

質の線維芽細胞など非腫瘍細胞成分の glucose transporter の発現亢進を介している可能性が示された。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。

F. 健康危険情報  
該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

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*, 64(2): 160-165, 2009.

Eiki Mizutani, Koji Tsuta, Akiko Miyagi Maeshima, Hisao Asamura, Yoshihiro Matsuno. Minute pulmonary meningotheelial-like nodules: clinicopathologic analysis of 121 patients. *Hum. Pathol.*, 40(5): 678-682, 2009.

Koji Tsuta, Yasufumi Kato, Naobumi Tochigi, Tatsuhiro Hoshino, Yuji Takeda, Mutsumi Hosako, Akiko Miyagi Maeshima, Hisao Asamura, Tadashi Kondo, Yoshihiro Matsuno. Comparison of different clones (WT49 versus 6F-H2) of WT-1 antibodies for immunohistochemical diagnosis of malignant pleural mesothelioma. *Appl. Immunohistochem.*

*Mol. Morphol.*, 17(2): 126-130, 2009.

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.

2. 学会発表

Hiromitsu Domen, Yasuhiro Hida, Syozo Okamoto, Kanako C. Kubota, Hironori Haga, Kichizo Kaga, Nagara Tamaki, Satoshi Kondo, Yoshihiro Matsuno  
Pathologic Validation of the Prognostic Significance of Fluorine-18-fluorodeoxyglucose Uptake on Positron Emission Tomography in Patients with Surgically Resected Lung Adenocarcinoma. 13<sup>th</sup> World Congress on Lung Cancer, 2009. 7. 31-8. 4, San Francisco, CA, USA., Poster discussion.

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

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 |

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

（ H21 - がん臨床 - 一般 - 001 ）

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CT所見の評価項目、読影環境について検討した。

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背腹像とし、CTの撮影方法に関しては、マルチスライスCTを用いた胸部全体のスキャンを原則として、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DICOM画像による収集を原則にするように変更した。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することが問題で、セントラルレビュー全体の読影時間の多さが読影者の負担を増加させることとなった。

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。特に腫瘍と胸膜肥厚については、部位、病変の数の記載をも追加した。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癒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まである。

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。悪性中皮腫は発生頻度に低い疾患であるため、中央読影の対象になった受診者の中から悪性中皮腫の患者は発見されておらず、小規模の検診例の検討での限界が示されている。

#### 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

なし

##### 2. 学会発表

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検診でみつけられる肺癌—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

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）  
分担研究報告書

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 岸本 卓巳 岡山労災病院副院長

**研究要旨：**過去及び現在治療中の中皮腫症例について、性別、年齢、発生部位、自覚症状の有無、組織型、確定診断の方法、初発症状から確定診断時までの期間、治療方法、石綿ばく露の有無について調査した。そして、性別、年齢別、発生部位別、初発症状別、組織型別、確定診断法別、診断までの期間別、治療方法別、石綿ばく露の有無別に予後データの解析を行った。

その結果、予後良好因子として、自覚症状がなく健診等の発見、若年者、上皮型、胸腔鏡下生検であった。中皮腫の予後を改善するためには、自覚症状のないうちに健診等を受け、早期病変を胸腔鏡下生検にて診断して治療を行うことが必要である。

A. 研究目的

現在でもなお、中皮腫に対する標準的な治療法がないことから、早期診断して手術療法、化学療法、放射線療法を併用する集学的な治療方法が望まれている。そこで、診断に至る動機、診断方法、治療法等について検討するため、これまでに診断・治療された中皮腫患者の自覚症状、中皮腫の診断までの期間や診断方法等が、その後の予後にどのように影響するかについて検討した。一方、中皮腫発生に関わる石綿ばく露との関連あるいは予後についても検討した。

B. 研究方法

2000年から2009年12月までに労働者健康福祉機構岡山労災病院および国立病院機構山口宇部医療センターにて診断および治療を行った165例を対象とした。調査項目は、性別、年齢、発生部位、中皮腫の組織型、自覚症状の有無等診断契機、初診時から診断確定までの期間、確定診断

方法、初回治療法とその後の生存期間について検討した。生存期間については、性別、年齢別、発生部位別、自覚症状の有無別、組織型別、確定診断方法別、診断確定までの期間別、治療方法別、石綿ばく露別に詳細な検討を行った。一方、石綿ばく露との関連については、職業歴と石綿ばく露歴の有無について検討した。

・倫理面への配慮

対象症例については岡山労災病院および山口宇部医療センターの倫理委員会の承認を得るとともに患者本人にもインフォームドコンセントを行ない、承諾を得る。患者の個人情報をもれることがないように配慮する。

C. 研究結果

性別では、男性が150例で、女性は15例であり、大半が男性であった。年齢は38~89歳で、平均は66.6±10.3歳（中央値は67歳）であった。そのうち、男性は66.4±9.8

歳(中央値 66 歳)、女性は 69.0±14.7 歳(中央値 76 歳)であった。発生部位別では、胸膜が 151 例(91.5%)、腹膜 12 例(7.3%)、心膜 2 例(1.2%)であったが、精巣鞘膜は 1 例もいなかった。

診断契機として、自覚症状があった症例が 145 例(87.9%)、自覚症状はなく、健診あるいは他疾患治療中に、胸部画像所見等で異常を指摘され、確定診断に至った症例が 20 例(12.1%)あった。自覚症状別では、胸膜中皮腫では呼吸困難が 69 例(45.7%)と最も多く、次いで胸痛が 55 例(36.5%)、咳が 10 例(6.7%)であった。腹膜中皮腫では、12 例中半数が腹痛と腹部膨満感であった。

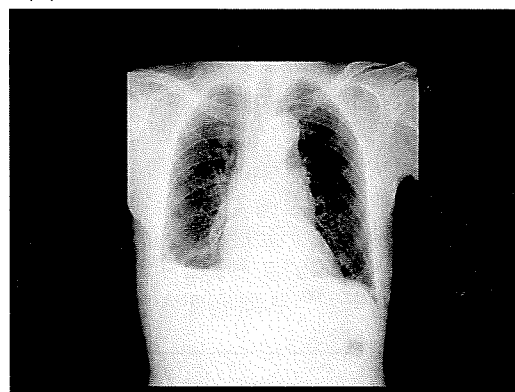
病理組織学的な検討では、1 例で病型が不明であったが、上皮型が 114 例(73.3%)、二相型が 26 例(15.8%)、肉腫型が 18 例(10.9%)、線維形成型が 5 例(3.0%)、未分化型が 1 例(0.6%)であり、上皮型が圧倒的に多かった。

診断方法では、胸腔鏡下胸膜生検(VATS 下生検)が 100 例(60.6%)と最も多く、針生検が 18 例(10.9%)、局所麻酔下胸膜腔鏡下生検 16 例(9.7%)と続いた。胸・腹水・心嚢細胞診によって診断した症例は 10 例(6.1%)であった。細胞診で確定診断できる症例は少ないが、画像上腫瘍性変化のない時点での診断は早期治療にとって有用である。症例を 1 例提示する。

症例は 80 歳代の男性である。職業歴では水道工事を 35 年間行っており、職業性石綿ばく露歴がある。石綿健康管理手帳健診にて、右胸水を指摘されたため、精密検査目的で岡山労災病院を紹介された。胸部正面像(図 1)では右に胸水を認めるのみであり、胸部 CT(図 2)にても腫瘍性胸膜肥厚

はなかったが、胸水穿刺を行ったところ、胸水ヒアルロン酸が 180,000ng/ml と高値を示し、細胞診で図 3 に示すような腫瘍細胞が認められた。

図 1



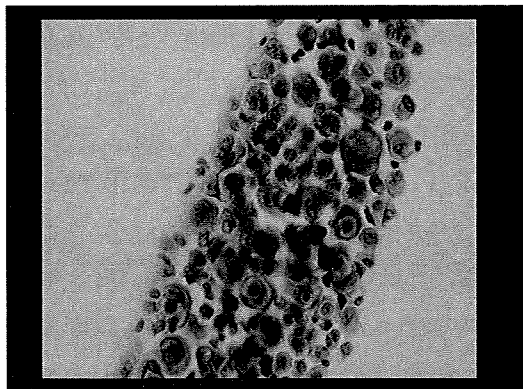
石綿健康管理手帳健診時の胸部レントゲン正面像では、右にわずかな胸水を認める。

図 2



胸部造影 CT では右胸膜に肥厚像(矢印)を認めるが、不整像はほとんどなく、縦隔側胸膜肥厚も認めない。

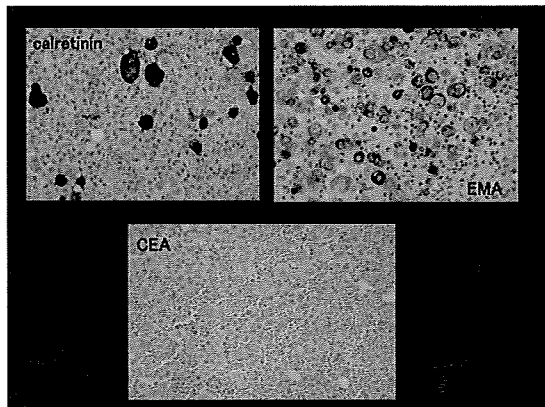
図 3



胸水細胞診のパパニコウ染色では、核小体の目立つ腫瘍細胞が多数認められる。

免疫組織化学染色では、図 4 に示すように、Calretinin, EMA が陽性で、CEA が陰性を示しており、上皮型の胸膜中皮腫と診断した。高齢であることから、手術療法は採らず、CBDCA+ALIMTA 併用療法を行い、15 ヶ月後も自覚症状なく生存中である。

図 4



腫瘍細胞は、calretinin 及び EMA に陽性所見を示し、CEA には陰性であるため中皮腫細胞であると診断した。

症例のうち、57 例が他院からの紹介患者 (37.7%) で、岡山労災病院と山口宇部医療センターで診断した症例は 108 例 (62.3%) であった。初診日から診断確定までの期間は 1 日から 2051 日であったが、 $67.6 \pm 214.9$  日で、中央値は 13 日であった。確定診断までに 2051 日を要した症例では、臨床経過か

ら良性石綿胸水と診断され、約 6 年経過観察を行っていたが、腫瘍性胸膜肥厚が明らかとなって、確定診断された症例である。

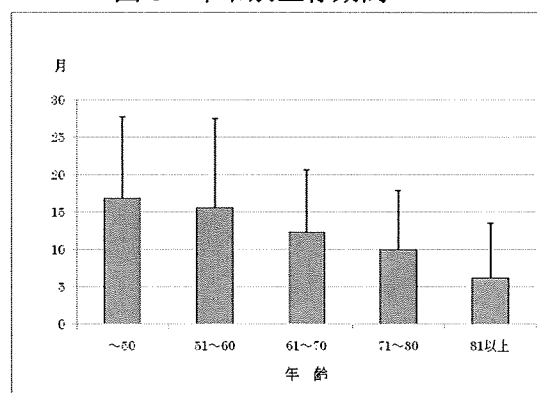
治療方法では化学療法が採用された例が 83 例 (50.3%) と最も多く、45 例 (27.3%) で胸膜肺全摘出術が行われていた。放射線療法他は 11 例 (6.7%) のみであった。化学療法として、最近では CDDP+Pemetrexed が大半の症例に対して施行されているが、保険適応となって、3 年しか経過していないため、その評価は今後委ねられる。一方、26 例 (15.8%) では best supportive care (BSC) のみが行われていた。

診断時からの生存期間は 0.1~40.6 ヶ月で、平均  $11.7 \pm 9.6$  ヶ月 (中央値は 10.0 ヶ月) であった。このうち、2 年以上の生存は 20 例 (12.1%) であった。

男女別の生存期間は、男性  $12.1 \pm 9.7$  ヶ月 (中央値 10.1 ヶ月)、女性  $11.4 \pm 9.7$  ヶ月 (中央値 10.0 ヶ月) であり、男女差はなかった。

年齢別では、61~70 歳代が 59 例 (35.8%) と最も多く、50 歳以下が 7 例 (4.2%) と最も少なかった。年齢別生存期間では、図 5 に示すように高齢になるほど予後が悪く、50 歳以下では中央値が 13.1 か月であったが、81 歳以上では 2.7 か月と極めて予後不良であった。

図 5 年齢別生存期間





発生部位別では、胸膜原発が 12.0±9.6 ヶ月（中央値 10.1 ヶ月）、腹膜原発が 13.5±10.2 ヶ月（中央値 12.2 ヶ月）で、原発部位別に差はなかった。

また、自覚症状があつて受診した人の生存期間は、11.6±9.4 ヶ月（中央値 9.9 ヶ月）であつたが、症状がなく偶然診断された人では 15.6±9.9 ヶ月（中央値 12.7 ヶ月）と比較的よかつた。

病理組織別では、上皮型が 13.4±9.8 ヶ月（中央値 11.4 ヶ月）であつたが、その他の型では中央値が 8 ヶ月以下と予後不良であつた（図 6）。また、確定診断方法別では胸膜鏡下生検が 10.1~10.3 ヶ月と比較的よかつたが、胸水細胞診での診断例の予後が 6.2±4.9 ヶ月（中央値 3.8 ヶ月）と悪かつた（図 7）。

図 6 組織型別生存期間

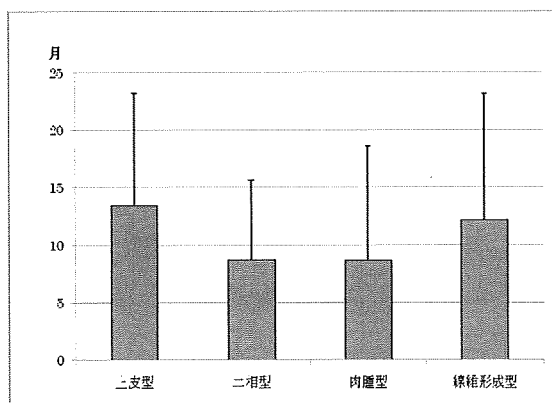
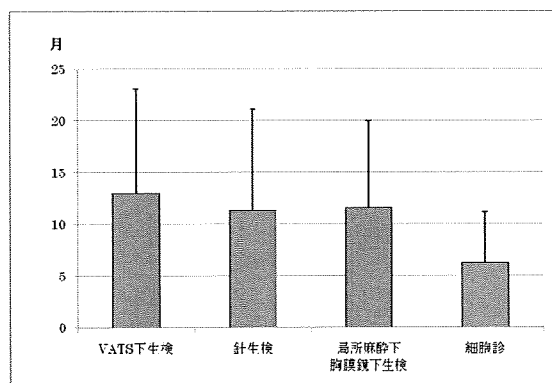


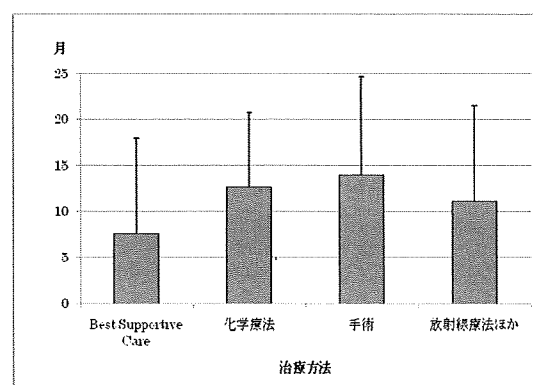
図 7 診断方法別生存期間



初診時から診断確定までの期間 1~15 日までの 89 例では、生存期間が 11.8±9.9 ヶ月（中央値 10.1 ヶ月）、16~30 日までは 26 例で、生存期間は 15.6±9.4 ヶ月（中央値 10.5 ヶ月）、31~90 日は、18 例で 10.0±6.1 ヶ月（中央値 8.4 ヶ月）であつた。また、91 日以上かかつた 27 例では、11.9±8.9 ヶ月（中央値は 10.1 ヶ月）であり、診断までに要した期間と予後には関連がないことが判明した。

初回治療方法別生存期間では、胸膜肺全摘出術を行つた症例が、13.9±10.7 ヶ月（中央値は 10.9 ヶ月）であつた。化学療法を初回に行つた症例では 12.6±8.2 ヶ月（中央値は 11.4 ヶ月）で、best supportive care (BSC) は 7.5±10.4 ヶ月（中央値は 3.2 ヶ月）であつた。胸膜肺全摘出術では、術後の 1 ヶ月以内の死亡例が数例あるため、予後を平均的に見るとそれ程よくないが、長期生存例はすべて手術例であつた（図 8）。

図 8 治療方法別生存期間



石綿ばく露歴では、121 例 (73.3%) に職業性石綿ばく露があり、3 例 (1.8%) が石綿工場周辺に居住していたための近隣ばく露であつた。ばく露が明らかでなかつた症例は 41 例 (24.9%) のみであつた。職業歴では、造船所内の作業が 44 例 (45.9%) と最も多く、

次いで、建設業 16 例(14.4%)、電気工事 10 例(9.0%)、石綿製品製造業 8 例(7.2%)、化学工場内での作業 7 例(6.3%)、断熱工事 5 例(4.5%)であった。

石綿ばく露歴のある症例の生存期間は  $12.8 \pm 9.4$  ヶ月(中央値 10.8 ヶ月)、ばく露歴のない症例では  $9.8 \pm 9.9$  ヶ月(中央値 6.8 ヶ月)であり、石綿ばく露歴のある症例の方が、ない症例よりも予後が良い傾向を示した。

#### D. 考察

中皮腫は治療法が確立されていない悪性腫瘍で、早期診断による集学的な治療を行うことが唯一の方法であると考えられている。そこで、過去に診断および治療を行った中皮腫症例 165 例について、診断方法、診断までの期間あるいは治療法によって、予後がどの程度異なるかについて検討を行った。症例の性別では、男：女=10：1 と圧倒的に男性が多かった。診断時年齢は 66 歳であり、他の報告とほぼ同様であった。予後因子として、性別では差がなかったが、年齢別では若年者ほど予後がよかった。また、発生部位別では胸膜が 91.5%と大半であり、腹膜中皮腫の比率が低かった。また、発生部位別には予後の差はなかった。組織型別では、上皮型が 73.3%と多かった。また、診断契機では、約 10%では無症状で健診等で偶然発見されており、健診等の有用性が示唆された。また、初診から診断までの期間は、バラツキが多かったが、中央値は 13 日であり、比較的早期から確定診断のための検査手技を行っていたことが判った。

岡山あるいは山口県で、中皮腫を拠点的に診断・治療を行っている岡山労災病院あ

るいは山口宇部医療センターでは、2006 年のいわゆるクボタショック以前<sup>1)</sup>から、中皮腫の確定診断のために胸腔鏡検査下で腫瘍組織の生検を行っており、診断に対する信頼性が高かった。細胞診による診断は 10 例で行われていたが、胸水貯留直後、上皮型中皮腫の場合には、腫瘍細胞が胸水に出現することがあるので、早期診断法として重要である。腫瘍細胞が出現した際には免疫組織化学法により、calretinin, EMA, CEA の染色性が重要である<sup>2)</sup>。EMA は中皮細胞が腫瘍性か否か<sup>3)</sup>の判断に有用である。組織型別予後の検討では、他の報告<sup>4)</sup>通り上皮型が良かった。診断方法別では、細胞診での診断例が悪かったが、これは全身状態がよくないため、胸腔鏡下生検ができなかったものと思われた。胸腔鏡下での生検を行った症例では、その他の症例について予後は良好であった。

治療方法について、2007 年 1 月までは岡山労災病院においては、CDDP+GEM あるいは VINO+GEM を中心とした化学療法を行い、山口宇部医療センターでは、胸膜癒着療法を主体とした BSC を行っていた。しかし、両治療による有意な差は認められなかった。2007 年 1 月からは、CDDP+Pemetrexed 併用療法<sup>5)</sup>の保険適応が認められたため、各医療機関で第一選択として本治療法が使用されている。本治療法の評価を行うには時期尚早であるが、十分期待はできるものと思っている。

一方、胸膜肺全摘出術を中心とした集学的治療法<sup>6)</sup>については、手術のみでは化学療法や BSC と比較して、有意な治療効果がないと報告されていたが、我々の結果も同様であった。現在では、胸膜肺全摘出術後

に、CDDP+Pemetrexed 併用療法や放射線療法を加える治療法を行い、効果が得られている。その評価にはもう1~2年の経過観察が必要である。胸膜肺全摘出術は、術後1ヶ月以内の死亡例が問題となるが、胸膜中皮腫の早期症例をPSや年齢などの因子を十分に吟味し手術に十分耐えられる症例を吟味して施行すれば、安全に行うことができると考える。予後因子として、自覚症状の有無、診断確定方法別、初診から確定診断までの期間についても検討した。その結果、有意とは言えなかったが、自覚症状なく早期病変で診断された方が予後がよいことがわかった。

一方、石綿ばく露との関連では、職業性ばく露との関連があった症例は73.3%で、尼崎のクボタ旧神崎工場周辺で近隣ばく露した症例が1.8%であり、75.1%が石綿ばく露と関連していた。この割合は、全国労災病院<sup>7)</sup>で調査した結果の84.1%に比較して、若干低率であった。しかし、75.1%に石綿ばく露が明らかとなったことから、石綿ばく露を詳細に聞き取ることは重要であることが再認識された。

#### E. 結論

今回の検討では、予後良好因子として、自覚症状がなく、健診等での発見、若年者、上皮型とともに胸腔鏡下生検であった。無症状のうちに診断を行うためには、定期的に健診を受け胸水等の異常所見を認めた際に、すみやかに胸腔鏡下生検を行う必要があると思われる。

#### 【参考文献】

1. Kurumatani N, Kumagai S. Mapping risk of mesothelioma due to neighborhood asbestos exposure. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178: 624-629
2. Kushitani K, Takeshima Y, Amatya VJ, Furonaka O, Sakatani A, Inai K. Immunohistochemical marker panels for distinguishing between epithelioid mesothelioma and lung adenocarcinoma. *Pathol Int.* 2007; 57:190-199
3. Marchevsky AM. Application of immunohistochemistry to the diagnosis of malignant mesothelioma. *Arch Pathol Lab Med.* 2008;132:397-401
4. O'Byrne KJ, Edwards JG, Waller DA. Clinico-pathological and biological prognostic factors in pleural malignant mesothelioma. *Lung Cancer.* 2004; 45 Suppl 1:S45-48
5. 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* 2003; 21: 2636-2644.
6. Sugarbaker DJ, Flores RM, Jaklitsch MT, Richards WG, Strauss GM, Corson JM, DeCamp MM Jr, Swanson SJ, Bueno R, Lukanich JM, Baldini EH, Mentzer SJ. Resection margins, extrapleural nodal

status, and cell type determine postoperative long-term survival in trimodality therapy of malignant pleural mesothelioma: results in 183 patients. J Thorac Cardiovasc Surg. 1999; 117:54-63

7. 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 2009; 57 : 190-195

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) 西 英行、鷺尾一浩、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

##### 2. 学会発表

- 1) Takumi Kishimoto, Kenichi Gemba, Nobukazu Fujimoto, Kazuo Ohnishi, Ikuji Usami, Keiichi Mizuhashi, Kiyonobu Kimura: 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) Nobukazu Fujimoto, Kenichi Gemba, Keisuke Aoe, Kouichi Yamasaki, Takumi Kishimoto: 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ー胸腔鏡及び病理所見からー 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) 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トラテジー 岸本卓巳

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

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

アスベスト曝露関連疾患の病理学的診断の確立

分担研究者 井内康輝（広島大学大学院医歯薬学総合研究科  
病理学教授）

研究要旨

悪性胸膜中皮腫の急激な増殖・進展の要因を検討し、腫瘍細胞における Wnt シグナル経路の抑制遺伝子 WIF-1 などのメチル化による増殖の促進と、腫瘍細胞における survivin の高発現による apoptosis の抑制による増殖の促進があることを明らかにした。

A. 研究目的

悪性胸膜中皮腫の病理診断は、その組織型が多彩であることから他の悪性腫瘍との鑑別が重要であり、複数の抗体の組み合わせによる免疫組織化学的診断が有用であることが明らかとなりつつある。さらに、悪性中皮腫の病態の解明と治療の選択に関する情報を得るために、主として免疫組織化学的染色を用いて、増殖シグナルや apoptosis に関する解明をすすめる。

B. 研究方法

悪性中皮腫 46 例のホルマリン固定パラフィン包埋組織を用いて DNA を抽出し、bisulfite 処理後、メチル化特異的 PCR 法にてメチル化の有無を検討した。対象とした遺伝子は Wnt シグナル経路の抑制に関連する遺伝子である WIF-1 遺伝子、SERP (secreted

frizzled-related protein)1, 2, 及び 4 遺伝子である。上皮型中皮腫 34 例のホルマリン固定パラフィン包埋組織を用いて SAB 法による免疫組織化学的染色にて、アポトーシス関連因子の bax、bcl-2、survivin、caspase-3、cleaved caspase-3 の発現を検討した。また、apoptosis については TUNEL 法を用いて細胞の数を算出した。

（倫理面への配慮）

本研究は、中皮腫患者から得られた組織を対象としており、対象者に直接接することはなく、患者に対して不利益、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・手術前には患者から、剖検時には遺族から同意書を得ている。また、本研究は腫瘍細胞の体細胞遺伝子の発現解析であり、胚細胞の研究は行っていない。

## C. 研究結果

1. WIF-1 遺伝子と SFRP1, 2 及び 4 遺伝子の promotor 領域のメチル化をみると、それぞれ 73.9% (34 例/46 例)、56.8% (21 例/37 例)、61.9% (26 例/42 例)、47.2% (17 例/36 例) に認められ、これらの遺伝子のいずれかがメチル化を示す中皮腫は 95.7% (44 例/46 例) に達した。これらの所見は、中皮腫においては Wnt シグナル経路の抑制に関わる遺伝子において promotor 領域のメチル化が高頻度に生じていることが明らかとなった。

2. 上皮型中皮腫 34 例について TUNEL 法を用いて apoptosis index (腫瘍細胞 1000 個中の apoptosis を示す細胞数) をみると、17.6 であり、他の癌腫より低い値を示した。Bcl-2 蛋白は 2 例でしか発現はなかったが、bax 蛋白は全例で発現を認めた。91% (31 例/34 例) の例で caspase-3 の発現を認めたが、cleaved caspase-3 の index (腫瘍細胞 1000 個中の陽性細胞数) は 14.7 と低かった。一方 survivin は全例で陽性であった。これらの所見からは、上皮型中皮腫においては、survivin の高発現によって apoptosis が阻害されていることが示唆された。

## D. 考察

中皮腫は通常の癌腫と異なり、がん遺伝子やがん抑制遺伝子の異常の報告は少ない。これに比べ、メチル化を中心とする epigenetic な異常による遺伝子の silencing が数多く報告さ

れる。増殖シグナルの中で、Wnt シグナル経路はがん細胞の増殖の調節に重要な役割を占めるが、その阻害に関わる WIF-1 遺伝子あるいは SFRP-1, 2, 4 遺伝子のメチル化による down regulation が中皮腫に認められたことは、Wnt シグナル経路の活性化を通して、中皮腫の急激な増殖・進展に深く関わる可能性が考えられる。一方、中皮腫の増殖・進展に関連する他の因子である apoptosis に関しては、中皮腫細胞における survivin の高発現によって apoptosis が抑制され、それによって中皮腫は他の悪性腫瘍に比べても急激な増殖・進展を来すと考えられる。

## E. 結論

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。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

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

## 2. 学会発表

- 1) Jin L, Amatya V. J, Inai K, et al: Evaluation of apoptosis and expression of the apoptosis-related proteins in epithelioid mesothelioma. The 2<sup>nd</sup> 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 13<sup>th</sup> World Conference on Lung Cancer. July 31-Aug 4, 2009, San Francisco (USA)



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」  
平成21年度 分担研究報告書  
全国悪性中皮腫登録の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、その発がんが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、実施するとともに、登録症例増加の方策を検討した。

#### 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

先行研究を継続する形として、悪性中皮腫登録を以下の手順で実施した。

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。

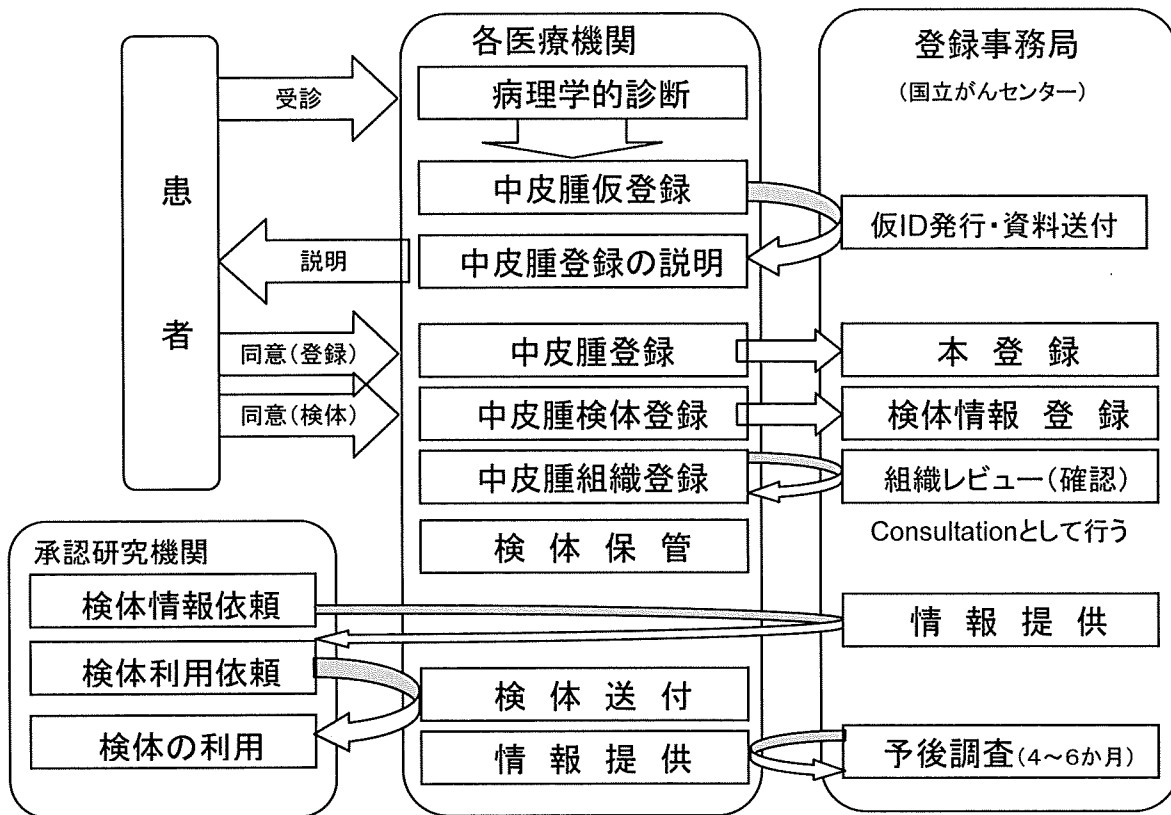


図1 悪性中皮腫登録における情報の流れの概略

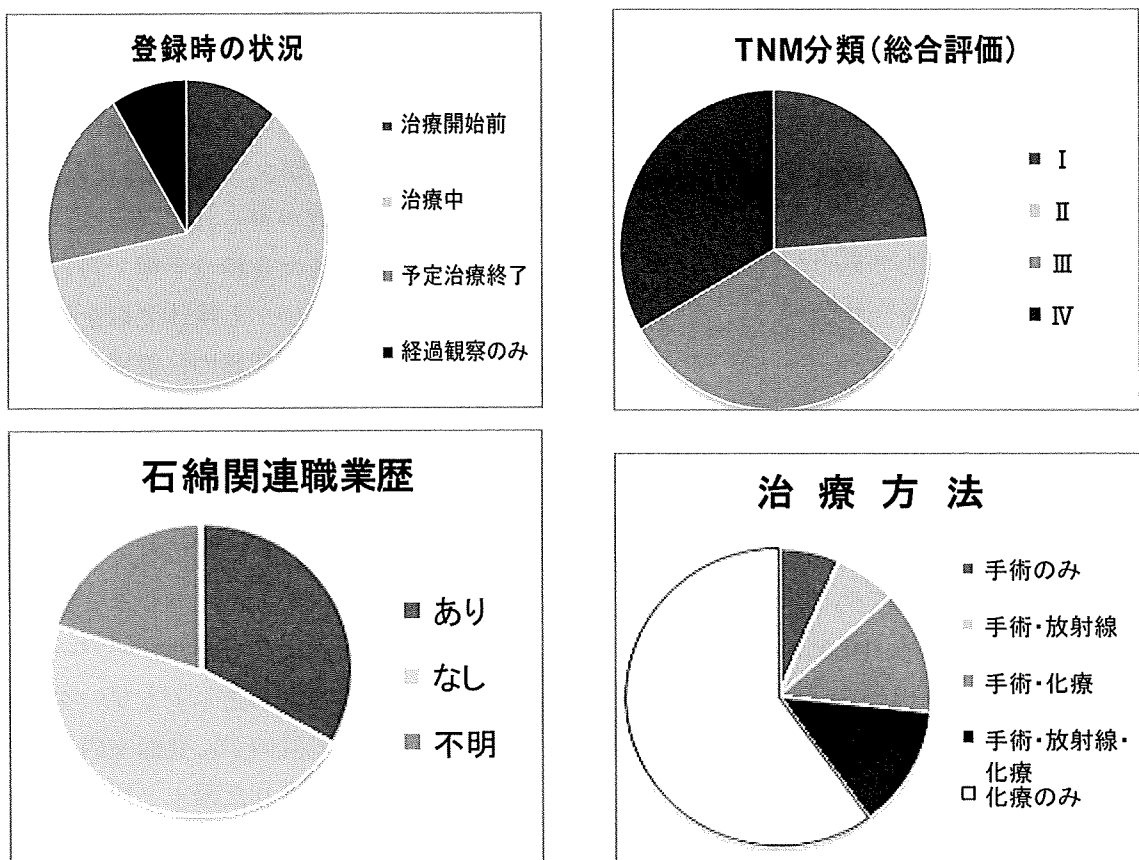


図2 本登録済み症例の集計結果

### 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。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2年で、症例数の増加がなく、登録の広報および情報収集内容の煩雑さなど問題点も明確となっており、問題点の検討・解決に向けての取り組みも開始している。

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である。

既に登録された50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、半数が治療中であり、診断時の登録症例が少ない点は昨年度と同様の傾向であるが、登録2年目ということもあり、治療終了後の比率は減少した。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たが、治療開始前の登録が少なく、この点は登録票の情報が多く、また仮登録のまま本登録がなかなかされないという実態と関連しているものと考えられる。また、石綿関連職業歴についても、昨年度の3分の1程度か

ら半数まで増加をしましたが、未だ比率が低く、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、平成20年例ではⅢ期が過半数であったが、平成21年の集計ではⅣ期が増加しており、進行した状況での診断がなされている現状を反映しているとはいえ、より進行例が多い点で今後の変化が注目される数字であった。

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と比較的高い状況は継続しており、臨床試験実施施設などの協力が主であるなどの施設の偏りなどの影響も推察される。

今年度、関連研究として本研究を先行研究を継続させつつ実施したが、登録症例の増加が見られず、来年度からの継続に当たっては、抜本的な改善が迫られることとなった。このため、いわゆるShort Form(簡易登録票)とよばれる、簡便な登録方法を検討しており、仮登録の段階で、最低限必要な情報を入力してもらい、一旦それで集計を行えるようにする。その上で、半年をめどに、Minimum Requirementとして経過の変化の情報とを収集する。Short Formでは、患者識別情報を1)完全な情報、2)匿名化する場合の2方法で登録できるとし、匿名化した形での協力を可能とする。Short Formでの収集項目は、匿名化時は省略する氏名、現住所、性別、生年月日などの個人識別情報の他、自施設初診日、他施設初診時期、他施設での診断・治療情報の有無、自施設での診断状況(UICC TNM分類とIMIG Stage)、自施設での治療内容(治療Modality程度)として、患者プロフィールと登録時点での自施設での診断・治療情報の概略がA4版2ページ程度で記入できるものを試作した。

この情報に旧来の登録票の情報を、6ヶ月に1回程度、事務局から送付して、回答を

依頼するという方式と試案として策定し、倫理委員会に研究方法の軽微な変更として申請準備をしている。

#### D. 考察

昨年度までの研究で本登録研究の問題はその登録症例の少なさ、悉皆性の低さにあると考えられていた。今年度、関連研究として本研究を先行研究を継続させつつ実施したが、登録症例の増加が見られず、来年度からの継続に当たっては、抜本的な改善が迫られることとなった。このため、いわゆる Short Form (簡易登録票) とよばれる、簡便な登録方法を検討しており、仮登録の段階で、最低限必要な情報を入力してもらい、一旦それで集計を行えるようにする。その上で、半年をめぐり、Minimum Requirement として経過の変化の情報とを収集することとした。

本疾患のように比較的症例数が少なく、重複した登録を避けるためには、理想的には、本人あるいは家族の同意を得た上で、個人識別情報を負荷した形での登録が望ましいのは言うまでもないが、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の利点としては、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という経緯がある。

しかしながら、昨年も先行研究で指摘したように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。来年度から匿名化した場合も情報収集する仕組みとした。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が来年度の課題である。

また、来年度以降、登録制度の改善・変更については、懸案であった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、先行研究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、篤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思われる。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