

第 15 回石綿・中皮腫研究会

プログラム

日時:平成 20 年 10 月 25 日(土), 8:40~16:40

会場:山口県総合保健会館 研修セミナー室(2 階)

山口県健康づくりセンター

〒753-0814 山口市吉敷下東3丁目1番1号

TEL:083-934-2200

世話人

山口県立総合医療センター病理科・中央検査部

亀井 敏昭

実施要項

1. 発表について

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 30 分までに、午後に発表される方は 12 時 00 分までに受付 (会場の 2 階) に持参してください。Mac, Windows Vista, Office 2007 は準備しておりません。

一般演題は 1 題 11 分 (発表 8 分、討論 3 分)、シンポジウムは 1 題 12 分、総合討論 15 分です。研究班などの概要発表は、おひとり 15 分です。

演題抄録集は当日配布します。

2. 会場への経路について

J R 山口線湯田温泉駅から来られる場合は、駅前のタクシーを利用させていただきますと、10~15 分で会場に着きます。山口県総合保健会館 (薄茶色の建物) の玄関口から入場していただきますと、エスカレーターで二階に上がった場所に受付を設けています。湯田温泉のホテル、旅館を利用される方も、徒歩では 30 分程度かかりますので、タクシーをご利用ください (10 分くらい)。

○飛行機でお越しの方は、山口宇部空港から

宇部市交通局 (バス) 山口宇部空港~新山口駅所要時間約 40 分

J R (宇部線) 草江駅 ~ 新山口駅所要時間約 40 分

○新幹線でお越しの方は新山口駅で下車

防長バス (山口方面行き) 大橋停留所下車□停留所から徒歩 5 分程度所要時間約 30 分

J R (山口線に乗り換え) 矢原駅下車□駅から約 2 Km (タクシー無) 所要時間約 20 分

湯田温泉駅下車□駅から約 1.5 Km (タクシー有) 所要時間約 10~15 分

新山口駅からタクシー約 30 分

○お車でお越しの方は

九州方面から中国自動車道 小郡 IC

広島方面から中国自動車道 山口 IC から約 15 Km・山陽自動車道 防府東 IC から約 25 Km



3. 会費について

1,000円（非会員は2,000円）を受付（2階）でお支払い下さい。

4. 幹事会について

11:50～12:40に会議室にて行いますので、顧問・幹事の先生方はご参集下さい。
食事は準備しております（お1人1,000円を徴収します）。

5. 昼食について

会場周辺にはレストランなどの設備がなく、コンビニへも徒歩10分くらいかかります。弁当をある程度用意しておきますので、実費(1,000円)をお支払いください。

6. 懇親会について

前日、19:30～21:30、[ホテルニュータナカ]にて懇親会（会費：6,000円）を開催いたします。一応、出欠の問い合わせは一応させていただきますが、プログラム到着後参加希望の方がおられましたら、メールあるいは電話あるいはFAXで世話人（亀井敏昭）もしくは代表幹事まで10月22日(水)にご連絡をお願いします。

7. 連絡先:

世話人：亀井 敏昭（山口県立総合医療センター病理科・中央検査部）

〒747-8511 山口県防府市大崎 77 番地

TEL：0835-22-4411 [内線]510

FAX：0835-38-5136

E-Mail: toshi-k4317@ymghp.jp

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, 5152、FAX：082-257-5154

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

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

8 : 4 0

1. 開会挨拶： 世話人 亀井敏昭（山口県立総合医療センター）（8：40－8：45）

2. 一般演題

座長：神山宣彦 先生（東洋大学経済学部）（8：50－9：23）

1) アスベスト曝露ヒトCD4+T細胞におけるケモカインレセプターCXCR3の発現解析と曝露症例における検討

前田恵¹，○大槻剛巳¹，村上周子¹，熊谷直子¹，林宏明¹，西村泰光¹，岸本卓巳²，中野孝司³

（川崎医科大学衛生学1，岡山労災病院2，兵庫医科大学内科学呼吸器・RCU科3）

2) 吹き付け石綿除去工事の石綿飛散事故に関する検討

○名取雄司¹，平野敏夫¹，外山尚紀²

（ひらの亀戸ひまわり診療所1，東京労働安全衛生センター2）

3) 石綿繊維の電顕計測試料作製時のシュウ酸処理の検討

○篠原也寸志¹

（労働安全衛生総合研究所1）

座長：岡本賢三先生（北海道中央労災病院病理）（9：23－9：57）

4) 摘出肺に含まれるアスベストの検討を行った興味深い悪性胸膜中皮腫の2例

○岡部和倫¹、松田英祐¹、田尾裕之¹、小林成紀¹、杉和郎¹、村上知之²

John J. Godleski, M.D.³

（国立病院機構山口宇部医療センター（旧山陽病院）呼吸器外科¹，病理²，Harvard University, Department of Pathology³）

5) 腹膜中皮腫におけるアスベスト関連胸膜肺病変の検討

兵庫医科大学 内科学 呼吸器・RCU科

○寺田貴普、栗林 康造、安光 亮洋、平山倫子、村上 亜紀、山田 秀哉、飯田慎一郎、田村 邦宣、田端 千春、福岡 和也、中野 孝司

同 胸部腫瘍科 坪田紀明，中野孝司

同 分子病理 辻村 亨

6) 石綿関連肺疾患に合併した線維性胸膜病変の2例 ー剖検による検討ー

○大塚義紀¹、森岡 崇¹、五十嵐毅¹、二川原真治¹、酒井一郎¹、中野郁夫¹、

木村清延 1、岡本賢三 2

(北海道中央労災病院内科 1、病理科 2)

座長：真能正幸 先生 (大阪医療センター病理) (10:00-10:45)

7) 石綿関連工場の近隣に居住歴を持つ悪性胸膜中皮腫の一例

○神崎隆¹⁾、東山聖彦¹⁾、尾田一之¹⁾、児玉憲¹⁾、今村文生²⁾、米田玄一郎³⁾、
富田裕彦³⁾、小山光博⁴⁾

(¹⁾ 大阪府立成人病センター呼吸器外科、²⁾ 呼吸器内科、³⁾ 病理診断科、
⁴⁾放射線診断科)

8) CDDP+Pemetrexed が有効であった悪性胸膜中皮腫の 2 例

○宗 知子 1、由佐俊和 1、石橋史博 1、安川朋久 1、廣島健三 2

(千葉労災病院 呼吸器外科 1、千葉大学大学院医学研究院 診断病理学 2)

9) 胸膜肉腫型中皮腫と肺の肉腫様癌の鑑別診断における免疫組織化学的染色の有用性

○武島幸男 1)、Vishwa J Amatyia 1)、櫛谷 桂 1)、金子真弓 2)、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、広島市立安佐市民病院 病理部 2)

10) 悪性中皮腫における p16 遺伝子異常—FISH 法による検討—

○武田麻衣子、笠井孝彦、榎本泰典、高野将人、森田剛平、中峯寛和、野々村昭孝
奈良県立医科大学病理診断学講座

3. 特別講演

座長：井内康輝先生 (広島大学大学院医歯薬学総合研究科) (10:45-11:55)

『Diagnostic pathology of malignant mesothelioma』

John J. Godleski, M.D.

Associate Professor of Pathology, Harvard Medical School, Director of
Pulmonary Pathology, Brigham and Women's Hospital, Department of Pathology

4. 昼食・幹事会 (11:55-12:45)

5. 総会報告ならびに環境省連絡事項 (12:45-13:00)

6. 研究班からの報告、IMIG報告

座長：森永謙二 先生 (前労働安全衛生総合研究所) (13:00-14:00)

1) ヒト化 CD26 抗体の悪性中皮腫をターゲットにした新規治療法開発について

東京大学医科学研究所免疫病態分野 森本幾夫先生

- 2) 科学技術振興調整費「アスベスト関連疾患への総括的取り組み」報告
川崎医科大学衛生学 大槻剛巳先生
- 3) 悪性胸膜中皮腫の病態の把握と診断法・治療法の確立”
帝京大学腫瘍内科学 江口研二先生
- 4) IMIG2008 報告
国立病院機構山口宇部医療センター腫瘍内科
青江啓介先生

7. シンポジウム： 『早期中皮腫診断へのトライアル』

座長：三浦溥太郎 先生（横須賀市立うわまち病院）（14：00－15：30）

石川雄一先生（癌研究会有明病院病理部）

- 1) 画像診断からみた早期中皮腫診断の問題点
埼玉医科大学国際医療センター 酒井文和
- 2) 胸水マーカーからみた早期中皮腫
国立病院機構山口宇部医療センター腫瘍内科 青江啓介
- 3) 胸水中可溶性メソテリン関連蛋白(Soluble Mesothelin-related Protein; SMRP)
は、悪性胸膜中皮腫の早期診断マーカーとなり得るか？
兵庫医科大学 内科学呼吸器 RCU 科 福岡和也
- 4) 胸腔鏡からみた早期中皮腫
兵庫医科大学呼吸器外科 長谷川誠紀
- 5) 中皮腫早期診断の病理
兵庫医科大学分子病理学 辻村 亨
- 6) 悪性胸膜中皮腫の早期診断と治療
広島大学病院呼吸器外科 三村剛史

8. 休憩（コーヒープレイク）（15：30－15：45）

9. 一般演題

座長：別所昭宏先生（国立病院機構岩国医療センター）（15：45－16：09）

- 11) 悪性中皮腫の鑑別診断における胸水 DNA メチル化ステータス解析の有用性
○藤井昌学¹⁾、藤本伸一²⁾、平木章夫³⁾、玄馬顕一²⁾、青江啓介⁴⁾、梅村茂樹¹⁾、
片山英樹⁴⁾、瀧川奈義夫¹⁾、木浦勝行¹⁾、谷本光音¹⁾、岸本卓巳²⁾
(岡山大学医学部血液・呼吸器・腫瘍内科学¹⁾、岡山労災病院呼吸器内科²⁾、
岡山大学保健環境センター³⁾、国立病院機構山口宇部医療センター腫瘍内科⁴⁾)
- 12) 平成 15～17 年中皮腫死亡例における腹膜中皮腫症例の CT 所見の検討

○加藤 勝也¹⁾ 岸本 卓巳²⁾ 武島 幸男³⁾ 藤本 伸一²⁾ 玄馬 顕一²⁾ 青江 啓介⁴⁾
井内 康輝³⁾ 金澤 右¹⁾

(岡山大学放射線科¹⁾, 岡山労災病院アスベスト関連疾患研究センター²⁾
広島大学病理³⁾, 国立病院機構山口宇部医療センター腫瘍内科⁴⁾)

座長：亀井敏昭先生（山口県立総合医療センター）（16：09－16：35）

13) 石綿曝露者に対する経過観察の検診で新たな所見を認めた症例について

○田村猛夏¹⁾, 島山雅行²⁾

(国立病院機構奈良医療センター¹⁾, 東京都結核予防会顧問²⁾)

14) 胸膜肺全摘後に長期生存した胸膜中皮腫症例7例の検討

○廣島健三¹⁾, 由佐俊和²⁾, 丹羽宏³⁾, 小川博⁴⁾, 藤野道夫⁵⁾, 亀谷徹⁶⁾,
伊藤以知郎⁶⁾, 木村秀樹⁷⁾, 荒木章伸⁸⁾, 伊丹真紀子⁸⁾, 中谷行雄¹⁾

(千葉大学大学院医学研究院診断病理学¹⁾ 千葉労災病院呼吸器外科²⁾

聖隷三方原病院呼吸器センター外科³⁾ 聖隷三方原病院病理⁴⁾

国立病院機構千葉東病院呼吸器外科⁵⁾ 静岡がんセンター病理診断科⁶⁾

千葉県がんセンター呼吸器科⁷⁾ 千葉県がんセンター病理⁸⁾)

10. 閉会の辞（世話人 亀井敏昭） 16：30－16：40

特別講演:

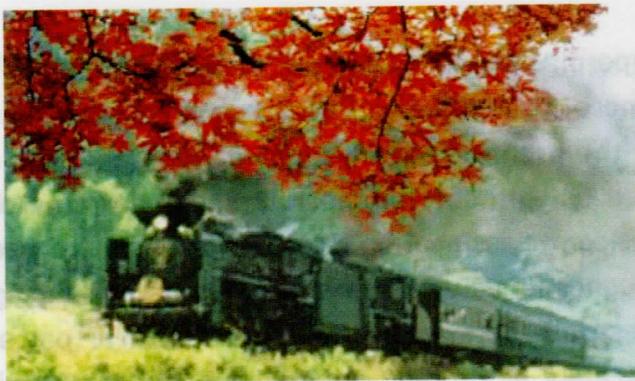
Pathological diagnosis of malignant pleural mesothelioma

John J. Godleski, MD

Director of Pulmonary Pathology, Department of Pathology, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts 02115 USA

Progress has been made in recent years in the distinction of malignant pleural mesothelioma (MPM) from other types of lung cancer. The diagnosis remains challenging. Extensive involvement of the pleura is characteristic. Pathologic studies of the site of origin of MPM suggest that MPM may actually begin in the parietal pleura and then spread to involve the visceral pleura and adjacent tissues.

抄 録 集



and mucocystic subtypes. Heterogeneity is common and subtypes generally do not have prognostic value except possibly for well-differentiated papillary mesotheliomas.

The development of discriminating antibodies and their immunohistochemical application to biopsy specimens has been a critically important advance. Epithelial MPM has a characteristic immunophenotype. We currently use a panel of six antibodies: (1) Antibody to calretinin, a 29 kD calcium binding protein expressed in central and peripheral nervous tissue stains epithelial mesotheliomas positively. (2) Keratin antibody AE1/AE3, is reactive with MPM and other tumors, but negative staining essentially excludes MPM. Keratin staining is localized to the cytoplasm of tumor cells with a perinuclear, ring-like staining in epithelial MPM. (3) Antibody to the WTI protein, a product of the Wilms tumor susceptibility gene 1 (WT1), stains epithelial mesotheliomas in a nuclear pattern. Three of the antibodies in our panel are reactive for adenocarcinomas. 4.8) CEA and Leu-M 1

特別講演:

Pathological diagnosis of malignant pleural mesothelioma

John J. Godleski, MD

Director of Pulmonary Pathology, Department of Pathology, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts 02115 USA

Progress has been made in recent years in the distinction of malignant pleural mesothelioma (MPM) from other tumors, yet this diagnosis remains challenging. Extensive involvement of parietal and visceral involvement by MPM with thickening and fusion of the pleura is characteristic. Pathologic studies of the site of origin of MPM suggest that MPM may actually begin in the parietal pleura and then spread to involve the visceral pleural and adjacent tissues.

The distinction of mesothelial hyperplasia from MPM can be very difficult. The diagnosis of MPM is dependent more on architectural features of the tumor and the demonstration of invasion of the proliferating mesothelial cells and less on cytologic atypia. MPM is classified as epithelial, biphasic (mixed), sarcomatoid, and undifferentiated. The pathologic classification provides a basis for their identification and is also of prognostic value. There are many morphologic subtypes of epithelial MPM. These are defined by their architectural pattern including tubulopapillary (or separately as tubular or papillary subtypes), solid, and microcystic subtypes. Heterogeneity is common and subtypes generally do not have prognostic value except possibly for well-differentiated papillary mesothelioma.

The development of discriminating antibodies and their immunohistochemical application to biopsy specimens has been a critically important advance. Epithelial MPM has a characteristic immunophenotype. We currently use a panel of six antibodies: 1) Antibody to calretinin, a 29 kD calcium binding protein expressed in central and peripheral nervous tissue, stains epithelial mesotheliomas positively. 2) Keratin antibody, AE1/AE3, is reactive with MPM and other tumors, but negative staining essentially excludes MPM. Keratin staining is localized to the cytoplasm of tumor cells with a perinuclear, ring-like staining in epithelial MPM. 3) Antibody to the WT1 protein, a product of the Wilms tumor susceptibility gene 1 (WT1), stains epithelial mesotheliomas in a nuclear pattern. Three of the antibodies in our panel are reactive for adenocarcinomas. 4,5) CEA and Leu-M 1

antibodies are immunoreactive with cell membrane glycoproteins and are positive in approximately 75-90% of adenocarcinomas, while they are negative in MPM. 6)The last antibody in our panel is an antibody to TTF I, a thyroid transcription factor, which is positive in a nuclear pattern in adenocarcinomas of the thyroid and lung, but is negative in most other adenocarcinomas. Development of new markers for the distinction of sarcomatoid mesothelioma are in progress. Cytogenetic studies, used to help differentiate sarcomatoid MPM from other sarcomas, are another important adjunct to diagnosis.

The recognition of the broadened morphologic spectrum of MPM, and the further delineation of primary and metastatic pleural tumors that mimic MPM both clinically and pathologically have contributed to improved diagnosis.

班会議・IMIG 報告:

1. ヒト化 CD26 抗体の悪性中皮腫をターゲットにした新規治療法開発について

森本 幾夫

東京大学医科学研究所 免疫病態分野 教授 / 先端医療研究センター

CD26 分子は 110kDa の T 細胞共刺激分子で、DPPIV 酵素活性を含んでいる。我々は CD26 陽性 T 細胞リンパ腫株やヒト T 細胞クローンを用いて *in vitro* で CD26 抗体で処理すると CDKI (cyclin dependent kinase inhibitor) の p21 が誘導され、細胞増殖が抑制されること及び T 細胞リンパ腫株を移植した免疫不全マウス系で CD26 抗体投与により細胞株が壊死に陥り、マウスが長期生存する事を見出した。これらの結果は CD26 抗体が T 細胞リンパ腫や T 細胞異常を示す免疫病の治療に用い得る可能性を示したことから、マウス型抗体よりも高親和性で、強い生物学的活性を示すヒト化 CD26 抗体を開発した。

アスベストばく露による悪性中皮腫の発症は本邦でも 2030 年をピークにして今後ますます増加することが予測されている。現在までのところ劇的な効果を示す治療法は皆無であり、有効な治療法開発が急務である。ヒト化 CD26 抗体は *in vitro* で CD26 陽性中皮腫細胞株の JMN の増殖を抑制し、ヒト化 CD26 抗体投与により JMN 株の免疫不全マウス移植系において腫瘍縮小、生存延長をもたらすことを見出した。さらに悪性中皮腫患者組織標本の免疫組織学的検討では、胸膜の反応性中皮では CD26 は全く細胞表面上に発現していないのに、悪性中皮腫では約 9 割りの症例で中皮腫細胞上に強発現する事を見出した。これらの結果は CD26 が悪性中皮腫の癌化に関わり、ヒト化 CD26 抗体が有効な治療法になり得る可能性を強く示唆した。さらにカニクイザルを用いた前臨床毒性試験においてヒト化 CD26 抗体投与に起因する副作用などの異常所見も認められなかった。また臨床試験に用いる十分量の GMP グレードのヒト化 CD26 抗体の作製も完了した。

フランスで悪性中皮腫をターゲットにした第一相臨床試験を計画し、すでに IMPD を申請中で 12 月までには臨床試験を開始予定で、本邦でも出来るだけ早期に悪性中皮腫をターゲットにした臨床試験を実施する予定である。

2. 科学技術振興調整費「アスベスト関連疾患への総括的取り組み」報告

大槻剛巳¹, 中野孝司², 西本寛³, 関戸好孝⁴, 豊國伸哉⁵, 長谷川誠紀⁶,
岡田守人⁷, 辻村亨⁸, 福岡和也²

1:代表, 川崎医科大学衛生学, 2:副代表, 兵庫医科大学内科学呼吸器・RCU 科, 3: 国立がんセンターがん対策情報センターがん情報・統計部院内がん登録室, 4:愛知県がんセンター研究所分子腫瘍学部, 5:名古屋大学大学院医学系研究科病理病態学講座生体反応病理学, 6:兵庫医科大学呼吸器外科, 7:広島大学原爆放射線医学研究所腫瘍外科, 8: 兵庫医科大学病理学講座分子病理部門

本研究は、平成 18 年科学技術振興調整費における「重要課題解決型研究等の推進」重要課題解決型研究③安全・安心で質の高い生活のできる国の実現:課題 3-1「国民の健康障害に関する研究開発」として採択されたものである。研究項目は、以下の表に示す内容で構成されている。

現在、3 年度目が進行中であり、その成果の概略としては

研究テーマ	成果
(1)中皮腫症例登録と臨床検体登録	制度開始(平成 20 年 1 月)
(2)早期診断における指標確立	
i 血清診断	SMRP の検討(症例数の拡大), 複合指標の応用
ii 胸腔鏡診断技術	蛍光観察(autofluorescence imaging (AFI))と狭帯域観察 narrow band imaging (NBI)の使用
iii 病理学的検討	欠失遺伝子(<i>p16, NF2</i>)のマイクロダイセクションによる胸腔鏡下生検材料の観察
(3)集学的治療の推進と臨床試験	
i 治療戦略の総括ならびに内科的治療	ペメトレキセドを除く化学療法による前治療歴のある切除不能悪性胸膜中皮腫を対象としたシスプラチン・ペメトレキセド併用療法の第 II 相臨床試験の開始
ii 外科的治療を含めた集学的治療	切除可能例悪性胸膜中皮腫に対するペメトレキセドを含む集学的治療に関する安全性確認試験(feasibility study)の開始
iii 臨床試験における病理学的検討	中央病理診断システムの構築
(4)基礎研究	
i 細胞株モデルによる中皮腫細胞特性の検討	NF2 遺伝子を中心とした中皮腫特異的変化遺伝子の検索
ii 発がん予防における免疫学的影響の検討	クリソタイルによる T 細胞, NK 細胞への影響と変化を用いた曝露・担癌指標の候補の同定
iii アスベスト誘発中皮腫発がん機構の解明	アスベストの細胞・遺伝子・蛋白への影響と動物モデル中皮腫とヒト細胞との比較

などが挙げられる。

今後とも、班員総て鋭意努力し、かつ包括的にトランスレーショナルリサーチへの方向性を構築したいと思っている。

3. 厚労省がん臨床研究事業「悪性中皮腫の病態の把握と診断法、治療法、の確立に関する研究班」(金子班) 一般市民を対象とした石綿関連疾患に関する検診小班 (Japanese General Screening Study for Asbestos-related Diseases; JG SARD) の活動

帝京大学腫瘍内科 江口研二

目的：石綿曝露歴の有無にかかわらず市民を対象に、問診票と X 線画像を用いた複数回の前向き検診を行い、各地の一般市民における石綿関連疾患の影響を明らかにする。
方法：石綿曝露歴の有無にかかわらず一般市民に対して、北海道から九州まで各地の 27 検診施設による多施設共同研究として、詳細な問診票調査と画像診断検査（胸部写真と CT 画像）をベースラインおよび 3 年目の計 2 回実施する。対象選択条件は、40 才以上の男女で石綿関連疾患検査希望者、同意文書の得られた対象。除外条件は、石綿関連疾患にて通院歴、定期検診受診中、妊婦、重度の臓器機能障害の疾患を治療中、その他医師が医学上不適切と認めた人である。新たに石綿関連疾患検診データ管理ソフト（国立がんセンター中皮腫登録 Hos-CanR 準拠）を作成し、研究参加施設に配布。DICOM 規格で集積した連結可能匿名化画像データベースと共にオフライン媒体で中央事務局にデータ収集した。石綿曝露歴、性、年齢構成、喫煙歴、職歴、居住歴などの背景因子について調整した石綿関連疾患の画像所見頻度・分布などを解析する。研究期間は、ベースライン検診と 3 年目の再検診との計 3 年間の症例集積、追跡期間 2 年間とした。

結果：H19 年度に 6647 名のベースライン検診を実施した。現在まで中央レビューの終了したものは 4000 名である。中央レビューでは中途集計で CT 画像により約 10% の胸膜肥厚像、約 0.5% に胸膜プラークを認めた。多変量解析では、男性、高齢者、職歴で、オッズ比が有意に高かった。ベースライン検診の最終解析は、H20 年度も合わせて計 10000 名に実施予定であり、さらに検診の地域的な分布などの解析も計画している。

4. IMIG2008 in Amsterdam 報告

独立行政法人国立病院機構山口宇部医療センター
腫瘍内科 青江啓介

第 9 回 IMIG (International Mesothelioma Interest Group) の International conference が 2008 年 9 月 25 日から 27 日の 3 日間、オランダのアムステルダムで開催された。2 年前にはシカゴで、4 年前にイタリアのブレシアで開催されている。参加国はオランダ、米国、日本、イタリア、フランス、オーストラリアなど 19 カ国に

および、中皮腫について 200 題あまりの演題が発表された。世界の中皮腫研究の第一人者が一堂に会する国際研究会である。ブレスシアでの IMIG では日本からの演題が 4 題であったのに、今回日本からの演題数は 29 と飛躍的に増加しており中皮腫研究の日本での関心の高まりが反映されていた。検討された内容は、疫学、診断（病理、生化学）、治療（手術、放射線、化学療法、免疫療法、集学的治療、緩和治療）、基礎研究（分子病理、分子標的、動物モデル）など多岐にわたっている。診断の分野では、免疫組織染色、血清・胸水マーカーなどについて、多数の施設から報告がなされていたが、Mesothelin、Osteopontin の有用性が認められるとともに、その限界も示されるようになってき。今後、これらのマーカーを臨床にどのように応用していくかが課題となる。治療については、侵襲の大きい胸膜外肺全摘術が胸膜中皮腫患者の予後を改善するか否かについて、統計学者と外科医との間できわめてホットな議論が繰り広げられた。診療ガイドラインが ERS/ERTS で検討されており、その preliminary report が報告された。

シンポジウム:

『早期中皮腫診断へのトライアル』

1. 早期中皮腫診断へのトライアル:画像診断

埼玉医大国際医療センター 画像診断科 ○酒井文和

早期中皮腫は、胸水のみ例、胸膜肥厚が薄く胸膜に局限している例、病変が局限している例などの所見を呈するものと考えられる。現状では、中皮腫診療における画像診断の役割は、主としてその staging にあるものと思われ、中皮腫の早期病変診断における画像診断の試みは、残念ながらほとんど成功していない。その原因としては、早期中皮腫の臨床病理学的詳細に不明な点が多いこと、胸水のみ例は、胸膜炎との鑑別が困難であること、胸膜肥厚が胸膜に局限する例では、胸膜肥厚が薄く、胸膜線との鑑別が困難であること、画像診断では一見局限しているようにみえても、実際には胸壁沿いの病変の進展を示す例や、短期間に胸壁沿いの広範な進展を示す例が少なくないことが上げられる。近年普及の著しい FDGPET は、生物学的に悪性度の高い腫瘍の集積率が高い傾向にあり、中皮腫と胸膜炎の鑑別や中皮腫の早期検出に有用であることが期待されているが、我々の数少ない経験では、石綿胸膜炎との鑑別が困難な例も経験しており、早期中皮腫の診断には、限界があると言わざるを得ない。この講演では、現状で、中皮腫の診断に利用される画像診断法の有用性とその所見を述べ、各画像診断法を早期中皮腫の診断に応用する場合の問題点と限界について述べたい。

2. 胸水マーカーからみた早期中皮腫

国立病院機構山口宇部医療センター

○青江啓介、三村由香、三村雄輔、岡部和倫、村上知之、上岡博

悪性胸膜中皮腫は胸膜に由来する悪性腫瘍で予後はきわめて不良である。胸膜肺全摘術、放射線治療、化学療法の併用により予後が改善されるとの報告があるが、比較的早期の患者のみが適応で、予後改善のためには早期発見が必要である。悪性胸膜中皮腫の約 80%は胸水貯留をきたすといわれ、悪性胸膜中皮腫の初期像は胸膜腫瘤を伴わない胸水貯留であると考えられ、この段階での診断の向上が求められる。胸水マーカーとして、ヒアルロン酸、SMRP、Osteopontin、N-ERC/Mesothelin などが臨床的・研究的に測定されている。胸水ヒアルロン酸の感度は高くないが、特異度にすぐれている。しかも古くから教科書でも取り上げられているにもかかわらず、保険収載されていない。SMRP、Osteopontin、N-ERC/Mesothelin はいずれも、血清マーカーとして見出され、胸水マーカーとしても研究が進められている。われわれは、胸水中 OPN 測定の意義を確認するため山陽病院・岡山労災病院の胸水例 106 例、男性 79 例、女性 27 例、悪性胸膜中皮腫(MM)24 例、良性石綿胸水(AP)17 例、中皮腫でない癌性胸水(ME)37 例、石綿に関連しない良性胸水(BE)28 例を対象に胸水中 Osteopontin を ELISA により測定し ROC 解析により検討した。Osteopontin は悪性胸膜中皮腫の胸水で高値を示すが、他の悪性胸水や良性石綿胸水でも高値を示す例が少なくない。海外からの報告によると SMRP、N-ERC/Mesothelin は、悪性胸膜中皮腫の胸水で高値を示すが、良性石綿胸水ではそれほど高くない。しかし、卵巣癌などで強発現していることが確かめられており、これらが鑑別するとき絞談となる可能性がある。胸水マーカーは補助診断であって確定診断する診断法ではないことを踏まえながら意義づけを考える必要がある。

3. 「胸水中可溶型メソテリン関連蛋白(Soluble Mesothelin-related Protein; SMRP)は、悪性胸膜中皮腫の早期診断マーカーとなり得るか？」

兵庫医科大学 内科学呼吸器 RCU 科

○福岡和也、山田秀哉、栗林康造、寺田貴普、平山倫子、安光亮洋、村上亜紀、

飯田慎一郎、田村邦宣、田端千春、中野孝司

同 胸部腫瘍科 坪田紀明

同 分子病理 辻村 亨

【目的】悪性胸膜中皮腫は予後不良の難治性腫瘍であるが、早期例では集学的治療によって長期生存が得られることから、早期診断が治療成績の向上において極めて重要である。これまで、我々は可溶型メソテリン関連蛋白(SMRP)が悪性中皮腫の血清診断において中程度の感度と高い特異度を示すことを報告してきた。今回は、胸水中 SMRP が悪性胸膜中皮腫の早期診断マーカーの候補となり得るかを検討した。

【対象と方法】対象は悪性胸膜中皮腫 84 例、胸水貯留を伴う肺癌 46 例、結核性胸膜炎などの良性胸膜疾患 23 例、良性石綿胸水などのアスベスト関連胸膜疾患 8 例である。方法は、胸水中 SMRP 濃度を ELISA 法 (MESOMARK™) にて測定し、20nM 以上を陽性と判定した。一部の胸水細胞診陽性の悪性胸膜中皮腫症例についてはメソテリンの中皮腫細胞における発現を免疫組織

化学的に検討した。

【結果】1) 悪性胸膜中皮腫における胸水中 SMRP の感度は 65.5%であり、肺癌、良性胸膜疾患、アスベスト関連胸膜疾患を対照とした特異度は、それぞれ 93.5%, 100%, 100%であった。2) ROC 曲線の曲線下面積(AUC)は、悪性胸膜中皮腫との比較において肺癌で 0.838、良性胸膜疾患で 0.878、アスベスト関連胸膜疾患で 0.782 であった。3) 悪性胸膜中皮腫病期別の感度および平均濃度は、I 期で 66.7%, 84.3nM、II 期で 55.6%, 48.6nM、III 期で 87.5%, 65.9nM、IV 期で 60%, 76.8nM と各病期間で有意な差異を認めなかった。4) 悪性胸膜中皮腫各組織型別の感度にも有意な差異を認めなかった。5) 胸水中 SMRP 陽性 17 例中 13 例(76.4%)に中皮腫細胞にメソテリンの発現を確認し得た。

【結語】以上より、胸水中 SMRP は悪性胸膜中皮腫の早期診断マーカーとなり得る可能性が示唆された。

4. 胸腔鏡からみた早期中皮腫

長谷川誠紀¹⁾、橋本昌樹¹⁾、多久和輝尚¹⁾、奥村好邦¹⁾、近藤展行¹⁾、田中文啓¹⁾、
福岡和也²⁾、中野孝司²⁾、辻村亨³⁾、坪田紀明⁴⁾
兵庫医科大学呼吸器外科¹⁾、内科学(呼吸器・RCU科)²⁾、病理学(分子病理)³⁾、
胸部腫瘍学⁴⁾

胸膜中皮腫疑い例での胸腔鏡下胸膜生検は、明らかな腫瘍形成がある症例では大変容易である。ところが、胸水貯留のみあるいは胸膜肥厚のみで腫瘍形成がどこにもない「潜在的早期中皮腫症例」では、外科医に（そして病理医にも）大きなストレスがかかる。理由は以下の通りである。

(1) どこを、どれだけ採取すればよいのか？

明らかなターゲットがない場合、どこを生検するかの判断が難しい。しかも、多くの症例では胸膜癒着が著明で、肺瘻の危険を冒してどこまで剥離すればよいのか判断が難しい。Silent empyema にエアリークを起こすと膿胸が一気に顕在化することがある。一方、強い胸膜癒着を広範に剥離したところに小さな中皮腫結節を発見することがある。また、胸腔鏡下胸膜生検陰性例の 2 例で 1 年後に中皮腫が確認された経験もしている。

(2) 病理医「十分な検体を」vs 呼吸器外科医「根治性を維持したい」

いったん「早期中皮腫」と診断されれば、そのまま術前化学療法→胸膜肺全摘術という極めてハイリスクな治療を行うことになる。重大な責任を負うが故に病理医はできるだけ大きな検体を何カ所も欲しい。また、反応性中皮と中皮腫の鑑別のポイントが中皮細胞の浸潤度であるが故に、一定の大きさがあり挫滅のない胸膜が必要である。一方外科医としては、後の胸膜肺全摘術の根治性を守るために 1 ポートで最小限の生検にとどめたい。

本学では呼吸器外科・内科・病理・胸部腫瘍学など関係各科の検討を通じて、「潜在的早期中皮腫症例」では以下のような生検方針をとっている。

- ①基本は1ポート VATS、胸膜肺全摘術皮切ライン上
- ②明らかなターゲットがない場合、前・後のCPアングル部と縦隔胸膜の計3カ所を少なくとも2 x 3 cm程度の短冊状に切除。生検鉗子は使用しない。
- ③標本は直ちにゴム板に伸展固定。

このような生検から得た、早期中皮腫を疑う症例を供覧する。

5. 中皮腫早期診断の病理

辻村亨、鳥井郁子、佐藤鮎子、西上隆之、山本格士、福岡和也、長谷川誠紀、中野孝司
兵庫医大、病理学(分子病理)、病理部、内科学(呼吸器・RCU科)、呼吸器外科

悪性中皮腫の初期病変を理解するには、先ずその起源細胞（発生母地）を考える必要がある。現在、悪性中皮腫の発生起源には少なくとも2つの候補（細胞）が考えられている。その1つは、胸腔や腹腔を裏打ちする中皮細胞(mesothelial cell)であり、他方は中皮下の間質組織に存在する多分化能を有する漿膜下線維芽細胞(multipotential subserosal fibroblast)である。

「体腔を被覆する中皮細胞から上皮型悪性中皮腫が発生し、多能性漿膜下線維芽細胞から肉腫型悪性中皮腫が発生する」のであればすっきりするかもしれないが、それほど単純ではなく、悪性中皮腫の上皮型が肉腫型へ移行していく像が観察されたり上皮型悪性中皮腫の周囲組織に中皮細胞の表現型を示す紡錘形細胞が観察されたりするなど、悪性中皮腫の起源細胞については議論の余地がある。悪性中皮腫が多能性漿膜下線維芽細胞から発生したとすると、腫瘍細胞は当初から血管やリンパ管に接するために脈管侵襲を否定することは難しく、外科治療（肺胸膜全摘出術）においても十分な surgical margin をとることができず、早期病変として取り扱う意義は少ないと考えられる。

一方、悪性中皮腫が被覆中皮細胞から発生した場合、上皮内癌の場合ほどでも無いにしても、その初期では腫瘍細胞は胸膜の表層に留まりリンパ節転移や遠隔転移を来さない *in situ* 病変に相当する時期があると考えられ、肺胸膜全摘出術により根治が期待できる。

最近、我々は、アスベスト暴露歴があり呼吸困難と原因不明の胸水貯留を主訴に来院した患者において、胸膜肥厚や顆粒状病変を検出できないが、胸水中に多核細胞を含む多数の異型中皮細胞やマリモ状集塊が観察される症例を経験している。この中には、p16^{INK4a}遺伝子に欠失がみられる症例があり、悪性中皮腫の早期病変の可能性が高い。本シンポジウムでは、「早期中皮腫の病理診断」の確立を目指して討論したい。

6. 悪性胸膜中皮腫の早期診断と治療

広島大学病院 呼吸器外科

三村剛史, 津谷康大, 沖田理貴, 川崎由香里, 宮田義浩, 岡田守人

1. 適切な診断法；悪性胸膜中皮腫(MPM)は極めて予後不良であり、理由の1つとして早期症

例に対する確定診断の難しさが挙げられる。十分量の組織採取が可能な胸膜生検が最も推奨されるが、それでさえ確定診断に至らないこともある。我々は MPM を疑う際には頻回の胸壁穿刺は避け、確実性が高い胸膜生検による壁側胸膜の全層切除が重要であると考え。胸膜肺全摘術を行う際には生検部位の合併切除が必須となるため、その皮膚切開予定ライン上で胸膜生検を行う。術中迅速診断にて病変の有無を確認、さらに胸腔鏡にて胸腔内を検索し追加切除を考慮する。病理検査では HE 染色標本による形態学的所見に加え、免疫組織化学染色が必須であり、適切な中皮腫陽性マーカー、陰性マーカーの組合せによる診断を行わなければならない。

2. 集学的治療とその適切な症例選択；現在の切除可能 MPM 症例の治療戦略であるが、欧米では術前導入化学療法+胸膜肺全摘術+片側全胸郭照射が主流になりつつある。日本でも Pemetrexed が承認され、それを含めた集学的治療の臨床試験が始まった。我々はこの 1 年間に 4 例に対し術前導入化学療法 (Pemetrexed+CDDP x 3 コース) の後に胸膜肺全摘術を施行、術後片側全胸郭照射 (54Gy) を行った。全例男性で、平均年齢 60.0 才、全例右側であった。上皮型 3 例、二相型 1 例。術前の予想に反して病理病期は II 期 2 例、III 期 1 例、IV 期 1 例と進行例が多かった。術前導入化学療法の毒性は重篤なものは認められず、また手術においても周術期死亡は認められなかった。2 例が現在片側全胸郭照射中である。MPM に対する集学的治療は生体への侵襲が非常に高度であるため、適切な症例選択を行うこと、また注意深い周術期管理や熟達した手術手技による術後合併症の軽減によって、十分に良好な成績が期待できると考える。

一般演題

1. アスベスト曝露ヒト CD4+T 細胞におけるケモカインレセプター CXCR3 の発現解析と

曝露症例における検討

前田恵¹, ○大槻剛巳¹, 村上周子¹, 熊谷直子¹, 林宏明¹, 西村泰光¹,

岸本卓巳², 中野孝司³

川崎医科大学衛生学¹, 岡山労災病院², 兵庫医科大学内科学呼吸器・RCU科³

アスベストの免疫系への影響を、NK 細胞株や T 細胞株を用いて検討を進めているが、本演題では HTLV-1 不死化ヒト多クローン性 T 細胞株/MT-2 を用いた研究を紹介する。肺胞上皮/胸膜中皮細胞と同様に、MT-2 は、クリソタイルの短期高濃度曝露にて活性酸素種の産生とミトコンドリア系アポトーシス経路の活性化にて細胞死に至る。本細胞株を短期での細胞死が著しくない程度の低濃度長期曝露を行うと、クリソタイル誘導細胞死に抵抗性を示す亜株が樹立され、6 通りの試行でもその遺伝子発現パターンや細胞死抵抗性はほぼ同様であり、この系で得られる所見は実験系としてほぼ確実であろうと想定された。これらの系から長期曝露 T 細胞にて Bcl-2 発現・IL-10 産生・TGF β 産生の亢進、複数の T 細胞受容体の発現増強、ケモカイン受容体 CXCR3 の発現減弱などの所見が得られた。これらは発現が 2 倍以上変動した遺

伝子を抽出し、Genespring によるクラスター解析および Metacore による Pathway 解析、Network 解析の結果でも確認され、実験的にはアスベスト曝露は CD4+T 細胞の CXCR3 発現低下を誘導し抗腫瘍免疫を活性化する IFN- γ の産生低下を引き起こすようである。アスベスト曝露症例での状態を解析するために、健康人末梢血 T 細胞を用いた ex vivo 実験系にて、CXCR3 発現の減弱が確認された。同時に、アスベスト曝露症例（石綿肺、悪性胸膜中皮腫、胸膜プラーク症例等）と健康人との比較にても、bc1-2 発現亢進、T 細胞受容体の変化、CXCR3 発現減弱、血漿 IL-10 増加などが認められ、パネルとすることで曝露やアスベスト起因性腫瘍担癌の指標とできる可能性があると思われた。

2. 吹き付け石綿除去工事の石綿飛散事故に関する検討

○名取雄司1) 平野敏夫1) 外山尚紀2)

1)ひらの亀戸ひまわり診療所 2)東京労働安全衛生センター

日本では吹き付け石綿除去工事に資格制度やライセンス制度がなく、内装仕上げ業、建築業、塗装業等の建築業の資格者約 2000 名が、2005 年以前には特定化学物質障害防止規則の元で石綿除去工事を施行してきた。2005 年 7 月の石綿則の施行とクボタショックによる石綿のリスク認識の高まりにより、国や自治体所有の建物及び大規模な民間建築物において石綿除去工事が大量に発注され、吹き付け石綿業には大量の建設業者が石綿則の講習を受けて参入し一時 2 万人規模になったとされ、その後ダンプや倒産も起きているとされる。未熟な業者等による飛散事故が懸念され、典型事例として 2006(H18)年 6 月に佐渡両津小において石綿飛散事故がおきた。筆者は佐渡市立両津小学校アスベスト健康対策等専門委員会に参加、事故の背景等に関する検討を行ってきたので報告する。

除去工事による飛散事故は、複数の業者への聞き取りによると年約100件の工事施工で平均5件、工事全体の約5%にアスベスト飛散事故が生じ10年間で約50件のアスベスト飛散事故を経験したとされる。飛散事故の要因として、飛散防止養生シートのテープの問題60%、排気装置の不適切な設置10%前後、負圧低下による部分的陽圧10%前後、不適切な工法の採用10%弱、排気装置のフィルター周囲の飛散4%、予見しにくい場所の飛散約3%、それ以外の飛散要因が数%であった。施主やゼネコンの希望で飛散性のある工法採用が10年間で数件、解体工期が迫り飛散しやすい状況になる場合が工事全体の10~20%にあった。経験豊富なベテラン除去業で以上の結果であり、経験が少ない除去業の場合は事前調査不足と工事の適切な見積り不足が工事全体の50%程度は生じるといふ。技術的な飛散要因以外の経済的、工期的要因による飛散事故は表面には出ない場合が多いが、技術的要因の数倍程度は存在していると推定された。吹き付け石綿除去時の飛散事故は予想以上に多く起きており、法律違反のため内部処理される事が多いと推定された。

飛散防止の観点での事例収集と防止対策が今後必要で、吹き付け石綿除去業を法的に位置づけ、安定し安全な体制を今後築くことが望まれる。

3. 石綿繊維の電顕計測試料作製時のシュウ酸処理の検討

○ 篠原也寸志 労働安全衛生総合研究所

分析電子顕微鏡による石綿繊維分析では、肺組織を次亜塩素酸ナトリウム含有消化液で処理する方法が普通行われている。この際に溶け残った有機質残さが多いと、石綿繊維検出の妨げとなりやすい。Williams、Dodsonら(1982)は有機質残さ除去法としてろ過する際に、2%過マンガン酸カリウムと8%シュウ酸をそれぞれ30秒ずつ滴下するなどの方法を示している。Roggliの教科書(2004)では、ろ過が困難となる場合に8%シュウ酸などを加えて有機質残さを軽減する方法を提示している。鏡下で確認される有機質残さは鉄を主に含む物質で、シュウ酸による洗浄は有効と考えられるため、この処理法を検討した。

次亜塩素酸ナトリウム含有の組織消化液(クリーン99 K-200)で処理した後の肺組織残さを定容した後、一定量の分取検液を、1)そのままろ過、2)ろ過中に0.2Mシュウ酸で繰り返しリンスを行う、3)5倍量の0.2Mシュウ酸を加えて数時間室温で放置した後にろ過、の方法でセルロースメンブランフィルターに回収し、フィルターを低温灰化した後に、カーボン抽出法(Kohyama & Suzuki (1991))で電顕試料を作製し観察を行った。

ろ過残さをシュウ酸で洗浄する2)の方法では、有機質残さの状態は無処理の場合と同様であり、電子線の透過性が多少向上した程度と判断された。処理時間を長くとった3)の方法では、有機質残さは殆んど除去され、石綿繊維その他の無機物質を明瞭に観察することができた。シュウ酸処理を適宜行うことで、細く短い石綿繊維まで効率よく検出できると考えられる。一方、この処理3)で石綿小体は裸の繊維となる可能性があるため、石綿小体の評価が必要な場合には注意が必要と考えられる。

4. 摘出肺に含まれるアスベストの検討を行った興味深い悪性胸膜中皮腫の2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、松田英祐、田尾裕之、小林成紀、杉和郎

病理: 村上知之

Harvard University, Department of Pathology: John Godleski, M.D.

[症例1] アスベストの近隣曝露が発症原因と判断された悪性胸膜中皮腫の1例

患者は50歳代の女性。18歳まで兵庫県尼崎市に住み、その後は愛知県に在住。「尼崎市」以外に明らかなアスベスト曝露の可能性は無かった。2007年1月、左胸痛のため近医を受診し、左胸水を指摘された。抗菌剤で胸水と胸痛は消失したが、8月の胸部CTで再び左胸水と左胸膜の腫瘤を認めた。10月、愛知県の病院で胸腔鏡下左胸膜生検を施行。診断は上皮型悪性胸膜中皮腫であった。11月、当院に転院し、左胸膜外肺全摘術を受けられた。摘出肺のアスベ

スト小体数は 4,027 本/g dry lung。電子顕微鏡による検討では、Tremolite や Chrysotile を認めた。術後は良好で、左全胸郭に 45Gy の放射線療法、CDDP とアリムタの化学療法を行い、経過観察中である。悪性胸膜中皮腫の潜伏期間は、平均 30-40 年と長いので、過去の居住歴も詳細に聴取しなければならない。

[症例 2] 摘出肺に 44 万本/g dry lung のアスベスト小体が存在した悪性胸膜中皮腫の 1 例
患者は 60 歳台の女性。福岡県行橋市に住み、断熱材工場や水道金具を扱う工場に勤めていた。2007 年 2 月から右胸背部痛が出現。近医にて胸水を指摘されたが、診断は得られなかった。6 月、北九州市の病院から当院へ紹介入院し、胸腔鏡下右胸膜生検で二相型悪性胸膜中皮腫と診断された。7 月、右胸膜外肺全摘術を施行。摘出肺のアスベスト小体数は、443,571 本/g dry lung であった。電子顕微鏡による検討では、Amosite や Tremolite を認めた。術後は良好で、右全胸郭に 45Gy の放射線療法、CDDP とアリムタの化学療法を行い、経過観察中である。この患者の周囲には、同様のアスベスト曝露歴を有する人が多数存在する可能性が高い。適切な疫学調査が望まれる。

5. 腹膜中皮腫におけるアスベスト関連胸膜肺病変の検討

兵庫医科大学 内科学 呼吸器・RCU科

○寺田貴普、栗林 康造、安光 亮洋、平山倫子、村上 亜紀、山田 秀哉、

飯田慎一郎、田村 邦宣、田端 千春、福岡 和也、中野 孝司

同 胸部腫瘍科 坪田紀明 中野孝司

同 分子病理 辻村 亨

[目的] 腹膜中皮腫は全中皮腫の約10%を占める稀な悪性腫瘍である。胸膜中皮腫と比較してアスベスト曝露歴を有する比率は少ないが、高濃度曝露例が多いとされる。しかし、腹膜中皮腫におけるアスベスト曝露が胸膜肺へ及ぼす影響については十分に解明されていない。今回、我々は腹膜中皮腫におけるアスベスト関連胸膜肺病変について検討した。

[対象および方法]

対象は1999年から現在まで、当科に入院した腹膜中皮腫24例（剖検例は7例）。平均年齢64歳（32-81歳）、男性17例、女性7例。16例にアスベスト曝露歴あり。方法は、胸部X線およびCTを用いて石灰化胸膜プラーク、胸膜下曲線状陰影、肺線維化病巣を評価した。剖検例においては、病理組織学的検討とアスベスト小体の検索も行った。

[結果]

石灰化胸膜プラークを8例(33%)に認めたが、7例が男性で、女性は1例のみであった。肺線維化病巣についても男性に多く認められた。剖検肺からアスベスト小体が検出された症例を認めた。

[結語]

男性腹膜中皮腫では、女性に比べてアスベスト関連胸膜肺病変を有する症例が多く、アスベスト曝露が発症要因と考えられた。女性腹膜中皮腫では、アスベスト曝露以外の発症要因が

関与している可能性も示唆された。

6. 石綿関連肺疾患に合併した線維性胸膜病変の2例 ー剖検による検討ー

北海道中央労災病院内科、病理科*

○大塚義紀、森岡 崇、五十嵐毅、二川原真治、酒井一郎、中野郁夫、
木村清延、岡本賢三*

石綿関連肺疾患に伴う線維性胸膜病変は、悪性胸膜中皮腫との鑑別が難しく、ときに病理学的にも鑑別が困難な場合があるとされる。今回我々は、胸水をともなった線維性胸膜病変の2例を検討したので報告する。

症例1、60歳男性。胸膜プラークにより2年前から石綿関連肺疾患の診断を受けていた。定期検査にて右側胸水を指摘され精査目的に入院。局所麻酔下胸腔鏡にて診断がつかず、CT上も胸膜の肥厚がみられ、さらに全身麻酔下の胸腔鏡を計画したところ、肺炎による呼吸不全、てんかん重積発作、肝硬変・肝癌に伴う消化管出血とDICの併発で死亡され、剖検にて線維性胸膜病変と診断された。

症例2、61歳男性。6年前に石綿肺の診断を受け、4年前から胸水がみられていた。徐々に胸膜炎が進行し胸膜肥厚による拘束性換気障害並びに呼吸不全が進行した。最後は縦隔気腫を合併し、平成20年4月死亡。剖検にて線維性胸膜病変および肺癌の合併が診断された。画像ならびに病理像を供覧し、線維性胸膜病変の臨床像を紹介する。

7. 石綿関連工場の近隣に居住歴を持つ悪性胸膜中皮腫の一例

○神崎隆¹⁾、東山聖彦¹⁾、尾田一之¹⁾、児玉憲¹⁾、今村文生²⁾、米田玄一郎³⁾、
富田裕彦³⁾、小山光博⁴⁾

¹⁾大阪府立成人病センター呼吸器外科、²⁾呼吸器内科、³⁾病理診断科、⁴⁾放射線診断科

症例は、43歳男性。既往歴として30歳時急性虫垂炎に対し虫垂切除術を受けている。職歴は会社員、0歳から6歳まで兵庫県尼崎市クボタ旧神崎工場の近隣に在住していた。母親が悪性胸膜中皮腫にて死亡している。(2005年、69歳)。喫煙歴あり、BI: 920(40本x20歳-43歳)。2008年3月初旬頃より感冒様症状あり近医受診。胸部レントゲンにて左胸水貯留認め、胸水細胞診にてclass V(腺癌)。臨床的に肺癌癌性胸膜炎と診断され、胸膜癒着術を施行されている。同年3月27日、治療目的にて当科紹介となる。当科受診時CT画像では、すでに概ね胸水はドレナージされており、横隔膜から縦隔胸膜の一部に肥厚と胸骨旁リンパ節の腫大を認めたが、胸膜プラークは明確でなかった。4月22日、確定診断目的のため胸腔鏡補助下左胸膜生検術を施行し、悪性胸膜中皮腫上皮型と確定診断された(IMIG分類 T2N2M0 病期 III期)。CDDP+PEMの導入療法を2コース施行し、効果はPRであった。7月15日胸膜肺全摘術、横隔膜全層部分切除を施行した。病理組織学的所見は、腫瘍はほとんど消失していたが、横隔膜の一部と胸骨旁リンパ節に腫瘍の残存を認め、術前化学療法の組織学的効果判定はEf. 2

に相当すると判断された。pN2であり、病理病期 III 期であった。術後合併症なく経過し、術後 15 日目胸腔内温熱化学療法（カルボプラチン 450mg 胸腔内投与）施行した。今後、術後補助放射線療法を予定している。

8. CDDP+Pemetrexed が有効であった悪性胸膜中皮腫の 2 例

千葉労災病院 呼吸器外科 ○宗 知子、由佐俊和、石橋史博、安川朋久
千葉大学大学院医学研究院 診断病理学 廣島健三

当科にて 2007 年 1 月から 12 月までに CDDP+Pemetrexed を用いた化学療法を施行した悪性胸膜中皮腫症 5 例のうち、治療が有効であった 2 例につき報告する。

症例 1 は 52 歳男性、咳嗽と左背部痛を主訴に受診。胸部画像所見では全周性に左胸膜の腫瘤を認め、悪性胸膜中皮腫を疑われた。胸腔鏡下胸膜生検の結果、病理組織学的に上皮型悪性胸膜中皮腫、IMIG 臨床病期は T4N0M0, stage IV 期と診断した。CDDP+ Pemetrexed を開始後、腫瘍は著明に縮小し、good PR の効果を得た。6 コース目より徐々に腫瘍の増大を認めたため、2nd line 化学療法として CBDCA+GEM 施行中であるが、初診より 1 年 3 ヶ月現在生存中である。

症例 2 は 71 歳男性、左胸水貯留を主訴に受診。CT 上心膜肥厚を認めるのみであったが、胸水中ヒアルロン酸 105, 000 ng/ml と高値を認め、悪性胸膜中皮腫を疑い、胸腔鏡下胸膜生検を施行した。壁側および臓側胸膜に多発性の白色隆起性病変を認めた。病理組織学的に上皮型悪性胸膜中皮腫、IMIG 臨床病期は T3N0M0 stage III 期と診断した。胸腔内灌流温熱化学療法を施行後、CDDP+ Pemetrexed を 4 コース施行した。初診後 1 年 10 ヶ月現在、胸水貯留や新しい病変の出現なく生存中である。

9. 胸膜肉腫型中皮腫と肺の肉腫様癌の鑑別診断における免疫組織化学的染色の有用性

○武島幸男 1), Vishwa J Amatyia 1), 櫛谷 桂 1), 金子真弓 2), 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)

広島市立安佐市民病院 病理部 2)

【目的】胸膜の肉腫型中皮腫と、胸膜あるいは胸壁に浸潤した肺の肉腫様癌の鑑別は、現在のところ臨床病理学的な病変の局在が最も重要であるとされてる。その理由としては免疫組織化学的染色による鑑別に関する知見が乏しいことが挙げられる。そこで、各種抗体を用いて両者の鑑別に有用なマーカーを明らかにすることを目的とした。

【材料と方法】45 例の胸膜肉腫型中皮腫 (SM) と、27 例の肺内に限局して増殖する肉腫様癌 (LSC) のホルマリン固定パラフィン包埋材料の薄切標本を、D2-40、calretinin、thrombomodulin、WT1、CEA、Napsin A、TTF-1、pan-cytokeratin、CAM5.2、EMA、Ber-EP4、MOC-31、 α -smooth muscle actin、h-caldesmon、desmin の 15 マーカーを用いて免疫組織化学的に染色した。陽性度の判定は、0: 陽性細胞が存在しない場合、1+: 1-10%の腫瘍細胞が陽性を示す場合、2+: 11-50%の腫瘍細胞が陽性を示す場合、3+: 51%以上の腫瘍細胞が陽性を

示す場合と、半定量的に行った。また、肺の肉腫様癌では紡錘形あるいは多形細胞での発現を検討した。

【結果と考察】15種類の抗体の内、SMで有意に高い発現率を示したのはD2-40 (SM 86.7% vs LSC 25.9%, $p < 0.001$)のみであった。また、発現の強度もSMの方が有意に高かった。CalretininはSMで77.8%の例が陽性を示したが、LSCでも59.3%の例が陽性を示した。($p = 0.08$) その他のマーカーでは陽性率に有意な差はなかったが、LSCでは一部の腺癌系マーカー(CEA、Napsin A、TTF-1)が、ごく一部で陽性となる例があった。以上の結果より、SMとLSCの鑑別診断におけるD2-40の有用性が示唆された。

10. 悪性中皮腫におけるp16遺伝子異常—FISH法による検討—

奈良県立医科大学病理診断学講座

○ 武田 麻衣子、笠井 孝彦、榎本 泰典、高野 将人、森田 剛平、中峯 寛和、野々村 昭孝

[目的]悪性中皮腫における遺伝子異常の一つに染色体9p21上にあるp16遺伝子異常が知られ、近年ホモ接合性の9p21欠失の検出が悪性中皮腫と良性の中皮細胞の増生あるいは過形成との鑑別に有用であると報告されている。今回悪性中皮腫症例における9p21欠失の有無を、FISH法を用いて検討した。[方法と対象]悪性中皮腫と診断された症例に対し、ホルマリン固定パラフィン切片を用いFISH法を行った。同時にp16の免疫染色を行った。[結果とまとめ]悪性中皮腫症例のほとんどに9p21欠失が確認され、欠失が確認された症例では免疫染色においてもp16の発現は認めなかった。また、偽中皮腫様肺腺癌及び良性の中皮過形成などではいずれも9p21欠失は見られなかった。臨床病理像との比較も行い報告する。

11. 悪性中皮腫の鑑別診断における胸水DNAメチル化ステータス解析の有用性

○ 藤井昌学¹⁾、藤本伸一²⁾、平木章夫³⁾、玄馬顕一²⁾、青江啓介⁴⁾、梅村茂樹¹⁾、片山英樹⁴⁾、瀧川奈義夫¹⁾、木浦勝行¹⁾、谷本光音¹⁾、岸本卓巳²⁾
岡山大学医学部血液・呼吸器・腫瘍内科学¹⁾、岡山労災病院呼吸器内科²⁾、岡山大学保健環境センター³⁾、国立病院機構山口宇部医療センター腫瘍内科⁴⁾

【背景】

アスベストばく露後、数十年の経過を経て肺癌や悪性胸膜中皮腫が発生することが知られているが、発見時に多くは進行病期に達しており、有効な治療を受けるためにはより早期に肺癌あるいは悪性中皮腫を発見する必要がある。両疾患ともに胸水貯留を呈する例が多く、細胞診にて鑑別が試みられるが、有効性に限界があり、早期診断・鑑別法の確立が急務である。近年の分子生物学の進歩に伴い、がん抑制遺伝子のメチル化は、肺がんや中皮腫においてもある一定の頻度で生じることが報告されており、特に発癌過程の比較的初期の遺伝子の変化として注目されている。

【目的】

胸水中に遊離するDNAを用いてがん抑制遺伝子のメチル化の解析を行い、悪性胸膜中皮腫の診断における有用性を検討する。

【対象と方法】

悪性胸膜中皮腫、良性石綿胸水、および比較コントロール群として結核性胸膜炎、および肺がんに伴い癌性胸膜炎を呈している症例を対象とした。胸水より得られた上清よりDNAを抽出した後、Ras association domain family 1A (*RASSF1A*) および *p16^{INK4a}* の2種類の遺伝子についてreal time PCR法を用いてメチル化の解析を行い、各疾患群間の発現量を比較検討した。

【結果】

悪性胸膜中皮腫 38 例、癌性胸膜炎を呈した肺腺癌 24 例、良性石綿胸水 27 例、結核性胸膜炎 14 例について検討した。*ACTB*に対する*RASSF1A*のメチル化の比の中央値は、胸膜中皮腫では-0.94、肺がんでは0.21、良性石綿胸水では-1.05、結核性胸膜炎では-1.50であった。肺腺癌におけるメチル化の頻度は悪性胸膜中皮腫に比べ有意に高かった ($P=0.002$ 、*p16^{INK4a}*)についても同様であった。

【考察】胸水中のDNAを用いた癌抑制遺伝子のメチル化の解析が、悪性胸膜中皮腫、肺腺癌の鑑別において有用である可能性が示唆された。

12. 平成 15～17 年中皮腫死亡例における腹膜中皮腫症例の CT 所見の検討

○加藤 勝也¹ 岸本 卓巳² 武島 幸男³ 藤本 伸一² 玄馬 顕一² 青江 啓介⁴

井内 康輝³ 金澤 右¹

岡山大学 放射線科¹ 岡山労災病院 アスベスト関連疾患研究センター²

広島大学 病理³ 国立病院機構山口宇部医療センター 腫瘍内科⁴

【対象と方法】

平成 15～17 年の腹膜中皮腫死亡 2742 例のうち、腹膜中皮腫と診断され、遺族の同意が得られ病理組織学的診断の資料が提供された 53 例に対し、まず臨床画像病理学的に腹膜中皮腫としての診断が妥当か否かの検討会を内科医 4 名、病理医 2 名、放射線科医 1 名の計 7 名で行った。これに引き続き腹部骨盤部 CT が得られた 43 例の CT 所見を検討した。43 例中、中皮腫が 32 例 (男性 28 例、女性 4 例、23-89 才)、非中皮腫群は 11 例 (男性 1 例、女性 10 例、49～85 才)であった。CT 所見の検討項目は胸膜プラーク、腹水の有無、病変の局在部位 (肝周囲、大網、傍結腸溝、小腸間膜、膀胱直腸窩)、結節性病変のサイズ、さらに腹膜肥厚所見、腸管壁肥厚、腸間膜の星芒状所見、それぞれの有無とした。

【結果】

胸膜プラークは中皮腫群 24 例中 13 例 (54%)に認められたが、非中皮腫群では、全例で認めなかった。腹水は中皮腫群では 30 例 (94%)、非中皮腫群では 9 例 (82%)に認められた。病変の局在部位は、中皮腫例では大網病変が最も多く、非中皮腫例では、直腸膀胱窩病変が最も多かった。結節

性病変の径は中皮腫例では 1cm 未満、非中皮腫例では 5cm 以上が最も多かった。腹膜肥厚は中皮腫群 29 例(91%)、非中皮腫群 8 例(73%)に認めた。腸管壁肥厚は中皮腫群 18 例(56%)、腸間膜の星芒状変化は 12 例(38%)に認めた。非中皮腫群では腸管壁肥厚は 2 例(18%)、星芒状変化は 3 例(27%)に認めた。

【まとめ】

腹膜中皮腫の CT 所見では、胸膜プラークの合併頻度が高かった。また、大網病変の頻度が高く、1cm 未満の結節性病変が特徴的であったが、女性例が多くを占めた非中皮腫群においては直腸膀胱窩病変の頻度が高く、5cm 以上の結節性病変を最も多く認め、好対照であった。

(本研究は平成 18～19 年度厚生労働科学研究 岸本班 “中皮腫発生に関わる職業性石綿ばく露の研究”の一部として実施された。)

13. 石綿曝露者に対する経過観察の検診で新たな所見を認めた症例について

国立病院機構奈良医療センター 田村猛夏

東京都結核予防会顧問 畠山雅行

当院では、元石綿工場従業員や石綿工場周辺住民の検診を行っている。初回検診もあるが、定期的な経過観察も行っている。経過観察の中で新たな所見を認めた症例などを報告する。

症例 1 69 才男性 元石綿工場従業員。胸膜プラークあり。初回検診時より小結節陰影を数個認めた。経過観察で右肺底部の小結節陰影が徐々に大きくなり、1cm 程度となり、PET 検査を行った。異常集積は認めなかったが、某大学医学部附属病院呼吸器外科で切除術を受けた。肺がん(腺がん)と診断された。

症例 2 72 才男性 元石綿工場従業員 管理 2 で経過観察中。6 ヶ月毎に検診を受けていた。1 年前の健診時には胸部 X 線と胸部 CT、6 ヶ月前にも胸部 X 線を撮影したが、新しい所見は指摘されず。本年 5 月の健診時に右胸水を認めた。某病院呼吸器外科で胸腔鏡検査を行い、胸膜中皮腫と診断された。

症例 3 70 才男性 元石綿工場従業員。胸膜プラークあり。経過観察中。平成 19 年 7 月の検診時に左肺のすりガラス様陰影の増大を認めた。PET 検査では異常集積を認めなかった。その後、某医科大学付属病院呼吸器外科で経過観察を受けていたが、本年 4 月に CT ガイド下生検を行った。肺がん(腺がん)と診断された。なお、本年 7 月の PET 検査でも異常集積は認めなかった。

症例 4 72 才男性 元石綿工場従業員。管理 2 で経過観察中。定期的な検診を受けていたが、本年 1 月の検査では変化を認めなかった。骨髄腫の合併があり、某病院血液内科にも通院。6 月末ごろより、全身倦怠感と胸部圧迫感があり、血液内科で胸部 CT を撮影。7 月の健診時に持参される、左胸水を認めた。

定期的な検診により、肺がんについては、比較的早期に発見され、切除を受ける例が多い。しかし、胸膜中皮腫については、胸部 X 線や胸部 CT による定期的な経過観察だけでは、早期の発見は困難であり、腫瘍マーカーの併用など早期の発見に役立つ方法が求められる。

14. 胸膜肺全摘後に長期生存した胸膜中皮腫症例 7 例の検討

○廣島健三¹, 由佐俊和², 丹羽宏³, 小川博⁴, 藤野道夫⁵, 亀谷徹⁶,

伊藤以知郎⁶, 木村秀樹⁷, 荒木章伸⁸, 伊丹真紀子⁸, 中谷行雄¹

千葉大学大学院医学研究院診断病理学¹ 千葉労災病院呼吸器外科²

聖隷三方原病院呼吸器センター外科³ 聖隷三方原病院病理⁴

国立病院機構千葉東病院呼吸器外科⁵ 静岡がんセンター病理診断科⁶

千葉県がんセンター呼吸器科⁷ 千葉県がんセンター病理⁸

【背景】胸膜中皮腫は急速に発育し、極めて予後が不良である。治療を行わない場合、中間生存期間は1年未満である。単一の治療は十分ではなく、胸膜肺全摘に化学療法や放射線療法を加える multimodality therapy が注目されている。

【方法】我々の施設および千葉胸膜腫瘍研究会で胸膜中皮腫に対して胸膜肺全摘を行った症例は43例である。そのうち7例が手術後5年以上生存した。4例は手術中あるいは術後に温熱化学療法を受けた。1例は術後に化学療法および放射線療法を受けた。2例は無再発である。4例は再発時には腫瘍摘出と化学療法あるいは放射線療法を受けた。1例は臨床的に再発が疑われるが、経過観察をしている。これら7症例の胸膜肺全摘標本の病理学的所見、腫瘍細胞の核異型(NG, 1-3), Ki-67 標識率を検討した。

【結果】胸膜の肥厚は1例を除き5mm以下であった。1例は壁側胸膜と臓側胸膜の間に粘液性の腫瘍を認めた。1例は最大で1mmであった。全例、高分化上皮型で、乳頭状、管状、微小嚢胞状増殖を示した。NG1が1例、NG2が2例、NG3が4例だった。核分裂像は少なく、Ki-67 標識率は10%以下であった。Myxoid な間質を認めたが、desmoplastic な間質は見られなかった。壊死は見られなかった。病変は非連続的で多発していた。2例において病変は壁側胸膜と臓側胸膜よりポリープ状に突出し、浸潤の程度は軽度であった。IMIG 病期分類はIbが4例、IIIが2例、IVが1例であった。

【結論】上皮型で、腫瘍細胞の異型性が軽度で、乳頭状、管状、微小嚢胞状増殖を示し、desmoplastic な間質を欠く、厚さが5mm以下の中皮腫に対して、早期に胸膜肺全摘で治療を行い、化学療法、放射線療法を加えることにより、良好な予後が期待できる。ポリープ状に胸腔に突出する中皮腫は予後がいい。