

第 24 回石綿・中皮腫研究会
プログラム・抄録集

日時： 平成 29 年 10 月 7 日（土曜） 10：00～17：00
場所： 大阪国際がんセンター 1F 大講堂
大阪市中央区大手前 3-1-69
TEL 06-6945-1181

世話人
地方独立行政法人 大阪府立病院機構
大阪国際がんセンター
東山 聖彦

幹事会 9:10~9:45
1F 小会議室3

研究会 10:00~17:00
1F 大講堂

会場費 3000円 (非会員のみ)

年会費 すでに振り込まれたかたは不要です.

一般会員 2000円

幹事、監事、顧問 8000円

■実施要項

1. 演題発表

一般演題

発表7分、討論3分

シンポジウム

発表12分、討論3分

パソコン Windows 10

Power Point 2016

発表20分前までにUSBで提出してください。USBのデータ名は「演題番号+氏名」としてください。

なお、Apple PowerBook, iPadは準備しておりませんので、ご自身でパソコンをご用意ください。プロジェクターとの接続コードも忘れずにお持ちください。動画を使用されるかたは事前に研究会事務局へ連絡ください。

事前にスライドデータを送付されるかたは10月4日(水曜)午後5時までに下記の2つのアドレス両方にお送りください。

tokunaga-to@mc.pref.osaka.jp

higasiyama-ma@mc.pref.osaka.jp

*経費節減のため、パソコン操作などは業者に依頼していません。

不行き届きのことが多々あると思いますが、ご理解とご協力のほど、よろしくお願い申し上げます。

2. 受付開始

午前9:15分から

3. 昼食

環境再生保全機構共催によるランチオ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いたしますが数に限りがございます。不足の場合はご容赦ください。

6. 宿泊のご案内

お手数ですが、各自でご予約をお願いいたします。当がんセンター施設付近にもホテルはいくつかございますが、季節がら混み合っておりますので、お早めの予約をおすすめします。

7. 会場へのアクセスマップ

地下鉄谷町線 谷町4丁目駅下車 1-A 出口、徒歩数分



※当日は、正面玄関は使えません。右隣の時間外出入口から入館ください。

入館の際、お手数ですが守衛の方に第24回石綿・中皮腫研究会とお伝えください。

--- プログラム ---

第24回 プログラム

期日：2017年10月7日(土曜) 場所：大阪国際がんセンター 1F 大講堂

10:00-10:05

開会あいさつ

世話人 東山聖彦

10:05-11:20 (75分)

シンポジウム

テーマ：「中皮腫に対する新しい診断治療法：基礎から臨床へ」

座長 東京医科歯科大学 大久保憲一

大手前病院 中野孝司

S-1 中皮腫の高精度診断マーカーHEG1の同定

神奈川県立がんセンター 臨床研究所 辻 祥太郎、他

S-2 悪性胸膜中皮腫に対するポドプラニンを標的とした抗体療法の開発

徳島大学大学院医歯薬学研究部臨床薬学実務教育学分野 阿部真治、他

S-3 悪性胸膜中皮腫に対する抗血管新生療法の可能性と耐性機序

徳島大学大学院 医歯薬学研究部 呼吸器・膠原病内科学分野 後東久嗣、他

S-4 *BAP1* 遺伝子変異に関わる悪性胸膜中皮腫の臨床病態

大手前病院 呼吸器内科 中野孝司、他

S-5 悪性胸膜中皮腫に対する全胸膜摘除 (P/D) および術中胸腔内温熱抗癌剤灌流

東京医科歯科大学 呼吸器外科 大久保憲一

11:20-11:50

特別報告 I (30分)

座長 大阪国際がんセンター 東山聖彦

「悪性中皮腫 (MPM) に対する炭素線治療 (CIRT) のフェージビリティスタディ」

(量子科学研究機構放射線医学研究所(放医研): HIMAC 共同利用研究班からの報告

H26, 27, 28 年度研究課題 14L092)

量子科学技術研究開発機構放射線射学総合研究所 (放医研) 宮本忠昭、他

11:50-12:10 休憩

12:10-12:55

ランチョンセミナー (45分)

座長 横須賀市立うわまち病院 三浦溥太郎

「中皮腫パネルから石綿救済法施行後11年を経過して思うこと」

独立行政法人環境再生保全機構 石綿健康被害救済部

森永謙二

12:55-13:10

総会 (15分)

13:10-13:15 休憩

13:15-14:05 (50分)

一般演題 I (病理・診断) 座長 (公財) がん研究会がん研究所 石川雄一

1-1 網羅的遺伝子発現解析から同定した DAB2 と Intelectin-1 の上皮型中皮腫と肺腺癌の鑑別診断における有用性

広島大学大学院医歯薬保健学研究科 病理学研究室 倉岡正嗣、他

1-2 早期の悪性胸膜中皮腫の 1 例

大阪はびきの医療センター 病理診断科 河原邦光、他

1-3 胸水細胞診で難渋した、軟骨肉腫成分を伴う肉腫型悪性胸膜中皮腫の 1 例

川崎市立川崎病院 検査科 折笠英紀、他

1-4 10 年の経過で胸郭の縮小をきたし、病理学的に中皮腫との鑑別が困難であったびまん性胸膜肥厚の 1 例

千葉大学大学院医学研究院 呼吸器内科 多田裕司、他

1-5 アスベスト計測に使用される透過電子顕微鏡試料の状態評価法について

労働安全衛生総合研究所 篠原也寸志

14:05-14:25

教育講演 (20分) 座長 広島大学・(株)病理診断センター 井内康輝

「悪性胸膜中皮腫の新しい UICC AJCC 病期分類 (第 8 版)」

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

14:25-15:15 (50分)

一般演題 II (診断など) 座長 千葉大学大学院・呼吸器内科 多田祐司

2-1 造船労働者の死亡原因の検討

横須賀中央診療所 春田明郎、他

2-2 包括的免疫機能解析による悪性中皮腫とびまん性胸膜肥厚との判別指標の探索

川崎医科大学衛生学 西村泰光、他

2-3 短期間の職業的石英曝露(アルバイトなど)で、石英関連の病変を認めた例の検討

国立病院機構奈良医療センター 田村猛夏、他

2-4 ミッドカインはメソセリンと診断的価値の異なる新たな中皮腫の予後マーカー候補である

千葉県がんセンター・細胞治療 田川雅敏、他
2-5 山口宇部医療センターにおける胸水中 SLPI の検討
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

15:15-15:20 休憩

15:20-15:50

特別報告 II (30分) 座長 山口宇部医療センター 青江啓介
「悪性腹膜中皮腫に対する治療の現状と今後の展開について」
兵庫医科大学 内科学講座 呼吸器科 栗林康造、他

15:50-16:40 (50分)

一般演題 III (臨床など) 座長 横須賀共済病院 諸星隆夫
3-1 Sister Mary Joseph nodule の生検で診断し化学療法により CR が得られた悪性腹膜中皮腫の両側胸腔進展の 1 例
大手前病院 呼吸器内科 石垣裕敏、他
3-2 (演題取り消し)
3-3 集学的治療により、発症から 10 年無再発生存中の Stage III 悪性胸膜中皮腫の 1 例
山口宇部医療センター 呼吸器外科 田尾裕之、他
3-4 当院における悪性胸膜中皮腫に対する術後放射線療法の経験
山口宇部医療センター 放射線治療科 田口耕太郎、他
3-5 悪性胸膜中皮腫外科治療後再発に対する治療選択
東京医科歯科大学 呼吸器外科 小林正嗣、他

16:40-16:55

特別報告 III (15分) 座長 千葉ろうさい病院 由佐俊和
「悪性胸膜中皮腫外科治療の実態に関するアンケート調査：JMIG からの報告」
横須賀共済病院 諸星隆夫

16:55-17:00

閉会のあいさつ 世話人 東山聖彦

—— 抄 錄 ——

S-1 中皮腫の高精度診断マーカーHEG1 の同定

辻 祥太郎¹、松浦 利絵子¹、今井 浩三^{1, 2}

¹神奈川県立がんセンター臨床研究所、²東京大学医科学研究所

悪性中皮腫はアスベスト健康被害として大きな社会問題となっている疾患である。中皮腫は診断、治療ともに困難ながんであり、特異性と感度に優れた中皮腫マーカーを確立し、精密かつ早期の発見を可能にすることが、より有効性の高い中皮腫治療の開発に繋がると考えられる。

我々は中皮腫細胞株をマウスに免疫し、抗中皮腫モノクローナル抗体 SKM9-2 を樹立した。SKM9-2 は既存の中皮腫マーカーよりも優れた特異性 (99%) と感度 (92%) を示し、正常組織に反応性を示さなかった。中皮腫細胞株から SKM9-2 の反応性を指標に抗原の精製を行い、機能や性質がほとんど明らかになっていない未知の分子 HEG1 を同定した。HEG1 は多数の O 型糖鎖修飾を持つムチン様膜蛋白質であることが生化学的解析から明らかとなった。また、HEG1 の発現を抑制すると中皮腫細胞の増殖が阻害され、HEG1 は中皮腫の増殖に関与していると考えられた。

HEG1 の脱シアル化処理により SKM9-2 の HEG1 への反応性が消失したため、SKM9-2 のエピトープはシアル化糖鎖修飾された領域と考えられた。HEG1 の部分長発現体を用いて SKM9-2 の結合性を解析し、11 アミノ酸からなるエピトープ領域の特定に成功した。これらの解析から、SKM9-2 は HEG1 の特定の領域とそこに付加されたシアル化糖鎖を認識することが明らかとなった。

中皮腫に発現する HEG1 には中皮腫に特徴的なシアル化糖鎖修飾が存在し、SKM9-2 はその修飾部位を認識していると考えられる。本研究成果は、中皮腫の診断の精度向上に寄与し、早期発見による治療成績の改善へと繋がることが期待される。

S-2 悪性胸膜中皮腫に対するポドプラニンを標的とした抗体療法の開発

阿部真治^{1, 2}、加藤幸成³、西岡安彦²

¹徳島大学大学院医歯薬学研究部臨床薬学実務教育学分野、²徳島大学大学院医歯薬学研究部呼吸器・膠原病内科学分野、³東北大学大学院 医学系研究科 抗体創薬

ポドプラニンは悪性胸膜中皮腫や悪性脳腫瘍、肺扁平上皮癌など種々の悪性腫瘍に高発現する I 型膜貫通型タンパク質で、血小板凝集作用などを介してがんの転移や進展に関与することが知られている。我々はポドプラニンに対して高い結合能を有するラット抗ポドプラニン抗体 NZ-1 (rat IgG_{2a}, lambda) が、抗体依存性細胞傷害 (antibody-dependent cellular cytotoxicity : ADCC) 活性を介して悪性胸膜中皮腫に対する抗腫瘍効果を誘導するか検討を行った。その結果、NZ-1 はラット NK 細胞をエフェクター細胞としてポドプラニン陽性ヒト悪性胸膜中皮腫細胞に対する ADCC 活性を誘導することが明らかとなった。そこで我々は将来的なヒトへの臨床応用を考慮し、NZ-1 を基にヒトキメラ型抗ポドプラニン抗体 NZ-8 (IgG₁, kappa) および NZ-12 (IgG₁, lambda) を樹立した。NZ-1 ではヒト NK 細胞を介した ADCC 活性は誘導されなかったが、NZ-8 および NZ-12 ではヒト NK 細胞をエフェクター細胞として ADCC 活性が誘導された。また、NZ-12 は NZ-8 と比較して有意に高い ADCC 活性を誘導した。次に悪性胸膜中皮腫同所移植マウスモデルを用いて検討したところ、NZ-12 とヒト NK 細胞の投与により胸腔内腫瘍重量と胸水産生量が有意に抑制された。さらにペメトレキセドと NZ-12 の併用による抗腫瘍効果を検討したところ、単独治療群と比較して併用治療群で強い抗腫瘍効果を認めた。以上の結果より、NZ-1 をベースとしたヒトキメラ型抗ポドプラニン抗体は悪性胸膜中皮腫に対する新たな抗体療法の開発につながると考えられる。

S-3 悪性胸膜中皮腫に対する抗血管新生療法の可能性と耐性機序

後東 久嗣、西岡 安彦

徳島大学大学院 医歯薬学研究部 呼吸器・膠原病内科学分野

がんの転移・進展に必須である血管新生は血管内皮増殖因子 (VEGF) をはじめとした様々な因子で調節されており、既にそれらを標的とした治療が臨床応用され良好な効果が得られている。悪性胸膜中皮腫においても、これまで我々はマウスモデルを用いて抗 VEGF 抗体の有効性を報告してきた。しかし一方では他の分子標的治療薬と同様に耐性化現象も報告されており、臨床上の問題点となっている。これは血管新生阻害薬に対する効果および耐性のバイオマーカーが未だ同定されていないことが原因と考えられる。我々は、血管新生阻害薬耐性メカニズムの解明およびバイオマーカーの開発には細胞レベルでの解析が必要と考え、最近、耐性関連細胞として線維細胞 (fibrocyte) を同定した。ヒト悪性胸膜中皮腫細胞を用いたマウス同所移植モデルで検討したところ、抗 VEGF 抗体治療に耐性化した腫瘍では宿主由来の線維芽細胞増殖因子 (FGF2) が増加しており、腫瘍血管の再構築に寄与していた。免疫染色やフローサイトメトリーを用いて FGF2 産生細胞を同定したところ、腫瘍内に集積した線維細胞であることが判明した。*In vitro*での検討を加えたところ、線維細胞の腫瘍への集積、遊走には CXCL12/CXCR4 axis が重要であった。ヒト肺がん手術検体を用いた検討でも、抗 VEGF 抗体投与後に手術に至った症例では、抗 VEGF 抗体を使用しなかった症例と比較して有意に腫瘍内線維細胞数の増加が認められた。このことから、血管新生阻害薬耐性関連細胞としての線維細胞の重要性が示唆された。

本発表では、悪性胸膜中皮腫に対する抗血管新生療法の可能性について、線維細胞に着目した血管新生阻害薬耐性メカニズム、耐性バイオマーカー開発の観点から考察したい。

S-4 *BAP1* 遺伝子変異に関わる悪性胸膜中皮腫の臨床病態

中野孝司¹、石垣裕敏¹、河原正明¹、中島康博¹、飯田慎一郎¹、前田 純²、有馬良一³

¹大手前病院 呼吸器内科、²呼吸器外科、³病理

Chromosome 3p21.1 に位置する BRCA1 associated protein-1 gene (*BAP1*) の heterozygous germline mutation によって、中皮腫や黒色腫、腎がんなどを含む多発癌が発生することが報告されている。Michele Carbone (Hawaii Cancer Center) は、トルコ Cappadocian village の Tuzkoy、Karain での中皮腫家系の聞き取り調査を基に、遺伝的背景を有する中皮腫家系の存在を示していた。Joe Testa らの Germ-line *BAP1* mutation のある中皮腫多発 2 家系の報告や、ぶどう膜黒色腫や腎淡明細胞癌での Germ-line mutation の報告などから、これら多発癌がみられる病態を *BAP1* cancer syndrome と称して、新たな疾患概念を提唱している。今のところ、本邦からの Germ-line *BAP1* mutation に伴う中皮腫多発家系の報告はないが、中皮腫を含む重複癌は、稀ながらも経験される。野生型 *BAP1* 対立遺伝子 (wild-type *BAP1* allele) は、second-hit として欠失していることが多いが、これは *BAP1* が classical 2-hit tumor suppressor gene として働くことを示唆している。*BAP1* ノックアウトマウス (*BAP1*^{-/-}) は Wild type よりもアスベスト曝露による発癌が高頻度に発生することが示され、human においても Germ-line *BAP1* mutation のある中皮腫の発症年齢は wild type よりも若い。一方、*BAP1* の somatic mutation は、中皮腫の病理診断面においては有用であり、予後との関係では mutant の中皮腫の生存期間が長いことが報告されている。しかしこれは、他の癌腫を含めた meta-analysis の結果とは逆になっている。*BAP1* 遺伝子変異に関わる中皮腫の臨床病態について概説する。

S-5 悪性胸膜中皮腫に対する全胸膜摘除 (P/D) および術中胸腔内温熱抗癌剤灌流

大久保憲一

東京医科歯科大学呼吸器外科

悪性胸膜中皮腫に対する根治的治療法として、壁側胸膜臓側胸膜全摘除 (P/D) を含む集学的治療を行なってきた。これまでの治療成績を報告する。

対象と方法：切除可能な悪性胸膜中皮腫症例『① 2010. 4. ～2014. 3 : EPP 不耐術例を対象 ②2014. 4. ～現在 : 全例を対象』に対して P/D および術中胸腔内温熱シスプラチン灌流 (42°C、CDDP 80mg/m² in 生食 2L, 灌流 1 時間) を行い, 術後に抗癌剤化学療法 (CDDP+PEM) 4 コース、の治療プロトコルを施行した。全 23 例の内訳は、年齢 55-76 歳 (平均 67.9 歳)、男/女 20/3 例、右/左 10/13 例。組織型・TNM 病期 (術後) が、上皮型/肉腫型/二相型 17/1/5 例、T1/2/3/4: 7/3/10/3 例、N0/1/2: 17/0/6 例であった。

結果：全例で MCR が達成された。術後合併症 20 例 (87%)、うち CRE 高値 (>3.0) 2 例、在院死なし。術後化療遂行 (複数コース) 21 例 (91%)。OS: 2 生/5 生 88%/45%で、median 57 月。DFS: 2 生/5 生 47%/31%で median 23 月であった。

結語：P/D および術中温熱シスプラチン灌流をふくむ集学的治療は忍容性が高く生存期間を延長する。

特別報告 I

「悪性中皮腫 (MPM) に対する炭素線治療 (CIRT) のフィージビリティスタディ (量子科学研究機構放射線医学研究所 (放医研) : HIMAC 共同利用研究班からの報告 H26, 27, 28 年度研究課題 14L092)

宮本忠昭^{1,2}、山本直敬²、中島美緒²、林 和彦²、兼松伸幸²、松藤成弘² 稲庭 拓²、松原礼明²、水野秀之²、鎌田 正² 安川朋久³、東山聖彦⁴、中野孝司⁵、岡部和倫⁶、広島健三⁷、中山優子⁸、伊予田 明⁹ 吉川京燦¹⁰

¹千葉県勤労者医療協会 (千葉県勤医協)、²量子科学技術研究開発機構放射線射学総合研究所 (放医研)、³千葉労災病院、⁴大阪成人病センター、⁵兵庫医科大学、⁶山口宇部医療センター、⁷東京女子医大八千代医療センター、⁸神奈川県がんセンター、⁹東邦大学医学部、¹⁰東京ベイ先端医療・幕張クリニック

1、MPM に対する X 線の感受性は、NSCLC より高いとされる。放医研の基礎実験でも CIRT は MPM より 14%高感受性を示した。NSCLC 5cm<は、 10^{-12} 個のがん細胞から成る。50GyE (25Gy 物理線量相当) 1 回照射の局所治癒率は 95%<である。従来の分割照射でも同等の効果を示した。腫瘍の細胞数 10^{12} 個を殺傷する力はある。その能力は 10^{-1} 個/2Gy と計算された。これは、培養 NSCLC 細胞の実験結果とピタリ一致して実証された。要は、**同線量の CIRT は、T1-T4 に相当する MPM を治癒させる力をもつことが示された。**

2、CIRT による根治的 MPM 治療とは、P/D に対する手術を炭素線照射に置き替えることである。30cm サイズの卵殻状の片 (患) 側胸膜・胸郭と腫瘍が照射対象 (標的) となる。新重粒子線照射システムとは、高速スキャン照射と高速呼吸同期装置と回転ガントリー照射から成る。CT など画像の示す標的腫瘍に、病理学的浸潤範囲を想定して医師がターゲットする。併せて、片側全胸膜領域は一定のマージンを設け自動的にターゲットされる。これを対象に、治療計画 (線量分布図) と DVH が作製され、プランの是非を検討する。すでに、**腫瘍と患側の全胸膜領域は正確、確実かつ円滑に照射されるシステムと技術は仕上がっている。**

3、炭素線照射の安全性は、患側肺の肺傷害の有無による。炭素線の肺傷害は、30GyE 照射 (V30GyE) 時の全肺の照射容量 15% (片肺、30%) が目安となることが判った。X 線 V20Gy、20-30% (片側 40-60%) に比べて明らかに改善されているが、肺傷害は否定できない。**軽減策は MPM 対し CIRT の高感受性を臨床でも証明し腫瘍に連れて肺の線量も削減することである。**臨床試験は、先ず、予備的試験を行う。その 1 は、標的への医師のマーキングの適否を判定しつつ、局所腫瘍や再発腫瘍に対する MPM の感受性を知ることである。特に、20%余りを占める放射線抵抗性の肉腫型 MPM の感受性に注目する必要がある。その 2 は、CIRT

による EPP 後のアジュバント照射試験である。照射精度と安全性の確認のためである。ガイドラインでは、A/D 後の照射は禁忌としている。しかし、根治的 CIRT の場合は、手術（EPP や P/D）による大きな侵襲はない、また、IMRT などによる健側肺の大きな低線量領域への被曝（危険因子）はなく、ほぼゼロに近いことを念頭に置く必要がある。最後に、本格的臨床試験では、葉間膜照射を含む根治的 CIRT 照射を手術例も入れ II—IV 期までを対象に行うプロトコールを提案する。

ランチョンセミナー

中皮腫パネルから石綿救済法施行後11年を経過して思うこと

独立行政法人環境再生保全機構 石綿健康被害救済部

顧問医師 森永 謙二

2006年3月27日に施行された石綿健康被害救済法は今年3月末で丸11年を迎えた。その間中皮腫に罹患された6,758人の患者が認定され、救済されている。1979年に瀬良好澄国療近畿中央病院名誉院長の紹介で、幾つかの病院を訪問し、中皮腫と診断されたカルテを拝見させていただいた結果、診断精度に疑問がある事例が数多くあったことと、石綿曝露との関係については記載のない例がほとんどであった。そこで1980年7月に大阪中皮腫研究会(代表者:瀬良好澄先生)の準備会を立ち上げ、欧米先進諸国ですで行われていた中皮腫パネルの大阪版を1981年6月6日開催した。対象疾病の正しい診断なくして疫学調査はできない、という思いとともに、石綿の曝露歴をどのように把握するか、欧米各地で行われていた疫学調査の著者らに直接手紙を書き、「アスベスト(石綿)曝露に関するチェック表」をとりまとめた。その後、2004年から4年間、がん研究助成金「胸膜中皮腫の診断精度の向上及び治療法に関する研究」班の主任研究者として第1回中皮腫パネルを2004年2月11日に広島大学で開催し、2017年9月30日で第25回目の開催となる。

38年前の大阪研究会・中皮腫パネルから、我が国での石綿にまつわるトピックスとともに、クリソタイトの中皮腫発症をめぐる、Simian Virus 40説、amphibole hypothesis も交えて振り返ることとする。

1980.6	大阪中皮腫研究会(準備会)発足
1980.10	第39回癌学会総会で“大阪府における中皮腫の罹患”
1981.6	第1回大阪中皮腫パネルを開催
1983.4	「住友産業衛生 No.19」に“石綿曝露歴チェック表”を公表
1983.9	第6回国際じん肺会議(Bochum)に“石綿肺認定患者の予後”等を発表
1986.4	第58回産衛学会で“石綿労働者の肺癌6.3倍”を公表
1986.11	第1回日本石綿シンポジウム(名古屋)開催、特別講演:鈴木康之亮教授
1987.2	大阪大学工学部で吹付石綿
1987.7	ペーパーパウダーに石綿検出
1987.12	石綿工場の中皮腫3人発症
1989.9	第2回日本石綿シンポジウム(東京)開催、特別講演:I Selikoff 教授
1990.1	Mossman 博士らが“Amphibole Hypothesis”の論文発表
1991.11	第3回日本石綿シンポジウム(大阪)開催
1992.4	Irving Selikoff 博士が死去(享年77歳)
1994.9	Carbone 博士が“Simian Virus 40 説”の論文発表
2000.5	J Christopher Wagner 博士が死去(享年77歳)
2002.5	瀬良 好澄 博士が死去(享年88歳)
2005.1	テレビ朝日系列で“石綿工場周辺住民に中皮腫発症”の報道

2005. 5 横山 邦彦 博士が死去（享年 81 歳）
2005. 7 Richard Doll 卿が死去（享年 92 歳）
2011. 8 鈴木康之亮 博士が死去（享年 82 歳）
2016. 4 J Corbett McDonald 博士が死去（享年 94）

1-1 網羅的遺伝子発現解析から同定した DAB2 と Intelectin-1 の上皮型中皮腫と肺腺癌の鑑別診断における有用性

倉岡正嗣^{1,2,3}、アマティア ヴィシユワジート¹、楠谷 桂¹、Amany S.Mawas¹、宮田義浩⁴、岡田守人⁴、岸本卓巳⁵、井内康輝⁶、西阪隆³、末田泰二郎²、武島幸男¹

¹広島大学大学院医歯薬保健学研究科 病理学研究室、²広島大学大学院医歯薬保健学研究科 外科学、³県立広島病院 臨床研究検査科、⁴広島大学 原爆放射線医科学研究所 腫瘍外科、⁵独立行政法人 労働者健康安全機構 岡山労災病院、⁶(株) 病理診断センター

悪性中皮腫の多くはアスベスト曝露が関連し、主に胸膜や腹膜の中皮細胞から発生する予後不良の悪性腫瘍である。しかし、悪性中皮腫は多彩な組織像を呈することから診断に苦慮することが多く、鑑別診断には免疫組織化学的染色が有用である。現在、中皮由来の腫瘍であること（陽性マーカー）と他臓器由来の腫瘍でないこと（陰性マーカー）を総合的に判断して病理診断しているが、既存の陽性マーカー(Calretinin, D2-40, WT-1 など)よりも優れた特異度および感度を有する新規マーカーが望まれている。

上皮型中皮腫と肺腺癌の間で発現の異なる遺伝子を同定するためマイクロアレイを用いて網羅的に遺伝子発現を解析し、有意に発現の異なる遺伝子として、DAB2 と Intelectin-1 を同定した。次に、上皮型中皮腫 75 例と肺腺癌 67 例を用いて、抗 DAB2 抗体 (rabbit polyclonal, #HPA028888, 1:200; Sigma-Aldrich) と抗 Intelectin-1 抗体, (mouse monoclonal, 3G9, 1:1000; IBL 社)による免疫組織化学的検討を行った。

その結果、DAB2 は上皮型中皮腫 75 例中 60 例 (80%) 陽性、肺腺癌 67 例中 2 例 (3%) 陽性であり、Intelectin-1 は上皮型中皮腫 75 例中 57 例 (76%) 陽性、肺腺癌 67 例中 0 例 (0%) 陽性であった。感度と特異度は DAB2 が 80%と 97%、Intelectin-1 が 76%と 100%であった。

マイクロアレイを用いた網羅的遺伝子発現解析から同定した DAB2、Intelectin-1 は、上皮型中皮腫と肺腺癌の鑑別診断に有用な新規陽性マーカーであることが示された。

1-2 早期の悪性胸膜中皮腫の 1 例

河原邦光¹、上田佳代¹、西田拓司²、岡本紀雄²、鈴木秀和²、平島智徳²、鍋島一樹³

¹大阪はびきの医療センター病理診断科、²大阪はびきの医療センター肺腫瘍内科、³福岡大学医学部病理学講座・病理部/病理診断科

症例：65 歳、男性、非喫煙者

既往歴：糖尿病、花粉症、虫垂炎手術後 家族歴：叔母が結核

職業歴；平成 19 年までトラック運転手として勤務しアスベストの運搬歴あり

現病歴：近医に糖尿病にて通院していたが、2015 年春頃から労作時呼吸困難が出現し、胸部レ線にて右胸水の貯留を指摘された。胸痛は認めなかった。当初、糖尿病薬の影響を疑い、内服薬の変更で対処したが、改善なく胸水穿刺が施行された。胸水は血性滲出性で、結核性胸膜炎の疑いにて 2015 年 8 月に入院となった。局所麻酔下胸腔鏡では、淡血性の胸水が多量に認められたが、胸膜はほとんど病変を認めずおおむね正常であった。一部に軽度の石灰化と思われる部位を認め、同部から胸膜生検を施行した。同部は生検鉗子では極めて固く、組織学的には高度の中皮の過形成を認めたのみであった。胸水剥離細胞診(胸水細胞診)は疑陽性であった。その後次第に右胸水の増加が認められ、2015 年 11 月には胸水細胞診にて陽性(class IV, probable)と判定された。悪性胸膜中皮腫(中皮腫)を当初から否定出来なかった為、患者には中皮腫の治療について説明していたが、拒否されていた。ただし、結核性胸膜炎は否定できない為、2015 年 11 月から 9 か月間にわたって抗結核治療を行うも胸水は増悪した。なおその間の胸水細胞診は陰性で、PET 検査では異常を認めなかった。2016 年 8 月には、胸膜肥厚も明らかとなり、さらに気胸が出現した。その際の胸水細胞診では再度に陽性(class IV, probable)となったため、中皮腫を強く疑い開胸外科的生検を勧めたが同意を得られなかった。その際の胸水のセルブロックを用いた p16FISH ではホモ欠失は陰性であったが、BAP1 蛋白の免疫組織化学は欠失陽性を示し、中皮腫を支持する所見であった。2017 年 1 月に気管分岐下リンパ節の腫大が出現し、気管支鏡下 EBUS-TBNA にて中皮腫のリンパ節転移と判明した。

まとめ：本症例では、中皮腫の早期から進行期までを、無治療のまま、経過を追うこととなった。中皮腫の診療に携わる者にとって示唆に富む症例と考え呈示する。

1-3 胸水細胞診で難渋した，軟骨肉腫成分を伴う肉腫型悪性胸膜中皮腫の1例

折笠英紀¹，横屋瀬里香¹，堀井千裕¹，杉浦仁¹，道振康平²，廣島健三³

¹川崎市立川崎病院 検査科，²川崎市立川崎病院 総合内科

³東京女子医科大学八千代医療センター 病理診断科

【はじめに】肉腫型中皮腫で体腔液に多数の細胞が出現することは稀である。我々は，胸水中に異型細胞が出現した，軟骨肉腫成分から成る heterologous element を伴う肉腫型悪性胸膜中皮腫の1例を経験したので報告する。

【症例】79歳，女性。明らかなアスベスト曝露歴なし。右大量胸水による呼吸苦で発症。画像上右胸腔内に胸膜に接する2～5cm大の複数の腫瘤を認め，胸膜には不整なびまん性肥厚を認めた。胸水中に異型細胞が認められたが疾患の推定に至らず，胸膜針生検により肉腫型中皮腫の診断に至った。緩和ケア目的で転院後，発症後4か月で右大量胸水による呼吸困難と食欲不振による衰弱により永眠した。剖検は施行しなかった。

【細胞所見】大型の核を有する大型の孤立性細胞が認められた。核偏在を示す細胞が目立ち肺腺癌を疑ったが，セルブロックで免疫染色を行い，calretinin(+), D2-40(+), TTF-1(-), Napsin A(-)であった。【病理所見】核クロマチンが増量した紡錘形細胞の錯綜配列と，異型を示す軟骨様組織が認められた。紡錘形細胞はAE1/AE3(+), calretinin(+), D2-40(+), WT-1少数(+), CEA(-)で，軟骨様細胞は，AE1/AE3(-), calretinin(-), D2-40(+), WT-1(+), heterologous element を伴う肉腫型中皮腫と診断した。なおFISHでp16のホモ接合性欠失を認めなかった。

【考察】胸水中にみられた大型の核を有する異型細胞は中皮由来の可能性があり，大型の核を有する異型細胞が孤立性に認められた場合は，肉腫型中皮腫の可能性があり，生検により診断を確定する必要がある。

1-4 10年の経過で胸郭の縮小をきたし、病理学的に中皮腫との鑑別が困難であったびまん性胸膜肥厚の1例

多田裕司¹、田川雅敏^{2,3}、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、³千葉大学大学院・分子腫瘍生物、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

症例は65歳の女性。喫煙歴、アスベスト曝露歴を認めず。200X年6月に健診X線で少量の（左）胸水を指摘された。胸水の検査所見は非特異的で（細菌培養陰性、ADA 34.3、CEA0.8、ヒアルロン酸20万ng/ml、細胞診はClass II、細胞数：1530/ml）、その後に増量もなかったため、「原因不明の胸水」として他院にてCTで経過観察となっていた。200X+5年には胸水が徐々に増加し、胸部CTで横隔膜上に結節影が出現した。200X+6年1月にFDG-PETを施行するも、目立った集積は認めず、出現した結節は無気肺もしくは器質化肺炎疑いとの診断であった。なお本人の希望から、胸腔鏡検査、手術や化学療法などの積極的な検査・治療はその時点では拒否され施行されなかった。

定期的にCTで外来followされていたが、結節性陰影が4cm以上と徐々に増大したため、2015年5月に千葉大学医学部附属病院を紹介受診し局所麻酔下胸腔鏡による胸膜生検を施行した。結果は上皮型悪性中皮腫の疑いとなるも、生検標本のサイズが小さかったことから確定診断には至らなかった。その後、確定診断のため千葉労災病院で外科的生検を施行した。胸膜生検の病理所見では最終的に中皮腫は否定的であったが、中皮腫パネルでは中皮腫か非中皮腫かで病理専門医の意見が分かれた。その後、患側胸郭は縮小傾向だが、悪性の所見を呈することなく経過していることから、臨床的には中皮腫ではなく、びまん性胸膜肥厚と診断した。本症例は一度、中皮腫と診断されたものの、病理学的に中皮腫との鑑別が困難であり、結果的に長期生存されている貴重な症例と思われるので報告する。

1-5 アスベスト計測に使用される透過電子顕微鏡試料の状態評価法について

篠原也寸志

労働安全衛生総合研究所

肺組織中のアスベスト繊維の本数濃度（本/g 乾燥質量）を得るために、分析透過電子顕微鏡（TEM）による定量計測が行われている。本数濃度については、検出下限値（アスベスト 1 本が検出される時の本数濃度）を含めて評価が行われている。この前提として、計測に使用した TEM 試料（TEM グリッドに調製した試料）では、適量の検体から抽出した粉じん・繊維状物質が均質に分布し、かつ物質相互の重なりが少ないこと等が求められるが、TEM 試料の状態の良否は計測者の判断に委ねられている。本数濃度の妥当性を判断する上で、どのような状態の試料から得られた結果かを把握することも重要であり、試料状態を判断する評価基準を設定するのが望ましいと考えられる。

試料状態を数量的に評価するために、次の 2 つの指標、1) TEM 試料中に存在する粒子・繊維状物質が占める面積（粒子面積パーセント）、2) TEM 試料の単位面積中に存在するアスベスト繊維の本数（単位面積アスベスト本数）、を検討した。粒子面積パーセントは、画像解析ソフトウェアの ImageJ (Ver. 1.50i, NIH) により以下の手順で算出した。約 100 μm 四方の計測視野を 800 倍程度の低倍率で撮影した画像を用意する。解析範囲を選択し、ImageJ 付属のフィルター（modified IsoData）で画像内の粒子を 2 値化抽出する。自動粒子解析を適用し（条件：面積 0.5 μm^2 以上の全ての形状の粒子、画像縁にかかる粒子は除外）、選択画像内に存在する対象粒子面積の総和をパーセント値で求め、複数画像による平均値を得る。

肺組織には数 μm を超える粉じん粒子、鉄が沈着した未分解組織の集合体などが存在する場合があります、それらが多数含まれるとアスベスト繊維の検出に時間を要するため、TEM 試料の再作製が必要となる。粒子面積パーセントは単純な指標であるが、最終計測に使用した試料の中央値は 2.4% で 10% を超えた例はなく、検出困難な試料の中央値は 4.2% で 10% を超える場合もあった。従って、粒子面積パーセントとして 5% を超えない 2~3% が適切な範囲と考えられた。単位面積アスベスト本数は、TEM 計測に使用した試料量にも依存するが、乾燥質量 5~30mg から作製した試料の場合、50~100 本/ mm^2 の時に 100 万本/g 乾燥質量のアスベスト繊維が検出されていた。単位面積アスベスト本数は検体中のアスベスト本数濃度が高ければ更に高値となるが、逆に 50 未満の場合は、本数濃度が少ない、試料内での分布に偏りが生じている、粒子とアスベストの重複が著しく検出の見落としが生じている、等の理由に起因すると考えられる。

提案した2つの指標値は、画像撮影条件、試料作製法にも依存するため、各計測者で確認する必要があるが、試料状態の客観的な評価法として利用できると考えられる。

教育講演

「悪性胸膜中皮腫の新しい UICC AJCC 病期分類（第 8 版）」

廣島健三

東京女子医科大学八千代医療センター病理診断科

1995 年に Rusch により提唱された International Mesothelioma Interest Group (IMIG) の悪性胸膜中皮腫 TNM 分類は Union for International Cancer Control (UICC) と American Joint Committee on Cancer (AJCC) により承認され、悪性胸膜中皮腫の国際分類第 6 版、第 7 版として広く用いられてきた。しかし、その後、病期分類の改訂が必要であるとする論文が発表されるようになった。そこで、International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) は IMIG のメンバーと共同で IASLC 悪性胸膜中皮腫データベースを検討し、TNM 分類の改訂に関する推奨を発表し (IASLC Staging Project), これをもとに UICC AJCC 病期分類第 8 版が発表された。

IASLC 悪性胸膜中皮腫データベースは、2000-2013 年に診断された世界中の 29 施設から集めた 3,519 例のうち解析に用いることができた 2,460 例よりなる。予後の検討から、TNM および病期を以下の通りに変更した。

T category: 今までの T1a と T1b を T1 にする。その他の T category に変更はない。

N category: 今までの N1, N2 は N1 とする。今までの N3 は N2 にする。

M category: 変更はない。

病期分類は以下のように変更する。

7 th ed.				8 th ed.			
Stage IA	T1a	N0	M0	Stage IA	T1	N0	M0
Stage IB	T1b	N0	M0	Stage IB	T2, T3	N0	M0
Stage II	T2	N0	M0	Stage II	T1, T2	N1	M0
Stage III	T1, T2	N1	M0	Stage IIIA	T3	N1	M0
	T1, T2,	N2	M0	Stage IIIB	T1, T2, T3	N2	M0
	T3	Any N	M0		T4	Any N	M0
Stage IV	T4	Any N	M0	Stage IV	Any T	Any N	M1
	Any T	N3	M0				
	Any T	Any N	M1				

第 8 版の改訂により、T2N0M0 は Stage II から Stage IB に、T3N0M0 は Stage III から Stage IB になるなど、悪性胸膜中皮腫の病期は第 7 版よりもよくなった。今回の改訂には含まれなかったが、胸膜の最大の厚さが 5mm 以下、上部・中部・下部の胸膜の厚みの和が 13mm 以下の症例は予後が良好であった。

リンパ節の数は予後に影響しなかったが、集積した症例数が 181 例で十分ではない可能性がある。

転移の数が 1 か所の症例と複数個所の症例、転移巣が 1 個の症例と複数個の症例に予後の差は出なかったが、集積した症例数が十分ではない可能性がある。これらの点が、次の UICC AJCC 病期分類 9 版に取り上げられるかもしれない。

2-1 造船労働者の死亡原因の検討

春田明郎¹ 名取雄司¹ 安元宗弘¹

¹横須賀中央診療所

【目的】診療所に石綿関連疾患で労災で通院治療した男性の造船所労働者および退職者の死因を、死亡診断書をもとに検討する

【対象】1989年から2016年までに造船所労働者・退職者で石綿肺管理4、続発性気管支炎、続発性気管支拡張症、肺癌、中皮腫で当診療所の外来に通院した男性患者102名のうち死亡診断書の写しを入手できた74名について今回は集計した。

【方法】死亡診断書の診断名にしたがって集計した。診断書に（ア）慢性呼吸不全（イ）（ア）の原因 肺癌 （ウ）（イ）の原因 石綿肺 の時は肺癌の影響が大きいものとして 肺癌に集計した。

【結果】死亡時の平均年齢は77.3歳で、外来治療期間の平均は9.3年であった。直接死因は表に示す通りで、肺炎が22.9%で最も多く、原発性肺癌21.6%、石綿肺（呼吸不全、肺性心含む）が14.9%と続き、胸膜中皮腫6.8%、あった。じん肺管理2・3合併症または管理4で通院中の患者から12名が原発性肺癌で死亡し、また2名が胸膜中皮腫で死亡した。

【考察】当診療所には入院設備がなく大部分の死亡診断書が他の医療機関で作成されたため直接死因やその原因の記載が的確でないと思われる診断書が見受けられた。石綿曝露や管理区分、合併症等が十分考慮されなかったため石綿肺による死亡数が過少となっている可能性がある。

職種、喫煙歴、他の粉塵曝露歴については現在、情報収集中で、今後順次報告する。

【結果】石綿関連疾患で通院した患者の死亡原因は肺炎、原発性肺癌がそれぞれ約2割、胸膜中皮腫は6.8%であった。

表

死亡診断書の直接死因	死亡数	%
肺炎	17	22.9
原発性肺癌	16	21.6
石綿肺（呼吸不全、肺性心含む）	11	14.9
原発性肺癌、中皮腫以外の癌、悪性腫瘍	7	9.5
心不全、心筋梗塞	6	8.1

胸膜中皮腫	5	6.8
続発性気管支炎気管支拡張症急性増悪	2	2.7
その他の疾患	10	13.5

2-2 包括的免疫機能解析による悪性中皮腫とびまん性胸膜肥厚との判別指標の探索

西村泰光¹，李順姫¹，松崎秀紀¹，武井直子¹，吉留敬¹，岡本賢三²，岸本卓巳³，大槻剛巳¹

¹川崎医科大学衛生学，²北海道中央労災病院，³岡山労災病院

【緒言】悪性中皮腫患者（MM）と胸膜プラーク陽性者（非担癌者，PL）の包括的免疫機能解析を行い、算出されるスコアにより MM と PL が区別されることを昨年報告した。そこで、びまん性胸膜肥厚（DP）と MM を比較し、同様の免疫機能解析から両疾患を判別する指標群を探索し、測定値に基づく数式の算出を試みた。【材料と方法】患者由来採血を 22℃に保ち運搬した。翌日、血漿分離後、PBMC を調製し、FACS を用いて単球（Mo）・CD4⁺T（Th）・CD8⁺T（CTL）・CD56⁺NK（NK）細胞の細胞表面タンパク質発現量を解析した。PBMC を FACS で前述の 4 群にソートし、一部をそのまま、残りを PMA/IM 刺激下で、Mo は刺激せず、1 日培養後、凍結保存した。Luminex とリアルタイム PCR により血漿中サイトカイン濃度および凍結細胞中 mRNA レベルを測定した。有意差を示した指標群について因子分析と重回帰分析を行った。【結果と考察】DP に比べ、MM では Th 上の①GITR ②CD69 発現量が高く、CTL 上の③CXCR3 ④CD69 発現量は高値であった。Th 中の⑤RORC、NK 中の⑥c-Re1 mRNA レベルは MM で高値であった。他方、DP は Th 中の高い⑦GATA-3、CTL 中の高い⑧PRF1 (perforin) mRNA レベルを示した。サイトカイン濃度に有意差は見られなかった。因子分析は 2 因子を抽出し、①-⑥は因子 1 で⑦⑧は因子 2 で高い因子負荷量を示し、2 因子の二次元プロットで MM 集団と DP 集団は明瞭に区別された。以上の結果は、MM と DP 間の特に Th および CTL 機能における差異を示す。また重回帰分析により①②また⑤⑦を独立変数とする数式 1 および 2 が算出され、代入により得られるスコア値 1 および 2 は MM と DP を明瞭に区別した。免疫学的指標群を用いた MM と DP の判別可能性が示唆される。

2-3 短期間の職業的石英曝露(アルバイトなど)で、石英関連の病変を認めた例の検討

田村猛夏¹、古山 隆¹、久下隆¹、小山友里¹、板東千昌¹、田中小百合¹、田村緑¹、玉置伸二¹、芳野詠子¹、畠山雅行²、徳山 猛³、成田亘啓⁴

¹国立病院機構奈良医療センター、²東京都結核予防会、³済生会中和病院、⁴奈良厚生会病院

目的：短期間の職業的石英曝露(アルバイトなど)で、石英に関連した病変を認めた例について検討する。

方法：アルバイトなどの短期間、石英製品製造工場で働き、石英に関連した病変を認める例を検討した。

成績：症例は8例で、男性7例、女性1例で、いずれも胸膜プラークを認めている。この中で、悪性胸膜中皮腫1例、びまん性胸膜肥厚1例を認めている。アルバイトの期間は、2週間から4ヵ月間で、大学生や高校生の夏休みなどにアルバイトをしていた。アルバイトの時期は、昭和30年代から40年代前半で、粉塵濃度が高い時期であった。悪性胸膜中皮腫を認めた例は、76才男性で、高校生の時、計約4ヶ月間、アルバイトを行っていた。奈良県の石英健康リスク調査を受診し、胸水を指摘された。胸水貯留は続いていたが、最終的に診断されたのは2年後で、その後、当院に紹介されている。診断後、1年4ヵ月で死亡されている。びまん性胸膜肥厚例は、69才男性で、医療機関から当院に紹介があった。びまん性胸膜肥厚および被包化された少量の胸水を認めている。居住地は3.1Kmほど離れたところである。2週間のアルバイトのみで、胸膜プラークを認める例もあり、居住地は5Kmほど離れていた。

結語：アルバイトなどの短期間の職業的石英曝露があり、胸膜プラークなどの石英に関連した病変を認めた例は8例で、粉塵濃度が高い時期に働いていた。この中で、悪性胸膜中皮腫を1例、びまん性胸膜肥厚を1例認めている。悪性胸膜中皮腫の例は死亡している。良性石英胸水の例は、肺機能などの慎重な経過観察が必要である。

2-4 ミッドカインはメソセリンと診断的価値の異なる新たな中皮腫の予後マーカー候補である

田川雅敏^{1, 2}、多田裕司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】 中皮腫バイオマーカーを検索する目的で、血清ミッドカインの当該疾患における診断的有用性等について、メソセリンと比較検討した。

【方法・結果】 文書で同意の得られたトルコ人の中皮腫 95 症例（上皮型 66 症例、肉腫型 8 症例、二相型 15 症例、その他 6 症例）、肺がん等他腫瘍の胸膜転移 56 症例、良性石綿胸水等の非腫瘍性胸膜疾患 47 症例、合計 198 症例の血清検体について、メソセリンとミッドカイン量をエライザ法によって測定した。中皮腫と他の疾患との鑑別において、ミッドカインは感度に優れ、メソセリンは特異性が優れていた。しかし、両方のマーカーを併用しても鑑別診断力は向上しなかった。ミッドカインは臨床病期が上がるほど高値をとる傾向があったが、メソセリンと異なり、組織型との間に差はなかった。臨床病期等を補正して生存率を算出すると、メソセリンと予後との間に有意差はなかったが、ミッドカインは高値ほど予後不良であった。

【考察】 ミッドカインは胎生期の神経系に発現する蛋白で、正常成人組織には検出されない。しかし、各種腫瘍において発現が上昇することが知られており、中皮腫においても発現上昇が確認された。同血清値を検討すると、中皮腫と非腫瘍性胸膜疾患との間には有意差があったが、腫瘍の胸膜転移症例との間には違いがなかった。

【結語】 血清ミッドカイン高値は中皮腫の予後不良のマーカーとなりうる。（本研究はトルコ・エスキシェヒル・オスマンガーズィー大学 Metintas 教授らとの共同研究である）。

2-5 山口宇部医療センターにおける胸水中 SLPI の検討

青江啓介、三村由香、三村雄輔

国立病院機構山口宇部医療センター腫瘍内科、臨床研究部

悪性胸膜中皮腫は胸水貯留を呈する疾患であり、その早期鑑別のためには胸水中マーカーの測定が有用である可能性が種々の報告で示唆されている。SLPI (Secretory leukocyte protease inhibitor) は SLPI 遺伝子にコードされる酵素であり、白血球エラスターゼ、トリプシン、肥満細胞キマーゼなどを阻害する。SLPI 遺伝子は中皮腫細胞において高発現していることが報告されており、胸膜中皮腫の胸水においても高値を呈することが報告されている。平成 26 年度から平成 28 年度の労災疾病研究事業「胸膜中皮腫の的確な診断方法に関する研究—鑑別診断方法と症例収集—」において、岡山労災病院の藤本先生がその解析を積極的に行ってきた。今回、山口宇部医療センターの胸水症例でこれを検討した。岡山労災病院の症例では少ない結核性胸膜炎を比較的多く含んでいるのが特徴である。検討対象は 63 例で、悪性胸膜中皮腫 20 例、肺癌 21 例、良性石綿胸水 11 例、結核性胸膜炎 11 例である。悪性胸膜中皮腫 20 例の年齢中央値 69 歳 (46-84 歳)、男性 18 例、上皮型 12 例、二相型 5 例、肉腫型 3 例である。肺癌 21 例の年齢中央値は 69 歳 (40-90 歳)、男性 11 例、腺癌が 20 例、LCNEC が 1 例である。良性石綿胸水 11 例の年齢中央値は 74 歳 (63-85 歳) で全例男性である。結核性胸膜炎 11 例の年齢中央値は 77 歳 (30-91 歳)、男性 5 例である。悪性胸膜中皮腫、肺癌、良性石綿胸水、結核性胸膜炎の胸水中 SLPI の中央値は、それぞれ、217ng/ml、150ng/ml、68.8ng/ml、76.6ng/ml で有意差が認められた。中皮腫と肺癌では有意差は認められなかったが、中皮腫と良性石綿胸水、中皮腫と結核性胸膜炎では有意に中皮腫の胸水中 SLPI 濃度が高かった。

特別報告 II

悪性腹膜中皮腫に対する治療の現状と今後の展開について

栗林康造 三上浩司 南 俊行 横井 崇 木島貴志
兵庫医科大学 内科学講座 呼吸器科

胸膜・腹膜・心膜・精巣鞘膜の中皮細胞に発生する中皮腫の、全体の約 10% を占める悪性腹膜中皮腫(Malignant Peritoneal Mesothelioma:MPeM)は、比較的稀な予後不良な疾患であり、本邦の MPeM114 例の死亡例の報告では、MST 4.8 か月、1 年生存率 25.4%、3 年生存率 5.0%と予後不良とされる。

MPeM は、悪性胸膜中皮腫 (MPM) とは、病因や病理組織学に本質的に異なり、MPeM には、低悪性度から MPM と同様の高悪性度のものまで比較的広範囲な臨床病態像が包括されている。即ち、MPeM は、①多嚢胞性中皮腫および高分化型乳頭状中皮腫 (WDPM: Well-differentiated papillary mesothelioma) など、アスベスト曝露のない、病理学的に borderline malignancy【境界悪性型】と、②高濃度で長期の職業性アスベスト曝露により生じる悪性度の極めて高い腹膜中皮腫【侵襲型】とで構成されている。②に関しては、MPM と同様に、上皮型、肉腫型、二相型の 3 組織亜型に分類されるが、MPeM の上皮型の中には、長期生存例が少なからず存在し、それらの臨床病態像を病理組織学的見地から分類することは、現状では不可能である。

近年、欧米では、腫瘍減量手術(CRS: Cytoreductive surgery)と腹腔内温熱化学療法(HIPEC: hyperthermic intraperitoneal chemotherapy)(CRS/HIPEC)の併用で、MST 63.2 か月、5 年生存率 52.4%、10 年生存率 44.6%と、高い治療効果を得られたことが報告されているが、その報告では、予後的に大きく異なる MPeM の臨床病態を分類すること無く、手術が施行されている。また、PSOGI (The Peritoneal Surface Oncology Group International) は、MPeM に対する CRS/HIPEC に関して、その治療成績において施設間格差が大きいため、多施設試験の必要性を提言している。

さらに、MPeM に対する集学的治療戦略の比較を目的として実施された無作為化試験は存在せず、一般的には、集学的治療が如何なる単一治療よりも優ると考えられているが、MPeM の治療選択肢の集学的な組み合わせは未だ明示されていない。

このように、MPeM には、標準治療は確立されておらず、実臨床の場においては、MPM に準じて治療選択されるが、その治療成績は明らかではない。今回、MPeM に対する CDDP+PEM による初回化学療法の効果を検討した我々の結果も踏まえて、MPeM に対する全身化学療法を含めた治療法について概説する。

3-1 Sister Mary Joseph nodule の生検で診断し化学療法により CR が得られた悪性腹膜中皮腫の両側胸腔進展の 1 例

石垣裕敏¹、中島康博¹、河原正明¹、飯田慎一郎¹、中野孝司¹、谷口英治²、中場寛行²

大手前病院 ¹呼吸器内科、²外科

【症例】 36 歳の男性

【主訴】 腹部膨満感、DOE.

【喫煙歴】 1 日 10 本×10 年間

【アスベスト曝露歴】 職業性曝露はないが自宅の倉庫にスレートが使用されていた。

【既往歴】 停留睾丸 (4 歳)

【現病歴】 平成 26 年 11 月頃から咳嗽が出現、改善傾向がなく、翌年 2 月に近医を受診、両側の胸水貯留と腹水の指摘をうけ、総合病院を受診した。胸水細胞診は陰性であり、腹部画像検査で悪性腫瘍の腹膜播種の可能性が疑われ、FDG-PET が行われた。臍部に FDG の強い集積を伴う腫瘍と胸・腹膜に散在する腫瘍への強い FDG 集積が認められた。臍部腫瘍の生検で上皮型悪性腹膜中皮腫との診断を得た。同年 5 月からシスプラチン+ペメトレキセドによる標準的化学療法を 3 コース行い、腫瘍の縮小と胸腹水の減少が認められ、以後、軽度の腎障害のためカルボプラチン+PEM に変更して化学療法を継続し CR を得た。平成 29 年 8 月現在、CR 持続中である。悪性腹膜中皮腫の臍部転移 (Sister Mary Joseph nodule) の生検で診断し、化学療法で CR を得た症例を報告する。

3-3 集学的治療により、発症から 10 年無再発生存中の Stage III 悪性胸膜中皮腫の 1 例

田尾裕之、岡部和倫、林雅太郎、古川公之、宮崎涼平、横山新太郎、原 暁生
国立病院機構 山口宇部医療センター 呼吸器外科

【はじめに】 胸膜外肺全摘術と放射線療法と化学療法による集学的治療で、発症から 10 年無再発生存中の Stage III 上皮型悪性胸膜中皮腫の 1 例を報告する。

【症例】 患者は、手術時 50 歳台の女性。18 歳まで、兵庫県尼崎市に住んでいた。夫婦ともにアスベストへの職業曝露は無く、尼崎市での環境曝露と判断された。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。抗菌剤の経口投与で、胸水と胸痛は消失した。その後は無症状であったが、同年 8 月の胸部 CT で再び左胸水が出現し、左胸膜の腫瘤や肥厚を指摘された。10 月、地元の病院で胸腔鏡下左胸膜生検を施行。病理診断は、上皮型悪性胸膜中皮腫であった。当院での手術を希望して転院し、2007 年 11 月に左胸膜外肺全摘術(EPP)を受けた。手術時間は 7 時間 0 分。出血量は 450g で、無輸血手術だった。IMIG 病理病期は、T3(心膜)N0M0, Stage III と診断された。摘出肺のアスベスト小体数は、4,027 本/乾燥肺 1g であった。術後は良好に経過し、左全胸郭に 45Gy の放射線療法施行。その後、CDDP と PEM の化学療法を 4 クール実施した。発症から 10 年経過した現在、無再発で元気に生存中である。

【結語】 集学的治療により、発症から 10 年無再発生存中の Stage III 上皮型悪性胸膜中皮腫の 1 例を報告した。胸膜外肺全摘術と放射線療法と化学療法による集学的治療は、期待できる。

3-4 当院における悪性胸膜中皮腫に対する術後放射線療法の経験

田口耕太郎¹、小野田秀子² 国弘佳枝²、岡部和倫³、林 雅太郎³、古川公之³、
横山新太郎³、原 暁生³、田尾裕之⁴、宮崎涼平⁴、平澤克敏⁴、松本常男⁵

山口宇部医療センター

¹放射線治療科 ²放射線科 ³呼吸器外科 ⁴外科 ⁵画像診断科

はじめに

当院(山口宇部医療センター)は呼吸器疾患に特化した病院です。そのため放射線治療科で診察・治療する疾患も肺がんが中心で全体の 8 割程度が肺がんの治療(Ⅲ期の化学放射線療法、術前化学放射線療法、骨転移、脳転移に対する緩和照射、たまに定位放射線治療)です。

その中で年間数例ですが、悪性胸膜中皮腫の術後照射を経験しましたので、その報告をいたします。

対象・方法

術前診断でⅠ-Ⅲ期の耐術可能な上皮型または2相型の胸膜中皮腫の症例に対して、胸膜外肺全摘出術(EPP)後、4週間程度の間隔をあけて患側胸壁予防照射を施行した。

対象は演者が赴任した2011年4月以降に治療開始し、2017年3月までに術後照射を完遂できた18例(術後病期:Ⅰ期3例、Ⅱ期4例、Ⅲ期10例、Ⅳ期1例)で、上皮型14例、2相型3例、肉腫型1例、性別(男11、女7)、年齢39-67(平均57.9)歳であった。

線量は2011年4月-2012年9月まで45Gy/25分割(1回1.8Gy)、2012年10月以降50.4Gy/28分割(1回1.8Gy)で週5回法、X線と電子線を接合し、照射野を作成した。当院ではIMRTが施行できないため、脊髄や心臓、対側肺の線量制約を優先し、一部36-40Gy程度の処方線量とした。

結果・結語

18例の術後予防照射を施行した。照射期間中に放射線食道炎が全症例に認められた。G3以上の対側肺の肺臓炎は認められなかった。5年生存率は51%、MSTは16.5ヵ月であった。

3-5 悪性胸膜中皮腫外科治療後再発に対する治療選択

東京医科歯科大学 呼吸器外科

小林正嗣 今井紗智子 高崎千尋 石橋洋則 大久保憲一

【はじめに】

近年、悪性胸膜中皮腫（MPM）に対する外科治療を含む集学的治療を行う機会が増加している。当科での MPM 手術症例を蓄積していく中で術後再発を経験するが、いまだ外科治療後の再発治療に関する報告は少ない。

【目的】

当科で集学的治療を行った MPM における予後・再発形式及び再発後治療について検討する。

【対象と方法】

2010 年より当科で施行した EPP10 例, P/D23 例を対象とした。EPP 群は外科切除・術後化療・術側 IMRT, P/D 群は外科切除・術中温熱 CDDP 灌流療法・術後化療を施行した。計 33 例の MPM 患者の初回再発時期・形式, 再発後治療の検討を行った。局所再発病変に対する手術・放射線治療は、根治を目指し施行した。

【結果】

EPP 群：男性 8 例・女性 2 例, P/D 群：男性 20 例・女性 3 例, 病理病期は 1 期 7 例, 2 期 2 例, 3 期 21 例, 4 期 3 例であった。初回再発は EPP 群で 7/10 例 (70%), P/D 群で 10/23 例 (43%) で認めた。初回再発形式は EPP 群：局所&遠隔 1 例・遠隔 6 例, P/D 群：局所 8 例・局所&遠隔 3 例であった。再発後治療は, EPP 群：化学療法 5/7 例 (71%)・BSC2/7 例 (29%), P/D 群：化学療法 7/10 例 (70%)・手術切除 (肺部切・LN 摘出) 2(*3)/10 例 (20%)・放射線治療 3(*4)/10 例 (30%)・BSC2/10 例 (20%)・その他 1/10 例がそれぞれ行われた。P/D 群では, 化学療法に加えて手術・放射線治療の複数回治療を 3 例で施行した。再発後化学療法のコース中央値が EPP 群で 1.5 コース, P/D 群で 6 コースであった。P/D 群の投与回数が多い傾向であった。再発後生存期間については, 中央値 EPP 群 6 ヶ月, P/D 群 24 ヶ月で有意差を認めた ($p=0.01$)。

【結語】P/D 術後再発においては, 再発後治療は複数の選択可能で, かつ継続治療を行う事で予後延長に寄与できる。

特別報告 III

「悪性胸膜中皮腫外科治療の実態に関するアンケート調査：JMIGからの報告」

諸星隆夫

横須賀共済病院 呼吸器病センター外科

本邦でも悪性胸膜中皮腫の発症件数は増加の一途で、来る10年以内からそれ以降に罹患数のピークを迎えるとされている。本疾患の診断方法・治療成績については2010年頃以降、一定の進歩がみられるものの、現段階では、未だ十分な改善傾向が見られているとは言えない。一方、胸部外科学会の学術調査の”Annual report”では、最新の2014年までをみると近年では年間250～300件の手術件数があり、手術術式は2014年に於いてはEPP（胸膜外肺全摘術）、70件にたいしてTotal pleurectomy（胸膜全切除：壁側胸膜切除＋肺剥皮術と同義、以下P/D）73件、その他140件、とEPPとP/Dの件数はそれ以前に比して逆転している。今回、本邦の悪性胸膜中皮腫の、主に外科治療の実態を調査する目的で、JMIG会員施設、石綿中皮腫研究会会員施設、大学病院（呼吸器外科教室）、呼吸器外科専門医の勤務する施設に対してアンケートを送付した。52施設より回答が得られたので以下のとおり報告する。

全ての施設の最近5年間の悪性胸膜中皮腫症例の合計は729例で、行われた治療は、手術を含む治療が297例に、化学療法は273例に、BSCのみ129例、その他が32例に施行されていた。手術は、EPP、P/Dの何れも行ったのは16施設、EPPのみが18施設、P/Dのみが4施設であった。EPPを含む治療は158例、P/Dを含む治療は137例に対して施行されていたが、大学施設においては、EPP91例、P/D95例であった。術式選択は、EPPを基本とする施設数が14、P/Dを基本とする施設数が14、どちらともいえない（P/Dを考慮しても良い）が11であった。EPP群の入院日数は平均33.9日、P/D群のそれは、27.2日であった。

術後の重篤な合併症は、延べ93件、うち9件（9症例）で術関連死があった。現在のところ、全手術症例において、原病死104例、担癌生存中54例、無再発生存中84例、手術関連死9例、他病死6例、不明38例の報告である。EPP群では136例中90例において4～48ヶ月内に再発を認め、P/D群では122例中68例において3～24ヶ月内に再発を認めている。

第 24 回 石綿・中皮腫研究会 事務局

大阪国際がんセンター

世話人 東山聖彦 / 事務局 徳永俊照

〒541-8567 大阪府中央区大手前 3 丁目 1 番 69 号

TEL : 06-6945-1181 (代表)

FAX : 06-6945-1836
