

The 23rd Lung Cancer Mass Screening Seminar

病理学的にみたアスベスト関連疾患の診断

井内康輝¹

Diagnosis of Asbestos Exposure-related Diseases Based on Pathological Features

Kouki Inai¹

¹Department of Pathology, Graduate School of Biomedical Sciences, Hiroshima University, Japan.

ABSTRACT — Asbestos exposure-related diseases, which receive compensation or relief funds in Japan, are asbestosis, benign asbestos pleurisy and diffuse pleural thickening as non-neoplastic disease, lung cancer and mesothelioma as neoplastic disease, and some pathological problems awaiting solutions have been pointed out, in each of those diseases. Asbestosis is known to show characteristic peribronchiolar fibrosis extending to the periphery of lobules, however, recently the type with honey-comb appearance and the type with resemblances to usual interstitial pneumonia (UIP) are observed very often, and therefore, the diagnostic criteria have changed depending on asbestos bodies or fibers deposited in the peripheral lung. By cytology of pleural effusion, the diagnostic rate of cancerous pleuritis is high, however, that of mesothelioma is only approximately 30%. Benign asbestos pleurisy can be diagnosed when no malignant tumor is identified in the pleural cavity. Etiological diagnosis as exposure to asbestos-related lung cancer can't be made by means of the pathological findings of tumor, and it is based on imaging by CT or MRI and the measurement of asbestos bodies or fibers, and required findings can certify the exposure level to asbestos doubles the occurrence of lung cancer. On the basis of various studies, pathological diagnosis in Japan at present includes misdiagnosis at the level of about 10%. Efforts are necessary to improve the accuracy of pathological diagnosis as mesothelioma by means of adequate immunohistochemical stains or others.

(JL.C. 2009;49:83-87)

KEY WORDS — Asbestosis, Pleural effusion, Cytology, Lung cancer, Mesothelioma

Reprints: Kouki Inai, Department of Pathology, Graduate School of Biomedical Sciences, Hiroshima University, 1-2-3 Kasumi, Minami-ku, Hiroshima-shi, Hiroshima 734-8551, Japan (e-mail: koinai@hiroshima-u.ac.jp).

要旨 — 日本で補償・救済の対象となるアスベスト曝露の関連疾患は、非腫瘍性疾患としては石綿肺、良性石綿胸水、びまん性胸膜肥厚が、腫瘍性疾患では肺がん、中皮腫があげられるが、いずれも病理学的立場からの診断における問題点が指摘できる。石綿肺については、末梢肺での細気管支周囲の線維化は小葉中心から末梢へ拡がるのが特徴とされるが、近年では蜂窩肺型ないしはUIP型のアスベスト肺が数多く観察され、診断基準として、沈着するアスベスト小体あるいは繊維の存在に頼らざるを得ない。胸水細胞診でがん性胸膜炎と診断できる率は高いが、中皮腫の診断率は約30%と低い。これら胸

腔の悪性腫瘍の存在を否定してはじめて、良性石綿胸水は診断できる。アスベスト曝露による肺がんは腫瘍の病理学的所見から診断できるものではなく、肺がんの発生リスクを2倍に高める量の曝露があったことを、画像所見あるいはアスベスト小体ないし繊維の定量で証明できることを根拠としている。様々な調査から日本における中皮腫の病理診断は、現状では約10%程度は誤診であると考えられる。適切な免疫組織化学的染色を行うことなどによって、中皮腫の病理診断の精度をあげていく努力が必要である。

索引用語 — 石綿肺、胸水、細胞診、肺がん、中皮腫

¹広島大学大学院医歯薬学総合研究科病理学。
別刷請求先: 井内康輝, 広島大学大学院医歯薬学総合研究科

病理学, 〒734-8551 広島県広島市南区霞1-2-3(e-mail: koinai@hiroshima-u.ac.jp).

はじめに

アスベスト（石綿）への曝露を原因とする肺がんあるいは中皮腫の発生は、従来より職業病として知られていた。しかし、2005年夏に生じたいわゆるクボタショック以降、社会的関心の高まりとともに、従来の労災保険制度では補償が得られない方々、すなわち、保険未加入者や一般生活環境下での曝露者などに対する救済制度が検討され、2006年3月“石綿による健康被害の救済に関する法律”（以下、新法という）が施行された。これによってアスベストへの曝露による疾病については、広く補償・救済される仕組みが整ったことになる。

労災保険制度でのアスベスト曝露による疾患は、アスベスト（石綿）肺、肺がん、中皮腫、良性石綿胸水、びまん性胸膜肥厚であるのに対し、新法による救済制度では、致命的疾患である肺がんと中皮腫のみが対象とされる。これらが集団検診、特にアスベストへの曝露の疑いのある集団での検診の中でいかに高い精度で診断されるかが問題となるが、病理学的立場からは、Table 1のように、各疾患の診断における問題点を指摘することができる。非腫瘍性疾患の中では、アスベスト肺を他の原因による肺線維化とどのように鑑別するかは画像所見上で大きな問題であるが、病理学的な鑑別診断も難しい。良性石綿胸水は胸水中に悪性細胞をみないことが定義の上でも必要であるが、胸水の細胞診検査のみで中皮腫を否定することは想像以上に難しい。

腫瘍性疾患についていえば、肺がんでは原発性肺がんであるか否かを病理組織学的に確認できるか、また生じた肺がんがアスベスト曝露と関連した肺がんと確認できるか、がアスベスト関連疾患の検診における精度向上に関わる問題となる。中皮腫については、その臨床診断は現時点では不確実であることから、細胞診や生検による診断が必要不可欠であり、それら病理学的診断の精度が重要である。¹ すなわち、この病理学的診断の精度の向上なくしては、補償・救済制度の円滑な運用も不可能となる。

以上の観点から本稿では、アスベストへの曝露による

疾患のうち、アスベスト肺、胸水貯留および肺がん、中皮腫をとりあげ、アスベスト関連疾患を対象とした集団検診の実施・評価に際しての病理学的立場からの留意点について述べてみたい。

1. アスベスト肺の考え方

アスベスト肺は病理学的には外来性の異物の吸入・沈着による線維症すなわち塵肺症の一型と定義されるが、シリカなどの他の鉱物や金属などの吸引による肺線維化や特発性肺線維症（idiopathic pulmonary fibrosis, IPF）との鑑別は、臨床的にも病理学的にも難しい。² ヘルシンキで開催された“International Expert Meeting on Asbestos, Asbestosis and Cancer (1997)”では、アスベスト肺の組織学的診断基準は“よく膨らませた肺において、肺がんあるいは肺の腫瘍とは離れて、びまん性の間質線維化と組織切片上1 cm²の領域に2個以上のアスベスト小体をみるか、被覆されていない繊維 uncoated fiber をみる”としている。しかし、これまで知られてきたアスベスト曝露による肺の線維化所見の特徴は、呼吸細気管支あるいは終末細気管支周囲から始まる線維化である、という事実が定義の中には加えられていない。従って、アスベスト曝露による線維化を他の要因による線維化と区別する根拠は、アスベスト小体あるいはアスベスト繊維の沈着をみるか否か、のみであることになる。

線維化所見からアスベスト肺をみると、IPFあるいはusual interstitial pneumonia (UIP) パターンと診断される間質性肺炎との鑑別が重要となる。アスベスト肺に特徴的な細気管支周囲から始まる線維化は、小葉中心から末梢へと拡がるのに対して、IPFないしUIPパターンをとる間質性肺炎では小葉末梢から中心へと病変は進行する。アスベスト肺では小葉末梢は虚脱・硬化するが、小葉改築（remodeling）は起こらないので、蜂窩肺とはならない。蜂窩肺をみるとすれば、従来から考えられてきたアスベスト肺の経過³の中で、小葉末梢優位の線維化が合併している、とする考え方もある。⁴

現在、我々がみることができるアスベスト肺とは、細気管支周囲の線維化をみるが蜂窩肺を伴わない型と、間

Table 1. Problems in the Pathology on Asbestos Exposure-related Diseases

| | | | |
|------------------------|----------------------------|---|--|
| Non-neoplastic disease | Asbestosis | → | Differential diagnosis from pulmonary fibrosis by other causes |
| | Benign asbestos pleurisy | → | Low diagnostic rate (about 30%) as mesothelioma by cytology on pleural fluid |
| | Diffuse pleural thickening | → | Differential diagnosis from pleuritis by other causes |
| Neoplastic disease | Lung cancer | → | Definition of asbestos exposure-related lung cancer |
| | Mesothelioma | → | Accuracy of pathological diagnosis as mesothelioma |

Table 2. Principles of Asbestos Exposure-related Lung Cancer by the Compensation or Relief System in Japan

| |
|--|
| Identification of asbestos-exposure with more than 2 times-risk of lung cancer |
| ↓ |
| Identification of asbestos-exposure with 25 fibers/ml × year |
| ↓ |
| ① Pleural plaque or pulmonary fibrosis of more than type 1 on chest X-ray film |
| or |
| ② Asbestos bodies or fibers counted from lung parenchyma |
| More than 5,000 bodies/1 g dry lung weight |
| More than 2 million fibers/1 g dry lung weight |

質性肺炎的性格をもった蜂窩肺型ないしは UIP 型の 2 型があり、これらは種々の程度で移行像を示す、と考えられる。⁴ 近年のように軽度のアスベスト曝露歴しかない状況では、後者すなわち IPF と区別できない例が多いとされている。従って、これをアスベスト曝露による傷害か否かの判定を行うには、沈着するアスベスト小体あるいはアスベスト繊維の計量によるしかないといえる。その際のアスベスト肺とする基準は、前述のヘルシンキ会議でのコンセンサス以外に確かな基準はなく、新たなコンセンサス作りが求められているともいえる。

2. 胸水細胞診の有用性とその限界

良性石綿胸水の臨床的な診断基準としては、1) アスベスト曝露歴がある、2) 胸水が存在する、3) 悪性腫瘍や結核など他に胸水の原因となる疾患が見当たらない、4) 胸水確認後 3 年以内に悪性腫瘍を認めない、ことを満たすことが求められる。⁵ この際、悪性腫瘍の存在が否定されること、さらにその後の経過で悪性腫瘍の発生がないことは、画像上あるいは貯留した胸水を用いて、様々なマーカーでの診断などによって確かめる必要がある。⁶ 胸水中の細胞診は悪性腫瘍の存在を診断する上で有用な方法であり、がん性胸膜炎において胸水中から悪性細胞が検出される率は 60~90% と高い。一方、中皮腫の場合は約 30% とかなり低く、⁷ さらにその組織型によってがん細胞の出現頻度に大きな差がある。すなわち、上皮型では出現頻度は高いが、肉腫型では胸水貯留自体が少なく、さらにその中にかん細胞が出現することはまれである。⁸ 上皮型の場合は、認められる中皮細胞の良悪性の鑑別が重要であるが、反応性に出現した異型的な中皮細胞と中皮腫細胞を免疫組織化学的染色で区別しようとする、両者とも中皮細胞マーカーで等しく陽性であり、中皮細胞マーカーで良悪性の鑑別はできない。これらのこ

とを念頭において胸水による中皮腫の診断は下されるべきであろう。

3. アスベスト曝露による肺がんの診断

新法において、アスベストへの曝露によって生じた肺がんとするには、Table 2 に示す基準が用いられる。これは肺がん自体の発生部位や形態学的特徴あるいは遺伝子・分子レベルの特異な所見によって診断するものではなく、あくまでその背景となるアスベストへの曝露を証明することに他ならない。

周知のごとく、肺がんの原因としては喫煙がその大半を占めるとされ、さらにそれ以外でも発がん要因は数多く知られている。喫煙による肺がんについては、p53 遺伝子の G→T transversion が特異的であり、⁹ アルキル化剤であるマスタードガスによる中枢型扁平上皮癌では A→T transition に特徴があることが報告されているが、¹⁰ アスベスト曝露による肺がんに関してこうした特徴的な遺伝子変化は現時点では認められない。¹¹ 従って、ある肺がんをとりあげてアスベスト曝露以外の原因を排除できない以上、疫学的事実からアスベスト曝露の状況が肺がんを生じた人の所見と同等あるいはそれ以上であることをもってアスベストによる肺がんとして得ず、それが Table 2 に示す基準となっている。

病理学的立場から、肺がんの発生部位と組織型からみたアスベスト曝露に関連する肺がんをみると、アスベスト肺という肺の remodeling を含む病態が肺がんの発生に大きく関与するという立場 (asbestosis-cancer theory) からすれば、下葉に多く、末梢型の腺癌が多いとするのが妥当ともみえるが、実際には発生部位、組織型には特徴がない。これが近年、アスベスト肺の存在とは無関係にアスベスト繊維そのものの発がん性を重視する立場 (asbestos-cancer theory) が有力視される裏付けともなる。日常診療で診断される肺がんの中で、どの程度の割合がアスベスト曝露と関連する肺がんかについて関心もたれるが、肺がん手術例を用いて検討された結果では、Mollo ら¹² は 924 例中 56 例 (6.1%) が、立山ら¹³ は 84 例中 9 例 (10.7%) が肺組織からのアスベスト小体の定量や呼吸細気管支周囲の線維化から推測してアスベスト曝露に関連した肺がんとしてできるとしている。

ともあれ、アスベスト曝露による肺がんを明確な形で定義することは臨床的にも病理学的にも難しいことを念頭において、前述した疫学的事実からみた基準を用いて判断せざるを得ないのが現状である。

4. 中皮腫の病理診断の精度

労災保険制度による補償に加えて、新法にもとづく救済制度が発足して 1 年余りの間の認定状況をみると、Ta-

Table 3. Present Status of the Compensation or Relief System on Asbestos-exposure in Japan

| | | |
|--|-------------------------------|---------------|
| 1. The compensation by the law (occupational exposure) | The applicant (2006/4-2007/3) | 1,145 |
| | accepted | 1,006 (87.9%) |
| | not accepted | 139 (12.1%) |
| 2. The relief by the new law (non-occupational exposure) | The applicant (2006/3-2007/7) | 1,068 |
| | accepted | 820 (76.8%) |
| | not accepted | 127 (11.9%) |
| | not decided | 121 (11.3%) |

Table 4. Revision on Death-certificate-cases by Mesothelioma (Japanese National Statistics, 2003): Category Distribution by Sex

| Category | Cases (%) | | |
|---------------|-----------|---------|----------|
| | Male | Female | Total |
| Undetermined | 8 (5) | 4 (11) | 12 (6) |
| Category 1, 2 | 16 (10) | 11 (30) | 27 (13) |
| Category 3 | 16 (10) | 1 (3) | 17 (8) |
| Category 4 | 28 (17) | 5 (14) | 33 (16) |
| Category 5 | 99 (59) | 16 (43) | 115 (56) |
| Total | 167 | 37 | 204 |

Table 5. Revision on Death-certificate-cases by Mesothelioma (Japanese National Statistics, 2003): Category Distribution by Site (Pleura and Peritoneum)

| Category | Cases (%) | | |
|---------------|-----------|------------|----------|
| | Pleura | Peritoneum | Total |
| Undetermined | 12 (7) | 0 | 12 (6) |
| Category 1, 2 | 20 (11) | 7 (29) | 27 (14) |
| Category 3 | 15 (9) | 2 (8) | 17 (9) |
| Category 4 | 27 (15) | 5 (21) | 32 (16) |
| Category 5 | 102 (58) | 10 (42) | 112 (56) |
| Total | 176 | 24 | 200 |

ble 3のごとくとなる。先に述べたように、新法では中皮腫の診断の確からしさが保証されれば救済対象とするが、10%以上の症例が判定委員会において中皮腫ではないと判定されている。一方、労災保険制度では、中皮腫の診断の確からしさとともに1年以上のアスベストへの曝露歴の証明が必要ではあるが、概ね新法と同じ基準での判断がなされており、約10%の不支給は中皮腫の診断が確かでないことによると思われる。

2003年の人口動態統計を用いた中皮腫の死亡例の中から遺族などの協力の得られた204例について、病理医、内科医、放射線科医らが集まって、画像と病理標本の再検討を行い、診断の確からしさを再検討し、カテゴリー5：間違いなく中皮腫である (definite)、カテゴリー4：たぶん中皮腫である (probable)、カテゴリー3：中皮腫かどうか分からない (possible)、カテゴリー2：たぶん中皮腫ではない (unlikely)、カテゴリー1：中皮腫ではない (definitely not) に分ける試みを行った。¹⁴ その結果、判断材料があまりに乏しく判定不能の12例 (6%)を除いて、27例 (13%)がカテゴリー1あるいは2に属した (Table 4)。これを男女別に検討すると、女性例は男性例に比べてその割合は3倍である。発生部位の胸膜・腹膜別に検討すると、胸膜例より腹膜例においてその割合がおおよそ3倍である (Table 5)。これをより具体的にいえば、女性の腹膜例については、卵巣がんととの鑑別が十分になされていない例が多いこと、組織型別では、肉腫型

中皮腫と肺原発の肉腫様癌や真の肉腫との鑑別が十分できていないことが明らかになる。こうした鑑別を確実に行うためには、組織型別に適切な抗体を選んで免疫組織化学的染色を行うことが必要であり、陽性マーカー、陰性マーカーとなる3種類程度の抗体の組合せによって十分な感度、特異度が得られることも判明しつつある。^{15,16}

おわりに

アスベスト関連疾患の集団検診は、アスベスト曝露が疑われる職場あるいは生活環境にある人々を対象に、主として画像診断によって行われる。これら検診に病理学的立場から関わるとすれば要精査段階からであると考えられるが、一次的なスクリーニングの段階において、本稿で述べたような鑑別における困難さがあることを念頭においておくことは、検診の精度向上に役立つと思われる。特に中皮腫については、現時点では早期において診断できている例が少なく、その治療成績の改善のためにも検診による早期発見が必要であり、今後確実な病理診断に裏付けられた新たな診断法の開発に資する病理学的な知見を集積していくことが求められる。

REFERENCES

- 井内康輝, 武島幸男, 櫛谷 桂. 中皮腫の病理. 肺癌. 2007; 47:223-232.
- 井内康輝. アスベストによる肺線維症. 病理と臨床. 2007;

- 25:762-768.
3. Craighead JE, Abraham JL, Churg A, Green FH, Kleinerman J, Pratt PC, et al. The pathology of asbestos-associated diseases of the lungs and pleural cavities: diagnostic criteria and proposed grading schema. Report of the Pneumoconiosis Committee of the College of American Pathologists and the National Institute for Occupational Safety and Health. *Arch Pathol Lab Med.* 1982; 106:544-596.
 4. 本間浩一. 石綿肺を中心とした非腫瘍性肺胸膜病変の病理. *日本胸部臨床.* 2006;65:425-438.
 5. Epler GR, McLoud TC, Gaensler EA. Prevalence and incidence of benign asbestos pleural effusion in a working population. *JAMA.* 1982;247:617-622.
 6. 青江啓介. 胸水の鑑別診断からみた悪性胸膜中皮腫. 亀井敏昭, 石川雄一, 三浦溥太郎, 井内康輝, 森永謙二, 編集. アスベストと中皮腫. 東京: 篠原出版新社; 2007:149-155.
 7. 岸本卓巳. 中皮腫の臨床診断と治療の現状. *病理と臨床.* 2004;22:675-680.
 8. 亀井敏昭, 岡村 宏, 渋谷秀美, 佐久間暢夫, 村上知之. 悪性中皮腫の体腔液細胞診—中皮腫細胞の特徴と反応性中皮や腺癌との鑑別を主に. *病理と臨床.* 2004;22:693-700.
 9. Harris CC, Hollstein M. Clinical implications of the p53 tumor-suppressor gene. *N Engl J Med.* 1993;329:1318-1327.
 10. Takeshima Y, Inai K, Bennett WP, Metcalf RA, Welsh JA, Yonehara S, et al. p53 mutations in lung cancers from Japanese mustard gas workers. *Carcinogenesis.* 1994;15:2075-2079.
 11. 武島幸男, 坂谷暁夫, 井内康輝. アスベスト曝露による肺癌. *MOOK 肺癌の臨床 2007-2008.* 東京: 篠原出版新社; 2007:49-56.
 12. Mollo F, Magnani C, Bo P, Burlo P, Cravello M. The attribution of lung cancers to asbestos exposure: a pathologic study of 924 unselected cases. *Am J Clin Pathol.* 2002;117: 90-95.
 13. 立山義朗, 井内康輝, 米原修治, 武島幸男, 西阪 隆, 由田康弘. 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.* 1993;11:967-973.
 14. 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」(主任研究者 岸本卓巳). 2009.
 15. 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.* 2007;57:190-199.
 16. Kushitani K, Takeshima Y, Amatya VJ, Furonaka O, Sakatani A, Inai K. Differential diagnosis of sarcomatoid mesothelioma from true sarcoma and sarcomatoid carcinoma using immunohistochemistry. *Pathol Int.* 2008;58:75-83.