

第 18 回石綿・中皮腫研究会

プログラム・抄録集

日時：2011 年 10 月 8 日(土)，8:55～16:35

会場：長崎大学医学部ポンペ会館

〒852-8523 長崎市坂本町 1-12-4

世話人

長崎大学病院がん診療センター

芦澤 和人

実施要項

1. 演題発表

発表用 PC(Windows XP)を準備します。CD-R または USB メモリースティックに Power Point 形式にてファイルを保存し、午前中に発表される方は午前 8 時 45 分までに、午後発表される方は 13 時 00 分までに受付までご持参下さい。**Mac, Windows Vista, Office 2007, Mac Power Point 2008 は準備していません。**ファイルは ppt 方式で保存して下さい。**pptx 方式は不可**です。(ウィルス対策のため、なるべく CD-R でお願いします)
一般演題は 1 題 10 分 (発表 7 分、討論 3 分)、シンポジウムは 1 題 15 分 (発表 12 分、討論 3 分) と総合討論 15 分、特別報告は 1 題 25 分 (発表 20 分、討論 5 分) です。

2. 会費

1,000 円 (非会員は 3,000 円) を受付でお支払い下さい。

3. 幹事会

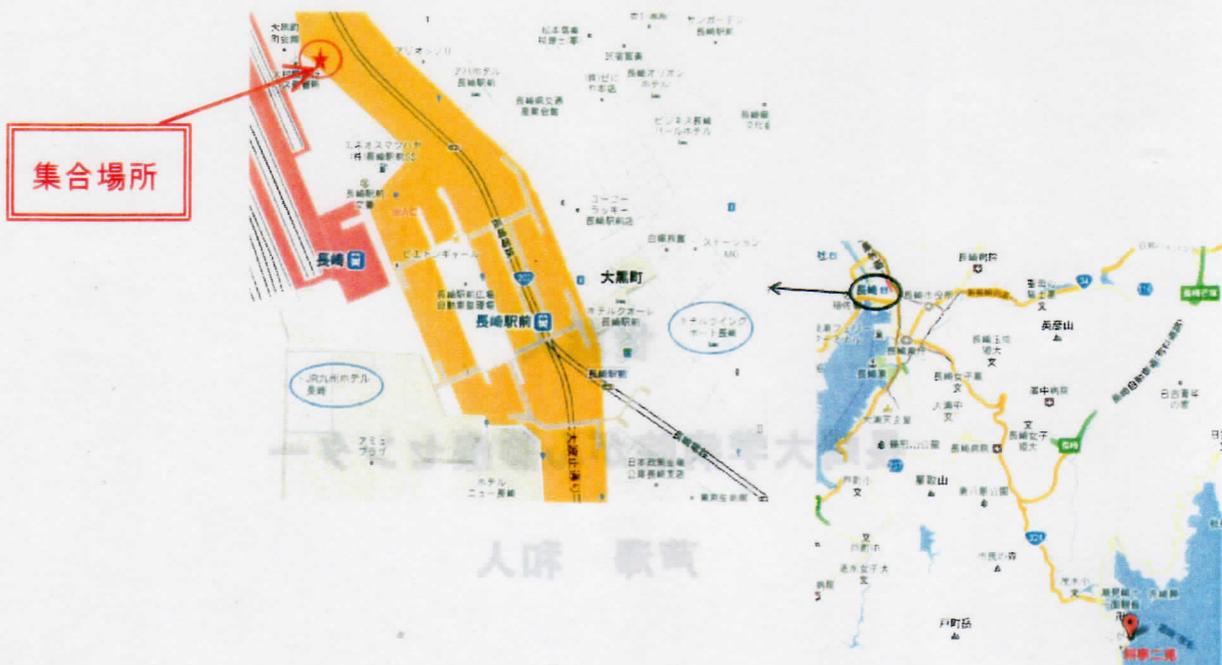
12:20~13:20、談話室で行いますので、顧問・幹事の先生方をご参集下さい。
お弁当 (1,000 円を受付にて徴収いたします) を準備しております。

4. 昼食

弁当 (実費 1,000 円) を用意しますので、希望者は同封の申し込み用紙で、9 月 30 日 (金) までにご予約下さい。

5. 懇親会

前日 10 月 7 日 (金) 19:00~21:00、料亭“二見”にて懇親会 (会費: 10,000 円) を開催いたします。まだ参加申し込みをされていない方で、参加をご希望の場合は、同封の用紙にて世話人 (芦澤和人) 宛、9 月 30 日 (金) までにお申し込み下さい。当日は、貸切バス (所要約 15 分) を手配しておりますので、**18:30 に** 下記★印 (長崎駅構外、大村競艇行バス発着所) にご集合下さい。**時間厳守**をお願いします。



[会場へのアクセス]

● 長崎空港→JR 長崎駅

バス所要時間 40~50 分

時刻は下記ホームページでご確認ください。

http://www.nabic.co.jp/modules/access/index.php?cat_id=7#

● 長崎空港→会場（長崎大学医学部）

バス（浦上経由長崎方面行き）「浦上駅前」下車（所要時間約 55 分）、徒歩約 15 分
時刻は下記ホームページでご確認ください。

http://www.nabic.co.jp/modules/access/index.php?cat_id=7#

● JR 長崎駅→会場（長崎大学医学部）

・ タクシーで約 10 分

・ バス（長崎バス 8 番系統）「下大橋」行きに乗車「医学部前」下車（所要約 15 分）

・ 路面電車「赤迫」行きに乗車「浜口町」下車後、徒歩約 10 分

● JR 浦上駅→会場（長崎大学医学部）

・ タクシーで約 5 分

・ 徒歩約 15 分

・ 路面電車「赤迫」行きに乗車「浜口町」下車後、徒歩約 10 分



長崎大学医学部内



6. 連絡先

お問い合わせは、下記のいずれかをお願いします。

[第18回石綿・中皮腫研究会世話人]

芦澤和人(長崎大学病院がん診療センター)

〒852-8501 長崎市坂本1丁目7-1

TEL: 095-819-7778, FAX:095-819-7776

E-mail:ashi@nagasaki-u.ac.jp

[石綿・中皮腫研究会 代表幹事]

井内康輝(広島大学大学院医歯薬学総合研究科病理学)

〒734-8551 広島市南区霞1-2-3

TEL:082-257-5150, FAX:082-257-5154

E-mail:koinai@hiroshima-u.ac.jp

[石綿・中皮腫研究会 事務局]

武島幸男(広島大学大学院医歯薬学総合研究科病理学)

〒734-8551 広島市南区霞1-2-3

TEL:082-257-5151, -5152, FAX:082-257-5154

E-mail:ykotake@hiroshima-u.ac.jp

プログラム

1. 開会挨拶：世話人 芦澤和人（長崎大学病院がん診療センター）（8:55-9:00）

2. 一般演題(1)（9:00-9:40）

座長：由佐俊和先生（千葉労災病院）、武島幸男先生（広島大学）

1) 胸膜中皮腫を中心とした胸水中の分子マーカーの検討

○藤本伸一、岸本卓巳
（岡山労災病院 呼吸器内科）

2) 悪性胸膜中皮腫における血清 Thioredoxin-1 の測定意義

○前田理沙¹⁾、田端千春¹⁾、中野孝司¹⁾、福岡和也²⁾
（兵庫医科大学 内科学呼吸器・RCU科¹⁾、がんセンター²⁾）

3) 悪性中皮腫および石綿曝露と関連する血漿サイトカイン動態の解析

○西村泰光¹⁾、熊谷直子¹⁾、松崎秀紀¹⁾、李順姫¹⁾、岸本卓巳²⁾、大槻剛巳¹⁾
（川崎医科大学 衛生学¹⁾、岡山労災病院²⁾）

4) 中皮腫の細胞診断基準—日本肺癌学会中皮腫細胞診評価ワーキンググループ
における検討結果

○岡 輝明¹⁾、亀井敏昭²⁾、廣島健三³⁾、鍋島一樹⁴⁾、河原邦光⁵⁾、畠 榮⁶⁾、
辻村 亨⁷⁾、松野吉宏⁸⁾、河合俊明⁹⁾、武島幸男¹⁰⁾、大林千穂¹¹⁾、前田昭太郎¹²⁾、
青江啓介¹³⁾、児玉哲郎¹⁴⁾、平野 隆¹⁵⁾、秋田弘俊¹⁶⁾
（公立学校共済組合関東中央病院病理科¹⁾、山口県立総合医療センター病理診断科²⁾、
東京女子医科大学八千代医療センター病理診断部³⁾、福岡大学医学部病理学講座・
病理部⁴⁾、大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター⁵⁾、川崎医科大学附属病院
病理部⁶⁾、兵庫医科大学分子病理学⁷⁾、北海道大学病院病理部⁸⁾、防衛医科大学校
臨床検査医学⁹⁾、広島大学大学院医歯薬総合研究科病理学¹⁰⁾、神戸大学附属病院
病理部¹¹⁾、三菱化学メディエンス病理・細胞診センター¹²⁾、国立病院機構山口宇部
医療センター腫瘍内科¹³⁾、栃木県立がんセンター¹⁴⁾、戸田中央総合病院呼吸器
外科¹⁵⁾、北海道大学大学院医学研究科腫瘍内科学¹⁶⁾）

3. シンポジウム(1) “中皮腫の基礎的研究の進歩” (9:40-10:40)

座長：井内康輝先生 (広島大学)、岡 輝明先生 (関東中央病院)

- 1) アスベスト誘発悪性中皮腫の発がん機構の解明
豊國伸哉先生 名古屋大学 生体反応病理学
- 2) 中皮腫進展モデルの開発と分子標的療法への応用
山田健人先生 慶應義塾大学 病理学教室
- 3) 中皮腫の病理形態学的特徴とその生物学的意義
武島幸男先生 広島大学大学院医歯薬学総合研究科 病理学

4. 休憩 (10:40-10:50)

5. 一般演題(2) (10:50-11:30)

座長：三浦博太郎先生 (横須賀うわまち病院)、畠山雅行先生 (奈良産業保健推進センター)

- 1) 胸膜プラークと肺内石綿小体濃度との関連に関する検討
○由佐俊和¹⁾, 廣島健三²⁾, 酒井文和³⁾, 岸本卓巳⁴⁾, 大西一男⁵⁾, 森川哲行⁶⁾,
宇佐美郁治⁷⁾, 岡本賢三⁸⁾, 篠原也寸志⁹⁾, 森永謙二¹⁰⁾
(千葉労災病院アスベスト疾患センター¹⁾, 東京女子医科大学八千代医療センター²⁾,
埼玉医科大学国際医療センター³⁾, 岡山労災病院⁴⁾, 神戸労災病院⁵⁾, 横浜労災病院⁶⁾,
旭労災病院⁷⁾, 北海道中央労災病院⁸⁾, 労働安全衛生総合研究所⁹⁾, 環境再生保全機構石綿
健康被害救済部¹⁰⁾)
- 2) トルコ・カライン村のエリオナイトについて
○神山宣彦
(東洋大学大学院 経済学研究科)
- 3) 胸膜中皮腫患者の臨床経過と生活の質
○名取雄二
(ひらの亀戸ひまわり診療所)

4) 石綿救済法による医療費認定患者のアンケート結果(4年分)について

○森永謙二^{1),2)}, 本多正幸¹⁾, 篠原也寸志²⁾, 神山宣彦^{2),3)}, 高田礼子^{2),4)},
三浦溥太郎⁵⁾

(独立行政法人環境再生保全機構石綿健康被害救済部¹⁾, 独立行政法人労働安全衛生総合研究所²⁾, 東洋大学³⁾, 聖マリアンナ医科大学予防医学教室⁴⁾, 横須賀市立うわまち病院⁵⁾)

6. 特別報告“九州3県における中皮腫・石綿肺癌の現状”(11:30-12:20)

座長：芦澤和人先生(長崎大学)

1) 長崎県、佐賀県における中皮腫・石綿肺癌の現状

吉田俊昭先生 長崎労災病院 内科

2) 熊本県における中皮腫・石綿肺癌診療の現状

伊藤清隆先生 熊本労災病院 呼吸器内科

7. 昼食休憩・幹事会(12:20-13:20)

8. 総会・事務連絡(13:20-13:30) 代表幹事 井内康輝(広島大学)

9. 一般演題(3)(13:30-14:20)

座長：福岡和也先生(兵庫医科大学)、岡部和倫先生(山口宇部医療センター)

1) G-CSF および IL-6 産生が疑われた悪性胸膜中皮腫の1例

○藤原綾子¹⁾, 東山聖彦¹⁾, 伊富貴雄太¹⁾, 狩野孝¹⁾, 徳永俊照¹⁾, 岡見次郎¹⁾,
富田裕彦²⁾, 児玉憲³⁾

(大阪府立成人病センター 呼吸器外科¹⁾, 病理細胞診断科²⁾, 八尾市立病院³⁾)

2) 腹部悪性リンパ腫に対するリツキサンの治療により改善の認められた悪性胸膜中皮腫の続報

○青江啓介, 久山彰一, 三村雄輔, 三村由香, 村上知之, 岸野大蔵, 近森研一, 前田忠士,
上岡博

(山口宇部医療センター第二腫瘍内科, 関門医療センター, 岩国医療センター)

3) 長崎県における悪性胸膜中皮腫に対する集学的治療の現状—多施設におけるアンケート結果を元に—

○松本桂太郎, 山崎直哉, 土谷智史, 宮崎拓郎, 朝重耕一, 永安 武
(長崎大学病院 腫瘍外科)

4) 悪性胸膜中皮腫の IMRT

○小幡史郎¹⁾, 太田嘉昭¹⁾, 菅 恒彦¹⁾, 鐘ヶ江真弥¹⁾, 井上陽太¹⁾, 永安 武²⁾, 山崎直哉²⁾, 土谷智史²⁾, 宮崎拓郎²⁾, 田川 努³⁾, 中村洋一⁴⁾, 飯田哲也⁴⁾, 中富克己⁴⁾, 土井誠司⁴⁾, 芦澤和人⁵⁾, 林 靖之⁶⁾, 林徳真吉⁷⁾, 安倍邦子⁷⁾, 木下直江⁷⁾
(長崎県島原病院放射線科¹⁾, 長崎大学病院腫瘍外科²⁾, 長崎医療センター外科³⁾, 長崎大学病院第二内科⁴⁾, がん診療センター⁵⁾, 放射線科⁶⁾, 病理部⁷⁾)

5) 胸膜外肺全摘術を含む集学的治療を行った女性の悪性胸膜中皮腫の検討

○岡部和倫, 松田英祐, 田尾裕之, 山本寛斉, 佐野史歩, 杉和郎
(山口宇部医療センター 呼吸器外科)

10. 特別講演 (14:20-15:20)

座長: 岸本卓巳先生 (岡山労災病院)

演題名: 世界の中皮腫と九州の現状-死亡統計からの一考察

演 者: 高橋 謙 先生 (産業医科大学 環境疫学)

11. 休憩 (15:20-15:30)

12. シンポジウム (2) “アスベスト関連疾患の検診を考える” (15:30-16:30)

座長: 中野孝司先生 (兵庫医科大学)、酒井文和先生 (埼玉医科大学国際医療センター)

1) 一般市民を対象とした石綿関連疾患のスクリーニング

金子昌弘先生 東京都予防医学協会

2) 「アスベスト・中皮腫外来」 & 「大型研究型検診」の現状

樋野興夫先生 順天堂大学医学部 病理・腫瘍学

3) 低線量石綿 CT 検診の画像所見についての検討

加藤勝也先生 岡山大学病院 放射線科

13. 閉会挨拶: 世話人 芦澤和人 (長崎大学病院がん診療センター) (16:30-16:35)

抄 録

【一般演題(1)】

1) 胸膜中皮腫を中心とした胸水中の分子マーカーの検討

○藤本伸一、岸本卓巳

(岡山労災病院呼吸器内科)

【目的】胸膜中皮腫では診断時に70%以上の症例が胸水貯留を呈する。胸水中の分子マーカーは中皮腫とその他の胸膜疾患との鑑別において重要であるが、これまでのところ臨床的な有用性を確立されているものはほとんどない。本研究では、これまでに当院にて診断目的にて採取された胸水を用いていくつかの分子マーカーの計測を行い、主に中皮腫とその他の疾患の鑑別における有用性について検討した。

【対象・方法】対象は2005年12月から2010年8月までの間に、岡山労災病院において胸水貯留をきたし、診断目的にて胸水採取を行われた症例であり、胸膜中皮腫48例、肺がん67例、良性石綿胸水50例、感染性胸膜炎35例の計200例である。これらの症例について、診療録より胸水中のヒアルロン酸濃度、CEA、シフラ、アデノシンデアミナーゼ(ADA)値を抽出した。また保存されていた検体を用いて soluble mesothelin related protein (SMRP)および vascular endothelial growth factor (VEGF)値を測定した。統計学的手法としては、多群間の比較にはKruskal-Wallis検定を用い、独立した2群間の比較にはMann-Whitney検定を用いた。

【結果】胸水中のヒアルロン酸濃度の中央値は、中皮腫 65400 ng/ml (7,920 ~2,630,000 ng/ml)、肺がん 19500 ng/ml (2880~147000 ng/ml)、良性石綿胸水 27300 ng/ml (900 以下~118000 ng/ml)、感染性胸膜炎 28,000 ng/ml (2690 以下~108000 ng/ml)であった。中皮腫とそれ以外の疾患においてMann Whitney U検定を用いて比較したところ、いずれの疾患との間にも明らかな有意差が認められた。またSMRPの中央値は、中皮腫 15.35 ng/ml (0.90 ~179.8 ng/ml)、肺がん 6.35 ng/ml (0.05~36.40 ng/ml)、良性石綿胸水 7.1 ng/ml (1.45 ~18.41 ng/ml)、感染性胸膜炎 4.3 ng/ml (0.81~14.1 ng/ml)であり、ヒアルロン酸と同様に中皮腫と他疾患との間に明らかな有意差が認められた。次に中皮腫とそれ以外の症例について、ROC曲線を作成し検討したところ、Area under the ROC curve (AUC)値はヒアルロン酸では0.780、SMRPでは0.748であった。その他のマーカーではCEAは肺がんにおいて高値であり、シフラは中皮腫と肺がんにおいて高値、ADAは感染性胸膜炎において高値であった。VEGFについては各疾患群で差が認められなかった。

【結論】胸水中のヒアルロン酸およびSMRPは、中皮腫の鑑別診断に際し有用である。

2) 悪性胸膜中皮腫における血清 Thioredoxin-1 の測定意義

○前田理沙¹⁾, 田端千春¹⁾, 中野孝司¹⁾, 福岡和也²⁾
(兵庫医科大学 内科学呼吸器・RCU科¹⁾, がんセンター²⁾)

【背景・目的】悪性胸膜中皮腫は中皮細胞由来の悪性腫瘍であり、石綿・アスベスト曝露が発生に関与している。発症後の進行は早く化学療法や放射線療法などの治療に抵抗性を示し予後不良の疾患であるため、いかに早期治療介入するかが重要である。しかしながら悪性胸膜中皮腫は画像や組織生検での診断が非常に難しく、診断補助となるような臨床的意義のある血清マーカーに乏しいのが現状で、その開発が急務である。これまでにアスベスト毒性と活性酸素(ROS)の関連が示唆されており、ROSを調節する抗酸化物質であるチオレドキシシン(TRX)に着目し、血清TRX値と悪性胸膜中皮腫の関連性について検討した。

【方法】91全症例アスベスト曝露歴を有し、うち57例が病理組織学的に診断を得た悪性胸膜中皮腫、34例が良性アスベスト関連肺疾患。各症例の血清TRX値をELISA法で測定した。

【結果】悪性胸膜中皮腫群と非悪性胸膜中皮腫群間の血清TRX値のROC曲線から、感度71.9%、特異度85.0%、至適cut-off値を60ng/mlに定めた。悪性胸膜中皮腫群が非悪性胸膜中皮腫群と比して血清TRX値が有意に高値であること、また悪性胸膜中皮腫群における病期(IMIG分類)stageIVがstageI-IIIと比して血清TRX値が有意に高値であることを見出した。さらに悪性胸膜中皮腫57例中56例を、診断時の血清TRX値がcut-off値以上の40例と、それ以下の16例に分けて最長1400日目の時点における生存率についてKaplan-Meier法で比較検討した結果、血清TRX値60ng/ml以上の群はそれ以下の低値群と比して有意に生存率が低下することを示した。

【考察】血清TRX値の上昇は、HIVやHCVなどのウイルス感染において予後予測に有用であるという報告が既にされており、肝細胞癌、膵癌など悪性腫瘍においても血清TRX値の測定意義が示されている。TRXは生体内で普遍的に存在しており、悪性胸膜中皮腫においては中皮腫細胞からの過剰生成あるいは中皮腫細胞による何らかのシグナル伝達機構による生成により血清TRX濃度が上昇すると考えられるが、これらが血清で検出される詳細な機序は解明されておらず、今後更なる研究が必要である。臨床において、悪性胸膜中皮腫は病期が進行した状態で確定診断される症例が多く、治療抵抗性で予後不良の疾患であるため、その診断や予後予測に対して簡便に施行でき尚且つ有用な血清マーカーの開発が急務である。今回の研究において血清TRX値測定が悪性胸膜中皮腫の診断および予後予測に有用であることを実証した。

血清TRX値の上昇は、悪性胸膜中皮腫の予後予測に有用であることが示された。

3) 悪性中皮腫および石綿曝露と関連する血漿サイトカイン動態の解析

○西村泰光¹⁾, 熊谷直子¹⁾, 松崎秀紀¹⁾, 李順姫¹⁾, 岸本卓巳²⁾, 大槻剛巳¹⁾
(川崎医科大学 衛生学¹⁾, 岡山労災病院²⁾)

【緒言】悪性中皮腫 (MM) の治療には早期発見が必要とされ、早期診断指標の新規開発が求められている。今回、炎症・免疫機能制御・腫瘍増殖などに関わる幅広いサイトカインの末梢血中濃度を測定し、MM 患者および胸膜プラーク (PL) 陽性者における特徴を解析し、それらを用いた指標化を試みた。【材料と方法】健常人 (HV) 8 名・PL 陽性者 25 名・MM 患者 7 名の末梢血を CPD 採血管に回収した後、血漿成分を遠心分離、凍結保存した。Luminex (Millipore 社) を用いて、血漿中 Eotaxin, G-CSF, GM-CSF, IFN- α 2, IFN- γ , IL-1 α , IL-1 β , IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, IL-12p40, IL-12p70, IL-13, IL-15, IL-17, IP-10, MCP-1, MIP-1 α , MIP-1 β , TNF- α , TNF- β の濃度を測定し、分散分析および重回帰分析を行った。【結果】MM 群では HV 群と比べ Eotaxin が有意に低く、MCP-1, IL-8, TNF- α が有意に高く、また PL 群と比べ G-CSF が有意に高かった。PL 群は HV 群に比べ有意に高い IP-10 値を示し、MM 群もやや高い傾向を示した。重回帰分析の結果は、MCP-1, Eotaxin, TNF- α , MIP-1 β 濃度の変化が MM 群と関係が強いこと示し、予測式より求められる値は MM 患者の 6/7 において HV 群・PL 群の最高値よりも高値を示した。【考察】MM 患者と PL 陽性者は血漿中サイトカイン濃度変化の異なる特徴を持つことが明らかとなった。MCP-1, Eotaxin, TNF- α , MIP-1 β 濃度を独立変数とした予測式は PL 陽性者と MM 患者の違いを示し、診断指標として役立つ可能性を示唆する。

Handwritten notes:
MCP-1, Eotaxin, TNF- α , MIP-1 β
IP-10

4) 中皮腫の細胞診断基準—日本肺癌学会中皮腫細胞診評価ワーキンググループ における検討結果

○岡 輝明¹⁾, 亀井敏昭²⁾, 廣島健三³⁾, 鍋島一樹⁴⁾, 河原邦光⁵⁾, 畠 榮⁶⁾,
辻村 亨⁷⁾, 松野吉宏⁸⁾, 河合俊明⁹⁾, 武島幸男¹⁰⁾, 大林千穂¹¹⁾, 前田昭太郎¹²⁾,
青江啓介¹³⁾, 児玉哲郎¹⁴⁾, 平野 隆¹⁵⁾, 秋田弘俊¹⁶⁾

(公立学校共済組合関東中央病院病理科¹⁾, 山口県立総合医療センター病理診断科²⁾,
東京女子医科大学八千代医療センター病理診断部³⁾, 福岡大学医学部病理学講座・
病理部⁴⁾, 大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター⁵⁾, 川崎医科大学附属病院
病理部⁶⁾, 兵庫医科大学分子病理学⁷⁾, 北海道大学病院病理部⁸⁾, 防衛医科大学校
臨床検査医学⁹⁾, 広島大学大学院医歯薬総合研究科病理学¹⁰⁾, 神戸大学付属病院
病理部¹¹⁾, 三菱化学メディエンス病理・細胞診センター¹²⁾, 国立病院機構山口宇部
医療センター腫瘍内科¹³⁾, 栃木県立がんセンター¹⁴⁾, 戸田中央総合病院呼吸器
外科¹⁵⁾, 北海道大学大学院医学研究科腫瘍内科学¹⁶⁾)

現在わが国で、アスベスト曝露と関連の深い悪性中皮腫が急増しつつあり、胸水などの体腔液細胞診による中皮腫診断の意義が著しく高まっている。しかしながら、現状では個々の施設での中皮腫症例の経験は多くなく、多数例を基にした体腔液細胞診での中皮腫診断基準は確立していない。約2年前から、日本肺癌学会の中に中皮腫細胞診評価ワーキンググループ（秋田委員長、亀井ワーキンググループ長）が発足し、委員の施設の症例を中心に、胸水中における中皮腫細胞の形態学的特徴の抽出と評価を行なってきた。

対象症例は、中皮腫223例、反応性中皮症例50例、肺腺癌症例85例で、これらについて以下の検討を行なった。胸水細胞のパパニコロウ染色標本を観察し、細胞背景、出現形態、細胞質形態、核所見、核小体などについて、それぞれの感度、特異度を検討した。また、中皮腫細胞の特徴として知られている相互封入所見、細胞相交所見、Hump様細胞突起、collagenous stroma、オレンジG好性細胞、多核細胞の出現頻度とそれらの感度・特異度についても検討した。

以上の結果を報告し、これらをまとめて細胞学的な診断基準の提案を行ないたい。また、中皮腫診断における免疫細胞化学的染色による鑑別の信頼性についての検証も行ってきたのでその一端についても報告したい。

[シンポジウム (1)]

1) アスベスト誘発悪性中皮腫の発がん機構の解明

○豊國伸哉

(名古屋大学 生体反応病理学)

日本における中皮腫発がんのピークは2025年と予想されており、今後40年間で新たに10万人の中皮腫発がんが予測されている。ラット腹腔内にクリソタイル、クロシドライトあるいはアモサイト10mgを投与すると、各々416日、597日、608日において50%の動物で悪性中皮腫が発生し、最終的にはほぼ全動物で悪性中皮腫が発生した。また、興味あることにニトリロ三酢酸の追加投与ですべての繊維で腫瘍の発生が有意に早くなった。病理組織型3型のうち、クリソタイルで肉腫型の発生頻度が最も高かった。腹腔内臓器への鉄沈着はクリソタイルとアモサイトで強く、鉄貯蔵の指標である血清フェリチンはクリソタイルが最も高値であった。アレイCGHでは、全般に広汎なゲノムの増幅と欠損を認め、27例中25例で*CDKN2A/2B*のホモ欠損を認めた。これらの結果は、商業的に使用されたすべてのアスベスト繊維(クリソタイル、クロシドライト、アモサイト)において、局所的な鉄過剰の病態が重要であることを示すものである。発現プロファイルからは、肉腫型で特に発現の高い connective tissue growth factor (CTGF) に着目した。高発現でWnt/beta-cateninシグナル伝達経路が活性化され、リン酸化を免れたbeta-cateninが核内へと移行することが示された。私たちの樹立したラット悪性中皮腫などの細胞株を使用してCTGF発現の制御実験を行った。CTGFのoverexpressionによりトランスフォームはしていない不死化中皮細胞が線維芽細胞様に形態が変化し、またCTGFのknock downにより肉腫型中皮腫の細胞株が上皮型中皮腫様の敷石状配列の形態を取ることが判明した。Overexpressionでは、細胞の増殖性、移動性と浸潤性が増加することも観察された。CTGFは中皮腫のepithelial-mesenchymal transition (EMT)に関連があり、中皮腫の悪性度に影響を及ぼしていると推測される。アスベスト問題は社会的にも注目され、アスベスト関連腫瘍発症例への臨床的対応・新規治療法の創出、早期発見、既曝露者の発症予防などの対策が求められている。現在、鉄制御による中皮腫発生の予防を試みている。CTGFの阻害もひとつの予防候補と考えられる。

参考文献：豊國伸哉、他 アスベスト誘発中皮腫発がん機構の解明 日衛誌(Jpn. J. Hyg.), 66, 562-567, 2011; Nagai H and Toyokuni S. Biopersistent fiber-induced inflammation and carcinogenesis. Arch Biochem Biophys 502: 1-7, 2010; Toyokuni S. Mechanisms of asbestos-induced carcinogenesis. Nagoya J Med Sci 71: 1-10, 2009.

2) 中皮腫進展モデルの開発と分子標的療法への応用

○山田健人

(慶應義塾大学 病理学教室)

中皮腫は、その発生機構が特異であるとともに、その浸潤・増殖態度に特徴があり、胸腔や腹腔に広汎に広がり、さらに肺や胸壁に浸潤性増殖を示す。しかしこの特徴を再現する中皮腫の良い疾患モデルが少ないことから、新規モデルの開発を試みた。まず中皮腫症例より新たにヒト中皮腫細胞株 KMES-1 を樹立した。本細胞を免疫不全 NOG マウス胸腔あるいは腹腔内へ移植すると、症例における浸潤・増殖を模倣するように、マウス体腔表面に瀰漫性に広がるとともに間質浸潤を示した。また本細胞を含めた多数のヒト中皮腫細胞株を用いた解析から、腫瘍細胞における CD26 発現と免疫不全マウスでの造腫瘍性に正の相関が認められた。さらに中皮腫症例における CD26 発現を検討したところ、85%の症例が CD26 陽性であった。そこで CD26 陰性ヒト中皮腫細胞株 MST0 に CD26 発現ベクターを導入し、安定発現細胞クローンを作成し、対照クローンと比較した。その結果、CD26 陽性クローンでは、*in vitro* における細胞増殖能に差はないものの、細胞外基質への浸潤能や細胞運動能が亢進し、NOG マウス胸腔への移植実験では、対照クローンよりも間質への浸潤能や胸腔内での播種が有意に亢進した。次に、マウスモノクローナル抗体からヒト化した抗 CD26 モノクローナル抗体を、本モデルに投与することでその治療効果を観察した。その結果、本抗体単独投与により中皮腫の進展が阻害された。この抗腫瘍効果は、中皮腫細胞への直接作用と推測されたため、*in vitro* において抗体処理後の中皮腫細胞における CD26 の挙動を観察したところ、処理後 1 時間をピークに細胞膜 CD26 が細胞質、さらには核内に移行することが明らかになった。そこで、核内における CD26 の機能を解析する目的で、抗体処理後の細胞を用いてクロマチン免疫沈降法により、核内 CD26 の標的遺伝子 CAS-2 を同定した。中皮腫細胞を抗体で処理すると核内に移行した CD26 が CAS-2 遺伝子発現を抑制することで、細胞増殖阻害が引き起こされることが明らかとなった。これらの結果から、免疫不全マウスを用いた中皮腫モデルは、中皮腫の増殖・浸潤の解析のみならず新規治療法の開発のためにも有用と思われた。

・中皮腫モデルの開発

・免疫不全マウスを用いた中皮腫モデルの構築

3) 中皮腫の病理形態学的特徴とその生物学的意義

○武島幸男¹⁾, 石川雄一²⁾, 岡 輝明³⁾, 廣島健三⁴⁾, 酒井文和⁵⁾, 井内康輝¹⁾
(広島大学大学院医歯薬学総合研究科病理学¹⁾, 癌研究会癌研究所病理部²⁾,
関東中央病院臨床病理科³⁾, 東京女子医大八千代医療センター病理診断科⁴⁾,
埼玉医科大学国際医療センター画像診断科⁵⁾)

中皮腫の組織学的分類は、WHO, 2004 の blue book の中では、上皮型、肉腫型。線維形成型、二相型の大きく4つに分類され、一般に上皮型が最も予後がよいと言われている。また、同書の中では、上皮型中皮腫の組織学的構築や細胞学的特徴として papillo-tubular, adenomatoid (microglandular), sheet-like, small cell, clear cell, deciduoid, adenoid cystic, signet-ring, lymphohistiocytoid などの様々な形態像をとることが記載されているが、その臨床病理学的意義は明確とはいえない。

一方、中皮腫の進展は殆どの例では体腔膜に沿ったびまん性の進展・増殖を示すが、時に限局性の増殖をする場合があり、これを限局型中皮腫 localized mesothelioma と称している。限局型中皮腫はびまん型中皮腫と比較すると異なった生物学的態度を示すことが予想されるが、その頻度が少ないことから、定義や予後に関する知見は極めて乏しいのが現状である。

そこで、「平成21年度、平成22年度中皮腫の鑑別診断の在り方に関する調査業務（環境省請負業務）」で得られた結果の内、上皮型中皮腫における「分化度」分類の試みと予後との関連、「限局型」中皮腫の臨床病理学的特徴について焦点を当て概説し、その意義について報告する。

【一般演題 (2)】

1) 胸膜プラークと肺内石綿小体濃度との関連に関する検討

○由佐俊和¹⁾, 廣島健三²⁾, 酒井文和³⁾, 岸本卓巳⁴⁾, 大西一男⁵⁾, 森川哲行⁶⁾,
宇佐美郁治⁷⁾, 岡本賢三⁸⁾, 篠原也寸志⁹⁾, 森永謙二¹⁰⁾

(千葉労災病院アスベスト疾患センター¹⁾, 東京女子医科大学八千代医療センター²⁾,
埼玉医科大学国際医療センター³⁾, 岡山労災病院⁴⁾, 神戸労災病院⁵⁾,
横浜労災病院⁶⁾, 旭労災病院⁷⁾, 北海道中央労災病院⁸⁾, 労働安全衛生総合研究所⁹⁾,
環境再生保全機構石綿健康被害救済部¹⁰⁾)

【はじめに】

胸膜プラークは、石綿ばく露を受けたことを示す医学的所見とされるが、石綿ばく露量との関係は明らかではない。本研究では、胸膜プラークと石綿ばく露量との関係を明らかにすることを目的とした。

【対象と方法】

石綿ばく露歴のある原発性肺がん手術例または剖検例で、肺内石綿小体濃度が計測された168例を対象とした。胸部CTでの胸膜プラークの広がり程度を以下のように3段階に分類した。胸部CTで胸膜プラークを検出できないものをScore 0、胸部CT画像において、左右いずれかで胸膜プラークが最も広範囲に描出されたスライスで、その範囲が胸壁内側の1/4未満のものをScore 1、同じくその範囲が胸壁内側の1/4以上のものをScore 2とした。

胸部CTでの胸膜プラークの広がり程度と肺内石綿小体濃度(乾燥肺1g当りの本数)との関連を検索した。

【結果】

石綿ばく露歴の詳細が明らかな141例のばく露開始後の期間は平均48年で、30年以上の例が96%を占めていた。胸膜プラークの広がり別の石綿小体濃度中央値は、score 0 (n=66)が624本、score 1 (n=47)が3,643本、score 2 (n=55)が18,033本であった。各群間の石綿小体濃度には統計学的有意差が認められた。

【結語】

石綿ばく露開始後十分な期間が経過した例では、胸膜プラークの広がり程度と石綿小体濃度との間には正の相関が認められた。この結果から、胸膜プラークはその広がり程度から石綿ばく露量のある程度推定し得る医学的所見であることが示された。

2) トルコ・カライン村のエリオナイトについて

○神山宣彦

(東洋大学大学院 経済学研究科)

1978年6月末、ニューヨーク科学アカデミー主催の「アスベストばく露の健康障害」と題する国際学会がニューヨーク・マンハッタンで開かれた。そこで、トルコの Hacettepe 大学の Y. Baris 博士が「トルコの一般環境の中皮腫」という衝撃的な発表を行った(1)。トルコ全土の環境由来の中皮腫を報告したもので、その多くは壁などの白色漆喰(white stucco)に使用されていたトレモライト石綿やクリソタイルが原因と見られたが、カライン村の二十数例の中皮腫患者の肺からは石綿が発見されず、代わりにエリオナイト(erionite)という繊維状ゼオライトが発見されたというもの。カライン村は中央トルコのカップドキア地方東縁の寒村である。その頃のカライン村の年別人口と悪性腫瘍死亡数と中皮腫数(カッコ内)は; 1970年 808名(8, 6)、1971年 795名(4, 2)、1972年 656名(5, 3)、1973年 656名(3, 2)、1974年 604名(14, 11)であった。800名余の村で5年間に24名の胸膜中皮腫が発生し、さらに消化器系がんとされたその他の7名には腹膜中皮腫が含まれている可能性がある」と述べている。

村民数は1970年からの5年間で200名以上が減少していたが、その後も減少は続き、現在(2011年)の村民数は150余名で、過去に村民の約半数が中皮腫で亡くなり、ドイツやスウェーデンなどに移住した人も多いと聞く。

Baris 博士の発表後、ニューヨーク・マウントサイナイ医科大学の鈴木康之亮博士と筆者は、繊維状エリオナイトをマウス腹腔内に投与する実験を実施し、繊維状エリオナイトが腹膜中皮腫を高率に発生させることを確認した(2)。

エリオナイトは天然ゼオライトの一種で繊維状を呈することが多い。天然ゼオライトの多くは火山灰の熱水変質によって生成し、世界の火山地帯の堆積岩や土壤中に広く分布している。わが国にも栃木県の大谷石や秋田県の二ツ井などグリーンタフ地域に緑色凝灰岩として広く分布している。しかし、わが国のゼオライトはモルデナイトやクリノプチロライトなどが主で、エリオナイトは知られていない。

筆者は、2011年4月にトルコ・エシュケヒルで開催された4か国中皮腫ワークショップに出席した折に、その巡検でカライン村を訪れる機会があった。本発表では、その際採取した鉱物サンプルの鉱物学的分析結果を報告する。

エリオナイトが存在するといわれていた water stone と akschaum stone と呼ばれる凝灰岩を分析した結果、water stone 中の pumice (軽石) にエリオナイトが確認された。その pumice は火山ガラスが主成分で、エリオナイト含有率は約30%と推定された。また、pumice は water stone 中に約40%存在すると見積もられたので、water stone 中のエリオナイト含有率は約10%と推定された。一方、akschaum stone 中の pumice は粘土鉱物の smectite が主成分で、エリオナイトはほんの僅かであった。カライン村の人々は、water stone 凝灰岩に洞穴住居を築き、また water stone を石材として切出し住宅を建てて生活してきた。water stone は柔らかくもろいため粉じんが飛散しやすく、住民はエリオナイト粉じんを日常的に吸入していたものと見られる。

今後は、カライン村の現在の気中エリオナイトを測定するとともに、water stone の分布地域と他所の中皮腫発生数の比較調査が望まれる。

(1) Baris YI, Artvinli M, Sahin AA (1979) Environmental mesothelioma in Turkey, *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 330, 423-432.

(2) Suzuki Y, Kohyama N (1984) Malignant mesothelioma induced by asbestos and zeolite in the mouse peritoneal cavity, *Environ. Res.* 35, 277-292.

3) 胸膜中皮腫患者の臨床経過と生活の質

○名取雄司

(ひらの亀戸ひまわり診療所 呼吸器内科)

【方法】

病棟および訪問診療やセカンドオピニオン外来を過去に受診した胸膜中皮腫患者について、過去の診療録を元とし、診断から永眠までの臨床経過と患者及び家族のニーズと生活の質について、可能な範囲で調査、検討を加えた。

【結果】

1. 胸膜中皮腫患者と家族のニーズを考えると、診断期、初回治療期、症状進展期、終末期に分け、治療や対応を考えることが重要と考えられた。
2. がん患者には4つの痛み、身体的痛み、心理的痛み、社会的痛み、スピリチュアルな痛みがあり、それらを統合し全体的痛みがあるとされる。胸膜中皮腫は、診断期に病名だけでなく(結果的に)一定の予後も告知されることが多いため心理的痛みを当初から強くもち、石綿との関連の強い疾患という点での社会的痛み、更に自分の人生へのスピリチュアル痛みを伴うことで、全体的痛みが強い場合もあると考えられた。一方在宅診療等の関わりの中で全体的痛みが緩和される事例もあった。

【結論】

診断から治療の全過程で、本人と家族の重層的な全体的痛みに対し、医療職が対処すべきだが、胸膜中皮腫の進行が速く十分対処できない場合も多く、生活の質の確保が困難な場合が生じていると推察された。今後中皮腫の治療において、総合的医療の推進による生活の質の確保が求められる。

4) 石綿救済法による医療費認定患者のアンケート結果（4年分）について

○森永謙二^{1),2)}, 本多正幸¹⁾, 篠原也寸志²⁾, 神山宣彦^{2),3)}, 高田礼子^{2),4)},
三浦溥太郎⁵⁾

(独立行政法人環境再生保全機構石綿健康被害救済部¹⁾, 独立行政法人労働安全衛生総合研究所²⁾, 東洋大学³⁾, 聖マリアンナ医科大学予防医学教室⁴⁾, 横須賀市立うわまち病院⁵⁾)

[はじめに]

平成18(2006)年3月27日に施行された「石綿による健康被害の救済に関する法律(以下、石綿救済法)」で、過去4年間に医療費を申請し、認定された中皮腫患者の曝露状況等についてのアンケート結果を報告する。

[方法]

環境再生保全機構は、石綿救済法に係る申請者に対して、居住歴や職歴に関する任意のアンケートを実施している。居住歴及び職歴については施行前弔慰金被認定者を除いた、医療費等の申請をされた方及び未申請弔慰金申請者で、平成18年3月27日から22年3月31日までに認定を受けた中皮腫患者を対象とした。他法令で認定を受けた者は除外した。

[結果]

過去4年間の医療費等被認定中皮腫患者は2,295人(男1,757、女538)で、うちアンケート回答者は1,735人(回答率75.6%)であった。調査回答者のうち胸膜は1,526人(88.03%)、性別は男1,094人、女432人であった。以下、胸膜中皮腫について述べる。医療費被認定者(1,436人)の申請時平均年齢は男女ともに69歳、中央値は男女ともに68歳、男女ともに70歳代が最も多く533人(32.2%)、次いで60歳代の519人(31.9%)、50歳代の258人(15.9%)、80歳代の188人(11.6%)であった。未申請弔慰金(法施行後に死亡されてからの申請)被認定者(90人)の平均死亡年齢は男74歳、女73歳であった。

曝露歴をみると、職場での曝露があったと思われるのは男66.4%(608/915)、女16.1%(57/355)、家庭内曝露歴があったと思われるのは男0.9%(8)、女8.7%(31)、職域以外で石綿取り扱い施設に立ち入り等により曝露歴があったと思われるのは男2.1%(19)、女4.2%(15)であった。

職業分類別にみると、男では製造等作業者が最も多く467人、次いで建設等作業者の323人、女では製造等作業者140人、次いで事務従事者142人であった。教員は35人(男19、女16)であった。産業分類別にみると製造業796人(男589、女207)が最も多く、次いで建設業348人(318、30)であった。

1989年までに最も長く居住した市町村別にみると、尼崎市が最も多く131人(男68、女53)、次いで大阪市54人(35、19)、横浜市40人(29、11)、北九州市15人(9、6)、福岡市15人(12、3)であった。東京都全区は107人(74、33)で、大田区が14人(10、4)で最も多かった。

[特別報告]

1) 長崎県、佐賀県における中皮腫・石綿肺癌の現状

○吉田俊昭

(長崎労災病院 内科)

2005年以降に発症した中皮腫・石綿肺癌について、長崎県および佐賀県内の基幹病院 18 施設、7 施設を対象にアンケート調査を行い、各々14 施設 (回収率 77.8%)、6 施設 (回収率 85.7%) より回答を得た。

長崎県では、胸膜中皮腫は 11 施設 73 例 (男性 64 例、女性 9 例、49~93 歳) の報告があった。組織型では約 1/2 が上皮型で、その他肉腫型と二相型がほぼ同数であった。診断方法の 2/3 は胸腔鏡下生検であり、病期では約半数が IA 期、IB 期、II 期であったが、約 20% はIV期であった。治療は約 50%が化学療法で、集学的治療も約 10%で行われていたが、BSC 症例も約 20%に見られた。職業では約 40%が造船業で、約 25%が建設業であったが、アスベスト初回ばく露年齢は約 60%で不明であり、確認できた症例の多くは 20 歳前後であった。転帰では生存 14 例であった。約 2/3 の症例は労災または救済法で認定されていたが、未認定例も見られた。石綿肺癌は 6 施設 26 例 (男性 25 例、女性 1 例、53~82 歳) の報告があったが、8 施設では経験がないか、または検討不能との報告であった。組織型では腺癌と扁平上皮癌が大半を占め、石綿所見の約 2/3 が胸膜プラークであった。職業では約 2/3 が造船業で労災認定されていたが、その他の職業では労災および救済法未認定例も見られた。

佐賀県では、胸膜中皮腫 6 例 (男性 5 例、女性 1 例、51~81 歳) の報告があったが、3 施設では経験例がなく、石綿肺癌の症例報告はなかった。中皮腫の組織型は上皮型 3 例、二相型 2 例、その他 1 例で、診断方法は胸腔穿刺生検 3 例、胸腔鏡下生検 2 例であった。病期は IA 期 3 例、IB 期 1 例、II 期 1 例、III 期 1 例で、治療は化学療法 2 例、手術+化学療法 2 例、BSC 2 例であった。職業は建設業が 5 例が多かったが、アスベスト初回ばく露年齢、潜伏期間は 5 例で不明であった。転帰では生存 1 例であった。全例が労災または救済法で認定されていた。

両県で胸膜中皮腫の症例数に差があるものの、職業では長崎県は造船業が多く、佐賀県は建設業に多く見られたことより、地域による産業構造の相違が中皮腫症例数に関与していることが推定された。また、中皮腫と比較して石綿肺癌の症例数が少なく、石綿肺癌の診断技術の向上が望まれる。

2) 熊本県における中皮腫・石綿肺癌診療の現状

○伊藤清隆

(熊本労災病院 呼吸器内科)

2005年1月-2011年7月に発症した中皮腫・石綿肺癌について、熊本県内で呼吸器科のある主要17施設にアンケート調査を行った(回収率76.5%)。その結果中皮腫53例、石綿肺癌9例の報告があった。中皮腫のうち胸膜中皮腫96.2%、腹膜中皮腫3.8%であり、男女比6.6:1、発症平均年齢66.6歳であった。初回ばく露平均年齢は24.2歳で、潜伏平均期間42年であった。組織型は上皮型66.0%、肉腫型9.4%、二相型15.1%、その他3.8%であった。病期はIA 11.3%、IB 17.0%、II例20.8%、III以上は47.2%であった。診断方法は胸腔鏡下生検が52.8%で最も多く、CTガイド下肺生検18.9%でその他超音波ガイド下生検、開胸生検、EBUS-TBNAなどが行われていた。治療は化学療法のみ50.9%、手術のみ5.7%例、手術+放射線治療7.5%例、化学療法+手術3.8%、集学的治療13.2%、その他15.1%であった。転帰はH23年8月1日現在で生存24.5%と予後不良で、労災認定は52.8%、救済法26.4%であったが未認定も11.3%存在した。

石綿肺癌は男性のみ9例で、発症平均年齢は74.2歳、組織型は腺癌5例、扁平上皮癌3例、小細胞癌1例であり、石綿所見は胸膜プラーク3例、石綿肺4例、石綿小体1例であった。初回ばく露平均年齢は26.2歳で、潜伏平均期間は48.3年、治療手段は手術2例、化学療法5例、集学的治療1例、その他1例であった。労災認定は5例、救済法2例であったが、未認定も2例存在した。中皮腫は積極的に胸膜生検での確定診断をつけ、手術も積極的に行われていたが予後不良であった。石綿肺癌は中皮腫より高齢で潜伏期間も長く、石綿肺例も多く石綿曝露量が多いことが推測された。また中皮腫と比較して当院以外での診断例が5例と少なく、未認定例もあり本疾患の更なる啓蒙が必要と考えられた。

労災認定率 52.8%
救済法率 26.4%
未認定率 11.3%

労災認定率 52.8%
救済法率 26.4%
未認定率 11.3%

[一般演題(3)]

1) G-CSF および IL-6 産生が疑われた悪性胸膜中皮腫の 1 例

○藤原綾子¹⁾, 東山聖彦¹⁾, 伊富貴雄太¹⁾, 狩野孝¹⁾, 徳永俊照¹⁾, 岡見次郎¹⁾, 富田裕彦²⁾, 児玉憲³⁾

(大阪府立成人病センター 呼吸器外科¹⁾, 病理細胞診断科²⁾, 八尾市立病院³⁾)

【はじめに】Granulocyte colony stimulating factor (G-CSF)は顆粒球増多に関与するサイトカインであるが、白血球増多を伴う悪性腫瘍では、腫瘍自体が G-CSF を産生していることがある。

G-CSF 産生腫瘍は種々の悪性腫瘍で報告されているが、原発部位にかかわらず悪性度が高い腫瘍が多い。今回、G-CSF および IL-6 産生が疑われた悪性胸膜中皮腫の 1 例を経験した。

【症例】70 歳代/男性

(喫煙歴) Ex-smoker BI ; 1100 (20 本×55 年)

(職業歴) 自動車修理、自動車部品製造業に従事歴あり (石綿暴露に関しては不明)

(主訴) 右胸壁腫瘍、右側胸部痛、発熱

(現病歴) 2010 年 6 月頃から右胸壁腫瘍を自覚。増大傾向を認めたため、2010 年 12 月、当院を受診した。穿刺細胞診、針生検では陰性であった。

(画像所見) 右前胸壁を中心に、右肺上中葉に接して、長径約 11cm の内部壊死を伴う巨大な分葉状腫瘍を認め、右第 4, 5 肋骨の骨破壊を伴っていた。病変の首座が胸壁にあり、胸壁腫瘍の肺浸潤を疑った。

(血液検査所見) 白血球 64600/ μ L、好中球 94.6%、CRP 20.57mg/dL、G-CSF 71.8pg/mL (5.78-27.5)、IL-6 40.5pg/mL (<4.0)

非侵襲的検査では確定診断がつかないこと、サイズからも放射線、化学療法とも効果が乏しいと考えられたこと、疼痛と発熱症状の増強傾向のため、早急の手術を予定した。

(手術) 2011 年 1 月、胸壁切除術 (第 3-6 肋骨切除)、肺合併切除術、吸収性および非吸収性メッシュと広背筋による再建術を施行。腫瘍は明らかに胸壁を中心に存在し、外側には筋層、肋骨に対し比較的圧排性に発育し、胸腔側には肺胸膜と広く接し肺実質浸潤を認めた。腫瘍辺縁は白色で索条配列を認め、内部は壊死に陥っていた。明らかな播種性病変、悪性胸水を認めなかった。術中迅速病理検査、腫瘍捺印細胞診では非上皮性腫瘍の診断を得たが、組織型の確定には至らなかった。

(病理組織学的所見) 大型紡錘形細胞がびまん性に増殖し、CEA / 陰性、EMA・カルレチニン・D2-40 / 陽性で、さらに G-CSF および IL-6 も免疫染色陽性であった。肉腫型悪性胸膜中皮腫 (限局型) と診断した。

(術後経過) WBC, CRP は速やかに正常化、解熱し右側胸部痛も解除された。術後経過良好で術後 16 日退院となった。

術後 2 ヶ月の胸部 CT で、胸壁および胸膜に再発を認め、化学放射線療法を施行することとした。放射線療法は 60Gy/30Fr を予定通り完遂した。化学療法は放射線療法と同時に開始し、CDDP+PEM 2 コース行ったが、PD を確認したため化療は中止し、その後抗 IL-6 レセプター抗体療法を試みた。しかし放射線性肺臓炎を併発し、現在さらに腫瘍の著明な増大を認めている。

【まとめ】切除によって一時的に症状、血液検査所見の改善を認めた G-CSF および IL-6 産生が疑われた悪性胸膜中皮腫の 1 例を経験した。本症例では集学的治療にもかかわらず、術後早期の再発と、治療抵抗性を認め、既報告どおり G-CSF 産生腫瘍の悪性度の高さが示唆された。

2) 腹部悪性リンパ腫に対するリツキサンの治療により改善の認められた悪性胸膜中皮腫の続報

○青江啓介, 久山彰一, 三村雄輔, 三村由香, 村上知之, 岸野大蔵, 近森研一, 前田忠士, 上岡博

(山口宇部医療センター第二腫瘍内科, 関門医療センター, 岩国医療センター)

【症例】78歳、男性。

【主訴】息切れ、左胸水、左胸膜肥厚。

【職業歴】漁師。出稼ぎにて工場内作業。(年数不明ながらアスベストばく露あり)

【喫煙歴】19歳～58歳まで1日20本。

【既往歴】4年前、小腸悪性リンパ腫。

【現病歴】4年前、小腸悪性リンパ腫によるイレウスのため手術が行われた。経過観察中に息切れが出現、胸部CT施行したところ、両側胸膜プラーク、左胸水、左胸膜肥厚が認められた。胸膜プラークの存在からアスベストばく露ありと判断、悪性胸膜中皮腫と悪性リンパ腫の鑑別のため胸腔鏡下胸膜生検を行った。その結果、悪性胸膜中皮腫(上皮型)と診断された。FDG-PET-CTでは、大動脈傍、第7胸椎前、右内深頸、右腸骨リンパ節に集積が認められた。悪性リンパ腫再発および悪性胸膜中皮腫の合併として山口宇部医療センターに紹介となった。胸部CT:左胸膜不整肥厚を全周性に認める。腹部CT:骨盤内、大動脈周囲リンパ節腫大あり。高齢者悪性リンパ腫に対する治療としてリツキサン治療(1週毎、8週連続)を開始した。初回投与にてinfusion reactionが認められたが、2週目以降はinfusion reactionは出現しなかった。治療経過とともに息切れの改善が認められ、胸部レントゲン、CTにおいても胸膜肥厚の改善が認められた。治療終了時のCTでは骨盤内リンパ節、大動脈周囲のリンパ節縮小、左胸膜肥厚の改善、血液検査では血清sIL-2Rの低下が認められた。紹介病院にて経過観察されていたが、悪性胸膜中皮腫が再増悪、Pemetrexed治療、リツキサン治療のいずれにも反応せず当院初診から10か月後に永眠された。紹介病院での血清サイトカインの結果も加えて報告する。

【検討】悪性リンパ腫、悪性胸膜中皮腫の標本を再検したが、免疫組織染色も含め、診断に誤りはなかった。悪性胸膜中皮腫についてCD20の免染を行ったが陰性であった。治療前後の血清サイトカインをBioplexにて測定したが、PDGF、IL-1ra、VEGFは減少したが、IL-1b、IL-2、IL-4、IL-5、IL-6、IL-7、IL-8、IL-9、IL-10、IL-12p70、IL-13、IL-15、IL-17、Eotaxin、FGF、G-CSF、GM-CSF、IFN-g、IP-10、MCP-1、MIP-1a、MIP-1b、TNF-aは増加が認められた。

3) 長崎県における悪性胸膜中皮腫に対する集学的治療の現状—多施設におけるアンケート結果を元に—

○松本桂太郎, 山崎直哉, 土谷智史, 宮崎拓郎, 朝重耕一, 永安武
(長崎大学病院 腫瘍外科)

長崎県には、多くの造船所が存在し、アスベスト曝露歴のある人たちは比較的多いと考えられる。しかし、各施設における症例数は少なく、診断治療の方針、成績の共有ができていないのが現状である。今回我々は、長崎県内の主要病院へのアンケートを行い、長崎県内における悪性胸膜中皮腫の現状についてその結果を得たので報告する。

アンケートは、2010年に長崎県下主要病院の23施設に対して行った。年間患者数は、7割の施設で2人以下であり、6割の施設で年間手術適応症例はなかった。診断では、胸腔鏡下胸膜生検が可能な施設は約6割で、そのうち半数が1 portによる生検を行っていた。多くの施設が、第5肋間もしくは6肋間での生検を行っていたが、他肋間での生検を行っている施設もみられた。手術適応については、T1,2N0, T1N1, T2N1は90%の施設で適応としていたが、T3症例は半分以上の施設で手術適応とはしていなかった。また、胸膜肺全摘術の年齢上限は、75歳以下もしくは80歳以下が7割以上と手術適応において、年齢には重点は置かれていなかった。手術不能例については、PSがよければ多くの施設で化学療法を行っており、2割の施設では放射線療法も施行していた。レジメンでは、ほとんどの施設でCDDP+ALMを1st lineとして用いていた。2nd lineとしては、4割の施設でGEMを使用していたが、4割はBSCを選択していた。

各施設において、症例数が少ないながらも比較的方針は一致していた。さらなる症例の集積、成績の向上のため、早期診断方法の統一と手術適応についての啓蒙、情報の共有が重要であると考えられる。

4) 悪性胸膜中皮腫の IMRT

○小幡史郎¹⁾, 太田嘉昭¹⁾, 菅恒彦¹⁾, 鐘ヶ江真弥¹⁾, 井上陽太¹⁾, 永安武²⁾, 山崎直哉²⁾, 土谷智史²⁾, 宮崎拓郎²⁾, 田川努³⁾, 中村洋一⁴⁾, 飯田哲也⁴⁾, 中富克己⁴⁾, 土井誠司⁴⁾, 芦澤和人⁵⁾, 林靖之⁵⁾, 林徳真吉⁶⁾, 安倍邦子⁶⁾, 木下直江⁶⁾

(長崎県島原病院放射線科¹⁾, 長崎大学病院腫瘍外科²⁾, 長崎医療センター外科³⁾, 長崎大学病院第二内科⁴⁾, がん診療センター⁵⁾, 放射線科⁶⁾, 病理部⁷⁾)

中皮腫の大半はアスベスト暴露に伴い、数十年の潜伏期間を経て発生すると言われている。それをもとに我が国での中皮腫による死亡数は2030年代には1990年代の21倍に達すると予測されており、安全で有効性の高い治療法の確立が早急に望まれる。

我々は1998年から2009年にかけて、15例の悪性胸膜中皮腫患者に対する胸膜肺全摘術(EPP)をはじめとする集学的治療を施行した。患者の内訳を以下に示す。年齢は47~71歳(中央値57歳)、男性11名(73%)、右患側10例(67%)、左患側5例(33%)、IMIGによる病期ではⅡ期4例(27%)、Ⅲ期11例(73%)、組織分類では上皮型6例(40%)、肉腫型4例(27%)、二相型5例(33%)であった。全例に化学療法施行、11例(73%)に術後放射線治療が施行された。そのうち5例(33%)に対し、線量分布が良好といわれている強度変調放射線治療(IMRT)を施行した。

IMRT併用群では局所再発が2例(2/5=40%)であったが、IMRT非併用群の局所再発は8例(8/10=80%)であった。ほとんどの症例ではIMRTによる重篤な有害事象を認めなかったが、1例にGrade5の放射線肺障害が認められた。

IMRTは局所コントロールを良好にする傾向にあるが、安全性・効果の面から、さらなる治療パラメータ・患者背景の詳細な検討が必要と考えられた。

5) 胸膜外肺全摘術を含む集学的治療を行った女性の悪性胸膜中皮腫の検討

○岡部和倫、松田英祐、田尾裕之、山本寛斉、佐野史歩、杉和郎
(山口宇部医療センター 呼吸器外科)

【はじめに】

一般に、悪性胸膜中皮腫(MPM)の予後は厳しい。しかし、女性のMPMの予後は良いとされ、特に上皮型の良好な治療成績が報告されている。当院では最近の5年間にMPMに対して胸膜外肺全摘術を27例施行した。今回は、胸膜外肺全摘術を含む集学的治療を行った女性のMPM患者5例についての検討を報告する。

【症例】

胸膜外肺全摘術の施行順に、年齢は65, 51, 42, 58, 68歳であった。職業または石綿の曝露機序は、福岡県で断熱材工場勤務、兵庫県で近隣曝露、山口県で教師、兵庫県で近隣曝露、岐阜県で断熱材製造会社アルバイト。左右は、右、左、左、右、右。MPMの型は、二相、上皮、上皮、上皮、上皮型。胸膜外肺全摘術の時間は、6時間40分、7時間、6時間25分、6時間、8時間48分。周術期の特記すべき合併症は認めなかった。術後のIMIG分類の病期は、全例がstage III。肺内のアスベスト小体数は、乾燥肺1gあたり44万本、4千本、検出下限値未満、2千3百本、5万1千本で、明らかな職業曝露が有る症例で高値を示した。手術以外の治療は、初めの3例が術後放射線療法および化学療法、4番目の例は他院で行われた術前化学療法と術後放射線療法、最後の例は術後放射線療法中で今後化学療法を予定している。最初の1例が術後1年1カ月で原病死された。他の4例は術後3年9カ月、3年7カ月、6カ月、2カ月生存中である。

【結語】

一般に、MPMの予後は不良であるが、女性のMPMの予後は良いとされている。当院の症例でも、胸膜外肺全摘術を含む集学的治療を施行した女性例の予後は良好である。女性のMPMの予後が良い理由の解明が、新たな治療方法の開発に役立つのではないかと興味深い。

EPP (石綿) → Silver-Tinberg

[特別講演]

世界の中皮腫と九州の現状-死亡統計からの一考察

○高橋 謙

(産業医科大学 環境疫学)

世界の中皮腫の現状・実態についてはわからない部分が多い。世界保健機関 WHO 等は年間 43,000 名の患者数の発生（死亡数にほぼ等しい）を推定している。周知のようにわが国では現在、年間 1200 名弱が死亡統計上捕捉されている。危険を承知で日本/世界の中皮腫割合を計算すると 2.8%、一方、日本/世界の人口比は 1.2 億人/69 億人=1.7%である・・・。

WHO の死亡統計データベースは、ICD-10 が導入された 94 年以来、83 カ国以上から 92,000 人以上の中皮腫 (C45) 死亡を記録している（日本の場合、人口動態統計記載の死亡データと WHO の死亡統計は完全一致する）。その 9 割弱は日本を含む高所得国からの報告である。これを基に世界で死亡が報告された中皮腫の特徴を以下に示す。男女比は 3.6 対 1、死亡時の平均年齢は 70.0 歳 (SD11.6 歳) だが、年齢階級別の死亡率が急峻なカーブを描くのはもちろんのこと、80 歳以上の男性では百万人当たり 100 人を超えている。部位別の報告数は「特定されない (C45.9)」が 43%と最多、次いで「胸膜 (C45.0)」が 41%、「その他 (C45.7)」が 7%、「腹膜 (C45.1)」5%、「心膜 (C45.2)」0.3%となっている。世界全体で年齢調整死亡率は年 5%の割合で増加を示す中、日本は 3.5%の有意増加、米国はマイナス 0.8%の有意減少を示している。

人口動態統計に基づいてわが国および九州に係る実態を評価するため、日本全体を標準人口として、県別の年齢階級別死亡数を基に標準化死亡比 (SMR) を算出した。解析は、男女別に 1995-2009 年の全期間と 1995-1999 年、2000-2004 年、2005-2009 年の 3 つの期間 (①~③) に分けて行った。その結果、全期間中の男性における SMR の上位 3 県は、兵庫 210 (N=856)、広島 175 (N=391)、長崎 163 (N=196) であり、九州では他に SMR=100 超の 11 位に福岡 112 (N=400) が入った。期間別に SMR=100 を超えたのは、期間①で 3 位長崎 170 (N=47)、13 位佐賀 113 (N=18)、15 位福岡 101 (N=82)、期間②で 7 位長崎 120 (N=46)、9 位福岡 112 (N=130)、14 位佐賀 106 (N=23)、期間③で 2 位長崎 196 (N=103)、11 位福岡 119 (N=188) であった。女性の中皮腫に関する県別死亡実態には男性と共通する特徴と異なる特徴を認めた。

以上のような計算や数字の解釈には極めて危険な要素を含んでいるのは言うまでもない。が、演者は、世界の中皮腫について分からない部分が多い以上、「与えられたデータ」から始めるしかないと考えている。途上国での石綿の高度使用が継続する中、石綿関連疾患に対する WHO 等国际機関による取り組みは積極性を増している。

[シンポジウム (2)]

1) 一般市民を対象とした石綿関連疾患のスクリーニング

○金子昌弘¹⁾、関順彦²⁾、山口拓洋³⁾、江口研二²⁾、楠本昌彦⁴⁾

JG SARD 研究小班

((財) 東京都予防医学協会健康支援センター呼吸器科¹⁾ , 帝京大学医学部内科学講座腫瘍内科²⁾ , 東北大学大学院医学系研究科医学統計学³⁾ , 国立がん研究センター中央病院放射線診断科⁴⁾)

【背景・目的】

職業性の石綿曝露の危険性や石綿曝露とプラーク出現についての関係はよく知られているが、一般市民における石綿関連疾患の分布についてはほとんど知られていない。このため、一般市民に対して石綿関連の画像所見と問診内容とを比較分析することにより、わが国の一般市民における石綿関連疾患の広がりを類推し、今後の石綿対策・石綿被害の基礎資料として活用できるデータを作成することは大変意義深いと考えられる。

【対象・方法】

全国 26 施設で石綿曝露歴に関わらず、本研究趣旨に同意の得られた原則 40 才以上の男女を対象とした。問診票と胸部 X 線単純および低線量 CT 撮影を行い、DICOM 画像データを用いて中央評価委員会によるセントラルレビューを行った。

【結果】

2007 年 3 月から 2008 年 12 月まで 9,810 例の検診(男 5,283 例、女 4,527 例;平均年齢 57 歳)を施行した。喫煙歴ありは 49.7%であった。セントラルレビューでは、胸部 X 線読影基準および胸部 CT 読影基準(所見のとり方、所見の程度)を作成した。胸膜病変(胸膜肥厚、胸膜プラーク)や肺野病変(結節影、間質性陰影、気腫性変化等)などについて評価した。問診による石綿曝露状況では曝露有:12.8%、疑い:21.0%、無:66.2%で、喫煙歴 49.7%。低線量 CT では胸膜肥厚像 2.5%、胸膜プラーク 2.7%、肺野結節 3.2%であった。一方、胸部 X 線単純では胸膜肥厚像 0.7%に、胸膜プラークは 0.6%に認められ、低線量 CT の感度が数倍高かった。病理診断された肺癌が非石灰化結節 1003 例中 29 例(2.9%)に発見された。また、石綿曝露歴のない 264 例中 77 例(29.2%)に低線量 CT にて胸膜プラークを認めた。

【考察・結論】

一般市民対象の石綿検診初回で問診票と低線量 CT 診断法にて胸膜病変や肺野病変などについて評価することにより、胸膜プラーク陽性で石綿曝露(職業、住居、環境など)の認知が乏しい症例が見られた。今後の施策として、石綿曝露の知識の啓蒙も重要であると考えられた。

2) 「アスベスト・中皮腫外来」 & 「大型研究型検診」の現状

○樋野興夫

(順天堂大学医学部 病理・腫瘍学)

2005年6月の、いわゆる「クボタショック」以来、アスベストを原因とする中皮腫の発症は大きな社会問題となっている。有効な治療法も確立されておらないところにも病気としての悲劇性がある。中皮腫は、その死亡者数は年々増加傾向にあり、アスベスト暴露から数十年して発症するため、過去のアスベストの使用状況を考えれば、曝露者数は極めて大きく、今後、中皮腫患者の発生増加が懸念されており、リスクの高いグループの検診体制の確立は急務である。

国民の健康障害に関する重要課題解決型研究として、「アスベスト・中皮腫」の克服に向けた総合戦略は「目下の急務」である。アスベストにより誘発される中皮腫は、一旦発症したら治療が難しいため早期発見・早期治療が重要である。

我々は、「遺伝性腎がんモデル」の研究に長年従事し、新しいがん関連遺伝子Erc (Expressed in Renal Carcinoma)を発見した(1995年)。後に、この遺伝子産物がヒト「アスベスト・中皮腫」に関連しているERC/Mesothelinタンパク質のホモログであることが判明し、血液検査が可能なELISA法を開発した(IBLとの共同)。その後、血中でのバイオマーカーとしての有効性を確認し、これらのデータをもとに、中皮腫の臨床応用へと展開してきた。

2005年にわが国で初めて順天堂大学に「アスベスト・中皮腫外来」を開設(平成22年度東京都医師会グループ賞受賞)し、患者の診断・治療を進める一方、アスベストに暴露経験のある建築作業員等の研究型検診を推進した。中皮腫患者のデータなどを参考に、中皮腫の発症が疑われるErc/mesothelinタンパクの血中濃度(カットオフ値)を定め、研究型検診受診者のスクリーニングを行ったところ約30,000人の時点で、既に約80名が高リスクと判定され、うち約30名弱が2次スクリーニングを受診し、1名がPET検査と病理生検検査により中皮腫と確定された。これは自覚症状が全く無い状態で、偶然ではなく血液検査という科学的データに基づき中皮腫患者が特定された世界初のケースであり、大いに注目された。

現在、4年間でのべ約120,000人であり、高値については2次スクリーニングを実施し、早期発見・早期治療に資する。「アスベスト関連疾患の検診」を考察する。

(共同研究者: 「アスベスト・中皮腫外来」グループ、大型研究型検診グループ、データ解析グループ)

3) 低線量石綿 CT 検診の画像所見についての検討

○加藤勝也

(岡山大学病院 放射線科)

【はじめに】

石綿健康診断において低線量胸部CT撮影を導入することにより、肺癌および胸膜中皮腫の早期発見の意義があるかどうか検討するため、低線量CT検診を行い、その画像所見について検討した。

【対象と方法】

対象は、石綿ばく露の職業歴を有する石綿手帳健診対象者と石綿ばく露を来たす作業を行っている現役労働者である。本基準を満たす症例を岡山労災病院、富山労災病院、千葉労災病院、玉野三井病院、山口宇部医療センターから集めた。症例は全 1,240 例で、性別は男性 1,218 例(98.2%)、女性 22 例(1.8%)、年齢は 19 歳から 96 歳 (平均 71.3 ± 6.7 歳、中央値 71 歳)であった。

低線量CTの撮像条件は、撮像体位は腹臥位とし、線量は各施設で若干異なるが、30mAs以下とした。画像データは原則として5 mm厚5 mm間隔で肺野条件、縦隔条件を作成し、これに加えて、2 mm厚5 mmギャップのthin-section CT (TSCT)を元データからの再構成にて作成し、5名の放射線専門医が2重読影を行い画像所見について検討した。

さらに肺癌が病理組織学的に証明された症例について、その胸部X線写真を見直し、胸部X線での病変診断能についても検討した。

【結果】

今回対象とした 1,240 例における CT/TSCT 所見は表の如くであった。

CT/TSCT 所見(全1240例)

・ 胸膜プラーク	1144	(92.3 %)
・ 肺間質性変化	296	(23.9 %)
・ SCLS/DOTS	178	(14.4 %)
・ すりガラス状陰影～小葉内網状影	232	(18.7 %)
・ 牽引性気管支拡張	83	(6.7 %)
・ 蜂窩肺	15	(1.2 %)
・ 胸水	21	(1.7 %)
・ parenchymal band	170	(13.7 %)
・ びまん性胸膜肥厚	172	(13.9 %)
・ 円形無気肺	33	(2.7 %)
・ 肺気腫/肺嚢胞	551	(44.4 %)

肺癌疑い症例は、62 例 (5.0%) あり、そのうち E1 が 53 例、E2 が 9 例であった。このうち生検、手術などで肺癌が病理組織学的に証明されたのは 15 例 (1.2%) で、腺癌 11 例、扁平上皮癌 3 例、小細胞癌 1 例であった。胸膜中皮腫も 2 例(0.16%)あり、病理組織学的には 1 例は上皮型、1 例は肉腫型であった。

また病理学的に診断が得られた 15 例の肺癌症例について、ほぼ同時期の胸部 X 線写真での描出能に関する検討では、○ (十分指摘可能) 4 例(26.7%)、× (全く指摘できない) 6 例(40.0%)、△ (CT 所見なしには指摘困難) 5 例(33.3%)で、15 例中 11 例 (73.3%) は胸部 X 線写真のみでは肺癌の発見は困難と考えられた。指摘困難である主な理由としては、サイズが小さいすりガラス影肺癌症例であったこと、横隔膜など既存構造に重なった位置にあったこと、石灰化を含むような胸膜プラークが多発することで、肺癌病変を異常所見と認識できなかったことが主な要因であった。