

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

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し、また類似する癌種と明確な鑑別を可能にするマーカーの併用が必要である。同一患者の同側肺に胸膜悪性中皮腫と肺腺癌を合併し、かつ衝突した症例では両腫瘍は完全に同一の遺伝的背景をもつことから、このような腫瘍を題材として、両腫瘍の特性に依存して鑑別を可能とする分子マーカーを網羅的に探索した。その結果、腺癌と比較し悪性中皮腫で発現が増加している遺伝子が複数見出された。このうち免疫組織化学的に検証した2つの分子は悪性中皮腫細胞のみに明確に陽性を示した。従ってSSRPとTMCPはともに、悪性中皮腫の鑑別診断を補助する有望な新規免疫組織化学的マーカーと思われる。

A. 研究目的

本研究は、前年度までの研究を継続し、悪性胸膜中皮腫の診断精度を向上させる新規マーカーを見出すことを目的とする。今回、同一患者の同側肺に胸膜悪性中皮腫と肺腺癌を合併し、かつ衝突した症例を経験した。本例では両腫瘍は完全に同一の遺伝的背景をもつことから、両腫瘍の鑑別マーカーを網羅的に探索するためのよいモデルになると考え、組織学的にそれぞれの腫瘍成分のみからなるホルマリン固定パラフィン包埋（FFPE）標本を選択し、DNA マイクロアレイによる解析を行った。

B. 研究方法

解析の契機となった症例は77歳、男性。アスベスト曝露歴あり（建設業）。喫煙歴あり（20本×55年）。咳嗽、喀痰、労作時息切れを主訴に受診。画像所見にて左胸水貯留と左胸膜肥厚、左上葉の浸潤影を指摘された。胸水細胞診にて胸膜悪性中皮腫と診断となり、左胸膜肺全摘術を施行された。病理組織学的検索にて、胸膜腫瘍に一致して胸膜悪性中皮腫（MM, malignant pleural mesothelioma, diffuse, epithelioid type）を、肺実質病変に浸潤性肺腺癌（AC, adenocarcinoma with mixed subtypes (papillary > non-mucinous BAC))を認め、両者は衝突していた。本症例のMMおよびACのFFPE検体から抽出したRNAを用いて、DNA microarrayによる網羅的解析を行った。MMでACよりも多く発現している遺伝子を同定し、その遺伝子産物に対する特異抗体を用い、MM14例、AC15例のFFPE切片を用いて免疫組織学的に発現を検討した。

（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。また、当院における倫理審

査委員会の承認を受けて実施した。

C. 研究結果

[DNA microarray]

本症例のACおよびMMのFFPE検体から抽出したRNAを用いて、DNA microarrayによる網羅的解析を行った。MMでACよりも多く発現している遺伝子を複数認め、Calretininやpodoplaninといった中皮腫マーカーとしてすでに診断に用いられる遺伝子だけでなく、L-serine synthesis related protein (SSRP)と tripartite motif containing protein (TMCP)等のこれまで報告のない遺伝子も複数含まれていた。

[免疫組織化学]

SSRPとTMCPそれぞれに対する特異抗体を用い、上記症例のFFPE検体で免疫染色を行った。SSRPはMMでは細胞質にびまん性に陽性、ACでは陰性であった。TMCPはMMで一部の細胞膜に陽性、ACでは陰性であった。さらに当院におけるMM14症例およびAC15症例のFFPE検体にて、診断マーカーとしての有用性について検討した。材料は当院で外科的に得られた手術検体もしくは生検検体を用いた。TMCPでは感度は高くないものの、特異度は100%であった。SSRPの感度は78.6%とcalretininに匹敵する結果であり、sarcomatoid typeにおいては、全例がcalretinin陰性であるのに対して、SSRPでは半数が陽性を示し、calretininを凌ぐ結果が得られた。

D. 考察

同一患者に同時に合併したACおよびMMのFFPE検体から抽出したRNAを用いて、MMでより多く発現している遺伝子を複数認めた。そのうちSSRPおよびTMCPでは、免疫染色にてMMでの蛋白発現が確認された。さらにACおよびMMの複数例での免疫染色での検討では、MMをACから鑑別するマーカーとしての有用性が示唆された。さらに多数の中皮腫症例で免疫染色を行い、組織診断での実用性を検討する予定である。今回のように

FFPE 検体を有効に用いた分子検索法は、臨床的に意義あるマーカーを効率良く見出す方法として充分に実現可能であることが示された。

E. 結論

SSRP と TMCP はともに、肺腺癌との鑑別を補助する有望な新規免疫組織化学的マーカーである可能性がある。FFPE 検体を有効に用いた分子検索法は今後有用な手法と思われた。

F. 健康危険情報 該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Nakayama J, Miyasaka K, Omatsu T, Onodera Y, Terae S, Matsuno Y, Cho Y, Hida Y, Kaga K, Shirato H. Metastases in mediastinal and hilar lymph nodes in patients with non-small cell lung cancer: Quantitative assessment with diffusion-weighted magnetic resonance imaging and apparent diffusion coefficient. *J. Comput. Assist. Tomogr.*, 34(1): 1-8, 2010.

Kikuchi J, Kinoshita I, Shimizu Y, Kikuchi E, Konishi J, Oizumi S, Kaga K, Matsuno Y, Nishimura M, Dosaka-Akita H. Distinctive expression of the polycomb group proteins Bmi1 polycomb ring finger oncogene and enhancer of zeste homolog 2 in nonsmall cell lung cancers and their clinical and clinicopathologic significance. *Cancer*, 116(12): 3015-3024, 2010.

Terasaki H, Kato S, Matsuno Y, Kusumoto M, Niki T, Hayashi A, Terasaki K, Hayabuchi N. Lung Adenocarcinoma, Mixed Subtype: Histopathologic Basis for High-Resolution Computed Tomography Findings. *J. Thorac. Imaging*, in press.

Shibata T, Kokubu A, Miyamoto M, Hosoda F, Gotoh M, Tsuta K, Asamura H, Matsuno Y, Kondo T, Imoto I, Inazawa J, Hirohashi S. DEK oncoprotein regulates transcriptional modifiers and sustains tumor initiation activity in high-grade neuroendocrine carcinoma of the lung. *Oncogene*, in press.

Kikuchi J, Kinoshita I, Shimizu Y, Kikuchi E, Takeda K, Aburatani H, Oizumi S, Konishi J, Kaga K, Matsuno Y, Birrer MJ, Nishimura M, Dosaka-Akita H. Minichromosome maintenance (MCM) protein 4 as a marker for proliferation and its clinical and

clinicopathological significance in non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*, in press.

2. 学会発表

道免寛充、松野吉宏、樋田泰浩、岡本祥三、玉木長良、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3cm 以下の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 110 回日本外科学会定期学術集会、2010. 4. 8-10、名古屋市、口演

谷野美智枝、ロシャン・マハビール、菅野宏美、鈴木宏明、山城勝重、木村太一、西原広史、丸川活司、松野吉宏、田中伸哉 放射線治療後 7 年間生存し得た原発性悪性心膜中皮腫の一例 第 99 回日本病理学会総会、2010. 4. 27-4. 29、東京、ポスター

丸川活司、谷野美智枝、山谷幸恵、黒川孝子、森谷純、清水幹雄、久保田佳奈子、羽賀博典、松野吉宏 悪性胸膜中皮腫における p16 遺伝子欠失、p16 蛋白発現消失と細胞像との関連 第 51 回日本臨床細胞学会総会（春期大会）、2010. 5. 29-5. 31、横浜市、口演

木下一郎、菊地順子、清水康、菊地英毅、小西純、大泉聡史、加賀基知三、松野吉宏、西村正治、秋田弘俊 非小細胞肺癌におけるポリコム蛋白質 Bmi1 と EZH2 の発現の違いと臨床病理学的意義 第 69 回日本癌学会学術総会、2010. 9. 22-9. 24、大阪市、ポスター

田畑佑希子、高澤啓、畑中豊、久保田佳奈子、羽賀博典、樋田泰浩、松野吉宏 原発性肺癌と胸膜悪性中皮腫の合併症例における遺伝子発現に関する検討 第 69 回日本癌学会学術総会、2010. 9. 22-9. 24、大阪市、ポスター

水柿秀紀、小西純、菊地順子、森谷純、久保田佳奈子、木下一郎、大泉聡史、秋田弘俊、松野吉宏、西村正治、非小細胞肺癌組織における CD133 の発現の検討 第 69 回日本癌学会学術総会、2010. 9. 22-9. 24、大阪市、ポスター

森谷純、山谷幸恵、丸川活司、山田洋介、久保田佳奈子、羽賀博典、松野吉宏 免疫細胞化学的形質を用いた、細胞診検体による非小細胞肺癌の組織型推定の試み 第 49 回日本臨床細胞学会秋期大会、2010. 11. 21-11. 22、神戸市、ポスター

Tabata Y, Takasawa A, Hatanaka Y,
Tanino M, Marukawa K, Kanno H, Harada T,
Kubota K, Haga H, Hida Y, Kaga K,
Matsuno Y. Collision tumor composed of
malignant pleural mesothelioma and
primary lung cancer: A case report and
array-based study. The 10th
International Conference of the
International Mesothelioma Interest
Group, August 31-September 3, 2010,
Kyoto, Japan (Poster)

田畑佑希子、高澤啓、畑中豊、谷野美智枝、
丸川活司、羽賀博典、樋田泰浩、加賀基知

三、松野吉宏

原発性肺癌との衝突が認められた胸膜悪性
中皮腫の一例：病理所見および遺伝子発現
の解析

第 51 回日本肺癌学会総会、2010. 11. 3-11. 4、
広島市、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 |

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 国立がん研究センター中央病院 放射線診断科 楠本昌彦

研究要旨

悪性胸膜中皮腫に対する臨床研究のうち、特に経時的に2回撮影された胸部X線写真と、胸部CT所見の比較読影方法、評価項目ごとの比較、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、一般住民を対象とした中皮腫の早期発見を目的とした胸部X線と胸部CTを用いた検診において、2回目の検診が行われた対象者の画像についての比較読影法について検討すること。

を受診した患者の胸部X線、胸部CTを対象とした。これらの経時的に行われた2回の胸部X線、胸部CTの所見の比較方法について検討した。特にセントラルレビュー（中央読影）の比較読影の簡便さ、異常所見の評価項目ごとの比較読影のしやすさ、読影環境について検討した。

（倫理面での配慮）

B. 研究方法

一般住民を対象とした中皮腫の早期発見のための検診参加施設から、過去の検診受診者でかつ2回目の胸部X線画像と胸部CT

症例登録にあたっては、個人情報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としている。

C. 研究結果

収集した画像モダリティの種類は、過去2回とも胸部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。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いった。

新しい画像（今回の撮影された画像）と過去の画像（前回到撮影された画像）を比較する際には、あらかじめ患者毎の画像を入力して整理しておくことで、短時間での描出が可能であった。また読影に際しては、過去の画像の切り替えが比較的スムーズであった。しかし2台の画像モニター内に今回画像と過去画像を同時に描出することができず、詳細な比較読影が困難であった。

また依然として患者間の画像情報切り替えに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になっていることには変化がなかった。

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したが、これらの中でも、「間質性変化」についての比較読影が2台同時描出ができないために、もっとも困難であった。

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していたが、肺腫瘍などの比較読影は比較的容易であったが、「間質性変化」の比較読影が、単純X線同様困難であった。

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

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。また昨年米国での大規模比較試験で、低線量胸部CTを用いた肺癌検診で胸部X線による検診に比べて死亡率減少効果が確認されている。しかし悪性中皮腫の早期発見目的の低線量胸部CTを用いた検診での成果は未知である。

我々のグループは、悪性中皮腫の早期発見目的を目的として一般住民を対象とした低線量胸部CTによる一万人規模の検診を実施しており、今回は特に2回検診を受診した対象者の画像の比較方法について検討したが、最大の問題点は2台の画像モニタ内に今回画像と過去画像を同時に描出することができないことである。このことによって、胸部X線像や胸部CT像での各種画像所見のうち、「間質性変化」などの微細な画像所見の経年的な変化が困難になる状況が判明した。今後は、コンピュータソフトの改良によって、過去画像と今回画像の2台のモニタで同時比較できるようにし、微細な画像所見の比較読影が容易にかつ正確にで

きるようになることが望まれる。

E. 結論

悪性胸膜中皮腫に対する臨床研究のうち、特に経時的に2回撮影された胸部X線写真と、胸部CT所見の比較読影方法、評価項目ごとの比較のしやすさ、読影環境について検討した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Shiba N, Kusumoto M, Tsuta K, Watanabe H, Watanabe S, Tochigi N, Arai Y. A Case of Malignant Pleural Mesothelioma with Osseous and Cartilaginous Differentiation. J Thorac Imaging 2011; 26: W30-W32.

2. 学会発表

1) 楠本昌彦：胸部単純X線をもう一度見直す Part 2 肺門から縦隔. 第69回日本

医学放射線学会総会教育講演. 2010年4月

(横浜市)

2) Kusumoto M, Kaneko M, Tsuchida T,
Ohmatsu H, Kakinuma R, Moriyama N.

Mortality of lung cancer patients within 5 years of detection by screening low dose CT: Results from the Anti-Lung Cancer Association project.

15th Workshop of the German-Japanese Radiological Affiliation.

2010年5月 (Tokyo)

3) 田中寛、楠本昌彦、渡辺裕一、荒井保明、葛 幸治、浅村尚生. 胸膜の悪性孤立性線維性腫瘍の一例. 第39回頭頸部・胸部画像研究会 2010年5月 (東京)

4) 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. 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51回日本肺癌学会総会 2010年11月 (広島市)

5) 楠本昌彦: MD-CTによる肺癌の診断
シンポジウム3 肺癌の画像診断 up-to-date. 第51回日本肺癌学会総会 2010年

11月 (広島市)

6) 芝奈津子、楠本昌彦、渡辺裕一、渡辺俊一、浅村尚生、葛幸治 :

MDCTを用いた連続thin section画像による肺癌胸膜播種の診断. 第51回日本肺癌学会総会 2010年11月 (広島市)

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：中皮腫発生に関わる石綿ばく露の関連について、中皮腫 143 例の肺内石綿小体数を検討した。その結果、職業性石綿ばく露を示唆する 5,000 本/g 以上を検出した症例が 72 例 (50.3%)、一般人レベルである 1,000 本/g 未満が 18.9%、職業性石綿ばく露が疑われる 1,000 から 4,999 本/g が 30.8%であった。胸膜プラークの有無あるいは職業歴等を勘案すると、1,000 本/g 未満の濃度では中皮腫発生と石綿ばく露との関連が明らかではなかったが、1,000 本～4,999 本ではクリソタイルによるばく露も考慮すると何らかの石綿ばく露による中皮腫の発生が窺われた。クリソタイルばく露を考慮した場合には 1 μ m 程度の石綿繊維の種類と量の算定が石綿ばく露と中皮腫発症との関連を評価する上で必須であると思われた。

A. 研究目的

石綿ばく露によって中皮腫が発生することは、医学的に明白な事実として周知のごとくである。一方、石綿肺や石綿肺癌とは異なり、中皮腫は石綿高濃度ばく露のみならず低濃度ばく露によっても発症する。しかし、どの程度のばく露であれば人に中皮腫を発症するかについては必ずしも明らかにはされていない。そこで、肺内石綿小体数の検討が可能であった中皮腫症例について、中皮腫の臨床像と肺内石綿ばく露濃度の関係について検討した。

B. 研究方法

岡山労災病院他の全国労災病院を中心として、本研究に賛同の得られた病院で診断あるいは治療された症例で本研究への参加が了承された 143 例を対象とした。中皮腫の診断は病理組織標本を用いて広島大学病

理学教室の井内教授と武島准教授によって確定診断が行なわれた。一部症例では細胞診や病理組織標本が小さすぎたため、組織型を決定することができなかった。

各症例は、性別、年齢、発生部位、組織型、職業歴とその期間、中皮腫発症までの潜伏期間、胸部画像上の胸膜プラークおよび石綿肺の有無、そして肺内石綿小体数を検討した。肺内石綿小体数の検討は神山変法¹⁾を用いた。すなわち、手術あるいは剖検によって得られた中皮腫の浸潤のない正常肺組織を計量した後、100℃で完全に乾燥させた。乾燥重量を計量した後、次亜塩素酸ソーダを用いて肺組織を溶解し、ミリポアフィルターでろ過して、その上の石綿小体数を位相差顕微鏡(X200)で算出した。石綿小体数は乾燥肺 1g あたりに換算して表現した。統計学的手法としては、student-t test を用い、p<0.05 を有意差あ

りとした。

・倫理面への配慮

労災病院の症例については当院の倫理委員会の承認を得た。また、その他の死亡症例については遺族及び医療機関より同意を得た。また、患者の個人情報をもれることがないように配慮した。

C. 研究結果

対象 143 例中、性別では男性が 135 例(94.4%)、女性が 8 例(5.6%)で圧倒的に男性が多かった。年齢では 31 歳から 89 歳の広範囲であり、中央値は 67 歳であった。発生部位別では胸膜が 131 例(91.6%)、腹膜が 12 例(8.4%)であり、心膜あるいは精巣鞘膜発生はなかった。組織型別では上皮型が 75 例(52.4%)、二相型 29 例(20.3%)、肉腫型 29 例(20.3%)、desmoplastic 型 4 例(2.8%)で、6 例(4.2%)は組織型が不明であった。

胸部画像上の胸膜プラークの有無別では 81 例(56.6%)に胸膜プラークを認めたが、62 例(43.2%)には認められなかった。石綿肺を合併したのはわずか 1 例のみであった。

職業歴では、表 1 に示すように、造船所内作業者が 34 例、建設業者が 23 例、石綿製品製造業者が 11 例、電気工事及び化学工場内作業者が 9 例、断熱業者が 7 例と大半を占め、124 例(86.7%)には職業性石綿ばく露歴があった。1 例では尼崎のクボタ旧神崎工場周辺での居住歴があり、近隣ばく露と考えられた。また、職業性石綿ばく露歴等がない症例が 15 例あった。なお、3 例では職業歴が不明であった。腹膜中皮腫では 12 例中 4 例が石綿製品製造業者、3 例が造船所内作業業者であり、石綿高濃度ばく

露を受ける作業業者が大半を占めていた。

表 1 職業性石綿ばく露歴

職業内容	症例数
造船所内作業	34
建設業	23
石綿製品製造	11
電気工事	9
化学工場内作業	9
断熱作業	7
自動車製造・補修	5
配管作業	5
車輛整備・補修	3
解体作業	3
鉄鋼製品製造	2
港湾荷役	2
船員	2
空調設備	2
その他	7
石綿ばく露歴のない職業	
教員	3
銀行員	3
医師	2
主婦	1
ホテルマン	1
設計技師	1
その他	4
不明	3
近隣ばく露	1

職業性石綿ばく露があった症例でばく露期間を検討したところ、全体では平均 30.3 年±13.9 年(中央値 34 年)で、胸膜中皮腫は 29.6±13.6 年(中央値 34 年)、腹膜中皮腫は 32.6 年±15.0 年(中央値 37.5 年)であった。一方、中皮腫発生までの潜伏期間は平均 44.5 年±9.5 年(中央値 43 年)で、胸膜中皮腫は 44.3±9.4 年(中央値 42 年)、腹膜中皮腫は 46.7 年±10.5 年(中央値 44 年)であった。石綿製品製造業者では、ばく露期間は 21.6±13.5 年(中央値 17 年)とその他の作業に比較して有意 ($p < 0.05$) にばく露期間が短かったが、中皮腫発生までの潜伏期間には差はなかった。

肺内石綿小体数では、5,000 本/g 以上を検出できた症例が 72 例 (50.3%)、1,000 本/g 未満の症例が 27 例(18.9%)。そして、1,000 から 4,999 本/g の症例が 44 例(30.8%)あった。性別では、男性は中央値 5,287 本、女性は中央値 1,125 本であり、有意 ($p < 0.01$) に男性例に多かった。

年齢別では、50 歳未満では職業性石綿ばく露を示唆する症例はなかったが、50 歳以上では各年齢において、職業性石綿ばく露が明らかな 5,000 本以上を検出した症例が 50%以上あった(表 2)。

表 2 年齢別肺内石綿小体数

肺内石綿小体数	^50 歳	^60 歳	^70 歳	^80 歳	81 歳^
~999	4	2	11	7	3
1,000~4,999	1	10	19	12	2
5,000~	0	16	28	22	6

発生部位別では胸膜中皮腫では中央値 4,157 本/g (平均 44,311±116,950 本)、腹膜中皮腫では中央値 80,974 本/g (平均 314,124±402,496 本) であり、腹膜中皮腫では胸膜中皮腫に比較して有意に ($p < 0.05$) 肺内石綿小体数が多かった。組織型別では表 3 に示すように上皮型では、二相型あるいは肉腫型に比較して、5,000 本以上を検出した症例が多かったが、有意差はなかった。

表 3 組織型別肺内石綿小体数

肺内石綿小体数	上皮型	二相型	肉腫型	desmo plastic	不明
~999	13	4	5	1	4
1,000~4,999	20	11	10	1	2
5,000~	42	14	14	2	0

胸部画像上胸膜プラークを認めた症例では肺内石綿小体数中央値が 10,965 本/g とプラークを認めなかった症例の中央値 1,451 本/g に比較して有意に ($p < 0.01$) 多数の石綿小体を検出した。胸膜プラークのある症例で肺内石綿小体数が 1,000 本未満であったのはわずか 3 例 (3.7%) だけであったが、胸膜プラークのない症例でも 9 例 (14.5%) には肺内石綿小体数を 5,000 本以上を検出した。そのうち最高は 78,342 本であった。一方、1,000~4,999 本を検出した症例では胸膜プラークありが 15 例 (18.5%)、なしが 29 例(46.8%)であった(表 4)。

表4 胸膜プラーク別肺内石綿小体数

肺内石綿小体数	胸膜プラーク	
	あり	なし
～999	3	24
1,000～4,999	15	29
5,000～	63	9

職業歴別では、表5に示すように造船所内作業者では中央値が28,713本、建設業者では7,545本、石綿製品製造業では279,180本、電気工事業者では2,828本、化学工場内作業者では7,125本、断熱作業者では54,241本といずれも多数の石綿小体を検出できた。特に、石綿製品製造業者と断熱作業業者では、全例が5,000本以上であった。また、造船所内作業者では34例中26例(76.5%)が5,000本以上であったのに対して、建設業者では23例中12例(53.2%)のみが5,000本以上で、1,000～4,999本を検出した症例が8例(38.4%)を占めた。また、近隣ばく露を示唆するクボタ神崎工場周辺の住民では1,042本であった。一方、職業歴や住居歴のない13例では58～1,786本で、中央値は196本と1,000本以上の石綿小体数を検出できたのは2例に認められたのみであった(表6)。

表5 職業内容と肺内石綿小体数

職業	石綿小体数範囲	平均値	中央値
造船所内作業	712～624,142	80,492±167,904	28,713
建設業	255～69,982	33,355±69,982	7,545
石綿製品製造	27,444～1,172,088	429,645±374,242	279,180
電気工事	1,299～11,404	7,466±11,404	2,828
化学工場内作業	543～117,457	24,870±38,908	7,125
断熱作業	10,439～526,082	140,546±180,460	54,241
石綿作業のない職業	58～1208	250±287	196

表6 職業別肺内石綿小体数分布

	造船所内作業	建設業	石綿製品製造	電気工事	化学工場内作業	断熱作業	その他
肺内石綿小体数							
～999	2	3	0	0	1	0	14
1,000～4,999	6	8	0	5	1	0	1
5,000～	26	12	11	4	7	7	0

D. 考察

石綿ばく露によって人間に中皮腫が発生することは、1960年の南アフリカのクロシドライト鉱山におけるWagnerら²⁾の報告

以降、医学的に明らかとなった。欧米では、中皮腫の約 80%程度が石綿ばく露によって発生していることが明らかにされている。平成 15 年から 17 年までに日本全国において中皮腫で死亡した症例を遺族や医療機関の協力を得て調査したところ、421 例中その 75.1%が職業性石綿ばく露により、その他の 4.0%が近隣ばく露や家庭内ばく露によって発生していることを報告した³⁾。今回は、手術や剖検において肺組織を得ることが可能であった 143 例の肺内石綿小体数を検討し、石綿ばく露と中皮腫発生の関連について検討した。

対象症例は男性が 94.4%、胸膜原発が 91.6%と圧倒的に多かった。病理組織型別では上皮型が 52.5%で、二相型と肉腫型がともに 20.6%を占め、諸論文に記載されているような組織型の頻度であった。一方、腹膜中皮腫では胸膜中皮腫に比較して有意に多くの石綿小体数を検出した。Kurimoto ら⁴⁾は、腹膜中皮腫では胃に 53,000 本/g という石綿繊維を認めており対照とした石綿肺症例よりも多かったと報告している。すなわち、腹膜中皮腫は石綿高濃度ばく露によって発生するものと思われる。

石綿ばく露を示唆する胸膜プラークを胸部画像上確認できた症例が 56.6%と過半数であった。一方、職業性石綿ばく露を示唆する作業に関わっていた症例も 86.7%と多かった。また、これら症例の職業期間は中央値 34 年、中皮腫発生までの潜伏期間も中央値 43 年であり、我々が既に報告している全日本のデータ⁵⁾とほぼ同様であった。

ヘルシンキクライテリア⁶⁾では肺内石綿小体数は 5,000 本/g 乾燥肺重量以上あれば、職業性石綿ばく露を示唆すると報告されて

おり、日本の神山⁷⁾もこの基準を支持している。今回検討した 143 例では、その 50.8%にあたる 72 例では、肺内石綿小体が 5,000 本以上検出された。一方、一般人レベルといわれる 1,000 本未満の症例は 18.9%にあたる 27 例のみであった。このデータは我々が石綿肺癌 152 例のうち肺内石綿小体数を検討できた 73 例における 62%に 5,000 本以上の石綿小体が認められ、1,000 本未満の症例 19%であったという結果に比較的近似している⁸⁾。石綿肺癌ではその労災認定基準から職業性石綿ばく露が明らかであることが前提となる。そのため、胸膜プラークのみならず石綿肺を合併していた症例が 152 例中 52 例 (34%) あった。しかし、今回の中皮腫を対象とした検討では石綿肺症例はわずか 1 例のみであり、この症例の肺内石綿小体数は 1,172,008 本であった。この結果は、石綿肺癌では中皮腫よりも石綿ばく露量が多いことを示唆している。一方、今回検討した中皮腫 143 例中 15 例では職業性石綿ばく露歴がなく、肺内石綿小体数も 1,000 本未満の症例が大半であり、胸膜プラークを認めた症例もいなかった。それにもかかわらず、1,000 本未満の症例の割合は石綿肺癌症例の検討結果とほぼ同様であった。明らかに職業性石綿ばく露ではなく、中皮腫を発生する症例がいることを裏付ける結果となった。石綿ばく露が原因となって中皮腫を発生させるかどうかについては、1,000~4,999 本を検出した症例をどのように判断するかが問題となる。神山はこのレベルは職業性石綿ばく露が強く疑われるとしている¹⁾。確かに一般人を対象とした場合に、肺内石綿小体数は大半が 1,000 本未満である。しかし、1,000~4,999 本を

検出した症例の中には職業性石綿ばく露者があり、胸膜プラークを認める症例も存在した。一方で、職業性石綿ばく露歴がなく、胸膜プラークの存在もない症例もあった。評価が難しいレベルである。この範疇に入る症例の中で、職業歴あるいは胸膜プラークのある症例はクリソタイトのばく露が疑われるのではないかと推測される。すなわち、石綿ばく露歴があるにも関わらず、石綿小体を十分に検出できないのは、石綿小体を作りにくいクリソタイトのばく露の可能性があると考えられる。過去に日本で使用された石綿の90%以上がクリソタイトであり、主に建材等に使用されてきた。今回の結果でもクリソタイトが混入されている建材等を汎用した建設業者では、肺内石綿小体数 5,000 本以上が 53.5%を占めるに過ぎないのに反して 1,000~4,999 本の症例は 34.8%と比較的多かった。クリソタイトのばく露であるとするれば、1 μ m 程度の短い石綿繊維の吸入が多い可能性が高い。この要因を加味すれば、職業性石綿ばく露と肺内石綿小体のみならず石綿繊維との関連がつながるものと思われる。この領域の症例は全体では 44 例で、30.5%に当たる。5,000 本以上の 72 例と合わせると 116 例で、全体の 81.1%となる。今後、石綿繊維の検討を行い、1,000~4,999 本の症例では 5 μ m 以上の長い繊維のみならず、1 μ m 以上の短い石綿繊維が 500 万本以上あるかどうか確認する必要がある。

職業歴と肺内石綿小体の関連では、石綿製品製造や断熱作業では全例で、5,000本以上の石綿小体を認めた。この業種は過去に石綿高濃度ばく露を来した作業であるが、それを確認する結果となった。これら

の作業ではクロシドライトやアモサイトなどが主に使用されていた。すなわちこれら石綿小体を作りやすい石綿繊維を多く吸入したため、石綿小体数が石綿ばく露の指標になったものと思われる。また、造船所内作業も同様に5,000本以上を検出した症例が多く、石綿中等度以上のばく露を来した作業であることを確認できた。一方、前述の建設業者や電気工事業者では、クリソタイトばく露が疑われるため、1,000~4,999本の症例が比較的多かったものと考えられる。職業歴と肺内石綿小体数の関連では、クリソタイトが多く使用されたかどうかについても十分考慮する必要があると思われるので、今後石綿繊維数とその種類を含む更なる検討が必要である。

E. 結論

中皮腫症例では半数以上が職業性石綿ばく露に一致する 5,000 本以上/g 以上の石綿小体を検出した。一方、肺内石綿小体数が 1,000~4,999 本程度の石綿ばく露によっても、中皮腫が発生する可能性が高いと思われた。この領域のばく露程度を検討する際には、クリソタイトの関与を評価するため、石綿繊維の種類とその数の検討が不可欠ではないかと考えられた。

【参考文献】

1. 神山宣彦 石綿小体と石綿繊維、石綿ばく露と石綿関連疾患—基礎知識と補償・救済— 森永謙二編 三信図書、東京 2008: 69-79.
2. Wagner JC, Sleggs CA, Marchand P. Diffuse pleural mesothelioma and asbestos exposure in the North

- Western Cape Province. *Br J Ind Med* 17:260-271, 1960.
3. Kishimoto T, Gemba K, Fujimoto N, Aoe K, Kato K, Takeshima Y, Inai K. Clinical study on mesothelioma: Relevance to occupational asbestos exposure. *Am J Ind Med* 53:1081-1087, 2010.
 4. Kurimoto R, Kishimoto T, Nagai Y, Takazawa H, Sakaue N, Shinohara Y, Hiroshima K. Malignant peritoneal mesothelioma: quantitative analysis of asbestos burden. *Pathol Int* 59: 823-827, 2009.
 5. Consensus report. Asbestos, asbestosis, and cancer: The Helsinki criteria for diagnosis and attribution. *Scand J Works Health* 23: 311-316, 1997.
 6. Kishimoto T, Gemba K, Fujimoto N, Onishi K, Usami I, Mizuhashi K, Kimura K : Clinical study of asbestos-related lung cancer in Japan with special reference to occupational history : *Cancer Sci* 101 : 1194-1198, 2010.
- G. 研究発表
1. 論文発表
 - 1) Fujimoto N, Gemba K, Michiko A, Wada S, Ono K, Ozaki S, Kishimoto T. Soluble mesothelin-related protein in pleural effusion from patients with malignant pleural mesothelioma. *Experimental and Therapeutic Medicine* 1 : 313-317, 2010.
 - 2) Kishimoto T, Gemba K, Fujimoto N, Onishi K, Usami I, Mizuhashi K, Kimura K : Clinical study of asbestos-related lung cancer in Japan with special reference to occupational history : *Cancer Sci* 101 :1194-1198, 2010.
 - 3) Goto Y, Shinjo K, Kondo Y, Shen L, Toyota M, Suzuki H, Gao W, Fujii M, Murakami H, Osada H, Taniguchi T, Usami N, Kondo M, Hasegawa Y, Shimokata K, Matsuo K, Hida T, Fujimoto N, Kishimoto T, Issa JP, Sekido Y: Epigenetic Profiles Distinguish Malignant Plural Mesothelioma from Lung Adenocarcinoma. *Cancer Research* 69(23), 2009.
 - 4) Yamada N, Oizumi S, Kikuchi E, Shinagawa N, Konishi-Sakakibara J, Ishimine A, Aoe K, Gemba K, Kishimoto T, Torigoe T, Nishimura M. CD8+ tumor-infiltrating lymphocytes predict favorable prognosis in malignant pleural mesothelioma after resection. *Cancer Immunol Immunother.* 59:1543-9, 2010.
 - 5) Kishimoto T, Gemba K, Fujimoto N, Aoe K, Kato K, Takeshima Y, MD, Inai K. Clinical Study on Mesothelioma in Japan :Relevance to Occupational Asbestos Exposure. *Am J Ind Med* 53: 1081-1087, 2010.
 - 6) Fujimoto N, Aoe K, Gemba K, Kato K, Yamazaki K, Kishimoto T. Clinical

investigation of malignant mesothelioma in Japan. J Cancer Res Clin Oncol. (11):1755-9, 2010.

- 7) Nojiri S, Gemba K, Aoe K, Kato K, Yamaguchi T, Sato T, Kubota K, Kishimoto T. Survival and Prognostic Factors in Malignant Pleural Mesothelioma: A Retrospective Study of 314 patients in the West Part of Japan. Jpn J Clin Oncol. ; 41:32-9, 2011 .

2. 学会発表

- 1) 第17回日本CT検診学会学術集会ランチオンセミナー 2010年2月 長崎ブリックホール 石綿ばく露による肺がん、中皮腫の診断－石綿健康被害救済法について－ 岸本卓巳
- 2) The Scientific Committee on Epidemiology in Occupational Health 2010年4月 台湾・台北 Relationship between asbestos exposure and mesothelioma in Japan. Kishimoto T
- 3) The Scientific Committee on Epidemiology in Occupational Health 2010年4月 台湾・台北 Clinical diagnosis of mesothelioma-Features of pleural effusion. Fujimoto N, Gemba K, Aoe K, Kishimoto T
- 4) Asia Asbestos Initiative Third International Seminar 2010年11月 博多 Diagnosis of asbestos-related Diseases. Kishimoto T
- 5) 第51回日本肺癌学会総会 2010年11月 広島国際会議場 (ワークショップ)岡山労災病院における石綿健康管理手帳の検討 田端りか、玄馬頭一、藤本伸一、岸本卓巳
- 6) 第51回日本肺癌学会総会 2010年11月 広島国際会議場 (ワークショップ)わが国における胸膜中皮腫化学療法の実状(平成15～19年に胸膜中皮腫で死亡した679例の検討) 玄馬頭一、藤本伸一、加藤勝也、青江啓介、岸本卓巳
- 7) 第51回日本肺癌学会総会 2010年11月 広島国際会議場 (ワークショップ)悪性胸膜中皮腫に対する胸膜外肺全摘出の工夫 西英行、鷺尾一浩、藤本伸一、玄馬頭一、岸本卓巳、清水信義
- 8) 第51回日本肺癌学会総会 2010年11月 広島国際会議場 悪性胸膜中皮腫における胸水中のVascular endothelial growth factor (VEGF) の検討 藤本伸一、玄馬頭一、浅野美智子、和田佐恵、小野勝一郎、小崎晋司、岸本卓巳

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 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

悪性胸膜中皮腫を組織型によって上皮型と非上皮型（肉腫型、二相型その他）に分類すると、上皮型が予後良好であることが分かった。また、上皮型を乳頭腺管状構造の有無で分化型と低分化型に分けると、分化型の予後が良好であることも判明した。

A. 研究目的

悪性胸膜中皮腫の病理診断においては、その組織型を上皮型、肉腫型、線維形成型、二相型、その他に分けることが通常行われるが、上皮型ではその分化度による差が大きく、免疫組織化学的染色からみた phenotype にも差がある。本研究は、こうした組織型の分類の基準を示し、組織型分類が患者の予後を推測することにつながるかを明らかにすることを目的とする。

B. 研究方法

悪性胸膜中皮腫 73 例を用いて、その組織型を再検討し、上皮型ないし二相型については、その上皮型成分を対象に、乳頭腺管状構造を指標として分化度分類を行った。また、低分化上皮型か肉腫型かの区別については、腫

瘍細胞の細胞質が豊かで多角形である場合は、低分化上皮型とした。線維性間質の中に腫瘍細胞が埋め込まれている場合でも、索状配列がうかがわれれば低分化上皮型とした。肉腫型は、基本的に紡錘形の腫瘍細胞からなるものとした。

（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、研究者が対象患者に直接接することはなく、患者に対して不利益や危険性は与えていない。患者の組織を研究に用いることについては、生検・手術時には患者から、剖検時には遺族から同意書を得ている。本研究は遺伝子を研究対象としていない。

C. 研究結果

1. 胸膜中皮腫（73 例）を組織型別に

分類すると、上皮型 42 例 (57.5%)、肉腫型 14 例 (19.2%)、線維形成型 4 例 (5.5%)、二相型 13 例 (17.8%) となった。この割合は従来報告されている組織型分布にほぼ一致した。

2. 上皮型 42 例を分化型と低分化型に分けると前者が 36 例 (85.7%)、後者が 6 例 (14.3%) であった。

3. 免疫組織化学的染色によって、中皮腫の陽性マーカー (calretinin、D2-40、CAM5.2) の発現の度合は、組織型及び分化度とよい相関を示した。すなわち、組織型では肉腫型に比べて上皮型において、分化度 (上皮型のみ) では、低分化型に比べ分化型において高頻度にかつ強く発現することが分かった。

4. 予後データのある例のみで予後因子を検討すると、他の組織型に比べて上皮型の予後が良好で、上皮型の中で分化度でみると、分化型の方が低分化型に比べ予後が良好であった。

D. 考察

中皮腫の病理診断において多彩な組織型を適確に分類することは、患者の予後を推測するのに有用であることが明らかとなった。すなわち上皮型の中で分化型と低分化型を区別するには乳頭腺管構造の有無をみるのが適切であり、また、低分化な上皮型と肉腫型を区別するには細胞形態をみるのが適切であることも分かり、今後の中皮腫病理診断の均てん化に資することが大きいと思われる。

E. 結論

悪性胸膜中皮腫の適確な組織分類と分化度の判定は患者の予後の推測に有用であることが分かった。

G. 研究発表

1. 論文発表

Tsukiji H., Inai k., et al: Myogenic antigen expression is useful for differentiation between epithelioid mesothelioma and non-neoplastic mesothelial cells. *Histopathology* 56:968-982, 2010

Kohno H., Inai K., et al: Aberrant promotor methylation of WIF-1 and SFRP1,2,4 genes in mesothelioma. *Oncology Reports* 24:423-431, 2010

Jin L., Inai K. et al: Evaluation of apoptosis and immunohistochemical expression of the apoptosis-related proteins in mesothelioma. *Hiroshima J. Med. Sci.* 59:27-33, 2010

2. 学会発表

Inai K.: The up-to-date pathological diagnosis of mesothelioma. The 21st International Conference of Epidemiology in Occupational Health (EPICOH), Taipei, Apr. 21-25, 2010

Inai K. : Mesothelioma with special
references to diagnostic accuracy.
The 10th International Conference of
the International Mesothelioma
Interest Group (IMIG), Kyoto, Aug.
31-Sep. 3, 2010

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22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 独立行政法人国立がん研究センターがん情報対策センター
がん情報・統計部 院内がん登録室長

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の確立に努めてきたが、登録実施3年を経て登録数の伸びがなく、構造的な問題点が明確となってきた。

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。

登録システムは独立行政法人国立がん研究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

ん登録室内の施錠された区画に設置された 端末と接続されている。

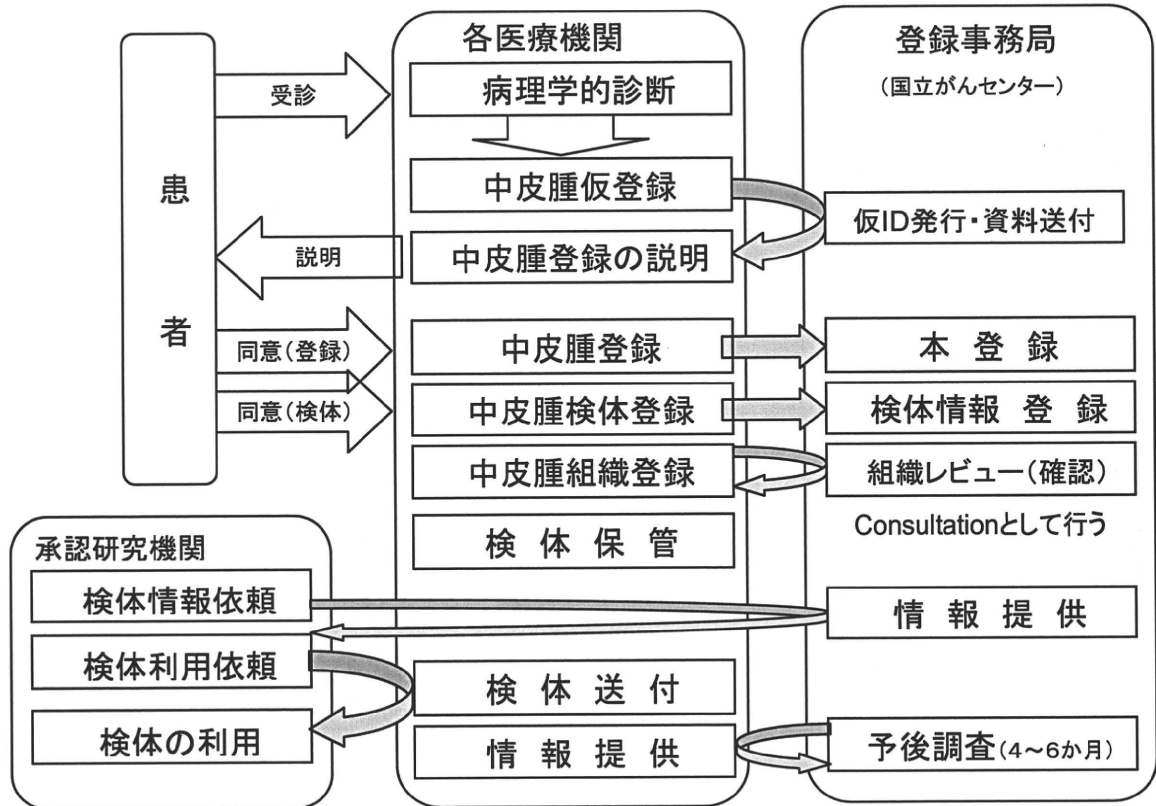


図1 悪性中皮腫登録における情報の流れの概略

本年度は、登録そのものだけでなく、がん診療連携拠点病院の院内がん登録 2008 年全国集計（以下、全国集計データと呼ぶ）のデータを用いて、登録症例の背景情報について評価を行った。

- 1) 全国集計データの内、悪性中皮腫と診断されている症例数を抽出・カウントする。
- 2) カウントされた症例数と、本登録で収集されたデータを比較して、拠点病院へ受診した症例の内、どのくらいの割合が本登録に合致するかを評価する。

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 23 年 2 月 1 日現在、参加を表明した 65 施設中、34 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 213 例（29 施設から）で、本登録が完了した症例は 62 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 年を経て、改善が見られない。

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、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