

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 10 日現在

機関番号：37116

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2015

課題番号：25860664

研究課題名(和文)肺線維症診断における気管支肺胞洗浄液の電子顕微鏡下粉じん解析の有用性

研究課題名(英文)The utility of detection of fibers and particles in BALF by electron microscopy in pulmonary fibrosis.

研究代表者

城戸 貴志(KIDO, Takashi)

産業医科大学・医学部・講師

研究者番号：30389465

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：肺線維症を含むびまん性肺疾患患者107例を対象に気管支肺胞洗浄液の電子顕微鏡下の粉じん解析を行い、石綿繊維や粉じんの構成成分検出の有用性を検討した。電子顕微鏡は石綿検出において、光学顕微鏡を用いた気管支肺胞洗浄液からの検出と比べて感度が高く、また外科的に得られた肺組織の石綿小体検出と同等の可能性が示唆された。さらに気管支肺胞洗浄液を用いた電子顕微鏡下の粉じんの構成成分検出も職業関連呼吸器疾患診断に有用性である可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：We have evaluated the utility of electron microscopy in the analysis of asbestos, fibers and particles in bronchoalveolar lavage fluid (BALF) of 107 patients with diffuse lung diseases including pulmonary fibrosis. In the detection of asbestos, electron microscopy using BALF seemed to be superior to light microscopy using BALF and displayed a similar sensitivity to light microscopy using surgically-obtained lung tissue samples. Our results also suggest that detection of elements in particles is useful for evaluating occupational exposure.

研究分野：呼吸器内科

キーワード：電子顕微鏡 石綿 粉塵 肺線維症 びまん性肺疾患 成分解析 光学顕微鏡 気管支肺胞洗浄液

1. 研究開始当初の背景

特発性肺線維症(IPF)をはじめとしたびまん性肺疾患の診断において、職業性肺疾患の診断を適切に行うことは、治療方針の決定だけでなく社会的な患者救済の意味でも非常に重要な事である¹。光学顕微鏡(LM)を用いた石綿小体(ABs)の気管支肺胞洗浄液(BALF)を用いた検出は石綿関連肺疾患の診断に有用であるが、重度の石綿曝露患者においても、必ずしも検出できるわけではない²⁻⁷。BALFを用いた診断が困難な場合は外科的に得られた肺組織を用いた石綿小体の定量も考慮されるが、じん肺や石綿肺のような肺機能が低下した患者において、侵襲性の面から施行不可である場合も少なくない⁸。

電子顕微鏡(EM)は、LMに比べて粉じんの定性や定量にはるかに優れており、BALFでの検出は、石綿の検出感度の向上が期待できる⁸。しかしながら、Helsinki CriteriaやAmerican Thoracic Society(ATS)、European Respiratory Society(ERS)のガイドラインにおいてもBALFを用いた検出においてはLMを用いた職業性曝露の関与を示唆する基準のみで、LMによる解析の職業性曝露を示唆する基準は示されていない⁸⁻¹⁰。また、石綿以外の鉱物成分の検出については、びまん性肺疾患の診断における有用性はほとんど調べられていない。

2. 研究の目的

びまん性肺疾患におけるABsやAFsを形成していない石綿を含む石綿繊維(AFs)および鉱物成分のBALFを用いたEM下の検出の有用性を明らかにする。

3. 研究の方法

107人のびまん性肺疾患患者において、診断のために施行したBALFの1部を用いてEM下に、ABs、AFs、その他の繊維状物質や粒子状物質の構成成分を検出した。また、107人のうち外科的に肺組織が得られた8人の患者の肺組織中のABsとBALFの所見の比較も行った。

4. 研究成果

<結果>

EM下の粉じん解析ではAFsは11人、ABsは5人から検出され、LMでは、この11人のうち、4人からのみ検出された(P<0.01)。また、この11人において電子顕微鏡ではAFsは611.1 ± 129.0 (SE)本/ml検出されたことに対して、光学顕微鏡においてはABsが0.61 ± 0.41 (SE)本/mlの検出と、その検出力には大きな差が見られた(Figure 1)。また、外科的に肺組織が得られた8人の患者の肺組織では、ABsは3人の患者で1,000本

Figure 1 : 電子顕微鏡下に石綿繊維が検出された患者における手法別石綿検出濃度

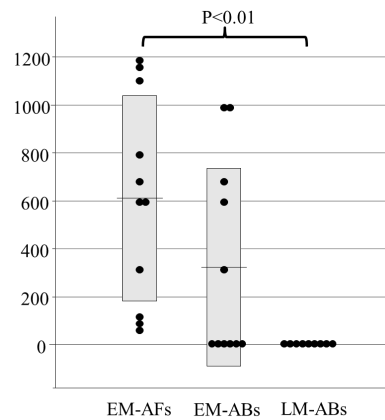


Figure 2 : 肺組織中の石綿小体数とBALF中の石綿繊維(EM下解析)の関係

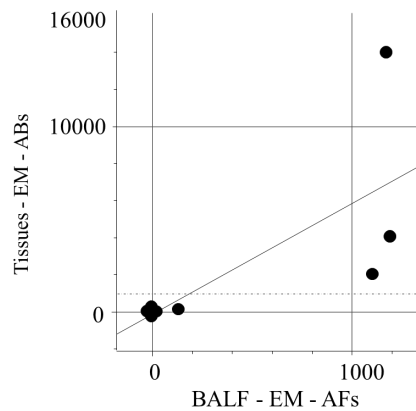
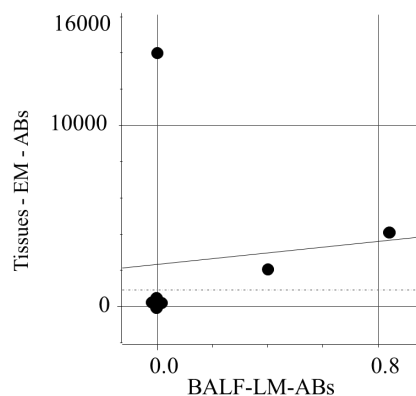


Figure 3 : 肺組織中の石綿小体数とBALF中の石綿繊維(LM下解析)の関係



/g以上は3人でLMで検出されたが、この3人においてはBALFを用いたLMによる解析でもAFsは1000本/ml以上検出され、相関していた(rS=0.913, p<0.01) (Figure 2)。一方で肺組織のABsとBALFを用いたLMによるABsの検出では相関は得られなかった(rS=0.514)(Figure 3)。また、職業性曝露群と非職業性曝露群の粒子状物質の構成成分の

比較では、鉄とリンが職業性曝露群で有意に上昇していた。多変量解析においても鉄の上昇は職業性曝露歴は関連していた。リンの上昇も同様に多変量解析においても職業性曝露歴と関連していた。

<まとめと考察>

以上より、BALFのEMによる粉じん解析は、石綿の検出においてはLMに比べて優れていることが示唆された。また、外科的に得られた肺組織のABs定量と比べても同程度の感度であることが示された。構成成分の検出においては、粒子状物質の鉄とリンの検出が職業性曝露群で上昇しており、石綿繊維検出だけでなく、その構成成分の検出も職業性曝露の粉じん指標や職業関連肺疾患の診断に有用である可能性が示唆された。

<引用文献>

- 1 Perna F, Iavarone M, Skrimpas S, Mazzarella G, Sanduzzi A. Detection and qualitative identification of mineral fibers and particles in alveolar macrophages of BAL fluid by SEM and EDXA. *Monaldi Arch. Chest. Dis.* 2002; **57**: 193-5.
- 2 De Vuyst P, Dumortier P, Moulin E, Yourassowsky N, Roomans P, de Francquen P, Yernault JC. Asbestos bodies in bronchoalveolar lavage reflect lung asbestos body concentration. *Eur. Respir. J.* 1988; **1**: 362-7.
- 3 De Vuyst P, Dumortier P, Moulin E, Yourassowsky N, Yernault JC. Diagnostic value of asbestos bodies in bronchoalveolar lavage fluid. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1987; **136**: 1219-24.
- 4 Gellert AR, Kitajewska JY, Uthayakumar S, Kirkham JB, Rudd RM. Asbestos fibres in bronchoalveolar lavage fluid from asbestos workers: examination by electron microscopy. *Br. J. Ind. Med.* 1986; **43**: 170-6.
- 5 Karjalainen A, Piipari R, Mantyla T, Monkkonen M, Nurminen M, Tukiainen P, Vanhala E, Anttila S. Asbestos bodies in bronchoalveolar lavage in relation to asbestos bodies and asbestos fibres in lung parenchyma. *Eur. Respir. J.* 1996; **9**: 1000-5.
- 6 Sebastien P, Armstrong B, Monchaux G, Bignon J. Asbestos bodies in bronchoalveolar lavage fluid and in lung parenchyma. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1988; **137**: 75-8.
- 7 Teschler H, Friedrichs KH, Hoheisel GB, Wick G, Soltner U, Thompson AB, Konietzko N, Costabel U. Asbestos fibers in bronchoalveolar lavage and lung tissue of former asbestos workers. *Am. J. Respir. Crit Care. Med.* 1994; **149**: 641-5.
- 8 De Vuyst P, Karjalainen A, Dumortier P, Pairen JC, Monsó E, Brochard P, Teschler H, Tossavainen A, Gibbs A. Guidelines for mineral fibre analyses in biological samples: report of the ERS Working Group. *Eur. Respir. J.* 1998; **11**: 1416-26.
- 9 American Thoracic Society. Diagnosis and initial management of nonmalignant diseases related to asbestos. *Am. J. Respir. Crit Care. Med.* 2004; **170**: 691-715.
- 10 Tossavainen A. Consensus report. *Scand. J. Work. Environ. Health.* 1997; **23**: 311-6.

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 0 件)

* 現在投稿中である。

〔学会発表〕(計 12 件)

城戸 貴志 他：びまん性肺疾患における気管支肺胞洗浄液を用いた電子顕微鏡下粉じん解析の有用性の検討. 第 56 回日本呼吸器学会学術講演会. 2016/4/9. 大阪国際会議場 (大阪府・大阪市).

T Kido, et al. Assessment of mineral particles and fibers in BALF in patients with interstitial lung diseases using electron microscopy. CHEST 2015. 2015/10/28. Montreal, Canada.

城戸 貴志 他：気管支肺胞洗浄液中の電子顕微鏡下粉塵解析. 第 54 回日本呼吸器学会学術講演会. 2014/4/25. 国立京都国際会館 (京都府・京都市).

T Kido, et al. Assessment of mineral particles and fibers in BALF in patients with interstitial lung diseases using electron microscopy. ATS 2104 International Conference. 2014/05/21. San Diego, USA.

T Kido, et al. Assessment of mineral particles and fibers in BALF in patients with interstitial lung diseases using electron microscopy. 18th congress of Asian Pacific Society of Respiriology. 2013/11/26. The Conference Center, Pacifico Yokohama (Yokohama, Kanagawa).

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

名称：

発明者：

権利者：

種類：

番号：

出願年月日：

国内外の別：

取得状況 (計 0 件)

名称：

発明者：

権利者：

種類：

番号：

取得年月日：

国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等：該当なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

城戸 貴志 (KIDO, Takashi)

産業医科大学・医学部・講師

研究者番号：30389465

(2) 研究分担者

該当なし

(3) 連携研究者

該当なし