

201032004A

平成22年度厚生労働科学研究 労働安全衛生総合研究事業

職業性石綿ばく露による肺・胸膜病変の経過観察と

肺がん・中皮腫発生に関する研究報告書

平成23年3月

職業性石綿ばく露による肺・胸膜病変の経過観察と

肺がん・中皮腫発生に関する研究班

職業性石綿ばく露による肺・胸膜病変の経過観察と肺がん・中皮腫発生に関する研究

研究者一覧

研究代表者 労働者健康福祉機構岡山労災病院副院長 岸本 卓巳

研究分担者 国立病院機構山口宇部医療センター第二腫瘍内科医長 青江 啓介
長崎大学病院がん診療センターセンター長 芦澤 和人
獨協医科大学病院放射線科講師 荒川 浩明
広島大学大学院医歯薬学総合研究科病理学研究室教授 井内 康輝
愛知県がんセンター研究所疫学・予防部室長 伊藤 秀美
岡山大学病院放射線科助教 加藤 勝也
労働者健康福祉機構岡山労災病院呼吸器内科部長 玄馬 顕一
国立病院機構近畿中央胸部疾患センター名誉院長 坂谷 光則
千葉県がんセンター研究局がん予防センター部長 三上 春夫
労働者健康福祉機構富山労災病院アスベスト疾患センター長 水橋 啓一
労働者健康福祉機構千葉労災病院副院長 由佐 俊和

研究協力者 広島大学大学院医歯薬学総合研究科病理学研究室准教授 武島 幸男
順天堂大学医学部・大学院医学研究科教授 樋野 興夫
国立病院機構近畿中央胸部疾患センター院長 林 清二
獨協医科大学病院病理学形態准教授 本間 浩一
労働者健康福祉機構北海道中央労災病院病理科部長 岡本 賢三
労働者健康福祉機構岡山労災病院呼吸器内科副部長 藤本 伸一
労働者健康福祉機構岡山労災病院放射線科副部長 本田 理
労働者健康福祉機構岡山労災病院健康診断部副部長 田端 りか
労働者健康福祉機構岡山労災病院第2外科部長 西 英行
労働者健康福祉機構岡山労災病院研修医 浅野美智子
労働者健康福祉機構岡山労災病院研修医 森本 大作
労働者健康福祉機構岡山労災病院臨床病理科 藤木 正昭
労働者健康福祉機構岡山労災病院臨床病理科 妹尾 純江
玉野三井病院内科 筒井 英太
玉野三井病院放射線科 野口 尚美
労働者健康福祉機構岡山労災病院アスベスト関連疾患研究センター 小椋 奈臣
同 アスベスト関連疾患研究センター 杉元 理恵

目次

はじめに	1
1. わが国における中皮腫死亡例の石綿ばく露および臨床像についての検討 －平成20年の死亡例調査について－	岸本卓巳、玄馬顕一 2
2. 臨床病理学的検討による中皮腫死亡例（平成20年）の診断精度の解析	井内康輝 武島幸男 岸本卓巳 玄馬顕一 青江啓介 藤本伸一 加藤勝也 14
3. 全国中皮腫死亡数将来推計について	三上春夫 20
4. 中皮腫パネル	岸本卓巳 27
(1) 左胸膜に多発結節影を呈した胸膜中皮腫の1例	浅野美智子 玄馬顕一 藤本伸一 岸本卓巳 武島幸男 28
(2) 中皮腫として治療し石綿健康被害救済制度にて滑膜肉腫 と診断された1例	青江啓介 35
(3) 胸壁に局限したと思われた悪性胸膜中皮腫の1例	森本大作 藤本伸一 玄馬顕一 岸本卓巳 西英行 武島幸男 井内康輝 40
5. 臨床的 ¹ 石綿肺の病理とCTの検討	荒川浩明 芦澤和人 加藤勝也 岸本卓巳 47
おわりに	55

はじめに

職業性石綿ばく露による肺・胸膜病変の経過観察と肺がん・中皮腫発生に関する研究班では、主要なテーマとして「職業性石綿ばく露と中皮腫の臨床・病理診断の現状及び将来予測」を取り上げ、主に平成 20 年死亡例の検討を行うとともに中皮腫診断における中皮腫パネルの意義について検討した。一方、じん肺の一種である石綿肺の正確な診断を画像上で行うことができるかどうか放射線学的、病理学的、および肺内石綿小体数を指標として検討した。

平成 20 年に中皮腫によって死亡した症例は 1,170 例であったが、遺族および医療機関の同意が得られて、カルテ、画像等が送付された症例は 134 例であった。そのうち、臨床データ等から中皮腫であると判断した症例は 124 例、さらに病理組織標本等が送付されて病理学的に検討のできた症例は 86 例であった。そのうち、病理学的に中皮腫であると確定診断できた症例は 78 例 (90.7%) であり、8 例(9.3%)は中皮腫以外の疾患であった。8 例中 7 例は肺がんあるいは肉腫で、1 例は線維性胸膜炎であり、従来と同様の誤まった診断が継続されていた。そこで、我々は 1 年に 2 度開催される中皮腫パネルに協力して、中皮腫の診断精度を上げることに協力してきた。過去の中皮腫で死亡した症例に対する追跡調査は今年度で終了するが、中皮腫と職業性あるいは非職業性石綿ばく露によって発生する中皮腫の検討は何らかの形で継続する必要がある。我々は今後もこの命題に対して努力するつもりである。

一方、石綿肺の診断については、42 例について総合的に検討することができた。大半が剖検例で古い症例であったため、病理組織が肺炎や肺癌の影響を受けていたこと、胸部 CT 画像等が古く、HRCT が十分に撮影されていないなどのハンディがあったが、古典的な石綿肺は、臨床、画像および病理学的に石綿肺である点が一致した。これら 10 例では、すべての症例で肺内石綿小体数が 100 万本/g 以上あり、職業歴でも石綿吹付け作業、石綿製品製造、断熱作業など高濃度ばく露を来たす職業歴を認めた。その他造船艦装や建設業などの一部に石綿肺類似の肺線維症を来たす症例が 7 例あったが、確定診断にまでは至らず、中間群と分類した。慢性間質性肺炎との鑑別が難しい本疾患ではあるが、境界領域にあるような症例については、手術肺を用いてのさらなる検討が必要であると思われた。

平成 23 年 3 月 31 日

平成 22 年度厚生労働科学研究

職業性石綿ばく露による肺・胸膜病変の経過観察と

肺がん・中皮腫発生に関する研究

研究代表者 岸本卓巳

1. わが国における中皮腫死亡例の石綿ばく露および臨床像についての検討

—平成 20 年の死亡例調査について—

岸本卓巳、玄馬顕一

【背景】

中皮腫の発症要因として、石綿ばく露が最も重要な因子であることは周知のごとくであるが、日本では中皮腫と石綿ばく露の関連を明らかにする研究が行われて来なかった。我々は、平成 17 年度より厚生労働科学特別研究として、「中皮腫と職業性石綿ばく露に関する研究」を行い、平成 15 年に中皮腫で死亡した症例について職業性石綿ばく露との関連について研究した。その後、平成 15 年から 17 年の中皮腫死亡例 2,742 例を対象とした検討では、75% で石綿ばく露の職業歴を有しており、職業歴以外に近隣ばく露、家庭内ばく露の有無、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¹⁾。今回は職業性石綿ばく露による肺・胸膜病変の経過観察と肺がん・中皮腫発生に関する研究の最終年度の研究テーマとして、平成 20 年に死亡した中皮腫症例について石綿ばく露等とその臨床像について検討したので報告する。

【目的】

本研究では、人口動態統計で把握された平成 20 年に中皮腫で死亡した 1,170 例に関して調査を行った。中皮腫による死亡であると診断された症例の石綿ばく露歴・診断法・治療等についての詳細な情報を得ることにより、わが国の中皮腫における職業性石綿ばく露等とその診療の現状について明らかにすることが本研究の目的である。

【対象と方法】

平成 20 年に中皮腫で死亡した 1,170 例を対象とした。死亡診断書に記載されていた住所にこの研究への同意書を送付したところ、331 例（28.3%）で本研究に対する遺族の同意が得られた。遺族の同意が得られた症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 134 例（40.5%）であった。

病理検査結果診断書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の信憑性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、加藤勝也、玄馬顕一、岸本卓巳の計 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 86 例であったためバイアスを避けるため、研究分担者の井内康輝および研究協力者の武島幸男先生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ていない。

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。

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、岡山労災病院にて肺内の石綿小体数を計測した。方法は、神山変法²⁾を使用して肺 1~2 g を 100°C 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、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 331 例のうち、134 例(40.5%)では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。診療録および画像を再検討した結果、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 134 例中 124 例の 92.5%であった。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」とした症例は 7 例で 5.2%であった。

発生部位は、胸膜が中皮腫確定例 115 例、疑い例 7 例の計 122 例、腹膜は確定例 9 例、心膜中皮腫、精巣鞘膜中皮腫はなかった。一方、3 例 (2.2%) は、肺癌など中皮腫以外の疾患であると判断した。最終診断は、肺癌、卵巣癌、良性石綿胸水が各 1 例であった。

平成 20 年の死亡例のうち、死亡診断書では中皮腫と記載された症例のうち、病理学的に中皮腫と確定診断された症例は 124 例 (92.5%) であり、平成 15 年の 79.1%に対して有意な増加であった ($p<0.001$ 、 χ^2 検定)。

中皮腫と確定診断された 124 例の原発部位別では、115 例 (92.7%) が胸膜原発であった。これは、平成 15 年に診断された 83.5%に比較して有意な増加であった ($p=0.011$ 、 χ^2 検定)。

(1) 年齢・性別

中皮腫と診断した 124 例の診断時年齢は 49~94 歳、中央値 69.5 歳 (平均 70.2 歳) であった。発生部位別では、胸膜中皮腫が中央値 69.5 歳 (平均 70.3 歳)、腹膜中皮腫が中央値 68.5 歳 (平均 68.3 歳) であった。平成 15 年から 17 年に死亡した 605 例の診断時の年齢の平均値が 66.4 歳であったのに対し、有意に高齢化していた ($p<0.001$ 、t 検定)。性別では、男性が 102 例であり 82.3%を占め、女性は 22 例 (17.7%) で、男女比は 4.6 : 1 であり、欧米での発生比 5 : 1 に近似していた。

(2) 職業歴等の石綿ばく露歴

中皮腫と確定診断された124例における石綿ばく露歴について検討した。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100例(80.6%)であり、そのうち94例(75.8%)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2例⁴⁾など、近隣ばく露ありと考えられた症例が2例あり、夫が保温工であった症例等の家庭内ばく露と考えられた2例と併せて4例では非職業性の石綿ばく露があったものと考えられた。従って、98例(79.0%)で職業性または非職業性の石綿ばく露があったものと判断した。平成15年死亡例では石綿ばく露歴があった症例は73.8%であったが、平成20年では75.8%とほぼ同様であった。

表1に示すように作業内容別では、次に職業性石綿ばく露ありと判断した94例を対象に石綿ばく露の作業歴別の頻度について検討した。なお、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20例(21.3%)と最も多く、次いで造船所内での作業の19例(20.2%)、配管作業の10例(10.6%)、解体作業8例(8.5%)、鉄鋼製品製造業7例(7.4%)、石綿製品製造業・吹付け作業6例(6.4%)の順であった。発生部位別では、胸膜中皮腫88例に対し腹膜中皮腫6例であり、その比は14.7:1と一般的な発生率の胸膜:腹膜比が5:1であるのに比較して胸膜比率が高かった。

表1. 職業性石綿ばく露ありと判断した症例における作業歴

	胸膜	腹膜	計
建設作業	19	1	20
造船所内での作業	17	2	19
配管作業	10		10
解体作業	7	1	8
鉄鋼製品製造業	7		7
石綿製品製造業・吹付け作業	5	1	6
電気工事業	3	1	4
自動車製造または補修作業	3		3
機械器具製品製造業	3		3
船員	3		3
化学工場内での作業	2		2
運送業	2		2
その他	7		7
計	88	6	94

(3) ばく露期間と潜伏期間

職業性石綿ばく露ありと判断した 94 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 2)。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回答があった症例のみについての検討である。ばく露期間は、胸膜中皮腫では中央値 30 年(平均 27.8 年)、腹膜中皮腫では中央値 43 年(平均 40.2 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 15 年度の 5 年間の労災認定事例の報告⁵⁾ 中央値 40 年(平均 39.4 年)に比べ長い傾向にあった。石綿初回ばく露から中皮腫発生までの潜伏期間は胸膜中皮腫では中央値が 45.5 年(平均 46.0 年)、腹膜中皮腫でも中央値が 42 年(平均 44.3 年)であった。そして、中皮腫全体では中央値は 45 年(平均 45.9 年)であり、日本では石綿初回ばく露から平均 40 年以上が経過した後に中皮腫が発生することが明らかであると言ってよいと思われる。

表 2. 職業性石綿ばく露ありと判断した症例におけるばく露期間および潜伏期間

部位	調査項目	症例数	中央値	範囲	平均値	標準偏差
胸膜	ばく露期間(年)	80	30	2-56	27.8	15.2
	診断時年齢	88	69.5	55-92	70.3	9.1
	潜伏期間(年)	85	45.5	17-72	46.0	10.5
腹膜	ばく露期間(年)	5	43	20-52	40.2	12.0
	診断時年齢	6	68.5	58-78	68.3	6.9
	潜伏期間(年)	6	42	37-54	44.3	6.7
計	ばく露期間(年)	85	30	2-56	28.6	15.3
	診断時年齢	94	69.5	55-92	70.2	9.0
	潜伏期間(年)	91	45	17-72	45.9	10.2

(4) 胸膜プラーク

石綿ばく露に特異的な画像所見とされている胸膜プラークの有所見者について、中皮腫と確定診断された 124 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 111 例(89.5%)を対象に検討したところ、43 例(38.7%)に胸膜プラークが認められたのみであった。この結果は、50%以上の中皮腫症例では画像上胸膜プラークを認めないということであり、胸部画像上胸膜プラークを認めない人々であっても中皮腫は発生するという事実が明らかとなった。

(5) 石綿小体

胸膜中皮腫 18 例、腹膜中皮腫 2 例の計 20 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。ヘルシンキクライテリア⁶⁾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表 3 に示すように 19 例(95.0%)あり、14 例 (70.0%) では明白な職業性石綿ばく露歴を示唆する 5,000 本/g 以上の石綿小体が認められた。職業歴別では、造船所内作業員 5 例、建設業 4 例では 5,000 本/g の石綿小体を認め、石綿製品製造業の 1 例を加えると約半数が高濃度ばく露者であり、ヘルシンキクライテリア⁶⁾でもこれらの職業は石綿中等度から高濃度ばく露を来す職業であると述べられているが、その裏付けとなるデータであった。

表3. 肺内石綿小体数を計測した中皮腫20例

年齢	性別	石綿小体数	職歴	ばく露期間	部位	プラーク
74	男性	335	なし		胸膜	なし
84	女性	1,208	なし		胸膜	なし
64	女性	1,470	なし		胸膜	あり
73	男性	1,766	造船所	不明	胸膜	なし
64	男性	2,623	建設業	43年	胸膜	なし
59	男性	4,157	造船所	39年	胸膜	なし
88	男性	5,818	建設業	56年	胸膜	なし
78	男性	7,125	化学工場	10年	胸膜	あり
73	男性	7,797	建設業	20年	胸膜	あり
64	男性	10,864	造船所	4年	胸膜	あり
81	男性	11,780	建設業	30年	胸膜	なし
73	男性	22,797	鉄鋼製品製造	35年	胸膜	あり
71	男性	27,812	運送業	不明	胸膜	あり
63	男性	36,234	造船所	17年	胸膜	あり
71	男性	52,858	造船所	36年	胸膜	あり
75	男性	236,667	造船所	40年	胸膜	なし
57	男性	411,515	配管工	37年	胸膜	あり
58	男性	624,142	造船所	42年	腹膜	あり
59	男性	941,023	石綿製品製造	41年	胸膜	あり
72	男性	1,172,088	建設業	52年	腹膜	あり

(6) 石綿ばく露と中皮腫

職業歴等の情報が入手できた 100 例の中皮腫症例のうち職業性石綿ばく露があったと判断された症例は 94 例 (94.0%) であった。その他 2 例では近隣ばく露歴があり、また、2 例では家庭内ばく露の可能性が考えられた。さらに、3 例では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、石綿ばく露歴も胸膜プラークも認められなかったが、1,000 本/g 以上の石綿小体が検出された症例が 1 例であった。従って、計 8 例が非職業性の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 124 例中 102 例 (82.3%) が石綿ばく露に起因する中皮腫であると判断した。

平成 15 年死亡例では、何らかの石綿ばく露によって中皮腫を発症した症例が 77.1%であ

ったが、平成 20 年の死亡例では石綿ばく露によって発症した症例がさらに多い結果となった。

(7) 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であると考えられており、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判明した 124 例中 107 例 (86.3%) の症例では、組織診により確定診断されていた (表 4)。組織の採取法としては、胸腔鏡・腹腔鏡による鏡視下生検による診断が最も多く 64 例 (59.8%) を占めていた。次いで針生検による診断が 29 例 (27.1%)、開胸・開腹術による診断が 13 例 (12.1%) の順であった。また、14 例 (11.3%) では胸水・腹水の体腔液細胞診のみで診断されていた。

中皮腫の病理学的な診断には、胸膜中皮腫では肺癌や線維性胸膜炎等との鑑別のため、腹膜中皮腫では卵巣癌等の鑑別のためには、免疫染色が必須である^{7) 8)}。組織診により診断され、免疫染色の有無が確認できた 106 例中 105 例 (99.1%) で免疫染色が行われていたのに対し、体腔液細胞診で診断された 14 例では 10 例 (71.4%) でしか免疫染色が行われていなかった。細胞診だけで中皮腫と診断するためには、まリモ様の多核細胞等中皮腫細胞であることが明らかな腫瘍細胞を検出することが必要⁹⁾ であるが、反応中皮等との鑑別は極めて難しい。そのため、calretinin、CEA、TTF-1 のみならず EMA、CD146¹⁰⁾ 等のマーカーも必要である。

表4. 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	115	9	124	115/120 (95.8%)
組織診	102	5	107	105/106 (99.1%)
開胸術・開腹術	12	1	13	13/13 (100%)
胸腔鏡・腹腔鏡下生検	60	4	64	63/63 (100%)
針生検	29	0	29	28/29 (96.6%)
剖検	1	0	1	1/1 (100%)
体腔液細胞診	11	3	14	10/14 (71.4%)
採取法不明	2	1	3	

*: 分母は免疫染色の有無が判明した症例

(8) 組織型

中皮腫と確定診断された 124 例のうち、診療録中の病理報告書に組織型が記載されていた症例は 110 例 (88.7%) であり、14 例 (11.3%) では組織型について明記されていなかった

(表 5)。組織型が記載されていた 110 例の中では、上皮型が最も多く 58 例(52.7%)を占めており、次いで肉腫型が 26 例(23.6%)であり、二相型は 19 例(17.3%)、特殊型 7 例 (6.4%)であった。

(9) 生存期間

中皮腫確定診断例のうち診断日が確認できた中皮腫 124 例の死亡年別の生存曲線を図 1 に示した。診断時からの生存期間中央値は 7.2 ヶ月であった。シスプラチン、アリムタ併用化学療法³⁾が平成 19 年 1 月に保険適応となり、胸膜中皮腫に対して使用可能となったにもかかわらず、予後の改善が認められていないことが判明した。一方、組織型別に生存期間を検討したところ、図 2 に示すように、上皮型で 11.0 ヶ月、二相型 9.1 ヶ月であったが、肉腫型は 3.5 ヶ月と極めて予後不良であった。

図1. 中皮腫124例の生存曲線

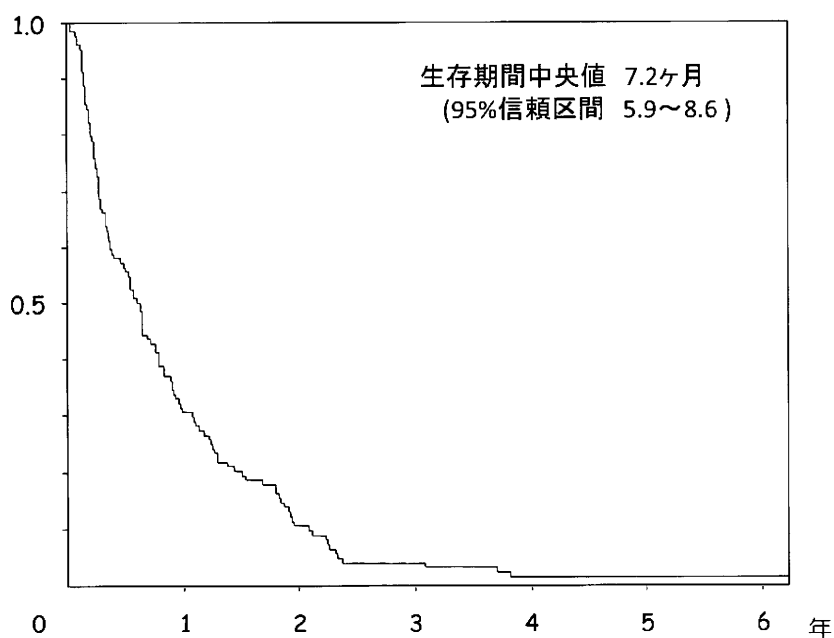


図2. 胸膜中皮腫95例の組織型別生存曲線

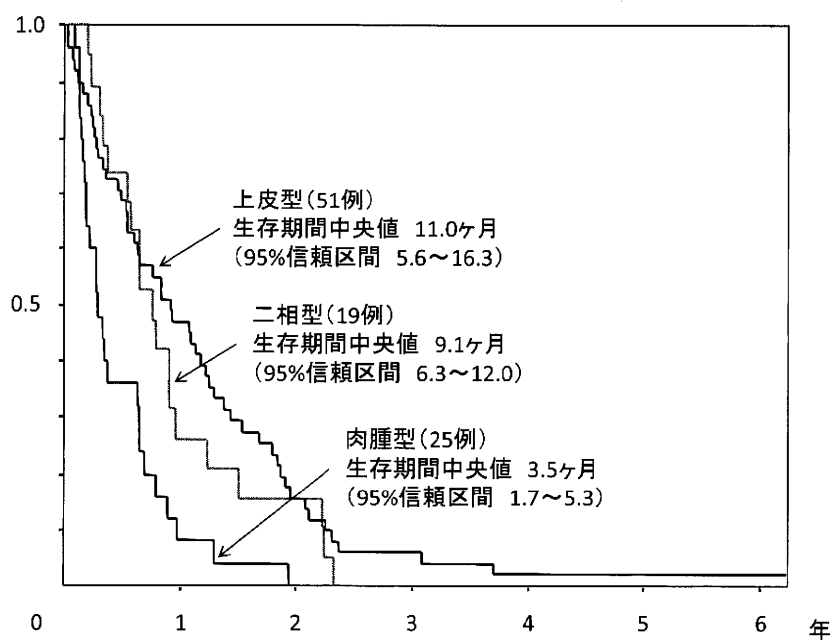


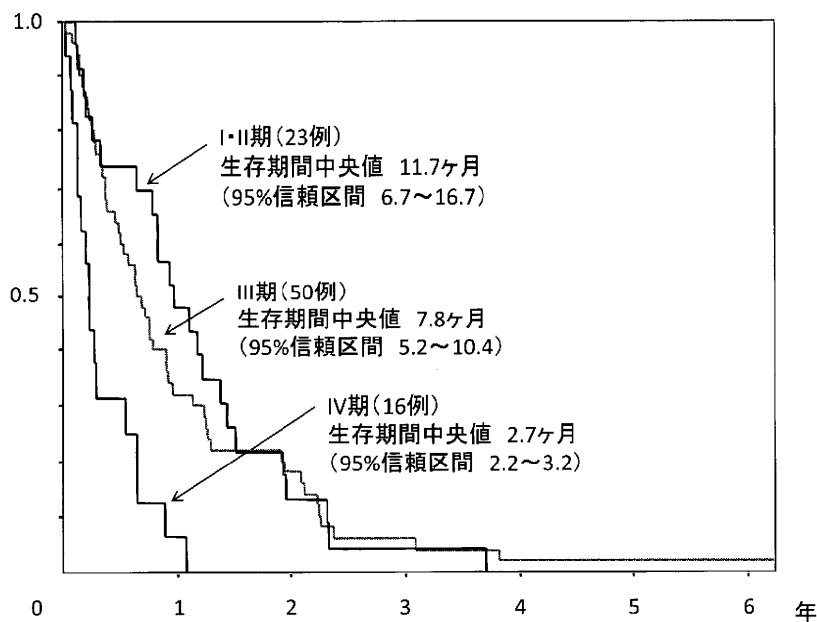
表5. 中皮腫の原発部位と組織型について

	胸膜	腹膜	計
症例数	115	9	124
組織型記載			
上皮型	51	7	58 (52.7%)
肉腫型	25	1	26 (23.6%)
二相型	19	0	19 (17.3%)
特殊型	7	0	7 (6.4%)
不明	13	1	14

(10) 病期分類

胸膜中皮腫 115 例のうち画像情報が提供された 89 例 (77.4%) で IMIG (International Mesothelioma Interest Group) 分類による病期分類を行った。診断時の臨床病期が I・II 期であったのは 23 例 (25.8%)、III 期は 50 例 (56.2%)、IV 期は 16 例 (18.0%) であった。病期別の予後の検討では図 3 に示すように I・II 期では 11.7 ヶ月と比較的予後はよかったが、III 期では 7.8 ヶ月、IV 期では 2.7 ヶ月と病期が進むにつれて予後も悪化しており、I・II 期と IV 期の間 ($p=0.001$) および III 期と IV 期の間 ($p=0.002$) には有意な差が認められた (Log-rank 検定)。

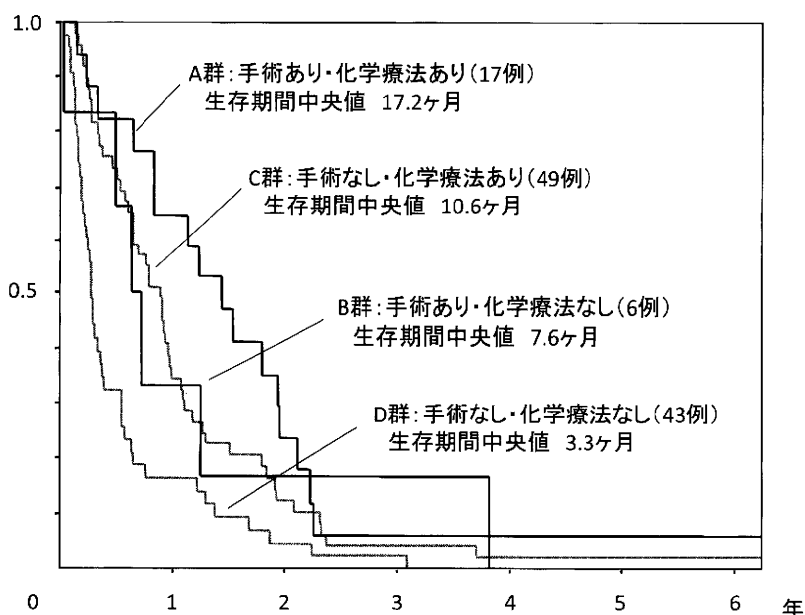
図3. 胸膜中皮腫89例の臨床病期別生存曲線



(11) 治療方法

115 例の胸膜中皮腫に対して行われた治療法について検討した。23 例 (20.0%) に外科的切除として胸膜肺全摘出術が行われ、66 例 (57.4%) に全身化学療法が行われていたが、43 例 (37.4%) には疼痛コントロールや胸膜癒着術等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。治療方法別の生存期間では (図 4)、手術と化学療法が行われていた A 群が 17.2 ヶ月と最もよく、手術、化学療法とも施行していない D 群が 3.3 ヶ月と最も悪かった。手術を行って化学療法を行っていない B 群では、7.6 ヶ月であり、化学療法だけの C 群の 10.6 ヶ月より予後はよくなかった。その理由として、侵襲性の高い胸膜肺全摘出術では術中・術後に大きな合併症のため死亡した症例が存在したことが大きな要因であると考えられた。なお、A 群と D 群の間 ($p<0.001$) および C 群と D 群の間には有意な差が認められた (Log-rank 検定)。

図4. 胸膜中皮腫115例の治療法別生存曲線



【まとめ】

今回、平成 20 年に中皮腫で死亡し死亡票に記載された症例で中皮腫であると確認できたのは 124 例で、診断時年齢は平均 70.2 歳、男女比は 4.6 : 1、生存期間の中央値は 7.2 ヶ月であった。124 例中 94 例 (75.8%) には職業性ばく露 (建設業、造船所内作業、配管作業、解体作業等)、2 例に近隣ばく露、2 例に家庭内ばく露があり、98 例 (79.0%) に石綿ばく露歴があった。ばく露期間は中央値 35 年、石綿初回ばく露から中皮腫発生までの潜伏期間の中央値は 45 年であった。石綿ばく露の医学的指標となる胸膜プラークが胸部画像で認められたのは 43 例 (38.7%) のみであった。一方、石綿小体数は 1,000 本/g 以上が 19 例 (95.0%)、5,000 本/g 以上が 14 例 (70.0%) であった。また、女性 2 例のうち 1 例では胸膜プラークがあり、肺内石綿小体数が 1,470 本/g であり、何らかの石綿ばく露が疑われた。建設業者や造船所内作業員では肺内石綿小体数が 5,000 本/g 以上あり、明らかな石綿ばく露が確認できた。さらに、どの程度の症例が石綿ばく露によって発生したかどうかについて検討したところ、職業性石綿ばく露が 94 例、近隣ばく露 2 例、家庭内ばく露 2 例と石綿ばく露歴は不明ながら、胸部画像上胸膜プラークのある 3 例 (内 1 例は石綿小体数が 1,000 本以上で胸膜プラークのある女性)、肺内石綿小体数が 1,000 本/g 以上の女性 1 例の合計 102 例 (82.3%) が石綿ばく露によって中皮腫を発生していたと考えられた。

中皮腫の診断方法では、124 例中 107 例 (86.3%) が組織診により確定診断されており、そのうち 99.1% が免疫組織化学法を用いて診断していた。腫瘍組織の採取方法では、胸・腹腔鏡下生検が 59.8%、針生検が 27.1% であり、開胸・開腹の 12.1% をしのいでいた。平成

15年には胸腹膜中皮腫181例中、胸腔鏡、腹腔鏡下生検が27.1%、針生検が26.5%、開胸開腹生検が26.0%であり、3検査方法が拮抗していたが、平成20年には胸・腹腔鏡下生検が圧倒的に多くなっていた。

組織型別では、上皮型が52.7%、肉腫型が23.6%、二相型が17.3%であり、この傾向は平成15年以降の日本の中皮腫組織型と同様であった。組織型別予後については、上皮型は11.0ヶ月と比較的予後が良かったのに対して、肉腫型では3.5ヶ月と極めて予後不良であった。

一方、病期分類では、胸膜中皮腫115例中89例(77.4%)で画像が得られたため、IMIGの病期を確定した。早期病変である、I・II期が25.8%、IV期が18.0%であるのに対して、III期が56.2%と最も多く、胸膜中皮腫の早期診断は平成20年の時点でも難しいことが判った。

また、予後についてはI・II期では11.7ヶ月と最も予後が良かった。その大きな理由として、早期病変では、胸膜肺全摘出術と化学療法を行うことができる症例が多く、これら17例の予後は17.2ヶ月と最も良かったが、この手術にはリスクがあり化学療法を行えなかった6例では7.6ヶ月と予後不良であった。また、IV期では、2.7ヶ月で最も予後不良であり、治療方法として手術も化学療法も行えなかった症例が3.3ヶ月と予後不良であった。

【文献】

- 1) 玄馬頭一、岸本卓巳：遺族からの同意が得られた症例の調査結果（1）臨床データに基づく解析. 平成 17 年度厚生労働科学特別研究 中皮腫と職業性石綿ばく露に関する研究報告書（主任研究者岸本卓巳）13-26, 2006.
- 2) 神山宣彦：第 I 部 石綿の基礎知識 第 4 章石綿曝露の医学的所見第 3 節石綿小体と石綿繊維 石綿ばく露と石綿関連疾患－基礎知識と補償・救済－. 森永謙二（編）三信図書 東京 69-87, 2008.
- 3) 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: 2636-2644, 2003.
- 4) Kurumatani N, Kumagi S: Mapping the risk of mesothelioma due to neighborhood Asbestos Exposure. *Am J Respir Crit Care Med.* 178: 624-629, 2008.
- 5) 森永謙二：第 II 部石綿関連疾患の医学的解説. 第 2 章疫学からみた石綿関連疾患. 第 3 節中皮腫. 石綿ばく露と石綿関連疾患－基礎知識と補償・救済－. 森永謙二（編）三信図書 東京: 112-127, 2008.
- 6) Consensus report: Asbestos, asbestosis, and cancer: The Helsinki criteria for diagnosis and attribution. *Scand J Work Env Health* 23: 311-316, 1997.
- 7) 武島幸男：中皮腫の免疫組織化学的染色の見方. 画像と病理像から学ぶ中皮腫アトラス 井内康輝（編）篠原出版社 東京: 247-261, 2009.
- 8) Takeshima Y, Inai K, Amatya VJ et al.: Accuracy of Pathological Diagnosis of Mesothelioma Cases in Japan –Clinicopathological Analysis of 382 cases-. *Lung Cancer* 66: 191-197, 2009.
- 9) 亀井敏昭：体腔液細胞診での中皮腫診断のポイント. 胸膜中皮腫治療ハンドブック 岸本卓巳（編）中外医学社 東京: 85-99, 2007.
- 10) Bidlingmaier S, He J, Wang Y et al.: Identification of MCAM/CD146 as the target antigen of a human monoclonal antibody that recognizes both epithelioid and sarcomatoid types of mesothelioma. *Cancer Res.* 69: 1570-1577, 2009.

2. 臨床病理学的検討による中皮腫死亡例（平成 20 年）の診断精度の解析

井内康輝、武島幸男、岸本卓巳、玄馬頭一、
青江啓介、藤本伸一、加藤勝也

【背景と目的】

中皮腫の発生率は今後約 20 年間にわたって上昇することが予想されているが、従来からその診断精度には問題があることが指摘されている。

そこで、人口動態統計で把握された平成 20 年の中皮腫死亡例を対象として臨床病理学的な再検討を行うことによって、日本の中皮腫死亡例の診断の実態や問題点、正診度の向上の有無を明らかにすることを目的とした。

【研究対象】

人口動態統計で把握された平成 20 年の中皮腫死亡例計 1,170 例の中で、病理学的診断の根拠となる材料（組織診、細胞診など）が提供された 86 例（平成 20 年における中皮腫死亡例の 7.4%）を対象とした。なお、平成 19 年死亡例は、昨年度報告書作成後に 4 例追加された（表 1）。

本研究計画は岡山労災病院の倫理委員会にて承認済みである。

表 1. 中皮腫での死亡数および平成 15 年から 20 年における調査での
検討症例数

死亡年	中皮腫死亡数*	検討症例数	検討率(%)
平成 15 年	878	204	23.2
平成 16 年	953	95	10.0
平成 17 年	911	83	9.1
平成 18 年	1,050	55	5.2
平成 19 年	1,068	68	6.4
平成 20 年	1,170	86	7.4
計	6,030	591	9.8

*人口動態統計による。

【方法】

(1) 病理学的診断：提供された病理材料（組織診・細胞診標本）について、H&E 染色、パパンニコウ染色による形態像の把握、および各種抗体を用いた免疫組織化学的染色を施行して判定を行った。なお、調査対象例 86 例中 79 例 (91.8%) が、何らかの形で、免疫組織化学的検討を行うことが可能であった(表 2)。

表 2. 病理学的検討材料の種類

検討材料	例数 (%)
細胞診のみ	5 (5.8)
組織診(H&E 染色)のみ	1 (1.2)
細胞診+組織診	1 (1.2)
組織診 or 細胞診+免疫染色	79 (91.8)
計	86 (100)

(2) 臨床病理学的検討会の実施：平成 22 年 11 月 30 日、広島大学において、内科医 4 名、放射線科医 1 名、病理医 2 名で、各症例毎に中皮腫としての診断が臨床病理学的に妥当か否かの検討を行った。すなわち、画像所見、臨床経過、免疫組織学的検討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（中皮腫でない）、カテゴリー2（中皮腫でない可能性が高い）、カテゴリー3（中皮腫か否かの判断が困難）、カテゴリー4（中皮腫である可能性が高い）、カテゴリー5（中皮腫である）の 6 段階に分けて判定した。これらは従来の研究の通りである。

【結果】

(1) 診断カテゴリーの割合は、判定困難、4例(4.7%)、カテゴリー1、6例(7.0%)、カテゴリー2、2例(2.3%)、カテゴリー3、該当なし、カテゴリー4、10例(11.6%)、カテゴリー5、64例(74.4%)となった。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、86例中の8例(9.3%)となった(表3)。

表3. 診断カテゴリーの割合

カテゴリー	例数(%)
判定困難	4 (4.7)
カテゴリー1	6 (7.0)
カテゴリー2	2 (2.3)
カテゴリー3	0
カテゴリー4	10 (11.6)
カテゴリー5	64 (74.4)
計	86 (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8例(カテゴリー1プラス2)は、全例男性であり、胸膜例の見直し診断名は、肺癌4例、肉腫(NOS)1例、原発不明腺癌1例、胸膜炎1例、腹膜例のそれは原発不明腺癌1例であった(表4)。診断困難とされた4例は、診断に値する組織あるいは細胞が十分に得られていないことが、その理由であった。

表4. 中皮腫でないとされた例(男性)

	死亡時 年齢	性別	部位	訂正後の病理組織学的診断
1	72	男	胸膜	Non-small cell carcinoma
2	74	男	胸膜	Carcinosarcoma
3	66	男	胸膜	Sarcomatoid carcinoma
4	60	男	胸膜	Sarcomatoid carcinoma
5	58	男	胸膜	Sarcoma, NOS
6	64	男	胸膜	Adenocarcinoma, unknown origin
7	73	男	胸膜	Fibrous pleuritis
8	71	男	腹膜	Adenocarcinoma, unknown origin

(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5の症例の割合が増加し、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(表5)。

表 5. 免疫組織化学的染色の有無と診断カテゴリの分布の相関

カテゴリ	免疫染色なし	免疫染色あり
判定困難	4 (57.1)	0
カテゴリ 1	0	6 (7.6)
カテゴリ 2	0	2 (2.5)
カテゴリ 3	0	0
カテゴリ 4	3 (42.9)	7 (8.9)
カテゴリ 5	0	64 (81.0)
計	7 (100)	79 (100)

(4) 胸膜発生例では、カテゴリ5が59例(73.7%)、カテゴリ4が10例(12.5%)、カテゴリ3はなし、カテゴリ2あるいは1が7例(8.8%)、判定困難が4例(5.0%)であった。一方、腹膜発生例では、カテゴリ5が5例(83.3%)、カテゴリ4、3、2はなし、カテゴリ1が1例(16.7%)であった(表6)。

表 6. 部位別の診断カテゴリの分布の比較

カテゴリ	症例数(%)	
	胸膜	腹膜
判定困難	4 (5.0)	0
カテゴリ 1	5 (6.3)	1 (16.7)
カテゴリ 2	2 (2.5)	0
カテゴリ 3	0	0
カテゴリ 4	10 (12.5)	0
カテゴリ 5	59 (73.7)	5 (83.3)
計	80 (100)	6 (100)