

方、検診で胸水貯留を指摘される場合も15%程度あり、無症状である場合も少なくない。そのため、胸部画像上に、胸膜腫瘍像あるいはびまん性胸膜肥厚像がない場合には原因不明の胸水あるいは結核性胸膜炎として治療されたり、無治療で経過観察されている場合も少なくない。胸水貯留は胸膜中皮腫のearly stageであると考えられているが、中皮腫の頻度が必ずしも高くないため、見落とされている可能性は大きい。臨床医は十分この事実を知っておく必要がある。

息切れの原因は、胸水貯留による呼吸面積の低下が原因であるが、腫瘍が増大して胸郭を占拠する場合も稀だがある。胸痛は持続性である場合が多く、疼痛コントロールが難しく、予後不良因子の1つになっている。

3 臨床検査所見

1) 血清検査データ

血液検査上、貧血を認める場合があり、予後不良の徴候となる。一方、白血球数増加あるいは40万/m³以上の血小板増加のある場合には予後が不良であると報告されている。血清 platelet-derived growth factor (PDGF) も中皮腫患者で増加しており、カットオフ値を49.8 ng/mlとした場合43%で陽性を示し、この値が高いほど予後が悪いと報告されている。

現時点では中皮腫診断の血清マーカーはないが、以下の2マーカーが期待されている。第一としてsoluble mesothelin-related peptides (SMRP)がある。Mesothelinは正常中皮細胞の膜表面に存在する40 kDの糖蛋白であるが、その可溶性蛋白のモノクロナル

抗体であるSMRPの診断価値があると報告されている。Robinsonら²⁾は中皮腫症例の血清で87% (37/44) 陽性を示し、中皮腫以外の胸膜疾患では陽性率が0%で、胸膜以外の肺悪性腫瘍3%や胸膜以外の炎症性呼吸器疾患でも2%であり、中皮腫での特異性が高いと報告している。

第二としてアメリカのPassら³⁾は血清オステオポンチンが胸膜中皮腫の場合には133 ng/mlと石綿曝露者30 ng/mlあるいは石綿曝露のない健常者20 ng/mlより有意に高く、48.3 ng/mlをカットオフ値にすると感度が77.6%で特異度が85.5%であったと報告している。さらに、中皮腫の早期病変stage Iの場合には石綿曝露者と比較して、62.4 ng/mlをカットオフにした場合、感度が84.6%で、特異度が88.4%で有意に高値を示し、早期診断上有用であると報告している。

これらのマーカーの臨床的意義については、今後の症例集積による大規模な検討が待たれる。

2) 体腔液検査データ

胸水は原則的に滲出液であり、血性である場合は40%以下で、黄色透明である場合の方が多いため、胸水中CEAは陰性であることが特徴で、CEAのカットオフ値を5 ng/mlとした場合、中皮腫での陽性率は3.1%である。一方、CYFRA21-1が高値を示す場合があり、カットオフ値を41.9 ng/ml以上とした場合には感度が87.5%で、特異度が93.5%と報告されている⁴⁾。

一方、中皮腫細胞は発育進展に関与する細胞外マトリックスとしてヒアルロン酸を産生する。胸水中ヒアルロン酸値が100,000 ng

(100 μg)/ml 以上であると感度が 73~93% で、特異度が 90~100% と診断価値が高い⁵⁾。ヒアルロン酸が多い場合には粘稠度が高い。しかし、これより低値であっても否定はできない。特に、肉腫型では高値を示さない場合が多い。

3) 細胞診

胸水細胞診での診断率は反応中皮細胞との鑑別が難しいため 25~33% と低く、組織型が上皮型あるいは二相性の場合で、胸水貯留後間もない時期には陽性を示す場合が多いが、胸水が貯留して時間が経過した場合あるいは肉腫型での陽性率は低い。腫瘍細胞の出現様式は孤立散在性に出現する場合、マリモ状、乳頭状、球状の大型細胞集塊や平面的な小集塊を呈するなど多彩である。10 核以上に及ぶ巨細胞の出現は中皮腫に特徴的である⁶⁾。細胞診における特徴的な所見は透過型電子顕微鏡における細長く、密な microvilli と明瞭な核小体をもつ細胞である。細胞診においてもセルブロック標本を作成して、組織診におけると同様にカルレチニン、低分子サイトケラチン(cytokeratin 5/6)、WT (wilms tumor)-1、トロンボモデュリン、CEA などの免疫染色を行い、診断の正確性を期するべきである

4) 初診時の胸部画像所見

初診時に、胸部の孤立性腫瘍病変あるいは不整形の腫瘍性の胸膜肥厚像で来院する場合が多い。しかし、初診時には胸水のみで、胸膜肥厚等の異常所見を認めない場合も少なくない。胸水は胸膜中皮腫の早期病変であると言われているが、石綿曝露者の場合には良性

石綿胸水との鑑別が大変難しい。22 例の胸水を 17 年間経過観察しても 1 例の中皮腫も発生しなかったとの報告⁷⁾あるいは 12 例の経過観察をして 1 例のみが 9 年目に中皮腫を発生したとの報告⁸⁾もある。一方、結核性胸膜炎あるいは原因不明の胸膜炎として、経過観察中に突然の胸痛や呼吸困難を主訴として再来した際に、中皮腫を疑わなければならない異常所見を呈している場合も少なくない。

5) 胸腔鏡所見

高部ら⁹⁾は中皮腫の胸腔鏡所見を隆起型と肥厚型に分類している。隆起型は壁側胸膜に腫瘤を確認できる型で、発赤のある隆起部を生検すれば診断可能はやさしい型で、腫瘍細胞が中皮表面を浸潤増殖している型である。一方、肥厚型は胸膜の肥厚が主体で、腫瘍細胞は中皮下を進展するため、生検場所が難しい。周囲とは色調が異なり、やや発赤している部位の生検を試みるとよい。

6) 組織診断方法

a. 針生検

針生検としては、① Cope 針による胸膜生検がある。胸水貯留時に盲目的に胸膜生検を行う方法であるが、診断率が 30% 以下と極めて低い。② 超音波または CT ガイド針生検は腫瘍形成時に行うが、腫瘍の厚みが薄い早期の中皮腫の診断は困難である。診断率は 85% であり、Cope 針での診断確率よりはよく、手技的に難しくないので試みるべき方法である。

b. 胸腔鏡下生検

胸腔鏡下生検には局所麻酔下に行うものと全身麻酔下に行う video-assisted thoracic

surgery (VATS) 生検がある。局所麻酔下胸腔鏡は低侵襲であり、内視鏡室やベッドサイドでも行える。しかし、胸水貯留がある場合で、生検は壁側胸膜に限られ、検体の大きさがVATSで得られるものに比べて小さいという問題点もある。腫瘍が壁側胸膜に限局しているか (T1a)、臓側胸膜に浸潤しているか (T1b) の鑑別には胸腔鏡による観察が必要である。一方、VATSは全身麻酔下に手術室で行うため、患者侵襲が大きいため、重症患者には難しい場合があるが、直視下に異常所見を呈する部のかなり大きな組織を生検することが可能であり、確定診断に有用である。胸腔鏡下生検で得られた組織標本を用いた検査では、診断率が98%以上と高い¹⁰⁾。また、胸腔内観察の際にHRCTでも指摘できないような薄い胸膜プラークを直接観察できるという利点もあるので、石綿曝露が疑われるような症例には胸膜プラークの有無を観察して、もし存在するなら写真撮影をしておくといよい。中皮腫の組織診断による正確な診断には不可欠である。また、特にアスベスト曝露歴のある患者が胸水貯留を来した場合、胸膜の癒着が進むと胸膜面の観察が困難となるので、できるだけ早い時期の胸腔鏡検査が必要である。

7) 進展様式 (IMIG, 1995年によるTMN分類¹¹⁾, 表1)

胸膜中皮腫は壁側胸膜に初発し、中皮の表層に沿って、または中皮下に潜り込むように発育する。腫瘍が壁側胸膜に限局する場合はIMIG分類のT1aで、臓側胸膜に進展している場合はT1bである。やがて腫瘍は葉間胸膜を含む臓側胸膜全体に広がり、胸膜直下

の肺実質にも浸潤する (T2)。壁側胸膜において、胸壁脂肪織・横隔膜脂肪層・筋層に浸潤する (T2) さらには、胸郭内筋膜、縦隔脂肪織、心膜 (非貫通性) 等への浸潤が起こる (T3)。浸潤があっても手術可能であればT3であるが、それ以上の局所進展で臓器浸潤のため手術が不可能になるとT4である。胸腔内諸臓器に浸潤すると、嚥下困難、嘔声、ホルネル症候群や上大静脈症候群を来す。横隔膜から腹腔内への浸潤については、以前稀であると言われたこともあるが、進展例では腹腔浸潤により、腹水を呈する症例も少なくない。そのため、腸管への浸潤により、イレウスなど腸閉塞を来す場合には手術も必要になる。

一方、リンパ節転移では、所属リンパ節転移はN1であり、手術の適応が難しいstage IIIとなる。また、肺門リンパ節転移と縦隔リンパ節転移はN2であり、対側のリンパ節転移はN3である。

8) 鑑別診断

a. 原発性肺癌

肺腺癌の胸水の場合には細胞診で陽性を示す場合が多く、組織診断においては免疫組織化学で鑑別可能である。中皮腫に極めて類似した進展形式を示すpseudomesotheliomatous adenocarcinomaは画像上中皮腫に類似するため、組織診断を行わないと鑑別が難しい。

b. 良性石綿胸水

胸部画像において腫瘍を示唆する胸膜の肥厚や腫瘤性病変がない場合、鑑別が最も難しいため、胸腔鏡による肉眼的な観察が必要である。胸水が自然経過で消失する場合も多い

表 1 胸膜中皮腫の TNM 分類

T 1: 原発腫瘍			
T 1: 臓側胸膜の腫瘍有無により亜分類			
T 1 a: 同側壁側胸膜 (縦隔胸膜, 横隔胸膜を含む) に腫瘍が限局しているもの			
T 1 b: 同側壁側胸膜に腫瘍があり, 同側の臓側胸膜にも腫瘍の散布巣が認められるもの			
T 2: 同側胸膜 (壁側および臓側) に 腫瘍があり, 浸潤範囲が下記のもの			
<ul style="list-style-type: none"> ・横隔膜筋層浸潤 ・臓側胸膜全体 (葉間胸膜を含む) ・胸膜直下肺実質 			
T 3: 局所進行状態であるが切除可能なもので, すべての臓側胸膜に腫瘍が進展し, 以下が認められる			
<ul style="list-style-type: none"> ・胸内筋膜浸潤 ・縦隔脂肪織浸潤 ・完全に切除可能な胸壁軟部組織の孤立性進展腫瘍巣 ・非貫通性心膜浸潤 			
T 4: 切除不能局所進行状態であり, すべての臓側胸膜に腫瘍が進展し, 以下のいずれかが認められるもの			
<ul style="list-style-type: none"> ・胸壁へのびまん性浸潤または胸壁の多発性腫瘍巣 (肋骨破壊の有無は問わない) ・経横隔膜的腹腔浸潤 ・対側胸膜への直接浸潤 ・縦隔臓器浸潤 ・脊椎浸潤 ・心膜腔内への浸潤または臓側心膜浸潤 (心嚢液の有無は問わない) 			
N: 所属リンパ節			
Nx: 所属リンパ節が判定できない			
N 0: 所属リンパ節に転移がない			
N 1: 同側気管支周囲または同側肺門リンパ節転移			
N 2: 気管分岐部, 同側縦隔, または同側内胸リンパ節転移			
N 3: 対側縦隔, 対側内胸リンパ節, 同側または対側鎖骨上リンパ節			
M: 遠隔転移			
Mx: 遠隔転移が判定できない			
N 0: 遠隔転移がない			
N 1: 遠隔転移がある			
胸膜中皮腫臨床病期分類 (IMIG, 1995)			
Stage I			
Stage I a	T 1 a	NO	MO
Stage I b	T 1 b	NO	MO
Stage II	T 2	NO	MO
Stage III	any T 3		MO
		any N 1, N 2	MO
Stage IV	any T 4		
		any N 3	
			M 1

ため, 中皮腫ではないと診断したところ, 1~3 年以内に腫瘍性病変が出現して, 中皮腫であった症例をわれわれも 5 例経験してい

る。胸水が自然消失したから中皮腫ではなかったと安易に診断を下すべきでなく, 経過を慎重に観察するべきである。良性石綿胸水が

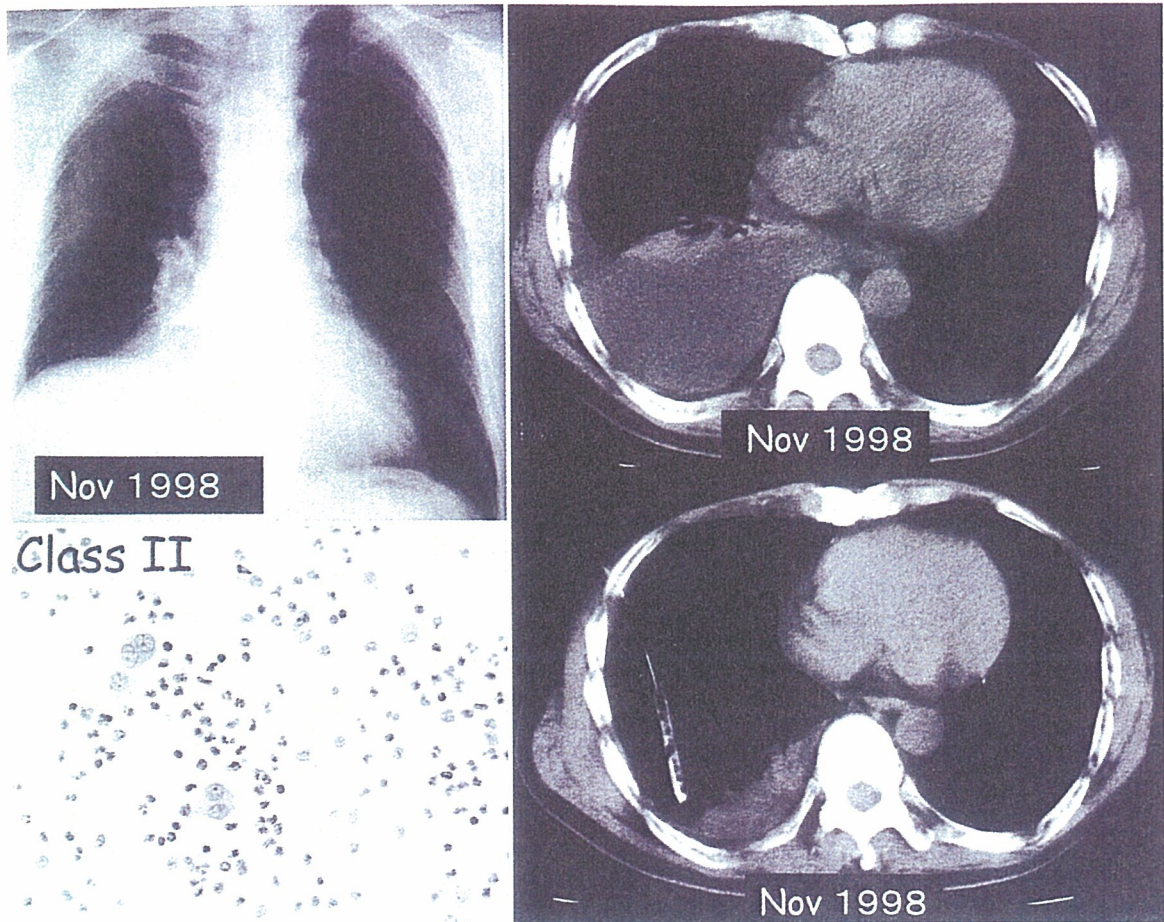


図 1 1998年初診時の胸部画像所見と胸水細胞診
右胸水貯留像のみで、胸膜の肥厚像は認められない。細胞診も炎症細胞の出現のみである。

5年経過した後、中皮腫が発生した症例もある。難治性胸水で、石綿曝露歴のある症例では胸腔鏡を行って、胸膜中皮腫でないことを確認しておくべきである。

c. 炎症性胸膜炎

結核性胸膜炎との鑑別は胸水中 PCR で結核菌が証明できるか、ADA が高値を示すことで、鑑別できる場合が多い。しかし、中皮腫でも ADA が高値を示す場合もあるので、注意を要する。また、結核性胸膜炎以外の炎症性胸膜炎の場合でも難治性の場合には中皮細胞が腫瘍類似の増生を示して中皮腫のように見える場合がある。反応性中皮と中皮腫腫瘍細胞は細胞診において鑑別困難な場合が

多々あるので、慎重な病理診断が望まれる。

9) 予後

早期診断例で、stage I または II の症例では胸膜肺合併切除術が行われ、その後、放射線療法と化学療法を併用すれば、予後の改善が報告されている。一方、これ以外の症例では化学療法等で有効な併用療法が限られているため、予後不良である。

予後良好因子として、病期が stage I あるいは II であること、体重減少が 5 kg 以下と少ないこと、年齢が 65 歳以下であること、女性であること、performance status が良いこと、組織型が上皮型であること、COX-

表 2 初回入院時の検査所見データ

Complete Blood Cell Count		Blood Chemistry		Pleural Effusion	
RBC	447×10 ⁴ /μl	TP	6.5 g/dl	TP	5.1 g/dl
Hb	12.8 g/dl	Alb	3.4 g/dl	LDH	750 IU/l
WBC	8,000/μl	AST	17 IU/l	ADA	19.9 U/l
Nt	79%	ALT	19 IU/l	ヒアルロン酸	
Ly	13%	ALP	110 IU/l		50,000 ng/ml
Mo	4%	γGTP	30 IU/l	Cell Differentiation	
Eo	3%	LDH	264 IU/l	Neu	39.5%
Ba	1%	T. Bil	0.5 mg/dl	Ly	30.5%
PLT	16.5×10 ⁴ /μl	ChE	350 IU/l	Eo	20.0%
ESR	110 mm/1 Hr	BUN	16.7 mg/dl	M φ	7.5%
Urinalysis		Cr	0.8 mg/dl	Ba	2.0%
Glucose	(-)	UA	4.7 mg/dl	Meso	0.5%
Protein	(-)	CRP	2.1 mg/dl	Cytology	class II
Urobilinogen	(±)	Tumor Marker		Tbc-DNA	(-)
Occult blood	(-)	CEA	0.5 ng/ml		
Sediment normal		CA19-9	<5 U/ml		

2 (cyclooxygenases-2)¹²⁾ の発現が多いことなどである。

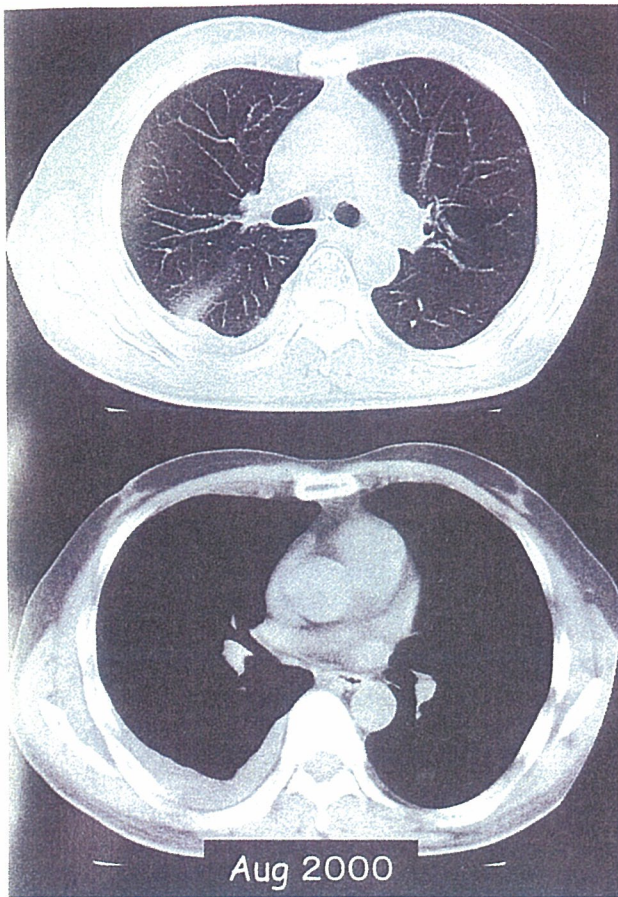
一方、予後不良因子としては男性であること、原因不明の発熱があること、貧血があること、白血球数増加がある、血小板が 40 万/μl 以上と増加していること、LDH が 500 U/l 以上であること、CYFRA21-1 が高値を示すこと、組織型が上皮型でないこと、SV-40 が陽性であることなどである¹³⁾。

4 6 年間の胸膜炎の経過中胸膜中皮腫と確定診断した症例

症例は 61 歳の男性で主訴は乾性咳嗽である。既往歴として 60 歳の時白内障で手術を受けた。喫煙歴は 20 本/日を 30 年間で、48 歳で禁煙した。金属製品製造業の研究室で 42 年間、石綿手袋や石綿付金網を使用しており、石綿曝露が疑われた。

現病歴では 1998 年 10 月下旬頃より乾性咳嗽が持続して微熱を伴うようになったため、11 月初旬に近医を受診した。そして、感冒の診断で投薬を受けたが、症状は改善せず、労作時の呼吸困難も出現してきたため、岡山労災病院内科を受診した。図 1 に初診時の胸部単純 X 線写真および CT 写真を示す。右胸水を認めるが、胸部画像上胸膜の異常はなく、胸水細胞診においても class II と異常細胞を認めず、胸水中ヒアルロン酸も 5 万 ng/ml と増加していなかったため (表 2)、経過観察を行っていたところ、胸水は自然経過で消失した。

2000 年 8 月、再び労作時呼吸困難を来して来院した。その際の胸水細胞診では class III で、胸水中ヒアルロン酸が 15 万 ng/ml と高値を示した。画像上胸膜の腫瘍性肥厚像は認めなかったが、胸膜中皮腫を疑って、胸腔鏡下 (VATS) 胸膜生検を行った (図 2)。し



胸水データ

TP	5.0 g/dl
LDH	239 IU/l
ADA	26.7 U/l
ヒアルロン酸	150,000 ng/ml

細胞分類

Mφ	44.0%
Ly	41.5%
Neu	14.5%

細胞診

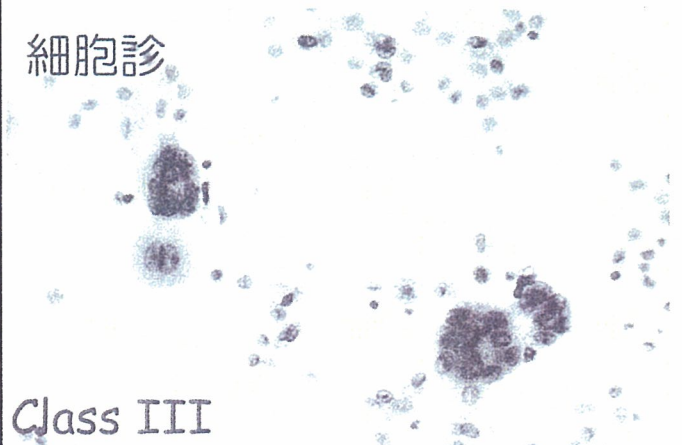


図 2 2000年の胸部CT画像と胸水検査成績

右胸水貯留像は1998年と同様であるが、胸水ヒアルロン酸が150,000 ng/mlと増加するとともに胸水に異型細胞が出現している。

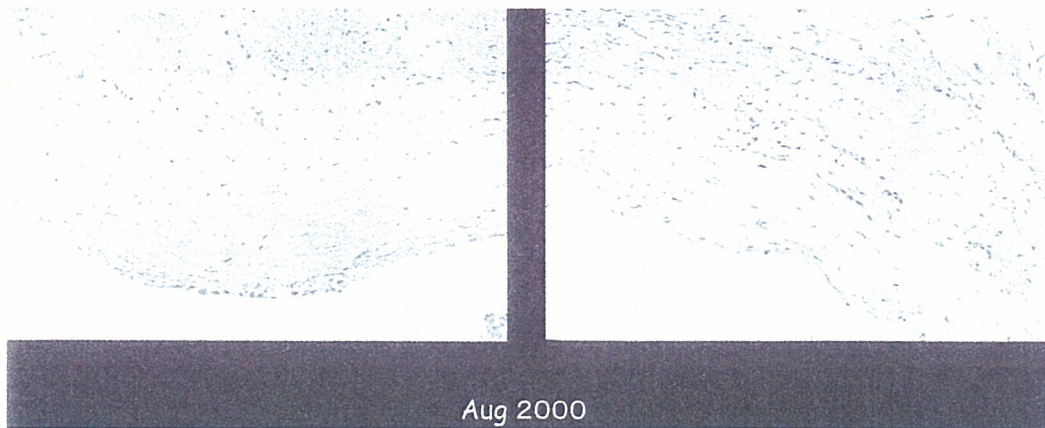


図 3 胸腔鏡下胸膜生検の組織像

胸膜の線維性増殖像は認められるが、腫瘍性増殖変化は認められない。

しかし、肉眼的に異常所見はなく、生検でも病理学的にも中皮腫を示唆する異常所見は認められなかった(図3)ので、良性石綿胸水と

診断した。その後、2002～2003年にかけて、胸水貯留が繰り返し、その度に胸水中に滲出する細胞に異常所見がみられ、中皮腫を疑っ

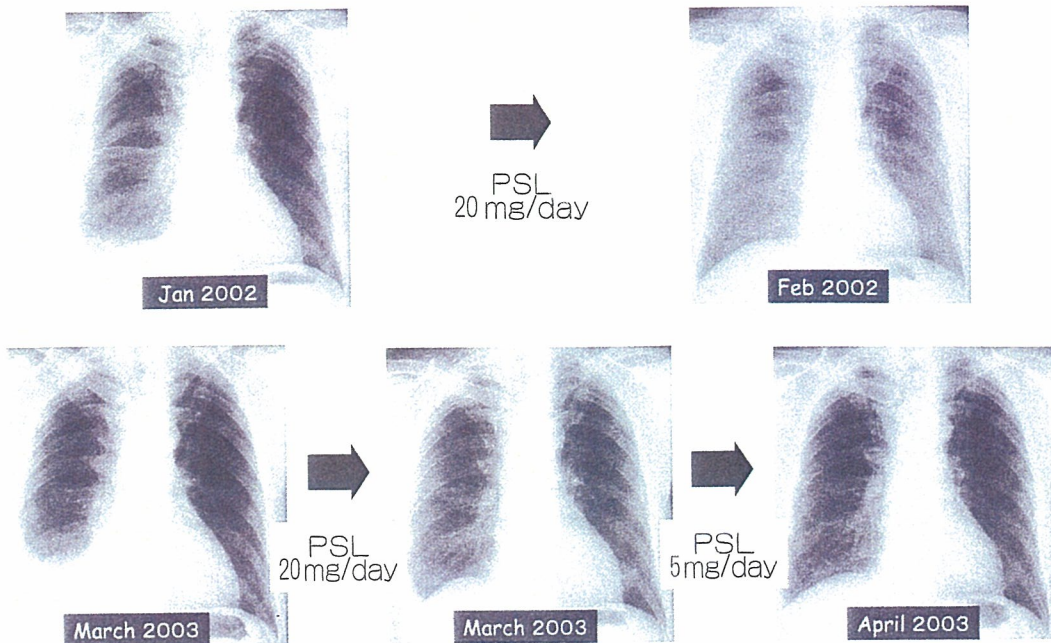


図 4 2002 年から 2003 年までの胸部単純 X 線所見の変化
 右胸水はプレドニゾロンの内服で軽快を繰り返したため、良性石綿胸水であると診
 断した。

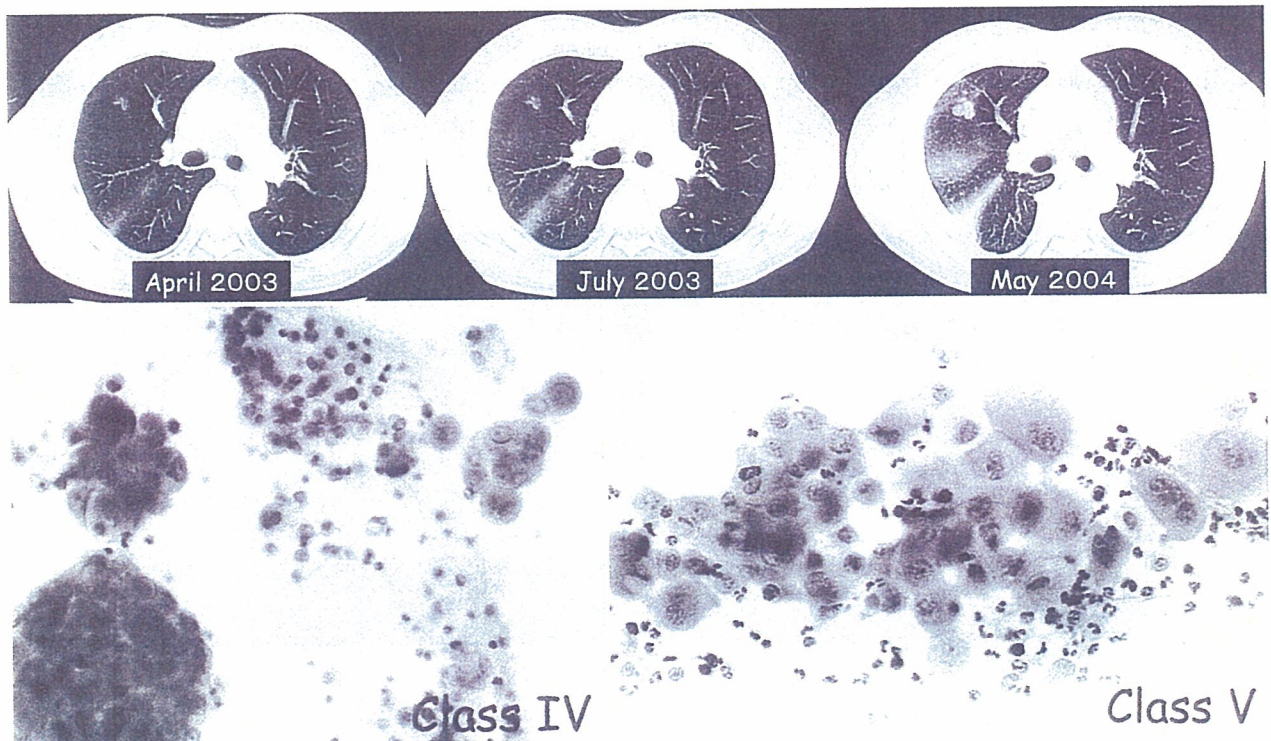


図 5 2003～2004 年の胸部 CT 画像の変化と細胞診像
 2003 年 7 月から葉間胸膜の肥厚が目立ち始めるとともに胸水に中皮腫を示唆する大型の異型細胞が
 出現するようになった。

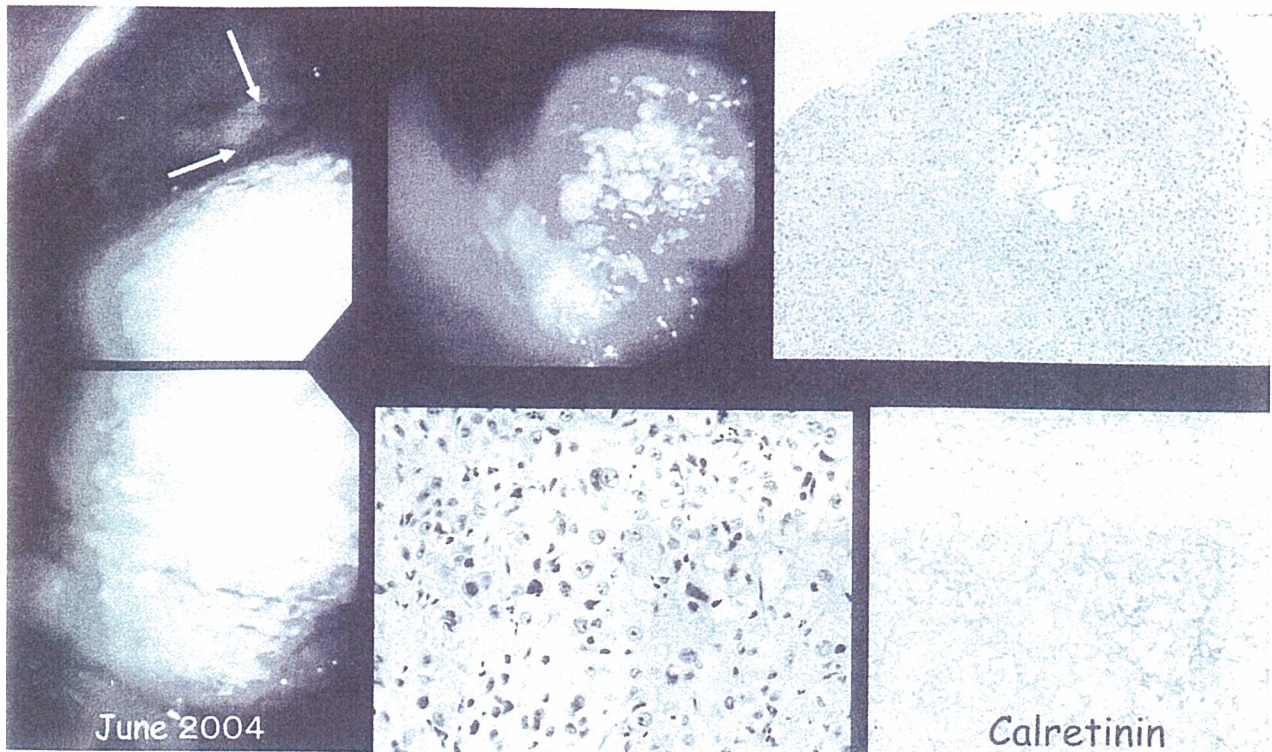


図 6 2004年の局所麻酔下胸腔鏡肉眼像と組織所見

壁側および臓側胸膜は腫瘍性肥厚を示すとともに胸膜プラーク(→)を認める。

病理組織所見ではカルレチニンが濃染する腫瘍細胞が認められ、上皮型中皮腫であると診断した。

たが、胸部画像上に異常な肥厚像はなく、プレドニゾロンの内服のみで胸水の消失が得られた(図4)。しかし、2003年4月からは右葉間胸膜の肥厚像(図5)が認められるようになったため、2004年6月に局所麻酔下胸腔鏡検査を行った。その結果は図6に示すような不整な隆起病変を認め、胸膜中皮腫に一致した所見であった。そして、生検組織より上皮型胸膜中皮腫の確定診断を得た。一方、胸部CT上では認めることができなかった胸膜プラークを肉眼的に認めた(→)。この時点での staging は IMIG 分類によると T3N0M0 の stage III であったが、2004年7月に胸膜肺全摘出術を行った。術後の病理学的所見で中皮腫は確定され、staging では心膜側での脂肪織への浸潤を認めていた(図

7)。そのため、6カ月後腫瘍性心膜炎で再発した。心膜ドレナージとともにシスプラチンの局所注入療法で軽快した。その後、左胸膜あるいは腹膜に再発を来したため、現在はビノレルビン+ゲムシタビンの併用療法で病状はコントロール可能である。本症例の場合、どの時点で中皮腫の発症があったかをレトロスペクティブに決定することは難しいが、このような症例は少なくないものと思われる。

中皮腫症例では初診時から不規則なびまん性胸膜肥厚を伴う典型像を示す症例がある。しかし、本症例のように、胸水貯留のみで腫瘤を形成しない場合もあるので、石綿曝露歴のある症例では早期に胸腔鏡を行い、確定診断できない場合でも臨床経過が中皮腫を疑う場合には再度胸腔鏡検査を行い、診断を確定

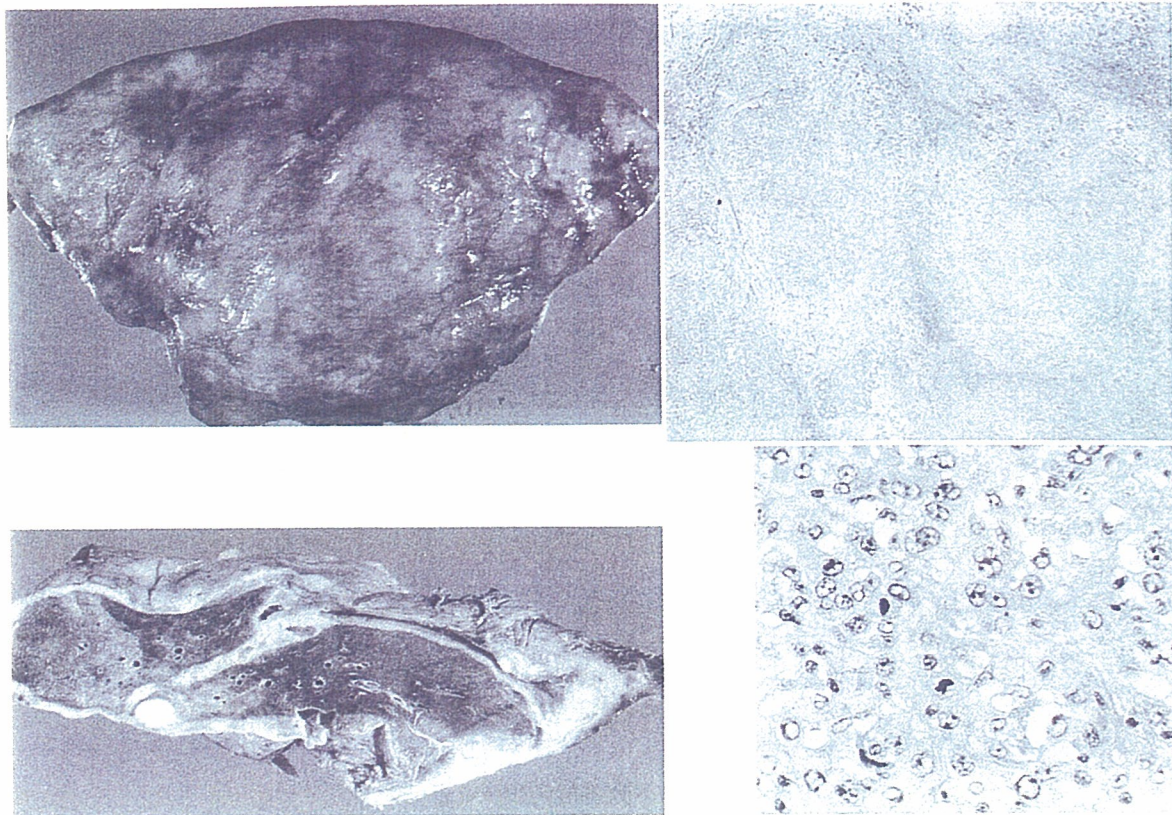


図 7 胸膜肺全摘出術により摘出した胸膜肺の肉眼所見と病理組織像
 肉眼的に中皮腫は臓側胸膜から一部肺に浸潤していた。腫瘍細胞は胸腔鏡下生検で得られた
 上皮型中皮腫細胞のみで、肉腫成分は認められなかった。

する必要があると思われる。

文 献

- 1) Filiberti R, Marroni P, Neri M, et al. Serum PDGF-AB in pleural mesothelioma. *Tumor Biol* 2005 ; 26 : 221-6.
- 2) Robinson BWS, Creaney J, Lake R, et al. Mesothelin-family proteins and diagnosis of mesothelioma *Lancet* 2003 ; 362 : 1612-6.
- 3) Pass H, Lott D, Harbut M, et al. Asbestos exposure, pleural mesothelioma, and serum Osteopontin levels. *New Engl J Med* 2005 ; 353 : 1546-73.
- 4) Paganuzzi M, Monetto M, Marroni P, et al. Diagnostic value of CYFRA21-1 tumor marker and CEA in pleural effusion due to mesothelioma. *Chest* 2001 ; 119 : 1138-42.
- 5) Petterson T, Froseth B, Riska H, et al. Concentration of hyaluronic acid in pleural fluid as a diagnostic aid for malignant mesothelioma. *Chest* 1988 ; 94 : 1037-9.
- 6) 亀井敏昭, 渋谷秀美, 岡村 宏, ほか. 体腔液細胞診における細胞鑑別：反応中皮, 中皮腫および腺癌の鑑別を中心に. *Medical Technol* 2001 ; 28 : 61-8.
- 7) Robinson BW, Musk AW. Benign asbestos pleural effusion: diagnosis and course. *Thorax* 1981 ; 36 : 896-900.
- 8) Gaensler EA, Kaplan AI. Asbestos pleural effusion. *Ann Intern Med* 1971 ; 74 : 178-91.
- 9) 高部和彦, 清水 孝, 高際 淳, ほか. 悪性胸膜中皮腫 9 例の胸腔鏡所見, 組織学的所見と臨床所見の関連についての検討. *肺癌* 1997 ; 37 : 335-45.

- 10) Boutin C, Rey F. Thoracoscopy in pleural malignant mesothelioma : A prospective study of 188 consecutive patients. Part 1 :Diagnosis. *Cancer* 1993 ; 72 : 389-93.
 - 11) Rusch VW. A proposed new international TNM staging system for malignant pleural mesothelioma. From the International Mesothelioma Interest Group *Chest* 1995 ; 108 : 1122-8.
 - 12) O'Kane SL, Cawkwell L, Campbell A, et al. Cyclooxygenase-2 expression predicts survival in malignant pleural mesothelioma. *Eur J Cancer* 2005 ; 41 : 1645-8.
 - 13) Carbone M, Pass HI, Miele L, et al. New developments about the association of SV40 with human mesothelioma. *Oncogene* 2003 ; 22 : 5173-83.
-

病理よりみたアスベスト関連疾患の特徴と問題点

Characters and problems about asbestos-related diseases on the basis of pathology



井内康輝(写真) 武島幸男

Kouki INAI and Yukio TAKESHIMA

広島大学大学院医歯薬学総合研究科病理学

◎アスベストへの曝露による疾患の代表は、非腫瘍性疾患としてのアスベスト肺と、腫瘍性疾患としての中皮腫および肺癌である。アスベスト肺は塵肺症の一型であり、末梢肺の呼吸細気管支周囲からはじまる線維化とアスベスト小体の沈着が特徴である。画像診断では HRCT で小葉中心性に分布する多くの粒状影をみることが特発性肺線維症との鑑別点となる。中皮腫はその大半がアスベスト曝露によって生じる特異な腫瘍であるが、分子生物学的な研究によってもその発生機序についてはいまだ明確でない。その組織像は上皮型、肉腫型、二相型、線維形成型など多彩であり、その病理診断は難しい。そこで確定診断のためには免疫組織化学的染色が有用であるが、組織型に応じて適切な抗体を選択することが重要である。また、小さな生検材料を用いる場合は、中皮細胞の反応性過形成や線維性胸膜炎との鑑別診断を慎重に行う必要がある。



Key Word : アスベスト肺, 中皮腫, 免疫組織化学的染色, アスベスト小体

アスベスト曝露に起因する疾患は表 1 のようにまとめられる。これらのなかで労災補償制度における補償の対象疾患は、アスベスト肺と平成 15 年(2003)から加わった良性石綿胸水、びまん性胸膜肥厚、円形無気肺であり、腫瘍性疾患(中皮腫、肺癌)とともに補償される範囲が広がった。平成 18 年(2006)3 月に成立した一般生活環境下での住民のアスベスト曝露による健康被害の救済法では、腫瘍性疾患の中皮腫、肺癌のみが対象となったが、その理由は中皮腫、肺癌が致命的な疾患であり、診断後の経過が長くないことから、救済制度の必要性が高いことによる。また、一般生活環境のもとではアスベスト肺と診断されるほどの肺の線維化は生じにくいと判断され、他の原因による間質性肺炎との鑑別も難しいと考えられたことがあげられる。

本稿では非腫瘍性疾患であるアスベスト肺と、腫瘍性疾患のうち中皮腫について、その特徴と問題点をあげてみたい。なお、肺癌については本特

表 1 アスベスト曝露に起因する疾患・病変

非腫瘍性疾患・病変 1. アスベスト肺(塵肺) 2. 良性石綿胸水 3. びまん性胸膜肥厚 4. 円形無気肺 5. 胸膜プラーク(胸膜肥厚斑)
腫瘍性疾患 1. 中皮腫 2. 肺癌

集の別稿において述べられているので、参照していただきたい。

アスベスト肺の診断とその問題点

アスベスト肺の組織所見の初期像の特徴は、小葉中心の呼吸細気管支周囲の線維化である。この点が通常型の特発性肺線維症とは異なり、小葉中心から小葉辺縁へ広がる線維化がアスベスト肺の特徴といえる。呼吸細気管支周囲から線維化がはじまる理由はこの部でアスベスト繊維が肺実質へ

表 2 アスベスト肺(石綿肺)のgrade分類

I. Severity(局所の進行度)	
Grade 1:	すくなくとも 1 個の呼吸細気管支周囲に線維化をみる。これに隣接する肺胞壁に線維性肥厚があってもなくてもよい。
Grade 2:	Grade 1 に加えて、隣接する 2 列目以遠の肺胞壁に線維性肥厚があり、隣在する細気管支との間に、線維性肥厚のない肺胞が存在する。
Grade 3:	Grade 2 に加えて、隣在する細気管支との間の肺実質の線維化が連続してしまい、ときに肺胞腔が消失する。
Grade 4:	Grade 3 に加えて、幅 1 cm までの裂隙が生じる(蜂窩肺)
II. Extent(肺内の広がり)	
A:	ごくわずかの細気管支に変化がみられるのみである
B:	A より強いが、変化のある細気管支は半数以下である
C:	半数以上の細気管支に変化をみる

侵入するからであるが、アスベスト繊維に対する反応は、繊維の種類や形状、鉄の含量などによって異なる。クリソタイルよりクロシドライトやアモサイトで線維化は強く起こるが、吸入された繊維の量と線維化の量-反応関係は一定でない。吸入から時間を経ると、肺胞腔内のみならず、線維性結合織中に褐色の数珠状あるいは串団子状の形態をとるアスベスト小体が多数認められる。線維化は細気管支壁から隣接した肺胞壁、肺胞道、肺胞囊の壁へと広がり、隣在する細気管支間をつなぐが、線維化の進展によって最終的には蜂窩肺(honeycomb lung)の所見を示すことになる。

アスベスト肺と特発性肺線維症との画像診断上の鑑別には胸部 HRCT が有用である。ともに下肺野の末梢優位の線状・網状影をみるが、アスベスト肺では HRCT 上細気管支周囲の線維化が蜂窩肺部分以外の胸膜直下で小葉中心性に分布する多くの粒状影として認められる。一方、特発性肺線維症では小葉辺縁部に病変分布が強い。

Pneumoconiosis Committee of College of American Pathologist(CAP) and the National Institute for Occupational Safety and Health(NIOSH)(1982)においては、アスベスト肺(石綿肺)の特徴は「呼吸細気管支壁にみる明瞭な線維化と石綿小体の集簇」とされ、その程度分類が表 2 のようになされている¹⁾。この内容は 1997 年ヘルシンキで開かれた国際会議(the International Expert Meeting on Asbestos, Asbestosis and Cancer)での組織診断基準でも踏襲され、アスベスト肺とは、「よく膨らませた肺において、肺癌あるいは肺の腫瘍とは離れ

て、びまん性の間質線維化と組織切片上 1 cm²の領域に 2 個以上のアスベスト小体(石綿小体)をみるか、被覆されていない繊維(uncoated fiber)をみる」と定義されている²⁾。光学顕微鏡でアスベスト小体を認めにくい場合は、電子顕微鏡を用いて uncoated fiber をみる必要がある、ともされており、定量法では肺乾燥重量 1 g 当り 1,000 個以上のアスベスト小体をみるのが職業性曝露の基準である。

こうした線維化の生じる機序についてはいまだ不明な点が多い。アスベスト繊維の吸入によるマクロファージの誘導、マクロファージによるアスベスト繊維の貪食とさまざまなサイトカインや成長因子の放出、さらにそれらのネットワークの形成、などの過程が考えられるが、ヒトにおいて *in vivo* でこの詳細を明らかにすることは難しい。

じん肺法における“アスベスト肺(石綿肺)”はあくまで画像上の所見であり、この法律で定める第 1 型以上の肺線維化所見がある例とされている。あらたにつくられた救済法では、胸部 X 線検査でじん肺法に定める第 1 型以上と同様の所見があり、胸部 CT 検査においても肺線維化所見が認められることを“アスベスト肺(石綿肺)”の基準としている。また、救済法では上記の画像所見が明確でない場合、肺内アスベスト小体またはアスベスト繊維の量が一定量以上、すなわち乾燥肺重量 1 g 当り 5,000 本以上のアスベスト小体あるいは 200 万本以上のアスベスト繊維(5 μm 超の場合は 2 μm 超の場合は 500 万本以上)または気管支肺胞洗浄液 1 ml 当り 5 本以上のアスベスト小体、

表 3 中皮腫の組織分類(WHO 分類, 1999 より改変)

1. 上皮型中皮腫	Epithelioid mesothelioma
2. 肉腫型中皮腫	Sarcomatoid mesothelioma
1) 線維形成型中皮腫	Desmoplastic mesothelioma
3. 二相型中皮腫	Biphasic mesothelioma
4. 特殊型	
1) リンパ組織球様	Lymphohistiocytoid
2) 粘液腫様間質脱落膜様	Myxoid stroma deciduoid
3) 多嚢胞性	Multicystic
4) 低分化型あるいは退形成型	Poorly differentiated or anaplastic
5) その他	Others

のいずれかが認められれば、肺癌の発生リスクを2倍以上とする25本/ml×年のアスベスト曝露があると判断することになっている。

アスベストの沈着量と肺線維化との相関関係を検討した報告は少ない。Roggliら³⁾は、病理学的にアスベスト肺を伴うと診断された70例の肺癌症例では、肺内のアスベスト繊維(5μm超)の量の中央値は肺湿重量1g当り25.3万本(乾燥肺重量1g当りでは253万本に相当する)であったと報告している。この値は、前述したヘルシンキ国際会議のコンセンサスレポートで示された肺癌の相対リスクを2倍とする基準である。乾燥肺重量1g当りアスベスト繊維200万本(5μm超)とほぼ同じである。しかし、個々の症例でみた場合、アスベスト繊維の量と線維化の程度との間に、明確な量-反応関係を見出すことは難しい。

中皮腫の病理診断とその問題点

従来、中皮腫の発生はまれで、肺癌と比べて1/100程度であることから、個々の医療機関での経験数がごく少なく、多くは年1例の経験にとどまる⁴⁾。さらに、中皮腫の組織型は表3のとおりであるが、上皮性悪性腫瘍(癌腫)に類似し胸腔では肺の腺癌、腹腔では卵巣の漿液性腺癌や腹膜の漿液性癌との鑑別が必要な例(上皮型中皮腫)、非上皮性悪性腫瘍(肉腫)に類似し骨軟部組織や各臓器に生じる肉腫との鑑別が必要な例(肉腫型中皮腫)、また、癌腫様成分と肉腫様成分が混在し癌肉腫や二相型滑膜肉腫などの他の二相性腫瘍との鑑別が必要な例(二相型中皮腫)、さらに広い範囲が細胞密度の低い癒痕あるいは肉芽様の線維性結合組織からなり線維性胸膜炎との鑑別が必要な例

(線維形成型中皮腫, desmoplastic mesothelioma)に加えて、リンパ球様の小型細胞からなる例など多くの特殊型があり、きわめて多彩な組織像を示すといえる⁵⁾。したがって、中皮腫の病理診断にはHE染色による組織像の適切な判断と、それに基づく適切な抗体を用いた免疫組織化学的染色が必須となる。

著者らの検討によると、上皮型中皮腫を肺腺癌と鑑別するためには、陽性となる抗体としてcalretinin, WT1, thrombomodulinが感度・特異度からみて有用であり、陰性となる抗体としてはCEA, TTF-1などが用いられるべきである⁶⁾。一方、肉腫型中皮腫を他の肉腫と鑑別するためには、陽性となる抗体としてCAM5.2あるいはAE1/AE3を用い、他の肉腫において特徴的に陽性となる抗体、S100p, CD34, myoglobin, myoD1などを中皮腫では陰性となる抗体として用いることが勧められる。そのほか、D2-40, mesothelinなども中皮腫のマーカーとしては有用である。女性に生じた腹膜中皮腫は免疫組織化学的染色を用いても鑑別が難しいが、Ber-EP4, MOC-31など卵巣癌に特徴的に陽性となる抗体を用いることが参考となる。

小さな生検材料で中皮腫を診断することはいっそう難しい。炎症やブラの存在などで上皮様の中皮細胞が過形成を示す場合、上皮型中皮腫の初期像との鑑別が難しい。この場合、過形成を示す中皮細胞ではdesminが陽性で、EMAおよびp53(遺伝子蛋白)が陰性となり、中皮腫では逆にEMAおよびp53が陽性で、desminは陰性であることが参考となる⁵⁾。一方、線維性胸膜炎と線維形成型あるいは肉腫型中皮腫の鑑別はさらに難しい。胸膜炎では胸腔側で細胞密度が高く、深部になると細胞

表 4 中皮腫における分子・遺伝子レベルの異常

がん遺伝子	K-ras, N-ras, CDK4 : mutation なし β-catenin : 低率に mutation あり
がん抑制遺伝子	p53 : mutation はごく少ない RB : mutation はごく少ない p16/CDKN2A : 高率に deletion あり NF2 : 高率に mutation あり
成長因子	PDGF, IGF-I : 高発現例あり
サイトカイン	TGF-β, IL-6, IL-8, GM-CSF の発現例あり

密度が低下するという zonation (層状構造) があり、胸腔面に垂直な細くて長い毛細血管を多くみることが特徴である⁷⁾。免疫組織化学的染色では胸膜炎にみる紡錘形細胞にはサイトケラチン (抗体として CAM5.2 あるいは AE1/AE3 を用いる) はしばしば陽性となるので、鑑別に用いることはできない。Desmin は胸膜炎では陽性で、中皮腫では陰性であることが多い点が鑑別に有用である。

アスベストによる中皮腫の発生機序

アスベストによる中皮腫の発生は疫学的には多くの事実によって証明され、動物実験でも胸腔や腹腔へのアスベスト繊維の強制的な投与によって発癌が証明されているが、ヒトにおいてその発生機序が明確にされているわけではない⁸⁾。ひとつには経気道的に吸引されたアスベスト繊維が胸腔や腹腔の表面を覆う中皮細胞をなぜ標的とするか、繊維の体内での移動はある程度証明されているが、細胞の発癌感受性という面からみると不明な点が多い。また、アスベスト繊維は中皮細胞に刺入すると思われるが、発癌の面からみて、その機械的刺激が重要なのか、あるいはクロシドライトを代表として鉄を多く含むアスベスト繊維による活性酸素の発生が遺伝子異常を引き起こすのか、についても定かではない。

これまでに報告された中皮腫細胞の分子・遺伝子レベルの異常を表 4 に示す。多くの癌で異常の頻度の高い p53, RB, ras の各遺伝子の変異の頻度は低い。Genetic な変化よりむしろメチル化などの epigenetic な変化が重要かもしれないが、いまだ十分な検討はできておらず、今後の大きな課題

である。

おわりに

アスベスト曝露は経気道的に起こることが多く、当然のことながら肺および胸膜の傷害の頻度が高い。しかし中皮腫は腹膜や、まれに心膜、精巣鞘膜にも発生し、この場合はアスベストの体内での移動を考慮せざるをえない。さらに、肺においては腫瘍病変のみならず線維化を引き起こすが、それらの機序については多くのことが不明である。いずれも頻度の低い疾患であり、これまではこれを扱う研究者も多くなかったが、アスベスト曝露による中皮腫あるいは肺癌が増加している現状をみると、早急な研究の進展が望まれるところである。

文献

- 1) Craighead, J. E. : *Arch. Pathol. Lab. Med.*, **106** : 544-596, 1982.
- 2) Consensus Report : *Scand. J. Work Environ. Health*, **23** : 311-316, 1997.
- 3) Roggli, V. L. and Sanders, L. L. : *Ann. Occup. Hyg.*, **44** : 109-117, 2000.
- 4) 厚生労働省 : 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, 2006.
- 5) 井内康輝・他 : *病理と臨床*, **22** : 681-686, 2004.
- 6) Kushitani, K. et al. : Immunohistochemical panels for distinguishing between epithelioid malignant mesothelioma and pulmonary adenocarcinoma. (in submitted)
- 7) US-Canadian Mesothelioma Reference Panel : *Am. J. Surg. Pathol.*, **24** : 1183-1200, 2000.
- 8) Jaurand, M. C. and Fleury-Feith, J. : *Respirology*, **10** : 2-8, 2005.

最新医学・第62巻・第1号 (2007年1月号 別刷)

特集 アスベストによる健康障害

中皮腫の病理診断のストラテジー

—免疫組織化学的染色の有用性—

井内 康輝 武島 幸男 櫛谷 桂

最新医学社

● アスベスト関連疾患の診断

中皮腫の病理診断のストラテジー

—免疫組織化学的染色の有用性—

井内康輝*** 武島幸男** 櫛谷 桂*

要 旨

中皮腫の病理診断は難しいが、その理由としては組織像が多彩であることや個々の医療機関での経験数が少ないことなどが挙げられる。上皮型、肉腫型、二相型、線維形成型のそれぞれに多くの鑑別すべき疾患や病変があるが、これらの鑑別のためには免疫組織化学的染色が有用である。しかし単一の抗体で診断できるものはなく、幾つかの抗体の組み合わせによる総合的判断が必要である。

はじめに

中皮腫の病理診断は難しい。その理由としては、組織像が多彩であり、鑑別すべき疾患や病変が数多くあることが挙げられる。また、本邦においては1990年頃までは中皮腫はまれな腫瘍であり、個々の医療機関別に見ると1年に1例程度の診断にとどまることから、診断を下す病理医に経験が乏しいこともある。しかし近年の中皮腫発生の急速な増加と、労災補償制度とは別に一般生活環境下でのアスベストばく露による健康被害に対する新たな救済制度が発足したことによって、中皮腫の診断が正確に行われることが強く求められることになった。そこで本稿においては、中皮腫の病理学的な確定診断に至るための方法

を紹介し、全国的に統一した基準によって中皮腫の診断がなされるための一助としたい。

中皮腫の鑑別診断

中皮腫の診断に当たってはまず、その発生部位が胸膜、腹膜、心膜、精巣鞘膜に限定されること、肉眼的にはその大半が漿膜に沿ってびまん性に進展するという特徴を持つことを念頭に置く必要がある。例えば胸膜発生例では、初期には壁側胸膜に小結節を散布性に認めるのみであっても、早晩、肺を囲繞するような進展を示し、中皮腫として特徴的な肉眼像を示す(図1)。

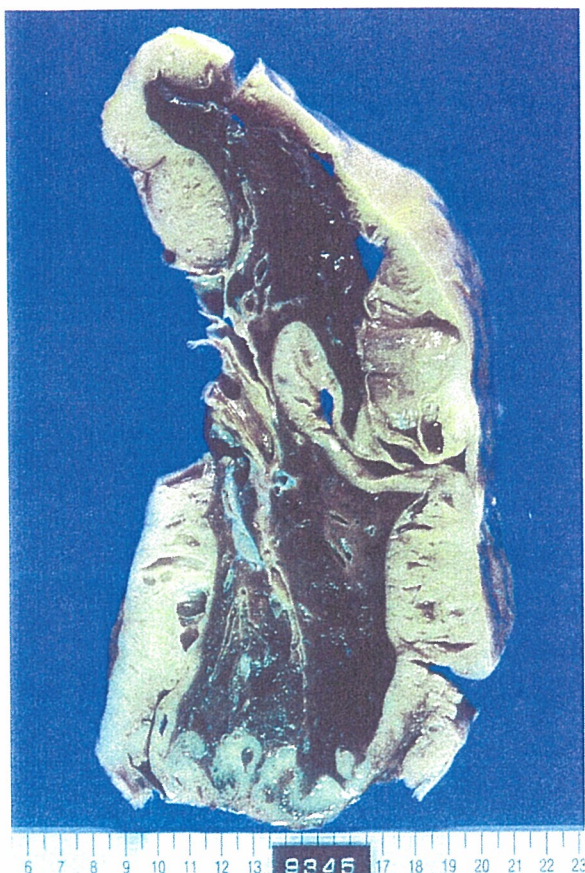
一方、中皮腫の組織像は多彩である。基本的には上皮様細胞が乳頭腺管状を示す上皮型(図2)、紡錘形あるいは多角形細胞が特有の配列構造を示さずに増殖する肉腫型(図3)、これらが互いに10%以上混在する二相型、さらに肉腫型の亜型として細胞成分の低い癥痕様の線維性結合組織が大半を占める線維形

* 広島大学大学院医歯薬学総合研究科 病理学

** 同 助教授 *** 同 教授

キーワード：中皮腫，病理診断，免疫組織化学，抗体

図1 胸膜中皮腫の肉眼像



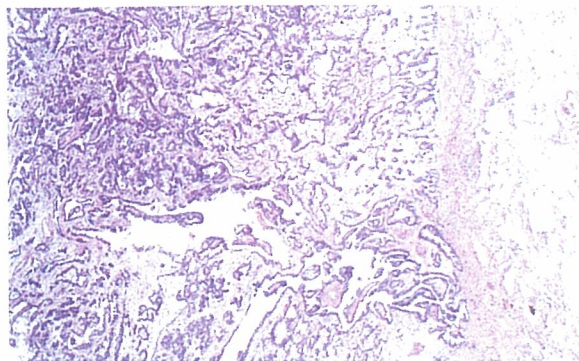
肺を囲繞するようびまん性の進展を示す。

成型に分けられるが、これら以外にも多くの特殊型がある(表1)¹⁾。こうした組織像の多彩性からは、鑑別すべき疾患や病変が数多く挙げられることになるが(表2)、これらはいずれをとっても HE 染色の組織所見のみでは鑑別が難しいと言える。

従来の中皮腫の診断

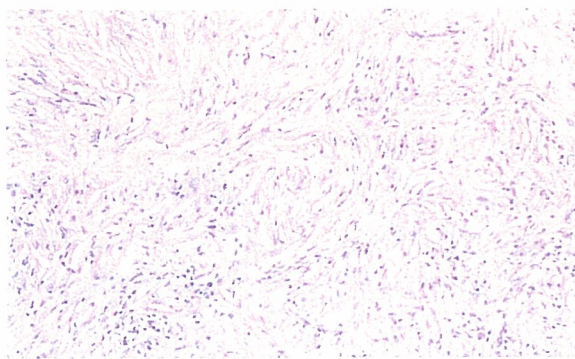
上皮型中皮腫で分化度の高い例ではヒアルロン酸の産生が見られるので、これが中皮腫とする根拠として従来広く用いられてきた。すなわち、腫瘍細胞の細胞質内の小空胞および細胞膜表面あるいは腫瘍細胞の作る腺腔や嚢胞内に貯留する内容物が、アルシヤンプルー染色やコロイド鉄染色などによって陽性となる。さらにこの陽性所見はヒアルロニダーゼによる消化後には減弱ないし消失すること

図2 上皮型中皮腫の組織像



上皮様細胞の乳頭腺管状の増殖をみる。

図3 肉腫型中皮腫の組織像



紡錘形細胞肉腫と類似した所見を示し、この像のみで中皮腫とは診断できない。

で、これが酸性粘液多糖類の中でも特にヒアルロン酸を多く含む粘液であることが証明されれば中皮腫の診断の根拠となる。しかし上皮型でも、腺腔構造が明瞭でなく充実性増殖が主体となる低分化型の場合は、ヒアルロン酸の産生は少ない。一方肉腫型では、他の肉腫においても間質にはしばしばヒアルロン酸を含む酸性粘液多糖類を見るので、この所見のみに頼って診断することは誤った結論を招きかねない。

また、従来は電子顕微鏡による観察が中皮腫の診断に有用とされてきた。すなわち、中皮腫の腫瘍細胞ではその細胞表面に細く長い微絨毛(microvilli)が密在するが、この微絨毛の長さとの幅の比(length-width ratio)は、肺の腺癌のみならず他臓器からの転移性腺癌と比べて中皮腫では有意に大きいことが示さ

表1 中皮腫の組織分類

1. 上皮型	Epithelioid mesothelioma
2. 肉腫型	Sarcomatoid mesothelioma
線維形成型	Desmoplastic mesothelioma
3. 二相型	Biphasic mesothelioma
4. 特殊型	Variants
1) リンパ組織球様	Lymphohistiocytoid mesothelioma
2) 脱落膜様	Deciduoid mesothelioma
3) 退形成性	Anaplastic mesothelioma
4) その他	Others

表2 中皮腫と鑑別すべき代表的な疾患

上皮型	←→	腺癌（肺、卵巣などの原発） 反応性中皮細胞過形成
肉腫型	←→	肉腫（平滑筋肉腫、横紋筋肉腫、悪性線維性組織球腫など） 肺の肉腫様癌（紡錘細胞型、多形細胞型など）
二相型	←→	癌肉腫（肺、卵巣などの原発） 肺芽腫 滑膜肉腫
線維形成型	←→	線維性胸膜炎

れている²⁾。この所見も、上皮型中皮腫でも分化の良い中皮腫では容易に見いださる所見であるが、分化度の低い場合や肉腫型中皮腫では見いだしにくい。さらに電子顕微鏡観察は、材料の固定、包埋に通常の光顕観察標本の作成とは全く異なる作業が必要であり、また薄切、染色、観察の作業にも多くの時間を要することから、どの医療機関でもルーチンに行えるものではないという欠点がある。

鑑別診断における免疫組織化学的染色の有用性

近年、中皮腫の確定診断のためには免疫組織化学的染色を行うべきであるという認識が定着しつつある。鑑別に用いることのできる多くの抗体があるが、単一で診断できるほど優れた抗体があるのではなく、中皮腫で陽性

となる抗体と陰性となる抗体を組み合わせる総合的に判断することが必須である。さらに前述した中皮腫の組織型によって用いるべき抗体の選別が必要であり、HE染色標本によって組織型を決め、それに合わせて免疫組織化学的染色を行うことが肝要である。染色標本の陽性・陰性の判断も難しい。すなわち、腫瘍細胞がびまん性に陽性あるいは陰性の所見を示す場合は判断は容易であるが、数%の腫瘍細胞が陽性を示すのみの場合にどう判断するかは難しく、またその陽性部位が本来陽性となるはずの部位（核、細胞質、細胞膜など）であるのか否かも重要な判断材料となる。こうした点は、中皮腫に限らず他の腫瘍の診断においても共通する免疫組織化学的染色による診断の pitfall と言えよう。

上皮型中皮腫と肺腺癌との鑑別のための免疫組織化学的染色結果の比較を表3に示す³⁾。

表 3 上皮型中皮腫と肺腺癌の免疫組織化学的染色の比較

抗体	陽性例 (%)		p-value
	上皮型中皮腫	肺腺癌	
calretinin	83/87 (95.4)	17/51 (33.3)	<0.001
WT1	82/84 (97.6)	8/51 (15.7)	<0.001
AE1/AE3	88/88 (100)	51/51 (100)	—
CAM5.2	84/87 (96.6)	51/51 (100)	0.18
cytokeratin 5/6	54/78 (69.2)	21/51 (41.2)	0.0016
vimentin	80/88 (90.9)	24/51 (47.1)	<0.001
EMA	84/88 (95.5)	51/51 (100)	0.12
thrombomodulin	57/84 (67.9)	10/51 (19.6)	<0.001
mesothelin	64/83 (77.1)	36/51 (68.6)	0.40
CEA	6/86 (7.0)	50/51 (98.0)	<0.001
CA19-9	7/40 (17.5)	37/51 (72.5)	<0.001
CA125	34/40 (85)	41/51 (80.4)	0.57

表 4 肉腫型中皮腫と肉腫の免疫組織化学的染色の比較

抗体	陽性例 (%)		p-value
	肉腫型中皮腫	肉腫	
calretinin	39/44 (88.6)	14/47 (29.8)	<0.001
WT1	39/44 (88.6)	20/47 (42.6)	<0.001
AE1/AE3	38/44 (86.4)	2/47 (4.3)	<0.001
CAM5.2	41/44 (93.2)	3/47 (6.4)	<0.001
EMA	22/44 (50)	5/47 (10.6)	0.001
desmin	5/44 (11.4)	25/47 (53.2)	<0.001
α -SMA	24/42 (57.1)	28/47 (59.6)	0.81
S-100p	18/41 (43.9)	17/47 (36.2)	0.46
CD34	2/37 (5.4)	20/47 (42.6)	0.0001
KP-1	27/41 (65.9)	38/47 (80.9)	0.11

カルレチニンは中皮腫の腫瘍細胞の核に強く、細胞質に弱く陽性であり (図 4), WT1 もほぼ同様である。サイトケラチンの抗体である CAM5.2, AE1/AE3 はともに細胞質に強く陽性であり、ビメンチンも同様に細胞質に強く陽性である。EMA, トロンボモジュリンは細胞膜に陽性となる。D2-40 も細胞膜に陽性である (図 5)。一方, CEA, TTF-1, Naspin A は肺腺癌で陽性となり、中皮腫では陰性である。これらの結果を感度、特異度の

面から検討して鑑別に必要な抗体の組み合わせを考えてみると、中皮腫と診断するためには、陽性マーカーとして核に陽性となるカルレチニンあるいは WT1, および細胞膜に陽性となるトロンボモジュリンあるいは D2-40 を用い、陰性マーカーとして CEA あるいは TTF-1 を用いることが勧められる。

肉腫型中皮腫と肉腫との鑑別のための免疫組織化学的染色結果の比較を表 4 に示す⁴⁾。上皮型中皮腫の良いマーカーであったカルレ