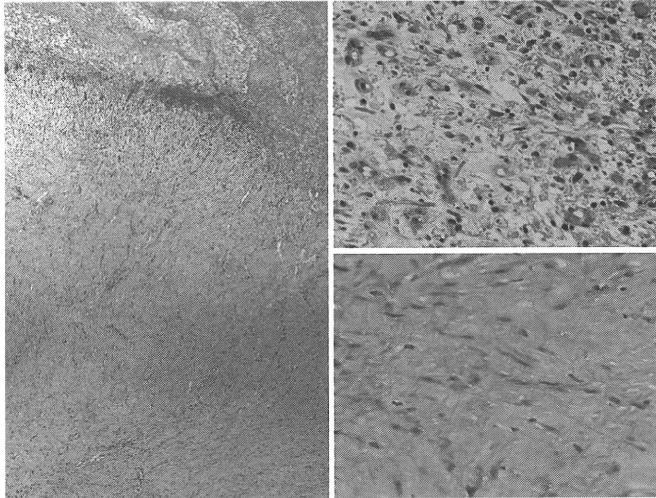


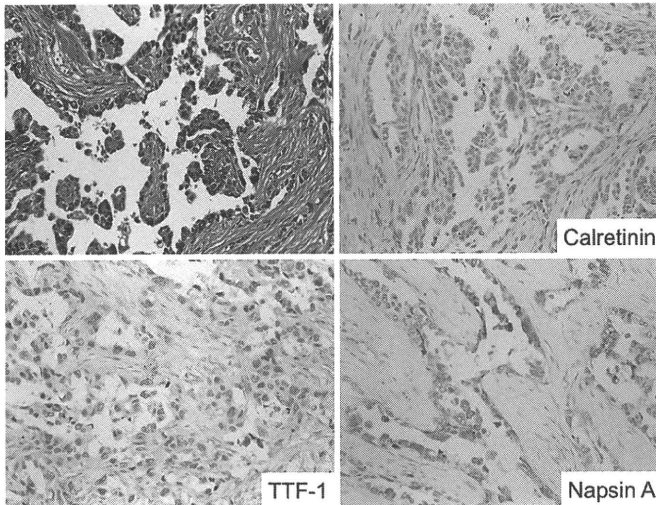
代表的な症例を図 1～図 7 に示す。

図 1. 73 才、男性の胸膜腫瘍の組織像



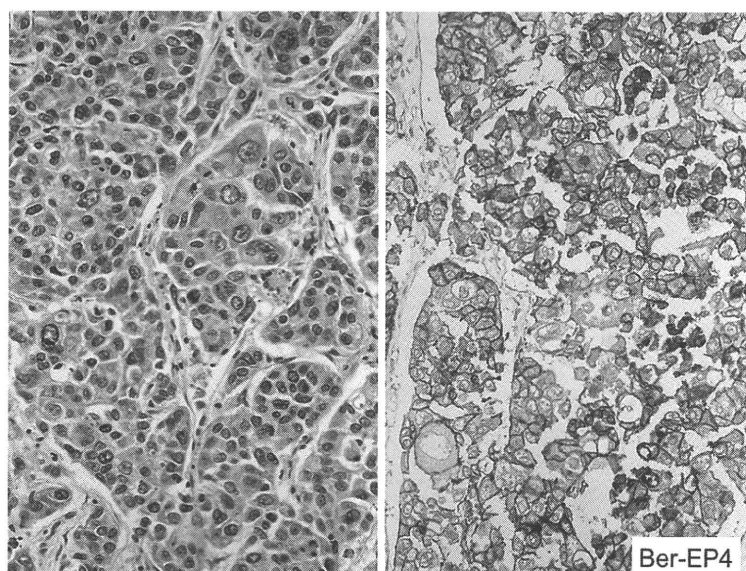
胸腔表面側で細胞密度が高く、深部では低い傾向を示す、いわゆる **zonation pattern** が顕著である。表層部(右上)では浮腫性的間質に毛細血管増生が目立つ。また深部は細胞密度が低く膠原線維増生を伴っている。Fibrous pleuritis (良性石綿胸水)例である。

図 2. 64 才、男性の胸壁腫瘍の生検像



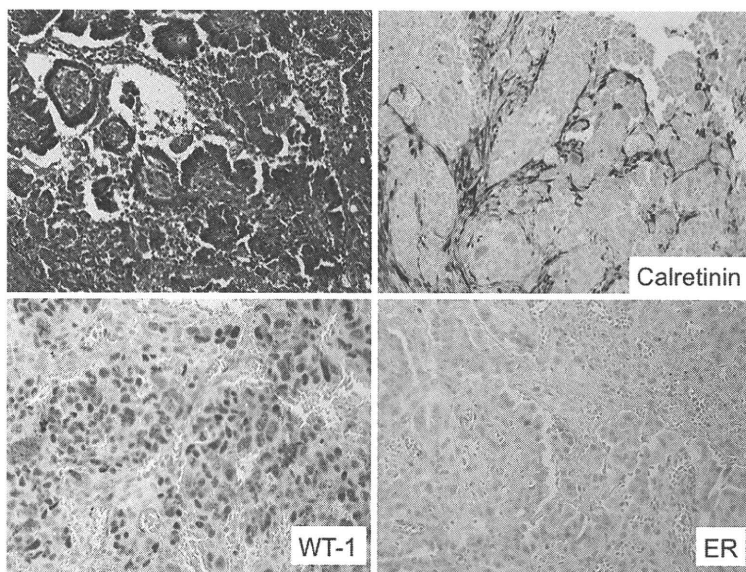
胸壁腫瘍として提出された材料であるが、異型上皮細胞の乳頭状増殖が目立つ。免疫組織学的には **calretinin** は陰性であるが、**TTF-1**、**Napsin A** には陽性を示すことから、肺腺癌の胸壁浸潤と見なすのが妥当である。

図 3. 72 才、男性の胸膜腫瘍の針生検像



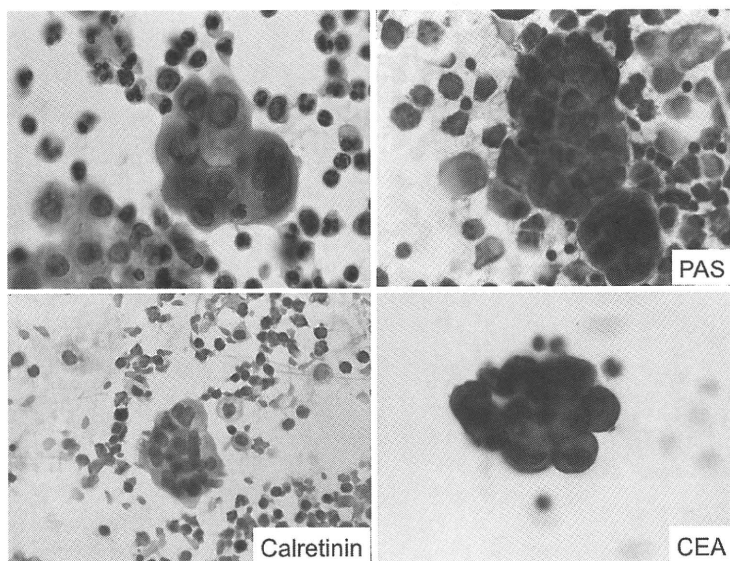
異型多角形細胞が充実性胞巣を形成して浸潤性に増殖している。免疫組織化学的には Ber-EP4 に強陽性を示す。特異な分化傾向を示さないことから non-small cell carcinoma とみなされる。

図 4. 69 才、女性の腹膜腫瘍切除生検像



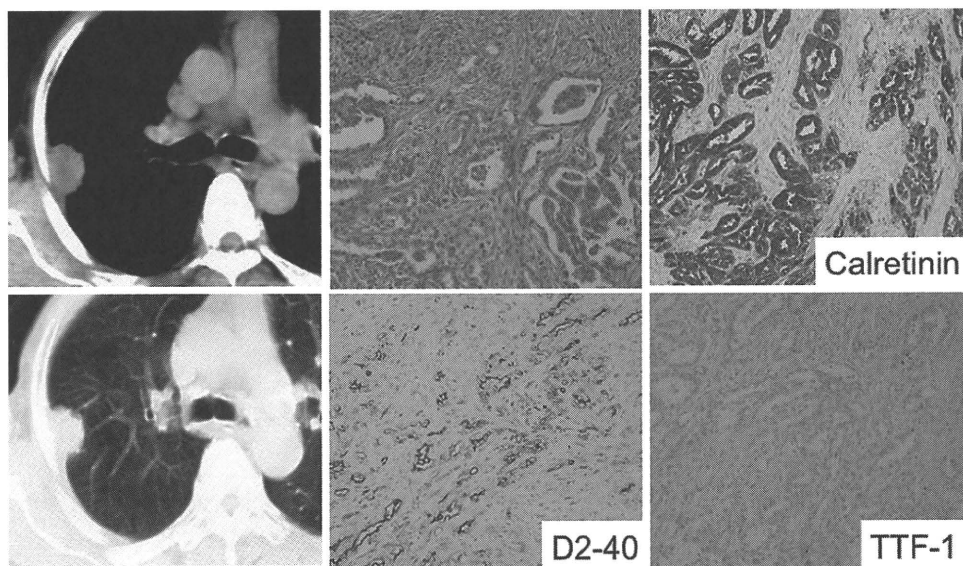
腫瘍は異型細胞の著明な乳頭状増殖よりなるが、calretinin 陰性、WT-1 陽性、ER 一部陽性であり、漿液性乳頭状腺癌に一致する。

図 5. 71 才、男性の胸水細胞診像



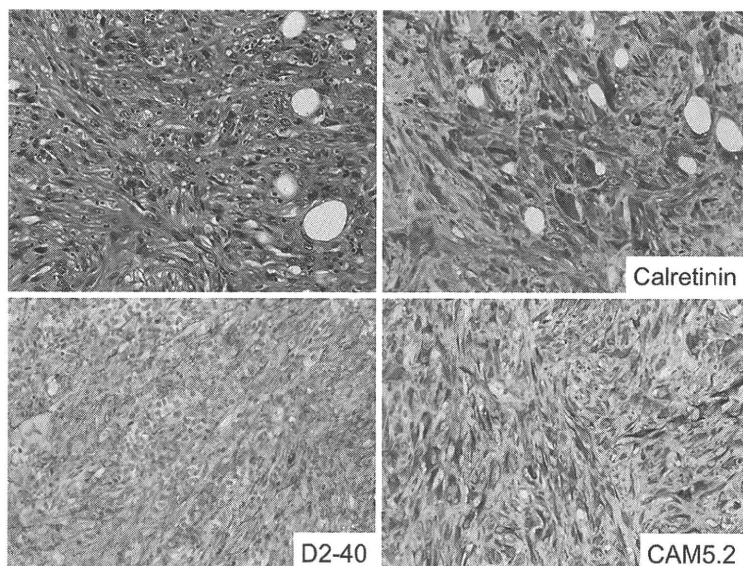
異型上皮様細胞の集塊をみとめる。細胞周辺部の微絨毛様構造は目立たない。PAS 染色では胞体内にグリコーゲンを豊富に持つ。calretinin 染色は陰性であるが、CEA 染色は強陽性を示す。肺腺癌とみなされる。

図 6. 61 才、男性の限局型中皮腫例



胸部 CT 検査では、末梢肺に孤立性陰影が見られ、肺癌が示唆されたが、組織学的には、腫瘍は異型細胞の乳頭腺管状増殖からなり、calretinin 陽性、D2-40 陽性、TTF-1 陰性より、上皮型中皮腫(限局型)とみなされる。

図 7. 78 才、女性の腹膜腫瘍の切除生検像



腫瘍は多形性の強い紡錘形細胞の錯綜性配列よりなる。免疫組織化学的染色では、腫瘍細胞は、calretinin、D2-40、CAM5.2 に強陽性を示し、肉腫型中皮腫とみなされる。

【考察】

中皮腫の治療成績・予後向上のためには、早期発見と正しい病理診断が重要である。すでに我々は、平成15年から17年における中皮腫での死亡例382例について、今回と同様の検討結果を報告している⁶⁾。すなわち、中皮腫死亡例の17.0%に中皮腫としての診断に疑義があり、特に腹膜例、女性例、肉腫型の例で診断精度により問題があった³⁾。今回の検討でも前回とほぼ同様の結果となったが、誤診例として最も多かったのは肺癌、中でも肺腺癌あるいは非小細胞性肺癌であった。肺腺癌と上皮型中皮腫との鑑別は、免疫組織化学的染色による鑑別診断が最も普及している領域と考えられるが⁷⁾、未だ誤診例が存在することから、免疫組織化学的染色の有効性と限界を知り、適切な陽性あるいは陰性マーカーを用いて鑑別診断を行うべきであろう³⁾。また、2例において肉腫様癌が肉腫型中皮腫とされていた。肺肉腫様癌と胸膜肉腫型中皮腫の鑑別については、D2-40の有用性を論じた我々の報告はあるものの⁸⁾、現在のところ確実に両者を鑑別するマーカーは確立されているとはいえず、画像上あるいは切除材料・剖検材料における腫瘍の主たる存在部位や進展様式の判断が最も重要な鑑別点とされる。今後の新規マーカーの開発に期待したい。

前回の検討では³⁾、女性腹膜例での誤診例として漿液性腺癌である例が目立ったが、今回の検討では1例しかなかった。しかし、平成18～20年死亡例の検討症例では女性例・腹膜例の数が少なく、実数のみで比較することはできないため、さらに女性腹膜中皮腫死亡例の集積が必要である。また、免疫組織化学的染色では漿液性腺癌では高率にWT-1に陽性となる点は、中皮腫との鑑別において留意すべき点である⁹⁾。

今回の検討例を前回の検討例と比較すると、前回26例あったカテゴリー3の例が今回は皆無となったが、この原因として、細胞診のみによる検討症例数が少なかったことや、協力施設の多くがパラフィンブロックやパラフィン包埋材料からの薄切材料の送付に協力的であり、十分な免疫組織化学的染色が行うことができた点が大きく影響している。

いずれにしても、正確な中皮腫の病理診断のためには、臨床情報を加味しつつ、十分な組織材料を得て、十分な形態観察の後、免疫組織化学的検討を行うことが重要であろう⁴⁾。細胞診検体のみしか得られない場合は、いわゆる転写法などを用いた免疫細胞化学の応用も勧められる¹⁰⁾。また、免疫組織化学的染色の結果に関しては、各施設で行われた結果と、当該施設で行った結果に差のある例が少なからず存在したが、免疫組織化学的染色法の標準化、その判定の標準化も今後の課題である。

【文献】

- 1) Kishimoto T, Gemba K, Fujimoto N, Aoe K, Kato K, Takeshima Y et al. :Clinical study on mesothelioma in Japan: Relevance to occupational asbestos exposure. *Am J Ind Med* .53: 1081-1087, 2010.
- 2) Murayama T, Takahashi K, Natori Y, Kurumatani N: Estimation of future mortality from pleural malignant mesothelioma in Japan based on an age-cohort model. *Am J Ind Med* 49: 1-7, 2006.
- 3) Takeshima Y, Inai K, Amatya VJ, Gemba K, Aoe K, Fujimoto N et al.: Accuracy of pathological diagnosis of mesothelioma cases in Japan: clinicopathological analysis of 382 cases. *Lung Cancer* 266: 191-197, 2009.
- 4) Inai K: Pathology of mesothelioma. *Environ Health Prev Med* 13:60-64, 2008.
- 5) 武島幸男: 免疫組織化学的染色の見方. 画像と病理像から学ぶ中皮腫アトラス, 井内康輝 . 篠原出版新社: 東京, 247-261, 2009.
- 6) 井内康輝、武島幸男、岸本卓巳、玄馬顕一、青江啓介、藤本伸一、加藤勝也: 臨床病理学的検討による中皮腫死亡例（平成 15～17 年）の診断精度の解析 -382 例の解析結果-. 平成 18～19 年度厚生労働科学研究 中皮腫発生に関わる職業性石綿ばく露の研究班報告書 2009.
- 7) Kushitani K, Takeshima Y, Amatya VJ, Furonaka O, Sakatani A, Inai K: Immunohistochemical marker panels for distinguishing between epithelioid mesothelioma and lung adenocarcinoma. *Pathol Int* 57: 190-199, 2007.
- 8) Takeshima Y, Amatya VJ, Kushitani K, Kaneko M, Inai K: Value of immunohistochemistry in the differential diagnosis of pleural sarcomatoid mesothelioma from lung sarcomatoid carcinoma. *Histopathology* 54: 667-676, 2009.
- 9) Takeshima Y, Amatya VJ, Kushitani K, Inai K: A useful antibody panel for differential diagnosis between peritoneal mesothelioma and ovarian serous carcinoma in Japanese cases. *Am J Clin Pathol* 130: 771-779, 2008.
- 10) 亀井敏昭: 中皮腫の体腔液細胞診の見方、考え方: 画像と病理像から学ぶ中皮腫アトラス, 井内康輝 . 篠原出版新社 東京: 262-270, 2009.

4. 中皮腫死亡の疫学的解析と死亡数将来推計

三上春夫

【1】はじめに

研究班は平成 18 年～19 年中皮腫死亡症例のうち病理組織診断の標本を入手できた症例について再診断を実施した。そのうち確度の高い症例に限定して、全死亡症例との性年齢別分布や生存日数に関する統計指標の比較検討を行った。

また全国の中皮腫死亡数の将来推計を進めてきた。地域がん登録から病理診断に基づいて収集した 1970 年代からの長期統計をベースに、石綿輸入量、造船産業の規模、建設産業の規模との相関をとることによって各要因からの潜伏期間を推計し、将来予測に反映させるという手法を用いた。推計の過程では全国を 6 つのブロックに分割し、各ブロックの産業基盤の違いに応じてブロック別の推計数を示しているところが本手法の特徴である。

【2】中皮腫死亡病理再診断症例の特性

表 1、表 2、および図 1、2 に研究班が入手した病理組織標本の再診断によって確実性の高い症例に限定して部位別性年齢階級の分布を示した。

表 1(左) 図 1(右) 病理診断に基づく平成 18 年～19 年中皮腫死亡症例の性年齢階級分布

	男	女	総計
50-54	3		3
55-59	9		9
60-64	16	4	20
65-69	14	2	16
70-74	10	4	14
75-79	15	4	19
80-84	7	1	8
85-89	1	1	2
90-94	2		2
総計	77	16	93

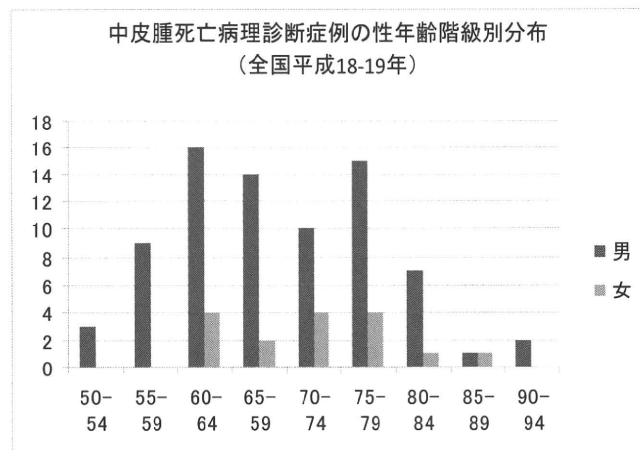
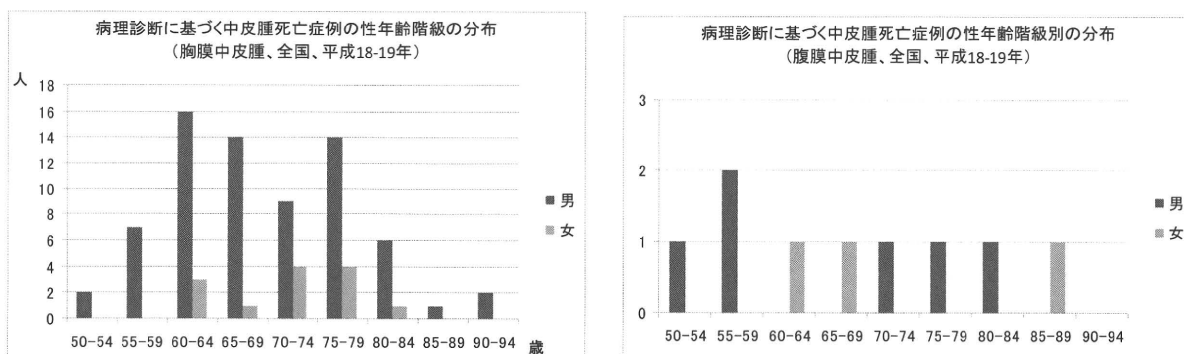


表2 病理診断に基づく平成18年～19年中皮腫死亡症例の部位別(胸膜・腹膜)性年齢階級分布

	胸膜		胸膜 集	腹膜		腹膜 集	総計
	男	女		男	女		
50-54		2	2	1		1	3
55-59		7	7	2		2	9
60-64	16		19		1	1	20
65-69	14		15		1	1	16
70-74	9		13	1		1	14
75-79	14		18	1		1	19
80-84	6		7	1		1	8
85-89	1		1		1	1	2
90-94	2		2				2
総計	71	13	84	6	3	9	93

図2 病理診断に基づく平成18年～19年中皮腫死亡症例の部位別(胸膜・腹膜)性年齢階級分布



胸膜中皮腫では60～64歳代と75～79歳代、腹膜中皮腫では55～59歳代と75～79歳代と若干の違いがあるものの、ともに分布に二峰性を認める結果であった。全死亡症例の分布ではこれまで75～79歳代に単一のピークを認める傾向であり、若年のピークが隠蔽されていた。この違いがばく露状況に起因するものか臨床経過に起因するものであるのか、今後検討を要する。

続いて死亡時年齢と生存日数について全症例と病理診断症例の統計指標の比較をしたものを表3に示す。全症例に比較して病理診断症例では、死亡時平均年齢に大きな差は認められないが、最高年齢と最低年齢の差が縮小した。また病理診断症例の生存日数は全症例のそれに比較して男で短縮し、女で延長する傾向であった。

病理診断症例では侵襲的診断・治療が実施された症例が主となること、また女性では可能な限り卵巣がんが除外されていることがこれらの統計指標に影響しているものと考えられる。症例背景についてより詳細な検討が求められるものである。

表3 平成18年・19年中皮腫死亡症例の罹患時年齢と生存日数に関する統計指標の比較

	病 理 診 断 症 例			全症例(H18)			全症例(H19)		
	男	女	総計	男	女	総計	男	女	総計
症例数	77	16	93	807	243	1,050	859	209	1,068
年齢平均	69.1	71.7	69.5	70.1	73.2	70.8	70.2	74.0	71.0
年齢SD	9.0	7.7	8.8	10.6	12.6	11.2	10.6	11.6	10.9
年齢最高	93	89	93	100	95	100	95	98	98
年齢最低	51	61	51	24	24	24	39	41	39
生存日数平均	342.0	633.5	388.2	417.7	493.3	435.6	424.3	531.4	444.1
生存日数SD	346.5	589.1	409.1	—	—	—	—	—	—
生存日数最長	2280	2040	990	—	—	—	—	—	—
生存日数最短	30	45	30	—	—	—	—	—	—

【3】予測モデル2010年版の概要

相関回帰の計算およびモデルに関しては2009年版予測モデルを基礎とし、2010年版予測において精度を高めるためのいくつかの改良を施した(図3)。予測手法の統計学的詳細は2009年度報告書を参照願いたい。以下に推計に用いた回帰モデルと輸入量・造船・建築の各要因の重み付き合算に関する計作法を抜粋する。

回帰モデルの計算法

2個の事象の時系列標本が

$$\{X_1, X_2, X_3, \dots, X_n\}$$

$$\{Y_1, Y_2, Y_3, \dots, Y_n\}$$

と与えられているものとする。

時間をインデクス k だけずらして計算した2個の時系列の相関係数が $R_{xy}(k)$ で与えられているものとする。 $R_{xy}(k)$ のなかで最も大きいものから s 個を選び、

$$R_{xy}(k_1) \geq R_{xy}(k_2) \geq \dots \geq R_{xy}(k_s)$$

とする。

これらの $R_{xy}(k)$ 計算の対象となった時系列 $\{Y_i\}$ は、

$$\{Y(k_1+1), Y(k_1+2), Y(k_1+3), \dots, Y_n\}$$

$$\{Y(k_2+1), Y(k_2+2), Y(k_2+3), \dots, Y_n\}$$

$$\{Y(k_3+1), Y(k_3+2), Y(k_3+3), \dots, Y_n\}$$

.....

$$\{Y(k_s+1), Y(k_s+2), Y(k_s+3), \dots, Y_n\}$$

これらに対応するインデクス $k_1, k_2, k_3, \dots, k_s$ 相当の時間遅れの時系列 $\{X_i\}$ は、

$$\{X_1, X_2, X_3, \dots, X(n-k_1)\}$$

$$\{X_1, X_2, X_3, \dots, X(n-k_2)\}$$

{X1,X2,X3, . . . ,X(n-k3)}

.

{X1,X2,X3, . . . ,X(n-ks)}

時系列{Yi}を ks 個の時間遅れ時系列{Xi}の線形回帰として次のように推定する。

$$Y_j = a_{k1} \cdot X_{k1} + a_{k2} \cdot X_{k2} + a_{k3} \cdot X_{k3} + \dots + a_{ks} \cdot X_{ks}$$

ここで、回帰係数は次の評価量 I を最小にするものとして計算する。

$$I = I_1 + I_2$$

$$I_1 = \sum_{j=k_m+1}^n \left\{ Y_j - \sum_{i=1}^S a_{k_i} \cdot X_{(j-k_i)} \right\}^2$$

$$I_2 = w^2 \sum_{i=1}^{S-1} \{ a_{k_{i+1}} - a_{k_i} \}^2$$

$$w = \frac{\sum_{j=k_m+1}^n \sum_{i=1}^S |X_{(j-k_i)}|}{S \cdot (n - k_m)}$$

$$k_m = \max\{k_1, k_2, \dots, k_S\}$$

I1 は回帰の当てはめ誤差を最小にすることを求めるものであり、I2 は回帰係数間の差異があまり大きくなることを求めるものである。

要因ごとの将来予測の重み付き合算

要因 j による予測値 {Y^j_i (i=1,2,3,...,s) } の一次結合

$$\sum_{j=1}^t \alpha_j \{Y_i^j\}$$

によって、実測値 {Y_i (i=1,2,3,...,s) } を予測する方法について記述する。

予測精度の評価量 I₀を次式で与える。

$$I_0 = \sum_{i=1}^s \left(\sum_{j=1}^t \alpha_j \{Y_i^j\} - Y_i \right)^2$$

係数 α_j の制約条件は

$$\sum_{j=1}^t \alpha_j = 1$$

また、0 ≤ α_j ≤ 1 の条件を満足するために、次の評価量 I_wを考える。

ここでwは予測値の平均の大きさで

$$I_w = w^2 \sum_{j=1}^t (\alpha_j - 0.5)^2$$

$$w = \sum_{i=1}^S \sum_{j=1}^t |Y_{ij}|$$

さらに、 $(I_0 + I_w)$ を最小にする α_j を求める問題は、未定乗数 λ を導入して

$$I = I_0 + I_w + \lambda \left(\sum_{j=1}^t \alpha_j - 1 \right)$$

を極小にする問題に帰着する。

これは、次の式による偏微分により、 α_k と λ の連立方程式を立てて解く。

$$\frac{\partial I}{\partial \alpha_k} = 0$$

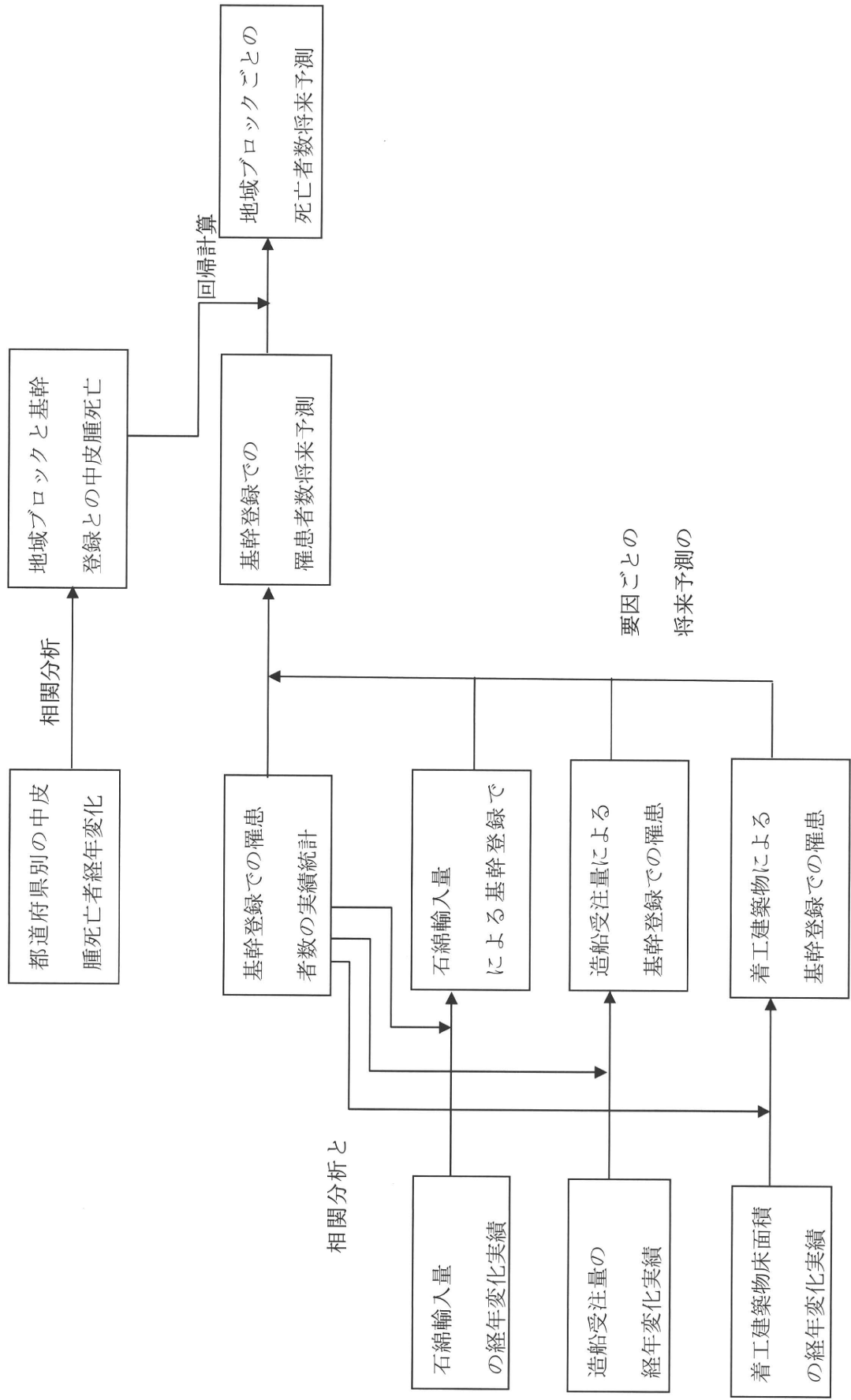
$$\frac{\partial I}{\partial \lambda} = 0$$

【4】2010年版モデルの改良点

2009年版予測の課題であった、潜伏期間の過小評価、臨床診断のみの症例分の過小評価を補正すること、および予測に幅（偏差）を持たせることについて、2009年版予測に対して以下の改良を加えた。

- 1) 基幹登録（大阪、神奈川、長崎、千葉）の要因別（石綿輸入量、造船量、建築量）将来予測において、これまで3期9年の線形和として計算してきた影響を、遅れ時系列6期18年の線形和として算出することとした。ばく露量が少ない場合など、より長期の潜伏期間を以て発症する症例が少なからずあるという臨床経験を反映している。
- 2) 推計のベースとなる1970年～1994年の中皮腫罹患者数を15%増加させることとした。地域がん登録からの症例抽出を病理診断コードにより実施しているため、臨床診断のみによる死亡症例の過小評価分を補正する目的である。15%の根拠としては研究班におけるこれまでの死亡票等の調査を通じて診断根拠から見た概算である。そもそも1970年代から1980年代については、各登録とも罹患者数そのものが少なく、また次の3)における正規化処理を加えたこともあり、この補正の効果は限定的である。
- 3) 罹患者数のトレンドを死亡者数推計のトレンドに接合する際に、実際の死亡者数の規模に近づける目的で、一定期間の合計罹患者数と死亡数を揃えるための比例増分（正規化）を行うこととした。今回は1999年～2007年の期間において正規化を行った。中皮腫においては比較的生存期間が短いため、罹患者数と生存者数の比に大きな差はないものの、罹患の時系列から死亡の時系列を推計するにはその比率に応じた補正が不可欠である。このような補正は英国の将来予測モデルをはじめ、近接未来の精度を確保するため諸外国で一般的に行われている手法である。
- 4) 予測の変動幅を推計するため、実測値のある年次について全国6ブロックの推計値と実測値の誤差の偏差を求め、中位推計に対して $+3\sigma$ を高位推計、 -3σ を低位推計とした。

図3 中皮腫死亡者数予測手法(計算手法の説明)



【5】中皮腫死亡数の推計結果 2010 年版

上記手法による 2010 年代から 2043 年にかけての将来予測を表に示す（表 4）。表中網掛け部分が既に経過した年次で、左より本モデルにより計算されたブロックごとの死亡数と全国の中位推計および予測の上限を示す高位推計が示され、その後人口動態死亡統計による実測の値が続いている。

ばく露から発症に影響をおよぼす期間の幅を 3 期 9 年から 6 期 18 年に延長したことで、以前の予測にある 2011 年から 2022 年にかけての凹みが平坦化され、死亡数が稽留するプラトーを作る。すなわち予測は、立ち上がり期、高止まり期、減衰期の 3 段階からなる台形の増減パターンを取るといった結果になった。

表 4 中皮腫死亡数将来予測 2010 年版

中皮腫死亡数将来予測 v2010

	推計							実測					
	北海道・東北	関東	中部	近畿	中国四国	九州	全国中位	全国高位推計 (中位+3σ)	単年推計 (中位/3)	単年実測 (1995～2009年)	実測 3年		
1993-1995	135	414	230	333	192	201	1505	1505	502	1995→	500		
1996-1998	173	473	241	474	224	229	1814	1814	605	576	597	570	1743
1999-2001	246	587	343	571	281	260	2288	2288	763	647	710	772	2129
2002-2004	282	755	400	644	331	330	2742	2742	914	810	878	953	2641
2005-2007	261	888	480	774	375	426	3204	3204	1068	911	1050	1068	3029
2008-2010	322	926	508	827	413	434	3430	3878	1143	1170	1156	←2009	
2011-2013	314	898	494	805	401	421	3333	3781	1111				
2014-2016	317	889	492	804	399	417	3318	3766	1106				
2017-2019	321	901	497	814	404	421	3358	3806	1119				
2020-2022	319	919	502	819	409	429	3398	3846	1133				
2023-2025	291	857	465	756	379	399	3147	3595	1049				
2026-2028	246	738	397	644	324	343	2691	3139	897				
2029-2031	196	606	323	522	264	281	2192	2640	731				
2032-2034	157	491	260	420	213	228	1769	2217	590				
2035-2027	128	399	211	342	174	184	1438	1886	479				
2038-2040	115	357	188	306	156	164	1286	1734	429				
2041-2043	113	354	186	302	154	163	1272	1720	424				
誤差(σ)→	15	44	26	25	11	29							

【6】本将来推計の課題および限界について

今回の解析では、2009年版予測の課題と考えられた、1)より長期の潜伏期間を以て発症する患者の過小評価分を見積もること、2)地域がん登録からの症例抽出が病理診断に基づいて行われ、臨床診断のみによる死亡患者数の過小評価分を見積もること、3)予測の偏差を示すこと、に関して推計手法および推計基礎データに反映させたものである。

なお、過去の石綿の使用規制に関しては、今回の将来推計モデルにおいても、昭和50年（1975年）の石綿吹付け禁止以外の過去に実施された規制については推計ロジックに組み込んでいない（表1には掲載していないが、建築要因の中で使用規制の効果を見込むことが可能である）。推計ロジックの精度を高める上で使用規制をどのように評価し反映させるかは、依然として今後の課題である。さらに船舶や建物の解体、廃材の処理など輸入量に依存しないばく露が発生している可能性があり、このようなばく露形態の影響をモデルに組み込むことも今後の課題と考えられる。予測の評価にはさらに実測死亡数の経過を追う必要があるものと考えられる。

【7】まとめ

- 1) 研究班の実施した平成18年～19年中皮腫死亡症例の病理組織学的再診断の結果に基づいて疫学的検討を行った。性年齢階級の分布が二峰性を示すことなど、全症例の解析では認められなかった特性が明らかになった。今後さらに症例背景の検討を進める必要がある。
- 2) 地域がん登録の長期統計に石綿輸入要因、造船要因、建築要因を繰り込んで将来トレンドを予測する手法により、2045年までの中皮腫死亡者数の地域ブロック別将来推計を行った。
- 3) 2009年版予測をもとにして潜伏期間の過小評価、臨床診断のみの症例分の過小評価を補正する目的で改良を加えた。
- 4) 2020年以降も死亡者数が稽留する予測トレンドが示された。

【文献】

- 1) 三上春夫: 平成 18 年および平成 19 年中皮腫死亡の疫学的解析と死亡数将来推計. 平成 20 年度厚生労働科学研究「職業性石綿ばく露による肺・胸膜病変の経過観察と肺がん・中皮腫発生に関する研究」報告書. 41-60, 2009.
- 2) 三上春夫: 平成 17 年中皮腫死亡の疫学的解析. 平成 19 年度厚生労働科学研究「中皮腫発生に関わる職業性石綿ばく露の研究」報告書. 7-14, 2008.
- 3) 三上春夫: 平成 16 年中皮腫死亡の疫学的解析. 平成 18 年度厚生労働科学研究「中皮腫発生に関わる職業性石綿ばく露の研究」報告書. 7-17, 2007.
- 4) 環境省(リンク情報システム受託): 平成 21 年度中皮腫患者数の将来推計に関する基礎調査業務報告書. 2010.

5. 石綿健康診断における血清ERC/メソテリン測定に関する研究
—腎機能障害による測定値への影響について

(富山労災病院の検体を対象とした検討) —

水橋啓一

【背景】

石綿ばく露者においては20年以上の潜伏期間を経て肺がんや中皮腫等の悪性腫瘍が発生することから、年2回の胸部レントゲン撮影が義務づけられている。また、平成21年4月1日からは石綿に直接ばく露した労働者のみならず、間接的にばく露した労働者が退職した際にも健康管理目的のため石綿健康管理手帳が与えられることになった。以上のように平成17年のクボタショック以来石綿健康管理手帳を取得した人数も増加している。胸部レントゲン撮影のみでは見落とすような肺がん事例が増加しているという報告もあり、胸部CT撮影を検診に導入するための検討を開始した。しかし、中皮腫の早期診断に限れば、胸部CTのみでは決して十分であるとは言えない。中皮腫はその大半が石綿ばく露によって発症するとされているが、石綿ばく露が低線量であっても、平均40数年と言う長期の潜伏期間で発症し、しかも、一旦発症すると治療が極めて困難な重篤な疾患である。治療成績の向上には、早期に発見することが望まれるが、その早期発見には、中皮腫の発症及び進展の病態を考えに入れた場合、現在行われている画像を中心とする方法では、限界がある。

研究協力者 樋野興夫先生らは、血清におけるERC/メソテリンが中皮腫診断に有意義であることを報告している¹⁾。そこで、中皮腫診断の確率を上げるために、特に中皮腫の早期発見を目指して、今回石綿健康診断あるいは手帳健診対象者にERC/メソテリン測定を行うこととした。尚、ERC/メソテリンについては、本報告末で別に解説した。

樋野興夫先生らの行った、他の集団でのERC/メソテリンの検討においては、N(7-4)、N(7-16)、C-ERCメソテリン値(正確にはN(7-4)等は抗体名であり、それを用いてELISAで測定される値)が、概ね7 ng/mL以上を呈した場合、将来を含めて中皮腫発症の可能性を考えるべきであるとされ、前臨床段階での患者発見に成功している²⁾³⁾。

富山労災病院でも研究プロトコールに従って採血を行い、ERC/メソテリン値を検討した。富山労災病院で採血を行った162症例の内、5症例において、ERC/メソテリンが7 ng/mL以上を呈し、ERC/メソテリン値からは、中皮腫の疑いとなった。しかし、田端らの報告では、964例の手帳健診で、1例の中皮腫が見つかったと述べられているように⁴⁾、実際の健診で発見されることは、稀であることと、ERC/メソテリン高値を呈した5症例を対象に、胸部CT検査を再度行い詳細に検討しても、現在の所、積極的に中皮腫を疑う所見等は、得られなかったことから、ERC/メソテリン偽陽性の可能性が示唆された。

一方、樋野興夫先生のアドバイスにて、腎機能障害が存在すると、クリアランスが低下し、ERC/メソテリンが高値となる可能性を指摘された。

【目的】

富山労災病院で採血した症例で、ERC/メソテリンが高値を呈した症例において、各々の検体の残血清を用いて、腎機能障害を評価可能な臨床検査項目を測定し、高値を示したERC/メソテリン症例を、腎機能障害の有無およびその程度を考慮に入れ、再検討することとした。

【対象】

石綿健康管理手帳健診受診者、およびその他の症例（すでに中皮腫と診断されている症例）で、研究目的を口頭および書面で説明し、書面での承諾が得られ、富山労災病院で採血した症例のうち、N(7-4)、N(7-16)、C-ERC メソテリン値のいずれかが、5 ng/mL 以上を呈した検体を今回の検討対象とした。

【方法】

対象症例について、残血清にて、尿素窒素（UN）、クレアチニン（Cr）、シスタチン C（Cystatin-C:Cys-C）を測定した。それらの腎機能を表す項目で、N(7-16)メソテリン値を再評価した。

【結果および考察】

(1) 富山労災病院で採血し、結果が得られたのは、合計 162 検体で、症例数は 153 例である。採血は、平成 22 年 1 月 1 日～平成 23 年 11 月 15 日の間に行われた。

高値を示した症例で、再採血を行い、また一方で、既に中皮腫と診断がついている症例で時間的経過をみるために、複数回の採血を行ったため、検体数は症例数を上回っている。表 1 に全てのデータを示す。表 1 の中で、たとえば検体番号 156 (52-2) とは、検体番号 52 を採血した症例から、別の時期に再採血を行った検体であるという意味である。

表 1. 全症例の ERC/メソテリン値 (富山労災病院採血検体)

検体番号	N(7-4) ng/mL	N(7-16) ng/mL	C-ERC ng/mL
1	1.46	2.32	1.64
2	0.96	1.63	1.08
3	4.37	4.71	1.47
4	1.08	3.80	1.70
5	1.60	3.23	2.64
6	3.10	2.83	1.12
7	1.33	1.66	0.56
8	1.65	2.26	2.21
9	1.16	2.51	2.74
10	3.24	3.01	1.02
11	1.21	2.20	0.78
12	0.91	2.31	1.97
13	3.58	3.08	3.27
14	1.15	2.56	1.02
15	1.68	2.24	1.12
16	0.92	1.52	0.94
17	1.41	2.60	4.46
18	1.90	6.99	3.73
19	1.14	2.74	1.34
20	1.08	2.56	3.72
21	5.12	4.18	1.64
22	0.86	1.95	1.54
23	1.72	2.89	3.77
24	1.13	1.86	2.17
25	1.06	2.32	1.30
26	1.40	3.42	3.84
27	1.24	3.71	3.00
28	8.38	74.21	65.15
29	1.48	2.91	5.79
30	0.63	0.89	0.57
31	0.90	2.60	1.81
32	1.86	3.04	1.37
33	1.74	2.84	1.88
34	1.98	3.08	2.77
35	1.82	1.63	0.79
36	4.55	3.26	1.92
37	5.43	5.19	2.97
38	1.46	1.91	1.86
39	1.71	1.38	1.08
40	2.66	2.62	5.55
41	2.34	2.51	1.41
42	1.91	2.22	1.41
43	1.38	1.60	1.00
44	1.98	2.45	3.77
45	0.88	1.51	2.10
46	1.97	2.70	1.38
47	1.92	2.08	2.16
48	7.86	5.52	4.76
49	4.42	6.52	2.28
50	3.11	5.69	7.20
51	6.55	4.73	3.43
52	1.14	1.77	1.47
53	5.58	3.86	2.77
54	1.20	1.69	0.66

検体番号	N(7-4) ng/mL	N(7-16) ng/mL	C-ERC ng/mL
55	1.10	1.66	1.80
56	6.19	3.88	0.71
57	1.43	1.88	0.68
58	1.63	2.60	1.90
59	1.04	1.52	0.35
60	0.72	1.36	0.88
61	1.55	2.36	0.85
62	4.52	3.27	2.57
63	2.52	2.71	2.60
64	0.81	1.23	0.59
65	2.32	2.63	1.96
66	2.45	4.72	4.03
67	2.28	2.92	2.24
68	1.34	2.38	1.94
69	1.12	1.86	0.67
70	1.21	1.34	0.98
71	4.99	3.02	3.40
72	1.99	2.08	2.03
73	5.05	3.84	2.22
74	1.81	1.74	1.16
75	2.67	4.09	3.44
76	2.27	2.36	2.39
77	5.83	5.34	5.08
78	0.90	1.10	0.62
79	3.10	2.93	1.92
80	1.76	1.71	1.48
81	2.60	4.33	2.18
82	1.78	5.09	2.26
83	3.83	4.90	2.13
84	1.98	3.87	2.68
85	2.26	2.91	1.79
86	1.84	1.94	1.10
87	2.70	5.02	2.73
88	1.18	1.18	0.38
89	1.15	1.44	0.66
90	11.85	9.46	4.04
91	3.27	6.36	4.49
92	2.34	2.80	2.64
93	1.63	2.76	1.70
94	18.90	18.53	5.10
95	0.82	1.19	0.52
96	1.73	2.06	1.69
97	2.67	4.43	2.39
98	2.76	3.98	2.49
99	2.35	4.05	1.63
100	1.21	1.78	2.44
101	2.32	6.08	5.60
102M	21.86	43.78	35.52
103	2.24	3.29	2.55
104	4.94	3.91	2.13
105	2.49	2.84	1.89
106	8.06	8.01	5.92
107	3.52	6.00	6.82
108	5.86	4.37	0.96

検体番号	N(7-4) ng/mL	N(7-16) ng/mL	C-ERC ng/mL
109	2.02	2.56	1.72
110	1.92	1.86	0.58
111	2.18	2.76	2.74
112	1.59	1.66	1.94
113	2.29	4.54	3.62
114	2.21	2.66	1.24
115	4.42	3.98	1.18
116	2.02	2.94	1.92
117	1.74	2.82	1.18
118	2.11	2.41	2.22
119	1.76	2.78	1.03
120	2.12	2.66	4.58
121	0.94	1.58	0.75
122	4.59	3.24	2.22
123	2.19	2.70	2.92
124	4.20	3.34	2.90
125	1.02	1.40	0.42
126	1.81	2.50	0.80
127	1.40	1.88	2.45
128	0.82	0.95	0.61
129	1.79	2.90	0.60
130(29-2)	2.00	2.46	4.38
131(28-2)	13.15	153.34	83.97
132	2.22	2.31	1.50
133	2.09	2.63	4.28
134	2.26	2.83	1.93
135(102M-2)	26.11	49.66	41.22
136	1.20	2.03	2.23
137(94-2)	20.67	16.35	7.79
138	2.19	3.74	3.96
139	1.98	2.38	0.96
140(50-2)	3.11	4.86	5.18
141	1.70	3.26	1.22
142(139-2)	1.39	3.18	1.41
143	5.14	5.92	1.68
144	1.93	3.01	1.29
145	1.77	2.15	1.14
146	4.38	3.53	6.07
147	2.44	3.09	1.87
148	0.77	0.93	0.51
149	5.35	4.33	1.45
150	2.30	3.24	1.35
151(56-2)	6.77	5.45	0.96
152	3.83	5.74	5.63
153	1.20	1.61	1.02
154(77-2)	5.84	5.95	5.59
155	1.87	2.90	5.10
156	2.94	2.11	0.45
157	2.14	4.96	3.10
158	1.70	2.89	2.29
159	2.84	2.88	1.24
160	5.71	4.80	1.74
161	1.27	1.82	0.52
162(90-2)	13.20	11.33	6.64

注：網掛け検体は、再採血を行った検体

M と表示のある検体は、中皮腫既診断症例(図 1 に画像提示)からの採血検体

これらのデータの内、検体番号 28 において、N(7-4)、N(7-16)、C-ERC メソテリン値が各々、8.38、74.21、65.15 ng/mL であった。これらの数値は、中皮腫の疑いとされる 7 ng/mL を遙かに超え、当院での採血検体の中でも、飛び抜けて高いことが判明した。この症例は 2 回目の採血検体(検体番号 131(28-2))でも、N(7-4)、N(7-16)、C-ERC メソテリン値が各々、13.15、153.34、83.97 ng/mL と極めて高値であった。しかし、この症例では、胸部 CT 再検でも中皮腫を疑う所見は認めず、一方、他院で維持透析中の症例と判明し、この異常高値は腎機能廃絶のためによるメソテリンのクリアランス低下によるものと考えられた。

また、検体番号 102M は、すでに確定診断がついている採血時 83 歳の女性中皮腫症例である⁵⁾。無治療にもかかわらず、5 年以上生存し、更に経過観察中の症例である。図 1 に当該症例の胸部 CT 画像を提示した。尚、この症例は、病理学的再検討によって、生命予後が良いとされている高分化型乳頭状中皮腫ではなく、通常の上皮型中皮腫であることが確認されている。この症例は発症後、5 年以上にわたって、緩徐に病状が進行していたが、初回採血時(平成 22 年 6 月 4 日)には病状進行速度が上昇していた。ERC/メソテリン値は、N(7-4)、N(7-16)、C-ERC メソテリンが初回採血時(6 月 4 日)には、それぞれ、21.86、43.78、35.52 ng/mL といずれも高値であった。さらに、経過をみるために、2 回目の採血を、初回採血から約 2 ヶ月後の 8 月 5 日に行ったが(再採血時の検体番号は 135 (102M-2))、ERC/メソテリン値は、N(7-4)、N(7-16)、C-ERC メソテリンがそれぞれ、21.86→26.11、43.78→49.66、35.52→41.22 ng/mL と、診断時から 5 年以上経過した後のわずか 2 ヶ月間という短期間ではあるが、その短期間内でも、経時的にメソテリン値は上昇していることが認められた。尚、当該症例にあつては、この 2 ヶ月間では、後述の腎機能低下の評価項目である Cr、シスタチン C のいずれも変化が無く、腎機能障害の出現や増悪による見かけ上のメソテリン値の上昇ではないことが確認されたため、中皮腫の病状進行自体による上昇と考えられる。従って、一症例の検討ではあるが、中皮腫の病状の進行につれて ERC/メソテリン値が確実に上昇していくことが確認された。

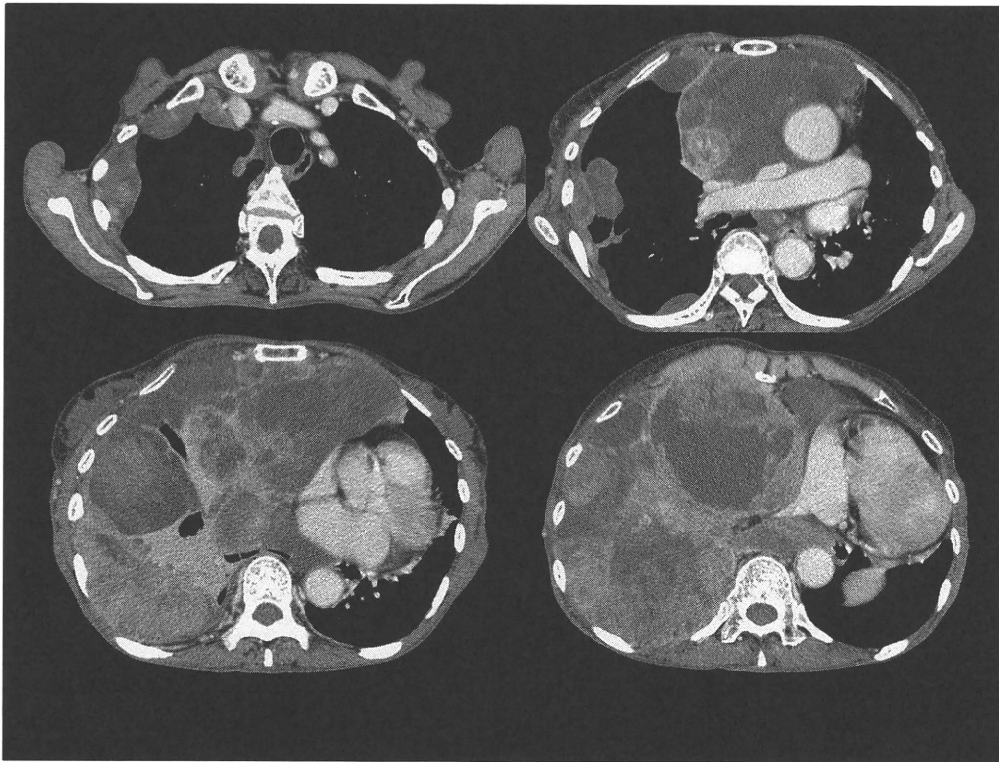


図 1. 検体番号 102M、135 (102-M2) の症例 (83 歳上皮型胸膜中皮腫) の胸部造影 CT (平成 22 年 5 月撮影)

- (2) 表 1 の内、N(7-4)、N(7-16)、C-ERC メソテリンのいずれかが、5 以上を呈した症例について、尿素窒素 (UN)、クレアチニン (Cr)、シスタチン C(Cys-C)を測定し、それらを併せて記載したデータを表 2 に示した。

ERC/メソテリンが極めて高値を示した、他院で維持透析中の症例 (検体番号 28 および検体番号 131(28-2)) では、当然ながら Cr 値も、10.43、9.27 mg/dL と極めて高値であり、腎機能廃絶のための見かけ上の ERC/メソテリン高値であることが再確認された。