

医学的判定に係る資料に関する留意事項

平成 20 年 11 月 28 日
中央環境審議会
石綿健康被害判定小委員会

石綿による健康被害の救済に関する法律が平成 18 年 3 月に施行されて以降、当委員会において、申請時に提出された医学的資料を基に、中皮腫及び石綿による肺がんについて、医学的判定のための審議を行ってきたが、当該審議に必要な医学的資料が不十分であり、判定保留となっている事案が見受けられる。

医学的判定の考え方については、環境省からの通知（環保企発第 081021002 号平成 20 年 10 月 21 日環境保健部長通知。以下「施行通知」という。）（抜粋を別添）に示されている。また、迅速に医学的判定を行い、救済につなげるために、当委員会において医学的判定に係る資料に関する留意事項（平成 18 年 6 月 6 日、平成 19 年 3 月 26 日改訂）にて医療機関や医療関係者が留意すべき事項をまとめたが、今回、医学的判定のための審議の内容を踏まえ、より迅速な審議に資するため、一部を改訂した。医療機関や医療関係者は、施行通知の考え方に即した以下の留意事項を踏まえ、医学的資料を申請者・請求者に提供することが重要である。当委員会としても、この留意事項に基づいて医療機関へ補足資料、追加資料の提出を依頼する場合がある。

また、独立行政法人環境再生保全機構は、被害者及びその遺族の迅速な救済を図る観点から、以下の留意事項について、医療機関、医療関係者等への周知に努められたい。

なお、これらの留意事項は、現在の医学的知見や技術等に基づいたものであり、当該知見や技術の進展等に伴って変更し得るものである。

記

1 中皮腫について

中皮腫とは、漿膜表面に存在する中皮細胞に由来する悪性腫瘍であり、その診断に当たっては、臨床所見、臨床検査結果だけでなく、病理組織学的所見に基づく確定診断がなされることが極めて重要である。また、診断に当たっては、疾患頻度が低いこと、画像上特徴的な所見を有さないことなどから、いわゆる除外診断だけでなく、病理組織学的診断において、他疾患との鑑別が適切に行われることが必要である。

したがって、本救済制度の医学的判定においては、病理組織学的診断の結果なしでは、中皮腫であるかどうかの判定をすることは非常に困難である。また、組織が採取できない場合には細胞診の結果を提出することが次善である。原則としてこれらの病理学的所見なしに中皮腫であると判定することはできない。したがって、医学的資料の提供に当たっては、以下の事項に留意する必要がある。

(1) 病理組織学的診断を実施している場合について

病理組織学的診断を実施している場合、その結果を必ず添付すること。資料の提出に当たっては、以下の事項に留意する必要がある。

- ① HE 染色による形態的特徴及び免疫染色の結果について、詳細に記載すること。
- ② 肺がん、その他のがん、胸膜炎などとの鑑別も必要であるため、HE 染色によって上皮型、肉腫型、二相型などの組織学的分類を行った上で、中皮腫の場合に陽性となる抗体及び陰性となる抗体で所見を確認すること。中皮腫の診断に係る国際的議論の方向性に鑑みれば、陽性となる抗体及び陰性となる抗体をそれぞれ2抗体以上確認することが望ましい。

免疫染色については、これまで集積された知見から、上皮型中皮腫の場合には、陽性となる抗体（中皮細胞を同定するために用いる抗体）として **calretinin** の結果を添付することが強く推奨される。また、**WT1**、**D2-40**、**thrombomodulin** などの結果も参考になる場合がある。陰性となる抗体（腺がんを除外するために用いる抗体）としては **CEA** の結果を添付することが強く推奨される。さらに、胸膜中皮腫の場合は **TTF-1**、**Napsin A**、**surfactant apoprotein (PE10)** などの、腹膜中皮腫の場合には、**MOC-31**、**Ber-EP4** の結果も添付することが望ましい。特に、女性の腹膜中皮腫の場合には、卵巣を原発とするがんとの鑑別のため、**MOC-31**、**Ber-EP4** に加え、**estrogen receptor** も確認することが推奨される。

肉腫型中皮腫の場合には、陽性となる抗体（中皮細胞を同定するために用いる抗体）として **CAM5.2** や **AE1/AE3** の結果を添付することが強く推奨される。また、**D2-40**、**WT1**、**calretinin** などの結果も参考になる場合がある。陰性となる抗体（他の肉腫に特徴的に陽性となる抗体）として、例えば、**smooth muscle actin**、**desmin**、**S100**、**CD34** などの適当な抗体を用いることが重要である。

(2) 病理組織学的診断を実施していない場合について

施行通知にあるように、申請に当たっては、病理組織学的診断の結果を提供することが重要であるが、病理組織学的診断が行われていない事案では、細胞診結果とともに、その他の胸水等の検査データや画像所見等を総合して中皮腫であると判定でき

る場合があることが示されている。これに関しては、以下の事項に留意する必要がある。

- ① 細胞診については、パパニコロウ染色による形態的特徴及び免疫染色の結果について、詳細に記載すること。
- ② 免疫染色を実施するに当たっては、陽性となる抗体（中皮細胞を同定するために用いる抗体）として calretinin、陰性となる抗体（腺がんを除外するために用いる抗体）として CEA を用いた免疫染色の結果を添付することが強く推奨されること。上記以外の陽性となる抗体として、D2-40、WT-1、cytokeratin5/6、thrombomodulin などが、陰性となる抗体として、Ber-EP4、MOC-31 などが使用され、胸水細胞診では陰性となる抗体として、TTF-1 の使用も有用であり、以上の抗体を用いた免疫染色の結果も参考になる場合があること。

※ 細胞診結果を医学的判定に用いることができる場合は、上皮型中皮腫や二相型中皮腫の場合に限られ、肉腫型中皮腫では、現在のところ、細胞診結果を用いて判定ができるとするに足る十分な知見がないため、病理組織学的診断の結果がなければ判定は極めて困難であることに注意する必要がある。

（3）放射線画像所見の重要性について

中皮腫は、放射線画像上、特異的な所見を示すものではない。しかし、中皮腫の診断における臨床所見、検査結果の評価に当たり、画像所見は、腫瘍の位置、形状、進展様式等が中皮腫として矛盾しないことを確認するための重要な情報であることから、単純エックス線画像と CT 画像を添付すること。画像所見が中皮腫として典型的でない場合は、経過が分かるよう、最近に至るまでの画像を添付すること。

2 肺がんについて

原発性肺がんであって、喫煙者・非喫煙者にかかわらず、肺がんの発症リスクを2倍以上に高める量の石綿ばく露があったとみなされる場合に、石綿を吸入することにより発症したものと判定できることから、医学的資料の提供に当たっては、以下の事項に留意する必要がある。

（1）原発性肺がんについて

原発性肺がんであることの確認は重要であり、他臓器の悪性腫瘍の既往がある場合には、転移性肺腫瘍の可能性もあるため、病理組織学的に十分に鑑別する必要があること。また、必要に応じ、免疫染色を行うこと。

(2) 発症リスクを2倍以上に高める量の石綿のばく露に該当する医学的所見について

(2-1) 画像所見による医学的所見について

① 胸膜プラークについて

胸膜プラークについては、放射線画像上明確に確認できるものを有意な所見としている。胸膜プラークの確認に当たっては、胸部単純エックス線画像又は胸部 CT 画像を用いて、限局性で斑状に肥厚していることを十分に確認すること。薄い胸膜プラークの診断には高分解能 CT (HRCT) 検査が有用であるので、画像の添付が望まれる。

② 胸部エックス線検査でのじん肺法（昭和 35 年法律第 30 号）第 4 条第 1 項に定める第 1 型以上と同様の肺線維化所見及び胸部 CT 検査での肺線維化所見（以下「肺線維化所見」という。）について

通常の CT 検査に加えて、軽度の肺線維化の診断には HRCT 検査が有用であるので、画像の添付が望まれる。腫瘍の存在する側では、腫瘍の影響により、陰影の有無の判断ができないことがあるので、腫瘍とは反対側の HRCT 検査（可能であれば重力効果による荷重部無気肺の影響を避ける目的で腹臥位での下肺野の HRCT 検査）が実施されていれば最も理想的である。

(2-2) 石綿小体・石綿繊維による医学的所見について

① 肺内石綿小体・石綿繊維の計測は技術的に難しいものであるため、一定の設備を備え、かつ、トレーニングを受けたスタッフのいる専門の施設で実施することが望ましいこと。

② 肺内石綿小体・石綿繊維の計測の際は、必ず非腫瘍部を用い、適切に消化処理（乾燥試料を用いること）して得られる検体を用いること。

③ 肺内石綿小体・石綿繊維の計測結果の記載に当たっては、検出下限値の記載が重要であること。

④ 肺内石綿小体・石綿繊維の計測について、具体的な採取方法や計測方法などの情報は重要なので、その内容を記載すること。

3 判定様式第 1 号～第 6 号の記載について

(1) 判定様式第 1 号（診断書（中皮腫用））の記載について

① 臨床経過を記載するに当たっては、確定診断日までの臨床経過に留まらず、申請日に近い時期まで記載すること。

特に、手術や生検の実施の有無及び治療内容やその結果、経過は重要であることから、それらの内容については詳細に記載すること。

- ② 単純エックス線画像と CT 画像については医学的判定のための重要な情報であるので、可能な限り診断に至るまでの画像を添付すること。
- ③ CT フィルムについては、胸膜及び心膜原発の中皮腫の場合には、撮影されている胸郭内全レベルにおける肺野条件(表示条件の目安；WL -550- -700、WW 概ね 1500)と縦隔条件(表示条件の目安；単純 CT：WL 20-40、WW 300-500、造影 CT：WL 40-80、WW300-500)の画像を添付すること。腹膜原発の中皮腫の場合は、腹部 CT 画像を腹部条件(表示条件の目安；単純 CT：WL 20-40、WW 250-400、造影 CT：WL 40-80、WW250-400)で出力した画像を添付すること。さらに必要であれば、適宜条件を変更した画像を追加提出すること。
- ④ 画像を CD で提出する場合、JPEG または TIFF などの汎用の画像フォーマットの場合は、フィルムに準じた表示条件とし、DICOM フォーマットの場合は、適当なビューワーとともに提出すること。
- ⑤ 確定診断日から申請日までの間が長期にわたる場合には、直近に実施された病理組織診断や CT 検査などの検査結果を提供すること。

(2) 判定様式第 2 号 (診断書 (石綿を原因とする肺がん用)) 及び第 3 号 (石綿が原因であることの根拠に関する報告書 (石綿を原因とする肺がん用)) の記載について

- ① 胸部単純エックス線画像と CT 画像については医学的判定のためには欠くべからざる情報であるので、可能な限り診断に至るまでの画像を添付すること。肺がんについては、CT 画像がないと判定のための審議ができない場合が非常に多いことに留意する必要がある。
- ② CT フィルムについては、撮影されている胸郭内の全レベルにおける肺野条件(表示条件の目安；WL -550- -700、WW 概ね 1500)と縦隔条件(表示条件の目安；単純 CT：WL 20-40、WW 300-500、造影 CT：WL 40-80、WW300-500)の画像を添付すること。さらに必要であれば、適宜条件を変更した画像を追加提出すること。
- ③ 画像を CD で提出する場合、JPEG または TIFF などの汎用の画像フォーマットの場合は、フィルムに準じた表示条件とし、DICOM フォーマットの場合は、適当なビューワーとともに提出すること。

(3) 判定様式第 4 号 (病理組織診断書) の記載について

- ① 判定様式の記載は、実際に病理組織診断を実施した医師が行うことが原則であり、病理医が診断した場合は、主治医ではなく、当該病理医が判定様式に記載することが望ましい。診断を実施した医師が不在の場合や他の医療機関等で診断した場合等で、やむを得ず主治医が判定様式に記載する場合には、判定様式とともに、診断した医師が記載した病理組織診断書等の写し又は他の医療機関等で作成された病理

組織診断書等の写しも添付すること。

- ② 診断材料の大きさや採取した部位によっては、判定が困難である場合があることから、手術時等に採取したより大きな材料を用いた診断結果を優先して提出すること。
- ③ 「病理組織診断名」の欄には、臨床診断名を記載するのではなく、病理組織診断名を記載すること。また、「所見」の欄には、病理組織所見を記載すること。
- ④ 判定様式第4号は、中皮腫に係る病理組織学的資料の提出に当たって必要な様式であり、肺がんに係る病理組織学的資料を提出する必要がある場合には、この様式を用いる必要はないこと。また、中皮腫に係る資料の提出の場合であっても、本様式と同様の内容が含まれる病理組織診断書の写し等の添付で代替しても差し支えない。

(4) 判定様式第5号（細胞診報告書）の記載について

- ① 判定様式の記載は、実際に細胞診を実施した医師等が行うことが原則であり、病理医が細胞診を実施した場合は、主治医ではなく、当該病理医が判定様式に記載することが望ましい。診断した医師等が不在の場合や他の医療機関等で診断した場合等で、やむを得ず主治医が判定様式に記載する場合には、判定様式とともに、診断した医師等が記載した細胞診報告書等の写し又は他の医療機関等で作成された細胞診報告書等の写しも添付すること。
- ② 「細胞診結果」の欄には、臨床診断名を記載するのではなく、細胞診結果を記載すること。また、「所見」の欄には、細胞診所見を記載すること。
- ③ 判定様式第5号は、中皮腫に係る細胞診資料の提出に当たって必要な様式であり、肺がんに係る細胞診資料を提出する必要がある場合には、この様式を用いる必要はないこと。また、中皮腫に係る資料の提出の場合であっても、本様式と同様の内容が含まれる細胞診報告書の写し等の添付で代替しても差し支えない。

(5) 判定様式第6号（石綿計測結果報告書）の記載について

- ① 判定の様式は、実際に石綿小体等を計測した医師等が記載することが望ましい。検査を実施した医師等が不在の場合や他の医療機関等で検査を実施した場合等で、やむを得ず主治医が判定様式に記載する場合には、判定様式とともに、検査を実施した医師等が記載した石綿小体等の計測結果等の写し又は他の医療機関等で作成された石綿小体等の計測結果等の写しも添付すること。
- ② 検査材料の大きさや採取した部位によっては、判定が困難である場合があることから、手術時等に採取したより大きな検査材料を用いた結果を優先して提供すること。

4 写真等に係る追加資料の依頼について

- (1) 肉眼像及び組織像に係る写真等があれば、病理組織学的診断の評価の参考になることから、その写真等（病理組織標本を含む）の提出を依頼する場合があること。
- (2) 細胞像に係る写真等があれば、細胞診の評価の参考になることから、その写真等（細胞診標本を含む）の提出を依頼する場合があること。
- (3) 肺組織切片から作成した HE 標本等において、石綿小体の存在が容易に確認できる場合には、その旨を記載し、併せて石綿小体の写真を添付すること。

(別紙)

参考文献リスト

【中皮腫】

- 1) Kushitani K. et al: Immunohistochemical marker panels for distinguishing between epithelioid mesothelioma and lung adenocarcinoma. *Pathol Inter* 57: 190-199, 2007
- 2) Kushitani K. et al: Differential diagnosis of sarcomatoid mesothelioma from true sarcoma and sarcomatoid carcinoma using immunohistochemistry. *Pathol Inter* 58: 75-83, 2008
- 3) Takeshima Y. et al: A useful antibody panel for differential diagnosis between peritoneal mesothelioma and ovarian serous carcinoma in Japanese cases. *Am J Clin Pathol* 130, 2008(in press)
- 4) F. Galateau-Salle (ed.) : Pathology of malignant mesothelioma, Springer, 2006
- 5) Andrew Churg : Tumors of the serosal membranes. AFIP Atlas of Tumor Pathology, Series IV, ARP press, 2006
- 6) King J. et al: Sensitivity and specificity of immunohistochemical antibodies used to distinguish between benign and malignant pleural disease: a systematic review of published reports. *Histopathology* 49: 561-568, 2006
- 7) Ordonez N.G. et al: What are the current best immunohistochemical markers for the diagnosis of epithelioid mesothelioma? A review and update. *Hum Pathol* 38: 1-16, 2007
- 8) 亀井敏昭ほか: 悪性中皮腫の体腔液細胞診—中皮腫細胞の特徴と反応性中皮や腺癌との鑑別を主に—。 *病理と臨床* 22: 693-700, 2004
- 9) 亀井敏昭ほか: 体腔液細胞診。 *臨床検査* 52 : 985-993, 2008
- 10) 亀井敏昭ほか: 第Ⅱ章 1-4. 体腔液に出現する細胞同定のためのマーカー。 *体腔細胞診断アトラス* (海老原善郎他監修) : 42-44, 篠原出版社, 2002
- 11) 亀井敏昭ほか: 第 10 章 4. 中皮腫の細胞診断。 *アスベストと中皮腫* (亀井敏昭他編著), 篠原出版新社 : 256-266, 2007

12) 佐久間暢夫ほか: 体腔液検体中にみられるオレンジ G 好性細胞の検討. J Jpn Soc Clin Cytol 47:351-354, 2008

【肺がん】

13) 三浦溥太郎ら: 第 I 部第 4 章第 1 節 胸膜プラークー臨床. [増補新装版] 石綿ばく露と石綿関連疾患ー基礎知識と補償・救済ー(森永謙二編): 55-61, 三信図書, 2008

14) 審良正則ら: 第 I 部第 4 章第 2 節 胸膜プラークー画像. [増補新装版] 石綿ばく露と石綿関連疾患ー基礎知識と補償・救済ー(森永謙二編): 62-68, 三信図書, 2008

15) Colby TV,et.al: 25. Tumors Metastatic to the Lung In Tumors of the Lower Respiratory Tract. Atlas of Tumor Pathology 13. Armed Forces Institute of Pathology, Washington DC: 517-46, 1995

16) G.Gamsu,et.al: CT Quantification of Interstitial Fibrosis in Patients with Asbestosis. A Comparison of Two Methods. Am J Roentgenol 164: 63-8, 1995

17) M.Akira,et.al: Early asbestosis : Evaluation with high-resolution CT. Radiology 178: 409-16, 1991

18) D.R.Aberle,et.al: Asbestos-related pleural and parenchymal fibrosis: Detection with high-resolution CT. Radiology 166: 729-34, 1988

19) H.Yoshimura,et.al: Pulmonary asbestosis: CT Study of subpleural curvilinear shadow. Radiology 158: 653-8, 1986

20) D.A.Lynch,et.al: Conventional and high resolution computed tomography in the diagnosis of asbestos-related disease. RadioGraphics 9: 523-51, 1989

21) Akira M, Yamamoto S, Inoue Y, et al: High-resolution CT of asbestosis and idiopathic pulmonary fibrosis. AJR Am J Roentgenol 181: 163-169, 2003

【石綿小体等】

22) 神山宣彦: 第 I 部第 4 章第 3 節 石綿小体と石綿繊維. [増補新装版] 石綿ばく露と石綿関連疾患ー基礎知識と補償・救済ー(森永謙二編): 69-87, 三信図書, 2008

23) 神山宣彦: 中皮腫における石綿曝露状況の分析法. 病理と臨床 22: 667-74, 2004

24) P.Dumortier et.al: Assessment of Environmental Asbestos Exposure in Turkey by

25) 神山宣彦、森永謙二 編：石綿小体計測マニュアル，独立行政法人労働者健康福祉機構,2008

(別添)

「石綿による健康被害の救済に関する法律の一部を改正する法律等の施行(救済給付の支給関係の施行)について(通知)」(環保企発第081021002号平成20年10月21日環境保健部長通知)(抜粋)

(別紙)

第4 救済給付

2 医療費の支給及び認定等

(4) 認定に係る医学的判定

認定及び申請中死亡者に係る決定に際して行う石綿を吸入することにより指定疾病にかかった旨の医学的判定については、以下の考え方により行うものであること。なお、石綿を吸入することにより指定疾病にかかったことを判定するための考え方については、平成18年3月2日付け中央環境審議会答申「石綿による健康被害の救済における指定疾病に係る医学的判定に関する考え方について(答申)」、平成18年2月の石綿による健康被害に係る医学的判定に関する検討会報告書「石綿による健康被害に係る医学的判定に関する考え方」及び中央環境審議会石綿健康被害判定部会石綿健康被害判定小委員会「医学的判定に係る資料に関する留意事項」を参照されたいこと。

- ① 中皮腫については、そのほとんどが石綿に起因するものと考えられることから、中皮腫の診断の確からしさが担保されれば、石綿を吸入することによりかかったものと判定するものであること。

なお、中皮腫は診断が困難な疾病であるため、臨床所見、臨床検査結果だけでなく、病理組織学的検査に基づく確定診断がなされることが重要であり、また、確定診断に当たっては、肺がん、その他のがん、胸膜炎などとの鑑別も必要であること。このため、中皮腫であることの判定に当たっては、病理組織学的検査記録等が求められ、確定診断が適正になされていることの確認が重要であること。

しかしながら、実際の臨床現場においては、例えば、病理組織学的検査が行われていなくても、細胞診でパパニコロウ染色とともに免疫染色などの特殊染色を実施した場合には、その他の胸水の検査データや画像所見等を総合して診断を下すことができる例もあるとされているなど、病理組織学的検査が行われていない事案も少なくないと考えられることから、判定に当たっては、原則として病理組織学的検査による確定診断を求めるものの、病理組織学的検査が行われていない

例においては、臨床所見、臨床経過、臨床検査結果、他疾病との鑑別の根拠等を求め、専門家による検討を加えて判定するものであること。

- ② 肺がんについては、原発性肺がんであって、肺がんの発症リスクを2倍以上に高める量の石綿ばく露があったとみなされる場合に、石綿を吸入することによりかかったものと判定するものであること。

肺がんの発症リスクを2倍に高める量の石綿ばく露があったとみなされる場合とは、国際的にも、25本/ml×年程度のばく露があった場合であると認められており、また、これに該当する医学的所見としては、次のア又はイに該当する場合が考えられること。

ア 胸部エックス線検査又は胸部CT検査により、胸膜プラーク(肥厚斑)が認められ、かつ、胸部エックス線検査でじん肺法(昭和35年法律第30号)第4条第1項に定める第1型以上と同様の肺線維化所見(いわゆる不整形陰影)があつて胸部CT検査においても肺線維化所見が認められること。

イ 肺内石綿小体又は石綿繊維の量が一定量以上(乾燥肺重量1g当たり5,000本以上の石綿小体若しくは200万本以上(5 μ m超。2 μ m超の場合は500万本以上)の石綿繊維又は気管支肺胞洗浄液1ml当たり5本以上の石綿小体)認められること。

なお、アでいう「じん肺法(昭和35年法律第30号)第4条第1項に定める第1型以上と同様の肺線維化所見」とは、あくまでも画像上の所見であり、じん肺法において「石綿肺」と診断することとは異なるものであること。