

図4 腹膜中皮腫症例

大網広範囲に腫瘤を形成しており、いわゆる「omental cake」の所見である。

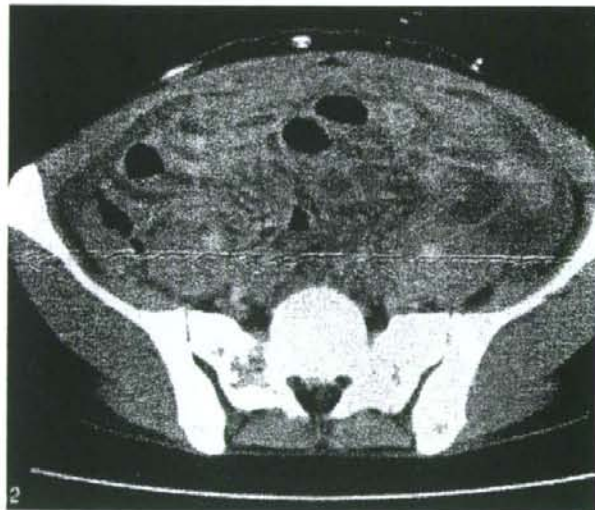


図5 腹膜中皮腫症例

びまん性に消化管壁肥厚様の所見を認め、中皮腫病変と考えられる。本症例でも「omental cake」の所見を認める。腹水を広範に伴っている。

腹膜中皮腫もあり、まだその実態は明らかになっていない点も多い。

画像診断としては、胸膜同様に悪性腹膜病変という考え方でよく、腹水、腹膜の不整肥厚、腹膜播種病変が主な所見となる。大網病変を認めることが多く、大網の腫瘤を形成すると、いわゆる「omental cake」の所見を呈する(図4)が、消化器癌や卵巣癌の大網転移でもよく認められる所見である。消化管漿膜側にびまん性肥厚を呈すると、消化管壁肥厚様の所見を呈し(図5)、これは腹膜中皮腫に比較的特異的な所見である。鑑別すべき疾患としては、癌性腹膜炎、結核性腹膜炎があり、特に腹膜悪性中皮腫の女性症例においては卵巣癌からの転移による癌性腹膜炎や腹膜原発癌との鑑別が非常に重要である。この場合に卵巣が画像上ほぼ正常の所見を呈する場合もあり、胸膜中皮腫同様、免疫染色を含めた病理所見での鑑別が必須となる。

おわりに

悪性中皮腫の画像診断について、最も頻度が高い胸膜中皮腫を主体に、腹膜中皮腫にも若干触れた。その画像所見は癌性胸膜炎・癌性腹膜炎と同様に胸膜・腹膜の不整肥厚、腫瘤形成が主体である。その早期診断、鑑別診断ともに画像診断には限界があるが、この限界を認識した上で、胸膜プラークの有無や胸膜悪性中皮腫では縦隔側胸膜の不整所見に留意し、積極的に生検を施行することで早期診断能が向上する可能性がある。

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 石綿ばく露により、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。本稿では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に重点をおいた解説を行った。また、これら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):581-585, 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¹⁾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。Hillerdal²⁾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³⁾、および石綿繊維の adjuvant 効果による自己免疫機序⁴⁾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⁵⁾、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⁶⁾。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指状、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。

胸水の量は通常わずかであるが、500 ml 以上の大量胸水を認める症例もある。胸水の性状は滲出液で、約半数が血性あるいは淡血性である。細胞成分はリンパ球優位であり、リウマチ性胸膜炎あるいは結核性胸膜炎等との鑑別が必要である。通常、胸水中の中皮細胞数の増加、石綿繊維あるいは石綿小体は認められない。

2. 診断

除外診断であるので、あらゆる胸水を来す疾患を除外する必要がある。即ち、リウマチ、全身性エリテマトーデス (SLE) 等の膠原病、結核性あるいはがん性胸膜炎等を否定しなければならない。胸水中のヒアルロン酸値は 100,000 ng/ml 以下の場合が多い。100,000 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な胸膜肥厚の頻度が高く、びまん性に発赤色調を呈する。胸膜中皮腫のような隆起性病変は認められない。

3. 治療

無治療で約半数が自然軽快¹⁾、胸水の持続期間は平均 4.3 カ月である。一方、副腎ステロイド(プレドニゾロン) 20 mg/日で奏効する症例があるので、無治療やドレナージ等で軽快しないときには試してみる。効果がない症例では胸水が残存する場合もある。その際には胸膜中皮腫との鑑別が重要である。特に画像上胸膜肥厚を認める症例では、その程度が軽微であっても、早期に胸腔鏡による壁側胸膜の観察あるいは生検が必要である。また、胸水が長い間残存する場合あるいは胸水が軽快した後約半数がびまん性胸膜肥厚を残す。特に両側性の胸水貯留は肺活量の低下が原因となり、胸水が改善されてもびまん性胸膜肥厚により慢性呼吸不全の原因となるので、胸膜剥離術他の外科的処置を必要とする場合もある⁷⁾。

4. 臨床経過

良性石綿胸水は再発率が高く、25～40%と報告されている⁸⁾。良性石綿胸水 22 症例を 23 年にわたって経過観察したが、胸膜中皮腫を 1 例も認めなかったという報告と、6 年以上経過観察中の良性石綿胸水 77 例のうち 10 例 (13%) に胸膜中皮腫が発生したとの報告がある。良性石綿胸水が胸膜中皮腫に移行するのかが、初期の診断が誤っているのか等問題はあがあるが、良性であることに固執せず、胸膜中皮腫が発生する可能性を想定して経過観察を行うべきである。

5. 石綿ばく露との関連

良性石綿胸水は石綿高濃度ばく露の場合発生率が約 9% であるが、中等度ばく露で 3.7%、低濃度ばく露で 0.2% との報告があり、高濃度ばく露の場合発生頻度が高い⁹⁾。一方、Epler らは間接ばく露でも 1,000 例中 3.7 例は発生すると報告している¹⁾。石綿ばく露期間は 20 年以上のことが多く、石綿肺を合併することもあるが、石綿低濃度ばく露を示唆する胸膜プラークを伴う症例のほうが多い²⁾。発生までの潜伏期間は石綿関連疾患中一番短く、ばく露後 10 年以内に発生する疾患は良性石綿胸水のみであるともいわれている¹⁶⁾。しかし、実際には平均潜伏期間は約 30 年⁵⁾⁶⁾と報告されている。

II. 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、両者は癒着している場合が多い。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。また、線維化は肺実質や葉間胸膜へもわずかながら侵入することがある。

1. 臨床所見

びまん性胸膜肥厚による呼吸機能障害は拘束性呼吸機能障害である。その原因は横隔膜と下部肋骨の運動が制限されるためであり、肺活量の低下が顕著である。肺には異常がなくても、呼吸困難あるいは反復性胸痛といった自覚症状を呈する他、右心不全のため肺高血圧や右心室肥大を来して Paco₂ の上昇、頻脈等の心臓機能失調を引き起こすこともある。治療法としては、胸膜形成術が有効な場合もある。

2. 診断基準

胸部 X 線上側胸壁内側の柔らかな厚みのある濃度上昇として認められる。わが国の診断基準として、1996 年に改訂された英国の労災補償基準を参考とした。即ち、「胸膜の肥厚の厚さが少なくとも 1 カ所で 5 mm 以上あり、広がり範囲が 1 側の場合には 1 側胸膜の 2 分の 1 以上、両側の場合には両側側胸壁の 4 分の 1 以上を有する」ことが条件となる。病変は臓側胸膜にあることを示す所見が必要であるため、肋横角の鈍化がない場合には、胸部 CT による臓側胸膜の肥厚の確認が必要である¹⁰⁾。胸部 CT による場合には、「幅が 5 cm 以上で、頭側から尾側に連続した厚さ 3 mm 以上の肥厚」と Lynch ら¹¹⁾は定義している。胸膜プラークとの鑑別が問題となることがあるが、胸膜プ

ラークは壁側胸膜の病変であり肺実質には変化を来さないため、胸部CTで肺実質に変化を来しているのかどうかを確認する。

3. 石綿ばく露との関連

びまん性胸膜肥厚は石綿ばく露によって発生する胸膜病変の9~22%に当たり、実際石綿ばく露によって発生する場合は多いが、膠原病性、薬剤性、感染性胸膜炎後に発生したり、原因不明の場合もあるので、職業歴を詳細に聴取することが必要である。特にパーキンソン病に使用されるプロモクリプチンはびまん性胸膜肥厚を引き起こすことが知られており、石綿ばく露によりびまん性胸膜肥厚の頻度が相乗的に高くなると報告されている¹²⁾。石綿ばく露が原因となるびまん性胸膜肥厚は3.0~13.5%である。一方、良性石綿胸水後のびまん性胸膜肥厚は14.7~85.7%である。また、胸水貯留の既往を認めないびまん性胸膜肥厚もある。日本においても、上述の画像上の診断基準を満たすびまん性胸膜肥厚症例が著しい肺機能障害を来し、職業性石綿ばく露歴が3年以上あれば労災補償の対象となる。

Ⅲ. 良性石綿胸水を繰り返して、びまん性胸膜肥厚により呼吸不全を来した1例

症例は67歳、男性である。石油化学工場で配管作業を20年間行っていた。2002年に右胸水を認めたため、某病院に入院した。精査の結果、胸水は血性であったが悪性所見はなく自然軽快したため、胸水の原因は不明であった。2004年に左胸水により入院となり、前回と同様の所見であったため良性石綿胸水を疑われたが、自然軽快した。

2007年2月に労作時呼吸困難を来して、岡山労災病院を受診した。胸部X線正面像(図1)では両側胸膜肥厚があり、肋横角は鈍化していた。また、左上肺野は肺尖胸膜の肥厚により含気が減少していた。胸部CT(図2)では右胸水は貯留したまま器質化し、左胸膜はびまん性に肥厚していたが、両側とも腫瘍性肥厚像は認められなかった。肺機能検査ではVCが1.8l、FVC 1.8l、FEV₁が1.64l、%VC 53.3%、FEV₁%は91.1%であり、じん肺法による著しい肺機能障害ありと診断した。左右の胸水の発生から最低3年経過したが悪性腫瘍は発生していないことから、良性石綿胸水であると診断した。また、胸部X線正面像は石綿によるびまん性胸膜肥厚の認定基準を満たし、3年以上の石綿ばく露歴と著しい肺機能障害を認めたため、労災認定を受けた。



図1 びまん性胸膜肥厚を来した時点での胸部X線正面写真

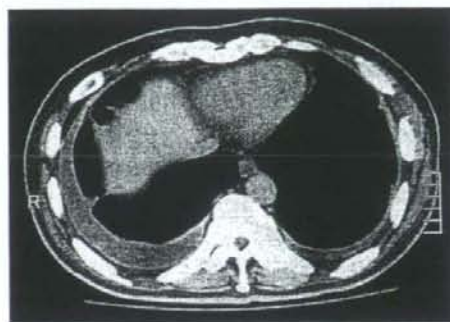


図2 同時期の胸部CT縦隔条件

Ⅳ. 胸膜中皮腫

胸膜中皮腫の約80%が職業性石綿ばく露によって発生する。家庭内ばく露や近隣ばく露でも発生し得るが、低濃度の環境ばく露では極めて発生リスクは低いと考えられている。発生までの潜伏期間は初回ばく露から平均30~50年を要する。また、喫煙は胸膜中皮腫発生リスクとはならない。

1. 胸膜中皮腫の画像診断

胸膜中皮腫のうち約80%の症例は胸水貯留を伴う。典型例では胸部CT上胸腔内に突出する腫瘍陰影、または厚さ1cm以上のびまん性胸膜肥厚像を呈する。しかし、早期病変の場合には腫瘍性胸膜肥厚所見を呈さないこともあ

るため、原因不明の胸膜炎や結核性胸膜炎と診断されて経過観察、あるいは治療されている場合もある。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。また、胸膜ブランクは造影効果がないが、胸膜中皮腫の場合には早期例でも造影効果を認めることがある。一方、MRI 上腫瘍は 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。また、造影 CT に比較して胸壁や横隔膜への浸潤の詳細な検出効果に優れている。最も重要である肺癌との鑑別については、肺野に原発となる腫瘍病変があるかどうかについて詳細に検討しておく必要がある。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) の分類が標準である¹³⁾。

石綿ばく露によって発生したかどうかについては、石綿によるその他の関連病変である石綿肺や胸膜ブランクの存在を画像上確認することで検討可能である。2003 年の死亡例では検討可能であった 158 例中画像上石綿肺を認めた症例が 9 例 (5.7%) で、胸膜ブランクを認めた症例が 69 例 (43.7%) であった。石綿ばく露の指標として用いられるこれらの病変の頻度が意外に少ないことが明らか¹⁴⁾。

2. 胸膜中皮腫の病理診断

胸膜中皮腫は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、肺に浸潤する場合もあるが比較的稀である。大半はびまん型で、胸膜に沿って増殖し、周辺臓器に浸潤する特徴をもつ。

WHO 分類では、良性的中皮関連腫瘍はアデノマトイド腫瘍 (adenomatoid tumor) だけであり、胸膜中皮腫は上皮型、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が、50% 程度の組織で著明な膠原線維の増生が存在する。線維性胸膜炎との鑑別が問題となる。

組織型別頻度で見ると上皮型が最も多く、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つれて二相型の頻度が増加する。

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、免疫組織化学的な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。胸膜中皮腫の陽性マーカーとしては calretinin, cytokeratin5/6, WT-1, 陰性マーカーとして CEA, MOC-31, Ber-EP4, TTF-1, CA19-9 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 が有用であり、真の肉腫で陽性になる smooth muscle actin や desmin, s-100 など陰性

であることを確認することが必要である。二相型胸膜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、肺芽腫など二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。

3. 鑑別診断の問題点

1) 画像上鑑別を要する場合

① 線維性胸膜炎 (良性石綿胸水)

胸膜中皮腫早期病変あるいは desmoplastic 型中皮腫と良性石綿胸水は、画像上腫瘍性の胸膜肥厚像を呈さない場合には鑑別が必要である。病理組織学的に炎症が強い胸膜炎の場合には反応性中皮細胞の増殖が著しく、腫瘍のようにみえることがある。また、desmoplastic 型中皮腫は病理組織上炎症性変化に類似することがある。その際は、免疫組織学的に EMA, desmin, p-53 を参考にして診断がなされる。EMA, p-53 が陽性で desmin が陰性の場合には胸膜中皮腫である可能性が高い¹⁵⁾。胸水貯留があり炎症が強い壁側胸膜に細胞成分が多く、肺側に近いほど浸潤細胞数が少なくなるという zonation を認める際には炎症である可能性が高い。

② pseudomesotheliomatous adenocarcinoma

胸部画像上原発巣を認めず、胸膜に沿った不整形な腫瘍性病変を認める場合、鑑別が必要となる。この鑑別には病理組織化学所見が有用であり、CEA あるいは TTF-1 が陽性で calretinin が陰性であれば肺癌と診断される。なお、肺癌であっても calretinin が一部で陽性と示す症例もあるため、WT-1 等の上皮型中皮腫マーカーの検査も行う必要がある。

2) 病理組織学的に鑑別を要する場合

① pleomorphic 型肺癌

画像上の主病変が肺なのか胸膜なのか重要な鑑別疾患として、pleomorphic 型肺癌がある。病理組織学的には肉腫型あるいは二相型中皮腫との鑑別が問題となる。肉腫型中皮腫の病理診断において CAM5.2 あるいは AE1/AE3 など低分子ケラチンのみが陽性で、calretinin 等が陰性の症例では肺癌との鑑別は難しい。その際には病変の首座が明らかに肺にある場合、臨床診断を優先させて pleomorphic 型の肺癌と診断する。

2003 年の死亡例で病理組織等が得られた胸膜中皮腫 204 例について臨床経過、画像と病理組織学的に再検討したところ、27 例 (13%) については明らかに胸膜中皮腫ではなく、肺癌、卵巣癌、胸膜炎、悪性リンパ腫、横紋筋肉腫、反応性中皮細胞過形成、solitary fibrous tumor 等であった。病理組織学的な診断を行っても約 10% は誤診が行われているという事実は、胸膜中皮腫診断が難しいと

する根拠となる¹⁴⁾。

4. 石綿ばく露との関連

世界の胸膜中皮腫の発生率は人口100万人当たり男性が10~30人、女性が2人といわれている。しかし、ばく露する石綿の種類で異なり、クロシドライトでは100万人当たり30.1人であるが、クリソタイルのコホート研究では3.8人である。また、ばく露濃度でも異なり、石綿高濃度ばく露者では100万人当たり366人、中等度から低濃度ばく露者では67人である。

2003年に国内で死亡した878例の追跡調査では、職業歴を調査できた173例中128例(74%)が職業性石綿ばく露によって発生していたことが判明した。職業歴では、建設業や造船所内での作業、鉄鋼製品等製造業、電気工事業、自動車製造または補修作業、石綿製品製造業、解体作業者の頻度が高かった。一方、石綿ばく露期間は0.3~55年(中央値30年)であった。また、石綿初回ばく露から胸膜中皮腫発生までの潜伏期間は27~73年(中央値は43年)であった¹⁴⁾。

文 献

- 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
- Hillerdal G, Ozesmi M. Benign asbestos pleural effusion: 73 exdates in 60 patients. *Eur J Respir Dis* 71: 113-121, 1987
- Lees PSJ, Breyse PN, McArthur BB, Miller ME, Rooney BC, Robinsons CA, Corn M. End user exposure to man-made vitreous fibers: I Installation of residual insulation products. *Appl Occup Environ Hyg* 8: 1022-1030, 1993
- Warheit DB, Chang LY, Hill LH, Hook GER, Crapo JD, Brody AR. Pulmonary macrophage accumulation and asbestos induced lesions at sites of fiber deposition. *Am Rev Respir Dis* 301: 129-135, 1984
- 田村盛夏 春日宏友 野田均 成田巨吾 宮崎隆治 三上理一郎 石綿性胸膜炎の臨床的ならびに文献的考察. *日胸疾会誌* 28: 1182-1194, 1990
- 岸本卓巳 岡原正幸 近藤研一 小崎晋司 青江啓介 大塚政志 藤岡英樹 木村和壽 米井敏郎. 良性石綿胸水の臨床的検討. *日呼吸会誌* 36: 18-22, 1998
- Chapman SJ, Cookson WOC, Musk AW, Lee YCG. Benign asbestos pleural diseases. *Curr Opin Pulm Med* 9: 266-271, 2003
- 三浦博太郎 赤羽久昌 木村雄二 相田真介. 石綿胸膜炎. *Medicina* 29: 1465-1467, 1992
- Peacock C, Copley SJ, Hansell DM. Asbestos-related benign pleural disease. *Clin Radiol* 55: 422-432, 2000
- Industrial injuries advisory council. Bilateral diffuse pleural thickening. Social Security Administration Act 1992. Asbestos Related Diseases. The stationary office. London: pp 1-13, 1996
- Lynch DA, Gamsu G, Aberle DR. Conventional and high resolution computed tomography in the diagnosis of asbestos-related diseases. *Radiographics* 9: 523-551, 1999
- Hillerdal G, Lee J, Blomkvist A, Rask-Andersen A, Uddenfeldt M, Kovi H, Rasmussen E. Pleural disease during treatment with bromocriptine in patients previously exposed to asbestos. *Eur Respir J* 10: 2711-2715, 1997
- Rusch VW. A proposed new international TNM staging system for malignant pleural mesothelioma. Form the International Mesothelioma Interest Group. *Chest* 108: 1122-1128, 1995
- 玄馬頭一 岸本卓巳. 中皮腫と職業性石綿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
- Kradin RL, Mark EJ. Distinguishing benign mesothelial hyperplasia from neoplasia: a practical approach. *Semin Diagn Pathol* 23: 4-14, 2006
- 井内康暉. 中皮腫の病理. *呼吸器科* 12: 289-295, 2007

胸膜中皮腫の診断と治療

岸本卓巳¹・玄馬顕一¹・西 英行¹・
藤本伸一¹・清水信義¹

¹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ブロックセンター

Japanese Journal of Lung Cancer

肺 癌 第48巻 第3号 2008年6月

胸膜中皮腫の診断と治療

岸本卓巳¹・玄馬頭一¹・西 英行¹・
藤本伸一¹・清水信義¹

要旨——胸膜中皮腫の診断には画像診断も重要であるが、確定診断は病理組織標本によって行われる。針生検や胸腔鏡下生検によって得られた腫瘍組織をHE染色のみならず免疫組織化学的な診断手法によって確定診断する。すなわち、上皮型中皮腫陽性マーカーとして、calretinin, WT-1 などがあり、陰性マーカーとして、CEA, TTF-1がある。一方、肉腫型では陽性マーカーとして低分子ケラチン(AE1/AE3, CAM5.2), calretinin, 陰性マーカーとしては真の肉腫の陽性マーカーである desmin, smooth muscle actin などがある。臨床診断上、胸膜中皮腫と鑑別が必要な疾患として多形型肺癌、偽中皮腫様肺癌、線維性胸膜炎(良性石棉胸水)がある。胸膜中皮腫の治療については、放射線療法が単独では無効のため、治療方法が限定される。IMIG 分類の stage III までが胸膜肺全摘出術の適応ではあるが、stage III でもリンパ節転移のある症例の予後はよいとは言えない。stage III あるいは IV では cisplatin (CDDP) + pemetrexed 併用療法が最も有効である。胸膜肺全摘出術、放射線療法、化学療法を組み合わせた trimodality の予後が最もよいと報告されているが、performance status (PS) のよい若年症例に限られる。その他に有効な治療方法はない。(肺癌, 2008;48:165-170)

索引用語——胸膜中皮腫, 免疫組織染色, 胸膜肺全摘出術

Diagnosis and Treatment of Pleural Mesothelioma

Takumi Kishimoto¹; Kenichi Gemba¹; Hideyuki Nishi¹;
Nobukazu Fujimoto¹; Nobuyoshi Shimizu¹

ABSTRACT——The diagnosis of pleural mesothelioma should be based on a histological specimen obtained by needle or thoracoscopic biopsy. The tumor tissues are examined by pathologists using not only HE staining but also immunohistochemical staining such as positivity of calretinin and negativity of CEA for epithelioid mesothelioma. It is very important and difficult to make a differential diagnosis from pleomorphic lung cancer, pseudomesotheliomatous adenocarcinoma of the lung and fibrotic pleuritis (benign asbestos pleurisy). The therapeutic options for this disease are extremely limited, because radiotherapy by itself is not effective. Cases from the early stage up to stage III by the classification of IMIG have been indications for extrapleural pneumonectomy (EPP). However, cases of stage III with lymph node metastasis have poor prognosis. In cases of stage III or IV, it would be better to employ chemotherapy using cisplatin (CDDP) + pemetrexed. Treatment of EPP, chemotherapy and radiotherapy (trimodality) has been reported as obtaining best survival, but this therapy is limited to young cases with good performance status. No other reliable therapies have been reported. (*JJLC*, 2008;48:165-170)

KEY WORDS——Pleural mesothelioma, Immunohistological staining, Extrapleural pneumonectomy

¹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ブロックセンター。

別刷請求先：岸本卓巳，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ブロックセンター，〒702-8055 岡山県岡山市築港緑町 1-10-25 (e-mail: nakisimt@okayamaH.rofuku.go.jp)。

※第 48 回日本肺癌学会総会教育講演。

¹Department of Asbestos Block Center, Okayama Rosai Hospi-

tal, Japan.

Reprints: Takumi Kishimoto, Department of Asbestos Block Center, Okayama Rosai Hospital, 1-10-25 Chikkomidorimachi, Okayama 702-8055, Japan (e-mail: nakisimt@okayamaH.rofuku.go.jp).

© 2008 The Japan Lung Cancer Society

はじめに

胸膜中皮腫が石綿ばく露によって発生することは周知の事実であったが、日本では胸膜中皮腫と石綿ばく露の関連については十分な調査がなされていなかった。2006年夏に兵庫県尼崎市において、近隣ばく露によって多くの中皮腫患者が発生していることが報道されて以来、石綿ばく露と中皮腫の因果関係のみならず、その診断と治療に関して、国民の注目を浴びることになった。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て救済される。そのため、患者は治療費などで国の援助を得ることが可能になった。

本項では、現時点における胸膜中皮腫の診断および治療についての最新の知見についてまとめる。

(1) 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、健康診断や他疾患の治療中に偶然に胸部異常陰影を指摘されて、精密検査により診断される症例も約30%ある。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るが、海外では可溶性メソテリン(SMRP)も診断に有用として用いられている。

①可溶性メソテリン soluble mesothelin-related peptides (SMRP)

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ナル抗体であるSMRP¹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、良性石綿胸水と鑑別するための指標となる。²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、卵巣癌や腎臓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³もある。各種腫瘍マーカーと同様で、特異性が極めて高いわけではないようである。一方、胸水中SMRPについては、カットオフ値を10.4 nM/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⁴されている。

②オステオポンチン

Passら⁵は血清オステオポンチンが胸膜中皮腫の場合には133 ng/mlと石綿ばく露者あるいは石綿ばく露のない健康者より有意に高く、48.3 ng/mlをカットオフ値にすると感度が77.6%、特異度が85.5%であったと報告している。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⁶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な検査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。⁷オステオポンチンの有用性については、今後のさらなるデータ集積が必要である。

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、特異度は高いが、感度が低く、我々の施設での検討結果では胸膜中皮腫であると診断した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例のみであった。その他良性石綿胸水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。⁸

④CEA

胸水中あるいは血清 CEA は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、陽性率はごくわずかである。CEAが高値を示す場合には中皮腫以外の疾患を考えるべきである。

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

2) 画像あるいは胸腔鏡診断

胸膜中皮腫の約80%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瘤陰影あるいは厚さ1 cm以上の不整なびまん性胸膜肥厚像(pleural rind)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。また、胸水を伴わず腫瘤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来すことは少ない。肺実質に原発巣のある多形性肺癌は病理学的には胸膜中皮腫との鑑別が難しい症例もあるため、胸部画像所見が鑑別上極めて重要である。さらにpseudomesotheliomatous adenocarcinomaは原発性肺癌を示唆する腫瘤陰影を認めないため、組織診断が唯一の鑑別点となる。また、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強調画像にて低信号、T2強調画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。⁹

またPETは胸膜中皮腫の病状の進展を把握する際に有用であるが、N2を中心としたリンパ節転移の描出に多少問題がある。胸腔鏡検査では、大半は壁側胸膜の隆起

性病変を認める症例が多い(隆起型)、しかし、約20%では中皮細胞下を進展するため、壁側胸膜の肥厚所見のみである(肥厚型)こともある。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、深層までに達する生検が必要となる。その理由として、線維性胸膜炎(良性石棉胸水)は、画像上腫瘍性胸膜肥厚を呈さない胸膜中皮腫早期病変との鑑別が必要になる。深層までの生検を行わなければ、肉腫型の亜型である desmoplastic 型との鑑別が難しいことが少なくない。

3) 細胞診診断

胸膜中皮腫による胸水貯留は約80%であるが、胸水細胞診での診断率は33~84%である。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い。両者の鑑別には免疫染色法を用いることが推奨されている。すなわち、中皮細胞マーカーとしては calretinin, cytokeratin5/6, WT-1 など、腺癌マーカーとしては CEA, TTF-1 を使用する。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 microvilli を持つため、肺腺癌などとの鑑別に有用である。

一方、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) が有用である。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。¹⁰

4) 病理組織学的診断

胸膜中皮腫の病理組織型では上皮型、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が、著明な膠原線維の増生が特徴である。頻度では、上皮型が最も多く、肉腫型が最も少なく、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細胞診と同様 calretinin など、陰性マーカーとしては CEA などがあり、染色性から総合的に診断する。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, calretinin が陽性を示し、各種肉腫で陽性になる α -smooth muscle actin, desmin, s-100 蛋白, CD34 など陰性である。二相型悪性中皮腫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、肺芽腫など二相型の増殖を示す疾患が問題となる。¹¹

(2) 胸膜中皮腫の治療

1) 全身化学療法

胸膜中皮腫は化学療法剤耐性の悪性腫瘍であり、単剤で効果があると言われる薬剤でも奏効率は10~30%程度に過ぎない。プラチナ誘導体(CDDP, carboplatin (CBDCA)), 代謝拮抗剤(pemetrexed, raltitrexed), gemcitabine (GEM), irinotecan (CPT-11) が単剤で有効であることから、2剤あるいは3剤併用が行われてきた。

Byrne ら¹²はCDDP+GEMの併用療法で奏効率が47.6%であったと報告したが、その後の追試では奏効率は9~33%であった。葉酸拮抗剤のうち thymidylate synthase 阻害作用のみならず、dihydrofolate reductase, formyltransferase など複数の酵素を同時に阻害する pemetrexed を用いた、CDDP+pemetrexed 併用療法では奏効率が41.6%で、生存期間中央値(MST)が12.1ヶ月、CDDP単剤の場合の奏効率16.7%、MSTが9.3ヶ月であるのに対してともに有意な効果が報告されている。¹³ わが国でも臨床試験が行われ、19例中7例(36.8%)に効果が得られており、2007年1月からCDDP+pemetrexed 併用療法が保険適応となった。

2) neoadjuvant 化学療法

手術を前提とした化学療法が実施あるいは計画されている。Weder らは International Mesothelioma Interest Group (IMIG) 分類の stage III までの胸膜中皮腫19例に対して、まずCDDP+GEM 併用化学療法を3クール行い、胸膜肺全摘出術を行った。化学療法の奏効率は32%で、16例で手術が可能であった。MSTは23ヶ月で、1年生存率が79%、2年生存率は37%であったと報告されている。¹⁴ 現在、CDDP+pemetrexed 併用療法による化学療法の導入が行われている。また、化学療法が奏効し、胸膜肺全摘出術が行われた症例に対して、術後の放射線療法を加える trial も行われており、MSTが25.5ヶ月で、5年生存率が24%であったと報告されている。¹⁵

3) 放射線療法

50~60 Gyの放射線量でも、単独では効果がない。一方、胸腔内チューブ挿入部や胸腔鏡下生検部位からの腫瘍の進展を阻止するための局所照射は有用であるが、必要な線量や時期については標準的な設定はなされていない。照射線量の増加と副作用軽減を目的とした強度変調放射線治療(intensity modulated radiation therapy (IMRT))が胸膜中皮腫に対して行われるようになったが、その効果については評価が分かれる。¹⁶ 現在、温熱療法、化学療法、手術療法などに併用した場合の有効性が検討されている。¹⁷

4) 胸膜癒着術

胸水の増加を防ぎ、胸水による肺の呼吸面積を確保

するために行う対症療法である。使用する薬剤としては talc, doxorubicin (DXR), minomycin® (MINO), OK-432 を注入する方法が採られる。海外では talc が最も多く使用されているが、talc は中皮腫の cell lines の apoptosis を誘導すると報告されている。

5) 手術療法

PS が 0 から 2, IMIG 臨床病期で T 因子が 1-3, N 因子が 0-2 で, M 因子が 0 である場合には腫瘍摘出術の適応があると言われている。以下のどの術式を選択するかについては、患者の病態などを総合的に評価して、手術方法を選択する。

①胸膜肺全摘出術

腫瘍とともに肺、臓側胸膜、胸壁、心膜、横隔膜を切除する手術方法である。1970年代には手術関連死亡が30%近くあったが、近年3.8-15%にまで減少している。手術合併症は21-63%である。本手術のみでは局所制御はよいが、遠隔部位での再発率が高く、生存期間は9-19ヶ月である。

そのため、Sugarbakerら¹⁸はIMIG分類のstage III以下の場合、手術後4-6週間目から放射線(30-55 Gy)の照射と化学療法(paclitaxel (PTL)+CBDCA)を併用する(trimodality)ことで、5年生存率が22%であったと報告している。ただし、65歳以下のPSがよい症例が対象となる。最近のtrimodalityの追試においても、5年生存率は19%で、MSTは20ヶ月であった。上皮型で、N因子が0あるいは1であった症例では、5年生存率が50%であった。¹⁹

②胸膜肺剝離術

肺から腫瘍を剝離して切除し、肺を温存する手術であるため、手術関連死亡率は2%以下と低く、手術合併症は16-27%と少なくない。また、78%の症例で腫瘍が残存するため、局所再発率の頻度が高いが、生存期間は9-20ヶ月と報告されている。術前のリンパ節転移(N2)がある場合には、MSTが16ヶ月であり、胸膜肺全摘出術の15ヶ月と比較して変わらないため、肺を温存するこの手術を推奨する人もある。²⁰

③胸膜剝離術

腫瘍のボリュームを減らす姑息手術である。胸水や腫瘍の増大を阻止するためには効果があるが、治癒を目的とした手術方法ではない。しかし、Ruschら²¹は、胸膜肺全摘出術では2年生存率が29.7%、5年生存率が9.1%であるのに対して、胸膜肺剝離術・胸膜剝離術では2年生存率が26.1%、5年生存率は9.5%であり、差はなかったと報告している。胸膜剝離術では胸膜肺剝離術と同様に局所再発の頻度が高い。

6) 胸腔内温熱化学療法

胸膜肺剝離術後に42℃に暖めた高濃度CDDPを1時

間使用した場合に、上皮型胸膜中皮腫ではMSTが26ヶ月であり、低濃度の場合よりも有意に効果が認められたとの報告がある。²² 通常の温熱化学療法は、毎週1回CDDP 50 mg/bodyあるいはCBDCA 200-300 mg/bodyを胸腔内に注入して、42℃で温熱療法を1時間未満行う。温熱療法の直前に放射線照射をトータル2-10 Gy(中央値6 Gy)行ったところ、11例中3例の27.3%でPRが得られ、PDはわずかに18.2%のみであり、MSTが27.1ヶ月であった。²³

7) 免疫療法

interleukin 2 (IL-2) や interferon を組み合わせた治療法が行われている。IL-2の胸腔内投与では9 MUを2週間に1度投与を基本とし、病状が進行しない場合には皮下投与を行う方法により、PRが22%に得られ、MSTが15ヶ月であったと報告されている。²⁴ Astoulら²⁵はIL-2単独でも54%のレスポンスがあったと報告している。一方、静脈投与法では、奏効率が8%とよい結果が得られていない。

interferon α-2b はCDDP+DXRの併用で奏効率が29%、MSTが9.3ヶ月で、2年生存率が34%あり、効果があると報告されている。しかし、重篤な血液毒性などの副作用が60%あるため、適応が限られる。²⁶

interferon βでは37.9%の奏効があり、27.6%のCRが得られたとの報告もあるが、全く奏効しなかったとの報告もあり、効果は一定していない。²⁷

interferon γの胸腔内投与では自己活性化マクロファージを毎週連続8週間投与し、投与3日後に毎回900万単位のinterferon γを投与する方法を行った。その結果、14%の奏効が得られ、MSTは29.2ヶ月であった。奏効率は低い。有効な症例では69ヶ月生存例もあった。²⁸

8) 光線力学的療法

通常、腫瘍量が多いと効果が少ないので、胸膜剝離術や胸膜肺全摘出術後に、残存している腫瘍を対象としてphotodynamic therapy (PDT)で治療する方法が採られる。処置例の50%で腫瘍の局所コントロールが可能であるが、手技により毒性もあり、症例を限定すべきである。中皮腫に対する効果の現状はMSTが15ヶ月で、2年生存率が23%との報告がある。stage IIまでの早期症例ではMSTが36ヶ月であるが、stage III以上では10ヶ月と大きく予後が異なる。²⁹

9) 遺伝子治療

自殺遺伝子やサイトカインを中皮腫細胞に組み込む実験が行われている。また、p53のようなapoptosisを誘導する遺伝子治療法も考案されている。現段階では、臨床試験はphase IまたはIIの段階である。特に、interferon やIL-2をvaccinia virusを用いて腫瘍細胞に組み込む方

法は有効であることが期待されており、phase II 試験が欧米で行われている。また、ganciclovir を herpes simplex virus-1 の thymidine kinase gene (HSVtk) に組み込む自殺遺伝子療法との長期経過観察では 21 例中 2 例で 6.5 年以上の長期生存例が得られたに過ぎない。³⁰

10) 新しい治療法

thalidomide は免疫調整剤で血管新生阻害薬であるが、CDDP + GEM 併用化学療法に追加使用することで、PR が 14% 得られている。

REFERENCES

- Robinson BW, Creaney J, Lake R, Nowak A, Musk AW, de Klerk N, et al. Mesothelin-family proteins and diagnosis of mesothelioma. *Lancet*. 2003;362:1612-1616.
- Scherpereel A, Grigoriu B, Conti M, Gey T, Grégoire M, Copin MC, et al. Soluble mesothelin-related peptides in the diagnosis of malignant pleural mesothelioma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173:1155-1160.
- Onda M, Willingham M, Nagata S, Bera TK, Beers R, Ho M, et al. New monoclonal antibodies to mesothelin useful for immunohistochemistry, fluorescence-activated cell sorting, Western blotting, and ELISA. *Clin Cancer Res*. 2005;11:5840-5846.
- Scherpereel A, Lee YC. Biomarkers for mesothelioma. *Curr Opin Pulm Med*. 2007;13:339-443.
- Pass HI, Lott D, Lonardo F, Harbut M, Liu Z, Tang N, et al. Asbestos exposure, pleural mesothelioma, and serum osteopontin levels. *N Engl J Med*. 2005;353:1564-1573.
- Grigoriu BD, Scherpereel A, Devos P, Chahine B, Letourneau M, Lebailly P, et al. Utility of osteopontin and serum mesothelin in malignant pleural mesothelioma diagnosis and prognosis assessment. *Clin Cancer Res*. 2007;13:2928-2935.
- Tigrani DY, Weydert JA. Immunohistochemical expression of osteopontin in epithelioid mesotheliomas and reactive mesothelial proliferations. *Am J Clin Pathol*. 2007;127:580-584.
- 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. 2007;20:135-150.
- Saad RS, Cho P, Liu YL, Silverman JF. The value of epithelial membrane antigen expression in separating benign mesothelial proliferation from malignant mesothelioma: a comparative study. *Diagn Cytopathol*. 2005;32:156-159.
- 審良正則. 中皮腫の画像. 日胸. 2006;65:633-639.
- 井内康輝, 武島幸男, 楠谷 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. 岸本卓巳, 編集. 胸膜中皮腫診療ハンドブック. 東京: 中外医学社; 2007: 100-110.
- Byrne MJ, Davidson JA, Musk AW, Dewar J, van Hazel G, Buck M, et al. Cisplatin and gemcitabine treatment for malignant mesothelioma: a phase II study. *J Clin Oncol*. 1999;17:25-30.
- Vogelzang NJ, Rusthoven JJ, Symanowski J, Denham C, Kaukel E, Ruffie P, et al. Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol*. 2003;21:2636-2644.
- Weder W, Kestenholz P, Taverna C, Bodis S, Lardinois D, Jerman M, et al. Neoadjuvant chemotherapy followed by extrapleural pneumonectomy in malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol*. 2004;22:3451-3457.
- Rea F, Marulli G, Bortolotti L, Breda C, Favaretto AG, Loreggian L, et al. Induction chemotherapy, extrapleural pneumonectomy (EPP) and adjuvant hemi-thoracic radiation in malignant pleural mesothelioma (MPM): Feasibility and results. *Lung Cancer*. 2007;57:89-95.
- Ahamad A, Stevens CW, Smythe WR, Vaporciyan AA, Komaki R, Kelly JF, et al. Intensity-modulated radiation therapy: a novel approach to the management of malignant pleural mesothelioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003;55:768-775.
- Waite K, Gilligan D. The role of radiotherapy in the treatment of malignant pleural mesothelioma. *Clin Oncol*. 2007;19:182-187.
- Sugarbaker DJ, Jaklitsch MT, Bueno R, Richards W, Lukanich J, Mentzer SJ, et al. Prevention, early detection, and management of complications after 328 consecutive extrapleural pneumonectomies. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2004;128:138-146.
- Pagan V, Ceron L, Paccagnella A, Pizzi G. 5-year prospective results of trimodality treatment for malignant pleural mesothelioma. *J Cardiovasc Surg*. 2006;47:595-601.
- Martin-Ucar AE, Nakas A, Edwards JG, Waller DA. Case-control study between extrapleural pneumonectomy and radical pleurectomy/decortication for pathological N2 malignant pleural mesothelioma. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2007;31:765-771.
- Rusch VW, Venkatraman ES. Important prognostic factors in patients with malignant pleural mesothelioma, managed surgically. *Ann Thorac Surg*. 1999;68:1799-1804.
- Richards WG, Zellos L, Bueno R, Jaklitsch MT, Jänne PA, Chirieac LR, et al. Phase I to II study of pleurectomy/decortication and intraoperative intracavitary hyperthermic cisplatin lavage for mesothelioma. *J Clin Oncol*. 2006;24:1561-1567.
- Xia H, Karasawa K, Hanyu N, Chang TC, Okamoto M, Kiguchi Y, et al. Hyperthermia combined with intrathoracic chemotherapy and radiotherapy for malignant pleural mesothelioma. *Int J Hyperthermia*. 2006;22:613-621.
- Castagneto B, Zai S, Mutti L, Lazzaro A, Ridolfi R, Piccolini E, et al. Palliative and therapeutic activity of IL-2 immunotherapy in unresectable malignant pleural mesothelioma with pleural effusion: Results of a phase II study on 31 consecutive patients. *Lung Cancer*. 2001;31:303-310.
- Astoul P, Picat-Joossen D, Vialat JR, Boutin C. Intrapleural administration of interleukin-2 for the treatment of patients with malignant pleural mesothelioma: a Phase II study. *Cancer*. 1998;83:2099-2104.
- Parra HS, Tixi L, Latteri F, Bretti S, Alloisio M, Gravina A, et al. Combined regimen of cisplatin, doxorubicin, and alpha-2b interferon in the treatment of advanced malign

- nant pleural mesothelioma: a Phase II multicenter trial of the Italian Group on Rare Tumors (GITR) and the Italian Lung Cancer Task Force (FONICAP). *Cancer*. 2001;92:650-656.
27. Von Hoff DD, Metch B, Lucas JG, Balcerzak SP, Grunberg SM, Rivkin SE. Phase II evaluation of recombinant interferon-beta (IFN-beta ser) in patients with diffuse mesothelioma: a Southwest Oncology Group study. *J Interferon Res*. 1990;10:531-534.
28. Monnet I, Breau JL, Moro D, Lena H, Eymard JC, Ménard O, et al. Intrapleural infusion of activated macrophages and gamma-interferon in malignant pleural mesothelioma: a phase II study. *Chest*. 2002;121:1921-1927.
29. Schouwink H, Rutgers ET, van der Sijp J, Oppelaar H, van Zandwijk N, van Veen R, et al. Intraoperative photodynamic therapy after pleuropneumectomy in patients with malignant pleural mesothelioma: dose finding and toxicity results. *Chest*. 2001;120:1167-1174.
30. Serman DH, Recio A, Vachani A, Sun J, Cheung L, DeLong P, et al. Long-term follow-up of patients with malignant pleural mesothelioma receiving high-dose adenovirus herpes simplex thymidine kinase/ganciclovir suicide gene therapy. *Clin Cancer Res*. 2005;11:7444-7453.

1. 中皮腫

岡山労災病院アスベスト関連疾患研究センター長 岸本卓巳
岡山大学医学部・歯学部附属病院放射線科 加藤勝也

本シリーズでは、4回にわたりアスベスト曝露によるアスベスト関連疾患の画像を提供する。今回は中皮腫を取り上げる。

悪性中皮腫の約80%が職業性アスベスト曝露によって発症し、家庭内曝露や近隣曝露でも発症しうるが、低濃度の環境曝露ではきわめて発症リスクは低いと考えられている。発症までの潜伏期間は初回曝露から平均30～50年を要する。原発部位は約80%が胸膜、20%が腹膜であり、心膜あるいは精巣鞘膜原発は1%以下である。

胸膜中皮腫の画像診断

胸膜中皮腫の場合には、約80%の症例で胸水貯留を伴う。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以上のびまん性胸膜肥厚像を呈する(図1)。腫瘍性胸膜肥厚が進展し、片側胸郭全周性に及んだ場合を環状胸膜肥厚(pleural rind)と呼ぶ。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(図2)。また、胸水を伴わず腫瘤形成型で発症する症例もあるが、肺癌とは異なり、早期から肋骨破壊像を来すことは少ない。また、胸壁腫瘍型腫瘍(図3)や多発腫瘤形成型病変(図4)を呈する症例もあるので注意を要する。一方、早期病変の場合には、腫瘍性胸膜肥厚所見を呈さないこともある(図5)ため¹⁾、原因不明の胸膜炎あるいは結核性胸膜炎として、経過観察あるいは治療されていることもある。

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。また、厚さのある胸膜プラークとの鑑別には造影効果が有用である。胸膜プラークには造影効果がないが、胸膜肥厚が造影される場合に悪性中皮腫を疑うべきである。最も鑑別を要する肺癌との鑑別には、肺野に原発となるべき腫瘍病変があるかどうかを検討しておく必要がある。

胸膜中皮腫がアスベスト曝露によって発症したかどうかについては、職業性アスベスト曝露や近隣曝露歴等を詳細に聴取するとともに、アスベスト肺や胸膜プラークの有無を画像上確認しておく。

【鑑別を要する疾患】

(1)画像上鑑別を要する場合

①線維性胸膜炎(アスベスト胸膜炎)

胸膜中皮腫早期病変あるいはdesmoplastic型中

皮腫とアスベスト胸膜炎は、画像上腫瘍性の胸膜肥厚像を呈さないことがあるため鑑別が必要である。病理組織学的に炎症が強い胸膜炎の場合には、反応性中皮細胞の増殖が著しく、腫瘍のように見えることがある。また、desmoplastic型中皮腫は病理組織上、炎症性変化に類似することがある。

鑑別点は、細胞成分の密度とともに免疫組織学的にEMA、p-53が陽性で、desminが陰性であれば中皮腫と診断される²⁾。胸水貯留があり炎症が強い壁側胸膜に細胞成分が多く、肺側に近いほど浸潤細胞数が少なくなるというzonationを認める際には、線維性胸膜炎(アスベスト胸膜炎)である可能性が高い³⁾。

②pseudomesotheliomatous adenocarcinoma

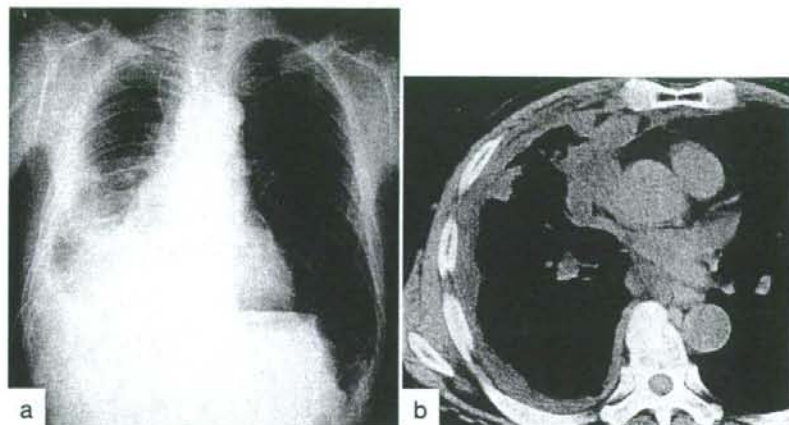
胸部画像上原発巣を認めず、胸膜に沿った不整形な腫瘍性胸膜肥厚病変を認める場合、鑑別が必要となる。この鑑別には病理組織化学所見が有用であり、CEAあるいはTTF-1が陽性で、calretininが陰性であれば肺癌と診断される。肺癌であってもcalretininが一部で陽性を示す症例もあるため、WT-1、D2-40等の上皮型中皮腫マーカーの検査も行う必要がある。

(2)病理組織学的に鑑別を要する場合

①pleomorphic型肺癌

画像上の主病変が肺か胸膜かが重要な鑑別疾患としてpleomorphic型肺癌がある。病理組織学的には、肉腫型あるいは2相型中皮腫との鑑別が問題となる。肉腫型中皮腫の病理診断において、CAM5.2あるいはAE1/AE3など低分子ケラチンのみが陽性で、calretinin等が陰性の症例では肺癌との鑑別が難しい。病変の首座が明らかに肺にある場合、臨床診断を優先させてpleomorphic型の肺癌と診断する。

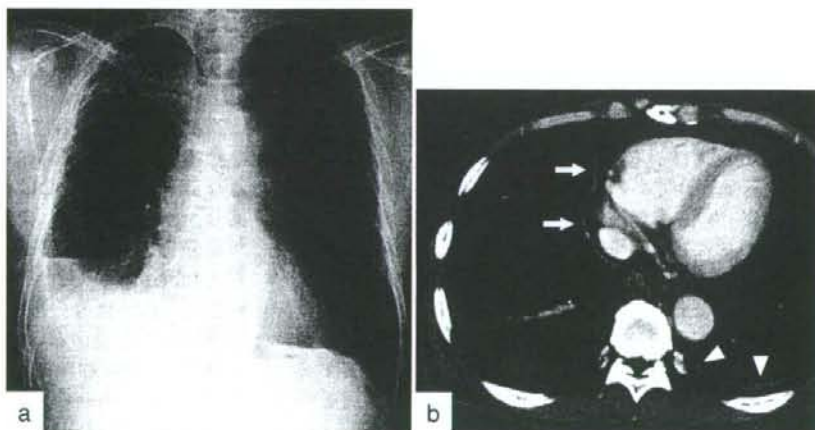
〔図1〕 典型的胸膜中皮腫



a. びまん性胸膜肥厚を来した時点での胸部X線正面像：右胸水を認め、ドレナージチューブが挿入されている。右胸郭の容量低下を伴う、びまん性の不整胸膜肥厚像を認める。

b. 同時期の胸部単純CT像（縦隔条件）：びまん性全周性に厚く不整な胸膜肥厚像を認め、環状胸膜肥厚“pleural rind”と呼ばれる所見である。典型的な進行した胸膜中皮腫の所見である。

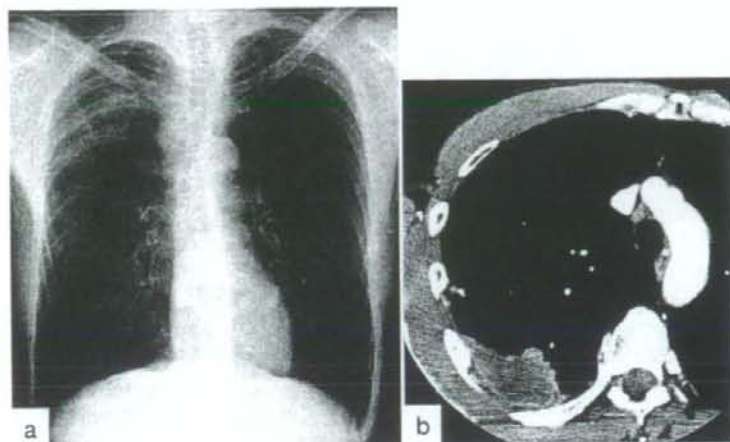
〔図2〕 縦隔側胸膜肥厚を呈する胸膜中皮腫



a. 胸部X線像：軽度の右気胸と胸水を認める。原因不明の胸水により発症する中皮腫症例が多いのは有名であるが、気胸で発症する場合もあり、念頭に置いておく必要がある。X線写真上は胸膜肥厚や不整ははっきりしない。

b. 胸部造影CT像：右胸水と縦隔側胸膜の軽度不整を認める（⇒）。中皮腫との鑑別が問題となる胸膜炎など良性胸膜病変では、縦隔側胸膜に病変が及ぶ頻度は低く、中皮腫を疑う重要な所見である。また、左背側には胸膜プラークを認める（▷）。アスベスト曝露の所見であり、原因不明の胸水症例において、積極的に胸腔鏡下生検などの侵襲的な検査を施行する根拠となる。

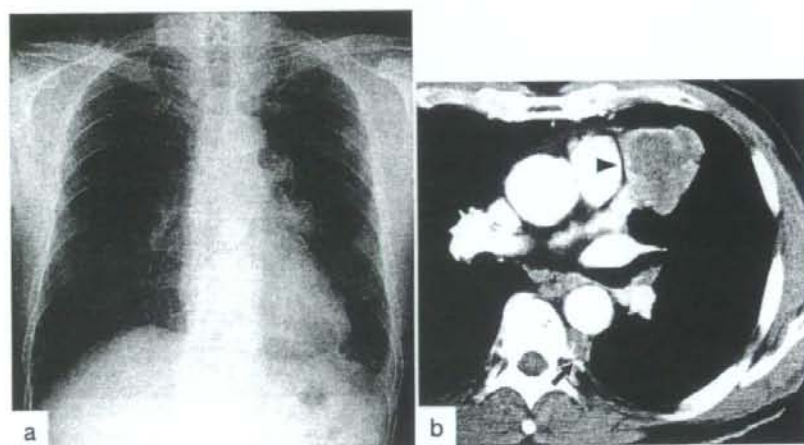
〔図3〕 胸壁腫瘍型胸膜中皮腫



a. 胸部X線像：右上肺に腫瘤影を認め、透過性が低下している。胸水は認められない。

b. 胸部造影CT像：右胸壁に浸潤し、不均一に造影される不整腫瘤を認める。本例のようにCTのみからは肺腫瘤との鑑別が難しいこともある。

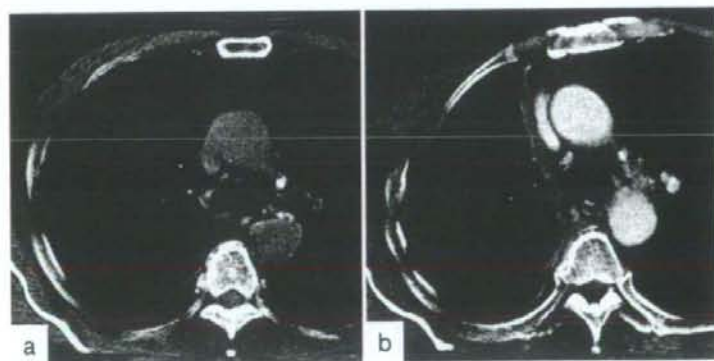
〔図4〕 多発腫瘤形成型胸膜中皮腫



a. 胸部X線像：少量胸水による左肋骨横隔膜角の鈍化と左胸郭の軽度容量低下を認める。胸膜に接して多発腫瘤形成を認める。

b. 胸部造影CT像：心臓左側に接して、内部不整に造影される腫瘤形成を認める(▶)。大動脈背側にも、腫瘤状の不整胸膜腫瘤を認める(⇨)。多発腫瘤形成型の胸膜中皮腫である。

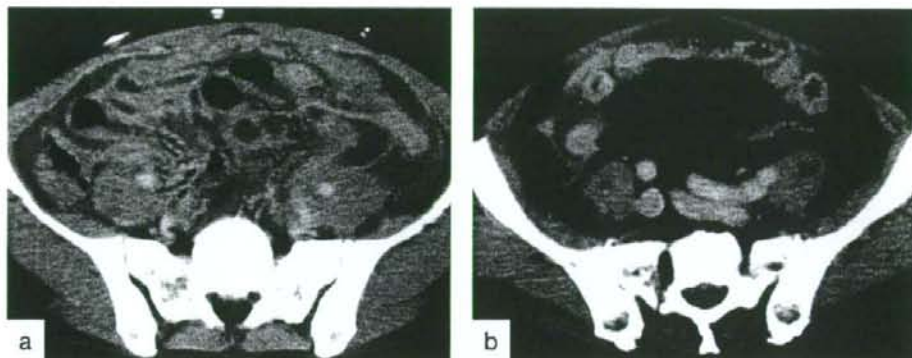
〔図5〕 腫瘍性変化を認めない早期胸膜中皮腫



a. 発症時の胸部単純CT像：少量の右胸水を認めるが、胸膜肥厚や不整はまったく認められない。

b. 6カ月後の胸部造影CT像：右胸郭の容量が低下しており、胸膜は全周性に肥厚している。胸膜肥厚は縦隔側にも及んで、環状胸膜肥厚“pleural rind”を呈しており、典型的な胸膜中皮腫の所見である。

〔図6〕 腹腔播種を伴う腹膜中皮腫(a, bは別症例)



a. 腹部造影CT像：腹水を伴い，大網は板状に腫瘤を形成しており，“omental cake”の所見を呈している。漿膜側の腹膜肥厚によると思われるびまん性消化管壁肥厚様の所見を認める。

b. 腹部造影CT像：腸間膜に腹膜肥厚と中皮腫浸潤に伴う腹膜硬化による血管直線化の所見とされている“星芒状”変化を認める。少量の腹水を伴う。

〔図7〕 腹腔内腫瘤形成型腹膜中皮腫



腹部造影CT像：右腹膜に不整に強く造影される腫瘤形成を認める(⇒)。腹水やびまん性播種病変よりも，腫瘤形成が主たる所見となる腫瘤形成型腹膜中皮腫の症例である。

腹膜中皮腫の画像診断

腹膜中皮腫はびまん性の結節性病変を認める症例(図6)が多いが，典型的なものでは最大径が1cm未満の症例が多い。また，腹膜肥厚像は大半の症例に認められる。その他の所見として，腸間壁肥厚，腸間膜の星芒状変化が認められることもある⁴⁾。しかし，卵巣癌腹膜播種との鑑別は画像上のみでは不可能であり，病理組織学的な確定が必要である。また，長径5cm以上の腹部腫瘤として発症する症例もある(図7)。

(まとめ)

2003～2005年の死亡例で病理組織等が得られた中皮腫382例について，臨床経過，画像と病理組織学的に再検討したところ，65例(17%)については明らかに中皮腫ではなく，肺腺癌，卵巣癌，胸膜炎，悪性リンパ腫，横紋筋肉腫，反応性中皮細胞過形成，solitary fibrous tumor等であった⁵⁾。病理組織学的な診断等を行っても誤った診断が17%で行われている事実は，中皮腫診断の難しさを示す根拠となる。

〔参考文献〕

- 1) 加藤勝也：中皮腫発生に関わる職業性石綿ばく露の研究。平成15～17年死亡胸膜中皮腫例の画像解析 平成19年度厚生労働科学研究報告書，2008，p31。
- 2) 井内康輝：呼吸器科12：289，2007。
- 3) Kradin RL, et al：Semin Diagn Pathol 23：4，2006。
- 4) 加藤勝也：中皮腫発生に関わる職業性石綿ばく露の研究。腹膜中皮腫症例のCT所見の検討 平成19年度厚生労働科学研究報告書，2008，p37。
- 5) 井内康輝，他：中皮腫発生に関わる職業性石綿ばく露の研究。臨床病理学的検討による中皮腫死亡例(平成15～17年)の診断制度の解析—382例の解析結果— 平成19年度厚生労働科学研究報告書，2008，p50。

臨床病理学検討による中皮腫死亡例の 診断精度の解析研究 (平成19年度厚生労働科学研究)

岸本 卓巳 井内 康輝 武島 幸男 玄馬 顕一
青江 啓介 加藤 勝也 藤本 伸一

要約 2003～2005年に中皮腫で死亡した症例について、臨床経過、画像および病理学的に再検討を行った。その結果、382例中65例（17%）は中皮腫以外の肺癌、卵巣癌、線維性胸膜炎等であった。その他にも中皮腫かどうか判定困難であった症例も45例（標本自体が診断できない19例＋中皮腫かどうか判断できない26例）（12%）あった。中皮腫は労災補償あるいは石綿健康被害救済法の対象となるため、正確な診断が望まれる。

目的

過去の中皮腫症例の診断精度について、臨床経過、レントゲン画像、病理組織学的な再検討を行い、適切な診断が行われてきたかどうかについて検討を行った。

対象と方法

2003年1月1日から2005年12月31日までの期間の人口動態統計で、原死因符号が「C45（中皮腫）」に分類されている症例を調査するため、目的外申請を行い総務大臣の許可を得て、その対象となった症例の遺族に研究内容を文書で送付し理解していただいた。そして、遺族の許可の得られた例については、死亡診断書を作成した医療機関の同意を得て、臨床経過を示すカルテおよびレントゲン画像とともに病理学的検討が可能となるような材料（組織診、細胞診等）の提供をしていただいた。そして、呼吸器内科医4名、呼吸器放射線科医1名、病理医2名が同時に会して臨床経過、画像所見、免疫組織学的検討を含む病理所見による診断の妥当性に

ついて検討した。中皮腫診断の妥当性として、5段階評価を行った。すなわち、カテゴリ1（中皮腫ではない）、カテゴリ2（中皮腫ではない可能性が高い）、カテゴリ3（中皮腫か否か判定困難）、カテゴリ4（中皮腫である可能性が高い）、カテゴリ5（中皮腫である）の5段階分類である。中皮腫でないとして診断された症例については可能な限り確定診断名を挙げた。また、病理組織標本や細胞診プレパラートの送付があったが、不十分で評価できない症例では判定困難例として、5段階分類を行わなかった。

結果

死亡診断書の原死因符号が「C45（中皮腫）」であった症例は2742例であり、臨床経過、レントゲン画像と病理学的な材料の提供がすべてそろった症例は382例であった。

その結果、判定困難であった症例が19例（5%）、カテゴリ1：35例（9%）、カテゴリ2：30例（8%）、カテゴリ3：26例（7%）、

表1 中皮腫か否かの鑑別が困難であった症例（カテゴリー3症例）の内訳

診断名	症例数
上皮型中皮腫 vs 腺癌	10
上皮型中皮腫 vs 反応性中皮細胞過形成	8
デスマンプラスティック型中皮腫 vs 線維性胸膜炎	3
上皮型悪性腫瘍	2
肉腫型中皮腫 vs 肉腫（部位不明）	2
二相型中皮腫 vs 癌肉腫	1

表2 免疫組織化学的染色の有無と診断カテゴリーの相関

	免疫染色なし		免疫染色あり	
	症例数	(%)	症例数	(%)
1	9	(15)	26	(9)
2	10	(17)	20	(7)
3	14	(23)	12	(4)
4	25	(42)	33	(11)
5	2	(3)	212	(70)
総計	60	(100)	303	(100)

カテゴリー4：58例（15%）、カテゴリー5：214例（56%）であった。すなわち、中皮腫とは診断できない症例（カテゴリー1+2）が65例あった。中皮腫ではないのに中皮腫と誤診されていた症例は全体の17%であった。発生部位別では胸膜が48例で、腹膜が16例、心膜が1例であった。また、判定困難例は胸膜中皮腫のみの19例（男性12例、女性7例）であった。

胸膜中皮腫ではないと診断された48例のうち、肺癌が28例と最も多く、線維性胸膜炎が9例、悪性リンパ腫が2例、肉腫が2例、solitary fibrous tumorが2例、反応性中皮細胞過形成が2例、転移性肺癌が1例、胸腺癌が1例、孤立性線維性腫瘍が1例であった。

腹膜中皮腫と診断できなかった16症例では、卵巣癌が6例、肉腫が3例、癌肉腫が2例、腺癌が2例、腎臓癌が1例、横紋筋肉腫が1例、反応性中皮細胞過形成1例であった。心膜中皮腫の1例も原発不明の癌腫であった。

カテゴリー3で鑑別困難であった症例は表1のごとくであり、中皮腫か腺癌かの鑑別ができなかった症例が最も多かった。一方、反応性中

皮細胞過形成は線維性胸膜炎でもこの病理形態をとることがあり、中皮腫であると断定できなかった症例が8例あった。中皮腫か否か判断できなかった原因として、腫瘍組織が十分に採取されていないあるいは免疫組織化学染色が行われていないことが大きな要因であった。カテゴリー3の26例を中皮腫でないとすると誤診81例（21%）になり、病理標本等が不十分で判定困難であった19例も含めると100例（26%）が中皮腫ではなかったことになる。すなわち、中皮腫の確定診断例は全体の74%となる。

表2には性別による診断比較を示すが、判定困難であった19症例を除いた検討結果を示した。男性の胸膜中皮腫では264例中205例がカテゴリー4以上で全体の78%を占めた。また、腹膜も32例中28例（88%）はカテゴリー4以上で診断の妥当性が高かった。一方、女性では胸膜中皮腫42例中カテゴリー4以上で診断の妥当性が高い症例は29例（69%）のみであった。さらに、女性の腹膜中皮腫は18例あったが、診断カテゴリーが5であったのはわずか1例のみであり、カテゴリー4以上も23%のみであった。