

200925053A

厚生労働科学研究費補助金
がん臨床研究事業

悪性胸膜中皮腫の診断および治療法の確立と
アスベスト曝露の実態に関する研究
(H21-がん臨床-一般-001)

平成21年度 総括研究報告書

研究代表者 金子 昌弘

平成22(2010)年3月

厚生労働科学研究費補助金
がん臨床研究事業

悪性胸膜中皮腫の診断および治療法の確立と
アスベスト曝露の実態に関する研究
(H21-がん臨床-一般-001)

平成21年度 総括研究報告書

研究代表者 金子 昌弘

平成22(2010)年 3月

目 次

I. 総括研究報告		
悪性胸膜中皮腫の診断および治療法の確立と アスベスト曝露の実態に関する研究	-----	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
関 順彦		
2. 前向き症例登録システムの構築、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. 岡山労災病院および山口宇部医療センターにて診断した 中皮腫の臨床的検討に関する研究	-----	23
岸本卓巳		
6. アスベスト曝露関連疾患の病理学的診断の確立に関する研究	-----	31
井内康輝		
7. 全国悪性中皮腫登録の確立と実施に関する研究	-----	35
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	-----	41
柿沼龍太郎		
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	43
IV. 研究成果の刊行物・別刷	-----	45

I. 総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）

総括研究報告書

悪性胸膜中皮腫の診断および治療法の確立とアスベスト曝露の実態に関する研究

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：戦後のアスベストの輸入の急増に比例して、その吸入と密接な関連があることが知られている悪性胸膜中皮腫（Malignant pleural mesothelioma：MPM）の増加が懸念されているが、本疾患に対する標準的治療や早期発見方法はまだ確立しておらず、そ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することができる。

前向き登録に関しては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行っているが十分な集積が得られないので登録の簡略化も考慮している。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、セントラルレビューを行い、問診データとの突き合わせも行った。MPM症例は発見できなかったが石綿暴露と関連のある胸膜肥厚斑と年齢、性別、職歴、居住歴との関連を調査した。また研究班に参加の個々の施設においても、文献的検討から取り扱いのガイドラインを作成した。また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、個別の施設での胸膜肥厚斑の出現頻度の検討、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）
平成21年4月1日～8月10日
関 順彦（帝京大学医学部内科学講座講師）
平成21年8月10日～平成22年3月31日
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

断熱材としての石綿（アスベスト）の職業性の吸入により胸膜、心膜、腹膜などに悪性の中皮腫が高率に発生することはよく知られており、中でも胸膜から発生する、悪性胸膜中皮腫（Malignant pleural mesothelioma：MPM）は、その頻度も高く、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。

さらに、最近では職業性のみならず、工場の周辺でのいわゆる公害による環境曝露や、災害などに伴う環境曝露からの発症や全く原因不明の例も増加しており、不安が高まっている。

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

MPMに関する診療全般に対する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。

それらのエビデンスレベルを EBM の手法によってカテゴリー化し、これらに基づいて各問題点に対する推奨グレードを決定する。次にこれを、作成者とは異なるメンバー（日本肺癌学会診療ガイドライン委員会）によってその妥当性を外部評価し（ピアレビュー）、最終的な診療ガイドラインとして確定する。（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で分析し、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。（関、楠本、柿沼、岸本 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

前向きの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、他の画像診断機器の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度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、放射線治療、抗がん剤による全身の治療が行われている。各種の治療開始前の因子と治療後の生存期間を検討し、治療成績向上のための因子の分析を行う。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、ガイドラインとしての体裁を整えて、日本肺癌学会の診療ガイドライン委員会にすでに提出済みである。現在、ガイドライン委員会においてその妥当性を検討中であり、これは、肺癌診療ガイドラインと合本として2011年に出版される予定である。

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。

平成22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189例（30施設から）で、本登録が完了した症例は50例である。

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9810件の検診が行われ、これらはすべてセントラルレビューが行われている。明らかなMPMの症例は発見されなかったが、石綿暴露と密接な関連を有する胸膜肥厚斑は指摘され、X線とCTでの発見率の違い、CTを基準として、その頻度と年齢、性別、地域、職業等の関連が検討された。

低線量CTによる検診画像では胸部写真による検診画像に比較して、胸膜プラークでは約2倍、胸膜肥厚像では約3.4倍の発見率を示した。CTを基準として評価すると、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。本ベースライン検診報告の段階では便宜上、地域を東日本と西日本に分けて解析したが、胸膜プラークの所見頻度に地域的な有意差を認めなかった。

現在2回目の検診画像に対するセントラルレビューが行われており、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。

診断マーカーおよび病理診断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、悪性中皮腫の増殖・進展に関わる要因として、Wntシグナル経路の抑制因子であるWIF-1遺伝子などのメチル化による不活性化と、survivinの高発現によるapoptosisの抑制を見出した。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。

また、腫瘍微小環境におけるglucose transporterの発現は、肺・胸膜腫瘍の悪性度や浸潤性発育を示す新たな分子診断マーカーとなる可能性があることも証明できた。

画像診断に関しては、有料での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の検討も行い、男性で多く高齢になるに従い頻度が上昇する傾向が認められた。

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曝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つつ、本邦の関連学会や団体と緊密な連携を保ちながら、全国的にガイドラインの普及をはかる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。原因としては症例登録を行う医師の負担が大きい点などが指摘されたので、簡略版も作成し、できるだけ登録医師の負担を軽減する方法を考える必要があると思われる。また登録された症例の間診で石綿関係の職業歴が過去の報告よりも少ないように思われるので、職歴や居住歴に対するさらに詳細な調査も必要と思われる。

また本研究は今後永続的に行わなくてはならないので、将来的には研究班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。

一般市民の検診に関しては、今後はさらに居住歴に関してさらに詳細な地域別の分布や、居住地の環境別の検討も行う必要があると思われる。さらに、初回の間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た受診者に対するさらに詳細な職業歴、居住歴などの間診と、長期の経過観察も必要になると考えられる。

MPMの病理診断はまだ十分に確立しているとは言い難く、特殊染色の結果が重要であるがすべてを行うのは手間や費用もかかることが多い。確実にMPMと診断できる病理学的診断基準の確立は診断効率の上昇の面からも意義のあることと考えられる。

低線量CTを人間ドックに導入すると高齢者にはかなりの高率で胸膜プラークが指摘されるが、一般的な人間ドックの職業歴や現在の住居だけでは石綿への曝露の程度を把握するのは困難であり、また発見後の対応も決まっていない。偶然に発見された胸膜肥厚斑に対する間診内容やその後のフォローに関するガイドラインの作成も必要と考える。

予後因子として、当然のことながら早期発見し胸膜肺全摘が可能であった例の予後が良好であるが、その時期に発見できるような検診システムの確立が重要と思われる。またシスプラチンとペメトレキセドの併用療法が保険適応が認められたために今後は抗がん剤による治療も予後改善効果が高まると期待されている。

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が、本研究班の研究結果を基に肺癌学会では取り扱いのガイドラインが作成された。

MPMの症例の集積は充分ではないので簡略版の作成が検討されている。ただし正式な登録例

に関してはさらに詳細な職業歴や居住歴の問診が必要である。また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。年齢や性別、喫煙歴、職歴との関連が認められる。今後はさらに詳細な居住歴との関連の調査が必要である。

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。

有料の人間ドックでも胸膜肥厚斑の頻度と年齢との間に関連が認められたが、職歴や居住歴の調査が不十分であった。

予後に及ぼす影響としては病期が大きいが今後はシスプラチンとペメトレキセドの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、通常の高線量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

1. 松井英介、金子昌弘、他：低線量CTによる肺がん検診の有効性、CT検診、16(2)：128-134;2009
2. 金子昌弘：がん検診の役割と意義、治療、91(10)：2362-2367;2009
3. 金子昌弘：肺がん死亡減少に気管支鏡の果たす役割は、呼吸と循環、57(11)：1097;2009

江口研二、関 順彦

1. 江口研二、太田修二、関 順彦：《肺癌診療の基礎知識》肺がん検診のこつと診断画像における最近の話題、内科、103(2)：231-236;2009

2. 江口研二、太田修二、関 順彦：胸部X線写真の読影、日本医師会雑誌、138(1)：94-97;2009
3. 江口研二、肺癌検診は有効か、臨床と研究、86(7)：86-90;2009
4. Seki N, Eguchi K, Kaneko M, Kakinuma R, Kusumoto M, et al. The adeno-carcinoma-specific stage shift in the Anti-lung Cancer Association project: significance of repeated screening for lung cancer for more than 5 years with low-dose helical computed tomography in a high-risk cohort. Lung Cancer, 67: 318-324, 2010

浅村尚生、松野吉宏

1. Nakamura K, Asamura H, et al. A Phase III Randomized Trial of Lobectomy Versus Limited Resection for Small-sized Peripheral Non-small Cell Lung Cancer. Jpn J Clin Oncol 2009, in press
2. Okami J, Asamura H, et al. Pulmonary Resection in Patients Aged 80 Years or Over with Clinical Stage I Non-small Cell Lung Cancer: Prognostic Factors for Overall Survival and Risk Factors for Postoperative Complications. J Thorac Oncol. 2009, in press
3. Koike T, Asamura H, et al. Improvements in surgical results for lung cancer from 1989 to 1999 in Japan. J Thorac Oncol. 2009;4:1364-9.
4. Tsuta K, Asamura H, Matsuno Y, et al. Comparison of different clones (WT49 versus 6F-H2) of WT-1 antibodies for immunohistochemical diagnosis of malignant pleural mesothelioma. Appl Immunohistochem Mol Morphol. 2009;17:126-130.
5. Yoshida J, Asamura H, et al. Visceral pleura invasion impact on non-small cell lung cancer patient survival: its implications for the forthcoming TNM staging based on a large-scale nation-wide database. J Thorac Oncol. 2009;4(8):959-63.
6. Watanabe S, Asamura H. Lymph node dissection for lung cancer: significance, strategy, and technique. J Thorac Oncol. 2009 ;4(5):652-7.
7. Rusch VW, Asamura H, et al. The IASLC lung cancer staging project: a proposal for a new international lymph node map in the forthcoming seventh edition of the TNM classification for lung cancer. J Thorac Oncol. 2009;4(5):568-77.
8. Chang JW, Asamura H, et al.

- Gender difference in survival of resected non-small cell lung cancer: histology-related phenomenon? J Thorac Cardiovasc Surg. 2009 ;137 (4):807-12.
9. Kawachi R, Asamura H, et al. Clinicopathological characteristics of screen-detected lung cancers. J Thorac Oncol. 2009 May;4(5):615-9. Erratum in: J Thorac Oncol. 2009;4(8):1045.
 10. Tsuta K, Asamura H, et al. Cytological features of signet-ring cell carcinoma of the lung: comparison with the goblet-cell-type adenocarcinoma of the lung. Diagn Cytopathol. 2009;37(3):159-63
 11. Mizutani E, Asamura H, Matsuno Y, et al. Minute pulmonary meningotheial-like nodules: clinicopathologic analysis of 121 patients. Hum Pathol. 2009;40(5): 678-82.
 12. Kuribayashi H, Asamura H, Matsuno Y et al. Clinicopathological analysis of primary lung carcinoma with heterotopic ossification. Lung Cancer. 2009;64(2):160-5.
 13. 丸川活司, 松野吉宏: 免疫組織化学 (酵素抗体法) 顕微鏡検査のコツ-臨床に役立つ形態学 V 章細胞診 3 染色法 検査と技術, 37(10)増刊号:1160-1162, 2009.
- 岸本卓巳
1. 西 英行, 鷲尾一浩, 藤本伸一, 玄馬顕一, 岸本卓巳, 清水信義, 鈴木勇史: アスベスト関連肺癌の検討. 肺癌 49(2):167-173, 2009
 2. Takeshima Y, Inai K, Amatya VJ, Gemba K, Aoe K, Fujimoto N, Kato K, Kishimoto T. Accuracy of Pathological Diagnosis of Mesothelioma Cases in Japan - Clinicopathological Analysis of 382 cases-. Lung Cancer, 66, 191-197, 2009
 3. Fujimoto N, Gemba K, Wada S, Ono K, Fujii Y, Ozaki S, Ikeda T, Taguchi K, Kunitomo T, Kishimoto T. Malignant Pericardial Mesothelioma with response to chemotherapy. J Thorac Oncol, 4(11): 1440-1441, 2009
 4. 岸本卓巳: これから増加するアスベスト関連疾患にどう対応するのか -アスベストばく露労働者の予防管理-. 産業医学ジャーナル, 32 (5) : 75-75, 2009
 5. 宇佐美郁治, 岸本卓巳, 木村清延, 中野郁夫, 水橋啓一, 大西一男, 玄馬顕一, 藤本伸一: 我が国における中皮腫、石綿肺がんの臨床象. 日本職業・災害医学会誌57(5): 190-195, 2009
 6. 岸本卓巳: アスベスト関連疾患 1) 悪性中皮腫. 日本胸部臨床68, 2009年10月増刊: 109-114
- 井内康輝
1. Amatya V. J, Takeshima Y, Inai K, et al: Caveolin-1 is a novel immunohistochemical marker to differentiate epithelioid mesothelioma from lung adenocarcinoma. Histopathology 55(1):10-19, 2009
 2. Takeshima Y, Amatya V. J, Inai K, et al: Value of immunohistochemistry in the differential diagnosis of pleural sarcomatoid mesothelioma from lung sarcomatoid carcinoma. Histopathology 54(6): 667-676, 2009
 3. Takeshima Y, Inai K, et al: Accuracy of pathological diagnosis of mesothelioma cases in Japan: Clinicopathological analysis of 382 cases. Lung Cancer 66(2):191-197, 2009
- 柿沼龍太郎
1. 佐川元保, 柿沼龍太郎, 他 肺がん CT 検診の有効性評価のための無作為化比較試験計画 CT 検診 16(2): 102-107, 2009
 2. 学会発表
- 金子昌弘
1. 西井研治, 江口研二, 金子昌弘, 山口拓洋: 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2報) 第47回日本癌治療学会 横浜 2009.10
 2. 福島喜代康, 江口研二, 金子昌弘, 山口拓洋: 一般住民を対象とした石綿関連疾患のスクリーニング (厚生労働省がん臨床研究事業 JG SARD 研究2009年報告) 第50回日本肺癌学会 東京 2009.11
- 浅村尚生
1. 浅村尚生. 肺癌における新しいTNM病期分類: 成立の過程とその内情, 第9回三重肺癌研究会, 招請講演, 津市, 2009年12月
 2. 浅村尚生. 区域切除を知る~その変遷とテクニック~, 第50回日本肺癌学会総会, 特別発言, 東京都, 2009年11月
 3. 浅村尚生. IASLCのStaging project: 肺癌のTNM分類の改訂(UICC-7)と新しいリンパ節マップの創設, 第50回日本肺癌学会総会, シンポジウム, 東京, 2009年11月
 4. 浅村尚生. 新しいTNM分類に関する話

題, 第 38 回徳島呼吸器外科研究会, 招請講演, 徳島市, 2009 年 9 月

5. 浅村尚生. 肺癌における TNM 分類について, 第 103 回兵庫県肺癌懇話会, 招請講演, 神戸市, 2009 年 7 月
6. 浅村尚生. 新しい肺癌リンパ節マップ作成について, 国立病院機構函館病院特別講演会, 招請講演, 函館市, 2009 年 6 月
7. 浅村尚生. 肺癌における新しい TNM 病期分類 (UICC-7) の成立と要点, 第 68 回日本医学放射線学会総会, 教育講演, 横浜市, 2009 年 4 月
8. 浅村尚生, 渡辺俊一. 肺癌に対する根治術としての sublobar resection の評価: JCOG の計画と展望, 第 109 回日本外科学会定期学術集会, ビデオワークショップ, 福岡市, 2009 年 4 月
9. Asamura H. Therapeutic strategy for stage IA (T1aN0M0) 1) Surgical indication and procedures (How to do segmentectomy and wide wedge resection), 50th JLCS/IASLC joint workshop on Advances in the Combined Modalities for Lung Cancer, workshop, Tokyo, Japan, 2009.

松野吉宏

1. Domen H, Hida Y, Okamoto S, Kubota KC, Haga H, Kaga K, Tamaki N, Kondo S, Matsuno Y, Pathologic Validation of the Prognostic Significance of Fluorine-18-fluorodeoxyglucose Uptake on Positron Emission Tomography in Patients with Surgically Resected Lung Adenocarcinoma. 13th World Congress on Lung Cancer, 2009. 7. 31-8. 4, San Francisco, CA, USA., Poster discussion.
2. 道免寛充, 松野吉宏, 樋田泰浩, 久保田佳奈子, 羽賀博典, 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 FDG uptake に関する免疫組織化学的検討, 第 50 回日本肺癌学会総会, 2009. 11. 12-11. 13, 東京都, 口演

楠本昌彦

1. 楠本昌彦, 金子昌弘, 土田敬明, 大松広伸, 柿沼龍太郎, 森山紀之, 江口研二, 渡辺聡子, 松井英介: CT 検診発見肺癌の 5 年以内死亡例の検討—「東京から肺がんをなくす会」の発見肺癌の追跡結果から—. 第 17 回日本 CT 検診学会. 2010 年 2 月, 長崎市.
2. 楠本昌彦: CT 検診で見つけられる肺癌—進行の早い肺癌から緩徐な肺癌まで—. 第 17 回日本 CT 検診学会教育講演. 2010 年 2 月, 長崎市.
3. 楠本昌彦: 小さい肺癌の CT 診断. 第

95 回中部肺癌学会特別講演. 2009 年 9 月, 四日市市.

4. 芝奈津子, 楠本昌彦, 牧野崇, 渡辺裕一, 荒井保明, 浅村尚生, 栃木直文, 蔦幸治: 骨形成を伴った悪性胸膜中皮腫の 1 例. 第 45 回日本医学放射線学会秋季大会, 2009 年 10 月, 和歌山市
5. 牧野崇, 芝奈津子, 楠本昌彦, 渡辺裕一, 荒井保明, 渡辺俊一, 栃木直文, 蔦幸治: 縦隔原発平滑筋腫の 1 例. 第 45 回日本医学放射線学会秋季大会, 2009 年 10 月, 和歌山市

岸本卓巳

1. Kishimoto T, Kenichi Gemba, Fujimoto N, Ohnishi K, Usami I, Mizuhashi K, Kimura K: Occupational and clinical study for asbestos-related lung cancer in Japan. 100th Annual meeting of American Association for Cancer Research 2009 年 4 月
2. 岸本卓巳: 「中皮腫と石綿肺がんの臨床診断と労災・救済基準」第 26 回呼吸器外科学会総会 2009 年 5 月
3. 加藤勝也, 岸本卓巳, 玄馬顕一, 藤本伸一, 井内康輝, 金澤右: 平成 15~17 年度胸膜中皮腫死亡例の画像所見の検討. 第 49 回日本呼吸器学会学術講演会 2009 年 6 月
4. 青江啓介, 三村由香, 三村雄輔, 岸野大蔵, 片山英樹, 近森研一, 前田忠士, 藤本伸一, 玄馬顕一, 平木章夫, 上岡博, 樋野興夫, 岸本卓巳: アスベスト胸膜炎鑑別における胸水マーカーの検討. 第 49 回日本呼吸器学会学術講演会 2009 年 6 月
5. 浅野美智子, 藤本伸一, 玄馬顕一, 藤井康裕, 和田佐恵, 小野勝一郎, 小崎晋司, 岸本卓巳: 化学療法が奏効した心膜中皮腫の 1 例. 第 44 回日本呼吸器学会中国・四国地方会, 第 48 回日本肺癌学会中国・四国支部会 2009 年 7 月
6. Fujimoto N, Gemba K, Aoe K, Yamasaki K, Kishimoto T: Investigation report of 108 malignant mesothelioma cases in Japan diagnosed between 2005 and 2007. The 13th World Conference on Lung Cancer 2009 年 8 月
7. 岸本卓巳, 玄馬顕一, 藤本伸一: ワークショップ『中皮腫早期診断のトライアル—胸腔鏡及び病理所見から— CT 診断へのフィードバック』4) 多発性胸壁腫瘍にて発見された症例. 第 16 回石綿・中皮腫研究会 2009 年 10 月
8. 岸本卓巳: 第 63 回国立病院総合医学会 2009 年 10 月 仙台市 胸膜中皮腫の早期診断と治療のためのスタタジー
9. 藤井昌学, 藤本伸一, 平木章夫, 玄馬顕一, 青江啓介, 梅村茂樹, 片山英樹, 瀧川奈義夫, 木浦勝行, 谷本光音, 岸本卓巳: 悪性中皮腫・肺癌の鑑別診断における胸水 DNA メチル化ステータス

解析の有用性. 第 50 回日本肺癌学会総
会 2009 年 11 月

10. Kishimoto T: Asbestos exposure and mesothelioma and asbestos-related lung cancer. Asian Asbestos Initiative Second International Seminar, 2009.12.21

井内康輝

1. Jin L, Amatya V. J, Inai K, et al: Evaluation of apoptosis and expression of the apoptosis-related proteins in epithelioid mesothelioma. The 2nd China-Japan Joint Asbestos Symposium, Apr 16-19, 2009, Hangzhou (China)
2. 河野秀和、井内康輝、他：中皮腫における WIF-1 および SFRP のプロモーター領域のメチル化による抑制。第 98 回日本病理学会総会，2009 年 5 月 1～3 日，京都市
3. Kohno H, Inai K, et al: WIF-1 expression is down-regulated by its promotor methylation in mesothelioma. The 13th World Conference on Lung Cancer. July31-Aug 4, 2009, San Francisco (USA)

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

悪性胸膜中皮腫の診断および治療法の確立とアスベスト曝露の実態に関する研究

研究分担者 関順彦 帝京大学医学部内科学講座 講師

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名のベースライン検診および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リスク比は、男性 3.18(<.0001), 石綿曝露歴有群5.51石綿曝露疑い群2.44(<.001), 喫煙歴有群1.75(.005)に有意に所見頻度高く、若年者0.06(<.001)に所見頻度が低かった。さらに、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3772名に実施し、その中央レビューを835名に行った。今後2回目検診データも含め、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ド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。ベースライン検診実施件数は、26施設計9810件で、全例中央レビューを行った。男性5283名女性4527名、平均年齢は57才40歳未満4.3%、60歳以上は43.4%であった。曝露歴の無いと考えられる対象者は、職歴では、72.5%、居住歴については87.6%、喫煙歴については、無しが50.1%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。

低線量CTによる検診画像では胸部写真による検診画像に比較して、胸膜プラークでは約2倍、胸膜肥厚像では約3.4倍の発見率を示し、石綿関連疾患のX線所見検出能が高い。

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、問診票自己申告時に職業曝露歴のないと思われる集団6422名でみると、胸膜肥厚像3.2%、胸膜プラーク1.2%、同様に居住曝露歴のないと思われる集団8617名からは、胸膜肥厚像2.4%、胸膜プラーク2.5%であった。胸膜肥厚像、胸膜プラークについては、職歴、居住歴共に有り群に比較して、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4915名では、胸膜プラーク1.2%であり、喫煙群に比べ所見頻度は低下していた。(p<.001) 胸膜肥厚像2.4%で喫煙有り群に比べての有意差はなかった。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。本ベースライン検診報告の段階では便宜上、地域を東日本と西日本に分けて解析したが、胸膜プラークの所見頻度に地域的な有意差を認めなかった。

今後、2回目検診データも含め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)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、ベースラインの中央レビューを終了した。

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。ベースライン検診受診者を対象に、2回目検診を実施している。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1.2%、居住曝露歴の無い対象中、胸膜プラーク2.5%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

1. 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; 231-6, 2009
2. 江口研二、太田修二、関順彦：胸部X線写真の読影、日本医師会雑誌、138(1):94-97; 2009
3. 江口研二、肺癌検診は有効か、臨牀と研究、86(7): 86-90;2009
4. Seki N, Eguchi K, Kaneko M, Kakinuma R, Kusumoto M, et al. The adenocarcinoma-specific stage shift in the Anti-lung Cancer Association project: significance of repeated screening for lung cancer for more than 5 years with low-dose helical computed tomography in a high-risk cohort. Lung Cancer, 67: 318-324, 2010

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

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

悪性胸膜中皮腫の診断および治療法の確立とアスベスト曝露の実態に関する研究
研究分担者 浅村尚生 国立がんセンター中央病院 医長

研究要旨

悪性胸膜中皮腫（malignant pleural mesothelioma, MPM）は、石棉曝露と密接な関連があるとされており、本邦においては、その社会医学的側面の解析とともに、有効な治療法の確立、といった課題がある。その一方、本邦におけるMPMの臨床病理学的な特性や発生状況、予後や病態の把握などは未だ不十分である。特に実地臨床においては、この稀少腫瘍についても科学的根拠に基づいた診療（EBMの手法）の実行が望まれており、適正な診療指針の確立が急務である。本研究では、EBMの手法に基づいて、問題点の設定、文献検索とクリーニング、アブストラクトフォームの作成、推奨グレードの設定とを行い、本邦におけるMPM診療の定型化を通して、本邦における私的な診療ガイドラインをEBMの手法によって策定する。

A. 研究目的

本研究班においては、EBMの手法に則り、MPMの診断、治療の全領域をカバーする診療指針を定式化し、本邦において広く使用可能なものとするを目的とする。本邦におけるMPMの発生は、年間約2,000例程度と考えられている。その病態の把握や有効な治療法の確立は十分とはいえず、胸部悪性腫瘍の診療を専門とする施設においても、十分な診療経験を積むことは実際上不可能であることから、最新の内外の知見を情報集約して科学的根拠に基づいた診療の実行を推奨する必要がある。そのためにも、EBMの手法による診療ガイドラインの策定が強く望まれるところである。MPMに対する診療ガイドラインの策定は、本邦においては初めての試みである。

B. 研究方法

MPMの診断と治療（診療全体）に関わる問題点をリストし、これらについての知見を、文献のシステマティックレビューによって検討する。それらのエビデンスレベルをEBMの手法によってカテゴリー化し、これらに基づいて各問題点に対する推奨グレードを決定する。次にこれを、作成者とは異なるメンバー（日本肺癌学会診療ガイドライン委員会）によってその妥当性を外部評価し（ピアレビュー）、最終的な診療ガイドラインとして確定する。

[倫理面への配慮]

本研究が、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する。しかし、本研究全体について、その内容と方法論について、一般的

な倫理面での疎漏のなきよう配慮がなされるべきは当然である。

C. 研究結果

本研究における計画のうち、文献のシステマティックレビューとエビデンスレベルの解析、推奨グレードの設定作業を終了した。ガイドラインとしての体裁を整えて、日本肺癌学会の診療ガイドライン委員会にすでに提出済みである。現在、ガイドライン委員会においてその妥当性を検討中であり、これは、肺癌診療ガイドラインと合本として2011年に出版される予定である。

D. 考察

MPM の発生頻度は、同部位に発生する肺癌と比較するとかなり低い一方、予後が不良である点の特徴である。治療方針の決定についても、大規模な第Ⅲ相試験に基づくエビデンスの蓄積が困難な状況であり、現在は、少ない臨床経験をもとに、手探りの診療が行われているのが現状である。そのような環境で、EBM に基づいた診療指針が定式化、一般化できれば、この希少腫瘍の本邦における診療水準の向上と、これによる診療の適正化が図られることが期待される。エビデンスに基づいた適正かつ医学的に合理的な診療の遂行は、今後一層推進されるべき方向性であり、MPM について本研究によってその方向付けがなされたところである。本研究は、厚生労働行政との関連性は、きわめて大きいと考えるべきである。その理由として、MPM の特に特定の石綿取り扱い向上との関連で、職業性、あるいは環境性の発癌という現象として社会問題化しており、かつその治療方法がきわめて困難である、という事実に基づいている。また、

MPM については、石綿曝露からがんの発生までに、30年から40年を経過すると言う事実も良く理解されているところであるから、医療行政として、長いスパンで取り扱うべきものでもある。合理的な診療ガイドラインは、MPM の診療の質向上には欠かせない部分である。

E. 結論

EBM の手法による MPM の診療ガイドラインを策定した。日本肺癌学会の承認を得て、本邦の標準的な診療ガイドラインとなることが期待される。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Nakamura K, Asamura H, et al. A Phase III Randomized Trial of Lobectomy Versus Limited Resection for Small-sized Peripheral Non-small Cell Lung Cancer. Jpn J Clin Oncol 2009, in press
2. Okami J, Asamura H, et al. Pulmonary Resection in Patients Aged 80 Years or Over with Clinical Stage I Non-small Cell Lung Cancer: Prognostic Factors for Overall Survival and Risk Factors for Postoperative Complications. J Thorac Oncol. 2009, in press
3. Koike T, Asamura H, et al. Improvements in surgical results for lung cancer from 1989 to 1999 in Japan. J Thorac

- Oncol. 2009;4:1364-9.
4. Tsuta K, Asamura H, et al. Comparison of different clones (WT49 versus 6F-H2) of WT-1 antibodies for immunohistochemical diagnosis of malignant pleural mesothelioma. Appl Immunohistochem Mol Morphol. 2009;17:126-30.
 5. Yoshida J, Asamura H, et al. Visceral pleura invasion impact on non-small cell lung cancer patient survival: its implications for the forthcoming TNM staging based on a large-scale nation-wide database. J Thorac Oncol. 2009;4(8):959-63.
 6. Watanabe S, Asamura H. Lymph node dissection for lung cancer: significance, strategy, and technique. J Thorac Oncol. 2009 ;4(5):652-7.
 7. Rusch VW, Asamura H, et al. The IASLC lung cancer staging project: a proposal for a new international lymph node map in the forthcoming seventh edition of the TNM classification for lung cancer. J Thorac Oncol. 2009;4(5):568-77.
 8. Chang JW, Asamura H, et al. Gender difference in survival of resected non-small cell lung cancer: histology-related phenomenon? J Thorac Cardiovasc Surg. 2009 ;137(4):807-12.
 9. Kawachi R, Asamura H, et al. Clinicopathological characteristics of screen-detected lung cancers. J Thorac Oncol. 2009 May;4(5):615-9. Erratum in: J Thorac Oncol. 2009;4(8):1045.
 10. Tsuta K, Asamura H, et al. Cytological features of signet-ring cell carcinoma of the lung: comparison with the goblet-cell-type adenocarcinoma of the lung. Diagn Cytopathol. 2009;37(3):159-63
 11. Mizutani E, Asamura H, et al. Minute pulmonary meningotheelial-like nodules: clinicopathologic analysis of 121 patients. Hum Pathol. 2009;40(5):678-82.
 12. Kuribayashi H, Asamura H, et al. Clinicopathological analysis of primary lung carcinoma with heterotopic ossification. Lung Cancer. 2009;64(2):160-5.
2. 学会発表
1. 浅村尚生. 肺癌における新しいTNM

- 病期分類：成立の過程とその内情，第9回三重肺癌研究会，招請講演，津市，2009年12月.
2. 浅村尚生. 区域切除を知る～その変遷とテクニック～，第50回日本肺癌学会総会，特別発言，東京都，2009年11月
 3. 浅村尚生. IASLCのStaging project : 肺癌のTNM分類の改訂 (UICC-7) と新しいリンパ節マップの創設，第50回日本肺癌学会総会，シンポジウム，東京、2009年11月
 4. 浅村尚生. 新しいTNM分類に関する話題，第38回徳島呼吸器外科研究会，招請講演，徳島市，2009年9月.
 5. 浅村尚生. 肺癌におけるTNM分類について，第103回兵庫県肺癌懇話会，招請講演，神戸市，2009年7月.
 6. 浅村尚生. 新しい肺癌リンパ節マップ作成について，国立病院機構函館病院特別講演会，招請講演，函館市，2009年6月.
 7. 浅村尚生. 肺癌における新しいTNM病期分類 (UICC-7) の成立と要点，第68回日本医学放射線学会総会，教育講演，横浜市，2009年4月.
 8. 浅村尚生，渡辺俊一. 肺癌に対する根治術としてのsublobar resection の評価：JCOGの計画と展望，第109回日本外科学会定期学術集会，ビデオワークショップ，福岡市，2009年4月.
 9. Asamura H. Therapeutic strategy for stage IA (T1aN0M0) 1) Surgical indication & procedures (How to do segmentectomy and wide wedge resection) , 50th JLCS/IASLC joint workshop on Advances in the Combined Modalities for Lung Cancer, workshop, Tokyo, Japan, 2009.

分担研究報告書

悪性胸膜中皮腫の診断および治療法の確立とアスベスト曝露の実態に関する研究

研究分担者 松野 吉宏 北海道大学病院病理部教授

研究要旨

腫瘍内グルコース代謝を反映していると考えられる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、肺腺癌の切除予後推測因子として知られるFDG-PETにおけるmaxSUV値高値を示す症例において、糖代謝を司るグルコーストランスポータータンパク質の病変内分布の特性を免疫組織化学的に検討した。その結果、3cm以下の肺腺癌におけるFDG uptakeには、腫瘍細胞自身ばかりでなく、腫瘍間質の線維芽細胞など非腫瘍細胞成分の糖代謝亢進が、GLUT-1、GLUT-3などのglucose transporterの発現亢進を介して関与している可能性が示された。従って、こうした肺・胸膜腫瘍の微小環境におけるglucose transporterの発現状態は、腫瘍の悪性度や浸潤性発育を示す指標となりうると考えられ、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)を含む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であることを示し、さらに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・胸膜腫瘍の組織学的悪性度に相関があることを示した。今回 FDG uptake に寄与する腫瘍組織成分を明らかにするため、肺腺癌を対象に糖代謝関連分子の腫瘍内発現を検討した。

B. 研究方法

1999年から2007年に当院で術前にFDG-PETを行った肺腺癌手術症例のうち腫瘍最大径1.0cm以下および3.0cm超を除く115例（男47例、女68例）。平均年齢65歳。腫瘍最大径は中央値2.0(1.1-3.0)cm。SUVmax値は中央値1.5(0-14.4)。全症例の病理組織標本を再検討した。さらに糖代謝に関連すると考えられるglucose transporter GLUT-1、GLUT-3の発現を、これらに対する特異抗体を用いてパラフィン切片上で免疫組織化学的に検出し、腫瘍内の抗原分布とSUVmax値との関連を検討した。

(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

腫瘍細胞自身では、GLUT-1は79例(69%)、GLUT-3は27例(23%)で主として細胞膜面に陽

性を示した。SUVmax高値群(≥ 1.5)では有意にGLUT-1およびGLUT-3陽性率が高かった($p < 0.01$, $p = 0.02$)。非腫瘍細胞について観察すると、腫瘍内マクロファージではGLUT-1陽性率ならびにGLUT-3陽性率と、また腫瘍間質の線維芽細胞ではGLUT-3陽性率とSUVmaxとの間に有意な相関を認めた。腫瘍内に浸潤するリンパ球/形質細胞ではGLUT-1、GLUT-3陽性率とSUVmaxとの相関関係はみられなかった。即ち、SUVmax高値群において、GLUT-1陽性所見は腫瘍細胞、腫瘍内マクロファージ、腫瘍間質の線維芽細胞に認められ、GLUT-3陽性所見は腫瘍細胞、マクロファージに、それぞれ多く認められた。

D. 考察

前年度までの本研究で、肺腺癌においてmaxSUV値が悪性度推定や術後予後予測を可能にしている背景の一部には、腫瘍の組織学的分化度や間質線維芽細胞の増殖程度が関与していることが示唆されてきた。本年度の研究では、3cm以下の肺腺癌におけるFDG uptakeには、腫瘍細胞自身ばかりでなく、腫瘍間質の線維芽細胞など非腫瘍細胞成分の糖代謝亢進が、GLUT-1、GLUT-3などのglucose transporterの発現亢進を介して関与している可能性が示された。従って、これら腫瘍微小環境におけるglucose transporterの発現状態は肺・胸膜腫瘍の悪性度や浸潤性発育を示す指標となりうると考えられ、関連する分子は悪性中皮腫の早期診断や予後推定のための新たな分子診断マーカーとなる可能性がある。現在、悪性中皮細胞の浸潤性発育環境について、またHIF1 α 、Ki-67などのグルコース代謝や細胞増殖に関連するマーカーの組織内分布との関係についても解析を進めているところである。

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、腫瘍細胞自身ばかりでなく、腫瘍間