



第 21 回石綿・中皮腫研究会

プログラム・抄録集

日時：2014年10月11日（土） 10：00～17：15

会場：名古屋国際会議場

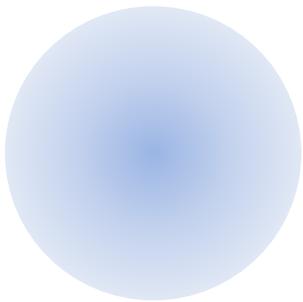
〒456-0036 名古屋市熱田区熱田西町1番1号

TEL：052-683-7711

世話人

独立行政法人労働者健康福祉機構 旭労災病院

宇佐美 郁治



■実施要項

1. 演題発表

発表用 PC は Windows 7、アプリケーションは Power Point2010 を準備しております。データは Power Point 2010 で作成のうえ、ppt 形式 (pptx 形式は不可) にて USB メモリースティックに保存のうえ、発表の 30 分前までに、データ受付にご持参下さい。データ名は「氏名+演題名」としてください。なお Macintosh が必要な方は事前に事務局にご連絡ください。

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」のみでございますのでご了承ください。

一般演題は 1 題 10 分（発表 7 分、討論 3 分）です。会の進行にご協力下さい。

2. 受付

受付の開始は午前 9 時 30 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 26 年度研究会年会費 2,000 円（非会員は会場費 3,000 円）を受付でお支払いください。

4. 幹事会

名古屋国際会議場 2 号館 2 階会議室 225 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. 会員懇親会

今回会員懇親会は行いません。別途ランチョンセミナーを設けました。ご了承ください。

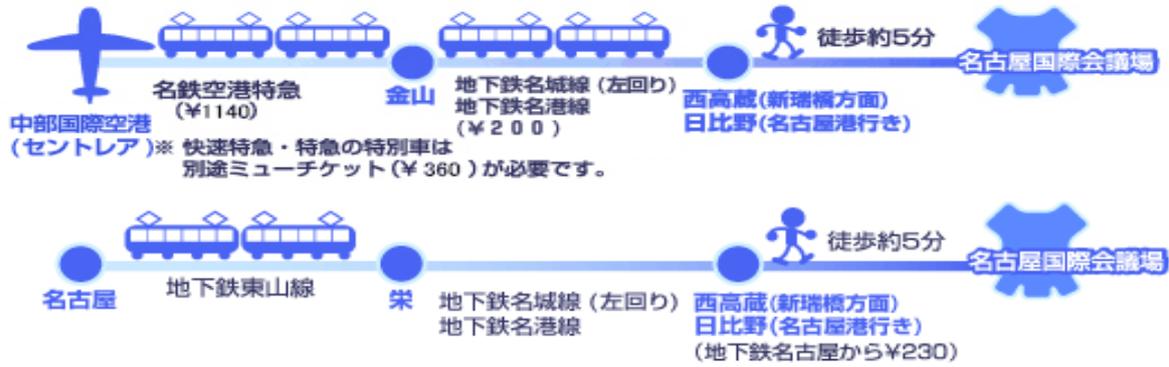
6. 昼食

今回は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用意しますが、弁当数に限りがありますので、不足の場合はご容赦下さい。この場合でもランチョンセミナーには参加いただけます。

7. 宿泊のご案内

名古屋駅・金山駅周辺には多くのホテルがありますので、宿泊希望者の方はお手数ですが、各自でご予約ください。

■会場へのアクセス



名古屋国際会議場
 〒456-0036 名古屋市熱田区熱田西町1番1号
 TEL 052-683-7711 FAX 052-683-7777
www.nagoya-congress-center.jp/access/kouiki.html

プログラム

1. 開会挨拶 (9:58~10:00)

世話人 宇佐美 郁治

2. 一般演題 I (10:00~10:20)

座長：青江 啓介 (国立病院機構山口宇部医療センター)

1) 石綿ばく露労働者を対象とした石綿健康管理手帳健診の有効性に関する検討

千葉労災病院 呼吸器内科 外山 真一 他

2) 当院におけるアスベスト検診で胸水を認めた例の検討

国立病院機構奈良医療センター 内科 田村 猛夏 他

3. 一般演題 II (10:25~10:55)

座長：武島 幸男 (広島大学大学院)

3) MT-2 細胞に対するアスベスト長期曝露の影響

川崎医科大学 衛生学教室 松崎 秀紀 他

4) microRNA profiling and its biological effect on mesothelioma cell lines

広島大学大学院医歯薬保健学研究院 病理学 Vishwa Jeet Amartya 他

5) 遊離脂肪酸の悪性胸膜中皮腫細胞株に及ぼす影響についての検討

兵庫医科大学病院 呼吸器内科 柴田 英輔 他

4. 特別報告 I (11:00~11:45)

座長：宇佐美 郁治 (旭労災病院)

「石綿関連疾患における6分間歩行試験の有用性」

北海道中央労災病院 宮本 顕二

5. 昼食・ランチョンセミナー(12:00～12:30)

共催挨拶： 篠原 泰（環境再生保全機構 石綿健康被害救済部）

座長：森永 謙二（環境再生保全機構）

「日本の石綿研究と健康被害の歴史的考察：
縁は異なるもの——アスベストと私」

富山医科薬科大学 名誉教授 北川 正信

6. 総会(12:35～12:50)

7. 特別報告Ⅱ(12:55～13:40)

座長：三浦 溥太郎（横須賀市うわまち病院）

「石綿鉱山と工場のあった松橋町の疫学調査と25年後の
悪性中皮腫の発生状況」

平岡内科クリニック 平岡 武典

8. 特別講演(13:45～14:30)

座長：廣島 健三（東京女子医科大学八千代医療センター）

「悪性中皮腫の遺伝子異常とシグナル伝達」

愛知県がんセンター研究所 分子腫瘍学部 関戸 好孝

9. 招請講演(14:35～15:20)

座長：神山 宣彦（東洋大学）

「自動車産業とアスベスト；トヨタ自動車の取り組み」

元トヨタ自動車駆動技術部長 石川 公万

◆ 休憩(15:20～15:30) ◆

10. 一般演題Ⅲ (15 : 30～16:10)

座長：由佐 俊和 (千葉労災病院)

座長：岡部 和倫 (国立病院機構山口宇部医療センター)

- 6) E P P不適悪性胸膜中皮腫に対する根治的胸膜摘除＋
術中 CDDP 温熱灌流療法の早期成績

東京医科歯科大学大学院 呼吸器外科学 小林 正嗣 他

- 7) 悪性胸膜中皮腫に対する胸膜切除剥皮術における横隔膜の補強

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

- 8) ビスフォスフォネートによる悪性中皮腫に対する抗腫瘍効果

千葉大学大学院・呼吸器内科 多田 裕司 他

- 9) アデノウイルス製剤を用いた悪性中皮腫に対する遺伝子治療の
実施にむけて

千葉県がんセンター細胞治療・千葉大学大学院分子腫瘍生物 田川 雅敏 他

11. 特別報告Ⅲ (16 : 15～17 : 15)

座長：木村 清延 (北海道中央労災病院)

座長：石川 雄一 (癌研究会癌研究所)

- 1) 中皮腫早期診断システムの確立に関する研究・開発

岡山労災病院 腫瘍内科 藤本 伸一

- 2) 石綿健康管理手帳健診のデータベース化研究

旭労災病院 呼吸器科 加藤 宗博

- 3) 石綿関連疾患の石綿小体・繊維の肺内分布に関する研究

岡山労災病院 アスベスト研究センター 岸本 卓巳

12. 閉会挨拶 (17 : 15～17 : 18)

旭労災病院 加藤 宗博

メモ

一般演題 I

1) 石綿ばく露労働者を対象とした石綿健康管理手帳健診の有効性に関する検討

○外山真一¹⁾，國友史雄¹⁾，山本司¹⁾，弥富真理¹⁾，久我明司¹⁾，越川謙¹⁾，
由佐俊和²⁾，安川朋久²⁾，千代雅子²⁾，塩田広宣²⁾，佐田諭己²⁾

¹⁾千葉労災病院呼吸器内科，²⁾千葉労災病院呼吸器外科

【目的】 石綿健康管理手帳健診の肺癌早期発見における有効性について検討した。

【方法】 2006年9月より2014年4月までの当院における石綿健康管理手帳健診受診者を対象とした。2009年2月から2013年5月までは、通常の胸部レントゲン写真撮影に、胸部CT撮影を年1回加えた。同健診で発見された肺癌症例について検討した。

【結果】 受診者の延べ人数は6,173人、実人数は739人で、その中から発見された肺癌症例は15例であった。その内訳は、全例男性で、年齢は55～78歳であった。発見契機は全例健診での異常影を指摘されたもので、胸部レントゲン写真で異常影を指摘されたものが3例、胸部CTで異常影を指摘されたものが12例であった。原発部位は右上葉4例、右中葉1例、右下葉3例、左上葉4例、左下葉3例であった。全例手術が施行され、病理組織型は腺癌13例、扁平上皮癌2例であった。病理病期は胸部レントゲン写真で発見されたものはⅠB期、ⅡB期、ⅢA期それぞれ1例であった。胸部CTで発見されたものはⅠA期8例、ⅡA期3例、ⅡB期1例であった。

【結論】 石綿健康管理手帳健診によって高率に肺癌を発見した。発見した肺癌症例は全例手術が施行された。肺癌発症リスクが高い石綿ばく露労働者において、胸部CTを加えた本健診は、肺癌早期発見のために有効であることが示唆された。

2) 当院におけるアスベスト検診で胸水を認めた例の検討

○田村猛夏¹⁾，澤田宗生¹⁾，久下隆¹⁾，玉置伸二¹⁾，徳山猛²⁾，畠山雅行³⁾，
成田亘啓⁴⁾，木村弘⁵⁾

¹⁾国立病院機構奈良医療センター，²⁾済生会中和病院，

³⁾東京都結核予防会，⁴⁾奈良厚生会病院，⁵⁾奈良医大第二内科

【目的】 当院におけるアスベスト検診で胸水出現を認めた例について検討する。

【対象と方法】 当院では平成17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。初回検診に引き続き、石綿工場元従業員などでは健康管理手帳による継続的な検診を、周辺住民や従業員家族などでは企業による継続的な検診あるいは奈良県の健康リスク調査が行われている。継続的な検診の対象者は353名ある。検診で胸水出現を認めたのは10名であった。この10名について検討を行った。

【成績】 検診時に胸水出現を認めた10例は、全員男性で、石綿工場元従業員9名、周辺住民1名であった。現時点で、診断できたのは7名で、悪性胸膜中皮腫が4名で、うち1名は周辺住民であった。良性石綿胸水が2名、結核性胸膜炎が1名で、良性石綿胸水の診断はEplerの基準に従った。残りの3名は経過観察中である。悪性胸膜中皮腫症例のうち、3名は死亡している。

【結語】 アスベスト検診で胸水出現を認めた例を検討した。胸水が出現した10名のうち4名は悪性胸膜中皮腫であった。経過観察中の症例もあり、引き続き、慎重な経過観察が必要と考える。

一般演題 II

3) MT-2 細胞に対するアスベスト長期曝露の影響

○松崎秀紀¹⁾, 李順姫¹⁾, 前田恵²⁾, 武井直子¹⁾, 西村泰光¹⁾, 大槻剛巳¹⁾

¹⁾川崎医科大学衛生学教室, ²⁾岡山大学大学院環境生命科学研究科

アスベストは肺がんや悪性中皮腫の原因となることが広く知られている。我々はアスベスト曝露が肺上皮細胞や中皮細胞に作用しがん化を誘導するのみならず腫瘍免疫を減弱することを提唱している。これまでに制御性 T 細胞のモデル細胞である MT-2 細胞を用いて低濃度アスベストの長期曝露細胞株を作成しており、アスベスト長期曝露細胞では高濃度のアスベスト短期曝露により誘導されるアポトーシス細胞数が低下すること、抑制性サイトカイン産生量が増加することを明らかにしている。そこで、これらのアスベスト長期曝露細胞の特徴の基盤となる分子機構を明らかにするため、マイクロアレイによる網羅的解析を実施したところ、アスベスト長期曝露により FoxO1 の発現量が低下することがみいだされた。そこで、アポトーシス調節における FoxO1 の役割を詳細に検討したところ、FoxO1 と一致して Fas ligand などのアポトーシス誘導に関わる FoxO1 標的分子の発現量が低下していた。また、FoxO1 のノックダウンによりアスベスト曝露によるアポトーシスが抑制されたことから、FoxO1 がアスベストによるアポトーシス誘導に関与することが示された。しかしながら、アスベスト長期曝露細胞に FoxO1 を高発現してもアポトーシスは誘導されず、アスベスト長期曝露細胞では FoxO1 の発現低下のみならず他の分子機構も関与することが示された。一方、制御性 T 細胞分化のマスターレギュレーターである FoxP3 とその関連分子の発現解析を行ったところアスベスト長期曝露細胞では FoxP3 の発現量が低下する一方、GATA-1 の発現量が顕著に増加していることが明らかとなった。以上の結果から、アスベスト長期曝露は各種の転写因子の発現量に影響を与え、アポトーシス制御やサイトカイン産生調節などの細胞機能を変化させる可能性が示された。

4) **microRNA profiling and its biological effect on mesothelioma cell lines**

Vishwa Jeet Amaty¹⁾, Amany Sayed Gaber Mohamed¹⁾, 相葉裕幸²⁾, 櫛谷 桂¹⁾,
武島幸男¹⁾

¹⁾広島大学大学院医歯薬保健学研究院 病理学, ²⁾広島大学医学科5年

MicroRNAs, which regulates gene expression at the post-transcriptional level, are being recognized as key players in cancer. We found high expression of miR-182, -183 and no expression of miR-1, -214 in mesothelioma cell lines by miRNA profiling analysis.

In-vitro analysis of miRNA expressions in 8 cell lines was carried out using smartflare miRNA probes and showed increased expression of miR-182, -183, and no expression of miR-1, -214, thus validating our miRNA profiling analysis.

Mesothelioma cells were transfected with miRNA-inhibitors and mimics along with their negative controls using lipofectamine 3000. Functional analysis between these groups was carried out by matrigel invasion assay, cell growth assay, cell cycle assay, and apoptosis assay. Suppression of cell growth, migration, invasion and cell cycle arrest was found in miR-182, -183 inhibitor or miR-214 mimic transfected cells compared to negative control miR inhibitor or mimics transfected cells.

We will be further discussing molecular mechanism to explain these biological effects of miRNAs.

5) 遊離脂肪酸の悪性中皮腫細胞株に及ぼす影響についての検討

○柴田英輔¹⁾, 間瀬浩史¹⁾, 守屋友美子¹⁾, 柁木芳樹¹⁾, 藤本英利子¹⁾,
堀尾大介¹⁾, 金村晋吾¹⁾, 神谷瞳¹⁾, 政近江利子¹⁾, 本田実紀¹⁾, 大搦泰一郎¹⁾,
三上浩司¹⁾, 野木佳孝¹⁾, 寺田貴普¹⁾, 栗林康造¹⁾, 家城隆次¹⁾, 中野孝司¹⁾,
西崎知之²⁾, 田端千春³⁾

兵庫医科大学病院 ¹⁾呼吸器内科, ²⁾同 生理学生体情報部門,

³⁾同 がんセンター

【背景】近年、遊離脂肪酸(FFAs)がプロテインホスファターゼ(PP)と相互に作用するとされる知見が集積されている。またセリン/スレオニンの特異的プロテインキナーゼであるAktの活性化が、肺癌や乳癌などの一部の固形癌に対して、アポトーシス抑制することにより腫瘍細胞の促進を惹起することも報告されている。

【目的】今回、我々は、ヒト悪性胸膜中皮腫細胞においてFFAsがPPを介して、どのようにAktに影響するか、について検討した。

【方法】まず、PP1、PP2A、プロテインチロシンホスファターゼ1B(PTP1B)の活性を、基質であるpNPPの脱リン酸化反応を定量化することによって測定した。次に、ホスファチジルイノシトール3キナーゼ(PI3K)もしくはホスホイノシチド依存性キナーゼ1(PDK1)をノックダウンしたMST0-211H悪性胸膜中皮腫細胞株と、ノックダウンしていないそれを使用し、スレオニン308(Thr308)ならびにセリン473(Ser473)のリン酸化をウェスタンブロッティング法で定量化することによって、Aktの活性化を測定した。

【結果】オレイン酸、リノール酸、リノレン酸等の不飽和FFAs(uFFAs)と、ステアリン酸、パルミチン酸、ミリスチン酸、ベヘン酸等の飽和FFAs(sFFAs)が著しくPTP1B活性を低下させた。さらに、解析した全てのsFFAsはPP2A活性を抑制したが、uFFAsによる抑制は認めなかった。PP1活性については、sFFAs、uFFAs共に影響を与えなかった。オレイン酸はThr308とSer473の両方でAktをリン酸化した。一方ステアリン酸は、Thr308のみでAktをリン酸化した。Aktのリン酸化において、オレイン酸とステアリン酸の作用は、PI3KインヒビターやPDK1インヒビター、そしてノックダウンされたPI3KもしくはPDK1によって無効とされた。

【結語】本研究により、uFFAsもしくはsFFAsはPTP1Bを抑制し、PI3K/PDK1/Aktの経路を介してAktを活性化し得ることが明らかとされた。即ち、FFAsが悪性胸膜中皮腫の病勢悪化をもたらす可能性があることが示唆された。

特別報告 1

石綿関連疾患における 6 分間歩行試験の有用性

北海道中央労災病院 宮本 顕二

石綿健康被害救済制度で「著しい呼吸機能障害」の判定基準は安静時の呼吸機能を採用している。運動時の呼吸機能、たとえば 6 分間歩行試験結果は医師の総合判断にゆだねられているが、具体的評価方法は記載されていない。そこで、本研究では 6 分間歩行試験におけるパルスオキシメータをつかった低酸素血症の正しい評価方法を提示し、あわせて、石綿肺とびまん性胸膜肥厚患者における歩行試験の意義を示す。対象は、びまん性胸膜肥厚と石綿肺患者で、比較対照は高齢者を中心とした健常者である。

本研究で下記を明らかにした。

1. 6 分間歩行試験は、一定（定量）負荷運動である。運動強度は個人差があるが、心拍数から判定する中等度～強度に相当する。
2. パルスオキシメータは体動の影響を強く受けるため、歩行中の SpO₂ を低酸素血症の評価に使ってはいけない。歩行終了直後の体動が無い状態での SpO₂ を評価すべきである。そのためには、SpO₂ と心拍数を連続記録できる機種を使用しなければならない。
3. 上記 1 と 2 の知見をもとに、石綿肺、びまん性胸膜肥厚、健常者を対象に 6 分間歩行試験を行い、呼吸機能検査との関連を調べた。
 - 1) 6 分間歩行距離は、びまん性胸膜肥厚では、石綿肺と違い、%VC や%FEV₁ と全く相関がなく、独立した因子であった。息切れの程度（mMRC）は両疾患とも歩行距離と負の相関を示した。
 - 2) 低酸素距離指数 [Desaturation Distance Index (DDI) (附)] は、びまん性胸膜肥厚では mMRC が、石綿肺では mMRC と%VC, %FEV₁ が相関を示した。

以上より、両疾患とも、日常生活で呼吸困難の程度が強い者ほど、6 分間歩行距離が短く、低酸素距離指数は大（悪化）していた。

結論

呼吸機能評価法として、日常生活労作で息切れを自覚している患者に対して、6 分間歩行試験を強く推奨する。特に、びまん性胸膜肥厚患者に対してはより有用である。

$$\text{(附) DDI} = [(100 - \text{SpO}_2 \text{ before}) + (100 - \text{SpO}_2 \text{ after})] \times \text{歩行距離 (m)} / 2$$

ランチョンセミナー

日本の石綿研究と健康被害の歴史的考察：縁は異なるもの——アスベストと私

富山医科薬科大学名誉教授 北川正信

1. 略 歴

1958年（昭和33）	金沢大学医学部卒業（聖路加国際病院インターン）
1959年—1969年	東京大学病理学教室（院生、助手、英国留学）
1969年—1976年	金沢大学第一病理（助教授、病院病理部兼務）
1976年—1999年	富山医科薬科大学第一病理（教授、病院病理部兼務）
2000年—2005年	公立学校共済組合 北陸中央病院（顧問、病理担当）
2002年—現在	重症心身障害児・者施設 あゆみの郷（施設長）

2. 病理医、そしてアスベストとの出会い

私は“病理学者”と呼ばれるよりは“病理医”と言われるのを好む。つまり、普通の診断病理が専門の医師だと思っている。外科医になるつもりが、たまたま肺病理の第一人者であられた山中 晃先生がおられた聖路加病院でインターンをし、彼に導かれて東大病理に進み、一般病理、特に肺に関心が深まり、ミイラ取りがミイラになったという経歴である。英国ロンドンの有名なブロンプトン病院に併設されたロンドン大学胸部疾患研究所で、リード教授の元、ブリティッシュ・カウンシル奨学生として勉強する機会に恵まれ、2年目が約束された矢先に母校・金沢大学から声がかかり、熟慮の末赴任することを決意したのであった。

アスベストの健康障害の病理を学びに米国ニューヨークへ行くことになったのは金沢大学へ移って3年過ぎた頃で、1972年フランスのリヨンで開かれた「第3回石綿の生物学的影響に関する国際シンポジウム」にわが国から初めて派遣された労働省労働衛生研究所の坂部弘之所長と厚生省国立がんセンター病理部長（広島大学名誉教授）の渡辺 漸先生が、日本の研究の大変な遅れを痛感され、その場で当時研究拠点の代表格であられたニューヨークのセリコフ教授に受け入れを依頼、帰国後の人選で坂部先生の下で肺内鉍物の分析に当たっておられた林 久人さんと肺癌に通じているというので私とが送られることになったという次第であった。私たちは1973年3月から6月にかけて、前半は一緒にセリコフさんの研究室で肺内石綿繊維の種類と同定法を学び、後半は分かれて、私は中皮腫症例の山を前に顕微鏡的観察を、林さんはデンバーに移って大気中の石綿繊維の定量的検出法習得に携わった。最後はモンリオールで車を借り、その名もアスベストスという地のクリソタイル露天掘り鉍山を見学、ケベックにも足を延ばし、さらにはカルガリーからカナディアン・ロッキーを駆け抜け、バンクーバーで彼は帰国の途に就き、私は南下して、サンディゴのリボー大御所の「肺病理1週間コース」に無料参加させてもらい帰国した。

3. 本研究会との繋がり

帰国して間もなく、当時走っていた厚生省の「がん特定研究」(渡辺班)に加えていたが、「石綿の発癌に関する研究」は翌年突如として除外された。私が班長の研究班が認められたのは、学校石綿が騒がれるようになったためか、ようやく1988年からで、6年間続いた。終了後、このまま解散するのは惜しいと、この研究会の発足となったのである。

特別報告Ⅱ

石綿鉱山と工場のあった松橋町の疫学調査と 25 年後の悪性中皮腫の発生状況

熊本県熊本市 平岡内科クリニック 平岡武典

町史によると松橋町（現宇城市）には、明治15年頃より内田地区で石綿採掘が始まり、そして採れた石綿は神戸、大阪そして東京の会社に販売していたとの記録がある。更にその後石綿鉱山と工場は閉山と再開を繰り返していたようであるが、毎年約30～40 吨の生産量をあげていたという。

大正終わり頃から昭和初期にかけて軍国主義の下、船舶特に軍艦建造のため石綿の需要が高まっていた。それを警戒した諸外国は日本への輸出を禁止している。それに対向して、日本国内の石綿鉱山の増産と旧鉱山の再開が奨められ、松橋町でも終戦まで活発に再採掘・生産されていた。しかし戦後は石綿輸入が再開され、外国の良質で安価な石綿に押された状況下、松橋町でも昭和40年頃に鉱山が閉山、工場も45年頃に閉鎖となったという経緯があった。

昭和63年、松橋町で初めて行われた肺癌検診で、受診者の41.5% (148/357)に胸膜の肥厚と石灰化所見が認められた。この胸膜所見は石綿吸入に起因する胸膜肥厚斑であったことから、マスコミにとりあげられ大きな社会問題になった。

その後の調査で、石綿鉱山そして工場があった事実が再認識されるに至り、採掘されていた石綿は蛇紋岩族のアンソフィライトであることも分かった（産医研：神山宣彦博士）。熊本県は「松橋地区胸膜肥厚対策協議会」を設置し、その後6年間の調査を行った。

その結果、松橋町住民の肺癌検診対象者の81.2%が6年間のうち一度は受診したことになり、重複しない938名(9.5%)に胸膜肥厚斑者（胸部CTで確認）がいることが明らかになった。そして同時に行われた問診で石綿有職歴者は89名、その中の64名(71.9%)の高頻度に胸膜肥厚斑が確認された。しかしこれは全症例938名の6.8%に相当するもので、職業性曝露は極く一部であって、多くは環境曝露であったことが判明した。またその時の環境調査で、鉱山および工場周辺の大気中および水質中の石綿繊維本数には、他の地域と差がないことが判明した。

他方、県全体および周辺市町村での肺癌発生率の疫学調査は、松橋町での肺癌発生率は特に発生頻度は高くなかった（大阪府成人病センター：森永謙二博士）。また同地域で呼吸器疾患の中心的医療機関である国療熊本南病院で、過去17年間に中皮腫の症例がないことが報告された。そして現時点では松橋町の石綿曝露による被害は胸膜肥厚斑のみで、重大な合併症である肺癌および悪性中皮腫の多発などの健康被害が出ていないとの結論に至った。

それから26年を経た今日、その後の熊本県下の悪性中皮腫の発生状況の変移を再調査したので、当時松橋町で起きた石綿騒動の調査結果と実状とを合わせて報告する。

特別講演

悪性中皮腫の遺伝子異常とシグナル伝達

愛知県がんセンター研究所 分子腫瘍学部 副所長兼部長 関戸好孝

悪性中皮腫はアスベスト曝露によって引き起こされる極めて予後不良の腫瘍である。診断時には既に進行していることが多く、現在、有効な標準的治療法は確立していない。悪性中皮腫で高頻度に異常が認められるがん抑制遺伝子は 3 個知られている。細胞周期やアポトーシスの制御に係わる CDKN2A (p16^{INK4a}/p14^{ARF}) 遺伝子、神経線維腫症 2 型の原因遺伝子である NF2 遺伝子、およびヒストン修飾・DNA 修復に関わる BAP1 遺伝子である。一方、悪性中皮腫においてはキナーゼ系のがん遺伝子の変異頻度は低く、このことが新規分子標的治療薬の開発への大きな障壁になっている。

NF2 遺伝子の翻訳産物、Merlin (マーリン) の下流カスケードのひとつである Hippo (ヒッポ) シグナル伝達系の不活化が悪性中皮腫の発がんにとって極めて重要であると考えられている。Hippo シグナル伝達系は器官・組織の大きさの決定に関与するとともに、様々な腫瘍のがん化にも関わっていることが最近明らかにされてきた。

Hippo シグナル伝達系の構成メンバーである LATS2 遺伝子が悪性中皮腫におけるがん抑制遺伝子であることが明らかにされ、悪性中皮腫においては Hippo シグナル経路の構成分子のいずれかの分子 (NF2 遺伝子、LATS2 遺伝子あるいは SAV1 遺伝子) が 70%以上の腫瘍で不活化しており YAP1 がん遺伝子産物の恒常的活性化を引き起こす。YAP1 は転写コアクチベータとしてサイクリン D1 や結合組織成長因子 (CTGF) 遺伝子などの転写を亢進させ、中皮腫細胞の増殖や浸潤を促進する。最近、Merlin の不活性化を有する細胞に対して、接着斑キナーゼ (Focal adhesion kinase, FAK) 阻害剤が有効であったとの報告がなされ、悪性中皮腫に対する国際共同治験が進行中である。

BAP1 の詳細な機能は未だ明らかではないが、BAP1 の生殖系列細胞変異を有する家系において、悪性中皮腫や眼ブドウ膜腫 (uveal melanoma) を始めとする腫瘍が発症することが報告された。悪性中皮腫が単一遺伝子異常によって生じる家族性腫瘍の表現型として発生することが明らかとなり、大きな注目を集めている。

現在、次世代シーケンサーを用いたゲノム解析が国内外の研究グループで進行しており、悪性中皮腫のゲノム異常の本体がより明らかになることが予想される。悪性中皮腫のゲノム異常、さらにはエピゲノム異常の本態が明らかにされれば、新たな診断マーカーや治療法に活用されることが期待される。

招請講演

自動車産業とアスベスト； トヨタ自動車の取り組み

元トヨタ自動車駆動技術部長 石川公万

1；自己紹介

- 1) 昭和35年(1960年)、トヨタ自動車工業(株) 入社
昭和40年(1965年)2月、第一技術部にてブレーキの設計に従事
(ブレーキ専門設計者としてトヨタの第1号)
- 2) 以降昭和60年(1985年)1月までの約20年間ブレーキ設計が主要業務。
その間昭和41年(1966年)2月～昭和60年(1985年)1月の間自動車工業会・安全対策部会・ブレーキ分科会の委員並びに委員長歴任

2；自動車でアスベストが使用されていた部品の紹介

- 1) ディスクブレーキのパッド、ドラムブレーキのライニング、クラッチフェーシングなどの摩擦材が主要なもの。
- 2) それぞれの摩擦材は、アスベストを含む10～20種類の原材料をブレンドして作る。それらの原材料を使用する目的は、①適度な摩擦係数、②速度、踏力、水、温度、湿度などの変化に対する摩擦係数の安定性、③十分な機械的、熱的強度、④耐久性の高さ、⑤鳴きや振動の起しにくさなどの基本的な性能を満足させるため、原材料をどのようにブレンドするかが非常に重要な技術の一つであり、品質の安定のためにも製造技術も重要。これらは摩擦材メーカーのノウハウであり、カーメーカーでも中身は教えてもらえないものである。
- 3) 基本的には、使用条件の中で、温度が上がり摩擦係数が下がる物質に対して、その温度領域になると摩擦係数を上げる材料が効きだし、安定させると言う効果をもたらすものである。

3；アスベストについて

- 1) アスベストには以下のような種類がある。
 - ・ クリソタイル(温石綿、白石綿)；カナダ産が有名で、綿のように柔らかく、摩擦材として使用。2004年10月に使用禁止となった。
 - ・ クロシドライト(青石綿)；針状に尖った繊維でクリソタイルのような柔らかさは高い。最も毒性が強いとされ1995年から使用も製造も禁止。南アフリカ産が有名。
 - ・ その他としてはアモサイト(茶石綿)、アンソフィライト(直閃石綿)などがある。
- 2) 1970年代に入ると、人体や環境への有害性が問題になりだした。

- 3) 摩擦材として使用していたクリソタイルに関しては、摩擦材メーカー、ブレーキメーカーあるいは、自動車整備士などで、常に接していた方々で、病気になられた方は、少なくとも、われわれの耳に入ったことはなかったが、2004年からの使用禁止のため対応は急務であった。

4 ; アスベスト規制に対するトヨタの取り組み

1) 最初の取り組み

- ・ 1979年北米向けカローラにセミメタリックパッドを採用・・・これは米摩擦材メーカーの開発したもので、米国との貿易摩擦解消の一端としてと、アスベストフリー化のテストケースとして採用。

- 2) その後、日本の摩擦材メーカー、ブレーキメーカーと共同でアスベストフリー化の開発を実施。

- 3) 内容は、アスベストの代替として、アラミド繊維・無機繊維（ガラス、ロックウール、セラミックウール等への置換が主。その他として、非鉄金属、有機成分（ゴム、ダスト等）、無機充填材、が主体で、パッド、ライニング、フェーシングを開発。

- 4) ・切り替えは、1991年から順次行い、1993年にはほぼ完了した。

- ・ 補給品の切り替えは1994年には、すべて完了した。

- 5) アスベストフリーの摩擦材の開発・確認には、担当者にとっては、非常に多くの苦勞とプレッシャーがあったことを、最後に報告いたします。

一般演題Ⅲ

6) EPP 不適悪性胸膜中皮腫に対する根治的胸膜摘除+術中 CDDP 温熱灌流療法の早期成績

○小林正嗣¹⁾，中島康裕¹⁾，高崎千尋¹⁾，石橋洋則¹⁾，大久保憲一¹⁾

¹⁾東京医科歯科大学大学院 呼吸器外科学

目的：

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。2010年以降行った、EPP不適例に対するP/D+術中CDDP温熱灌流療法の早期成績を検討する。

対象と方法：

切除可能MPMで高齢・poor PS・心肺合併症などによりEPP不適とされた症例にP/D+術中CDDP温熱灌流療法を行った。手術は生検部皮膚をくりぬく後側方アプローチで全壁側胸膜・肺胸膜を摘出。心膜・横隔膜は合併切除・再建、細気管支瘻・肺瘻は可及的に修復。胸腔ドレーンを2本留置し、ローラーポンプでCDDP 80mg /m²を生食2000ml・42度1時間胸腔内灌流。術後化学療法はCDDP +PEMを計画した。対象例 (P/D) の周術期パラメーターを同期間EPP10例と比較し中間予後を検討した。

結果：

P/Dは男性2/女性2の4例。全例上皮型、EPP不適理由は高齢 (75歳以上) 1例、poor P S 2例、陳旧性心筋梗塞・冠動脈ステント留置1例。全例で肉眼的完全切除。病理病期はT1bN0Stage I b期が3例、T3N2Stage III期が1例。年齢 (72.5歳 v. s. 59.2歳)、手術時間 (1097分 v. s. 544分)、術後入院期間 (30日 v. s. 23日)、術後合併症の心房細動 (75% v. s. 30%) においてP/DがEPPに比較して有意に高く、心不全 (0% v. s. 70%) はEPPに多く、出血量 (3161g v. s. 3191g)、ICU滞在期間は差がなかった。

そのほかP/Dには術後肺瘻1例・横隔膜ヘルニア1例・乳び胸1例・腎機能障害1例を認め、術後肺瘻と横隔膜ヘルニアは再手術、乳び胸は保存的治療で改善。予後は3例が無再発生存 (最長39か月)、1例は術後35か月腫瘍死した。

結語：

切除可能・EPP不適の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が残存していることでいずれも対処可能で、長期成績が期待できる。

7) 悪性胸膜中皮腫に対する胸膜切除剥皮術における横隔膜の補強

○岡部和倫¹⁾，松田英祐¹⁾，田尾裕之¹⁾，田中俊樹¹⁾，林達朗¹⁾，吉山康一¹⁾，
吉田久美子¹⁾

¹⁾国立病院機構山口宇部医療センター呼吸器外科

【緒言】 胸膜切除剥皮術は、従来よりも術式が進化して、全壁側胸膜と全臓側胸膜を切除する radical pleurectomy (RP)が行われるようになった¹⁾。我々は、Dr. Friedberg¹⁾の RP の見学を繰り返し、2013 年 5 月から同手術を開始した。Dr. Friedberg は、横隔膜がたいへん難しく、最も手術方法が標準化されていないと報告している¹⁾。RP における横隔膜の補強について、当院での経験を報告する。

【症例】 2013 年 5 月からの 11 カ月に RP を 5 例行った。我々は、何らかの理由で胸膜外肺全摘術が適応でない場合に RP を実施している。当初は、Dr. Friedberg と同様に横隔膜の壁側胸膜切除後の補強を実施していなかった。しかし、術後の横隔膜ヘルニアを危惧していた。その後、Dr. Friedberg は横隔膜ヘルニアの合併症を経験し、バイクリルメッシュTM とプロタックTM を用いて横隔膜の補強を行うようになった。我々も 3 例目から同様の方法で補強している。当院では、術後の横隔膜ヘルニアを経験していない。病理診断は、二相型 4 例、上皮型 1 例。4 例に術後化学療法を加えた。最初の 1 例に明らかな再発を認めたが、全例が元気に生存中である。

【結語】 RP における横隔膜の補強について、当院での経験を報告した。

Joseph S. Friedberg. The State of the Art in the Technical Performance of Lung-Sparing Operations for Malignant Pleural Mesothelioma. Semin Thoracic Surg. 25:125-143, 2013.

8) ビスフォスフォネートによる悪性中皮腫に対する抗腫瘍効果

○多田裕司¹⁾，岡本慎也¹⁾²⁾，由佐俊和³⁾，巽浩一郎¹⁾，島田英昭⁴⁾，廣島健三⁵⁾，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³⁾，⁴⁾東邦大学・一般消化器外科⁴⁾，

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⁶⁾

【目的】 第三世代のビスフォスフォネートは、破骨細胞等の作用し、骨粗鬆症・高Ca血症の治療薬として使用されているが、骨転移巣にも作用し臨床的効果があることが報告されている。そこで、ビスフォスフォネート製剤による悪性中皮腫に対する直接的な細胞傷害活性の有無について検討した。

【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）を用いて、ヒト悪性中皮腫細胞株における作用を検討した。ZOLは8種類の同細胞株に対して、ヒト膵がん細胞と比較してより低濃度で、細胞増殖抑制効果を示したが、この時細胞周期を検討すると、sub-G1期とS期の増加を誘導していた。また、ZOL処理によって、核DNAのladder形成、caspase-8，caspase-9，caspase-3の分解を誘導し、アポトーシスを惹起していることが判明した。この際に、p53蛋白のセリン15残基のリン酸化も誘導されていたが、ZOLによる細胞傷害活性は、p53に対するsiRNA処理を行ったp53野生型悪性中皮腫細胞株においても誘導されており、同活性はp53非依存的であることが判明した。そこで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を用いて、ZOLの抗腫瘍効果を検討した。その結果、胸腔内投与したZOLの用量依存的に、腫瘍重量は減少していた。

【考察】 ZOLは直接的に悪性中皮腫細胞に作用し、殺細胞効果を発揮する。またZOLの細胞増殖抑制作用はp53遺伝子変異とは無関係に作用する点からも、同作用はp53非依存的な細胞死であると想定される。

【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あるいはS期arrest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。

9) アデノウイルス製剤を用いた悪性中皮腫に対する遺伝子治療の実施にむけて

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

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⁾京女子医科大学八千代医療センター・病理

【目的】悪性中皮腫に対する遺伝子治療の臨床試験は、米国を中心として約 70 症例が実施されており、大部分の症例はアデノウイルスベクターの胸腔内投与によるものである。同試験は herpes simplex virus-thymidine kinase 遺伝子と interferon-beta 遺伝子を用いたものが主体で、これまでのところ特段の有害事象は報告されていない。今回、hepatocyte growth factor (HGF) とその受容体との結合の競合阻害を目的に、NK4 遺伝子を用いた臨床研究の概要について報告する。

【方法・結果】悪性中皮腫では、EGF/EGFR, VEGF/VEGFR, HGF/c-Met 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。これまでのところ 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を用いた臨床試験では、悪性中皮腫に対する有用性が確認されていない。一方 HGF/c-Met 系の活性化を阻害できる NK4 に関して、アデノウイルスベクターを使用した強制発現系によって、動物実験等でその有用性が示されている。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」を千葉大学学内委員会に申請し、遺伝子治療臨床研究作業委員会、ならびにカルタヘナ法に基づく第一種規定に関して関係委員会の審議をへて、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。本ウイルスベクターは神戸大学ベンチャー企業 GMJ 社で GMP 製剤として製造され、胸腔内投与等に関して前臨床試験を実施している。

【考察】上記遺伝子医薬製剤は、胸腔内投与後肝臓に集積するため、肝障害を引き起こすことが考えられ、用量増加試験で安全性を踏まえつつ臨床研究を実施する必要がある。

【結語】千葉大学病院で、上記臨床試験を実施する体制を現在整えている。

特別報告Ⅲ

1) 中皮腫早期診断システムの確立に関する研究・開発

○藤本伸一¹⁾，岸本卓巳²⁾

¹⁾岡山労災病院 腫瘍内科，²⁾岡山労災病院 内科

【背景】

胸膜中皮腫ではその約 70%が診断時から胸水貯留を呈する。胸水は臨床現場において比較的容易に採取可能であるが胸水細胞診による中皮腫の診断は容易でなく、肺癌や良性石綿胸水などとの鑑別が問題となる。本研究では、中皮腫の補助診断のための分子マーカーを確立することを目的とした。

【対象と方法】

全国の労災病院および研究協力施設において診断、治療された胸膜中皮腫、良性石綿胸水、癌性胸膜炎などの症例における胸水のデータを集積した。また採取した胸水の一部を用い、各種マーカーの測定を行った。

【結果】

まず既存のマーカーに関するデータを集積し解析した。胸水ヒアルロン酸値は、胸膜中皮腫において他疾患に比べ有意に高値であった。また、胸水中の CEA 値を比較したところ、CEA は肺癌において有意に高値であった。さらに胸水中のシフラについても比較したところ、胸膜中皮腫と肺癌において高値であり、それぞれ良性石綿胸水、感染性胸膜炎に比べ有意に高値であったが、胸膜中皮腫と肺癌の間には差が見られなかった。次に新たなマーカーについて測定、解析した。胸水中の可溶性メソセリン関連蛋白 (SMRP) はヒアルロン酸同様胸膜中皮腫において他疾患に比べ有意に高値を示した。次に VEGF の測定を行ったところ、胸膜中皮腫における VEGF 値は、胸膜炎に比べると高値であったが、肺癌あるいは良性石綿胸水との間に有意差は認められなかった。さらにこれらのマーカーを組み合わせた場合の中皮腫診断の感度、特異度および正診率を算出した。ヒアルロン酸単独あるいは SMRP 単独では中皮腫診断の感度は 42.9%、57.1%にとどまったが、これらを組み合わせ、ヒアルロン酸あるいは SMRP のいずれかが高値であるものを中皮腫とし、さらに CEA が高値であるものを肺癌の可能性が高いとして除外することでより高い感度、特異度、正診率がえられた。けれども特に良性石綿胸水との鑑別は引き続き困難であった。さらに胸膜中皮腫における特異的な遺伝子のメチル化を胸水中の DNA にて検出すべく研究を継続している。

【結論】

ヒアルロン酸や SMRP は有用な補助マーカーとなり得ると思われたが、診断における感度は十分とはいえない。複数のマーカーの組み合わせにより診断精度が向上しうる可能性が示唆されたものの、さらなる精度の向上のためにはあらたなマーカーを模索しつつそれらの組み合わせを構築していく必要がある。特に胸膜中皮腫と良性石綿胸水の鑑別のためのマーカーの検索が必要である。

2) 石綿健康管理手帳健診のデータベース化研究

○加藤 宗博¹⁾，宇佐美 郁治¹⁾，大塚義紀²⁾，岡本賢三²⁾，木村清延²⁾，三浦元彦³⁾，戸島洋一⁴⁾，由佐俊和⁵⁾，水橋啓一⁶⁾，林 清二⁷⁾，大西一男⁸⁾，吉田俊昭⁹⁾，藤本伸一¹⁰⁾，岸本卓巳¹⁰⁾

¹⁾旭労災病院，²⁾北海道中央労災病院，³⁾東北労災病院，⁴⁾東京労災病院，

⁵⁾千葉労災病院，⁶⁾富山労災病院，⁷⁾近畿中央胸部疾患センター，⁸⁾神戸労災病院，

⁹⁾長崎労災病院，¹⁰⁾岡山労災病院

【はじめに】石綿健康管理手帳に基づく健診（以下 手帳健診）の実態を調査し、中皮腫、肺がんの発生率を検討した。

【対象・方法】平成 21 年度から 23 年度に手帳健診のため受診した受診者の性別、年齢、職歴、胸膜プラークの有無、胸部単純写真における石綿肺所見(PR1 以上)の有無を検討した。また、その間に発症した中皮腫、肺がんの症例数、その背景などを検討した。

【結果】症例数は、合計 4057 例（男性/女性 3910 例/147 例）で、職歴は、石綿製品製造業が最も多く、喫煙歴は、非喫煙者 777 例(19.2%)、過去喫煙者 2346 例(57.8%)、喫煙者 835 例(20.6%)であり、過去喫煙者の 49.9%、喫煙者の 67.0%は喫煙指数 600 以上の重喫煙者であった。年度別健診者数と延べ健診回数は、平成 21 年度 3216 例、5783 回、平成 22 年度 3587 例、6668 回、平成 23 年度 3641 例、6432 回であった。延べ CT 施行例は、それぞれ 2503 例、3090 例、2378 例であった。胸膜プラークは、単純写真では評価可能であった 4032 例中 1887 例(46.8%)、胸部 CT では 3532 例中 2805 例(79.4%)においてみられた。また、胸部単純写真における石綿肺所見は評価可能であった 3951 例中 243 例(6.2%)においてみられた。じん肺管理区分は、管理区分なし 3566 例、管理区分 2 107 例、管理区分 3 イ 23 例、管理区分 3 ロ 11 例、管理区分不明 350 例であった。中皮腫症例は、平成 21 年度、22 年度、23 年度のそれぞれに 3 例、1 例、3 例の合計 7 例が発見されそれぞれの年度の健診者数に対する発症例の比率は、0.09%、0.03%、0.08%であり、10 万対比は、それぞれ、93、28、83 であった。また、肺がんは、14 例、15 例、12 例の合計 41 例であり、比率は 0.44%、0.42%、0.33%、10 万対比は、435、418、330 であった。中皮腫症例は、7 例で、全例胸膜中皮腫であり、全例男性であった。肺がん症例は、41 例で、全例男性であった。肺がん症例 41 例のうち、28 例が胸部単純写真ではがんを発見できず、胸部 CT で発見された。

【結語】単純写真で発見できない肺がんに対し、手帳健診において定期的に胸部 CT を撮影することが必要である。また、手帳健診受診者には禁煙を指導し、石綿肺の所見が見られた場合は管理区分の取得を 勧め、健康管理手帳と石綿関連疾患の労災補償の制度のさらなる普及を行うことが重要である。

3) 石綿関連疾患の石綿小体・繊維の肺内分布に関する研究

○岸本卓巳^{1) 2)}，藤本伸一^{2) 3)}，藤木正昭²⁾，妹尾純江²⁾

¹⁾岡山労災病院 内科，²⁾同 アスベスト疾患センター，³⁾同 腫瘍内科

【目的】石綿ばく露によって発生するじん肺症である「石綿肺」は両側下肺野外側から上方に進展して行くことが知られている。そのため、石綿繊維や小体は、換気量が多い肺下葉に多く沈着していることが想定されるが、石綿粉じんの肺内分布に関する報告は無い。そこで、石綿関連疾患で手術あるいは剖検を行った症例の肺内石綿小体数の上葉、中葉、下葉別の分布について検討した。

【対象と方法】岡山労災病院において手術あるいは剖検を行った石綿関連疾患 58 例のうち、101 の片肺を用いて肺内石綿小体分布について検討した。対象症例は、石綿肺 5 例、石綿肺癌 24 例、中皮腫症例 29 例の左右あるいは片肺を用いた。肺葉別では上葉では S3，下葉では S8，中葉は S4 を用いたが、肺癌や中皮腫の浸潤の無いことを確認して肺組織を切除した。肺内石綿小体数は労働者健康福祉機構・環境再生保全機構により作成された石綿小体計測マニュアルに基づき肺組織を次亜鉛酸ソーダで溶解して、ミリポアフィルターにてろ過した後、フィルター上の石綿小体数を位相差顕微鏡下にて算定した。石綿小体数は乾燥肺重量 1 g 当たりに換算した。

【結果】石綿肺では平均上葉 1,429,971 本、下葉 1,125,959 本、中葉 691,766 本であった。上葉/下葉は 1.46、で上葉に多い傾向にあった。

石綿肺癌では上葉 33,677±48,056 本(中央値 13,829 本)、下葉 30,596±39,596 本(中央値 15,906 本)、中葉 65,442±44,362 本(中央値 23,482 本)で、上葉/下葉は 1.4±2.4 (中央値 0.9) であった。

中皮腫症例では上葉 132,677±229,784 本(中央値 10,832 本)、下葉 100,915±180,072 本(中央値 19,656 本)、中葉 81,058±116,115 本(中央値 12,999 本)で、上葉/下葉は 1.3±1.1 (中央値 1.1) であった。

上述の 3 疾患の総合結果では、上葉 129,606±303,151 本(中央値 13,829 本)、下葉 67,603±133,970 本(中央値 14,671 本)、中葉 81,773±246,115 本(中央値 13,350 本)で、上葉/下葉は 1.3±1.5 (中央値 1.1) であり、上葉に多い傾向にはあったが、上葉、中葉、下葉により有意な差はなかった。一方、石綿小体数別の分布では、1,000 本未満では下葉に多く、1000 本以上の症例では下葉に少ない傾向があった。

【結論】肺内石綿小体の分布は、肺葉の上、中、下別では差が認められなかった。

第 21 回石綿・中皮腫研究会事務局

〒488-8585

愛知県尾張旭市平子町北 61

旭労災病院 呼吸器科

世話人 宇佐美 郁治

Mail: 21_sekimen@asahih.rofuku.go.jp

Tel: 0561-54-3131(代)

Fax: 0561-55-5590
