も必ずしも周知されているとは言い難く、今後、明確な形態学的、免疫組織化学的所見の差異を検討する必要がある。

さらに、女性腹膜中皮腫と、卵巣あるいは腹膜原発の腺癌、特に漿液性腺癌との鑑別が問題となる例が比較的多く認められた点は、日本の中皮腫診断の大きな問題点の一つでもあり、鑑別のための検討をさらに加えていく必要がある。両者には形態学的な類似点があるものの、既に報告されている免疫組織化学的プロファイルの差異、すなわち、中皮腫では calretinin、thrombomodulin などが陽性となり、MOC-31、Ber-EP4、Estrogen Receptor などが陰性となること、WT-1 はいずれの腫瘍でも陽性となることなどを鑑別診断に応用することが重要である[7),8),9)]。

今回の検討では 19 例で「診断困難」とせざるを得ない例があったが、これらの原因の多くは、針生検などで極めて微量な組織しか得られていない場合、得られた組織が壊死・挫滅等で評価できない場合、胸・腹水細胞診で異型細胞が殆ど存在しない、あるいは全く存在しない場合であった。適応例では VATS 等による生検により、より大きな組織を得て、免疫組織化学的染色を加えることよって迅速に確定診断することが重要である。

今後、予後不良である中皮腫の早期診断、適切な治療の選択のため、今回の検討で明らかになった問題点に特に留意して診断作業を行うことが重要である。

【参考文献】

1) Murayama T, Takahashi K, Natori Y and 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.

2) Inai K, Takeshima Y and Kishimoto T: The accuracy of pathological diagnosis of mesothelioma cases in Japan. J Thorac Oncol 2 suppl: 601, 2007.

3) Ordonez NG: The immunohistochemical diagnosis of mesothelioma: A comparative study of epithelioid mesothelioma and lung adenocarcinoma. Am J Surg Pathol: 27: 1031-1051, 2003.

4) Kushitani K, Takeshima Y, Amatya VJ, Furonaka O, Sakatani A and Inai K: Immunohistochemical marker panels for distinguishing between epithelioid mesothelioma and lung adenocarcinoma. Pathol Int. 57: 190-199, 2007.

5) Kushitani K, Takeshima Y, Amatya VJ, Furonaka O, Sakatani A and Inai K:Differential diagnosis of sarcomatoid mesothelioma from true sarcoma and sarcomatoid carcinoma using immunohistochemistry. Pathol Int 58 : 75-83, 2008.

6) US-Canadian Mesothelioma Reference Panel: Churg A, Colby TV, Cagle PC, Corson J, Gibbs AR, Gilks B, Grimes M, Hammar S, Roggli V and Travis WD. The separation of benign and malignant mesothelial proliferations. Am J Surg Pathol 24: 1183-1200, 2000.

7) Ordonez NG: The diagnostic utilities of immunohistochemistry and electron microscopy in distinguishing between peritoneal mesotheliomas and serous carcinomas: a comprehensive study. Mod Pathol 19: 33-48, 2006.
8) Ordonez NG: Value of estrogen and progesterone receptor immunostaining in distinguishing between peritoneal mesotheliomas and serous carcinomas. Hum Pathol 36: 1163-1167, 2005.
9) Takeshima Y, Kushitani K, Amatya VJ and Inai K. The useful antibodies panel for differential diagnosis between peritoneal and ovarian carcinoma. J Thorac Oncol 2 suppl: 611, 2007.

3．現在治療中の中皮腫症例の調査結果

藤本 伸一　青江 啓介　山崎 浩一

【研究の目的】

本研究班では、中皮腫と職業性石綿ばく露との関連を明らかにすべく、主として人口動態調査死亡票にもとづき死亡例による解析を行ってきた。これらの死亡例の解析に加え、本研究では現在治療中の中皮腫症例について調査を行った。中皮腫は石綿ばく露から数十年といった潜伏期を経て発症するといわれており、中皮腫と石綿ばく露の関連を明らかにするためには詳細な職業歴の聴取が必要である。死亡例における調査では、職業歴に関する情報収集は診療録や遺族からのアンケート調査に限られるため詳細な情報収集が困難である場合がある。現在治療中の症例における調査は、患者本人から詳細な職業歴、あるいは居住歴といった情報収集が可能であるため、本研究班の目的である中皮腫と職業性石綿ばく露との関連を明らかにするうえで必要不可欠である。またこの調査は、職業歴にとどまらず、中皮腫におけるより最新の臨床現場の実態を明らかにすることを目的としており、本調査結果は今後の中皮腫における診断、治療における問題点の解決策を模索していく上での基本資料として意義あるものと考える。

【研究の方法】

主として労災病院等の症例について調査を行った。職業歴、喫煙歴などの患者背景、あるいは発見契機、初発症状などの臨床徴候、および画像所見、診断方法、病理所見、治療内容などの臨床所見を含んだ「中皮腫調査票」を当該施設に送付し回答を得た。調査票の記載に際しては、診療録の記載事項のみならず、可能な限り患者本人からの聴取により情報を収集するよう各施設に依頼した。

【調査結果】

(1) 症例の背景

全国の労災病院を中心とした 31 施設から 108 例について調査票を回収した。それらの患者背景を表 1 にまとめた。男性 89 例（82.4%）、女性 19 例（17.6%）で、年齢の中央値は 61 歳（35～80 歳）であった。中皮腫の発生部位は、胸膜 97 例（89.8%）、腹膜 7 例（6.5%）、心膜 2 例（1.9%）、精巣鞘膜 1 例（0.9%）であり、胸膜、心膜のいずれを原発とするか判別が困難な症例が 1 例あった。組織型は、上皮型 61 例（56.5%）、二相型 19 例（17.6%）、肉腫型 17 例（15.7%）、不明な症例が 11 例であった。

表１．患者背景

性別	男	89 例
	女	19 例
年齢	中央値	61 歳
	範囲	35～80 歳
発生部位	胸膜	97 例
	腹膜	7 例
	心膜	2 例
	精巣鞘膜	1 例
	胸膜・心膜	1 例
組織型	上皮型	61 例
	二相型	19 例
	肉腫型	17 例
	不明	11 例

(2) 診断方法

診断方法について表２にまとめた。胸腔鏡あるいは腹腔鏡下の生検が 54 例、開胸生検が 28 例、針生検が 18 例であり、胸水細胞診にて診断された症例が 3 例あった。また画像所見のみで中皮腫と診断されている症例が 2 例見られた。

表２．診断方法

胸（腹）腔鏡	54 例
開胸	28 例
針生検	18 例
細胞診	3 例
画像	2 例
不明	3 例

(3) 石綿ばく露歴

診療録に記載されている職業歴に加え、調査票を用いたアンケートにより職業歴を確認し、職業性石綿ばく露と中皮腫発症の関連について検討した。108 例中 94 例（87.0%）において職業性の石綿ばく露があるものと考えられた。その主な内訳は、造船所内の作業が 24 例、建設作業が 17 例、配管作業が 9 例、電気工事に関わる作業が 8 例、機器器具の製造が 7 例、石綿製品製造に関わる作業、自動車製造や補修作業に関わる作業が各 5 例である。そのほかの職種も含めて表３にまとめた。詳細な職業歴の聴取においても、14 例（13.0%）は職業性の石綿ばく露が明らかにならなかった。この 14 例のうち 2 例は、幼少

時に建材置き場や石綿製造工場の近くに住んでいたことがあるとのことで、環境ばく露の可能性が示唆された。

また、職業性石綿ばく露が示唆された症例の、初回石綿ばく露の年齢の中央値は 22 歳（11～49 歳）、石綿ばく露期間の中央値は 29 年間（1～60 年間）、石綿ばく露から中皮腫発症までの潜伏期間の中央値は 41 年間（4～60 年間）であった。

表 3．石綿ばく露状況の一覧

造船所内の作業	24 例
建設作業	17 例
配管作業	9 例
電気工事	8 例
機器器具の製造	7 例
石綿製品製造	5 例
自動車製造	5 例
鉄鋼製品製造	3 例
レンガ、陶磁器製造	3 例
同居者に石綿作業者あり	3 例
繊維製品製造	2 例
倉庫内の作業	2 例

塗装業	2 例
化学工場内の作業	1 例
セメント製品製造	1 例
金属製品製造	1 例
その他の石綿関連作業	1 例
石綿関連施設の近隣に居住	2 例
非石綿関連作業	8 例
主婦	3 例
不明	1 例

（4）画像所見

各当該施設より診断時の画像所見について回答を得た。胸水貯留は 75 例（69.4%）、胸膜プラークは 44 例（40.7%）において認められた。石綿肺、円形無気肺の所見を有する症例はそれぞれ 1 例、2 例のみであった。また 28 例について、特に胸部 CT における胸膜不整像に着目して検討したところ、全例に胸膜の不整像が認められ、軽度不整 6 例（21.4%）、高度不整 8 例（28.6%）、腫瘤形成が 14 例（50.0%）に認められた。

表４．画像所見のまとめ

所見	有無	症例数	有所見率（%）
胸水	有	75	69.4
	無	33	
胸膜プラーク	有	44	40.7
	無	64	
石綿肺	有	1	0.9
	無	107	
円形無気肺	有	2	1.9
	無	106	

（5）治療内容

初回治療の内容について検討した。108 例のうち 104 例について回答が得られた。39 例（37.5%）が初回治療として外科手術を施行されていた。このうち 12 例は術後に全身化学療法を、また 6 例は全身化学療法に加え放射線療法を施行されていた。全身化学療法は 75 例において施行されていた。化学療法のおもなレジメンとしては、シスプラチン＋ペメトレキセドが 24 例、ゲムシタビン＋ビノレルビンが 14 例、シスプラチン＋ゲムシタビンが 7 例において選択され施行されていた。化学療法のレジメンの内訳について表５にまとめた。

表５．化学療法のレジメンの内訳

シスプラチン＋ペメトレキセド	24 例
ゲムシタビン＋ビノレルビン	14 例
シスプラチン＋ゲムシタビン	7 例
カルボプラチン＋ゲムシタビン	3 例
カルボプラチン＋ペメトレキセド	2 例
シスプラチン＋ゲムシタビン＋ビノレルビン	4 例
ゲムシタビン	1 例
シスプラチン＋ゲムシタビン＋イリノテカン	1 例
カルボプラチン＋ビノレルビン	1 例
カルボプラチン＋パクリタキセル	1 例
不明	17 例

【考察】

平成 17 年から 19 年の間に治療中であった中皮腫症例 108 例について検討した。現在治療中の症例を対象とする本研究の最大の特徴は、本研究班の目的である職業性石綿ばく露と中皮腫の発症に関連して、詳細な職業歴を患者本人から聴取することが可能である点である。その結果、全体の 80%以上の症例において職業性の石綿ばく露が示唆された。これは従来海外からの報告では指摘されていたが[1)]、我が国ではこれまでに大規模な調査が行われておらず明らかにされていなかった。これらの職業歴の中には、診療録に記載されている職業歴の聴取のみでは明らかにならなかったものも含まれている。また石綿ばく露期間の中央値は 29 年であり、また石綿ばく露から中皮腫発症までの期間の中央値は約 40 年であった。このように石綿ばく露から中皮腫の発症には数十年にも及ぶ潜伏期があることが多く、石綿ばく露歴がある場合でも患者本人が認識していない場合もある。中皮腫の診療にあたっては石綿ばく露に関連する職種について認識した上で、学校卒業時から経年的に詳細に職業歴を聴取することの重要性が改めて示唆されたといえる。

画像所見においては、胸水を呈する症例が多く約 70%の症例で認められており、胸膜中皮腫の初期病変としての重要性が再確認された。石綿ばく露を裏付ける重要な所見である胸膜プラークを呈する症例は全体の約 40%にとどまっており、画像上胸膜プラークを伴わない中皮腫症例が多数あることが改めて示された。また同様に石綿関連病変である石綿肺や円形無気肺の所見をともなう症例はほとんどなく、これらの所見の有無は中皮腫診断の手がかりとはならないことが改めて示された。詳細な職業歴あるいは居住歴の聴取こそが中皮腫診断の重要な足がかりとなることが再認識されたといえる。

中皮腫の発生部位については、胸膜が 97 例と 80%以上を占めており、これも従来の報告とほぼ一致するものであるが、腹膜や心膜あるいは精巣鞘膜に発生する症例も散見されている。今後中皮腫全体の患者数が増えていくことが予想されていることを考えると、これらの比較的まれな中皮腫に関してもその発症が増えてくる可能性があり、今後、症例の集積による知識の啓蒙が必要になるものと思われる。

中皮腫の治療に関しては、早期症例に対しては胸膜肺全摘出術を中心とした手術療法が、また進行期症例にたいしては全身化学療法が治療の中心となっているが、手術療法に加え化学療法あるいは放射線療法を組み合わせたいわゆる集学的治療を施行されている症例も散見された。全身化学療法に関してはシスプラチン、ペメトレキセド、ゲムシタビン、ビノレルビンが主として選択され、併用化学療法として施行されている症例が多い。特に複数の主要な葉酸代謝酵素を同時に阻害することにより抗腫瘍効果を示すとされるペメトレキセドは、本研究期間内に国内においても臨床試験を経て一般臨床に導入された。臨床試験[2)]において有用性が示されたシスプラチンとペメトレキセドの組み合わせが今後第 1 選択として投与されていくことと思われるが、中皮腫においては、今後高齢患者が増加することが予想され、そのような症例はさまざまな合併症を有している可能性がありシスプラチンの投与は難しい。そのような症例に対する適切な化学療法の選択は今後の課題である。

早期症例に対する外科手術に化学療法、放射線療法などを加える集学的治療の構築も含め、臨床病期や年齢、合併症など、患者の状態に応じた治療戦略を模索していく必要がある。

【まとめ】

平成 17 年から 19 年度中に治療中であった 108 例の中皮腫症例について調査を行った。発症年齢の中央値は 61 歳で、男性が 80%以上を占めた。中皮腫の発生部位では胸膜が約 90%を占めていた。詳細な職業歴の聴取により、全体の 80%以上の症例が石綿ばく露にかかわる職業歴を有していることが明らかとなった。また、胸部の画像検査では胸水貯留は約 70%の症例に認められるものの、石綿ばく露の指標である胸膜プラークを呈する症例は半数以下であった。石綿ばく露に関連する職業歴があり、胸水貯留を呈する症例に対しては、胸膜プラークの有無にかかわらず胸腔鏡などの積極的な検査を考慮し、免疫染色を含めた病理学的な組織診断を行うことが必要である。治療に関しては、外科手術の適応となる早期症例については集学的治療の構築が必要であり、また全身化学療法の適応となる進行期症例に対してはペメトレキセドが臨床導入されたもののその治療成績はいまだ十分とは言えず、患者の状態に応じた治療戦略について引き続き検討が必要である。

【文献】

1) Yetes DH, Corrin B, Stidolph PN, Browne K: Malignant mesothelioma in south east England: Clinicopathological experience of 272 cases. Thorax; 52: 507-512, 1997.
2) Vogelzang NJ, Rusthoven JJ, Symanowski J, et al. Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma. J Clin Oncol 21; 2636-44, 2003.

4. 石綿ばく露の基礎研究

(1) 石綿小体の計数からみた石綿ばく露の推移

木下 博之

【目的】

建材や工業材料として大量に用いられてきた石綿については、これまで主に労働者の安全・健康確保の点からばく露対策がすすめられてきたが、明らかな職業歴を有しない住民のばく露にも注目が集まっている。そこで、法医剖検試料での石綿小体の計数値を指標として石綿ばく露の経年的な推移を検討した。

【方法】

兵庫県の阪神地区（芦屋市、西宮市、尼崎市、伊丹市、宝塚市、川西市、猪名川町）における法医解剖を担当している兵庫医科大学法医学講座において、1974 年から 1987 年に行われた法医解剖例のうち、肺組織の保存されている 530 例のホルマリン固定肺組織を用いた。肺組織中の石綿小体を検出・計数することで石綿ばく露の評価を行った。なお保存されている組織は肺の一部のみであり、採取部位は一定していない。また、これまでの検討にて、10 歳未満の小児例からは石綿小体がほとんど検出されなかったことから、10 歳未満の例は検討対象から除外した。

石綿小体の計数のための試料の調製は神山の方法[1]に従った。肺組織を組織消化液（クリーン 99 K-200®）にて溶解、定容化したのちメンブランフィルターにてろ過し、石綿小体を捕集した。ろ過したフィルターをスライドグラスに固定後、位相差顕微鏡を用いて標本内の石綿小体数を連続的・系統的に計測し、計測値から 1g 乾燥肺あたりの石綿小体濃度を算出した。なお、検出下限値（標本から仮に 1 本の石綿小体が検出された場合の肺乾燥重量 1g あたりの石綿小体数）は 100 本以下に設定し、標本から石綿小体が観察されなかった例は 100 本以下に分類した。なお本研究は兵庫医科大学倫理委員会の承認を得て行った。

【結果および考察】

対象とした 530 例の年齢性別分布は、男性 376 例(年齢 10 歳から 85 歳、平均：44.92 ±14.46 歳)、女性 154 例（年齢 10 歳から 86 歳、平均：47.79±18.99 歳）であった。年齢性別分布を図 1 に示す。対象男性では 40 歳代にピークがあり、女性では 30 歳代にピークがみられた。

石綿小体の検出数を図 2 に示す。今回対象とした 530 例のうち, 肺乾燥重量 1g あたり

101 本以上の石綿小体が観察された例は 108 例(20.4%; 男性 87 例(23.1%)、女性 21 例(13.6%))であった。最も多く検出された例では、肺乾燥重量 1g あたり 68,687 本の石綿小体が観察され、職業性ばく露があったと推定されるレベルであった。しかし、今回の検討ではこの例の職業歴についての調査はできなかった。

図1. 530例の年齢性別分布

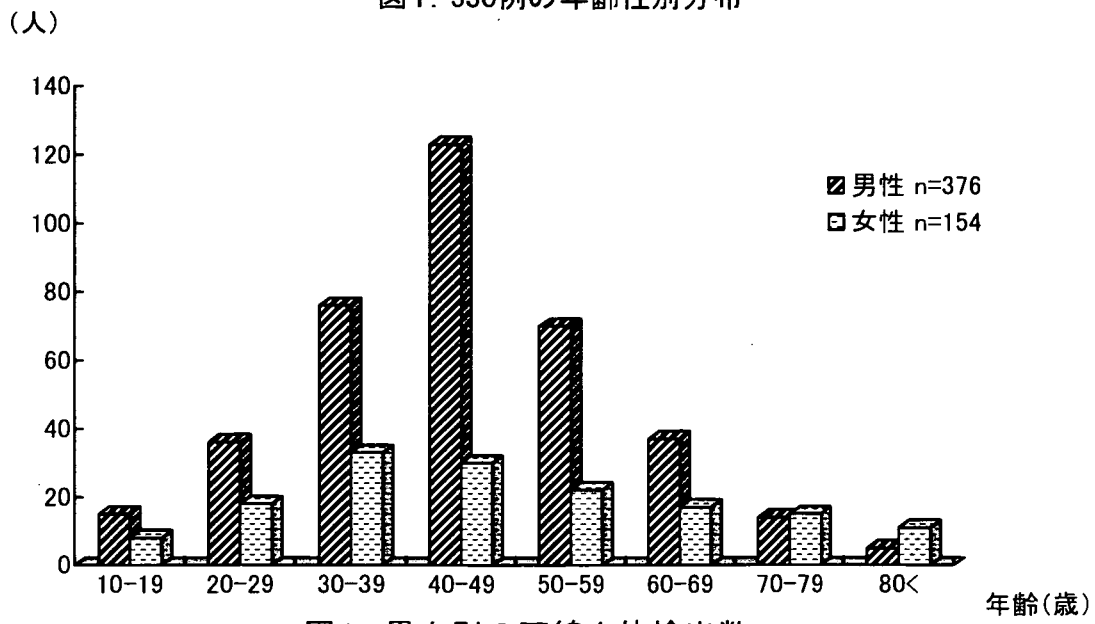
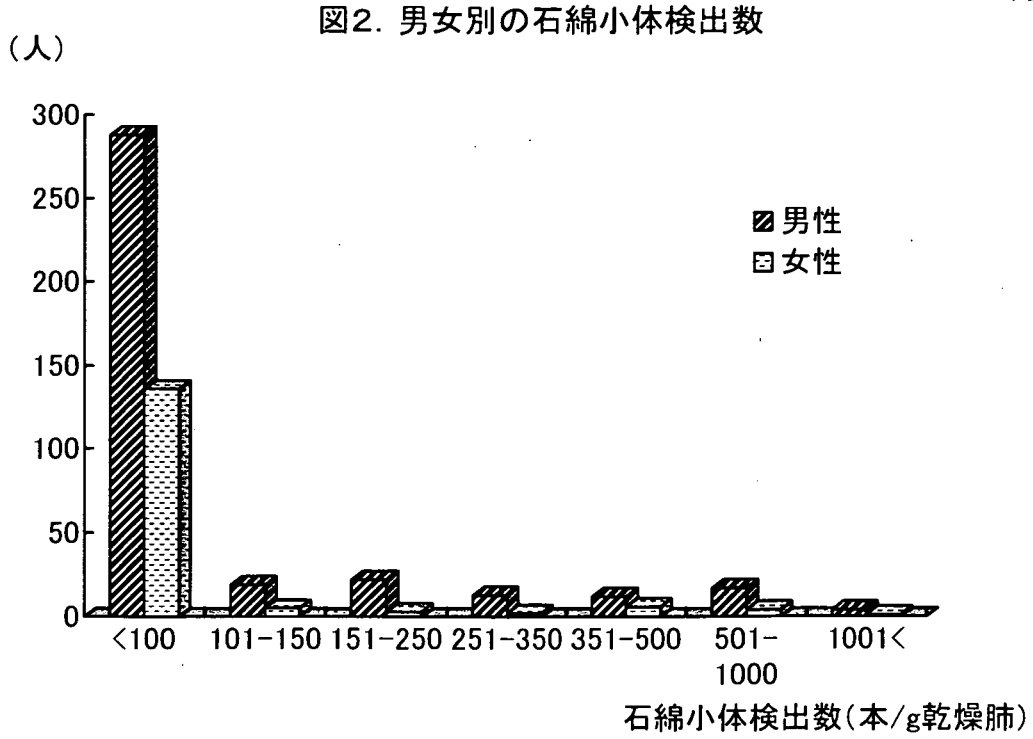
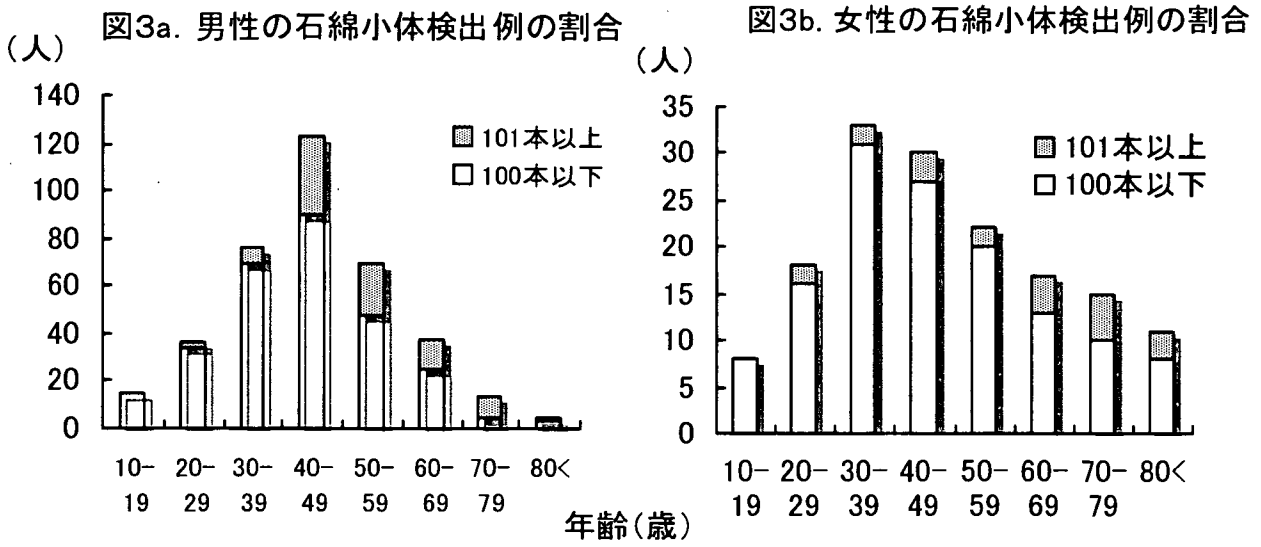


図2. 男女別の石綿小体検出数



年齢階級別にみた 101 本以上の石綿小体検出例の割合を図３に示す。男性では 40 歳代以降（男性；30 歳代：9.2%、40 歳代：26.8%、50 歳代：31.4%、60 歳代：32.4%、70 歳代：64.2%）で、女性では 60 歳代以降（女性；40 歳代：10.0%、50 歳代：9.1%、60 歳代：23.5%、70 歳代：33.3%）で比較的高率に 101 本以上の石綿小体が観察された。男女とも年齢の増加とともに 101 本以上の石綿小体が検出される割合が高くなる傾向がみられるが、20 歳代の試料からも石綿小体が検出された例もみられた。



101 本以上の石綿小体が観察された例について、男女別に検出数と年齢分布をみた（図４）。

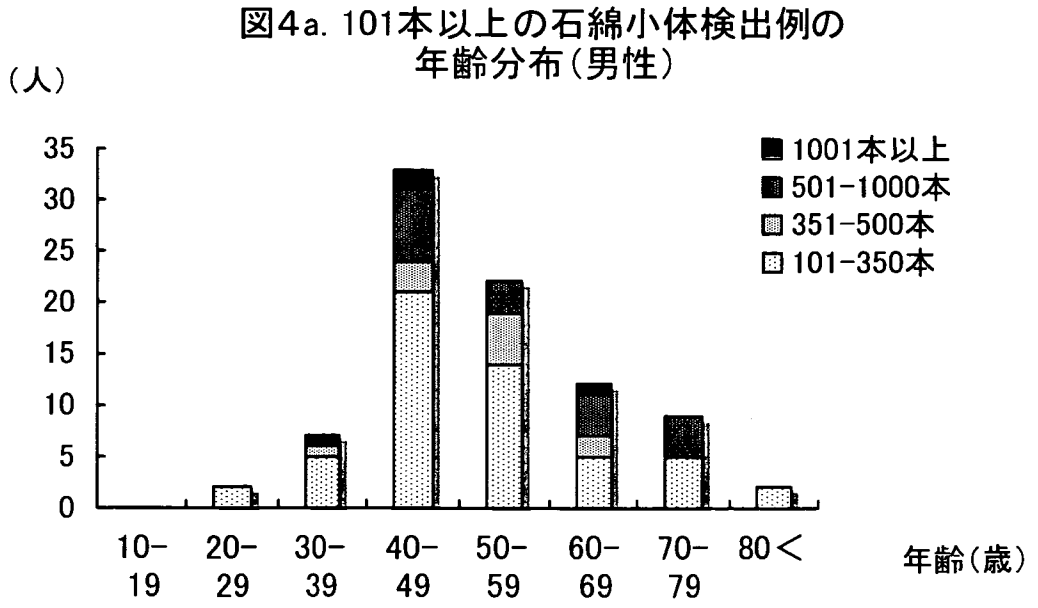
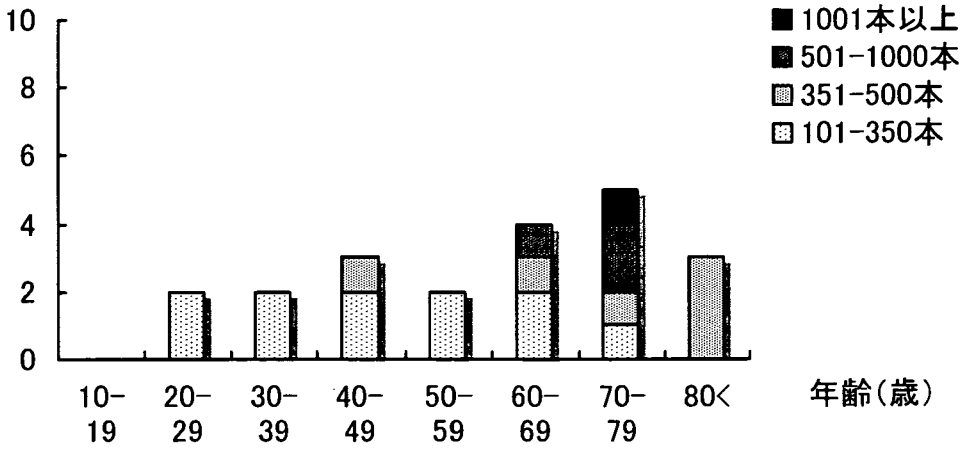


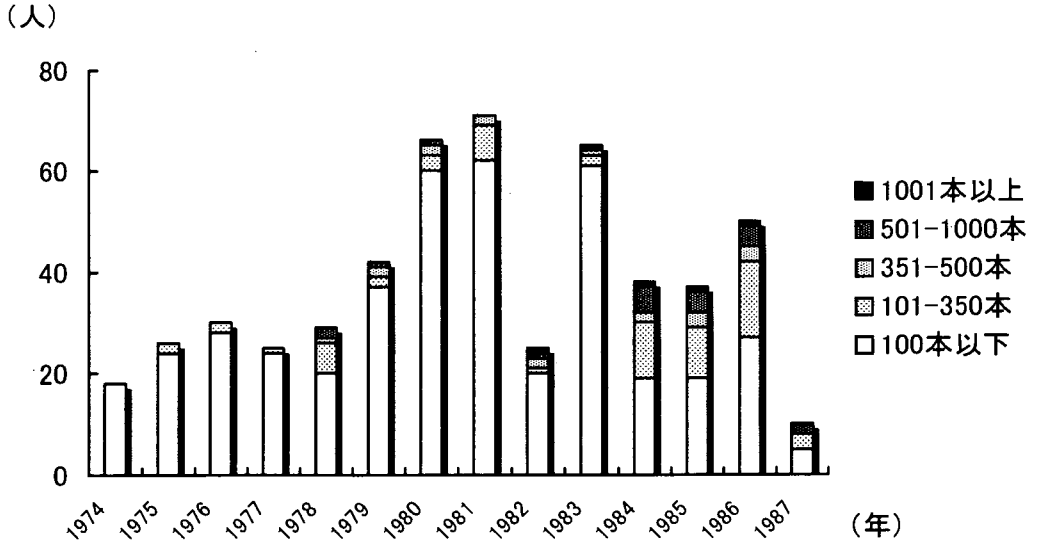
図4b. 101本以上の石綿小体検出例の
年齢分布(女性)



男女とも、60 歳代、70 歳代といった年齢層で、石綿小体検出数の多い例の割合が高くなる傾向がみられた。

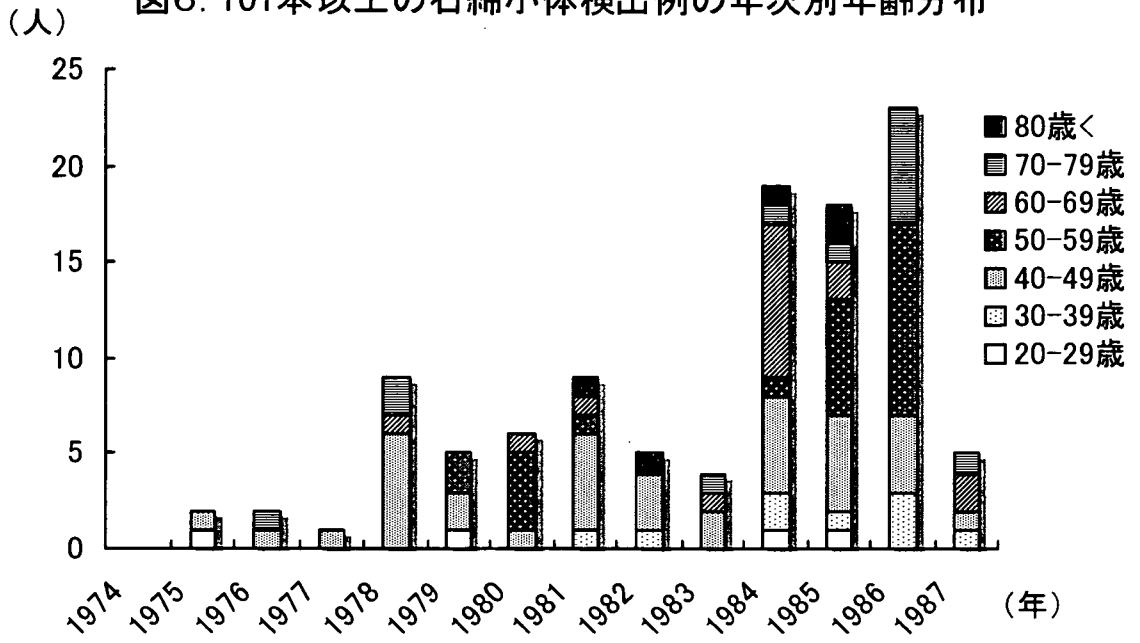
剖検年次別にみた石綿小体検出例の割合を図５に示す。また、図６に 101 本以上の石綿小体が観察された例を年齢別に示す。

図5. 年次別にみた石綿小体検出例



1970 年代後半から 101 本以上の検出例が徐々に増加する傾向にある。

図6. 101本以上の石綿小体検出例の年次別年齢分布



【まとめ】

肺組織からの石綿小体検出数は、年齢層が高くなるに従い男女とも増加する傾向がみられた。この結果から、きわめて低いレベルではあるが、日常生活における石綿へのばく露が示唆される。

石綿ばく露の経年的な変化をみた場合、今回検討した 1970 年代半ばから 1980 年代半ばにかけての期間には、徐々にではあるが、101 本以上の石綿小体検出例の割合が増加する傾向がみられる。この点は今後さらに検討をすすめる必要がある。

【参考文献】

1) 神山宣彦　病理と臨床 22(7) 667-674, 2004.

おわりに

職業性石綿ばく露によって発生する中皮腫他の石綿関連疾患病について、臨床、疫学および基礎的な検討を行ってきた。

平成 16、17 年に全国で死亡した中皮腫患者と職業性石綿ばく露の研究についても、平成15年に死亡した症例と同様に70%を超える人々が職業性石綿ばく露によって発生していた。この 3 年間の研究によって、日本の中皮腫発生に職業性石綿ばく露が大きく関わっていることが明らかとなった。また、本研究を行ったことで、日本における過去から現在までの中皮腫や石綿関連疾患の診断および治療の現状などが解明されたのではないかと考えている。

今後は、すでに職業性石綿ばく露を受け、石綿による健康管理手帳を所有している労働者の皆様の中皮腫発生を早期に診断し、治療を行うことが、我々に課せられた課題と受け止めている。

しかし、石綿肺や石綿肺がんなどについては、その診断や診断基準となる基礎的な検討にとどまった。今後、これら中皮腫以外の石綿関連疾患についても臨床、疫学、および基礎的な手法を用いた十分な検討が必要であると思われる。