

門、横隔膜)に重なっている肺の領域の認識を容易にするため3次元画像を作成した。また、CT画像上の肺結節の位置座標と、胸部正面写真上の対応する肺結節の位置座標を同期させ、CT画像上の肺結節の局在が胸部正面写真上のどの部位に投影されるか理解できるように設定した。臨床編として死角に重なる肺がんの症例の胸部正面写真と胸部CTを用い肺がん結節の局在を学習できるように設定した。

DおよびE. 考察および結論

本ソフトウェアは、胸部正面写真上の死角に重なる肺がん結節の局在診断を支援する教育手法のひとつとして有用であると考え。今後、本ソフトウェアはがん対策情報センターの「がん診療画像レファレンスデータベース」上に公開を予定している。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Kakinuma R, et al. Performance evaluation of 4 measuring methods of ground-glass opacities for predicting the 5-year relapse-free survival of patients with peripheral nonsmall cell lung cancer: a multicenter study. *Journal of Computer Assisted Tomography*. 32(5): 792-798, 2008

2. 石垣陸太、柿沼龍太郎、他 肺がん CT 検診の業務支援システム 電子情報通信学会論文誌 J91-D(10): 2550-2558, 2008
3. Gomi S, Kakinuma R, et al. Low-dose CT screening for lung cancer with automatic exposure control: phantom study. *Radiological Physics and Technology* 1: 244-250, 2008
4. Terauchi T, Kakinuma R, et al. Evaluation of whole body cancer screening using ¹⁸F-2-deoxy-2-fluoro-D-glucose positron emission tomography: a preliminary report. *Annals of Nuclear Medicine* 22: 379-385, 2008

2. 学会発表

1. 柿沼龍太郎 半年毎の肺がん CT 検診で見えられた肺がんの腫瘍倍加時間の検討 日本CT検診学会 2009. 2. 14

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
岸本卓巳	悪性胸膜中皮腫	宮城征四郎 監修	呼吸器病レジデントマニュアル 第4版	医学書院	東京	2008	331-334
岸本卓巳	総論：胸膜中皮腫の診断		日本臨床 増刊号 肺癌 基礎・臨床研究のアップデート	日本臨床社	大阪	2008	230-235
岸本卓巳	アスベスト関連疾患 早期発見・診断の手引-中皮腫の早期発見率の向上をめざして		アスベスト関連疾患 早期発見・診断の手引-中皮腫の早期発見率の向上をめざして	日本労務研究会	東京	2008	24-31 39-40
井内康輝	病理からみた石綿関連疾患	森永謙二	石綿ばく露と石綿関連疾患	三信図書	東京	2008	209-230
櫛谷 桂、井内康輝、他	中皮細胞増殖の良・悪性の病理組織学的鑑別診断	加藤治文、井内康輝他	MOOK 肺癌の臨床 2008-2009	篠原出版新社	東京	2008	353-360
河野秀和、井内康輝、他	中皮腫発生に関わるエピジェネティクス	加藤治文、井内康輝他	MOOK 肺癌の臨床 2008-2009	篠原出版新社	東京	2008	345-352

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
金子昌弘	がんを見つけないのが理想のがん検診	日本がん検診・診断学会	15(2)	87	2008
金子昌弘	症例報告の書き方について	気管支学	30(3)	119-121	2008
金子昌弘、土田敬明	診断機器の現状と将来の展望 気道領域	日本気管食道科学会報	59(5)	439-444	2008
江口研二	臨床研究II 肺癌検診 肺癌基礎・臨床研究のアップデート	日本臨床66	増刊号6	205-210	2008
江口研二	予防と早期発見 肺癌検診	医学のあゆみ	224(13)	1017-1021	2008

江口研二、 関 順彦	低線量CT検診の現状と展望 胸部写真による肺癌検診の 動向	呼吸と循環	56(5)	453-456	2008
堀明子、高野 利実、関順彦、 江口研二	特集 呼吸器疾患の診断に役 立つ臨床検査 肺癌を疑う 時の腫瘍マーカーの利用法	呼吸器科	13(4)	344-347	2008
江口研二、 関 順彦	解説 低線量CTを用いた 肺癌検診	呼吸器科	14(5)	449-452	2008
江口研二、 太田修二、 関 順彦、	肺癌診断のコツと画像診断 における最近の話題 特集 肺癌生存延長の謎	内科	103(2)	231-236	2009
Maeshima AM Asamura H, Matsuno Y, et al.,	Immunohistochemical expres sion of TTF-1 in various cytological subtypes of primary lung adenocarcino ma, with special referenc e to intratumoral heterog eneity.	Pathol Int	58	31-37	2008
Kunitoh H, Asamura H, et al;Japan Clinical Oncology Group.	Phase II trial of preoper ative chemoradiotherapy f ollowed by surgical rese ction in patients with sup erior sulcus non-small-ce ll lung cancers: report o f Japan Clinical Oncology Group trial 9806.	J Clin Oncol	26	644-649	2008
Asamura H.	Minimally invasive approa ch to early, peripheral a denocarcinoma with ground -glass opacity appearanc e.	Ann Thorac Surg	85	S701-704	2008
Kawaguchi T, Asamura H et al.,	The impact of residual tu mor morphology on prognos is, recurrence, and fistu la formation after lung c ancer resection.	J Thorac Oncol	3	599-603	2008
Watanabe S, Asamura H, e t al.,	Superior and basal segmen t lung cancers in the low er lobe have different ly mph node metastatic pathw ays and prognosis.	Ann Thorac Surg	85	1026-1031	2008
Asamura H.	Minimally invasive open s urgery approach.	Thorac Sug Clinic	18	269-273	2008

Travis WD, Asamura H, et al.; International Staging Committee and Participating Institutions.	The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the inclusion of broncho-pulmonary carcinoid tumors in the forthcoming (seventh) edition of the TNM Classification for Lung Cancer.	J Thorac Oncol	3	1213-1223	2008
Lim E, Asamura H, et al.,	Proceedings of the IASLC International Workshop on Advances in Pulmonary Neuroendocrine Tumors 2007.	J Thorac Oncol	3	1194-1201	2008
Kuribayashi H, Asamura H, et al.,	Clinicopathological analysis of primary lung carcinoma with heterotopic ossification.	Lung Cancer			In print
Shibata T, Asamura H, et al.,	Cancer related mutations in NRF2 impair its recognition by Keap1-Cul3 E3 ligase and promote malignancy.	Proc Natl Acad Sci USA	105	13568-135673	2008
Kawachi R, Asamura H, et al.,	Clinical application of costal coaptation pins made of hydroxyapatite and poly-L-lactide composite for posterolateral thoracotomy.	Eur J Cardiothorac Surg	34	510-513	2008
Yakushiji S, Asamura H, et al.,	Computed tomographic findings and prognosis in thymic epithelial tumor patients.	J Comput Assist Tomogr	32	799-805	2008
Kunitoh H, Asamura H, et al.,	A randomised phase II trial of preoperative chemotherapy of cisplatin-docetaxel or docetaxel alone for clinical stage IB/II non-small-cell lung cancer: results of a Japan Clinical Oncology Group trial (JCOG 0204).	Br J Cancer			In print
Fukui T, Asamura H, et al.,	Prospective study of the accuracy of EGFR mutational analysis by high-resolution melting analysis in small samples obtained from patients with non-small cell lung cancer.	Clin Cancer Res	14	4751-4771	2008

Maeshima AM, Asamura H, Matsuno Y, et al.,	Histological evaluation of the effect of smoking on peripheral small adenocarcinomas of the lung.	J Thorac Oncol	3	698-703	2008
Takeda Y, Asamura H, Matsuno Y, et al.,	Analysis of expression patterns of breast cancer-specific markers (Mammaglobin and Gross cystic disease fluid protein-15) in lung and pleural tumors.	Arch. Pathol. Lab. Med.	132(2)	239-243	2008
Ishizumi T, Matsuno Y, et al.,	Mucoepidermoid carcinoma of the lung: High-resolution CT and histopathologic findings in five cases.	Lung Cancer	60(1)	125-131	2008
Kohno T, Matsuno Y, et al.,	Association of KRAS polymorphisms with risk for lung adenocarcinoma accompanied by atypical adenomatous hyperplasias.	Carcinogenesis	29(5)	957-963	2008
Iwakawa R, Matsuno Y, et al.,	Association of p16 homozygous deletions with clinicopathologic characteristics and EGFR/KRAS/p53 mutations in lung adenocarcinoma.	Clin. Cancer Res.	14(2)	3746-3753	2008
Hanada S, Matsuno Y, et al.,	Expression profile of early lung adenocarcinoma: identification of MRP3 as a molecular marker for early progression.	J. Pathol.	216	75-82	2008
Tsuta K, Asamura H, Matsuno Y, et al.,	Cytological features of signet-ring cell carcinoma of the lung: comparison with the goblet-cell-type adenocarcinoma of the lung.	Diagn. Cytopathol.	37(3)	159-163	2008
Nakanishi H, Matsuno Y, et al.,	Whole genome comparison of allelic imbalance between noninvasive and invasive small-sized lung adenocarcinomas.	Cancer Res.	69(4)	1615-1623	2008
Kuribayashi H, Matsuno Y, et al.,	Clinicopathological analysis of primary lung carcinoma with heterotopic ossification.	Lung Cancer			2009 (in press)

Mizutani E, Matsuno Y, et al.,	Minute pulmonary meningothelial-like nodules: clinicopathologic analysis of 121 patients.	Hum. Pathol.			2009 (in press)
楠本昌彦	系統的画像診断 ①肺腫瘍性病変のCT診断の進め方	呼吸	27(2)	154-157	2008
楠本昌彦、渡辺裕一、金子昌弘	画像診断—CT診断	日本臨床	66(S6)	254-257	2008
楠本昌彦、渡辺裕一、荒井保明	CTによる肺癌画像診断の進歩	日本胸部臨床	67	S131-135	2008
Yakushiji S, Matsuno Y, Asamura H, Kusumoto M, et al.,	Computed tomographic findings and prognosis in thymic epithelial tumor patients.	J Comput Assist Tomogr	32(5)	779-805	2008
岸本卓巳	アスベストによる胸膜中皮腫早期病変を見逃さないために	Modern Physician	28	100-101	2008
Maeda M, Kishimoto T, et al.,	Immunological changes in mesothelioma patients and their experimental detection.	Clin med Circulatory, Respiratory, and Pulmonary Medicine	2	11-17	2008
Miura Y, Kishimoto T, et al.,	Immunological alterations found in mesothelioma patients and supporting experimental evidence.	Environ Health Prev Med	13	55-59	2008
岸本卓巳	アスベスト関連疾患への対応	総合臨床	57	1635-1636	2008
岸本卓巳	胸膜中皮腫の疫学と診断	Modern Physician	28	908-911	2008
岸本卓巳	アスベスト関連疾患の診断の進め方	Surgery Frontier	15	133-137	2008
加藤勝也、岸本卓巳、他	悪性中皮腫の画像診断	Surgery Frontier	15	142-147	2008
岸本卓巳	石棉による胸膜病変	呼吸	27	581-585	2008
岸本卓巳、他	胸膜中皮腫の診断と治療	肺癌	48	165-170	2008
岸本卓巳、加藤勝也	アスベスト関連疾患の画像診断1.中皮腫	日本医事新報	4402	53-56	2008
岸本卓巳、井内康輝、武島幸男、他	臨床病理学検討による中皮腫死亡例の診断精度の解説研究(平成19年度厚生労働科学研究)	産業医学ジャーナル	31	4-7	2008
岸本卓巳	胸膜中皮腫および良性石棉胸水	日本胸部臨床	67	922-929	2008

Kimura K, Toyooka S, <u>Kishimoto T</u> , et al.,	The aberrant promoter methylation of BMP3b and BMP6 in malignant pleural mesotheliomas	Oncol Rep	20	1265-1268	2008
Takeshima Y., <u>Inai K.</u> et al.	A useful antibody panel for differential diagnosis between peritoneal mesothelioma and ovarian serous carcinoma in Japanese cases	Am J Clin Pathol	130	771-779	2008
<u>Inai K.</u>	Pathology of mesothelioma	Environ Health Prev Med	13	60-64	2008
<u>井内康輝</u>	中皮腫の病理	Surgery Frontier	15	43-48	2008
<u>Kakinuma R</u> , et al.	Performance evaluation of 4 measuring methods of ground-glass opacities for predicting the 5-year relapse-free survival of patients with peripheral nonsmall cell lung cancer: a multicenter study.	Journal of Computer Assisted Tomography	32(5)	792-798	2008
石垣陸太、 <u>柿沼龍太郎</u> 、 <u>江口研二</u> 、他	肺がんCT検診の業務支援システム	電子情報通信学会論文誌	J91-D (10)	2550-2558	2008
Gomi S, <u>Kakinuma R</u> , Moriyama N, et al.	Low-dose CT screening for lung cancer with automatic exposure control: phantom study.	Radiological Physics and Technology	1	244-250	2008
Terauchi T, <u>Kakinuma R</u> , et al.	Evaluation of whole body cancer screening using ^{18}F -2-deoxy-2-fluoro-D-glucose positron emission tomography: a preliminary report.	Annals of Nuclear Medicine	22	379-385	2008

IV. 研究成果の刊行物・別刷

日本臨牀 66 卷 増刊号 6 (2008 年 8 月 28 日発行) 別刷

肺 癌

—基礎・臨床研究のアップデート—

臨床研究 III. 診 断

総論：胸膜中皮腫の診断

岸本卓巳

総論：胸膜中皮腫の診断

Diagnosis of pleural mesothelioma

岸本卓巳

Key words : 胸膜中皮腫, 石綿曝露, ヒアルロン酸, 可溶性メソテリン関連タンパク, オステオポンチン

はじめに

石綿曝露によって発生する中皮腫の頻度は我が国でも増加しており、死亡者数は1995年には500例だったが、2006年には1,050例と初めて1,000人を超えた。そして、今後20-30年間は更に増加することが予想されている。現在、中皮腫と診断されると労災補償されるか、石綿健康被害救済法により救済を受け、治療費などが国から支払われることになっている。しかし、中皮腫は診断が難しいので、確実な診断方法による確定診断を行うことが求められている。

1. 臨床所見と職業歴

中皮腫の発生部位は約80%が胸膜で、腹膜は約20%であり、心膜と精巣鞘膜は併せてもわずかである。職業性石綿曝露による症例が多いことから男性例が多く、胸膜中皮腫では男女比はおよそ6:1と報告されている。平成15年の我が国の中皮腫死亡例のうち確定診断された症例検討でも、男女比は6.3:1だった。しかし、環境曝露が指摘されているトルコでは1.4:1と比較的女性が多く、近隣曝露による発生例でも女性の方が多くことが報告されている¹⁾。発症年齢は50-70歳代が多く、60歳代後半にピークがある。自覚症状では胸痛と呼吸困難を主訴とする場合が多く、次に咳、倦怠感、発熱だ

が、無症状で検診や他疾患治療中に偶然胸水を指摘されて診断される症例も少なくない。自覚症状例では当初、労作時呼吸困難を訴えるようになるが、次第に安静時にも呼吸困難が起こるようになる。また、胸痛の特徴は持続的で、限局しない痛みである。胸痛を主訴とする症例では近接する周囲の組織臓器への浸潤があることが多いため、予後不良の兆候とされる²⁾。

職業歴では、石綿曝露が明らかな造船所における作業者が最も多く、次いで保温作業、建築作業、電気工事作業だが、石綿初回曝露から中皮腫発生までの潜伏期間は40年以上である。そのため、中皮腫を疑った場合には、就職時からの詳細な職業歴とともに住居歴や家族の職業歴の調査も必要である。

2. 臨床検査データからの診断

a. Mesothelin

現在、我が国ではまだ認められていないが、海外で認可されている血清マーカーとして、可溶性メソテリン関連タンパク(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40kDaの糖タンパクであるが、その可溶性タンパクのモノクローナル抗体であるSMRP³⁾は中皮腫患者の約90%が陽性を示し、中皮腫以外の胸膜疾患では陽性率が0%、胸膜以外の肺悪性腫瘍、

Takumi Kishimoto: Respiratory Center for Labors, Okayama Rosai Hospital 岡山労災病院 勤労者呼吸器病センター

胸膜以外の炎症性呼吸器疾患では数%で、中皮腫の特異性が有意に高いと報告されている。中皮腫、転移性胸膜炎、良性石綿胸水を対象として、血清 SMRP を測定した場合に、中皮腫ではその他の疾患に比べて高いとする報告⁶⁾もある。また、組織型では上皮型では高値を示すが、肉腫型や二相型の一部では高値を示さず、診断的価値が低いとする報告⁵⁾、更には卵巣癌や膵臓癌などの癌腫あるいは高血圧症など循環器疾患の一部でも高値となることが知られており、特異性にいささか問題もあるようである。

胸水中 SMRP についても、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⁶⁾されている。今後我が国でも、保険適用になることが期待される。

b. Megakaryocyte potentiating factor

mesothelin の N 末端の 31 kDa のフラグメントである血清 megakaryocyte potentiating factor は健康人を対照とした場合に、中皮腫患者では 91% が高値を示し、なおかつ腹膜中皮腫の術後に有意に低下していることから、中皮腫治療の指標となる⁸⁾と報告されている。

c. オステオポンチン

血清オステオポンチンは胸膜中皮腫症例では石綿曝露者や石綿曝露のない健康者より有意に高いと報告されている。特に、stage I の胸膜中皮腫症例では石綿曝露のみの症例と比較して有意に高値を示すため、胸膜中皮腫の早期診断上有用であると報告されている⁷⁾。しかし、卵巣癌、大腸癌、乳癌などの多数の癌腫に陽性を示すことから転移性胸膜炎との鑑別にはならないとする報告もある⁸⁾。胸水マーカーとしてのオステオポンチンは非悪性の胸水に比較して、有意に高値であると報告されている⁹⁾。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、中皮腫細胞と反応中皮細胞との鑑別にはならないとする報告もある。胸膜中皮腫との鑑別が難しい良性石綿胸水や結核性胸膜炎との鑑別が必要である¹⁰⁾。また、肺癌をはじめとする癌性胸膜炎の際にも高値を示すことも知られているため、他のマーカーとの併用が必要である。

d. CEA

血清 CEA は胸膜中皮腫では通常低値を示し、肺腺癌で高値を示すことが多いことから、両者の鑑別には有用である。胸水中 CEA は血清 CEA 同様、上昇しないのが胸膜中皮腫の特徴であり、CEA のカットオフ値を 5.0 ng/mL とした場合に 97% が陰性になるため、CEA が 10 ng/mL 以上の症例ではむしろ癌腫を考慮すべきである。

e. ヒアルロン酸

胸膜中皮腫の胸水の性状は滲出性だが、血性である症例はむしろ少なく、淡黄色であることが多い。胸膜中皮腫の診断に有用な胸水検査としてヒアルロン酸がある。胸水中ヒアルロン酸のカットオフ値を 100,000 ng/mL とした場合、診断価値が高いことが知られている。著者らの検討でも、胸膜中皮腫であると診断した症例のうち 38% が 100,000 ng/mL 以上であったが、癌性胸膜炎では 3% で、中咽頭癌胸膜転移の 1 症例のみであった。そのほか、良性石綿胸水や非悪性の胸膜炎ではすべて 100,000 ng/mL 以下であったため、100,000 ng/mL 以上を示す場合は中皮腫を疑って精密検査を行うべきである¹¹⁾。

f. 細胞診

胸水細胞診での胸膜中皮腫の診断率は 33-84% である。球状あるいは乳頭状集塊などの大細胞集塊としてみられ、二核細胞の出現頻度が高く、8核以上の多核巨細胞がしばしば認められる。肉腫型中皮腫の場合には体腔液中に通常は腫瘍細胞が出現しないが、出現する場合には核形不整な腫瘍細胞を示す。そのため、通常は上皮型中皮腫と腺癌の鑑別が必要になる。中皮細胞マーカーとしては calretinin, cytokeratin 5/6, D2-40, 腺癌マーカーとしては CEA, MOC-31, BerEP4, TTF-1 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ている¹²⁾。まずは、calretinin 陽性で、CEA が陰性を示すことが必要となる。

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) が期待されている。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¹³⁾。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型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、肉腫型では全経過を通じて陽性率が低い。肺腺癌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とする報告もある。胸水ヒアルロン酸が30,000 ng/mL以上であると細胞診による中皮腫の正診率の感度が上がる¹⁴⁾。また、確定診断の一助として、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微絨毛を持つため、肺腺癌などとの鑑別に有用である。

3. 画像診断

a. 胸部X線

胸部X線上の胸膜中皮腫の特徴は片側性胸水貯留、不整形な胸膜肥厚(図1)、胸膜腫瘍像であり、パターンはこれらの組み合わせとなる。胸水貯留は胸膜中皮腫の80%以上で認められる所見である。

b. 胸部CT

胸部CTでは、多発小結節状あるいは辺縁が不整な胸膜肥厚像(pleural rind)(図2)を示し、縦隔が患側にシフトし、胸郭が狭小化することもある。進行例では1cm以上の不整な胸膜肥厚像と胸壁浸潤像、比較的早期病変の場合には縦隔側胸膜肥厚像(図3)にも注意が必要である。しかし、早期病変の場合にはこのような所見を全く認めないため、原因不明の胸膜炎あるいは結核性胸膜炎と診断されて、経過観察あるいは結核の治療がなされていた症例も少なくない。そして、上述のような典型像を呈して、初めて胸膜中皮腫と診断されている症例も少なくない。厚みのある胸膜プラークやびまん性胸膜肥厚との鑑別には造影効果が重要で、胸膜肥厚部分が造影される場合(図3)には、胸膜中皮腫を疑う。また、頻度は少ないが、胸壁腫瘍に類似した限局性腫瘍形成型を呈することもあるが、あくまでも胸膜腫瘍の形態(extrapleural sign)をとり、

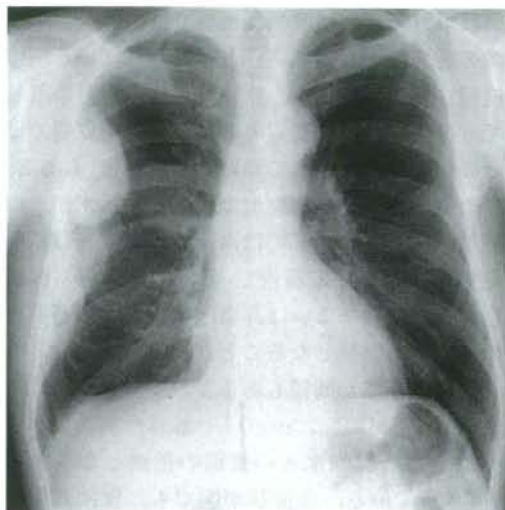


図1 胸水を伴わない腫瘍形成型の中皮腫症例の胸部X線正面写真

右上肺野胸膜に沿った腫瘍病変を認める。胸膜腫瘍を示唆する extrapleural sign を認める。

病変の首座が肺実質にある pleomorphic 型肺癌(肺癌肉腫)とは画像上異なることには注意を要する。この型の肺癌は肉腫型あるいは二相型中皮腫に類似する組織型を呈するため、鑑別が難しいことから、画像所見が鑑別に重要になる。

c. MRI

MRIでは中皮腫はT1強調像にて低信号、T2強調像で中等度信号を示す。CTに比較して、局所浸潤の有無の評価に優れる。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他疾患との鑑別に有用である。また、造影により、腫瘍の縦隔浸潤、経横隔膜進展の有無とともに早期病変である部分的な胸膜肥厚や葉間裂への腫瘍浸潤が明らかとなる。

d. PET

腫瘍性病変と炎症性胸膜肥厚の鑑別には2-fluoro-2-deoxy-D-glucose(FDG)-positron emission tomography(PET)も有用である。standardized uptake value(SUV)は胸膜中皮腫では良性胸膜疾患に比べて有意に高値を示す。SUV値はstagingにおいてT因子と関連性を示す。また、遠隔転移の診断には有用だが、N2リンパ節を代表とするリンパ節転移の陽性率は高

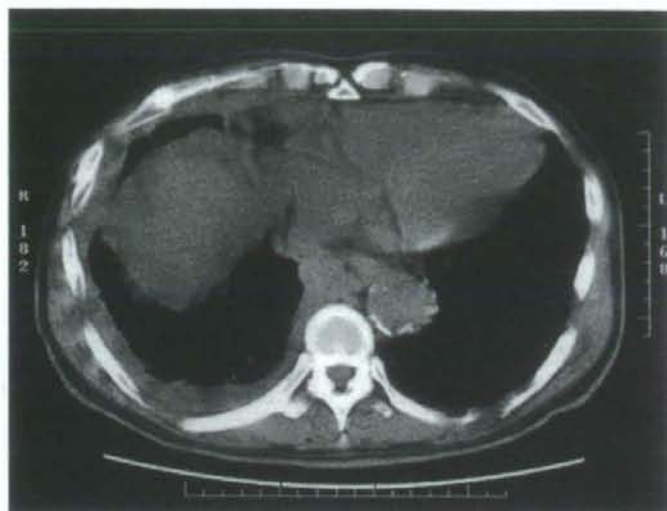


図2 びまん性腫瘍性胸膜肥厚を示す
胸膜中皮腫症例の胸部 CT 写真

胸膜肥厚は不整形を示すため、非悪性のびまん性
胸膜肥厚とは画像から鑑別できる。

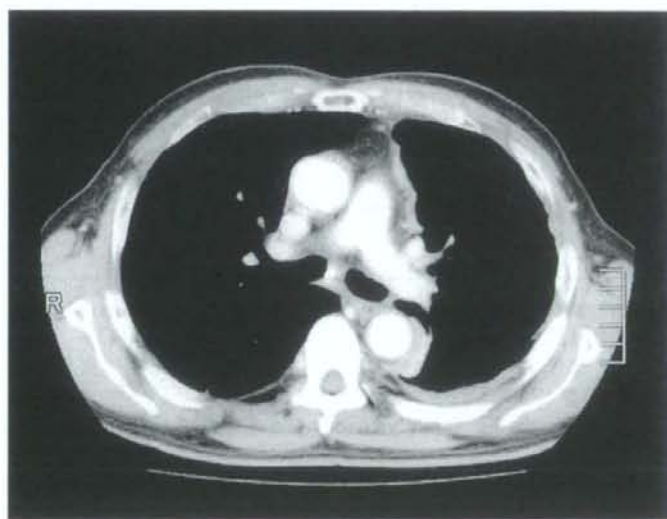


図3 比較的早期の胸膜中皮腫の造影 CT 写真

左縦隔側胸膜は不整形肥厚を示すとともに造影効果を認める。

くない。また、早期病変の場合の陽性率も高くないので、胸膜肺全摘出術の適応や良性石綿胸水や他の胸膜炎との鑑別に際してのPETによる評価には慎重であるべきである。

最後に、石綿曝露によって発生する胸膜ブランクあるいは石綿肺の存在を画像上認めることは中皮腫を疑う所見として重要なので、職業歴と同様、必ずこれら所見の有無についてチェックしておく必要がある。

4. 確定診断方法と胸腔鏡所見

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約80%で有用である。一方、胸腔鏡下生検で組織診断を行うことが推奨されており、確定診断率も更に上がる。局所麻酔下胸腔鏡による中皮腫の診断は安全でかつ診断率も良いことが報告されているが、組織標本が小さく、胸膜の全層が採取されていない場合には反応中皮細胞すなわち、線維性胸膜炎との鑑別が難しいこともある¹⁵⁾。

通常、胸膜中皮腫の胸腔鏡下肉眼所見としては隆起型と肥厚型に分けられる。隆起型は図4のごとく、隆起性腫瘍が胸膜から胸腔に突出したような像としてみられる。一方、肥厚型は中皮下を腫瘍が進展するため、胸膜が肥厚して胸壁が透見できにくいという所見を示す。胸腔鏡下胸膜生検の場合には肉眼的な観察が可能であるので、胸部画像を駆使しても診断困難な比較的早期病変の場合も、微妙な胸膜の色調の違いや隆起から腫瘍性病変を見いだすことができる。しかし、内視鏡的に全く異常を認めない症例も存在するので、その際にはなるべく全層性生検を行うべきである。

開胸生検では十分に観察し組織も十分量を取



図4 胸腔鏡下の胸膜中皮腫肉眼所見
ポリープ様の隆起が腫瘍である(隆起型中皮腫)。

取できるため診断率が更に高率になる。しかし、生検の際に腫瘍が術部あるいはカテーテル挿入部位から周囲に進展することもあるため、局所放射線療法など検査後の対応も必要になることがある。病理組織学的な診断は細胞診の項で示した免疫染色法を用いる方法が一般的だが、‘組織診断’の各論文を参照していただきたい。

■ 文 献

- 1) Bang KM, et al: Malignant mesothelioma mortality in the United States, 1999–2001. *Int J Occup Environ Health* 12: 9–15, 2006.
- 2) 三浦溥太郎: 中皮腫—臨床 職業性石綿ばく露と石綿関連疾患—基礎知識と労災補償—(森永謙二編), p184–188, 三信図書, 2005.
- 3) Robinson BWS, et al: Mesothelin-family proteins and diagnosis of mesothelioma. *Lancet* 362: 1612–1616, 2003.
- 4) Scherpereel A, et al: Soluble mesothelin-related peptides in the diagnosis of malignant pleural mesothelioma. *Am J Respir Crit Care Med* 173: 1155–1160, 2006.
- 5) Grigoriu BD, et al: Utility of osteopontin and serum mesothelin in malignant pleural mesothelioma diagnosis assessment. *Clin Cancer Res* 13: 2928–2935, 2007.
- 6) Scherpereel A, Lee YC: Biomarkers for mesothelioma. *Curr Opin Pulm Med* 13: 339–343, 2007.
- 7) Pass H, et al: Asbestos exposure, pleural mesothelioma, and serum osteopontin levels. *N Engl J Med* 353: 1564–1573, 2005.
- 8) Onda M, et al: New monoclonal antibodies to mesothelin useful for immunohistochemistry, fluorescence-activated cell sorting western blotting and ELISA. *Clin Cancer Res* 11: 5840–5846, 2005.
- 9) Hiraki A, et al: Asbestos exposure and serum osteopontin. *N Engl J Med* 354: 304–305, 2006.
- 10) Tigrani DY, Weydert JA: Immunohistochemical expression of osteopontin in epithelioid mesotheliomas and reactive mesothelial proliferations. *Am J Clin Pathol* 127: 580–584, 2007.

- 11) 岸本卓巳：悪性中皮腫の診断・治療に関する現状と将来. 産業医学レビュー 20: 135-150, 2007.
- 12) Saad RS, et al: The value of epithelial membrane antigen expression in separating benign mesothelial proliferation from malignant mesothelioma: a comparative study. Diagn Cytopathol 32: 156-159, 2005.
- 13) Welker L, et al: Cytological diagnosis of malignant mesothelioma—improvement by additional analysis of hyaluronic acid in pleural effusions. Virchows Arch 450: 455-461, 2007.
- 14) Agarwal PP, et al: Pleural mesothelioma: sensitivity and incidence of needle track seeding after image-guided biopsy versus surgical biopsy. Radiology 241: 589-594, 2006.
- 15) Sakuraba M, et al: Diagnostic value of thoracoscopic pleural biopsy for pleurisy under local anesthesia. ANZ J Surg 76: 722-724, 2006.

アスベスト関連疾患 早期発見・診断の手引

— 中皮腫の早期発見率の向上をめざして —

独立行政法人 労働者健康福祉機構 監修

岡山労災病院 副院長

アスベスト関連疾患研究センター長 岸本卓巳 編

日本医師会
推薦

胸水を見たら中皮腫を疑え!

最新症例より、問診や検査所見から早期発見のポイント、
治療経過までを、胸部X線やCT画像とともに立体的に解説—
アスベスト関連疾患の基礎知識、関連法令、諸手続きの解説も充実!!

(社)日本労務研究会

症例 2

胸水貯留を認め、速やかに胸腔鏡検査を実施し、診断を確定、早期病変の段階で治療に入ることができた症例

データBOX

- 年齢・性別：70歳代 男性
- 受診経緯：直接専門医療機関を受診した。
- 主 訴：労作時の呼吸困難感
- 既往 歴：50代に胃のMALT-lymphomaにて、胃全摘出術を行う。その後再発はなく、健康であった。
- 職業 歴：某化学工場の研究生産部門の管理職。20代前半から30年の間に、研究のためアスベスト板を切断する作業の期間もあった。喫煙歴はなし。
- 現病 歴：X年12月初旬から労作時の呼吸困難感を覚えたが、安静時にはなかったため放置。翌年1月初旬から乾性咳嗽が出現するようになり、専門医療機関を受診。身体診察において、胸部聴診上、左呼吸音の著明な減弱が認められたが、その他異常所見はなかった。

早期発見のポイント

①問診により職業性アスベストばく露歴があり、②胸部CT上で石灰化胸膜プラークを認め、かつ胸水中ヒアルロン酸値が10万ng/mlを超えるような胸水貯留例に遭遇した場合には、必ず速やかに胸腔鏡検査を行って、胸膜中皮腫であることを確定診断することが必要です。本症例のように、顆粒状の隆起性病変を認めた場合には、その部分を生検することで、胸膜中皮腫の診断が確定します。

診断が確定したら、stagingを行います。stage II以下の早期病変の場合には、適応を十分考慮して、胸膜肺全摘術を行うことが望ましいでしょう。手術時期は診断確定後できるだけ早い時期に行うことが重要です。1ヶ月以上躊躇した場合には、stageが進行し、術後の予後が悪くなることも少なくないので、注意が必要です。術後、再発の危険性を抑えることを目的に、必要に応じ化学療法を行います。

●検査と治療

○胸部X線

正面写真では、左胸水貯留が著明で、縦隔は右に圧迫されていました（図8）。

○胸部CT

左胸水の貯留と左縦隔側胸膜の肥厚像を認めました。また、右胸膜には職業性アスベストばく露を示唆する石灰化胸膜プラークを認めました（図9、10）。左胸水穿刺を行ったところ、血性胸水で、細胞成分ではリンパ球が優位ですが（表6）、やや異型な大型の中皮腫様細胞を認めました。しかし、決定的な悪性腫瘍細胞であるとは診断できず、class IIIと診断されました。また、胸水中ヒアルロン酸は17.3万ng/mlと異常高値で、血液検査上では、血沈が異常に亢進している以外には異常所

見はありませんでした（表6）。

問診では明らかな職業性アスベストばく露歴があり、胸部CT上に石灰化胸膜プラークを認めるとともに、胸水ヒアルロン酸値が10万ng/mlを超えるため、胸膜中皮腫の確定診断を行う目的で、局所麻酔下胸腔鏡を行いました。その結果、肉眼的には口絵8のように顆粒状の隆起性病変が多数認められるとともに、石灰化胸膜プラークを認めました。その顆粒状隆起部を生検したところ、病理学的に二相型中皮腫という確定診断を得ました。

確定診断後stagingに入り、IMIG分類では、c-T2N0M0のstage IIであると診断されました。年齢は、70歳を超えていますが、胸水排水後のPS(Performance Status)は0であり、肺機能や心機能上でも異常がなかったことから、左胸膜肺全摘術を行いました。

術後の病理期分類では横隔膜への浸潤はあるもののp-T2N0M0のstage IIであり、腫瘍は完全に切除できたものとみられます。本症例は、術後化

学療法として、シスプラチン/ペメトレキセドの併用療法を3コース行っています。

(岸本卓巳)

表 8

白血球	6,900 / μl	AST	18 IU/ ℓ	BUN	10.7 mg/d ℓ
好中球	81.0 %	ALT	9 IU/ ℓ	Cr	0.78 mg/d ℓ
リンパ球	9.0 %	ALP	278 IU/ ℓ	UA	4.4 mg/d ℓ
単球	10.0 %	LDH	161 IU/ ℓ	Na	138 mEq/ ℓ
赤血球	$451 \times 10^4 / \mu\text{l}$	ChE	290 IU/ ℓ	K	4.5 mEq/ ℓ
ヘモグロビン	12.7 g/d ℓ	γ -GT	15 IU/ ℓ	Cl	97 mEq/ ℓ
血小板	$26.5 \times 10^4 / \mu\text{l}$	T. Bil	0.3 mg/d ℓ	CRP	3.3 mg/d ℓ
血沈	87 mm/1h	TP	8.0 g/d ℓ	CEA	1.5 ng/m ℓ
		Alb	3.8 g/d ℓ	CYFRA21-1	1.0 ng/m ℓ
胸水					
蛋白	4.9 g/d ℓ	細胞分類			
LDH	307 IU/ ℓ	リンパ球	52.0%		
CEA	0.8 ng/m ℓ	組織球	46.0%		
CYFRA21-1	56.0 ng/m ℓ	中皮細胞	1.5%		
ヒアルロン酸	17.3万 ng/m ℓ	好中球	0.5%		
		細胞診	class III		

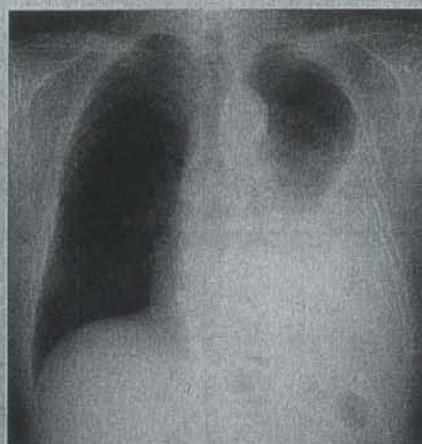


図 8 症例2の初診時の胸部X線
左胸水貯留と縦隔の右方偏位を認める。

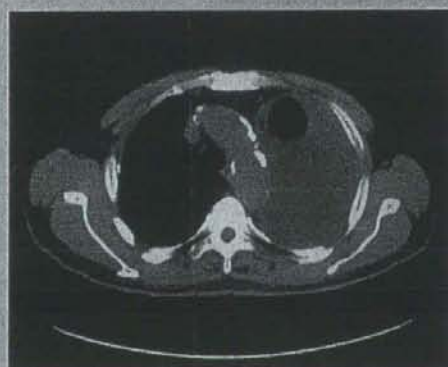
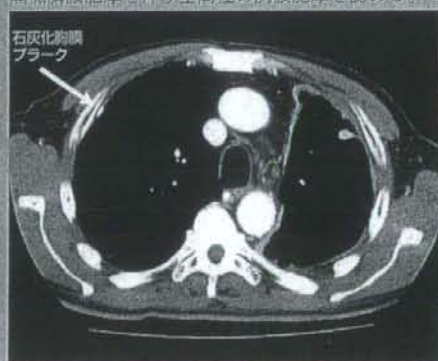


図 9 同時期の胸部CT
左胸水貯留は認められるが、腫瘍性胸膜肥厚は認められない。

図 10 図 9 と同時期の造影 CT
右石灰化胸膜ブランク（矢印）とともに、左縦隔胸膜肥厚を伴う全周性の胸膜肥厚を認める。



症例 3

抗生剤投与により胸水が消失、 その後胸水の再貯留を契機に診断が確定した症例 —化学療法が奏効、胸膜肺全摘術が可能となった—

データBOX

- 年齢・性別：50歳代 男性
- 受診経緯：近医にて胸膜炎として抗生剤による加療後、専門医療機関を紹介受診した。
- 主 訴：発熱及び右胸痛
- 既往歴：50代から糖尿病の治療。
- 職業歴：10代後半から43年間、建設業で外壁取り付けと内装を行い、職業性アスベストばく露あり。喫煙歴は、1日40本を38年間、現在も喫煙している。
- 現病歴：X年10月初旬ころから午後になると37度台の微熱が出現し、次第に右胸痛が出現したため、近医を受診した。胸部X線上、右胸水を指摘され(図11)、血清CRPが14.5mg/dℓと上昇していた。右胸膜炎と診断されたため入院となり、抗生剤による治療が行われた。同年11月中旬になって、右胸水はほぼ消失したため(図12)、一時退院となった。
しかし、翌月上旬には右胸水の再貯留を指摘された。この時には発熱等の自覚症状はなかった。胸水穿刺により、胸水は淡血性でリンパ球が90%を占めていた。胸水中のCYFRA21-1が148.7ng/mlと上昇していたが、ヒアルロン酸値が5万ng/ml以下であったため、治療は行われずに経過観察されていた。胸水は自然経過で消失傾向にあったが、右胸膜の一部に腫瘤様陰影を認めたため(図13、14)、専門医療機関を紹介された。

早期発見 のポイント

発熱を伴う胸水の場合には、細菌性胸膜炎の可能性が高いです。白血球増多とCRPが高値であれば抗生剤の治療が優先されます。本症例についても抗生剤により一時軽快しました。しかし、再び胸水貯留が出現し、胸水細胞診ではclass IIでした。細胞成分ではリンパ球増多があり、職業性アスベストばく露歴があるため、胸膜中皮腫が良性石棉胸水が疑われました。もちろん、結核性胸膜炎も鑑別すべきですが、胸水ADA値は鑑別に有用です。一方、胸膜中皮腫であってもADAが50IU/ℓを超えることがあることは考慮しておくべきです。胸水CYFRA21-1は41.7ng/ml以上であると中皮腫である可能性が高いと報告されていますが、本症例では148.7ng/mlと上昇しているため、この時点で胸腔鏡の適応を考えなければならないで

しょう。

この時点を超えて画像上に腫瘤陰影が出現した場合、IMIGのstage分類でT因子はT2ではなくT3になることが多いです。本症例も胸壁と横隔膜浸潤及び縦隔リンパ節転移を示唆するstage IIIであり、胸膜肺全摘術は見送りました。診断の確定時期は、stage IIとIIIを分ける場合があります。症例2と3の予後を分けるポイントとなります。早期に胸膜中皮腫を疑うことが、早期診断及び治療につながることを念頭に慎重な診断ストラテジーが必要です。

治療としては、まず化学療法を行い、奏効して病期がIIIからIIへと下がれば、胸膜肺全摘術が可能になる場合もあります。術後の放射線療法を考慮したtrimodalityも十分適応になるので、個別に最適な治療法を計画すべきです。