

平成 19 年度環境省請負業務

平成 19 年度 被認定者に関する医学的所見等の解析
及びばく露状況調査業務報告書

医学的所見等の解析調査編

平成 20 年 3 月 31 日

独立行政法人環境再生保全機構

平成19年度被認定者に係る医学的所見等に関する解析調査報告書目次

はじめに	1
第1章 調査の目的及び実施方法	2
1 調査の目的	2
2 調査の実施方法	2
3 石綿関連疾患症例検討委員会の設置及び開催状況等	3
第2章 調査対象者の選定	4
1 認定申請及び特別遺族等弔慰金等請求受付及び認定等の状況	4
2 対象症例の選定	5
3 調査対象者の選定	5
第3章 調査結果	7
1 女性の腹膜中皮腫に関する解析結果	7
(1) 女性腹膜中皮腫の臨床所見について	7
(2) 女性腹膜中皮腫の画像所見について	10
(3) 女性腹膜中皮腫の病理所見について	15
(4) 女性腹膜中皮腫の鑑別診断:卵巣癌の腹膜播種および腹膜原発腫瘍との病理学的鑑別	24
2 画像による石綿を原因とする肺がんに関する解析結果	26
(1) 石綿関連肺がんの画像所見	26
(2) 石綿関連肺胸膜疾患に類似する所見	28
3 代表症例に係る整理結果	36
第4章 症例詳細検討結果	44
1 女性の腹膜中皮腫に係る症例詳細検討結果 (病理標本による検討を行ったもの)	44
2 女性の腹膜中皮腫に係る症例詳細検討結果 (病理標本による検討が行えなかったもの)	104
3 画像による石綿を原因とする肺がんに係る症例詳細検討結果	126
参考 研究協力医療機関等一覧	145

はじめに

「石綿による健康被害の特殊性にかんがみ、石綿による健康被害を受けた方々及びその遺族に対し、医療費等を支給するための措置を講ずることにより、石綿による健康被害の迅速な救済を図ることを目的」として、『石綿による健康被害の救済に関する法律』が平成18年3月27日に施行されました。

石綿健康被害救済制度では中皮腫と肺がんが指定疾病とされ、平成19年12月末までに療養中の方1,254人、施行前に指定疾病で亡くなられた方1,846人が認定されています。認定に当たり、独立行政法人環境再生保全機構は環境大臣に医学的判定の申し出を行い、環境大臣は中央環境審議会の意見を聴き、その結果を機構に通知します。環境省は、中央環境審議会に石綿健康被害救済判定部会を設置し、この部会の下に石綿健康被害判定小委員会を設け、医学的判定に関する審議を行っています。

石綿健康被害判定小委員会で審議された指定疾病に係る医学的判定は、申請時に添付される診断書、放射線画像、病理組織学的検査報告書及び細胞診報告書などにもとづいて行われますが、これらの資料から判定できない場合は病理標本や石綿小体の計測結果などの提出を依頼し、それらをもとに指定疾病であるかどうかの検討を行います。

しかし、指定疾病のうち中皮腫については、原発部位や組織型などによっては病理標本などからも判定しがたい症例も散見されます。また、肺がんについては診断書では胸膜プラークやじん肺法に定める第1型以上と同様の肺線維化所見があるとされていても、提出された画像からこれらが認められないものが散見されます。

このため、環境省は、医学的判定の精度の向上を図り、一層の判定の迅速化を図るため、医学的所見等に係る調査・解析を行うこととし、環境省の請負業務として独立行政法人環境再生保全機構（以下「機構」という。）が実施しました。

機構は、本調査の実施に当たって、石綿健康被害判定小委員会のメンバーを中心とする石綿関連症例検討委員会を設置し、

- ① 女性の腹膜中皮腫
- ② 画像による石綿を原因とする肺がん

について、同検討委員会による詳細な検討を行い、本報告書を取りまとめました。

本調査において、認定された方や医療機関等関係者の方々のご理解とご協力を得て、症例検討に係る医学的資料を提供していただきました関係者の方々に感謝申し上げます。

石綿関連疾患症例検討委員会

委員長 森 永 謙 二

(中央環境審議会石綿健康被害判定小委員会委員長)

第1章 調査の目的及び実施方法

1 調査の目的

平成18年3月27日に施行された石綿健康被害救済制度（以下「救済制度」という。）に基づき、環境省は中央環境審議会石綿健康被害判定小委員会を平成19年12月末までに計32回開催した。

医療費等に係る認定申請については1,829件の医学的判定を行い、1,598件の指定疾病の可否を行い、特別遺族弔慰金等請求については305件の医学的判定を行い、216件の指定疾病の可否を行った（同年12月末現在）。

一方で、石綿健康被害判定小委員会が行う医学的判定においては、限られた医学的資料からは判定が困難な症例もあり、石綿関連疾患の診断については、より高度な専門的知識が要求される。

このため、救済制度における医学的判定の精度の向上を図り、一層の判定の迅速化に資するため、本調査を実施することとする。

また、本調査において得られた知見を集積し、広く医療機関等に周知することにより、救済制度で対象となる指定疾病の診断技術の向上に寄与するものとする。

2 調査の実施方法

(1) 実施機関

環境省の請負業務として機構が実施する。

(2) 石綿関連疾患症例検討委員会の設置

機構は、判定小委員会委員を中心とする「石綿関連疾患症例検討委員会（以下「検討委員会」という。）」を設置し、同検討委員会の助言・指示を受け、本調査を進めるものとする。

(3) 被認定者等の医学的資料の収集

機構は、対象症例となった被認定者等の承諾を得て、医療機関より判定に使用された資料を収集する。また、委員より指示があった場合は、機構において病理組織学的検査等追加検査を行う。

(4) 医学的所見等の検討

検討委員会において、医学的所見等の詳細な検討を行う。

(5) 調査結果の取りまとめ

機構は、(3)により収集した医学的資料をもとに、検討委員会を開催し、調査結果を取りまとめることとする。

また、機構は、検討委員会の意見をもとに、代表例を選定の上、整理するものとする。

3 石綿関連疾患症例検討委員会の設置及び開催状況等

本調査を推進するため、機構に判定小委員会委員を中心とする石綿関連疾患症例検討委員会を設置し、検討を行った。

(1) 石綿関連疾患症例検討委員会の構成 (敬称略)

専門分野	氏名	職名
公衆衛生	森永 謙二	独立行政法人労働安全衛生総合研究所 健康障害予防研究グループ部長
臨床	三浦 溥太郎	横須賀市立うわまち病院副病院長
臨床	稲瀬 直彦	東京医科歯科大学医学部附属病院 呼吸器内科講師
病理	井内 康輝	国立大学法人広島大学大学院 医歯薬学総合研究科教授
病理	岡 輝明	公立学校共済組合関東中央病院 臨床検査科・病理科部長
病理	清川 貴子	東京慈恵会医科大学病理学講座講師
病理	廣島 健三	国立大学法人千葉大学大学院医学研究院 基礎病態学准教授
放射線	酒井 文和	埼玉医科大学 国際医療センター放射線科教授
放射線	栗原 泰之	聖マリアンナ医科大学 放射線医学教室准教授

第1回検討委員会において、森永委員が本検討委員会委員長に就任した。

また、森永委員長より三浦委員が中皮腫班長に、酒井委員が肺がん班長にそれぞれ指名され、承認された。

(2) 石綿関連疾患症例検討委員会における検討状況

- 第1回：平成19年10月30日
主な議題：平成19年度被認定者に関する医学的所見等の解析調査検討方針等
- 第2回：平成20年2月26日
主な議題：女性腹膜中皮腫及び画像による石綿を原因とする肺がんに係る詳細検討等
- 病理所見検討会：平成20年2月6日
主な議題：女性腹膜中皮腫に係る病理所見の詳細検討等
- 放射線画像所見検討会：平成20年2月14日
主な議題：女性腹膜中皮腫及び画像による石綿を原因とする肺がんに係る放射線画像所見の詳細検討等

第2章 調査対象者の選定

1 認定申請及び特別遺族等弔慰金等請求受付及び認定等の状況

石綿健康被害救済制度は、労働者災害補償保険法等で補償されない中皮腫や石綿による肺がんの健康被害を受けられた方及び法律の施行前にこれら疾患に罹患し死亡した方のご遺族に対し、医療費等の救済給付が支給される。

この制度による認定を受けるためには、中皮腫や石綿による肺がんの健康被害を受けられた方は認定申請書を、法律の施行前にこれら疾患に罹患し死亡した方のご遺族は特別遺族弔慰金・特別葬祭料請求書を環境省地方環境事務所、各自治体の保健所等を通じ又は直接独立行政法人環境再生保全機構に提出することとなる。

平成18年3月20日より申請書等の受付が開始され、平成19年12月末までに中皮腫や石綿による肺がんの健康被害を受けられた方からの認定申請は2,531件、法律の施行前にこれら疾患に罹患し死亡した方のご遺族からの特別遺族弔慰金等請求は2,440件を受け付け、認定申請については1,254件、特別遺族弔慰金等請求については1,846件の認定を行った。申請等受付状況及び認定等状況は、表1及び2のとおりである。

表1 医療費等に係る認定申請書受付状況及び認定等状況

	中皮腫	肺がん	その他	計
受付状況	1,721件	718件	92件	2,531件
認定	998件	256件		1,254件
不認定	160件	176件	100件	436件
取下げ *1	195件	117件	34件	346件
判定保留*2	114件	66件		180件
判定中 *3	87件	31件		118件

*1 主な理由：労災保険等支給、医学的資料が整わない。

*2 医学的判定において追加資料が必要とされたもの。

*3 医学的事項に係る判定の申出を行い判定中のもの。

表2 特別遺族弔慰金等請求書受付状況及び認定等状況

	中皮腫	肺がん	その他	計
受付状況	1,981件	423件	36件	2,440件
認定	1,756件	81件		1,846件
不認定	31件	176件	9件	216件
取下げ	146件	78件	8件	232件
判定保留*1	6件	71件		77件
判定中 *2	1件	16件		17件

*1 主な理由：労災保険等支給、医学的資料が整わない。

*2 医学的判定において追加資料が必要とされたもの。

*3 医学的事項に係る判定の申出を行い判定中のもの。

2 対象症例の選定

(1) 中皮腫に係る対象症例の選定

石綿健康被害救済制度において、中皮腫として認定された、次の症例を対象とした。

- ① 女性で腹膜中皮腫として申請があり、平成 20 年 1 月 11 日までに開催された石綿健康被害判定小委員会で指定疾病であると判定され、認定された症例を対象とした。

なお、診断書において胸腹膜中皮腫と診断された症例も対象とした。

- ② 平成 20 年 1 月 11 日までに開催された石綿健康被害判定小委員会で指定疾病と判定された胸膜中皮腫（組織型ごと）、腹膜中皮腫、心膜中皮腫及び精巣鞘膜中皮腫のうち、同小委員会が代表例として選定した各 1 例を対象とした。

ただし、同小委員会より代表例としてリストアップされないものは、調査の対象から除外した。

(2) 肺がんに係る対象症例の選定

石綿健康被害救済制度において、画像所見より石綿による肺がんとして認定された症例で、胸部エックス線フィルム、CT フィルム又は胸部 HRCT フィルムより、胸膜プラーク及び肺線維化所見が認められ、石綿健康被害判定小委員会でリストアップされた症例を対象とした。

3 調査対象者の選定

(1) 中皮腫

- ① 女性で腹膜中皮腫として認定されたのは 27 名である。これは、確定値ではないものの平成 19 年 12 月末までに中皮腫と認定された 998 名のうち、女性は 250 名であり、約 10%（胸腹膜中皮腫を含み、腹膜が原発であるか不明のものを含む。）に相当する。

対象とした 27 症例について、被認定者（被認定者が死亡している場合はその遺族）の承諾を得て、本調査への協力が得られた 17 例について、医療機関に医学的資料を依頼し、資料を収集した。

このうち、病理標本の提出があった症例は 11 症例であり、第 4 章に個々の症例について詳細に検討した結果を掲載する。

- ② 女性で腹膜中皮腫以外の症例で代表例として選定された事例は 3 例である。その原発部位及び組織型から、男性の腹膜中皮腫、胸膜中皮腫の上皮型及び肉腫型の各 1 症例について、被認定者の承諾を得て、医療機関に医学的資料を依頼し、資料を収集した。

(2) 画像による石綿を原因とする肺がん

画像による石綿を原因とする肺がんに関する症例については、12症例を対象とし、被認定者（被認定者が死亡している場合はその遺族）の承諾を得て、本調査への協力が得られた8例について、医療機関に医学的資料を依頼し、資料を収集した。

第4章に個々の症例について詳細に検討した結果を掲載する。

表1 調査対象者（女性の腹膜中皮腫）

症例	年齢	組織型	症例	年齢	組織型
19101	55	上皮型	19102	58	肉腫型
19103	36	上皮型	19104	68	不明
19105	68	上皮型	19106	70	上皮型
19107	71	二相型	19108	69	上皮型
19109	50	上皮型	19110	73	上皮型
19111	28	上皮型	19112	67	肉腫型
19113	52	上皮型	19114	40	上皮型
19115	55	上皮型	19116	60	上皮型
19117	49	上皮型			

表2 調査対象者（女性の腹膜中皮腫以外の中皮腫）

症例	年齢	原発部位	組織型
19301	77	腹膜（男性）	上皮型
19302	63	胸膜	上皮型
19303	75	胸膜	肉腫型

表3 調査対象者（肺がん）

症例	年齢	症例	年齢
19201	69	19202	84
19203	62	19204	69
19205	80	19206	83
19207	68	19208	74

第3章 調査結果

1 女性腹膜中皮腫の解析結果

(1) 女性腹膜中皮腫の臨床所見について

① はじめに

女性腹膜中皮腫は稀な疾患であり、臨床所見に関する報告も少ない。今回、石綿健康被害救済制度で認定された女性腹膜中皮腫症例の臨床所見を検討した。

② 対象と方法

石綿健康被害救済制度で2007年12月までに中皮腫として認定された症例は998例で女性は250例(25%)であり、そのうち腹膜中皮腫は27例(11%)であった。承諾の得られた17例の組織学的所見を検討し、胸膜中皮腫の腹膜転移と考えられた1例(症例19108)を除き、計16例を対象とした。申請書類に記載された診療情報と、後日主治医より提出いただいた病歴抄録を参照して検討した。

③ 臨床所見

1) 発症年齢及び初発症状

発症年齢は28歳から73歳、平均56.3歳、中央値55歳であった。石綿曝露歴はわずかな可能性がある場合を含めて11例(69%)に認め、5例(31%)が不明であった。

初診時に症状を認めたのは13例(81%)であり、残りの3例は健診や他疾患で通院中の医療機関で偶然に発見された。具体的な症状として腹痛5例(無症状例を含めた全16例の31%)、腹部膨満感4例(25%)、発熱3例(19%)が比較的多く(重複あり)、粘血便、体重減少、全身倦怠感をそれぞれ1例に認めた。

2) 一般検査所見

診断において補助的に用いられる一般検査項目として、腹水ヒアルロン酸と腹水シフラ(CYFRA)などがある。今回は未測定あるいは結果不明例が多いが、6例において腹水ヒアルロン酸値が測定された。この中で上皮型中皮腫5例の値は、11.9、24.0、79.9、233、1300 $\mu\text{g/ml}$ であり、カットオフ値を100 $\mu\text{g/ml}$ として2例が高値を示した。肉腫型中皮腫は1例のみの測定であったが651 $\mu\text{g/ml}$ と高値であった。

3) 鑑別診断

腹膜中皮腫と鑑別すべき疾患に卵巣癌や結腸癌、胃癌などによる癌性腹膜炎があり、その他にはカルチノイド、種々の紡錘型腫瘍、線維性腹膜炎、リンパ腫、結核性腹膜炎、子宮内膜症などが含まれる。

腹水細胞診のみでは診断が困難であることが多く、十分量の組織を生検した上での病理組織診断が重要である。今回、腹水細胞診のみが施行されたのは2例であるが、反応性中皮との鑑別が困難なことがあり(19104)、免疫染色の追加により中皮腫の可能性が高い場合でも、画像的に卵巣癌などが否定的であることを確認した(19106)。病理組織所見については別に詳細に記載されているが、卵巣漿液性腺癌との鑑別がポイントとなる。

4) 確定診断の方法

腹膜中皮腫の診断は腹腔鏡下生検または手術(試験開腹を含む)でなされることが多い。腹水細胞診でも免疫染色を加えることにより中皮腫を疑うことが可能な場合があるが、腫瘍形成が主体で腹水貯留をきたさないこともあり、腹水細胞診は検査法として限界がある。

今回の16例における確定診断法は、手術または試験開腹9例(56%)、腹腔鏡生検4例(25%)、大腸ファイバー生検1例(6%)であり、腹水細胞診のみが2例(13%)であった。

5) 進展様式と臨床病型

早期の腹膜中皮腫では小さな結節が腹膜にポリープ状に多発し脂肪組織に浸潤する(P21(2)女性腹膜中皮腫の病理所見参照)。進行により腫瘍は増大し腹水貯留を伴うが、腹水貯留が目立つ場合と腫瘍形成が主体で腹水がごく少量にとどまる場合がある。Sugarbakerらは臨床病型として、wet type(腹水が主所見で腹部膨満感を伴う)、dry-painful type(腫瘍形成が主所見で腹痛を伴う)、combined type(両者を含む)に分類した¹⁾。今回十分な画像所見が得られた13例を分類するとwet typeが5例、dry-painful typeが8例と判断された(P10(2)女性腹膜中皮腫の画像所見参照)。

6) 治療

腹膜中皮腫の治療法は確立していない。今回は3例(19%)の治療法が不明であったが、残りの13例の治療法は全身的化学療法7例(54%)、手術2例(15%)、腹腔内化学療法2例(15%)、腹腔内温熱化学療法1例(8%)、緩和医療2例(15%)であった(重複あり)。抗癌剤としてはシスプラチン(CDDP)、カルボプラチン(CBDCA)、ジェムザール(GEM)、ペメトレキセド(pemetrexed)、イリノテカン(CPT-11)、パクリタキセル(PTX)が使用された。

7) 予後

腹膜中皮腫の予後は、非治療群では中間生存期間が5-12ヶ月とも報告されている。今回の16例には死亡例3例が含まれていた。生存例13例の中には観察期間が短い症例もあるが、24ヶ月以上生存例が7例あった(P21、表1検討症例の病理学的所見参照)。Kerriganらは、女性の上皮型腹膜中皮腫25例の検討において予後の異なる2つの群

(short-term survivors と long-term survivors) の存在を報告しているが²⁾、今後の検討が必要と思われる。

④ おわりに

今回は病理学的あるいは画像的に診断を厳密に行った女性腹膜中皮腫の症例を抽出できたと思われる。経過を含めた臨床像は単純ではなく、異なる臨床病型の存在も示唆された。今回の臨床情報は申請書に準拠しており、今後の検討においてより詳細な所見の解析が必要と思われる。

引用文献

1. Sugarbaker PH, Acherman YIZ, Gonzalez-Moreno S, Ortega-Perez G, Stuart OA, Marchettini P, Yoo D. Diagnosis and treatment of peritoneal mesothelioma: the Washington Cancer Institute experience. *Semin Oncol* 2002; 29: 51-61.
2. Kerrigan SA, Turnnir RT, Clement PB, Young RH, Churg A. Diffuse malignant epithelial mesotheliomas of the peritoneum in women: a clinicopathologic study of 25 patients. *Cancer* 2002; 94: 378-385.

石綿関連疾患症例検討委員 稲瀬直彦、三浦溥太郎

(2) 女性腹膜中皮腫の画像所見について

① はじめに

本邦における悪性中皮腫は稀な腫瘍であり、そのうち腹膜原発であるものは5分の1から3分の1を占める¹⁾。さらに男女比は2:1であるため女性腹膜中皮腫はきわめて稀な腫瘍であり、本邦では、まとまった症例数での検討はなされていない。また、腹膜中皮腫と鑑別すべき疾患は、本疾患以外の原発性腹膜腫瘍のほか、腹腔内実質臓器、管腔臓器から発生し腹膜に播種する多数の悪性腫瘍との鑑別が問題となる。特に女性の場合は卵巣から腹膜への播種性腫瘍は稀ではなく、本疾患の臨床診断を困難としている。そこで石綿健康被害救済制度で認定された女性腹膜中皮腫症例の画像所見を分析し、その特徴を見いだすことができるか検討した。

② 対象と方法

石綿健康被害救済制度で腹膜中皮腫として認定された女性症例のうち承諾の得られた17例が対象である。検討した画像は、治療前あるいは確定診断前の画像である。このうち1例(19102)はCT画像が提出されず分析はできなかった。さらに3例(19101、19108、19115)は提出された画像が不十分であったため画像情報は限定された。コンピューター断層写真(CT)や核磁気共鳴画像(MRI)画像所見の抽出は、放射線検討委員の合議制により行われた。

③ 結果および考察

全症例の画像所見のまとめを表1に示す。うち症例19108は胸膜生検で中皮腫と診断され8年後に腹膜生検でも中皮腫と確認されたが、胸膜中皮腫の腹膜転移と考えられるため対象から除外した。

かねてから腹膜中皮腫は画像形態学的に2つのタイプに分類され論じられることが多い。“dry-painful type”は、腹水は無いが、あっても少なく、腹部の一部を占めるような大きな単独の腫瘍を有するかあるいはいくつかの腹膜腫瘍を示すタイプである。この症候性の腫瘍は腹腔内膿瘍や腺癌と間違えることが多い。より稀なタイプは“wet type”と呼ばれ、大量の腹水で腹部膨満を起こし、CTでは固形腫瘍を示さないが、あっても播種した小結節のみである²⁾。さらに実際においては2つのタイプに分類することが困難な症例もあるため、両者の中間型を認める立場もある²⁾。今回の我々の検討症例の中で十分な画像情報を得られた13例に対して前述のタイプ分類を試みると、腫瘍を示した5例(19105、19107、19109、19110、19112)と腹膜結節が見られた症例のうち大量腹水の無い3例(19103、19106、19117)の計8例がdry-painful typeに該当すると思われる。また大量腹水を呈する4例(19104、19111、19113、19114)と腫瘍や結節を示さない1例(19116)計5例がwet typeと判断できる。症例数ではdry-painful typeの方がwet typeより多く、男女区別なく検討した過去の報告と同等であった。

dry-painful type のうち初発症状で腹痛を呈したものは 38% (3/8) で、wet type の 20% (1/5) と違いがあるものの有意差は見られなかった ($p=0.608$, Fisher's exact test)。また組織型との対応は、wet type 全例 (組織型が不明な 1 症例を除き 4/4) が上皮型であったのに対し dry-painful type の上皮型の割合は 75% (6/8) にとどまるものの有意差は見られなかった ($p=0.515$, Fisher's exact test)。本邦の過去の腹膜中皮腫症例のまとめでは、福田ら³⁾の 4 例報告の内容を上記の 2 つのタイプに分類すると wet type の 1 例が上皮型であり、dry-painful type の 3 例全例が上皮型以外の組織型であるため、組織型と画像タイプとの関連性を示唆する結果も見られる。いずれにしる病理組織形態と画像形態的分類との関連についてはより大きな症例数での検討が必要と思われる。

また画像形態学的な評価は、治療法の選択において有用性が高い。特に腫瘍の分布や位置、大きさの把握は、腫瘍縮小術と術中腹腔内化学療法とを組み合わせた包括的治療法の効果予測や安全な手術法の選択に有用である¹⁾。また CT にて①心窩部 (上腹部) に 5 cm より大きい腫瘍が存在しない、②腸管や腸間膜構造が正常であること (腸管や腸間膜が腫瘍の浸潤によって歪んだり肥厚したりしていないこと) の 2 つを満たした場合は 94% の可能性での適切な腫瘍縮小手術が可能であったと報告されている⁴⁾。

大網浸潤 (大網ケーキ) は 77% (10/13) に見られ頻度の高い所見であった。男女区別なく検討した過去の報告、たとえば Kebapci ら⁵⁾の 10/11 や Whitley ら⁶⁾の 7/7 の結果と同様であった。また腸間膜浸潤も 77% (10/13) に見られ頻度の高い所見であり、Kebapsi ら⁵⁾の 9/11 や Whitley ら⁶⁾の 6/8、Reuter ら⁷⁾の 4/4 と同様の傾向を示した。

リンパ節腫大は 13 例中 1 例のみしか見られなかった。過去の報告において画像評価におけるリンパ節腫大の記載は乏しいが、記載が見られた Whitley ら⁶⁾の報告では 8 例中 1 例 (12%)、Reuter ら⁷⁾の報告では 4 例全例でリンパ節転移は見られていない。この腹膜中皮腫においてリンパ節腫大が乏しい所見は、後腹膜リンパ節転移を示すことが多い他臓器悪性腫瘍の腹膜播種症例との画像的鑑別点になるかもしれない。また一方、staging⁸⁾においてリンパ節転移が重要視されている胸膜中皮腫と異なる傾向のように見える。

胸水は 29% (4/14) に見られた。Kebapsi ら⁵⁾の 6/11 や Whitley ら⁶⁾の 3/7、Reuter ら⁷⁾の 1/4 と同様の傾向を示した。また胸膜プラークに関しては評価できた 14 例全例で認められなかった。この結果は、胸膜中皮腫でもプラークはおよそ 20% しか認められないという事実⁹⁾と大差なく思われるが、男女区別なく検討した過去の腹膜中皮腫の報告である Kebapsi ら⁵⁾の 7/11 や Reuter ら⁷⁾の 3/4 と異なる傾向を示したが (それぞれ有意差が見られた。 $p=0.0007$, $p=0.005$)、それらの報告での胸膜プラークの男女間の頻度が記載されていないため、女性腹膜中皮腫の特徴かどうかは不明である。今後男性腹膜中皮腫症例も検討に加え検討する必要がある。

最近の 51 症例におよぶ大きな腹膜中皮腫の報告¹⁾では、病歴が明確な 36 例中 16 例に石綿曝露歴がなく、腹膜中皮腫の病因としての石綿曝露の役割と、それに引き続く腫瘍発生機序については胸膜中皮腫と同等なのか疑問を投げかけている。

我々が検討した症例では遠隔転移（肝臓および肺、骨格）は認められなかった。過去の報告でも Whitley ら⁶⁾は肝転移 1/8、骨転移 2/8 の頻度で見られ、Reuter ら⁷⁾は肝転移 2/4、骨転移 0/4 と報告している。低い肝転移頻度も他臓器悪性腫瘍の腹膜播種症例との画像的鑑別点になるかもしれない。

以上まとめると、我々が検討した女性腹膜中皮腫症例の画像所見は、過去における男女区別なく検討した報告と比較し差異はほとんど認められず、唯一胸膜プラークの頻度が異なっていた。また他臓器悪性腫瘍の腹膜播種症例との鑑別では、後腹膜リンパ節転移と肝転移の存在がある程度有用かもしれない。また、腹膜中皮腫の病理組織型と画像形態的分類との間に明らかな関連は見いだされなかった。

④ おわりに

今回、石綿健康被害救済制度で認定された女性腹膜中皮腫症例の画像所見を分析することができた。今後さらに腹膜中皮腫の病理組織型と画像形態的分類との関連を検討するためには、また他疾患と鑑別するため腹膜中皮腫の画像的特徴をより明確化するためには、対比検討すべき男性腹膜中皮腫症例も含めた症例の蓄積が必要と思われる。また腹膜中皮腫と同様、胸膜起源でない心膜中皮腫もきわめて稀であり上記認定作業で収集されたものを解析検討すべきと思われる。

表 1. 検討症例の画像所見

症例	年齢	発見動機	曝露歴	胸水	胸膜プラーク	腹水	腹膜肥厚	腹膜結節	腫瘤	腸間膜 浸潤	大網ケー キ	リンパ節腫 大	肝転移
19101	55	腹痛	居住建物	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
19102	58	粘血便	夫が石綿作業	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
19103	36	腹痛	?	-	-	+	-	+	-	+	+	-	-
19104	68	検診で胸水	?	+	-	+大量	+	+	-	-	+	-	-
19105	68	腹痛	居住建物	-	-	+少量	-	-	+	+	-	+ (腹部)	-
19106	70	腹痛	居住建物 夫が石綿作業	+	-	+	+	+	-	+	+	-	-
19107	71	発熱	石綿作業 3 年	-	-	+少量	+	+	+	+	+	-	-
19108	60	胸膜中皮腫	?	+	-	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
19109	50	発熱	近隣被曝	+	-	+	+	-	+	+	+	-	-
19110	73	ドックで腫瘤	石綿作業	-	-	-	-	+	+	+	+	-	-
19111	28	腹部膨満感	?	-	-	+大量	+	+	-	+	+	-	NA
19112	67	腹部膨満感	居住建物	-	-	+少量	+	+	+	+	-	-	-
19113	52	腹部膨満感	夫が石綿作業	+	-	+大量	+	+	-	-	+	-	-
19114	40	腹痛	?	-	-	+大量	-	-	-	+	+	-	-
19115	55	偶然	?	-	-	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
19116	60	腹部膨満感	近隣被曝	-	-	+	+	-	-	+	+	-	-
19117	49	偶然	居住建物	-	-	+少量	-	+	-	-	-	-	-

+, あり. -, なし. NA, not available.

参考文献

1. Sugarbaker PH, Acherman YIZ, Gonzalez-Moreno S, Ortaga-Perez G, Stuart OA, Marchettini P, Yoo D. Diagnosis and treatment of peritoneal mesothelioma: the Washington Cancer Institute experience. *Semin Oncol* 2002; 29:51-61.
2. Busch JM, Kruskal JB, Wu B. Malignant peritoneal mesothelioma. *RadioGraphics* 2002; 22:1511-1515.
3. 福田俊夫、林邦昭、森雅一、芦澤和人、磯本一郎、永吉健介、上谷雅孝、森宣. 腹膜中皮腫の画像診断 *日本医放会誌* 1991; 51:643-648.
4. Yan TD, Haveric N, Carmignani CP, Chang D, Sugarbaker PH. Abdominal computed tomography scans in the selection of patients with malignant peritoneal mesothelioma for comprehensive treatment with cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy. *Cancer* 2005; 103:839-849.
5. Kebapci M, Vardareli E, Adapinar B, Acikalin M. CT findings and serum ca 125 levels in malignant peritoneal mesothelioma: report of 11 new cases and review of the literature. *Eur Radiol.* 2003; 13:2620-2626.
6. Whitley NO, Brenner DE, Antman KH, Grant D, Aisner J. CT of peritoneal mesothelioma: analysis of eight cases. *Am J Roentgenol* 1982;138:531-535.
7. Reuter K, Raptopoulos V, Reale F, Krolikowski FJ, D' Orsi CJ, Graham S, Smith EH. Diagnosis of peritoneal mesothelioma: computed tomography, sonography, and fine-needle aspiration biopsy. *Am J Roentgenol* 1983;140:1189-1194.
8. International Mesothelioma Interest Group. A proposed new international TNM staging system for malignant pleural mesothelioma. *Chest* 1995; 108:1122-1128.
9. Alexander E, Clark RA, Colley DP, Mitchell SE. CT of malignant pleural mesothelioma. *Am J Roentgenol* 1981;137:287-291.

石綿関連疾患症例検討委員 栗原泰之、酒井文和

(3) 女性腹膜中皮腫の病理所見について

① はじめに

女性腹膜中皮腫は稀な病気で、報告例は少なく、また病理学的所見に関する報告も少ない。今回、石綿健康被害救済制度で認定された症例のうち、女性腹膜中皮腫の病理学的所見を検討した。

② 対象と方法

石綿健康被害救済制度で2007年12月までに中皮腫として認定された症例は998例のうち女性は250例(25%)であり、そのうち腹膜中皮腫は27例(11%)であった。このうち承諾の得られた17例の組織学的所見を検討した。このうち、5例は病理標本が提出されず、申請書類のみから判断した。

申請先の病院より借用したヘマトキシリン・エオジン(HE)標本、粘液染色標本、免疫染色標本および環境再生保全機構で染色した免疫染色標本を検討した。これらの標本を、各病理検討委員が独自に所見を検討し、所見用紙に記載した後、検討委員会で詳細に検討した。

③ 結果

全症例の病理所見を表1に示す。このうち、症例19104は検診で右胸水を指摘され、CTで胸水、腹水を認め、胸水細胞診で中皮腫と診断された。原発巣が腹膜か胸膜か断定できないが、画像上腹膜の方が胸膜より所見が目立つため、対象とした。症例19106は腹痛、食欲低下、微熱、全身倦怠感で発症し、CT、超音波検査で胸腹水を認め、大腸肝弯曲部近くの腹膜に結節状～索状陰影を認め、胸水細胞診、腹水細胞診で中皮腫と診断された。ヒアルロン酸値は胸水が25ng/ml、腹水が79,854ng/mlであった。画像上、腹膜の方が胸膜より所見が目立つため、対象とした。症例19108は胸膜生検で中皮腫と診断され、この標本を検討した。胸腔の温熱化学療法を行い、2年後に腹水が出現し、腹腔の温熱化学療法を行った。8年後に腹膜生検を行い中皮腫と診断されたが、その生検標本は提出されていない。胸膜中皮腫の腹膜転移と考えられるため、対象から除いた。その結果、計16例を対象とした。

発見動機は、腹痛が5例、腹部膨満感が4例、発熱が2例であった。2例は他疾患(大腸癌1例、卵巣奇形腫1例)により開腹手術を行った時に偶然発見された。14例は病変が多発し、2例は孤立性であった。孤立性の2例はいずれも腸管に腫瘤を認めた(直腸1例、上行結腸1例)。腫瘤の大きさは、3mm大から腹腔全体を占める巨大なものまでであった。小さいもの(2cm以下)が6例、大きいもの(7cm以上)が10例であった。組織像を検討した症例は、いずれも組織診断に十分な量の腫瘍細胞が含まれていた。採取時のアーチファクトは1例(症例19103)のみに認められた。

組織型は、上皮型が12例、肉腫型が2例、二相型が1例、不明が1例であった。上皮

型の組織学的パターンには、乳頭状（図 1 a）、管状（図 1 b）、管状乳頭状、充実性（図 1 c）、微小嚢胞様（図 1 d）、脱落膜様の各パターンが存在し、これらが、種々の割合で混在するものが多かった。

図 1 a 乳頭状

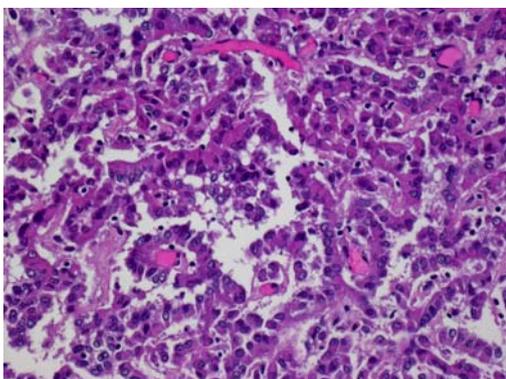


図 1 b 管状

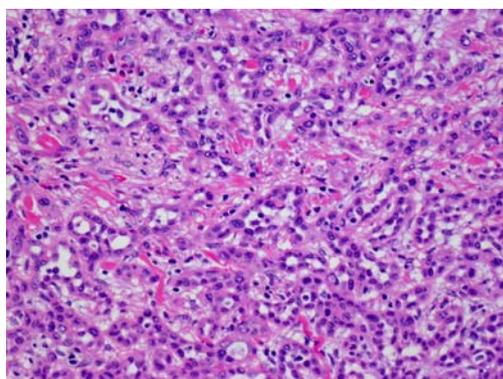


図 1 c 充実性

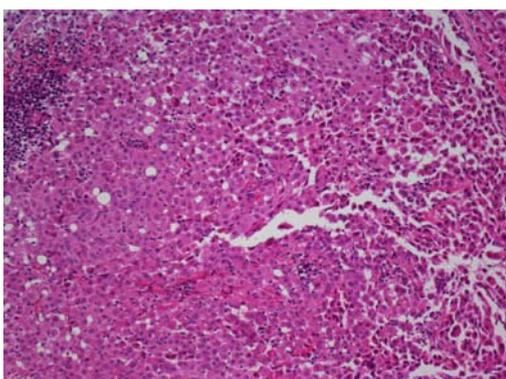
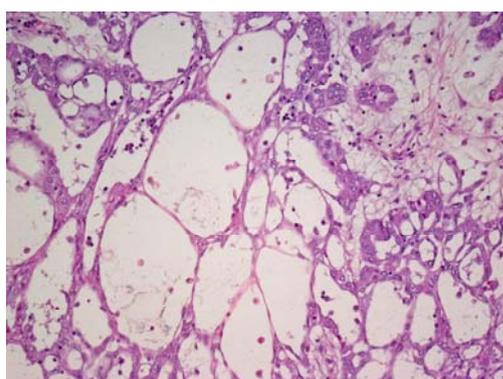


図 1 d 微小嚢胞様



主なパターンは5例が充実性、4例が乳頭状、1例が管状、1例が微小嚢胞様であった。二相型の症例（症例 19107）には充実性（図 2 a）、管状、肉腫様（図 2 b）のパターンがみられた。症例 19111 は、中皮腫細胞が単層性に乳頭状増殖を示し（図 2 c）、well-differentiated papillary mesothelioma に類似した所見が認められたが、腫瘍細胞に核異型を認め、また、浸潤所見を認める（図 2 d）ため、上皮型中皮腫と診断した。

図 2 a 充実性

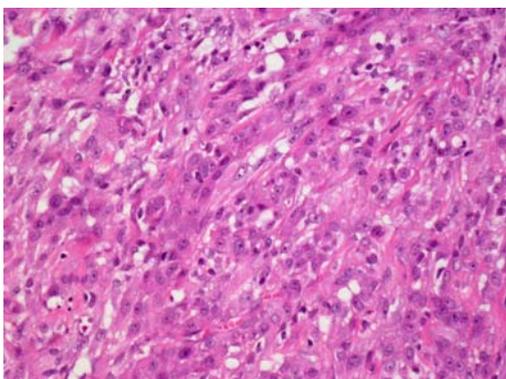


図 2 b 肉腫様

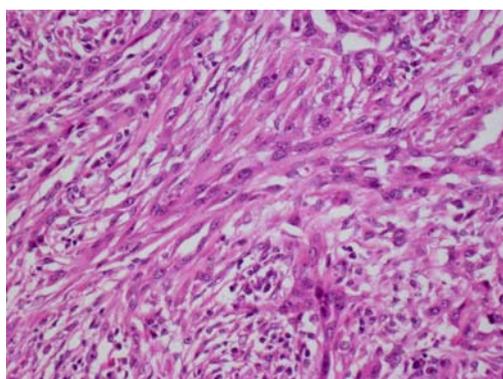


図 2c 乳頭状

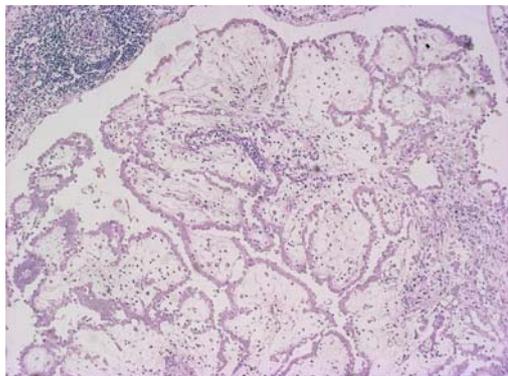
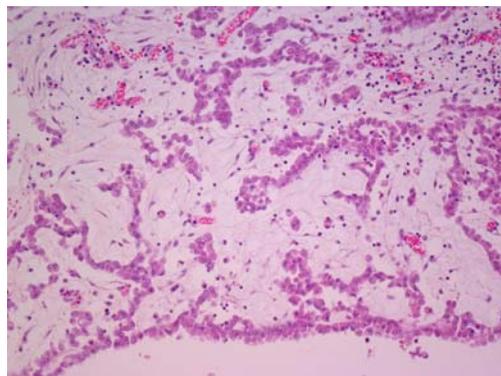


図 2d 浸潤



上皮型は腫瘍細胞が単調な細胞からなり、細胞の形は類円形や多角形のものが多く、細胞質は好酸性であった。核は中等度の大きさで大小不同が少ないものが多かったが、症例 19105 は大きな核を認め、大小不同は中等度であった。また、核は細胞質の中心に位置するものが多かったが、偏在性のももみられた（症例 19103）。核網は微細顆粒状のものが多かったが、粗顆粒状のものもみられた（症例 19103, 19105, 19107）。核小体は小さいものを 1-2 個認めるものが多かったが、症例 19105 は腫大していた。

肉腫型で組織標本を検討したのは 1 例（症例 19102）である。腫瘍細胞は紡錐形や多角形で、細胞質は好酸性で厚く、核はクロマチンが粗顆粒状、大型で大小不同が著明で、核小体が腫大していた。

壊死巣は腸管壁に腫瘍が存在する症例（症例 19102, 19105）に認められたが、その他の症例には存在しなかった。核分裂像は症例 19102 が 5 個/10 視野、症例 19105 が 10 個/10 視野、症例 19107 が 1 個/10 視野見られた。

核の異型度を Goldblum J and Hart WR の分類により 0 - 3 に分類した（grade 0 = small nuclei, uniform chromatin pattern, inconspicuous or absent nucleoli; grade 1 = small nuclei, uniform chromatin pattern, small pinpoint-sized nucleoli; grade 2 = large nuclei, some chromatin irregularity, more prominent nucleoli; grade 3 = large nuclei, irregular chromatin pattern with clearing, prominent macronucleoli）（Goldblum J and Hart WR. *Am J Surg Pathol* 19:1124-37, 1995）¹。核異型が 1 の症例は 4 例、核異型が 2 の症例は 3 例、核異型が 3 の症例は 3 例であった。核異型が 3 の症例は腸管壁に腫瘍が存在する症例（症例 19102, 19105）と二相型の症例 19107 であった。

全例に何らかの浸潤所見を認めた。5 例は脂肪組織（腸間膜）に浸潤所見を認め、5 例は腸管に浸潤していた。症例 19111 は間質に浸潤所見を認めたが、脂肪組織は含まれておらず、評価はできなかった。症例 19114 は主に脂肪組織の表面に腫瘍細胞が乳頭状に増殖し、間質に浸潤所見を認めたが、脂肪組織への浸潤は明らかではなかった。症例 19103 は生検 標本が主に表面の腫瘍細胞のみからなり、脂肪組織への浸潤は判断できなかった。

症例 19107 には砂粒体を、症例 19114、症例 19115 には核内封入体を認めた。

上皮型および二相型の免疫染色の結果を表 2 に示す。カルレチニン、サイトケラチン 5/6、サイトケラチン AE1/AE3、HBME-1 は全例が陽性であった。D2-40、WT-1、EMA も陽性

率が高かった。腸管に腫瘍を認める症例 19105 は、D2-40、WT-1、EMA がいずれも陰性であり、この症例を除くと、D2-40、WT-1 は全例が陽性であった。CA125 は 4 例中 4 例とも陽性であった。CEA、BerEP4、MOC-31 は多くの症例が陰性であったが、それぞれ 1 例ずつ、少数の腫瘍細胞が陽性であった。

④ 考察

今回検討した症例は、最大径が 2 cm 以下の小さな結節が多発する症例が 6 例で、最大径が 7 cm 以上で病変が多発した症例が 8 例、大きな腫瘍が孤立性に認められた症例が 2 例であった。

症例 19103 は腹水で発症し、腹腔鏡で上腹部を中心に腹膜に 2-3mm の結節が多発していることがわかり、生検で中皮腫と診断された。生検標本は主に表面の腫瘍細胞のみからなり、脂肪組織への浸潤は判断できなかった。腹腔内への CDDP の投与を 3 回施行したのち、急速に腹水が減少し、その後 5 年間再発がない。極めて早期の腹膜中皮腫に対して腹腔内抗癌剤投与が著効し、長期生存した例である。症例 19114 は腹痛で発症し、腹水を指摘された。腹腔鏡で、腹膜、大網、胃、小腸・大腸の漿膜、子宮表面に無数の小白色結節をびまん性に認め、生検で中皮腫と診断された。その後、化学療法 (CDDP+PTX) および CBDCA の腹腔内投与を行い、26 か月後に生存している。この症例は脂肪組織への浸潤が明らかではなく、極めて早期の腹膜中皮腫であると考えられる。

症例 19115 および症例 19117 は、他疾患により開腹手術を行った際に、偶然に発見された腹膜中皮腫であり、腫瘍の脂肪組織への浸潤を認めるが、比較的早期の腹膜中皮腫であると考えられる。症例 19115 は、盲腸癌のために腸重積となり開腹手術をした時に、大網、小腸間膜、ダグラス窩、壁側腹膜に径 2 cm までの腫瘍が多発し、組織学的に中皮腫と診断された。1 か月後に再手術を行い、多発腫瘍を切除または電気メスで焼却した。術後に化学療法 (CDDP+CPT-11) を 3 コース行い、その後 2 年間再発がない。症例 19117 は、左卵巣嚢胞性奇形腫の摘出術中に、腹腔内のいたる所に粟粒大から 2 cm までの腫瘍が多発し、組織学的に中皮腫と診断された。術後に化学療法 (CBDCA+ドセタキセル) を予定している。

これらの早期の腹膜中皮腫は、腫瘍の大きさがいずれも 2 cm 以下であり、組織像が上皮型で、主な組織パターンは症例 19103、症例 19114 が乳頭状、症例 19115 が管状、症例 19117 が充実性である。これらの組織像は、その他の中皮腫と比較して違いはない。

検討した症例のうち核分裂像を認めたのは 3 例で、二相型の症例 19107 には 10 視野に 1 個程度の核分裂像を認めた。腸管に腫瘍を認めた症例 (症例 19102, 19105) には多数の核分裂像を認めた。その他の症例には核分裂像が目立たなかった。また壊死巣も症例 19102、症例 19105 にのみ認め、その他の症例には見られなかった。核分裂像、壊死巣が目立たない点は胸膜中皮腫の上皮型の特徴に一致する。

核の異型度により腫瘍を分類する nuclear grading system は Goldblum J and Hart WR により報告された¹⁾。彼らは、腫瘍を核の異型性により 4 つに分類した。Kerrigan SA ら

は、女性の腹膜中皮腫 25 例の予後をこの nuclear grading system により検討したが、nuclear grading system と予後は関連がなかった²⁾。Nonaka D らは、腹膜中皮腫 35 例（男性 15 例、女性 20 例）を検討し、grade 1/2 は grade 3 よりも予後がよく、核分裂像が 50 視野に 5 個以上ある症例は、5 個未満の症例よりも予後が悪いと報告した³⁾。

腹膜中皮腫の腫瘍細胞の核の大きさに関して、Yan TD らは、女性の腹膜中皮腫は男性の腹膜中皮腫に比べて核の大きさが小さく 30 μm 以下のものが優位に多いと報告した⁴⁾。また、Yan TD らは、女性の腹膜中皮腫は男性の腹膜中皮腫よりも予後が良好で、組織学的には、組織型、核の大きさ、N/C 比、核分裂像の数、異型を示す核分裂像、クロマチンのパターン、壊死、神経への浸潤、間質のパターン、浸潤の深さが予後因子であると報告している。多変量解析では、核の大きさのみが独立した予後因子で、核の大きさが 10-20、21-30、31-40、40 < μm の腹膜中皮腫の 3 年生存率は 100%、87%、27%、0%であり、核の大きさが大きい症例は予後が悪かった⁵⁾。今回検討した症例の腫瘍細胞の核の大きさは、中等度のものが多く、大型とした症例でも 30 μm 以下であった。

腹膜中皮腫と鑑別が難しい疾患に、卵巣の漿液性癌がある。Attanoos RL らによると、女性に発生した腹膜中皮腫と卵巣あるいは腹膜の漿液性乳頭状癌との鑑別には、中皮腫の陽性マーカーとしてカルレチニンが、陰性マーカーとして Ber-EP4 が有用であり、他の陽性マーカー(thrombomodulin、サイトケラチン 5/6、CD44H)や陰性マーカー(CEA、Leu-M1)は感度が低く実用的ではない⁶⁾。Ordonez NG によると、中皮腫の陽性マーカーとして D2-40 とカルレチニンが、中皮腫の陰性マーカーとして Ber-EP4 と MOC-31 が有用で、免疫染色でこれらを検討することにより鑑別することができるとしている。また、電子顕微鏡による検索も鑑別診断に重要であると報告している⁷⁾。また、Ordonez NG は、MOC-31 (あるいは Ber-EP4)、estrogen receptor、カルレチニンの組み合わせにより、多くの場合、腹膜中皮腫と卵巣あるいは腹膜の漿液性癌を鑑別できると報告している⁸⁾。なお、卵巣癌との組織学的鑑別点については、清川委員が本報告書の中で別に記載 (P24) する。

腹膜中皮腫の肉眼所見および組織学的所見をまとめると以下の通りである。早期の腹膜中皮腫は腹水を契機に腹腔鏡で診断され、また、他疾患により開腹手術を受けた時に偶然見つかる。2cm 以下の小さな結節が腹膜にポリープ状に多発し、早期から脂肪組織に浸潤所見を認める。進行すると、腫瘤の大きさが増大し、手拳大になり、腸管や卵管と一塊になり、大網全体に腫瘤を認め、CT、MRI、超音波検査などで腫瘤として検出される。組織学的には上皮型であることが多い。乳頭状、管状、充実性増殖を示し、微小嚢胞様や脱落膜様になることもある。腫瘍細胞は単調な細胞からなり、細胞の形は類円形や多角形のものが多く、細胞質は好酸性である。核は中等度の大きさに大小不同が少ない。また、核は細胞質の中心に位置するものが多いが、偏在性であることもある。核網は微細顆粒状のものが多いが、粗顆粒状のこともある。核小体は小さいものを 1-2 個認める。核分裂像や壊死像が見られない。腫瘍細胞の特徴は胸膜中皮腫の上皮型と同様である。

⑤ おわりに

腹膜中皮腫の臨床像、病理像に関しては、報告がきわめて少なく、病理所見、画像所見、治療法、予後などについて、未だ解明されていない点が多くある。今回の検討で、全国から収集した16例の女性の腹膜中皮腫を医学的に検討したが、胸膜中皮腫とは異なり、2年から5年間にわたり再発がなく、予後が良好な症例が含まれていることがわかった。また、診断後の経過が短いため、更に経過の観察が必要な症例もある。これらの症例の追跡調査をし、また、新規の腹膜中皮腫症例を解析することにより、腹膜中皮腫の病態が解明されると考えられる。また、男性の腹膜中皮腫と女性の腹膜中皮腫の臨床的、病理学的相違を検討することも重要である。次年度は、男性も含めた腹膜中皮腫の被認定者の医学的解析の検討を引き続き行うべきである。

表 1. 検討症例の病理学的所見

症例	年齢	発見動機	多発/孤立	大きさ (cm)	浸潤部位	組織型	主なパターン	核分裂像	壊死	核異型	観察期間 (月)	生存/死亡
19101	55	腹痛	多発	7	ND	上皮型	脱落膜様				16	生存
19102	58	粘血便	孤立	腸管腫瘍	直腸	肉腫型	肉腫様	あり	あり	3	16	生存
19103	36	腹痛	多発	0.3	判定困難	上皮型	乳頭状	なし	なし	2	80	生存
19104	68	検診で胸水	多発	大網ケーキ		不明					24	生存
19105	68	腹痛	孤立	10	上行結腸	上皮型	充実性	あり	あり	3	5	生存
19106	70	腹痛	多発	大網ケーキ		上皮型					1	生存
19107	71	発熱	多発	大きい	脂肪組織	二相型	充実性	あり	なし	3	15	死亡
19109	50	発熱	多発	8	横行下行結腸	上皮型	微小嚢胞様	なし	なし	2	29	死亡
19110	73	ドックで腫瘍	多発	9	S状結腸、卵管	上皮型	充実性				15	生存
19111	28	腹部膨満感	多発	11	間質	上皮型	乳頭状	なし	なし	1	24	生存
19112	67	腹部膨満感	多発	巨大	腸管と一塊	肉腫型	肉腫様				4	死亡
19113	52	腹部膨満感	多発	1	脂肪組織	上皮型	充実性	なし	なし	1	12	生存
19114	40	腹痛	多発	0.8	間質	上皮型	乳頭状	なし	なし	1	26	生存
19115	55	偶然	多発	2	脂肪組織	上皮型	管状	なし	なし	2	24	生存
19116	60	腹部膨満感	多発	小結節	脂肪組織	上皮型	乳頭状	なし	なし	2	34	生存
19117	49	偶然	多発	2	脂肪組織	上皮型	充実性	なし	なし	1	3	生存

症例 19104, 胸水細胞診のみ施行. 症例 19106, 胸腹水細胞診のみ施行. 症例 19108, 胸水が出現し胸膜生検を施行. 2年後に腹水が貯留し腹膜生検を施行.胸膜中皮腫の可能性が高いため削除.

症例 19101, 19104, 19106, 19110, 19112 は標本が未提出であるため、申請書類で判断.

DM, diabetes mellitus (糖尿病).

Nuclear grading: grade 0 = small nuclei, uniform chromatin pattern, inconspicuous or absent nucleoli; grade 1 = small nuclei, uniform chromatin pattern, small pinpoint-sized nucleoli; grade 2 = large nuclei, some chromatin irregularity, more prominent nucleoli; grade 3 = large nuclei, irregular chromatin pattern with clearing, prominent macronucleoli (Goldblum J and Hart WR. Am J Surg Pathol 19:1124-37, 1995).

表 2. 免疫染色の結果（上皮型および二相型）

抗体	症例数	陽性数	陽性率
カルレチニン	12	12	100%
CK 5/6	6	6	100%
WT1	4	3	75%
D2-40	5	4	80%
EMA	6	4	67%
HBME-1	6	6	100%
CK AE1/AE3	7	7	100%
ビメンチン	7	4	57%
CEA	10	1	10%
BerEP4	9	1	11%
MOC-31	4	1	25%
CA125	4	4	100%

CK, サイトケラチン.

引用文献

1. Goldblum J, Hart WR. Localized and diffuse mesotheliomas of the genital tract and peritoneum in women. A clinicopathologic study of nineteen true mesothelial neoplasms, other than adenomatoid tumors, multicystic mesotheliomas, and localized fibrous tumors. *Am J Surg Pathol* 1995;19:1124-37.
2. Kerrigan SA, Turnnir RT, Clement PB, Young RH, Churg A. Diffuse malignant epithelial mesotheliomas of the peritoneum in women: a clinicopathologic study of 25 patients. *Cancer* 2002;94:378-85.
3. Nonaka D, Kusamura S, Baratti D, Casali P, Cabras AD, Younan R, Rosai J, Deraco M. Diffuse malignant mesothelioma of the peritoneum: a clinicopathological study of 35 patients treated locoregionally at a single institution. *Cancer* 2005;104:2181-8.
4. Yan TD, Popa E, Brun EA, Cerruto CA, Sugarbaker PH. Sex difference in diffuse malignant peritoneal mesothelioma. *Br J Surg* 2006;93:1536-42.
5. Yan TD, Brun EA, Cerruto CA, Haveric N, Chang D, Sugarbaker PH. Prognostic indicators for patients undergoing cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy for diffuse malignant peritoneal mesothelioma. *Ann Surg Oncol* 2007;14:41-9.
6. Attanoos RL, Webb R, Dojcinov SD, Gibbs AR. Value of mesothelial and epithelial antibodies in distinguishing diffuse peritoneal mesothelioma in females from serous papillary carcinoma of the ovary and peritoneum. *Histopathology* 2002;40:237-44.
7. Ordóñez NG. The diagnostic utility of immunohistochemistry and electron microscopy in distinguishing between peritoneal mesotheliomas and serous carcinomas: a comparative study. *Mod Pathol* 2006;19:34-48.
8. Ordóñez NG. Value of immunohistochemistry in distinguishing peritoneal mesothelioma from serous carcinoma of the ovary and peritoneum: a review and update. *Adv Anat Pathol* 2006;13:16-25.

石綿関連疾患症例検討委員 廣島健三、清川貴子、岡輝明、井内康輝

(4) 女性腹膜中皮腫の鑑別診断：卵巣癌の腹膜播種および腹膜原発腫瘍との病理学的鑑別

女性の腹膜中皮腫との鑑別が病理組織学的に問題となる主な病変として、卵巣腫瘍の腹膜播種や腹膜原発のミューラー管性腫瘍がある。

女性の腹膜中皮腫の多くが上皮型であることから、通常、鑑別診断上問題となるのは卵巣漿液性腺癌、卵巣表在性漿液性腺癌、卵巣表在性漿液性境界悪性腫瘍、腹膜原発漿液性腺癌、明細胞腺癌である^{1), 2)}。漿液性境界悪性腫瘍および漿液性腺癌は、頻度および組織学的に乳頭状構造を呈することから最も重要な鑑別疾患であるが、悪性中皮腫に比して細胞の重層化傾向を示すのが特徴の一つである。漿液性境界悪性腫瘍や低悪性度漿液性腺癌では、悪性中皮腫より結合性の強い乳頭状構造を形成し、内腔への分離増殖を認め、間質の硝子化は稀である。高悪性度漿液性腺癌は、組織学的に、階層性分岐を示す複雑な乳頭状構造を呈し、悪性中皮腫に比して核異型や核分裂像が目立つ。“ひび割れ様”裂隙形成や砂粒体 psammoma body は、漿液性腺癌でも悪性中皮腫でも認めるが、後者では比較的稀である。なお、女性の腹膜や卵巣における砂粒体は、非腫瘍性変化でも認めることがある。卵巣漿液性腺癌は、腹膜悪性中皮腫より頻度が高い。腹膜中皮腫と漿液性腺癌の鑑別における免疫組織化学の役割についてはすでに述べた如くである（(3) 女性腹膜中皮腫の病理所見について）。明細胞腺癌は、組織学的に乳頭状構造や管状構造を呈し、しばしば間質の硝子化を伴うため、悪性中皮腫との鑑別を要することがある。明細胞腺癌は、淡明な細胞質を有し細胞膜の明瞭な細胞ないしホブネイル型細胞の増生を主体とするが、悪性中皮腫でこれらの細胞をみることは稀である。明細胞腺癌では、一般に、悪性中皮腫に比して核異型が目立ち、豊富な細胞質内 glycogen のほかに細胞内や管腔側に粘液を有することがあるが、中皮腫は細胞質内に中性粘液を認めることはない。腹膜原発明細胞腺癌は極めて稀である。

二相性悪性中皮腫の鑑別診断として癌肉腫（悪性中胚葉性混合腫瘍）があげられる。腹膜原発の癌肉腫は稀であるが³⁾、その癌成分は、悪性中皮腫の上皮型成分に比して核異型や核分裂像が目立つ。

腹膜悪性中皮腫が卵巣へ進展することもあるが、その場合、病変の主座は腹膜で、卵巣の病変は両側性であることが多い^{1), 2), 4)}。極めて稀に、病変が卵巣に局限し、卵巣原発と考えざるを得ない悪性中皮腫の報告もある⁴⁾。

引用文献

1. Baker PM, Clement PB, Young RH. Malignant peritoneal mesothelioma in women: a study of 75 cases with emphasis on their morphologic spectrum and differential diagnosis. *Am J Clin Pathol* 2005; 123:724-37.

2. Goldblum J, Hart WR. Localized and diffuse mesotheliomas of the genital tract and peritoneum in women. A clinicopathologic study of nineteen true mesothelial neoplasms, other than adenomatoid tumors, multicystic mesotheliomas, and localized fibrous tumors. *Am J Surg Pathol* 1995; 19:1124-37.
3. Choong SY, Scurry JP, Planner RS, Grant PT. Extrauterine malignant mixed mullerian tumor of primary peritoneal origin; *Pathology* 1994; 26:497-498.
4. Clement PB, Young RH, Scully RE. Malignant mesotheliomas presenting as ovarian masses. A report of nine cases, including two primary ovarian mesotheliomas. *Am J Surg Pathol* 1996; 20:1067-80.

石綿関連疾患症例検討委員 清川貴子

2 画像による石綿を原因とする肺がんに関する解析結果

(1) 石綿関連肺癌の画像所見

石綿吸入は肺癌発生のリスク因子となることが知られているが、一方肺癌の発生には、その他に多数のリスク因子があることが知られている。とくに石綿吸入者で多い喫煙の影響はかなり大きいものと考えられる。石綿健康被害救済法による救済では、石綿吸入者の肺癌においては、肺癌の発症を2倍以上に高めるような量の石綿吸入があった例について原発性肺癌である場合に救済の対象となる^{1),2),3)}。石綿の吸入がその患者での肺癌の発生にどの程度のリスクを与えていたかについては、疫学的な検討がなされているが、その結果では、胸部単純撮影で明瞭なプラークが認められ、かつ肺に線維化所見が見られるものでは、肺癌の発生リスクを2倍以上に高める量の石綿の吸入があったものと考えられている^{4),5),6)}。その他に肺癌の発生リスクを2倍以上に高める量の石綿吸入があった診断基準として、気管支肺胞洗浄液1ml中5本以上の石綿小体の存在、乾燥肺1gに5000本以上の石綿小体、一定量以上の石綿繊維の存在(5ミクロン以上200万本、2ミクロン以上500万本)以上の存在などがあげられる^{1),2),3)}。

一方石綿吸入による肺実質の線維化は、石綿肺 asbestosis と呼ばれる。これは石綿繊維が呼吸細気管支を中心とする末梢気道の壁に突き刺さり刺激を与えることによって生じる小葉中心部から始まる肺の線維化である。HRCT上は、小葉中心性結節やこれが横に手をつないだ胸膜下線状陰影、小葉内間質や小葉間間質の肥厚、すりガラス陰影などがその所見になる。一方石綿吸入者では、非特異的な線維化も見られ、これに関しては、喫煙などのそのほかの要因による影響も多いと考えられるが、石綿吸入の影響は否定できない点から、どのようなタイプの線維化であろうとも線維化として判定せざるを得ないことになる。これらの線維化においては、画像診断の立場からは、胸膜プラークがなければ石綿によるものとは診断できないことになる。

救済の認定にあたっての画像診断の役割は、原発性肺癌、胸膜プラークの診断と肺線維化の診断にある。今回の検討委員会においては、これらの画像診断判定基準で、原発性肺癌症例で、肺癌発生のリスクを2倍以上の高める量の石綿吸入があったと認定された症例のうち、被認定者から承諾の得られた8例の画像所見の検討を行った。8症例では全例単純撮影、CT撮影がされていたが、HRCTは3例でのみ撮影されていた。

① 原発性肺癌の診断

原則的に肺野に結節陰影または腫瘤陰影がみられることが多い。ときに原発巣の陰影が極めて小さく不明瞭で、これに続発する胸膜播種のみが目立ち胸膜中皮腫に類似する症例があり、pseudomesotheliomatous type と呼ばれる。また悪性腫瘍であることの最終診断は病理診断が必要であるが、それが原発性肺癌であることの診断には、臨床経過、既往歴、画像所見、病理所見などの総合的評価が必要である。

肺癌の鑑別診断においては、石綿に関連しない肺癌とほとんど同一であるが、石綿関

連肺癌では、円形無気肺が特有の鑑別診断になる^{7),8),9)}。円形無気肺は、はじめ胸水が消退する際に癒着により肺の一部の虚脱が残るものとして記載された。画像上は、典型的には高度の気管支血管束の収束を伴う胸壁沿いの結節ないし腫瘤性陰影として見られる。収束傾向がさほど強くなくとも胸水の貯留に関連して肺の一部の虚脱が残存するものをさすことが多くなってきた。石綿関連の円形無気肺は、良性石綿胸水とびまん性胸膜肥厚に関連することが多いが、ときに胸水の貯留なしに円形無気肺が生じることがあるとされる。

② 胸膜プラーク

今回の検討症例全例で単純撮影により胸膜プラークが描出可能であったが、CTの方がより鋭敏に胸膜プラークを検出した。これは薄い非石灰化プラークの診断にはCTが最も有用であることを示している。

③ 石綿吸入者に見られる肺線維症

石綿吸入者に見られる肺線維症(石綿肺)の画像所見については、従来相反する論文がいくつか刊行されている。すなわち、経気道性に吸入された石綿繊維が、呼吸細気管支を中心とする末梢気道に沈着し、これを中心として起きる気道中心性線維化であるとされる。これに相当する画像所見として小葉中心性の粒状陰影や胸膜下線状陰影がある^{10),11),12),13)}。これから小葉辺縁部にも線維化がおよぶものと考えられている。今回の検討症例においても小葉中心部の粒状陰影や胸膜下線状陰影がその所見の中心であったが、肺気腫と網状影を中心とする気腫線維化所見を同時に示した例もあった(19201)。また、線維化所見の有無については、CTの信頼性が高く、軽度な線維化の検出や詳細な所見の解析も可能である。これから小葉辺縁部にも線維化がおよぶものと考えられている。その他に報告されている石綿肺の所見は、すりガラス陰影、小葉間隔壁の肥厚、小葉内網状陰影、小葉内間質の肥厚、蜂巣肺などであるが、いずれも非特異的な所見でありその他の疾患でも見られうる所見である^{13),14)}。石綿吸入歴の明瞭な例や胸膜プラークにより石綿吸入があった事実が医学的に証明される場合には、これらの所見が多くかつ複数のスライス面に存在していれば石綿の関連した肺線維症である可能性が高くなる。かつて石綿肺の所見とされた transpulmonary band は、胸膜癒着に続発する所見であると考えられ、現在では石綿肺の所見とは考えられていない。

しかし一方で、石綿吸入者にはUIP類似の肺線維化が生じることとも報告されている¹⁵⁾。UIP類似の肺線維症が石綿吸入そのものよって起きるのかどうかについては、種々の議論があるが、まだ解決されていない問題である。UIP類似の肺線維症については、石綿の非特異的刺激によるIPFの誘発、喫煙や同時に吸入するそのほかの塵埃物質の影響、あるいは肺気腫の存在による石綿肺所見のdistortionなど種々の仮説が提唱されている。このように石綿吸入に伴う肺線維症には、その形態形成について未解決の問題が多く残されているのが現状である。したがって現行の石綿健康被害救済法による認定では、どの

ようなタイプのものも肺線維化を示す所見として取り上げている。

(2) 石綿関連肺胸膜疾患に類似する所見

① CT撮影にあたっての注意点

石綿関連肺癌の画像診断に用いられる画像診断手法の中心は、胸部単純撮影とCTであるが、その他にFDGPETなども利用されるようになってきた。CTの撮影にあたっては、いくつかの注意が必要である。

まず石綿肺などの肺線維症のとくに早期診断では、呼吸停止が十分に行われた質の高いCTが必須である。また通常のCTでは微細な変化が十分に描出できないことがあり、高分解能CT(HRCT)が有用である。またとくに早期の肺線維症の検出には、腹臥位で撮影されたHRCTが有用であるが、これは初期の肺線維症の陰影が背側寄りの胸膜直下に生じやすい荷重部無気肺に類似するからである。癌の存在する側では、癌性リンパ管症や胸膜播種などの二次性変化により詳細な所見が明瞭ではなくなるので、癌とは反対側のHRCTが撮影されていると情報量が極めて大きい。

また癌が進行して、胸水の貯留などが起きたり、抗がん剤による薬剤性肺障害が生じたりすると、早期の肺線維症の所見や、薄いプラークの診断が困難になるので、癌がまだあまり進行していない時期のCTが有用なことも多い。

② プラークと鑑別を要する所見

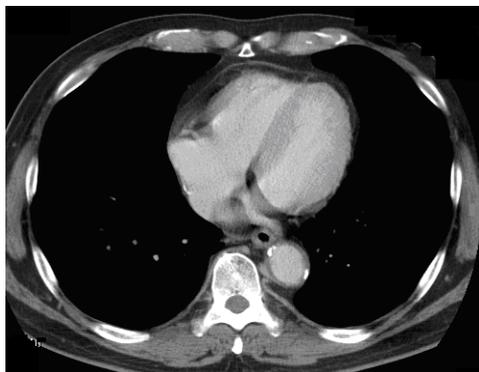
プラークに類似する正常構造としては、単純撮影においては、胸膜外脂肪や、肋間筋、前鋸筋などの胸壁の筋肉が挙げられる。また石綿以外の原因による胸膜の肥厚や石灰化が石綿に関連したものに類似することがある。これらの鑑別にはCTを撮影することが有用である。

軽度のプラークの検出にはCTことにHRCTが有用であることは、今回考察した通りである。CTでプラークと鑑別を要する正常構造や病変は2つのカテゴリーに分けられる。一つはプラークに類似する正常構造であり、いまひとつは石綿以外の原因による胸膜の肥厚である^{16), 17), 18)}。

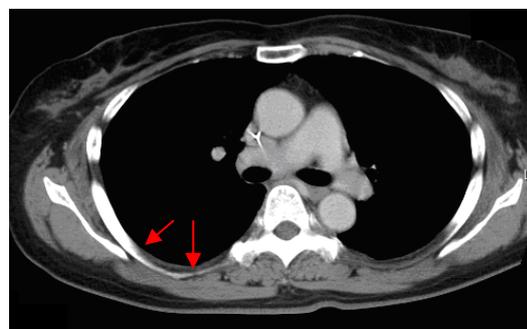
肋間動静脈や肋間神経(図1)、肋間筋(図2)、胸骨筋(図3)などの正常構造が非石灰化プラークに類似することがある¹⁹⁾。これらの構造はCTでは肋骨の直上部には見られないのが、胸膜肥厚との鑑別点である。しかし、正常の肋間神経や肋間動静脈、筋肉などが、部分体積現象のために肋骨の下縁などの一部にかかってみられることは稀ではなく、部分体積現象がみられやすい通常のCTでは、軽度の非石灰化プラークの診断には慎重な態度が要求される(図2)。わずかのプラークを疑う所見を見た場合は、上下のスライスでの所見を加えて判断し、上下方向でいくつかのスライスにわたって肥厚所見が見られない場合は、これらの正常構造によるものの可能性を疑わなければならない。この場合には、部分体積現象が生じにくい薄層CTやHRCTで連続したスライス面を観察することにより、鑑別すべきである(図1)。またこれら正常構造による胸膜プラーク様の所見は、

肺を圧排しないことが多い点も鑑別上重要である(図 1-3)。

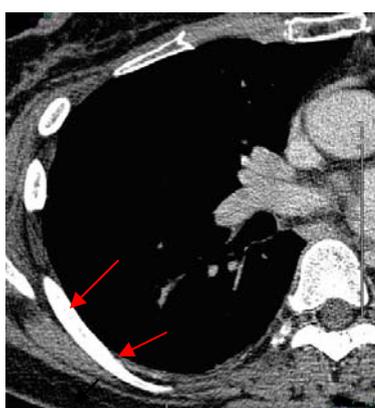
図 1 肋間動静脈あるいは神経による傍椎体領域の胸膜肥厚様陰影



a conventional CT : 肺を圧迫しない胸膜肥厚に類似する帯状の陰影が見られる。肋間動静脈によるもので傍椎体領域にしばしばみられる。



b 同一症例の conventional CT : 同様の所見が部分体積現象のために肋骨の上部に重なってみられる。(→)



c HRCT : 部分体積現象がなく、肋間動静脈、神経による陰影は肋骨溝部を除いて肋骨の上部に存在しないことがわかる。(→)

図 2 HRCT



傍椎体領域に肋間動静脈による陰影が見られる。肋間部では、最内肋間筋および内肋間筋が見られるが、肺実質を圧排しない。(→)

図 3 胸骨筋による陰影



前胸壁下内側よりに胸骨筋がみられ、胸膜肥厚に類似する。(→)

石綿以外の原因による胸膜肥厚と石綿による胸膜プラークを鑑別する点で、まず重要な点は、肥厚がびまん性であるか斑状の肥厚であるかという点である。斑状の胸膜肥厚は一側胸郭の 1/4 周にわたらない肥厚であり、石灰化を伴う斑状の胸膜肥厚は石綿吸入に特徴的であるが、さらに広範囲にわたるびまん性胸膜肥厚はその他の多くの原因でも生じうるので、びまん性胸膜肥厚があっても石綿によるものとは断定できない。

また石綿によるプラークは、通常両側性で、横隔膜面や costophrenic angle 付近を避けたやや外側よりの部、あるいは横隔膜面に見られるのが特徴で、CT では、最も背側の部のみに見られることは稀である。CT で腹側よりの部などにも斑状の石灰化胸膜肥厚を見れば石綿吸入によるプラークが疑われる。

石綿吸入による胸膜プラークと最も鑑別を要するものは、結核をはじめとする炎症性胸膜肥厚である(図4)。びまん性胸膜肥厚のことが多いが斑状のこともありうる。一側性であれば、これら炎症性疾患によるものの可能性がより高くなる。また胸膜肥厚と同側に結核病変があればより結核などの炎症性胸膜肥厚を疑うことになる。結核における胸膜の石灰化は胸膜肥厚の全層にわたるが、胸膜プラークでは石灰化が胸壁側に高度な点も鑑別に役立つ。

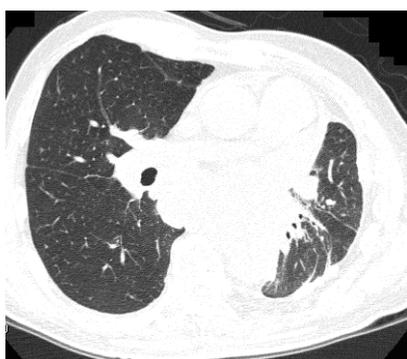
図4 結核性膿胸による胸膜肥厚と石灰化(肺がんによる縦隔リンパ節腫大を合併している。)



a 胸部単純撮影 左胸腔の縮小と厚い石灰化胸膜肥厚を認める。



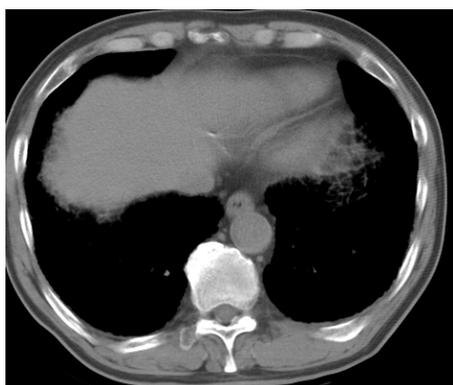
b CT 縦隔条件表示 斑状の石灰化胸膜肥厚であるが、石灰化は全層におよぶ。胸膜外脂肪組織の増生が見られる。



c CT 肺野条件表示 肺実質には癒着による索状陰影が多数みられる。

胸壁直下に肺線維症などの高度の肺実質病変が存在すると、CT 画像の縦隔条件で、胸壁に接する肺実質病変が肥厚した胸膜に類似することがあり、胸膜肥厚の判断には縦隔条件と肺野条件を総合して判断しなければならない(図5)。実際には肺野病変が存在するとわずかな胸膜肥厚の有無の判断ができないことが多い。また癌性胸膜炎などで胸水が貯留すると同様に軽度の胸膜の変化の有無が判断しづらいので、このような場合は癌とは反対側で判断したり(図6)、あるいは胸水貯留などが見られる前の時点でのCTが必要になる場合も少なくない。

図5 肺線維症



a 縦隔条件表示では横隔膜胸膜に不整肥厚があるように見える。



b 胸膜肥厚のように見える部の直下では高度の肺実質病変があり、胸膜直下の肺実質病変の影響が大きく、胸膜肥厚があるとは断定できない。

図6 肺癌、胸膜肥厚



右上葉に肺癌が存在する。右傍椎体領域に胸膜肥厚が見られるが、肺癌に近い部分でありプラークであるのかの判断には反対側の所見などを総合的に判断しなければならない。

典型的な石灰化胸膜プラークの診断に、迷うことはあまりないが、軽度のもの、非石灰化胸膜肥厚、びまん性胸膜肥厚などについては、石棉との関連性を判断する場合に、上記の諸点を総合して判断しなければならない。

③ 肺線維症と鑑別を要する所見

実際の認定申請や判定にあたっては、肺線維症に類似するいくつかの所見に注意しなければならない。単純撮影では、特に石灰化胸膜プラークが高度である場合は、肺野の詳細な所見の評価が困難であることあり、このような場合はCTを必要とする。また既存に肺気腫が存在する患者に肺炎が生じると、気腫部分に浸出病変が起きないために、全