千葉大学医学部環境疫学研究施設 海老原勇

概要 石綿暴露作業に23年間従事した労働者にみられた、びまん性に発育する混合型の悪性腹膜中皮腫症例を報告した。腹水中のヒアルロン酸はきわめて多量であり血清CEAが陰性であること、石綿暴露歴などから本症を疑い、腹腔鏡観察下の腹膜生検で確定診断を得た。組織学的には上皮性および肉腫性の部分を認め、ヒアルロニダーゼ消化試験は陽性であった。石綿肺は管理2と比較的軽度であるが、肺内には多量のクロシドライト線維と石綿小体を認めるとともに、小腸の漿膜にも光顕で確認可能な石綿小体を認めた。おそらく、リンパ行性に肺から運ばれ、本症の発症要因になったものと考えられた。〔日内会誌 75:400~405, 1986〕

はじめに

石綿の暴露をうけた者に悪性中皮腫の発生が多いことがWagnerら¹⁾によつて指摘されて以来、欧米諸国では石綿作業者ととも石綿鉱山や造船所周辺住民に悪性中皮腫のriskが高いことが明らかにされ、大きな社会問題になつてい²⁾³⁾。

我が国でも剖検肺や切除肺内の石綿小体を定量的に検出することによつて、都市における環境汚染の状況を検討したり⁴⁾、胸膜肥厚斑を指標としてX線学的に石綿による健康障害のひろがりを検討する努力も進められている⁵⁾。

しかし、石綿暴露と関連した悪性中皮腫の報告はきわめて少なく、特に、悪性腹膜中皮腫の症例は僅かに2例⁶⁾⁷⁾にすぎない。

著者は、石綿セメント管製造作業に23年間従事した悪性腹膜中皮腫の症例を経験したので報告する。

症 例

患者： 50才、男、石綿セメント管製造業者。

作業歴： 19才から6年間、肉屋に勤務した後、25才に石綿セメント管製造工場に就職した。最初の1年間は仕上げおよび加圧試験係だったが、その後2年間製管工場に配属され28才から48才までの20年間は原料課に配属された。

原料課では珪石、セメントと石綿を配合する作業で、50kgの袋入り石綿を開封、投入するため、

しばしば大量の石綿じん暴露された。

既往歴： 19才に虫垂炎の手術をうけたほか特記すべき既往症はない。

喫煙は19才から1日20本、**飲酒**は週2回程度で1回に日本酒5酌程度である。

現病歴： 43才以降、社内のじん肺検診で石綿肺管理2と診断されていたが、さしたる障害もなく勤務していた。57年10月(49才)に実施したじん肺検診でも石綿肺症1/2で、肺機能検査でも異常を認めず(表1)、石綿肺管理2であった。

58年8月16日(50才)になり、易疲労感とともに腹部膨満感が高度となり、緊急入院となつた。

入院時現症： 脈拍76/分、整。顔面やや蒼白、眼瞼結膜には貧血、黄疸とともになし。心音清。呼吸音著変なし。腹部膨満著明、肝、脾触知せず、異常な腫瘍も触れない。顔面、四肢に浮腫はない。

入院時検査成績： 胸部X線写真では石綿肺1/2であり、腹水貯留による横隔膜の挙上を認めるほか、著変を認めない(図1)。肺機能検査は、腹水貯留の影響で%VC 66.7%と低下をみるほか、異常を認めない。

尿検査および血液検査成績は表2に示したが、軽度の低蛋白血症を認めるほか、いずれも著変なく、CEA、 α -fetoproteinとも正常範囲であった。

入院後、ただちに腹水穿刺施行し1,400cc排液した。腹水は黄色透明で、ヒアルロン酸の増加がめ

〔昭和60年3月7日受稿〕

A case of malignant peritoneal mesothelioma following asbestos exposure.

Isamu EBIHARA, Institute of Environmental Epidemiology, Faculty of Medicine, University of Chiba, Chiba

表 1. 肺機能検査成績

VCpred.	3,400cc	PF	5.2l/sec
VC	3,000cc	$\dot{V}_{50}$	2.0l/sec
%VC	88.2%	$\dot{V}_{25}$	0.6l/sec
FVC	3,000cc	$\dot{V}_{50}/\dot{V}_{25}$	3.3
FEV _{1.0}	2,300cc	DL _{CO}	18.8ml/min/Hg
FEV _{1.0} %	76.7%	%DL _{CO}	88.3%

図 1. 入院時胸部X線写真

だった(表 3)。細胞診では活性化した中皮細胞が多数みられたが、決定的な悪性所見は得られず Class IIIと判定された。

入院後経過：細胞診はClass IIIであつたが癌性腹膜炎を強く疑い、原発巣の検索のため胃、十二指腸、大腸など消化管のバリウムX線検査、腹部エコー、腹部CT検査を実施したが、消化管、肝、胆、脾、腎に異常を認めなかつた。

ガリウムシンチ(図 2)で、⁶⁷Ga-uptakeのあるmassが上腹部左側から下腹部では中心部をこえて右側におよぶ範囲に認められた。

腹腔鏡では脾、胆に異常はなく、肝は正常大で軽度の凹凸あり、白色網目状の外観を呈したほか著変なし。左壁側の腹膜を中心に黄白色の悪性腫瘍の浸潤が広範にみられ、腸間膜には粟粒大の散在性転移巣を多数認めた。

表 2. 入院時検査成績

Urinalysis		Blood Chemistry	
Protein	(-)	T-ch	153 mg/dl
Glucose	(-)	TG	60 mg/dl
Urobilinogen	(±)	β -Lipo	341 mg/dl
Sed. { RBC	1~2/F	TB	0.3 mg/dl
WBC	1~2/F	GOT	12 KU
Peripheral Blood		GPT	23 KU
RBC	489×10 ⁴	LDH	328 U
Hb	16.2 g/dl	γ GTP	27 IU/l
Ht	45.5 %	LAP	130 GR
WBC	4900	ch-E	0.85 pH
Stab	6 %	TTT	0.4
Seg	56 %	ZTT	5.3
Mono	2 %	BUN	15.4 mg/dl
Lymph	36 %	Creatinine	0.7 mg/dl
Total Protein	6.2 g/dl	Na	145 mEq/l
Albumin	65.2 %	K	3.8 mEq/l
α_1 -Glob	3.7 %	Cl	110 mEq/l
α_2 -Glob	10.4 %	CEA	2.5 ng/ml
β -Glob	8.9 %	α -Fet	5 ng/ml
γ -Glob	11.3 %		

表 3. 腹水検査成績

Protein	4.4 g/dl	α -1 acid polysacalide	N.D.
Glucose	102 mg/dl	Hyaluronic Acid	104 IU
T-Ch	99 mg/dl	Cytology	
Amylase	93 IU/l	activated mesothelial cell	
al-P	2.9 KAU		
LDH	457 U		

左壁側腹膜より生検を実施したところ、核質に富む小型の骰子状ないし、やゝ扁平で異型性のある腫瘍細胞が、硝子化の強い線維性の基質内に、一部の細胞が不規則な管腔を形成するように配列していた。

AB-PAS重染色で青色に染色される部分は、ヒアルロニダーゼ処理にて消失した。

以上より、悪性腹膜中皮腫と診断し、腹水穿刺、腹膜内へのmitomycin C (MMC), cyclophosphamide (CPM) 投与を繰り返した。

しかし、最初の腹穿より約2週間後には、穿刺部より中皮腫細胞が腹壁へ浸潤するなど治療効果はみられなかつた。また、腹水量は漸増し、末期には週2回の割りで4,000ccの排液をよぎなくさ

図2. ^{67}Ga シンチグラム (腹部)

図3. 壁側胸膜の典型的な胸膜肥厚斑

図4. 肺胞腔内の多数の石綿小体 (H-E染色 $\times 600$) 図5. 胸膜に接する肺胞壁の線維化と細気管支拡張性変化 (H-E染色 $\times 30$)

れ、全身衰弱が進行し、59年5月2日永眠された。全経過は8.5カ月であつた。

剖検所見： 左右肺とも胸膜面はごく軽度の粉じん沈着を認めるほか、S 10の胸膜面を中心に軽度の白色の混濁をみとめる。壁側胸膜には背部、胸骨面、横隔膜面ともに典型的な胸膜肥厚斑が広範にみられる (図3)。

肺の剖面では径0.5mm以下の微細な黒色の粉じん沈着をごく軽度にするほか、S 9, S10に萎縮を認めた。

組織学的には、気管支、細気管支、血管に隣接する肺胞腔内に石綿小体の滞留を認める (図4) ほか、S10の胸膜に接する肺胞壁は線維性に肥厚

し、細気管支拡張性の変化がみられた (図5)。

腹腔内には黄色透明な腹水4,300ccあり、大網は白色索状で上行結腸の下1/3部に近い壁側腹膜と癒着していた。また、壁側腹膜は全面にわたり白色を呈し、厚い部分では3mmないし4mmにまで肥厚していた (図6)。さらに、胃十二指腸、空腸、下行結腸を覆う漿膜および腸間膜は腫瘍細胞の浸潤により著明に硬化し、部分的に腸管内腔が狭小化していた。しかし、消化管の粘膜面はすべてにわたりほぼ正常で、癌の原発巣を思わせる所見はみられなかった。

組織学的には生検時と同様、異型性を示す骰子形の中皮腫細胞が不規則な管腔を形成するように

図6. 剖検時の所見

図7. 腫瘍が上皮型を示す部分 (HE染色, ×150)

配列した部分 (図7) とともに、部位によつては紡錘形に近い腫瘍細胞が密に配列し、線維肉腫に類似する所見を示す部分もみられた (図8)。

これらの上皮性増殖をしめす部分も肉腫性増殖をしめす部分でもヒアルロニダーゼ消化試験は陽性であった。

なお、空腸部を覆う腹膜内に径 10μ におよぶ石綿小体を認めた (図9)。

図8. 腫瘍が肉腫型の増殖を示す部分 (HE染色, ×150)

図9. 腹膜内にみられた石綿小体 (左側は悪性中皮腫細胞) (HE染色, ×600)

肝被膜は、ごく軽度の混濁をみるが、断面で肝右葉のほぼ中心部に径3mmの小型の転移巣を認めるほか、著変はみられない。

後腹膜リンパ節は腫瘍細胞の転移により手掌大に腫大していた。しかし、胆のう、膵、脾、腎ともに異常を認めなかった。

肺内石綿分析結果： 剖検肺の一部を過塩素酸で消化し、光顕および走査電顕で石綿小体数と石綿線維数を求め、あわせてX線マイクロアナライザーで石綿の質的分析を実施した (表4)。その結果、多数のクロシドライト (図10) を主とする石綿を検出した。

図10. 肺内石綿線維をX線マイクロアナライザーで分析したところ、クロシドライトと同定された。

表4. 肺内石綿線維および石綿小体数

部 位	石綿小体	石綿線維
右 S2	292×10^4	340×10^5
右 S8	191×10^4	507×10^5
左 S3	477×10^4	68×10^5
左 S6	603×10^4	237×10^5

単位：個/g肺乾燥重量

考 案

本例はヒアルロニダーゼ消化試験陽性で、びまん性発育を示す悪性腹膜中皮腫の症例であり、約23年間の石綿暴露作業に従事していたことが確認されている。

悪性中皮腫の組織学的所見について、いくつかの分類法があるが、基本的には細胞の配列状態や細胞の形態から上皮型、肉腫型、混合型の三つに分類されている^{8)~10)}。本例は混合型の悪性腹膜中皮腫であった。

経過中、数回にわたって血清および腹水のCEA, α -fetoproteinの定量を行なったが、常に正常値を示した。

悪性中皮腫においては、組織化学的にCEAに染色されることはまれであることから、癌との鑑別点の一つとして重視されつつある¹¹⁾。

本例ではCEA染色を実施していないが、血清と腹水のCEAが正常範囲であつたことは、これらの所見と矛盾しない。

腹水中のヒアルロン酸が高値であつたことも諸家の報告¹²⁾¹³⁾と一致する。

石綿と悪性中皮腫の関係についての多くの疫学的報告から、石綿の種類としてはクロシドライトが最も強い作用を有し、アモサイト、クロシドライトと続き、アンソフィライトの作用は弱いとされている¹⁴⁾。しかし、Milne¹⁵⁾はオーストラリアの疫学調査から、石綿の種類による悪性中皮腫の発生に差は見られないと報告している。

本例はクロシドライトを主とした石綿を吸入していた。光顕的にも空腸部を覆う漿膜組織内に石綿小体を認めた。これらの石綿は、吸入された後リンパ路を経由して腹腔内に運ばれたものと思われる。というのも、筆者らの多数のじん肺症の剖検例において、例外なく粉じんが腹腔内のリンパ節に沈着しており、珪肺症においては腹腔内リンパ節に著明な珪肺結節を見ることができる。このことから、吸入された粉じんの一部はリンパ路につて腹腔内に到達すると考えられるが、石綿の場合も同様に腹腔内に達し、悪性中皮腫発生の重要な役割を果たしたものと思われた。

石綿暴露と関連した悪性中皮腫のうち、胸膜と腹膜の比は、2:1から54:1まで報告者により大きなばらつきがある^{15)~19)}。いずれにせよ腹膜の悪性中皮腫は、ともすれば見落とされ易く、診断も困難な場合も多いため、石綿暴露者については十分な注意が必要であらう。石綿暴露と悪性中皮腫の関係については量-反応関係にとぼしく、Wagner¹¹⁾らの報告にみるように、石綿鉱山の周辺住民に本症が多いという、いわば公害レベルの暴露量で危険が高いことも指摘されている。さらにAndersonら²⁰⁾は、アモサイトの暴露をうける労働者の同居家族326名中4名が悪性中皮腫で死亡したことを報告し、かなりの低濃度暴露での悪性中

皮腫発生の危険性を示唆している。

報告した症例は26年の石綿作業に従事し、肺内に多量の石綿を認める悪性腹膜中皮腫例である。しかし、低濃度あるいは短期間の石綿暴露者をも含めて、石綿作業者については、悪性中皮腫と肺癌の早期発見を主目的とした生涯にわたる健康管理システムの確立がのぞまれる。

ま と め

石綿暴露作業に23年間従事した労働者にみられたびまん性に発育する、混合型の悪性腹膜中皮腫症例を報告した。肺実質の変化は軽度であつたが、肺内には多量のクロシドライト線維と石綿小体を認めた。また、小腸の漿膜組織内に光顕で確認可能な石綿小体を認めた。

文 献

- 1) Wagner JC, et al: Diffuse pleural mesothelioma and asbestos exposure in North Western Cape Province. *Brit J Ind Med* 17: 260, 1960.
- 2) Newhouse ML and Thompson H: Mesothelioma of pleura and peritoneum following exposure to asbestos in London area. *Brit J Ind Med* 22: 261, 1965.
- 3) Fletcher DE: A mortality study of shipyard workers with pleural plaques. *Brit J Ind Med* 29: 142, 1972.
- 4) 松田 実: アスベスト小体に関する研究。第1報: 剖検肺からのアスベスト小体の検出。日胸疾会誌 13: 40, 1975.
- 5) 海老原勇: 我が国における石綿による呼吸障害—職業性暴露から家庭内暴露。公害へのひろがり。労働科学 57: 363, 1981.
- 6) 小泉岳夫, 他: Asbestosisを伴った腹膜中皮腫の1例。日内会誌 62: 783, 1973.
- 7) 日浅義雄, 他: 腹膜中皮腫と胃癌を合併した肺石綿症の1剖検例とその統計的考察。癌の臨床 25: 124, 1979.
- 8) Oles HC, Harrison EG: Diffuse malignant mesothelioma of the pleura: A review of 37 cases. *Chest* 60: 564, 1971.
- 9) Knappmann J: Beobachtung an 251 obduzierten mesotheliom-fallen in Hamburg (1958-1968). *Pneumologie* 148: 60, 1972.
- 10) Churg J and Selikoff IJ: Geographic pathology of pleural mesothelioma. in *The Lung*, Williams & Wilkins Co, Baltimore 1968, p284.
- 11) Suzuki Y, et al: Comparative studies of human mesotheliomas in vivo, in vitro and under transplanted conditions. (Abstr) Abstract of Communication of VIth International Pneumoconiosis Conference, 1983, p29.
- 12) Harrington JS, et al: The detection of hyaluronic acid in pleural fluids of cases with diffuse pleural mesotheliomas. *Brit J Exp Pathol* 44: 81, 1963.
- 13) Rasmussen KN and Faber V: Hyaluronic acid in 247 pleural fluids. *Scand J Resp Dis* 48: 366, 1967.
- 14) Wagner JC: Current opinions on the asbestos cancer problem. *Ann Occup Hyg* 15: 61, 1972.
- 15) Milne JH: Thirty two cases of mesothelioma in Victoria, Australia. A retrospective survey related to occupational asbestos exposure. *Brit J Ind Med* 33: 115, 1976.
- 16) Borow M, et al: Mesothelioma following exposure to asbestos. A review of 72 cases. *Chest* 64: 641, 1973.
- 17) Greenberg M and Davis Lloyd TA: Mesothelioma resister 1967-1968. *Brit J Ind Med* 31: 91, 1974.
- 18) Edge JR: Asbestos related disease in Barrow-in-Furness. *Environ. Res* 11: 244, 1976.
- 19) Harris PG: Experience with asbestos disease and its control in Great Britains naval dockyards. *Environ Res* 11: 261, 1976.
- 20) Anderson HA, et al: Household-contact asbestos neoplastic risk. *Ann NY Acad Sci* 271: 311, 1976.