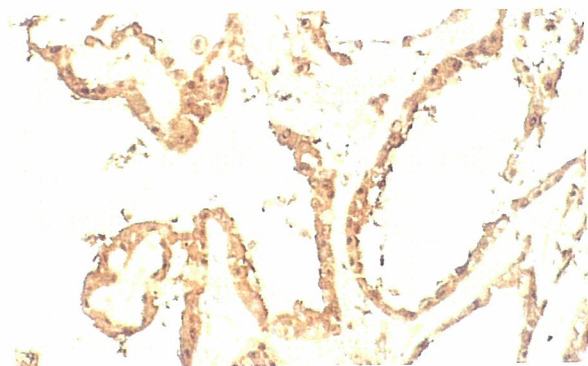
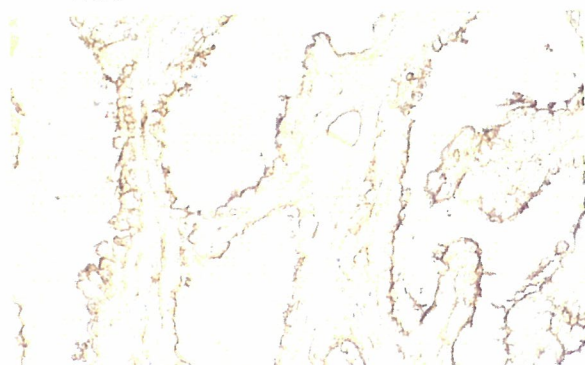


図4 上皮型中皮腫のカルレチニンの免疫組織化学的所見



核に強く、細胞質に弱く陽性である。

図5 上皮型中皮腫のD2-40の免疫組織化学的所見



細胞膜に陽性所見をみる。

図6 肉腫型中皮腫のCAM5.2の免疫組織化学的所見



細胞質に陽性所見をみる。

チニンは80%以上に陽性ではあるが、肉腫型では限局性で陽性度も弱い例が多い。EMAなどの上皮型中皮腫で細胞膜に陽性となる抗体も、陽性率は低く陽性度も弱い。一方、真の肉腫ではサイトケラチンの陽性率は低く、

感度、特異度の面から選択するとCAM5.2(図6)あるいはAE1/AE3が陽性マーカーとして勧められる。一方、HE染色像から予想される肉腫のそれぞれに特異的に陽性となる抗体を、肉腫型中皮腫としては陰性マーカーとして用いるのが良い。例えば、平滑筋肉腫であればデスミン、h-カルデスモン、横紋筋肉腫であればミオグロビン、myoDI、localized (solitary) fibrous tumorであればCD34などである。なおS100タンパク質は神経鞘腫瘍の良いマーカーであるが、肉腫型中皮腫例でも50%近くが陽性となる。

肉腫型中皮腫では、肺原発の肉腫様癌(紡錘形細胞肉腫、多形細胞肉腫など)との鑑別が必要である。HE染色所見および上記の免疫組織化学的所見では鑑別ができない。すなわち、ともにCAM5.2あるいはAE1/AE3は陽性であり、肉腫のマーカーは陰性である。したがって、この鑑別には肉眼所見が極めて大切である。肺内に腫瘤のある例は肉腫様癌であり、肺内に腫瘤が認められず胸膜に沿って肺を圍繞するように広がる場合は中皮腫であるという判断が合理的と言えよう。

線維形成型中皮腫と線維性胸膜炎との鑑別では、まずHE染色にて胸膜炎では層状構造(zonation)を見ることが重要な点である⁹⁾。すなわち、胸腔側で細胞密度が高く、胸腔面に垂直で細長い毛細血管を数多く認め、一方胸壁側深部では次第に細胞成分が乏しくなるという所見は胸膜炎を示唆する。免疫組織化学的染色では中皮腫でも胸膜炎でも紡錘形細胞にサイトケラチン、カルレチニンは陽性となるが、デスミンについては胸膜炎では陽性、中皮腫では陰性であることが多く、この点は鑑別に際して参考となる。

ブラの周囲などで反応性の過形成を示す中皮と上皮型中皮腫の鑑別も必要となる。過形成ではデスミンが陽性、EMA、p53が陰性となり、中皮腫ではデスミンが陰性、EMA

と p53 が陽性となることが多い点は鑑別に参考となる⁶⁾。

おわりに

中皮腫の病理診断は、現時点では免疫組織化学的染色の結果を重視することが勧められる。より一層の精度の向上を図るためには今後、中皮腫に特異的な分子・遺伝子レベルの変化が見いだされ、これを診断に応用することが可能になることが必要であろう。

文 献

- 1) 井内康輝, 他: 中皮腫の病理. 病理と臨床 22 (7): 681-686, 2004.
- 2) 小武家俊博, 他: 悪性中皮腫, とくに肉腫型の診断ならびに上皮型中皮腫と腺癌との鑑別. 病理と臨床 5 (12): 1290-1299, 1987.
- 3) Kushitani K, et al: Immunohistochemical panels for distinguishing between epithelioid mesothelioma and pulmonary adenocarcinoma. Pathol Int. (in press)
- 4) Kushitani K, et al: Differential diagnosis between sarcomatoid mesothelioma and sarcoma—usefulness of immunohistochemistry. (in submitted)
- 5) US-Canadian Mesothelioma Reference Panel: The separation of benign and malignant mesothelial proliferations. Am J Surg Pathol 24 (9): 1183-1200, 2000.
- 6) Cury PM, et al: The use of histological and immunohistochemical markers to distinguish pleural malignant mesothelioma and *in situ* mesothelioma from reactive mesothelial hyperplasia and reactive pleural fibrosis. J Pathol 189 (2): 251-257, 1999.

Strategy of Pathological Diagnosis on Mesothelioma —Usefulness of Immunohistochemical Stainings—

Kouki Inai, Yukio Takeshima, Kei Kushitani

Department of Pathology, Graduate School of Biomedical Sciences, Hiroshima University

《アスベスト・中皮腫を識る》

アスベスト曝露による中皮腫 — 肺がんの病理

井内 康輝

臨床雑誌「内科」第98巻 第2号〔2006年8月号〕別刷

南 江 堂

アスベスト・中皮腫を識る

アスベスト曝露による中皮腫——肺がんの病理

広島大学大学院医歯薬学総合研究科病理学 井内康輝

アスベスト曝露によって健康被害を受けた人に対する救済制度の発足という事態を受けて、改めてアスベスト曝露による中皮腫・肺がんの発生が注目されている。とくに中皮腫については、その診断が救済対象となるか否かを左右することから、病理学的診断の精度向上が求められている。

従来、中皮腫についてはその症例数が少なく、かつ組織像が多彩であることから診断に適切さを欠く場合があると考えられる。多くの疾患との鑑別が必要であるが、そのためには近年開発された新しい抗体を組み合わせた免疫組織化学的染色が有用である。

肺がんについては、アスベスト曝露によって生じた肺がんであるとする根拠を明らかにするための研究の進展が必要である。

1 はじめに

アスベストへの曝露によって生じる非腫瘍性病変としては石綿肺、良性石綿胸水、びまん性胸膜肥厚などが知られ、腫瘍性病変としては、中皮腫と肺がんがあげられる。従来の労災補償ではこれらすべてが指定疾病とされてきたが、労災補償を受けられない人を対象として2006年3月に新たに作られた救済制度においては、中皮腫と肺がんのみが指定疾病となった。中皮腫については、その病理診断を含む中皮腫の診断が確かであれば救済の対象となるので、病理診断に課せられる責務は重い。一方、肺がんの場合は、肺がんであることの診断が疑いをもたれることは少ないと予想されるが、その肺がんの発生がアスベストへの曝露によるものとする根拠をどこに求めるかが大きな問題となる。

Table 1. 中皮腫の分類

| WHO 分類(1999) | 日本肺癌学会分類(2003) |
|-----------------------------------|----------------|
| 3.1 Benign | 1. 良性 |
| 3.1.1 Adenomatoid tumour | 1) アデノマトイド腫瘍 |
| 3.2 Malignant mesothelioma | 2. 悪性中皮腫 |
| 3.2.1 Epithelioid mesothelioma | 1) 上皮型中皮腫 |
| 3.2.2 Sarcomatoid mesothelioma | 2) 肉腫型中皮腫 |
| 3.2.2.1 Desmoplastic mesothelioma | a) 線維形成型中皮腫 |
| 3.2.3 Biphasic mesothelioma | 3) 二相型中皮腫 |
| 3.2.4 Others | 4) その他 |

本稿では、こうした新たな救済制度の発足を迎えて、アスベスト曝露による中皮腫および肺癌について、とくに病理の側面から考えてみたい。

2 中皮腫の病理

中皮腫は、胸膜、腹膜、心膜、精巣鞘膜という体腔を覆う中皮細胞の存在する部位から発生する。従来は肉眼分類としてびまん型と限局型があり、それぞれに生物学的に良性と悪性の腫瘍を含み、そのうち悪性例は組織型として、上皮型、肉腫型、二相型に分けられるとされてきた。

びまん型と限局型の肉眼分類については、中皮腫の多くが発見時すでにかなり広い範囲に浸潤した状態であり、限局型と呼べる例はごく少ない。従来、臓側胸膜に有茎性につながる腫瘤や、よく境界された硬い肺内の腫瘤が限局性良性中皮腫と呼ばれていたが、後述するように現在では、これらは中皮細胞由来であることが否定され、localized(solitary)fibrous tumor という別の腫瘍概念で扱われる¹⁾。悪性の中皮腫も発生の初期段階では、胸膜や腹膜の表面に小さな結節を形成するはずであるが、実際にはこの状態で発見される例は少ない。なぜなら、悪性化した中皮細胞は漿膜表面に沿って早期から浸潤を起しやすく、急速に周囲に進展して、胸膜では肺を囲繞する形をとり、びまん型と呼ばれる状態になると考えられるからである。

一方、組織分類からみると、WHO の提唱する中皮細胞腫瘍は Table 1 のごとくであり、日本肺癌学会の組織分類もこれに準拠するので同様である。中皮細胞由来の良性腫瘍はアデノマトイド腫瘍のみとなり、悪性中皮腫の分類の中には、肉腫型の亜型として線維形成型が設けられ、その他に多彩な像を示す中皮腫は特殊型の中に含まれた。線維形成型とはその 50% 以上が細胞密度の低い線維性結合組織よりなるが、一部に細胞密度が高く細胞異型を伴う領域、すなわち悪性と判断できる領域が存在する例を指す。このような組織像は胸膜炎でもみられる所見であり、長く続いた胸膜炎との鑑別が重要となる。特殊型の中には、骨・軟骨細胞への分化を示す例、脱落膜細胞様の所見を示す例、退形成(anaplasia)の強い例、リンパ組織球様の小型細胞からなる例などがあるが、とりわけ高分化型乳頭状中皮腫(well differentiated papillary mesothelioma)は炎症などに伴われる反応性の中皮細胞の増殖との鑑別がむずかしい場合がある²⁾。

Table 2. 中皮腫の鑑別診断

| 中皮腫 | 鑑別対象 |
|----------|---|
| 上皮型中皮腫 | 肺の腺癌(原発性, 転移性) 卵巣原発の腺癌 反応性中皮細胞増殖 |
| 肉腫型中皮腫 | 軟部組織原発の肉腫 localized(solitary)fibrous tumor |
| 線維形成型中皮腫 | 線維性胸膜炎 |
| 二相型中皮腫 | 滑膜肉腫(原発性, 転移性) 肺・卵巣原発の癌肉腫 肺芽腫 |

3 免疫組織化学的染色による中皮腫の鑑別診断

従来の中皮腫の病理診断は、アルシャン青、コロイド鉄などの染色による酸性粘液多糖類の証明、電子顕微鏡観察による細くて長い微絨毛(microvilli)の存在などに頼ってきたが、肉腫型ではこうした所見に乏しく、また上皮型でも腫瘍細胞の分化度によっても上記の所見を認める割合は変わってくる。そこで Table 2 にあげるような鑑別が必要な例では近年、免疫組織化学的染色が広く用いられるようになった。以下にいくつかの例をあげて鑑別の要点を述べてみたい。

1. 上皮型中皮腫と肺の腺癌

肺末梢の胸膜下に生じた腺癌が胸膜に浸潤し、その結果、肺を圍繞してあたかも中皮腫様にみえることがあることが知られており、偽中皮腫様腺癌(pseudomesotheliomatous adenocarcinoma)と呼ばれる³⁾。これ以外でも組織像のみでは上皮型中皮腫と鑑別のむずかしい肺原発の腺癌は少なくない。

免疫組織化学的染色では、これら両者で陽性所見に差のある抗体をいくつか組み合わせる。上皮型中皮腫では calretinin, WT1, thrombomodulin が腺癌と比較して陽性率が高く、腺癌では CEA, TTF-1 の陽性率が高い。したがって現在、calretinin, WT1, CEA を組み合わせると、上皮型中皮腫とするのにもっとも高い感度、特異度が得られる⁴⁾。

2. 上皮型中皮腫と反応性中皮細胞増殖

胸腔ではブラの切除材料などで胸膜の中皮細胞の増殖をみることがある。これらと浸潤像の少ない上皮型中皮腫、とくに高分化型乳頭状中皮腫との鑑別はむずかしい。われわれの検討⁴⁾によれば、免疫組織化学的染色において desmin, EMA, p53 を組み合わせると、両者が鑑別可能となる。すなわち反応性中皮細胞増殖では desmin, EMA が陽性で p53 は陰性、上皮型中皮腫では逆に desmin, EMA は陰性で p53 が陽性である。

3. 肉腫型中皮腫と軟部組織原発の肉腫

組織学的に紡錘形細胞あるいは多角形細胞の束状あるいはびまん性増殖を認めた

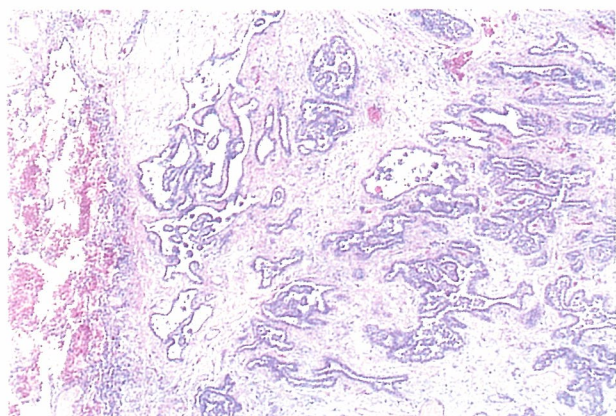


Fig. 1. 上皮型中皮腫の組織所見(HE 染色)

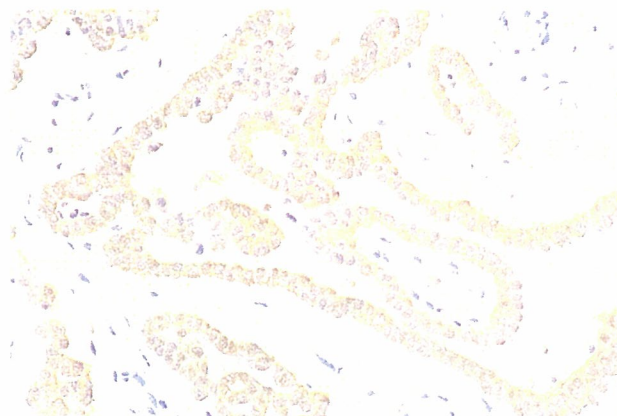


Fig. 2. 上皮型中皮腫の抗 calretinin 抗体による免疫組織化学的所見

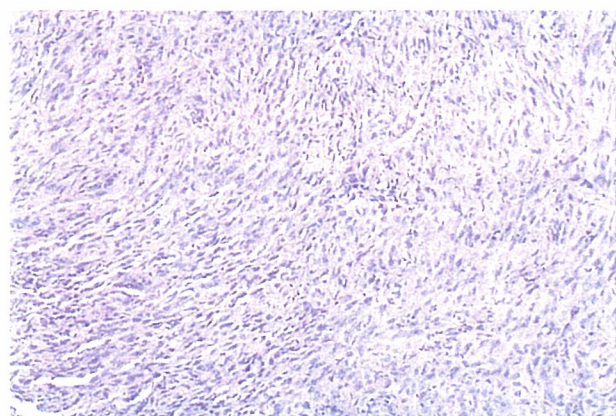


Fig. 3. 肉腫型中皮腫の組織所見(HE 染色)



Fig. 4. 肉腫型中皮腫の抗 CAM 5.2 抗体による免疫組織化学的所見

場合は通常肉腫を考えるが、発生部位や腫瘍の拡がりから、肉腫型中皮腫も考慮しなければいけない場合がある。こうした場合、免疫組織化学的染色を用いると、肉腫型中皮腫では、cytokeratin が高率に陽性となる。抗体名では CAM5.2 や、AE1/AE3 を用いて染色すると、細胞質にある中間径フィラメントに一致して陽性所見がみられる。肉腫においても cytokeratin 陽性をみることがあるが、ごく一部に限られ、肉腫型中皮腫の所見とは異なる。一方、上皮型中皮腫で鑑別診断に有用であった calretinin や WT1 は肉腫型中皮腫では陽性所見は腫瘍の一部に限られ、あてにならない。一方、肉腫では腫瘍細胞は多様な分化を示すので、それぞれの肉腫の特徴となる分化像を明らかにすることで、肉腫型中皮腫を否定することが可能である。たとえば、横紋筋肉腫における myoglobin, myoD1, 悪性神経鞘腫瘍における S100p などである。

4. 肉腫型中皮腫と localized(solitary) fibrous tumor(LFT)

LFT はアスベストへの曝露とは無関係に生じる腫瘍であり、どの年齢にも発生する。肉眼的には 2~40 cm(平均 6 cm)大で周囲とはよく境界された硬い腫瘍をつくり、胸腔では、約 80% は臓側胸膜と有茎性につながる。肺実質内に発生することも

ある。組織学的には紡錘形細胞の増殖からなり、配列は patternless pattern と呼ばれる特徴のない像を示すが、部分的には血管周皮腫様パターン (pericytomatous pattern) をみる。これらは肉腫型中皮腫としてもおかしくない像ではあるが、免疫組織化学的に LFT では CD34 が陽性であり、中皮腫ではまったく陰性である。このことは LFT の由来は中皮細胞ではなく、未分化な間葉系細胞であることを示唆している。多くは良性に経過するが、大きさが 10 cm 以上で、多くの核分裂像をみる場合、悪性経過をとるとされている。

5. 線維形成型中皮腫と線維性胸膜炎

この両者を鑑別するにはまず HE 染色での組織像をよくみるのが重要である。胸膜炎では、胸腔側の表層側において細胞密度が高く、胸膜表面に垂直な毛細血管が多くみられ、また最表層にフィブリンの析出などの活動期の炎症所見がしばしば残存し、好中球を含む炎症細胞浸潤がみられる。この特徴が胸壁側あるいは肺実質側すなわち深部に至るにつれ消失し、細胞密度が低くなり、全体が瘢痕様の線維性結合組織からなる。こうした組織像の変化を zonation (層状構造) と呼ぶが⁵⁾、線維形成型中皮腫では zonation を欠く。また、全体に細胞密度は低くても、どこかに細胞密度が高く細胞異型を伴う部分を見る。

免疫組織化学的染色でみると、胸膜炎において細胞密度の高い部分にみる紡錘形細胞は、desmin, α -SMA (smooth muscle actin) および cytokeratin に陽性で、反応性に増殖した中皮細胞および肉芽によく出現する myofibroblast (筋線維芽細胞) の性格を示すとみなされる。一方、線維形成型中皮腫において細胞密度の高い部分にみる紡錘形細胞は、cytokeratin に陽性であるが、desmin と α -SMA は陰性である。

病変の広い範囲は前述した zonation を示し、線維性胸膜炎としか診断できない組織像を示しながら、限局性に異型の中皮細胞の増殖を認め、同部は低分化ながら上皮型中皮腫とせざるをえない例に遭遇することもある。すなわち、線維性胸膜炎を背景として中皮腫を生じる例もあると考えられる。したがってアスベストによる胸膜炎が存在した場合、これを経過観察する必要があると同時に、広い範囲にわたる胸膜炎を認めた場合、一部の生検のみで診断を下すことは危険で、できるだけ多くの部位の生検材料を採取して診断を下すことが望まれる。

6. 二相型中皮腫と滑膜肉腫

二相型中皮腫は上皮型中皮腫あるいは肉腫型中皮腫とみなしうる所見が腫瘍の 10% 以上に混在している例をいう。それぞれの成分でみられる腫瘍細胞や組織構築の所見は、上皮型、肉腫型と異なるところはない。この二相型中皮腫こそ、中皮細胞が本来もつ二相性の分化能を具体的に示した例と考えられる。病理診断をつける場合でも二相性を示す腫瘍は中皮腫と診断をつけやすいが、ほかにも二相性を示す腫瘍があることを忘れてはならない。ことに滑膜肉腫は胸膜に原発する例があり、また軟部組織原発例の転移が胸膜や腹膜に生じる場合もある。

滑膜肉腫の特徴としては、発生年齢が若いこと、限局性の腫瘍を作ることが多いことなどがあげられ中皮腫とは異なるが、免疫組織化学的染色では、上皮様部分は cytokeratin, EMA の陽性所見を示し、一部では calretinin も陽性となるので、組織学

的レベルでは中皮腫との鑑別はむずかしい⁶⁾。そこで決め手となるのは、滑膜肉腫では染色体分析でX:18 転座をみることや、RT-PCR 法による SYT-SSX 融合遺伝子産物が検出されることであり、免疫組織化学的染色で診断の決め手を欠く場合はこうした染色体・遺伝子レベルの検討が必要となる。

4 中皮腫の原因と発生機序

疫学的には 90% 以上の中皮腫患者にアスベストへの曝露歴が確認されることから、アスベストがその原因とされている。アスベスト以外では、SV40 について、その large T-antigen の DNA 配列が中皮腫細胞の DNA 中に認められること、1960 年代にヨーロッパにおいてポリオワクチン中に SV40 の汚染があったことから中皮腫の原因として検討されたが、SV40 は他のがんでもみられること、ポリオワクチンと中皮腫発生の相関が疫学的に認められなかったことなどから否定的である⁷⁾。そのほかにトロトラストの投与や外部からの放射線照射などによる例が報告されるが、きわめて限られた例である。

中皮腫例の肺実質に沈着しているアスベスト繊維の種類としては、クロシドライトがもっとも多い⁸⁾。従来から鉄の含量の多いクロシドライトはアスベスト繊維の中でももっとも発がん性が高いとされ、二価鉄から三価鉄への Fenton 反応による活性酸素が発がんに関与するともいわれている。

中皮腫のがん細胞を用いた分子生物学的研究では、ras を含むがん遺伝子や p53, RB を含むがん抑制遺伝子に変異は少ない。マイクロサテライトマーカーを用いた loss of heterozygosity (LOH) の検討では多くの部位の loss や gain が見出されているが、未知のがん抑制遺伝子の発見にはつながっていない⁹⁾。現在、DNA マイクロアレイを用いた遺伝子の網羅的解析が行われており、こうした手法による研究の進展に期待したい。

5 アスベストによる肺がんの発生機序

アスベスト肺に合併する肺がんについては従来、アスベストによる肺の線維化がもたらすリモデリングが原因とされてきた (asbestosis-cancer theory)。これに従えばアスベストによる肺がんは、発生部位からすると末梢型で組織型からすると腺癌が多いことになるが、近年の研究では発生部位や組織型には一定の傾向はないことが明らかにされている¹⁰⁾。そこでアスベスト繊維自体の発がん性を重視する考え方 (asbestos-cancer theory) が唱えられるが、疫学的にはさらに喫煙との相乗効果があるとされる。従来、細くて長いアスベスト繊維ほど発がん性が高いとする仮説 (Stanton の仮説) があり、われわれの検討⁸⁾においても肺がん例の肺実質にみる繊維の種類としてはアモサイトが多い。アモサイトは長い繊維がもっとも多いことから、肺がんの発生機序として、大気中あるいはベンツピレンなどのタバコ中の発がん物質の担体としてアスベスト繊維が作用すると考えることが可能かもしれない。なぜなら、アスベスト繊維の特徴の一つは強い吸着性であり、細く長い繊維はより広い表面積をもつことから担体としては有利であり、かつ気管支や肺実質に刺入する可能性も

高いと考えられるからである。

タバコによる肺がんについては、p53 遺伝子に G→T transversion という特異的な変異が起こることが知られている。アスベストによる肺がんでこうした特異的な変異がみつければ、ある肺がんをアスベストによると診断することが可能になるが、現時点ではそうした特異的な遺伝子変異は見出されておらず、今後の研究に期待したい。

6 おわりに

アスベストへの曝露が中皮腫および肺がんを引き起こすことは、主として疫学的あるいは臨床的事実から明らかとなってきた。病理学的には現在、中皮腫の診断を確実に行うことが求められているが、免疫組織化学的染色の普及によって次第に診断の精度は向上すると思われる。しかし病理学的には、アスベストによる中皮腫や肺がんの発生機序を解明することが大きな使命であるにもかかわらず現時点ではいまだ不明な点が多い。現在進められている分子生物学的研究の成果を期待したい。

文 献

- 1) 武島幸男, 井内康輝: 胸膜の Localized (Solitary) fibrous tumor の病理. 病理と臨床 22 : 708, 2004
- 2) 井内康輝ほか: 中皮腫の病理. 病理と臨床 22 : 681, 2004
- 3) Koss MN et al : Adenocarcinoma simulating mesothelioma : a clinicopathological and immunohistochemical study of 29 cases. Am Diagn Pathol 2 : 93, 1998
- 4) 井内康輝: 胸膜中皮腫の病理診断—鑑別診断に有用な免疫組織化学の進歩. MOOK 肺癌の臨床 2004-2005, 加藤治文ほか(編), 篠原出版新社, 東京, p81-88, 2005
- 5) US-Canadian Mesothelioma Reference Panel : The separation of benign and malignant mesothelial proliferation. Am J Surg Pathol 24 : 1183, 2000
- 6) Miettinen M et al : Calretinin and other mesothelioma markers in synovial sarcoma : analysis of antigenic similarities and differences with malignant mesothelioma. Am J Surg Pathol 25 : 610, 2001
- 7) Manfredi JJ et al : Evidence against a role for SV40 in human mesothelioma. Cancer Res 65 : 2602, 2005
- 8) 岸槌健太郎: ヒト肺内に沈着するアスベスト繊維の分析—殊に肺癌, 悪性中皮腫発生との相関. 広大医誌 43 : 279, 1995
- 9) Jaurand M-C, Fleury-Feith J : Pathogenesis of malignant pleural mesothelioma. Respirology 10 : 2, 2005
- 10) 立山義明ほか: アスベスト曝露と肺癌との相関—手術摘出肺を用いた病理学的検討. 病理と臨床 11 : 967, 1993

連 載

-
- 第 1 回「連載にあたって」樋野興夫 (順天堂大学第二病理) (97 巻 4 号に掲載済)
 第 2 回「悪性中皮腫の疫学」森永謙二 (産業医学総合研究所) (97 巻 5 号に掲載済)
 第 3 回「アスベストによる中皮腫の臨床—診断と治療」玄馬顕一
 (岡山労災病院アスベスト疾患ブロックセンター) (98 巻 1 号に掲載済)
 第 4 回「アスベスト曝露による中皮腫—肺がんの病理」井内康輝 (今月号)
 第 5 回「アスベストによる健康障害予防対策等の推進について」永野和則
 (厚生労働省労働基準局安全衛生部化学物質対策課)

(敬称略)

綜合臨牀 第55巻第3号

(平成18年3月1日発行 別刷)

アスベスト曝露による中皮腫・肺癌の発生

Mesothelioma and lung cancer induced by asbestos exposure

井内 康輝

INAI Kouki

アスベスト曝露による 中皮腫・肺癌の発生

Mesothelioma and lung cancer induced by asbestos exposure



特集

井内 康輝
INAI Kouki

対がん戦略

Key words アスベスト 中皮腫 肺癌

アスベスト(石綿)とは、珪酸塩を含む一群の鉱物の総称であり、そのうち工業的によく利用されてきた鉱物は蛇紋石族と角閃石族に属し、アスベストの名称としては、クリソタイル(chrysotile, 温石綿), アモサイト(amosite, 茶石綿), クロシドライト(crocidolite, 青石綿)などとして知られる。これらアスベストは、紡織性があり、耐摩擦性, 耐熱性, 防音性, 耐薬品性, 絶縁性に優れているうえ、安価であることから、奇跡の鉱物とよばれ、紡織品として石綿シールやパッキングなど、石綿セメント製品として、石綿スレート(防火壁)など、摩擦材として自動車などのブレーキライニング, 断熱・防音を目的とした吹付け石綿として、ビル, 工場, 学校などに広く利用されてきた。

アスベストの吸引によって起こる呼吸器を中心とした病変は、従来、アスベストを産出する鉱山の労働者や、アスベスト製品を製造する工場従業員にみられる職業病であり、労働災害として取り扱われてきたが、ごく最近になって、工場周辺の一般住民やアスベスト製品の使用者にもその曝露被害がみられるに至って、公害として大きな社会問題となってきた。

アスベストによる非腫瘍性疾患

アスベストの肺への吸引が線維化を起こすことは古くから知られており、1906年にはすでにイギリスで解剖例の報告があり、1927年には塵肺の一種として“アスベスト肺”と命名されている。日本においても戦後、大量に輸入されたアスベストは、主として大阪泉南地方などの工場で織布などに加工されたが、その有害性に対する知識の乏しい時

広島大学大学院医歯薬学総合研究科病理学 教授

代には、それらの工場従業員にアスベスト肺が数多く発生している。

線維化の過程としては、吸入されたアスベストは主として呼吸細気管支レベルでその壁に刺入し、これを貫通して細気管支周囲に膠原線維の増殖を引き起こし、次第に隣接する線維化巣の架橋をきたして、蜂窩肺 honey-comb lung に至ると理解されている。この過程では、アスベスト繊維を貪食したマクロファージからの種々のサイトカインや成長因子の放出が、線維芽細胞からの膠原繊維の産生に関与すると考えられる。

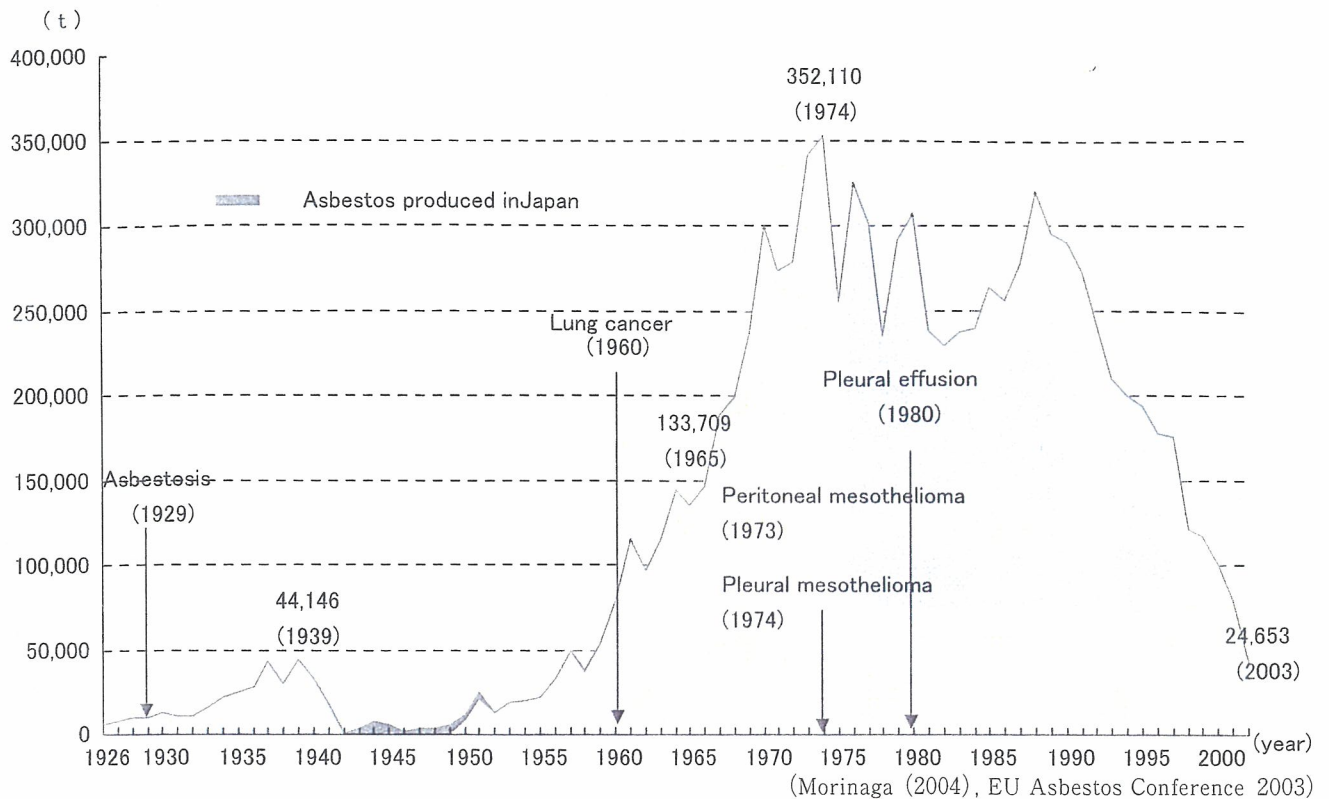


図1 日本におけるアスベストの輸入量の推移

こうしたアスベスト肺は大量の繊維の吸引によって生じると考えられるが、昨今みられる病変は、むしろ少量のアスベスト繊維を吸引した場合に起こる変化と考えられる。すなわち、胸膜プラーク(肥厚斑)、良性石綿胸水、びまん性胸膜肥厚、円形無気肺などの胸膜疾患あるいは病態であるが、この中でとくに胸膜プラークは、壁側胸膜にしか発生せず、細胞密度の低い膠原線維からなる病変である。それ自体が悪性化することはないが、アスベスト曝露との因果関係がきわめて濃厚であり、今後、X線あるいはCTによるアスベスト検診などで、曝露の有無を判断するよい指標となる。

アスベスト曝露と中皮腫

中皮腫 mesothelioma とは、胸膜、腹膜、心膜、精巣鞘膜に存在する中皮細胞を由来とする腫瘍であり¹⁾、その発生原因としては、患者の80%以上にアスベスト曝露歴が証明されること、その他にがん発生の原因となるものが見い出せないことか

ら、発がん物質が特定される稀有な悪性腫瘍である。疫学的には、国単位でアスベストの使用量200トンについて1例の中皮腫が発生していること、アスベスト曝露開始時から中皮腫と診断されるまでの期間(潜伏期間)が胸膜で平均37年、腹膜で平均41年と計算できる点でも特異な腫瘍である²⁾。日本では、国内での産出量はごく少ないため大半を輸入に頼ってきたが、1960年代から輸入量(使用量)は急増し、1974年に35万トンのピークを迎え、1990年以降、さまざまな規制によって激減している(図1)。したがって日本に前述の原則をあてはめるならば、2014年(1974年プラス40年)に1,700例(35万トンを200トンで割る)の中皮腫が発生し、その前後30年(1960~1990年)にアスベストの大量使用があるので、2000~2030年の間に最大に見積もれば約5万例(毎年1,700例、30年間)の中皮腫をみると計算することが可能である。



図2 胸膜中皮腫の肉眼像(ホルマリン固定後)
肺を囲繞するように灰白色の腫瘍組織の進展をみる。

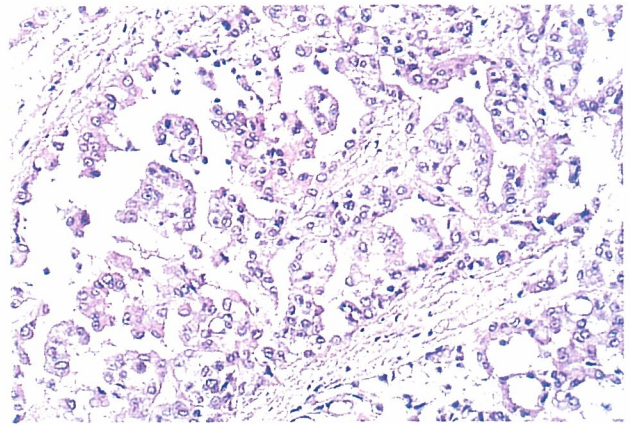


図3 上皮型中皮腫の組織像(HE染色, 中拡大)
上皮様腫瘍細胞の乳頭腺管状の増殖をみる。

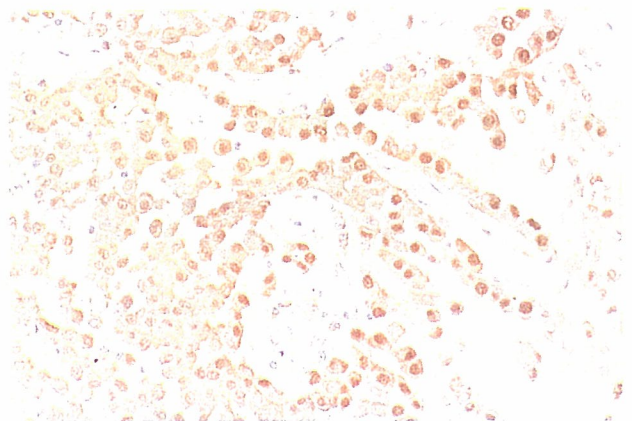


図4 上皮型中皮腫の抗 Calretinin 抗体による
免疫組織化学的染色(強拡大)
核に強く, 細胞質に弱い陽性所見をみる。



中皮腫の病理

以前は中皮腫の肉眼分類として、限局型とびまん型に分けられていたが、限局型の多くが、病理学的に localized (solitary) fibrous tumor という別の疾患として分類され³⁾、さらにアスベスト曝露とも関連がないことが判明した。したがって中皮腫の大半は肉眼的にはびまん性増殖を示し肺を囲繞したり(図2)、腹腔で境界不明瞭な腫瘤をつくる。

組織学的には、上皮型 epithelioid (図3)、肉腫型 sarcomatoid、二相型 biphasic に分類され、肉腫型の中に膠原線維の多い例として線維形成型 desmoplastic が含まれる。さらに多くの特殊型があることが知られていることから、中皮腫の組織像はきわめて多彩であるといえる¹⁾。このことは、中皮腫と正しく診断するためには、多くの腫瘍や病変との鑑別診断が必要であることを意味しており、上皮型では肺原発の腺癌、肉腫型では悪性線維性組織球腫や線維肉腫など真の肉腫、二相型では滑膜肉腫や癌肉腫との区別を求められる。とくに線維形成型では、古い胸膜炎との鑑別が難

しく、生検による小さな材料での診断を求められる場合にはしばしば鑑別に苦慮する。

鑑別の方法として、従来は粘液組織化学によるヒアルロン酸の証明や電子顕微鏡観察による細長い微繊毛の存在をみることに頼っていたが、近年では、多種の抗体を用いた免疫組織化学的染色を用いた鑑別が簡便であるので、全国の医療機関で広く行える方法として普及しつつある。われわれの検討によると、上皮型では calretinin (図4)、WT-1, thrombomodulin の各抗体が陽性マーカーとして、CEA が陰性マーカーとして感度、特異度とも高く、これらを組み合わせて用いることが、肺原発の腺癌との鑑別に有用であることを明らかにしている⁴⁾。また、小さな生検材料などで、浸潤像の乏しい上皮型中皮腫か中皮細胞の反応性増殖かの鑑別が必要な場合があるが、この場合は、

desmin が陰性、EMA と p53 が陽性であることが中皮腫の指標となる。一方肉腫型では、cytokeratin (抗体としては AE1/AE3, CAM5.2) と EMA が中皮腫の指標としては有用であるが、それぞれの真の肉腫に特有な蛋白の証明や遺伝子異常、例えば滑膜肉腫における SYT-SSX 融合遺伝子産物など、を指標とすることが重要である。線維形成型中皮腫と鑑別を要する線維性胸膜炎では、zonation (層状構造) や、胸膜表面に対して垂直で細長い毛細血管をみることで良性の診断に有用である⁵⁾。



中皮腫の発生機序

アスベスト曝露による中皮腫の発生機序については、いまだ不明な点が数多く残されている。アスベスト繊維のなかでもクロシドライトは鉄を多く含むことから、2価鉄が3価鉄にかわる際の Fenton 反応によって生じる活性酸素が遺伝子異常を引き起こすとされる。また、アスベスト繊維は吸着性に富むことから、細く長いアスベスト繊維はその広い表面積によってタバコ中の benzopyrene などの発がん物質を吸着して肺内に運ぶという役割を果たすことなどが推測されている。

動物実験では、ハムスターの胸腔やラットの腹腔にアスベスト繊維を入れることによって中皮腫が発生することが報告されているが、ヒトにおいてはそうした胸腔や腹腔への直接的なアスベストの投与は考え難く、気道に吸引されたアスベスト繊維の体内での移動があることを考えざるをえない。われわれの検討では、肺門部から傍大動脈にかけて広い範囲のリンパ節に短いアスベスト繊維が存在することから、気道に吸引された繊維がリンパ行性に漿膜組織に達することを推測しているが、リンパ流に逆行して繊維が流れることを想定しなければならず、説明としては確たるものとはいえない。

一方で、アスベスト繊維が中皮細胞になぜ特異的に発がん作用を及ぼすのか、すなわち中皮細胞

の発がん感受性という面からの検討も必要であろう。既知のがん遺伝子、がん抑制遺伝子の中では、p16, NF2 に不活性化や LOH をみるという報告があるが、動物実験に限られる⁶⁾。サイトカインや成長因子の中にその過剰発現が証明されているものもあるが、それらの発がんにおける役割は説明できていない。DNA マイクロアレイを用いた遺伝子異常の網羅的解析も行われているが、一定の成果をあげるに至っておらず、今後の研究の進展が待たれる。

中皮腫の発生原因として、SV40 が注目されたことがある。すなわち、中皮腫のがん細胞内に SV40-large T-antigen が証明されたことや、ハムスターの胸腔への SV40 投与による中皮腫の発生がみられたこと、ヨーロッパにおいて1960年代に SV40 に汚染したポリオワクチンが投与されたことなどがその根拠である。SV40 が細胞の不死化を起こすことはよく知られた事実であるが、体内では SV40 は広く分布していること、他のがんでも同様の発がんへの関与がいられていることなどを考えると、SV-40 のみで中皮腫が発生するとは考え難く、アスベストによる発がんの co-factor としての役割にとどまるのではないかと推測される⁷⁾。



アスベスト曝露と肺癌の発生

アスベスト肺における肺癌の発生は当初“the asbestosis-cancer hypothesis”として、他の肺線維症と同様、線維化による肺のリモデリングに合併する発がんとして理解されていたが、近年ではアスベスト繊維自体の発がん性を重視して“the asbestos-cancer hypothesis”が唱えられている。アスベスト繊維が25繊維/cc×年の環境下にあるヒトでは肺癌リスクは2倍になるとの報告があり、また、アスベスト曝露に加えて喫煙するヒトの場合は、肺癌のリスクは5倍になると報告されている。すなわち、中皮腫の発がん過程で考えられたアスベスト繊維の吸着性による発がん物質の

肺内への浸透が、肺癌の発生率を上昇させると考えられる。

こうした観点から、日常遭遇する肺癌例の中で、アスベストによる発がんの関与の可能性を指摘できる例がどれくらいの割合かを検討すると、肺癌手術例の中で約10%の例にアスベスト曝露による組織障害を認めている⁸⁾。これらがただちにアスベストによる肺癌と断定する根拠とすることは難しいが、喫煙指数が低い肺癌例の中にアスベスト繊維の沈着量の多い例があることも指摘できる。肺癌では特徴的な遺伝子異常がいくつか見い出されており、これら遺伝子レベルの検索によってア

スベストによる発がんを証明できるようになることが望まれる。



おわりに

アスベストへの曝露が職業性曝露から一般生活環境での曝露へと拡がりを示してきた現在、中皮腫の早朝診断法および治療法の開発が求められる。そのためには、中皮腫の発生機序の解析につながる分子・遺伝子レベルの異常の解明が急務かもしれない。

文 献

- 1) 井内康輝, 武島幸男, 榎谷 桂: 中皮腫の病理, 病理と臨床 22: 681-686, 2004.
- 2) 石綿ばく露労働者に発生した疾病の認定基準に関する検討会報告書, 厚生労働省, 平成15年8月26日.
- 3) 武島幸男, 井内康輝: 胸膜の Localized (solitary) fibrous tumor の病理, 病理と臨床 22: 708-712, 2004.
- 4) Kushitani K, Takeshima Y, Inai K, et al: Immunohistochemical panels for distinguishing between epithelioid mesothelioma and lung adenocarcinoma (in preparation).
- 5) US-Canadian Mesothelioma Reference Panel: The separation of benign and malignant mesothelial proliferation. Am J Surg Pathol 24: 1183-1200, 2000.
- 6) Sberman GH, Albelda SM: Advances in the diagnosis, evaluation, and management of malignant pleural mesothelioma. Respirology 10: 266-283, 2005.
- 7) Manfredi JJ, Dong J, Liu W, et al: Evidence against a role for SV40 in human mesothelioma. Cancer Res 65: 2602-2609, 2005.
- 8) 立山義朗, 井内康輝, 米原修治ほか: アスベスト曝露と肺癌の相関—手術摘出肺を用いた病理学的検討, 病理と臨床 11: 967-973, 1993.