

図1 日本の中皮腫死亡数の動向

る。大量のアスベストを消費した先進諸国では、アスベスト発癌のきわめて長い潜伏期間(平均40年)が過ぎようとする現在、急増する傾向がみられる。一方、米国やスウェーデンではアスベスト消費を急速に減少させてから50年近くが経過し、中皮腫に減少傾向がみられる。

悪性中皮腫の原因

1. 中皮細胞に対するアスベスト繊維の発癌性

アスベストとの関連性を説明し難い精巢鞘膜に発生する中皮腫でも、67%の患者に曝露歴が認められ、アスベストの催中皮腫性を疑う余地はない。40年の長い潜伏期間に、中皮細胞の癌化プロセスが進行するが、atypical mesothelial hyperplasiaを経て、多段階に発癌することを示すエビデンスはない。アスベストは①繊維形状(長さ・径)、②曝露濃度・曝露期間、③吸入後の肺内滞留時間、および④アスベストに対する感受性に関する遺伝的素因の存在、で発癌性が規定される。

アスベストは珪酸塩からなる繊維状鉱物の総称であり、クリソタイル[白石綿： $Mg_3Si_4O_{10}(OH)_3$]の蛇紋石石綿と、クロシドライト[青石綿：Na_2(Fe^{3+})_2(Fe^{2+})_3Si_8O_{22}(OH)_2]やアモサイト[茶石綿： $(Mg < Fe^{2+})_7Si_8O_{22}(OH)_2$]などの角閃石石綿に分類する。後二者は中皮細胞を高率に癌化させるが、前者の発癌性は弱い。その危険性比率(催中皮腫性)はクロシドライトから500:100:1である。クロシドライトの鉄含有量は多く、繊維表面の荷電の影響で活性酸素種・活性窒素種が産生され中皮細胞が傷害されるが、これに対して、チオレドキシニン、還元グルタチオンなどが抗酸化的な防御機構として作用する。正常胸膜中皮細胞にはチオレドキシニンmRNAやチオレドキシニン還元酵素mRNAの発現はないが、MPMでは高発現し、血清チオレドキシニンの上昇がみられる⁴⁾。

直径が $0.25\mu m$ 以下、長さが $8\mu m$ 以上の細くて長い繊維にはアスベストでなくても発癌性を示す。吸入後、アスベスト繊維が肺内に留まる時間(肺内滞留時間)は、クロシドライトやアモサイトなどの角閃石石綿は長い、クリソタイルは短い。その理由は成分のMgが溶出し繊維が融解されるためである。肺内滞留時間の長いアスベストほど、癌化しやすい。

直径が $0.25\mu m$ 以下、長さが $8\mu m$ 以上の細くて長い繊維にはアスベストでなくても発癌性を示す。吸入後、アスベスト繊維が肺内に留まる時間(肺内滞留時間)は、クロシドライトやアモサイトなどの角閃石石綿は長い、クリソタイルは短い。その理由は成分のMgが溶出し繊維が融解されるためである。肺内滞留時間の長いアスベストほど、癌化しやすい。

2. カーボンナノチューブ(CNT)の影響

産業分野での応用が期待されているCNTは、年間100万トンを超えて製造されているが、アスベスト繊維と同様にスペクトル比が大きく、多層構造CNTはラットに中皮腫を発生させる。飛散性があり、人体影響が懸念されている。実験的に経気道投与すると胸膜に到達する、2009年には胸水貯留などのヒトに対するナノ粒子の影響がはじめて報告され⁵⁾、2名が死亡している。ヒト発癌の可能性は不明であるが、単層構造CNTを中皮細胞に曝露させると、活性酸素種の産生、DNAの傷害、histone H2AX phosphorylationの促進、NF- κ Bの活性化など、アスベストによる中皮腫発生メカニズムと同じ事象が確認されている。

3. 今後のアスベスト曝露の可能性

わが国ではクリソタイルを含むすべてのアスベストの使用を2006年に禁止している。したがって、現在の曝露は、規制前に使用されたアスベストの除去作業、規制前の建築物の解体撤去作業時に発生する。また、大規模災害時には粉塵にアスベスト繊維が含まれている蓋然性は高い。

アスベストは自然界の鉱物であり、鉱脈が地表に露呈している地域では中皮腫が多く発生している。中国雲南省大姚県(Dayao)では土壤にクロシドライトが含まれ、住民に中皮腫が多く、ニューカレドニアでは角閃石石綿のトレモライトが含まれ中皮腫が多い。わが国では、かつて北海道を縦断する神居古潭変成帯、九州を横断する三波川変成帯、三郡変成帯付近にアスベスト鉱山があったが、採掘跡地の調査(通商産業省、2006年)では大気中のアスベスト飛散は確認されていない。

4. エリオナイトの影響

トルコの Cappadocia には中皮腫の多発する村(Tuzkoy, Karain, Sarihidir)があり、村民の44%が中皮腫で死亡している。この地域は凝灰岩に覆われ、その中に含まれる繊維状ゼオライトのエリオナイトの吸入を原因として発症している。ラットの胸腔・腹腔にエリオナイトを注入すると、アスベスト以上に中皮腫が発生する。ゼオライトはわが国でも豊富に産出され、放射性物質の除去などを目的とした吸着材、洗剤などに広く使われている。エリオナイトはその一

種であるが、発癌性がありIARCのグループIに分類されている。わが国では佐渡島の大佐渡・岩谷口にエリオナイトが存在する。

Tuzkoy, Karain, Sarihidir村では家屋の建築にエリオナイトが使われ、中皮腫の発生率がきわめて高い⁶⁾。1979年の時点で20歳以上の村民891人を対象に、2003年末までに死亡した372人の調査で、癌死亡151人中119人が中皮腫という結果であった。この調査で中皮腫が集中して発生している家系が明らかになり、中皮腫のドライバー遺伝子の同定に目が向いている。スウェーデンへの移民(第1世)の調査でも、トルコ移民の中皮腫発生率は明らかに高いことが示されている。

5. BAP1遺伝子変異と環境

BAP1は核に局在する脱ユビキチン酵素であり、癌抑制遺伝子産物BRCA-1(breast cancer susceptibility gene 1)と結合し、BRCAの増殖抑制作用を増強する。肺癌、乳癌細胞などで変異が知られている癌抑制遺伝子であるが、2011年にBottらは23%の胸膜中皮腫にsomatic mutationがみられることを報告している⁷⁾。Testaらは、中皮腫の多発する2家系に、BAP1遺伝子のgerm line mutationの存在を証明した。この家系の中皮腫にはエリオナイトや職業性のアスベスト曝露がなく、また家族性のない中皮腫26例中2例にもBAP1変異を同定し、BAP1遺伝子変異があるとブドウ膜黒色腫と中皮腫が発生しやすいことを報告している⁸⁾。邦人MPMのBAP1遺伝子変異は、上皮型に特に変異が多くみられる。

病理診断

1. 病理分類・病理組織亜型

中皮腫は上皮型(60%)、肉腫型(10%)、および両者の混在する二相型(30%)(図2)の組織亜型がある。肉腫型はあらゆる治療に抵抗し、予後が最も悪い。一方、3年以上生存している中皮腫のほとんどは上皮型である。上皮型は肺腺癌などの癌腫と、肉腫型は肉腫や紡錘形腫瘍細胞からなる多形癌と、二相型は胸膜滑膜肉腫との鑑別が必要である。特殊亜型の線維形成型中皮腫(desmoplastic mesothelioma)は良性の線維性胸膜炎との鑑別が問題となるが、わずかな壊死像や限局的な肉腫巣“sarcomatoid foci”がみら

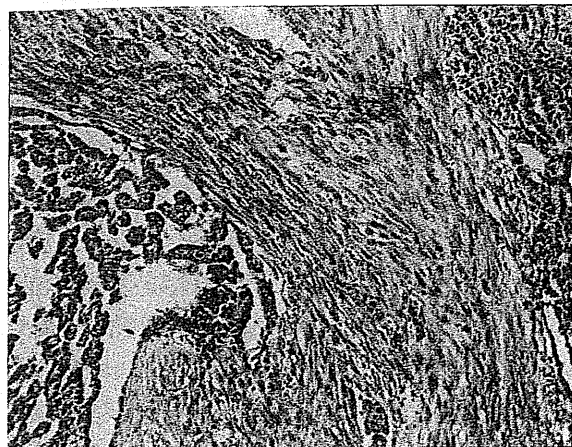


図2 二相型悪性胸膜中皮腫の典型像(HE)

れることが、鑑別に有用である。

HE像と中皮腫陽性マーカー・中皮腫陰性マーカーの染色性を基に判断するが、前者には Calretinin, Keratin CK5/6, WT-1, D2-40, 後者には CEA, Ber-EP4, TTF-1, MOC-31, Leu-M1 (CD-15)がある。

2. 反応性中皮細胞増生と中皮腫細胞増殖の鑑別

中皮細胞の反応性増生ときわめて早期の中皮腫細胞 (in-situ-mesothelioma) の増殖は類似し、鑑別はしばしば困難である。良悪の判定が難しいため早期に根治的治療が行えないことが多い。中皮細胞の反応性増生は、腔側の細胞密度が高く、深部側の間質にはみられないのに対して、後者では細胞密度が高く、間質で囲まれた細胞集簇がみられる。免疫染色性から良悪の鑑別を行うことは難しいが、前者はp53, EMA, GLUT-1が通常陰性であるのに対して、後者はp53(45%), EMA(80%), GUT-1(90%)の陽性率を示す。

補助診断

1. 腫瘍マーカー

第一の特徴は中皮腫にはCEAの増加がみられないことである。増加があると中皮腫が否定され、癌腫の可能性が高くなる。CYFRA21-1, TPAは中皮腫のみならず腺癌でも増加するので特異性に欠く。Soluble mesothelin related protein (SMRP)は中皮腫の陽性率が高く、特異性も高い。Hollevoetら⁸⁾のMPM 1,026人, 対照3,465人(うち, アスベスト曝露歴のある健常人775人, 良性石綿

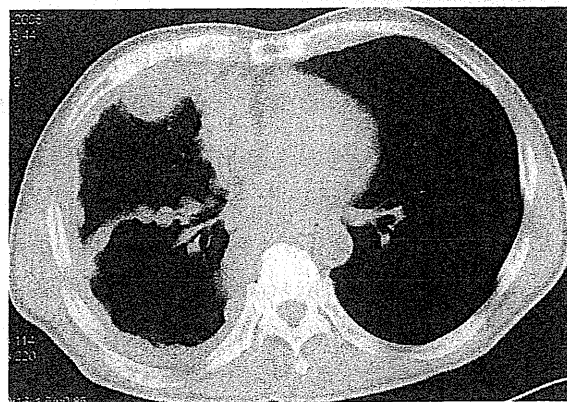


図3 悪性胸膜中皮腫T2期のCT所見
葉間胸膜を含む全周性の胸膜肥厚が認められる。

疾患736人, 肺癌778人など)の血清SMRPのメタアナリシスでは、有症状群または高リスク群で、SMRPが基準値以下の場合にはMPMを排除することはできないが、SMRP値に上昇があると、強く次の診断手技に進める根拠になるとの結論であった。ただ、早期例での陽性率が低いので、早期例の診断に価値は与えるものではないとしている。

2. その他の検査所見

血小板増多症を合併する頻度が高く、CRPなどの急性期炎症蛋白の増加がみられる。これらは中皮腫細胞の産生するinterleukin-6による腫瘍随伴徴候である。

発育経過と臨床症状・画像所見

MPMは壁側胸膜の顆粒状腫瘍で初発する。最も早期には、腫瘍は壁側胸膜に限局し(T1a)、無症候性胸水が貯留する。次に、臓側胸膜に播種巣を形成する(T1b)。その後、葉間胸膜を含むすべての胸膜面を埋めつくすように発育し(confluent growth)、特有の画像を呈するようになる(T2)(図3)。Confluent growthを呈するところから横隔膜筋層浸潤(T2)が始まり、同時に肺実質(T2)や内胸筋膜(T3)、縦隔脂肪組織(T4)に浸潤するようになる。経横隔膜的腹腔浸潤(T4)が高頻度にかかるため、根治的外科治療の適応決定には、最も多い腹腔進展経路である横隔膜弓状靭帯付近の画像評価が重要である。

中皮腫細胞は胸腔穿刺部位や手術創に沿って、高率に播種され、比較的早く播種巣を形成する。これは中皮腫特有の病態であり、肺癌ではきわめて少ない。

悪性胸膜中皮腫の スクリーニングの問題点

MPMの最も早期の臨床所見は胸水である。中皮腫を発見する方法は、高リスク群から単純に胸水貯留を見つけ出せばよい。簡単なようであるが、対照群の絞り込みが難しい。現在は胸膜プラーク、胸膜下曲線状陰影、間質性陰影などの良性所見によって悪性腫瘍のリスクが評価されている。問題は、胸膜プラークを除いて特異性に欠け、プラークがあっても中皮腫の発生リスクを高めることに直接的につながらないことである。クロシドライト鉱山があったWittenoomでの中皮腫化学予防の前方視的試験では、良性のアスベスト関連の有所見群と無所見群には中皮腫の罹患率に差がないことが示されている⁹⁾。プラーク所見を基にリスクを評価するのは難しい。

外科治療法

一胸膜肺全摘術と胸膜切除・肺剥皮術

外科治療の目的は肉眼的完全切除 (macroscopic complete resection ; MCR) であり、化学療法・放射線治療を組み合わせた集学的治療の一環として実施する。欧米では腫瘍により著明に肥厚した臓側胸膜を剥皮し、肺の再膨張を図る腫瘍減量術 (debulking surgery) を実施することがあるが、わが国では行われない。

MCRを目的とする術式には、胸膜・肺・横隔膜・心膜を一塊として切除する胸膜肺全摘術 (extrapleural pneumonectomy ; EPP) と患側肺を温存させる胸膜切除・肺剥皮術 (pleurectomy/decortication ; P/D) がある。P/Dには、可及的に胸膜腫瘍を切除するdebulking P/Dから、MCRを目指したP/Dまでさまざまであり、呼吸器外科医の認識は個々で異なる。そこでIASLC (International Association for the Study of Lung Cancer) とIMIG (International Mesothelioma Interest Group) は、MPMに対する術式名と手術内容に関して統一用語を用いることを提案している¹⁰⁾。Extended (またはradical) P/DはMCRを目指して横隔膜切除±心膜切除を併せて行うものであり、これらの追加切除を行わない場合をP/Dと表現する。

従来、根治を目指す唯一の局所治療法はEPPであり、術前化学療法+EPP+術後照射は侵襲的であるが、生存期間の延長に寄与するとの認識で治療が行われてきた。しかし現在まで、EPPの有効性を証明したものはなく、EPP対化学療法単独の無作為化比較試験を目指して行われたMARS study¹¹⁾が唯一それに答えるものであった。しかし、MARSの結論は、MPMに対するEPPは明らかに化学療法単独に劣るという内容であったが、生物統計上の間違いがあり¹²⁾、中皮腫外科治療の方向性を示すことができなかった。

P/Dは緩和的な治療法であったが、MPMに対する“surgery-based multimodal treatment”の治療概念の元で、EPPが不適またはEPPを望まない場合の術式として実施されるようになってきた。MCR率はEPPの方が高いが、両術式の後方視的検討では、予想外にP/Dの成績がEPPより良好であった¹³⁾¹⁴⁾。無作為化比較試験ではないが、それぞれの集学的治療の前方視的試験では、MST、2年・5年生存率はEPPよりP/Dが勝っていることが示されている¹⁵⁾。

早期MPM (T1N0M0)にP/Dはよい適応であり、MCRを得ることは可能である。一方、早期例には根治性の高いEPPを選択すべきであるとの意見もある。T2以上に腫瘍が発育すると肺内に腫瘍細胞が浸潤するため、P/Dでの完全切除が不可能になり拡大術式のEPPが必要になる。縮小手術のP/DはEPPよりも治療関連死や術後合併症が少ないという認識であるが、P/D対EPPの比較試験がないので、あくまでも専門医の経験での意見である。

いずれの術式も、壁側胸膜の剥離は胸内筋膜で進めるため、腫瘍細胞の顕微鏡的遺残は避けられず、根治性はR1切除になり、化学療法や放射線療法との併用が必要となる。現在、患側肺の温存を図るMPMの縮小術式であるP/Dが、拡大術式のEPPと同等であるのか否か、EPP対P/Dの比較が大きな課題である。

放射線治療

根治照射はEPP後に集学的治療の一環として実施される。外科的にMCRが得られても、MPMの術後再発は非常に多く、術後放射線治療は局所

制御に重要である。EPP後の通常の3D照射法 (Conventional 50-54Gy/25-30 fractions) による局所再発率は0~10%との報告¹⁶⁾¹⁷⁾がある一方で、80%以上に再発がみられたとの報告もある¹⁸⁾。術後放射線治療の有効性に関して、現在、術前化学療法(CDDP+PEM)に続くEPP±術後放射線治療の第II相無作為化比較試験がEUで進行中である。

強度変調放射線治療(IMRT)はMPMのような複雑な形状の腫瘍に適している。IMRTは導入当初には致命的な合併症が発生したが、IMRTによる術後照射に期待が持たれている。ERS/ESTSの診療ガイドライン(2010年)では、肺を温存した状態での根治照射は禁忌であったが¹⁹⁾、Memorial Sloan KetteringのRosenzweigらはP/D後の20例を含む36例にIMRTを実施し、急性肺毒性での死亡が1例であり、患側肺を温存した状態でも根治照射が可能であることを報告している²⁰⁾。しかし、現段階では肺が温存された状態での放射線治療は通常行うべきではなく、P/Dの術後照射は日常臨床で選択する治療法ではなく、臨床試験として行うべきである。

胸腔穿刺路の腫瘍播種に対する予防照射は、3×7 Gyの照射で予防が可能であることが無作為化試験で示されたが、その後、有効性を否定する比較試験がある。

化学療法

1. 初回化学療法

シスプラチン(CDDP)と葉酸拮抗剤であるペトレキセド(PEM)の併用化学療法の成績が、CDDP単剤投与をコントロールアームとした第III相比較試験で示されて以来、CDDP+PEMがMPMの標準的初回化学療法に位置づけされている²¹⁾。PEM上市前の中皮腫化学療法のキードラッグであったゲムシタビン(GEM)はPEMと相乗作用を示し、初回化学療法でGEM+PEMが検討されたが、CDDP+PEMを凌駕するものではなかった²²⁾。CDDP投与が適さない場合にはカルボプラチン(CBDCA)を用いることが多い。無作為化比較試験ではないが、CBDCA+PEM(n=861)とCDDP+PEM(n=843)の比較ではほぼ同等の成績であり²³⁾、胸膜中皮腫の初回化学療法にCDDPに代えてCBDCAを使っても効果は期待できる。

PEM上市前の88治療アームのメタアナリシスの結果は、奏効率に限れば、併用療法ではCDDP+ドキシソルビシン(28.5%; $P<0.001$)が、単剤ではCDDPが最もactiveであった²⁴⁾。CDDPを基本とするCDDP+GEM, CDDP+イリノテカン, CDDP+ビノレルビン(VNR)の奏効率はおおむね25~30%であるが、これらはPEMを含む化学療法後の二次療法に用いられるようになっている。

2. 二次化学療法

PEMを含まない前治療歴のあるMPMの二次化学療法にはPEM単剤で行うが、わが国では2007年からPEMが用いられているので、二次化学療法のほとんどはPEM既治療例である。PEM既治療例に対するGEM+VNRは、奏効率10%、MSTは10.9か月であり²⁵⁾、GEM+オキサリプラチンはそれぞれ6.9%、6.1か月である。ヒストン脱アセチル化酵素阻害剤であるボリノスタットは、現在、皮膚T細胞リンパ腫(菌状肉肉症とSézary症候群)に使用されているが、中皮腫細胞のTRAIL(TNF- α related apoptosis-inducing ligand)感受性を高め、PEM既治療例に対する第I相試験では15%の奏効率が得られ、プラセボとの第III相比較試験は終了している。また、PEMによる一次療法の奏効例には、再投与が奏効することがある²⁶⁾。

3. 分子標的治療

腫瘍組織中に多量のグリコサミノグリカン(GAG)が含有されていることはMPMの大きな特徴である。GAGの産生を促進し、中皮腫細胞の遊走に関与する血小板由来増殖因子(PDGF)を抑制するイマチニブは、単剤では効果がみられなかったが²⁷⁾、GEMとの併用で相乗効果が示されている。中皮腫は血清および胸水中の血管内皮細胞増殖因子(VEGF)のレベルが高く、予後と逆相関するが²⁸⁾、CDDP+GEM±ベバシズマブの無作為化比較試験では血管新生阻害薬の有効性が示されなかった²⁹⁾。また、PDGF, VEGFを同時に抑制するスニチニブの奏効率は10%、バタラニブは11%であり、芳しい成績は得られていない。抗メソテリン・キメラ型抗体(MORAb-009)は第I相試験を終了し、現在、CDDP+PEMとの併用による第II相試験が行われている。

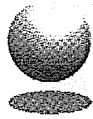
現在のところ、MPMに対する分子標的治療では有効な成績はまだ得られていない。

文 献

- 1) Jasani B, Gibbs A. Mesothelioma not associated with asbestos exposure. *Arch Pathol Lab Med* 2012 ; 136 : 262.
- 2) Testa JR, Cheung M, Pei J, et al. Germline BAP1 mutations predispose to malignant mesothelioma. *Nat Genet* 2011 ; 43 : 1022.
- 3) Myojin T, Azuma K, Okumura J, Uchiyama I. Future trends of mesothelioma mortality in Japan based on a risk function. *Ind Health* 2012 ; 50 : 197.
- 4) Maeda R, Tabata C, Tabata R, et al. Is serum thioredoxin-1 a useful clinical marker for malignant pleural mesothelioma? *Antioxid Redox Signal* 2011 ; 15 : 685
- 5) Song Y, Li X, Du X. Exposure to nanoparticles is related to pleural effusion, pulmonary fibrosis and granuloma. *Eur Respir J* 2009 ; 34 : 559.
- 6) Baris YI, Grandjean P. Prospective study of mesothelioma mortality in Turkish villages with exposure to fibrous zeolite. *J Natl Cancer Inst* 2006 ; 98 : 414.
- 7) Bott M, Brevet M, Taylor BS, et al. The nuclear deubiquitinase BAP1 is commonly inactivated by somatic mutations and 3p21.1 losses in malignant pleural mesothelioma. *Nat Genet* 2011 ; 43 : 668.
- 8) Hollevoet K, Reitsma JB, Creaney J, et al. Serum mesothelin for diagnosing malignant pleural mesothelioma : an individual patient data meta-analysis. *J Clin Oncol* 2012 ; 30 : 1541.
- 9) Reid A, Klerk N, Ambrosini G, et al. The additional risk of malignant mesothelioma in former workers and residents of Wittenoom with benign pleural disease or asbestosis. *Occup Environ Med* 2005 ; 62 : 665.
- 10) Rice D, Rusch V, Pass H, et al. Recommendations for uniform definitions of surgical techniques for malignant pleural mesothelioma : a consensus report of the international association for the study of lung cancer international staging committee and the international mesothelioma interest group. *J Thorac Oncol* 2011 ; 6 : 1304.
- 11) Treasure T, Lang-Lazdunski L, Waller D, et al. Extra-pleural pneumonectomy versus no extra-pleural pneumonectomy for patients with malignant pleural mesothelioma : clinical outcomes of the Mesothelioma and Radical Surgery. *Lancet Oncol* 2011 ; 12 : 763.
- 12) Weder W, Stahel RA, Baas P, et al. The MARS feasibility trial : conclusions not supported by data. *Lancet Oncology* 2011 ; 12 : 1093.
- 13) Flores RM, Pass HI, Seshan VE, et al. Extrapleural pneumonectomy versus pleurectomy/decortications in the surgical management of malignant pleural mesothelioma : Results in 663 patients. *J Thoracic Cardiovasc Surg* 2008 ; 135 : 620.
- 14) Zahid I, Sharif S, Routledge T, Scarci M. Best evidence topic-Thoracic oncology. Is pleurectomy and decortications superior to palliative care in the treatment of malignant pleural mesothelioma. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2011 ; 12 : 812.
- 15) Lang-Lazdunski L, Bille A, Lal R, et al. Pleurectomy/decortication is superior to extrapleural pneumonectomy in the multimodality management of patients with malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Oncol* 2012 ; 7 : 737.
- 16) Rusch VW, Rosenzweig K, Venkatraman E, et al. A phase II trial of surgical resection and adjuvant high-dose hemithoracic radiation for malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001 ; 122 : 788.
- 17) de Perrot M, Feld R, Cho BC, et al. Trimodality therapy with induction chemotherapy followed by extrapleural pneumonectomy and adjuvant high-dose hemithoracic radiation for malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 2009 ; 27 : 1413.
- 18) Weder W, Stahel RA, Bernhard J, et al. Multicenter trial of neo-adjuvant chemotherapy followed by extrapleural pneumonectomy in malignant pleural mesothelioma. *Ann Oncol* 2007 ; 18 : 1196.
- 19) Scherpereel A, Astoul P, Baas P, et al. Guidelines of the European Respiratory Society and the European Society of Thoracic Surgeons for the management of malignant pleural mesothelioma. *Eur Respir J* 2010 ; 35 : 479.
- 20) Rosenzweig KE, Zauderer MG, Laser B, et al. Pleu-

- ral Intensity-Modulated Radiotherapy for Malignant Pleural Mesothelioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012 ; 83 : 1278.
- 21) 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.
- 22) Jänne PA, Simon GR, Langer CJ, et al. Phase II trial of pemetrexed and gemcitabine in chemotherapy-naive malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 2008 ; 26 ; 1465.
- 23) Santoro A, O'Brien ME, Stahel RA, et al. Pemetrexed plus cisplatin or pemetrexed plus carboplatin for chemotherapy-naive patients with malignant pleural mesothelioma : results of the International Expanded Access Program. *J Clin Oncol* 2008 ; 3 : 756.
- 24) Berghmans T, Paesmans M, Lalami Y, et al. Activity of chemotherapy and immunotherapy on malignant mesothelioma : a systematic review of the literature with meta-analysis. *Lung Cancer* 2002 ; 38 : 111.
- 25) Zucali PA, Ceresoli GL, Garassino I, et al. Gemcitabine and vinorelbine in pemetrexed-pre-treated patients with malignant pleural mesothelioma. *Cancer* 2008 ; 112 : 1555.
- 26) Ceresoli GL, Zucali PA, De Vincenzo F, et al. Retreatment with pemetrexed-based chemotherapy in patients with malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer* 2011 ; 72 : 73.
- 27) Mathy A, Baas P, Dalesio O, et al. Limited efficacy of imatinib mesylate in malignant mesothelioma : a phase II trial. *Lung Cancer* 2005 ; 50 : 83.
- 28) Hirayama N, Tabata C, Tabata R, et al. Pleural effusion VEGF levels as a prognostic factor of malignant pleural mesothelioma. *Respir Med* 2011 ; 105 : 137.
- 29) Kindler HL, Karrison TG, Gandara DR, et al. Multicenter, double-blind, placebo-controlled, randomized phase II trial of Gemcitabine/Cisplatin plus Bevacizumab or placebo in Patients with malignant mesothelioma. *J Clin Oncol* 2012 ; 30 : 2509.

* * *



特集◇呼吸器疾患の診断と治療 (III)

じん肺症

中野 孝司¹⁾・栗林 康造²⁾ 1) 兵庫医科大学内科学呼吸器 RCU 科 2) 朝日大学村上記念病院内科

Key words: 塵肺 (pneumoconiosis), 溶接工肺 (Welder's lung), 珪肺 (Silicosis)

はじめに

塵肺 (pneumoconiosis) は「粉塵吸入によって肺に生じた線維増殖性変化を主体とする疾病」と塵肺法では定義されている。無機粉塵での発生が殆どであるが、綿糸などの有機粉塵の曝露でも肺に線維化をきたすことが知られている。結晶性遊離珪酸を含む粉塵の長期の吸入では、上肺野優位のびまん性小粒状陰影がみられるのに対して、繊維状鉱物であるアスベスト粉塵では両下肺野優位の線状網状陰影がみられる。粉塵の成分・形状等により生体反応は異なり、画一的な反応が起こるのではない。古典的な無機粉塵は、結晶性遊離珪酸、石棉 (アスベスト)、炭坑粉塵であるが、産業構造の変化に伴い粉塵の種類も変わってきている。現在、胸部 X 線有所見者の 30% が溶接に関わる酸化鉄ヒュームによる塵肺症である。従来みられたような重症の塵肺症が発生する労働環境は改善され、新規有所見者数は減少し、軽症化している。

一般生活でも無機粉塵に曝露される機会が多くある。春には黄砂が飛来し、冬になればかつてはスパイクタイヤが舗装を削り、無機粉塵を多く飛散させてきた。しかしながら、これらは持続的に起こるものではない。年余に亘る粉塵の持続的な曝露は、アスベスト工場周辺の一般

環境などに例外的に存在するが、殆どが粉塵の発生する職域で起こる。

従来、塵肺は職業性肺疾患として、塵肺法に基いて曝露歴と胸部画像所見で診断・管理されている。つまり、塵肺の発生する限られた職種集団から胸部画像により病態の発生・進行を把握し、管理しているのであり、通常は肺組織の鉱物解析を診断要件にしていない。塵肺の診断に職歴聴取が極めて重要であることは言うまでもないが、アスベスト粉塵では非職業性の低濃度曝露でも石棉関連疾患の発生がみられる。本稿では代表的な塵肺症を概説する。

I. 原因粉塵の種類と各種塵肺症

塵肺症は吸入粉塵の成分名もしくは職名をつけて疾患名にしている。大気汚染防止法ではアスベストを特定粉塵とし、その他を一般粉塵としているが、病態からは有機粉塵と無機粉塵に分類する方が理解しやすい。

一般的に、有機粉塵はアレルギーを機序とする呼吸器疾患を、無機粉塵は線維増殖を基本とする病態を引き起こす。塵肺は無機粉塵が原因となるが、有機粉塵では綿糸も線維化を起こす。ペリリウムは金属ではあるが、例外的に有機粉塵のような病態を形成する。すなわち IV 型アレルギーが起こり、サルコイドーシス様の類上皮

細胞肉芽腫を形成する（ペリリウム肺）。

粉塵は単一成分ではなく、複数の異なる成分を含有することが多い。混合粉塵での病態を mixed dust pneumoconiosis と称するが、一般的には珪肺を起こす結晶性遊離珪酸と種々の珪酸塩の混合粉塵によるものである。塵肺は二酸化珪素の含有量が影響するので、二酸化珪素の少ない粉塵による塵肺は珪肺とは病像がやや異なる。

II. 肺組織の鉱物解析の意義

地表の全鉱物の1/3は珪酸塩である。米国シンシナティ市の塵肺所見のない91人の肺組織には珪酸塩が最も多く含有され、 179×10^6 個/g乾燥肺重量との報告がある¹⁾。地表に極めて少量しか存在しない鉱物が肺組織に証明されると、病態との関係を推定することができるが、含有量の多い鉱物では関係を示すのは難しい。超硬合金は炭化タングステンとコバルトから製造される。超硬合金肺は巨細胞性間質性肺炎の像を示すことが特徴であるが、タングステンは地殻での含有量が少なく、地表からの環境曝露があり得ないので、肺組織中のタングステンの証明で診断が確実になる。サルコイドーシスに類似する病理像を示すペリリウム肺は、ペリリウムの量的な解析が診断に有用である。ペリリウムは極微量であるが石炭の燃焼時に一般環境に拡散することがある。

III. 代表的な塵肺症

A. 溶接工肺（Welder's lung）＝酸化鉄肺

1) 概念

溶接時に発生する酸化鉄を主とした金属酸化物（ヒューム, fumes）の吸入による塵肺を溶接工肺という。溶接ヒュームは高温で気化した金属が空気中で凝固した球形の金属酸化物であり、通常の粉塵よりも粒子が微細である。殆どが酸化鉄（ Fe_2O_3 ）であるが、その他にクロム、カドミウム、アルミニウム、ニッケル、珪酸などが含まれる。鉄とクロムの合金であるステンレスの溶接では、ヒュームに六価クロムが含ま

れることがある。クロムに高度に曝露された溶接工の呼吸器癌の発症リスクは高い²⁾。一般的に酸化鉄に対する生体反応は比較的弱く、粉塵対策や離職で陰影の改善がみられることが多い。

2) 病因・病態

溶接時のヒュームは殆どが酸化鉄の微細粒子である。吸入後、末梢気道・肺胞に到達した酸化鉄ヒュームはマクロファージに貪食される。溶接工肺の画像は淡い粒状影が特徴であるが、これは細気管支血管周囲の酸化鉄を貪食したマクロファージの集簇が反映されたものである。粉塵斑は鉄を多く含有し、鉄沈着症（siderosis）の状態となる。酸化鉄は局所反応が弱く、線維化も殆ど起こらないが、酸化鉄以外に遊離珪酸やマグネシウム・ニッケルなどが含有されると、small airway に線維化プロセスの進行がみられる。特に遊離珪酸は線維化の進行に重要である。

3) 診断

溶接の作業歴があることは当然である。画像では上中肺野優位の粒状影がみられる。珪肺に比べ不鮮明であり、淡い陰影であることが特徴である。CTでは小葉中心性のびまん性小粒状陰影が見られる。肺機能検査は正常であることが多く、肺生検では肺胞腔内にヘモジデリン貪食マクロファージを認める。

4) 合併症

溶接工の肺癌リスクは一般人よりも高く³⁾、溶接ヒュームはInternational Agency for Research on Cancer (IARC) のグループ2B（発がん性の恐れがある）に分類されている。特にステンレスの溶接工では肺癌リスクが高い⁴⁾。

B. 珪肺（Silicosis）

1) 概念

珪肺は岩石の掘削・加工、隧道工事などで発生する遊離珪酸結晶を含む粉塵の長期間の吸入で起こる慢性のびまん性線維増殖性疾患である。珪肺は古くから認識されていた職業性疾患であり、鉄、マンガンなどの鉱山作業においても珪肺が発生するが、本邦では殆どの金属鉱山

は閉山している。炭坑夫肺 (Coal worker's pneumoconiosis) は採掘時の粉塵の遊離珪酸によって病態が形成されるものが殆どである。

2) 病 因

① シリカ (二酸化珪素) —Mineralogy—

シリカ (silica) は二酸化珪素 (SiO_2) および二酸化珪素で構成される物質の総称である。二酸化珪素を単に珪酸と呼ぶこともある。地殻を構成する鉱物であり、二酸化珪素の含有量が多い岩石は花崗岩のように白色調を帯び、少ない玄武岩のように有色となる。遊離珪酸 (free silica または uncombined silica) は、珪酸塩 (silicate) とは異なり、結晶性 (crystalline silicon dioxide) のものと非結晶性 (noncrystalline=amorphous) のものがある。前者には石英 (quartz)、鱗珪石 (tridymite)、cristobalite、coesite、stishovite があり、これらを単にシリカと呼ぶことが多い。シリカの中では石英が最も多い。

一方、珪酸塩はマグネシウム、アルミニウムのような陽イオンがいろいろな比率で二酸化珪素と成り立ったものであり、アスベスト、タルク、雲母などがある。以前は、珪酸塩と遊離珪酸を combined silica という表現をしたことがある。

珪酸は自然界に存在するため、一般生活においても曝露を受ける機会がある。活火山の多い我が国では無機粉塵である火山灰を吸入する機会があるが、火山灰の遊離珪酸の含有量は少なく、肺障害を起こす可能性は低い⁶⁵。一方、黄砂には二酸化珪素が多く含まれ、粒子径も 4~5 μm であることが多く、肺胞領域に到達する。わが国ではアレルギー呼吸器疾患の観点から黄砂の影響が調べられているが⁶⁶、珪肺症の観点での研究は実施されていない。

② 遊離珪酸と珪酸塩の生体影響の概略

遊離珪酸と珪酸塩の生態影響に差があることは明らかであり、両者を区別して捉えることは重要である。遊離珪酸には明らかに強い肺毒性がある。一方、珪酸塩は実験レベルでは細胞傷害を起こすが、アスベストと繊維状ゼオライト

であるエリオナイトを除いて、ヒトが吸入しても肺障害は概して軽度である。

③ 吸入後の病態発生機序

粒子径が 5 μm 以下の粉塵は肺胞領域に沈着し、マクロファージに貪食される。他の粉塵も同じであるが、貪食で活性化した肺胞マクロファージは多く種類のサイトカインを産生する。長期間の粉塵曝露によって、TNF- α 、PDGF、TGF- β 、活性酸素種などのレベルが持続的に高くなり、線維芽細胞およびその産生物が組織に蓄積し、病態が形成される。シリカは小葉中心性、小葉辺縁のリンパ系に沿って集積するため、粉塵曝露がなくなっても病態は進行する。珪肺症では肺に限らず、肝、脾、腹腔リンパ節にも線維化結節を認めることがある。

3) 病 態

① 単純珪肺症 (Simple Silicosis)

珪肺結節からなる 1~3 mm のびまん性小粒状影が上肺野優位に認められる通常の珪肺症である (塵肺の X 線分類: I~III 型) (表 1)。自覚症状は殆どなく、肺機能障害も軽度である。小粒状影は呼吸細気管支領域、末梢肺胞領域に分布する。珪肺結節は中心部に同心円状の硝子化膠原線維束があり、時に石灰化があり (10~20%)、周囲を多数のマクロファージと少数のリンパ球で取り囲まれたものである。画像では辺縁明瞭な硬い粒状影を呈する (図 1)。典型的な珪肺結節は 18% 以上が遊離珪酸で占められる粉塵の吸入で完成され⁷¹、曝露量が多いと、主として上葉の粒状影が融合し、塊状の病巣を形成する (進行性塊状線維化巣・大陰影) (図 2)。

② 進行性塊状線維化巣 (PMF: Progressive massive fibrosis) = complicated pneumoconiosis

粒状陰影が融合し、1 cm 以上の結節、時に一葉全体を占めるほどの塊状の病巣を形成したものであり、塵肺の X 線分類 (表 1) の大陰影である (図 2, 3)。病巣内には石灰化や空洞がみられることがある。空洞は虚血または結核菌の感染が原因であり、喀痰中の結核菌の確認は必要

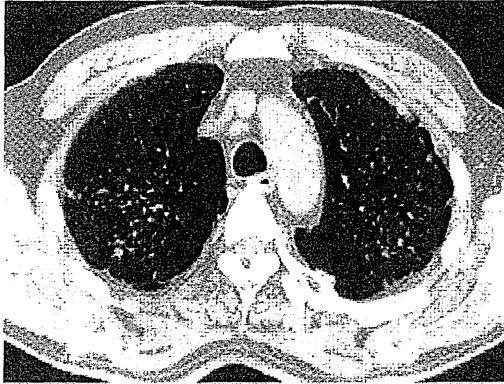


図1 単純性珪肺症のCT画像—辺縁明瞭なびまん性小粒状影が認められる。

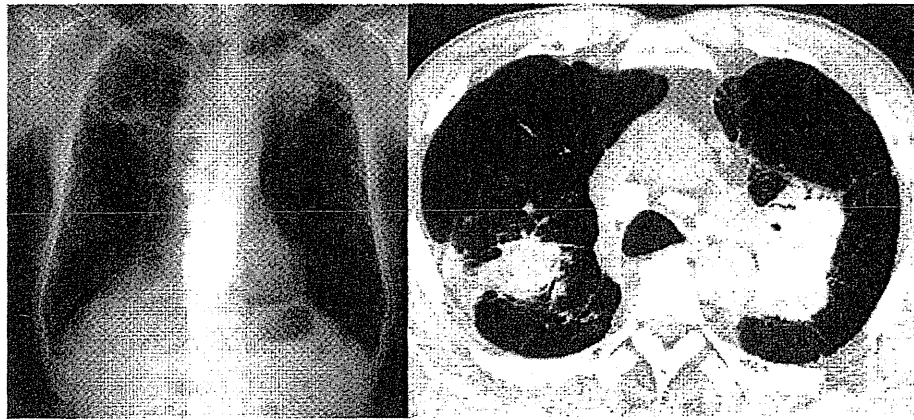


図2 珪肺の進行性塊状線維化巣（塵肺X線分類・大陰影）：肺癌としばしば間違われる。

である。PMFは中肺野に多くみられ、末梢に存在するPMFは経年的に徐々に縦隔側に移動し、PMFと臓側胸膜間には気腫状になる。PMFはしばしば肺癌と間違われる。

③急速進行性珪肺症（急迫性珪肺症：Accelerated Silicosis）

通常は少なくとも曝露後20年で珪肺の所見がみられるようになるが、高濃度の曝露では3~10年の経過で珪肺症が進行する。これを急速進行性珪肺症という。早期から呼吸器症状を伴い、予後は悪い。

④急性珪肺症（Acute Silicosis, Acute Silicoproteinosis）

非常に高濃度の曝露を受けた後、数週間以内

表1 塵肺のX線分類

分類	粒状影 不整形陰影	大陰影
第I型	少数あり	なし
第II型	多数あり	
第III型	極めて多数あり	
第IV型 A		最大径（の和）が1~5 cm まで
B		AとCの間
C		陰影の面積の和が1側肺野の1/3を超える

に急速にびまん性のすりガラス陰影を呈し、呼吸障害を起こす。肺胞蛋白症に類似した病態を呈する（silicoproteinosis）。パタフライ様でairbronchogramを伴う。隧道工事や屋内のサンドブラスト作業で発生する。

4) 画像所見

上肺野優位のびまん性小粒状陰影（図1）と肺門リンパ節腫大（土石灰化）である。リンパ節の石灰化は卵殻状石灰化（eggshell calcification）と呼ばれる辺縁性の石灰化像を呈する（図3-b）。卵殻状石灰化は珪肺症の5%にみられる特徴的な所見であり、結核の中心性石灰化とは異なる。塵肺X線分類では、直径1.5 mmまでの小粒状影をp、1.5 mm~3 mmをq、3 mm~

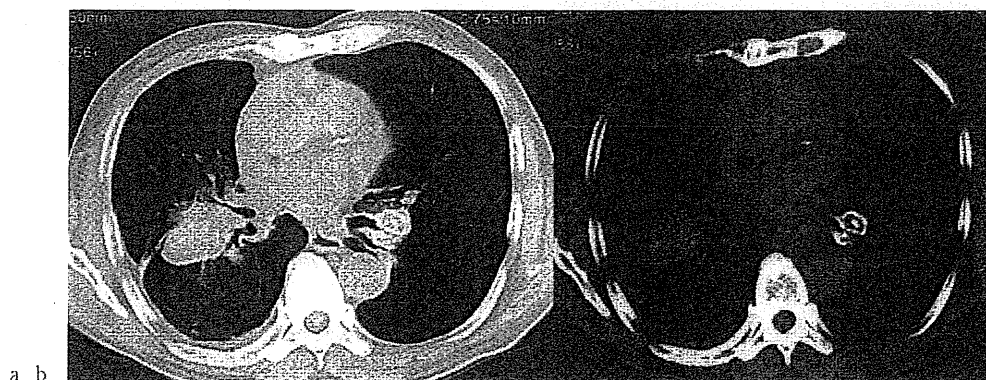


図3 珪肺にみられる進行性塊状線維化巣 (a: 右肺) と卵殻状石灰化 (b: 左肺門部)

10 mm を r と表現する。珪肺結節が殆どみられない場合でも、肺門リンパ節に同心円状の結節を認めることがある。

5) 合併症

① 結核

珪肺には肺結核の合併が多い。結核免疫に関与する TNF- α の遺伝子多型が珪肺の疾患感受性に関連するとの報告があり⁸⁾、珪酸が免疫異常を起こすことが知られているが⁹⁾、両者の関係を解明したものはない。結核の合併は珪肺の程度が強くなるに伴って増加し、結核による収縮性変化と珪肺陰影が混在して認められることも多い。

② Caplan 症候群 (=Rheumatoid Pneumoconiosis)

関節リウマチ (RA) を合併した塵肺症に 0.5~5 cm の多発肺結節がみられる病態を Caplan 症候群という。1953 年に RA の炭坑夫に認められることを Caplan が初めて報告している。Caplan 結節は皮下のリウマトイド結節と類似する病理所見を示す。中心部はコラーゲンのみからなり、周囲に同心円状の層状構造があり、中心部がしばしば石灰化する。塵肺陰影は軽度であることが多い。自己抗体は珪肺では抗核抗体、リウマトイド因子が 20~40% の患者に陽性となる。粉塵がアジュバントとして働くと考えられているが、RA に限らず、SLE、全身性硬化症、多発性筋炎、ANCA 関連腎炎などが珪

肺と関係することを示唆する症例がある。

③ 肺癌

1997 年に IARC は石英結晶 (結晶性シリカ) の発癌性をグループ 2A (ヒトに対する発癌性がおそらくある) からグループ 1 (ヒトに対する発癌性が認められる) に変更している。珪肺有所見労働者の肺癌発生リスクが明らかに高いことがメタ解析で示され¹⁰⁾、肺癌発生は 3 倍になっている¹¹⁾。シリカ吸入の肺癌リスクは喫煙で増加するが、発癌リスクはアスベスト曝露より低い。一方、非結晶性二酸化珪素はグループ 3 (ヒトに対する発癌性が分類できない) に分類されている。

C. 石綿肺 (Asbestosis)

1) 概念

石綿肺は珪酸塩であるアスベスト繊維の高濃度曝露を原因とする呼吸細気管支周囲から始まるびまん性肺線維症である。曝露を初めて受けてから 20 年以上の潜伏期間を経て発症し、緩徐に進行する¹²⁾。我が国で初めて石綿肺が認識されたのは、1937 年の助川らの大阪府のアスベスト工場従事者の健康調査においてである¹³⁾。東京オリンピック (1964 年) から大阪万博 (1970 年) に至る経済成長期には大量のアスベストが消費され、多くの労働者が曝露を受けている。角閃石石綿は 1995 年に、クリソタイル (白石綿) を含むすべてのアスベスト使用が 2006 年に禁止されている。現在、石綿肺が新たに発生する

高濃度曝露は無く、規制前の建築物の解体撤去作業に伴う曝露が殆どである。

2) 病 因

アスベストの高濃度曝露が病因である。アスベストは珪酸塩からなる繊維状鉱物の総称であり、角閃石石綿のクロシドライト(青石綿)・アモサイト(茶石綿)、蛇紋石石綿のクリソタイルが断熱材などに大量に利用されてきた。わが国で消費されたアスベストの殆どは輸入によるものであるが、北海道を縦断する神居古潭変成帯、九州を横断する三波川変成帯、三郡変成帯付近にはアスベスト鉱脈があり、かつてこれらの地域ではアスベスト鉱山が稼働していた。通産省の31カ所のアスベスト鉱山採掘跡地の調査(平成18年)では、大気中のアスベスト飛散の蓋然性は低いとの結果であった。自然環境からの曝露は、中国雲南省大姚県(Dayao)ではクロシドライト鉱脈が地表に露呈し¹⁴⁾、ニューカレドニアでは土壌に角閃石石綿のトレモライトが含まれ、ともに住民に中皮腫が発生している¹⁵⁾、これらの地域での石綿肺に関する報告はない。

3) 石綿肺とアスベスト累積曝露量

アスベストによる線維増殖性変化は量依存性に発生する。低濃度では線維化が起こらず、高濃度になるに従って出現する。石綿肺発生の累積曝露量は25~100 fibers/mL-yearとする報告が多いが、25 fibers/mL-yearsではGerman Mesothelioma Registerの石綿肺の42%が診断されず、偽陽性が24%になる。どのような曝露形態でも、5.0 fibers/mL×1年以上の曝露があれば石綿肺の発生には十分との報告もある¹⁶⁾。1997年のHelsinki Criteriaの定義では、びまん性肺線維症があり、1 cm²の組織断面に2個以上の石綿小体があるか、または、同じ研究施設での石綿肺の分析結果の範囲内にある石綿繊維数のいずれかが必要としている。

4) 石綿救済法(石綿による健康被害の救済に関する法律)における石綿肺の根拠

石綿救済法では、(1)石綿肺の診断書、(2)一定程度以上の肺線維化の画像所見、(3)著しい肺機能障害、(4)石綿曝露が確認できる資料、

を石綿肺の医学的根拠としている。石綿肺痛では、アスベスト曝露が原因とする医学的所見として、(1)胸膜プラークの画像所見、(2)乾燥肺1g当たりの石綿小体5,000本以上、BALF(気管支肺胞洗浄液)1mL当たりの石綿小体5本以上、乾燥肺1g当たりの石綿繊維200万本以上(長さ5μm以上)または500万本以上(長さ1μm以上)としている。

5) 吸入後のアスベスト繊維の動向と生体反応

生体には粉塵に対する生理的な防御機構があり、中気道では気道粘液にアスベスト繊維が付着し、粘液輸送とともに排除される。ここを通過し、末梢気道に達したアスベスト繊維は、呼吸細気管支・肺胞道分岐部附近に沈着し、マクロファージに貪食される。多くは防御機構で除去されるが、一部が間質に入る。アスベストを貪食したマクロファージが間質に移動した後にはアポトーシスが起ると繊維が間質に残され、またアスベストで肺胞上皮細胞がアポトーシスを起し¹⁷⁾、繊維の一部が直接間質に入る。アスベスト繊維は臓側胸膜から胸腔に排除され、胸腔内の漿液の生理的な流れに従って、壁側胸膜のリンパ管開口部に入り、胸膜プラークが形成される。実験モデルでは吸入後7日以内に胸腔に出現することが示されている。

繊維の貪食で活性化したマクロファージは、活性酸素種、TNF- α 、TGF- β 、PDGFなどを産生し、終末細気管支分岐部、肺胞道分岐部周囲、呼吸細気管支壁に線維化を起こす。従って、石綿肺の初期症状に閉塞性換気障害がある¹⁸⁾。クロシドライトは気道上皮細胞のEGFRのリン酸化を促進し、酸化ストレスにかかわる下流のシグナルを活性化させる¹⁹⁾。

20μm以上の長い繊維はマクロファージによる貪食が不可能なため、肺に滞留する。マグネシウム珪酸塩であるクリソタイルは、滞留後、成分のマグネシウムが溶出し、繊維が溶解されるため肺内滞留時間は短い。カナダ産クリソタイルの半減期は11日である²⁰⁾。一方、クロシドライトなどの角閃石石綿は成分が失われること

はなく、肺内滞留時間が長い。持続的な曝露では、クリソタイルは肺から早く除去されるために局所に集積することは少ないが、角閃石石綿の持続曝露では、程度に応じて肺局所に集積する。滞留時間の長いクロシドライトはクリソタイルよりも線維化を起しやすい。

6) 診断・病態

① 診断

診断はアスベスト曝露歴と画像所見で行う。石綿肺の線維化の分布は特発性肺線維症 (IPF) と同じであり、両者の違いはアスベストの存在である。VATS (Video-assisted thoracic surgery) 生検以外に十分な組織を得る方法はないが、殆どが職業性曝露で発生する状況から、VATS 生検で病理診断を行なう臨床的意義は乏しく、診断は画像所見で行われる。

② 病理学的進行度分類

病理学的な進行度と拡がりの分類法が The College of American Pathologists の塵肺委員会から出されている (表2)。重症度を Grade I~IV に、拡がりを Grade 1 (A)~3 (C) に分類し、最も軽症の Grade I は呼吸細気管支の肺胞壁、肺胞管に限局した線維化所見とし、最も重症の Grade IV には蜂窩肺や嚢状拡張を含めている。石綿肺の基本は肺の線維化であるが、初期の病理像が示すように、small airway disease としての特徴を併せ持ち²¹⁾、石綿肺の X 線カテゴリと閉塞性障害を示す 1 秒率の低下が相関する。アスベスト曝露が明確ではない background exposure では、肺組織にアスベスト小体を認めるのは 0.1% の頻度であり、Grade I~IV の線維化所見と病理標本にアスベスト小体が存在すると石綿肺と診断できる。石綿肺はいろいろな程度の慢性炎症を伴うが、軽度であり、多核巨細胞を含むマクロファージの増加は IPF よりも弱い。アスベスト曝露者の石綿肺の経年的変化は緩徐である。

③ American Thoracic Society (ATS) 2004 年ガイドライン

ATS は 18 年ぶりに石綿肺のガイドラインを変更している²²⁾。1986 年の設定から 18 年が経

過し、この間のアスベストに関わる環境は大きく変化している。米国でのアスベスト関連訴訟・補償問題にある程度の方向性がでた時点での official statement であり反響も大きく、反論も少なからず存在した²³⁾。例えば、胸膜プラークは石綿肺に進展する指標になるとの新ガイドラインの記述に対しては、全く根拠のないものであり、プラークは曝露の証拠となり得ても、アスベスト関連疾患に進展しやすいことを示すものではないとの反論である、ATS もそれを受諾している²³⁾。

旧ガイドラインとの違いは、(1) HIRCT を重視していること、(2) アスベスト曝露では職業性曝露歴・環境曝露歴に加えて、適切な潜伏期間と胸膜プラークなどの曝露指標の証明が追加されたこと、(3) 肺組織のアスベスト小体・繊維に関しては、検出の難しい現状や解析が一般的な検査ではないことを考慮し、肺組織に限定せず、BALF 中のアスベスト小体の存在も考慮し、アスベストの証明に関するトーンを弱めたこと、(4) 肺機能は診断要件ではなく、評価に用いることとしたこと、(5) 閉塞性換気障害の存在は、旧ガイドラインではその可能性を認めただのに対して、2004 年のガイドラインでは特異的な病態として強調している点である。閉塞性障害がアスベスト吸入単独で起こるとの立場であるが反論もある²⁴⁾。

7) 画像

石綿肺の線維化は下葉末梢、胸膜直下を中心に、背側にやや強くみられる。不整形陰影と表現されるが、石綿肺と病理診断された患者の 10~18% は、胸部 X 線所見は正常である。微細網状構造から蜂窩肺までの所見がみられるが、これらは IPF と同様の所見であり、画像での鑑別は困難である。進行すると網状影は荒くなり、下野から上野に拡がり、徐々に心・横隔膜陰影が不明瞭となる (shaggy heart)。最近はこの様な症例は少なくなっている。アスベストは終末細気管支に近い肺胞道分岐部に沈着し、その周囲から線維化が始まるが、これらの集合像が、胸膜から 1 cm ほど内側の線状影として CT 画

表 2 石綿肺の病理学的進行度分類

Grade	病理所見
進行度分類	
0	細気管支に線維化所見がない
1 or I	少なくとも1つの呼吸細気管支周囲の早期の線維化巣。隣接する胞隔の線維化の有無は問わない。線維化は呼吸細気管支の肺胞壁、肺胞管に限局し、遠位の肺胞には認められない。喫煙による炎症性変化に似る。
2 or II	細葉の多くの部位の線維化巣。2つ以上の肺胞、肺胞管に線維化巣を見るが近接する細気管支には正常肺が残されている。
3 or III	細葉全体の高度の線維化巣。少なくとも隣接する細気管支の間の肺胞に線維化巣があり、一部は虚脱している。
4 or IV	蜂窩肺や肺実質に dilated space が見られる。
拡がり分類	
A or 1	極めて少ない細気管支に病変を見るが、殆どが正常である。
B or 2	A の範囲を越えるが、細気管支の半数に及ばない。
C or 3	過半数以上の細気管支に病変を認める

Report of the Pneumoconiosis Committee of the College of American Pathologists

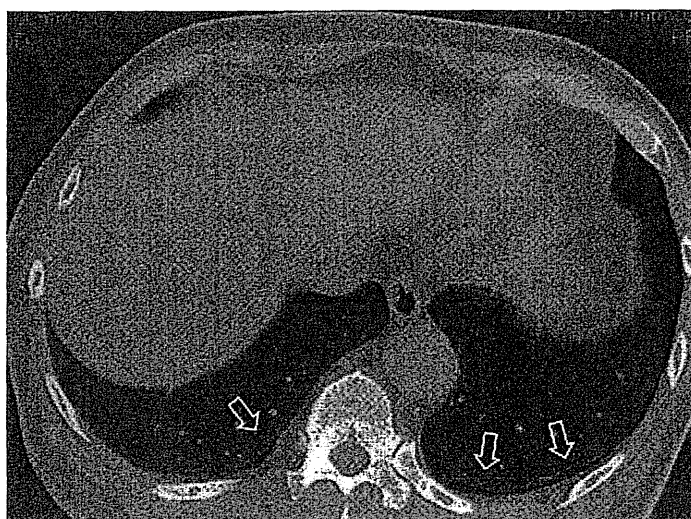


図 4 胸膜下曲線陰影 (subpleural curvilinear line : 矢印)

像で認められる (胸膜下曲線陰影 : subpleural curvilinear line, 図 4)。線状影に接して牽引性拡張所見や蜂窩肺を認めることもある。

胸膜直下の線維化巣は近傍の胸膜に線維化を起こすため、胸膜に線維性変化がみられた場合の石綿肺の診断は、小葉中心性の線状・粒状影、胸膜下曲線陰影が参考になる。縦隔リンパ節腫大もしばしば認められ、1 cm 以上も稀ではな

い。

文 献

- 1) Stettler LE, Platek SF, Riley RD et al : Lung particulate burdens of subjects from the Cincinnati, Ohio urban area. *Scanning Microsc* 5 : 85-92, 1991.
- 2) Sjögren B, Gustavsson A, Hedstrom : Mortality in

- two cohorts of welders exposed to high- and low-levels of hexavalent chromium. *Scan J Work Environ Health* 13 : 247-255, 1987.
- 3) 't Mannetje A, Brennan P, Zaridze D et al : Welding and lung cancer in Central and Eastern Europe and the United Kingdom. *Am J Epidemiol* 175(7) : 706-714, 2012.
 - 4) Sørensen AR, Thulstrup AM, Hansen J et al : Risk of lung cancer according to mild steel and stainless steel welding. *Scand J Work Environ Health* 33(5) : 379-386, 2007.
 - 5) Martin TR, Wehner AP, Butler J : Evaluation of physical health effects due to volcanic hazards : the use of experimental systems to estimate the pulmonary toxicity of volcanic ash. *Am J Public Health* 76(3 Suppl) : 59-65, 1986.
 - 6) Ichinose T, Yoshida S, Sadakane K et al : Effects of Asian sand dust, Arizona sand dust, amorphous silica and aluminum oxide on allergic inflammation in the murine lung. *Inhal Toxicol* 20(7) : 685-694, 2008.
 - 7) Nagelschmidt G : The Relation Between Lung Dust and Lung Pathology in Pneumoconiosis. *Br J Ind Med* 17(4) : 247-259, 1960.
 - 8) Wang YW, Lan JY, Yang LY et al : TNF- α and IL-1RA polymorphisms and silicosis susceptibility in Chinese workers exposed to silica particles : a case-control study. *Biomed Environ Sci* 25(5) : 517-525, 2012.
 - 9) Otsuki T, Hayashi H, Nishimura Y et al : Dysregulation of autoimmunity caused by silica exposure and alteration of Fas-mediated apoptosis in T lymphocytes derived from silicosis patients. *Int J Immunopathol Pharmacol* 24(1 Suppl) : 11S-16S, 2011.
 - 10) Erren TC, Morfeld P, Glende CB et al : Meta-analyses of published epidemiological studies, 1979-2006, point to open causal questions in silica-silicosis-lung cancer research. *Med Lav* 102(4) : 321-335, 2011.
 - 11) Infante-Rivard C, Armstrong B, Petitclerc M et al : Lung cancer mortality and silicosis in Quebec. *Lancet* 334 : 1504-1507, 1989.
 - 12) Roggli VL, Gibbs AR, Attanoos R et al : Pathology of asbestosis-An update of the diagnostic criteria : Report of the asbestosis committee of the College of American Pathologists and Pulmonary Pathology Society. *Arch Pathol Lab Med* 134(3) : 462-480, 2010.
 - 13) 助川 浩, 大塚 協, 山内玄夫 他 : アスベスト工場に於ける石綿肺の発生状況に関する調査研究. *保険医事衛生* 3 : 7-19, 1940.
 - 14) Luo S, Liu X, Mu S et al : Asbestos related diseases from environmental exposure to crocidolite in Da-yao, China. I. Review of exposure and epidemiological data. *Occup Environ Med* 60 : 35-41, 2003.
 - 15) Luce D, Billon-Galland MA, Bugel I et al : Assessment of environmental and domestic exposure to tremolite in New Caledonia. *Arch Environ Health* 59(2) : 91-100, 2004.
 - 16) Burdorf A, Swuste P : An expert system for the evaluation of historical asbestos exposure as diagnostic criterion in asbestos-related diseases. *Ann Occup Hyg* 43(1) : 57-66, 1999.
 - 17) Liu G, Beri R, Mueller A, Kamp DW : Molecular mechanisms of asbestos-induced lung epithelial cell apoptosis. *Chem Biol Interact* 188(2) : 309-318, 2010.
 - 18) Jodoin G, Gibbs GW, Macklem PT et al : Early effects of asbestos exposure on lung function. *Am Rev Respir Dis* 104 : 525-535, 1971.
 - 19) Wang X, Samet JM, Ghio AJ : Asbestos-induced activation of cell signaling pathways in human bronchial epithelial cells. *Exp Lung Res* 32(6) : 229-243, 2006.
 - 20) Bernstein DM, Rogers R, Smith P : The biopersistence of Canadian chrysotile asbestos following inhalation. *Inhal Toxicol* 15(13) : 1247-1274, 2003.
 - 21) Wright JL, Churg A : Morphology of small airways disease induced by asbestos exposure. *Hum Pathol* 15 : 68-74, 1984.
 - 22) American Thoracic Society : Diagnosis and initial management of nonmalignant diseases related to asbestos. *Am J Respir Crit Care Med* 170 : 691-715, 2004.
 - 23) Smith DD : Diagnosis and initial management of nonmalignant diseases related to asbestos. *Am J Respir Crit Care Med* 171 : 665-666, 2005.
 - 24) Weill D, Weill H : Diagnosis and initial management of nonmalignant diseases related to asbestos. *Am J Respir Crit Care Med* 171(5) : 527-528, 2005 ; author reply 528-530, 2005.

* * *

胸膜の疾患

悪性胸膜中皮腫

Malignant pleural mesothelioma

Key point

- 悪性胸膜中皮腫は胸腔内面を1層に覆う壁側胸膜の中皮細胞に初発する難治性腫瘍であり、急増する傾向がある。
- 中皮腫とアスベスト曝露の関係は明らかであるが、BAP1 遺伝子の生殖細胞変異が中皮腫多発家系で示され、中皮腫の発生に関与する可能性が示されている。
- 外科治療法には、胸膜・肺・横隔膜・心膜を一塊として切除する拡大術式の胸膜肺全摘術と患側肺を温存させる縮小術式の胸膜切除・肺剥皮術がある。
- 複雑な形状の腫瘍に適している強度変調放射線治療が集学的治療に用いられている。

悪性胸膜中皮腫(malignant pleural mesothelioma : MPM)は、壁側胸膜の中皮細胞に初発するきわめて予後不良の腫瘍であるが、単に胸膜中皮腫ということもある。中皮腫は胸膜(85.5%)以外に、腹膜(13.2%)、心膜(0.8%)、およびきわめてまれに腹膜鞘状突起の遺残である精巣鞘膜(0.5%)に発生する。かつてはまれな腫瘍であったが、現在は中皮腫発生のピークをすぎたアメリカとスウェーデンを除く先進諸国に急増傾向がみられる。日本では、ICD-10が導入された1995年(500人)から2.4倍に増え、2011年の中皮腫死亡数は1,258人(男/女=1,007/251)である。

中皮腫の発生と石綿(アスベスト)曝露の関係は明らかであり、きわめて低濃度の曝露でも発生がみられる。一方、高濃度の曝露を受けた群での発生が10~20%であり、80%近くには発生がみられないことや、中皮腫の多発家系があることより、アスベストに対する感受性を規定する遺伝的素因の存在が考えられている。最近、BRCA-1 associated protein-1(BAP1)遺伝子に変異があると中皮腫の発症リスクが高まることが示されている¹⁾。

本稿では、MPMの最近のトピックスを含めて概説

中野孝司¹, 栗林康造² / 兵庫医科大学内科学呼吸器RCU科¹,
朝日大学村上記念病院呼吸器内科²
Takashi NAKANO and Kozo KURIBAYASHI

する。

胸膜中皮細胞・胸腔とアスベスト繊維

胸膜中皮細胞は壁側と臓側胸膜の腔側を1層に覆っている。壁側胸膜は胸腔内面を覆い、肺門部で反転して肺を包む臓側胸膜となり、中皮細胞のみで囲まれた胸腔を形成している。健常時には腔にわずかな漿液があり、中皮細胞の腔側によく発達した微絨毛(microvilli)がある。中皮細胞は腫瘍化した後も微絨毛の形態を保持するので、MPMと他癌種の鑑別に微絨毛が用いられることがある。胸腔は陰圧の閉鎖腔であるが、壁側胸膜に存在するリンパ管開口(Stomata)を介して胸膜下のリンパ管と交通している。アスベスト吸入後、何らかの機序でアスベスト繊維が気道から胸腔に入るが、胸腔内の生理的なliquidの流れに従ってリンパ管開口に集まり、中皮下層に入る。胸膜下のマクロファージはこれらのアスベスト繊維を貪食し、PDGF(platelet-derived growth factor)などのサイトカインを産生し、その影響を受けて中皮下層のマトリックス産生が過剰となり胸膜プラークが形成される。したがって、アスベスト曝露の典型所見である胸膜プラークは、正常な単層の中皮細胞に覆われていて、癒着は存在しない。MPMの初発部位も同じ壁側胸膜の中皮

サイドメモ

異型中皮細胞過形成 (atypical mesothelial hyperplasia)

胸膜中皮細胞は健常時には胸膜の腔側を単層に覆っているが、胸腔内炎症や外傷などで傷害されて中皮層から脱落すると、創辺縁の中皮細胞は活発に増殖をはじめ、一部は細胞-細胞間結合が外れて胸腔に遊離し、異型性を示す浮遊細胞となる。増殖した中皮細胞は創中心部に向けて遊走し、また、浮遊中皮細胞は創面に着床する。このような反応性の中皮細胞増殖は、早期の悪性胸膜中皮腫にみられる腫瘍細胞の増殖と非常によく似た病理所見を示す。浸潤はもっとも確実な悪性所見であり、EMA, p53, p16, GLUT-1も役に立つとされるが、両者の鑑別は容易ではない。Churgらは“atypical mesothelial hyperplasia”と診断された67例の3年生存率が60%であったのに対して、中皮腫と診断された症例では15%であったことを示し、中皮腫にあつた所見がみられた場合にはたしかに予後は悪いが、どちらとも判断できない場合は“atypical mesothelial hyperplasia”とし、臨床医が悪性のプロセスがあると信じている場合には再生検すべきであるとしている¹⁾。

細胞であるが、なぜ壁側胸膜に初発するのは明らかではない。

アスベスト繊維の発癌性(催中皮腫性)

アスベストはケイ酸塩からなる繊維性鉱物の総称であり、角閃石石綿のクロシドライト(青石綿)・アモサイト(茶石綿)、蛇紋石石綿のクリソタイル(白石綿)がおもに使われてきた。アスベスト曝露の後、約40年の長い潜伏期間に中皮細胞の癌化プロセスが進行するが³, atypical mesothelial hyperplasia(「サイドメモ」参照)の時期を経て、多段階の発癌プロセスを経るかは不明である。アスベスト繊維の発癌性は、①アスベストの種類、②繊維サイズ(長さ・径)、③曝露濃度・曝露期間、④吸入後の肺内滞留時間、で規定される。クロシドライト $[\text{Na}_2(\text{Fe}^{3+})_2(\text{Fe}^{2+})_3\text{Si}_8\text{O}_{22}(\text{OH})_2]$ とアモサイト $[(\text{Mg}<\text{Fe}^{2+})_7\text{Si}_8\text{O}_{22}(\text{OH})_2]$ は中皮細胞を高率に癌化させる。一方、クリソタイル $[\text{Mg}_6\text{Si}_4\text{O}_{10}(\text{OH})_3]$ の発癌性は弱い。その危険性比率は500:100:1である。前二者の鉄含量は多く、繊維表面の荷電影響による活性酸素種(ROS)・活性窒素種の産生により中皮細胞が傷害される。鉄を含まないクリソタイルでも催中皮腫性に酸化ストレスが関与している²。これらに対して、チオレドキシン、還元グルタチオンなどの抗酸化機構が作用するが、正常中皮細胞にはチオレドキシン mRNA やチオレドキシン還元酵素 mRNA の発現はないが、MPM では高発現し、血清チオレドキシンのレベルは有意に上昇している³。

直径0.25 μm 以下、長さ8 μm 以上の細くて長いアスベスト繊維には強い発癌性がある。この形状の繊維はアスベストでなくても発癌性を示す。カーボンナノチューブ(CNT)はアスベスト繊維と同様に、スペクトル比が非常に大きく、ラットに中皮腫を発生させることが示されている。飛散性があり、実験的に経気道投与すると胸膜に到達する。2009年にヒトに胸水貯留を起こすことがはじめて報告されたが、ヒトに胸膜発癌を起こすかは不明である。しかし、中皮細胞にCNTを曝露させると、ROSの産生、DNAの傷害、NF-κBの活性化など、アスベストによる中皮腫発生メカニズムと同じ事象が起こることが確認されている⁴。

吸入後、肺に沈着したアスベスト繊維が肺内にとどまる時間(肺内滞留時間)は、クロシドライトやアモサイトなどの角閃石石綿は長い、クリソタイルは短い。その理由は成分のMgが溶出し繊維が融解されるためである。肺内滞留時間の長いアスベスト繊維ほど、発癌性が強い。

中皮腫の遺伝的素因とBAP1遺伝子変異

中皮腫が多発する家系が知られている。トルコのカップドキアには村民の44%が中皮腫で死亡する中皮腫多発地域がある⁵。この地域は凝灰岩に覆われ、そのなかにIARCのグループIに分類される繊維状ゼオライトのエリオナイトが含まれている。エリオナイトは実験動物にアスベスト以上に催中皮腫性を示し、建築資材にも使われ、中皮腫の発生率はきわめて高い⁵。ところがこの地域の調査で、中皮腫が集中して発生している家系とそうではない家系が明らかになり、中皮腫の遺伝的素因が注目されるようになった。

Testaらは、エリオナイトや職業性アスベスト曝露との関係がない中皮腫が多発する米国の2家系に、BAP1遺伝子の生殖細胞変異(germ-line BAP1 mutation)がみられることを示し、また、これらにはぶどう膜黒色腫が発生しやすいことを報告している¹。BAP1は肺癌や乳癌細胞などでの変異が知られている癌抑制遺伝子であり、体細胞遺伝子変異についてはBottらはMPMの23%に、また邦人ではとくに上皮型MPMにBAP1遺伝子変異が多くみられることが示されている⁶。中皮腫の発生にBAP1遺伝子がどのように関与しているのか、より多くの症例での解析を進めるとともに、中皮腫の原因遺伝子の確認を急ぐ必要がある。

病理診断——組織亜型

MPMには上皮型(60%)、肉腫型(10%)、および両者の混在する二相型(30%)の組織亜型がある。組織亜型は重要な予後因子であり、肉腫型はあらゆる治療に抵抗し、予後が非常に悪く、早期例であっても外科治療の適応から除外することが多い。一方、3年以上生存しているMPMのほとんどは上皮型であり、集学的治療の適応となる。特殊亜型の線維形成型中皮腫は良性の線維性胸膜炎と組織像が類似し、鑑別が問題となるが、わずかな壊死像や限局的な肉腫巣“sarcomatoid foci”が診断に役立つ。中皮腫の病理診断はHE像と中皮腫陽性マーカー・中皮腫陰性マーカーの染色性をもとに判断する。前者にはcalretinin, keratin CK5/6, WT-1, D2-40, 後者にはCEA, Ber-EP4, TTF-1, MOC-31, Leu-M1(CD-15)がある。

アスベスト関連胸膜疾患の増加と胸腔鏡検査の普及につれて、きわめて早期のMPM(*in-situ mesothelioma*)と考えられる症例が増えてきている。反応性中皮細胞増生と*in-situ-mesothelioma*の鑑別はしばしば困難であり、前者は腔側の細胞密度が高く、深部側の間質にはみられないのに対して、後者では細胞密度が高く、間質で囲まれた細胞集簇があり、免疫染色で

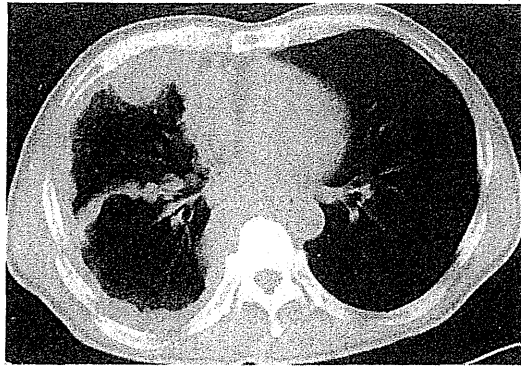


図 1 悪性胸膜中皮腫のCT画像(T2)
葉間胸膜を含む全周性の胸膜肥厚がみられる。

は p53(45%), EMA(80%), GUT-1(90%)の陽性所見を示す。一方、これらの反応性中皮細胞増生は通常、陰性である。

血清補助診断

MPMの腫瘍組織のCEA免疫染色は陰性である。これは血清にも反映され、CEAに増加がみられない。増加があれば癌腫の可能性が高くなる。CYFRA21-1, TPAは肺腺癌でも増加するので特異性に欠ける。Soluble mesothelin related protein(SMRP)はMPMの陽性率が高く、特異性も高い。Megakaryocyte potentiating factor(MPF)は、SMRPと同じ前駆体が酵素分解を受けた可溶性断片である。両者を比較したHollevoetらは、両者の強い相関($r=0.88$, $p<0.001$)を確認し、体外診断能は同等としている。

発育経過と臨床症状

MPMは壁側胸膜の顆粒状腫瘍で初発する。もっとも早期には、腫瘍は壁側胸膜に限局し(T1a)、無症候性胸水が貯留する。つぎに、臓側胸膜に播種巣を形成する(T1b)。その後、葉間胸膜を含むすべての胸膜面を埋め尽くすように発育し(T2)、MPM特有の画像を呈するようになる(図1)。同時に横隔膜筋層浸潤(T2)がはじまり、肺実質(T2)や内胸筋膜(T3)、縦隔脂肪組織(T4)に浸潤するようになる。経横隔膜的腹腔浸潤(T4)は高頻度に起こるため、もっとも多い腹腔進展経路である横隔膜弓状靭帯付近の画像評価が重要である。中皮腫細胞は胸腔穿刺部位や手術創に沿って高率に播種され、比較的早く播種巣を形成する。これは中皮腫特有の病態である。

外科治療——胸膜肺全摘術と胸膜切除・肺剥皮術

外科治療の目的は肉眼的完全切除(macroscopic complete resection:MCR)を得ることである。壁側胸膜に初発するため切除マージンが取れず、術後の局所

再発はきわめて高率であり、化学療法と放射線治療を組み合わせた集学的治療の一環として実施する。術式には、胸膜・肺・横隔膜・心膜を一塊として切除する胸膜肺全摘術(extrapleural pneumonectomy:EPP)と、患側肺を温存させる胸膜切除・肺剥皮術(pleurectomy/decortication:P/D)がある。P/Dは可及的に腫瘍を切除するdebulking P/Dから、MCR達成のためP/Dに横隔膜切除±心膜切除を合わせて行うextended P/Dまでさまざまである。

侵襲的な拡大術式であるEPPが不適、または患者が希望しないような場合に、縮小術式であるP/Dを選択することがある。MCR達成率はEPPのほうが高いが、両術式の後方視的検討では、予想外にP/Dの成績がEPPより良好である⁷⁾。無作為化比較試験ではないが、集学的治療法の前方視的試験では、MST、2年・5年生存率はEPPよりP/Dが勝っていることが示されている⁸⁾。

P/Dは早期MPM(T1N0M0)に適応があり、MCRを得ることは可能である。一方、早期例には根治性の高いEPPを選択すべきとの意見もある。T2以上に腫瘍が発育するとP/DでのMCRが不可能になり、EPPが必要になる。縮小手術のP/DはEPPよりも治療関連死や術後合併症が少ないという認識であるが、P/D vs. EPPの比較試験がないので、あくまでも専門医の意見である。現在まで、EPPの有効性を証明したものはなく、EPP vs. 化学療法単独の無作為化比較試験をめざして行われたMARS Study⁹⁾が唯一それに答えるものであった。しかし、MARS Studyの結論は、MPMに対するEPPは明らかに化学療法単独に劣るという内容であったものの、生物統計上の難点があり、外科治療の方向性を示すことはできなかった。

放射線治療

放射線治療(RT)は集学的治療の一環としてEPP後に実施される。局所再発の制御に術後RTは重要であ

るが、EPP後の通常の3D照射法(conventional 50~54 Gy/25~30 fractions)による局所再発率は0~10%との報告がある一方で、80%以上に再発がみられたとの報告もある。術後RTに関しては、術前化学療法(CDDP+PEM)に続くEPP±術後RTの第Ⅱ相無作為化比較試験が欧州で進行中である。

強度変調放射線治療(IMRT)はMPMのような複雑な形状の腫瘍に適している。IMRTは導入当初には致死的な合併症が報告されたが、MPMへの応用に期待がもたれている。欧州の2010年のガイドラインでは、肺を温存した状態での根治的RTは禁忌であったが、Memorial Sloan KetteringのRosenzweigらは、P/D後の20症例を含む36例にIMRTを実施し、急性肺毒性での死亡が1例にみられたものの、患側肺を温存した状態でも根治的RTが可能であることを報告している¹⁰⁾。しかし、現段階では肺を温存した状態でのRTは通常行うべきではない。

胸腔穿刺路の腫瘍播種に対する予防照射は有効であることが無作為化試験で示されたが、その後、否定する比較試験がある。また、疼痛に対する緩和照射は有効である。

化学療法

シスプラチン(CDDP)とペメトレキセド(PEM)の併用化学療法の成績が、CDDP単剤投与をコントロールアームとした第Ⅲ相比較試験で示されて以来、CDDP+PEMが標準的初回化学療法に位置づけされている。PEM上市前のMPMのキードラッグであったゲムシタビン(GEM)とPEMとの併用が検討されたが、CDDP+PEMを凌駕するものではなかった。無作為化比較試験ではないが、カルボプラチン(CBDCA)+PEMとCDDP+PEMの比較ではほぼ同等の成績が得られ、胸膜中皮腫の初回化学療法にCDDPに代えてCBDCAを使っても効果は期待できる。

PEM上市前の88治療アームのメタアナリシスの結

果は、奏効率に限れば、併用療法ではCDDP+ドキソルビシンが、単剤ではCDDPがもっともactiveであった。CDDPを基本とするCDDP+GEM、CDDP+イリノテカン、CDDP+ビノレルビン(VNR)の奏効率はおおむね25~30%である。

PEM既治療のMPMに対するGEM+VNRは、奏効率10%、MSTは10.9カ月であり、GEM+オキサリプラチンはそれぞれ6.9%、6.1カ月である。MPMは血清・胸水中の血管内皮細胞増殖因子(VEGF)のレベルが高く、予後と逆相関するが、CDDP+GEM±ベバシズマブの無作為化比較試験では血管新生阻害薬の有効性が示されなかった。また、PDGF、VEGFを同時に抑制するスニチニブの奏効率は10%、バタラニブは11%であり、かんばしい成績は得られていない。抗メソテリン・キメラ型抗体(MORAb-009)は第Ⅰ相試験を終了し、現在、CDDP+PEMとの併用による第Ⅱ相試験が行われている。現在のところ、胸膜中皮腫に対する分子標的治療では画期的な成果がまだ得られていない。

文献

- 1) Testa, J. R. et al.: *Nat. Genet.*, **43**: 1022-1025, 2011.
- 2) Jiang, L. et al.: *J. Pathol.*, **228**: 366-377, 2012.
- 3) Maeda, R. et al.: *Antioxid. Redox Signal*, **15**: 685-689, 2011.
- 4) Pacurari, M. et al.: *Environ. Health Perspect.*, **116**: 1211-1217, 2008.
- 5) Baris, Y. I. et al.: *J. Natl. Cancer Inst.*, **98**: 414-417, 2006.
- 6) Yoshikawa, A. et al.: *Cancer Sci.*, **103**: 868-874, 2012.
- 7) Flores, R. M. et al.: *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, **135**: 620-626, 2008.
- 8) Lang-Lazdunski, L. et al.: *J. Thorac. Oncol.*, **7**: 737-743, 2012.
- 9) Treasure, T. et al.: *Lancet Oncol.*, **12**: 763-772, 2011.
- 10) Rosenzweig, K. E. et al.: *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, **83**: 1278-1283, 2012.
- 11) Churg, A. et al.: *Arch. Pathol. Lab. Med.*, **136**: 1217, 2012.

* * *