

## 医学的所見の解析調査について

### ○平成 28 年度の医学的所見の解析調査の主な結果報告（4 件）

#### ・石綿肺等の鑑別診断の在り方に関する調査編（平成 24 年度～）（資料 3 - 1 - 1 参照）

石綿ばく露によるびまん性胸膜肥厚のうち胸水の器質化過程を観察できた症例に関する検討

びまん性胸膜肥厚症例を検討する中で、器質化胸水が残存したままで状態が固定して著しい呼吸機能障害を呈する症例が一定数存在することが分かった。そこで今回、びまん性胸膜肥厚の認定要件を満たし、呼吸機能に影響を与える程度の器質化胸水を有する 51 症例について、画像所見と胸水の消長の経過の両面から後方視的に検討した。

画像所見と胸水の消長の経過の両面から、びまん性胸膜肥厚状態であると判断する CT 所見として、①胸水の不均一性と②胸水貯留部位における“Crow's feet” sign、③胸水中のエアー、④胸郭容量低下、⑤胸水量の固定化の 5 項目をその基準として検証した。その結果、前記 5 項目のうち、①、②は必須で、残り 3 項目のうち 1 項目を満たして 3 点以上をびまん性肥厚状態であるとすると、全症例が含まれた。ただし、①、②に加えて④胸郭容量低下のみ認めて 3 点となった症例に関しては、胸郭容量低下のみでは、胸水の固定化を診断し難いため、3 ヶ月程度以上は経過観察を行い、胸水の状態に変化が無いことを確認すべきと考えた。

#### ・FISH 法等を用いた中皮腫診断法の開発に関する調査編（平成 26 年度～）（資料 3 - 1 - 2 参照）

上皮型中皮腫と反応性中皮の鑑別は難しいことが多い。本研究では、中皮腫と反応性病変の鑑別に有用なマーカーを検討した。

中皮腫（胸膜 262 例、腹膜 29 例）において、FISH で p16 の欠失を検討した。その結果、胸膜中皮腫は上皮型中皮腫の 74%、二相型中皮腫の 92%に欠失を認めた。肉腫型中皮腫は 54 例全例が欠失を認めた。腹膜中皮腫は約 50%の症例が欠失を認めた。一方、反応性中皮や胸膜炎は p16 の欠失を認めなかった。したがって、反応性中皮と上皮型中皮腫あるいは二相型中皮腫の鑑別、線維性胸膜炎と肉腫型中皮腫の鑑別に p16 の欠失の検討は有用である。

同様に免疫染色を用いて BAP1 蛋白の消失を検討した。胸膜中皮腫は上皮型中皮腫の 64%、二相型中皮腫の 55%に消失を認めた。肉腫型中皮腫は消失を認めなかった。女性の腹膜中皮腫は消失の頻度が低かった。悪性胸膜中皮腫と癌の胸膜転移の鑑別があがる腫瘍は腎臓癌を除き消失を認めなかった。したがって、反応性中皮と上皮型中皮腫あるいは二相型中皮腫の鑑別に BAP1 蛋白の消失の検討は有用である。また、胸膜腫瘍で BAP1 蛋白の消失が認められる場合は、腎臓癌の転移が鑑別にあがるとき以外は中皮腫と考えられる。

## ・石綿関連肺がんの病理学的鑑別法に関する調査編(平成27年度～)

石綿関連肺がんの客観的な指標となり得る遺伝子異常を明らかにする目的で、100例の性、年齢、組織型、喫煙歴、胸膜プラークの情報の入手可能な原発性肺がんのホルマリン固定パラフィン包埋材料を収集し、各例の腫瘍組織において、2p16、9p33.1、19p13の3領域を認識するプローブを用いてFISH法により遺伝子のコピー数の異常を検出した。その結果、これらのlocusにおける遺伝子の異常の頻度は、石綿小体数が多い例、胸膜プラークの存在する例で高い傾向があったが、喫煙指数、組織型との間に有意な相関は見られなかった。以上の結果からは、今回検討した遺伝子領域の異常(欠失、増幅、polyploidy)は石綿曝露によると考えられる原発性肺がんを高頻度に見られることが明らかとなり、石綿による肺がんの発がんの指標として応用できる可能性がある。

## ・日本人の石綿小体の分布に関する調査編(平成27年度～)

本研究の目的は、わが国における石綿ばく露歴のない一般人の肺内石綿小体濃度(一般人レベル)を明らかにすること、また、石綿小体濃度と石綿ばく露歴などとの関連を検索することである。

1) 前向きに収集した連続手術症例136例(男性88人、女性48人、平均年齢69歳)の検討で、石綿小体濃度は乾燥肺1g当たり1,000本未満が113例、1,000～5,000本未満が17例、5,000本以上が6例であった。一般人レベルと考えられる、石綿ばく露歴を認めない症例(83例)の石綿小体濃度中央値は215本/g乾燥肺で、ほとんどの症例が1,000本/g乾燥肺未満であった。

2) 石綿健康被害救済法の申請例で小体計測を行った374例の解析では、乾燥肺1g当たり5,000本以上の例は38%にみられた。ばく露業務の内容と期間から、相当量のばく露ありと推定した症例群では76.6%が石綿小体濃度5,000本/g乾燥肺以上を示した。一般に高濃度ばく露の職業・職種は断熱・保温作業従事者であり、従事期間及びその年代、1日の作業時間、作業場所(密閉された空間での作業かどうか)等の情報が集積されれば、将来、これらの情報を整理することによって、5,000本以上を示唆する詳細職歴情報が提示できる可能性はある。しかし、そのためには、作業した本人の記憶に依拠せざるを得ない場合が多い(特に自営や1人親方の場合に作業記録が存在しない)ことを考慮すると、その実現可能性はかなり難しいと思われる。

3) 胸膜プラークの有無を肉眼的に確認した358例の検討では、画像では検出できないが肉眼的に胸膜プラークを認めた症例群の石綿小体濃度(中央値770本/g乾燥肺)は、胸膜プラークを認めない症例群のそれ(同235本/g乾燥肺)より高く、CTで小範囲の胸膜プラークを認める症例群のそれ(同2,366本/g乾燥肺)より低かった。胸膜プラークは、石綿小体濃度として1,000本/g乾燥肺未満に相当する低レベルの石綿ばく露であっても形成されることが示された。

4) 石綿ばく露の有無に関して無作為に選択した肺がん症例358例の検討では、石綿小体濃度5,000本/g乾燥肺以上を示した症例の頻度は3.6%であった。

5) 肺組織切片中の石綿小体数と石綿小体濃度との間には相関を認め、石綿小体濃度が5,000本/g乾燥肺に相当する組織切片中の石綿小体数は0.5本/cm<sup>2</sup>であった。

石綿ばく露によるびまん性胸膜肥厚のうち胸水の器質化過程を観察できた症例に関する検討

川崎医科大学総合医療センター 放射線科  
加藤勝也

## はじめに

- 平成27年度まで、画像上びまん性胸膜肥厚の認定基準を満たし、著しい呼吸機能障害を伴う症例について検討する中で、器質化胸水が残存したままで状態が固定して著しい呼吸機能障害を呈する症例が一定数存在することが分かった。
- 今回は、その中で呼吸機能に影響を与える程度の器質化胸水を有し、肺の再膨張が障害されて、事実上はびまん性胸膜肥厚と同様の拘束性呼吸機能障害が固定化している51症例について、その画像所見と胸水の消長の経過を後方視的に検討した。

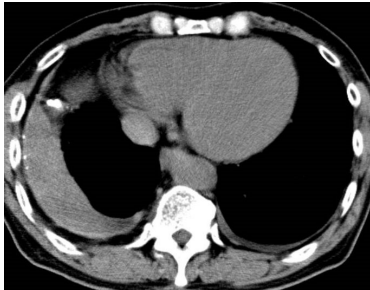
## 対象と方法

- 労災と石綿被害救済法で認定された、びまん性胸膜肥厚の認定条件を満たす症例205例中、胸部CTにて呼吸機能に影響を与える程度の器質化胸水を有し、胸水の消長が観察出来た51例を対象とした
- 全例男性、診断時年齢は53歳から91歳、平均72歳±8.8歳、中央値71歳であった

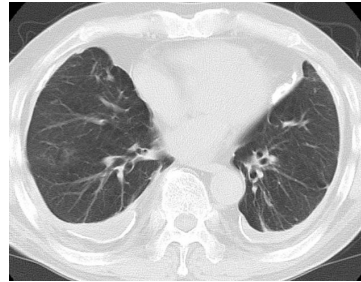
診断時CT画像における胸水器質化の要件となるCT所見

- ① 胸水内部の不均一性（胸水の高吸収化）
- ② 胸水貯留部位における“Crow’s feet” signの存在
- ③ 胸水内エア어의存在
- ④ 胸郭容量低下
- ⑤ 胸水量の固定化

## 胸水内部不均一性



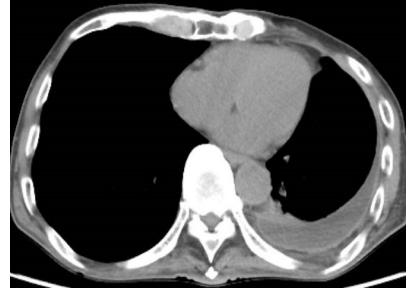
## 胸水部位における“Crow’s feet” sign



## 胸水内エア－



## 胸郭容量低下



## 画像所見の出現頻度のまとめ

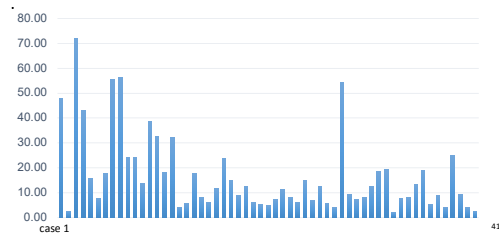
| 所見の組み合わせ |        |       |        |      | 出現頻度      |
|----------|--------|-------|--------|------|-----------|
| ① 不均一    | ② Crow | ③ エア－ | ④ 容量低下 | ⑤ 固定 |           |
| ○        | ○      | ○     | ○      | ○    | 4例 (8%)   |
| ○        | ○      | ×     | ○      | ○    | 41例 (80%) |
| ○        | ○      | ×     | ×      | ○    | 4例 (8%)   |
| ○        | ○      | ×     | ○      | —    | 1例 (2%)   |
| ○        | ×      | ×     | ○      | ○    | 1例 (2%)   |

※報告書では、本症例について、「胸水が多量でそれに接して広範囲の器質化した無気肺を伴っており、胸水貯留部位における“Crow's feet” sign自体が確認出来ない状態であったため、全例で認められたと誤ってよい」としている。

## 画像所見出現頻度のまとめ

|         | ①胸水の不均一性         | ②Crow's feet sign   | ③胸水中のエア－               | ④容量低下+⑤固定  |
|---------|------------------|---------------------|------------------------|--|
| 感度 (頻度) | 高い (51症例、100%)   | 高い (50症例、98%)       | 低い (4症例、8%)            | やや高い (47症例、92%)                                  |
| 特異度     | 高い (粘度が高いと考えられる) | 高い (臓側胸膜の線維化と考えられる) | 極めて高い (粘度が極めて高いと考えられる) | やや高い (3か月以上経過しても胸水量が増加しなければ、臓側胸膜の線維化による低下と考えられる) |

図5. 各症例(1-41)の胸水確認から器質化までの期間 (月)



## まとめ

- 著しい呼吸機能障害を呈するびまん性胸膜肥厚症例205例の中で呼吸機能に影響を与える程度の器質化胸水を有し経過観察が可能であった51症例について検討した
- 画像所見と胸水の消長の経過の両面から、びまん性胸膜肥厚状態であると判断するCT所見として、①胸水の不均一性と②胸水貯留部位における“Crow's feet” sign、③胸水中のエア－、④胸郭容量低下、⑤胸水量の固定化の5項目をその基準として検証した

## まとめ

- 前記5項目のうち、①、②は必須で、残り3項目のうち1項目を満たして3点以上であれば、胸水が器質化を来し、そして固定化しびまん性胸膜肥厚状態と診断してよいと判断した。ただし、①、②に加えて④胸郭容量低下のみ認めて3点となった症例に関してはさらに3ヶ月程度の経過観察で、胸水の状態に変化が無いことを確認すべきと考える。

平成28年度石綿関連疾患に係る医学的所見の解析調査業務(FISH法等を用いた中皮腫診断法の開発に関する調査編)

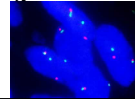
学校法人 東京女子医科大学  
廣島健三

1

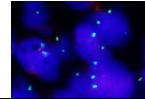
中皮腫の病理診断

- 上皮型中皮腫か癌腫か
  - 免疫染色
    - 中皮のマーカー(カルレチニン, WT1, D2-40)
    - 癌腫のマーカー(CEA, MOC31, BerEP4, TTF-1, ER など)
- 肉腫型中皮腫か肉腫か
  - 免疫染色
    - 中皮のマーカー(カルレチニン, WT1, D2-40, サイトケラチン)
    - 肉腫のマーカー
  - 遺伝子変異
- 上皮型中皮腫か反応性中皮か
  - 免疫染色(EMA, デスミン, Glut-1, IMP3など)
  - FISH(p16)
  - 臨床経過(胸膜肥厚/腫瘍)
- 肉腫型中皮腫か胸膜炎か
  - 免疫染色(カルレチニン, WT1, D2-40, サイトケラチン)
  - FISH(p16)
  - 臨床経過(胸膜肥厚/腫瘍)

転座(SS18)



欠失(p16)



中皮腫(胸膜262例, 腹膜29例)におけるFISHによるp16遺伝子の欠失(東京女子医科大学, 福岡大学, 兵庫医科大学)

| 胸膜  | ホモ接合性欠失 | ヘテロ接合性欠失 | 正常 | 計   | %     |
|-----|---------|----------|----|-----|-------|
| 上皮型 | 107     | 18       | 45 | 170 | 73.5% |
| 二相型 | 32      | 3        | 3  | 38  | 92.1% |
| 肉腫型 | 51      | 3        | 0  | 54  | 100%  |

| 腹膜  | ホモ接合性欠失 | ヘテロ接合性欠失 | 正常 | 計  | %     |
|-----|---------|----------|----|----|-------|
| 上皮型 | 10      | 3        | 12 | 25 | 52.0% |
| 二相型 | 1       | 0        | 1  | 2  | 50.0% |
| 肉腫型 | 1       | 0        | 1  | 2  | 50.0% |

平成28年度環境省請負業務報告書, 主任研究者 廣島健三

中皮腫以外の疾患におけるp16遺伝子の欠失

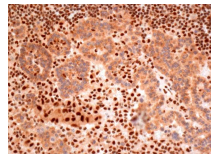
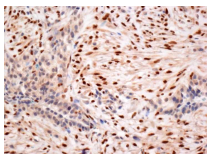
|           | ホモ接合性欠失 | ヘテロ接合性欠失 | 正常 | 計  | %      |
|-----------|---------|----------|----|----|--------|
| 肺癌        | 9       | 1        | 14 | 24 | 37.5%  |
| 肺扁平上皮癌    | 6       | 5        | 11 | 22 | 27.3%  |
| 肺大細胞癌     | 2       | 0        | 0  | 2  | 100%   |
| 肺多形癌      | 4       | 0        | 9  | 13 | 30.8%  |
| 卵巣癌       | 1       | 0        | 45 | 46 | 2.0%   |
| 膵臓癌       | 1       | 0        | 1  | 2  | 50.0%  |
| 骨肉腫       | 3       | 0        | 0  | 3  | 100.0% |
| 高分化乳頭型中皮腫 | 0       | 0        | 2  | 2  | 0%     |

神経膠腫, 膀胱癌, 腎臓癌, 骨肉腫, Ewing肉腫, 平滑筋肉腫でもp16の欠失が報告されている。

平成28年度環境省請負業務報告書, 主任研究者 廣島健三

BAP1 (BRCA1-associated protein 1)

- BAP1は中皮腫と反応性中皮を鑑別する特異的なマーカーである(Cigognetti M et al. Mod Pathol 2015).
- BAP1の検討は体腔液による中皮腫の細胞診断に役立つ(Andrici J et al. Mod Pathol 2015).
- 肺癌, 卵巣癌でBAP1が消失することは稀である(Andrici J et al, Hum Pathol 2016, Pathology 2016).



5

中皮腫(胸膜92例, 腹膜9例)におけるBAP1蛋白の消失(東京女子医科大学, 福岡大学, 兵庫医科大学)

| 胸膜  | BAP1消失 | 正常 | 計  | %     |
|-----|--------|----|----|-------|
| 上皮型 | 37     | 21 | 58 | 63.8% |
| 二相型 | 11     | 9  | 20 | 55.0% |
| 肉腫型 | 0      | 14 | 14 | 0.0%  |

| 腹膜  | BAP1消失 | 正常 | 計 | %     |
|-----|--------|----|---|-------|
| 上皮型 | 5      | 4  | 9 | 55.6% |
| 男性  | 4      | 2  | 6 | 66.7% |
| 女性  | 1      | 2  | 3 | 33.3% |

平成28年度環境省請負業務報告書, 主任研究者 廣島健三

### 胸膜に転移を来しうる腫瘍におけるBAP1蛋白の消失

|        | BAP1消失 | 正常 | 計  | %   |
|--------|--------|----|----|-----|
| 肺癌     | 0      | 80 | 80 | 0%  |
| 乳癌     | 0      | 20 | 20 | 0%  |
| 胃癌     | 0      | 16 | 16 | 0%  |
| 食道癌    | 0      | 5  | 5  | 0%  |
| 下咽頭癌   | 0      | 6  | 6  | 0%  |
| 胸腺癌    | 0      | 5  | 5  | 0%  |
| 腎癌     |        |    |    |     |
| 淡明細胞癌  | 5      | 15 | 20 | 25% |
| 非淡明細胞癌 | 0      | 5  | 5  | 0%  |
| 卵巣癌    | 0      | 40 | 40 | 0%  |
| 膀胱癌    | 0      | 10 | 10 | 0%  |

肝内胆管癌、メラノサイト系腫瘍でもBAP1蛋白の消失が報告されている。

平成28年度環境省請負業務報告書、主任研究者 廣島健三<sup>7</sup>

### まとめ

- FISHによるp16の欠失の検討により、中皮腫と反応性変化の鑑別が可能である。
  - 特に、肉腫型中皮腫と胸膜炎の鑑別に有用。
  - 肺癌の約30%はp16の欠失を認める。
- 免疫染色によるBAP1蛋白の消失の検討により、上皮型中皮腫あるいは二相型中皮腫と反応性変化との鑑別が可能である。
  - 腎淡明細胞癌、肝内胆管癌、メラノサイト系腫瘍でもBAP1蛋白が消失する。

8