

原 著

肺癌剖検症例に対する肺内アスベスト小体濃度についての検討

出射 由香¹⁾, 釜田 里江¹⁾, 松本 省司¹⁾

大西 一男²⁾, 北澤 理子³⁾, 北澤 莊平³⁾

¹⁾神戸労災病院検査科病理, ²⁾同 内科・アスベスト疾患センター,

³⁾神戸大学大学院医学系研究科病理学・微生物学講座病理学分野分子病理学研究室

(平成19年2月5日受付)

要旨: [目的]肺癌剖検症例について肺内アスベスト小体計測検査を施行し, 肺内アスベスト小体濃度と肺癌発症との関係について検討する。

[対象と方法] 平成8年1月から平成18年3月までの間に当院にて剖検を施行された肺癌症例24例について, 肺内アスベスト小体濃度を測定した。また, 症例の性別・年齢・肺癌の組織型・職種についても検討した。測定は平成17年12月に労働者健康福祉機構が開催したアスベスト小体計測検査講習会にて教示された神山らの方法に準じて行った。乾燥肺重量1gあたり5,000本以上のアスベスト小体が認められた症例(陽性症例)については胸部X線写真および胸部CTにてアスベスト肺・胸膜プラークの有無についても検討した。

[結果] 乾燥肺重量1gあたり5,000本以上のアスベスト小体が認められたのは2例(8.3%), 1,000本以上5,000本未満のアスベスト小体が認められたのは5例(20.8%)で, 残り17例(70.8%)は1,000本未満であった。陽性症例2例とも職種については不明であった。陽性症例2例のうち1例はアスベスト肺・胸膜プラークともみられず, もう1例は胸膜プラークのみ確認された。

[考察] アスベスト関連肺癌症例が肺癌全体の中に占める割合は低いと考えられたが, アスベスト関連肺癌患者総数が中皮腫患者数を上回る可能性を否定しえない。しかしその診断については画像診断のみでは困難なことも多いため, 今後は複数の診療科医師が協力して行う必要があると考えられた。

(日職災医誌, 55:165—171, 2007)

キーワード

肺癌, アスベスト小体, 病理解剖

はじめに

平成17年6月以降アスベストによる健康被害が社会問題となり, 9月1日に全国22の労災病院にアスベスト疾患センターが設置された。また, そのうち7つの病院はアスベスト疾患ブロックセンターに位置づけられ, 地域の医療機関にアスベストに関する診断技術, 治療技術

を公開・提供・支援していく体制を早急に整備することが要求されることとなった。当院が近畿地区のブロックセンターに指名されたことに伴い, 当検査科病理では平成18年4月中旬より肺内アスベスト小体計測検査を開始した。今回我々は当院にて剖検を施行された肺癌症例24例について, 肺内アスベスト小体濃度を測定すると共に症例の臨床病理学的検討や画像所見に関する検討を行ったので, 若干の文献的考察を加えて報告する。

対象と方法

平成8年1月から平成18年3月までの間に当院にて剖検を施行された肺癌症例24例を対象とした。また、症例の性別・年齢・肺癌の組織型・職種についてカルテを用いて検討した。

24例中19例については、ホルマリン固定肺組織を用いて標本作製したが、残り5例についてはパラフィン包埋ブロックを用いた。測定方法は平成17年12月に労働者健康福祉機構が開催したアスベスト小体計測検査講習会にて教示された神山らの方法¹²⁾に準じて行った。ホルマリン固定肺組織もしくはパラフィンブロック1~2gを用いて、110℃の乾燥機で肺組織を十分に乾燥させた後、組織消化液K-200(次亜塩素酸配合特殊洗浄剤)を用いて組織消化を行った。その後遠沈を3回繰り返して、全体の1/10を採取し、セルローズエステル・メンブランフィルターを用いて吸引ろ過を行いフィルター上に試料を捕集した。フィルターを乾燥・半切し、アセトン蒸気を吹き付けて透明化を行ったあと、マリノールにて封入し、標本作製した。位相差顕微鏡を用いてフィルター全面のアスベスト小体を計数後、1g乾燥肺あたりのアスベスト小体濃度を計算した。

計算式は、アスベスト小体濃度(AB/g乾燥肺) = 計測アスベスト小体数 ÷ (分取率 × 乾燥肺重量) を用いた(分取率は全体の1/10量の試料を用いて標本作製を行い、半切フィルター全面を観察した場合には1/20となる)。

さらに、乾燥肺重量1gあたり5,000本以上のアスベスト小体が認められた症例については胸部X線写真および胸部CTにてアスベスト肺・胸膜プラークの有無について検討した。

結果

対象症例の性別は、男性18例、女性6例と男性が女性の3倍であった。また年齢分布については50歳代が1例、60歳代が3例、70歳代が12例、80歳代が8例であり、70歳以上が83%を占めた(表1)。肺癌の組織型については扁平上皮癌が3例、腺癌が10例、小細胞癌が5例、大細胞癌が3例、その他(腺扁平上皮癌2例、腺癌+扁平上皮癌1例)が3例であり、通常の発生頻度に比して扁平上皮癌の占める割合が低かった(表2)。職種については、事務職・公務員が4例、サービス業が3例、造船業が1例、建設業が4例、その他(食品加工業)が1例、主婦が5例、記載なしが6例であった。職業上アスベスト曝露が疑われると思われる症例(造船業+建設業)は5例であった(表3)。

アスベスト小体計測検査にて乾燥肺重量1gあたり5,000本以上のアスベスト小体が認められた症例(以下陽性症例と記載)は2例(8.3%)、1,000本以上5,000本未満のアスベスト小体が認められた症例は5例(20.8%)で、残り17例(70.8%)は1,000本未満であった(表4)。

陽性症例1は87歳男性で、剖検診断は右肺癌+両側気管支肺炎であった。肺癌の組織型は腺扁平上皮癌であった(図1)。アスベスト小体濃度は19,321本/g乾燥肺で、計測下限値は234本/g乾燥肺であった(図2)。胸部CTにてアスベスト肺・胸膜プラークともに認められなかった(図3)。

陽性症例2は71歳男性で、剖検診断は四重癌(肺癌、胃癌、前立腺癌、食道癌)であった。肺癌の組織型は小細胞癌であった(図4)。アスベスト小体濃度は20,568本/g乾燥肺で、計測下限値は105本/g乾燥肺であった(図5)。胸部CTにてアスベスト肺の所見は認められな

表1 性別・年齢分布

年齢(歳)	男性	女性	計
50~59	0	1	1
60~69	2	1	3
70~79	10	2	12
80~89	6	2	8
計	18	6	24

表2 肺癌の組織型

組織型	男性	女性	計
扁平上皮癌	3	0	3
腺癌	5	5	10
小細胞癌	5	0	5
大細胞癌	2	1	3
その他	3	0	3
計	18	6	24

表3 職種

職種	男性	女性	計
事務職・公務員	4	0	4
サービス業	3	0	3
造船業	1	0	1
建設業	4	0	4
その他	0	1	1
無職・主婦	0	5	5
記載なし	6	0	6
計	18	6	24

表4 アスベスト小体濃度

アスベスト小体濃度 (本/g乾燥肺)	男性	女性	計
0~999	12	5	17
1,000~4,999	4	1	5
5,000~	2	0	2
計	18	6	24

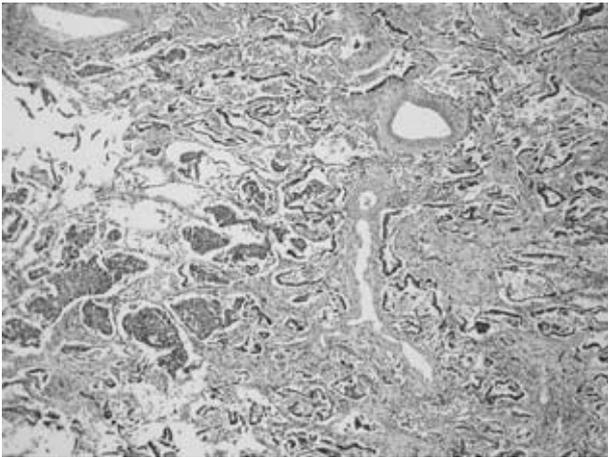


図1 陽性症例1の癌部組織像
(HE染色標本, 対物4倍)
左側に扁平上皮癌成分が, 右側に腺癌成分が認められた.

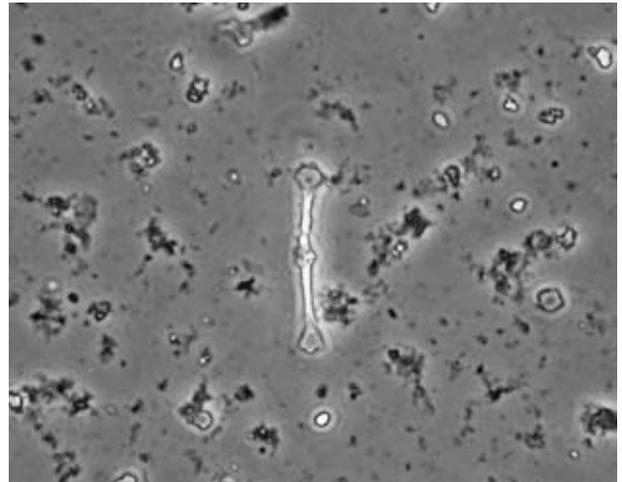


図2 陽性症例1にてみられたアスベスト小体
(位相差顕微鏡像, 対物40倍)



図3 陽性症例1の胸部CT
アスベスト肺の所見や胸膜プラークは認められなかった.



図4 陽性症例2の癌部組織像
(HE染色標本, 対物4倍)
下半分に小細胞癌の増生が認められた.

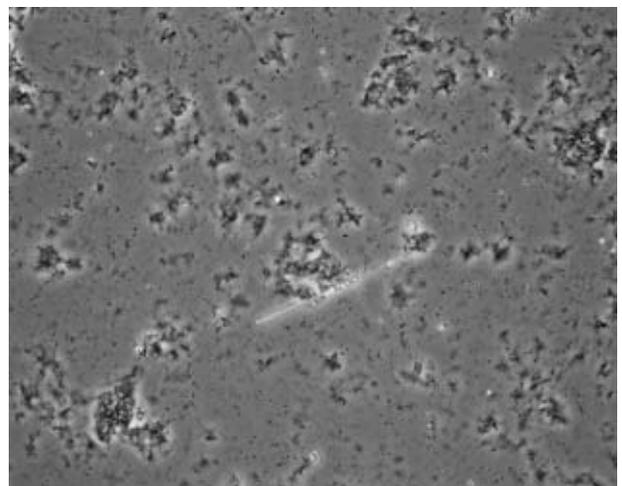
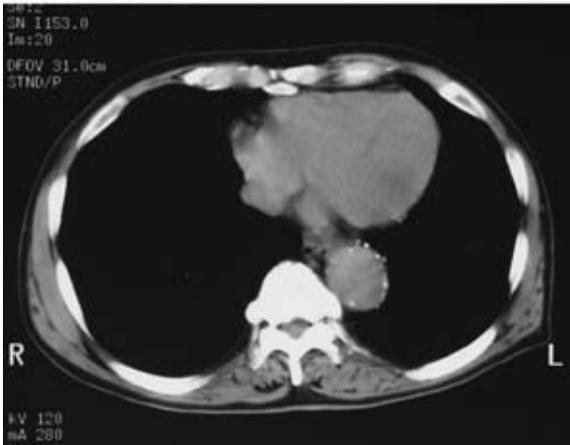


図5 陽性症例2にてみられたアスベスト小体
(位相差顕微鏡像, 対物40倍)

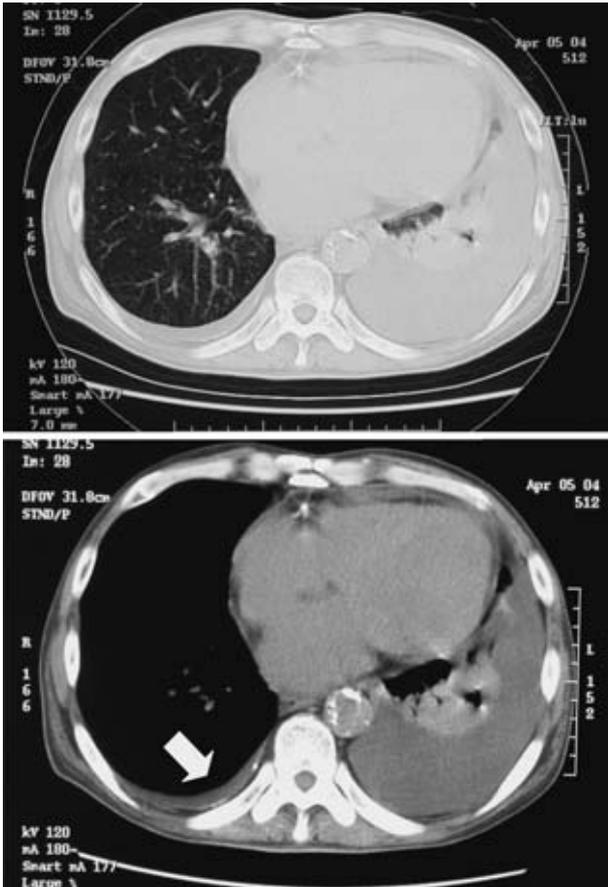


図6 陽性症例2の胸部CT

アスベスト肺の所見はみられないが、石灰化胸膜プラークが認められた(矢印)。

いものの石灰化胸膜プラークが確認された(図6)。

陽性症例についてはいずれもカルテに職歴の記載がみられず、職業によるアスベスト曝露の可能性については不明であった。また、1,000本以上5,000本未満のアスベスト小体が認められた5症例については、カルテに記載なしが3例、主婦が1例、造船業が1例であった。建設業の4例はいずれも1,000本未満であった。

考 察

アスベスト曝露によって生じる疾患(アスベスト関連疾患)としては、現在アスベスト肺、肺癌、中皮腫、良性石棉胸水(アスベスト胸膜炎)、びまん性胸膜肥厚の5疾病が認識されている³⁾。中皮腫についてはヘルシンキクライテリアでは80%がアスベスト曝露によると報告されており⁴⁾、平成18年2月9日に改正された「石綿による疾病の認定基準」では、アスベスト曝露作業に1年以上従事したことのある労働者は、病理組織学的に中皮腫との確定診断がなされている場合には、胸膜プラークやアスベスト小体・アスベスト繊維などの医学的所見を証明できなくても業務上の疾病として取り扱われることとなった。一方、肺癌については、アスベスト曝露以外

にも肺癌発症要因が多数存在することより、胸部X線写真上第1型以上のアスベスト肺がみられるかもしくはアスベスト曝露作業に10年以上従事し、かつ胸膜プラークやアスベスト小体・アスベスト繊維などの医学的所見が証明される場合に業務上の疾病として取り扱われる(ただし、肺内アスベスト小体・アスベスト繊維が一定量以上認められる場合には10年に満たなくても業務上の疾病として取り扱われる)。したがって中皮腫に比べると肺癌の認定基準の方がかなり厳しい。しかも肺内アスベスト小体濃度の値は認定を受ける際に非常に重要な検査データとなるが、現時点では肺内アスベスト小体濃度を測定しうる施設は全国でも34施設と非常に少数であるため⁵⁾、測定可能施設に全国の病院から検体が集まり、測定を行っている状態である。当院では平成17年9月1日にアスベスト疾患ブロックセンターに指定されてから肺内アスベスト小体濃度測定の実施を検討し、平成17年12月・平成18年1月に開催された労働者健康福祉機構主催のアスベスト小体計測検査講習会に参加し、3月末に全ての機器を整備した後4月より測定を開始した。平成18年4月から12月末までの9カ月間に当院の肺癌剖検症例・手術症例・BALF症例および他院からの依頼症例全118例について検査を施行している。

中皮腫症例数は平成15年では男性655例、女性223例の計878例と報告されており⁶⁾、日本におけるアスベスト輸入量のピークが1974年で¹⁾、さらに中皮腫発症までに曝露から30~40年かかることを考慮すると、今後さらに増加していくと予測されているが、現時点では一般病院では年間に1例あるかないかの頻度である。一方、肺癌症例数は平成15年では男性41,634例、女性15,086例の計56,720例で⁶⁾、中皮腫症例の約64.6倍である。したがって、もし肺癌全体におけるアスベスト関連肺癌の割合が2%を占めると仮定すると、アスベスト関連肺癌症例数の方が中皮腫症例数よりも上回る可能性が生じることになる。そこで一般病院における肺癌症例においてアスベスト曝露による発症症例がどのくらいみられるかを推測するために、今回我々は過去10年3カ月間における当院での病理解剖267例中、病理解剖学的診断が原発性肺癌とされた症例24例を用いて肺内アスベスト小体濃度を測定すると共に、職種・画像所見についても検索をおこなった。

神山らの報告では、アスベスト関連職歴がないとみられる集団におけるアスベスト小体濃度は5,000本以上が4.6%、1,000本以上が28%とされている¹⁾。当院の結果では5,000本以上が2例(8.3%)、1,000本以上5,000本未満が5例(20.8%)であり、神山らの報告に近いものであった。5,000本以上の症例をアスベスト曝露陽性症例と考え、全肺癌症例中5%前後がアスベスト関連肺癌に相当する可能性があると思われた。ただ中皮腫と異なり、肺癌では発症要因としてアスベスト曝露以外に喫

煙⁷⁾・遺伝子異常⁸⁾等様々なものが知られており、アスベスト曝露者に発生した肺癌の全てがアスベストにより発症したとは言い切れない。よって実際にはアスベスト曝露により発症した肺癌症例は5%よりも低いと推定される。また、当院は神戸湾近郊に存在し、湾岸労働者の受診数が山間部に位置する病院よりも多いため、全国平均よりも肺癌患者におけるアスベスト関連肺癌の占める割合が高いと推定される。そのような地域性も考慮すると、一般病院での肺癌症例におけるアスベスト関連肺癌の占める割合はかなり低いと考えられた。

次に、職種との関連については、今回の陽性症例は2例ともカルテに職歴の記載がみられず、さらに職業上アスベスト曝露が疑われると思われる症例（造船業+建設業）5例には陽性症例はみられず、造船業1例は1,000本以上5,000本未満、建設業4例はすべて1,000本未満であったことより、今回の検討からはアスベスト小体濃度と職種との関連性を証明することができなかった。ただ、陽性症例については職歴聴取ができていないだけであり、アスベスト関連職歴を有している可能性を否定しえない。また、建設業4例についても業務上どの程度アスベスト製品に関係していたかはわからない。一口に建設業といっても鉄鋼を主体とする内容ではアスベスト曝露の程度はあまり高くないと推察される。いずれにしてもカルテを用いての検討では職歴調査には限界があり、特に今回は剖検症例を用いての検討であることより、新たに職歴調査を行うことは困難である。今後、肺癌患者を担当される医師には詳細な職歴聴取が望まれる。

また、アスベスト関連職歴を有する肺癌症例におけるアスベスト小体濃度は5,000本以上が40%との報告もあるが¹⁾、この報告を検証するためにも今後はアスベスト曝露の可能性が高い症例を集積して検討を続ける必要があると思われる。

さらに、今回は陽性症例2例についてのみ胸部X線写真および胸部CTにてアスベスト肺・胸膜プラークの有無について検討した。アスベスト肺の画像診断は必ずしも容易ではなく、通常アスベスト曝露から10年以上経過して胸部X線像上、両側下肺野に不整形陰影を呈する。胸部X線写真ではみられないアスベスト肺の早期の変化を確認するために高分解能CT (HRCT) の実施が診断に有用とされており⁹⁾、アスベスト肺にみられるHRCT所見として小葉内間質肥厚像・小葉間隔壁肥厚像、胸膜下曲線様陰影、肺実質内帯状像、胸膜下楔状像、すりガラス様陰影、蜂窩肺所見が挙げられる。また胸膜プラークは胸部X線写真よりも胸部CTの方が検出に優れており、胸部CTでの胸膜プラークの検出率は、胸部X線写真の2倍前後との報告がある¹⁰⁾。胸膜プラークは胸部CTにて限局的な板状の胸膜肥厚として描出され、その検出率は85~95%程度とされている。ただ当院にはHRCTはないため通常の胸部CTを用いて検討を行っ

ている。

陽性症例2例のうち1例は胸部CTにてアスベスト肺の所見・胸膜プラークともに認められなかったが、もう1例はアスベスト肺の所見は認められないものの石灰化胸膜プラークが確認された。一般にアスベスト肺はアスベスト高濃度曝露によって発生すると考えられており³⁾、職業性曝露以外では発生しないとされている。また、肺癌はアスベスト中等度以上の濃度曝露により発生すると考えられている。一方、中皮腫および胸膜プラークはアスベスト低濃度でも発生する可能性があると考えられている。今回の陽性症例は2例とも画像上アスベスト肺の所見がみられなかったものの、アスベスト中等度以上の濃度曝露は職業性曝露以外では極めて稀と考えられるため、職業性曝露による発生が最も疑われる。

従来、アスベスト関連肺癌の定義はアスベスト肺に合併した肺癌であり、肺の線維化が発癌メカニズム上重要であると考えられていたが、最近ではアスベスト肺を合併しないアスベスト関連肺癌の存在も明らかとなり、アスベスト自体が肺癌発生に重要であるとの考えが提唱されている³⁾。当院でも最近アスベスト肺を合併しないアスベスト関連肺癌症例を経験した¹¹⁾が、この方はアスベスト関連職歴（26年間立体駐車場の配管工事に従事）を有していた。しかし、入院時には職歴の聴取がされておらず、画像上アスベスト肺・胸膜プラークとも認められないことより、術前はアスベスト関連肺癌を全く疑われていなかった。切除肺を用いての肺内アスベスト小体濃度検査が約40,000本と高値を示したため、アスベスト関連肺癌に相当することが判明したが、現在このような症例の存在が労災認定上大きな問題となっている。前述したごとく最近改正された「石綿による疾病の認定基準」では、肺癌患者が認定を受けるためには胸部X線写真上第1型以上のアスベスト肺がみられるかもしくはアスベスト曝露作業に10年以上従事し、かつ胸膜プラークやアスベスト小体・アスベスト繊維などの医学的所見の証明が必要である（ただし、肺内アスベスト小体・アスベスト繊維が一定量以上認められる場合には10年に満たなくてもよい）。よって画像上アスベスト肺・胸膜プラークとも認められない場合には肺内アスベスト小体・アスベスト繊維を証明する以外には労災認定を受ける方法はない。しかし、岸本らによると¹²⁾、アスベスト関連肺癌と診断された患者120名中、アスベスト肺・胸膜プラークともに認められなかった症例は30名であり、アスベスト関連肺癌中25%で画像上の所見がみられなかったと報告されている。すなわちアスベスト曝露歴のある肺癌患者の場合、画像所見のみでアスベスト関連肺癌か否かの判断を行うことは、25%の見落としを生じる危険性があると思われる。

今回の検討における陽性症例2例も、カルテを検索した限りでは生前にはアスベスト関連肺癌を全く疑われて

いなかった。いずれも平成17年6月より前の症例であり、アスベスト曝露と肺癌との関連性が現在ほど注目されていなかったことより、考慮されていなかったとしても仕方がないと思われる。しかし、今後は肺癌症例に対して詳細な職歴（作業歴）の聴取を行い、アスベスト曝露の可能性がある職業に従事していたことがわかった場合には、非癌部肺画像所見の入念な読影、切除肺における非癌部 HE 標本の詳細な観察および状況に応じて非癌部肺組織内のアスベスト小体濃度測定の実施を行っていかなければならない。そうすることによってのみ、アスベスト関連肺癌の見落としを防ぐことができると思われる。そのためには呼吸器内科医・放射線科医・呼吸器外科医・病理医全員の協力および研鑽が必要と思われる。

まとめ

1. 肺癌剖検症例 24 例の中で肺内アスベスト小体濃度が 5,000 本以上の症例は 2 例 (8.3%) であった。
2. アスベスト関連肺癌症例が肺癌全体の中に占める割合は低いと考えられた。
3. 陽性症例はいずれも職歴が不明であり、今後アスベスト曝露と肺癌発症との関係を検証していくためにも、詳細な職歴（作業歴）聴取が必要であると考えられた。
4. 陽性症例のうち 1 例はアスベスト肺・胸膜プラークともみられず、もう 1 例は石灰化胸膜プラークのみ確認された。

文献

- 1) 神山宣彦：石綿ばく露の医学的所見，石綿小体，改訂新版 職業性石綿ばく露と石綿関連疾患—基礎知識と労災補償—：森永謙二編．東京，三信図書，2005，pp 79—101.
- 2) 神山宣彦：中皮腫における石綿曝露状況の分析法．病理と臨床 22 (7) : 667—674, 2004.
- 3) 大西一男：アスベストを吸い込むとどんな病気になるのか，増補改訂版 アスベスト関連疾患日常診療ガイド：独

- 立行政法人労働者健康福祉機構編．東京，労働調査会，2006，pp24—26.
- 4) Asbestos, asbestosis, and cancer: the Helsinki criteria for diagnosis and attribution. Scand J Work Env Health 23: 311—316, 1997.
 - 5) 武内浩一郎，戸田千亜紀，松本賢司，他：石綿小体計測に関する全国調査．日職災医誌 54: 別 139, 2006.
 - 6) 野村和弘：悪性新生物死亡数・死亡割合，部位別（平成15年），がんの統計 2005 年度版．東京，財団法人がん研究振興財団，2005，pp36—39.
 - 7) Hammond EC, Selikoff IJ, Seidman H: Asbestos exposure, cigarette smoking and death rates. Ann New York Acad Sci 330: 473—475, 1979.
 - 8) Nelson HH, Wiencke JK, Gunn L, et al: Chromosome 3p14 alterations in lung cancer: evidence that FHIT exon deletion is a target of tobacco carcinogens and asbestos. Cancer Res 58: 1804—1807, 1998.
 - 9) Akira M, Yamamoto S, Yokoyama K, et al: Asbestosis: thin-section CT-pathologic correlation. Radiology 176: 389—394, 1990.
 - 10) Al Jarad N, Poulakis N, Pearson MC, et al: Assessment of asbestos-induced pleural disease by computed tomography-correlation with chest radiograph and lung function. Respir Med 85: 203—208, 1991.
 - 11) 出射由香，松本省司，釜田里江，他：胸膜プラークおよびアスベスト肺を伴わないアスベスト肺癌の 1 症例．日職災医誌 54: 別 180, 2006.
 - 12) Kishimoto T, Ohnishi K, Saito Y: Clinical study of asbestos-related lung cancer. Ind Health 41: 94—100, 2003.
(原稿受付 平成 19. 2. 5)

別刷請求先 〒651-0053 神戸市中央区籠池通 4-1-23
神戸労災病院検査科病理
出射 由香

Reprint request:

Yuka Idei
Department of Pathology, Kobe Rosai Hospital, 4-1-23,
Kagoike-dori, Chuo-ku, Kobe, 651-0053, Japan

MEASUREMENT OF ASBESTOS BODIES IN LUNG TISSUE OF AUTOPSY CASES
DIAGNOSED WITH PRIMARY LUNG CANCERYuka IDEI¹⁾, Satoe KAMADA¹⁾, Shoji MATSUMOTO¹⁾, Kazuo OHNISHI²⁾,
Riko KITAZAWA³⁾ and Sohei KITAZAWA³⁾¹⁾Department of Pathology, Kobe Rosai Hospital²⁾Department of Internal medicine and Asbestos disease center, Kobe Rosai Hospital³⁾Division of Molecular Pathology, Kobe University Graduate School of Medicine

To investigate the relation between asbestos-related lung cancer and the concentration of asbestos bodies in lung tissue, we analyzed the concentration in 24 autopsy cases diagnosed with primary lung cancer, with regard to the gender, age, histological type of lung cancer and occupation of each case. The asbestos bodies were measured according to Kohyama's method. Positive cases (more than 5,000 bodies per 1g of dry lung tissue) were further analyzed for asbestosis and pleural plaques by chest X-ray and chest CT. Two cases exhibited more than 5,000 bodies, five cases between 1,000 and 5,000, and seventeen cases less than 1,000. The occupation of the two positive cases was not informative : one demonstrated neither asbestosis nor pleural plaques, and the other showed only pleural plaques. Although the number of cases of asbestos-related lung cancer is minimal among all lung cancer cases, the number of the former may exceed that of mesothelioma patients. Not only physicians but also radiologists, surgeons and pathologists need to collaborate in the diagnosis of asbestos-related lung cancer.
