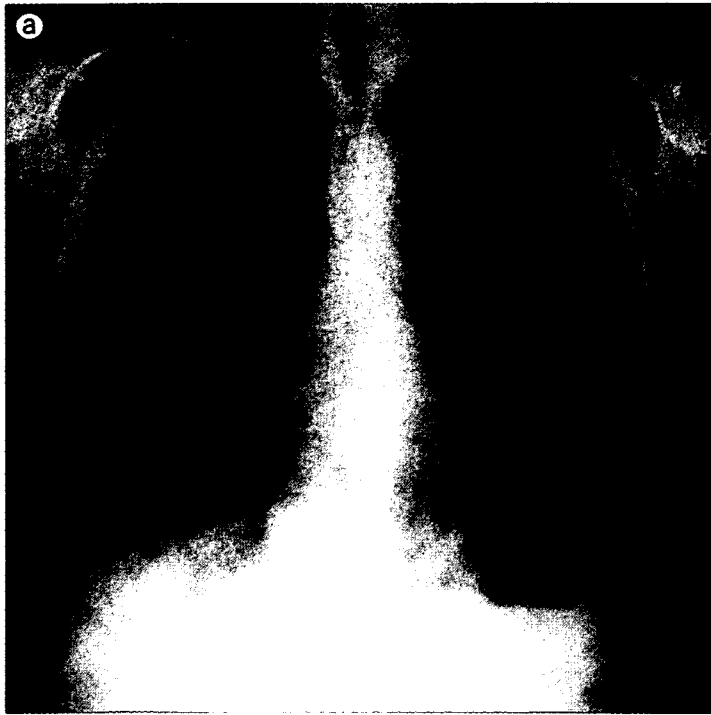


図2 腎盂癌の多発肺転移



50歳代、男性。

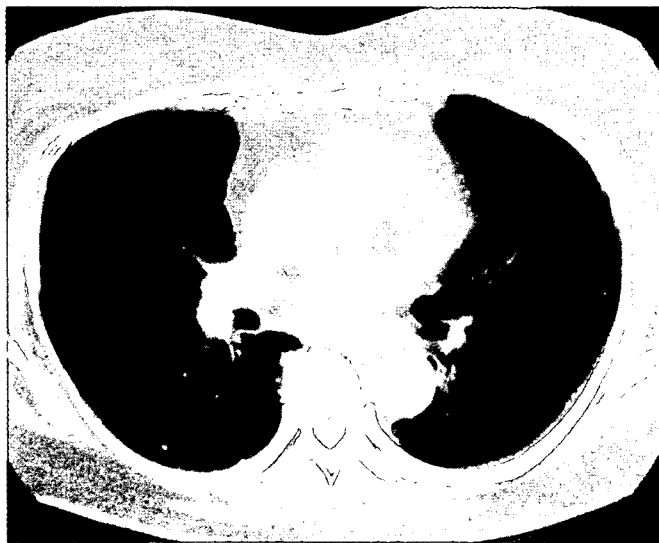
a: 胸部単純X線像

両肺に多発結節影がみられる。上肺野に比べて、下肺野に病変が数多くみられる。

b, c: CT

気管分岐部レベルの断面(b)に比べて、肺底部(c)に転移巣が数多く、また大きい病変が多くみられる。

図3 膵臓癌の多発肺転移



70歳代、女性。

1cm再構成のCT

両肺に多数の粟粒状の小結節がみられる。膵臓癌の肺転移にしばしばみられる所見である。

が容易であるが、孤立性である場合、腫瘤が非常に小さい場合、辺縁不整である場合など、診断に難渋することもある。

画像所見のみからは原発巣を特定することは困難であることが多いが、数mmのびまん性の小結節影が散布し、粟粒結核との鑑別が問題となるような症例は、甲状腺癌、膵臓癌や卵巣癌の肺転移でみられる(図3)。逆に、非常に大きな腫瘤影で、いわゆる“cannon ball”タイプの転移は、大腸癌、腎癌、肉腫などでみられることが多いが、一概にはいえない(図4)。また悪性腫瘍の術後などに肺転移の出現を念頭に入れて定期的な経過観察を行っていれば、いきなり大きな肺腫瘤が見つかることは少ないはずである。

肺転移は辺縁平滑明瞭で充実性の円形影が基本であるが、辺縁が不規則となりノッチ形成を認めるような例やスピクラ様の所見がみられるものもある。ときに、大腸癌や乳癌の肺転移で

図4 大腸癌の孤立性肺転移

40歳代，女性。

a：単純X線像

b：高分解能CT

右肺上葉に大きな腫瘤影を1個認める。いわゆる“cannon ball”タイプの肺転移といえよう。大腸癌の術後であるが、術後に肺病変の定期的経過観察を受けていなかったために、発見時大きな腫瘤で見つかった。

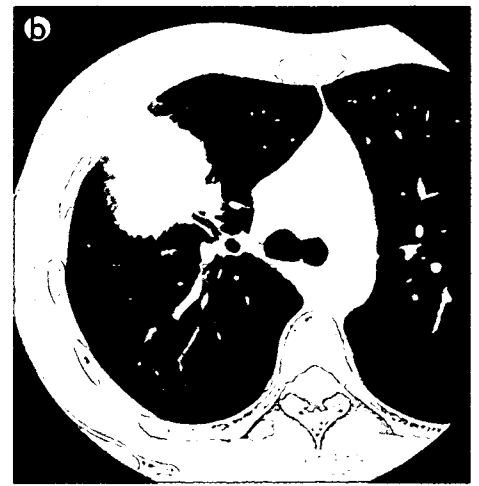
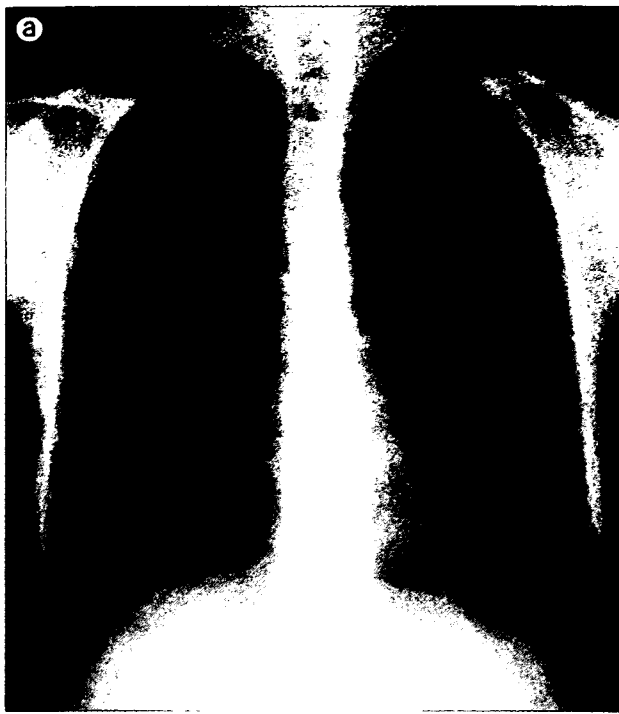


図5 直腸癌の孤立性肺転移



70歳代，女性。

高分解能CT

左肺上葉に辺縁不整な結節を認める。辺縁にはスピクラがみられ、腫瘍による気管支の閉塞像もみられる。開胸生検によって直腸癌の転移と診断されたが、CT上は原発性肺癌との鑑別が困難である。

図6 乳癌の孤立性肺転移



50歳代，女性。

高分解能CT

右肺上葉に辺縁不整な結節を認める。辺縁にはスピクラがみられ、腫瘍内にはair bronchogramもみられる。胸膜陥入像も明瞭である。開胸生検によって既往の乳癌の肺転移と診断されたが、CT上は原発性肺癌との鑑別が困難である。

みられ、孤立性の場合には原発性肺腺癌との鑑別が非常に困難である。術前の針生検や気管支鏡生検でも原発性肺癌との鑑別が困難なことがある<sup>10)</sup> (図5, 6)。

また、境界が不明瞭化するような肺転移としては、絨毛上皮腫や腺癌などが知られている(図7)。特に、結節や腫瘍の周囲に全周性にすりガラス影を伴う場合は、halo sign\*1とよばれる。halo sign

図7 脾臓癌の多発肺転移



50歳代，女性。  
高分解能CT  
右肺に多数の小結節がみられる。小結節の辺縁は不明瞭で、一部すりガラス状にみえる部分もみられる。脾臓癌の肺転移にしばしばみられる所見である。

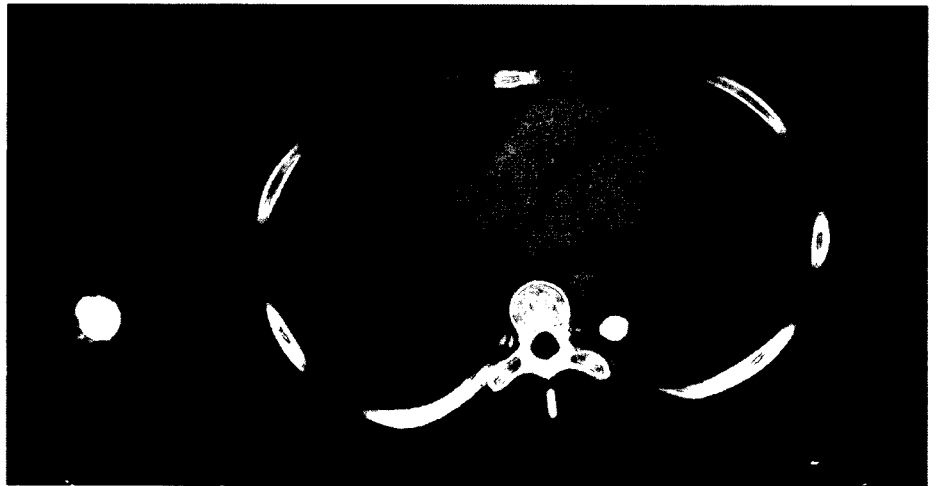
図8 絨毛癌の多発肺転移



30歳代，男性。  
CT  
両肺に多発結節がみられ、結節の周囲に全周性にすりガラス影を伴っている。原発巣は精巣で、絨毛癌の成分が9割の混合性胚細胞腫瘍であった。

図9 骨肉腫の肺転移

20歳代，女性。  
CT  
右上腕骨の骨肉腫の術後。左肺下葉に高度な石灰化を有する結節が出現した。切除により骨肉腫の肺転移が確認された。



はさまざまな疾患で見られるが、転移性肺腫瘍では、血管肉腫、Kaposi肉腫、絨毛癌などでみられることがある<sup>1)</sup> (図8)。その他特徴のある肺転移として、石灰化を有する転移、空洞性肺転移、気管支内転移、癌性リンパ管症などがあり、これらについて概説する。

### ❖ 肺転移の石灰化

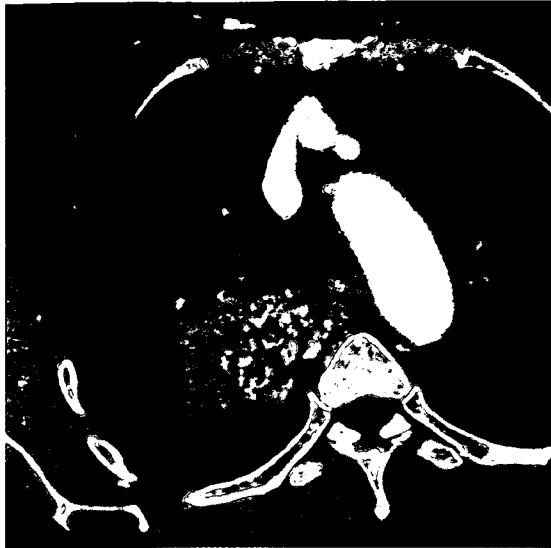
通常、肺結節内の石灰化の存在は良性結節であることが多く、画像診断上有用な所見である。しかし原発性肺癌や転移性肺癌のような悪性腫瘍であっても、まれではあるが石灰化を伴うことがあり、絶対的な鑑別点とはならない。悪性腫瘍内に石灰化がみられる場合、腫瘍そのものが石灰化を形成している

### 用語アラカルト

#### \*1 halo sign

CTにおいて結節の周囲にすりガラス状陰影が取り巻いている所見をさす。浸潤性肺アスペルギルス症において最初に記載され、出血性梗塞による陰影とされている。halo signは腫瘍の肺胞置換型浸潤や非出血性炎症性変化でもみられるが、腫瘍で見られる場合化学療法が著効して腫瘍が消滅した際には、周囲のすりガラス状陰影も同時に消退する。

図10 大腸癌の肺転移



70歳代，女性。

CT  
大腸癌術後で，右肺に多数の点状の石灰化を有する腫瘤がみられる。

場合と，元来陳旧性肺結核などで肺内に石灰化があり，その部位に腫瘍が進展したために，結果的に腫瘍内に石灰化がみられる場合がある。

石灰化を示す転移性肺腫瘍の代表的疾患としては，古くより骨肉腫の肺転移が知られている(図9)。この場合の石灰化の機序はosteoid matrix内の骨化によるとされている。大腸癌の肝転移がしばしば石灰化を有することは知られているが，肺転移でも点状の石灰化をみることがある<sup>10)</sup>(図10)。

### ✧ 空洞形成

転移性肺腫瘍の空洞形成は比較的少ないとされるが，まれなものではない。原発巣としては頭頸部などを原発とする扁平上皮癌が最も頻度が高く，ときに膀胱腫瘍などの移行上皮癌や大腸癌でもみられる(図11)。空洞形成の機序としては，腫瘍内壊死が気管支と交通して気道内に壊死物質が排泄される結果とされている。ときに腫瘍壊死は気管支胸膜瘻を生じることがあり，その結果気胸が合併する場合がある。空洞形成の別のメカニズムとしては，腫瘍による細気管支閉塞のためチェックバルブ機構によって末梢に嚢胞が形成されるような場合もある。肺に薄壁空洞の多発性転移をきたし，気胸を合併しやすい腫瘍として，皮膚の血管肉腫がよく知られている<sup>12)</sup>。

図11 大腸癌の多発肺転移



50歳代，男性。

CT  
両肺に多発する小結節を認める。一部の結節に空洞がみられる。

### ✧ 気管支内転移

転移性腫瘍が中枢気管支を閉塞し，肺門部肺癌と臨床的に類似した病態を示すいわゆる気管支内転移は，比較的まれではあるが，腎癌，乳癌，大腸癌，悪性黒色腫などでみられる。画像所見としては，気管支閉塞に伴う二次性変化として無気肺，閉塞性肺炎像を示すが，転移の初期に画像で捉えられると，二次性変化がみられず腫瘍そのものがみられることもある。画像的には肺門部肺癌との鑑別は困難であり，診断には気管支鏡による直視下生検が必要となる。

### ✧ 癌性リンパ管症

癌性リンパ管症は，多くは肺末梢の血行性肺転移からはじまり，末梢のリンパ管を浸潤し，肺門へと進展するのが一般的な経路といわれるが，一部で肺門リンパ節から逆行性に進展した症例もあると考えられている。胃癌，乳癌で多くみられ，原発性肺癌でも癌性リンパ管症の進展を示すものがみられる。

胸部単純X線写真では典型的には血管，気管支周囲の間質性変化を反映して，肺門より末梢に広がる線状影や，小葉間隔壁の肥厚を反映してKerley's B-lineが認められる。

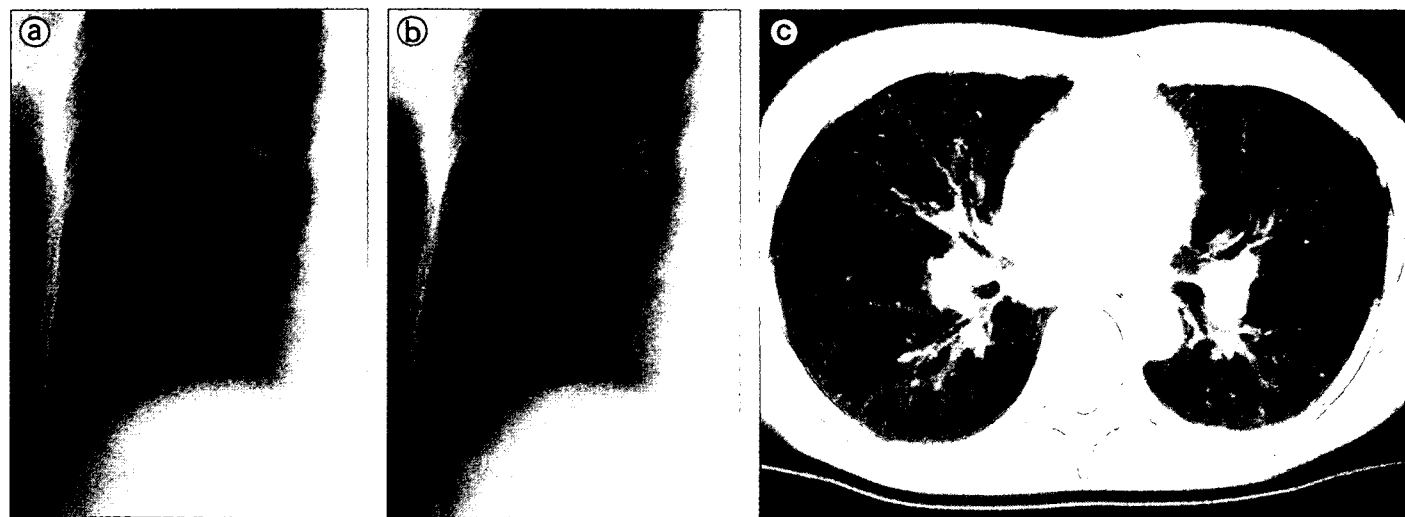
胃癌や乳癌では両側性であることが多いが，肺

癌症例などでは片側性であることが多い。1枚のX線写真ではその変化が微妙であることが少なく、以前のフィルムとの比較が重要である(図12)。ときに呼吸困難の症状が強いにもかかわらず、胸部X線所見で異常の指摘が困難な場合もあるが、その場合でもCTによって異常を検出でき

ることが多い。

CT, 特に高分解能CTはほかのびまん性肺疾患との鑑別に有用で、その所見としては、気管支血管周囲間質の不規則な肥厚, 小葉間隔壁の肥厚がある。この所見は癌性リンパ管症に比較的特徴的である(図13)。癌性リンパ管症の診断には高分

図12 胃癌による肺の癌性リンパ管症



70歳代, 女性。

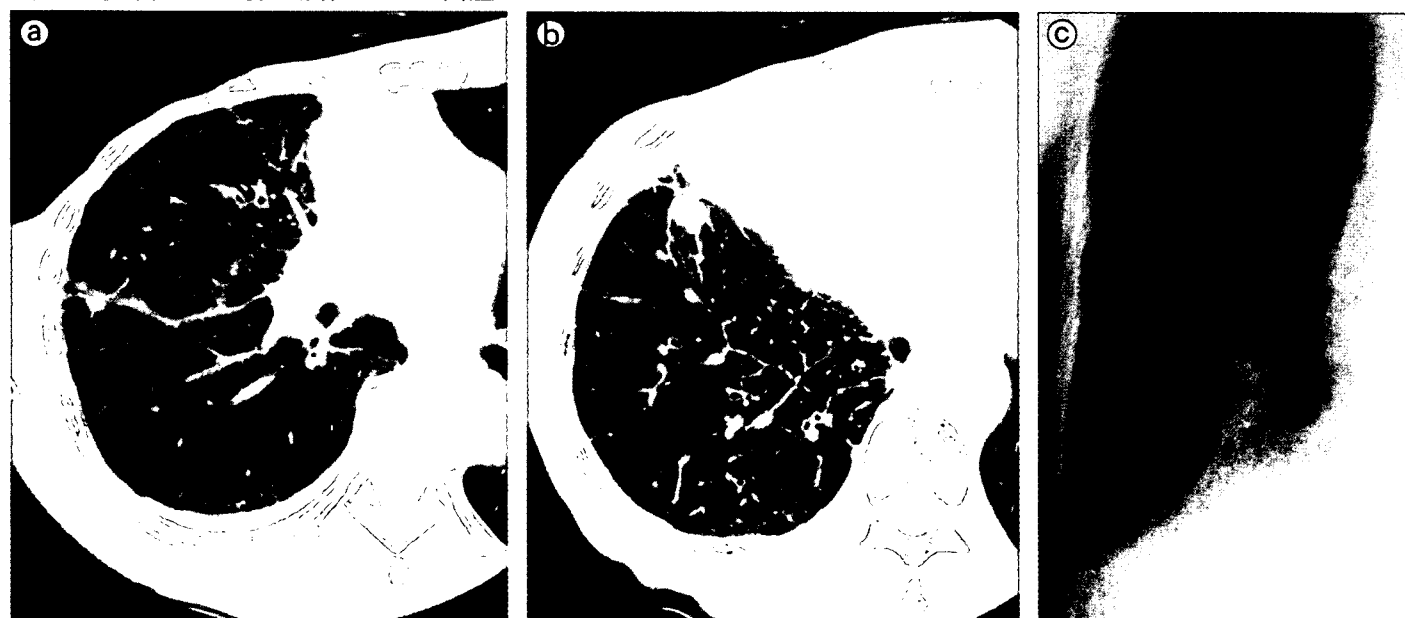
a: 発症前の胸部X線写真, b: 癌性リンパ管症発症後の胸部X線写真

右下肺野に発症前ではみられなかった多発粒状影が出現している。軽微ではあるが、Kerley's B-lineも出現している。

c: 1cm再構成のCT

両側肺末梢側に線状影や小葉間隔壁の肥厚像がみられ、肺野全体がすりガラス状である。両側肺門および縦隔リンパ節腫大もみられる。

図13 乳癌による肺の癌性リンパ管症



60歳代, 女性。

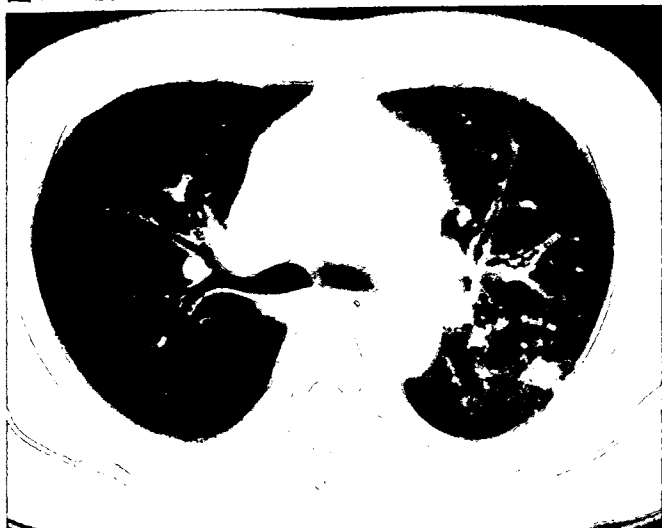
a, b: 高分解能CT

右肺下葉に小葉間隔壁の肥厚像がみられる。小葉間隔壁の肥厚像は網目状で、ところによっては不整像もみられる。これらの線状影は胸膜に連続している。

c: CT撮影時よりやや進行した時点での単純X線像

胸膜から直角にみられる短い線状影Kerley's B-lineが明瞭にみられている。

図14 肺癌による癌性リンパ管症



60歳代、男性。

左上葉原発の肺癌症例の1cm再構成のCT

左肺は右肺に比べて全体にすりガラス状で、細かい線状影がやや目立つ。左側の気管支壁の肥厚像もみられる。左肺全体に癌性リンパ管症が広がっていると考えられる。

解能CTが有用であるが、1cm厚で再構成されたCTでも細かい線状影やすりガラス状影、気管支血管束の肥厚像などに着目すると診断可能なこともある(図14)。

癌性リンパ管症の場合、CT上気管支周囲間質の肥厚のみが目立って観察される症例に比べて、小葉間隔壁の肥厚が目立って観察される場合のほうが肺機能の障害の程度が強い<sup>13)</sup>。癌性リンパ管症は通常予後が悪いが、化学療法の進歩で比較的長期生存例や癌性リンパ管症が画像消失する例も報告されるようになってきた<sup>14)</sup> (Pitfall参照)。

### 縦隔、肺門リンパ節転移

縦隔や肺門のリンパ節に転移をきたす悪性疾患は肺癌が圧倒的に多く、食道癌でも縦隔リンパ節転移がしばしばみられる。それ以外で縦隔リンパ節転移をきたす悪性疾患として乳癌、頭頸部癌、

図15 乳癌の縦隔進展

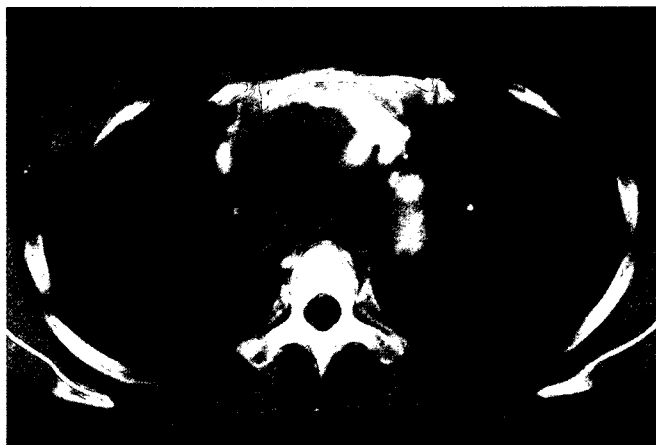


50歳代、女性。

CT

縦隔内の大血管周囲にみられる脂肪を置き換えるように軟部組織濃度域がみられる。乳癌の縦隔進展と考えられる。

図16 乳癌の縦隔リンパ節転移



60歳代、女性。

CT

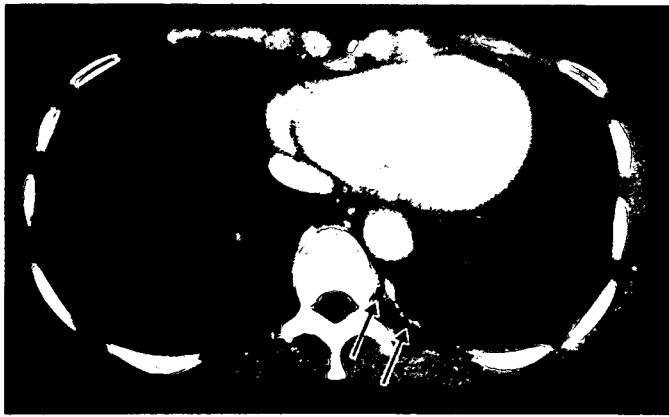
左乳癌術後。気管前のリンパ節が高度に腫大している。針生検で乳癌の転移が確認された。

辜丸腫瘍などがある。乳癌は胸骨あるいは傍胸骨領域から縦隔に直接浸潤する場合がある。縦隔リンパ節が累々と腫大するような転移形式もあるが、縦隔内に直接浸潤した場合は縦隔内の脂肪を置き換えるように進展する(図15, 16)。また肺癌以外で、肺門部リンパ節転移をきたすことはまれである。

### Pitfall

- 癌性リンパ管症の診断は、高分解能CTが撮影されている場合で典型像を示せば比較的容易である。しかし肺癌の経過観察や悪性腫瘍の肺転移検索に撮影される胸部CTは通常の1cm厚で再構成されている場合が多く、癌性リンパ管症が比較的軽微な場合、その存在を見落としてしまうことがありうる。
- 1cm再構成の通常CTでの癌性リンパ管症の診断のポイントは、小葉間隔壁の肥厚を反映した微細線状影や気管支血管束の肥厚に加え、非区域性のすりガラス状にみえる陰影を注意すべきである。
- 1cm再構成のCTでも健常部の肺や過去のCTと比較することで、癌性リンパ管症の存在を見落とさずに推定できることが多い。

図17 右乳癌術後の左胸膜転移



40歳代，女性。

造影CT

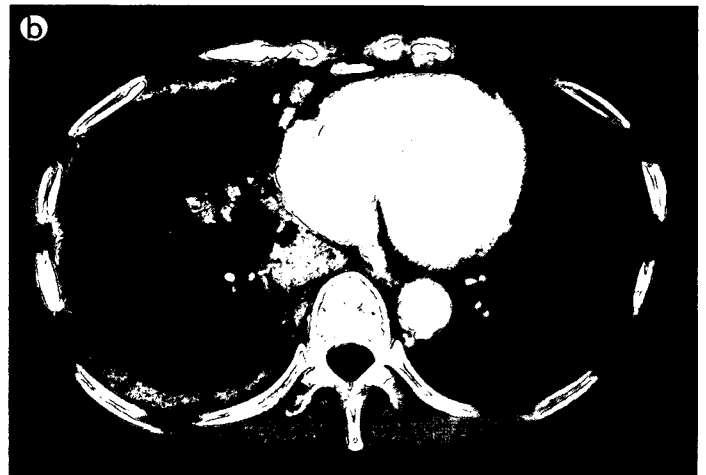
右乳癌術後。左胸水貯留がみられ，胸水と胸壁の間によく造影される不整な線状構造がみられる(↑)。胸水貯留を伴った胸膜転移であるが，造影CTでその存在と範囲が明瞭になる。

## 胸膜転移

胸膜は，肺やリンパ節と比べて悪性腫瘍の転移の起こりやすい部位ではないが，ときに胸膜転移をみることがある。CT所見としては，胸膜の不整肥厚像，限局性結節状あるいは肥厚像などである。肺野条件で肺側への凸な腫瘤をみれば胸膜転移の可能性がある。

一方，胸膜に沿った限局性の肥厚が散在性，両側性にみられ，特に石灰化を伴っている場合はアスベスト曝露による胸膜プラーク\*2であることが

図18 右肺腺癌の右胸膜転移



60歳代，女性。

a, b：造影CT

右胸膜がびまん性かつ不整に肥厚しており，造影CTでよく造影されている(a, b)。胸膜生検で腺癌との病理診断が得られた。右肺下葉の縦隔側の腫瘤が原発巣かと推定されるが，断定困難である(b)。画像所見のみからは，悪性胸膜中皮腫との鑑別が難しい。

## 用語アウカルト

### \*2 胸膜プラーク

アスベストの低濃度曝露で多くみられる所見である。胸膜斑ともよばれる。限局性のヒアリン化線維性胸膜病変で，しばしば石灰化を伴う。好発部位は，横隔膜直上部，下葉や中葉の壁側面などで，肺尖部や肋横隔膜部には通常みられない。CTでは平板状，台形状の肥厚像を示し，石灰化が容易に捉えられる。

## Tips & Tips

- ・画像診断で悪性腫瘍をより考える所見，良性病変をより考える所見は数多くみられるが決定的なものはない，といっても過言ではない。しかし「胸膜肥厚が胸壁側胸膜だけでなく縦隔側胸膜にみられた場合は悪性病変を示唆する」という所見はかなり信頼精度が高く，临床上「使える」所見である，というのが筆者の印象である。
- ・感染性の胸膜炎，膿胸，アスベスト曝露による胸膜プラークなどでは多くの場合，胸壁側の胸膜の肥厚に留まり，縦隔側の胸膜に肥厚がみられることはまれである。また胸膜プラークは横隔膜面の胸膜にはむしろ多くみられる。

多いので注意を要する。胸水貯留がみられると胸膜病変の診断は難しくなるが、造影CTを行うと胸膜転移は比較的良好に造影されて胸水や胸壁から識別できることが多い(図17)。また胸膜の肥厚部位については、胸壁側胸膜だけでなく縦隔側胸膜に肥厚がみられた場合は悪性病変を示唆する所見とされている<sup>15)</sup> (Tips参照)。

胸膜転移をきたす疾患は肺癌が最も多いが、肺癌の場合は進行すると胸膜転移なのか胸膜への直接浸潤なのかよくわからない場合もある。特に肺腺癌で胸膜に沿って悪性中皮腫様に進展するもの

があり、この場合画像上では悪性中皮腫との鑑別がきわめて困難となる(図18)。

肺癌以外の疾患では、胸腺腫にしばしば胸膜播種をきたすことが知られており、食道癌や乳癌などにも胸膜転移がみられることがある(図19)。乳癌の場合は、乳癌の病巣の同側の胸膜に転移が起りやすいというわけではなく、反対側にでも胸膜転移は起こる(図20)。胸郭外の腫瘍からの胸膜転移はまれであるが、腎細胞癌で胸膜転移がみられることがある(図21)。

図19 食道癌術後の右胸膜転移



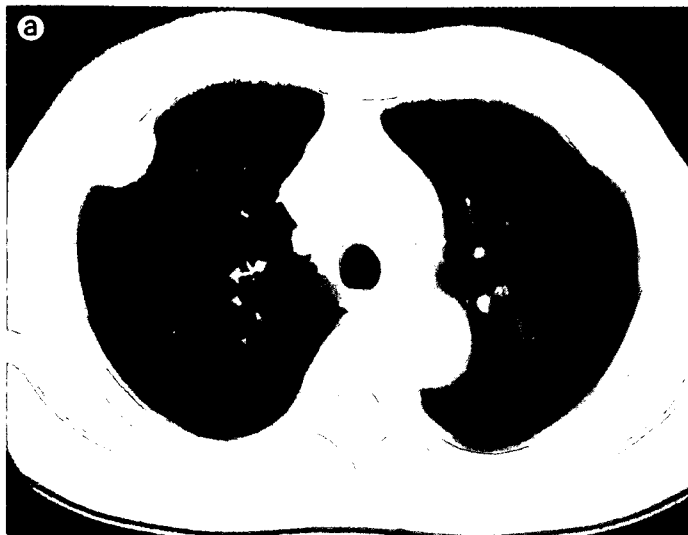
40歳代、男性。  
造影CT  
右胸膜の背側部が結節状に肥厚しており、造影CTでよく造影されている。

図20 左乳癌の右胸膜転移



40歳代、女性。  
CT  
左乳癌術後。肺野条件で乳癌とは反対側の右胸壁側の胸膜が結節状に肥厚している。

図21 腎細胞癌術後の右胸膜転移



80歳代、男性。  
a, b: CT  
右胸膜上に、extrapleural sign陽性の腫瘍が多発してみられている。



■文献

- 1) 上村良一ほか：転移性肺腫瘍の画像診断－肺転移－。画像診断, 11(6) : 26-37, 1995.
- 2) Schaner EG, et al : Comparison of computed and conventional whole lung tomography in detecting pulmonary nodules : a prospective radiologic-pathologic study. AJR Am J Roentgenol, 131 : 51-54, 1978.
- 3) Peuchot M, et al : Pulmonary metastatic disease; radiological-surgical correlations. Radiology, 164 : 719-722, 1987.
- 4) 栗山啓子ほか：Spiral CTによる転移性肺腫瘍の診断－手術所見との対比－。臨床放射線, 40 : 109-115, 1995.
- 5) Remy-Jardin M, et al : Pulmonary nodules : detection with thick-section spiral CT versus conventional CT. Radiology, 187 : 513-520, 1993.
- 6) Glaier CM, et al : Multiple pulmonary nodules : unusual manifestations of bleomycin toxicity. AJR Am J Roentgenol, 137 : 155-156, 1981.
- 7) Habuchi T, et al : Pulmonary nodules simulating metastasis of germ cell tumor after aggressive chemotherapy. Uro Int, 43 : 249-252, 1988.
- 8) Davis SD : CT evaluation for pulmonary metastases in patients with extrathoracic malignancy. Radiology, 180 : 1-12, 1991.
- 9) Wellner LJ, et al : Imaging of occult pulmonary metastases : state of the art. CA Cancer J Clin, 36 : 48-58, 1986.
- 10) Kawaguchi T, et al : High-resolution computed tomography appearances of surgically resected pulmonary metastases from colorectal cancer, with histopathologic correlation. Radiation Medicine, 23 : 418-426, 2005.
- 11) Kim Y, et al : Halo sign on high resolution CT : Finding in spectrum of pulmonary disease with pathologic correlation. J Comput Assist Tomogr, 23 : 622-626, 1999.
- 12) Tateishi U, et al : Metastatic angiosarcoma of the lung : spectrum of CT findings. AJR Am J Roentgenol, 180 : 1671-1674, 2003.
- 13) Johkoh T, et al : CT findings in lymphangitic carcinomatosis of the lung : correlation with histologic findings and pulmonary function tests. AJR Am J Roentgenol, 158 : 1217-1222, 1992.
- 14) Ikezoe J, et al : Pulmonary lymphangitic carcinomatosis : chronicity of radiographic findings in long-term survivors. AJR Am J Roentgenol, 165 : 49-52, 1995.
- 15) Leung AN, et al : CT in differential diagnosis of diffuse pleural disease. AJR Am J Roentgenol, 154 : 487-492, 1990.



## 話題

# アスベスト曝露と悪性中皮腫\*

岸本卓巳\*\*

**Key Words :** malignant mesothelioma, occupational asbestos exposure, latency, calretinin, pemetrexed

### はじめに

悪性中皮腫の約80%が職業性アスベスト曝露によって発生し、家庭内曝露や近隣曝露でも発生しうるが、低濃度の環境曝露ではきわめて発症リスクは低いと考えられている。発生までの潜伏期間は初回曝露から最低でも10年、平均30~50年を要する。また、喫煙は悪性中皮腫発生のリスクとはならないことが指摘されている<sup>1)</sup>。

アスベストとは、アスペクト比が3以上の繊維性珪酸塩の総称であり、蛇紋石族のクリソタイルと角閃石系のクロシドライト、アモサイト、アンソフィライト、トレモライト、アクチノライトがある。そのうち、クロシドライトの発がん性をもっとも強く、クリソタイルの500倍であるといわれている。日本では良質なアスベスト鉱山がなかったことから、南アフリカ、カナダ、ロシア等海外からの輸入に頼ってきた。戦前には軍需用に軍艦などに使用されていたが、戦後経済の高度成長とともに1975年頃まで、輸入量が増加したが、以降は発がん性が問題となり減少傾向を示した。そして、2004年には建材、ブレーキ、クラッチなどへの使用が原則禁止、2006年9月からは輸入、生産、譲渡等が完全禁止となった。

過去の使用用途としては、アスベスト吹きつけ、アスベストセメント管、スレートや化粧板などの建材、ブレーキ、クラッチ等自動車製品などに使用された。もっとも発がん性の強いク

ロシドライトは主に吹きつけとアスベストセメント管に使用されていたが、日本で使用禁止となったのは1995年であり<sup>2)</sup>、悪性中皮腫発生までの長い潜伏期間から、今後の増加が問題となっている。

### アスベスト曝露と悪性中皮腫の発生頻度

アスベストと悪性中皮腫の関連が疫学的に示されたのは、1960年にWagnerらが<sup>3)</sup>、南アフリカのクロシドライト鉱山労働者および家族、近隣の住民などに胸膜中皮腫が発生したことを報告したことに端を発する<sup>3)</sup>。現在の世界の悪性中皮腫の発生率は人口100万人あたり男性が10~30人、女性が2人といわれている<sup>4)</sup>。しかし、曝露するアスベストの種類で異なり、クロシドライトでは100万人あたり30.1人であるが、クリソタイルのコホート研究では3.8人であり、大きく異なる。また、曝露濃度でも異なり、アスベスト高濃度曝露者では100万人あたり366人<sup>5)</sup>、中等度から低濃度曝露者では67人である<sup>6)</sup>。もっとも発生頻度が高い職業は、アフリカとオーストラリアのクロシドライト鉱山労働者、イギリスとカナダのガスマスク製造業者、アメリカのたばこフィルター製造業者、断熱作業や造船所で主にクロシドライトに曝露された人々である。

日本においては、これまで悪性中皮腫とアスベスト曝露の関係が明らかにされなかった。しかし、われわれが2005年に行った、2003年に全国で死亡した878例の追跡調査では、職業歴を調

\* Relationship between asbestos exposure and malignant mesothelioma.

\*\* Takumi KISHIMOTO, M.D., Ph.D.: 岡山労災病院アスベスト疾患ブロックセンター〔☎702-8055 岡山市築港緑町1-10-25〕; Block Center for Asbestos-related Diseases of Okayama Rosai Hospital, Okayama 702-8055, JAPAN

表 1 職業性アスベスト曝露が疑われる症例における職種別頻度

	胸膜	腹膜	心膜	計
建設作業	24	2		26
造船所内での作業	15	1		16
鉄鋼製品等製造業	12			12
電気工事業	11	1		12
配管作業	7	2	1	10
自動車製造または補修作業	9			9
アスベスト製品製造業	5	4		9
解体作業	8			8
セメント・セメント製品製造業	4			4
機械器具製品製造業	3	1		4
金属製品製造業	3			3
ガラス・ガラス製品製造業	2			2
レンガ・陶磁器製品製造業	2			2
倉庫内の作業	1	1		2
化学工場内での作業	1			1
その他アスベスト関連作業	7	1		8
計	114	13	1	128

(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より引用)

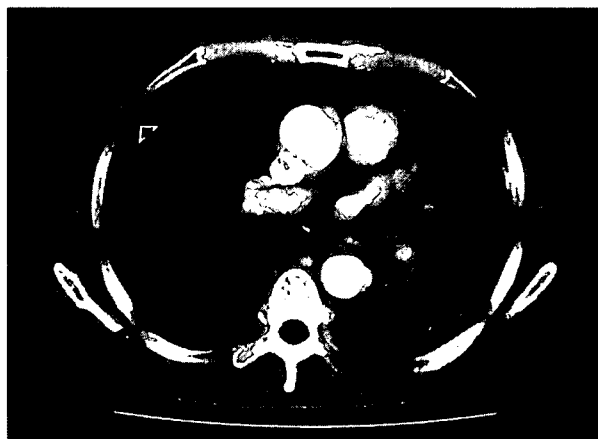


図 1-A 胸部CTにおける画像所見  
悪性胸膜中皮腫は当初は胸膜の肥厚像として認められる場合が多く、とくに縦隔側胸膜肥厚像は早期の場合にも認められる。反対側(右)にはアスベスト曝露を示唆する胸膜プラーク(矢印)を認める。



図 1-B 進展した腫瘍病変は肺を取り囲むような不整形胸膜腫瘤像を示す

43年で、平均値が44年と40年を超える潜伏期間であった<sup>7)</sup>。

査できた173例中128例が職業性アスベスト曝露によって発生していたことが判明した。そのうちでも、建設業や造船所内での作業、鉄鋼製品等製造業、電気工事業、自動車製造または補修作業、アスベスト製品製造業、解体作業者の頻度が高かった(表 1)。一方、アスベスト曝露期間は0.3~55年で、中央値が30年で、平均値が27.6年であった。また、アスベスト初回曝露から中皮腫発生までの潜伏期間は27~73年、中央値が

### アスベストによる悪性中皮腫の画像診断

胸膜中皮腫の場合には、約80%の症例では胸水貯留を伴う。典型例では胸部CT上、胸腔内に突出する腫瘤陰影あるいは厚さ1 cm以上のびまん性胸膜肥厚像を呈し、肺を取り囲むように進展して、含気が減少する(図 1-A, B)。しかし、早期病変の場合には、腫瘍性胸膜肥厚所見を呈さない場合もあるため、原因不明の胸膜炎あるいは結核性胸膜炎と診断されて、経過観察ある

表 2 胸膜中皮腫の臨床病期分類 (IMIG, 1995)

stage	Ia	T1a	N0	M0
	Ib	T1b	N0	M0
stage	II	T2	N0	M0
stage	III	any T3	any N1, N2	M0
		any T4		M0
stage	IV	any N3		any M1

いは治療されている場合もある。そして、上述のような典型的像を呈して、はじめて悪性中皮腫と確定診断されている場合も少なくない。

造影CTは葉間胸膜の造影効果と腫瘍の横隔膜、縦隔の軟部組織、胸壁への浸潤の有無の検索に有用である。また、胸膜プラークとの鑑別には造影効果で、胸膜肥厚が造影される場合に悪性中皮腫と診断される場合が多い。

一方、MRIでは腫瘍はT1強調像で低信号、T2強調像で中等度信号を示す。早期病変の場合には葉間裂の限局性肥厚あるいは造影効果が認められる。また、造影CTに比較して胸壁、横隔膜への浸潤の詳細な検出効果に優れている<sup>9)</sup>。もっとも鑑別を要する肺がんとの鑑別には、肺野に原発となる腫瘍病変があるかどうかについて詳細に検討しておく必要がある。ただし、肺がんが胸膜に浸潤して、中皮腫と同様の進展を示す場合があり、このような症例をpseudomesotheliomatous adenocarcinoma<sup>9)</sup>と呼ぶ。この場合、画像では悪性中皮腫とは鑑別できないので、病理診断が必要である。胸膜中皮腫のstaging分類では手術適応を基本とした1995年のInternational Mesothelioma Interest Group (IMIG)の分類が標準である<sup>10)</sup>(表 2, 3)。この分類は以下の点で特徴がある。T因子では壁側胸膜に限局していればT1aで、一部の臓側胸膜に病変が及ぶ場合をT1bとする。病変範囲が広くても手術可能であればT3、そうでなければT4である。また、リンパ節転移が重要視され、たとえ同側のリンパ節転移のあるN1であってもStage IIIということになる。すなわち、T3あるいはN1であってもStage IIIである。

腹膜中皮腫では腹水の有無で画像所見が異なる。腹水を伴わない型では充実性の腫瘍形成を

表 3 胸膜中皮腫のTNM分類 (IMIG, 1995)

T 原発腫瘍	
T1: 臓側胸膜腫瘍の有無により亜分類	
T1a:	同側の壁側胸膜(縦隔胸膜, 横隔胸膜を含む)に腫瘍が限局しているもの
T1b:	同側の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
T2: 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	
・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	
T3: 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, 以下のいずれかが認められるもの	
・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在性進展腫瘍巣	
・非貫通性心膜浸潤	
T4: 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	
・胸壁へのびまん性浸潤または胸壁の多発性腫瘍巣(肋骨破戒の有無は問わない)	
・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	
N0: 所属リンパ節に転移がない	
N1: 同側気管支周囲または同側肺門リンパ節転移	
N2: 気管分岐部, 同側縦隔, または同側内胸リンパ節転移	
N3: 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転移	
M 遠隔転移	
MX: 遠隔転移が判定できない	
M0: 遠隔転移がない	
M1: 遠隔転移がある	

認める場合が多い(図 2)。一方、腹水を伴う型では腫瘍形成は少なく、びまん性の腹膜の肥厚像と壁側腹膜側に小結節を認める。

心膜中皮腫では心外膜のびまん性肥厚と心嚢液の貯留が特徴である。

アスベスト曝露によって発生したかどうかについては、アスベストによるその他の関連病変であるアスベスト肺や胸膜プラークの存在を画像上確認することでも検討可能である。2003年の死亡例では検討可能であった158例中画像上アスベスト肺を認めた症例が9例(5.7%)で、胸膜プラークを認めた症例が69例(43.7%)であった(表 4)。ア

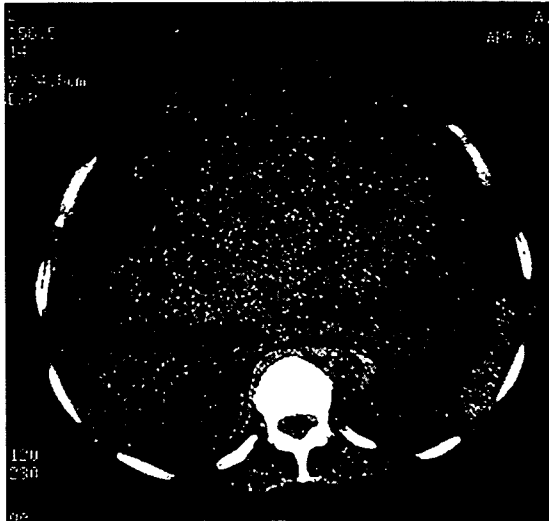


図2 腹部CTにおける画像所見  
腫瘍形成型腹膜中皮腫は巨大な腹腔内腫瘍として認められる場合もある。

スベスト曝露の指標として用いられるこれら病変の頻度が意外に少ないことが判明した<sup>7)</sup>。

### 悪性中皮腫の病理診断

悪性中皮腫は肉眼的には限局型とびまん型に分類される。限局型は有茎あるいは無茎性に突出し、肺に浸潤する場合があるが、比較的稀である。大半はびまん型で、胸膜、腹膜に沿って増殖し、周辺臓器に浸潤する特徴をもつ。腹膜中皮腫の場合には、腸管漿膜が結節状に肥厚して癒着する場合、大網が一塊となって腫瘍を形成する場合、腸間膜が板状に肥厚する場合があるが、胸膜中皮腫の特徴とは異なる。

WHO分類では、良性の中皮腫関連腫瘍はアデノマトイド腫瘍(adenomatoid tumor)だけであり、悪性中皮腫は上皮型、肉腫型、二相型の3型に大別される。線維形成型(desmoplastic type)は肉腫型の亜型と分類されるが、50%程度の組織で、著明な膠原線維の増生が存在する。線維性胸膜炎との鑑別が重要である。

井内<sup>11)</sup>は2004年の悪性中皮腫研究班全国アンケートでは上皮型が47.9%、肉腫型が18.2%、二相型が21.4%であると報告している。どの報告をみても、頻度では上皮型がもっとも多く、肉腫型がもっとも少ないが、腫瘍組織の顕微鏡下で観察する範囲が広がるにつれて、二相型の頻度が増加する。

表4 悪性中皮腫(部位別)とアスベスト曝露に関連する画像所見

	胸膜	腹膜	心膜	計
症例数	158	23	1	182
画像検討例	135	22	1	158
アスベスト肺	9	0	0	9
胸膜プラーク	61	8	0	69
石灰化あり	27	4	0	31
石灰化なし	34	4	0	38
円形無気肺	0	0	0	0
びまん性胸膜肥厚	0	0	0	0
胸水貯留	118	6	1	125

(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より引用)

上皮型中皮腫と鑑別が必要な腫瘍として、肺腺がんや卵巣がんが問題となるため、最近では免疫組織化学的手法を用いた方法で染色性を検討し、総合的な評価の下で鑑別を行うことが推奨されている。Ordonezら<sup>12)</sup>は悪性中皮腫の陽性マーカーとしてはcalretinin, cytokeratin, WT-1, 陰性マーカーとして、CEA, MOC-31, Ber-EP4, BG-8をあげている。一方、武島ら<sup>13)</sup>は追加として陽性マーカーではcytokeratin 5/6, また陰性マーカーとしてTTF-1, CA19-9をあげている。

また、肉腫型中皮腫と真の肉腫の鑑別では、肉腫型中皮腫ではcalretininの陽性率が60%程度と低いため、低分子ケラチンであるAE1/AE3あるいはCAM5.2が有用であり(図3)、真の肉腫で陽性になるsmooth muscle actinやdesmin, s-100などが陰性であることを確認することが必要であると報告されている。二相型悪性中皮腫では少なくともいずれかの成分が10%以上存在することを定義としている。鑑別すべき疾患としては、滑膜肉腫、肺がん肉腫、肺芽腫など二相性の増殖を示す腫瘍が問題となるが、免疫組織化学染色が鑑別に有用である<sup>14)</sup>。

2003年の死亡例で病理組織等が得られた111例について、病理組織学的に再検討したところ14例(12.6%)については、肺腺がん、胸膜炎、悪性リンパ腫、横紋筋肉腫、反応性中皮細胞過形成、solitary fibrous tumorであった。組織診断を行っても約10%の誤った診断が行われているのが現状である<sup>15)</sup>。

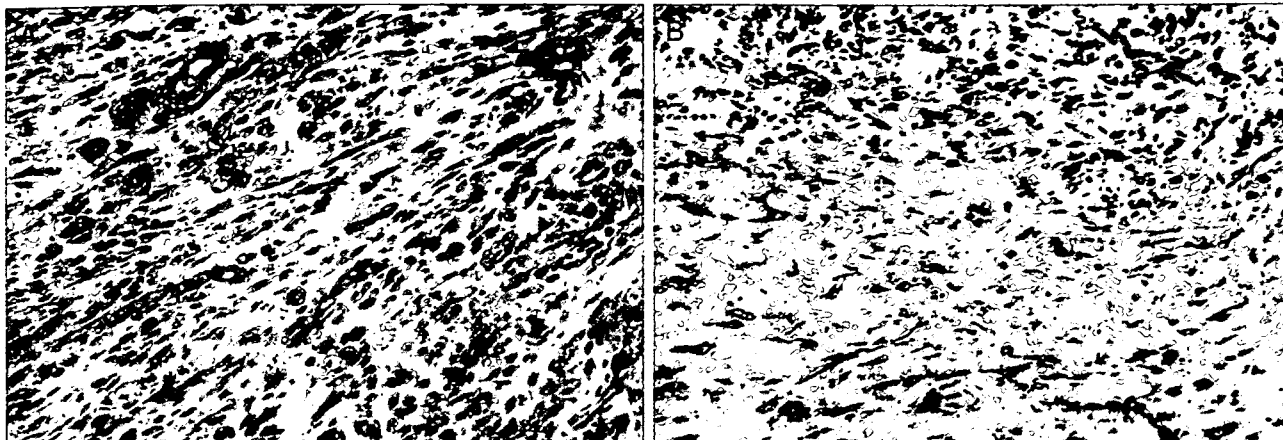


図3 肉腫型胸膜中皮腫の免疫組織学的所見  
カルレチニン(A), CAM5.2(B)がともに陽性所見を示す。

## 悪性中皮腫の治療

### 1. 化学療法

悪性中皮腫は化学療法剤耐性の悪性腫瘍であり、単剤で効果があるといわれる薬剤でも奏効率は10~30%程度にすぎない。現在化学療法剤で効果があると認められているのは、アンストラサイクリン、プラチナ誘導体(シスプラチン)、代謝拮抗剤(ペメトレキセド)、ゲムシタビンとビノレルビンである。1999年にオーストラリアのByrneら<sup>16)</sup>はシスプラチン+ゲムシタビンの併用療法で奏効率が47.6%であったと報告した。しかし、追試では奏効率は9~33%とそれほど良いとはいえなかった。

一方、ペメトレキセドは葉酸拮抗剤の中でも、5-FUやメトトレキサートが1つの酵素を阻害するのみであるのに対して、チミジン合成阻害作用のみならず、ジヒドロ葉酸レダクターゼ、ホルミルトランスフェラーゼなど複数の酵素を同時に阻害することにより抗腫瘍活性を示す薬剤である。胸膜中皮腫を対象とした第III相試験で、ペメトレキセド500mg/m<sup>2</sup>とシスプラチン75mg/m<sup>2</sup>を第1日目に併用した226例とシスプラチン75mg/m<sup>2</sup>単独投与した222例の比較試験が行われた。ペメトレキセドとシスプラチン併用療法では奏効率が41.6%で、生存期間が12.1か月とシスプラチン単剤の場合の奏効率16.7%、生存期間が9.3か月であるのに対してともに有意な効果が報告されている<sup>17)</sup>。わが国でも臨床試験が行われ、19例中7例(36.8%)に効果が得られており、平

成19年からペメトレキセドの使用が認められた。

腹膜中皮腫では手術可能である腫瘍形成型の場合には腫瘍摘出後、腹腔内にパクリタキセルを注入する方法が推奨されている<sup>18)</sup>。腹水貯留型の場合にはシスプラチン+アドリアマイシンの注入あるいは41℃の温熱療法を用いる方法がとられる場合がある。従来腹膜中皮腫の生存期間の中央値は7~13.5か月であると報告されているが、この方法で治療すれば生存期間の中央値は56か月であったとする報告もある。標的治療剤として、epidermal growth factor receptor (EGFR) 阻害剤であるゲフィチニブ(イレッサ<sup>®</sup>)は悪性中皮腫の97%の患者にEGFRが発現すると報告され、その効果が期待される場所であるが、第II相試験では効果はありとは認められていない<sup>19)</sup>。一方、platelet-derived growth factor阻害剤であるイマチニブ(グリベック<sup>®</sup>)の効果も認められていない。

### 2. 放射線療法

放射線量として、最低でも50~60Gyが必要であるといわれるが、単独では予後延長の効果がないと報告されている。一方、胸腔内チューブ挿入部や胸腔鏡下生検部位からの腫瘍の進展を阻止するための局所照射には有用である。また、腫瘍の局所浸潤によって発生する痛みに対する緩和作用としての放射線療法は有効であり、対症療法として、使用する場合がある。

### 3. 胸膜癒着術

胸水の増加を防ぐために、タルク、アドリアマイシン、ミノマイシン、ピシバニールを注入

する方法がとられる。薬剤によって奏効率は変わらないといわれている。

#### 4. 手術療法

Performance status(PS)が0から2までで、IMIGの臨床病期でT因子が1~3, N因子が0~2で、M因子が0である場合には腫瘍の完全摘出術の適応がある。

##### (1) 胸膜肺全摘出術

腫瘍とともに肺、臓側胸膜、胸壁、心膜、横隔膜を切除する手術方法である。1970年代には手術関連死亡が30%近くあったが、近年3.8~15%にまで減少している。手術合併症は21~63%である。しかし、手術のみでは局所制御はよいが、遠隔部位での再発率が高く、生存期間は9~19か月と報告されている。Sugarbakerら<sup>20)</sup>はIMIG分類のStage III以下の場合、手術後4~6週間目から、放射線(30~55Gy)の照射と化学療法を併用することで、5年生存率が22%であったと報告している。ただし、65歳以下のPSが良い症例が対象となる。

##### (2) 胸膜肺剥離術

肺から腫瘍を剥離して切除し、肺を温存する手術であるため、手術関連死亡率は2%以下と低い。手術合併症は16~27%と少なくない。また、78%の症例で腫瘍が残存するといわれている。そのため、局所再発率の頻度が高いが、生存期間は9~20か月と報告されている。

##### (3) 胸膜剥離術

腫瘍のボリュームを減らす姑息手術である。胸水や腫瘍の増大を阻止するためには効果があるが、治癒を目的とした手術方法ではない。しかし、Ruschら<sup>21)</sup>は、胸膜肺全摘術では2年生存率が29.7%、5年生存率が9.1%であるのに対して、胸膜肺剥離術・胸膜剥離術では2年生存率が26.1%、5年生存率は9.5%であり、差はなかったと報告している。胸膜切除術では胸膜肺剥離術と同様に局所再発の頻度が高い。

##### (4) その他

温熱療法、光線力学的療法、遺伝子治療が試みられているが、有意な効果は認められていない。そのため、高齢者を中心として、緩和医療を行い、疼痛を軽減する治療法が行われているが、予後は不良である。

## アスベスト曝露による悪性中皮腫の世界と日本の展望

現在のデータから予測するとヨーロッパでは今後20年で死亡数が2倍になり、2018年までには患者数が9,000人に上ると予測されている<sup>22)</sup>。イギリスでは過去のアスベスト使用量から、悪性中皮腫の死亡者数は2020年にピークとなり、男性の胸膜中皮腫死亡者数を2,700から3,300人と予想し、それ以降は年間2,300人へと減少すると報告している<sup>23)</sup>。一方、オーストラリアでは、1945年から2000年までに6,329人が悪性中皮腫で死亡しているが、これから2020年までに11,000人の悪性中皮腫死亡が予想されると報告している。最近まで、アスベスト使用量が多かった日本や、現在でもアスベストを使用している中国をはじめとするアジアおよび南アメリカ諸国では、現在悪性中皮腫症例数は少ないが、今後死亡者数の増加が予測されている。一方、アスベスト対策が早かったアメリカではすでに死亡者数のピークを迎えており、今後の悪性中皮腫死亡数の減少が予想されている。

また、Murayamaらによる日本における胸膜中皮腫の死亡者数将来予測によると、2000年から2039年までの男性の胸膜中皮腫による死亡は101,400人に及び、1990~1999年までの死亡者数の21倍に達し、2030~2034年にピークに達するとしている<sup>24)</sup>。

わが国のアスベスト輸入量は、1950年から急増し、1974年の35.2万トンとピークを迎えた後漸減したが、その使用量は少なくない。一方、われわれが調査を行った2003年の悪性中皮腫死亡例の追跡調査においては、上述のようにアスベスト曝露から悪性中皮腫発生までの潜伏期間の中央値は43年であった。また、全国労災病院で2000年から2005年までに診断および治療を行った132例においても43年であったことから<sup>25)</sup>、日本のアスベスト曝露による悪性中皮腫の発生は、おおむね40年であることが判明した。その現状を考慮すれば、アスベストの輸入が20万トン以上であったのが1960年から1995年までであることから、今後約30年間には悪性中皮腫の発生が増加することが予想される。

## アスベスト曝露と悪性中皮腫の 日本での現状

2006年現在、日本では悪性中皮腫と診断されると1年以上の職業性アスベスト曝露があれば労災補償を受けることができる。一方、職業性曝露がなくても、アスベスト新法で救済されるかのどちらかであり、治療に対する補助と療養費用が受けられることになっている。そのため、悪性中皮腫であるかどうかに対する診断精度が要求される。各医療機関の医師に対しては、悪性中皮腫の画像所見とともに病理組織学的に免疫染色等により確定診断するためのhow toを広める研修会も始まっており、今後診断精度が向上するものと期待している。2005年の人口動態統計から悪性中皮腫死亡数が953例から911例へと約40例減少した。その内容では胸膜中皮腫はほぼ同様であるのに反して、腹膜中皮腫が約40例減少している理由の一つとして、女性の卵巣がんは腹膜中皮腫との鑑別が難しく、過去に卵巣がんを腹膜中皮腫と診断していたことが推察される。

今後、悪性中皮腫の臨床・病理学的な確かな診断とアスベスト曝露の詳細な問診が必要かつ重要であることには間違いない。

### 文 献

- 1) Concensus report. Asbestos. Asbestosis, and cancer. The Helsinki criteria for diagnosis and attribution. *Scand J Work Environ Health* 1997 ; 23 : 311.
- 2) Morinaga K, Kishimoto T, Sakatani M, et al. Asbestos-related lung cancer and mesothelioma in Japan. *In Health* 2001 ; 39 : 65.
- 3) Wagner JC, Sleggs CA, Marchand P. Diffuse pleural mesothelioma and asbestos exposure in the North Western Cape Province. *Br J Ind Med* 1960 ; 17 : 171.
- 4) McDonald AD, McDonald JC. Epidemiology of malignant mesothelioma. In : Antman K, Aisner J, editors. *Asbestos-related Malignancy*. Orland : Grune and Stratton ; 1987. p. 31.
- 5) Klekowski D, Nelson G, Ree D. Risk of mesothelioma from exposure to crocidolite asbestos : a 1995 update of a South Africa mortality study. *Occup Environ Med* 2000 ; 57 : 563.
- 6) Berry G, Newhouse MI, Wagner JC. Mortality from all cancers of asbestos factory workers in east London 1933-1980. *Occup Environ Med* 2000 ; 57 : 563.
- 7) 岸本卓巳, 玄馬顕一. 平成17年度厚生労働科学特別研究. 中皮腫と職業性石綿曝露に関する研究報告書. 2006. p. 13.
- 8) Knuutila A, Kivisaari L, Kivisaari A, et al. Evaluation of pleural disease using MR and CT : With special reference to malignant pleural mesothelioma. *Acta Radiol* 2001 ; 42 : 302.
- 9) Kobashi Y, Matsushima T, Irei T. Clinicopathological analysis of lung cancer resembling malignant mesothelioma. *Respirology* 2005 ; 10 : 660.
- 10) Rusch VW. A proposed new international TNM staging system for malignant pleural mesothelioma. From the International Mesothelioma Interest Group *Chest* 1995 ; 108 : 1122.
- 11) 井内康輝. 中皮腫 In : 森永謙二・編. 職業性石綿ばく露と石綿関連疾患—基礎知識と労災補償—. 東京 : 三信図書 ; 2005. p. 243.
- 12) Ordonez NG. The immunohistochemical diagnosis of mesothelioma. A comparative study of epithelioid mesothelioma and lung adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol* 2003 ; 27 : 1031.
- 13) 武島幸男, 榎谷桂, Amatya VJ, ほか. 胸膜中皮腫の病理. *Mebio* 2006 ; 23 : 42.
- 14) Lucas DR, Pass HI, Madan SK, et al. Sarcomatoid mesothelioma and its histological mimics : a comparative immunohistochemical study. *Histopathology* 2003 ; 42 : 270.
- 15) 井内康輝. 中皮腫の病理組織学的な解析. 平成17年度厚生労働科学特別研究. 中皮腫と職業性石綿曝露に関する研究報告書. 2006. p. 33.
- 16) Byrne MJ, Davidson JA, Musk AW, et al. Cisplatin and gemcitabine treatment for malignant mesothelioma : A phase II study. *J Clin Oncol* 1999 ; 17 : 25.
- 17) Vogelzang NJ, Rushoven 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* 2003 ; 21 : 2636.



- 18) Sugarbaker PH, Acherman YIZ, Gonzalez-Moreno S, et al. Diagnosis and treatment of peritoneal mesothelioma : The Washington Cancer Institute Experience. *Semin Oncol* 2002 ; 29 : 51.
- 19) Goviindan R, Kratze RA, Herndon JE, et al. Gefitinib in patients with malignant mesothelioma : A phase II study by the Cancer and Leukemia Group B. *Clin Cancer Res* 2005 ; 11 : 2300.
- 20) Sugarbaker DJ, Jaklitsch MT, Bueno R, et al. Prevention, early detection, and management of complications after 328 consecutive extrapleural pneumonectomies. *J Thrac Cardiovasc Surg* 2004 ; 128 : 138.
- 21) Rusch VW, Venkattrman ES. Important prognostic factors in patients with malignant pleural mesothelioma, managed surgically. *Ann Thoracic Surg* 1999 ; 68 : 1799.
- 22) Peto J, Decarli A, Vecchia CL, et al. The European mesothelioma epidemic. *Br J Cancer* 1999 ; 79 : 666.
- 23) Peto J, Hodgson JT, Marthew FE, et al. Continuing increase in mesothelioma mortality in Britain. *Lancet* 1995 ; 345 : 535.
- 24) Murayama T, Takahashi K, Natori H, et al. Estimation of future mortality from pleural malignant mesothelioma in Japan based on an age-cohort model. *Am J Ind Med* 2006 ; 49 : 1.
- 25) 岸本卓巳, 木村清延, 宇佐美郁治, ほか. 我が国における中皮腫の臨床像—労働者健康福祉機構・労災病院グループ自験症例132例のまとめ, 石綿曝露によって発生する肺がんと中皮腫に関する研究報告書. 2006, p. 6.

\* \* \*

## 特集

## 中皮腫の現況と動向

## 胸膜中皮腫の臨床像\*

岸本卓巳\*\*

**Key Words :** hyaluronic acid, pleomorphic carcinoma of lung, pleural effusion, chest pain, exertional dyspnea

## 臨床診断の要点

## 胸膜中皮腫の臨床所見

中皮腫の発生部位では約80%が胸膜で、腹膜は約20%であり、心膜と精巣鞘膜は合わせてもわずかであると報告されている。性別では男性が多く、1999~2001年までのアメリカのデータでは女性の6倍であると報告されている<sup>1)</sup>。発症年齢は50~70歳代が多く、60歳代にピークがある。臨床的には胸水を伴う場合が多く、80%以上に滲出性の胸水を伴うと報告されている。胸膜中皮腫では胸痛と呼吸困難を主訴とする場合が多く、次に咳、発熱である。胸痛の特徴は持続的で、限局しない痛みであり、胸痛を主訴とする場合には近接する周囲の組織臓器への浸潤がある場合が多く、予後不良の兆候とされる<sup>2)</sup>。その他原因不明の発熱があること、男性であること、非上皮型の組織型であること、白血球数増加、血小板数増加などが予後不良の因子である。

一方、健康診断や他疾患治療中に胸部X線写真で胸水を指摘され、無症状で精密検査を行われ確定診断される場合も少なくない。

## 1. 画像の特徴

胸部CTによる胸膜中皮腫像で、頻度が多いのは多発小結節状あるいは辺縁不整な胸膜肥厚像で、肺を胸壁側から圧迫する像を呈し、80%以上では胸水を伴う。

しかし、比較的早期病変の場合にはこの特徴的な所見を呈さないこともあり、原因不明の胸膜炎あるいは結核性胸膜炎と診断されて、経過観察あるいは治療され、上述のような典型的像を呈して、はじめて胸膜中皮腫と診断されている場合もある。胸膜プラークとの鑑別には造影効果が重要で、胸膜肥厚が造影される場合には、中皮腫を疑う必要がある。また、頻度は少ないが限局性腫瘤形成型を呈する場合もある。しかし、あくまでも胸膜腫瘍の形態をとり、pleomorphic型肺がん(肺がん肉腫)とは画像上異なる。

一方、MRIでは腫瘍はT1強調像で低信号、T2強調像で中等度信号を示し、stagingに際しては有用である。早期病変の場合には葉間裂の限局性肥厚あるいは造影効果が認められる。また、縦隔浸潤、経横隔膜進展の除外に縦隔脂肪層あるいは腹腔臓器脂肪層が保たれていることが重要なポイントとなるので、注意して読影しておく。腫瘍性病変と炎症性胸膜肥厚の鑑別あるいはリンパ節や遠隔転移の検出にはFDG-PET<sup>3)</sup>が有

\* Clinical features of malignant pleural mesothelioma.

\*\* Takumi KISHIMOTO, M.D., Ph.D.: 独立行政法人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〔☎702-8055 岡山市築港緑町1-10-25〕; Research Center for asbestos-related diseases, Okayama Rosai Hospital, Okayama 702-8055, JAPAN

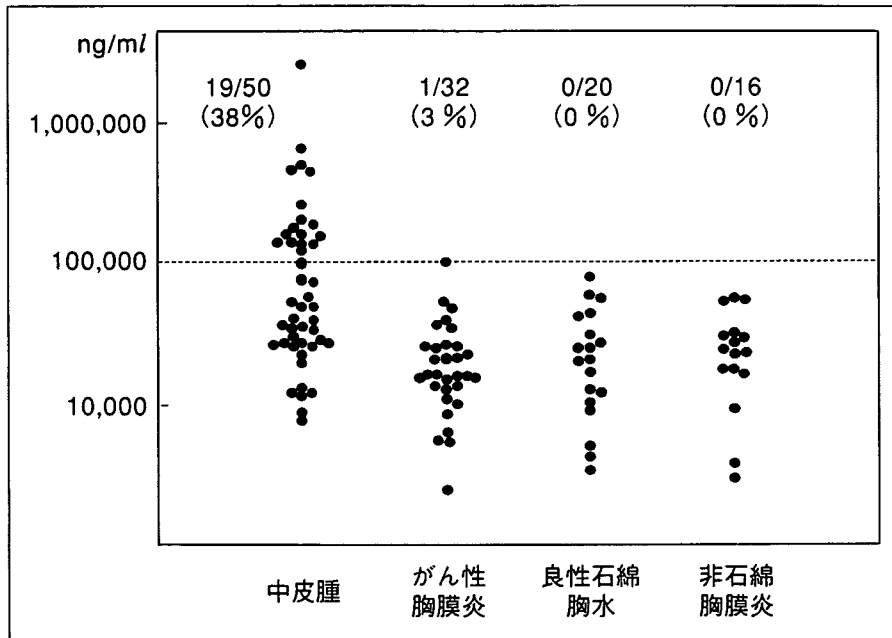


図1 疾患別の胸水中ヒアルロン酸値の比較

用である。しかし、N2リンパ節の陽性率は低く<sup>4)</sup>、また、感度89%、特異度71%であるため、false positiveが多いことも事実である。石綿肺やびまん性胸膜肥厚などの石綿関連良性疾患を有する症例では、腹膜中皮腫のリスクは高くなるが、胸膜中皮腫ではリスクにならないという報告もある<sup>5)</sup>。

## 2. 胸水検査とマーカー

胸膜中皮腫の胸水の性状は滲出性であるが、血性であることはむしろ少なく、淡黄色であることが多い。胸水検査で胸膜中皮腫の診断に有用な検査項目としてヒアルロン酸がある。胸水中ヒアルロン酸のcut-off値を100,000ng/mlとした場合、三浦は感度62%、特異度98%と診断価値が高いと報告している<sup>2)</sup>。われわれの検査結果では、胸膜中皮腫であると診断した50例中19例(38%)が100,000ng/ml以上であった。一方、がん性胸膜炎では32例中1例(3%)のみで、中咽頭がん胸膜転移の症例であった。その他良性石綿胸水20例、非悪性の胸膜炎16例ではすべて100,000ng/ml以下であった(図1)。

また、胸水中CEAは上昇しないのが悪性中皮腫の特徴であり、CEAのcut-off値を5.0ng/mlとした場合3.1%の感度で陰性になると報告されており、CEAが10ng/ml以上を呈する場合には腺がんを考慮すべきである<sup>6)</sup>。また、胸水adenine deami-

nase (ADA)はときに50IU/l以上になる場合があり、結核性胸膜炎との鑑別が問題になることがあるので、注意を要する。

Hirakiら<sup>7)</sup>は胸膜中皮腫7例の胸水中オステオポンチンが22,692ng/mlと高値を示し、11,436ng/mlをcut-off値とした場合に非悪性疾患の胸水に比較して、感度が100%、特異度が77.8%であり、鑑別診断に有用な検査方法であると報告している。しかし、オステオポンチンは反応中皮細胞にも発現しており、中皮腫と反応性増殖との鑑別にはならないとの報告もあり、良性石綿胸水との鑑別が必要である<sup>8)</sup>。

胸水中SMRPについては、cut-off値を10.4nmol/lにすると感度(76.7%)および特異度(76.2%)がよく、転移性胸膜炎あるいは良性石綿胸水との鑑別の指標となると報告<sup>9)</sup>している。また、胸水中可溶性receptor-binding cancer antigen expressed on Siso cells (RCAS1)は平均2.18U/mlで、肺がんによる胸膜炎の胸水の46.3U/mlに比べて有意に低値を示すので、鑑別に有用であると報告している<sup>10)</sup>。Carlettiらは乳がん関連抗原であるhuman mammaglobinが胸膜中皮腫胸水中に23%存在し、新たな胸水中皮腫マーカーになる可能性があるとして報告している<sup>11)</sup>。胸水中のマーカーとして、ヒアルロン酸、CEAは従来から検討されているが、その他のマーカーについては今後の課題である。

表 1 胸膜中皮腫のTMN分類(IMIG, 1995)

T : 原発腫瘍	
T1 : 臓側胸膜の腫瘍の有無により亜分類	
T1a : 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	
T1b : 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	
T2 : 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	
①横隔膜筋層浸潤, ②臓側胸膜全体(葉間胸膜を含む), ③胸膜直下肺実質	
T3 : 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主要が進展し, 以下のいずれかが認められる	
①胸内筋膜浸潤, ②縦隔脂肪織浸潤, ③完全に切除可能な胸壁軟部組織の孤立性進展腫瘍巣	
④非貫通性心膜浸潤	
T4 : 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	
①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)	
②経横隔膜的腹腔浸潤, ③対側胸膜への直接浸潤, ④縦隔臓器浸潤, ⑤脊椎浸潤	
⑥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	M : 遠隔転移
Nx : 所属リンパ節が判定できない	Mx : 遠転移が判定できない
N0 : 所属リンパ節に転移がない	M0 : 遠隔転移がない
N1 : 同側気管支周囲または同側肺門リンパ節転移	M1 : 遠隔転移がある
N2 : 気管分岐, 同側縦隔, または同側内胸リンパ節転移	
N3 : 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	

表 2 臨床病期分類(IMIG, 1995)

Stage I			
Stage I a	T1a	N0	M0
Stage I b	T1b	N0	M0
Stage II			
Stage II	T2	N0	M0
Stage III			
Stage III	any T3		M0
		Any N1, 2	M0
Stage IV			
Stage IV	any T4		M1
		Any N3	

### 3. 確定診断における細胞診の意義

胸膜中皮腫における胸水細胞診での診断率は33~84%である。典型的なまリモ様の腫瘍細胞を検出した場合には診断的な価値が大きいが、通常、上皮型中皮腫と腺がんの鑑別が必要になる。中皮細胞マーカーとしてはcalretinin, cytokeratin5/6, D2-40, 腺がんマーカーとしてはCEA, MOC-31, Ber EP4を使用する。中皮細胞マーカーとしてはcalretininの有用性が強調されるが、D2-40は今後の評価が期待される<sup>12)</sup>。透過型電子顕微鏡下では中皮腫細胞は細胞表面に細くて長いmicrovilliをもつため、肺腺がんなどの鑑別に有用である。

一方、中皮腫細胞か反応中皮細胞かの鑑別に有用なマーカーは確立されていないが、epithelial membrane antigen(EMA)が使用されている。中皮腫細胞の陽性率は58~75%であるが、反応中皮細胞では陰性であると報告されている<sup>13)</sup>。

細胞診での診断率は組織型と関係が深く、上皮型あるいは二相性の場合で胸水が貯留して間もない時期には陽性になる確率が高く、肉腫型では陽性率が低い。肺腺がんの場合には細胞診で陽性である場合が多く、上述の免疫染色法を用いると鑑別は比較的容易である。細胞診での診断率を上げるためには、胸水中のヒアルロン酸値を併用するとよい。胸水ヒアルロン酸が30,000ng/ml以上であると細胞診による中皮腫の正診率の感度が48%から71~91%に上がると報告されている<sup>14)</sup>。

### 4. 確定診断のための腫瘍組織生検法

組織診断のうちエコーあるいはCTガイド下針生検の診断率は86%で有用である。胸腔鏡下生検で組織診断を行うことが推奨されており、確定診断率も94%と報告されている<sup>15)</sup>。局所麻酔下胸腔鏡による中皮腫の診断は安全かつ診断率もよいことが報告されているが、組織標本が小