

### 第3回石綿研究会

日時：1996年11月2日 10時～15時45分

場所：新大阪三和ホール（大阪市）

1 世話人挨拶 中野孝司（兵庫医科大第三内科）

#### 2 研究発表会

座長：米原修治（厚生連尾道総合病院病理） 10時05分～10時50分

(1) 「日本病理剖検輯報からみたわが国の石綿肺症例の変遷」

村井嘉寛（富山医科薬科大医学部病理学）ら

(2) 「造船労働にともなう石綿曝露労働者の死因に関するコホート研究」

車谷典男（奈良県立医科大公衆衛生学）ら

(3) 「石綿曝露に関する鑑定が求められた2労災関係症例」

北川正信（富山医科薬科大医学部病理）ら

座長：岸本卓巳（岡山労災病院内科） 10時50分～12時10分

(4) 「石綿工場従業員における胸膜肥厚斑と肺野病変の伸展との関連性について——抗核抗体の変動と関連を含めて」 田村猛夏（国立療養所西奈良病院内科）ら

(5) 「胸膜肥厚斑と晩発性(?) 良性胸膜炎」

平岡武典（国立療養所宮崎病院）

特別報告「WHO石綿会議について」 君塚五郎（千葉大学看護学部病態学）

座長：三浦溥太郎（横須賀共済病院内科） 13時～14時

(6) 「石綿の感染性核酸トランスフェクションに及ぼす影響」

中山喬（富山県衛生研究所）ら

(7) 「悪性中皮腫におけるSV40TA<sub>g</sub>、WT1遺伝子の検索」

米原修治（厚生連尾道総合病院病理）ら

(8) 「悪性腹膜中皮腫の3症例」

真城美穂（兵庫医科大第三内科）ら

(9) 「SIADHを合併した悪性胸膜中皮腫の1例」

河合右展（近畿大第四内科）ら

座長：徳山猛（奈良県立医科大 第二内科） 14時～15時

(10) 「悪性胸膜中皮腫の腫瘍マーカーとしての組織ポリペプチド抗原の有用性」

岡本行功（奈良県立医科大 第二内科）ら

(11) 「びまん性胸膜中皮腫手術症例の検討」

宮本良文（兵庫県立成人病センター 胸部外科）ら

(12) 「びまん性胸膜中皮腫に対するCDDP+ADM+VDSとCDDP+CPT-11のpilot phase II study」

外村篤志（兵庫医科大 第三内科）ら

座長：戸川直樹（兵庫医科大 第三内科）

(13) 「良性石綿胸水に関する臨床的検討」

岸本卓巳、大熨泰亮（岡山労災病院 内科）

(14) 「石綿性胸膜炎15例の臨床的検討」

徳山猛（奈良県立医科大 第二内科）ら

3 総会 15時30分～15時45分

## 第3回石綿研究会

### 1. 日本病理剖検輯報からみたわが国の石綿肺症例の変遷

○村井嘉寛、北川正信（富山医科薬科大医学部病理学）

〔目的〕石綿肺症例の頻度の推移に加えて、職業、地域性、悪性腫瘍の合併などについて調べた。

〔材料と方法〕1980年から1994年までの15年間の日本病理剖検輯報から石綿肺と診断された231症例を抽出し検索対象とした。15年を5年毎に3つの期間（1980-84（A）、1985-89（B）、1990-94（C））に分けて比較検討した。

〔結果と考察〕石綿肺症例の頻度は3期間（A、B、C）それぞれ、35/192,875（0.018%）、90/197,249（0.046%）、106/169,345（0.063%）と増加傾向にあった。悪性腫瘍の合併頻度は15/35（44.1%）、52/90（57.0%）、63/106（59.4%）と増加傾向にあり、悪性腫瘍をその合併頻度の高いものから挙げると、肺癌、悪性中皮腫、胃癌、肝癌、膵癌、前立腺癌、喉頭癌、悪性リンパ腫、直腸癌などの順であった。なお、前立腺癌は微小癌が多かった。職業は、1.石綿を含む製品を作る者、2.製品を使用する者、3.石綿との関係が明らかにできなかった者の3つに分けると、ADCの3つの期間で3の頻度が同程度なのに村して1の頻度が減少して2が増加する傾向があった。2には造船所、鉄工所、建築業、石綿吹き付け、電気工、配管工、国鉄職員、溶接工、空調工などが含まれている。石綿肺症例は、関東と関西地方に多く、特に大阪、奈良、また造船所のある地域からも多く認められた。わが国の石綿繊維の使用量は多く、今後ますます石綿に関連した悪性腫瘍の発生が多くなることが憂慮される。

### 2. 造船労働にともなう石綿曝露労働者の死因に関するコーホート研究

○車谷典男、坂本理香（奈良県立医科大公衆衛生学教室）、名取雄司、春田明郎（横須賀中央診療所）、熊谷信二（大阪府立公衆衛生研究所労働衛生部）、三浦溥太郎（横須賀共済病院内科）

某造船所で、操業開始時の1947年から、石綿曝露対策が確立されるまでの1980年までの間に、ボイラー修理工または断熱工として半年以上の勤務経験のある男性労働者245名を対象として、死因に関する歴史的コーホート研究（Historical cohort study）を実施した。ボイラー修理工157名のうち91%の消息が判明し、死亡者は58名であった。肺癌死亡5名のSMR（標準化死亡比）は1.86と全国平均と差は認められなかったが、潜伏期間20年と石綿曝露年数15年以上群の層で3.24（ $p < 0.05$ ）と有意な上昇が認められた。また、悪性胸膜中皮腫死亡が1名、石綿肺死亡が3名いた。一方、石綿曝露が相対的に高濃度と思われた断熱工88名の追跡率は92%で、うち44名が死亡していた。悪性中皮腫死亡はなかったが、石綿肺死亡が3名、さらに肺癌のSMRが全体で2.83と有意に上昇していることが認められた。

### 3. 石綿曝露に関する鑑定が求められた2労災関係症例

○北川正信、村井嘉寛（富山医科歯科大医学部病理）、岸本卓巳（岡山労災病院内科）

本年相次いで1剖検例、1手術例（8ヶ月後死亡）について標記の経験をしたので紹介する。

〔症例1〕54歳男性。発電所電気工。臨床診断は左肺悪性腫瘍。約2ヶ月の経過で1984年2月死亡。剖検診断は左肺下葉原発大細胞癌で、肉腫像を伴っていた（中皮腫存在の有無も問われていた）。同側癌性胸膜炎のほか全身転移で死亡。肺組織切片上石綿小体なし。肺組織ブロック1個の融解では5g湿重量当たり換算の石綿小体数270本。石綿繊維は100本につきアモサイト23本、クロシドライト1本、トレモライトまたはアクチノライト76本であった。壁側胸膜標本に肥厚斑相当病変を認めた。

〔症例2〕52歳男性。鋳造工。臨床診断は左胸膜悪性中皮腫で、1993年12月左汎胸膜・肺

切除術を施行するも8ヶ月後死亡。剖検なし。腫瘍の病理診断はびまん性上皮型悪性中皮腫。肺組織ブロック1個の融解では5g湿重量当たり換算の石綿小体数40本、石綿繊維8,800本、アモサイト75%、トレモライトまたはアクチノライト25%であった。壁側胸膜に肥厚斑はなかった。

腫瘍と石綿曝露との関連性の判定は、症例1で「カテゴリーV、関連性が否定できない」、症例2で「カテゴリーIVないしV、関連性が否定できない」であった。ホルマリン固定臓器の保存が望まれる。

#### 4. 石綿工場従業員における胸膜肥厚斑と肺野病変の伸展との関連性について—抗核抗体の変動と関連を含めて

○田村猛夏、宮崎隆治（国立療養所西奈良病院内科）、岡本行功、徳山猛、春日宏友、米田尚弘、成田亘啓（奈良県立医科大第二内科）

〔目的〕胸膜肥厚斑と肺野病変の伸展との関連性を検討した。また、抗核抗体（以下ANA）の変動との関連についても検討を行った。

〔対象と方法〕1987年の検診時に胸部X線の撮影とANAの測定を受け、肺野病変が0型であり、さらに、1992年にも同様の検査を受けた130名を対象とした。この対象について、胸膜肥厚斑を有する群と有しない群に分けて5年後の肺野病変の進展との関連性を検討した。さらに、胸膜肥厚斑を有する群を石灰化群と非石灰化のみの群に分けて、胸膜肥厚斑を有しない群と3群の間で、5年後の肺野病変の進展との関連性を検討した。さらに、各群におけるANAの変動についても検討を行った。

〔結果〕胸膜肥厚斑を有する群と有しない群の比較では、胸膜肥厚斑を有する群において有意（ $p < 0.05$ ）に多く肺野病変の進展が認められた。また、石灰化を有する群と非石灰化のみの群および胸膜肥厚斑を有しない群の3群間の検討では、石灰化を有する群において、非石灰化のみの群や胸膜肥厚斑を有しない群と比較して有意（ $p < 0.05$ 、 $P < 0.01$ ）に多く肺野病変の進展が認められた。非石灰化のみの群と胸膜肥厚斑を有しない群との間には有意差を認めなかった。ANAとの関連では、5年後の時点において、石灰化を有する群が、胸膜肥厚斑を有しない群と比較して有意（ $p < 0.05$ ）に多くANAの陽性者を有するようになっていた。

〔結論〕石灰化を有する群において、肺野病変の進展を示す者が有意に多く認められた。また、石灰化を有する群においては、ANAの陽性者が有意に多くなっていた。

#### 5. 胸膜肥厚斑と晩発性(?)良性胸膜炎

○平岡武典（国立療養所宮崎病院）

石綿曝露後、十年以内の早期の合併症として、良性胸膜炎が合併する事は、GaenslerEA（1971）等によって報告されている。しかし、その症例は職業性曝露が主であり、後では石綿肺へと進行する症例である。熊本県松橋町の住民に見つかった高い頻度の胸膜肥厚斑は、その後の調査で明治15年頃より昭和40年頃まで採掘、精製されていた石綿による環境曝露が主体であることが判明した。（平岡等、1990）。

調査研究の過程で、この地区の住民は過去に湿性助膜炎の病歴をもつ人が多く、胸部X線写真で肋横角が鈍である症例が多い事実を知った。そこで、病歴の再調査と肋横角の等級分けを行った。また、この地区の呼吸器疾患の中心的病院である国療熊本南病院での過去3年、6年間の入院時胸水貯留を呈した患者の原因調査を行い、胸膜肥厚斑また職歴との関連性を検討したので報告する。

## 6. 石綿の感染性核酸トランスフェクションに及ぼす影響

○中山喬（富山県衛生研究所）、山上孝司、鏡森定信（富山医科薬科大保健医学教室）

石綿は生体の防御機能を攪乱し、炎症や発病の過程と深く関与していることが観察されている。そこで、培養細胞へのウイルスの感染性核酸トランスフェクションの効率を指標として、石綿の細胞膜に対する作用を検討した。石綿はクロシドライト、感染性核酸はポリオウイルス1型（セービン1型株）のウイルスRNA、細胞はVero-E6を使用した。その結果、クロシドライトによる細胞内へのウイルスRNAトランスフェクションの促進を認めた。また、クロシドライトの濃度の増加に従ってトランスフェクション効率が増加した。非石綿性物質のカオリン（陶土）も感染性核酸のトランスフェクションを促進することが知られている。石綿曝露においてはカオリンなども同時に曝露されることが予想される。そこで、クロシドライトとカオリンと混合処理したところ、トランスフェクション効率が増強されることがわかった。

以上のことから、石綿（クロシドライト）は細胞膜に作用し、外来性因子の細胞内取り込みを促進することで発病過程に関与する可能性が示唆された。また、カオリンがその作用を増強することもあり得ることが示された。

## 7. 悪性中皮腫におけるSV40TA<sub>g</sub>、WT1遺伝子の検索

○米原修治（厚生連尾道総合病院病理）、井内康輝（広島大医学部病理学第二講座）

悪性中皮腫の発生にはアスベストへの曝露の関与が疫学的あるいは実験的に証明されているが、アスベストによる中皮細胞のトランスフォーメーションの機序や悪性中皮腫に至る形態発生には明らかでない点が多い。一方、SV40はDNA virusで、in vitroではヒト中皮腫細胞の不死化を引き起こすことが知られ、さらに実験的にはハムスターの胸腔内への投与によって胸膜悪性中皮腫が高率に発生することが報告されている。また、WT1遺伝子は、11p13に存在するWilms腫瘍の原因遺伝子であり、Wilms腫瘍では高頻度に変異を伴うことが知られているが、ヒト悪性中皮腫においてその発現が見られるとの報告がある。そこで、ヒト悪性中皮腫の腫瘍発生におけるSV40の関与について検討した結果とWT1遺伝子についての解析の途中経過を報告する。

## 8. 悪性腹膜中皮腫の3症例

○真城美穂、中野孝司、二宮浩司、戸川直樹、中江龍仁、三宅光富、外村篤志、山下博美、波田寿一、東野一彌（兵庫医科大第三内科）、植松邦夫、桜井一成（同病理）

[症例1] 68歳男性。主訴：腹部膨満感。腹部CT上、多量の腹水と腹膜肥厚を認めた。腹水中ヒアルロン酸は高値を示し、細胞診で悪性中皮腫と診断した。18年間の職業性石綿曝露歴があり、下肺野の間質性陰影とプラークがみられ石綿肺の合併が認められた。

[症例2] 58歳男性。主訴：臍部腫瘍・腹部膨満感。腹部CT上、臍部に連続する腹膜肥厚と多量の腹水を認めた。臍部腫瘍を摘出し、腹膜中皮腫と診断した。38年間の職業性石綿曝露歴があり、胸部X-P上、下肺野に軽度の間質性陰影がみられ剖検により石野肺が証明された。

[症例3] 56歳男性。主訴：腹部膨満感。近医で多量腹水・腹膜肥厚を指摘され、確定診断のため開腹術を施行した。大網切除により腹膜中皮腫と診断されたが、腫瘍増大が著しく当科に紹介となった。石綿曝露歴はない。

## 9. SIADHを合併した悪性胸膜中皮腫の1例

○河合右展、東田有智、仲原弘、野上壽二、岩永謙司、植島久雄、村木正人、原口龍太、久保祐一、大石光雄、長坂行雄、福岡正博（近畿大 第4内科）、中島重徳（近畿大ライフサイエンス研究所）  
症例は55歳、男性。平成6年9月胸部X線写真上、右胸水貯留を認め近医入院。結核性胸

膜炎と診断され、胸膜癒着術を施行され、退院。平成7年3月頃より原因不明の発熱のため、当科入院となった。入院後、諸検査の結果、悪性胸膜中皮腫（stage II）と診断した。全身状態不良のため、対症療法のみで退院となった。平成7年11月より全身状態さらに不良となり、12月5日再入院となった。入院後尿量4,000-6,000ml/dayとなりピトレッシン負荷テストにて尿比重1.010以上となり中枢性尿崩症と診断し、ピトレッシン投与により尿量2,500-3,000ml/dayとなった。その後、症状徐々に悪化し、平成8年1月喋下性肺炎も併発し1月12日永眠。剖検所見では、出血性の脳転移を認めたが下垂体には転移は認めなかったため、SIADHと診断した。悪性胸膜中皮腫にSIADHを合併した症例は極めて稀であり、文献的考察を加えて報告する。

#### 10. 悪性胸膜中皮腫の腫瘍マーカーとしての組織ポリペプチド抗原の有用性

○岡本行功、徳山猛、小林厚、仲谷宗裕、岡村英生、竹中英昭、山本智生、夫彰啓、吉川雅則、塚口勝彦、濱田薫、米田尚弘、成田亘啓（奈良県立医科大第二内科）、田村猛夏、宮崎隆治（国立療養所西奈良病院内科）

悪性胸膜中皮腫におけるTPAの腫瘍マーカーとしての意義を検討する目的で、悪性胸膜中皮腫症例の血中TPA値を測定し、組織中TPAを免疫組織学的に検討した。悪性胸膜中皮腫16例中14例（85%）の高率にTPA染色陽性を示した。腫瘍細胞を形態学的に上皮様細胞と肉腫様細胞との2群に分け、TPA染色性を検討したところ、上皮様腫瘍細胞は、12例中11例（91.7%）TPA染色陽性、肉腫様腫瘍細胞は、8例中7例（87.5%）に陽性を示した。血中TPAは10例中8例に高値で、腫瘍の増大と共に上昇した。病期がI期の3例中2例は血中TPAは正常で、II期以上の全症例は高値であった。以上から悪性胸膜中皮腫細胞は高率にTPAを含有し、血中TPAは悪性胸膜中皮腫の腫瘍マーカーとして有用であると考えられた。

#### 11. びまん性胸膜中皮腫手術症例の検討

○宮本良文、坪田紀明、吉村雅裕、中村宏、南裕也、遠山一成（兵庫県立成人病センター胸部外科）、指方輝正（同病理）

過去約11年間に当センターで手術を行ったびまん性胸膜中皮腫手術例は28例である。これらの診断方法および手術成績につき報告する。

#### 12. びまん性胸膜中皮腫に対するCDDP+ADM+VDSとCDDP+CPT-11のpilot phase II study

○外村篤志、中野孝司、真城美穂、山下博美、中江龍仁、三宅光富、戸川直樹、二宮浩司、波田寿一、東野一彌（兵庫医科大第三内科）

悪性胸膜中皮腫に於ける多剤併用化学療法に関してProf. ChahinianはCancer and Leukemic group BでのstudyでCDDP+MMCとCDDP+ADMの無作為比較試験を行い、それぞれ26%、14%の奏効率が得られ、両者に差のなかったことを報告している。本邦においては症例数が少ないため、比較試験は不可能であるが、我々が行ったCDDP（80mg/m<sup>2</sup>）+ADM（40mg/m<sup>2</sup>）+VDS（3mg/m<sup>2</sup>）とCDDP（60mg/m<sup>2</sup>）+CPT-11（60mg/m<sup>2</sup>）のpilot phase II studyの成績では前者にmajor responseはなく、後者では20%のresponseが得られている。また、前者ではPR以上の腫瘍縮小効果は得られなかったものの胸水に対しては有効であった。

#### 13. 良性石綿胸水に関する臨床的検討

○岸本卓巳、大熨泰亮（岡山労災病院内科）

岡山労災病院において経験した良性石綿胸水（2例：後日悪性腫瘍合併）13例につき臨床的に検討を加えた。症例は全例男性で、年齢は35歳から84歳で中央値は64歳であった。

右胸水のみが9例で、左右同時が3例、異時が1例であった。同一症例で2度以上再発を繰り返した症例は2例で、最高5回の胸水出現した症例もあった。職業歴では造船業7例、建設業5例、耐火レンガ工1例であった。主訴では胸痛が6例、呼吸困難が4例、発熱が1例で2例では無症状であった。胸水の性状では血性であったものが13例中10例（77%）と大半で、ヒアルロン酸は20-50  $\mu\text{g}/\text{dl}$ と中等度高値を示していた。また、胸水中の白血球分類では好酸球あるいはリンパ球増多を来した症例が多かった。合併症として円形無気肺、石綿肺を合併した症例が各2例あった。また、石綿胸水貯留後胃癌＋悪性胸膜中皮腫、AML＋肝臓病を合併した症例が各1例あった。また、1例では胸水貯留をきっかけとして呼吸不全を来した。

#### 14. 石綿性胸膜炎15例の臨床的検討

○徳山猛、岡本行功、小林厚、仲谷宗裕、岡村英生、竹中英昭、山本智生、夫彰啓、吉川雅則、塚口勝彦、濱田薫、米田尚弘、成田亘啓（奈良県立医科大第二内科）、田村猛夏、宮崎隆治（国立療養所西奈良病院内科）

石綿性胸膜炎の臨床像を明らかにするため当科で経験した15例19回の石綿性胸膜炎につき検討した。年齢は42-68歳（平均54.7歳）、曝露期間は3-42年間（平均23年間）、曝露開始後の潜伏期間は22-53年（平均33.4年間）であった。症状は労作時呼吸困難68%と最も多く、次いで胸痛42%、無症状は16%であった。部位は右9回、左8回、両側同時2回であった。血液検査ではCRP83%、血沈75%と高率に異常を認めたが、白血球数、血小板数異常は11%、28%であった。自己抗体は抗核抗体、リウマチ因子とも29%に異常を認めた。胸水は76%が血性で、ADA、CEA、TPAはすべて低値を示した。胸水貯留前後の呼吸機能が追えた8例中7例で肺活量の低下を認めた。胸水消失後、94%にびまん性胸膜肥厚、29%に円形無気肺を残し、4例が進行性胸膜線維症のため死亡した。