

第8回石綿研究会

日時：2001年11月3日 9時30分～15時

場所：国立療養所近畿中央病院（大阪府堺市）

1 世話人挨拶 坂谷光則（国立療養所近畿中央病院）

2 研究発表会

座長：坂谷光則（国立療養所近畿中央病院） 9時40分～11時40分

- (1) 「7年間の石綿曝露により30歳で発症した悪性胸膜中皮腫の1例」
倉澤聡（横須賀共済病院呼吸器科）ら
- (2) 「肺組織切片に石綿小体の見出された心膜悪性中皮腫の1剖検例」
北川正信（北陸中央病院病理）ら
- (3) 「血清PTHrpが高値を示した悪性胸膜中皮腫の1例」
山下博美（兵庫医科大総合内科学講座）ら
- (4) 「岡山県における悪性中皮腫の現状－石綿曝露との関連について」
岸本卓巳（岡山労災病院内科）ら
- (5) 「悪性胸膜中皮腫におけるDNAメチル化の検討」
高部和彦（土浦協同病院呼吸器内科）ら
- (6) 「良性石綿胸膜炎による呼吸不全に対する胸膜剥皮術の経験」
飯田慎一郎（兵庫医科大総合内科学講座）ら

座長：森永謙二（大阪府立成人病センター 調査部） 13時～14時40分

- (7) 「石綿関連疾患患者で諸種の保険補償制度の概要と適応」
名取雄司（横須賀中央診療所）ら
- (8) 「胸膜肥厚斑と臨床所見について——呼吸機能などの検討」
田村猛夏（国立療養所西奈良病院）ら
- (9) 「一般の肺癌症例における肺内アスベスト沈着量（1950、70、90年代間での比較）」
石川雄一（癌研究会癌研究所病理部）ら
- (10) 「鉍物繊維とヒトモノサイト誘導マクロファージのスーパーオキシド反応：経時的観察」
大山正幸（大阪府立公衆衛生研究所）ら
- (11) 「CPT-11は癌性胸水でSN-38に変換される」
三宅光富（兵庫医科大総合内科学講座）ら

3 総会

第8回石綿研究会

1. 7年間の石綿曝露により30歳で発症した悪性胸膜中皮腫の1例

○倉澤聡、石川昌英、小林美和、宮本優美、大河内稔、中山杜人、三浦溥太郎（横須賀共済病院呼吸器科）、諸星隆夫、渡部克也（同胸部外科）、赤羽久昌（同病理）、石渡仁深（同検査科）、相田真介（防衛医科大検査部病理）

〔症例〕30歳、男性。主訴：発熱、右胸痛。

〔職業歴〕会社員。建築料に配属されており、93年からアスベスト含有のPタイルの撤去張り替え作業の主に現場監督として従事し、時に自ら作業も行った。撤去後の電動サンダーがけでは極めて高濃度のアスベストを吸入することもあった。

〔現病歴〕00年1月、発熱と右胸痛が出現し近医に入院。胸膜生検、胸水細胞診を行い悪性腫瘍疑いで他院転院となった。転院先で悪性胸膜中皮腫と診断。CDDP+GEMによる化学療法2クールとTXTによる化学療法3クールを行ったが効果なかった。労災認定の希望で横須賀中央診療所を紹介され、アスベスト曝露と悪性胸膜中皮腫の診断確定が必要とのことでさらに当院を紹介受診。00年10月2日入院となった。

局麻下胸膜生検で、悪性胸膜中皮腫（epithelial type）と診断。治療について、根治的に手術の希望があり、00年11月30日右胸膜肺全摘術を行ったが、傍胸骨リンパ節、縦隔リンパ節、腋窩リンパ節に転移を認めた。12月22日退院となったが、術後、01年1月29日再入院し、CDDP+CPT-11による化学療法2クールと放射線療法を追加した。

胸膜生検検体、切除肺ともに、asbestos bodyは検出されなかったが、切除肺からnakedなfiberが検出された。30歳という若年で、またアスベスト曝露7年という短期間で悪性胸膜中皮腫を発症した、まれな症例と考えられた。

2. 肺組織切片に石綿小体が見出された心膜悪性中皮腫の1例

○北川正信（北陸中央病院病理）、前田宣延（富山赤十字病院病理）、神山宣彦（産業医学総合研究所）

〔症例〕74歳男、元きこり、製材業（シベリア抑留生活歴あり）

〔主訴〕呼吸困難 〔家族歴〕祖父 食道癌で死亡（63歳）

〔喫煙歴〕なし 〔既往歴〕74歳腸閉塞、76歳より高血圧症

〔現病歴〕平成13年3月7日労作時息切れあり同月11日救急センター受診。血圧182/92mmHg、酸素飽和度87%で、胸部X線上胸水と心陰影拡大あるため富山赤十字病院に搬送入院となる。入院後利尿剤で胸水消失するも心膜腔水残る。心エコーで左室周囲の異常組織の存在が示唆された。3月30日、4月12日、5月11日血性心膜腔液排除、ヒアルロン酸21,400ng/mL、細胞診で悪性中皮腫の診断。CT上心膜腫瘍が確認された。心膜腔水のコントロールでき、5月18日一旦退院。以後外来で経過観察していたが、5月29日胸部X線上CTRの増大あり、胸水も再出現したため6月4日再入院した。

再入院後の経過：連日のごとく300-600mlの血性心膜腔水が排出された。胸水ヒアルロン酸19400ng/ml。6月16日340mlの排液後尿量減少し、嘔吐出現。補液を行ったが、夜に入り突然心肺停止し死亡した。

〔剖検診断〕心膜悪性中皮腫、びまん型、上皮型；縦隔へ直接浸潤し、Virchow節へ転移。遠隔転移なし。EMA、Keratin（一部）陽性。CEA、B72.3、Vimentin、LCA陰性。胸膜肥厚斑なし、肺組織切片上少数の石綿小体あり、気道末梢壁の線維性肥厚散在、時に小葉中心性気腫を伴う。石綿小体数、石綿繊維の分析は検索中。

3. 血清PTHrpが高値を示した悪性胸膜中皮腫の1例

○山下博美、中野孝司、新中 学、飯田慎一郎、外村篤志、三宅光富、波田寿一（兵庫医科大学総合内科学講座 老年病（肺腫瘍）部門）、名方保夫、窪田彬（同病院病理）、杉原綾子（同第一病理）、大山真一郎（済生会中津病院呼吸器内科）

[症例] 69歳男性。 [主訴] DOE

平成12年8月頃よりDOEが出現し、左胸水の指摘を受け蛙医に入院となる。胸腔鏡下生検により悪性胸膜中皮腫の診断を受け化学療法が開始された。発症後5ヶ月頃より高Ca血症が認められ血清PTHrpは高値であった。

4. 岡山県における悪性中皮腫の検討—石綿曝露との関連について

○岸本卓巳（岡山労災病院 内科）、神山宣彦（産業医学総合研究所）

1996年から5年間に岡山県において経験した悪性中皮腫39例（13例は現在生存中）を対象とした。性別では男性36例、女性3例である。発生部位別では右胸膜23例、左胸膜11例、腹膜5例である。主訴では胸痛が20例と圧倒的に多く、呼吸困難が7例であった。また、腹膜原発はすべて腹部膨満感であった。年齢は37から92歳にわたり、中央値64歳（平均値61.2歳）であった。胸・腹水を合併した症例が33例と大半であり、胸水中ヒアルロン酸が $100 \mu\text{g/ml}$ 以上を示した症例は20例中7例で、 $1,300 \mu\text{g/ml}$ と高値を示した例もあった。喫煙歴では女性例を含む6例非喫煙者であったが、他の33例では喫煙指数が226から1,600の喫煙者であった。病理組織別では上皮型26例、二相性6例、肉腫型7例であった。初診時からの生存期間は1から60ヶ月で中央値は9ヶ月（平均12.6ヶ月）であった。職業別では6例で石綿曝露との関連が認められなかったが、33例では職業性曝露が窺われた。そのうち、造船業者が11例と圧倒的に多く、その他、化学工業、電気工、自動専修理工であった。石綿曝露期間は6ヶ月から45年と広範囲であり、中央値は30年（平均値26.9年）であり、従来のデータに比較して長い傾向にあった。また、石綿初回曝露から悪性中皮腫発生までの潜伏期間は15から72年で中央値44年（平均43.7年）と長い潜伏期間を経て発生していた。石綿による他病変では石綿肺を合併した症例は無く、胸膜プラークを認めた症例が11例、良性石綿胸水発生から5年目に悪性胸膜中皮腫を発生した例が1例あった。また、原発性肺癌術後3年目に悪性胸膜中皮腫を発生した例が1例あった。石綿小体数を算定可能であった11例においては1例を除いて肺乾燥重量1gあたり1,000本を超えており、50,000本を超える症例も3例あり、石綿曝露を裏づけるデータであった。

5. 悪性胸膜中皮腫におけるDNAメチル化の検討

○高部和彦、並木光、福岡俊彦、篠原陽子（土浦協同病院呼吸器内科）、船越尚哉、稲垣雅春、今村史人（同呼吸器外科）、鈴木恵子（同病理）、三浦溥太郎（横須賀共済病院内科）、赤羽久昌（同病理）

[目的]

近年、プロモーター部位のメチル化が癌抑制遺伝子不活化の機序のひとつとして注目されている。種々の悪性腫瘍でMethylation-specific PCR(MSP)法によるDNAメチル化が検討されているが、悪性胸膜中皮腫（以下、中皮腫）における検討は少ない。今回、我々は、中皮腫8例における種々の遺伝子のDNAメチル化を検討した。

[対象と方法]

8例の中皮腫のホルマリン同定標本からDNAを抽出した。Hermanらの方法に準じて、DNAにsodium bisulfiteを反応させ（メチル化cytosineはcytosineのままだが、非メチル化cytosineはuracilに変換される）、MSP法により、p16・RAR β (retinoic acid receptor β)・RASSF1A・p15・DAPK (death-associated protein kinase)・TIMP-3 (tissue inhibitor

of metalloproteinase-3)・MGMT (O⁶-methylguanine-DNA-methyltransferase)・GSTP(glutathione S-transferase P1)・FHIT(fragile histidine triad)・PRB(progesterone receptor B)・MINT1・MINT2・MINT31の13の遺伝子のプロモーター部位のメチル化の有無を検討した (M:メチル化あり)。

[結果]

症例	1	2	3	4	5	6	7	8
年齢	61	60	68	51	87	85	77	71
組織型	二相型	上皮型	二相型	二相型	肉腫型	上皮型	上皮型	二相型
検体	手術	手術	手術	手術	剖検	剖検	剖検	手術
p16	—	—	—	—	—	—	M	—
RABβ	—	—	—	—	—	—	—	M
RASSF1A	—	—	—	—	—	—	—	M
p15	—	—	—	—	—	—	—	—
DAPK	—	—	—	—	—	—	—	—
TIMP-3	—	—	—	—	—	—	—	—
MGMT	—	—	—	—	—	—	—	—
GSTP	—	—	—	—	—	—	—	—
FHIT	—	—	—	—	—	—	—	—
PRB	—	—	—	—	—	—	—	M
MINT1	—	—	—	—	M	—	M	—
MINT2	—	—	—	—	—	—	—	—
MINT31	—	—	—	—	M	M	—	—

[考察]

中皮腫においても、HSP法により、8例中4例 (50.0%) にいずれかの遺伝子でメチル化が認められた。しかし、70歳以下の手術症例ではメチル化は見られず、メチル化の意義については今後の検討が必要と考えられた。

6. 良性石綿胸膜炎による呼吸不全に対する胸膜剥皮術の経験

○飯田慎一郎、中野孝司、新中学、山下博美、外村篤志、三宅光竈、波田寿一 (兵庫医科大学総合内科学講座老年病 (肺腫瘍) 部門)、明石章則 (宝塚市立病院呼吸器外科)

[症例] 60歳男性 [主訴] 呼吸困難

[現病歴] 1987年4月の検診で右胸水貯留を指摘され入院となる。20歳時に2年間の石綿曝露歴があり、精査の結果、良性石綿胸膜炎との診断を受け、対症的に加療されていた。93年3月には左側にも胸水貯留が見られるようになったが自然に消退している。その後、徐々に両側の胸膜肥厚が進行し、94年には再度、両側の胸水貯留を来した。胸膜肥厚は進行性であったが、胸水は自然に消退した。96年4月頃より呼吸困難が出現、徐々に悪化を認め、97年より在宅酸素療法を開始した。胸膜肥厚がより進行し呼吸困難も高度となったため、98年11月、進行性の胸膜肥厚に対し剥皮術を施行した。

7. 石綿関連疾患患者での諸種の保険補償制度の概要と適応

○名取雄司、春田明郎、安元宗弘 (横須賀中央診療所)

1. 報告の目的

- (1) 石綿関連疾患の患者は、bystander exposureも多く数十年前の曝露に気づかない人が多い。
- (2) 臨床医・病理医が作業と疾患の関係に気づき説明するため、役割が大である。
- (3) 臨床医は治療の一方、労災保険等の手続きを患者さん家族に説明することになるが、

制度を簡便に記載したものがなく、申請者の家族も不慣れであり難渋する。

2. 保険補償制度の概要と適応

- (1) 診察の流れと石綿曝露情報の聴取
- (2) 社会保険加入歴の調査
- (3) 労災制度の概要
- (4) 石綿管理手帳
- (5) じん肺管理区分
- (6) 肺癌
- (7) 悪性胸膜中皮腫
- (8) 労災の認定基準
- (9) 労災申請で誤解されやすい点
- (10) 会社の倒産等
- (11) 昭和22年以前の民間での労災の扱い
- (12) 事業主・一人親方の労災の場合
- (13) 戦前の軍属
- (14) 船員
- (15) 地方公務員
- (16) 国家公務員
- (17) 家族曝露
- (18) 環境曝露

3. まとめ

- (1) アスベスト曝露労働者は、諸制度を有効に活用すると補償される可能性が高い。
- (2) 臨床医や病理医が石綿関連疾患で必要となる、保険及び補償の概要を説明した。
- (3) 曝露歴聴取・保険補償制度・認定基準に関し臨床医や病理医への周知が重要。臨床医や病理医向けの冊子の作成配布が必要と思われる。

8. 胸膜肥厚と臨床所見について——呼吸機能などの検討

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

〔目的〕石綿関連胸膜病変の中で、石綿性胸膜炎やその後の変化であるびまん性胸膜肥厚については、呼吸機能への影響が認められている。しかし、胸膜肥厚斑については定かではなく、胸膜肥厚斑の呼吸機能への影響を検討する。

〔対象と方法〕某石綿工場に勤務し、検診時に胸部X線写真の撮影や呼吸機能検査を受けた者の中で、肺野病変が0型で、びまん性胸膜肥厚を認めなかった者83名を対象とした。この対象について、胸膜肥厚斑と呼吸機能との関係を中心に検討した。

〔結果〕83名のうち胸膜肥厚斑は30名に認められた。曝露期間は、胸膜肥厚斑有りの群では32.6年、無しの群では28.2年で、両群間に有意差($p<0.05$)を認めた。%VCは、は有りの群では90.2%、無しの群では101.0%であり、両群間に有意差($p<0.01$)を認めた。さらに、曝露期間により29年以下の群、30年から39年の群、40年以上の群の3群に分け、胸膜肥厚斑の有無と呼吸機能との関係を検討した。%VCは29年以下の群および40年以上の群では有りの群で有意($p<0.05$)に低く、30年から39年の群でも有りの群で低かった。

胸膜肥厚斑有りの群のうち、非石灰化群は20名、石灰化群は10名で何れも横隔膜上の石灰化であった。%VCは非石灰化群で94.6%、石灰化群で81.3%で、石灰化群は胸膜肥厚斑無しの群や非石灰化群比べて有意に低かった。さらに、石灰化群の中で、横隔膜上石灰化の長さにより2群に分けて、呼吸機能を検討したところ、%VCは15mm以上の群で有意($p<0.05$)に低かった。

- 〔結論〕
- 1) 胸膜肥厚斑有りの群では、何れの曝露期間でも%VCなどの低下を認めた。
 - 2) 横隔膜上の石灰化胸膜肥厚斑は、%VCなどの低下と関連し、さらに石灰化の長さとも%VCとの間にも関連が示唆された。

9. 一般の肺がん症例における肺内アスベスト沈着量(1950、70、90年代間での比較)

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

〔はじめに〕アスベスト（AB）の職業性曝露が悪性中皮腫や肺癌を起こすことはよく知られているが、近年の一般人の肺癌の急増にどの程度関与しているかは、明らかでない。我々は、1950、70、90年代の原発性肺癌患者、および70年代の転移性肺癌患者の肺組織中に

におけるAB量を定量し、各年代間および原発性と転移性とで比較した。

〔材料と方法〕原発性肺癌は、50年代8例（腺癌（Ad）＋扁平上皮癌）、70年代47例（Ad）、90年代53例（Ad）で測定が終了した。70年代の転移性肺癌は18例を測定した。AB沈着量の測定は、厚労省産医研で以前より用いている低温灰化法と光顕によるAB小体数の計測によった。

〔結果〕AB小体数（本/dryg）の平均値は、50年代559、70年代1,842、90年代353、AB繊維数は同じく、7,026、11,776、4,034であり、小体数、繊維数共に70年代での突出が目立った。職業性曝露の指標となるAB小体数1,000以上の症例は、各年代でそれぞれ1/8（=13%）、21/47（=45%）、8/53（=15%）であった。原発性と転移性との比較では、原発性/転移性=14,342/6,988（繊維数）、2,050/703（小体数）と有意に原発性肺癌で高かった。

〔考察〕ABの消費量は、高度成長期に急増して以来ほぼ横ばいであるが、近年の肺癌の急増は、ABでは説明できないということが判明した。しかし70年代の症例において、原発性肺癌が転移性肺癌に比べ有意に高い値を示したことは、一般の肺癌においてもABが一定の役割を果たしていることを示している。

10. 鉱物繊維とヒトモノサイト誘導マクロファージのスーパーオキシド反応:経時的観察

○大山正幸、大竹徹（大阪府立公衆衛生研究所）、森永謙二（大阪府立成人病センター）

〔始めに〕石綿による発ガンでは繊維形状の重要性が示されている。また、マクロファージの生成する活性酸素の重要性が考えられている。石綿の代替に種々の鉱物繊維が使用されているが、それらに対してもマクロファージは活性酸素を生成することが知られている。今回、種々の鉱物繊維に対するヒトモノサイト誘導マクロファージのスーパーオキシド生成能を経時的に観察し、この反応性に対する鉱物組成や繊維サイズの役割を検討した。

〔方法〕鉱物繊維は日本繊維状物質協議会から提供を受けたJMF標準繊維を乾熱滅菌、牛胎児血清を加え37度で15分間インキュベートし洗浄後使用した。細胞は健常人より血液の提供を受け、密度勾配遠心法によりモノサイトを分離し、約1週間培養した後使用した。反応測定は、ルシゲニンに依存する化学発光をルミノメーターにより経時的に行った。細胞の条件を揃えるため、全試料をローテーションしながら経時的に2時間測定した。

〔結果と考察〕各試料5濃度による量反応関係の近似直線の傾きをその試料に対するスーパーオキシド生成能とした。このとき、投与量を繊維本数とすることで、本数当たりの生成能を示した。各試料においてこの生成能の増加割合は累乗曲線に近似した経時的推移を示した。このことより、マクロファージは鉱物組成の違いに関わらず各試料に対し類似した反応性を示すことが示唆された。また、各試料に対するスーパーオキシド生成能と繊維長との関係は、約6ミクロンから長くなるに従い直線的に増加した。この関係は経時的にも保たれていた。但し、繊維投与初期だけは繊維の長さよりも太さの方に相関性が高く、細い繊維より太い繊維の方が強い生成能を示した。これらの結果は、繊維本数当たりのマクロファージのスーパーオキシド生成能は、投与初期は繊維の太さに依存するが、持続的には繊維の長さに依存することを示唆する。

11. CPT-11は癌性胸水でSN-38に変換される

○三宅光富、中野孝司、井上康、飯田慎一郎、外村篤志、戸川直樹、波田寿一（兵庫医科大学第三内科）

CPT-11はTOPOISOMERASE 1阻害剤であり、それ自体はPRODRUGで抗腫瘍活性が弱い。このCPT-11は生体においては主に肝細胞、腸粘膜上皮細胞、血漿に存在するCARBOXYLESTERASEによってACTIVE METABOLITEであるSN-38に変換され200-1000倍の抗腫瘍活性を発揮することが知られている。肺癌全身化学療法においては、胸水貯留例に副作用発現頻度が比較的高

く、その程度も強い。そのため多量の胸水、腹水貯留例に対するCPT-11投与は注意が必要であり、時に禁忌である。

一方、癌性胸水貯留例に胸腔内化学療法がしばしば行われる。CPT-11の代謝に関するCARBOXYLESTERASEの生体内での作用はあまり知られておらず、胸水における本酵素の存在は不明である。そこで我々は、その存在を窺う目的でCPT-11のヒト胸水によるSN-38への代謝に関して検討した。