

## 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代後半からパチンコ屋店員。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瘤病変を認めました。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)

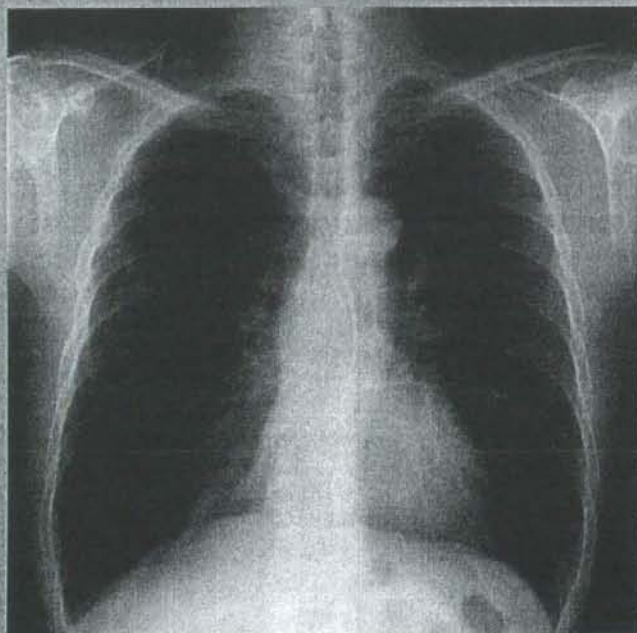


図 18 気胸発症時の胸部X線正面像  
右気胸を認める

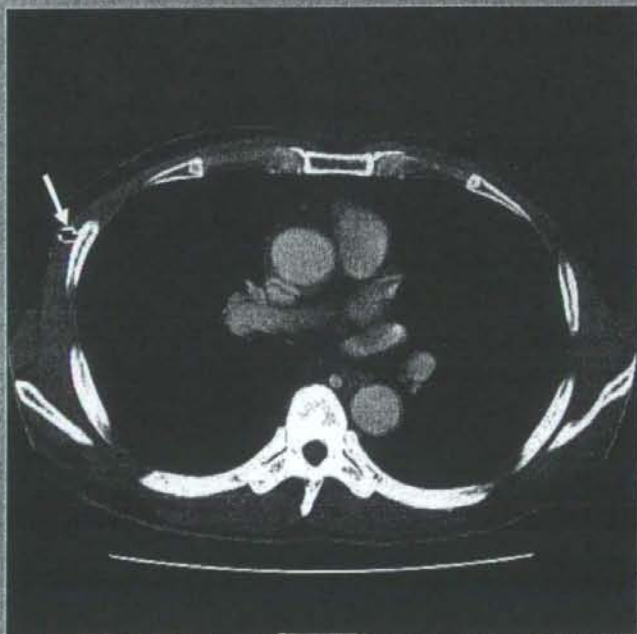


図 19 胸腔鏡により胸膜中皮腫であるとの診断時の胸部CT  
右前胸壁にトロッカーカテーテル(矢印)の挿入像を認めるが、縦隔側胸膜を含めて異常所見はない。

## 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

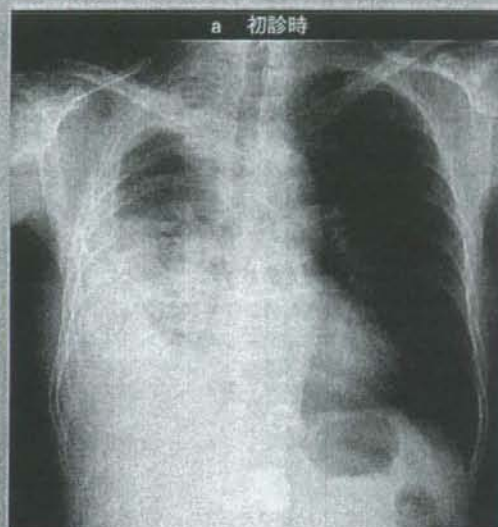
胸部X線では、右胸水貯留が著明であり（図27）、胸部CTにて右胸膜は環状に肥厚しているとともに、右胸郭の狭小化も認められました（図28）。右肺尖部の胸膜腫瘍は縦隔へ直接浸潤しており、他にも胸膜下脂肪層への広範な浸潤も認められたため、切除不能と考え、X年11月よりシスプラチン/ペメトレキセド併用療法を開始しました。腫瘍縮小効果はわずかであり、4コース終了時の効果判定でもSD（Stable Disease）でした。4コースでの治療終了も考慮しました。しかし、再増悪した際の二次化学療法として有効であるというエビデンスを持つレジメンがないこと、化学療法に伴う有害事象が投与後約1週間継続する消化器毒性（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

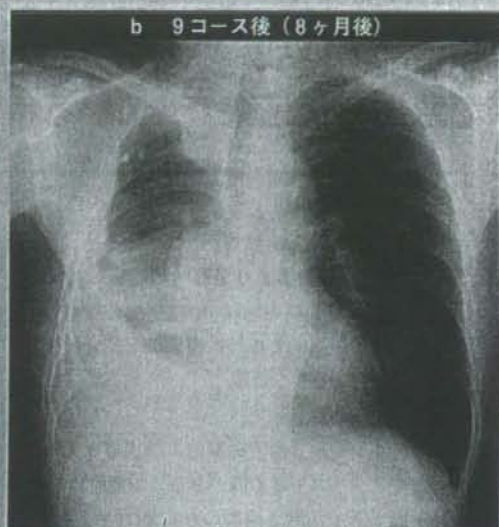
もちろん、効果及び副作用等を考慮するとシスプラチンを含む化学療法を10コース行うことが、誰にでもできるわけではありません。しかし、化学療法を行っても生存期間中央値が8～12ヶ月程度と予後不良の疾患である胸膜中皮腫に対して、SDが継続できる間は化学療法を繰り返すという方法も選択肢の一つであると考えています。

（玄馬頭一、岸本卓巳）





a 初診時



b 9コース後（8ヶ月後）

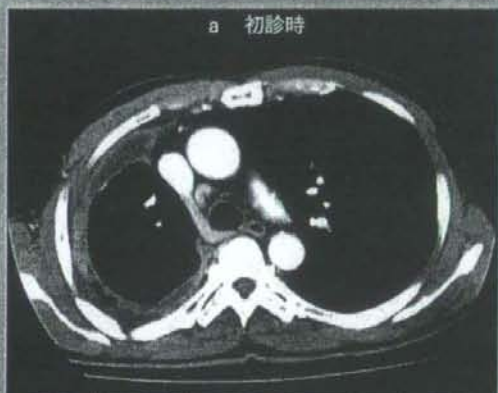
図 27

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）

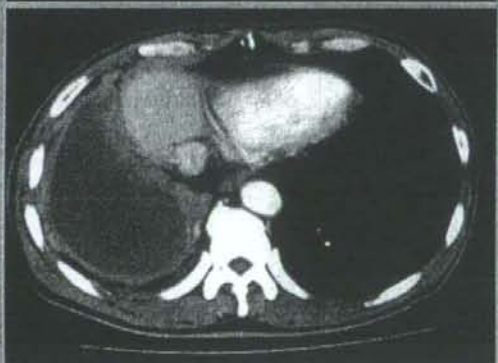
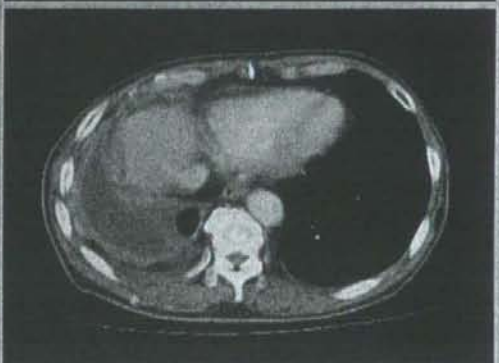


図 28

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。

## 7. 悪性中皮腫の診断

岡山労災病院勤労者呼吸器病センター副院長 岸本卓巳

**key words** malignant mesothelioma, soluble mesothelin related peptide (SMRP), osteopontin, podoplanin, D2-40

### A. 中皮腫の成因

#### 1. 石綿

悪性中皮腫の発生頻度は石綿汎用後、約40年の潜伏期間を経て発生する。戦後石綿対策が早期に行われたアメリカでは増加傾向が鈍ってきているが、ヨーロッパ各国およびオーストラリアや日本では増加が著しい。現在、アメリカでは3,000人の悪性胸膜中皮腫が発生しており<sup>1)</sup>、ヨーロッパでは男性の発生だけでも5,000人に及んでいる。イギリスでは胸膜中皮腫の発生は2020年にピークがくるであろうと予測されている<sup>2)</sup>。2004年10月以降、原則石綿禁止を決定した日本においては2000年から2039年の胸膜中皮腫の死亡は100,000人になり、2030～39年の死亡は1990～1999年の21倍になると予測されている<sup>3)</sup>。1997年のヘルシンキクライテリアによれば<sup>4)</sup>、悪性中皮腫の約80%が石綿曝露によるといわれている。中皮腫は職業性石綿曝露のみならず、石綿鉱山の近くに住んでいた住民にも発生することが1960年南アフリカで報告<sup>5)</sup>されて以降、世界各国から報告されているが、西オーストラリアのWittenoom鉱山周辺では現在でも詳細な検

討がなされており、この地域に2カ月居住しただけでも中皮腫の危険性があると報告されている<sup>6)</sup>。一方、日本でも2005年には兵庫県尼崎市のクボタ旧神崎工場周辺において、工場から周囲に飛散した石綿近隣曝露によって、多数の中皮腫患者が発生していることが報告されたため、社会問題となっている。

石綿初回曝露から中皮腫発生までの潜伏期間はイタリアのトリエステーモンファルコン地域における557例では14～75年（平均48.8年、中央値51年）であるとBianchiら<sup>7)</sup>は報告している。一方、玄馬ら<sup>8)</sup>は平成15（2003）年に死亡した中皮腫症例の職業歴を検討できた173例中128例（74%）に石綿曝露歴があり、石綿曝露期間は0.3～55年（平均27年、中央値30年）で、初回曝露からの潜伏期間は25～73年（平均44年、中央値43年）であると報告しており、いずれも初回曝露から40年以上を経て中皮腫が発生していることになる。岸本ら<sup>9)</sup>は全国労災病院における中皮腫117例中89例（76.1%）には職業性石綿曝露があり、造船所内での作業、建設作業、電気工事作業、配管作業にその頻度が高かったと報告している。すなわち、日本における中皮腫症例も70%以上が石綿曝露が原因となっているこ



とが、異なった全国調査で判明した。

## 2. 石綿以外の病因

石綿以外の病因ではトルコで産出されるゼオライトの1種であるエリオナイトで、石綿以上の強力な発癌性をもつ。一方、ウイルス発癌ではSV (simian virus) 40によってハムスターに中皮腫が発生することが実証されているが、人間に中皮腫を発生させるかどうかについては現在でも異論が多い<sup>10)</sup>。日本における中皮腫患者においてもSV40の発現頻度は35例中2例(5.7%)とごくわずかである<sup>11)</sup>が、SV40は石綿曝露者における中皮腫の発生頻度を増加させるという報告もある<sup>12)</sup>。その他の発生要因としてリンパ腫などに対する放射線治療後、戦前に造影剤として使用されていたトトロラストで発生した症例報告もあるがわずかである。また、家族内発生も知られていることから遺伝性も示唆されている。

## B. 臨床所見の特徴

発生部位では85%は胸膜原発で、腹膜が9%であり、心膜と精巣鞘膜は合わせて数%であると報告されている<sup>1)</sup>。主訴では胸膜中皮腫では胸痛と呼吸困難が60%と大半を占め、次に咳、発熱が多い。腹膜中皮腫では腹水を伴う場合には腹部膨満感が多く、腹水がなく腫瘤形成型ではイレウス状態を呈する場合も含めて腹痛の頻度が高い。性別では男性が多く、1999年から2001年までのアメリカのデータでは女性の6倍であると報告されている<sup>13)</sup>。発症年齢は50から70歳代が多く、60歳代にピークがある。胸腹水を伴う場合が多く、80%以上に滲出性の胸腹水を伴うと報告されている。

中皮腫は一般的には近接する肋骨、脊椎骨、心膜、横隔膜に浸潤増殖するとともに34~50%では胸腔内リンパ節に転移するが、剖検では70%

の陽性率であることも報告されている。一方、肝臓、肺、骨、副腎に血行性に遠隔転移する頻度も予想以上に多いことが報告されている。

## C. 臨床診断の進歩

### 1. 画像診断の進歩

胸水を伴わない胸膜中皮腫の場合は胸部X線像では、孤立性の辺縁が平滑な腫瘤陰影あるいは不整形のびまん性胸膜肥厚を呈し、肺を胸壁側から圧迫する像を呈する。80%以上の症例では胸水を伴う結節状の胸膜肥厚病変で発生する。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1cm以上のびまん性胸膜または葉間胸膜の肥厚像を呈し、肺を取り囲むように進展する。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、経過観察あるいは治療され、上述のような典型的像を呈して、はじめて中皮腫と診断されている場合もある。このような場合には、multi-slice CTにより、最小のdictator colimationで取得したvolume dataを用いて、multiplanar reformation (MPR) を併用しながら、読影すべきである。造影CTは葉間胸膜の造影効果と腫瘍の横隔膜、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。胸膜ブランクとの鑑別には造影効果で、胸膜肥厚が造影される場合に中皮腫と診断される場合が多い。

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す。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認められる。short inversion time (T1) inversion recovery (STIR) 法および造影T1強調像を用いて、3断面撮像することが望まれる。また、造影CTに比較して胸壁、横隔膜への浸潤の詳細な検出効果に優れている<sup>14)</sup>。腫瘍部分と炎症性胸膜肥厚の鑑別には、2-fluoro-2-deoxy-D-glucose (FDG)-

positron emission tomography (PET)<sup>15)</sup> が有用である場合もある。すなわち石綿曝露によるびまん性胸膜肥厚との鑑別に用いられる。その他悪性中皮腫のリンパ節転移あるいは遠隔転移の診断にも有用である。

腹膜中皮腫では腹水の有無で画像所見が異なる。腹水を伴わない型では充実性の腫瘤形成を認める。一方、腹水を伴う型では腫瘤形成はなく、びまん性の腹膜の肥厚像と壁側腹膜側に小結節を認める。この所見は特に右横隔膜の下に多く認められる。

中皮腫発生頻度について、石綿肺やびまん性胸膜肥厚などの石綿関連良性疾病のある例を経過観察した結果がオーストラリアのクロシドライト鉱山である Wittenoom の鉱夫あるいは周辺住民を対象として調査されているが、腹膜中皮腫ではリスクが高くなるが、胸膜中皮腫ではリスクにならないと報告されている<sup>16)</sup>

悪性胸膜中皮腫の staging 分類では、手術適応を基本とした 1995 年の international Mesothelioma Interest Group (IMIG) の分類が標準的である<sup>17)</sup>。この分類は以下の点で特徴がある。T 因子では壁側胸膜に限局しておれば T1a で、一部の臓側胸膜に病変が及ぶ場合を T1b とする。病変範囲が広くても手術可能であれば T3 そうでなければ T4 である。また、リンパ節転移が重要視され、たとえ同側のリンパ節転移のある N1 であっても Stage III ということになる。T3 あるいは N1 であっても Stage III で、胸膜肺全摘出術の適応はあるが、確実に腫瘍を摘出できない可能性が高く、手術をすることで全身状態を悪化させることもあるので、慎重に適応を決定すべきである。

## 2. 血清診断の進歩

現時点では中皮腫診断の血清マーカーはないが、以下の 2 マーカーが期待されている。第一として 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 40kD の糖蛋白であるが、その可溶性蛋白のモノクロナル抗体である SMRP の診断価値があると報告されている。Robinson ら<sup>18)</sup> は中皮腫症例の血清で 84% (37/44) 陽性を示し、中皮腫以外の胸膜疾患では陽性率が 0% で、胸膜以外の肺悪性腫瘍 3% や胸膜以外の炎症性呼吸器疾患でも 2% であり、中皮腫での特異性が高いと報告している。

第二としてアメリカの Pass ら<sup>19)</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 30ng/ml あるいは石綿曝露のない健康者 20ng/ml より有意に高く、48.3ng/ml をカットオフ値にすると、sensitivity が 77.6% で specificity が 85.5% であったと報告している。さらに、中皮腫の早期病変 stage I の場合には石綿曝露者と比較して、62.4ng/ml をカットオフにした場合、sensitivity が 84.6% で、specificity が 88.4% で有意に高値を示し、早期診断上有用であると報告している。しかし、肺癌などの悪性腫瘍との比較試験などがなされていないため、中皮腫に特異性があるかどうか問題が残る。

これらのマーカーの臨床的意義については、今後の症例集積による大規模な検討が待たれる。

その他、血液検査上、貧血を認める場合があり、予後不良の徴候となる。一方、白血球数増加あるいは 40 万/m<sup>3</sup> 以上の血小板増加のある場合には予後が不良であると報告されている。血清 platelet-derived growth factor (PDGF) も中皮腫患者で増加しており<sup>20)</sup>、cut-off 値を 49.8ng/ml とした場合 43% で陽性を示し、この値が高いほど予後が悪いと報告されている。

## 3. 胸腹水検査の進歩

胸腹水検査で診断に有用な検査項目としてヒアルロン酸がある。胸水中ヒアルロン酸の場合カットオフ値を 100,000 ng/ml とした場合、三浦は



sensitivity 62%, specificity 98%と診断価値が高いが、ウイルス感染を伴った胸水とリウマチ性胸膜炎では高値をとるとしている<sup>21)</sup>。血清ヒアルロン酸値も上昇することがあるが、中皮腫末期状態の場合が多く、早期診断には適さない。また、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り、CEAのカットオフ値を5.0 ng/mlとした場合3.1%のsensitivityで陰性になると報告されており、CEAが10ng/ml以上を呈する場合には腺癌を考慮すべきである<sup>22)</sup>。一方、Hirakiら<sup>23)</sup>は胸膜中皮腫7例の胸水中osteopontinが22,692ng/mlと高値を示し、11,436ng/mlをcut-offとした場合に非悪性疾患の胸水と比較して、sensitivityが100%, specificityが77.8%であり、鑑別診断に有用な検査方法であると報告している。一方、胸水中可溶性RCAS1は平均2.18U/mlで、肺癌による胸膜炎の胸水の46.3U/mlに比べて有意に低値を示すので、鑑別に有用であると報告している<sup>24)</sup>。さらにCarlettiらは乳癌関連抗原であるhuman mammaglobinが胸膜中皮腫26例中6例(23%)の胸水中に存在し、細胞診のデータとは関連がなく、新たな胸水中の中皮腫のマーカーになる可能性があると報告している<sup>25)</sup>。オステオポンチン、RCAS1あるいはhuman mammaglobinについては今後の症例集積による詳細な結果が期待される。

#### 4. 細胞診の進歩

胸腹水細胞診での診断率は33~84%であると報告されている<sup>26)</sup>。特に免疫組織化学的な手法を用いると診断率が高くなる。すなわち、第一段階として腺癌との鑑別のため、中皮細胞のマーカーとしてcalretininとthe Wilms'tumor 1 antigen (WT1)を使用する。第二段階として、悪性であることを確認するため、epithelial membrane antigen (EMA)を行い、陽性であれば、80%の中皮腫を診断できると報告されている<sup>27)</sup>。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2相性の場合で胸・腹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。

#### 5. 組織診断方法の進歩

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85%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98%以上と報告されている。高部ら<sup>28)</sup>は胸腔鏡所見から悪性中皮腫の特徴的な肉眼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ことを報告している。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。最近では局所麻酔下で簡単に行うことができる胸腔鏡が開発されたため、患者負担なく安全に行うことが可能である。

一方、腹膜中皮腫の場合には腹腔鏡下生検を行う場合が多い。特に大腸癌、胃癌、膵臓癌の腹膜転移と卵巣癌(papillary serous type)の腹膜播種との鑑別が重要である。

#### D. 病理診断の進歩

肉眼的には限局型とびまん型に分類される。限局型は有茎あるいは無茎性に突出し、肺に浸潤する場合があるが、比較的まれである。大半はびまん型で、胸膜、腹膜にそって増殖し、周辺臓器に浸潤する特徴をもつ。肺腺癌が胸膜に浸潤して、中皮腫と同様の進展を示す場合があり、このような症例をpseudomesotheliomatous adenocarcinoma<sup>29)</sup>と称し、組織型では腺癌が圧倒的に多いが、鑑別は組織診断によらなければならない。



腹膜中皮腫の場合には、腸管漿膜が結節状に肥厚して癒着する場合、大網が一塊となって腫瘤を形成する場合、腸間膜が板状に肥厚する場合がある。

WHO分類では、良性の中皮腫関連腫瘍はアデノマトイド腫瘍 (adenomatoid tumor) だけであり、悪性腫瘍は上皮型、肉腫型、2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が、50%程度の組織で、著明な膠原線維の増生が存在する。佐々木ら<sup>30)</sup>は大阪中皮腫パネルで検討した177例のびまん性中皮腫のうち、上皮型が60.2%で過半数を占め、2相型が31.3%、肉腫型は8.5%に過ぎなかったと報告している。一方、井内<sup>31)</sup>は2004年の中皮腫研究班全国アンケートでは上皮型が47.9%、肉腫型が18.2%、2相型が21.4%であると報告しており、日本のデータでも若干の相違がみられるが、頻度は上皮型が最も多く、肉腫型が最も少ないが、腫瘍組織の顕微鏡下で観察する範囲が広くなるに連れて、2相型の頻度が増加するといわれている。

上皮型中皮腫と鑑別が必要な腫瘍として、肺腺癌や卵巣癌が問題となるため、免疫組織化学的手法を用いた方法で染色性を検討し、総合的な評価の下で鑑別を行うことが推奨されている。Ordonezら<sup>32)</sup>は中皮腫の陽性マーカーとしてはcalretinin, cytokeratin, WT-1, 陰性マーカーとして、CEA, MOC-31, Ber-EP4, BG-8をあげている。一方、武島ら<sup>33)</sup>は追加として陽性マーカーではcytokeratin5/6, また陰性マーカーとしてTTF-1, CA19-9を推奨している。Kingら<sup>34)</sup>は過去の論文をレビューして、これらのどの抗体も単一では中皮腫と腺癌の区別にはならないので、これらの抗体を複数使って両者の鑑別を行うことを推奨している。

また、最近ではfetal germ cell由来のD2-40抗体とラット腎系球体上皮細胞から得られたpodoplanin<sup>35)</sup>はリンパ管内皮細胞のマーカーで

あるが、ともに上皮型中皮腫に対する染色性がよく、陽性抗体として使用すべきであるとの報告<sup>36,37)</sup>もある。一方、h-caldesmonが上皮型中皮腫で97%陽性で、肺腺癌では全例陰性であり、両者の鑑別に最もよいとする報告もある<sup>38)</sup>。

また、肉腫型中皮腫と真の肉腫の鑑別では、肉腫型中皮腫ではcalretininの陽性率が60%程度と低いいため、pancyokeratinのAE1/AE3あるいはCAM5.2が有用であると報告されている。2相型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されている。鑑別すべき疾患としては、滑膜肉腫、肺癌肉腫、肺芽腫など2相性の増殖を示す腫瘍が問題となるが、免疫組織化学染色が鑑別に有用である<sup>39)</sup>。

さらに、反応中皮細胞(胸膜炎の際に多数出現する)との鑑別では、calretinin, cytokeratin, WT-1はすべて陽性になるので、鑑別には適さない。反応中皮細胞では、EMAが陰性もしくは弱陽性で、中皮腫では陽性になる。また、desminは中皮腫では陰性であるが、反応中皮では陽性になるので、この2つの染色性を参考とする。一方、癌抑制遺伝子p53は中皮腫では10%以上で陽性になるが、反応中皮では10%以下の陽性であるので、鑑別の参考とする<sup>40)</sup>。しかし、両者の鑑別には浸潤があるかどうかを最も重要である。胸膜生検では、悪性腫瘍が疑われる場合には非定型の中皮の増殖と診断し、浸潤があるかどうかについてさらに精度の高い検査を行い、浸潤所見を確認することが推奨されている<sup>41)</sup>。

また、免疫染色の結果でも判断できない場合には、透過型電子顕微鏡を用いて、中皮腫細胞に特徴的な細く長いmicrovilliが密に存在することを確認する。microvilliの長さとの比率の平均値が10~17で、腺癌の場合には10以下のものが多く、鑑別に有用であるといわれている。その他の所見で腺癌との鑑別に有用な所見は細胞質内の中間型filamentの量が多いこと、細胞間接着

装置の長さが長い, 細胞内リボゾームの量が多い  
などが中皮腫の診断に有用である<sup>42)</sup>

## 文献

- 1) Antman K, Hassan R, Eisner M, et al. Update on malignant mesothelioma. *Oncology*. 2005; 19: 1301-9.
- 2) Peto J, Hodgson JT, Matthews FE, et al. Continuing increase in mesothelioma mortality in Britain. *Lancet*. 1995; 345: 535-9.
- 3) Muruyama T, Takahashi K, Natori Y, et al. Estimation of future mortality from pleural malignant mesothelioma in Japan based on an age-cohort model. *Am J Ind Med*. 2006; 49: 1-7.
- 4) Consensus report Asbestos, Asbestosis, and Cancer. the Helsinki criteria for diagnosis and attribution. *Scan J Work Health*. 1997; 23: 11-6.
- 5) Wagner JC, Sleggs CA, Marchand P. Diffuse pleural mesothelioma in North Cape Province. *Br J Ind Med*. 1960; 17: 260-71.
- 6) Leigh J, Robinson BWS. The history of mesothelioma in Australia 1945-2001. In: Robinson BWS, Chahinian PA, editors. *Mesothelioma*. London: Martin Dunitz; 2002. p.55-110.
- 7) Bianchi C, Brollo A, Ramani L, et al. Asbestos exposure in mesothelioma of the pleura: A survey of 557 cases. *Ind Health*. 2001; 39: 161-9.
- 8) 玄馬 顕一, 岸本 卓巳. 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. 2006: 13-26.
- 9) 岸本 卓巳, 木村 清延, 宇佐美 郁治, 他. 石綿曝露による肺がん及び悪性中皮腫例の調査研究 労働者健康福祉機構労災疾病等13分野医学研究・開発, 普及事業 分野名「粉じん等による呼吸器疾患」調査研究中間報告書. 2006: 1-15.
- 10) MacLachlan DS. SV40 in human tumors: new documents shed light on the apparent controversy. *Anticancer Res*. 2002; 22: 3495-9.
- 11) Aoe K, Hiraki A, Murakami T, et al. Infrequent existence of simian virus 40 large T antigen DNA in malignant mesothelioma in Japan. *Cancer Sci*. 2006; 97: 292-5.
- 12) Cristaudo A, Foddiss R, Vivaldi A, et al. SV40 enhances the risk of malignant mesothelioma among people exposed to asbestos: a molecular epidemiologic case-control study. *Cancer Res*. 2005; 65: 3049-52.
- 13) Bang KM, Pinheiro GA, Wood JM. Malignant mesothelioma mortality in the United States, 1999-2001. *Int J Occup Environ Health*. 2006; 12: 9-15.
- 14) Knuutila A, Kivisaari L, Kivisaari A, et al. Evaluation of pleural disease using MR and CT: With special reference to malignant pleural mesothelioma. *Acta Radiol*. 2001; 42: 302-7.
- 15) Benard F, Sterman D, Smith RJ, et al. Metabolic imaging of malignant pleural mesothelioma with fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Chest*. 1998; 114: 713-22.
- 16) Reid A, de Klerk, Ambrosini G, et al. The additional risk of malignant mesothelioma in former workers and residents of Wittenoom with benign pleural disease or asbestosis. *Occup Environ Med*. 2005; 62: 665-9.
- 17) Rusch VW. A proposed new international TNM staging system for malignant pleural mesothelioma. From the International Mesothelioma Interest Group. *Chest*. 1995; 108: 1122-8.
- 18) Robinson BWS, Creaney J, Lake R, et al. Mesothelin-family proteins and diagnosis of mesothelioma. *Lancet*. 2003; 362: 1612-6.
- 19) Pass H, Lott D, Harbut M, et al. Asbestos exposure, pleural mesothelioma, and serum osteopontin levels. *N Engl J Med*. 2005; 353: 1546-73.
- 20) Filiberti R, Marroni P, Neri M, et al. Serum PDGF-AB in pleural mesothelioma. *Tumor Biol*. 2005; 26: 221-6.
- 21) 三浦 博太郎. 第3章 第3節 中皮腫. In: 森永 謙二. 編. 職業性石綿ばく露と石綿関連疾患—基礎知識と労災補償—. 東京: 三信図書; 2005. p.185-8.
- 22) Paganuzzi M, Onetto M, Marroni P, et al. Diagnostic value of CYFRA21-1 tumor marker as CEA in pleural effusion due to mesothelioma. *Chest*. 2001; 119: 1138-42.
- 23) Hiraki A, Aoe K, Ueoka H. Asbestos exposure and serum osteopontin. *N Engl J Med*. 2006; 354: 304-5.
- 24) Hiraki A, Aoe K, Murakami T, et al. Clinical significance of the expression of tumor-associated antigen, RCAS1, and its soluble protein in pleural



- fluid in malignant mesothelioma. *Oncol Rep.* 2005; 14: 357-62.
- 25) Carletti AM, Roncella S, Canessa PA, et al. Expression of human mammaglobin gene in pleural effusions of patients with malignant mesothelioma. *Thorax.* 2006; 61: 271-4.
- 26) Whitaker D. The cytology of malignant mesothelioma. *Cytopathology.* 2000; 11: 139-51.
- 27) Robinson BWS, Lake RA. Advances in malignant mesothelioma. *N Engl J Med.* 2005; 353: 1591-603.
- 28) 高部和彦, 清水 孝, 高際 淳, 他. 悪性胸膜中皮腫9例の胸腔鏡所見, 組織学的所見と臨床所見の関連についての検討. *肺癌.* 1997; 37: 335-45.
- 29) Kobashi Y, Matsushima T, Irei T. Clinicopathological analysis of lung cancer resembling malignant mesothelioma. *Respirology.* 2005; 10: 660-5.
- 30) 佐々木正道, 北川正信, 森永謙二. びまん型悪性中皮腫の病理—大阪中皮腫パネル117例の検討—, 病理と臨床. 1999; 17: 1111-6.
- 31) 井内康輝. 第4章, 第3節 中皮腫. In: 森永謙二, 編. 職業性石綿ばく露と石綿関連疾患—基礎知識と労災補償—. 東京: 三信図書; 2005. p.243-65.
- 32) Ordonez NG. The immunohistochemical diagnosis of mesothelioma. A comparative study of epithelioid mesothelioma and lung adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol.* 2003; 27: 1031-51.
- 33) 武島幸男, 柳谷 桂, Amatya VJ, 他. 胸膜中皮腫の病理. *Mebio.* 2006; 23: 42-51.
- 34) King JE, Thatcher N, Pickering CAC, et al. Sensitivity and specificity of immunohistochemical markers used in the diagnosis of epithelioid mesothelioma: a detailed systematic analysis using published data. *Histopathology.* 2006; 48: 223-32.
- 35) Kimura N, Kimura I. Podoplanin as a marker for mesothelioma. *Pathol Int.* 2005; 55: 83-6.
- 36) Ordonez NG. D2-40 and podoplanin are highly specific and sensitive immunohistochemical markers of epithelioid malignant mesothelioma. *Hum Pathol.* 2005; 36: 372-80.
- 37) Ordonez NG. Immunohistochemical diagnosis of epithelioid mesothelioma: An update. *Arch Pathol Lab Med.* 2005; 129: 1407-14.
- 38) Comin CE, Dini S, Novelli L, et al. h-caldesmon, a useful positive marker in the diagnosis of pleural malignant mesothelioma, epithelioid type. *Am J Surg Pathol.* 2006; 30: 463-9.
- 39) Lucas DR, Pass HI, Madan SK, et al. Sarcomatoid mesothelioma and its histological mimics: a comparative immunohistochemical study. *Histopathology.* 2003; 42: 270-9.
- 40) Attanoos RL, Griffin A, Gibbs AR. The use of immunohistochemistry in distinguishing reactive from neoplastic mesothelium. A novel use for desmin and comparative evaluation with epithelial membrane antigen, p53, platelet-derived growth factor-receptor, P-glycoprotein and Bcl-2. *Histopathology.* 2003; 43: 231-8.
- 41) Cagle P, Churg A. Differential diagnosis of benign and malignant mesothelial proliferations on pleural biopsies. *Arch Pathol Lab Med.* 2005; 129: 1421-7.
- 42) 亀井敏昭, 岡村 宏, 佐久間暢夫. 悪性中皮腫の電子顕微鏡学的所見. In: 海老原善郎, 亀井敏昭, 編. 体腔液細胞診アトラス. 東京: 篠原書店; 2002. p.91-3.

## 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 Cancer 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 1 cm<sup>2</sup> 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”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 1 g 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 1 cm 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 石綿肺の組織所見



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、串団子状の石綿小体をみる。(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。線維化は石綿繊維が組織に侵入した部位から始まるが、石綿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、肺胞嚢、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綿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、石綿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、細気管支周囲に局限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 石棉肺の鑑別診断

石棉肺と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。石棉肺では、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。こうした例で石棉小体を認めれば石棉肺としてよいとする考え方もあるが、石棉による線維化とする根拠は乏しくなる。実際にはIPFと石棉肺との種々の程度の移行を示す例があることから、これらは石棉曝露を伴うIPFとよぶべきであるとする考え方もあり、石棉肺の診断が病理医の間で必ずしも一致していない。

### 4 石棉肺における肺線維化の機序

石棉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。

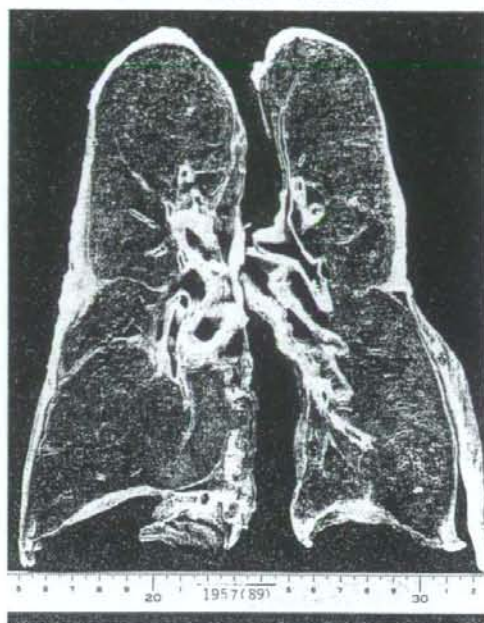
喫煙との相乗効果についても検討されている。モルモットを用いた実験では、喫煙によって肺胞マクロファージにみるアモサイト繊維の量が増加することが示されている。これは喫煙によって気道マクロファージの除去作用が減弱することによるとされている。また実験的には、喫煙によって気道壁を貫通するアモサイト繊維の量が増えることも示されている。肺胞隔壁など間質に沈着した石棉繊維はマクロファージなどによる各種のサイトカインの放出を誘導し、複雑なサイトカイン・ネットワークによって線維化が進展すると考えられる。

## 第2節 肺がん

### 1 石棉ばく露に関連する肺がんの病理学的定義

以前は、明らかな石棉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、石棉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-

写真2 石棉肺の肉眼所見



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)



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の間に、量-反応関係があることが推測されている<sup>3</sup>。

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<sup>4</sup>、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<sup>5</sup>。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とする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たる報告があり、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<sup>6</sup>。

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 $\mu$ m)あるいは500万本(>2 $\mu$ 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<sup>2</sup>。

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率が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<sup>7</sup>。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<sup>8</sup>。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が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、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<sup>10</sup>。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 (厚生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<sup>11</sup>。しかし、近年、localized (solitary) fibrous tumor (LFT) という新たな腫瘍概念の確立によって、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4<sup>13</sup>）。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瘍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。

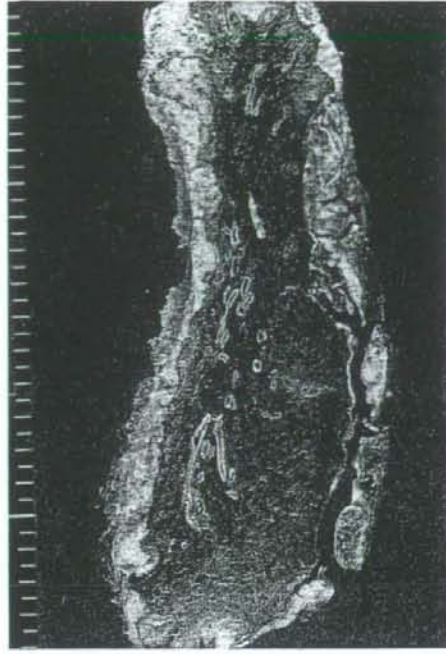
心膜原発の中皮腫では、心嚢壁が厚く肥厚し、心外膜と強固に癒着する（写真6）。すでに述べたように胸膜原発例が心嚢へ進展することはよく経験されることなので、胸腔と心嚢腔の両方に腫瘍を認める場合、いずれが原発かを定めることは難しい。こうした場合は臨床所見を含めた総合的判断が必要となる。すなわち、臨床的に胸水の貯留など胸膜病変の存在を示唆する所見と、心嚢水の貯留や心不全などの症状のいずれがより早期に見出されたか、

写真3 びまん性の胸膜中皮腫の肉眼像



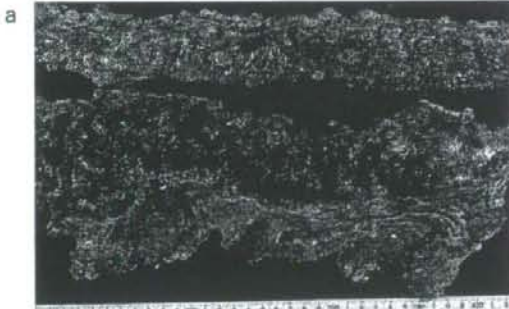
腫瘍は肺を囲繞し、葉間裂に入り込む（ホルマリン固定後）。

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



腸管の漿膜に多結節状の腫瘤をつくる。



腸間膜が一塊となって腫瘤をつくる。左が小腸内腔、右が腫瘤（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、陰嚢腫瘤として発見される。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、血行性の転移を広汎に生じる。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、癍痕様の硬度を示す(写真7)。

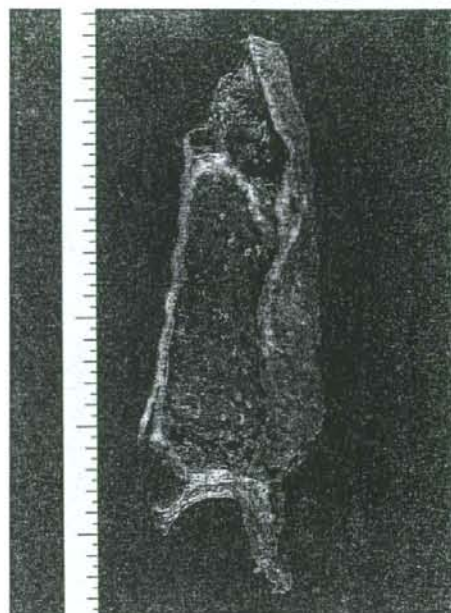
### 3 組織所見

WHO分類(1999年)<sup>15</sup>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)<sup>16</sup>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

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。

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病はごく少ない。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8 a)。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8 b)。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つけられる。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8 c)、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10 a)。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	フランス (2000) <sup>18</sup> (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%