

Asamura H, et al.,	How should the TNM staging system for lung cancer be revised? A simulation based on the Japanese Lung Cancer Registry populations.	J Thorac Cardiovasc Surg	132	316-319	2006
Yonemori K, Asamura H, et al.,	Diagnostic accuracy of CT-guided percutaneous cutting needle biopsy for thymic tumours.	Clin Radiol	612	71-75	2006
Tsushima Y, Asamura H, et al.,	Multiple lung adenocarcinomas showing ground-glass opacities on thoracic computed tomography.	Ann Thorac Surg.	82	1508-1510	2006
Takeda Y, Matsuno Y, Asamura H, 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, Matsuno Y, Asamura H, 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)
Okano T, Matsuno Y, et al.,	Proteomic signature corresponding to the response to gefitinib (Iressa, ZD1839), an epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor in lung adenocarcinoma.	Clin. Cancer Res.	13(3)	799-805		2007
Takano T, Nokihara H, Matsuno H, et al.,	Epidermal growth factor receptor mutation detection using high-resolution melting analysis predicts outcomes in patients with advanced non small cell lung cancer treated with gefitinib.	Clin. Cancer Res.	13(18)	5385-5390		2007
Matsumoto S, Matsuno Y, et al.,	Frequent EGFR mutations in noninvasive bronchioloalveolar carcinoma.	Int. J. Cancer	118(10)	2498-2504		2006
Kikuchi S, Asamura H, Matsuno Y, et al.,	Hypermethylation of the TSLC1/IGSF4 promoter is associated with tobacco smoking and a poor prognosis in primary nonsmall cell lung carcinoma.	Cancer	106(8)	1751-1758		2006
Nakamura N, Matsuno Y, et al.,	Identification of tumor markers and differentiation markers for molecular diagnosis of lung adenocarcinoma.	Oncogene	25	4245-4255		2006
Nomoto K, Matsuno Y, et al.,	Detection of EGFR mutations in archived cytologic specimens of non-small cell lung cancer using high-resolution melting analysis.	Am. J. Clin. Pathol.	126(4)	608-615		2006
Matsumoto S, Matsuno Y, et al.,	Frequent EGFR mutations in brain metastases of lung adenocarcinoma.	Int. J. Cancer	119(6)	1491-1494		2006
澁木康雄, 薦 幸治, 松野吉宏、他	原発性肺腺癌特異的マーカーの免疫細胞化学的検討- Surface Apoptant Apoprotein A, Napsin A, Thyroid transcription factor-1-	日本臨床細胞学会雑誌	45(1)	6-11		2006

Sekine I, Nokihara H, et al.,	Randomised phase II trial of irinotecan plus cisplatin vs irinotecan, cisplatin plus etoposide repeated every 3 weeks in patients with extensive-disease small-cell lung cancer.	Br J Cancer	98(4)	693-696	2008
Fujiwara Y, Nokihara H, et al.,	Effect of platinum combined with irinotecan or paclitaxel against large cell neuroendocrine carcinoma of the lung	Jpn J Clin Oncol	37(7)	482-486	2007
Fujiwara Y, Nokihara H, et al.,	Serum total bilirubin as a predictive factor for severe neutropenia in lung cancer patients treated with cisplatin and irinotecan.	Jpn J Clin Oncol	37(5)	358-364	2007
Sekine I, Nokihara H, et al.,	Phase I study of cisplatin analogue nedaplatin, paclitaxel, and thoracic radiotherapy for unresectable stage III non-small cell lung cancer.	Jpn J Clin Oncol	37(3)	175-185	2007
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)	799-805	2008
楠本昌彦、他	転移の画像診断：胸部	臨床画像	23(7)	742-752	2007
楠本昌彦、金子昌弘、荒井保明	マルチスライスCTによる肺がんの診断	呼吸器科	10	313-319	2006
楠本昌彦、立石宇貴秀、金子昌弘、荒井保明	マルチスライスCTにを用いた肺結節の鑑別診断	日本胸部臨床	65	S43-S49	2006
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	総合臨牀	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	石綿による胸膜病変	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, 武高幸男, 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綿胸水	日本胸部臨床	67	922-929	2008
Kimura K, Toyooka S, Kishimoto T, et al.,	The aberrant promoter methylation of BMP3b and BMP6 in malignant pleural mesotheliomas	Oncol Rep	20	1265-1268	2008
岸本卓巳	アスベスト曝露と悪性中皮腫	血液・腫瘍科	54(5)	595-602	2007
岸本卓巳	胸膜中皮腫の臨床像	呼吸器科	12(4)	304-311	2007
岸本卓巳	胸膜中皮腫の臨床像	日本胸部臨床	65(7)	594-605	2006
Takeshima Y., Inai K., 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
Inai K.	Pathology of mesothelioma	Environ Health Prev Med	13	60-64	2008
井内康輝	中皮腫の病理	Surgery Frontier	15	43-48	2008
Kushitani K., Inai K., et al.,	Immunohistochemical marker panels for distinguishing between epithelioid mesothelioma and lung adenocarcinoma	Pathol Int	57	190-199	2007

<u>井内康輝</u> 、他	中皮腫の病理診断のストラテジー-免疫組織化学的染色の有用性	最新医学	62	64-69	2007
<u>井内康輝</u> 、他	中皮腫の病理	画像診断	27	18-23	2007
<u>井内康輝</u> 、他	中皮腫の病理	肺癌	47	223-232	2007
<u>井内康輝</u>	中皮腫の病理診断の精度向上-現状と将来	肺癌	47	945-950	2007
<u>井内康輝</u> 、他	病理よりみたアスベスト関連疾患の特徴と問題点	医学のあゆみ	219	617-625	2006
<u>井内康輝</u>	アスベスト曝露による中皮腫・肺がんの病理	内科	98	339-345	2006
井内康輝	アスベスト曝露による中皮腫・肺癌の発生	総合臨床	55	448-452	2006
<u>Kakinuma R, et al.</u>	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
花井構造、 <u>柿沼龍太郎</u> 、他	肺がんCT検診認定技師の要件 - 撮影およびスクリーニングにおける minimum requirement -	CT検診	14(2)	122-128	2007
<u>Kakinuma R, et al.</u>	Low-dose Helical CT Screening for Lung Cancer using Multislice CT: NCC Project.	http://cir.ncc.go.jp/jp/jmct.html			2007
太田真由子、 <u>柿沼龍太郎</u>	低線量CTによる肺がん検診の現状	Medical Practice	24(7)	1276-1277	2007
Yoh K, <u>Kakinuma R</u>	Phase II trial of carboplatin and paclitaxel in non-small cell lung cancer patients previously treated with chemotherapy.	Lung Cancer	58	73-79	2007

Ⅲ. 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⁴⁾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 は健常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⁷⁾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常人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と比較して、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、

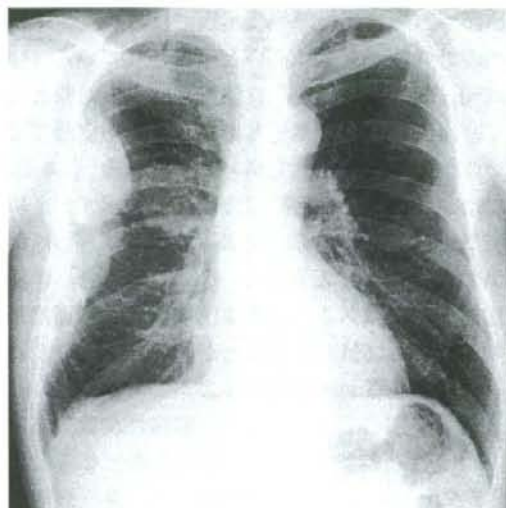


図1 胸水を伴わない腫瘍形成型の中皮腫症例の胸部X線正面写真

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生じた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

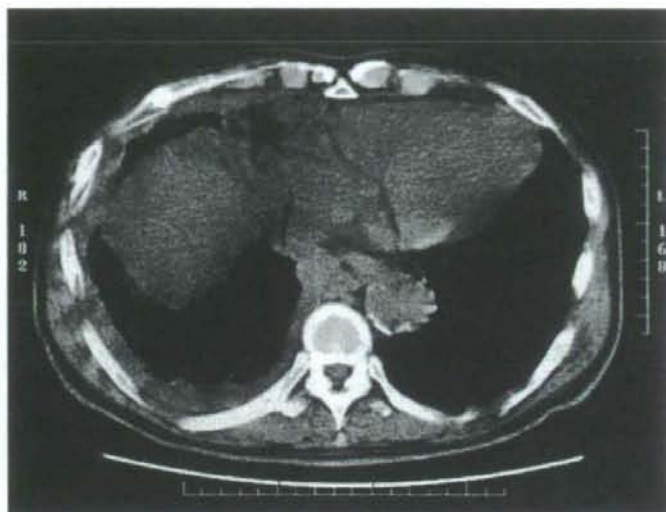


図2 びまん性腫瘍性胸膜肥厚を示す
胸膜中皮腫症例の胸部CT写真

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。

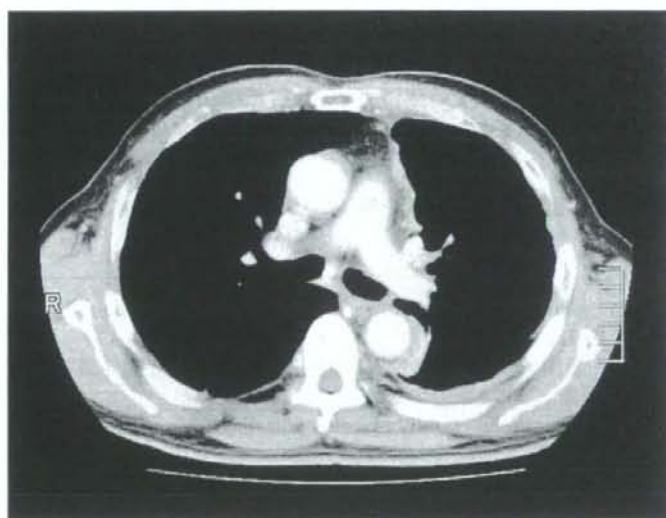


図3 比較的早期の胸膜中皮腫の造影CT写真

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採



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 hyaruronic 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 thorascopic 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、胸水排液後の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		

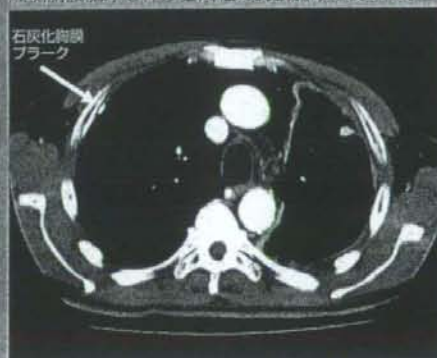


図8 症例2の初診時の胸部X線
左胸水貯留と縦隔の右方偏位を認める。



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、左縦隔側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、胸膜中皮腫か良性石綿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50 IU/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。

この時点を逸し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 II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II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。

●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瘤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、同腫瘤を摘出し、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。

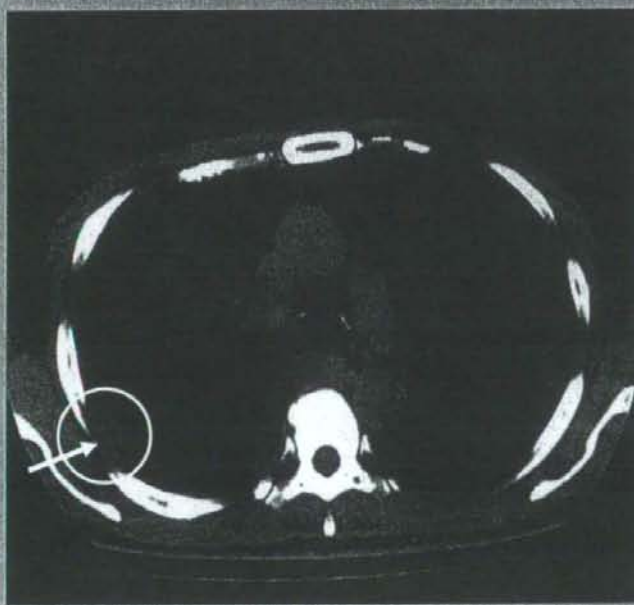


図14 専門医療機関での胸部CT
右胸膜の小腫瘤（矢印）を認めるとも
縦隔に沿った胸膜肥厚を認める。

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、良性石綿胸水か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PS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 III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 III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、末梢血白血球数が $29,100/\mu\text{l}$ 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、良性石綿胸水か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、口絵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/ゲムシタピ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		細胞分類	
蛋白	4.4 g/d ℓ	リンパ球	85.5%
LDH	281 IU/ ℓ	好中球	6.0%
CEA	2.1 ng/m ℓ	組織球	8.5%
CYFRA21-1	28.0 ng/m ℓ	細胞診 class II	
ヒアルロン酸	6.54万 ng/m ℓ		



図 15 石棉健診時の胸部X線像

右胸水を認める。

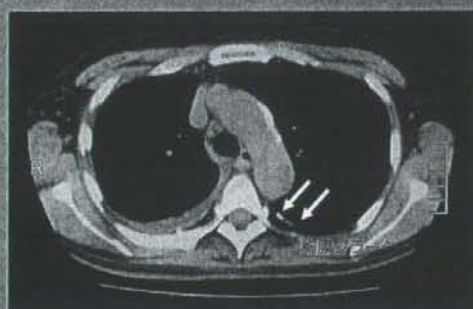


図 16 石棉健診時の胸部造影CT

右胸水貯留とともに左胸膜プラーク(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。

