

労災疾病等 13 分野医学研究・開発、普及事業

分野名「アスベスト関連疾患」

「中皮腫等のアスベスト関連疾患の救命率の向上を目指した
早期診断・予防法に係る研究・開発、普及」
研究報告書

平成 25 年 12 月

独立行政法人 労働者健康福祉機構

中皮腫等のアスベスト関連疾患の救命率の向上を目指した

早期診断・予防法に係る研究・開発、普及

研究者一覧

主任研究者	労働者健康福祉機構岡山労災病院副院長	岸本 卓巳
分担研究者	労働者健康福祉機構旭労災病院副院長	宇佐美 郁治
	労働者健康福祉機構神戸労災病院院長代理	大西 一男
	労働者健康福祉機構東京労災病院呼吸器内科部長	戸島 洋一
	労働者健康福祉機構北海道中央労災病院 職業性呼吸器疾患研究センター長	中野 郁夫
	労働者健康福祉機構岡山労災病院腫瘍内科部長	藤本 伸一
	労働者健康福祉機構岡山労災病院呼吸器内科医師	淵本 康子
	労働者健康福祉機構富山労災病院アスベスト疾患センター長	水橋 啓一
	労働者健康福祉機構千葉労災病院副院長	由佐 俊和
共同研究者	国立病院機構山口宇部医療センター内科系診療部長	青江 啓介
	広島大学名誉教授	井内 康輝
	労働者健康福祉機構北海道中央労災病院副院長	大塚 義紀
	労働者健康福祉機構北海道中央労災病院検査科部長	岡本 賢三
	岡山大学病院放射線科講師	加藤 勝也
	国立病院機構福山医療センター呼吸器内科医長	玄馬 顕一
	労働安全衛生総合研究所上席研究員	篠原 也寸志
	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科腫瘍制御学講座 臨床遺伝子医療学教室教授	豊岡 伸一
	労働者健康福祉機構浜松労災病院アスベスト疾患センター長	豊嶋 幹生
	労働者健康福祉機構岡山労災病院外科部長	西 英行
	国立病院機構近畿中央胸部疾患センター院長	林 清二
	水島第一病院理事長	平木 章夫
	東京女子医科大学付属八千代医療センター病理診断科教授	廣島 健三
	労働者健康福祉機構東北労災病院呼吸器内科部長	三浦 元彦
	労働者健康福祉機構長崎労災病院副院長	吉田 俊昭

目 次

1	中皮腫早期診断システムの確立に関する研究・開発 藤本 伸一 1
2	胸膜中皮腫に対する治療法の開発に関する研究・開発 「悪性胸膜中皮腫に対する胸腔内灌流による温熱化学療法の 安全性・耐容性に関する検討」 由佐 俊和 10
3	切除不能胸膜中皮腫および腹膜中皮腫に対する化学療法の 有用性についての検討に関する研究 「切除不能胸膜中皮腫に対する化学療法の有用性についての検討」 玄馬 顕一 19
4	大田区石綿工場にかかる近隣ばく露と職業性ばく露の関与についての 調査研究 戸島 洋一 25
5	石綿健康管理手帳を受けている人のデータベース化研究 宇佐美 郁治 33
6	中皮腫、石綿肺がん、良性石綿胸水、びまん性胸膜肥厚の症例のデータ ベース化研究 1) 良性石綿胸水の臨床 岸本 卓巳 48
	2) びまん性胸膜肥厚症例の臨床と石綿ばく露との関連について 岸本 卓巳 59
7	石綿肺における IgE と IgG4 の病態への関与についての研究 「石綿肺と珪肺におけるアレルギー感作率および血清 IgG4 値の比較検討」 豊嶋 幹生 68
8	石綿関連疾患の石綿小体・繊維の肺内分布に関する研究 岸本 卓巳 78
9	悪性中皮腫腫瘍組織内の中皮腫特異マーカーの分布と血清あるいは胸水中 マーカーの研究及び石綿肺がんにおける EGFR 遺伝子変異に関する検討 「石綿肺癌症例における肺癌組織における EGFR 変異に関する検討」 岸本 卓巳 88

1 中皮腫早期診断システムの確立に関する研究・開発

藤本 伸一

【はじめに】

胸膜中皮腫は診断・治療ともに困難な疾患である。早期に診断された症例では外科的切除を中心に放射線治療、術後化学療法が施行されるものの、大半の症例は診断時にすでに進行期に達しており、それらの症例の予後はきわめて不良である¹⁾。

いわゆる分子生物学的マーカーは、各種の悪性腫瘍において高発現している分子の総称であるが、そのうちの一部はある種の悪性腫瘍の補助診断や治療効果のモニタリングに臨床応用されている。我々はこれまでの研究において、中皮腫ではその約 70%が診断時から胸水貯留を呈することを報告している²⁾。胸水は臨床現場において比較的採取は容易であるものの胸水による中皮腫の診断は容易でなく、肺がんや良性石綿胸水などとの鑑別が問題となる。本研究では、中皮腫の補助診断のための分子マーカーの確立を目的とし、特に胸水における中皮腫の診断マーカーの有用性について検討した。まず実臨床において測定されている胸水ヒアルロン酸に関するデータを集積し、あらたな診断マーカーの候補として soluble mesothelin related protein (SMRP)の有用性について検討した。さらにこれらのマーカーの組み合わせによる診断精度の向上の可能性について検討し、今後の方向性として新たなマーカーや、DNA のメチル化の解析について言及する。

【対象と方法】

(1) 対象

岡山労災病院を中心とした全国の労災病院、および研究協力施設において診断、治療された胸膜中皮腫症例から胸水を採取した。胸膜中皮腫の診断は、通常のヘマトキシリン・エオジン染色に加え、複数の免疫組織染色を用いて病的に確定した。胸水に関するデータを診療録より集積した。比較対象とするため、良性石綿胸水、癌性胸膜炎など他疾患における胸水についてもデータを集積した。

(2) 方法

診療録から胸水ヒアルロン酸、CEA, シフラに関するデータを抽出した。また診断目的にて採取した胸水の一部を用い、soluble mesothelin related peptide (SMRP), vascular endothelial growth factor (VEGF)の測定を行ったほか、胸水中に遊離するDNAを抽出し、遺伝子のメチル化の解析を行った。

【結果】

(1) ヒアルロン酸

岡山労災病院において胸水貯留を呈し診断、治療された 334 例について胸水中のヒアルロン酸値を診療録から抽出した。疾患ごとの内訳は胸膜中皮腫 50 例、良性石綿胸水 48 例、肺がん 85 例、他臓器癌 18 例、感染性胸膜炎 86 例、膠原病 6 例、その他(うっ血性心不全、肝硬変など)41 例である。胸水中のヒアルロン酸値の中央値(範囲)は胸膜中皮腫 78,700 (7,920~2,630,000) ng/ml、良性石綿胸水 35,950 (900~152,000) ng/ml、肺がん 19,500 (2,270~120,000) ng/ml、他臓器癌 14,200 (900~101,000) ng/ml、感染性胸膜炎 23,000 (900~230,000) ng/ml、膠原病 24,600 (9,550~80,800) ng/ml、その他 8,140 (900~67,800) ng/ml であった。胸膜中皮腫におけるヒアルロン酸値は他疾患に比べ有意に高値であった。Receiver operating curve (ROC) 曲線を作成し胸膜中皮腫と他疾患における鑑別における有用性について解析したところ Area under the curve (AUC) 値は 0.832(95%信頼区間 0.765~0.898) であった。100,000ng/ml をカットオフ値とした場合の中皮腫診断の感度は 44.0%、特異度は 96.5% であった。また胸膜中皮腫における胸水ヒアルロン酸値は上皮型において肉腫型に比べ有意に高値であった($p < 0.007$)。また臨床病期においては比較的早期(I 期および II 期)において進行期(III 期および IV 期)に比べ高値であった($p < 0.007$)³⁾。

(2) SMRP

胸膜中皮腫 23 例、肺がん 38 例、良性石綿胸水 26 例、結核性胸膜炎 5 例、うっ血性心不全 4 例において胸水中の SMRP 値を測定した。胸膜中皮腫 23 例の年齢の中央値は 64 歳(47~89 歳)、性別では男性 21 例、女性 2 例で、組織亜型では上皮型 15 例、二相型 2 例、肉腫型 4 例、組織型が不明であったものが 2 例であった。IMIG 国際分類における胸膜中皮腫の臨床病期は I 期が 3 例、II 期が 2 例、III 期が 9 例、IV 期が 6 例、不明が 3 例であった。SMRP の中央値は胸膜中皮腫 11.5 (0.9~82.8) nmol/l、肺がん 5.2 (0.05~36.4) nmol/l、良性石綿胸水 6.65 (1.45~11.25) nmol/l、結核性胸膜炎 3.20 (1.65~6.5) nmol/l、うっ血性心不全 2.03 (1.35~2.8) nmol/l であった。胸膜中皮腫における SMRP 値は他疾患に比べ有意に高値であった($P = 0.001$)。ROC 曲線を作成し胸膜中皮腫と他疾患における鑑別における有用性について解析したところ AUC 0.75(95%信頼区間 0.615~0.884) であった。8 nmol/L をカットオフ値とした場合の感度は 70.0%、特異度は 68.4% であった。また胸膜中皮腫における胸水中 SMRP の濃度を臨床病期で比較したところ、進行期(III 期+IV 期)では中央値 13.8 nmol/L であり早期(I 期+II 期、中央値 7.9 nmol/L)症例に比べ高値を呈する傾向が認められた($P = 0.158$)。また組織亜型では、上皮型において二相型や肉腫型に比べ高値を示す傾向があった。SMRP と石綿ばく露との関連について検討するため、23 例中 21 例において肺内の石綿小体の測定をおこない、SMRP との相関を検討したが、有意な相関は認められなかった⁴⁾。

(3) VEGF

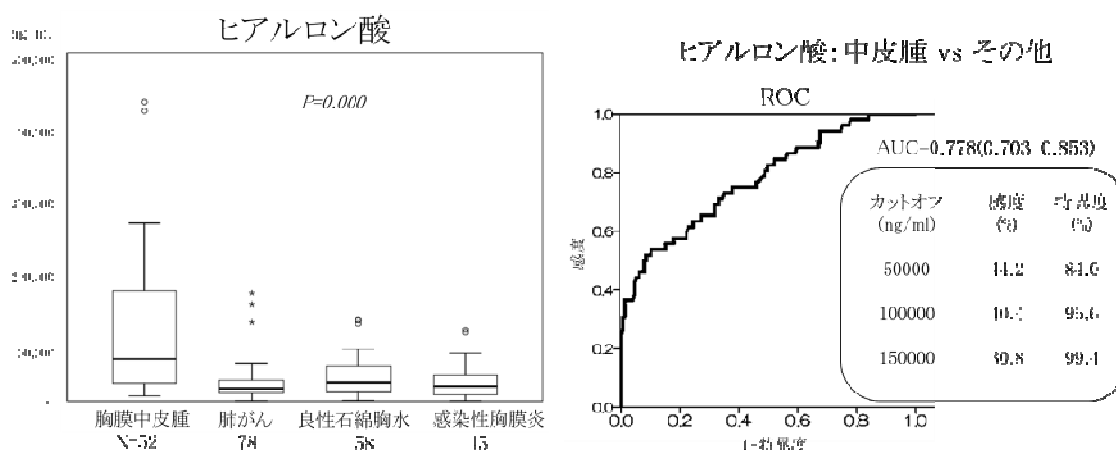
ELISA キットを用いて胸水中の VEGF 値を測定し疾患ごとで比較した。胸膜中皮腫 46 例、肺がん 64 例、良性石綿胸水 49 例、他の胸膜炎 36 例について測定し比較したところ、胸膜中皮腫における VEGF 値は、胸膜炎に比べると高値であったが、肺がんあるいは良性石綿胸水との間に有意差は認められなかった。

(4) 分子マーカーの比較および組み合わせに関する検討

以上の結果に基づき、複数の分子マーカーの直接比較および組み合わせにおける中皮腫の鑑別診断の精度の向上の可能性について検討した。対象は 2005 年 12 月から 2011 年 10 月までの間に岡山労災病院において胸水貯留をきたし、診断目的にて胸水採取を行われた症例であり、胸膜中皮腫 52 例、肺がん 78 例、良性石綿胸水 58 例、感染性胸膜炎 45 例の計 233 例である。これらの症例において、同一検体におけるヒアルロン酸、SMRP、VEGF、CEA、シフラの解析、比較検討を行った。

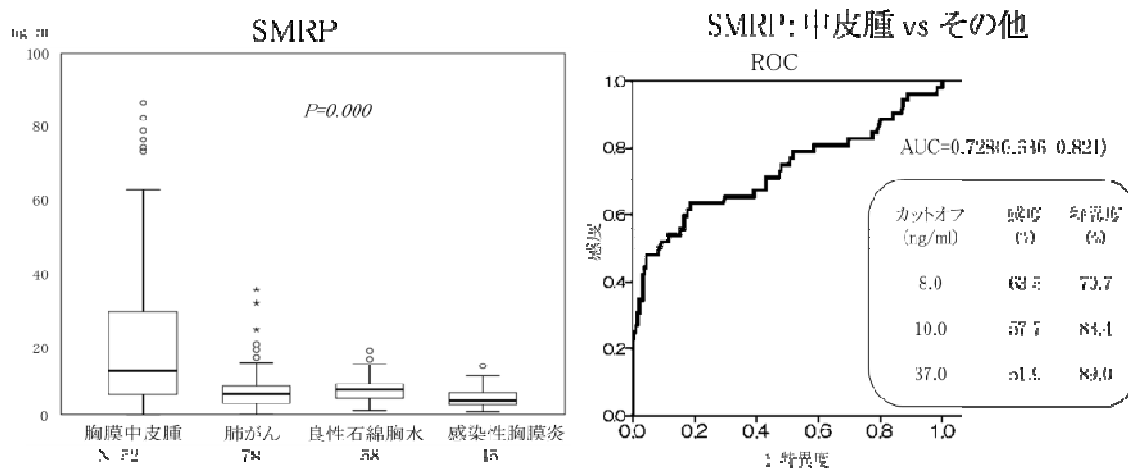
胸水ヒアルロン酸値は、前述の結果同様胸膜中皮腫において他疾患に比べ有意に高値であり ROC 曲線を用いた解析では中皮腫と他疾患との鑑別における AUC は 0.778 であった(図 1)。

図 1 胸水ヒアルロン酸の比較



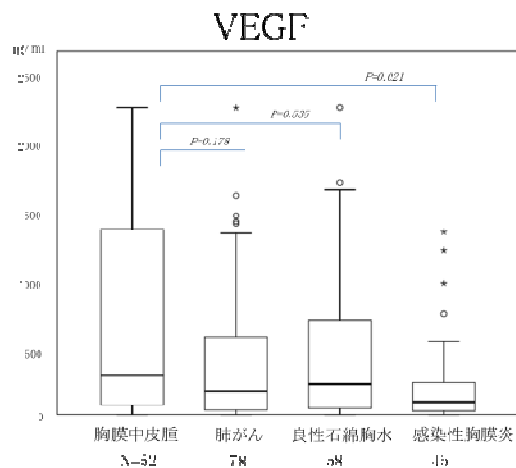
次に胸水中の SMRP であるが、ヒアルロン酸同様胸膜中皮腫において他疾患に比べ有意に高値を示した。ROC 曲線による解析では、AUC は 0.728 とヒアルロン酸とほぼ同様の結果が得られた(図 2)。

図2 胸水 SMRP の比較



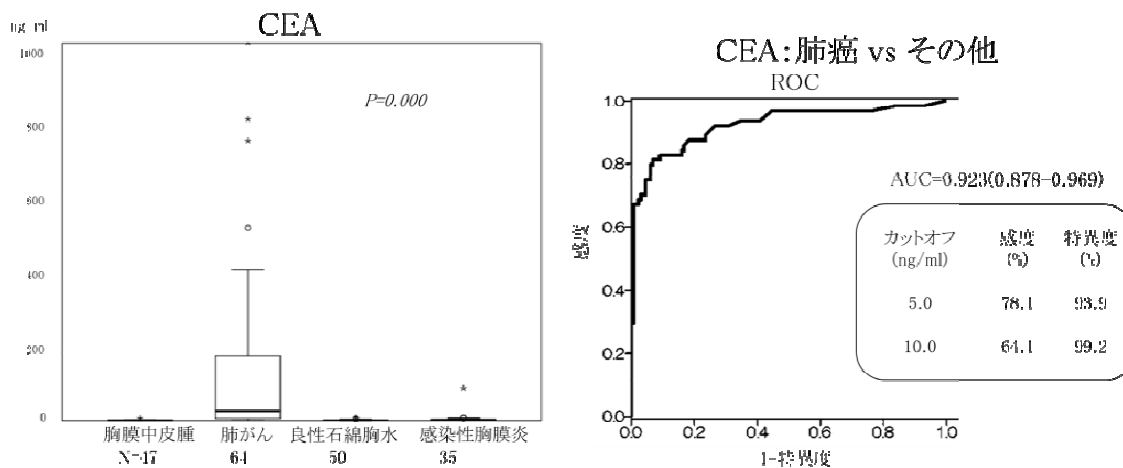
次に VEGF であるが、前述の結果と同様、胸膜中皮腫における VEGF 値は、胸膜炎に比べると高値であったが、肺がんあるいは良性石綿胸水との間に有意差は認められなかった(図3)。

図3 胸水 VEGF の比較



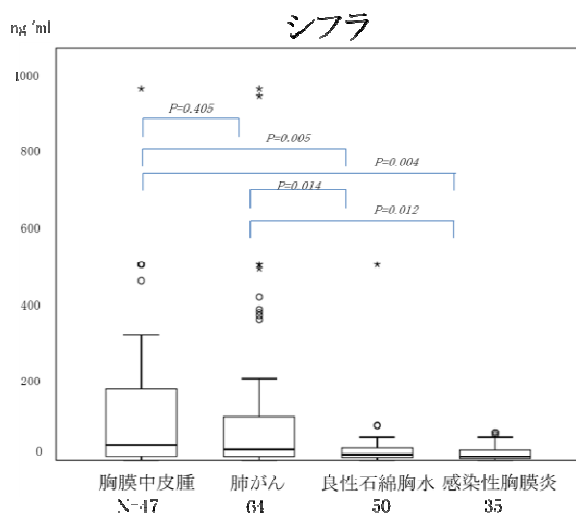
また、胸水中の CEA 値を比較したところ、CEA は肺がんにおいて有意に高値であり、肺がんと他疾患の鑑別に際し ROC 曲線を作成したところ AUC は 0.923 であった(図4)。

図 4 胸水 CEA の比較



さらに胸水シフラについても比較した。胸水シフラは、胸膜中皮腫と肺がんにおいて高値であり、それぞれ良性石綿胸水、感染性胸膜炎に比べ有意に高値であった。胸膜中皮腫と肺がんの間には差が見られなかった(図 5)。

図 5 胸水シフラの比較



次に、これらのマーカーを組み合わせた場合の中皮腫診断の感度、特異度および正診率を算出した(表 1)。ヒアルロン酸単独あるいは SMRP 単独では中皮腫診断の感度は 42.9%、57.1%にとどまったが、試験的にこれらを組み合わせ、ヒアルロン酸あるいは SMRP のいずれかが高値であるものを中皮腫とした場合、感度は 69.0%まで上昇した。この場合特異

度が 77.5%まで低下したが、CEA が高値であるものを肺がんの可能性が高いとして除外することで特異度は 86.2%まで回復した。正診率も 81.9%とヒアルロン酸、SMRP 単独の場合とほぼ同様であった。

表 1 マーカーの組み合わせによる中皮腫の鑑別診断

	ヒアル ロン酸 (HA) >10 万	SMRP >10.0	HA>10 万 あるいは SMRP>10.0	HA>10 万 あるいは SMRP>10.0 かつ CEA<5.0
感度	42.9	57.1	69.0	69.0
特異度	95.1	81.7	77.5	86.2
正診率	83.2	76.1	75.5	81.9

(5) DNA のメチル化の検討

愛知県がんセンターとの共同研究により胸膜中皮腫の組織において特異的にメチル化をきたしている遺伝子として Transmembrane protein 30B (TMEM30B)、Kazal-type serine protease inhibitor domain 1 (KAZALD1) Mitogen-activated protein kinase 13 (MAPK13) の 3 種類の遺伝子を特定した⁵⁾。これらの遺伝子のメチル化を胸水中の DNA を用いて検出することができれば中皮腫の早期診断に寄与するものと考えている。胸水中に遊離する DNA はきわめて微量であるため、それを効率的に抽出し、メチル化の解析をするための条件設定に取り組んでいる。その結果 3 種類の遺伝子のうち TMEM30B についてメチル化を解析するための PCR 法が可能となりつつある。これらの方法を用いて、実際の胸水検体を用いたメチル化の解析に着手している。

【考察】

本研究では、中皮腫の補助診断のための分子マーカーの確立を目的とし、特に胸水における中皮腫の診断マーカーの有用性について検討した。現在、実臨床において測定しうる胸水マーカーとしては、ヒアルロン酸や CEA、シフラなどの腫瘍マーカーが挙げられる。今回の検討ではまずこれらのマーカーの特性について解析した。

ヒアルロン酸は、以前より胸膜中皮腫の胸水中に高濃度で存在することが知られており⁶⁾⁸⁾、細胞外マトリクスの主成分として中皮腫細胞の移動や発育に重要な役割を果たしている。Pettersson らの報告では、カットオフ値を 100,000ng/ml とした場合、胸膜中皮腫では

73%が陽性、炎症性胸膜炎で 23%が陽性であったが、その他の悪性腫瘍や心不全では1例も陽性例は認められなかったと報告している⁸⁾。今回の我々の検討でもヒアルロン酸は中皮腫において有意に高値を呈しており、感度は十分とはいえないものの既存のマーカーの中では実用性の高いマーカーであると考えられる。ただし現時点では保険収載されておらず、一般臨床の場で汎用が困難であることが問題である。

胸水中の SMRP については、Scherpereel らが、組織型では上皮型において、また臨床的に進行期症例において高値を示すと報告している⁹⁾。今回の検討では、統計学的な有意差にはいたらなかったものの、日本人の胸膜中皮腫においても同様の傾向が認められることが明らかとなった。胸膜中皮腫と肺がんなど他疾患における胸水中の SMRP 濃度の比較では、胸膜中皮腫では他疾患に比べ有意に高値を呈し、ROC 解析においてもヒアルロン酸と同様鑑別診断における有用性が示唆された。SMRP などの分子マーカーは、それ自体で中皮腫の確定診断にいたるものではないが、補助マーカーとして診断過程に組み込むことで効率的な早期診断に寄与する可能性があると思われた。また胸水中の VEGF については胸膜中皮腫の鑑別に有用であるとの報告があるが¹⁰⁾、今回の我々の検討では否定的な結果であった。

以上の結果よりヒアルロン酸や SMRP は有用な補助マーカーとなり得ると思われたが、診断における感度は十分とはいえない。そのためこれらの組み合わせにより診断精度の向上を図れるかどうかを検討した。その結果ヒアルロン酸あるいは SMRP が高値であり、かつ CEA が高値である症例を除外することにより感度 69.0%、特異度 86.2%、正診率 81.9%との結果が得られ、複数のマーカーの組み合わせにより診断精度が向上しうる可能性が示唆された。

今後はさらなる精度の向上のため、あらたなマーカーを模索しつつそれらの組み合わせを構築していく必要がある。近年の報告では、オステオポンチンや¹¹⁾¹²⁾ N-ERC メソセリン¹³⁾について、中皮腫の診断マーカーとしての有用性が報告されている。また 2012 年には Fibulin-3 が中皮腫の診断マーカーとして有望であるとの報告がなされており¹⁴⁾、われわれも解析に取り組んでいる。

また近年の分子生物学の進歩に伴い、発癌過程のきわめて早期の段階においてある種のがん抑制遺伝子に何らかの変化が生じていることが明らかとなった。このうちがん抑制遺伝子のメチル化は、肺がんや中皮腫においてもある一定の頻度で生じることが報告されており、特に発癌過程の比較的初期の遺伝子の変化として注目されている。我々はこれまでに胸水中に遊離する DNA を用いてがん抑制遺伝子のメチル化の解析を行い、肺がんとの鑑別診断における有用性について報告している¹⁵⁾。引き続き、とくに悪性胸膜中皮腫の早期診断におけるがん抑制遺伝子のメチル化の解析の有用性について TMEM30B、KAZALD1、MAPK13 などの遺伝子について検討を続けており、今後の成果としたい。

【参考文献】

- 1) Gemba K, Fujimoto N, Aoe K, Kato K, Takeshima Y, Inai K, et al. Treatment and survival analyses of malignant mesothelioma in Japan. *Acta Oncol.*;52(4):803-8, 2013.
- 2) Fujimoto N, Aoe K, Gemba K, Kato K, Yamazaki K, Kishimoto T. Clinical investigation of malignant mesothelioma in Japan. *J Cancer Res Clin Oncol.* ;136(11):1755-9, 2010.
- 3) Fujimoto N, Gemba K, Asano M, Wada S, Ono K, Ozaki S, et al. Soluble mesothelin-related protein in pleural effusion from patients with malignant pleural mesothelioma. *Exp Ther Med.* 1(2):313-7, 2010.
- 4) Fujimoto N, Gemba K, Asano M, Fuchimoto Y, Wada S, Ono K, Ozaki S, Kishimoto T. Hyaluronic acid in the pleural fluid of malignant pleural mesothelioma. *Respiratory Investigation* (in press)
- 5) Goto Y, Shinjo K, Kondo Y, Shen L, Toyota M, Suzuki H, et al. Epigenetic profiles distinguish malignant pleural mesothelioma from lung adenocarcinoma. *Cancer Res.* 1;69(23):9073-82, 2009.
- 6) Roboz J, Greaves J, Silides D, Chahinian AP, Holland JF. Hyaluronic acid content of effusions as a diagnostic aid for malignant mesothelioma. *Cancer Res.* 45(4):1850-4, 1985.
- 7) Martensson G, Thylen A, Lindquist U, Hjerpe A. The sensitivity of hyaluronan analysis of pleural fluid from patients with malignant mesothelioma and a comparison of different methods. *Cancer.* 73(5):1406-10, 1994.
- 8) Pettersson T, Froseth B, Riska H, Klockars M. Concentration of hyaluronic acid in pleural fluid as a diagnostic aid for malignant mesothelioma. *Chest.* 94(5):1037-9, 1988.
- 9) Scherpereel A, Grigoriu B, Conti M, Gey T, Gregoire M, Copin MC, et al. Soluble mesothelin-related peptides in the diagnosis of malignant pleural mesothelioma. *Am J Respir Crit Care Med.* 173(10):1155-60, 2006.
- 10) Hirayama N, Tabata C, Tabata R, Maeda R, Yasumitsu A, Yamada S, et al. Pleural effusion VEGF levels as a prognostic factor of malignant pleural mesothelioma. *Respir Med.* 105(1):137-42, 2011.
- 11) Pass HI, Lott D, Lonardo F, Harbut M, Liu Z, Tang N, et al. Asbestos exposure, pleural mesothelioma, and serum osteopontin levels. *N Engl J Med.* 353(15):1564-73, 2005.
- 12) Hiraki A, Aoe K, Ueoka H. Asbestos exposure and serum osteopontin. *N Engl J Med.* 354(3):304-5; author reply -5, 2006.

- 13) Shiomi K, Hagiwara Y, Sonoue K, Segawa T, Miyashita K, Maeda M, et al. Sensitive and specific new enzyme-linked immunosorbent assay for N-ERC/mesothelin increases its potential as a useful serum tumor marker for mesothelioma. *Clin Cancer Res.* 14(5):1431-7, 2008.
- 14) Pass HI, Levin SM, Harbut MR, Melamed J, Chiriboga L, Donington J, et al. Fibulin-3 as a blood and effusion biomarker for pleural mesothelioma. *N Engl J Med.* 367(15):1417-27, 2012.
- 15) Fujii M, Fujimoto N, Hiraki A, Gemba K, Aoe K, Umemura S, et al. Aberrant DNA methylation profile in pleural fluid for differential diagnosis of malignant pleural mesothelioma. *Cancer Sci.* 103(3):510-4, 2012.

2 胸膜中皮腫に対する治療法の開発に関する研究・開発

「悪性胸膜中皮腫に対する胸腔内灌流による温熱化学療法の安全性・耐容性に関する検討」

由佐 俊和

【はじめに】

温熱による抗腫瘍効果は抗がん剤との併用により増大することが知られている。悪性腹膜中皮腫に対する治療法として、抗がん剤を添加した温熱水の腹腔内灌流による温熱化学療法（hyperthermic intraperitoneal chemotherapy; HIPEC）は、すでに多くの報告¹⁾²⁾³⁾があり有力な治療法となっている。胸腔内の灌流による温熱化学療法（hyperthermic intrathoracic chemotherapy; HITOC）は、癌性胸膜炎に対する治療法として試みられてきたが⁴⁾⁵⁾、胸膜をびまん性に進展する胸膜中皮腫に対しても治療法としての応用が可能である。これまでに少数ながら本治療法の報告⁶⁾⁷⁾がされており、治療法のひとつとして期待される。しかし、その安全性、耐容性に関しては十分に確立されていない。

【目的】

本研究では、悪性胸膜中皮腫に対する治療法としての胸腔内温熱化学療法の安全性と耐容性を検討することを目的とした。

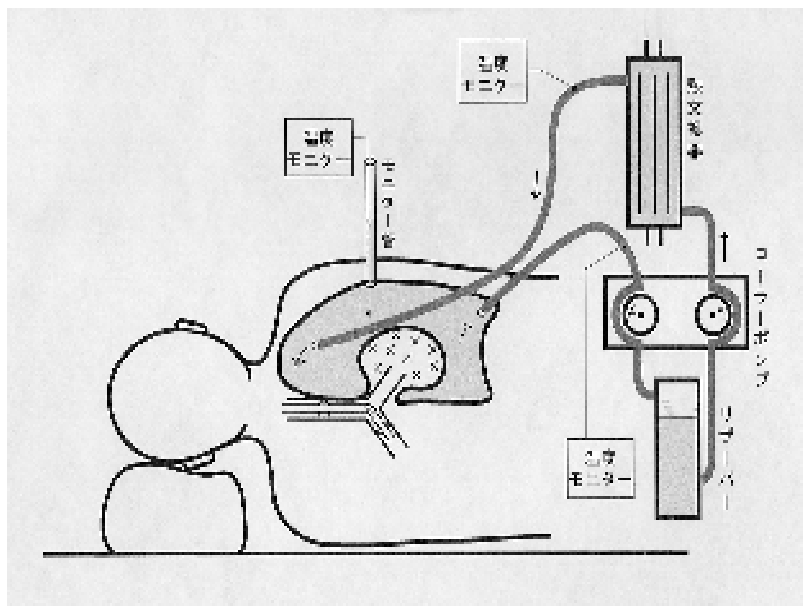
【対象と方法】

悪性胸膜中皮腫例で、以下の適格要件を満たしたもののうち本療法に関するインフォームドコンセントが得られたものを対象とした。適格要件は、①心肺機能が一側肺換気による全身麻酔が可能な状態であること、②明らかな腎機能および肝機能障害がないこと、③胸腔内の灌流スペースが十分にあること、④胸腔内に感染がないこと、⑤肺癆・気管支瘻がないこと、とした。

胸腔内温熱化学療法は、以下の方法で行った⁸⁾。治療は、全身麻酔下に側臥位とし、左右肺の分離換気で健側肺の一側換気下に行った。心電図、観血的動脈圧、経皮的酸素飽和度、直腸温、食道温をモニターした（図 1）。まず、胸腔鏡を用いて胸腔内を観察し、灌流スペースを確認した。胸腔内に送水用および脱水用のシリコンチューブを各々1本留置した。灌流スペースの水平位で最も高い位置に両端が開いた管（モニター管）を設置した。このモニター管は以下の目的のために設置した。1）灌流スペース内の空気をこの管より排除してスペース内を灌流液で完全に満たすこと。2）灌流スペース内の水位をモニターすること。3）この管から温度センサーを挿入し胸腔内の灌流液温をモニターすること。4）咳などによる急激な胸腔内圧の上昇に対する安全弁となること。灌流中は、モニター管内の

水位を 5-10 cm（対側肺の換気によって変動する）の高さに保つように灌流速度を調整した。開胸していれば、灌流前に閉胸するが、この際、灌流液が漏れないように胸壁を密に閉じた。

図1. 胸腔内灌流による温熱化学療法の様式図



送水・脱水チューブは、回路内に熱交換器を接続したローラーポンプ（人工心肺用ポンプ Mera HAD-3000 を用いた）に設置したチューブに接続した。灌流液には生理的食塩水を用い、37℃で灌流を開始した。灌流液の全量は通常 3,000-5,000ml（リザーバー内の約 500ml を含む）で、灌流速度は 1,500-2,000ml/min. であった。温度モニターは、送水チューブ内、脱水チューブ内および胸腔内に設置し 5 分毎にチェックした。

灌流スペース内が灌流液で満たされたら、熱交換器によって加温を開始した。胸腔内の目標温度を 42.5℃とした。胸腔内が目標の温度に達したら、灌流液内に cisplatin (CDDP) を添加した。CDDP 添加後、60 分間灌流を行った。灌流中は、各部の温度、モニター管の水位、体温（食道温、直腸温）、血圧、脈拍等をモニターした。終了後は、灌流液を回収し、シリコンドレーン 1 本を胸腔内に留置した。ドレーンは通常、1-3 日後に抜去した。治療後 2-3 日間は、2,000ml 以上の 1 日尿量を確保するように輸液量を調整した。

胸腔内温熱化学療法に伴う検討項目は、①治療中の各種バイタルサイン（脈拍数、血圧、体温）、②治療前後の血液検査データ（末梢血検査、タンパク質量、肝機能、腎機能、炎症反応等）、③有害事象、合併症の有無とした。血液検査は、治療前は 1-10 日に、治療後は 1 日、3 日、5-7 日、10-20 日に行った。

CDDP の使用量については、前期の症例（2000 年 1 月から 2007 年 1 月まで）では灌流液中の CDDP 濃度を 20mg/l（低用量群）とし、後期の症例（2007 年 2 月以降）では 30mg/l

または 40mg/l（高用量群）とした。ただし、治療前の腎機能検査で腎機能の低下がある場合は CDDP を低用量とした。

【結果】

悪性胸膜中皮腫 12 例（男性 11 例、女性 1 例）に胸腔内温熱化学療法を行った。胸膜肺全摘術後に行ったものが 8 例（症例番号 1-8）、非手術例に行ったものが 4 例（症例番号 9-12）で、1 例（症例番号 12）には 3 回施行した。治療時年齢は 51 歳から 78 歳、平均 64.9 歳であった。胸膜肺全摘術後の 8 例では、平均して手術の 2.8 ヶ月後に治療を行った。胸膜肺全摘術後の 8 例のうち前期の 5 例には、灌流液中の CDDP 濃度を 20mg/l とし、後期の 3 例では 40mg/l とした（表）。

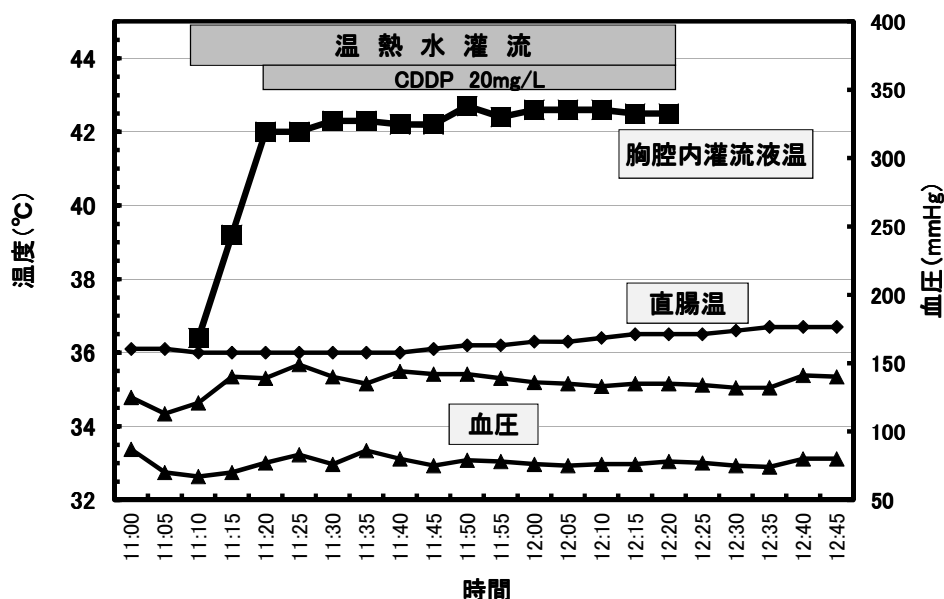
治療中の脈拍数、血圧、食道温には大きな変動は認められなかった。代表例の治療中経過を図 2 に示した。食道温は治療前が平均 36.0℃（標準偏差 0.50℃）、治療中の食道温の上昇は平均 1.1℃（標準偏差 0.36℃）であった。

表. 悪性胸膜中皮腫に対する胸腔内温熱化学療法

症例番号	年齢	性別	主病	組織型	既往 病歴	手術 病歴	前治療	胸腔内温熱化学療法					治療開始 日時	経過	
								IPP-用量 (月)	灌流液温 (℃)	循環時間 (分)	CDDP濃度 (mg/l)	CDDP総量 (mg)			灌流液量 (ml)
1	72	男	右	上皮型	I	I	K-1	1	40.1	60	20	20	2000	1.3	生存
2	71	男	右	上皮型	III	III	K-1	1	40.0	60	20	20	1000	1.0	生存
3	73	女	右	上皮型	III	III	K-1	2	40.2	60	20	20	1000	1.1	生存
4	71	男	右	上皮型	I	I	K-1	1	40.1	60	20	20	1000	0	生存
5	67	男	右	上皮型	III	III	IPP	2	41.7	60	20	20	3000	1.7	死亡
6	65	男	右	上皮型	II	II	IPP	3	41.0	60	20	20	2000	3.1	生存
7	67	男	右	上皮型	II	II	IPP	2	41.0	60	20	20	3000	0	生存
8	74	男	右	上皮型	I	I	K-1	4	40.0	60	20	20	2000	1.1	生存
9	74	男	右	上皮型	IV		なし		40.1	60	20	20	1000	1	生存
10	73	男	右	上皮型	III		なし		40.0	60	20	20	1000	2.4	生存
11	72	男	右	上皮型	IV		なし		40.0	60	20	20	2000	0	生存
12-1	72	女	左	上皮型	III		なし		41.8	60	20	20	2000	0.1	死亡
12-2	78	男	左	上皮型	III		IPPDDT(DDT)*		41.8	60	20	20	3000	3.0	死亡
12-3	77	男	左	上皮型	III		IPPDDT(DDT)*		40.1	60	20	20	1000	1.2	死亡

* IPPDDT(DDT)は、胸腔内温熱化学療法を行う際に、胸腔内に注入した薬液の温度を 41.8℃に維持するための装置である。
 * IPPDDT(DDT)は、胸腔内温熱化学療法を行う際に、胸腔内に注入した薬液の温度を 41.8℃に維持するための装置である。

図2. 胸腔内温熱化学療法を行った1例の治療経過



治療終了時に留置した胸腔ドレーンは、治療後平均 2.5 日 (標準偏差 1.0 日) に抜去した。抜去までの排液量は平均 440ml (標準偏差 380ml) であった。

胸腔内温熱化学療法に伴う各種血液検査データの結果は以下の通りであった。

末梢血検査値 (赤血球数、ヘモグロビン値、ヘマトクリット値、血小板数) は、治療後 1-7 日に、それぞれ治療前に比べ低下を示した。低下率 (最も低下した時の検査値の治療前値に対する変化率 (%)) の平均は、赤血球数、ヘモグロビン値、ヘマトクリット値、血小板数でそれぞれ 9.9% (標準偏差 4.2%)、10.2% (標準偏差 4.1%)、9.8% (標準偏差 4.4%)、13.9% (標準偏差 7.1%) であったが、7-20 日後までにはほぼ回復した。図 3 に末梢血ヘモグロビン値の変動を示した。また、血中アルブミン量は治療後 1-3 日に平均 15.4% (標準偏差 3.6%) の低下を認めたが、3-20 日後までに回復した (図 4)。

図3. 治療に伴う末梢血ヘモグロビン値の変動

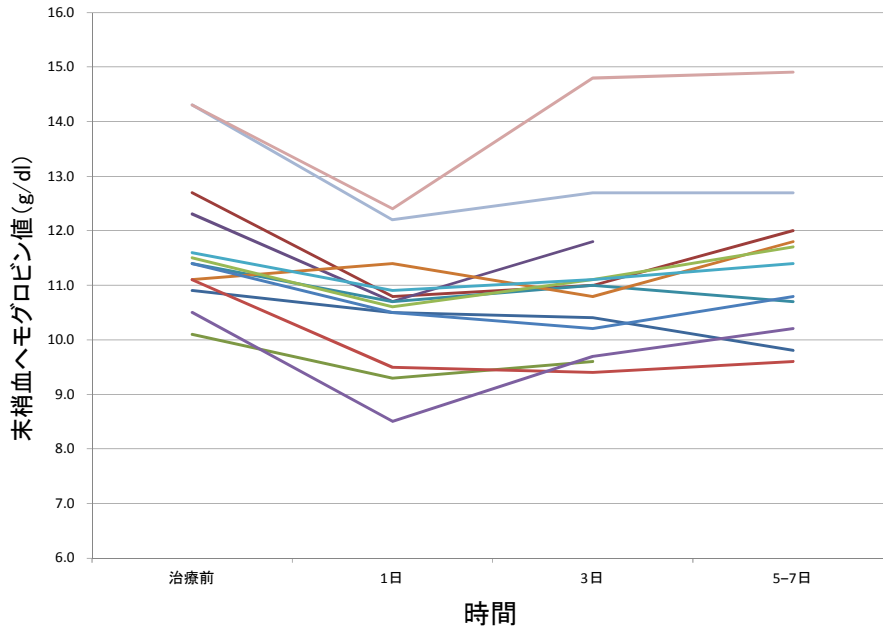
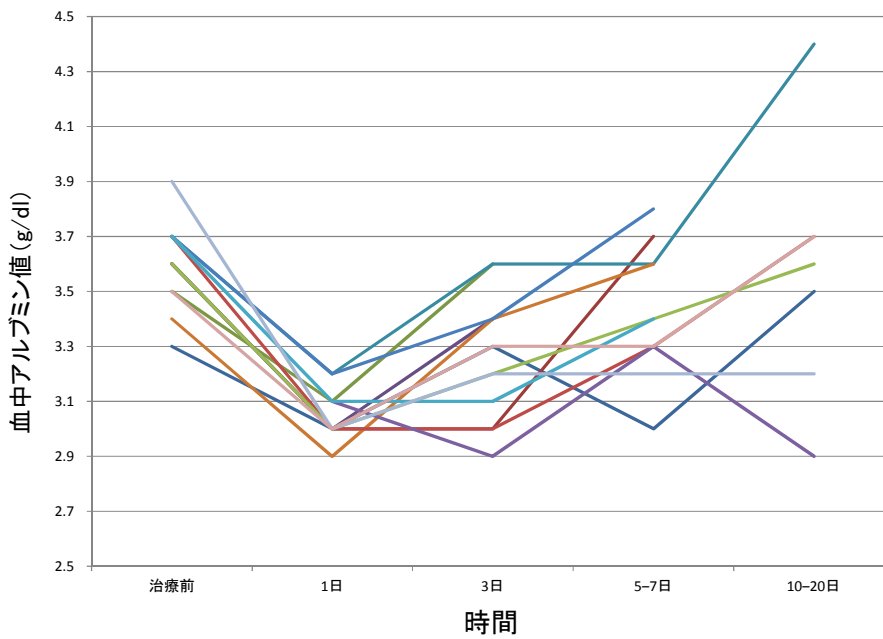
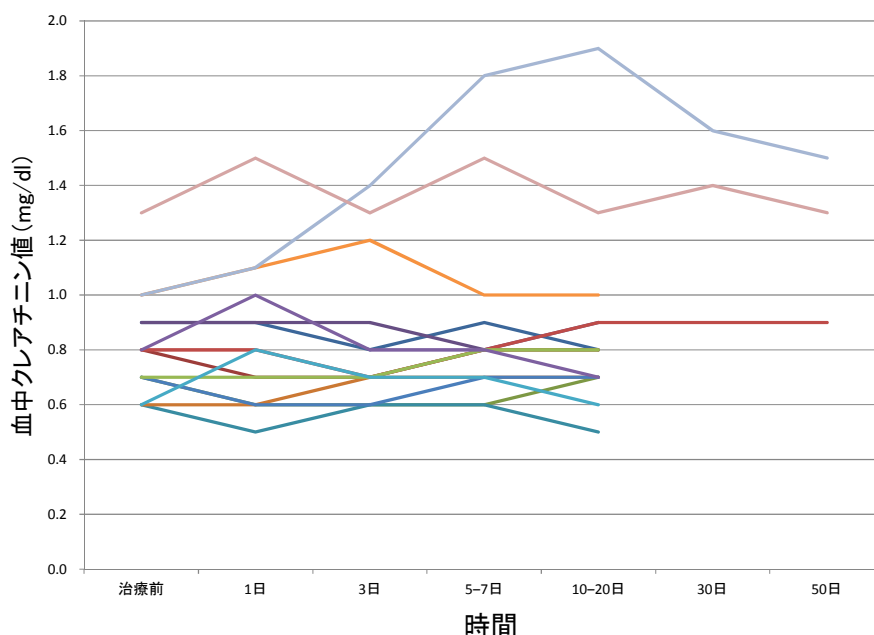


図4. 治療に伴う血中アルブミン値の変動



血中クレアチニン値の治療に伴う変動を図 5 に示した。なお、治療前のクレアチンクリアランスは、46.9-115.0 ml/min. で平均 75.3 ml/min. (標準偏差 26.7 ml/min.) であった。11 例の血中クレアチニン値は、治療前と治療後ともに正常範囲内 (0.5-1.0 mg/dl) に留まっていた。本治療を 3 回行った 1 例 (症例番号 12) は、治療後に上昇したが、50 日後には 1.3-1.5 mg/dl へ下降した。

図5. 治療に伴う血中クレアチニン値の変動



末梢血白血球数は治療後 1-3 日をピークとして上昇したが、治療後 3-7 日までに治療前のレベルに下降した (図 6)。CRP 値は治療後 1-3 日をピークとして上昇したが、2 例を除いて、治療後 5-20 日までに治療前のレベルに下降した (図 7)。下降の見られなかった 2 例のうち 1 例は腫瘍の進展によるものと考えられ、治療の 3 ヶ月後に死亡した。

血中電解質 (Na、K、Cl)、肝機能 (AST、ALT) の検査値は、治療後 10-20 日までには特記すべき異常は観察されなかった。

図6. 治療に伴う末梢血白血球数の変動

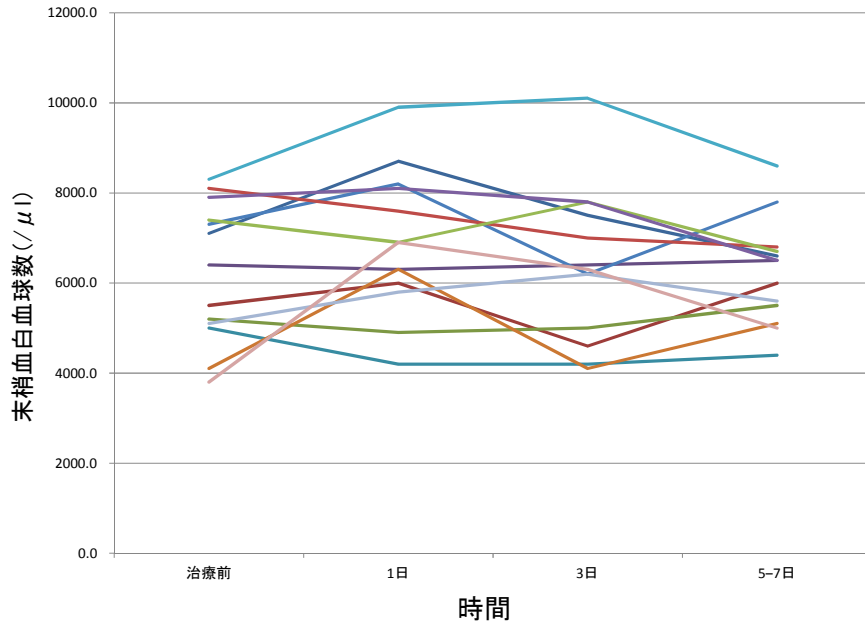
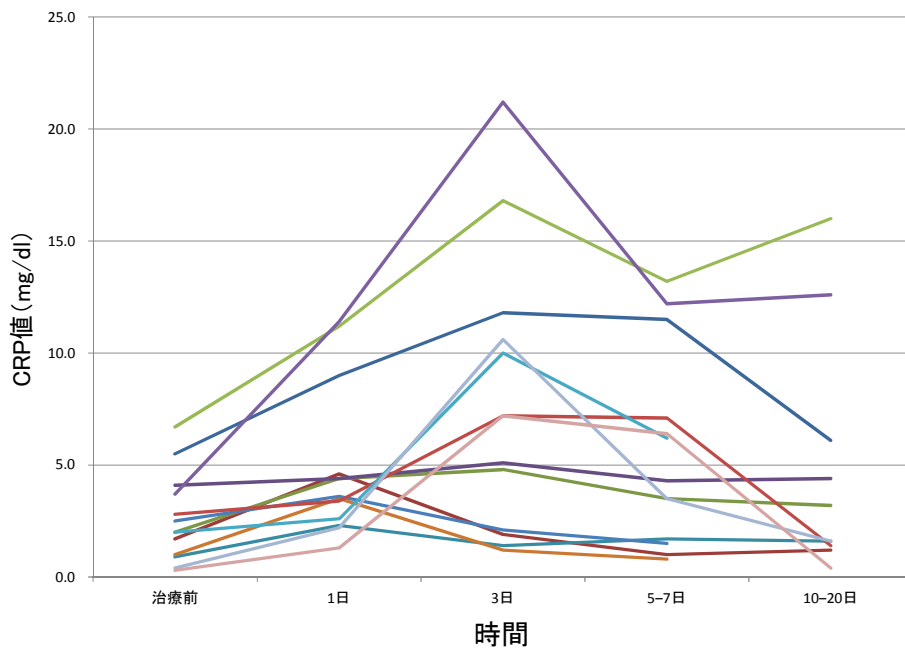


図7. 治療に伴う血中CRP値の変動



低用量群（8例，10回治療）と高用量群（4症例，4回治療）との間に血液検査データの変動に差はなかった。

治療に伴う有害事象および治療後に特記すべき合併症は認めなかった。

【考察】

悪性胸膜中皮腫に対する治療は、手術可能例に対しては胸膜肺全摘術または胸膜切除/剥皮術が行われるが、手術のみでは満足な結果は得られず、化学療法や放射線療法などを組み合わせた multimodality therapy が試みられている。しかし、いまだ標準的治療法は確立されていない。

われわれは、胸腔内の灌流による温熱化学療法が胸膜をびまん性に進展する悪性胸膜中皮腫に対する治療法として有用と考え、インフォームドコンセントの得られた症例に対して本療法を行ってきた⁹⁾。

悪性胸膜中皮腫に対する胸腔内温熱化学療法についてのこれまでの報告では、胸膜肺全摘術または胸膜切除/剥皮術後に施行されている。灌流液温は 42°C前後で、灌流時間はほとんどが 60 分間である。添加抗癌剤としては CDDP が主に用いられている。Richards らは、胸膜切除/剥皮術に引き続き、種々の量の CDDP を用いて胸腔内温熱化学療法を行い、CDDP の用量別に生存率を比較した。その結果、低用量の CDDP (50-150mg/m²)を用いた症例に比べ、高用量の CDDP (175-250mg/m²)を用いた症例の生存率が有意に高かった⁷⁾。これは、胸腔内温熱化学療法の有効性を示唆する結果として注目される。しかし、この報告では、治療に伴う腎機能障害の発生（高用量群で 1 例の死亡例を含む）が報告されている。われわれは、胸腺癌切除術後の胸膜播種例に対し全身化学療法を施行した後に、胸膜播種巣切除術と胸腔内温熱化学療法を一期的に行った例で、一過性の腎機能低下（治療後 8 日目に、BUN 50mg/dl、クレアチニン 3.2mg/dl に上昇）をきたした例を経験した。この症例は、術前に全身化学療法が行われており、そのためと思われる腎機能の低下（治療前のクレアチニンクリアランスは 57.4ml/min.）があったこと、灌流液 CDDP 濃度を 50mg/l（CDDP 総量 200mg）と高用量であったことが、治療後の腎機能低下の原因と考えられた¹⁰⁾。

以後われわれは、本治療の対象要件として明らかな腎機能低下が無いこととしている。灌流液の CDDP 濃度は、前期の症例では 20mg/l とし、この濃度では特記すべき合併症を認めなかったことから後期の症例では 40mg/l とした。今回の対象例のうち、治療前に全身化学療法を行っていた例（症例 12 の 2 回目および 3 回目の治療）では、腎機能の軽度低下（2 回目および 3 回目の治療前クレアチニンクリアランスは、それぞれ 59.9ml/min. および 46.9ml/min. であった）を認めたために、低用量での治療とした。治療後クレアチニン値の軽度上昇を認めたが一過性であった。

今回われわれが行った治療法で、胸腔内灌流液温 42.5°C、灌流時間 60 分間では、治療中のバイタルサインは安定しており、特記すべき有害事象の発生はなかった。低用量群と高

用量群ともに、末梢血液検査、炎症反応、腎機能、電解質、肝機能などの検査値は、治療後 10-20 日までには特記すべき異常は観察されなかった。また、治療後の経過においても合併症は認めなかった。

以上より、今回採用したわれわれの治療法では、安全性、耐容性において問題ないものと考えられた。ただし、腎機能低下のある例では、治療に伴い腎機能障害が発生する可能性があり、慎重な対応が必要である。

【参考文献】

- 1) Sugarbaker PH, Yan TD, Stuart OA et al. Comprehensive management of diffuse malignant peritoneal mesothelioma. *Eur J Surg Oncol.* 32:686-691, 2006.
- 2) Brigand C, Monneuse O, Mohamed F et al. Peritoneal mesothelioma treated by cytoreductive surgery and intraperitoneal hyperthermic chemotherapy: results of a prospective study. *Ann Surg Oncol.* 13:405-412, 2006.
- 3) Yan TD, Deraco M, Baratti D et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for malignant peritoneal mesothelioma: multi-institutional experience. *J Clin Oncol.* 27:6237-6242, 2009.
- 4) 稲岡正巳, 草島勝之, 岩田美佐男, 他. 癌性胸膜炎に対する新しい治療法“胸腔鏡内温水灌流法”を併用した肺悪性腫瘍 2 切除例の検討. *日胸外会誌.* 35:405-411, 1987.
- 5) Matsuzaki Y, Shibata K, Yoshioka M et al. Intrapleural perfusion hyperthermo-chemotherapy for malignant pleural dissemination and effusion. *Ann Thorac Surg.* 59:127-131, 1995.
- 6) van Ruth S, Baas P, Haas RML et al. Cytoreductive surgery combined with intraoperative hyperthermic intrathoracic chemotherapy for stage I malignant pleural mesothelioma. *Ann Surg Oncol.* 10:176-182, 2003.
- 7) Richards WG, Zellos L, Bueno R et al. Phase I to II study of pleurectomy/decortication and intraoperative intracavitary hyperthermic cisplatin lavage for mesothelioma. *J Clin Oncol.* 24:1561-1567, 2006.
- 8) 由佐俊和. 胸腔内温熱療法. 岸本卓巳, 編集. 胸膜中皮腫診療ハンドブック. 東京:中外医学社:164-174, 2007.
- 9) 由佐俊和, 安川朋久, 国友史雄, 他. 胸膜肺摘除術後に胸腔内灌流による温熱化学療法を行ったびまん性悪性胸膜中皮腫の 1 例. *肺癌.* 43:357-361, 2003.
- 10) Iyoda A, Yusa T, Hiroshima K et al. Surgical resection combined with intrathoracic hyperthermic perfusion for thymic carcinoma with an intrathoracic disseminated lesion: a case report. *Anticancer Res.* 19:699-702, 1999.

3 切除不能胸膜中皮腫および腹膜中皮腫に対する化学療法の有用性についての検討に関する研究

「切除不能胸膜中皮腫に対する化学療法の有用性についての検討」

玄馬 顕一

【背景】

切除不能胸膜中皮腫に対する cisplatin / pemetrexed 併用療法と cisplatin 単剤療法との無作為化比較試験の結果、cisplatin / pemetrexed 併用療法で有意に生存期間が延長していたことを Vogelzang が報告¹⁾して以来、切除不能の胸膜中皮腫に対する標準的治療は cisplatin / pemetrexed 併用療法と考えられている。しかし、cisplatin / pemetrexed 併用療法においても 41.3%の奏効率が得られたものの、生存期間中央値は 12.1 か月に過ぎず、その効果は十分とは言えない。また、わが国においても cisplatin / pemetrexed 併用療法による第 I / II 相試験が行われ、36.8%の奏効率が報告されたが、25 例と少数例の検討であった²⁾。一方、非小細胞肺癌に対しては、cisplatin / pemetrexed 併用療法に引き続き行う pemetrexed 単剤の維持療法による生存期間延長効果が報告されている³⁾。

また、我々は岡山労災病院での pemetrexed を含む化学療法が行われた中皮腫 57 例を対象とした retrospective な検討を行い、pemetrexed による維持療法の有効性が示唆されたことを 2009 年の日本肺癌学会総会に報告した⁴⁾。そこで、切除不能胸膜中皮腫の生存期間延長を図るため、白金製剤 / pemetrexed 併用療法に引き続き pemetrexed 単剤による維持療法の追加を試みた。

【目的】

切除不能の胸膜中皮腫に対して、白金製剤 / pemetrexed 併用療法に引き続き pemetrexed 単剤による維持療法を行い、生存期間の延長に寄与するか否かを検討した。

【対象・方法】

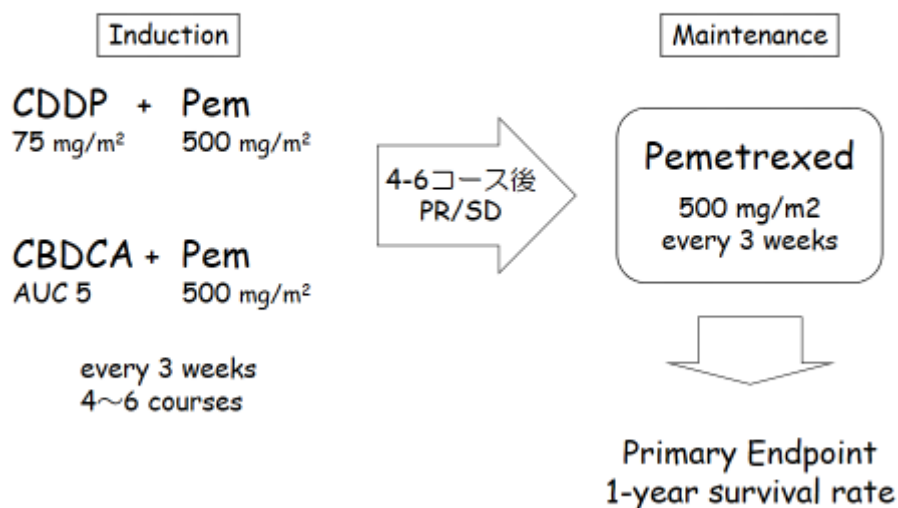
表 1 に示した適格基準を全て満たした症例を対象とした。

治療法は図 1 に示したようにまず白金製剤 / pemetrexed 併用療法による導入療法 4～6 コースを行い、SD 以上の抗腫瘍効果が得られた症例については pemetrexed 単剤による維持療法を PD となるまで継続した。

表1. 症例の適格基準

- ① 免疫染色を含む組織診または細胞診で胸膜中皮腫と診断されていること。
 - ② 胸膜中皮腫に対する化学療法を受けていないこと。
 - ③ 切除不能な胸膜中皮腫であること。
 - ④ ECOGのPSが0～2であること。
 - ⑤ 十分な骨髄・肝・腎・肺機能を有していること。
 - ⑥ 活動性の重複癌を認めないこと。
 - ⑦ 文書による同意が得られていること。
- ※年齢・測定可能病変の有無は問わない。

図1. 胸膜中皮腫に対するPemetrexedによる維持療法のシエーマ



導入療法として、Day -7 より葉酸およびビタミン B₁₂ による前処置を開始した。葉酸はパンビタン®を 1.0 g/日を 1 日 1 回毎日内服投与し、ビタミン B₁₂ は 1,000 μg を 9 週間毎に筋肉注射で投与した。葉酸およびビタミン B₁₂ の投与は pemetrexed の最終投与の 3 週間後

まで継続した。Day 1 に pemetrexed 500 mg/m² を 10 分間で点滴投与後、cisplatin 75 mg/m² または carboplatin AUC 5 を 2 時間で点滴投与した。白金製剤 / pemetrexed 併用療法は 3 週間間隔で計 4~6 コースの投与を行った。なお、治療開始時の年齢が 75 歳以上の場合、cisplatin は 60 mg/m² に、carboplatin は AUC 4.5 に減量した。導入療法終了後の抗腫瘍効果が、CR、PR または SD であった症例を対象に維持療法を行った。維持療法としては pemetrexed 500 mg/m² の 10 分間での点滴投与を 3 週毎に PD となるまで繰り返した。なお、導入療法での cisplatin と carboplatin の選択は、患者の希望を踏まえた主治医の判断により決定した。

抗癌剤の投与開始日を起点とした生存期間を Kaplan-Meier 法で算出し、1 年生存率を主要評価項目とした。

【結果】

2009 年から 2012 年の間に 28 例が登録された。登録された 28 例の背景因子を表 2 に示した。男性 27 例、女性 1 例であり、治療開始時の年齢は 59~83 歳（中央値 68 歳）であった。組織型は、14 例（50%）が上皮型であり、9 例（32%）が肉腫型、5 例（18%）が二相型であった。また、IMIG 分類による臨床病期は I・II 期が 5 例（18%）、III 期が 14 例（50%）、IV 期が 9 例（32%）であった。

表2. 登録症例の背景因子

		症例数	(%)
性別：	男性	27	(96%)
	女性	1	(4%)
年齢中央値（範囲）		68	(59-83)
組織型：	上皮型	14	(50%)
	肉腫型	9	(32%)
	二相型	5	(18%)
病期： (IMIG)	I-II	5	(18%)
	III	14	(50%)
	IV	9	(32%)

白金製剤 /pemetrexed 併用療法である導入療法の際、17例（61%）では carboplatin が投与されており、11例（39%）では cisplatin が投与されていたが、うち2例（7%）では有害反応のため2コース目以後は carboplatin に変更されていた。3例では解析時点で治療継続中であり、うち2例は導入化学療法中であり、1例は維持化学療法中であった。導入化学療法は中央値4回（1～11回）投与されており、維持療法を含めた pemetrexed の総投与回数は中央値4回（1～17回）であった。また、pemetrexed 単剤による維持療法は12例（46%）に投与されており、その投与回数は中央値3.5回（1～11回）であった。

胸膜中皮腫28例の無増悪生存期間中央値は7.1か月（95%信頼区間5.2～9.0か月）であり、維持療法を行った12例での無増悪生存期間中央値は10.2か月（95%信頼区間4.9～15.4か月）であり、維持療法を行っていない16例（無増悪生存期間中央値は6.4か月、95%信頼区間2.5～10.2か月）との間に有意な差は認められなかった（図2）。また、全生存期間について検討したところ、28例の生存期間中央値は8.3か月（95%信頼区間0.9～15.7か月）であり、維持療法を行った12例では生存期間中央値7.9か月（95%信頼区間6.2～9.5か月）、1年生存率37.4%であり、維持療法を行っていない16例では生存期間中央値13.2か月（95%信頼区間3.1～23.4か月）、1年生存率53.3%であり、両群間には有意な差が認められなかった（図3）。

なお、登録された28例における有害反応は、耐容可能な骨髄抑制および消化器症状のみであった。

図2. Kaplan-Meier法で示した無増悪生存期間

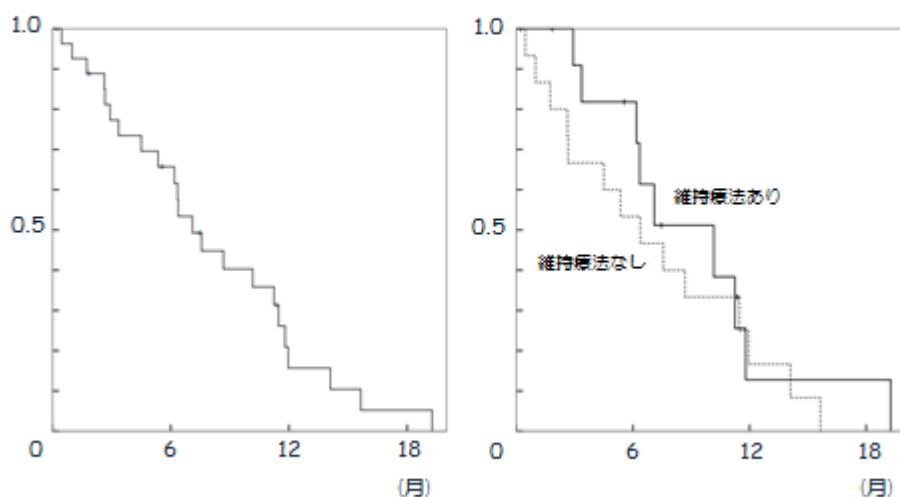
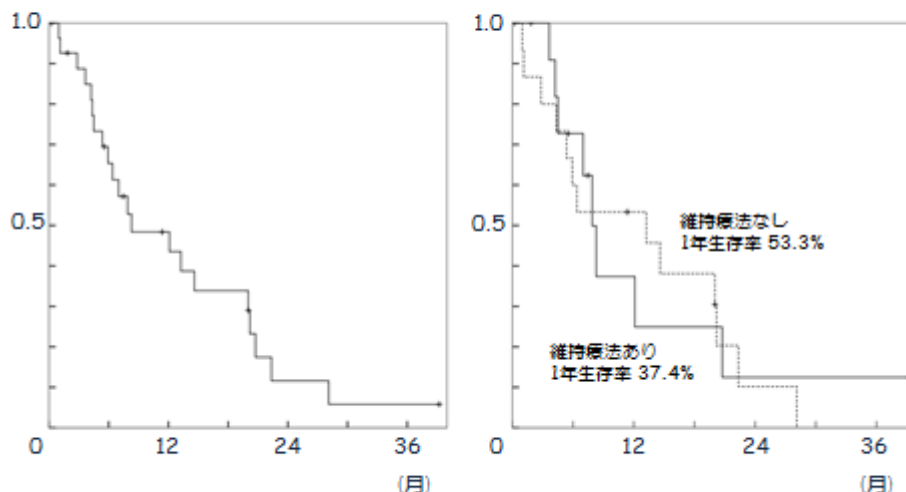


図3. Kaplan-Meier法で示した全生存期間



【考察】

当初の計画よりも症例集積が悪く、28例と少数例での検討となった。この28例の生存期間中央値は8.3か月と不良であった。これは Vogelzang の報告した第 III 相試験¹⁾の cisplatin / pemetrexed 併用療法群の生存期間中央値 12.1 か月に比べても劣る結果であった。一方、わが国における第 I/II 相試験での生存期間中央値は 7.3 か月と報告されており²⁾、今回の結果とほぼ同様であった。

我々が行った pemetrexed による維持療法は、有効な二次化学療法が確立していない胸膜中皮腫に対し、増悪までの期間を延長させることにより生存期間の延長を図るという想定で考案した治療法である。今回の検討では、導入療法中の 2 例を除いた 26 例中 pemetrexed 単剤による維持療法が行われた症例は 12 例 (46%) に過ぎず、維持療法への移行が不良であった。しかし、無増悪生存期間中央値は 7.1 か月であり、維持療法を行った症例に限定すると 10.2 か月であった。この結果は前述の第 III 相試験の pemetrexed / cisplatin 併用療法群での無増悪生存期間中央値 5.7 か月に比べても良好な結果であったと考える。

無増悪生存期間が良好であったにも拘わらず全生存期間が短かった原因について考察が必要である。第 III 相試験の併用群では、上皮型が 68.1% を占めたのに対し、今回の検討では上皮型が 50% と上皮型の占める割合が低かった。これまでの報告から肉腫型・二相型に比べて、上皮型が化学療法への感受性が高く予後が良好であることは明らかである。今回の検討は少数例の検討であったため、予後不良の肉腫型の占める割合が高かったことが全体の生存期間を引き下げたもの考える。

今回の治療法により切除不能の胸膜中皮腫の無増悪生存期間の延長が図れることが示唆された。しかし、生存期間の延長を得るためには、現在の化学療法に不応性である非上皮型に対して有効な化学療法の開発が必要である。

【参考文献】

- 1) Vogelzang NJ et al: Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma. J ClinOncol 21: 2636-2644, 2003.
- 2) K. Nakagawa et al : Efficacy and safety of pemetrexed in combination with cisplatin for malignant pleural mesothelioma: a phase I/II study. Jpn J of ClinOncol 38: 339-346, 2008.
- 3) Ciuleanu et al.Maintenance pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care for non-small-cell lungcancer: a randomized, double-blind, phase 3 study. Lancet 374:1432 2009.
- 4) 玄馬 顕一他:Pemetrxed が投与された悪性中皮腫症例の検討. 第 50 回日本肺癌学会総会 2009.

4 大田区石綿工場にかかる近隣ばく露と職業性ばく露の関与についての調査研究

戸島 洋一

【はじめに】

石綿取扱い事業場から周辺環境中に飛散した石綿がどのような範囲にどの程度の影響を及ぼすかについての知見は公衆衛生のみならず臨床医学上も重要であるが、わが国における実態は不明な点が多い。わが国の石綿健康被害救済法で認定された中皮腫患者または家族へのアンケート調査では、約 45%の回答者が石綿のばく露源を不明としている¹⁾。兵庫県尼崎市の旧石綿セメント管製造工場周辺住民から多数の中皮腫患者が発生したことは衝撃的であったが、他の地域においても石綿の近隣ばく露が健康に影響し、周辺住民の疾病発症の原因になっている可能性がある。

【目的】

東京都大田区内に以前存在した石綿工場周辺住民への石綿ばく露の実態を調査し、環境中に飛散した石綿がどの範囲まで、どの程度影響を及ぼすか、経年的に検討する。また、周辺住民の胸膜プラークなどの石綿関連病変を有する者について、石綿ばく露が職業性ばく露によるものか、近隣ばく露（環境ばく露）によるものかについて検討する。

【方法と対象】

1) 東京都大田区に存在した石綿工場の概要

昭和 14 年の操業開始である。敷地は約 3,000 坪で、敷地内に職員寮もあった。昭和 63 年に中止するまで、カナダ産石綿を加工し、石綿板、石綿布、石綿棒などを製造していた。生産のピークは昭和 24 年～30 年で、平成 6 年に工場を完全に閉鎖した。使用していた石綿は主として白石綿(95%)で、昭和 31 年～55 年に断熱材の原料として茶石綿も使用した。

工場敷地内にプールがあり、石綿製品を廃棄するときは水に浸していた（会社関係者の話による）。工場の窓は開いていることが多く、敷地内から白い粉が飛散していた（住民らの話による）。

2) 工場周辺住民の追跡調査

平成 19 年 10 月、東京労災病院が旧石綿工場近隣住民から複数の石綿関連疾患患者（胸膜プラークを含む）が発見されたことを大田区保健所に報告した。それを受けて、大田区は平成 20 年 2～3 月、石綿工場操業中に近隣に居住した者を主な対象として住民健康調査

を行った。その結果、調査対象者 862 名中 607 名が職業性石綿ばく露又は家庭内などでの石綿ばく露が明らかでない（オ）分類（その他・環境ばく露を含む）で、その内 9 名（オ分類の 1.5%）に胸膜プラークが認められた²⁾。

平成 21 年 7 月より東京労災病院と大田区が協力して、住民健康調査受診者を中心とした石綿フォローアップ健診を開始した。平成 25 年 3 月まで、健診受診者、外来受診者などから環境ばく露によると思われる胸膜プラークなどの石綿関連疾患を集積した。

3) 石綿健康被害救済法認定中皮腫患者の大田区内居住歴調査

平成 18 年～22 年度に中皮腫として石綿救済法で認定された患者（医療費・未申請弔慰金・施行前弔慰金対象者すべてを含む）のうち、大田区内に最長居住歴がある者の居住地（町名）調査を環境再生保全機構の協力を得て行った。

【結果】

1) 大田区石綿フォローアップ健診受診者数と胸膜プラーク陽性数（表 1）

平成 21 年 7 月より行ったフォローアップ健診受診者数と胸膜プラーク陽性数、さらにその内のオ分類（環境ばく露が疑われる群）の年度別症例数を表 1 に示す。

表 1 大田区石綿フォローアップ健診受診者数と胸膜プラーク陽性数

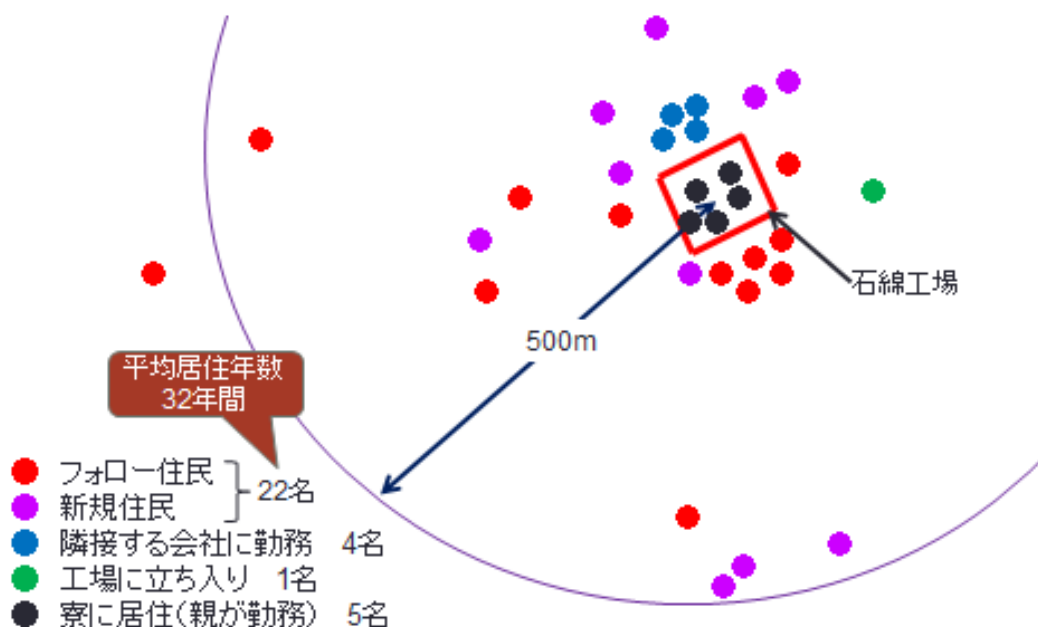
期間	受診者数	胸膜プラークあり	胸膜プラークあり（オ分類）
H21.7～22.3	91	32	16
H22.4～23.3	49	25	13
H23.4～24.3	42	23	13
H24.4～25.3	38	19	11

2) 工場周辺住民の胸膜プラーク陽性例 (図 1)

平成 25 年 3 月までに、大田区健診、外来発見などにより集積した工場周辺に居住歴があり職業性石綿ばく露がない胸膜プラーク (+) 例は、32 名であった。そのうち、近隣ばく露によると考えられる者は 22 名で、平均年齢 69 歳、平均居住年数 (工場操業時期に重なる期間) は 32 年間であった。その 90% の症例で胸膜プラークの石灰化が認められた。また約半数の人からは小児期に工場周辺でよく遊んだという話を聴くことができた。

その他の非職業性ばく露の胸膜プラーク例は、石綿工場に隣接する会社に勤務していた者 4 名、工場に立ち入りがあった者 1 名、親が石綿工場働いており敷地内の寮に住んでいた者 5 名であった。

図 1 発見された胸膜プラーク陽性例プロット図 (直接・間接職業ばく露を除く)



3) 肺がんで手術した患者の石綿小体数

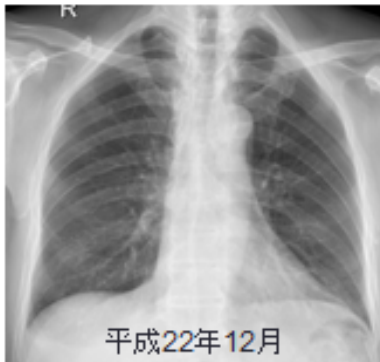
フォローアップ健診で肺がんが見つかり手術を行った患者 (77 歳、居住歴 50 年間、工場から 500m に居住) の摘出肺を用いて石綿小体数を計測した。本患者には胸膜プラークはなく、石綿小体数は 1,147 本/乾燥肺 1g であった。

4) フォローアップ健診で発見された良性石綿胸水症例 (図 2)

76 歳男性で、居住歴 50 年、工場から 500m に居住していた。職業歴は 29 歳まで海苔の製造、以後 60 歳まで銀行の運転手をしており、職業性の石綿ばく露歴はない。原因不明の胸水に対して胸腔鏡検査を行い、良性石綿胸水と診断した。

図 2 近隣ばく露による良性石綿胸水症例

- 76歳男性
- 職業歴: ~29歳 海苔の製造、30~60歳 銀行の運転手
- 居住歴: 生まれてからずっと工場から500mの家に居住、子供のころ工場付近でよく遊んでいた
- 平成20年2月の初回の健診で胸膜ブランクを指摘、以後毎年フォローアップしていた



局所麻酔下胸腔鏡
胸膜ブランクあり
胸水: 淡血性
Lym 95%
HA 44,900 ng/mL
CYFRA 7.6 ng/mL
TP 4.7 g/dL
LDH 233 IU/L
ADA 26.9 IU/L
CEA 0.5 ng/mL

5) 石綿健康被害救済法で認定された中皮腫患者の居住歴調査 (図 3)

医療費および未申請弔慰金認定者で大田区に最長居住歴のあった者は男性 13 名、女性 4 名で、その内環境ばく露・ばく露源不明者は男性 7 名、女性 3 名であった。施行前弔慰金認定者で大田区に最長居住歴のあった者は男性 13 名、女性 10 名で、そのうち環境ばく露・ばく露源不明者は男性 8 名、女性 9 名であった。以上をまとめると、平成 18 年～22 年度の石綿救済法による中皮腫認定者のうち、大田区に最長居住歴があり、環境ばく露の可能性のある者は男性 15 名、女性 12 名の計 27 名であった。

大田区内での居住歴を調べたところ、居住地が判明した 24 名のうち石綿工場のあった大森南が 7 名と最多で、隣接する大森東が 2 名とこの地区だけで、9 名であった。他の地区は 0～2 名であった。

図 3 石綿救済法で認定された中皮腫患者の居住歴調査

H18～22累計
石綿救済法認定
中皮腫患者(工分類)

医療費・未申請弔慰金
施行前弔慰金

大田区に最長居住歴が
ある者の居住地を赤丸で
示す

居住地判明者24名

- 大森南 7名
- 大森東 2名
- 蒲田 2名
- 池上 2名
- 中央 2名



【考察】

石綿工場あるいは石綿鉱山周辺住民の近隣ばく露による中皮腫発症のリスクに関しては、国内では尼崎市の石綿セメント管製造工場周辺住民に関する研究³⁾があり、国外ではヨーロッパ、米国などでの研究がいくつかある⁴⁾⁵⁾⁶⁾⁷⁾⁸⁾。これらの研究の結論ではばく露源から少なくとも2km前後の範囲まで、近隣ばく露による中皮腫のリスクが上昇するとされる。ただし、使用されていた石綿の種類はそれぞれ異なっており、クロシドライトが多く含まれている。

国内では、最近いくつかの石綿工場周辺住民に対して石綿健康リスク調査が行われ、報告書が公表されている⁹⁾。大阪府（泉南地域）、尼崎市、鳥栖市、羽島市、奈良県、横浜市（鶴見）で行われた調査では、近隣ばく露による胸膜プラーク例が多数発見されており、プロット図から見ると、概ね工場周辺1km以内に分布している。

今回のわれわれの検討では、近隣ばく露による胸膜プラークを有した住民はほとんどが工場周辺500m以内に居住歴があった。また少なくとも半数は小児期に工場周辺で遊んでいたと答えており、その場合居住地よりも高濃度の石綿にばく露された可能性が高い。石綿工場などばく露源からの石綿飛散の程度、石綿の種類によって周辺住民への健康被害は大きく異なることが予想される。多くの中皮腫患者が発生した尼崎市の事例ではクロシドライト（青石綿）が多く使用されていたこと、工場内で石綿の空気輸送が行われていたことなどがその要因と考えられている¹⁰⁾。

工場周辺に胸膜プラークを有する者が多いことを証明するためには、対照となる住民の胸膜プラーク保有率と比較する必要がある。本研究の発端となった大田区と当院が協力して行った石綿工場住民健康調査では、工場周辺800～900m以内に居住していた人が対象となっており、(オ)分類（職業性ばく露、家庭内ばく露、立入り以外の群）で胸膜プラークを有した人は500m圏外には1名のみであった。このことから、環境ばく露による胸膜プラークが疑われる人は、ほぼ工場から500m以内に居住していた可能性が高い。実際の石綿ばく露の程度については工場から500mの距離に長年居住していた人の石綿小体数が1,147本/乾燥肺1gであったことが参考になる。乾燥肺1gあたりの石綿小体数は5,000本以上が職業性ばく露レベル、1,000本未満が一般住民レベルとされており、今回の測定本数は一般住民レベルをやや上回るレベルと考えられる。

工場から約500mに居住し、職業性ばく露がないにもかかわらず、良性石綿胸水を発症した症例を経験した。本例は胸膜プラークがあり、フォローアップ健診を行っていた人である。明らかな職業性石綿ばく露歴がない人での良性石綿胸水の報告は今までになく、本例は貴重な症例と考えられる。Eplerらは1,135人の石綿ばく露者のうち34人（3%）に良性石綿胸水を認め、ばく露レベル別では高濃度ばく露者の7%、間接ばく露者の3.7%、工場事務員などの0.2%に発症したと報告している¹¹⁾。このことから良性石綿胸水は比較的低濃度のばく露であっても発症する可能性があり、胸膜中皮腫と同様に環境ばく露での発症の可能性もあることから十分な調査が必要であると思われる。

「石綿健康被害救済制度における平成 18～22 年度被認定者に対するばく露状況調査報告書」(環境再生保全機構)によると、中皮腫として認定を受けた者のうちアンケートに回答した者 4,395 人(認定者の 84.6%) 中 1,957 名(44.5%) が職業性ばく露、家庭内ばく露、工場などへの立ち入りのいずれも該当しない(エ分類)と答えており¹⁾、この中の相当数が近隣ばく露、環境ばく露により中皮腫を発症しているものと考えられる。環境省の行っている石綿の健康リスク調査関連地域における中皮腫発症者のうち、エ分類(近隣ばく露が疑われる者)は尼崎市 155 名、大阪府泉南地域 15 名、横浜市鶴見区 10 名、奈良県王寺町・斑鳩町 10 名、北九州市門司区 10 名などとなっている。今回の調査で大田区の旧石綿工場周辺でも 9 名のエ分類に該当する中皮腫発症者が疑われており、中皮腫の石綿ばく露からの潜伏期間の長さを考慮すると今後も注意が必要である。

【結論】

大田区にかつてあった石綿工場周辺に長年居住又は勤務し、職業性ばく露が明らかでないが石綿による胸膜プラークを有する者を 32 名発見した。うち 22 名は近隣ばく露によるものと判断した。石綿工場周辺住民は石綿関連疾患を発症する可能性があるため、今後も健診等で経過を見ていく必要がある。

【参考文献】

- 1) 石綿健康被害救済制度における平成 18～22 年度被認定者に対するばく露状況調査報告書.. 環境再生保全機構
http://www.erca.go.jp/asbestos/pdf/news/h24_houkokusyo.pdf
- 2) 平成 19 年度 大田区におけるアスベスト健康調査報告書
http://www.city.ota.tokyo.jp/seikatsu/hoken/asubesito/19_asbestos_chousa/asube_houkoku.files/hphoukoku.pdf
- 3) Kurumatani N, Kumagai S: Mapping the risk of mesothelioma due to neighborhood asbestos exposure. *Am J Respir Crit Care Med.* 178:624-629, 2008.
- 4) Newhouse ML, Thompson H: Mesothelioma of pleura and peritoneum following exposure to asbestos in the London area. *Br J Ind Med.* 22:261-269, 1965.
- 5) Berry M: Mesothelioma incidence and community asbestos exposure. *Environ Res.* 75:34-40, 1997.
- 6) Howel D, Arblaster I, Swinburne L, Schweiger M, Renvoize E, Hatton P. Routes of asbestos exposure and the development of mesothelioma in an English region. *Occup Environ Med.* 54:403-409, 1997.
- 7) Magnani C, Agudo A, Gonzalez CA, Andron A, Calleja A, Chellini E, et al.: Multicentric study on malignant pleural mesothelioma and non-occupational exposure to asbestos. *Br J Cancer.* 83:104-111, 2000.
- 8) 車谷典男、熊谷信二：環境中に飛散した石綿はどこまで影響が及ぶか. *肺癌* 49:63-68, 2009.
- 9) 環境省：平成 23 年度石綿の健康影響に関する各種調査報告
http://www.env.go.jp/air/asbestos/commi_hefc/rep_h23/index.html
- 10) 車谷典男、熊谷信二：尼崎市クボタ旧神崎工場周辺に発生した中皮腫の疫学評価. 2006 年 3 月 31 日
- 11) Epler GR, McLoud TC, Gaensler EA: Prevalence and incidence of benign asbestos pleural effusion in a working population. *JAMA.* 247:617-622, 1982.

5 石綿健康管理手帳健診を受けている人のデータベース化研究

宇佐美 郁治

【はじめに】

石綿業務に従事し石綿ばく露を受けると、将来、中皮腫や肺がんなどの健康被害が生じるおそれがある。これら疾病については、石綿ばく露を受けてから発症までの期間が非常に長く、離職後に発症することが多いため、国は、離職者を対象として石綿健康管理手帳の制度を設け、離職後の健康管理を行っている。この石綿健康管理手帳に基づく健診（以下、手帳健診）は都道府県労働局より指定された医療機関において無料で受けることができるが、その実態については明らかでない。今回、われわれは石綿関連疾患の診療に多くかかわり、労災認定基準にも精通した医師が勤務している病院で施行した手帳健診の実態を調査し、中皮腫、肺がんの発生率を検討した。

【対象・方法】

北海道中央労災病院、東北労災病院、東京労災病院、千葉労災病院、横浜労災病院、富山労災病院、旭労災病院、近畿中央胸部疾患センター、神戸労災病院、岡山労災病院、長崎労災病院で平成 21 年度から 23 年度に手帳健診のため受診した受診者の性別、年齢、職歴、胸膜プラークの有無、胸部単純写真における石綿肺所見(PR1 以上)の有無を検討した。また、その間に発症した中皮腫、肺がんの症例数、その背景などを検討した。

胸膜プラークは、胸部単純写真で認められたもの、胸部 CT で認められたものを分けて集計した。胸部 CT ではプラークが確実に指摘できる症例のみをプラーク有りと判定した。基準は、両側非対称に好発部位に見られたもの、片側であっても明らかな立ち上がりがあり、その部分の濃度が上昇しているものをプラーク有りと判定し、濃度上昇がみられても画像上明らかな立ち上がりのないものはプラーク無しと判定して集計した(図 1、2)。これらの画像については研究者会議において研究者間で目合わせをした。

職歴は、建設作業、造船所内での作業、電気工事業、鉄鋼製品など製造業、自動車製造または補修作業、配管作業、石綿製品製造業、解体作業、セメント・セメント製品製造業、機械器具製品製造業、倉庫内の作業、化学工場内での作業、ガラス・ガラス製品製造業、その他、不明に分類した。

同意の取得は、各病院において個人が同定できない方法で石綿健康管理手帳のデータベース化研究を行っている旨を掲示することにより行い、研究に参加することに同意しないと申し出た受診者を除いて集計した。

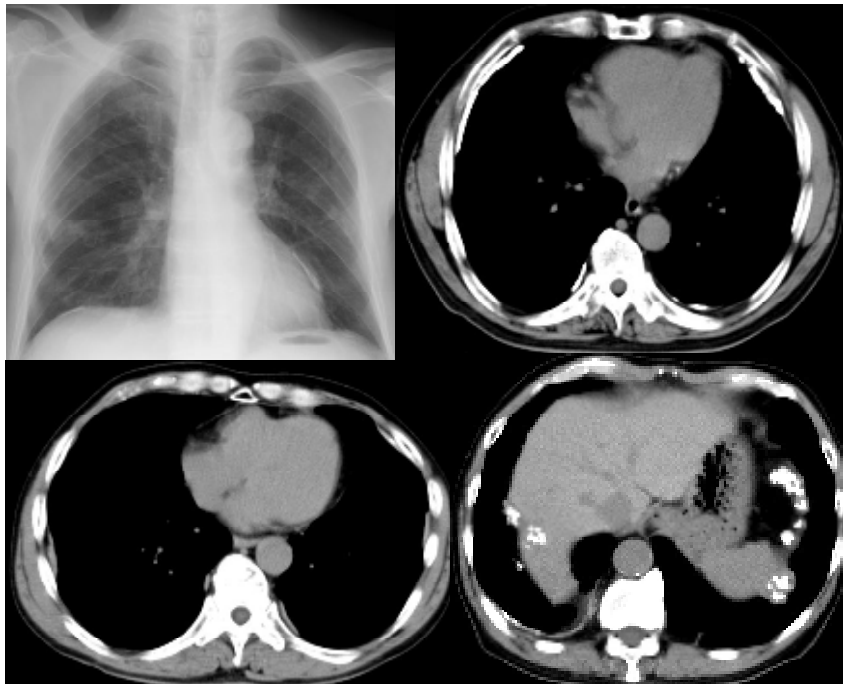


図1 プラーク有りと判断する例

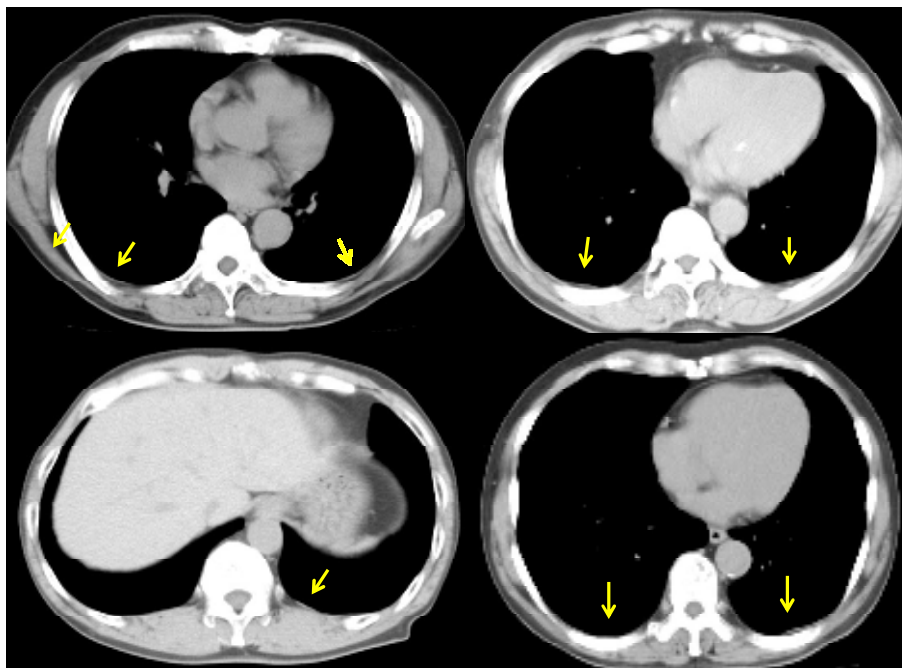


図2 プラーク無しと判断する例

【結果】

症例数は、北海道中央労災病院 130 例、東北労災病院 160 例、東京労災病院 232 例、千葉労災病院 505 例、横浜労災病院 480 例、旭労災病院 463 例、富山労災病院 293 例、近畿中央胸部疾患センター 238 例、神戸労災病院 133 例、岡山労災病院 1,250 例、長崎労災病院 173 例であり、合計 4,057 例(男性/女性 3,910 例/147 例)であった(表 1)。

	男性	女性	合計
北海道中央労災病院	129	1	130
東北労災病院	149	11	160
東京労災病院	225	7	232
千葉労災病院	480	25	505
横浜労災病院	465	15	480
旭労災病院	451	12	463
富山労災病院	287	6	293
近畿中央胸部疾患センター	210	28	238
神戸労災病院	129	4	133
岡山労災病院	1,213	37	1,250
長崎労災病院	172	1	173
合計	3,910	147	4,057

表1 病院別症例数

職歴は、石綿製品製造業 627 例(15.5%)、建設作業 606 例(14.9%)、造船所内での作業 534 例(13.2%)、化学工場内での作業 474 例(11.7%)、配管作業 243 例(6.0%)、自動車製造または補修作業 234 例(5.8%)、電気工事業 192 例(4.7%)、機械器具製品製造業 140 例(3.5%)、鉄鋼製品など製造業 120 例(3.0%)、ガラス・ガラス製品製造業 68 例(1.7%)、倉庫内の作業 63 例(1.6%)、解体作業 56 例(1.4%)、セメント・セメント製品製造業 50 例(1.2%)、その他 598 例(14.7%)、不明 52 例(1.3%)であった(表 2)。病院ごとの職歴では長崎労災病院は造船所内での作業、東北労災病院は建設作業、富山労災病院は化学工場内での作業、近畿中央胸部疾患センターは石綿製品製造業、千葉労災病院は自動車製造または補修作業の占める割合が全体の集計の割合に比べ高い傾向が見られた。

職歴	症例数	%
石綿製品製造業	627	15.5
建設作業	606	14.9
造船所内での作業	534	13.2
化学工場内での作業	474	11.7
配管作業	243	6.0
自動車製造または補修作業	234	5.8
電気工事業	192	4.7
機械器具製品製造業	140	3.5
鉄鋼製品など製造業	120	3.0
ガラス・ガラス製品製造業	68	1.7
倉庫内の作業	63	1.6
解体作業	56	1.4
セメント・セメント製品製造業	50	1.2
その他	598	14.7
不明	52	1.3
合計	4,057	100

表2 職歴

喫煙歴は、非喫煙者 777 例(19.2%)、過去喫煙者 2,346 例(57.8%)、現在喫煙者 835 例(20.6%)であり、過去喫煙者の 49.9%、現在喫煙者の 67.0%は喫煙指数 600 以上の重喫煙者であった(表 3)。

非喫煙者	777 (19.2%)
過去喫煙者	2,346 (57.8%)
喫煙指数600以上	1,171 (49.9%)
現在喫煙者	835 (20.6%)
喫煙指数600以上	560 (67.0%)
不明	99 (2.4%)

表3 喫煙歴

年度別健診者数と延べ健診回数は、平成 21 年度 3,216 例、5,783 回、平成 22 年度 3,587 例、6,668 回、平成 23 年度 3,641 例、6,432 回であった。延べ CT 施行例は、それぞれ 2,503 例、3,090 例、2,378 例であった。また、1 回目の健診時年齢(M±SD)は、平成 21 年度は 71.0 ±9.2 歳、平成 22 年度は 71.4±9.0 歳、平成 23 年度は 72.1±10.1 歳であった(表 4)。

胸膜プラークは、単純写真では評価可能であった 4,032 例中 1,887 例(46.8%)、胸部 CT では 3,532 例中 2,805 例(79.4%)においてみられた。また、胸部単純写真における石綿肺所見は評価可能であった 3,951 例中 243 例(6.2%)においてみられた(表 5)。じん肺管理区分は、管理区分なし 3,566 例、管理区分 2 107 例、管理区分 3 イ 23 例、管理区分 3 ロ 11 例、管理区分不明 350 例であった(表 6)。

	健診者数	延べ健診回数	健診時年齢
平成21年度	3,216	5,783	71.0±9.2
平成22年度	3,587	6,668	71.4±9.0
平成23年度	3,641	6,432	72.1±10.1

表4 年度別健診数、年齢

	%
胸膜プラーク(胸部単純写真)	46.8
胸膜プラーク(胸部CT)	79.4
石綿肺所見(胸部単純写真)	6.2

表5 画像所見(全体症例)

管理区分	症例数
管理区分なし	3,566
管理2	107
管理3イ	23
管理3ロ	11
管理区分不明	350

表6 じん肺管理区分

中皮腫症例は、平成 21 年度、22 年度、23 年度のそれぞれに 3 例、1 例、3 例の合計 7 例が発見された。それぞれの年度の健診者数に対する発症例の比率は、0.09%、0.03%、0.08% であり、10 万対比は、それぞれ、93、28、83 であった。また、肺がんは、14 例、15 例、12 例の合計 41 例であり、比率は 0.44%、0.42%、0.33%、10 万対比は、435、418、330 であった(表 7)。

	平成21年度	平成22年度	平成23年度	合計
中皮腫	3(93)	1(28)	3(83)	7
肺がん	14(435)	15(418)	12(330)	41

表7 中皮腫、肺がん症例数(10万対比)

中皮腫症例は、全例胸膜中皮腫であり、全例男性であった。年齢は、65 歳～82 歳、中央値 74 歳で、平均年齢(M±SD)は 74.6 歳±5.9 歳であった。職歴は、石綿製品製造業 1 例、建設作業、化学工場内での作業、機械器具製品製造業がそれぞれ 2 例であった。喫煙歴は全例過去喫煙者であり重喫煙者は 1 例であった(表 8)。胸部画像所見は、胸部単純写真では 7 例中 5 例(71.4%)にプラークを認め、胸部 CT では評価できた 6 例中 6 例(100%)に胸膜プラークを認めた。また、石綿肺所見がみられた症例はなかった(表 9)。

- 症例数
 - 7例(M/F:7/0)
- 年齢
 - 65～82歳、中央値 74歳、M±SD 74. 6±5. 9
- 職業歴
 - 石綿製品製造業 1例、建設作業 2例、
化学工場内での作業 2例、機械器具製品製造業 2例
- 喫煙歴
 - 非喫煙者 0例、過去喫煙者 7例、現在喫煙者 0例
喫煙指数600以上 1例

表8 中皮腫症例の内訳

- 胸部単純写真
 - 胸膜プラーク 5/7(71. 4%)
- 胸部CT
 - 胸膜プラーク 6/6(100%)
- 胸部単純写真
 - 石綿肺所見 0/7(0%)

表9 中皮腫症例の画像所見

肺がん症例は、全例男性であった。年齢は 59 歳～88 歳、中央値 74 歳、平均年齢(M±SD)は 74.2±7.2 歳であった。職歴は、石綿製品製造業 7 例、建設作業 5 例、造船所内での作業 3 例、化学工場内での作業 4 例、配管作業 2 例、自動車製造または補修作業 1 例、電気工事業 3 例、機械器具製品製造業 1 例、鉄鋼製品など製造業 4 例、倉庫内での作業 1 例、解体作業 1 例、その他 7 例、不明 2 例であった。喫煙歴は、非喫煙者 2 例、過去喫煙者 29 例、現在喫煙者 7 例、不明 3 例で、重喫煙者は 29 例であった(表 10)。胸部プラークは、胸部単純写真で 18 例(43.9%)、胸部 CT では 36 例(87.8%)に認め、石綿肺所見は 12 例(29.3%)に認めた(表 11)。肺がんの発見は、胸部単純写真で発見されたものは 13 例であり、その他の 28 例(68.3%)は胸部単純写真では発見できず胸部 CT で初めて発見された。また、その内 6 例は Ground glass opacity(GGO)肺がんであった。

- 症例数
 - 41 例 (M/F: 41/0)
- 年齢
 - 59～88 歳、中央値 74 歳、M±SD 74. 2 ± 7. 2
- 職業歴
 - 石綿製品製造業 7 例、建設作業 5 例、造船所内での作業 3 例、化学工場内での作業 4 例、配管作業 2 例、自動車製造または補修作業 1 例、電気工事業 3 例、機械器具製品製造業 1 例、鉄鋼製品など製造業 4 例、倉庫内での作業 1 例、解体作業 1 例、その他 7 例、不明 2 例
- 喫煙歴
 - 非喫煙者 2 例、過去喫煙者 29 例、現在喫煙者 7 例、不明 3 例
喫煙指数 600 以上 29 例

表 10 肺がん症例の内訳

- 胸部単純写真
 - 胸膜プラーク 18/41(43.9%)
- 胸部CT
 - 胸膜プラーク 36/41(87.8%)
- 胸部単純写真
 - 石綿肺所見 12/41(29.3%)

表11 肺がん症例の画像所見

【考察】

健康管理手帳の制度の目的は、離職後の労働者において、業務に起因した疾病を早期に発見し、重篤な結果を予防することである。がんその他重度な健康障害を生じる可能性がある石綿を含めた12業務が対象として指定されている。石綿の健康管理手帳の交付を受けると、年に2回、指定医療機関・健康診断機関において無料で健康診断を受けることができる。対象者は、石綿の製造や取扱い業務(直接業務)に従事及びそれらに伴い石綿の粉じんを発散する場所における業務(周辺業務)に従事していた者であり、交付要件は、両肺野に石綿による不整形陰影があり、又は石綿による胸膜肥厚があること(直接業務又は周辺業務が該当)、もしくは以下の直接業務による業務歴があることである。1) 石綿製造作業、2) 石綿が使用されている保温材、耐火被覆材等の張付け、補修もしくは除去の作業、3) 石綿の吹付の作業又は石綿が吹き付けられた建築物、工作物などの解体、粉砕などの作業、これら作業に1年以上従事していた者で、初めて石綿の粉じんにばく露した日から10年以上経過していること、もしくは、上記以外の石綿を直接業務で取り扱う作業に10年以上従事した者である。手帳所持者は中皮腫、肺がんを発症すれば、ほとんどが労災補償の対象となる。

石綿健康管理手帳の新規交付件数は、厚生労働省のデータによれば、平成16年92件、平成17年1,493件、平成18年6,822件、平成19年3,370件、平成20年5,501件、平

成 21 年 3,880 件、平成 22 年 3,177 件、平成 23 年 2,505 件であり、平成 17 年のいわゆるクボタショック以来急速に増加している。過去に交付された累計から返却されたものを引いた件数は、平成 21 年 21,080 件、平成 22 年 23,958 件、平成 23 年 26,107 件であり、この件数が、その年における手帳健診の対象者数と考えられる。今回、われわれが集計した件数は対象者の約 15%を占め、対象病院は、北海道、東北、関東、中部、関西、中国、九州の全国にわたっており、それぞれその地区において石綿関連疾患の診療を積極的に行っている病院である。今回の研究に参加した医師は、石綿関連疾患の診療の経験が多くあり、労災認定基準にも精通しているため、集計したデータに信頼性がおけ、日本における手帳健診の実態をある程度反映したものと考えられる。手帳の交付は職業性石綿ばく露を受けた労働者が退職する際に交付されることが多いと思われるが、実際はその指導を受けていない場合も考えられる。また、石綿ばく露の問題が広く知られる前は、労働者も会社も十分にこの制度について把握していなかったことも考えられる。手帳健診の対象者の何割に手帳が発行されているかは不明であるが、実際の臨床現場では、胸部異常陰影として紹介された患者の中で、職業性石綿ばく露があり胸膜プラークが認められ手帳健診の対象者であっても患者自体がそのことを知らなく、また、紹介元の医療機関も知らないことをよく経験するため手帳健診の制度の普及が重要である。

職歴は、公表されたデータはないが、日本全体としては、石綿製品製造業、建設作業、造船所内での作業、化学工場内での作業、配管作業の順で多く見られた。地域によっては造船所内での作業、建設作業、化学工場内での作業、石綿製品製造、自動車製造または補修作業の比率が高い地域があり、それぞれの地域における産業の特徴を表すものと考えられた。

日本における石綿肺がんの報告では喫煙歴が 83.7%¹⁾、90.1%²⁾と高くみられ、今回の検討においても、57.8%が過去喫煙者、20.6%は現在喫煙者と合計 78.4%に喫煙歴が認められた。Hammond ら³⁾によれば、断熱作業労働者 17,800 名を喫煙の有無別に追跡調査を行い、そのグループの肺がん死亡率を、アメリカがん協会の喫煙経験別肺がん死亡率を対照として検討したところ、10 万人当たりの死亡率は、石綿ばく露も喫煙もない者は 11.3、喫煙のみでは 122.6、石綿ばく露のみでは 58.2、喫煙と石綿ばく露では 601.6 であり、喫煙で 10 倍、石綿ばく露で 5 倍、両者では 50 倍と相乗的に作用することを報告した。喫煙は中皮腫の発症リスクを高めないと報告⁴⁾されているが、手帳健診受診者に対する禁煙指導は必須である。

胸膜プラークは、単純写真より胸部 CT を用いたほうが把握されやすいことはよく知られており⁵⁾われわれの検討でも同様の結果であった。今回の検討は、多施設での検討であり、また、紹介元の画像を用いて診断する場合もあるため確実例のみを集計した。実際の臨床では 3D 画像⁹⁾や再構成冠状断像など^{10)・12)}を用いて診断することも多いため胸部 CT における胸膜プラークの検出率はもう少し高い可能性がある。健康管理手帳の交付要件は、当初は石綿による不整形陰影もしくは胸膜肥厚の所見が画像で得られたものであったが、平成 19 年 10 月より上記の一定の業務歴があれば画像評価の必要がなくなり業務歴のみで交付

されるようになり交付要件が広がった。今回の検討では業務歴のみで手帳が交付された症例の画像を分けて検討してないため詳細は不明であるが、胸膜プラークが認められない中には業務歴のみで交付されている例も存在する。

PR1以上の石綿肺の所見は243例(6.2%)にみられた。管理2以上のじん肺管理区分は141例(3.5%)で確認されたが、けい肺の所見がみられ管理区分が取得された場合、もしくは管理区分が把握されていない場合もあるため、管理区分の有無にかかわらず、新たに専門医の目で胸部単純写真における石綿肺の所見を確認した。PR1以上の石綿肺の所見が認められるにもかかわらずじん肺管理区分が取得されていない場合は、じん肺による合併症に罹患した際に労災補償の機会を失う可能性があるため、管理区分の申請を行うよう指導する必要がある。

調査した3年間で中皮腫症例は7例発見され、肺がん症例は41例発見された。中皮腫症例の年齢の中央値は74歳であった。森永¹³⁾による、1999年から2003年までの230例の労災認定事例の平均年齢は63歳であり、過去に報告された国内の中皮腫症例の平均年齢も67歳¹⁴⁾であることと比べると今回の症例は高齢であったが、今回の母集団は離職者で平均年齢71歳以上であり、在職者が含まれていないため高齢であったと考えられる。また、肺がん症例の中央値も74歳であり、日本における石綿肺がんの中央値は72歳¹²⁾に比べ高齢であったが同様の理由と考えられる。職歴は、中皮腫症例、肺がん症例ともに過去の報告と同様¹²⁾¹³⁾¹⁴⁾であり、今回集計した全体の職歴の割合と比べ特に多くみられた職歴はなかった。

石綿肺の所見は肺がんにおいて多く見られた。胸部単純写真で線維化が見られる症例は見られない症例に比べ肺内の石綿小体の本数が多いと報告されており⁸⁾肺がん症例の方が中皮腫症例に比べ、石綿の高濃度ばく露が示唆されるが、症例数も少なく詳細な検討もされていないため、今後の石綿小体、繊維の本数の検討が行われることを待ちたい。

調査した3年間における中皮腫、肺がんの両疾患の合計の発生率は全体で10万対460であった。東京都予防医学協会の「東京から肺がんをなくす会」の成績¹⁵⁾¹⁶⁾では、CT検診により10万対436の肺がんが発見された。この検診は1年に2回のヘリカルCTを用いる検診で、肺がんの発症の危険度の高い人のための会員制による有料検診からはじまったものであり、肺がんのハイリスクグループと考えられるが、この群における発見率よりも高かった。手帳健診は担当医の判断で胸部CTを撮影することができるが、今回の検討では延べ健診件数18,883例のうちCTが施行されたのは7,971例(42.2%)であり「東京から肺がんをなくす会」と比べると全体で約半分の施行率である。CT検診を行うと初年度は多く見付き、その後は毎年行っていると定常状態¹⁷⁾になる。手帳健診も毎年手帳が新規に交付される方があり、その年の手帳交付総数に対する新規交付の割合は、平成21年は16.0%、平成22年は13.3%、平成23年は9.6%であり、新たに手帳健診の対象者に加わるが、これらの方々は申請時に胸部CTを行っていることが多いため、繰り返し手帳健診を行うことにより中皮腫、肺がんの発見率が下がることはないと思われる。今回の検討では、肺がん41例

のうち 28 例が胸部単純写真では発見できず胸部 CT で初めて発見された症例であり、このような症例を発見するためには手帳健診のシステムの中で定期的に胸部 CT を撮影することが必要である。

石綿ばく露による中皮腫と肺がんの発生比率は、工場労働者を対象とする疫学研究によれば 1 : 2 といわれている¹⁸⁾。今回の検討では、3 年間の合計で中皮腫 7 例、肺がん 41 例であり、その発生比率は約 1 : 6 であった。石綿肺がんの発症と石綿との間には量反応関係が見られる¹⁹⁾²⁰⁾とされており、手帳健診対象者は石綿の高濃度ばく露者が多く含まれているため肺がんがより多く発症すると考えられる。また、中皮腫は肺がんより低濃度ばく露でも発症するため手帳健診対象者でない人から発症している可能性も考えられる。本邦における両疾患の労災認定件数は、中皮腫は平成 21 年度 536 件、平成 22 年度 498 件、平成 23 年度 546 件であるが、肺がんはそれぞれ 480 件、424 件、399 件であり、中皮腫のほうが肺がんよりより多く認定されている現状がある。石綿が社会問題化してからいろいろ周知がなされ、中皮腫が労災補償の対象となることはよく知られたが、石綿肺がんの労災認定基準については平成 23 年 3 月に新たな改定があって、その基準について十分に知られていないため認定漏れになっている症例もあると思われる。

【結語】

今回の検討により、日本における手帳健診の実態が明らかになった。手帳健診受診者には禁煙を指導し、石綿肺の所見が見られた場合は管理区分の取得を勧め、健康管理手帳と石綿関連疾患の労災補償の制度のさらなる普及を行うことが重要である。今後、この手帳健診のデータベースが石綿関連疾患のデータベースと連結することにより石綿健康管理手帳の有用性について検討されることが望まれる。

【参考文献】

- 1) 宇佐美郁治、岸本卓巳、木村清延、中野郁夫、水橋啓一、大西一男、玄馬顕一、藤本伸一：我が国における中皮腫、石綿肺がんの臨床像。日職災医誌 57：190-195、2009.
- 2) Takumi Kishimoto, Kenichi Gemba, Nobukazu Fujimoto, Kazuo Onishi, Ikuji Usami, Keiichi Mizuhashi, Kiyonobu Kimura: Clinical study of asbestos-related lung cancer in Japan with special reference to occupational history. Cancer Sci 101: 1194-1198, 2010.
- 3) Hammond EC, Selikoff IJ, Seidman H: Asbestos exposure, cigarette smoking and death rates. Ann New York Acad Sci 330: 473-475, 1979.
- 4) Consensus report. Asbestos, asbestosis, and cancer: the Helsinki criteria for diagnosis and attribution. Scand J Work Health. 23: 211-316, 1997.
- 5) 畠山雅行、吉村均、尾辻秀章、前田宗宏、大村卓也、大石充、打田日出夫、春日宏友、成田亘啓、三上理一郎：石綿肺の胸膜病変 - CT 画像を中心として。画像診断 7：891-896, 1987.
- 6) Al Jarad N, Poulakis N, Pearson MC, Rubens MR, Rudd RM: Assessment of asbestos-induced pleural disease by computed tomography-correlation with chest radiograph and lung function. Respir Med 85: 203-208, 1991.
- 7) 由佐俊和、安川朋久、守屋康充、宗知子、国友史雄、山本司、弥富真理、廣島健三、岸本卓巳：胸部画像検査による胸膜プラークの検出能に関する検討 - 手術所見で胸膜プラークを認めた症例を対象として - . 日職災医誌 56：215-220, 2008.
- 8) 廣島健三 編：平成 23 年度石綿関連疾患に係る医学的所見の解析調査業務（病理組織標本における石綿小体計測及び胸腔鏡所見による認定基準の見直しに関する調査編）。学校法人東京女子医科大学, 2012.
- 9) 本田広樹、木村清延、阿波加正弘、高城政久、加地浩：石綿疾患における胸膜プラークの CT 画像を用いた 3D 表示の試み。日職災医誌 55：49-54, 2007.
- 10) 宇佐美郁治：胸膜プラーク、びまん性胸膜肥厚、両性石綿胸水。日本胸部臨床、68(増刊号)：126-136, 2009.
- 11) 加藤勝也、岸本卓巳：胸膜プラーク。アスベスト関連疾患日常診療ガイド：26-31, 2012.
- 12) 森永謙二 編：[改訂新版]職業性石綿ばく露と石綿関連疾患 - 基礎知識と労災補償 - . 三信図書, 2005.
- 13) 森永謙二：石綿（アスベスト）の疫学、アスベストと中皮腫、篠原出版新社：9-36, 2007.
- 14) Kenichi Gemba, Nobukazu Fujimoto, Katsuya Kato, Keisuke Aoe, Yukio Takeshima, Kouki Inai, Takumi Kishimoto: National survey of malignant mesothelioma and asbestos exposure in Japan. Cancer Sci 103: 483-490, 2012.
- 15) S Sone, F Li, Z-G Yang, T Honda, Y Maruyama, S Takashima, M Hasegawa, S Kawakami, K Kubo, M Hniuda, T Yamada: Results of three-year mass screening

programme for lung cancer using mobile low-dose spiral computed tomography scanner. *Br J Cancer* 84: 25-31, 2001.

- 16) Sobue T, Moriyama N, Kaneko M, Kusumoto M, Kobayashi T, Tsuchiya R, Kakinuma R, Ohmatsu H, Nagai K, Nishiyama H, Matsui E, Eguchi K: Screening for lung cancer with low-dose helical computed tomography: anti-lung cancer associated project. *J Cl Oncol* 20: 911-920, 2002.
- 17) Nawa T, Nakagawa T, Kusano S, Kawasaki Y, Sugawara Y, Nakata H: Lung cancer screening using low-dose spiral CT: results of baseline and 1-year follow-up studies. *Chest* 122: 15-20, 2002.
- 18) Barroetavena MC, Teschke K, Bates DV: Unrecognized asbestos-induced disease. *Am J Ind Med* 29: 183-185, 1996.
- 19) Hughes JM, Weill H: Asbestos as a precursor of asbestos related lung cancer: results of a prospective mortality study. *Br J Ind Med* 48: 229-233, 1991.
- 20) Warnock ML, Issenberg W: Asbestos burden and the pathology of lung cancer. *Chest* 89: 20-26, 1986.

6 中皮腫、石綿肺がん、良性石綿胸水、びまん性胸膜肥厚の症例のデータベース化研究

1) 良性石綿胸水の臨床

岸本 卓巳

石綿ばく露によって発生する良性胸膜病変として、良性石綿胸水の存在は1960年代¹⁾から知られていたが、疾患概念がまとめられたのは1980年代である。Eplerら²⁾が1982年にprospective studyを行う上での本疾患の基準として以下の基準を提唱した。①石綿ばく露歴がある。②胸部X線あるいは胸水穿刺で胸水の存在が確認される。③石綿ばく露以外に胸水貯留の原因がない。④胸水確認後3年以内に悪性腫瘍を認めない。である。この基準以降に新たな診断基準はなく、1989年にHillerdal³⁾は経過観察は胸部CT等を用いて、慎重な経過観察を行えば1年の経過で診断してよいと報告している。我々は5年前にも良性石綿胸水の調査報告を行っているが、症例が110例と増加したので、最近のデータを報告する。

【対象と方法】

全国労災病院にて、1988年4月～2012年9月までに良性石綿胸水と診断を受けた110例である。方法としての年齢、性別、主訴、喫煙歴、職業歴およびその期間と良性石綿胸水発生までの潜伏期間、胸水の貯留部位（片側か両側か）、胸部画像上の石綿関連の肺・胸膜病変の有無、胸水の性状、細胞分類、胸水中ヒアルロン酸、ADA、CEA等の生化学検査、胸腔鏡により確定診断できている48例については胸腔鏡の肉眼所見、治療と予後について調査した。また、良性石綿胸水後の呼吸機能障害についても検討した。胸水ヒアルロン酸については、岡山労災病院において胸膜中皮腫であると確定診断された68例の胸水中のデータと比較検討した。

【結果】

性別では110例は全例が男性で女性はいなかった。発症時年齢は36～92才と幅広く、平均72.7才（中央値74才）であった。診断のきっかけでは、無症状で検診あるいは他疾患治療中に胸水を指摘された症例が46例（39.0%）であったが、自覚症状で病院を受診した症例が64例（61.0%）であった。自覚症状としては労作時呼吸困難が34例（28.8%）と最も多く、その他は表1の如く咳嗽、胸痛が多かった。喫煙歴では検討できた70例中非喫煙者は10例（14.2%）とわずかで、ほとんどが喫煙者で喫煙指数が600以上の重喫煙者が40例（66.7%）と大半であった。職業歴では表2に表す如く、石綿中等度ばく露以上を来たす造船所内作業、建設業等が多かった。初回ばく露年齢は表3の如く中央値21.5才、ばく露

期間の中央値は 31.0 年で石綿初回ばく露からの潜伏期間は中央値で 48.0 年と長く、また最終ばく露から良性石綿胸水発症までも中央値 19.0 年と長いことが明らかとなった。

表 1

主訴

症例数	110	※重複あり
労作時呼吸困難	34 (28.8%)] (61.0%)
咳嗽	15 (12.7%)	
胸痛	13 (11.0%)	
発熱	3 (2.5%)	
その他	7 (6.0%)	
無症状	46 (39.0%)	
検診発見	35	
他疾患治療中	9	
偶然発見	2	

表 2

職業歴

造船所内の作業	25例
建設作業	20例
化学工場内の作業	10例
石綿製品製造業	8例
電気工事	8例
配管作業	7例
石綿運搬作業	5例
保温作業	4例
石綿吹付け作業	3例
鉄鋼製品製造業	3例
解体作業	2例
断熱作業	2例
自動車製品製造業	2例
耐火煉瓦製造	2例
ガラス製品製造業	1例
金属製品製造業	1例
築炉	1例
塗装業	1例
船員	1例
その他	2例
環境ばく露	1例
家庭内ばく露	1例

表 3

良性石綿ばく露症例の
初回ばく露年齢・ばく露期間・潜伏期間

	症例数	中央値	範囲	平均値
初回ばく露年齢(歳)	100	21.5	14～58	24.6
ばく露期間(年)	104	31.0	0.75～50	29.3
潜伏期間(年)				
初回ばく露～発症	100	48.0	17～76	47.8
最終ばく露～発症	100	19.0	-1～64	20.0

胸部画像上の胸水貯留の現状については片側が 81 例で右側が 56 例 (69.1%) (左側 25 例) と圧倒的に右側優位で、両側貯留例は 27 例 (24.5%) のみであった。また、石綿関連の肺・胸膜病変の有無では図 1 に示すように円形無気肺の合併が 68.3%と最も多く、ついで良性石綿胸水後にびまん性胸膜肥厚化した症例が 25.0%あった。その他、石綿肺が 3.3%、胸膜中皮腫、肺癌が各 1.7%であった。胸膜プラークはほとんどの症例で確認できた⁴⁵⁾。そのうち、胸部レントゲン写真のみで確認出来た症例が約半数あった。一方で CT でも確認できず胸腔鏡で肉眼的に確認できた症例はわずか 7.2%であった (図 2)。また、胸膜プラークの石灰化率は 83.9%であった。

石綿関連疾患の合併頻度

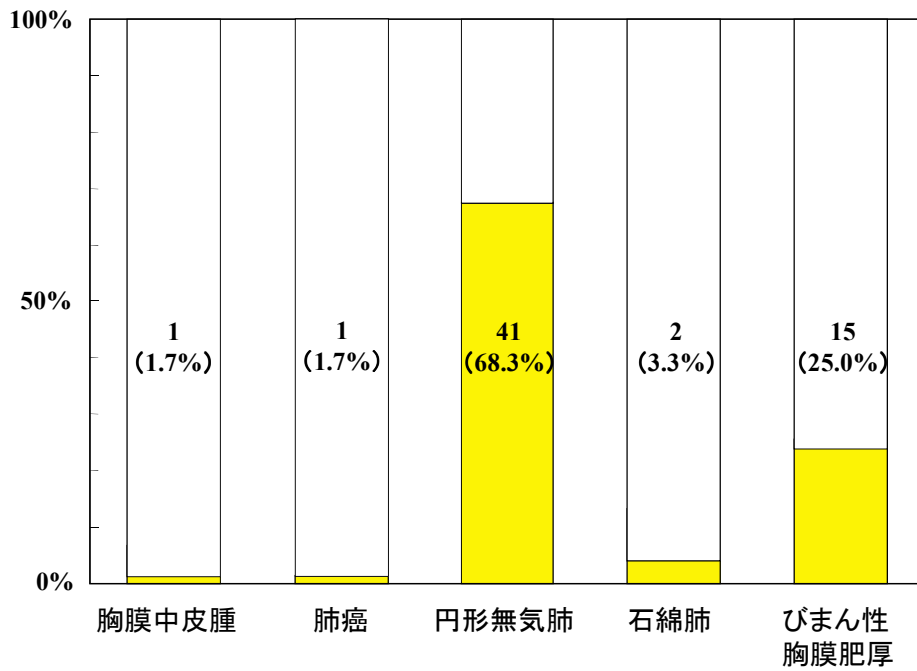


図 1.

胸膜プラーク

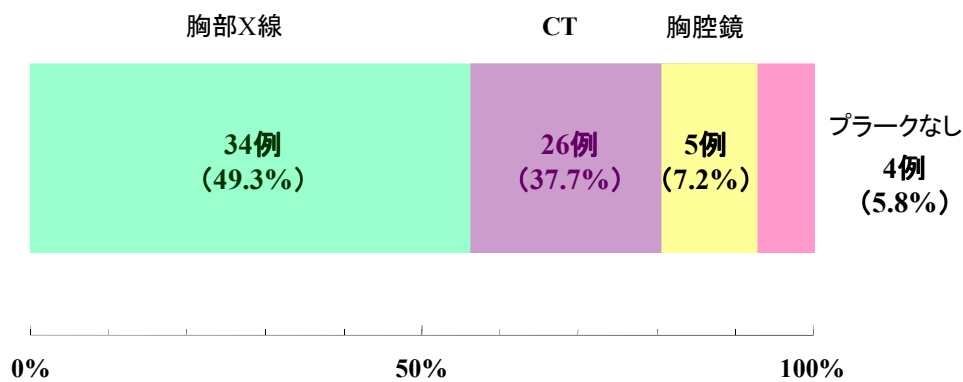


図 2.

胸水の性状では図 3 で示すように、72.1%が血性胸水であり、本疾患の特徴と思われる。胸水中の白血球の分数では表 4 に示すようにリンパ球が優位に増加しており、好中球優位の感染性胸膜炎との鑑別は可能であった。

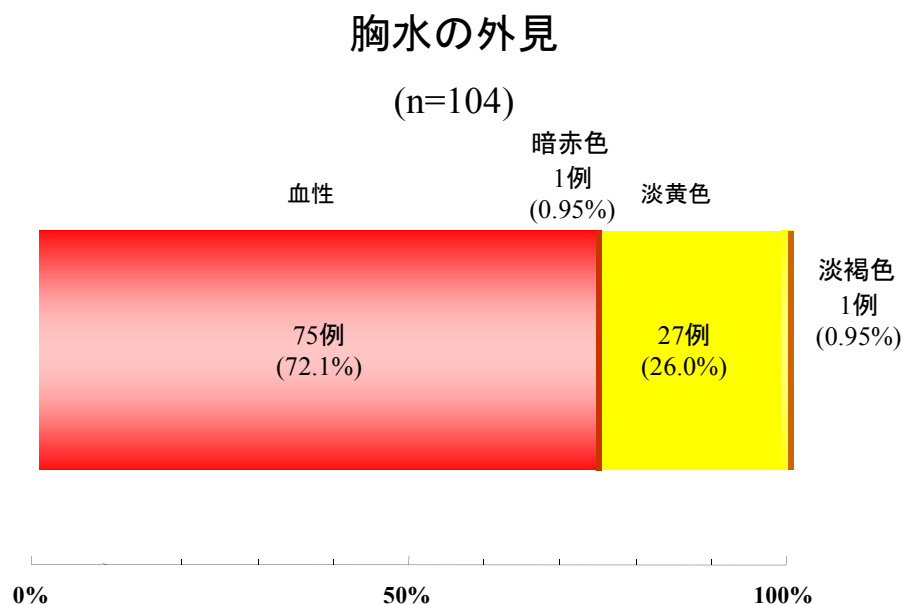


図 3.

表 4

胸水細胞分類

(n=88)

	中央値	範囲	平均値±標準偏差
リンパ球	85.3%	1.0-99.0	77.7±22.8%
マクロファージ	3.5%	0-93.0	8.5±37.6%
好中球	2.0%	0-97.5	7.5±14.6%
好酸球	1.0%	0-69.5	6.1±13.0%

従来の報告⁶⁾では、好酸球優位との記載があるが、今回の検討では著明な好酸球増加例は2例のみで、好酸球が10%以上を占めた症例は14.7%であった(図4)。

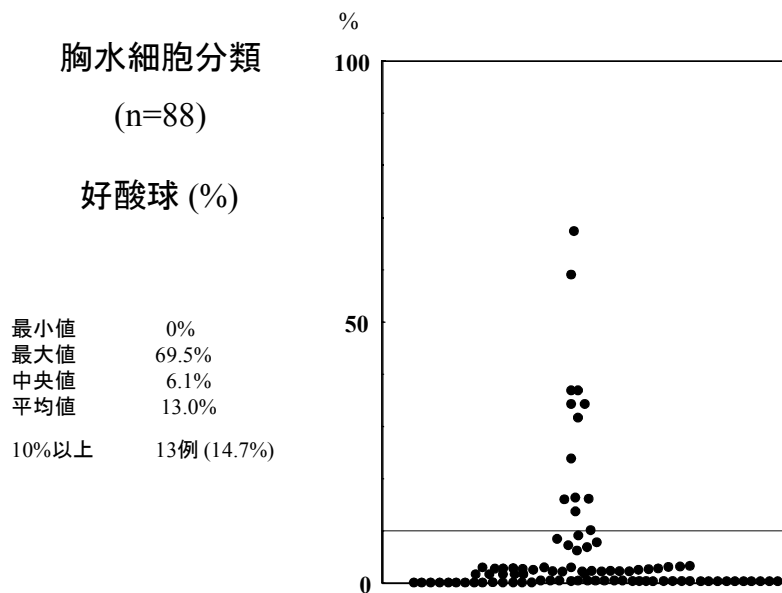


図 4.

胸水ヒアルロン酸については、10万 ng/ml を超える例はわずか6.6%のみであり、比較対照とした胸膜中皮腫の57.4%が10万 ng/ml 以上であったことから、鑑別診断の指標となることが確認できた(図5)。

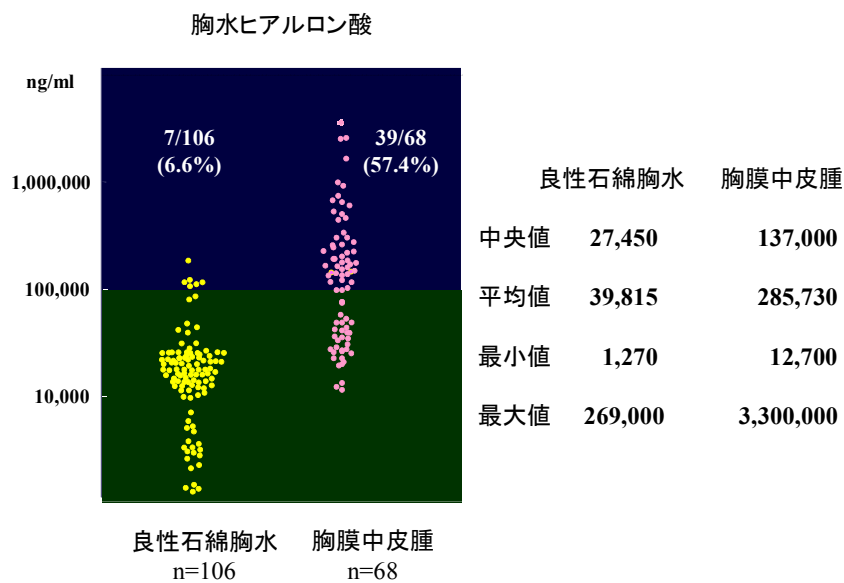


図 5.

その他のマーカーでは、CEA、ADA、CYFRA21-1 はいずれも正常範囲内であり、鑑別すべき癌性胸膜炎、結核性胸膜炎、胸膜中皮腫等との鑑別に有用と思われた。

胸腔鏡の肉眼所見については、胸膜プラークや臓側あるいは壁側胸膜肥厚は、ほぼ全例に認められたが胸膜発赤も 61.5%に認められ、肥厚型胸膜中皮腫との鑑別が必要である症例も認められた。また、フィブリン網が肉眼的に観察をさまたげるような症例が 19.2%あった。胸水貯留後時間が経過するとこのようなフィブリン網が発達することが窺れた。

治療については図 6 に示すように、胸膜中皮腫早期例との鑑別のため、胸腔鏡を行った症例が 74 例中 48 例(64.9%)と過半数を占め、胸腔鏡検査の際に胸水をドレナージすることにより軽快していた症例が多かった。一方、経過観察中に自然に胸水が消失した症例が 12 例あるとともにステロイド剤を投与し、有効であった症例も 8 例あった⁴⁾。

良性石綿胸水の治療

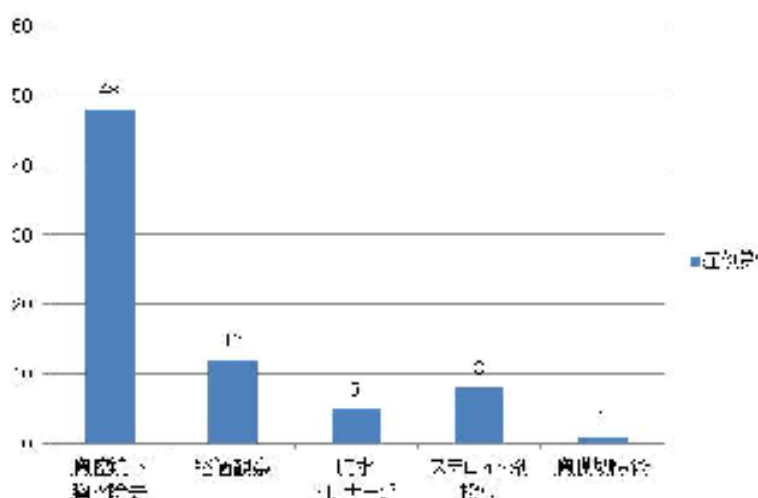


図 6.

胸水の再発については、110 例中 12 例で胸水の再貯留を認めており、そのうち 3 例では 2 度、1 例では 3 度胸水貯留をくり返していた。再貯留までの期間の中央値は 11 ヶ月であった (図 7)。

良性石綿胸水における胸水再貯留までの期間

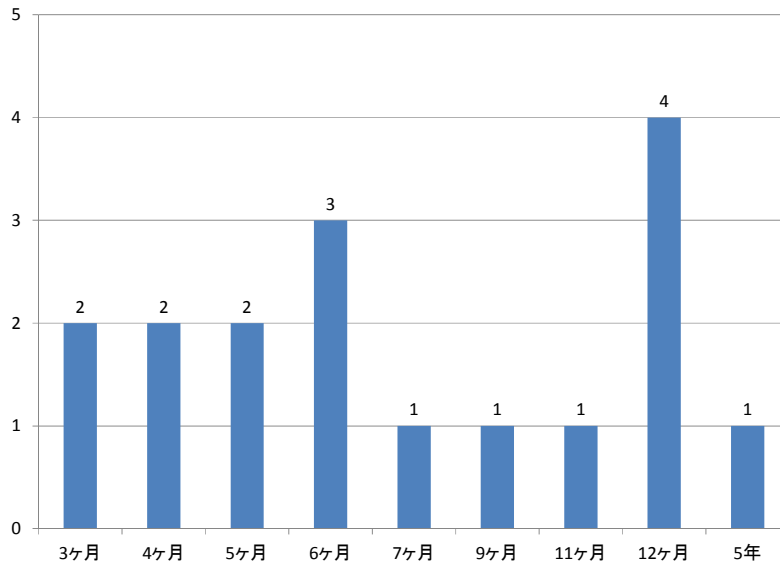


図 7.

また、予後については良性石綿胸水が消失せず、胸水の被包化により肺の再膨張が障害される症例あるいはびまん性胸膜肥厚化して慢性呼吸不全を来す症例があるため⁷⁾、死亡に至った症例も 19 例(17.3%)あった。検討できた 81 例の生存期間は 4.1 ヶ月～236.3 ヶ月と幅が大きく中央値は 33.7 ヶ月であり、必ずしも予後良好とは言えなかった(図 8)。過去 2 年間に胸膜中皮腫との鑑別目的で胸腔鏡検査が増えており、中皮腫であるとは診断できなかった症例が本疾患であると診断されていることから、本疾患の診断例が増加することが予想される。

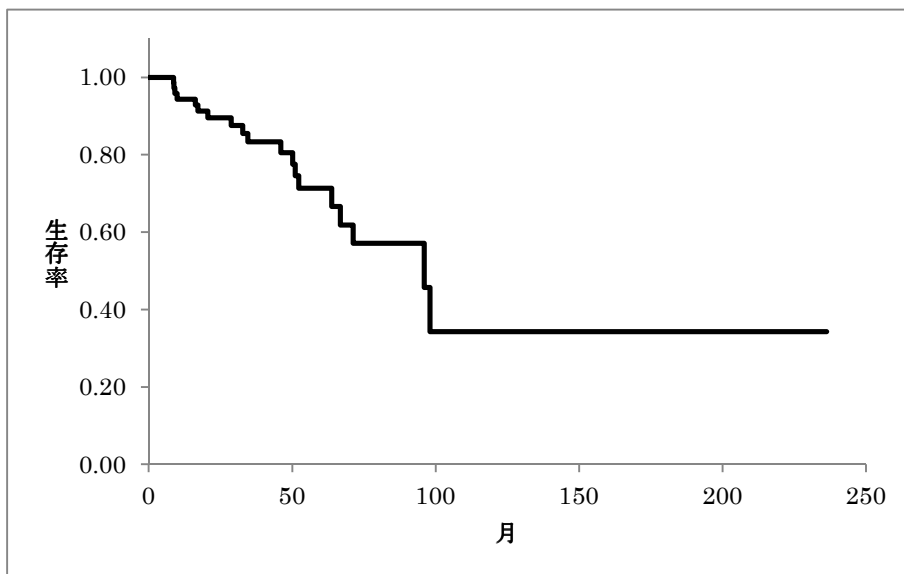


図 8.

【考察】

良性石綿胸水は、石綿による非悪性の胸膜病変であり、その原因は現在でもまだ明らかになっていない。我々は平成 18 年に下記に示すような診断ガイドライン(表 5)を提唱するとともに胸膜中皮腫早期病変と本疾患の鑑別を行うため、胸腔鏡検査を行い肉眼的な観察をするとともに積極的な胸膜生検を行ってきたため、良性石綿胸水の診断精度が高くなったものと考えている。

表 5

良性石綿胸水診断基準

- ①石綿ばく露歴がある
- ②胸水穿刺により胸水の存在が確認されている
- ③下記の検査所見等により、胸水を来す他疾患を除外しうる
 - ・滲出性胸水
 - ・胸水ADA値 50 IU/L未満
 - ・胸水CEA値が血清正常値未満
 - ・胸水ヒアルロン酸値が 100,000 ng/ml未満
 - ・胸水細胞診 陰性
 - ・胸水細胞分類で中皮細胞が5%未満
 - ・胸部CTで悪性腫瘍が疑われるような胸膜病変を認めない
 - ・胸腔鏡による胸膜病変の観察及び胸膜生検にて他疾患を否定できるただし、胸腔鏡検査が出来ない症例では1年間経過観察で悪性腫瘍等他疾患を否定する

平成 20 年までに良性石綿胸水として集積された症例は 49 例で全て男性であったが、今回も全てが男性であり、石綿ばく露により発症した中皮腫や肺癌症例に比較しても高齢者が多かった⁸⁾。その後 5 年間に集積した症例を合わせて倍以上の 110 例となった。年齢は 70 才以上の高齢者が大半であったため、年齢中央値は 74 才であった。自覚症状によって病院を受診した症例が 61.0%で、そのうち過半数が労作時呼吸困難、ついで胸痛や咳を主訴とする症例が多く、胸膜中皮腫の初発症状と同様の比率であった⁹⁾。また、無症状で検診あるいは他疾患治療中に偶然診断された症例は 39%と少なく、検診発見率の高い 米からの報告¹⁰⁾とは異なっていた。

喫煙については検討できた症例が十分ではなかったが、喫煙指数が 600 以上の重喫煙者が 66.7%を占めた。一方、非喫煙者はわずか 14.2%であったことは石綿肺癌症例¹¹⁾と同じ傾向を示した。

石綿ばく露歴では、造船所内の作業や建設作業、化学工場内の断熱・保温作業、石綿

製品製造業などで 70%を超えており、石綿中等度以上のばく露作業歴を有する症例が大半を占めた。しかも、ばく露期間も 31.0 年と長く、一定以上の石綿ばく露量が本疾患の発症に関わるものと考えられた。しかし、石綿初回ばく露からの潜伏期間は 48.0 年、最終石綿ばく露からでも 19.0 年と長く、中皮腫⁹⁾や肺癌¹⁰⁾以上の長い潜伏期間が必要であると考えられた。

また、画像上での胸水貯留については片側胸水のなかでも右側胸水が圧倒的に多く、過半数である 69.1%を占めた。一方、両側胸水貯留は 24.5%と 4 分の 1 程度であった。

石綿関連疾患については、胸膜プラークを認めなかった症例はわずか 5.8%のみで、その他の 94.2%は画像上に胸膜プラークを認めた。そのうちの 49.3%では胸部レントゲン上で胸膜プラークを確認できた。この有所見率の高さは職業歴で示唆されたように、本疾患には一定以上の石綿ばく露量が必要であることを示唆するものと考えられる。

一方、その他の石綿関連疾患では、円形無気肺が 68.3%、びまん性胸膜肥厚が 25%認められており、臓側胸膜の炎症がこれら 2 疾患を後遺症として示す結果となったものと考えられた。

胸水の性状では、従来から報告されているように²⁶⁾血性胸水が 72.1%であった。胸水細胞分類ではリンパ球が優位であり、85.3%を占めた。一方、好酸球が 10%以上を占める症例は 14.7%と本疾患の一部では好酸球の関与は認められるものの主体はリンパ球による炎症と考えられた。血性胸水でリンパ球増多を示す胸水を診た際には、石綿ばく露歴を聴取し、本疾患を念におくべきである。

胸水中のマーカーとしては、1980 年代からヒアルロン酸の意¹²⁾が報告¹²⁾されているが、今回の 106 例と中皮腫症例と比較したところ、10 万 ng/ml を cut off とすると 97%の特異度、20 万 ng/ml とすると 100%の特異度が得られ、10 万 ng/ml 以上の場合はまず胸膜中皮腫をより確実な検査方法で否定してから本疾患と診断すべきであるとする。その手段として、胸腔鏡による肉眼所見で中皮腫を示唆する白い起病変は生検所として重要である。また、局所の発赤は肥厚型中皮腫の肉眼所見として認められる所見であり、このような部位ではくくて大きな生検が必要となる。両疾患の鑑別は必ずしも容易ではなく、たとえ中皮腫だと診断できなくてもその後の慎重な経過観察が必要となる。

その他の胸水マーカーとしての CEA、ADA、CYFRA21-1 についても癌性胸膜炎や結核性胸膜炎との鑑別に有用であると思われた。

最後に治療については、胸膜中皮腫との鑑別に現在では胸腔鏡下による肉眼的観察と胸膜生検がほぼ 100%に施行されていることから、胸腔鏡施行時に胸水のドレナージが併用されている。このドレナージにより、大半の症例で胸水がコントロールできているようである。しかし、経過観察中に自然軽快する症例やプレドニン 20~30mg 経投与が奏効する例もあることから、必ずしもドレナージに頼るのみならず慎重な経過観察も重要である。

米では良性石綿胸水は約 50%が自然治すると報告²³⁾されているからである。また、良性石綿胸水は再発しやすい疾患であると言われている。今回の症例の 10.9%では 2 回以上

の再貯留があり、3 回以上繰り返した症例もある¹³⁾。このような症例では、胸水のコントロールをうまく行わないとびまん性胸膜肥厚あるいは被包化胸水となり、肺の再膨張が害され慢性呼吸不全を来たして死亡に至ることがある。

本疾患の予後が検討できた 81 例中、生存期間の中央値は 33.7 ヶ月であり、必ずしも予後が良好でない可能性が窺われた。その要因として過去 2 年間に診断された症例が比較的多く、十分な予後観察が行われていないことが関係しているものと考えており、本疾患の予後に言及するためにはさらに 5 年間の長い経過観察が必要と思われる。

【参考文献】

- 1) Eisenstadt HB. Asbestos pleurisy. Dis. Chest 46: 78-81, 1964.
- 2) Epler GR, McLoud TC, Gaensler EA. Prevalence and incidence of benign asbestos pleural effusions in a working population. J Am Med Assoc 247: 617-622, 1982.
- 3) Hillerdal G, Ozesmi M. Benign asbestos pleural effusion: 73 exdates in 60 patients Eur J Respir Dis 71: 113-121, 1987.
- 4) 岸本卓巳、岡原正、近森研一、小崎 司、青 啓介、大家政、藤岡 樹、木村和陽、米 郎. 良性石綿胸水の臨床的検討 日呼吸会誌 36: 18-22, 1998.
- 5) 田村、春日宏友、田均、成田亘啓、崎 治、三上理一郎. 石綿性胸膜炎の臨床的ならびに文献的考察 日胸疾会誌 28: 1182-1194, 1990.
- 6) Robinson BWS, Musk AW. Benign asbestos pleural effusion: diagnosis and course Thorax 36: 9-18, 1981.
- 7) Miller A, Teirstein AS, Selikoff IJ. Ventilatory failure due to asbestos pleurisy Am J Med 75: 911-919, 1983.
- 8) 玄馬頭一. 良性石綿胸水の診断と治療に関する調査研究. 労災疾病等 13 分野研究・開発、普及事業 「アスベスト 露によって発生中皮腫等の診断・治療・予防法の研究・開発、普及」 研究報告書. pp33-42, 2008.
- 9) Gemba K, Fujimoto N, Kato K, Aoe K, Takeshima Y, Inai K, Kishimoto T. National survey of malignant mesothelioma and asbestos exposure in Japan. Cancer Sci. 103(3): 483-490, 2012.
- 10) Peacock C, Copley SJ, Hansell DM. Asbestos-related benign pleural diseases Clin Radiol 55: 422-432, 2000.
- 11) Kishimoto T, Gemba K, Fujimoto N, Onishi K, Usami I, Mizuhashi K, Kimura K : Clinical study of asbestos-related lung cancer in Japan with special reference to occupational history : Cancer Sci 101 :1194-1198, 2010.
- 12) Pettersson T, Froseth B, Riska H. Concentration of hyaluronic acid in pleural fluid as a diagnostic aid for malignant mesothelioma. Chest 94: 1037-1039, 1988.
- 13) 岸本卓巳、岡原正、小崎 司、青 啓介、藤岡 樹、木村和陽、大家政 . 4 年間に 3 回再発を繰り返した良性石綿胸水の 年例 日災医誌 46: 491-495, 1998.

2) びまん性胸膜肥厚症例の臨床と石綿ばく露との関連について

岸本 卓巳

【目的】

石綿ばく露によるびまん性胸膜肥厚については、平成 15 年から労災認定の対象疾病として取り上げられたのみならず、平成 22 年からは石綿健康被害救済制度の指定疾病となった。本疾患については医学的な判定基準が存在するものの、びまん性胸膜肥厚自体が非特異的な症候であり、原因として石綿による場合のほか結核性胸膜炎の後遺症、薬剤起因性、膠原病による場合等があり、これらの鑑別が極めて重要とされている。

今回、全国労災病院等において石綿ばく露によって発生したびまん性胸膜肥厚と診断された症例や労災認定あるいは救済法により認定がなされた症例を収集し、これらを解析することにより石綿ばく露によるびまん性胸膜肥厚に係る臨床的な特徴について調査を行った。

【対象と方法】

全国労災病院等において診断あるいは治療を受けている労災認定あるいは石綿健康被害救済法により認定を受けたびまん性胸膜肥厚の症例のみならず胸部正 写真がびまん性胸膜肥厚の認定基準を満たす症例も対象とした。すなわち、胸膜肥厚の最も厚い部分が 5mm 以上で片側の場合は片側胸 胸の 2 分の 1 以上、両側の場合は両側胸 胸の 4 分の 1 以上の症例である。

調査項目として、年齢、性別、石綿ばく露歴とともに石綿ばく露期間、石綿初回ばく露からびまん性胸膜肥厚発症までの期間について検討した。死後 検を行った 3 例については、神山変法を用いて肺内石綿小体数を測定した。また、胸部画像上の特徴、特に良性石綿胸水等の石綿関連疾患の有無についても検討した。呼吸機能検査としてフローボリューム、スパイロメトリー、動脈血酸素分圧、AaDO₂ を検討した。呼吸機能検査の結果著しい呼吸機能障害を来した症例とそうでない症例に分けても検討した。さらに、びまん性胸膜肥厚と診断されてからの生存期間および死亡原因について検討した。

【結果】

集積された症例は 148 例であったが、対象要件をすべて満たした症例は 128 例であった。性別では男性 124 例(96.9%)、女性 4 例(3.1%)であった。診断時年齢では、46 歳から 91 歳で、平均 70.3±7.9 歳(中央値 69.8 歳)であった(表 1)。

診断動機として、健康診断をきっかけとして診断された症例が 49 例(38.3%)で、そのう

ち 11 例は石綿健康手帳健診において診断された。何らかの自覚症状を主訴として診断された症例は 71 例(55.4%)であった。主訴としては呼吸困難を訴えた症例が 53 例と最も多かった。その他では咳嗽が 46 例、 7 例、胸痛が 6 例、発熱が 3 例で、体重減少、食 低下、胸部 和感が各 1 例であった。そのうち 11 例(8.6%)は他疾患治療中に自覚症状が出現して、また、4 例(3.1%)は胸部異常陰影を指摘されて紹介となったことがきっかけで診断が確定されており、1 例(0.8%)の詳細は不明であった。

呼吸困難度を調査できた 116 例では呼吸困難のない MRC0 は 16 例(13.7%)であった。一方、軽度呼吸困難のある MRC1 が 25 例(21.5%)で、労作時呼吸困難のある MRC2 が 41 例(35.3%)と最も多く、著しい呼吸困難に相当する 3 あるいは 4 と答えた症例は 34 例(29.3%)あった(表 2)。

喫煙歴は 115 例で調査可能であった。非喫煙者は 16 例(13.9%)で、喫煙者は 99 例(86.1%)のうち現喫煙者 26 例(26.3%)、過去喫煙者 73 例(73.7%)と大半は喫煙者であった。喫煙指数が重喫煙を示唆する 600 以上の症例は 63 例で全体の 54.7%であった。

調査時死亡していた人は 26 例(20.3%)であった。死亡原因として、肺癌が 2 例、直腸癌、肝臓癌、 臓癌の各 1 例以外の 21 例は慢性呼吸不全、肺炎及び心不全などびまん性胸膜肥厚との関連が示唆された。

診断時からの生存期間は 0.2 ヶ月から 216.4 ヶ月と症例により大きく異なり、中央値 22.4 ヶ月であった(図 1)。生存期間を著しい呼吸機能障害のある症例で検討すると 0.2 ヶ月～138.6 ヶ月で中央値 22.3 ヶ月となり(図 2)、呼吸機能障害のない症例では 0.6 ヶ月～216.4 ヶ月で中央値は 35.7 ヶ月であり、有意差はないものの予後がよいことが明らかとなった(図 3)。

職業歴については、表 3 に示すように、石綿製品製造作業者が 20 例、造船所内作業、断熱・保温作業者が各 18 例、建設業者が 14 例、電気工事業者が 8 例、配管作業、石綿吹付け作業者が各 7 例、石綿配送、内 作業者が各 5 例と石綿中等度及び高濃度ばく露者が圧倒的に多かった。また、家庭内ばく露によってびまん性胸膜肥厚であると診断された症例が 1 例あった。128 例の石綿ばく露期間は 1～55 年で、平均 25.4 ± 15.4 年(中央値 25 年)であった。また、石綿初回ばく露からびまん性胸膜肥厚発生までの潜伏期間は 14～66 年、平均 46.2 ± 11.1 年(中央値 47.3 年)であった。

石綿関連疾患の合併の有無では、肺の線維化合併が 51 例(39.8%)で、8 例が石綿肺を合併していた。肺癌の合併は 2 例であったが、いずれも石綿肺合併肺癌であった。また、良性石綿胸水の既 歴がある症例が 70 例(54.7%)あった。また胸部画像上、胸膜プラークを伴った症例が 107 例(83.6%)と大半を占めた。肺内石綿小体数は石綿肺を合併していた 1 例では 198,654 本/g、びまん性胸膜肥厚のみの 2 例では各々 13,564 本/g、40,869 本/g であった。

128 例中、著しい呼吸機能障害を来した症例は 91 例(71.1%)あった。そのうち 70 例(76.9%)は%VC が 60%未満で拘 性呼吸機能障害を来し、11 例(12.1%)は 合性呼吸機

能障害、9例(9.9%)は閉鎖性呼吸機能障害、そして1例(1.1%)はPaO₂が60mm/hg未満であった。また、37例(28.9%)では、画像上の認定基準等は満たしていたが、呼吸機能障害が認定基準を満たしていなかった。

労災補償・救済上の認定の有無別では、認定されていた症例が71例(55.4%)(内9例が救済認定)、申請中が4例(3.1%)であった。53例(41.4%)は未申請例であった。未申請の理由の大半は呼吸機能障害が認定基準を満たさないためであったが、認定基準を満たしながら、申請がされている症例も19例あった(14.8%)。さらに、1例(0.78%)では職業性石綿ばく露がなく、家庭内ばく露によってびまん性胸膜肥厚を発症しているため、対象外であった。

表 1

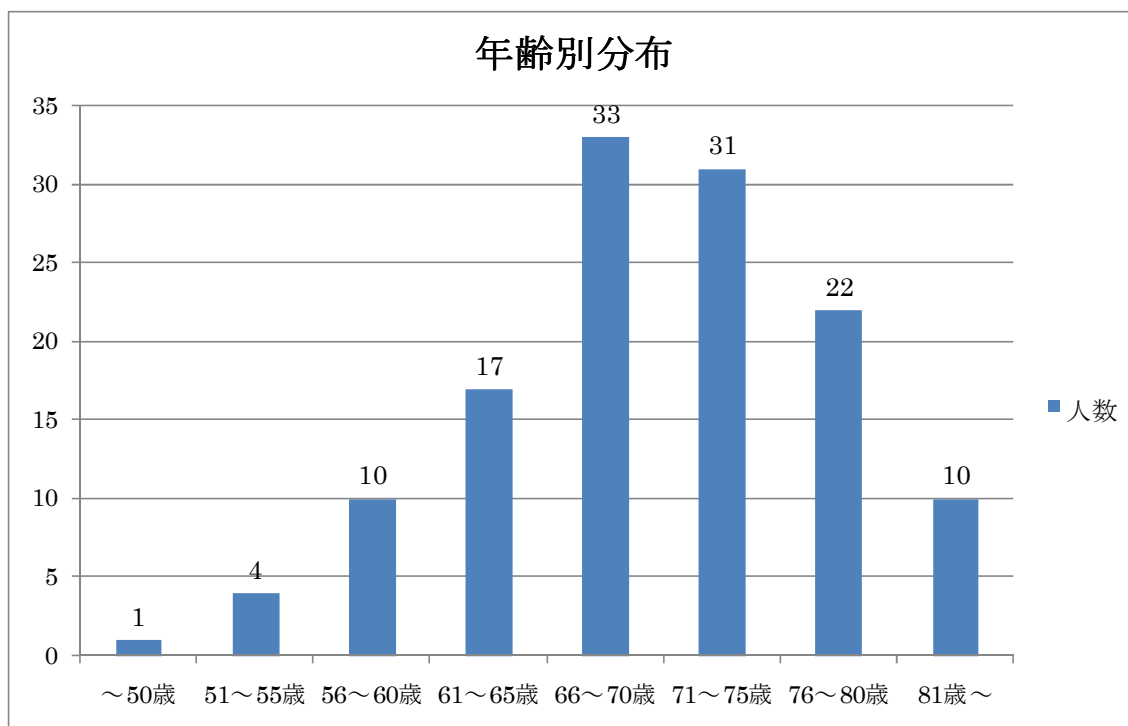


表 2

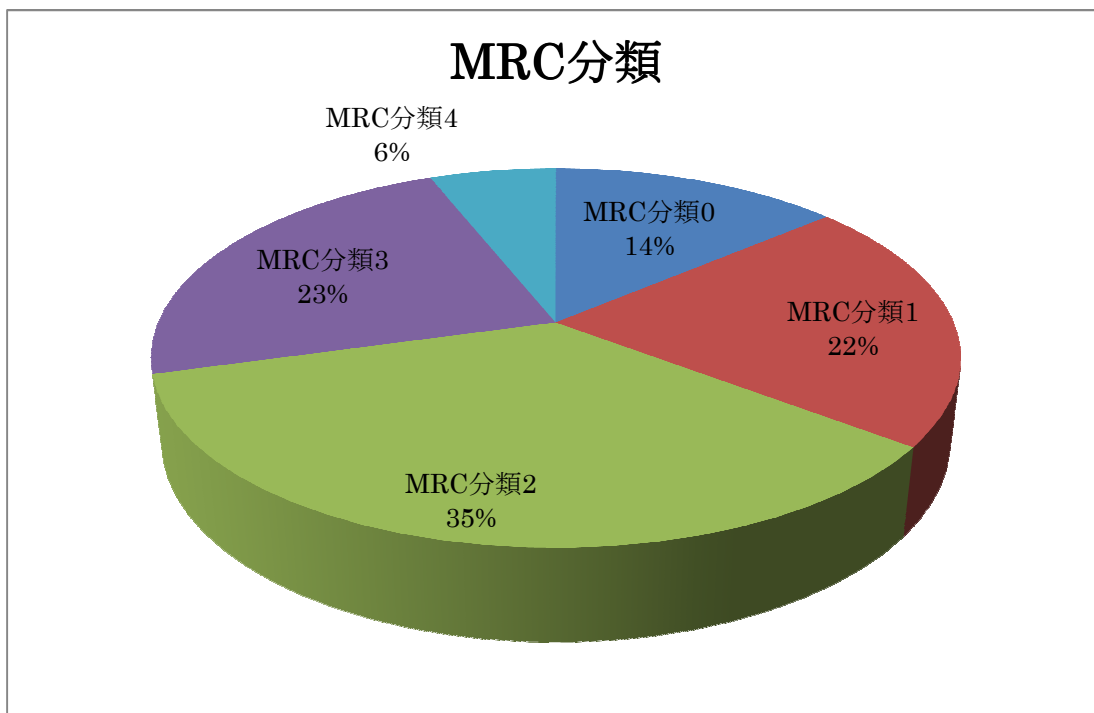


表 3

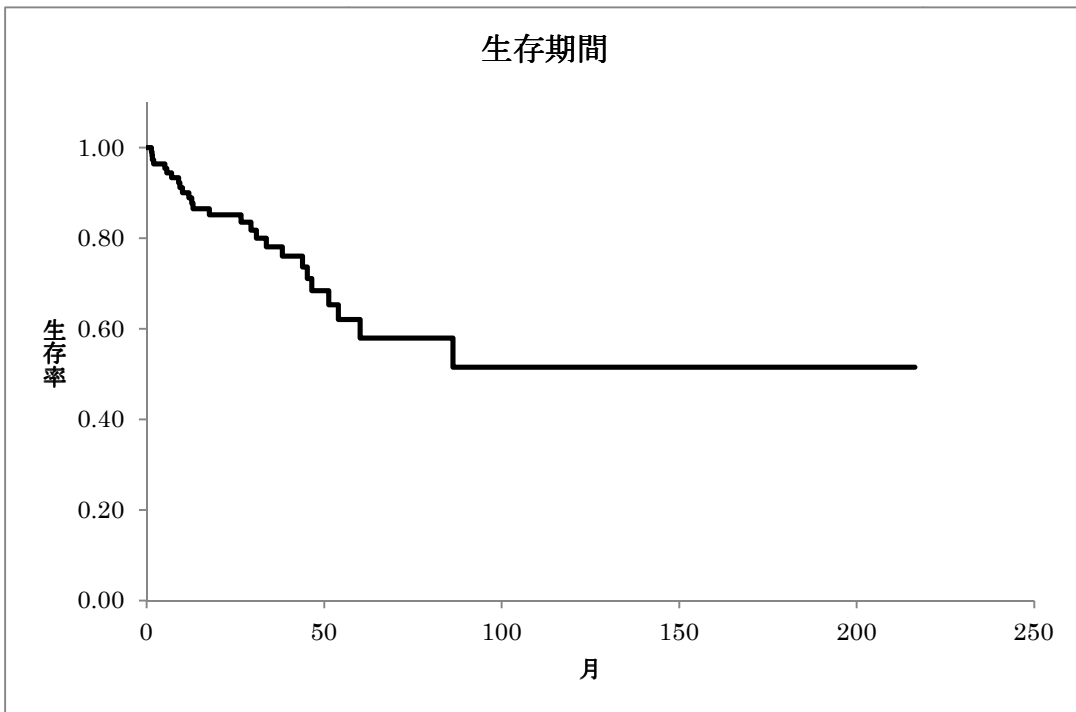
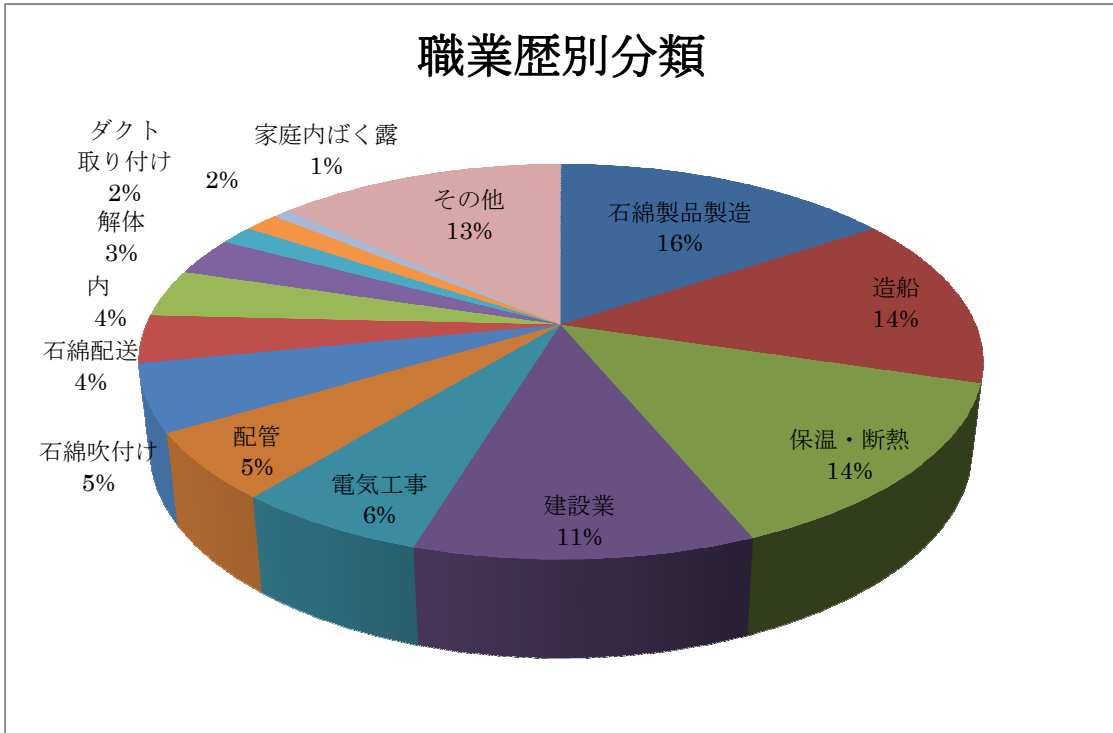


図 1.

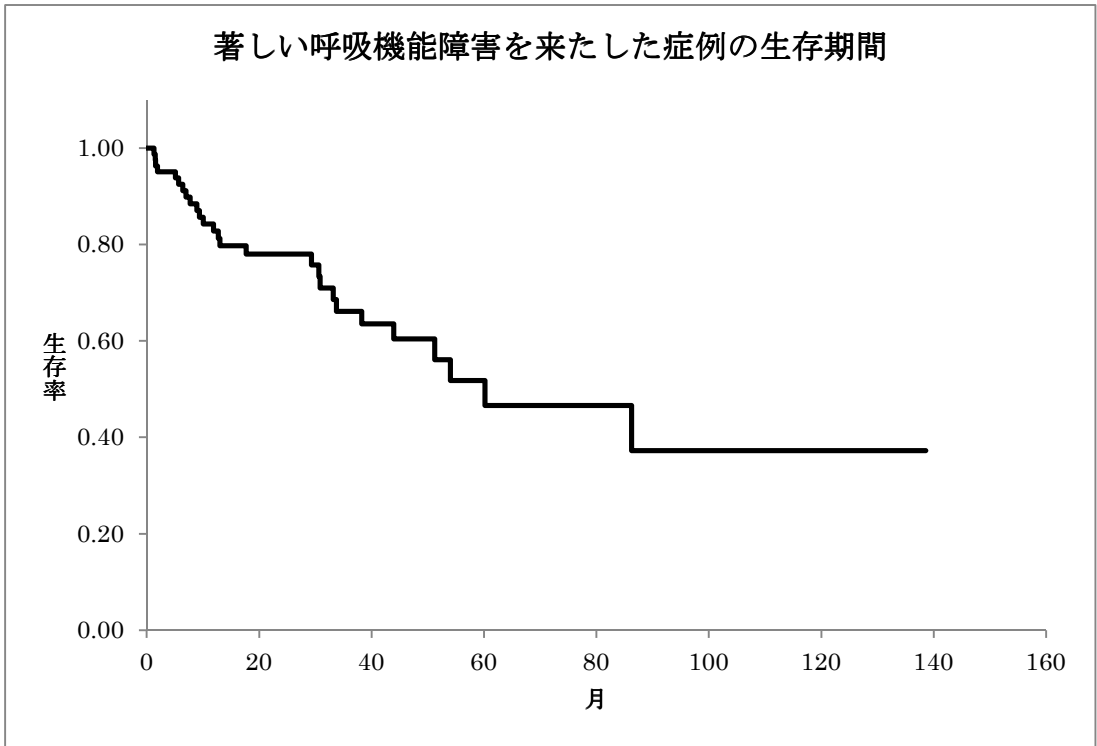


図 2.

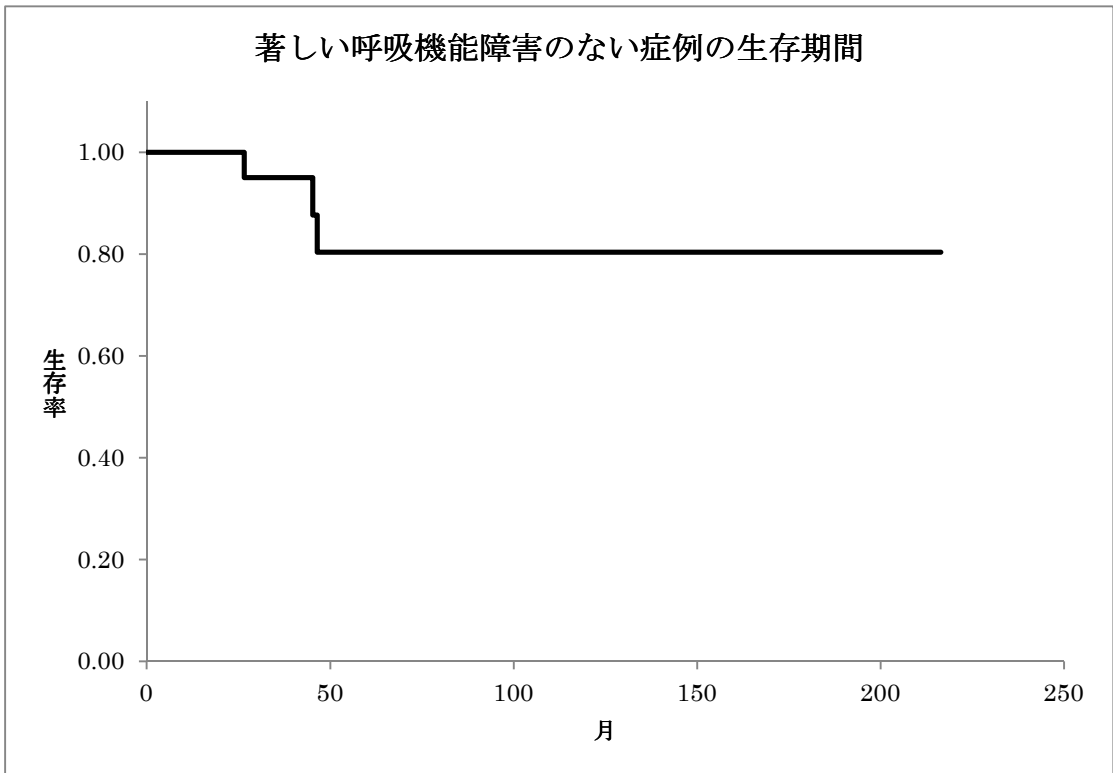


図 3.

【考察】

石綿ばく露によって発生したびまん性胸膜肥厚の 128 例を調査した結果、年齢の中央値は 69.8 歳で、良性石綿胸水の 74 歳より低い傾向にあった。喫煙者が 86.1%と大半であり、その 54.7%は喫煙指数が 600 を超える重喫煙者であった。Finkelstein からも石綿セメント管とボードを製造する 181 例の調査の結果、喫煙者は非喫煙者の 2.9 倍びまん性胸膜肥厚発生リスクが高いと報告しており、喫煙と石綿によるびまん性胸膜肥厚の発生要因に関連があるものと思われる。

呼吸機能別に検討したところ、著しい呼吸機能障害を来した 91 例(71.1%)は年齢が平均 71.3±7.1 歳(中央値 71 歳)であった。その特徴は自覚症状が出現したため病院を受診している症例が多く、健康診断受診で診断された症例は 38.3%のみであった。主訴では労作時呼吸困難による受診が最も多く、MRC が 3 あるいは 4 が 29.3%と呼吸困難度が高く、著しい呼吸機能障害により全体の 55.4%が労災あるいは救済法による認定を受けていた。

今回調査した 128 例中著しい呼吸機能障害を来した症例は 91 例(71.1%)あった。びまん性胸膜肥厚は臓側胸膜病変であり通常は拘束性呼吸機能障害を来す。拘束性呼吸機能障害を来した症例はそのうちの 76.9%である 70 例、閉塞性障害も同時に合併した症例は 11 例(12.1%)であるため、拘束性障害は全体で 89%となる。しかし、9 例(9.9%)では喫煙による閉塞性障害であった。イギリスの本疾患の認定基準では拘束性呼吸機能障害が認定基準になっているが、日本の基準はじん肺法に準じているため、閉塞性呼吸機能障害も認定の対象となっており、喫煙者に多いとなっていることが判った。さらに 1 例(1.1%)では、フローボリュームやスパイロメトリーでは著しい呼吸機能障害が認められなかったが、動脈血酸素分圧が 60mm/hg 未満であり、びまん性の肺胞障害があったものと思われた。

一方、画像上はびまん性胸膜肥厚の認定基準を満たしても、著しい呼吸機能障害を来していない症例も 37 例(28.9%) あった。呼吸機能が保たれ、肺の気腫化が軽度であれば、呼吸困難等の自覚症状も軽く、労災や救済認定されないことが判った。年齢は平均 67.7±9.0 歳(中央値 68.1 歳)と著しい呼吸機能障害のある症例よりも有意($p<0.05$)に低い症例が多かった。その中には片側性の胸膜肥厚のみで、肺活量の低下が顕著ではなく、著しい呼吸機能障害を来さないことが判った。このような症例では呼吸困難の自覚が少なく、MRC が 0 あるいは 1 である症例が大半で、健康診断がきっかけで診断された症例が 64.1%と過半数を占めた。また、呼吸困難の低い MRC3 及び 4 は 7.7%と極めて低率であった。

予後について調査したところ、26 例(20.3%)は既に死亡していた。死亡例のうち、著しい呼吸機能障害を来した症例が 19 例とそうではない症例の 3 例と比較すると圧倒的に多く自覚症状の呼吸困難の程度(MRC 分類)は呼吸機能障害の程度と相関しており、本疾患の予後と呼吸困難度が直結していることが明らかとなった。すなわち、全症例での診断時からの生存期間は 0.2 ヶ月から 216.4 ヶ月と症例ごとの幅が広がったが、中央値は 22.4 ヶ月と比

較的短かった。特に著しい呼吸機能障害を来した症例では中央値が 22.3 ヶ月で、そうではない症例の 35.7 ヶ月と比較して有意差はないものの予後が悪い傾向にあった。死因として 5 例は癌が原因であったが、石綿ばく露と関連のある肺癌は 2 例のみであり、中皮腫の合併はなかった。その他の例では慢性呼吸不全、肺炎、心不全等が主な死亡原因となっていた。

石綿ばく露によって発生するびまん性胸膜肥厚の頻度は、1980 年代から 2004 年まで Hillerdal²⁾や McLoud³⁾、Matrat⁴⁾らによって、1.1%から 24.1%と報告されているが、調査対象やびまん性胸膜肥厚のレントゲン学的な診断基準の定 によっても大きく異なる。

本疾患の発生機 として、①石綿肺が進展して臓側胸膜の病変が壁側胸膜へと波及する。②良性石綿胸水が 行病変であり、その結果として発生する。③石綿肺も良性石綿胸水のどちらも関与しない。以上の 3 機 が挙げられている⁵⁾。発生機 として、今回の結果では肺の線維化を合併していた症例は 51 例(39.8%)あったが、PR1 以上の石綿肺の合併は 8 例(6.3%)と McLoud³⁾らが報告している 10.2%より低く、石綿肺が関与している割合は低いと思われた。一方、良性石綿胸水の追跡調査では、岸本は 35.3%⁶⁾、Epler⁷⁾らは 55.9%にびまん性胸膜肥厚が移行したと報告しているが、今回、我々の結果では 54.7%と経過観察多数例を用いた疫学調査を基にした Epler らの報告⁷⁾にほぼ一 しており、良性石綿胸水に関連した症例が多いことが窺われた。びまん性胸膜肥厚と胸膜プラークの鑑別診断という点⁸⁾では、石綿初回ばく露からびまん性胸膜肥厚診断までの潜伏期間が平均 46.2±11.1 年(中央値が 47.3 年)と長く、胸膜プラークが既に石灰化していたため比較的容易であった。一方、胸部 CT で臓側胸膜病変を示唆する変化である crow's feet sign や円形無気肺の合併が多かったため問題はなかった。

びまん性胸膜肥厚の発生に関わる石綿ばく露量との関連について、職業歴では、石綿高濃度ばく露を来たす断熱・保温作業、石綿製品製造が大半を占めた。一方、ばく露期間も中央値が 25 年と比較的長いことから、石綿ばく露によるびまん性胸膜肥厚発生には一定以上の石綿ばく露量が必要ではないかと思われた。Gibbs と Pooley⁹⁾は石綿関連疾患と肺内石綿繊維量の関係の傾向として、石綿肺と肺がんが最も高濃度であり、中皮腫とびまん性胸膜肥厚はこれより濃度は低く、胸膜プラークは低濃度であると述べている。また、Gibbs ら¹⁰⁾はびまん性胸膜肥厚 13 例中 12 例の肺内石綿繊維数が 500 万本/g 以上であった報告しており、びまん性胸膜肥厚を発生するには一定量以上の石綿ばく露量を必要とすると述べている。今回我々は 3 例の 検例により、肺内石綿小体数を測定する機会を得たが、いずれも 10,000 本/g 以上の大量の石綿小体を検出した。この結果は Gibbs ら¹⁰⁾の報告と同様であり、びまん性胸膜肥厚には石綿肺がんと同等あるいはそれ以上の石綿ばく露量が必要である可能性が示唆された。

一方、びまん性胸膜肥厚の発生までの潜伏期間は中央値が 47.3 年と長く、中皮腫発生¹¹⁾までの 43 年以上、石綿肺がん発生までの潜伏期間の 47 年¹²⁾に近 していた。Kee¹³⁾らも造船労働者と建設業者を対象とした 53 例のびまん性胸膜肥厚例を検討したところ、年齢は 68±8.5 歳、石綿ばく露期間が 24.5±12.3 年でびまん性胸膜肥厚発生までに 40±10.4 年を

要したと報告しており、我々の今回の結果とほぼ同様であった。また、我々の調査では良性石綿胸水の潜伏期間が48年であることから、長期にわたって石綿ばく露者を経過観察して行く必要があることが確認された。日本では、過去の職業性石綿ばく露者に対して石綿健康管理手帳を発し、また、現役労働者に対しても年2回の健康診断が義務付けられているが、中皮腫や肺がんの悪性腫瘍のみならずびまん性胸膜肥厚の呼吸機能障害に対しても十分な経過観察が必要であると思われた。

【参考文献】

- 1) Finkelstein MM, Vingilis JJ. Radiographic abnormalities among asbestos cement workers. An exposure-response study. *Am Rev Respir Dis* 129:17-22, 1984.
- 2) Hillerdal G. Non-malignant asbestos pleural disease *Thorax* 13:669-675, 1981.
- 3) McLoud TC, Woods BO, Carrington CB, Epler GR, Gaensler EA Diffuse pleural thickening in an asbestos exposed population: prevalence and causes. *Am J Roentgenol* 144:9-18, 1985.
- 4) Matrat M, Paion JC, Paolillo AG, Joly N, Iwatsubo Y, Orlovshi E, Letourneux M, Amelle J. Asbestos exposure and radiological abnormalities among maintenance and custodian workers in buildings with friable asbestos-containing materials. *Int Arch Occup Environ Health* 77:307-312, 2004.
- 5) 三 郎：びまん性胸膜肥厚、産業保健ガイドブック 石綿関連疾患 -予防・診断・労災補償- 第4版、森永謙二編. pp104-111, 2006, 産業医学 団、東京.
- 6) 岸本卓巳、岡原正 、近森研一、小崎 司、青 啓介、大家政 、藤岡 樹、木村和陽、米 郎. 良性石綿胸水の臨床的検討 *日呼吸会誌* 36:18-22, 1998.
- 7) Epler GR, McLoud TC, Gaensler EA. Prevalence and incidence of benign asbestos effusion in a working population *JAMA* 247:617-622, 1982.
- 8) Fletcher DE, Edge JR. The early radiological changes in pulmonary and pleural asbestosis. *Clin radiol* 21:355-365, 1970.
- 9) Gibbs AR, Pooley F: Mineral fiber analysis and asbestos-related diseases. In *asbestos and Its diseases* (Craighead JE & Gibbs AR, eds), pp299-316, 2008, Oxford University Press, New York.
- 10) Gibbs AR, Stephens M, Griffiths DM, Blight BJN, Pooley FD. Fibre distribution in the lungs and pleura of subjects with asbestos related diffuse pleural fibrosis. *Br J Ind Med* 48: 762-770, 1991.
- 11) Kishimoto T, Gemba K, Fujimoto N, Aoe K, Kato K, Takeshima Y, MD, Inai K. Clinical Study on Mesothelioma in Japan :Relevance to Occupational Asbestos Exposure. *Am J Ind Med* 53: 1081-1087, 2010.
- 12) Kishimoto T, Gemba K, Fujimoto N, Onishi K, Usami I, Mizuhashi K, Kimura K : Clinical study of asbestos-related lung cancer in Japan with special reference to occupational history : *Cancer Sci* 101 :1194-1198, 2010.
- 13) Kee ST, Gamsu G, Blanc P: Causes pulmonary impairment in asbestos-exposed individuals with diffuse pleural thickening. *Am J Respir Crit Med* 154: 789-793, 1996.

石綿肺における IgE と IgG4 の病態への関与についての研究

「石綿肺と 肺におけるアレルギー感作率および血清 IgG4 値の比較検討」

生

【はじめに】

酸塩である石綿粉じんの急性ばく露によって 様症状などの呼吸器症状が 起されることがや血清 IgE 値が上昇することおよび遊離 酸を主成分とする の飛散に伴って気管支 の増悪頻度が増加することが報告されているが¹⁾⁴⁾、これらの粉じんの慢性ばく露による気管支 の発症に及ぼす影響については不明であり、この点について検討した報告は見当たらない。

一方で、石綿ばく露が IgG4 関連疾患の一つである後腹膜線維症の発症因子であることや石綿繊維が IgG4 関連疾患の病態において重要な役割を果たしているとされている制 性 T 細胞の機能を *in vitro* で 進させることが報告されている⁵⁾⁸⁾。また、IgG4 関連疾患は、Th2 優位の病態であることや気管支 などのアレルギー疾患を高率に合併することが知られている⁹⁾¹⁰⁾。

【目的】

今回、我々は、遊離 酸および石綿の慢性ばく露が、気管支 の発症および血清 IgG4 値に及ぼす影響について明らかにすることを目的として、石綿肺と 肺における気管支 様症状の頻度（ 様症状がある症例では、可能な限り気道過 性試験により、気管支 の診断を確定）、血清総 IgE 値、吸入性アレルギーによる感作率（IgE RAST）および血清 IgG4 値を比較検討した。これらの結果に基づいて、遊離 酸および石綿の慢性ばく露が、アレルギー感作、気管支 の発症および血清 IgG4 値に及ぼす影響について文献的考察を含めた検討を行ったので報告する。

【対象と方法】

浜 労災病院を受診した石綿肺および 肺の症例において気管支 様症状などの呼吸器症状の頻度および治療状況（吸入ステロイド療法の頻度）について比較検討した。石綿肺と 肺の診断は、職業歴と胸部 線・胸部 CT 所見により行った。気管支 を合併していると考えられる症例については、可能な限り、アセチルコリンによる気道過 性試験を行って、気管支 の確定診断を行った。また、血清総 IgE 値、18 種類の吸入性アレルギー（ ケヒョ ニダニ、ハ スダスト 1、 、 、ハムスター、ガ、 キブリ、 スリカ、

カンジダ、アスペルギルス、アルテルナリア、クラドスポリウム、ペニシリウム、スチリキ、カモガキ、ヨモギ、ブタクサ) に対する特異的 IgE (RAST) 陽性率および血清 IgG4 値を、石綿肺と珪肺で比較検討した。特異的 IgE (RAST) は、Phadia Immunocap (Phadia; Uppsala, Sweden) を用いて測定し、score 2 (0.70UA/mL) 以上を陽性と判定した。血清 IgG4 値は、IgG サブクラス BS-NIA (Medical & Biological Laboratories CO., LTD.; 名屋, 日本) を用いて測定し、血清 IgG4 値および血清 IgG4/総 IgG 値 (%) を石綿肺と珪肺で比較検討した。

気管支炎様症状、気道過敏性試験により確定診断された気管支炎の頻度、特異的 IgE 抗体 (RAST) 陽性率の 2 群間の統計学的検定には、Fischer's test、血清総 IgE 値、血清 IgG4 値および血清 IgG4/総 IgG 値 (%) の 2 群間の統計学的検定には、Mann-Whitney U-test を用いた。

【結果】

患者背景を表 1 に示す。症例数は、石綿肺 22 例 (男性 21 例/女性 1 例、平均年齢 71.8 歳)、珪肺 21 例 (男性 21 例、平均年齢 73.5 歳) で、ほとんどの症例で喫煙歴を有していた。呼吸機能検査所見や ILO 分類に基づいた胸部 X 線所見は表 1 のごとくであった。職業歴を表 2 に示す。石綿肺では、解体業、石綿製品製造、建築業、配管業、内 工事などの職業歴を有する例が多く、珪肺では、採石業、鉱山、道路工事などの職業歴を有する例が多くみられた。

表1 患者背景

		石綿肺	珪肺	
年齢 (歳)		71.8 ± 8.0	73.5 ± 6.6	NS
性別(男性/女性)		21/1	21/0	NS
喫煙歴 (現/過去/非喫煙者)		5/16/1	2/18/1	NS
%VC (%)		83.9 ± 21.5	84.8 ± 20.5	NS
%FEV1.0 (%)		87.8 ± 24.0	84.0 ± 21.9	NS
胸部X線所見	PR1型	16	3	
	PR2型	4	2	
	PR3型	2	0	
	PR4型	-	16	

NS: not significant, VC: vital capacity, FEV1.0: forced expiratory volume in 1 s, PR: profusion rate

表2 職業歴

石綿肺		珪肺	
建築物解体業	6例	鑄造業	10例
石綿製品製造業	5例	鉱山	5例
建築業	4例	隧道	2例
断熱作業	3例	建築物解体業	2例
配管設備業	3例	自動車部品製造	2例
石綿吹付業	1例		

血清総 IgE 値は石綿肺で 390.0 ± 571.1 IU/ml (平均 \pm SD)、珪肺で 295.7 ± 562.5 IU/ml と両群間で差はみられなかった (図 1)。

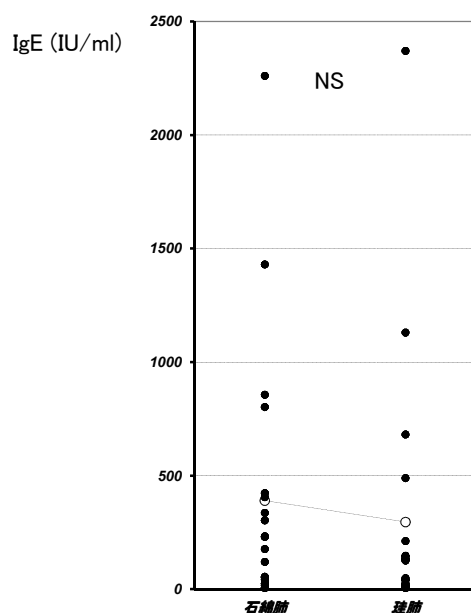


図1 石綿肺と珪肺における血清IgE値
NS: not significant

18 種類の吸入性アレルゲンに対する特異的 IgE 抗体 (RAST) 陽性率は、ガに対する陽性率が、石綿肺で 11/22 例 (50%)、肺で 3/21 例 (14.3%) と有意に石綿肺で高率に陽性であった (表 3)。 ケヒョ ヒダニ、ハ スダスト 1、真 および 粉に対する特異的 IgE 抗体 (RAST) 陽性率は、両群間で有意差はみられなかった (表 3-5)。

表3 特異的IgE抗体(RAST)陽性率 (I)

	石綿肺	珪肺	
ヤケヒョウニダニ	5/22例 (22.7%)	2/21例 (9.5%)	NS
ハウスダスト1	4/22例 (18.2%)	1/21例 (4.8%)	NS
猫	0/22例 (0.0%)	1/21例 (4.8%)	NS
犬	0/22例 (0.0%)	1/21例 (4.8%)	NS
ハムスター	0/22例 (0.0%)	0/21例 (0.0%)	NS
ガ	11/22例 (50.0%)	3/21例 (14.3%)	P<0.05
ゴキブリ	3/22例 (13.6%)	1/21例 (4.8%)	NS
ユスリカ成虫	3/22例 (13.6%)	3/21例 (14.3%)	NS

NS: not significant

表4 特異的IgE抗体(RAST)陽性率 (II)

	石綿肺	珪肺	
カンジダ	2/22例 (9.1%)	2/21例 (9.5%)	NS
アスペルギルス	1/22例 (4.5%)	0/21例 (0.0%)	NS
アルテルナリア	0/22例 (0.0%)	0/21例 (0.0%)	NS
クラドスポリウム	0/22例 (0.0%)	0/21例 (0.0%)	NS
ペニシリウム	1/22例 (4.5%)	0/21例 (0.0%)	NS

NS: not significant

表5 特異的IgE抗体(RAST)陽性率 (III)

	石綿肺	珪肺	
スギ	9/22例 (40.9%)	3/21例 (14.3%)	NS
ヒノキ	6/22例 (27.3%)	3/21例 (14.3%)	NS
カモガヤ	5/22例 (22.7%)	1/21例 (4.8%)	NS
ヨモギ	3/22例 (13.6%)	0/21例 (0.0%)	NS
ブタクサ	1/22例 (4.5%)	0/21例 (0.0%)	NS

NS: not significant

呼吸器症状の比較においては(表6)、 IgE を有する例が、石綿肺で10/22例(45.5%)、珪肺で2/21例(9.5%)と、石綿肺で有意($p<0.05$)に高率であった。問診上、これらの呼吸器症状は、じん肺症の診断後に出現していた。気道過敏性試験によって確定診断された気管支喘息の合併頻度は、石綿肺で9/22例(40.9%)、珪肺で2/21例(9.5%)と、石綿肺で有意に高率であった(気道過敏性試験は、気管支喘息の合併が疑われた症例の内、石綿肺9例、珪肺2例において施行し、全例で値は $5000\mu\text{g/ml}$ 以下であり、気道過敏性の進行を認め、アセチルコリンの対する PC_{20} の平均値 $\pm\text{SD}$ は $670.7\pm 751.4\mu\text{g/ml}$ であった。)。18種類の何らかのアレルゲンに対する特異的IgE抗体(RAST)陽性率は、石綿肺で15/22例(68.2%)、珪肺で6/21例(28.6%)と、石綿肺で有意に高率であった。咳嗽や喘息などの呼吸器症状は、吸入ステロイド療法により改善を認めており、吸入ステロイドが使用されている頻度も、石綿肺で11/22例(50.0%)、珪肺で3/21例(14.3%)と、石綿肺で有意($p<0.05$)に高率であった。

表6 石綿肺と珪肺における呼吸器症状・喘息合併率と治療

	石綿肺	珪肺	
咳嗽	12/22例 (54.5%)	5/21例 (23.8%)	NS
喀痰	11/22例 (50.0%)	5/21例 (23.8%)	NS
喘鳴	10/22例(45.5%)	2/21例 (9.5%)	P<0.05
呼吸困難	11/22例 (50.0%)	7/21例 (33.3%)	NS
気管支喘息合併	9/22例 (40.9%)	2/21例 (9.5%)	P<0.05
吸入ステロイド	11/22例 (50.0%)	3/21 例(14.3%)	P<0.05

NS: not significant

血清 IgG4 値は、石綿肺で 99.4±139.9mg/dl (平均±SD)、石綿肺で 99.4±139.9mg/dl (平均±SD)、血清 IgG4/総 IgG 値 (%) は、石綿肺で 5.6±6.6% (平均±SD)、珪肺で 2.7±2.0% と 対値および総 IgG 値に対する割合 (%) とともに石綿肺において 珪肺よりも高値を示す傾向を認めたが、統計学的有意差は認めなかった (図 2)。

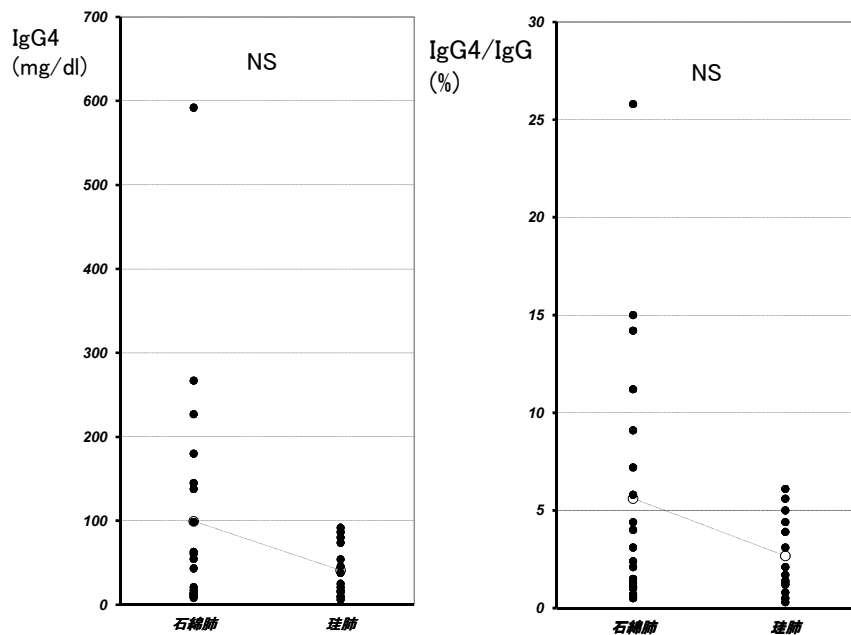


図2 石綿肺と珪肺における血清IgG4値およびIgG4/IgG(%)
NS: not significant

【考察】

今回、我々の検討において、石綿肺では 肺と比較して、気管支 確定診断例を含めて、 などの 様症状を呈する例が多く、ガに対する特異的 IgE 抗体陽性率が高く、吸入ステロイド療法によって 様症状が改 していることが判明した。これらの結果から、石綿の慢性ばく露は、気管支 の発症因子の一つである可能性が示唆され、今後、多数例を用いてのさらなる疫学的検討が必要であると考えられる¹¹⁾。また、石綿肺における呼吸器症状の出現に、気管支 の合併が関与している症例が多い可能性があり、そのような症例において、吸入ステロイド療法を試みる価値があるものと考えられる。

石綿肺と 肺の 2 群間で気管支 の合併率およびアレルギー感作率に有意差が認められた点については、次のような理由が考えられる。 による気管支 増悪の機 として、遊離 酸そのものではなく、 に付着した SO_4^{2-} や NO_3^- などの化学物質および細菌や真菌などの微生物による気道アレルギー反応の 進が 定されている¹²⁾⁻¹⁵⁾。また、遊離 酸ばく露が関 リ マチや ANCA 関連血管炎などの自 免疫疾患の発症因子となる可能性が報告されており¹⁶⁾¹⁷⁾、その機 として、遊離 酸が Fas-Fas ligand を介して、制御性細胞のアポトーシスを 導し、Th1 優位で自 免疫反応が起こりやすい状態を 起すことが 定されている¹⁸⁾¹⁹⁾。したがって、遊離 酸そのものには Th2 優位の病態である気道アレルギー反応を 進させる作用はない可能性が 定され、遊離 酸の慢性ばく露が気管支 の発症因子ではない可能性が考えられる。一方で、石綿繊維は、吸入されると細気管支 域などに 着した後に慢性炎症を 起し、肺線維症（石綿肺）を発症する²⁰⁾。石綿肺の病態には、Th2 サイトカインが関与していることが報告されており²¹⁾、Th1 優位である 肺と対照的に、石綿肺は Th2 優位の病態であり、同じ Th2 優位の病態である気管支 を合併しやすい可能性が 定される。具体的に、どのような機 で、石綿肺が気管支 を合併するのかについては、現時点においては、不明であるが、石綿繊維が 着した細気管支周囲に Th2 優位の慢性炎症が持続している状態において、吸入性アレルギーの反復するばく露によって感作が成立していき、気管支 が発症するという病態が 定される。これらの点を明らかにしていくためには、今後のさらなる検討が必要であると考えられる。

特異的 IgE 抗体 (RAST) の結果においては、ガに対する RAST 陽性率が、石綿肺において 肺よりも有意に高率に陽性であり、 ケヒョ ヒダニ、ハ スダスト1、ペット、真 および 粉に対する陽性率は、石綿肺と 肺の両群間で差を認めなかった。ガに対する RAST 陽性率が、成人 において高率であることは、従来から報告されており²²⁾、以前に考えられていた moth(*Bombyx mori*)よりも booklice(*Liposcelis bostrichophila*)が、成人 の原因アレルギーとして重要であることが、最近の報告より明らかになっている²³⁾。これらの報告から、今回の検討において、石綿肺で 肺よりのガに対する RAST 陽性率が有意に高く、小児 や 粉症の重要な原因アレルギーに対する陽性率には差を認めなかった。以上結果は、 などの 様症状が、石綿肺と診断されてから出現している点

と合わせて、石綿肺が 肺と比較して気管支 合併しやすい病態である可能性を支持するものと考えられる。

石綿ばく露は、近年、注目されている IgG4 関連疾患の一つである後腹膜線維症の発症因子である可能性が報告されている⁵⁾⁷⁾。また、石綿繊維は IgG4 関連疾患の病態において重要な役割を果たしていると考えられている抑制性 T 細胞の機能を、*in vitro* で 進させることが報告されている⁸⁾。我々は、以前に石綿ばく露歴を有する IgG4 関連肺疾患の症例を報告した²⁴⁾。さらに、IgG4 関連疾患は、気管支 などのアレルギー性疾患を合併する頻度が高く、IgG4 関連疾患自体も Th2 優位である病態とされており⁹⁾¹⁰⁾、Th2 細胞から産生される IL-4 と抑制性 T 細胞から産生される IL-10 が、B 細胞から IgG4 産生形質細胞への分化を 進し、IgE の 断抗体である IgG4 の産生が 進されると 定されている²⁵⁾²⁶⁾。そこで、今回、我々は特異的 IgE 抗体 (RAST) のみならず血清 IgG4 値も測定し、石綿肺と 肺で比較検討した。その結果、血清 IgG4 値および血清 IgG4/総 IgG 値 (%) は石綿肺で 肺よりも高値を示す傾向を認めたが、統計学的有意差は認めなかった。したがって、今回の検討結果においては、石綿ばく露が IgG4 関連疾患の発症因子の一つである可能性は否定できない 定されるが、現時点においては断定的なことは言及できず、今後の多数例を用いさらなる検討が必要であると考えられる。

最後に、今回の検討は、1 施設での少数例を用いた解析結果であることから、症例選択に偏りがある可能性や統計学的解析には十分な症例数が確保できていないという限 があるため、石綿の慢性ばく露が、気管支 および IgG4 関連疾患の発症因子であるか否かについては、今後の多施設における多数例を用いた大規模な検討が必要であると考えられる。

【参考文献】

- 1) Eagan TM, Gulsvik A, Eide GE, et al. Occupational airborne exposure and the incidence of respiratory symptoms and asthma. *Am J Respir Crit Care Med.*166: 933–938, 2002.
- 2) Rosenthal GJ, Simeonova P, Corsini E. Asbestos toxicity: an immunologic perspective. *Rev Environ Health.* 14: 11–20, 1999.
- 3) Ilavská S, Jahnová E, Tulinská J, et al. Immunological monitoring in workers occupationally exposed to asbestos. *Toxicol.*206: 299–308, 2005.
- 4) Kanatani KT, Ito I, Al-Delaimy WK, et al. Desert dust exposure is associated with increased risk of asthma hospitalization in children. *Am J Respir Crit Care Med,* 182: 1475–1481, 2010.
- 5) Uibu T, Oksa P, Auvinen A, et al. Asbestos exposure as a risk factor for retro-peritoneal fibrosis. *Lancet.*363: 1422-1426, 2004.
- 6) Boulard JC, Hanslik T, Doleris LM, et al. Asbestosis and idiopathic retro-peritoneal fibrosis. *Lancet.* 345: 1379, 1995.
- 7) Sauni R, Oksa P, Larvenpaa R, et al. Asbestos exposure: a potential cause of retroperitoneal fibrosis. *Am J Ind Med.* 33: 418-421, 1998.
- 8) Miura Y, Nishimura Y, Katsuyama H, et al. Involvement of IL-10 and Bcl-2 in resistance against an asbestos-induced apoptosis of T cells. *Apoptosis.* 11: 1825-1835, 2006.
- 9) Zen Y, Fujii T, Harada K, et al. Th2 and regulatory immune reactions are increased in immunoglobulin G4-related sclerosing pancreatitis and cholangitis. *Hepatol.* 45: 1538-1546, 2007.
- 10) Kamisawa T, Anjiki H, Egawa N, et al. Allergic manifestations in autoimmune pancreatitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.*21:1136-1139, 2009.
- 11) Toyoshima M, Chida K, Suda T, et al. Possible relationship between asbestos exposure and bronchial asthma: a need for clarification. *Am J Respir Crit Care Med.* 183:1571-1572, 2011.
- 12) Choi JC, Lee M, Chun Y, et al. Chemical composition and source signature of spring aerosol in Seoul, Korea. *J Geophys Res.* 106: 18067–18074, 2001.
- 13) Hiyoshi K, Ichinose T, Sadakane K, et al. Asian sand dust enhances ovalbumin-induced eosinophil recruitment in the alveoli and airway of mice. *Environ Res.* 99: 361–368, 2005.
- 14) Choi DS, Park YK, Oh SK, et al. Distribution of airborne microorganisms in yellow sands of Korea. *J Microbiol.* 35: 1–9, 1997.
- 15) Griffin DW. Atmospheric movement of microorganisms in clouds of desert dust

- and implications for human health. *Clin Microbiol Rev.* 20: 459–477, 2007.
- 16) Yahya A, Bengtsson C, Larsson P, et al. Silica exposure is associated with an increased risk of developing ACPA-positive rheumatoid arthritis in an Asian population: evidence from the Malaysian MyEIRA case-control study. *Mod Rheumatol.* 2013 (in press).
 - 17) Hogan SL, Cooper GS, Savitz DA, Association of silica exposure with anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody small-vessel vasculitis: a population-based, case-control study. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2: 290-299, 2007.
 - 18) Otsuki T, Maeda M, Murakami S, et al. Immunological effects of silica and asbestos. *Cell Mol Immunol.* 4: 261-268, 2007.
 - 19) Lee S, Hayashi H, Maeda M, et al. Environmental factors producing autoimmune dysregulation--chronic activation of T cells caused by silica exposure. *Immunobiology.* 217: 743-748, 2012.
 - 20) Matsuzaki H, Maeda M, Lee S, et al. Asbestos-induced cellular and molecular alteration of immunocompetent cells and their relationship with chronic inflammation and carcinogenesis. *J Biomed Biotechnol.* 2012: 492608, 2012.
 - 21) Sabo-Attwood T, Ramos-Nino M, Bond J, Gene expression profiles reveal increased mClca3 (Gob5) expression and mucin production in a murine model of asbestos-induced fibrogenesis. *Am J Pathol.* 167:1243-1256, 2005.
 - 22) Komase Y, Sakata M, Azuma T, et al. IgE antibodies against midge and moth found in Japanese asthmatic subjects and comparison of allergenicity between these insects. *Allergy.* 52: 75-81, 1997.
 - 23) Fukutomi Y, Kawakami Y, Taniguchi M, et al. Allergenicity and cross-reactivity of booklice (*Liposcelis bostrichophila*): a common household insect pest in Japan. *Int Arch Allergy Immunol.* 157: 339-348, 2012.
 - 24) Toyoshima M, Chida K, Kono M, et al. IgG4-related lung disease in a worker occupationally exposed to asbestos. *Intern Med.* 49:1175–1178, 2010.
 - 25) Hussain R, Poindexter RW, Ottesen EA. Control of allergic reactivity in human filariasis: predominant localization of blocking antibody to the IgG4 subclass. *J Immunol.* 148: 2731-2737, 1992.
 - 26) Tanaka A, Moriyama M, Nakashima H, et al. Th2 and regulatory immune reactions contribute to IgG4 production and the initiation of Mikulicz disease. *Arthritis Rheum.* 64: 254-263, 2012.

石綿関連疾患の石綿小体・繊維の肺内分布に関する研究

岸本 卓巳

【要旨】

石綿ばく露によって発生するじん肺症である石綿肺は、両側下肺野外側から上方へ進展していくことが知られているが、石綿粉じんが上葉と比較して下葉に多く 着するという報告はない。そこで、肺内の石綿粉じんの 着状況について検討するため、石綿関連疾患である石綿肺、石綿肺がん、中皮腫症例の 1 側あるいは両側肺を得ることが可能であった 58 例において合計 101 の片側肺を使用して、各部位（上葉、中葉、下葉）の肺内石綿小体数を算定した。その結果、各疾患別および 3 疾患を総合して検討しても石綿小体の分布には石綿小体数に相 はない。

左右差別あるいは 5,000 本/g 未満の低濃度ばく露例、反対に 100,000 本/g 以上の高濃度ばく露例においても上葉には下葉よりむしろ多くの石綿小体を認める症例もあったが、統計学的に有意差はなく、石綿関連疾患症例において肺内石綿小体の分布には上、中、下、左右差はないと結論する。

【目的】

石綿繊維を経気道的に吸入することにより、肺実質病変としてじん肺の 1 種である石綿肺あるいは悪性腫瘍である石綿肺がんが発生することが知られている。一方、胸膜には悪性腫瘍である胸膜中皮腫が発生するとともに腹膜、心膜、精巣 膜にも中皮腫が発生する。特に中皮腫の発生はその 80%が石綿ばく露によって発生することは 米で明らかにされ、石綿繊維との関連が大きいことが報告されている¹⁾。一方、日本においても中皮腫や肺がんにおいても石綿ばく露によって発生する症例が少なくないことを我々は報告してきた²⁾³⁾。石綿繊維高濃度を吸入して発症するじん肺の一種である石綿肺は換気量の大きい両側下肺外側から発生して、上方内側に進展して行くことから、石綿繊維あるいは石綿小体は、換気量が比較的少ない上葉に比べて下葉に多く 着していることが想定されるが、この事実を明らかにした報告は未だない。

そこで、今回我々は手術を行った石綿肺がんあるいは胸膜中皮腫、また、 検の機会を与えられた石綿肺、石綿肺がん、および中皮腫症例の両側あるいは片側肺の上葉、中葉、下葉に 着している石綿小体数を算定して、同一症例の肺内石綿小体の分布について検討したので報告する。

【対象と方法】

対象は岡山労災病院において、 検を行った石綿肺 5 例（左 3 例、右 2 例）、石綿肺がん

24例（左24例、右23例）および中皮腫症例20例（左右20例）とともに中皮腫症例でEPPを行った9例（左5例、右4例）のあわせて29例（左25例、右24例）であり、合計58例（左52例、右49例）の合わせて101の片側肺を検討した。なお、中葉は石綿肺2例、石綿肺がんでは16例、中皮腫では15例の合計33例（右側肺）を検討した。

検討肺においては、肺がんあるいは中皮腫の浸がらないこと、肺炎等によって肺組織に著しい病変が及んでいないことを確認するとともに上葉ではS3、中葉ではS4、下葉ではS8の肺組織を切除した。予め、石綿小体数が少ないことが予想される肺部の肺は使用しなかった。

石綿小体数の算定方法では、神山変法⁴⁾を使用した。すなわち、各部位からほぼ健常と思われる肺組織を重量2~3g採取して、100℃で完全に乾燥した後、乾燥肺重量を測定した。その後、肺組織を細切したあと、次亜塩素酸ソーダ+水酸化カリウム液により肺組織を完全に分解した。解液は50%エタール、クロロホルム液にて18g、5分間心して、した部位を50%エタールに分解した。そしてポアサイ0.45のミリポアフィルターにてろ過した。そして、ミリポアフィルターをカバーガラスにて覆ったあと、位相差顕微鏡(×200倍)を用いて石綿小体数を算定した。肺内石綿小体数は乾燥肺1gあたりの石綿小体数に換算して表現した。

また、各症例の石綿小体数の分布は上葉/下葉として表現し、上下のどちらかに多いか判るようにして検討した。有意差検定にはpaired T test, Kruskal Wallis test, Mann-Whitney U testを用いて検討し、P<0.05を有意差ありと判定した。

【結果】

- 1) 石綿肺症例の上葉の石綿小体数は平均1,429,971本/g(925,874~1,634,068)、下葉1,125,959本/g(510,961~887,040)であり、上葉/下葉の指数では1.46(1.1~1.63)で上葉に多かった。また、中葉は691,766本/gであった。
- 2) 石綿肺がん症例の石綿小体の分布では、上葉は33,677±48,056本/g(211~208,641、中央値13,829)、中葉65,442±44,362本/g(924~100,174、中央値23,482)、下葉は30,596±39,596本/g(330~152,892、中央値15,906)であり(図1a,b)、上葉/下葉の分布指数では左側1.7±2.4(0.3~3.2、中央値0.9)、右側1.1±1.0(0.2~4.1、中央値0.8)であり、左右合計では1.4±1.9(0.2~4.1、中央値0.9)と上下葉で差はなかった(図2)。

図1a

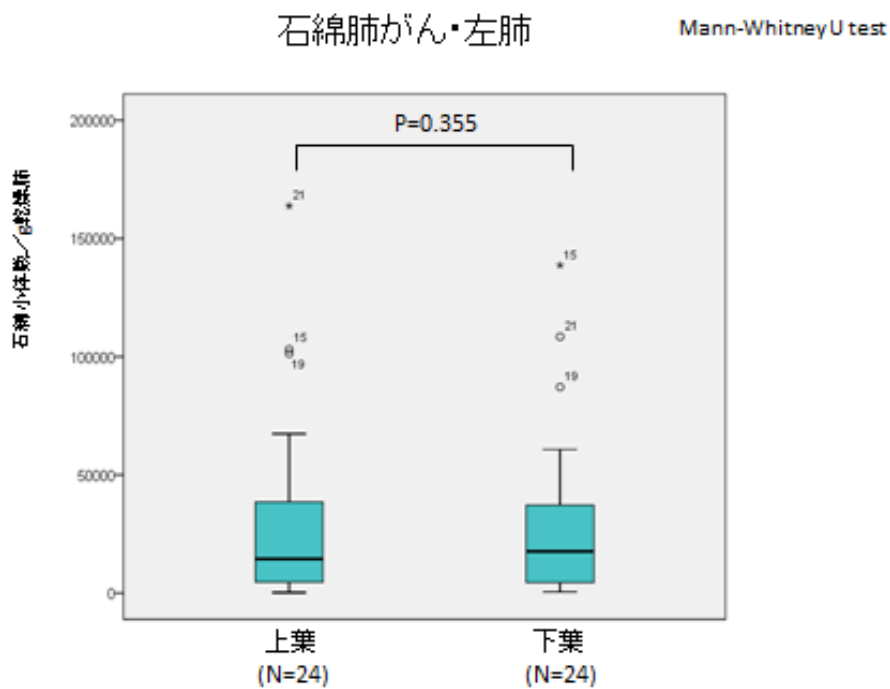


図1b

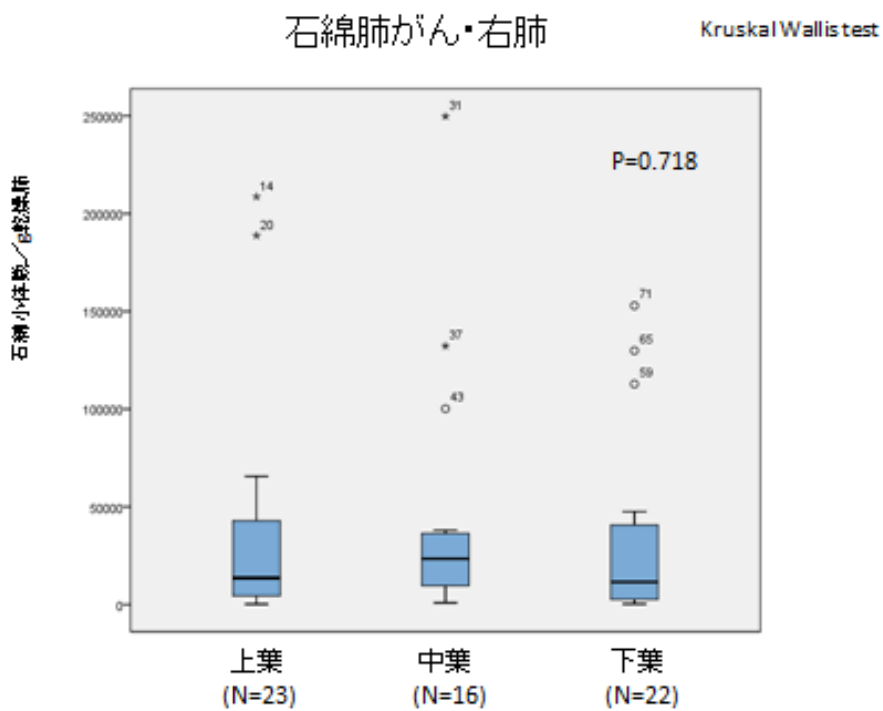
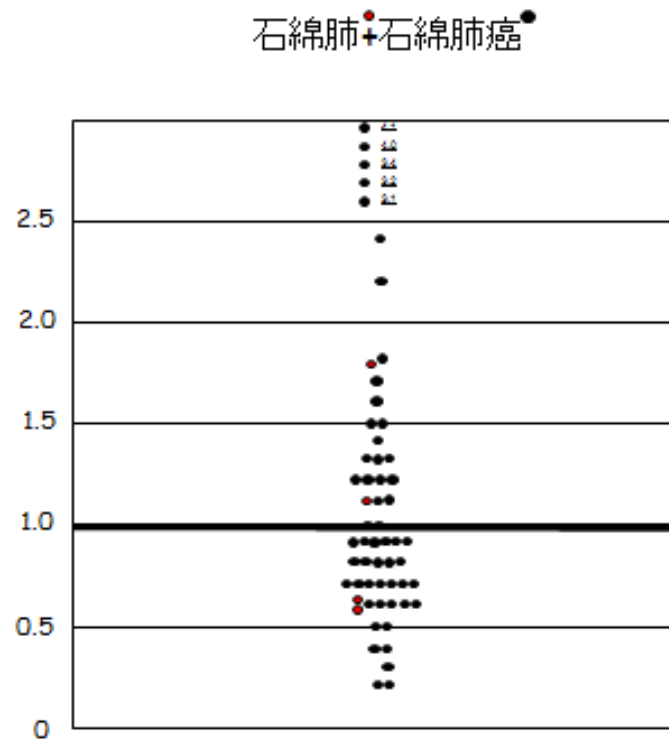


図 2



3) 中皮腫症例の石綿小体数の分布では、上葉は $133,215 \pm 229,784$ 本/g (35~898,145、中央値 10,832)、中葉は $81,058 \pm 116,115$ 本/g (57~202,500、中央値 12,999)、下葉は $100,915 \pm 180,072$ 本/g (56~702,444、中央値 19,656) であり (図 3a,b)、指数では左側 1.0 ± 0.6 (0.21~2.4、中央値 1.2)、右側 1.5 ± 1.6 (0.07~6.83、中央値 1.0)、左右合計では 1.3 ± 1.1 (0.07~6.83、中央値 1.1) であり、上葉より下葉に多い傾向にはあったが、有意差はなかった (図 4)。

図3a

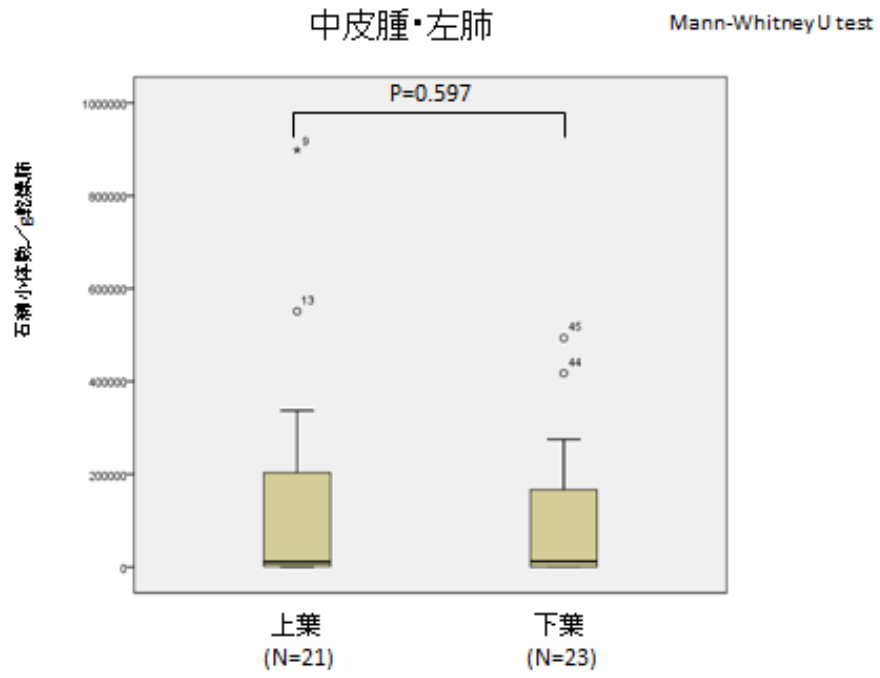


図3b

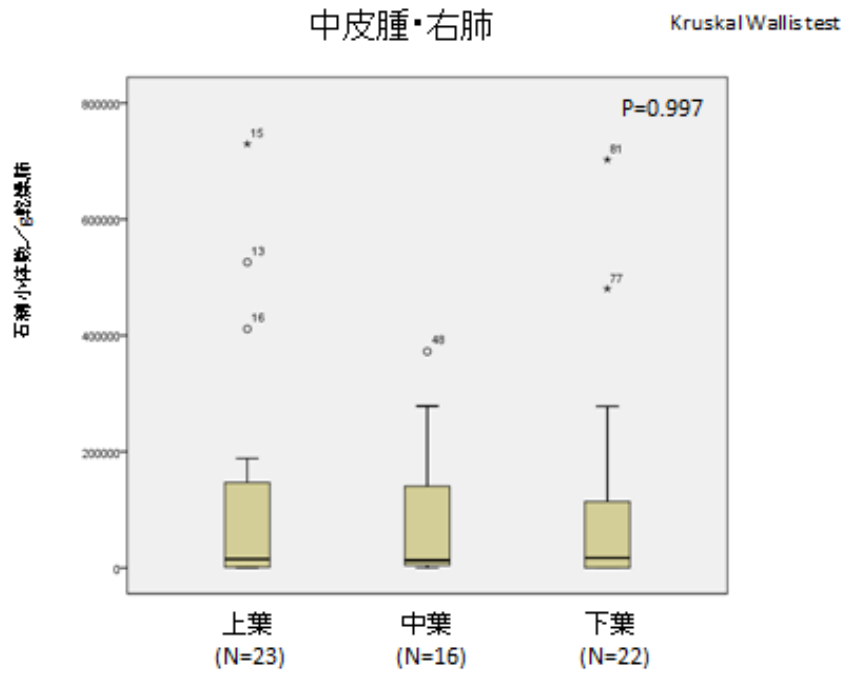
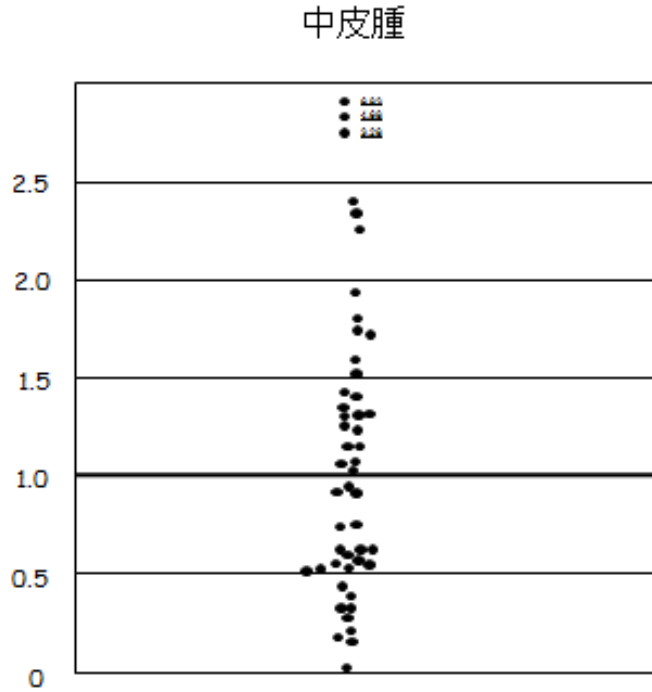


図4



4) 今回検討できた石綿肺、石綿肺がん、中皮腫のすべての症例 58 例の 101 片側肺葉を総合して検討したところ、上葉 $129,606 \pm 303,151$ 本/g (35~1,634,068、中央値 13,829)、中葉 $81,773 \pm 246,314$ 本/g (57~691,766、中央値 13,350)、下葉 $67,603 \pm 133,970$ 本/g (56~887,040、中央値 14,671) であり (図 5a,b)、左右別の指数では左側 1.4 ± 1.8 (0.21~3.2、中央値 1.0)、右側 1.3 ± 1.3 (0.07~6.83、中央値 0.8)、左右合計では 1.3 ± 1.5 (0.07~6.83、中央値 0.9) であり、上中下葉における石綿小体数は各葉において有意差はなくほぼ同等であった。

図5a

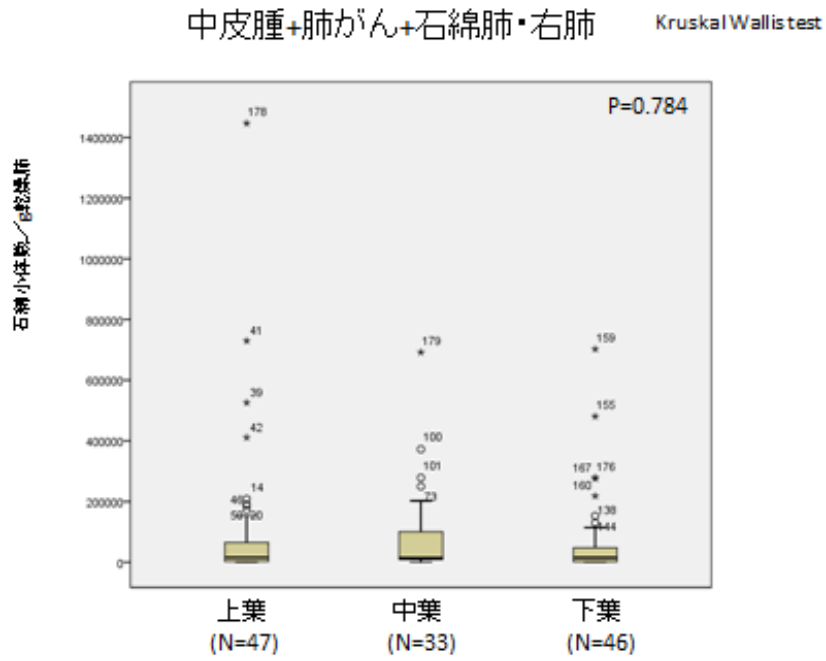
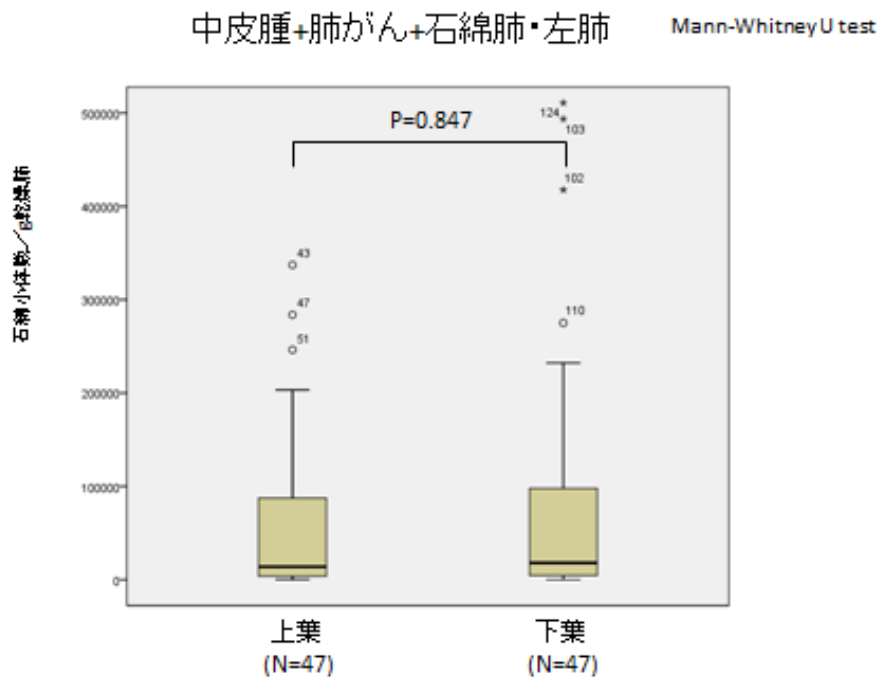


図 5b



一方、肺内石綿小体数別に上、下葉のどちらに多くの石綿小体が存在するかについて検討したところ、一般人レベルの1,000本/g未満は上葉で10例、下葉が14例であり、5,000本/g未満では上葉が23例、下葉が19例となり、1,000本/g未満では上葉に少なく、5,000本/g未満では下葉に少ない傾向であったが、有意差は認められなかった。また、100,000本/g以上検出された症例群では上葉が19例、下葉が18例であり、上葉の方が下葉よりも多く、最高の石綿小体数を検出した石綿肺症例でも上葉で1,429,971本/g、下葉で1,125,959本/gと上葉に多く、典型的な石綿肺症例においても下葉ではなく、上葉に石綿小体が多い傾向はあったが、いずれも有意な差はなかった。

【考察】

今回、石綿関連疾患のうち、石綿肺、石綿肺がん、中皮腫であると確定診断され、片側または両側肺を得ることができた58例の合計肺101（片側肺）（左52、右49）の上、中、下葉に着した石綿小体数を算定した。

肺内石綿小体数は症例によって異なり、35～1,740,957本/gと大きな相違があった。そのため、評価として上葉/下葉の比を検討し、1以下か以上かによって、上葉あるいは下葉のどちらに多くの石綿小体が存在するかを検討した。その結果、石綿肺、石綿肺がんおよび中皮腫において肺内石綿小体数の分布には相違がなく、中葉を含めてその分布は一定であった。

3疾患58例の101の片側肺を総合的に比較した結果においても、上下の比は 1.3 ± 1.5 で中央値は0.9となった。症例によっては上葉あるいは下葉にいずれかに石綿小体数が多かったが、101片側肺を総合的に評価すると分布に差がないという結論を得た。ヘルシンキクライテリア⁵⁾によると肺内石綿小体数は通常人レベルであれば1,000本/g未満、5,000本/g以上であれば職業性石綿ばく露が明らかで、なおかつ石綿ばく露による肺がんの発生頻度を2倍にするレベルであると報告されている。

今回の我々のデータからも図2に示すように石綿肺がんと認定された症例では石綿小体数が5,000本/g未満の症例は23.7%であったが、中皮腫症例では図3に示すようにその37.5%は5,000本/g未満の症例であり、有意 ($p < 0.05$) に石綿小体数が少なかった。GibbsとPooley⁶⁾らも石綿関連疾患と肺内石綿繊維の関係の傾向として、石綿肺と石綿肺がんが最も高濃度であり、中皮腫とびまん性胸膜肥厚でこれより濃度が低いと述べている。我々のデータもこれに合致しており、この傾向は左右あるいは上・下葉のどの部位でもほぼ同じであることが判った。

今回検討した症例の肺内石綿小体数のレベルで上、下葉どちらに多いかを検討すると、1,000本/g未満の一般人レベルでは上葉が10例、下葉が14例であり、上葉より下葉に多い傾向であった。しかし、職業性石綿ばく露が明らかであるとはいえない5,000本/g未満のレベルにおいては上葉が23例、下葉が19例となり、むしろ1,000本/g未満では下葉が多

く、5,000 本/g 未満では上葉が多く一定の傾向はなかった。

一方、大量ばく露と考えられる 100,000 本/g 以上で上、下葉のどちらに多いかを検討すると、上葉が 19 例、下葉が 18 例であり、上葉の方が下葉よりも多く、最高の石綿小体を検出した石綿肺症例でも上葉で 1,429,971 本/g、下葉で 1,125,959/g 本と上葉に多く、典型的な石綿肺所見を呈した症例においても下葉ではなく、上葉に石綿小体が多い結果となった。

今回の検討はあくまでも石綿小体数での検討であり、石綿小体の形成が少ないと言われるクリソタイトの検討はできていない。クリソタイトを含めた石綿繊維そのものを検討することにより、肺内での石綿粉じんの分布を検討することが望まれるが、クロシドライト等のアンフィボールとクリソタイトにおいて分布が大きく異なることは一般的には考えられない。比較的比重の軽い素では換気量の少ない両側上葉の S1、S2 に肺病変が起こりやすいが、今回の検討結果から、石綿粉じんの分布は呼吸効率の大きい下葉とそうでない上葉において差はないものと考えられる。今後、症例数をさらに増やすとともに肺内の石綿繊維の分布の詳細についても検討を行って行くつもりである。

【結論】

石綿関連疾患のうち石綿肺、石綿肺がん、中皮腫症例の肺内石綿小体の分布を検討したところ、左右差および上、中、下葉の分布には差が認められなかった。

石綿肺は、両側下肺外側に初発するが、この部位と石綿粉じんの着率には関連があるとは結論できなかった。

【参考文献】

- 1) Wagner JC, Sleggs CA, Marchand P. Diffuse pleural mesothelioma and asbestos exposure in the North Western Cape Province. *Br J Ind Med* 17:260-271,1960.
- 2) Kishimoto T, Gemba K, Fujimoto N, Aoe K, Kato K, Takeshima Y, Inai K. Clinical study on mesothelioma: Relevance to occupational asbestos exposure. *Am J Ind Med* 53:1081-1087, 2010.
- 3) Kishimoto T, Gemba K, Fujimoto N, Onishi K, Usami I, Mizuhashi K, Kimura K : Clinical study of asbestos-related lung cancer in Japan with special reference to occupational history : *Cancer Sci* 101 : 1194-1198, 2010.
- 4) 神山 石綿小体と石綿繊維、石綿ばく露と石綿関連疾患—基礎知識と補償・救済—
森永謙二編 三信図書、東京 : 69-79, 2008.
- 5) Consensus report. Asbestos, asbestosis, and cancer: The Helsinki criteria for diagnosis and attribution. *Scand J Works Health* 23: 311-316, 1997.
- 6) Gibbs AR, Pooley F: Mineral fiber analysis and asbestos-related diseases. In asbestos and Its diseases (Craighead JE & Gibbs AR, eds), pp299-316, 2008, Oxford University Press, New York.
- 7) Kohyama N, Suzuki Y, Analysis of asbestos fibers in lung parenchyma, pleural plaques, and mesothelioma tissues of North American insulation workers. *Ann N Y Acad sci*: 643:27-52, 1991.

悪性中皮腫腫瘍組織内の中皮腫特異マーカーの分布と血清あるいは胸水中マーカーの研究及び石綿肺がんにおける EGFR 遺伝子変異に関する検討

「石綿肺癌症例における肺癌組織における EGFR 変異に関する検討」

岸本 卓巳

【はじめに】

石綿による肺癌発生については異論のないところであるが、石綿によって発生する肺癌の定 については である。国際的に石綿によって発生する肺癌に定 として、じん肺である石綿肺に合併する肺癌が定着しているが、石綿肺のない症例についてはその基準は必ずしも一定していない。1997 年のヘルシンキクライテリア¹⁾では肺癌発生を 2 倍にする石綿ばく露量として 25 石綿繊維/ml 年であるとしている。この量は肺内石綿小体数では石綿小体 5,000~15,000 本/g 乾燥肺重量とされている。

今回、肺内石綿小体数を算定できた肺癌症例のうち、この基準を満たす症例を石綿肺癌と定 して、これら症例の腫瘍組織の内の Epidermal growth factor receptor(EGFR) tyrosine kinase(TK)変異について検討したので報告する。

【対象と方法】

岡山労災病院にて、原発性肺癌であると診断された症例のうち手術あるいは 検を行い、腫瘍組織を得ることができ、なおかつ肺内石綿小体数を算定した 40 症例を対象とした。対象症例は年齢、性別、肺癌の組織型、喫煙歴、職業歴と職業年数、初回石綿ばく露から肺癌の発生までの潜伏期間について検討した。また、胸部画像上の石綿肺と胸膜プラークの有無についても検討した。肺内石綿小体数については神山変法²⁾を用いて、次亜塩素酸ソーダを用いて肺組織を 解し、ミリポアフィルターにて 過した後、位相差顕微鏡を用いて測定を行った。石綿小体数は肺乾燥重量 1 g あたりに換算してデータ化し、5,000 本/g 以上を検出した症例を石綿肺癌と診断した。対照として、石綿小体数が 5,000 本/g 未満の症例や職業性石綿ばく露歴のない 58 例について同様の検討を行い比較検討を行った。

EGFR 変異については SRL に 頼して、腫瘍組織内の EGFR の変異(exon18-21)の有無を腫瘍組織の DNA を用いて PCR 法で検討した。

【結果】

肺内石綿小体数が 5,000 本/g 以上検出された症例は 40 例で、年齢は 62~88 歳にわたり、中央値は 74 歳 (平均 74.6 ± 6.5 歳) であった。性別では男性が 38 例、女性が 2 例と圧倒的に男性が多かった。肺癌の組織別では腺癌が 28 例、 平上皮癌が 6 例、小細胞癌が 4 例、大細胞癌が 2 例であった。喫煙歴では喫煙指数は 0 から 1,600 にわたり、非喫煙者は 3 例

いたが、平均 710 ± 437 （中央値 800）と重喫煙者が多かった。職業歴では表 1 に示すように、造船所内での作業と建設業が 22 例と大半を占めていたが、その他の作業も石綿ばく露を中等度以上受ける作業内容であった。職歴年数は 3～52 年と幅があり、平均 29.5 ± 13.6 年（中央値 31.5 年）であり、石綿初回ばく露から肺がん発生までの期間は 26～71 年と長く、平均 48.3 ± 8.6 年（中央値 50 年）であった。胸部画像上、石綿肺を合併した症例は 5 例、胸膜プラークを認める症例は 36 例であった。4 例は画像上胸膜プラークも石綿肺も認めなかったが、肺内石綿小体数が 5,090～38,345 本検出されたため、石綿肺癌であると診断されていた。

表 1 対象 40 例の職業歴

職業歴	頻度
造船業	14
建設業	8
断熱・保温	4
石綿製品製造	3
配管、化学工業、 接、海運業	各 2
築、電気工事、石綿吹付け	各 1

この基準では石綿肺癌とは診断できないが、胸膜プラーク等があり、職業性石綿ばく露歴が 10 年以上あり、労災認定されていた症例が 6 例あった。6 例は全例男性で、年齢は 65～89 歳（中央値 75 歳）で、喫煙指数は 300～1,000 であった。肺癌の組織型は腺癌が 4 例で、平上皮癌が 2 例であった。

肺内石綿小体数の分布は図 1 のごとく、10,000 本未満が 9 例であったが、10,000 本から 100,000 本が 20 例と半数あった。一方、200,000 本以上ある症例が 6 例あり、石綿肺を合併していた 5 例では 500,000 本以上あった。なお、5,000 本以下で今回の石綿肺癌基準には入らない 6 例の肺内石綿小体数は 763～4,583 本であった。

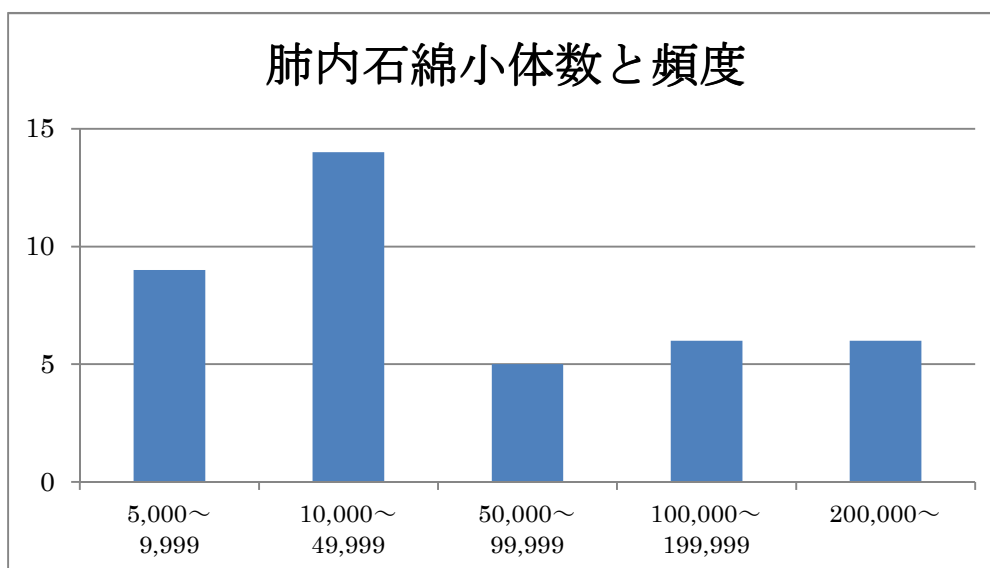


図 1

石綿肺癌 40 例中、EGFR の変異があった症例は 3 例（7.5%）であった。この 3 例の喫煙歴では喫煙指数が 10、45、230 と喫煙指数が低い例であった。また、肺内石綿小体数は 18,695、217,453、38,733 本と中等度高濃度ばく露であった。変異内容は exon 19 deletion が 1 例、exon 21 の L858R 変異が 2 例であった。組織型別では、localized bronchioloalveolar carcinoma（BAC）が 1 例で、moderately differentiated adenocarcinoma が 2 例であった。一方、石綿小体数基準では石綿肺癌とできない 6 例では 2 例（33%）に EGFR 変異があった。喫煙指数は 300、760 であった。また、変異内容は exon 21 の L858R 変異が 2 例で、組織型別では、localized bronchioloalveolar carcinoma、moderately differentiated adenocarcinoma が各 1 例であった。一方、日本の石綿肺癌認定基準に基づく症例を石綿肺癌として再検討すると症例が 46 例すなわち、肺内石綿小体数は 5,000 本未満であるが胸膜プラークと 10 年以上の職業歴がある 6 例が増えることになる。この場合には 46 例中 5 例（10.9%）に増加した。

一方、対照群 58 例の年齢は 41～96 歳にわたり、中央値は 75 歳（平均 74.9±9.9 歳）であった。性別では男性が 41 例、女性が 17 例であった。年齢は石綿肺癌と同様であったが、性別では女性の占める割合が多かった。喫煙歴では非喫煙者が 9 例（15.6%）と多かったが、喫煙指数は、平均 520±398（中央値 600）と重喫煙者も多かった。肺癌の組織別では腺癌が 39 例、平上皮癌が 15 例、腺平上皮癌が 2 例、小細胞癌が 1 例、大細胞癌が 1 例であり、石綿肺癌と同様の割合であった。そのうち EGFR の変異があった症例は 17 例（29.3%）で、その内訳は exon 19 deletion: が 9 例、exon 21 の L858R の変異が 7 例、exon 21 の L861Q の変異が 1 例であった。男女比では男性が 41 例中 8 例の 19.5%で、女性が 17 例中 9 例の 52.9%と女性に変異が多かった。喫煙歴でも喫煙指数が 300 以下の症例が 12 例と大半を占めた。

【考察】

近年肺癌の一部での EGFR 変異が東洋人女性の非喫煙者で、組織型が腺癌症例に高頻度³⁾で発現しており、治療に対して分子標的治療が有効であることが明らかとなり、肺癌治療に大きな進歩を げている⁴⁾。一方、石綿肺癌については、現在でもその機 及び定 も明らかではなく、国際的に了解されているのは、肺癌発生頻度を 2 倍にする石綿ばく露量が 25 石綿繊維/ml 年であり、この基準を満たす肺内石綿小体数が肺乾燥重量 1g あたり 5,000 本以上であるということである。一方、日本の石綿肺癌認定基準は昭和 53 年に制定され、平成 24 年に改正されたが、肺癌発生頻度を 2 倍にする基準とは異なる。

今回、我々は肺癌発生頻度を 2 倍にする肺内石綿小体数が 5,000 本/g 以上の基準を満たす症例を石綿肺癌として、その基準を満たさない一般人肺癌症例と比較し、石綿肺癌と一般人肺癌の比較及び石綿ばく露と EGFR 変異の関係について検討した。その結果、一般人肺癌の変異率 29.3%に比較して石綿肺癌における EGFR の変異は 7.5%と極めて低率であった。EGFR 変異を認めた 3 例は非喫煙者ではなかったが、喫煙指数が低い例のみであった。また、肺内石綿小体数は 1.8~21.7 万本/g と比較的高濃度ばく露者であった。大量ばく露で石綿肺を合併した症例では変異はなかったが、中等度ばく露例で変異を認めた症例が 3 例あったことは更なる調査の必要性を示唆するものと考えている。

石綿肺癌症例は 90%以上が男性で、なおかつ 90%以上が喫煙者である。従来より石綿による肺癌発生要因として、石綿ばく露のみならず喫煙が肺癌の発生に大きく関与していることが報告⁵⁾⁶⁾されており、このような症例では EGFR 変異が少ない可能性が示唆される。一方、石綿肺癌の診断基準を日本の労災認定基準にすると 10.9%と変異率がやや増加する。すなわち石綿肺癌の基準をどこに定めるかが問題となるわけである。石綿肺癌の基準をさらに検討して、EGFR 変異との関連について検討すべきであると思われる。

肺癌の組織型と EGFR 変異の関係について、石川ら⁷⁾は 107 例の肺がん手術症例を対象として、EGFR の変異を検討したところ、59%に変異が認められ病理組織学的には bronchioloalveolar carcinoma (BAC) や micropapillary pattern (MPP) を示す症例が有意に多かったと述べている。今回、我々が検討した石綿肺癌 40 例中 EGFR 変異を示した 3 例中 BAC 例はわずか 1 例のみであった。一方、対照群では 17 例に変異があったが、16 例は腺癌で、その大半である 7 例が BAC であり、2 例が papillary pattern を示す高分化腺癌であった。この結果により石綿肺癌の BAC では EGFR の変異が起こりにくい可能性が示唆された。しかし、我々が調査石綿肺癌症例は 40 例に過ぎず、EGFR 変異の率が極めて低率であったことから、症例を重ねて検討してゆく必要があると思われる。また、その他の遺伝子の変異が石綿による肺癌発生に関連があるかどうか検討してゆくつもりである。

【参考文献】

- 1) Consensus report. Asbestos, asbestosis, and cancer: The Helsinki criteria for diagnosis and attribution. *Scand J Works Health* 23:311-316, 1997.
- 2) 神山 石綿小体と石綿繊維. 石綿ばく露と石綿関連疾患—基礎知識と補償・救済— 森永謙二編 三信図書、東京; 69-79, 2008.
- 3) Paez JG, Janne PA, Lee JC, Tracy S, Greulich H, Gabriel s et al. Egrf mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science* 304:1497-1500, 2004.
- 4) Linch TJ, Bell DW, Sordella R. Gurubhagavatula S, Okimoto RA, Brannigan BW. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med* 350:2129-2139, 2004.
- 5) Hammond EC, selikoff IJ, Seidman H. Asbestos exposure, cigarette smoking and death rates. *Ann New York Acad Sci* 3630:473-475, 1979.
- 6) Kishimoto T, Gemba K, Fujimoto N, Onishi K, Usami I, Mizuhashi K, Kimura K : Clinical study of asbestos-related lung cancer in Japan with special reference to occupational history. *Cancer Sci* 101 :1194-1198, 2010.
- 7) Ninomiya H, Hiramatsu M, Inamura K, et al Correlation between morphology and EGFR mutations in lung adenocarcinomas significance of the micropapillary pattern and the hobnail cell type. *Lung cancer* 63:235-240, 2008.

本研究は、独立行政法人労働者健康 機構 労災疾病等13分野
医学研究・開発、普及事業により行われた。

「アスベスト関連疾患」分野

テーマ：中皮腫等のアスベスト関連疾患の救 率の向上を目指
した早期診断・治療法及び予防法に係る研究・開発、
普及