

断応用の可能性

第52回日本臨床細胞学会総会（春期大会）、2011. 5. 20-5. 22、福岡市、口演

3. 本間理央、木下一郎、三善英知、松野吉宏、清水康、加賀基知三、谷口直之、秋田弘俊
非小細胞肺癌におけるフコース合成酵素GMDとGDP-フコース輸送体の低発現は組織型で扁平上皮癌に関連する
第70回日本癌学会学術総会、2011. 10. 3-

10. 5、名古屋市、ポスター

F. 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
中皮腫ほか石綿関連疾患症例の肺内石綿小体の分布に関する検討

研究分担者 岸本 卓巳 岡山労災病院副院長

研究要旨：石綿ばく露によって発生するじん肺症である石綿肺は、両側下肺野外側から上方へ進展していくことが知られているが、石綿粉じんが上葉と比較して下葉に多く沈着するという報告はない。そこで、肺内の石綿粉じんの沈着状況について検討するため、石綿関連疾患である石綿肺、石綿肺癌、中皮腫症例の1側あるいは両側肺を得ることが可能であった45例において合計90の片側肺を使用して、各部位の肺内石綿小体数を算定した。その結果、各疾患別および3疾患を総合して検討しても石綿小体の分布には部位別の石綿小体数に相違はなかった。

左右差別あるいは5,000本/g未満の低濃度ばく露例、反対に100,000本/g以上の高濃度ばく露例においても上葉には下葉よりむしろ多くの石綿小体を認める症例もあったが、統計学的に有意差はなく、石綿関連疾患症例において肺内石綿小体の分布には上、中、下、左右差はないと結論する。

A. 研究目的

石綿繊維を経気道的に吸入することにより、肺病変としてじん肺の1種である石綿肺あるいは悪性腫瘍である石綿肺癌が発生することが知られている。一方、壁側胸膜には悪性腫瘍である胸膜中皮腫が発生し、石綿ばく露との関連が大きい¹⁾。日本における中皮腫や肺癌においても石綿ばく露によって発生する症例が少なくないことを我々は報告してきた^{2) 3)}。高濃度の石綿繊維を吸入して発症するじん肺の一種である石綿肺は換気量の大きい両側下肺外側から発生して、上方内側に進展して行くことから、石綿繊維あるいは石綿小体は、換気量

が比較的少ない上葉に比べて下葉に多く沈着していることが想定されるが、この事実を明らかにした報告は未だない。

そこで、今回我々は石綿関連疾患症例において、Extrapleural pneumonectomy (EPP)を行った中皮腫症例あるいは石綿肺、石綿肺癌、および中皮腫のうち剖検を行った症例の両側あるいは片側肺の上葉、中葉、下葉に沈着している石綿小体数を算定して、同一症例の肺内石綿小体の分布について検討したので報告する。

B. 方法

対象は岡山労災病院において、剖検を行

った石綿肺 2 例（左 2 例、右 1 例）、石綿肺癌 21 例（左 24 例、右 23 例）および中皮腫症例 15 例（左 15 例、右 15 例）とともに中皮腫症例で EPP を行った 10 例（左 4 例、右 6 例）のあわせて 25 例（左 19 例、右 21 例）であり、合計 45 例（左 45 例、右 45 例）の合わせて 90 の片側肺を検討した。なお、中葉は石綿肺癌では 16 例、中皮腫では 15 例の合計 31 例（右側肺）を検討した。

検討肺においては、肺癌あるいは中皮腫の浸潤がないこと、肺炎等によって肺組織に著しい病変が及んでいないことを確認するとともに上葉では S3、中葉では S4、下葉では S8 の肺組織を切除した。予め、石綿小体数が少ないことが予想される肺尖部の肺は使用しなかった。

石綿小体数の算定方法では、神山変法⁴⁾を使用した。すなわち、各部位からほぼ健全と思われる肺組織を湿重量 2~3g 採取して、100°C で完全に乾燥した後、乾燥肺重量を測定した。その後、肺組織を細切したあと、次亜塩素酸ソーダ+水酸化カリウム液により肺組織を完全に溶解した。溶解液は 50%エタノール、クロロホルム液にて 18g、5 分間遠心して、沈殿した部位を 50%エタノールに溶解した。そしてポアサイズ 0.45 μm のミリポアフィルターにてろ過した。そして、ミリポアフィルターをカバーグラスにて覆ったあと、位相差顕微鏡 (×200 倍) を用いて石綿小体数を算定した。肺内石綿小体数は乾燥肺 1g あたりの石綿小体数に換算して表現した。

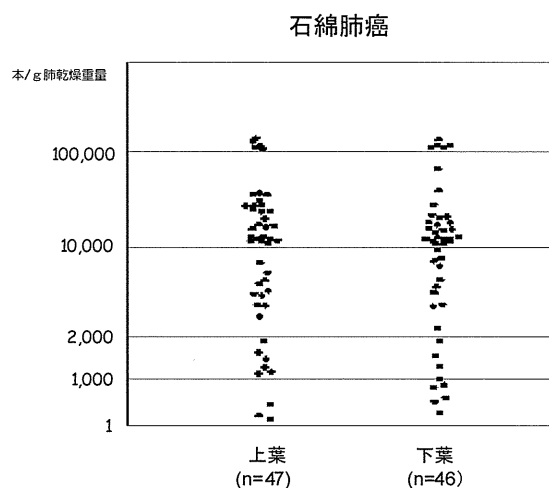
また、各症例の石綿小体数の分布は上葉/下葉として表現し、上下のどちらかに多いか判るようにして検討した。有意差検定に

は student-t test を用いて、 $P < 0.05$ を有意差ありと判定した。

C. 研究結果

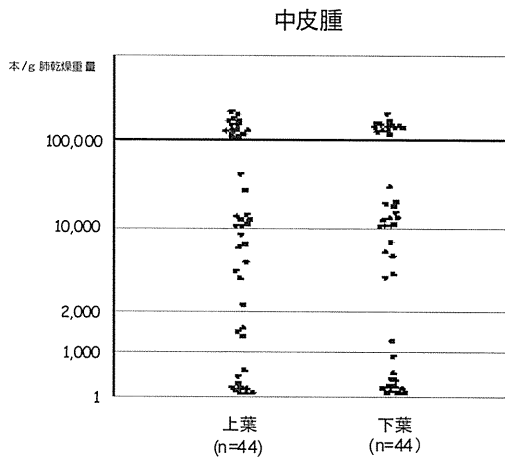
- 1) 石綿肺症例の上葉の石綿小体数は平均 1,429,971 本/g(925,874~1,634,068)、下葉 1,125,959 本/g(510,961~887,040) であり、上葉/下葉の指数では 1.46(1.1~1.63)で上葉に多かった。また、中葉は 691,766 本/g であった。
- 2) 石綿肺癌症例の石綿小体の分布では、上葉は $33,677 \pm 48,056$ 本/g (211~208,641、中央値 13,829)、中葉 $65,442 \pm 44,362$ 本/g (924~100,174、中央値 23,482)、下葉は $30,596 \pm 39,596$ 本/g (330~152,892、中央値 15,906) であり、上葉/下葉の分布指数では左側 1.7 ± 2.4 (0.3~3.2、中央値 0.9)、右側 1.1 ± 1.0 (0.2~4.1、中央値 0.8) であり、左右合計では 1.4 ± 1.9 (0.2~4.1、中央値 0.9) と上下葉で差はなかった (図 1)。

図 1



3) 中皮腫症例の石綿小体数の分布では、上葉は $133,215 \pm 229,784$ 本/g (35~898,145、中央値 10,832)、中葉は $81,058 \pm 116,115$ 本/g (57~202,500、中央値 12,999)、下葉は $100,915 \pm 180,072$ 本/g (56~702,444、中央値 19,656) であり、指数では左側 1.0 ± 0.6 (0.21~2.4、中央値 1.2)、右側 1.5 ± 1.6 (0.07~6.83、中央値 1.0)、左右合計では 1.3 ± 1.1 (0.07~6.83、中央値 1.1) であり、上葉より下葉に多い傾向にはあったが、有意差はなかった (図 2)。

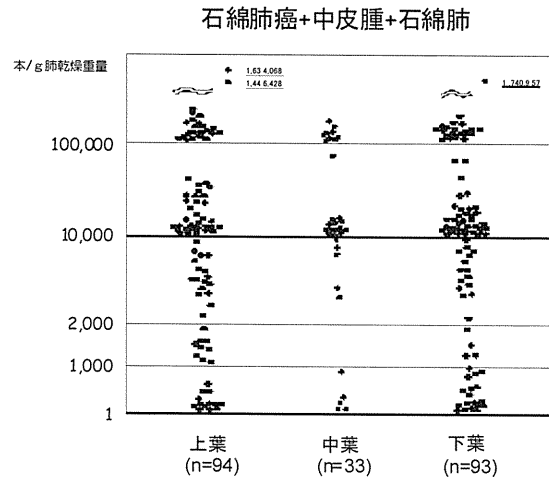
図 2



4) 今回検討できた石綿肺、石綿肺癌、中皮腫のすべての症例 45 例の 90 片側肺葉を総合して検討したところ、上葉 $129,606 \pm 303,151$ 本/g (35~1,634,068、中央値 13,829)、中葉 $81,773 \pm 246,314$ 本/g (57~691,766、中央値 13,350)、下葉 $67,603 \pm 133,970$ 本/g (56~887,040、中央値 14,671) であり、左右別の指数では左側 1.4 ± 1.8 (0.21~3.2、中央値 1.0)、右側 1.3 ± 1.3 (0.07~6.83、中央値 0.8)、左右合計では 1.3 ± 1.5 (0.0

7~6.83、中央値 0.9) であり、上中下葉における石綿小体数は各葉において有意差はなくほぼ同等であった (図 3)。

図 3



一方、肺内石綿小体数別に検討したところ、一般人レベルの 1,000 本/g 未満は上葉で 10 例、下葉が 14 例であり、5,000 本/g 未満では上葉が 23 例、下葉が 19 例となり、1,000 本/g 未満では上葉に少なく、5,000 本/g 未満では下葉に少ない傾向であったが、有意差は認められなかった。また、100,000 本/g 以上検出された症例群では上葉が 19 例、下葉が 18 例であり、上葉の方が下葉よりも多く、最高の石綿小体数を検出した石綿肺症例でも上葉で $1,429,971$ 本/g、下葉で $1,125,959$ 本/g と上葉に多く、典型的な石綿肺症例においても下葉ではなく、上葉に石綿小体が多い傾向はあったが、いずれも有意な差はなかった。

D. 考察

今回、石綿関連疾患のうち、石綿肺、石綿肺癌、中皮腫であると確定診断され、片

側または両側肺を得ることができた 45 例の合計肺 90(片側肺) (左 45、右 45) の上、中、下葉に沈着した石綿小体数を算定した。

肺内石綿小体数は症例によって異なり、35~1,740,957 本/g と大きな相違があった。そのため、評価として上葉/下葉の比を検討し、1 以下か以上かによって、上葉あるいは下葉のどちらに多くの石綿小体が存在するかを検討した。その結果、石綿肺、石綿肺癌および中皮腫において肺内石綿小体数の分布には相違がなく、中葉を含めてその分布は一定であった。

3 疾患 45 例の 90 の片側肺を総合的に比較した結果においても、上下の比は 1.3 ± 1.5 で中央値は 0.9 となった。症例によっては上葉あるいは下葉にいずれかに石綿小体数が多かったが、90 片側肺を総合的に評価すると分布に差がないという結論を得た。ヘルシンキクライテリア⁵⁾によると肺内石綿小体数は通常人レベルであれば 1,000 本/g 未満、5,000 本/g 以上であれば職業性石綿ばく露が明らかで、なおかつ石綿ばく露による肺癌の発生頻度を 2 倍にするレベルであると報告されている。

今回の我々のデータからも図 1 に示すように石綿肺癌と認定された症例では石綿小体数が 5,000 本/g 未満の症例は 23.7%であったが、中皮腫症例では図 2 に示すようにその 37.5%は 5,000 本/g 未満の症例であり、有意 ($p < 0.05$) に石綿小体数が少なかった。Gibbs と Pooley⁶⁾らも石綿関連疾患と肺内石綿繊維の関係の傾向として、石綿肺と石綿肺癌が最も高濃度であり、中皮腫とびまん性胸膜肥厚でこれより濃度が低いと述べている。我々のデータもこれに合致しており、この傾向は左右あるいは上・下葉のど

の部位でもほぼ同じであることが判った。

今回検討した症例の肺内石綿小体数のレベルで検討すると、1,000 本/g 未満の一般人レベルでは上葉が 10 例、下葉が 14 例であり、上葉より下葉に多い傾向であった。しかし、職業性石綿ばく露が明らかであるとはいえない 5,000 本/g 未満のレベルにおいては上葉が 23 例、下葉が 19 例となり、むしろ 1,000 本/g 未満では下葉が多く、5,000 本/g 未満では上葉が多く一定の傾向はなかった。

一方、大量ばく露と考えられる 100,000 本/g 以上では上葉が 19 例、下葉が 18 例であり、上葉の方が下葉よりも多く、最高の石綿小体を検出した石綿肺症例でも上葉で 1,429,971 本/g、下葉で 1,125,959 本/g と上葉に多く、典型的な石綿肺所見を呈した症例においても下葉ではなく、上葉に石綿小体が多い結果となった。

今回の検討はあくまでも石綿小体数での検討であり、石綿小体の形成が少ないと言われるクリソタイルの検討はできていない⁷⁾。クリソタイルを含めた石綿繊維そのものを検討することにより、肺内での石綿粉じんの分布を検討することが望まれるが、クロシドライト等のアンフィボールとクリソタイルにおいて分布が大きく異なることは一般的には考えられない。比較的比重の軽い珪素では換気量の少ない両側上葉の S1、S2 に病変が起りやすいが、今回の検討結果から、石綿粉じんの分布は呼吸効率の大きい下葉とそうでない上葉において差はないものと考えられる。今後、症例数をさらに増やすとともに肺内の石綿繊維の分布の詳細についても検討を行って行くつもりである。

E. 結論

石綿関連疾患のうち石綿肺、石綿肺癌、中皮腫症例の肺内石綿小体の分布を検討したところ、左右差および上、中、下葉の分布には差が認められなかった。

石綿肺は、両側下肺外側に初発するが、この部位と石綿粉じんの沈着率には関連があるとは結論できなかつた。

F. 参考文献

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. 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 : 69-79, 2008.
5. Consensus report. Asbestos, asbestosis, and cancer: The Helsinki criteria for diagnosis and attribution.

Scand J Works Health 23: 311-316, 1997.

6. Gibbs AR, Pooley F: Mineral fiber analysis and asbestos-related diseases. In *asbestos and Its diseases* (Craighead JE & Gibbs AR, eds), pp299-316, 2008, Oxford University Press, New York.
7. Kohyama N, Suzuki Y, Analysis of asbestos fibers in lung parenchyma, pleural plaques, and mesothelioma tissues of North American insulation workers. *Ann N Y Acad sci*: 643:27-52, 1991.

G.研究発表

1. 論文発表

- 1) Nojiri S, Kishimoto T . et al. 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(1):32-39, 2011 .
- 2) Maeda M, Kishimoto T, et al. Reduction of CXC chemokine receptor 3 in an in vitro model of continuous exposure to asbestos in a human T-cell Line, MT-2; 45:470-479, 2011.
- 3) Kishimoto T, et al.: Clinical, radiological, and pathological investigation of asbestosis *Int. J. Environ. Res. Public Health* ; 8, 899-912, 2011.
- 4) Kubo T, Kishimoto T, et al. Pass, Matsui H, Nam-ho Huh, Miyoshi S.

Epigenetic silencing of microRNA-34b/c plays an important role in the pathogenesis of malignant pleural mesothelioma Clin Cancer Res; 17(15): 4965-4974, 2011.

- 5) 藤本伸一、玄馬顕一、岸本卓巳：石綿ばく露によるびまん性胸膜肥厚の臨床 日職災医誌; 59:159-162,2011.
- 6) 由佐俊和、岸本卓巳、他：肺がん手術例を対象とした石綿ばく露の評価—肺内石綿小体数と胸膜プラーク・肺・線維化所見の関連について—日職災医誌; 59:163-168,2011.
- 7) Aoe K, Inai K, Kishimoto T, et al. CD26 overexpression is associated with prolonged survival and enhanced chemosensitivity in malignant pleural mesothelioma. Clinical Cancer Research. 2011 in press.
- 8) 浅野美智子、岸本卓巳、他：非連続性に多発する結節影を呈した胸膜中皮腫の1例. 日呼吸会誌: 49(12); 986-989, 2011.

2. 学会発表

- 1) 第 51 回日本呼吸器学会学術講演会 2011 年 4 月 23 日 東京国際フォーラム 石綿関連疾患の発生状況—職業性石綿ばく露と近隣ばく露について—岡山労災病院呼吸器内科 岸本卓巳
- 2) 第 50 回日本肺癌学会 中国・四国支部会 2011 年 7 月 15 日 倉敷市芸文館 演題(薬物療法 2)『治療開始から 8 年以上経た後にCarboplatin/ Pemetrexed/

Bevacizumab併用療法が奏効したIV期肺腺癌の 1 例』福山医療センター呼吸器内科 玄馬顕一、岸本卓巳、他

- 3) 第 50 回日本肺癌学会 中国・四国支部会 2011 年 7 月 15 日 倉敷市芸文館 演題(薬物療法 2)『Gefitinib不応後に Bevacizumabの追加治療が奏効した肺腺癌の 1 例』について 岡山労災病院呼吸器内科 浅野美智子、岸本卓巳、他
- 4) 第 46 回日本呼吸器学会 中国・四国地方会 2011 年 7 月 16 日 倉敷市芸文館 演題(縦隔・胸膜疾患)『悪性胸膜中皮腫の診断における胸水ヒアルロン酸測定の有用性の検討』について 岡山労災病院呼吸器内科 後藤瑠衣子、岸本卓巳、他
- 5) 第 50 回日本肺癌学会 中国・四国支部会 2011 年 7 月 16 日 倉敷市芸文館 演題(外科系 2)『胸壁に局限した悪性胸膜中皮腫の 1 例』について 岡山労災病院呼吸器内科 森本大作、岸本卓巳、他
- 6) 第 18 回石綿・中皮腫研究会 2011 年 10 月 8 日 長崎大学医学部ポンペ会館 演題 『胸膜中皮腫を中心とした胸水中の分子マーカーの検討』について 岡山労災病院呼吸器内科 藤本伸一、岸本卓巳
- 7) 第 50 回日本臨床細胞学秋季大会 2011 年 10 月 22 日 京王プラザホテル (ランチョンセミナー)『胸膜中皮腫における最新の診断方法』について 岡山労災病院呼吸器内科 岸本卓巳
- 8) International Conference of Occupational Disease and Injury Services 2011 年 11 月 3 日 台湾台北

Overview of Rosai Hospital

Establishment in Japan . Kishimoto T

- 9) 第 59 回日本職業・災害医学会学術大会
2011 年 11 月 11 日 六本木アカデミー
ヒルズ 49 演題『石綿健康管理手帳健
診での石綿肺癌の解析』について 岡山
労災病院アスベスト疾患ブロックセン
ター 田端りか、岸本卓巳
- 10) The 4th Asian Asbestos Initiative
(AAI) International Seminar 2011 年
11 月 17 日 韓国釜山 Diagnosis of
Asbestosis Japan Organization of
Labour,Health and Welfare.

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

悪性胸膜中皮腫の腫瘍細胞の細胞膜上の CD9 の発現を免疫組織化学的染色によって検討した結果、CD9 の発現は、患者の予後良好因子となることが判明した。

A. 研究目的

悪性胸膜中皮腫は予後不良の悪性腫瘍であり、その新たな治療戦略の開発が待たれる。その一環として、分子標的治療の対象となる可能性のある細胞膜上の分子の発現を検討する必要がある、今回は CD9 を対象とする。

B. 研究方法

悪性胸膜中皮腫 112 例を対象とした。その組織型は、上皮型 71 例、肉腫型 21 例、二相型 20 例である。上皮型については乳頭腺管状構造を指標として、分化型と低分化型に分けると、分化型は 33 例、低分化型は 38 例となる。患者の生存情報は、臨床カルテから入手した。

これらの対象例の代表的組織標本を選び出し、SAB 法による免疫組織化学的染色を行った。抗体は Novus biologicals 社、クローン 72F6 を用い

た。

陽性、陰性の判定は以下の基準で行った。細胞膜における発現を有意な所見とし、1～10%の腫瘍細胞が陽性となる場合を 1(+)、10～50%を 2(+)、50%以上を 3(+)とし、1(+)以上を陽性例とした。

（倫理面への配慮）

本研究は、中皮腫患者から得られた組織とカルテのみを対象としており、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。

C. 研究結果

1. CD9 の発現陽性例の割合は、上皮型 87% (62/71 例)、肉腫型 5% (1/21 例)、二相型 65% (13/20 例) であり、

CD9 は上皮型に発現する分子であることが分かった。上皮型を分化度で分けると、分化型 100% (33/33 例) であるのに対し、低分化型 76% (29/38 例) であり、分化度の高い程よく発現した。

2. CD9 の発現陽性例の 1 年生存率は 63%、2 年生存率は 25% であり、発現を示さない例 (それぞれ 39%、11%) に比べ有意に良好な予後を示した。

D. 考察

CD9 は tetraspanin superfamily に属する分子で、細胞の増殖や接着、運動能に関連するとされる。これまでに、肺、大腸、乳腺、前立腺などの癌腫においてその発現が検討され、腫瘍の進展や転移の抑制による予後良好因子として知られている。

悪性胸膜中皮腫については、これまで知られている予後不良因子として、組織型における肉腫型、高齢者、すすんだ病期などがあげられ、血清中の生物学的因子としては EGFR、VEGF などが予後の指標となることが報告されているが、未だ明確に予後を推測できる因子は見出されていない。

CD9 の発現が患者の良好な予後を示唆する因子であることは、中皮腫の生物学を検討する上で有用な知見であり、これを手がかりとして新たな治療戦略を考えることも可能かもしれない。

E. 結論

悪性胸膜中皮腫における CD9 の発

現は患者の予後が良好であることの指標であることが分かった。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Amatya V. J., Inai K., et al: CD9 expression is a favorable prognostic factor for patients with malignant mesothelioma. *Journal of Thoracic Oncology* (Submitted)
2. Aoe K., Inai K., et al: CD26 overexpression is associated with prolonged survival and enhanced chemosensitivity in malignant pleural mesothelioma. *Clinical Cancer Research* (in press)

2. 学会発表

1. Amatya V. J., Inai K., et al: CD9 expression in mesothelioma: a correlation with clinicopathological factors and survival of patients. The 10th International Conference of the International Mesothelioma Interest Group, Aug. 31-Sept. 3, 2010, Kyoto.
2. Amatya V. J., 井内康輝 他: Clinicopathological significance of CD9 expression in mesothelioma. 第 100 回日本病理学会総会, 2011 年, 横浜

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23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
がん統計研究部

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、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な症例登録（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てきた。本年度は、既登録例について追跡的な調査を行った。開始4年後ということもあり、担当医師の異動などの事由で、回収率は45%にとどまるが、新規症例の登録も行われ、継続的な活動の必要性が示唆された。今後は、がん診療連携拠点病院全国集計での症例についての匿名化した症例登録や、公的な認定・救済制度の統合的な運用を含めた制度の再構築が必要と考えられた。

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。全体のシエーマは図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。しかし、平成22年度をもってこの検体利用を実施する主体となっていた科学技術振興調整費

による研究が終了したため、検体利用に関する部分の運用は停止の形をとった。

登録システムは平成 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・機能向上を図ってきたが、システム自身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統計研究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おり、登録についても専従の研究補助員が実施するという形で個人情報保護にも配慮しつつ、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。

本年度は、研究の最終年であったため、現在までに登録された症例について、追跡

調査として、その後の経過、すなわち、生存／死亡情報を含め、行われた治療情報を登録していただいた施設・担当医に郵送で照会を行い、情報収集を行った。

加えて、平成 22 年度に引き続き、がん診療連携拠点病院の院内がん登録 2009 年全国集計のデータを用いて、登録症例の背景情報についてあらためて評価を行った。

- 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する。
- 2) この抽出された症例について、他施設に治療することなく受診した、いわゆる初発／初診症例について、その背景情報を分析し、どのくらいの割合が本登録に合致するかを評価する。

この評価をもとに、集積症例数の増加が大きな問題であった本登録についての改善方法を検討した。

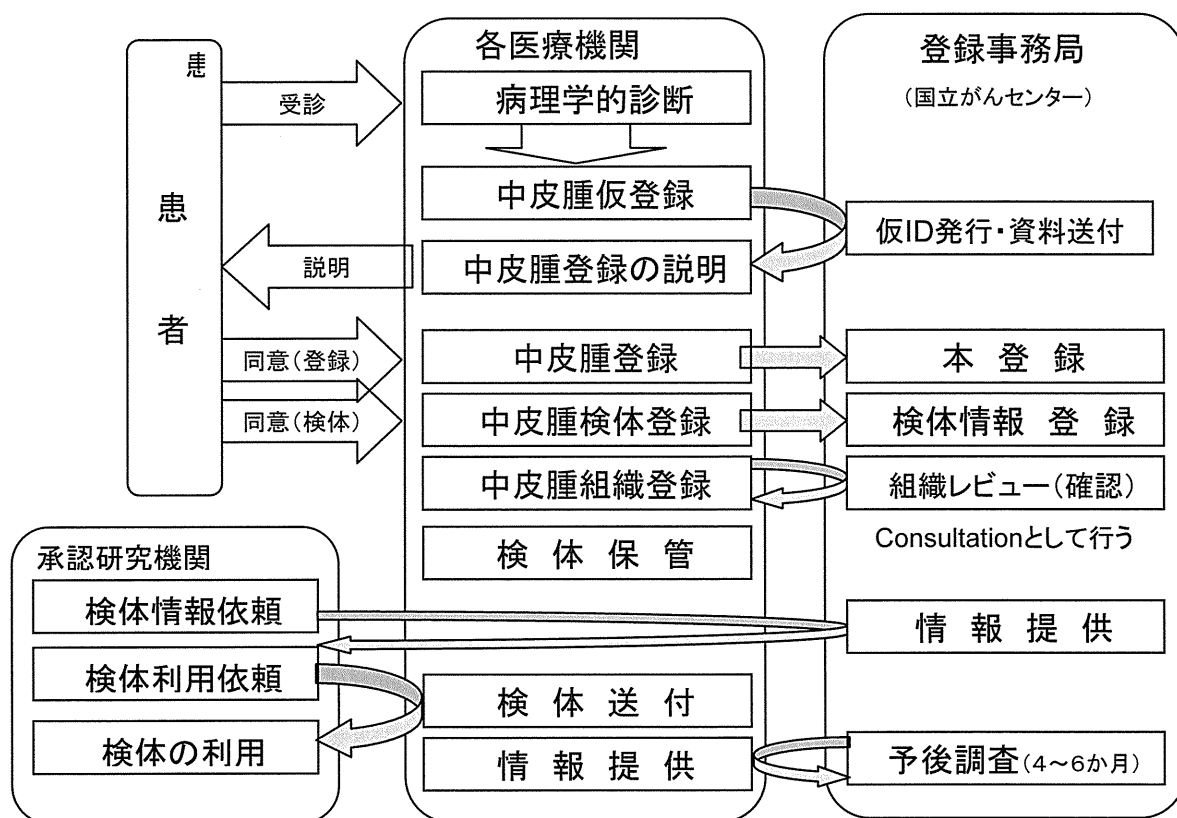


図1 悪性中皮腫登録における情報の流れの概略

C. 結果

平成 24 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 220 例（31 施設から）、本登録が完了した症例は 79 例であり、本年度に追加された登録された症例はわずかに 17 症例であった。

平成 23 年 11 月に仮登録のままの症例も含めて、全例に現在の情報（仮登録のままの場合は登録時の情報を含めて）の追加記載について登録票を再送する形で依頼し、追跡調査を実施した。

追跡調査の結果、79 例のうち、45%にあたる 36 例について返信が得られ、情報の追加が可能であった。

詳細情報が得られた症例について、集計を行ったところ、男女比は、男：67 例、女 12 例で、平均年齢は 64 歳であった。

表 1～4 に示すように、呼吸器疾患既往歴は約 20%で該当するのみで比率は高くなかったのに対して、石綿関連職業歴は、57%で該当しており、集計症例が職業歴と関連する症例が多いことが示唆された。その他、石綿関連地域の居住歴や中皮腫の家族歴も集計したが、居住歴のある症例が約 10%みられた他、勤務地が石綿関連工場に近いなどの症例も含まれていた。

【表 1】呼吸器疾患既往歴

	症例数	既往割合
既往なし	61	80%
肺結核	2	3%
肺気腫	2	3%
塵肺（石綿肺）	1	1%
胸膜炎	3	4%
その他の胸水	2	3%
その他の疾患	5	7%

部位については、右：37 例（52%）・左：26 例（37%）・両側：2 例（3%）、不明：6 例（8%）で、やや右が多い結果であった。なお、本登録では 2 例の腹膜中皮腫が含まれていた。

進展度については、限局：8 例（11%）・びまん性：61 例（85%）・不明：3 例（4%）であり、ほとんどがびまん性と評価されていた。関連して、UICC TNM 分類第 6 版に従った病期分類の情報を集計した。臨床病期については I 期：20 例（26%）・II 期：8 例（11%）・III 期：19 例（25%）・IV 期：21 例（28%）・不明：8 例（11%）、病理学的病期については I 期：5 例（14%）・II 期：4 例（11%）・III 期：18 例（51%）・IV 期：8 例（23%）の分布を示しており、手術適応とされた症例の比率と必ずしも、臨床病期の分布が一致しないことが示唆された。（表 5～6）

【表 2】石綿関連職業歴

	症例数	職業歴割合
職業歴あり	42	57%
職業歴なし	24	32%
職業歴不明	8	11%

【表 3】石綿関連地域居住歴

	症例数	居住歴割合
居住歴あり	6	9%
居住歴なし	35	51%
居住歴不明	27	40%

【表 4】中皮腫家族歴

	症例数	居住歴割合
家族歴あり	1	1%
家族歴なし	63	86%
家族歴不明	9	12%

【表 5】 臨床病期 (UICC TNM・第 6 版)

	症例数	居住歴割合
I 期	20	26%
II 期	8	11%
III 期	19	25%
IV 期	21	28%
不明	8	11%

【表 6】 病理学的病期 (UICC TNM・第 6 版)

	症例数	居住歴割合
I 期	5	14%
II 期	4	11%
III 期	18	51%
IV 期	8	23%
不明	0	0%

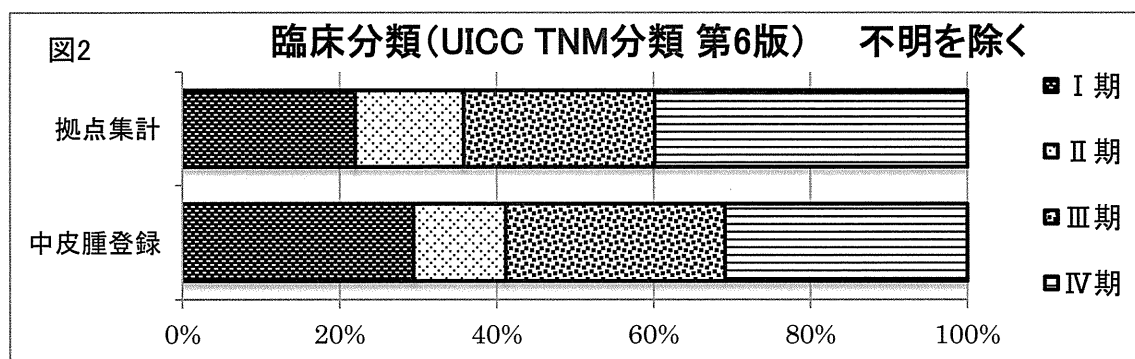
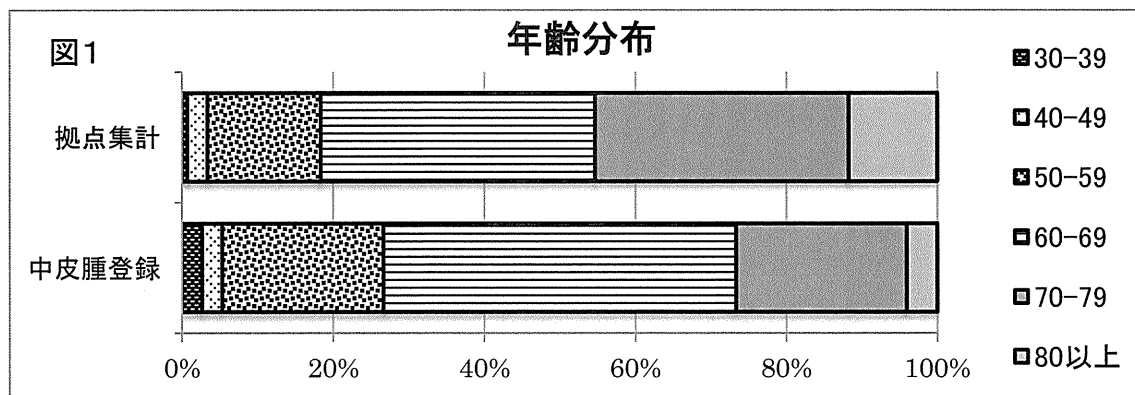
この病期分類と年齢分布については、本登録と比較する意味で、がん診療連携拠点病院の院内がん登録 2009 年全国集計 (以

下、拠点集計と略す) のデータとの比較を行った。

拠点集計では、拠点病院 240 施設 (うち、初回治療施行施設は 204 施設) のデータが集計可能であった。対象症例は、680 症例、そのうち初回治療施行例は 543 例であった。

年齢分布 (図 1) については、拠点集計では 50 歳代が 15% (中皮腫登録: 21%) と比べて低く、一方 70 歳代が約 34% (中皮腫登録: 23%) と、高齢者比率が本登録に比べて高い傾向がうかがわれた

UICC TNM 分類第 6 版による臨床分類 (図 2) については、I 期: 22% (中皮腫登録: 29%)・IV 期: 40% (中皮腫登録: 31%) と拠点病院で初回治療が行われた症例が若干進行した症例が多い傾向がうかがわれた。



中皮腫登録においては、拠点全国集計で収集していないその他の情報も収集している。前述の Stage だけではなく、浸潤の度合いもより詳細に収集している。表 7 にその結果を示すが、UICC TNM 分類との間で若干の乖離が認められた。また、浸潤の傾向としては、縦隔側への浸潤が比較的多く、次いで横隔膜側への浸潤が多いという傾向がうかがわれた。

また、リンパ節への転移が約 40%の症例に認められ、UICC TNM 分類での Stage で I・II 期症例が比較的少なくなる要因として、注目される。

一方、遠隔転移については 5 症例に認められ、その内訳は対側肺転移：1 例（所属外リンパ節転移も存在）、骨転移：1 例、所属外リンパ節：2 例、腹膜播種：1 例であり、IV 期症例の半数以上が直接浸潤による IV 期症例であることが判明した。

病理組織については、表 9 に示すが、

【表 7】 直接浸潤の範囲（重複を含む）

	症例数	割合
壁側胸膜浸潤	50	66%
臓側胸膜浸潤	39	51%
融合性胸膜浸潤	11	14%
横隔膜筋層浸潤	21	12%
肺実質浸潤	14	18%
胸内筋膜浸潤	3	4%
縦隔脂肪層浸潤	16	21%
心膜浸潤	4	5%
軟部組織浸潤	2	3%
肋骨浸潤	2	3%
横隔膜を越える浸潤	5	7%
縦隔内臓器浸潤	5	7%
対側胸膜直接浸潤	1	1%

3 分の 2 が上皮型であり、不明とされた例も 17%存在した。組織コメントは、「～の可能性が否定できない」「～と矛盾しない」などの記述が多く、病理診断の難しさが背景にあるものと思われた。特にほとんどの症例で行われている胸水細胞診では、Calrenitin 染色で陽性：20 例・陰性：3 例、D2-40 陽性：11 例・陰性：1 例であったが、施行数が少なく、これらの特殊染色が施行されないケースでは診断がつかない場合が 60%にのぼった。一方、組織診は 63 例で行われており、うち 41 例は胸腔鏡下生検、8 例は針生検、11 例は手術で診断されていた。その他の症例では他院の標本を再評価することで診断されていた。また、特殊なケースでは鎖骨上窩や縦隔のリンパ節生検で診断されていた。

【表 8】リンパ節転移の範囲（重複を含む）

	症例数	割合
所属リンパ節転移なし	43	57%
同側・肺内/気管支 LN	5	7%
同側・肺門 LN	13	17%
気管分岐部 LN	7	9%
同側・内胸 LN	1	1%
同側・縦隔 LN	14	18%
対側・縦隔 LN	3	4%
対側・肺門 LN	2	3%
鎖骨上 LN	1	1%

【表 9】組織型

	症例数	割合
上皮型	50	67%
肉腫型	5	7%
二相型	5	7%
その他	2	3%
不明	13	17%

D. 考察

本登録は、患者本人からの同意を得た上で、個人識別情報を含めた情報を取得し、重複の除外などを図りつつ、運用する形であるため、施設の倫理審査委員会において、研究参加のハードルが極めて高くなっていることが参加施設数の増加が見られない、主たる要因と考えられた。

この問題は、登録当初から危惧されたものであったが、中皮腫の症例が増加しているとはいえ、死亡数から考えると年間一千数百症例程度と推定され、登録の重複を許容しない形での情報集積を果たすという目的に則すると、他の方法での実施は困難であり、制度設計上やむを得ないものであったと考えられる。

しかしながら、今後の中皮腫罹患の評価の仕組みを考えると、何らかの方策をとる必要がある。疫学的な調査そのものを優先するのであれば、医師からの Voluntary な登録を待つ形ではなく、拠点病院の全国集計で集められた情報を元に、初回治療例について、拠点病院に問いあわせる形で、現行の登録より項目を絞り込んだ情報集約制度を構築することが現実的であると考えられる。

全国集計データを用いた評価では、全国集計での症例数は 708 症例であり、うち、初回治療例が 543 症例で、その都道府県別の分布は表 11 に示すが、拠点病院のばらつきにより偏った分布となっている。特に兵庫県の初回治療例は 72 例で突出して多い（大阪府居住者の受診が多い）が、2008 年症例に比べると平準化しており、単一施設が症例のかなりの割合を担っているという傾向は減少しつつある。この傾向からは拠点病院データのみでの情報収集では不足するものの、追加的に労災病院などの専門病院の協力を得ることで、精度の向上が来しうると考えられる。

【表 11】拠点集計での都道府県別症例数
(初回治療施行例)

	当該 都道府県 拠点病院 受診数	当該 都道府県 居住者数	割合
01 北海道	24	24	100%
02 青森県	2	2	100%
03 岩手県	4	4	100%
04 宮城県	13	13	100%
05 秋田県	1	2	50%
06 山形県	5	6	83%
07 福島県	12	12	100%
08 茨城県	9	10	90%
09 栃木県	5	5	100%
10 群馬県	4	4	100%
11 埼玉県	14	18	78%
12 千葉県	16	18	89%
13 東京都	25	33	76%
14 神奈川県	30	31	97%
15 新潟県	7	7	100%
16 富山県	13	13	100%
17 石川県	9	9	100%
18 福井県	8	9	89%
19 山梨県	1	4	25%
20 長野県	8	9	89%
21 岐阜県	5	7	71%
22 静岡県	24	25	96%
23 愛知県	17	18	94%
24 三重県	4	4	100%
25 滋賀県	6	9	67%
26 京都府	2	2	100%
27 大阪府	20	39	51%
28 兵庫県	48	49	98%
29 奈良県	12	13	92%
30 和歌山県	1	1	100%
31 鳥取県	4	4	100%
32 島根県	1	1	100%
33 岡山県	18	18	100%
34 広島県	25	26	96%
35 山口県	3	4	75%
36 徳島県	8	8	100%
37 香川県	9	9	100%
38 愛媛県	9	9	100%
39 高知県	1	1	100%
40 福岡県	25	25	100%
41 佐賀県	0	1	0%
42 長崎県	14	14	100%
43 熊本県	5	5	100%
44 大分県	2	3	67%
45 宮崎県	1	1	100%
46 鹿児島県	10	11	91%
47 沖縄県	3	3	100%
合計	487	543	

本登録の意義は、少なくとも前向きな症例登録を実施して、実際の利用はなかったものの、検体情報データベースとのリンクした制度を構築した点にある。その意義は決して小さくないが、収集できたデータが少なく、十分な解析精度を保証できない点は大きな問題である。現在、継続中の追跡調査の結果は、あらためて集計報告書としてまとめるべきと考えており、300 症例近い情報を追跡することで、ある程度の疫学的解析が可能となり、社会的な責任も果たせるものと思われる。予算的な関係で Web 上での公開が主体となるものと考えられるものの、公開情報とすることが中皮腫の罹患・診療状況を把握する上で、基礎情報としての利用が可能となるものと思われる。国立がん研究センターがん対策情報センターとしての取り組みとしての位置づけも含めて、追跡集計については検討する予定である。

しかしながら、今後の疫学的データの集積の必要性を考えると、本登録の制度ではなく、前述した拠点病院制度を利用した制度構築を行うか、あるいは、環境省と厚生労働省が実施している救済制度と労働災害認定制度で提出されたケースについて、追加的な情報収集を行う制度を構築するかの 2 つが最も実現性が高いと考えられる。平成 22 年度から 23 年度にかけて、環境省関係者との調整を開始し、双方において疫学的情報収集の重要性についての認識は一致したが、追加的な情報収集を行って疫学的解析を行う主体については、残念ながら合意するに至らなかった。

E. 結論

包括的な悪性中皮腫関連研究として、研究を進めたが、今年度の成果は極めて乏しく、他の既存制度と合わせる形での体制の再構築が必要と考えられる。

本登録自身は、本年度以降の研究としての継続は困難であるが、悪性中皮腫についての疫学的な分析は継続的に必要と考えられることから、考察で述べたとおり、がん診療連携拠点病院の全国集計を元に、拠点病院から継続的に登録症例についての情報収集を行うことで、現在までに確立したソフトウェアなどの資産を活用しつつ、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、がん診療連携拠点病院のデータなども活かしつつ、新体制の確立を模索すべきである。さらには、可能であれば、環境省、厚生労働省の枠組みを超えて、労働災害認定制度と救済制度で集積された情報の統合的な分析を行う枠組みの構築が望ましいと考えられた。

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

西本寛：院内がん登録から見る肺癌、癌と化学療法、Vol.38, 8, 1281-1284, 2011.8

西本寛：我が国における大腸がんの疫学的動向：概論、日本臨牀、Vol.69, Suppl 3, p40-43, 2011.4

西本寛：がん診療連携拠点病院の院内がん登録—全国集計の精度向上に向けて、総合臨牀、Vol.60,12,2514-2515, 2011.12

2. 学会発表

H. Nishimoto : The Problem and
Influence in usage of ICD-O Codes
from Hospital-based Cancer 、
WHO-FIC Annual meeting 、
2011.11

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

厚生労働科学研究補助金（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
（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 国立がん研究センターがん予防・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 2 月から 2011 年 9 月までに受診した 11519 名を対象に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全体で 0.4%（男性 0.7%、女性 0.04%）であった。

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 2 月から 2011 年 9 月までに受診した 11519 名の胸膜病変の有無について検討する。

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、ピッチファクター 0.69 にて撮影し、2mm 毎に画像再構成した。2010 年 6 月からは 64 列の multislice CT を使用し、電圧 120kVp、電流 30mA、0.5 秒/回転、ピッチファクター 0.84 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。胸膜肥厚像などの所見はデータベースに記録した。2004 年 2 月から 2011 年 9 月までに受診した 11519 名の胸膜肥厚像の所見等をデータベースより抽出した。その後、がん予防・検診研究センターの個人情報管理室にてファイルの匿名化を行なった。なお、昨年度は胸膜プラークを有する女性は 4 人と集計したが、再度、画像を検討し直し、片側のみの限局性肥厚であった 2 人を今回の集計から除外した。

（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

2004 年 2 月から 2011 年 9 月までに受診した 11519 名の内訳は男性 6921 名、女性 4598 名であった。胸膜プラークを有していたのは、11519 名中では 48 名（0.4%）であった。性別では、男性

46 名（男性 6921 名の 0.7%）、女性 2 名（女性 4598 名の 0.04%）であった。年代の内訳は、男性では、40 代 1142 名（16.5%）、50 代 2326 名（33.6%）、60 代 2765 名（40.0%）、70 代 639 名（9.2%）、80 代 49 名（0.7%）であった。胸膜プラークを有するのは 50 代 14 名（50 代の 0.6%）、60 代 20 名（60 代の 0.7%）、70 代 11 名（70 代の 1.7%）、80 代 1 名（80 代の 2.0%）であった。女性では、40 代 977 名（21.2%）、50 代 1588 名（34.5%）、60 代 1682 名（36.6%）、70 代 327 名（7.1%）、80 代 24 名（0.5%）であった。胸膜プラークを有するのは 60 代 1 名（60 代の 0.1%）、70 代 1 名（70 代の 0.3%）であった。職業歴に関しては、がん予防・検診研究センターを受診時に実施されたアンケート調査では、石綿関連について具体的な質問はしていない。胸膜プラークを有する男性 46 名中、職業が「専門的・技術的職業」と返答していたのは 26 名（57%）であり、女性 2 名は「専門的・技術的職業」ではなかった。本コホートにおいて、「専門的・技術的職業」でないのに胸膜プラークを有した受診者は男性 20 名と女性 2 名の合計 22 名（0.19%）である。石綿曝露の詳細に関しては、過去に遡った検討なので不明である。

D. 考察

i) 前年度までの研究結果との考察

以前、2004 年の受診者 3628 名を検討した際は、胸膜プラークを有する頻度は、約 400 人に 1 人（0.25%）であった。2005 年 1 月から 2008 年 12 月は、約 220 人に 1 人（0.45%）の割合であった。2004 年 2 月から 2011 年 9 月までは、初回受診者が 1 万人を越え、約 240 人に 1 人（0.4%）の割合であった。

ii) 研究成果の意義および今後の発展性

一般住民を対象とした肺がん CT 検診において胸