

平成 27 年度労災疾病臨床研究事業

胸膜中皮腫の的確な診断方法に関する研究
—鑑別診断方法と症例収集—

平成 28 年 3 月

胸膜中皮腫の的確な診断方法に関する研究班

胸膜中皮腫の的確な診断方法に関する研究
—鑑別診断方法と症例収集—

研究者一覧

研究代表者	労働者健康福祉機構岡山労災病院副院長	岸本 卓巳
研究分担者	国立病院機構山口宇部医療センター統括診療部内科系診療部長 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科臨床腫瘍学教授 広島大学名誉教授 川崎医科大学衛生学教授 労働者健康福祉機構北海道中央労災病院検査科部長 川崎医科大学附属川崎病院放射線医学准教授 国立学校共済組合中国中央病院腫瘍内科部長 広島大学大学院医歯薬保健学研究院病理学研究室教授 労働者健康福祉機構岡山労災病院腫瘍内科部長 労働者健康福祉機構千葉労災病院副院長	青江 啓介 芦澤 和人 井内 康輝 大槻 剛巳 岡本 賢三 加藤 勝也 玄馬 顕一 武島 幸男 藤本 伸一 由佐 俊和
研究協力者	広島大学大学院医歯薬保健学研究院病理学研究室 JA 愛知厚生連海南病院病理診断科 労働者健康福祉機構北海道中央労災病院副院長 広島大学大学院医歯薬保健学研究院病理学研究室 玉野三井病院内科 国立病院機構近畿中央胸部疾患センター院長 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 労働者健康福祉機構香川労災病院医事課長 労働者健康福祉機構岡山労災病院臨床病理科 労働者健康福祉機構岡山労災病院臨床病理科 労働者健康福祉機構岡山労災病院臨床検査部 労働者健康福祉機構岡山労災病院アスベスト関連疾患研究センター 労働者健康福祉機構岡山労災病院アスベスト関連疾患研究センター 労働者健康福祉機構岡山労災病院アスベスト関連疾患研究センター 労働者健康福祉機構岡山労災病院アスベスト関連疾患研究センター	Amatya V. Jeet 石川 操 大塚 義紀 櫛谷 桂 筒井 英太 林 清二 水橋 啓一 森本 正人 藤木 正昭 妹尾 純江 宮原 基平 児島 葉子 藤村 敬子 佐藤 史織 安井 利枝

目次

はじめに	1
1. 胸膜中皮腫の CT 画像に関する研究 岸本 卓巳	2
2. 胸膜中皮腫診断時 CT 画像所見に関する検討 加藤 勝也、玄馬 颯一、芦澤 和人、岸本 卓巳	19
3. 悪性胸膜中皮腫の診断における胸水中の Secretory leukocyte protease inhibitor (SLPI) の有用性について 藤本 伸一、青江 啓介	33
4. 中皮腫の確定診断のための免疫組織化学的染色に関する検討 櫛谷 桂、Amatya V. Jeet、武島 幸男	40
5. 胸膜中皮腫の的確な診断に資するための ICT を用いた遠隔病理及び画像診断の応用 井内 康輝、由佐 俊和	54
6. 中皮腫の症例において他疾患との鑑別が困難な症例の収集,的確な鑑別診断の方法に関する研究,及び胸水の症例において石綿によるものと他の原因によるものとの鑑別が困難な症例の収集,的確な鑑別診断の方法に関する研究 大槻 剛巳	72
7. 石綿健康診断 (石綿健診) および石綿健康管理手帳健診受診者を対象とした低線量 CT についての検討 -長期経過観察後の解析- 玄馬 颯一、加藤 勝也、芦澤 和人、岸本 卓巳	82
8. 病理組織学的に石綿肺と診断した 2 例 岡本 賢三、井内 康輝、石川 操、岸本 卓巳	99

はじめに

職業性石綿ばく露によって発生する胸膜中皮腫についてはその確定診断が難しく、現在でもなお約 10%以上に誤診が生じており、労災あるいは救済認定において問題となっている。

我々の研究班はその診断率を高めるための画像及び病理診断等を中心とした確定診断方法についての研究を開始して 2 年が経過した。

昨年度の胸部 CT 画像診断研究結果では初診時に胸水貯留のみで腫瘍性胸膜肥厚や腫瘤等を伴わない症例が全体の 12.9%、軽度の胸膜肥厚しか示さない例が 11.2%を占めることが明らかとなった。そのため、今年度はこのように胸部 CT 画像上、胸膜炎と類似した所見しか呈さない症例が最近増加しているかどうか、2007 年のクボタショックが起こって胸膜中皮腫に対する診断体制が確立したと思われる 2009 年より前かそれ以降かによって、胸水のみを呈する症例の頻度を中心に検討した。

さらに、CT 画像における詳細な検討を行うため診断項目(心膜、横隔膜浸潤や胸膜肥厚の厚さ等)を追加し、予後との関連についても検討した。胸部 CT 画像上胸水所見のみしか呈さない早期症例を胸膜中皮腫の確定診断に導くため、胸水診断マーカーとして SLPI (secretory leukocyte protease inhibitor)、ヒアルロン酸、SMRP 等を含む早期診断のためのマーカー検索を幅広く行った。

また、画像及び病理所見を統一して、同時に診断できるシステムを利用して分担研究者が各々のオフィスで遠隔診断した症例を増やして、システムの使い易さや画像の精度とともにこのシステムにおける診断精度についても評価した。

病理学的には最も鑑別診断が難しいとされる低分化型上皮型中皮腫と低分化型非小細胞肺癌、及び上皮型中皮腫と反応性中皮細胞過形成について免疫染色に使用できる有用なマーカーの検索を行い、感度、特異度について検討し、新たな推漿マーカーを選択した。

一方、胸膜中皮腫患者における免疫能について検証するため血漿サイトカイン、免疫担当細胞のマーカーと機能について、石綿ばく露によるびまん性胸膜肥厚患者を対照として検討を行った。

症例収集にあたっては、本研究においても診療情報を使用することを許可していただいた 2003 年から 2008 年に中皮腫によって死亡した患者のご遺族の皆様と情報提供いただいた病院関係者の皆様及び本研究の目的に賛同していただいた労災病院等の胸膜中皮腫及びびまん性胸膜肥厚患者の皆様へ深く感謝いたします。

平成 28 年 3 月 31 日

胸膜中皮腫の的確な診断方法に関する研究班

研究代表者 岸本 卓巳

胸膜中皮腫の CT 画像に関する研究

岸本 卓巳

【目的】胸膜中皮腫は早期診断が難しい疾患であると言われているが、胸部CT画像上、不整形の胸膜肥厚や腫瘤形成を示さない症例にも遭遇する。そこで胸膜中皮腫と診断された症例が初診時にどのような画像所見を呈したかについて検討した。その内容は臨床上胸膜中皮腫であると診断されていた症例について病理・細胞診等にて確定診断後、胸膜中皮腫あるいは中皮腫以外であると確定された症例の初診時の胸部 CT 画像所見の相違について検討した。また、年代別に画像パターンの特徴があるかどうか 2008 年までに診断された症例と 2009 年以降に診断された症例に分けて検討した。一方、胸膜中皮腫の病理組織型別に画像上の特徴的所見があるかどうかを検討した。

【対象と方法】全国で 2003 年～2008 年までに胸膜中皮腫で死亡した症例で遺族及び死亡診断書を作成した病院での同意を得て画像等の診療情報を収集した。そのうち胸膜中皮腫 651 例を対象とした。そのうち組織型が確定している 482 例と 2000 年から 2015 年までの 16 年間に岡山労災病院で胸膜中皮腫と診断された 154 例の合計 636 例に分けて検討した。

次に、これらの症例を 2009 年前後の確定診断日別に分類した。2003 年～2008 年までの全国で胸膜中皮腫と診断され組織型が確定している 482 例と 2000 年～2008 年までに岡山労災病院で胸膜中皮腫と確定診断された 90 例と 2009 年～2015 年までに診断された 64 例の 3 グループに分けて検討した。また、各群は病理組織型別にもどのような CT 画像の特徴があるか検討した。

対照として臨床上は胸膜中皮腫と診断されていたが、病理組織診断・細胞診において胸膜中皮腫以外と確定診断された 72 例とした。その内訳は肺癌が 47 例、感染性胸膜炎等が 15 例、肉腫が 4 例、良性石綿胸水が 4 例、珪肺と心不全による胸水が各 1 例であった。そして、これら症例の初診時の胸部 CT 画像について、以下に示すように 1)～7)までに分類した(表 1)。

表 1. 胸膜中皮腫の初診時 CT 画像の特徴

- 1: 単発胸膜腫瘤形成
- 2: 環状胸膜肥厚(厚みがおおむね5mm以上)
- 3: 軽度胸膜肥厚(厚みが3mm未満)
- 4: 縦隔側胸膜肥厚
- 5: 胸水のみ
- 6: 多発性腫瘤形成(漿膜腫瘤)
- 7: 特殊型(胸壁腫瘤形成、縦隔腫瘤形成等)

すなわち、1: 単発胸膜腫瘤形成、2: 環状胸膜肥厚、3: 軽度胸膜肥厚、4: 縦隔側胸膜肥厚、5: 胸水のみ、6: 多発性腫瘤形成(漿膜腫瘤)、7: 特殊型である(図 1~12)。また、胸水の有無について中皮腫とそれ以外の疾患別に合併率を検討した。また、胸膜中皮腫以外の症例は原疾患を明確にし、胸膜中皮腫と画像所見が異なるかどうかについて検討した。

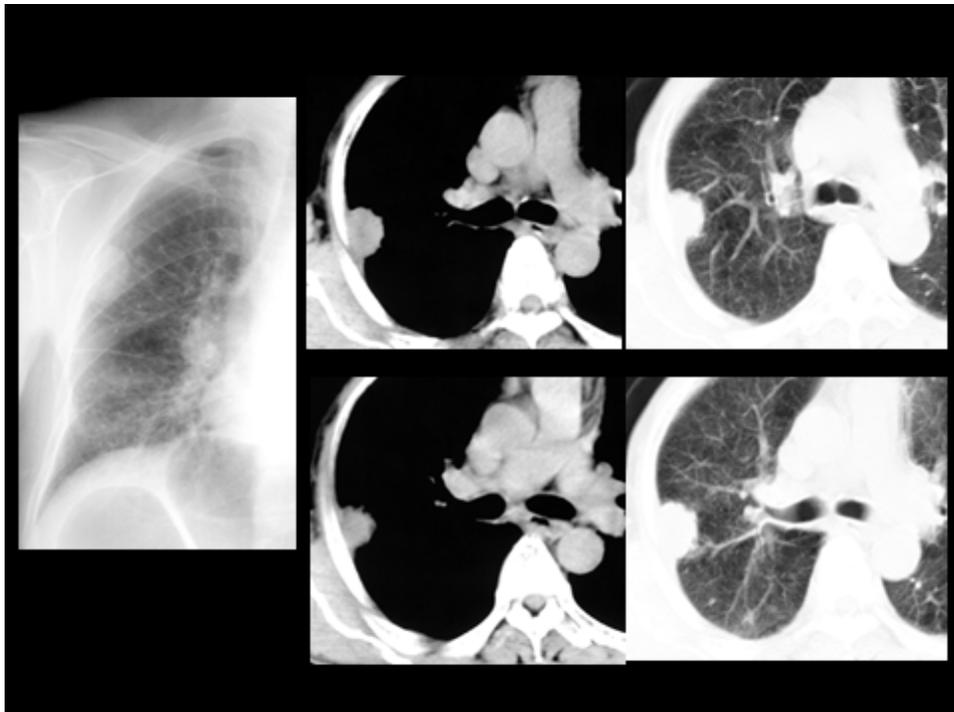


図 1. 1: 単発胸膜腫瘤形成

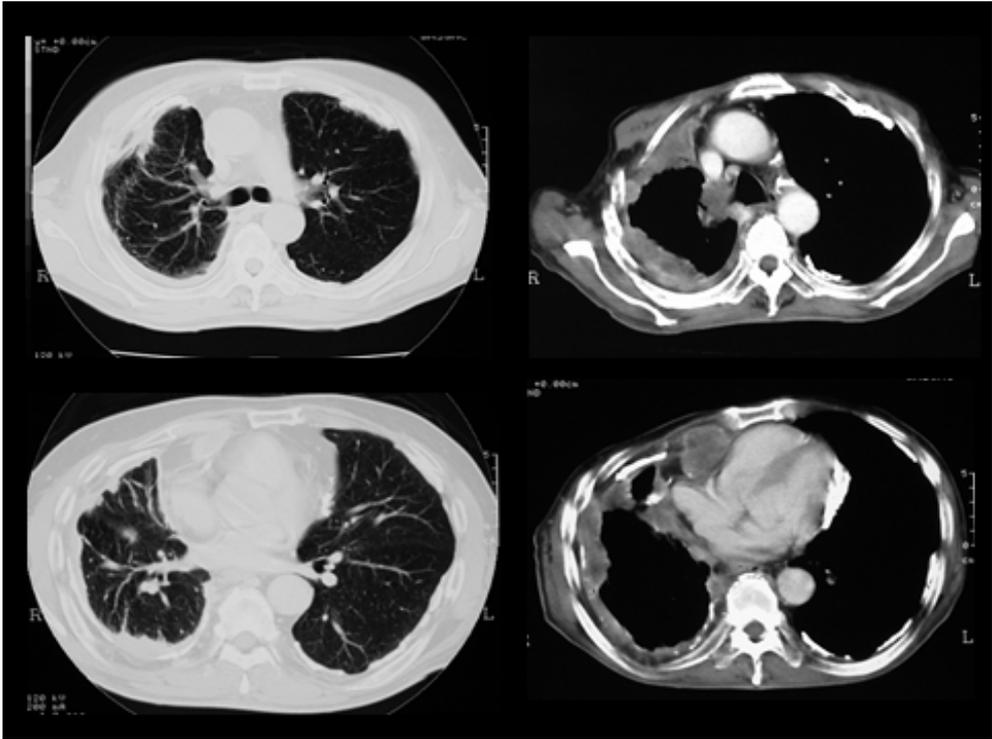


图 2. 2 : 环状胸膜肥厚



图 3. 2 : 环状胸膜肥厚

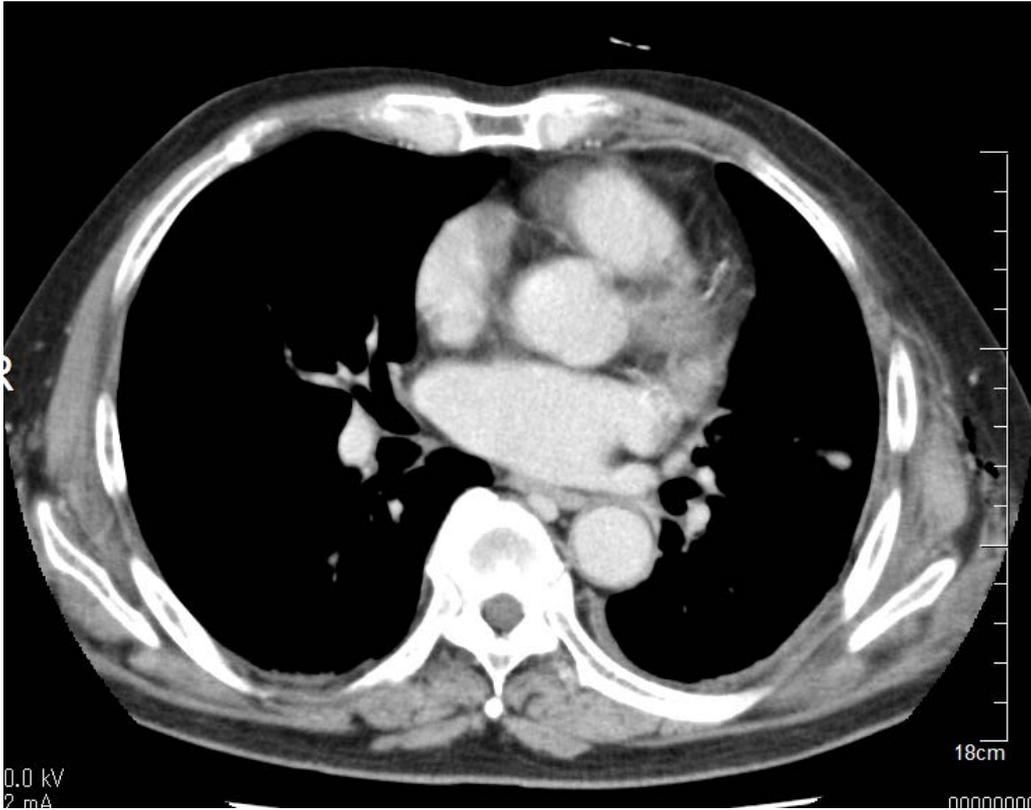


图 4. 3 : 轻度胸膜肥厚

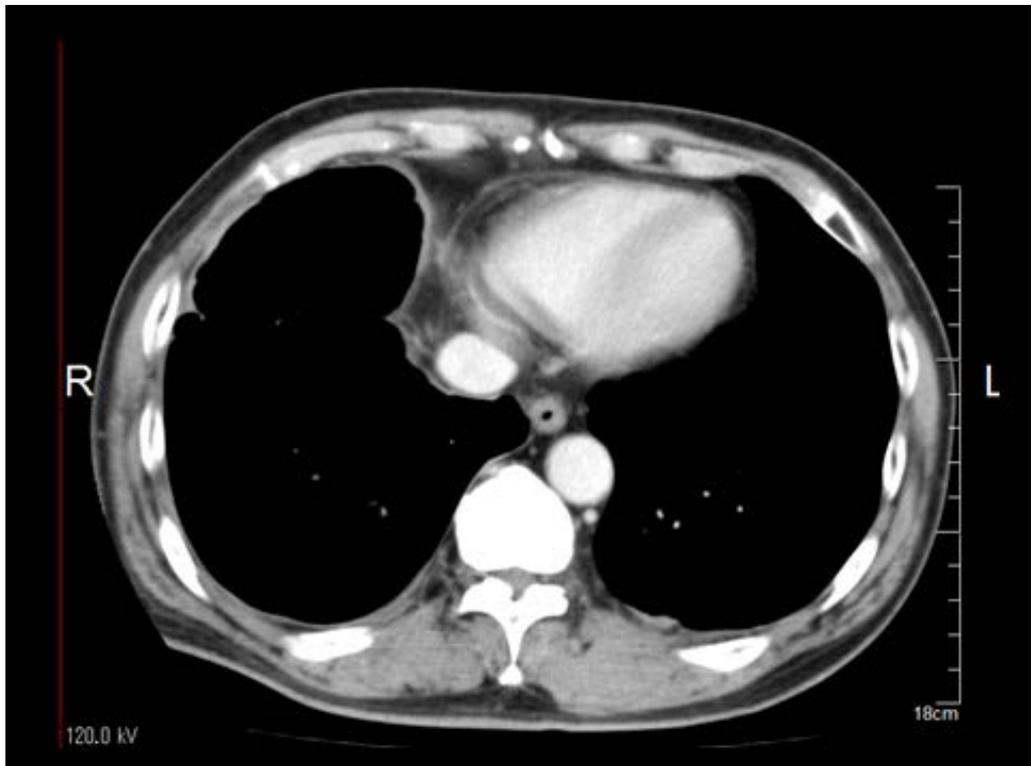


图 5. 3 : 轻度胸膜肥厚+4 : 纵隔侧胸膜肥厚

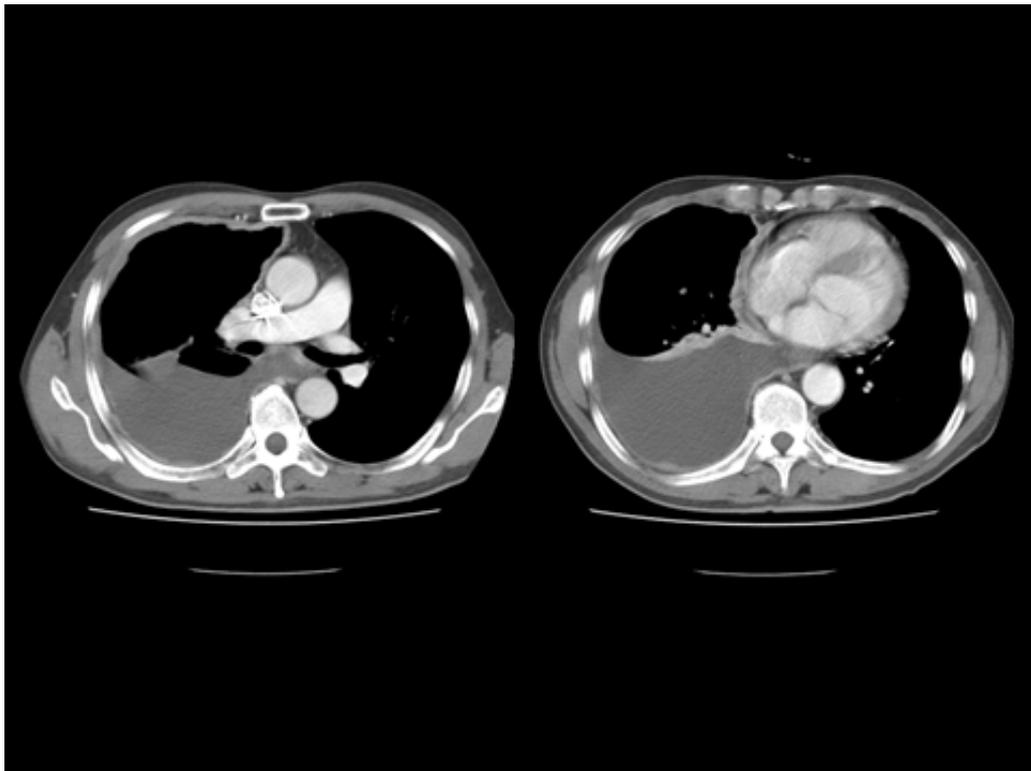


図 6. 3 : 軽度胸膜肥厚+4 : 縦隔側胸膜肥厚

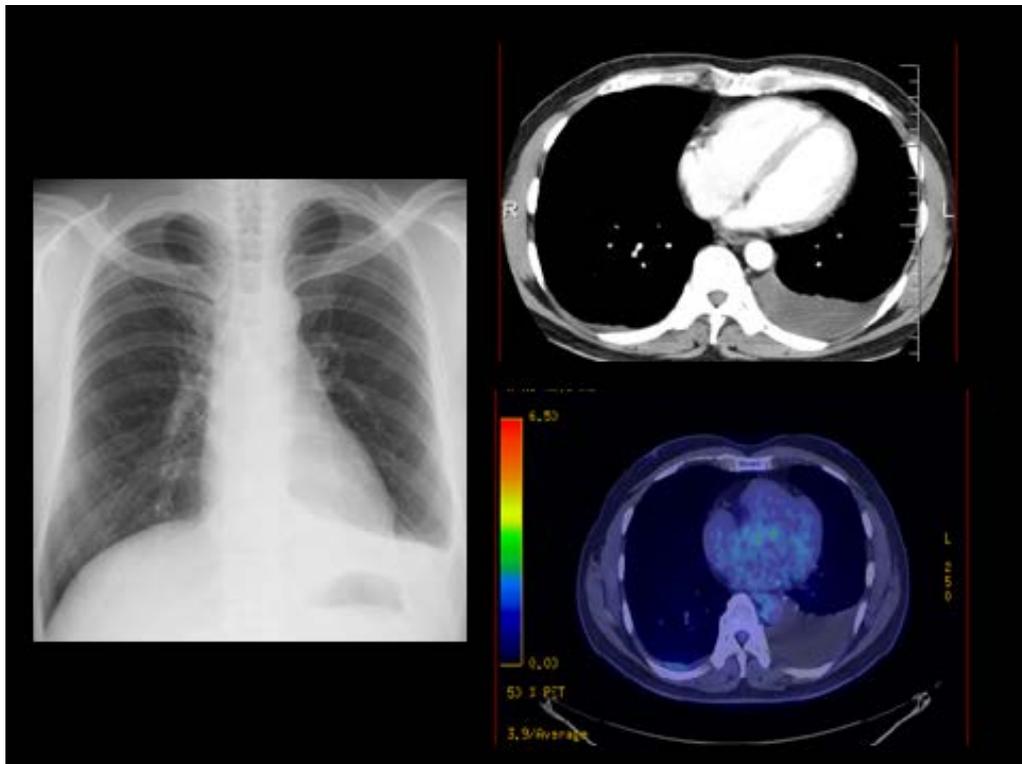


図 7. 5 : 胸水のみ

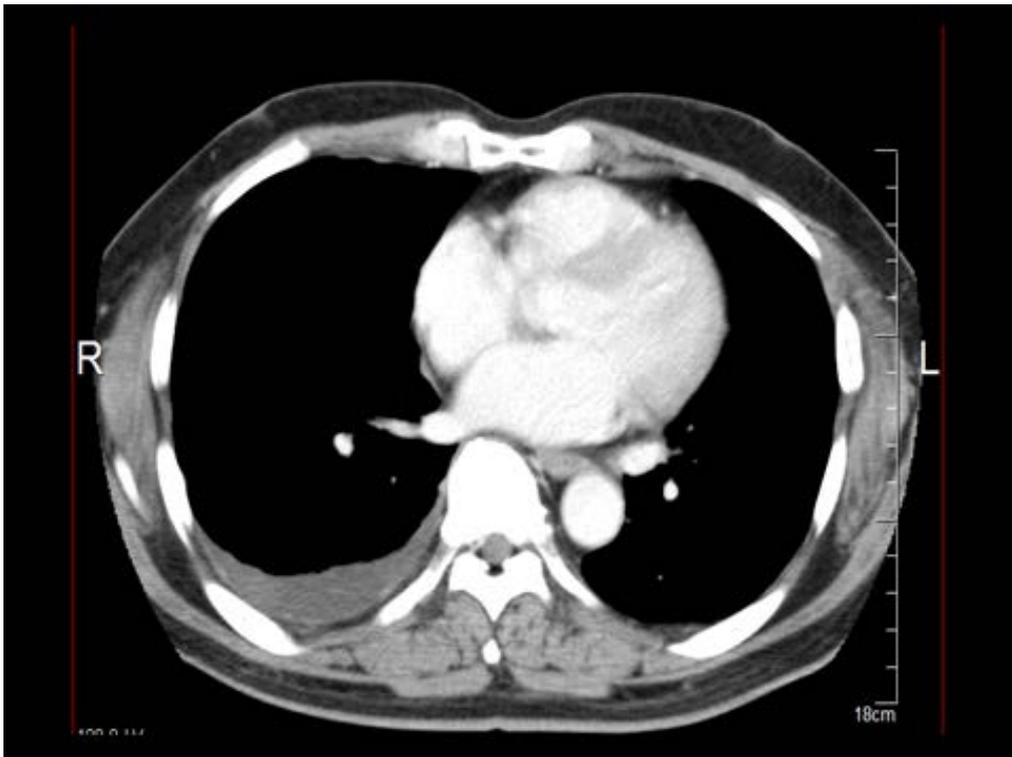


図 8. 5 : 胸水のみ

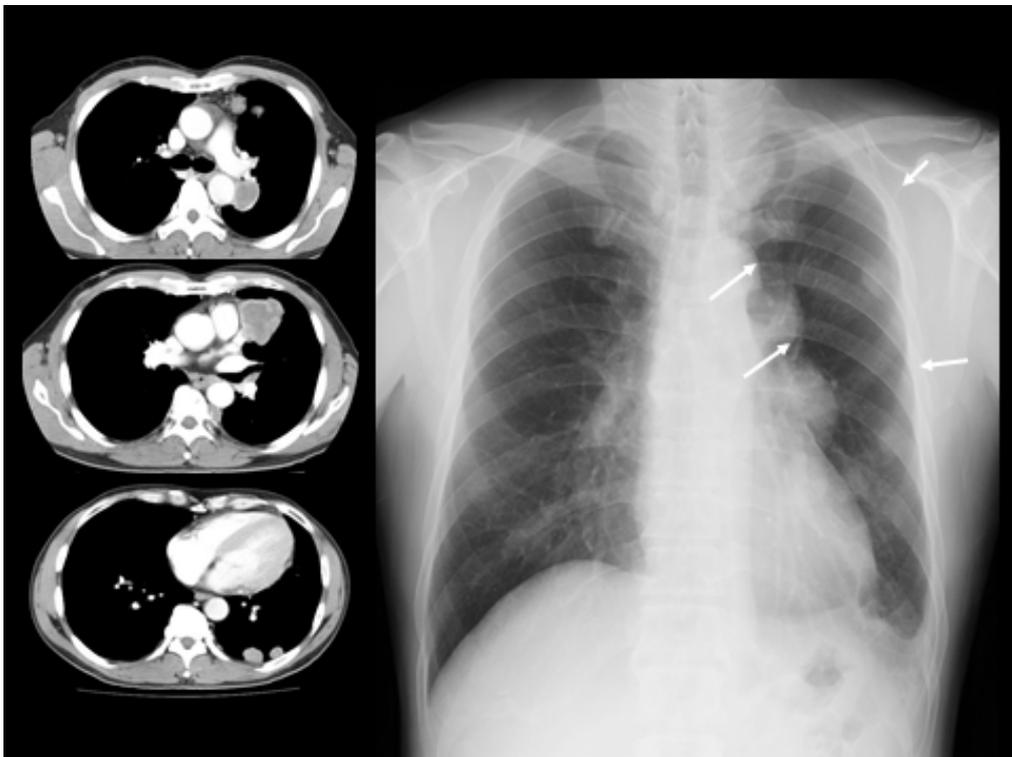


図 9. 6 : 多発腫瘤形成

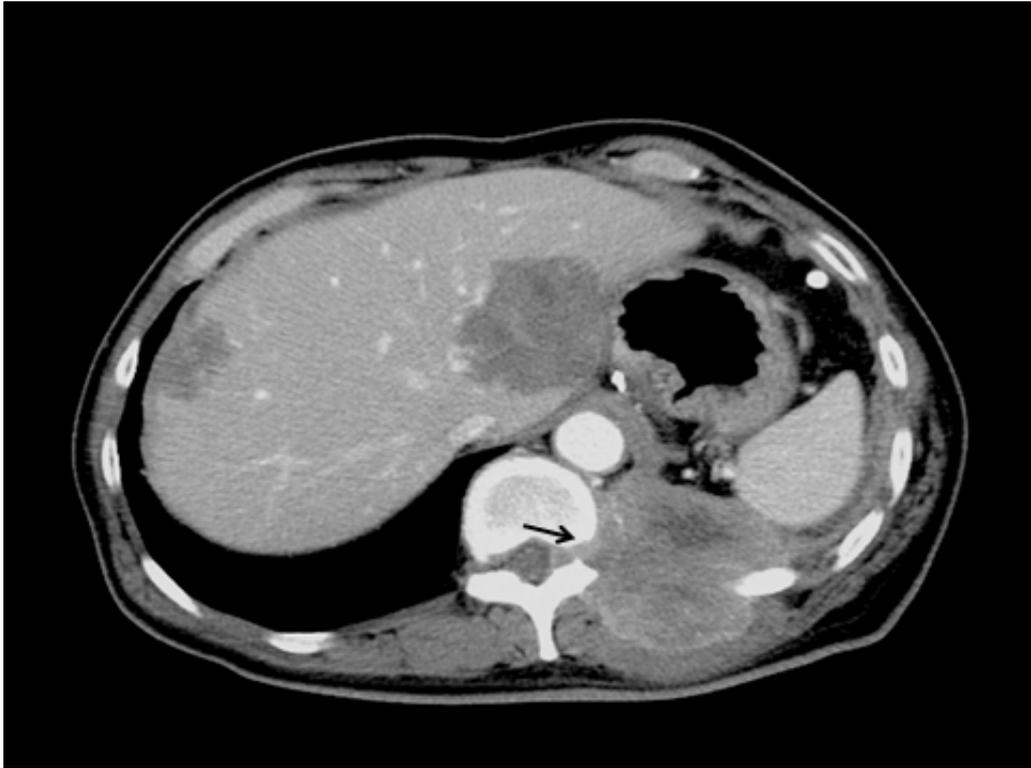


图 10. 7：特殊型（胸壁腫瘤形成）

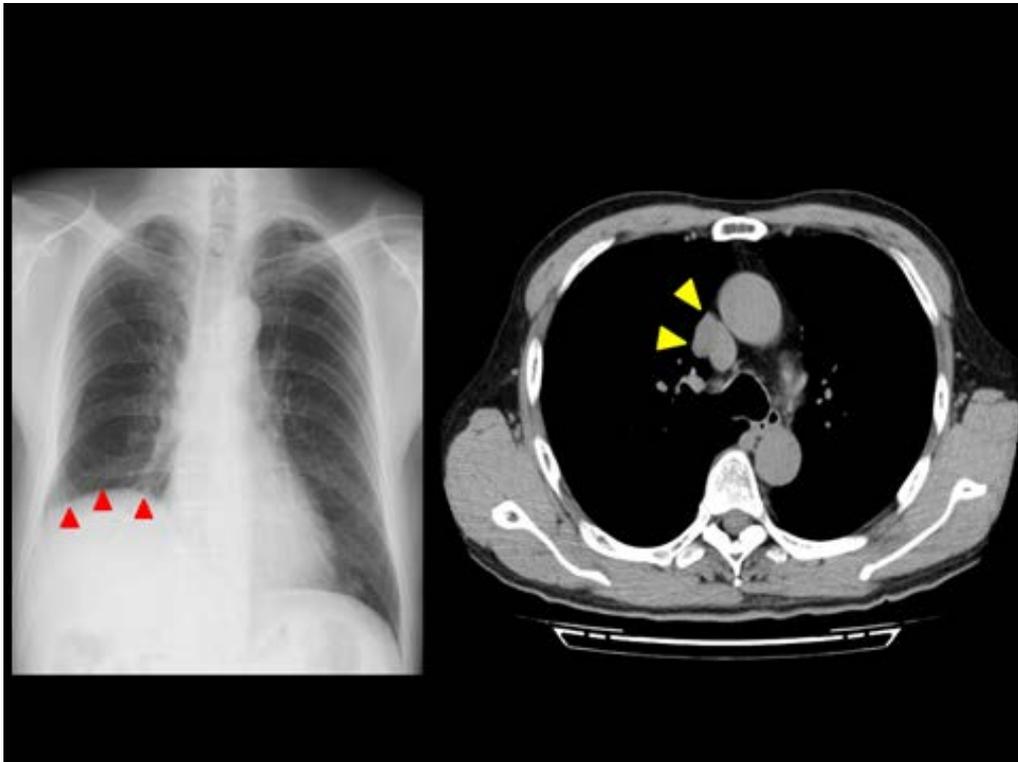


图 11. 7：特殊型（縱隔腫瘍）



図 12. 同症例の 6 ヶ月経過時

【結果】全国集計の胸膜中皮腫 651 例の組織型別内訳は、上皮型 257 例、二相型 94 例、肉腫型 128 例、特殊型 3 例で、その他の 169 例は胸膜中皮腫の診断を得ていたが、組織型分類は不明であった。これら症例の胸部 CT 画像上の分類は、環状胸膜肥厚が最も多く 41.5% で、多発腫瘤形成が 16.1%、軽度胸膜肥厚が 11.0%、縦隔側胸膜肥厚が 10.9%、単発腫瘤形成及び胸水のみが各 9.9%であった。一方、胸水貯留は 88.2%に認められた。

病理組織型が確定した胸膜中皮腫 482 例の全国症例と 154 例の岡山労災病院での診断例合計 636 例を対象とした病理組織型は上皮型 364 例 (57.2%)、二相型 112 例 (17.6%)、肉腫型 155 例 (24.4%)、特殊型 5 例 (0.8%) であった (図 13)。そのうち、胸水を伴う症例は 88.7%であった。画像パターンでは、環状胸膜肥厚が 298 例 (40.7%) と最も多く、次に多発腫瘤形成が 115 例 (15.7%)、軽度胸膜肥厚が 89 例 (12.1%)、縦隔側胸膜肥厚が 82 例 (11.2%)、単発腫瘤形成は 78 例 (10.6%)、胸水のみが 68 例 (9.3%) であった。(図 14)

組織型別では、上皮型 364 例 (図 15) では環状胸膜肥厚が 163 例 (38.3%) と最も多く、次に、多発腫瘤形成が 60 例 (14.1%)、軽度胸膜肥厚が 56 例 (13.1%)、縦隔側胸膜肥厚が 52 例 (12.2%)、胸水のみが 49 例 (11.5%)、単発腫瘤形成が 45 例 (10.6%) であった。

二相型 112 例 (図 16) では環状胸膜肥厚が 42.3%、次いで多発腫瘤形成が 15.4%、縦隔側胸膜肥厚が 12.3%、胸水のみと軽度胸膜肥厚は 10.8%、単発腫瘤形成は 7.7%と著しく少なかった。

さらに肉腫型 155 例（図 17）では環状胸膜肥厚が 46.5%、多発腫瘍形成が 19.4%、単発腫瘍形成が 12.4%であった。一方、胸水のみはわずか 2.9%であった。

このパターンを年代別に検討すると 2008 年までの全国の診断例では、環状胸膜肥厚が 41.6%、次いで多発腫瘍形成が 17.1%、単発腫瘍形成が 11.0%、胸水のみが 7.1%であった。2008 年までの岡山労災病院の診断例では、環状胸膜肥厚が 41.0%、軽度胸膜肥厚が 18.0%、多発腫瘍形成と縦隔側胸膜肥厚が各 12.0%、胸水のみが 10.0%、単発腫瘍形成が 7.0%であった。一方、2009 年以降の岡山労災病院の診断例では、環状胸膜肥厚が 32.4%、次いで胸水のみが 25.4%、単発腫瘍形成が 12.7%、軽度胸膜肥厚が 11.3%、多発腫瘍形成が 9.9%、縦隔側胸膜肥厚が 8.5%であった。（図 18）この群で胸水のみが 25.4%と増加していることが注目される。

このパターンを組織型別で検討すると、上皮型の 2008 年までの全国の診断例では、環状胸膜肥厚が 38.7%、多発腫瘍形成が 15.7%、単発腫瘍形成が 11.8%、胸水のみが 8.5%であった。

2008 年までの岡山労災病院の診断例では、環状胸膜肥厚が 42.9%、軽度胸膜肥厚が 15.7%、縦隔側胸膜肥厚、多発腫瘍形成、胸水のみが各 11.4%で単発腫瘍形成が 7.1%であった。

また、2009 年以降の岡山労災病院の診断例では、環状胸膜肥厚、胸水のみが各 29.4%、軽度胸膜肥厚が 15.7%、縦隔側胸膜肥厚が 9.8%、単発腫瘍形成、多発腫瘍形成が各 7.8%であった。（図 19）

二相型の 2008 年までの全国の診断例では、環状胸膜肥厚が 44.1%、多発腫瘍形成が 15.3%、縦隔側胸膜肥厚が 12.6%、軽度胸膜肥厚と胸水のみが各 9.9%、単発腫瘍形成が 7.2%であった。

2008 年までの岡山労災病院の診断例では、環状胸膜肥厚が 30.8%、軽度胸膜肥厚が 23.1%、縦隔側胸膜と多発腫瘍形成が各 15.4%、単発腫瘍形成と胸水のみが各 7.7%であった。

2009 年以降の岡山労災病院の診断例では、単発腫瘍形成と環状胸膜肥厚と胸水のみが各 28.6%で多発腫瘍形成が 14.3%で軽度胸膜肥厚と縦隔側胸膜肥厚は 0%だった。（図 20）

肉腫型の 2008 年までの全国の診断例では、環状胸膜肥厚が 46.5%、多発腫瘍形成が 21.1%、単発腫瘍形成が 12.7%、胸水のみは、わずか 2.1%であった。

2008 年までの岡山労災病院の診断例では、環状胸膜肥厚が 41.2%、軽度胸膜肥厚が 23.5%、縦隔側胸膜肥厚と多発腫瘍形成が各 11.8%、単発腫瘍形成と胸水のみが各 5.9%であった。

2009 年以降の岡山労災病院の診断例では、環状胸膜肥厚が 54.5%、単発腫瘍形成が 18.2%、縦隔側胸膜肥厚と多発腫瘍形成と胸水のみが各 9.1%であった。（図 21）肉腫型であっても胸水のみは、2008 年以前は全国診断例で 2.1%、岡山労災病院診断例で 5.9%であるのに対して 2009 年以降の岡山労災病院診断例では 9.1%と増加している。

胸膜中皮腫以外の疾患では胸水貯留は 83.3%であり、中皮腫に比較して胸水の合併頻度は低かった。また、画像のパターン（図 22）では単発腫瘍形成が 19 例（23.5%）と最も多く、次いで環状胸膜肥厚が 18 例（22.2%）、多発腫瘍形成が 13 例（16.0%）胸水のみが 12

例（14.8%）であった。中皮腫以外の疾患では、肺癌との鑑別を要する症例が 65.3%と最も多かった。肺癌を鑑別しなければならない画像パターンでは単発腫瘤形成が最も多かった。単発腫瘤形成中皮腫が肺や胸壁に浸潤しているのか肺癌が胸膜や胸壁に浸潤しているのかは画像上診断が難しく、このような場合には適切な組織検査が必要であることが明らかとなった。肺癌の組織型では扁平上皮癌や pleomorphic 型を示す症例が多い傾向にあった。次いで胸膜中皮腫類似の環状胸膜肥厚を呈する症例が 22.2%と多かった。画像は類似するが、病理組織検査では肺癌と診断される pseudomesotheliomatous carcinoma で adenocarcinoma が大半であったが、small cell carcinoma を呈する症例もあった。

また、胸水の合併は中皮腫に比較して頻度は少なかったものの胸水のみを呈する症例は全体の 14.8%であった。胸水のみを呈する症例は、胸膜中皮腫早期型あるいは desmoplastic 型中皮腫と鑑別の必要な線維性胸膜炎（良性石綿胸水）あるいは感染性胸膜炎、結核性胸膜炎と診断された症例であった。上述の良性疾患も鑑別診断として念頭に入れておく必要があると思われる。

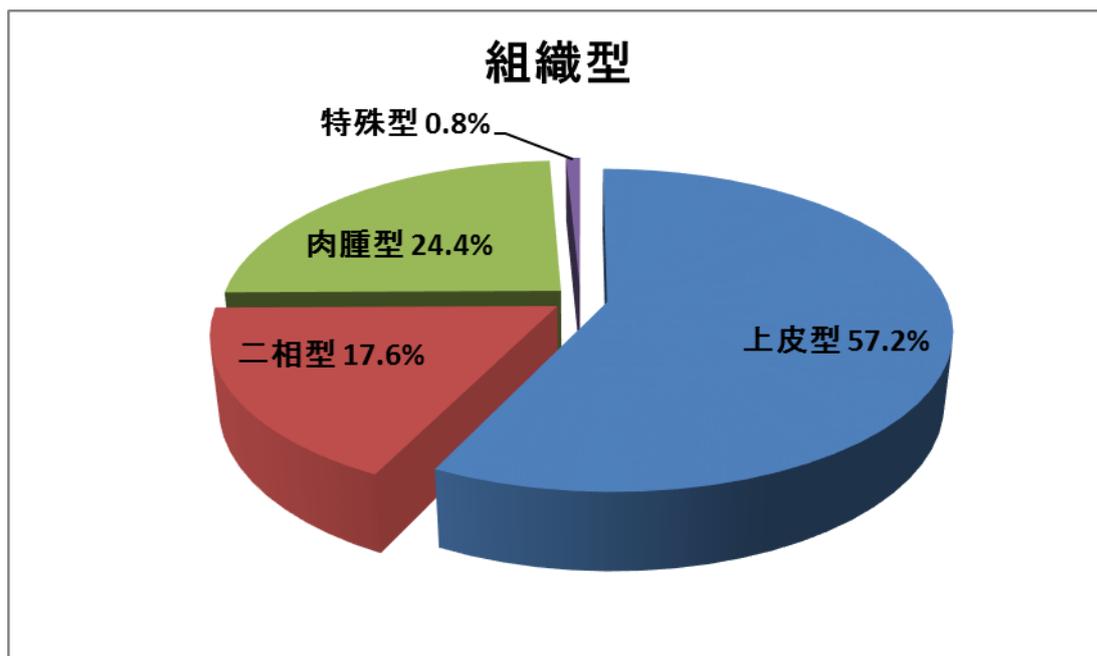


図 13. 組織型確定胸膜中皮腫 636 例（岡山労災病院+全国調査）

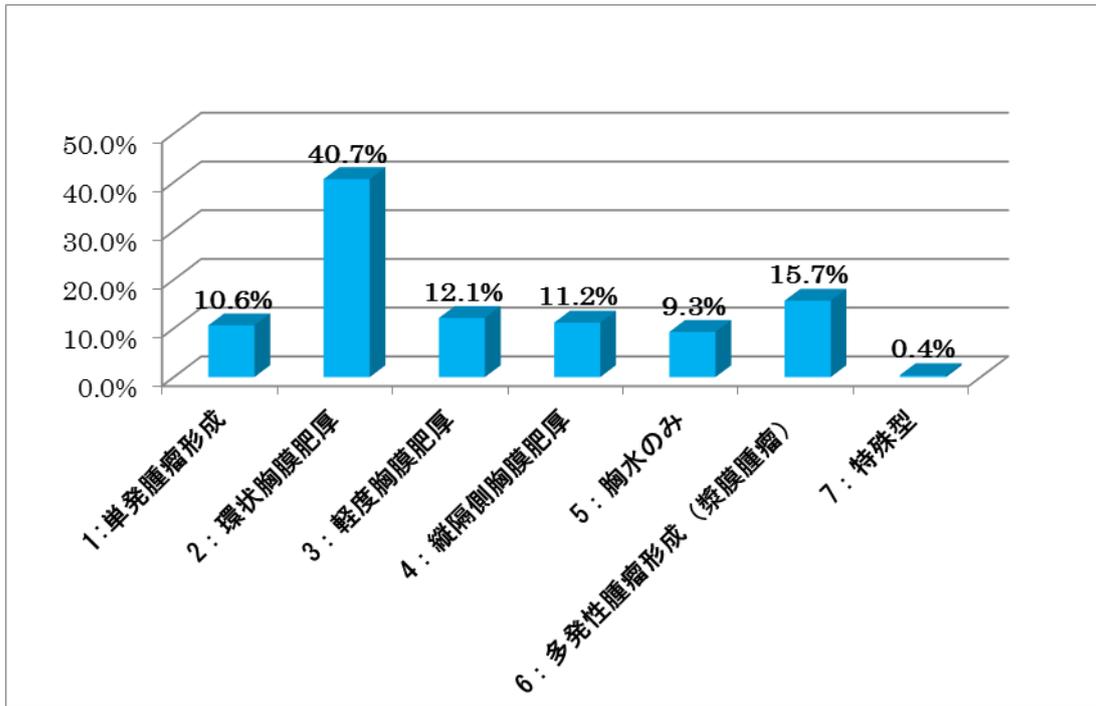


図 14. 組織型確定胸膜中皮腫の初診時画像所見

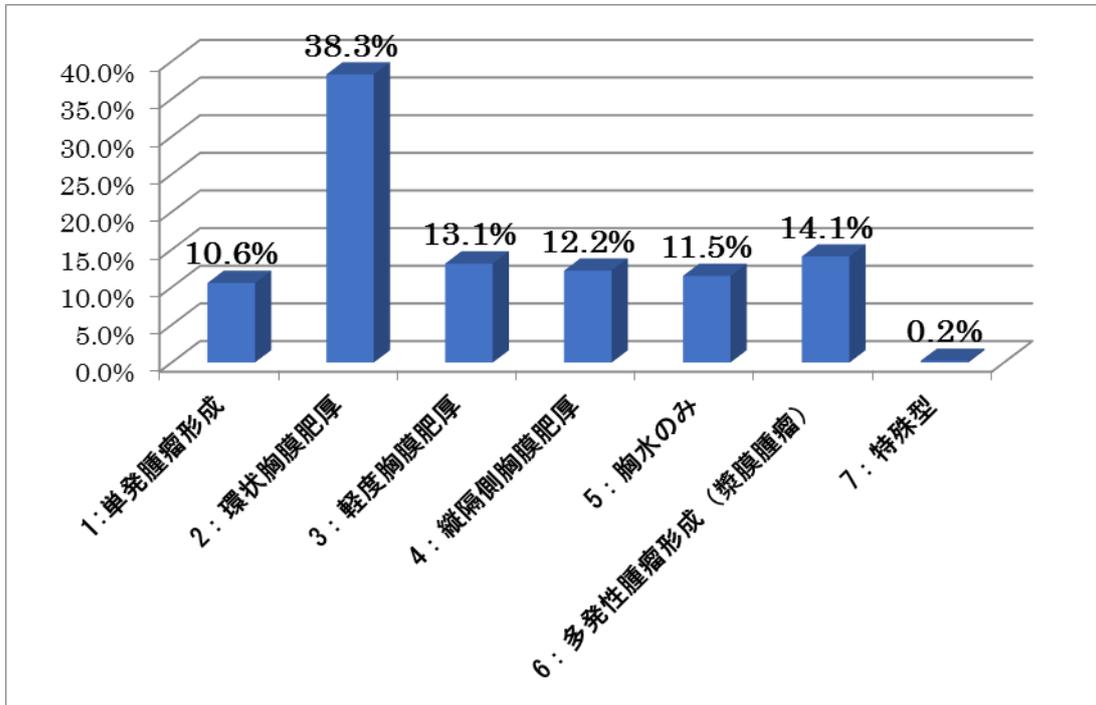


図 15. 上皮型胸膜中皮腫の画像所見

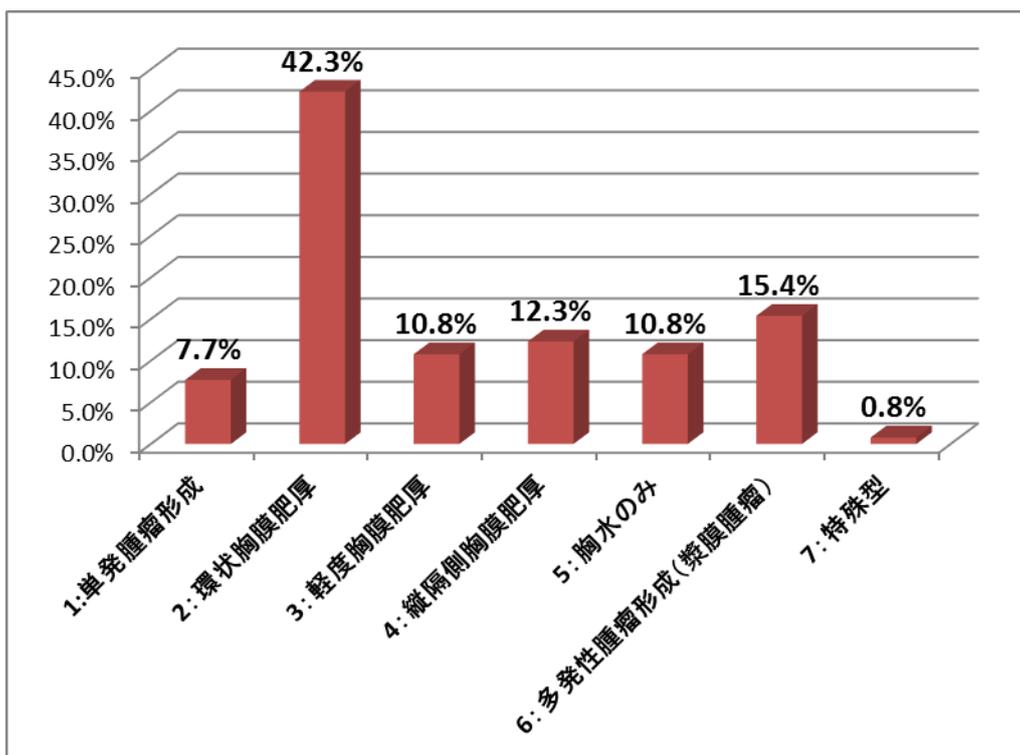


図 16. 二相型胸膜中皮腫の画像所見

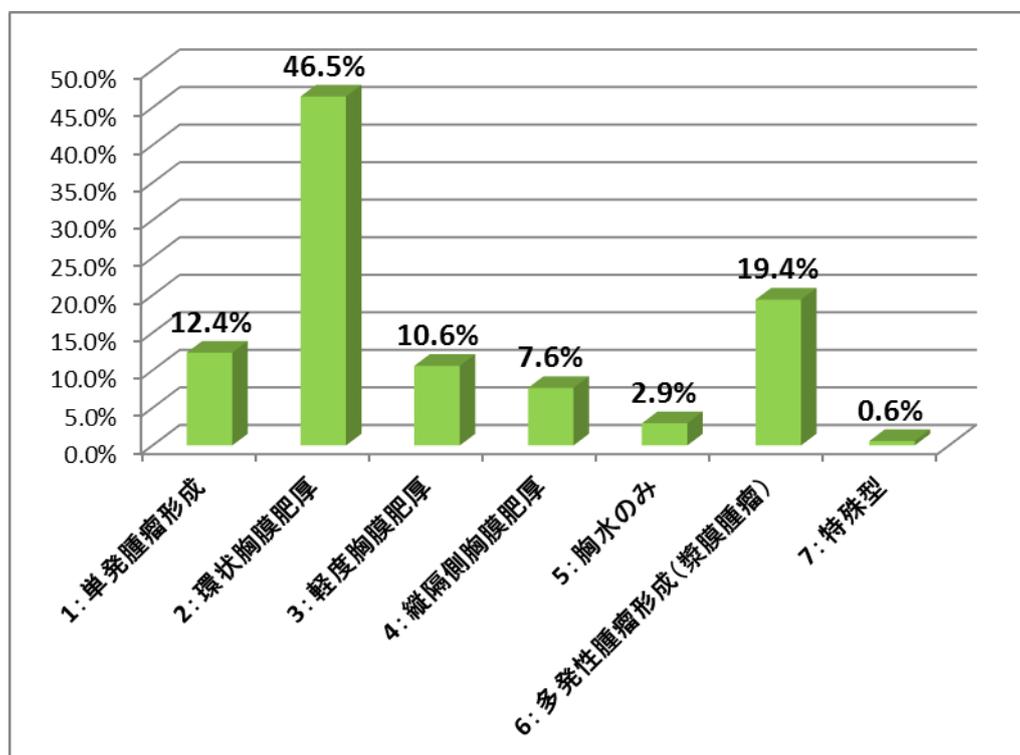


図 17. 肉腫型胸膜中皮腫の画像所見

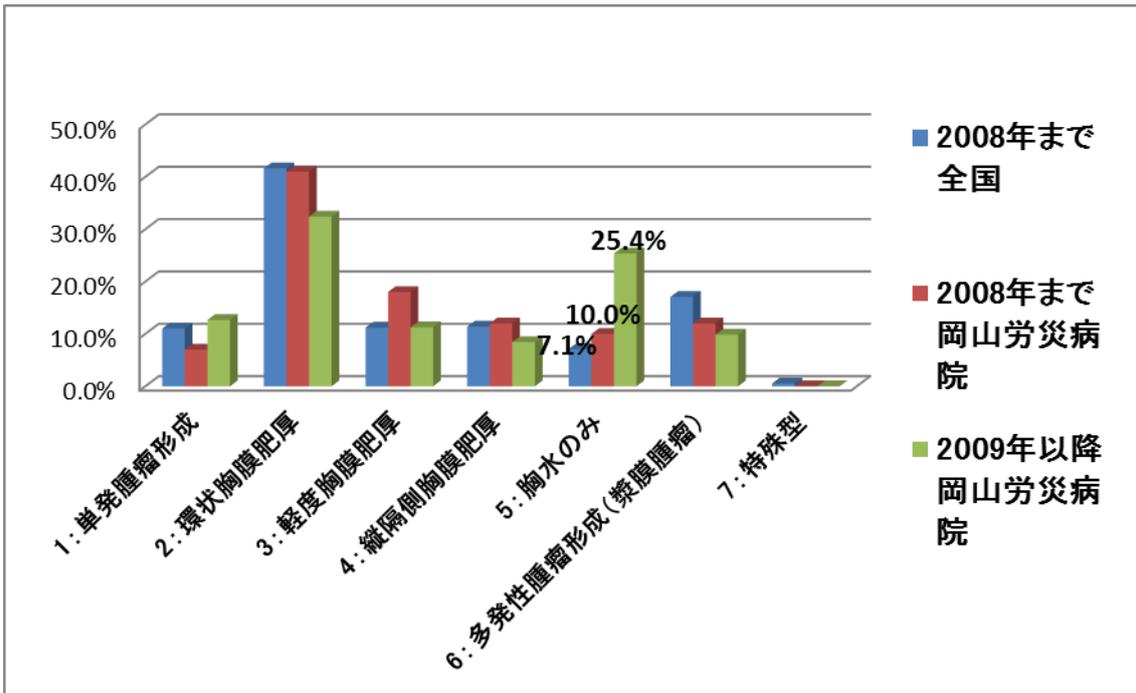


図 18. 胸膜中皮腫 636 例の診断時期別画像パターンの比較

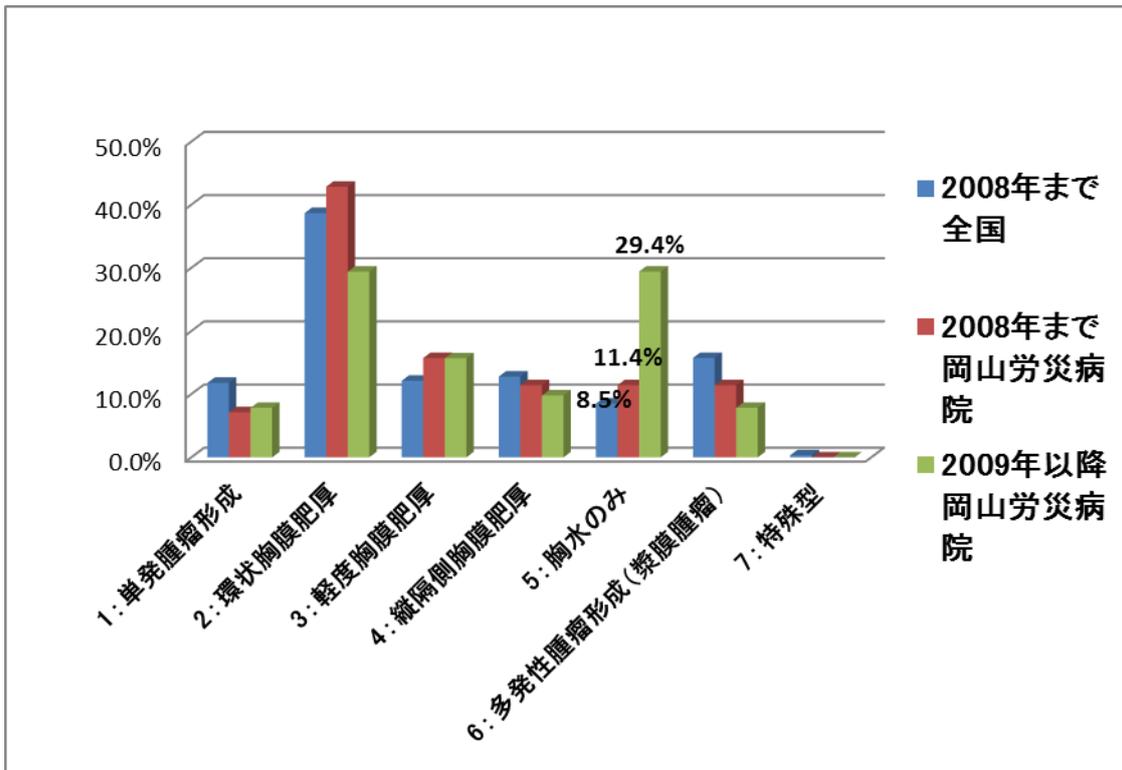


図 19. 上皮型胸膜中皮腫診断時期別画像パターンの比較

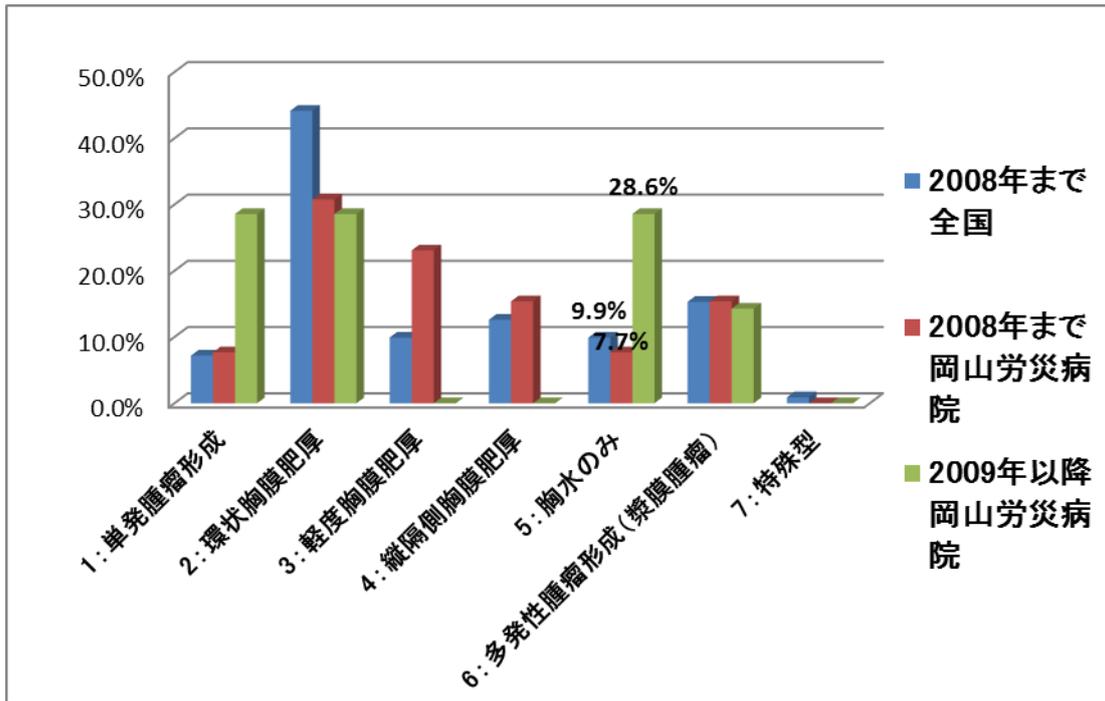


図 20. 二相型胸膜中皮腫診断時期別画像パターン比較

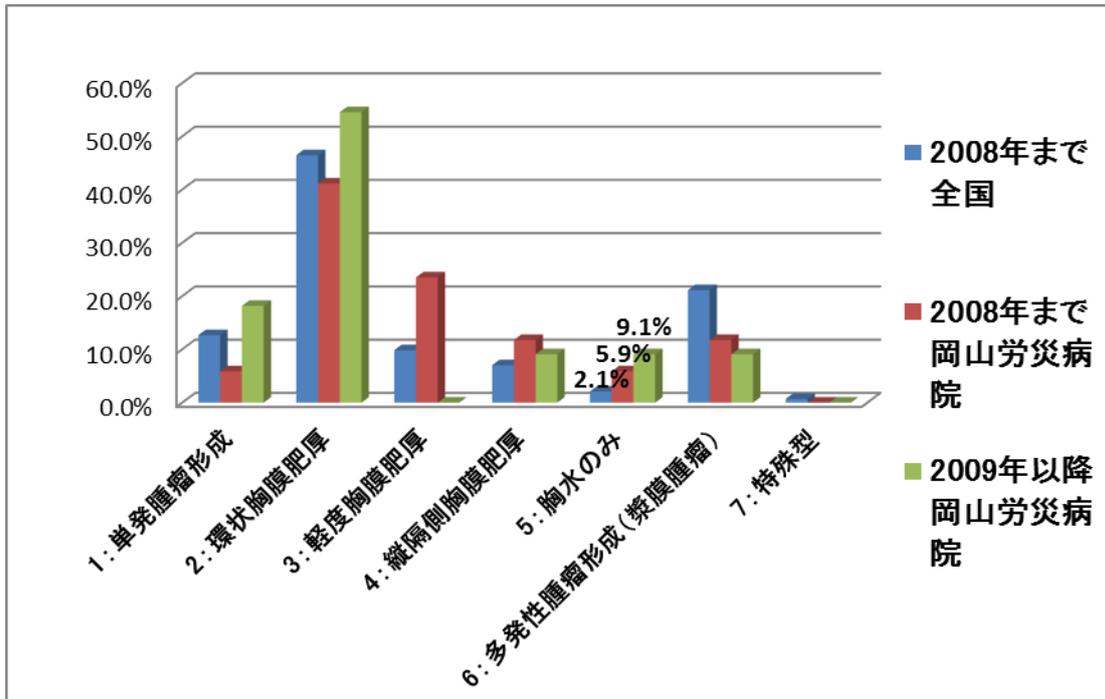


図 21. 肉腫型胸膜中皮腫診断時期別画像パターン比較

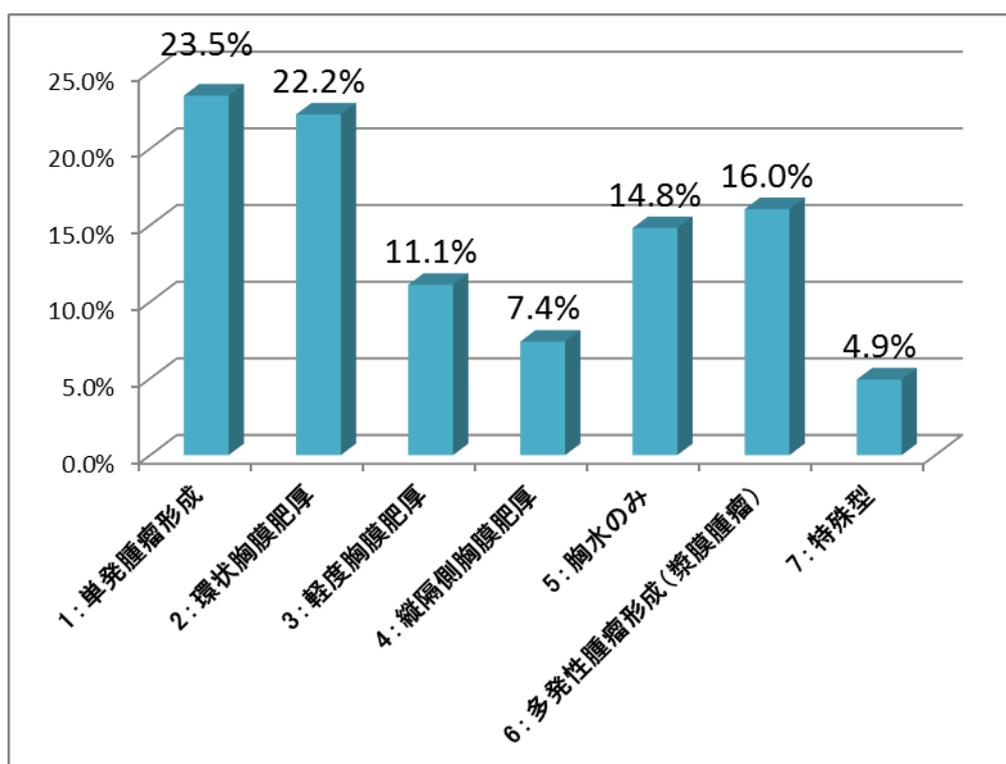


図 22. 中皮腫以外の疾患 72 例の画像所見

【考察】胸膜中皮腫 CT の典型像は壁側胸膜に発生する腫瘍が胸膜沿いに不整な肥厚像を呈して水平方向に増殖する環状胸膜肥厚 (pleural rind) が最も多いと記載されている^{1~4)}。腫瘍は胸壁や肋骨浸潤を伴うこともあるが比較的まれである³⁾。今回、我々は過去の厚生労働科学研究において収集した 2003 年から 2008 年に中皮腫で死亡した症例の遺族及び病院の同意を得られた 651 例のうち病理組織型が確定されていた 482 例に岡山労災病院において確定診断された 154 例を合わせた 636 例の胸部 CT 画像所見について検討した。

その結果、胸膜中皮腫の初診時の胸部 CT 画像では環状胸膜肥厚が最も多く、次いで多発腫瘤形成、軽度胸膜肥厚、縦隔側胸膜肥厚で胸水のみのはわずかに 9.9%であった。Kato⁵⁾も 2003 年~2008 年の日本の中皮腫でその 18%では、腫瘍性胸膜肥厚を示さない胸水のみあるいはわずかな胸膜肥厚のある症例であったと報告している。この傾向は病理組織診断が確定している 636 例においてもほぼ同様のパターンを示した。一方、胸膜中皮腫の組織診断が確定した症例の組織型別でも、上皮型、二相型、肉腫型のいずれにおいても環状胸膜肥厚が最も多かった。しかし、組織型別では二相型では環状胸膜肥厚に次いで、多発腫瘤形成、縦隔側胸膜肥厚が多く、単発腫瘤形成はわずか 10 例(7.7%)のみであった。また、肉腫型では環状胸膜肥厚が最も多く、次いで多発腫瘤形成、3 番目に単発腫瘤形成であったが、胸水のみは 2.9%と極めて少なかった。

この画像パターンを 2008 年 (いわゆるクボタショックの翌年) を境として、その前後で比較したところ、2009 年以降では胸水のみのはずか増加していることが明らかとなった。その理由として、2009 年以降胸水を来たす疾患の鑑別診断として胸膜中皮腫がクローズア

アップされ、胸水中のヒアルロン酸等の測定頻度が増加するとともに胸水細胞診における免疫染色の導入も加速化され精査が必要な症例に胸腔鏡下胸膜生検が積極的に行われるようになったことが胸膜中皮腫早期病変の確定診断症例が増加したものと思われる。そして、このような早期病変に対しては、外科的治療として **Extrapleural pneumonectomy (EPP)** や **Pleurectomy Decortication (P/D)** が行われるようになっている。^{6~7)} 2008 年以前と 2009 年以降のデータ比較は、岡山労災病院のみの結果であるが、他施設においても 2009 年頃を契機に胸水のみでの早期症例が増加しているかどうか今後検討する必要があると思われる。

他方、肺癌や肉腫等の悪性腫瘍や非悪性疾患である胸膜炎についても胸膜中皮腫との鑑別が必要であった。たとえば典型的な環状胸膜肥厚型についても肺癌との鑑別の必要があり、診断確定のために組織診断は必須である。特に肺癌との鑑別が必要な単発腫瘤形成では免疫染色等を駆使して中皮腫なのか肺癌なのか鑑別すべきである。これら病理組織学的鑑別については、当研究班の武島幸男先生のグループが免疫染色法を用いて積極的に検討しているので、その項を参照していただきたい。

【結論】胸膜中皮腫の画像診断では環状胸膜肥厚が典型的で頻度も最も高かった。しかし、単発腫瘤形成や胸水のみでの症例もかなりの頻度あるため、肺癌や良性石綿胸水や感染性胸膜炎等との鑑別診断を確実に行う必要がある。特に 2009 年以降、画像上悪性腫瘍を示唆しない胸水のみで確定診断される症例が増加していることから、胸水マーカー、細胞診をきちんと行い胸膜中皮腫が疑われるような症例では早期病変の診断を行うよう心がけるべきと考えられる。

(参考文献)

- 1) Garg K, Lynch DA. Imaging of thoracic occupational and environmental malignancies. *J Thorac Imaging*. 2002;17:198-210.
- 2) Robinson BWS, Lake RA. Advances in malignant mesothelioma. *N Engl J Med*. 2005;353:1591-1603.
- 3) Truoug MT, Erasmus IJ, Marom EM, Munden RF. Imaging evaluation in the diagnosis and staging of malignant pleural mesothelioma. *Semi Roentgenol*. 2004;39:386-396.
- 4) Ismail-Khan R, Robinson LA, Willians CC, Garrett CR, Bepler G, Siomn GR. Malignant pleural mesothelioma a comprehensive review. *Cancer*. 2006;13:255-263.
- 5) Kato K, Gemba K, Fujimoto N, et al. Fatal pleural mesothelioma in Japan (2003-2008):evaluation of computed tomography findings. *Jpn J Radiol*,2016
- 6) Cao C, Tian D, Park J, et al. A systematic review and meta-analysis of surgical treatments for malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer*.2014;83:240-245.
- 7) Hasegawa S. Extrapleural pneumonectomy or pleurectomy/decortication for malignant pleural mesothelioma. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*. 2014;62:516-521.

胸膜中皮腫診断時 CT 画像所見に関する検討

加藤 勝也、玄馬 顕一、芦澤 和人、岸本 卓巳

【背景と目的】

2005 年度～2010 年度の厚生労働科学研究にて 2003 年から 2008 年の人口動態調査で把握された中皮腫死亡例について、同意が得られ、診断時 CT 画像が得られた 327 例について、その画像所見について検討した¹⁾。その中で胸膜の CT 画像所見を“不整なし”、“軽度不整”、“高度不整”、“腫瘤形成”の 4 つに分けて評価検討したところ、中皮腫診断時の CT 画像所見にて 18%の症例では“不整なし”もしくは“軽度不整”という画像上は悪性を疑う明らかな胸膜不整像を呈さない結果を得た。この CT 画像分類では、予後と関連を持つ可能性がある中皮腫組織型との統計学的相関は得られなかった。そこで、今回は組織学的に確定診断が得られ、その後の経過が観察可能であった胸膜中皮腫症例について、中皮腫に特徴的とされる環状胸膜肥厚、縦隔側胸膜肥厚、葉間胸膜肥厚などの CT 画像所見²⁾と、定量的な評価項目としての病変の最肥厚部の厚さ、病変の広がり、さらに IMIG 病期分類などを評価項目とし、これら CT 画像所見と中皮腫組織型、生存期間について統計学的な相関の有無について検討を行った。

【対象と方法】

対象は岡山労災病院で 1995 年 10 月以降に組織学的に胸膜中皮腫と診断され、その後の経過が観察可能であった 142 例で、中皮腫診断時の CT 画像所見、中皮腫の組織型、診断時からの生存期間について検討した。142 例の対象症例の内訳は男性 130 例、女性 12 例、年齢は 42 才から 91 才（平均 69 才）であった。

CT 画像評価項目は、表 1 の如くで石綿関連肺胸膜病変としては、胸膜プラークの有無と広範囲プラークか否か、石灰化の有無、5mm 以上の厚さの有無について評価した。合わせて、石綿肺、びまん性胸膜肥厚、良性石綿胸水の既往の有無も検討した。また、中皮腫関連の所見として、環状胸膜肥厚、縦隔側胸膜肥厚、葉間胸膜肥厚、心膜浸潤、横隔膜浸潤、容量低下、胸水、気胸合併の有無について評価した。さらに図 1 に示したように、腫瘤形成の有無（単発、多発）、IMIG 分類による TNM 分類も決定し、病期について分類を行った。また中皮腫の定量的評価として、中皮腫病変の範囲、最肥厚部位の厚さも検討した。病変の範囲については、図 1 の如くで大動脈弓部、下肺静脈流入部を境界として 3 領域に分け、病変が及ぶ領域数を 0～3 点としてスコア化した。

表 1. CT 画像評価項目 1

<ul style="list-style-type: none"> • 石綿関連肺胸膜病変 <ul style="list-style-type: none"> • プラーク <ul style="list-style-type: none"> • 広範囲、石灰化、厚さ5mm以上 • 石綿肺 • びまん性胸膜肥厚 • 良性石綿胸水(既往あり) 	<ul style="list-style-type: none"> • 中皮腫関連所見 <ul style="list-style-type: none"> • 環状胸膜肥厚 • 縦隔側胸膜肥厚 • 葉間胸膜肥厚 • 心膜浸潤 • 横隔膜浸潤 • 容量低下 • 胸水 • 気胸合併
---	---

CT画像評価項目 2

- 中皮腫関連所見
 - 腫瘤
 - 単発
 - 多発
 - IMIG分類
 - 中皮腫定量
 - 範囲(ゾーン数*)
 - 最肥厚部位の厚さ



* 大動脈弓部、下肺静脈流入部で3領域分け、病変が及ぶ領域を0~3点として求めた

図 1. CT 画像評価項目 2 と中皮腫定量のためのゾーン分けの基準線

CT 画像評価は呼吸器専門医 (KT)、胸部領域を専門とする放射線専門医 (AK、KK) 3 名の合議で行った。

統計学的解析としては、各 CT 画像所見と上皮型、非上皮型の相関は χ^2 検定、CT 画像所見と診断からの生存期間との関連は Log Rank 検定、多変量解析には Cox 回帰分析を用いて検討した。統計解析ソフトは SPSS Statistics23 (IBM 社製)を使用した。

【結果】

(1) 病理学的組織型

病理学的に得られた全 142 例の中皮腫組織型は、表 2 に示した通りで、上皮型 99 例

(70%)、二相型 16 例 (11%)、肉腫型 22 例 (15%)、線維形成型 3 例 (2%)、リンパ組織球型 2 例 (1%) であった。

表 2. 診断時中皮腫組織型

組織型(全142例)	
•上皮型	99例 (70%)
•二相型	16例 (11%)
•肉腫型	22例 (15%)
•線維形成型	3例 (2%)
•リンパ組織球型	2例 (1%)

(2) 生存期間

組織学的に胸膜中皮腫と診断された日からの生存期間は 0.7~103.2 ヶ月、平均 17.2±16.7 ヶ月、中央値 12.0 ヶ月であった。

(3) CT 画像所見

石綿関連肺胸膜病変、中皮腫関連所見、中皮腫定量所見については、表 3 の如くとなった。まず石綿関連肺胸膜病変については表 3-1 の如くで、胸膜プラークは 44%に認められ、その内 34%は広範囲プラーク、石灰化は 74%に認められた。厚さ 5mm 以上を呈した胸膜プラークは 44%あった。一方、比較的高濃度ばく露者に生じるとされている石綿肺は 1 例 (1%) のみで、びまん性胸膜肥厚は 1 例も認められなかった。良性石綿胸水の既往も 4%に認められるのみであった。

表 3-1. CT 画像所見の結果

CT画像所見 1 (全142例)	
•石綿関連肺胸膜病変	
•プラーク	62例 (44%)
•広範囲	21例 (34%)
•石灰化	46例 (74%)
•厚さ5mm以上	27例 (44%)
•石綿肺	1 例 (1%)
•びまん性胸膜肥厚	0 例 (0%)
•良性石綿胸水(既往)	5 例 (4%)

中皮腫に関連した CT 画像所見は表 3-2, 3 に示した。環状胸膜肥厚は 30%であったが、縦隔側胸膜肥厚は 73%と高頻度に認められた。胸水は 83%と多くの症例で認められた。気胸を合併した中皮腫は 3%であった。また多発腫瘤形成を 30%に認め、単発腫瘤例も 8%に認められた。定量的な評価項目では、表 3-3 に示した通りで、病変の範囲では、全 3 ゾーンに病変を認められた 3 点の割合が 70%と最も多く、胸水のみで肥厚を認められなかった 0 点の症例が 9%、1 ゾーン、2 ゾーンと比較的病変の範囲が狭かった症例がそれぞれ、11%、9%で認められた。また最肥厚部の厚さは 0~87mm で平均 18.3±15.2mm、中央値は 14mm と 10mm を超える厚い胸膜肥厚を伴う症例が多かった。

表 3-2. CT 画像所見の結果 2

CT画像所見 2 (全142例)	
• 中皮腫関連所見	
• 環状胸膜肥厚	43例 (30%)
• 縦隔側胸膜肥厚	104例 (73%)
• 葉間胸膜肥厚	78例 (55%)
• 心膜浸潤	42例 (30%)
• 横隔膜浸潤	23例 (16%)
• 容量低下	72例 (51%)
• 胸水	118例 (83%)
• 気胸合併	4例 (3%)

表 3-3. CT 画像所見の結果 3

• 中皮腫関連所見	
• 腫瘤形成	
• 単発	12例 (8%)
• 多発	42例 (30%)
• 中皮腫定量	
• 範囲(0~3点;ゾーン数)	
• 0点 13例(9%)	• 1点 16例(11%)
• 2点 13例(9%)	• 3点 100例(70%)
• 最肥厚部位の厚さ	
• 0~87mm 平均 18.3 ± 15.2mm 中央値 14mm	

(4) CT 画像所見と中皮腫組織型についての統計学的検討

CT 画像所見と中皮腫組織型についての統計学的検討の結果は表 4-1~5 の如くである。今回評価した中皮腫関連の CT 画像所見は、全て組織型とは有意な相関を認められなかった。

定量的 CT 画像所見に関しては、中皮腫病変の最肥厚部位での厚さが 5mm 未満、または 10mm 未満とそれ以上で分けた場合、厚さが薄い病変では上皮型中皮腫が非上皮型中皮腫と比較して有意に多かった。また、肉腫型と非肉腫型で分けると厚さが 5mm 以上の症例は肉腫型の頻度が高かった。また病変の範囲数と組織型の関連については胸水のみ 0 点症例は、全例上皮型であり、1~3 点の症例と比較して、有意に上皮型症例の頻度が高かった。肉腫型と非肉腫型という形で分けると 1 点までの症例は非肉腫型が有意に多かった。

表 4-1. CT 画像所見と中皮腫組織型との関連 1

	上皮型	非上皮型	p値
症例数	99	43	
環状胸膜肥厚	27 (27%)	16 (37%)	0.236
縦隔側胸膜肥厚	71 (72%)	33 (77%)	0.534
葉間胸膜肥厚	56 (57%)	22 (51%)	0.552
心膜浸潤	29 (29%)	13 (30%)	0.910
横隔膜浸潤	15 (15%)	8 (19%)	0.608
容量低下	48 (48%)	24 (56%)	0.422
胸水	83 (84%)	35 (81%)	0.721

表 4-2. CT 画像所見と中皮腫組織型との関連 2

	非肉腫型	肉腫型	p値
症例数	117	25	
環状胸膜肥厚	34 (29%)	9 (36%)	0.493
縦隔側胸膜肥厚	85 (73%)	19 (76%)	0.731
葉間胸膜	65 (56%)	13 (52%)	0.746
心膜浸潤	33 (28%)	9 (36%)	0.438
横隔膜浸潤	17 (15%)	6 (24%)	0.243
容量低下	56 (48%)	16 (64%)	0.143
胸水	97 (83%)	21 (84%)	0.895

表 4-3. CT 画像所見と中皮腫組織型との関連 3

	上皮型	非上皮型	p値
症例数	99	43	
厚み 5mm以上	77 (78%)	43 (100%)	0.001
厚み 10mm以上	58 (59%)	36 (84%)	0.004
厚み 20mm以上	31 (31%)	20 (47%)	0.083
厚み 30mm以上	16 (16%)	10 (23%)	0.315
腫瘍形成	35 (35%)	19 (44%)	0.319
多発腫瘍	28 (28%)	14 (33%)	0.608

表 4-4. CT 画像所見と中皮腫組織型との関連 4

	非肉腫型	肉腫型	p値
症例数	117	25	
厚み 5mm以上	95 (81%)	25 (100%)	0.018
厚み 10mm以上	78 (67%)	18 (72%)	0.499
厚み 20mm以上	39 (33%)	12 (48%)	0.165
厚み 30mm以上	19 (16%)	7 (28%)	0.168
腫瘍形成	46 (39%)	8 (32%)	0.494
多発腫瘍	35 (30%)	7 (28%)	0.849

表 4-5. CT 画像所見と中皮腫組織型との関連 5

	上皮型	非上皮型	p値
症例数	99	43	
範囲 1~3	86 (87%)	43 (100%)	0.013
範囲 2~3	76 (77%)	37 (86%)	0.208
範囲 3	66 (67%)	34 (79%)	0.137
	非肉腫型	肉腫型	p値
症例数	117	25	
範囲 1~3	104 (89%)	25 (100%)	0.080
範囲 2~3	89 (76%)	24 (96%)	0.025
範囲 3	79 (68%)	21 (84%)	0.101

(5) CT画像所見と生存期間についての統計学的検討

CT画像所見と生存期間の関連について検討したところ、表 5-1, 2 に示した如く、環状胸膜肥厚、縦隔側胸膜肥厚、葉間胸膜肥厚、容量低下を認められた症例では、有意に生存期間が短かった。また定量的検討では表 5-3, 4 と図 2-1, 2 に示したように、病変の範囲が狭い症例、最肥厚部の厚さが薄い症例は有意に生存期間が長かった。組織型項目を除いたその他の項目について多変量解析を行ったところ表 5-5 に示したように病変の範囲が有意差をもって生存期間に影響を与える因子として残り、0~2点と3点で有意差を認められた。即ち全範囲に病変が及ぶものは及ばないものに比し有意に生存期間が短いという結果であった。

表 5-1. CT画像所見と診断からの生存期間との関連 1

	上皮型	非上皮型	p値
症例数	99	43	
環状胸膜肥厚	27 (27%)	16 (37%)	0.236
縦隔側胸膜肥厚	71 (72%)	33 (77%)	0.534
葉間胸膜肥厚	56 (57%)	22 (51%)	0.552
心膜浸潤	29 (29%)	13 (30%)	0.910
横隔膜浸潤	15 (15%)	8 (19%)	0.608
容量低下	48 (48%)	24 (56%)	0.422
胸水	83 (84%)	35 (81%)	0.721

表 5-2. CT画像所見と診断からの生存期間との関連 2

所見		N	MST	(95%CI)	Log Rank
容量低下	あり	72	11.4	(7.8~15.1)	0.015
	なし	70	14.6	(9.4~19.8)	
胸水貯留	あり	118	13.0	(10.9~15.1)	0.412
	なし	24	14.6	(0~33.2)	
腫瘍形成	あり	54	12.0	(10.1~13.9)	0.563
	なし	88	14.6	(9.6~19.6)	
多発腫瘍	あり	42	12.0	(9.7~13.8)	0.427
	なし	100	14.6	(9.8~19.4)	

表 5-3. CT 画像所見（病変の範囲）と診断からの生存期間との関連 3

所見		N	MST (95%CI)	Log Rank
範囲	0	13	24.4 (7.2~41.7)	0.024
	1~3	129	12.7 (10.0~15.4)	
範囲	0~1	29	24.4 (9.2~39.7)	0.003
	2~3	113	11.9 (9.9~14.0)	
範囲	0~2	42	21.7 (8.0~35.5)	<0.001
	3	100	11.9 (9.6~14.3)	
範囲	0	13	24.4 (7.2~41.7)	
	1	16	21.7 (2.8~40.6)	
	2	13	11.5 (9.7~13.4)	
	3	100	11.9 (9.6~14.4)	

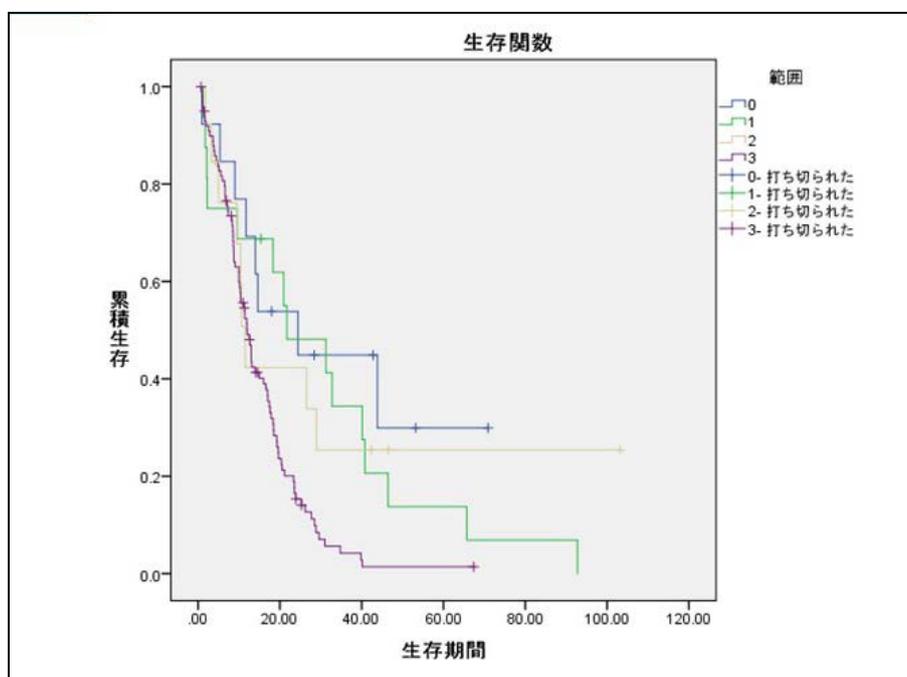


図 2-1. CT 画像所見（病変の範囲）と診断からの生存期間との関連 4

表 5-4. CT 画像所見（病変の厚み）と診断からの生存期間との関連 5

所見		N	MST	(95%CI)	Log Rank
厚み	0~4mm	22	24.4	(7.4~41.5)	0.007
	5mm~	120	12.5	(10.5~14.6)	
厚み	0~9mm	48	19.3	(12.0~26.5)	0.006
	10mm~	94	11.5	(9.4~13.6)	
厚み	0~19mm	91	15.0	(10.4~19.5)	0.102
	20mm~	51	10.4	(7.8~13.0)	
厚み	0~29mm	116	14.0	(10.3~17.8)	0.267
	30mm~	26	10.0	(6.7~13.2)	

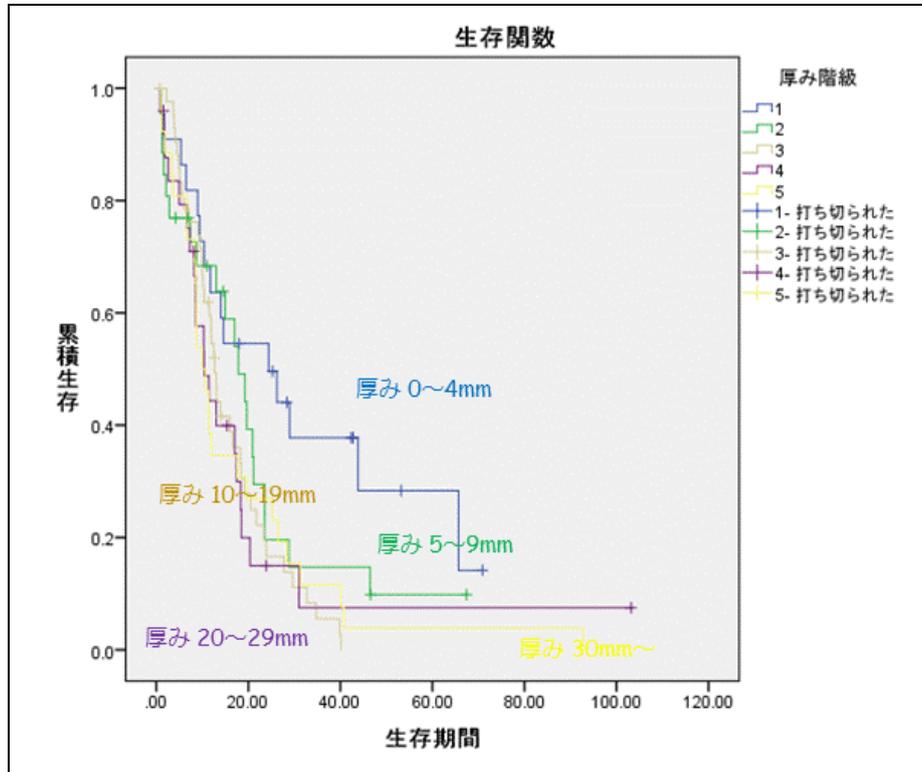


図 2-2. CT 画像所見（病変の厚み）と診断から生存期間との関連 6

表 5-5. CT 画像所見と診断からの生存期間:Cox 回帰分析 1 (組織型は除く)

所見	Hazard Ratio	95%CI	p値
環状胸膜肥厚 (なし vs あり)	1.37	0.90~2.09	0.147
縦隔側胸膜肥厚 (なし vs あり)	1.01	0.59~1.74	0.963
葉間胸膜肥厚 (なし vs あり)	1.13	0.72~1.77	0.609
容量減少 (なし vs あり)	1.07	0.65~1.77	0.799
範囲 (0~2 vs 3)	2.09	1.32~3.28	0.002
厚み (0~9mm vs 10mm~)	1.45	0.96~2.20	0.078

(6) IMIG 分類による臨床病期と生存期間についての統計学的検討

中皮腫診断時の IMIG 臨床病期は図 3-1 に示すように Stage I 31 例、Stage II 33 例、Stage III 53 例、Stage IV 25 例という内訳であった。この臨床病期と平均生存期間との相関を示すデータを表 6 と図 3-2, 3 に示す。臨床病期 I 期の平均生存期間が他の病期に比較して有意に長く、I 期、II 期を合わせても、III 期、IV 期より有意に長かった。

	N0	N1	N2	N3		
T1	31	0	0	0	Stage I	31
T2	33	1	3	0	Stage II	33
T3	43	3	3	0	Stage III	53
T4	8	1	13	3	Stage IV	25

図 3-1. IMIG 分類臨床病期の分布

表 6. IMIG 臨床病期と生存期間との関連 1

病期	N	MST (95%CI)	Log Rank
I期	31	24.4 (9.1~39.8)	0.001
II~IV期	111	12.0 (10.4~13.6)	
I~II期	64	18.3 (13.0~23.6)	0.004
III~IV期	78	10.7 (9.1~12.2)	
I~III期	117	13.9 (10.1~17.8)	0.211
IV期	25	8.6 (5.3~11.9)	
I期	31	24.4 (9.1~39.8)	*] **] ***]
II期	33	17.0 (10.2~23.8)	
III期	53	11.4 (9.8~13.1)	
IV期	25	8.6 (5.3~11.9)	

*: p=0.015, **: p=0.002, ***: p=0.011

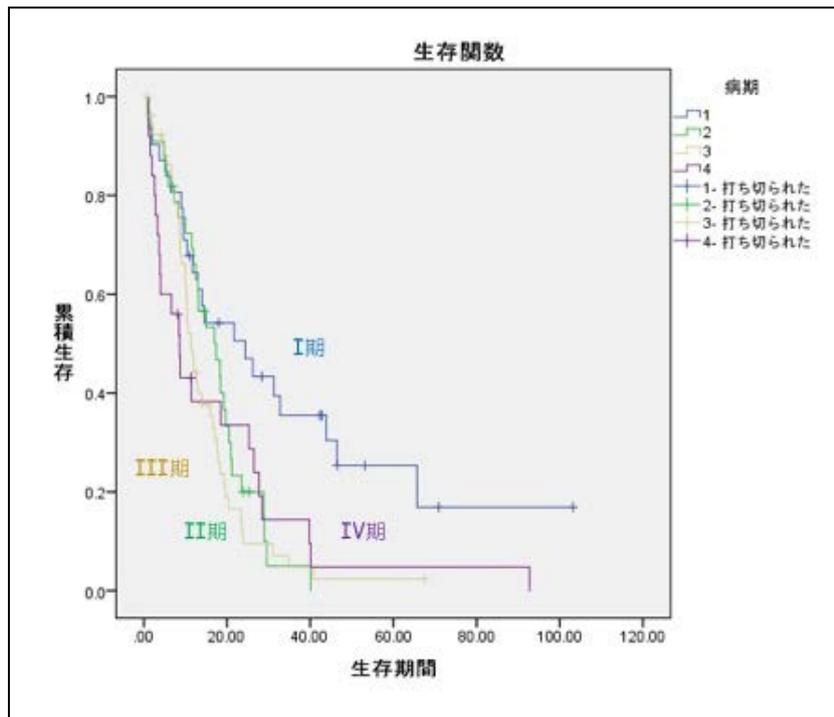


図 3-2. IMIG 臨床病期と生存期間との関連 2

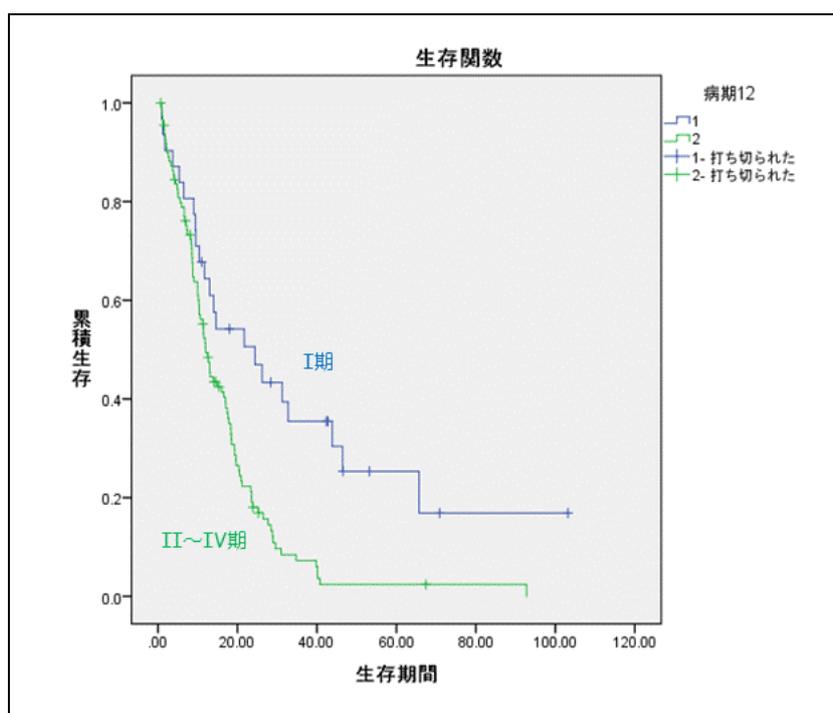


図 3-3. IMIG 臨床病期と生存期間との関連 3

表 7. CT 画像所見と診断からの生存期間:Cox 回帰分析 2 (組織型・臨床病期を含む)

所見	Hazard Ratio	95%CI	p値
環状胸膜肥厚 (なし vs あり)	1.44	0.94~2.21	0.092
縦隔側胸膜肥厚 (なし vs あり)	1.03	0.60~1.75	0.922
葉間胸膜肥厚 (なし vs あり)	1.17	0.75~1.84	0.481
容量減少 (なし vs あり)	1.03	0.60~1.74	0.927
範囲 (0~2 vs 3)	1.95	1.21~3.14	0.006
厚み (0~9mm vs 10mm~)	1.21	0.77~1.90	0.419
組織型 (上皮 vs 非上皮)	2.11	1.40~3.13	<0.001
臨床病期 (I期 vs II~IV期)	1.50	0.79~2.88	0.218

最後にこれまでの検討で生存期間に有意差を認められた評価項目と、中皮腫組織型も加えて多変量解析を行った。その結果は表 7 の如くで CT 画像所見では病変の範囲のみが有意因子として残った。また組織型が上皮型の症例は生存期間が長く、その他の組織型に比較して予後良好という結果であった。

【考察】

今回、岡山労災病院で 1995 年 10 月以降に診断後の経過が観察可能であった連続症例 142

例について、診断時の石綿関連肺胸膜病変と中皮腫に関連する CT 画像所見を評価し、CT 画像所見と従来から予後に影響を与えている中皮腫病理組織型と実際の診断後生存期間との相関について検討した。

石綿関連肺胸膜病変に関しては、胸膜プラークは 44%にしか認められず、比較的高濃度のばく露を示すと思われる広範囲プラークはその 34%と頻度が低く、ばく露から 20 年以上してから生じる石灰化は 74%と比較的高頻度であった。さらに石綿肺、びまん性胸膜肥厚、良性石綿胸水といった比較的高濃度職業性石綿ばく露で生じると石綿関連疾病の合併頻度は低かった。この結果から、胸膜中皮腫は環境ばく露も含めた比較的低濃度ばく露によって、長い潜伏期間を経て発生することが再確認された。ただ、この結果の中で石綿肺は 1 例 (1%) のみと、従来^{3)・4)}と比較してもかなり低頻度であった。我々の今回の検討では、じん肺法上の PR1 型を上回る程度の線維化所見を呈したものを石綿肺ありとしたが、従来の検討で石綿肺とされている所見が、PR1 型相当よりも低い程度の線維化を含んでいた可能性があると思われる。また近年、作業環境の改善により石綿高濃度ばく露者自体が減っており、石綿肺自体が減少してきていることもその一因と考えられた。

次に中皮腫に関連した CT 画像所見として典型的とされる環状胸膜肥厚は 30%程度と高頻度に認められる訳ではなく、早期診断の際にも有用とされる縦隔側胸膜肥厚は 73%と高頻度に認められた。また、83%に胸水を認められていることから原因不明の胸水症例での縦隔側胸膜肥厚には十分注意しておく必要があると考えられた。また腫瘤形成を認められる中皮腫が 38%ある中で、単発腫瘤も 8%に認められており、診断時には限局型とされるような中皮腫の存在も念頭に置いておく必要があると考えられた。一方、病変部の胸膜の厚さの平均は $18.3 \pm 15.2 \text{mm}$ 、中央値 14mm で、病変の拡がりとしては 70%の症例は診断時には既に 3 ゾーンに病変が及んでいることから、診断時にはある程度胸膜病変として進行した状態を呈しており、中皮腫の早期診断の難しさを示す結果と考えられた。

CT 画像所見と組織型との相関については、定量的所見以外は有意な相関を示す所見は認められず、CT 画像所見のパターンから組織型を類推することは困難であった。しかし、定量的な所見とは一部相関が認められ、胸膜の厚さが薄く、範囲が狭いものに上皮型が多いという結果となった。ただ、これに関しては厚さが薄く、範囲が 0 点の胸水のみのような症例が全て上皮型であったことの影響が考えられ、後述する予後との相関も含めて、上皮型の方が進行が遅く比較的早期に発見されやすい可能性が示唆された。すなわち肉腫型に比較して予後が良好である⁵⁾ということに起因している可能性が高い。

また、CT 画像所見と生存期間の検討では環状胸膜肥厚、縦隔側胸膜肥厚、葉間胸膜肥厚、容量低下の所見を呈した症例、胸膜の厚さが薄い症例、病変の範囲が狭い症例は有意に生存期間が短かったが、組織型を含めた多変量解析では病変範囲と組織型のみしか有意因子として残らなかったことから、中皮腫の予後に影響を与える因子としては、病変範囲と組織型が挙げられ、具体的には胸水のみで胸膜肥厚がはっきりしない症例や胸膜肥厚がびまん性で広範囲に及んでないような早期病変と考えられる症例では、組織型が上皮型と比較

的長期の予後が期待でき、そうでない症例では非上皮型の組織型で予後が悪いのではないかと考えられた。

参考文献

- 1) Kato K, et.al. Pleural mesothelioma in Japan (2003-2008): evaluation of computed tomography findings. *Jpn J Radiol.* 25, 2016 [Epub ahead of print]
- 2) Metintas M, et. al. Computed tomography features in malignant pleural mesothelioma and other commonly seen pleural diseases. *Eur J Radiol.* 2002;41:1-9.
- 3) Grant DC, et. al. Computed tomography of malignant pleural mesothelioma. *Journal of computer assisted tomography.* 1983;7: 626-632.
- 4) Seely JM, et. al. Malignant pleural mesothelioma: computed tomography and correlation with histology. *European journal of radiology.* 2009;70:485-491.
- 5) Johansson L, et. al. Aspects of histopathologic subtype as a prognostic factor in 85 pleural mesotheliomas. *Chest* 1996;109: 109–114.

悪性胸膜中皮腫の診断における胸水中の Secretory leukocyte protease inhibitor (SLPI)の有用性について

藤本 伸一、青江 啓介

はじめに

悪性胸膜中皮腫(以下中皮腫)はその多くが石綿ばく露に起因する予後不良な悪性腫瘍であり、本邦では今後も患者数の増加が予想されている。われわれはこれまでに、わが国においても中皮腫の約8割が石綿ばく露に起因して発生することを報告している¹⁾。中皮腫の診断は病理所見に基づくものであるが多くの場合肺癌や良性石綿胸水などとの鑑別診断が非常に困難であり、診断確定までに長い時間を要することがまれではない。一般臨床で用いられる画像所見に加え、血清あるいは胸水中の分子マーカーなどを加えた正確で迅速な診断へのアプローチの確立が急務である。本年度は昨年度に引き続き、これまでに採取され、保存されている胸水検体を用いて、いくつかのマーカーの測定を行った。その中で特に Secretory leukocyte protease inhibitor (SLPI)について有望な所見が得られたため、その結果を中心に報告する。

対象・方法

岡山労災病院において診断、治療された中皮腫 52 例、胸水貯留を伴う肺癌 69 例、良性石綿胸水 50 例の胸水検体を用い、診療録から胸水中のヒアルロン酸濃度を抽出した。また ELISA キットを用いて可溶性メソセリン関連蛋白(SMRP)、Galectin-3, chemokine chemokine (C-C motif) ligand 2 (CCL2)、Vascular endothelial growth factor (VEGF)および SLPI の濃度を測定した。

結果

1. ヒアルロン酸

中皮腫、肺癌、良性石綿胸水における胸水中のヒアルロン酸濃度の中央値(標準偏差)は、それぞれ 86950 (553386.7) ng/ml, 20700 (22785.8) ng/ml, 31500 (30068.9) ng/ml であった(図 1)。中皮腫におけるヒアルロン酸濃度は他疾患に比べ有意に高値であった(Kruskal Wallis 検定、P=0.000)。

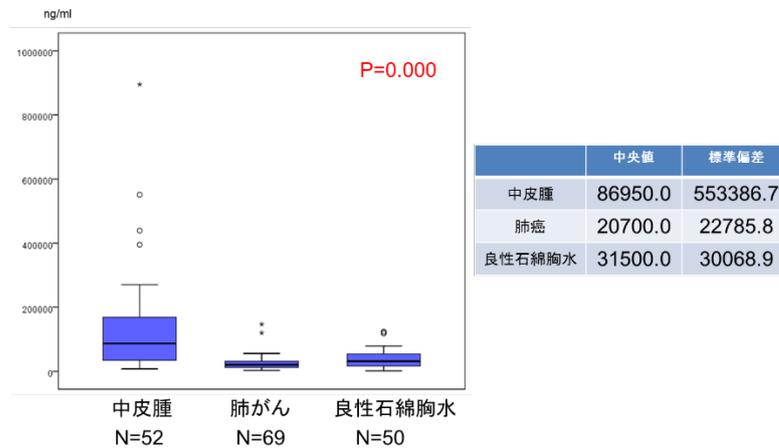


図 1. ヒアルロン酸

2. SMRP

中皮腫、肺癌、良性石綿胸水における胸水中の SMRP の濃度の中央値(標準偏差)は、それぞれ 15.38 (46.55) ng/ml, 5.7 (6.79) ng/ml, 7.31 (3.69) ng/ml であった(図 2)。中皮腫における胸水中の SMRP 濃度は他疾患に比べ有意に高値であった(Kruskal Wallis 検定、P=0.000)。

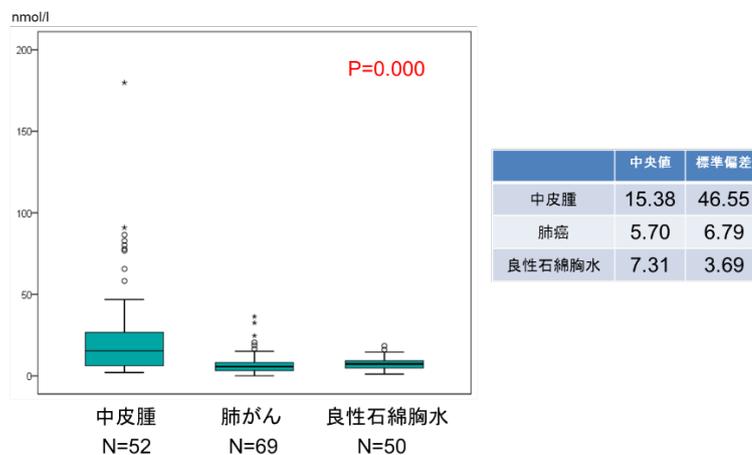


図 2. SMRP

3. Galectin-3

次に胸水中の Galectin-3 値を測定した。中皮腫、肺癌、良性石綿胸水における胸水中の Galectin-3 値の中央値(標準偏差)は、それぞれ 13.99 (102.1) ng/ml, 16.82 (31.6) ng/ml, 8.17 (11.6) ng/ml であった(図 3)。肺癌における胸水中の Galectin-3 値は他疾患に比べ高値を示した(Kruskal Wallis 検定、P=0.000)。

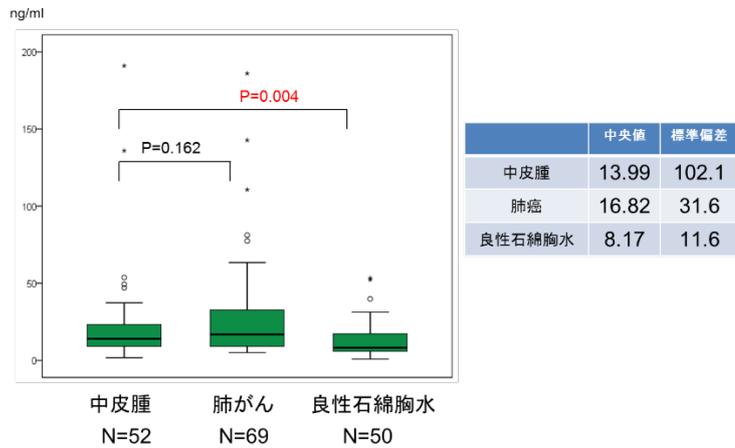


図 3. Galectin-3

4. CCL2

次に胸水中の CCL2 濃度を測定した。中皮腫、肺癌、良性石綿胸水における胸水中の CCL2 濃度の中央値(標準偏差)は、それぞれ 2592.0 (5478.3) ng/ml, 1723.5 (2400.2) ng/ml, 4520.9 (6247.8) ng/ml であった(図 4)。胸水中の CCL2 濃度は良性石綿胸水において高値を呈した(Kruskal Wallis 検定、P=0.000)。

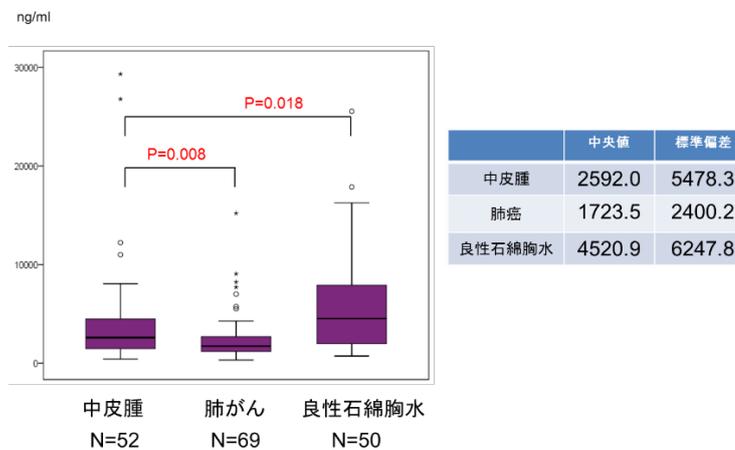


図 4. CCL2 (MCP-1)

5. VEGF

次に胸水中の VEGF 濃度を測定した。中皮腫、肺癌、良性石綿胸水における胸水中の VEGF 濃度の中央値(標準偏差)は、それぞれ 328.3 (690.2) ng/ml, 367.2 (489.6) ng/ml, 328.6 (535.3) ng/ml であった(図 5)。胸水中の VEGF 濃度は各疾患群において有意な差を認めなかった(Kruskal Wallis 検定、P=0.414)。

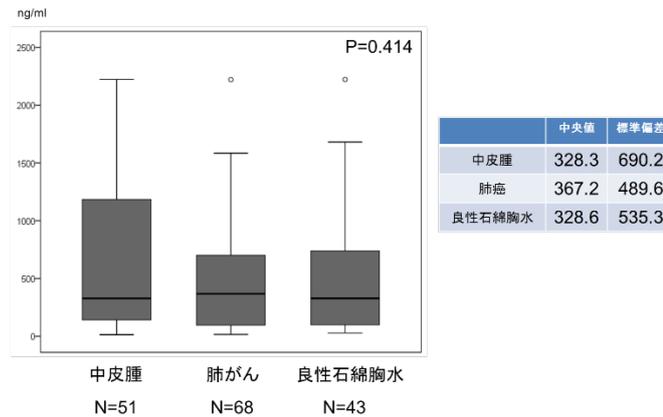


図 5. VEGF

6. SLPI

次に胸水中の SLPI 値を測定した。中皮腫、肺癌、良性石綿胸水における胸水中の SLPI 濃度の中央値(標準偏差)は、それぞれ 108.1 (146.7) ng/ml, 87.6 (84.4) ng/ml, 48.6 (22.1) ng/ml であった(図 6)。中皮腫における胸水中の SLPI 濃度は他疾患に比べ有意に高値であった(Kruskal Wallis 検定、 $P=0.000$)。

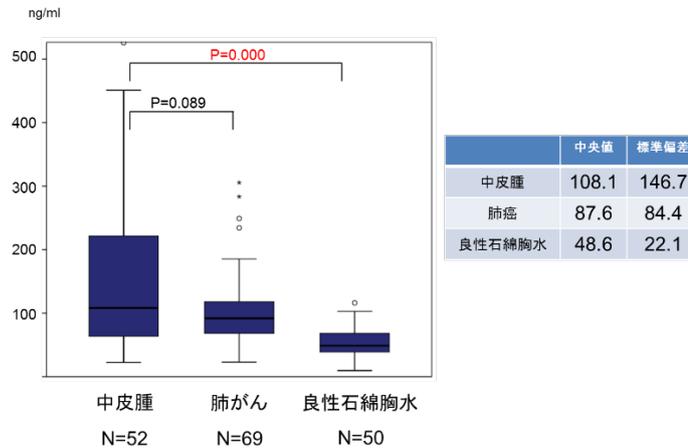


図 6. SLPI

7. 中皮腫の鑑別診断における胸水 SLPI の有用性について

胸水を用いた中皮腫の鑑別診断について検討した。肺癌、良性石綿胸水に対し有意に高値を呈した SLPI、ヒアルロン酸、SMRP を用いて、まず中皮腫とそれ以外(肺癌および良性石綿胸水)の鑑別における有用性を検討するため、ROC 曲線を作成した(図 7)。SLPI、ヒアルロン酸、SMRP における AUC 値はそれぞれ 0.688、0.812、0.752 であった。

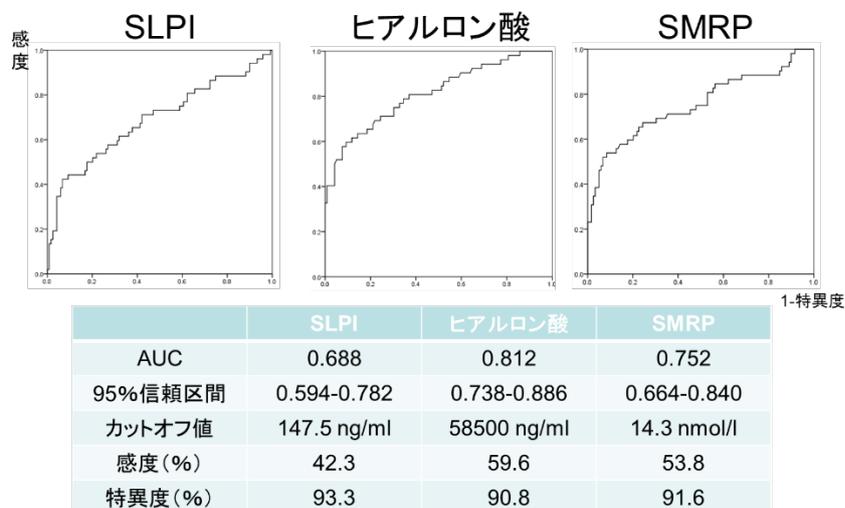


図 7. 中皮腫と肺癌・良性石綿胸水の鑑別

次に肺癌をのぞいて、中皮腫と良性石綿胸水の鑑別における有用性を検討するため、同様に ROC 曲線を作成した (図 8)。SLPI、ヒアルロン酸、SMRP における AUC 値はそれぞれ 0.823、0.760、0.743 であった。

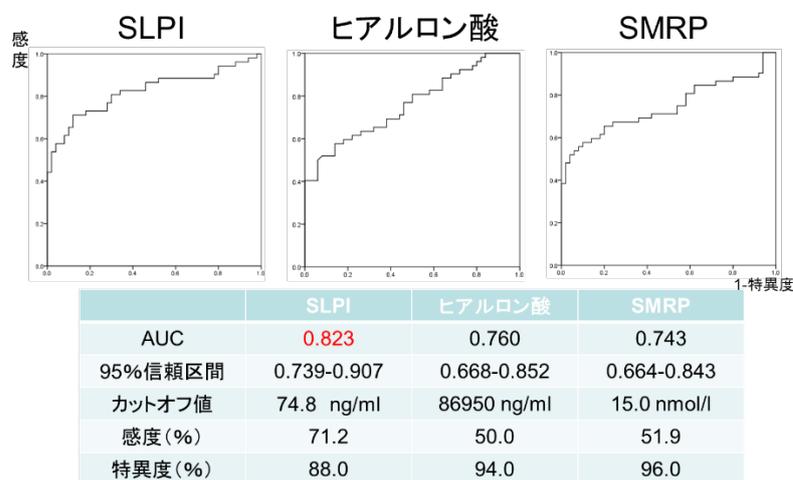


図 8. 中皮腫と良性石綿胸水の鑑別

考察

本研究では、胸水中の分子マーカーの測定を行い中皮腫とそれ以外の疾患における鑑別に際する有用性について検討する目的で、いくつかのマーカーの測定を行った。昨年度より開始している研究にさらに症例数を加え、岡山労災病院において診断、治療された中皮腫 52 例、胸水貯留を伴う肺癌 69 例、良性石綿胸水 50 例の胸水検体を用いて ELISA キッ

トにより SMRP、SLPI, Galectin-3, CCL2 の測定を行い、また診療録から胸水中のヒアルロン酸濃度を抽出した。中皮腫においては胸水中のヒアルロン酸濃度と SMRP 濃度が有意に高値であったほか、中皮腫における胸水中の SLPI 濃度も他疾患に比べ有意に高値であった。ヒアルロン酸、SMRP に加え、胸水中の SLPI 濃度の測定が中皮腫の診断マーカーとして有用である可能性があらためて示唆された。特に中皮腫と良性石綿胸水との鑑別に関する ROC 曲線による解析において、 $AUC=0.823$ とヒアルロン酸、SMRP のそれを上回っており、中皮腫と良性石綿胸水の鑑別における有用性が示唆された。

従来中皮腫の鑑別マーカーとして、上述の胸水ヒアルロン酸²⁾、SMRP³⁾のほかオステオポンチン、Fiblin-3 などの有用性が報告されてきたが臨床応用には至っていない。近年、新しい有用なマーカーの候補として今回用いた CCL2, Galectin-3, SLPI の有用性が報告されており⁴⁾⁵⁾、このたびの研究でこれらのマーカーの測定を行った。SLPI は SLPI 遺伝子にコードされる酵素であり、白血球エラスターゼ、トリプシン、肥満細胞キマーゼなどを阻害する。SLPI 遺伝子は中皮腫細胞において高発現していることが報告されており、胸膜中皮腫の胸水において高値を呈することが報告されており、今回の研究の契機となった⁵⁾。今回の我々の検討において、特に中皮腫と良性石綿胸水との間に有意差が認められたことは注目に値する。我々は臨床現場において、しばしば中皮腫と良性石綿胸水の鑑別に苦慮する症例に直面する。本研究では中皮腫と良性石綿胸水を鑑別しうるマーカーの開発を目標としており、次年度は前向きに集積した症例を用いた検討を予定し有用性を確認するほか、これらの複数のマーカーの組み合わせによる効率的な鑑別診断のためのツールを確立する予定である。

参考文献

- 1) 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* 2012;103: 483-90.
- 2) Fujimoto N, Gemba K, Asano M, Fuchimoto Y, Wada S, Ono K, Ozaki S, Kishimoto T. Hyaluronic acid in the pleural fluid of patients with malignant pleural mesothelioma. *Respir Investig*. 2013;51:92-7.
- 3) Fujimoto N, Gemba K, Asano M, Wada S, Ono K, Ozaki S, Kishimoto T. Soluble mesothelin-related protein in pleural effusion from patients with malignant pleural mesothelioma. *Exp Ther Med*;2010;1:313-7.
- 4) Gueugnon F, Leclercq S, Blanquart C, Sagan C, Cellerin L, Padieu M, Perigaud C, Scherpereel A, Gregoire M. Identification of novel markers for the diagnosis of malignant pleural mesothelioma. *Am J Pathol* 2011;178:1033-42.
- 5) Blanquart C, Gueugnon F, Nguyen JM, Roulois D, Cellerin L, Sagan C, Perigaud C, Scherpereel A, Gregoire M. CCL2, Galectin-3, and SMRP combination improves the diagnosis of mesothelioma in pleural effusions. *J Thorac Oncol* 2012;7:883-9.

中皮腫の確定診断のための免疫組織化学的染色に関する検討

榎谷 桂、Amatya V. Jeet、武島 幸男

1. 目的

平成 26 年度に引き続き、免疫組織化学的染色による中皮腫と他疾患の鑑別診断に有用なマーカーの選定を目的とする¹⁾。

平成 26 年度の研究成果を踏まえ、「低分化型上皮型中皮腫と低分化型非小細胞性肺癌の鑑別」については、新規症例の追加および平成 26 年度に検討した症例の再評価を行い、研究の規模、精度を向上させること、「上皮型中皮腫と反応性中皮細胞過形成の鑑別」については、新規マーカーを同定することを目標とした研究を行った。

2. 材料と方法

1) 低分化型上皮型中皮腫と低分化型非小細胞性肺癌の鑑別

- a) 広島大学大学院医歯薬保健学研究院病理学研究室にて 2000 年から 2014 年までに経験した低分化型上皮型中皮腫および低分化型非小細胞性肺癌の症例から、平成 26 年度に検討していない新規症例を抽出し、表 1 に示す各種マーカーを用いて免疫組織化学的検討を行った。染色結果は表 1 に示す如く各種抗体の局在に注目して判定した。

表 1. 低分化型上皮型中皮腫と低分化型非小細胞性肺癌の鑑別診断に関する研究に使用した免疫組織化学マーカー

マーカー	クローン	販売元	反応系	陽性とする局在
Calretinin	SP65	Ventana	Ventana Benchmark GX	核
Podoplanin	D2-40	ニチレイ	Ventana Benchmark GX	細胞膜
WT1	6F-H2	Ventana	Ventana Benchmark GX	核
TTF-1	SP141	Ventana	Ventana Benchmark GX	核
Napsin A	MRQ-60	Ventana	Ventana Benchmark GX	細胞質
CK5/6	D5/16 B4	Dako	Ventana Benchmark GX	細胞膜・細胞質
p40	BC28	Biocare Medical	Ventana Benchmark GX	核
p63	DAK-p63	Dako	Ventana Benchmark GX	核
CEA	COL-1	ニチレイ	Ventana Benchmark GX	細胞膜・細胞質
Claudin-4	3E2C1	Life Technologies	Ventana Benchmark GX	細胞膜
ERA	MOC31	Ventana	Ventana Benchmark GX	細胞膜

- b) 2015 年に発刊された新しい WHO 分類では、肺腺癌の定義が“Malignant epithelial tumour with glandular differentiation, mucin production, or pneumocyte marker expression”, 肺扁平上皮癌の定義が“Malignant

epithelial tumour that either shows keratinization and/or intercellular bridges, or is a morphologically undifferentiated on-small cell carcinoma that expresses immunohistochemical markers of squamous cell differentiation”と改訂され、形態学的に腺癌、扁平上皮癌の特徴を示さない場合であっても、免疫組織化学的特徴のみで腺癌、扁平上皮癌と診断することが可能となった²⁾。これに伴い、平成26年度に検討した低分化型肺腺癌29例、非角化型(低分化型)肺扁平上皮癌23例について、免疫組織化学的所見を加味し、新WHO分類に合致するように再分類した。また、大細胞癌、大細胞神経内分泌癌など、腺癌、扁平上皮癌以外の診断名が妥当と考えられる症例を対象から除外した。

2) 上皮型中皮腫と反応性中皮細胞過形成の鑑別

- a) 中皮腫細胞株6株、非腫瘍性胸膜組織の凍結組織4例から mRNA を抽出し、Taqman® Array Human Apoptosis Panel card (Applied Biosystems) (図1) を使用して real time RT-PCR を行い、アポトーシス関連遺伝子の発現を比較した (図2)。

<i>BIRC2</i>	<i>BAK1</i>	<i>BCL3</i>	<i>CASP1</i>	<i>CASP2</i>	<i>CASP5</i>	<i>CASP7</i>	<i>CASP8</i>
<i>BCL2L13</i>	<i>TNFRSF21</i>	<i>HTRA2</i>	<i>TBK1</i>	<i>ESRRBL1</i>	<i>LRDD</i>	<i>CARD15</i>	<i>CARD9</i>
<i>BCL2L1</i>	<i>BCL2L2</i>	<i>BIK</i>	<i>BNIP3L</i>	<i>BOK</i>	<i>CASP3</i>	<i>CASP6</i>	<i>CASP10</i>
<i>BCL2L10</i>	<i>BCL2L11</i>	<i>BBC3</i>	<i>PYCARD</i>	<i>DIABLO</i>	<i>BIRC6</i>	<i>GAPDH</i>	<i>ACTB</i>
<i>CASP9</i>	<i>IKBKB</i>	<i>18S</i>	<i>LTB</i>	<i>MCL1</i>	<i>NFKB1</i>	<i>NFKB2</i>	<i>NFKBIB</i>
<i>NFKBIZ</i>	<i>BCL2L14</i>	<i>BIRC7</i>	<i>CARD6</i>	<i>BIRC8</i>	<i>DEDD2</i>	<i>APAF1</i>	<i>BIRC3</i>
<i>DAPK1</i>	<i>HIP1</i>	<i>BIRC1</i>	<i>NFKBIA</i>	<i>RELA</i>	<i>TNF</i>	<i>IKBKG</i>	<i>PEA15</i>
<i>CHUK</i>	<i>REL</i>	<i>TNFRSF1A</i>	<i>RIPK2</i>	<i>IKBKE</i>	<i>BCAP31</i>	<i>ICEBERG</i>	<i>TA-NFKBH</i>
<i>NFKBIE</i>	<i>PMAIP1</i>	<i>RELB</i>	<i>TNFRSF1B</i>	<i>TNFRSF10A</i>	<i>CARD4</i>	<i>NALP1</i>	<i>CASP14</i>
<i>BIRC4</i>	<i>BIRC5</i>	<i>FAS</i>	<i>FASLG</i>	<i>BAD</i>	<i>BAX</i>	<i>BCL2</i>	<i>BCL2A1</i>
<i>TRADD</i>	<i>RIPK1</i>	<i>HRK</i>	<i>TNFSF10</i>	<i>FADD</i>	<i>TNFRSF10B</i>	<i>CFLAR</i>	<i>DEDD</i>
<i>BID</i>	<i>BNIP3</i>	<i>CASP4</i>	<i>LTA</i>	<i>TNFRSF25</i>	<i>CRADD</i>	<i>BCL10</i>	<i>CASP8AP2</i>

図1. Taqman® Array Human Apoptosis Panel card (Applied Biosystems) 93のアポトーシス関連遺伝子と House-keeping gene (18S, ACTB, GAPDH) がプロットされている。

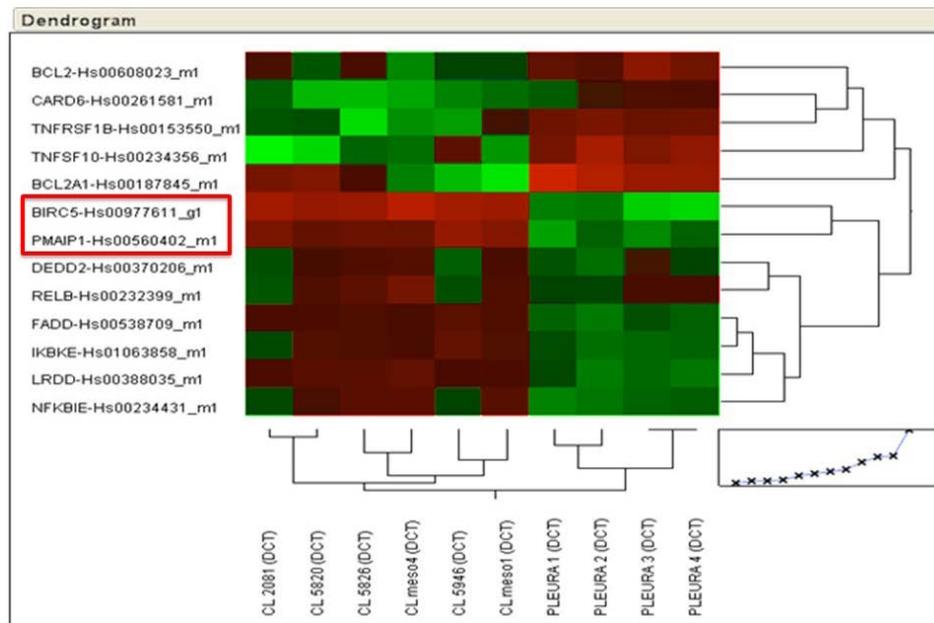


図 2. 中皮腫細胞株と非腫瘍性胸膜組織におけるアポトーシス関連遺伝子発現のクラスタリング解析 13 の遺伝子に発現の差を認め、そのうち BIRC5 (Survivin), PMAIP1 (Noxa) に特に顕著な差がみられた。

- b) Real time RT-PCR の結果、発現に最も顕著な差が認められた Noxa (PMAIP1), Survivin (BIRC5) に加え、最近上皮型中皮腫と反応性中皮細胞過形成の鑑別に有用であると報告されている BAP1 と³⁾、既知の鑑別診断マーカー 7 種 (EMA, Desmin, GLUT-1, IMP3, CD146, p53, Ki67) に対する抗体を使用し^{4)~8)}、広島大学大学院医歯薬保健学研究院病理学研究室にて 2000 年から 2014 年までに経験した上皮型中皮腫 79 例、反応性中皮細胞過形成 55 例の代表的なホルマリン固定パラフィン包埋材料のブロックから薄切標本を作製し、免疫組織化学的染色を行った。使用した一次抗体および染色条件は表 2 に示す如くである。
- c) 染色結果は表 2 に示す如く各種抗体の局在に注目して判定した。Survivin, p53, Ki67 は標識率を算出し、Survivin は標識率 4% (後述の統計解析により設定されたカットオフ値) 以上を陽性、p53, Ki67 は標識率 10% 以上を陽性と判定した。BAP1 は陽性対照と同程度の染色強度のものを「正常発現」、陽性対照より強い染色強度のものを「過剰発現」、陰性のものを「発現消失」と定義し、「過剰発現」と「発現消失」を併せて「発現異常」と定義した。
- d) 上皮型中皮腫と反応性中皮細胞過形成における Survivin の標識率について EZR (Saitama Medical Center, Jichi Medical University, Saitama, Japan) を使用して統計解析を行い、ROC 曲線の作成およびカットオフ値の設定を行った⁹⁾。

表 2. 上皮型中皮腫と反応性中皮細胞過形成の鑑別診断に関する研究に使用した免疫組織化学マーカー

マーカー	クローン	販売元	反応系	陽性とする局在
Noxa	Polyclonal	Anaspec	Dako EnVision	細胞質
Survivin	Polyclonal	R&D Systems	Ventana Benchmark GX	核
BAP1	C-4	Santa Cruz Biotech.	Ventana Benchmark GX	核
Desmin	D33	Dako	Dako EnVision	細胞質
EMA	E29	Dako	Dako EnVision	細胞膜
GLUT-1	Polyclonal	Spring Bioscience	Dako EnVision	細胞膜
IMP3	69.1	Dako	Dako EnVision	細胞質
CD146	N1238	Leica (Novocastra)	Dako EnVision	細胞膜
p53	DO-7	Dako	Dako EnVision	核
Ki-67	MIB-1	Dako	Dako EnVision	核

3. 結果と考察

1) 低分化型上皮型中皮腫と低分化型非小細胞性肺癌の鑑別

新規症例の追加および新 WHO 分類の定義に沿った低分化型非小細胞性肺癌の再分類を行った結果、本年度の検討症例数は低分化型上皮型中皮腫が前年度の 30 例から 36 例、低分化型肺腺癌が 29 例から 35 例、肺非角化型扁平上皮癌が 23 例から 38 例にそれぞれ増加し、データの規模の拡大、精度の向上を果たすことができた。

代表的な症例の HE 染色および免疫組織化学的染色像を図 3～図 5、低分化型上皮型中皮腫、低分化型肺腺癌、非角化型肺扁平上皮癌における各マーカーの陽性率を表 3、表 4、低分化型上皮型中皮腫と低分化型肺腺癌、低分化型上皮型中皮腫と非角化型肺扁平上皮癌の鑑別診断における各マーカーの診断特性を表 5、表 6 に示す。

低分化型上皮型中皮腫と低分化型肺腺癌の鑑別においては、陽性マーカー（いわゆる中皮細胞系マーカー）の中では D2-40 が正診率 93.0%で最も優れており、陰性マーカー（癌腫マーカー）の中では CEA が正診率 98.6%で最も優れていた。Claudin-4 の陰性マーカーとしての正診率は 97.2%と CEA とほぼ同程度で、TTF-1 の正診率 95.8%を上回った。中皮腫陽性マーカーとして、現在 Calretinin が最も強く推奨されているが¹⁰⁾、低分化型上皮型中皮腫と低分化型肺腺癌の鑑別診断における Calretinin の陽性マーカーとしての正診率は 81.7%、特異度は 71.4%と低く、Calretinin の染色結果を過信すべきではないと考えられる。

低分化型上皮型中皮腫と非角化型肺扁平上皮癌の鑑別においては、陽性マーカーの中では WT1 が正診率 85.1%と最も優れていたが、感度が 72.2%と低い点が問題である。Calretinin, D2-40 の正診率は 75.7%, 67.6%といずれも低く、特に特異度が 60.5%, 39.5%と低いため、鑑別には有用でないと考えられる。陰性マーカーでは CEA が正診率 95.9%, p40 が正診率 94.6%, Claudin-4 が正診率 93.2%で、感度・特異度ともに高く、いずれも優れた鑑別診断マーカーである。

TTF-1, Napsin A はいずれも中皮腫の鑑別診断マーカー(陰性マーカー)として推奨されているが¹⁰⁾, 肺扁平上皮癌での陽性率は13.2%, 7.9%と低く, 上皮型中皮腫と肺扁平上皮癌の鑑別には有用でない。そのため, TTF-1, Napsin A のみを陰性抗体として用いると, 非角化型扁平上皮癌を中皮腫と誤診する可能性がある。

現在推奨されている中皮腫の鑑別診断マーカー(Calretinin, D2-40, TTF-1, Napsin A)は¹⁰⁾, 低分化な上皮型中皮腫と低分化な非小細胞性肺癌の鑑別においては診断上のピットフォールが生じるため, 注意が必要である。

CEA, Claudin-4 は腺癌, 扁平上皮癌ともに高率に陽性になる一方, 上皮型中皮腫ではほとんどの例が陰性であるため, 低分化型上皮型中皮腫と低分化型非小細胞性肺癌の鑑別にきわめて有効であり, 強く推奨されると考えた。

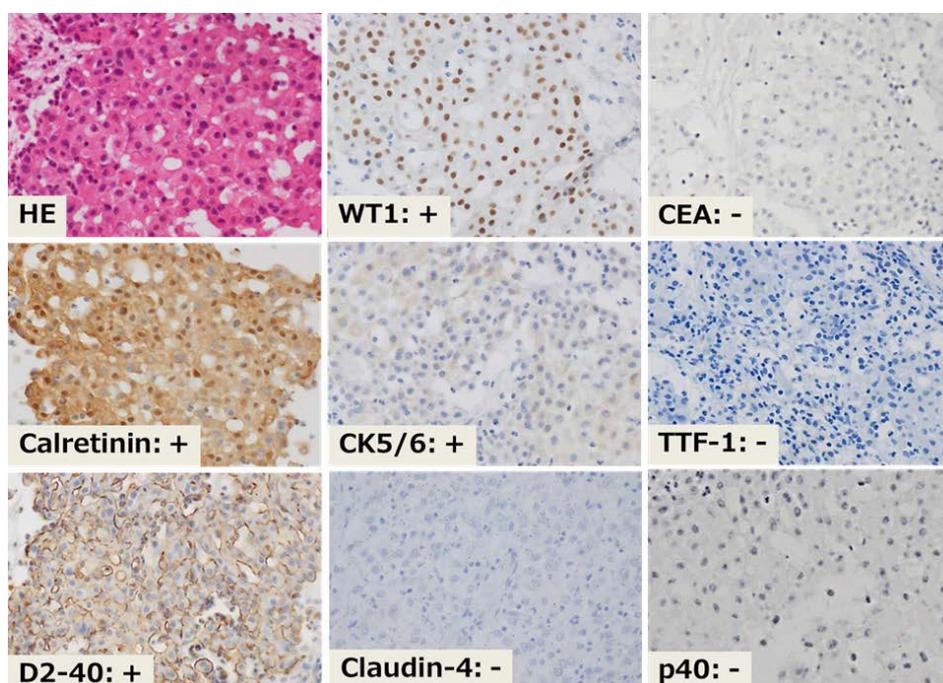


図3. 低分化型上皮型中皮腫の組織像と免疫組織化学的染色像
Calretinin, D2-40, WT1, CK5/6 が陽性, Claudin-4, CEA, TTF-1, p40 が陰性である。

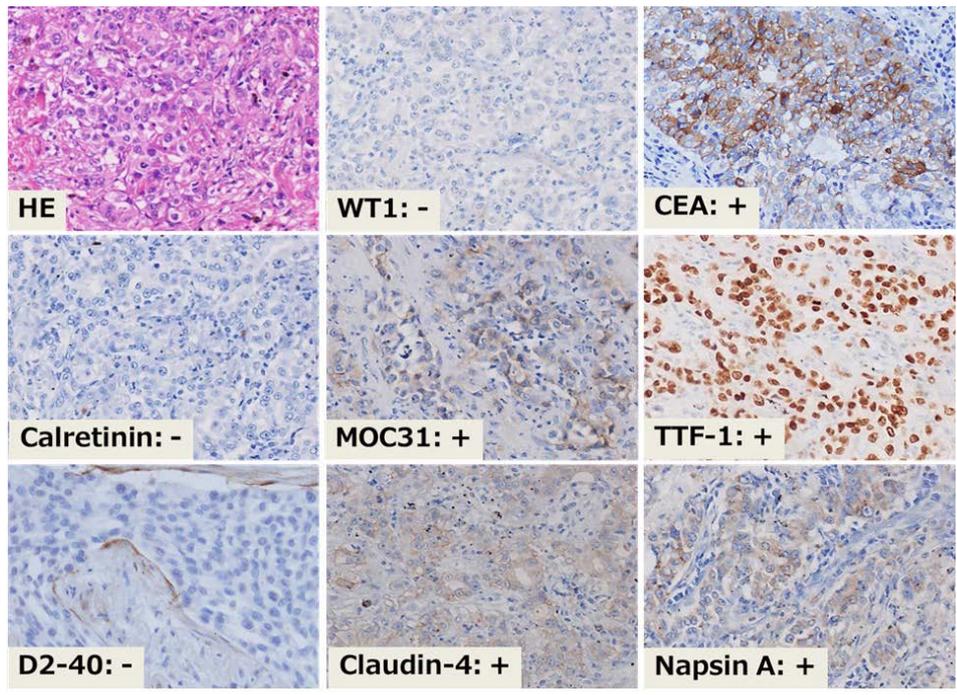


図 4. 低分化型肺腺癌の組織像と免疫組織化学的染色像
 MOC31, Claudin-4, CEA, TTF-1, Napsin A が陽性, Calretinin, D2-40, WT1 が陰性である。

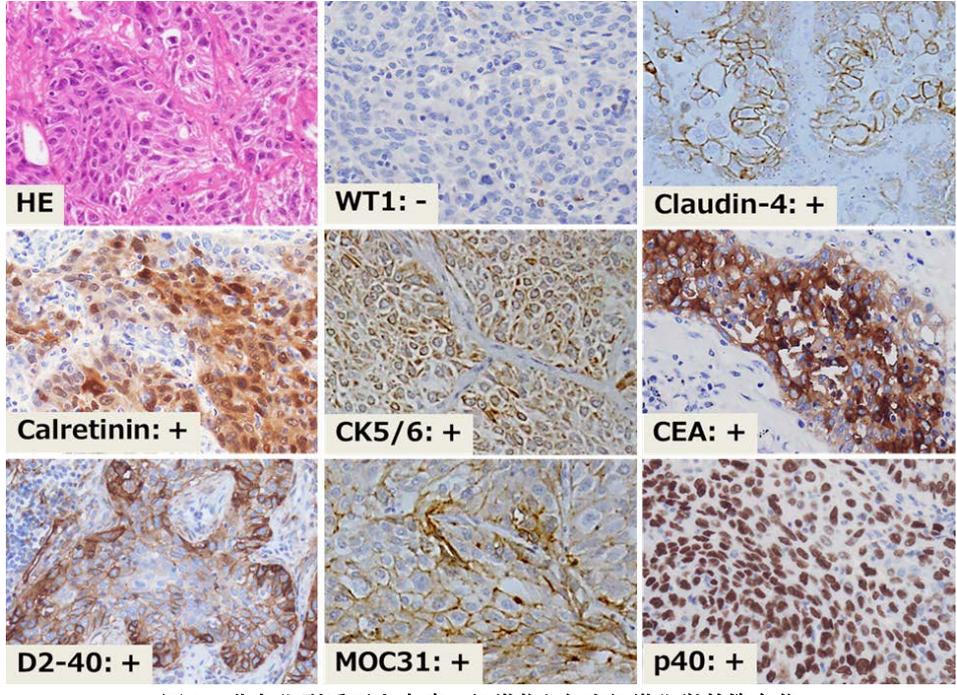


図 5. 非角化型扁平上皮癌の組織像と免疫組織化学的染色像
 Calretinin, D2-40, CK5/6, MOC31, Claudin-4, CEA, p40 が陽性, WT1 が陰性である。

表 3. 低分化型上皮型中皮腫と低分化型肺腺癌における各マーカーの陽性率

マーカー	低分化型 上皮型中皮腫		低分化型肺腺癌	
	陽性症例	陽性率	陽性症例	陽性率
Calretinin	33/36	91.7%	10/35	28.6%
D2-40	35/36	97.2%	4/35	11.4%
WT1	26/36	72.2%	0/35	0%
CK5/6	26/36	72.2%	13/35	37.1%
CEA	0/36	0%	34/35	97.1%
Claudin 4	2/36	5.6%	35/35	100%
MOC31	12/36	33.3%	29/35	82.9%
TTF-1	0/36	0%	32/35	91.4%
Napsin A	0/36	0%	25/35	71.4%
p40	2/36	5.6%	3/35	8.6%
p63	6/36	16.7%	13/35	37.1%

表 4. 低分化型上皮型中皮腫と非角化型肺扁平上皮癌における各マーカーの陽性率

マーカー	低分化型 上皮型中皮腫		非角化型肺扁平上皮癌	
	陽性症例	陽性率	陽性症例	陽性率
Calretinin	33/36	91.7%	15/38	39.5%
D2-40	35/36	97.2%	23/38	60.5%
WT1	26/36	72.2%	1/38	2.6%
CK5/6	26/36	72.2%	37/38	97.4%
CEA	0/36	0%	35/38	92.1%
Claudin-4	2/36	5.6%	35/38	92.1%
MOC31	12/36	33.3%	34/38	89.5%
TTF-1	0/36	0%	5/38	13.2%
Napsin A	0/36	0%	3/38	7.9%
p40	2/36	5.6%	36/38	94.7%
p63	6/36	16.7%	37/38	97.4%

表 5. 低分化型上皮型中皮腫と低分化型肺腺癌の鑑別における各種マーカーの診断特性

マーカー	感度	特異度	陽性的中率	陰性的中率	正診率
Calretinin (+)	91.7%	71.4%	76.7%	89.3%	81.7%
D2-40 (+)	97.2%	88.6%	89.7%	96.9%	93.0%
WT1 (+)	72.2%	91.4%	89.7%	76.2%	81.7%
CK5/6 (+)	72.2%	62.9%	66.7%	68.8%	67.6%
CEA (-)	100%	97.1%	97.3%	100%	98.6%
Claudin-4 (-)	94.4%	100%	100%	94.6%	97.2%
MOC31 (-)	66.7%	82.9%	80%	71%	74.6%
TTF-1 (-)	100%	91.4%	92.3%	100%	95.8%
Napsin A (-)	100%	71.4%	78.3%	100%	85.9%
p40 (-)	94.4%	8.6%	51.5%	60%	52.1%
p63 (-)	83.3%	37.1%	57.7%	68.4%	60.5%

表 6. 低分化型上皮型中皮腫と非角化型肺扁平上皮癌の鑑別における各種マーカーの診断特性

マーカー	感度	特異度	陽性的中率	陰性的中率	正診率
Calretinin (+)	91.7%	60.5%	68.8%	88.5%	75.7%
D2-40 (+)	97.2%	39.5%	60.3%	93.8%	67.6%
WT1 (+)	72.2%	97.4%	96.3%	78.7%	85.1%
CK5/6 (-)	27.8%	97.4%	90.9%	58.7%	63.5%
CEA (-)	100%	92.1%	92.3%	100%	95.9%
Claudin-4 (-)	94.4%	92%	92%	94.6%	93.2%
MOC31 (-)	66.7%	89.5%	86%	74%	78.4%
TTF-1 (-)	100%	13.2%	52.2%	100%	55.4%
Napsin A (-)	100%	7.9%	50.7%	100%	52.7%
p40 (-)	94.4%	94.7%	94.4%	95%	94.6%
p63 (-)	83.3%	97.4%	96.8%	86.0%	90.5%

2) 上皮型中皮腫と反応性中皮細胞過形成の鑑別

中皮腫細胞株と非腫瘍性胸膜組織のアポトーシス関連遺伝子発現の比較、クラスターリング解析の結果、**図 2** に示す如く 13 の遺伝子に発現レベルの差が認められた。このうち、特に Noxa (PMAIP1), Survivin (BIRC5) において差が顕著であったことから、この 2 マーカーを鑑別診断マーカーの候補として、免疫組織化学的染色を行うこととした。

代表的な症例の HE 染色および免疫組織化学的染色像を**図 6~図 9**、上皮型中皮腫、反応性中皮細胞過形成における各マーカーの陽性率を表 7、上皮型中皮腫、反応性中皮細胞過形成の鑑別診断における各マーカーの診断特性を表 8 に示す。

免疫組織化学的には、既知のマーカーの正診率は、Desmin: 87.1%, EMA: 95.5%, GLUT-1: 86.8%, IMP3: 78.9%, CD146: 89.2%, p53 (10% \leq): 62.4%, Ki-67 (10% \leq): 78.8%であった。Noxa の正診率は 80%で、IMP3 とほぼ同程度であった¹¹⁾。

Survivin の上皮型中皮腫における標識率は、反応性中皮細胞過形成における標識率より有意に高値であった(**図 10, 図 11**)。ROC 曲線による診断特性の検討では、Cut-off 値を 4.0%に設定するのが妥当と考えられた(**図 12**)。Cut-off 値を 4.0%に設定した場合の正診率は 84.7%であった。Survivin は種々の悪性腫瘍で発現していることが知られているが、中皮腫での報告はなく¹²⁾、新規鑑別診断マーカーとして期待されるとともに、今後の更なる検討が望まれる。

上皮型中皮腫では 85.1%に BAP1 の発現異常(発現消失または過剰発現)を認めたが、反応性中皮細胞過形成では発現異常を認めなかった。上皮型中皮腫と反応性中皮細胞過形成の鑑別診断における BAP1 の正診率は 92.9%であった。

iMIG2012, update では、上皮型中皮腫と反応性中皮細胞過形成の鑑別診断に有用なマーカーとして Desmin, EMA, p53, GLUT-1, IMP3 を挙げているが¹³⁾、本研究では p53, IMP3 より BAP1, CD146, Survivin, Noxa の正診率が高く、これらの抗体を鑑別診

断に使用することが推奨される。

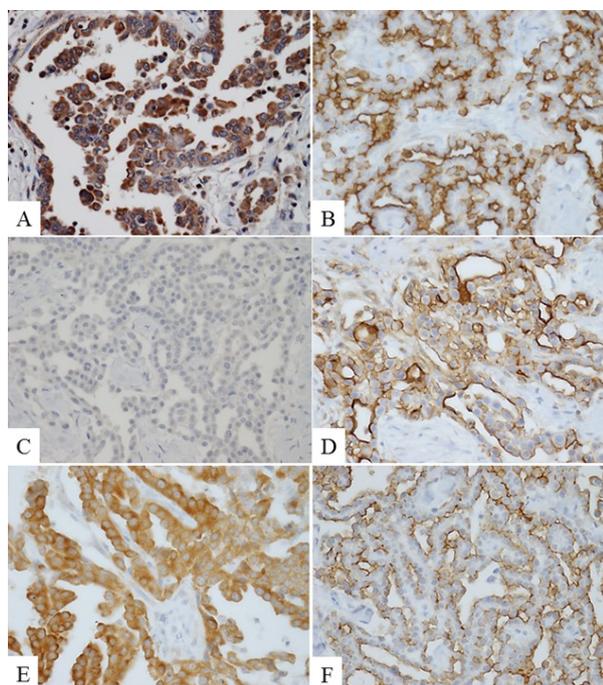


図 6. 上皮型中皮腫の免疫組織化学的染色像

A: Noxa 陽性, B: EMA 陽性, C: Desmin 陰性, D: GLUT-1 陽性, E: IMP3 陽性, F: CD146 陽性

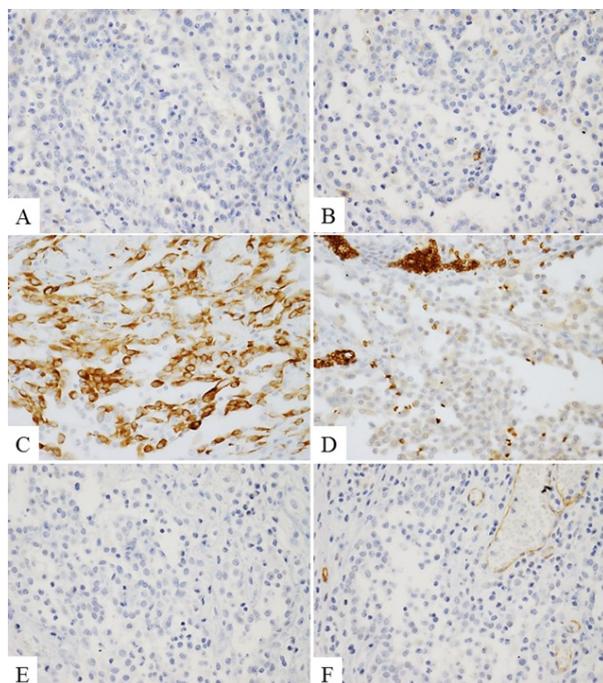


図 7. 反応性中皮細胞過形成の免疫組織化学的染色像

A: Noxa 陰性, B: EMA 陰性, C: Desmin 陽性, D: GLUT-1 陰性, E: IMP3 陰性, F: CD146 陰性

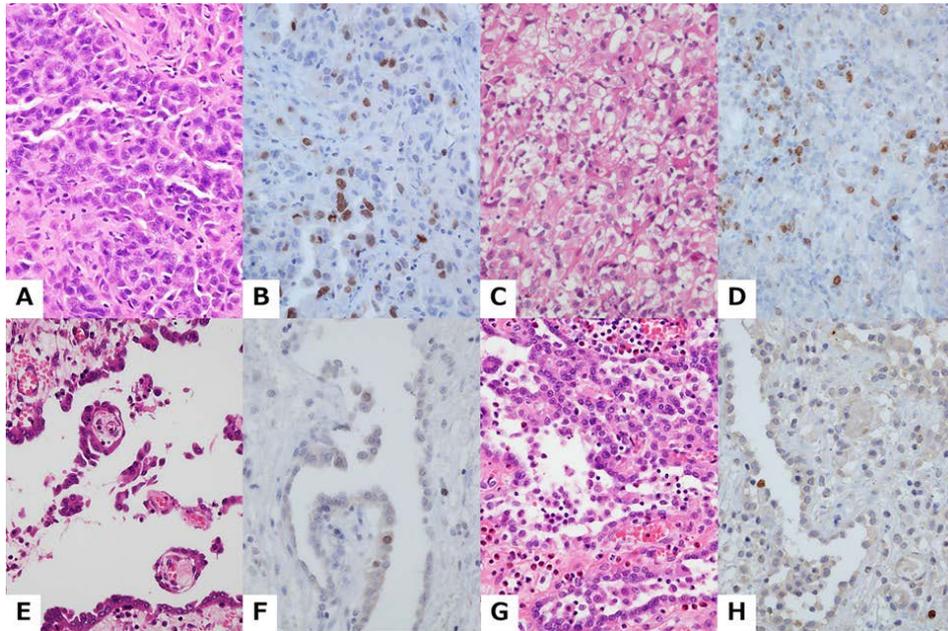


図 8. 上皮型中皮腫, 反応性中皮細胞過形成の組織像と Survivin 免疫組織化学的染色像

A: 上皮型中皮腫, HE, B: 上皮型中皮腫, Survivin 標識率 18.1%, C: 上皮型中皮腫, HE, D: 上皮型中皮腫, Survivin 標識率 22.1%, E: 反応性中皮細胞過形成, HE, F: 反応性中皮細胞過形成, Survivin 標識率 1.2%, G: 反応性中皮細胞過形成, HE, H: 反応性中皮細胞過形成, Survivin 標識率 1.3%

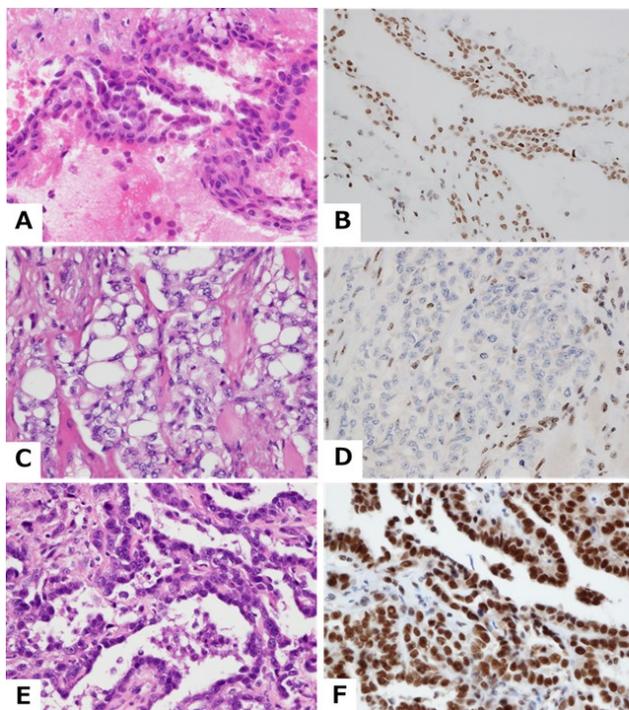


図 9. 上皮型中皮腫, 反応性中皮細胞過形成の組織像と BAP1 免疫組織化学的染色像

A: 反応性中皮細胞過形成, HE, B: 反応性中皮細胞過形成, BAP1 正常発現, C: 上皮型中皮腫, HE, D: 上皮型中皮腫, BAP1 発現消失, E: 上皮型中皮腫, HE, F: 上皮型中皮腫, BAP1 過剰発現

表 7. 上皮型中皮腫と反応性中皮細胞過形成における各マーカーの陽性率

	上皮型中皮腫	反応性中皮細胞過形成
マーカー	陽性例 (%)	陽性例 (%)
Desmin	12/79 (15.2)	48/53 (90.6)
EMA	81/81 (100)	6/53 (11.3)
GLUT-1	60/66 (90.9)	10/55 (18.2)
IMP3	43/64 (67.2)	2/45 (4.4)
CD146	41/48 (85.4)	1/26 (3.8)
p53 (10% ≦)	23/64 (35.9)	0/45 (0)
Ki-67 (10% ≦)	48/71 (67.6)	6/66 (9.1)
Noxa	40/58 (69.0)	3/47 (6.4)
Survivin (4% ≦)	21/32 (65.6)	2/53 (3.8)
BAP1発現異常	40/47 (85.1)	0/52 (0)

表 8. 上皮型中皮腫と反応性中皮細胞過形成の鑑別における各種マーカーの診断特性

マーカー	感度	特異度	陽性的中率	陰性的中率	正診率
Desmin (-)	84.8%	90.6%	93.1%	80%	87.1%
EMA (+)	100%	88.6%	93.1%	100%	95.5%
GLUT-1 (+)	90.9%	81.8%	85.7%	88.2%	86.8%
IMP3 (+)	67.2%	95.6%	95.6%	67.2%	78.9%
CD146 (+)	85.4%	96.2%	97.6%	78.1%	89.2%
p53 (10% ≦)	35.9%	100%	100%	52.3%	62.4%
Ki-67 (10% ≦)	67.6%	90.9%	88.9%	72.3%	78.8%
Noxa (+)	69.0%	93.6%	93.0%	71.0%	80%
Survivin (+)	65.6%	96.2%	91.3%	82.3%	84.7%
BAP1発現異常	85.1%	100%	100%	88.1%	92.9%

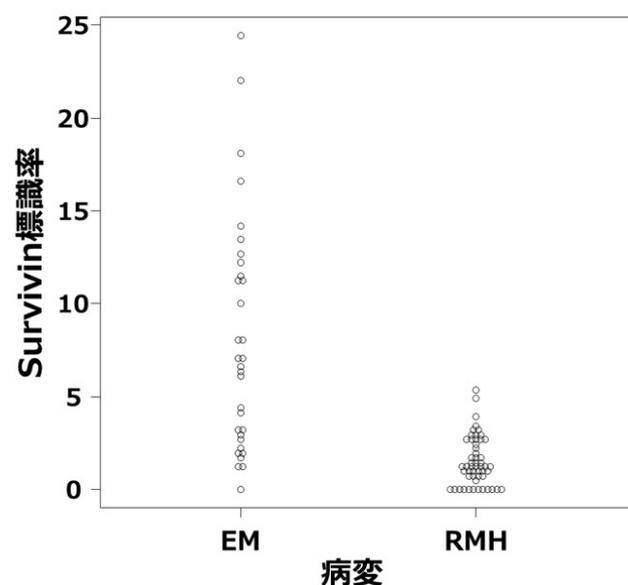


図 10. 上皮型中皮腫 (EM) と反応性中皮細胞過形成 (RMH) の Survivin 標識率の分布

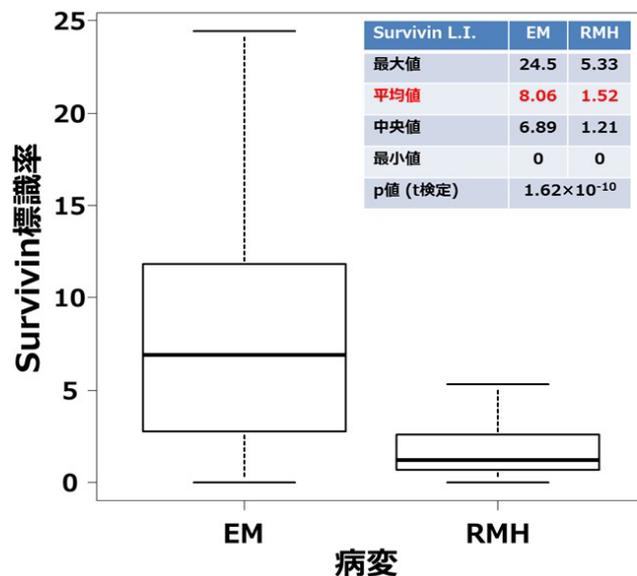


図 11. 上皮型中皮腫(EM)と反応性中皮細胞過形成(RMH)の Survivin 標識率の分布 (Box plot)
Survivin の上皮型中皮腫における標識率は, 反応性中皮細胞過形成における標識率より有意に高値である。

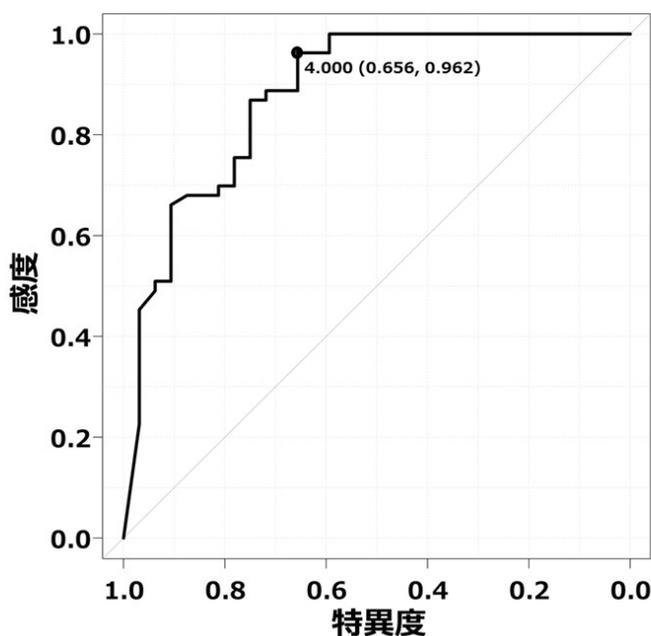


図 12. ROC 曲線
感度と特異度の和が最大となる点(4.000)を Cut-Off 値とした。

4. 結語

本年度研究の結果からは既存の中皮腫陽性マーカーのみでは, 低分化型上皮型中皮腫と低分化型非小細胞性肺癌の鑑別には不十分であることが明らかとなり, 新たな中皮腫陽性マーカーの発見が望まれるところである。また, 肺肉腫様癌と肉腫型中皮腫の鑑別に有用な免疫組

織化学マーカーも現時点ではほとんど存在しないため、今後はこれら疾患における網羅的遺伝子発現解析を基盤とした新規鑑別診断マーカーの確立が望まれるところである。

参考文献

- 1) 武島幸男, 櫛谷 桂, Amatya VJ. 中皮腫の確定診断のための免疫組織化学的検査の現状と今後について. 平成 26 年度労災疾病臨床研究事業 胸膜中皮腫の的確な診断方法に関する研究—鑑別診断方法と症例収集—報告書. 2015.
- 2) Travis WD, Brambilla E, Burke AP, et al. WHO Classification of Tumors of The Lung, Pleura, Thymus and Heart. 4th Edition. IARC, Lyon, 2015.
- 3) Cigognetti M, Lonardi S, Fisogni S, et al. BAP1 (BRCA1-associated protein 1) is a highly specific marker for differentiating mesothelioma from reactive mesothelial proliferations. *Mod Pathol.* 2015;28(8): 1043-57.
- 4) Hanley KZ, Facik MS, Bourne PA, et al. Utility of anti-L523S antibody in the diagnosis of benign and malignant serous effusions. *Cancer.* 2008;114(1):49-56.
- 5) Kato Y, Tsuta K, Seki K, et al. Immunohistochemical detection of GLUT-1 can discriminate between reactive mesothelium and malignant mesothelioma. *Mod Pathol.* 2007;20(2):215-20.
- 6) Okazaki Y, Nagai H, Chew SH, et al. CD146 and insulin-like growth factor 2 mRNA-binding protein 3 predict prognosis of asbestos-induced rat mesothelioma. *Cancer Sci.* 2013;104(8):989-95.
- 7) Sato A, Torii I, Okamura Y, et al. Immunocytochemistry of CD146 is useful to discriminate between malignant pleural mesothelioma and reactive mesothelium. *Mod Pathol.* 2010;23(11):1458-66.
- 8) Tsukiji H, Takeshima Y, Amatya VJ et al. Myogenic antigen expression is useful for differentiation between epithelioid mesothelioma and non-neoplastic mesothelial cells. *Histopathology.* 2010;56(7):969-74.
- 9) Kanda Y. Investigation of the freely available easy-to-use software 'EZ' for medical statistics. *Bone Marrow Transplant.* 2013;48(3):452-8.
- 10) 環境再生保全機構. アスベスト(石綿)健康被害の救済
<https://www.erca.go.jp/asbestos/medical/index.html>
- 11) Kushitani K, Amatya VJ, Mawas AS, et al. Use of Anti-Noxa Antibody for Differential Diagnosis between Epithelioid Mesothelioma and Reactive Mesothelial Hyperplasia. *Pathobiology.* 2016; 83(1):33-40.
- 12) Fukuda S, Pelus LM. Survivin, a cancer target with an emerging role in normal adult tissues. *Mol Cancer Ther.* 2006;5(5):1087-98.
- 13) Husain AN, Colby T, Ordonez N, et al Guidelines for pathologic diagnosis of malignant mesothelioma: 2012 update of the consensus statement from the International Mesothelioma Interest Group. *Arch Pathol Lab Med.* 2013;137(5):647-67.

胸膜中皮腫の的確な診断に資するための ICT を用いた遠隔病理及び画像診断の応用

井内 康輝、由佐 俊和

研究目的：

胸膜中皮腫の診断は難しく、画像診断と病理学的診断の総合判定で行なわれる。しかも、それぞれについて、単独の画像診断医、あるいは病理診断医の診断が可能な場合もあるが、診断困難な例では、複数あるいは多数の診断医の総合判断が求められる。

しかしながら、この総合判断を行うために、多くの診断者（画像診断医、病理診断医、臨床医：呼吸器内科医、呼吸器外科医）が日時を定め一同に会することは困難を伴う。また、診断者の都合次第ではその参加数が一定でないことから、参加者の多寡によって合議の内容や判定の結果が左右されることがある。

そこで、診断者がそれぞれ、自らの施設において、放射線画像や病理像を任意の時間（定められた期限までに）に観察し、診断を下して意見を述べ、これらを公平に集約して、合議による結論を見出すことは合理的である。すなわち、常に一定のレベル以上の診断が合議によって下され、かつ結論をえるまでの日数が節約され、旅費などの経費の節減にも繋がると考えられる。

上記の観点から本研究では、インターネット回線とクラウドサービスを用いた新しい診断会議システムを構築して、それを実際に運用してメリット、デメリットを検討し、実用化にむけて改良することを目的とする。

研究方法：

昨年度開発を手がけたシステムを改良して提供し、試行した。

まず、中皮腫を疑い、病理組織検査（生検、剖検、細胞診などによってえられた材料）と診断時の画像（X線フィルム、CT画像、MRI画像）のある症例を研究班の班員から提供を受けた。

提供にあたっては、個人データの院外への持ち出しに関する患者の同意のとり方と個人情報秘匿については、平成26年度の同研究班の報告書に示した方法1)を、提供される各医療機関と情報を受け取る分担研究者（井内）の施設（病理診断センター）で遵守した。

提供された病理組織標本については、バーチャルスライドシステム（Nanozoomer®、浜松ホトニクス）を用い、スキャナーによってデジタルデータとした。画像については、DICOMデータの形で提供された場合、これらをポータルシステム、ビューワーシステムによって、クラウドサービスのプラットフォームにあげ7名の診断者（画像診断医2名、病理診断医2名、臨床医3名）の施設にあるブラウザ（コンピューター）からのアクセスによって、読影あるいは診断を可能とした。7名の診断者は、それぞれが観察した画像および病

理画像によって独自に判断を下し、その診断意見をレポートシステムによって入力し、クラウドサービスのプラットフォームにあげた。分担研究者（井内）はこれらの診断意見を読み、自らも画像および病理画像を観察した上で、診断意見をまとめ、確定診断とした。

なおこれまでは、各診断者の意見が実名のもとに一覧表としてみる事が可能であったことから、他者の診断意見に自分の意見が左右されることがあるとの指摘があり、その点を改良して分担研究者（井内）が確定診断を示すまで、各診断者は、他の診断者の診断意見をみることはできないように設定した。

研究結果：

前年度も提示したこれらのシステムの基本を図示すると、図1～図3となる。今年用いたシステムの具体的な画面は図4～図8となり、今回の改良点をまとめると、図9、図10となる。

図1：診断会議システムの概要

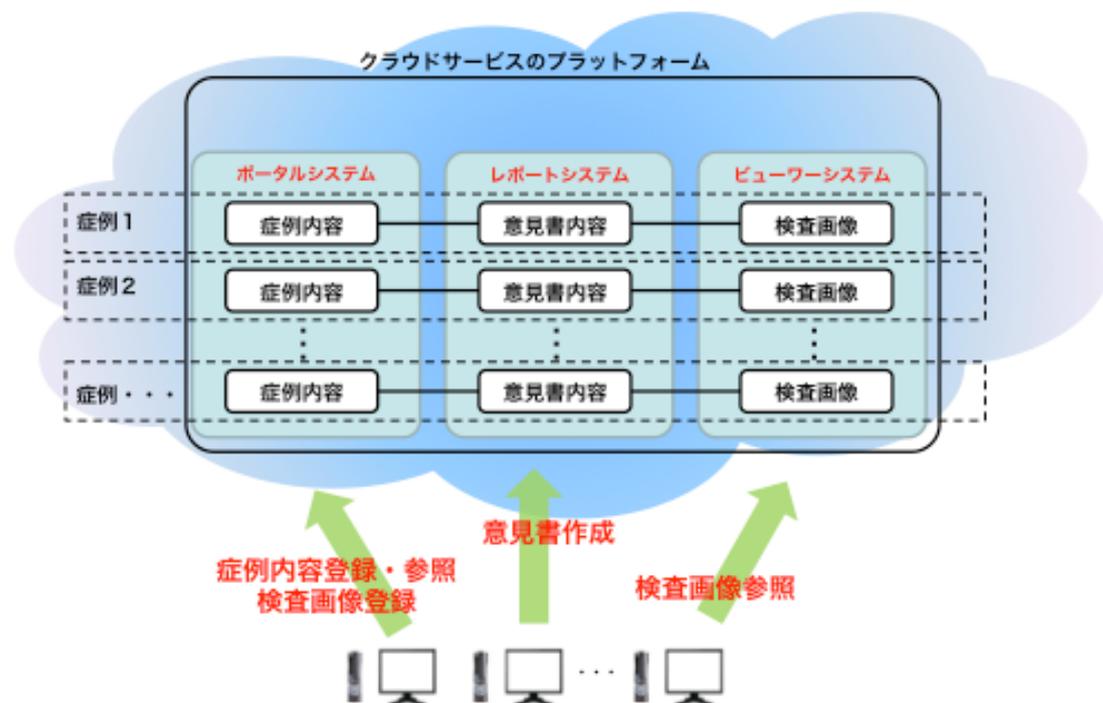
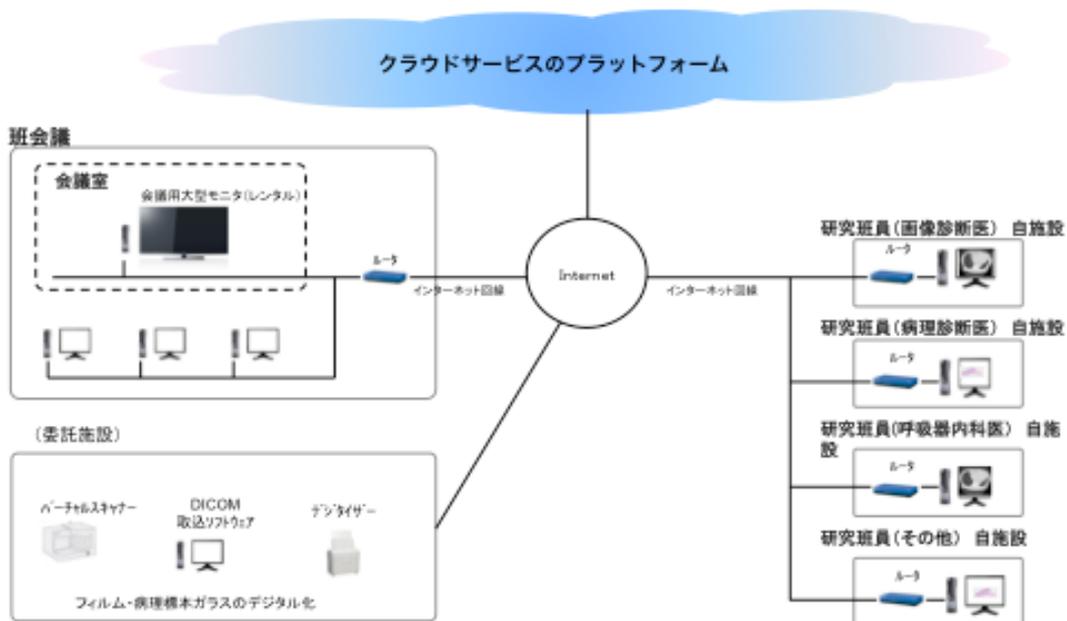


図 2：システムの構築図



※クラウドサービス利用にあたり、ネットワーク回線・ルータ・PCについては 各施設の環境を利用する事を前提とします

図 3：診断意見の集約の仕組み

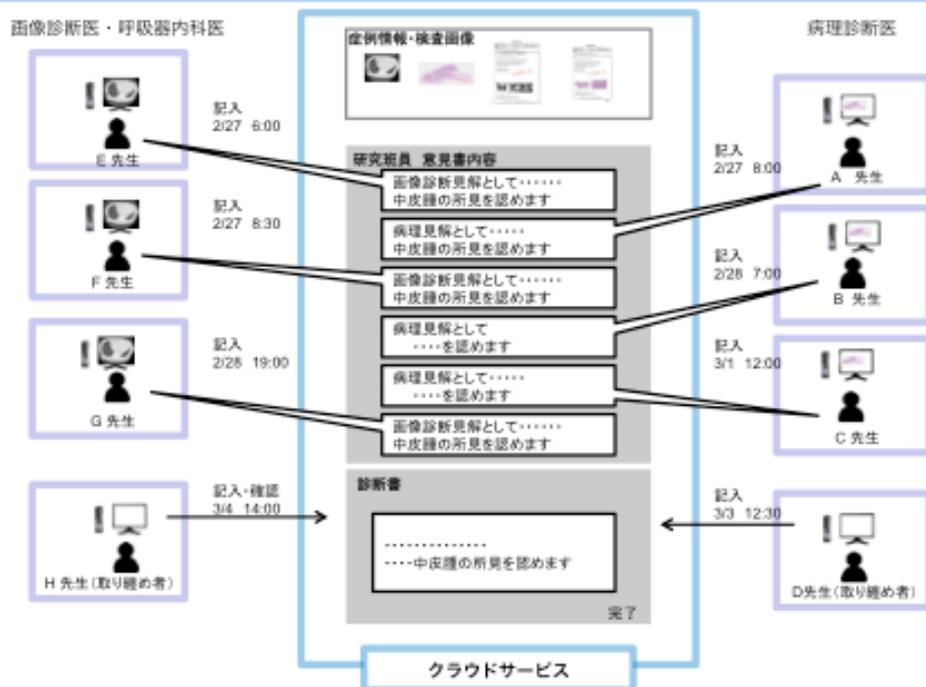


図 4.



図 5.



図 6.

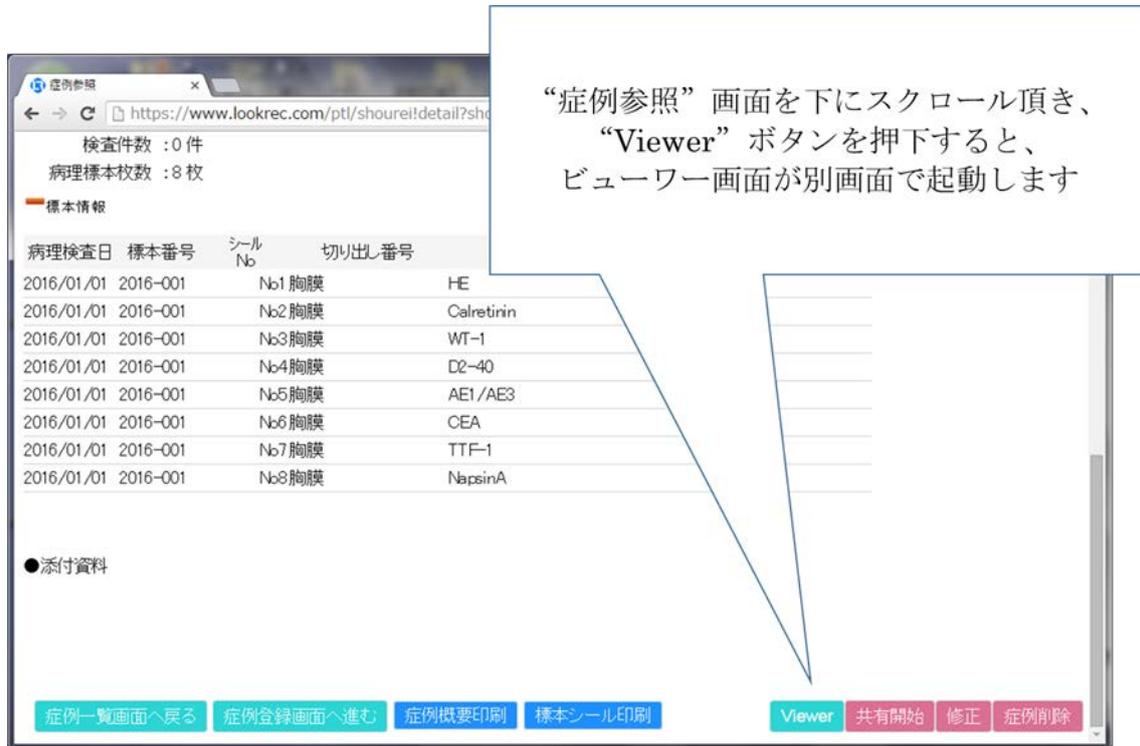


図 7.

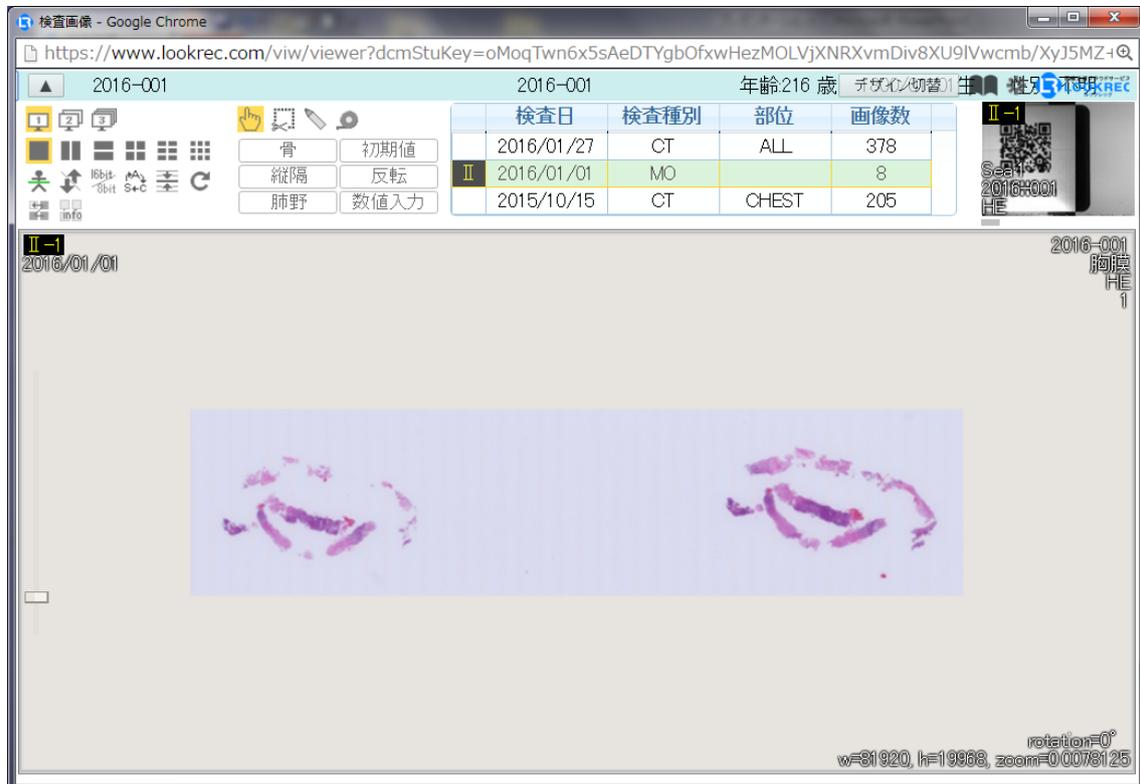


図 8.

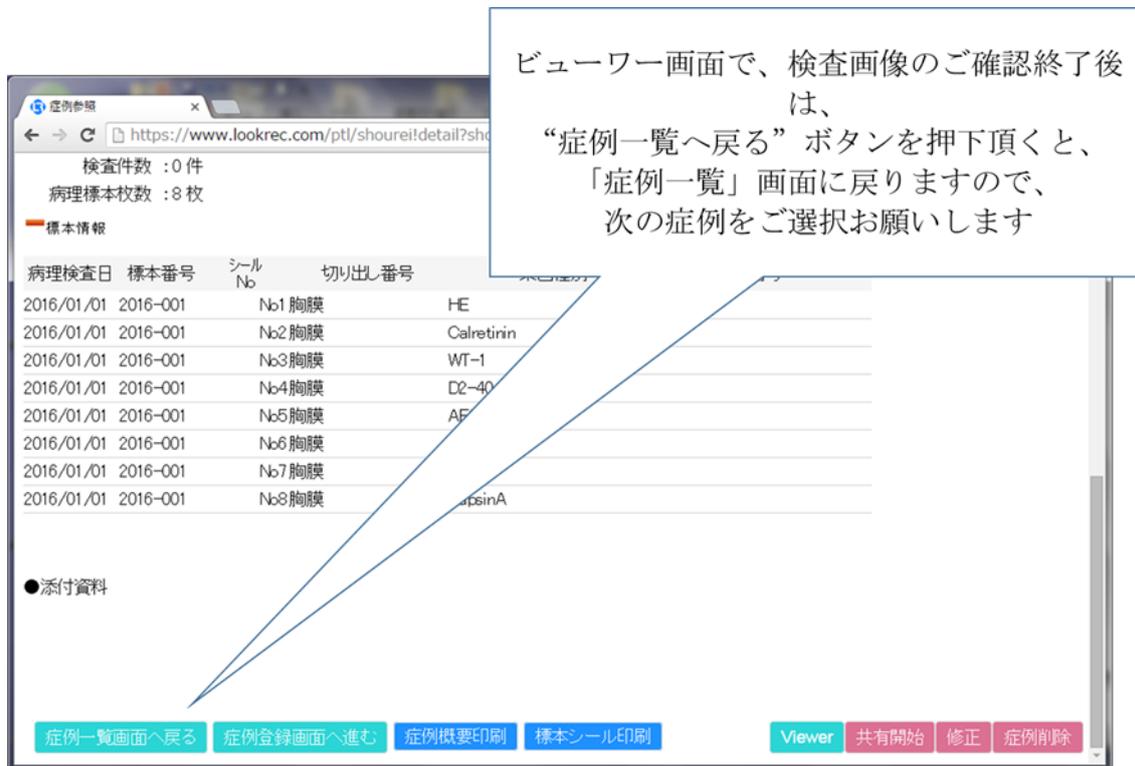


図 9.

①見解の登録

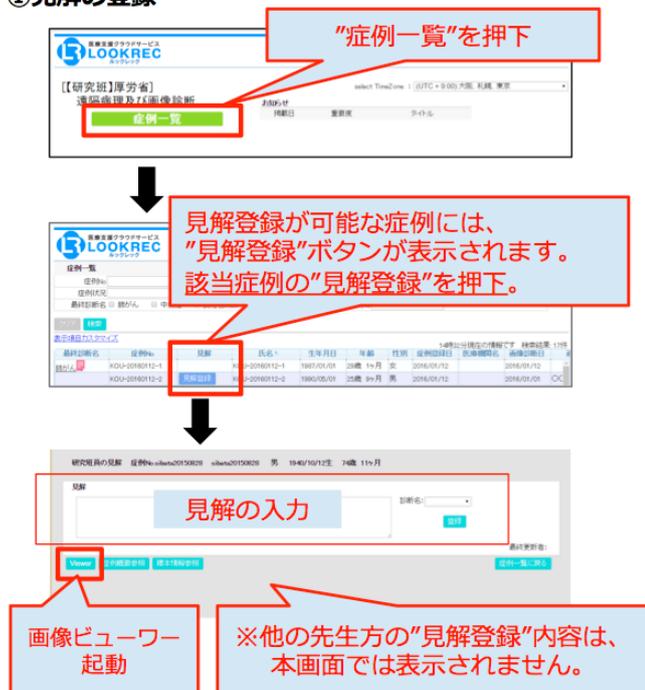
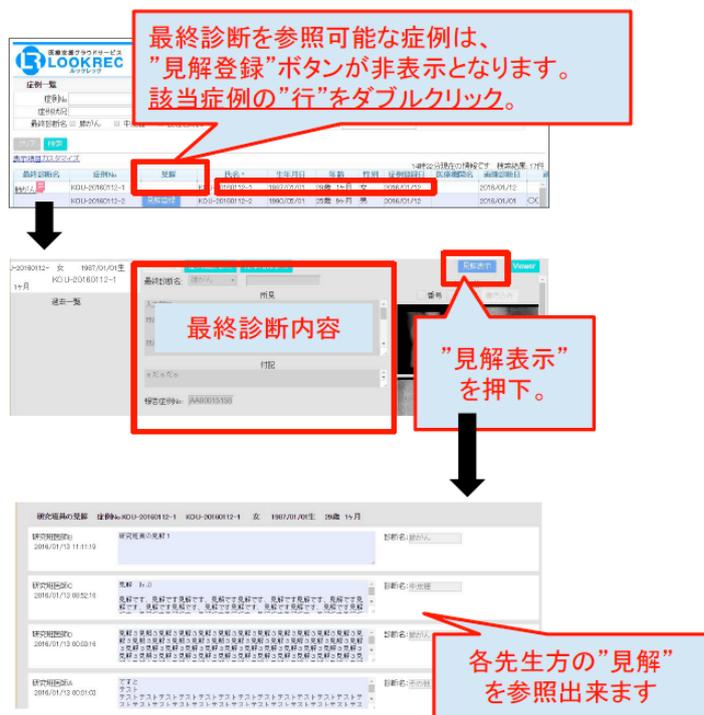


図 10.

②最終診断の参照見解 ※本画面は最終診断確定後 参照可能



症例提示：

検討した症例の一覧は下記の通りである。

症例番号	提供施設	病理標本 (枚数)	画像	最終診断
2016-001	A 施設	8	CT	上皮型中皮腫 (低分化)
2016-002	〃	12	CR, CT	肺多形癌
2016-003	B 施設	9	なし	上皮型中皮腫 (低分化)
2016-004	〃	12	なし	上皮型中皮腫 (非浸潤)
2016-005	C 施設	14 (細胞診)	なし	上皮型上皮腫
2016-006	D 施設	9 (細胞診)	CT	上皮型中皮腫
2016-007	〃	8	なし	線維性胸膜炎
2016-008	〃	8	なし	肉腫型中皮腫
2016-009	〃	9	CT	二相型中皮腫
2016-010	〃	6	なし	線維性胸膜炎

それぞれの例についての診断者それぞれの診断意見と分担研究者によるまとめおよび確定診断は以下の通りである。

[2016-001]

診断者	診断意見	診断名
A	初回CTで、左側の外側主体に不整な胸膜肥厚があり、3ヵ月後のCTで、胸膜肥厚の厚さや範囲が明らかに進行しています。胸壁外進展もみられる。中皮腫の所見と思われる。	診断名: 中皮腫
B	左胸膜腫瘍部針生検採取標本と思われる。 1/2ほどの領域で腫瘍壊死がみられ、残る1/2の部はviableな悪性腫瘍細胞の増殖をみる。脂肪細胞が散在し脂肪組織浸潤像と思われる。間質増生は弱く腫瘍細胞増殖密度が高い。いくぶん上皮細胞様?にみえる部もあるが、基本的には紡錘形細胞の増殖と思われる。 免疫染色: CK(AE1/AE3) 強陽性、Calretinin弱 (focal) 陽性、WT-1陽性、D2-40陽性、CEA陰性、TTF-1陰性、NapsinA陰性以上で、SMAやS100などの染色はないが、sarcomatoid mesotheliomaと診断します。	診断名: 中皮腫
C	肉腫型中皮腫である。クラチンが陽性の紡錘形細胞が壺に増生しており、肋骨破壊を伴う腫瘍性胸膜肥厚が画像でも認められるため。	診断名: 中皮腫
D	2015年10月CTにて左胸水と胸膜不整肥厚所見を認め、悪性胸膜病変の所見である。肺病変ははっきりしない。有意サイズのリンパ節腫大(-)、胸膜プラーク(-) 2016年1月CTでは胸膜肥厚所見がかなり増悪し、胸壁に高度に浸潤している。今回も肺病変は認めず、肺癌よりも中皮腫を考える所見と経過である。	診断名: 中皮腫
E	広範な胸壁浸潤を伴う左胸膜の腫瘍性病変が認められます。病変は上肺野から下肺野まで広がっていますが、縦隔側には殆ど認められません。また、左下肺には肺内腫瘍か葉間胸膜の腫瘍かの鑑別に困難な腫瘍も認められます。画像的には中皮腫や胸膜播種を伴う肺癌が疑われます。 免疫染色でCalretinin・WT-1・D2-40等の中皮マーカーが陽性であり、CEA・TTF-1等の腺癌マーカーが陰性であることより、上皮型の胸膜中皮腫と考えます。	診断名: 中皮腫
F	胸部CTでは左胸膜の腫瘍性肥厚を認め、一部は胸壁内へ浸潤しています。 明らかな胸膜プラークはみられません。 ：画像上は胸膜の悪性腫瘍。 免疫組織染色ではAE1/AE3陽性、D2-40も陽性でしょうか。肺癌関連のマーカーは陰性ですので胸膜中皮腫と考えます。	診断名: 中皮腫
G	Sarcomatoid mesothelioma (Imaging CT is compatible?) short spindle cells proliferation with massive coagulation necrosis Calretinin - WT-1 3+ D2-40 2+ AE1/AE3 3+ CEA - TTF-1 - Napsin A -	診断名: 中皮腫

最終診断名:

所見

7名(病理2名、放射線2名、内科2名)の投票があり全員一致して、肉腫型中皮腫の診断でした。組織像としては腫瘍細胞は紡錘形ではなく、また上皮様配列が伺われる部分があることから、低分化な上皮型と分類しておくことも可能でしょう。免疫染色でも、肉腫型より中皮細胞マーカーが余生になりやすいといえます。免疫染色では、AE1/AE3(++)ですが、calretinin,D2-40,WT-1は一部で陽性あるいは弱陽性です。CEA,TTF-1,NapsinAは陰性です。

付記

報告症例No:

[2016-002]

研究班員の見解 症例No.2016-002 2016-002 不明 1800/01/01生 216歳 1ヶ月

A	右水気胸の状態。右側に肺を取り囲む全周性の結節状の胸膜肥厚あり。肺の無気肺がみられるが、肺癌は明らかでなく中皮腫で矛盾しない。	診断名: 中皮腫
B	提出された標本では腫瘍性病変の主体は胸膜部で、一部に肺実質に浸潤する像がみられる。増殖腫瘍細胞は大型多方形細胞が主体で多核巨細胞や奇形な細胞も混じっている。紡錘形細胞は乏しい。 免疫染色: CAM5.2陽性(強くない)、CK(AE1/AE3)陽性(強くない)、Calretinin陽性、D2-40陰性、WT-1陰性、TTF-1陰性、NapsinA陰性、Claudin4陽性、CKの染まりが強くはないこと、Claudin4が陽性とせざるを得ない膜性の染まりがあることから、mesotheliomaではなく肺癌(pulmonary giant cell carcinoma)と診断したい。 肺実質との関連をみるため弾力線維染色標本を観察したい。	診断名: 肺がん
C	多形性のある腫瘍細胞がリンパ管侵襲が目立つ。Claudine 4等が陽性を示し、中皮腫マーカーがcalretininのみなので多形性肺がんと診断する。画像では環状胸膜肥厚と胸膜上の多発腫瘍が認められるため鑑別は難しい。	診断名: 肺がん
D	右低位の両側胸水(+)で、右環状胸膜肥厚(+)、胸膜不整も伴っており、悪性胸膜病変の所見である。 含気を認める肺野に原発巣を疑う所見(-)で、中皮腫が考えやすいが、右下葉の虚脱肺内に造影CTにて腫瘍形成がありそうで、気管支血管束沿いの病変進展を疑う所見も伴っている。肺門・縦隔リンパ節転移疑い所見も認められ、胸膜病変もやや壊死傾向が強い。肺癌も十分考えられる画像所見である。	診断名: 肺がん
E	画像上は右胸水と胸膜の不整な肥厚を認める。肺内には円形無気肺と思われる腫瘍様の陰影を認めるが原発性肺がんを示唆するような所見は認めない。胸膜の悪性病変と考える。 免疫組織染色の結果(カルレチニンやクラチン陽性、肺癌マーカーは陰性)より、胸膜中皮腫と考える。	診断名: 中皮腫
F	胸部CTにて多房性となった大量の被包化胸水を認めます。一部には腫瘍形成を伴い高度不整・全周性に胸膜が肥厚しています。画像的には中皮腫等の悪性胸膜病変と考えられます。 免疫染色ではWT-1・D2-40等の中皮マーカー、CEA・TTF-1等の腺癌マーカーがともに陽性となっていますが、Calretininが細胞質のみに陽性であることとClaudin-4が強陽性であることより偽中皮腫様肺腺癌と考えます。	診断名: 肺がん
G	Sarcomatoid carcinoma of the lung Pleomorphic giant cells, sarcomatous cells, rhabdoid cells Lymphatic invasion +++ Intrapulmonary lesion + Calretinin 2+, WT-1 -, D2-40 -, CAM5.2 3+, AE1/AE3 3+, CEA -, TTF-1 -, Napsin A -, Claudin-4 m/cy 3+, Ber-EP4 w2+, MOC31 3+	診断名: 肺がん

最終診断名: 肺がん

所見

7名の投票がありましたが、中皮腫か肺がんかで意見が分かれました。病理(2名)は肺がん、放射線(2名)は中皮腫1名、肺がん1名、内科(3名)は中皮腫1名、肺がん2名でした。
病理標本では腫瘍の局在は肺内に見えます(EVG染色はありません)。免疫染色では、calretinin(+)ですが、WT-1(-)、D2-40(-)です。肺がんマーカーでは、CEA(-)、TTF-1(-)ですが、claudin-4(+)です。
結論としては、肺内にあると見える腫瘍で、claudin-4陽性ですので、肺がん(多形癌)とするのが妥当でしょう。calretinin陽性のみには頼ることは危険であることを示唆する症例です。

付記

報告症例No:

[2016-003]

診断者	診断意見	診断名
A	標本全体に結合性を示す上皮様腫瘍細胞増殖をみる。腫瘍細胞は、大小不同や核異型性があるが、比較的揃った顔つきをしている。solid, micro("macro") cystic, trabecular などのpatternを呈している。cysticな像が目立つadenoid cystic様の像もみえる。 免疫染色：CK(AE1/AE3)強陽性、Calretinin強陽性、D2-40強陽性、WT1陽性、CK5/6陽性、CAE陰性、Ber-EP4一部陽性、MOC-31陽性 陰性抗体のBer-EP4およびMOC-31が陽性で、他の陰性抗体(Claudin4、胸膜であればTTF-1、NapsinA)の染色が望ましいが、中皮腫陽性抗体が明瞭に陽性で、腫瘍細胞よりmesotheliomaでよいように思われる。女性の腹膜であればさらなる陰性抗体染色が必須。	診断名: 中皮腫
B	病理のみようです。	診断名: その他
C	申し訳ございませんが、私には病理標本のみでの診断能力がありません。	診断名: その他
D	HE染色、免疫組織染色の結果(calretinin+, WT-1+, D2-40+, CKAE1/AE3+, CEA-, BerEP4- など) より、上皮型中皮腫とします。	診断名: 中皮腫
E	上皮型中皮腫の陽性マーカーが9種類陽性を示し、CEAが陰性を示す。MOC-31は陽性であるが、上皮型中皮腫と診断する。	診断名: 中皮腫
F	Probably Epithelioid mesothelioma (胸膜ならNapsin A, TTF-1, 腹膜ならER, Pdr, PAX8を行うべき。) Solid and microcystic pattern Calretinin 3+, WT-1 2+, D2-40 3+, CK5/6 3+, AE1/AE3 3+, CEA -, Ber-EP4 w2+, MOC31 3+	診断名: 中皮腫

最終診断名:

所見

画像の提供ができなかったため、4名からの投票になりました。病理(2名)、内科(2名)はいずれも中皮腫(上皮型)と診断されています。但し免疫染色が不十分で確定できないという意見でした。
HE染色ではsolid, micricystic, trabekularなど多彩な組織像を認めます。
免疫染色では、calretinin, WT-1, D2-40はいずれも陽性で、CEA, BerEP-4は陰性、MOC-31は陽性です。中皮腫として、陽性マーカー2種、陰性マーカー2種の所見は確認できますので、中皮腫と診断します。

付記

報告症例No:

[2016-004]

研究班員の見解 症例No.2016-004 2016-004 不明 1800/01/01生 216歳 1ヶ月

A	脂肪組織層を含む壁側胸膜全層が採取。その多くの部は、胸膜面に平行に走行する硝子化した高度線維化層で細胞成分に乏しい線維性胸膜炎像を呈している。一部に、異型性を有する紡錘形細胞の増殖がみられ深層部に及び脂肪組織層に及ぶ像を認める。それとは別に中皮細胞の増殖が炎症細胞浸潤やフィブリンの析出塊とともにみられ、肥厚した胸膜の表層部にも一部みられるが、浸潤性増殖像はみない。また上記の異型紡錘形細胞との移行は明らかでない。 免疫染色： CK(AE1/AE3), CAM5.2に陽性の紡錘形細胞は脂肪組織浸潤部にも明瞭に及んでいる。その紡錘形細胞はCalretinin弱陽性、D2-40陽性、WT-1弱陽性。結合を有する中皮細胞は中皮腫抗体に明瞭に陽性、EMA陰性、Desmin一部陽性。 以上で、sarcomatoid mesotheliomaと診断します。 結合を有する中皮細胞は反応性増殖と思われます。採取標本内の多くの胸膜肥厚は硝子化の強いfibrous pleuritis。	診断名: 中皮腫
B	病理のみの症例のようです。	診断名: その他
C	申し訳ございませんが、私には病理標本のみでの診断能力がありません。	診断名: その他
D	上皮型胸膜中皮腫に一致した腫瘍細胞の造成が認められる。陽性抗体2個、陰性抗体2個が一致する	診断名: 中皮腫
E	Fibrozing/Organizing pleuritis Plaque+ Zonation+ CAM5.2: 3+表層, AE1/AE3: 3+表層 Calretinin: 3+表層, WT-1: 1+表層, D2-40: m3+表層, CK5/6: 3+表層 EMA: -, CEA: -, Ber-Ep4: -, MOC31: -, Desmin: -	診断名: その他

最終診断名:

所見

画像が提供できなかったため、投票は3名(病理2名、内科1名)にとどまりました。病理1名は胸膜炎、1名は中皮腫(肉腫型)とされています。内科1名は中皮腫(上皮型)の診断です。意見が一致しなかった理由としては、診断の根拠となった所見をとった部位が異なる可能性が考えられます。
HE染色では、大半が胸膜炎の所見を示しますが、一部に過形成病変か早期上皮型中皮腫かを鑑別する必要がある部分があります。同部の免疫染色では、EMA(-), desmin(-)で良悪性の鑑別が十分できていません。

付記

報告症例No:

[2016-005]

研究班員の見解 症例No.2016-005 2016-005 不明 1800/01/01生 216歳 1ヶ月

A	セルブロックと思われる標本 異型の弱い腫大した胞体が豊かで円形の中皮様細胞が個細胞性および結合性を示して多数みられる。数十個の大きな球状集塊もみえる。免疫染色：Calretinin, D2-40, WT-1のいずれも強陽性、Glut-1陽性、EMA陽性だが膜よりも胞体陽性細胞が多い(CEA陰性? (過染)、TTF-1陰性、Claudin4 陰性? (過染)、Desmin陰性、CD146陽性、IMP3陽性、 以上で、ブロック標本からは、上皮型中皮腫か? 反応性中皮細胞増生か? だが、前者の上皮型中皮腫の可能性が高いように思われる。	診断名: 中皮腫
B	病理のみようです。	診断名: その他
C	申し訳ございませんが、私には病理標本のみでの診断能力がありません。	診断名: その他
D	HE染色と、免疫組織染色の結果(calretinin+, CEA-など)より、反応性中皮と思われます。	診断名: 良性石綿肺
E	上皮型中皮腫のセルブロック像である。陽性抗体と陰性抗体は中皮腫に一致している。TTF-1とclaudine4は典型的な染色ではなく、Ki-67は悪性を示唆する	診断名: 中皮腫
F	c/w Epithelioid mesothelioma (CT: compatible) Cell block from pleural effusion Calretinin 3+ WT-1 3+ D2-40 3+ Glut-1 3+ EMA cy/m 3+ CD146 m1+ IMP3 2+ MIB-1 20% CEA - TTF-1 - Claudin-4 - Desmin -	診断名: 中皮腫

最終診断名: 中皮腫

所見

画像が提供できていませんので、4名(病理2名、内科2名)の投票にとどまりました。標本は細胞診から作製されたセルブロックです。

病理2名はいずれも中皮腫、内科2名は1名が中皮腫、1名が反応性中皮細胞(良性石綿胸水)との診断です。免疫染色では、中皮細胞マーカー(calretinin, WT-1, D2-40)は陽性、Glut-1は陽性、EMAは細胞膜に陽性、desminは陰性で、中皮腫が示唆されます。

付記

報告症例No:

[2016-006]

研究班員の見解 症例No.2016-006 2016-006 不明 1800/01/01生 216歳 1ヶ月

A	右側の大量の胸水がみられ、経過で減少しています。胸膜の肥厚や不整像はなく、中皮腫を示唆する所見はありません。	診断名: <input type="text" value="その他"/>
B	胸膜のセルブロック標本 異型性を有した胞体比較的豊かな中皮細胞様円形細胞が数多くみられる。二核細胞や三核細胞像や、結合した細胞像がやや目立ち、列をなした細胞や十数個の球状に結合した細胞集塊像もみえる。 免疫染色: CK(AE1/AE3)強陽性、Calretinin強陽性、D2-40陽性、WT-1陽性、EMA弱陽性、Desminは異型性を有する細胞は陰性、Glut-1陽性、CD146陽性 以上で、腫瘍抗体などの陰性抗体はないが、異型を有する細胞は中皮細胞抗体のいずれにも陽性。EMA弱陽性、Desmin陰性、Glut-1陽性、CD146陽性で、中皮腫細胞を強く示唆する。セルブロック標本内ではepithelioid mesotheliomaと診断します。	診断名: <input type="text" value="中皮腫"/>
C	画像上、縦隔が左方へ変位する程の大量の右胸水が貯留しています。単純CTであり胸膜病変の確認は困難ですが、縦隔側胸膜の軽度の肥厚(軽度不整を伴う?)が認められます。画像的には良悪性の鑑別は困難です。免疫染色で、Calretinin・WT-1等の中皮マーカーが陽性であり、desmin陰性・Glut-1陽性より中皮腫と考えます。	診断名: <input type="text" value="中皮腫"/>
D	2015年10月のCTでは大量右胸水(+), 明らかな胸膜不整(-), 肺病変(-), 胸膜プラーク(-), わずかに縦隔側胸膜と葉間胸膜に凹凸があるようにも見えるが、確実とはいえない。 2016年1月CTにて胸水はドレナージ中だが、依然胸水多量に(+), 右肺底部には胸壁に浸潤するような腫瘍形成+厚い胸膜肥厚を認め、悪性胸膜病変を考える所見である。今回も肺病変(-), 有意サイズのリンパ節腫大(-)で、肺癌よりも中皮腫を疑う。	診断名: <input type="text" value="中皮腫"/>
E	画像上は右胸水と虚脱した肺。肺内には腫瘍性病変は認めず、胸膜にも不整な肥厚や結節、腫瘍性病変は認めないと思います。病理所見は、炎症細胞と反応性中皮でしょうか?	診断名: <input type="text" value="良性石綿肺"/>
F	細胞診における早期中皮腫であり、画像上は胸水のみ、しかし、中皮マーカーは中皮腫を示唆する。	診断名: <input type="text" value="中皮腫"/>
G	c/w Epithelioid mesothelioma 画像からmesothelioma CAM5.2 3+, AE1/AE3 3+, Calretinin 3+, WT-1 3+, D2-40 m2+, CK5/6 3+, EMA m3+, Desmin reactive mesothelial cells +, Glut-1 m1+, CD146 m2+	診断名: <input type="text" value="中皮腫"/>

最終診断名:

所見

7名(病理2名、放射線2名、内科3名)から診断をいただきました。
病理2名は中皮腫(上皮型)、放射線は1名は中皮腫、1名は胸水のみ、内科は2名中皮腫、1名は反応性中皮細胞(良性石綿胸水)です。
標本は、胸水細胞診からえられたセルブロックです。
免疫染色では、中皮細胞マーカー(calretinin, WT-1, D2-40)陽性であり、EMAは細胞膜に陽性、desminは陰性です。CD146も細胞膜に陽性です。
これらの所見から、中皮腫と診断できます。

付記

報告症例No:

[2016-007]

診断者	診断意見	診断名
A	<p>脂肪組織層や一部横紋筋を含む壁側胸膜全層が採取。壁全体の4/5³/4を占めて硝子化を伴う高度線維化層をみる。深層で脂肪組織に及ぶ線維化をみるが線維密度は低く小円形炎症細胞浸潤み集簇集も散在。増生する血管には胸膜に垂直に走る血管像をみる。硝子化を伴う線維性肥厚部の紡錘形細胞は細胞密度が低く異型性も弱い。また軽度の浮腫や軽い炎症細胞浸潤を伴っている。増生線維配列は不整な配列像を一部にみるが概ね胸膜に平行な走行を呈している。線維化の高度部と低部との間には移行をみる。granuloma(-)</p> <p>免疫染色：CK(AE1/AE3),CAM5.2に陽性の紡錘形細胞は胸腔寄りに多く、深層では少ない。SMAは表層～中層に陽性紡錘形細胞が目立ち深層部では陰性。Desminは表層～中層で陽性細胞像を明確に認める。</p> <p>以上で、採取された標本内ではfibrous pleuritis, highly suspectedと診断。samplingの可能性も否定できず、follow upは必要。</p>	診断名: <input type="text" value="その他"/>
B	<p>申し訳ございませんが、私には病理標本のみでの診断能力がありません。</p>	診断名: <input type="text" value="その他"/>
C	<p>病理のみの症例のようです。</p>	診断名: <input type="text" value="その他"/>
D	<p>WT-1,calretinin陽性腫瘍細胞のしゅうぞくがあり、中皮腫を示唆する所見ではないかと思われる</p>	診断名: <input type="text" value="中皮腫"/>
E	<p>Fibrous pleuritis</p> <p>Plaque like fibrosis</p> <p>Vague zonat ion</p> <p>CAM5.2 surface 1+</p> <p>AE1/AE3: surface 1+</p> <p>Desmin : surface 2+</p> <p>SMA: 3+</p> <p>Calretinin: trace</p> <p>D2-40: surface 2+</p> <p>WT-1: -</p>	診断名: <input type="text" value="その他"/>

最終診断名:	<input type="text" value="その他"/>	<input type="text" value="線維性胸膜炎"/>
所見		
<p>画像が提供できませんでしたので、3名(病理2名、内科1名)から診断をいただきました。病理2名はいずれも線維性胸膜炎、内科1名は中皮腫の診断です。</p> <p>HE染色では細胞密度の低い膠原線維性組織であり、表面にフィブリンの付着はありますが、いわゆるzonat ionはみられません。脂肪組織への進展は伴いません。</p> <p>免疫染色では、胸膜表層部分にみられる異型性に乏しい紡錘形細胞はサイトケラチン(CAM5.2, AE1/AE3)陽性で、かつdesminも陽性です。</p> <p>これらの所見から、線維性胸膜炎と診断するのが妥当です。</p>		
付記		
<div style="border: 1px solid gray; height: 20px; width: 100%;"></div>		
報告症例No:	<input type="text"/>	

[2016-008]

研究班員の見解 症例No.2016-008 2016-008 不明 1800/01/01生 216歳 1ヶ月

A

深層に脂肪組織層を含む壁側胸膜全層が採取。脂肪層を除く壁に線維性肥厚をみる。弱拡大で、ややnodularやその癒合したような像がみられ、深層側に圧排性増殖様像をみる。そのnodular部は不整な走行を呈した硝子化を伴う高度線維性結合組織の増生をみ、異型を有する紡錘形細胞増殖像をみる。細胞密度は低い部が多いが密度の高い部では細胞異型はより明瞭。striform patternを認める。深層側へのexpansiveな増殖像をみる。脂肪浸潤は明らかでない。免疫染色：nodularに増殖する部で紡錘形細胞はCK(AE1/AE3)およびCAM5.2強陽性、Calretinin陽性、D2-40弱陽性、WT-1陰性、SMA弱陽性、Desmin陰性。以上で、線維増生が強い肉腫型中皮腫でsarcomatoid desmoplastic mesotheliomaと診断。

診断名: 中皮腫

B

病理のみの症例のようです。

診断名: その他

C

肉腫型中皮腫に一致した紡錘形細胞はdesminが陰性であり、細胞密度が高いので中皮腫と診断する。

診断名: 中皮腫

D

Desmoplastic mesothelioma
Striform growth of spindle cells with desmoplasia
no zonation
Expansile nodule
CAM5.2 3+, AE1/AE3 3+, Calretinin 2+, WT-1 -, D2-40 1+, Desmin -, SMA 1+

診断名: 中皮腫

最終診断名:

中皮腫

所見

画像の提供ができませんでしたので、3名(病理2名、内科1名)から診断をいただきました。病理2名はいずれも肉腫型あるいは線維形成型中皮腫の診断であり、内科1名も中皮腫の診断でした。HE染色では、striform patternを示す膠原線維の増生のなかに、核異型性を示す紡錘形細胞の増殖を認めます。免疫染色では、紡錘形細胞はサイトケラチン(CAM5.2, AE1/AE3)が強陽性で、desminは陰性です。これらの所見からは、肉腫型あるいは線維形成型の中皮腫と診断するのが妥当です。

付記

報告症例No:

[2016-009]

研究班員の見解 症例No.2016-009 2016-009 不明 1800/01/01生 216歳 1ヶ月

A	右側に全周性に肺を取り囲む結節状の胸膜肥厚がみられる。胸膜中皮腫の典型像と考えられる。	診断名:中皮腫
B	深層に脂肪組織層を含み、一部に筋層もみる壁側胸膜全層が採取。壁全層性に線維性肥厚をみ、胸腔側表面には出血を伴う厚いフィブリン層をみる。線維性肥厚の表層側1/2は細胞密度の低い硝子化を伴う強い線維性変化を呈しているが、深層側1/2は不揃いな分布で細胞増生が目立ち、その細胞増生は紡錘形細胞の非上皮様腫瘍性を思わせる増殖と索状配列の上皮様腫瘍性増殖とがみられる。均一びまん性増殖ではなく数か所に限局性増殖巣が多数分布した像を呈している。myxomatousな基質像がみられる。免疫染色：上皮様配列細胞は、CK(AE1/AE3),CAM5.2強陽性、D2-40陽性、Calretinin,WT-1,CEA,TTF-1,Ber-EP4に陰性。紡錘形細胞は上皮様細胞と連続した紡錘形細胞にCK(AE1/AE3),CAM5.2が陽性だが他の抗体はいずれも陰性。Desminは表層側1/2の部の錘形細胞に陽性だが深層側の細胞には陰性。以上で、上皮様配列細胞部はmesotheliomaと診断。紡錘形増殖細胞部はCAM5.2に陰性部が多いが陽性像もみられmesotheliomaとしたい増殖像もみられる。biphasic mesotheliomaと診断したい。なお、表層部は胸膜炎像。	診断名:中皮腫
C	多発性の結節形成を伴う右胸膜の全周性肥厚により右胸郭の縮小が認められます。右肺底部には肺内腫瘍が圧排された肺かの鑑別困難な腫瘍様の病変も認められます。画像的には中皮腫を含む悪性腫瘍の胸膜播種と考えられます。組織診では、紡錘形細胞の増殖が認められ、CAM5.2・AE1/AE3・WT-1等が陽性、CEA・Ber-EP4・Desmin等が陰性であることより肉腫型の中皮腫と考えます。	診断名:中皮腫
D	右胸膜は不整に肥厚しており、所々で結節状所見を呈し、腫瘍形成(+)、悪性胸膜病変の所見である。右胸水少量(+)で肺虚脱を伴っている。 明らかな肺病変(-) 有意サイズのリンパ節腫大(-) 左側には薄い胸膜ブランク瘻い所見(+) 右胸郭の容量低下も伴っており、画像上は中皮腫を考える。	診断名:中皮腫
E	画像上は、右胸水および胸膜の不整な肥厚。一部は腫瘍を形成している。胸膜の悪性病変。肺内は明らかな腫瘍性病変なし。縦隔リンパ節の腫大あり。 免疫組織染色ではクラチンが陽性で肺癌のマーカーは陰性のようですので、肉腫型中皮腫？	診断名:中皮腫
F	上皮様腫瘍細胞はWT-1とD2-40の陽性を示し、CEA,TTF-1に陰性を示す。画像は中皮腫に一致した像を呈するので中皮腫でよい	診断名:中皮腫
G	Biphasic mesothelioma Spindle cell proliferation with myxoid change and atypical epithelioid cells (small tubules and trabecular proliferation) CAM5.2 E: 3+, S: 1+, AE1/AE3 E: 3+, S: 1+ Calretinin: E: trace, S: -, D2-40: E: 3+, S: - WT-1: - CEA -, TTF1 -, Ber-EP4 -	診断名:中皮腫

最終診断名: 中皮腫

所見

7名(病理2名、放射線2名、内科3名)から診断をいただきました。病理は2名とも中皮腫(二相型)、放射線は2名とも中皮腫、内科3名も中皮腫ですが、そのうち2名は肉腫型の診断です。

HE染色では粘液腫状の間質を持つ上皮様細胞の増殖と周囲の紡錘形細胞の増生を示します。上皮様細胞および紡錘形細胞はともに細胞異型性を示します。

免疫染色では上皮様細胞も紡錘形細胞もサイトクラチン陽性です。

これらの所見から中皮腫(二相型)と診断できます。

付記

報告症例No:

[2016-010]

研究班員の見解 症例No.2016-010 2016-010 不明 1800/01/01生 216歳 1ヶ月

A	脂肪組織層を含む壁側胸膜全層が採取。表面はフィブリン層を、その直下部は炎症細胞浸潤層をみ、残る多くの部は高度化した線維の増生より成り血管の増生および炎症細胞を随伴し、腫大した紡錘形細胞の増殖像がみられる。その紡錘形細胞の増殖はいくぶん乱れがあるが基本的には胸膜面に平行に走行する像を呈しているようにみえる。増生血管は胸膜面に垂直に走行する像を認める。深層部は脂肪組織層に線維化が及んでいるが細胞成分は乏しい。全体としてzonationを認める。免疫染色：CK(AE1/AE3), CAM5.2に陽性の紡錘形細胞は胸腔寄りに強く深層では弱い。SMAは表層～中層に陽性紡錘形細胞が目立つが深層部は陰性。Desminは表層～中層で陽性細胞像を明瞭に認める。 以上で、採取された標本内ではfibrous and fibrinous pleuritisと診断します。	診断名: <input type="text" value="その他"/>
B	申し訳ございませんが、私には病理標本のみでの診断能力がありません。	診断名: <input type="text" value="その他"/>
C	病理のみのようです。	診断名: <input type="text" value="その他"/>
D	紡錘形細胞が錯綜しており、desminiに陽性を示す細胞群が多数を占める。zonationもあり胸膜炎を疑う。	診断名: <input type="text" value="良性石棉肺"/>
E	Fibrous pleuritis Zonation+++ CAM5.2 3+表層, AE1/AE3 3+表層, Desmin 2+表層, SMA: 2+, Calretinin trace	診断名: <input type="text" value="その他"/>

最終診断名:

所見

画像の入力ができませんでしたので、3名（病理2名、内科1名）の診断にとどまりました。
病理2名は胸膜炎の診断、内科1名も胸膜炎の診断です。
HE染色では、表面にフィブリンの付着、いわゆるzonationの明らかな膠原線維の増生からなります。
免疫染色では、紡錘形細胞はサイトケラチン(CAM5.2, AE1/AE3)陽性で、かつdesminも陽性です。
これらの所見は、胸膜炎の所見に一致します。

付記

報告症例No:

考察：

診断システムの有用性については、満足すべきレベルに達していると思われるが、今後
に改良が必要な点がいくつかあげられる。

ひとつは、診断者の施設でビューワーを用いて、放射線画像及び病理画像をみて、診断
意見を下していく際の、ビューワーでの画像のダウンロードのスピードがあげられる。ス
ピードが遅いと、画像をみる診断者にとってはストレスとして感じられ、診断作業をスム
ースには行えなくなる。各診断者の意見では、放射線画像より病理画像のダウンロードに
時間がかかる場合があると思われるので、この点に留意して、システムの改良を急ぐ必要
がある。

2点目は、症例一覧画面において、ソート順が記憶されていないために、各例の観察のあとに一覧に戻る際に、ソート順の変更操作をくりかえし行う必要があり、この点の改良も必要である。

3点目は、個人情報の秘匿を意識しすぎたため、症例の年齢、性別、病変の部位などの基本的情報が診断者には一切与えられていない。中皮腫の診断にあたっては、これらの基本的情報は最低限の情報として必須であることから、これのみでは個人の特定には至らないと思われる範囲内で、症例一覧に加えることを検討する。具体的には以下のようにすることが考えられる。

- 1) 年齢：50歳代、60歳代、70歳代など（現在の年齢は全くダミーである）
- 2) 性別：男性、女性（現在は入れていない）
- 3) 病変部位：胸膜、腹膜、心膜、精巣鞘膜、その他（現在は入れていない）

上記の改良点をクリアして、よりよいシステムとして今後試行を続けることにしたい。今後、各地域の労働局での審査、その上部組織である石綿確定診断委員会（労働者健康福祉機構）、さらに石綿健康被害判定小委員会（環境省）での審査にこれが用いられるようにすすめていきたい。

文献：

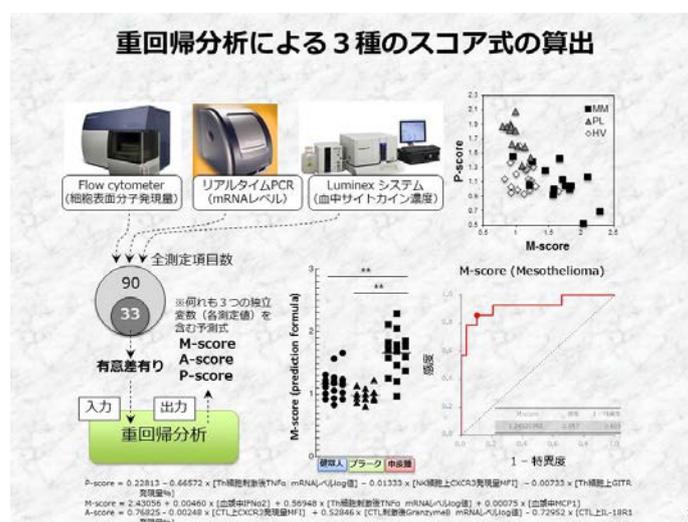
- 1) 平成 26 年度労災疾病臨床研究事業「胸膜中皮腫の的確な診断方法に関する研究-鑑別診断方法と症例収集-」、報告書 p.51-61

中皮腫の症例において他疾患との鑑別が困難な症例の収集，的確な鑑別診断の方法に関する研究，及び胸水の症例において石綿によるものと他の原因によるものとの鑑別が困難な症例の収集，的確な鑑別診断の方法に関する研究

大槻 剛巳

1. 研究分担者らのこれまでの研究について

分担研究者・大槻の所属する川崎医科大学衛生学では，従来繊維・粒子状物質の生体影響，なかでも免疫担当細胞に対する影響を観察してきた。繊維・粒子状物質としては，アスベスト繊維ならびに珪酸粒子を中心に研究を進めてきている。



2. 本研究班の中での検討項目

本研究班の中では，中皮腫の診断の中で特にハイリスクグループのポピュレーションの中でのスクリーニングに適した採血によるデバイスの開発を担当し，その応用として胸水症例などにも適応させることを目的としている。

昨年度までに凝固剤入の末梢血 20ml の採取により，血漿成分をルミネックス法による 29 種類のサイトカイン測定，血球成分についてはフローサイトメトリーを用いて大きさ (FSC) と内部構造 (SSC) により単球，およびリンパ球からは CD4 陽性のヘルパー T 細胞，CD8 陽性の細胞傷害性 T 細胞，および CD56 陽性のナチュラルキラー (NK) 細胞を分画し，それらの中で新鮮な状況での膜表面発現分子，および遺伝子発現の測定を行った。さらに，血球成分についてはソート後，PMA/イオノマイシンにて一晩刺激後の遺伝子発現も合わせて検討し，これは免疫担当細胞としての潜在能力を示し，アスベスト曝露や中皮

腫瘍によって修飾させられている可能性があることによる測定である。

検体の群は健常人、胸膜プラーク症例（アスベスト曝露有、担癌無）、悪性中皮腫症例（アスベスト曝露・担癌ともに有）であった。

全測定項目 99 のうち 3 群の中で、なんらかの有意差が検出された 33 項目について、重回帰分析を実施し、それぞれの群のみを示唆する公式の検出（最重要な 3 つの独立変数を用いる）を試みた結果、M-score（中皮腫群を検出）、A-score（健常人群と他の 2 群＝アスベスト曝露群を判別）、および P-score（胸膜プラーク群を他の 2 群と判別）という 3 つの予測式を構築することができていた。

ちなみに P-score と M-score でプロットすると 3 群は、異なった領域に分布し、有用性が明らかになった。

またそれぞれのスコアの ROC 曲線は、感度・1-特異度ともに 0.9 前後となり、これも有用性を示唆する結果であった。

なお、カットオフ値で検討すると、ROC 曲線からも想定できるように、10%内外の偽陽性あるいは偽陰性が生じており、これは検体数を増やしていかなければならないところである。

**カットオフ値で陰性／陽性を判定した時の
石綿曝露・悪性中皮腫・胸膜プラークの予測能**

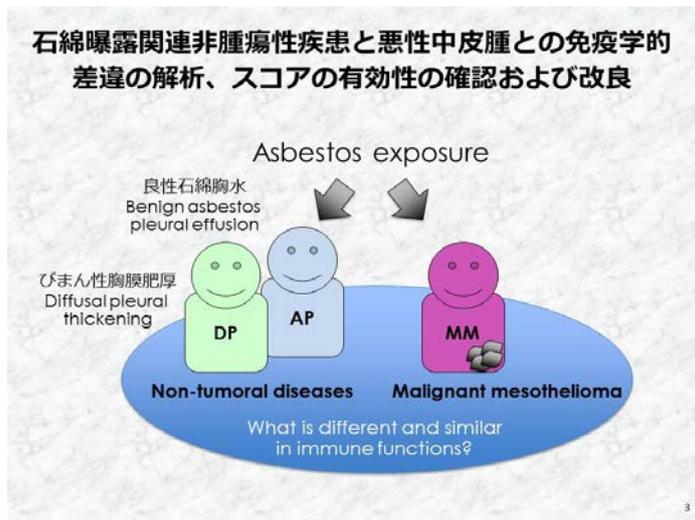
		Healthy	Plaque	Mesothelioma
A-score (for asbestos exposure) Cutoff value=1.5876022	A-	88.20% ^a (15/17)	8.30% ^b (1/12)	16.70% ^b (2/12)
	A+	11.80% ^a (2/17)	91.70% ^b (11/12)	83.30% ^b (10/12)
M-score (for mesothelioma) Cutoff value=1.2492035	M-	82.40% ^a (14/17)	100.00% ^a (12/12)	8.30% ^b (1/12)
	M+	17.60% ^a (3/17)	0.00% ^a (0/12)	91.70% ^b (11/12)
P-score (for plaque, no tumor) Cutoff value=1.4253498	P-	94.10% ^a (16/17)	8.30% ^b (1/12)	91.70% ^a (11/12)
	P+	5.90% ^a (1/17)	91.70% ^b (11/12)	8.30% ^a (1/12)
A-score	others	94.10% ^a (16/17)	100.00% ^a (12/12)	25.00% ^b (3/12)
M-score	A+,M+	5.90% ^a (1/17)	0.00% ^a (0/12)	75.00% ^b (9/12)

Each subscript character shows no statistical difference with p<0.05, analyzed by SPSS software with Z test.

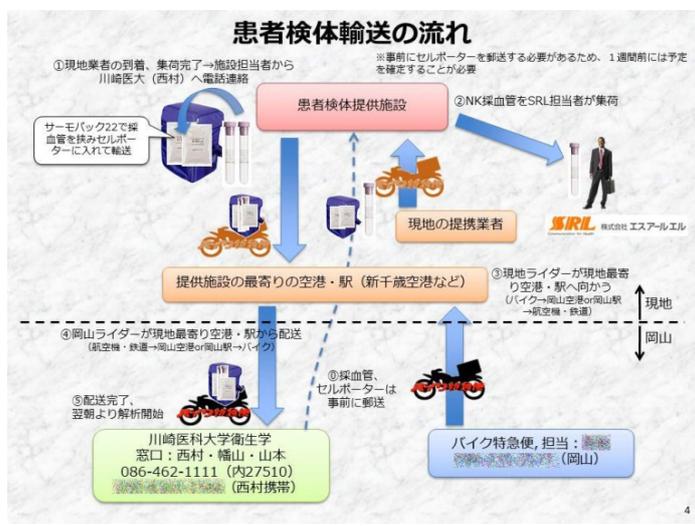
3. 平成 27 年度の試み

1) 検体収集

上記の検討から、平成 27 年度には、石綿曝露関連非腫瘍性疾患と悪性中皮腫との免疫学的差異の解析と、スコアの有効性の確認とその改良ということを目指して、びまん性胸膜肥厚（DP）、良性石綿胸水および悪性中皮腫症例の検体収集と測定を実施した。

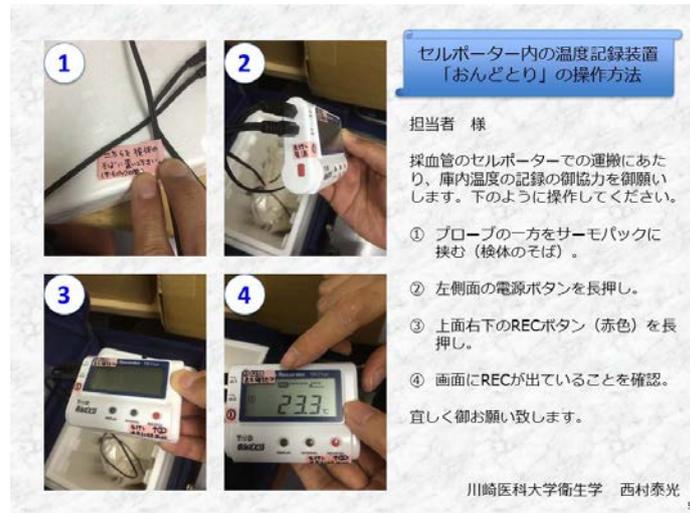


これまでの検討では、当日採血の上、輸送し解析に供与するまでが数時間以内のものを
用いていたが、今回の班研究では、さらに将来的に全国的に有用なデバイスとするため
には、一晩の輸送期間を寛容しなければならないため、今回は、その対応も検討することと
した。



すなわち、患者提供施設での採血の後に、NK 活性については、株式会社エスアールエル
の検体の提供、またサーモパックにて川崎医科大学への輸送をするにあたって、セルポ
ーターに入れた後に、提携するバイク便などで最寄りの空港あるいは JR 等の駅に移送し、そ
の後、交通機関の便として取り扱った後に、岡山でのバイク便での回収と、川崎医科大学
への移送というステップが必要になってくる。

また今後の調整のためにセルポーター内の温度記録装置「おんどどり」によって、その
モニターも実施することとした。



2) 検体測定

測定については、上記のごとく、サイトカイン濃度の測定、各細胞集団上の細胞の表面分子発現量の測定、さらに各細胞集団をソート収集して新鮮な状態とともに、一晚、PMA/イオノマイシンで刺激した後の遺伝子発現を解析した。

3) 症例一覧

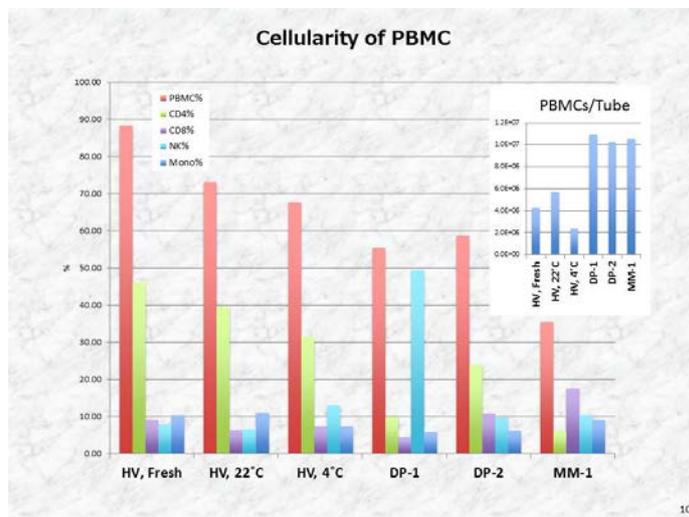
現在の症例の一覧を示す。

年度末現在、中皮腫 3 例およびびまん性胸膜肥厚 7 例である。

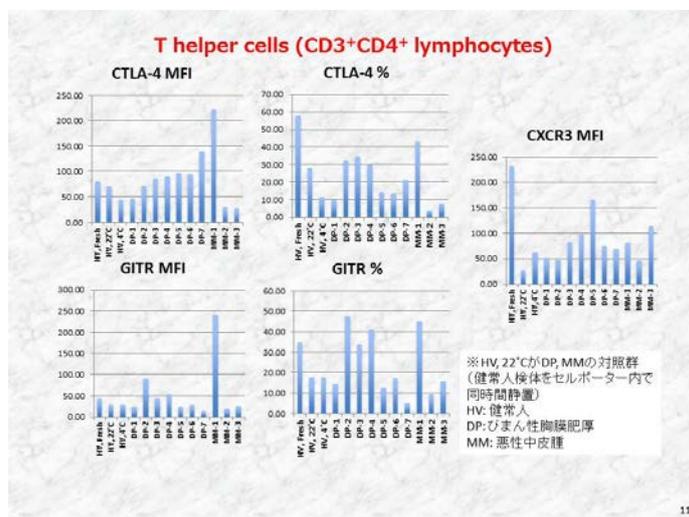
採血日	採血元	サンプル名	症例	年齢性別
2015.10.22	岡山労災	K-DP-1	びまん性胸膜肥厚石綿肺(-)	81 M
2015.11.9	岡山労災	K-MM-1	中皮腫	75 M
2015.11.12	岡山労災	K-DP-2	びまん性胸膜肥厚石綿肺(-)	74 M
2015.12.7	岡山労災	K-MM-2	中皮腫	51 M
2015.12.10	岡山労災	K-DP-3	びまん性胸膜肥厚石綿肺(-)	77 M
2015.12.14	岡山労災	K-DP-4	びまん性胸膜肥厚石綿肺(-)	80 M
2016.1.7	岡山労災	K-DP-5	びまん性胸膜肥厚石綿肺(+)	78 M
2016.1.7	岡山労災	K-DP-6	びまん性胸膜肥厚石綿肺(-)	79 M
2016.2.1	岡山労災	K-DP-7	びまん性胸膜肥厚石綿肺(-)	77 M
2016.2.15	北海道中央労災病院	K-MM-3	中皮腫	86 M

症例収集の検討として、従来通りの採血後同日に解析開始の場合(Fresh)、室温での保存の場合(22°C)あるいは冷温での保存の場合(4°C)にて、また、今回の輸送方法によって

DP 2 例、および中皮腫 1 例で、末梢血単核球（PBMC）中の細胞数（Cellularity）の検討を行った。



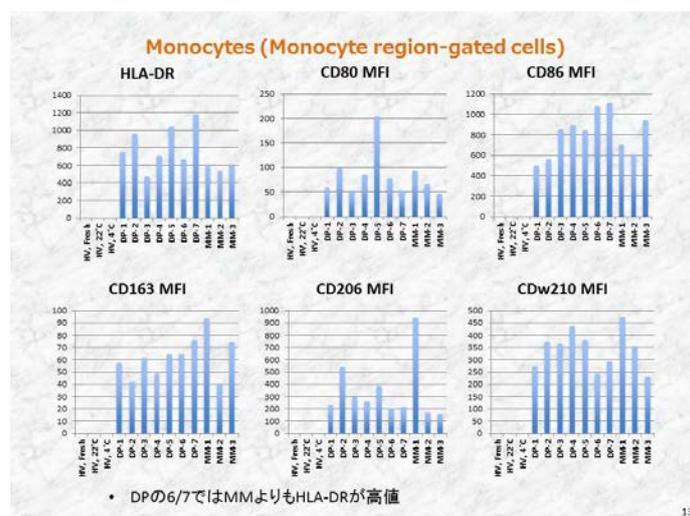
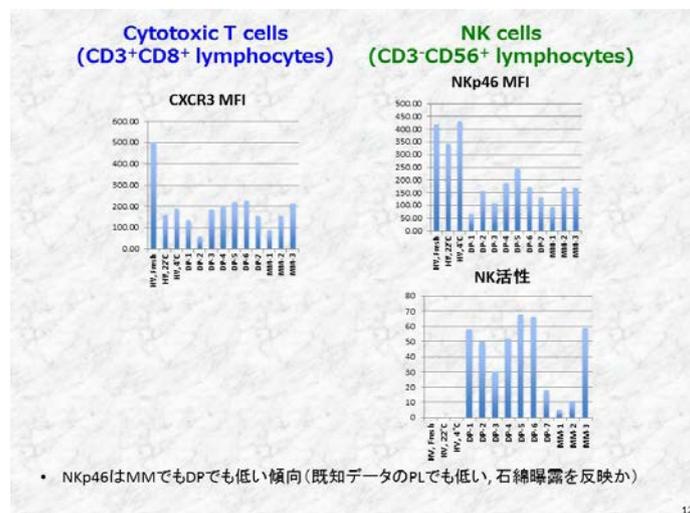
勿論、新鮮血液での解析を将来的に行うとすると、国内各地に研究ラボを設置せねばならなくなり、現実的には、NK 活性と同様（エスアールエルにしても検体収集後一晩での輸送の後、測定している）の測定レジメで実施しなければ、ならないが、現状では、大きな齟齬はないと考えられる。



引き続き、現状の検体およびさらに健常人の Fresh および 22°C、4°C とともに、他の項目の測定の結果を提示する。なお、遺伝子発現やサイトカインは、ある程度の検体数の準備の後に測定しているため、現状では、膜表面分子の発現解析となる。

一部の測定項目は、22°Cでの健常人サンプルによって、Fresh サンプルに比して、発現

の割合が変化する分子も観察されるため、こちらも同様の処理の健常人数を増加させる必要があると考えられる。



今後、研究班内の各施設からの検体収集を進め、解析を進めて行くことが必要となる。

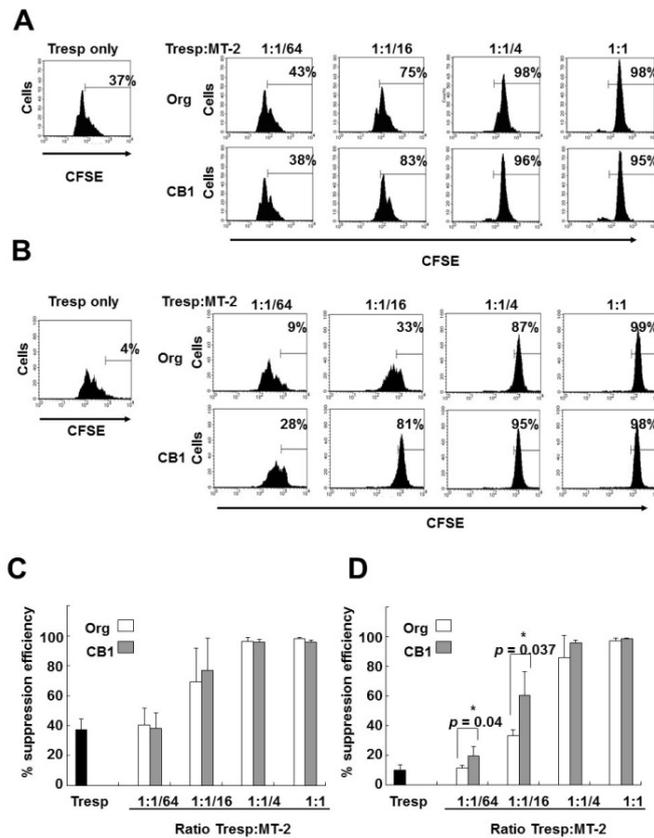
4. その他基礎研究からの報告

これらの成果を得ていくためには、アスベスト繊維の免疫担当細胞への影響の観察が、基盤となってくる。この観点の中で平成 27 年度には以下の報告を行った。

※ 実験的なアスベスト曝露による制御性 T 細胞の機能増強

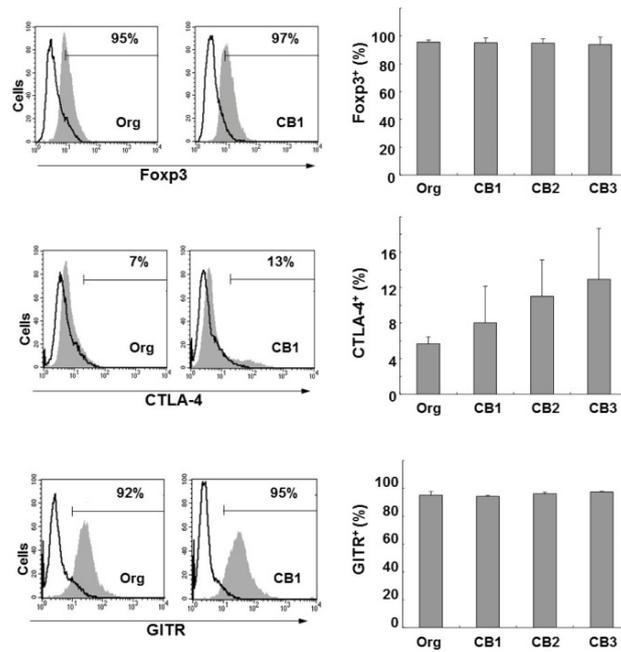
- Ying C, Maeda M, Nishimura Y, Kumagai-Takei N, Hayashi H, Matsuzaki H, Lee S, Yoshitome K, Yamamoto S, Hatayama T, Otsuki T.

Enhancement of regulatory T cell-like suppressive function in MT-2 by long-term and low-dose exposure to asbestos. Toxicology 338, 2015, 86–94

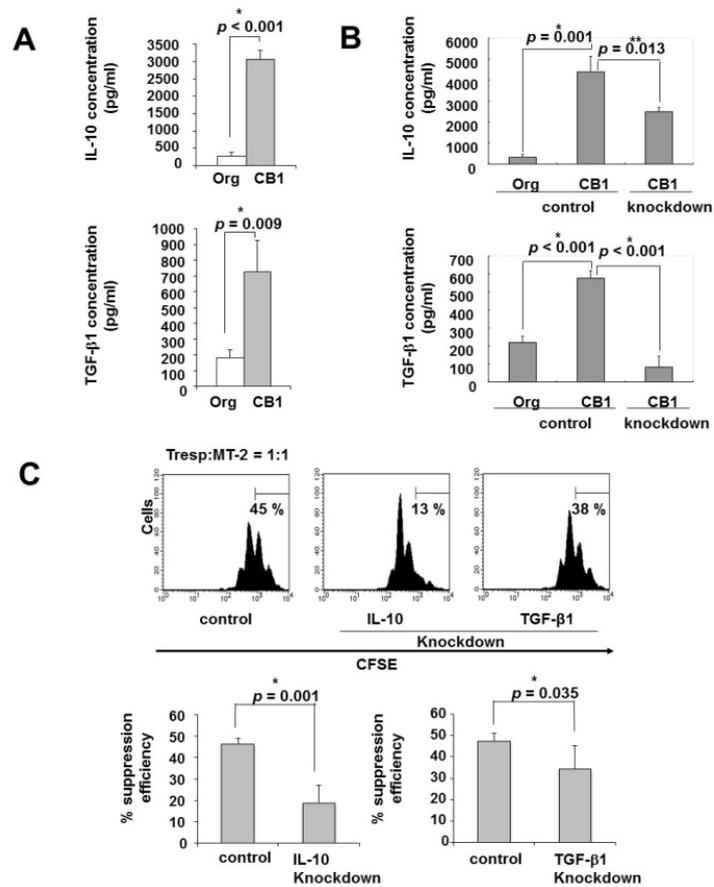


制御性 T 細胞機能を有する MT-2 というヒト多クローン性 T 細胞株の親株 (Org) と 1 年以上低濃度クリソタイル長期継続曝露亜株 (CB1) における制御性 T 細胞機能を、健常人末梢血の反応性 T 細胞 (CD4 陽性) を自己の単球由来樹状細胞と抗 CD3 抗体で刺激する系に混ぜて培養すると、反応性 T 細胞の増殖抑制 (=制御性 T 細胞機能) は、アスベスト長期曝露亜株で、その増強が認められた。

この結果は、アスベスト長期曝露が細胞間接触による制御性 T 細胞機能の増強をもたらした結果と判断できた。

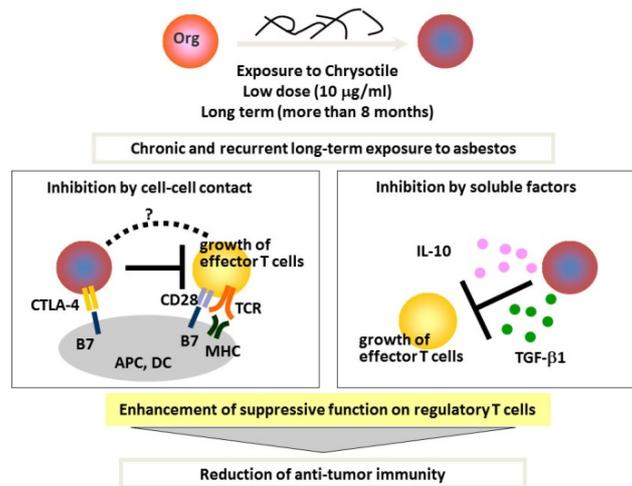


さらに細胞内の FoxP3 というマスター遺伝子の蛋白発現や、細胞膜表面を GITR という制御性 T 細胞の指標分子の発現については、親株（アスベストと接触したことがない株）であっても長期継続曝露亜株（CB1）であっても不変であったが、他の制御性 T 細胞指標の一つである CTLA-4 は、長期継続曝露の 3 株（CB1, CB2, CB3）で親株より発現が増強している傾向が認められた。



また、継続曝露株のサイトカイン産生では、制御性 T 細胞機能の可用性成分として代表的な2つのサイトカイン、IL-10 と TGFβ の発現が増強されており(図中 A)、これらの因子もアスベスト曝露による制御性 T 細胞機能の増強に関与している可能性が示唆された。

よって、継続曝露株のそれぞれのサイトカインを shRNA の導入により半分以下に減弱させ(図中 B: knockdown)、その細胞の制御性 T 細胞機能を検討すると、やはり継続曝露亜株で獲得されていた反応性 T 細胞の増殖抑制効果が、半減していることが判明した(図中 C)。



これらの結果は、アスベスト曝露が、制御性 T 細胞の機能増強を促し、ひいてはアスベスト曝露者における抗腫瘍免疫の減衰をもたらす可能性を示唆するものであった。

5. 平成 28 年度への展開

上記のごとく、研究班内での症例検体の収集に力を注がなければならない。

とくにびまん性胸膜肥厚症例と悪性中皮腫症例における免疫学的な差異が明らかとなり、それに伴って診断指標としての公式の構築が可能になれば、本研究班の目的にも合致した成果につながると思われる。

また、良性石綿胸水の場合には、最初の診断時には、今後、悪性中皮腫などの発症が見られるいかどうかも、臨床上も不明な点が多いため、一部症例では、経時的な観察が必要になるかも知れない。

なお、基礎検討の中では、細胞傷害性 T 細胞の分化増殖における IL-2 や IL-15 などのサイトカインの影響を観察することによって、免疫学的指標からの胸膜プラークや悪性中皮腫症例の診断指標へいける実験的な裏付けが得られると考える。

さらに、制御性 T 細胞における細胞周期の解析（これまでは機能＝質の解析であったが、こちらは量の解析になる）など、その基盤としての FoxO1 転写因子（少なくとも、MT-2 細胞株において親株に比して、アスベスト継続曝露亜株群では、発現が著しく減弱していることを確認している）のアスベスト曝露に伴う T 細胞における修飾と、細胞現象（増殖やアポトーシスなど）への関与についても検討を加える予定である。

これらの検討は、川崎医科大学衛生学教室の教室員—准教授・西村泰光，助教・武井直子，松崎秀紀，李順姫および研究補助員，幡山圭代，山本祥子による検討の総和としての成果報告であり，報告書誌上ではあるが，改めて彼らの協力と多大な尽力に深謝の意を表すところである。

石綿健康診断（石綿健診）および石綿健康管理手帳健診受診者を対象とした低線量 CT についての検討 -長期経過観察後の解析-

玄馬 顕一、加藤 勝也、芦澤 和人、岸本 卓巳

【背景】

石綿取扱い等の業務に従事する労働者は年 2 回の健康診断を受けなければならない。一方、過去に石綿取扱い等の業務に従事した労働者は、離職の際または離職の後に都道府県労働局長に申請し、審査を経た上で石綿に関する健康管理手帳の交付を受ける。そして、健康管理手帳が交付されると、指定された医療機関で年 2 回の健康診断を受けることが出来る。健康診断の項目は、一次健診が自覚症状・既往歴の聴取と胸部 X 線撮影であり、医師が必要と認めた場合には二次健診として CT 等特殊な X 線撮影・喀痰細胞診・気管支鏡検査等を行うと定められている。一方、わが国における肺癌検診は胸部 X 線および喀痰細胞診で行われているが、低線量 CT を用いた肺癌検診を行うことでより早期で小型の肺癌が発見されるようになったと報告されている¹⁾³⁾。更に肺癌発症リスクの高い重喫煙者を対象としてアメリカで行われた低線量 CT 検診と胸部 X 線検診の無作為化比較試験である NLST (National Lung Screening Trial) では、CT 検診により肺癌死亡率を約 20%減少させることが報告された⁴⁾。肺癌の高危険群である石綿ばく露者に対する肺癌検診として、今後低線量 CT 検診を導入するか否についての検討が必要となっている。そこで、我々は平成 23~25 年度厚生労働科学研究として「石綿関連疾患の診断基準及び手法に関する調査研究」を行った。石綿健診および石綿健康管理手帳健診受診者を対象として低線量 CT を撮影し、胸膜プラークや CT 上の間質性変化所見等との関連性について検討したが、石綿ばく露者の中から高危険群を抽出することは出来なかった。前回の検討から 2 年間に経過し、CT 受診者の中から新たな肺癌症例が発見されている現状を鑑み、再度の検討を行った。

【目的】

CT 検診を行うに当たって、放射線被ばくの問題および費用対効果の問題を避けて通れない。そこで、職業性石綿ばく露者の中から肺癌の高危険群を抽出し、今後 CT 検診を受診すべき症例群を明らかにすることが今回の検討の目的である。また、低線量 CT を受診した肺癌症例と通常健康診断での X 線撮影のみを受診した肺癌症例を比較することにより、石綿ばく露者を対象とした CT 検診の有用性についての検討も行った。

【対象と方法】

対象は、岡山労災病院・富山労災病院・千葉労災病院・香川労災病院・北海道中央労災病院・玉野三井病院・近畿中央胸部疾患センター・山口宇部医療センターの 8 施設における石綿健康管理手帳健診受診者および石綿ばく露歴を有する現役労働者のうち低線量 CT

撮影に文書で同意した者である。

CTは、肺内の軽微な間質性変化を評価するために腹臥位で、被ばくを最小限とするために30mAs以下の線量で各施設の機器を用いて、年1回撮影した。画像データは5mm厚5mm間隔の肺野条件・縦隔条件、元データから再構成した2mm厚5mmギャップのthin-section CTであり、DICOM形式で保存したデータを用いてモニター診断を行った。なお、読影は、5名の放射線専門医のうち2名が独立して二重読影を行った。

CT所見として、肺癌または中皮腫疑い以外に図1に示したような間質性変化所見を中心にsubpleural curvilinear shadow (SCLS) / subpleural dots (DOTS)、すりガラス状陰影～小葉内網状影、牽引性気管支・細気管支拡張、蜂窩肺、parenchymal band、肺気腫・肺嚢胞、胸水、びまん性胸膜肥厚、円形無気肺、胸膜プラークおよびその石灰化の有無について記載した。

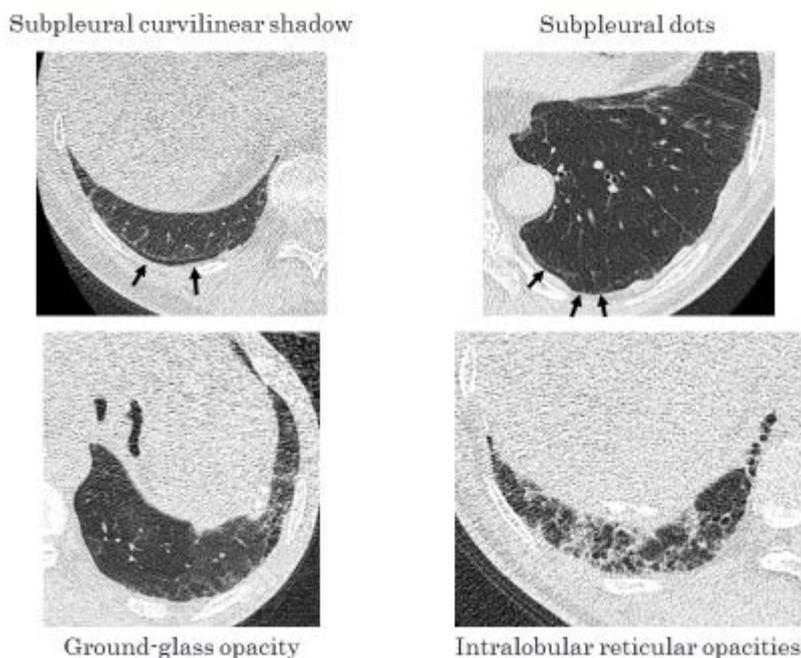


図1. CT上の間質性変化所見

なお、間質性変化については、図2左に示した領域（左右を3領域ずつ計6領域に分割）毎に評価（病変が最も高度な撮像断面での病変の拡がりを0～3点に点数化）し、その合計を間質性変化スコア(IP score)とした。図2右に示した症例では、 $2+1+3+0+1+2=9$ であり、IP scoreは9点となる。また、胸膜プラークに関して、その範囲を最も高度な断面で評価し、図3のように0～4点に点数化(plaque score)し、その厚さについては5mm未満と5mm以上に分けて評価した。

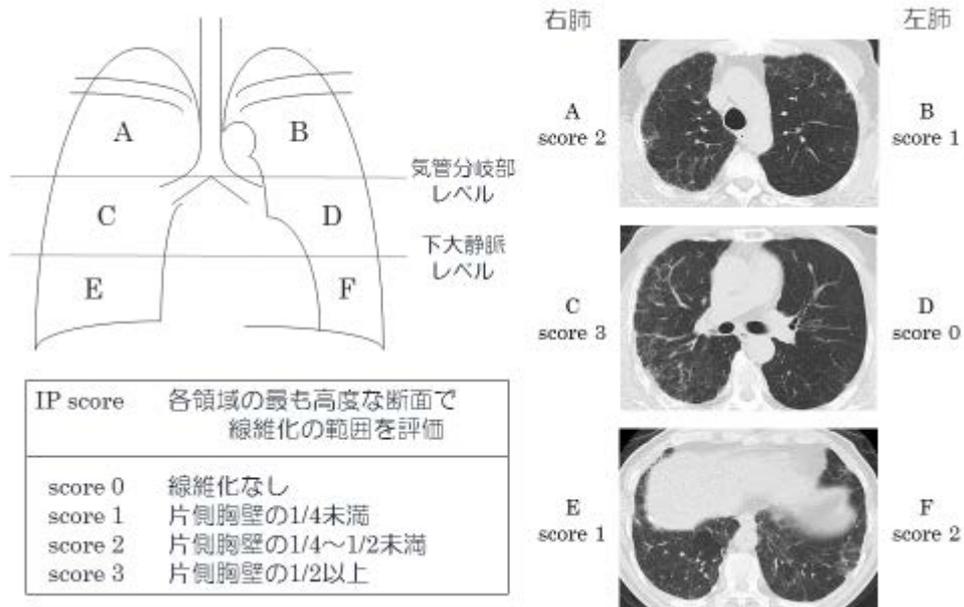


図2. 間質性変化スコア(IP score)

Plaque Score	プラークが最も高度な断面で評価
Score 1	片側胸壁の1/4未満
Score 2	片側胸壁の1/4～1/2未満
Score 3	片側胸壁の1/2～3/4未満
Score 4	片側胸壁の3/4以上

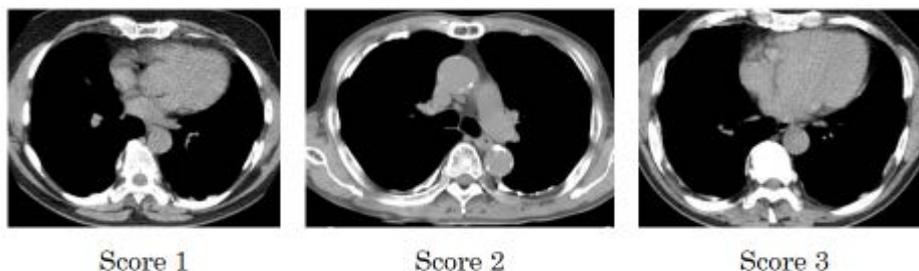


図3. 胸膜プラークの範囲(Plaque Score)

CT受診者のうち、生検・切除標本等で組織診または細胞診で病理学的に原発性肺癌と確定診断された症例を肺癌群とし、それ以外の症例を対照群として初回CT受診時の年齢・性別・喫煙歴・石綿ばく露の作業歴・上記のCT所見について比較検討した。なお、健康管理手帳に記載された作業歴から石綿ばく露濃度を推測し下記の3群に分類した。石綿製品製造業、石綿吹付け、保温・断熱作業、解体作業のいずれかの作業歴を有していた症例を高濃度ばく露群、前述の作業歴を有していない症例のうち造船所内の作業、電気工事業、配

管作業、発電所内の作業のいずれかの作業歴を有していた症例を中等度ばく露群とし、高濃度および中等度ばく露に該当する作業歴がない症例を低濃度ばく露群とした。

次に CT 受診者の肺癌症例（CT 群）と通常の石綿健康管理手帳健診のみを受診した肺癌症例（通常群）について、治療法・生存期間等の臨床的特徴について比較検討を行った。通常群は、岡山労災病院・富山労災病院・千葉労災病院・香川労災病院・玉野三井病院・山口宇部医療センター・福山医療センターの 7 施設での健康管理手帳健診の受診者のうち組織診または細胞診で病理学的に原発性肺癌と確定診断された症例である。なお、両群の生存期間は、リードタイムバイアスを避けるために本研究への登録日を起点として算出した。

【結果】

平成 22 年から平成 24 年の間に低線量 CT を撮影した症例は 2,130 例であり、施設別の症例数は、岡山労災病院 501 例、千葉労災病院 392 例、玉野三井病院 370 例、近畿中央胸部疾患センター 313 例、香川労災病院 214 例、富山労災病院 195 例、山口宇部医療センター 96 例、北海道中央労災病院 49 例であった。

低線量 CT を撮影した 2,130 例のうち平成 26 年 1 月の時点で原発性肺癌であることが確定した症例は 45 例(2.11%)であったが、平成 28 年 2 月までに新たに 11 例について肺癌の診断が確定したことより肺癌発生率は 56 例(2.63%)に増加した。但し、観察期間を考慮した肺癌発生率は前回の 10 万対 551.9/人年であったのに対し、今回の検討では 433.9/人年に低下していた。

性別・年齢階層別の肺癌発症率を表 1 に示した。男性では 2,048 人中 54 人(2.64%)に肺癌が発症し、女性でも 82 人中 2 人(2.44%)に発症しており、男女間に差は認められなかった($p=0.913$ 、 χ^2 検定)。初回 CT 撮影時の年齢については、肺癌群では平均 72.6 歳と対照群 70.7 歳よりも有意に高齢であった($p=0.032$ 、 t 検定)。しかし、60 歳、65 歳、70 歳、75 歳を cut-off 値とした年齢階層別の肺癌発症率についての検討では、いずれの検討についても、より高齢者の方が肺癌発症率は高いという結果であったが、2 群間に有意な差は認められなかった。

表 1. CT 受診者 2130 例における性・年齢と肺癌発症率の関連性

		CT受診者	肺癌群(%)	対照群	p値
性別	男性	2048	54 (2.6%)	1994	0.913
	女性	82	2 (2.4%)	80	
年齢	60歳未満	73	1 (1.4%)	72	0.494
	60歳以上	2057	55 (2.7%)	2002	
	65歳未満	350	7 (2.0%)	343	0.421
	65歳以上	1780	49 (2.8%)	1731	
	70歳未満	959	19 (2.0%)	940	0.091
	70歳以上	1171	37 (3.2%)	1134	
	75歳未満	1545	37 (2.4%)	1508	0.272
	75歳以上	585	19 (3.2%)	566	

CT 受診者の喫煙歴と肺癌発症率の関連性についての検討を表 2 に示した。現喫煙・既喫煙を合わせた喫煙歴ありの 1,651 例の中から 51 例(3.09%)に肺癌が発症しており、非喫煙者の 1.13%に比べて有意に高率に肺癌が発症していた ($p=0.023$ 、 χ^2 検定)。また、喫煙指数についての検討でも、肺癌群は対照群に比べ有意に喫煙指数が高値であった ($p=0.001$ 、Mann-Whitney の U 検定)。次に喫煙指数が判明している 1963 例を対象に喫煙指数 200、300、400、500、600、800 本・年をそれぞれ cut-off 値として肺癌発症率の検討を行った。いずれの検討においても喫煙指数が高い症例の方が肺癌発症率は有意に高かった。喫煙歴のある CT 受診者 1518 例のみを対象とした検討でも、表 3 に示したように喫煙指数が高い群の方が肺癌発生率は高く、cut-off 値を 400、500、800 本・年とした場合には χ^2 検定で 2 群間に有意な差が認められた (表 3)。

表 2. CT 受診者における喫煙歴と肺癌発症率との関連性

		CT受診者	肺癌群(%)	対照群	p値
喫煙歴	あり	1651	51 (3.1%)	1600	0.023
	なし	444	5 (1.1%)	439	
喫煙指数 (本・年)	≤200	654	9 (1.4%)	645	0.008
	>200	1309	45 (3.4%)	1264	
	≤300	767	12 (1.6%)	755	0.010
	>300	1196	42 (3.5%)	1154	
	≤400	898	12 (1.3%)	886	<0.001
	>400	1065	42 (3.9%)	1023	
	≤500	1014	16 (1.6%)	998	0.001
	>500	949	38 (4.0%)	911	
	≤600	1172	24 (2.0%)	1148	0.020
	>600	791	30 (3.8%)	761	
	≤800	1484	32 (2.2%)	1452	0.005
	>800	479	22 (4.6%)	457	

表 3. 喫煙歴のある CT 受診者における喫煙指数と肺癌発症率との関連性

		CT受診者	肺癌群(%)	対照群	p値
喫煙指数 (本・年)	≤200	209	4 (1.9%)	205	0.247
	>200	1309	45 (3.4%)	1264	
	≤300	322	7 (2.2%)	315	0.228
	>300	1196	42 (3.5%)	1154	
	≤400	453	7 (1.5%)	446	0.016
	>400	1065	42 (3.9%)	1023	
	≤500	569	11 (1.9%)	558	0.027
	>500	949	38 (4.0%)	911	
	≤600	727	19 (2.6%)	708	0.194
	>600	791	30 (3.8%)	761	
	≤800	1039	27 (2.6%)	1012	0.041
	>800	479	22 (4.6%)	457	

CT 受診者 2,130 例の主な石綿ばく露歴について図 4 に示した。造船所内の作業が 612 例 (28.7%) と最も多く、化学製品製造業 260 例(12.2%)、石綿製品製造業 259 例(12.2%)、建設業 245 例(11.5%)の順であった。また、ばく露期間についての検討では、肺癌群の平均石綿ばく露年数は 29.3 年であり、対照群の 28.5 年との間に有意な差は認められなかった (p=0.682、t 検定)。表 4 に示したようにばく露期間を 10 年毎に区分した検討でも、肺癌

発症率に一定の傾向は認められなかった。「対象と方法」の項に記したように石綿ばく露の作業歴からばく露濃度の推測を行った。高濃度ばく露・中等度ばく露・低濃度ばく露の3群に分類したところ、表4に示したように低濃度・中等度・高濃度ばく露の各群における肺癌発症率はそれぞれ1.89%、2.78%、2.73%であり、ばく露濃度と肺癌発生率との間にも関連性は認められなかった。そこで、ばく露濃度とばく露期間の双方を反映する指標としてばく露指数を算出した。低濃度ばく露群に比べて中等度ばく露群では2倍のばく露濃度があり、中等度ばく露群に比べて高濃度ばく露群では2倍のばく露濃度があったと仮定した。すなわち、低濃度ばく露群ではばく露年数×1、中等度ばく露群ではばく露年数×2、高濃度ばく露群ではばく露年数×4をばく露指数とした。ばく露指数と肺癌発症率との関連について検討したところ、ばく露指数が40より高い症例では40以下の症例よりも肺癌発症率が高かったものの（表4）、両群間に有意な差は認められなかった（ $p=0.188$ 、 χ^2 検定）。

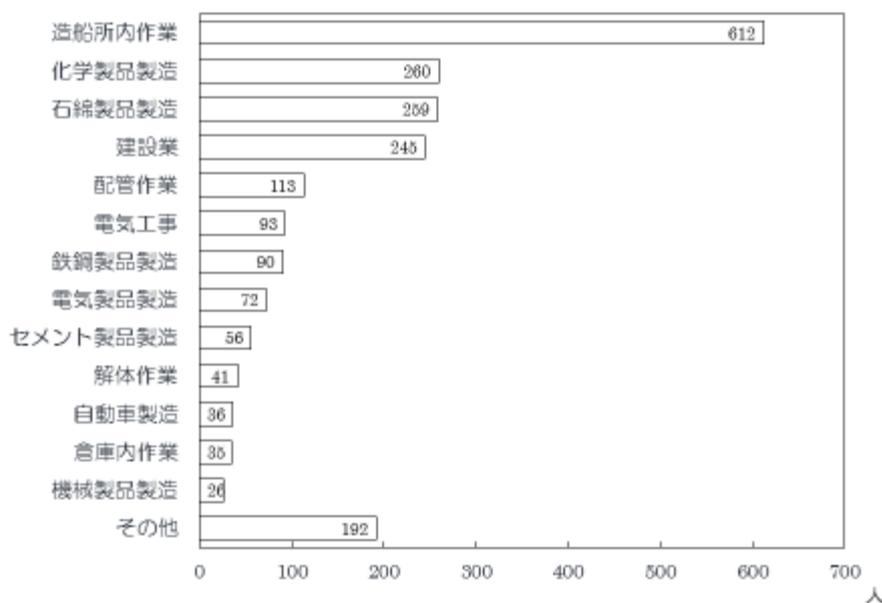


図4. CT受診者2130例における主な石綿ばく露の作業歴

表 4. CT 受診者における石綿ばく露歴と肺癌発症率との関連性

		CT受診者	肺癌群(%)	対照群	p値
ばく露期間 (年)	≤10	293	3 (1.0%)	290	0.071
	>10	1662	47 (2.8%)	1615	
	≤20	623	13 (2.1%)	610	0.367
	>20	1332	37 (2.8%)	1295	
	≤30	987	26 (2.6%)	961	0.828
	>30	968	24 (2.5%)	944	
ばく露濃度	低濃度	317	6 (1.9%)	311	
	中等度	825	23 (2.8%)	802	
	高濃度	988	27 (2.7%)	961	
ばく露指数	≤20	438	11 (2.5%)	427	0.945
	>20	1517	39 (2.6%)	1478	
	≤40	921	18 (2.0%)	903	0.111
	>40	1034	32 (3.1%)	1002	
	≤60	1289	34 (2.6%)	1255	0.755
	>60	666	16 (2.4%)	650	

間質性変化を示す CT 所見の有無と肺癌発症率との関連性について検討した結果を表 5 に示した。すりガラス状陰影～小葉内網状影が認められた 482 例では 20 例(4.15%)と同所見が認められなかった症例の 2.18%より有意に高率に肺癌が発症していた ($p=0.018$ 、 χ^2 検定)。蜂巣肺についても、所見が認められた症例からは 9.52%もの肺癌が発症しており、所見が認められなかった症例の 2.49%に比べて有意に高率であった ($p=0.005$ 、 χ^2 検定)。一方、SCLC / DOTS や牽引性気管支・細気管支拡張症については、所見が認められた症例の方が認められなかった症例よりも肺癌発症率が高かったもののその差は有意ではなかった。低線量 CT にて間質性変化である SCLS / DOTS、すりガラス状陰影～小葉内網状影、牽引性気管支・細気管支拡張、蜂窩肺の 4 所見のうち 1 つ以上の所見が認められた 565 例では 24 例(4.25%)に肺癌が発症しており、何れの所見も認められなかった 1,565 例からの発症 32 例(2.04%)に比して、肺癌発症率が有意に高率であった ($p=0.005$ 、 χ^2 検定)。

また、間質性変化の拡がりを示す IP score は、肺癌群では対照群に比べは有意に高値を示していた ($p=0.001$ 、Mann-Whitney の U 検定)。表 6 に示したように 1.0 点、1.5 点、2.0 点、2.5 点、3.0 点、3.5 点を cut-off 値として IP score の高い群と低い群の肺癌発症率を比較したところ、いずれの検討でも IP score が高い群の肺癌発症率は低い群に比較して有意に高率に肺癌が発症していた (χ^2 検定)。

表 5. CT 上の間質性変化と肺癌発症率との関連性

		CT受診者	肺癌群(%)	対照群	p値
SCLS/DOTS	あり	297	11 (3.7%)	286	0.212
	なし	1833	45 (2.5%)	1788	
GGO ・小葉内網状影	あり	482	20 (4.1%)	462	0.018
	なし	1648	36 (2.2%)	1612	
牽引性気管支 ・細気管支拡張	あり	186	8 (4.3%)	178	0.136
	なし	1944	48 (2.5%)	1896	
蜂窩肺	あり	42	4 (9.5%)	38	0.005
	なし	2088	52 (2.5%)	2036	
間質性変化	あり	565	24 (4.2%)	541	0.005
	なし	1565	32 (2.0%)	1533	

表 6. CT 上の間質性変化の拡がり と肺癌発症率との関連性

IP score	CT受診者	肺癌群(%)	対照群	p値
0	1565	32 (2.0%)	1533	0.005
1.0～	565	24 (4.2%)	541	
0～1.0	1602	33 (2.1%)	1569	0.004
1.5～	528	23 (4.4%)	505	
0～1.5	1628	34 (2.1%)	1594	0.005
2.0～	502	22 (4.4%)	480	
0～2.0	1845	38 (2.1%)	1807	<0.001
2.5～	285	18 (6.3%)	267	
0～2.5	1883	42 (2.2%)	1841	0.001
3.0～	247	14 (5.7%)	233	
0～3.0	1951	46 (2.4%)	1905	0.010
3.5～	179	10 (5.6%)	169	

低線量 CT で指摘された胸膜プラーク所見と肺癌発症との関連性について表 7 に示した。CT 受診者 2,130 例の大部分が健康管理手帳健診受診者であるため、1,904 例(89.4%)に胸膜プラークが認められた。胸膜プラークが認められた症例での肺癌発症率は 2.57%であり、認められなかった症例(2.21%)と同等であった ($p=0.642$ 、 χ^2 検定)。胸膜プラークが認められた 1,904 例におけるプラークの石灰化の有無についての検討でも、石灰化を認めない胸膜プラークを有する症例の肺癌発症率は 2.62%であり、石灰化プラーク症例の 2.56%と

ほぼ同じであった ($p=0.938$ 、 χ^2 検定)。また、5mm を cut-off としたプラークの厚みについての検討でも、5mm 以上の群と 5mm 未満の群の間に肺癌発症率に有意な差はなく ($p=0.203$ 、 χ^2 検定)、プラークの範囲を点数化した plaque score についても、肺癌発症率に一定の傾向は認められず、肺癌群と対照群の plaque score には有意な差は認められなかった ($p=0.692$ 、Mann-Whitney の U 検定)。

表 7. CT 上の胸膜プラーク所見と肺癌発症率との関連性

		CT受診者	肺癌群(%)	対照群	p値
胸膜プラーク	あり	1904	49 (2.6%)	1855	0.642
	なし	226	5 (2.2%)	221	
石灰化プラーク	あり	1408	36 (2.6%)	1372	0.938
	なし	496	13 (2.6%)	483	
胸膜プラークの厚み	<5mm	790	16 (2.0%)	774	0.203
	≥5mm	1114	33 (3.0%)	1081	
胸膜プラークの拡がり*	0.5~1	1187	28 (2.4%)	1159	
	1.5~2	537	18 (3.4%)	519	
	2.5~	180	3 (1.7%)	177	

* : Plaque Score

表 8 は、その他の CT 所見と肺癌発症率の関連性について示したものである。肺気腫・肺嚢胞所見が認められた 978 例の肺癌発症率は 3.48% であり、認められなかった 1,152 例の 1.91% よりも有意に高率であった ($p=0.024$ 、 χ^2 検定)。肺気腫・肺嚢胞所見が認められた 978 例中 328 例(33.5%)に前述の間質性変化が認められ、肺気腫・肺嚢胞所見がない 1152 例中の 237 例(20.6%)に比べると有意に高率であった ($p<0.001$ 、 χ^2 検定)。そして、肺気腫・肺嚢胞所見および間質性変化の双方が認められた 328 例では 20 例(6.10%)もの肺癌が発症しており、それ以外の症例の 2.00% と比較して有意に高率であった ($p<0.001$ 、 χ^2 検定)。一方、間質性変化または肺気腫・肺嚢胞所見が認められた 1,215 例の肺癌発症率は 3.13% であり、間質性変化および肺気腫・肺嚢胞所見のいずれも認められなかった 915 例の 1.97% との間に有意な差はなかった ($p=0.098$ 、 χ^2 検定)。

胸水貯留が指摘された 44 例中 6 例(13.6%)に肺癌が発症しており、胸水なしの 2.40% よりも有意に高率であった ($p<0.001$ 、 χ^2 検定)。胸水貯留が認められた 6 例の肺癌の組織型は 4 例が腺癌、2 例が扁平上皮癌であり、腺癌の 2 例では診断時に癌性胸膜炎を併発していた。腺癌 2 例と扁平上皮癌 1 例に対しては切除が行われていたことより、肺癌に起因しない胸水貯留と考えられるが、扁平上皮癌 1 例の胸水については詳細不明である。なお、parenchymal band、びまん性胸膜肥厚および円形無気肺の所見の有無と肺癌発症率の間に

は関連性は認められなかった。

表 8. その他の CT 所見と肺癌発症率との関連性

		CT受診者	肺癌群(%)	対照群	p値
Parenchymal band	あり	287	6 (2.1%)	281	0.540
	なし	1843	50 (2.7%)	1793	
肺気腫・肺嚢胞	あり	978	34 (3.5%)	944	0.024
	なし	1152	22 (1.9%)	1130	
胸水	あり	44	6 (13.6%)	38	<0.001
	なし	2086	50 (2.4%)	2036	
びまん性胸膜肥厚	あり	292	6 (2.1%)	286	0.509
	なし	1838	50 (2.7%)	1788	
円形無気肺	あり	70	0 (0%)	70	0.162
	なし	2060	56 (2.7%)	2004	

現行の石綿健康管理手帳健診のみを受診した症例は、岡山労災病院 582 例、玉野三井病院 406 例、香川労災病院 324 例、富山労災病院 101 例・福山医療センター30 例、山口宇部医療センター20 例、千葉労災病院 15 例の計 1,478 例であった。原発性肺癌と確定診断された症例は前回の検討では 11 例(0.74%)であったのに対し、今回までに 20 例の肺癌が発症しており、肺癌発症率は 2.10%となっていた。CT 検診を受診した肺癌症例 56 例を CT 群、現行の健康管理手帳健診のみを受診した肺癌症例 31 例を通常群として、両群の比較検討を行った。

表 9 に示したように女性の肺癌症例は CT 群の 1 例のみであった。登録時の平均年齢は、CT 群 72.6 歳、通常群 73.4 歳であり、両群間に有意差は認められなかった ($p=0.629$, t 検定)。組織型は、両群ともに腺癌が最も多く、CT 群では 38 例(68%)と通常群の 15 例(48%)に比べ多かったが、両群間に有意差は認められなかった ($p=0.075$, χ^2 検定)。臨床病期が判明した症例の検討では、CT 群では 53 例中 35 例(66%)が I 期であり、通常群の 29 例中 15 例(52%)と比べ I 期の割合がやや多かったが、両群間に有意差は認められなかった ($p=0.204$, χ^2 検定)。治療として切除が行われた症例は、CT 群では 41 例(73%)であったのに対し、通常群では 16 例(52%)に過ぎず、切除率は CT 群で有意に高率であった ($p=0.042$, χ^2 検定)。

低線量 CT を受診した肺癌症例の切除率についての年齢階層別の検討を行った。CT 群 56 例中 3 例は小細胞肺癌であり、一般的に切除の対象とはならない。53 例の非小細胞肺癌症例の切除率について検討したところ、全年齢層での切除術は 77%であった。表 10 に示した

ように74歳以下の症例での切除術は81%、75歳以上でも69%という結果であり(p=0.325、 χ^2 検定)、85歳以上の超高齢者を除くと年齢に関わらず切除率はほぼ一定であった。

表 9. CT群と通常群の比較

	CT群	通常群
受診者	2130	1478
肺癌症例	56 (2.6%)	31 (2.1%)
平均年齢 (範囲)	72.6 51~87	73.4 61~87
性別：男性	55 (98%)	31 (100%)
女性	1 (2%)	0 (0%)
組織型：腺癌	38 (68%)	15 (48%)
扁平上皮癌	14 (25%)	11 (35%)
小細胞癌	3 (5%)	3 (10%)
その他	1 (2%)	2 (6%)
臨床病期：I期	35 (66%)	15 (52%)
II~IV期	18 (34%)	14 (48%)
不明	3	2
切除	41 (73%)	16 (52%)

本研究への登録日を起点とした両群の生存期間を Kaplan-Meier 法で示した(図 2)。Hazard 比 0.434 (95%信頼区間 0.231~0.816、p=0.010) と CT 群では通常群に比べて有意な生存期間の延長が得られており、石綿健診・石綿健康管理手帳検診への CT 検診導入により肺癌死亡率を約 57%減少させることが示唆された。

表 10. 低線量 CT を受診した肺癌症例の切除率 一年齢階層別検討

	症例数	切除術 (率)	
肺癌 (全症例)	56例	41例 (73%)	
非小細胞肺癌	53例	41例 (77%)	
年齢階層別切除率			
50~64歳	7例	4例 (57%)	} 74歳以下 81%
65~69歳	12例	11例 (92%)	
70~74歳	18例	15例 (83%)	
75~79歳	6例	5例 (83%)	} 75歳以上 69%
80~84歳	7例	5例 (71%)	
85歳~	3例	1例 (33%)	

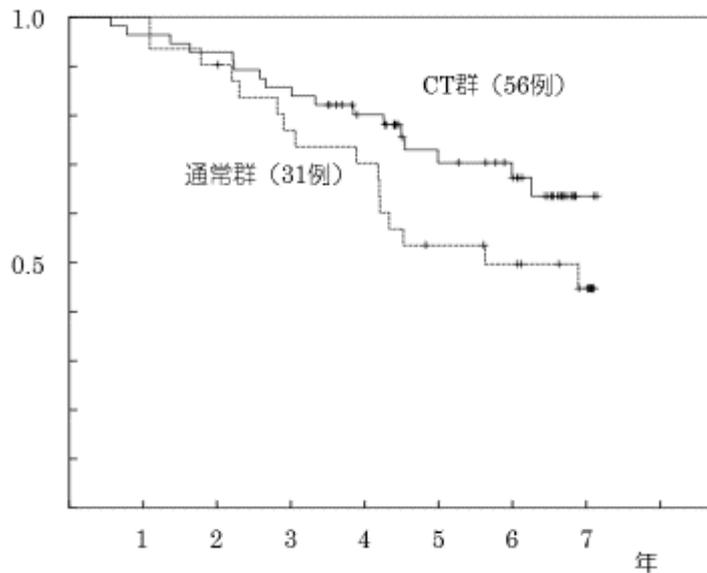


図5. CT群の通常群の生存曲線

【考察】

石綿健診・石綿健康管理手帳健診受診者の中から肺癌の高危険群を抽出することを目的に2,130例の石綿ばく露者を対象とした低線量腹臥位CT撮影を行った。これまでの低線量CT検診では肺癌発見率が0.3~0.85%と報告されていた¹⁾³⁾のに対し、前回の検討でもCT受診者の肺癌発症率は2.11%と高率であったが、約2年間観察期間を延長することにより2.63%の症例における肺癌発症が確認できた。また、低線量CT検診による肺癌死亡率の低下を証明したNLCSTでは、肺癌の高危険群として、年齢55~74歳、喫煙歴600本・年以上で、禁煙歴15年未満を対象としている。肺癌の高危険群を対象としたNLSTでの肺癌発症率が10万対645/人年であったのに対し⁴⁾、今回の検討では10万対433.9/人年の肺癌が発症しており、既喫煙者を含む喫煙者に限定すると510.1/人年であった。これらの結果は、石綿健診・石綿健康管理手帳健診受診者全体が肺癌発症の高危険群であることが確認できたと考えられる。

石綿ばく露と肺癌発生との間には、ばく露量が多いほど肺癌発生頻度が高くなるとする用量-反応関係が知られている。そこで、今回の対象者を石綿ばく露の作業歴からばく露濃度を高濃度・中濃度・低濃度ばく露群に分類して検討したところ、ばく露濃度が高い群の方が肺癌発症率は高かったがその差は僅かであった。また、ばく露濃度と作業従事期間からばく露指数を算出してみたが、ばく露指数と肺癌発症の間にも有意な相関は認められなかった。その原因として、健康管理手帳に記載された職歴から推測するという方法では十分に石綿ばく露濃度を反映することが出来ないことが挙げられる。

石綿ばく露者の中から重喫煙者を抽出すると4.28%と高率に肺癌が発症すると報告されている⁵⁾。今回の検討でも、非喫煙者に比べ現喫煙・既喫煙者では有意に高率に肺癌を発症していた。更に喫煙者を喫煙指数で分割して検討してみたが、重喫煙者と軽喫煙者の肺癌

発症率には有意な差が認められなかった。肺癌に対する高危険群を抽出するという観点から喫煙歴を有する症例に限定して低線量 CT 検診を行うという方法がある。しかし、石綿ばく露と喫煙は、互いに独立して肺癌死亡を相乗的に増加させること⁶⁾を考えると、石綿ばく露者に対する低線量 CT 検診は非喫煙者をも対象に含めるべきであるとも考えられる。

今回の検討では、肺内特に下肺野背側の微細な線維化を検出するために腹臥位での撮影を行った。現在、胸部単純 X 線で 1 型以上の石綿肺を認めるのは極限られた症例のみである。しかし、CT でしか検出できないような微細な線維化を有する症例は存在し、しかも、線維化を有する症例では、線維化が認められない症例よりも石綿ばく露量が多いことを想定した。石綿ばく露と肺癌発生に量反応関係が成り立つのであれば、CT で検出される間質性変化、特に石綿肺に比較的特異的な所見とされる SCLS / DOTS 等^{6), 7)}が認められる症例での肺癌発症率が高くなるという仮説の下に、CT 所見と肺癌発症率の関連性について検討した。胸膜プラークについては、CT 所見の有無・範囲・厚み・石灰化の有無と肺癌発症率の間にはいずれも有意な相関は認められなかった。しかし、すりガラス状陰影～小葉内網状影および蜂窩肺については、CT 所見を有する症例では所見が認められなかった症例に比べいずれも有意に高率に肺癌が発症しており、1 つ以上の間質性変化が認められた症例では 4.2%もの肺癌が発症していた。また、間質性変化の拡がりを示す IP score に関する検討でも、肺癌症例では肺癌を発症していない対照群と比較して有意に IP score が高値を示しており、IP score が高い群と低い群との比較でも、高い群では低い群に比べて肺癌発症率が有意に高率であった。胸部 X 線における線維化所見が認められる症例については肺癌のリスクが増加するとの報告があるものの^{8), 9)}、CT での線維化所見が肺癌発症の危険因子となるか否かという検討は報告されていない。今回の検討では、腹臥位 CT のみで指摘し得る軽微な間質性変化の存在と肺癌発症率の有意な関連性を示すことが出来たという点において有意義であったと考える。CT 上の間質性変化が石綿ばく露に起因するものか否かの検証は出来ていないが、IP score が高い群での肺癌発症率が高率であったことから、間質性変化と肺癌発症には正の相関が示唆される。従って、石綿ばく露者に対し低線量腹臥位 CT 撮影を行えば、微細な間質性変化が認められた症例を肺癌発症の高危険群として抽出することが出来る。

間質性変化所見以外にも肺気腫・肺嚢胞所見および胸水貯留が認められた症例において肺癌発症率が有意に高率であった。慢性閉塞性肺疾患患者の約 90%に喫煙歴がある¹⁰⁾ことから解るように肺気腫・肺嚢胞所見には喫煙の関与が強く疑われる。今回の検討においても、肺気腫・肺嚢胞所見が認められ喫煙歴が確認できた 960 例のうち 89.8%が喫煙者であり、62.7%が喫煙指数 600 本・年以上の重喫煙者であった。従って、肺気腫・肺嚢胞の有所見における肺癌発症は、喫煙による肺癌と考えられる。また、CT にて胸水貯留が認められた症例でも有意に肺癌発症率が高かったが、胸水貯留が認められた症例は 44 例(2.06%)に過ぎず、危険群というより肺癌に伴う癌性胸膜炎の所見であった症例も含まれていた。従って、肺癌の高危険群を抽出するという観点からすると胸水貯留を選択条件とすること

は不適切である。

CT 検診を行う際には、対象者の年齢についての検討も必要である。図 5 に示したように NLST では 55～74 歳を対象としている。肺癌診断後に切除などに耐えられる全身状態、臓器機能を有するかどうかという観点から、対象年齢の上限を 74 歳と定めている。しかし、今回の検討では、肺癌を発症した CT 受診者において、74 歳以下と 75 歳以上の切除術の間には全く差違はなく、高齢者においても治療関連死は認められていない。わが国の日常臨床の場においても 75 歳以上の肺癌の切除は日常的に行われている。また、日本人の肺癌罹患率は年々高齢化が進んでいる。2008 年における集計でも肺癌罹患者の 48.4% を 75 歳以上が占める¹¹⁾と発表されており、現在では過半数を占めると予想される。従って、石綿健診・石綿健康管理手帳健診に低線量 CT を導入する際に年齢の上限を定めるのであれば、85 歳にすべきであると考ええる。一方、対象年齢の下限について、飯沼は利益リスク分析を行った結果、男性では 40～44 歳、女性では 45～49 歳が低線量 CT 検診を受ける際に利益がリスクを上回ると閾値になると報告している¹¹⁾。今回の検討では、CT 受診者のうち 60 歳未満の症例は 3.4% であり、50 歳未満は 0.02% に過ぎない。全国の石綿健診・石綿健康管理手帳健診受診者においても 50 歳未満の症例は少数例であると考えられるので、年齢下限の設定は 50～55 歳が妥当と考える。

図 5 に NLST の対象・肺癌発症と今回の低線量 CT 受診者を対比して示した。今回検討した低線量 CT 受診者、その中でも既喫煙者を含め喫煙歴のある症例は、石綿ばく露および喫煙により、肺癌の高危険群として CT 検診の対象として妥当であると考えられている。NLST の対象者と同等に肺癌発症のリスクを有しているものと考えられる。すなわち、喫煙歴を有する石綿ばく露者は、低線量 CT 検診の対象となり得る肺癌発症の高危険群であると考ええる。

表 11. NLST と今回の CT 受診者との比較

NLST (National Lung Screening Trial)		
年齢：55～74歳		
重喫煙者：≥30パック・年		
過去喫煙者の場合は禁煙から15年を超えていないこと		
・観察期間中央値6.5年において		
CT 検診群： 10万対645例/人年		
単純X線検診群：10万対572例/人年		
石綿ばく露歴を有する低線量CT受診者		
年齢：48～96歳		
観察期間中央値 7.2年		
	症例数	肺癌（10万対）
・全症例	2130例	433.9例/人年
・喫煙あり	1649例	510.1例/人年
・喫煙あり・55歳以上	1636例	514.0例/人年

なお、肺癌と確定診断された症例における CT 群と通常群の比較では、前回の検討と同様に CT 群で有意に肺癌切除率が高いという結果であった。CT 撮影によるリードタイムバイアスを除くために研究登録日を起点とした生存期間について解析も再度行った。両群併せた肺癌症例が 56 例から 87 例に増加し、観察期間が 2 年間延長したことにより CT 群での有意な生存期間の延長が示された。

石綿健診・石綿健康管理手帳健診における CT 検診の導入を考えた際に、高危険群である CT 上の間質性変化を有する症例はその対象となると考えられる。しかし、今回の検討において CT 受診者である肺癌 56 例のうち間質性変化の有所見者は 32 例(43%)に過ぎない。石綿ばく露者の大部分（今回の検討では 77.5%）が喫煙歴を有すること、石綿ばく露と喫煙が肺癌発症において相乗効果を示すこと⁸⁾を鑑みると、間質性変化の有無に関わらず石綿健診・石綿健康管理手帳受診者を 57%もの死亡率減少に繋がる CT 検診の対象者とすべきであると考ええる。

【結語】

石綿健診・石綿健康管理手帳健診受診者、特に喫煙歴を有する者は肺癌発症の高危険群と考えられるので、低線量 CT 検診の導入が望まれる。なお、対象年齢については、50～85 歳が妥当であると考ええる。

参考文献

- 1) Sone S, et al. Mass screening for lung cancer with mobile spiral computed tomography scanner. *Lancet* 1998;351:1242-1245.
- 2) Kaneko M, Eguchi K, Ohmatstu H, et al. Peripheral lung cancer: screening and detection with low-dose spiral CT versus radiography. *Radiology*. 1996;201: 798-802.
- 3) Henschke CI, et al. Early Lung Cancer Action Project: overall design and findings from baseline screening. *Lancet*.1999;354: 99-105.
- 4) The National Lung Screening Trial Research Team. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med*. 2011;365: 395-409.
- 5) Das M, Muhlenbruch G, Mahnken AH, et al. Asbestos Surveillance Program Aachen (ASPA): Initial results from baseline screening for lung cancer in asbestos-exposed high-risk individuals using low-dose multidetector-row CT. *Eur Radiol*. 2007;17: 1193-1199.
- 6) Akira M, Yamamoto S, Inoue Y, Sakatani M. High-resolution CT of asbestosis and idiopathic pulmonary fibrosis. *American Journal of Roentgenology*. 2003;181: 163-169.
- 7) Akira M, Yokoyama K, Yamamoto S, et al. Early asbestosis: evaluation with high-resolution CT. *Radiology*. 1991;178: 409-416.
- 8) Hammond EC, Selikoff IJ, Seidman H. Asbestos exposure, cigarette smoking and death rates. *Ann NY Acad Sci*. 1970;330: 473-490.
- 9) Consensus Report. Asbestos, Asbestosis, and Cancer: the Helsinki Criteria for diagnosis and attribution, *Scand J Work Environ Health*. 1997;23: 311-316.
- 10) Snider GL. Chronic obstructive pulmonary disease: risk factors, pathophysiology and pathogenesis. *Annu Rev Med*. 1989;40: 411-429.
- 11) 国立がん研究センターがん対策情報センター. 地域がん登録全国推計によるがん罹患データ (1975年～2008年) <http://ganjoho.jp/professional/statistics/statistics.html>
- 12) 飯沼武. 検診における安全性の担保 ～原発事故から学ぶ放射線の安全性確保～. *日本がん検診・診断学会*. 2011;19: 188-194.

病理組織学的に石綿肺と診断した 2 例

岡本 賢三、井内 康輝、石川 操、岸本 卓巳

【はじめに】

石綿肺は、石綿を吸入することによって引き起こされる両側びまん性間質性肺線維化病変とされている。石綿肺の診断にあたっては両側びまん性間質性肺線維化病変をきたす鑑別すべき疾患が数多くある。石綿肺と診断されている多くは臨床的なデータから診断がなされており、病理組織学的特徴に基づく診断例は少ない。また、病理組織学的診断においても、石綿肺としての特徴のもとに診断が下されていない例が少なからずみられ、なかには、単に肺組織標本内に石綿小体が認められたことをもって診断されていたり、胸膜プラーク変化をもって診断されているなど、石綿肺の病理組織学的特徴が正しく理解されていない現状が、石綿健康被害救済申請例などで目に付く。

本研究班で、病理組織学的に十分な検討ができ、石綿肺と診断し得た 2 症例を報告する。石綿肺病理組織学的診断の参考になれば幸甚である。

【症例 1】 63 歳、男性（岡山労災病院 A380）

【主訴】呼吸困難、咳嗽

【職業歴】石綿吹き付け 18 年

【臨床経過】 54 歳頃から会社の定期検診で胸部異常影を指摘され、労作時の呼吸困難が出現した。58 歳頃より労作時呼吸困難増強し、かつ安静時呼吸困難も出現した。労災病院を受診し理学所見および両側肺の線維性変化より石綿肺と診断された。血液ガスデータから人工呼吸器での呼吸管理が開始され、その後長期間の管理が続いた。この間、短時間の人工呼吸器を外せる状態になり安定した状態が続いた。62 歳頃から胸部写真で両側上葉肺の萎縮傾向が出現し、線維化とともに次第に増強した。右心不全が現れ何とかコントロールしていたが、急性心不全を合併し 64 歳で永眠した。この間、急性肺炎の合併はみられなかった。

【病理学的検討】保存されていたホルマリン固定肺標本を別図のように切り出しを行い検討した（図 1、2、3、4、11）。

肉眼像では、両側胸膜は強く硬化したびまん性胸膜肥厚をみた（図 11）。肺の断面は下葉下部を主体に胸膜下から広がる灰色調硬化像がみられたが蜂巢肺は認めなかった（図 5）。上葉は容積減少し気腔消失した硬化像をみた（図 6）。

胸膜を含め切り出しを行った各部位を組織標本作成し観察した。組織像は、両側下部の灰色調硬化部は線維性変化が強く、その線維化は細葉中心性の線維化巣形成および壁肥厚状線維化がびまん性に分布してみられ、周囲に延長し隣接する同様の線維化と接合した網目状の線維性変化像を呈し、Roggli らの Grade3 像が主体であった（図 7、8、9）。部位に

よりその線維化が広がり結合が強く広範囲の線維化像がみられた (図 8 の弱拡大写真)。また、胸膜下からの幅広い帯状線維化もみ、その線維化部の深層側では細葉中心性線維化に連続し、帯状線維化は細葉中心性線維化が高度化して生じた可能性を示唆していた (図 9)。上記のように肉眼的には蜂巢肺はみないが、呼吸細気管支から肺泡道部の嚢胞化拡張傾向の顕微鏡的蜂巢肺を思わせる強い線維化像をごく一部に認めた (図 10)。いずれの部位も線維化した呼吸細気管支壁部を主体とする部位には多数の石綿小体の沈着を伴っていた。

以上で、線維化の強い部位は Roggli らの Grade3 が主体で、他の部位には広範囲に Grade2 をみ、ごく一部に顕微鏡的に Grade4 をみ、石綿肺と診断した。

強く硬化したびまん性肥厚の両側胸膜は、臓側胸膜に連続した層状硝子化の線維性肥厚で、細胞成分乏しく炎症像認めず、腫瘍性変化みず、石綿によるびまん性胸膜肥厚と診断した (図 11、12)。

両側上葉の萎縮が進行した上葉優位型線維症の可能性が考えられる経過をとったが、その両側上葉は肺泡腔内器質化による肺容積の減少であった。肺泡性肺炎の器質化とは異にした線維化像だが、いわゆる無気肺硬化像とも異なっていた。

肺組織消化での石綿小体濃度は 265 万本/g (乾燥肺) と著しく高度であった。

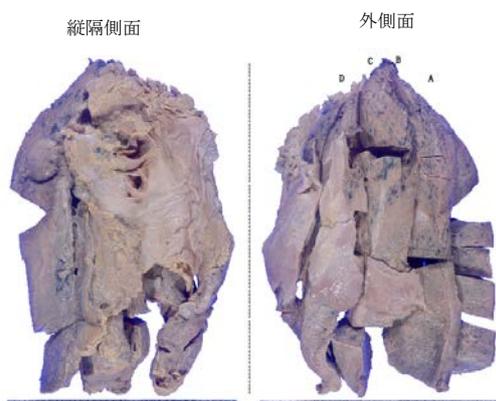


図 1. 左肺

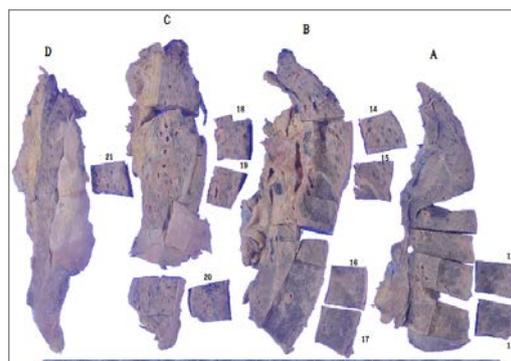


図 2. 左肺の割面と標本作成部

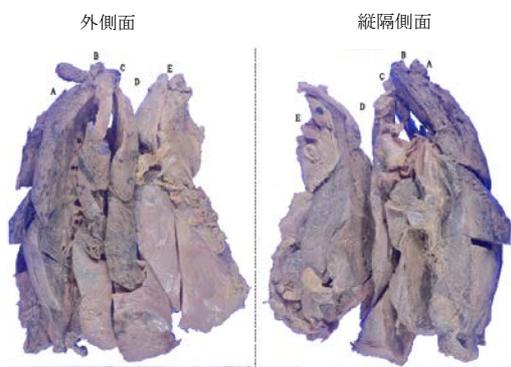


図 3. 右肺



図 4. 右肺の割面と標本作成部

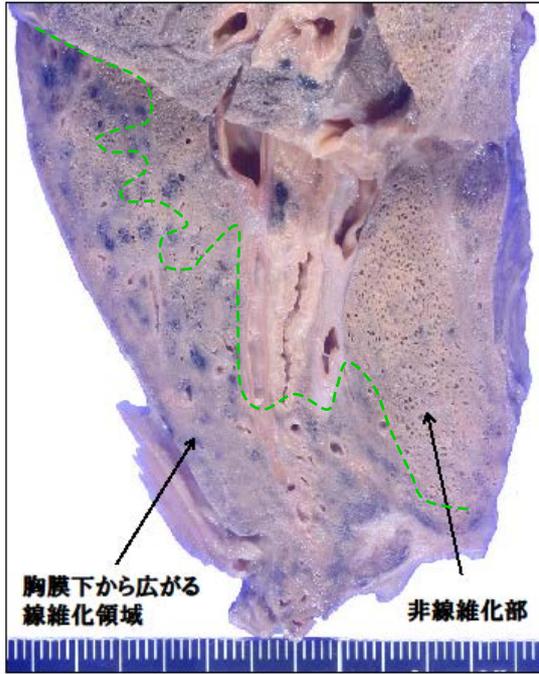


図 5. AB 間面の下葉下部

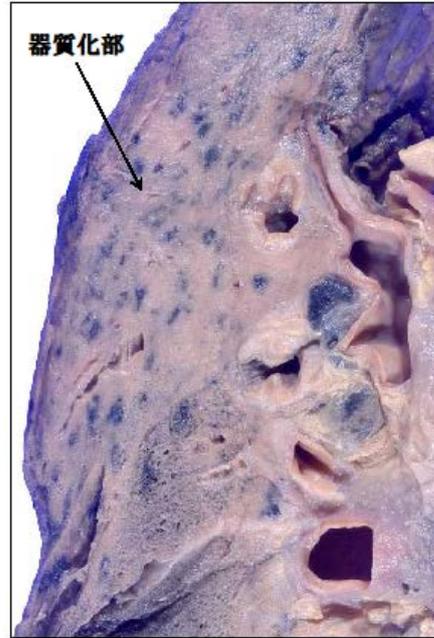


図 6. B 面の上葉部

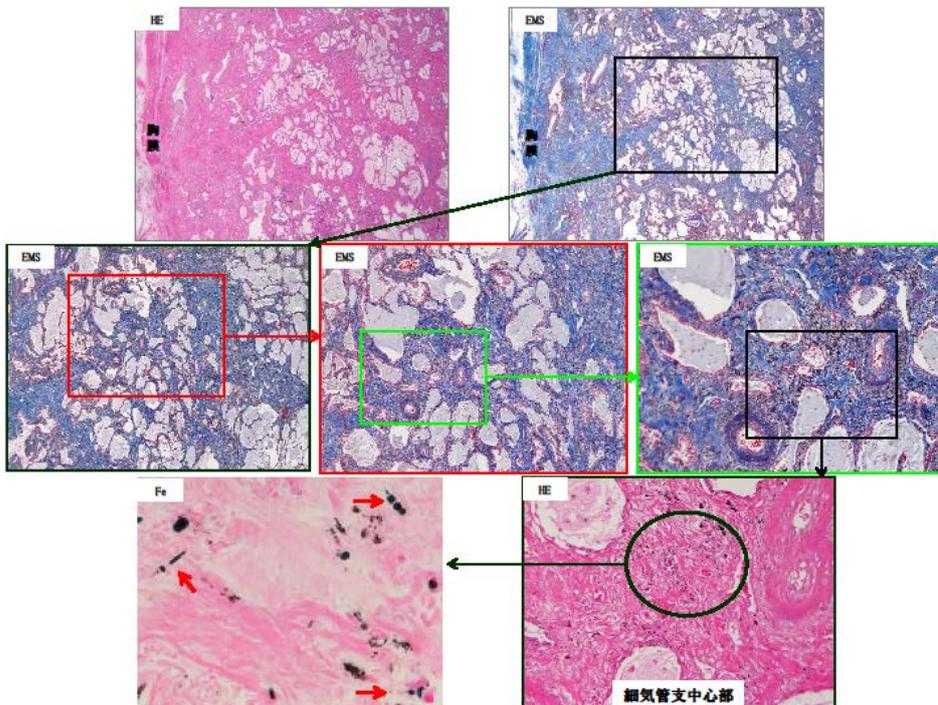


図 7. 数多くの石綿小体を伴う細葉中心性線維化が隣接線維化と接合し網目状線維化。

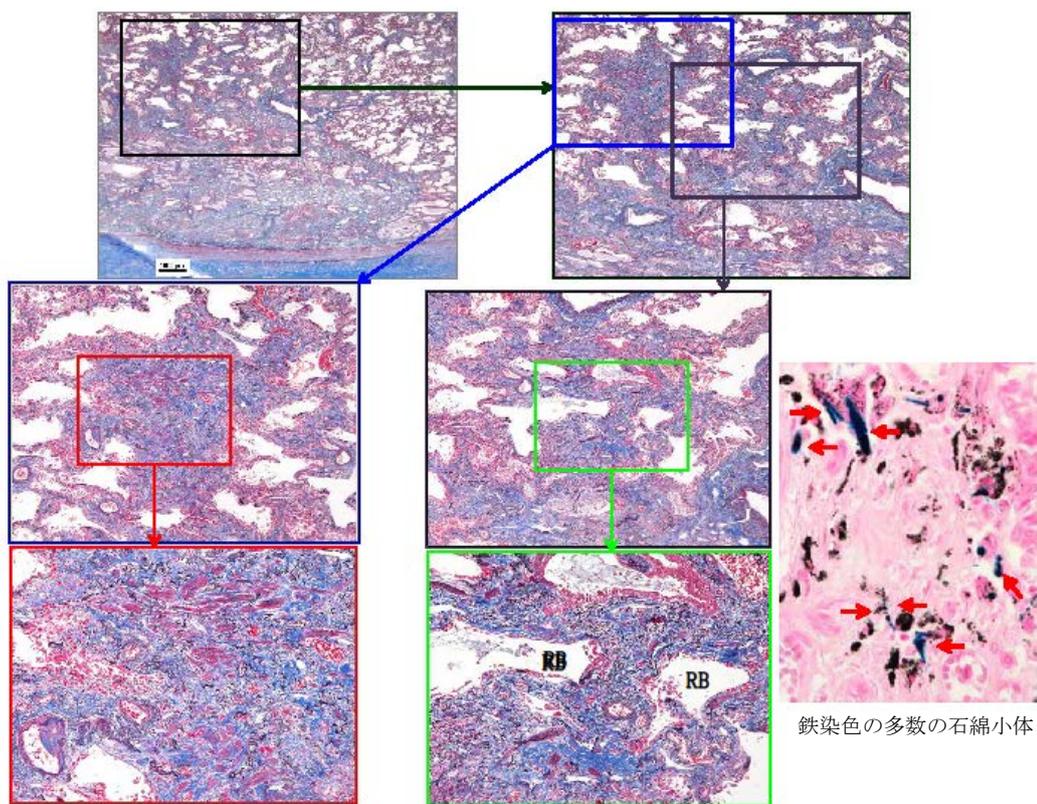


図 8. 数多くの石綿小体を伴う巣状（左）と壁肥厚状（中）の細葉中心性線維化。

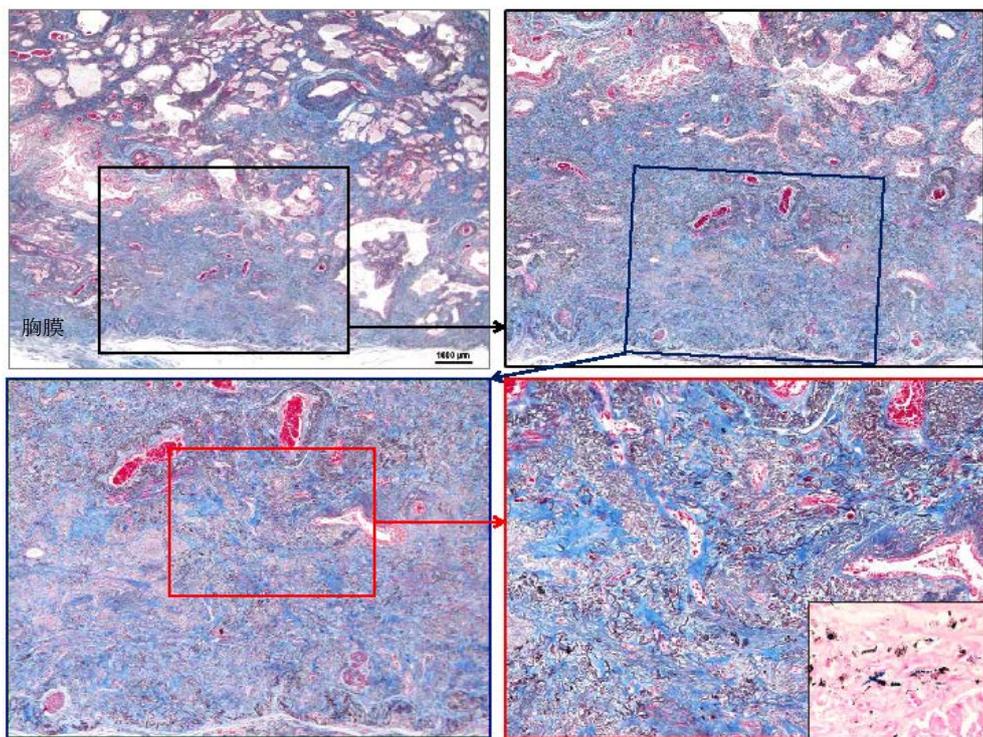


図 9. 胸膜下からの帯状線維化。深層側では細葉中心性線維化巣に連続。

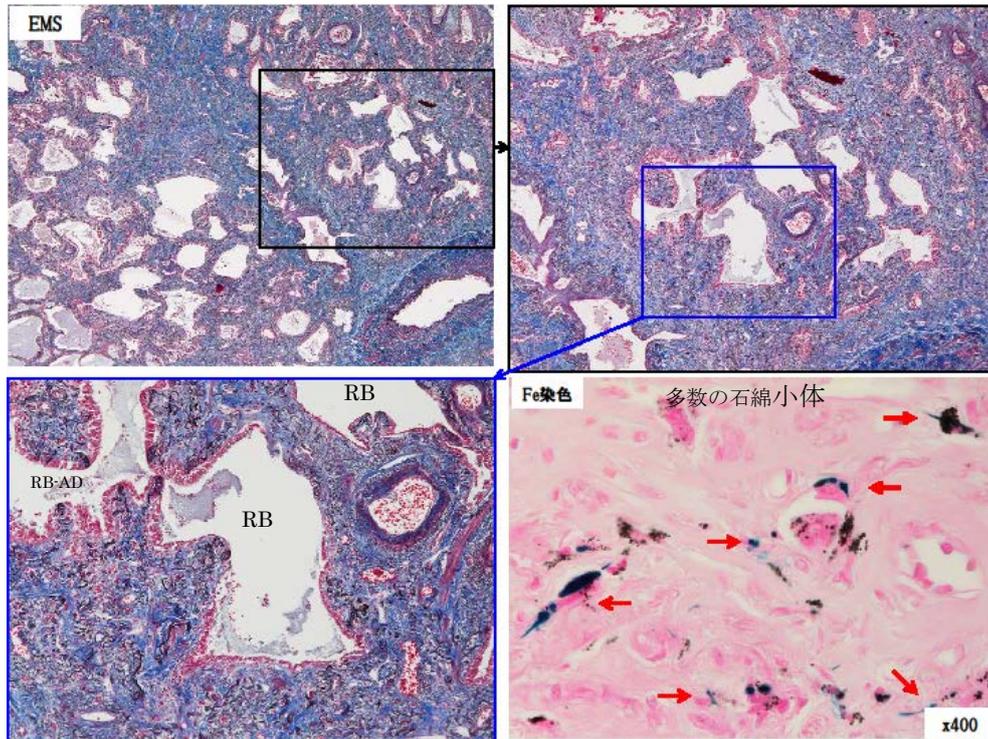


図 10. 嚢胞化傾向を示す顕微鏡的蜂巢肺傾向を示す強い線維化像。

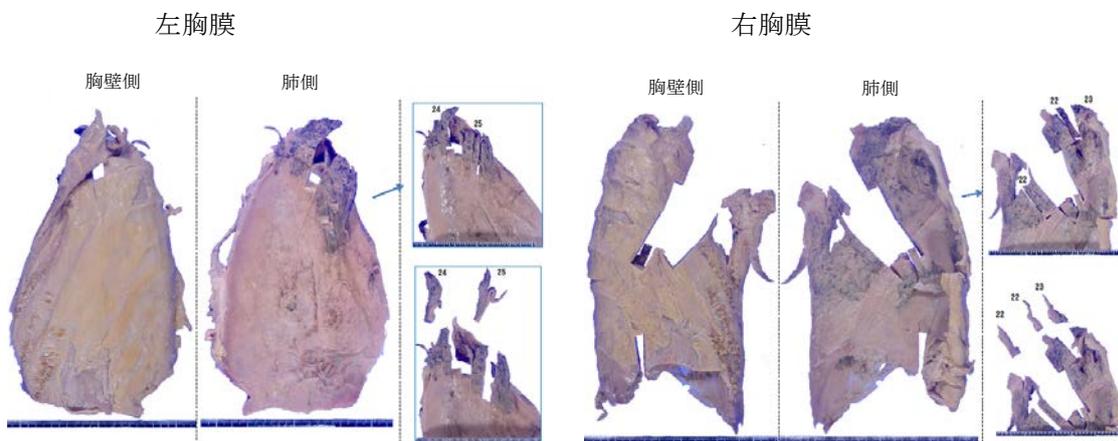


図 11. 著しく硬化した両側びまん性胸膜肥厚。上部は肺実質との強い癒着による肺付着。

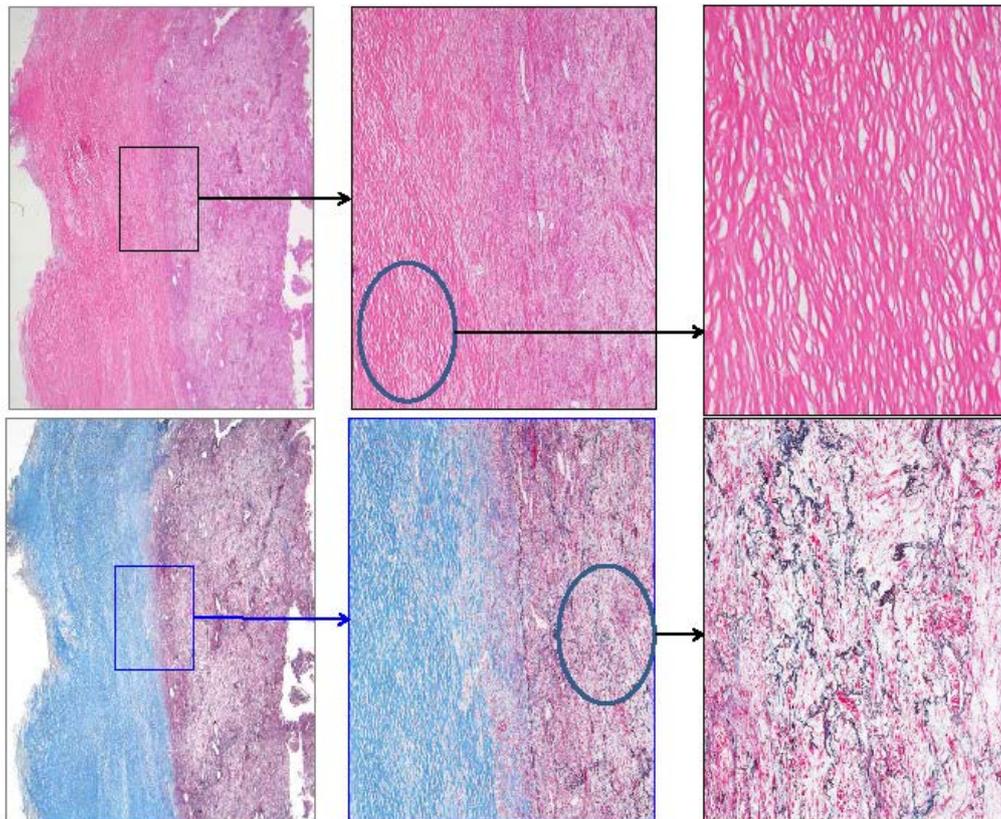


図 12. 肥厚胸膜はいずれの部分もこのような層状硝子化の線維性胸膜肥厚。容積減少し硬化を示す上葉肺は、下段右に示す像と同様の腔内器質化の線維性変化。

【症例 2】 70 歳、男性（愛知県厚生連海南病院 A15-2）

【主訴】 咳嗽、呼吸困難

【職業歴】 20-30 歳頃に石綿吹き付け 5 年間

【喫煙】 10 本/日×50 年

【臨床経過】 X-2 年 9 月頃から咳嗽出現し、近医で胸水の指摘を受けた。X-1 年 1 月に原因不明胸水精査で当病院受診した。呼吸器症状なく、胸水量が少ないため経過観察された。X-1 年 3 月右胸水増加し、精査で外科的開胸胸膜生検を施行しびまん性胸膜肥厚と診断された。X-1 年 5 月に右膿胸が出現し遷延したため外科的搔爬術が施行された。その後、労作時呼吸困難出現し、HOT 導入し退院に至ったが、X-1 年 10 月に誤嚥性肺炎、原因不明重症肺高血圧で入院治療を開始した。徐々に改善傾向にあったが、X 年 1 月肺炎を発症し ARDS となり永眠した。

【病理学的検討】 保存されていたホルマリン固定肺標本を別図のように切り出しを行い検討した（図 13、14、15、16）。

肉眼像では、両側胸膜は臓側胸膜に連続した灰白色調の硬化した肥厚が下部に強く中位に及ぶびまん性の広がりを見、左は下部に器質化したフィブリンを被包化した像が、右は下部に肥厚した臓側胸膜と壁側胸膜間の裂隙様の腔がみられた。肺は下葉下部を主体に胸

膜下から広がる不整形の灰白色調線維性硬化領域を認めた。蜂巢肺は認めない。背景には鬱血や淡黄色調の肺炎像をみた。(図 13、14、15、16)

胸膜を含め切り出しを行った各部位を組織標本作成し観察した。組織像は、下部を主体とする肺の線維化部は、呼吸細気管支壁部を中心とし周囲肺胞壁や肺胞道に及ぶ細葉中心性線維性変化像で、びまん性に分布してみられ、隣接同様線維化病巣と接合のない Grade2 像、および周囲に強く拡大延長し隣接線維化部と接合した Grade3 像を認めた(図 17、18、19)。部位により隣接病巣との線維性接合が強くなった幅広い線維化像もみられ(図 20)、ごく一部であったが、範囲の広い線維化領域内に呼吸細気管支および肺胞道の拡張を伴った顕微鏡的蜂巢肺の Grade4 も認めた(図 21)。いずれの部位も線維化した呼吸細気管支壁部を主体とする部位には多数の石綿小体の沈着を伴っていた。

以上で、広範囲に Grade2 をみ、線維化の強い部位は Grade3 が主体で、ごく一部に顕微鏡的に Grade4 をみ、石綿肺と診断した。

上記の、びまん性肥厚をみる両側胸膜は、臓側胸膜に連続した硝子化を伴う線維性肥厚で、細胞成分乏しく、炎症像や腫瘍性変化はみられず、石綿によるびまん性胸膜肥厚と診断した(図 13、14、15、16、22)。

肺組織消化での石綿小体濃度は 492 万 6 千本/g (乾燥肺) と著しく高度であった。

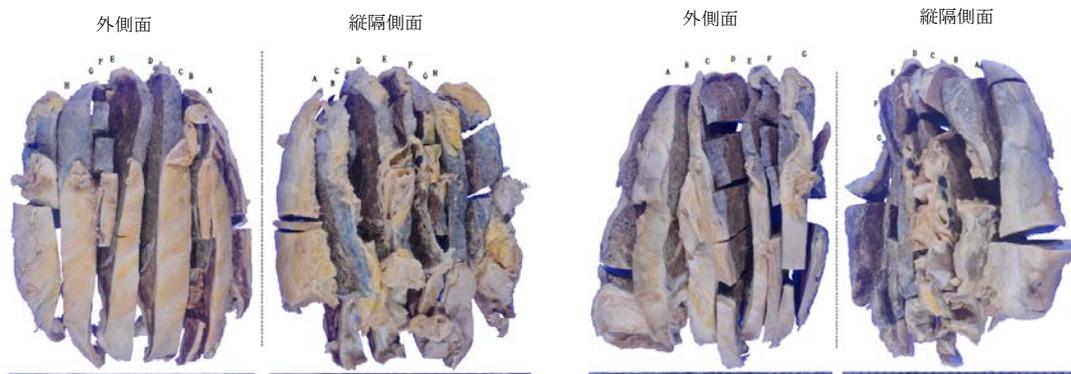


図 13. 左肺

図 14. 右肺

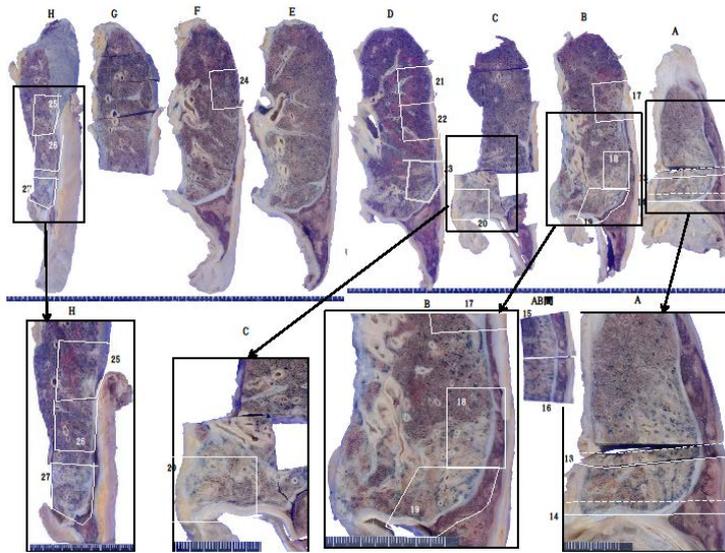
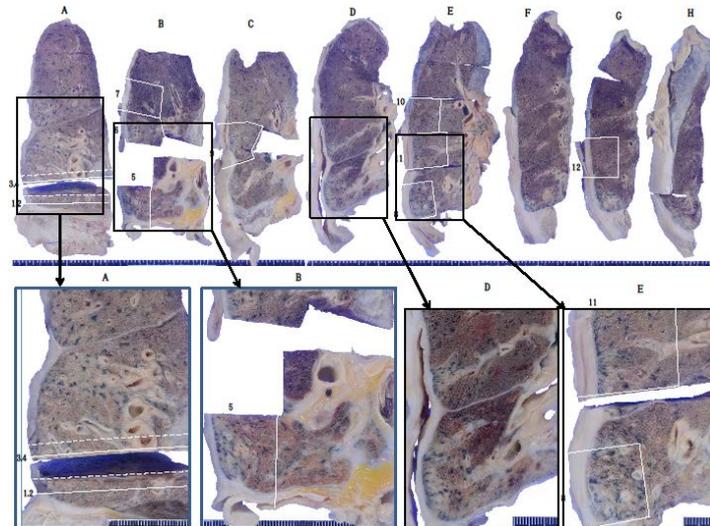


図 15.
左肺の剖面と標本作成部

図 16.
右肺の剖面と標本作成部



両側肺は下部で胸膜下から広がる不整形の灰白色調線維性硬化をみる。蜂巢肺像は認めない。
両側胸膜は、臓側胸膜と連続した白色調肥厚が下部に強く中位に及んでいる。

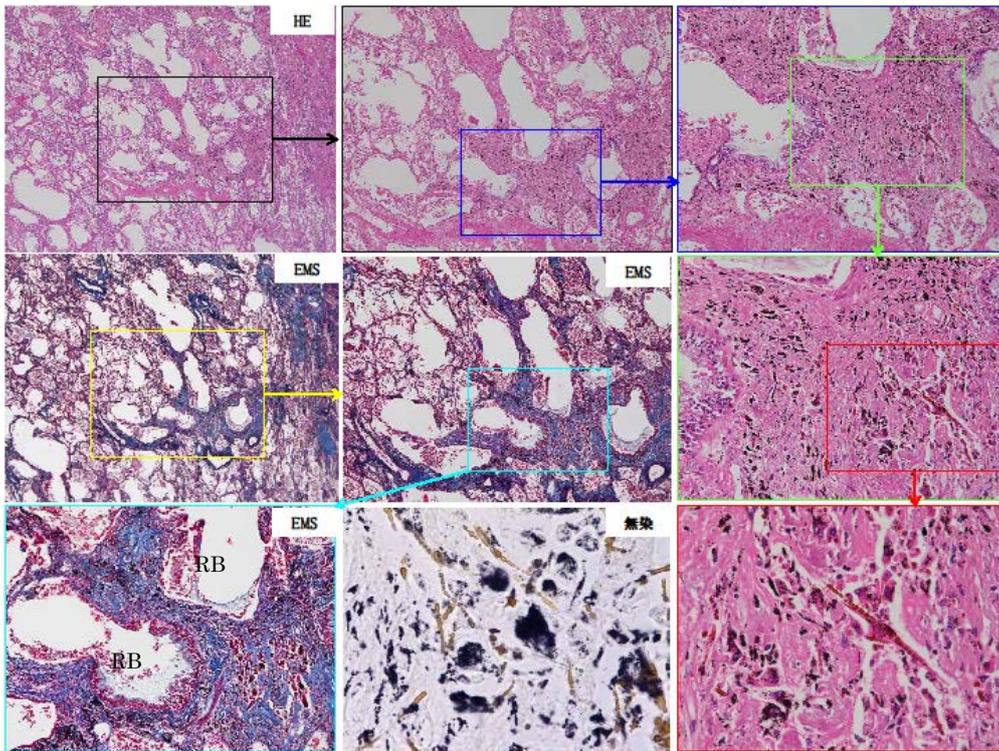


図 17. 呼吸細気管支壁部中心で周囲肺胞壁や肺胞道に拡大延長した線維化像 (Grade2)。線維化した呼吸細気管支壁部主体に黒色粉じんと伴に数多くの石綿小体が沈着。

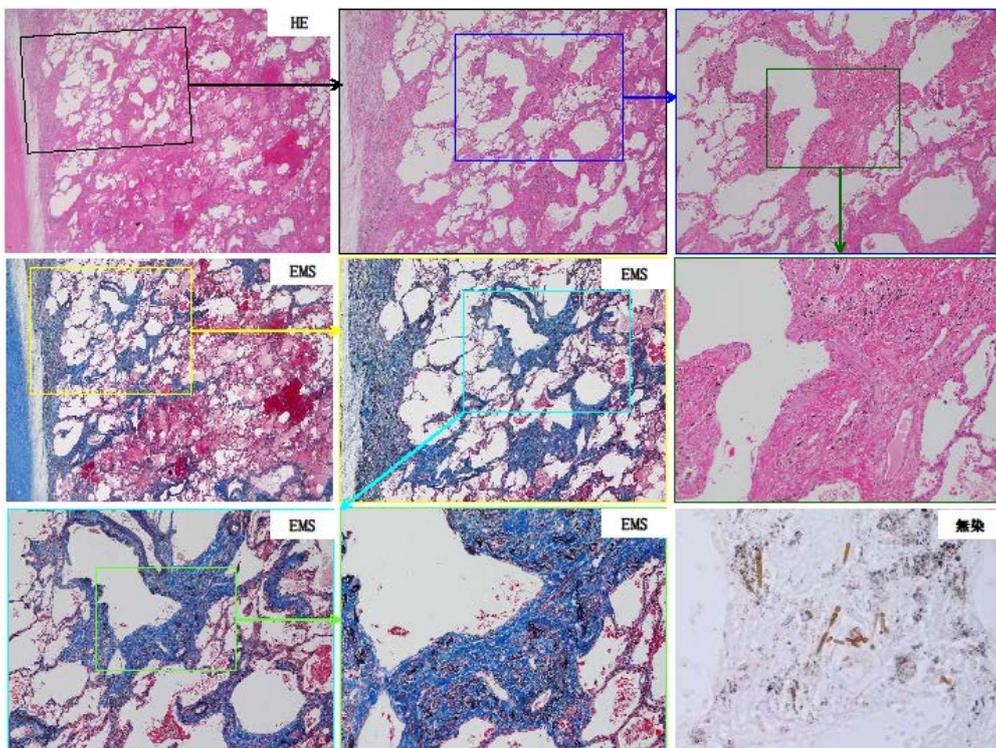


図 18. 呼吸細気管支を中心とし拡大延長した線維化が隣接線維化と接合 (Grade3)。

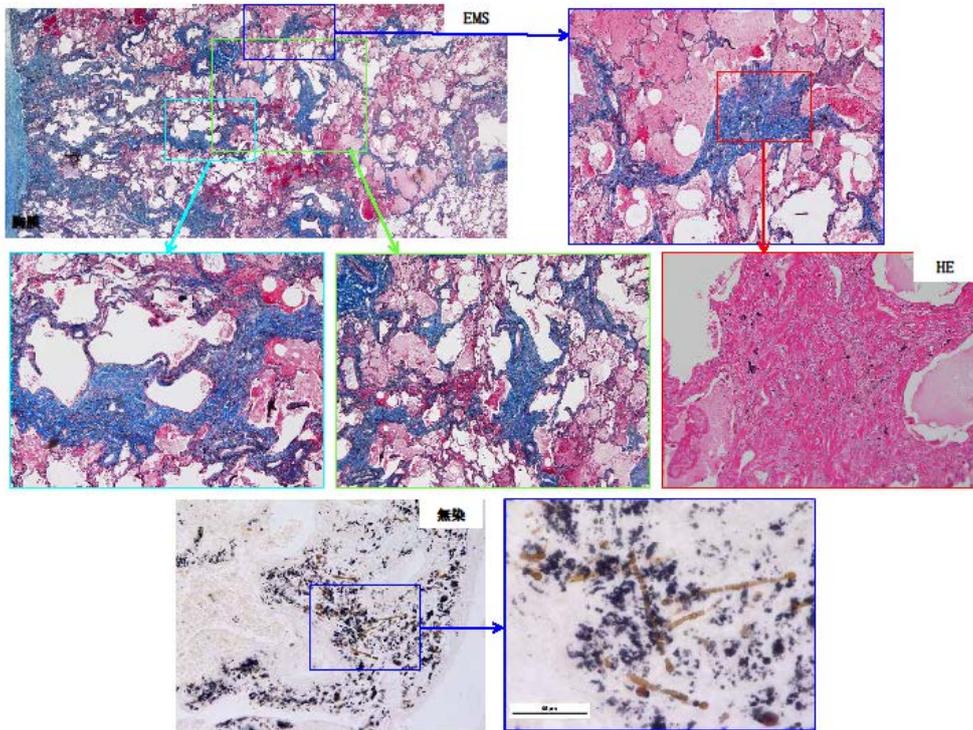


図 19. 呼吸細気管支を中心とし巣状形成および拡大延長し隣接線維化と接合した線維化 (Grade3)。胸膜にも波及。黒色粉じんと数多くの石綿小体が沈着。

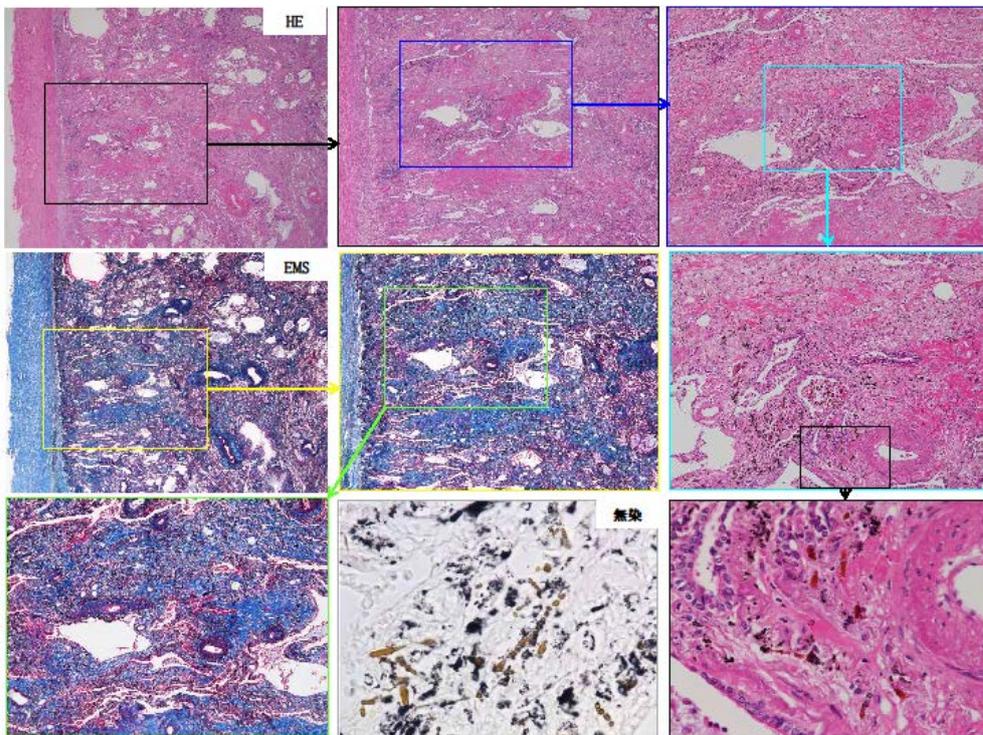


図 20. 呼吸細気管支を中心とした線維化が隣接病巣と接合が強くなり幅広い線維化領域形成。蜂巣肺形成はみない。線維化部は黒色粉じんと数多くの石綿小体が沈着。線維化 (Grade3)。胸膜にも波及。黒色粉じんと数多くの石綿小体が沈着。

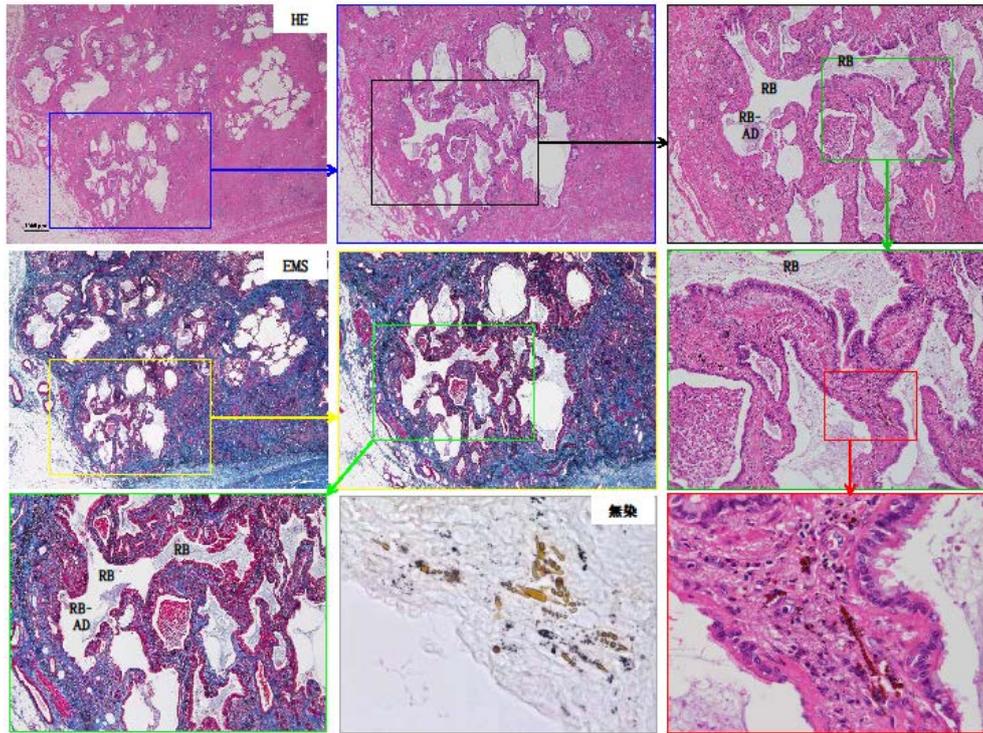


図 21. 下葉下部の強い線維化領域のごく一部の顕微鏡的蜂巢肺形成を呈した線維化 (Grade4)。呼吸細気管支壁部には数多くの石棉小体が沈着。

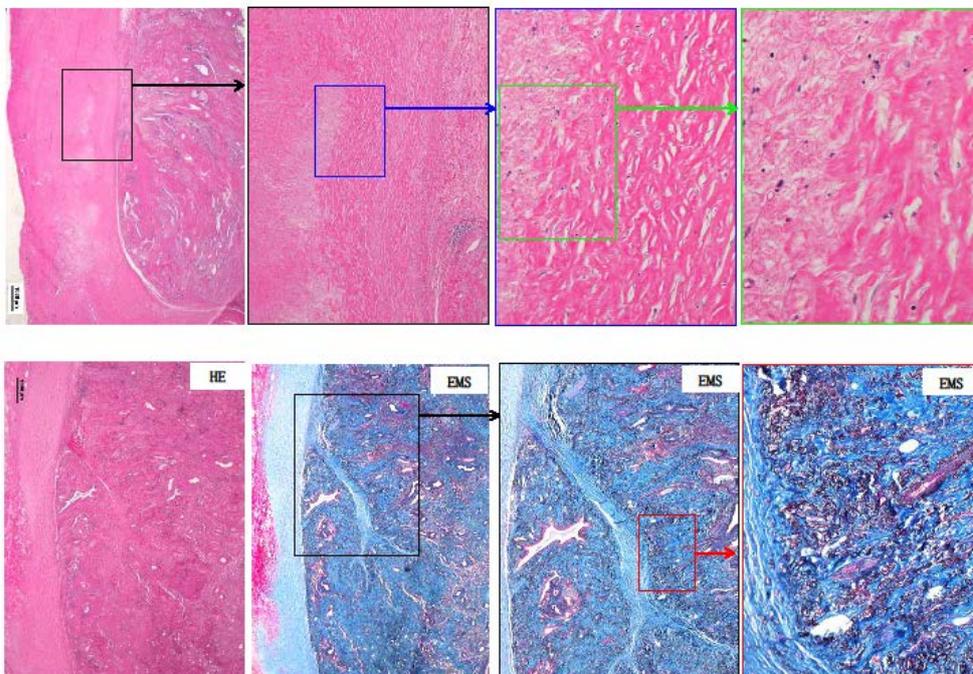


図 22. びまん性に肥厚した胸膜は細胞成分の乏しい硝子化を伴う線維性肥厚。一部に無気肺を伴う肺内陥入の円形無気肺を認める。

【考察】

病理組織学的検討により石綿肺と診断した2剖検症例を報告した。265万本/g（乾燥肺）492万6千本/g（乾燥肺）で、いずれも石綿吹き付け職歴の著しい高濃度ばく露歴のあった症例で、それによる線維化はRoggliらのGrade2～Grade3が主体の線維化でGrade4とする胞巣肺像は顕微鏡的にわずかにみられる程度であった。Roggliらは、石綿肺と診断した剖検症例で、蜂巢肺形成がみられたのは15%と蜂巢肺形成率は高くはない。2症例はかなりの高濃度ばく露にもかかわらず肉眼的胞巣形成は認めず、組織学的な顕微鏡的蜂巢肺形成であった。

石綿肺の線維性変化は、細気管支壁および壁周囲の肺胞隔壁に及ぶ線維化peribronchiolar fibrosisの細気管支中心性線維化像（細葉中心性線維化像）が病理組織像での診断の基本である。また画像においてもAkiraらが報告しているように、その細葉中心性線維化像を基本とする画像所見が早期石綿肺の特徴と報告している。蜂巢肺を呈した高度の肺線維化をきたした症例の病理組織学的診断のポイントは、蜂巢肺部にとらわれず上記の細葉中心性線維化像の有無である。当然ながら石綿小体の多寡も大事である。

石綿肺とした症例には胸膜の線維性肥厚を伴う例が多いが、2症例も定型的な石綿によるびまん性胸膜肥厚がみられた。1例では被包化した腔が認められ、良性石綿胸水から移行した可能性が高いように思われた。

今後、引き続き石綿肺と診断を下されていた症例を収集し、病理組織学的検討を行う予定である。

参考文献

- 1) Craighead JE.: The pathology of asbestos-associated diseases of the lung and pleural cavities: Diagnostic criteria and proposed grading schema. Arch Pathol Lab Med, 1982;106: 544-596.
- 2) Akira M, Yokoyama K, Yamamoto S, et al : Early asbestosis: evaluation with high-resolution CT. Radiology. 1991;178: 409-416.
- 3) Roggli VL, Oury TD, Sporn TA.: Pathology of Asbestos-Associated Diseases. Asbestosis. second edition, Springer-Verlag New York. 2004;71-103.
- 4) 本間浩一：石綿肺を中心とした非腫瘍性肺胸膜病変の病理. 日本胸部臨床 2006;65 : 425-438.
- 5) Roggli VL et al: Pathology of asbestosis. An update of the diagnostic criteria, Arch Pathol Lab Med. 2010;134: 462-480.
- 6) Wolff H, Vehmas T, Oksa P, et al : Asbestos, asbestosis, and cancer : the Helsinki criteria for diagnosis and attribution 2014 : recommendations. Scand J Work Environ Health. 2015;41 :5-15.
- 7) 岡本賢三. 石綿肺の病理学的特徴. 石綿関連疾患の病理とそのリスクコミュニケーション (井内康輝編著) .130-142, 篠原出版新社, 2015