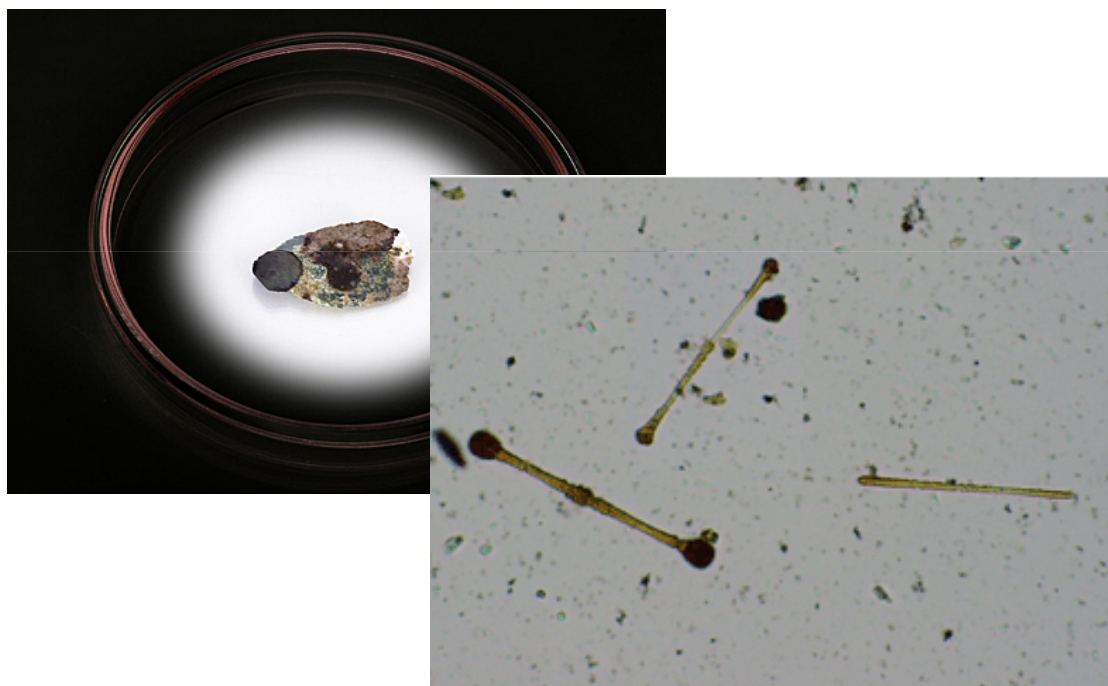


労災疾病等13分野医学研究・開発、普及事業【第2期】
(平成21年度～平成25年度)
分野名「アスベスト関連疾患」

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



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

主任研究者
岡山労災病院 副院長
岸本 卓巳

中皮腫早期診断システムの確立に関する研究・開発

【研究の目的】

「胸膜中皮腫」は、診断・治療ともに困難で、大半は診断時にすでに進行してしまっており、予後がきわめて悪い疾病である。

これまでの私たちの研究では、中皮腫ではその約70%が、診断時から胸水が貯留することを報告してきた。胸水は臨床現場で比較的容易に採取することが可能であるが、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他の疾患との鑑別が問題となる。

本研究では、中皮腫の補助的な診断のため、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。実際に臨床において測定されている胸水ヒアルロン酸値のデータを集積し、新たな診断マーカーの候補としてsoluble mesothelin related protein (SMRP)の有用性についても併せて検討した。

さらに、これらのマーカーの組み合わせによる診断精度向上の可能性についても検討した。

【方法と対象】

- 岡山労災病院を中心とした全国の労災病院等で診断、治療された胸膜中皮腫の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（HE染色）に加え、複数の免疫組織染色を用いて病的に確定診断を行った。
- 胸水に関するデータ（胸水ヒアルロン酸、CEA、シフラ）を診療録等から集積するとともに、比較検討するため、良性石綿胸水や癌性胸膜炎など他の疾患が原因の胸水についてもデータを集積した。
- また、診断目的で採取され胸水の一部を用いて、soluble mesothelin related peptide (SMRP)の測定を行い、解析した。

【結果】

【ヒアルロン酸】

疾病	症例数 (例)	中央値 (ng/ml)
胸膜中皮腫	50	78,700 (7,920~2,630,000)
良性石綿胸水	48	35,950 (900~152,000)
肺がん	85	19,500 (2,270~120,000)
他臓器がん	18	14,200 (900~101,000)
感染性胸膜炎	86	23,000 (900~230,000)
膠原病	6	24,600 (9,550~80,800)
その他	41	8,140 (900~67,800)
合計	334	—

※「その他」は、うっ血性心不全、肝硬変等

- 胸膜中皮腫のヒアルロン酸値は他疾患に比べて高値であった。
- 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。
- 上皮型において、肉腫型に比べて有意に高値であった ($p<0.007$)。
- 臨床病期においては、比較的早期 (I期及びII期) において進行期 (III期及びIV期) に比べ有意に高値であった ($p<0.007$)。

【SMRP】

疾病	症例数 (例)	中央値 (nmol/l)
胸膜中皮腫	23	11.5 (0.9~82.8)
肺がん	38	5.2 (0.05~36.4)
良性石綿胸水	26	6.65 (1.45~11.25)
結核性胸膜炎	5	3.20 (1.65~6.5)
うっ血性心不全	4	2.03 (1.35~2.8)
合計	96	—

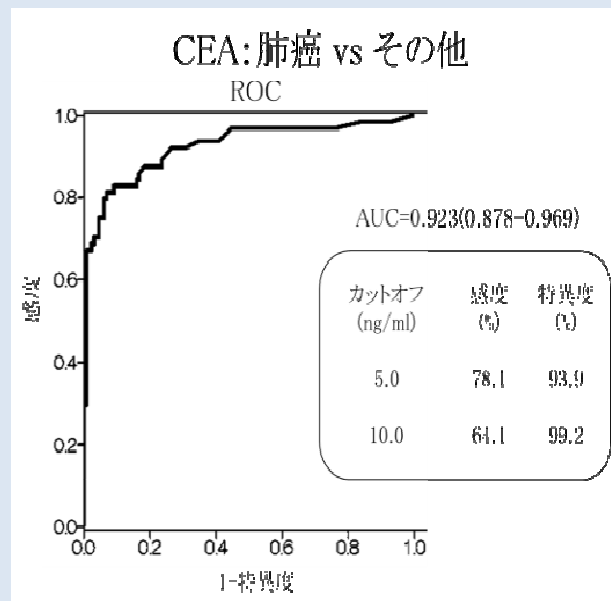
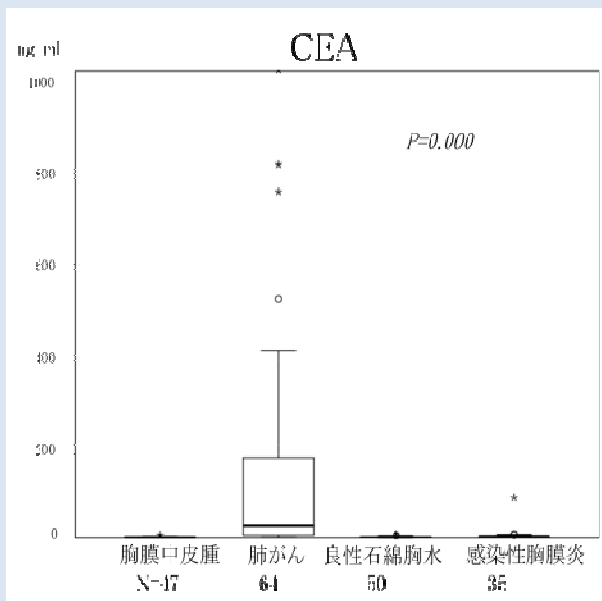
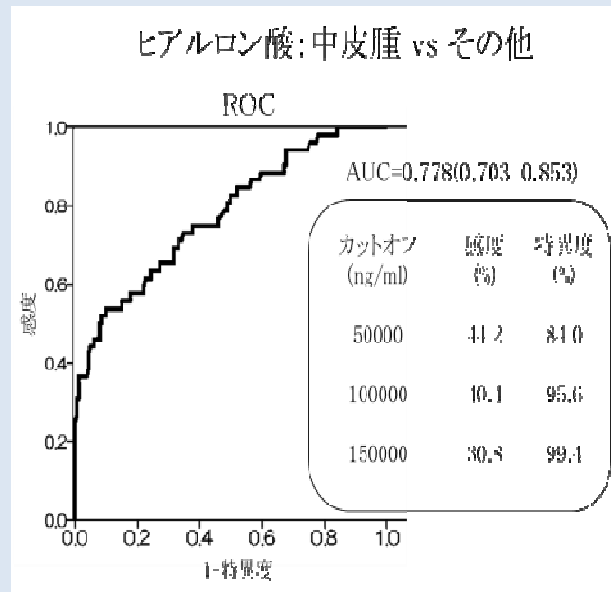
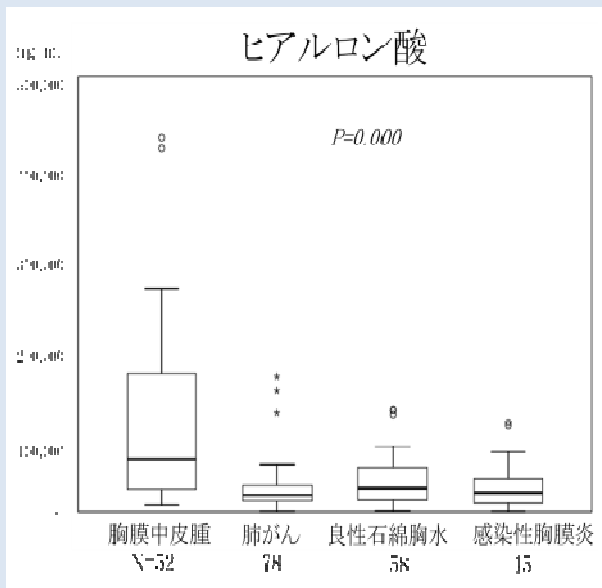
- 胸膜中皮腫のSMRP値は他疾患に比べて有意に高値であった ($P=0.001$)。
- 8nmol/lをカットオフ値とした場合の中皮腫診断の感度は70.0%、特異度は68.4%であった。
- 胸膜中皮腫における胸水中SMRP濃度を臨床病期で比較したところ、進行期 (III期及びIV期) では中央値13.8nmol/lであり、早期 (I期及びII期、中央値7.9nmol/l) に比べ高値を呈する傾向が認められた ($p=0.158$)。

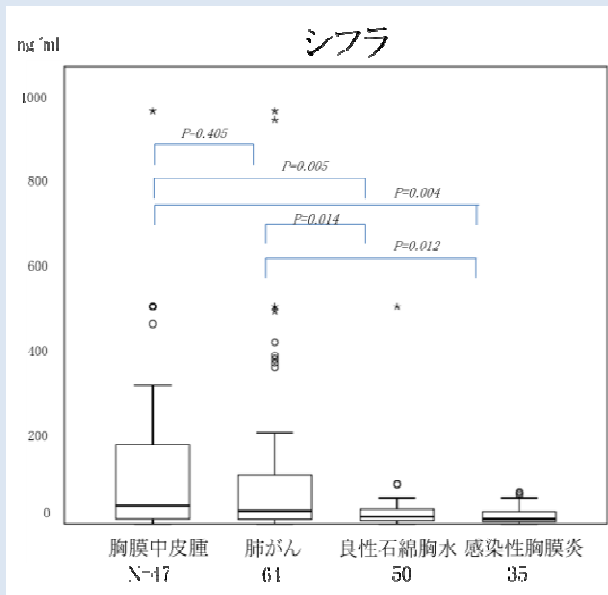
【分子マーカーの比較及び組み合わせの検討】

症例数：233例（2005年12月～2011年10月、岡山労災病院）

（内訳）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

同一検体におけるヒアルロン酸、SMRP、VEGF、CEA、シフラの解析及び比較検討を行った。





マーカーを組み合わせた場合の中皮腫診断の感度、特異度及び正し診率は、

- ・ ヒアルロン酸単独及びあるいは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、86.2%まで回復した。
- ・ 正診率も81.9%とヒアルロン酸値、SMRP単独の場合とほぼ同様であった。

	ヒアルロン酸 (HA) >100,000	SMRP >10.0	HA >100,000 あるいは SMRP >10.0	HA >100,000 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

【考 察】

- **胸水ヒアルロン酸値**は中皮腫において**有意に高値**を呈しており、既存のマーカーの中では**実用性が高い**と考えられた。
- 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は至らないが、補助マーカーとなりうると考えられた。
- 胸膜中皮腫診断において、ヒアルロン酸あるいはSMRPが高値の症例で、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する**と考えられた。

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

【研究の目的】

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が、これらの疾病は、石綿にばく露してから発症する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、離職者を対象とした「石綿健康管理手帳」の制度を設けて、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は、都道府県労働局から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はないため、手帳健診の実態を調査し、中皮腫、肺がんの発生率について検討を行った。

【方法と対象】

- 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を対象とした。
- 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、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。
- 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、不明に分類して検討した。

【結果】

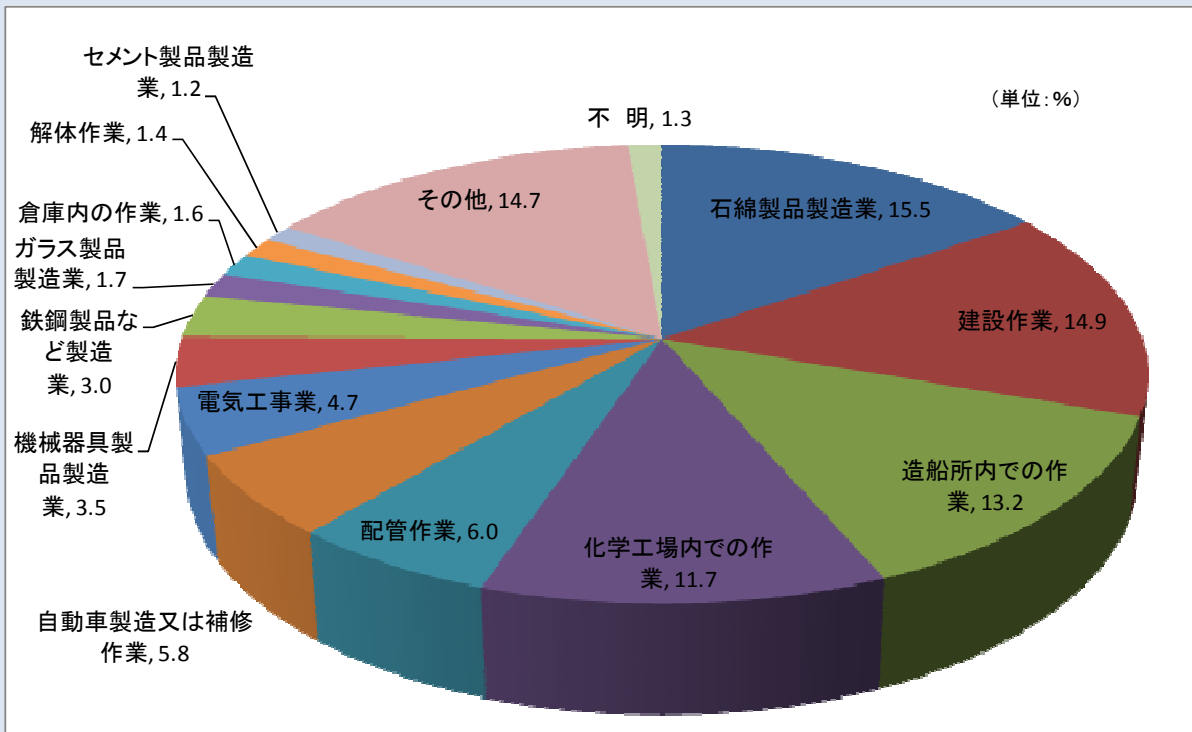
病院別症例数

症例数

病 院 名	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

労災病院等から石綿健康管理手帳健診受診者データを4,057例収集した。

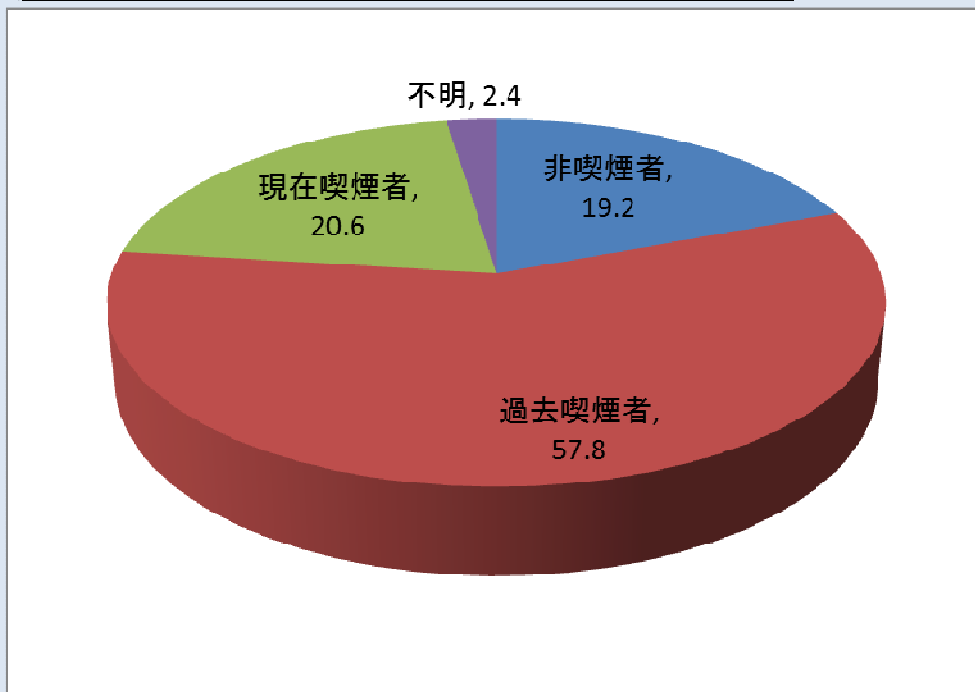
職業歴



職業歴は石綿製品製造が最も多く、長崎労災病院では造船所内での作業、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では石綿製品製造業の占める割合が全体の割合に比べて高かった。

喫煙歴

	人数	%
非喫煙者	777	19.2
過去喫煙者	2,346	57.8
（うち、喫煙指数600以上）	1,171	49.9
現在喫煙者	835	20.6
（うち、喫煙指数600以上）	560	67.0
不明	99	2.4
合計	4,057	100.0



年度別健診数、年齢

	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

- ・ 年度別の健診者数と延健診回数は表のとおりであった。
- ・ 延べCT施行例は、平成21年度2,503例、平成22年度3,090例、平成23年度2,378例であった。

画像所見

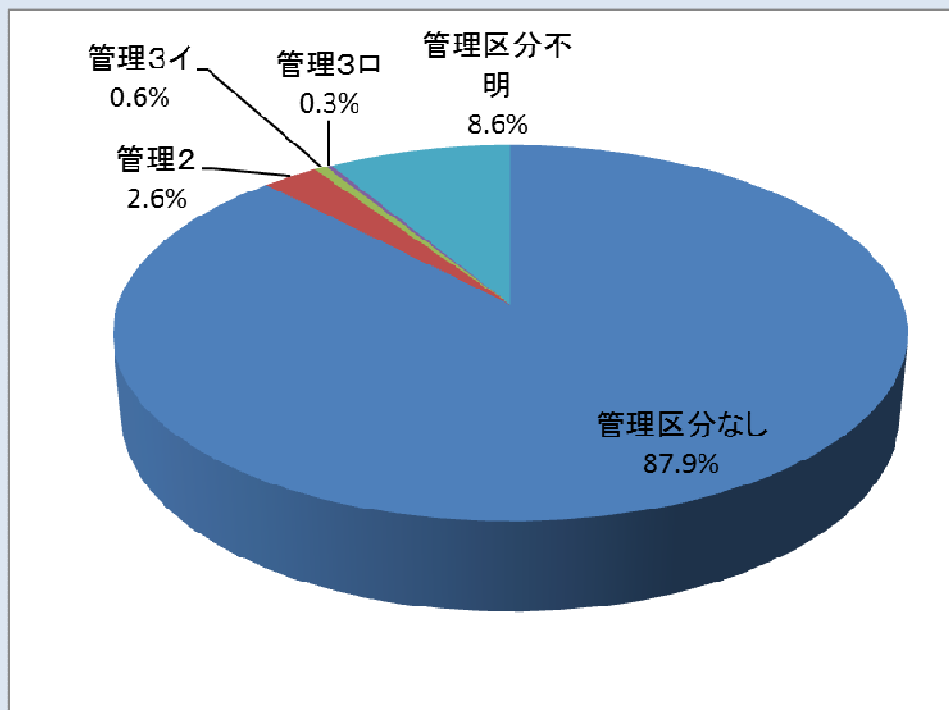
	%
胸膜プラークあり（胸部単純写真）	46.8
胸膜プラークあり（胸部CT）	79.4
石綿肺所見あり（胸部単純写真）	6.2

- ・ 胸膜プラークは、単純写真で4,032例中1,887例(46.8%)、胸部CTでは3,532例中2,805例(79.4%)において見られた。
- ・ 胸部単純写真での石綿肺所見は、3,951例中243例(6.2%)において見られた。

じん肺管理区分

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

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例であった。



中皮腫・肺がん症例数

	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

※ () 内は10万対比

石綿健康管理手帳 中皮腫・肺がん症例数

	中皮腫	肺がん
症例数	7例	41例
年齢	65～82歳	59～88歳
中央値	中央値 74歳	中央値 74歳
平均年齢	74.6±5.9歳	74.2±7.2歳
職業歴	石綿製品製造 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 2例	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 自動車製造又は補修作業 1例 電気工事業 3例 機械器具製品製造 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	0例	2例
過去喫煙者	7例	29例
現在喫煙者	0例	7例
不明	0例	3例
喫煙指数600以上	1例	29例
画像所見		
胸膜ブランク(単純写真)	5例 (71.4%)	18例 (43.9%)
胸膜ブランク(CT)	6例 (100%)	36例 (87.8%)
石綿肺所見(単純写真)	0例	12例 (29.3%)

【考察】

- 今回の調査結果から、57.8%が過去喫煙者、20.6%が現在喫煙者であり、合計78.4%に喫煙歴が認められた。このことから、手帳健診受診者に対する禁煙指導が必須であると考えられた。
- 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が明らかとなった。また、肺がん41例のうち、28例が胸部単純写真ではがんが発見できず、胸部CTで発見されたことから、手帳健診において定期的に胸部CTを撮影することが必要であると考えられた。
- PR1以上の石綿肺の所見が243例（6.2%）にみられた。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と考えられた。
- 石綿肺の所見については、中皮腫よりも肺がんにおいて多く見られたことから、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た。今後は、石綿ばく露量を確認するため、肺内の石綿小体数、石綿繊維数についても検討することが必要であると考えられた。
- 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た。

【まとめ】

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となった。

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と考えられる。

今後は、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。

石綿関連疾患の石綿小体・繊維の肺内分布に関する研究

【研究の目的】

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。このため、石綿繊維あるいは石綿小体は、換気量が比較的大きい肺の下葉に多く沈着していることが想定されるが、石綿粉じんが肺の上葉と比較して下葉に多く沈着するという報告はない。

そこで、手術を行った石綿肺がん及び胸膜中皮腫症例、剖検が行われた石綿肺、石綿肺がん及び中皮腫症例の、肺の上葉、中葉、下葉に沈着している石綿小体数を算定し、同一症例での肺内石綿小体の分布について検討を行った。

【方法と対象】

- 岡山労災病院において剖検又は胸膜肺全摘術（EPP）を行った症例58例（左52例、右49例）、101の片側肺を検討した。
 - ・ 石綿肺 5例（左3例、右2例）
 - ・ 石綿肺がん 24例（左24例、右23例）
 - ・ 中皮腫症例 20例（左右20例）
 - ・ EPPを行った中皮腫症例 9例（左5例、右4例）
- 中葉は、石綿肺2例、石綿肺がん16例、中皮腫15例、の合計33例（右側肺）を検討した。
- 検討を行った肺組織においては、肺がんあるいは中皮腫の浸潤がないこと、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。石綿小体数が少ないことが予想される肺尖部は使用しなかった。
- 肺組織の処理及び石綿小体数の算定方法は、独立行政法人労働者健康福祉機構・同環境再生保全機構発行の「石綿小体計測マニュアル（第2版）」に基づき、各部位からほぼ健常と思われる肺組織を湿重量2～3g採取して鏡検標本を作製し、位相差顕微鏡（×200倍）を用いて石綿小体数を算定した。石綿小体数は乾燥肺1g当たりの石綿小体数に換算した。

【結果】

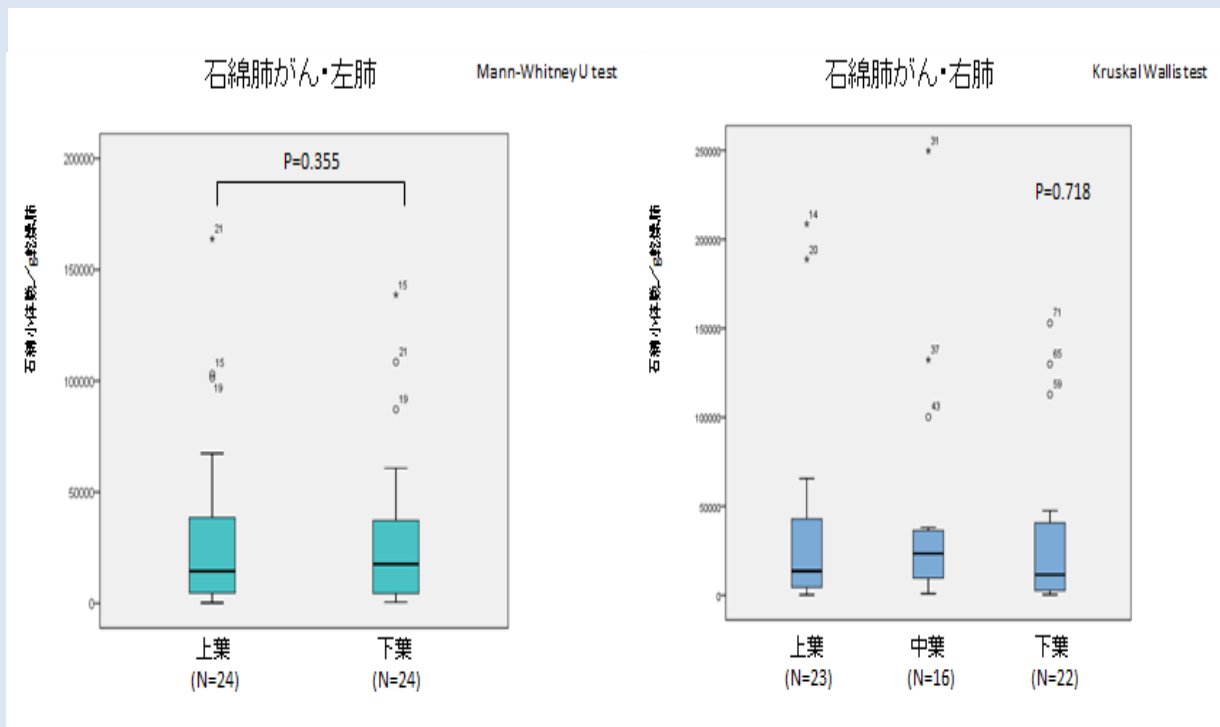
【石綿肺症例】

部 位	石綿小体数（平均）
上 葉	1,429,971本/g (925,874~1,634,068)
中 葉	1,125,959本/g (510,961~877,040)
下 葉	691,766本/g

上葉/下葉の分布指数では、1.46 (1.1~1.63) で上葉に多かった。

【石綿肺がん症例】

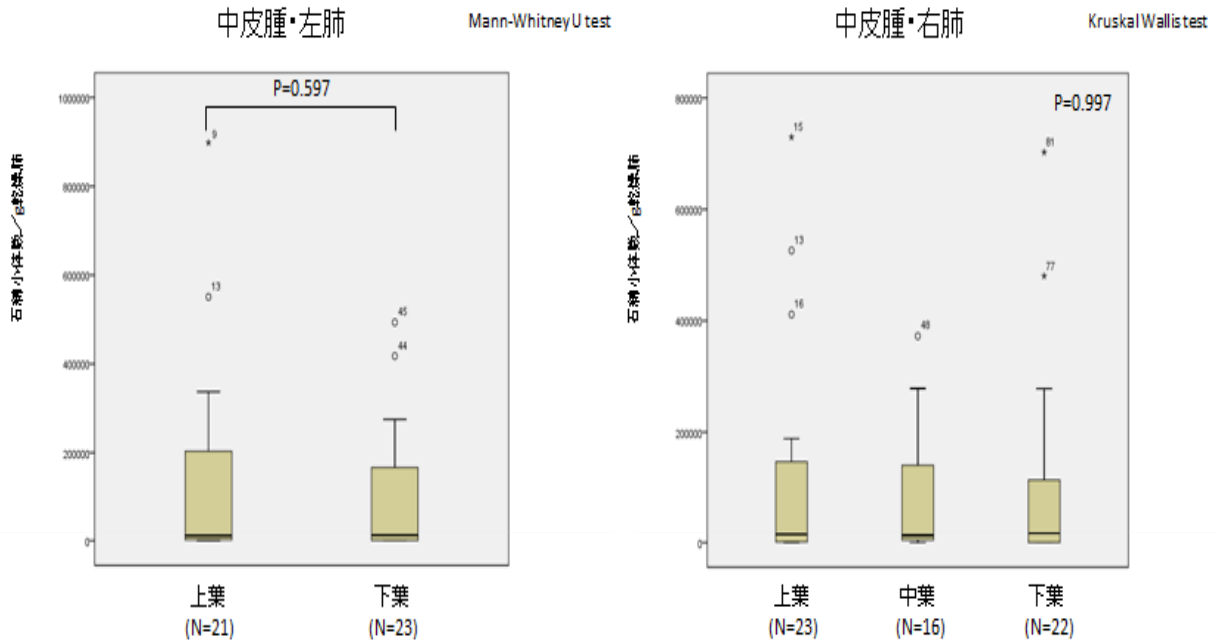
部 位	石綿小体数（平均）	中央値
上 葉	33,677±48,056本/g (211~208,641)	13,829
中 葉	65,442±44,362本/g (924~100,174)	23,482
下 葉	30,596±39,596本/g (330~152,892)	15,906



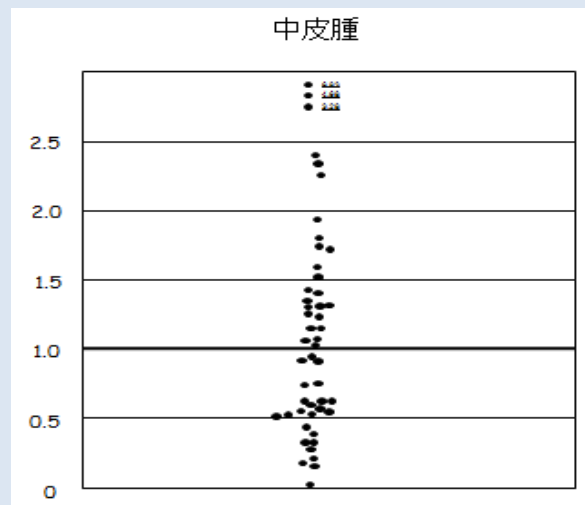
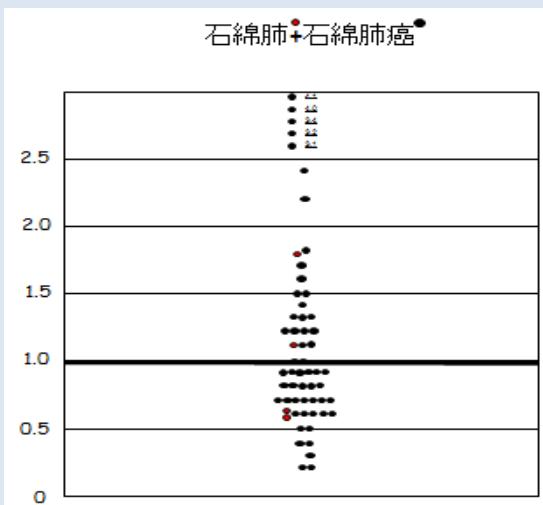
上葉/下葉の分布指数では、左側 1.7 ± 2.4 (0.3~3.2、中央値0.9)、右側 1.1 ± 1.0 (0.2~4.1、中央値0.8)、左右合計では 1.4 ± 1.9 (0.2~4.1、中央値0.9) と、上下葉で差はなかった。

【中皮腫症例】

部 位	石綿小体数（平均）	中央値
上 葉	133,215±229,784本/g (35~898,145)	10,832
中 葉	81,058±116,115本/g (57~202,500)	12,999
下 葉	100,915±180,072本/g (56~702,444)	19,656

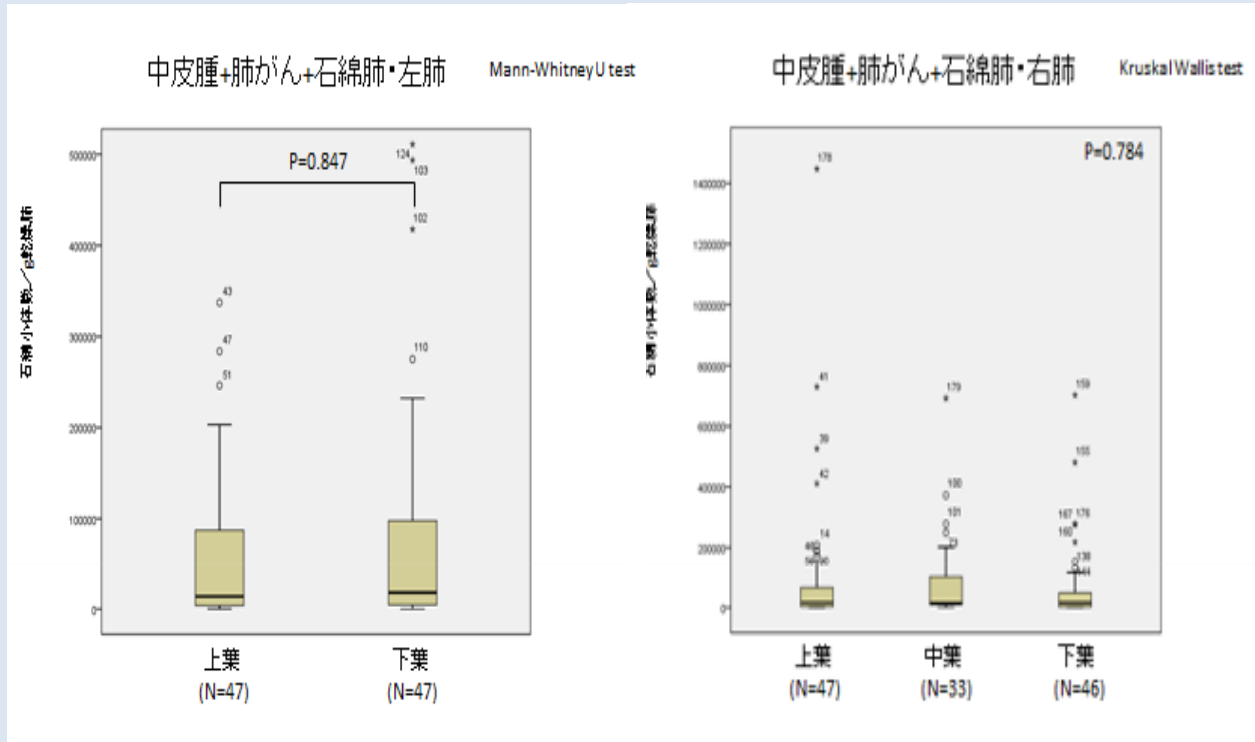


上葉/下葉の分布指数では、左側 1.0 ± 0.6 (0.21~2.4、中央値1.2)、右側 1.5 ± 1.6 (0.07~6.83、中央値1.0)、左右合計では 1.3 ± 1.1 (0.07~6.83、中央値1.1) と、上葉より下葉に多い傾向はあったが、有意差はなかった。



【石綿肺、石綿肺がん、中皮腫すべての症例】

部 位	石綿小体数（平均）	中央値
上 葉	129,606±303,151本/g (35~1,634,068)	13,829
中 葉	81,773±246,314本/g (57~691,766)	13,350
下 葉	67,603±133,970本/g (56~887,040)	14,671



左右別の分布指数では、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1.0)、左右合計では 1.3 ± 1.5 (0.07~6.83、中央値0.9) と、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。

【石綿小体数別の検討】

石綿小体数	上 葉	下 葉	
1,000本/g未満	10例	14例	上葉に少ない
5,000本/g未満	23例	19例	下葉に少ない
100,000本/g以上	19例	18例	下葉に少ない
最高本数	1,429,971本/g	1,126,959本/g	

石綿小体数別では、下葉ではなく上葉に石綿小体が多い傾向があったが、いずれも有意な差はなかった。

【考 察】

- 肺内石綿小体数は症例によって異なり、35~1,740,957本/gと大きな相違があるため、上葉/下葉の比により、どちらに多く石綿小体が存在するかを検討したところ、石綿肺、石綿肺がん及び中皮腫において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。
- 症例によっては、上葉あるいは下葉の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はなかった。
- 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37.5%であり、中皮腫では有意 ($p < 0.05$) に石綿小体数が少なかった。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わかった。
- 今回検討した症例について、肺内石綿小体数別に上葉・下葉どちらに多いかを検討した。一般人のばく露レベルである1,000本/g未満では、上葉が10例、下葉が14例でより多く、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未満では、上葉が23例、下葉が19例であった。また、1,000本/g未満では下葉に、5,000本/g未満では上葉に多く、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以上では、上葉に多い例が19例、下葉では18例であり、上葉の方が下葉よりも多かった。肺内石綿小体数が最も多かった石綿肺症例でも、上葉で1,429,971本/g、下葉で1,125,959本/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であった。
- 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た。

【結 論】

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、左右差及び上、中、下葉の分布に差は認められなかった。

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沈着率に関連があるとは結論できなかった。

「アスベスト関連疾患」分野 研究者一覧

岸 本 卓 巳	労働者健康福祉機構岡山労災病院副院長
宇佐美 郁 治	労働者健康福祉機構旭労災病院副院長
大 西 一 男	労働者健康福祉機構神戸労災病院院長代理
戸 島 洋 一	労働者健康福祉機構東京労災病院呼吸器内科部長
中 野 郁 夫	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
藤 本 伸 一	労働者健康福祉機構岡山労災病院腫瘍内科部長
淵 本 康 子	労働者健康福祉機構岡山労災病院呼吸器内科医師
水 橋 啓 一	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
由 佐 俊 和	労働者健康福祉機構千葉労災病院副院長
青 江 啓 介	国立病院機構山口宇部医療センター内科系診療部長
井 内 康 輝	広島大学名誉教授
大 塚 義 紀	労働者健康福祉機構北海道中央労災病院副院長
岡 本 賢 三	労働者健康福祉機構北海道中央労災病院検査科部長
加 藤 勝 也	岡山大学病院放射線科講師
玄 馬 顕 一	国立病院機構福山医療センター呼吸器内科医長
篠 原 也 寸 志	労働安全衛生総合研究所上席研究員
豊 岡 伸 一	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 嶋 幹 生	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
西 林 英 行	労働者健康福祉機構岡山労災病院外科部長
平 木 清 二	国立病院機構近畿中央胸部疾患センター院長
廣 島 章 夫	水島第一病院理事長
三 浦 元 彦	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
吉 田 俊 昭	労働者健康福祉機構東北労災病院呼吸器内科部長 労働者健康福祉機構長崎労災病院副院長

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命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