

pleural tumors. Arch. Pathol. Lab. Med., 132(2): 239-243, 2008.

Taichiro Ishizumi, Ukihide Tateishi, Shun-ichi Watanabe, Yoshihiro Matsuno. Mucoepidermoid carcinoma of the lung: High-resolution CT and histopathologic findings in five cases. Lung Cancer, 60(1): 125-131, 2008.

Takashi Kohno, Hideo Kunitoh, Kenji Suzuki, Seiichiro Yamamoto, Aya Kuchiba, Yoshihiro Matsuno, Noriko Yanagitani, Jun Yokota. Association of KRAS polymorphisms with risk for lung adenocarcinoma accompanied by atypical adenomatous hyperplasias. Carcinogenesis, 29(5): 957-963, 2008.

Reika Iwakawa, Takashi Kohno, Yoichi Anami, Masayuki Noguchi, Kenji Suzuki, Yoshihiro Matsuno, Kazuhiko Mishima, Ryo Nishikawa, Fumio Tashiro, Jun Yokota. Association of p16 homozygous deletions with clinicopathologic characteristics and EGFR/KRAS/p53 mutations in lung adenocarcinoma. Clin. Cancer Res., 14(12): 3746-3753, 2008.

Akiko Miyagi Maeshima, Naobumi Tochigi, Koji Tsuta, Hisao Asamura, Yoshihiro Matsuno. Histological evaluation of the effect of smoking on peripheral small adenocarcinomas of the lung. J. Thorac. Oncol., 3(7): 698-703, 2008.

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.

Koji Tsuta, Yasuo Shibuki, Naoki Maezawa, Naobumi Tochigi, Akiko Miyagi Maeshima, Yuko Sasajima, Hisao Asamura, Yoshihiro Matsuno. 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.

Hirofumi Nakanishi, Shingo Matsumoto, Reika Iwakawa, Takashi Kohno, Kenji Suzuki, Koji Tsuta, Yoshihiro Matsuno, Masayuki Noguchi, Eiji Shimizu, Jun Yokota. Whole genome comparison of allelic imbalance between noninvasive and invasive small-sized lung adenocarcinomas. Cancer Res., 69(4): 1615-1623, 2009.

Hidehiko Kuribayashi, Koji Tsuta, Eiki Mizutani, Akiko Miyagi Maeshima, Yukihiro Yoshida, Akihiko Gemma, Shoji Kudoh, Hisao Asamura, Yoshihiro Matsuno. Clinicopathological analysis of primary lung carcinoma with heterotopic ossification. Lung Cancer, in press.

Eiki Mizutani, Koji Tsuta, Akiko Miyagi Maeshima, Hisao Asamura, Yoshihiro Matsuno. Minute pulmonary meningotheial-like nodules: clinicopathologic analysis of 121 patients. Hum. Pathol., in press.

2. 学会発表

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

女屋博昭、渡辺裕一、楠本昌彦、大松広伸、金子昌弘、植沼龍太郎、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

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

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 ）

研究分担者 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、検診画像の収集方法、胸部X線および胸部CT所見の評価項目について検討した。

A. 研究目的

本邦での悪性胸膜中皮腫に対する診断法に関する研究のうち、中皮腫の早期発見を目的とした検診において画像の収集方法、および胸部X線と胸部CTの異常所見項目について検討すること。

B. 研究方法

症例登録システムで集積される参加施設からの胸部X線画像と胸部CT所見の画像収集方法、セントラルレビュー（中央読影）の読影精度、読影環境について検討した。

また収集された胸部単純X線と胸部CTの撮影条件、画像の異常所見評価項目方法について検討した。

（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をしている。

C. 研究結果

収集した画像モダリティの種類は、胸部X線、X線CTとした。胸部X線は、120KeV以

上の高圧撮影の胸部正面写真とし、CTの撮影方法に関しては、胸部全体のヘリカルスキャンを原則して、参加施設のCT装置の対応可能な範囲で薄層の画像を供することとした。収集媒体は、近年のフィルムレス化PACS化の状況を鑑み、電子媒体での収集を主体としたが、参加施設の設備状況によってはフィルムでの収集も可能とした。セントラルレビューでは大型コンピュータと2台の画像モニターで行ったところ、胸部X線、CT共に診断に足る十分な読影が可能であった。しかし受診者間の画像情報切り替えにやや時間を要した。

登録された検診受診者の胸部X線像の異常所見評価項目は、胸膜肥厚、胸膜プラーク、胸水、横隔膜の鈍化、間質性変化、肺腫瘍、無気肺を評価項目とすることとした。またそれぞれの異常所見に対して、3段階から5段階までのgrade分類を行うこととした。

胸部CTの異常所見評価項目については、胸膜肥厚、胸膜プラーク、胸水、間質性変化、肺腫瘍、無気肺、浸潤影、肺気腫、リンパ節腫大を評価項目とすることとした。

またそれぞれの異常所見に対して、3段階から5段階までのgrade分類を行うこととした。

D. 考案

悪性胸膜中皮腫は症状発見時には進行例で治療困難例が多く、検診による早期発見が期待されている。しかし悪性胸膜中皮腫の初期像についての画像上での所見には未だ定まった見解がないのが実状である。

無症状の悪性腫瘍のスクリーニング法には画像診断による方法と、血清などのマーカーなどを用いる方法があるが、画像診断による検診方法としては胸部X線を用いた肺がん検診においてわが国で死亡率減少効果が確認されている。また死亡率減少効果は明らかでないが、低線量胸部CTを用いたスクリーニングで早期の治療可能な早期の肺がんが胸部X線より多く見つかることが知られている。

参加施設からの検診画像の収集方法については、今回は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を行い、セントラルレビューを大型コンピュータと

2台のモニターで行った。セントラルレビューでは胸部X線、CT共に診断に足る十分な読影が可能であった。しかし受診者間の画像情報切り替えに一定の時間を要するなど、迅速な読影に対する課題が残った。

また画像評価項目の検討では、胸部CTを用いた検診の導入により、胸部X線では指摘困難であった微細な胸膜肥厚、胸膜プラーク、胸水、肺実質の間質性変化などの所見が見出され、悪性中皮腫の早期診断への応用が期待された。

E. 結論

悪性胸膜中皮腫に対する検診のため、画像情報の収集方法、胸部X線および胸部CTの異常所見の評価項目について検討した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) 楠本昌彦：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):154-1

57, 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. J Comput Assist Tomogr. 2008 Sep-Oct;32(5):799-805.

2. 学会発表

1) 内田香織, 渡辺裕一, 楠本昌彦, 荒井保明, 渡辺俊一, 薦幸治, 栃木直文, 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) 楠本昌彦：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

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

悪性中皮腫臨床の過去と現在

—クボタショック前後における診断精度・治療結果の変化—

研究分担者 岸本 卓巳 岡山労災病院副院長

研究要旨：2006年のいわゆるクボタショックにより、石綿ばく露による悪性中皮腫が注目されるようになり、岡山労災病院における悪性中皮腫の診療件数が増加した。職業性石綿ばく露等の詳細を聴取する問診方法を充実させたため、石綿ばく露によって発生した中皮腫症例が83.3%から91.8%に増加した。診断および治療についてもより適切な診断方法（胸腔鏡下生検）を速やかに行なうことで、早期診断が可能となった。そのため、治癒を期待できる胸膜肺全摘出術の件数が増加したこと、さらに有効な化学療法剤であるアリムタが使用可能となったことで化学療法施行例の件数も増加したため、生存期間が4ヶ月延長した。

A. 研究目的

クボタショック¹⁾の効果によって、その前後で中皮腫の診断や治療とともに職業性疾患として石綿ばく露との関連性がある症例がどのような変化をしたかについて検討する。また、診断が難しい本疾患の診断の確定診断率と非中皮腫でありながら中皮腫と誤って診断された症例の診断根拠について、詳細な原因について検討する。また、労災補償あるいは石綿健康被害救済法によって補償あるいは救済された症例の割合についても検討する。

B. 研究方法

対象は1995年から2008年12月までに、岡山労災病院で診断・治療した悪性中皮腫症例と他病院で診断されたが、岡山労災病院に診断あるいは治療に対してのコンサルテーションを受けた157例（内28例がコンサルテーション例）である。これら症例を1995年から2005年7月の（10年7ヶ月）の72例（=1群）と2005年8月から2008年12月（3年4ヶ月）までの85例（=2群）に分けて検討した。

方法は、対象症例の性別、年齢、原発部位、病理組織型、職業性石綿ばく露歴の有無と胸部画像上の胸膜プラークの有無および治療方法と診断時

からの生存期間について調査した。さらに、労災補償の対象となったかどうか、2006年4月以降の症例では石綿健康被害救済法による救済を受けたかどうかについて検討した。また、この間に中皮腫と診断されたが、最終確定診断は中皮腫以外の疾患であった17例（1群10例、2群7例）について、確定診断名、性別、年齢、石綿ばく露歴と胸膜プラークの有無および治療方法について、比較検討した。

・倫理面への配慮

悪性中皮腫生存例については、本研究の主旨に同意をしていただいた。また、全症例については、個人情報にかかわる事項について一切記載をしていない。

C. 研究結果

(1) 1群の72例中、男性67例、女性5例で男性が93.1%を占めた(表1)。年齢は37歳から85歳で中央値は65歳であった(表2)。発生部位別では胸膜が65例、腹膜が7例であり、胸膜が全体の90.3%であった。病理組織学別では、上皮型が48例(66.7%)、二相型が10例(13.9%)、肉腫型13例(18%)で、1例(1.4%)は分類不能であった(表3)。

職業性石綿ばく露歴があった症例は60例、ない

症例が12例で、職業性石綿ばく露率は83.3%であった。レントゲン上の胸膜プラークの有無ではありが41例、なしが31例で、全体の56.9%が胸膜プラークを有していた(表4)。

治療方法では10例(13.9%)が胸膜肺全摘出術、化学療法が39例(54.2%)で、23例(31.9%)ではbest supportive care(BSC)であった。化学療法ではゲムシタピン+ピノレルピン併用あるいはシスプラチン+ゲムシタピン併用が主体であった。診断時からの生存期間は1~26ヶ月で、中央値は9ヶ月(平均9.9±9.5ヶ月)であった(表3)。

労災保険によって補償の対象となった症例は72例中40例で、55.6%であった。

一方、中皮腫と診断されたが、画像所見、臨床経過と免疫染色法による病理組織学的な診断では最終的に中皮腫ではなかった症例が10例あった。最終診断は、線維性胸膜炎が8例(内7例が良性石綿胸水)、肺がんが2例であった。性別では男性が9例、女性が1例で、90%が男性であった。年齢は66~92歳で、中央値は76歳と高齢者が多かった(表5)。職業性石綿ばく露歴はありが9例、なしが1例、90%が職業性石綿ばく露者であった。レントゲン上の胸膜プラークはありが7例(70%)、なしが3例であった。また、治療法としては3例に胸膜肺全摘出術、BSCが5例で、肺がんであった2例は化学療法が施行されていた(表6)。

【表1】悪性中皮腫症例数、性別、原発部位

	1群	2群
症例数	72	85
男性	67	77
女性	5	8
胸膜	65	75
腹膜	7	8
心膜	0	1
精巣鞘膜	0	1

【表2】悪性中皮腫症例の年齢

年齢別	1群	2群
~50歳	4	4
~60歳	11	22
~70歳	30	28
~80歳	21	26
81歳~	6	5
中央値	65歳	66歳

【表3】悪性中皮腫の組織型と治療方法

		1群	2群
中皮腫の組織型	上皮型	48	61
	二相型	10	10
	肉腫型	13	14
	不明	1	0
治療方法	手術	10	19
	化学療法	39	60
	BSC	23	6

【表4】悪性中皮腫症例の

石綿ばく露歴と胸膜プラーク

		1群	2群
石綿ばく露	あり	60	78
	なし	12	7
レントゲン上のプラークの有無	あり	41	55
	なし	31	30

【表5】最終診断が悪性中皮腫ではなかった症例

		1群	2群
症例数		10	7
最終診断	線維性胸膜炎	8	0
	肺がん	2	4
	転移性肺がん	0	1
	肉腫	0	1
	不明	0	1
男性		9	4
女性		1	3
年齢		66~92歳	42~80歳
中央値		76歳	49歳

【表6】悪性中皮腫ではなかった症例の石綿ばく露歴等

		1群	2群
石綿 ばく露歴	あり	9	2
	なし	1	5
レントゲンの 胸膜ブランク	あり	7	2
	なし	3	5
労災補償 の有無	労災補償	40	72
	救済	0	9
治療法	手術	3	0
	化学療法	2	7
	BSC	5	0

(2) 2群の85例中、男性77例、女性8例で男性が90.6%を占めた(表1)。年齢は49歳から89歳で中央値は66歳であった(表2)。発生部位別では胸膜が75例、腹膜が8例、心膜と精巣鞘膜が各1例であり、胸膜が全体の88.2%であった。病理組織学別では、上皮型が61例(71.8%)、二相型が10例(11.8%)、肉腫型14例(16.4%)であった(表3)。

職業性石綿ばく露歴があった症例は78例、ない症例が7例で、職業性石綿ばく露率は91.8%であった。レントゲン上の胸膜ブランクの有無ではあり

が55例、なしが30例で、全体の64.7%が胸膜ブランクを有していた(表4)。

治療方法では19例(22.4%)が胸膜肺全摘出術、化学療法が60例(70.6%)で、6例(7.0%)ではBSCであった。胸膜肺全摘出術後の8例では術後化学療法が行われていた。化学療法の大半はシスプラチン+ペメトレキセドであった(岡山労災病院では2006年から治験薬としてのペメトレキセド使用が可能であった)(表3)。そして、生存期間は1~32ヶ月で、中央値は13ヶ月(平均13.4±7.4ヶ月)であった。

労災保険によって補償の対象となった症例は72例(84.7%)、石綿健康被害救済法によって救済された症例は9例で、その他の4例は現在審査中である。

一方、中皮腫と診断されたが、最終診断が中皮腫ではなかった症例が7例あった。確定診断名は4例(57.1%)が肺がん、横紋筋肉腫、乳がん腹腔内転移、診断詳細不明が各1例であった。性別では男性が4例、女性が3例で、女性が42.9%であった。年齢は42~80歳で、中央値は49歳と若い症例が多かった(表5)。職業性石綿ばく露歴はありが2例、なしが5例で、石綿ばく露者は28.6%のみであった。胸膜ブランクはありが2例(28.6%)で、なしが5例(71.4%)であった。また、治療としては7例全例が化学療法であった(表6)。そのうち、5例は石綿健康被害救済法による審査で、中皮腫ではないと最終診断された。コンサルテーションを受けた若年症例で、病理組織学的に免疫染色が不十分であった症例が6例、胸腔鏡検査を2度行ったが、十分な腫瘍組織が採取されず診断が不可能であった症例が1例あった。

D. 考察

悪性中皮腫は確定診断が困難な症例が比較的多く、診断が確定しても治療方法が確立していないため、臨床医にとっては取り扱いの難しい疾患である。画像上早期病変は胸水貯留のみの所見のことが多く、早期で発見できる症例は限られている。

また、唯一治癒が可能な胸膜肺全摘出術も早期病変のみが対象であり、無理な手術はかえって予後悪化させる可能性もある。以上の現実から、予後は施設間で大きく異なることが知られている。

今回 1995 年から 2008 年までに岡山労災病院で診療あるいはコンサルテーションを行った症例は 157 例あったが、2006 年のいわゆるクボタショックを契機に患者数が増加しており、それまでの約 10 年間では 72 例 (1 群) であったものが、クボタショック以降では約 3 年間に 85 例 (2 群) となっていた。

この 2 群間の検討で、性別、年齢、原発部位、組織型にはほとんど変化がなかった。また、職業性石綿ばく露歴に関しても、ばく露のある症例が 83.3% から 91.8% と増加しているとともに、胸膜プラークを有する症例も 56.9% から 64.7% に増加しており、職業性石綿ばく露の有無について、職業歴等の問診を適切に行うことができ、胸部画像や胸腔鏡施行時に胸膜プラークの有無を確認できていることが裏付けられたと思われる。

この結果は、2003 年から 2005 年の 3 年間に日本全国で死亡した悪性中皮腫 442 例のうち職業性石綿ばく露歴のあった症例が 79.1% あるいは胸膜プラークが認められた症例が 40.8% あったことに比較して有意 ($p < 0.01$) に多かった²⁾。労災病院には職業性石綿ばく露歴のある症例の集積が多い傾向にあることを示唆するものとも思われる。

また、治療内容では、世界で唯一有効性が統計学的に証明されているペメトレキセド (アリムタ)³⁾ が 2007 年 1 月に保険収載されて、使用が可能となったため、化学療法の施行率が 54.2% から 70.6% に増加していた。また、胸部画像上に中皮腫を疑わせる肥厚像がなくても、職業性石綿ばく露歴のある胸水貯留例には必ず胸腔鏡を行うようにしたことで、早期診断が可能となった。そのため、胸膜肺全摘出術を行うことのできる早期症例が 13.9% から 22.4% へと約 10% 増加していた点が注目される。その結果として、生存期間では有意な差は出ていないが中央値が 1 群の 9 ヶ月から 2 群の

13 ヶ月へと 4 ヶ月間延長している。この結果は 2003 年から 2005 年までに中皮腫で死亡した全国の 442 例の 7.9 ヶ月に比較して良好な結果を得ることができたと考えられる²⁾。特に、胸膜肺全摘出後にシスプラチン+アリムタ併用療法を 4 コース加えることで、再発が減少している点も注目される。胸膜中皮腫の場合には、画像上腫瘍性胸膜肥厚の出現する前の胸水貯留所見のみの時点で確定診断をすると、early stage であるため胸膜肺全摘出術を行うことが可能で、予後もよいものと考えられる。

また、病理学的な確定診断では、石綿健康被害救済に関する検討委員会から免疫組織化学染色法で使用すべき適切な抗体名が公表されたため、診断が比較的容易になったものと考えられる。特にクボタショックまでには、肉腫型の亜型である desmoplastic 型の鑑別が難しく、線維性胸膜炎が中皮腫と診断されるケースが 8 例あった。この原因の 1 つとして、生検組織片が小さすぎて、悪性腫瘍と断定できないが、否定もできなかった症例を敢えて胸膜中皮腫と診断していたことも判明した。しかし、現在では、胸腔鏡 (video-assisted thoracoscopy = VATS) 下生検による比較的大きく、深部までの腫瘍生検が可能となったことや desmin, smooth muscle actin, p53 あるいは EMA などの染色性により、鑑別が可能となったため、診断が比較的容易になったものとも思われる⁴⁾。

クボタショック以前に中皮腫と診断を誤った症例の大半は良性石綿胸水と診断すべき症例である。これら症例では、職業性石綿ばく露歴があり、男性でなおかつ高齢者であるという特徴があった。特に、胸部画像上胸水のみ所見しかない症例では、早期の中皮腫あるいは Desmoplastic 型中皮腫と線維性胸膜炎 (良性石綿胸水) の鑑別には十分注意を払うべきである。しかし、クボタショック以降では、線維性胸膜炎を中皮腫とした症例は皆無であった。

一方、胸部画像上では胸膜中皮腫と鑑別が不可能な pseudomesotheliomatous adenocarcinoma of

the lung は HE 染色だけでは診断ができないが、このような症例を適切な免疫染色をせずに、中皮腫であると臨床診断を行う施設が依然として存在することも判明した⁵⁾。これら症例の大半が石綿ばく露歴のない若年者であった。また、pleomorphic carcinoma of the lung⁵⁾ との鑑別には、病理学的な検査結果も重要であるが、画像上における原発部位の存在診断が重要であることを十分認識しておくことが必要である⁶⁾。免疫染色では、上皮型中皮腫に陽性を示す calretinin はこの型の癌にも陽性を示し、CEA や TTF-1 が陰性を示すこともあるので注意である。診断を誤らないためには臨床医と病理医での十分な検討会も必要である。さらには、高齢であるため、VATS 下生検が施行不可能で、確定診断ができなかった症例も 1 例あった。中皮腫診断で最も重要な点は腫瘍組織の病理組織学的診断であることは誤りのないところであるが、腫瘍組織を十分得ることができない場合には現状でもなお診断が難しいことには留意しておき、患者や家族には診断方法の重要性についても十分に理解してもらう必要がある。幸い、2008 年 12 月からは石綿健康被害救済法においても死後申請が可能となったので、診断が確定しない中皮腫疑い症例では、剖検により労災補償あるいは救済が可能である点を本人あるいは家族に十分説明すべきである。中皮腫における労災補償や石綿健康被害救済はあくまでも診断が確定した上で、申請を行わなければ認定されないことを周知させるべきであると考えられる。

E. 結論

2006 年のいわゆるクボタショックにより、石綿ばく露による悪性中皮腫がクローズアップされた後、岡山労災病院における中皮腫の診療件数が増加した。職業性石綿ばく露等石綿ばく露形態に対する問診方法を充実させたため、石綿ばく露によって発生した中皮腫症例が 83.3% から 91.8% に増加した。診断および治療についても、より適切な診断方法（胸腔鏡下生検）を積極的に行うように

したため、早期診断症例が増加した。そのため、治癒を期待できる胸膜肺全摘出術の件数が増加した。また、本疾患に有効であるアリムタが使用可能となったことで化学療法施行例の件数も増加したため、生存期間が 4 ヶ月延長した。今後、よりよい治療成績を得るため診断および治療の工夫をして行くつもりである。

【文献】

- 1) Kurumatani N, Kumagai S: Mapping the risk of mesothelioma due to neighborhood asbestos exposure. *Am J Respir Crit Care Med* 178:524-629, 2008.
- 2) 玄馬顕一、岸本卓巳：遺族からの同意が得られた症例の調査結果（1）平成 15 年～17 年に死亡した中皮腫症例の臨床像についての検討 厚生労働科学研究 中皮腫発生に関わる職業性石綿ばく露の研究報告書 18-30, 2008
- 3) Vogelzang NJ, et al: Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 21:2626-2644, 2003.
- 4) 井内康輝、他：胸膜中皮腫の病理学的鑑別診断と免疫組織化学染色の有用性 胸膜中皮腫 診療ハンドブック、岸本卓巳 編集、中外医学社、東京：100-110, 2007.
- 5) Kobashi Y, et al.: Clinicopathological analysis of lung cancer resembling malignant mesothelioma. *Respirology* 10:660-665, 2005.
- 6) 岸本卓巳、他：胸膜中皮腫の臨床診断の現状と鑑別診断及びその問題点 胸膜中皮腫 診療ハンドブック、岸本卓巳 編集、中外医学社、東京：119-130, 2007.

G. 研究発表

1. 論文発表

- 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 Physician 28: 100-101, 2008.
- 5) Maeda M, Miura Y, Nishimura Y, Murakami S, Hayashi H, Kumagai N, Hatayama T, Katoh M, Miyahara N, Yamamoto S, Fukuoka K, Kishimoto T, Nakano 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. 総合臨床 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. 日本胸部臨床 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

2. 学会発表

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) 9th 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

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

研究分担者 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）

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

胸膜悪性中皮腫の診断は困難であり、病理学的にもいくつかの抗体を組み合わせた免疫組織染色が必須であるが、さらに診断の精度を上げるために、新たな診断マーカーを発見することが望まれる。本研究はこの新たなマーカーを探ることを目的とする。

B. 研究方法

ホルマリン固定パラフィン包埋材料から RNA を抽出し、これを増幅して、Human U133 X3P Array (Affymetrix Inc.) を用いて遺伝子の網羅的解析を行った。

その結果、発現低下があることが判明した Wnt シグナル経路の WIF-1 遺伝子について、そのメチル化の有無をメチル化特異的 PCR 法によって検討した。さらに抗 WIF-1 抗体を用いた免疫組織化学的染色によって蛋白発現の有無を観察して、メチル化との相関を検討した。

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

ホルマリン固定パラフィン包埋材料からの網羅的遺伝子解析によって、Wnt シグナル経路では 2 遺伝子に発現増加、19 遺伝子に発現低下があることが判った。発現低下のある遺伝子のうち、WNT inhibitory factor 1 (WIF-1) 遺伝子について、そのメチル化の有無を検討すると、中皮腫組織では 37 例中 28 例 (76%) にメチル化を認めたのに対し、非腫瘍性中皮組織では 22 例中 7 例 (32%) にメチル化を認めたにすぎなかった。免疫組織化学的染色による蛋白発現の有無との相関をみると、メチル化を認めた 28 例

中 25 例 (89%) には蛋白発現はなく、一方、メチル化を認めなかった 9 例中 6 例 (67%) では蛋白発現を認め、両者の間にはよい相関があることが分かった。

D. 考察

中皮腫はまれな腫瘍であり凍結組織の入手が困難であることから、ホルマリン固定パラフィン包埋材料を使用した。この材料でも、十分に遺伝子発現の網羅的解析が可能であることが判明した。また、WIF-1 遺伝子について、そのメチル化と蛋白発現は相関しており、Wnt シグナル経路の異常が中皮腫の発生・増殖・進展に関与する可能性が示唆された。

E. 結論

中皮腫にみられる遺伝子異常のひとつとして Wnt シグナル経路の WIF-1 におけるメチル化による発現低下を見出した。

G. 研究発表

1. 論文発表

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
井内康輝: 中皮腫の病理, *Surgery*

Frontier, 15, 43-48, 2008

櫛谷桂, 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

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

2. 学会発表

Takeshima Y., Inai K., et al: D2-40 utility for differential diagnosis between pleural sarcomatoid mesothelioma and lung sarcomatoid carcinoma, the 9th International Congress of IMIG, Amsterdam, Holland, Sep 2008

Tsukiji H., Inai K., et al: Myogenic antigen expression in epithelioid mesothelioma and non-neoplastic mesothelial cell, the 27th International Congress of IAP, Athens, Greece, Oct 2008

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

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

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 分担研究報告書
全国悪性中皮腫登録の制度的確立と実施に関する研究

研究分担者 西本 寛 国立がんセンターがん情報対策センターがん情報・統計部室長

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して認識されている。本研究では、中皮腫の病理病態の把握を、前向き症例登録（血液などの検体情報登録を含む）によって包括的にすすめ、全国悪性中皮腫登録システムを確立、実施した。

A. 研究目的

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した全国悪性中皮腫患者登録（以下、悪性中皮腫登録と略す）を実施すると共に、公的事業的な展開も視野にその登録方法の改善を図る。

B. 方法

この悪性中皮腫登録の手順は、以下の通りである。

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。全体のシェーマは図1に示すが、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登録を行う形となり、研究者は研究班内に設置する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協力施設に対して、検体の研究利用について依頼するという検体登録サブシステムを構築した。

登録システムは国立がんセンターがん対策情報センター内に設置したサーバーで稼働し、外部と隔離されたネットワークで同がん情報・統計部院内がん登録室内の施設された区画に設置された端末と接続されている。

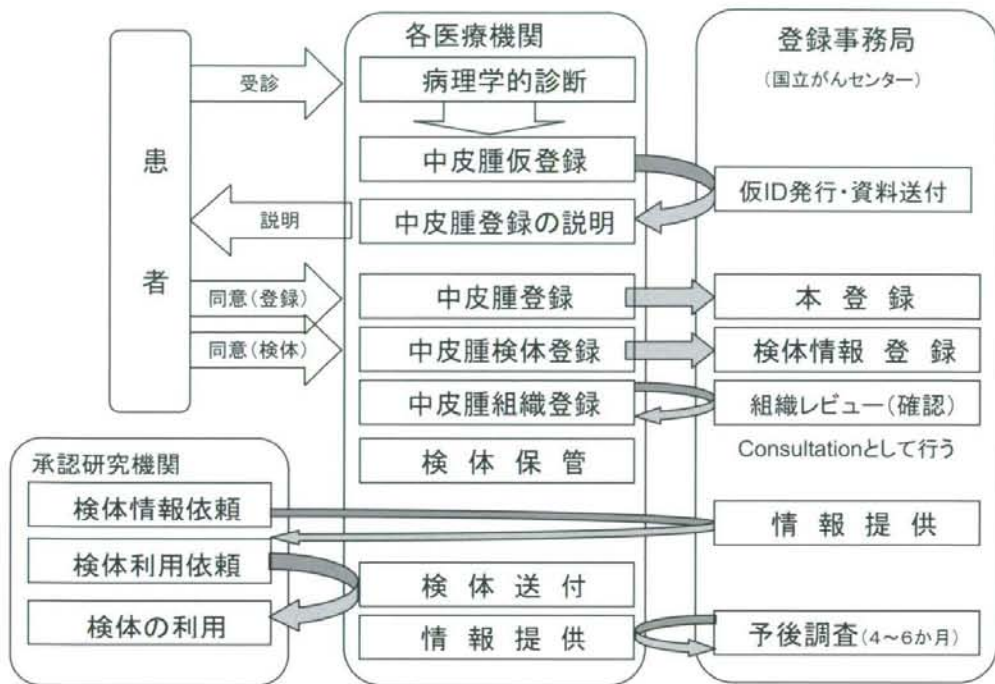


図1 悪性中皮腫登録における情報の流れの概略

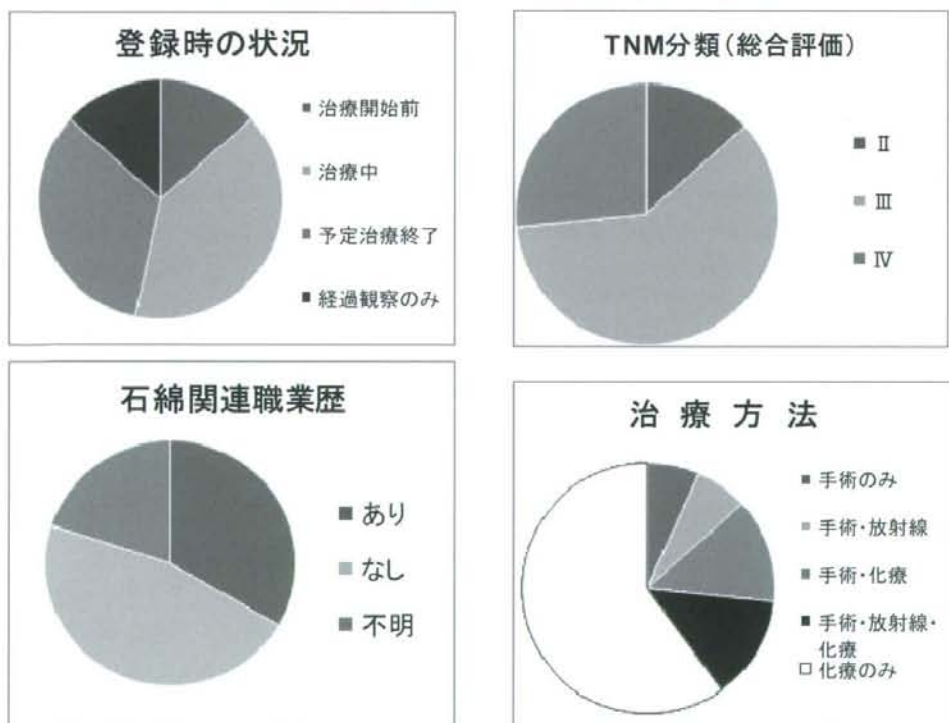


図2 本登録済み症例の集計結果

C. 結果

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17年度の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・機能向上を図っており、平成20年1月以降、倫理審査委員会などでの承認を得た施設から、順次登録が開始した。

平成21年2月1日現在、参加を表明した65施設中、33施設において倫理審査が承認されており、仮登録された症例は120例(26施設から)で、本登録が完了した症例は31例である。仮登録の件数に比して、本登録件数が少ないことなど、登録開始後約1年で、問題点も明確となりつつあり、問題点の検討・解決に向けての取り組みも開始しつつある。

また、診断の評価について、病理情報を確認する専門委員会については、今年度は症例が十分でなく、開催されなかったが、科学技術振興調整費の研究班「アスベスト関連疾患に関する包括的研究」(研究代表者:川崎医科大学 大槻)における臨床研究で構築された病理評価委員会と協同して開催評価をする予定とした。

既に登録された31症例について、簡単な集計を試みた(図2)。登録時の状況については、治療中あるいは予定治療終了後が各々3分の1程度であり、診断時の登録症例が少なかった。この点は登録制度が開始されてまもなく、治療前に登録がなされるという形はとりこがった、既に治療を開始後の症例がいわば後追的に登録されてきたものと思われる。前向き登録という本登録の目指す形態から言って、今後、状況が変化していくことが望まれる。また、石綿関連職業歴についても、3分の1程度と比率が低く、患者からの情報聴取にも問題がある可能性が考えられた。UICCでの

病期分類については、Ⅲ期が過半数であり、進行した状況での診断がなされている現状を反映した数字であった。

また、治療方法については手術が選択されている症例は全体の3分の1と比較的高く、施設の偏りなどの影響も推察され、今後、登録施設が増加するとともに変化するかどうかを注目する必要がある。

D. 考察

同意を得た上で、個人識別情報を負荷した形での登録であるため、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、重複を避けることができるとともに、人口動態統計情報の目的外利用が承認されれば当該患者の情報をもとに、死亡情報との照合により登録による患者の捕捉率の評価も可能となるという利点がある。このため、本登録研究では同意をとった上での情報収集という形態で開始することとした。

しかしながら、各施設における倫理審査においては、こうした同意の上であっても匿名化すべきであるという審査結果となったケースもあり、今後、こうした施設から匿名化したデータを収集する仕組みを構築するか否かを検討する必要があると考えられた。しかしながら、症例数が比較的少なく、検体の研究利用も視野に構築された登録制度であることから、重複登録は原則として避けるべきで、現行の登録方法自身は堅持する必要もあると考えられた。このように背反した要求を満たしつつ、承認施設の増加を図るには、匿名化での登録についても受け付ける別の仕組みを構築し、登録実数を増加させることを検討する必要がある。この場合、特定の施設からの登録のみ、連結可能匿名化した形を許容し、1)集計に際しては、こうした症例は除外した集計と重複がないと仮定した形での集計の

2種類の集計を実施する。2) 匿名化での実施医療機関から他の医療機関への紹介に際しては、他の医療機関へ登録IDを紹介状に記載してもらい、紹介先医療機関からの登録に際しては登録IDを付記してもらい、情報の一元化を図る、という方法が有効であると考えられ、来年度以降のこうした方式の実施について、検討するべきと考える。

また、来年度以降、登録制度の改善・変更については、人口動態統計情報も利用した追跡調査も申請の予定であり、この追跡調査が行われれば、悪性中皮腫患者の治療実態を含めた現状が把握されるものと期待され、このことを通じて登録医療機関にデータのフィードバックをすることは登録医師への一種のインセンティブにもなり得ると期待される。

その他、今年度の登録実施中に寄せられた登録協力施設からの意見の中には、臨床医師が記載する内容としてはかなり煩雑であり、篇志的な登録である以上、何らかのインセンティブ供与についても検討してほしいというものもあった。この点については、単純な報酬という仕組みでなく、1回に記載する内容をより簡略にして、簡略な項目で「該当あり」とされたケースについてのみ、時期をあらためて再度詳細な調査票を追加送付するなどの方策が考えられた。

また、結果において、言及したように、職業歴において半数が「職業歴なし」とされており、本疾患の診断と疫学的背景においてしばしば問題となる職業歴や居住歴について、専門のインタビューが患者さん本人から情報聴取をする方式についても検討を要すると考えられる。臨床の診療現場でこうした情報を十分に入手するために臨床医師のみが情報収集するのはきわめて困難であり、「該当職業歴なし」あるいは「該当地居住歴なし」とされたケースについて訓

練された専門のインタビューによる情報聴取を実施するという方法は検討に値する。特に労災病院などのアスベストセンターとの協力体制を確立した上で、こうした取り組みを行うことは、わが国における中皮腫とアスベストの関連性および発症に関わる因子や確率に関する知見を飛躍的に向上させることになる。このためにも、本年度より調整を開始した労災病院の参加についても、来年度以降、密接な協力体制の構築を目標に調整を進める予定である。

E. 結論

包括的な悪性中皮腫関連研究として、研究を進めており、本年度は事実上、登録を開始した年度となった。登録数が少ないなどの問題については、1) 連結可能匿名化した形での補助登録制度の検討、2) 登録票の簡略化(詳細情報を定期確認時に照会)、3) 専門インタビューの育成と派遣による出張採録の検討などを行う予定であり、来年度以降、こうした登録数を増加させるための方策を検討・実行することで、悪性中皮腫のわが国における診断・治療の実態が把握されるようつとめることが必要であると考えられる。

F. 健康危険情報

特になし

倫理面への配慮

登録は疫学研究の倫理指針に基づいて実施しており、国立がんセンター倫理審査委員会の承認を得た上で実施している。個人情報の収集については全て患者本人あるいは代諾者の同意を得ており、倫理上問題ないと考えられる。

G. 研究発表

1. 論文発表

中皮腫登録に関するものなし

2. 学会発表

「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

H. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得 なし

2. 実用新案特許 なし

3. その他 なし

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

研究分担者 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
検診開発研究部 画像診断開発室長

研究要旨

低線量 CT による肺がん検診を 2004 年の受診者で胸膜変化の所見について検討を行った。胸膜プラークの所見を有する頻度は 0.2%であった。アスベストは中皮腫の主たる原因であるが肺がんの原因でもある。胸部正面写真上の死角に重なる肺がん結節の局在診断を支援する教育ソフトウェアを開発した。

1. 肺がん CT 検診における胸膜変化に関する研究

A. 研究目的

低線量 CT による肺がん検診画像における胸膜変化について 2004 年の受診者で検討を行う。

B. 研究方法

低線量 CT による肺がん検診は、16 列の multislice CT を使用し、電圧 120kVp、電流 30mA、0.5 秒/回転、ヘリカルピッチ 11 にて撮影し、2mm 毎に画像再構成した。読影は、9M のモニター上にて、肺野条件 WW2000、WL-600、縦隔条件 WW600、WL50 にて読影した。2004 年 2 月から 12 月末までの受診者 3628 名のレポートを見直し、胸膜肥厚の所見のある症例の CT 画像を見直した。

（倫理面への配慮）

研究の実施にあたっては、個人情報の漏洩を防いだ。

C. 研究結果

レポートを見直した受診者は男性 1986 名、女性 1643 名であった。限局性の胸膜肥厚の所見を認めたのは 121 名（男性 64 名、女性 57 名）であった。肺尖の胸膜変化は除外した。胸膜プラークを有していたのは 9 名（男性 8 名、女性 1 名：全受診者 3628 名中 0.2%）であった。背側に認めた限局性の胸膜肥厚の中で 1 年後以降の検診 CT 画像上で消失しているものは 13 名（男性 4 名、女性 9 名）認めた。

限局性の胸膜肥厚の所見を認めた年代は、男性で、50 歳代 26 名（1.3%）、60 歳代 35 名（1.8%）、70 歳代 3 名（0.2%）、女性では、40 歳代 11 名（0.7%）、50 歳代 16 名（1%）、60 歳代 29 名（1.8%）、70 歳

代 1 名（0.1%）であった。

胸膜プラークを有したのは男性で 50 歳代 2 名、60 歳代 6 名、女性では 70 歳代 1 名であった。

D. 考察

胸膜プラーク以外の背側に認められた限局性胸膜肥厚の一部は、1 年後以降の検診 CT 画像上で消失している例があり、depending opacity の 1 所見の可能性はある。

E. 結論

2004 年 2 月から 12 月末までの受診者 3628 名中、胸膜プラークを有する頻度は 0.2%であった。

2. 胸部正面写真上の死角に重なる肺がん結節の局在診断を支援する教育ソフトウェアの開発

A. 研究目的

アスベストは中皮腫の主たる原因であるが肺がんの原因でもある。肺がんが胸部正面写真上の死角（縦隔、肺門、横隔膜）に重なって発生すると診断が困難なことが少なくない。胸部正面写真上の死角に重なる肺結節の局在診断を支援する教育ソフトウェアを開発する。

B. 研究方法

共同研究者の胸部の multislice CT 撮影を行ない 0.5mm スライス厚の画像を再構成した。死角に重なる肺がんの症例の胸部正面写真と CT 画像を匿名化した。

C. 研究結果

基礎編として 0.5mm スライス厚の胸部 CT の DICOM 画像から胸部正面写真上の死角（縦隔、肺