

疑われる場合は、calretinin、D2-40、CAM5.2、CEA、TTF-1、desmin、thrombomodulin、WT-1などを、肉腫型中皮腫が疑われる場合はcalretinin、D2-40、CAM5.2、AE1/AE3、Desmin、 α -SMAなどである。また、必要に応じてCK7、CK20、EMA、CA19-9、SP-A、CA125、Ber-EP4、MOC-31、myoglobin、myf-3、CD34、LCA、CD20、UCHL-1、estrogen receptor (ER)などの抗体を用いた。さらに、適宜、オートクレイブを用いた抗原賦活化を加えた。なお、検討に供された病理材料は、119例中104例(87.4%)においてHE染色に加えて免疫組織化学的染色結果から診断された例である。(表2)

表2. 病理学的検討材料の種類を経年の差異

	平成15年-17年		平成18年-19年	
		(%)		(%)
細胞診のみ	46	(12.0)	9	(7.6)
組織診(H&E)のみ	21	(5.5)	5	(4.2)
細胞診+組織診	7	(1.8)	1	(0.8)
組織診+免疫染色	308	(80.7)	104	(87.4)
計	382	(100)	119	(100)

- (2) 臨床病理学的検討会の実施：平成21年12月1日、平成22年1月12日の2回にわたり、内科医4名(T.K.、K.G.、K.A.、S.F.)、放射線科医1名(K.K.)、病理医2名(K.I.、Y.T.)が集まり、各症例について全ての資料を用いて臨床病理学的に中皮腫としての診断が、妥当か否かの検討を行った。すなわち、画像所見、臨床経過、免疫組織学的染色を含む病理所見の見直しによる診断の妥当性の総合的判定を行った。
- (3) 中皮腫としての妥当性は、判定困難、カテゴリー1 (definitely not) (明らかに中皮腫でない)、カテゴリー2 (probably not) (多分、中皮腫でない)、カテゴリー3 (possible) (中皮腫である可能性がある)、カテゴリー4 (probably) (多分中皮腫である。)、カテゴリー5 (definite) (中皮腫である) の6段階に分けて判定した。

【結果】

- (1) 平成18年および19年における中皮腫での死亡例の診断カテゴリーの割合は、判定困難2例(1.7%)、カテゴリー1、13例(11.0%)、カテゴリー2、8例(6.7%)、カテゴリー3はなし、カテゴリー4、28例(23.5%)、カテゴリー5、68例(57.1%)となった。(表3) 中皮腫の可能性が低いと考えられた症例、すなわちカテゴリー1と2をあわせると119例中の17.6%となり、平成15年から17年例の中皮腫での死亡例調査における17.0%とほぼ同様の値となった。(表4)

表 3. 診断カテゴリーの割合(平成 18 年-19 年)

	平成 18 年の症		平成 19 年の症		総計(%)	
	例数	(%)	例数	(%)	例数	(%)
判定困難	0		2	(3.1)	2	(1.7)
カテゴリー 1	8	(14.5)	5	(7.8)	13	(11.0)
カテゴリー 2	4	(7.3)	4	(6.3)	8	(6.7)
カテゴリー 3	0		0		0	
カテゴリー 4	12	(21.8)	16	(25.0)	28	(23.5)
カテゴリー 5	31	(56.4)	37	(57.8)	68	(57.1)
総計	55	(100)	64	(100)	119	(100)

表 4. 診断カテゴリーの割合の年次別比較
(平成 15 年-17 年 vs 平成 18 年-19 年)

	平成 15 年-17 年		平成 18 年-19 年	
	例数	(%)	例数	(%)
判定困難	19	(5.0)	2	(1.7)
カテゴリー 1	35	(9.2)	13	(11.0)
カテゴリー 2	30	(7.9)	8	(6.7)
カテゴリー 3	26	(6.8)	0	
カテゴリー 4	58	(15.2)	28	(23.5)
カテゴリー 5	214	(55.9)	68	(57.1)
総計	382	(100)	119	(100)

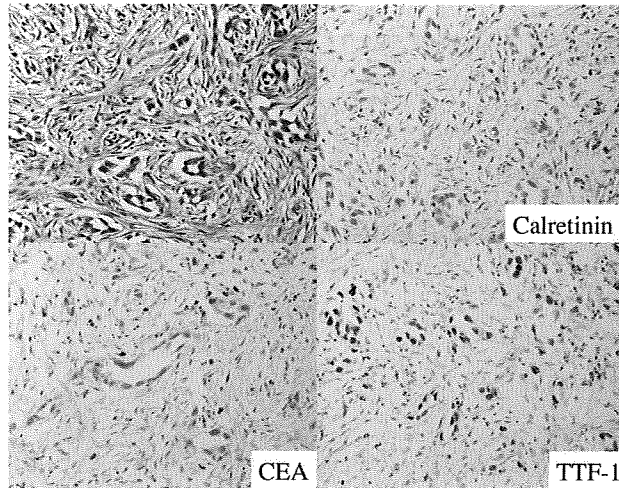
- (2) 中皮腫でない、あるいは、中皮腫でない可能性が高いとされた例(カテゴリー 1+2)の内訳は、男性では、胸膜例は、肺癌 8 例(腺癌 5 例、非小細胞性肺癌 2 例、高悪性度神経内分泌癌 1 例)、胸膜炎 1 例、腎癌の胸膜転移 1 例、腹膜例では腺癌 1 例、扁平上皮癌 1 例、未分化癌 1 例であった。(表 5-1) 一方、女性では、胸膜例は、肺癌 2 例(腺癌 1 例、大細胞癌 1 例)、孤立性線維性腫瘍 1 例、腹膜例では腺癌 2 例、子宮内膜間質肉腫 1 例、心膜例では、線維性心膜炎 1 例であった。(表 5-2) 診断をカテゴリー 1 とした例を図 1、図 2 に、画像的に中皮腫としては非典型的な例を図 3 に示す。

表5-1. 中皮腫でないとされた例(男性)(平成 18 年-19 年)

	死亡時 年齢	部位	病理組織学的診断
1	76	胸膜	Adenocarcinoma
2	57	胸膜	Adenocarcinoma
3	70	胸膜	Adenocarcinoma
4	80	胸膜	Adenocarcinoma
5	72	胸膜	Adenocarcinoma
8	81	胸膜	Non-small cell carcinoma
9	75	胸膜	Non-small cell carcinoma
7	65	胸膜	High grade neuroendocrine carcinoma
6	62	胸膜	Fibrous pleuritis
10	70	胸膜	Metastatic carcinoma (from renal cell carcinoma)
11	64	腹膜	Adenocarcinoma, NOS (from lung)
12	67	腹膜	Squamous cell carcinoma of small intestine
13	71	腹膜	Undifferentiated carcinoma

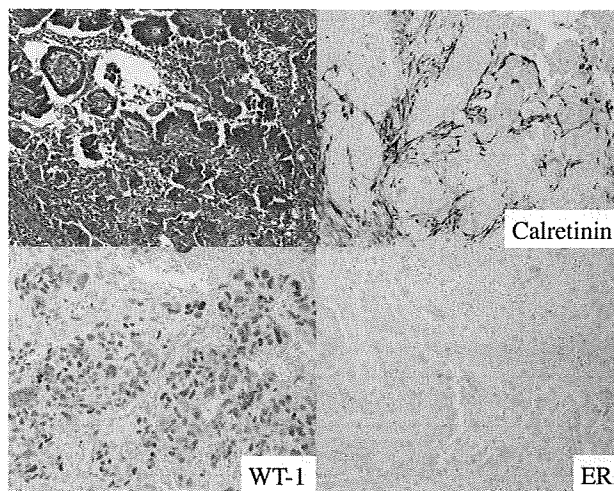
表5-2. 中皮腫でないとされた例(女性)(平成 18 年-19 年)

	死亡時 年齢	部位	病理組織学的診断
1	62	胸膜	Adenocarcinoma
2	82	胸膜	Large cell carcinoma
3	82	胸膜	Fibrous pleuritis
4	75	胸膜	Solitary fibrous tumor
5	78	腹膜	Metastatic Adenocarcinoma from female genital tract
6	74	腹膜	High-grade endometrial stromal sarcoma
7	69	腹膜	Serous adenocarcinoma
8	85	心膜	Pericarditis



Category 1: Pulmonary adenocarcinoma

図1.肺腺癌が中皮腫とされていた例(72才、男性。胸膜例。)
腫瘍は異型腺管の浸潤性増殖よりなるが、calretinin陰性
CEA陽性、TTF-1陽性であることから肺腺癌と診断できる。



Category 1: Serous papillary adenocarcinoma

図2.腹膜に浸潤性に広がる漿液性腺癌が中皮腫とされていた例(69才、女性。腹膜例)
腫瘍は異型細胞の著明な乳頭状増殖よりなるが、calretinin陰性、WT-1陽性、ER一部陽性であり、漿液性乳頭状腺癌に一致する。

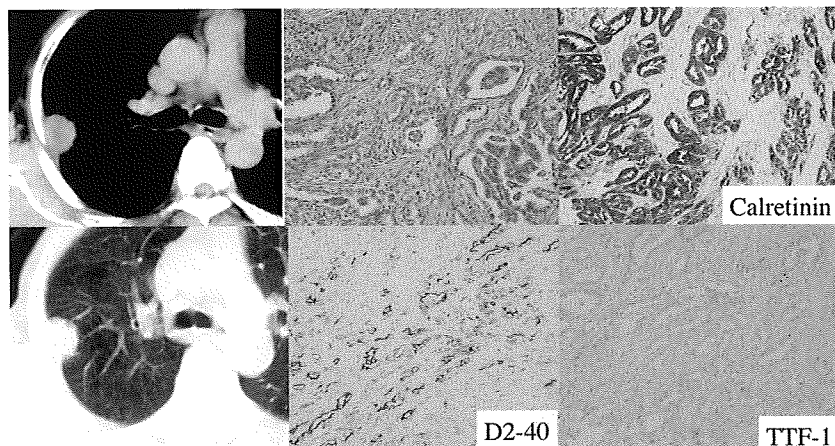


図3.画像的に中皮腫として非典型的な例(69才、男性。胸膜例。)

胸部CT検査では、末梢肺に孤立性陰影が見られ、肺癌が示唆されたが、組織学的には、腫瘍は異型細胞の乳頭腺管状増殖からなり、calretinin陽性、D2-40陽性、TTF-1陰性より、上皮型中皮腫(限局型)と診断できる。

- (3) 組織診あるいは細胞診材料に免疫組織化学的染色を加味することにより、カテゴリー5症例の割合が増加し(免疫染色なしでのカテゴリー5の割合は6.7%であるのに対して、免疫染色を施した例のカテゴリー5の割合は64.4%)、免疫組織化学的染色が診断精度の向上に寄与していることが判った。この結果は、平成15年から17年の上皮型中皮腫での死亡例群と同様の結果であった。(表6)

表6. 免疫組織化学的染色の有無と診断カテゴリーの分布の相関

	平成15年-17年の症例数(%)				平成18年-19年の症例数(%)			
	免疫染色なし		免疫染色あり		免疫染色なし		免疫染色あり	
判定困難	13	(17.8)	6	(1.9)	1	(6.7)	1	(1.0)
カテゴリー1	9	(12.3)	26	(8.4)	0		13	(12.5)
カテゴリー2	10	(13.7)	20	(6.5)	3	(20.0)	5	(4.8)
カテゴリー3	14	(19.2)	12	(3.9)	0		0	
カテゴリー4	25	(34.3)	33	(10.7)	10	(66.6)	18	(17.3)
カテゴリー5	2	(2.7)	212	(68.6)	1	(6.7)	67	(64.4)
総計	73	(100)	309	(100)	15	(100)	104	(100)

- (4) 胸膜発生例では、カテゴリー5、61.8%、カテゴリー4、22.5%、カテゴリー3 はなし、カテゴリー2 あるいは1、13.7%、判定困難、2.0%であった。一方、腹膜発生例では、カテゴリー5、31.3%、カテゴリー4、31.3%、カテゴリー3 はなし、カテゴリー2 あるいは1、37.4%であった。これらの結果は、平成15年から17年の中皮腫での死亡例の検討と同様の傾向を示し、腹膜例の方がより診断が困難であることを示唆した。(表7)

表7. 胸膜および腹膜例の診断カテゴリーの分布の比較

	平成15年-17年の症例数(%)				平成18年-19年の症例数(%)			
	腹膜		胸膜		胸膜		腹膜	
判定困難	19	(5.8)	0		2	(2.0)	0	
カテゴリー1	23	(7.1)	11	(22.0)	9	(8.8)	4	(25.0)
カテゴリー2	25	(7.7)	5	(10.0)	5	(4.9)	2	(12.4)
カテゴリー3	24	(7.4)	2	(4.0)	0		0	
カテゴリー4	48	(14.8)	8	(16.0)	23	(22.5)	5	(31.3)
カテゴリー5	186	(57.2)	24	(48.0)	63	(61.8)	5	(31.3)
総計	325	(100)	50	(100)	102	(100)	16	(100)

- (5) 性別による診断カテゴリーの分布は、男性では、カテゴリー5、60.2%、カテゴリー4、23.6%、カテゴリー3 はなし、カテゴリー2 あるいは1、14.0%、判定困難、2.2%であった。一方、女性例では、カテゴリー5、46.1%、カテゴリー4、23.1%、カテゴリー3 はなし、カテゴリー2 あるいは1、30.8%であった。女性例の方がより中皮腫の診断が困難である傾向は、平成15年から17年における中皮腫での死亡例の検討結果と同様の傾向を示した。(表8)

表8. 性別による診断カテゴリーの分布

	平成15年-17年の症例数(%)				平成18年-19年の症例数(%)			
	男性		女性		男性		女性	
判定困難	12	(3.9)	7	(9.9)	2	(2.2)	0	
カテゴリー1	18	(5.8)	17	(23.9)	9	(9.7)	4	(15.4)
カテゴリー2	22	(7.1)	8	(11.3)	4	(4.3)	4	(15.4)
カテゴリー3	23	(7.4)	3	(4.2)	0		0	
カテゴリー4	49	(15.8)	9	(12.7)	22	(23.6)	6	(23.1)
カテゴリー5	187	(60.0)	27	(38.0)	56	(60.2)	12	(46.1)
総計	311	(100)	71	(100)	93	(100)	26	(100)

- (6) カテゴリー4 (28例) およびカテゴリー5 (68例) に属する例の組織型別の割合は、前者では上皮型 60.7%、肉腫型 32.1%、線維形成型 3.6%、二相型 3.6%であり、後者では上皮型 63.2%、肉腫型 14.7%、線維形成型 5.9%、二相型 16.2%であった。このことは特に肉腫型や線維形成型の診断が、上皮型、二相型に比べより困難であることを示唆した。この傾向は平成 15 年から 17 年における中皮腫での死亡例の検討結果と同様であった。(表 9)

表 9. カテゴリー4および5症例の組織亜型比率

	平成 15 年-17 年症例数(%)				平成 18 年-19 年症例数(%)			
	カテゴリー 4		カテゴリー 5		カテゴリー 4		カテゴリー 5	
上皮型	33	(56.9)	150	(70.1)	17	(60.7)	43	(63.2)
肉腫型	17	(29.3)	31	(14.5)	9	(32.1)	10	(14.7)
二相型	5	(8.6)	26	(12.1)	1	(3.6)	11	(16.2)
線維形成型	3	(5.2)	7	(3.3)	1	(3.6)	4	(5.9)
総計	58	(100)	214	(100)	28	(100)	68	(100)

【考察】

中皮腫の治療成績・予後向上のためには、早期発見と正しい病理診断が重要である。すでに我々は、平成 15 年から 17 年における中皮腫での死亡例 382 例について、今回と同様の検討結果を報告している¹⁾。すなわち、中皮腫死亡例の 17.0%に中皮腫としての診断に疑義があり、特に腹膜例、女性例、肉腫型の例で診断精度により問題があった¹⁾。今回の検討でも前回とほぼ同様の結果となったが、誤診例として最も多かったのは肺癌、中でも肺腺癌であった。肺腺癌と上皮型中皮腫との鑑別は、免疫組織化学的染色による鑑別診断が最も普及している領域と考えられるが²⁾、未だ誤診例が存在することから、免疫組織化学的染色の有効性と限界を知り、適切な陽性あるいは陰性マーカーを用いて鑑別診断を行うべきであろう³⁾。今後は、免疫組織化学的染色の手技や判定の標準化が必要となると考えられる。

前回の検討では¹⁾、女性腹膜例での誤診例として漿液性腺癌である例が目立ったが、今回の検討では 1 例しか存在しなかった(図 2)。しかし、今回の検討症例では女性・腹膜例の数が少なく、単純に比較することができないため、平成 20 年の中皮腫での死亡例の検討を含めた比較検討を行う予定である。

今回検討した症例を前回検討した例と比較すると、カテゴリー 3 の例が皆無であったが、この原因として細胞診のみによる検討症例数が少なかったことや、協力施設の多くがパラフィン包埋材料からの薄切材料の送付に協力的であり、十分な免疫組織化学的染色が行うことができた点が大きく影響している。

いずれにしても、正確な中皮腫の病理診断のためには、臨床情報を加味しつつ、十分な組

織材料を得て、十分な形態観察の後、免疫組織化学的検討を行うことが重要であろう⁴⁾。また、細胞診検体のみしか得られない場合は、いわゆる転写法などを用いた免疫細胞化学の応用も勧められる。

平成 17 年夏の”クボタショック”以降、「石綿」、「中皮腫」の社会的認知とともに、臨床の場で中皮腫の診断が求められる機会が増えたと予想される中で、「クボタショック」を境にその診断精度が向上していることが期待されたが、平成 15 年から平成 19 年の中皮腫での死亡例についての診断カテゴリーの分布を経年的に見ると(表 10)、若干、カテゴリー 4 と 5 の占める割合が大きくなりつつある。しかし、依然として、カテゴリー 1 と 2 の占める割合には大きな変動はなく、さらにその診断精度の向上のための努力を続けるべきであることを示唆している。今後、さらに平成 20 年死亡例を加えた検討を行う予定である。

表 10. 年次別診断カテゴリーの割合 (平成 15 年-19 年)

	平成 15 年		平成 16 年		平成 17 年		平成 18 年		平成 19 年		総計(%)	
		(%)		(%)		(%)		(%)		(%)		(%)
判定困難	12	(5.9)	2	(2.1)	5	(6.0)	0		2	(3.1)	21	(4.2)
カテゴリー 1	21	(10.3)	8	(8.4)	6	(7.2)	8	(14.5)	5	(7.8)	48	(9.6)
カテゴリー 2	6	(2.9)	15	(15.8)	9	(10.8)	4	(7.3)	4	(6.3)	38	(7.6)
カテゴリー 3	17	(8.3)	4	(4.2)	5	(6.0)	0		0		26	(5.2)
カテゴリー 4	33	(16.2)	13	(13.7)	12	(14.5)	12	(21.8)	16	(25.0)	86	(17.2)
カテゴリー 5	115	(56.4)	53	(55.8)	46	(55.5)	31	(56.4)	37	(57.8)	282	(56.2)
総計	204	(100)	95	(100)	83	(100)	55	(100)	64	(100)	501	(100)

【参考文献】

- 1) Takeshima Y, Inai K, Amatya VJ, Gemba K, Aoe K, Fujimoto N, Kato K, Kishimoto T.: Accuracy of pathological diagnosis of mesothelioma cases in Japan: clinicopathological analysis of 382 cases. Lung Cancer 66: 191-197, 2009.
- 2) 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 57: 190-199, 2007.
- 3) 武島幸男.: 中皮腫の免疫組織化学的染色の見方. 井内康輝監修 画像と病理像から学ぶ中皮腫アトラス. 東京, 篠原出版新社: 247-261, 2009.
- 4) Inai K. : Pathology of mesothelioma. Environ Health Prev Med 13: 60-64, 2008.

4. 平成 18 年、19 年に死亡した中皮腫症例の石綿ばく露とその臨床像についての検討 -遺族からの同意が得られた症例の調査結果-

玄馬 顕一、岸本 卓巳

【背景】

中皮腫の約 80%は石綿ばく露が原因で発生し、その大半が職業性石綿ばく露によると欧米では報告されている。しかし、本邦ではこれまでに、石綿ばく露と中皮腫の発生に関する全国的な調査・研究がなされていなかった。そこで、平成 17 年度より厚生労働科学研究として、「職業性石綿ばく露と中皮腫発生に関する研究」を行ってきた。平成 15 年から 17 年の中皮腫死亡例 2,742 例を対象として検討では、75%で石綿ばく露の職業歴を有しており、職業歴以外に居住歴、画像上の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を併せると、本邦でも中皮腫症例の 79%が石綿ばく露に起因すると考えられた。今回私たちは、平成 18 年および 19 年に死亡した中皮腫症例を対象として中皮腫発生にかかわる職業性石綿ばく露に関する調査研究を継続するとともに、わが国の中皮腫に対する実地診療の経年変化についての検討を行った。

【目的】

本研究では、人口動態統計で把握された平成 18 年、19 年の中皮腫死亡例 1,050 例および 1,068 例に関して調査を行い、死亡診断書に中皮腫であると記載された症例の石綿ばく露歴等についての詳細な情報を得ることにより、中皮腫の臨床、病理学的な特徴について明らかにする。

【対象と方法】

平成 18 年および 19 年の人口動態統計で把握された中皮腫による死亡例 2,118 例のうち、本研究に関する遺族の同意が得られた 580 例（平成 18 年 280 例、平成 19 年 300 例）を対象とした。

病理検査所見を含む診療録の記載および X 線・CT・MRI などの画像から臨床情報を得るとともに細胞診や病理組織学的な中皮腫の診断についても再検討を行った。画像における石綿ばく露所見の有無あるいは胸膜中皮腫の病期分類については、放射線科医 1 名、呼吸器内科医 2 名の計 3 名により再検討を行った。なお、医療機関から細胞診あるいは病理組織が提供された症例は 119 例であったためバイアスを避けるため、研究分担者（井内康輝）が下した病理検査の最終結果についてはこの検討には反映させなかった。

職業歴・居住歴等については、カルテ上の記載以外に、遺族に対して行ったアンケート調査（アスベスト質問票）の結果も参考として石綿ばく露の有無とともにばく露期間、診断時年齢および中皮腫発生までの潜伏期間について検討した。また、生存期間については診断確定から死亡までの期間とした。

医療機関より切除肺または剖検肺が提供された症例においては、岡山労災病院にて正常肺内の石綿小体数を計測した。肺 1~2 g を 100℃ で乾燥し、乾燥重量を正確に計量した後に細切した。そして、次亜塩素酸ナトリウムを用いて完全に溶解したことを確認した。そして、10,000 rpm、10 分で遠心沈殿後、50 ml に定容化した。0.45µm のミリポアフィルターで吸引濾過し、石綿小体をフィルター上に捕集した後、アセトン固定したフィルターメンブレンを位相差顕微鏡下に鏡検し、石綿小体数を計測した。

この研究においては、平均値の差の検定には t 検定を用い、2 群間の比較には χ^2 検定を用いた。また、生存期間は診断日を起点として Kaplan-Meier 法で算出し、生存期間の比較には Log-rank 検定を用いた。

【結果と考察】

遺族の同意が得られた 580 例（平成 18 年 280 例、平成 19 年 300 例）のうち、死亡診断書を作成した医療機関等から診療録等医療情報の提供が得られた症例は平成 18 年 103 例（36.8%）、平成 19 年 128 例（42.7%）の計 231 例（39.8%）であった。231 例の最終診断結果を表 1 に示す。組織診または細胞診によって中皮腫であることの確定診断が得られていた症例は、196 例（84.8%）であり、19 例（8.2%）は画像、胸水ヒアルロン酸値などのデータから推測された臨床診断のみで、病理組織学的な確定診断が行われていなかったため「中皮腫疑い」とした。

発生部位は、胸膜が中皮腫確定例 175 例、疑い例 17 例の計 192 例、腹膜は確定例 18 例、疑い例 2 例の 20 例であり、心膜中皮腫 2 例および精巣鞘膜中皮腫 1 例が確定診断されていた。一方、16 例（6.9%）は、肺癌など中皮腫以外の疾患であると判断した。16 例のうち 7 例では医療機関において実施された剖検を含めた組織診・細胞診所見より肺癌と診断した。他の 9 例は胃癌が 2 例、小腸癌、子宮肉腫、未分化癌、肝癌の疑い、胸膜炎、膿胸、びまん性胸膜肥厚と考えられた症例が各 1 例であった（表 1）。

表1. 診療録・画像から考えられた最終診断

対象症例	231例
中皮腫	196例 (84.8%)
胸膜中皮腫	175例
腹膜中皮腫	18例
心膜中皮腫	2例
精巣鞘膜中皮腫	1例
中皮腫の疑い	19例 (8.2%)
胸膜中皮腫の疑い	17例
腹膜中皮腫の疑い	2例
その他	16例 (6.9%)
肺癌	7例
胃癌	2例
小腸癌 子宮肉腫 未分化癌	
肝癌の疑い 胸膜炎 膿胸	
びまん性胸膜肥厚	各1例

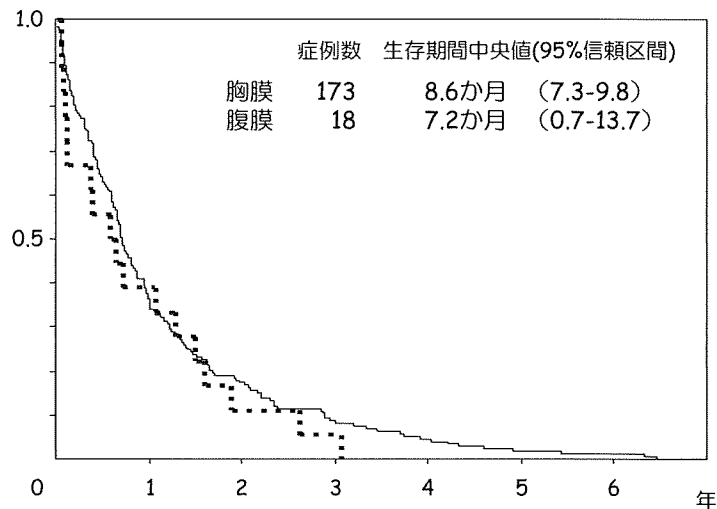
(1) 年齢・性別

中皮腫と中皮腫疑い症例の背景因子を比較したところ、中皮腫症例では平均年齢が 69.1 歳であるのに比べ、中皮腫疑い症例では 78.5 歳と高齢であり ($p < 0.001$, t 検定)、中皮腫症例の性別が男性 153 例、女性 40 例であったのに対し、中皮腫疑い症例では男性 14 例、女性 5 例であり、両群間に男女差は認められなかった ($p = 0.377$, χ^2 検定)。確定診断に至らなかった理由として、中皮腫の病状の進行が急速で精密検査ができなかった症例もあったが、主治医が中皮腫を疑い確定診断に必要な検査を勧めたが、本人および家族が高齢を理由に侵襲的な検査を希望しなかった症例が大部分を占めていた。

(2) 生存期間

胸膜・腹膜中皮腫と診断された 193 例のうち診断日が確認できた胸膜中皮腫 173 例と腹膜中皮腫 18 例の生存曲線を図 1 に示した。診断時からの生存期間中央値は胸膜中皮腫で 8.6 か月、腹膜中皮腫で 7.2 か月といずれも予後不良であった (図 1)。

図1. 胸膜および腹膜中皮腫の生存期間



(3) 職業歴等の石綿ばく露歴

中皮腫と確定診断された196例における石綿ばく露について検討した。診療録および遺族からのアンケート調査で職業歴の有無が調査できた症例は193例(98.5%)であり、そのうち148例(76.7%)で間接ばく露も含めた石綿ばく露が示唆される職業歴を有していた。この結果は、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同様の結果であった。また、遺族からのアンケートまたは診療録の記載により、尼崎市クボタ旧神崎工場周辺での居住歴があった3例、石綿製品製造工場近くの居住歴があった2例の計5例は近隣ばく露が疑われ、夫が保温工であった1例では家庭内ばく露の可能性が示唆された。従って、石綿ばく露が疑われた症例は全体で154例(78.6%)であると判断した。職業性石綿ばく露が疑われた148例のうち遺族からのアンケート調査により職業歴が把握できた症例は107例(72.3%)であり、主治医等による診療録への記載から職業歴が把握できたのは97例(65.5%)であった。平成16~17年死亡例における検討では、職業性石綿ばく露が疑われた188例中職業歴が診療録に記載されていた症例は51例(27.1%)に過ぎず、平成18~19年死亡例では平成16~17年死亡例に比べ、職業歴の診療録への記載が有意に高率となっていた($p < 0.001$, χ^2 検定)。

職業性石綿ばく露が疑われた148例の職業歴を表2に示す。石綿ばく露の可能性のある複数の職業に従事していた症例については最も長期間従事した職業とした。建設作業が33例(22.3%)と最も多く、次いで造船所内での作業の21例(14.2%)、電気工事作業および配管作業の11例(7.4%)、石綿製品製造業の9例(6.1%)、鉄鋼製品等製造業および機械器具製品製造業の8例(5.4%)、解体作業の7例(4.7%)であり、以下表2のような順であった。

表2. 職業性石綿曝露が疑われる症例における職種別頻度

	胸膜	腹膜	心膜	精巣鞘膜	計
建設作業	29	3	1		33
造船所内での作業	18	2		1	21
電気工事業	11				11
配管作業	11				11
石綿製品製造業	7	2			9
鉄鋼製品等製造業	7	1			8
機械器具製品製造業	8				8
解体作業	7				7
自動車製造または補修作業	4	1			5
倉庫内の作業	4	1			5
化学工場内での作業	4				4
金属製品製造業	3	1			4
セメント・セメント製品製造業	3				3
煉瓦・陶磁器製造	2				2
ガラス・ガラス製品製造業	2				2
その他・詳細不明	13	1	1		15
計	133	12	2	1	148

(4) ばく露期間と潜伏期間

職業性石綿ばく露が疑われた148例についてばく露期間、診断時年齢、潜伏期間について検討した(表3)。ばく露期間及び潜伏期間については、診療録に記載があった症例と遺族からの回答があった症例のみについて検討した。ばく露期間は、胸膜中皮腫では中央値31年、平均値29.5年、腹膜中皮腫では中央値28年、平均値29.0年であり、厚生労働省から平成15年に報告された平成11年度から平成13年度の3年間の労災認定事例の報告¹⁾に比べ長い傾向があったが、平成15年死亡例、平成16-17年死亡例での検討との比較ではほぼ一定であった(図2)。石綿初回ばく露から中皮腫発症までの潜伏期間は胸膜中皮腫では中央値が46年で、平均値が44.5年、腹膜中皮腫でも中央値が52年で、平均値が47.3年であった。そして、中皮腫全体では中央値は46年、平均値は44.9年であり、図2に示すように平成15年死亡例・平成16-17年死亡例と同様に初回ばく露から中皮腫発症までに40年以上が経過していた。

石綿初回ばく露年齢と中皮腫発症との相関関係についての検討を行った。図3に示すように若年で石綿にばく露していた症例の方が低年齢で中皮腫を発症していたという有意な相関関係が認められた($p < 0.001$ 、Pearsonの相関係数0.350)。

表3. 職業性石綿曝露が疑われる症例における曝露・潜伏期間

部位	調査項目	症例数	中央値	範囲	平均値	標準偏差
胸膜	曝露期間（年）	129	31	2-52	29.5	15.3
	診断時年齢	133	68	46-89	68.4	8.8
	潜伏期間（年）	129	46	22-65	44.5	9.4
腹膜	曝露期間（年）	11	28	6-54	29.0	15.0
	診断時年齢	12	73.5	54-89	72.3	9.2
	潜伏期間（年）	11	52	25-62	47.3	13.6
計*	曝露期間（年）	143	30	1-55	29.1	15.4
	診断時年齢	148	69	46-89	68.9	8.9
	潜伏期間（年）	143	46	22-69	44.9	10.1

*: 心膜中皮腫 2例・精巣鞘膜中皮腫 1例を含む。

図2. 職業性石綿ばく露が疑われる症例における診断時年齢およびばく露・潜伏期間中央値の経年変化

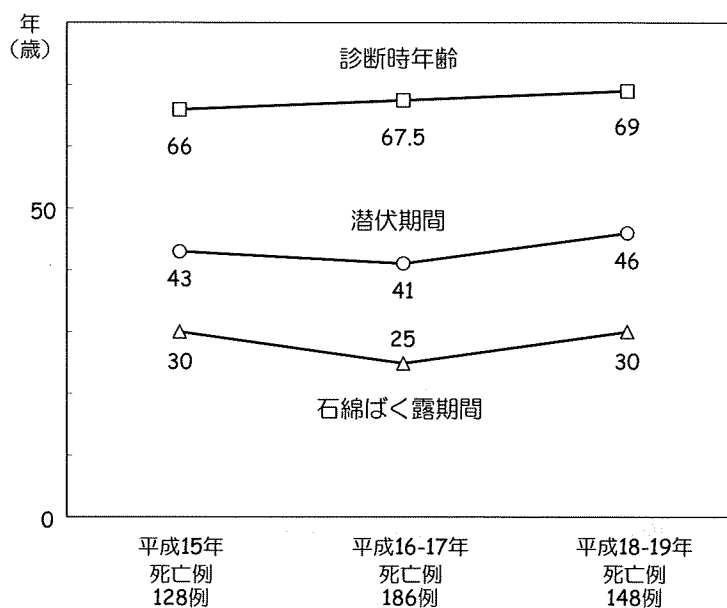
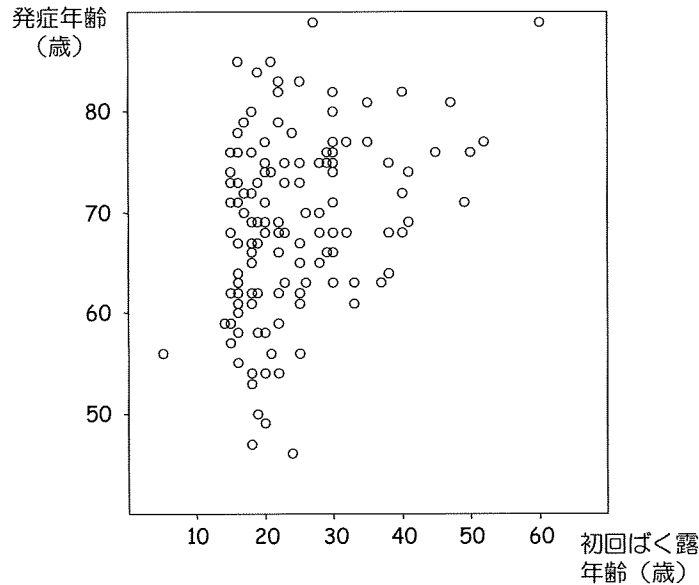


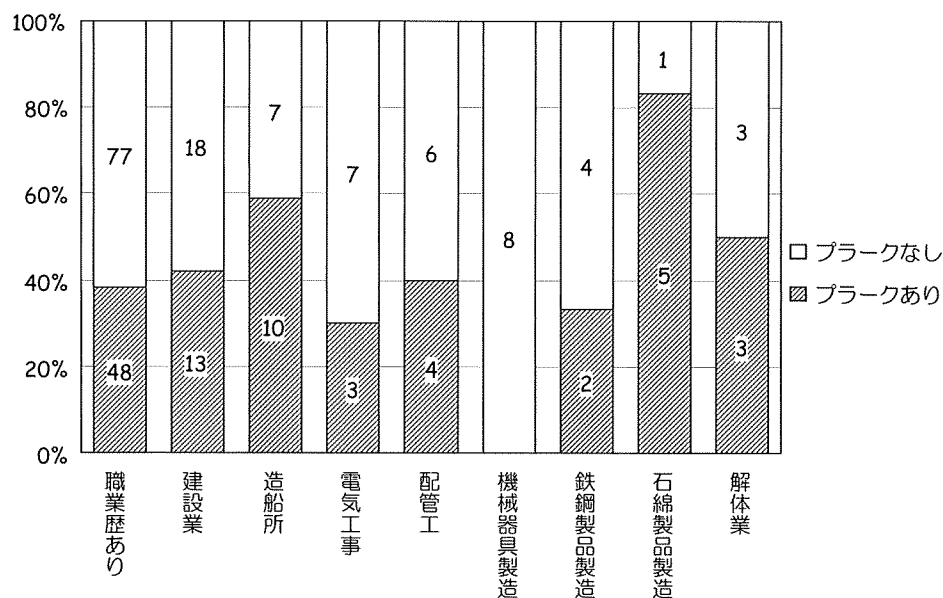
図3. 石綿初回ばく露年齢と中皮腫発症年齢との相関関係



(5) 胸膜プラーク

中皮腫が確定診断された196例のうち医療機関より胸部X線または胸部CTが提供された165例を対象に石綿ばく露に特異的な所見とされる胸膜プラークの有無について検討した。50例(30.3%)では胸膜プラークが認められた。50例のうち27例(54.0%)の胸膜プラークは胸部X線でも確認可能であり、23例(46.0%)では胸膜プラークの確認にCTが必要であった。胸膜プラークが認められた頻度は、胸膜中皮腫では149例中46例(30.9%)、腹膜中皮腫では14例中4例(28.6%)であり、中皮腫の発生部位による差は認められなかった。また、中皮腫と確定診断された196例のうち職業性石綿ばく露が疑われたのは148例であり、148例のうち胸部画像が提供された125例中48例(38.4%)に胸膜プラークが認められた。石綿ばく露の職業歴別に胸膜プラークが認められる頻度を検討したところ、図4に示すように造船所内の作業、石綿製品製造業、解体業といった比較的多量の石綿ばく露が疑われる作業歴を有する症例では50%以上に胸膜プラークが認められた。また、非職業性の石綿ばく露(近隣ばく露・家庭内ばく露)が疑われた4例には画像上の胸膜プラークは認められず、石綿ばく露歴が明らかでない34例中2例(5.9%)では胸膜プラークが認められた。

図4. 石綿ばく露の作業歴と胸膜プラークの有無の関連についての検討



(6) 石綿小体

胸膜中皮腫 24 例、腹膜中皮腫 1 例の計 25 例では、切除肺または剖検肺が医療機関より提供され、肺内石綿小体の計測が可能であった。表 4 に石綿小体数を計測し得た 25 例の一覧を示す。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 1,000 本/乾燥重量肺 1 g 以上の石綿小体が検出されたのは 19 例(76.0%)あり、9 例 (36.0%) では 5,000 本以上の石綿小体が認められた。症例 2 は石綿ばく露歴が明らかでなく胸膜プラークも認められず石綿小体数も 201 本であることより、石綿に起因しない胸膜中皮腫と考えられたが、症例 8 では石綿ばく露歴は明らかでないが、画像上の胸膜プラークが認められ 1,000 本以上の石綿小体が検出されていることから石綿ばく露による中皮腫と考えられた。一方、クボタ神崎工場付近の居住歴を有していた症例でも 1,000 本以上の石綿小体が検出された。また、胸膜プラークが認められなかったが、5,000 本以上と大量の石綿小体が検出された 2 例 (症例 17、21) の存在は、胸膜プラークの有無だけでは石綿ばく露量の評価ができないことを示していると考えられた。

表4. 石綿小体を計測した症例

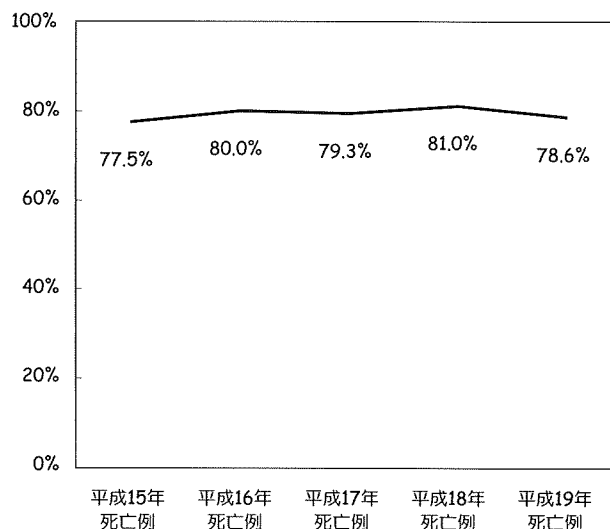
	年齢	性別	石綿小体数	石綿曝露歴	曝露期間	部位	石綿肺	プラーク
1	71	男	50	化学工場	40	胸膜	-	-
2	61	女	201	なし		胸膜	-	-
3	67	男	244	織物業	49	胸膜	-	X-p
4	68	男	251	機械器具製造	5	胸膜	-	-
5	63	男	613	自動車製造	44	胸膜	-	-
6	60	男	723	配管工	3	胸膜	-	-
7	77	女	1042	環境	不明	胸膜	-	-
8	80	男	1156	なし		胸膜	-	X-p
9	63	男	1441	建設業	24	胸膜	-	-
10	79	男	1490	建設業	46	腹膜	-	-
11	56	男	1531	造船所	33	胸膜	-	X-p
12	75	男	1905	機械器具製造	24	胸膜	-	-
13	62	男	2574	解体業	48	胸膜	-	-
14	62	男	2645	教員	5	胸膜	-	-
15	73	男	3832	建設業	51	胸膜	-	-
16	68	男	4789	機械器具製造	40	胸膜	-	-
17	56	男	5006	電気工事	26	胸膜	-	-
18	72	男	5287	運送業	3	胸膜	不明	不明
19	61	男	10439	建設業	37	胸膜	-	X-p
20	59	男	10965	電気工事	15	胸膜	-	X-p
21	56	男	30500	石綿製品製造	31	胸膜	-	-
22	61	男	41610	造船所	40	胸膜	-	X-p
23	66	男	48899	造船所	44	胸膜	-	X-p
24	68	男	51420	造船所	41	胸膜	-	X-p
25	50	男	75247	解体業	32	胸膜	-	CT

(7) 石綿ばく露と中皮腫

今回調査した231例のうち病理学的に中皮腫であると診断されていた196例のうち石綿ばく露が疑われる職業歴を有していたのは148例(75.5%)であった。他に5例では近隣ばく露が疑われ、1例では家庭内ばく露の可能性が考えられた。また、病歴からは石綿ばく露は明らかではないが、胸膜プラークが認められた2例を併せた8例が職業歴の調査では明らかにならなかったが、石綿ばく露がある症例と考えられた。以上より、今回の検討では196例中156例(79.6%)が石綿ばく露に起因する中皮腫であると考えられた。

平成15年から19年の5年間に中皮腫により死亡した症例について、職業歴・居住歴・胸膜プラーク・肺内石綿小体数のいずれかで石綿ばく露が疑われた症例の割合の経年変化を図5に示す。石綿ばく露が疑われた中皮腫症例の割合は、平成15年死亡例の77.5%から平成18年死亡例の81.0%の間の極めて少ない範囲での変動であった。

図5. 中皮腫死亡例における石綿ばく露が疑われる症例の割合の経年変化



(8) 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、今回検討した症例でも病理学的な診断を行うための検体採取法が明らかであった 181 例中 161 例 (89.0%) の症例では、組織診により確定診断されていた(表 5)。組織の採取法としては、胸膜中皮腫では 146 例中胸腔鏡下生検による診断が最も多く 90 例 (61.6%) を占めていた。全身麻酔下にて行われる VATS (videoassisted thoracoscopic surgery) だけでなく局所麻酔下胸腔鏡による採取例も認められた。次いで針生検による診断が 34 例 (23.3%)、開胸術による診断が 21 例 (14.3%) であり、1 例 (0.7%) では剖検で初めて病理学的な診断が得られていた。一方、腹膜中皮腫は組織診が施行された 15 例中開腹術により診断された症例が 9 例 (60%) と最も多く、腹腔鏡下生検、針生検が行われた症例がそれぞれ 4 例 (26.7%)、2 例 (13.3%) であった。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 15 例、腹膜中皮腫 3 例、心膜中皮腫の 2 例の計 20 例であった。

中皮腫の病理学的な診断には、胸膜中皮腫では癌性胸膜炎を伴う肺癌等との鑑別のため、腹膜中皮腫では癌性腹膜炎を伴う卵巣癌等の鑑別のためには、免疫染色が必須であると考えられている。組織診により診断され、免疫染色の有無が確認できた 161 例中 157 例 (97.5%) で、体腔液細胞診でも診断された 20 例中 18 例 (90.0%) で免疫染色が行われていた。平成 16・17 年の死亡例での検討では、組織診により診断された症例の 94.6% に免疫染色が行われていたのに対し、細胞診で診断された 35 例中免疫染色が行われていた症例が 12 例(34.3%) に過ぎなかったことを考えると、体腔液細胞診による診断についても診断の精度が向上してきているものと考えられる。

表5. 中皮腫の診断方法と免疫染色の有無について

	胸膜	腹膜	計*	免疫染色あり
症例数	161	18	181	175 (96.7%)
組織診	146	15	161	157 (97.5%)
開胸術・開腹術	21	9	30	28 (93.3%)
胸腔鏡・腹腔鏡下生検	90	4	94	94 (100%)
針生検	34	2	36	34 (94.4%)
剖検	1	0	1	1 (100%)
体腔液細胞診	15	3	20	18 (90.0%)

*: 心膜中皮腫2例を含む。

(9) 組織型

中皮腫と確定診断された196例のうち、診療録中の組織診・細胞診の結果報告で組織型が判明した症例は164例(83.7%)であった。組織型について記述されていなかった症例は32例(16.3%)であり、平成16・17年の死亡例における260例中76例(29.2%)と比べると有意に減少していた($p=0.001$ 、 χ^2 検定)。組織型が記載されていた164例の中では、上皮型が最も多く91例(55.5%)を占めており、次いで肉腫型が39例(23.8%)であり、二相型は31例(18.9%)、特殊型3例(1.8%)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6) 4)。

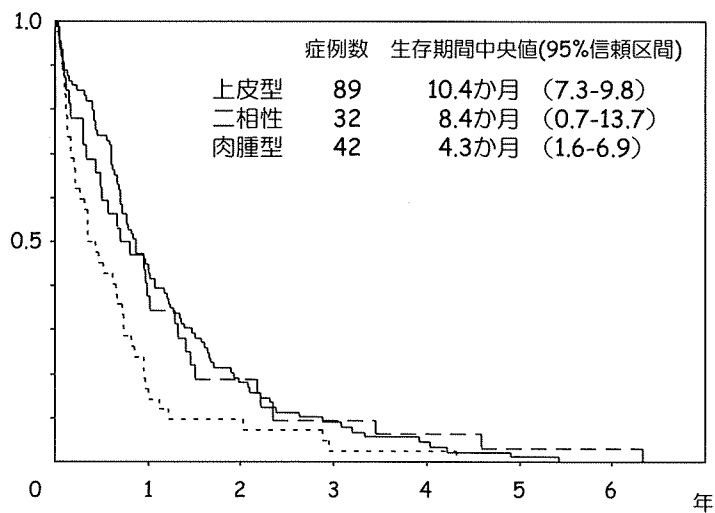
中皮腫196例のうち組織型が判明し、診断日が確認できた163例における生存期間について組織型別に検討した(図6)。生存期間中央値は、上皮型(89例)では10.4か月、二相性(32例)8.4か月、肉腫型(42例)4.3か月であり、Log-rank検定による生存期間の解析で、肉腫型は上皮型($p=0.0027$)、二相型($p=0.0397$)に比べて有意に生存期間が短かった。

表6. 中皮腫の発生部位と組織型について

	胸膜	腹膜	その他*	計
症例数	175	18	3	196
上皮型	79	9	3	91 (55.5%)
肉腫型	36	3	0	39 (23.8%)
二相型	29	2	0	31 (18.9%)
特殊型	3	0	0	3 (1.8%)
不明	28	4	0	32

*: 心膜中皮腫2例、精巣鞘膜中皮腫1例

図6. 中皮腫の組織型別生存期間



(10) 病期分類

胸膜中皮腫 175 例のうち画像情報が提供された 141 例で IMIG 分類による病期分類を行った。I・II 期 43 例、III 期 71 例、IV 期 27 例であり、一般的に切除不能とされている III・