

研究課題：悪性胸膜中皮腫の診断および治療法の確立とアスベスト曝露の実態に関する研究

課題番号：H21-がん臨床-一般-001

研究代表者：国立がんセンター中央病院 内視鏡部長 金子昌弘

1. 本年度の研究成果

本研究班では、昨年まで3年間行われた研究を継続し、悪性胸膜中皮腫(Malignant Pleural Mesothelioma: MPM)の全国的な症例の画像、病理、治療経過のデータ集積と、一般住民へのアスベスト曝露の実態をX線及び低線量CT検診で評価する研究を行っている。

MPM症例の症集積に関しては、平成19年度末から全国的な登録を開始し、本年10月1日現在、66施設が参加表明をしており、そのうち、検体情報登録への協力は47施設で、29施設ですでに各施設での倫理審査で承認されており、それらの施設から、187症例の仮登録が行われ、そのうちで87症例は本登録まで行われている。登録施設の性質からほとんどは病理診断がなされているが、病理組織検討委員会でのConsultationによる病理組織診断の確実性評価も進めている。

まだ参加施設及び症例数が少ないため、まず参加施設の増加を図る必要があり、がん診療連携拠点病院、労働アスベスト疾患センターを併設することの多い労働者健康福祉機構労災病院への参加協力を依頼している。また、人口動態統計調査による悪性中皮腫死亡情報を合わせて、登録の把握と各施設への協力依頼を強く展開する準備を進めている。

一方このような研究は、継続的に行うことが重要なので、継続性の保証のない一つの研究班が行うべきことではなく、本来は学会や行政組織も関与した永続的な公的な組織が行うべきと考えられる。従ってこの研究の目的は、データの集積もあるが、将来全国的な公的機関に移管可能なシステムの確立が重要と思われ、登録施設の担当者からも登録に際しての問題点を指摘して貰い、より使いやすいシステム構築のための改良も続けている。

アスベスト関連疾患のスクリーニングに関しては、希望する一般市民に対して、詳細な居住歴と職歴の聴取の後に、胸部X線直接撮影と低線量CT撮影を行っている。問診結果、一次読影結果と撮影された画像のデータは匿名化した後にセントラルレビューが行われ、昨年度末までに全国26の施設から9810例の画像データが蓄積され、本年10月末までにすべての読影が完了した。

単純X線撮影と低線量CTとの病変の発見頻度に関しては、肋骨横隔膜角の鈍化の指摘に関してはX線写真が優れていたが、プラークに関してはX線0.9%に対しCT3.9%、胸膜肥厚はX線2.6%、CT9.1%とCTの方が数倍高いことが証明された。ロジスティック回帰分析では、胸膜プラークに関与する因子として、男性・60歳以上・職歴・総合石綿曝露歴が認められたが、喫煙歴や東西日本の地域差との関連は認められなかった。居住地域における胸膜プラーク出現頻度は、市町村中心部および石綿工場との関連が示唆された。

現在すべての受診者に対して2回目の検診が既に開始されている。本人は自覚していなくても短期間のアスベスト曝露によってもプラークの出現する例も認められたので、初回の検診でプラークが認められたにもかかわらずアスベストに関する職歴、居住歴が不明の受診者に関してはさらに詳細な問診を行うことも予定されている。

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、系統的な文献検査を行うこ

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。現在多少効果の認められる抗癌剤も開発されてはいるものの、延命効果が認められるのみで、根本的な治療ではなく、長期生存できるのは、早期に発見し一側の胸膜肺全摘が行えた症例の内の更にごくわずかに限られており、診断後の生存率は極めて低いのが現状である。

現在アスベストの使用は禁じられているので、新たな一次予防は行なうことはできないので、早期発見による二次予防への期待が大きい。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を行なうことで、より早期の画像や検査所見を集積でき、早期診断に役立て、MPM 症例の予後改善に役立つことが期待できる。

また一方健康者の検診により、胸膜プラークを持つ住民の抽出により、高危険群の絞り込みも可能になり、これらの地域住民や、有所見者に対し重点的に低線量CT検診を行なうことで、MPM のより早期発見が可能になり、確実な治療を行なうことで死亡率の増加に歯止めをかけることが可能になると考えられる。

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) 金子昌弘、がん検診の役割と意義、治療、91(10)：2362-2367、2009
- (2) 松井英介、金子昌弘、他、低線量CTによる肺がん検診の有効性、CT検診、16(2)：128-134、2009
- (3) 金子昌弘：肺癌低線量CT検診、Medical Practice、25 (1)、49-51、2008
- (4) Seki N, Eguchi K, Kaneko M, Ohmatsu H, Kakinuma R, Matsui E, Kusumoto M, Tsuchida T, Nishiyama H, Moriyama N. The adenocarcinoma-specific stage shift in the Anti-lung Cancer Association project: Significance of repeated screening for lung cancer for more than 5 years with low-dose helical computed tomography in a high-risk cohort. Lung Cancer. 2009 May 28. [Epub ahead of print]
- (5) Asamura H, Goya T, Koshiishi Y, Sohara Y, Eguchi K, Mori M, Nakanishi Y, Tsuchiya R, Shimokata K, Inoue H, Nukiwa T, Miyaoka K for the Japanese Joint Committee of Lung Cancer Registry A Japanese Lung Cancer Registry Study: Prognosis of 13,010 Resected LungCancers. J Thoracic Oncol 2008;3:46-52
- (6) 柿沼龍太郎、金子昌弘、大松弘伸、江口研二、森山紀之 特集 低線量CT検診の現状と展望 低線量ヘリカルCTによる肺がん検診の実際 呼吸と循環

2008;56(5):457-463

- (7) 関順彦、江口研二、金子昌弘、大松弘伸、柿沼龍太郎、松井英介、楠本昌彦、土田敬明、西山祥行、森山紀之 特集 低線量CT検診の現状と展望 繰り返し検診の意義と課題 呼吸と循環 2008;56(5):469-474
- (8) Tsuta K, Asamura H, Matsuno Y et al. Comparison of different clones (WT49 versus 6F-H2) of WT-1 antibodies for immunohistochemical diagnosis of malignant pleural mesothelioma. Appl Immunohistochem Mol Morphol. 2009;17:126-30.
- (9) 楠本昌彦：呼吸器疾患の診断と検査－画像診断. 小川 聡 (編) 内科学書全訂第7版. 第2巻 285-290. 中山書店. 東京. 2009.
- (10) 楠本昌彦、渡辺裕一、荒井保明：CTによる肺癌画像診断の進歩. 日本胸部臨床 67 : S131-135, 2008.
- (11) 玄馬顕一、藤本伸一、西英行、岸本卓巳：職業性石綿曝露の臨床. 肺癌 49 : 58-62, 2009.
- (12) 西英行、鷺尾一浩、藤本伸一、玄馬顕一、岸本卓巳、清水信義、鈴木勇史：アスベスト関連肺癌の検討. 肺癌 49 : 167-173, 2009.
- (13) 岸本卓巳：これから増加するアスベスト関連疾患にどう対応するのか－アスベストばく露労働者の予防管理－. 産業医学ジャーナル 32 : 70-75, 2009.
- (14) Fujimoto N, Genba K, Wada S, Ono K, Fujii Y, Ozaki S, Ikeda T, Taguchi K, Kunitomo T, Kishimoto T: Malignant pericardial mesothelioma with response to chemotherapy. Journal of Thoracic Oncology 4 : 1440-1441, 2009.
- (15) 河端美則、山本暁、岸本卓巳、小橋陽一郎：石綿肺の肉眼亜型と石綿曝露量とは関連するのではないか－剖検肺による2亜型の病理学的比較検討－ 日呼吸会誌 46:77-84, 2008.
- (16) Maeda M, Miura Y, Nishimura Y, Murakami S, Hayashi H, Kumagai N, Hatayama T, Katoh M, Miyahara N, Yamamoto S, Fukuoka K, Kishimoto T, Nakano T, Otsuki T. Immunological changes in mesothelioma patients and their experimental detection. Clin Med: Circulatory, Respiratory and Pulmonary 2:11-17, 2008.
- (17) Toyooka S, Kishimoto T, Date H. Review:Advances in the Molecular Biology of Malignant Mesothelioma. Acta Med Okayama 62:1-7, 2008.
- (18) Miura Y, Nishimura Y, Maeda M, Murakami S, Hayashi H, Fukuoka K, Kishimoto T, Nakano T, Otsuki T. Immunological alterations found in mesothelioma patients and supporting experimental evidence. Environ Health Prev Med 13:55-59, 2008.
- (19) 岸本卓巳：石綿による胸膜病変. 呼吸 27:581-585, 2008.
- (20) 岸本卓巳、玄馬顕一、西 英行、藤本伸一、清水信義：胸膜中皮腫の診断と治療 肺癌 48:165-170. 2008.
- (21) Umemura S, Fujimoto N, Hiraki A, Gemba K, Takigawa N, Fujiwara K, Fujii M, Umemura H, Satoh M, Tabata M, Ueoka H, Kiura K, Kishimoto T, Tanimoto M.: aberrant promoter hypermethylation in serum DNA from patients with silicosis. Carcinogenesis 29:1845-1849, 2008.
- (22) Takeshima Y., Inai K. et al: Accuracy of pathological diagnosis of mesothelioma cases in Japan: Clinico-pathological analysis of 382 cases. Lung Cancer 66:191-197, 2009
- (23) Amatya V. J., Inai K. et al: Caveolin-1 is a novel immunohistochemical marker to differentiate epithelioid mesothelioma from lung adenocarcinoma. Histopathology, 55: 10-19, 2009
- (24) Takeshima Y., Inai K. et al: A useful antibody panel for differential diagnosis between peritoneal mesothelioma and ovarian serous carcinoma in Japanese cases. Am J Clin Pathol 130:771-779, 2008

- (25) Inai K. :Pathology of mesothelioma. Environ Health Prev Med 13:60-64, 2008
- (26) Kushitani K. Inai K. et al :Differential diagnosis of sarcomatoid mesothelioma from true sarcoma and sarcomatoid carcinoma using immunohistochemistry. Pathol Inter 58:75-83, 2008
- (27) 西本寛 わが国のがん登録の現状と課題 ; 腫瘍内科、2008年、第2巻第1号、29-35
- (28) Gomi S, Kakinuma R. et al. Low-dose CT screening for lung cancer with automatic exposure control: phantom study. Radiological Physics and Technology 1:244-250, 2008

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	部長
江口研二 4.1-8.10	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	帝京大学医学部 内科学系・腫瘍内科	教授
関 順彦 8.10-3.31	悪性胸膜中皮腫の 画像診断と検診	防衛医科大学 平成6年卒医博	帝京大学医学 内科学講座	講師
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 呼吸器外科	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	部長
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 断マーカーの開発	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