることが知られており、戦後のアスベストの輸入の急増に比例して増加が懸念され、社会問題化している。しかし本疾患に対しては、標準的な治療方法や早期発見方法について充分には確立していない。一般市民の不安解消のためにもこれらの解決が急務と考えられる。本研究班では、第一に、MPMの症例を前向きに集積し、病理所見、診断方法、治療法について検討し標準的な診断、治療法を確立し、第二には、一般住民に対し低線量CTによる検診を行い、MPMのみならず、アスベスト関連の異常所見の発生頻度や分布についても分析を行う。これら二つの研究を統合することにより、MPMの自然史が解明でき、治療成績の向上が期待され、環境へのアスベスト曝露の実態も明らかになり、効率の良い早期発見方法とその対象者も明らかになり、一般住民の不安解消にも貢献すると考えている。

本年度は、前向き登録に関してはMPMの治療実績のある施設に、昨年に引き続き全国MPM登録システムの登録用紙を発送し症例の登録を開始し、検診に関してはJapan general screening for asbestos-related diseases：JG SARDとして参加した施設からの検診画像と問診データを集積し、定期的なセントラルレビューを行うとともに、問診データとの突き合わせも行った。また研究班に参加の個々の施設においても、文献的検討や国際的な情報収集に加えて、独自に新たな腫瘍マーカーの開発、遺伝子異常の発現の分析、診断のための標本採取の方法、新たな抗がん剤の導入などの研究も行われ成果を上げている。

研究分担者

江口研二（帝京大学医学部内科学講座教授）

浅村尚生（国立がんセンター中央病院  
肺科医長）

松野吉宏（北海道大学病院 病理部長）

楠本昌彦（国立がんセンター中央病院  
放射線診断部医長）

岸本卓巳（岡山労災病院 副院長）

井内康輝（広島大学大学院医歯薬学総合  
研究科教授）

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・統計部室長）

柿沼龍太郎（国立がんセンター  
がん予防・検診研究センター室長）

A. 研究目的

MPMは、その発症に関してはアスベストの吸入歴と密接な関連のあることは既に内外の論文で疫学的にも証明されている。吸入開始後40年前後を経て発症する例が多く、戦後のアスベストの輸入量の増加に比例して、今後の急増が危惧されている。しかし、その初期像も明らかにはなっておらず、有効な治療法も確立していないために、極めて難治性の腫瘍の一つとされている。発症前の状態から死亡に至るまでの経過を画像や臨床検査からとらえ、その自然史を把握することにより、進行度に応じた治療法を確立するとともに、検診により、MPMのみならず、アスベストの吸入に関連する異常所見の分布状況を把握し、またその経過を観察することにより、MPMの初期像をあるいは前癌状態を把握するとともに、検診の対象となる地域や職業を明確にする。これらの研究を統合することにより、MPMをより早期に発



見し、確実に治療することにより、本疾患による死亡の増加に歯止めを掛け、また一般住民の不安を解消することを目的として研究を行う。

## B. 研究方法

### 1) 診療ガイドラインの策定

既に一昨年度に報告が行われているが、継続して MPM に関する内外の信頼できる文献の検索により、現状での一般的な疫学、病態、診断、治療に関する知見を整理し分析を続けている。また国際的な連携を強化することにより全世界共通の病期分類の作成なども検討している。(浅村、楠本、分担研究者)

### 2) 前向き症例登録システムの構築と運営

MPM 発生の現状と治療方法および予後の現状を把握するために、国立がんセンター がん対策情報センター内に「全国悪性中皮腫患者登録事務局」を設置し、日本肺癌学会や他の関連学会および団体と連携し、前向きに症例を登録し、病理標本、細胞診、血液などの各種検体、居住地域及び職業に関する詳細な問診データ、画像経過、治療経過、生存状況の集積を行う。病理組織についてはバーチャルスライドを作成し専門の病理医で構成する委員会にて分析し、画像所見、治療方法についてもそれぞれの専門医が分析し、問診データや予後との関連から評価を行う。また集められた検体については、登録された研究機関において、それぞれの倫理審査委員会での承認を受けた上で、遺伝子等の分析の研究も行うことが可能になっている。(西本分担研究者および金子主任研究者、他の分担研究者全員)

### 3) 低線量CTでのアスベスト関連疾患検診システム (Japan general screening for asbestos-related diseases: JG SARD) の構築と運用

環境からのアスベスト曝露による石綿関連疾患の罹患を心配している一般住民に対し、全国の登録した施設で、胸部X線写真と低線量CTによる検診と詳細な問診を行い、その所見と対比検討を行う。また登録された症例については、継続的に健康状態を調査するとともに、2年後には再度検診を行い、画像的な変化についても分析を行う。(江口、楠本、柿沼 分担研究者 金子主任研究者)

### 4) 分子病理学的検討とマーカーの開発

前向き症例登録および一般住民に対する検診で発見された MPM 症例、およびそれぞれの施設において過去に診断された症例の各種検体を分析し、より確実に診断するための血液や胸水等のマーカーや、遺伝子の異常についての分析を行

う。(松野、井内 分担研究者)

### 5) 診断技術の開発

高分解能CTおよびFDG-PET所見を含めた精密検査画像所見の解析と、指摘された異常部位からの適確な標本の採取技術の標準化についての検討と技術開発を行う。(岸本、楠本、柿沼 分担研究者)

### 6) 治療技術の開発

MPM の治療法として胸膜肺全摘が行えない症例に対しては抗がん剤による化学療法が行われているが、最近ペメトレキセド(アリムタ)が有効とされている。本剤の治療効果についても検討が行われている(岸本 分担研究員)

(倫理面への配慮)

個々の研究報告にも記載されているが、MPM の前向き症例登録に関しては、各施設において個々の患者さんに説明を行ない、承諾の得られた症例のみを集積し、集積されたデータに関しては匿名化が行なわれ、個人の同定は不可能になっている。JG SARDにおいても、自発的に検診を希望して来られ、研究の主旨に賛同した一般市民を対象に検診を行ない、中央にデータを送る際には匿名化が行なわれているので、読影者は個人の同定は不可能で、施設名以外は不明な状態で判定を行なっている。

## C. 研究結果

前述のそれぞれの分担分野での研究成果の詳細については、各分担報告に譲るが、それぞれの結論を要約する。

MPM の診療ガイドラインについては、新たな信頼できる大規模な研究成果は未だ発表されていない。病期分類についてもまだ確立されていないので、世界肺癌学会(IASLC)においても全世界的な症例の集積を進めており、本研究班も積極的に参加し情報の発信と収集に努めている。

MPM 症例の全国的な前向き登録に関しては、国立がんセンター中央病院での倫理審査委員会の承認を受け、関連するそれぞれの施設での倫理審査委員会による承認の下でデータの集積が始められている。

一般住民に関する胸部X線と低線量CT検診については、26施設で約1万例の検診が行われた。集積された画像は専門の読影委員により定期的に読影が行われ、X線に比べて低線量CT撮影の胸膜肥厚斑の発見精度が高いことが明らかになった。読影結果と問診データの関連についても順次統計学的な解析も行われている。またこれらの進捗状況については毎月ニュースレターとして関係者に定期的に送付されている。

診断マーカーに関連する研究では、ホルマリン

固定標本からの遺伝子の網羅的解析を行い、発現増加、発現低下のある遺伝子が明らかになりつつある。またグルコース代謝との関連からグルコース代謝関連マーカーの組織内分布についても検討が行われている。

画像診断に関しては、人間ドックを受診したグループでのアスベストに関連するといわれている胸膜肥厚斑の出現頻度についても独自の検討も行われている。

切除不能の MPM に対するペメトレキセドの効果については、導入前に比べ平均 4 ヶ月ほどの延長がみられることが明らかになった。

#### D. 考察

MPM の今後の増加は本邦に限ることではない。むしろ欧米の方がアスベスト暴露の歴史は早いので本疾患に関する研究も進んでいる。今後も全世界的な研究機関と密接な情報の交換を行いながら、最新の情報の迅速な伝達を行う必要があると考えられる。

MPM 症例の全国的な集積については病理的、臨床的に解析を行うに足る十分な症例を集積することができなかった。原因としては個々の倫理審査委員会で認められなかった施設が存在すること、症例登録を行う医師の負担が大きい点などがあげられた。すべての施設での倫理審査委員会で認めてもらうためにクリアすべき点を検討するとともに、症例登録施設に対する何らかのインセンティブについても検討する必要があると思われる。また本研究は今後永続的に行わなくてはならないので、将来的には研究室から独立した組織に事業を移行しなければならないと考える。

一般住民への検診は、アスベストへの関心の高さに比例して短期間に 1 万人の受診者を集めることが可能であった。当初から初回と 2 年後に再度検診を行うことを条件に受診してもらっているが、今回の問診でアスベストの吸入歴が無いにもかかわらず胸膜肥厚斑の認められる受診者も少なくない。これらの受診者に対するさらに詳細な職業歴、居住歴などの問診と、長期の経過観察も必要になる。前項と同様に長期に継続可能な組織による管理が必要になると思われる。

MPM の診断はまだ十分に確立しているとは言えず、一般の施設で MPM と診断されても専門施設で再検討すると 10%程度は他疾患というデータもある。最終的には胸腔鏡や開胸生検での病理組織学的な診断が必要になるが、この段階でも診断に苦慮する症例も少なくなく、標準的な診断基準の作成は急務と考えられる。

早期発見のための方法として、胸膜ブランクの発見に関して低線量 CT は胸部 X 線写真に比べて明らかに優れていることは証明されたが、それが必ずしも MPM の初期像の発見につながるかは

明らかでない。他のモダリティとの関連についても検討し、早期像の発見可能な方法や診断基準の作成が必要である。

ペメトレキセドによる生存期間延長効果は 1 施設で認められたが、今後は全国的な症例集積を通じての検討が必要である。

#### E. 結論

MPM に関する診断・治療の研究は特に本邦においては緒に就いたばかりである。

症例を集積し、標準的な確定診断方法や病期の進行度に応じた治療方法の確立を急ぐ必要があり、そのためには永続的に研究が行える組織を作る必要がある。

アスベストの吸入歴を示す胸膜肥厚斑の発見に関して、低線量 CT は X 線より明らかに優れている。

胸膜肥厚斑の認められた受診者に対して長期の経過観察が必要になる。

MPM の組織学的な診断に関して遺伝子的な解析やマーカーの分析が進んでおり、診断に関しての統一をはかることが可能になりつつある。ペメトレキセドの生存期間延長効果は 1 施設では認められるが、使用法や対象症例の選定基準などを確立し全国的な治療成績の集積をはからねばならない。

#### F. 健康危険情報

登録された MPM 症例の治療に関しては、個々の施設における標準的な治療がその進展度に応じて行なわれているが、必要に応じて登録事務局を通じて専門家のアドバイスを受けることも可能になっており、登録に参加することで、より適切な治療を受けることが可能になり、登録されたことによる健康に対する危険性は無いと考える。

また一般市民を対象とする検診に関しては、単純 X 線及び低線量 CT での放射線被曝の影響は危惧されるが、CT による肺がん検診に関しては、40 歳以上であれば、被曝による発がんのリスクよりも肺がん早期発見の利益が上回ることが証明されており、この検診で発見された肺がんに関しても、通常低線量 CT 肺がん検診と同様に対処されているので、基準を遵守して検診が行なわれれば、被曝によるリスクが検診の利益を上回ることには無いと考える。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

金子昌弘

- 金子昌弘、がんを見つけないのが理想のがん検診、日本がん検診・診断学会、15(2):87、2008
- 金子昌弘、症例報告の書き方について、気管支学、30(3):119-121、2008



3. 金子昌弘、土田敬明、診断機器の現状と将来の展望気道領域、日本気管食道科学会報、59(5) : 439-444、2008
- 江口研二
1. 江口研二、関順彦、低線量CT検診の現状と展望 胸部写真による肺がん検診の動向、呼吸と循環、56(5) : 453-6、2008
  2. 江口研二、予防と早期発見 肺癌検診、医学のあゆみ、224(13) : 1017-21、2008
  3. 堀明子、江口研二、他、特集 呼吸器疾患の診断に役立つ臨床検査 肺癌を疑うときの腫瘍マーカーの利用法、呼吸器科、13(4) : 344-7、2008
  4. 江口研二、他、解説 低線量CTを用いた肺癌検診、呼吸器科、14(5) : 449-52、2008
  5. 江口研二、臨床研究II 肺癌検診 肺癌 基礎・臨床研究のアップデート、日本臨床 66増刊号6 : 205-10、2008
  6. 江口研二、太田修二、他、肺癌診断のコツと画像診断における最近の話題 特集 肺癌生存延長の謎、内科、103(2) : 231-6 2009
- 浅村尚生
1. Maeshima AM, Asamura H, et al., Immunohistochemical expression of TTF-1 in various cytological subtypes of primary lung adenocarcinoma, with special reference to intratumoral heterogeneity., *Pathol Int* 2008;58:31-7.
  2. Asamura H, et al., Japanese Joint Committee of Lung Cancer Registry. A Japanese Lung Cancer Registry study: prognosis of 13,010 resected lung cancers. *J Thorac Oncol* 2008;3:46-52.
  3. Kunitoh H, Asamura H, et al., Japan Clinical Oncology Group. Phase II trial of preoperative chemoradiotherapy followed by surgical resection in patients with superior sulcus non-small-cell lung cancers: report of Japan Clinical Oncology Group trial 9806. *J Clin Oncol* 2008;26:644-9
  4. Asamura H. Minimally invasive approach to early, peripheral adenocarcinoma with ground-glass opacity appearance. *Ann Thorac Surg* 2008;85:S701-4
  5. Kawaguchi T, Asamura H, et al.,. The impact of residual tumor morphology on prognosis, recurrence, and fistula formation after lung cancer resection. *J Thorac Oncol* 2008;3:599-603
  6. Watanabe S, Asamura H, et al.,. Superior and basal segment lung cancers in the lower lobe have different lymph node metastatic pathways and prognosis. *Ann Thorac Surg* 2008;85:1026-31
  7. Asamura H. Minimally invasive open surgery approach. *Thorac Sug Clinic* 2008, 18:269-73.
  8. Travis WD, Asamura H, et al.,; International Staging Committee and Participating Institutions. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the inclusion of broncho-pulmonary carcinoid tumors in the forthcoming (seventh) edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2008 :3:1213-23.
  9. Lim E, Goldstraw P, Asamura H, et al., Proceedings of the IASLC International Workshop on Advances in Pulmonary Neuroendocrine Tumors 2007. *J Thorac Oncol* 2008;3:1194-201.
  10. Kuribayashi H, Asamura H, et al., Clinicopathological analysis of primary lung carcinoma with heterotopic ossification. *Lung Cancer* 2008 Sep 24. [Epub ahead of print]
  11. Shibata T, Asamura H, et al., Cancer related mutations in NRF2 impair its recognition by Keap1-Cul3 E3 ligase and promote malignancy. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008;105:13568-73.
  12. Kawachi R, Asamura H, et al.,. Clinical application of costal coaptation pins made of hydroxyapatite and poly-L-lactide composite for posterolateral thoracotomy. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008;34:510-3
  13. Yakushiji S, Asamura H, et al., Computed tomographic findings and prognosis in thymic epithelial tumor patients. *J Comput Assist Tomogr* 2008;32:799-805.
  14. Kunitoh H, Asamura H, et al., A randomised phase II trial of preoperative chemotherapy of cisplatin-docetaxel or docetaxel alone for clinical stage IB/II non-small-cell lung cancer: results of a Japan Clinical Oncology Group trial (JCOG 0204). *Br J Cancer* 2008 [Epub ahead of print]
  15. Fukui T, Asamura H, et al., Prospective study of the accuracy of EGFR mutational analysis by high-resolution melting analysis in small samples obtained from patients with non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2008;14:4751-7.



16. Maeshima AM, Asamura H, et al.,  
Histological evaluation of the effect of  
smoking on peripheral small  
adenocarcinomas of the lung. *J Thorac  
Oncol* 2008;3:698-703.

松野吉宏

1. Takeda Y, Tsuta K, Shibuki Y,  
Hoshino T, Tochigi N, Maeshima AM,  
Asamura H, Sasajima Y, Ito T, Matsuno Y.  
Analysis of expression patterns of breast  
cancer-specific markers (mammaglobin  
and gross cystic disease fluid protein-15)  
in lung and pleural tumors. *Arch. Pathol. Lab. Med.*, 132(2):  
239-243, 2008.
2. Ishizumi T, Tateishi U, Watanabe S,  
Matsuno Y. Mucoepidermoid carcinoma of  
the lung: High-resolution CT and  
histopathologic findings in five cases. *Lung Cancer*, 60(1): 125-131, 2008.
3. Kohno T, Kunitoh H, Suzuki K, Yamamoto S,  
Kuchiba A, Matsuno Y, Yanagitani N,  
Yokota J. Association of KRAS  
polymorphisms with risk for lung  
adenocarcinoma accompanied by atypical  
adenomatous hyperplasias. *Carcinogenesis*, 29(5): 957-963, 2008.
4. Iwakawa R, Kohno T, Yoichi Anami Y,  
Noguchi M, Suzuki K, Matsuno Y,  
Mishima K, Nishikawa R, Tashiro F,  
Yokota J. Association of p16 homozygous  
deletions with clinicopathologic  
characteristics and EGFR/KRAS/p53  
mutations in lung adenocarcinoma. *Clin. Cancer Res.*, 14(12): 3746-3753,  
2008.
5. Maeshima AM, Tochigi N, Tsuta K,  
Asamura H, Matsuno Y. Histological  
evaluation of the effect of smoking on  
peripheral small adenocarcinomas of the  
lung. *J. Thorac. Oncol.*, 3(7):  
698-703, 2008.
6. Hanada S, Maeshima A, Matsuno Y, Ohta T,  
Ohki M, Yoshida T, Hayashi Y, Yoshizawa  
Y, Hirohashi S, Sakamoto M. Expression  
profile of early lung adenocarcinoma:  
identification of MRP3 as a molecular  
marker for early progression. *J.  
Pathol*, 216: 75-82, 2008.
7. Tsuta K, Shibuki Y, Maezawa N, Tochigi N,  
Maeshima AM, Sasajima Y, Asamura H,  
Matsuno Y. Cytological features of  
signet-ring cell carcinoma of the lung:  
comparison with the goblet-cell-type  
adenocarcinoma of the lung. *Diagn. Cytopathol.*, 37(3): 159-163, 2009.
8. Nakanishi H, Matsumoto S, Iwakawa R,  
Kohno T, Suzuki K, Tsuta K, Matsuno Y,  
Noguchi M, Shimizu E, Yokota J.  
Whole genome comparison of allelic

imbalance between noninvasive and  
invasive small-sized lung  
adenocarcinomas. *Cancer Res.*, 69(4):  
1615-1623, 2009.

9. Kuribayashi H, Tsuta K, Mizutani E,  
Maeshima AM, Yoshida Y, Gemma A, Kudoh S,  
Asamura H, Matsuno Y.  
Clinicopathological analysis of  
primary lung carcinoma with heterotopic  
ossification. *Lung Cancer*, in press.
10. Mizutani E, Tsuta K, Maeshima AM,  
Asamura H, Matsuno Y.  
Minutepulmonary meningotheial-like  
nodules: clinicopathologic analysis of  
121 patients. *Hum. Pathol.*, in press.

楠本昌彦

1. 楠本昌彦: 系統的画像診断. 肺腫瘍性病  
変のCT診断の進め方. *呼吸*  
27(2):154-157, 2008.
2. 楠本昌彦, 渡辺裕一, 金子昌弘:  
画像診断—CT診断. *日本臨床* 66 (S6):  
254-257, 2008.
3. 楠本昌彦, 渡辺裕一, 荒井保明: CTによ  
る肺癌画像診断の進歩. *日本胸部臨床*  
67: S131-135, 2008.
4. Yakushiji S, Tateishi U, Nagai S,  
Matsuno Y, Nakagawa K, Asamura H,  
Kusumoto M. Computed tomographic  
findings and prognosis in thymic  
epithelial tumor patients.  
2008 Sep-Oct;32(5):799-805.

岸本卓巳

1. 岸本卓巳: 悪性胸膜中皮腫. 宮城征四郎監  
修, 呼吸器病レジデントマニュアル第4版  
医学書院, 東京: 331-334, 2008.
2. 岸本卓巳: 総論: 胸膜中皮腫の診断 肺癌  
—基礎・臨床研究のアップデート— 日本  
臨床 増刊号 日本臨床社, 大阪  
66:230-235, 2008.
3. 岸本卓巳: アスベスト関連疾患 早期発  
見・診断の手引—中皮腫の早期発見率の向  
上をめざして 日本労務研究会 東京  
24-31, 39-40, 2008.
4. 岸本卓巳: アスベストによる胸膜中皮腫早  
期病変を見逃さないために *Modern Physic  
ian* 28:100-101, 2008.
5. Maeda M, Miura Y, Nishimura Y, Murakami  
S, Hayashi H, Kumagai N, Hatayama T,  
Kato M, Miyahara N, Yamamoto S, Fukuoka  
K, Kishimoto T, Nakanishi T, Otsuki T:  
Immunological changes in mesothelioma  
patients and their experimental  
detection. *Clin Med Circulatory,  
Respiratory and Pulmonary*  
2:11-17, 2008.

6. Miura Y, Nishimura Y, Maeda M, Murakami S, Hayashi H, Fukuoka K, Kishimoto T, Nakano T, Otsuki T: Immunological alterations found in mesothelioma patients and supporting experimental evidence. *Environ Health Prev Med* 13:55-59, 2008.
7. 岸本卓巳: アスベスト関連疾患への対応. *総合臨牀* 57:1635-1636, 2008.
8. 岸本卓巳: 胸膜中皮腫の疫学と診断. *Modern Physician* 28:908-911, 2008.
9. 岸本卓巳: アスベスト関連疾患の診断の進め方. *Surgery Frontier* 15:133-137, 2008.
10. 加藤勝也, 岸本卓巳, 玄馬顕一, 金澤右: 悪性中皮腫の画像診断. *Surgery Frontier* 15:142-147, 2008.
11. 岸本卓巳: 石綿による胸膜病変. *呼吸* 27:581-585, 2008.
12. 岸本卓巳, 玄馬顕一, 西英行, 藤本伸一, 清水信義: 胸膜中皮腫の診断と治療. *肺癌* 48:165-170, 2008.
13. 岸本卓巳, 加藤勝也: アスベスト関連疾患の画像診断 1. 中皮腫. *日本医事新報* 4002:53-56, 2008.
14. 岸本卓巳, 井内康輝, 武島幸男, 玄馬顕一, 青江啓介, 加藤勝也, 藤本伸一: 臨床病理学検討による中皮腫死亡例の診断精度の解説研究 (平成 19 年度厚生労働科学研究). *産業医学ジャーナル* 31:4-7, 2008.
15. 岸本卓巳: 胸膜中皮腫および良性石綿胸水. *日本胸部臨牀* 67:922-929, 2008.
16. Kimura K, Toyooka S, Tsukuda K, Yamamoto H, Suehisa H, Soh J, Otani H, Kubo T, Aoe K, Fujimoto N, Kishimoto T, Sano Y, Pass HI, Date H: The aberrant promoter methylation of BMP3b and BMP6 in malignant pleural mesotheliomas. *Oncol Rep* 20:1265-1268, 2008
- 井内康輝
1. Takeshima Y., Inai K., et al: A useful antibody panel for differential diagnosis between peritoneal mesothelioma and ovarian serous carcinoma in Japanese cases. *Am J Clin Pathol* 130, 771-779, 2008
2. 井内康輝: 中皮腫の病理. *Surgery Frontier*, 15, 43-48, 2008
3. 楠谷桂, 井内康輝他: 中皮細胞増殖の良・悪性の病理組織学的鑑別診断. *MOOK 肺癌の臨床* 2008-2009, 353-360, 2008
4. 河野秀和, 井内康輝他: 中皮腫発生に関わるエピジェネティクス. *MOOK 肺癌の臨床* 2008-2009, 345-352, 2008
- 柿沼龍太郎
1. Kakinuma R., et al. Performance evaluation of 4 measuring methods of ground-glass opacities for predicting the 5-year relapse-free survival of patients with peripheral nonsmall cell lung cancer: a multicenter study. *Journal of Computer Assisted Tomography*. 32(5): 792-798, 2008
2. 石垣陸太, 柿沼龍太郎, 江口研二, 他: 肺癌 CT 検診の業務支援システム. *電子情報通信学会論文誌 J91-D(10)*: 2550-2558, 2008
3. Gomi S, Kakinuma R., et al. Low-dose CT screening for lung cancer with automatic exposure control: phantom study. *Radiological Physics and Technology* 1: 244-250, 2008
4. Terauchi T, Kakinuma R., et al. Evaluation of whole body cancer screening using  $^{18}\text{F}$ -2-deoxy-2-fluoro-D-glucose positron emission tomography: a preliminary report. *Annals of Nuclear Medicine* 22: 379-385, 2008
2. 学会発表
- 江口研二
1. 久山彰一, 江口研二, 金子昌弘: 一般市民に対する石綿関連疾患スクリーニング (厚生労働省がん臨床研究事業 JGSARD 研究 第 1 報) 第 49 回日本肺癌学会総会 北九州 2008. 11
- 松野吉宏
1. 道免寛充, 松野吉宏, 樋田泰浩, 久保田加奈子, 羽賀博典, 長 靖, 飯塚幹也, 加藤弘明, 加賀基知三, 近藤哲: 肺腺癌における術前 FDG-PET の SUV 値に対応した病理組織学的所見の検討 (第 2 報) 第 49 回日本肺癌学会総会, 2008. 11. 13-11. 14, 北九州市, 口演
2. 女屋博昭, 渡辺裕一, 楠本昌彦, 大松広伸, 金子昌弘, 柿沼龍太郎, 松野吉宏, 森山紀之, がん診療画像レファレンスデータベース: サイトリニューアル 第 49 回日本肺癌学会総会, 2008. 11. 13-11. 14, 北九州市, ポスター
- 楠本昌彦
1. 内田香織, 渡辺裕一, 楠本昌彦, 荒井保



明, 渡辺俊一, 葛幸治, 柄木直文, 金子昌弘: 胸膜発生と考えられた骨外性骨肉腫の1例. 第44回日本医学放射線学会秋季大会, 2008年10月, 郡山市

2. 橋本昌彦: マルチスライスCTの肺癌診断への応用. 第70回日本臨床外科学会総会, 2008年11月, 東京都

岸本卓巳

1. AACR(米国癌学会): Incidence of interstitial lung diseases among malignant mesothelioma patients: 2008. 4. 14
2. 第48回日本呼吸器学会学術講演会: 胸膜中皮腫の増加する石綿関連疾患への総合的な取り組み〜「職業災害からみた石綿関連疾患の実態と今後の対応」〜: 2008. 6. 15
3. 第47回日本肺癌学会中国・四国支部会: 中皮腫-その鑑別診断の重要性: 2008. 7. 19
4. 北海道胸部腫瘍セミナー: 悪性胸膜中皮腫の診断および治療の問題点: 2008. 9. 13
5. 9<sup>th</sup> International Mesothelioma Interest Group Meeting (IMIG): Malignant mesothelioma in Japan in relationship to asbestos exposure (ポスター発表): 2008. 9. 25~9. 27
6. 第17回日本呼吸器内視鏡学会中四国支部会特別講演: 胸膜中皮腫診断における胸腔鏡の意義: 2009. 2. 22

井内康輝

1. Takeshima Y., Inai K., et al: D2-40 utility for differential diagnosis between pleural sarcomatoid mesothelioma and lung sarcomatoid carcinoma, the 9<sup>th</sup> International Congress of IMIG, Amsterdam, Holland, Sep 2008
2. Tsukiji H., Inai K., et al: Myogenic antigen expression in epithelioid mesothelioma and non-neoplastic mesothelial cell, the 27<sup>th</sup> International Congress of IAP, Athens, Greece, Oct 2008
3. 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2報) 第49回日本肺癌学会総会, 北九州市, 2008年11月
4. Amatya V. J., 井内康輝他: CD26 and caveolin-1 expression in malignant mesothelioma and lung adenocarcinoma, 第97回日本病理学会総会, 金沢市, 2008年5月

西本 寛

1. 「全国悪性中皮腫登録の現状」第56回日本職業災害医学会(東京) 2008. 11

柿沼龍太郎

1. 柿沼龍太郎 半年毎の肺がんCT検診で発見された肺がんの腫瘍倍加時間の検討 日本CT検診学会 2009. 2. 14

H. 知的財産の出願・登録状況  
(予定を含む。)

1. 特許出願  
特になし
2. 実用新案登録  
特になし
3. その他  
特になし



## II. 分担研究報告

## 分担研究報告書

## 悪性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

研究分担者 江口 研二 帝京大学医学部内科学講座教授

## 研究要旨

石綿曝露歴の有無にかかわらず石綿関連疾患を心配している一般市民に対して、多施設共同研究(Japan General Screening Study for Asbestos-related Diseases; JG SARD研究)として、研究参加の登録を行った各地の病院・検診団体にて、詳細な問診票および画像診断検査(胸部写真とCT画像)をベースラインおよび3年目の計2回実施する。研究班で統一されたデータ入力ソフトウェアとして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)を作成し、各検診団体・医療機関に配布した。DICOM規格で集積した画像データおよび問診データについて、連結可能匿名化し、オフライン媒体で中央事務局に収集して、大規模なデータ解析を行う。今年度まで9810名の検診を行い、6004名の中央レビューを行った。多変量解析では胸膜プラークに関し、男性( $<.001$ )、石綿曝露歴有群( $<.001$ )、喫煙歴有群(.018)に有意に所見頻度多く、若年者( $<.001$ )に所見頻度が低かった。次年度から2年間で研究計画書に規定されている登録受診者の2回目検診を実施する。石綿曝露歴の明瞭な集団と、性、年齢構成、喫煙歴の各因子について調整した対照の集団を設定し、石綿関連疾患の画像所見について比較分析し、現状での一般市民にたいする石綿関連疾患の影響を明らかにする。

## 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多数の対象に関して、前向きな複数回の検診調査研究を行い、現状での一般市民に対する石綿関連疾患の影響を明らかにする。本邦では、現在までに全国規模での同様の調査報告は無く、一般市民に対する石綿曝露の影響は不明である。本調査研究の成果から、1) わが国の一般市民における石綿関連疾患の広がりや類推し、画像検査による石綿関連疾患の検診計画を設定する。2) 我が国の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して役立つ。3) 石綿曝露リスクの影響要因を明らかにする。

## B. 研究方法

日本肺癌学会および日本CT検診学会などに呼びかけて、北海道から九州までJG SARD研究参加希望の医療機関・検診団体を募集し、本計画に対して十分に対応できる26施設が選定された。受診対象者の選択条件として、40才以上の男女で石綿関連疾患検査希望者、本研究のリスクとベネフィットを理解し、文書にて研究参加同意必要。20-39歳の希望者は、特にX線被曝のリスク・ベネフィットを十分説明し同意書を得る。対象除外条件として、すでに石綿関連疾患にて通院中の人、定期検診受診中の人、妊娠中である可能性のある人あるいは妊婦、重度の臓器機能障害の疾患を治療中の人、その他、医師が医学上不適切と認めた人とする。研究方法は、一般市民に広報し、受診希望者を集め、十分な説明の上、文

書同意を得た参加者に問診調査票記入実施、詳細なインタビューをおこなった。問診内容は、当該施設担当者がHosCanR準拠のJG SARDデータ用ソフトウェアで入力し、X線検査(胸部写真)と低線量CT撮影も実施。結果の受診者への報告は、各施設が通常行っている方法で速やかに通知した。X線画像データはDICOM規格で出力し、各施設で保管。すべての受診者情報は各施設にて連結可能匿名化を行い、オフライン媒体で中央事務局にも収集。問診情報をブライントにした画像データは、読影委員によるモニター画像診断システム(Exavision)を用いた中央レビューを行う。生物統計専門家によるスーパーバイズのもとにデータ解析を行った。

## (倫理面への配慮)

本JG SARD研究は、疫学研究の倫理指針および臨床研究の倫理指針を遵守して行う。本研究については、各参加施設の倫理委員会の審査承認を得る。倫理委員会の設置されていない1部の検診団体は、それに変わる運営執行会議の承認を得る。受診者には、本研究参加に関して十分なインフォームドコンセントを得る。中央事務局に収集する全データは、受診者に関して連結可能匿名化された情報である。検診に携わる関係者に個人情報保護についての責務を自覚させる。本JG SARD研究の解析および報告にあたっては、受診者個人のプライバシーを尊重し、個人の同定できない形で発表・報告をまとめる。



### C. 研究成果

各施設からのデータ収集に際し、データ整合性などを中央事務局でチェックしたが、研究の進行に影響するメジャーバイオレーションは見られなかった。H21年2月までで検診実施件数は、26施設計9810件に達した。そのうち中央レビューを行った件数は6004件である。レビュー症例は男性3266名女性2738名、平均年齢は57才40歳未満4.7%、60歳以上は44.1%であった。曝露歴の無いと考えられる対象者は、職歴では、71%、居住歴については87.8%、喫煙歴については、無しが49.5%であった。胸部X線写真及び低線量CT検診画像に関する所見を解析した。

背景因子をブラインドとして実施した検診画像の中央レビュー結果に関するデータからは、インタビューによる自己申告時に職業曝露歴の無いと思われる集団4264名でみると、胸膜肥厚像7.8%、胸膜プラーク2.2%、同様に居住曝露歴の無いと思われる集団5272名からは、胸膜肥厚像8.4%、胸膜プラーク4.6%であった。胸膜肥厚像、胸膜プラークについては、職歴、居住歴共に有群に比較して、有意に所見の頻度は低下していた。(p<.001) 喫煙歴の無い集団では、胸膜肥厚像7.8%、胸膜プラーク2.4%であり、喫煙群に比べ所見頻度は低下していた。(p<.001) 多変量解析では、胸膜肥厚所見について、男性(p=.002)、石綿曝露歴有り(=.001)に有意に所見頻度が多く、また、若年者(=.028)は有意に所見が少なかった。胸膜プラークでは、男性(<.001)、石綿曝露歴有り(<.001)、喫煙歴有り群(.018)に有意に所見頻度多く、若年者(<.001)に所見頻度が低かった。本中間報告の段階では便宜上、地域を東日本と西日本に分けたが、胸膜プラークの所見頻度に有意な差を認めなかった。

低線量CTによる検診画像では胸部写真による検診が像に比較して、石綿関連疾患のX線所見を効率よく検出できた。

今後、全データについて中央レビュー結果を、問診票データと関連させ、背景因子を考慮した分析を解析計画に基づいて進める。

なお本研究の具体的な組織・計画などについては、国立がんセンターがん対策情報センターのがん情報サービスホームページ ([http://gan.joho.ncc.go.jp/public/pre\\_scr/chuhishu.html](http://gan.joho.ncc.go.jp/public/pre_scr/chuhishu.html)) から閲覧可能である。

### D. 考察

本年度、読影委員会による中央レビューシステムを確立し、各施設からの画像データの定期レビューを実施した。全体サンプルサイズは、約10,000名、現在まで2/3の中央レビューを実施した。

今回はpreliminary resultsとして、東西日本という分け方をしたが、多変量解析にて胸膜プラーク所

見では差がなく、胸膜肥厚像は東日本にやや頻度が高かった。さらに中央レビュー終了済みのデータについて、市街地、山間部、農村部などの地域特性、年齢、性、喫煙歴、居住歴、職歴、石綿曝露歴などの背景因子を考慮して多変量解析等の解析を行う。ベースライン検診はすでに本年度で終了しており、登録症例の2回目検診を開始する予定である。本邦では、曝露歴・職業歴などの明瞭なリスク群を対象とした地域・職域での調査報告が多い。本研究は、全国規模で多数の一般市民を対象とした本邦初の大規模な石綿関連疾患調査である。

### E. 結論

中央レビューの終了したベースライン検診集団では、職業曝露歴の無い対象中、胸膜プラーク2.2%、居住曝露歴の無い対象中、胸膜プラーク4.6%であった。多変量解析では、胸膜プラークに関して、男性(<.001)、石綿曝露歴有群(<.001)、喫煙歴有群(.018)に有意に所見頻度多く、若年者(<.001)に所見頻度が低かった。中央レビューの終了したベースラインデータに関して、地域特性など背景因子を加味した石綿関連疾患画像所見に関する解析を予定している。

### F. 健康危険情報

現在まで、本研究の対象者に関し、本検診の実施に際しての直接的な健康被害、健康危険に関する報告は無い。

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

江口研二、関順彦

低線量CT検診の現状と展望 胸部写真による肺がん検診の動向 呼吸と循環 56(5):453-6 2008

江口研二

予防と早期発見 肺癌検診

医学のあゆみ 224(13):1017-21 2008

堀明子、高野利実、関順彦、江口研二

特集 呼吸器疾患の診断に役立つ臨床検査 肺癌を疑うときの腫瘍マーカーの利用法

呼吸器科 13(4):344-7 2008

石垣陸太、花井耕造、鈴木雅裕、河田佳樹、仁木登、江口研二、柿沼龍太郎、森山紀之

肺がんCT検診の業務支援システム

電子情報通信学会論文誌 J19-D(10):2550-2558 2008

江口研二、関順彦

解説 低線量CTを用いた肺癌検診

呼吸器科 14(5):449-52 2008

江口研二

臨床研究II 肺癌検診 肺癌 基礎・臨床研究の



アップデート

日本臨床66増刊号6:205-10 2008

江口研二、太田修二、関順彦

肺癌診断のコツと画像診断における最近の話題

特集 肺癌生存延長の謎

内科 103(2):231-6 2009

2. 学会発表

久山彰一、江口研二、金子昌弘

一般市民に対する石綿関連疾患スクリーニング

(厚生労働省がん臨床研究事業 JGSARD研究

第1報)

第49回日本肺癌学会総会 北九州 2008.11

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得

特になし

2. 実用新案登録

特になし

3. その他

特になし

## 研究報告書

### 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、治療の確立に関する研究 研究分担者 浅村尚生 国立がんセンター中央病院 医長

##### A. 研究目的

##### 1. 胸膜中皮腫の診療ガイドラインの一般化

日本肺癌学会は、現在肺がんの診療ガイドラインを改訂中である。この診療ガイドラインは、EBMの手法によって文献を評価し、診療局面における推奨グレードを科学的に決定することを基本としている。すでに本班研究において、EBMの手法による文献の検討と、推奨項目の列挙とグレーディングまでが終了としている。この内容の妥当性の評価とリリースが現在の課題である。

##### 2. 胸膜中皮腫の国際症例登録に対する貢献の可能性

胸膜中皮腫の病期分類は、治療法の選択、予後の予測、予後の国際比較などの観点からで診療上欠かすことができないが、

International Mesothelioma Interest Group (IMIG) が設定した TNM 分類が暫定的に用いられており、この病期分類の妥当性はまだ十分な検証がなされていない。このようなことから、世界肺癌学会 IASLC では、肺がん同様胸膜中皮腫においても、各国からの症例を集積してデータベースを構築し、これに基づいて病期分類の改訂を合理的に行うことを目指している。

##### B. 研究方法と C. 研究結果

1. 胸膜中皮腫の診療ガイドライン。日本肺癌学会は、現在肺がんの診療ガイドライン

を改訂中であり、これに胸膜中皮腫に関する診療ガイドラインを 1 章加える予定である。胸膜中皮腫についても、EBM の手法によって文献を評価し、診療局面における推奨グレードを科学的に決定することが確認されている。すでに本班研究において、EBM の手法による文献の検討と、推奨項目の列挙とグレーディングが終了としている。この診療ガイドラインは、現在日本肺癌学会の診療ガイドライン委員会による校閲が進行中であり、特に近年の pemetrexed を中心とする化学療法の進歩について記載をより詳細に改め、2010 年度に本邦の胸膜中皮腫に対する初めての診療ガイドラインとして発刊の予定である。

2. 胸膜中皮腫の国際症例登録。胸膜中皮腫の病期分類は、治療法の選択、予後の予測、予後の国際比較などの観点からで診療上欠かすことができないが、International Mesothelioma Interest Group (IMIG) が設定した TNM 分類が暫定的に用いられており、この病期分類の妥当性はまだ十分な検証がなされていない。このようなことから、世界肺癌学会 IASLC では、肺がん同様胸膜中皮腫においても、各国からの症例を集積してデータベースを構築し、これに基づいて病期分類の改訂を合理的に行うことを目指している。このため、1. 予後がすでに判明している症例を後ろ向きに集積する、2. 胸膜中皮腫登録を国際的にオンライン上行う、ことを計画して

いる。後ろ向きの集積はすでに行われている。このような国際的な中皮腫登録については、本邦からも症例を供出して妥当な病期分類構築に貢献することは優先度の高い課題である。予後判明例の後ろ向き集積研究については、労働者健康福祉機構が集積した労災病院グループによる 221 例の（岸本卓巳班員）のデータベースの提供が可能であるか否かを検討した。本研究班で開始された前向き症例登録研究のデータが、IASLC の前向き症例登録として提供可能であるかを、データの特長、倫理的制約の観点、から検討する必要がある。

#### 倫理面への配慮

本研究の主要な部分は、胸膜中皮腫患者の情報について、その国際的な症例登録の可能性を、後ろ向き、前向き症例の両者について検討するものである。これらに含まれる個々の患者情報については、連結可能匿名化作業など、疫学研究に関する研究指針などに基づいて、その個人情報の保護について配慮することにつとめる。

#### D. 考察

2009/02/26 にロンドンにおいて IASLC による胸膜中皮腫の国際ワークショップが開催された。この場で、労災病院データについては国際比較などの点で利用可能であると考えられたので、このデータを連結可能匿名化することで提供し、本邦のデータの特長を明らかにできるものと思われる。またこれは、現在進行中の病期分類構築の作業の基礎資料となり得るものと期待される。

胸膜中皮腫の診療ガイドラインは、特にこの疾患が頻度の低い疾患であることから、実地臨床からの要請が強い。一方、現在、肺癌診療ガイドラインは 3 回目の改訂作業が進行中

である。胸膜中皮腫のガイドラインをこれに 1 章として新たに加える場合には、肺癌診療ガイドライン改訂の進捗状況とも合わせて考える必要があることから、場合によってはエビデンスの見直し作業が必要とされるかもしれない。

#### E. 結論

悪性胸膜中皮腫の診療ガイドラインは、特に化学療法の部分を update し、リリースが可能である。悪性胸膜中皮腫症例の前向き国際登録は、個人情報の取り扱いに十分注意しながら進めるべき課題である。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Maeshima AM, Asamura H, et al., Immunohistochemical expression of TTF-1 in various cytological subtypes of primary lung adenocarcinoma, with special reference to intratumoral heterogeneity. *Pathol Int* 2008;58:31-7.
2. Asamura H, et al., ; Japanese Joint Committee of Lung Cancer Registry. A Japanese Lung Cancer Registry study: prognosis of 13,010 resected lung cancers. *J Thorac Oncol* 2008;3:46-52.
3. Kunitoh H, Asamura H, et al., ; Japan Clinical Oncology Group. Phase II trial of preoperative chemoradiotherapy followed by surgical resection in patients with superior sulcus non-small-cell lung cancers: report of Japan Clinical Oncology Group trial 9806. *J Clin Oncol*



2008;26:644-9

4. Asamura H. Minimally invasive approach to early, peripheral adenocarcinoma with ground-glass opacity appearance. *Ann Thorac Surg* 2008;85:S701-4

5. Kawaguchi T, Asamura H, et al.,. The impact of residual tumor morphology on prognosis, recurrence, and fistula formation after lung cancer resection. *J Thorac Oncol* 2008;3:599-603

6. Watanabe S, Asamura H, et al.,. Superior and basal segment lung cancers in the lower lobe have different lymph node metastatic pathways and prognosis. *Ann Thorac Surg* 2008;85:1026-31

7. Asamura H. Minimally invasive open surgery approach. *Thorac Sug Clinic* 2008, 18:269-73.

8. Travis WD, Asamura H, et al.,; International Staging Committee and Participating Institutions. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the inclusion of broncho-pulmonary carcinoid tumors in the forthcoming (seventh) edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2008 ;3:1213-23.

9. Lim E, Goldstraw P, Asamura H, et al.,. Proceedings of the IASLC International Workshop on Advances in Pulmonary Neuroendocrine Tumors 2007. *J Thorac Oncol* 2008;3:1194-201.

10. Kuribayashi H, Asamura H, et al.,

Clinicopathological analysis of primary lung carcinoma with heterotopic ossification. *Lung Cancer* 2008 Sep 24. [Epub ahead of print]

11. Shibata T, Asamura H, et al.,. Cancer related mutations in NRF2 impair its recognition by Keap1-Cul3 E3 ligase and promote malignancy. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008;105:13568-73.

12. Kawachi R, Asamura H, et al.,. Clinical application of costal coaptation pins made of hydroxyapatite and poly-L-lactide composite for posterolateral thoracotomy. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008;34:510-3

13. Yakushiji S, Asamura H, et al.,. Computed tomographic findings and prognosis in thymic epithelial tumor patients. *J Comput Assist Tomogr* 2008;32:799-805.

14. Kunitoh H, Asamura H, et al.,. A randomised phase II trial of preoperative chemotherapy of cisplatin-docetaxel or docetaxel alone for clinical stage IB/II non-small-cell lung cancer: results of a Japan Clinical Oncology Group trial (JCOG 0204). *Br J Cancer* 2008 [Epub ahead of print]

15. Fukui T, Asamura H, et al.,. Prospective study of the accuracy of EGFR mutational analysis by high-resolution melting analysis in small samples obtained from patients with non-small cell lung cancer.

Clin Cancer Res 2008;14:4751-7.

16. Maeshima AM, Asamura H, et al.,

Histological evaluation of the effect of  
smoking on peripheral small

adenocarcinomas of the lung. J Thorac Oncol

2008;3:698-703.

#### 研究要旨

悪性中皮腫の病理診断には、増殖中皮の良悪性や浸潤性発育を反映するマーカーの併用が必要である。今回、腫瘍内グルコース代謝を反映していると考えられるFDG-PETにおけるmaxSUV値と肺・胸膜腫瘍の悪性度との関係を、切除肺腺癌を題材として病理組織学的に検討した。maxSUV高値の肺腺癌は高分化成分に乏しく、線維芽細胞成分が多かった。腫瘍内グルコース代謝亢進に関連する分子は肺・胸膜腫瘍の新たな分子診断マーカーとなる可能性がある。

#### A. 研究目的

本研究は、前年度までの研究を継続し、悪性胸膜中皮腫 (Malignant pleural mesothelioma, MPM) との鑑別対象となる主な病変との識別の補助となりうる診断補助マーカーを見出すことを目的とする。前年度までの本研究により、細胞内グルコース代謝を司る Glut-1 タンパク発現によって中皮細胞の良悪性を区別可能との結果を得た。今回は、腫瘍内グルコース代謝を反映していると考えられる FDG-PET における maxSUV 値と肺・胸膜腫瘍の悪性度との関係を、切除肺腺癌を題材として病理組織学的に検討した。

#### B. 研究方法

1999 年から 2005 年の間に当院にて術前に FDG-PET を行った切除肺腺癌 125 例 (男 57 例、女 68 例) を対象とした。平均年齢は 63.7 ± 11 歳。腫瘍径は平均 2.5 (0.4-6.5) cm。病理病期は IA 期 72 例、IB 期 22 例、IIA 期 4 例、IIB 期 6 例、IIIA 期 11 例、IIIB 期 10 例。全症例の病理組織標本を再検討し、WHO 分類による組織亜型分類、壊死、線維芽細胞増殖、脈管侵襲、胸膜浸潤、粘液産生の程度など病理組織学的因子を評価した。さらに対象群を腫瘍最大径 1.5cm 以上 (105 例) と 1.5cm 未満 (20 例) の 2 群に分け、各群の病理組織学的因子と maxSUV 値の関係を統計学的に検討した。

#### (倫理面への配慮)

本研究では、研究参加に関する患者から本研究に特化したインフォームド・コンセントは得ていないが、診療目的で得られた標本のみを用い、また解析、評価、発表において患者個人識別情報は完全にマスクされる。

#### C. 研究結果

腫瘍最大径 1.5cm 以上の群では、SUV 高値群に BAC 成分を持たないもの、腫瘍間質に線維芽細胞増殖の程度が強いものが有意に多かった (いずれも  $p < 0.0001$ )。壊死、脈管侵襲、粘液産生の程度には有意差は見られなかった。

#### D. 考察

肺腺癌において maxSUV 値による悪性度推定や術後予後予測は病理組織学的所見からみても支持された。とくに腫瘍の組織学的分化度や間質線維芽細胞の増殖程度が腫瘍内グルコース代謝の促進、ひいては maxSUV 高値と有意な相関を示すものと推定される。現在、Glut-1、Glut-3、HIF1 $\alpha$  などのグルコース代謝関連マーカーの組織内分布について解析を進めているところである。すでに我々は Glut-1 発現が中皮細胞の良悪性を反映していることを示しており、肺腺癌のみならず、悪性中皮細胞の浸潤性発育にも同様の機序が働いている可能性が考慮される。

#### E. 結論

高い maxSUV 値に反映される腫瘍内グルコース代謝亢進は、肺・胸膜腫瘍の悪性度や浸潤性発育を示す指標であることが示唆される。関連する分子は新たな分子診断マーカーとなる可能性がある。

#### F. 健康危険情報

該当なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

Akiko Miyagi Maeshima, Mutsuko Omatsu, Koji Tsuta, Hisao Asamura, Yoshihiro Matsuno. Immunohistochemical expression of TTF-1 in various cytological subtypes of primary lung adenocarcinoma, with special reference to intratumoral heterogeneity. *Pathol. Int.*, 58(1): 31-37, 2008.

Yuji Takeda, Koji Tsuta, Yasuo Shibuki, Tatsuhiro Hoshino, Naobumi Tochigi, Akiko Miyagi Maeshima, Hisao Asamura, Yuko Sasajima, Tsuyoshi Ito, Yoshihiro Matsuno. Analysis of expression patterns of breast cancer-specific markers (mammaglobin and gross cystic disease fluid protein-15) in lung and