

## 【考察】

我々は1998年に岡山県建設労働者2,951例の胸部画像を検討し、168例(5.7%)に石綿ばく露による肺の線維化病変及び胸膜プラークを認めた<sup>1)</sup>。石綿肺と診断した症例は83例あったが、蜂巣肺を認めた症例はわずかに29例(35%)であり、ほとんどがsubpleural dotsあるいはcurvilinear lines等の早期病変を認めた症例であった。また、胸膜プラークを認めた症例は159例(5.4%)であった。そのうち、職業歴では大工と左官が合計92例(57.9%)と過半数を占めていた。その後、前述のように建材等に使用された石綿の含有量が減少するとともに吸入石綿量も減少したことが予想される。そのため、15年後の今回の検討では石綿肺を示唆する早期病変を含む症例を検出することはなかった。また、胸膜プラークを確認した症例もわずか2.2%しかいなかった。胸膜プラーク(疑)を含む有所見者ですら3.3%であり、15年前の検討と比較して石綿ばく露濃度の低下が建設労働者のプラーク他の有所見率の低下に関わっている可能性が示唆された。

一方、2003～2008年までに日本で発生した中皮腫症例の職業歴について検討した結果では<sup>3)</sup>建設業者が最も多かった。過去には石綿セメントの直接ばく露や石綿吹付けの間接ばく露等により、この職種の人々には中等度以上の職業性石綿ばく露があったことが判っている。しかし、1975年に石綿吹付け作業が禁止され、1992年にクロシドライト、アモサイトの使用が禁止されたことから、現役建設労働者における石綿ばく露量が減少していることも明らかである。今後もこれら建設労働者における経年的な石綿ばく露に関わる検討が必要であると思われる。

## 【参考文献】

- 1) 岸本卓巳：岡山県建設労働者における石綿検診に関する検討. 日災医誌. 45:374-378, 1997.
- 2) Kishimoto T, Morinaga K, Kira S.: The prevalence of pleural plaques and/or pulmonary changes among construction workers in Okayama, Japan. Am J Ind Med 37:291-295, 2000.
- 3) Gemba K, Fujimoto N, Kato K, Aoe K, Takeshima Y, Inai K, Kishimoto T. National survey of malignant mesothelioma and asbestos exposure in Japan. Cancer Sci. 103: 483-490, 2012.

## 5. 組織診断に基づいた石綿肺の CT 診断：特発性間質性肺炎との鑑別

荒川浩明、岸本卓巳、芦澤和人、加藤勝也、井内康輝、岡本賢三

### 【背景】

石綿ばく露のある肺線維症症例では、石綿肺とばく露と関係のない特発例との鑑別が問題となる。従来の臨床診断に基づく両疾患の鑑別で、CT が有用であるとする見解とそうではないという見解とがあり、議論が紛糾している<sup>1)4)</sup>。病理診断に基づいた報告はなく、石綿肺が減少する一方で特発性肺線維症が増加している昨今にあつて、胸膜プラークなど石綿ばく露が明瞭な症例に於いて、両者の鑑別は臨床現場でしばしば問題となっている。

### 【目的】

石綿肺と石綿ばく露のあるその他の肺線維症とを鑑別するために、病理学的に診断の確定した症例の CT 画像を比較検討し、鑑別に有用な画像所見を特定することを目的とした。また、石綿肺の診断に有用な臨床的因子についても検討した。

### 【対象】

50 例の石綿ばく露歴を有する症例を、多施設から集めて検討した。症例は 1 例が肺癌治療時に石綿ばく露歴が判明した以外は、じん肺として各地の専門病院で経過観察中だった。すべての症例で葉切または剖検による肺組織の入手が可能であった。このうち高分解能 CT(HRCT)が撮影されていない 27 例を除外し 33 例を検討対象とした(男性 31 例、女性 2 例；CT 撮影時の平均年齢 73 歳)。30 例は剖検肺、3 例で葉切による組織診断が可能であった。職業歴は造船 8 例、石綿製造 7 例、吹きつけ 4 例、ボイラー補修、断熱作業、石綿紡績、配管工が各 2 例、鉄工所勤務、はつり、内装、建設業、電気工事、溶接が各 1 例であった。勤続年限は平均 24 年(10 年から 42 年)であった。

### 【方法】

#### CT の撮影と読影

CT は HRCT と縦隔条件が読影に供された。撮影条件は各病院、時期によって異なるため、種々の撮影パラメータが混在していた。基本的に、5-8mm 厚の肺野・縦隔条件と 3mm 以下の HRCT が読影に供された。

剖検例では CT と剖検日は平均 42 ヶ月(1~68 ヶ月)離れていた。葉切例では手術の 2 ヶ

月以内の画像を評価した。

2名の放射線診断専門医が独立に、病理診断を知らされない状態で読影し、異常影の有無・広がり进行评估し、石綿肺か否かを4段階の確信度(0 = 石綿肺でない、1 = 石綿肺の可能性はある、2 = おそらく石綿肺である、3 = 石綿肺である)で評価した。2名の放射線科医の確信度の和をもってCTの石綿肺らしさとした。

異常影は左右肺を別々に、各上中下の6つのゾーンに分け、各ゾーンで、すりガラス影、網状影、蜂巢肺、浸潤影、肺気腫については10%単位で、subpleural dot-like opacity、subpleural curvilinear shadow (SPCL)、小葉間隔壁肥厚、parenchymal band、mosaic perfusion についてはあるなしを評価した(6点満点)。肺気腫にはブラを含んだ。また、各ゾーンでの coarseness を4段階で評価した。すなわち、陰影無しは点数無し、すりガラス影は0、網状影は1、5mm未満の蜂巢肺は2、それ以上の蜂巢肺は3とした(18点満点)。各肺葉での気管支拡張症の有無も区域ごとに評価した。胸膜病変はプラークとびまん性胸膜肥厚を合わせた広がり各ゾーンで5段階評価した。すなわち、片肺胸壁の1/4周まで1、同じく1/4~1/2までを2、同じく1/2~3/4までを3、同じく3/4以上を4とした(20点満点)。また、各ゾーンでびまん性胸膜肥厚の有無を評価した(6点満点)。

#### 【病理診断】

2名のじん肺に造詣の深い病理医が診断した。標本が残っている症例については、HRCT画像で特に石綿肺を疑う病変を検討し、新たな切り出し切片を追加して正確を期した。病理診断は最近発表された国際ガイドラインを参考にした<sup>5)</sup>。各病理医の診断は、確信度に応じて石綿肺としての適合度を3段階で評価した。すなわち、0 = 石綿肺ではない、1 = 石綿肺が疑われる、2 = 典型的な石綿肺である、である。2名の病理医のスコアの和をもって病理診断の石綿肺らしさとした。

全例で、石綿小体を計測した。

#### 【統計】

2名の診断医のCTスコアの一致度はsingle determination standard deviation(SD)でばらつきを評価した<sup>6)</sup>。石綿肺らしさについてのCTと病理診断の一致度はweighted kappaを使用した。病理学的な診断と、CT診断のそれぞれのスコアの一致度、および石綿小体数と、各スコアとの相関の有無をSpearman rank correlationで評価した。

病理学的な石綿肺と非石綿肺でのCT所見の相違、石綿小体数の相違はMann-Whitney

の U-test で行った。

### 【結果】

CT 異常影のスコアのばらつきは single determination SD で評価し、すりガラス影 5.0%(range, -12.2, 7.8)、網状影 3.7% (range, -4.1, 10.6)、蜂巢肺 4.6% (range, -10.2, 8.2)、consolidation 2.6% (range, -5.5, 4.9)、肺気腫 4.4% (range, -4.9, 12.6)、coarseness 0.4 (range, -0.7, 1.1)、SPCL 1.2 (range, -1.9, 3.0)、subpleural dot-like opacity 1.1 (range, -2.0, 2.5)、小葉間隔壁肥厚 1.8 (range, -2.0, 5.0)、気管支拡張 2.7 (range, -5.4, 5.4)、mosaic perfusion 1.1 (range, -1.7, 2.8)、胸膜病変 2.0 (range, -3.9, 4.0)、びまん性胸膜肥厚 1.1 (range, -1.3, 3.2)であった。

2名の病理医による病理診断は典型的石綿肺がそれぞれ14例、12例、石綿肺疑いが3例、5例、石綿肺でないがいずれも16例であった。病理診断の一致率は0.89ときわめて高かった。2名の放射線科医による診断は、石綿肺がそれぞれ19例と16例で、確信度による石綿肺の診断一致率は、weighted kappa 0.56であった。病理の石綿肺スコアが2点以上を石綿肺と見なした場合、病理学的な石綿肺は15例であり、それに対する各放射線科医の診断は感度、特異度、正確度は順に0.80、0.61、0.70および0.80、0.78、0.79であった。

病理、CTそれぞれの石綿肺らしさ、石綿小体数との間にはすべて有意な相関関係があった。すなわち、石綿小体数と病理スコア( $r = 0.757, p < 0.001$ )、同じく石綿小体数とCTスコア( $r = 0.601, p < 0.001$ )、病理とCTのスコア( $r = 0.7, p < 0.001$ )等であった。また、CTでの石綿肺らしさは、SPCL ( $r = 0.648, p < 0.001$ )、subpleural dotlike opacity ( $r = 0.405, p = 0.019$ )、肺気腫( $r = -0.419, p = 0.015$ )等と相関関係があった。その他の画像所見とは相関関係は有意ではなかった。

病理学的な石綿肺と非石綿肺とでは石綿小体数(1g乾燥重量当たり 1,534,461 vs. 123,787,  $p < 0.001$ )、CTの石綿肺らしさ(3.5 vs. 1.0,  $p < 0.001$ )、SPCL(2.9 vs. 1.7,  $p = 0.04$ )等で有意差を認めた(表)。その他のCT所見、年齢、就業期間などには有意差を認めなかった。

表

石綿肺と石綿ばく露のある非石綿肺の比較					
	Others		Asbestosis		p Value
	Mean	SD	Mean	SD	
Confidence Level on CT	1.0	1.5	3.5	1.7	<b>0</b>
Asbestos Body (/g dry lung)	123,787	190,122	1,534,461	1,929,304	<b>0</b>
Age at CT (year-old)	72	8	74	5	0.274
Years in Job	29	15	24	11	0.35
Ground-glass Opacity	10	6	10	6	0.682
Reticulation	11	6	9	6	0.464
Honeycomb Lung	6	7	5	6	0.656
Coarseness	1.8	0.7	1.8	0.5	0.985
Consolidation	4	4	9	11	0.135
Emphysema	12	18	4	4	0.117
Subpleural Dotlike Opacity	3.8	2.1	4.4	1.4	0.58
SPCL	1.7	1.6	2.9	1.7	<b>0.04</b>
Septal Line	4.9	1.3	4.5	2.0	0.656
Parenchymal Band	1.8	2.1	1.9	2.3	0.957
Traction Bronchiectasis	12.2	6.3	13.5	6.5	0.486
Bronchial Wall Thickening	3.9	1.9	4.7	1.9	0.117
Mosaic Perfusion	0.2	0.7	0.5	1.1	0.656
Pleural Disease	6.7	4.0	7.5	5.2	0.708
Diffuse Pleural Thickening	1.1	1.6	1.1	1.2	0.656
Note---SPCL = subpleural curvilinear line					
Bold indicates statistical significance (p < 0.05)					

## 【考察】

石綿肺は大量の石綿ばく露によって発症すると言われているが、今回の検討で病理学的に石綿肺と診断された症例の平均石綿小体数は約 150 万本/g 乾燥重量であり、同じくばく露があり肺線維症を呈していた非石綿肺の平均石綿小体数約 12 万本/g 乾燥重量に比べ明らかに量が多いことが確認された。

病理および CT での診断は石綿小体数が多い症例ほど石綿肺の診断確信度が高くなる傾向を認めた。このことは、石綿小体数が多いほど病理診断が容易となり、石綿肺の画像所見も明瞭化することが原因ではないかと考えられた。放射線科医の石綿肺らしさのスコア (CT スコア) は病理学的石綿肺で有意に高く、病理学的石綿肺をスタンダードにした CT 診断の正確度は 0.70 および 0.79 と比較的良好であった。しかし、個々の画像所見では SPCL が石綿肺で有意に多く見られた以外は、いずれも病理学的石綿肺と非石綿肺で相違は認められなかった。CT での石綿肺らしさは SPCL、subpleural dotlike opacity と正の相関関係が、また肺気腫の量と負の相関関係があった。SPCL や subpleural dotlike opacity が明瞭で、より広範囲に認められた場合には病理学的石綿肺の可能性が高まることが示唆される。従来の報告では、こらの CT 所見の他に、parenchymal band や mosaic perfusion などがあれば石綿肺の可能性が高まると報告されているが、我々の症例では有意差は見られなかった<sup>2,3)</sup>。今回の検討では Parenchymal band は石綿肺、非石綿肺ともいずれでも高頻度に認められたが、mosaic perfusion が見られた症例は少なかった。

蜂巣肺は線維化の終末像の一つで、強い構造改変を表すが、そうした所見は石綿肺では少ないと言われている<sup>2,5)</sup>。しかし、我々の検討では石綿肺と非石綿肺との間に有意差はなかった。Al-Jarad らは、石綿肺では構造改変が IPF より弱い傾向があると印象を述べている<sup>7)</sup>。我々は coarseness で構造改変の強さを評価したが、両者で有意差を認めなかった。

以上のように、石綿ばく露のある症例では、石綿肺とそれ以外の肺線維症の画像はきわめて類似しているものの、SPCL、あるいはその前駆病変である subpleural dotlike opacity が明瞭に、かつ多く認められた場合は石綿肺の可能性が高いと考えられる。石綿肺で SPCL のない症例は 2 例あり、非石綿肺で SPCL が認められたのは 13 例もあったので、必ずしも信頼できる画像所見ではない。

我々の検討では、気道病変と考えられる subpleural dotlike opacity や mosaic perfusion などに石綿肺と非石綿肺の間に有意差が認められなかった。これは、非石綿肺であっても、職業的に粉塵ばく露があれば、末梢気道に病変を形成することがあることが一因と考えられる。実際、病理標本での検討では macule や mixed dust fibrosis 等、珪酸や珪酸塩のば

く露による病変が混在している症例があり、そのような病変が CT で dotlike opacity に見える可能性は十分にある。更に、喫煙による肺気腫および末梢気道病変が混在していることが、画像所見を複雑にしていると考えられる。

以上、33 例の石綿ばく露のある症例で、15 例の病理学的石綿肺と 18 例の非石綿肺の HRCT 画像を検討した。2 名の放射線科医の診断は比較的良好な画像所見の拾い上げと、診断能を有していた。石綿肺の診断 accuracy は 0.7~0.8 であった。石綿小体数の多い症例ほど、画像、病理とも診断の確信度が高くなる傾向が認められた。CT で石綿肺に有意に多く認められたのは SPCL だけであった。

#### 【参考文献】

- 1) Bergin CJ, Castellino RA, Blank N, Moses L. Specificity of high-resolution CT findings in pulmonary asbestosis: do patients scanned for other indications have similar findings? *Ajr.* 163(3):551-5, 1994.
- 2) Akira M, Yamamoto S, Inoue Y, Sakatani M. High-resolution CT of asbestosis and idiopathic pulmonary fibrosis. *Ajr.* 181(1):163-9, 2003.
- 3) al-Jarad N, Strickland B, Pearson MC, Rubens MB, Rudd RM. High resolution computed tomographic assessment of asbestosis and cryptogenic fibrosing alveolitis: a comparative study. *Thorax.* 47(8):645-50, 1992.
- 4) Copley SJ, Wells AU, Sivakumaran P, et al. Asbestosis and idiopathic pulmonary fibrosis: comparison of thin-section CT features. *Radiology.* 229(3):731-6, 2003.
- 5) Roggli VL, Gibbs AR, Attanoos R, et al. Pathology of asbestosis- An update of the diagnostic criteria: Report of the asbestosis committee of the college of american pathologists and pulmonary pathology society. *Archives of pathology & laboratory medicine.* 134(3):462-80, 2010.
- 6) Chinn S. Statistics in respiratory medicine. 2. Repeatability and method comparison. *Thorax.* 46(6):454-6, 1991.
- 7) al Jarad N, Strickland B, Bothamley G, Lock S, Logan-Sinclair R, Rudd RM. Diagnosis of asbestosis by a time expanded wave form analysis, auscultation and high resolution computed tomography: a comparative study. *Thorax.* 48(4):347-53, 1993.

## 6. 石綿肺の3年間のまとめ

—病理組織学的検討を中心に—

岡本賢三、井内康輝、本間浩一、北市正則、大林千穂、  
荒川浩明、加藤勝也、芦澤和人、林 清二、岸本卓巳

### 【背景】

石綿肺は極めて高濃度の石綿ばく露によって引き起こされるびまん性間質性肺線維化病変である。石綿肺はじん肺の代表的な疾患であり従来から労災補償対象となっている。平成22年7月より著しい呼吸機能障害を伴う石綿肺は石綿健康被害救済対象疾患となった。よって、石綿肺の診断にはそれなりの確かさが求められる。診断にあたっては特発性肺線維症などの線維化疾患や他のじん肺など鑑別すべき多くの疾患があり、石綿肺の診断には難しさがある。石綿肺の診断は病理組織学的な裏付けがあればおよそ確実な診断といえるが、多くは病理組織採取や剖検がなされることなく、職歴を重視し臨床像や画像で石綿肺の診断が行われている。石綿肺診断の確かさを高める必要があり、さらなる研究や検討が求められている。その一つとして、石綿肺と診断され剖検された肺や癌などでの手術切除された肺を病理組織学的に詳しく観察し、臨床像や画像と総合的に比較検討していく方法がある。

### 【目的】

石綿肺診断力向上のため、臨床像・画像・病理組織像の総合的な検討が可能な症例を対象に詳しく検討する。特に、石綿診断に有意な所見とされている画像所見(HRCT)と病理組織像との比較検討。蛇紋石(クリソタイル)石綿肺と角閃石石綿肺の違いの検討。石綿肺診断症例の病理組織学的検討を行う。

### 【対象】

初年度は、病理組織学的に石綿肺と診断できた5症例(岡山労災病院3例、香川労災病院1例、愛媛県立中央病院1例)を対象に、HRCT画像上の石綿肺の有意な所見とされている”subpleural dot-like lesion”および”subpleural curvilinear line”と病理組織学的病変との関係を中心に詳しく検討した。

2年度は、近畿中央胸部疾患センターで石綿肺と診断され、CT画像との比較検討が可能であった剖検8症例を対象に、石綿肺の病理組織学的検討、蛇紋石(クリソタイル)石綿肺と角閃石石綿肺との違いの検討を行った。

3年度は、石綿肺と診断されていた奈良医大の剖検3例、岡山労災病院の剖検3例および手術1例の7例を対象に石綿肺病理組織学的診断の検討を行った。



## 【方法】

本研究のため、保存されていたホルマリン固定肺を、左右の多くの部位から新たに切り出しを行い、HE、Elastica-Masson(EMS)、Victoria-blue(VB)、鉄の各染色、および無染色の各プレパラート組織標本を作成し、1年目は大型モニターを用い、2年目3年目は病理診断システムに取り込み、呼吸器内科医・放射線科医・病理医が一堂に会し、臨床データ・画像と比較しながら1例ずつ検討した。全例(20例)に肺組織石綿小体定量測定を行った。

## 【結果および考察】

初年度の検討結果： [別写真初年度 a) b) c)]

病理組織学的に石綿肺と診断し得え、HRCT画像上”subpleural dot-like lesion”や”subpleural curvilinear line”が認められた5症例を対象とした。石綿小体定量測定濃度値は703,542~7,673,423(平均2,851,195)本/g(dry)であった。HRCTの”subpleural dot-like lesion”を示す病理組織像は、胸膜から1mmほど離れて胸膜に平行して並んだ2~3mm大の細葉中心性間質性線維化病巣で、周囲間質に波及しstarfish状の不整な結節形態を示していた。炎症細胞浸潤は乏しく、平滑筋増生を伴う高度線維化を認めた。”subpleural curvilinear line”を示す病理組織像は、”subpleural dot-like lesion”の細葉中心性間質性線維化病巣が隣接同様病巣と接合連結した像より成っていた。その接合連結程度が弱い場合にはまだ”subpleural dot-like lesion”として反映し、強い場合には”subpleural curvilinear line”として画像に反映していることが分かった。”subpleural curvilinear line”では、健常肺組織を胸膜側に介在して、高度な結合状態で比較的均一な幅で胸膜平行に走る帯状線維化組織像もみられた。さらに高度に進行した状態の様に思われる胸膜側の健常肺組織が消失して胸膜から連続した帯状無気肺線維化像もみられ、subpleural dot-like lesion”や”subpleural curvilinear line”は、胸膜下から不規則に広がる高度線維化状態に至る前段の病変の様にも思われた。

2年度の検討結果： [別写真2年度 a) b)]

画像と対比ができた近畿中央胸部疾患センターの8例の石綿肺診断剖検症例の検討では、病理組織学的に石綿肺と診断し得たのは4例で、うち2例は蛇紋石(クリソタイル)石綿ばく露者の石綿肺であった。その2例は、肺内広範囲に分布する細葉中心性線維化(=peribronchiolar fibrosis,PBF)部に石綿小体を随伴し、下部にみられる胸膜下から広がるびまん性線維化病変部も石綿小体を随伴し、中間的な線維化部は細葉中心性線維化巣が隣接病変と接合する像を示した。細葉中心性線維化の分布は肺深層部にも数多く分布してみられたが、びまん性線維化部も含めて角閃石石綿肺との基本的な違いはないように思われた。しかし、石綿小体定量測定濃度値は199,035本/g(dry)と129,804本/g(dry)で、角閃石石綿肺と診断した症例に比して明らかに低かった[3年間研究対象の角閃石石綿肺11例では平

均 2,202,590 本/g(dry)]。また組織光顕像および位相差顕微鏡像では短い石綿小体が多くみられた。非常に多くの短い繊維を背景にしているであろうことが推定され、石綿繊維の定量測定が必要と思われた。石綿肺と診断し得なかったのは 4 例あった。2 例は石綿小体濃度が 430,423 本/g(dry)と 137,719 本/g(dry)と高かったが、非石綿粉じんの線維化が主体であり石綿肺とは診断しなかった。非石綿粉じんによる線維化が合併している場合、石綿による線維化がどの程度なのかの判断が難しい場合が少なくない。前者の 1 例は、呼吸細気管支壁部などの線維化部に石綿小体の沈着を伴う像がみられたが、非石綿線維化の mixed dust fibrosis(MDF)や silicotic nodule 像が明瞭で、画像に反映する線維化の主体はその非石綿じん肺変化であるため MDP と診断した。後者の 1 例も石綿小体の沈着をみるが、線維化は非石綿の MDF および粉じん斑が主体であり MDP と診断した。逆に、非石綿じん肺変化が加わっていたが石綿肺と診断し得た症例が 1 例あり〔石綿小体濃度 240,736 本/g(dry)〕、それは、MDF は上葉の一部にみられたが、石綿小体を伴う細葉中心性線維化病変が多数分布し、胸膜から広がる不規則な線維化部も石綿小体を伴っており、石綿による線維化が主体とみて石綿肺と診断した。非石綿粉じんによる線維化が合併している場合の石綿肺の診断は、石綿小体の存在も大事であるが、非石綿粉じんによる線維化程度と石綿による線維化程度を観察し、総合的に判断していくことが要求される。

石綿肺と診断しなかった残りは、1 例は下葉下部主体に蜂巢肺形成びまん性線維化がみられたが、他の部も含めて細葉中心性線維化 PBF 像に乏しく、石綿小体認め難く、IPF/UIP 型の間質性肺炎肺線維症と診断し〔石綿小体濃度 5,811 本/g(dry)〕、もう 1 例は石綿小体も混じてはいたがタルクによる線維化像が線維化の主体でありタルク肺と診断した〔石綿小体濃度 84,854 本/g(dry)〕。

### 3 年度の検討結果：〔別写真 3 年度 a)b)c)〕

石綿肺と診断されていた 7 例を対象として病理組織学的に石綿肺の診断検討を行った。石綿肺と診断し得たのは 4 例であった。そのいずれも、石綿小体を数多く伴った細葉中心性線維化 PBF 像が胸膜下領域に密度が高く広範囲に分布していた。うち 3 例は下葉下部にびまん性肺線維化像を有し、その 1 例は完成された蜂巢肺像を呈していた。3 例の石綿小体濃度は 1,446,428 本/g(dry)、3,399,791 本/g(dry)、3,457,492 本/g(dry)と、いずれも著しく高い値であった。3 例は石綿肺と診断し得なかった。その 2 例は、蜂巢肺形成を伴う強い線維化がみられ、非石綿粉じんによる粉じん斑をみたが、石綿小体を認める細葉中心性線維化 PBF 像は認めなかった。その他の 1 例は石綿小体が肺胞腔内に少数認めたが、線維化は非石綿粉じん斑変化で石綿小体は認め難かった。石綿肺と診断し得なかった 3 例の石綿小体濃度は 6,626 本/g、9,852 本/g、3,576 本/g で石綿肺と診断した症例に比して格段に低かった。石綿肺の診断は石綿小体を数多く伴った細葉中心性線維化 PBF 像が基本となり、蜂巢肺を伴うびまん性線維化がみられる場合もその像が基本となる。3 年度の検討においても非石綿粉じんによる線維化との見極めが必要な例が含まれ、非石綿粉じんによる線維化程

度と石綿による線維化程度を観察し、総合的に判断していくことが要求された。

この3年間で20症例の石綿肺と診断された症例の詳しい病理組織診断の検討を行うことができた。石綿肺診断の基本は石綿による肺線維化と認識できる病変を有していることである。石綿は繊維性珪酸塩で、遊離珪酸とは異なり線維起因性を有するもののその程度は高くなく、個人差はあるが、極めて高いばく露量によって線維化が生じる粉じんである。したがって大量の石綿繊維の存在が背景にあり、光学顕微鏡診断においては線維化部の石綿小体の存在が基本となる。この3年間の石綿肺検討において、石綿肺と診断し得た症例はいずれも数多くの石綿小体の存在が背景となって石綿肺としての線維化を呈していた。ただ、蛇紋石（クリソタイル）石綿肺は角閃石石綿肺に比して石綿小体は短かつ少なく観察され、診断には注意を要する。

石綿による線維化は他の粉じんと同じく細葉（呼吸細気管支壁部）中心性に始まる。線維化の形態は遊離珪酸主体粉じんによるような結節をつくらず、呼吸細気管支壁部から周囲の肺胞壁や肺胞道の間質部に沿った拡がり方をとりながら形を変えていく。その度合いを軽度から高度にGrade1~4と分け、蜂巣肺形成の高度線維化状態をGrade4としている。このGrade4の線維化は特発性間質性肺線維症(IPF/UIP)などの胞巣肺を形成する肺線維化病変との鑑別が重要となる。その鑑別の基本は、石綿小体の観察および細葉中心性線維化PBF像の有無で、Grade1~2の変化のないGrade4のみの石綿肺はない。また、炎症細胞の強さやfibroblastic fociの多寡も参考になる。

石綿粉じんばく露者は同時に非石綿粉じんをばく露していることや重喫煙者であることが多く、それによる細葉中心性の変化が合併してみられることが少なくない。本研究対象症例においても多くの例に黒色粉じん沈着の非石綿粉じん沈着を有していた。非石綿粉じんによる線維化程度と石綿による線維化程度とを観察し、よく見極めて総合的に診断していくことが必要である。

石綿肺は多くに胸膜の線維性肥厚を合併することが言われている。この間13例で石綿肺と診断したが、軽度の肥厚を含めると11例に線維性肥厚がみられた。

この3年間の研究で、限られた症例ではあったが、石綿肺の詳しい病理組織学的な検討ができた。石綿肺の病理組織学的診断の重要性をあらためて認識した。

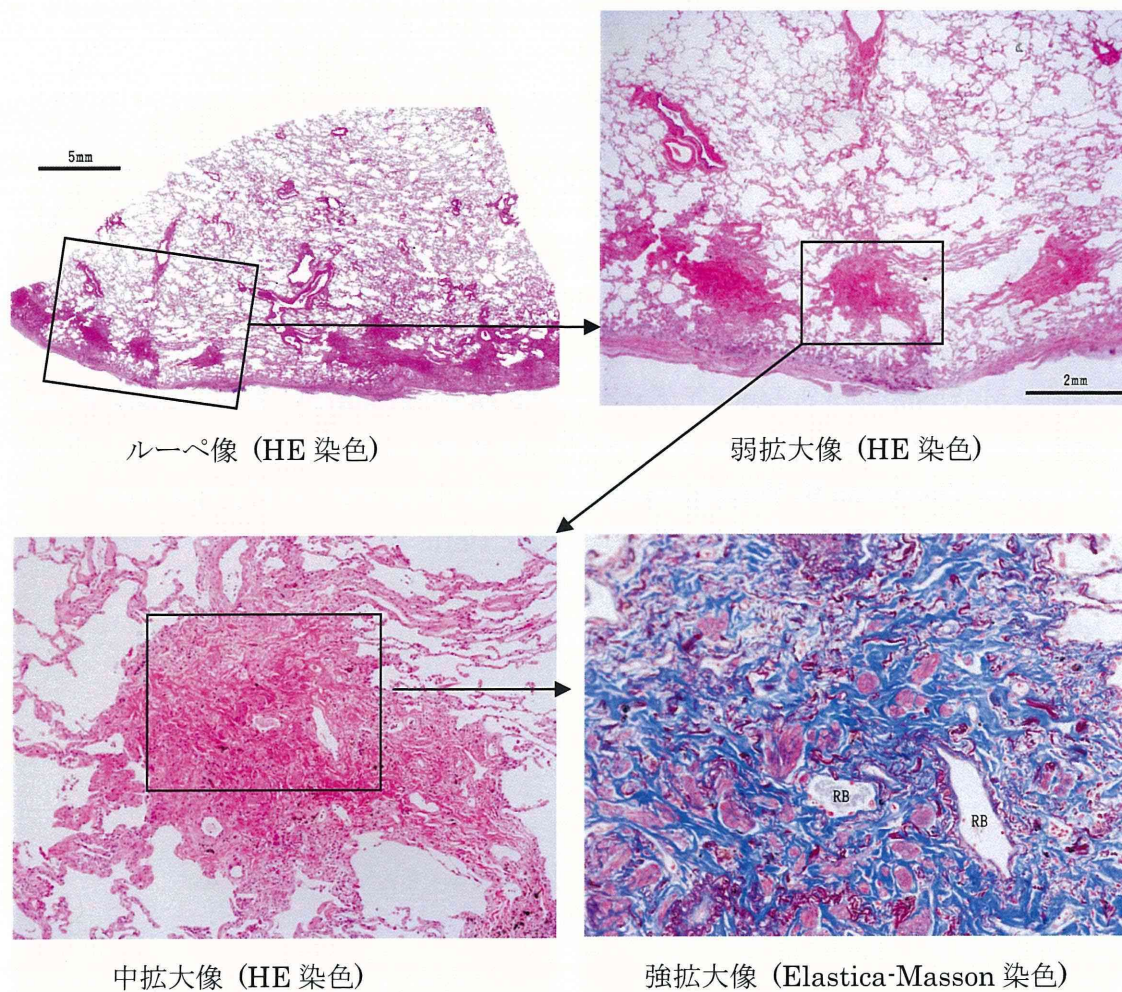
#### 【参考文献】

- 1) Roggli VL et al: Pathology of asbestosis. An update of the diagnostic criteria, Arch Pathol Lab Med 134(3): 462-480, 2010.
- 2) Roggli VL, Oury TD, Sporn TA.: Pathology of Asbestos-Associated Diseases. Asbestosis. second edition, Springer-Verlag New York :71-103, 2004.

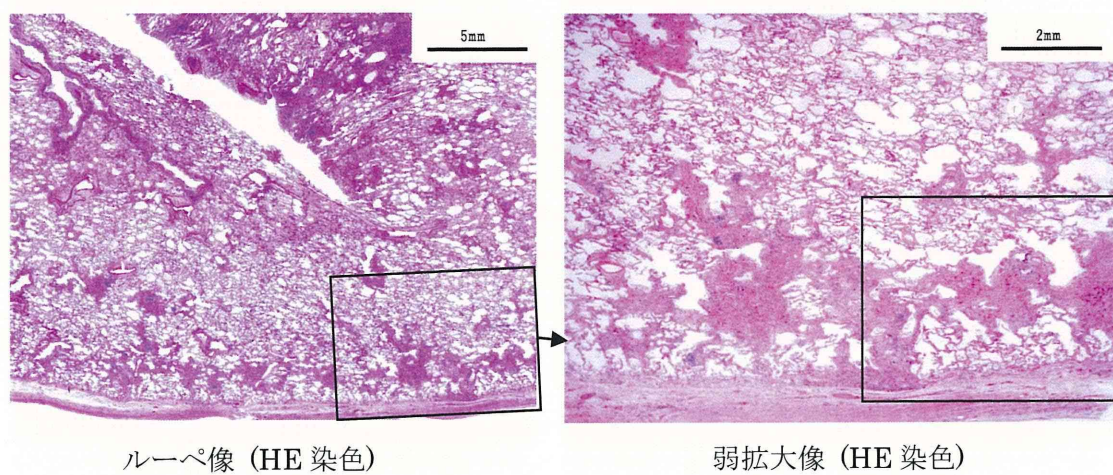
- 3) Craighead JE.: The pathology of asbestos-associated diseases of the lung and pleural cavities: Diagnostic criteria and proposed grading schema. Arch Pathol Lab Med, 106: 544-596, 1982.
- 4) Travis WD et al: Occupational lung disease and pneumoconiosis. Atlas of nontumor pathology, fascicle 2, Armed Forces Institute of Pathology, Washington D C: 793-856, 2002.
- 5) Honma K et al: Proposed criteria for mixed-dust pneumoconiosis: definition, descriptions, and guidelines for pathologic diagnosis and clinical correlation. Hum Pathol, 35(12):1515-1523, 2004.
- 6) Akira M, Yamamoto S, Inoue Y, Sakatani M. High-resolution CT of asbestosis and idiopathic pulmonary fibrosis. AJR. 181(1):163-9, 2003.
- 7) Akira M, Yokoyama K, Yamamoto S, et al. Early asbestosis: evaluation with high-resolution CT. Radiology. 178(2):409-16, 1991.
- 8) Akira M, Yamamoto S, Yokoyama K, et al. Asbestosis: high-resolution CT-pathologic correlation. Radiology. 176(2):389-94, 1990.

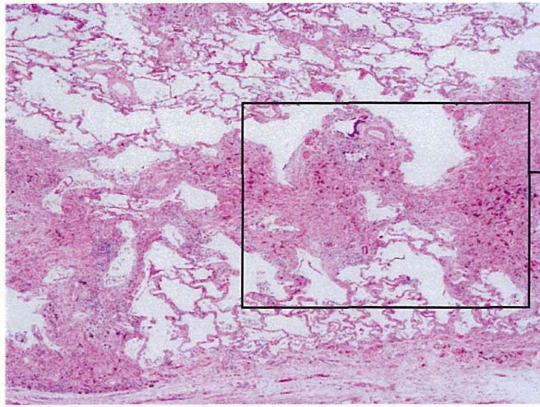
[ 初年度 ]

a) "subpleural dot-like lesion" に相当する組織像。

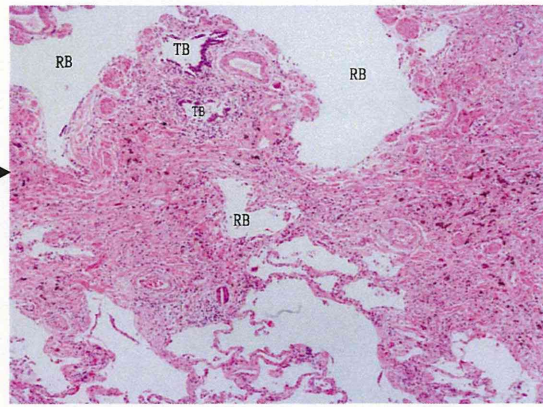


b) "subpleural dot-like lesion" および "subpleural curvilinear line" の組織像





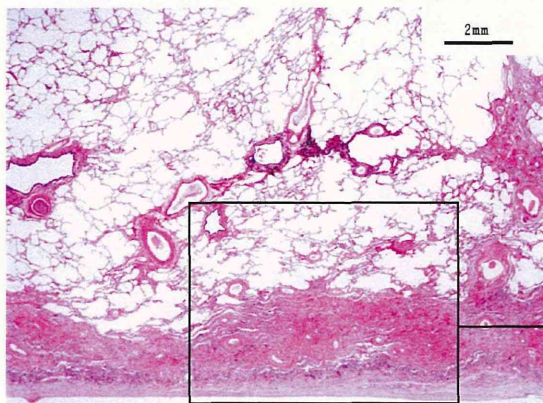
中拡大像 (HE 染色)



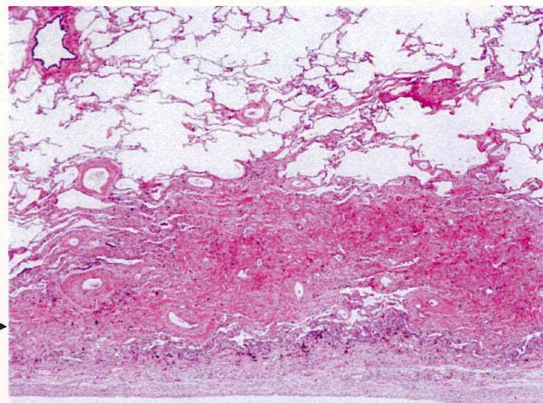
中~強拡大像 (HE 染色)

TB: 終末細気管支 RB: 呼吸細気管支

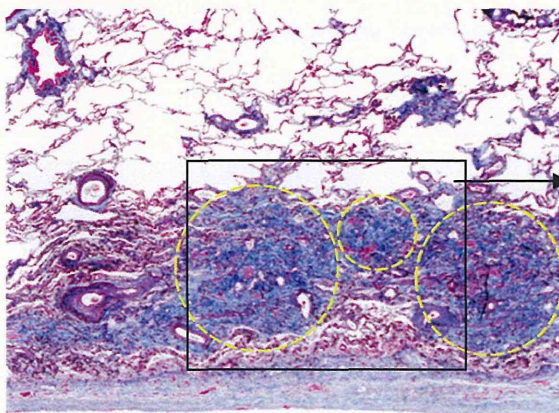
c) “subpleural curvilinear line” に相当する病理組織像



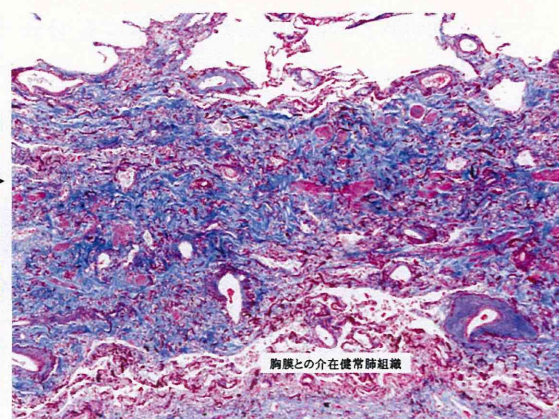
弱拡大像 (HE 染色)



中拡大像 (HE 染色)



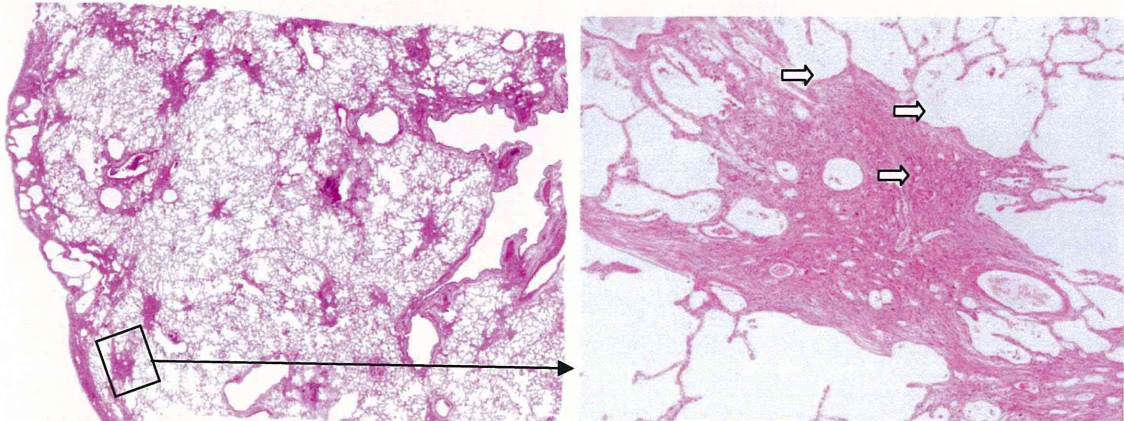
中拡大像 (Elastica-Masson 染色)



中強拡大像 (Elastica-Masson 染色)

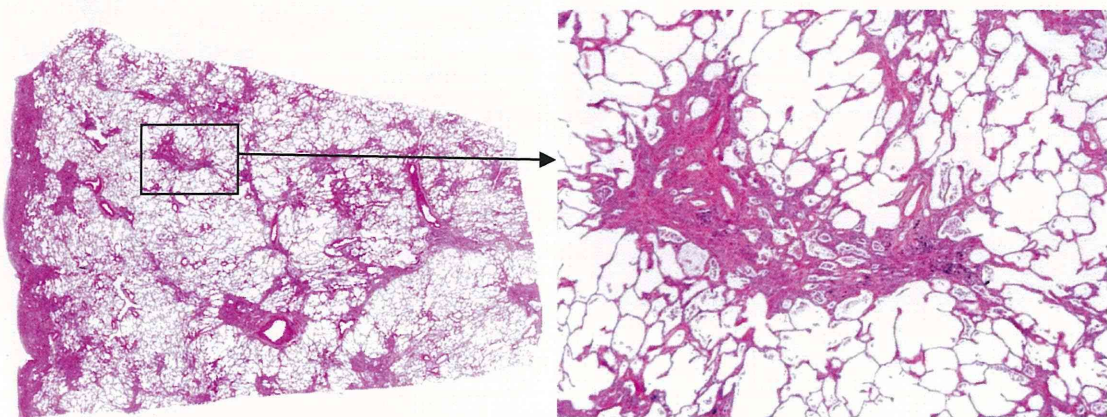
[ 2 年 度 ]

a) 1) クリソタイル石綿肺症例 1



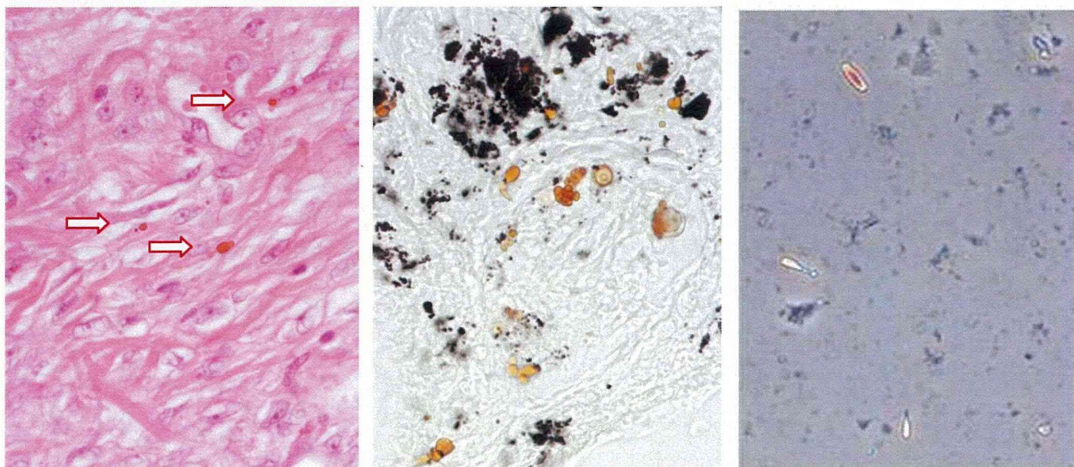
胸膜下のみならず深層部にも散在性に分布する細葉中心性線維化巣。

a) 2) クリソタイル石綿肺症例 2



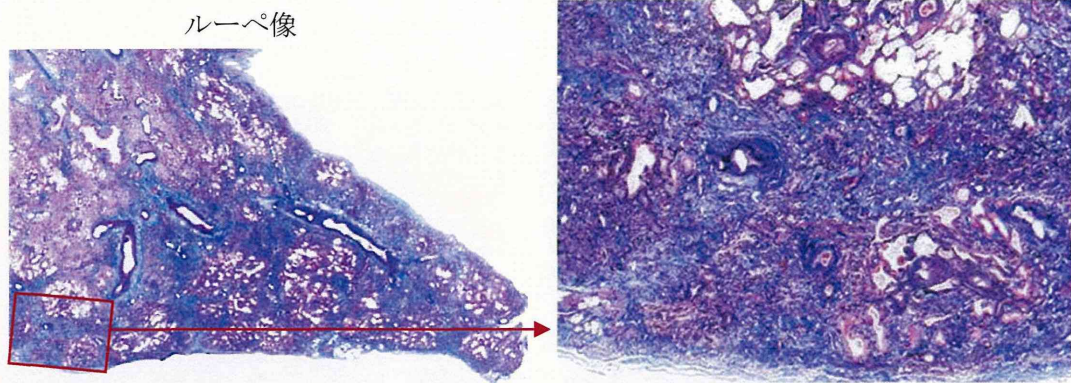
胸膜下のみならず深層部にも分布する細葉中心性線維化巣。

a) 3) クリソタイル石綿肺にみられた石綿小体



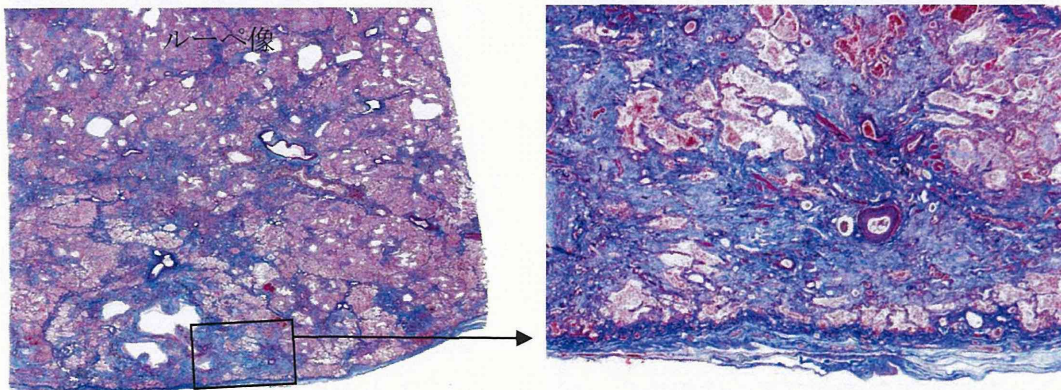
2 例とも石綿小体は短いものが多い(左 : HE、中 : 無染色、右 : 消化肺位走査顕微鏡像)。

a) 4)クリソタイル石綿肺症例2の線維化の強い部



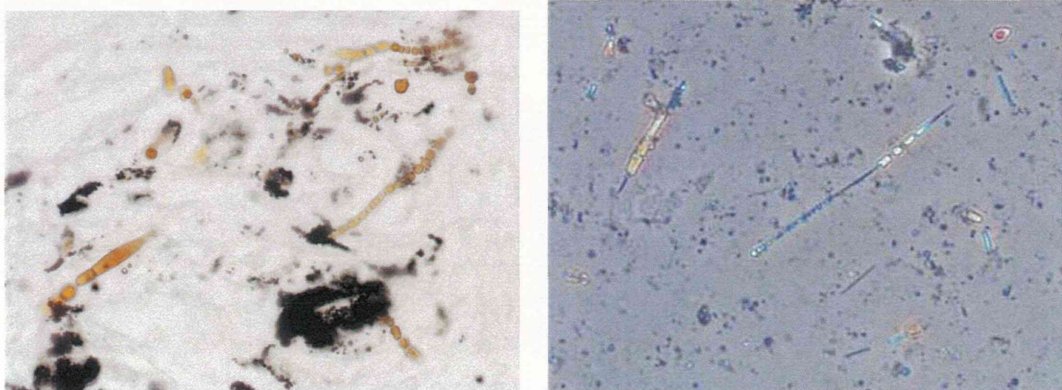
細葉中心性の線維化が隣接線維化部と結合した形をとる強い線維化像 (Elastica-Masson 染色)。

b) 1)角閃石石綿肺



細葉中心性の線維化が隣接線維化部と結合した形をとる線維化像。深層にも分布 (Elastica-Masson 染色)。

b) 2) 角閃石石綿肺にみられた石綿小体



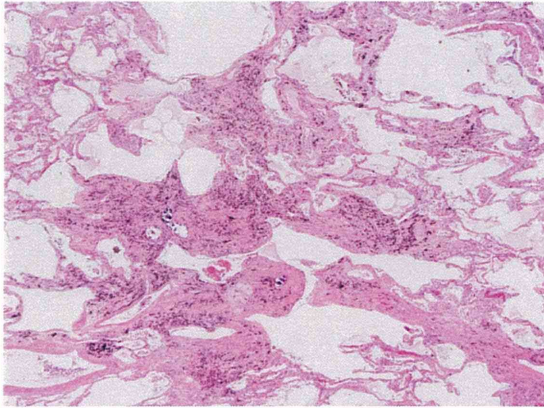
線維化部に石綿小体を数多く認める。比較的長いものが多い (無染色)。

肺消化位走査顕微鏡での石綿小体像。比較的長いものが多い。

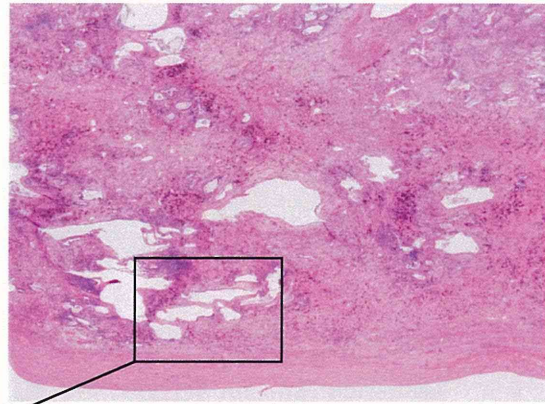


[ 3 年 度 ]

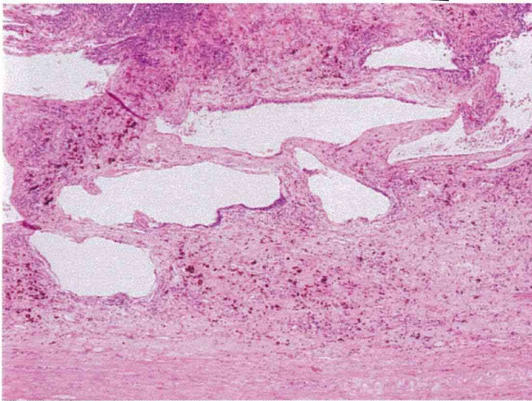
a) 石綿肺と診断した症例 1



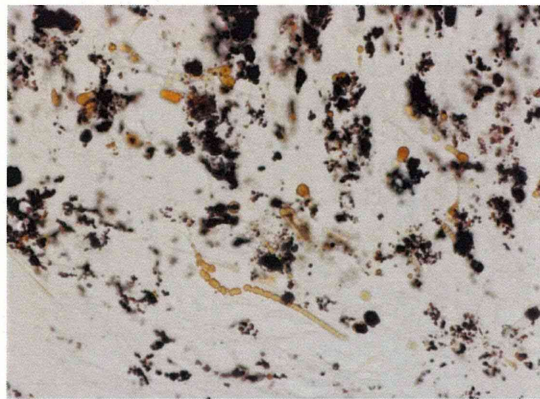
細葉中心性の線維性変化 (中拡大)



肥厚した胸膜とびまん性線維化 (弱拡大)



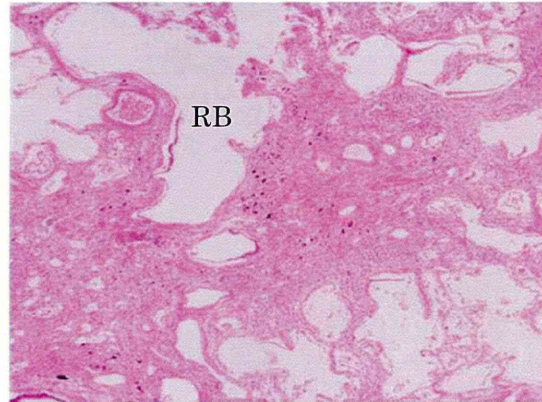
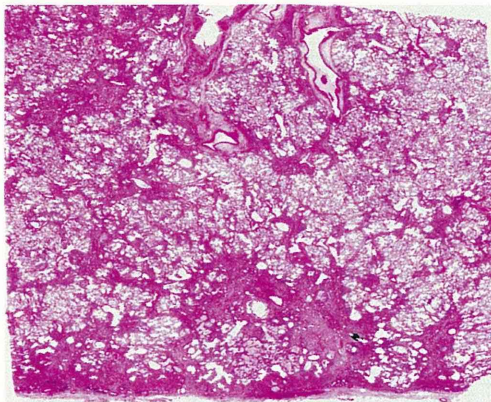
弱い嚢胞拡張を伴うびまん性線維化



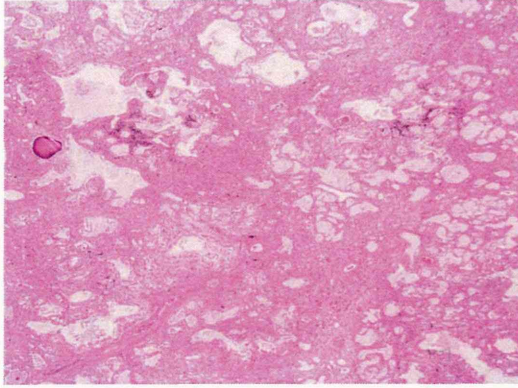
黒色粉じんとともに認める多数の石綿小体

b) 石綿肺と診断した症例 2

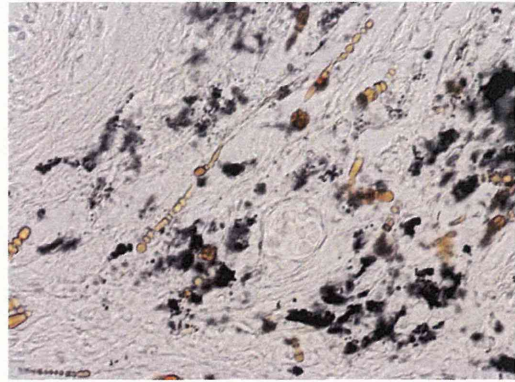
ルーペ像



胸膜下部から深層側に細葉中心性線維化巣が多数分布し接合像もみる。

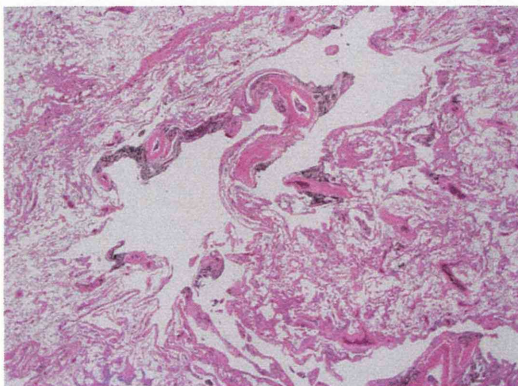


線維化の強い部は接合して広がる像を呈している。

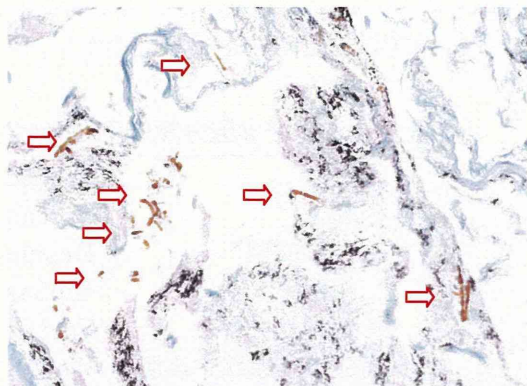


細気管支中心性部に数多くの石綿小体の沈着を認める（無染色）。

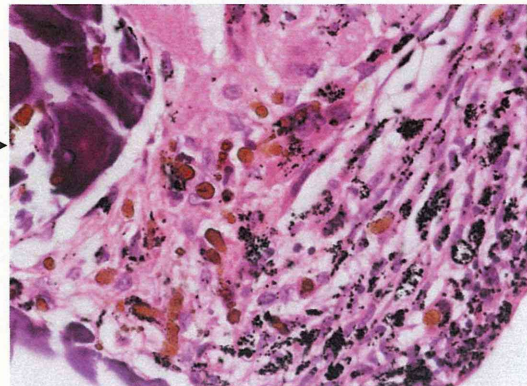
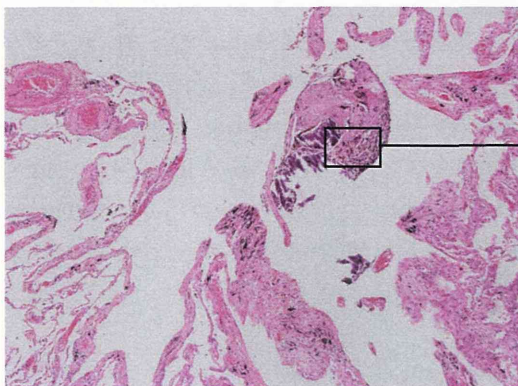
c) 肺気腫像が目立つ asbestos airway disease としての症例



細葉中心性肺気腫を伴う呼吸細気管支壁部中心の粉じん沈着性肥厚。



線維性肥厚部および腔内に多数の石綿小体を認める（Victoria-blue 染色）。



散見する小結節状の線維性変化部に多数の石綿小体沈着を認める。

## 7. 中皮腫の病理診断の問題点

井内 康輝

### 1. はじめに

中皮腫の病理診断は従来、その症例の経験が少なかったこともあって表 1 にみるような組織学的分類に従って行われてきた。しかし近年、画像診断の進歩や遺伝子レベルの異常の把握から新しい診断をめざす動きがある。中皮腫を早期段階で診断できれば、extrapleural pleuropneumectomy (EPP)やpleurectomy/decorticationのような根治的な手術が可能となることや、病理診断と化学療法の効果を結びつければ、より高い治療効果をめざすことも可能となる。

2014/1/31 から 2/2 までニューヨークの Memorial Sloan Kettering Cancer Center において、WHO のブルーブック第 4 版の作成のために、病理、外科、放射線科、臨床腫瘍学などの多岐の分野の専門家が集まって、“Multidisciplinary classification”の討議が行われた。その結果、さまざまな問題点があげられたが、それらをまとめて述べ、今後の検討の方向性を示してみたい。

表 1. 従来の中皮腫分類(WHO, 2004)

上皮型	Epithelioid
肉腫型	Sarcomatoid
線維形成型	Desmoplastic
二相型	Biphasic
特殊型	Variants
高分化乳頭状中皮腫	Well differentiated papillary mesothelioma
アデノマトイド腫瘍	Adenomatoid tumor

### 2. 従来 of 病理分類の問題点・変更を要する点

#### (1) 上皮型 epithelioid type

上皮型とされる中皮腫においても、さまざまな組織像が認められる。すなわち乳頭腺管状の構造(papillo-tubular pattern)が明確な例、充実性の増殖(solid pattern)が主体を占める例、腫瘍細胞の多形性(pleomorphic pattern)が目立つ例などであり、腺管状構造を分化の指標とするならば、高分化な例から低分化な例まで様々である。これらについて免疫組織化学的染色を行うと、calretinin、D2-40、WT-1、cytokeratin (CAM5.2 や AE1/AE3)の陽性度には大きな差があり、細胞の分化度の面からみても差がある(図 1、図 2、図 3)。

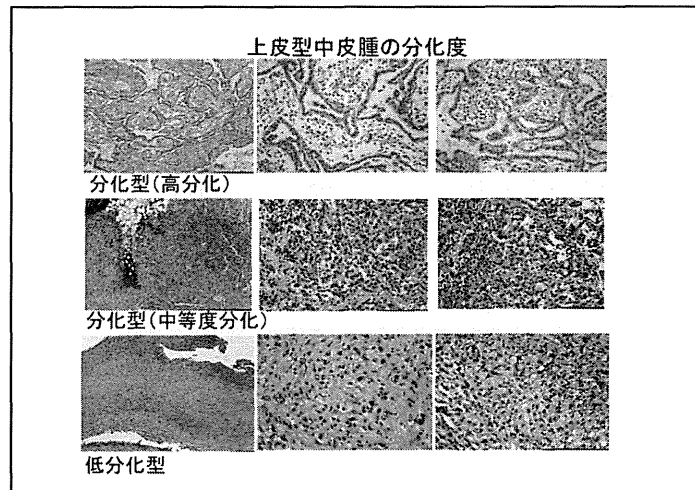


図 1

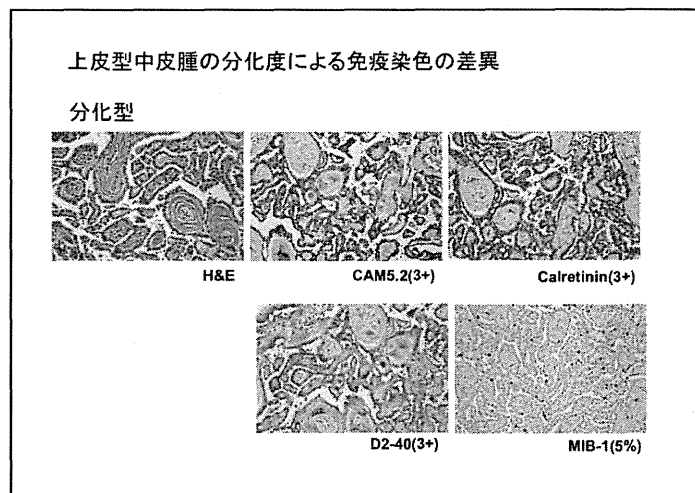


図 2

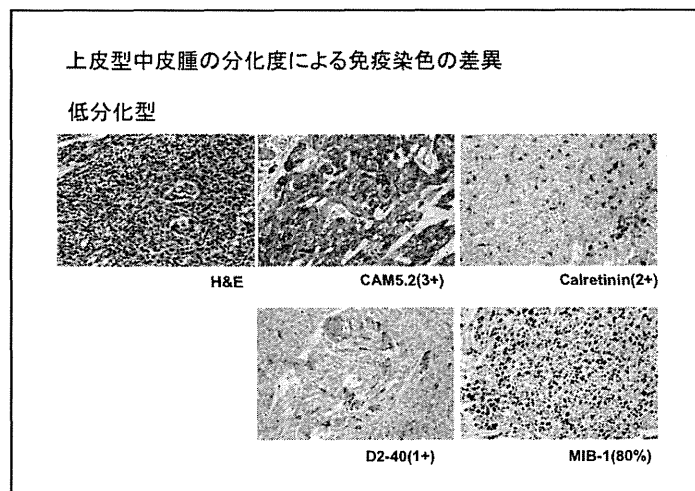


図 3