

第 22 回石綿・中皮腫研究会
プログラム・抄録集

日 時：2015年10月31日（土） 10：00～17：10

会 場：ソリッドスクエア・ホール

〒212-0013 川崎市幸区堀川町 580 番地ソリッドスクエアビル地下1階



世話人

独立行政法人労働者健康福祉機構千葉労災病院

由佐 俊和



■実施要項

1. 演題発表

発表用 PC は Windows7、アプリケーションは Power Point 2010 です。

スライドデータは Power Point 2010 で作成し、pptx 形式 (ppt 形式でも可) にて USB メモリースティックに保存のうえ、発表の 60 分前までにデータ受付にご持参ください。データ名は「氏名+演題名」としてください。

なお、Macintosh はご用意できませんので、ご利用の方は事前にデータをご送付いただくか、ご自身の PC をご持参ください。事前にスライドデータをご送付される方は、10月28日(水)17:00までお願いいたします。また、ご自身の PC をご使用になる場合、プロジェクターとの接続ケーブルは、「ミニ D-sub15pin」のみで、接続作業はご自身で行っていただきますようご協力お願いいたします。

(データ送付先 E-mail : ishiwata2015@chibah.rofuku.go.jp)

一般演題は1題10分(発表7分、討論3分)です。会の進行にご協力ください。

2. 受付

受付の開始は午前9時20分からです。

3. 会費

年会費の銀行振り込みがお済でない方は、平成27年度研究会年会費2,000円(非会員は会場費2,000円)を受付でお支払ください。

4. 幹事会

ソリッドスクエア・ホール地下1階「控え会議室」(9:00~9:50)にて行います。顧問・幹事・監事の先生方はご参集ください。

5. 昼食

環境再生保全機構共催によるランチョンセミナーを行います。セミナー参加者にはお弁当をご用意しますが、数に限りがございますので、不足の場合はご容赦ください。ご持参の場合でもランチョンセミナーにご参加いただけます。

6. 宿泊のご案内

JR川崎駅・京急川崎駅周辺には多くのホテルがございます。

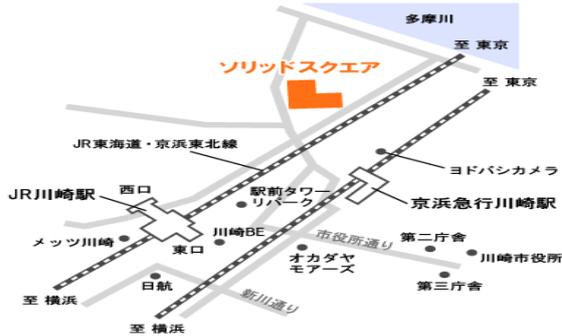
宿泊希望者の方は、お手数ですが、各自でご予約をお願いいたします。

■会場へのアクセス

石綿・中皮腫研究会 会場案内図

〒212-0013

神奈川県川崎市幸区堀川町580番地 ソリッドスクエア東館地下1階
ソリッドスクエアホール



①正面玄関より入り、



②まっすぐ進んでこちらのエスカレータを降ります。



③エスカレーターを降りて、丸亀製麺を右手に道なりに進みます。



④突き当たりを右に曲がると、会場に到着します。

プログラム

1. 開会挨拶 (10:00)

世話人 由佐 俊和

2. 特別報告 I (10:00～10:20)

座長 亀井 敏昭 (山口県立総合医療センター)

「胸膜中皮腫の WHO 新分類」

東京女子医科大学八千代医療センター・病理診断科 廣島 健三

3. シンポジウム「肉腫型中皮腫の病理診断の問題点」 (10:20～12:00)

座長 井内 康輝 (NPO 法人総合遠隔医療支援機構)

(1) 肉腫型中皮腫の病理診断における免疫組織化学的染色の有用性と諸問題

広島大学大学院医歯薬保健学研究院・病理学研究室 武島 幸男 他

(2) 骨形成性中皮腫か骨肉腫か — 症例提示 —

症例提示 1. (著明な造骨/軟骨分化を辿った胸膜悪性中皮腫の一部検例)

聖隷佐倉市民病院・病理科 河上 牧夫 他

症例提示 2. (骨外性骨肉腫との鑑別が問題となった胸膜肉腫型中皮腫の一部検例)

兵庫医科大学病院・病理部 塚本 吉胤 他

症例提示 3. (骨形成性中皮腫か骨肉腫か)

国立病院機構山口宇部医療センター・腫瘍内科 青江 啓介 他

症例提示 4. (胸膜に発生した骨外性骨肉腫の 2 例)

東京女子医科大学八千代医療センター・病理診断科 廣島 健三 他

コメント (骨肉腫類似の組織像を示す悪性中皮腫と骨肉腫は鑑別できるのか?)

立学校共済組合関東中央病院・病理科 岡 輝明

(3) 血管形成性中皮腫か血管肉腫か

国立病院機構近畿中央胸部疾患センター 病理診断科 笠井 孝彦 他

(4) 肉腫型中皮腫と滑膜肉腫の鑑別

公益財団法人がん研究会がん研究所・病理部 石川 雄一

(5) 総合討論

お昼休み (12:00 ~ 12:25)

4. ランチョンセミナー (12:25 ~ 13:10)

共催挨拶 杉崎 浩和 (独立行政法人環境再生保全機構 石綿健康被害救済部 主任調査役)

座長 森永 謙二 (独立行政法人環境再生保全機構)

「アスベスト関連疾患を診て43年」

横須賀市立うわまち病院 三浦 溥太郎

5. 総会 (13:10 ~ 13:25)

休憩 (13:25 ~ 13:30)

6. 教育講演 (13:30 ~ 14:15)

座長 酒井 文和 (埼玉医科大学国際医療センター)

「アスベスト関連胸膜病変の画像診断」

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科・臨床腫瘍学分野 芦澤 和人

7. 一般演題 I (14:15 ~ 14:55)

座長 藤本 伸一 (岡山労災病院)

- 1) B型肝硬変・肝細胞癌に対して生体肝移植後10年に胸膜中皮腫を発症した症例
北海道大学大学院医学研究科・腫瘍病理学分野 谷野 美智枝 他
- 2) EUS-B-FNAは胸腔鏡下胸膜生検の代替検査になり得るか？
君津中央病院・呼吸器外科 高田 真希子 他
- 3) 悪性胸膜中皮腫における石綿曝露評価
勤医協札幌病院・外科 細川 誉至雄 他
- 4) 最近10年間に診断された良性石綿胸水症例についての検討
国立病院機構奈良医療センター・内科 田村 猛夏 他

休憩 (14:55 ~ 15:00)

8. 一般演題 II (15:00 ~ 15:30)

座長 武島 幸男 (広島大学大学院医歯薬保健学研究院)

- 1) **MicroRNA profiling of mesothelioma cell lines & their biological function.**
広島大学大学院医歯薬保健学研究院・病理学研究室 Amatya V.Jeet 他
- 2) 悪性中皮腫細胞における BAP1 遺伝子の機能解析
愛知県がんセンター研究所・分子腫瘍学部 関戸 好孝
- 3) 免疫機能解析に基づく悪性中皮腫スクリーニングデバイス開発の試み
川崎医科大学・衛生学 西村 泰光 他

9. 一般演題Ⅲ (15:30～16:10)

座長 東山 聖彦 (大阪府立成人病センター)

1) ビスフォスフォネートの胸腔内投与の抗腫瘍効果と臨床試験

千葉県がんセンター・細胞治療 田川 雅敏 他

2) アデノウイルスベクターを用いた悪性中皮腫に対する臨床研究

千葉大学大学院・呼吸器内科 多田 裕司 他

3) 大腸癌の胸膜播種に対して胸膜剥皮術を行った一例

国立病院機構山口宇部医療センター・呼吸器外科 岡部 和倫 他

4) 悪性胸膜中皮腫に対する根治的胸膜摘除+術中 CDDP 温熱灌流療法の
中間成績

東京医科歯科大学大学院・呼吸器外科学 石橋 洋則 他

休憩 (16:10～16:15)

10. 特別報告Ⅱ (16:15～17:05)

座長 岸本 卓巳 (岡山労災病院)

「石綿肺診断の問題点」

1) 石綿肺の診断 —病理学的特徴—

北海道中央労災病院・病理診断科 岡本 賢三

2) 石綿肺の CT 診断

獨協医科大学・放射線医学教室 荒川 浩明

11. 閉会挨拶 (17:05～17:10)

■ MEMO

抄 録 集

「胸膜中皮腫の WHO 新分類」

廣島 健三

東京女子医科大学八千代医療センター

WHO 第 4 版は中皮腫瘍をびまん性悪性中皮腫, 限局性悪性中皮腫, 高分化型乳頭状中皮腫, アデノマトイド腫瘍に分類した. びまん性悪性中皮腫を上皮型中皮腫, 肉腫型中皮腫, 二相型中皮腫に分類し, 線維形成型中皮腫は肉腫型中皮腫の亜型とした.

上皮型中皮腫には様々な組織型がみられる. 最も多いパターンは充実性 solid, 腺管乳頭状 tubulopapillary あるいは索状 trabecular pattern であり, その他に微小乳頭状 micropapillary, アデノマトイド adenomatoid, 多形型 pleomorphic, 淡明細胞状 clear cell, 移行型 transitional, 類脱落膜 deciduoid, リンパ組織球様 lymphohistiocytoid, 小細胞 small cell などがある. 上皮型中皮腫は癌腫との鑑別に免疫染色を検討する必要がある.

中皮細胞増生は細胞密度が高く, 異型性, 多形性を伴い, 核分裂像を認めるため, 中皮腫との鑑別が難しい. 生検標本で悪性と診断する根拠は, 明らかな悪性腫瘍としての細胞異型を認める場合を除くと, 胸壁の脂肪組織への浸潤所見あるいは肺実質への浸潤所見である. 上皮型中皮腫と中皮細胞増生との鑑別に EMA, Glut-1, CD146, IMP3, デスミンを検討することが有用である報告されているが, これらの結果は全例に当てはまるわけではなく, 日常病理診断において中皮細胞増生と中皮腫を鑑別できる抗体 (あるいは抗体の組み合わせ) はまだない.

肉腫型中皮腫のうちカルレチニンが陽性となるのは約 30%であり, サイトケラチン (AE1/AE3, OSCAR, KL1, CAM5.2 等) が様々な程度に陽性となることにより肉腫型中皮腫と診断する. しかし, 肉腫型中皮腫の 5%, heterologous element を有する肉腫型中皮腫の 10%はケラチンが陰性である. 線維形成型中皮腫と線維性胸膜炎との鑑別に zonation の有無が重要である. また, 線維形成型中皮腫細胞は胸壁の脂肪組織への浸潤を認めるが, 脂肪浸潤と誤診しやすい所見として, fake fat がある. これは, 採取時の牽引によるアーチファクトであり, 線維性に肥厚した胸膜の生検標本にみられる. Fake fat にみられる紡錘形細胞は胸膜表面に対して平行であるのに対して, 脂肪組織に浸潤する腫瘍細胞は胸膜表面に対して角度をもって走行する.

胸膜中皮腫には p16/CDKN2A の機能の消失 (欠失, プロモーター領域のメチル化, 点突然変異) がみられ, このうち欠失による頻度が最も高い. p16/CDKN2A の欠失の頻度は組織型によって異なり, 肉腫型ではほぼ 100%に認められる. 胸水貯留のみが認められる症例に p16/CDKN2A の欠失の検討は有用である. また, 臨床的, 放射線画像的に中皮腫が疑われる場合は, 表面の中皮細胞に浸潤所見を認めなくても, p16/CDKN2A の欠失があれば

中皮腫と診断できる。また、BAP1 の異常（欠失，点突然変異，挿入）が中皮腫の 42-60% で報告されている。BAP1 の異常の頻度は，上皮型中皮腫が他の組織型より高い。

WHO 分類第 4 版には，体腔液細胞診により中皮腫と反応性中皮を鑑別することは極めて難しく，不可能であろう，と記載されている。

(1) 肉腫型中皮腫の病理診断における免疫組織化学的染色の有用性と諸問題

武島幸男、Amatya V. Jeet、櫛谷 桂
広島大学大学院医歯薬保健学研究院病理学研究室

悪性中皮腫の組織亜型の内、特に肉腫型中皮腫（線維形成性中皮腫を含む）の鑑別診断には、線維性・器質化胸膜炎、各種の肉腫（平滑筋肉腫、滑膜肉腫、血管肉腫など）、特異的分化を伴う悪性間葉系腫瘍（骨肉腫、軟骨肉腫、横紋筋肉腫など）、肺肉腫様癌の胸膜浸潤・転移などが挙げられている。

この内、肉腫型中皮腫と肺肉腫様癌の胸膜浸潤の鑑別は、現在のところ両者を明確に別けるマーカーが存在しないため、病変の局在が最も重要とされている。自験例の両腫瘍の免疫組織化学的検討(Takeshima et al, *Histopathology*, 2009)では、Calretinin, WT-1 などの中皮腫マーカーの陽性率はいずれも 30-40%程度であり鑑別には有用でない。また、D2-40 は、肉腫型中皮腫 80%程度、肺肉腫様癌 25%が陽性となり、中皮腫に陽性率が高いものの、特異度に問題ある。最近、癌腫での検出率が高いとされている Claudin-4 の陽性率は、肉腫型中皮腫 0%, 肺肉腫様癌約 40%であり、診断困難例へ応用する価値がある。今後、両者の鑑別に資するマーカーの検討が不可欠である。

肉腫型中皮腫の病理診断は、特にサイトケラチン (AE1/AE3, CAM5.2)が陽性となることが要件とされている。最近発行された WHO, 2015 のアトラスでは、”Sarcomatoid mesothelioma almost stain, at least focally, with the AE1/AE3 broad spectrum antikeratin antibody cocktail, and the pancytokeratin antibodies OSCAR and KL1, as well as the CAM5.2.”と記載されている。2000 年以降に発表された主要な論文 (Attanoos, *Histopathol*, 2000, Lucas, *Histopathol*, 2003, Kushitani, *Pathol Int*, 2008, Takeshima, *Lung Cancer*, 2009, Klebe, *Mod Pathol*, 2010 など)をレビューすると、その陽性率は 70%-100%とばらつきが大きく、肉腫型中皮腫として臨床的・病理組織学的に矛盾しないサイトケラチン陰性例に遭遇した場合、診断に難渋する場合がある。我々の施設に寄せられたコンサルテーション例や中皮腫パネルで呈示された例を供覧し、”Cytokeratin-negative”肉腫型中皮腫の考え方について話題提供したい。

(2) 骨形成性中皮腫か骨肉腫か

症例提示 1. (著明な造骨/軟骨分化を辿った胸膜悪性中皮腫の一部検例)

河上牧夫¹, 砂田幸一², 下川玲子³

1: 聖隷佐倉市民病院病理科, 2: 済生会横浜市東部病院呼吸器内科, 3: 同病理診断科

67才男性, 喫煙: 20本/日×20年, 石綿含有金属製建具組立業務×40年の生活歴。労作時呼吸困難と咳嗽で近医での右大量胸水貯留の指摘を受け紹介入院。

胸腔鏡下生検での悪性中皮腫の診断の元に CDDP+PEM 療法開始。経時的に石灰化病変の拡大を認め、CT下の再度生検では骨・軟骨肉腫様病変を認めた。4コースでPD判定で、CDDP+GEM regimeに変更。

身体所見では意識清明、右肺野での呼吸音減弱の外には著変なし。検査データでは軽度の貧血と低alb血症, ALP:924U/l, CPK49IU/l, CRP: 0.9mg/dlであった。

治療後の経過は 1) 右胸壁の皮下病巣拡大し、CTでPD判定、2) 緩和医療へ移行後、上室性不整脈頻発、3) 喀痰の絡みが著明となり、酸素化低下、心拍数200以上となり徐脈、心肺停止となった。

剖検像は右胸膜の全面的紡錘細胞増殖病変で、一部にφ40mmの肋間突出に腫瘤形成。組織像は紡錘ないし類円形の、一部は多核 pleomorphism を含む肉腫様組織で、calretinin:(-/+)、C2-40:(-/+)、WT-1:(+)、CK5/6:(-/+)、CD34:(-)、CEA:(-)、K-67:30-35%のprofilesを有していた。特徴的なのは 1) 一部の上皮様構造、2) 進展 frontia での腫瘍細胞の橋頭堡形成性進展態度と随所の骨端造骨 mimicing な軟骨 cap や osteoid 分化を伴う類骨反応、3) 胸膜のみならず、経横隔膜性腹膜波及、心嚢膜、前縦隔/胸部大動脈周縁に波及する匍匐性の連続性進展態度である。その他の臓器転移巣としては骨膜浸潤骨組織での僅か髄腔内伸展像のみで、遠隔転移は認められない。4) 尚、胸膜腫瘍巣内には認めないものの、肺実質/胸膜での含鉄小体の疎散見。

合併症は 1) 左室心筋内外層での広範な浮腫性細瘦性心筋 dystrophy, 2) 肺での不均等な囊蛋白性浮腫と末梢血路の血栓、巣状肺炎始動、3) 肝小葉中心の低酸素による脂肪化傷害 regression と架橋線維症による肝実質の不全分画、4) 腎での尿細管系退縮と糸球体腫大像、5) 著明な bullous cystitis, 6) 胃/結腸表層腺管の粘液分泌性過形成が挙げられる。

致命的終末像は低alb血症下での心タンポナーデ(心嚢水200ml)と腹水3700mlの心不全加味の腔水症、そして濃蛋白性肺水腫下での巣状肺炎合併像である。

以上の一連の事態が提起する問題点は 1) 悪性中皮腫の pathogenesis, 2) 胸膜肉腫での分化複合性と増殖 mode, 3) 加療に伴う組織分化誘導の加速、4) 増殖進展態度と終末病態の固有性に集約されよう。

(2) 骨形成性中皮腫か骨肉腫か

症例提示 2. (骨外性骨肉腫との鑑別が問題となった胸膜肉腫型中皮腫の一部検例)

塚本吉胤 1), 羽尾裕之 1), 梶本仙子 1), 栗林康造 2), 寺田貴普 2), 中野孝司 2), 廣田誠一 1)
兵庫医科大学病院病理部 1), 呼吸器内科 2)

症例：69 歳 男性

主訴：労作時呼吸困難、右側胸部痛

既往歴：1968 年 椎間板ヘルニア

職歴：18 歳～30 歳時に機械修理工として防音材使用(アスベスト曝露歴あり)

喫煙歴：20 歳～69 歳 20 本/日

現病歴：2012 年 6 月中旬より労作時呼吸困難、右側胸部痛あり近医受診。胸部 X 線写真にて右胸水貯留を指摘され、大阪赤十字病院呼吸器内科紹介。全麻下 VATS による胸膜生検を施行されるも確定診断に至らず、精査加療目的にて同年 8 月 20 日当科紹介受診。

入院時現症：身長 148.5cm、体重 48.3kg、血圧 115/62mmHg、脈拍 90bpm、体温 37.1℃、SpO₂ 94%(RA)、右呼吸音減弱、右側胸部硬結腫瘤触知。

血液生化学検査：TP 6.1g/dl, Alb 3.9g/dl, AST 29U/L, ALT 28U/L, LDH 223U/L, BUN 17mg/dl, Cr 0.78mg/dl, Na 141mmol/L, K 4.3mmol/L, Cl 107mmol/L, CRP 0.3mg/dl, WBC 5260/μl, RBC 382×10⁴/μl, Hb 11.6g/dl, Hct 37.2g/dl, Plt 3.7×10⁴/μl, CEA 2.9ng/ml, SCC 1.3ng/ml, CYFRA 1.5ng/ml, ProGRP 67.0pg/ml

初診時胸部 X 線写真および CT：右大量胸水および縦隔の左方偏位を認める。右胸膜は著明な石灰化を伴い、全周性に肥厚している。



入院後経過：画像所見および胸膜生検病理組織所見を総合的に判断し、悪性胸膜中皮腫と診断。ペメトレキセド+カルボプラチンによる全身化学療法を 2 コース施行するも奏効せず、全身状態も徐々に悪化したため、緩和ケアに移行。外来通院中、肺炎を併発し、11 月 15 日 13:43 死亡。翌日、ご家族の同意を得て、病理解剖を施行。

(2) 骨形成性中皮腫か骨肉腫か

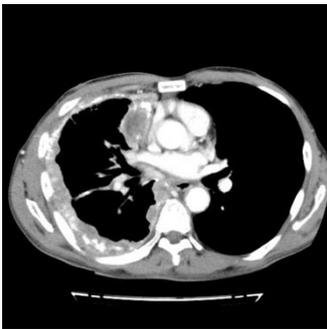
症例提示 3. (骨形成性中皮腫か骨肉腫か)

青江啓介 国立病院機構山口宇部医療センター腫瘍内科

村上知之 国立病院機構関門医療センター病理

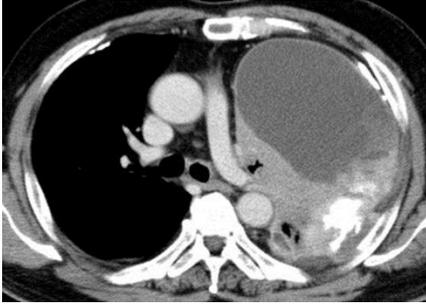
悪性胸膜中皮腫は中皮細胞あるいは中皮細胞下の結合織細胞に由来するきわめて悪性度の高い腫瘍である。免疫組織染色などの普及により中皮腫診断は以前よりシステム化されてきたが、診断困難な症例も少なくない。特に肉腫型の鑑別は困難なことが多い。石灰化を伴った胸膜腫瘍病変においては骨あるいは軟骨形成性中皮腫と骨外性骨肉腫との鑑別が問題となる。当院から中皮腫パネルに発表した石灰化を伴う胸膜腫瘍病変 2 例を供覧する。

症例 1. 60 歳代、男性、主訴は咳嗽、右胸水貯留、職業歴は元溶接業、現病歴は咳嗽にて近医を受診し胸部 X 線写真にて右胸水貯留を指摘された。胸部 CT では右側胸膜にびまん性不整肥厚が認められ一部に石灰化が認められた。

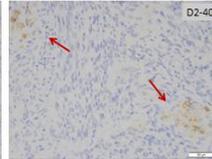
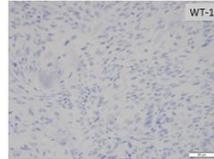
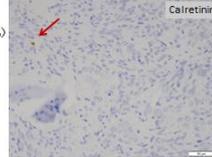


腫瘍の増殖とともに石灰化が進行、胸膜生検でも中皮腫細胞から骨あるいは軟骨への分化が認められた。

症例 2. 60 歳代、男性、主訴は咳嗽、現病歴として咳や倦怠感のため近医受診。胸部 X 線写真で左胸水を指摘され、前医を紹介受診した。2 回の胸水細胞診は陰性であったが、胸腔鏡下胸膜生検で悪性胸膜中皮腫（肉腫型）が疑われた。



- Calretinin:ほとんど陰性。
ごく稀に陽性細胞をみる(<0.01%)
残存非腫瘍性中皮細胞かも
- D2-40: 骨形成細胞のみ陽性
- WT1: 陰性
- CK5/6, Thrombomodulin, HBME1も陰性



石灰化を伴った胸膜腫瘍が認められるが、生検の免疫組織染色ではサイトケラチン陰性であった。

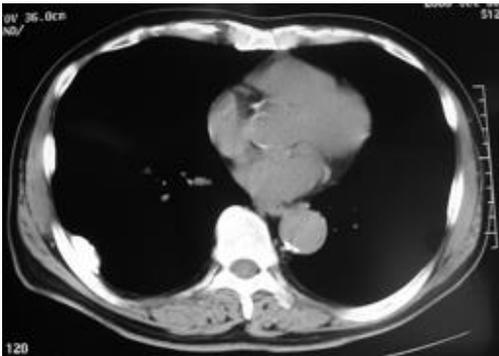
(2) 骨形成性中皮腫か骨肉腫か

症例提示 4. (胸膜に発生した骨外性骨肉腫の 2 例)

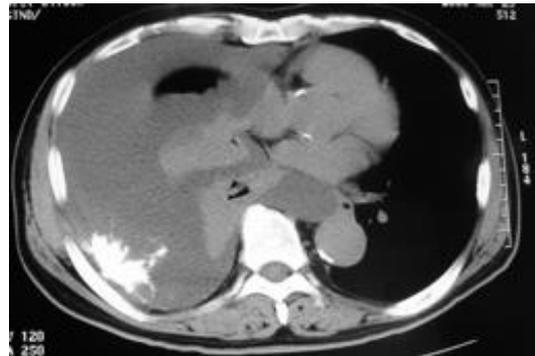
廣島健三¹、塩田広宣²、安川朋久²、山川久美³、由佐俊和²
東京女子医科大学八千代医療センター病理診断科¹、千葉労災病院呼吸器外科²
鎗田病院呼吸器外科³

【症例 1】67 歳、男性。28～60 歳まで変電所建設に従事しアスベスト曝露歴を認めた。X 年 10 月、他院の人間ドックで胸部 CT を施行され、右壁側胸膜の一部に石灰化巣を指摘された。X+1 年 4 月悪性胸膜中皮腫の疑いにて当科に紹介受診となった。腫瘍生検術を行い肉腫疑いと診断され、胸壁合併切除を伴う腫瘍切除術を施行した。

X 年 10 月



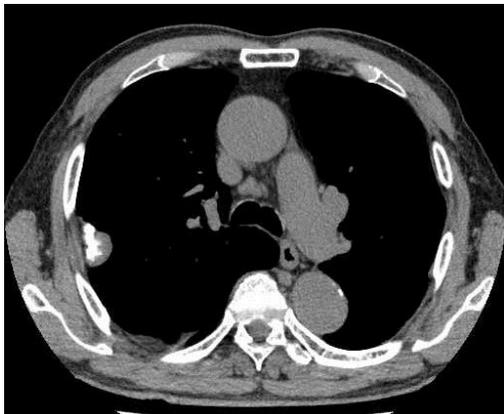
X+1 年 3 月



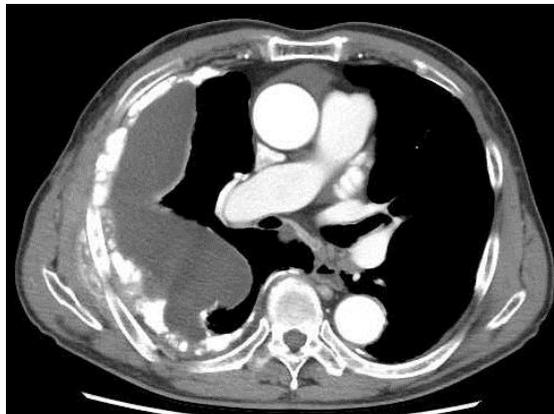
【病理所見】異型性が高度な紡錐形細胞が錯綜し、核は大型でクロマチンが増量し、多形性を示し、核分裂像を認める。腫瘍内に島状に軟骨、骨への分化を認める。広範な壊死を認める。CK AE1/AE3(-)、CAM5.2(-)である。腫瘍と既存の肋骨との間に連続性はない。

【症例 2】78 歳、男性。19～60 歳まで製鉄所勤務でアスベスト曝露歴を認めた。Y 年頃より前医にて胸膜肥厚とプラークを経過観察していた。Y+8 年頃より胸部 CT 上、胸膜肥厚が進行し、Y+9 年 6 月の胸部 CT で腫瘤状に増大したため、7 月全身麻酔下に腫瘍生検を施行した。積極的な治療は希望されず対症療法となった。Y+10 年 3 月に当院に転移され対症療法を継続している。

Y+9年6月



Y+10年2月



【病理所見】 橢円形の核を有する紡錘形細胞が増殖し、骨形成、軟骨様組織もみられる。石灰化を伴う。紡錘形細胞の核はクロマチンが増量し、核縁の不整、核の大小不同、核分裂像を認める。上皮性成分は見られない。CK AE1/AE3(-)、CAM5.2(-)である。

(2) 骨形成性中皮腫か骨肉腫か

コメント（骨肉腫類似の組織像を示す悪性中皮腫と骨肉腫は鑑別できるのか？）

岡 輝明

公立学校共済組合関東中央病院病理科

骨肉腫は腫瘍性の骨形成もしくは類骨基質形成を示す悪性腫瘍（肉腫）と定義されている。骨外性の骨肉腫まで含めて考えると、骨肉腫は多分化能を有する間葉系細胞から発生することが想定されているが不明の点が少なくない。一方、骨肉腫類似の組織像を示す悪性中皮腫の本質は悪性中皮腫であって、骨形成があろうがなかろうが腫瘍細胞は中皮腫細胞である。したがって、概念上両者は別種のものと考えられる。

骨肉腫の由来細胞と考えられている間葉系細胞（mesenchymal cell）の幹細胞（mesenchymal stem cell）は中胚葉由来であり、分化誘導されることにより種々の間葉系細胞（骨細胞、軟骨細胞、筋細胞、脂肪細胞など）に分化すると考えられているが、最近では胚葉を超えて肝細胞（内胚葉）やグリア細胞（外胚葉）にも分化することが知られている。腫瘍発生の観点から、骨肉腫は骨や骨基質を作る方向に分化した悪性腫瘍ととらえることができる。

一方、中皮腫の由来細胞と考えられる中皮細胞も中胚葉起源の細胞であり、リンパ管内皮細胞や線維芽細胞と類縁の細胞とされる。中皮細胞の特徴の一つは細胞骨格として **keratin** をもつことであるが、刺激状態では **desmin** が細胞質内に出現し、形態も線維芽細胞様の紡錘形細胞に変容することはよく知られた事実である。この現象は、上皮-間葉転換に類似しており、このような形態変容が肉腫型中皮腫の組織発生の理論的背景でもある。

腫瘍の病理診断は、発生部位、増殖形態、腫瘍組織の構造や腫瘍細胞の形態などを総合して行うが、形態が酷似している腫瘍もあり、特有の酵素や物質など腫瘍細胞の性質を調査することによって診断せざるをえないことも少なくない。現時点で骨肉腫細胞に特異的なたんぱくや物質は知られていない。一方、中皮腫細胞では様々のたんぱくが比較的特異的に出現することが知られているが、これらの多くは癌腫（腺癌や扁平上皮癌）との鑑別に役立つ物質である。肉腫型中皮腫では特異的なたんぱくは知られておらず、**keratin** がほぼ唯一のマーカーになっている。その一方でまれに骨肉腫に **keratin** の発現があるとされる。

骨肉腫類似の組織像を示す悪性中皮腫は、中皮腫と骨肉腫の混在（合併）、中皮腫の間質に **heterologous element** をともなうもの、中皮腫の間質の異分化、中皮腫細胞の骨への分化、間質の異所性骨化などがありうると考えられるが、あくまで腫瘍細胞は中皮細胞である。上皮型中皮腫あるいは二相型中皮腫がある場合は、上皮型中皮腫成分が中皮腫であることを担保すれば中皮腫であると判断しうるが、肉腫型の場合は **keratin** 以外に有用なマ-

カーがなく、典型的な類骨形成があっても **keratin** 陰性である場合、現時点では中皮腫と確定することがむづかしい。

中皮腫独特の進展形式も胸膜では鑑別に有用であるが腹膜では必ずしも役に立たず、また、骨肉腫が胸膜に転移し、胸膜沿いのびまん性進展をきたす事例もあり進展形式のみで区別することは不可能である。

したがって、骨肉腫類似の組織像を示す悪性中皮腫と骨肉腫は鑑別できない部分（上皮様成分を欠く純粋肉腫型中皮腫で **keratin** などのマーカーがすべて陰性の例）が残るというのが現時点での結論である。科学的には **keratin** 陰性の中皮腫はあり得るかもしれないが、患者認定などの場合、公平性の観点からは腫瘍細胞が **keratin** 陽性であることは必須であろう。

(3) 血管形成性中皮腫か血管肉腫か

笠井 孝彦 国立病院機構 近畿中央胸部疾患センター 病理診断科
清水 重喜 兵庫医科大学 病理学講座分子病理部門
北市 正則 国立病院機構 南和歌山医療センター 病理診断科

胸膜・胸壁発生の悪性軟部腫瘍には、頻度は少ないものの血管内皮由来とされる類上皮型血管内皮腫や血管肉腫の発生が知られている。特に、類上皮型の形状を示す血管内皮腫や血管肉腫は、免疫染色にて **cytokeratin** 陽性を示すことが多く、生検など限られた材料では肉腫型や上皮型悪性中皮腫との鑑別は困難である。

今回我々は、過去に中皮腫パネルにおいて発表した「胸膜悪性中皮腫との鑑別が問題となった類上皮型血管肉腫の1例」として報告した症例を再呈示する。当院で経験した胸膜・胸壁発生の血管肉腫と診断された5例（胸郭形成術後発生とされた2例を含む）の再検討結果や、近年報告されている血管肉腫様成分を伴った悪性中皮腫など血管形成ないし類血管構造を呈した悪性中皮腫として報告されている文献例なども紹介し、現時点での血管形成性中皮腫か血管肉腫か病理診断を行う上での課題と問題点を報告する。

(4) 肉腫型中皮腫と滑膜肉腫の鑑別

石川 雄一

(公財)がん研究会がん研究所病理部

悪性中皮腫は、上皮様の成分と肉腫様の成分とを含む腫瘍なので、ともに二相型と単相型があるという点で、滑膜肉腫と組織学的に類似している。本シンポジウムは、肉腫様中皮腫のみを扱うが、診断の際、鑑別で問題となるのが、紡錘細胞成分のみからなる滑膜肉腫（すなわち単相型滑膜肉腫）である。本シンポジウムの参加者は、悪性中皮腫のことはよくご存じであろうから、本抄録では、滑膜肉腫を中心に記述する。

滑膜肉腫は、軟部肉腫の一種であるが、関節に近いところに起きることが多いことと、組織学的に腺腔形成（上皮様成分）と紡錘細胞成分（肉腫様成分）との両者が見られ、滑膜の細胞に似ていることから、以前は、滑膜起源の悪性腫瘍と考えられていた。滑膜の細胞は中皮細胞に似て、やや多能性があり、間葉の方向へも上皮の方向へも分化できると考えられていることも、このような名前がついた理由の一つである。近年の研究により、滑膜の細胞とは性質を異にすることが判明してからは、この名前は誤称（misnomer）であることを示すために、最近まで“synovial sarcoma”と括弧つきで書かれていた。（misnomer と言えば、肺腫瘍の分野では硬化性血管腫、軟骨腫様過誤腫などが有名である。前者は、II型肺胞上皮の良性腫瘍、後者は真の腫瘍であることが証明されている。また、乳腺腫瘍の分野になるが、線維腺腫も、腫瘍ではなく過形成であることが判明している。）

滑膜肉腫の最も重要な性質は、第18番染色体長腕とX染色体短腕との相互転座（t(x;18)(p11.2;q11.2)）によって生じる SYT-SSX という融合遺伝子を持つことである、と現在では言うてよいであろう。転座や融合遺伝子の検出は手間のかかる作業なので、臨床的にはその検出は必須とはされていないが、この融合遺伝子がない、と証明されたら、滑膜肉腫ではない、ということになる。すなわち現在では、滑膜肉腫=SYT-SSX 融合遺伝子の腫瘍、と定義される。尚、この定義により、上皮型単相型滑膜肉腫の証明も、原理的には可能となった。

臨床病理学的には、滑膜肉腫は、その特徴的組織像と免疫染色とで診断されている。免疫染色では、紡錘形細胞からなる部分でもケラチンが陽性となる。この場合、低分子量ケラチンの抗体 CAM5.2 や広スペクトル抗体である AE1/AE3 などを用いるのが良い。CAM5.2 が陽性となるという点は、肉腫型中皮腫と共通している。すなわち、胸膜に紡錘細胞腫瘍が発生し、ケラチンが陽性の場合、肉腫型中皮腫と滑膜肉腫（単相型）との鑑別が問題となるのである。組織学的には、細胞増殖パターンが単相型滑膜肉腫はややモノトナスなのに対し、肉腫型中皮腫はやや polymorphous である、という印象を筆者は持って

いる。

シンポジウムでは、**FISH** の例なども示し、肉腫型中皮腫と単相型滑膜肉腫との鑑別を考えていきたい。

「アスベスト関連疾患を診て 43 年」

三浦 溥太郎
横須賀市立うわまち病院

私が、最初の胸膜中皮腫に出会ったのが 1972 年なので、それから 43 年になります。
これまでに経験したことを中心に、下記のお話をさせていただく予定です。

試験管が倒れてもこぼれない胸水とヒアルロン酸の同定

連続症例の胸水ヒアルロン酸値の分布

中皮腫の診断と電子顕微鏡

環境ばく露／家庭内ばく露による中皮腫

分析電顕によるアスベスト繊維の同定

米海軍基地艦船修理廠従業員と肺がん

クロシドライトとクリソタイルの違い

連続剖検例における胸膜プラークの頻度

アスベストばく露者の肺癌は喫煙者に比べて、

末梢発生の低分化癌が多い傾向がある

横須賀市のアスベストばく露者の呼吸器疾患実態調査

アスベストによるびまん性胸膜肥厚との出会い

胸膜中皮腫発症までの潜伏期間 42 年

石綿ばく露者の間質性肺炎急性増悪

石綿健康管理手帳健診の肺がん発見率

救済法と救済認定

「アスベスト関連胸膜病変の画像診断」

芦澤 和人

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科臨床腫瘍学分野

近年、アスベスト暴露に関連する疾患が社会問題化している。アスベスト関連疾患のなかで、胸膜病変として、胸膜プラーク、びまん性胸膜肥厚、悪性中皮腫などがあげられる。肺病変としては、石綿肺、円形無気肺、肺癌がある。診断においては、職業歴と画像が重要な位置を占めるが、粉じん暴露歴の自覚がない人における画像診断の果たす役割は大きい。特に、胸膜プラークは、アスベスト小体と並んでアスベスト暴露の医学的指標となるもので、労災補償や救済法における石綿肺癌の診断においても極めて重要であり、その存在診断は慎重かつ正確でなければならない。本講演では、まず胸膜・胸壁の正常画像解剖に言及し、その後アスベスト関連胸膜病変の画像所見に関して解説する予定である。

1) B型肝硬変・肝細胞癌に対して生体肝移植後10年に胸膜中皮腫を発症した症例

谷野美智枝¹、石田雄介¹、山下健一郎²、嶋村剛³、朝比奈肇⁴、岡本賢三⁵、田中伸哉¹

¹ 北海道大学大学院医学研究科 腫瘍病理学分野、同 ² 移植外科学分野、³ 北大病院臓器移植医療部、同 ⁴ 第一内科、⁵ 北海道中央労災病院 病理診断科

症例は67歳男性。2000年にB型肝硬変・肝細胞癌に対して生体肝移植を実施。以後再発なく経過していたが、2010年、移植10年目の定期観察のCTにて左胸膜に2個及び腋下リンパ節に腫瘤を認めた。PET/CTではそれぞれの腫瘍に対してSUV=7.9と5.6、1.6の異常高集積を認めた。胸部腫瘤の生検及びリンパ節生検を施行され、悪性胸膜中皮腫及びそのリンパ節転移の診断となったが、手術適応なく抗がん剤治療が開始された。約3年の経過で病状が悪化し死亡され剖検となった。剖検では、異型の強い腫瘍細胞が壊死に伴いながら左胸腔に全周性、びまん性に増殖していた。腫瘍細胞の脈管侵襲が顕著で、特にリンパ管侵襲が主体であった。組織型は上皮型が主体の二相型中皮腫であった。検索した限りではアスベスト小体を見つけることは出来なかった。ある程度の暴露量が発症に必要な石綿肺や胸膜プラークが併発していないことを踏まえても、アスベスト暴露量はあったとしても低量であったと推測した。対側肺では血行性、リンパ行性に腫瘍が転移し、胸膜及び肺内に多数の結節が見られ、癌性リンパ管症の組織像を呈していた。生体肝移植後の肝炎・肝細胞癌の再発は見られず、また拒絶反応を示唆する肝静脈の閉塞と胆汁うっ滞は見られなかった。

本症例の発症機序として文献的考察を行った。肝移植は末期肝不全患者に対する治療として定着し、適応疾患が広がった。それと共に肝移植後長期経過例が増加している。肝移植後の*de novo*悪性腫瘍発生率のリスクは2~13%と通常に比べて高いと報告されている。本症例では、①アスベスト吸入による免疫抑制、②肝移植時に用いられた免疫抑制剤使用による腫瘍免疫の低下、③肝硬変・肝癌による鉄代謝の低下の3つの要因が悪性中皮腫発生と進展に関与した可能性が推測された。サンプリングした肺組織での鉄染色ではアスベスト小体は明らかではなかったが、肺組織を溶解しアスベスト小体の計測を施行中である。

2) EUS-B-FNA は胸腔鏡下胸膜生検の代替検査になり得るか？

高田真希子、飯田智彦、豊田行英、尹 貴正、藤原大樹、田村 創、柴 光年
君津中央病院 呼吸器外科

背景：超音波気管支鏡下経食道的針生検（Endoscopic ultrasound with bronchoscope-guided fine-needle aspiration：EUS-B-FNA）はEBUSで用いる内視鏡を経食道的に挿入し、検体を採取する手技である。EUS-B-FNAは食道に近接した胸腔内及び縦隔病変の診断に有用であり、免疫染色や遺伝子変異検索にも十分な量の検体が採取可能であることが報告されている。

症例：70歳男性。発熱と咳嗽を訴え、胸部CTで右胸腔内に最大径50mm大の多発する胸膜腫瘍影を指摘された。FDG-PETでは腫瘍にFDG異常集積を認め、悪性腫瘍の胸膜播種や胸膜中皮腫などが疑われた。腫瘍が気道に接しておらず、食道に接していたため、通常の気管支鏡では診断が困難と考え、超音波気管支鏡を用いて経食道的に腫瘍を生検した。腫瘍細胞セルブロックでは好酸性の胞体を有する上皮性異型細胞集塊を認め、これらの細胞は明瞭な好酸性核小体を備えた大型の核を有し、大型の多核細胞も混在していた。細胞分裂像も散見され、背景には広範な凝固壊死もみられた。腫瘍細胞間には

window-formationを認めた。免疫組織学的に上皮様異型細胞はCalretinin、WT-1、EMAが陽性、CEA、Ber-EP4、Desmin、Thorombomodulinが陰性、HBME-1が弱陽性であった。胸腔鏡下生検で脂肪層を含めた壁側胸膜全層検体での腫瘍の再評価を行い、上皮型悪性胸膜中皮腫と診断した。考察：胸腔鏡下胸膜生検は悪性胸膜中皮腫の診断に重要であり、胸腔内の観察と適切な検体を得る最適な検査である。しかしながら全身麻酔を必要とすることも多く、全身麻酔を施行できない症例にEUS-B-FNAはその代替の手技となり得る。また気道を通過しないため、呼吸状態が不安定な症例にも安全に施行可能であり、胸膜癒着症例など胸腔鏡が困難な症例にも有効な診断手技となり得る。

結論：EUS-B-FNAにて悪性胸膜中皮腫の病理診断に十分な腫瘍組織の採取が可能であった。食道に接する悪性胸膜中皮腫の診断にEUS-B-FNAは有用である。

3) 悪性胸膜中皮腫における石綿曝露評価

○細川 誉至雄^{1) 2)}、松毛 眞一²⁾、林 浩三²⁾、田尾 嘉浩²⁾、川原 洋一郎²⁾、伊志嶺 篤³⁾、中野 亮司³⁾、劔持 喜之³⁾、村上 洋平⁴⁾、鹿野 哲⁴⁾、勤医協札幌病院外科¹⁾、勤医協中央病院呼吸器外科²⁾、同呼吸器内科³⁾、同病理⁴⁾

【目的】我が国では中皮腫の診断の確からしさが担保されれば、石綿を原因とするものとして差し支えない、とされ認定基準においても「医学的所見」を求めている。一方低濃度曝露でも発症し閾値は不明ともされている。今回悪性胸膜中皮腫（MPM）の石綿曝露評価を行うため MPM と診断され手術か剖検で得られた非がん部の背景肺を用い石綿小体（AB）濃度を測定した。

【対象と方法】1989年～2014年12月までに当施設で診断された MPM54 例のうち非がん部肺で AB 濃度の測定が可能であった 16 例（胸膜肺全摘術 13、剖検肺 3）を対象とした。年齢は 45～86 歳（平均 61.5 歳）。男 13 例、女 3 例。職業性曝露歴有り 14 例、無し 3 例。組織型は上皮型 9 例、肉腫型 1 例、二相型 6 例。認定については未申請 1 例を除き労災 12、環境省 3 例である。AB 濃度の測定は全例北海道中央労災病院に依頼した。

【結果】石綿小体濃度は 467～336,058 本/g（乾燥肺）（中央値 34,450 本）であった。5,000 本/g 未満 5 例（1,000 本/g 以下 2 例）、5,000 本以上が 11 例であった。胸膜プラークについては CT で 9 例に確認できたが 7 例に確認できず、いずれも病理学的にも確認できなかった。高濃度でも胸膜プラークを認めなかった症例が 2 例ある。組織切片で AB の観察は 11 例に可能であったが、5 例にできず、いずれも 10,000 本/g（乾燥肺）以下であった。

【結語】低濃度曝露例では職業性曝露が明らかでない症例もあり、胸膜プラークを確認できない、顕微鏡学的に石綿小体を確認できない例が含まれていた。

4) 最近 10 年間に診断された良性石綿胸水症例についての検討

Study on patients with benign asbestos pleural effusion diagnosed last 10years

田村 猛夏、澤田 宗生、久下 隆、田村 緑、玉置 伸二（国立病院機構奈良医療センター）、徳山 猛（済生会中和病院）、畠山 雅行（東京都結核予防会）、成田 亘啓（奈良厚生会病院）、木村 弘（奈良医大第二内科）

目的：最近 10 年間に良性石綿胸水と診断された症例について検討する。

対象と方法：当院では 2005 年 7 月より、石綿従業員やその家族および周辺住民などを対象とした検診を実施している。定期的な検診で胸水出現を認め、良性石綿胸水と診断されたのは 5 例である。また、当院通院中に胸水が出現し、良性石綿胸水と診断されたのは 2 例である。さらに、他院通院中に胸水が出現し、当院へ紹介され、良性石綿胸水と診断されたのは 2 例である。このように 2005 年以後、9 例が良性石綿胸水と診断されている。この 9 例について、検討を行った。なお、良性石綿胸水の診断は Epler の基準で行った。

成績：9 例中 8 例が男性で、石綿工場元従業員 6 例、解体業 1 例、建築業 1 例、周辺住民 1 例であった。発症時の平均年齢は 73.0 ± 7.0 才、喫煙歴(B.I.)は 427.8 ± 338.3 、周辺住民以外の曝露期間は 25.9 ± 11.9 年、潜伏期間(初曝露から発症までの期間)は 47.6 ± 9.9 年であった。右側にのみ認められた例は 6 例、左側にのみ認められた例は 1 例である。両側に認められた例は 2 例で、まず左側に出現し、その後、右側にも出現し、呼吸不全で死亡している。周辺住民の例は胸膜プラークを認め、母親は中皮腫で死亡している。

結語：今回の検討では、潜伏期間が長く、周辺住民も 1 例認めた。また、良性石綿胸水はその後の経過が必ずしも良好なものばかりではなく、特に、両側に胸水貯留をきたした例などでは、呼吸不全で死亡しており、慎重な経過観察が必要である。

1) MicroRNA profiling of mesothelioma cell lines & their biological function

Amatya V.Jeet , Mawas Amany S., 櫛谷 桂, 武島幸男
広島大学大学院医歯薬保健学研究院 病理学研究室

Malignant pleural mesothelioma is a rapidly fatal cancer without established effective therapy. Its aggressive biological nature is not fully understood and novel therapy needs to be developed.

MiRNA was considered to have important regulatory effect on carcinogenesis of various malignancies, including malignant mesothelioma. Various miRNA expression pattern was reported in mesothelioma in recent years with its role on predicting prognosis, early diagnosis, and potential candidate as novel therapeutic agents.

We analyzed malignant mesothelioma cell lines for microRNA profiling and compared its differential expression against non-neoplastic pleural tissue (NNPT) using Taqman miRNA array cards. 20 miRNA (miR-1, -214 etc) showed reduced or absent expression in mesothelioma cell lines and 18 miRNAs (mir-182, -183) increased expression compared to non-neoplastic pleural tissue. We validated increased expression of miRNA expression (mir-182, -183) by incubating mesothelioma cells with Cy3-labeled smartflare miRNA probes.

To understand the biological significance of these miRNAs in carcinogenesis of mesothelioma, we further analyzed mesothelioma cell lines by transfection with miRNA mimics (miR-1, -214 mimics). We found statistically significant inhibition of cell growth, cell migration and cell invasion and G1 arrest.

By microarray analysis of our previous study and online-based target prediction of miRNA, we paid attention to PIM1 gene (target of both mir-1 -214). Immunohistochemical study of mesothelioma cell lines and mesothelioma tissue showed increased PIM1 expression.

Western blot analysis showed PIM-1 downregulation by mir-1 & -214 mimic transfections.

We interpret the miR-1, -214 play important role mesothelioma carcinogenesis and progression, probably through PIM1.

2) 悪性中皮腫細胞における BAP1 遺伝子の機能解析

関戸 好孝

愛知県がんセンター研究所 分子腫瘍学部

悪性中皮腫は極めて予後不良の腫瘍であるが、他の高頻度な腫瘍に比べて、その分子病態の解析は極めて遅れており新規分子標的治療法の開発への大きな障壁となっている。がん抑制遺伝子異常としては、CDKN2A, NF2, BAP1 遺伝子の高頻度不活化変異が認められるが、がん遺伝子異常は稀である。BAP1 遺伝子は染色体 3p21.1 領域に局在し、729 個のアミノ酸からなる脱ユビキチン化酵素をコードする。今回、BAP1 遺伝子の日本人中皮腫患者における不活化の頻度と、変異した BAP1 蛋白質の機能異常についての詳細を明らかにするために研究を進めた。

我々が樹立した中皮腫細胞株 19 株を検討したところ、5 株 (26%) において不活化変異が認められた。最初に、野生型 BAP1 と変異型 BAP1 について細胞内の局在について検討した。蛍光免疫染色法にて、野生型 BAP1 蛋白質は主として細胞核内に、変異型 BAP1 蛋白質は A95D 変異、Y724X 変異、F679LfsX37 変異 (いずれも中皮腫細胞株で同定された変異) の順に、より細胞質に局在がシフトすることが明らかとなった。次に、野生型、変異型 3 種を用い、BAP1 がホモザイガス欠失した中皮腫細胞株 (Y-MESO-25 株) にそれぞれ導入して、細胞増殖抑制能を検討した。BAP1 野生型は Y-MESO-25 株に対して約 50% の増殖抑制能が観察されたが、A95D や Y724X の変異型でも弱いながら腫瘍増殖抑制能が観察された。さらに、細胞株に放射線を照射して DNA 傷害を誘導し、BAP1 の活性化 (リン酸化) の誘導を検討した。放射線照射により野生型 BAP1 蛋白質のみならず、変異型 BAP1 蛋白質もリン酸化されることが明らかとなり、機能的活性化を受けることが示唆された。

BAP1 蛋白質はもともと遺伝性乳がんの原因遺伝子産物である BRCA1 に結合する分子として同定されたが、中皮腫細胞株パネルで発現を検討したところ、BAP1 変異株では BRCA1 の発現が低下していた。BAP1 の不活化が BRCA1 の不安定化に寄与していることが想定されたため、BAP1 欠失細胞株に BAP1 を導入して、BRCA1 の安定化の検討を行った。その結果、BRCA1 の蛋白レベルが上昇したが、この効果は野生型 BAP1 のみならず変異型 BAP1 でも認められ、変異型 BAP1 でも BRCA1 の安定化機能が一部保存されている可能性が示唆された。

BAP1 は DNA 修復における関与が示唆されているため、BAP1 導入前後における DNA 損傷からの中皮腫細胞株の細胞生存能を検討した。BAP1 ホモザイガス欠失細胞株 (Y-MESO-25) は放射線照射後に著明な細胞死が誘導されたが、野生型、また、弱いながらも変異型 BAP1 導入にて細胞生存能が回復した。これは、BAP1 が放射線照射 (DNA 損傷) においては、DNA 修復を促進して中皮腫細胞をプロテクトする機能があることを示唆した。

以上の解析により、1) BAP1 は中皮腫細胞に対して腫瘍抑制性に機能すること、2) 変異した BAP1 も一部、機能的に保存されていること、3) BAP1 は BRCA1 の安定化に寄与していること、4) 放射線照射 (DNA 損傷) 時に、BAP1 は腫瘍抑制性の側面からでなく、逆に DNA 修復を促進し細胞生存に働くこと、が明らかとなった。これらの知見は、実際の中皮腫患者に対して BAP1 遺伝子異常の存在の有無によりどのような治療戦略を開発していくべきかという観点から、極めて重要な示唆を与えるものと考えられた。

3) 免疫機能解析に基づく悪性中皮腫スクリーニングデバイス開発の試み

西村泰光¹⁾, 李順姫¹⁾, 松崎秀紀¹⁾, 武井直子¹⁾, 吉留敬¹⁾, 岸本卓巳²⁾,
福岡和也³⁾⁴⁾, 田端千春³⁾, 中野孝司³⁾, 大槻剛巳¹⁾

1) 川崎医科大学衛生学, 2) 岡山労災病院, 3) 兵庫医科大学内科学呼吸器 RCU 科,
4) 近畿大学医学部附属病院臨床研究センター

現在、石綿の職業曝露者や環境曝露者に対する悪性中皮腫モニタリングには十分とは言えず、採血により分かる指標があれば非常に有用であると考えられる。我々は“石綿曝露の免疫機能影響”を提起し、これまでに石綿曝露と悪性中皮腫に関連した NK 細胞や T 細胞における幾つかの免疫機能抑制の存在を明らかにしてきた。そこで末梢血の包括的な免疫機能解析を行い、悪性中皮腫患者 (MM) と胸膜プラーク陽性者 (石綿曝露非担癌者) (PL) の免疫学的特徴の解明、複数の免疫機能指標から成る石綿曝露または中皮腫の診断に寄与するスクリーニングデバイス (診断スコア) の開発を試みた。末梢血から血漿と末梢血単核球 (PBMC) を分離し、細胞表面分子発現量、免疫関連遺伝子 mRNA 量、血中サイトカイン濃度を測定した。その結果、健常人 (HV) と異なり PL と MM は共に T ヘルパー (Th) 細胞上 CXCR3 および NK 細胞上 NKp46 の低下という石綿曝露影響と考えられる特徴を示すが、MM では Treg 機能分子である CTLA-4 発現量が Th 細胞上で増加し、MCP-1 や IL-6 など種々の血中炎症性サイトカイン濃度が増加していることが明らかとなった。炎症性サイトカイン濃度の増加は発がんを、Treg 機能の亢進は免疫逃避を促進し、石綿曝露者の悪性中皮腫発症に寄与すると考えられる。また、MM だけでなく PL においても細胞傷害性 T リンパ球のグランザイム B 産生能の増加が見られ、石綿曝露者における抗腫瘍免疫機能の重要性を示唆する。これらの分析項目の重回帰分析を行い、MM に関連する項目群と予測式からなる予測指標、M-score を得た。同様に、PL と MM に共通し関連する指標 (石綿曝露指標) および PL のみに関連する指標、A-score と P-score を得た。M-score は HV・PL と MM を、A-score は HV と PL・MM を、P-score は HV・MM と PL を明瞭に分け、それぞれ良好な ROC 曲線を示した (sensitivity>0.857, specificity>0.882)。また、M-score と P-score は負に相関し (r=-0.624, p<0.01)、その二次元プロットは MM と PL を明瞭に区別した。これらの結果は、免疫機能解析に基づく診断スコアが悪性中皮腫予測に寄与する可能性を示唆する。

1) ビスフォスフォネートの胸腔内投与の抗腫瘍効果と臨床試験

田川雅敏^{1, 2}、多田裕司³、梅澤弘毅³、伊狩潤³、新行内雅斗⁴、由佐俊和⁵、巽浩一郎³、島田英昭⁶、廣島健三⁷

(¹千葉県がんセンター・細胞治療、²千葉大学大学院・分子腫瘍生物、³千葉大学大学院・呼吸器内科、⁴千葉県がんセンター・呼吸器内科、⁵千葉労災病院・アスベスト疾患センター、⁶東邦大学・一般消化器外科、⁷東京女子医科大学八千代医療センター・病理)

【目的】第三世代のビスフォスフォネートは骨粗鬆症・高Ca血症の治療薬として使用されているが、悪性腫瘍の骨転移巣に対しても臨床的效果があることが報告されている。そこで、当該製剤による悪性中皮腫に対する細胞傷害活性を検討し、その結果に基づき臨床試験を実施している。

【方法・結果】第三世代のビスフォスフォネートの一つであるゾレドロン酸（ZOL）を使用して、8種類のヒト悪性中皮腫細胞株における作用を検討した。その結果、ZOLはヒト肺がん細胞と比較してより低濃度で、上記細胞に増殖抑制効果を示し、細胞死を誘導することが明らかになった。ZOLは低分子G蛋白質のプレニル化を阻害するが、悪性中皮腫細胞においても同G蛋白質の機能阻害によって、細胞傷害活性が生じていた。さらに、悪性中皮腫細胞株をヌードマウスの胸腔内に接種する動物実験モデルで、ZOLを胸腔内投与したところ用量依存的に、腫瘍重量は減少していた。しかも、悪性中皮腫の第一選択薬のCDDPと相乗的な抗腫瘍効果を示した。そこで、同薬剤の適応拡大を目的として、まずZOLの胸腔内投与の安全性を検討するために、第一相臨床試験「切除不能悪性胸膜中皮腫症例を対象としたゾレドロン酸の胸腔内投与の安全性を確認する第I相臨床試験」を計画した。同臨床試験は用量増加試験で、千葉大学の当該委員会の承認を受け、現在実施中である。

【考察】ZOLは悪性中皮腫細胞に作用し、殺細胞効果を発揮する。通常臨床投与量を胸腔内投与すると、細胞傷害活性に必要な濃度に達すると考えられることから、上記臨床試験でその安全性を確認しようとしている。

【結語】ビスフォスフォネート製剤は悪性中皮腫細胞株の細胞死を誘導し、動物実験モデルにおいても抗腫瘍効果を示した。同製剤の胸腔内投与は臨床的に有効性を示す可能性がある。

2) アデノウイルスベクターを用いた悪性中皮腫に対する臨床研究

多田裕司¹、鈴木敏夫¹、穴澤梨江¹、盛永敬郎^{1, 2}、由佐俊和³、島田英昭⁴、廣島健三⁵、
巽浩一郎¹、田川雅敏^{2, 6}

(¹千葉大学大学院・呼吸器内科、²千葉県がんセンター・細胞治療、³千葉労災病院・アスベスト疾患センター、⁴東邦大学・一般消化器外科、⁵東京女子医科大学八千代医療センター・病理、⁶千葉大学大学院・分子腫瘍生物)

【目的】 悪性中皮腫を対象とした遺伝子治療は、米国を中心として第一相臨床試験が実施され、約 70 症例が報告されている。使用されたベクターはアデノウイルスで、当該ベクターの胸腔内投与によるものである。米国での試験は自殺遺伝子である HSV-TK 遺伝子と、免疫応答の強化を目的とするインターフェロン遺伝子が使用されており、特段の有害事象は報告されていない。今回、悪性中皮腫で活性化している hepatocyte growth factor (HGF) とその受容体 c-MET との結合の競合阻害する NK4 分子を用いた臨床研究について報告する。

【方法・結果】 悪性中皮腫では HGF/c-MET 以外に、EGF/EGFR, VEGF/VEGFR, などの増殖シグナル系が亢進していることが知られている。しかし現時点で EGF/EGFR, VEGF/VEGFR 系のチロシンキナーゼ活性を阻害する分子標的薬の、悪性中皮腫に対する有用性が示されていない。HGF/c-MET 系に特異的な阻害剤は未だ報告されていないが、HGF と構造が類似し c-MET との結合を阻害する NK4 分子は、アデノウイルスベクターを使用した実験系によって、動物実験等でその抗腫瘍効果が示されている。そこで、「切除不能悪性胸膜中皮腫を対象とした NK4 遺伝子発現型アデノウイルスベクターによる臨床研究」を計画し、厚労省および環境省より、同臨床研究の千葉大学附属病院での実施承認を受けた。本臨床研究は用量増加試験であり、当該ベクターの安全性の検討を主たる目的としている。

【考察】 低用量の NK4 発現アデノウイルスベクターの胸腔内投与は、現時点で安全に実施され、被験者よりの当該ウイルスの排泄は確認されていない。今後患者検体を使用した解析を実施する予定である。

【結語】 千葉大学病院で、上記臨床研究を実施中である。

3) 大腸癌の胸膜播種に対して胸膜切除剥皮術を行った一例

岡部和倫、田尾裕之、田中俊樹、林達朗、吉山康一、古川公之、吉田久美子
国立病院機構 山口宇部医療センター 呼吸器外科

【緒言】胸膜切除剥皮術:P/D は、主として悪性胸膜中皮腫に実施される手術である。IASLC の中皮腫データベース(Rusch VW, et al. J Thorac Oncol 7:1631-9, 2012)によると、悪性胸膜中皮腫 Stage I に対する胸膜外肺全摘術:EPP (75人)とP/D (57人)の生存期間中央値は40カ月と23カ月であり、明らかにEPPが良い。私の手術可能な悪性胸膜中皮腫に対する標準手術はEPPであるが、何らかの理由でEPPが実施できない場合にはP/Dを行っている。今回、大腸癌の右胸膜播種に対してP/Dを行ったので報告する。

【症例】患者は46歳男性。2012年5月、他院でS状結腸癌に対してS状結腸切除術(Stage IIIa, adenocarcinoma, tub1>tub2)を施行され、術後化学療法を受けた。2013年6月、腹膜播種に対して腹腔内化学療法を開始した。2014年1月、腹膜播種に対して完全減量手術、術中腹腔内温熱化学療法、腹腔内化学療法を受けた。2014年7月、胸膜播種と腹腔内再発が指摘され、化学療法、樹状細胞療法、自己リンパ球移入療法、全身温熱療法を施行された。2015年6月、胸膜播種巣の切除目的に、当院を紹介受診した。2015年7月、全壁側胸膜、全臓側胸膜、右上葉部分切除、横隔膜全層切除再建、肝部分切除を伴う右胸膜切除剥皮術を実施した。手術時間11時間42分、出血量1,510gであった。ミノマイシン300mgによる肺瘻閉鎖術を行い、胸腔ドレーンをP/D後10日目に抜去した。病理診断では、壁側胸膜と臓側胸膜に多数の大腸癌の転移巣を認めたが、切離面に腫瘍の残存は無かった。術後23日目に元気に退院された。

【結語】大腸癌の右胸膜播種に対してP/Dを実施した。適切な症例選択を行えば、P/Dは大腸癌の胸膜播種に対しても有効である。

4) 悪性胸膜中皮腫に対する根治的胸膜摘除+術中 CDDP 温熱灌流療法の中間成績

石橋洋則、石川裕也、浅川文香、熊澤紗智子、高崎千尋、小林正嗣、大久保憲一
東京医科歯科大学大学院 呼吸器外科学

緒言：悪性胸膜中皮腫に根治的胸膜摘除（P/D）の有効性が報告されるが本邦で集積された報告はほとんどない。我々は2010年以降、切除可能MPMで高齢・poor PS・心肺合併症でEPP不適応症例にP/D+術中CDDP温熱灌流療法（P/D群）を行い、有効性・忍容性を報告、2014年より切除可能MPM全例に行っている。2010年以降行った、EPP施行例（EPP群）とP/D群の周術期パラメーター・早期成績を検討する。方法：P/Dは全壁側胸膜・肺胸膜を摘出。CDDP 80mg /m²を42度1時間胸腔内灌流。術後化学療法はCDDP +PEMを計画。結果：P/D群9例 v.s. EPP群10例。年齢(68.7歳 v.s. 59.2歳)、男性(77.8% v.s. 90%)と差はなく右側(44.4% v.s. 90% ; p = 0.036)が多かった。組織型はP/D群は上皮型7例・2相型1例・desmoplastic 1例、EPP群は上皮型8例・2相型1例・類上皮型1例。全例で肉眼的完全切除。病理病期はP/D群はStageIb期4例、StageII期が1例、StageIII期3例。P/D群はStageII期が1例、StageIII期9例。術後入院期間(24.4日 v.s. 24.1日)、不整脈(33.3% v.s. 40%)、心不全(11.1% v.s. 40%)、乳び胸(11.1% v.s. 10.0%)、腎機能障害(11.1% v.s. 10.0%)、再手術(22.2% v.s. 10.0%)、出血量(4115g v.s. 3191g)、ICU滞在期間(1.33日 v.s. 1.10日)は差無し。P/D群で手術時間(758分 v.s. 537分 ; p = 0.011)、ドレーン留置期間(術後9.3日 v.s. 3.0日 ; p = 0.0043)は長かった。予後は1例術後35か月腫瘍死したが8例が無再発生存(最長42か月)。結語：MPMに対して、P/D+術中CDDP温熱灌流療法で肉眼的完全切除が達成できる。周術期合併症は多いが両肺残存によりいずれも対処可能で、長期成績が期待できる。

「石綿肺診断の問題点」

1) 「石綿肺の診断」－病理学的特徴－

岡本 賢三

北海道中央労災病院 病理診断科

石綿肺とは石綿吸入によって引き起こされる両側びまん性間質性肺線維化病変とされる。本邦では従来から労災補償対象疾患だが、平成 22 年 7 月より、著しい呼吸機能障害を有した本疾患は石綿健康被害救済対象となった。診断にはそれなりの確かさが求められる。石綿肺診断の多くは病理組織学的検査がなされず、職歴や画像および呼吸機能などで診断されているのが現状である。特発性肺線維症 (IPF/UIP, NSIP)・慢性過敏性肺炎・膠原病性などの慢性線維性疾患や他のじん肺など鑑別すべき多くの疾患があり、曝露歴を有していても診断には難しさがある。病理組織学的にはそれなりの特徴があり、その裏付けがあればおよそ確実な診断といえる。その病理学的特徴について説明する。

石綿は繊維状珪酸塩に類し、高度毒性反応で線維起因性を有する遊離珪酸粉塵とは異なり、線維化毒性反応は高度ではないため、極めて高度の曝露を受けた職業性高濃度曝露者において発症する。じん肺の特徴である量・反応相関関係を明瞭に有し、緩徐に進行し曝露開始から発症まで 10～20 年の経過をとるとされる。喫煙は肺クリアランスを低下させ有意に線維化を強める。線維化毒性反応は線維が長いほど強く、溶解され難いほど肺内貯留期間が持続する。蛇紋石族クリソタイルは細かく破碎され移動性があり、また溶解吸収され易いことより、角閃石族石綿に比し線維化毒性はかなり低いことが知られているが、長い繊維の極めて著しい曝露においては同じように線維化を引き起こす。石綿は繊維状であることより粒子状粉塵との違いがあり、到達後の肺クリアランスは低いため到達率の高い下葉下部や上葉下部から線維化を生じさせる傾向を有する。線維化発生部位は、粒子状粉塵と同様、外因性病変の主座で肺の弱点部位とされている呼吸細気管支壁部から生じる。

石綿による線維化は、遊離珪酸主成分の粉塵曝露に生じる層状硝子化円形結節性病巣は造らず、細気管支壁部から周囲間質部に沿う拡がり方をとり緩徐に進行する。肺胞の縮みを伴い進行し粗い網目状や辺縁不整な星芒状細葉中心性線維化巣の形をとる。程度を増すと近位の同様病巣との接合を呈してくる。その傾向は胸膜下領域に強い。胸膜下の細葉中心性線維化病巣が胸膜に並行して連続した接合を呈することもある。線維化が進行し胸膜と接し、深層部の病巣との接合も加わり、胸膜直下部からの不整な厚い帯状の無気肺硬化領域を形成することもある。間質性線維化が進行する過程で気腔の嚢胞化が進行し蜂巢肺形成の高度線維化に至ることもある。石綿肺線維化程度を表す指標として、CAP-NIOSH

grading system(1982年), それを解り易く改変した Roggli の分類 (2004年) がある.

本研究会では、私が検討し得た症例から、石綿肺の病理像 (組織像および肉眼像) を提示説明し、石綿肺診断の注意点についても述べる.

石綿肺の診断にあたり、病理組織学的基本像は、2010年の CAP-PPS document において再確認された細葉中心性線維化(peribronchiolar fibrosis, PBF)病変の所見である。

「石綿肺診断の問題点」

2) 石綿肺の CT 診断

荒川 浩明

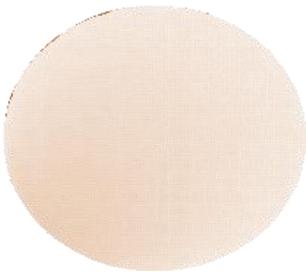
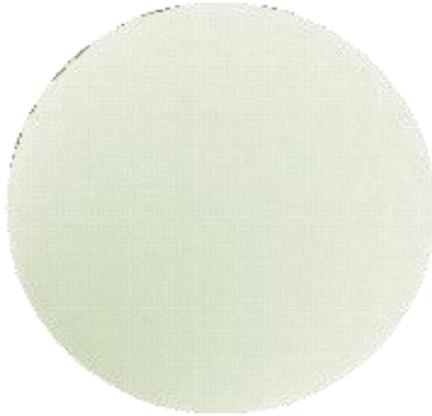
獨協医科大学放射線医学教室

厚労省旧岸本班で臨床的石綿肺症例を集積し、CT画像と病理学的対比を行ったので、その経験を報告する。

症例は、病理組織とHRCTが入手可能であった33例である(31 men, 2 women, mean age at CT: 73 years)。30例は剖検例、3例は葉切であった。2名の放射線科医が異常影の範囲や程度を記載し、石綿肺らしさを4点満点でscore化した。2名の病理医が同じ標本を診断した。16例ではCTを参考に新たに標本を切り出した。病理医の診断書に基づき、後日、石綿肺らしさを3点満点でscore化した。全例で、石綿小体数を測定した。

病理診断に基づき、15例が石綿肺、18例が非石綿肺と判断した。CTではsubpleural curvilinear linesのみが、石綿肺で優位に高かった($p = 0.034$)。CTの石綿肺診断のaccuracyは各放射線科医で0.73、0.79であった。石綿小体数が、CTおよび病理診断の石綿肺らしさと正の相関関係にあった(それぞれ、 $r = 0.503$, $p = 0.003$ 、 $r = 0.637$, $p < 0.001$)。

石綿曝露歴のある労働者では、さまざまな形態の肺線維症が混在して生じうる。石綿小体数が多いほど、画像も病理も石綿肺らしくなる。



— * * * * * —
第 22 回 石綿・中皮腫研究会 事務局
千葉ろうさい病院 アスベスト疾患センター
世話人 由佐 俊和 / 事務担当 原田 直美
〒290-0003 千葉県市原市辰巳台東 2-16
TEL : 0436-75-7438 (事務局直通)
FAX : 0436-74-1151
Email : ishiwata2015@chibah.rofuku.go.jp
— * * * * * —

