

表4. 石綿ばく露に関連する画像所見

	胸膜	腹膜	心膜	計
症例数	158	23	1	182
画像検討例	135	22	1	158
石綿肺	9	0	0	9 (5.7%)
胸膜プラーク	61	8	0	69 (43.7%)
石灰化あり	27	4	0	31
石灰化なし	34	4	0	38
円形無気肺	0	0	0	0
びまん性胸膜肥厚	0	0	0	0
胸水貯留	118	6	1	125 (79.1%)

(6)石綿小体

切除肺または剖検肺が医療機関より提供され、肺内の石綿小体を計測した症例は 16 例(表 5)であった。ヘルシンキクライテリア²⁾において、職業性石綿ばく露の基準とされている5,000本/乾燥重量肺 1 g 以上の石綿小体が検出されたのは 10 例(62.5%)あり、特に腹膜中皮腫の 3 例では多量の石綿小体が認められた。症例 2、4 は、配管業・造船所内での作業を行っており、職業性石綿ばく露が疑われ、画像上でも胸膜プラークが認められたが、肺内石綿小体数が 1,000 本/g 未満しか検出されていなかった。クリスタイルの場合には石綿小体を作りにくいいため、今回の検査方法(光学顕微鏡レベル)では検出できなかった可能性も示唆された。逆に胸膜プラークが認められないにも拘わらず、大量の石綿小体が検出された症例も 3 例(症例 9、11、12)あった。また、石綿製品製造業従事者では他の職種に比べ腹膜中皮腫の比率が高いこと(表 2)を併せて考えると、腹膜中皮腫では胸膜中皮腫に比して高濃度の石綿ばく露により発症する可能性が示唆された。

表5. 石綿小体数を計測した症例

症例	部位	職業歴	従事年数	プラーク	石綿肺	石綿小体*
1	胸膜	鉄鋼製品等製造業	37年	-	-	0
2		配管作業	37年	+	-	65
3		その他(教員)	51年	-	-	196
4		造船所内での作業	36年	+	-	712
5		建設作業(左官)	47年	+	-	1,068
6		造船所内での作業	34年	+	-	4,162
7		その他(食品販売)	不明	+	-	7,930
8		造船所内での作業	46年	+	+	18,100
9		建設作業(大工)	50年	-	-	20,757
10		造船所内での作業	不明	+	-	29,604
11		石綿製品製造業	38年	-	+	56,165
12		建設作業	27年	-	-	78,342
13	腹膜	石綿製品製造業	5年	+	-	27,444
14		石綿製品製造業	不明	+	-	71,770
15		石綿製品製造業	20年	+	-	74,019
16		建設作業	48年	+	-	87,931

*: 肺乾燥重量1gあたりの本数

石綿肺、胸膜プラーク、肺内石綿小体数 5,000 本/乾燥肺重量 1g 以上という石綿ばく露における客観的な3指標の相互関係について検討してみると、図 2.のように胸膜プラークを認める 69 例中 5 例では石綿肺も認められ、7 例では 5,000 本/乾燥肺重量 1g 以上の石綿小体が検出された。しかし、胸膜プラーク、石綿肺、石綿小体の 3 者がいずれも認められた症例は 1 例のみであった。

以上の結果より、石綿ばく露の職業歴・居住歴、画像上の石綿肺・胸膜プラークの存在、肺内石綿小体の計測のいずれかにより石綿ばく露が示唆された症例は合計 141 例であり、中皮腫の確定診断が得られた 182 例中の 77.5%を占めた。今回の調査はレトロスペクティブな調査であり、生活および環境下での石綿ばく露については十分な調査ができておらず、環境ばく露と考えられる症例は 6 例のみであった。したがって、職業性石綿ばく露による中皮腫と考えられる症例は 182 例中 135 例(74.2%)であり、中皮腫の約 80%が職業性石綿ばく露に起因するという諸外国の報告とほぼ一致する結果であった。

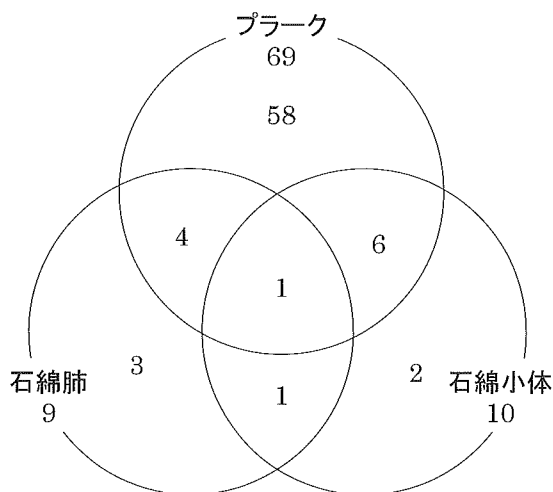
(7)健康管理手帳・労災認定

今回の調査では、石綿の健診管理手帳による健診を受診していたことがカルテに記載されていた症例は、中皮腫と診断された 182 例中 1 例のみであった。また、平成 15 年度に労災認定を受けた中皮腫 85 件との照合は行われておらず、カルテ上の記載のみからの情報では、労災認定された症例が 6 件、申請中であった症例も 2 件に過ぎなかった。しかし、今回の検討では、平成 15 年当時の認定基準である①石綿肺の存在、②1年以上の石綿ばく露の職業歴を有し、胸膜プラークまたは石綿小体の証明のいずれかを満たす可能性があった症例は 65 例存在していた。

実際に労災認定を申請した症例数との乖離は、主治医の病歴聴取不足が最大の要因と考えられる。従って、中皮腫と診断した際、特に胸膜プラークが認められる場合には、石綿ばく

露を疑い詳細な職業歴の聴取が必要であることを臨床医に周知することが今後の課題である。

図2. 胸膜プラーク、石綿肺、石綿小体陽性例の相関関係

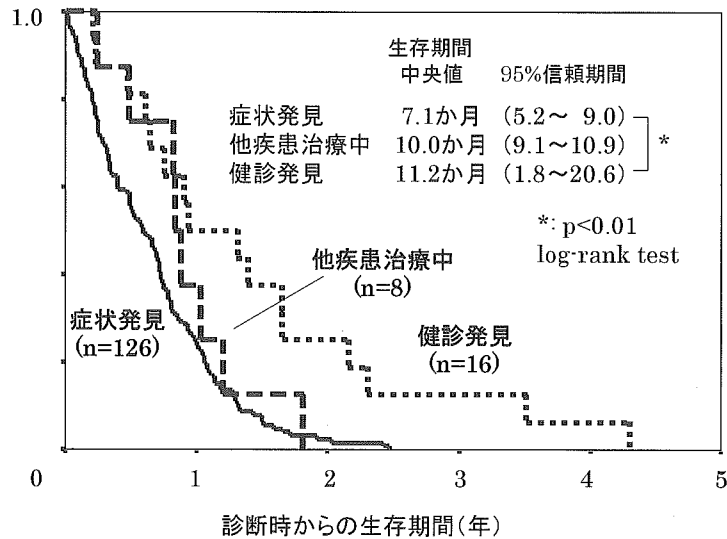


(8)初発症状等発見動機

中皮腫診断の発見動機として、症状発見が 152 例と最も多く、健診発見 18 例、他疾患治療中の偶然発見 9 例であった。健診発見例のうち 13 例では職場健診、4 例では住民検診、1 例は PET 健診で異常を指摘されたことが受診の契機となり診断に至っていた。発見動機が明らかであった胸膜中皮腫を対象に検討したところ、IMIG (International Mesothelioma Interest Group)分類による I 期症例の割合は、症状発見例では 101 例中 21 例(20.8%)、他疾患治療中では 7 例中 2 例(28.6%)、健診発見例では 9 例中 4 例(44.4%)と、健診発見例で高い傾向が認められた。また、発見動機別の生存率についての検討では、健診発見例では生存期間中央値 11.2 か月と症状発見例(生存期間中央値 7.1 か月)と比べて有意に生存期間が長いという結果であった(図3)。セレクションバイアスやリードタイムバイアス等の関与は否定できないものの、以上の結果より、健診受診により胸膜中皮腫の予後を改善させる可能性が示唆された。

158 例の胸膜中皮腫の初発症状として、56 例(35.4%)が胸痛・背部痛を訴えており、次いで呼吸困難の 51 例(32.3%)、咳嗽の 30 例(19.0%)、発熱の 8 例(5.1%)が主な症状であった。健診発見および他疾患経過観察中の症例のうち 19 例では初診時に自覚症状は認められなかった。23 例の腹膜中皮腫では、腹痛 8 例(34.8%)、腹部膨満感 7 例(30.4%)、発熱 4 例(17.4%)が主な初発症状であり、2 例は初診時に無症状であった。これらの初発症状については従来から成書に記載されている自覚症状の頻度³⁾と同様の結果であった。

図3. 胸膜中皮腫の発見動機別生存曲線



(9) 診断方法

中皮腫の確定診断には免疫組織化学染色を含めた組織診が必要と考えられており、大部分の症例では、組織診により病理学的に確定診断されていた(表 6)。組織の採取法としては、胸膜中皮腫では針生検による診断が最も多く 47 例(29.7%)を占め、CT ガイド下、超音波ガイド下および Cope 針による盲目的胸膜生検が行われていた。46 例(29.1%)は胸腔鏡下生検により診断されており、全身麻酔下に行われる VATS (videoassisted thoracoscopic surgery)だけでなく局所麻酔下胸腔鏡による診断例も認められた。33 例は開胸術による診断が行われていた。一方、腹膜中皮腫は開腹術により診断された症例が 14 例(60.9%)と最も多く、腹腔鏡下生検、皮下腫瘍の針生検が行われた症例がそれぞれ 3 例、1 例であった。また、胸膜中皮腫 2 例、腹膜中皮腫 2 例は、生前には確定診断が得られず、剖検により診断されていた。

胸水・腹水細胞診のみで診断されていた症例が胸膜中皮腫 18 例、腹膜中皮腫 3 例の計 21 例であった。免疫染色を追加することによって確定診断されていた症例も認められたが、上皮型中皮腫と肺腺癌との鑑別が困難なため、画像所見・ヒアルロン酸値等と総合して中皮腫と診断された症例もあった。細胞診のみによる中皮腫の診断は困難な場合が多く、組織診による診断が必須であると思われた。

また、発症から診断までの期間の中央値は、胸膜中皮腫 1.8 か月、腹膜中皮腫 1.3 か月であったが、胸膜中皮腫では、診断までに 3 か月以上要した症例が 44 例、6 か月以上要した症例も 22 例あった。特に胸水貯留で発見された症例で、胸水がリンパ球優位の浸出液であり細胞診陰性であったことより、結核性胸膜炎と診断されて、抗結核薬を投与されたため診断が遅延した症例が 10 例あったことは注意を喚起しておく必要があると考えられた。

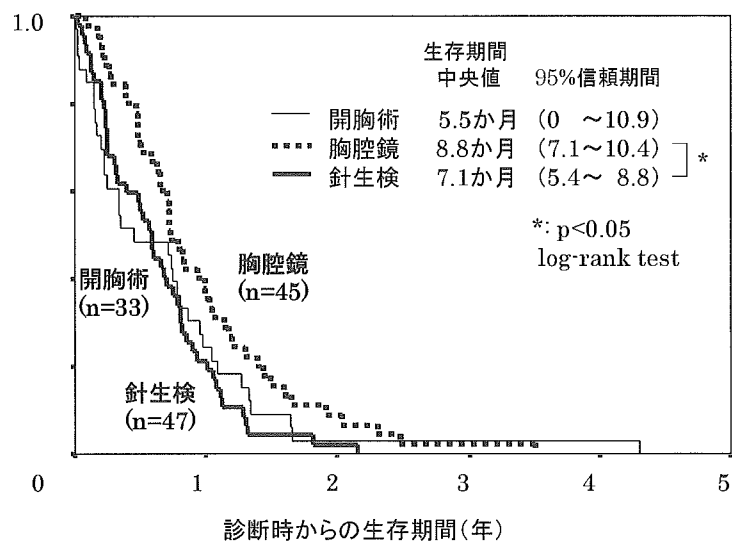
組織診により確定診断された胸膜中皮腫を対象に組織採取法別の生存期間について検討した

(図4)。胸腔鏡下生検によって診断した45例では針生検によって診断された47例に比して有意に長い生存期間が得られていた。この結果から、針生検が可能となる胸膜腫瘍の形成される段階よりも、より早期の胸膜の軽度不整を伴う胸水貯留を来した時期に胸腔鏡を行うことが早期診断、予後の改善に繋がること示唆された。

表6. 中皮腫の診断方法と発症から診断までの期間

	胸膜中皮腫	腹膜中皮腫
症例数	158	23
開胸術・開腹術	33	14
胸腔鏡・腹腔鏡下生検	46	3
針生検	47	1
細胞診	18	3
剖検	2	2
採取法不明	12	0
発症から診断までの期間(月)		
平均±標準偏差	3.4±4.3	2.1±2.5
中央値	1.8	1.3
範囲	0.1~29.0	0.1~10.8

図4. 胸膜中皮腫の組織採取法別生存曲線



(10)組織型

中皮腫と確定診断された182例のうち、カルテ上組織型が判明した症例は121例であった。上皮型が最も多く67例(55.4%)を占めており、次いでdesmoplastic type 3例を含む30例(24.8%)が肉腫型であり、二相型は24例(19.8%)であった。組織型別の頻度についても過去の報告と同様の結果であった(表7)⁴⁾。

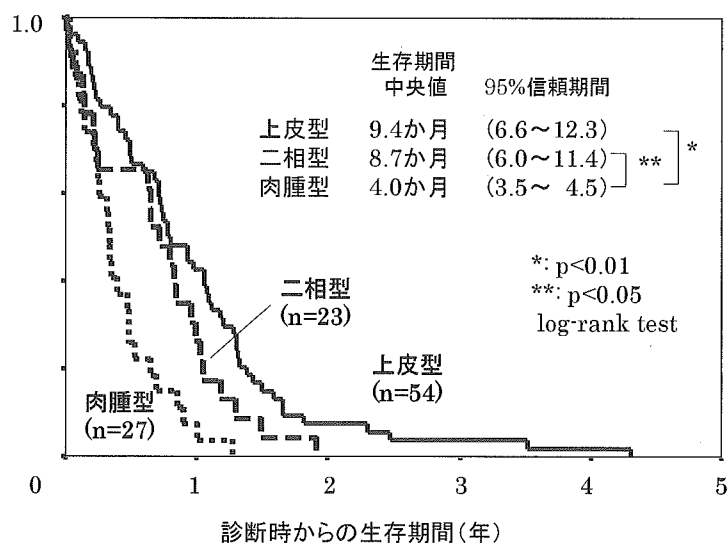
組織型が判明した胸膜中皮腫104例における組織型別の生存期間について検討したところ、従来の報告⁵⁾と同様に上皮型、二相型に比して肉腫型では有意に予後不良であった(図5)。

表7. 中皮腫の発生部位と組織型

	胸膜	腹膜	心膜	計
症例数	158	23	1	182
上皮型	54	12	1	67 (55.4%)
肉腫型	27*	3	0	30 (24.8%)
二相型	23	1	0	24 (19.8%)
不明	54	7	0	61

*:Desmoplastic type 3例を含む。

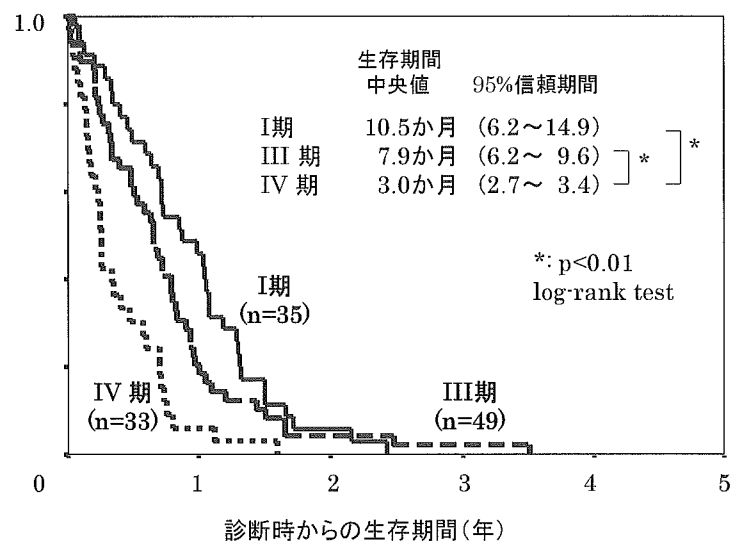
図5. 胸膜中皮腫の組織型別生存曲線



(11)病期分類

胸膜中皮腫症例のうち画像情報が提供された117例でIMIG分類による病期分類を行った。I期35例、III期49例、IV期33例と一般に切除不能とされているIII,IV期が70.0%を占めていた。また、生存期間の検討でもI・III期症例はIV期症例に比べて有意に生存期間が長く(図6)、中皮腫の治療成績の改善のためには早期診断を行い stage が早い時期に治療を行う必要があることが証明された。

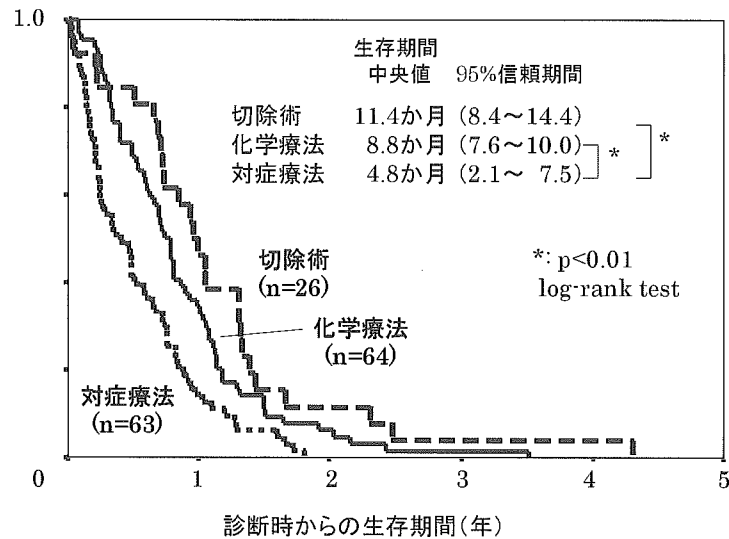
図6. 胸膜中皮腫の病期別生存曲線



(12)治療方法

治療法として、胸膜中皮腫158例のうち外科的切除が行われたのは26例(16.5%)であり、主な術式は胸膜肺全摘術であった。64例(40.5%)は化学療法(胸腔内投与を含む)を受けており、23例に行われていたcisplatin/gemcitabine併用療法⁶⁾が最も頻用されていたregimenであった。また、胸膜癒着などの対症療法のみで中皮腫に対する積極的な治療が行われていなかった症例も63例(39.9%)あった。治療法別の生存期間を検討すると、切除例および化学療法例は胸膜癒着等の対症療法のみ群に対して有意な生存期間の延長が得られた(図7)。しかし、高齢者のみならず、全身状態が良好な比較的若年者にも積極的な治療が行われていない場合もあった。外科的切除、化学療法等の治療方法により、恩恵を受ける層を明らかにするとともに、標準的な治療法の開発が急務と考えられる。

図7. 胸膜中皮腫の治療法別生存曲線



【まとめ】

人口動態統計による平成 15 年の中皮腫による死亡例 878 例のうち、遺族の同意が得られた 454 例を対象とした後ろ向き研究により、わが国の中皮腫の実態を明らかにした。

情報収集を行うことができた 235 例を対象に解析したところ、中皮腫の確定診断が確認できた症例は 182 例(77.4%)であり、発生部位は胸膜 158 例、腹膜 23 例、心膜 1 例であった。26 例(11.1%)は病理学的な確定診断が行われておらず、剖検結果やカルテ・画像等を総合的に判断した結果、肺癌など中皮腫以外疾患と考えられた症例も 27 例(11.5%)存在した。

173 例はカルテ、遺族からのアンケート調査で職業歴が調査でき、128 例(74.0%)で石綿ばく露の職業歴を有しており、6 例では非職業性石綿ばく露が疑われた。医療機関から画像が提供された 158 例のうち石綿肺が認められたのは 9 例(5.7%)であり、69 例(43.7%)では胸膜プラークが認められた。肺内の石綿小体が計測された 16 例中 10 例(62.5%)で 5,000 本/乾燥重量肺 1g 以上の石綿小体が検出された。

以上の結果より、石綿ばく露の職業歴・居住歴、画像上の石綿肺・胸膜プラークの存在、肺内石綿小体の計測のいずれかにより石綿ばく露が示唆された症例は計 141 例(77.5%)であった。但し、職業歴がカルテに記載されている症例は少数であり、臨床医に対して職業歴聴取の重要性を喚起する必要があると考えられた。

158 例の中皮腫症例の大部分は針生検、胸腔鏡、外科手術等による組織診で確定診断されていたが、21 例(13.3%)では細胞診からの診断であった。

診断時からの生存期間中央値は、胸膜中皮腫で 8.2 か月、腹膜中皮腫で 3.4 か月と予後不良であり、胸膜中皮腫では IMIG 分類 I 期症例でも 10.5 か月、切除例でも 11.4 か月に過ぎず、早期診断や治療法の開発が急務であることが証明された。

【文献】

- 1) 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: 12-26, 2003.
- 2) Consensus report: Asbestos, asbestosis, and cancer: The Helsinki criteria for diagnosis and attribution. *Scand J Work Env Health* 23: 311-316, 1997.
- 3) 玄馬顕一、岸本卓巳、加藤勝也: 悪性胸膜中皮腫の臨床診断. *Mebio* 23 No.3: 52-60, 2006.
- 4) 井内康輝: 病理からみた石綿関連疾患. 職業性石綿ばく露と石綿疾患 -基礎知識と労災補償- 三信図書: 237-264, 2005.
- 5) Boutin C et al: Thoracoscopy in pleural malignant mesothelioma: a prospective study of 188 patients. Part 2: Prognosis and staging. *Cancer* 72: 394-404, 1993.
- 6) Byrne MJ et al: Cisplatin and gemcitabine treatment for malignant mesothelioma. A phase II study. *J Clin Oncol* 17: 25-30, 1999.

【はじめに】

石綿は以前からその優れた特性のため、広く建材・工業製品などに用いられてきたが、その発がん性が明らかとなり代替製品への移行、石綿製品の製造・使用中止が行われた。しかし、石綿が原因となる中皮腫・肺癌の発症には 40 年程度の潜伏期間があるといわれており、実際近年の中皮腫患者の増加は社会問題化している。本研究では平成 15 年人口動態調査で把握された 878 例の死亡例のうち、遺族の同意が得られた症例について医療機関の協力が得られた症例のカルテから得た臨床情報、画像等について検討し、中皮腫症例の実態を把握するとともに、その早期診断、予後の改善への方策を検討する基礎資料を得ることを目的としている。

【対象と方法】

平成 15 年の人口動態調査で把握された中皮腫死亡例 878 例のうち遺族の調査への同意が得られ、関連医療機関からカルテ、レントゲンフィルムなどの医療情報の提供があった 212 例(平成 18 年 3 月 1 日時点)を対象とし、胸部単純写真、胸腹部 CT の所見について検討した。

対象 212 例の内訳は男性 179 例、女性 33 例で、年齢は 25～96 才(平均 68.4 才)であった。石綿ばく露歴については遺族から得られた質問票やカルテを調査し、職業歴・居住歴などから疑いがあるものが 166 例、疑いの無いものが 25 例、はっきりしないものが 21 例であり、疑いがあるもののばく露期間は 3 ヶ月～55 年(平均 25.5 年)であった。212 例についてのカルテ、画像の情報から当研究班で決定した最終診断は表 1 のごとくであった。この 212 例に対し以下の項目について検討した。

表1 最終診断 (全212例)

・ 胸膜中皮腫	142	例
- 疑い	16	例
・ 腹膜中皮腫	22	例
- 疑い	3	例
・ 心膜中皮腫	1	例
・ 肺癌	8	例
- 疑い	14	例
・ びまん性胸膜肥厚	1	例
・ 孤立性線維性腫瘍	1	例
・ Epithelial spindle cell sarcoma	1	例
・ 胸膜転移(膀胱癌・膵癌・直腸癌)	3	例

(1)胸膜プラークについての検討

212 例中診断前後にかかわらず胸部 CT が得られた 188 例、胸部単純写真が得られた 184 例をそれぞれ対象とし、胸膜プラークの有無を評価した。またカルテを調べて、評価に用いた胸部 CT の画像所見レポート(以下 CT レポート)が得られた症例では、CT レポート所見における胸膜プラークの記載の有無を調べた。

(2)胸膜中皮腫診断時 CT 像についての検討

最終診断が胸膜中皮腫または胸膜中皮腫疑いとなった 158 例のうち、診断前の胸部 CT 画像が得られた 117 例を対象とした。その CT 画像の胸膜所見を“不整なし”、“軽度不整”、“高度不整”、“腫瘤形成”の 4 段階に分けて胸膜中皮腫の Internatinal Mesothelioma Interest Group (IMIG) による TNM 分類の T 分類と対比した。4 段階の実例は図 1-4 のごとくで“不整なし”は文字通り不整を認めないもの、“軽度不整”は若干の不整はあるが、非特異的な程度で良性病変、悪性病変いずれも考えうる程度の不整、“高度不整”は強く悪性を疑う高度の不整、“腫瘤形成”は不整がより高度となり一部で腫瘤を形成し、悪性病変を考える所見である。さらにカルテの調査で評価に用いた CT に対する CT レポートが得られた症例では、その CT レポートにおける胸膜不整の記載の有無と悪性病変を示唆する記述の有無について調べた。

これらの胸膜プラークの有無、胸膜不整の程度の診断は、筆者を含む 2 名以上の当研究班班員の合議により行った。

また、CT レポートを検討する意味であるが、中皮腫は比較的まれな疾患であるため経験の豊富な臨床医の数はそれほど多くなく、画像診断レポートの所見が診断・治療方針を決定するに際し影響を与えることが考えられること、また中皮腫症例に限らず通常診療時から臨床医と画像診断医の間で行われる知識・意見の交換が画像レポートに反映されると考えられることから、CT レポートはその記載医の医療レベルのみでなく各医療機関全体のレベルを推し量る一つの目安になりうる。よってこれを評価することで、各医療機関の中皮腫をはじめとする石綿関連疾患に対する平均的医療レベルを類推することがある程度可能であると考えた。

“不整なし”

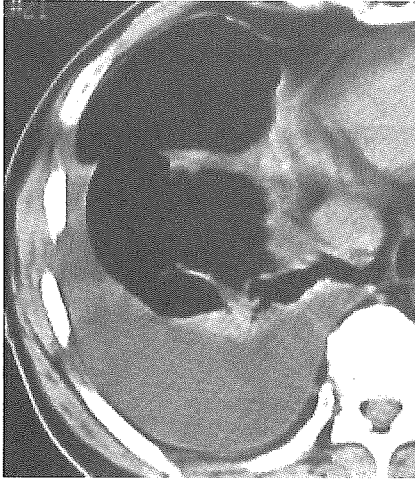


図 1

“軽度不整”

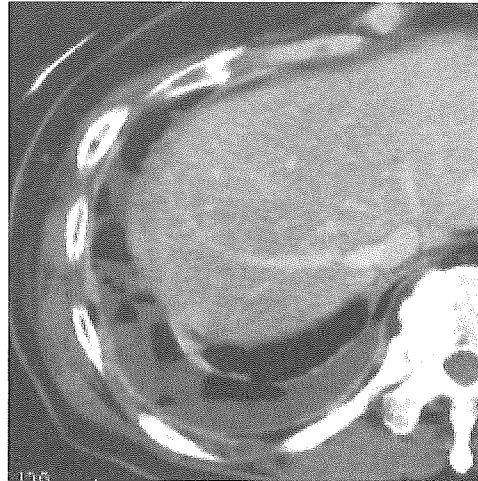


図 2

“高度不整”

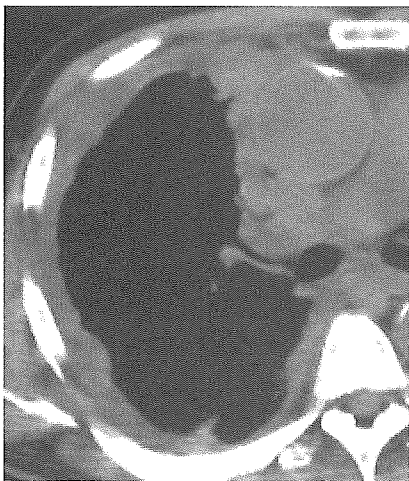


図 3

“腫瘤形成”

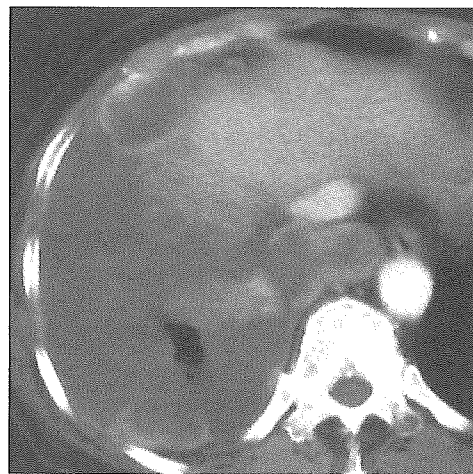


図 4

【結果と考察】

(1)胸膜プラークについての検討

胸部CTが得られたのは212例中188例で、そのうち胸膜プラークを認めたのは79例(42.0%)であった。このうち胸膜プラークに石灰化を伴った症例は34例(18.1%)であった。

胸部単純写真は184例について検討し、胸膜プラークを認めたのは18例(9.8%)であった。若干母集団が違ふものの胸部単純写真での胸膜プラークの検出率はCTの1/4程度とかなり低くなっており、微細な胸膜プラークの検出にはCT検査が必要と考えられた。

次にCTにて胸膜プラークを認めた79例のうち、評価対象としたCTの画像レポートが得られた58例についてその記載所見を調べた。“胸膜プラークあり”という内容の記載があったのは7例(12.1%)のみであり、さらにこの7例中4例は同一病院の症例であり、これらの症例を除くと54例中3例(5.6%)とさらに胸膜プラークの記載率は低下する。また“胸膜肥厚”や“胸膜石灰化”があるとの記載はあるが、石綿関連病変の示唆や“胸膜プラーク”の記載が無い例が12例(20.7%)あり、残りの39例では胸膜肥厚についての記載は全くなかった。これら胸膜プラークの記載率の低さは、臨床の場での胸膜プラークとその画像所見に対する認知度が低いことが原因と考えられる。よって、後述するように悪性所見に乏しい比較的初期の中皮腫症例において中皮腫を疑う積極的根拠となりえる胸膜プラークの画像所見に対する認識を高める必要があると考える。

(2)胸膜中皮腫診断時CTについての検討

胸膜中皮腫診断時のCT画像が得られたのは213例中117例で、この117例について胸膜所見を“不整なし”、“軽度不整”、“高度不整”、“腫瘤形成”の4段階に分けた結果とT分類との対比は表2に示すごとくである。良性病変も十分考えられる軽度不整までの所見が22例(18.8%)で、その他95例(81.2%)の症例はCT上悪性を疑う高度の不整像を呈していた。当然のことではあるが、“不整なし”症例は全例T1で“軽度不整”症例も1例を除く全例がT1症例で胸膜不整所見が軽度の例では進行度が低かった。これに対し、“高度不整”や“腫瘤形成”などの悪性を強く疑う症例では、“高度不整”で71.1%がT3以上症例で、“腫瘤形成”では91.2%がT3以上で42.1%が手術不能なT4症例とかなり進行した状態であった。

表2 胸膜中皮腫診断時CT画像(全117例)における胸膜所見とT分類の対比

	不整なし 11例	軽度不整 11例	高度不整 38例	腫瘤形成 57例
T1	11	12	11	4
T2	0	0	0	1
T3	0	1	20	28
T4	0	0	7	24

これらの CT レポートについて、胸膜不整の記載の有無と悪性病変を示唆する記述の有無に関して調べた。“不整なし”群 11 例中 CT レポートが確認できたのは 6 例で、全例で胸膜の不整像は無いとされていた。悪性病変の可能性を示唆する記述があったのは 2 例(33.3%)であった。軽度不整群 11 例は 11 全例の CT レポートが確認でき、胸膜不整の記載は 6 例(54.5%)で認めた。悪性病変を示唆する記述を含んだ所見の割合は“不整なし”群と比較して増え、5 例(45.5%)に認めた。“高度不整”群 38 例では 29 例の CT レポートが確認可能であり、うち胸膜不整の記載を認めたのは 16 例(55.2%)であった。“軽度不整”群と比較して、胸膜不整は悪性病変を疑う程度が高度になったにもかかわらず、胸膜不整の指摘の割合はほぼ同等であり、悪性を示唆する記載も 13 例(44.8%)と半数以下であり軽度不整群と同等であった。悪性を示唆していない症例での診断は胸膜炎や炎症後変化としたものが多かった。“腫瘤形成”群 57 例では 42 例について CT レポートが確認できたが、大多数の 40 例(95.3%)で胸膜不整ありとの記載があった。しかし、このうち悪性の示唆がある症例は 37 例と若干減少し、その画像診断の主なものには円形無気肺、動脈瘤などであった。

これらの結果からより良い治療成績が期待される手術適応となりやすい T2 以下症例を早期診断していくには、軽度の不整にも注意し、積極的に胸腔鏡下生検なども考慮し診断を進めていく必要があると考える。しかしながら当然やみくもに生検を行えば、中皮腫以外の良性胸膜病変に必要な以上の侵襲を加えることとなるため、胸水中ヒアルロン酸値、石綿ばく露歴の有無やその医学的根拠となる胸膜プラークの有無にも注目し総合的に判断し、必要な症例では生検から治療へと進めていく必要がある。

【まとめ】

平成 15 年の死亡票で中皮腫とされた 878 例中、関連医療機関からカルテ、レントゲンフィルムなどの医療情報の提供があった、212 例を対象にカルテ・画像の調査を行った。

CT 画像が得られた 188 例中 79 例(42.0%)に胸膜プラークを認めたが、胸部単純写真では 184 例中 18 例(9.8%)しか胸膜プラークを指摘できず、その診断能は CT に比較してかなり劣っていた。胸膜プラークを認めた症例の CT 所見の検討では、胸膜プラークの記載率は 12.1%と低く、胸膜プラークとその画像所見に対する認識がそれほど高くないと考えられた。

胸膜中皮腫診断時の CT 画像が得られた 117 例の検討では、悪性を疑う高度の不整像を呈する症例が 95 例(81.2%)あるのに対し、はっきりした悪性所見を呈さない“不整なし”から“軽度不整”像を呈する症例が 22 例(18.8%)あった。これらの症例は T1 症例が大部分を占め、早期診断には軽度の胸膜不整に留意し、不整の全く無い症例も存在することを認識する必要があると考えられた。中皮腫診断時の CT レポートの検討では、“不整なし”群は 33.3%しか悪性病変が示唆されておらず、“軽度不整”と“高度不整”群では胸膜不整の指摘の程度はそれぞれ 54.5%、55.2%といずれも 55%前後で、悪性の示唆もそれぞれ 45.5%、44.8%といずれも 45%程度と不整の程度が高度になったにもかかわらず画像所見には反映されておらず、胸膜不整の診断能は向上の余地があると考えられる。

CT 画像レポートは個々の医療機関の平均的医療レベルの一つの目安になると考えるが、現時点では胸膜プラークの診断能は低く、胸膜不整の診断能もそれほど高いものではなかった。胸膜プラーク、胸膜不整の診断能を高め、早期から悪性病変を積極的に疑い精査を進めることが中皮腫の早期診断、さらには予後改善に寄与する可能性があると考えた。

(3) 病理組織学的な解析

井内康輝

【研究目的】

アスベストばく露による健康被害のうち、これによって発生する悪性腫瘍は中皮腫と肺がんである。このうち中皮腫については臨床診断として確実な方法がないために、中皮腫であることの確定診断としては病理診断が重視される。しかしこれまでは、各医療機関で経験する例が少なく、かつ病理学的にも確定診断をつけ難い腫瘍のひとつであることから、中皮腫の病理診断の精度に問題がないとはいえない。

そこで本研究は、中皮腫と診断されている例の病理組織標本及び細胞診標本を再検討して、診断の確からしさを検証することで、今後の病理診断の精度向上のために資することを目的とする。

【研究方法】

遺族及び医療機関から合意のえられた 113 例の病理組織標本あるいは細胞診標本が全国の医療機関から送付されてきたが、うち 2 例は検討から除外した。その 2 例は、喀痰細胞診のみが 1 例、極めて組織が微量な例が 1 例であり、いずれも診断は不可能であることが除外の理由である。これら 113 例については医療機関名と患者名は標本の確認のために最低限必要な情報として入手したが、それ以外の情報、例えば患者の年齢、臨床所見、画像所見、標本の採取部位などの情報は与えられていない。

検討できた 111 例を検討対象となった標本別に以下のように分類した。

1) 細胞診標本のみ	12 例
2) 組織標本 (HE 染色) のみ	9 例
3) 組織標本 (HE 染色) +細胞診標本	2 例
4) 組織標本 (HE 染色) +細胞診標本+当該施設での免疫染色標本	3 例
5) 組織標本 (HE 染色) +当該施設での免疫染色標本	19 例
6) 組織標本 (HE 染色) +当該施設での免疫染色標本+ 自施設での免疫染色標本	6 例
7) 組織標本 (HE 染色) +自施設での免疫染色標本	54 例
8) 組織標本 (HE 染色) +細胞診標本+自施設での免疫染色標本	6 例

自施設での免疫染色とは、10 数種類の抗体を用い S-ABC 法を用いて染色し、判定はまず 2 名の専門病理医が独自に行い、意見が不一致の場合は協議して最終診断とした。

これらを検討した結果にもとづいて、以下の 5 段階で中皮腫の診断の評価を行った。

カテゴリー 1 :	中皮腫の診断は	definitely not
カテゴリー 2 :	中皮腫の診断は	unlikely
カテゴリー 3 :	中皮腫の診断は	possible
カテゴリー 4 :	中皮腫の診断は	probable
カテゴリー 5 :	中皮腫の診断は	definite

【研究結果】

得られた評価をもとにした研究結果は以下のようにまとめられる。

- (1)細胞診標本のみで診断がつけられている例は 10.8%、組織標本を HE 染色のみで診断されている例が 8.1%、HE 染色のみの組織標本と細胞診で診断されている例が 1.8%存在した。すなわち免疫染色を加えないで診断されている例は約 20%であった。
- (2)診断のカテゴリー別に 111 例を分類すると、カテゴリー 5 が 56%、カテゴリー 4 が 21%、カテゴリー 3 が 11%、カテゴリー 2 が 5%、カテゴリー 1 が 7%であった。
- (3)診断方法別にみると、HE 染色のみの組織診あるいは細胞診で診断をつけた例 (23 例) では、カテゴリー 5 が 9%、カテゴリー 4 が 52%、カテゴリー 3 が 35%、カテゴリー 1 が 4%であり、確診とはいえない例が多かった。一方、免疫染色を加えた例 (88 例) では、カテゴリー 5 が 67%、カテゴリー 4 が 13%、カテゴリー 3 が 5%、カテゴリー 2 が 7%、カテゴリー 1 が 8%と、確診に至る例が多くを占めた。
- (4)カテゴリー 1、2 とされた 14 例は診断を訂正することが妥当と考えたが、その場合の診断は以下の通りであった。

腺癌	5 例
胸膜炎	4 例
反応性中皮細胞過形成	2 例
悪性リンパ腫	1 例
Solitary fibrous tumor	1 例
横紋筋肉腫	1 例

- (5)以上の如く、111 例中 14 例 (12.6%) は診断について疑義があることが判明したが、これらは診断時に、免疫染色を加えることによって確診に至ることができることが示唆された。

(4) 疫学的な手法による解析

三上春夫

【背景と目的】

死亡統計で中皮腫が把握可能になったのは、死因コードがICD-10となり中皮腫 C45 がコードされた 1995 年以降である。この年 500 人だった死亡数は 1998 年以降直線的に増加し、2003 年は 878 例、2004 年は 953 例に達した。今回研究班では人口動態調査調査票の目的外使用申請を行い、2003 年の死亡例 878 例について人口動態調査死亡票を使用する承認を得た。このうち遺族の同意の下に診療録、画像、病理標本等を用いて中皮腫診断内容の確認できたものは 278 例であった。本報告において、地域がん登録の罹患資料とも対比しつつ、記述統計に基づいて中皮腫死亡の特性と地理的分布を明らかにする。

【対象と方法】

指定統計の目的外使用申請に基づいて、2003 年に死亡した原死因が中皮腫のもの 878 例について承認された項目を転記した。転記項目の詳細は、氏名、死亡した人の住所、男女別、生年月日、死亡したとき、死亡の原因、死亡したところの種別、施設の所在地又は医師の住所及び氏名、施設の名称、解剖の有無等である。中皮腫は胸膜中皮腫、腹膜中皮腫およびその他の部位の中皮腫を含む。転記した情報に基づいて患者遺族の同意を得られ、かつ診療に当たった医療機関より診療録、画像、病理組織標本等が得られて中皮腫の診療内容を検討可能であった症例は 278 例であった。この 278 例について、性、死亡時年齢、住所地情報等を用いて記述統計を集計した。

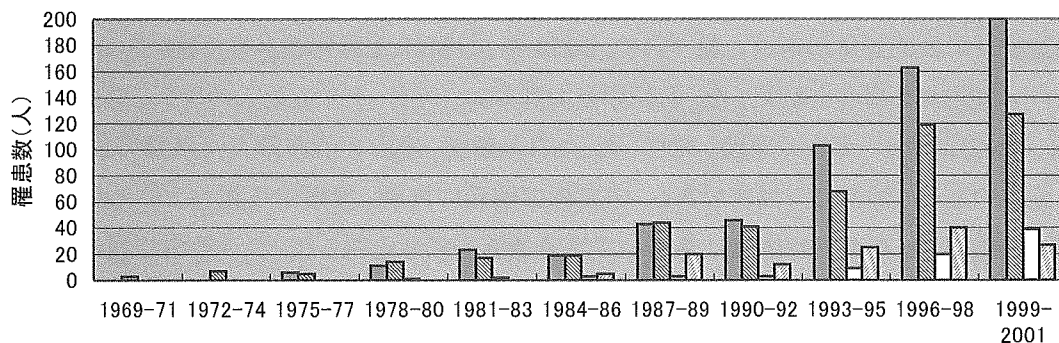
また独自に開発した地理疫学情報システムを用いて死亡時住所を住宅地図上にプロットし、地理的集積の解析を行った。地理疫学情報システムは千葉県がんセンターにおいて開発を継続してきたソフトウェアで、以下の機能を有する。(1)住所表記を住宅地図上にプロットし緯度経度に変換する。(2)環境リスクを想定した各種の関心領域を設定できる。関心領域には、円形、扇形、折れ線からの特定距離、環境測定値のスプライン補間を用いた等高線図、メッシュ地図や行政区界等を設定可能である。(3)設定した関心領域にプロットされたデータを抽出する。(4)関心領域の国勢調査データに基づく性別年齢階級別人口の推計を行う。(5)基準になる関心領域について(4)の機能をもとに観察対象の関心領域の期待数を計算し、(3)の機能で抽出した観察数との比をとってばく露リスクとする。さらにカイ2乗検定とポアソン検定を用いてリスクの検定を行うものである。

地理的集積の評価のために市区町村行政区分地図、および JIS 規格に準拠した 1km メッシュ区分地図への症例の集積度数を調べ、地理的分布の特性を調べた。

【罹患統計にみる中皮腫の推移】

地域がん登録では病理組織診を登録するため 1970 年代からの中皮腫の推移が集計可能である。図1, 2は大阪府、神奈川県、長崎県、千葉県の上記罹患数の増加傾向は大阪府や神奈川県では 1990 年以降顕著になった。しかし、長崎県では 1980 年台と 1990 年代に 2 つのピークを有し、特に後者においては 1997 年にピークを迎えた後、罹患数、罹患率ともに減少傾向に転じている。これに対し同じ首都圏でも千葉県では 2000 年以降増加傾向が顕在化しており、中皮腫罹患の動向には大きな地域差が認められることに留意すべきである。なおいずれの地域がん登録においても、登録数の 9 割が死亡例であり、罹患数および罹患率の推移は死亡統計の推移を反映していると考えてよい。

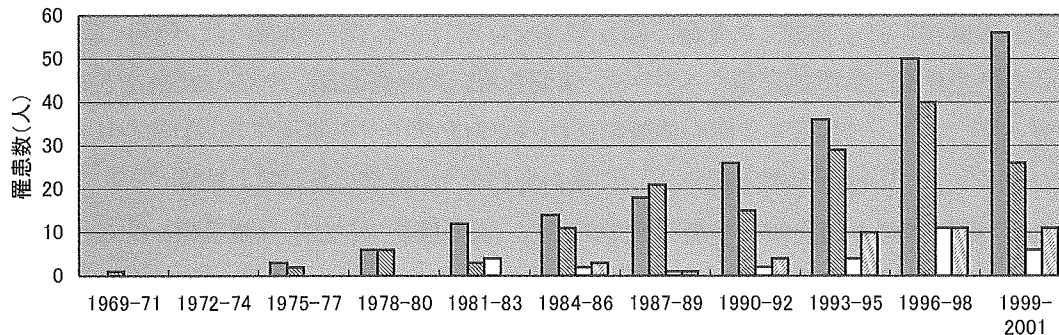
4府県における中皮腫罹患数の推移<男>



資料:大阪府がん登録、神奈川県がん登録、千葉県がん登録、長崎県がん登録

■大阪男 ■神奈川男 □千葉男 □長崎男

4府県における中皮腫罹患数の推移<女>



資料:大阪府がん登録、神奈川県がん登録、千葉県がん登録、長崎県がん登録

■大阪女 ■神奈川女 □千葉女 □長崎女

図1 4府県の地域がん登録資料による性別中皮腫罹患数の推移

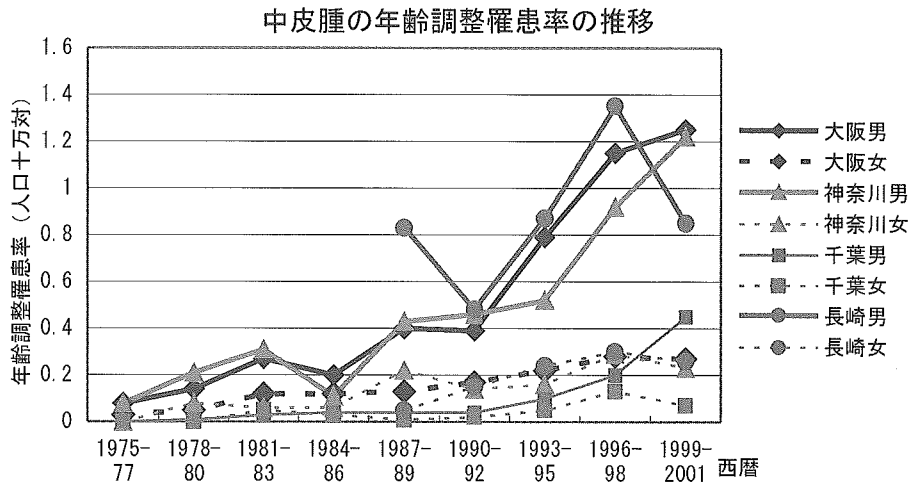


図2 4府県の地域がん登録による年齢調整罹患率の推移

【2003 年の中皮腫死亡例における記述統計の特性と考察】

2003 年の中皮腫死亡例 878 例中研究班として診療録等原資料にさかのぼって診療情報を確認できた症例は本報告書作成時点で 278 例であった。このうち男性は 224 例、死亡時平均 68.7 歳で、女性は 54 例、死亡時平均 73.1 歳、と女性が約 4.4 歳高齢であり、また女性の比率が 19.4% と職業性疾患としては高いことが特徴である。

地方別に見ると、北海道・東北 19 人、関東 75 人、中部 53 人、近畿 62 人、中国・四国 43 人、九州沖縄 26 人で、関東圏が最大規模となっている。また地方別に女性の占める比率では近畿地方が 29.0% と高く、次いで関東地方の 22.7%、中部地方の 20.8% が高率となっている(図3)。

地方別中皮腫死亡数(2003年)

