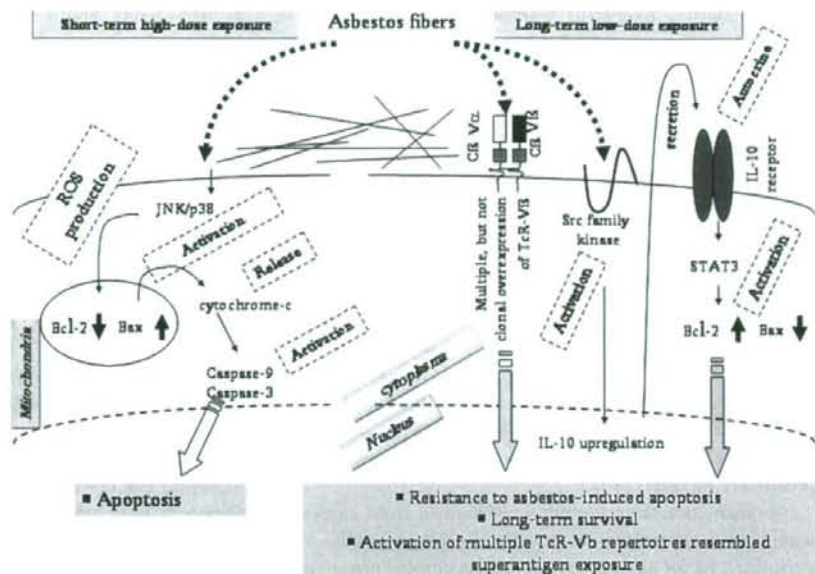


**Fig. 3** Experimental findings on the immunological effects of chrysotile, a form of asbestos, induced by short-term and high-dose exposure or long-term and low-dose exposure using MT-2, an HTLV-1 immortalized human polyclonal T cell line



of TCRV $\beta$ s in patients, which exceeded the average plus 2 SD (standard deviation) limit randomly. In addition, several TVRV $\beta$ s, such as V $\beta$ 1, -4 and -9, among 24 kinds of TVRV $\beta$  were strongly overexpressed in many patients. This overexpression was also observed when TCRV $\beta$  expression in MT-2Org and MT-2Rst cell lines was compared, revealing that MT-2Rst cells overexpressed various TcRV $\beta$ s. Although TcRV $\beta$ -overexpressing MT-2Org cells underwent apoptosis due to their first contact with chrysotile, MT-2Rst cells showed no significant changes when they again came in contact with chrysotile [29]. These findings may be interpreted as follows: the overexpression of various TcRV $\beta$ s may be the result of contact between cells and chrysotile, an asbestos fiber, during the acquisition of resistance to chrysotile-induced apoptosis caused by long-term and low-dose exposure to chrysotile [29].

The multiple overexpression of TCRV $\beta$ s in CD3+ peripheral T cells derived from asbestos-exposed patients may be one of the candidates for detecting prior asbestos exposure. Although these data were obtained from a limited number of patients, it is worth continuing these analyses using samples from many patients and also to explore the biological mechanisms involved in these findings.

## Conclusion

The schematic presentation shown in Fig. 3 summarizes our experimental and clinical findings related to asbestos

exposure of T cells. We have been investigating the effects of asbestos on the function of natural killer (NK) cells from cellular and molecular viewpoints. In addition, similar to the case of PDGF, TGF- $\beta$ 1 is also known as a mesothelioma-producing growth factor [30–33]. Thus, the effects of TGF- $\beta$ 1 on asbestos-exposed MT-2Rst cells are currently under investigation, including a comparison of these effects with those on MT-2Org cells which are not exposed to TGF- $\beta$ 1, or MT-2Org cells. The results of these studies will be presented in the near future.

Recent advances in immunomolecular studies have led to detailed analyses of the immunological effects of asbestos. Asbestos affects immunocompetent cells, and these effects may be associated with the pathophysiological development of complications in asbestos-exposed patients, such as malignant tumors. In addition, immunological analyses may lead to the new discovery of clinical tools for the modification of pathophysiological aspects of diseases, such as the regulation of tumor immunity using cell-mediated therapies, various cytokines and molecule-targeting therapies. As the incidence of asbestos-related malignancies is increasing and such malignancies have been a medical and social problem since the summer of 2005 in Japan, efforts should be focused on developing a cure for these diseases to eliminate the nation wide anxiety about these malignancies.

**Acknowledgments** The authors wish to thank Ms. Tamayo Hatayama, Minako Kato, Naomi Miyahara, Misao Kuroki, Keiko Kimura, Tomoko Sueishi, Yoshiko Yamashita, Satomi Hatada, Yumika Isozaki and Haruko Sakaguchi for technical assistance. The data

obtained in the Department of Hygiene, Kawasaki Medical School and published by the authors were supported by Special Coordination Funds for Promoting Science and Technology (H18-1-3-3-1), JSPS KAKENHI (17790375, 18390186, 19689153, 19790431 and 19790411), Kawasaki Medical School Project Grants (16-212, 16-401N, 17-210S, 7-404M, 17-611O, 18-209T, 18-403 and 18-601), a Sumitomo Foundation Grant (053027), and a Yasuda Memorial Foundation Grant (H18).

## References

- Becklake MR, Bagatin E, Neder JA. Asbestos-related diseases of the lungs and pleura: uses, trends and management over the last century. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2007;11:356–69.
- O'Reilly KM, McLaughlin AM, Beckett WS, Sime PJ. Asbestos-related lung disease. *Am Fam Physician.* 2007;75:683–8.
- Niklinski J, Niklinska W, Chyczewska E, Laudanski J, Naumnik W, Chyczewski L, Plugyers E. The epidemiology of asbestos-related diseases. *Lung Cancer.* 2004;Suppl 1:S7–15.
- Cooper GS, Parks CG. Occupational and environmental exposures as risk factors for systemic lupus erythematosus. *Curr Rheumatol Rep.* 2004;6:367–74.
- Hess EV. Environmental chemicals and autoimmune disease: cause and effect. *Toxicology.* 2002;181–182:65–70.
- Cooper GS, Miller FW, Germolec DR. Occupational exposures and autoimmune diseases. *Int Immunopharmacol.* 2002;2(2–3):303–13.
- Caplan A. Certain unusual radiological appearances in the chest of coal-miners suffering from rheumatoid arthritis. *Thorax.* 1953;8(1):29–37.
- Caplan A, Cowen ED, Gough J. Rheumatoid pneumoconiosis in a foundry worker. *Thorax.* 1958;13:181–4.
- Caplan A. Rheumatoid disease and pneumoconiosis (Caplan's syndrome). *Proc R Soc Med.* 1959;52:1111–3.
- Shons AR, Schubert W. Silicone breast implants and immune disease. *Ann Plast Surg.* 1992;28:491–9.
- Hirmand H, Latrenta GS, Hoffman LA. Autoimmune disease and silicone breast implants. *Oncology (Williston Park).* 1993;7:17–24.
- Brown SL, Langone JJ, Brinton LA. Silicone breast implants and autoimmune disease. *J Am Med Womens Assoc.* 1998;53:21–24, 40.
- Harington JS. The carcinogenicity of chrysotile asbestos. *Ann N Y Acad Sci.* 1991;643:465–72.
- Fattman CL, Chu CT, Oury TD. Experimental models of asbestos-related diseases. In: Roggli VL, Oury TM, Sporn TA, editors. *Asbestos-associated diseases.* New York: Springer Science + Business Media; 2004. p. 256–308.
- Lemen RA. Epidemiology of asbestos-related diseases and the knowledge that led to what is known today. In: Dodson RF, Hammar SP, editors. *Asbestos: risk assessment, epidemiology, and health effects.* Boca Raton, FL: CRC; 2006. p. 201–308.
- Miura Y, Nishimura Y, Katsuyama H, Maeda M, Hayashi H, Dong M, Hyodoh F et al. Involvement of IL-10 and Bcl-2 in resistance against an asbestos-induced apoptosis of T cells. *Apoptosis.* 2006;11:1825–35.
- Hyodoh F, Takata-Tomokuni A, Miura Y, Sakaguchi H, Hatayama T, Hatada S, Katsuyama H et al. Inhibitory effects of antioxidants on apoptosis of a human polyclonal T-cell line, MT-2, induced by an asbestos, chrysotile-A. *Scand J Immunol.* 2005;61:442–8.
- Gerwin BI, Lechner JF, Reddel RR, Roberts AB, Robbins KC, Gabrielson EW, Harris CC. Comparison of production of transforming growth factor-beta and platelet-derived growth factor by normal human mesothelial cells and mesothelioma cell lines. *Cancer Res.* 1987;47:6180–4.
- Versnel MA, Bouts MJ, Langerak AW, van der Kwast TH, Hoogsteden HC, Hagemeyer A, Heldin CH. Hydrocortisone-induced increase of PDGF beta-receptor expression in a human malignant mesothelioma cell line. *Exp Cell Res.* 1992;200:83–8.
- Klominek J, Baskin B, Hauzenberger D. Platelet-derived growth factor (PDGF) BB acts as a chemoattractant for human malignant mesothelioma cells via PDGF receptor beta-integrin alpha3beta1 interaction. *Clin Exp Metastasis.* 1998;16:529–39.
- Langerak AW, De Laat PA, Van Der Linden-Van Beurden CA, Delahaye M, Van Der Kwast TH, Hoogsteden HC, Benner R et al. Expression of platelet-derived growth factor (PDGF) and PDGF receptors in human malignant mesothelioma in vitro and in vivo. *J Pathol.* 1996;178:151–60.
- Aikoh T, Tomokuni A, Matsukii T, Hyodoh F, Ueki H, Otsuki T, Ueki A. Activation-induced cell death in human peripheral blood lymphocytes after stimulation with silicate in vitro. *Int J Oncol.* 1998;12:1355–9.
- Ueki A. Biological effects of asbestos fibers on human cells in vitro—especially on lymphocytes and neutrophils. *Indust Health.* 2001;39:84–93.
- Ueki A, Nakashima M, Kishimoto T, Nakamura J, Kinugawa K, Sakaguchi H. Analysis of the expression of TcR V $\beta$  peritopes in patients with silicosis. *J Occup Health.* 1996;38:67–70.
- Schubert MS. A superantigen hypothesis for the pathogenesis of chronic hypertrophic rhinosinusitis, allergic fungal sinusitis, and related disorders. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2001;87:181–8.
- Li H, Llera A, Malchiodi EL, Mariuzza RA. The structural basis of T cell activation by superantigens. *Annu Rev Immunol.* 1999;17:435–66.
- Torres BA, Johnson HM. Modulation of disease by superantigens. *Curr Opin Immunol.* 1998;10:465–70.
- Sumida T, Matsumoto I, Maeda T, Nishioka K. T-cell receptor in Sjogren's syndrome. *Br J Rheumatol.* 1997;36:622–9. Review.
- Nishimura Y, Miura Y, Maeda M, Hayashi H, Dong M, Katsuyama H, Tomita M et al. Expression of the T cell receptor V $\beta$  repertoire in a human T cell resistant to asbestos-induced apoptosis and peripheral blood T cells from patients with silica and asbestos-related diseases. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2006;19:795–805.
- Suzuki E, Kapoor V, Cheung HK, Ling LE, DeLong PA, Kaiser LR, Albelda SM. Soluble type II transforming growth factor-beta receptor inhibits established murine malignant mesothelioma tumor growth by augmenting host antitumor immunity. *Clin Cancer Res.* 2004;10:5907–18.
- Kuwahara M, Takeda M, Takeuchi Y, Kuwahara M, Harada T, Maita K. Transforming growth factor beta production by spontaneous malignant mesothelioma cell lines derived from Fisher 344 rats. *Virchows Arch.* 2001;438:492–7.
- Maeda J, Ueki N, Ohkawa T, Iwahashi N, Nakano T, Hada T, Higashino K. Transforming growth factor-beta 1 (TGF-beta 1)- and beta 2-like activities in malignant pleural effusions caused by malignant mesothelioma or primary lung cancer. *Clin Exp Immunol.* 1994;98:319–22.
- Fitzpatrick DR, Bielefeldt-Ohmann H, Himbeck RP, Jarnicki AG, Marzo AL, Robinson BW. Transforming growth factor-beta: antisense RNA-mediated inhibition affects anchorage-independent growth, tumorigenicity and tumor-infiltrating T-cells in malignant mesothelioma. *Growth Factors.* 1994;11:29–44.

綜合臨牀 第57巻第5号  
(平成20年5月1日発行 別刷)

アスベスト関連疾患への対応  
*Correspondence to asbestos-related diseases*

岸本 卓巳  
*KISHIMOTO Takumi*

## アスベスト関連疾患への対応

Correspondence to asbestos-related diseases

診断の指針 治療の指針

岸本 卓巳  
KISHIMOTO Takumi

アスベストばく露によって生じる疾患は、肺病変としてのアスベスト肺、肺癌、および胸膜疾患である。胸膜疾患には、悪性腫瘍である胸膜中皮腫と非悪性疾患であるアスベスト胸膜炎、びまん性胸膜肥厚および病態としての胸膜プラークがある。中皮腫は胸膜のほか、腹膜、心膜、精巣鞘膜に発生する。

## 1. 胸膜中皮腫

画像所見では80%以上が胸水貯留例で、腫瘍は肺を取り囲むようにびまん性に増殖する胸膜病変を呈するため、CTあるいはMRIにより、その特徴像を明らかにする。胸水のみで腫瘍性肥厚のない場合にも、アスベストばく露歴のある症例では胸腔鏡下胸膜生検を行う。胸水細胞診による診断率はおおむね30%程度であるが、中皮腫を疑う場合には免疫組織化学染色も行って、肺腺癌や反応性中皮細胞との鑑別を行う。また、胸水中ヒアルロン酸が10万 ng/ml 以上で、CEA が高値を示さない場合には診断価値が比較的高い。しかし、確定診断には病理組織学的検査が必須である。そのため、CTあるいはエコーガイド下針生検や胸腔鏡下胸膜生検が推奨される。病理組織の確定診断のためにも、細胞診の場合と同様にHE染色のみならず、免疫組織化学染色が必須である。

アスベスト以外の原因として、放射線照射後、トトロラスト、simian virus(SV)40、遺伝的要因等があげられるが、わずかである。中皮腫はアスベスト低濃度ばく露、すなわち間接ばく露、近隣ばく露や家庭内ばく露によっても発生する。そのため、過去の職業歴のみならず、住居歴等についても調査が必要となる。

治療として、Stage II までの早期病変には絶対治癒切除の可能性のある胸膜肺全摘出術が適応となる。しかし、施設によって予後が異なり、Sugarbakerらは5年生存率が40%と報告しているが、姑息的手術である胸膜剝離術と生存期間が変わらないとする報告もある。手術適応を十分考慮し、早期病変に限れば予後は

よいと思われる。化学療法ではシスプラチン+ペメトレキセド(アリムダ)併用化学療法が欧米で有意な効果が得られたと報告されているため、試みるべきである。対症療法のみで症例では、予後がきわめて悪い。

以上のごとく、アスベストばく露者においては、胸膜中皮腫の早期病変を見つけて手術を行うことが予後良好であるため、胸水貯留のあるアスベストばく露者では早期に胸腔鏡を行って、確定診断を行うことが望まれる。

## 2. アスベスト肺

胸部レントゲン上、両側下肺野の不整形陰影を呈するため、特発性間質性肺炎との鑑別が必要である。表1のような鑑別点があるが、画像上での鑑別は困難な場合も少なくなく、最も重要な点は職業性アスベストばく露についての問診である。アスベスト高濃度ばく露を示唆するアスベスト吹き付け作業等に従事していた場合には診断が難しくない。病理組織学的には細気管支周囲から始まるびまん性間質性肺炎で、肺切片1cm<sup>2</sup>あたり2本以上のアスベスト小体を検出することも診断確定のために重要である。

じん肺法では、胸部X線標準写真の1型と同等以上の所見を有する場合をアスベスト肺と診断する。胸部CT上、間質性肺炎を示唆する所見があっても、胸部X線正面像で、1型には及ばないものはアスベスト肺ではないと診断される。治療としては咳や呼吸困難に対する対症療法のみであるため、アスベスト肺にならないような職場の環境改善や防じんマスクなどの防護が必要である。

## 3. アスベスト肺がん

従来、定義はアスベスト肺に合併した肺がんであった。しかし、最近ではアスベスト肺を合併しないアスベスト肺がんの存在も明らかとなった。肺がんの発がんには、アスベストばく露量が多くなるほど肺がん

## 胸膜中皮腫の疫学と診断

岸本 卓巳\*  
きしもと たくみ

- 胸膜中皮腫は中皮腫の約80%を占め、その約80%は石綿曝露が原因で発生する
- 現在、イギリス、ドイツやオーストラリアとともに日本でも胸膜中皮腫の症例は増加傾向にあり、2030年ころまで増加すると予測されている。
- 胸水ヒアルロン酸が10万ng/ml以上と高値を示し、血清可溶性メソテリン (SMRP) が2nM/L以上を示す症例では診断価値が高い。
- 上皮型、肉腫型、二相型の3組織型があり、HE染色のみならず、免疫組織化学法を用いて、各型ごとに陽性および陰性マーカーの染色性を検討して診断する。
- 胸部画像上の腫瘍性胸膜肥厚像は、線維性胸膜炎 (良性石綿胸水) や多形型肺癌との鑑別に有用である。

Key Words 石綿曝露, ヒアルロン酸, 可溶性メソテリン, 免疫染色, カルレチニン

### □ 胸膜中皮腫の疫学

#### 1. 発生要因

1960年にWagner<sup>1)</sup>が、南アフリカのクロシドライト鉱山の鉱夫やその家族あるいは近隣の住民に発生した胸膜中皮腫33例中32例に石綿曝露が認められたことを報告して以来、石綿によって発生する例が大半であることが知られている。石綿の種類ではクロシドライト (青石綿) の発癌性ももっとも高く、クリソタイル (白石綿) の発癌性の約500倍、またアモサイト (茶石綿) はクリソタイルの約100倍といわれている。その他の発生要因としては、繊維状ゼオライトの1種であるエリオナイトが疫学的に立証されているが、放射線治療後、胸膜の重大な傷跡とともに遺伝性発生が報告されている。一方、simian virus (SV)-40も要因の一つとしてあげられていたが、むしろ石綿発癌のプロモーターの可能性が高く、現在ではウイルス単独での発癌性については否定的な意見の方が多い<sup>2)</sup>。

#### 2. 石綿曝露と世界および日本における発生の動向

石綿高濃度曝露のみならず低濃度曝露でも発生することが明らかである。そのため、職業性曝露であっても間接曝露、家庭内曝露さらには石綿鉱

表1 職業性石綿曝露が疑われる中皮腫症例における職種別頻度

(平成15年中皮腫死亡例で、職歴調査可能であった173例中128例に職業性石綿曝露が疑われた)

職業歴 (作業内容)	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
石綿製品製造業	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
その他石綿関連作業	7	1		8
計	114	13	1	128

(文献<sup>3)</sup>: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)

山や工場からの近隣曝露によっても発生することが知られている。日本の中皮腫症例の職業歴でもっとも多いのは建設業や造船所内での作業であ

\*岡山労災病院 内科

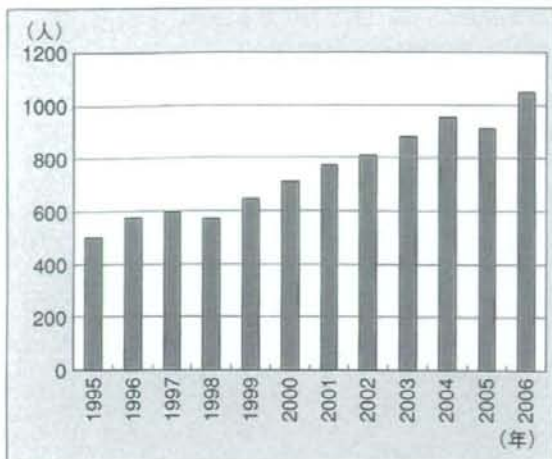


図1 日本における中皮腫の年間死亡者数  
(厚生労働省統計)

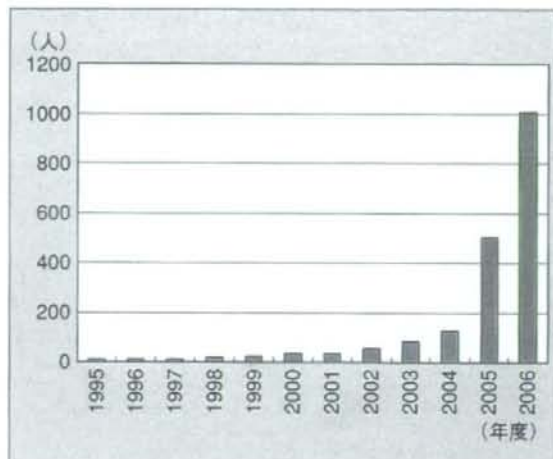


図2 日本における中皮腫の労災認定者数  
(厚生労働省統計)

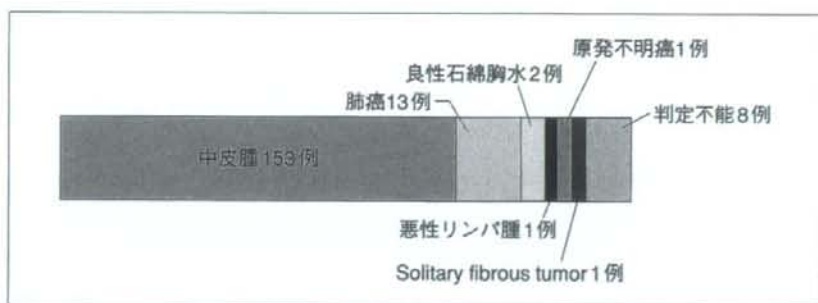


図3 画像および病理組織を再検討できた胸膜中皮腫 179 例の最終診断  
(文献<sup>5)</sup>: 岸本卓巳, 他: 胸膜中皮腫診療ハンドブックより改変)

る(表1)。また、石綿曝露期間は約30年で、初回曝露からの発生までの潜伏期間は最低でも15年、平均43年である<sup>3)</sup>。

中皮腫による死亡者数をもっとも多いのはイギリスで、2005年には1964人が死亡し、労災補償されたのは1540人(78%)であり、現在でもなお増加傾向にある<sup>4)</sup>。ところが、石綿対策の早かったアメリカではすでに減少傾向に転じている。一方、1950年以降石綿使用量が急激に増加した日本でも、1995年には中皮腫による死亡者数が500例であったが、その後増加傾向を示し、2006年には1050人と初めて1000人を超えた(図1)。そのうち、石綿曝露によることが明らかであるため労災認定を受けた症例も2006年に認定基準の改正があったことも影響して、2006年度には

1006人へと増加している(図2)。しかし、平成15年に全国で胸膜中皮腫と診断した症例の胸部画像および病理組織あるいは細胞診を再検討したところ、179例中26例(15%)は肺癌他で胸膜中皮腫ではなかった。現在の本疾患の診断状況では誤診率が10%以上あることも事実である(図3)<sup>5)</sup>。地域別でみた中皮腫死亡者数では、造船所のある横須賀、呉、玉野市や、アスベスト工場があった秩父、磐田、羽島、尼崎市での発生率が高いことが示されている<sup>6)</sup>。

## □ 胸膜中皮腫の診断

### 1. 臨床所見および検査データ

胸痛や労作時呼吸困難を主訴として、医療機関を受診する症例が約70%を占めるが、健康診断

表2 上皮型および肉腫型中皮腫の免疫組織化学的染色の比較 (有意差のある抗体)

抗体名	上皮型中皮腫 (%)	肺腺癌 (%)	抗体名	肉腫型中皮腫 (%)	各種肉腫 (%)
Calretinin	95.4	33.3	AE1/AE3	86.4	4.3
WT1	97.6	15.7	CAM5.2	93.2	6.4
Cytokeratin5/6	69.2	41.2	Calretinin	88.6	29.8
Vimentin	90.9	47.1	WT1	88.6	42.6
Thrombomodulin	67.9	19.6	EMA	50	10.6
CEA	7.0	98.0	Desmin	11.4	53.2
CA19-9	17.5	72.5	CD34	5.4	42.6
CA125	85	80.4			

(文献<sup>6)</sup>: 井内康輝, 他: 胸膜中皮腫診療ハンドブックより改変)

や他疾患の治療中に、偶然に胸水を指摘されて、精密検査により診断される症例も約30%ある。そのため、胸部レントゲンで胸水を見つけた際には、胸膜中皮腫も考慮して石綿曝露について、職業歴のみならず、居住歴なども聴取しておく必要がある。

臨床検査データとして、日本では胸水中ヒアルロン酸、CEA、CYFRA21-1などのマーカーが使用されている。また海外では可溶性メソテリンが血清補助診断試薬として使用されており、近々日本でも認可されることが期待されている。また、血清あるいは胸水中オステオポンチンも診断に有用との報告もあるが、一定した評価は得られていない。

#### (1) 可溶性メソテリン

メソテリンは正常中皮細胞の膜表面に存在する40KDの糖蛋白であるが、その可溶性蛋白のモノクローナル抗体である可溶性メソテリン<sup>7)</sup>は中皮腫での陽性率が87%を示し、中皮腫以外の胸膜疾患、胸膜以外の肺悪性腫瘍、胸膜以外の炎症性呼吸器疾患での陽性率は低い。そのため、胸膜中皮腫、転移性胸膜炎、良性石綿胸水を鑑別するための指標となる<sup>8)</sup>。しかし、組織型別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、卵巣癌や膀胱癌でも高値を示すため、中皮腫特異性に乏しいとする報告<sup>9)</sup>もある。胸水中SMRPについては、cut-off値を10.4nM/Lにすると、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>10)</sup>されている。

#### (2) オステオポンチン

Passら<sup>11)</sup>は血清オステオポンチンが胸膜中皮腫の場合には133ng/mlと石綿曝露者あるいは石綿曝露のない健康者より有意に高いと報告している。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<sup>12)</sup>とする報告もある。また、胸水中オステオポンチンが非悪性疾患の胸水との鑑別診断に有用であるとする報告もあるが、反応中皮細胞にも発現しており、良性石綿胸水との鑑別にはならないとの報告もある<sup>13)</sup>。

#### (3) ヒアルロン酸

胸水中ヒアルロン酸の場合カットオフ値を10万ng/mlとした場合、特異度が高く、胸膜中皮腫50例中19例(38%)が10万ng/ml以上であったが、大半が上皮型胸膜中皮腫で、肉腫型中皮腫ではわずか1例のみであった。一方、癌性胸膜炎では、咽頭癌胸膜転移の1例のみで、良性石綿胸水20例、非悪性の胸膜炎16例ではすべて10万ng/ml以下であった<sup>14)</sup>。

#### (4) CEA

胸水中あるいは血清CEAは上昇しないのが悪性中皮腫の特徴である。

その他、胸水中adenine deaminase (ADA)は結核性胸膜炎の指標として、しばしば用いられるが、胸膜中皮腫の一部では50IU/Lを超えることがあるので、注意しておく必要がある。

#### 2. 画像あるいは内視鏡診断

胸膜中皮腫の約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

複数の腫瘍様陰影あるいは厚さ1 cm以上のびまん性胸膜肥厚像を呈する。比較的早期病変では縦隔側胸膜の肥厚のみが陽性所見を示すことがあるので、同部胸膜の肥厚の有無をチェックしておく。また、胸水を伴わず腫瘍形成型で発生する症例もあるが、肺癌とは異なり、早期から肋骨破壊像をきたすことは少ない。肺実質が原発の多形性肺癌との鑑別が画像上重要である。造影CTは胸膜プラークやびまん性胸膜肥厚との鑑別に有用であるのみならず、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。一方、MRIでは腫瘍はT1強調像にて低信号、T2強調像で中等度信号を示し、早期病変の場合にも縦隔側胸膜や葉間裂の肥厚あるいは造影効果が認められることもある<sup>15)</sup>。

胸腔鏡検査では、大半は壁側胸膜の隆起性病変(隆起型)を認める症例が多い。しかし、胸膜下を進展するタイプでは壁側胸膜の肥厚所見のみ(肥厚型)であることから注意を要する。隆起性病変ではその部位を生検すれば診断可能であるが、肥厚型症例の際には、腫瘍組織を得るためには、深層まで達する生検が必要となる。

### 3. 病理診断

組織型では上皮型、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。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。組織型別に鑑別すべき疾患が異なる。上皮型胸膜中皮腫では肺腺癌との鑑別が問題となる。HE染色のみでは鑑別が難しい症例があるため、免疫組織化学的染色法を用いて検討することが求められる。上皮型中皮腫の陽性マーカーとしてはcalretinin, cytokeratin5/6, WT-1, D2-40, 陰性マーカーとして, CEA, TTF-1がある。また、肉腫型中皮腫では低分子ケラチンであるAE1/AE3あるいはCAM5.2が陽性を示し、各種肉腫で陽性になる $\alpha$ -smooth muscle actin, desmin, s-100蛋白, CD34が陰性となる。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する。鑑別すべき疾患としては、滑膜肉腫、肺癌肉腫、肺芽腫など二相性の増殖を示

す疾患が問題となる<sup>16)</sup>(表2)。

### 文 献

- 1) Wagner JC, Sleggs CA, Marchand P: Diffuse pleural mesothelioma and asbestos exposure in the North Western Cape Province. *Br J Ind Med* 17: 260-271, 1960
- 2) Manfredi JJ, Dong J, Liu W, et al: Evidence against a role for SV-40 in human mesothelioma. *Cancer Res* 65: 2602-2609, 2005
- 3) 玄馬顕一, 岸本卓巳: 中皮腫と職業性石棉ばく露に関する研究. 平成17年度厚生労働科学特別研究報告書. pp 13-22, 2006
- 4) 森永謙二: 諸外国における中皮腫の労災補償および死亡状況. アスベストと中皮腫(亀井敏昭, 他編). 篠原出版新社, 東京. pp 17-27, 2007
- 5) 森永謙二: 悪性中皮腫の疫学. *呼吸器科* 12: 283-288, 2007
- 6) 岸本卓巳, 加藤勝也, 武島幸男, 他: 胸膜中皮腫の臨床診断の現状と鑑別診断およびその問題点. 胸膜中皮腫診療ハンドブック(岸本卓巳, 編). 中外医学社, 東京. pp 12-25, 2007
- 7) Robinson BWS, Creaney J, Lake R, et al: Mesothelin-family proteins and diagnosis of mesothelioma. *Lancet* 362: 1612-1616, 2003
- 8) Scherpereel A, Grigoriu B, Conti M, et al: Soluble mesothelin-related peptides in the diagnosis of malignant pleural mesothelioma. *Am J Respir Crit Care Med* 173: 1155-1160, 2006
- 9) Onda M, Willingham M, Nagata S, 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
- 10) Scherpereel A, Lee YCG: Biomarkers for mesothelioma. *Current Opinion in Pulmonary Med* 13: 339-343, 2007
- 11) Pass H, Lott D, Harbut M, et al: Asbestos exposure, pleural mesothelioma, and serum osteopontin levels. *New Engl J Med* 353: 1546-1573, 2005
- 12) Grigoriu BD, Scherpereel A, Devos P, et al: Utility of osteopontin and serum mesothelin in malignant pleural mesothelioma diagnosis assessment. *Clin Cancer Res* 13: 2928-2935, 2007
- 13) Tigrani DY, Weydert JA: Immunohistochemical expression of osteopontin in epithelioid mesotheliomas and reactive mesothelial proliferations. *Anat Pathol* 127: 580-584, 2007
- 14) 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
- 15) 審良正則: 中皮腫の画像. *日胸* 65: 633-639, 2006
- 16) 井内康輝, 武島幸男, 櫛谷 桂: 胸膜中皮腫の病理学的鑑別診断と免疫組織化学的染色の有用性. 胸膜中皮腫診療ハンドブック(岸本卓巳, 編). 中外医学社, 東京. pp 100-110, 2007



別刷

# Surgery Frontier

メヂカルビュー社

### 3. アスベスト関連疾患の診断の進め方

*How to lead the diagnosis for asbestos-related diseases*

岡山労災病院

岸本 卓巳

Takumi Kishimoto  
(副院長)

#### Summary

アスベスト関連疾患の診断を進めるためには、過去にどのような職場あるいは環境でアスベストが使用されていたかについて知るべきである。アスベストによって、肺・胸膜病変が発生する。肺病変としては、塵肺の一種である石綿肺と悪性腫瘍である肺癌がある。胸膜には悪性腫瘍である胸膜中皮腫と非悪性疾患である良性石綿胸水とびまん性胸膜肥厚が発生する。中皮腫は胸膜のほか、腹膜、心膜、精巣鞘膜にも発生する。診断を進める上で、まず胸部X線あるいはCTによる鑑別診断が必要となる。その際の留意点は、肺野の不整形陰影、胸水、胸膜肥厚の有無である。これらの所見があれば、アスベスト関連疾患の可能性ありとして、精密検査を行う必要がある。上述の5疾患(石綿肺、アスベスト肺癌、胸膜中皮腫、良性石綿胸水、びまん性胸膜肥厚)は労災補償の対象疾病であり、中皮腫およびアスベスト肺癌は救済対象であるため、患者の医療費等は国から支払われる。そのため、診断基準を十分理解し、対応することが望まれる。

Surgery Frontier 15(2) : 19-23, 2008

#### Key Words

石綿肺、悪性中皮腫、良性石綿胸水、びまん性胸膜肥厚、胸膜プラーク

#### はじめに

アスベスト関連疾患の診断を進める上で基本になるのは胸部画像と思われるので、必要な所見について解説する。アスベスト曝露作業とは表1に記載されている職業あるいは作業であるが、アスベスト鉱山やアスベスト製品製造作業場からの近隣曝露が予想される場合も含む。

#### 1 胸部レントゲン上、不整形陰影を示す症例

##### 1) 石綿肺

診断基準は以下の通りである。すな

わち、①職業性アスベスト曝露がある、②胸部X線写真で下肺野を中心に不整形陰影がある、③肺機能検査で努力性肺活量が低下する(拘束性肺機能障害)、④両側肺底部に吸気時に捻髪音を聴取する、⑤他の類似疾患やアスベスト以外の原因物質による疾患を除外する、である。特に①②⑤は石綿肺の診断には必須項目である。肺野には微細な線状・網状影が両側下肺野外側から内側、上方に向かって進展するとともに線維性収縮のため、下肺野が縮小する。また、進展するにしたがって線状・網状陰影も粗大になり、心陰影の

#### ◆メモランダム◆

#### アスベスト肺癌

従来は、石綿肺に合併した肺癌のみをアスベスト肺癌と称していたが、アスベストによる発癌性と線維原性には相関がないことが明らかとなった。アスベスト肺癌の診断基準として、1997年のヘルシキクライテリアでは、肺癌発生頻度を2倍にするアスベスト曝露量が提言された。すなわち、「25 アスベスト繊維/mL×年」のアスベスト吸入のある症例である。画像上では、胸膜プラークに加えて肺の線維化所見を伴うか、アスベスト小体あるいは繊維数が表4にある基準を満たす場合である。

表1 アスベストに曝露する恐れのある作業

- (1) 石綿鉱山またはその附属施設において行う石綿を含有する鉱石または岩石の採掘、搬出または粉砕その他石綿の精製に関する作業
- (2) 倉庫内等における石綿原料等の袋詰めまたは運搬作業
- (3) 次のアからオまでに掲げる石綿製品の製造工程における作業
  - ア 石綿糸、布等の石綿紡織製品
  - イ 石綿セメントまたはこれを原料とする石綿スレート、高圧管、円筒等のセメント製品
  - ウ ボイラーの被覆、船舶用隔壁ライニング、内燃機関のジョイントシーリング、ガスケット(パッキング)等に用いられる耐熱性石綿製品
  - エ 自動車、捲揚機等のブレーキライニング等の耐摩耗性石綿製品
  - オ 電気絶縁性、保温性、耐酸性等の性質を有する石綿紙、石綿フェルト等の石綿製品(電線絶縁紙、保温材、耐酸建材等)または電気隔離、タイル、プラスチック等の充填剤、塗料等の石綿を含有する製品
- (4) 石綿吹き付け作業
- (5) 耐熱性の石綿製品を用いて行う断熱もしくは保温のための被覆またはその補修作業
- (6) 石綿製品の切断等の加工作業
- (7) 石綿製品が被覆材または建材として用いられている建物、その附属施設等の補修または解体作業
- (8) 石綿製品が用いられている船舶または車両の補修または解体作業
- (9) 石綿を不純物として含有する鉱物(タルク等の取り扱い作業)
- (10) 上記(1)から(9)までに掲げるもののほか、これらの作業と同程度以上に石綿粉塵の曝露を受ける作業
- (11) 上記(1)から(10)の作業の周辺等において、間接的な曝露を受ける作業

(厚生労働省労働衛生課)

表2 石綿肺と慢性間質性肺炎の鑑別

	石綿肺	慢性間質性肺炎
職業性アスベスト曝露	あり	ないことが多い
経過	慢性	やや早い
急性増悪	まれ	あり
アスベスト小体(BAL, 肺組織)	あり	ないことが多い
胸部画像所見	胸膜プラーク	あり
	蜂巣肺+牽引性気管支拡張	まれ

境界は不鮮明(shaggy heart)となり、中・下肺野に輪状のhoneycombingを呈することもある。しかし、慢性間質性肺炎(IPF/UIP)に比較して網目は小さく、非典型的であることが多い<sup>1)</sup>。

塵肺法で石綿肺と診断するためには、塵肺標準フィルムのPR 1/0以上

であることが必須である。胸膜病変としてびまん性胸膜肥厚あるいは胸膜プラークをしばしば伴い、石灰化を伴う症例もある。胸膜プラークや臓側胸膜の肥厚を伴う肺実質内帯状陰影などの胸膜病変は特発性間質性肺炎との鑑別に有用である<sup>2)</sup>。しかし、石綿肺

に胸膜プラークが合併しない頻度は5~25%程度ある<sup>3)</sup>。他方、石灰化胸膜プラークがあって、肺の線維化所見があっても石綿肺ではなく、慢性間質性肺炎や気腫線維化である症例も少なくないので、詳細な職業歴を聴取して、アスベスト高濃度曝露歴を聞き出すことが重要である。すなわち、胸膜プラークのある肺線維症がすなわち石綿肺というわけではないことは留意しておくべきである。その理由は、胸膜プラークはアスベスト低濃度曝露でも発生するため、高濃度曝露で発生する石綿肺と合併することが多いが、必要十分条件ではないということである(表2)。

## 2) アスベスト肺病

従来、アスベスト肺癌の定義は石綿肺に合併した原発性肺癌で、肺の線維化が発癌メカニズム上重要であると考えられていた。しかし、最近では石綿肺を合併しないアスベスト肺癌の存在も明らかとなり、アスベスト自体が肺癌発生に重要であることが判明した。肺癌の発癌にはアスベスト曝露量が多くなるほど肺癌のリスクは高くなるという量-反応関係が指摘されている。肺癌発生を2倍にする曝露濃度は25アスベスト繊維/mL×年(曝露濃度×年数)である<sup>4)</sup>。アスベスト初回曝露から肺癌発生には少なくとも10年以上30~40年の潜伏期間を要する。

アスベスト曝露によって生じる肺癌の発生部位、病理組織型には特徴がなく、一般の肺癌と同様である。肺癌発生の最大要因は喫煙で、タバコとアスベストの両者の曝露を受けると、肺癌

のリスクは相乗的に高くなり、アスベスト単独曝露の場合には肺癌危険率が5.2倍であるのに対して、アスベスト曝露とタバコの混合曝露での肺癌発生率は53.2倍になると報告されている<sup>6)</sup>。石棉肺を伴わない肺癌の場合には胸膜プラークの存在か肺内アスベスト小体の存在を確認するとともに職業性アスベスト曝露期間が10年以上(労災認定基準)あることが必要である(表3)。石棉健康障害救済法(環境省)では画像上で胸膜プラークに加えて塵肺法の1型以上に匹敵する肺の線維化所見を伴うか肺内アスベスト小体数が肺乾燥重量1gあたり5,000本以上あるいは気管支肺胞洗浄液1mL中5本以上、アスベスト繊維であれば肺乾燥重量1gあたり200万本以上(5 $\mu$ 以上の繊維)あるいは500万本以上(2 $\mu$ 以上の繊維)あることが必要である(表4)<sup>7)</sup>。

## 2 胸水をきたす症例

### 1) 胸膜中皮腫

胸部画像上、80%以上の症例では胸水を伴う。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1cm以上の不整形びまん性あるいは結節状胸膜肥厚または葉間胸膜の肥厚像を呈する。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場合もあり、原因不明の胸膜炎あるいは結核性胸膜炎と診断されている症例も少なくない。MRIは胸壁、横隔膜への浸潤の詳細な検出効果に優れている。腫瘍部分と炎症性胸膜肥厚の鑑別にはFDG-PETが有用なこともある。アスベスト曝露によるびまん性

表3 石棉による肺がんの労災認定基準

- (1) 石棉曝露労働者に発症した原発性肺癌であって、次のアまたはイに該当する場合
- ア じん肺法に定める胸部X線写真の像が第1型以上である石棉肺所見が得られていること
- イ 次の(ア)または(イ)の医学的所見が得られ、かつ、石棉曝露作業への従事期間が10年以上あること。ただし、次の(イ)に掲げる医学的所見が得られたものうち、肺内石棉小体または石棉繊維が一定量以上(乾燥肺重量1g当たり5000本以上の石棉小体もしくは200万本以上(5 $\mu$ m超、2 $\mu$ m超の場合は500万本以上)の石棉繊維または気管支肺胞洗浄液1mL中5本以上の石棉小体)認められたものは、石棉曝露作業への従事期間が10年に満たなくとも、本要件を満たすものとして取り扱うこと
- (ア)胸部X線検査、胸部CT検査等により、胸膜プラーク(胸膜肥厚斑)が認められること
- (イ)肺内に石棉小体または石棉繊維が認められること
- (2) 石棉曝露作業への従事期間が10年に満たない事案であっても、上記の(1)のイの(ア)または(イ)に掲げる医学的所見が得られているものについては、厚生労働省に協議すること

(厚生労働省労災補償課 2006年)

胸膜肥厚との鑑別に用いられるが、偽陽性(false positive)が問題となる。また、早期病変やリンパ節転移が偽陰性(false negative)になる症例があるので、あくまでも参考所見とする。胸水検査ではヒアルロン酸が10万ng/mL以上の症例では胸膜中皮腫の可能性が高いが、これ以下の症例の方が多く、肉腫型では高値を示さない。確定診断には、細胞診か組織診断が必要である。細胞診の場合には診断率が40%程度であり、肉腫型中皮腫の診断率は低く、確定診断には免疫組織化学的手法が必須である。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も悪くないが、より診断率を上げるためには胸腔鏡下生検を行うことが推奨されている。胸腔鏡所見による悪性中皮腫の特徴的な肉腫像として、多発性隆起型と非特異的肥厚型の2つのパターンがある。胸腔鏡を用いれば肉眼的な

観察が可能であるので、画像を駆使しても診断困難な比較的早期病変の微妙な胸膜の色調の違いから腫瘍性病変を見出すことができる<sup>8)</sup>。

### 2) 良性石棉胸水(アスベスト胸膜炎)

診断の定義は、①アスベスト曝露歴がある、②胸部X線写真あるいは胸水穿刺で胸水の存在が確認されること、③アスベスト曝露以外に胸水の原因がない、④胸水確認後3年以内に悪性腫瘍を認めないこと、の4項目を満たす場合<sup>9)</sup>であり、良性とは悪性ではないという意味で、臨床経過は必ずしも良性ということではない。Hillerdal<sup>10)</sup>らは胸部CT等の画像診断で詳細な臨床経過を観察した場合には発症後1年の経過観察でよいと述べているが、現在までに新たな診断基準は提唱されていない。

除外診断であるので、あらゆる胸水をきたす疾患を除外する必要がある。

表4 石綿救済法におけるアスベストによる肺癌について

<p>肺癌の発症リスクを2倍以上に高める量の石綿曝露があったとみなされる場合、25本/mL×年程度の曝露があった場合に石綿吸入によりかかったものと判定する これに該当するのは、次の①または②に該当する場合である</p> <p>①胸部X線検査または胸部CT検査により、胸膜プラークが認められ、かつ、胸部X線検査でじん肺法上の第1型以上と同様の肺線維化所見があって胸部CT検査においても肺線維化所見が認められること</p> <p>②肺内石綿小体または石綿繊維の量が一定量以上(乾燥肺1g当たり5,000本以上の石綿小体もしくは200万本以上(5μm超、2μm超の場合は500万本以上)の石綿繊維または気管支肺胞洗浄液1mL中5本以上の石綿小体)認められること</p> <p>(留意点)</p> <p>原発性肺癌であって、喫煙者・非喫煙者にかかわらず、肺癌の発症リスクを2倍以上に高める量の石綿曝露があったとみなされる場合に、石綿を吸入することにより発症したものと判定できることから、医学的資料の提供にあたっては、以下の事項に留意する必要がある</p> <p>(1) 原発性肺癌について                  原発性肺癌であることの確認は重要であり、他臓器の悪性腫瘍の既往がある場合には、転移性肺腫瘍の可能性もあるため、病理組織学的に十分に鑑別する必要があること。                  また、必要に応じ、免疫染色を行うこと</p> <p>(2) 発症リスクを2倍以上に高める量の石綿曝露に該当する医学的所見について</p> <p>(2-1) 画像所見による医学的所見について</p> <p>①胸膜プラークについて                  胸膜プラークの確認にあたっては、胸部X線画像または胸部CTが像を用いて、限局性で斑上に肥厚していることを十分に確認すること</p> <p>②胸部X線検査でのじん肺法の肺線維化所見および胸部CT検査での肺線維化所見について                  通常のCT検査に加えて、高分解能CT(HRCT)検査が肺線維化所見の同定に有用である場合が多いので、可能な限り、HRCT画像も提供すること</p> <p>(2-2) 石綿小体・石綿繊維による医学的所見について</p> <p>①肺内石綿小体・石綿繊維の計測は技術的に難しいものであるため、一定の設備を備え、かつ、トレーニングを受けたスタッフのいる専門の施設で実施することが望ましいこと</p> <p>②石綿小体・石綿繊維の計測の際は、必ず非腫瘍部を用いること</p> <p>③肺内石綿小体・石綿繊維の計測結果の記載に当たっては、検出下限値の記載が重要であること</p> <p>④石綿小体・石綿繊維の計測について、具体的な採取方法や計測方法などの情報は重要なので、その内容を記載すること</p>
---

(環境省 2007年)

胸水の量はごくわずかな貯留から500 mLを超して穿刺を繰り返さなければならぬほど大量貯留を認める症例もある。胸水は滲出液で、血性であることが多く、細胞分類ではリンパ球優位である。胸水中のヒアルロン酸は10万 ng/mL 以下の場合が多い<sup>11)</sup>。

10万 μg/mL を超える場合には、画像上腫瘍性胸膜肥厚がなくても、胸膜中皮腫を除外するために胸腔鏡等の精密検査を行うべきである。また、adenine deaminase (ADA), CEA が高値を示すことはない。

胸腔鏡による肉眼所見では壁側胸膜

は表面が平滑でややびまん性に発赤色調を呈する症例が多く、胸膜中皮腫の場合のような隆起性病変は認められない。難治性胸水でアスベスト曝露が明らかでない場合には積極的に胸腔鏡を行い、胸膜中皮腫を除外できれば良性石綿胸水と診断して、労災申請することも可能である。両者の鑑別については、表2に要点を記載しているので、参考にさせていただきたい。また、中皮腫の発生のみならずびまん性胸膜肥厚への移行についても慎重な経過観察が求められる。

### 3 胸膜肥厚をきたす症例

#### 1) 胸膜中皮腫

胸膜中皮腫は上述の通りである。

#### 2) びまん性胸膜肥厚

びまん性胸膜肥厚は臓側胸膜の病変で、厚さは1 mm 未満から1 cm 以上と幅が大きく、壁側胸膜にも病変が及んでいるため、臓側胸膜と壁側胸膜は癒着している場合が多い。画像上では、胸膜中皮腫のように不整形の厚い肥厚像を示すことは少なく、平滑である。病理学的にはびまん性胸膜線維症であり、細胞成分の少ない線維組織が薄く広がっている。アスベスト曝露によって発生する胸膜病変のうち9～22%であり、膠原病性、薬剤性、感染性胸膜炎後あるいは原因不明の場合もあるため、職業歴を詳細に聴取することが必要である。

胸部X線画像上の広がり範囲は片側の場合は胸部単純写真で側胸壁の2分の1以上、両側の場合は4分の1以上である、また、厚さの基準は

5 mm 以上であるとイギリスの補償基準には記載されているが、厳密な基準はなく、むしろ壁側胸膜の病変である胸膜プラークとの鑑別が必要である<sup>12)</sup>。わが国の労災認定の基準は上述の画像所見の広さと厚みの2項目を満たし、なおかつ職業性アスベスト曝露が3年以上で、塵肺法という著しい呼吸器機能障害がある場合である。

### 3) アスベスト肺癌

肺に原発巣を認めず、胸膜直下の肺癌が胸膜に浸潤して、胸膜中皮腫と同様の進展を示すことがあり、このような症例を肺癌のうちでも pseudomesotheliomatous type<sup>13)</sup>とよぶ。この場合、画像では胸膜中皮腫とは鑑別できないので、腫瘍組織を用いた病理診断が必須である。

### 4) 胸膜プラーク(胸膜肥厚斑)

アスベスト曝露によって、壁側胸膜にできる線維性限局性肥厚で、アスベスト低濃度曝露でも発生し、アスベスト曝露の指標となる。アスベスト初回曝露から最低10年で発生し、20年以降になると一部が石灰化する。肺内から検出されるアスベスト小体とともにアスベスト肺癌の労災あるいは救済における認定上で重要な所見である。診断のためには胸部レントゲンでも可能

であるが、胸部CT画像の検出率が高い<sup>14)</sup>。特に検診において、胸膜プラークを検出することは、中皮腫や肺癌のハイリスクであることから慎重に経過観察を行う必要がある。一方、胸部CTにおいても検出できないような薄い胸膜プラークは胸腔鏡、手術時や剖検の際に肉眼的に観察し、写真に撮っておくとアスベスト曝露の証明になる。

### 文 献

- 1) 岸本卓巳：アスベスト肺。呼吸器科 9：548-552, 2006
- 2) 井上義一, 審良正則, 坂谷光則：石綿肺の臨床診断：慢性型の間質性肺炎との鑑別について。最新医学 62：44-51, 2007
- 3) Copley SJ, Wells AU, Rubens MB, et al：Asbestosis and idiopathic pulmonary fibrosis：comparison of thin-section. *Radiology* 229：731-736, 2003
- 4) Akira M, Yamamoto S, Inoue Y, et al：High-resolution CT of asbestosis and idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Radiol* 181：163-169, 2003
- 5) Consensus report：Asbestos, asbestosis and cancer：the Helsinki criteria for diagnosis and attribution. *Scan J Work Health* 23：11-16, 1997
- 6) Hammond EC, Selikoff JJ, Seidman H：Asbestos exposure, cigarette

- 7) smoking and death rates. *Ann NY Acad Sci* 330：473-489, 1979
- 7) 三浦博太郎：アスベスト肺癌の臨床：その診断と特徴。最新医学 62：70-75, 2007
- 8) 岸本卓巳：胸膜中皮腫の臨床像。日本胸部臨床 65：594-605, 2006
- 9) Epler GR, McLoud TC, Gaensler EA：Prevalence and incidence of benign asbestos pleural effusions in a working population. *J Am Med Assoc* 247：617-622, 1982
- 10) Hillerdal G, Ozesmi M：Benign asbestos pleural effusion：73 exdates in 60 patients. *Eur J Respir Dis* 71：113-121, 1982
- 11) 岸本卓巳, 玄馬顕一, 藤本伸一, 他：良性石棉胸水の診断と治療に関する調査研究：労働者健康福祉機構 13 疾病研究：中間報告書, 2007
- 12) Industrial Injuries Advisory Council：Bilateral diffuse pleural thickening. *Social Security Administration Act 1992, Asbestos Related Diseases, The Stationary Office, London*, p 1-13, 1996
- 13) 酒井文和：中皮腫とその早期の画像診断：岸本卓巳(編)：胸膜中皮腫：診療ハンドブック, 中外医学社, 東京, pp 57-76, 2007
- 14) 三浦博太郎：胸膜プラークとびまん性胸膜肥厚。Mebio 23：21-31, 2006

## 5. 悪性中皮腫の画像診断

*Imaging findings of malignant mesothelioma*

1. 岡山大学医学部・歯学部附属病院
2. 岡山労災病院

加藤 勝也<sup>1</sup>・岸本 卓巳<sup>2</sup>

Katsuya Kato

Takumi Kishimoto

(副院長)

玄馬 顕一<sup>2</sup>・金澤 右<sup>1</sup>

Kenichi Genba

Susumu Kanazawa

(呼吸器科部長)

(教授)

### Summary

悪性中皮腫の画像診断は基本的には悪性胸膜炎・悪性腹膜炎と同様であり、胸水の貯留、胸膜・腹膜の不整肥厚や腫瘍形成が画像所見の主体である。悪性胸膜中皮腫の初期像は胸水貯留とごく軽度の胸膜不整であり、時には診断後に振り返って見直してみても、画像上明らかな不整を認めない症例も存在する。このような症例は画像診断の限界ではあるが、予後不良とされる胸膜中皮腫の予後向上のためには、このような早期の段階で悪性胸膜中皮腫を診断することが必要と考える。そのため原因不明の胸水が続く症例では、アスベスト曝露の指標となる胸膜プラークの有無と縦隔側胸膜をはじめとして軽度の胸膜不整に注意した上で、積極的に胸腔鏡下胸膜生検の施行も検討すべきと考える。

また、悪性中皮腫の確定診断は画像のみでは不可能であり、近年の救済制度認定のためにも免疫染色を含めた病理診断が必須であることにも留意しておく必要がある。

Surgery Frontier 15(2) : 28-33, 2008

### Key Words

胸膜中皮腫、腹膜中皮腫、アスベスト、胸膜プラーク、CT

### はじめに

悪性胸膜中皮腫をはじめとする、アスベスト関連肺胸膜病変が近年社会問題化している。ただし、悪性中皮腫症例が増加したとはいえ、依然としてまれな疾患であることには変わらない。したがって実際に多くの症例経験をもつ臨床家は限られており、その画像所見も正しく認識されているとはいえないのが現状である。そこで本稿では、悪性中皮腫の中でも最も頻度が多い悪性胸膜中皮腫を中心に画像における典型像、初期像について述べ、悪性腹膜

中皮腫についても若干触れる。悪性中皮腫には心膜由来や精巣鞘膜由来もあるが、これらはかなりまれであり、本稿では省略させていただく。

### 悪性胸膜中皮腫の画像診断

悪性胸膜中皮腫は、80～90%程度以上の症例でアスベスト曝露と因果関係があるとされている。肺癌にもアスベスト曝露により生じるものがあるが、アスベスト関連肺癌は比較的高濃度曝露で生じるのに対し、悪性胸膜中皮腫は低濃度曝露でも生じ、社会問題化したようにアスベストを扱う工場周囲の

### ◆メモランダム◆

#### 胸膜プラーク

胸膜プラークは胸膜肥厚または限局性胸膜肥厚ともよばれ、低濃度曝露によっても生じる。曝露後10年程度を経て生じ、時間とともにゆっくりと増大し、20年程度経過して石灰化をきたしてくとされている。現在わが国にアスベスト以外に胸膜プラークを生じる鉱物、物質はないとされており、アスベスト曝露の医学的所見として認められている。かつて胸膜アスベストosisとよばれたことがあり混同しやすいが、アスベストosisは肺病変(石綿肺)のみに対し用いるべきで、現在は胸膜プラークをアスベストosisとよぶべきではない。

住民など環境曝露でも生じうる。曝露後40年程度を経て発症することが多いが、10年程度で発症する例もある<sup>1)</sup>。予後は非常に悪く、上皮型胸膜中皮腫は12ヵ月、肉腫型は6ヵ月程度で2年生存率が30%程度である<sup>2)</sup>。

画像診断としては胸部X線写真、

CTが主に用いられ、最近ではMRI (magnetic resonance imaging)そしてFDG-PET (18-fluorodeoxyglucose photon emission tomography)も用いられている。本稿では、実際の臨床で最も大きな役割を果たしている胸部X線写真、CTを中心に述べる。

悪性胸膜中皮腫の胸部X線写真上の典型像は、結節状変化、腫瘤状変化、凹凸不整などを伴う片側性のびまん性胸膜肥厚像である(図1)。80%の症例で胸水を伴うが、胸水を認めない症例もある<sup>3)</sup>。アスベスト曝露の医学的所見として、胸膜プラークを伴う症例

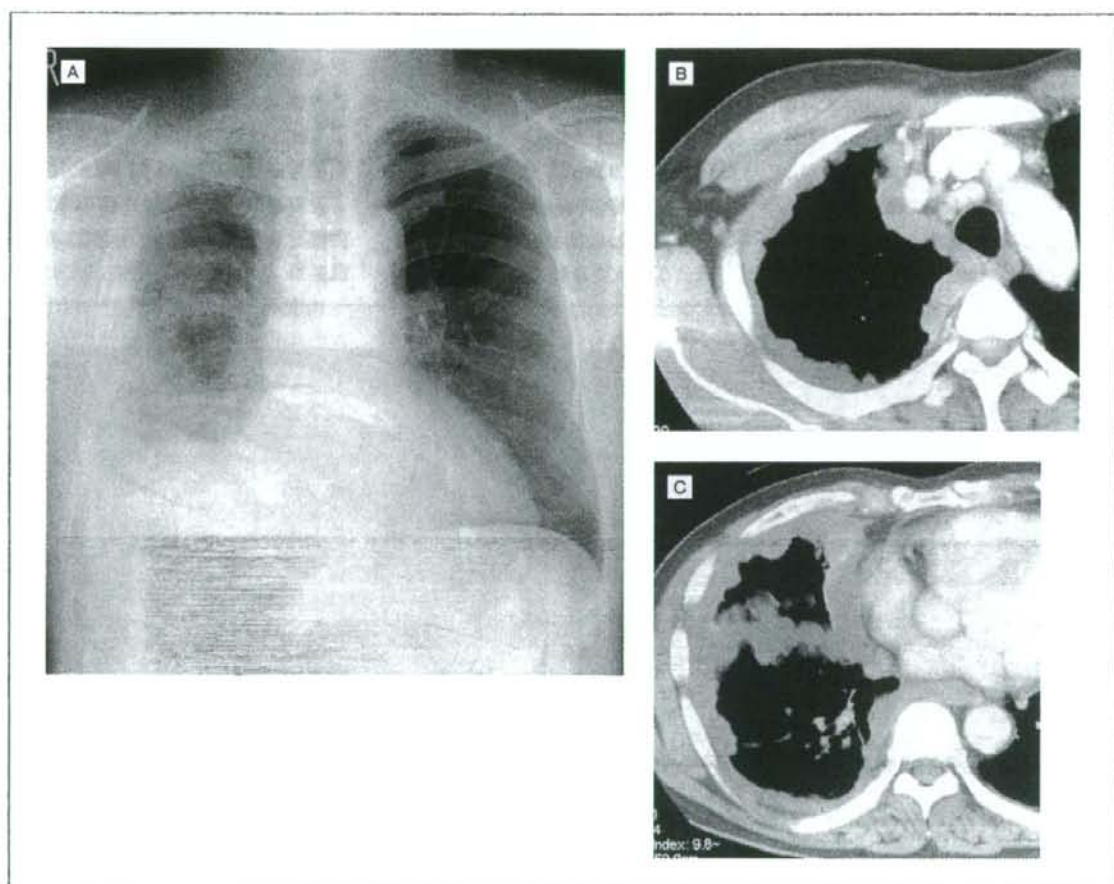


図1 悪性胸膜中皮腫典型例

A (胸部X線写真): 胸部X線写真では、右胸郭の容量低下と胸水、びまん性の不整胸膜肥厚像を認める。

B (造影CT): 胸部CTでもびまん性に環状の不整胸膜肥厚像を認め、葉間胸膜にも病変が及んでいる。典型的な胸膜悪性中皮腫の所見である。



は多いが、胸部X線写真のみで診断できることは少なく、高濃度曝露によるとされる石棉肺を伴う症例は20%程度と少ない<sup>1)</sup>。初期像として胸水のみを認める症例も多く、進行とともに胸膜肥厚は増強し、患側胸郭が縮小し容量低下を認めることが多い。

悪性胸膜中皮腫の典型的CT像はX線写真と同様に片側性胸水、広範なびまん性の不整結節状胸膜肥厚像である。病変は肺を全周性に取り巻き、葉間胸膜にも進展し、不整な葉間胸膜肥厚像や腫瘍を形成する(図1)<sup>1)</sup>。びまん性不整胸膜肥厚を呈する頻度が多いが、時には局所的に腫瘍を形成し、胸壁への高度浸潤を伴う症例もある(図2)。

初期像としては胸水のみを認める症例も多く、胸膜不整像がCTではほとんど指摘できない症例もある。われわれの胸膜中皮腫117例の検討では、胸膜不整を全く認めないか、良性病変も十分考えられる程度の軽度の不整しか認められない症例が22例(18.8%)あった<sup>1)</sup>。よって外科的切除などでより良好な予後が期待できる早期の胸膜中皮腫を診断するためには、胸膜の軽度不整に留意し、不整の全くない症例も存在することを認識する必要がある。

このことは胸膜悪性中皮腫に特徴的というわけではなく、日常診療において比較的高頻度で経験する癌性胸膜炎の画像診断とはほぼ共通である。癌性

胸膜炎の画像診断においても胸膜に播種を疑う不整像があるかに注目するわけであるが、肺癌をはじめとした担癌患者に胸水を認め、CTを含めた画像上では胸膜不整が指摘できないにもかかわらず、胸水穿刺や胸腔鏡で悪性細胞や播種病変を認めるという経験はそれほどまれなことではない。胸膜中皮腫の初期例で胸膜不整を伴わない症例は、これと同様に考えればよい。悪性胸膜中皮腫はまれな疾患であるが、その画像診断に特殊な知識が必要というわけではなく、癌性胸膜炎に対する画像診断を適用すればよいのである。

ただし、悪性胸膜中皮腫のCT診断に際し留意点がいくつかあるので、

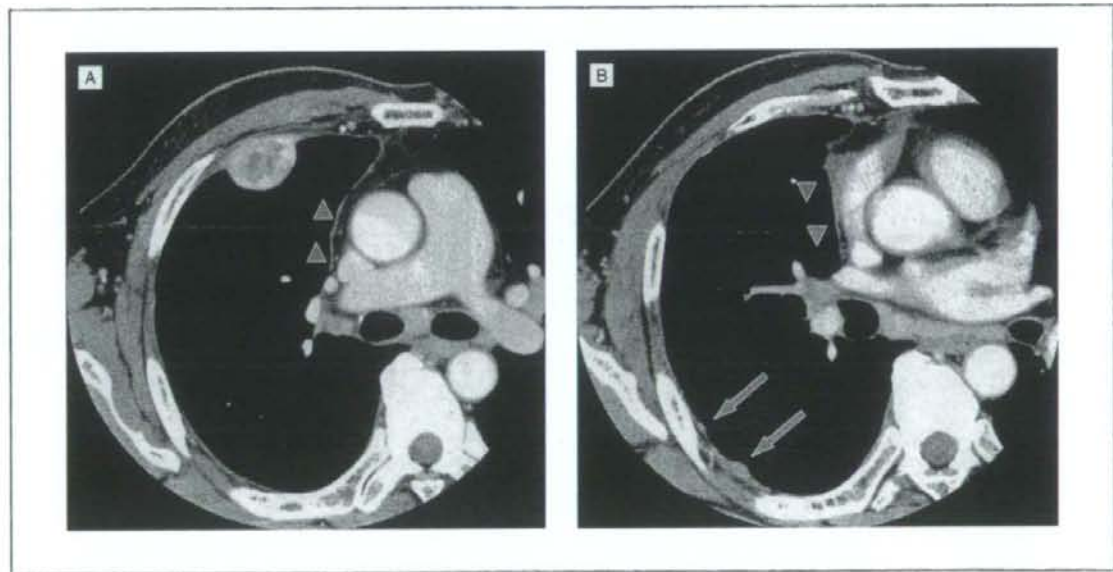


図2 限局性腫瘍を形成した悪性胸膜中皮腫症例

A, B (胸部造影CT): 右前胸壁に限局的に腫瘍形成を認める。一見単発の限局性腫瘍様の所見であるが、この尾側のレベルでは背側に多発性に播種病変を認め(矢印)。実際の手術所見でも病変はびまん性の拡がりを示していた。また、縦隔側胸膜にもわずかに不整像を認め(矢頭)、これも中皮腫病変と考えられる。

以下に述べる。まずは胸膜ブランクの有無である。胸膜ブランクはアスベスト曝露の医学的指標とされている<sup>9)</sup>。胆癌患者の胸水貯留時に癌性胸膜炎を念頭におくのと同様に、胸膜ブランクを伴う胸水貯留例では、アスベスト曝露と強い因果関係をもつ悪性中皮腫を念頭におく必要がある。

次に環状胸膜肥厚と縦隔側胸膜肥厚である(図1, 図3)。Mtinatasらは環状胸膜肥厚、縦隔側胸膜肥厚、1 cm以上の壁側胸膜肥厚は悪性腫瘍の胸膜転移よりも胸膜中皮腫でより認められると報告している<sup>7)</sup>。特に縦隔側胸膜肥厚は中皮腫初期例の診断において重要と考える。胸膜中皮腫の多くは壁側胸膜由来のびまん性病変であるが、縦隔側以外では、壁側胸膜は胸壁の筋肉と接しており軽微な変化が顕在化しづら

い。これに対し、縦隔側では壁側胸膜は直接縦隔脂肪に接しているため、その不整像をCT上とらえやすい。また、この部位には胸膜炎など良性胸膜病変で異常所見を認める頻度が低く、縦隔側胸膜の不整は軽度のものであっても悪性胸膜病変、特に胸膜中皮腫を示唆する所見と考える。よって、縦隔側胸膜に軽度でも肥厚を認めた場合は胸腔鏡下胸膜生検など積極的に精査すべきであると考ええる。

この他に画像診断を行う際に留意しておかなければならない病態に、肺に原発巣がはっきりせず一見中皮腫様の所見を呈する偽中皮腫様癌(pseudomesotheliomatous carcinoma)がある<sup>10)</sup>。いかに肺病変がなく、環状胸膜肥厚や縦隔側胸膜肥厚など中皮腫をより疑う所見が認められたとしても、

当然画像のみで胸膜転移など他の悪性胸膜病変と中皮腫を正確に鑑別することは不可能である。したがって化学療法レジメンなど、最も有効な治療法選択のため確定診断には、免疫染色を含めた病理診断が必須である。加えて、労災や石綿救済新法による公的な救済認定を受ける場合にも、画像診断のみでは不十分であり、病理診断の裏付けが必要となる。

#### 腹膜中皮腫の画像診断

最後に腹膜中皮腫について述べる。腹膜中皮腫は胸膜に比し、さらに高濃度曝露で発症するという報告も多く<sup>11)</sup>、本来的には明らかな職業性アスベスト曝露歴を有することが多いと考えられる。しかし、実際には明らかに職業性曝露歴を有さない若年女性に発症する

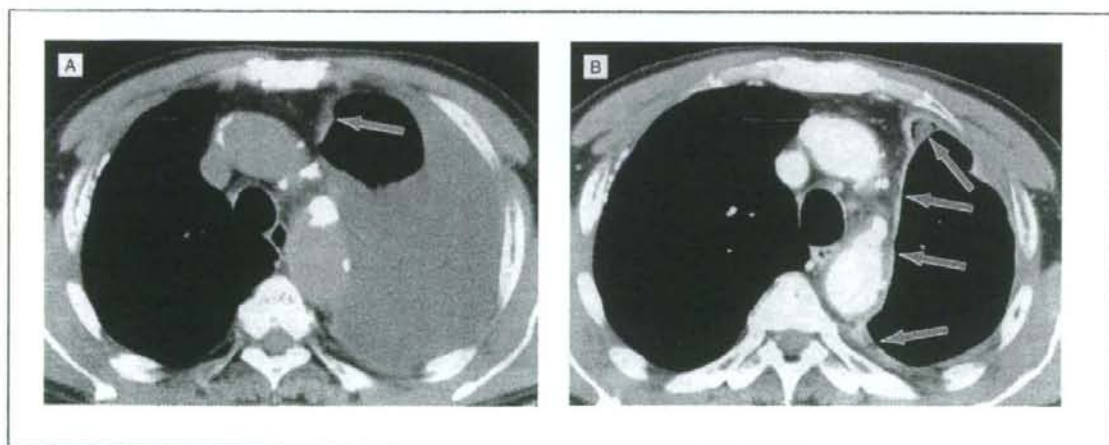


図3 比較的早期の悪性胸膜中皮腫症例

A: 胸部単純CT(初診時)では、左胸水多量で縦隔側胸膜にわずかに肥厚像を認める(矢印)。右前側胸部には石灰化を伴う胸膜ブランクを認める。  
B: 胸部造影CT(3週間後)では、胸水はドレナージにより減量している。左側の胸郭は収縮してきており、縦隔側主体に環状に胸膜肥厚が進行してきている(矢印)。胸膜の肥厚はそれほど厚くはないが、中皮腫に典型的な所見である。

## 文献

- 1) 石綿ばく露労働者に発生した疾病の認定基準に関する検討会：中皮腫と職業性ばく露に関する検討。石綿ばく露労働者に発生した疾病の認定基準に関する検討会報告書，14-26，2003
- 2) Takagi K, Tsuchiya R, Watanabe Y : Surgical approach to pleural diffuse mesothelioma in Japan. *Lung Cancer* 31 : 57-65, 2001
- 3) Marom EM, Erasmus JJ, Pass HI, et al : The role of imaging in malignant pleural mesothelioma. *Semin Oncol* 29 : 26-35, 2002
- 4) Alexander E, Clark RA, Colley DP, et al : CT of malignant pleural mesothelioma. *AJR Am J Roentgenol* 137 : 287-291, 1981
- 5) 加藤勝也：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 中皮腫と職業性石綿ばく露に関する研究報告，27-32，2006
- 6) 石綿ばく露労働者に発生した疾病の認定基準に関する検討会：石綿肺，肺がん，中皮腫以外の石綿による疾病等についての検討。石綿ばく露労働者に発生した疾病の認定基準に関する検討会報告書，27-38，2003
- 7) Metintas M, Ucgun I, Elbek O, et al : Computed tomography features in malignant pleural mesothelioma and other commonly seen pleural diseases. *Eur J Radiol* 41 : 1-9, 2002
- 8) Attanoos RL, Gibbs AR : 'Pseudomesotheliomatous' carcinomas of the pleura : a 10-year analysis of cases from the Environmental Lung Disease Research Group, Cardiff. *Histopathology* 43 : 444-452, 2003
- 9) Roggli VL, et al : Analysis of tissue mineral fiber content : In Roggli VL (edit) : *Pathology of asbestos-associated diseases*, 2nd ed. Springer, New York, 309-354, 2003

## 特集

## 職業性肺疾患の今日的課題

## 石綿による胸膜病変

岸本 卓巳

**要旨** 石綿はく露により、肺・胸膜病変が発生することが知られている。肺病変としてはじん肺症である石綿肺や石綿肺がん、胸膜病変には悪性腫瘍である胸膜中皮腫と非悪性の良性石綿胸水、およびびまん性胸膜肥厚がある。本稿で母一般呼吸器科医にはなじみのない非悪性胸膜病変である良性石綿胸水とびまん性胸膜肥厚の定義、発生機序、臨床あるいは検査所見の特徴とともに治療や臨床経過、予後について言及した。そして、良性石綿胸水からびまん性胸膜肥厚を来して著しい肺機能障害を呈した1症例を紹介した。一方、悪性腫瘍である胸膜中皮腫については、画像と病理診断の留意点を紹介するとともに、鑑別診断の際に注意を要する病態とその鑑別点は重点をおいた解説を行った。また、これらの3疾患についての石綿ばく露の程度や期間、あるいは発生までの潜伏期間についても言及した。胸膜中皮腫については、厚生労働科学特別研究班が行った2003年の死亡者についての研究成果も加えた。

岸本 卓巳：石綿による胸膜病変、呼吸27(6)：581-586, 2008

キーワード：良性石綿胸水、びまん性胸膜肥厚、胸膜中皮腫、石綿肺、胸膜ブランク

## I. 良性石綿胸水

良性石綿胸水は石綿胸膜炎ともいい、通常は片側に少量の胸水を認める疾患である。診断基準としてはEplerら<sup>1)</sup>による4項目がある。即ち、①石綿ばく露歴がある、②胸部X線写真あるいは胸水穿刺で胸水の存在が確認されること、③石綿ばく露以外に胸水の原因がない、④胸水確認後3年以内に悪性腫瘍を認めないこと、の4項目を満たす場合であり、良性とは悪性腫瘍でないという意味で、臨床経過が必ずしも良性であるということではない。Hillerdal<sup>2)</sup>らは、胸部CT等の画像診断で詳細な臨床経過を観察した場合には発生後1年の経過観察でよいと述べて

Asbestos-related pleural diseases

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

Takumi Kishimoto

Japan Labour Health and Welfare Organization, Research Center for Asbestos-related Diseases, Okayama Rosai Hospital, Okayama 702-8055, Japan

いる。

発生機序は不明であるが、石綿の機械的刺激や胸膜線維化による壁側胸膜のリンパ排出孔の閉塞説<sup>3)</sup>、および石綿繊維の adjuvant 効果による自己免疫機序<sup>4)</sup>などが推測されている。

## 1. 臨床所見

性別としては圧倒的に男性が多く、女性は極めて稀である。発生年齢別では石綿高濃度ばく露が示唆される石綿工場では平均51.5歳と比較的若い人に多く<sup>5)</sup>、造船業者や建設業者のように石綿中等度ばく露を受けた症例では平均66歳と比較的高齢者に多い<sup>6)</sup>。即ち、高濃度ばく露は発生までの潜伏期間が短いことを示唆している。

臨床症状としては自覚症状がなく、検診等で偶然発見される症例が約50%である。自覚症状としては胸痛、発熱、咳嗽、呼吸困難等が挙げられるが、これらは胸膜中皮腫の初発症状と同様である。他覚所見としてはパチチ指、聴診所見としてはクラックルや胸膜摩擦音を聴取することもある。