

胸膜中皮腫早期診断システムの確立に 関する研究・開発

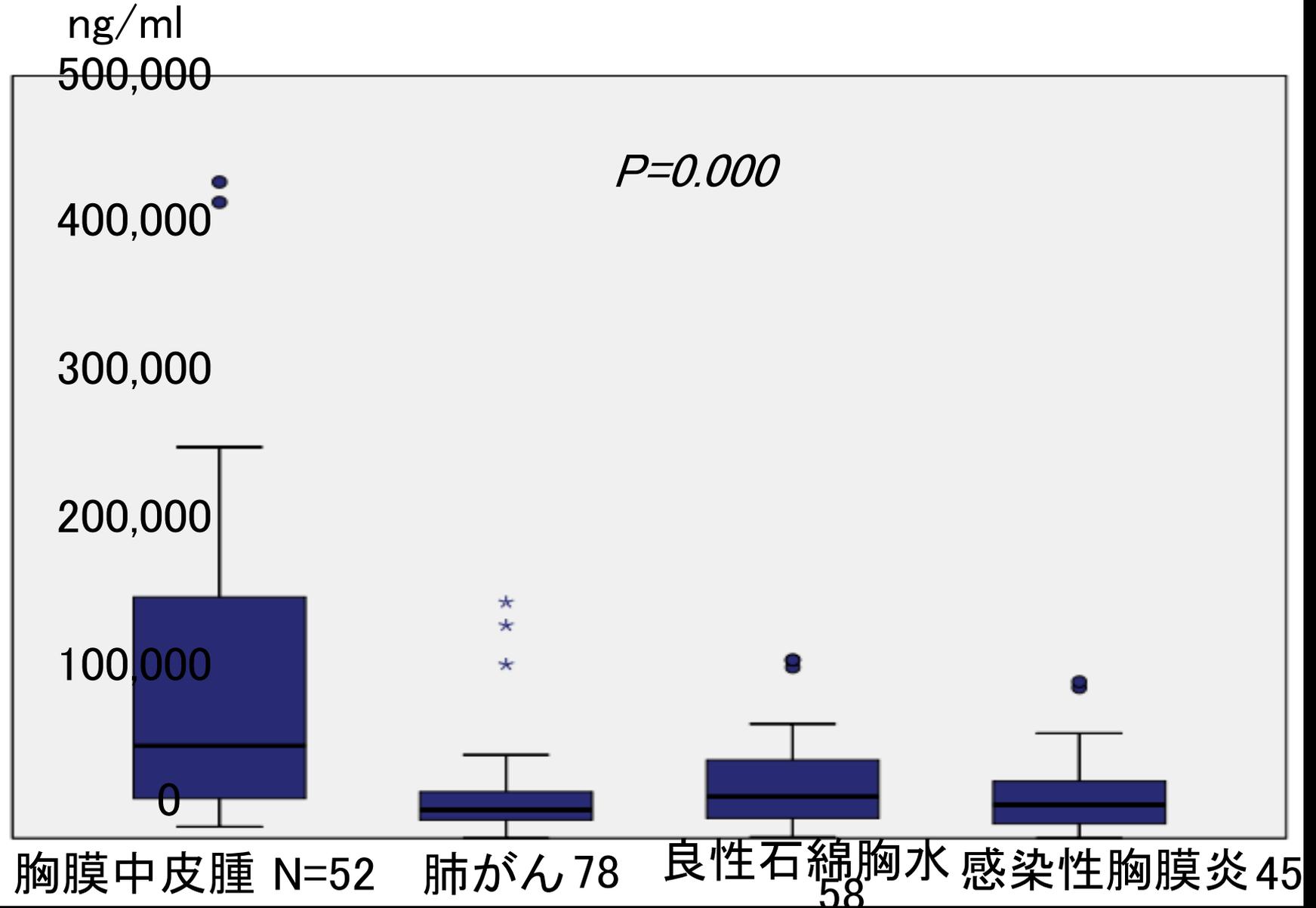
独立行政法人労働者健康福祉機構
岡山労災病院副院長

岸本卓巳

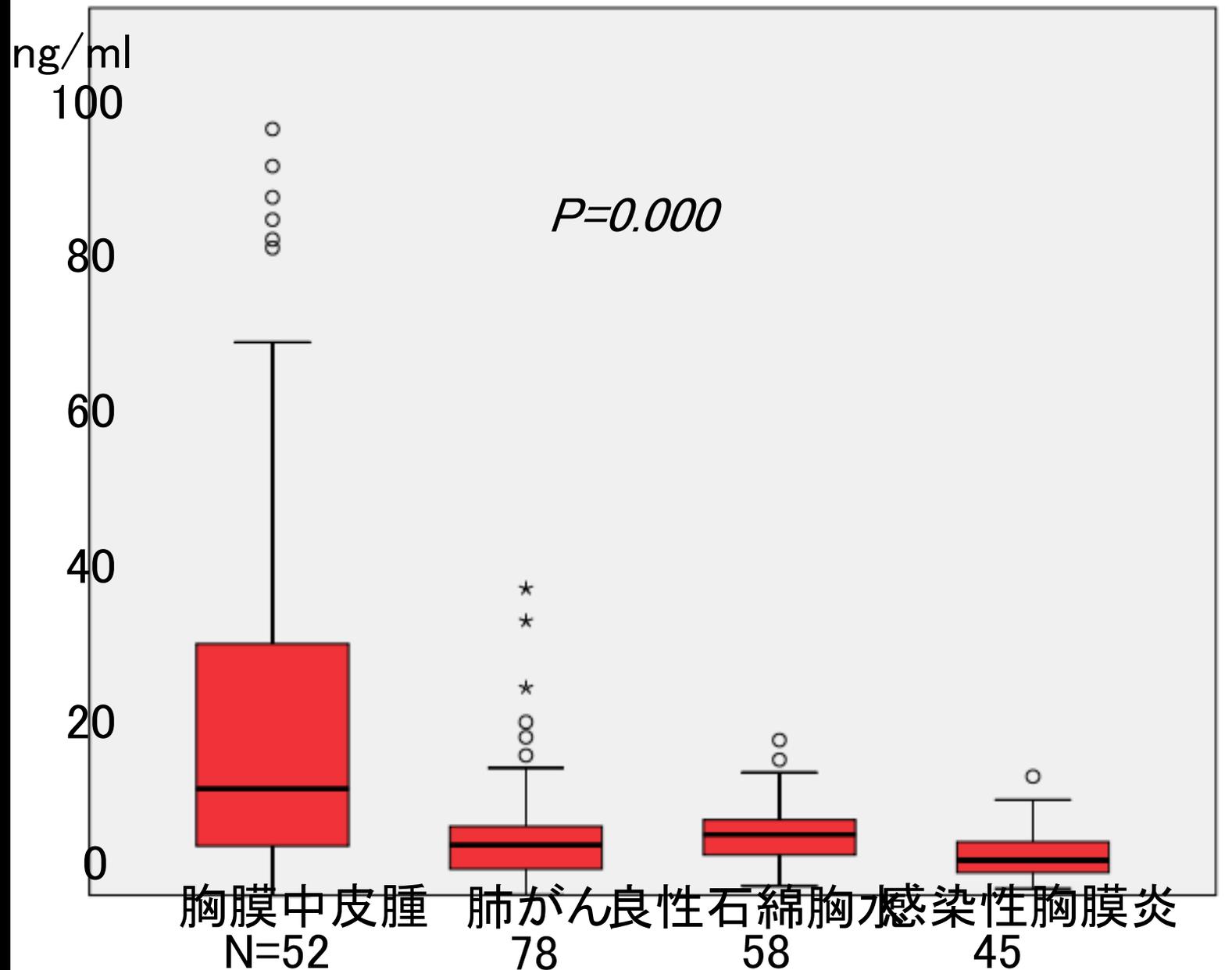
胸水マーカーの候補となり得る分子

- ・ヒアルロン酸
- ・メソセリン(N-ERCメソセリン、SMRP)
- ・VEGF
- ・オステオポンチン
- ・Fibulin-3
- ・がん抑制遺伝子のメチル化の解析

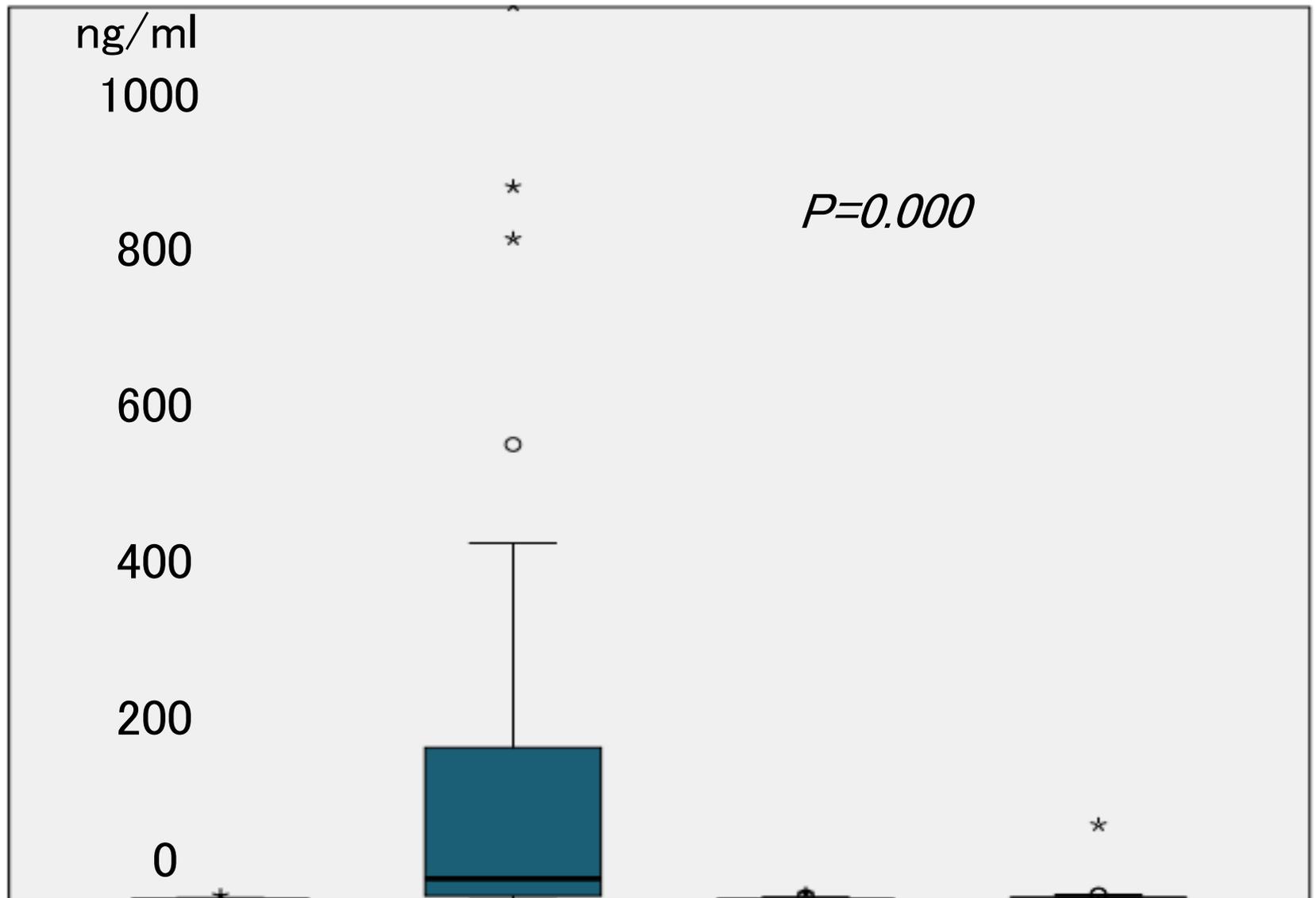
胸水ヒアルロン酸



胸水SMRP



胸水CEA



胸膜中皮腫 N=47 肺がん 50 良性石綿胸水 50 感染性胸膜炎 35

胸水ヒアルロン酸 &
胸水SMRP

中皮腫と他疾患との鑑別に有用。

胸水CEA

肺がんとは他疾患の鑑別に有用。

胸水CYFRA

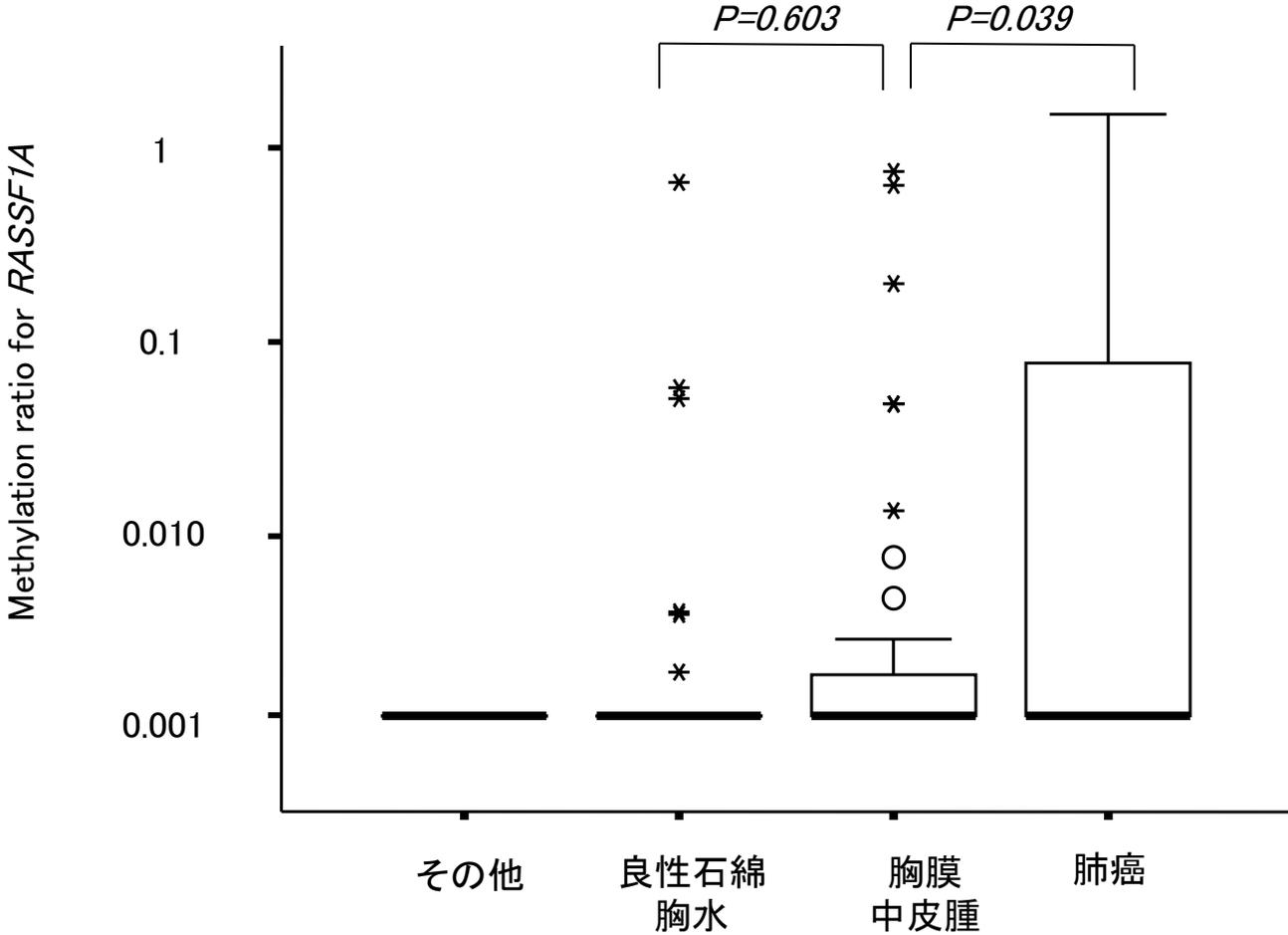
中皮腫 & 肺がんとは他疾患(良性疾患)
との鑑別に有用。

マーカーの組み合わせによる中皮腫の鑑別診断

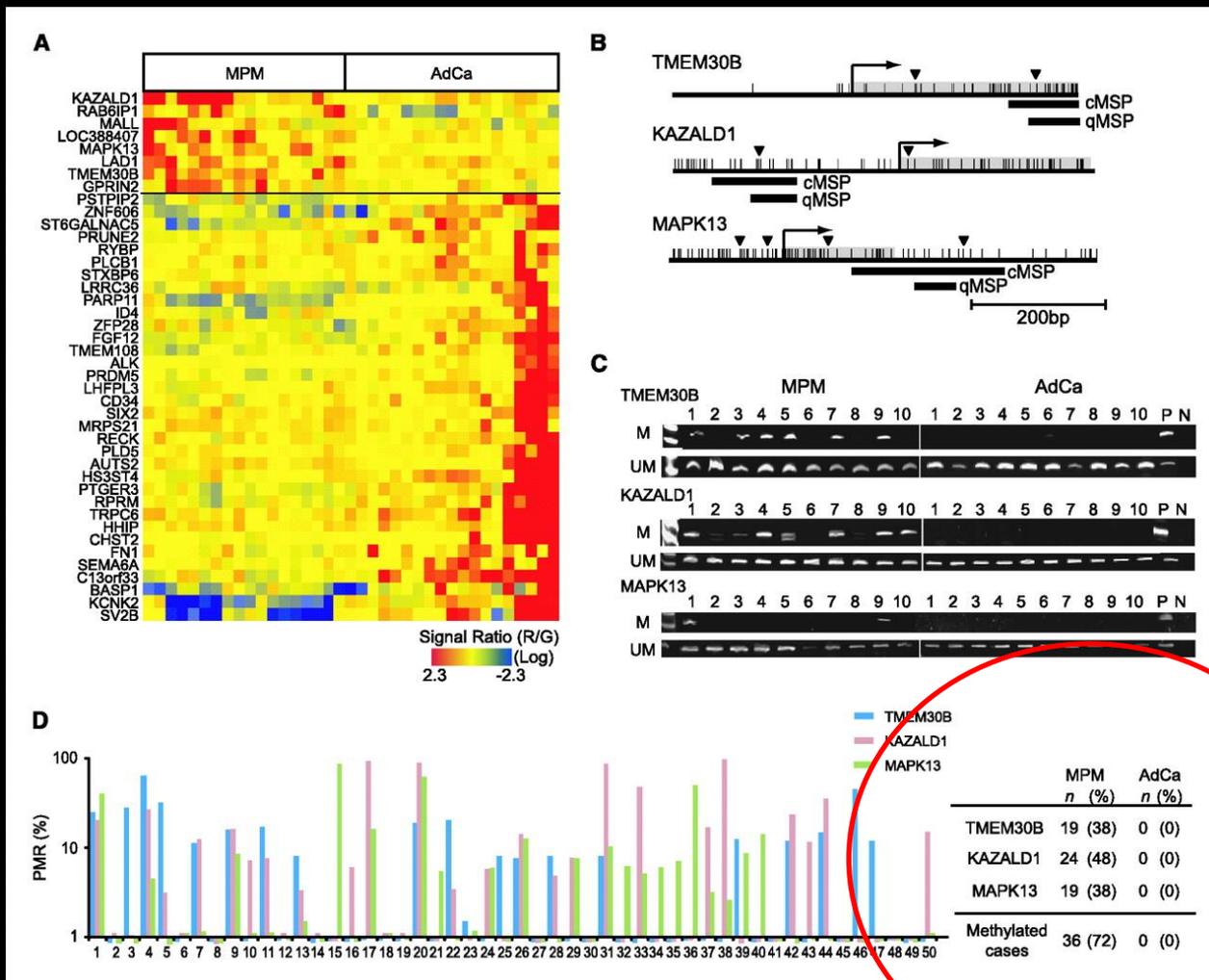
	ヒアルロン酸 (HA) >10万	SMRP >10.0	HA>10万 or SMRP>10	HA>10万 or SMRP>10 and CEA<5.0	HA>10万 or SMRP>10 or CYFRA>50 and CEA<5.0
感度	42.9	57.1	69.0	69.0	78.6
特異度	95.1	81.7	77.5	86.2	82.4
正診率	83.2	76.1	75.5	81.9	81.5

胸膜中皮腫の鑑別診断における胸水中の DNAメチル化の解析

各疾患群における、*RASSF1A*遺伝子のメチル化の比較



胸膜中皮腫において特異的にメチル化を来たしている遺伝子の検索

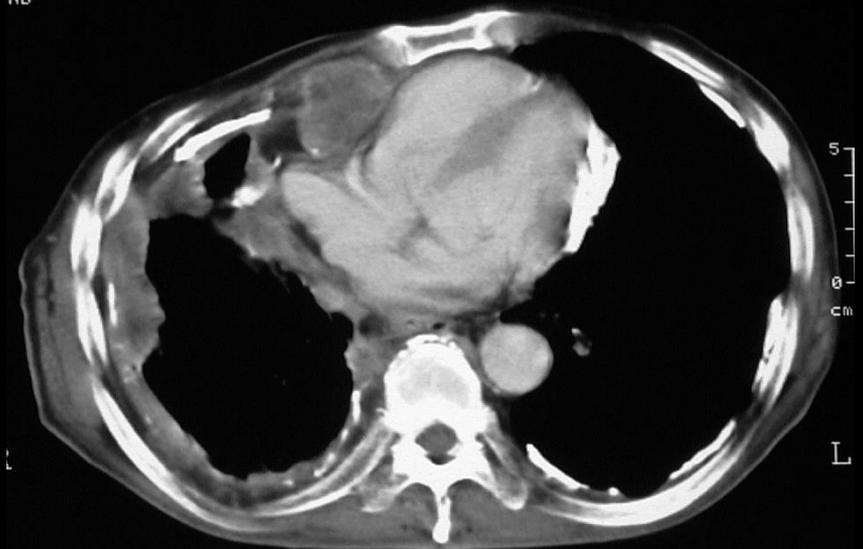
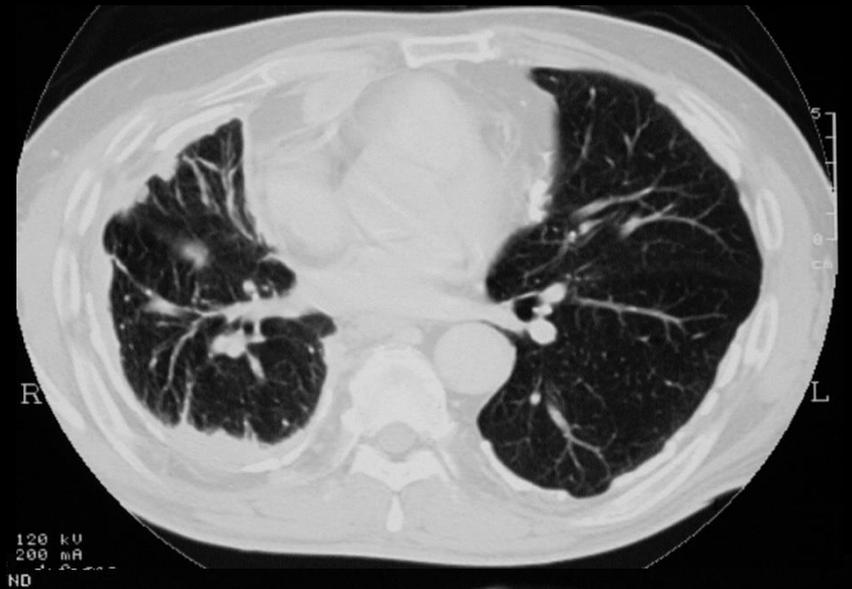
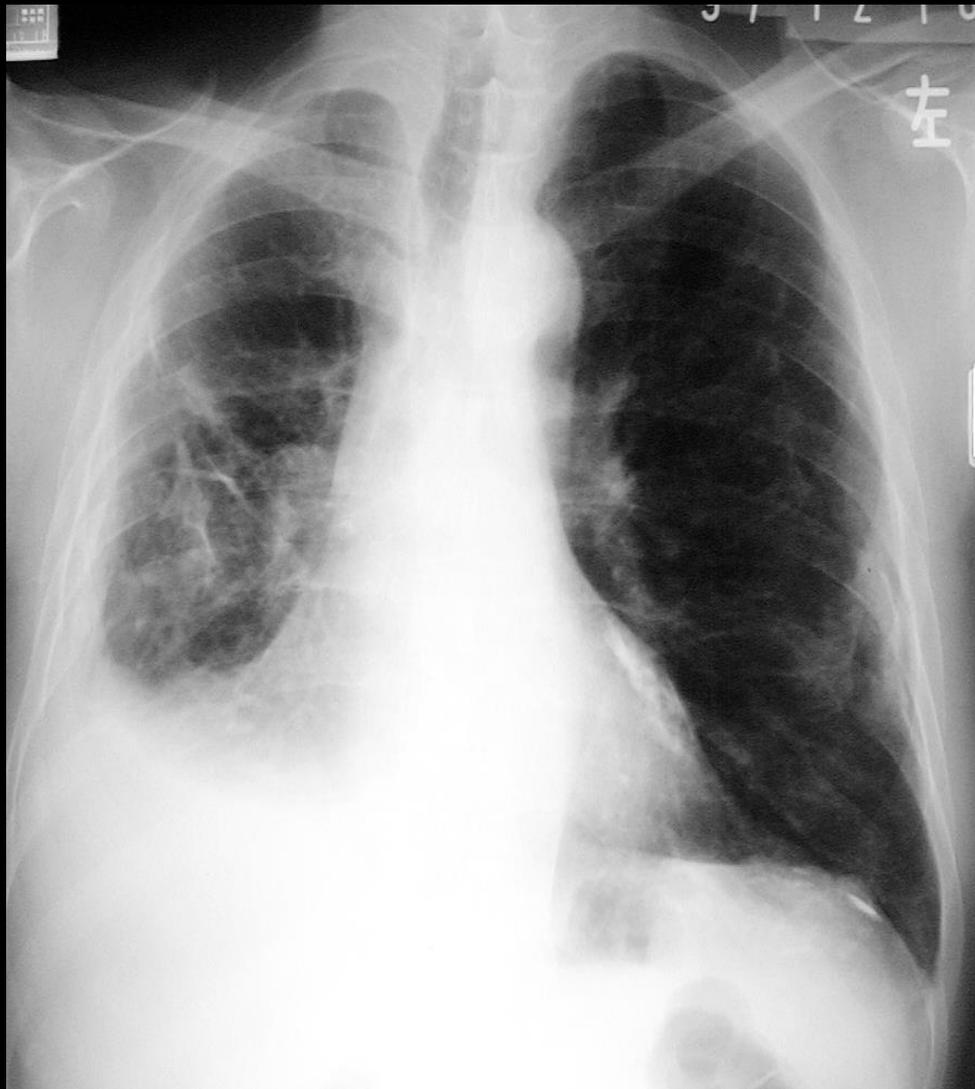


候補となり得る新たな分子マーカー

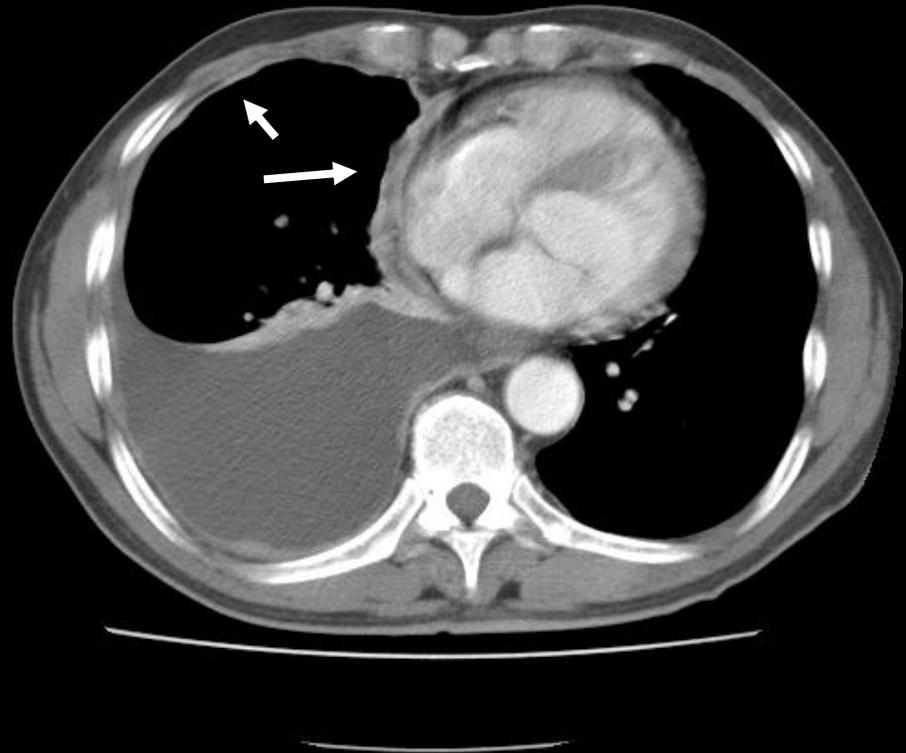
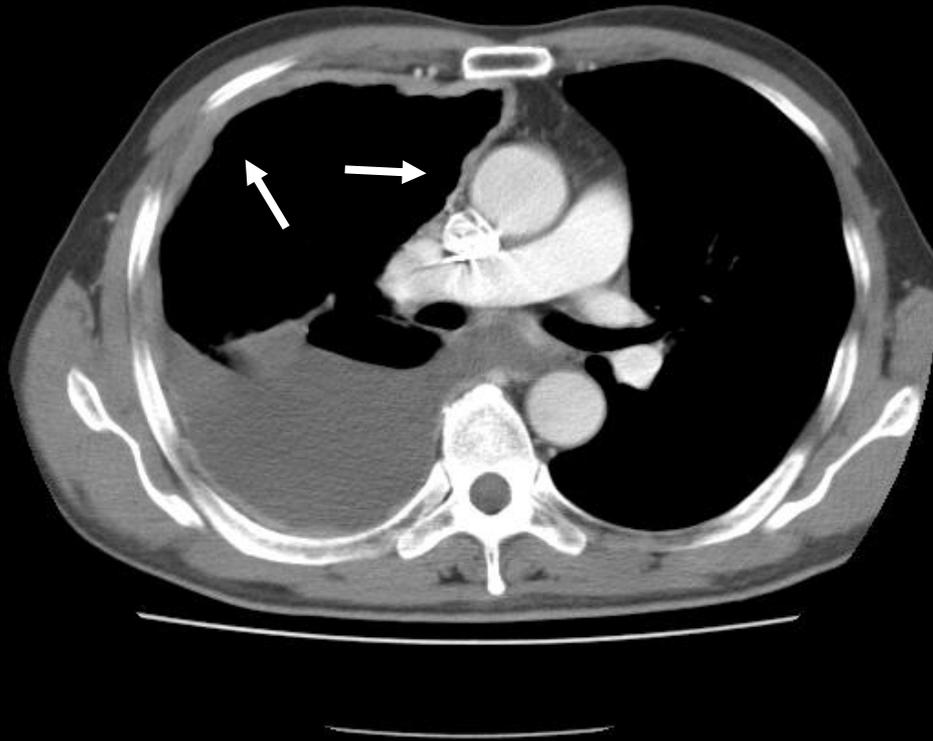
- SLPI(secretary leukocyte peptidase inhibitor)
- CCL2(chemokine chemokine ligand 2)
- galectin 3
- がん抑制遺伝子のメチル化の解析

胸膜中皮腫における画像所見の検討

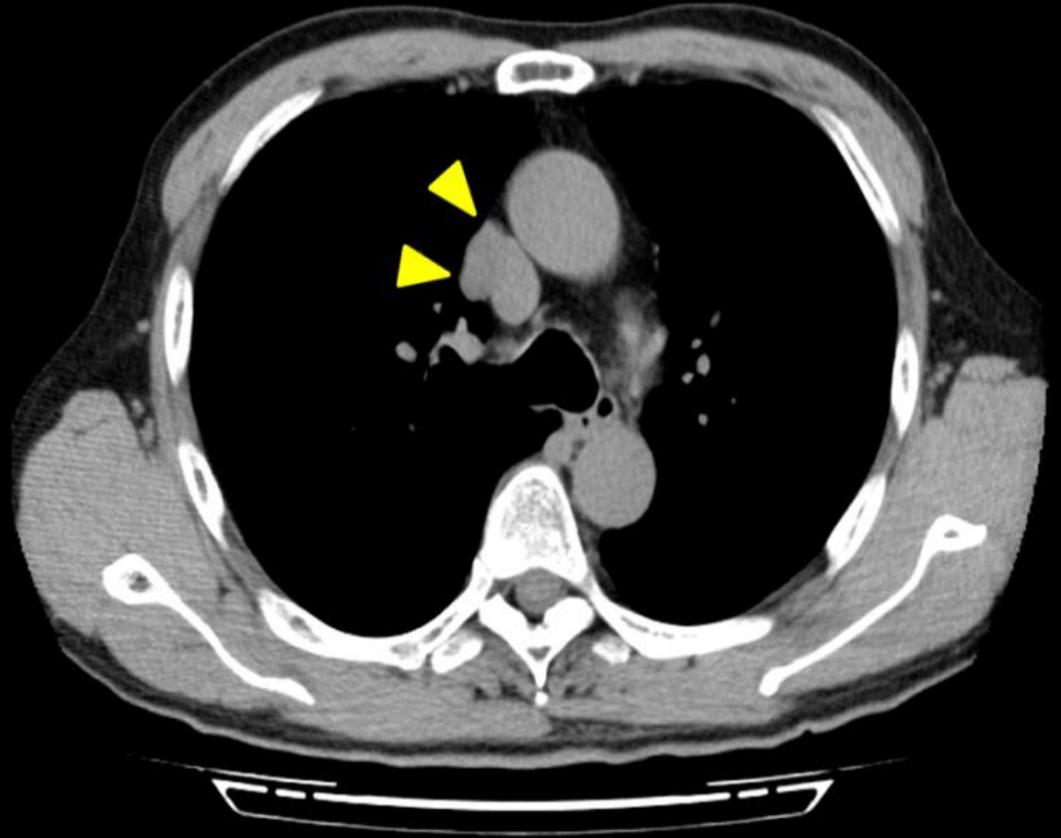
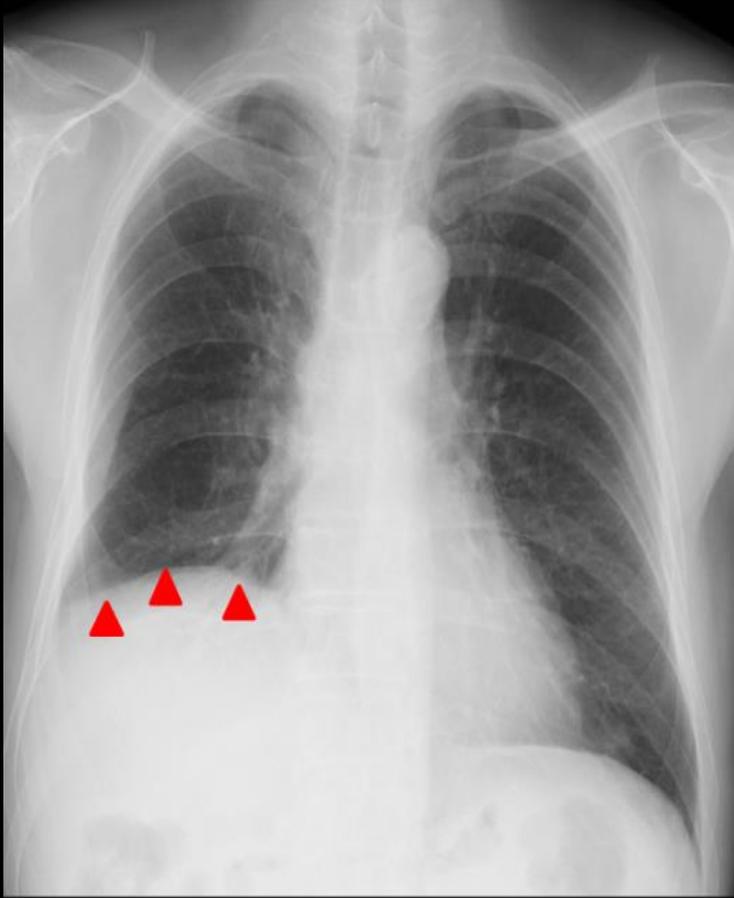
胸膜中皮腫(pleural rind)



縱隔側胸膜肥厚



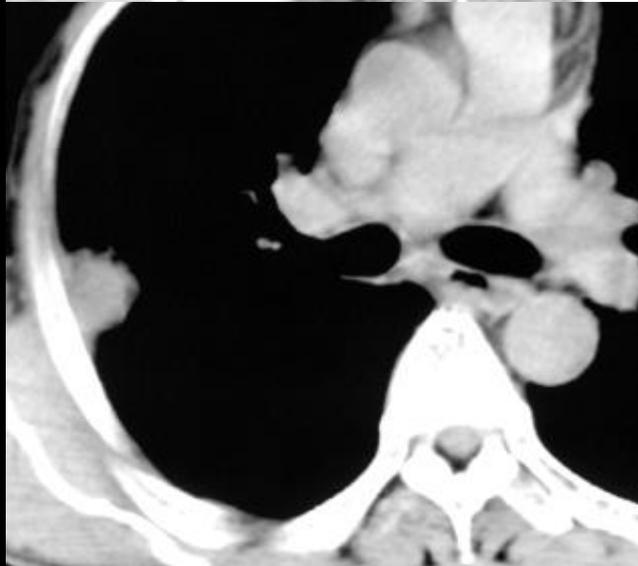
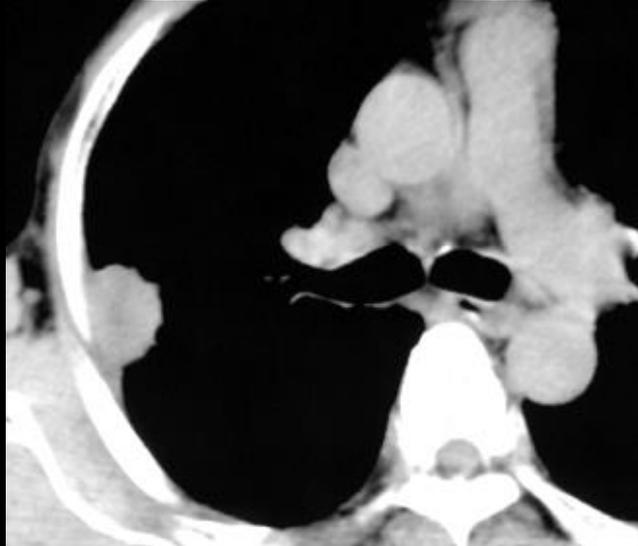
縱隔腫瘍型



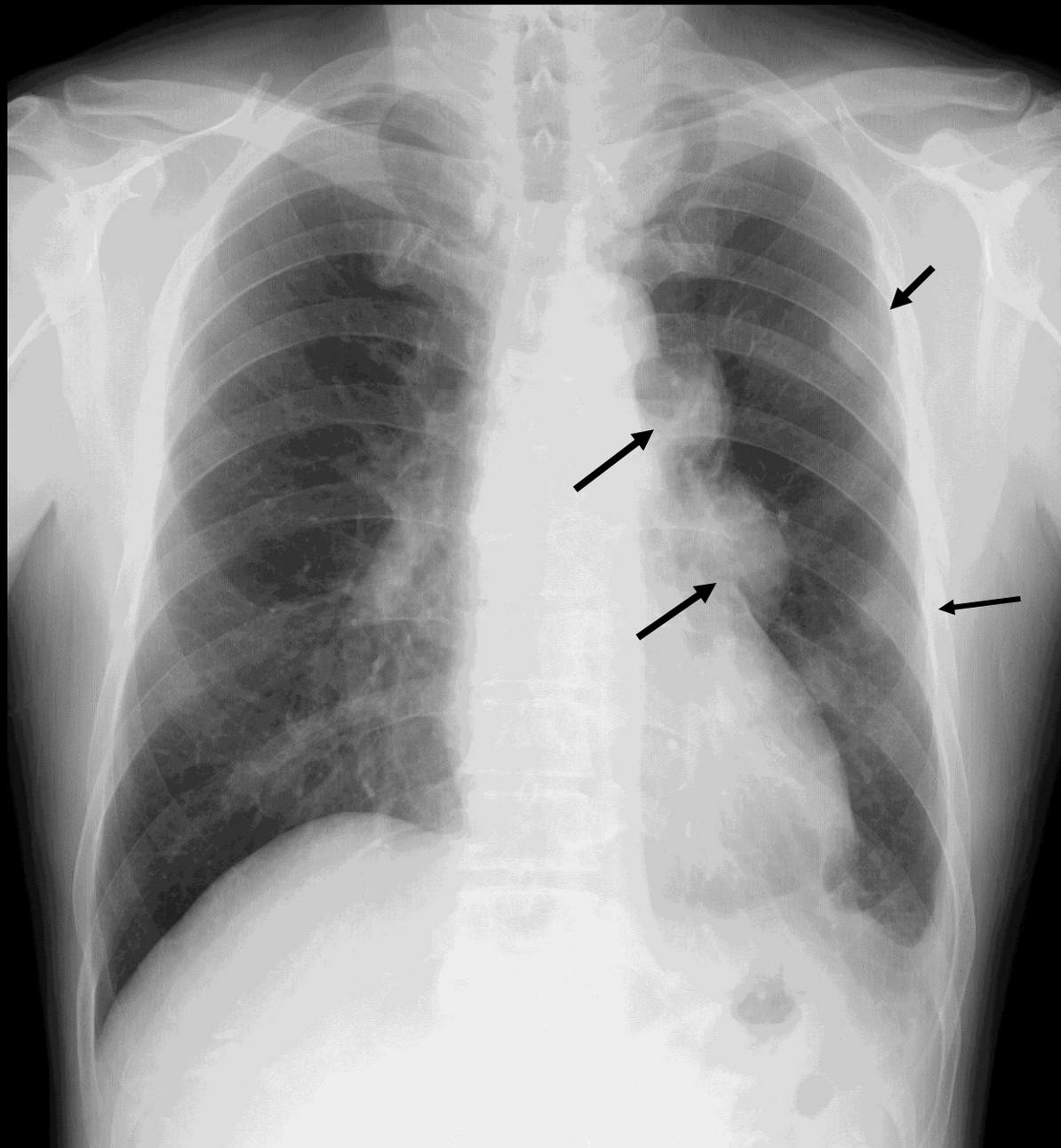
経過



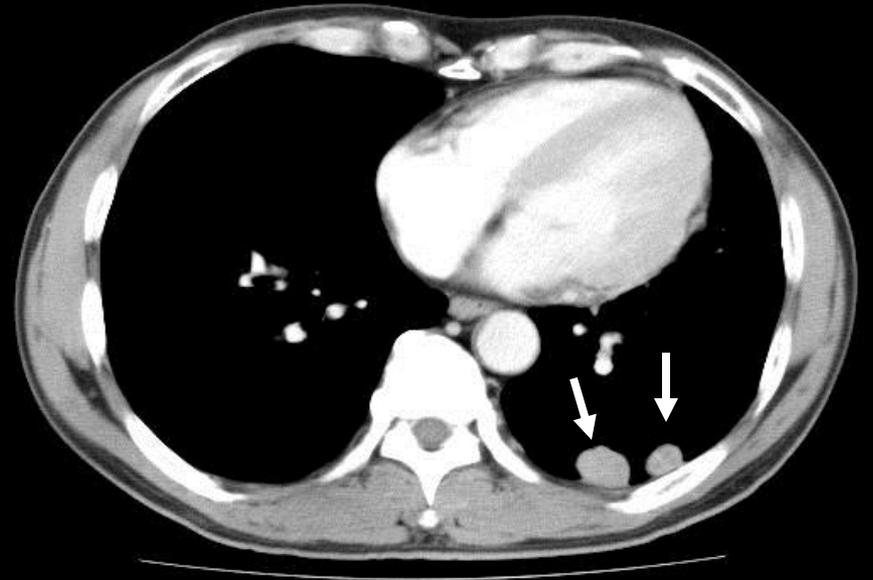
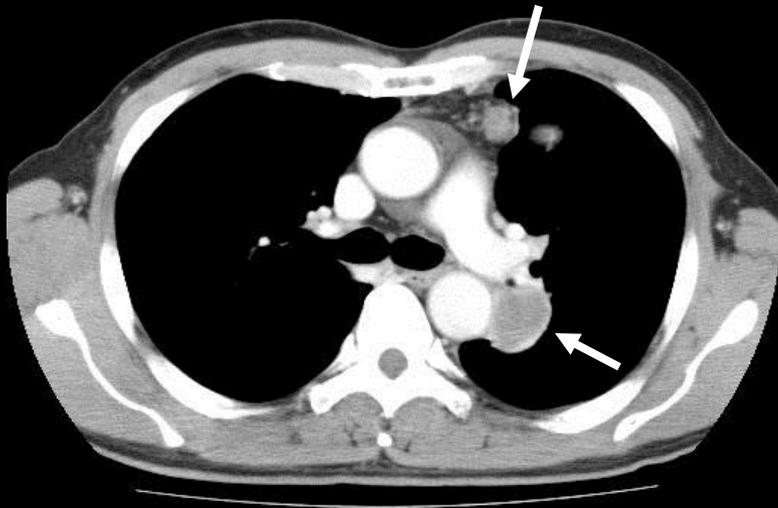
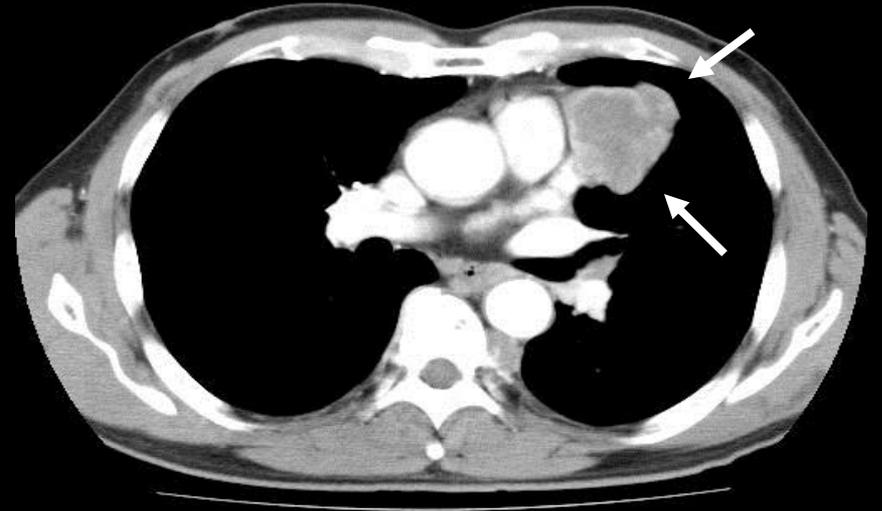
胸膜腫瘤形成型



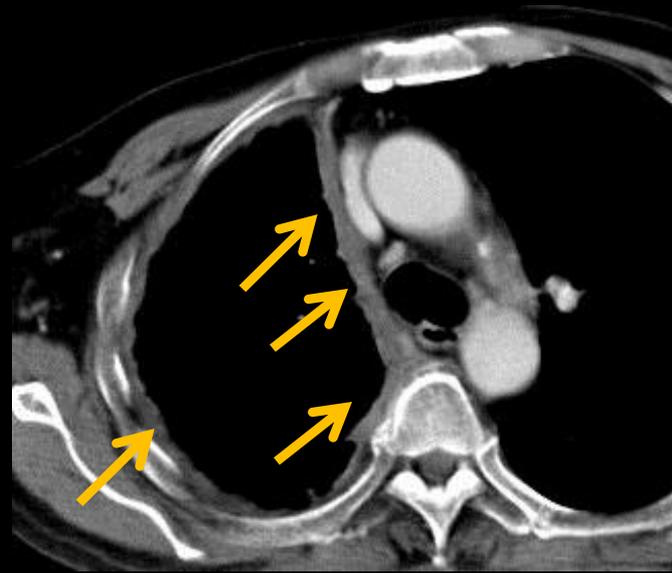
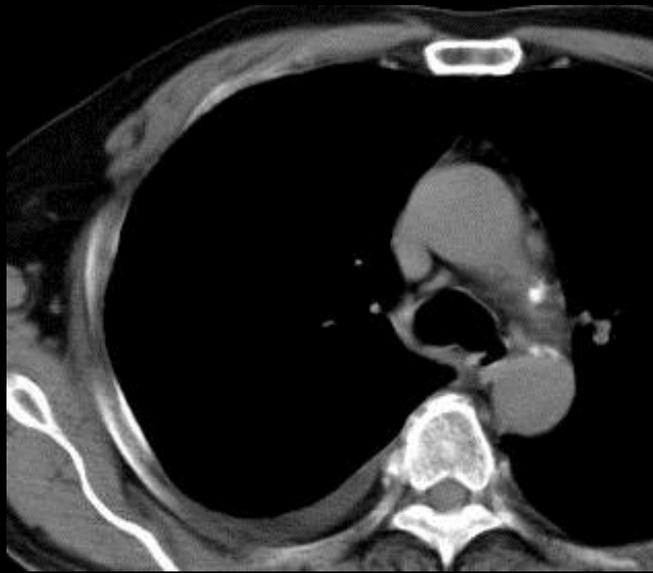
多發腫瘤型 胸膜中皮腫



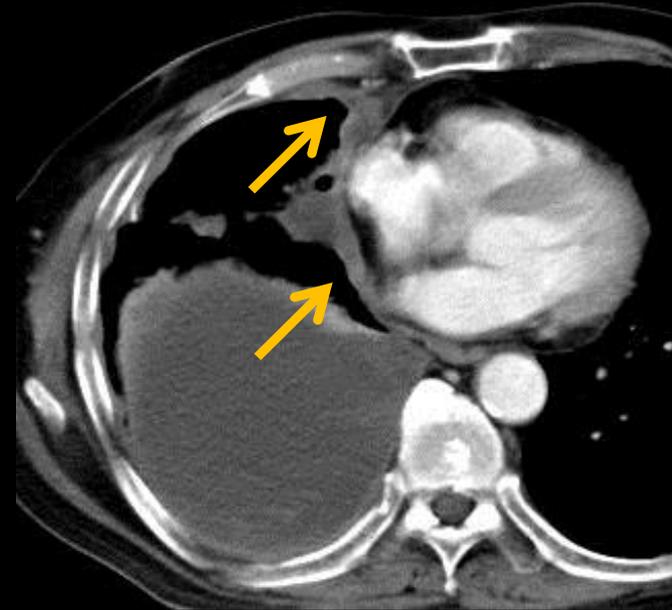
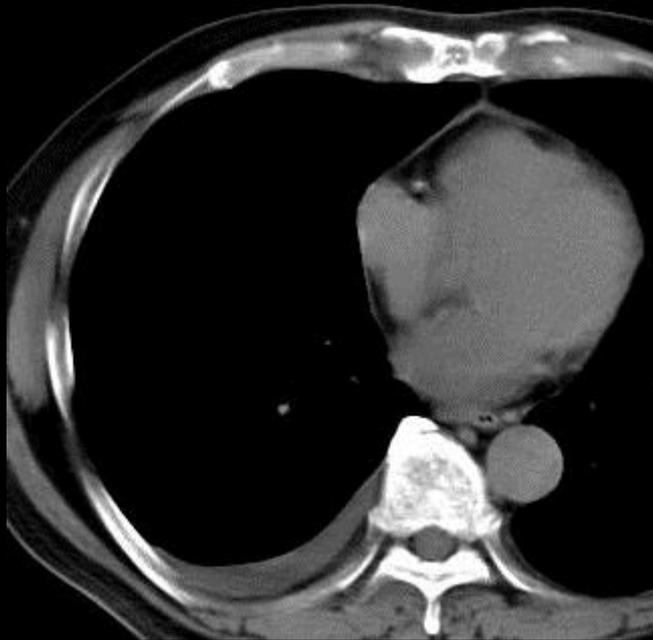
未分化上皮型中皮腫



胸水貯留型

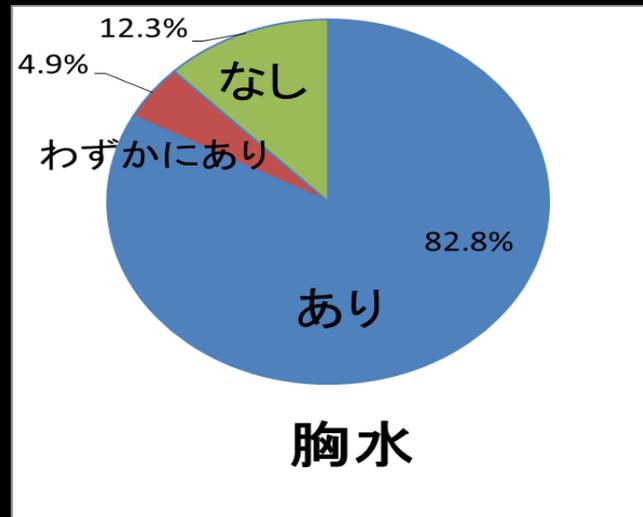


6ヵ月後



胸膜中皮腫画像パターンの頻度 (349例)

1: 腫瘍形成	24例	6.8%
2: 環状胸膜肥厚	158例	45.3%
3: 軽度胸膜肥厚	21例	6.0%
4: 縦隔側胸膜肥厚	24例	6.8%
5: 胸水のみ	48例	13.8%
6: 多発性腫瘍形成(漿膜腫瘍)	39例	11.2%
7: 特殊型	4例	1.2%
1: 腫瘍形成+2: 環状胸膜肥厚	2例	0.6%
1: 腫瘍形成+3: 軽度胸膜肥厚	2例	0.6%
1: 腫瘍形成+4: 縦隔側胸膜肥厚	1例	0.3%
2: 環状胸膜肥厚+6: 多発性腫瘍形成	15例	4.3%
3: 軽度胸膜肥厚+4: 縦隔側胸膜肥厚	9例	2.5%
3: 軽度胸膜肥厚+6: 多発性腫瘍形成	2例	0.6%



労災保険給付に係る決定等の迅速、適正 化研究 -アスベスト関連疾患-

- ①石綿肺がん診断における石綿繊維と種類に関する研究
- ②石綿肺の適正な診断に関する研究
- ③石綿健康管理手帳データベースにおける肺癌、中皮腫等の発生頻度に関する研究

①石綿肺がん診断における石綿繊維と種類に関する研究

(目的)

- ・ 肺内石綿小体数が1,000～4,999本/gの範囲の肺癌症例において、肺内石綿繊維を測定することにより、どのような職種で従事期間がどの程度であればヘルシンキクライテリアの5 μ 200万以上、1 μ 500万本以上であるかについて検討する。

(意義)

- ・ この研究を行うことで従来は石綿肺がんとは認定されなかった可能性のある症例であっても認定される可能性がある。また、石綿小体を作りにくいクリソタイルばく露者の新たな認定基準を作成することができる。また、従来のヘルシンキクライテリアはクロシドライトあるいはアモサイトの基準であったが、クリソタイルばく露作業者の石綿繊維認定基準が5 μ 200万本以上、1 μ 500万本以上で良いかどうか、石綿小体の5,000本以上でよいかどうかの新たな認定基準の策定の参考とする。

対象と方法

(対象) 原発性肺癌症例で手術あるいは剖検を施行された症例のうち肺内石綿小体数が1,000~4,999本検出された200例を対象とする。

(方法)

これらの症例の性別、年齢、職業歴と石綿ばく露年数、胸部画像上の胸膜プラーク等の石綿関連肺・胸膜病変について検討するとともに、石綿小体数と石綿繊維の種類と本数の測定を行う。石綿繊維については5 μ と1 μ の長さに分けてその本数を算定する。また、石綿繊維の種類と分類とそのパーセンテージを求める。

そして、肺内石綿小体数、繊維数とその種類について、職業歴とその年数及び画像上の胸膜プラーク等の石綿関連疾患病変の有所見率と比較検討する。

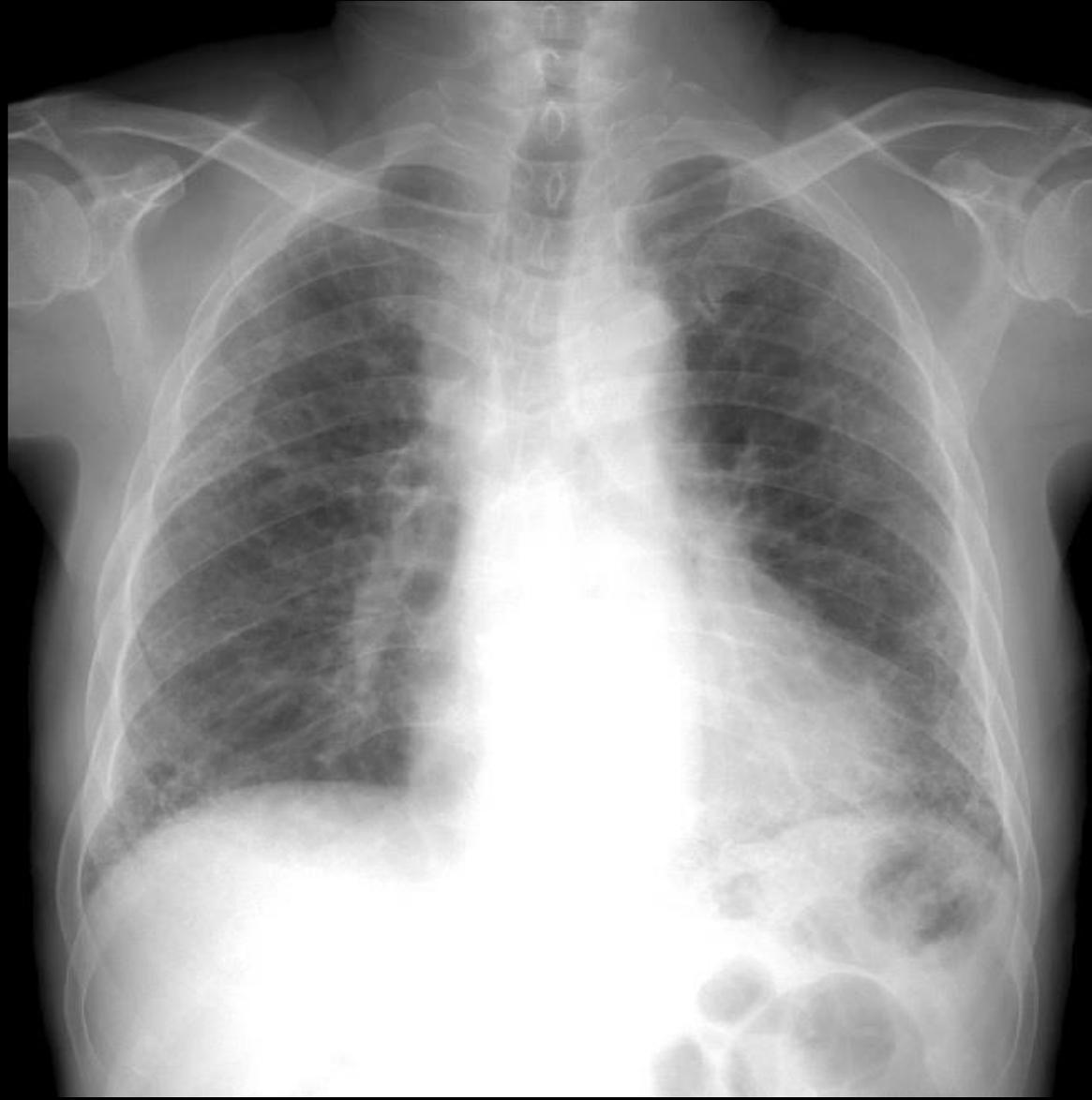
対照として、肺石綿小体数が999本/g未満あるいは5,000本以上の同数症例を比較検討する。

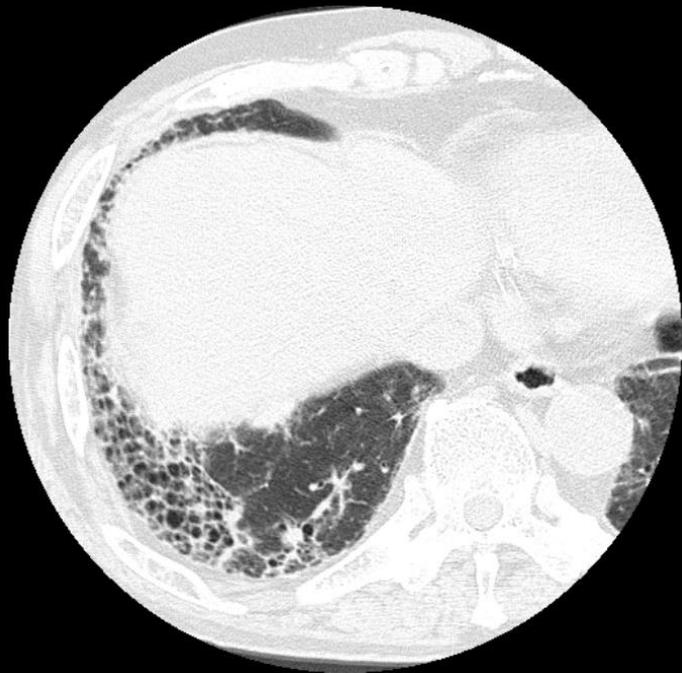
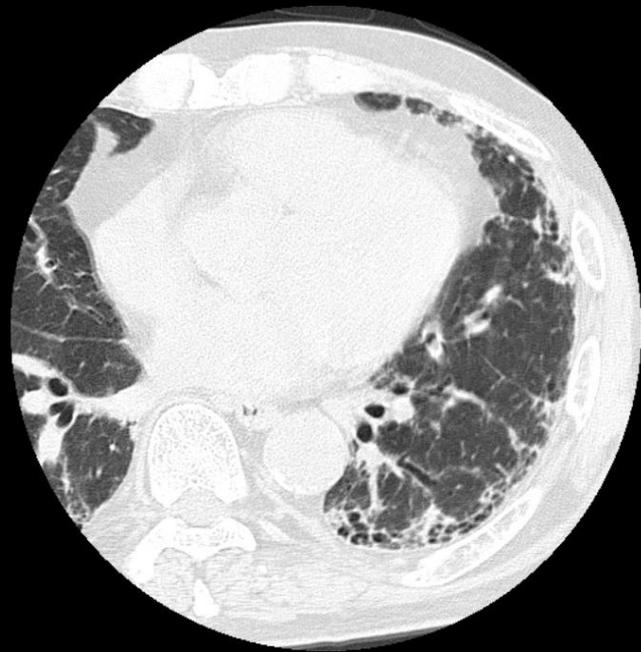
石綿繊維の種類と本数の算定は、安全衛生総合研究所及び岡山労災病院にて行う。

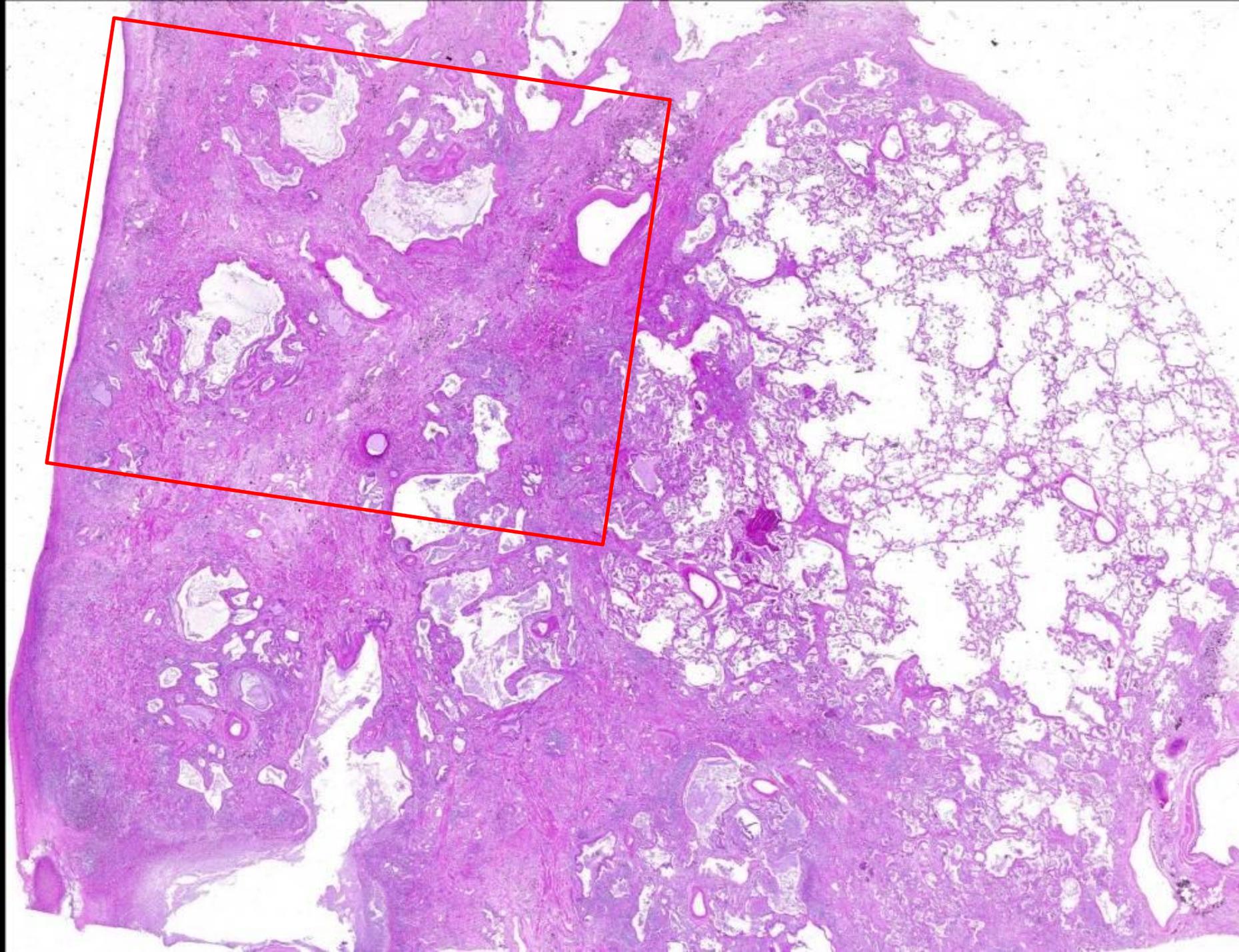
②石綿肺の適正な診断に関する研究

症例1: 77歳、男性

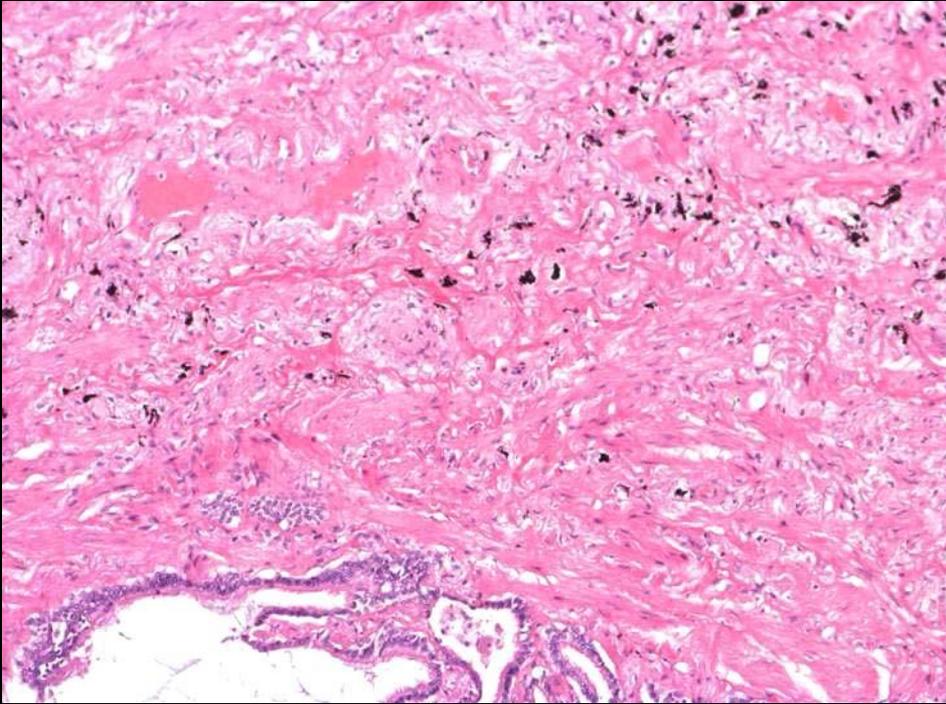
職業歴: 41年間、造船所で艤装および鋳物作業



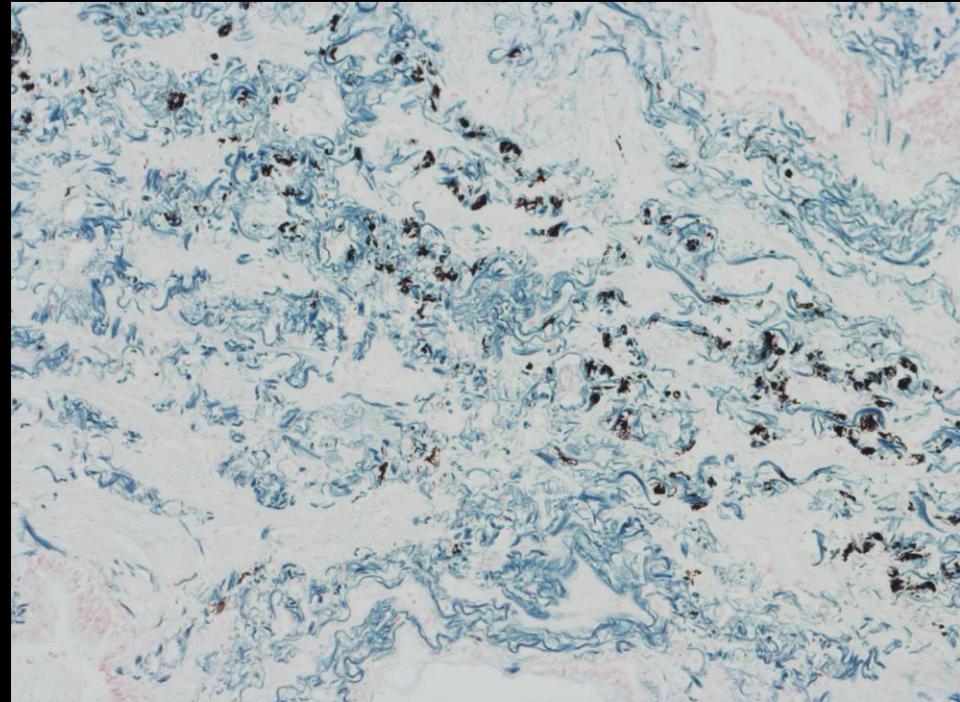
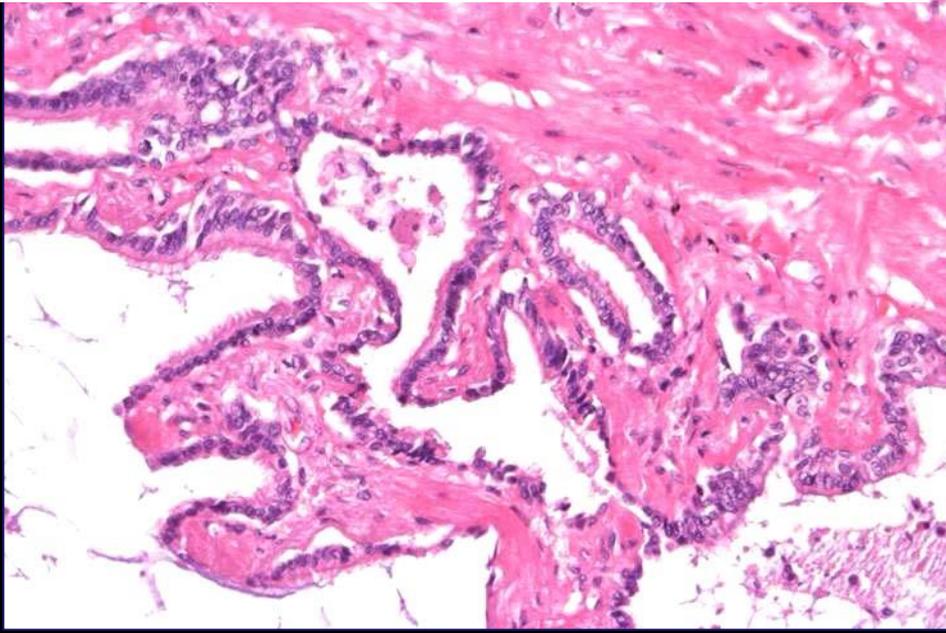




Victoria blue st.



Bronchiolar epithelial metaplasia

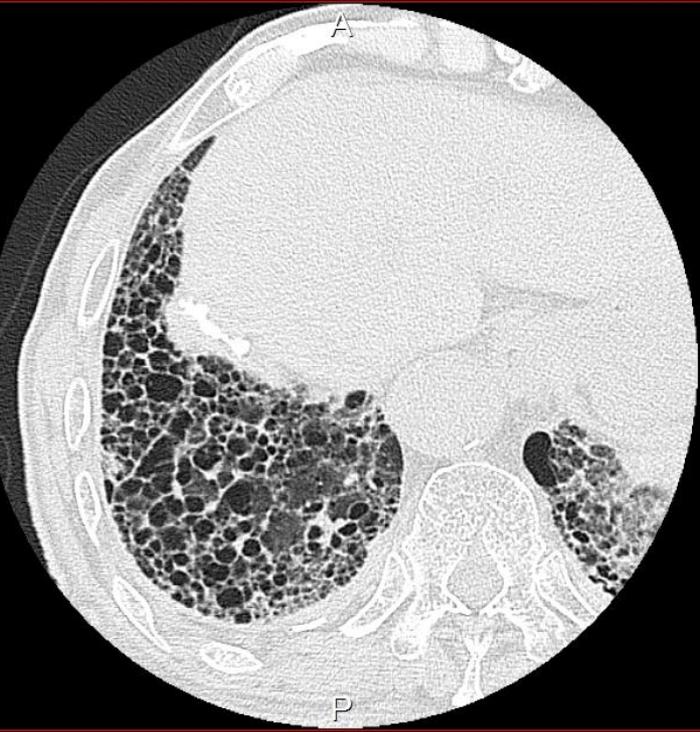


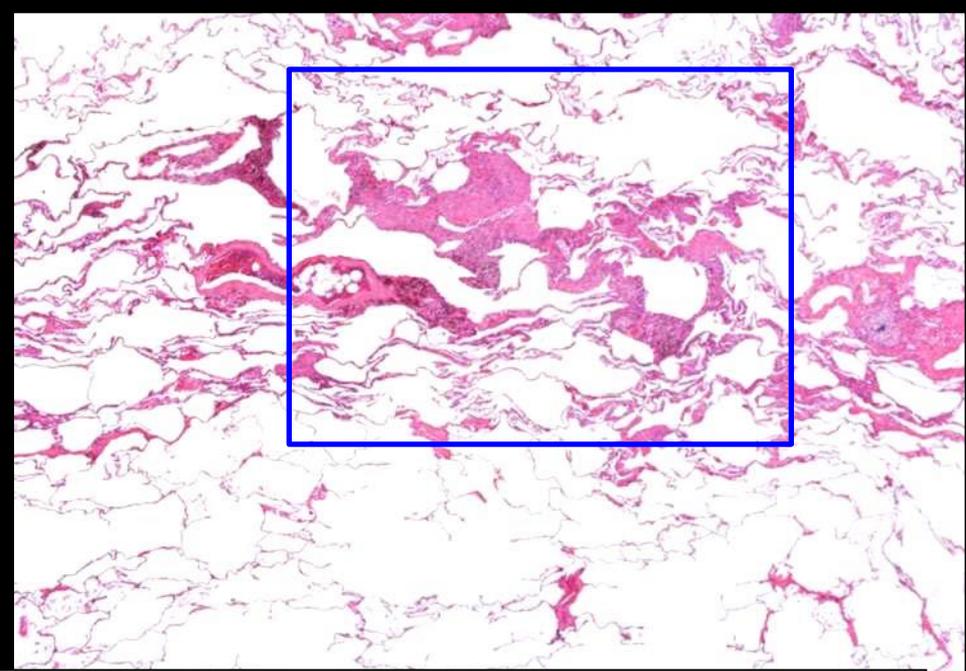
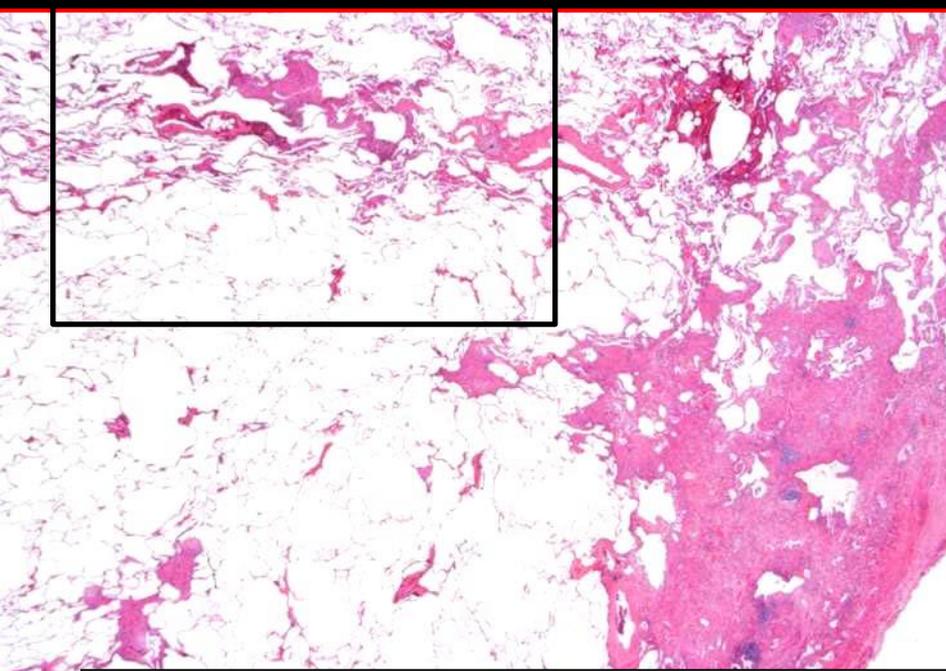
肺胞末梢の高度線維化が
見られるが、
石綿小体を認めない

症例2: 83歳、男性
職業歴: 25歳から15年間造船所の艀装作業、
その後15年は建設作業

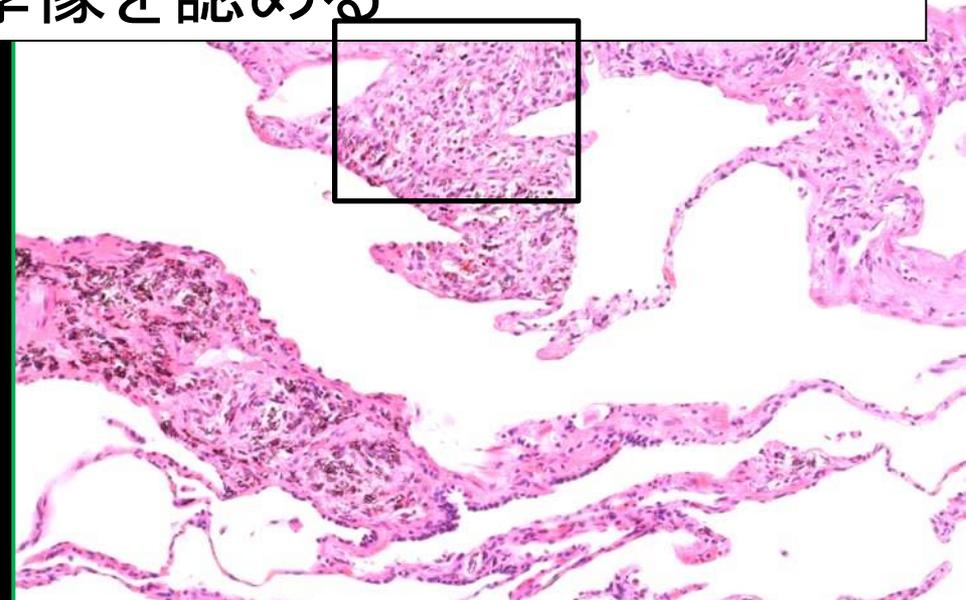
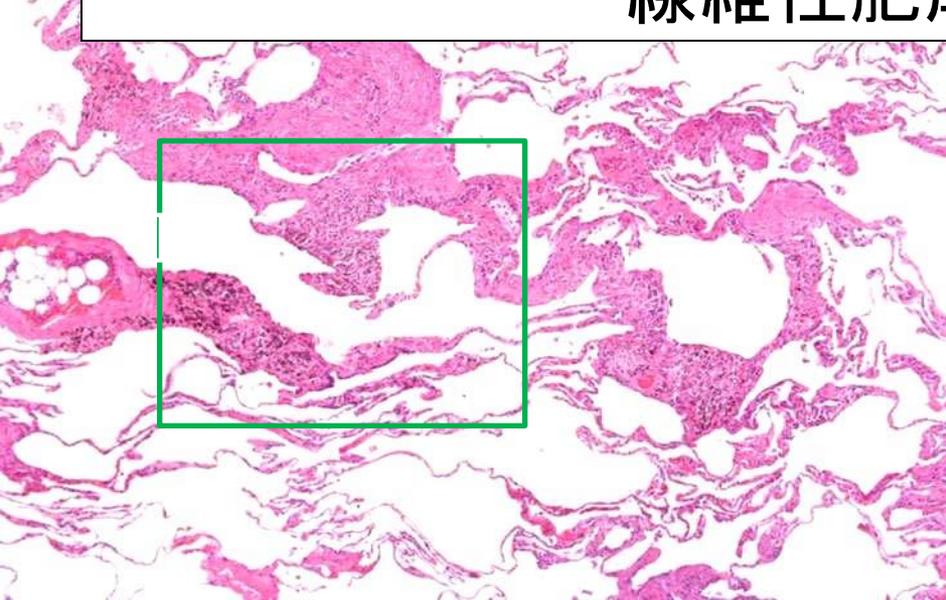


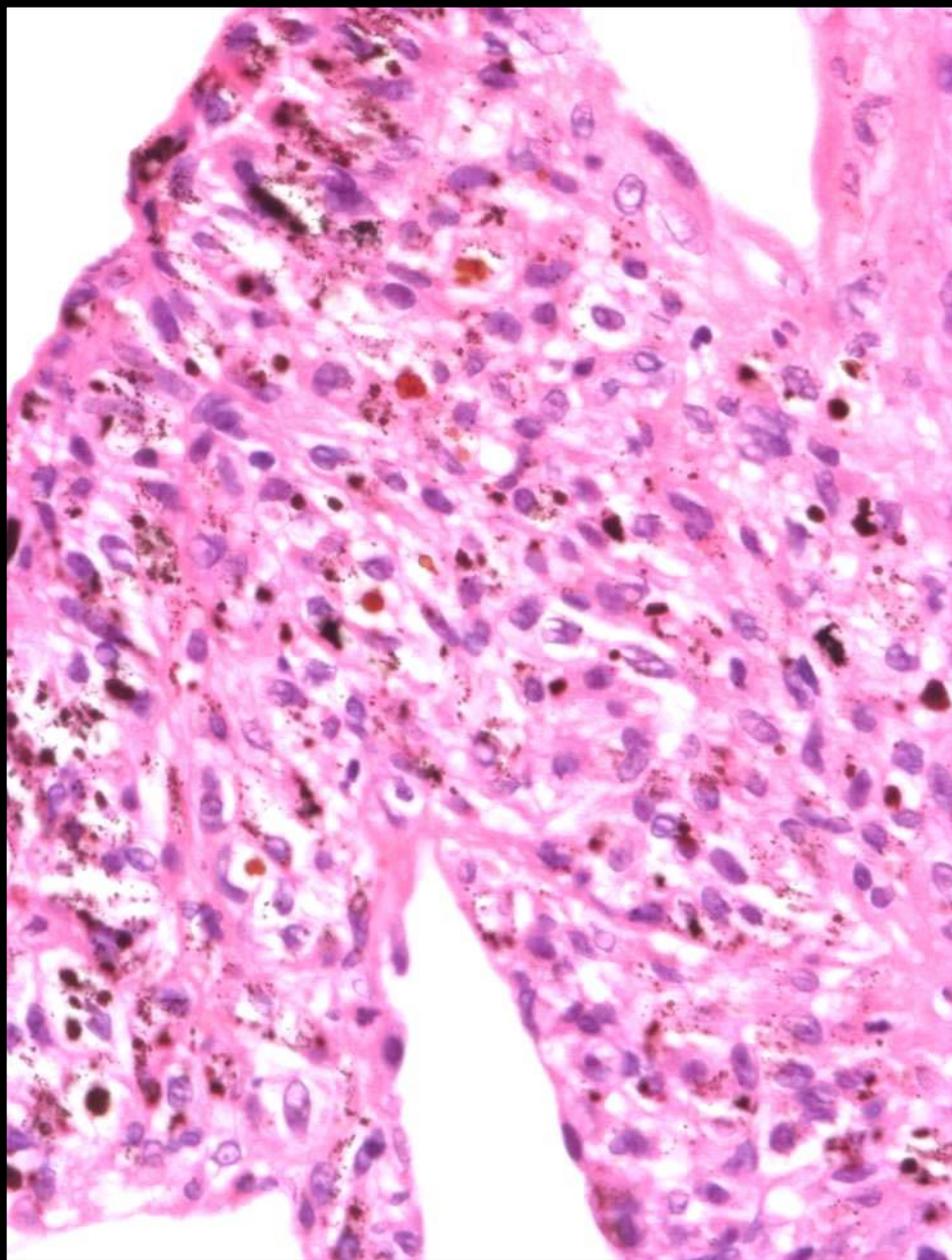






呼吸細気管支から肺胞道に粉じん沈着を伴う
線維性肥厚像を認める



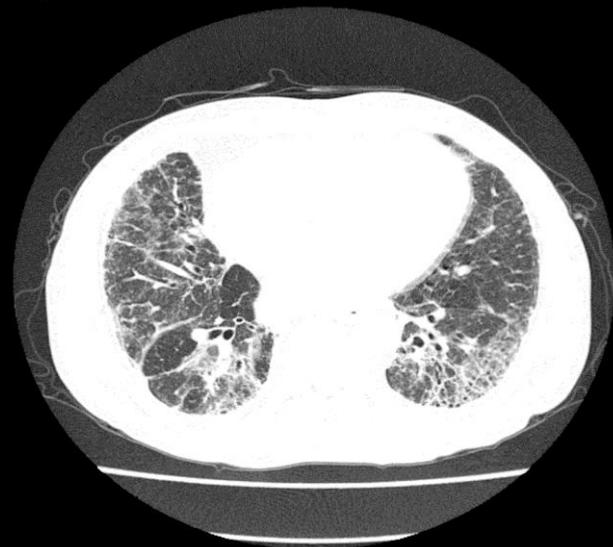
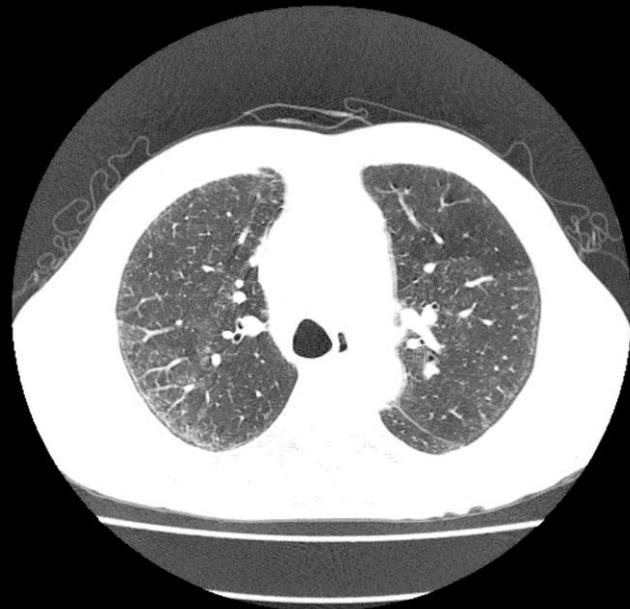
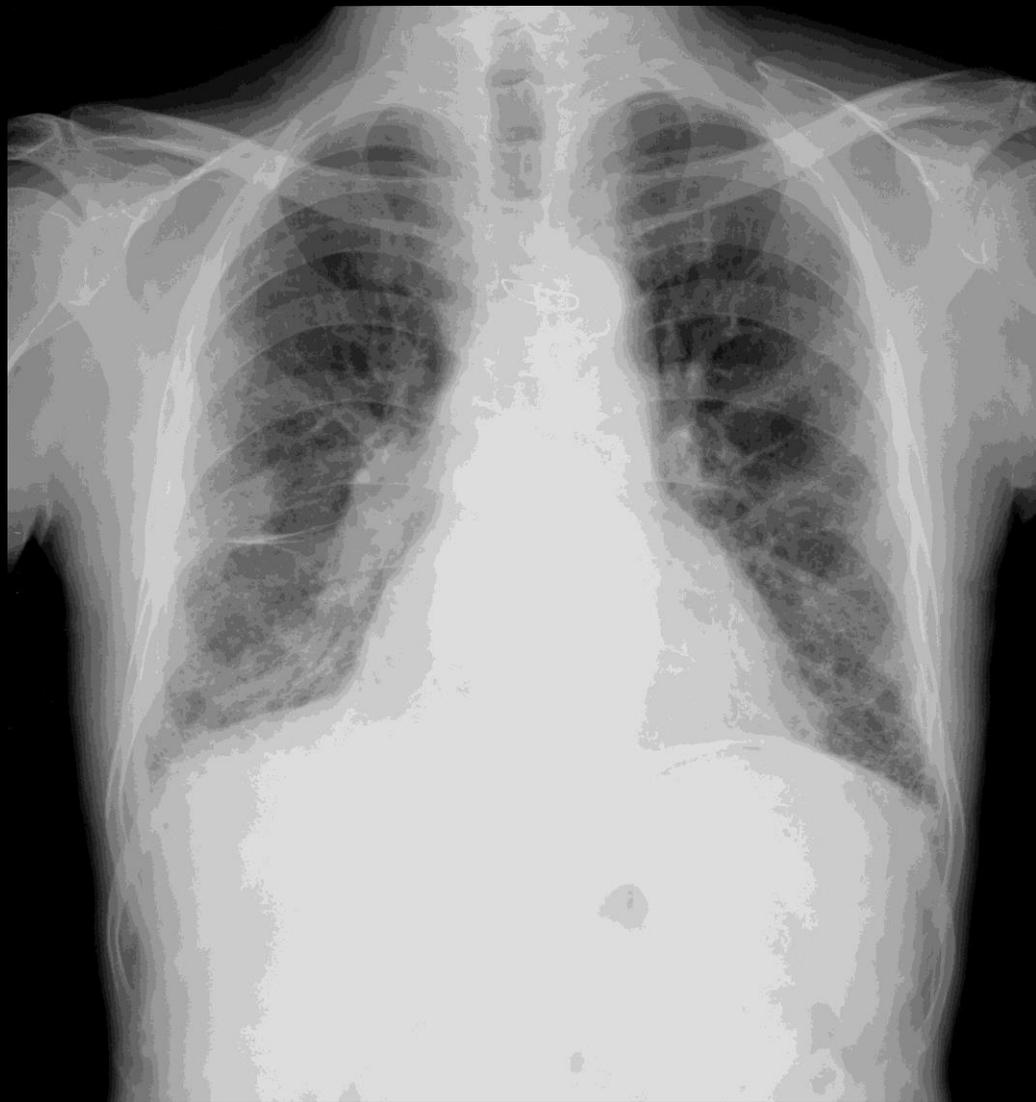


粉じんを伴う線維化所見

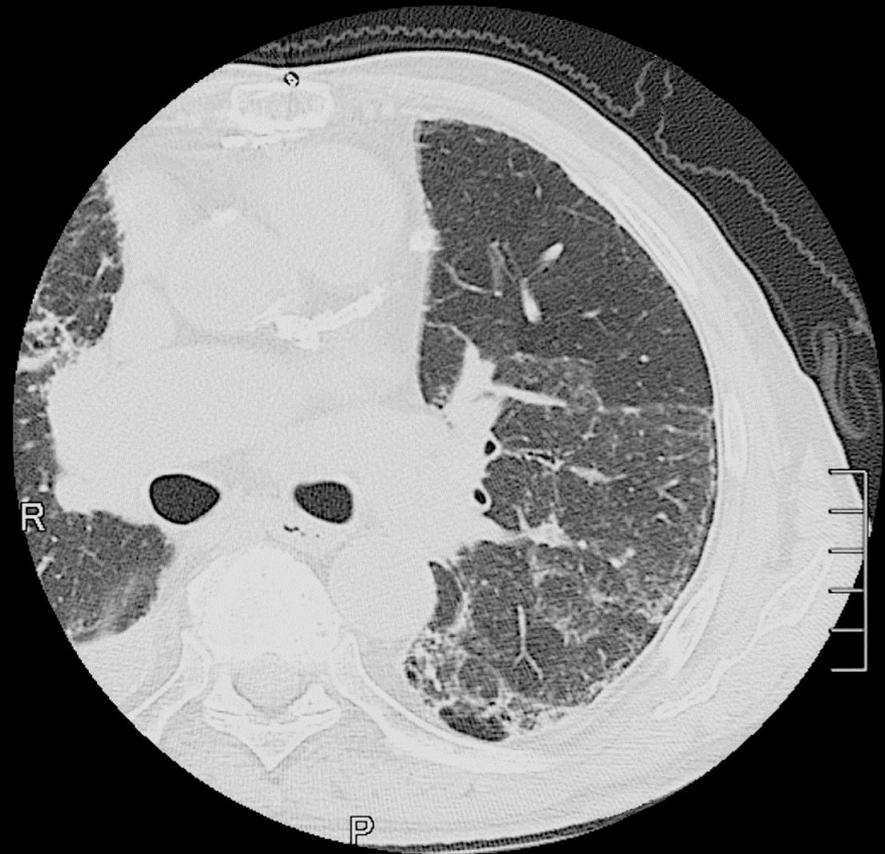
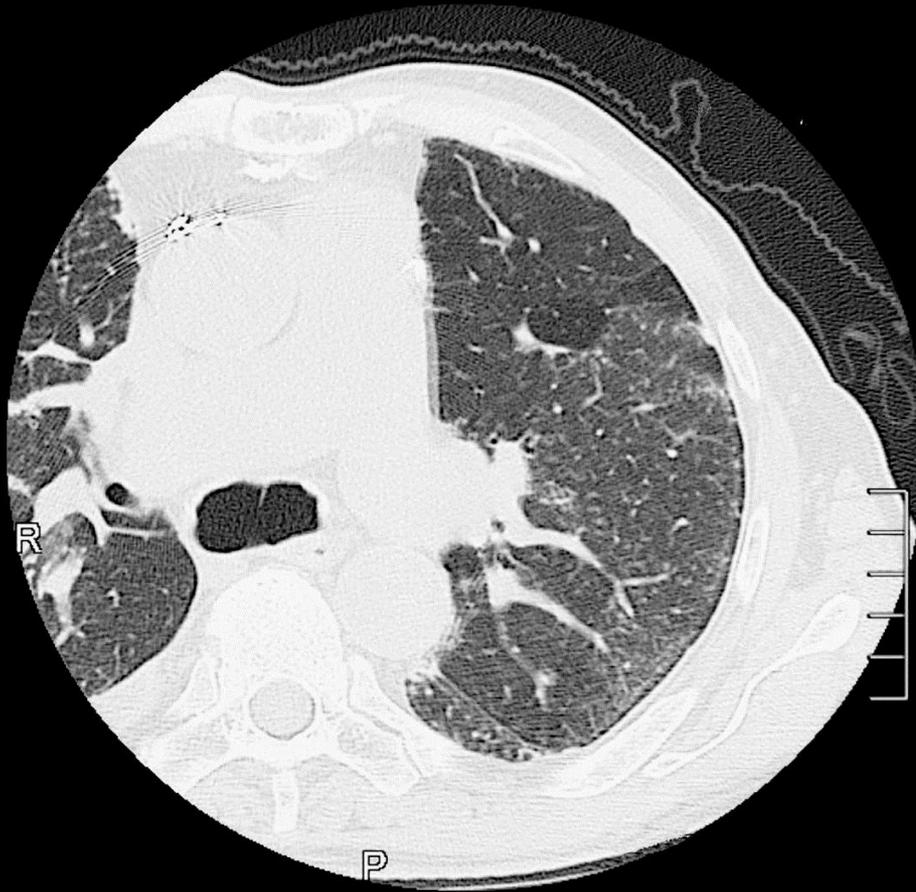


多数の石綿小体

症例3:76 歳、男性
職業歴:40年間断熱・保温作業

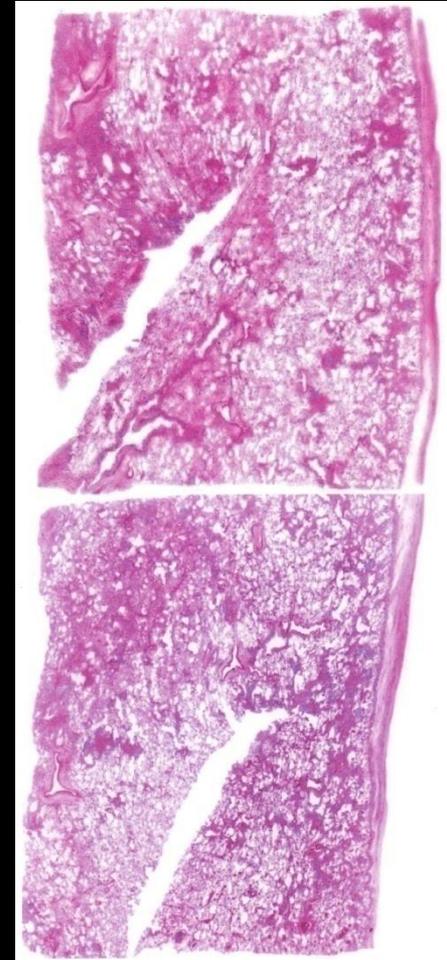
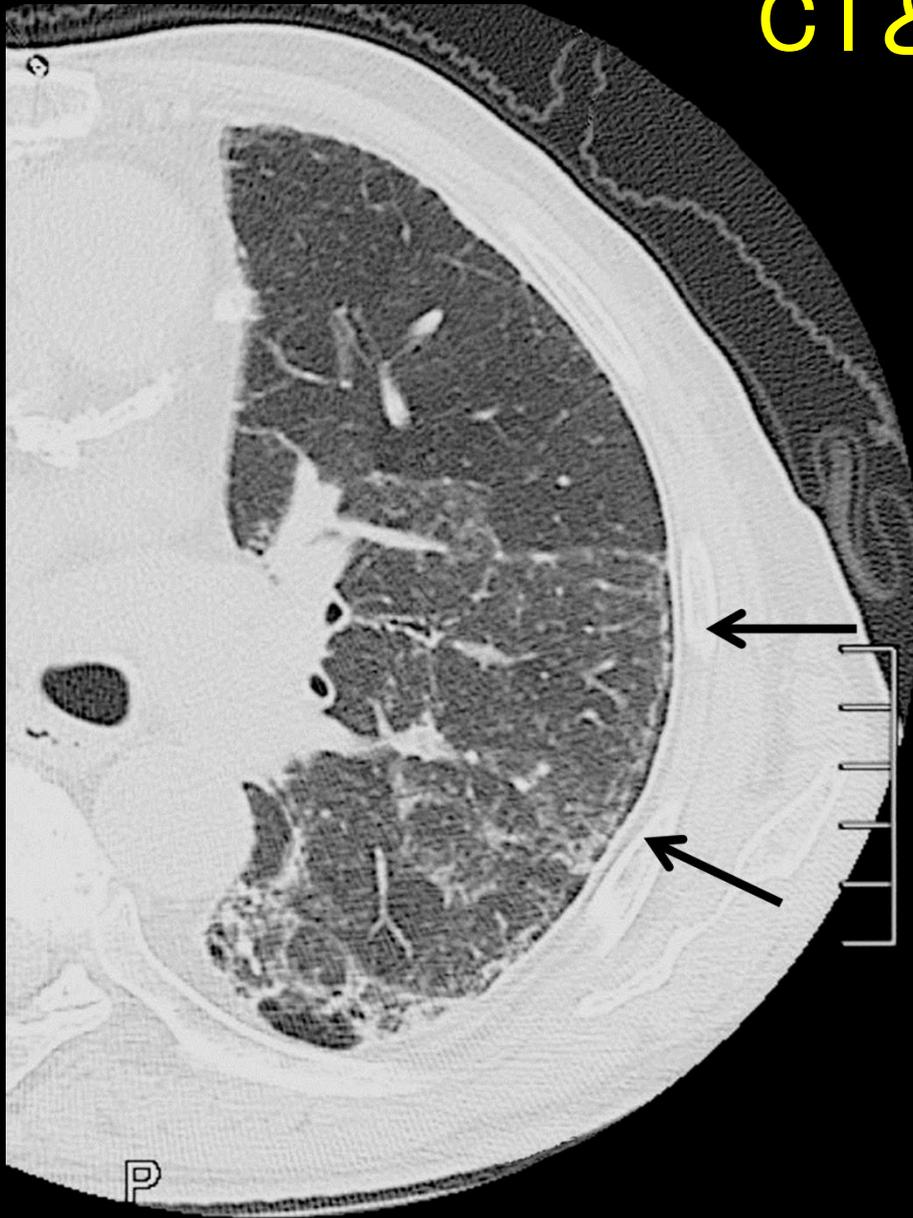


HRCT画像



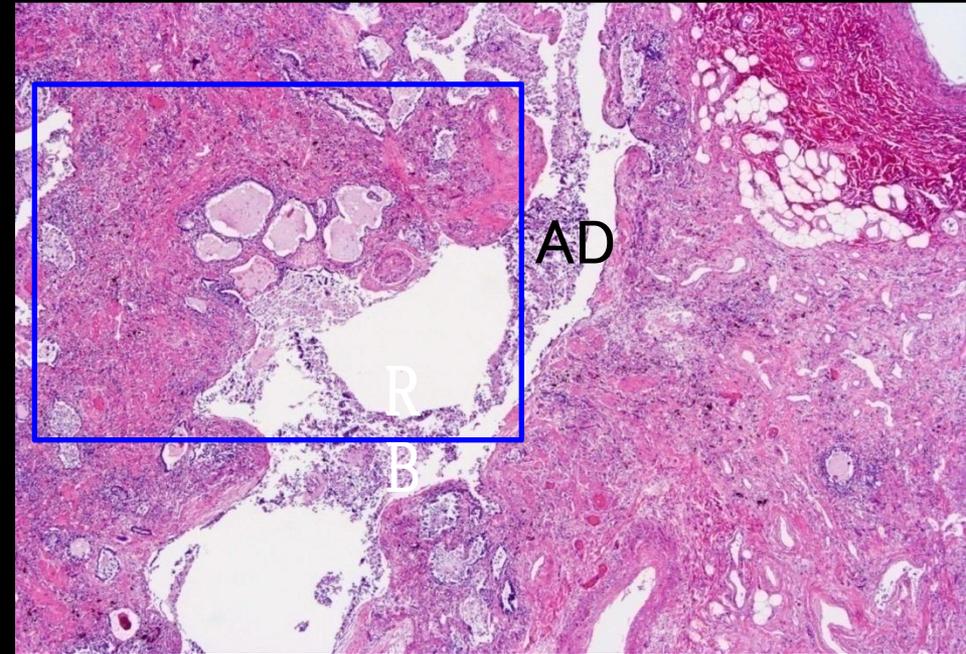
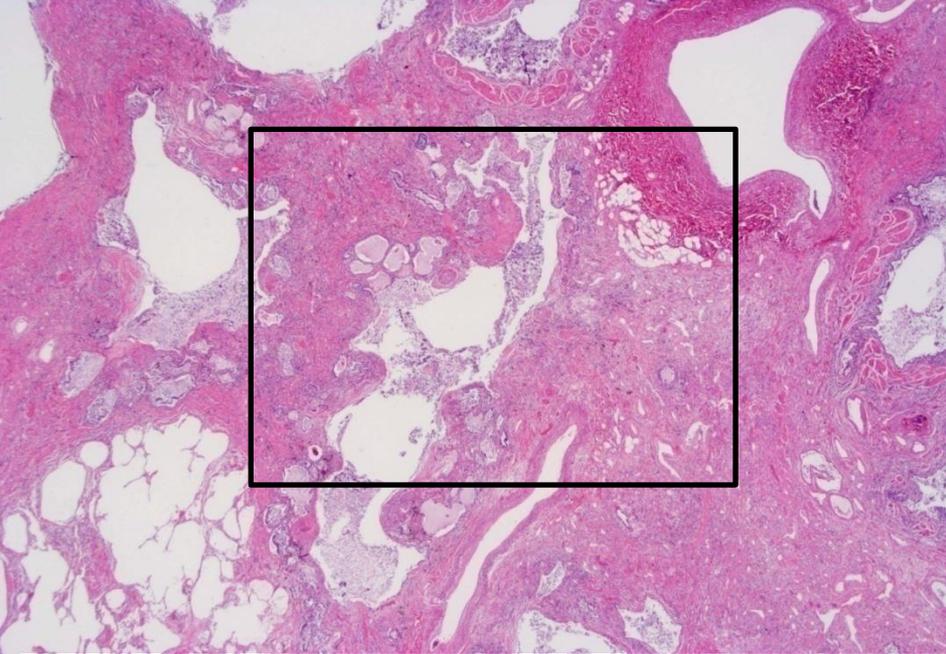
CTと組織像の対比

HE染色

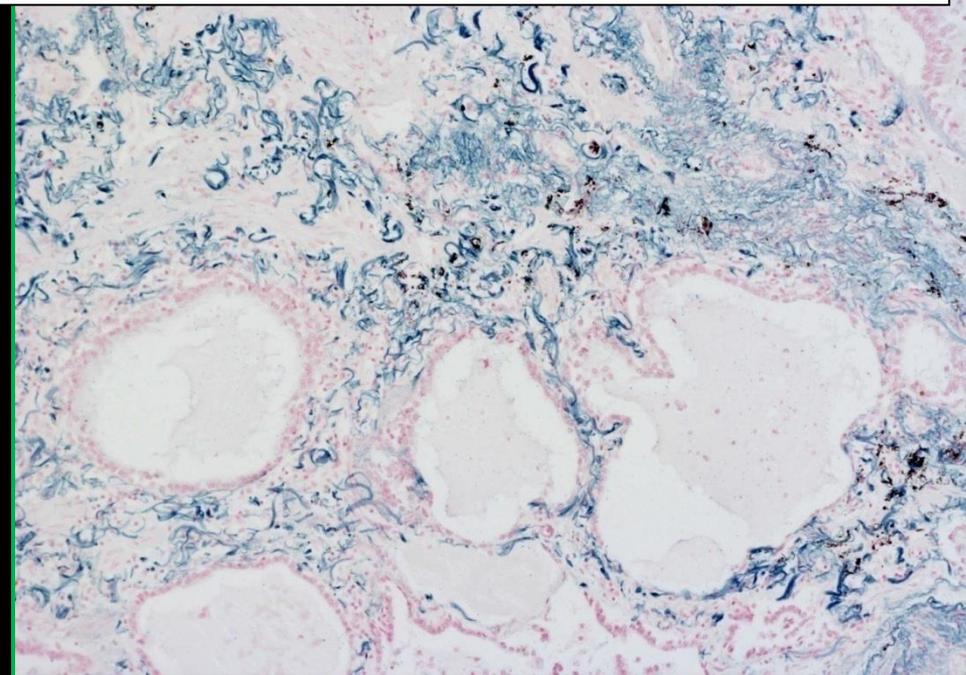
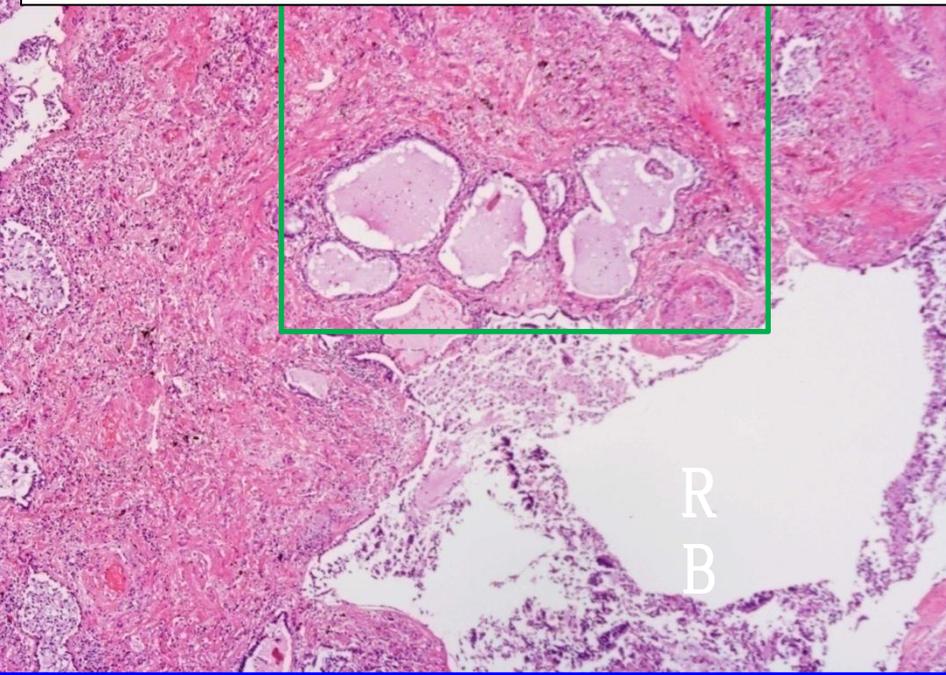


2cm

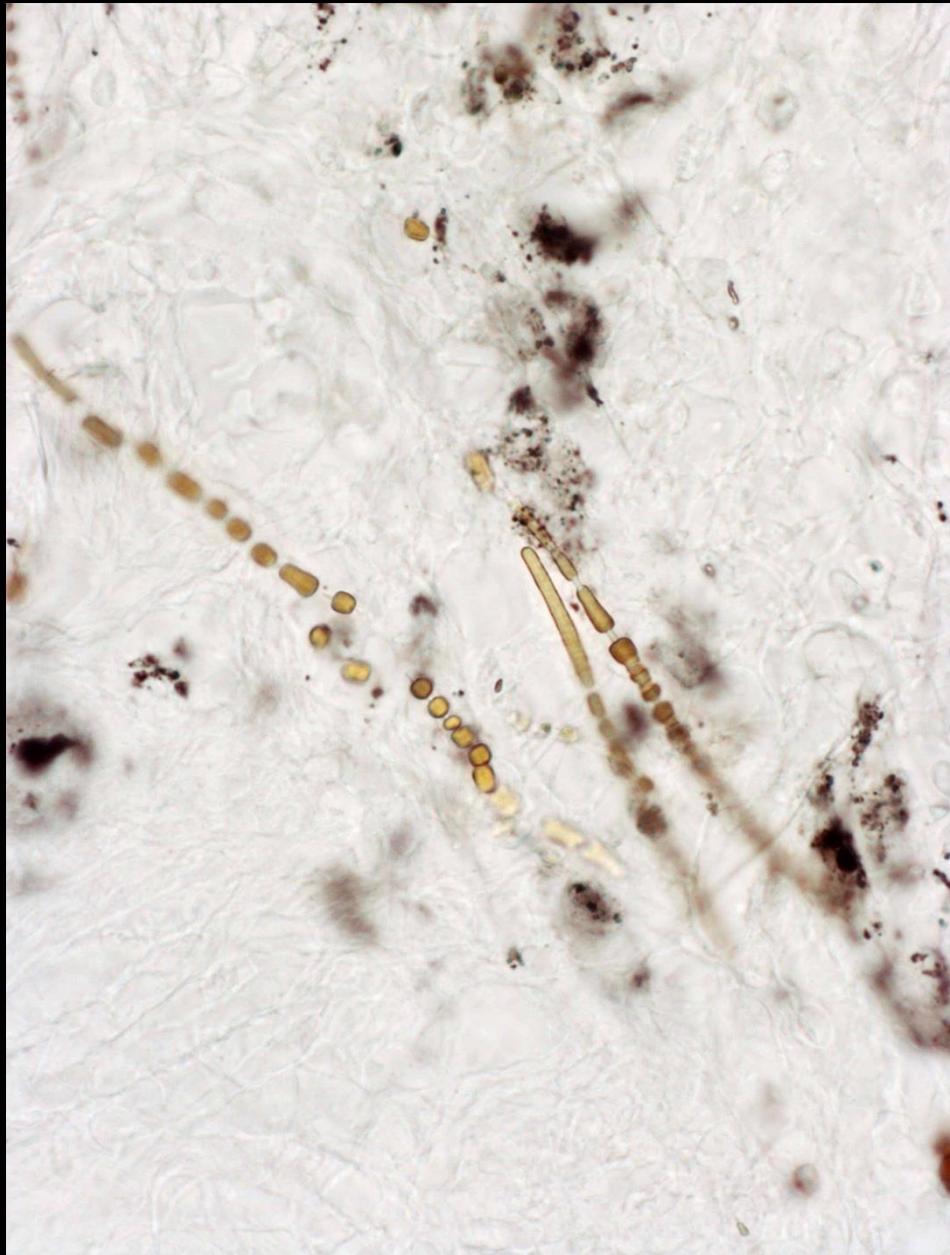
5cm



末梢肺胞の退縮を伴う細気管支の拡張と嚢胞様変化



無染色下の石綿小体像



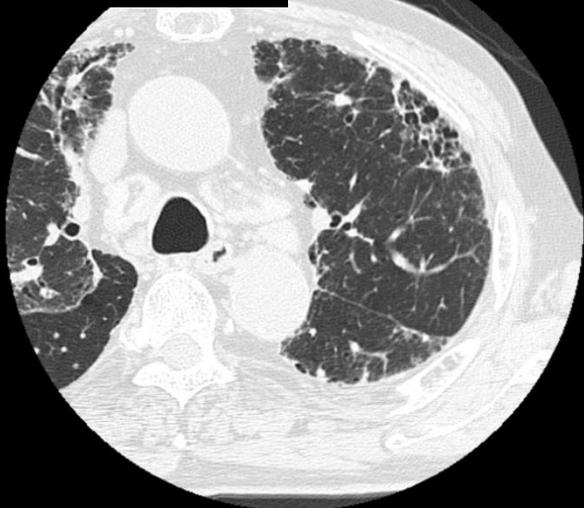
症例 1

症例 2

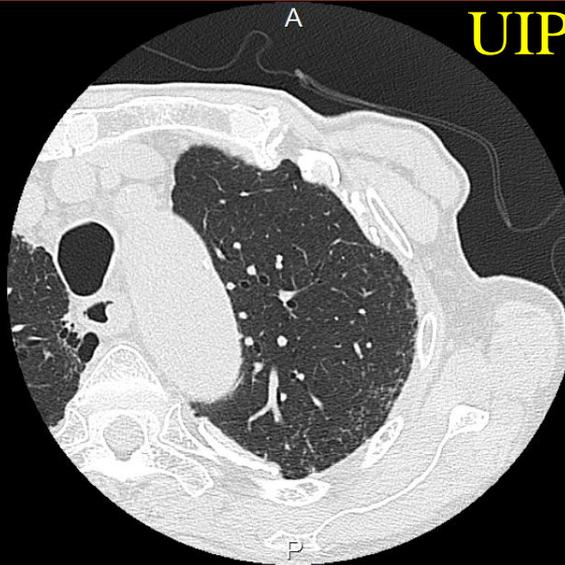
症例 3

画像診断

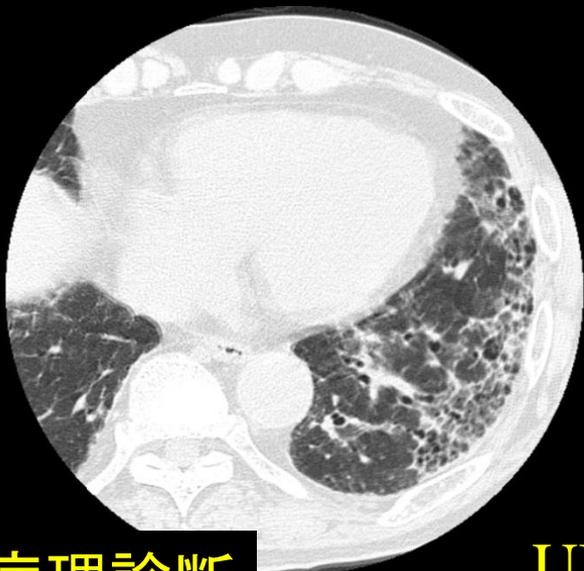
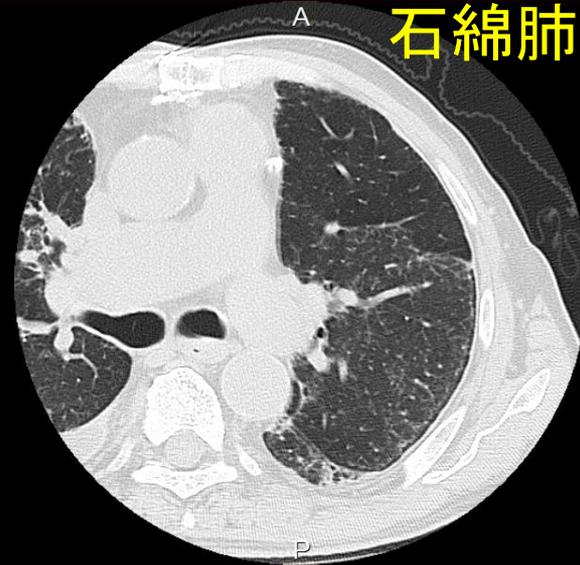
UIP



UIP



石綿肺



病理診断

UIP

石綿肺

石綿肺

AB 7,482/g

451,323/g

2,711,807/g

石綿肺とIPF/UIPその他類似疾患の鑑別

- ・ 石綿肺に特異的な所見を見出し鑑別の手法とする

たとえばsubpleural dots, curvilinear linesなど

- ・ 石綿肺における石綿小体数や繊維数あるいは種類による検討を行う

③石綿健康管理手帳データベースにおける
肺癌、中皮腫等の発生頻度に関する研究

石綿健康管理手帳健診を受けている人の データベース化研究

【研究の目的】

石綿業務に従事し石綿ばく露を受けると、将来、中皮腫や肺がんなどの健康被害が生じるおそれがある。これらの疾病は石綿初回ばく露からの潜伏期間が非常に長く、離職後に発症することが多いため、国は離職者を対象とした「石綿健康管理手帳」の制度を設けて健康管理を行っている。

この石綿健康管理手帳に基づく健診は、都道府県労働局から指定された医療機関において無料で受けることができるが、その実態については明らかではないため、手帳健診の実態を調査し、中皮腫、肺がんの発生率について検討を行った。

【方法と対象】

- 北海道中央労災病院、東北労災病院、東京労災病院、千葉労災病院、横浜労災病院、富山労災病院、旭労災病院、近畿中央胸部疾患センター、神戸労災病院、岡山労災病院、長崎労災病院で平成21年度から23年度に手帳健診のため受診した受診者を対象とした。
- 性別、年齢、職歴、胸膜プラークの有無、胸部単純写真における石綿肺所見（PR1以上）の有無を検討し、その間に発症した中皮腫、肺がんの症例数、その背景などを検討した。
- 職歴は、建設作業、造船所内での作業、電気工事業、鉄鋼製品など製造業、自動車製造または補修作業、配管作業、石綿製品製造業、解体作業、セメント・セメント製品製造業、機械器具製品製造業、倉庫内の作業、化学工場内での作業、ガラス・ガラス製品製造業、その他、不明に分類して検討した。

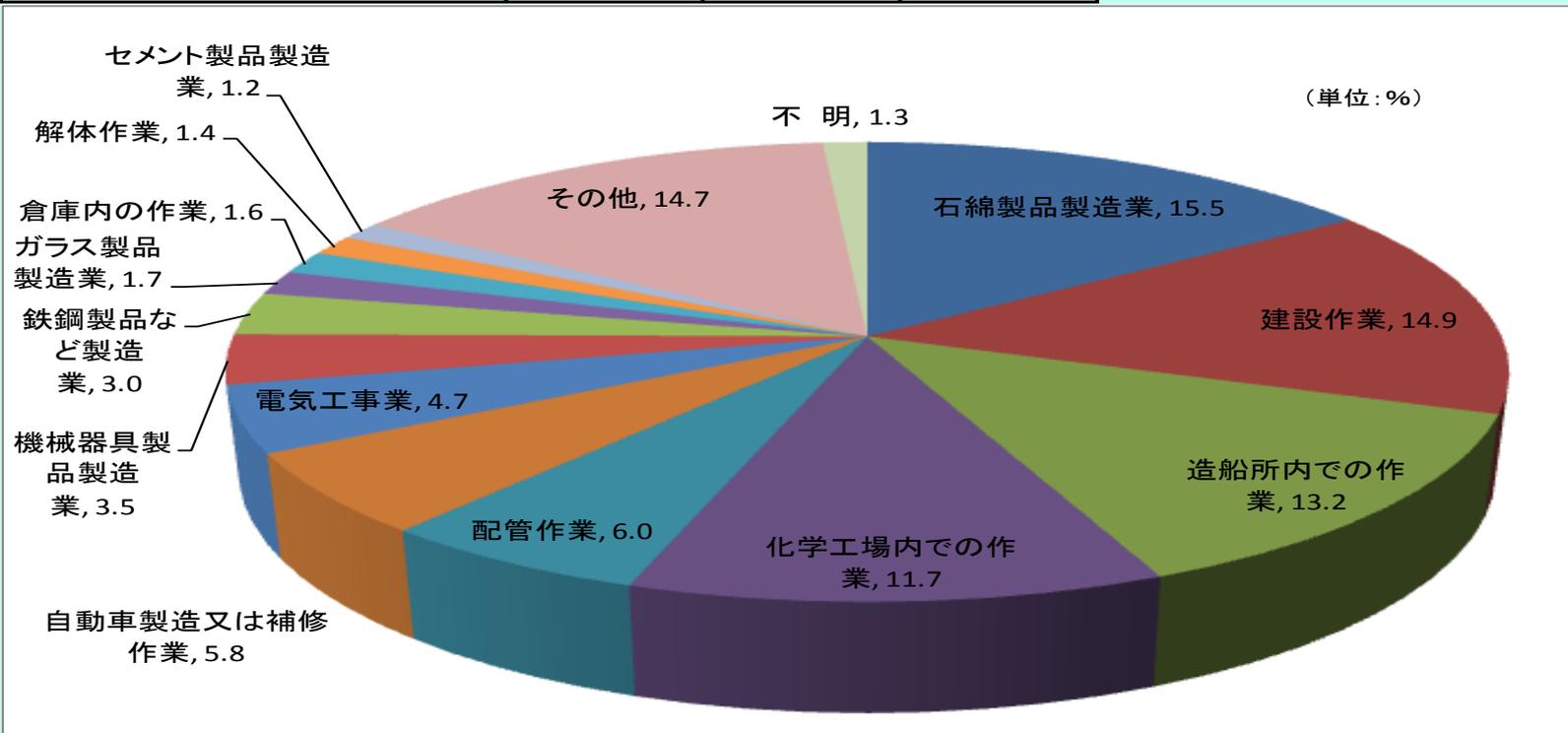
【結果】

症例数

病 院 名	男性	女性	合計
北海道中央労災病院	129	1	130
東北労災病院	149	11	160
東京労災病院	225	7	232
千葉労災病院	480	25	505
横浜労災病院	465	15	480
旭労災病院	451	12	463
富山労災病院	287	6	293
近畿中央胸部疾患センター	210	28	238
神戸労災病院	129	4	133
岡山労災病院	1,213	37	1,250
長崎労災病院	172	1	173
合 計	3,910	147	4,057

労災病院等から石綿健康管理手帳健診受診者データを4,057例収集した。

職業歴



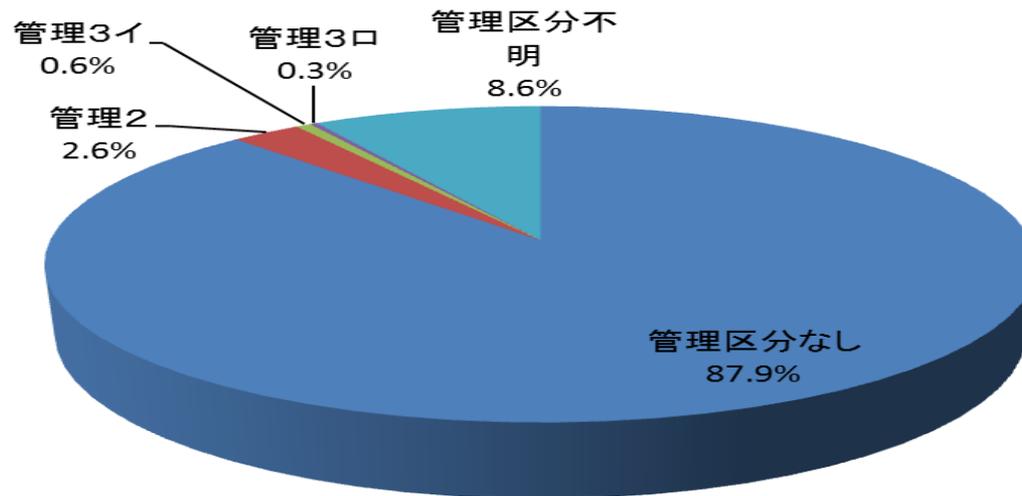
画像所見

	%
胸膜プラークあり（胸部単純写真）	46.8
胸膜プラークあり（胸部CT）	79.4
石綿肺所見あり（胸部単純写真）	6.2

- ・ 胸膜プラークは、単純写真で4,032例中1,887例(46.8%)、胸部CTでは3,532例中2,805例(79.4%)において見られた。
- ・ 胸部単純写真での石綿肺所見は、3,951例中243例(6.2%)において見られた。

じん肺管理区分

管理区分	症例数
管理区分なし	3,566
管理2	107
管理3イ	23
管理3ロ	11
管理区分不明	350



中皮腫・肺がん症例数

	平成21年度	平成22年度	平成23年度	合計
中皮腫	3(93)	1(28)	3(83)	7
肺がん	14(435)	15(418)	12(330)	41

※ () 内は10万対比

石綿健康管理手帳 中皮腫・肺がん症例数

	中皮腫	肺がん
症例数	7例	41例
年齢	65～82歳	59～88歳
中央値	中央値 74歳	中央値 74歳
平均年齢	74.6±5.9歳	74.2±7.2歳
職業歴	石綿製品製造 1例 建設作業 2例 化学工場内での作業 2例 機械器具製品製造 2例	石綿製品製造業 7例 建設作業 5例 造船所内での作業 3例 化学工場内での作業 4例 配管作業 2例 自動車製造又は補修作業 1例 電気工事業 3例 機械器具製品製造 1例 鉄鋼製品など製造業 4例 倉庫内での作業 1例 解体作業 1例 その他 7例 不明 2例
喫煙歴		
非喫煙者	0例	2例
過去喫煙者	7例	29例
現在喫煙者	0例	7例
不明	0例	3例
喫煙指数600以上	1例	29例
画像所見		
胸膜ブランク(単純写真)	5例 (71.4%)	18例 (43.9%)
胸膜ブランク(CT)	6例 (100%)	36例 (87.8%)
石綿肺所見(単純写真)	0例	12例 (29.3%)