

第9回石綿研究会

日時：2002年7月20日（土） 13時～

会場：広島大医学部 広仁会館（広島市）

1 世話人挨拶 井内康輝（広島大大学院医歯薬学総合研究科病理学）

2 研究発表会

座長：坂谷光則（国立療養所近畿中央病院） 13時～14時15分

(1) 「歯科技工士の石綿曝露と石綿関連疾患」

森永謙二（大阪府立成人病センター調査部）ら

(2) 「歯科技工士にみられた悪性胸膜中皮腫の1例」

石川節（横須賀共済病院内科）ら

(3) 「石綿工場従業員における臨床所見の経時的観察：非喫煙者における曝露早期からの変化」

田村猛夏（国立療養所西奈良病院）ら

(4) 「日本酒製造者に見られた悪性胸膜中皮腫を含む同時性3重癌の1例：症例呈示と中皮腫重複癌のまとめ」

飯田慎一郎（兵庫医科大 総合内科呼吸器 RCU 科）ら

(5) 「わが国における悪性胸膜中皮腫死亡数の将来予測」

村山武彦（早稲田大理工学部複合領域）ら

座長：岸本卓巳（岡山労災病院） 14時15分～15時

(6) 「悪性胸膜中皮腫の在宅ターミナルケア」

名取雄司（横須賀中央診療所）

(7) 「胸腔鏡が診断・治療に有効であったびまん性悪性胸膜中皮腫の一例」

本田哲史（(医)北榆会札幌北榆病院 呼吸器科）

(8) 「中皮腫化学療法における antimetabolite-based regimen に至る経緯」

中野孝司（兵庫医科大総合内科呼吸器 RCU 科）ら

（15時～15時20分 コーヒーブレイク）

（15時20分～15時30分 事務連絡・幹事会報告）

座長：中野孝司（兵庫医科大総合内科呼吸器 RCU 科） 15時30分～16時30分

(9) 「悪性胸膜中皮腫における血清及び胸水 Manganese-Superoxide Dismutase (Mn-SOD) 値の検討」

三宅光富（兵庫医科大総合内科呼吸器科）

(10) 「体腔液細胞診における抗体パネルの応用とその診断精度」

亀井敏昭（山口県立中央病院病理科）ら

(11) 「悪性胸膜中皮腫における hnRNP B1 免疫組織染色」

青江啓介（国立療養所山陽病院）ら

(12) 「アスベストによる肺腺癌の組織像および遺伝子変異の特徴」

石川雄一（癌研究会癌研究所病理部）ら

座長：石川雄一（癌研究会癌研究所） 16時30分～17時15分

(13) 「上皮型中皮腫壁側胸膜剥離術の全割標本検索した1例」

大林千穂（神戸大医学部附属病院病理部）ら

(14) 「Pleuro-pneumonectomy を行った悪性胸膜中皮腫 (desmoplastic type) の4例」

岸本卓巳（岡山労災病院勤労者呼吸器病センター）ら

(15) 「悪性中皮腫の運動能へのヒアルロン酸と CD44 variant form の関与——培養細胞株を用いた検討」

石田啓（広島大大学院医歯薬学総合研究科）ら

3 総会 17時15分～

第9回石綿研究会

1. 歯科技工士の石綿曝露と石綿関連疾患

○森永謙二、有澤淳（大阪府立成人病センター）、東原憲郎（関西労災病院）、岸本卓巳（岡山労災病院）、坂谷光則、審良正則、横山邦彦（国立療養所近畿中央病院）、名部誠（吉備高原リハビリセンター）、大西一男、前田均（神戸労災病院）、中村之信、多田慎也（香川労災病院）

4府県（大阪、兵庫、岡山、香川）の歯科技工士会会員のうち2,238名を対象に、仕事の状況、取扱物質、喫煙歴等についてのアンケートを昨年行った。その結果、587名から有効回答（回答率 26%）を得た。取扱物質のひとつとしてアスベスト含有材料の使用経験を聞いた結果、65%（379人）が使用経験があり、現在も使用していると答えたものは、11.2%（66人）もいた。

同時に、1984年4月から1999年3月末までに死亡した歯科技工士181名の死因調査を行い、1984-98年の大阪府人口における死亡率を基に標準化相対死亡割合（PMR）を算出した。その結果、有意に多い死因は見当たらなかったが、胸膜中皮腫による死亡例が1例見られた。

歯科技工士と石綿関連疾患についての諸外国の報告例のレビューも併せて報告する。

2. 歯科技工士にみられた悪性胸膜中皮腫の1例

○石川節、大河内稔、倉澤聡、倉持仁、石川昌英、中山杜人、三浦溥太郎（横須賀共済病院内科）、諸星隆夫（同肺外科）、赤羽久昌（同病理）、相田真介（防衛医科大検査部病理）、木村雄二（青梅市立総合病院病理）

症例は82歳男性、元歯科技工士。狭心症で当院通院中に息切れが出現、右側に大量の胸水が認められた。胸水細胞診はClass IIIa、まリモ様細胞集塊を認め、胸水ヒアルロン酸値は67.7mg/lであった。悪性胸膜中皮腫の可能性が高かったが、以後、排液なく一時退院となった。3ヶ月後、胸水再貯留を認めたため胸腔鏡下生検を施行、上皮型悪性胸膜中皮腫と診断された。全身状態不良のため保存的に胸膜癒着術と局所放射線療法を行なったが、当科初診の2年9ヶ月後に永眠され、剖検が行なわれた。剖検肺からは湿重量1gあたり217個、胸膜プラークからは湿重量1gあたり3個の石綿小体が検出された。

3. 石綿工場従業員における臨床所見の経時的観察：非喫煙者における曝露早期からの変化

○田村猛夏、宮崎隆治（国立療養所西奈良病院）、岡本行功（天理市立病院）、徳山猛（済生会中和病院）、春日宏友（春日医院）、木村弘（奈良医科大第二内科）、成田亘啓（奈良厚生会病院）

〔対象と方法〕某石綿工場従業員のうち非喫煙者で、1975年の時点で入社10年未満であり1975年、1980年、1987年および1993年の検診時に胸部X線写真、呼吸機能、肺音などの検査を受けた10名を対象とした。この対象について、臨床所見を経時的に観察した。

〔結果〕1975年時点の曝露期間は、 7.0 ± 1.6 年であった。肺野所見は1993年には2名が1型に進展した。胸膜肥厚斑は、1980年に1名に認められ、1993年には4名となった。%VCは1975年には $119.4 \pm 6.9\%$ であったが、1993年には $94.8 \pm 9.3\%$ に低下した。%V25は1975年には $75.2 \pm 9.4\%$ であったが、1980年には $47.1 \pm 9.4\%$ とさらに低下した。肺音陽性者は、1980年には1名、1993年には4名となった。1993年に1型に進展した2名は、1987年の時点での肺音陽性者であった。

〔結語〕%V25の低下が早期より認められた。1型に進展した例は、肺音陽性者からであり、肺音と石綿肺の進展との関連が示唆された。

4. 日本酒製造者に見られた悪性胸膜中皮腫を含む同時性3重癌の1例:症例呈示と中皮腫重複癌のまとめ

○飯田慎一郎、中野孝司、三宅光富、山下博美、外村篤志、波田寿一、奥窪琢、栗林康造、荒金和美、宮田茂、中村仁、北田修、杉田實（兵庫医科大総合内科呼吸器RCU科）
3重癌を経験した。日本酒製造にかつて石綿を用いる工程があつた。問診上、職業性石綿曝露歴は明らかであり労災認定を受けている。症例呈示を行なうとともに中皮腫重複癌についてreviewする。

5. わが国における悪性胸膜中皮腫死亡数の将来予測

○村山武彦（早稲田大理工複合領域）、名取雄司（ひらの亀戸ひまわり診療所）高橋謙（産業医科大環境疫学）、車谷典男（奈良医科大衛生学）
わが国の悪性胸膜中皮腫は近年増加傾向にある。潜伏期間による初回石綿曝露からの発症の遅れを示すものと考えられるが、今回わが国の人口動態統計資料とAge-Cohortモデルを用いて、悪性胸膜中皮腫死亡数の将来予測を試みた。ICD7実施の1958年から最新資料年の2000年を基礎資料とし、ICD死因分類の変遷を検討し、ICD10のC45.0（胸膜中皮腫）とICD9の163（胸膜の悪性新生物）に一定の補正を行ったものを基礎資料とした。Peto他らのAge-Cohortモデルを用い年齢階層毎の死亡率、各コホートの相対リスクを求めた。パラメーターとモデルの適合性の検討後、日本の将来推計人口を用い死亡数の将来予測を行った。2000-2039年の40年間の死亡数は、約10万人と予測された。

6. 悪性胸膜中皮腫の在宅ターミナルケア

○名取雄司（横須賀中央診療所、ひらの亀戸ひまわり診療所）、春田明郎（横須賀中央診療所）
悪性胸膜中皮腫の治療は、外科的切除や化学療法等が様々に試みられているが、生活の質を保ち予後も十分改善されるという治療が乏しいのが現状である。発症からの経過も短く、死後家族の悲嘆が続く場合も多い。又悪性胸膜中皮腫の診断後、即座に施設ホスピスを紹介されるケースも増加している。
当院ではこの間2名の悪性胸膜中皮腫の在宅ターミナルケアを行ってきた。在宅ターミナルケアは、緩和ケアを主とし本人の生活の質を保った治療である事、ダイニングメッセージを残す人も多く家族もケアの対象である事から、今後中皮腫の緩和治療として大事な選択の1つとなるものと考えられた。

7. 胸腔鏡が診断・治療に有効であつたびまん性悪性胸膜中皮腫の一例

○本田哲史（医療法人北楡会札幌北楡病院呼吸器科）
症例は63歳男性、平成12年1月17日、咳嗽と労作時呼吸困難を主訴とし左胸膜炎と診断され3ヶ所の病院で胸水穿刺検査を受けたが、腫瘍マーカーのシフラがやや高値を示す以外生化学検査では異常なく、細胞診検査はclass II反応性中皮細胞が散見されるのみで気管支鏡検査も異常所見なく、確定診断と胸水のコントロール目的で紹介入院となった。ヒアルロン酸の検査はいずれの病院でも行われていなかった。
平成12年2月22日、局所麻酔下胸腔鏡検査で心嚢壁に淡黄色の多数の結節を認め、病理診断でびまん性悪性胸膜中皮腫と診断された。
平成12年3月7日、胸水貯留が続くため、全身麻酔で胸腔鏡下温熱療法施行した。胸膜癒着療法が奏功し前医で化学療法を受けたが、平成12年9月死亡した。
診断・治療に胸腔鏡が有効であつた症例を経験したので報告する。

8. 中皮腫化学療法におけるantimetabolite-based regimenに至る経緯

○中野孝司、飯田慎一郎、三宅光富、山下博美、外村篤志、波田寿一、奥窪琢、栗林康造、荒金和美、宮田茂、中村仁、北田修、杉田實（兵庫医科大総合内科呼吸器RCU科）

中皮腫化学療法はantimetaboliteの良好な抗中皮腫活性を基に、従来のDXRおよびDXR+CDDPを基本とする併用療法からantimetaboliteを含むregimenが主流となり、2002年のASCOで、CDDP+placebo vs CDDP+MTAの大規模第Ⅲ相比較試験の成績が明らかにされた。Antimetabolite-based regimenに至る経緯をreviewする。

9. 悪性胸膜中皮腫における血清及び胸水Manganese-Superoxide Dismutase(Mn-SOD)値の検討

○三宅光富、中野孝司、奥窪琢、上坂亜由子、栗林康造、山下博美、飯田慎一郎、外村篤志、荒金和美、宮田茂、中村仁、北田修、波田寿一、杉田實（兵庫医科大総合内科呼吸器科）

〔はじめに〕 SODは、活性酸素種の一つであるsuperoxide anion radical (O_2^-) の不均化反応を触媒する抗酸化酵素である。近年、発癌や炎症過程に O_2^- の関与が示唆され、SODの一つであるMn-SODの腫瘍組織、腫瘍細胞での発現増強が肺癌、卵巣癌において報告されている。悪性胸膜中皮腫(MPM)は、石綿曝露との関係が深く、組織内Mn-SODの発現増強が石綿肺において認められている。今回我々は、MPMにおける血清および胸水中のMn-SODを測定し、肺腺癌胸水貯留例(Ad)、および石綿肺のそれと比較検討した。

〔対象と方法〕 MPM38例（上皮型30、二相型3、肉腫型5）と胸水貯留肺腺癌18例および石綿肺8例を対象とし、対照は非喫煙健常人とした。Mn-SODの測定は、Mn-SOD ELISA system RPJ301(日本油脂)により行った。

〔結果〕 1) MPM、Adの血清Mn-SOD値は、control群に比し有意に高値を示した。2) MPM、Adの血清Mn-SOD値には差を認めなかった。3) MPMの各組織亜型間の血清および胸水Mn-SOD値に有意差は認められなかった。4) MPM、Adの胸水Mn-SOD値は、control群に比し有意に高値を示したが、MPMとAdには差を認めなかった。5) 石綿曝露歴の有無によるMPMの血清Mn-SOD値に差は認められなかったが、胸水Mn-SOD値は石綿曝露歴を有する症例で高値を呈した。

10. 体腔液細胞診における抗体パネルの応用とその診断精度

○亀井敏昭、安永佳麻里、渋谷秀美（山口県立中央病院病理科）、佐久間暢夫（川上診療所）、岩井重寿（産業医科大産業保健学部）、岡村宏（山口大医学部構造制御学（旧第一病理））、城崎俊典（袋井市立袋井市民病院病理）

体腔液細胞診での細胞鑑別は、臨床的にきわめて重要で、癌患者のQOLの改善や治療の観点からも曖昧な判断は不都合である。我々は体腔液細胞診における悪性中皮腫診断の試みとして、形態計測、電顕観察や種々の細胞マーカーによる検討などを行ってきた。今回、文献的に利用される抗体パネルを用いた検討を行い、診断上の感度、特異度などの診断精度に関する結果について報告する。

対象検体は、癌性漿膜炎52例（肺腺癌24例、胃腺癌11例、卵巣腺癌7例、膵腺癌6例、乳癌4例）、悪性中皮腫例（上皮型及び二相型）16例である。使用抗体は、腺癌マーカーのCEA、MOC31、BerEP4で、中皮マーカーとしてはcalretinin、thrombomodulin、HBME1である。中皮腫診断における中皮マーカーのcalretinin、thrombomodulin及びHBME1の感度はそれぞれ93.3%、66.7%、100%であり、特異度はそれぞれ94.2%、96.2%、59.6%であった。

11. 悪性胸膜中皮腫におけるhnRNP B1免疫組織染色

○青江啓介、平木章夫、村上知之、杉和郎（国立療養所山陽病院）、末岡尚子、末岡栄三朗（佐賀医科大 内科学）、亀井敏明（山口県立中央病院）、田口孝爾、岸本卓巳（岡山労災病院）
Heterogeneous nuclear ribonucleoprotein (hnRNP) B1はRNA結合蛋白であり、RNAのスプライシングや核外輸送に関与し、肺癌の早期より特異的に高発現していることを末岡らが報告している。今回、悪性胸膜中皮腫におけるhnRNP B1の発現を免疫組織染色で検討した。対象は上記4施設で悪性胸膜中皮腫と診断された40例、男性36例／女性4例、年齢中央値63歳(34-91歳)で、組織型は上皮型17例、二相型8例、肉腫型15例である。hnRNP B1の発現亢進がみられたのは40例中13例(33%)で腫瘍細胞中陽性率は10%以下6例、10-30%4例、30%以上2例であった。病理組織別では上皮型35%(6/17)、二相型63%(5/8)、肉腫型13%(2/15)であった。

12. アスベストによる肺腺癌の組織像および遺伝子変異の特徴

○石川雄一（癌研究会癌研究所病理部）、高田礼子（慶應大医学部衛生公衆衛生）、神山宣彦（産業医学総合研究所）

肺腺癌の発生におけるアスベストの関わりを検討するために、一般の原発性肺癌患者の肺内アスベスト量を測定し、LOH、p53遺伝子変異を調べた。今回は非喫煙者について発表する。

〔方法〕非喫煙者の肺腺癌46例を対象として、肺内アスベスト小体数（AB）を測定し、p53変異と全染色体腕のLOHを検討した。

〔結果〕ABゼロ群（n=21）、AB軽度群（0<AB<1000）（n=14）、AB高度群（1000≤AB群）（n=11）での腺癌の分化度は各々、well/mod./poor.= 6/11/4; 6/8/0; 4/7/0であり、高分化や中分化が多かった。FAL値（LOH頻度）は各々、0.17、0.07、0.13でABの量に関わらず、喫煙者の平均（0.22、n=66）より低かった。p53変異の頻度は3/19、4/14、5/11で、AB高値群で有意に高かった。

〔結論〕非喫煙者の肺癌ではAB沈着量によらず高・中分化が多く、LOHの頻度は低い。p53変異はAB高値群で有意に高い。

13. 上皮型中皮腫壁側胸膜剥離術の全割標本検索した1例

○大林千穂、橘真弓、鹿股直樹、野田尚子（神戸大医学部附属病院 病理部）、吉村雅裕、岩永幸一郎（神戸大大学院 医学研究科 循環動態医学講座 呼吸循環器外科学分野）
症例は64歳、男性でアスベスト暴露歴なし。呼吸困難を主訴に来院、画像上右胸水（ヒアルロン酸値168μg/ml）貯留とごく軽度の胸膜肥厚を認めた。胸腔下生検で上皮型中皮腫と確定、壁側胸膜全摘術、臓側胸膜焼灼術施行された。30×20cm、34×20cm、2枚の臓側胸膜を全割標本とした。(1)水平方向への広がり：標本上総延長約9mの胸膜断面において長さ5mm以上にわたり腫瘍細胞が見られなかった部分は64ヶ所、最大は20mmであった。これは合計しても全体の5%程度に過ぎなかった。(2)垂直方向への広がり：腫瘍の厚さは最大6mmで横隔膜のアンクルの部分にみられた。非横隔膜の部分では2mmまでに止まり、大部分は1mm以下であった。腫瘍細胞は壁側胸膜下の結合織に止まり、胸壁脂肪織への浸潤は僅か2ヶ所で疑われたのみである。それらの剥離端は陰性。癒着があり肺実質が合併切除されている部分で顕微鏡レベルでの浸潤が1ヶ所に認められた。

14. Pleuro-pneumectomyを行った悪性胸膜中皮腫(desmoplastic type)の4例

○岸本卓巳、玄馬顕一、西英行、田口孝爾（岡山労災病院勤労者呼吸器病センター）

対象症例はすべて男性で右胸膜原発、年齢は43-69歳（平均60.2歳）であった。職業歴では2例に石綿曝露歴（自動車整備、造船組立工）あり。主訴は呼吸困難2例、胸痛1例、発

熱1例である。確定診断はVATS下生検にて行った。臨床的に胸水のコントロールができなかったこと、画像上縦隔等のリンパ節転移が明瞭でなかったため手術を選択した。手術後抜管に時間がかかった例が2例あったが、手術後3、9、10、11ヶ月後の現在も生存中である。上皮型のStage IIまでの症例が手術(Pleuro-pneumectomy)適応であると言われていたが、胸水コントロールの難しいdesmoplastic typeについても、リンパ節転移がない症例には手術治療を考慮してもよいものと思われた。

15. 悪性中皮腫の運動能へのヒアルロン酸とCD44 variant form の関与—培養細胞株を用いた検討

○石田啓、金子真弓、武島幸男、井内康輝（広島大大学院 医歯薬学総合研究科 病理学研究室）

我々はすでに、悪性中皮腫培養細胞株を用いた検討によって、悪性中皮腫の産生するヒアルロン酸は細胞膜表面に CD44 を誘導し、その運動能を亢進させることを報告した（第7回石綿研究会、2000）。しかし、CD44には多くのvariant があることが知られ、その機能も多様であることから、今回は、同様の実験系を用いて、CD44 のvariantのいずれが、悪性中皮腫の培養細胞の運動能に関与するかを検討した。

検討は、悪性中皮腫培養細胞株（HMMME）を対象として、wound assay（イエローチップで剥離後12時間で観察）を行い、剥離部とそれ以外の部での CD44 の発現を形態学的に比較した。用いた抗体は CD44 の variant 3 (v3)、variant 4/5 (v4/5)、variant 6 (v6) およびstandard form（いずれもR&D Systems社）の各抗体であり、SAB法による免疫細胞化学的染色を行った。

結果としては、v3は剥離面において細胞膜および細胞質に強い発現を示し、それ以外の部との差が明らかで、運動能と CD44v3 の発現の間の相関が示唆された。一方、v4/5、v6では特に剥離面での発現の亢進はなかった。