

研究課題：悪性胸膜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

課題番号：H18-がん臨床-一般-005

主任研究者：国立がんセンター中央病院 部長

金子昌弘

### 1. 本年度の研究成果

全国的な悪性胸膜中皮腫症例の、画像、病理、治療経過のデータ集積に関しては、本年度は登録システムに更なる検討を加えることにより完成させると共に、国立がんセンター中央病院での倫理審査委員会の承認を得ることにより、病理および臨床データの集積を開始した。日本肺癌学会などの協力を得て、関連施設に研究計画書を配布し、12月1日以降の診断症例についての前向きの登録を開始するとともに、4月1日以降に診断された症例についてもデータ提供の依頼を行っている。病理については科学技術振興調整費「アスベスト関連疾患の総括的取り組み」研究班と協力して、同一構成での病理診断委員会を設置し、バーチャルスライドを用いて、病事情報の **Consultation** を開始する他、今後は評価結果をもとに、画像および外科・内科・放射線治療の立場からの各種検討を行うことを予定している。また、組織検体の情報についても、研究班の運営委員会にて承認された研究機関に提供し、それらを利用して独自の研究を進めることが可能になるシステムを構築した。

一般市民に対するアスベスト関連疾患のスクリーニングに関しては、画像委員会での検討が行われ、検診のモダリティとしては胸部X線直接撮影と5ミリスライス以下の低線量CT撮影とし、その集積方法、診断基準が定められた。また、それらの画像および各種情報を管理するコンピュータシステムの設置が行われた。更に、検診受診者に対しての職歴、居住歴を中心にした問診項目も制定され、実際のデータの集積が開始された。10月末までに既に28施設から2471例の登録があり、本年度中には4000例の集積を予定しており、次年度もほぼ同数の集積を予定している。12月中にはシステムも稼働が予定されており、1月からは定期的な中央での画像の判定が開始される予定になっている。

### 2. 前年度までの研究成果

本研究班の研究テーマは大きく二つに分けられている。第一は悪性胸膜中皮腫症例の画像・病理組織・血液・臨床経過などの情報の全国的な集積であり、第二は健常者からのアスベスト関連病変の抽出、悪性胸膜中皮腫症例の早期発見方法の確立である。

前年度までは主に、上記二つの研究に対する、悪性胸膜中皮腫に関連する現状の調査を行うことを目標に、病理・診断・治療の面からのワーキンググループを作成し、系統的な文献検索を行うことにより、信頼できる内外の文献を集積・分析・評価し、エビデンスレベルを決定し、アブストラクトフォームの作成、およびこれらに基づいた推奨グレードの決定を行った。ただし、まだ **RCT** での研究は皆無で、信頼のおける推奨グレードの決定は困難であることも明らかになった。

全国的集計と、発症前データの集積のための大規模な研究が必要と考えられ、集積のためのソフト開発、データの収集の方法などのフローチャートの作成などが行われた。

### 3. 研究成果の意義および今後の発展性

悪性胸膜中皮腫はアスベスト曝露後約40年を経て発症すると言われ、今後しばらくは激しい増加の続くことが推測されている。比較的早期に発見し胸膜肺全摘が行えれば長期

生存する例も存在するが、現時点では本疾患の初期像は明かではない。

全国の症例を蓄積し、その病理的な分析と、それに対応する画像あるいは血液所見との対比、また一方健常者の追跡により、発症前の状態を把握することにより、高危険群の絞り込みも可能になり、両者の結合により、自然史を明らかにすることが可能になり、検診対象者の絞り込みや有効な検診方法も確立し、多くの症例を根治可能な時期に治療することにより、本疾患による死亡数の増加に歯止めをかけることが可能になると思われる

#### 4. 倫理面への配慮

悪性胸膜中皮腫症例の検体および各種資料の提出、および一般人の悪性胸膜中皮腫を対象にしたスクリーニングへの参加にあたっては、本人からの同意が得られた例のみを対象として扱い、その個人情報の扱いについては厳重に行い、高いセキュリティを確保している。

また、検体情報の利用については連結可能匿名化（対応表は各医療機関が保持）した形で研究機関に提供されるため、研究機関にとって個人の同定は困難な形となっている。

#### 5. 発表論文

1. Yasufumi Kato, Koji Tsuta, Kunihiko Seki, Akiko Miyagi Maeshima, Shunichi Watanabe, Kenji Suzuki, Hisao Asamura, Ryosuke Tsuchiya, Yoshihiro Matsuno. Immunohistochemical detection of GLUT-1 can discriminate between reactive mesothelium and malignant mesothelioma. *Modern Pathology*, 20(2): 215-220, 2007.
2. Tatsuhiro Shibata, Satoko Hanada, Akiko Kokubu, Yoshihiro Matsuno, Hisao Asamura, Tsutomu Ohta, Michie Sakamoto, Setsuo Hirohashi. Gene expression profiling of epidermal growth factor receptor/KRAS pathway activation in lung adenocarcinoma. *Cancer Science*, 98(7): 985-991, 2007.
3. Yuji Takeda, Koji Tsuta, Yasuo Shibuki Yoshihiro Matsuno. Analysis of expression patterns of breast cancer-specific markers (Mammaglobin and Gross cystic disease fluid protein-15) in lung and pleural tumors. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*, in press.
4. 蔦幸治、松野吉宏、肺癌の病理分類 IV. 病理と分子分類、肺癌のすべて、工藤翔二監修、江口研二・横井香平・弦間昭彦編集、pp. 54-62、2007、文光堂、東京
5. Kushitani K., Inai K. et al: Immunohistochemical marker panels for distinguishing between epithelioid mesothelioma and lung adenocarcinoma. *Pathol International* 57:190-199, 2007
6. Kushitani K., Inai K. et al: Differential diagnosis of sarcomatoid mesothelioma from sarcoma and sarcomatoid carcinoma using immunohistochemistry. *Pathol International* (in press)
7. 井内康輝、武島幸男 他：中皮腫の病理。肺癌 47:223-232, 2007
8. Amatya VJ、井内康輝 他：中皮腫の遺伝子異常。MOOK肺癌の臨床 2007-2008, pp281-291、篠原出版新社
9. 井内康輝：胸膜中皮腫の免疫組織化学的染色による確定診断。MOOK肺癌の臨床 2007-2008, pp263-273、篠原出版新社
10. Kakinuma R, et al. Performance evaluation of 4 measuring methods of ground-glass opacities for predicting the 5-year relapse-free survival of patients with peripheral nonsmall cell lung cancer: a multicenter study. *J Comput Assist Tomogr*. 2007 (in press)
11. 花井 構造、柿沼 龍太郎、他 肺がんCT検診認定技師の要件 - 撮影およびスクリーニングにおける minimum requirement -。CT検診 14(2): 122-128, 2007
12. 太田 真由子、柿沼 龍太郎 低線量CTによる肺がん検診の現状。Medical Practice. 24(7): 1276-1277, 2007
13. 寺内 隆司、柿沼 龍太郎、他 PET検診は是か非か。MOOK肺癌の臨床 2007-2008, 83-89、篠原出版新社、2007

14. Yoh K, Kakinuma R, et al. Phase II trial of carboplatin and paclitaxel in non-small cell lung cancer patients previously treated with chemotherapy. Lung Cancer. 58: 73-79, 2007
15. 楠本昌彦、渡辺裕一、他 移転の画像診断 胸部、臨床画像、2007、23(7):742-752
16. 金子昌弘、気管支鏡の歴史、呼吸と循環、2007、55(2):137-144

## 6. 研究組織

①研究者名	②分担する研究項目	③最終卒業学校・卒業年次・学位	④所属機関及び現在の専門(研究実施場所)	⑤所属機関における職名
金子昌弘	総括研究	慶応義塾大学 昭和45年卒医学士	国立がんセンター 中央病院	内視鏡部長
江口研二	悪性胸膜中皮腫の 画像診断と検診	慶応義塾大学 昭和48年卒医博	東海大学医学部 内科学系・腫瘍内科	教授
浅村尚生	前向き症例登録シス テムの構築、外科治療	慶応義塾大学 昭和58年卒医博	国立がんセンター 中央病院	肺科医長
松野吉宏	新たな診断のマーカ ーの開発	北海道大学大学院 昭和62年卒医博	北海道大学病院	病理部長
軒原 浩	集学的治療の開発、 診療ガイドライン設定	徳島大学 平成11年卒医博	国立がんセンター 中央病院	第一領域外来部 肺科医師
楠本昌彦	中皮腫の画像診断と 検診、機能放射線検査	神戸大学大学院 平成4年卒医博	国立がんセンター 中央病院	放射線診断 医長
岸本卓巳	悪性胸膜中皮腫の診断	岡山大学大学院 昭和57年卒学博	岡山労災病院	副院長
井内康輝	病理診断基準と早期診 断マーカの開発	広島大学 昭和49年卒医博	広島大学大学院医 歯薬学総合研究科	教授
西本 寛	前向き症例システムの 構築	島根医科大学 昭和63年卒医学士	国立がんセンターがん 対策情報センター	室長
柿沼龍太郎	低線量CTによる肺がん 検診における胸膜変化 に関する研究	福島県立医科大学 昭和53年卒医博	国立がんセンターがん 予防・検診研究センタ ー	室長