

●検査と治療

○胸部 X 線

前医での初診時の正面写真では、右胸水貯留が認められたのみです（図11）。

○胸部 CT

専門医療機関紹介時の胸部CTでは、右上肺胸壁に接した小腫瘍様陰影を認めるとともに、縦隔胸膜の不整な肥厚像を認めました（図14）。

臨床経過より胸膜中皮腫が疑われるため同月下

旬に右小開胸術により、同腫瘍を摘出し、病理学組織学的に上皮型胸膜中皮腫と診断されました。

IMIGによる staging では胸部CTにて、c-T3N2M0であったため、シスプラチン/ペメトレキセド併用療法が選択されました。4コース終了時には治療が奏効して、c-T2N0M0となったと考えられたため、専門医療機関初診日から5ヶ月後に胸膜肺全摘術が行われました（口絵9）。

（岸本卓巳）



図11 近医初診時の胸部X線像
右胸水を認める。



図12 抗生剤により一時軽快した時期
の胸部X線像
右胸水はほぼ消失している。



図13 専門医療機関受診時の胸部X線
わずかな胸水がX線でも認められる。

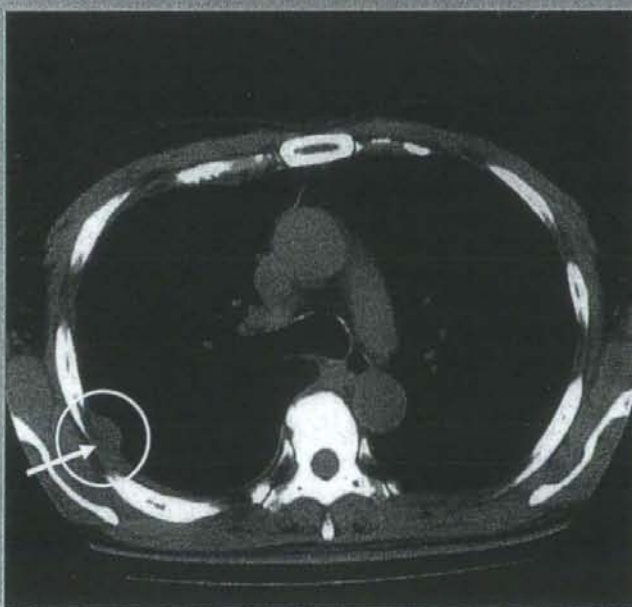


図14 専門医療機関での胸部CT
右胸膜に小腫瘍（矢印）を認めるととも
に胸壁に沿った胸膜肥厚を認める。

症例 4

石綿健診にて胸水を指摘され、確定診断された症例

データBOX

- 年齢・性別：70歳代 男性
- 受診経緯：過去に勤務していた工場でアスベストばく露による胸膜プラーク症例の発生頻度が高いことが新聞紙上に公表されたため、健診目的で受診した。
- 主 訴：自覚症状なし
- 既往歴：既往歴なし
- 職業歴：鉄鋼炉に使用する断熱材の研磨作業を30代前半から約20年間行う。過去に喫煙歴あり、10代後半から約60年間、1日20本を喫煙、2年前に禁煙した。
- 現病歴：健診時には自覚症状はまったくなく、身体診察において、胸部聴診上、右呼吸音がやや減弱していたが、その他に異常所見はなかった。

早期発見の ポイント

職業性アスベストばく露歴があり、胸部画像上胸水貯留を来した症例を診察した場合、自覚症状や胸部画像上の腫瘍性胸膜肥厚や腫瘍像が認められなくても、速やかに胸水検査を行い、リンパ球が優位な場合には、細胞診において腫瘍細胞が認められなくても、胸腔鏡検査を行うべきです。その目的は、良性石綿胸水が胸膜中皮腫かを鑑別することです。原発性肺がん、転移性肺がんでは、胸水細胞診で腫瘍細胞を検出する頻度が高いからです。

本症例のように、胸腔鏡検査にて明らかな腫瘍性隆起性病変を認めた場合には、必ずその部を大きめに生検します。そして、病理組織学的にはHE染色

のみならず、免疫組織化学染色も行えば、胸膜中皮腫の診断が確実です。自覚症状がなく、健診で発見された症例ではstage II以下の早期病変である頻度も高く、年齢やP/Sを考慮して、胸膜肺全摘術を行うことが可能です。本症例は、自覚症状がなかったのですが、stage IIであり、70代後半という年齢を考慮して、手術療法を行いませんでした。自覚症状がなくても、stage II以上の進行した胸膜中皮腫であることは珍しくありません。アスベストばく露者に胸水所見を認めたなら、まずは胸膜中皮腫を念頭において検査計画を行います。

●検査と治療

○胸部X線

正面写真では、右胸水貯留を認めました(図15)。

○胸部CT

右胸水の貯留と左胸膜プラークを認めました。胸部造影CTにおいても、右胸膜肥厚はありますが、不整はなく、縦隔側の胸膜肥厚も認められませんでした(図16、17)。検査目的で右胸水穿刺を行ったところ、血性胸水でしたが、細胞成分ではリンパ球優位で、異常な細胞は認められず、細胞診もclass IIでした。また、ヒアルロン酸、ADA,CEAも異常値は示しませんでした(表7)。

血液検査上では、末梢白血球数が $29,100/\mu\text{l}$ と異常に増加しているとともに、血小板数が $41.3 \times 10^4/\mu\text{l}$ にと増加していましたが、CRPは 2.1mg/dl でわずかに上昇していたのみでした。肝機能検査他には異常は認められませんでした(表7)。自覚症状を伴わない胸水貯留ですが、職業性アスベストばく露歴があり、画像上胸膜プラークを認めています。そのため、良性石綿胸水が胸膜中皮腫を鑑別するため、局所麻酔下胸腔鏡を行いました。その結果、口鏡10に示すような大きな隆起性病変が多数認められるとともに、胸膜プラークを認めました。隆起病変部を生検したところ、カルレ

チニンが陽性で、CEAが陰性であったため、上皮型中皮腫であると確定診断しました。IMIG分類による staging は、c-T3N0M0の stage IIIであると診断しました。年齢は、70歳を超えているため、ピ

ノレルビン/ゲムシタビン併用療法を行いました。中皮腫症例で末梢血白血球数及び血小板増多を来す場合は予後不良因子となります。

(岸本卓巳)

表 7

白血球	29,100 / μl	AST	13 IU/ ℓ	BUN	8.0 mg/d ℓ
好中球	84.5 %	ALT	9 IU/ ℓ	Cr	0.74 mg/d ℓ
リンパ球	7.5 %	ALP	356 IU/ ℓ	UA	7.0 mg/d ℓ
好酸球	0.5 %	LDH	182 IU/ ℓ	Na	142 mEq/ ℓ
単球	7.0 %	ChE	185 IU/ ℓ	K	3.9 mEq/ ℓ
好塩基球	0.5 %	γ -GT	17 IU/ ℓ	Cl	104 mEq/ ℓ
赤血球	$418 \times 10^4 / \mu\text{l}$	T. Bil	0.3 mg/d ℓ	CRP	2.1 mg/d ℓ
ヘモグロビン	12.4 g/d ℓ	TP	6.6 g/d ℓ	CEA	4.6 ng/m ℓ
血小板	$17.9 \times 10^4 / \mu\text{l}$	Alb	2.6 g/d ℓ	CYFRA21-1	1.3 ng/d ℓ
胸水					
蛋白	4.4 g/d ℓ	細胞分類			
LDH	281 IU/ ℓ	リンパ球	85.5%		
CEA	2.1 ng/m ℓ	好中球	6.0%		
CYFRA21-1	28.0 ng/m ℓ	粗織球	8.5%		
ヒアルロン酸	6.54 万 ng/m ℓ	細胞診	class II		



図 15 石棉健診時の胸部X線像
右胸水を認める。

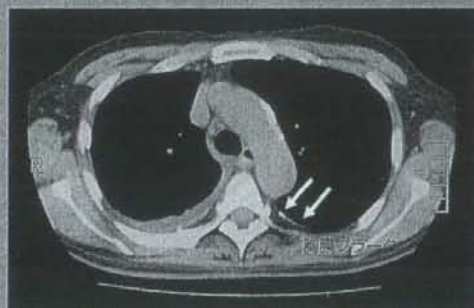


図 16 石棉健診時の胸部造影 CT
右胸水貯留とともに左胸膜ブランク(矢印)を認める。右胸膜に肥厚は認められない。

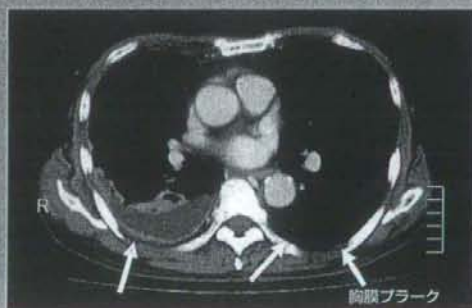


図 17 石棉健診時の胸部造影 CT
右胸水貯留とともに右胸膜のわずかな肥厚を認める。

症例 5

気胸治療のため胸腔鏡検査を行い、偶然、胸膜中皮腫を発見、胸膜肺全摘術を行い、長期生存している症例

データBOX

- 年齢・性別：50歳代 男性
- 受診経緯：胸痛再発に伴い、気胸の再発治療のため胸腔鏡検査を行い、偶然に発見した壁側胸膜病変で胸膜中皮腫と診断された。
- 主 訴：右胸痛
- 既往歴：特になし
- 職業歴：10代後半からバチンコ屋店員。喫煙歴はなし。
- 現病歴：X年1月右胸痛で近医を受診して右気胸と診断されたが、軽度であったため、経過観察するようと言われた。その結果、自覚症状も消失したため放置していた。しかし、4月下旬になり右胸痛が再発したため、別の医療機関を受診した。そこで、再び右気胸を指摘されたため、入院をしてトロッカーカテーテルの挿入による治療を受けた。しかし、気胸が改善しないため、5月上旬に胸腔鏡下に右上葉の嚢胞結紮術を行った。その際に壁側胸膜に肉眼的に白色状の肥厚があるため生検したところ、上皮型胸膜中皮腫と診断された。

早期発見の ポイント

繰り返す気胸に要注意!!

本症例は気胸を繰り返すことによって、偶然発見された胸膜中皮腫症例です。このように、画像上腫瘍性病変を認めず、気胸で発症する症例は少なくありません。内科的治療が奏効せず、手術適

応となることもあります。アスベストばく露歴のある症例では、気胸の手術の際に壁側胸膜を十分に観察し、異常所見が得られたならば、生検を行うべきです。このような時点での早期診断は本疾患の予後を改善する上で重要なポイントと思われる。

●検査と治療

○胸部X線

右気胸が再発した時の画像ですが、右に気胸の所見はありますが、その他に異常所見は認められません(図18)。この際、肉眼的に壁側胸膜に腫瘍病変を認めました。そして、胸腔鏡下胸膜生検を行ったところ、胸膜中皮腫であると診断されました。stagingではc-T1aN0M0であったために、同年7月に胸膜肺全摘術を行いました。

○胸部CT

造影CTにても胸膜中皮腫を示唆する胸膜肥厚

あるいは腫瘤様の所見はありません(図19)。しかし、胸膜肺全摘術後の臓側胸膜には、白色の腫瘤が認められ、リンパ管の拡張所見も認められました(口絵11)。術後の病期はp-T1bN0M0でした。手術後療法として放射線あるいは化学療法も行いませんでしたが、約4年を経過した現在でも再発はなく、無症状です。

気胸治療のために行った胸腔鏡で胸膜中皮腫早期病変を検出できれば胸膜肺全摘術を行い、長期生存が得られます。

(岸本卓巳、加藤勝也、豊岡伸一)

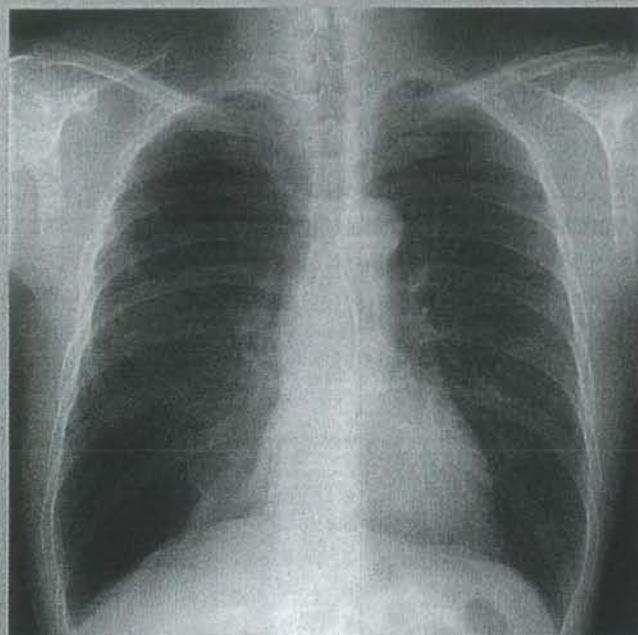


図18 気胸発症時の胸部X線正面像
右気胸を認める

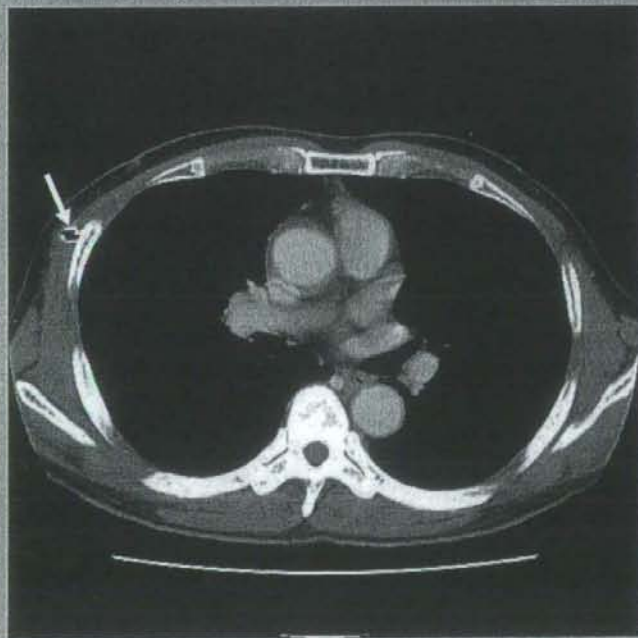


図19 胸腔鏡により胸膜中皮腫であるとの診断時の胸部CT
右前胸壁にトロイカーカテーテル(矢印)の挿入像を認めるが、縦隔側胸膜を含めて異常所見はない。

症例 9

抗がん剤の投与を繰り返すことによって 無増悪生存が継続できている症例

データBOX

○年齢・性別：60歳代 男性

○受診経緯：X年5月頃より労作時の呼吸困難を自覚した。症状が軽かったため放置していたところ、同年10月の職場健診で胸部X線を撮影し、右胸水貯留を指摘されたため、医療機関を受診、その後治療目的で専門医療機関を紹介・受診した。

○主 訴：呼吸困難

○既往歴：特になし

○職業歴：プレハブ住宅の製造工場内でフォークリフトの運転を30年以上行っており、間接的な職業性アスベストばく露がある。喫煙歴はなし。

○現病歴：医療機関で撮影した胸部CT上、右胸水貯留とともに右胸膜の結節性肥厚が認められたため胸膜中皮腫が疑われ、11月に開胸胸膜生検を施行された。そして、組織学的に上皮型中皮腫であると診断され、治療目的で専門医療機関を紹介された。

●検査と治療

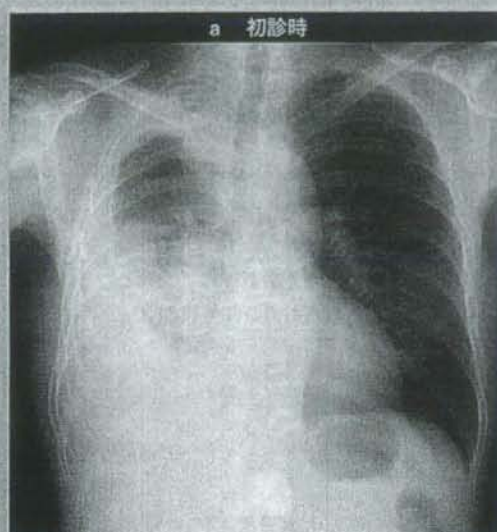
○胸部X線及びCT所見

胸部X線では、右胸水貯留が著明であり（図27）、胸部CTにて右胸膜は環状に肥厚しているとともに、右胸郭の狭小化も認められました（図28）。右肺尖部の胸膜腫瘍は縦隔へ直接浸潤しており、他にも胸膜下脂肪層への広範な浸潤も認められたため、切除不能と考え、X年11月よりシスプラチン/ペメトレキセド併用療法を開始しました。腫瘍縮小効果はわずかであり、4コース終了時の効果判定でもSD（Stable Disease）でした。4コースでの治療終了も考慮しました。しかし、再増悪した際の二次化学療法として有効であるというエビデンスを持つレジメンがないこと、化学療法に伴う有害事象が投与後約1週間継続する消化器毒性（悪心・嘔吐・食欲不振）のみであり、骨髄抑制も軽度であったことから、同じレジメンでの治療維持

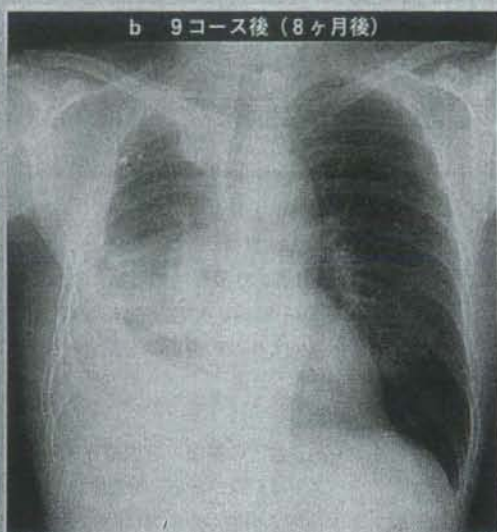
を考慮しました。シスプラチン/ペメトレキセド併用療法を行った症例のうち、効果がSDであった場合、治療を変更してもほとんどが2～3ヶ月以内に再増悪していることを考え合わせ、ご本人の同意の下、同じ治療を継続することを選択し、現在10コース目を投与中です。画像上の評価ではSDのままですが、PSも低下することなく同用量での投与を繰り返すことができています。

もちろん、効果及び副作用等を考慮するとシスプラチンを含む化学療法を10コース行うことが、誰にでもできるわけではありません。しかし、化学療法を行っても生存期間中央値が8～12ヶ月程度と予後不良の疾患である胸膜中皮腫に対して、SDが継続できる間は化学療法を繰り返すという方法も選択肢の一つであると考えています。

（玄馬顕一、岸本卓巳）



a 初診時

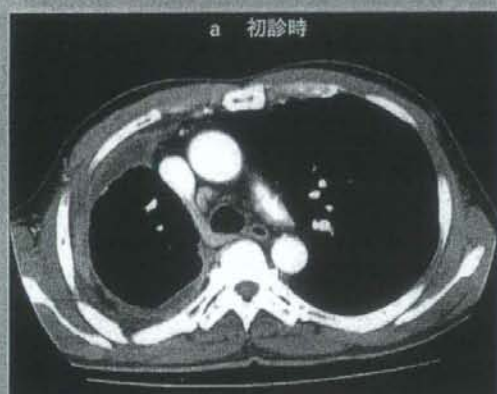


b 9コース後(8ヶ月後)

図 27

a 初診時の胸部X線
右肺の含気が著しく低下している。

b 化学療法9コース終了時の胸部X線
初診時に比較して右肺の含気は改善している。



a 初診時



b 9コース後(8ヶ月後)

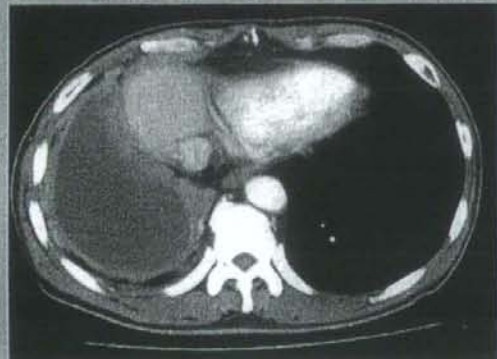
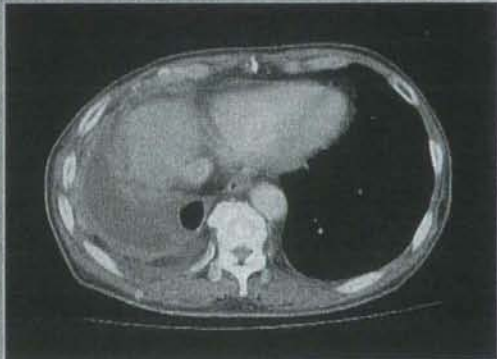


図 28

a 初診時の胸部CT
全周性の不整形胸膜肥厚を認める。右胸腔の狭小化も認められる。



b 化学療法9コース終了後の胸部CT
右胸水は減少したが全周性胸膜肥厚は、初診時とほぼ同様である。

第4章 病理からみた石綿関連疾患

第1節 石綿肺

1 石綿肺の病理学的定義

1982年に出版された Pneumoconiosis Committee of College of American Pathologists (CAP) and the National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH) の報告によると、病理学的に石綿肺とする特徴は“呼吸細気管支壁にみる明瞭な線維化と石綿小体の集簇である”とされ、その程度分けは表1のようにされている。1997年、ヘルシンキで開催された the International Expert Meeting on Asbestos, Asbestosis and Cancer²での石綿肺の組織学的診断基準も、前述のCAP-NIOSHと大きく変わらない。すなわち石綿肺とは、“よくふく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1cm²の領域に2個以上の石綿小体をみるか、被覆されていない繊維 (uncoated fiber) をみること”と述べられている。その程度分けはCAP-NIOSHのそれと同様であるが、まれに光学顕微鏡のレベルでは石綿小体の少ない例があり、こうした場合は電子顕微鏡的に uncoated fiber の量を解析することが必要としたところに変更点がある。この定義では線維化のパターンについては何ら言及されていない。さらに、クリソタイルのみのばく露例では、石綿小体も uncoated fiber も少ないとされている。石綿小体の数については、定量法では肺の乾燥重量1gあたり1000個以上が職業性ばく露とされているが、光学顕微鏡による観察で石綿肺と診断するのに必要な石綿小体の数は決められていない。

2 石綿肺の病理所見とその経時的推移

光学顕微鏡で認められる石綿肺の初期変化は、呼吸細気管支あるいは終末細気管支周囲の

表1 石綿肺のGrade分類

I. Severity (局所の進行度)

Grade 1 : 少なくとも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1cmまでの裂隙が生じる(蜂窩肺)。

II. Extent (肺内の拡がり)

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。

写真1 石棉肺の組織所見



初期では呼吸細気管支周囲に線維化をみる。(H&E染色、弱拡大)



時間を経ると、隣接する細気管支の間をつなぐ線維化をみる。(H&E染色、弱拡大)



線維化巣内には褐色、串団子状の石棉小体をみる。(H&E染色、弱拡大)



進行期には蜂窩肺の所見をみる。(H&E染色、弱拡大)

線維化である(写真1 a)。この線維化は散在性にみられることが多く、気づかれにくい。線維化は石棉繊維が組織に侵入した部位から始まるが、石棉繊維に対する反応は繊維の種類すなわち形状や鉄の含量によって異なり、クロシドライトやアモサイトはクリソタイルより線維化をつよくひきおこす。吸入された繊維の量と線維化の間の量-反応関係は一定でない。

時間を経ると、線維化は細気管支壁から隣接した肺胞道、肺胞囊、肺胞壁へと拡がり、隣在する細気管支間をつなぐ線維化となる(写真1 b)。この時期では、肺胞腔内のみならず線維化巣内に、褐色の数珠状あるいは串団子状の小体である石棉小体が多数認められる(写真1 c)。さらに進行すると、小葉間隔壁から気管支血管束にも線維化は及んで、石棉小体はリンパ管周囲やリンパ管内にも認められる。最終的には、気腔の不規則な拡張を伴う蜂窩肺(honeycomb lung)の所見を示すことになる(写真1 d)。

こうした変化を肉眼的に捉えることは、細気管支周囲に限局した線維化という初期変化の段階は難しい。進行すると、小葉間隔壁に沿って灰白色の線条が形成されるが、こうした変化は胸膜下につよく、とくに下葉肺底部で目立つ。さらに経過すると、肺実質の収縮と細気管支内腔の拡張によって蜂窩肺の所見を示すことになる。臓側胸膜は線維化によって肥厚し、糖衣状肥厚と表現される(写真2)。壁側胸膜には胸膜プラークの形成を示すことが多い。

3 石綿肺の鑑別診断

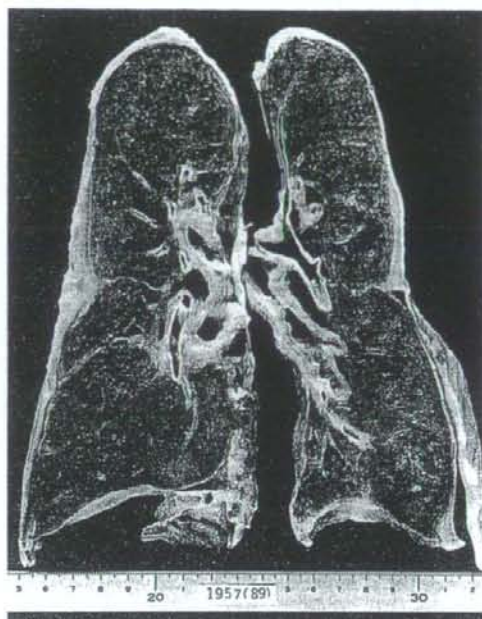
石綿肺とIPFあるいはUIPパターンと診断される間質性肺炎とを区別することは難しいことが多い。石綿肺では、前述のごとく線維化が小葉中心部、すなわち、細気管支周囲から始まる一方、IPFでは小葉辺縁部から始まるのが最大の相違点である。従って蜂窩肺に至った進行例（写真1d）での鑑別は不可能といえる。こうした例で石綿小体を認めれば石綿肺としてよいとする考え方もあるが、石綿による線維化とする根拠は乏しくなる。実際にはIPFと石綿肺との種々の程度の移行を示す例があることから、これらは石綿曝露を伴うIPFとよぶべきであるとする考え方もあり、石綿肺の診断が病理医の間で必ずしも一致していない。

4 石綿肺における肺線維化の機序

石綿繊維が呼吸細気管支あるいは肺胞道、肺胞腔に達すると、肺胞マクロファージが繊維の周囲に集簇して繊維を貪食しようとする。これによってマクロファージは活性化され、ライソゾーム酵素や各種のサイトカインあるいはFGF（Fibroblastic growth factor；線維芽細胞増殖因子）などの成長因子を放出し、炎症反応が惹起される。とくにFGFは線維芽細胞を刺激して膠原線維を産生させ、線維化を引き起こすのに大きな役割を果たすと思われる。

喫煙との相乗効果についても検討されている。モルモットを用いた実験では、喫煙によって肺胞マクロファージにみるアモサイト繊維の量が増加することが示されている。これは喫煙によって気道マクロファージの除去作用が減弱することによるとされている。また実験的には、喫煙によって気道壁を貫通するアモサイト繊維の量が増えることも示されている。肺胞隔壁など間質に沈着した石綿繊維はマクロファージなどによる各種のサイトカインの放出を誘導し、複雑なサイトカイン・ネットワークによって線維化が進展すると考えられる。

写真2 石綿肺の肉眼所見



臓側胸膜は線維化によって肥厚し、糖衣状肥厚と表現される。（提供/北川正信）

第2節 肺がん

1 石綿ばく露に関連する肺がんの病理学的定義

以前は、明らかな石綿肺に合併する肺がんの発生は、線維化に随伴して生じる細気管支上皮あるいは肺胞上皮のリモデリングあるいは再生性増殖を基盤とするとして、石綿繊維そのものに原因を求めることはしない考え方が有力であった（“the asbestosis-cancer hypothe-

sis”という)。しかしその後、明らかな石綿肺を示さない場合でも、石綿ばく露者には肺がんの発生リスクは高く、肺がん発生には石綿繊維自体が重要であるとの考え (“the asbestos-cancer hypothesis” という) が提唱され、沈着した石綿繊維量と肺がん発生との間に、量-反応関係があることが推測されている。

そこで、日常的に診断されている肺がんの中で、どの程度の割合が石綿ばく露と関連する肺がんであるのかに興味をもたれる。手術的に摘出された肺がん例を用いて、石綿ばく露と関連する肺がんが肺がん全体に占める割合を検討した報告はいくつかある。Molloらは、924例の非選択的な肺がん手術例を用いて石綿小体の有無を検討した結果、56例(6.0%)が石綿関連肺がんであると推論し、これらの例での石綿小体の数が、肺乾燥重量1gあたり平均3281個であったことから、イタリアでは毎年2000例の石綿関連肺がんが発生すると述べている。立山らも84例の無作為に選んだ手術摘出肺がん例を用いて、組織標本上での石綿小体の出現頻度、溶解法による石綿小体の定量および組織学的に観察できる呼吸細気管支周囲の線維化を指標として検討した結果、9例(10.7%)が石綿関連肺がんであると推測している。

2 発生部位と組織型の特徴

石綿肺に合併する肺がんの特徴としては、下葉に多く、末梢型が多いとされ、一般の肺がんが上葉に多く、中枢型が多いという傾向とは異なるとされてきた。石綿肺の程度が下葉につよいという事実からすると、肺がんも下葉に多いことは妥当かと思われるが、前述のように石綿肺には至らなくても石綿ばく露に関連して肺がんが発生するとの考えが近年有力となりつつあり、発生部位の特徴はないとする傾向にある。

組織型については、石綿肺の程度が強くなると腺癌の割合が増し扁平上皮癌が少なくなるとする報告や、石綿曝露群の肺がんとは非曝露群を比較して、前者では小細胞癌の割合が大きいとする報告があり、本邦での報告でも、扁平上皮癌が多いとする報告が多い。過去に報告された410例についてmetanalysisを行った結果では、組織型の割合は、扁平上皮癌43%、小細胞癌28%、腺癌19%、大細胞癌10%と報告され、腺癌が少なく小細胞癌が多い。

以上のように、石綿曝露に関連する肺がんについては、その発生部位、組織型に特徴がないとするのが妥当と思われるが、これまでの報告をみると、蒐集された症例の背景が必ずしも均一ではなく、また、石綿の沈着量や沈着した繊維の種類との相関も明確にされていないなどの点があり、より詳細な検討が今後必要であろう。

3 発生に関与する因子

石綿へのばく露の開始から肺がんの発生までの潜伏期間については、中皮腫より短いが、少なくとも10年が必要と推測されている。繊維の量については、肺乾燥重量1gあたり200万本(>5 μ m)あるいは500万本(>2 μ m)以上のamphiboleの沈着があると肺がんの発生リスクは2倍になるとされており、この量は石綿小体に換算すると、肺乾燥重量1gあたり5000~15000個に相当する。

一方、肺乾燥重量1gあたり200万本以上の繊維量であれば下葉発生例が59%であるのに

対し、それ未満では29%であり、石綿繊維沈着量と肺がん発生の部位との間の相関を指摘する報告もある⁷。組織型についても、石綿肺に合併する肺がんでは腺癌が多く、石綿繊維の沈着量の少ない例では扁平上皮癌が多いとする報告がある。

石綿繊維の種類と肺がん発生について、肺がん例、中皮腫例と対照群について、沈着する石綿繊維の種類、絶対量、長さを検討した報告がある⁸。その結果、肺がん例ではアモサイトの沈着が多い例が多く、中皮腫例ではクロシドライトの沈着が多い例が最多である。沈着する石綿繊維の絶対量では、中皮腫例が最も多く、肺がん例はこれより少ない。繊維の長さでは、肺がん例は中皮腫例より長い傾向がある。これらの結果は、中皮腫ではクロシドライト自体が発がんに大きく関与するのに対し、肺がんでは、アモサイトなどの石綿繊維がタバコなどに含まれる発がん物質の担体として肺がん発生に関与している可能性が高いことを示唆していると思われる。

石綿ばく露と関連する肺がんでの遺伝子異常の研究では、p53遺伝子やFHIT遺伝子の点突然変異などが報告され⁹、また、K-ras遺伝子、condon12の点突然変異が石綿の高度ばく露者により多くみられるとする報告もある¹⁰。しかし、これらの変化はいずれも石綿ばく露に特異的な変化とはみなし難く、遺伝子異常の面からの肺がんの発生機序の解明は今後の課題である。

第3節 中皮腫

1 発生部位

中皮腫は、正常で中皮細胞の存在する胸膜、腹膜、心膜及び精巣鞘膜に発生する腫瘍である。発生部位別の割合は、日本の厚生労働省人口動態統計でみると表2となる。欧米に比べ本邦では部位不明の割合が多いが、これらを胸膜と仮定すれば、その割合は本邦と欧米との間で差はない。従来、心膜、精巣鞘膜の発生例についてはきわめて発生頻度が低く、石綿ばく露との関連もうすいとされていたが、近年、石綿ばく露歴のある例が存在することが明らかとなり、労災補償などの対象ともなった。

表2 中皮腫の発生部位

	2003年死亡例 (厚労省人口動態統計による)	1995～2002年の診断例 (病理医全国アンケート調査)
	878例	837例
胸膜	64.5%	77.4%
腹膜	9.7%	13.1%
心膜	0.5%	2.9%
精巣鞘膜	—	0.6%
その他	2.1%	—
不明	23.3%	11.7%

過去の報告では、卵巣原発、縦隔原発の中皮腫とされた例がある。卵巣については、卵巣の表面上皮細胞 surface epithelial cell は発生学的に中皮細胞と同一であることから、卵巣の表面上皮由来の腫瘍（漿液性腫瘍、粘液性腫瘍、類内膜腫瘍などに分類される）の中でも分化度の低い例を中皮腫とよぶことは不可能ではないが、中皮細胞に由来する腫瘍とはせず、卵巣の表面上皮細胞に由来する腫瘍として扱うのが一般的である。縦隔原発については、解剖学的位置から考えて、胸膜あるいは心膜原発の可能性が高く、腫瘍の浸潤によって大きい腫瘍が縦隔に形成されたため、縦隔原発とされたと考えられることができる。但し、中皮組織の縦隔への迷入などを母地として、真に縦隔から発生したと考えるべき例も皆無とはいえない。

2 肉眼所見

中皮腫は肉眼所見から、限局型 localized type とびまん型 diffuse type とに分けられ、びまん型は全てが悪性であるが、限局型には良性例と悪性例があるとされてきた¹¹。しかし、近年、localized (solitary) fibrous tumor (LFT) という新たな腫瘍概念の確立¹²によって、これまで良性中皮腫 benign mesothelioma、良性線維性中皮腫 benign fibrous mesothelioma、肺線維腫 fibroma of the lung などとよばれてきた腫瘍は中皮腫の範疇から除かれ、中皮細胞由来の良性腫瘍はアデノマトイド腫瘍 adenomatoid tumor のみとなった。また、限局型の肉腫型中皮腫とされてきた腫瘍も LFT の悪性型である可能性があり、限局型の悪性の中皮腫の割合はごく小さいと考えられる。限局型の腫瘍をつくる中皮腫と診断する場合は、他の腫瘍との慎重な鑑別診断が必要である。

胸膜原発の中皮腫の大半の初期像は、壁側に存在する小結節として見出され、これらが胸膜に沿って進展あるいは臓側胸膜に散布され、結節は次第に癒合して肺の一部または全部を囲繞するようになり、葉間裂にも入りこむ（写真3）。進展が縦隔から心膜に及び、心筋への直接浸潤を伴うこともある。胸壁の軟部組織や横隔膜へもしばしば進展する。末梢部に原発した肺の腺癌が胸膜へ浸潤しこれに沿って進展することがまれにあり、こうした例を偽中皮腫様腺癌 pseudomesotheliomatous adenocarcinoma とよぶ（写真4¹³）。これと上皮型中皮腫との鑑別に際しては、肉眼的なレベルで肺内に腫瘍形成がみられれば末梢肺の腺癌を考えるが、最終判断は組織所見と免疫組織化学的所見をあわせて総合的判断によってなされる必要がある。腺癌以外の組織型を示す肺癌とくに肉腫様癌 sarcomatoid carcinoma の場合も同様な進展を示すことがあり、肉腫型中皮腫との鑑別が重要である。

腹膜原発の中皮腫では、腸管の漿膜が多結節状に肥厚して癒着する場合（写真5 a）、大網や腸間膜が一塊となって腫瘤を形成する場合などがある（写真5 b）。進行例では、腸管の漿膜や脾臓などの腹腔内臓器を囲繞するようなびまん性の進展を示す。

心膜原発の中皮腫では、心嚢壁が厚く肥厚し、心外膜と強固に癒着する（写真6）。すでに述べたように胸膜原発例が心嚢へ進展することはよく経験されることなので、胸腔と心嚢腔の両方に腫瘍を認める場合、いずれが原発かを定めることは難しい。こうした場合は臨床所見を含めた総合的判断が必要となる。すなわち、臨床的に胸水の貯留など胸膜病変の存在を示唆する所見と、心嚢水の貯留や心不全などの症状のいずれがより早期に見出されたか、

写真3 びまん性の胸膜中皮腫の肉眼像



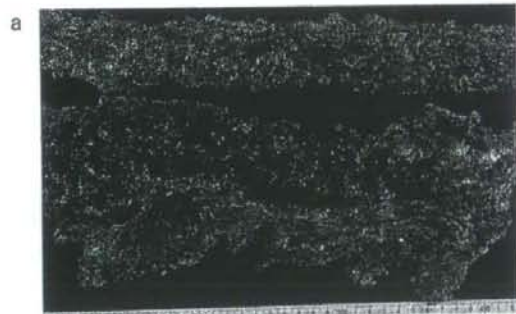
腫瘍は肺を囲繞し、葉間裂に入り込む（ホルマリン固定後）。

写真4 肺原発の偽中皮腫様腺癌の肉眼像

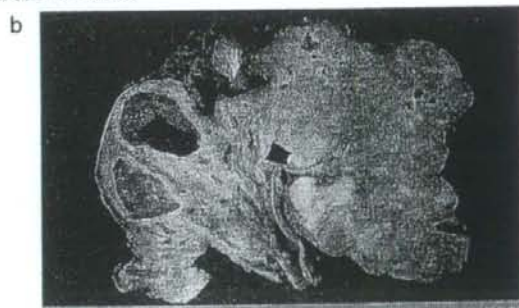


腫瘍は、中皮腫に類似した拡がりを示す（ホルマリン固定後）。

写真5 腹膜中皮腫の肉眼像



a 腸管の漿膜に多結節状の腫瘍をつくる。



b 腸間膜が一塊となって腫瘍をつくる。左が小腸内腔、右が腫瘍（ホルマリン固定後）。

肉眼所見としては胸腔内と心嚢腔内の腫瘍のいずれが大きいかなどが判断の材料となる。

精巣鞘膜原発の中皮腫は、ほとんど限局型であり、陰嚢腫瘍として発見される。鼠径部への進展はよくみられるが、腹膜にびまん性の進展を示すことは少ない。

以上のように中皮腫の進展は直接浸潤の形でみられることが多いが、末期には、リンパ行性、血行性の転移を広く生じる。胸膜原発例では、気管支周囲から胸腔内リンパ節、反対側の肺、脳、骨、肝、副腎などに転移をみることが多い。腹膜原発例では、所属リンパ節から全身諸臓器への転移を生じる。

写真6 心膜中皮腫の肉眼像

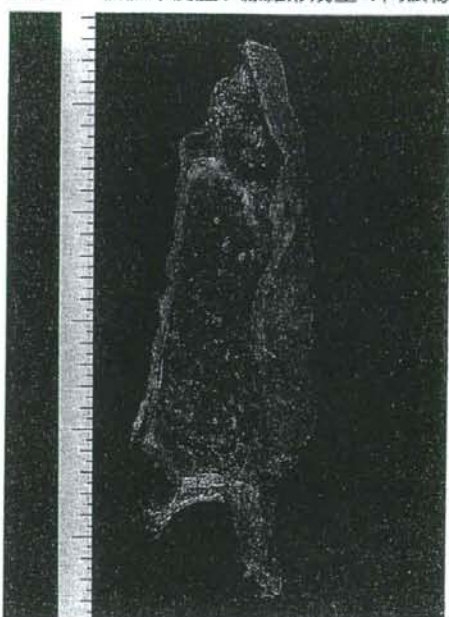


心嚢と心外膜の肥厚をみる。

中皮腫の肉眼的性状は後に述べる組織型によって異なる。すなわち、上皮型のなかでヒアルロン酸を主体とする酸性粘液多糖類を大量に産生する例では、断面の色調が灰白色ながら粘稠であるという特徴があり、また、粘液をいれる種々の大きさの嚢胞をみる場合もある。これに対して肉腫型

では、色調は灰白色で壊死がつよく軟らかい。しかし、肉腫型のうち線維形成型 desmoplastic type では、板状に胸膜が肥厚し、癥痕様の硬度を示す(写真7)。

写真7 胸膜中皮腫、線維形成型の肉眼像



陳旧化した胸膜炎との区別が難しい。

3 組織所見

WHO分類(1999年)¹⁵と、それに準拠している肺癌取扱い規約に記載されている日本肺癌学会分類(2003)¹⁶では、中皮細胞由来の腫瘍は表3のように分類される。

(1) 良性腫瘍

前述したように、LFTという新たな腫瘍概念の確立によって、アデノマトイド腫瘍とよ

表3 中皮細胞腫瘍の組織分類

WHO分類(1999) Mesothelial Tumours	日本肺癌学会分類(2003) 中皮細胞腫瘍
3.1 Benign	1 良性
3.1.1 Adenomatoid tumour	1) アデノマトイド腫瘍
3.2 Malignant mesothelioma	2 中皮腫
3.2.1 Epithelioid mesothelioma	1) 上皮型中皮腫
3.2.2 Sarcomatoid mesothelioma	2) 肉腫型中皮腫
3.2.2.1 Desmoplastic mesothelioma	a) 線維形成型中皮腫
3.2.3 Biphasic mesothelioma	3) 二相型中皮腫
3.2.4 Others	4) その他

ばれる腫瘍のみが良性の中皮細胞腫瘍の範疇に属する。この腫瘍は、子宮体部や子宮附属器に生じることが多く胸膜発生例はごく少ない。よく限局された小型の腫瘍を作り、組織学的には、異型に乏しい立方状の中皮細胞からなる小腺腔あるいは索状構造からなる。石綿ばく露との因果関係は指摘されていない。

(2) 中皮腫

上皮型と肉腫型に加え、それらの混在からなる二相型の3型が基本であり、これに肉腫型の亜型として線維形成型を加える。中皮細胞は本来、上皮細胞様の形態と間葉系の紡錘形細胞様の形態のいずれにも分化するポテンシャルをもつと考えられることから、二相型が中皮腫としては典型的な像かもしれない。これらの組織型分類に従って中皮腫を分けると、表4のような割合で診断されている。本邦では肉腫型、二相型が多く、上皮型が少ない傾向があるが、これはこれまでの診断基準の不統一による可能性が高い。

1) 上皮型 epithelioid type

漿膜にみる非腫瘍性の中皮細胞に似る上皮細胞様の腫瘍細胞の乳頭腺管状 papillo-tubular、索状 cord-like あるいは充実性 solid の増殖からなる (写真8a)。腫瘍細胞の核は類円形で核小体は明瞭であり、細胞質は好酸性である (写真8b)。分化度の高い中皮腫の場合は細胞は比較的小型で、細胞質内にしばしば粘液空胞をみるが、こうした例では細胞膜表面にこれを被うように粘液が存在すると同時に、細胞間に粘液が貯留し、粘液をいれた囊胞が作られる。この粘液は、アルシアンブルー染色やコロイド鉄染色で陽性で (写真8c)、ヒアルロニターゼによる消化後には染色性は減弱ないし消失し、ヒアルロン酸を主体とする酸性粘液多糖類であることが分かる。上皮性粘液とは区別できるこうした粘液の存在は、中皮腫の診断に有力な指標となる。しかし、分化度の低い例では、細胞質は豊かであっても粘液産生などの特徴を欠き、乳頭腺管構造をとらずに充実性増殖を示し、細胞レベルでも組織構築のレベルでも中皮腫の診断が難しい (写真9)。こうした場合は、後述する免疫組織化学的染色による鑑別診断が重要となる。

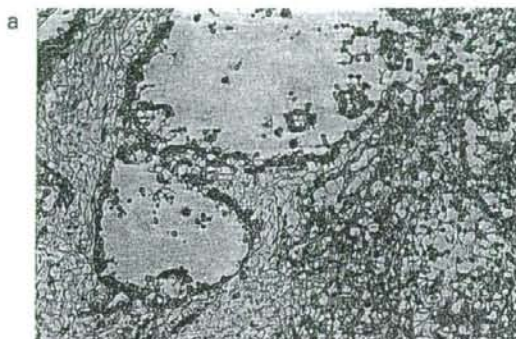
2) 肉腫型 sarcomatoid type

腫瘍細胞は紡錘形あるいは多角形で、束状あるいは花むしろ状など、他の一般的な肉腫によくみられる組織構築を示す (写真10a)。核も類円形から細長なものまで多彩であり、細胞

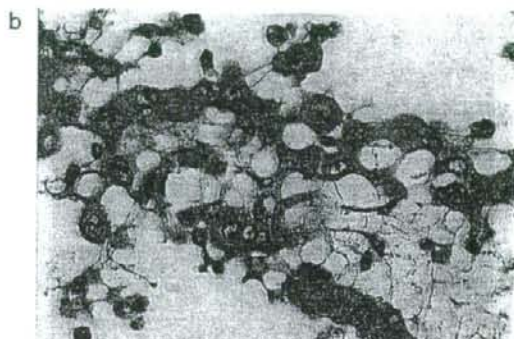
表4 中皮腫の組織型別の割合

組織型	18 フランス (2000) (French Mesothelioma Panel)	日本 (2004) (中皮腫研究班アンケート調査)
	上皮型	60%
肉腫型	9%	18.2%
線維形成型	1.2%	
二相型	16.5%	21.4%
その他	9%	2.0%
不明 (記載不十分)		10.5%

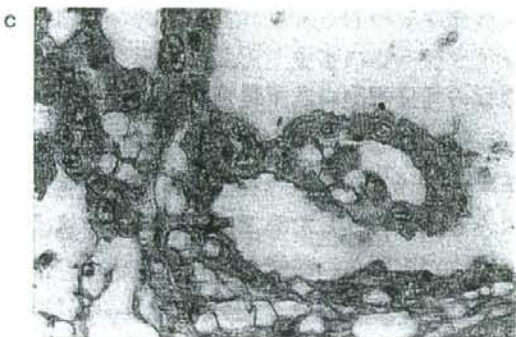
写真8 上皮型中皮腫の組織像



粘液を入れる大小の嚢胞をつくる。(H&E染色、弱拡大)

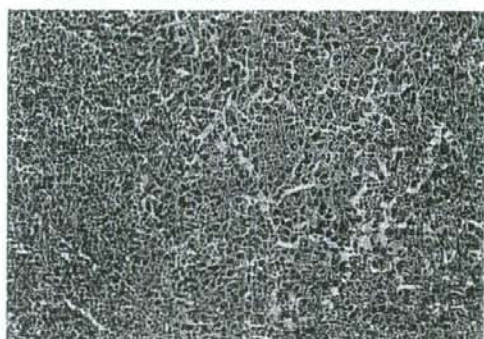


核は類円形で細胞質内には粘液を入れる空胞をみる。(H&E染色、弱拡大)



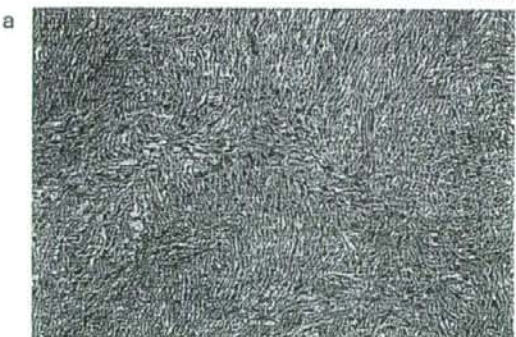
細胞膜表面および細胞質内空胞に酸性粘液を豊富にみる。(コロイド鉄染色、強拡大)。

写真9 低分化な上皮型中皮腫の組織像



大型の上皮様細胞の充実性増殖からなる。(H&E染色、中拡大)

写真10 肉腫型中皮腫の組織像



紡錘形細胞の花むしろ状の増生をみる。(H&E染色、弱拡大)



腫瘍細胞には核分裂像を多くみる。(H&E染色、弱拡大)

質は好酸性あるいは淡明である(写真10b)。細胞間の膠原線維の量は症例によって異なる。酸性粘液多糖類は存在するが、高分化な上皮型に比べるとはるかに少ない。これらのH&E染色の所見のみでは、軟部組織に生じる他の紡錘形あるいは多形細胞肉腫と区別できない。従って肉腫型中皮腫の診断には、後に述べる免疫組織化学的染色による鑑別が必須である。

写真11 線維形成型中皮腫の組織像



50%以上が膠原線維の密な増殖からなり、細胞密度は低い。(H&E染色、中拡大)



一部で横紋筋への浸潤を示す。(H&E染色、弱拡大)

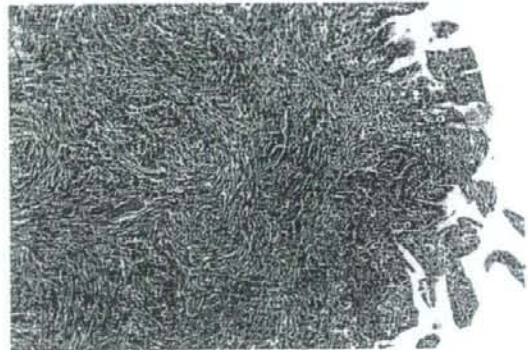
3) 線維形成型 desmoplastic type

肉腫型の亜型として位置づけられる。定義としては、腫瘍の50%以上が密な膠原線維の増殖からなり、腫瘍細胞の密度が低く、胸膜炎後の肉芽や瘢痕、良性の胸膜線維化などの鑑別が必要となる(写真11a)。H&E染色の所見のみから中皮腫とする根拠としては、①異型核を示す細胞の増殖巣などの明らかな悪性所見を示す領域が存在する、②明瞭な壊死巣が存在する、③胸壁の脂肪組織や筋組織への浸潤像を認める(写真11b)、④遠隔転移を認める、の4項目のうち、ひとつ以上を認めることがあげられている¹⁸。

4) 二相型 biphasic type

上皮型、肉腫型とみなしうる所見がそれぞれ腫瘍の10%以上含まれる例をいう(写真12)。それぞれの成分でみられる腫瘍細胞や組織構築の特徴は、上皮型、肉腫型の所見として述べたものと変るところはない。この二相型中皮腫は、原発、転移を問わず二相性を示す腫瘍、たとえば二相型滑膜肉腫 biphasic synovial sarcoma、癌肉腫 carcinosarcoma、肺芽腫 pulmonary blastoma、などとの鑑別が必要である。

写真12 二相型中皮腫の組織像



乳頭腺管状の腫瘍細胞の増殖と肉腫様の紡錘形細胞の束状の増殖が混在する。(H&E染色、中拡大)

(3) 中皮腫の特殊型

WHO分類⁶では特異な組織像を示す中皮腫は表5のようにあげられているが、頻度からいうと上の2者が多い。

リンパ組織球様中皮腫 lymphohistiocytoid mesothelioma とは、肉眼的には胸膜に多発性の結節をつくり、組織学的には淡好酸性の細胞質と類円形の核をもつ大型組織球様の腫瘍細胞からなり、かなり高度なリンパ球浸潤を伴う¹⁹。悪性リンパ腫あるいはリンパ上皮腫様癌 lymphoepithelioma-like carcinoma との鑑別が必要である。報告されている例の予後は、通

表5 特殊型とされる中皮腫 (WHO分類、1999)

1	Lymphohistocytoid	リンパ組織球様中皮腫
2	Myxoid stroma decuidoid	粘液腫様間質脱落膜様中皮腫
3	With heterologous element	異所性成分をもつ中皮腫
4	Adenomatoid tumour-like	アデノマトイド腫瘍様中皮腫
5	Multicystic	多嚢胞型中皮腫
6	Clear cell	淡明細胞型中皮腫
7	Small cell	小細胞型中皮腫
8	Poorly differentiated or anaplastic variants	低分化型あるいは退形成型中皮腫
9	Containing osteoclastic giant cells	破骨細胞型巨細胞を含む中皮腫

常の上皮型中皮腫と変らない。

脱落腫様中皮腫は、脱落膜細胞に似た豊かな細胞質をもつ大型細胞の増生からなる。他の組織所見が混在する例が多く、純粋にこの所見のみからなる例は少ない。当初、石綿ばく露歴のない若い女性²⁰の腹腔内に生じるとされてきたが、近年、石綿ばく露歴をもつ男性例も報告されている。

その他では、異所性成分をもつ中皮腫とは、軟骨様 chondroid、骨芽細胞様 osteoblastic、横紋筋芽細胞様 rhabdomyoblastic、神経細胞肉腫様 neurogenic sarcoma-like などと表現される異所性分化を示す腫瘍細胞群が混在する例をいう。多嚢胞性中皮腫は従来、cystic peri-

表6 上皮型中皮腫と肺腺癌との鑑別に有用な免疫組織化学的所見 (参考文献²⁶より改変)

マーカー\陽性率	上皮型中皮腫 (n=60)	肺腺癌 (n=50)
Calretinin	100%	8%
Cytokeratin 5/6	100%	2%
WT1	93%	0%
Thrombomodulin	77%	14%
Mesothelin	100%	38%
N-cadherin	73%	30%
HBME-1	85%	68%
CD44S	73%	48%
MOC-31	8%	100%
E-cadherin	40%	88%
BG-8 (Lewisy)	7%	96%
TTF-1	0%	74%
CEA	0%	88%
B72.3 (TAG-72)	0%	84%
Leu-M1 (CD15)	0%	72%
Ber-EP4	18%	100%
CA19-9	0%	48%
EMA	93%	100%
Vimentin	55%	38%

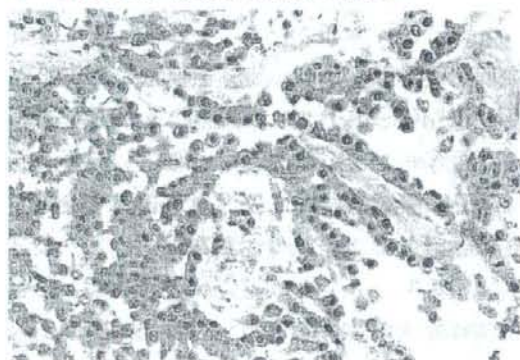
toneal mesothelioma, peritoneal inclusion cyst, inflammatory or postoperative cyst などの名称が用いられてきた病変であるが、反応性中皮細胞の増殖病変である可能性が否定できていない。主として中年女性にみられ、約半数の例には骨盤内の手術歴あるいは炎症や子宮内膜症などの既往がある。肉眼的にはぶどうの房状でゼラチン様物質をいれる多数の嚢胞からなる。組織学的には、嚢胞内面に一層の異型性の低い中皮細胞の被覆をみる。近年、この中皮細胞にエストロゲン及びプロゲステロンレセプターが証明されるという報告がある。²¹

WHO 分類ではさらに、小細胞型中皮腫、²² 良性のアデノマトイド腫瘍との鑑別が難しい中皮腫、淡明な細胞質をもつ腫瘍細胞のみからなる中皮腫、破骨細胞型の巨細胞をまじえる中皮腫などがとりあげられているが、これらはごく少ない。

WHO 分類にはとりあげられていないが、低悪性で予後のよい上皮型中皮腫の亜型として、²³ 高分化乳頭状中皮腫 well-differentiated papillary mesothelioma、という概念がある。約半数は腹膜に生じ、アスベスト曝露歴も約半数にしか証明されていない。粘液腫状の間質をもつ乳頭構造が表層性に拡がり、中皮細胞下への浸潤はないか、あってもごく僅かである。

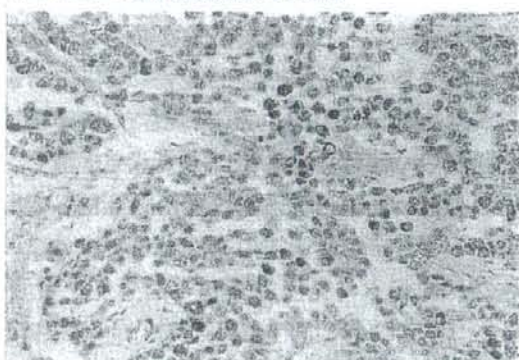
写真13 高分化な上皮型中皮腫

a : calretinin の免疫組織化学的所見



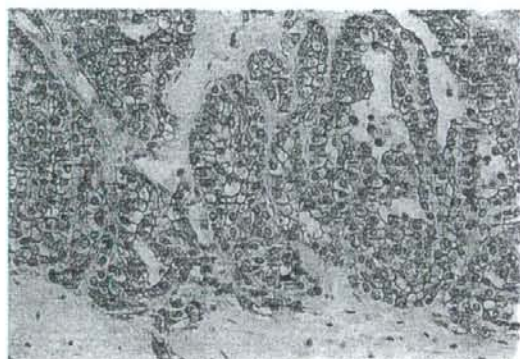
びまん型に陽性所見をみるが、とくに核に強陽性である。(強拡大)

b : WT1 の免疫組織化学的所見



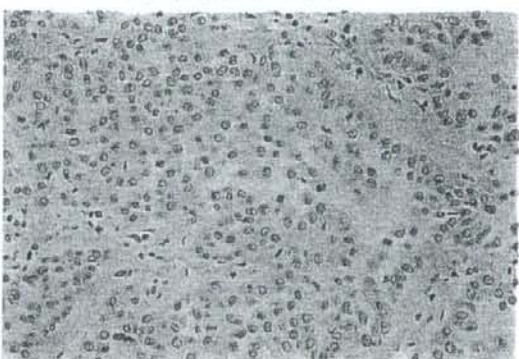
核に陽性を示す点が特徴である。(強拡大)

c : D2-40 の免疫組織化学的所見



細胞膜に陽性を示す。(強拡大)

d : CEA の免疫組織化学的所見



腫瘍細胞は全く陰性である。(強拡大)