

平成 19 年度環境省委託業務報告書

平成 19 年度

石綿関連疾患に係る文献調査委託業務

報 告 書

平成20年3月

JFEテクノロジーサーチ株式会社

目次

1. 業務概要	1
1.1 業務目的	1
1.2 業務実施項目	1
1.3 業務実施内容	1
1.3.1 情報収集等	1
1.3.2 調査委員会の設置	2
2. 石綿関連疾患に関する情報レビュー結果	3
2.1 石綿関連疾患の画像診断	3
2.1.1 石綿関連腫瘍の画像診断	3
2.1.2 非腫瘍性疾患の画像診断	11
2.2 臨床	21
2.2.1 中皮腫の診断と予後因子	21
2.2.2 胸膜中皮腫の治療	26
2.3 病理	33
2.3.1 胸膜中皮腫について	33
2.3.2 胸膜発生以外の中皮腫について	35
2.3.3 特殊型中皮腫について	36
2.3.4 中皮腫と他の腫瘍の重複発生	37
2.3.5 中皮腫の生物学的性状と発生機序および動物モデル	38
2.3.6 中皮腫の体腔液細胞診	40
2.4 石綿小体及び石綿繊維の計測	48
2.4.1 石綿小体	48
2.4.2 石綿繊維（非被覆繊維）	58
3. 一般環境を経由した石綿ばく露による健康被害（中皮腫）に関する情報レビュー結果	67
3.1.1 環境ばく露：石綿および石綿以外の天然鉱物繊維	67
3.1.2 近隣ばく露	70
3.1.3 家庭内ばく露	73
4. 検索キーワードと検索結果	78

1. 業務概要

1.1 業務目的

環境省では、石綿による健康被害を救済するに当たり、医学的知見を基に石綿関連疾患に関する医学的判定について検討し、平成 18 年 2 月に「石綿による健康被害に関する医学的判定に関する考え方」として取りまとめ、平成 18 年 3 月に石綿による健康被害の救済における指定疾病に係る医学的判定に関する考え方について、中央環境審議会より答申されたところである。また、石綿による健康被害の救済に関する法律案に対する附帯決議において、石綿による健康被害の実態について十分に調査・把握し、本制度の施行に反映させるよう努めることとされている。

こうしたことから、平成 18 年度より、指定疾病である中皮腫及び肺癌に関する最新の知見を収集・整理し、かつ、一般環境経由の石綿ばく露による健康被害に関する情報収集およびレビューを実施してきたところであるが、平成 19 年度においては、引き続き最新の知見を収集・整理し、必要に応じて最新の医学的知見を判断基準に反映させるとともに、法律施行後 5 年以内に行うこととされている見直しに資することを目的とする。

1.2 業務実施項目

本業務の実施項目は、次の 4 項目である。

- ①石綿関連疾患に関する情報収集等
- ②一般環境を経由した石綿ばく露による健康被害に関する情報収集等
- ③調査委員会の設置
- ④収集した情報の解析・整理および取りまとめ

また、本業務の実施に当たっては、環境省総合環境政策局環境保健部企画課石綿健康被害対策室との協議、調査委員会での検討結果等に基づいて実施した。

1.3 業務実施内容

1.3.1 情報収集等

石綿関連疾患及びその合併症について、また、各疾病と石綿との関連性について、新たに発表された医学的知見を MEDLINE 等を通じて収集し、収集した情報について、疫学・臨床・病理・放射線・計測の分野からそれぞれ解析・整理及び取りまとめを行った。

また、一般環境を経由した石綿ばく露による健康被害のうち、中皮腫に関する新たな知見を得るため、同様に文献検索を行って文献を収集し、収集した情報について、解析・整理及び取りまとめを行った。

文献検索にあたっては、検索時点を平成 19 年 9 月 10 日とし、2000 年以降に発表された論文を対象とした。但し、2000 年以前に発表された文献であっても、特に必要と判断されたものは引用している。

収集した文献の一部については、必要に応じて全文を取り寄せた。抄録が英語である文献を検索対象としたため、引用文献には、本文が英語の論文と日本語の論文とが含まれている。

本報告書の作成に際し、平成 18 年度調査の内容と併せて記載することとした。また、時間的な制約等から、本報告書における語句の用法については各委員の判断に依拠しているため、本報告書の使用にあたっては、語句についての完全な統一が図られたものではないことに留意されたい。

なお、一般環境を経由した石綿ばく露が関与した可能性のある石綿肺及び肺がんに関する論文については、今回は、特異的な検索式を採用して文献検索を行ってはおらず、本年度採用した検索式により収集した範囲では該当する文献が見出されなかった。今後、当該事項に特化して調査するという課題が残った。

1.3.2 調査委員会の設置

上記における情報の解析・整理を行うに当たっては、調査委員会を設置・開催し、その運営や議事を取りまとめた。また、収集した情報の解析・整理や取りまとめの作業の方針に際しては、調査委員会で議論するとともに適宜、委員から意見を得ながら進めた。

委員の構成は環境省と別途協議を行い、表 1.3.3.1 に示すとおりとした。

また、第 1 回調査委員会は平成 19 年 9 月 25 日に開催し、第 2 回調査委員会は平成 20 年 1 月 29 日に開催した。

表 1.3.3.1 平成 19 年度石綿関連疾患に係る文献調査委員名簿

分野	氏名	所属
臨床	市岡 正彦	東京都立豊島病院呼吸器内科部長
臨床	稲瀬 直彦	東京医科歯科大学医学部附属病院呼吸器内科講師
臨床	三浦 溥太郎	横須賀市立うわまち病院副病院長
病理	井内 康輝	国立大学法人 広島大学大学院医歯薬学総合研究科教授
病理	武島 幸男	国立大学法人 広島大学大学院医歯薬学総合研究科准教授
細胞診	亀井 敏昭	山口県立総合医療センター病理科部長
放射線	審良 正則	独立行政法人 国立病院機構近畿中央胸部疾患センター放射線科部長
放射線	栗原 泰之	聖マリアンナ医科大学放射線医学准教授
放射線	酒井 文和	埼玉医科大学国際医療センター放射線科教授
疫学	高田 礼子	聖マリアンナ医科大学予防医学講師
疫学	森永 謙二	独立行政法人 労働安全衛生総合研究所健康障害予防研究グループ部長
計測	神山 宣彦	東洋大学経済学部教授
計測	篠原 也寸志	独立行政法人 労働安全衛生総合研究所健康障害予防研究グループ上席研究員
計測	廣島 健三	国立大学法人 千葉大学大学院医学研究院基礎病態学准教授

(五十音順、敬称略)

◎

◎委員長

2. 石綿関連疾患に関する情報レビュー結果

2.1 石綿関連疾患の画像診断

2.1.1 石綿関連腫瘍の画像診断

本項目では、石綿関連悪性腫瘍の画像診断に関する最近の文献を review する。石綿関連悪性腫瘍は、胸膜などの中皮腫と肺がんがその代表例であるが、最近の論文では、臨床応用の広がった FDG-PET ないし PET/CT に関する診断の記載が多くなって来ている。FDG-PET ないし PET/CT の利用による中皮腫の診断率は、従来の CT のみに比較すると改善しているものの多くの false positive があることが知られるようになった。現時点での PET の主な役割は、腫瘍の質的診断にもあるが、腫瘍の進展範囲の診断や遠隔転移の発見、治療方針の決定に期待されるところが大きい。

(1) 中皮腫の画像診断

① CT と MRI の診断能

CT は中皮腫の診断の最も一般的な診断方法である (1)。典型的な CT 所見は、結節状の胸膜肥厚、一側性の胸水貯留、そして周囲組織への腫瘍浸潤である。CT は早期の胸壁、腹膜そして縦隔浸潤については過小評価しがちであり、リンパ節転移に関しても十分とは言えない (2)。しかし結節または腫瘤として現れる肺転移を示唆するだけでなく、過去の石綿ばく露によって生じることが多い肺の疾患を明らかにする (3-5)。

中皮腫患者 66 名の CT スキャンを retrospective に検討した報告 (6) では、胸水 (80.3%)、胸膜肥厚 (77.2%)、肺容積縮小 (37.9%)、縦隔胸膜浸潤 (31.8%)、葉間裂 (28.8%) が、胸膜中皮腫の最も多い CT 所見であったとされる。いずれの所見も胸膜中皮腫に特徴的なものではないが、少なくとも石綿ばく露歴を有する患者では、鑑別診断の貴重な手掛かりとなり得る。

トルコ南東部において石綿環境ばく露により生じた胸膜中皮腫 117 例の CT 所見の報告 (7) では、最も多かった CT 所見は、胸水 (n=104, 89%)、胸膜肥厚 (n= 96, 82%)、縦隔胸膜浸潤 (n=77, 66%)、葉間裂浸潤 (n= 62, 53%) などであった。組織学的な型分類 (89 例) では、上皮型、肉腫型、混合型がそれぞれ 46 例、23 例、20 例に認められた。CT 所見は、肉腫型では縦隔胸膜 (91%)、葉間裂 (87%)、肺実質の浸潤 (48%) が、上皮型 (それぞれ 61% : p<0.01, 35% : p<0.0001, 4% : p<0.0001) や混合型 (それぞれ 65% : p<0.05, 10% : p<0.0001, 10% : p<0.01) と比較して有意に多かった。さらに、肉腫型と心膜浸潤と胸壁浸潤陽性所見は有意に相関していた (r = 0.42, p<0.05)。同様に、すべての組織学的亜型の CT 所見を併合すると、リンパ節腫大と肺実質浸潤 (r = 0.23, p<0.02)、心膜浸潤と胸壁浸潤 (r = 0.25, p<0.01)、胸壁浸潤と葉間裂浸潤 (r = 0.25, p<0.01) が有意に相関していた。CT による鑑別診断能の検討では、胸膜中皮腫患者 99 例、轉移性胸膜疾患患者 39 例、良性胸膜疾患患者 77 例、計 215 例の CT 所見を検討し、胸膜疾患の鑑別に関する単変量解析と多変量解析により所見を評価した報告 (8) があり、中皮腫患者で最も多くみられた所見は肺を取り巻く多発小結節状の胸膜肥厚 (28%)、胸膜肺の辺縁が不整な胸膜肥厚 (26%)、小結節が重層した胸膜肥厚 (20%) であった。中

皮腫例における「外皮 peel 様胸膜浸潤」、「縦隔胸膜浸潤」、「1cm を超える胸膜肥厚」の CT 所見の感度／特異度の値はそれぞれ 70/85、85/67、59/82 であった。悪性胸膜疾患（胸膜中皮腫＋転移性胸膜疾患）と良性胸膜疾患との鑑別では、「外皮様胸膜浸潤」、「縦隔胸膜浸潤」、「胸膜小結節形成」、「1cm を超える胸膜肥厚」の感度／特異度の値はそれぞれ 54/95、70/83、38/96、47/64 であったと記載されている。心膜、胸壁、横隔膜、縦隔などへの浸潤と葉間裂の結節性浸潤は、稀ではあるが、悪性胸膜疾患でみられたが、これらの浸潤は良性胸膜疾患では認められなかったため、CT スキャンでこれらの浸潤が検出された場合は、悪性が直接示唆される。これらの CT 所見の 1 つ以上が認められた場合は、悪性胸膜疾患の可能性が高く、胸膜中皮腫の可能性が考慮されるべきであるとされる。

胸膜中皮腫の初期の画像所見として葉間裂の結節性肥厚を示した 2 症例の CT 所見が報告されている (9)。高分解能 CT (HRCT) は、特に葉間裂の結節性陰影などに有用である。

MRI は、胸膜中皮腫が疑われる患者の検査ではいつも利用されるわけではない。しかし石綿ばく露患者の悪性度の予測、転移性胸膜疾患と胸膜中皮腫 (MPM) との鑑別、根治的手術のための患者の評価と治療後の患者の評価には、有用なツールとなり得ることが報告されている (10)。

30 症例の石綿関連胸膜病変において、造影 T1 強調画像 (CEMRI) にて造影されずプロトン密度強調画像や T2 強調画像 (T2Wi) にて低信号の胸膜肥厚は良性の胸膜プラークで、CEMRI で造影効果があり T2Wi で不均一な高信号は中皮腫を示す所見であった。MRI は感度 100%、特異度 95%、正診率 97% と好成績を示した (11)。また Staging のための浸潤度診断においては CT も MRI もほぼ同等の成績を示すが、横隔膜浸潤の診断は MRI の方が CT より優れているようである (CT 正診率 55%、MRI 正診率 82%、 $P=0.01$)、また胸壁の筋膜浸潤や孤立性浸潤病変の診断にも優れている (CT 正診率 46%、MRI 正診率 69%、 $P=0.01$) (12)。撮像法に関しては、浸潤度診断には従来より非造影 MRI より CEMRI の方が正確な評価が出来、不当な手術適応判定を防げると考えられている (10)。また近年、造影効果を経時的に追跡する dynamic contrast-enhanced MRI にて腫瘍血管を定量的評価し治療効果予測への応用も見られるようになった (13)。

② FDG-PET の臨床応用

FDG-PET は、解剖学的情報、特に縦隔リンパ節への転移に関する情報を提供するだけでなく、この病変についてのブドウ糖代謝の程度すなわち腫瘍の増殖速度、悪性度に関する情報を与える。PET の中皮腫診断への応用はますます広がるものと思われ、その文献報告も増加しつつある (3-5, 14-16)。

同時計数回路方式エミッション断層撮影 (CDET: coincidence detection emission tomography) による 18F-fluorodeoxyglucose (18FDG) 画像の性能を評価するために、石綿ばく露患者 30 例に対し 18FDG-CDET と CT を施行し、胸膜生検や外科的生検の結果と比較した結果が報告されている (15)。この結果によれば、原発性中皮腫は、いずれも 18FDG

が集積(6例)しており、そのうちの2例はCDETの所見がCTの所見より優れていた。2例では、悪性胸水を伴う肺がんも検出された。CDETでは5例の偽陽性所見がみられ、片側胸膜肥厚3例、円形無気肺1例、良性肺小結節1例であった。胸膜プラークが認められる患者は全員、18FDGの有意な取り込みを示さなかった。18FDG-CDETイメージングによる悪性疾患の検出は、感度89%、特異度71%になる。

組織学的に立証された胸膜中皮腫の患者15名について、薄層CTと全身18FDG PET/CT融合画像との比較により検討した結果(16)では、FDG PET/CTは、CT所見に原発腫瘍T因子に関する追加情報を提供しなかったが、6例(40%)で縦隔リンパ節転移が、3例(20%)で遠隔部位への転移が確認された。このPET/CT所見に基づき、5名(症例の33.3%)の治療計画を変更した。この結果からは、FDG PET/CT融合画像が胸膜中皮腫の患者の病期分類や治療計画に有用である可能性を示唆し、CTとの組み合わせによりさらに有用な検査法となりうる。

また手術適応のない進行症例20症例に用いた化学療法に対して早期に25%以上のFDG uptakeの低下を示した代謝反応グループでは、再発までの期間が14ヶ月と代謝反応しないグループ(7ヶ月)と比べ有意に長く生存期間が長かった(17)。また137例の胸膜中皮腫の多変量解析ではstandard uptake valueが10以上であることが1.9倍の死亡危険因子であることが報告されている(18)。この様に近年ではPETは治療効果や予後予測にも有用であることが報告されている。

③ 腹膜中皮腫

腹膜中皮腫のCT画像は、“dry appearance”と呼ばれる腹膜由来の塊状影とその融合像を基調にするタイプから、“wet appearance”と呼ばれる腹水と結節状あるいはびまん性の腹膜肥厚を伴うタイプまで様々である。周囲臓器への圧排所見を示し、石灰化はまれである。また胸膜中皮腫と異なり、石灰化した腹膜プラークの合併は減多にみられない(19)。

腹膜中皮腫患者11名(女性7名、男性4名、年齢40~55歳)の病歴、臨床データ、臨床検査データ、画像を過去にさかのぼって解析した結果(20)についてみると、6名に顕著な石綿ばく露の明確な病歴が認められた。腹部腫脹(11名中9名)が最も多くみられた症状であった。平均血清CA125(正常値1.2~32 U/mL)は230 U/mL(19~1000 U/mL)であった。最も多くみられたCT所見は、腹水(11名中11名)、不整または結節性の腹膜肥厚(11名中11名)、大網浸潤(11名中10名)、腸間膜浸潤(11名中9名)、胸膜の肥厚、胸膜プラークまたは石灰化(11名中7名)、胸水(11名中6名)、腸壁肥厚(11名中5名)であった。2名には大きな上腹部腫瘍も認められた。腹膜中皮腫のCT所見は非特異的で、診断を特定するには不十分で、確定診断には、画像検査か腹腔鏡ガイド下の生検による組織学的検索が必要である。これらの検討結果から、石綿肺を示唆する胸膜の変化がみられ、CT所見が認められ、CA125濃度が高ければ中皮腫が示唆されるが、確実ではない。腹膜中皮腫を正確に診断するためには、組織学的検査と免疫組織化学的検査が必要であるとしている。

腹膜中皮腫の新しく効果的な治療法は、適切な腫瘍縮小手術と術中腹腔内化学療法を組み合わせた包括的治療法であるが、この包括的治療法の選択の判断にも CT は有用であるようだ。30 症例におよぶ腹膜中皮腫症例の検討において、CT にて①心窩部（上腹部）に 5cm より大きい腫瘍が存在しない、②腸管や腸間膜構造が正常であること（腸管や腸間膜が腫瘍の浸潤によって歪んだり肥厚したりしていないこと）の 2 つを満たした場合は 94% の可能性での適切な腫瘍縮小手術が可能であったと報告されている（21）。

④ 稀な中皮腫の症例報告

稀な組織型を示す中皮腫の報告もいくつか見られる。この中には、石綿ばく露歴のない例における異所性の骨基質を伴う胸膜の稀な混合型中皮腫（22）、胸水に関連する密な石灰化を示した骨肉腫性変性巣を伴う間葉性中皮腫の症例（23）、石綿ばく露歴や手術歴がない中年女性における脱落様腹膜中皮腫（24）などの報告がある。

その他にまれな中皮腫として、本邦から胸膜の限局性中皮腫の報告がある（25）。これは石綿ばく露歴がない 56 歳の日本人男性に孤立性胸膜腫瘍として出現した胸膜中皮腫の症例である。また G-CSF 産生胸膜中皮腫の報告もある（26）。同様の腫瘍は本邦では過去 6 例の報告があり、いずれも急激な経過を示し sarcomatous component を持つ傾向にあるようだ。

(2) 石綿関連肺がんの画像診断

石綿関連肺がんの画像所見は、胸膜プラークや石綿肺の所見を除けば、石綿ばく露のない症例に発生した肺がんとの相違はない(1,4,5)。また石綿ばく露患者に比較的多い円形無気肺が重要な鑑別診断としてあげられることは認識されるべきである。

石綿ばく露患者についてのスパイラル CT と胸部 X 線検査 (27) と低線量 CT (28) を用いたスクリーニング結果が報告されているが、その結果は有望である。Tiitola らの報告 (27) では、石綿に関連した職業性疾患を有する労働者 602 名 (38~81 歳、97% が喫煙者) について CT スクリーニングにより非石灰化小結節の径が 0.5 cm を超える 111 例が検出され、うち 66 名を精査した。肺がんは 5 例 (偽陽性 106 例)、組織像は非石綿ばく露例での発生率と類似していた (腺癌 2 例、扁平上皮癌 1 例、未分化癌 1 例、転移癌 1 例)。その他に腹膜中皮腫が 1 例認められた。3 例は手術ができる可能性があった (I~II 期) が、最終的に腺癌の 1 例のみが手術を受けた。3 年間の経過観察後に、2 例の新たな肺がんががん登録に報告されたが、スクリーニング CT スキャンの過去にさかのぼった分析では腫瘍は認められなかった。Carroll らの報告 (28) では、一日 30 本以上、15 年以上の喫煙歴、20 本以上、20 年以上の喫煙歴または、10 箱 x 年以上の喫煙歴に石綿ばく露が加わった合計 482 例を対象として low dose CT によるスクリーニングと経過観察を施行したところ、初回 base line CT で 98 例に 114 個の結節が発見され、この中から 1 例の肺がんが、また 2 年後の経過観察で 4 例の肺がんが診断され、全て臨床病期は 1A 期であった。CT によるスクリーニングは、肺と胸膜に多くの紛らわしい病変が認められる石綿ばく露患者において、初期の肺がんを検出することが期待できるが、多数の偽陽性所

見があることから、今後のスクリーニングプログラムでは、患者のコンプライアンスと経過観察に関するプロトコルならびに患者の選択に注意を払う必要があるとされる。

石綿ばく露と喫煙の肺がん発生部位に与える影響を検索するために、1997年から2000年までに肺がんと診断され、気管支鏡検査を受けた患者全員に、喫煙歴と職業歴に関する質問票を用いて調査を行った結果(29)では、対象肺がん217例のうち155例(71%)が中枢気道部位であった(本法により可視できる腫瘍を、中枢気道部位として分類)。肺がんの組織型は部位と強い関連があり、腺癌の48%、扁平細胞癌の82%、小細胞癌の92%が中枢気道に発生した($P<0.0001$)。石綿非ばく露患者では、喫煙による部位の違いはほとんどなく、中枢気道部位は74%から80%までの範囲であった。それに対して、石綿ばく露患者で肺がんが中枢気道に発生した例は、長期禁煙(10年以上)患者で41%、短期禁煙(10年未満)患者で67%、現喫煙者で75%($P=0.04$)であり、肺がんの発生部位について喫煙期間と石綿職業ばく露に相互関係があることを示唆していた。これらの結果からは、低線量CTスキャン、喀痰分析、内視鏡検査を患者のプロフィールに応じてさまざまに組み合わせるといふ、個々の患者に合わせた集学的な方法を用いるスクリーニング方法が、すべての患者に対して単一のアプローチを原則とする標準的方法よりも効果的であることを示唆している(29)。

とくに石綿ばく露患者で肺がんと鑑別が重要な疾患に円形無気肺がある(1-4,5,30)。円形無気肺(RA)は、いままで文献的にひろく記載されている病変であるが、その診断は時に困難である。本疾患の診断には、放射線学的評価や適切な生検手技が必要である。

本邦から、比較的まれなけい肺症を合併した石綿誘発肺がん患者の報告がある(31)。造船所で鋳造者として30年間作業歴あり、胸部X線写真とCTスキャンにより大陰影が認められたため、肺がんおよびけい肺症と診断された。肺がん手術後、摘出した肺組織に多数の石綿小体が認められた。胸部CTスキャンで石綿肺の初期段階が疑われたが、臨床検査では明確に診断されなかった。剖検により、石綿肺、胸膜プラーク、けい肺症、肺大細胞癌が組織病理学的に確認された。けい肺症を合併した石綿誘発性肺がん患者の文献報告例は稀である。

文献リスト

- (1) Roach HD, Davies GJ, Attanoos R, Crane M, Adams H, Phillips S. Asbestos: when the dust settles an imaging review of asbestos-related disease. *Radiographics*. 2002; 22 Spec No:S167-184.
- (2) Yamamuro M, Gerbauda VH, Gill RR, Jacobson FL, Sugarbaker DJ, Hatabu H. Morphologic and functional imaging of malignant pleural mesothelioma. *Eur J Radiol*. 2007; 64:356-366.
- (3) Marom EM, Erasmus JJ, Pass HI, Patz EF Jr. The role of imaging in malignant pleural mesothelioma. *Semin Oncol*. 2002; 29(1):26-35.
- (4) Garg K, Lynch DA. Imaging of thoracic occupational and environmental malignancies. *J Thorac Imaging*. 2002; 17(3):198-210.
- (5) Haberkorn U. Positron emission tomography in the diagnosis of mesothelioma. *Lung Cancer*. 2004; 45 Suppl 1:S73-76.
- (6) Okten F, Koksall D, Onal M, Ozcan A, Simsek C, Erturk H. Computed tomography findings in 66 patients with malignant pleural mesothelioma due to environmental exposure to asbestos. *Clin Imaging*. 2006; 30(3):177-180.
- (7) Senyigit A, Bayram H, Babayigit C, Topcu F, Nazaroglu H, Bilici A, Leblebici IH. Malignant pleural mesothelioma caused by environmental exposure to asbestos in the Southeast of Turkey: CT findings in 117 patients. *Respiration*. 2000; 67(6):615-622.
- (8) Metintas M, Ucgun I, Elbek O, Erginel S, Metintas S, Kolsuz M, Harmanci E, Alatas F, Hillerdal G, Ozkan R, Kaya T. Computed tomography features in malignant pleural mesothelioma and other commonly seen pleural diseases. *Eur J Radiol*. 2002; 1(1):1-9.
- (9) Bandoh S, Fujita J, Fukunaga Y, Ohtsuka S, Susaki K, Yang Y, Kobayashi S, Takahara J. Nodular thickening of interlobar fissures: an early manifestation of malignant mesothelioma: a case report. *Jpn J Clin Oncol*. 2001; 31(2):82-85.
- (10) Entwisle J. The use of magnetic resonance imaging in malignant mesothelioma. *Lung Cancer*. 2004; 45 Suppl 1:S69-71.
- (11) Boraschi P, Neri S, Braccini G, Gigoni R, Leoncini B, Perri G. Magnetic resonance appearance of asbestos-related benign and malignant pleural diseases. *Scand J Work Environ Health*. 1999; 25:18-23.
- (12) Heelan RT, Rusch VW, Begg CB, Panicek DM, Caraavelli JF, Eisen C. Staging of malignant pleural mesothelioma: comparison of CT and MR imaging. *Am J Roentgenol*. 1999; 172:1039-1047.
- (13) Giesel FL, Bischoff H, Tengg-Kobligh HV, Weber MA, Zechmann CM, Kauzor HU, Knopp MV. Dynamic contrast-enhanced MRI of malignant pleural mesothelioma: A feasibility study of noninvasive assessment, therapeutic follow-up, and possible predictor of improved outcome. *Chest*. 2006; 129(6):1570-1576.
- (14) Alavi A, Gupta N, Alberini JL, Hickeson M, Adam LE, Bhargava P, Zhuang H.

- Positron emission tomography imaging in nonmalignant thoracic disorders. *Semin Nucl Med.* 2002; 32(4):293-321.
- (15) Melloni B, Monteil J, Vincent F, Bertin F, Gaillard S, Ducloux T, Verbeke S, Maubon A, Vandroux JC, Bonnaud F. Assessment of 18F-fluorodeoxyglucose dual-head gamma camera in asbestos lung diseases. *Eur Respir J.* 2004; 24(5):814-821.
 - (16) Ambrosini V, Rubello D, Nanni C, Farsad M, Castellucci P, Franchi R, Fabbri M, Rampin L, Crepaldi G, Al-Nahhas A, Fanti S. Additional value of hybrid PET/CT fusion imaging vs. conventional CT scan alone in the staging and management of patients with malignant pleural mesothelioma. *Nucl Med Rev Cent East Eur.* 2005; 8(2):111-115.
 - (17) Ceresoli GL, Chiti A, Zucali PA, Rodari M, Lutman RF, Salamina S, Incarbone M, Alloisio M, Santoro A. Early response evaluation in malignant pleural mesothelioma by positron emission tomography with [18F]fluorodeoxyglucose. *J Clin Oncol.* 2006; 24(28):4587-4593.
 - (18) Flores RM, Akhurst T, Gonen M, Zakowski M, Dycoco J, Larson SM, Rusch VW. Positron emission tomography predicts survival in malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2006; 132(4):763-768.
 - (19) Pickhardt PF, Bhalla S. Primary neoplasms of peritoneal and subperitoneal origin: CT findings. *RadioGraphics* 2005; 25:983-995.
 - (20) Kebapci M, Vardareli E, Adapinar B, Acikalin M. CT findings and serum ca 125 levels in malignant peritoneal mesothelioma: report of 11 new cases and review of the literature. *Eur Radiol.* 2003; 13(12):2620-2626.
 - (21) Yan TD, Haveric N, Carmignani CP, Chang D, Sugarbaker PH. Abdominal computed tomography scans in the selection of patients with malignant peritoneal mesothelioma for comprehensive treatment with cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy. *Cancer* 2005; 103:839-849.
 - (22) Salgado RA, Corthouts R, Parizel PM, Germonpre P, Carp L, Van Schil P, Van Marck E. Malignant pleural mesothelioma with heterologous osteoblastic elements: computed tomography, magnetic resonance, and positron emission tomography imaging characteristics of a rare tumor. *J Comput Assist Tomogr.* 2005; 29(5):653-656.
 - (23) Quoix E, Chenard MP, Orion B, Lang-Averous G, Dopff-Kaissling A. A left pleural effusion with a calcified tumoral mass and left hemithoracic uptake on bone scan. *Lung Cancer.* 2001; 32(2):203-205.
 - (24) Chung DJ, Kang YW, Kim BK, Park JY, An YS, Yang JM, Kim JH. Deciduous peritoneal mesothelioma: CT findings with pathologic correlation. *Abdom Imaging.* 2003; 28(5):614-616.
 - (25) Okamura H, Kamei T, Mitsuno A, Hongo H, Sakuma N, Ishihara T. Localized malignant mesothelioma of the pleura. *Pathol Int.* 2001; 51(8):654-660.

- (26) 井上智恵子、加藤さくら、樋口清一、井上洋西. 白血球増多を呈し G-CSF 産生及び血清と胸水中のシフラ上昇を認めた胸膜中皮腫の 1 例. 日呼吸会誌 2007; 45:243-247.
- (27) Tiitola M, Kivisaari L, Huuskonen MS, Mattson K, Koskinen H, Lehtola H, Zitting A, Vehmas T. Computed tomography screening for lung cancer in asbestos-exposed workers. Lung Cancer. 2002; 35(1):17-22.
- (28) Callol L., Roig F., Cuevas A., de Granda JL., Villegas F., Jareno J., Albiach JM. Low dose CT; A useful and accessible tool for the early diagnosis of lung cancer in selected population. Lung Cancer 56:217-221 2007
- (29) Paris C, Benichou J, Saunier F, Metayer J, Brochard P, Thiberville L, Nouvet G. Smoking status, occupational asbestos exposure and bronchial location of lung Lung Cancer. 2003; 40(1):17-24.
- (30) Stathopoulos GT, Karamessini MT, Sotiriadi AE, Pastromas VG. Rounded atelectasis of the lung. Respir Med. 2005; 99(5):615-623.
- (31) Kishimoto T, Tsuda K.: A patient with asbestos-induced lung cancer complicated by silicosis. Ind Health. 2001; 39(2):189-193.

(栗原泰之、酒井文和)

2.1.2 非腫瘍性疾患の画像診断

(1) 胸部 X 線写真

石綿肺は通常、病理学の助けを借りずに臨床所見に基づいて診断が行われる。Ross は文献を解析することにより、石綿肺の診断に対する胸部 X 線の感度と特異度を決定した。その結果から、胸部 X 線の異常所見のみで陽性とする予測値は有意に 50%未満となることが示された。したがって、胸部 X 線は職業性石綿ばく露コホートにおいて石綿肺の診断に用いる単独の臨床手段としては不十分であると結論した(1)。

Miller は、ILO のじん肺胸部 X 線分類の最近の誤用を指摘し、その重要性を強調している(2)。彼は、過去 90 年間にわたる文献をレビューし、ILO じん肺胸部 X 線分類は職業性粉じんばく露量、肺内の粉じん沈着量、病理学的線維化の程度、及び肺機能障害、予後と相関することのエビデンスがあると結論した。その要旨は以下の通りである。

① ILO 胸部 X 線分類は石綿肺によって惹き起こされる胸膜肺病変の重症度を反映する重要な手段である。

以下の②③は、この結論を否定するものではない。

② 胸部 X 線写真が正常の時でも肺機能障害が起こりうる。石綿肺に一致した呼吸機能障害がみられる時には、胸部 X 線写真が正常でも石綿肺を除外出来ない。

③ 1/0 の胸部 X 線分類は石綿肺を確定診断しないし、0/1 や 0/0 は石綿肺を除外しない。

United States Navy Asbestos Medical Surveillance Program (AMSP)の以前の解析から、B リーダー間に大きな相違があることが報告されている。いわゆる B リーダーの読影に関して懐疑的な報告がある。職業性石綿ばく露により呼吸器に変化をきたしたと訴えている者の弁護士が雇用した B リーダーと胸部放射線専門医 6 名の胸部 X 線像の読影の結果を比較したところ、B リーダーは、試験に用いた X 線像について 492 例中 95.9%を肺実質異常に関して陽性 (ILO の小陰影分類の 1/0 以上) と判定した。6 名の専門医は、のべ 2952 回の読影中 4.5%を 1/0 以上と分類した。B リーダーによる読影と 6 名の専門医による読影には差がありすぎていて、読影者間のばらつきに起因するものでないと考えられた。この B リーダーが記載した石綿や他の鉱じんにはばく露した労働者の X 線試験において多数の陽性所見がみられていたが、これらは支持されないと報告された(3)。

最近、AMSP の 1980 年から 2004 年の間の経過をみた 419770 の B リーダーによる読影報告を以前の B リーダーによる報告と比較して、カテゴリーにおける差を解析している(4)。B リーダーによる読影報告の約 88%が以前の報告と同じであった。7.87%が以前より悪化 (なし→あり) と分類され、6.58%が以前より改善 (あり→なし) と分類された。分布密度が以前より異なっていると報告された場合 (6%強)、その違いはカテゴリーで 2 ないしそれ以下であった。この結果より、B リーダー間の差異に関して、85%以上の一致率は、B リーダーによる読影報告が有用な手法であることを示しているが、B リーダーによる読影報告の変化が、真の悪化でなく、B リーダー間の相違によることがあるので、B リーダーによる読影報告をじん肺の診断を決定する唯一の方法として使用すべきでないことを強調している。

AMSP の対象者には、8 時間にわたって 1 立方センチメートルあたり 0.1 ファイバーの限界値を超えて、年 30 日以上石綿ばく露のあった市民および軍職員が含まれている。加えて、クラス I、II、III(5)の仕事に従事した雇い人も含まれている。AMSP の一部として、1990 年から 1999 年の 10 年間の 233,353 の胸部 X 線写真の分析が行われた(6)。胸部 X 線異常は年齢とともに有意に増加した。胸部 X 線異常は 60 歳から 69 歳の参加者が 20 歳以下の参加者のおおよそ 30 倍であった(オッズ比、27.57; 95%信頼限界、14.75-51.53)。男性は女性の 5 倍の胸部 X 線異常を示した(オッズ比、5.84; 95%信頼限界、5.02-6.80)。年齢で調整した後も、30 歳以上の参加者でこの性差はみられた。胸部 X 線異常の率は、コホートの年齢が増加しているにもかかわらず、調査期間中減少を示した。この減少が、石綿粉じんばく露の減少によるものか、喫煙の変化によるものか、B リーダーの差によるものかを決定することはできなかった。AMSP 対象者の年齢の増加にも関わらず、胸部 X 線異常の全体的な頻度が低下している原因の調査が必要であることを報告している。

1986 年から 2004 年間の 18211 例の板金工の胸部 X 線写真を調査した報告がある(7)。1745 名(9.6%)が肺野病変に一致した所見(ILO 分類で 1/0 以上)をもっていた; 60%が 1/0、34%が 1/1 から 1/2、6%が 2/1 以上であった。3827 名(21%)が胸膜癒痕をもっていた。1945 年以前に働き始めた労働者と比較して、1970 年以後に働き始めた労働者の間で非腫瘍性石綿関連病変の頻度は低かった。1950 年から 1969 年間に働き始めた労働者はこの 2 群の間の頻度を示した。胸部 X 線写真上の胸膜肺野病変は働き始めた年によって最も良く予測された。造船所内での仕事もまた重要なリスクであった。この研究の結果から、OSHA(Occupational Safety and Health Administration)の規制による 1980 年代の石綿ばく露を減らそうとする努力が公衆衛生につよい影響を与えたことが示唆された。

(2) 胸部 CT

HRCT は非腫瘍性石綿関連肺疾患の診断に胸部 X 線写真より感度および特異度が高いが、HRCT をどのように用いるかはまだ統一した見解がない。胸部 X 線写真であいまいな場合や、広範な胸膜病変で肺野病変が不明瞭な場合に有用である。HRCT は胸部 X 線写真が正常で、呼吸機能障害があるか、聴診でクラックル音が聞かれる場合に推奨されていた。ILO 胸部 X 線分類で 1/0 以上や胸膜プラークが見られる石綿粉じんばく露者に HRCT を推奨する研究者もある。フランスでは 50 歳以上の石綿粉じん高濃度ばく露者に 6 年間隔での HRCT のスクリーニングが推奨されている。HRCT-ILO 分類が提案されているが、広く受け入れられていない。Paris らは、HRCT の 4 ポイント・スケールを提案した。0 ポイント：間質性肺炎を示唆する所見がない; 1 ポイント：あまり多くない間質性陰影が片肺に認められるか、両側肺の場合は限局しているもの; 2 ポイント：限局した拡がりであるが、石綿肺に一致した蜂窩肺が片肺でもよいが認められるか、小葉間隔壁肥厚像、小葉内間質肥厚像、胸膜下曲線様陰影のうちのいずれか 2 つが認められるもの; 3 ポイント：片肺後ろ 3 分の 1 の拡がりの 2/3 以上で、複数のスライスにわ

たって両側性に多数の変化が認められるもの、と定義した。2ポイントないし3ポイントだけが肺の線維化に一致していると考えられた。Gevernaらは、そのようなHRCT所見は石綿肺に特異的ではなく、これらとともに胸膜プラークやびまん性胸膜肥厚のような胸膜病変の存在が石綿肺の診断に必要であることを述べている(8)。

石綿ばく露に関連した中皮腫と原発性肺がんの発生率が高いため、胸部CTによるスクリーニングは石綿に誘発された肺病変や胸膜病変を検出するために必要である(9, 10)。石綿肺に関しては、HRCTスクリーニングの恩恵を受ける可能性が最も高い集団を同定するにはさらに研究が必要である(11)。Parisらは、肺線維症に独立して関連する特徴に対する判定基準を確定するために、職業性石綿ばく露者706例にHRCTを行った。ILO胸部X線分類による小不整形陰影が1/0以下である被験者の5%にHRCTで石綿肺が認められた。多変量解析では、年齢[年あたりのオッズ比(OR)1.08、95%信頼区間(95%CI)1.02~1.14]、累積石綿ばく露指数(CEI)(100繊維/ml×年以上のCEIに対しORが6.4、95%CIが1.5~28.4)、ILO胸部X線分類で1/0以上の小不整形陰影の存在(OR3.0、95%CI1.6~6.0)のみが、HRCTでの石綿肺とそれぞれ独立して関連していた。これらの判定基準を併用しても、早期のHRCT石綿肺の診断に対する感度と特異度が同時に高くなることはなかった。さらに、CEIが25繊維/ml×年以下である被験者の2%のみにHRCTで石綿肺が認められ、この結果は、以前X線データに基づいて報告された低ばく露による石綿肺の発生率は低いことと一致していた(11)。Topcuらは、石綿関連の病変が肺の全ての部位に侵襲するため、胸部X線撮影で胸膜プラークが認められた石綿ばく露者のHRCTプロトコールは、胸部全体を腹臥位で撮影すべきであると述べている。彼らの報告では、環境性石綿ばく露に関係する多発性胸膜プラークが両側に見られた患者26名の24名(92%)が石綿肺を示唆する異常なHRCT画像を示した。9例において肺尖部胸膜肥厚を認め、これらの症例のうち7例において肺尖部胸膜肥厚に隣接する蜂窩状パターンが見られた。HRCT撮影により、肺結核症による空洞病変は全体の4名において認められた。肺尖部線維症も空洞病変も胸部X線写真では認められなかった(12)。

Setteらは、石綿ばく露を受けた労働者におけるthin-section CT(HRCT)での異常と安静時及び中等度の運動時の肺ガス交換量障害指数との関係性を評価している。石綿の長期的ばく露を受け、thin-section CT(HRCT)が異常を示す労働者82名に対して、安静時肺拡散量(DLco)と運動時酸素摂取量補正肺動脈血酸素分圧較差($\Delta PA-aO_2/VO_2$)の生理測定を行い、CT所見をガス交換障害の生理測定と比較した。CT所見は、以前報告された方法を用いることにより5つのカテゴリーに分類した(CT所見の数と拡がりによる分類)。CT所見に従ってグループ化された患者群に対して、ガス交換障害のオッズ比と95%信頼区間を求め、ガス交換を従属応答とし、CTの異常を独立変数として、ロジスティック回帰分析を行った。CT画像における疾患の範囲とガス交換障害の間で有意な関係が見られ($P<0.01$)、機能障害の確率は多病巣性とびまん性のCTの異常とともに、特にいくつかの病変タイプが同時に見られた場合に増加した。ロジスティック回帰分析により、肺実質内帯状像と機能障害(オッズ比:6.20、95%信頼区間:1.99、19.22)、

胸膜下の結節と機能障害（オッズ比：3.83、95%信頼区間：1.23、11.89）との間で有意な関係が認められた。胸膜プラークの存在とその数は、ガス交換障害予測モデルの精度を改善しなかった（ $P > 0.05$ ）。以上のように Thin-section CT（HRCT）による間質性肺疾患のランク付けは、石綿に長期的なばく露を受けた労働者における安静時と運動時の肺のガス交換障害の可能性を評価する上で有用であることを報告している（13）。彼らの研究では肺気腫の評価はされていない。Piiirila らは、HRCT スコアに従って胸膜疾患、肺線維症、肺気腫、肺線維症と肺気腫の合併、著明な癒着の5つの群に分類し、石綿誘発の肺疾患と胸膜疾患、喫煙誘導の肺疾患とでは、そのプロフィールが異なること示し、喫煙石綿ばく露労働者における肺機能障害の程度を決定する最も重要な因子は肺気腫の存在であることを示唆している（14）。

Copley らは、133名の石綿粉じんばく露者のHRCTをCT scoring systemで評価し、CT scoring systemが石綿関連非腫瘍性胸膜肺疾患においてその肺機能障害に対する線維化と肺気腫の相対的な貢献度をみるのに有用であることを報告している（15）。彼女らは、線維化（CT上の網状影と牽引性気管支拡張像を伴うスリガラス影）の拡がりを5%単位で評価し、肺気腫（はっきりとした壁をもたない肺野低吸収域）の領域も同様に評価した。また、びまん性胸膜肥厚に関して、胸膜全体の何%が肥厚しているかを5%単位で評価した。CT上の線維化の拡がりはTLCとDL_{co}に強く相関し、CT上の肺気腫の拡がりにはK_{co}とDL_{co}に最も相関し、びまん性胸膜肥厚はFVCとTLCに最も相関した。多変量解析を用いて解析し、TLCとDL_{co}の予測値は下記のような方程式となった。

$$\text{TLC (percentage predicted)} = 96.4 - (0.46 \cdot E_{\text{fibrosis}}) + (0.22 \cdot E_{\text{emphysema}}) - (0.39 \cdot \text{CE}_{\text{diffuse}})$$

$$\text{DL}_{\text{co}} (\text{percentage predicted}) = 84.7 - (0.21 \cdot \text{CE}_{\text{diffuse}}) - (0.49 \cdot E_{\text{emphysema}}) - (0.55 \cdot E_{\text{fibrosis}})$$

E_{fibrosis} : CT上の線維化の拡がり、 $E_{\text{emphysema}}$: CT上の肺気腫の拡がり、 $\text{CE}_{\text{diffuse}}$: CT上の胸膜肥厚の拡がり

TLCの R^2 は0.58で、DL_{co}の R^2 は0.57であり、TLCの変数の58%、DL_{co}の57%を予測した。この予測値の有用性は、別の52名の石綿粉じんばく露者によって確かめられた。たとえば、CT上の線維化の拡がりが20%、CT上の肺気腫の拡がりが20%、CT上の胸膜肥厚の拡がりが20%の患者の場合、DL_{co}の低下の44%は線維化に、39.2%は肺気腫に、16.6%はびまん性胸膜肥厚に関連していると計算された。

誕生日の季節がある種の疾患に影響を与えることが示唆されている。誕生日の季節と線維化の関連を見るため、528名の石綿粉じんばく露者のHRCTを調べた報告がある。秋から冬に生まれた対象者が春から夏に生まれた者よりHRCT上で広範な線維化が認められた。秋と冬に生まれた（9月から2月）者の中で最も高い線維化スコアが認められた。これらの結果は、石綿粉じんばく露者の誕生日の季節によってX線学的線維化に違いがあることを示唆している。この観察結果の仮説としては、ある種の代謝やホルモンの効果に加えて、誕生早期の呼吸器感染症の影響、低温、大気汚染のレベルの違いなどが考えられた（16）。

画像上の石綿肺と特発性肺線維症の区別については、一般的に胸膜病変の有無が言わ

れている。HRCTでも胸膜病変がなければ石綿肺と特発性肺線維症の区別は困難とするものと、肺野病変にも違いがみられるとするものがある。Akiraらの石綿肺80例と特発性肺線維症80例のHRCT画像を比較した検討では、石綿肺と特発性肺線維症に特異的なHRCT所見は認められなかったが、いくつかの所見に有意差が認められた。石綿肺に有意によく認められる所見は、胸膜下粒状影、胸膜下曲線様陰影、肺実質内帯状像、モザイクパターンであった。特発性肺線維症に有意に見られる所見としては蜂窩肺所見、牽引性気管支拡張像、牽引性細気管支拡張像であった。さらに、胸膜下粒状影と胸膜下曲線様陰影の2つの所見が認められるものは石綿肺80例中49例(61%)に対し、特発性肺線維症では8例(10%)であった。胸膜下粒状影、胸膜下曲線様陰影、および肺実質内帯状像の3つの所見が認められるものは石綿肺の35%であったが、特発性肺線維症では1%しか見られなかった。胸膜下粒状影、胸膜下曲線様陰影、肺実質内帯状像、モザイクパターンの4つの所見が認められるものは石綿肺では21%であったが、特発性肺線維症では見られなかった。これに対し、蜂窩肺所見と牽引性気管支拡張像の2つの所見が見られるものは石綿肺の11%であったが、特発性肺線維症では63%に認められた。蜂窩肺所見、牽引性気管支拡張像、牽引性細気管支拡張像の3つの所見がみとめられるものは石綿肺の3%で、蜂窩肺所見、牽引性気管支拡張像、牽引性細気管支拡張像では35%であった。いくつかの所見の組合せが石綿肺と特発性肺線維症の鑑別に有用であった(17)。

Copleyらは、74例の石綿肺のHRCT画像を212例の特発性肺線維症と比較した結果、線維化の広がりや牽引性気管支拡張像は特発性肺線維症で石綿肺に比べて有意に大きく認められた。網状影や嚢胞によって決められた線維化の粗さのグレード(fibrosis coarseness grade)、すりガラス影、気腫性変化は両者に差を認めなかった。さらに、外科的肺生検にて病理診断を行なった特発性肺線維症30例と非特異性間質性肺炎NSIP23例についてもHRCTを比較した。石綿肺に比べて特発性肺線維症では線維化はより広範囲であった。石綿肺ではより肺底部で胸膜下に病変を認めた($p < 0.01$)。線維化の広がり、年齢、性で補正した場合は、線維化の粗さのグレード、すりガラス影、気腫性変化、牽引性気管支拡張像、胸膜下肺底部の分布は石綿肺と特発性肺線維症では差を認めなかった。しかしながら、石綿肺は非特異性間質性肺炎NSIPに比べて有意に線維化の粗さは大きく、すりガラス影は少なく、肺底部胸膜下の分布を認めた。彼らは、石綿肺のHRCTパターンは通常型間質性肺炎UIPのパターンと極めて類似しているが非特異性間質性肺炎NSIPパターンとは著しく異なっていると結論した(18)。彼らの研究では、網状影とすりガラス影の所見とその定量を行なっているが、胸膜下粒状影、胸膜下曲線様陰影、肺実質内帯状像などの所見は検討していない。

Cleemputらは、胸膜プラークのサイズと過去の石綿ばく露レベルおよび肺機能の間の関係の有無を評価するため、石綿セメント工場に働いた73名の労働者において、コンピュータビデオディスプレイ装置画像システムを用いたHRCT撮影で検出された局所胸膜プラークの表面を測定した。CTによる胸膜プラークは石綿ばく露被験者51名(70%)に認められたが、対照群では認められなかった。平均胸膜プラーク表面積は、

47.9±61.7cm² (中央値 22.1cm²、範囲 0～278.4cm²) であった。胸膜プラークの表面積と石綿の累積ばく露量との間に関係は認められなかった。胸膜プラークを有する被験者 51 名において、胸膜病変の表面積は累積石綿ばく露量、喫煙歴、最初のばく露からの期間との関連はなかった。胸膜プラークの存在もその範囲も、肺機能パラメータとの関係は見られなかった (19)。

(3) 低線量多列検出器スパイラル CT

石綿肺の診断には高分解能 CT (HRCT) が有用であることが言われているが、Remy-Jardin らは、低線量多列検出器スパイラル CT も石綿関連疾患を正確に描出することを報告している。彼女らは、低線量多列検出器スパイラル CT による肺全体の厚さ 5mm の連続画像と thin-section CT (HRCT) 画像を比較し、胸膜プラークとびまん性胸膜肥厚、小葉内間質および小葉間隔壁肥厚像、胸膜下曲線様陰影、牽引性気管支拡張像、すりガラス様陰影については、低線量多列検出器スパイラル CT 画像と thin-section CT 画像の間に有意差を認めなかった。蜂窩肺所見は、thin-section CT 画像にのみ見られたが、肺気腫と非石灰化結節は、thin-section CT 画像より低線量多列検出器スパイラル CT 画像で有意に多く描出されたと報告している (20)。石綿関連胸膜病変に関しては連続画像である低線量多列検出器スパイラル CT 画像の方が有用であると考えられるが、石綿肺の早期病変に関してはさらに検討が必要であると考えられる。Vehmas らは、年齢、体格指数 (BMI)、一般的な臨床検査結果が、肺の CT/HRCT 所見に及ぼす影響の検討を行った。BMI が増加すると、特に肺実質内帯状像、蜂窩肺所見、あらゆる種類の肺気腫や気管支拡張像などの所見が減少した。この所見は、肥満の被検者において疑わしい所見を見落とす可能性となる不十分な画質によるものが考慮された。CT/HRCT 画像を読影する場合は、患者の年齢や体質など背景的数据を考慮しなければならないと述べている (21)。肥満者の場合は低線量 CT を用いず、撮影電圧を上げるなどして画質を向上させる方法をとる必要があるかもしれない。

(4) CT 読影者間の変動

De Raeve らは、離散性の胸膜病変を検出する際の CT の信頼性を評価するため、石綿汚染が既知の建物内で 10 年以上働いた 100 名のボランティアを対象として CT および HRCT の読影における観察者内と観察者間 (放射線科医 A、B、C) の変動を評価した。読影者 A の観察者内一致度は良好であったが ($\kappa = 0.68$)、読影者間の観察者間一致度は中等度であった (重み付き κ : A-B=0.43、A-C=0.45、B-C=0.26) (22)。石綿ばく露を受けた被験者の肺胸膜病変の罹患率を CT によって求める場合、小さい胸膜異常や軽微な肺野異常の存在の報告で一貫した潜在的な欠如があることを考慮し、厳しい注意を払うことが必要である。

(5) 胸部 MRI

Weber らは、高分解能 MR シーケンスとラジアル MRI は胸膜プラークの検出におい

てCTと比較した場合、同等の観測者間一致度が得られ、胸膜肥厚、胸水、胸膜外脂肪の評価についてはCTより観測者間一致度が高かったことを報告している(23)。MRIは胸膜病変についてはCTと同等あるいはそれ以上と考えられる。

(6) タルク肺等の画像所見

最近、タルク肺14例の平均16年間にわたる胸部X線像の経過とHRCT所見を検討した報告がなされている(24)。6年から25年のフォローアップで、4人が呼吸不全で死亡し、1人が心筋梗塞、1人が脳梗塞で死亡した。この14例の初回の胸部X線像はILO分類1/1が2例、1/2が1例、2/1が1例、2/2が9例、3/2が1例であった。最終の胸部X線像はILO分類1/1が2例、1/2が1例、2/1が2例、2/2が6例、2/3が2例、3/2が1例であった。7例に大陰影が認められた。14例中13例が小円形陰影pないしp/qで、不整形陰影は1例(s/t)であった。小円形陰影は13例中11例がびまん性に分布し、1例が上肺野優位、1例が中肺野優位で、不整形陰影の1例は下肺野優位に分布していた。14例中2例で小陰影が増加したが、1例は減少した。14例中11例で小陰影は不変であったが、大陰影が認められた7例は全例で大陰影が増大した。主要なHRCT所見はびまん性に分布した径1-2mm大の小葉中心性粒状影であった。2-4mm大の境界明瞭な小結節影もわずかに認められた。胸部X線で不整形陰影を呈した症例は、HRCTで下肺野に蜂窩肺が認められた。HRCT上、大陰影は内部が全体的に石灰化程度にきわめて高吸収であった。肺門や縦隔リンパ節もきわめて高濃度であった。胸膜下曲線様陰影は9例、モザイク・パターンは5例、胸膜プラークは7例に認められた。タルク肺の画像所見は、けい肺と同じ様に大陰影とリンパ節腫大が認められたが、石綿肺と同様に胸膜プラーク、胸膜下曲線様陰影、モザイク・パターンも認められた。

労働者の妻として vermiculite に間接的にばく露して胸膜肺野病変を生じたまれな症例が報告されている(25)。胸部X線所見は下肺野優位の濃厚な粒状網状影であった。胸部CTで石灰化胸膜プラークと肺野の間質性陰影が認められた。呼吸機能はFVCが2.0L(予測値の74%)、FEV1.0%が1.5L(予測値の78%)であった。DLcoが65%、TLCが3.1L(予測値の65%)と低下を示した。

文献リスト

- (1) Ross RM. The clinical diagnosis of asbestosis in this century requires more than a chest radiograph. *Chest*. 2003; 124(3):1120-1128.
- (2) Miller A. Radiographic readings for asbestosis: misuse of science – validation of the ILO classification. *Am J Ind Med* 2007; 50(1): 63-67.
- (3) Gitlin JN, Cook LL, Linton OW, Garrett-Mayer E. Comparison of "B" readers' interpretations of chest radiographs for asbestos related changes. *Acad Radiol*. 2004; 11(8):843-856.
- (4) Muller JG, Rudolph CWG, Hernandez JE, Jan CMH, Kubiak G. Changes in B-readings over time in the united states navy asbestos medical surveillance program. *JOEM* 2007; 49(2): 194-203.
- (5) Chief of Naval Operations: OPNAVINST 5100.23F, Washington, DC, Government Printing Office, 2002. Available at http://neds.daps.dla.mil/Directives/5100_23G.
- (6) Dell Danielle M, Bohnker Bruce K, Muller John G, Philippi Alan F, Litow Francesca K, Rudolph W Garry, Hernandez Jose E, Hiland Davis A (Navy Environmental Health Center, Portsmouth, VA 23708-2103, USA). Navy Asbestos Medical Surveillance Program 1990 – 1999: demographic features and trends in abnormal radiographic findings. *Military medicine* 2006; 171(8): 717-722.
- (7) Welch LS, Haile E, Dement J, Michaels D. Change in prevalence of asbestos-related disease among sheet metal workers 1986 to 2004. *Chest* 2007; 131: 863-869.
- (8) Governa M, Amati M, Bellis D, Bichisecchi E, Santarelli L. Diagnosis of asbestos-related pleuropulmonary diseases. *Med Lav* 2006; 97(3): 463-474.
- (9) Minniti S, Valentini M, Pozzi Mucelli R. Low-dose helical chest CT in asbestos-exposed workers in the Veneto Region: preliminary results. *Radiol Med (Torino)*. 2005; 110(4):317-324.
- (10) Kishimoto T, Morinaga K, Kira S. The prevalence of pleural plaques and/or pulmonary changes among construction workers in Okayama, Japan. *Am J Ind Med*. 2000; 37(3):291-295.
- (11) Paris C, Benichou J, Raffaelli C, Genevois A, Fournier L, Menard G, Broessel N, Ameille J, Brochard P, Gillon JC, Gislard A, Letourneux M. Factors associated with early-stage pulmonary fibrosis as determined by high-resolution computed tomography among persons occupationally exposed to asbestos. *Scand J Work Environ Health*. 2004; 30(3):206-214.
- (12) Topcu F, Bayram H, Simsek M, Kaya K, Ozcan C, Isik R, Senyigit A. High-resolution computed tomography in cases with environmental exposure to asbestos in Turkey. *Respiration*. 2000; 67(2):139-145.
- (13) Sette A, Neder JA, Nery LE, Kavakama J, Rodrigues RT, Terra-Filho M, Guimaraes S, Bagatin E, Muller N. Thin-section CT abnormalities and pulmonary gas exchange im-

- pairment in workers exposed to asbestos. *Radiology*. 2004; 232(1):66-74.
- (14) Piirila P, Lindqvist M, Huuskonen O, Kaleva S, Koskinen H, Lehtola H, Vehmas T, Kivisaari L, Sovijarvi AR. Impairment of lung function in asbestos-exposed workers in relation to high-resolution computed tomography. *Scand J Work Environ Health*. 2005; 31(1):44-51.
 - (15) Copley SJ, Gary Lee YC, Hansell DM, Sivakumaran P, Rubens MB, Newman Taylor AJ, Rudd RM, Musk AW, Wells AU. Asbestos-induced and smoking-related disease: apportioning pulmonary function deficit by using thin-section CT. *Radiology* 2007; 242(1): 258-266.
 - (16) Hannu T, Jaakkola MS, Kivisaari L, Huuskonen MS, Vehmas T. Season of birth and fibrosis among workers exposed to asbestos. *Chronobiology International* 2007; 24(3): 539-551.
 - (17) Akira M, Yamamoto S, Inoue Y, Sakatani M. High-resolution CT of asbestosis and idiopathic pulmonary fibrosis. *AJR Am J Roentgenol*. 2003; 181(1):163-169.
 - (18) Copley SJ, Wells AU, Sivakumaran P, Rubens MB, Lee YC, Desai SR, MacDonald SL, Thompson RI, Colby TV, Nicholson AG, du Bois RM, Musk AW, Hansell DM. Asbestosis and idiopathic pulmonary fibrosis: comparison of thin-section CT features. *Radiology*. 2003; 229(3):731-736.
 - (19) Van Cleemput J, De Raeve H, Verschakelen JA, Rombouts J, Lacquet LM, Nemery B. Surface of localized pleural plaques quantitated by computed tomography scanning: no relation with cumulative asbestos exposure and no effect on lung function. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001; 163:705-710.
 - (20) Remy-Jardin M, Sobaszek A, Duhamel A, Mastora I, Zanetti C, Remy J. Asbestos-related pleuropulmonary diseases: evaluation with low-dose four-detector row spiral CT. *Radiology*. 2004; 233(1):182-190.
 - (21) Vehmas T, Kivisaari L, Huuskonen MS, Jaakkola MS. Scoring CT/HRCT findings among asbestos-exposed workers: effects of patient's age, body mass index and common laboratory test results. *Eur Radiol*. 2005; 15(2):213-219.
 - (22) De Raeve H, Verschakelen JA, Gevenois PA, Mahieu P, Moens G, Nemery B. Observer variation in computed tomography of pleural lesions in subjects exposed to indoor asbestos. *Eur Respir J*. 2001; 17(5):916-921.
 - (23) Weber MA, Bock M, Plathow C, Wasser K, Fink C, Zuna I, Schmahl A, Berger I, Kauczor HU, Schoenberg SO. Asbestos-related pleural disease: value of dedicated magnetic resonance imaging techniques. *Invest Radiol*. 2004; 39(9):554-564.
 - (24) Akira M, Kozuka T, Yamamoto S, Sakatani M, Morinaga K. Inhalational talc pneumoconiosis: radiographic and CT findings in 14 patients. *AJR Am J Roentgenol* 2007; 188(2): 326-333.
 - (25) Al-Ghimlas F, Hoffstein V. Pleuroparenchymal lung disease secondary to nonoccupation-

al exposure to vermiculite. *Can Respir J.* 2007; 14(3): 164-166.

(審良正則)

2.2 臨床

2.2.1 中皮腫の診断と予後因子

本項目では、中皮腫の診断および予後因子に関する最近(2000年以降)の文献を review する。なお、画像診断および病理学的診断については別項に譲る。診断に関しては主として診断手技に関する論文と腫瘍マーカーをはじめとする診断マーカーについての論文が大部分を占める。予後因子についてはさまざまな角度からの検討がなされているが、まだコンセンサスの得られているものはない。

(1) 診断手技

胸膜中皮腫の診断は、胸腔穿刺による胸水細胞診と胸膜生検による組織診によって行われる。病理組織学的検査では以前は電子顕微鏡による診断も行われていたが、近年では免疫組織化学的診断が主であり、より侵襲度が低くかつ診断価値の高い検体採取法が求められている。現在行われている胸膜生検法としては、盲目的針生検、超音波ガイド下生検、CT ガイド下生検、胸腔鏡下生検および開胸生検である。経皮的画像(超音波およびCT)ガイド下針生検の診断率を retrospective に検討した Adams らの報告(1)では、21例の症例について中皮腫の検出感度 86%、特異度 100%と良好な成績を示している。胸膜疾患における胸腔鏡検査の診断率および合併症について retrospective に検討した論文(2)では、中皮腫の正診率が 93%と優れた成績を示しており、安全性および診断率の両面から見て胸腔鏡検査は現時点で最も臨床的価値の高い検査法と言えよう。

(2) 診断マーカー

中皮腫の診断における各種マーカーの検討では、血清、胸水、組織検体などが用いられており、中でも胸水中の腫瘍マーカーの研究が最も盛んに行われている。胸水中の6種類の腫瘍マーカー(CEA、CA 15-3、CA 19-9、CYFRA 21-1、NSE、TSA)の臨床的有用性の検討では、悪性胸水と良性胸水の鑑別は CA 15-3 と CYFRA 21-1 を併用すると、感度 100%と特異度 83%と良好な成績を示し、また悪性胸水を肺がんや胸膜中皮腫に分類する感度と特異度は、CEA がそれぞれ 88%および 90%で最も高いという結果であった(3)。また、中皮腫に起因する胸水中の腫瘍マーカーCYFRA 21-1 と CEA の診断価値を検討した他の研究(4)では、CYFRA 21-1 と CEA を併用することの有用性を報告しており、CYFRA 21-1 が高値で CEA が低値ならば中皮腫が強く疑われ、CEA のみが高値、または両マーカーが高値ならば中皮腫以外の悪性胸水と診断できるとしている。しかし、実際には胸水や腹水中に存在する良性の反応性中皮細胞と悪性の中皮細胞の鑑別は困難であることが多く、両者の鑑別に有用なマーカーの登場が待たれていた。

中皮腫では CDKN2A のホモ欠失が 70%以上と高頻度に生じていることから、中皮腫の細胞診における補助的検査として、蛍光 in situ ハイブリダイゼーション(FISH)法を用い検討した論文(5)では、細胞診陽性または疑陽性の試料 13 本中 12 本で CDKN2A のホモ欠失が検出され、本法は中皮腫と反応性中皮細胞の鑑別診断に有用な方法であると考えられ、今後さらなる症例の集積が期待される。

近年、血清の腫瘍マーカーとして mesothelin と osteopontin が注目されている。Hassan らが開発したサンドイッチ ELISA 法による血清 mesothelin 測定法によれば、中皮腫患者 56 例中 40 例 (71%) で血清 mesothelin 濃度の上昇が認められた (6)。また手術を受けた腹膜中皮腫患者 6 例のうち 4 例で切除前に血清 mesothelin 濃度が上昇していたが、そのうち 3 例が手術後血清 mesothelin 濃度の低下を認め、術後第 7 日目には検出感度以下になった。腹膜中皮腫患者で術後に mesothelin 濃度が急速に低下したことは、mesothelin を発現するがんにおける治療効果をモニターする上で、血清 mesothelin の測定が有用な検査法の 1 つとなりうることを示唆している (6)。一方、血清 osteopontin は、アスベストばく露歴がある人の中から早期中皮腫患者を感度 84.6%、特異性 88.4% で診断でき、中皮腫の早期発見に有用な新たなマーカーとして期待される (7)。

組織検体では、従来より calretinin が陽性マーカーとして広く用いられているが、近年新たなモノクローナル抗体として D2-40 の有用性が報告されている。胸膜中皮腫および肺腺癌の手術検体に対し、D2-40 と calretinin、CEA、TTF-1 を組み合わせて免疫組織学的検討を行った論文 (8) では、中皮腫に対する D2-40 および calretinin の感受性はそれぞれ 84.8% および 87.9% で、特異度は両者とも 95.5% であり、肺腺癌に対する CEA および TTF-1 の感受性はそれぞれ 95.5% および 92.4%、特異度は両者とも 100% であったことより、陽性マーカーとして D2-40 と calretinin、陰性マーカーとして CEA と TTF-1 の組み合わせが推奨される。

(3) 予後因子

中皮腫は、用いる治療法にかかわらず治療抵抗性が高く、常に致命的となる疾患である。したがって治療を行う上でも予後因子を同定しておくことが重要であり、いろいろな観点から研究が進められている。

高メチル化はがん細胞内で高頻度に起こり、腫瘍形成に影響を及ぼすことから、中皮腫患者の血清 DNA 中の 9 つの遺伝子のプロモーター領域のメチル化状態を解析した研究では、RASSF1A、RARbeta、DAPK 遺伝子プロモーター領域のメチル化が中皮腫患者の予後不良を予測しうる因子であることが示された (9)。また腫瘍の増殖や転移は血管新生に依存する現象であり、胸膜中皮腫では血管内皮増殖因子 (VEGF) が独立した予後因子であり、VEGF と腫瘍壊死との間には有意な相関が認められた (10)。一方、上皮成長因子受容体 (EGFR) は独立した予後因子ではないが、腫瘍組織における EGFR の発現は予後良好であることを示す結果が報告されている (11)。

また、腫瘍縮小手術を行った胸膜中皮腫の無増悪期間と生存期間は遺伝子発現プロファイルにより予測することが可能であり、生検時の遺伝子発現解析を治療前に行うことで、手術による予後の改善を予測できることを示している (12)。胸膜中皮腫の胸水中ヒアルロン酸濃度と予後との関連についての retrospective study (13) では、胸水中ヒアルロン酸濃度の上昇が高齢患者および支持療法以外の治療を受けた患者の生存期間を延長することが示され、組織学的サブタイプ (上皮型または混合型) が独立予後因子であることも確かめられた。さらにフローサイトメトリーによる DNA 解析では、細胞増

殖指数が胸膜中皮腫患者における独立予後因子であることが判明した (14)。

腹膜中皮腫は胸膜中皮腫と比べ頻度は低いですが、腹膜に進展することから治療の選択肢が限られる予後不良の疾患である。腹膜中皮腫の予後因子の検討では、二相型の組織像、細胞分裂像数の増加、p16 欠失が死亡リスク上昇と独立して関連していたとの報告がある (15)。また、腹膜中皮腫の外科的切除と局所化学療法は、腹膜無増悪生存期間と全生存期間を延長させ、年齢 (60 歳未満)、腫瘍の生物学的性質 (過去に腫瘍縮小手術歴があること)、浸潤性腫瘍発育が無いこと、腫瘍切除後の残存腫瘍量が少ないことが、良好な予後に関連する (16)。女性の腹膜中皮腫に限った検討 (17) では、多くは胸膜中皮腫とは異なり比較的活性が低いですが、まれに高度に進行して胸膜中皮腫のような臨床像を示すことがあり、さまざまなスペクトルを有する。しかし、悪性度の低い腫瘍と高い腫瘍を確実に判別できる形態学的特徴はないため、びまん性上皮型腹膜中皮腫を有するすべての女性に対して積極的な治療を推奨している。

文献リスト

- (1) Adams RF, Gray W, Davies RJ, Gleeson FV. Percutaneous image-guided cutting needle biopsy of the pleura in the diagnosis of malignant mesothelioma. *Chest*. 2001; 120(6):1798-1802.
- (2) Blanc FX, Atassi K, Bignon J, Housset B. Diagnostic value of medical thoracoscopy in pleural disease: a 6-year retrospective study. *Chest*. 2002; 121(5):1677-1683.
- (3) Alatas F, Alatas O, Metintas M, Colak O, Harmanci E, Demir S. Diagnostic value of CEA, CA 15-3, CA 19-9, CYFRA 21-1, NSE and TSA assay in pleural effusions. *Lung Cancer*. 2001; 31(1):9-16.
- (4) Paganuzzi M, Onetto M, Marroni P, Filiberti R, Tassara E, Parodi S, Felletti R. Diagnostic value of CYFRA 21-1 tumor marker and CEA in pleural effusion due to mesothelioma. *Chest*. 2001; 119(4):1138-1142.
- (5) Illei PB, Ladanyi M, Rusch VW, Zakowski MF. The use of CDKN2A deletion as a diagnostic marker for malignant mesothelioma in body cavity effusions. *Cancer*. 2003; 99(1):51-56.
- (6) Hassan R, Remaley AT, Sampson ML, Zhang J, Cox DD, Pingpank J, Alexander R, Willingham M, Pastan I, Onda M. Detection and quantitation of serum mesothelin, a tumor marker for patients with mesothelioma and ovarian cancer. *Clin Cancer Res*. 2006; 12(2):447-453.
- (7) Pass HI, Lott D, Lonardo F, Harbut M, Liu Z, Tang N, Carbone M, Webb C, Wali A. Asbestos exposure, pleural mesothelioma, and serum osteopontin levels. *N Engl J Med*. 2005; 353(15):1564-1573.
- (8) Mimura T, Ito A, Sakuma T, Ohbayashi C, Yoshimura M, Tsubota N, Okita Y, Okada M. Novel marker D2-40, combined with calretinin, CEA, and TTF-1: an optimal set of immunodiagnostic markers for pleural mesothelioma. *Cancer*. 2007 ;109(5):933-938.
- (9) Fischer JR, Ohnmacht U, Rieger N, Zemaitis M, Stoffregen C, Kostrzewa M, Buchholz E, Manegold C, Lahm H. Promoter methylation of RASSF1A, RARBeta and DAPK predict poor prognosis of patients with malignant mesothelioma. *Lung Cancer*. 2006; 54(1):109-116.
- (10) Demirag F, Unsal E, Yilmaz A, Caglar A. Prognostic significance of vascular endothelial growth factor, tumor necrosis, and mitotic activity index in malignant pleural mesothelioma. *Chest*. 2005; 128(5):3382-3387.
- (11) Edwards JG, Swinson DE, Jones JL, Waller DA, O'Byrne KJ. EGFR expression: associations with outcome and clinicopathological variables in malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer*. 2006 ;54(3):399-407.
- (12) Pass HI, Liu Z, Wali A, Bueno R, Land S, Lott D, Siddiq F, Lonardo F, Carbone M, Draghici S. Gene expression profiles predict survival and progression of pleural mesothelioma. *Clin Cancer Res*. 2004; 10(3):849-859.

- (13) Thylen A, Hjerpe A, Martensson G. Hyaluronan content in pleural fluid as a prognostic factor in patients with malignant pleural mesothelioma. *Cancer*. 2001; 92(5):1224-1230.
- (14) Emri S, Akbulut H, Zorlu F, Dincol D, Akay H, Gungen Y, Icli F. Prognostic significance of flow cytometric DNA analysis in patients with malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer*. 2001; 33(2-3):109-114.
- (15) Borczuk AC, Taub RN, Hesdorffer M, Hibshoosh H, Chabot JA, Keohan ML, Alsberry R, Alexis D, Powell CA. P16 loss and mitotic activity predict poor survival in patients with peritoneal malignant mesothelioma. *Clin Cancer Res*. 2005; 11(9):3303-3308.
- (16) Feldman AL, Libutti SK, Pingpank JF, Bartlett DL, Beresnev TH, Mavroukakis SM, Steinberg SM, Liewehr DJ, Kleiner DE, Alexander HR. Analysis of factors associated with outcome in patients with malignant peritoneal mesothelioma undergoing surgical debulking and intraperitoneal chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2003; 21(24):4560-4567.
- (17) Kerrigan SA, Turnnir RT, Clement PB, Young RH, Churg A. Diffuse malignant epithelial mesotheliomas of the peritoneum in women: a clinicopathologic study of 25 patients. *Cancer*. 2002; 94(2):378-385.

(市岡正彦)

2.2.2 胸膜中皮腫の治療

本項目では、胸膜中皮腫の治療に関する最近（2000年以降）の文献を review する。胸膜中皮腫は診断時には手術適応とならない場合が多く、また放射線療法と化学療法の効果が乏しいことから以前は積極的な治療対象とならない傾向があった。治療抵抗性を背景として 1990 年台後半には米国で遺伝子治療が試みられたが十分な成果は得られなかった。最近数年間の進歩としては、抗がん剤として pemetrexed の有効性が示され、本邦でも 2007 年より使用可能となったことであろう。pemetrexed+cisplatin (CDDP) は生存期間の延長が期待されるレジメとして今後の検証が進むと思われるが、治療として限界があるのも当然である。本邦では胸膜中皮腫発症のピークはこれからと予想されており、全国規模の臨床研究の成果が世界に発信されることが期待される。

(1) 胸膜中皮腫の化学療法

最近数年間で最もインパクトのあったのは、葉酸拮抗薬（チミジン合成酵素阻害薬）である pemetrexed を含む化学療法の報告である (1-5)。2003 年に発表された第Ⅲ相試験は pemetrexed+CDDP 併用群 (226 例) と CDDP 単独群 (222 例) の比較試験であり、生存期間の中央値が併用群 12.1 ヶ月、単独群 9.3 ヶ月と有意差を認めた (3)。また、毒性軽減のために葉酸とビタミン B₁₂ の補充が有効であることが示された。最近では pemetrexed + carboplatin (CBDCA) の第Ⅱ相試験も行われており (6)、しばらくは pemetrexed を中心とした化学療法が第一選択になるとと思われる。他のチミジン合成酵素阻害薬として raltitrexed があり (7, 8)、海外の第Ⅲ相試験において CDDP との併用の有効性が示された (8)。

プラチナ製剤と pemetrexed 以外に使用される抗がん剤としては gemcitabine (GEM)、vinorelbine (VNR) があり、今後も second line としての役割が想定される。GEM は 1999 年に CDDP との併用で奏効率 47.6% と報告されて以降いくつかの追試や CBDCA との併用が行われた (9)。また、CDDP との併用後に mitoxantrone + methotrexate + mitomycin を追加する第Ⅱ相試験では奏効率 29.6% であった (10)。VNR は単剤および併用において奏効率が 20% 台であった (11, 12)。irinotecan (CPT-11) は、1999 年の中野らの報告 (CDDP との併用で奏効率 27%) もあり本邦では使用頻度の高い抗がん剤であるが、欧米からの報告は少ない (13)。

他に検討された薬剤には decetaxel (14)、doxorubicin 類似のアントラサイクリンである epirubicin (15)、分子標的薬の gefitinib (16)、erlotinib (17)、imatinib (18)、血管新生阻害薬の thalidomide (19)、新規リボヌクレアーゼの ranpirnase (20) があるが効果は限局的であった。抗がん剤のデリバリーとしてリポソームを用いることが検討されたが doxorubicin と daunorubicin では効果に乏しく、リポソーム封入 CDDP の胸腔内投与が検討された (21)。

(2) 胸膜中皮腫の外科治療

中皮腫を早期に診断できた場合、全身状態が良好であれば根治的治療として胸膜肺全

摘術が考慮される。この術式は腫瘍を含めて肺、胸壁、心膜、横隔膜を切除するために合併症を発生しやすく、3.4%程度の術中死亡率を認める (22)。本邦では、胸膜肺全摘術が約 6 割、部分切除（胸膜剥皮術や腫瘍切除を含む）が 4 割に施行されているが、予後を改善するには補助療法追加が必要と考えられている (23)。1996 年の Sugarbaker らの報告では胸膜肺全摘術後に放射線照射と化学療法を併用することで 2 年生存率 45%、5 年生存率 22% という結果を得たが、その後十分に追試されていない。最近では、手術（胸膜肺全摘術と部分切除）と片側胸郭への高線量放射線照射の併用 (24)、根治的胸膜切除・剥皮術と術中・術後放射線照射の併用 (25)、腫瘍縮小手術と胸腔内化学療法の併用 (26)、胸膜肺全摘術前の neo-adjuvant 化学療法 (27) について報告がある。昨年、CBDCA + GEM 併用による induction 後に胸膜肺全摘術を施行し、術後 45Gy の放射線照射を追加する trimodality 治療において、生存期間の中央値が併用群 25.5 ヶ月、2 年生存率 52%、5 年生存率 19% と報告された (28)。

(3) その他の治療

放射線照射は中皮腫においては感受性が低く、また照射野を狭く設定できないことから単独で施行されることはほとんどない。上記の通り外科治療との併用や経皮生検後の局所進展予防、あるいは疼痛緩和などが主な適応である。温熱療法では術中胸腔内温熱灌流化学療法が試みられており (29, 30)、CDDP を用いた第 II 相試験も行われた (31)。一方、全身温熱療法の報告は少ない (32)。胸膜癒着術は姑息的な治療法であるが、注入薬剤としてタルク (33)、bleomycin、doxorubicin、minocycline、ピシバニールなどが使用される。

実験的治療として光力学療法 (34)、IL-2 (35-38) や IFN- γ (39) を使用した免疫療法があり、また 1990 年台後半に米国で行われた遺伝子治療の長期経過が報告された (40)。

(4) 効果判定・QOL

一般に治療の効果判定においては単一の最長径に基づく RECIST 基準（固形がんの効果判定基準）が用いられるが、中皮腫の評価において適切でないとの議論がある。胸壁に対して垂直な短軸に基づく修正 RECIST 基準は、胸膜肥厚を主所見とする中皮腫の判定基準として妥当とされた (41, 42)。また治療中の QOL の指標として、肺がん症状尺度 (LCSS) を中皮腫患者用に修正した LCSS-Meso (43)、欧州がん研究治療機関 (EORTC) の基本 QOL 質問票 (QLQ-C30) と肺がん用モジュール (QLQ-LC13) の妥当性が検討された (44)。

文献リスト

- (1) Hughes A, Calvert P, Azzabi A, Plummer R, Johnson R, Rusthoven J, Griffin M, Fishwick K, Boddy AV, Verrill M, Calvert H. Phase I clinical and pharmacokinetic study of pemetrexed and carboplatin inpatients with malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol.* 2002; 20(16):3533-3544.
- (2) Scagliotti GV, Shin DM, Kindler HL, Vasconcelles MJ, Keppeler U, Manegold C, Burris H, Gatzemeier U, Blatter J, Symanowski JT, Rusthoven JJ. Phase II study of pemetrexed with and without folic acid and vitamin B12 as front-line therapy in malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol.* 2003; 21(8):1556-1561.
- (3) Vogelzang NJ, Rusthoven JJ, Symanowski J, Denham C, Kaukel E, Ruffie P, Gatzemeier U, Boyer M, Emri S, Manegold C, Niyikiza C, Paoletti P. Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol.* 2003; 21(14):2636-2644.
- (4) Hazarika M, White RM Jr, Booth BP, Wang YC, Ham DY, Liang CY, Rahman A, Gobburu JV, Li N, Sridhara R, Morse DE, Lostritto R, Garvey P, Johnson JR, Pazdur R. Pemetrexed in malignant pleural mesothelioma. *Clin Cancer Res.* 2005; 11(3):982-992.
- (5) Hureaux J, Le Guen Y, Tuchais C, Savary L, Urban T. Radiation recall dermatitis with pemetrexed. *Lung Cancer.* 2005; 50(2):255-258.
- (6) Ceresoli GL, Zucali PA, Favaretto AG, Grossi F, Bidoli P, Del Conte G, Ceribelli A, Bearz A, Morengi E, Cavina R, Marangolo M, Parra HJ, Santoro A. Phase II study of pemetrexed plus carboplatin in malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol.* 2006; 24(9):1443-1448.
- (7) Fizazi K, Doubre H, Le Chevalier T, Riviere A, Viala J, Daniel C, Robert L, Barthelemy P, Fandi A, Ruffie P. Combination of raltitrexed and oxaliplatin is an active regimen in malignant mesothelioma: results of a phase II study. *J Clin Oncol.* 2003; 21(2):349-354.
- (8) van Meerbeeck JP, Gaafar R, Manegold C, Van Klaveren RJ, Van Marck EA, Vincent M, Legrand C, Bottomley A, Debruyne C, Giaccone. Randomized phase III study of cisplatin with or without raltitrexed in patients with malignant pleural mesothelioma: an intergroup study of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Group and the National Cancer Institute of Canada. *J Clin Oncol.* 2005; 23(28):6881-6889.
- (9) Favaretto AG, Aversa SM, Paccagnella A, Manzini V de P, Palmisano V, Oniga F, Stefani M, Rea F, Bortolotti L, Loregian L, Monfardini S. Gemcitabine combined with carboplatin in patients with malignant pleural mesothelioma: a multicentric phase II study. *Cancer.* 2003; 97(11):2791-2797.
- (10) Pinto C, Marino A, De Pangher Manzini V, Benedetti G, Galetta D, Mazzanti P, Del Conte G, dell'Amore D, Piana E, Giaquinta S, Lopez M, Martoni A. Sequential

- chemotherapy with cisplatin/gemcitabine (CG) followed by mitoxantrone/methotrexate/mitomycin (MMM) in patients with malignant pleural mesothelioma. A multicenter Italian Phase II Study (SITMP1). *Lung Cancer*. 2006; 52(2):199-206.
- (11) Steele JP, Shamash J, Evans MT, Gower NH, Tischkowitz MD, Rudd RM. Phase II study of vinorelbine in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol*. 2000; 18(23):3912-3917.
 - (12) Fennell DA, C Steele JP, Shamash J, Sheaff MT, Evans MT, Goonewardene TI, Nystrom ML, Gower NH, Rudd RM. Phase II trial of vinorelbine and oxaliplatin as first-line therapy in malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer*. 2005; 47(2):277-281.
 - (13) Kindler HL, Herndon JE, Zhang C, Green MR. Cancer and Leukemia Group B: Irinotecan for malignant mesothelioma A phase II trial by the Cancer and Leukemia Group B. *Lung Cancer*. 2005;48(3):423-428.
 - (14) Vorobiof DA, Rapoport BL, Chasen MR, Abratt RP, Cronje N, Fourie L, McMichael G, Hacking D. Malignant pleural mesothelioma: a phase II trial with docetaxel. *Ann Oncol*. 2002; 13(3):412-415.
 - (15) Berghmans T, Lafitte JJ, Paesmans M, Stach B, Berchier MC, Wackenier P, Lecomte J, Collon T, Mommen P, Sculier JP. For the European Lung Cancer Working Party (ELCWP): A phase II study evaluating the cisplatin and epirubicin combination in patients with unresectable malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer*. 2005; 50(1):75-82.
 - (16) Govindan R, Kratzke RA, Herndon JE 2nd, Nihans GA, Vollmer R, Watson D, Green MR, Kindler HL. Cancer and Leukemia Group B (CALGB 30101): Gefitinib in patients with malignant mesothelioma: a phase II study by the Cancer and Leukemia Group B. *Clin Cancer Res*. 2005; 11(6):2300-2304.
 - (17) Garland LL, Rankin C, Gandara DR, Rivkin SE, Scott KM, Nagle RB, Klein-Szanto AJ, Testa JR, Altomare DA, Borden EC. Phase II study of erlotinib in patients with malignant pleural mesothelioma: a Southwest Oncology Group Study. *J Clin Oncol*. 2007;25(17):2406-2413
 - (18) Mathy A, Baas P, Dalesio O, van Zandwijk N. Limited efficacy of imatinib mesylate in malignant mesothelioma: a phase II trial. *Lung Cancer*. 2005;50(1):83-86.
 - (19) Baas P, Boogerd W, Dalesio O, Haringhuizen A, Custers F, van Zandwijk N. Thalidomide in patients with malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer*. 2005; 48(2):291-296.
 - (20) Mikulski SM, Costanzi JJ, Vogelzang NJ, McCachren S, Taub RN, Chun H, Mittelman A, Panella T, Puccio C, Fine R, Shogen K. Phase II trial of a single weekly intravenous dose of ranpirnase in patients with unresectable malignant mesothelioma. *J Clin Oncol*.

- 2002; 20(1):274-281.
- (21) Lu C, Perez-Soler R, Piperdi B, Walsh GL, Swisher SG, Smythe WR, Shin HJ, Ro JY, Feng L, Truong M, Yalamanchili A, Lopez-Berestein G, Hong WK, Khokhar AR, Shin DM. Phase II study of a liposome-entrapped cisplatin analog (L-NDDP) administered intrapleurally and pathologic response rates in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol.* 2005; 23(15):3495-501.
 - (22) Sugarbaker DJ, Jaklitsch MT, Bueno R, Richards W, Lukanich J, Mentzer SJ, Colson Y, Linden P, Chang M, Capalbo L, Oldread E, Neragi-Miandoab S, Swanson SJ, Zellos LS. Prevention, early detection, and management of complications after 328 consecutive extrapleural pneumonectomies. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2004; 128(5):138-146.
 - (23) Takagi K, Tsuchiya R, Watanabe Y. Surgical approach to pleural diffuse mesothelioma in Japan. *Lung Cancer.* 2001; 31(1):57-65.
 - (24) Rusch VW, Rosenzweig K, Venkatraman E, Leon L, Raben A, Harrison L, Bains MS, Downey RJ, Ginsberg RJ. A phase II trial of surgical resection and adjuvant high-dose hemithoracic radiation for malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2001; 122(4):788-795.
 - (25) Lee TT, Everett DL, Shu HK, Jahan TM, Roach M 3rd, Speight JL, Cameron RB, Phillips TL, Chan A, Jablons DM. Radical pleurectomy/decortication and intraoperative radiotherapy followed by conformal radiation with or without chemotherapy for malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2002; 124(6):1183-1189.
 - (26) Feldman AL, Libutti SK, Pingpank JF, Bartlett DL, Beresnev TH, Mavroukakis SM, Steinberg SM, Liewehr DJ, Kleiner DE, Alexander HR. Analysis of factors associated with outcome in patients with malignant peritoneal mesothelioma undergoing surgical debulking and intraperitoneal chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2003; 21(24):4560-4567.
 - (27) Weder W, Kestenholz P, Taverna C, Bodis S, Lardinois D, Jerman M, Stahel RA. Neoadjuvant chemotherapy followed by extrapleural pneumonectomy in malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol.* 2004; 22(17):3451-3457.
 - (28) Rea F, Marulli G, Bortolotti L, Breda C, Favaretto AG, Loreggian L, Sartori F. Induction chemotherapy, extrapleural pneumonectomy (EPP) and adjuvant hemi-thoracic radiation in malignant pleural mesothelioma (MPM): Feasibility and results. *Lung cancer.* 2007;57(1):89-95
 - (29) Yellin A, Simansky DA, Paley M, Refaely Y. Hyperthermic pleural perfusion with cisplatin: early clinical experience. *Cancer.* 2001; 92(8):2197-2203.
 - (30) de Bree E, van Ruth S, Baas P, Rutgers EJ, van Zandwijk N, Witkamp AJ, Zoetmulder FA. Cytoreductive surgery and intraoperative hyperthermic intrathoracic chemotherapy in patients with malignant pleural mesothelioma or pleural metastases of thymoma.

- Chest. 2002; 121(2):480-487.
- (31) Richards WG, Zellos L, Bueno R, Jaklitsch MT, Janne PA, Chirieac LR, Yeap BY, Dekkers RJ, Hartigan PM, Capalbo L, Sugarbaker DJ: Phase I to II study of pleurectomy/decortication and intraoperative intracavitary hyperthermic cisplatin lavage for mesothelioma. *J Clin Oncol.* 2006; 24(10):1561-1567.
 - (32) Bakhshandeh A, Bruns I, Traynor A, Robins HI, Eberhardt K, Demedts A, Kaukel E, Koschel G, Gatzemeier U, Kohlmann T, Dalhoff K, Ehlers EM, Gruber Y, Zumschlinge R, Hegewisch-Becker S, Peters SO, Wiedemann GJ. Ifosfamide, carboplatin and etoposide combined with 41.8 degrees C whole body hyperthermia for malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer.* 2003; 39(3):339-345.
 - (33) Kolschmann S, Ballin A, Gillissen A. Clinical efficacy and safety of thoracoscopic talc pleurodesis in malignant pleural effusions. *Chest.* 2005; 128(3):1431-1435.
 - (34) Schouwink H, Rutgers ET, van der Sijp J, Oppelaar H, van Zandwijk N, van Veen R, Burgers S, Stewart FA, Zoetmulder F, Baas P. Intraoperative photodynamic therapy after pleuropneumectomy in patients with malignant pleural mesothelioma: dose finding and toxicity results. *Chest.* 2001; 120(4):1167-1174.
 - (35) Mulatero CW, Penson RT, Papamichael D, Gower NH, Evans M, Rudd RM. A phase II study of combined intravenous and subcutaneous interleukin-2 in malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer.* 2001; 31(1):67-72.
 - (36) Castagneto B, Zai S, Mutti L, Lazzaro A, Ridolfi R, Piccolini E, Ardizzoni A, Fumagalli L, Valsuani G, Botta M. Palliative and therapeutic activity of IL-2 immunotherapy in unresectable malignant pleural mesothelioma with pleural effusion: Results of a phase II study on 31 consecutive patients. *Lung Cancer.* 2001; 31(2-3):303-310.
 - (37) Parra HS, Tixi L, Latteri F, Bretti S, Alloisio M, Gravina A, Lionetto R, Bruzzi P, Dani C, Rosso R, Cosso M, Balzarini L, Santoro A, Ardizzoni A. Combined regimen of cisplatin, doxorubicin, and alpha-2b interferon in the treatment of advanced malignant pleural mesothelioma: a Phase II multicenter trial of the Italian Group on Rare Tumors (GITR) and the Italian Lung Cancer Task Force (FONICAP). *Cancer.* 2001; 92(3):650-656.
 - (38) Porta C, Rizzo V, Zimatore M, Sartore-Bianchi A, Danova M, Mutti L. Intrapleural interleukin-2 induces nitric oxide production in pleural effusions from malignant mesothelioma: a possible mechanism of interleukin-2-mediated cytotoxicity? *Lung Cancer.* 2002; 38(2):159-162.
 - (39) Monnet I, Breau JL, Moro D, Lena H, Eymard JC, Menard O, Vuillez JP, Chokri M, Romet-Lemonne JL, Lopez M. Intrapleural infusion of activated macrophages and gamma-interferon in malignant pleural mesothelioma: a phase II study. *Chest.* 2002; 121(6):1921-1927.

- (40) Sterman DH, Recio A, Vachani A, Sun J, Cheung L, DeLong P, Amin KM, Litzky LA, Wilson JM, Kaiser LR, Albelda SM. Long-term follow-up of patients with malignant pleural mesothelioma receiving high-dose adenovirus herpes simplex thymidine kinase/ganciclovir suicide gene therapy. *Clin Cancer Res.* 2005; 11(20):7444-7453.
- (41) van Klaveren RJ, Aerts JG, de Bruin H, Giaccone G, Manegold C, van Meerbeeck JP. Inadequacy of the RECIST criteria for response evaluation in patients with malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer.* 2004; 43(1):63-69.
- (42) Byrne MJ, Nowak AK. Modified RECIST criteria for assessment of response in malignant pleural mesothelioma. *Ann Oncol.* 2004; 15(2):257-260.
- (43) Hollen PJ, Gralla RJ, Liepa AM, Symanowski JT, Rusthoven JJ. Adapting the Lung Cancer Symptom Scale (LCSS) to mesothelioma: using the LCSS-Meso conceptual model for validation. *Cancer.* 2004; 101(3):587-595.
- (44) Nowak AK, Stockler MR, Byrne MJ. Assessing quality of life during chemotherapy for pleural mesothelioma: feasibility, validity, and results of using the European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire and Lung Cancer Module. *J Clin Oncol.* 2004; 22(15):3172-3180.

(稲瀬直彦)

2.3 病理

2.3.1 胸膜中皮腫について

病理組織診断を確定するために行う免疫組織化学的染色における陽性マーカー、陰性マーカーを見出す努力が続けられている。

上皮型中皮腫（42例）と肺腺癌（23例）との鑑別では、calretinin と thrombomodulin が最も特異性の高いマーカーであり、陰性マーカーとしては、CEA と CD15 が最も特異的であった（1）。60例の上皮型中皮腫と 50例の肺腺癌の比較検討では、calretinin、cytokeratin5/6、WT1 が最もよい陽性マーカーであり、陰性マーカーとしては CEA、MOC-31、Ber-EP4、BG8、B72.3 があげられた。2つの陽性マーカー及び2つの陰性マーカーのパネルをつくるとすれば、陽性マーカーとして calretinin と cytokeratin5/6（あるいは WT1）、陰性マーカーとして CEA、MOC-31（あるいは B72.3、BerEP-4 あるいは BG8）があげられた（2）。最近の研究としては、上皮型中皮腫 90例と肺腺癌 51例を対象として検討した鑑別に有用な抗体の組み合わせでは、CEA、calretinin、WT1 あるいは thrombomodulin の組み合わせが最も有用と報告されている（3）。

中皮腫（14例）と転移性腺癌（79例）の免疫染色の比較では、中皮腫では大腸がんが典型的にみられる CK20+/CK7-のパターンは全くなかった（4）。WT1 (Wilms tumor susceptibility gene 1 protein)を中皮腫（14例）と転移性腺癌（97例）で染色すると、中皮腫は全例が陽性であり、転移性腺癌は 23%の陽性にとどまったことから、WT1 は中皮腫のよいマーカーであった（5）。上皮型中皮腫 65例と腺癌（肺がん 22例、卵巣がん 27例、乳がん 24例、胃がん 5例）を対象にした鑑別診断に有用な抗体の検討では、calretinin、BG8、MOC-31 を含む3つの抗体の組み合わせで 96%以上の感度、特異度で上皮型中皮腫と腺癌を鑑別できている（6）。肺や胸膜に転移した腎細胞癌から中皮腫を鑑別する場合は、calretinin、mesothelin、cytokeratin5/6 が最もよい陽性マーカーであり、CD15、MOC-31、RCC Ma が陰性マーカーであった（7）。

D2-40、podoplanin は上皮型中皮腫の 86%（25/29）で陽性であったが、肺や他臓器のがん及び肉腫型中皮腫では陰性であった。Specificity、sensitivity の面から D2-40、podoplanin は有用なマーカーであると報告されていたが（8）、D2-40 については、卵巣がん 58%、肺がん 33%、乳がん 30%で陽性となった。いずれも弱陽性で限局性ではあったが、D2-40 が中皮細胞マーカーとしては特異性が低いことを示す結果となった（9）。

頻度の低い組織型を含む肺がんについて、中皮腫マーカーとして知られている抗体で免疫染色すると、calretinin は giant cell carcinoma (67%)、small cell carcinoma (49%)、large cell carcinoma (38%)で陽性であった。Thrombomodulin は全ての角化型扁平上皮癌で陽性であった（10）。上皮型中皮腫 30例と非角化型扁平上皮癌 30例の鑑別に有用な免疫組織化学的染色の抗体を検討し、2つの中皮腫陽性マーカー（WT1、calretinin あるいは mesothelin）と2つの中皮腫陰性マーカー（p63、MOC-31）を組み合わせることが最適と報告されている（11）。これらを含め過去の報告を集積し、現時点での鑑別方法として何が適切かを推奨している報告もある（12）。

中皮腫と胸腺腫や胸腺癌との鑑別では、後者では p63 が陽性、thrombomodulin、WT1、

TTF-1 が陰性マーカーとなり、calretinin や mesothelin は有用性が低かった (13)。

中皮細胞マーカーとしてよく知られている calretinin は他の組織、例えば脂肪組織でも陽性であり、脂肪腫、脂肪肉腫でも陽性であった (14)。平滑筋のマーカーである h-caldesmon は上皮型中皮腫の 97% (68/70) に陽性で、adenocarcinoma は全く陽性例はなかった。他の筋原性マーカー (desmin、 α -SMA、muscle-specific actin、myoglobin、myogenin、myosin、MyoD-1) は陰性であった (15)。

肉腫型中皮腫については、上皮型中皮腫に比べて中皮腫マーカーの陽性率は低い。すなわち、calretinin 陽性は上皮型 91%、肉腫型 57%、D2-40 は上皮型 66%、肉腫型 30% である。Calretinin と D2-40 を組み合わせると、上皮型中皮腫の感度は 96%、肉腫型中皮腫は 66%となる。従って、肉腫型中皮腫の診断は、calretinin と D2-40 の組み合わせによって改善された (16)。

滑膜肉腫 synovial sarcoma は、肺や胸膜に原発する例がある。103 例 (二相型 41 例、単相型 44 例、低分化型 18 例) と 23 例の上皮型及び 7 例の肉腫型の中皮腫を比較すると、71%の二相型滑膜肉腫は限局性に calretinin 陽性であり、52%の単相型、56%の低分化型でも散在性に陽性細胞を認めた。同様に HBME-1 も二相型滑膜肉腫で陽性であった。WT1 は滑膜肉腫では陽性例はなかった (17)。

一方、良悪性の鑑別については、間質への浸潤が最も信頼できる悪性の指標であるが、小さな生検材料では評価が難しい。胸膜や腹膜表面で異型的な中皮細胞が一層に並んでいるのみでは、悪性とはいえない。細胞異型も診断の助けにはならない。線維性胸膜炎では zonation、すなわち表層側で細胞密度が高く、胸壁側で細胞密度も異型も低い、という所見がみられる。線維形成型中皮腫や肉腫型中皮腫にこの所見はない。また胸膜表面に垂直で細長い毛細血管は胸膜炎でよくみられる。Storiform pattern、bland necrosis などは線維形成型中皮腫の診断には必要な所見である。ケラチンの免疫染色は中皮細胞の分布をみるのに有用であるが、良悪性の鑑別には使えない (18)。1979-2005 年の間に発表された 19 の論文にみる 5 つの抗体の免疫組織化学的染色の結果と 5 つの論文にみる増殖マーカーあるいは AgNOR 染色の結果を総括して評価した報告がある。結果としては、desmin と EMA が有用で、ともに感度、特異度は 74%以上である。EMA と AgNOR の組み合わせは 95%の感度を示す。この検討によっても、良悪性の鑑別に免疫組織化学的染色の結果を用いることは、限定的に行うべきとされている (19)。

胸水中の osteopontin の値が良悪性の鑑別に用いることができると報告されており、上皮型中皮腫 7 例と反応性中皮細胞過形成 20 例を対象に、抗 osteopontin 抗体を用いた免疫組織化学的染色が行われているが、ともに 100%近く陽性で、両者の鑑別に用いることはできないとされている (20)。細胞内へのグルコースの輸送を促進する glucose transporter isoforms (GLUT)-1 の発現は、細胞の悪性転化のマーカーとされている。そこで、48 例の胸膜中皮腫、40 例の反応性過形成、58 例の肺がんの免疫組織化学的染色を行い良悪性の鑑別に有用かを検討すると、胸膜中皮腫では 100%、肺がんでは 96.5%の陽性に対して、反応性過形成では 0%となり良悪性の鑑別に使えると報告されている (21)。

2.3.2 胸膜発生以外の中皮腫について

びまん型腹膜中皮腫 35 例の報告では、15 例が男性、20 例が女性で、年齢は 24〜73 歳で平均 52 歳であった。32 例は上皮型、3 例が二相型であり、全例が calretinin、WT1 陽性で、CEA、Ber-EP4 は陰性であった。Nuclear grade、mitotic count が予後と関連していた (22)。

女性のびまん型腹膜中皮腫 25 例の報告では、生存が 4 年未満 (60%) と 4 年以上 (40%) の群に分けて検討すると、予後に関連する形態学的特徴は見出せなかった (23)。女性の腹膜中皮腫 75 例の報告では、年齢は 17〜92 歳、平均 47.4 歳であり、大多数は上皮型、4 例が二相型、1 例が肉腫型であった。核異型は低いものが多く、部分的にはいわゆる well-differentiated papillary mesothelioma に類似していた (24)。

腹膜中皮腫 (30 例) と腹膜に浸潤が及ぶ卵巣の漿液性癌 (40 例) の鑑別では、卵巣及び腹膜の漿液性癌では 88%、86% が ER 陽性であり、PR はそれぞれ 60%、56% で陽性であったのに対して、腹膜中皮腫やアデノマトイド腫瘍では、ER、PR は全く陰性であった (25)。腹膜中皮腫 (20 例) と腹膜の漿液性癌 (14 例の腹膜原発、14 例の卵巣原発) との鑑別の報告では、calretinin は中皮腫の 85% で陽性、癌は陰性で、Ber-EP4 は癌の 96% で陽性、中皮腫は 10% で陽性、ER は癌の 93%、PR は癌の 29% で陽性、中皮腫は ER、PR とも全て陰性であった (26)。40 例の腹膜の上皮型中皮腫と 45 例の漿液性卵巣癌を用いた鑑別診断の検討では、中皮腫を否定する最もよいマーカーは Ber-EP4 と MOC-31 であり、中皮腫としての陽性マーカーは D2-40、podoplanin、calretinin であった (27)。また、腹膜の上皮型中皮腫 15 例と卵巣の漿液性乳頭癌 40 例を対象とした検討では、中皮腫としての感度は calretinin (100%)、D2-40 (93.3%) などが高いが、高い特異度は、h-caldesmon (95%)、thrombomodulin (95%) で得られた。卵巣がんでは ER と Ber-EP4 が最も高い感度 (95%) を示し、B72.3 (72.5%)、PR (65%) が次いだ。両者の鑑別に際しては、h-caldesmon、calretinin、ER、Ber-EP4 を組み合わせることが推奨された (28)。

30 歳、女性で不妊のため腹腔鏡検査を受けた際、偶然に、骨盤内に 2mm 大までの大きさの約 30 個の結節がみられ、calretinin 陽性、CEA 陰性にて中皮腫と診断された。その後、腹水が貯留し、化学療法が行われたが、腹腔でも初期には限局性の結節をつくることが判った (29)。腹膜例は中皮腫の約 10% であり、年間発生数は 100 万人中 1〜2 例である。多くは 2 年以内に死亡する (30)。

心膜原発例の報告では、43 歳、男性において、心タンポナーゼで発症した例がある。カナダの疫学研究では、心膜例は 1 年間に 4000 万人に 1 例の発生である (31)。44 歳、女性の心膜原発でまれな組織型を示した限局型中皮腫が報告されている。腫瘍は心臓と大動脈弓の間にあり、11 cm 大で、組織学的には空胞状で脂肪細胞を思わせる腫瘍細胞からなるが、免疫染色で中皮腫と診断された (32)。

精巣鞘膜発生 18 例 (1959-2004) の検討では、83% (15/18) が上皮型、17% (3/18) が二相型であった。全例が calretinin 陽性、thrombomodulin は 89% (16/18)、CK7 は 83%

(15/18)、CK-CK6 は 72% (13/18) で陽性であった。全例、CK20 と CEA は陰性であった。これらは胸膜の所見と同様であった (33)。精巣鞘膜原発は中皮腫の 1% にすぎない。文献上 80 例が報告されており、41% にアスベストばく露がある (34)。他の報告では、精巣鞘膜例は 25 年間で 5 例、57-83 歳で平均年齢 61.2 歳、4 例にアスベストばく露あり、生存期間は 5-68 ヶ月、平均 29 ヶ月と報告されている (35)。精巣鞘膜例 2 例の報告では、67 歳、男性、上皮型、30 年間のアスベストばく露歴あり、2 年間再発なしの例と、80 歳、男性、二相型、5 年間の陰のう水腫様の腫大があり、5 年間のアスベストばく露歴あり、2 年間再発なしの例が報告されている (36)。3 例のまとめた報告では、3 例中 1 例目は 45 歳男性で、陰嚢水腫の手術中に陰嚢腔にある小さな乳頭状腫瘍として発見された。2 例目は 35 歳男性で、鼠径部の結節として発見され、放射線療法を受けたが、胸部、腹部に広汎な転移がみられて 2 ヶ月後に死亡した。3 例目は 26 歳男性で、鼠径ヘルニアとして手術され、精索に嚢胞性腫瘍を発見された。3 例ともアスベストばく露歴はない。これまでの精巣鞘膜の中皮腫の報告では、34% にアスベストばく露歴があるのにすぎない。また、胸膜中皮腫の平均生存期間が 4-18 ヶ月に対して、精巣鞘膜中皮腫は 23 ヶ月と長い (37)。39 歳男性の 1 例報告では、アスベストばく露歴はなく、陰嚢水腫の診断で手術され、病理診断は二相型中皮腫であった。文献レビューでは、1966 年から 1997 年までの 73 例の報告においてアスベストばく露歴のある例は 41% にすぎないと述べられている (38)。

限局型中皮腫 (localized malignant mesothelioma) とは、明瞭に境された漿膜の腫瘍で、組織像はびまん型と同じであるが、その生物学的態度はほとんど知られていない。23 例の報告では、平均年齢 63 歳、男女比は 2 : 1 であり、21 例が胸膜で 2 例は腹膜原発であった。16 例は上皮型、6 例が二相型、1 例が肉腫型であり、21 例中 10 例は 18 ヶ月から 11 年生存した。局所再発あるいは転移で死亡したが、びまん性の拡がり示さず、予後はびまん型より良好であった (39)。急性炎症に似た所見を示す明らかな浸潤はない腹膜の限局型の 4 例の報告がある。いずれも術後の組織学的検査で診断されていた (40)。

2.3.3 特殊型中皮腫について

胸膜の高分化型乳頭状中皮腫 (Well differentiated papillary mesothelioma) の 24 例の報告では、男女は同数、平均 60 歳で、半数にアスベストの職業ばく露があった。生存期間は 36-180 ヶ月で平均 74 ヶ月であり、びまん型 (9.89 ヶ月) に比べて長かった。組織像は深い浸潤を欠いた (41)。高分化型乳頭状中皮腫はまれな上皮型の一型であり、低悪性度とみなされる。多くは若い女性の腹膜で、アスベストばく露とは無関係に生じる。14 例の報告中 7 例が胸膜、6 例が腹膜、1 例が精巣鞘膜であった。11 例が男性、3 例が女性で、年齢は 32-82 歳、平均 58 歳であり、9 例の follow-up で 6 例は変化なく、1 例のみが死亡していた (42)。

脱落膜様中皮腫 (deciduoid mesothelioma) は本来、若い女性の腹膜に生じ、アスベストばく露はない。4 例の胸膜例報告では、3 例は男性、1 例は女性で、年齢は 46-78 歳、

平均 67 歳であり、2 例はアスベストばく露歴があった (43)。6 例の報告 (3 例男性、3 例女性、平均 55 歳、5 例は腹膜、1 例は胸膜) では 3 例にアスベストばく露があり、組織学的には 4 例は優位に脱落膜様で、2 例では一部であり、上皮型の亜型であった (44)。別の 6 例の報告では、全例アスベストばく露歴があり、うち 4 例は死亡し、平均生存期間は 29.5 ヶ月であった。CGH (comparative genomic hybridization) でみると、最もよくみられたゲノムの変化は、1p、12q、17、8q、19、20 の gain と 13q、6q、9p の loss であった。多くのゲノム異常が見出されたが、特定の領域の変化は認めなかった (45)。

リンパ組織球様中皮腫 (Lymphohistiocytoid mesothelioma) の 3 例の報告では、異型的な組織球細胞がリンパ球や形質細胞とまじり、悪性リンパ腫などと誤診されていた。免疫染色では cytokeratin と vimentin が 3 例とも陽性で、2 例は calretinin が陽性、1 例は HBME-1、thrombomodulin が陽性であった (46)。同型の 4 例の報告では、いずれも肉腫型の所見を伴い、腫瘍細胞は CD68 と vimentin が陽性であり、calretinin と AE1/AE3 は部分的に陽性であった (47)。22 例 (胸膜例) の報告では、免疫組織化学的染色で、組織球様腫瘍細胞は AE1/AE3 (100%)、calretinin (100%) に陽性で、リンパ球は cytotoxic T-cell の形質を示した。EB ウィルスの感染は証明できなかった。予後は通常の上皮型中皮腫と変わらなかった。かつてこの型は肉腫型の中に入れていたが、その予後からみると上皮型に入れるのが妥当であると推測されている (48)。

10 例の rhabdoid feature を示す中皮腫の報告では、9 例は胸膜、1 例は腹膜に発生した。8 例は男性、2 例は女性であり、6 例はアスベストばく露歴があった。7 例が上皮型、2 例は肉腫型、1 例は二相型であり、rhabdoid cell の割合は 15-75% であったが、これらは pan-cytokeratin と vimentin が陽性であった。全例 CEA、MOC-31 などは陰性であった。6 例中 5 例の生存期間は 3.8 ヶ月と予後不良であった (49)。

19 例の myxoid stroma をもつ中皮腫の報告では、これらは 234 例の胸膜中皮腫から抽出しているが、少なくとも 50% 以上が myxoid であることを条件とした。10 例が男性、9 例が女性で、平均 58 歳である。平均生存期間は 36 ヶ月であった。免疫染色では通常の中皮腫と変わらず、上皮型中皮腫の亜型と考えられた (50)。

2.3.4 中皮腫と他の腫瘍の重複発生

1979-2002 年の 215 例の胸膜中皮腫の剖検例で、32 例 (18.9%) において他臓器に悪性腫瘍が見出されている (同時性 22 例、異時性 8 例、両者 2 例)。32 例中 2 例は 4 腫瘍、6 例は 3 腫瘍、残る 24 例は 2 腫瘍が存在した。腫瘍別では、前立腺腺癌 7 例、非ホジキンリンパ腫あるいは慢性リンパ性白血病 5 例、膀胱がん 4 例、腎がん 4 例、大腸がん 4 例、肝がん 4 例である。全例がアスベストばく露歴をもち、主として造船業に従事している。肺内アスベスト小体数は、乾燥肺重量 1g あたり 60-230,000 である。胸膜プラークは 26 例にみられている。この重複がんの頻度は、これまでの同種の報告より高い値を示している (51)。

びまん性胸膜中皮腫と肺がんの合併例について、Baylor 医科大学の過去 25 年間のデータ及び M.D.Anderson 病院の過去 10 年間のデータから探してみると、160,000 例以上

の肺切除材料でわずかに 3 例の合併例があるのみであった。これら 3 例は、63 歳、67 歳、77 歳の男性で、2 例は喫煙歴があり、1 例はアスベストばく露歴はなく、他の 1 例は不明であった。3 例とも腺癌で、うち 2 例は主として BAC（細気管支肺胞上皮癌）の所見を示した。こうした例がまれにしか認められないことは、2 つの腫瘍の原因が別であることを示唆している（52）。

2.3.5 中皮腫の生物学的性状と発生機序および動物モデル

日本人の中皮腫症例から 4 つの培養細胞株が確立されて、遺伝子の変化について検討されている。1 例でがん抑制遺伝子 NF2 の変異がみられ、4 例全てで p16^{INK4A}/p14^{ARF} の homozygous deletion が認められているが、他のがん抑制遺伝子（TP53 など）やがん遺伝子（KRAS、NRAS、EGFR、HER2 など）の変異はみられていない。SV40 のシーケンスも見出されていない（53）。

168 例の中皮腫について、免疫組織化学的染色による EGFR の発現、CD34 の免疫組織化学的染色による微小血管密度 microvessel density (MVD)、COX-2 蛋白の発現は、生存期間と相関し、単変量解析でも予後良好因子であった。多変量解析では予後不良の独立した因子は非上皮型などであった（54）。

アスベストと SV40 の共同作用による中皮腫の発生の他に、トルコではエリオナイトへの環境ばく露が中皮腫の原因とされている。エリオナイトは *in vitro* 実験でヒトの中皮細胞を増殖させ、トランスフォームした細胞は培養でコロニーをつくる。これらは Akt、NF- κ B、Erk1/2 の活性化を示し、cyclin D1 および E の過剰発現を示した（55）。

酸化ストレス（oxidative damage）への反応がアスベストばく露による胸膜中皮腫の発生リスクにどのように関わるかについて、glutathione-S-transferases (GSTs) と manganese superoxide dismutase (MnSOD/SOD2) の遺伝子多型を検討した研究が報告されている。結果は GSTM1 null allele を示す場合、MnSOD、codon16 が Ala/Ala を示す場合に中皮腫のリスクの上昇が認められ、中皮腫の発生に活性酸素の関与があるとする仮説を裏付けることになった（56）。

これまでの実験的な中皮腫発生モデルを総括した報告がある。胸膜・腹膜中皮腫はアスベスト・エリオナイトへのばく露、放射性物質、ニッケル、メチルコラントレンなどの化学物質などで誘発される。SV40 については、中皮腫発生の co-factor であり、単独ではハムスターに中皮腫は発生しない。中皮細胞に SV40 large T 抗原及び small t 抗原を発現させたトランスジェニックマウスは中皮腫の発生機序の解明に役立つ。Nf2 (+/-) マウスでは、クロシドライトへのばく露による中皮腫の発生頻度が高くなる。Nf2 (+/-) マウスにみる中皮腫では、ヒトの中皮腫と同じように、Cdkn2a/Arf locus 及び Cdkn2b（がん抑制遺伝子）の homozygous deletion がしばしばみられる。また、ネズミの中皮腫ではヒトのそれと同じように Akt の活性化がみられる（57）。

ハムスターの中皮細胞でもヒトの中皮細胞でも、アスベストと SV40 によって、Erk1/2 のリン酸化と activator protein-1 (AP-1) 活性の上昇によって MMP-1 及び MMP-9 の発現と活性化が引き起こされ、これが細胞の浸潤性増殖につながる。ハムスター及びヒトの中

皮細胞に SV40 のみでは中皮腫は発生せず、アスベストのみでは 20%、アスベストと SV40 では 90%で中皮腫は誘発される (58)。

2.3.6 中皮腫の体腔液細胞診

(1) 体腔液細胞診での中皮腫診断と形態学的特徴

中皮腫の体腔液貯留は、全体の約 80%に認められ、その体腔液中に腫瘍細胞が認められることも多く、胸水細胞診や腹水細胞診での中皮腫診断のきっかけとなることがある。一般には、体腔液細胞診での中皮腫診断に関しては感度、特異度を含め高い評価を受けているとは言い難いが、今後症例の増加に伴い、確固とした診断基準が設定されることが期待される。

これまで、細胞診所見での上皮型中皮腫細胞の特徴が記載されているが、その中で重要な所見は、①類円形核、②核位置の細胞中心性、③細胞質の重厚感、④細胞辺縁のぼんやり感、⑤多核形成、などであり、電顕的観察や形態計測による報告も認められる。光学顕微鏡での細胞辺縁のぼんやり感を反映する所見としては、電顕観察にて微絨毛の発達が顕著であり、LDR の値が 15.0 以上を示す。一方、腺癌や反応性中皮での微絨毛の発達は中皮腫細胞に比較して乏しく、LDR も 10.0 前後であると報告されている (59)。

(2) 体腔液細胞診の中皮腫診断と免疫組織化学

体腔液細胞診での、中皮腫診断に対する免疫組織化学の応用は、1980 年代の肺腺癌との鑑別に際する carcinoembryonic antigen (CEA) 抗体の検討から始まり、1990 年代中期からは calretinin や thrombomodulin など、腺癌に比し中皮腫および中皮細胞に陽性率が高いマーカー (中皮関連マーカー) が開発され、応用されるようになった。しかしながら、現時点においても中皮腫に対して単一で絶対的な特異度を示すマーカーは存在していない。また体腔液細胞診での中皮腫診断には、腺癌との鑑別において各々のマーカーの感度や特異度などの診断特性をよく理解した上で、複数の抗体を組み合わせた抗体パネルとして利用することが推奨されている (1,2)。中皮マーカーの代表的なカルレチニンに関しては、中皮腫 90%(26/29)、腺癌 8% (3/39)、反応性中皮 100%との報告 (60) や中皮腫 92%(11/12)、腺癌 3%(3/98)、反応性中皮 93% (52/56) の報告 (61) のように中皮腫と腺癌での鑑別においてカルレチニンの有用性が強調されている。

CK5/6 については、中皮腫 100%(6/6)、腺癌 25%(46/183)、反応性中皮 56%(41/73) との報告 (64) や中皮腫 90%(18/20)、肺腺癌 0%(0/10)、反応性中皮 100%(20/20)などの報告 (62,63) が認められる。HBME1 では、中皮腫 89%(34/38)、腺癌 65%(28/43)、反応性中皮 83%との報告 (65) や中皮腫 100%(4/4)、腺癌 28.8%(23/80)、反応性中皮 98%(49/50)の報告 (66) がある。一般に中皮腫と腺癌との鑑別では特異度が低く、使いづらい抗体である。

D2-40 は、中皮腫 100%(32/32)、卵巣腺癌 58% (98/169)、乳癌 30%(13/44)、肺腺癌 33%(2/6)との報告 (66) や中皮腫 85%(17/20)、肺腺癌 0%(0/10)との報告 (63) がある。D2-40 については使用されてからの時期も短く、今後の検討が必要な印象を受ける。最近の報告では、セルブロックの検討であるが、中皮腫 85%(17/20)、肺腺癌 0%(0/10)であり、D2-40 の有用性が強調されている。

一方、腺癌マーカーに関する検討では、CEA は中皮腫 0%(0/6)、腺癌 68%(126/186)、反応性中皮 12% (9/37) との報告(64)や中皮腫 3% (1/32)、腺癌 79%(42/53)、反応性中皮 0%(0/24)(68)など、中皮腫を否定するためには、CEA 陽性は価値が高いとの報告が多い。MOC-31 では、中皮腫 12%(5/41)、腺癌 76%(67/88)、反応性中皮 0%(0/25)との報告(69)や中皮腫 6%(1/17)、腺癌 100%(86/86)、反応性中皮 8%(9/112)との報告(70)を認める。さらに、BerEP4 では、中皮腫 2%(1/41)、腺癌 78%(69/88)、反応性中皮 0%(0/25)との報告(69)があり、最近の報告では、中皮腫 0%(0/4)、腺癌 77.5%(62/80)、反応性中皮 28%(14/50)との報告(71)があり、腺癌マーカーとしての有用性もある。

また、中皮腫と反応性中皮の鑑別については有用なマーカーは確立していない。EMA については、従来、反応性中皮で陰性を示すことが多いとされてきたが、中皮腫 100% (12/12)、反応性中皮 70% (39/56) との報告(64)のように反応性中皮での高い陽性率を報告するものもある。ただし、細胞膜に強調される陽性像を示したときにのみ EMA 陽性と判定した検討では、中皮腫 58% (21/36)、反応性中皮 0% (0/24) との報告(68)や中皮腫 75% (15/20)、反応性中皮 0% (0/20) との報告(62)などがあり、中皮腫と反応性中皮との鑑別に対する有用性が期待できる。また、細胞増殖能の中で S 期を主に認識する RNR R2-subunit を免疫組織化学的に検索することで中皮腫と反応性中皮との鑑別に有効であったとする報告も認められる(71)。最近の報告では、インスリン様増殖因子関連蛋白(IMP family)の抗体である L523S 抗体を用いて、中皮腫では 10/11 であり、反応性中皮では 0/14 との結果を示す報告がある(72)。

以上のように様々な試みが行われているが、体腔液細胞診での中皮腫診断においては、以上の抗体の感度や特異度などについて十二分に把握する必要があり、それぞれの検討の限界についても十分に熟知する必要がある。

文献リスト

- (1) Comin CE, Novelli L, Boddi V, et al. Calretinin, thrombomodulin, CEA, and CD15: a useful combination of immunohistochemical markers for differentiating pleural epithelioid mesothelioma from peripheral pulmonary adenocarcinoma. *Hum Pathol*, 2001; 32(5):529-536.
- (2) Ordonez NG. The immunohistochemical diagnosis of mesothelioma: a comparative study of epithelioid mesothelioma and lung adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol*, 2003; 27(8): 1031-1051.
- (3) Kushitani K, Takeshima Y, Amatya VJ, Furonaka O, Sakatani A, Inai K. Immunohistochemical marker panels for distinguishing between epithelioid mesothelioma and lung adenocarcinoma. *Pathol Inter*, 2007; 57: 190-199.
- (4) Tot T. The value of cytokeratins 20 and 7 in discriminating metastatic adenocarcinomas from pleural mesotheliomas. *Cancer*, 2001; 92(10): 2727-2732.
- (5) Hecht JL, Lee BH, Pinku JL, et al. The value of Wilms tumor susceptibility gene 1 in cytologic preparations as a marker for malignant mesothelioma. *Cancer*, 2002; 96(2): 105-109.
- (6) Yaziji H, Battifora H, Barry TS, Hwang HC, Bacchi CE, McIntosh MW, Kussick SJ, Gown AM. Evaluation of 12 antibodies for distinguishing epithelioid mesothelioma from adenocarcinoma: identification of a three-antibody immunohistochemical panel with maximal sensitivity and specificity. *Modern Pathol*, 2006; 19: 514-523.
- (7) Ordonez NG. The diagnostic utility of immunohistochemistry in distinguishing between mesothelioma and renal cell carcinoma: A comparative study. *Hum Pathol*, 2004; 35(6): 697-710.
- (8) Ordonez NG. D2-40 and podoplanin are highly specific and sensitive immunohistochemical markers of epithelioid malignant mesothelioma. *Hum Pathol*, 2005; 36(4): 372-380.
- (9) Bassarora AV, Nesland JM, Davidson B. D2-40 is not a specific marker for cells of mesothelial origin in serous effusions. *Am J Surg Pathol*, 2006; 30(7): 878-882.
- (10) Miettinen M, Sarlomo-Rikala M. Expression of calretinin, thrombomodulin, keratin 5, and mesothelin in lung carcinomas of different types: An immunohistochemical analysis of 596 tumors in comparison with epithelioid mesotheliomas of the pleura. *Am J Surg Pathol*, 2003; 27(2): 150-158.
- (11) Ordonez NG. The diagnostic utility of immunohistochemistry in distinguishing between epithelioid mesotheliomas and squamous carcinomas of the lung: a comparative study. *Modern Pathol*, 2006; 19: 417-428.
- (12) Ordonez NG. What are the current best immunohistochemical markers for the diagnosis of epithelioid mesothelioma? A review and update. *Hum Pathol*, 2007; 38: 1-16.
- (13) Pan CC, Chen PC, Chou TY, et al. Expression of calretinin and other mesotheli-

- oma-related markers in thymic carcinoma and thymoma. *Hum Pathol*, 2003; 34(11): 1155-1162.
- (14) Cates JM, Coffing BN, Harris BT, et al. Calretinin expression in tumors of adipose tissue. *Hum Pathol*, 2006; 37(3):312-321.
 - (15) Comin CE, Dini S, Novelli L, et al. h-Caldesmon, a useful positive marker in the diagnosis of pleural malignant mesothelioma, epithelioid type. *Am J Surg Pathol*, 2006; 30(4): 463-469.
 - (16) Hinterberger M, Reineke T, Storz M, Weder W, Vogt P, Moch H. D2-40 ad calretinin- a tissue microarray analysis of 341 malignant mesotheliomas with emphasis on sarcoma-toid differentiation. *Modern Pathol*, 2007; 20: 248-255.
 - (17) Miettinen M, Limon J, Niezabitowski A, et al. Calretinin and other mesothelioma markers in synovial sarcoma: analysis of antigenic similarities and differences with malignant mesothelioma. *Am J Surg Pathol*, 2001; 25(5): 610-617.
 - (18) Churg A, Colby TV, Cagle P, et al. The separation of benign and malignant mesothelial proliferations. *Am J Surg Pathol*, 2000; 24(9): 1183-1200.
 - (19) King J, Thatcher N, Pickering C, Hasleton P. Sensitivity and specificity of immunohistochemical antibodies used to distinguish between and malignant pleural disease: a systemic review of published reports. *Histopathology*, 2006; 49: 561-568.
 - (20) Tigrani D, Weydert JA. Immunohistochemical expression of osteopontin in epithelioid mesotheliomas and reactive mesothelial proliferations. *Am J Clin Pathol*, 2007; 127: 580-584.
 - (21) Kato Y, Tsuta K, Seki K, Maeshima A, Watanabe S, Suzuki K, Asamura H, Tsuchiya R, Matsuno Y. Immunohistochemical detection of GLUT-1 can discriminate between reactive mesothelium and malignant mesothelioma. *Modern Pathol*, 2007; 20: 215-220.
 - (22) Nonaka D, Kusamura S, Baratti D, et al. Diffuse malignant mesothelioma of the peritoneum: A clinicopathological study of 35 patients treated locoregionally at a single institution. *Cancer*, 2005; 104(10): 2181-2188.
 - (23) Kerrigan SA, Turnnir RT, Clement PB, et al. Diffuse malignant epithelial mesotheliomas of the peritoneum in women: A clinicopathologic study of 25 patients. *Cancer*, 2002; 94(2):378-385.
 - (24) Baker PM, Clement PB, Young RH. Malignant peritoneal mesothelioma in women: A study of 75 cases with emphasis on their morphologic spectrum and differential diagnosis. *Am J Clin Pathol*, 2005; 123(5): 724-737.
 - (25) Ordonez NG. Value of estrogen and progesterone receptor immunostaining in distinguishing between peritoneal mesotheliomas and serous carcinomas. *Hum Pathol*, 2005; 36(11): 1163-1167.
 - (26) Barnetson RJ, Burnett RA, Downie I, et al. Immunohistochemical analysis of peritoneal mesothelioma and primary and secondary serous carcinoma of the peritoneum: antio-

- dies to estrogen and progesterone receptors are useful. *Am J Clin Pathol*, 2006; 125(1):67-76.
- (27) Ordonez NG. The diagnostic utility of immunohistochemistry and electron microscopy in distinguishing between peritoneal mesotheliomas and serous carcinomas: a comparative study. *Modern Pathol*, 2006; 19: 34-48.
 - (28) Comin CE., Saieva C., Messerini L. H-caldesmon, calretinin, estrogen receptor, and Ber-EP4: A useful combination of immunohistochemical markers for differentiating epithelioid peritoneal mesothelioma from serous papillary carcinoma of the ovary. *Am J Surg Pathol*, 2007; 31: 1139-1148.
 - (29) Sugarbaker PH, Yan H, Grazi RV, et al. Early localized peritoneal mesothelioma as an incidental findings at laparoscopy. Report of a case and implications regarding natural history of the disease. *Cancer*, 2000; 89(6): 1279-1284.
 - (30) Svorcan P, Djordjevic J, Colic N. et al. Primary malignant mesothelioma of the peritoneum. *Rom J Gastroenterol*, 2003; 12(2): 135-137.
 - (31) Lagrotteria DD, Tsang B, Elavathial LJ, et al. A case of primary malignant pericardial mesothelioma. *Can J Cardiol*, 2005; 21(2): 185-187.
 - (32) Shimazaki H, Aida S, Iizuka Y, et al. Vacuolated cell mesothelioma of the pericardium resembling liposarcoma: A case report. *Hum Pathol*, 2000; 31(6): 767-770.
 - (33) Winstanley AM, Landon G, Berney D, et al. The immunohistochemical profile of malignant mesotheliomas of the tunica vaginalis: a study of 20 cases. *Am J Surg Pathol*, 2006; 30(1):1-6.
 - (34) Hatzinger M., Hacker A, Langbein S, et al. Malignant mesothelioma of the testes. *Aktuelle Urol*, 2006; 37(4): 281-283.
 - (35) Spiess PE, Tuziak T, Kassouf W, et al. Malignant mesothelioma of the tunica vaginalis. *Urology*, 2005; 66(2): 397-401.
 - (36) Gorini G, Pinelli M. Sforzav, et al. Mesothelioma of the tunica vaginalis testis: report of 2 cases with asbestos occupational exposure. *Int J Surg Pathol*, 2005; 13(2): 211-214.
 - (37) Schure PJCM, Dalen KC, Ruitenbergh HM, Dalen TH. Mesothelioma of the tunica vaginalis testis: A rare malignancy mimicking more common inguino-scrotal masses. *J Surg Oncol*, 2006; 94: 162-164.
 - (38) Al-Qahtani M, Morris B, Dawood S, Onerheim R. Malignant mesothelioma of the tunica vaginalis. *Canada J Urology*, 2007; 14: 3514-3517.
 - (39) Allen TC, Cagle PT, Churg AM, et al. Localized malignant mesothelioma. *Am J Surg Pathol*, 2005; 29(7): 866-873.
 - (40) Kerrigan SA, Cagle P, Churg A. Malignant mesothelioma of the peritoneum presenting as an inflammatory lesion: A report of four cases. *Am J Surg Pathol*, 2003; 27(2):248-253.
 - (41) Galateau-Salle F, Vignaud JM, Burke L, et al. Well-differentiated papillary mesotheli-

- oma of the pleura: A series of 24 cases. *Am J Surg Pathol*, 2004; 28(4): 534-540.
- (42) Butnor KJ, Sporn TA, Hammar SP, et al. Well-differentiated papillary mesothelioma. *Am J Surg Pathol*, 2001; 25(10): 1304-1309.
- (43) Ordonez NG. Epithelial mesothelioma with decidual features: report of four cases. *Am J Surg Pathol*, 2000; 24(6): 816-823.
- (44) Shanks JH, Harris M, Banerjee SS, et al. Mesotheliomas with decidual morphology: A morphologic spectrum and a variant not confined to young females. *Am J Surg Pathol*, 2000; 24(2): 285-294.
- (45) Scattone A, Pennella A, Gentile M, Musti M, Nazzaro P, Buonadonna AL, Marzullo A, Cavone D, Pollice L, Serio G. Comparative genomic hybridisation in malignant decidual mesothelioma. *J Clin Pathol*, 2006; 59: 764-769.
- (46) Khalidi HS, Medeiros LJ, Battifora H. Lymphohistiocytoid mesothelioma. An often misdiagnosed variant of sarcomatoid malignant mesothelioma. *Am J Clin Pathol*, 2000; 113(5): 619-622.
- (47) Yao DX, Shia J, Erlandson RA, et al. Lymphohistiocytoid mesothelioma: A clinical, immunohistochemical and ultrastructural study of four cases and literature review. *Ultrastruct Pathol*, 2004; 28(4): 213-228.
- (48) Galateau-Salle F, Attanoos R, Gibbs AR, Burke L, Astoul P, Rolland P, Ilg AG, Pairon JC, Brochard P, Begueret H, Vignaud JM, Kerr K, Launoy G, Imbernon E, Goldberg M. Lymphohistiocytoid variant of malignant mesothelioma of the pleura: a series of 22 cases. *Am J Surg Pathol*, 2007; 31: 711-716.
- (49) Ordonez NG. Mesothelioma with rhabdoid features: An ultrastructural and immunohistochemical study of 10 cases. *Mod Pathol*, 2006; 19(3): 373-383.
- (50) Shia J, Qin J, Erlandson RA et al. Malignant mesothelioma with a pronounced myxoid stroma: A clinical and pathological evaluation of 19 cases. *Virchow Arch*, 2005; 447(5): 828-834.
- (51) Bianchi C, Bianchi T, Ramani L. Malignant mesothelioma of the pleura and other malignancies in the same patient. *Tumorigenesis*, 2007; 93: 19-22.
- (52) Craig T, Moran C. Synchronous pulmonary carcinoma and pleural diffuse malignant mesothelioma. *Arch Pathol Lab Med*, 2006; 130: 721-724.
- (53) Usami N, Fukui T, Kondo M, Taniguchi T, Yokoyama T, Mori S, Yokoi K, Horio Y, Shimokata K, Sekido Y, Hida T. Establishment and characterization of four malignant pleural mesothelioma cell lines from Japanese patients. *Cancer Sci*, 2006; 97: 387-394.
- (54) Edwards JG, Swinson DEB, Jones JL, Waller DA, O'Byrne KJ. EGFR expression: Associations with outcome and clinicopathological variables in malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer*, 2006; 54: 399-407.
- (55) Bertino P, Marconi A, Palumbo L, Bruni BM, Barbone D, Germano S, Dogan AU, Tassi GF, Parta C, Mutti L, Gaudino G. Erionite and asbestos differently cause transformation

- of human mesothelial cells. *Int J Cancer*, 2007; 121, 12-20.
- (56) Landi S, Gemignani F, Neri M, Barale R, Bonassi S, Bottari F, Canessa PA, Canzian F, Ceppi M, Filiberti R, Ivaldi GP, Mencobani M, Scaruffi P, Tonini GP, Mutti L, Puntoni R. Polymorphisms of glutathione-S-transferase M1 and manganese superoxide dismutase are associated with the risk of malignant pleural mesothelioma. *Int J Cancer*, 2007; 120: 2739-2743.
- (57) Kane AB. Animal models of malignant mesothelioma. *Inhalation Toxicol*, 2006; 18: 1001-1004.
- (58) Kroczyńska B, Cutrone R, Bocchetta M, Yang H, Elmishad AG, Vacek P, Ramos-Nino M, Mossman BT, Pass HI, Carbone M. Crocidolite asbestos and SV40 are cocarcinogens in human mesothelial cells and in causing mesothelioma in hamsters. *PNAS*, 2006; 103: 14128-14133.
- (59) Sakuma N, Kamei T, Ishihara T: Ultrastructure of pleural mesothelioma and pulmonary adenocarcinoma in malignant effusions as compared with reactive mesothelial cells. *Acta Cytol* 1999; 43: 777-785.
- (60) Wieczorek TJ, Krane JF: Diagnostic utility of calretinin immunohistochemistry in cytologic cell block preparations. *Cancer* 2000; 90: 312-319.5.
- (61) Davidson B, Nielsen S, Christensen J, Asschenfeldt P, Berner A, Risberg B, Johansen P. The role of desmin and N-cadherin in effusion cytology: a comparative study using established markers of mesothelial and epithelial cells. *Am J Surg Pathol*. 2001; 25(11):1405-1412 .
- (62) Saad RS, Cho P , Liu YL, Silverman JF. The value of epithelial membrane antigen expression in separating benign mesothelial proliferation from malignant mesothelioma: a comparative study. *Diagn Cytopathol*. 2005 ;32(3):156-159.
- (63) Saad RS, Lindner JL, Lin X, Liu YL, Silverman JF. The diagnostic utility of D2-40 for malignant mesothelioma versus pulmonary carcinoma with pleural involvement. *Diagn Cytopathol*. 2006;34(12):801-806.
- (64) Han J, Kim M-K, Nam S-J, Yang J-H. E-cadherin and cytokeratin subtype profiling in effusion cytology. *J Korean Med Sci*. 2004; 19(6): 826-833.
- (65) Fetsch PA, Abati A, Hijazi Y. Utility of the antibodies CA19-9, HBME-1, and thrombomodulin in the diagnosis of malignant mesothelioma and adenocarcinoma in cytology. *Cancer Cytopathol* 1998; 84(2):101-108.
- (66) Politi E, Kandaraki C, Apostolopoulou C, Kyritsi T, Koutselini H. Immunocytochemical panel for distinguishing between carcinoma and reactive mesothelial cells in body cavity fluids. *Diagn Cytopathol*. 2005 ;32(3):151-155.
- (67) Bassarova AV, Nesland JM, Davidson B. D2-40 is not a specific marker for cells of mesothelial origin in serous effusions. *Am J Surg Pathol* 2006;30(7):878-882.
- (68) Dejmek A, Hjerpe A. Reactivity of six antibodies in effusions of mesothelioma, adeno-

carcinoma and mesotheliosis: stepwise logistic regression analysis. *Cytopathology*. 2000 ;11(1):8-17.

- (69) Delahaye M, van der Ham F, van der Kwast TH: Complementary value of five carcinoma markers for the diagnosis of malignant mesothelioma, adenocarcinoma metastasis, and reactive mesothelium in serous effusions. *Diagn Cytopathol* 1997;17(2):115-120.
- (70) Hecht JL, Pinkus JL, Pinkus GS. Monoclonal antibody MOC-31 reactivity as a marker for adenocarcinoma in cytologic preparations. *Cancer*. 2006 ; 108(1):56-59.
- (71) Okamura H, Kamei T, Sakuma N, Hanai N, Ishihara I: Ribonucleotide reductase immunoreactivity in adenocarcinoma cells and malignant or reactive mesothelial cells in serous effusions. *Acta Cytol*. 2003 ; 47(2):209-15.
- (72) Hanley KZ, Facik MS, Bourne PA, Yang Q, Spaulding BO, Bonfiglio TA, Xu H. Utility of anti-L523S antibody in the diagnosis of benign and malignant serous effusions. *Cancer*. 2008 ;114(1):49-56

(井内康輝、亀井敏昭)

2.4 石綿小体及び石綿繊維の計測

2.4.1 石綿小体

本項では、石綿の計測のうち、石綿小体に関する最近の文献を review する。石綿関連疾患における石綿小体に関する論文としては、中皮腫、肺癌において石綿小体の濃度を計測したものが多い。石綿小体の計測法は大きくわけて組織切片で観察する方法と、肺組織を化学的に消化し、溶解液をフィルターで集めて観察する方法がある。化学的消化法に関して、方法が異なると結果が異なるか、処理の途中で石綿の一部が消失しないか、について検討した報告がある。また、化学的消化法によると石綿小体の成分が変化するため、磁気による分離器で石綿小体を回収する方法が報告されている。非侵襲的な評価方法として、喀痰や気管支肺胞洗浄液を用いた検討に関する論文が多くみられる。また、埋葬後の標本を用いた検討も報告されている。

(1) 石綿繊維と石綿小体

石綿と反応した肺のマクロファージが形成した鉄により被覆された構造を石綿小体とよぶ。石綿小体は、”細長い構造で、透明で細長い芯を持つ”という特徴をもつ。石綿小体が肺の線維化を伴って出現する場合は、石綿肺と診断できる。一般の人の肺組織の石綿小体の数は湿重量 1g 当たり 0-20 本（乾燥肺 1g 当たり 0-200 本）と報告されている（1-4）。しかし、石綿以外にも石綿小体に類似した物質が出現することがあり、含鉄小体とよぶ。石綿小体に類似した含鉄小体が、耐火セラミック繊維生産労働者の肺で検出されることが報告されている（5）。

石綿小体は主に 8-10 μm より長い、幅の広い石綿繊維に形成される。従って、角閃石族（クロシドライト、アモサイト、アンソフィライト、トレモライト、アクチノライトなど）にばく露された場合は、石綿小体が形成される。これに対して、蛇紋石族であるクリソタイルにばく露された場合、肺内に吸入されるクリソタイルは 8 μm 以下で短く、また、これより長い場合は普通細い細繊維であるため、石綿小体が形成されることは極めて稀である。また、ある種の動物および人は、長い繊維が肺内に存在しても、石綿小体を形成しにくく、被覆されていない石綿繊維と石綿小体の比は、人により幅がある。即ち、石綿小体の濃度測定は角閃石族のばく露の指標になるが、クリソタイルのばく露に関する情報は得られず、石綿小体の数から石綿繊維の数を正確に推測することは不可能である（4）。

光学顕微鏡では、組織の存在が解像度を低下させるため、極めて稀な場合を除き、非被覆石綿繊維を検出することはできない。クリソタイルの細繊維の幅は 50nm で角閃石族の幅は 500nm である。光学顕微鏡は繊維の幅が 0.5 μm より太い場合、検出することができるが、光学顕微鏡で検出される太い繊維は、ふつうは石綿繊維ではない。走査型電子顕微鏡は光学顕微鏡よりも解像力がよく、分析透過型電子顕微鏡は更に細い繊維を観察でき、繊維の種類も同定できる。石綿の種類分析には、X ray energy dispersive analysis をそなえた分析透過型電子顕微鏡と、diffraction technique が必要である（4）。透過型電子顕微鏡によると走査型電子顕微鏡で観察した結果の3倍の数の石綿繊維が観察

できる (6)。

(2) 組織内の石綿小体を観察する方法

石綿の職業性ばく露がわかっている場合は、石綿ばく露により石綿関連疾患(中皮腫、肺がん、石綿肺、びまん性胸膜肥厚など)が発生したと考えられるが、石綿に2次的にばく露された場合や環境ばく露では、石綿にばく露されたことを忘れてたり、あるいは石綿にばく露されたことに気付かないことが多い。このような場合にも、組織中の石綿の有無を解析することにより石綿ばく露を証明することができる。

組織切片で石綿小体を観察する方法は、病理診断の一部として一般的に行われている。しかし、石綿小体が標本の切片の面と同じ角度に存在しないと石綿小体は切断され、石綿小体の全体像を観察できない。また、検索する切片の面積が少ないと石綿小体が少数しか存在しない場合、検出することができない。これに対して、組織を化学的に消化し、含鉄小体を含んだ粒子をフィルター上に集める方法は、粒子に加わるアーチファクト(修飾)が少ない。溶解法により組織中と同じ状態で石綿小体を回収し、観察することができる。石綿小体は、”細長い構造で、透明で細長い芯を持つ”ので、熟練すると、含鉄小体が石綿小体なのか、石綿以外の物質からなるのかを同定することができる(4)。

組織を処理する方法、解析する組織の量、解析に用いる器具によって得られる結果が異なることがある。Roberts Fらは、2つの異なる方法による結果を比較検討した。その結果、異なる方法により、石綿繊維の計測値は異なった。しかし、組織切片上で検討した石綿小体の数は、観察者間で再現性があった。従って、個々の施設が、一般の人の肺内の石綿ばく露の量を測定し、石綿ばく露の基準値としてのデータを持つべきである(7)。Gibbs Aら、Henderson DWらも、それぞれの施設は、それぞれ異なる石綿分析方法を用いているので、Helsinki Criteriaに用いられている石綿繊維のレベルと比較するべきではない、と報告している(6, 8)。

Dodson RFらは、肺組織を消化して石綿繊維および石綿小体濃度を測定する過程で、石綿繊維や石綿小体が混入、あるいは消失する可能性を検討した。洗浄液を検討し、洗浄液の1つに石綿小体を認めたが、他に石綿小体、石綿繊維を認めなかったため、この方法による混入や消失の可能性は低いと報告している(9)。

(3) 非侵襲的方法による石綿小体の観察

石綿小体の存在の証明は、一般的に手術あるいは解剖により摘出した肺で行われるが、非侵襲的に石綿小体の存在を証明する方法として、喀痰や気管支肺胞洗浄液を用いる方法がある。

イタリアのAlderiso Mらは労働者の喀痰の細胞像、dust cell、石綿小体の出現頻度を調べた。石綿小体の検出率は、交通に関わる警官は164例中1例(0.6%)であるのに対して、鉄道労働者は218例中4例(1.8%)で、後者の方が石綿ばく露の危険性が高いことがわかった(10)。

Paris Cらは、定年を過ぎた270人の紡績業あるいは摩擦物質工場の労働者の53%に

喀痰中に石綿小体を認めたと報告している。彼らは、石綿小体は定年後も長く肺内とどまっているため、ハイリスクグループの同定に用いることができるとしている (11)。

気管支肺胞洗浄液を用いて石綿ばく露が評価できるかどうか検討した報告がある。Vathesatogkit P らは石綿ばく露歴のある建設労働者 30 例と健常志願者 30 例に関して、気管支肺胞洗浄液を検討し、石綿小体を認めたと症例は、石綿ばく露歴のある被験者の方が健常志願者よりも多かった(30 例中 10 例(33%) 対 30 例中 0 例)と報告している(12)。また、Rivolta G らは、対照群の被験者の気管支肺胞洗浄液中の石綿小体濃度は、最大 0.25 個/mL～最小 0 個/mL であった(平均=0.03、SD(標準偏差)=0.64)が、労働者集団被験者では、最大 9.0 個/mL～最小 0.15 個/mL(平均=2.38、SD=2.72)であったと報告している(13)。いずれの報告も、気管支肺胞洗浄液で、石綿ばく露の評価は可能であるとしている。

また Dumortier P らは、気管支肺胞洗浄液の石綿小体解析のデータベースを 1983～2000 年の期間について検討し、年による石綿小体の平均濃度の変化はほとんど認められなかったが、極めて高濃度を呈する患者については、経時的にその値が低下していたと報告している。石綿ばく露が、石綿一次ばく露労働者から、石綿含有物質の取り扱い中にばく露した労働者や建造物内または工業敷地内で石綿ばく露した労働者などに、移行した可能性があるとしている(14)。

(4) 埋葬後の死体における石綿小体

石綿小体の解析を埋葬後の標本など、死後に時間がたった標本で評価できるかについては、石綿小体は埋葬後も、形態学的に組織中で安定であるという報告(15)と、石綿小体の数は死後、時間とともに減少するという報告(16)がなされている。

(5) 石綿小体の体内での移動について

Dodson RF らは、中皮腫症例 20 例を検討した結果、石綿小体は肺には 18 例に、腸間膜には 5 例に、大網には 2 例に検出されたと報告している。非被覆石綿繊維は肺には 19 例に、肺以外にも 17 例に認められた。肺以外に認められた石綿繊維の種類はアモサイトが多かった。肺内に含鉄小体が多く認められるほど、大網に角閃石族の石綿繊維が検出されやすかった。石綿小体が肺から肺外へ移動する機序は、リンパ管による(17, 18)。また、21 例の非職業性に石綿にばく露された症例のリンパ節と肺の石綿繊維および石綿小体を比較した。8 例にはリンパ節に石綿繊維を認めなかったが、リンパ節に石綿を認めた 13 例中 12 例には石綿の数は肺よりもリンパ節に多かった。リンパ節で認められた繊維の多くは短く(<5 ミクロン)、ほとんどは非商用角閃石族であった。2 例にはリンパ節内に含鉄小体を認めた。リンパ節に石綿繊維や石綿小体が運ばれるとそこから排除される率は低いいため、生涯のばく露の指標になる可能性を報告している(19)。

(6) 石綿小体の生物学的活性の有無

石綿小体が石綿関連疾患に対してどのような役割を果たしているかについては、相反

する仮説が存在する。1つは、マクロファージにより形成される石綿小体は石綿繊維の細胞傷害性から組織を保護するという説で、他の一つは鉄の沈着によりフリーラジカルの産生が増し、石綿繊維の細胞傷害性を更に増すという説である。実際に、次亜塩素酸ナトリウムで処理して回収された石綿小体は DNA 鎖を切ると報告されている。しかし、次亜鉛素酸ナトリウムや塩基により組織を溶解して石綿小体を回収することにより、石綿小体に修飾が加わる可能性がある。Borelli V らは、磁気を利用した分離器により肺組織から石綿小体を回収し、構造的には溶解法と同じ石綿小体を得られたと報告した。石綿小体を被覆するタンパク質は、主に ferritin であり、albumin も含まれた。磁気を利用して回収された石綿小体は、白血球と反応し細胞傷害性を示し、活性化酸素を発生することを明らかにした。非被覆石綿繊維による活性化酸素の発生はわずかで、次亜鉛素酸ナトリウムにより処理された石綿小体は活性化酸素の発生はなかった (20)。

(7) 中皮腫

ドイツの中皮腫登録 (1987~1999 年) の検討で、光学顕微鏡により、患者の 84.8% は石綿含有量が多いことが確認された。腹膜中皮腫患者の肺の石綿含有量は、胸膜中皮腫患者より明らかに多かったと報告されている (21)。イタリアの胸膜中皮腫 442 例の 67% において肺切片に石綿小体を認めた。また、109 例で石綿小体の分離及び計数を行い、石綿小体濃度は乾燥肺組織 1 g 当たり 20~10,000,000 本であった (22)。

Dodson RF らは米国のさまざまな地域から入手した病理診断で中皮腫とされた 54 例から得た肺組織を、含鉄小体含有量と非被覆石綿繊維含有量に関して評価した。27 例には、乾燥組織 1 g 当たり 1,000 個の含鉄小体が認められた。石綿の種類は、アモサイトが最も多く認められ、次いでアンソフィライトが多く認められた。組織内にトレモライトが認められる場合、アンソフィライトも認められることが極めて多かった。少数のさまざまな種類の石綿繊維が光学顕微鏡で認められるが、クリソタイルが認められることは極めて少なかった。すべての種類の繊維の大半は短い (<8mm) 繊維であったが、石綿の各種類ごとに、これよりやや長い繊維も確認された。患者の多くは、複数のタイプの石綿が肺に認められた (23)。Rogli VL らは 268 例の中皮腫症例について繊維含有量分析を実施した。分析した職業カテゴリーのうち 1 例を除いた全例において商業用角閃石族がバックグラウンド濃度を上回った。268 例中 36 例にクリソタイル繊維を検出したが、このうち 2 例を除く全例においても商業用角閃石族がバックグラウンド濃度を上回った。商業用角閃石族は、米国で認められる中皮腫症例の大半の原因であると報告している (24)。

米国の多数の労働者がブレーキ修繕の際にクリソタイルにばく露しているが、このうち中皮腫を発症するものはごくわずかである。疫学研究と労働衛生研究では、ブレーキ労働者において中皮腫の発症リスクが高いことを証明できていない。Butnor KJ らは、ブレーキダストには呼吸に支障のない極めて低濃度のクリソタイルが含まれるが、そのクリソタイルの多くは肺クリアランスが速い傾向にある短い繊維から成り、一部のブレーキ労働者では、肺内の商業用角閃石族が高濃度を示すことから、これらの繊維に気付

かずにばく露されていることが中皮腫発症に関係していると報告している (25)。

Bianchi C らはイタリアの Manfalcone 病院で 1979 年から 2002 年の間に胸膜中皮腫と診断された 215 例のうち、死後に標本が得られた 169 例について、胸膜中皮腫以外に悪性腫瘍を発生した症例を検討した。32 例 (18.9%) が胸膜中皮腫以外に悪性腫瘍を発生していた。いずれも石綿ばく露歴があり、23 例は造船所に勤務し、3 例は建築に従事していた。6 例は女性で、石綿にばく露された作業着を洗濯することにより自宅でもばく露された。これらの症例の肺組織中の石綿小体濃度は乾燥肺 1g 当たり 60-230,000 本であった。造船所に勤務した症例が石綿小体濃度が高かった (26)。

香港で 1988 年から 2002 年に発生した中皮腫のうち診療録を確認できた 48 例のうち石綿小体を認めたものは 6 例 (12.5%) で内訳は喀痰が 2 例で、死後に得られた肺組織が 3 例、胸膜生検が 1 例だった。一方、石綿肺は 28.4% に石綿小体を認め、中皮腫の発生には石綿肺に比べて低濃度の石綿ばく露の関与が示唆された (27)。

日本の報告には、Kishimoto T らの報告がある。瀬戸内海に面した一地域の病院において、中皮腫 106 症例 (男性 97 例、女性 9 例、平均 64.8 ± 5.3 歳) を調査した。100 例は石綿ばく露経験者であった。肺における石綿小体濃度は高く、石綿繊維の主なタイプは、クロシドライトとアモサイトであった。6 例はクリソタイルへのばく露により発症した (28)。

女性の中皮腫を検討した報告として、Bianchi C らの論文がある。彼らは胸膜中皮腫が認められた女性患者 33 例を検討した。全員が石綿ばく露の既往があった。21 例に組織切片で石綿小体を認めた。石綿小体の含有量は、ごく少数から乾燥肺 1g 当たり 92,000 個までであった (29)。また、Dodson RF らは職業性ばく露があり、あるいは家族に職業性ばく露があり、中皮腫で死亡した女性 15 例から採取した肺組織を、含鉄小体と非被覆石綿繊維の組織含有量に関して評価した。光学顕微鏡による検討で石綿小体を 13 例に、透過型電子顕微鏡による検討で石綿繊維を全員に認めた。アモサイトが最も多く、トレモライトが続いた。複数の種類の石綿を認めるものもみられた (30)。

家族性の中皮腫に関する報告がある。イタリアの胸膜中皮腫 610 例の調査により、40 例の家族性症例を明らかにした。患者は全員石綿にばく露しており、主に造船所でばく露していた。通常の肺組織で石綿小体が認められたのは 27 例であった。肺組織を化学的に消化した検討で、乾燥肺 1 g 当たり 70~約 900,000 個の石綿小体が認められた。血縁関係のない家族性症例もあることから、家族に共通した環境因子があると考えられた (31)。

(8) 肺がん

Badorrey MI らは、化学的消化後の気管支肺胞洗浄液中 (患者 93 例)、または肺組織中 (患者 42 例) の石綿小体濃度を測定した。肺がん患者群の 25 例 (30%) から職業性石綿ばく露が報告され、13 例は気管支肺胞洗浄液または肺組織において石綿小体が検出され、特に 3 例 (4%) からは高濃度の石綿小体が検出された。スペインでは、肺がんの 4% は職業性石綿ばく露と関連があると報告している (32)。

Mollo F らは、肺の組織所見と化学的消化による肺組織中の石綿小体濃度から、924例の肺がん症例のうち石綿ばく露に由来する肺がんの割合を検討した。上葉よりも下葉あるいは中葉の石綿小体濃度が高く、統計学的に有意差があった ($P=0.02$)。肺がんの組織型と石綿小体濃度には関係認めなかった。56例(約6%)が組織学的に石綿肺と診断され、これらは石綿ばく露により発症した肺がんである。これらのうち12例は初回の組織学的検討で石綿肺を認めなかったが、石綿小体濃度が乾燥肺1g当たり1,000本以上であるため職業性ばく露が示唆され、更に切片を作成して石綿肺であることを確認した。これらの56例の石綿小体濃度の平均値は乾燥肺1g当たり3,281本であった(33)。

Kishimoto T らは、石綿ばく露により誘発されたと考えられる原発性肺がん患者120例の特徴を分析した。剖検または手術で採取した72例の肺湿重量5g中の石綿小体数は150個以上であり、これは職業性石綿ばく露を意味した。32例の石綿繊維の種類は、14例がクロシドライト、10例がアモサイト、8例がクリソタイルであった(34)。

Dodson RF らは、石綿ばく露歴があり、肺がんで死亡した20例の組織について、石綿小体と非被覆石綿繊維の有無に関して評価した。その結果、20例中17例に石綿小体を認めたが、5例は一般人と同程度だった(肺湿重量1g当たり含鉄小体20個未満)。大半の例が肺組織に複数の種類の石綿繊維が存在した(35)。

Rogli VL and Sanders LL は、石綿訴訟に関係した原発性肺がん例234例の石綿ばく露の程度を肺組織を溶解して検討した。石綿肺を有する群70例(Group I)、胸膜プラークがあるが石綿肺がない症例44例(Group II)、胸膜プラークも石綿肺もない群120例(Group III)に分類した。肺がんは上葉に下葉より多く発生した(3:1)。組織型は腺癌が多かった。Group Iの石綿小体濃度の中央値(肺湿重量1gあたり27,300本)はGroup II(肺湿重量1gあたり710本)より35倍高く、Group III(肺湿重量1gあたり80本)より300倍高かった。また、位相差顕微鏡で検討した結果、Group Iの石綿繊維の濃度は、Group IIの20倍高く、Group IIIの50倍高かった。この差は、商業用角閃石族によるものだった。石綿ばく露歴がある原発性肺がんにおいて、病理学的に石綿肺を有する患者は、胸膜プラークのみ有する患者あるいは胸膜プラークも石綿肺も有さない患者と比較して、肺内の石綿含有量が著明に高い。また、対照群の石綿小体濃度の上限は肺湿重量1gあたり22本(乾燥肺1gあたり220本)であると報告している(36)。Helsinki Criteriaにおける肺がんの発症リスクを2倍に上昇させる石綿小体濃度(乾燥肺1gあたり5,000-15,000本)は、Rogli VL and Sanders LLの論文の対照群の値の23倍高い値である(8)。

Henderson DW らは石綿ばく露と肺がんのreviewの中で、石綿小体が乾燥肺1gあたり5,000本より多いことは、一般の人ではありえず、職業ばく露を意味し、5,000本より多い症例の50%は細気管支と間質に軽度の線維化がみられ、組織切片で石綿小体が観察できると報告している。また、石綿関連肺がんの組織型は腺癌が多いとの報告もあるが、肺がんの4大組織型はいずれもみられ、喫煙により発生する肺がんとは違いがないとの報告もある。また、喫煙により発生する肺がんは上葉に多い(上葉:下葉=2:1あるいはそれ以上)が、石綿関連肺がんは下葉に多いという報告、上葉に多いという報告、

上葉、下葉による差はないという報告があり、部位による有意な差はなく、中枢性腫瘍と末梢性腫瘍の頻度の差もないと報告している (8)。

(9) 石綿肺

Chong S によるじん肺の解説によると、石綿肺と特発性間質性肺炎は CT 像も組織像も同じであるが、組織標本に石綿小体が存在することが、石綿肺に特異的である。また、肺の線維化とともに壁側胸膜の肥厚が存在することが石綿肺と特発性間質性肺炎を鑑別する上に最も重要であり、気管支肺胞洗浄液に石綿小体が存在すれば、石綿肺が強く疑われる (37)。Governor M らは、石綿肺の病理診断の基準として、よく膨らませた非腫瘍部の肺にびまん性の間質の線維化があり、切片 1 cm² 当たり 2 本以上の石綿小体が存在するという、Helsinki での Consensus report を引用している (38)。

(10) 円形無気肺

岸本らは、石綿ばく露によって発生した円形無気肺 15 症例を対象に臨床的検討を行った。5 例について肺内の石綿小体を検討したところ、10,000 個以上の石綿小体を検出し、円形無気肺は高濃度被曝者で発生する可能性を報告している (39)。

文献リスト

- (1) Roggli VL, McGavran MH, Subach J, Sybers HD, Greenberg SD. Pulmonary asbestos body counts and electron probe analysis of asbestos body cores in patients with mesothelioma: a study of 25 cases. *Cancer*. 1982; 50(11):2423-2432.
- (2) Roggli VL, Pratt PC, Brody AR. Asbestos content of lung tissue in asbestos associated diseases: a study of 110 cases. *Br J Ind Med*. 1986; 43(1):18-28.
- (3) Dodson RF, Williams MG, Huang J, Bruce JR. Tissue burden of asbestos in nonoccupationally exposed individuals from east Texas. *Am J Ind Med*. 1999; 35(3):281-286.
- (4) Dodson RF, Atkinson MA. Measurements of asbestos burden in tissues. *Ann N Y Acad Sci*. 2006; 1076:281-291.
- (5) Dumortier P, Broucke I, De Vuyst P. Pseudoasbestos bodies and fibers in bronchoalveolar lavage of refractory ceramic fiber users. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001; 164(3):499-503.
- (6) Gibbs A, Attanoos RL, Churg A, Weill H. The "Helsinki criteria" for attribution of lung cancer to asbestos exposure: how robust are the criteria? *Arch Pathol Lab Med*. 2007; 131(2):181-183.
- (7) Roberts F, Mackinnon JL, Cherie L, Burnett RA, Harper CM. Interobserver variability in analysis of asbestos fibres and asbestos bodies in human lung tissue. *Med Sci Law*. 2004; 44(2):151-159.
- (8) Henderson DW, Rödelsperger K, Woitowitz HJ, Leigh J. After Helsinki: a multidisciplinary review of the relationship between asbestos exposure and lung cancer, with emphasis on studies published during 1997-2004. *Pathology*. 2004; 36(6):517-550.
- (9) Dodson RF, O'Sullivan M, Hammar SP. Quality control analysis of the potential for asbestos contamination during tissue processing in pathology laboratories. *Arch Pathol Lab Med*. 2004; 128(7):781-784.
- (10) Alderisio M, Cenci M, Mudu P, Vecchione A, Giovagnoli MR. Cytological value of sputum in workers daily exposed to air pollution. *Anticancer Res*. 2006; 26(1A):395-403.
- (11) Paris C, Galateau-Salle F, Creveuil C, Morello R, Raffaelli C, Gillon JC, Billon-Galland MA, Pairon JC, Chevreau L, Letourneux M. Asbestos bodies in the sputum of asbestos workers: correlation with occupational exposure. *Eur Respir J*. 2002; 20(5):1167-1173.
- (12) Vathesatogkit P, Harkin TJ, Addrizzo-Harris DJ, Bodkin M, Crane M, Rom WN. Clinical correlation of asbestos bodies in BAL fluid. *Chest*. 2004; 126(3):966-971.
- (13) Rivolta G, Prandi E, Sogliani M, Picchi O. [Significance of bronchoalveolar lavage in demonstrating previous exposure to asbestos] *Med Lav*. 2001; 92(3):166-172.

- (14) Dumortier P, Thimpont J, de Maertelaer V, De Vuyst P. Trends in asbestos body counts in bronchoalveolar lavage fluid over two decades. *Eur Respir J.* 2003; 22(3):519-524.
- (15) Dodson RF, Atkinson MA, O'sullivan M. Stability of ferruginous bodies in human lung tissue following death, embalmment, and burial. *Inhal Toxicol.* 2005; 17(14):789-795.
- (16) Mollo F, Cravello M, Andreozzi A, Burlo P, Bo P, Attanasio A, De Giuli P. Asbestos body burden in decomposed human lungs. *Am J Forensic Med Pathol.* 2000; 21(2):148-150.
- (17) Dodson RF, O'Sullivan MF, Huang J, Holiday DB, Hammar SP. Asbestos in extrapulmonary sites: omentum and mesentery. *Chest.* 2000; 117(2):486-493.
- (18) Dodson RF, O'Sullivan MF, Brooks DR, Bruce JR. Asbestos content of omentum and mesentery in nonoccupationally exposed individuals. *Toxicol Ind Health.* 2001; 17(4):138-143.
- (19) Dodson RF, Huang J, Bruce JR. Asbestos content in the lymph nodes of nonoccupationally exposed individuals. *Am J Ind Med.* 2000; 37(2):169-174.
- (20) Borelli V, Brochetta C, Melato M, Rizzardi C, Polentarutti M, Busatto C, Vita F, Abbate R, Gotter R, Zabucchi G. A procedure for the isolation of asbestos bodies from lung tissue by exploiting their magnetic properties: a new approach to asbestos body study. *J Toxicol Environ Health A.* 2007; 70(14):1232-1240.
- (21) Neumann V, Rutten A, Scharmach M, Muller KM, Fischer M. Factors influencing long-term survival in mesothelioma patients--results of the German mesothelioma register. *Int Arch Occup Environ Health.* 2004; 77(3):191-199.
- (22) Bianchi C, Brollo A, Ramani L, Bianchi T, Giarelli L. Asbestos exposure in malignant mesothelioma of the pleura: a survey of 557 cases. *Ind Health.* 2001; 39(2):161-167.
- (23) Dodson RF, Graef R, Shepherd S, O'Sullivan M, Levin J. Asbestos burden in cases of mesothelioma from individuals from various regions of the United States. *Ultrastruct Pathol.* 2005; 29(5):415-433.
- (24) Roggli VL, Sharma A, Butnor KJ, Sporn T, Vollmer RT. Malignant mesothelioma and occupational exposure to asbestos: a clinicopathological correlation of 1445 cases. *Ultrastruct Pathol.* 2002; 26(2):55-65.
- (25) Butnor KJ, Sporn TA, Roggli VL. Exposure to brake dust and malignant mesothelioma: a study of 10 cases with mineral fiber analyses. *Ann Occup Hyg.* 2003; 47(4):325-330.
- (26) Bianchi C, Bianchi T, Ramani L. Malignant mesothelioma of the pleura and other malignancies in the same patient. *Tumori.* 2007; 93(1):19-22.
- (27) Chang KC, Leung CC, Tam CM, Yu WC, Hui DS, Lam WK. Malignant mesothelioma in Hong Kong. *Respir Med.* 2006; 100(1):75-82.
- (28) Kishimoto T, Ozaki S, Kato K, Nishi H, Genba K. Malignant pleural mesothelioma in parts of Japan in relationship to asbestos exposure. *Ind Health.* 2004; 42(4):435-439.
- (29) Bianchi C, Bianchi T, Ramani L. [Malignant mesothelioma of the pleura among

- women] *Med Lav.* 2004; 95(5):376-380.
- (30) Dodson RF, O'Sullivan M, Brooks DR, Hammar SP. Quantitative analysis of asbestos burden in women with mesothelioma. *Am J Ind Med.* 2003; 43(2):188-195.
 - (31) Bianchi C, Brollo A, Ramani L, Bianchi T, Giarelli L. Familial mesothelioma of the pleura--a report of 40 cases. *Ind Health.* 2004; 42(2):235-239.
 - (32) Badorrey MI, Monso E, Teixido A, Pifarre R, Rosell A, Llatjos M. [Frequency and risk of bronchopulmonary neoplasia related to asbestos] *Med Clin (Barc).* 2001; 117(1):1-6.
 - (33) Mollo F, Magnani C, Bo P, Burlo P, Cravello M. The attribution of lung cancers to asbestos exposure: a pathologic study of 924 unselected cases. *Am J Clin Pathol.* 2002; 117(1):90-5.
 - (34) Kishimoto T, Ozaki S, Kato K, Nishi H, Genba K. Malignant pleural mesothelioma in parts of Japan in relationship to asbestos exposure. *Ind Health.* 2004; 42(4):435-439.
 - (35) Dodson RF, Brooks DR, O'Sullivan M, Hammar SP. Quantitative analysis of asbestos burden in a series of individuals with lung cancer and a history of exposure to asbestos. *Inhal Toxicol.* 2004; 16(9):637-647.
 - (36) Roggli VL, Sanders LL. Asbestos content of lung tissue and carcinoma of the lung: a clinicopathologic correlation and mineral fiber analysis of 234 cases. *Ann Occup Hyg.* 2000; 44(2):109-117.
 - (37) Chong S, Lee KS, Chung MJ, Han J, Kwon OJ, Kim TS. Pneumoconiosis: comparison of imaging and pathologic findings. *Radiographics.* 2006; 26(1):59-77.
 - (38) Governa M, Amati M, Bellis D, Bichisecchi E, Santarelli L. Diagnosis of asbestos-related pleuropulmonary diseases. *Med Lav.* 2006; 97(3):463-474.
 - (39) 岸本卓巳, 小崎晋司, 藤岡英樹, 岡原正幸, 大家政志, 木村和陽. 石綿ばく露によって発生した円形無気肺の臨床的検討. *日本呼吸器学会雑誌.* 2002; 40(2):95-100.

(廣島健三)

2.4.2 石綿繊維（非被覆繊維）

本項では、電子顕微鏡を使った組織内の石綿繊維分析で得られた、石綿繊維の種類と含有量・サイズに関する知見についてレビューする。なお、石綿小体と石綿繊維の分析が両方実施されている場合も多く、石綿小体の章でも石綿繊維の知見が述べられている。電子顕微鏡による石綿繊維の種類と同定と定量的分析は病因との関係、過去の石綿ばく露歴とばく露量の推定に有効な手段であるが、分析結果は、計測方法・条件で左右されるため、これらの影響を考慮して比較評価する必要がある(1)。最初に、取り上げた主な研究における、使用電子顕微鏡の種類と計測条件（計測時の倍率（検出倍率）、検出繊維の定義）を次表に示した。

顕微鏡の種類	計測倍率 (×1000)	計測繊維長の 下限 (μm)	計測繊維の アスペクト比	文献番号
SEM	1	5	3 : 1	(9), (12)
SEM	5	1	3 : 1	(14)
TEM	22	1	3 : 1	(5), (6)
TEM	22		3 : 1	(8)
TEM	20	0.5	5 : 1	(10), (27), (30)
TEM	20, 16	0.5	3 : 1	(11), (13)
TEM	15	0.5	3 : 1	(25)
TEM		なし	3 : 1	(15)
TEM	14			(16)
TEM		なし	3 : 1	(22)
TEM	5			(28)
STEM	10	1	3 : 1	(18)

電子顕微鏡であっても、検出できる最小繊維のサイズは条件によって異なる。走査型電子顕微鏡（SEM）では、同じ倍率でも検出可能な繊維の下限はスクリーンの大きさによって異なる点、低倍率では解像度も劣り、小さな繊維を検出できない点に注意する必要がある。透過型電子顕微鏡（TEM）による計測は1.5万～2万倍前後の倍率で行われることが多く、一部を除いて、少なくとも1μmより長い繊維が計測されている。走査透過型電子顕微鏡（STEM）による計測が1例あるが、これはTEMに装着したSTEM検出器を使用したものである。

(1) 環境中に存在する繊維状物質のばく露評価

環境中に存在する繊維状物質によるばく露に関しては、トレモライトーアクチノライト系の角閃石繊維が主に注意されているが、石綿として定義される6種類の鉱物に属さない繊維状鉱物による中皮腫発生の可能性が示されている(2,3)。中皮腫発症例が多いイタリア・シシリー島の町（ビアンカビッラ）の住民の喀痰から、弗素エデン閃石（Fluoro-edenite）が検出された。弗素エデン閃石はカルシウム角閃石の一種で、町内の採石場の岩石に含まれるものは結晶構造中のOHがFに殆ど置き換わった端成分に近く、繊維状の形態をしている。調査は、慢性の閉塞性肺疾患で入院した30年以上居住する45歳以上の町民について、繊維と含鉄小体の測定が位相差顕微鏡とSEMで行われた。12例中6例（女性4例、男性2例）で弗素エデン閃石が確認され、痰中の繊維濃

度は0.04~10本/g、繊維長は20~40 μm 、幅は0.5 μm 未満であった。含鉄小体は検出されていない。従来の石綿の定義に属さない角閃石繊維へのばく露と中皮腫発症との関連性が注目される。同様な例は、アメリカ・リビー産のバーミキュライト鉱石に伴う角閃石繊維でも認められ、トレモライト-アクチノライト繊維の他に繊維状のウィンチ閃石(Winchite)の存在が確認されている。リビー産バーミキュライトの加工に従事した人の肺からはこれら2種類の角閃石繊維が検出されている(4)。

トルコのカップドキア地域ではエリオナイト繊維による中皮腫症例が多く知られている。トルコではトレモライト繊維による環境ばく露も起こっており、エリオナイトばく露地域に住む村民のBALF中の含鉄小体、繊維状物質の種類が調べられた。16例中12例のBALF中に1本/mlを超える含鉄小体が検出され、その中核繊維は殆どエリオナイト繊維であった。エリオナイト繊維は全てのBALF検体で確認されたが、トレモライト繊維も確認され、長さ8 μm を超える繊維中のトレモライト繊維の割合は他のトルコ地域と同程度であった。従ってBALF中の繊維分析がトルコにおけるエリオナイトばく露の指標に適するとしている(5)。さらに、ベルギーに住むトルコ移民男女68例のBALF中の繊維分析を行い、環境ばく露と移住後の職業性ばく露による肺内石綿の動態が検討された。BALF中の主な繊維はトレモライト繊維であり、アモサイトまたはクロシドライト含有量が増加している事例も少数認められた。検査は移住から1~38年後に行われており、BALF中の繊維量は過去の環境ばく露の程度を十分に反映していると考えられている(6)。

トレモライト繊維による環境ばく露は、トレモライト含有白土を使う住居があるニューカレドニアでも知られている。大気中の石綿濃度測定と住民の肺組織・BALFの分析がTEMで行われている。大気中石綿濃度と肺内トレモライト繊維量は相関関係にあり、肺内石綿濃度は職業性ばく露濃度に匹敵することが明らかとなっている(7)。

(2) 中皮腫・肺がんと肺内石綿繊維の評価

① 中皮腫

中皮腫症例の肺組織内の石綿繊維分析と評価が引き続き行われている。分析TEMを使い、50歳以下で中皮腫と診断された患者の剖検肺組織の石綿繊維と繊維状物質の分析が対照群と比較して行われた。中皮腫の原因となる石綿繊維の寄与率はアモサイトとクロシドライトで約80%を占め、トレモライトが約7%であった。クリソタイルは肺内からのクリアランスが速いため、剖検例からは信頼できる評価が不可能とされたが、トレモライトがこれに代わる指標と考えられた。石綿以外の繊維状物質(ムライト、鉄、ルチル、雲母、シリカ、カオリン、アルミナ)が中皮腫と関係する可能性はないと判断された(8)。

他に、プレーキ製品から発生するクリソタイル粉じんへのばく露歴を持つ中皮腫事例の肺内石綿が分析SEMで検索されている。SEMの分解能では細かいクリソタイルが検出できていない可能性も考慮しているが、何らかの機会に角閃石石綿を吸入したことが中皮腫の原因と推定している(9)。その他に分析TEMを使った、中皮腫で死亡した女性の

肺内石綿分析(10)、米国のさまざまな地域から得た病理診断で中皮腫とされた 54 例の肺組織の石綿分析(11)も報告されている。

② 肺がん

肺がん患者の肺組織内石綿繊維量と石綿ばく露歴が検討された。原発性肺がん 221 例に対し分析 SEM による石綿繊維分析を行い、湿肺組織 1 グラム中に存在する、長さが 5 μm 以上の石綿繊維をクロシドライト・アモサイト、その他の角閃石石綿、クリソタイルに分けて整理された。石綿肺患者 70 例 (第 I 群)、胸膜プラークを認めるが石綿肺ではない患者 44 例 (第 II 群)、どちらもない患者 120 例 (第 III 群) に対して、第 I 群の総石綿繊維数は第 II 群のほぼ 20 倍、第 III 群の 50 倍多かった。この差の原因はほぼすべてクロシドライト・アモサイトによるものであった(12)。

石綿ばく露歴があり、肺がんで死亡した事例について、分析 TEM による石綿繊維の検索が行われた。検索は繊維長 0.5 μm 以上の繊維を対象に行い、20 例中 19 例から石綿繊維が確認された。この内、肺内からクロシドライトが主に検出された例は、クロシドライトとクリソタイルを使用する石綿管製造に従事した職歴があり、ばく露歴と肺内石綿種の関連性が認められている。この例でクリソタイルが肺内から検出されないのは、吸入時のクリソタイルが細く短い繊維であったため、肺内に長く留まらなかったと考えている。残りの大半の例で肺内から複数の種類の石綿繊維が確認されている。石綿ばく露歴がある事例では肺内に長繊維の石綿が存在することが大きな特徴であった (13)。

(3) 職業性ばく露に伴う石綿繊維の評価

肺内石綿繊維分析によるクリソタイルばく露評価が課題となっている。クリソタイル鉱山労働者の肺内石綿繊維の分析は、肺内クリソタイルの動態を検討する上で参考となる。ロシア・アスベスト市の鉱山労働者、周辺住民の肺内分析が分析 SEM で行われた。平均すると肺内石綿の 9 割がクリソタイルであり、鉱山労働者の平均濃度は 1070 万本/g 乾燥重量、周辺住民の平均は 263 万本/g 乾燥重量であった。これはカナダ鉱山での報告と同程度のレベルである。肺内の角閃石石綿 (主にトレモライト) 濃度はカナダに比べて 1 桁低いレベルに留まっていたが (鉱山労働者で 10 万本未満から 190 万本)、大気中の石綿繊維濃度と比較すると肺内では 100 倍近く濃集していると考えられた(14)。南アフリカのクリソタイル鉱山労働者には中皮腫事例が認められておらず、鉱山労働者の肺内石綿繊維の検討が行われている。元鉱山労働者の肺内クリソタイル濃度は相対的に低く、100 万本/g 乾燥重量を超えたのは 9 例中 2 例のみであった。トレモライト繊維量も 1 例を除き、100 万本以下であった。これは南アフリカ産クリソタイルのトレモライト含有量が低い事を反映していると考えられた(15)。カナダ・ケベック州のセットフォードマイنز地域とアスベストス地域の剖検例を比較し、肺内石綿繊維濃度とサイズが両地域での肺疾患率と関係するか検討された。その結果、肺内のトレモライト繊維濃度が高いことがセットフォードマイنز地域労働者の高い肺疾患率と関係しており、繊維サイズは関係しないことが明らかとなった(16)。

クロシドライトの特殊な利用例として、タバコのフィルター材に添加し、タール・ニ

コチンを吸収させる用途がある。タバコ用フィルターの製造に従事し、クロシドライトのみにばく露して中皮腫となった事例2件の肺内石綿分析の結果が示されている。左右肺内のクロシドライト濃度、繊維サイズが分析 TEM で調べられ、単一の種類の石綿ばく露に対する肺内石綿の定量的データとなっている。2年間のみ従事した1例からは7000万本/g乾燥重量を超える石綿繊維が検出されている(17)。また、クロシドライト吹付け石綿のある仕事場で働き、胸膜中皮腫となった事例の STEM による分析では、1 μm を超える角閃石繊維が860万本/g乾燥重量、5 μm 以上の繊維で60万本が検出されている(18)。

不純物として石綿を伴う原料物質にばく露した事例の検討も行われている。リビー産バーミキュライトの加工場で50年前に夏休み2期にわたってアルバイトをして石綿肺症となった事例の肺内石綿分析結果がある。800万本/g乾燥重量を超える石綿繊維（トレモライト、アクチノライト、クリソタイル、アンソフィライト）が検出されており、その68%がトレモライト繊維であった。これら石綿繊維の他に、更に600万本弱の繊維状ウィンチ閃石も検出されている(4)。滑石石筆を使用していたアーク切断工の心膜中皮腫症例では、分析 TEM により肺内から繊維状のタルクとアクチノライト繊維が検出されている。滑石中に不純物として含まれた繊維状鉍物が中皮腫の原因となったことが示唆されている(19)。

(4) 石綿繊維のサイズと肺疾患の関係

中皮腫症例について肺組織と中皮組織に残る石綿繊維の種類とサイズが詳細に検討されている(20-22)。168の中皮腫症例から採取した肺または中皮組織から、組織消化法または25ミクロン厚切片の低温灰化法で試料を作製し分析 TEM で調べている。石綿繊維10,575本[肺組織中4,820本、中皮組織中5,755本（線維化した漿膜中1,259本、中皮腫組織中4,496本）]について、石綿種類別、サイズ別に集計した結果は以下のようであった。1) スタントンの仮説と一致する長く（8 μm 以上）細い（0.25 μm 以下）サイズの石綿繊維は全石綿繊維のわずか2.3%であった。2) 石綿繊維の大部分は長さが5 μm 以下（89.4%）であり、概して幅は0.25 μm 以下（92.7%）であった。3) 肺組織と中皮組織で検出される石綿繊維中の短く細い石綿繊維はクリソタイルが最も多かった。4) 組織切片の低温灰化法が短く細い繊維の検出に有効であった。これらの証拠から、中皮腫の一因に、細くて短い石綿繊維が関与すると結論づけ、短い繊維では発症リスクが低いと考える事は賢明でないとしている(22)。

中皮腫症例に限らず、従来の石綿繊維サイズと発症リスクに関する研究を注意深く検討した論評でも、短い繊維によるリスクを小さく見積もるべきでないと指摘されている。同時に、短い繊維の分析には、プロトコルを明確にし、分析 TEM による高倍率観察が必要であることが強調されている(23)。

(5) 肺実質以外の組織中の石綿繊維量

石綿ばく露量の推定として肺内の石綿小体あるいは石綿繊維の含有量の測定が行わ

れるが、肺内石綿のクリアランスの影響、中皮腫の標的組織である肺外組織に存在する石綿に関する検討も行われている(20, 21, 24-27)。中皮腫症例 20 例の肺組織内と腹膜腔組織内の石綿繊維分析が分析 TEM で行われた。石綿繊維は 19 例の肺内に認められ、このうち 17 例では 1 箇所以上の腹膜組織内にも認められた。腹膜組織中に最も多かったのはアモサイトで、肺組織で認められた角閃石石綿の総含有量、長さ、アスペクト比、含鉄小体含有量の特徴と類似していた。従って石綿繊維は、中皮腫が発生する腹膜腔領域にまで到達しており、肺組織内の石綿濃度とその特徴は肺外組織にも反映されている可能性を示唆している(24)。また、職業性の石綿ばく露歴が無い地方工業都市住民 21 例の、肺とリンパ節に存在する石綿の定量的比較を分析 TEM で行っている。8 例ではリンパ節内から石綿繊維が検出されなかったが、残りの殆どの例では 5 ミクロンより短い石綿繊維がリンパ節内から多数検出されている。このため肺内よりリンパ節内の石綿繊維分析が、ばく露量の指標とする際に優れている可能性を提起している(25)。更に、職業性の石綿ばく露歴がある肺がん・中皮腫 11 症例で肺とリンパ節に含まれる石綿繊維の定量が、分析 TEM を使って行われている。両肺と複数の部位のリンパ節内の石綿繊維量、種類、平均サイズなどが比較されている。リンパ節の部位とそこに留まる石綿繊維種の間には一定の傾向が認められている。各部位から検出される石綿繊維は角閃石系石綿、クリソタイルに関わらず、5 ミクロンより短い繊維が多数を占めており、肺内石綿繊維分析からばく露評価を行う際にこれらを見逃すことができないとしている(27)。

前節の石綿繊維のサイズに関する項で述べた、168 例の中皮腫症例の肺組織と中皮組織内の石綿繊維の分析 TEM による結果は以下のようにも整理されている。1) 石綿繊維は肺組織と中皮組織のほぼすべてで認められた。2) 肺内石綿繊維で最も多いのは、クリソタイルと角閃石が共に存在する場合か、角閃石のみが存在する場合であったが、クリソタイルのみの場合もあった。中皮組織では、石綿繊維の多くはクリソタイルであった。3) 肺内では、アモサイトが最も多く、続いてクリソタイル、クロシドライト、トレモライト-アクチノライト、アンソフィライトであった。中皮組織では、クリソタイルは角閃石より 30.3 倍多かった。4) 一部のの中皮腫例では、肺内または中皮組織で認められた石綿繊維はクリソタイルのみであった。5) 肺内と中皮組織の石綿繊維の平均数は、一般集団より 2 桁多かった(20,21)。

卵巣がんと石綿ばく露の関連について、ガスマスク製造に携わった女性労働者で卵巣がんの発生率が高いことが知られている。設備に石綿を使用するノルウェーの製紙工場の女性従業員の卵巣がん症例について卵巣内の石綿繊維検索が行われた。低倍率(5000倍)の分析 TEM による検討で、46 例中 2 例の卵巣組織から 26 万~41.5 万本/g 湿重量の石綿繊維が検出され、吸入した石綿繊維が卵巣まで移動した結果と解釈された。2 例とも家族に断熱材取り扱い従事者がおり、家庭内ばく露の可能性が高い。(28)

(6) BALF 中の石綿繊維分析

石綿ばく露労働者と対照群で BALF 中の石綿分析が TEM で行われた。ばく露期間が長い労働者は最近にばく露を受けた労働者より石綿繊維濃度が高く、ばく露終了後長年経

過しても、BALF 中の石綿繊維濃度は石綿ばく露に対する信頼できるマーカーとなることが確認された (29)。環境ばく露の評価においても、同様の BALF 分析が、過去のばく露に関する有効なマーカーとなることが示されている (5,6)。

クロシドライトとクリソタイルを扱うセメント製造作業者の BALF 中石綿分析が分析 TEM で行われている。石綿小体の核となる繊維種の同定と石綿繊維濃度分析が加わることで、過去にばく露した石綿繊維種を特定する際に高い精度が得られることが示されている (30)

文献リスト

- (1) Dodson RF, Atkinson MA. Measurements of asbestos burden in tissues. *Ann N Y Acad Sci.* 2006; 1076:281-291.
- (2) Bruno C, Comba P, Zona A. Adverse health effects of fluoro-edenitic fibers: epidemiological evidence and public health priorities. *Ann N Y Acad Sci.* 2006; 1076:778-783.
- (3) Putzu MG, Bruno C, Zona A, Massiccio M, Pasetto R, Piolatto PG, Comba P. Fluoro-edenitic fibres in the sputum of subjects from Biancavilla (Sicily): a pilot study. *Environ Health.* 2006; 5:20.
- (4) Wright RS, Abraham JL, Harber P, Burnett BR, Morris P, West P. Fatal asbestosis 50 years after brief high intensity exposure in a vermiculite expansion plant. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002; 165(8):1145-1149.
- (5) Dumortier P, Coplu L, Broucke I, Emri S, Selcuk T, de Maertelaer V, De Vuyst P, Baris I. Erionite bodies and fibres in bronchoalveolar lavage fluid (BALF) of residents from Tuzkoy, Cappadocia, Turkey. *Occup Environ Med.* 2001; 58(4):261-266.
- (6) Dumortier P, Gocmen A, Laurent K, Manco A, De Vuyst P. The role of environmental and occupational exposures in Turkish immigrants with fibre-related disease. *Eur Respir J.* 2001; 17(5):922-927.
- (7) Luce D, Billon-Galland MA, Bugel I, Goldberg P, Salomon C, Fevotte J, Goldberg M. Assessment of environmental and domestic exposure to tremolite in New Caledonia. *Arch Environ Health.* 2004; 59(2):91-100.
- (8) McDonald JC, Armstrong BG, Edwards CW, Gibbs AR, Lloyd HM, Pooley FD, Ross DJ, Rudd RM. Case-referent survey of young adults with mesothelioma: I. Lung fibre analyses. *Ann Occup Hyg.* 2001; 45(7):513-518.
- (9) Butnor KJ, Sporn TA, Roggli VL. Exposure to brake dust and malignant mesothelioma: a study of 10 cases with mineral fiber analyses. *Ann Occup Hyg.* 2003; 47(4):325-330.
- (10) Dodson RF, O'Sullivan M, Brooks DR, Hammar SP. Quantitative analysis of asbestos burden in women with mesothelioma. *Am J Ind Med.* 2003 Feb; 43(2):188-195.
- (11) Dodson RF, Graef R, Shepherd S, O'Sullivan M, Levin J. Asbestos burden in cases of mesothelioma from individuals from various regions of the United States. *Ultrastruct Pathol.* 2005; 29(5):415-433.
- (12) Roggli VL, Sanders LL. Asbestos content of lung tissue and carcinoma of the lung: a clinicopathologic correlation and mineral fiber analysis of 234 cases. *Ann Occup Hyg.* 2000; 44(2):109-117.
- (13) Dodson RF, Brooks DR, O'Sullivan M, Hammar SP. Quantitative analysis of asbestos burden in a series of individuals with lung cancer and a history of exposure to asbestos. *Inhal Toxicol.* 2004; 16(9):637-647.
- (14) Tossavainen A, Kovalevsky E, Vanhala E, Tuomi T. Pulmonary mineral fibers after

- occupational and environmental exposure to asbestos in the Russian chrysotile industry. *Am J Ind Med.* 2000; 37(4):327-333.
- (15) Rees D, Phillips JI, Garton E, Pooley FD. Asbestos lung fibre concentrations in South African chrysotile mine workers. *Ann Occup Hyg.* 2001; 45(6):473-477.
 - (16) Nayebzadeh A, Dufresne A, Case B, Vali H, Williams-Jones AE, Martin R, Normand C, Clark J. Lung mineral fibers of former miners and millers from Thetford-Mines and asbestos regions: a comparative study of fiber concentration and dimension. *Arch Environ Health.* 2001; 56(1):65-76.
 - (17) Dodson RF, Williams MG, Satterley JD. Asbestos burden in two cases of mesothelioma where the work history included manufacturing of cigarette filters. *J Toxicol Environ Health A.* 2002; 65(16):1109-1120.
 - (18) Schneider J, Rodelsperger K, Bruckel B, Kleineberg J, Weitowitz HJ. Pleural mesothelioma associated with indoor pollution of asbestos. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2001; 127(2):123-127.
 - (19) Fujiwara H, Kamimori T, Morinaga K, Takeda Y, Kohyama N, Miki Y, Inai K, Yamamoto S. An autopsy case of primary pericardial mesothelioma in arc cutter exposed to asbestos through talc pencils. *Ind Health.* 2005; 43(2):346-350.
 - (20) Suzuki Y, Yuen SR. Asbestos tissue burden study on human malignant mesothelioma. *Ind Health.* 2001; 39(2):150-160.
 - (21) Suzuki Y, Yuen SR. Asbestos fibers contributing to the induction of human malignant mesothelioma. *Ann N Y Acad Sci.* 2002; 982:160-176.
 - (22) Suzuki Y, Yuen SR, Ashley R. Short, thin asbestos fibers contribute to the development of human malignant mesothelioma: pathological evidence. *Int J Hyg Environ Health.* 2005; 208(3):201-210.
 - (23) Dodson RF, Atkinson MA, Levin JL. Asbestos fiber length as related to potential pathogenicity: a critical review. *Am J Ind Med.* 2003; 44(3):291-297.
 - (24) Dodson RF, O'Sullivan MF, Huang J, Holiday DB, Hammar SP. Asbestos in extrapulmonary sites: omentum and mesentery. *Chest.* 2000; 117(2):486-493.
 - (25) Dodson RF, Huang J, Bruce JR. Asbestos content in the lymph nodes of nonoccupationally exposed individuals. *Am J Ind Med.* 2000; 37(2):169-174.
 - (26) Dodson RF, O'Sullivan MF, Brooks DR, Bruce JR. Asbestos content of omentum and mesentery in nonoccupationally exposed individuals. *Toxicol Ind Health.* 2001; 17(4):138-143.
 - (27) Dodson RF, Shepherd S, Levin J, Hammar SP. Characteristics of asbestos concentration in lung as compared to asbestos concentration in various levels of lymph nodes that collect drainage from the lung. *Ultra-struct Pathol.* 2007 ;31(2):95-133.
 - (28) Langseth H, Johansen BV, Nesland JM, Kjaerheim K. Asbestos fibers in ovarian tissue from Norwegian pulp and paper workers. *Int J Gynecol Cancer.* 2007 ;17(1):44-49.

- (29) Sartorelli P, Scancarello G, Romeo R, Marciano G, Rottoli P, Arcangeli G, Palmi S. Asbestos exposure assessment by mineralogical analysis of bronchoalveolar lavage fluid. *J Occup Environ Med.* 2001; 43(10):872-881.
- (30) Dodson RF, O'Sullivan M, Brooks D, Levin JL. The sensitivity of lavage analysis by light and analytical electron microscopy in correlating the types of asbestos from a known exposure setting. *Inhal Toxicol.* 2003; 15(5):461-471.

(篠原也寸志)

3. 一般環境を経由した石綿ばく露による健康被害（中皮腫）に関する情報レビュー結果

中皮腫の発生原因として重要である石綿は、これまでに広く工業的に利用されてきたため、石綿ばく露の機会には職業性ばく露以外にも様々である。非職業性ばく露としては、石綿に汚染された作業衣を家庭に持帰って洗濯することなどによる傍職業性（家庭内）ばく露、石綿鉱山や石綿製品製造工場の近隣に居住して石綿ばく露を受ける近隣ばく露、それ以外にも石綿に汚染された土壌に由来する環境ばく露が存在する。これまでに中皮腫症例の石綿ばく露に関しては、職業性ばく露の割合が最も多いが、環境ばく露、家庭内ばく露による非職業性ばく露も報告されてきている。そこで、本稿では、家庭内ばく露、近隣ばく露を含めた石綿環境ばく露による中皮腫発生について、2000年以降に諸外国で公表された疫学研究を中心にレビューする。

3.1.1 環境ばく露：石綿および石綿以外の天然鉱物繊維

石綿の環境ばく露による中皮腫発生に関して、トルコ（中央・南東部アナトリア地方）などでのトレモライトばく露(1-4)、中国でのクロシドライトばく露(5-6)などの疫学研究が報告されている。また石綿以外の繊維状鉱物の環境ばく露による中皮腫発生として、トルコの Cappadocia 地域でのエリオナイト（繊維状ゼオライトの一種）に関する報告がある(7)。

土壌が自然に石綿等で汚染された地域では、石綿ばく露リスクのある集団は一般住民であり、出生時からばく露される可能性がある。それゆえ、これらの地域の多くでは、中皮腫症例の性別比はほぼ 1.0 であった。また、平均年齢は 50～60 歳であったことが報告されている(8)。

(1) トレモライト

トルコの東アナトリア地方マラティヤ州 Hekimhan 町では、環境中にトレモライトやクリソタイルの繊維が存在する。この町での肺がんと中皮腫の罹患率はそれぞれ 8.23 と 1.45（対 10 万人）であり、マラティヤ州の全住民の肺がん罹患率（3.39（対 10 万人））と中皮腫罹患率（0.21（対 10 万人））に比べて高かったことから、肺がんと中皮腫の発生に環境中のトレモライトやクリソタイルのばく露が役割を果たしていることが示された(1)。

このような石綿繊維の環境ばく露による中皮腫発生には、現地の住民が石綿を含む汚染土壌を水漆喰などとして家庭用に長期間使用することが関連している。

トルコ中央アナトリア地方エスキシェヒル周辺の村に居住しており、石綿（トレモライトおよび他の石綿）に汚染された混合土使用による環境ばく露歴を有する農村住民コホート 1,886 名を対象とし、胸膜中皮腫の発生率が検討された。観察期間中 24 名が胸膜中皮腫により死亡した。平均年間罹患率は、男性 114.8、女性 159.8（対 10 万人）であり、中皮腫発生のリスクは著明に高かった (2)。トルコ南東部のガジアンテプの村

でも1956年～1992年にトレモライト/アクチノライトを含む土壌を水漆喰としてすべての家に使用されてきた。2000年での胸膜中皮腫の罹患率は全村民の0.32%であったことが報告されている(3)。[なお、この研究では、胸部X線検査で、胸膜石灰化/肥厚が3.3%、胸水貯留が0.4%に認められている。]

また、トルコ南東部において、数十年前に石綿(トレモライトと少量のクリソタイル)が検出され、土壌の危険性が住民に知らされた地域では、胸膜中皮腫の罹患率が1968年～1976年には105.5(対100万人)であったものの、1990年～1999年には42.9(対100万人)と著しく減少したことが報告されている(4)。このことから、住民に危険を知らせ、石綿に汚染された土壌を使用させないことは中皮腫発生の減少に役立っていた。

トルコ以外にも、南太平洋のニューカレドニアの一部の地域で、トレモライトを含む水漆喰が使用されている。水漆喰によるばく露と中皮腫発生との関連について、1993年～1995年に診断された呼吸器系がん全症例(胸膜中皮腫15例、肺癌228例、喉頭がん23例を含む)と対照群305例の症例対照研究が実施された(9)。中皮腫のリスクは水漆喰の使用と強く関連していた(オッズ比(OR)=40.9;95%信頼区間(CI)=5.15～325)。[なお、この研究では、メラネシア人女性では、水漆喰へのばく露は肺癌のリスク増加と関連し(OR=4.89;95%CI=1.13～21.2)、水漆喰にばく露された者では喫煙により肺癌のリスクがさらに増加していた(OR=9.26;95%CI=1.72～49.7)。]

一方、1984年～2002年に病理診断された中皮腫症例(68例)と対照136例の症例対照研究では、メラネシア人は白人に比べて中皮腫のリスクが最も高かった(OR=16.18;95%CI=5.68～49.64)。しかし、採掘や水漆喰の使用は中皮腫の有意な危険因子ではなく、蛇紋岩を含む土壌と中皮腫との間に有意な関連がみられた(10)。

そのほかのバーミキュライトに不純物として含有されたトレモライトによる健康障害が報告されている。米国のモンタナ州リビーで採掘されたバーミキュライトには、不純物としてトレモライトおよび他の角閃石繊維(winchite, richterite)が他よりも多く含有されていた。そのため、バーミキュライト鉱山、汚染バーミキュライト加工工場の労働者における肺癌、中皮腫、石綿肺、その他の非悪性呼吸器疾患の標準化死亡比(SMR)の有意な増加がみられた(11)。さらに、バーミキュライトから発生したトレモライトなどの石綿繊維の累積ばく露量の増加に伴い、肺癌、非悪性呼吸器疾患、石綿肺による死亡のリスクが増加することが報告されている。

また、リビーでは、モンタナ州、米国の対照に比べて、石綿肺のSMRが40～80倍高く、リビー谷など一部の地域で、呼吸器、胸腔内臓器の悪性新生物のSMRも有意に増加していた(12)。1990年末までに6ヶ月以上のリビーでの居住歴、勤務歴あるいはバーミキュライトにばく露される危険のある遊びやスポーツの経験がある者6,668名を対象として、ばく露経路と胸部X線検査を実施した横断調査が報告されている(13)。胸膜病変の有病率は17.8%であったが、明らかなバーミキュライトへのばく露がない者でも胸膜病変の有病率は6.7%であった。胸膜病変の強い危険因子として、職業性ばく露以外にバーミキュライト作業者と家庭内接触によるばく露もあり、有病率は26.0%であった。一方、肺実質の異常の有病率は約1%であり、ばく露経路の種類の数により差が見

られなかった。

なお、バーミキュライトによる健康障害は、Libby の地域社会の問題だけでなく、Libby から輸送されたアスベストを含有したバーミキュライトを原料として用いて加工作業をした他の地域の作業員でも問題となっており、疫学調査が進行中である。

(2) クリソタイル

クリソタイルの環境ばく露については、蛇紋岩にクリソタイルとともに含有される角閃石系のトレモライトとの混合ばく露の事例が報告されている。

カリフォルニアにおいて、低濃度の石綿の自然発生源の近隣居住と中皮腫発生との関連について、がん登録データに基づいた症例対照研究が行われている(14)。カルフォルニアには蛇紋岩が大量に存在し、最も多い石綿の種類はクリソタイルであるが、トレモライトなどの他の石綿繊維も発見されている。中皮腫症例 (2,908 例) と年齢 (5 歳ごと) と性別によってマッチした膀胱がん対照群 (2,908 例) について、住居位置の特定と職業性ばく露の可能性を推定した。その結果、中皮腫のオッズは石綿発生源にもっとも近い場所から 10 km 離れるごとに約 6.3%低下した。年齢、性別、職業性石綿ばく露を調整後の OR は 0.937 (95%CI=0.895~0.982) であったことから、石綿自然発生源の近隣居住は中皮腫リスクが高いことが示された。

ギリシア北部のアルモピア地方で、石綿繊維 (クリソタイル・トレモライト) を高濃度に含有する岩石を漆喰に用いていた農村において胸膜プラークが認められた住民 198 例に対し、15 年間にわたる追跡調査が行われた(15)。死亡 72 例中 11 例は肺の悪性新生物、4 例は中皮腫であり、中皮腫罹患率は予想より高かった。[なお、生存者に対し胸部 X 線検査を実施した結果、全員で胸膜プラーク所見の悪化が認められた。呼吸機能の再検査を行った 18 例では、肺機能低下がみられた。]

(3) クロシドライト

中国南西部の Da-yao 郡の農民におけるクロシドライトの環境ばく露と中皮腫その他の石綿関連疾患の発症との関連を調査した研究レビューが報告されている(5)。胸膜プラークの有病率は 40 歳以上で 20%であった。人口 68,000 名のうち中皮腫の年間平均症例数は、1984~1995 年では 6.6 例 (組織学的確認は 3.8 例)、1996~1999 年では 22 例 (組織学的確認は 9 例) と増加していた。3 件のコホート研究において、中皮腫の年間死亡率は、それぞれ 85、178、365 (いずれも対 100 万人) と高かった。高ばく露群の中皮腫死亡率は、低ばく露群の 5 倍であった。環境中にクロシドライトが存在しない対照群では中皮腫は認められなかった。[なお、3 つのコホート研究で肺がん死亡も有意に増加した。肺がん/中皮腫死亡の比はそれぞれ 1.3、3.0、1.2 と低かった。]

中国雲南省の小都市において現地住民 6,254 名を対象とし、15 年間 (1987~2001 年) にわたる後向きコホート追跡調査を実施し、石綿関連悪性腫瘍の死亡数とクロシドライトの環境ばく露による相対危険 (RR) について調査した(6)。その結果、中皮腫 (20 例) の粗死亡率は 232.3 (対 100 万人年) であり、クロシドライトの環境ばく露群において

有意に高かった (RR=17.929 ; 95%CI=2.406~133.592)。男性と女性の死亡率は、それぞれ 267.5 と 186.7 (いずれも対 100 万人年) であった。[なお、肺癌 (56 例) の粗死亡率は 650.5 (対 100 万人年) であり、両群間に有意差は認められなかった (RR=1.434 ; 95%CI=0.968~2.486)。男性ばく露群で腸管がんリスクに有意差が認められた (RR=3.71 ; 95%CI=1.077~13.270)。]

(4) エリオナイト(繊維状ゼオライトの一種)

トルコの中央アナトリア地方カッパドキアの 3 つの村では、エリオナイトを含む建築用石材が使用されることによる環境ばく露が起こり、住民に胸膜プラークや中皮腫が多発している。

エリオナイトばく露があった 2 つの村と対照とした近隣の村の住民 (20 歳以上の男女、ばく露群 661 名、対照群 230 名) を対象とし、1979 年~2003 年まで 23 年間の追跡した前向き研究が報告されている(7)。追跡期間中の中皮腫死亡は 119 例 (腹膜中皮腫 17 例、残りは胸膜中皮腫) であり、ばく露があった村では中皮腫が全死因の 44.5% を占めていた。胸膜中皮腫の標準化年間罹患率は、ばく露があった 2 つの村では約 700 と 200 (対 10 万人) であり、対照とした村 (約 10 (対 10 万人)) に比べて高率であった。

また中皮腫発生がみられた 3 つの村の家系研究では、エリオナイトばく露による中皮腫の多発に遺伝的素因が関連することが示された。中皮腫は特定の家系において発生が多く、中皮腫リスクの高い家系が中皮腫発生歴のない家系と婚姻関係が生じると、子孫に中皮腫の発生が認められていた (16-17)。

(5) フッ素エデナイト (トレモライトとアクチノライトの中間相の角閃石繊維)

イタリアのビアンカヴィラ (シチリア州) で新たに発見されたフッ素エデナイト繊維は石切場から採掘された石材に認められ、現地の建築産業や土壌整備で使用されていた。ビアンカヴィラ住民において、フッ素エデナイト繊維による環境ばく露と慢性閉塞性肺疾患 (COPD) と胸膜中皮腫の死亡率を検討した。ビアンカヴィラ住民での 1980 年~1993 年の中皮腫の SMR は 3.9 (95%CI=1.78-7.4) の増加が認められ、女性では 6.76 (95%CI=2.19-15.77) と有意に高かった(18)。[なお、1980 年~1997 年の COPD による SMR は、とくに女性において有意に高く、中皮腫との関連が認められた(19)]。

3.1.2 近隣ばく露

これまでに石綿の近隣ばく露として、石綿鉱山、石綿製品製造工場の近隣に住む住民で胸膜プラークや中皮腫などの発生がみられている。ここ数年、石綿セメント工場の近隣ばく露と中皮腫発生との関連について、以下のような報告がされている。

(1) 石綿鉱山の近隣ばく露

① 南アフリカ共和国クロシドライト鉱山

南アフリカ共和国ノーザンケープ州プリースカにあるクロシドライト鉱山では、1893

年～1960年代後半まで採掘、1970年代の後半まで粉砕作業が行われ、周辺地域へのクロシドライトの飛散がみられていた(20)。

プリースカで1916～36年に生まれた白人の出生コホート2,390例での中皮腫とその他の悪性腫瘍による死亡率を1975年～1995年まで追跡調査した(20)。中皮腫死亡は28例(男性20例、女性8例)であった。中皮腫の死亡率は277(95%CI=170～384)(対100万患者年)と増加していた。男性の中皮腫死亡率は366(95%CI=202～530)(対100万患者年)であり、女性の中皮腫死亡率172(95%CI=48～296)(対100万患者年)の約2倍であった。本研究では、職業性ばく露は除外されておらず、男性は職業性ばく露と環境中ばく露の両方を受ける可能性が高いことが理由に考えられた。女性の中皮腫死亡率は依然として高く、職業性ばく露の可能性はまれであることから、環境ばく露が存在することを示すと考えられた。[なお、肺癌(29例)の死亡率は287(95%CI=135～436)(対100万患者年)と増加がみられた。男性の肺癌死亡率は403(95%CI=239～567)(対100万患者年)であり、女性の肺癌死亡率151(95%CI=27～274)(対100万患者年)の約3倍であった。]

30歳以上の全死亡における中皮腫死亡および肺癌死亡の割合は、それぞれ6.7%、7.0%であった。中皮腫の死因死亡比(Proportional cancer mortality ratio: PCMR)は、男性で18.2(95%CI=11.1～25.7)、女性で26.7(95%CI=11.5～52.5)と有意に増加していた。[一方、肺癌のPMCRは、男性で1.1(95%CI=0.7～1.6)、女性で1.5(95%CI=0.6～3.0)と有意な上昇は認められなかった。]

② オーストラリアのクロシドライト鉱山

オーストラリアの西オーストラリア州のWittenoomにあるクロシドライト鉱山では1943年～1966年まで採掘と粉砕作業が行われた。居住地は鉱山から1kmの距離にあったが、1947年に鉱山から12kmの距離に新たな町ができた。クロシドライト繊維を含む選鉱屑は道路舗装、駐車場、校庭、家の庭などの土壌整備に使用されていた(21)。

Wittenoomに1ヶ月以上居住したことがある住民のうち、石綿鉱山労働者などの職業性ばく露を除く4,768名の中皮腫発症、死亡を2002年末まで追跡調査した(21)。中皮腫発生は67例であり、男性36例、女性31例であった。原発部位は62例が胸膜、3例が腹膜、2例が部位不明であった。中皮腫死亡は64例であった。女性では、中皮腫31例中27名が石綿鉱山作業者と居住しており、中皮腫死亡率との関連が有意であった($p=0.01$)。中皮腫死亡率は、居住年数が長いほど、累積ばく露量が多いほど、潜伏期間が長いほど増加していた。ばく露開始年齢が15歳以上である方が15歳未満に比べて中皮腫死亡率が高かった($RR=2.4$ (95%CI=1.4～4.2))。また、石綿累積ばく露量、居住開始年齢を調整後も、男性の方が女性よりも中皮腫死亡率が高かったが、女性の方が量反応曲線は急勾配であった。

(2) 石綿工場の近隣ばく露

① 石綿セメント工場

イタリア北西部カザレ・モンフェッラートにはイタリア最大の石綿セメント工場があり、1907～1985年まで稼働していた。工場はカザレ・モンフェッラートの町の中心から風上方向に1500mのところ、最も近い居住地域から250mのところ、存在した。1981年の時点で使用していた石綿の10%がクロシドライトであった。同地区には他に石綿ばく露の発生源となる産業はなかった。この地区の平均の石綿繊維濃度は、他の工業都市と比べて高く、角閃石系の割合が多かった(22)。

カザレ・モンフェッラートでの石綿の近隣ばく露、家庭内ばく露と胸膜中皮腫との関連について、一般住民に基づく症例対照研究が実施された(22)。1987～1993年に病理組織診断により確認された胸膜中皮腫102例と年齢と性別でマッチした対照273例について検討した。石綿セメント労働者の同居者および子供での家庭内ばく露による中皮腫リスクの増加がみられたが、それ以外にカザレの初等中学校に通学していた者の中皮腫リスクも有意に高かった(OR = 3.3 ; 95%CI=1.4～7.7)。

石綿セメント工場での職歴がない対象者についての解析結果では、カザレでの居住による中皮腫のリスクは極めて高かった(OR = 20.6 ; 95%CI=6.2～68.6)。石綿セメント工場からの居住距離を499m以内、500～1499m、1500～2499m、2500m以上に分類した際の中皮腫のORは、それぞれ27.7 (95%CI=3.1～247.7)、22.0 (95%CI=6.3～76.5)、11.1 (95%CI=4.9～91.8)、8.3 (95%CI=2.1～32.6)であり、いずれも有意に高かったが、工場に近いほど高い傾向がみられた。

また、イタリアの国内中皮腫登録データに基づき、バリ市街地にある石綿セメント工場と1980～2001年に住民で発生した中皮腫症例64例との関連性を地理学的分析に基づく探索的方法を用いて分析した(23)。その結果、石綿セメント工場の近隣住民(工場を中心として半径約1km以内の地域)におけるリスクが通常レベルの2.38倍と高いことが推定された。

その他、大規模な石綿セメント工場があり、深刻な石綿環境汚染問題を抱えているオランダのホフ・ファン・トゥヴェンテ地区では、1990～2002年に提出された補償請求のうち胸膜中皮腫と確定診断された女性29例あった。その中で、職業性と家庭内石綿ばく露のない胸膜中皮腫が5例(診断時の年齢:38～81歳)認められた。いずれの症例も、石綿セメント廃材で舗装された現地道路を歩行したり自転車で通行したりすることにより、住居直近の石綿にばく露されていた。1996～2002年のホフ・ファン・トゥヴェンテにおける環境ばく露による胸膜中皮腫のSMRは10.90 (95%CI=4.65～25.51)と約10倍のリスク増加がみられた(24)。

② 石綿工場、造船所等

非職業性石綿ばく露(家庭内ばく露と近隣ばく露)による胸膜中皮腫リスクを検討するために、イタリア(トリノ、カザレ、フィレンツェ)、スペイン(バルセロナ、カディス)、スイス(ジュネーブ)の6つの地域で一般住民に基づいた症例対照研究が実施された(25)。なお、カザレ、バルセロナでは石綿セメント工場が長期にわたり稼働していた。

カザレ、フィレンツェ、カディス、ジュネーブで 1995 年～1996 年に、トリノで 1995 年～1997 年に、バルセロナで 1993 年～1994 年に病理組織学的に胸膜中皮腫と診断された 215 例と性・年齢をマッチさせた対照 448 例のうち、職業性石綿ばく露の証拠がない中皮腫 53 例と対照 232 例について解析した。家庭内ばく露の可能性による中皮腫リスクの増加だけでなく、近隣ばく露の可能性が高い症例（石綿鉱山、石綿セメント工場、石綿紡織工場、ブレーキ部品工場、造船所から 2000m 以内の居住歴）の中皮腫リスクも有意に増加していた（OR=11.5；95%CI=3.5～38.2）。石綿鉱山または工場から 500 m 以内の居住歴（ばく露強度が高い群）の OR は 45.0（95%CI=6.38～318.0）であり、石綿鉱山または工場から 500～2000m の居住歴（ばく露強度が中等度の群）の OR は 9.48（95%CI=2.46～36.5）であった。さらに石綿鉱山または工場から 2000～5000m に居住あるいは製鋼所、発電所、大規模化学工場、大きな操車場から 500m 以内での居住歴（ばく露強度が低い群）の OR は 2.23（95%CI=2.46～36.5）であった。このようにばく露源の強度に応じてばく露量反応関係が認められた。

家庭内または近隣での石綿ばく露による胸膜中皮腫のリスクに関する疫学研究に関する 2000 年に公表されたレビュー(26)では、8 つの適切な研究（米国、カナダの 2 研究、イギリスの 2 研究、イタリアの 2 研究、南アフリカの 1 研究、トルコの 1 研究）のうち、6 つの研究における近隣ばく露による胸膜中皮腫の相対リスク(RR)は 5.1～9.3 の範囲であった。メタアナリシスの結果では、近隣ばく露による胸膜中皮腫の総括的なリスク推定値は 7.0（95% CI=4.7～11）と増加していた。石綿繊維の種類別では、クリソタイルの RR は 1.5（95%CI=0.04～53）と有意な増加ではなかったが、角閃石の RR は 8.7（95% CI=6.7～11）、混合物/詳細不明の RR は 6.7（95%CI=4.4～10）と増加していた。

3.1.3 家庭内ばく露

中皮腫症例における家庭内ばく露の割合について、イタリアの中皮腫登録症例の結果が報告されている。中皮腫 3,552 例の石綿ばく露歴は、職業性ばく露の割合は全体の 67.4%であったのに対し、家庭内ばく露については 4.3%、環境ばく露は 4.2%、趣味に関連したばく露が 1.3%であった(27)。

石綿関連労働者とともに暮らしている家族は、身体や衣服等に付着して家に持帰られた石綿繊維と接触してばく露され、中皮腫の発生がみられている。イタリアのモンファルコネ地域に住み、1979～2002 年にかけて胸膜中皮腫と診断された女性患者 33 例（48～89 歳（平均 72.85 歳、中央値 73.00 歳））を検討した結果、患者は全員石綿ばく露歴があり、ばく露の種類としては、家庭での作業着の洗濯によるばく露が最も多かった(28)。

また、米国で石綿ばく露労働者家族の家庭内ばく露による中皮腫の賠償請求に関して行った調査が報告されている(29)。1990 年以降に診断された中皮腫 32 例（胸膜 27 例、腹膜 5 例）について、石綿ばく露労働者との関係は、妻（15 例）が最も多く、次いで娘（11 例）、息子（3 例）、義理の姉妹、姪、下宿人（各 1 例）であった。石綿ばく露労働者の職業は、造船所関連（13 例）、断熱材関連（7 例）、その他（12 例）であった。

潜伏期間は 27 例で 40 年を超えた。年齢は、40～49 歳が 6 例、60 歳以上が 17 例であった。

前述のイタリアの石綿セメント工場のあるカザレ・モンフェッラートにおける石綿の近隣ばく露、家庭内ばく露と胸膜中皮腫との関連について、一般住民に基づく症例対照研究を実施した調査では、石綿セメント工場労働者と共に暮らしていた者の中皮腫リスクは高かった (OR=4.5 ; 95%CI=1.8～11.1)。石綿セメント工場労働者の子供のリスクが最も高く (OR = 7.4 ; 95%CI=1.9～28.1)、配偶者のリスク (OR) は 3.1 (95%CI=0.6～17.7) であった (22)。家庭の石綿製品によるばく露の OR は 1.5 (95%CI=0.7-3.0) であり、有意な増加ではなかった。

非職業性石綿ばく露 (家庭内ばく露と近隣ばく露) による胸膜中皮腫リスクを検討するために、イタリア、スペイン、スイスの 6 つの地域で実施された一般住民に基づいた症例対照研究では、職業性ばく露の証拠がない中皮腫 53 例と対照 232 例において、家庭内ばく露の可能性が中等度または高度の場合に、年齢と性別を調整したリスクは有意に高かった (OR=4.81 ; 95%CI=1.8～13.1) (25)。家庭内ばく露のうち、石綿ばく露作業者の衣服を自分で洗濯する、あるいは自宅で石綿を取扱う場合 (ばく露強度が高い群) の OR は 7.83 (95%CI=1.69～36.2)、同居人が石綿ばく露作業者の衣服を洗濯するあるいは自宅で石綿製品を取扱うことにより受動的にばく露される場合 (ばく露強度が中等度の群) の OR は 5.68 (95%CI=1.39～23.3) であった。自宅に石綿製品があるが取扱わない場合 (ばく露強度が低い群) の OR は 2.01 (95%CI=0.84～5.06) であり、量反応関係が認められた。

前述の家庭内または近隣での石綿ばく露による胸膜中皮腫のリスクに関する疫学研究に関する 2000 年に公表されたレビュー(26)では、5 つの研究における家庭内ばく露による胸膜中皮腫の相対リスク (RR) は 4.0～23.7 の範囲であった。メタアナリシスの結果では、家庭内ばく露による胸膜中皮腫の総括的なリスク推定値は 8.1 (95%CI=5.3～12) と増加していた。石綿繊維の種類別では、クリソタイルの RR は 4.0 (95%CI=0.8～20) であったのに対し、角閃石の RR は 21 (95%CI=2.8～157)、混合物/詳細不明の RR は 8.2 (95%CI=5.2～13) と増加していた。

文献リスト

- (1) Hasanoglu HC, Yildirim Z, Ermis H, Kilic T, Koksall N. Lung cancer and mesothelioma in towns with environmental exposure to asbestos in Eastern Anatolia. *Int Arch Occup Environ Health*. 2006; 79(1):89-91.
- (2) Metintas S, Metintas M, Ucgun I, Oner U. Malignant mesothelioma due to environmental exposure to asbestos: follow-up of a Turkish cohort living in a rural area. *Chest*. 2002; 122(6):2224-2229.
- (3) Osman E, Hasan B, Meral U, Ercan A, Mehmet T, Nazan B, Ayhan O, Erhan E, Oner D. Recent discovery of an old disease: malignant pleural mesothelioma in a village in south-east Turkey. *Respirology*. 2007;12(3):448-451.
- (4) Senyigit A, Babayigit C, Gokirmak M, Topcu F, Asan E, Coskunsel M, Isik R, Ertem M. Incidence of malignant pleural mesothelioma due to environmental asbestos fiber exposure in the southeast of Turkey. *Respiration*. 2000; 67(6):610-614.
- (5) Luo S, Liu X, Mu S, Tsai SP, Wen CP. Asbestos related diseases from environmental exposure to crocidolite in Da-yao, China. I. Review of exposure and epidemiological data. *Occup Environ Med*. 2003; 60(1):35-41; discussion 41-42.
- (6) Luo SQ, Mu SH, Wang JT, Zhang Y, Wen QB, Cai SP. [A study on risk of malignant neoplasm and environmental exposure to crocidolite] *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2005; 36(1):105-107. [Article in Chinese]
- (7) Baris YI, Grandjean P. Prospective study of mesothelioma mortality in Turkish villages with exposure to fibrous zeolite. *J Natl Cancer Inst*. 2006; 98(6):414-417.
- (8) Pasetto R, Comba P, Marconi A. Mesothelioma associated with environmental exposures. *Med Lav*. 2005; 96(4):330-337.
- (9) Luce D, Bugel I, Goldberg P, Goldberg M, Salomon C, Billon-Galland MA, Nicolau J, Quenel P, Fevotte J, Brochard P. Environmental exposure to tremolite and respiratory cancer in New Caledonia: a case-control study. *Am J Epidemiol*. 2000; 151(3):259-265.
- (10) Baumann F, Rougier Y, Ambrosi JP, Robineau BP. Pleural mesothelioma in New Caledonia: an acute environmental concern. *Cancer Detect Prev*. 2007;31(1):70-76.
- (11) Sullivan PA. Vermiculite, respiratory disease, and asbestos exposure in Libby, Montana: update of a cohort mortality study. *Environ Health Perspect*. 2007;115(4):579-585.
- (12) Horton K, Kapil V, Larson T, Muravov O, Melnikova N, Anderson B. A review of the federal government's health activities in response to asbestos-contaminated ore found in Libby, Montana. *Inhal Toxicol*. 2006; 18(12):925-940.
- (13) Peipins LA, Lewin M, Campolucci S, Lybarger JA, Miller A, Middleton D, Weis C, Spence M, Black B, Kapli V. (2003) Radiographic abnormalities and exposure to asbestos-contaminated vermiculite in the community of Libby, Montana, USA. *Environ Health Perspect*, 111, 1753-1759.

- (14) Pan XL, Day HW, Wang W, Beckett LA, Schenker MB. Residential proximity to naturally occurring asbestos and mesothelioma risk in California. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005; 172(8):1019-1025.
- (15) Sichelidis L, Chloros D, Chatzidimitriou N, Tsiotsios I, Spyrtos D, Patakas D. Diachronic study of pleural plaques in rural population with environmental exposure to asbestos. *Am J Ind Med.* 2006; 49(8):634-641.
- (16) Dogan AU, Baris YI, Dogan M, Emri S, Steele I, Elmishad AG, Carbone M. Genetic predisposition to fiber carcinogenesis causes a mesothelioma epidemic in Turkey. *Cancer Res.* 2006; 66(10):5063-5068.
- (17) Roushdy-Hammady I, Siegel J, Emri S, Testa JR, Carbone M. Genetic-susceptibility factor and malignant mesothelioma in the Cappadocian region of Turkey. *Lancet.* 2001; 357(9254):444-445.
- (18) Bruno C, Comba P, Zona A. Adverse health effects of fluoro-edenitic fibers: epidemiological evidence and public health priorities. *Ann N Y Acad Sci.* 2006 Sep; 1076:778-783.
- (19) Biggeri A, Pasetto R, Belli S, Bruno C, Di Maria G, Mastrantonio M, Trinca S, Uccelli R, Comba P. Mortality from chronic obstructive pulmonary disease and pleural mesothelioma in an area contaminated by natural fiber (fluoro-edenite). *Scand J Work Environ Health.* 2004; 30(3):249-252.
- (20) Kielkowski D, Nelson G, Rees D. Risk of mesothelioma from exposure to crocidolite asbestos: a 1995 update of a South African mortality study. *Occup Environ Med.* 2000; 57(8):563-567.
- (21) Reid A, Berry G, de Klerk N, Hansen J, Heyworth J, Ambrosini G, Fritschi L, Olsen N, Merler E, Musk AW. Age and sex differences in malignant mesothelioma after residential exposure to blue asbestos (crocidolite). *Chest.* 2007;131(2):376-382.
- (22) Magnani C, Dalmaso P, Biggeri A, Ivaldi C, Mirabelli D, Terracini B. Increased risk of malignant mesothelioma of the pleura after residential or domestic exposure to asbestos: a case-control study in Casale Monferrato, Italy. *Environ Health Perspect.* 2001; 109(9):915-919.
- (23) Bilancia M, Cavone D, Pollice A, Musti M. [Assessment of risk of mesothelioma: the case of an asbestos-cement production plant in the city of Bari] *Epidemiol Prev.* 2003; 27(5):277-284. [Article in Italian]
- (24) Burdorf A, Dahhan M, Swuste PH. [Pleural mesothelioma in women is associated with environmental exposure to asbestos] *Ned Tijdschr Geneeskd.* 2004; 148(35):1727-1731. [Article in Dutch]
- (25) Magnani C, Agudo A, Gonzalez CA, Andrion A, Calleja A, Chellini E, Dalmaso P, Escolar A, Hernandez S, Ivaldi C, Mirabelli D, Ramirez J, Turuguet D, Usel M, Terracini B. Multicentric study on malignant pleural mesothelioma and

- non-occupational exposure to asbestos. *Br J Cancer*. 2000; 83(1):104-111.
- (26) Bourdes V, Boffetta P, Pisani P. Environmental exposure to asbestos and risk of pleural mesothelioma: review and meta-analysis. *Eur J Epidemiol*. 2000; 16(5):411-417.
- (27) Marinaccio A, Branchi C, Massari S, Scarselli A. National epidemiologic surveillance systems of asbestos-related disease and the exposed workers register. *Med Lav*. 2006;97(3):482-487.
- (28) Bianchi C, Bianchi T, Ramani L. [Malignant mesothelioma of the pleura among women] *Med Lav*. 2004; 95(5):376-380. [Article in Italian]
- (29) Miller A. Mesothelioma in household members of asbestos-exposed workers: 32 United States cases since 1990. *Am J Ind Med*. 2005; 47(5):458-462.

(高田礼子)

4. 検索キーワードと検索結果

文献を検索した際のキーワードと検索された文献数を、各分野ごとに表 4.1～4.6 に示す。今年度は、2006 年 1 月 1 日以降発行かつ 2007 年 9 月 10 日の検索実行時までデータベースに収録されていた文献を対象に検索した。

表 4.1～4.6 には平成 18 年度に検索を行った 2000 年以降 2006 年末までの結果も引用して記載している。データベース収録のタイムラグによる漏れの可能性があるため、両者には重なる部分（2006 年）を設けて文献をもれなく検索した。

また、平成 18 年度検索のデータベースは PubMed であったが、今年度使用したデータベースは MEDLINE である。両データベースによる検索の違いはほとんどないことを別途確認済みである。

なお、一般環境を経由した石綿ばく露が関与した可能性のある石綿肺及び肺癌に関する論文については、今回は、特異的な検索式を採用して文献検索を行ってはおらず、本年度採用した検索式により収集した範囲では該当する文献が見出されなかった。今後、当該事項に特化して調査するという課題が残った。

表 4.1 臨床の検索キーワードとその結果

○英文

番号	キーワード 1	2	3	4	文献数
1	mesothelioma	AND ((Am J Respir Crit Care Med[Jour]) OR (Chest[Jour]) OR (J Clin Oncol[Jour]) OR (Cancer[Jour]) OR (Clin Cancer Res[Jour]) OR (J Thorac Cardiovasc Surg[Jour]) OR (Lung Cancer[Jour]) OR (Int J Cancer[Jour]) OR (Eur Respir J[Jour]) OR (Ann Oncol[Jour]))	human	2006. 1. 1～ 2007. 9. 10 2000～ 2006. 12	82 334
2	"lung cancer" AND asbestos	AND ((Am J Respir Crit Care Med[Jour]) OR (Chest[Jour]) OR (J Clin Oncol[Jour]) OR (Cancer[Jour]) OR (Clin Cancer Res[Jour]) OR (J Thorac Cardiovasc Surg[Jour]) OR (Lung Cancer[Jour]) OR (Int J Cancer[Jour]) OR (Eur Respir J[Jour]) OR (Ann Oncol[Jour]))	human	2006. 1. 1～ 2007. 9. 10 2000～ 2006. 12	6 34

表 4.2 病理（細胞診を除く）の検索キーワードとその結果

○英文

番号	キーワード 1	2	3	4	文献数
1	asbestos AND Pathology (病理)	AND (Mesothelioma OR "Lung Cancer" OR "Pleural plaque" OR Asbestosis OR "Asbestos body" OR Pneumoconiosis OR "Asbestos pleurisy" OR "Diffuse pleural thickening" OR "Round atelectasis" OR Ade nocarcinoma OR "Ovarian cancer")	human	2006. 1. 1～ 2007. 9. 10 2000～ 2006. 12	65 299

表 4.3 病理（細胞診）の検索キーワードとその結果

○英文

番号	キーワード 1	2	3	4	5	文献数
1	asbestos AND Cytology (細胞診)	AND (Mesothelioma OR "Lung Cancer" OR "Pleural plaque" OR Asbestosis OR "Asbestos body" OR Pneumoconiosis OR "Asbestos pleurisy" OR "Diffuse pleural thickening" OR "Round atelectasis" OR Adenocarcinoma OR "Ovarian cancer")	AND (Immunohistochemistry OR "Mesothelial cell" OR "Reactive mesothelial cell")	human	2006. 1. 1 ～ 2007. 9. 10 2000～ 2006. 12	3 62
	① mesothelioma and immunocytochemistry ② mesothelioma and immunohistochemistry and effusion ③ mesothelioma and cytology and effusion					12

表 4.4.1 放射線(1)(石綿+中皮腫、肺がん等)の検索キーワードとその結果

○英文

番号	キーワード 1	2	3	4	文献数
1	asbestos AND (Mesothelioma OR "asbestos-related lung cancer" OR asbestosis OR "Asbestos-related malignancy" OR "malignant tumor" OR cancer)	AND (CT OR PET OR imaging OR MR OR MRI)	human	2006. 1. 1～ 2007. 9. 10	33
				2000～ 2006. 12	87

表 4.4.2 放射線(2)(石綿肺)の検索キーワードとその結果

○英文

番号	キーワード 1	2	3	4	文献数
2	asbestosis	AND (imaging OR CT OR radiology OR radiography OR MRI OR PET OR RI)	human	2006. 1. 1～ 2007. 9. 10	22
				2000～ 2006. 12	119

表 4.5.1 計測(1)(石綿小体)の検索キーワードとその結果

○英文

番号	キーワード1	2	3	4	文献数
1	"asbestos bodies"	AND (lung OR pathology OR tissue OR analysis OR burden OR assessment OR detection OR lavage OR BAL)	human	2006. 1. 1～ 2007. 9. 10	10
				2000～ 2006. 12	50

表 4.5.2 計測(2)(石綿)の検索キーワードとその結果

○英文

番号	キーワード1	2	3	4	文献数
2	asbestos	burden	human	2006. 1. 1～ 2007. 9. 10	55
3	asbestos	AND (SEM OR TEM OR microscopy OR BAL OR lavage OR sputum OR broncho)	human	2000～ 2006. 12	209
4	asbestos	AND (Roggli VL[au] OR Churg A[au] OR Dodson RF[au] OR Dumortier P[au] OR Nayebzadeh A[au] OR Pooley FD[au] OR Murai Y[au] OR Sakai K[au])	human		

表 4.6 疫学の検索キーワードとその結果

○英文

番号	キーワード1	2	3	4	文献数
1	Mesothelioma	AND epidemiology	human	2006. 1. 1～ 2007. 9. 10	95
				2000～ 2006. 12	547

表紙古紙パルプ配合率 10%使用

本文古紙パルプ配合率 100%使用

本文白色度 70%