

表 1 - a. 最終診断 (全 53 例)

	全53例	男性	女性
- 腹膜中皮腫	34例 (64)	30 例(88)	4例(21)
- 非中皮腫	16例 (30)	2例(6)	14例(74)
- 診断不能	3例 (6)	2例(6)	1例(5)

()内は%

表 1 - b. 男性例最終診断 (全 34 例)

	()内は%
• 中皮腫	30 例(88)
- 上皮型中皮腫	21 例
- 上皮型中皮腫疑い	4 例
- 二相型	3 例
- 肉腫型	2 例
• 腎癌腹膜転移	1 例(3)
• 腺癌	1 例(3)
• 鑑別不能※1	2 例(6)
※1 上皮型中皮腫 VS 低分化腺癌 反応性中皮のみ	1例 1例

表 1 - c. 女性例最終診断 (全 19 例)

	()内は%
• 腹膜中皮腫	4 例 (21)
- 上皮型 (2 例), 二相型(1 例), 肉腫型(1 例)	
• 漿液性乳頭腺癌	6 例 (32)
• 腺癌	3 例 (16)
• 癌肉腫	2 例 (11)
• 横紋筋肉腫	1 例 (5)
• その他何らかの肉腫	2 例 (11)
• 鑑別不能※2	1 例 (5)
※2 上皮型中皮腫 VS 反応性中皮 VS 何らかの悪性腫瘍	

次に死亡前臨床診断にて腹膜中皮腫と診断されていた 53 例から、当研究班における臨床病理学的検討会にて診断不能とした 3 例を除いた 50 例中、腹部から骨盤部の CT が得られた 43 例についてその CT 所見を検討した(図 1)。

43 例中、中皮腫が 32 例、中皮腫以外が 11 例で、中皮腫群の内訳は、男性 28 例、女性 4 例で年齢 23-89 才 (平均 64 才)、組織型は上皮型 25 例、二相型 4 例、肉腫型 3 例であった。非中皮腫群の内訳は男性 1 例、女性 10 例、年齢は 49~85 才 (平均 67 才) であった。非中皮腫群の最終診断は何らかの肉腫 5 例、漿液性乳頭腺癌 3 例、腺癌 2 例、腎癌腹膜転移 1 例であった。

CT 所見の検討項目は表 2 のごとくで、胸膜プラーク、腹水の有無、病変の局在部位 (肝周囲、大網、傍結腸溝、小腸間膜、膀胱直腸窩)、病変が単発か多発か、結節性病変のサイズ、さらに腹膜肥厚所見、腸管壁肥厚、腸間膜の星

表 2. 検討項目

- 胸膜プラークの有無
- 腹水の有無
- 病変の部位
• 肝周囲, 大網, 傍結腸溝, 小腸間膜, 膀胱直腸窩
- 結節のサイズ
• 1cm未満, 1-3cm未満, 3-5cm未満, 5cm以上
- 腫瘤形成型
• 単発, 多発
- 腹膜肥厚
• なし, 軽度, 不整, 高度肥厚(厚さ1cm以上)
- 腸管壁肥厚
• なし, 軽度, 高度(厚さ3mm以上)

芒状所見、それぞれの有無とした。結節性病変のサイズについては、その最大径が 1cm 未満、1cm-3cm 未満、3-5cm 未満、5cm 以上に分類した (図 2)。腹膜肥厚所見については、無し、軽度肥厚、不整肥厚、高度肥厚の 4 段階に分類し、“無し”は肥厚を認めないもの、“軽度肥厚”は肥厚を認めるものの悪性を疑うまでの不整像を伴っていないもの、“不整肥厚”は悪性を疑う不整像を伴っているが厚みが 1cm 未満のもの、“高度肥厚”は厚みが 1cm 以上の肥厚とした (図 3)。腸管壁肥厚と中皮腫に特徴的ともいわれる^{1),2)}腸間膜の星芒状変化に関して、有り無しに分けた (図 4)。

画像所見については、放射線科医を含む研究班班員 2 名で検討し、意見が分かれた場合にはさらに 1 名の研究班班員が加わり 3 名の合議で決定した。

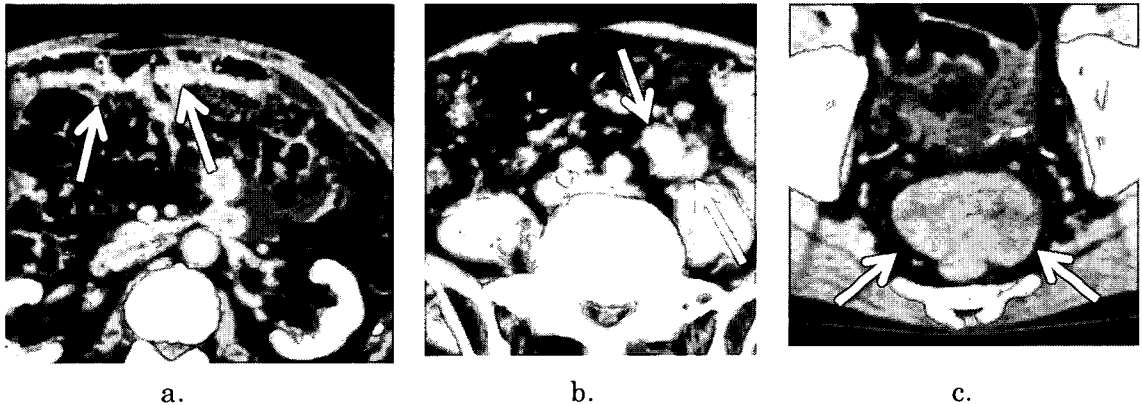


図 2. 結節の最大径

a. 1cm 未満, b. 1-3cm 未満, c. 5cm 以上の症例を示す. a では後に示す腸間膜側の腸管壁肥厚の所見も呈している. (矢印)

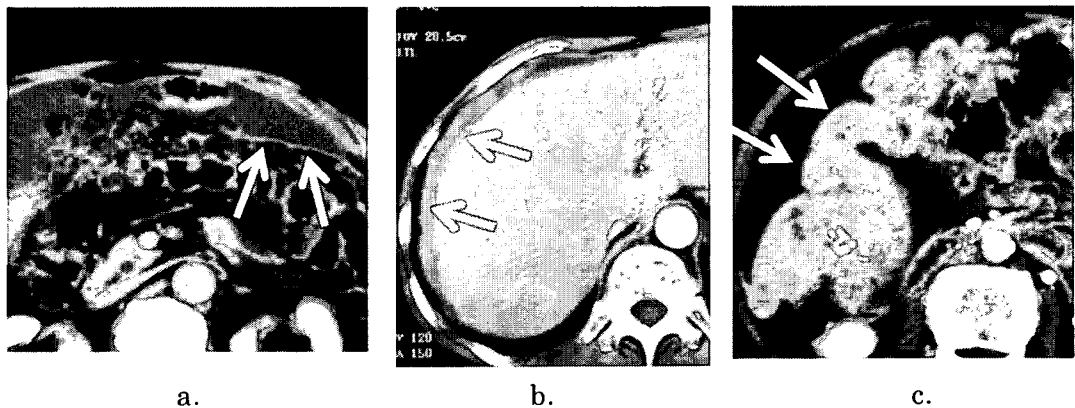


図 3. 腹膜肥厚

a. 軽度肥厚; 矢印のごとく、軽度肥厚を認めるが悪性を疑うほどの不整像は呈していない。
 b. 不整肥厚; 矢印のごとく悪性病変を考える不整像を呈しているが、肥厚の厚みが 1cm をこえない。
 c. 高度肥厚; 1cm 以上の厚みをもった腹膜や大網の肥厚。



図4-a. 腸管壁肥厚

びまん性腸管壁肥厚の所見を呈しており、漿膜側の腹膜肥厚の所見と考える。



図4-b. 星芒状所見

腸間膜の血管像が腫大し、星芒状の所見を呈している。

【結果】(表 3, 4)

胸膜プラークは中皮腫群では胸部 CT が得られた 24 例中 13 例(54%)に認め、うち 7 例に石灰化を伴っていた。非中皮腫群では、全例において胸膜プラークを認めなかった。腹水は中皮腫群では 30 例(94%)、非中皮腫群は 9 例(82%)に認めた。

病変の局在部位は、中皮腫例では、肝周囲 18 例、大網 29 例、小腸間膜 25 例、傍結腸溝 18 例、直腸膀胱窩 18 例と大網に最も多く病変を認め(重複あり)、全例において多発病変であった。非中皮腫例では、肝周囲 5 例、大網 8 例、小腸間膜 8 例、傍結腸溝 5 例、直腸膀胱窩 9 例と直腸膀胱窩病変の頻度が最も多く(重複あり)、1 例を除き全て多発病変であった。

結節性病変の最大径は中皮腫例では 1cm 未満が 16 例と最も多く、1-3cm 未満は 5 例、3-5cm 未満が 3 例、5cm 以上が 8 例であった。非中皮腫例では 1cm 未満が 2 例、1-3 未満 cm は 3 例、3-5cm 未満が 2 例、5cm 以上が 4 例と 5cm 以上の頻度が最も多かった。

腹膜肥厚は中皮腫群 32 例中 29 例(91%)に認め、軽度肥厚 15 例、不整肥厚 6 例、高度肥厚 8 例であった。非中皮腫群では 11 例中 8 例(73%)に認め、軽度肥厚 6 例、不整肥厚 2 例であった。

腸管壁肥厚は中皮腫群 32 例中 18 例(56%)に認め、腸間膜の星芒状変化は 12 例(38%)に認めた。非中皮腫群では腸管壁肥厚は 2 例(18%)、星芒状変化は 3 例(27%)に認めた。

表 3. 結果 1

中皮腫群(32例)		非中皮腫群(11例)	
• 胸膜プラーク※		- 全例なし	
- 24例中13例(54%)にあり.			
- そのうち7例に石灰化あり.			
• 腹水		- 9例(82%)にあり	
- 30例(94%)にあり.			
• 病変部位(重複あり)			
- 肝周囲	18 例	5	例
- 大網	29 例	8	例
- 小腸間膜	25 例	8	例
- 傍結腸溝	18 例	5	例
- 直腸膀胱窩	18 例	9	例
• 全て多発病変		1例を除いて多発病変	

※ 胸膜プラークのみ胸部CTが得られた24例での検討

表 4. 結果 2

中皮腫群(32例)		非中皮腫群(11例)	
• 結節径			
- 1cm未満	16 例(50)	2	例(18)
- 1-3cm未満	5 例(16)	3	例(27)
- 3-5cm未満	3 例(9)	2	例(18)
- 5cm以上	8 例(25)	4	例(36)
• 腹膜肥厚病変			
- なし	3 例(9)	3	例(27)
- 軽度肥厚	15 例(47)	6	例(55)
- 不整肥厚	6 例(19)	2	例(18)
- 高度肥厚	8 例(25)	0	例(0)
• 腸管壁肥厚			
- あり	18 例(56)	2	例(18)
• 星芒状所見			
- あり	12 例(38)	3	例(27)

()内は%

【考察】

まずCT所見の検討の前に、平成15年から17年の人口動態調査にて中皮腫による死亡とされた2742名のうち、遺族の同意と病理標本が得られ、死亡時までの臨床診断で腹膜中皮腫とされていた53例について検討した。この53例中、当研究班員で行った臨床病理学的検討会で腹膜中皮腫と診断したのは、34例(64%)であった。男性例では臨床診断34例中、30例(88%)が検討会でも中皮腫と診断されたが、女性例では、臨床診断19例中4例(21%)と腹膜中皮腫診断の精度に問題があった。検討会での診断としては、女性生殖器系由来の何らかの肉腫また腺癌が多かった。この病理組織が得られた53例から判定不能の3例を除

いた50例中、腹部から骨盤のCTが得られた43例について中皮腫群(32例)と非中皮腫群(11例)に分けて、そのCT所見について検討した。

その結果、中皮腫群では胸膜プラークを54%と約半数で認めしたが、非中皮腫群では1例も認めなかった。腹水、腹膜肥厚はいずれの群でも大部分の症例に認められた。病変の局在部位については中皮腫群では大網病変の頻度が高かった。非中皮腫群では特に偏りは無かったが、直腸膀胱窩病変が最も多く認められた。結節性病変の最大径については、中皮腫群では1cm未満の症例が最も多く、非中皮腫群では症例数は少ないものの1cm未満と3-5cm未満の症例が2例ずつで最も少なく、結節の最大径が5cm以上の症例が最も多く、中皮腫群に比し結節径のサイズが大きい傾向があった(表4)。腸管壁肥厚、腸間膜の星芒状所見はいずれも中皮腫群により高い割合で見られたが、非中皮腫例でも認めており、特異的所見とはいえなかった。

今回の検討をまとめると、腹膜中皮腫と死亡前に臨床診断されていた症例のうち、男性例の診断精度は比較的高いが、女性例では21%の正診率しかなく、特に女性生殖器系由来の悪性腫瘍との鑑別が重要と考えられた。画像所見における中皮腫群と非中皮腫群の比較的典型的なパターンを挙げると、中皮腫群では胸膜プラークを有し、大網病変主体で、それほど大きな結節を認めない症例が多く、非中皮腫群では胸膜プラークを認めず、直腸膀胱窩病変を有し、比較的サイズの大きな結節を認める症例が多かった。しかし、中皮腫に比較的特徴的とされるびまん性腸管壁肥厚や腸間膜の星芒状所見は非中皮腫群でも頻度は低くなるものの認められており、画像のみでの診断は困難であり、特に女性例においては、女性生殖器系由来の腫瘍との鑑別に役立つ免疫染色を含めた病理組織診断が必須と考えられた。

【まとめ】

腹膜中皮腫のCT所見では、胸膜プラークの合併頻度が高かった。また、大網病変の頻度が高く、1cm未満の結節性病変が特徴的であったが、これらは非中皮腫群において直腸膀胱窩病変の頻度が高く、5cm以上の結節性病変を最も多く認めたことと好対照であった。

【参考文献】

- 1) Whitley NO, Brenner DE, Antman KH. CT of peritoneal mesothelioma: analysis of eight cases. *Am J Roentgenol* 138: 531-5, 1982.
- 2) Busch JM, Kruskal JB, Wu B. Malignant peritoneal mesothelioma. *RadioGraphics* 22: 1511-15, 2002.

(4) 胸水貯留で発症したが、確定診断に3ヶ月以上を要した胸膜中皮腫の検討

岸本 卓巳

【はじめに】

胸膜中皮腫はその80%以上が胸水を伴うことが知られているが、初回胸水貯留時には画像上腫瘍性胸膜肥厚や腫瘤形成がなく、原因不明の胸水や結核性胸膜炎あるいは良性石綿胸水と診断されるため、経過観察され、典型的な悪性所見を指摘されてから確定診断される場合も少なくない。そこで、平成15年から平成17年に死亡した胸膜中皮腫症例のうち、胸水で発症し、診断に3ヶ月以上を要した症例がどのような頻度で存在し、その予後がどうであったかについて検討した。

【対象と方法】

対象は、平成15年から17年までの3年間に日本全国で死亡した中皮腫2742例の死亡票を、総務大臣の許可を得て調査した。そして、得られた情報から遺族の同意を得て、死亡診断書を作成した病院に、カルテ、画像および病理組織等の情報を依頼した。その中で、胸膜中皮腫と診断が確定した症例のうち、胸水貯留から診断確定までの期間が3ヶ月以上を要した症例を選択した。症例の性別、年齢、職業性石綿ばく露歴と初回ばく露年齢、ばく露年数と潜伏期間、確定診断までの臨床診断名、胸水貯留から診断までの期間について検討した。

対象症例について、年齢、自覚症状の有無、胸部CT上の胸膜所見、組織型、治療内容、胸水貯留から診断までの期間別に検討した。また、確定診断後の生存期間について検討した。

【結果】

カルテ、画像、および病理組織等を検討可能であった中皮腫症例は749例(27.3%)であった。749例のうち、胸水を指摘されてから確定診断までに3ヶ月以上を要して、胸膜中皮腫と確定診断された症例は51例であった。年度別では、平成15年は443例中28例(6.3%)、平成16年は145例中12例(8.3%)、平成17年は161例中11例(6.8%)であった。

性別では男性は43例、女性は8例であった。年齢は49~92歳、中央値73歳(平均74.4±11.3歳)であった。年齢別に検討したところ、診断確定までの期間は中央値10ヶ月(平均15.0±19.6ヶ月)で、年齢別では50歳以下(2例)12.0ヶ月、51~60歳(10例)13.5ヶ月、61~70歳(12例)8.0ヶ月、71~80歳(18例)9.5ヶ月、81歳以上(9例)6.0ヶ月であった。また、生存期間は、50歳以下は11ヶ月、51~60歳は11.5ヶ月、61~70歳は9ヶ月、71~80歳は7.5ヶ月、81歳以上は4ヶ月であった(図1)。

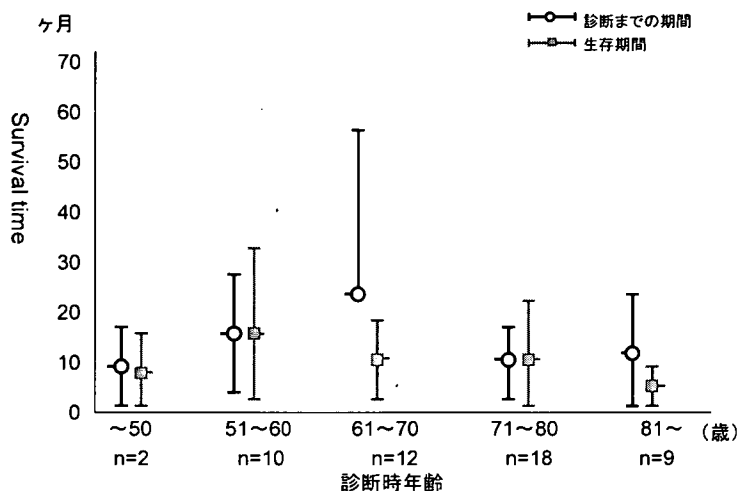


図1. 診断時年齢における診断までの期間および生存期間

石綿ばく露歴のある症例は 51 例中 36 例 (71%) であったが、カルテ記載のあった症例はわずか 5 例であり、その他は遺族へのアンケート調査により職業歴が判明した。アンケートを中心とした調査結果では、初回ばく露年齢は中央値 28 歳 (平均 27.9 ± 12.0 歳)、石綿ばく露期間は中央値 30 年 (平均 24.8 ± 13.6 年)、胸膜中皮腫発生までの潜伏期間は中央値 38 年 (平均 40.9 ± 12.1 年) であった。

確定診断までの臨床診断名は結核性胸膜炎として治療されていた症例が 6 例、良性石綿胸水が 3 例、非定型抗酸菌症が 2 例で、その他の 40 例は原因不明の胸水として経過観察されていた。

自覚症状の有無別では、自覚症状で受診した症例は 39 例、健診等の自覚症状がなかった症例が 10 例であったが、生存期間はともに 9 ヶ月であった。残り 2 例は主訴が不明であった。自覚症状で診断された症例は診断までの期間は中央値 9 ヶ月 (平均は 14.3 ± 21.4 ヶ月) であり、平均生存期間 11.4 ± 11.0 ヶ月であった。健診等で診断された症例では診断までの期間は中央値 15 ヶ月で、平均 18.5 ± 12.8 ヶ月であったが、生存期間は平均 11.3 ± 10.7 ヶ月で差はなかった (図2)。

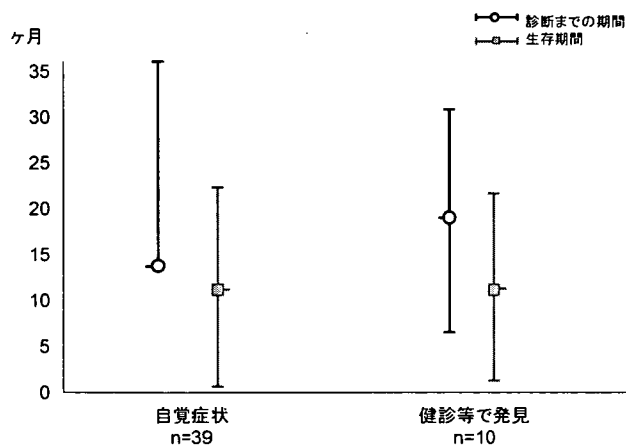


図2. 主訴別の診断までの期間および生存期間

初診時の胸部 CT 画像における胸膜所見を加藤による分類を行った¹⁾。評価可能であった 42 例中、胸水貯留のみで不整のない症例が 13 例、軽度不整で良悪性の判断が難しい例が 11 例、明らかな悪性所見である高度不整が 12 例で、腫瘍形成が 6 例であった。この胸膜病変の程度別に生存期間を検討したところ、不整なしが中央値 9 ヶ月 (10.4±10.2 ヶ月)、軽度不整が中央値 6 ヶ月 (9.7±9.5 ヶ月)、高度不整は中央値 6 ヶ月 (7.7±5.2 ヶ月)、腫瘍形成は 7.5 ヶ月 (8.2±5.2 ヶ月) であり、早期病変に近いと思われる胸膜不整のない例で予後がよい傾向を示した (図 3)。

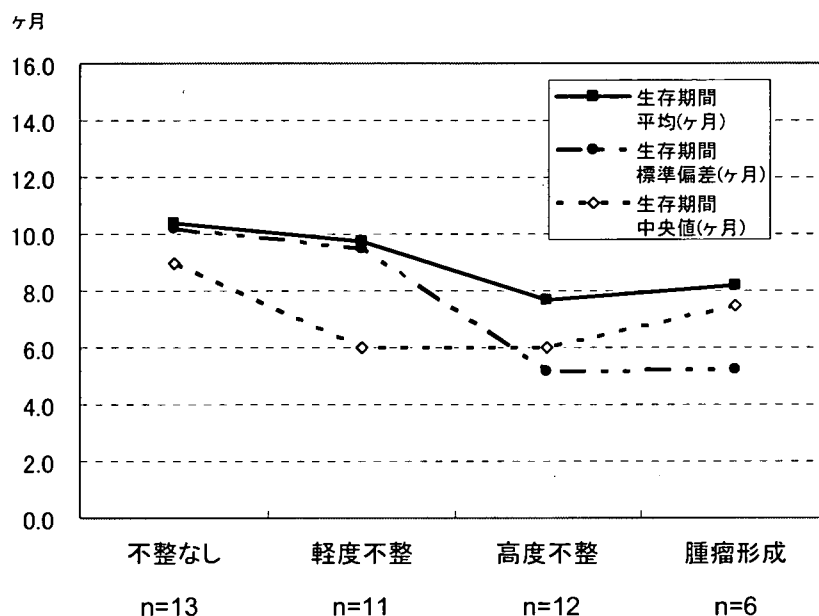


図 3. 胸膜病変の程度による生存期間

組織型別では検討可能であった 30 例中、上皮型が 17 例、二相型が 5 例、肉腫型が 7 例で、分類不能が 1 例であった。組織型別生存期間では、中央値で上皮型が 9 ヶ月(平均 11.6±12.2 ヶ月)、二相型が 11 ヶ月(平均 9.0±5.4 ヶ月)、肉腫型が 4 ヶ月(平均 3.7±2.1 ヶ月)であり、肉腫型が他に比較して有意 (p<0.05) に短かった (図 4)。

治療方法としては検討可能であった 42 例中、外科治療 (胸膜肺全摘出術) が 9 例、化学療法が 16 例、胸膜癒着術を含む Best Supportive Care(BSC)が 17 例であった。化学療法としては、主に CDDP+GEM あるいは VINO+GEM が使用されていた。

治療別生存期間では、外科治療が 13 ヶ月(16.6±12.9 ヶ月)、化学療法が 10.5 ヶ月(12.4±9.0 ヶ月)、BSC が 6.0 ヶ月(6.5±6.8 ヶ月)であり、BSC はその他の治療方法と比較して有意 (p<0.05) に生存期間が短かった (図 5)。

中皮腫の確定診断までに要した期日は、3~132 ヶ月で中央値 10 ヶ月 (15.0±19.6 ヶ月) であった。平成 15 年では、3~36 ヶ月で中央値は 11 ヶ月 (平均 14.3±11.6 ヶ月)、平成 16 年は 3~132 ヶ月で中央値は 8.5 ヶ月 (平均 21.3±36.3 ヶ月)、平成 17 年は 3~21 ヶ月で中

中央値 9 ヶ月 (9.9±5.2 ヶ月) であった (図 6)。

51 例の生存期間は、0~50 ヶ月で、中央値は 9 ヶ月 (平均は 11.2±10.7 ヶ月) であった。年度別では平成 15 年が中央値 6 ヶ月 (平均 8.1±7.8 ヶ月) であった。平成 16 年が 2~37 ヶ月で中央値 9.5 ヶ月 (平均 12.1±10.0 ヶ月) であった。平成 17 年が 2~50 ヶ月で、中央値 13 ヶ月 (平均 18.3±14.7 ヶ月) であった (図 7)。

一方、診断後の生存期間は診断までの期間が 3~5 ヶ月 (15 例) が中央値 6 ヶ月、平均 8.3±8.8 ヶ月)、6~8 ヶ月 (7 例) が中央値 9 ヶ月、平均 9.4±4.2 ヶ月、9~11 ヶ月 (6 例) が中央値 11 ヶ月、平均 11.3±6.7 ヶ月、12~23 ヶ月 (15 例) が中央値 11 ヶ月で、平均 14.8±14.8 ヶ月であったが、24 ヶ月以上 (8 例) では中央値 7.5 ヶ月で平均 11.6±11.2 ヶ月であった (図 8)。

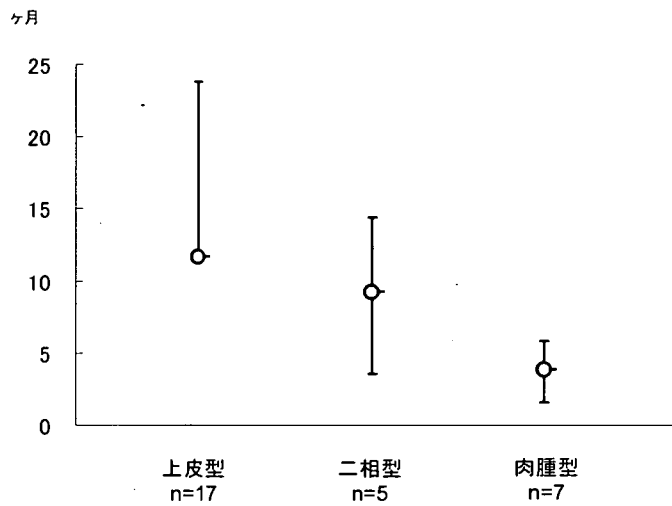


図 4. 組織型別の生存期間

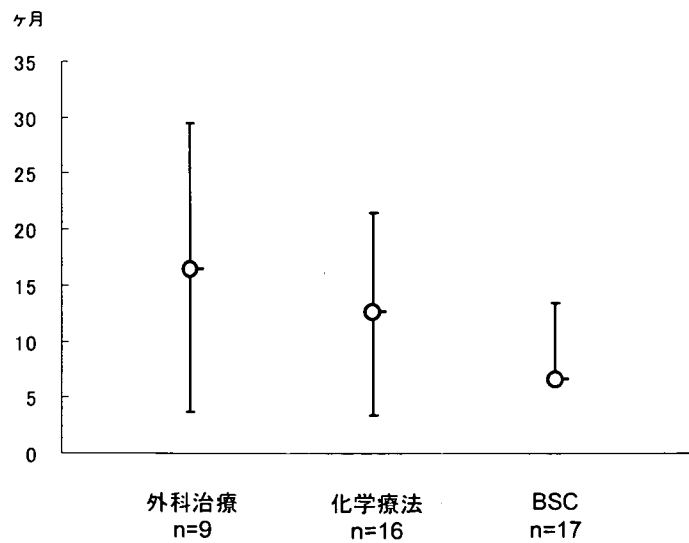


図 5. 治療方法別の生存期間

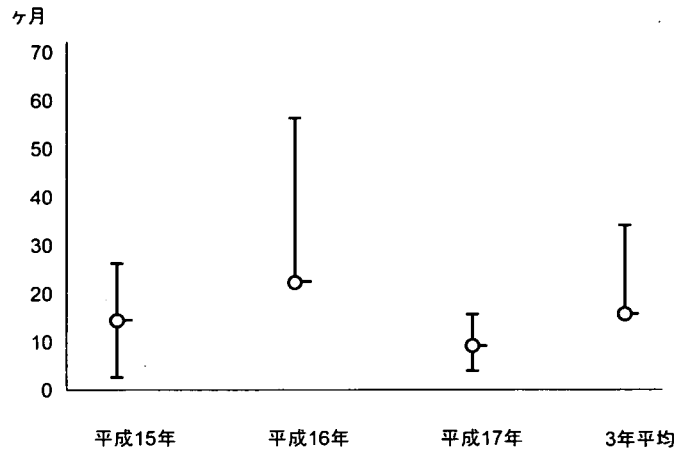


図 6. 中皮腫診断までの期間

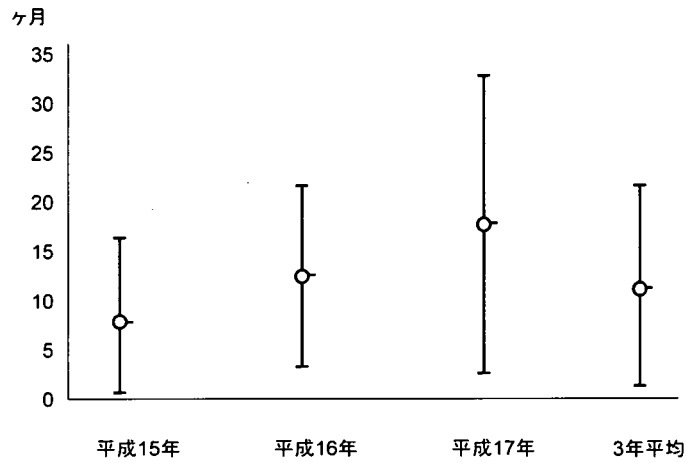


図 7. 中皮腫診断までに時間を要した症例の生存期間

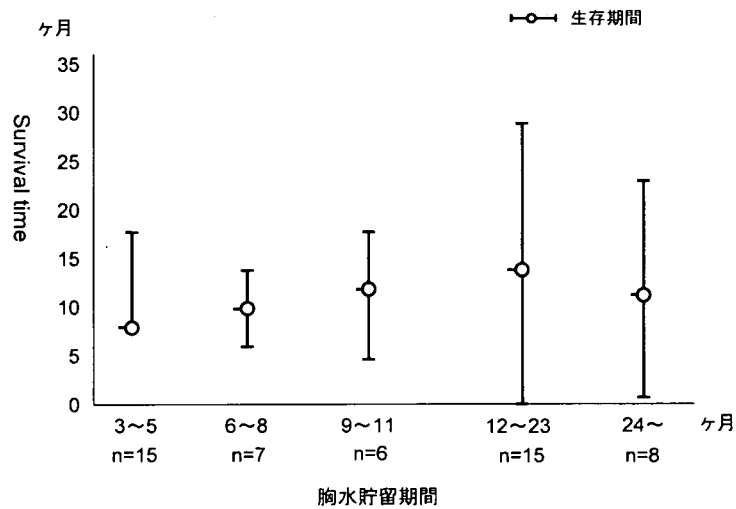


図 8. 中皮腫診断までの胸水貯留期間および死亡までの期間

【考察】

胸膜中皮腫は早期診断が難しいことから予後が悪く、平成 15 年の死亡者では予後は 8.2 ヶ月であった²⁾。そこで、今回は早期診断が難しい原因として、確定診断までに時間を要した症例が多数存在するのではないかと考え、確定診断が初診時から 3 ヶ月以上を要した症例すなわち受診時に胸膜中皮腫であると確定されず、臨床経過中に中皮腫を疑われて最終的に確定診断された症例について検討した。

平成 15 年から 3 年間の胸膜中皮腫症例で、診断が確定するまで 3 ヶ月以上を要した症例は 51 例で、年齢は中央値 73 歳と高齢者が多かった。年齢別では、60 歳以下の若年者は、12 例 (24%) と少なかったが、生存期間は 11 ヶ月とよく、71 歳以上の高齢者は 27 例 (53%) と過半数を占めたが、予後も 4 ヶ月と著しく悪かった。高齢者では侵襲性のある診断方法が回避される傾向にあるとともに、標準治療がない胸膜中皮腫が疑われても、本人や家族が確定診断のために胸腔鏡下生検等を希望しないことも視われた。通常、高齢者の胸膜中皮腫は予後不良と報告されているが³⁾、診断が遅れることもその要因となっているものと思われた。実際に確定診断される前の臨床診断でも、6 例では胸水中 ADA が高値のため、結核性胸膜炎として治療されており、その臨床経過中に腫瘍性胸膜肥厚が出現したため、診断されていた。また、3 例では職業性石綿ばく露歴あり、臨床的に中皮腫よりは良性石綿胸水が疑われたため、経過観察中であった。しかし、大半の症例は原因不明の胸水貯留ということで経過観察をされていた。今回対象とした 51 例中 36 例には職業性石綿ばく露歴があったことから、これら症例に胸水が貯留した際には、早期から胸膜中皮腫を疑うべきであると思われた。

自覚症状の有無別では、今回は生存期間に差はなかったが、症例数が少なかったためと思われる。我々が既に報告した平成 15 年の胸膜中皮腫死亡者における調査研究でも、健診受診など自覚症状のない症例の予後 (健診発見 11.2 ヶ月、他疾患治療中 10.0 ヶ月) は、症状発見症例 (7.1 ヶ月) に比較して有意により結果を得ている²⁾。調査した胸膜中皮腫症例の大半では職業歴が詳細にカルテに記載されていなかったことが診断遅れ要因となったことは否めない。胸水貯留のある職業性石綿ばく露者では、胸膜中皮腫も考慮して確定診断を行うことが、予後改善に貢献するものと思われる。

早期診断を行う上で、胸部画像上の腫瘍性病変の有無は重要な所見と思われる。そこで、初診時の胸部 CT 画像の所見を検討した。その結果、胸膜に腫瘍を示唆する不整がない例では生存期間は 9 ヶ月と比較的良好であったが、軽度不整以上の腫瘍所見のある症例では 6 ヶ月以下で、特に高度不整のある症例では予後が悪かった。腫瘤形成型や高度不整所見があり、胸膜中皮腫が疑われるにもかかわらず、診断までの期間が長い症例もあった。これら症例では高齢であるなど、診断までに時間を要した個別な理由もあるものと思われる。

組織型別では、以前の報告²⁾のように上皮型あるいは二相型が肉腫型と比較して有意 ($p < 0.05$) に予後がよかった。治療別でも手術例は早期病変に限定されるため、予後が良好である。一方、化学療法も BSC に比較して有効であると言えるが、その大半は組織型が

上皮型であった。組織型が上皮型あるいは二相型の症例では CDDP+ALIMTA が使用できるようになったため、積極的に試みるべき治療と思われる⁴⁾。

中皮腫の確定診断までに要した期間は、平成 15 年では、11 ヶ月、平成 16 年では 8.5 ヶ月、平成 17 年では中央値 9 ヶ月であり、確定診断までに長期間を要していたが、平成 15 年に比較して、平成 16, 17 年には診断までの期間がわずかに短縮していた。それと呼応して、生存期間では平成 15 年では 6 ヶ月、平成 16 年が 9.5 ヶ月、平成 17 年が 13 ヶ月と生存期間が延長しており、早期診断による早期治療が行われていたものと思われる。特に平成 17 年 6 月には尼崎のクボタ神崎工場周辺住民に中皮腫が多発し、社会問題化したため、臨床的に中皮腫の早期診断および治療が考慮されたものと思われる。

確定診断までに長期間を要した症例の予後別では、初診後 6~23 ヶ月を要した症例では 10 ヶ月以上の予後が認められたが、意外にも 6 ヶ月未満と受診後比較的早期診断された症例では予後が 6 ヶ月とよくなかった。また、24 ヶ月以上を要した症例では 7.5 ヶ月とよくなかった。この原因については明らかではなかったため、症例を増やして検討する必要があると思われる。

【結論】

胸膜中皮腫症例のうち、大半は胸水貯留で発症するが、確定診断がなされずに結核性胸膜炎や良性石綿胸水さらには原因不明の胸水として経過観察される症例が存在することが判明した。これら症例のうち 70%は職業性石綿ばく露が認められるが、詳細な職業歴調査が行われていなかった。職業性石綿ばく露歴のある症例に胸水を認めた際には、胸膜中皮腫を疑って胸腔鏡等の精密検査を行うことが、早期診断・早期治療につながり、予後改善に貢献するものと考えられる。

【参考文献】

- 1) 加藤勝也. 遺族からの同意が得られた症例の調査結果 (2) レントゲン及び CT 画像からの解析. 平成 17 年度厚生労働科学特別研究報告書 2007, 27-32.
- 2) 玄馬顕一、岸本卓巳. 遺族からの同意が得られた症例の調査結果 (1) 症例データに基づく解析. 平成 17 年度厚生労働科学特別研究報告書. 2007, 13-26.
- 3) 岸本卓巳. 中皮腫の臨床診断と治療の現状 病理と臨床 22:675-680, 2004.
- 4) Vogelzang NJ, et al. Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma J Clin Oncol 21:2626-2644, 2003.

(5) 臨床病理学的検討による中皮腫死亡例（平成 15～17 年）の診断精度の解析

— 382 例の解析結果 —

井内 康輝 武島 幸男 岸本 卓巳 玄馬 顕一
青江 啓介 藤本 伸一 加藤 勝也

【研究目的】

中皮腫の発生率は、過去の輸入量・石綿使用量、石綿ばく露から中皮腫発生までの潜伏期間が約 40 年という疫学的事象を考えると、今後約 20 年間は上昇することが予想されている¹⁾。しかし、中皮腫は増加傾向にあるものの、実際に個々の医療者が中皮腫症例を経験することは比較的少なく、また、病理学組織学的にも極めて多彩な形態像、多彩な免疫組織化学的なプロファイルを示すことから、診断困難例が多く存在し、その診断精度には問題があることが指摘されてきた。中皮腫の確定診断は、臨床所見、画像所見、腫瘍マーカー、細胞診、組織診、適切な抗体を用いた免疫組織化学的染色などの検索を行って多角的に行う必要があるが、日本の中皮腫診断は必ずしもそれが十分行われているとは言い難い。

そこで、本研究では人口動態統計で把握されている中皮腫死亡例を臨床病理学的に再検討し、日本の中皮腫診断の実態や問題点を明らかにすることを目的とした。

【研究対象】

人口動態統計で把握された平成 15 年、平成 16 年、平成 17 年の中皮腫死亡例計 2742 例の中で、病理学的診断の根拠となる材料（組織診、細胞診など）が提供された 382 例（平成 15 年、16 年、17 年における中皮腫死亡例の 13.9%に相当する。）を研究対象とした（表 1）。なお、研究計画は岡山労災病院の倫理委員会にて承認済みである。

表 1. 検討症例数および日本の中皮腫死亡例数

	平成 15 年	平成 16 年	平成 17 年	総計
検討症例数	204	95	83	382
中皮腫死亡例数*	878	953	911	2742
検討率	23.2%	10.0%	9.1%	13.9%

*人口動態統計による。

【研究方法】

(1) 病理学的診断：

提供された病理材料（組織診・細胞診標本）について、H&E 染色、パパニコロウ染色による形態像の把握、および各種抗体を用いた免疫組織化学的染色を施行して判定を行った。免疫組織化学的検討は、上皮型中皮腫が疑われる場合は、Calretinin、D2-40、CAM5.2、CEA、TTF-1、Desmin、thrombomodulin、WT-1 などを、肉腫型中皮腫が疑われる場合は Calretinin、D2-40、CAM5.2、AE1/AE3、Desmin、SMA などを用いた。また必要に応じて CK7、CK20、EMA、CA19-9、SP-A、CA125、Ber-EP4、MOC-31、alpha-smooth muscle actin、myoglobin、myf-3、CD34、LCA、L26、UCHL-1、Estrogen Receptor などの抗体を用いて他の疾患との鑑別を行った。また、適宜、オートクレイブを用いた抗原賦活化を行った。

(2) 臨床病理学的検討会の実施：

平成 18 年 5 月 8 日、平成 18 年 6 月 12 日、平成 19 年 1 月 23 日、平成 19 年 9 月 12 日、平成 19 年 12 月 12 日、平成 20 年 1 月 22 日の 6 回にわたり、内科医 4 名（岸本卓巳、玄馬顕一、青江啓介、藤本伸一）、放射線科医 1 名（加藤勝也）、病理医 2 名（井内康輝、武島幸男）で、各症例について中皮腫としての診断が、臨床病理学的に妥当か否かの検討を行った。すなわち、画像所見、臨床経過、免疫組織学的検討を含む病理所見の見直しによる診断の妥当性の総合的判定を行った。

(3) 中皮腫診断の妥当性の判定

上記臨床病理学的検討に基づき、各例の中皮腫としての妥当性を、判定困難、カテゴリー 1（中皮腫でない）、カテゴリー 2（中皮腫でない可能性が高い）、カテゴリー 3（中皮腫か否かの判断が困難）、カテゴリー 4（中皮腫である可能性が高い）、カテゴリー 5（中皮腫である）の 6 段階に分けて判定した。

【結果】

(1) 診断カテゴリーの割合は、判定困難：19 例（5%）、カテゴリー 1：35 例（9%）、カテゴリー 2：30 例（8%）、カテゴリー 3：26 例（7%）、カテゴリー 4：58 例（15%）、カテゴリー 5：214 例（56%）となった。中皮腫の可能性が低いと考えられた症例、すなわちカテゴリー 1 と 2 をあわせると 382 例中の 17%となった。なお、経年的な診断カテゴリーの分布には大きな差は見られなかった（表 2）。

表 2. 診断カテゴリーの経年的分布

	平成 15 年		平成 16 年		平成 17 年		総 計	
	症例数	(%)	症例数	(%)	症例数	(%)	症例数	(%)
診断困難	12	(6)	2	(2)	5	(6)	19	(5)
1	21	(10)	8	(8)	6	(7)	35	(9)
2	6	(3)	15	(16)	9	(11)	30	(8)
3	17	(8)	4	(4)	5	(6)	26	(7)
4	33	(16)	13	(14)	12	(14)	58	(15)
5	115	(56)	53	(56)	46	(56)	214	(56)
総計	204	(100)	95	(100)	83	(100)	382	(100)

(2) 中皮腫でない、あるいは、中皮腫でない可能性が高いとされた例 (カテゴリー 1+2) の内訳は、男性では、胸膜例は、肺腺癌 14 例、肺多形癌 6 例、非小細胞性肺癌 1 例、線維性胸膜炎 8 例、肺癌肉腫 1 例、腎癌転移 1 例、肉腫 NOS 2 例、胸腺癌 1 例、悪性リンパ腫 1 例、孤立性線維性腫瘍 1 例、中皮細胞過形成 1 例、腹膜例は腺癌 1 例、反応性中皮細胞過形成 1 例、腎細胞癌 1 例であり、肺腺癌、肺多形癌、線維素性胸膜炎の占める割合が高かった (表 3-1)。

一方、女性では、胸膜例は、肺腺癌 3 例、肺多形癌 3 例、非小細胞性肺癌 1 例、線維性胸膜炎 1 例、悪性リンパ腫 1 例、孤立性線維性腫瘍 1 例、中皮細胞過形成 1 例であった。また、腹膜例では漿液性腺癌 6 例、腺癌 2 例、癌肉腫 2 例、肉腫 3 例と、女性生殖器あるいは女性腹膜に特有に発生する腫瘍が目立った。

また、診断困難とされた症例の多くは組織あるいは細胞が十分に得られていないことがその主因であった (表 3-2)。

中皮腫か否かの鑑別が困難であった症例、すなわちカテゴリー 3 症例は合計 26 例存在したが、その内訳は、上皮型中皮腫と腺癌の鑑別が問題となる例が 10 例、上皮型中皮腫と反応性中皮細胞過形成の鑑別が問題となる例が 8 例、線維形成型中皮腫と線維性胸膜炎の鑑別が問題となった例が 3 例などである。これらの症例の多くは、パパニコロウ染色のみによる細胞診、H&E 染色組織標本のみによる症例が多くを占め、また、十分な免疫組織化学的検討がなされていないものが目立った (表 3-3)。

表3-1. 中皮腫でないとされた症例の内訳 (カテゴリー1 or 2) (男性)

胸膜例	症例数
Pulmonary adenocarcinoma	14
Pulmonary pleomorphic carcinoma	6
Non-small cell lung carcinoma	1
Fibrous pleuritis	8
Pulmonary carcinosarcoma	1
Metastatic renal cell carcinoma	1
Sarcoma, NOS	2
Thymic carcinoma	1
Malignant lymphoma	1
Solitary fibrous tumor	1
Reactive mesothelial hyperplasia	1
腹膜例	症例数
Adenocarcinoma	1
Renal cell carcinoma	1
Reactive mesothelial hyperplasia	1

表3-2. 中皮腫でないとされた症例の内訳 (カテゴリー1 or 2) (女性)

胸膜例	症例数
Pulmonary adenocarcinoma	3
Pulmonary pleomorphic carcinoma	3
Non-small cell lung carcinoma	1
Fibrous pleuritis	1
Malignant lymphoma	1
Solitary fibrous tumor	1
Reactive mesothelial hyperplasia	1
腹膜例	症例数
Serous adenocarcinoma	6
Adenocarcinoma, NOS	2
Carcinosarcoma	2
Sarcoma, NOS	2
Rhabdomyosarcoma	1

表3-3. 中皮腫か否かの鑑別が困難であった症例（カテゴリー3症例）の内訳

診断名	症例数
Epithelioid mesothelioma vs Adenocarcinoma	10
Epithelioid mesothelioma vs Reactive mesothelial hyperplasia	8
Desmoplastic mesothelioma vs Fibrous pleuritis	3
"Epithelioid malignant tumor"	2
Sarcomatoid mesothelioma vs. Sarcoma, NOS	2
Biphasic mesothelioma vs Carcinosarcoma	1

(3) 組織診あるいは細胞診材料に免疫組織化学的染色を加味することにより、カテゴリー5症例の割合が増加し（免疫染色なしでのカテゴリー5の割合は3%であるのに対して、免疫染色を施した例のカテゴリー5の割合は69%）、免疫組織化学的染色が診断精度の向上に寄与していることが判った（表4）。

表4. 免疫組織化学的染色の有無と診断カテゴリーの相関

	免疫染色なし		免疫染色あり	
	症例数	(%)	症例数	(%)
診断困難	13	(18)	6	(2)
1	9	(12)	26	(8)
2	10	(14)	20	(6)
3	14	(19)	12	(4)
4	25	(34)	33	(11)
5	2	(3)	212	(69)
総計	73	(100)	309	(100)

(4) 胸膜発生例（計325例）では、カテゴリー5が57%、カテゴリー4が15%、カテゴリー3が7%、カテゴリー2あるいは1が15%、判定困難が6%であった。一方、腹膜発生例（計50例）では、カテゴリー5が48%、カテゴリー4が16%、カテゴリー3が4%、カテゴリー1あるいは2が32%であった。このことは腹膜例の方がより診断が困難であることを示している（表5）。

(5) 男性例(311例)では、カテゴリー5が60%、カテゴリー4が16%、カテゴリー3が7%、カテゴリー2あるいは1が13%、判定困難が4%であった。一方、女性例(71例)では、カテゴリー5が38%、カテゴリー4が13%、カテゴリー3が4%、カテゴリー1あるいは2が35%、診断困難が10%であった。このことは女性例の方がより診断が困難であることを示唆した（表6）。

表 5. 発生部位ごとの診断カテゴリーの分布

	胸膜		腹膜		心膜		精巣鞘膜		部位不明	
	症例数	(%)	症例数	(%)	症例数	(%)	症例数	(%)	症例数	(%)
診断困難	19	(6)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
1	23	(7)	11	(22)	1	(25)	0	(0)	0	(0)
2	25	(8)	5	(10)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
3	24	(7)	2	(4)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
4	48	(15)	8	(16)	2	(50)	0	(0)	0	(0)
5	186	(57)	24	(48)	1	(25)	1	(100)	2	(100)
総計	325	(100)	50	(100)	4	(100)	1	(100)	2	(100)

表 6. 性別による診断カテゴリーの分布

	男性		女性	
	症例数	(%)	症例数	(%)
診断困難	12	(4)	7	(10)
1	18	(6)	17	(24)
2	22	(7)	8	(11)
3	23	(7)	3	(4)
4	49	(16)	9	(13)
5	187	(60)	27	(38)
総計	311	(100)	71	(100)

また、性別・部位別に分けて、診断カテゴリーの分布を見ると、これらの傾向がより顕著となり、特に女性腹膜例の診断に問題がある例が多かった。すなわち、臨床的に女性腹膜中皮腫とされていた例は 18 例存在したが、カテゴリー 5 の例は 1 例しかなかった(表 7)。

(6) 中皮腫の原発部位の胸腹比、すなわち胸膜発生症例数と腹膜発生症例数の比は、カテゴリー 4 では 6.0、カテゴリー 5 では 7.8 であるが、カテゴリー 1 では 2.1、カテゴリー 2 では 5.0 であり、カテゴリー 3 例を除くと、診断カテゴリーが高いものほど胸腹比は高値を示した(表 8)。

(7) 中皮腫の男女比は中皮腫である可能性が高いカテゴリー 4 では 5.4、カテゴリー 5 では 6.9 であった。一方、中皮腫の可能性の低いカテゴリー 2 は 2.8、カテゴリー 1 は 1.1 であった。これは、女性中皮腫死亡例に診断の疑義のある例が比較的多く含まれていることによる(表 9)。

(8) カテゴリー 4 (58 例) およびカテゴリー 5 (214 例) 症例の組織亜型別の比率は、前

者では上皮型 57%、肉腫型 29%、二相型 9%、線維形成型 5%であり、後者では上皮型 70%、肉腫型 14%、二相型 12%、線維形成型 4%であった。このことは肉腫型や線維形成型の診断が、上皮型、二相型に比べ、より困難であることを示している（表 10）。

表 7. 性別・部位別ごとの診断カテゴリーの分布

	男性				女性			
	胸膜	(%)	腹膜	(%)	胸膜	(%)	腹膜	(%)
診断困難	12	(4)	0	(0)	7	(14)	0	(0)
1	18	(7)	0	(0)	5	(10)	11	(61)
2	19	(7)	3	(9)	6	(12)	2	(11)
3	22	(8)	1	(3)	2	(4)	1	(6)
4	43	(16)	5	(16)	5	(10)	3	(17)
5	162	(59)	23	(72)	24	(49)	1	(6)
総計	276	(100)	32	(100)	49	(100)	18	(100)

表 8. 診断カテゴリー別の胸腹比

	胸膜症例数	腹膜症例数	胸腹比
診断困難	19	0	NA
1	23	11	2.1
2	25	5	5.0
3	24	2	12.0
4	48	8	6.0
5	186	24	7.8
総計	325	50	6.5

NA: not calculate

表 9. 診断カテゴリーによる男女比の分布

	男性例数	女性例数	男女比
診断困難	12	7	1.7
1	18	17	1.1
2	22	8	2.8
3	23	3	7.7
4	49	9	5.4
5	187	27	6.9
総計	311	71	4.4

表10. カテゴリー4およびカテゴリー5症例における組織亜型の分布

	Category 4		Category 5	
	症例数	(%)	症例数	(%)
上皮型	33	(57)	150	(70)
肉腫型	17	(29)	31	(14)
二相型	5	(9)	26	(12)
線維形成型	3	(5)	7	(4)
総計	58	(100)	214	(100)

【考察】

今回の検討は、人口動態統計死亡調査票に「中皮腫」と記載された例の臨床病理学的検討であり、死亡例であること、協力施設の種類、送付材料の種類などのバイアスを考慮する必要があるが、日本における中皮腫診断の問題点の一端を明らかにすることができた。

すなわち、組織型では、上皮型中皮腫と肺腺癌の鑑別、肉腫型あるいは線維形成型中皮腫と肺多形癌あるいは線維性胸膜炎の鑑別が問題となった例が比較的多く存在することや、腹膜例、女性例では確診例の割合が低い傾向があることが示唆された²⁾。

本研究では肺腺癌を上皮型中皮腫としていた例がカテゴリー1 or 2症例で最も多かった。肺腺癌は時として、胸膜に沿った発育形態(pseudomesotheliomatous adenocarcinoma)や、肺内に進展し肺胞壁に沿った細気管支肺胞上皮癌様の増殖パターン(lepidic growth)を示すことがあり、肉眼的、組織学的な鑑別が困難な場合がある。両者の鑑別には様々な免疫組織化学的検討の報告がある³⁾。我々の以前の検討では、calretinin、WT-1、thrombomodulinを陽性マーカーとし、CEAを陰性マーカーとした抗体パネルが最も両者の鑑別に有用であることが示唆されたが⁴⁾、今後、さらに両者の鑑別に有用な抗体の組み合わせの検討を行うべきである。

肉腫型中皮腫と肺多形癌との鑑別は、特に後者に明瞭な腺癌や扁平上皮癌などの成分が存在しない場合、両者の鑑別に有用な免疫組織化学的染色に利用可能なマーカーが明確にされていない現状では、画像所見を含めた臨床経過(初発部位、病変の主座等)を加味して診断することが重要である⁵⁾。しかし、厳密には切除材料や剖検材料による病変全体の確認による原発部位の確定が必要であろう。それとともに、今後、両者の鑑別に資する抗体の開発が必要と考えられる。

また、胸膜例では、線維性胸膜炎が線維形成型中皮腫とされている場合が比較的多く見られた。両者の鑑別点は前者では、“zonation”と称される細胞密度の移行像、すなわち、胸腔側で細胞密度が高く、胸壁側では低くなる所見や、胸膜表面に対して垂直に伸びる毛細血管の増生があるのに対して、後者では“zonation”はなく、いずれかの部分に壊死巣や明らかな異型を呈する紡錘形細胞の増殖像が存在する点が挙げられている⁶⁾。しかし、この事象