

財団法人 日中医学協会

2010 年度共同研究等助成金報告書－調査・共同研究－

2011 年 3 月 7 日

財団法人 日中医学協会 御中

貴財団より助成金を受領して行った調査・共同研究について報告いたします。

添付資料：研究報告書

受給者氏名：廣島 健三

所属機関名：東京女子医科大学八千代医療センター

所属部署名：病理診断科

職名：教授

所 在 地：千葉県八千代市大和田新田 477-96

電 話：047-450-6000

内線：7063



1. 助成金額： 900,000 円

2. 研究テーマ

浙江省余姚市において多発する中皮腫症例の臨床病理学的検討および石綿曝露の解析

3. 研究組織：

日本側研究者氏名：廣島 健三

職名：教授

所属機関名：東京女子医科大学八千代医療センター

部署名：病理診断科

中国側研究者氏名：高 志斌

職名：主任

所属機関名：浙江省余姚市人民医院

部署名：病理科

4. 当該研究における発表論文等

2011 年 2 月 23 日現在 なし

浙江省余姚市において多発する中皮腫症例の臨床病理学的検討および石綿曝露の解析

日本側研究者代表 廣島 健三

所属機関 東京女子医科大学八千代医療センター病理診断科 教授

中国側研究者代表 高 志斌

所属機関 浙江省余姚市人民医院病理科 主任

要 旨

浙江省寧波近辺では石綿加工業が 1958 年から始まり、1970 年代にクリソタイルの原石を手紡績でほぐしたり、石綿紡績に従事する者が大勢いた。森永らの 1997 年と 2007 年の調査で、胸膜プラーク、石綿肺、石綿肺癌が増えていることが分かったが、中皮腫はみられなかった。2008 年になって、浙江省余姚市人民医院において中皮腫と診断されている症例が多数いるとの情報を得て、同院を訪問し、中皮腫症例を確認した。本研究では、同院を再訪問し、過去 6 年間に中皮腫と診断された 37 例の生検標本の組織ブロックを貸借し、日本で免疫染色を行い、病理診断の妥当性を再評価した。その結果、腹膜中皮腫の 80%、胸膜中皮腫の 47%が中皮腫と診断できた。腹膜中皮腫は全員女性で、胸膜中皮腫も男女比は 1:2.4 で女性が多かった。今回検討した症例の多くは、かつて手紡績に従事した症例であった。また、家庭内で曝露した症例や、工場の周辺に居住していたために発症したと推測される症例もみられた。予後は不良なものが多かったが、化学療法により 3 年以上生存している胸膜中皮腫症例も存在した。また、腹部の手術で偶然に見つかった腹膜中皮腫症例が 2 例含まれていた。同地域では、現在も中皮腫症例は増えている。胸腔鏡の導入による胸膜中皮腫の早期診断、早期治療により予後の改善が期待できる。また、早期の腹膜中皮腫症例が見つかってきており、その組織学的特徴を解析することにより、腹膜中皮腫発生の機序を解明できる。

緒 言：

浙江省寧波近辺では石綿加工業が 1958 年から始まり、1970 年代にクリソタイルの原石を手紡績でほぐしたり、石綿紡績に従事する者が大勢いた。森永らは、1997 年と 2007 年に寧波地区の慈溪市の住民を対象に胸部レントゲン検査を行った。その結果、1997 年に胸膜プラークを 1.3%に、石綿肺を 0.4%に認め、2007 年には胸膜プラークを 32%に、石綿肺を 9%に認めた。肺癌症例もみられたが、中皮腫はみられなかった^{1,2}。廣島と森永は、2008 年に、余姚市人民医院を訪問し、同院において女性の腹膜中皮腫が 4 年間で 20 件以上診断されていることを確認した。しかし、腹膜中皮腫の診断は困難なことが多く、女性の腹膜中皮腫の場合、正診率は約 22%であると報告されているため³、再評価が必要である。一方、2009 年の第 2 回日中共同石綿シンポジウムで、余姚市人民医院の張継賢（呼吸器内科医）は、1999 年から 2008 年の間に同医院で診断された胸膜中皮腫 27 例の検討結果を発表した。本研究では、余姚市人民医院の腹膜および胸膜中皮腫症例の標本を用いて種々の免疫染色を行うことにより中皮腫の診断を確定する。

Key Words 中皮腫, 石綿, 手紡績, 余姚市, 免疫染色

対象と方法：

2004 年から 2010 年 8 月までに余姚市人民医院で中皮腫と診断された症例は 37 例あり、腹膜中皮腫と診断さ

れた症例は20例、胸膜中皮腫と診断された症例は17例である。腹膜中皮腫と診断された症例は、全員女性で、年齢は43歳から71歳で平均52.1歳、胸膜中皮腫と診断された症例は、男性5例、女性12例で、年齢は38歳から85歳で平均60.6歳である。

広島と森永は2010年5月に余姚市人民医院を訪問し、これらの症例のブロックを貸借し、東京女子医科大学で再薄切し、HE染色と免疫染色を行った。用いた抗体名、希釈倍率、賦活化を表1に示す。

表1. 使用した抗体

抗体名	メーカー	希釈倍率	賦活化
CKAE1/AE3	DAKO	1:500	0.1%トリプシン 37度 30分
CAM5.2	Becton	希釈済み	なし
Calretinin	DAKO	1:100	MW クエン酸 Buffer(pH6.0) 40分
WT1	DAKO	1:400	MW トリス EDTA(pH9.0) 40分
D2-40	COVANCE	1:200	MW トリス EDTA(pH9.0) 40分
CEA	DAKO	1:100	なし
BerEP4	DAKO	1:50	0.05%プロテアーゼ 室温 10分
MOC31	DAKO	1:100	MW クエン酸 Buffer(pH6.0) 40分
ER	DAKO	1:100	MW トリス EDTA(pH9.0) 40分
PgR	DAKO	1:500	MW トリス EDTA(pH9.0) 40分
TTF-1	DAKO	1:200	MW トリス EDTA(pH9.0) 40分

2010年12月に、再度、余姚市人民医院を訪問し、臨床病理検討会を行った。臨床病理検討会には、日本側からは広島（病理学）、森永（疫学および産業医学）が参加し、中国側からは余姚市人民医院の高志斌（病理学）、その他の病理医、吴晓东（呼吸器内科）、張継賢（呼吸器内科）、その他の呼吸器内科医、婦人科医、放射線科医、浙江省医学科学院の張幸（院長）が参加した。中国側の医師が臨床経過、石綿曝露歴、レントゲン所見、手術所見を説明したのちに、広島が病理所見を発表した。この検討会ののち、検討症例をcategory 1から5に分類した。中皮腫でないと診断できる症例をcategory 1、中皮腫らしくない症例をcategory 2、中皮腫の可能性はあるが、中皮腫ではない可能性もある症例をcategory 3、中皮腫らしい症例をcategory 4、確実に中皮腫と診断できる症例をcategory 5とした。

結 果：

症例のまとめを表2、3に示す。

腹膜中皮腫と診断された症例は、category 1が3例、category 2はなく、category 3が1例、category 4が4例、category 5が12例であった。中皮腫と診断できるcategory 4あるいは5は20例中16例（80%）であった。中皮腫と診断した症例の組織型は上皮型が12例、二相型が4例であった。

胸膜中皮腫と診断された症例は、category 1が3例、category 2が2例、category 3が4例、category 4が1例、category 5が7例であった。中皮腫と診断できるcategory 4あるいは5は17例中8例（47%）であった。中皮腫と診断した症例の組織型は上皮型が6例、二相型が1例、肉腫型が1例であった。

代表的な症例を示す。

（症例PE04）44歳の女性で、職業的な石綿曝露歴はないが、石綿を使用する石綿紡績加工を行う工場の周辺に居住していた。開腹による腹膜生検により上皮型中皮腫と診断され、上海大学で治療を受けるために転院をした。組織学的に、好酸性の細胞質を有する細胞が管状乳頭状構造を示して脂肪組織に浸潤をしている。免疫染色はcalretinin(+), WT1(-), D2-40(+), CEA(-), BerEP4(-), MOC31(-), ER(-), PgR(-)であり、category 5、上皮型中皮腫と診断した（図1）。

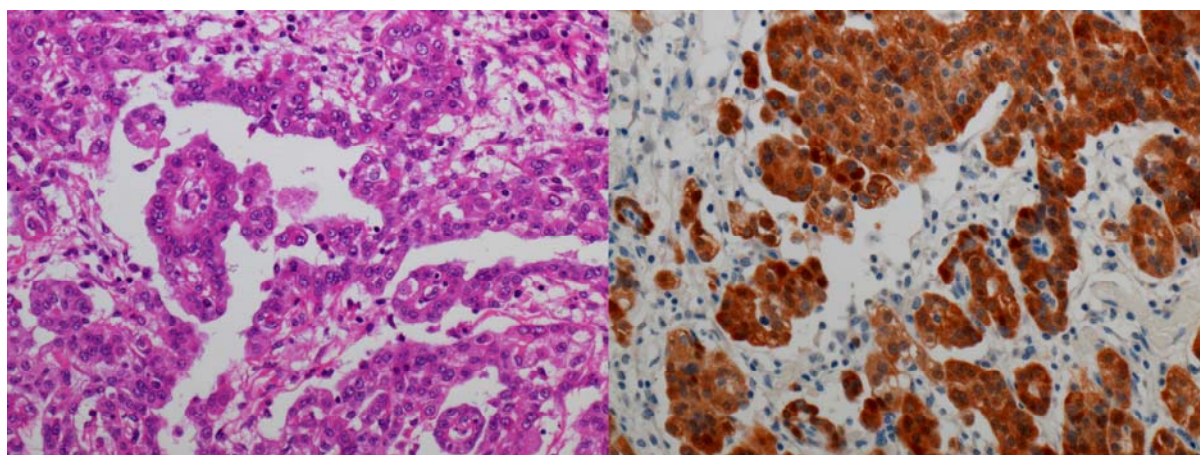


図1. HE 染色 (左) および免疫染色(calretinin) (右) (症例 PE04)

表2. 腹膜中皮腫と診断されていた症例

症例	年齢	性別	レントゲン所見	臨床経過	職業	暴露期間 (年)	Category	組織型
PE01	49	女	フィルムなし		手紡績	7 年	4	E
PE02	50	女	フィルムなし	腹水, 子宮に接して腫瘍	手紡績	8 年	1	
PE03	68	女			手紡績	10-12 年	5	B
PE04	44	女	フィルムなし	上海大学に転院	環境暴露		5	E
PE05	47	女	フィルムなし	上海大学に転院	不詳		5	E
PE06	71	女	PQ. 腸間膜の肥厚, 腫瘍なし.	腸間膜はもち状, 横隔膜上に結節. 5 か月後に死亡.	手紡績	10 年	5	E
PE07	48	女					1	
PE08	47	女	フィルムなし	他院で診断され, 治療のために受診. 2 か月後に死亡.	手紡績	4-5 年	5	B
PE09	52	女	フィルムなし	11 か月後に死亡.	手紡績	5-8 年	5	E
PE10	47	女		15 か月後に死亡.	手紡績	1-2 年	4	E
PE11	50	女	腸間膜の肥厚, AS. 腫瘍なし.	便秘. 6 か月後に死亡.	手紡績	5 年	3	
PE12	44	女	PQ. AS, 腫瘍あり.	広範に腫瘍を認め, 試験開腹. 1-2 週後に死亡.	手紡績		4	E
PE13	55	女		腹水. 化学療法を行ったが, 腹水は減少しなかった.	手紡績	10 数年	5	E
PE14	58	女	胸部に SCLS. 腸間膜の肥厚.		手紡績	12 年	5	E
PE15	51	女		胆嚢摘出術中に胆嚢表面に結節.	手紡績	10 数年	5	E
PE16	56	女	フィルムなし	子宮摘出術中に卵巣表面に結節. 他院に転院.	手紡績	5-7 年	4	E
PE17	55	女		腹痛			1	
PE18	43	女	PQ なし. AS.	腹痛. 経過観察中.	手紡績	4-5 年	5	B
PE19	48	女	フィルムなし	腹痛. 腹水. 腸間膜はもち状. 経過観察中.	手紡績	10 年	5	B
PE20	48	女	PQ. 腸間膜肥厚. AS (少量)	下腹部痛. 上海大学に転院.	環境暴露		5	E

E, 上皮型; B, 二相型; PQ, 胸膜プラーク; AS, 腹水; SCLS, subpleural curve linear shadow.

表 3. 胸膜中皮腫と診断されていた症例

症例	年齢	性別	レントゲン所見	臨床経過	職業	暴露期間 (年)	Cate gory	組織型
PL01	63	女	フィルムなし		不詳		1	
PL02	38	女	びまん性胸膜肥厚. PE.	呼吸困難. 上海大学に転院. 1年後に死亡.	家庭内暴露		5	E
PL03	59	女			なし		3	
PL04	65	女	胸膜肥厚. PE.		手紡績	8 年	5	E
PL05	71	男					3	
PL06	42	女	フィルムなし		手紡績	10 年	5	E
PL07	47	女	胸膜の不整結節. PE.	死亡	手紡績	7-8 年	5	E
PL08	69	男	フィルムなし		不詳		3	
PL09	61	男					1	
PL10	60	女	PQ. 限局性の胸膜腫瘍. PE. リンパ節腫大.	上海大学に転院. 化学療法を 8 コース施行. 経過観察中.	手紡績	暴露期間 不詳	4	B
PL11	49	男	PQ. PE. 胸膜肥厚なし.	上海大学に転院. 生存.	家庭内暴露		1	
PL12	60	女	胸膜肥厚. PE. PQ なし.		手紡績	7 年	5	E
PL13	74	男	PQ. PE. 右胸壁の限局性腫瘍. 肋骨浸潤.		石綿工	5 年	3	
PL14	58	女	胸膜肥厚. 左下葉の腫瘍.	臨床的に肺癌	手紡績	10 年	2	
PL15	82	女	左胸膜肥厚. 左胸膜に石灰化.	咳嗽, 呼吸困難, 持続する発熱. 3 か月後に死亡.	手紡績	20 年以上	5	S
PL16	67	女	胸膜肥厚.	3 か月後に死亡.	手紡績	11 年	5	E
PL17	85	女					2	

E, 上皮型; B, 二相型; S, 肉腫型; PQ, 胸膜ブランク; PE, 胸水.

考 察:

中皮腫は組織学的特徴により上皮型と肉腫型および両者が混在する二相型に分類される. 上皮型の腫瘍細胞は類円形の核を有し, 核の大小不同は比較的乏しく, 細胞質は好酸性である. 核分裂像や壊死は稀である. これらの腫瘍細胞は乳頭状にあるいは管腔を形成して増殖し, 充実性増殖もみられる. 肉腫型は紡錐形の異型細胞が花むしろ状に, あるいは特定のパターンを示さずに増殖する.

中皮腫は癌腫との鑑別が難しい. そこで, 免疫染色により, 中皮腫の陽性マーカー, 陰性マーカーを検討し, 中皮由来の腫瘍であることを確認する必要がある. 陽性マーカーとしては, calretinin, WT1, D2-40 を用い, 陰性マーカーとしては CEA, MOC-31, Ber-EP4 などを用いる. 腹膜中皮腫と腹膜あるいは卵巣の漿液性腺癌の鑑別においては, ER, PgR は有用である. 腹膜及び卵巣の漿液性腺癌では ER, PgR が陽性で calretinin は陰性であるのに対して, 腹膜中皮腫では, calretinin が陽性で ER, PgR は陰性である.

肉腫型は免疫染色による中皮腫の陽性マーカーがしばしば陰性であるため, 診断は上皮型よりも難しい. 肉腫型中皮腫では, CK AE1/AE3 は 77%で陽性, calretinin は 39%で陽性, thrombomodulin と CK 5/6 は 29%で陽性であると報告されている⁴.

本研究では, 余姚市人民医院で中皮腫と診断された症例の標本を用いて, 診断の再検討を行った. 中皮腫は組織学的な特徴があるが, 免疫染色の結果, 腹膜中皮腫と診断された症例の 80%, 胸膜中皮腫と診断された症例の 47%が中皮腫と診断できた. 胸膜中皮腫の正診率が低い理由は, 経皮的生検で診断をしているため標本が小さく, 十分病理学的な検討ができないことによる. 胸腔鏡を用いた胸膜生検で大きな標本を採取することにより, 正診率が向上すると考えられる.

今回検討した症例は, 男性 5 例, 女性 32 例で, 男女比は 1:6.4 であり, 女性が多く含まれることが特徴である. 今回検討した症例のうち, 19 名 (51%) は手紡績に従事した女性であった. また, 石綿加工業が行われて

いた地域に居住していたため、環境曝露により発症したと考えられる症例が2例、家庭内手紡績で曝露したと考えられる症例が2例含まれていた。

検討した中皮腫症例は、診断されてから数か月から1年で死亡しており、一般的な中皮腫と同様に予後が不良であった。しかし、早期の腹膜中皮腫と考えられる症例も2例含まれていた。一例は胆嚢摘出術を行った時に胆嚢表面に不整な小結節を認め(PE15)、他の一例は子宮摘出術を行った時に卵巣表面に不整な小結節を認めた(PE16)。いずれも、病変は限局をしており、化学療法を加えることにより、良好な予後が期待できる。また、胸膜中皮腫のうち一例(PL10)は上海大学で化学療法を受け、3年間生存をしている。中皮腫でも化学療法が奏功し、長期間生存する症例があることを示す。また、胸膜中皮腫と診断された症例のうち一例(PL11)は、胸水を認めるが、胸膜肥厚がなく、病理学的には category 1 であり、3年間生存をしていることから、良性石綿胸水であると考えられる。良性石綿胸水は中皮腫との鑑別に重要であり、今後も症例が増えることが予測される。

現在も同院では中皮腫症例は増えており、胸膜中皮腫は胸腔鏡を用いた早期診断、早期治療が必要である。また、腹膜中皮腫の早期病変が含まれていることから、このような症例を詳細に検討することにより、中皮腫発生の機序が解明されることが期待される。

参考文献：

1. 森永謙二，張幸. 浙江省寧波近辺地区における元石綿作業従事者の健康影響調査. 日中医学 1998;13:14.
2. 森永謙二，張幸. 浙江省寧波近辺地区における元石綿作業従事者のコホート調査. 日中医学 2008;23:46.
3. Takeshima Y, et al. Accuracy of pathological diagnosis of mesothelioma cases in Japan: clinicopathological analysis of 382 cases. Lung Cancer 2009;66:191-7.
4. Attanoos RL, et al. Anti-mesothelial markers in sarcomatoid mesothelioma and other spindle cell neoplasms. Histopathology 2000;37:224-31.

作成日：2011年2月23日