

第2回石綿研究会

日時：1995年10月19日 10時～15時30分

場所：千葉県文化会館（千葉市）

1 世話人挨拶

君塚五郎（千葉大看護学部 病態学）

2 研究発表会

座長：井内康輝（広島大学医学部第一病理学教室） 10時05分～11時15分

(1) 「グラスファイバーとアスベストのハムスター肺に与える早期の変化」

君塚五郎（千葉大看護学部病態学）ら

(2) 「胸膜肥厚斑例と悪性中皮腫例の肺内沈着アスベスト繊維の比較」

岸槌健太郎（広島大医学部病理学第二講座）ら

(3) 「熊本県松橋町旧石綿鉱山および工場周辺住民の肺内石綿繊維の検索」

村井嘉寛（富山医科薬科大医学部 病理学）ら

(4) 「アスベスト曝露経歴を持つ悪性胸膜中皮腫の一例」

岩瀬裕郷（鹿島労災病院病理科）

座長：岸本卓巳（岡山労災病院内科） 11時20分～12時30分

(5) 「悪性胸膜中皮腫のマーカーに関して」

戸川直樹（兵庫医科大第三内科）ら

(6) 「石綿肺症患者及び石綿加工工場従業員における血清中SP-A（サーファクタントプロテインA）値の検討」

岡本行功（奈良県立医科大第二内科）ら

(7) 「石綿曝露が原因となった円形無気肺症の検討」

岸本卓巳（岡山労災病院内科）ら

座長：森永謙二（大阪府立成人病センター調査部） 13時40分～14時50分

(8) 「石綿工場従業員の胸部X線所見の経過に対する総曝露量および曝露開始時粉塵濃度の影響について」

田村猛夏（国立療養所西奈良病院）ら

(9) 「熊本県松橋地区で発見された胸膜肥厚斑の疫学調査」

平岡武典（国立療養所宮崎病院）

(10) 「当院における塵肺症合併肺癌」

国友史雄（千葉労災病院呼吸器科）ら

3 総会 14時50分～15時30分

第2回石綿研究会

1. グラスファイバーとアスベストのハムスター肺に与える早期の変化

○君塚五郎(千葉大学看護学部病態学)、広島健三、大和田英美(千葉大学医学部肺癌研究施設病理)

繊維性鉱物の吸入による肺の変化を見るために、1mgUICCクリソタイル、アモサイト、及び帝京大矢野先生調整グラスファイバーをシリアンゴールデンハムスターに、0.05ml生理食塩水浮遊液として気管内に注入した。30、60分、2、4、8、16、24時間、2、4、8日後にエーテル麻酔下に処理し、肺組織を取り出し、固定液を気管より注入し通常の大きさに膨張させて固定、検索に供した。

いずれの繊維も30分後には細気管支から肺胞道へ到達していた。クリソタイルは気管分岐部に跨る糸くずのごとくで、肺胞壁には絡みつく様に存在した。これに反して、アモサイトやグラスファイバーは、気管支や肺胞壁に対し単に乗っているのみであった。

細胞反応は、1時間後はアモサイトに多核白血球と大食細胞がわずかに見られるのみで、4時間後には明らかとなり、赤血球も見られる。走査型電子顕微鏡で観察すると繊維を貪食する大食細胞が見られた。16時間後には、繊維周囲などに壊死を示す細胞が見られるようになるが、アモサイト、グラスファイバーでは出血や壊死は2日後には見られない。しかし、クリソタイルでは4日後にも見られた。

繊維にたいする大食細胞や多核白血球の反応を示す病巣はアモサイトやグラスファイバーに比較してクリソタイルで高頻度に見られた。また、病巣での細胞反応はクリソタイルで強く、持続も長く、クリソタイルに特徴的に細気管支を閉塞するほどの繊維への細胞反応があり、同様の反応が細気管支周囲の肺胞を充満しており、肺胞壁の肥厚も見られた。肺胞壁の浮腫と間質細胞の増殖による変化と思われる。

他方、アモサイトやグラスファイバーでは、多核白血球の反応や壊死はクリソタイル繊維への反応に比較して早期に終息する傾向で、繊維を貪食する大食細胞は多核の巨細胞になる傾向が強く、細気管支内や細気管支周囲の肺胞内に存するが、肺胞壁の変化はほとんど観察されなかった。

肺での初期細胞反応は、クリソタイルで強くまた長く持続すると思われる結果であった。

2. 胸膜肥厚斑例と悪性中皮腫例の肺内沈着アスベスト繊維の比較

○岸槌健太郎、武島幸男、井内康輝(広島大学医学部病理学第二講座)

[目的]アスベストへの曝露によって肺あるいは胸膜や腹膜に様々な疾患が発生することが知られているが、そのうち胸膜肥厚斑は良性病変の代表である。この病変は、肺癌などの悪性腫瘍がアスベストへの曝露に関連して発生した腫瘍か否かを判断する場合に有用な指標として用いられているが、その発生機序には不明な点が多い。一方アスベストへの曝露と悪性中皮腫の発生との因果関係は衆知の事実であるが、アスベスト繊維による発病の機序については、胸膜肥厚斑と同様に、数多くの不明な点が残されている。そこで、胸膜肥厚斑を示した剖検例と悪性中皮腫の剖検例を用いて肺内に沈着したアスベスト繊維の種類、長さ及び絶対量の分析を行い、2群の比較を行って、病変の発生機序の違いを探ることを試みた。

[対象と方法] 対象は本学附属病院及びその関連病院の剖検例であり、悪性中皮腫例は18例、胸膜肥厚斑例は、悪性中皮腫や肺癌の合併のない16例である。これらの対象例の右肺上葉S3から湿重量5gの肺実質を切離し、エネルギー分散型微小X線分析装置の組み込まれた透過型電子顕微鏡にてアスベスト繊維を同定した。

[結果] 繊維の種類では、悪性中皮腫例にはクロシドライトの沈着が多かったが、胸膜肥

厚斑例では特徴的な所見はなかった。沈着の絶対量を比べると、悪性中皮腫例は胸膜肥厚斑例に比べかなり多かった。沈着した繊維の長さの分布に両群の差は認めなかった。以上の結果は、肺内に沈着したアスベスト繊維の種類と絶対量の違いが、胸膜における良性あるいは悪性病変の発生に関与することを示唆した。

3. 熊本県松橋町旧石綿鉱山および工場周辺住民の肺内石綿繊維の検索

○村井嘉寛、北川正信（富山医科薬科大医学部 病理学）、平岡武典（国立療養所宮崎病院）

〔目的〕熊本県松橋町で40歳以上を対象にした昭和63年の肺癌検診で、41.5%という高い胸膜肥厚斑の陽性率が得られた。この地区には、明治の初期より昭和45年頃まで石綿の採掘所と工場があり、これらの胸膜病変は石綿の影響が考えられた。今回われわれは、この地区の中心に位置する国療熊本南病院で得られた、主に肺癌患者からの肺組織中の石綿繊維の検索を行い、その因果関係をより明らかにしようとした。

〔材料と方法〕同病院で得られた手術例46例、剖検例4例、計50例を検索対象とした。このうち、手術例44例と剖検例1例は肺癌と診断された。検索方法は、肺組織を溶解し、分析電子顕微鏡で縦横比3以上の繊維状のものを全て検索し、繊維の種類を同定しその繊維数を計数する方法を用いた。得られた結果を、居住区別、胸膜肥厚斑の有無別胸膜肥厚斑の程度別に分けてそれぞれ比較した。居住区は以下の3つに分けた（A松橋町、B松橋町周辺市町村で、検診で胸膜肥厚斑の陽性率が少し高かった地区、C胸膜肥厚斑の陽性率が低い対照地区）。3地区の症例数はそれぞれ、A11例、B15例、C24例であった。

〔結果と考察〕居住区別に石綿繊維数を比較すると、アンソフィタイトの数が、A地区の住民ではC地区の住民より統計学的に有意に多いという結果が得られた。また、胸膜肥厚斑の陽性例は6例で陰性例は44例であったが、陽性例は、アンソフィタイトの数が陰性例より有意に高かった。さらに、陽性例をその肥厚斑の程度別に比較したところ、高度2症例は軽度4症例に比較して、アンソフィタイトの量が有意に高かった。以上の結果から、松橋町で高い胸膜肥厚斑の陽性率が見られたのは、アンソフィタイトの影響によることが強く示唆された。旧鉱山の鉱石の検索においても、アンソフィタイトが主に検出されており、われわれの結果はそれに矛盾しない。

4. アスベスト曝露経歴を持つ悪性胸膜中皮腫の一例

○岩瀬裕郷（鹿島労災病院病理科）

〔症例〕69歳男性

〔主訴〕食思不振、腹部膨満感

〔規病歴〕平成6年11月始め頃より食思不振、腹部膨満が出現。11月14日当院受診。腹部エコーで大量の腹水と肝右葉下面にtumorを認めたため、同日入院。

〔既往歴〕35歳肺炎、54歳薬剤性肝障害、63歳丹毒（約50年前、数年間石綿工場の仕事に従事の既往あり）

〔入院後経過〕11月15日に腹水穿刺を施行。細胞診でP.C.V腺癌、癌性腹膜炎の診断で原発精査を行うも原発特定出来ず、対症療法を行うのみであった。平成7年2月になり、消化管出血が続き、2月16日、血圧低下、呼吸状態悪化し、同日21:03死亡。死後1時間0分後剖検を行った。

〔剖検所見〕腫瘍は腹膜に大小の結節を作りながら、肝、脾、脾をまきこみながら広がっていた。大網、腸間膜の表面、深部に浸潤し、横隔膜にも浸潤が認められた。

〔組織像〕核の大きな腫瘍細胞が乳頭状構造をとり、上皮様に増殖していたが一部sarcomatoidな配列を示す部分も認められた。Alcian-blue陽性の粘液も見られたが、この粘液はヒアルロニターゼにより消化された。

[電顕像] 細胞間の結合は主にtight junctionによりなされ、細胞の表面には多数の長いmicrovilliの突出が認められた。

以上より本例を腹膜原発悪性中皮腫と診断した。

(なお剖検肺より(両肺下葉)石綿小体5,400個/5gが検出された。千葉大看護学部君塚五郎教授に深謝致します)

5. 悪性胸膜中皮腫のマーカーに関して

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

We studied the levels of cytokeratin 19(CYFRA 21-1), tissue polypeptide antigen(TPA), hyaluronic acid(HA) and carcino-embryonic antigen(CEA) in the serum of 21 patients with malignant pleural mesothelioma, and in 32 patients with adenocarcinoma of the lung with pleural involvement. 76.5% of the patients with mesothelioma had elevated CYFRA 21-1 levels, 81.3% had elevated TPA levels and 69.2% had elevated HA levels. However, 68.4% of patients with adenocarcinoma and pleural involvement had elevated CYFRA 21-1 levels, 78.6% had elevated TPA levels and 34.8% had elevated HA levels. Serum CEA levels were never found to be elevated in the mesothelioma patients, but they were elevated in 77.8% of the patients with adenocarcinoma.

In conclusion, Serum CYFRA 21-1 and TPA levels were Consistently elevated in patients with malignant mesothelioma, but neither parameter is likely to be useful in distinguishing malignant mesothelioma from adenocarcinoma with pleural involvement. Serum HA and CEA levels remain useful markers for distinguishing between mesothelioma and adenocarcinoma.

6. 石綿肺症患者及び石綿加工工場従業員における血清中SP-A(サーファクタントプロテインA)値の検討

○岡本行功、米田尚弘、濱田薫、塚口勝彦、吉川雅則、徳山猛、夫彰啓、山本智生、竹中英昭、仲谷宗裕、小林厚、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)

[目的] 血中SP-Aは特発性間質性肺炎で肺の線維化と密接に関連するマーカーとして注目されている。そこで我々は石綿肺患者及び石綿加工工場従業員を中心に血中SP-A値を測定し、石綿肺でも線維化のマーカーとなり得るかどうかを検討した。

[対象と方法] 対象として石綿肺症患者29例、胸部レントゲン上異常を認めない某石綿加工工場従業員169例、珪肺症12例、特発性間質性肺炎12例、膠原病性肺臓炎10例を、対照として有機溶剤曝露者17例、珪酸曝露者20例を用いた。SP-Aの測定は保存血清を用い、SP-A測定キット(TDR-30、帝人KK)にて測定した。

[結果] 1. 対照と比較し特発性間質性肺炎、膠原病性肺臓炎及び石綿肺症で有意に高値であった。

2. 対照群のSP-A値の平均値+2SDを正常上限としたところ、胸部レントゲン上異常を認めない某石綿加工工場従業員のSP-A陽性率は、対照と比較し有意に高かった。

7. 石綿曝露が原因となった円形無気肺症例の検討

○岸本卓巳、小崎晋司、角南宏二、大熨泰亮(岡山労災病院内科)

岡山県南の病院で経験した石綿曝露が原因となった円形無気肺の12例を検討した。これ

らのうち2例は剖検により円形無気肺を組織学的に確認したが、他の10例は胸部X線あるいはCTにより診断した。

1. 12例全例が男性で、年齢は42から80歳（中央値61歳）であった。そのうち60歳台が7例と大半を占めた
2. 職業別では造船関連業種が7例と過半数を占めた。
3. 部位別では全例が右側で半数の6例がS10であった。しかし、S4, 5, 8, 9に存在する例もあった。2例ではS4, 5, S4, 10の2か所に円形無気肺を認めた症例もあった。
4. 合併症として良性石綿胸水例が5例あり、円形無気肺の原因として重要であると思われた。また、悪性腫瘍として肺癌、白血病を合併した症例が各1例あった。
5. 剖検可能であった2例では肺組織内に石綿職業性曝露として十分な各々150,000、310,000/5g肺湿重量を検出した。

8. 石綿工場従業員の胸部X線所見の経過に対する総曝露量および曝露開始時粉塵濃度の影響について

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

〔目的〕石綿工場従業員における胸部X線所見を経時的に観察し、総曝露量および曝露開始時の粉塵濃度などとの関連性を中心に検討した。

〔対象と方法〕対象は1945年より1966年の間に某石綿工場に入社し、入社後25年-30年の胸部X線写真を経時的に観察できた162名である。対象を入社年代別に3群に分け、各群の年齢、喫煙歴、総曝露量および曝露開始時の粉塵濃度などを検討し、胸部X線所見の経時変化との関連性を中心に検討した。

〔結果〕いずれの群でも石綿肺（1型以上）の出現は経時的に増加したが、総曝露量の多い1945-1955年入社群で有意（ $p < 0.05$ ）に多かった。しかし、2型以上の高度な病変の出現については、曝露開始時の粉塵濃度が高い1956-1961年入社群において有意（ $p < 0.05$ ）に多かった。さらに、高濃度曝露を受けた時期の平均年齢は、1956-1961年入社群で有意（ $p < 0.01$ ）に低かった。胸膜肥厚斑も経時的に増加したが、総曝露量や曝露開始時の粉塵濃度とは関連性を認めなかった。

〔結論〕石綿肺の出現は、総曝露量との関連が示唆された。また、2型以上の高度な病変の出現は、曝露開始時の粉塵濃度との関連が示唆された。すなわち、より低い年齢において非常に高度の曝露を受けたことが高度な病変の出現増加につながった可能性が示唆された。

9. 熊本県松橋地区で発見された胸膜肥厚斑の疫学調査

○平岡武典（国立療養所宮崎病院）

1988年の熊本県松橋町の肺癌検診を契機に見つかった胸膜肥厚斑に対して、6年間の疫学調査を行なった。松橋町の人口は22,885人で、検診対象者12,108人（52.9%）であり、うち、9,832人（81.2%）が検診を受けた。胸部X線写真で胸膜肥厚斑の疑いがみられた者は1,357人で、うち1,114人が胸部CTを受け938人（84.2%）に胸膜肥厚斑が確認された。これは受診者の9.5%、松橋町住民の4.1%に相当し、とくに50歳以上の住民に高頻度にみられた。89人に石綿職業歴があり、そのうち64人（71.9%）に胸膜肥厚斑が見られたが、全症例の6.8%を占めるに過ぎなかった。胸膜肥厚斑者は1882年から1970年に存在した工場周辺に多く分布し、かつ調査時点の大気、飲料水中の石綿線維数は対照の熊本市の市街地区より少なかったことから、その原因は過去における石綿による近隣環境曝露と推測された。ここの主鉱山の鉱石は分析電頭によると、角閃石続のアンソフィライトであることが分かった。そして、周辺の鉱山からはクリソタイルやタルクも採掘されていた。松橋町の肺癌

死亡率は周辺市町村と比べ高くなく、県全体の死亡率より低値であった。もう一つの合併症である悪性中皮腫もこの地区の呼吸器センター的存在にある当院で過去17年間経験していない。

10. 当院におけるじん肺合併肺癌

○国友史雄、多田裕司、篠崎克己（千葉労災病院内科）

1984年より1995年までに当院において診断されたじん肺合併肺癌患者14例について検討を加えた。14例のうち、10例は管理4で、4例は健康管理手帳の症例であった。今回、それ以外の軽症例での合併を認められなかったのは、千葉県下のじん肺症例で重症例は当院に集中しやすく、軽症例で合併した場合は最寄りの病院で管理される傾向にあるためと思われた。症例の内訳は石綿肺3例、X線分類PR2,3型7例、PR4型4例であった。一見大陰影合併例（PR4）に多い様に見えるが、当科管理のじん肺症例全体の分布割合に比べると、従来言われているように大陰影を伴わない中軽症例に多く、さらに石綿肺の肺癌合併比率の多いことが判明した。

また、全例男性で、年齢は平均64.0歳、職種は炭鉱夫9例、石綿作業3例、金属鉱山夫1例、隧道工夫1例であった。就業平均期間は23.7年であった。発見方法は胸部X線7例、喀痰細胞診6例、自覚症例1例であった。原発部位不明例は4例あったが、うち3例は大陰影を伴っており、原発部位確定例10例のうち9例は大陰影を伴っていなかった。大陰影の存在が原発部位の確定を困難なものとしている可能性が示唆された。組織型は扁平上皮癌6例、線癌6例、小細胞癌1例、大細胞癌1例であり、部位の明らかであった扁平上皮癌5例のうち3例は末梢発生であった。病期では不明4例以外は3期以上であり、進行癌が目立った。今回の症例で手術できた症例はいなかった。

〔まとめ〕当院のじん肺合併肺癌例はじん肺の高度進行例に多い傾向にあったが、これは当院での管理患者が県下の重症例が集まる特性によると思われた。扁平上皮癌では末梢発生例が目立ち、原発不明例では大陰影を伴う症例が多かった。