

EL2 アスベストと悪性胸膜中皮腫

中野孝司
兵庫医科大学呼吸器内科

悪性胸膜中皮腫 (MPM) は、胸腔内面を覆う層の中皮細胞に発生する難治性腫瘍であり、アスベスト吸入が発生に密接に関係している。20 世紀後半に大量のアスベストを消費した先進諸国では、40 年の長いアスベスト発癌の潜伏期間が過ぎようとする現在、中皮腫が急増している。一方、アスベスト消費を急速に減少させてから 50 年近くが経過した米国やスウェーデンでは、中皮腫の発生はピークを過ぎ、減少傾向がみられる。本邦では、この 10 年間に 2 倍以上に増加し、中皮腫に対する治療戦略は重要な課題である。

MPM の原因がアスベスト吸入であることは明らかである。職業上の直接曝露、作業衣を介した間接曝露など、高濃度から低濃度まで多くの曝露形態がある。アスベストは珪酸塩からなる繊維状鉱物の総称であり、角閃石石綿であるクロソライト (青石綿) とアモサイト (茶石綿) は胸膜を高率に癌化させる。一方、蛇紋石石綿であるクリソタイル (白石綿) の発癌性は弱い。中皮腫を起す危険性比率は白石綿 : 茶石綿 : 青石綿 = 1 : 100 : 500 である。アスベスト繊維の発癌性はサイズ (長さ・径)、種類、曝露濃度・曝露期間、吸入後の肺内滞留時間、吸着性などで規定される。クロソライトやアモサイトは鉄含有量が多く、繊維表面の荷電による酸化ストレスの影響が出る。これらの繊維の肺内滞留時間は長い、クリソタイルは肺内で Mg が溶出し、繊維が融解するため滞留時間は短い。滞留時間の長いアスベスト程、癌化しやすい。また、直径 0.25μm 以下、長さ 8μm 以上の細くて長いアスベスト繊維は強い発癌性があり、この形状であればアスベストでなくても発癌性を示す。

胸膜プラークと中皮腫発生リスクに関して、プラークがアスベスト曝露歴を明確に示す画像所見であることよりスクリーニングに用いることが多いが、プラークのみの所見者に中皮腫発生リスクが高いことを示唆する明らかな根拠はない。胸膜プラークと中皮腫の原因は共にアスベスト曝露である。しかし、良性的なプラークの所見を基に高リスク群を設定することは難しい。ERS/ESTS 中皮腫診療ガイドラインも同じ姿勢である。クロソライト鉱山により多くの中皮腫が発生した西豪州の Wittenoom で行なわれた中皮腫化学予防の前向き試験では、試験開始後に中皮腫を発症した元住民・元作業員の発症前の胸部画像所見が検討されている。その結果、胸膜プラークなどの良性アスベスト関連所見のある群とない群には胸膜中皮腫の罹患率に差がないことが示されている。

MPM は上皮型、肉腫型、および両者の混在する二相型の組織型に大別される。組織型は重要な予後因子であり、形態学的な亜分類は重要である。MPM は壁側胸膜の顆粒状腫瘍として初発し、同側壁側胸膜にそって播種されるが、この時期の臓側胸膜面には播種性腫瘍がない (T_{1a})。次に臓側胸膜に播種され (T_{1b})、その後、全ての胸膜面を埋め尽くす様に発育する (T₂)。横隔膜への浸潤も始まり、進行すると腹腔に達し腹水貯留を来す。MPM の確認し得る最も早期の臨床病態は無症候性胸水であり、胸腔鏡は MPM の診断に極めて重要な検査である。

外科治療は肉眼的完全切除を目標にするが、発生部位・発育特性から治療成績は不良である。胸膜・肺・横隔膜・心臓を一塊として切除する胸膜肺全摘術 (EPP) と患側肺を温存する胸膜切除/剥皮術 (P/D) が行われている。EPP と化学療法単独との無作為比較試験 (MARS trial 2011) は EPP を否定する結論であった。これに対し多くの反論がある。最近、palliative surgery と考えられてきた P/D が見直されている。P/D の方が生存期間が長いことが示され、P/D 後の強度変調放射線治療 (IMRT) による術後放射線治療が技術的に可能になってきたためである。化学療法では CDDP と葉酸拮抗剤の PEM との併用療法が生存期間を有意に延長させ、また肺機能や疼痛を改善させることが明らかにされている。CDDP+PEM 併用療法は MPM の標準的初回化学療法であるが、今後の重要な課題は PEM 既治療中皮腫に対する二次化学療法である。

MPM はアスベスト職歴があれば労災で、なければ石綿救済法による公的補助の対象疾患である。基礎・臨床面から MPM について説明する。

【職業】 兵庫医科大学 主任教授

【担当講座】 1) 内科学講座呼吸器 RCU 科 (平成 15 年 10 月～現在)
2) 胸部腫瘍学講座 (平成 18 年 12 月～現在)

【専門領域】 呼吸器病学, 腫瘍学

【略歴】

昭和 54 年	兵庫医科大学 卒
昭和 54 年	兵庫医科大学 第 3 内科 研修医
昭和 56 年	同 医員
昭和 58 年	同 助手
平成 3 年	同 学内講師
平成 13 年	兵庫医科大学 内科学講座呼吸器 RCU 科 学内講師
平成 15 年～現在	同 内科学講座呼吸器 RCU 科 主任教授
平成 18 年～現在	同 胸部腫瘍学講座 主任教授 (兼任)
平成 19 年～現在	兵庫医科大学 がんセンター長 (兼任)

【2011 年論文業績 (欧文のみ)】

1. Pleural effusion VEGF levels as a prognostic factor of malignant pleural mesothelioma. *Respir Med.* 105 : 137-42, 2011
2. Adenosine activates AMPK to phosphorylate Bcl-X_i responsible for mitochondrial damage and DIABLO release in HuH-7 cells. *Cell Physiol Biochem* 27 : 71-8, 2011
3. Is serum thioredoxin-1 a useful clinical marker for malignant pleural mesothelioma? *Antioxid Redox Signal.* 15 : 685-9, 2011
4. Pleural effusion VEGF levels as a prognostic factor of malignant pleural mesothelioma. *Respir Med.* 105 : 137-42, 2011
5. Yamada S, Tabata C, Tabata R, Fukuoka K, Nakano T. Clinical significance of pleural effusion mesothelin in malignant pleural mesothelioma. *Clin Chem Lab Med.* 2011 Jun 22. [Epub ahead of print]

【2010 年論文業績 (欧文のみ)】

1. Tuning of apoptosis-mediator gene transcription in HepG2 human hepatoma cells through an adenosine signal. *Cancer Lett.* 291 : 225-9, 2010.
 2. Urinary trypsin inhibitor suppresses migration of malignant mesothelioma. *Cancer Lett.* 288 : 214-8, 2010.
 3. A novel clinical role for angiopoietin-1 in malignant pleural mesothelioma. *Eur Respir J.* 36 : 1099-105, 2010
 4. Clinical significance of serum vascular endothelial growth factor in malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Oncol.* 5 : 479-483, 2010
- 他, 52 篇