

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』

「アスベスト曝露によって発生する中皮腫等の診断・治療・予防法の研
究・開発、普及」研究報告書

平成20年4月

独立行政法人 労働者健康福祉機構

「アスベストばく露によって発生する中皮腫等の診断・治療・予防法の研究・開発、普及」研究者一覧

主任研究者：独立行政法人労働者健康福祉機構

アスベスト関連疾患研究センター長

岡山労災病院副院長

岸本 卓巳

分担研究者：独立行政法人労働者健康福祉機構

北海道中央労災病院院長

木村 清延

独立行政法人労働者健康福祉機構

北海道中央労災病院副院長

中野 郁夫

独立行政法人労働者健康福祉機構

旭労災病院副院長

宇佐美 郁治

独立行政法人労働者健康福祉機構

神戸労災病院副院長

大西 一男

独立行政法人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

独立行政法人労働者健康福祉機構

岡山労災病院呼吸器科部長

玄馬 顕一

独立行政法人労働者健康福祉機構

岡山労災病院呼吸器科副部長

藤本 伸一

共同研究者：独立行政法人国立病院機構

近畿中央胸部疾患センター院長

坂谷 光則

独立行政法人環境再生保全機構

石綿健康被害救済部顧問医師

森永 謙二

独立行政法人労働者健康福祉機構

千葉労災病院副院長

由佐 俊和

独立行政法人労働者健康福祉機構

岡山労災病院検査科医師

田口 孝爾

広島大学大学院医歯薬学総合研究科病理学研究室教授	井内 康輝
岡山大学医学部・歯学部附属病院放射線科助教	加藤 勝也
岡山大学医学部・歯学部附属病院呼吸器外科助教	豊岡 伸一
独立行政法人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
独立行政法人労働者健康福祉機構	
富山労災病院労働者呼吸器病センター長	武内 浩一郎
独立行政法人労働者健康福祉機構	
関西労災病院内科副部長	後藤 浩之
岡山大学保健管理センター助教	平木 章夫
独立行政法人国立病院機構	
山陽病院第二腫瘍内科医長	青江 啓介
独立行政法人国立病院機構	
函館病院臨床研究部病因病態研究室長	木村 伯子
千葉大学大学院医学研究院診断病理学准教授	廣島 健三
独立行政法人労働者健康福祉機構	
北海道中央労災病院病理科部長	岡本 賢三
独立行政法人産業技術総合研究所	
糖鎖医工学研究センター特別研究員	加藤 幸成
独立行政法人労働者健康福祉機構	
九州労災病院病理科部長	濱田 哲夫

目 次

1. 課題1. 石綿ばく露による肺がんおよび悪性中皮腫例の調査研究	
1) 我が国における石綿ばく露による肺がんの調査研究 －労災病院グループ自験症例 135 例の臨床像－ 岸本 卓巳 1
2) 日本における中皮腫の臨床像 宇佐美 郁治 11
3) 悪性胸膜中皮腫の診断における胸水中オステオポンチン測定の意義 青江 啓介 27
2. 課題2. 良性石綿胸水の診断と治療に関する調査研究 玄馬 顕一 33
3. 課題3. 石綿(アスベスト)ばく露者における石綿肺がん及び中皮腫の早期診断法の確立	
1) 石綿(アスベスト)ばく露者における石綿肺がん及び中皮腫の早期診断法の確立 藤本 伸一 43
2) 胸膜中皮腫における microRNA、snoRNA の発現異常の解析とそのメカニズム 豊岡 伸一 49

課題 1. 石綿ばく露による肺がんおよび悪性中皮腫例の調査研究

1) 我が国における石綿ばく露による肺がんの調査研究

— 労災病院グループ自験症例 135 例の臨床像 —

岸本 卓巳

【はじめに】

石綿ばく露によって、肺がんが発生することは 1955 年に Doll¹⁾ がイギリスの紡績工場労働者を対象とした追跡調査を行い、20 年以上働いていた 113 人中 11 人が肺がんによる死亡であり、一般人と比較して 13.75 倍高いことを報告して以来、疫学的にその因果関係が明らかにされた。石綿ばく露と肺がんの発生には量-反応関係があり、ばく露量が多いほど肺がん発生頻度が多くなることが知られている。以前は、じん肺症である石綿肺に合併した肺がんを石綿肺がんとしていたが、肺内に石綿繊維が大量に存在していても、必ずしも石綿肺は発生せず、肺がんのみを合併している症例の存在が知られるようになった²⁾ため、石綿肺を合併しない石綿肺がんも存在することになった。そのため、石綿肺がんの定義が不明瞭となり、肺がん発生を 2 倍にする石綿ばく露量は 25 本石綿繊維・年³⁾であるという基準が石綿肺がん診断の一基準となった。

【目的】

石綿ばく露によって、原発性肺がんが発生することは周知の事実であるが、日本では肺がん発生に関する職業性石綿ばく露に関する全国調査は現在まで行われていない。そこで、全国労災病院において診断および治療を行った石綿肺がん症例について、その臨床上的特徴とともに石綿ばく露の詳細（職業歴、胸部画像上の石綿関連病変所見および肺内石綿小体数）について検討した。

【方法と対象】

現在、我が国において、石綿ばく露によって発生した原発性肺がんの定義として、労災補償の対象か石綿健康障害救済法に基づく基準が定められている。そこで、石綿肺がんとして労災補償された症例、または石綿健康被害救済法で救済された症例を石綿ばく露による肺がんとして、性別、年齢、発見動機と喫煙指数を調査した。

労災補償された症例とは、胸部レントゲン上、石綿肺の第 1 型以上が認められた場合と職業性石綿ばく露期間が 10 年以上で、肺内に石綿小体が認められるか胸膜プラークを認められた症例を意味する。そのため、各地方労働局または厚生労働省により石綿肺がんとして認定された症例も意味する。また、石綿健康被害救済法により救済された症例も対象とした。すなわち、胸部画像上、胸膜プラークと石綿肺 1 型以上の線維化病変を認めるか、肺乾燥重

量 1g あたり、5,000 本以上の石綿小体を認めた症例である。

肺がんに関しては原発性であることを確認した後、組織型、発生部位とともに治療内容と診断後の生存期間（Kaplan-Meier 法による）についても検討した。

職業性石綿ばく露については石綿ばく露作業内容とともに初回石綿ばく露年齢、石綿ばく露期間および初回ばく露から肺がん発生までの潜伏期間を検討した。一方、胸部画像上における石綿肺、円形無気肺、びまん性胸膜肥厚所見とともに胸膜プラークの有無について検討した。所見は呼吸器内科医 2 名と放射線科医 1 名の合計 3 名の合議制で有無を決定した。そのほか、石綿肺がん例における悪性中皮腫の発生との関連性についても調査した。

さらに、手術あるいは剖検が可能であり肺組織が得られた症例については肺内石綿小体数を算定した。すなわち、神山らの方法⁴⁾に準じ、ホルマリン固定肺組織 1~2 g を用いて湿重量を測定した。次いで、110°C の乾燥機で肺組織を十分に乾燥させ、乾燥肺重量を計測した後、組織消化液 K-200 を用いて組織消化を行った。遠沈を 3 回繰返して洗浄後、上清を破棄し、沈渣を蒸留水で 50 ml に定容化した。この 50 ml 試料懸濁液から精密ピペットで 5 ml を採取し、セルローズエステル・メンブランフィルターを用いて吸引ろ過を行いフィルター上に試料を捕集した。フィルターを乾燥・半切し、アセトン蒸気を吹き付けて透明化の後、エンテランニューにて封入し、標本を作製した。位相差顕微鏡を用い、フィルター全面の石綿小体を計数後、1 g 乾燥肺あたりの石綿小体濃度を計算した。計算式は、石綿小体濃度 (AB/g 乾燥肺) = 計測石綿小体数 ÷ (分取率 × 乾燥肺重量) を用いた。

【結果】

対象症例は 135 例であった。性別では男性 131 例、女性 4 例であった。診断時年齢は表 1 のごとく 50 歳から 90 歳で、中央値 72 歳 (平均 71.1 ± 9.0 歳) であり高齢者に多い傾向であった。

診断動機では自覚症状があつて病院を受診した症例が 59 例 (46.4%)、50 例 (39.4%) が何らかの健康診断において発見された。主訴別では、呼吸困難が 19 例、咳 12 例、無症状 14 例、血痰 10 例、胸痛 7 例となっていた。その他の 18 例 (14.2%) では、他疾患治療中に偶然に胸部異常陰影を指摘され精査の結果、肺がんとして診断されていた。

喫煙指数は検討可能であった 113 例では、中央値 900 (平均 1,000 ± 513) で、喫煙指数 600 以上の重喫煙者が 93 人 (82.3%) と大半を占めたが、非喫煙者は 12 例 (9.6%) と少なかった。

肺がんの組織型別では検討可能であった 127 例中、腺癌 73 例 (57.5%)、扁平上皮癌が 37 例 (29.1%)、小細胞癌 16 例 (12.6%)、大細胞癌 1 例 (0.8%) であった(表 2)。

表1. 年齢・性別・診断動機

診断時年齢	50 ~ 90 歳	
平均	71.1 歳	
中央値	72 歳	
男	131例 (97.0%)	
女	4例 (3.0%)	
自覚症状	59例 (46.4%)	
健康診断	50例 (39.4%)	} (53.6%)
他疾患治療中	18例 (14.2%)	

表2. 組織型分類

組織型	症例数
腺癌	73 例 (57.5%)
扁平上皮癌	37 例 (29.1%)
小細胞癌	16 例 (12.6%)
大細胞癌	1 例 (0.8%)

発生部位別では右が 77 例、左が 58 例で、そのうち両側同時発生（多発がん）が 2 例あった。

治療内容では手術を行うことができた症例が 50 例、化学療法のみを行った症例が 44 例、放射線療法のみを行った症例が 7 例、化学療法および放射線療法を行った症例が 14 例、Best supportive care (BSC) のみが 17 例であった。生存期間は健診発見で手術を行うことができた症例から末期的な病状で診断された症例など多彩であったため 0.1~153 ヶ月と広範囲であったが、中央値は 9.7 ヶ月(平均 16.3±21.4 ヶ月)と予後はよくなかった (図 1)。

治療内容別では外科手術例の中央値は 17.5 ヶ月(平均 26.0±30.4 ヶ月)、化学療法のみでの症例は中央値 7.7 ヶ月(平均 12.4±11.7 ヶ月)、放射線療法のみでは中央値 8.0 ヶ月(平均 8.3±5.6 ヶ月)、化学療法および放射線療法の症例では中央値 9.6 ヶ月(平均 13.7±12.0 ヶ月)、BSC のみでは 3.2 ヶ月(平均 7.8±11.2 ヶ月)であった。外科手術を行うことが可能であり、

生存期間が判明した症例のうち 5 例 (3.3%) では 5 年以上生存していた (図 2)。

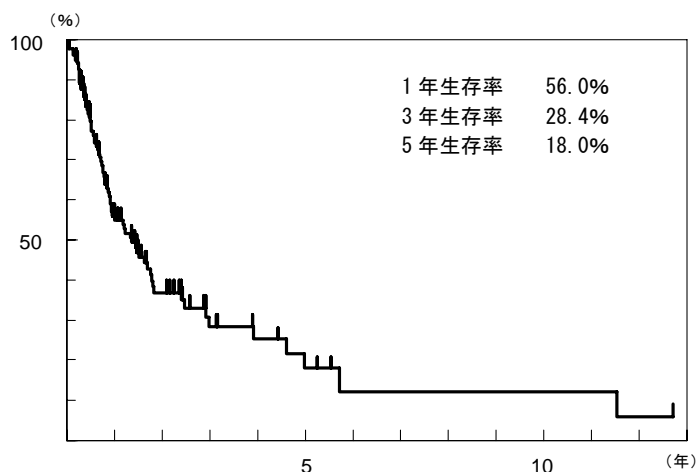


図 1. 石綿肺がん症例の生存曲線

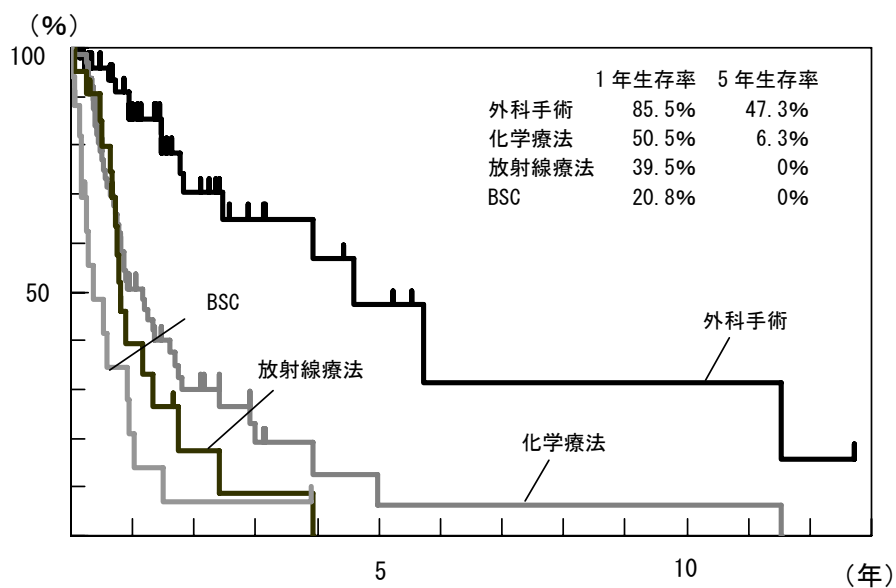


図 2. 石綿肺がん症例の治療別生存曲線

職業性石綿ばく露は 133 例にあった。一方、2 例では職業歴は不明であったが、肺内石綿小体数が 5,000 本/1g 以上であったため、石綿肺がんであると診断した。職種別では表 3 のごとく造船業 31 例、建設業 26 例、石綿製品製造業 13 例、断熱・保温作業 13 例が多かった。

表3. 職業性石綿ばく露にかかわる職種別頻度

職 種	症例数
造船業	31 例
建設業	26 例
石綿製品製造業	13 例
断熱・保温作業	13 例
配管作業	13 例
電気工事業	7 例
溶接作業	5 例
運輸・運搬作業	4 例
化学工場内での作業	4 例
レンガ・陶磁器製造業	3 例
その他の石綿関連作業	3 例
鉄鋼製品等製造業	3 例
金属製品製造業	2 例
築炉作業	2 例
自動車製造または補修作業	2 例
倉庫内の作業	1 例
鑄造作業	1 例

石綿初回ばく露年齢は図3のごとく14～50歳、中央値20.0歳(平均24.0±7.9歳)で、石綿ばく露期間は2～60年で中央値34.0歳(平均31.6±12.7年)であったが、10年未満の症例も11例あった(図4)。一方、初回ばく露からの潜伏期間は18～71年、中央値46.5年(平均47.2±10.6年)であった(図5)。

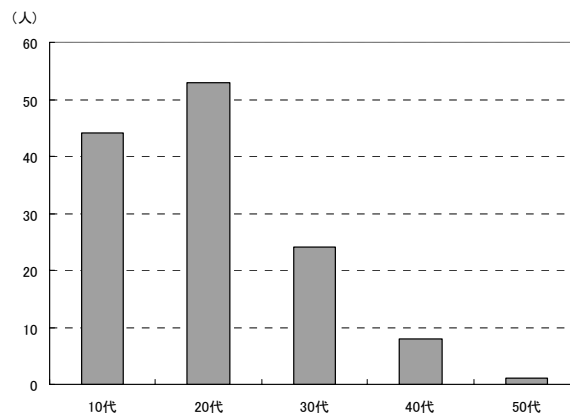


図3. 石綿初回ばく露年齢

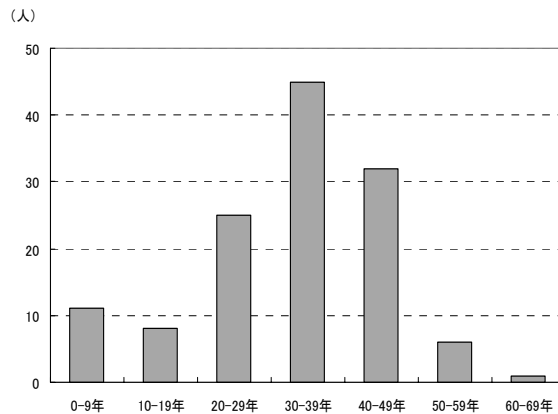


図4. 職業性石綿ばく露年数

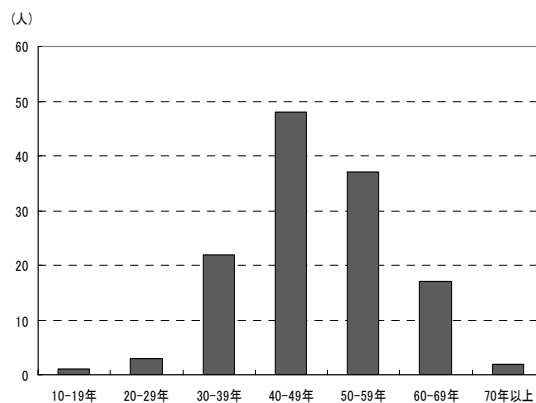


図5. 肺がん発症までの潜伏期間

胸部レントゲン画像上、じん肺の1型以上を示す石綿肺の合併が46例(34.6%)あった。一方、胸膜プラークは105例(78.9%)に認められ、そのうち68例には石灰化が認められた。その他、円形無気肺が6例(4.5%)、びまん性胸膜肥厚が3例(2.3%)あった。また、30例(22.6%)には胸水貯留を認めた(表4)。

石綿肺がんに胸膜中皮腫を合併した症例は4例あった。3例は石綿肺がんが先行して発生していたが、早期診断により完全切除術が行われており、胸膜中皮腫が発生した際には治癒していた。また、1例では胸膜中皮腫と肺がんが同時発生していた。肺がんの組織型は扁平上皮癌が4例で、胸膜中皮腫の組織型は2例が上皮型で2例が肉腫型であった。4例とも胸膜中皮腫により死亡していた。

肺内石綿小体数は、検討可能であった61例(表5)では、0~240万本(平均77,488本)であった。そのうち36例(59.0%)では5,000本/1g以上であり、12例(19.7%)では1,000~4,999本/1g、13例(21.3%)では1,000本未満であった。肺内石綿小体数が5,000本/1g肺乾燥重量以上あった36例の肺がんにおいて、組織型は腺癌22例(61.1%)、扁平上皮癌12

例（33.3%）で、5,000本/1g未満の25例のうち、組織型が判明した24例では腺癌13例（54.2%）、扁平上皮癌7例（29.2%）であり、全体に占める腺癌の割合は、5,000本/1g以上で多くなる傾向を示した。また、肺がんと中皮腫合併例では、2例は各々31,068本と90,379本と高濃度ばく露であったが、残りの2例では162本と922本で、職業性石綿ばく露の範疇には入らなかった。しかし、胸膜プラークとともに職業性石綿ばく露歴はいずれも10年以上あった。

表4. 石綿ばく露に関連する画像所見

所見	あり	なし
石綿肺	46例(34.6%)	87例(65.4%)
胸膜プラーク	105例(78.9%)	28例(21.1%)
└ 石灰化	68例(64.8%)	37例(35.2%)
円形無気肺	6例(4.5%)	127例(95.5%)
びまん性胸膜肥厚	3例(2.3%)	130例(97.7%)
胸水貯留	30例(22.6%)	103例(77.4%)

表5. 肺内石綿小体数

石綿小体数*	症例数	(%)
0～999本	13例	(21.3%)
1,000～4,999本	12例	(19.7%)
5,000本以上	36例	(59.0%)

* 肺乾燥重量1gあたりの本数

【考察】

石綿肺がんで労災補償を受けた、または労災補償申請中である135例中、男性が131例（97.0%）と大半であった。そのうち59例（46.4%）は自覚症状によって発見されていたが、健康診断等により偶然に胸部異常陰影を指摘されたことが原因で確定診断がなされた

症例が 50 例 (39.4%)、他疾患治療中に偶然に胸部異常陰影を指摘された症例が 18 例 (14.2%) あった。すなわち、石綿ばく露者に対する胸部画像による健診は肺がん発見上での必要性を支持する結果と思われる。厚生労働省は、石綿健康管理手帳の取得範囲を広げており、平成 19 年 10 月からは、胸部画像上の石綿による胸膜肥厚がない例でも、一定以上の職業性石綿ばく露歴がある労働者は石綿健康管理手帳を取得して、年 2 回の肺がんあるいは中皮腫の健診を受けることができるようになったが、この健診により石綿肺がんの早期診断が可能になるとと思われる。

肺がん診断時年齢は平均 71.1 歳と高齢者が多く、その 82.3%は重喫煙者であった。すなわち、石綿による肺がん発生における喫煙の関連が大きいとする従来からの報告⁵⁾を示唆する結果と考えられる。また、病理組織型別では腺癌が 73 例で 37 例の扁平上皮癌の約 2 倍であった。症例数が少ない場合、扁平上皮癌が多いとする報告^{6) 7)}が日本では多かったが、症例数が多くなるほど組織型は一般人肺がんと同様に腺癌が多いとする報告⁸⁾の通りであった。

一方、石綿ばく露量が多くなるほど腺癌が多くなり、少ないほど扁平上皮癌が多くなるとの報告がある。今回、肺乾燥重量 1g あたり 5,000 本以上か以下かで組織型を分けたところ、5,000 本/1g 以上では腺癌が 61.1%を占めたが、5,000 本/1g 未満では 54.2%であり、5,000 本/1g 未満の症例では扁平上皮癌と小細胞癌という、喫煙に関連したがんが多くなる傾向を示した。

また、予後では生存期間の中央値は 9.7 ヶ月であり、一般人の肺がんとはほぼ同様な結果であった。治療内容では健診等で早期病変が発見された症例を含む 50 例に手術療法が行われ、生存期間の中央値が 17.5 ヶ月で、そのうち 5 例では 5 年以上の長期生存が得られていた。しかし、手術不可能な場合には予後不良であり、化学療法および放射線療法の併用例でも 9.6 ヶ月であり、化学療法や放射線療法施行にもかかわらず生存期間の中央値は 9 ヶ月であった。また、治療が行われなかった 17 例では生存期間中央値は 3.2 ヶ月で極めて予後不良であった。

石綿ばく露を来たした職業では、造船所内での艀装、配管等が最も多く、ついで建設業、石綿製品製造、断熱・保温作業、電気工事作業が多く、我々が過去に石綿ばく露によって発生した悪性中皮腫症例の報告書で述べた職種頻度と同様であった⁹⁾。

石綿初回ばく露年齢は、平均 24.0 歳と比較的若年者が多く、ばく露期間は平均 31.6 年と長期間ばく露例が多かったが、労災補償の対象となる職業従事期間が 10 年以上を満たさない症例も 11 例あった。これら症例のうちには、石綿吹きつけや石綿製品製造などの石綿高濃度ばく露を来たす症例がほとんどであり、高濃度ばく露の職場環境では必ずしも長期間のばく露年数を必要としないことも窺われた。また、初回ばく露からの潜伏期間は平均 47.2 年であり、2004 年に我々が報告した石綿肺がん症例の 43 年⁷⁾あるいは中皮腫の 43 年^{9) 10)}と比較してさらに長い潜伏期間を要していた。McDonald¹¹⁾は、1980 年に石綿肺がんの発症は約 30 年の潜伏期間であると報告している。石綿肺がんの発症は、石綿ばく露量が

多いほど潜伏期間が短くなることから、今回対象とした症例は石綿高濃度ばく露例が少なかったことが窺われた。そのため、70歳以上の高齢者が多かったものと思われる。

胸部画像上における石綿関連病変の合併率では、石綿肺の合併が34.6%あった。1997年までは石綿肺に発生した肺がんのみを石綿肺がんであると定義していたが、労災補償される症例の中では、石綿肺を合併した症例が予想した以上に少数であることが判明した。一方、胸膜プラークの合併は78.9%と大半であり、我々が中間報告した中皮腫症例^{9) 10)}に比較して、胸膜プラークを有する症例が多かった。

以上の結果は、石綿肺がん例では中皮腫症例に比較して、より石綿高濃度ばく露者が多いことを示唆していると考えられる。

また、肺内石綿小体数では、ヘルシンキクライテリア³⁾で述べられている職業性石綿ばく露の基準である1,000本/1g肺乾燥重量以上あった例が78.7%を占めたが、肺がん発生率を2倍にする基準である5,000本を超えた例は59.0%のみであり、13例では一般人レベルの1,000本未満であった。木下¹²⁾は尼崎、西宮地区の過去に法医学解剖された530例中石綿小体が100本/1g以下の症例が79.6%であり、クボタの神崎工場の石綿近隣ばく露が問題となっている地区においても、一般住民の過去の石綿ばく露率は低いと報告している。

また、大西¹³⁾は神戸、岡山、富山地区の原発性肺がん患者の肺内石綿小体数を算定し、69例中5,000本/1gを超える症例は5例(7.2%)のみで、53例(76.8%)は1,000本以下であったと報告している。1,000～5,000本をどのように考えるかは今後の問題点であるが、5,000本を超える石綿小体が検出されるような症例はまれであることは明らかであり、職業性ばく露あるいは何らかの石綿高濃度ばく露が示唆されると思われる。

石綿健康被害救済法では肺乾燥重量1gあたり5,000本以上を検出すれば肺がん発生を2倍にする石綿吸入があったとして、救済されるが、今回の症例では2例が該当した。一方、肺内石綿小体数では日本で汎用されていたクリソタイルのばく露評価が難しいため、1,000本未満であった場合に石綿ばく露量が少ないあるいはないとは一概に判断はできないものと考えている。一方、1,000～4,999本が12例で19.7%あった。現段階では、労災補償ではこの範疇の症例は職業性石綿ばく露歴が10年以上あるかどうかの問題とされている。今回の12例は胸膜プラークが認められるとともに10年以上の職業性石綿ばく露があったために労災補償された。しかし、石綿健康被害救済法では、石綿小体数のみならず、石綿繊維数まで電子顕微鏡下で算定しなければ、石綿肺がんかどうかを判定できないことになっている。これら症例に対する検討が今後必要であると思われる。

一方、予後を考えると早期発見により、絶対治癒切除術を行った3例のうち1例では、術後6年目に胸膜中皮腫を発生して、死亡していた。肺がんあるいは中皮腫とともに予後不良の疾患であるが、石綿肺がんが治癒したといっても、その後の経過観察には中皮腫発生の注意が必要であると思われる。

【文献】

- 1) Doll R : Mortality from lung cancer in asbestos workers Br J Industry Med. 12:81-86,1955.
- 2) Warnock ML, Isenberg W : Asbestos burden and the pathology of lung cancer. Chest. 89:20-26, 1986.
- 3) Consensus report : Asbestos, asbestosis, and cancer : the Helsinki criteria for diagnosis and attribution. Scand J Work Environ Health. 23:311-316, 1997.
- 4) 神山宣彦 : 石綿小体, 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－ (森永謙二編) 三信図書,東京. p79-101,2005
- 5) Hammond EC, Selikoff IJ, Seidman H : Asbestos exposure, cigarette smoking and death rates. Ann NY Acad Sci. 330:473-489,1979
- 6) 山本暁 : 肺がん, 職業性石綿ばく露と石綿関連疾患－基礎知識と労災補償－ (森永謙二編) 三信図書,東京. p121-31,2002
- 7) Kishimoto T, Ohnishi K, Saito Y : Clinical study of asbestos-related lung cancer. Ind Health. 41:94-100, 2003
- 8) Churg A : Lung cancer cell type and asbestos exposure. JAMA 253:2984-2985, 1985.
- 9) 岸本卓巳、木村清延、宇佐美郁治、他 : 石綿ばく露による肺がん及び悪性中皮腫例の調査研究 労働者健康福祉機構労災疾病等 13 分野医学研究・開発、普及事業 分野名「粉じん等による呼吸器疾患」中間報告書. p1-16,2006
- 10) 岸本卓巳、青江啓介、井内康輝、他 : 中皮腫と職業性石綿ばく露に関する研究 平成 17 年度厚生労働科学特別研究報告書. p13-26,2006
- 11) McDonald JC, Liddell FDK, Gibbs GW, et al : Dust exposure and mortality in chrysotile mining,1910-1975. Br J Ind Med. 37:11-24,1980
- 12) 木下博之 : 中皮腫発生に関わる職業性石綿ばく露に関する研究 平成 19 年度厚生労働科学研究報告書. p50-53,2008
- 13) 大西一男 : 中皮腫発生に関わる職業性石綿ばく露に関する研究 平成 19 年度厚生労働科学研究報告書. p54-61,2008

課題 1. 石綿ばく露による肺がんおよび悪性中皮腫例の調査研究

2) 日本における中皮腫の臨床像

宇佐美 郁治

【はじめに】

平成 17 年 6 月、クボタ旧神崎工場周辺の住民に中皮腫が多発し、見舞金が払われたとの報道がされて以来、石綿による疾病が社会問題化した。一方、平成 16 年度から労働者健康福祉機構の労災病院のわれわれのグループは、石綿粉じんを含む粉じんばく露による肺がん発生の研究を開始し、石綿による肺がんおよび中皮腫に関する研究計画を作成した。石綿による疾病が社会問題化したのを受け、急遽、日本における中皮腫の全国調査を行い、平成 18 年 5 月に「石綿ばく露による肺がんおよび悪性中皮腫例の調査研究」の中間報告¹⁾をまとめ、全国レベルでの中皮腫の臨床像を明らかにし、職歴との関係も詳細に検討した。平成 18 年 4 月には石綿関連の研究を「粉じん等による呼吸器疾患」より「アスベスト関連疾患」の研究として独立させ体制の強化をはかった。その研究では、(課題 1) 石綿ばく露による肺がんおよび悪性中皮腫の調査研究、(課題 2) 良性石綿胸水の診断と治療に関する調査研究、(課題 3) 石綿 (アスベスト) ばく露者における肺がんや中皮腫の早期診断法の確立、について取り組んだ。

【目的】

中間報告に引き続き全国労災病院における中皮腫症例を収集することにより、症例数を増やし日本における中皮腫の臨床像を明らかにすることを目的とした。また、その症例を検討することにより、現時点において中皮腫の予後の改善につなげることができる臨床像を明らかにすることを目的とした。

【方法と対象】

平成 12 年以降、平成 20 年 1 月までに全国 27 労災病院で臨床および病理学的に中皮腫と診断された 221 例を対象とした。

調査項目は、年齢、性別、転帰、発見契機 (主訴)、職歴、発生部位、組織型、画像所見、石綿小体数、胸・腹水中ヒアルロン酸濃度、病期分類、診断方法、治療方法などである。病期分類については 1995 年の International Mesothelioma Interest Group (IMIG) 分類²⁾を用いた。治療方法は外科的切除療法、化学療法、対症療法 (胸膜癒着療法を含む) に分類して検討した。生存期間は診断確定時から死亡までの期間とした。職業性石綿ばく露の有無については、職業歴を調査し、職業年数 (石綿ばく露期間)、石綿初回ばく露年齢、中皮腫発生までの潜伏期間について検討した。石綿ばく露の客観的医学的所見については、胸部画像上での石綿肺、胸膜プラーク、びまん性胸膜肥厚、円形無気肺の有無につき検討した。肺内石綿小体数算定については、神山変法³⁾を用いた。すなわち、乾燥肺組織 1g (小

さな肺組織については1gに換算)を次亜塩素酸ソーダで溶解し、沈渣を50mlに調整した後、0.45 μ mのポアサイズのミリポアフィルターでろ過して、顕微鏡下にフィルター上の石綿小体数を算定した。職業性石綿ばく露のクライテリアはヘルシンキクライテリアに準じて、1000本/g以上とした⁴⁾。

調査手順は、調査票を作成し、本研究班の研究者が、診断および治療を行った全国の労災病院に出向き、カルテ、レントゲンおよび病理検査組織所見について調査を行った。胸部単純写真、CTは岡山労災病院に集積し、石綿ばく露所見と胸膜中皮腫の病期分類を石綿関連疾患について熟知している医師5名によって最終判断を行った。一方、病理検査標本などを用いた中皮腫診断については、労災病院の病理医の診断の後、広島大学病理学教室に病理検査標本を送付して、病理医2名によって最終診断を行った。

【結果】

収集された症例数は221例であった。性別は男性185例、女性36例であり、男女比は5:1であった。年齢分布は30歳~92歳であり、平均年齢は66.1 \pm 10.5歳で、中央値は67歳であった。胸膜中皮腫と腹膜中皮腫の平均年齢は、それぞれ66.9 \pm 10.0歳、63.0 \pm 12.0歳であった。発生部位は胸膜184例(83.3%)、腹膜29例(13.1%)、心膜4例(1.8%)、精巣鞘膜2例(0.9%)であり、部位不明は2例であった(表1)。

胸膜中皮腫の発見契機は、症状発見135例、健診発見27例、他疾患治療中に偶然発見されたなどが22例であった。腹膜中皮腫の発見契機は、症状発見26例、健診発見0例、他疾患治療中に偶然発見されたなどが3例であった。心膜中皮腫の発見契機は、症状発見3例、健診発見1例であり、精巣鞘膜中皮腫の発見契機は症状発見が2例であった。また、主訴別では、胸膜中皮腫は、胸痛・背部痛55例、呼吸困難53例、咳嗽24例、発熱12例、その他9例であり、腹膜中皮腫は、腹部膨満感18例、腹痛5例、その他6例であった(表2-1・2)。また、心膜中皮腫は呼吸困難、下肢浮腫、胸痛が各1例であり、精巣鞘膜中皮腫は腫瘤触知が2例であった。

表1. 中皮腫症例の背景因子

部位	胸膜	腹膜	心膜	精巣鞘膜	計
症例数	184	29	4	2	221*
年齢:					
平均値	66.9	63.0	58.8	51.5	66.1
標準偏差	10.0	12.0			10.5
中央値	67	67			67
最小値	38	30			30
最大値	92	80			92
性別:					
男性	158	22	1	2	185
女性	26	7	3	0	36

* : 部位不明2例を含む

表2-1. 発見契機

	胸膜	腹膜	心膜	精巣鞘膜
症状発見	135	26	3	2
健診発見	27	0	1	0
他疾患治療中など	22	3	0	0

表2-2. 発生部位別自覚症状

胸膜中皮腫	135	腹膜中皮腫	26
胸痛・背部痛	55	腹部膨満感	18
呼吸困難	53	腹痛	5
咳嗽	24	その他	6
発熱	12		
その他	9		

自覚症状には重複あり

診断方法は、組織診が行われていた症例が 195 例であったが、細胞診のみで診断された症例が 17 例あった。一方、他院で診断されたなどカルテ上不明であった症例が 7 例あった（表 3）。

胸・腹水中ヒアルロン酸は 101 例で測定されており、その値は 211～13,000,000ng/ml であった。100,000ng/ml をカットオフ値⁵⁾とした場合、陽性例は胸水では 94 例中 37 例（39.4%）、腹水では 7 例中 6 例（85.7%）であり、全体では 101 例中 43 例（42.6%）であった（表 4）。腹膜中皮腫の症例のほうが胸膜中皮腫の症例よりヒアルロン酸濃度は高値を示し、陽性例の比率も高かった。

病理組織型別では上皮型 112 例、肉腫型 52 例、二相型 30 例であったが、組織診を行った中でも組織片が小さいなどの理由により 13 例では分類不明であった（表 5）。胸膜中皮腫を IMIG 分類により病期分類をおこなった。検討できた 179 例の病期分類は、Stage I 40 例、Stage II 13 例、Stage III 64 例、Stage IV 62 例であり、Stage I・II をあわせた早期病変は 53 例（29.6%）のみであった（表 6）

表3. 中皮腫の診断方法

	胸膜 中皮腫	腹膜 中皮腫	心膜 中皮腫	精巣鞘膜 中皮腫	計
症例数	184	29	4	2	219
組織診:	168	21	4	2	195
①開胸術・開腹術	28	4	1	1	34
②VATS・腹腔鏡	58	4	2	0	64
③局所麻酔下胸腔鏡	35	0	0	0	35
(小計①-③)	(121)	(8)	(3)	(1)	(133)
針生検	31	7	1	0	39
Cope針	7	0	0	0	7
剖検	4	1	0	0	5
(組織診断症例数)	(163)	(16)	(4)	(1)	(184)
組織診断不可能症例数	5	5	0	1	11
細胞診	11	6	0	0	17
不明	5	2	0	0	7

表4. 胸水・腹水ヒアルロン酸濃度

	胸膜中皮腫	腹膜中皮腫	計
症例数	94	7	101
平均	197,116	2,184,074	
標準偏差	315,085	4,805,492	
最大	1,870,000	13,000,000	
最小	211	800	
10万以上の症例数	37(39.4%)	6(85.7%)	43(42.6%)

(ng/ml)

表5. 中皮腫の組織型

	胸膜中皮腫	腹膜中皮腫	計*
症例数	184	29	221
中皮腫組織型	175	26	207
上皮型	91	18	112
肉腫型	49	2	52
二相型	25	4	30
分類不明	10	2	13

* :心膜、精巣鞘膜、部位不明の症例含む

表6. 胸膜中皮腫の病期分類

	Stage I	Stage II	Stage III	Stage IV	計
症例数	40	13	64	62	179
治療法:					
切除術	18	6	19	1	44
化学療法	3	3	30	37	73
対症療法	15	4	13	24	56
不明	4	0	2	0	6

病期分類不明の5例を除く

胸膜中皮腫 184 例の治療法は、外科的切除術 46 例、化学療法 77 例、胸膜癒着術を含む対症療法 61 例であった。腹膜中皮腫 29 例の治療法は、外科的切除術 2 例、化学療法 20 例、対症療法 7 例であった（表 7）。心膜中皮腫 4 例の治療法は外科的切除術 1 例、化学

療法 1 例、対症療法 2 例であった。精巣鞘膜中皮腫 2 例の治療法は、外科的切除術、化学療法がそれぞれ 1 例であった。

表7. 中皮腫の治療方法

	胸膜中皮腫	腹膜中皮腫	計
症例数	184	29	213
切除術	46	2	48
化学療法	77	20	97
対症療法	61	7	68

心膜中皮腫と精巣鞘膜中皮腫に各1例の手術例あり

中皮腫全体の生存曲線の中央値は 300 日であった (図 1)。胸膜中皮腫と腹膜中皮腫の比較では中央値がそれぞれ 299 日と 170 日であった (図 2)。胸膜中皮腫の病期別生存曲線の検討では、Stage I + II の中央値が 386 日、Stage III が 338 日、Stage IV が 178 日であった。Stage I + II と Stage III の生存曲線の間には有意差は見られなかったが、Stage I + II と IV の間には有意差が見られた ($p < 0.01$) (図 3)。胸膜中皮腫の治療法別の検討では、手術例の中央値は 549 日、非手術例の中央値は 305 日であり、両者の間に有意差を認めた ($p < 0.05$) (図 4)。

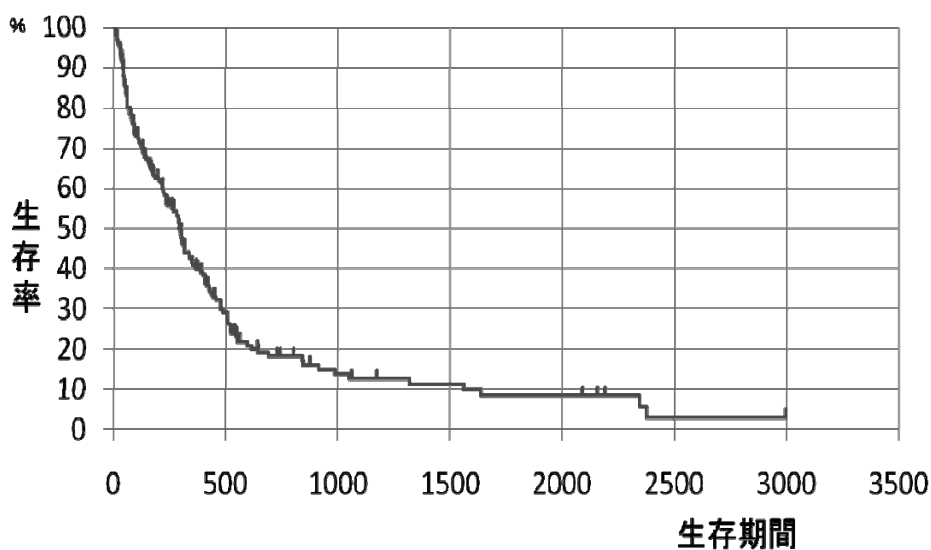


図 1. 中皮腫の生存曲線 (全体)

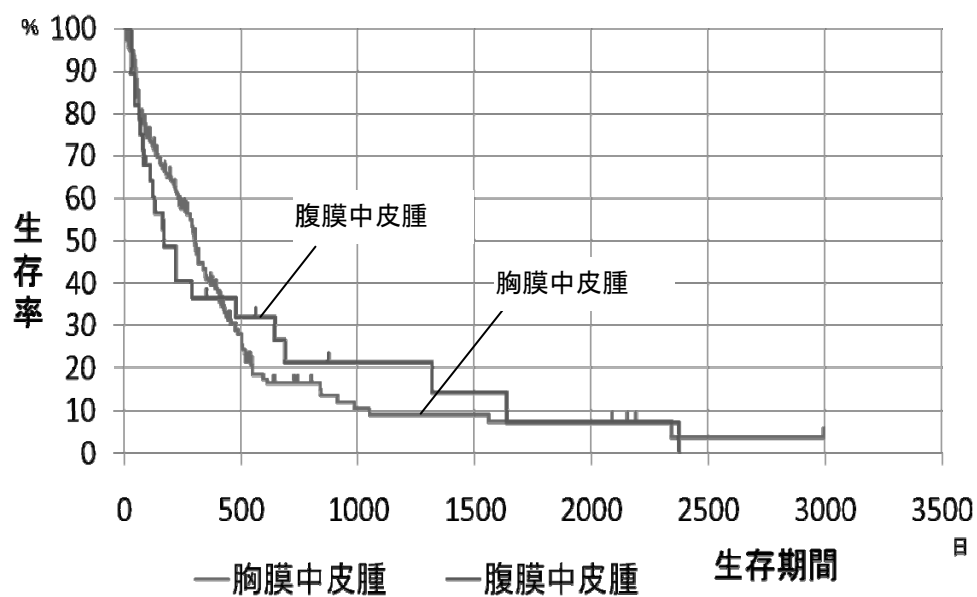


図2. 中皮腫の生存曲線（部位別）

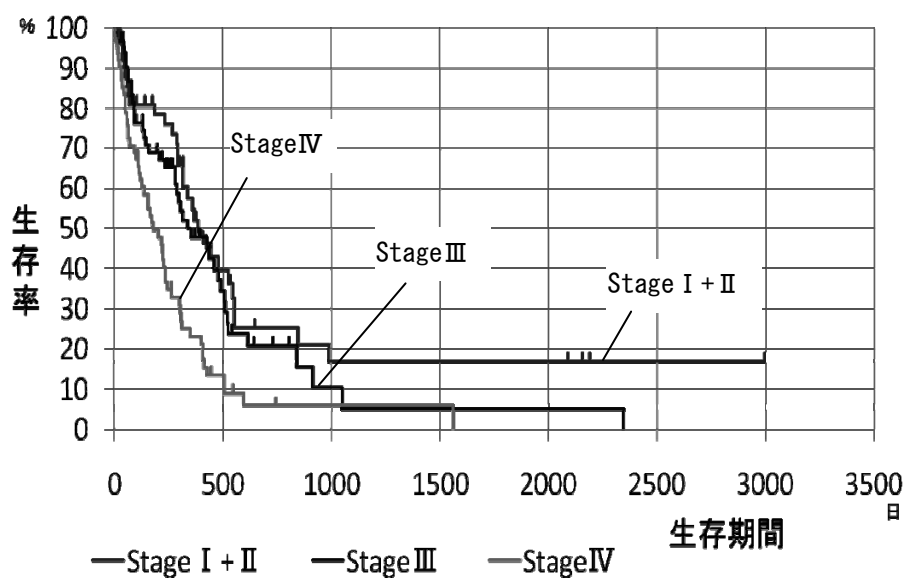


図3. 胸膜中皮腫の生存曲線（病期別）

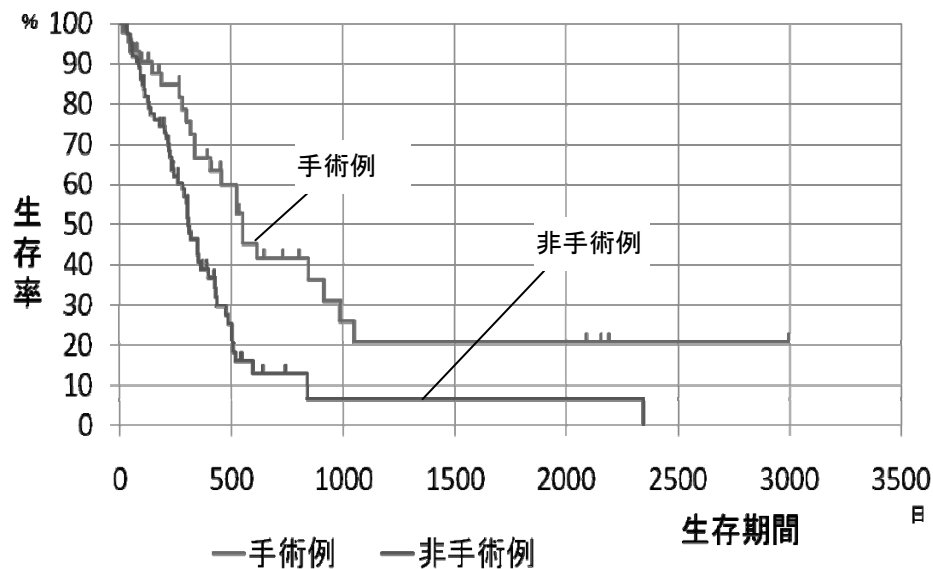


図4. 胸膜中皮腫の生存曲線（治療法別）

職業歴調査が可能であった 201 例中、職業性の石綿ばく露によって発生したと思われる症例は 169 例（84.1%）であった。職業性石綿ばく露が疑われる職種は、造船所内の作業 37 例、建設作業 22 例、断熱作業 19 例、配管作業 15 例、石綿製品製造業 15 例、電気工業作業 13 例、機械器具製品製造業 11 例などであった（表 8）。一方、石綿ばく露がなかったと思われる職業は、教師 4 例、主婦 3 例、銀行員 2 例、農業 2 例などであった。また、20 例においては職業歴調査がなされていなかった。職業性ばく露が疑われた 169 例のうち、ばく露期間などの情報が得られた 164 例について検討した。石綿ばく露関連職業従事作業年数は 1～55 年で、平均 27.6 ± 14.9 年（中央値 30 年）、初回ばく露年齢 15～50 歳、平均 23.6 ± 7.8 歳（中央値 21 歳）、潜伏期間 14～64 年、平均 42.5 ± 9.5 年（中央値 43 年）であった（表 9）。

中皮腫と診断された 219 例中（部位不明の 2 例を除く）、画像が評価できたのは 211 例であった。胸部画像所見上、胸水貯留例は 162 例で全体の 76.8%であった。石綿関連疾患および石綿ばく露に関連する所見の有無別では、石綿肺を有する症例は 9 例（4.3%）、胸膜プラークがみられた症例は 106 例（50.2%）であった。また、びまん性胸膜肥厚が 6 例（2.8%）に、円形無気肺が 2 例（0.9%）にみられた（表 10）。

肺内石綿小体数は 45 例に測定されていた。乾燥肺重量 1g あたり 1,000 本未満が 10 例（22.2%）、1,000～5,000 本未満が 10 例（22.2%）、5,000 本以上が 25 例（55.6%）であった（表 11）。画像上プラークが見られない症例 15 例においても 1,000～5,000 本未満が 7 例（46.7%）、5,000 本以上が 3 例（20.0%）と 66.7%の症例で客観的に石綿ばく露が証明できた。

表8. 職業性ばく露が疑われる症例における職種別頻度

	胸膜中皮腫	腹膜中皮腫	計
職業歴調査症例	171	24	201*
造船所内の作業	34	3	37
建設作業	20	2	22
断熱作業	12	4	19*
配管作業	15	0	15
石綿製品製造業	10	5	15
電気工業作業	12	1	13
機械器具製品製造業	10	0	11*
運転手	6	1	7
車両製造業	5	0	5
解体作業	4	1	5
倉庫内の作業	4	0	4
自動車製造・補修業	3	0	3
板金作業	3	0	3
その他の石綿関連作業	8	2	10
計	146(85.4%)	19(79.2%)	169(84.1%)

* : 心膜中皮腫 4例、精巣鞘膜中皮腫2例を含む

表9. 石綿ばく露が疑われる期間・初回ばく露年齢・潜伏期間

部位	調査項目	症例数	中央値	範囲	平均値	標準偏差
胸膜	ばく露期間(年)	144	30	1-55	27.3	14.8
	初回ばく露年齢	140	21	15-50	23.7	8.0
	潜伏期間(年)	143	43	14-64	42.6	9.5
腹膜	ばく露期間(年)	18	21	6-52	26.8	15.6
	初回ばく露年齢	17	21	16-35	22.9	5.5
	潜伏期間(年)	17	45	28-62	43.4	8.8
計*	ばく露期間(年)	164	30	1-55	27.6	14.9
	初回ばく露年齢	159	21	15-50	23.6	7.8
	潜伏期間(年)	162	43	14-64	42.5	9.5

*: 精巣鞘膜、部位不明の中皮腫各1例を含む

表10. 石綿ばく露に関連する画像所見

部位	胸膜	腹膜	心膜	精巣鞘膜	計
症例数	184	29	4	2	219
評価可能例	180	25	4	2	211
画像所見:					
石綿肺	4	5	0	0	9(4.3%)
胸膜ブランク	92	14	0	0	106(50.2%)
硝子化	54	6			60
石灰化	38	8			46
円形無気肺	2	0	0	0	2(0.9%)
びまん性胸膜肥厚	6	0	0	0	6(2.8%)
胸水貯留	148	10	4	0	162(76.8%)

表11. 肺内石綿小体数(本/乾燥重量肺1g)

胸膜プラーク	あり	なし	計
症例数	106	105	211
計測症例	30	15	45*
平均	62,223	5,687	43,378
標準偏差	121,458	10,114	102,381
最大	526,082	30,500	526,082
最小	79	239	79
1,000未満	5(16.7%)	5(33.3%)	10(22.2%)
1,000-5,000	3(10%)	7(46.7%)	10(22.2%)
5,000以上	22(73.3%)	3(20%)	25(55.6%)

* : 45例全例胸膜中皮腫

胸膜中皮腫を治療法別に検討した。手術例は46例、非手術例は138例であった。平均年齢は手術例で62.6±7.0歳、非手術例で68.3±10.4歳であり、手術例において有意に年齢が若かった(p<0.001)が、性別は差がなかった(表12)。発見契機別の検討では、健診と他疾患治療中に発見されたものが手術例では15例(32.6%)であり、非手術例では31例(22.5%)であった(表13)。病期分類別の検討では、手術例はStage I + IIが24例(53.7%)、Stage IIIが19例(43.2%)であったが、非手術例はStage IVが61例(45.2%)であった(表14)。手術例のうち、画像が収集できた35例を検討した。胸水が30例(85.7%)にみられ、胸膜プラークは20例(57.1%)にみられた。また、収集した画像をretrospectiveに検討すると腫瘍影が5例(14.3%)にみられた(表15)。胸水と胸膜プラークが同時に見られた症例は18例あり、胸水は見られたが胸膜プラークが見られなかった症例は12例あった。胸膜の肥厚についてはCTの条件などに違いがあるため評価が難しく今回は検討しなかった。なお、この35例は全員職業性の石綿ばく露があった。

表12. 胸膜中皮腫の背景(治療法別)

	手術例	非手術例
症例数	46	138
年齢		
平均値	62.6	68.3
標準偏差	7.0	10.4
中央値	60	70
最小値	49	38
最大値	77	92
性別		
男性	41	117
女性	5	21

表13. 胸膜中皮腫の発見契機

	手術例	非手術例
症例数	46	138
症状発見	31(67.4%)	107(77.5%)
健診発見	9(19.6%)	15(10.9%)
他疾患治療中など	6(13.0%)	16(11.6%)

表14. 胸膜中皮腫の病期分類

	手術例	非手術例
症例数	44	135
Stage I	18(40.1%)	22(16.3%)
Stage II	6(13.6%)	7(5.2%)
Stage III	19(43.2%)	45(33.3%)
Stage IV	1(2.3%)	61(45.2%)

病期分類不明の5例を除く

表15. 胸膜中皮腫手術症例の画像所見

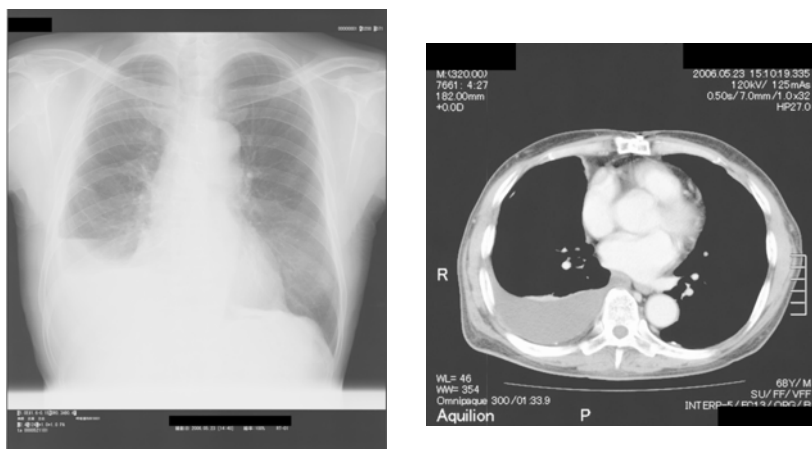
	症例数
評価可能症例数	35
胸水	30
胸膜プラーク	20
腫瘤影	5

重複あり

手術例の代表的な画像を示す。症例1は、造船所勤務41年の男性、呼吸困難で来院した。胸水と胸膜プラークが見られ、VATSで上皮型胸膜中皮腫と診断した(図5)。症例2は石

綿製品製造 7 年の男性、胸痛で来院した。胸水と胸膜プラークが見られ、局所麻酔下胸腔鏡で上皮型中皮腫と診断した (図 6)。症例 3 は電気設備工事 35 年の男性。健診で発見された。胸水は見られたが胸膜プラークは見られなかった。VATS で肉腫型胸膜中皮腫と診断した (図 7)。症例 4 は電気設備工事 55 年の男性。他疾患治療中に偶然に発見された。左上肺野、縦隔側に腫瘤影が見られたが、胸水、胸膜プラークは見られなかった。開胸術で肉腫型胸膜中皮腫と診断した (図 8)。

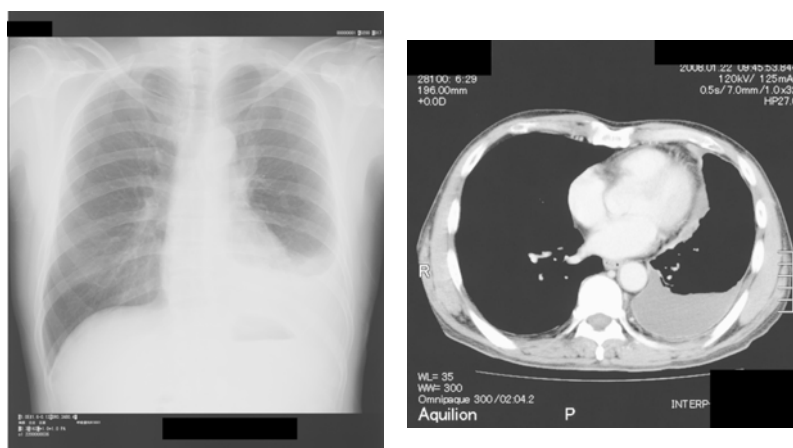
症例1、68歳、男性
造船所勤務41年、発見契機:呼吸困難



胸水(+)、プラーク(+)、上皮型、VATSで診断

図 5. 症例 1、68 歳、男性

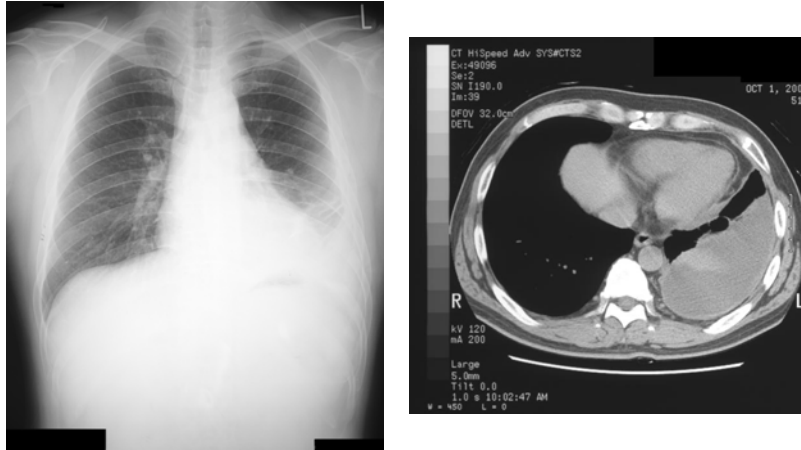
症例2、59歳、男性
石綿製品製造7年、発見契機:胸痛



胸水(+)、プラーク(+)、上皮型、胸腔鏡で診断

図 6. 症例 2、59 歳、男性

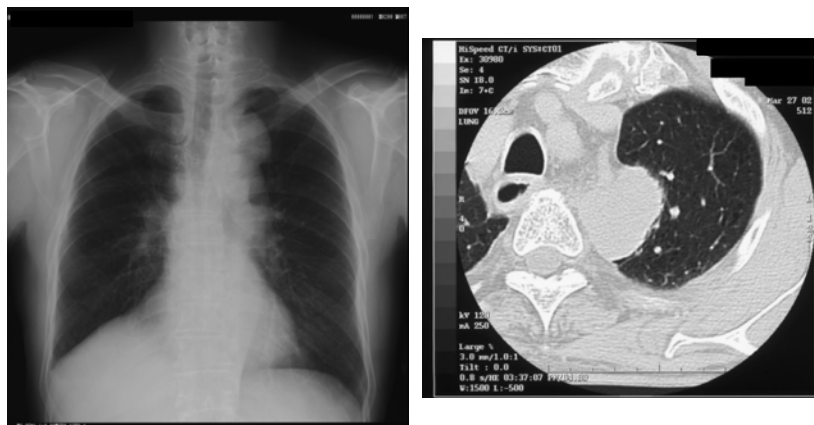
症例3、51歳、男性
電気設備工事35年、発見契機：健診発見



胸水(+)、プラーク(-)、肉腫型、VATSで診断

図7. 症例3、51歳、男性

症例4、73歳、男性
電気設備工事55年、発見契機：他疾患治療中



胸水(-)、プラーク(-)、肉腫型、開胸術で診断

図8. 症例4、73歳、男性

【考察】

中皮腫の死亡数は、厚生労働省によれば、平成7年には500例であったものが、平成13

年には772例、平成18年には1,050例と徐々に増加している。一方、中皮腫の労災認定件数は、平成15年までは100件以下であったものが、症例数の増加とともに、また、石綿問題が社会問題化し世の中に広く認知されたこともあり、平成16年には128例となり、平成17年には503例、平成18年には1,006例と急増した。

そのような中で、われわれは全国労災病院の中皮腫症例を中間報告¹⁾としてまとめ、平成18年10月には「我が国における中皮腫の臨床像」として報告した⁶⁾。このような全国レベルでの調査は、日本においては殆ど行われていなかったものであり、また、この研究において日本における中皮腫の原因として職業性石綿ばく露が疑われる症例が76.1%の高率にみられたことを初めて明らかにした。今回の中間報告後も引き続き収集した症例を追加することにより、再度、我が国における中皮腫の臨床像を明らかにし、予後の悪い中皮腫の治療成績を向上させるため、臨床的にどのような点に着目するべきかを検討した。

石綿ばく露が疑われる職歴が聴取された割合は、中間報告では117例中89例(76.1%)であったが、今回の調査では、201例中169例(84.1%)と高かった。これは、医療者の職歴調査に対する意識が高まったことによると思われるが、石綿問題が社会問題化したため、中皮腫症例が診断・治療のため、また、労災認定の相談などのために労災病院に集まってきた可能性もあると思われる。職種別頻度では造船所内の作業、建設作業、断熱作業などであり、中間報告と大きく変わらなかった。また、ばく露期間、初回ばく露年齢、潜伏期間も中間報告と同様の傾向であった。

発生部位、男女比、平均年齢、組織型についての検討では中間報告とほぼ同様であった。発見契機は、健診発見の比率が中間報告では12例(9.1%)であったが、今回は発見契機の確認できた219例中28例(12.8%)にみられた(表2-1)。石綿問題が広く周知され、健康管理手帳による健診件数が増加しているため今後健診発見例が増える可能性がある。

中皮腫の診断方法は組織診が推奨される。中間報告では組織診で診断された比率が78.8%であったが、今回の検討で84.0%であり、組織診の重要性が理解され、中皮腫の診断のために以前より多くの症例で組織診を施行する努力がなされていることがうかがわれた。診断確定のための検査として、診断率の高さと比較的患者に与える侵襲の少なさから推奨されている局所麻酔下の胸腔鏡生検^{7) 8)}を、中間報告では13.4%の胸膜中皮腫症例に施行されているにすぎなかったが、今回の検討では19.0%に施行されていた。中間報告後の症例で検討すると27.8%に施行されたことになり、組織診の診断方法として局所麻酔下の胸腔鏡が多く施行されるようになったと思われる。胸水・腹水中のヒアルロン酸を測定した症例は、中間報告の時点では、胸膜中皮腫で38.4%、腹膜中皮腫で11.1%において測定されていたが、今回の検討ではそれぞれ51.1%、24.1%で測定されていた。中間報告後の症例で検討すると、胸膜中皮腫では70.8%、腹膜中皮腫では45.5%で測定され、胸水・腹水の原因の診断としてヒアルロン酸値測定の重要性が認識されていると思われた。ヒアルロン酸が胸水・腹水マーカーとして測定される機会が増えていることがうかがわれるが、100,000ng/mlをカットオフ値とすると中間報告では31.1%が陽性であり、今回は42.6%が

陽性で、カットオフ値以下の症例も半数以上あり注意を要する。今後、より精度、感度の高い胸水マーカーの開発が望まれる。

胸膜中皮腫の病期分類、治療法の検討では中間報告と同様の傾向を示した。また、石綿ばく露の関連する画像所見も中間報告と同様の傾向であった。

肺内の石綿小体は45例で測定されていた。ヘルシンキクライテリアに基づいて、肺内石綿小体数が肺乾燥重量1g当たり1,000本以上を職業性石綿ばく露とすると、中間報告では71.2%の症例が1,000本以上であり、今回は77.8%の症例が1,000本以上を示し同様の傾向であった。

生存曲線は全体症例、発生部位別、胸膜中皮腫の病期分類別、胸膜中皮腫の治療法別で検討したところ中間報告と同様の傾向であった。中皮腫の治療成績は悪く、現在検討されている化学療法と手術の組み合わせに術後放射線治療を追加する trimodality 治療^{9) 10)}による治療成績の向上が望まれる。

以上の検討で、中皮腫の臨床像は中間報告と変わらないことが確認されたが、診断に関しては、中間報告がとりまとめられた平成18年1月までの症例と今回の症例を加えた全体症例の比較で、組織診が行われている割合、局所麻酔下の胸腔鏡が施行された割合、胸水・腹水のヒアルロン酸が測定された割合の上昇など、中皮腫を念頭においた努力がなされていると思われた。しかし、諸家の報告^{11) 12) 13)}と同様予後の悪い疾患であることは変わりなく、現状でできることは予後の良い群の特徴を明らかにし、その臨床像を知ることにより早期発見につなげることが重要と考え、生存曲線で予後が良い群であった胸膜中皮腫の手術例の臨床像を検討した。

胸膜中皮腫の手術例の発見契機を検討すると、健診と他疾患治療中などで偶然発見された症例は46例中15例(32.6%)であり、健診の重要性が認識された。また、平均年齢が62.6±7.0歳であることを考えると、退職者であることも多いため健康管理手帳の制度を広く周知することが重要である。胸膜中皮腫の手術適応はStage I、IIとIIIの一部であり¹⁴⁾、われわれの症例も同様であり病期の早期の症例を発見する必要がある。画像を検討すると35例中30例(85.7%)に胸水が見られ、胸水の存在は重要な所見である。胸水が見られ、胸膜プラークを伴っていれば石綿関連疾患を画像上疑うきっかけとなるが、胸膜プラークを伴わない場合もあり、職業性石綿ばく露が疑われる場合中皮腫を念頭におき精査をする必要がある。胸膜中皮腫が厚みを持って発育した部分は胸部CTで胸膜肥厚としてとらえることができ、診断のきっかけとなるが、腫瘍の厚みが画像上とらえられなくても否定はできない¹⁵⁾ため注意を要する。腫瘍影など胸部の異常陰影がみられた症例は、石綿ばく露に関する画像所見が有る場合は当然であるが、無い場合も職業性石綿ばく露が疑われる症例では常に中皮腫など石綿関連疾患を念頭に置くことが重要である。

中皮腫の診断は胸部レントゲンで異常がみられて精査が始まるのがほとんどであり、中には診断に苦慮する症例にも遭遇する。今後、現在精力的に研究されている血清マーカー¹⁶⁾、胸水マーカー¹⁷⁾が臨床に応用され、早期診断に結びつくことが望まれる。

【文献】

- 1) 岸本卓巳、木村清延、宇佐美郁治、他：「石綿ばく露による肺がんおよび悪性中皮腫例の調査研究」中間報告書。独立行政法人労働者健康福祉機構、平成18年5月
- 2) Rusch VW : A proposed new international TNM staging system for malignant pleural mesothelioma. From the International Mesothelioma Interest Group Chest 108:1112-1128,1995
- 3) 神山宣彦：中皮腫における石綿ばく露状況の分析法。病理と臨床 22:667-674,2004
- 4) Consensus report : Asbestos,asbestosis, and cancer: the Helsinki criteria for diagnosis and attribution. Second J Work Environ Health 23:311-316,1997
- 5) Pettersson T, Fröseth B, Riska H, et al : Concentration of hyaluronic acid in pleural fluid as a diagnostic aid for malignant mesothelioma. Chest. 94:1037-1039,1988
- 6) 岸本卓巳：独立行政法人労働者健康福祉機構。我が国における中皮腫の臨床像-労働者健康福祉機構・労災病院グループ自験症例132例のまとめ-。2006
- 7) Boutin C, Rey F : Thoracoscopy in pleural malignant mesothelioma: a prospective study of 188 consecutive patients. Part 1: Diagnosis. Cancer. 72:389-393,1993
- 8) 松石純、成島道昭、鈴木一：局所麻酔下胸腔鏡診察：胸膜中皮腫を中心に 気管支学 26:331-336,2004
- 9) Sugarbaker DJ, Flores RM, Jaklitsch MT, et al : Resection margins, extrapleural status, and cell type determine postoperative long-term survival in trimodality therapy of malignant pleural mesothelioma: results in 183 patients J Thorac Cardiovasc Surg. 117:54-63,1999
- 10) Pagan V, Ceron L, Paccagnella A, et al : 5-year prospective results of trimodality treatment for malignant pleural mesothelioma. J Cardiovasc Sur (Torino) 47:596-601,2006
- 11) Merritt N, Blewett CJ, Miller JD, et al : Survival after conservative (palliative) management of pleural malignant mesothelioma. J Sur Oncol. 78:171-174,2001
- 12) Edwards JG, Abrams KR, Leveriment JN, et al : Prognostic factors for malignant mesothelioma in 142 patients validation of CALGB and EORTC prognostic scoring systems. Thorax. 55:731-735,2000
- 13) Calavrezos A, Koschel G, Husselmann H, et al : Malignant mesothelioma of the pleura. A prospective therapeutic study of 132 patients from 1981-1985. Klin Wochenschr. 66:607-613,1988
- 14) 伊達洋至：手術療法：岸本卓巳編集、胸膜中皮腫診療ハンドブック：中外医学社。p132-139,2007
- 15) 三浦溥太郎：中皮腫：アスベストと中皮腫：亀井敏明、石川雄一、三浦溥太郎、井内康輝、森永謙二 編著 東京：篠原出版社。p88-103,2008

- 16) Robinson BW, Creaney J, Lake R, et al : Mesothelin-family proteins and diagnosis of mesothelioma. Lancet. 362:1612-1616,2003
- 17) Pass HI, Lott D, Lonardo F, et al : Asbestos exposure, pleural mesothelioma, and serum osteopontin levels. N Engl J Med.353:1564-1573,2005

課題 1. 石綿ばく露による肺がんおよび悪性中皮腫例の調査研究

3) 悪性胸膜中皮腫の診断における胸水中オステオポンチン測定の意味

青江 啓介

【はじめに】

悪性胸膜中皮腫はアスベストばく露に起因する治癒困難な悪性腫瘍である。アメリカでは発生頻度のピークを迎えたと考えられているが、ヨーロッパやオーストラリアでピークに達しておらず世界的にみると今後 10～20 年は増加傾向が続くと推計されている¹⁾。日本では年間約 1,000 例の患者が新規に診断され症例数は年々増加傾向にある²⁾。悪性中皮腫の発症はアスベストばく露から 30～40 年遅れるといわれており今までの日本国内のアスベスト消費推移から今後さらに増加すると考えられている²⁾。一方、治療法は限られており、ほとんどの患者が 2 年以内に死亡し生存期間中央値は 8 ヶ月程度である³⁾。確立された治療法はないものの、大規模な手術症例の検討では、最も重要な予後因子は「病期」で早期の診断確定の重要性が示唆されている^{4, 5)}。このことから悪性胸膜中皮腫の早期診断マーカーの開発が期待されている。

Pass らは、悪性腫瘍を除くアスベスト関連疾患 69 例とアスベストばく露のない健常人 45 例、外科的に病期が確認された中皮腫 76 例を対象に血清オステオポンチン濃度を測定し比較検討を行った⁶⁾。その結果、アスベストばく露者の中では、胸膜プラークと肺線維症両方を有する症例の血清中オステオポンチン濃度は、胸部レントゲン写真で異常のない症例や、胸膜プラークあるいは肺線維症のみの症例より有意に高値を示した。また、中皮腫症例では、アスベスト関連疾患症例よりさらに高値を示した。次にアスベストばく露者の中で血清中オステオポンチンの cut off 値を 48.3 ng/ml とすると、中皮腫検出の感度 77.6%、特異度 85.5%と診断補助マーカーとしての有用性が示唆された。

われわれは、中皮腫 9 例、その他の悪性腫瘍を含まない胸膜炎 27 例の胸水中オステオポンチン濃度を測定し、中皮腫群では $22,692 \pm 5,014$ ng/ml で、その他の胸水 $9,575 \pm 1,923$ ng/ml に比べ中皮腫群で有意に高値を認めた⁷⁾。また、ROC 曲線による解析では、AUC = 0.885、11,436 ng/ml を cut off 値とすると感度 100%、特異度 77.8%と、診断マーカーとしても有用である可能性が示唆された。中皮腫の症例を追加し、さらに転移性胸膜炎、アスベスト胸膜炎を加えた検討した。

【方法】

国立病院機構山陽病院および労災病院等における胸水症例に患者の同意を得て、胸水を穿刺採取し、10 分間の遠心分離を行いその上清を -80°C にて凍結保存した。市販のオステオポンチン測定用 ELISA kit (IBL) を用いて胸水中オステオポンチン濃度の測定を行い、

ROC 解析にてアスベスト関連胸水および悪性胸膜中皮腫の診断における胸水中オステオポンチン濃度測定の有用性を評価した。

【結果】

1) 対象症例

収集できた胸水症例 106 例（男性 79 例、女性 27 例、平均年齢 66 歳）で内訳は、悪性胸膜中皮腫 26 例（上皮型 18 例、肉腫型 4 例、二相型 3 例、不明 1 例）、アスベスト胸膜炎 15 例、転移性胸膜炎 37 例、アスベストばく露に関連しない良性胸水 28 例である。アスベストに関連しない胸水には、20 例の結核性胸膜炎、4 例の心不全、3 例の肺炎随伴胸水などが含まれる。

2) 胸水中オステオポンチン濃度

悪性胸膜中皮腫、アスベスト胸膜炎、転移性胸膜炎、アスベストに関連しない胸水の胸水中オステオポンチン濃度の平均±標準偏差はそれぞれ、 $17,907 \pm 14,815$ 、 $15,550 \pm 7,312$ 、 $15,126 \pm 13,323$ 、 $7,332 \pm 4,818$ ng/ml で Kruskal-Wallis の検定では $P = 0.0003$ で有意の差が認められた（図 1）。また、悪性胸膜中皮腫を組織型別に比較すると、上皮型、肉腫型、二相型の胸水中オステオポンチン濃度は $17,272 \pm 13,599$ 、 $9,568 \pm 1,367$ 、 $36,412 \pm 21,334$ ng/ml で Kruskal-Wallis の検定では $P = 0.0295$ で有意差が認められた（図 2）。

3) ROC 解析

悪性胸膜中皮腫とそれ以外の全ての胸水との鑑別について ROC 曲線をみると曲線下面積 (AUC) は 0.641 であった（図 3 A）。胸水中オステオポンチンの cut off 値を 8,530 ng/ml とすると、胸膜中皮腫検出の感度 84.6%、特異度 40.0%、cut off 値を 12,900 ng/ml とすると、胸膜中皮腫検出の感度 53.8%、特異度 67.5% であった。悪性胸膜中皮腫とアスベスト胸膜炎、転移性胸膜炎、アスベストに関連しない胸水それぞれについて ROC 曲線を作成してみると、AUC はそれぞれ、0.479、0.583、0.805（図 3 B, C, D）で、悪性胸膜中皮腫とアスベストに関連しない胸水との鑑別においては胸水中オステオポンチンの cut off 値を 8,130 ng/ml とすると、胸膜中皮腫検出の感度 84.6%、特異度 57.1% と比較的高い鑑別能力を示すが、悪性胸膜中皮腫とアスベスト胸膜炎、転移性胸膜炎との鑑別を胸水中オステオポンチン濃度で行うことは困難であることが示された。

悪性胸膜中皮腫とアスベスト胸膜炎をアスベスト関連胸水としてまとめて ROC 解析を行うと、アスベスト関連胸水とそれ以外、アスベスト関連胸水と転移性胸膜炎、アスベスト関連胸水とアスベストに関連しない良性胸水との ROC 曲線における AUC はそれぞれ、0.689、0.589、0.821（図 4 A, B, C）であり、アスベスト関連胸水と転移性胸膜炎の鑑別は困難であるが、アスベスト関連胸水とアスベストに関連しない良性胸水との鑑別には有用であることが示唆された。このとき胸水中オステオポンチンの cut off 値を 11,450

ng/ml とすると、アスベスト関連胸水検出の感度 63.4%、特異度 85.7%、cut off 値を 8,770 ng/ml とすると、感度 80.5%、特異度 67.9%であった。

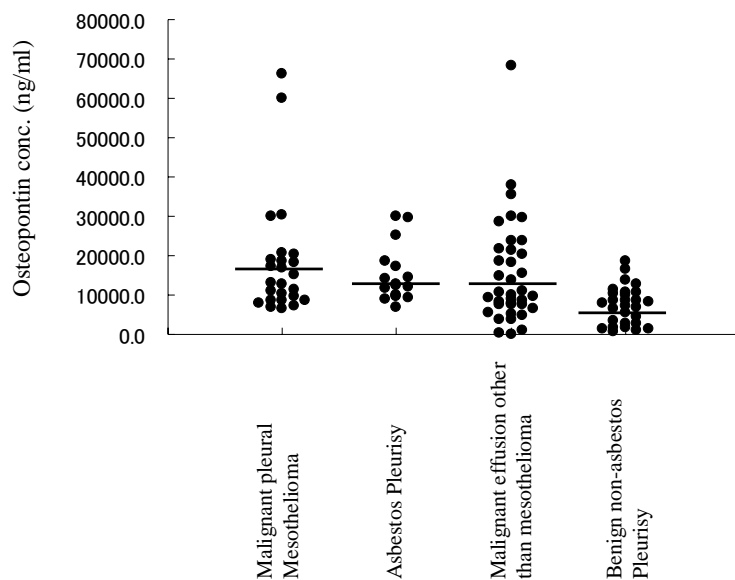


図 1. 疾患別の胸水中オステオポンチン濃度

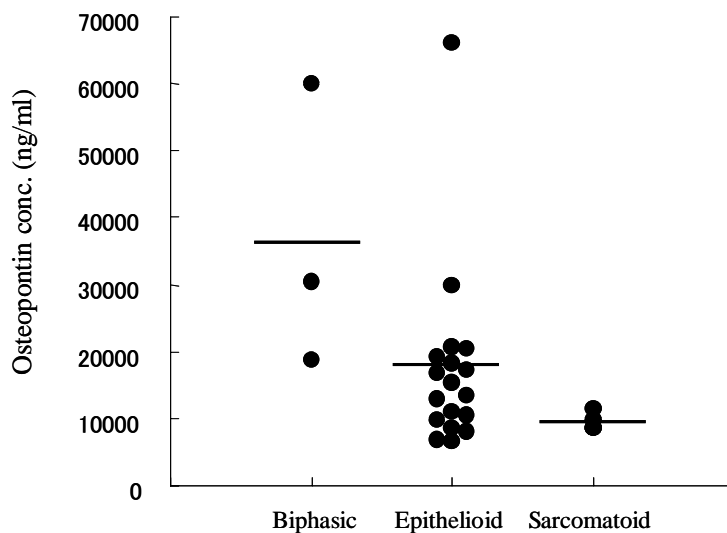


図 2. 組織型別の胸水中オステオポンチン濃度

【考察】

悪性胸膜中皮腫の診断は、必ずしも容易ではない。病理学的には、転移性胸膜炎や反応性中皮あるいは線維性胸膜炎との鑑別が困難なことも多い。悪性胸膜中皮腫の80%は胸水を伴うが胸水疾患の中では胸膜中皮腫は比較的まれな疾患であるため結核性胸膜炎、転移性胸膜炎などとの鑑別に苦慮することもしばしばである。血清や胸水のバイオマーカーといった侵襲の少ない方法で悪性胸膜中皮腫の診断あるいは絞込みができればきわめて有用と考えられる⁸⁻¹⁰⁾。そのためRobinsonら¹¹⁾の血清SMRPやPassら⁶⁾の血清オステオポンチン濃度測定が中皮腫の診断に有用との報告は大いに注目された。

しかし、血清オステオポンチンの測定についてPassの報告では日常臨床で鑑別を要する転移性胸膜炎が対象に含まれていないことが指摘されていた。Grigoriuらは¹²⁾悪性胸膜中皮腫の疑われた症例172例（転移性胸膜炎43例、アスベスト胸膜炎33例、中皮腫96例）と無症状のアスベストばく露者112例を対象にして検討を行い、中皮腫症例では無症状のアスベストばく露者よりも高値を示し鑑別には有用であるが、中皮腫と転移性胸膜炎、アスベスト胸膜炎の鑑別には限界があることを示した。また、組織型について、肉腫型では胸水中オステオポンチン濃度が高値を示さないことも判明した。

胸膜中皮腫の約80%に胸水を伴うことから、胸膜中皮腫に特異的な胸水中バイオマーカーが同定されれば鑑別上きわめて有用と考えられる。今回われわれの検討では、悪性胸膜中皮腫とアスベストに関連しない良性胸水との鑑別だけでなく、アスベスト胸膜炎、転移性胸膜炎を含めて胸水中オステオポンチン濃度測定について検討を行った。その結果、中皮腫とアスベストに関連しない良性胸水、アスベスト関連胸水とアスベストに関連しない良性胸水の鑑別には胸水中オステオポンチン測定は有用であるが、中皮腫と転移性胸膜炎、アスベスト胸膜炎との鑑別には必ずしも有用とはいえないことが明らかとなった。これは、Grigoriuら¹²⁾の報告とも一致しており、再現性は高い。

今後、中皮腫と転移性胸膜炎との鑑別、中皮腫とアスベスト胸膜炎との鑑別に役立つバイオマーカーの開発が課題である。

しかしながら、いずれのマーカーも偽陽性、偽陰性が含まれているため標準的診断法である組織病理学的診断にとってかわるものではない。確定診断のためには十分な病理学的診断が必要であることを忘れてはならない。胸水中のバイオマーカーは、胸腔鏡など侵襲を伴う検査への症例の絞込みのためのツールとの認識が必要である。

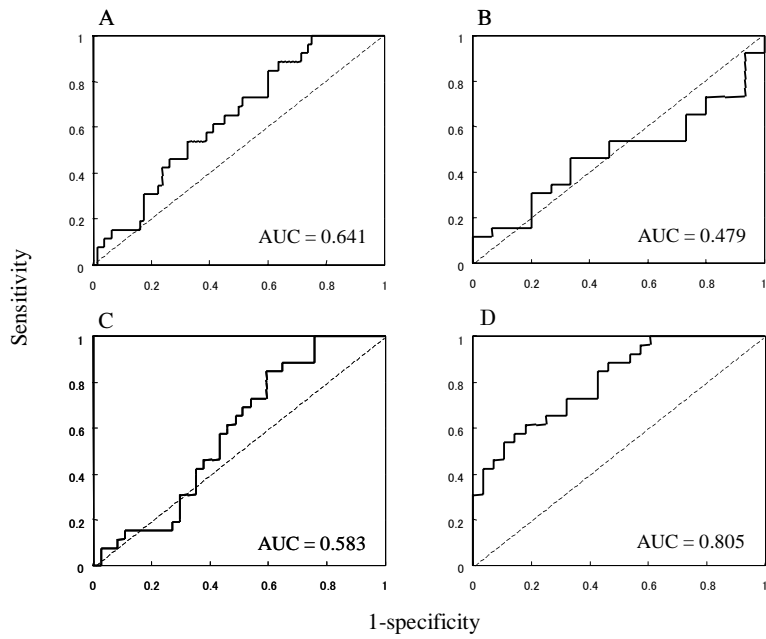


図3. 中皮腫を中心としたROC解析

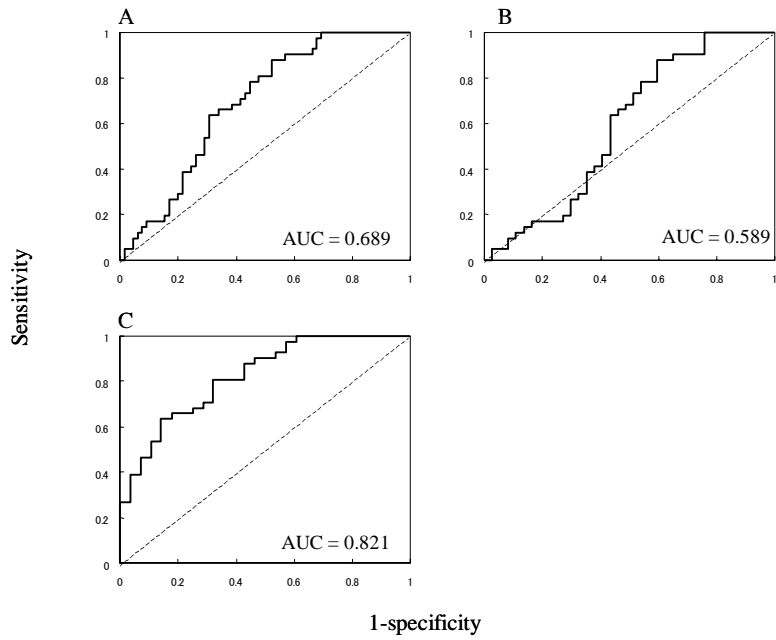


図4. 石綿関連胸水（中皮腫・良性石綿胸水）を中心にしたROC解析

【文献】

- 1) Robinson BWS, Lake RA : Advances in malignant mesothelioma.
N Engl J Med 353:1591-1603, 2005
- 2) Morinaga K, Kishimoto T, Sakatani M, et al : Asbestos-related lung cancer and mesothelioma in Japan. *Indust Health* 39:65-74.2001
- 3) 青江啓介、平木章夫：平成 16 年度人口動態統計調査死亡票データからの解析. In:平成 18 年度厚生労働科学研究「中皮腫発生に関わる職業性石綿ばく露の研究」報告書. 岡山：中皮腫発生に関わる職業性石綿ばく露の研究班（主任研究者 岸本卓巳）； P.2-6.2007
- 4) Zellos LS, Sugarbaker DJ : Multimodality treatment of diffuse malignant pleural mesothelioma. *Semin Oncol* 29:41-50,2002
- 5) Sugarbaker DJ, Flores R, Jacklitsch M, et al : Resection margins, extrapleural nodal status, and cell type determine postoperative long-term survival in trimodality therapy of malignant mesothelioma: Results in 183 patients.
J Thoracic Cardiovasc Surg 117:54-65,1999
- 6) Pass HI, Lott D, Lonardo F, et al : Asbestos exposure, pleural mesothelioma, and serum osteopontin levels. *N Engl J Med*, 353:1564-73,2005
- 7) Hiraki A, Aoe K, Ueoka H : Asbestos exposure and serum osteopontin.
N Engl J Med, 354:304-5,2006
- 8) 青江啓介、岡部和倫、村上知之：中皮腫を早期発見するためには何をすべきか. In：加藤治文、西條長宏、福岡正博、小林紘一、海老原善郎、井内康輝、早川和重、監修.
MOOK 肺癌の臨床 2007-2008. 東京：篠原出版新社, p.255-62,2007
- 9) Scherpereel A, Lee YG : Biomarker for mesothelioma.
Curr Opin Pulm Med, 13:339-43,2007
- 10) 青江啓介、平木章夫：血清および胸水マーカーの現状. In：岸本卓巳編. 胸膜中皮腫診療ハンドブック. 東京：中外医学社,p.38-47,2007
- 11) Robinson BW, Creaney J, Lake R, Nowak A, et al : Mesothelin-family proteins and diagnosis of mesothelioma. *Lancet*, 362:1612-6,2003
- 12) Grigoriu BD, Scherpereel A, Devos P, et al : Utility of osteopontin and serum mesotelin in malignant pleural mesothelioma diagnosis assessment.
Clin Cancer Res, 13:2928-35,2007

課題 2. 良性石綿胸水の診断と治療に関する調査研究

玄馬 顕一

【背景】

良性石綿胸水とは、アスベストばく露によって生じる非悪性の胸水貯留を来す疾患であり、アスベスト胸膜炎とも呼ばれる。Epler らによる診断基準は、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という 4 点である¹⁾。一方、Hillerdal ら²⁾は、胸部 CT などの画像診断で詳細な臨床経過を観察した場合には、発症後 1 年の経過観察で良いとしているが、その診断基準が確立されているとは言い難い。

一方、平成 15 年に改正された石綿に関わる労災保険に係る認定基準で、良性石綿胸水も石綿肺、原発性肺癌、胸膜・腹膜・心膜・精巣鞘膜の中皮腫、びまん性胸膜肥厚とともに労災補償の対象疾患となったが、その認定基準は示されておらず、現在でもなお全例本省協議によって決定されている。また、わが国における良性石綿胸水は、田村³⁾、岸本ら⁴⁾による比較的少数例の報告しかないため、その頻度・臨床像等が明らかにされていないのが現状である。

【目的】

良性石綿胸水と診断された症例の臨床経過とともに石綿ばく露に関するデータを集積し、診断および治療の指針を作成する目的で今回の調査研究を行った。

【対象と方法】

2005 年 9 月～2007 年 12 月の間に全国労災病院で良性石綿胸水と診断された 49 例を対象として、カルテおよび X 線、CT 等の画像を用いた retrospective な検討を行った。これらの症例の中には、Epler らの診断基準で必要とされている 3 年間の経過観察ができておらず、概ね 1 年間の経過観察が胸部 CT 等詳細な経過観察された症例も含まれている。良性石綿胸水 49 例を対象に、年齢、性別、発見動機、主訴、石綿ばく露歴、胸水の貯留部位と性状、治療法について検討した。石綿ばく露については、職業歴、石綿初回ばく露年齢、ばく露期間、初回ばく露から良性石綿胸水発生までの潜伏期間と石綿関連疾患の合併について検討した。なお、胸水中のヒアルロン酸値については、岡山労災病院において確定診断された胸膜中皮腫 44 例と対照として比較検討した。また、局所麻酔下胸腔鏡による胸膜所見については、岡山労災病院において局所麻酔下胸腔鏡を行った良性石綿胸水 32 例を対象とし、胸腔鏡下胸膜生検によって組織学的に胸膜中皮腫と診断された 19 例との比較を行った。

【結果】

良性石綿胸水 49 例の発症時年齢は、52～90 歳（中央値 72 歳）と比較的高齢者に多く、全例男性であった。表 1 に示したように発見動機として、25 例（51.0%）は自覚症状による受診、17 例（34.7%）は健診発見、7 例（14.3%）は他疾患治療中の偶然発見であった。発症時症状として、労作時呼吸困難が 15 例（30.6%）と最も多く、次いで咳嗽 8 例（16.3%）、胸痛 5 例（10.2%）、発熱 2 例（4.1%）、体重減少 1 例（2.0%）であったが、12 例（24.5%）では、発見時に全く無症状であった。

表 1. 良性石綿胸水 49 例の発見動機および発症時自覚症状

発見動機:	
自覚症状	25例(51.0%)
健診発見	17例(34.7%)
他疾患治療中の偶然発見	7例(14.3%)
発症時症状:	
労作時呼吸困難	15例(30.6%)
咳嗽	8例(16.3%)
胸痛	5例(10.2%)
発熱	2例(4.1%)
体重減少	1例(2.0%)
無症状	12例(24.5%)

胸水の性状が確認されていた 38 例の検討では、24 例（63.2%）が血性であった。胸水中の細胞分類が明らかであった 31 例の検討結果を表 2 に示した。リンパ球は 23～99%（中央値 89%、平均値 82.6%）であり、50%以上を占めた症例が 28 例（90.3%）と大部分の症例でリンパ球が優位であった。また、好酸球について、今回の検討では 0～36%（中央値 0.5%、平均値 3.4%）であり、2 例で 30%以上の好酸球増多が認められたものの、他の 29 例では 10%未満との結果であった。また、3 例では胸水中に反応性中皮細胞が認められたが、最大でも 2.5%であった。

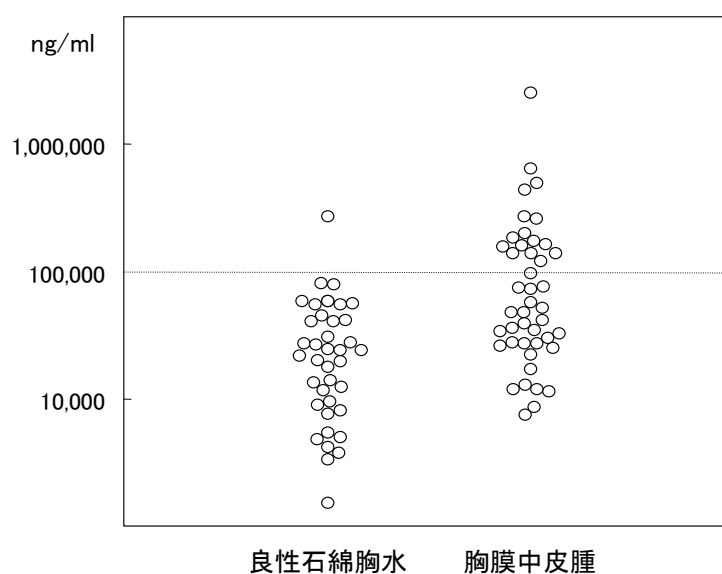
一方、胸水の生化学検査では、LDH 値および総蛋白値で滲出液であることが確認されていた。また、胸水 ADA 値が測定された 31 例では全例 50 IU/L 未満（5.4～39.8、中央値 15.0、平均値 18.4）であった。胸水ヒアルロン酸値は、胸膜中皮腫と比較して有意に低値であり、胸膜中皮腫との鑑別に有用とされている cut-off 値である 10 万 ng/ml 以上であっ

た症例は、胸膜中皮腫 44 例では 16 例(36.4%)であったのに対し、良性石綿胸水 39 例では 1 例(2.6%)のみであった (図 1)。

表2. 良性石綿胸水31例における胸水細胞分類

	中央値	範囲	平均値±標準偏差
リンパ球	89%	23～99%	82.6±18.9%
マクロファージ	5%	0～65.5%	9.4±13.3%
好中球	2%	0～21%	4.2±5.4%
好酸球	0.5%	0～36%	3.4±8.5%
好塩基球	0%	0～2%	0.2±0.5%
中皮細胞	0%	0～2.5%	0.2±0.6%

図1. 胸水ヒアルロン酸値の検討(良性石綿胸水39例と胸膜中皮腫44例の比較)



局所麻酔下胸腔鏡による胸膜所見を、①結節形成や顆粒状変化といった隆起性病変、②肋骨や血管が透見できない胸膜肥厚、胸膜の色調変化としての③白色調変化および④発赤、⑤胸膜プラークの5つに分類して検討した(図2、表3)。胸膜中皮腫でも隆起性病変を呈する症例は19例中10例(52.6%)に過ぎず、他の9例(図2の症例10~16、18、19)では色調変化を伴った胸膜肥厚所見が認められたのみであった。良性石綿胸水32例においても26例(81.3%)では胸膜が肥厚しており、特に白色調に肥厚していた9例(症例1~9)では、同様の所見を呈する胸膜中皮腫例(症例10~12)との内視鏡的な鑑別は不可能であった。

図2. 局所麻酔下胸腔鏡による内視鏡所見の検討(胸膜中皮腫と良性石綿胸水の比較)

胸膜中皮腫						良性石綿胸水					
症例	隆起	肥厚	白色	発赤	プラーク	症例	隆起	肥厚	白色	発赤	プラーク
1	所見あり	所見あり	所見なし	所見なし	所見あり	1	所見なし	所見あり	所見あり	所見なし	所見なし
2	所見あり	所見あり	所見なし	所見なし	所見あり	2	所見なし	所見あり	所見あり	所見なし	所見なし
3	所見あり	所見あり	所見なし	所見なし	所見あり	3	所見なし	所見あり	所見あり	所見なし	所見なし
4	所見あり	所見あり	所見なし	所見なし	所見あり	4	所見なし	所見あり	所見あり	所見なし	所見なし
5	所見あり	所見あり	所見あり	所見なし	所見あり	5	所見なし	所見あり	所見あり	所見なし	所見なし
6	所見あり	所見あり	所見なし	所見なし	所見あり	6	所見なし	所見あり	所見あり	所見なし	所見なし
7	所見あり	所見あり	所見なし	所見なし	所見あり	7	所見なし	所見あり	所見あり	所見なし	所見なし
8	所見あり	所見あり	所見なし	所見なし	所見あり	8	所見なし	所見あり	所見あり	所見なし	所見なし
9	所見あり	所見あり	所見あり	所見なし	所見あり	9	所見なし	所見あり	所見あり	所見なし	所見なし
10	所見なし	所見あり	所見あり	所見なし	所見あり	10	所見なし	所見あり	所見なし	所見あり	所見なし
11	所見なし	所見あり	所見あり	所見なし	所見あり	11	所見なし	所見あり	所見なし	所見あり	所見なし
12	所見なし	所見あり	所見あり	所見なし	所見あり	12	所見なし	所見あり	所見なし	所見あり	所見なし
13	所見なし	所見あり	所見あり	所見あり	所見あり	13	所見なし	所見あり	所見なし	所見あり	所見なし
14	所見なし	所見あり	所見なし	所見なし	所見あり	14	所見なし	所見あり	所見なし	所見あり	所見なし
15	所見なし	所見あり	所見なし	所見なし	所見あり	15	所見なし	所見あり	所見なし	所見あり	所見なし
16	所見なし	所見あり	所見あり	所見なし	所見あり	16	所見なし	所見あり	所見あり	所見なし	所見なし
17	不明瞭	不明瞭	不明瞭	不明瞭	不明瞭	17	不明瞭	不明瞭	不明瞭	不明瞭	不明瞭
18	不明瞭	不明瞭	不明瞭	不明瞭	不明瞭	18	不明瞭	不明瞭	不明瞭	不明瞭	不明瞭
19	不明瞭	不明瞭	不明瞭	不明瞭	不明瞭	19	不明瞭	不明瞭	不明瞭	不明瞭	不明瞭
						20	不明瞭	不明瞭	不明瞭	不明瞭	不明瞭
						21	不明瞭	不明瞭	不明瞭	不明瞭	不明瞭
						22	不明瞭	不明瞭	不明瞭	不明瞭	不明瞭
						23	不明瞭	不明瞭	不明瞭	不明瞭	不明瞭
						24	不明瞭	不明瞭	不明瞭	不明瞭	不明瞭
						25	不明瞭	不明瞭	不明瞭	不明瞭	不明瞭
						26	不明瞭	不明瞭	不明瞭	不明瞭	不明瞭
						27	不明瞭	不明瞭	不明瞭	不明瞭	不明瞭
						28	不明瞭	不明瞭	不明瞭	不明瞭	不明瞭
						29	不明瞭	不明瞭	不明瞭	不明瞭	不明瞭
						30	不明瞭	不明瞭	不明瞭	不明瞭	不明瞭
						31	不明瞭	不明瞭	不明瞭	不明瞭	不明瞭
						32	不明瞭	不明瞭	不明瞭	不明瞭	不明瞭

所見あり
 所見なし
 フィブリン網のため不明瞭だが、所見あり

表3. 局所麻酔下胸腔鏡による内視鏡所見の検討
(胸膜中皮腫と良性石綿胸水の比較)

	良性石綿胸水	胸膜中皮腫
症例数	32	19
有所見者数(率)		
隆起	0 (0%)	10 (52.6%)
肥厚	26 (81.3%)	17 (89.5%)
白色調	11 (34.4%)	4 (21.1%)
発赤	13 (40.6%)	11 (57.9%)
プラーク	31 (96.9%)	15 (78.9%)

49 例中 47 例で石綿ばく露の職業歴が明らかであり、1 例では石綿加工工場付近の居住歴があり近隣ばく露が疑われた。残る 1 例では石綿ばく露歴を特定することが出来なかったが、石灰化を胸膜プラークの存在から良性石綿胸水と診断されていた。47 例の石綿ばく露の職業歴として、表 4 に示すように建設作業が 15 例 (31.9%) と最も多く、次いで造船所内での作業が 12 例 (25.5%) であり、他は断熱作業 4 例、配管作業および化学工場内での作業各 3 例、発電所内での作業、石綿製品製造業、電気工事および機械器具製品製造業各 2 例、石綿吹き付け作業、煉瓦製品製造業各 1 例の順であった。また、石綿ばく露期間が明らかであった 42 例での検討では、初回ばく露年齢は 15～58 歳 (中央値 24.5 歳、平均値 26.1 歳)、ばく露期間は 2～55 年 (中央値 31.5 年、平均値 28.7 年) であり、初回ばく露から発症までの潜伏期間は、20～66 年 (中央値 46.5 年、平均値 44.6 年) であった (表 5)。なお、2 例では石綿ばく露作業に従事中に良性石綿胸水を発症していた。

49 例中 43 例 (87.8%) では、石綿ばく露の医学的所見の 1 つである胸膜プラークが確認され、うち 30 例では CT 上石灰化を伴っていた。良性石綿胸水発症時に石綿肺が併発していた症例は 7 例 (14.3%) のみであり、じん肺法による分類では PR1 型が 4 例、PR2 型が 2 例、PR3 型が 1 例であった。また、19 例 (38.8%) では CT で円形無気肺が認められ、びまん性胸膜肥厚も 12 例 (24.5%) に認められたが、経過観察中にびまん性胸膜肥厚から慢性呼吸不全を来たしていた症例は 2 例のみであった。

表4. 良性石綿胸水47例における職業性石綿ばく露歴

建設作業	15例
造船所内の作業	12例
断熱作業	4例
配管作業	3例
化学工場内の作業	3例
発電所内の作業	2例
石綿製品製造業	2例
電気工事	2例
機械器具製品製造業	2例
石綿吹き付け作業	1例
煉瓦製品製造業	1例

表5. 良性石綿胸水症例における職業性石綿ばく露歴
(初回曝露年齢・曝露期間・潜伏期間)

	症例数	中央値	範囲	平均値
初回曝露年齢(歳)	42	24.5	15～58	26.1
曝露期間(年)	42	31.5	2～55	28.7
潜伏期間(年)				
初回曝露～発症	42	46.5	20～66	44.6
最終曝露～発症	42	15.5	0～62	16.0

良性石綿胸水の治療、良性石綿胸水診断時の胸水ドレナージ量（試験穿刺も含む）について図3に示した。48例について検討を行い、500～900 mlのドレナージが行われていた症例が14例、1,000 ml以上が8例と、500 mlの以上ドレナージが行われていた症例が22

例（45.8%）を占めていた。また、ステロイド剤の投与は、49 例中 5 例に行われており、プレドニゾロン 5～30 mg/日が投与され、3 例では奏効していたが、1 例では無効、1 例ではステロイド剤減量中に胸水が再貯留していた。一方、2 例（4.1%）では胸水が自然消退しており、32 例（65.3%）では胸水ドレナージのみで胸水がコントロールされていた。そこで、経過を観察し得た良性石綿胸水 48 例における胸水再貯留について検討したところ、15 例（31.3%）で再貯留を来していた。図 4 は累積再貯留率と再貯留までの期間を Kaplan-Meier 法で示したものである。再貯留までの期間の中央値は 37.2 か月であり、1 年、2 年、3 年の再貯留率はそれぞれ 14.7%、35.1%、45.5%であった。

図3. 良性石綿胸水診断時の胸水ドレナージ量

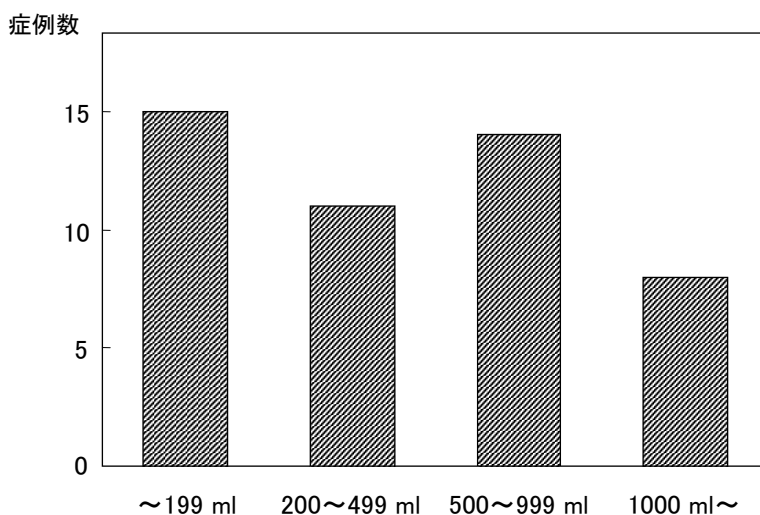
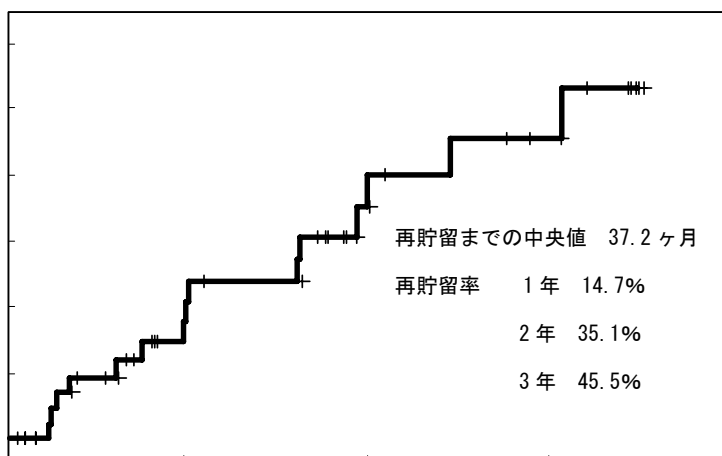


図4. 良性石綿胸水 48 例における累積胸水再貯留率



【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、その原因は明らかになっていない。この病態の定義は1982年のEplerら¹⁾の提唱により石綿ばく露がある症例に原因不明の胸水が貯留し、3年間胸膜中皮腫等の悪性腫瘍が出現しないことと定義されており、非常に漠然としている。しかし、この提唱以降にはHillerdalら²⁾の胸部CTなどにより詳細な経過観察があれば1年の観察でよいとした基準があるのみである。今回、これらの基準のいずれかを満たす症例を全国労災病院において調査した。

今回、良性石綿胸水とて集積された症例は49例であり、全てが男性、70歳以上の高齢者が29例(59.2%)を占めていた。自覚症状を主訴として診断が行われた症例は51.0%であり、労作時呼吸困難が30.6%と最も多く、胸膜中皮腫症例の初発症状に類似していた。一方、無症状で健診等により診断された症例は24.5%のみであった。欧米では健診発見が多く、日本ではむしろ自覚症状で診断される症例が多いと報告されているが、まさに今回の結果も日本での以前の報告^{3) 4)}と同様であった。

一方、胸水の性状が確認できた38例中24例(63.2%)では血性であった。また、胸水細胞分類では好酸球増多が特徴であるとする報告¹⁾もあるが、好酸球が増加した症例はわずか2例のみで、今回の検討ではリンパ球増多の方が特徴的であった。胸水中に出現する中皮細胞については全例2.5%以下であり、異型に乏しい中皮細胞であっても5%以上出現する場合には胸膜中皮腫を想定し、組織診による精密検査を行う必要があることが示唆された。

結核性胸膜炎で上昇するADAが50 IU/lを超えた症例はなく、結核性胸膜炎との鑑別には胸水ADA値が有用であることが再確認された。胸水中のヒアルロン酸値については、10万 ng/ml以上の高値であった症例は1例のみであり、36.4%が10万 ng/ml以上であった胸膜中皮腫との鑑別に胸水ヒアルロン酸値が有用であると考えられたが、10万 ng/ml以下の場合でも胸膜中皮腫である可能性が否定できないこと、胸膜中皮腫症例でも切除可能な比較的早期の症例では胸膜の不整が認められない症例も存在することより、胸腔鏡下胸膜生検などによる病理学的な診断が必要である。

岡山労災病院では、胸水穿刺等の検索では診断し得なかった胸水貯留例に対し、積極的に局所麻酔下胸腔鏡検査を行っている。図2および表3に示したように隆起性病変が認められた10例の胸膜中皮腫については、良性石綿胸水との内視鏡的な鑑別は容易であった。しかし、胸膜が白色調に肥厚する所見は、良性石綿胸水と胸膜中皮腫の双方に認められ、鑑別診断に胸腔鏡下の胸膜生検が必要であった。EplerらやHillerdalらの診断基準には組織学的な検索は必要とされていないが、早期の胸膜中皮腫と良性石綿胸水とを胸部CT等の画像検査で鑑別することは困難である場合が多く、病理組織学的な鑑別が必須である。その際、局所麻酔下胸腔鏡は、高齢者にも低侵襲で病変部の生検を行うことができ、良性石綿胸水の診断に有用な検査であると考えている。

今回の検討で、本疾患の診断に不可欠な石綿ばく露歴が明らかであった症例は49例中48

例であり、建設業および造船に従事していた症例が多かった。その他の職業歴も我々が以前報告した石綿ばく露によって発生した悪性中皮腫症例と類似の職業歴を有していた⁶⁾。しかし、1例では職業歴が明らかでなく、胸部画像上で胸膜プラークと確認できたため良性石綿胸水と診断した。この症例は比較的高濃度ばく露ではなく、低濃度ばく露によって発生した良性石綿胸水である可能性も示唆された。一方、職業性石綿ばく露の期間は平均 28.7 年であり、初回ばく露からの潜伏期間は平均 44.6 年と長く、中皮腫発生⁷⁾よりも長いことが判明した。この結果は過去の田村³⁾、岸本⁴⁾の報告よりも長く、鑑別診断の難しい胸膜中皮腫症例のばく露期間および潜伏期間に類似していた。

本疾患と他の石綿関連疾患との合併率について検討したところ、石綿肺の合併が 14.3% にあり、一部症例では石綿高濃度ばく露によって発生していることが示唆された。また、良性石綿胸水の後にびまん性胸膜肥厚をきたして、呼吸不全に至った症例も 2 例あり、石綿関連の非悪性胸膜病変の両疾患の関連性が大きいことが窺われた。この関連については従来報告されており⁷⁾、良性石綿胸水がびまん性胸膜肥厚を引き起こし、呼吸不全によって死亡した症例もあり、本疾患が決して予後が良形でないことを示唆することも明らかとなった。

治療としては、胸水ドレナージおよびステロイド剤の投与が行われていた。約 2/3 の症例では胸水ドレナージが必要であった。通常良性石綿胸水の胸水貯留量は 500ml 以下の少量胸水である場合が多いと報告¹⁾されているが、今回の検討では 48 例中 22 例 (45.8%) で 500 ml 以上の胸水をドレナージしており、症例によっては 2,000 ml 以上排液しており、胸水貯留量は症例により異なると考えられた。一方、ステロイド剤の投与については必ずしも有効ではないとの結果であり、症例の選択を含めステロイド剤の投与量および期間等についての再検討が必要であると考えられた。また、胸水再貯留についての検討では、累積再貯留率は観察期間と比例するような傾向で増加しており、診断後も定期的な経過観察が必要であると思われる。

良性石綿胸水の診断について、組織診による中皮腫等の悪性疾患の否定を含めた診断基準の確立が急務であり、その臨床経過については、中皮腫や肺がんの発生だけでなく、びまん性胸膜肥厚への移行による呼吸不全などを意識した慎重な経過観察が必要である。

【文献】

- 1) 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
- 2) Hillerdal G, Ozesmi M : Benign asbestos pleural effusion: 73 exdates in 60 patients. Eur J Respir Dis 71:113-121,1987
- 3) 田村猛夏、春日宏友、堅田均、他 : 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
- 4) 岸本卓巳、岡原正幸、近森研一、他 : 良性石綿胸水の臨床的検討. 日呼吸会誌 36:18-22, 1998
- 5) Petterson T, Froseth B, Riska H, et al : Concentration of hyaluronic acid in pleural fluid as a diagnostic aid for malignant mesothelioma. Chest 94:1037-1039,1988.
- 6) 岸本卓巳、木村清延、宇佐美郁治、他 : 我が国における中皮腫の臨床像—労働者健康福祉機構・労災病院グループ自験症例 132 例のまとめ、石綿曝露によって発生する肺がんと中皮腫に関する研究報告書 p.6,2006
- 7) Miller A, Teirstein AS, Selikoff IJ : Ventilatory failure due to asbestos pleurisy. Am J Med 75:911-919,1983.

課題3. 石綿(アスベスト)ばく露者における石綿肺がん及び中皮腫の早期診断法の確立

1) 石綿(アスベスト)ばく露者における石綿肺がん及び中皮腫の早期診断法の確立

藤本 伸一

【はじめに】

アスベストばく露後 20 年から 40 年の経過を経て肺がんや悪性胸膜中皮腫が発生することが知られているが、その発見、診断は画像所見によるところが多い。現在アスベストばく露者に対しては胸部レントゲン写真や CT による検診が行われているものの、発見時にはすでに進行病期に達している患者を多く経験している。アスベストばく露者は非曝露者に比べ肺機能が低下している場合が多く、有効な治療を受けるためにはより早期に肺がんあるいは悪性中皮腫を発見する必要がある、そのために有効な早期診断法の確立が急務である。

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癌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。このうち癌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。我々の研究グループでは、これまでに血清¹⁾あるいは胸水中²⁾に遊離する DNA を用いて癌抑制遺伝子のメチル化の解析を行い、肺がんの早期診断における有用性について報告している。今回の研究では、アスベストばく露によって発生する悪性腫瘍のうち、とくに悪性胸膜中皮腫の早期診断における癌抑制遺伝子のメチル化の解析の有用性について検討することとした。

【目的】

血清あるいは胸水といった臨床材料を用いて癌抑制遺伝子のメチル化の解析を行い、アスベストばく露によって発生する肺がんや中皮腫における早期診断法としての有効性について検討する。特に本年度は、胸水中に遊離した DNA の解析を行い、アスベストばく露に関連する胸水貯留例の鑑別診断における有用性について検討した。

【対象と方法】

(1) 対象

全国の労災病院を中心に、悪性胸膜中皮腫、良性石綿胸水、および比較コントロール群として結核性胸膜炎、および肺がんに伴い癌性胸膜炎を呈している症例を対象とした。

(2) 研究方法

対象となる患者からインフォームドコンセントを得たのちに胸水を採取し、3,000 回転にて 10 分間遠心し上清を分離した。得られた上清より DNA を抽出したのち、Ras

association domain family 1A (*RASSF1A*) および *p16^{INK4a}* の2種類の遺伝子についてPCR法を用いてメチル化の解析を行った。ハウスキーピング遺伝子である β -actin (*ACTB*) 遺伝子の発現量に対するメチル化遺伝子の発現量の比をとって定量化し、各疾患群間の発現量をノンパラメトリック検定にて比較検討した。

【結果】

悪性胸膜中皮腫 38例、癌性胸膜炎を呈した肺がん（腺癌）24例、良性石綿胸水 27例、結核性胸膜炎 14例について検討した。*ACTB* に対する *RASSF1A* のメチル化の比の中央値は、胸膜中皮腫では0.4、肺がんでは1.6、良性石綿胸水では0.4、結核性胸膜炎では0であった（図1）。また同様に *p16* については胸膜中皮腫では0.1、肺がんでは1.4、良性石綿胸水では0.2、結核性胸膜炎では0であった（図2）。両遺伝子について、肺がん（腺癌）におけるメチル化の頻度は悪性胸膜中皮腫に比べ有意に高かった（*RASSF1A* では $P=0.002$ 、*p16^{INK4a}* においては $P=0.001$ ）。また良性石綿胸水における *RASSF1A* のメチル化の頻度は、結核性胸膜炎に比べて有意に高い結果が得られた（ $P=0.013$ ）。これらの結果より、胸水中のDNAを用いた癌抑制遺伝子のメチル化の解析が、悪性胸膜中皮腫、肺がん（腺癌）、結核性胸膜炎の鑑別において有用である可能性が示唆された。

RASSF1Aのメチル化

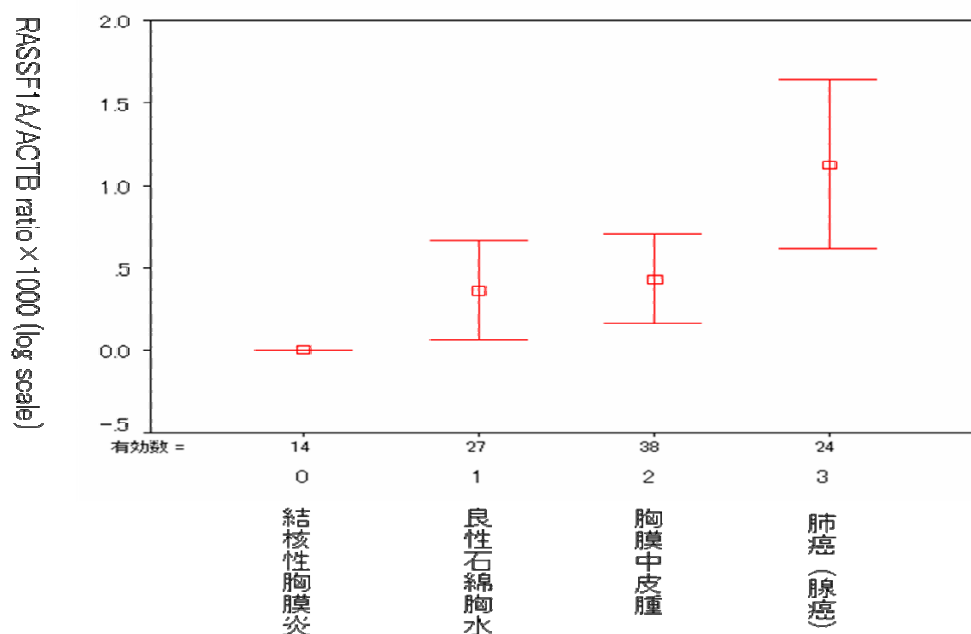


図1. *RASSF1A*のメチル化

p16INK4aのメチル化

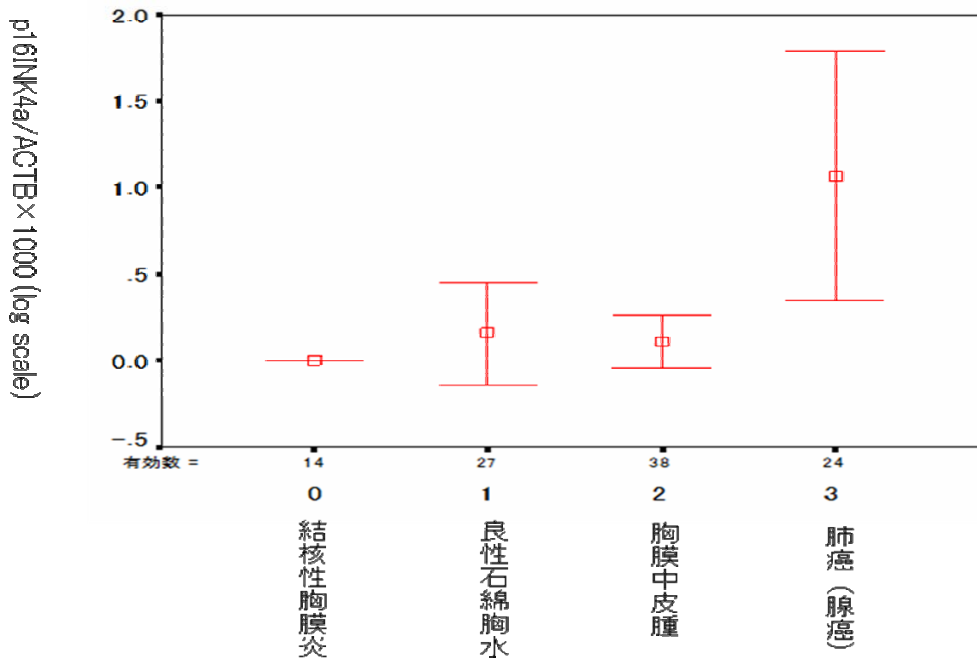


図2. p16INK4aのメチル化

【考察】

悪性腫瘍においては、癌抑制遺伝子のプロモーター領域にメチル化が起こることによりその遺伝子の発現が消失し、その結果癌抑制能に異常をきたすことが報告されており、発癌過程の比較的初期の変化と考えられている³⁾。悪性胸膜中皮腫においても、多数の遺伝子でメチル化をきたすことが報告されており、癌抑制遺伝子のメチル化が胸膜中皮の癌化に関与することが示唆されている⁴⁻⁷⁾。今回の検討では、これらの癌抑制遺伝子のうち、*RASSF1A*、*p16INK4a*の2つの遺伝子について、アスベストに関連して発症する疾患のうち主に悪性胸膜中皮腫、良性石綿胸水の診断における有用性について検討した。*RASSF1A*は、胸膜中皮腫におけるメチル化の頻度は約30%と報告されており⁷⁾、またFisherらはそのメチル化が予後とも相関すると報告している⁸⁾。また*p16INK4a*については、胸膜中皮腫において発現が低下している例が報告されており、その発現低下にメチル化の関与も指摘されている⁹⁾。今回の検討では、臨床的な鑑別診断における有用性を検討するため、胸膜中皮腫のみならず、同じくアスベストばく露者に発症する良性石綿胸水のほか、癌性胸膜炎を呈する肺癌（腺癌）および結核性胸膜炎の4群についてその発現を検討し、比較した。結果、肺癌（腺癌）におけるメチル化の頻度は胸膜中皮腫にくらべて有意に高く、また結

核性胸膜炎ではメチル化はほとんど検出されなかった。これらの結果について以下の点について考察を加える。

胸水細胞診において悪性細胞が検出された場合、特に石綿ばく露歴を有する場合胸膜中皮腫か肺がんである可能性が高く、その鑑別が問題となる。胸膜中皮腫ではその多くが診断時において胸水貯留を認めるものの¹⁰⁾、胸水細胞診にて中皮腫細胞が検出され診断が確定される例は半数以下である。中皮腫細胞と反応性中皮細胞の鑑別、あるいは悪性細胞が検出された場合でも肺がん、特に癌性胸膜炎を呈する腺癌との鑑別は容易ではなく、各種の免疫染色のみならず、胸腔鏡下の胸膜生検などのより侵襲的な検査を必要とする場合が多い。今回の検討から、ある種の癌抑制遺伝子のメチル化の検出がこれらの疾患の鑑別に有用である可能性が示唆された。速やかな鑑別診断は早急な治療開始につながるため、今後日常臨床への応用を念頭に置いてさらなる検討が必要である。

結核性胸膜炎も胸水貯留を認める代表的な疾患である。通常結核性胸膜炎の診断は胸水からの結核菌検出（塗抹鏡検、培養、あるいはPCR法による核酸増幅）あるいは胸膜生検材料における特異的病理所見による。しかし胸水の塗抹、培養検査による検出率は約10%に過ぎず、PCR法の有用性も確立しているとは言えない。胸水中のマーカーのうち、アデノシンデアミナーゼ(ADA)値が結核性胸膜炎の診断において有用とされ¹¹⁾、ADA 50 ng/ml以上の場合は結核性胸膜炎の可能性が高いとされているが、胸膜中皮腫においてもADA 50 ng/ml以上となる症例は散見される¹²⁾。実際に胸膜中皮腫症例でも、診断確定前に結核性胸膜炎と臨床的に診断され、抗結核剤による治療を行われている症例もある。今回の研究結果から、*p16^{INK4a}*あるいは*RASSF1A*遺伝子のメチル化を解析することが胸膜中皮腫あるいは良性石綿胸水といった石綿関連病変と結核性胸膜炎の鑑別に有用であることが示唆された。この結果は日常臨床において応用しうる可能性があり、今後さらに症例を集積し結果を再確認していく必要がある。

最後に胸膜中皮腫と良性石綿胸水の鑑別について述べる。今回の検討では胸膜中皮腫と良性石綿胸水との間にはメチル化の頻度において有意差は認められなかったが、特に良性石綿胸水においてある一定の頻度で癌抑制遺伝子のメチル化が検出されたことは以下の2点において興味深い。まず1点は、石綿ばく露そのものが癌抑制遺伝子のメチル化を引き起こしている可能性が示唆される点である。石綿ばく露が肺がんや中皮腫といった悪性腫瘍を発症させることはすでに周知であるが、そのメカニズムについてはいまだ明らかではない。今後石綿ばく露による発癌のメカニズムを解明していくにあたり、石綿ばく露そのものと癌抑制遺伝子のメチル化の関連はたいへん興味深い。もう1点は、今回検討した良性石綿胸水症例のなかに潜在的な中皮腫あるいは肺がんといった悪性腫瘍が存在している可能性である。良性石綿胸水の症例の経過観察中に胸膜中皮腫を発症する症例はこれまでに報告例がある。今回の研究においてメチル化が検出された良性石綿胸水症例において、今後胸膜中皮腫が発症する可能性があり、注意深く観察していく必要がある。今回の検討結果は、良性石綿胸水と胸膜中皮腫の関連を検討していく上で示唆に富んでいるといえる。

【結語】

悪性胸膜中皮腫、肺がん、良性石綿胸水、および結核性胸膜炎の各疾患について、胸水中に遊離した DNA を用いて癌抑制遺伝子である *p16^{INK4a}*, *RASSF1A* のメチル化の解析を行った。今回の結果から、これらの解析が上記 4 疾患、特に胸膜中皮腫と肺がん、あるいは結核性胸膜炎の鑑別診断に有用である可能性が示唆された。今後さらに症例を集積して解析を行うことに加え、他の胸水マーカー（ヒアルロン酸、ADA など）との比較検討が必要である。

【文献】

- 1) Fujiwara K, Fujimoto N, Tabata M, et al : Identification of epigenetic aberrant promoter methylation in serum DNA is useful for early detection of lung cancer. Clin Cancer Res.11: 1219-25,2005
- 2) Katayama H, Hiraki A, Fujiwara K, et al : Aberrant promoter methylation in pleural fluid DNA for diagnosis of malignant pleural effusion. Int J Cancer. 120(10):2191-5,2007
- 3) Merlo A, Hermann JG, Mao L, et al : 5'CpG island methylation is associated with transcriptional silencing of the tumor suppressor p16/CDKN2/MTS1 in human cancers. Nat Med. 1: 686-92,1995
- 4) Murthy SS, Shen T, De Rienzo A et al : Expression of GPC3, an X-linked recessive overgrowth gene, is silenced in malignant mesothelioma. Oncogene. 19: 410-6,2000
- 5) Toyooka S, Pass HI, Shivapurkar N, et al : Aberrant methylation and simian virus 40 tag sequences in malignant mesothelioma. Cancer Res. 61: 5727-30,2001
- 6) Suzuki M, Toyooka S, Shivapurkar N, et al : Abberant methylation profile of human malignant mesothelioma and its relationship to SV40 infection. Oncogene. 24: 1302-8,2005
- 7) Batra S, Shi Y, Kuchenbecker KM, et al: Wnt inhibitor factor-1, a Wnt antagonist, is silenced by promoter hypermethylation in malignant pleural mesothelioma. Biochem Biophys Res Commun. 342: 1228-32,2006
- 8) Fischer JR, Ohnmacht U, Rieger N,et al : Promotor methylation of RASSF1A, RARBeta and DAPK predict poor prognosis of patients with malignant mesothelioma. Lung Cancer. 54: 109-16,2006
- 9) Kobayashi N, Toyooka S, Yanai H, et al : Homozygous deletions of p16 gene and inactivation of p16 expression in Japanese malignant pleural mesothelioma. Lung Cancer (in press).
- 10) Robinson BWS, Lake RA : Advances in malignant mesothelioma. N Engl J Med 353: 1591-1603,2005

- 11) Burgess LJ, Maritz FJ, Le Roux I, et al : Combined use of pleural adenosine deaminase with lymphocyte/neutrophil ratio. Increased specificity for the diagnosis of tuberculous pleuritis. Chest .109: 414-9,1996
- 12) Van Keimpema AR, Slaats EH, Wagenaar JP : Adenosine deaminase activity, not diagnostic for tuberculous pleurisy. Eur J Respir Dis.71: 1379-80,2002

課題3. 石綿(アスベスト)ばく露者における石綿肺がん及び中皮腫の早期診断法の確立

2) 胸膜中皮腫における microRNA、snoRNA の発現異常の解析と

そのメカニズム

豊岡 伸一

低分子 RNA である microRNA、snoRNA はそれぞれ、翻訳、転写の調節因子として発生・分化の過程で重要な役割を演じている。microRNA の発現はメチル化とも関係していることが報告されている。本研究では胸膜中皮腫における、microRNA、snoRNA の発現とメチル化の関係について検討した。中皮腫細胞株 H28, H290, H2052 をそれぞれ脱メチル化剤である 5-aza-CdR 2 μ M で 72 時間ばく露し、ばく露前後の低分子 RNA の変化についてマイクロアレイにより解析した。薬剤処理後、それぞれの細胞株に共通して発現の上昇を認めた低分子 RNA は h-miR-28 (human microRNA 28) のみであった。h-miR-28 の発現上昇をアレイではなく、real-time PCR で確認を行った。しかし、h-miR-28 の上昇は real-time PCR では確認できずアレイの結果と異なる結果となった。現在、両者の差異について検討中であるが原因としては、1) microRNA のプレカーサーをアレイで拾っている可能性、2) real time PCR とアレイでターゲットにしている配列が異なっている可能性があり (supplier が異なる)、同じ分子を見ていないことが考えられる。また snoRNA に関しては脱メチル化剤による処理ではほとんど差異がみられなかった。snoRNA の発現は中皮腫においてはメチル化により制御されていないことが考えられた。

本研究において中皮腫においては microRNA、snoRNA の発現とメチル化の関係は現在のところ証明することできなかった。今後、異なるアレイキットなどによる再検が必要と思われた。

本研究は、独立行政法人労働者健康福祉機構 労災疾病等13分野医学研究・開発、普及事業によりなされた。

※ 「アスベスト関連疾患」分野

テーマ：アスベスト曝露によって発生する中皮腫等の診断・治療・
予防法の研究・開発、普及