

中皮腫の登録制度の構築と標準的治療法の確立に向けた 多施設臨床試験の取り組み

中野 孝司

兵庫医科大学呼吸器内科

(平成 19 年 4 月 23 日受付)

要旨：粉塵作業を伴う労働環境の改善に伴って、多くの先進諸国では高濃度曝露で起こる石綿肺の新規患者数は減少し、低濃度曝露でも発生するアスベスト関連胸膜疾患が増加している。なかでも中皮腫は、大量のアスベスト消費を背景に、急増する傾向が見られ、欧米先進諸国では 2020 年前後に総じてピークを迎える。アスベストの中で最も発癌性の高いクロシドライトは、造船やパイプ関係での使用が多く、これらの職域に中皮腫が多発している。中皮腫の発生とアスベスト曝露の関係は明らかであり、従来、中皮腫を限られた職域に発生する職業関連腫瘍と捉えてきた。ところが、低濃度曝露でも発生することが明らかにされ、社会問題化している。中皮腫の 15% はアスベスト曝露歴が明確ではないが、これらが無自覚に受けたアスベスト曝露に起因するのか、また、この様な曝露歴が不明の中皮腫が、今後どの様な動向を示すのかを明らかにすることは重要であり、全国規模の中皮腫登録が必要になっている。死亡統計以外に、労災申請と石綿救済法の申請にかかわる情報で、ある程度の日本の中皮腫の動向の把握が可能となるが、いま必要なのは、科学的な視点で収集される全日本的な中皮腫登録である。中皮腫は治療に抵抗する極めて予後不良の悪性腫瘍である。びまん性の発育を特徴とし、外科治療を困難にさせているが、近年実施された第 III 相比較試験で、ペメトレキセドとシスプラチンの併用療法による良好な奏効率と生存期間の延長が明らかになり、これを背景に、標準的治療法の確立に向けた多施設共同臨床試験が実施される。また、臨床試験に登録される中皮腫症例の情報を科学的に集積し、中皮腫登録に連携させることが計画されている。

(日職災医誌, 55:121—127, 2007)

キーワード

中皮腫, 中皮腫登録, 臨床試験

背景

粉塵作業を伴う労働環境が改善されるにつれて、高濃度粉塵曝露を受ける機会は少なくなり、塵肺は軽症化し、患者数は減少しているが、アスベスト曝露を原因とする中皮腫は、本邦を含む先進諸国では総じて急増している。アスベストや珪酸などの線維形成能の強い無機粉塵は、曝露が解消した後も肺の線維化が進行する。線維化と癌化は密接に関連しているが、これらの粉塵による発癌の潜伏期間は 30~40 年と長いため、多くの粉塵作業者は離職後に発癌する。粉塵吸引による呼吸器疾患は、その種類で病態が大きく異なる。例外はあるが、有機粉塵はアレルギーを機序とする呼吸器疾患が、無機粉塵では線維

増殖性変化(肺線維症)が起こり、高濃度・長期曝露ほど障害が強い。有機粉塵では低濃度曝露でも病態が形成され、悪化するが、曝露が解消すると病態は改善する。一方、低濃度の無機粉塵吸入は、異物吸入に対する生体防衛機能により、多くは排除され、病態が形成されることは極めて少ないと考えられてきた。ところが、アスベスト粉塵は低濃度でも中皮細胞を癌化させる。アスベストは優れた断熱性・耐久性・柔軟性があり、加工が簡単で、しかも安価であったため、極めて有用な天然資源として 20 世紀には大量に採掘され、利用された。しかし、極めて発癌性の高いことが示されてからは、社会に脅威を与える危険物質に一変し、国民に不安を与えている。

過去 50 年間に数百万人の職業性アスベスト曝露があり、一般環境において低濃度曝露を受けた人数は計り知れない。従来、粉塵作業に従事する労働者は塵肺法で管理し、発生した障害を労災として扱ってきた。つまり、

中皮腫を限られた職域に発生する職業性腫瘍と捉え、一般住民には目が向けられなかったのである。アスベスト工場内は特定化学物質等障害予防規則（特化側）の制定や塵肺検診の義務付けなどで健康管理が行われてきたが、工場敷地外に居住する一般住民の蒙るアスベスト健康障害の認識は、1989年の大気汚染防止法の改正からである。中皮腫は工場外でも発生している。これはアスベストが環境因子として作用している可能性を示すものであり、まずはその実態を把握する必要がある。兵庫県尼崎市、大阪府泉南地域、佐賀県鳥栖市で調査が行われている。本邦を含む先進諸国での問題は、40年という長い潜伏期間を有するアスベスト発癌が、過去の大量消費の影響で、今まさに急増する時期に達し、2020年前後にピークを迎えることである。中皮腫は予後不良の悪性腫瘍であり、早期診断法、治療法が確立していない。

このような背景の下に、平成18年度科学技術振興調整費『アスベスト関連疾患の包括的取り組み』が採択され、その一環として、悪性胸膜中皮腫に対する標準的治療法の確立を目指した多施設臨床試験が始まり、それを基に科学的な中皮腫登録が計画されている。本稿ではこれらの取り組みについて解説する。

アスベスト問題の発端と経過

2005年6月、兵庫県尼崎市の大手アスベスト取扱い工場において、多くの従業員の中皮腫死亡があり、工場周辺住民にも中皮腫が発生していることが公表された。これを機に、他のアスベスト関連企業も、多くの従業員の中皮腫死亡を相次いで公表した。これらの報道は、医学界では周知であったアスベスト発癌を、一大社会問題として白日の下に晒す契機となり、アスベストは全面禁止となり、続いて、「石綿による健康障害の救済に関する法律（石綿救済法）」が、2006年3月から施行され、1年を経ずして一般環境で発生するアスベスト発癌が補償されることになった。アスベストの発癌性は1970年代にはすでに確立し、1972年にはWHOが癌原物質に認定している。その後、アスベスト発癌は教科書的な事項となり、医療従事者に知らない者はいなかった。ところが、科学的にアスベスト発癌が証明された後も、発癌性の低いクリソタイル（chrysotile：白石綿・温石綿）の使用は続けられた。1990年代には、EUや豪州などが、白石綿を含む全てのアスベストを、全面禁止の姿勢で臨んだのに対して、本邦での温度は上がらず、1980年後半から1990年代にかけて欧米を席捲したアスベスト問題に、日本のメディアは無関心であった。全面禁止に至るまで、ヒトに対する白石綿の発癌性に関しては多くの議論が重ねられてきた。

中皮腫とは

中皮腫は体腔内面を広く覆う中皮細胞に発生する悪性

腫瘍で、胸膜、腹膜、心膜、および、極めて稀に腹膜鞘状突起の遺残である精巣鞘膜に発生する。胸膜と腹膜に発生するものが多く、心膜および精巣鞘膜からの発生は極めて少ない。最も多い胸膜中皮腫は、壁側胸膜に発生し、男女比は3:1である。アスベスト曝露との関連は濃厚で、オーストラリアの中皮腫登録では88%にアスベスト曝露歴が認められる¹⁾。一方、臓側胸膜には、かつて良性限局型胸膜中皮腫と称された有茎性発育を特徴とする線維腫が発生する。この腫瘍は現在、孤在性線維性腫瘍（Solitary Fibrous Tumor）に疾患名が変更されているが、アスベストとの関連は全くない。腹膜中皮腫では、アスベスト曝露歴を有する比率は胸膜中皮腫のそれよりも少ないが、高濃度曝露での発生が多い。潜伏期間は、胸膜が平均40年であるのに対して、腹膜は30年である。また、男性比率は胸膜中皮腫が高いのに対して、腹膜中皮腫では女性の比率が高い。米国のThe Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER)によると、胸膜中皮腫の18%、腹膜中皮腫の45%が女性である。

アスベスト関連疾患・曝露量と潜伏期間との関係

アスベスト曝露に関連する病態には石綿肺、良性石綿胸膜炎（胸水）、胸膜肥厚斑（胸膜プラーク）、びまん性胸膜肥厚、悪性腫瘍（肺癌・中皮腫）がある。これらと曝露量および潜伏期間にはFig.1の関係が示されている。高濃度曝露とは、アスベストを直接取り扱う工場内での曝露形態であり、一方、低濃度曝露とは、工場周辺住民や一般家庭環境での曝露である。高濃度曝露では全てのアスベスト関連疾患が発生するのに対して、一般住民にみられる低濃度曝露では肺実質への影響は少なく、胸膜を主体とする病態がおこる。つまり、胸膜プラーク、良性石綿胸膜炎などの良性胸膜疾患と、胸膜の悪性腫瘍である中皮腫が発生するのである。今回、対象とするアスベスト関連疾患は、極めて予後不良の悪性腫瘍である中皮腫であり、標準的治療法の確立に向けた多施設臨床試験と中皮腫登録の基盤構築を行う。中皮腫は、人口動態調査の死亡小票を用いた後ろ向き研究が可能である。

諸外国の中皮腫登録または中皮腫実態把握の方法

中皮腫の詳細な動向を知るためには、中皮腫に視点をおいた登録制度の構築が必要である。それは、通常のがん登録や死亡統計では、中皮腫において重要な職業歴やアスベストに係わる情報がなく、診断精度にも問題があるからである。英国の1967年から68年の中皮腫のNational registerでは、413例中76例（18%）が、病理学的に中皮腫ではなかったのである。英国は1967年から全英の中皮腫登録を行っている。フィンランドでは1950年代に全国がん登録（Finnish Cancer Registry）が立ち上がり、これを基に中皮腫の疫学統計がなされ、その他のスウェーデン・ノルウェー・デン

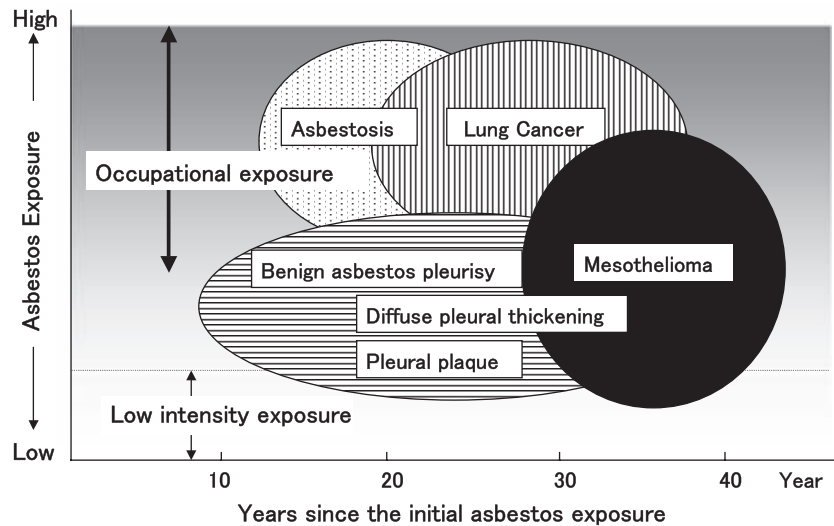


Fig. 1 Intensity of asbestos exposure and time interval between the first inhalation and subsequent diagnosis in patients with asbestos-related diseases

マーク)でも、1970年代からの中皮腫の情報を癌登録で知ることができる。

英国の中皮種登録は、死亡診断書、塵肺パネル、内科医・外科医・病理医からの症例情報をもとに行い、病理医のUICCパネルで診断の再確認がなされている。米国は、National Cancer InstituteのSurveillance, Epidemiology and End Results (SEER)で集計しているが、SEERのデータベースは5州(コネチカット、アイオワ、ニューメキシコ、ユタ、ハワイ)と6都市(サンフランシスコ、オークランド、ニューオーリンズ、シアトル、アトランタ、デトロイト)であり、これらで合衆国の全体を表わすが、厳密には全州を反映しているのではない。SEER地区には造船関連地域を含むが、アスベスト企業のあった都市を十分に反映しているのではない。年齢、性別、人種、診断日などのデータが集められ、中皮腫の動向などはこのデータベースでなされている。フランスでは、1975年に病理医と臨床医が症例を集め、病理診断のための中皮種パネルを立ち上げ、それらが中皮腫登録に発展しているが、全仏からの登録ではない。1979年から93年にかけて、フランス全人口の9.5%を網羅する5カ所の地域での中皮腫症例の調査が行われている。

世界で最も中皮種の発生率の高い豪州の中皮腫登録は詳細である。1986年から、簡易な登録書式(Fig.2)に変更されているが、preliminaryには1977年から、本格的には1980年からAustralian Mesothelioma Surveillance Programが始まっている。呼吸器内科医、病理医、胸部外科医、職業性疾患の申請・補償窓口、癌登録などからの症例集積であり、職業歴、環境因子などの情報が集められた。病理医は組織スライド、腫瘍組織の提出を求められ、これらが病理診断パネルに廻され、肺組織はアスベスト繊維が測定されたのである。

Fig. 2 Australian Mesothelioma Register notification form

悪性胸膜中皮腫に対する標準的治療法の確立に向けた多施設臨床試験

中皮腫は増加しているが、個々の施設の経験する症例数は限られている。標準的治療法を確立するためには多

施設臨床試験が必須である。今回の科学技術振興調整費での中皮腫に対する多施設臨床試験には、全国より30以上の主要な癌治療施設が参画する。

胸膜中皮腫は極めて難治性の悪性腫瘍であるが、治療の機会を与える唯一の治療法は、早期例 (IMIG 分類 T₁N₀M₀) に対する胸膜肺全摘術 (EPP) を含む集学的治療である。シスプラチン (CDDP) 単独療法を対照とする第 III 相比較試験では、CDDP+ペメトレキセド (PEM) 治療群に survival benefit があり²⁾、また、同じ新規葉酸拮抗薬であるラルチトレキセドも CDDP との併用で、生存期間が有意に延長している³⁾。従来の中皮腫化学療法の成績は悲観的であったが、90年代には抗中皮腫活性のある抗がん剤が登場し、再現性のある治療成績が得られるようになってきている。これらと EPP、胸部照射を組み合わせた集学的治療法の検討が進められ、続いて登場した PEM により、新規葉酸拮抗薬を組み入れた集学的治療法により、早期症例に対しては治癒を目指す時代に入っている。本邦では PEM は 2007 年 1 月から臨床に登場している。

中皮腫に対する全片側胸部照射は、本邦では殆ど実施されなかった。局所治療は浸潤性の強い胸膜中皮腫のコントロールには必要であり、中皮腫に対する EPP、全片側胸部照射の局所治療を行い、それに CDDP+PEM による化学療法を組み合わせた集学的治療法が、科学技術振興調整費による外科治療プロトコルに採択されている。現在、全国の主要癌治療施設の胸部外科医、放射線治療医、臨床腫瘍医によって検討が重ねられている。欧米では、CDDP+ゲムシタピン (GEM) に引き続いて EPP を実施し、その後、胸部照射を行う feasibility study の結果を受け、CDDP+GEM を CDDP+PEM に変更した臨床試験が現在実施されている。また、切除不能悪性胸膜中皮腫に対しては、臨床腫瘍医、呼吸器内科医が中心になって CDDP+PEM 治療の不应例に対する 2nd line chemotherapy が計画されている。欧米では、CDDP+PEM の 2nd line は分子標的薬で行うことが多いが、本邦では non-platinum doublet が検討されている。また、CDDP-based regimen の 2nd line として、欧米では PEM 単剤または PEM+カルボプラチンの臨床試験が始まっているが、本邦では、同様に臨床腫瘍医、呼吸器内科医によって検討がすすめられ、2nd line としての CDDP+PEM が検討されている。

Best Supportive Care や腹膜中皮腫に対する多施設臨床試験も計画されている。これらが全て実施され、症例が中皮腫データセンターに登録されると、本邦での多くの中皮腫の実態把握が可能になる。

臨床試験登録を基にした中皮腫登録制度の構築

中皮腫に対する多施設臨床試験では、詳細な臨床情報が集められる。同時に、病理診断の施設外校閲が実施さ

れ、診断困難例には臨床試験に併設される中皮腫パネルで検討される。これらに加えて、アスベスト曝露歴、職歴、居住歴などの情報が、データセンターに集積され、また外科プロトコルでは腫瘍組織の登録も可能となる。2007 年 4 月現在、中皮腫に対する多施設臨床試験に参加する施設は全国で約 30 施設であり、臨床試験を基にした中皮腫の登録制度が構築されると、全日本の中皮腫症例を登録することが可能となる。多施設臨床試験に参加しない施設の中皮腫に関しては、2006 年から実施されている厚生労働省研究班の中皮腫登録に組み入れることによって、全日本の中皮腫登録が完成する。

本邦における中皮腫実態調査

兵庫県・尼崎市、大阪府泉南地域 (岸和田市・貝塚市・泉佐野市・泉南市・阪南市・熊取町・田尻町・岬町)、佐賀県鳥栖市の 3 地域において、人口動態調査の死亡小票を基にした中皮腫の後ろ向き実態調査が行われている。その中で、兵庫県・尼崎市の調査は終了し、結果が公表されている⁴⁾。2002 年から 3 年間の中皮腫患者 222 人中、遺族の同意が得られた 143 人の聞き取り調査の結果、労災認定は 21 人 (15%)、職域での曝露の可能性のある者が 87 人 (61%)、家庭内曝露 6 人 (4%)、アスベスト取扱い施設への立ち入りなどでの曝露 2 人、吹き付けアスベストのある屋内環境での曝露の可能性のあるもの 2 人で、労働現場と関係している曝露経路を 1 つでも含んでいるものが 116 人で全体の 80% であった。一方、曝露の可能性を特定できなかったのは 25 人 (17%) であった。尼崎市は阪神工業地帯の中央に位置し、大小のアスベスト取扱い工場が多く存在していたが、曝露経路を特定できない 17% の中皮腫患者の存在は、工場と住宅が近接する尼崎市の地域的環境要因を反映している可能性がある。

アスベスト：種類と発癌性

自然界に存在する繊維状鉱物であるアスベストは、単一の鉱物ではなく、珪酸塩よりなる繊維状鉱物の総称である。蛇紋石石綿と角閃石石綿に分類するが、両者の癌原性は大きく異なる。高率に癌を起こす極めて危険なアスベストは角閃石石綿であり、蛇紋石石綿は癌を起こすが作用は弱い。蛇紋石石綿には白石綿があり、角閃石石綿にはクロシドライト (crocidolite: 青石綿)、アモサイト (amosite: 茶石綿)、アンソフィライト (anthophyllite)、トレモライト (tremolite)、アクチノライト (actinolite) がある。アンソフィライトはフィンランドのパーキラ地域からの産出が殆どであるが、本邦では戦前に熊本県松橋地域で採掘されていたことがあり、この地域の胸膜プラークの発生率は高い。

アスベストは優れた断熱性・耐久性・柔軟性があり、非常に便利な鉱物であった。船舶は機関が船底にあるた

め断熱材は必需品で、熱と腐食を防ぐために大量に使用された。特に船舶関係は、発癌性の高い青石綿と茶石綿を多用するため、呉、横須賀などの造船が盛んな地域では中皮腫が多い。アスベストパイプの材料は青石綿が主であるため、同じ工場内でもパイプ製造の部署では中皮腫の発生が多い。特にこれらの作業工程では腹膜に中皮腫が発生しやすい。アスベストの利用目的は極めて多彩で、かつて清酒やワインの濾過に用いたこともあり、そのような作業従事者にも中皮腫が発生している。また、石油ストーブの芯、カイロ、床タイル、壁素材、屋根瓦、空調ダクト、電子レンジなど、日常生活のあらゆるところにも使われてきた。

最もよく利用されたのは青石綿、茶石綿、白石綿である。中皮腫を起こす危険性は、青石綿が500に対して、茶石綿100、白石綿1の比率である⁵⁾。アスベスト従事者の作業着を洗濯した家族に中皮腫が発生することがあるが、このような職業周辺曝露は、青石綿の付着が原因である。白石綿による短期間・低濃度曝露の発癌リスクはきわめて低い。吸引するアスベストの種類が極めて重要な因子となり、アスベスト関連疾患の調査では接触のあったアスベストの種類を可能な限り同定することが重要である。

アスベストの環境曝露

アスベスト発癌の多くは職業上の曝露に関連している。しかし、今回のアスベスト災禍の報道でも強調された様に、一般住民が蒙る低濃度のアスベスト曝露でも発癌が見られる。中皮腫登録で集めなければならない重要な情報はこの点である。アスベストの発癌性が科学的に証明されてから、一般住民が受けるアスベスト曝露が問題になったのは、今回が初めてではない。1987年には学校などの施設の吹き付けアスベストが社会問題化している。その後、約20年を経て今回の問題が発生しているが、その間に、アスベストは住民を発癌させ、その数を着実に

増加させてきた。アスベスト工場からの飛散で、周囲住民に影響が出ることは、当初から認識されていたと推測される。工場からの飛散は、1989年の大気汚染防止法の改正によって、敷地境界基準が10本/Lと決められ、排出規制が設けられた。これが有効に働き、工場周囲の住環境の安全性が保全されたかはわからない。というのも、この敷地境界基準の人体に対する有害性評価は行われていないからである。

一般環境のアスベストの発生源は、1978年に設置された環境省「アスベスト発生源対策検討会」において、アスベスト製品製造工場、自動車ブレーキライニングの磨耗、建築・解体作業などであることが示されている。しかし、対策を講ずるには至らなかった。1981年～82年にかけて、アスベスト関連工場地域、道路沿線、工業地帯などで、大気中のアスベスト濃度の測定が行われたが、その検討委員会では、1981年当時のアスベスト作業従事者のリスクは、それより以前の作業環境濃度と比べると遥かに小さいものであり、また、一般環境大気中のアスベスト濃度は、作業環境よりも遥かに低いため、一般国民が受けるリスクは著しく小さいと結論付けている。その一方で、アスベストの環境蓄積性を考えると、年間20～30万トンのアスベスト消費が続けば、長期的には環境濃度が無視できないほど増大する懸念があるとの報告が残っている。1950年～70年にかけて建設された建築物にはアスベストが多く使用されている。これらは老朽化し、解体・改修工事が行われているが、解体時のアスベスト飛散、廃アスベストの処理・廃棄など、現在でもなおアスベスト汚染の危険性が残されている。

女性中皮腫患者数の動向

中皮腫の急増は、主として男性中皮腫の増加であり、この原因は、主として角閃石石綿の職業性曝露である。日本の女性中皮腫は、1995年からの5年間はおおよそ150人/年に一定していたが、2001年から増加する傾向を

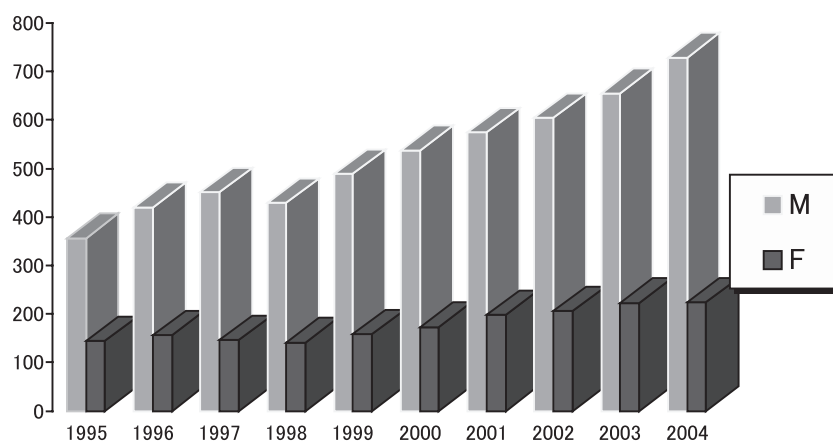


Fig. 3 Annual number of deaths from mesothelioma in Japan, 1995–2004, by gender (M: male, F: female)

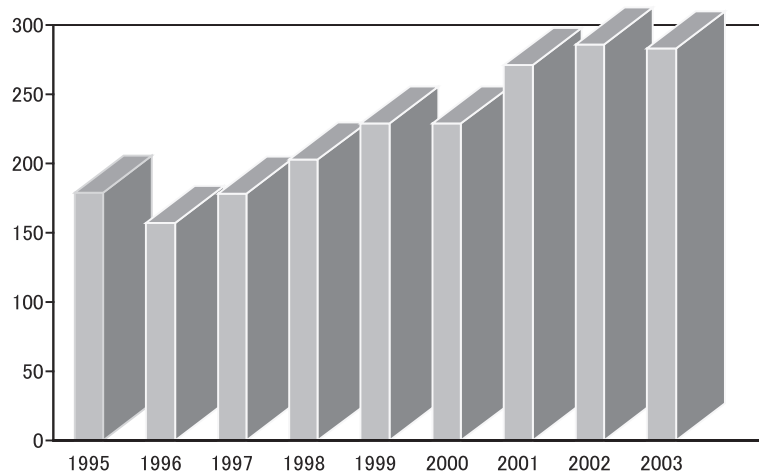


Fig. 4 Annual number of female mesothelioma in UK, 1995-2003.

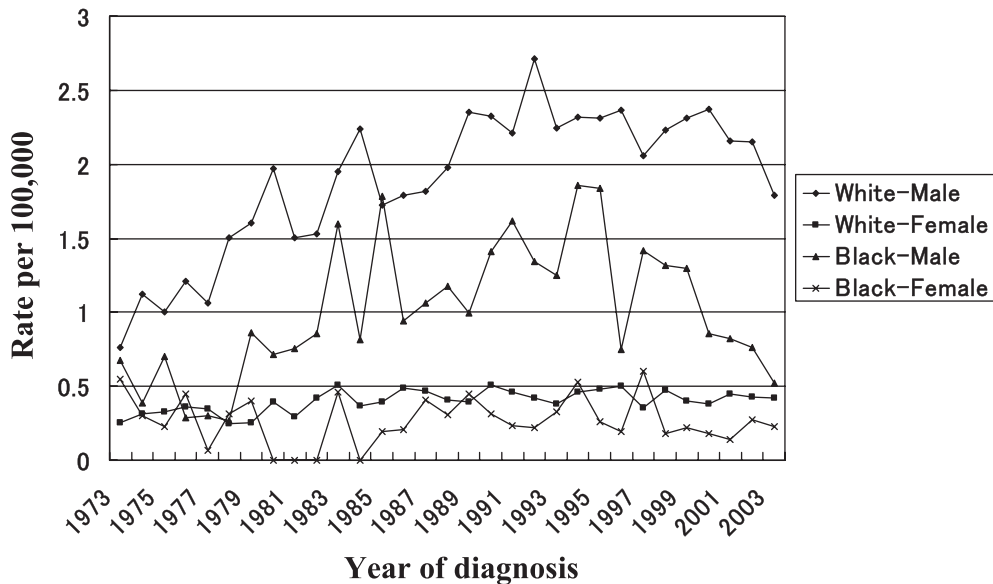


Fig. 5 Mesothelioma incidence in US, 1973-2003, by gender. (SEER data)

示し、2004年には80人の超過死亡が認められる〔Fig. 3〕。病理医の中皮腫に対する関心度の影響を否定することはできないが、男性に比べ職業性曝露の機会が少ないと推測されるので、女性中皮腫の増加は一般環境の低濃度曝露の影響を反映している可能性が考えられる。しかし、この解釈には注意が必要である。英国の女性中皮腫は1995年（179人）から2003年（283人）にかけて1.6倍に増加し〔Fig. 4〕、男性中皮腫と同じ傾向を示している。それに対して、米国の白人女性中皮腫は、この数十年間の変動は殆どなく、500人/年でほぼ一定している〔Fig. 5〕。これはアスベストの関与のない“Background non-asbestos mesothelioma”の頻度と考えられるが、日本の女性中皮腫が英国型に推移するか、米国型に推移するか、は今後の動向を見る必要がある。

おわりに

中皮腫は先進諸国では明らかに増加し2020年頃にピークを迎える。この原因が20世紀に大量に消費されたアスベストにあることは明らかである。喫煙も明らかな健康障害を引き起こすが規制は極めて不十分である。煙草は嗜好の問題で個人の意識が強く働くが、アスベストは異なる。吸いたくて吸ってしまった人は誰もいないのである。労災に加えて、一般環境でのアスベスト発痛に対して石綿救済法で医療支援が始まったが、その対策は今からである。多施設共同臨床試験による標準的治療法の確立と、科学的な中皮腫登録制度の整備を急ぐ必要がある。

文 献

- 1) The Incidence of Mesothelioma in Australia 1997 to 1999. Australian Mesothelioma Register Report 2002. National Occupational Health and Safety Commission. 2002.
- 2) Vogelzang NJ, Rusthoven JJ, Symanoski J, et al: Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 21 : 2636—2644, 2003.
- 3) van Meerbeeck JP, Gaafar R, Manegold C, et al: Randomized Phase III Study of Cisplatin With or Without Raltitrexed in Patients With Malignant Pleural Mesothelioma: An Intergroup Study of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Group and the National Cancer Institute of Canada. *J Clin Oncol* 23 : 6881—6889, 2005.
- 4) 環境省報道発表資料「兵庫県における石綿の健康影響実態調査報告について」(平成 18 年 5 月 8 日) <http://www.env.go.jp/press/press.php?serial=7104>
- 5) Hodgson JT, Darnton A: The quantitative risks of mesothelioma and lung cancer in relation to asbestos exposure. *Ann Occup Hyg* 44 : 565—601, 2000.

(原稿受付 平成 19. 4. 23)

別刷請求先 〒663-8501 西宮市武庫川町 1—1
兵庫医科大学呼吸器内科
中野 孝司

Reprint request :

Takashi Nakano
Division of Respiratory Medicine, Department of Internal Medicine, Hyogo College of Medicine, 1-1 Mukogawa-cho, Nishinomiya, Hyogo 663-8501, Japan

SPECIALIZED MESOTHELIOMA REGISTRY AND MULTICENTER CLINICAL TRIALS FOR MALIGNANT PLEURAL MESOTHELIOMA IN JAPAN

Takashi NAKANO

Division of Respiratory Medicine, Department of Internal Medicine, Hyogo College of Medicine

Mesothelioma has a strong etiological relationship with asbestos exposure. With decreases in heavy occupational exposure to asbestos, pulmonary fibrosis, i.e. asbestosis, is waning in incidence, but asbestos-related pleural diseases including mesothelioma have been increasing in industrialized countries. Incidence of mesothelioma is rising worldwide and predicted to continue to increase into the next decade. Inhalation of asbestos is likely to occur via occupational exposure, therefore, mesothelioma rates are higher in those areas around industries utilizing blue asbestos, such as shipbuilding and asbestos pipe factory. In June 2005, the asbestos factory agency in Amagasaki, Hyogo prefecture, documented a significant number of asbestos-related deaths among their employee as well as the inhabitants lived around the factory, which triggered off social and medico-legal problems of asbestos-related diseases in Japan. A major concern is the cases without any definite occupational asbestos exposure, which represent approximately 15% of the total cases. Are these mesotheliomas due to environmental exposures to asbestos in the vicinity of asbestos factories or due to household sources? In response, Ministry of the Environment has initiated retrospective researches on mesothelioma in Amagasaki/Hyogo, Sennan/Osaka, and Tosu/Saga prefecture to evaluate the potential effects of environmental exposures. Malignant mesothelioma is a highly lethal and particularly refractory tumor for which treatments have been far from satisfactory in achieving clinical responses. The diffuse nature of the disease makes it difficult for the surgeon to perform a radical resection, however, combined modality treatments have been attempted in order to establish standard treatment for mesothelioma. Newer chemotherapeutic regimens, including pemetrexed and cisplatin combination, have shown encouraging response rates and survival benefits for mesothelioma. In Japan, multicenter clinical trials are planned for malignant pleural mesothelioma, which will lead up to implementation of specialized mesothelioma registry.