

石綿関連疾患の調査研究と治療法の開発

中野孝司¹

要旨——石綿（アスベスト）は珪酸塩よりなる6種の繊維状鉱物の総称であり、その構造はアスベストの毒性に関連している。高濃度の職業性曝露が少なくなった現在、多くの先進諸国では、肺線維症（石綿肺）が減少し、アスベスト関連胸膜疾患が増加している。中皮腫の発生とアスベスト曝露は深く関連し、最近、急増する傾向が見られ、今後10年以上はこの増加が続くと予想されている。アスベスト曝露はほとんどが職業上のものであり、青石綿を使用する造船関係やアスベスト工場周辺に中皮腫が多く発生する。2005年6月、兵庫県尼崎市のアスベスト取扱い工場において、多くの従業員のアスベスト関連癌死亡があり、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、一大社会問題となった。最も問題なのは、17%を占める曝露歴が明確でない中皮腫である。これらの原因にアスベスト工場周囲の環境曝露が関与しているのかどうか問題であり、今、中皮腫の実態の調査が兵庫県尼崎市、大阪府泉南地方、佐賀県鳥栖市において行われている。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。びまん性発育を特徴とし、外科治療を困難にさせている。今までも標準的治療法の確立を目指す努力が続けられてきたが、最近、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されている。これを背景に、多施設共同臨床試験が計画されているが、これらの全国規模の臨床試験は、科学的な中皮腫登録を積極的に進めることにつながる。（肺癌。2007;47:761-768）

索引用語——中皮腫、アスベスト、ペメトレキセド、胸膜肺全摘術、臨床試験

Epidemiological Studies on Asbestos-related Diseases in Japan, and Multicenter Clinical Trials for Malignant Pleural Mesothelioma

Takashi Nakano¹

ABSTRACT——Asbestos is a generic term for 6 fibrous silicate minerals, whose extreme toxicities are closely related to its fibrous nature. 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 most industrialized countries. Mesothelioma, which has a strong etiological relationship with asbestos exposure, is increasing in incidence and is predicted to continue to increase into the next decade. Most asbestos exposure occurs via occupational exposure, therefore, mesothelioma rates are higher in those areas around industries utilizing blue asbestos, such as shipbuilding and asbestos factories. In June 2005, an asbestos factory in Amagasaki, Hyogo, documented a significant number of asbestos-related deaths among their employees as well as the residents who lived around the factory, which triggered social and medico-legal problems of asbestos-related diseases in Japan. A major concern is the cases without any proven occupational asbestos exposure, which represent 17% of the total cases. Are these mesotheliomas due to environmental exposure in the vicinity of asbestos factories or due to indoor exposure? In response, the Ministry of the Environment has initiated retrospective research on mesothelioma in Amagasaki, Hyogo, Sennan, Osaka, and Tosu, Saga to evaluate the potential effects of environmental exposure. Malignant mesothelioma is a highly lethal

¹兵庫医科大学呼吸器内科。

別刷請求先：中野孝司，兵庫医科大学呼吸器内科，〒663-8501
兵庫県西宮市武庫川町 1-1。

¹Division of Respiratory Medicine, Department of Internal Medicine, Hyogo College of Medicine, Japan.

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

© 2007 The Japan Lung Cancer Society

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, and 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. Multicenter clinical trials are planned in Japan for malignant pleural mesothelioma just now, which will lead to implementation of scientific mesothelioma register. (*JJLC*. 2007;47:761-768)

KEY WORDS — Mesothelioma, Asbestos, Pemetrexed, Extrapleural pneumonectomy, Clinical trial

背景

かつて劣悪な労働環境下の粉塵作業の従事によって、多くの労働者の命を奪ってきたのは塵肺に合併する結核であった。近年の労働環境の改善に伴い、塵肺患者数は減少し軽症化しているが、石綿（アスベスト）や珪酸などの線維形成能の強い粉塵は、曝露を受けなくなった離職後も線維化が進行する。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、多くが離職後に発症する。粉塵吸引で起こる呼吸器疾患の病態は、粉塵の種類で大きく異なる。例外はあるが、有機粉塵の吸入で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）が起こる。高濃度の粉塵ほど障害が強いが、有機粉塵では低濃度の吸入でも病態が悪化し、吸入がなくなれば改善する。一方、低濃度の無機粉塵吸入は、生体の防衛機能により、病態の形成は極めて少ないと考えられてきた。つまり、炭鉱での問題は高濃度粉塵の坑内作業であって、地上に存在する低濃度の粉塵環境は生体に影響を与えないと考えてきたのである。粉塵作業に従事する労働者の健康を塵肺法で管理し、発生したX線上の有所見と呼吸器障害を労災として扱い、代償が支払われてきた。ところが、アスベストに関しては、このような職業上の問題だけではなく、一般環境の低濃度曝露でも発癌があり、大きな社会問題になっている。アスベストは広く使用されているため、国民に不安が広がっている。アスベスト工場内は旧労働省が管轄し、特定化学物質等障害予防規則（特化則）の制定や塵肺検診の義務付けなどで管理を行ってきた。ところが、工場敷地外は環境省の管轄となり、敷地外に居住する一般市民の対策が不十分であった点是否めない。アスベストの環境汚染を意識した法体制は、1989年（平成元年）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が、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、実態調査を早急に行う必要がある。本邦を含む多くの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、今まさに中皮腫急増の時期に達し、2020年前後に発癌のピークを迎えることである。スクリーニング法、早期診断法、治療法が確立していない現状に対して、わが国で現在とり組まれているアスベスト関連疾患の調査研究と治療法の開発を概説し、中皮腫登録についても言及する。

アスベスト問題の発端と経過

2005年（平成17年）6月、兵庫県尼崎市のアスベスト取扱い工場において、多くの従業員のアスベスト関連癌死亡があり、工場周辺住民にもアスベストを原因とする中皮腫が発生していることが公表された。これを機に、他の大手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、医学界では周知のアスベスト発癌を、一大社会問題として白日の下に晒す契機となり、例外的使用を除いてアスベストは全面禁止になり、続いて、「石綿による健康被害の救済に関する法律（石綿救済法）」が、2006年（平成18年）3月から施行された。1年を経ずして一般環境で発生したアスベスト発癌が補償されるようになった。

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の事項になり、医師国家試験にも出題され、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の発癌性が証明された後も、発癌性の弱いクリソタイル（chrysotile：白石綿・温石綿）の使用は続けられてきたのである。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、全面的に禁止にする姿勢で臨んだのに対して、本邦での規制温度は上がらず、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。アスベストとの比較は不釣り合いであるが、慢性閉塞性肺疾患の主因である煙草の対策は極めて不十分である。しかし、これは社会倫理上の問題になっていない。その理由は、喫煙は嗜好の問題で、吸う、吸わないは個人の意思で行うからである。アスベストは全く異なり、吸いたくて吸った人は誰もいないのである。

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（Table 1）。これらとアスベスト曝露量および潜伏期間には Figure 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、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起こる。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。

アスベスト関連疾患の調査は、国民の関心が高く、極

めて予後不良の悪性腫瘍である中皮腫に焦点をあて実施される。

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。腹膜中皮腫の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、男性比率が胸膜に高いのに対して、腹膜は女性の比率が高い。米国の The Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) の data-base によると、胸膜中皮腫の18%、腹膜中皮腫の45%が女性である。

Table 1. Non-neoplastic and Neoplastic Diseases Caused by Asbestos Exposure

Non-neoplastic disease	
Pulmonary manifestations	
asbestosis	
asbestos airway disease	
round atelectasis	
Pleural manifestations	
benign asbestos-related pleural effusion	
pleural plaque	
diffuse pleural fibrosis	
Neoplastic disease	
asbestos-related lung cancer	
mesothelioma	

兵庫県・尼崎市における中皮腫実態調査

兵庫県・尼崎市、大阪府・泉南地区、佐賀県・鳥栖市において、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。その内で、兵庫県・尼崎市の調査は終了し、環境省は結果を公表している。2002年(平成14年)から3年間の中皮腫患者222人中、遺族の同意を得

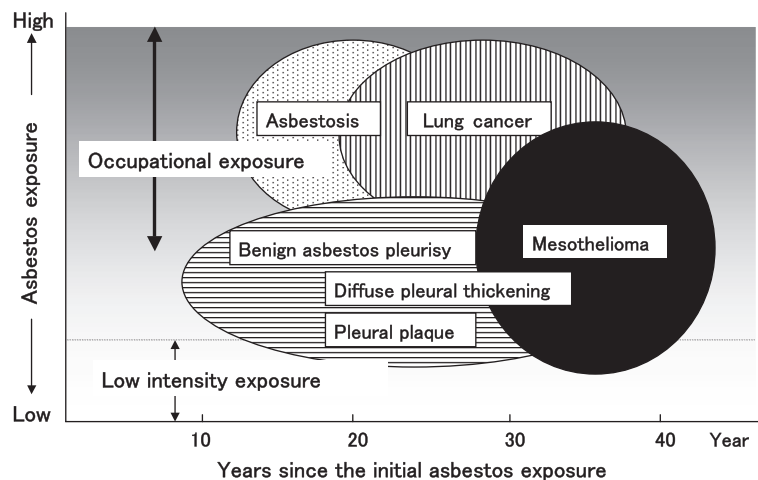


Figure 1. Intensity of asbestos exposure and latent period in patients with asbestos-related diseases.

Table 2. Asbestos Mineralogy and Carcinogenic Potential

type	name	composition	carcinogenic potential
Amphibole			
	crocidolite	$\text{Na}_2(\text{Fe}^{3+})_2(\text{Fe}^{2+})_3\text{Si}_8\text{O}_{22}(\text{OH})_2$	} Strong
	amosite	$(\text{Mg} < \text{Fe}^{2+})_7\text{Si}_8\text{O}_{22}(\text{OH})_2$	
	tremolite	$\text{Ca}_2\text{Mg}_5\text{Si}_8\text{O}_{22}(\text{OH})_2$	
	anthophyllite	$\text{Mg}_7\text{Si}_8\text{O}_{22}(\text{OH})_2$	
	actinolite	$\text{Ca}_2(\text{Mg}, \text{Fe}^{2+})_5\text{Si}_8\text{O}_{22}(\text{OH})_2$	
Serpentine			
	chrysotile	$\text{Mg}_3\text{Si}_4\text{O}_{10}(\text{OH})_3$	Weak

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。

調査に必要なアスベストの知識

自然界に存在する繊維状鉱物であるアスベストは、優れた断熱性・耐久性・柔軟性があり、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た。アスベストほど便利なものはなかった。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。特に船舶には、発癌性の高いクロシドライト(crocidolite：青石綿)とアモサイト(amosite：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。アスベストパイプは、材料が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には中皮腫が多い。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。²

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。従って、低濃度曝露での発癌性が明らかにされてからは、大量の消費がなされたが故に大きな社会問題となったのである。過去50年間に数百万人の職業性曝露があり、一般環境で低濃度曝露を受けた数は計り知れない。

アスベストの種類と発癌

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(serpentine)と角閃石石綿(amphibole)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、角閃石石綿には青石綿、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(Table 2)。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ほとんどであるが、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が高い。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。³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り、白石綿では起こり得ない。白石綿による短期間・低濃度曝露の発癌リスクは極めて低い。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。

吸入後のアスベストの肺内滞留時間は、癌化の重要な要因である。アスベストは鼻腔から肺胞に至る気道上皮のどのような場所にも沈着する。中枢気道では粘液移送が、末梢気道では肺胞マクロファージが除去機構として働いている。気道粘液に付着したアスベスト繊維は喀痰とともに排出され、末梢に到達した繊維はマクロファージの貪食を受ける。貪食により活性化したマクロファージは、活性酸素の過剰産生やTNF- α 、TGF- β 、PDGFなどの線維形成に働くサイトカインを産生し、そのシグナルが多いと終末細気管支分岐部周囲に線維化を起こす。持続的な比較的高濃度のアスベスト曝露で線維化が進行し、石綿肺が形成されるが、工場周辺の低濃度曝露では石綿肺は通常起こらない。

吸入された全てのアスベスト繊維がマクロファージの貪食を受けるのではなく、20 μm 以上の繊維の貪食は不可能なため、長い繊維は肺に滞留する。アスベスト繊維は、その後、構成成分によって肺内滞留時間が大きく異なってくる。白石綿は、成分のマグネシウムが溶出し、繊維は脆弱化する。そして断片化し溶解される。それに対して青石綿などの角閃石石綿は、肺内で構成成分を失うことはなく、長時間、肺に滞留する。持続的な曝露を受けても、白石綿は肺から早く除去されるため、局所に集積することは少ないが、角閃石石綿の持続曝露では、程度に応じて肺局所に集積する。実験的に角閃石石綿との混合物を吸入させると、白石綿が早く除去されることが示されている。⁴ 白石綿の肺での半減期は2、3ヶ月であるのに対して、角閃石石綿のそれは年から10年単位である。白石綿の線維原性は角閃石石綿に比して弱い。その一因に、肺からの除去が早いことが考えられる。肺内滞留時間の長い青石綿は、滞留時間の短い白石綿よりも線維化を起こしやすい。逆に言えば、白石綿のみの吸引では肺の線維化は起こりにくいということになる。ただし、通常白石綿よりも長い繊維を慢性的に吸引する石綿紡織工場の作業では、肺癌の超過死亡がみられることが知られている。

喫煙はアスベスト発癌の重要な因子である。非喫煙者が高濃度曝露を受けた場合の肺癌リスクは、非喫煙・非曝露群の5倍となり、喫煙のみでは10倍に、両者では50倍に増加する。石綿セメント工場従業者のコホート研究でも、肺癌の超過死亡は喫煙量が原因であることが示されている。一方、中皮腫に関しては喫煙の影響は明らかではないが、アスベスト発癌のリスク評価には喫煙因子を考慮する必要がある。

アスベストが吸引されると、アスベスト繊維の物理的な影響を受ける。この特異な繊維形状が病態形成に関連し、直径0.25 μm 以下、8 μm 以上の長さの繊維が最も強い発癌性を示す。⁵

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ように、一般住民が受ける低濃度曝露でも発癌が見られ、社会問題になっている。調査で重要なのはこの点である。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いる。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、当然、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（平成元年）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。当時、アスベスト工場周辺住民に中皮腫が比較的多いとの事例がすでに英国から報告され、一般環境のアスベスト汚染で、アスベスト発癌が実際に起こることは示されていた。

一般環境のアスベストの発生源は、1978年（昭和53年）に設置された環境庁「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（昭和56年）～1982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。

1955年（昭和30年）～1975年（昭和50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から環境曝露を推測する

中皮腫の急増は、主として男性中皮腫の増加であり、角閃石石綿の職業性曝露が主因である。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示し、2004年には80人の超過死亡が認められる（Figure 2）。病理診断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、女性の中皮腫の増加は一般環境における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（Figure 3）、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

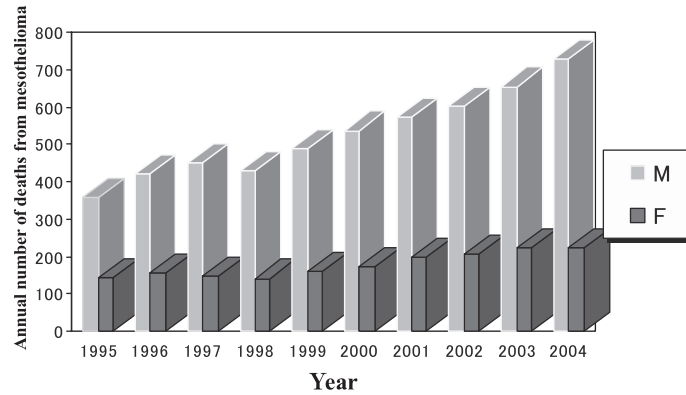


Figure 2. Annual number of deaths from mesothelioma in Japan, 1995-2004, by gender (■ M: male, ■ F: female).

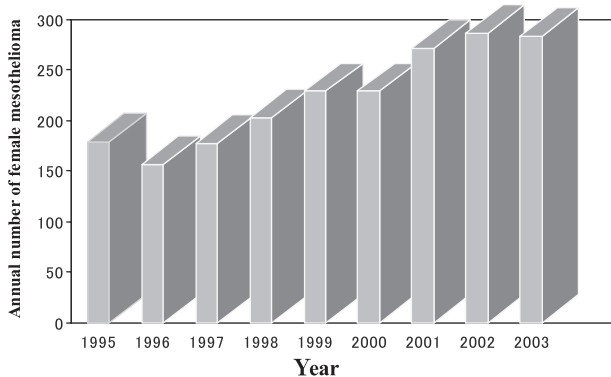


Figure 3. Annual number of female mesothelioma in UK, 1995-2003.

の変動はほとんどなく、500人/年ではほぼ一定している (Figure 4). 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。

胸膜プラーク (胸膜肥厚斑)

胸膜プラーク (Figure 5) は曝露の指標として検診では重要な所見に位置付けされている。しかし、プラークのみを呈する“プラークキャリア”が発癌する確率は、健常人と変わらないとの報告が多く、⁶ 胸膜直下に線維化巣を認めないプラークキャリアを高リスクとする科学的根拠がない。現在の情報からは、アスベストを単に吸引したということに留まる。プラークはアスベスト関連病態の中では最も多い。胸膜癒着はなく、肺機能への影響もなく、無症状である。初めての曝露から10年以内にはプラーク形成はなく、20年で10%に、40年で50%以上に見られるようになる。プラークの石灰化は最初の

20年はないが、40年までには1/3に認められる。

胸膜中皮腫に対する多施設共同臨床試験と中皮腫登録

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 (International Mesothelioma Interest Group : IMIG 分類 T1N0M0) に対する胸膜肺全摘術 (extrapleural pneumonectomy : EPP) を含む集学的治療である。シスプラチン (CDDP) 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、⁷ 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。⁸ 従来の中皮腫化学療法の実績は悲観的であった。しかし、1990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た。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てきたが、続いて登場した PEM により、中皮腫の治療は、新規葉酸拮抗薬を組み入れた集学的治療法で治療を目指す時代に入っている。

全片側胸部照射は、本邦ではほとんど実施されることはなかったが、局所コントロールが重要な意味を持つ胸膜中皮腫の治療には、必要な治療法である。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、欧米では CDDP+GEM を CDDP+PEM に変更した臨床試験が、現在実施されている。本邦においても、切除可能例に対しては、まず CDDP+PEM 療法を行い、奏効例には引き続いて EPP を実施し、その後、3次元胸部照射を安全に実施する方法が、全国の主要癌治療病院の胸部外科医、放射線治療医、呼吸器内科医、臨床腫瘍医で検討され、多施設共同臨床試験が計画されている。

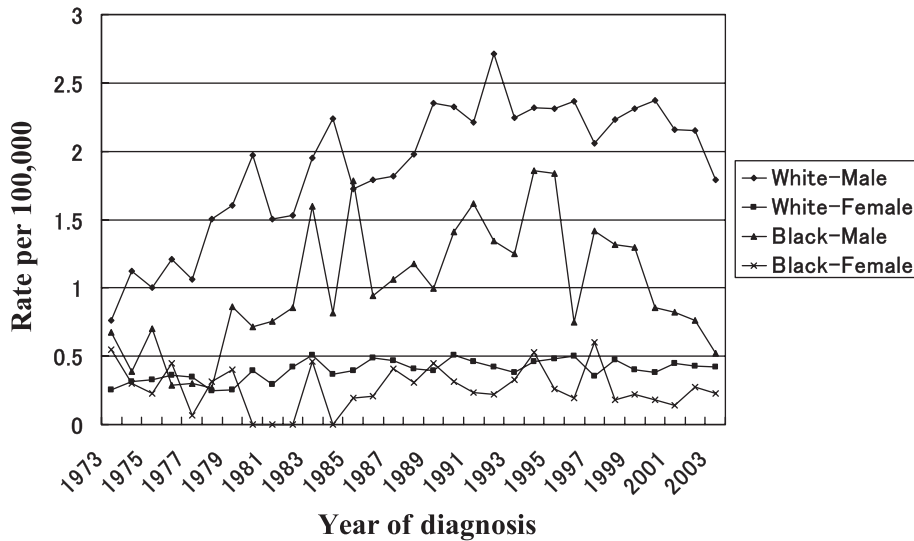


Figure 4. Mesothelioma incidence in US, 1973-2003, by gender (SEER data).

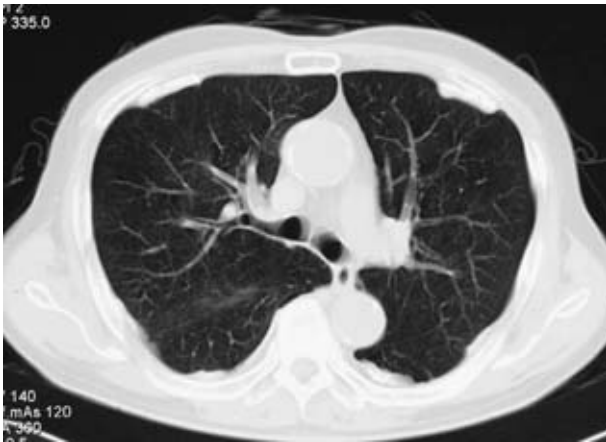


Figure 5. Thoracic CT showing multiple calcified pleural plaques and no obvious subpleural fibrosis.

また、切除不能例に対しては、臨床腫瘍医、呼吸器内科医を中心として、CDDP+PEM治療の不应例に対する2nd line chemotherapyの臨床試験が計画されている。また、CDDP-based regimenの2nd lineは、欧米ではPEM単剤またはPEM+カルボプラチン(CBDCA)での臨床試験が始まっているが、本邦では、2nd line treatmentとしてのCDDP+PEM療法が検討されている。また、best supportive careや腹膜中皮腫に対する臨床試験も検討され、本邦の全ての中皮腫を包括的に捉え、多施設臨床試験での登録を、科学的なデータを含めた中皮腫登録に結びつけるシステムの構築が検討されている。

中皮腫は労災または石綿救済法により、治療に関わる費用負担はなくなり、同時に療養手当てが支給されるようになった。治療法を確立し、科学的な中皮腫登録制度

を構築することは極めて重要である。

おわりに

アスベスト関連疾患である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。アスベストは全面的に禁止されたが、アスベスト関連疾患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。

REFERENCES

1. The incidence of mesothelioma in Australia 1997 to 1999. *Australian Mesothelioma Register Report 2002*. Canberra: National Occupational Health and Safety Commission; 2002.
2. 中野孝司. 腹膜中皮腫の診断と最近の治療. *医学のあゆみ*. 2006;219:847-850.
3. Hodgson JT, Darnton A. The quantitative risks of mesothelioma and lung cancer in relation to asbestos exposure. *Ann Occup Hyg*. 2000;44:565-601.
4. Churg A, Wright JL, Gilks B, DePaoli L. Rapid short-term clearance of chrysotile compared with amosite asbestos in the guinea pig. *Am Rev Respir Dis*. 1989;139:885-890.
5. Dodson RF, O'Sullivan M, Corn CJ, McLarty JW, Hammar SP. Analysis of asbestos fiber burden in lung tissue from mesothelioma patients. *Ultrastruct Pathol*. 1997;21:321-336.
6. Weiss W. Asbestos-related pleural plaques and lung cancer. *Chest*. 1993;103:1854-1859.
7. Vogelzang NJ, Rusthoven JJ, Symanowski J, Denham C, Kaukel E, Ruffie P, et al. Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol*.

- 2003;21:2636-2644.
8. van Meerbeeck JP, Gaafar R, Manegold C, Van Klaveren RJ, Van Marck WA, Vincent M, 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*. 2005;23:6881-6889.