

する方法がとられる。薬剤によって奏効率は変わらないといわれている。

#### 4. 手術療法

Performance status (PS) が 0 から 2 までで、IMIG の臨床病期で 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の完全摘出術の適応がある。

##### (1) 胸膜肺全摘術

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。しかし、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か月と報告されている。Sugarbakerら<sup>20)</sup>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(30~55Gy)の照射と化学療法を併用することで、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が良い症例が対象となる。

##### (2) 胸膜肺剥離術

肺から腫瘍を剥離して切除し、肺を温存する手術であるため、手術関連死亡率は2%以下と低い。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といわれている。そのため、局所再発率の頻度が高いが、生存期間は9~20か月と報告されている。

##### (3) 胸膜剥離術

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<sup>21)</sup>は、胸膜肺全摘術では2年生存率が29.7%、5年生存率が9.1%であるのに対して、胸膜肺剥離術・胸膜剥離術では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。胸膜切除術では胸膜肺剥離術と同様に局所再発の頻度が高い。

##### (4) その他

温熱療法、光線力学的療法、遺伝子治療が試みられているが、有意な効果は認められていない。そのため、高齢者を中心として、緩和医療を行い、疼痛を軽減する治療法が行われているが、予後は不良である。

## アスベスト曝露による悪性中皮腫の世界と日本の展望

現在のデータから予測するとヨーロッパでは今後20年で死亡数が2倍になり、2018年までには患者数が9,000人に上ると予測されている<sup>22)</sup>。イギリスでは過去のアスベスト使用量から、悪性中皮腫の死亡者数は2020年にピークとなり、男性の胸膜中皮腫死亡者数を2,700から3,300人と予想し、それ以降は年間2,300人へと減少すると報告している<sup>23)</sup>。一方、オーストラリアでは、1945年から2000年までに6,329人が悪性中皮腫で死亡しているが、これから2020年までに11,000人の悪性中皮腫死亡が予想されると報告している。最近まで、アスベスト使用量が多かった日本や、現在でもアスベストを使用している中国をはじめとするアジアおよび南アメリカ諸国では、現在悪性中皮腫症例数は少ないが、今後死亡者数の増加が予測されている。一方、アスベスト対策が早かったアメリカではすでに死亡者数のピークを迎えており、今後の悪性中皮腫死亡数の減少が予想されている。

また、Murayamaらによる日本における胸膜中皮腫の死亡者数将来予測によると、2000年から2039年までの男性の胸膜中皮腫による死亡は101,400人に及び、1990~1999年までの死亡者数の21倍に達し、2030~2034年にピークに達するとしている<sup>24)</sup>。

わが国のアスベスト輸入量は、1950年から急増し、1974年の35.2万トンとピークを迎えた後漸減したが、その使用量は少なくない。一方、われわれが調査を行った2003年の悪性中皮腫死亡例の追跡調査においては、上述のようにアスベスト曝露から悪性中皮腫発生までの潜伏期間の中央値は43年であった。また、全国労災病院で2000年から2005年までに診断および治療を行った132例においても43年であったことから<sup>25)</sup>、日本のアスベスト曝露による悪性中皮腫の発生は、おおむね40年であることが判明した。その現状を考慮すれば、アスベストの輸入が20万トン以上であったのが1960年から1995年までであることから、今後約30年間には悪性中皮腫の発生が増加することが予想される。

## アスベスト曝露と悪性中皮腫の 日本での現状

2006年現在、日本では悪性中皮腫と診断されると1年以上の職業性アスベスト曝露があれば労災補償を受けることができる。一方、職業性曝露がなくても、アスベスト新法で救済されるかのどちらかであり、治療に対する補助と療養費用が受けられることになっている。そのため、悪性中皮腫であるかどうかに対する診断精度が要求される。各医療機関の医師に対しては、悪性中皮腫の画像所見とともに病理組織学的に免疫染色等により確定診断するためのhow toを広める研修会も始まっており、今後診断精度が向上するものと期待している。2005年の人口動態統計から悪性中皮腫死亡数が953例から911例へと約40例減少した。その内容では胸膜中皮腫はほぼ同様であるのに反して、腹膜中皮腫が約40例減少している理由の一つとして、女性の卵巣がんは腹膜中皮腫との鑑別が難しく、過去に卵巣がんを腹膜中皮腫と診断していたことが推察される。

今後、悪性中皮腫の臨床・病理学的な確かな診断とアスベスト曝露の詳細な問診が必要かつ重要であることには間違いない。

### 文 献

- 1) Concensus report. Asbestos, Asbestosis, and cancer. The Helsinki criteria for diagnosis and attribution. *Scand J Work Environ Health* 1997 ; 23 : 311.
- 2) Morinaga K, Kishimoto T, Sakatani M, et al. Asbestos-related lung cancer and mesothelioma in Japan. *In Health* 2001 ; 39 : 65.
- 3) Wagner JC, Sleggs CA, Marchand P. Diffuse pleural mesothelioma and asbestos exposure in the North Western Cape Province. *Br J Ind Med* 1960 ; 17 : 171.
- 4) McDonald AD, McDonald JC. Epidemiology of malignant mesothelioma. In : Antman K, Aisner J, editors. *Asbestos-related Malignancy*. Orland : Grune and Stratton ; 1987. p. 31.
- 5) Klekowski D, Nelson G, Ree D. Risk of mesothelioma from exposure to crocidolite asbestos : a 1995 update of a South Africa mortality study. *Occup Environ Med* 2000 ; 57 : 563.
- 6) Berry G, Newhouse MI, Wagner JC. Mortality from all cancers of asbestos factory workers in east London 1933-1980. *Occup Environ Med* 2000 ; 57 : 563.
- 7) 岸本卓巳, 玄馬顕一. 平成17年度厚生労働科学特別研究. 中皮腫と職業性石棉曝露に関する研究報告書. 2006. p. 13.
- 8) 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.
- 9) Kobashi Y, Matsushima T, Irei T. Clinicopathological analysis of lung cancer resembling malignant mesothelioma. *Respirology* 2005 ; 10 : 660.
- 10) Rusch VW. A proposed new international TNM staging system for malignant pleural mesothelioma. From the International Mesothelioma Interest Group *Chest* 1995 ; 108 : 1122.
- 11) 井内康輝. 中皮腫 In : 森永謙二・編. 職業性石棉ばく露と石棉関連疾患—基礎知識と労災補償—. 東京 : 三信図書 ; 2005. p. 243.
- 12) Ordóñez NG. The immunohistochemical diagnosis of mesothelioma. A comparative study of epithelioid mesothelioma and lung adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol* 2003 ; 27 : 1031.
- 13) 武島幸男, 櫛谷桂, Amatya VJ, ほか. 胸膜中皮腫の病理. *Mebio* 2006 ; 23 : 42.
- 14) Lucas DR, Pass HI, Madan SK, et al. Sarcomatoid mesothelioma and its histological mimics : a comparative immunohistochemical study. *Histopathology* 2003 ; 42 : 270.
- 15) 井内康輝. 中皮腫の病理組織学的な解析. 平成17年度厚生労働科学特別研究. 中皮腫と職業性石棉曝露に関する研究報告書. 2006. p. 33.
- 16) Byrne MJ, Davidson JA, Musk AW, et al. Cisplatin and gemcitabine treatment for malignant mesothelioma : A phase II study. *J Clin Oncol* 1999 ; 17 : 25.
- 17) Vogelzang NJ, Rushoven JJ, Symanowski J, 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.

- 18) Sugarbaker PH, Acherman YIZ, Gonzalez-Moreno S, et al. Diagnosis and treatment of peritoneal mesothelioma : The Washington Cancer Institute Experience. *Semin Oncol* 2002 ; 29 : 51.
- 19) Govindan R, Kratze RA, Herndon JE, et al. Gefitinib in patients with malignant mesothelioma : A phase II study by the Cancer and Leukemia Group B. *Clin Cancer Res* 2005 ; 11 : 2300.
- 20) Sugarbaker DJ, Jaklitsch MT, Bueno R, et al. Prevention, early detection, and management of complications after 328 consecutive extrapleural pneumonectomies. *J Thrac Cardiovasc Surg* 2004 ; 128 : 138.
- 21) Rusch VW, Venkattrman ES. Important prognostic factors in patients with malignant pleural mesothelioma, managed surgically. *Ann Thoracic Surg* 1999 ; 68 : 1799.
- 22) Peto J, Decarli A, Vecchia CL, et al. The European mesothelioma epidemic. *Br J Cancer* 1999 ; 79 : 666.
- 23) Peto J, Hodgson JT, Marthew FE, et al. Continuing increase in mesothelioma mortality in Britain. *Lancet* 1995 ; 345 : 535.
- 24) Murayama T, Takahashi K, Natori H, 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.
- 25) 岸本卓巳, 木村清延, 宇佐美郁治, ほか. 我が国における中皮腫の臨床像—労働者健康福祉機構・労災病院グループ自験症例132例のまとめ, 石綿曝露によって発生する肺がんと中皮腫に関する研究報告書. 2006. p. 6.

\* \* \*

## 特集 中皮腫の現況と動向

# 胸膜中皮腫の臨床像\*

岸本卓巳\*\*

**Key Words**: hyaluronic acid, pleomorphic carcinoma of lung, pleural effusion, chest pain, exertional dyspnea

### 胸膜中皮腫の臨床所見

中皮腫の発生部位では約80%が胸膜で、腹膜は約20%であり、心膜と精巣鞘膜は合わせてもわずかであると報告されている。性別では男性が多く、1999~2001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>1)</sup>。発症年齢は50~70歳代が多く、60歳代にピークがある。臨床的には胸水を伴う場合が多く、80%以上に滲出性の胸水を伴うと報告されている。胸膜中皮腫では胸痛と呼吸困難を主訴とする場合が多く、次に咳、発熱である。胸痛の特徴は持続的で、限局しない痛みであり、胸痛を主訴とする場合には近接する周囲の組織臓器への浸潤がある場合が多く、予後不良の兆候とされる<sup>2)</sup>。その他原因不明の発熱があること、男性であること、非上皮型の組織型であること、白血球数増加、血小板数増加などが予後不良の因子である。

一方、健康診断や他疾患治療中に胸部X線写真で胸水を指摘され、無症状で精密検査を行われ確定診断される場合も少なくない。

### 臨床診断の要点

#### 1. 画像の特徴

胸部CTによる胸膜中皮腫像で、頻度が多いのは多発小結節状あるいは辺縁不整な胸膜肥厚像で、肺を胸壁側から圧迫する像を呈し、80%以上では胸水を伴う。

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こともあり、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、はじめて胸膜中皮腫と診断されている場合もある。胸膜ブランクとの鑑別には造影効果が重要で、胸膜肥厚が造影される場合には、中皮腫を疑う必要がある。また、頻度は少ないが限局性腫瘤形成型を呈する場合もある。しかし、あくまでも胸膜腫瘍の形態をとり、pleomorphic型肺癌(肺がん肉腫)とは画像上異なる。

一方、MRIでは腫瘍はT1強調像で低信号、T2強調像で中等度信号を示し、stagingに際しては有用である。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認められる。また、縦隔浸潤、経横隔膜進展の除外に縦隔脂肪層あるいは腹腔臓器脂肪層が保たれていることが重要なポイントとなるので、注意して読影しておく。腫瘍性病変と炎症性胸膜肥厚の鑑別あるいはリンパ節や遠隔転移の検出にはFDG-PET<sup>3)</sup>が有

\* Clinical features of malignant pleural mesothelioma.

\*\* Takumi KISHIMOTO, M.D., Ph.D.: 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〔〒702-8055 岡山市築港緑町1-10-25〕; Research Center for asbestos-related diseases, Okayama Rosai Hospital, Okayama 702-8055, JAPAN

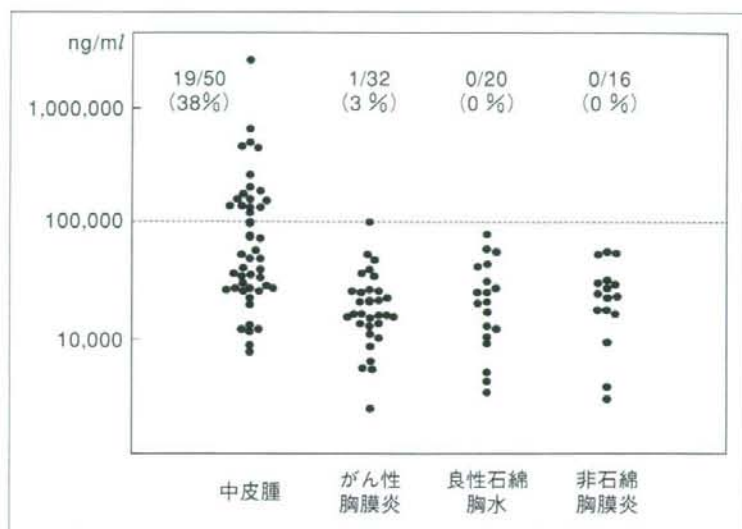


図1 疾患別の胸水中ヒアルロン酸値の比較

用である。しかし、N2リンパ節の陽性率は低く<sup>4)</sup>、また、感度89%、特異度71%であるため、false positiveが多いことも事実である。石綿肺やびまん性胸膜肥厚などの石綿関連良性疾患を有する症例では、腹膜中皮腫のリスクは高くなるが、胸膜中皮腫ではリスクにならないという報告もある<sup>5)</sup>。

## 2. 胸水検査とマーカー

胸膜中皮腫の胸水の性状は滲出性であるが、血性であることはむしろ少なく、淡黄色である場合が多い。胸水検査で胸膜中皮腫の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cut-off値を100,000ng/mlとした場合、三浦は感度62%、特異度98%と診断価値が高いと報告している<sup>2)</sup>。われわれの検査結果では、胸膜中皮腫であると診断した50例中19例(38%)が100,000ng/ml以上であった。一方、がん性胸膜炎では32例中1例(3%)のみで、中咽頭がん胸膜転移の症例であった。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100,000ng/ml以下であった(図1)。

また、胸水中CEAは上昇しないのが悪性中皮腫の特徴であり、CEAのcut-off値を5.0ng/mlとした場合3.1%の感度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がんを考慮すべきである<sup>6)</sup>。また、胸水adenine deami-

nase (ADA) はときに50IU/l以上になる場合があり、結核性胸膜炎との鑑別が問題になることがあるので、注意を要する。

Hirakiら<sup>7)</sup>は胸膜中皮腫7例の胸水中オステオポンチンが22,692ng/mlと高値を示し、11,436ng/mlをcut-off値とした場合に非悪性疾患の胸水と比較して、感度が100%、特異度が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。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、中皮腫と反応性増殖との鑑別にはならないとの報告もあり、良性石綿胸水との鑑別が必要である<sup>8)</sup>。

胸水中SMRPについては、cut-off値を10.4nmol/lにすると感度(76.7%)および特異度(76.2%)がよく、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>9)</sup>している。また、胸水中可溶性receptor-binding cancer antigen expressed on Siso cells (RCAS1)は平均2.18U/mlで、肺がん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>10)</sup>。Carlettiらは乳がん関連抗原であるhuman mammaglobinが胸膜中皮腫胸水中に23%存在し、新たな胸水中皮腫マーカーになる可能性があるとして報告している<sup>11)</sup>。胸水中のマーカーとして、ヒアルロン酸、CEAは従来から検討されているが、その他のマーカーについては今後の課題である。

表1 胸膜中皮腫のTMN分類(IMIG, 1995)

T: 原発腫瘍

T1: 臓側胸膜の腫瘍の有無により亜分類  
 T1a: 同側壁側胸膜(縦隔胸膜, 横隔胸膜を含む)に腫瘍が局限しているもの  
 T1b: 同側壁側胸膜に腫瘍があり, 同側の臓側胸膜にも腫瘍の散布巣が認められるもの

T2: 同側胸膜(壁側および臓側)に腫瘍があり, 浸潤範囲が下記のもの  
 ①横隔膜筋層浸潤, ②臓側胸膜全体(葉間胸膜を含む), ③胸膜直下肺実質

T3: 局所進行状態であるが, 切除可能なもので, すべての臓側胸膜に主要が進展し, 以下のいずれかが認められる  
 ①胸内筋層浸潤, ②縦隔脂肪層浸潤, ③完全に切除可能な胸壁軟部組織の孤立性進展腫瘍巣  
 ④非貫通性心膜浸潤

T4: 切除不能局所進行状態であり, すべての臓側胸膜に腫瘍が進展し, 以下のいずれかが認められるもの  
 ①胸壁へのびまん性浸潤または胸壁の多発性腫瘍巣(肋骨破壊の有無は問わない)  
 ②経横隔膜的腹腔浸潤, ③対側胸膜への直接浸潤, ④縦隔臓器浸潤, ⑤脊椎浸潤  
 ⑥心膜腔内への浸潤または臓側心膜浸潤(心嚢液の有無は問わない)

N: 所属リンパ節  
 Nx: 所属リンパ節が判定できない  
 N0: 所属リンパ節に転移がない  
 N1: 同側気管支周囲または同側肺門リンパ節転移  
 N2: 気管分岐, 同側縦隔, または同側内胸リンパ節転移  
 N3: 対側縦隔, 対側内胸リンパ節, 同側または対側鎖骨上リンパ節

M: 遠隔転移  
 Mx: 遠隔転移が判定できない  
 M0: 遠隔転移がない  
 M1: 遠隔転移がある

表2 臨床病期分類(IMIG, 1995)

Stage I			
Stage I a	T1a	N0	M0
Stage I b	T1b	N0	M0
Stage II			
Stage II	T2	N0	M0
Stage III			
Stage III	any T3	Any N1, 2	M0
Stage IV			
Stage IV	any T4	Any N3	M1

### 3. 確定診断における細胞診の意義

胸膜中皮腫における胸水細胞診での診断率は33~84%である。典型的なまじりも様の腫瘍細胞を検出した場合には診断的な価値が大きいが、通常、上皮型中皮腫と腺がんの鑑別が必要になる。中皮細胞マーカーとしてはcalretinin, cytokeratin5/6, D2-40, 腺がんマーカーとしてはCEA, MOC-31, Ber EP4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るが、D2-40は今後の評価が期待される<sup>12)</sup>。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をもつため、肺腺がんなど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) が使用されている。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と報告されている<sup>13)</sup>。

細胞診での診断率は組織型と関係が深く、上皮型あるいは二相性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。肺腺がん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。胸水ヒアルロン酸が30,000ng/ml以上であると細胞診による中皮腫の正診率の感度が48%から71~91%に上がると報告されている<sup>14)</sup>。

### 4. 確定診断のための腫瘍組織生検法

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86%で有用である。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94%と報告されている<sup>15)</sup>。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よいことが報告されているが、組織標本が小

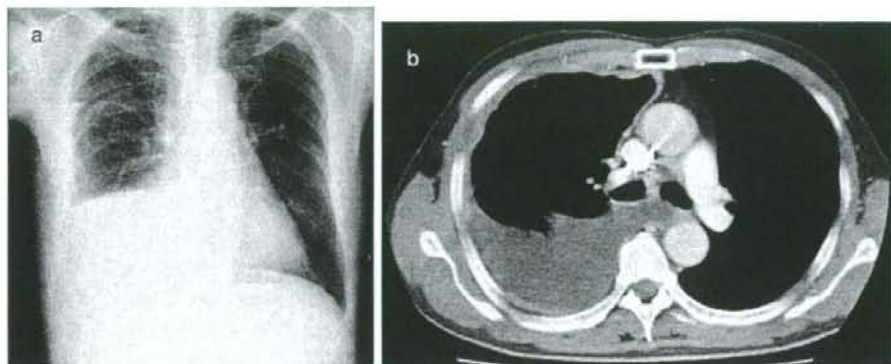


図2 症例1の初診時の胸部画像

初診時胸部X線正面像(a)で、右胸水貯留のみを認める。また、胸部CT像(b)では右胸水貯留と縦隔側から前胸壁にかけての胸膜肥厚像を認める。

さく、腫瘍の全層が採取されていない場合には反応性中皮細胞すなわち、線維性胸膜炎との鑑別が難しい場合もある<sup>16)</sup>。胸腔鏡下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が、内視鏡的にまったく異常を認めない場合もあるので、その際にはなるべく全層性生検が行われるようにすべきである。一方、開胸生検では十分に観察し組織も分量を採取できるため診断率がほぼ100%であるとも報告されている。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率が22%あるため、検査後の放射線照射などの対応が必要である。

### 胸膜中皮腫の進展様式

胸膜中皮腫の初発部位は壁側胸膜と考えられている。壁側胸膜に発生した中皮腫は中皮表層あるいは中皮下を進展する。壁側胸膜に腫瘍が限局する場合をInternational Mesothelioma Interest Group (IMIG)分類<sup>17)</sup>(表1)ではT1aとする。腫瘍はやがて臓側胸膜に進展する(T1b)。そして、腫瘍は葉間胸膜を含む臓側胸膜から胸膜直下の肺に浸潤する(T2)。この段階までの胸膜中皮腫症例は胸水貯留をきっかけとして診断される症例が多い。そして、遠隔転移やリンパ節転移がない場合には、IMIGのStage分類(表2)でStage II以下であり、70歳以下で、PSが0または1の

症例では治療として、胸膜肺全摘術の適応がある。腫瘍はさらに深達性に進展し、胸壁脂肪層、横隔膜脂肪層、筋層のみならず、胸郭内筋膜や縦隔脂肪層あるいは心膜(T3)に浸潤する。このような進展をした場合に、手術により切除可能である範囲の進展ならT3で、切除不可能となればT4と判定する。一方、胸膜中皮腫のリンパ節転移は手術適応を狭める因子であり、同側気管支周囲や肺門リンパ節転移(N1)であってもStage IIIとなり、手術適応が難しくなる。なぜなら、N因子が陽性である場合に肺胸膜全摘術を行っても再発率が高いからである。胸腔内リンパ節に転移のある症例は約40%であるといわれるが、剖検ではリンパ節転移は約70%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低くなく、脳転移も報告されている。

### 胸膜中皮腫の臨床像と経過

症例1は60歳代男性で、内装工事を38年間行っており、石綿ばく露歴を有する。労作時呼吸困難で発症し、2か月後に岡山労災病院を受診した。初診時の胸部X線写真では右胸水貯留(図2-a)、胸部CTにて縦隔側と前胸壁の胸膜肥厚を示した(図2-b)。石綿ばく露歴があるため、胸膜中皮腫を疑い局所麻酔下胸腔鏡を施行した。肉眼所見では顆粒状の隆起病変を認め(図3)、胸膜生検にて、上皮型胸膜中皮腫の臨床病期Stage I (cT1N0M0)と診断したため、右胸膜肺全摘術



図3 症例1の胸腔鏡肉眼所見  
局所麻酔下胸腔鏡所見では顆粒状の隆起病変を認め、胸膜生検で上皮型中皮腫であると診断された。

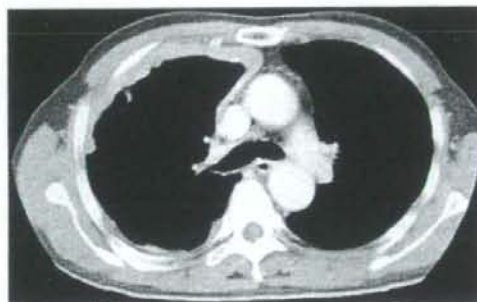


図4 症例1の初診後1か月目の胸部CT画像  
初診後1か月目の胸部CT画像所見では、胸水は消失しているが、縦隔側から前胸壁の胸膜肥厚は顕著となり、腫瘍性肥厚像であると診断できる。

をすすめたが、拒否して退院した。しかし、わずか1か月後の胸部CTでは胸膜肥厚は顕著となり、著明な病状の進展が示唆された(図4)。そこで、手術適応は現時点が限界であると説明したところ手術を受け入れ、即刻同手術を施行した。術後診断では一部で肺に浸潤していたが、Stage II (pT2N0M0)であり、放射線あるいは化学療法を加えずに経過を観察し、臨床経過は良好であった。術後24か月目に嚥下障害を訴え、胸部CTにて、傍食道部縦隔に再発を確認した(図5)。そのため、CDDP+ALIMTA併用療法を行ったが、stable disease (SD)であり、肺炎を合併して術後34か月目に死亡した。胸膜肺全摘出術後の



図5 術後再発時の胸部CT画像  
胸膜肺全摘出後、中皮腫再発時の胸部CTでは、傍食道縦隔に腫瘤形成を認めた。

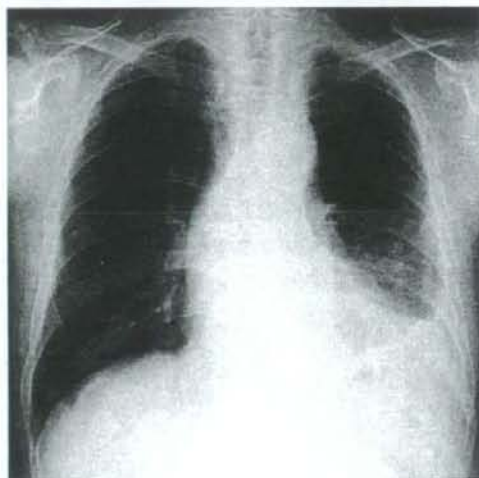


図6 症例2の初診時の胸部画像  
胸部X線正面像では左胸水貯留像を認める。

問題点は縦隔を含む原発部位への局所再発の頻度が高いことである。

症例2は60歳代男性で、造船所の職装作業を37年間行っており、石綿ばく露歴を有する。自覚症状はなく、石綿健康診断の際に胸部X線写真で、左胸水貯留(図6)を指摘されたため、紹介された。胸部CTでは胸膜の腫瘍性肥厚像を認め(図7-a, b)、胸腔鏡下胸膜生検で、上皮型胸膜中皮腫と診断された[Stage III (cT3N0M0)]。そのため、CDDP+ALIMTA併用療法を6コース施行し、効果(PR)が認められた。しかし、診断後14か月目に、心膜への直接浸潤による心不全により死亡した(図8-a, b)。心膜浸潤による心嚢水の貯留に対する処置は効果が得られにくく、予後不良の兆候である。



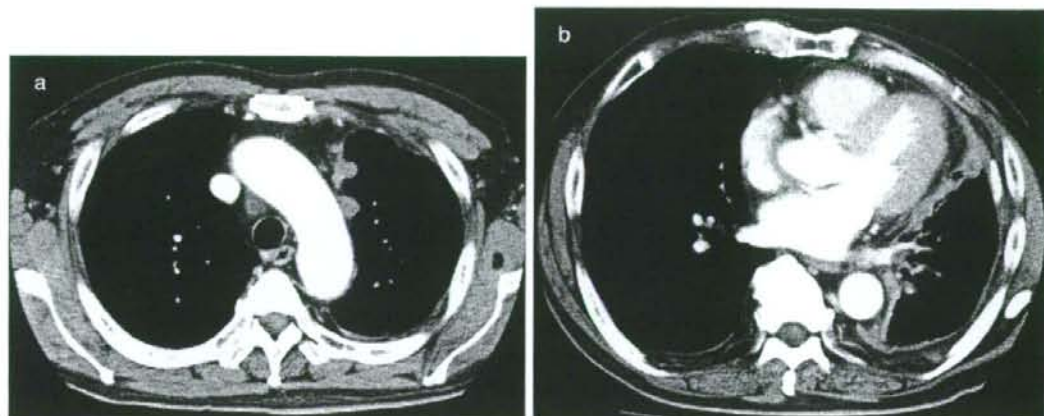


図7 症例2の初診時の胸部CT画像

左上部縦隔側胸膜にはわずかな小結節状の腫瘤病変(a)が認められるだけであるが、下部胸膜の病変は心膜を含む縦隔への浸潤を示唆する病変(b)である。

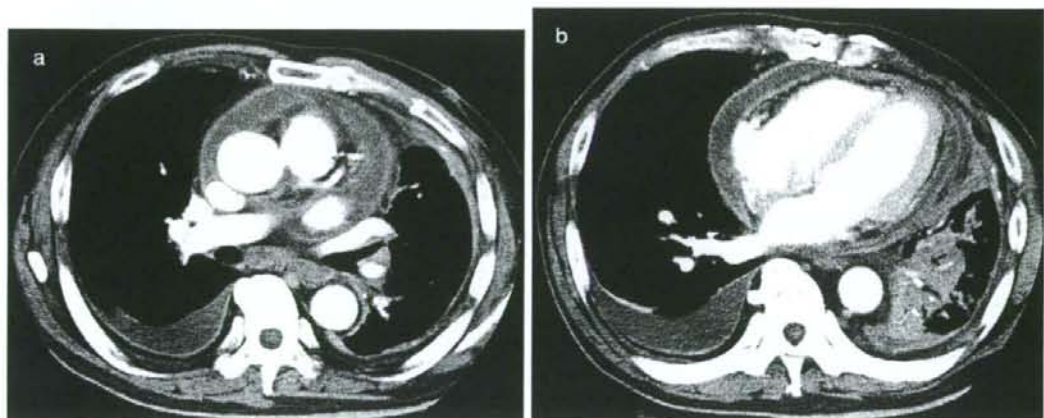


図8 症例2の心膜浸潤時の胸部CT画像

経過観察中に胸部CT上、腫瘍の心膜浸潤により、心嚢液貯留が認められるとともに、右胸水と左下肺の無気肺像を認める(a, b)。

症例3は50歳代男性で、電気工事を22年間行っており、石綿ばく露歴を有する。胸痛を主訴として発症した。他院で胸腔鏡下胸膜生検を行ったが、非特異的胸膜肥厚との診断であり、びまん性胸膜肥厚として経過観察されていた。しかし、胸痛が持続するため岡山労災病院を紹介された。胸部画像上は左胸膜のびまん性腫瘍性胸膜肥厚像を呈しており、胸水を認めなかった。典型的な胸膜中皮腫の像(図9-a, b)であったため、再度胸腔鏡下胸膜生検を行い、二相型胸膜中皮腫と診断した。胸膜病変の進展は緩徐であったが、腹膜腔への進展が速く(図10-a, b)、イレ

ウスにより死亡した。剖検では、腫瘍は左胸膜から腹膜に浸潤し、腹腔内はほとんど腫瘍に置換されていた。二相型胸膜中皮腫であった。腹膜浸潤の腫瘍組織像は肉腫型で、CDDP+ALIMTA併用療法が無効であり、診断から2か月で死亡に至った。

以上のように、胸膜中皮腫の大半は臨床経過が速く、腫瘍の進展による呼吸面積の低下、心膜浸潤や腹腔内進展を起こして死亡に至る。

2003年の全国における胸膜中皮腫死亡者の追跡調査で、臨床病理学的に胸膜中皮腫であると確定診断した158例の予後は中央値8.2か月であっ

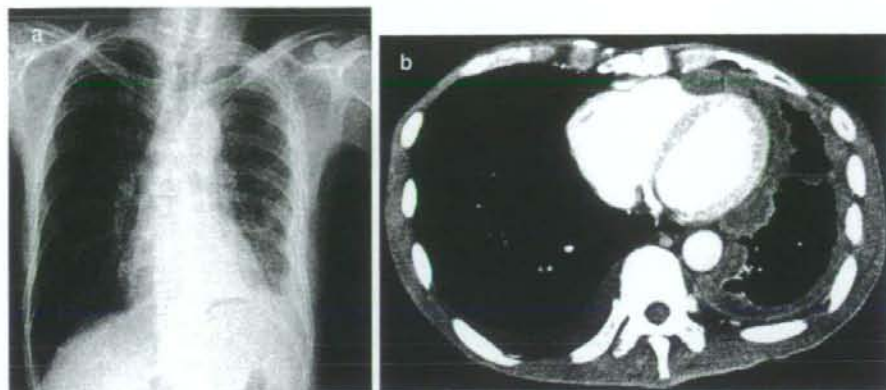


図9 症例3の初診時の胸部画像

初診時胸部X線所見では左下部胸壁の胸膜肥厚像を認める(a)、胸部CT上ではびまん性の不整な胸膜肥厚像(b)を認める。

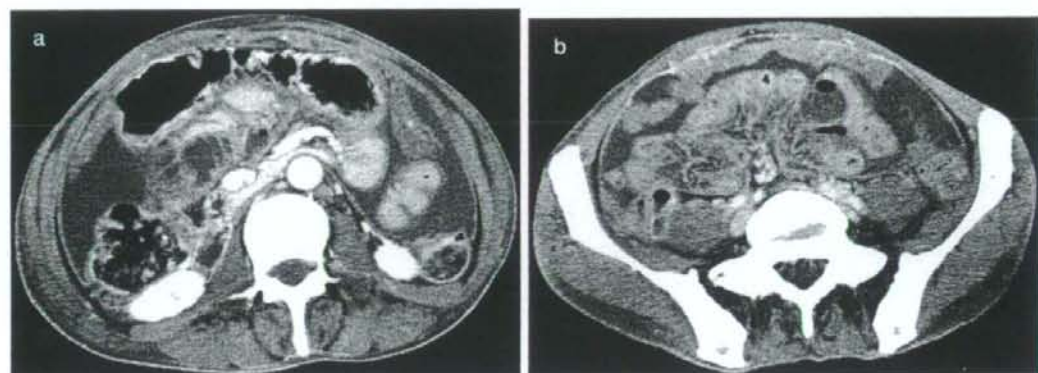


図10 腹膜播種時の腹部CT画像

病変が進展し、腹膜播種をきたした際の腹部CT像では腹水貯留とびまん性の腹膜肥厚像を認める(a, b)。

た。治療別では、手術症例では11.4か月、化学療法を行った症例では8.8か月、対症療法だけの症例では4.8か月であり、予後不良な疾患であることを確認できた<sup>18)</sup>。

## 文 献

- 1) Bang KM, Pinheiro GA, Wood JM, et al. Malignant mesothelioma mortality in the United States, 1999-2001. *Int J Occup Environ Health* 2006; 12: 9.
- 2) 三浦博太郎. 第3章, 第3節. 中皮腫—臨床. 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. 184.
- 3) Bénard F, Sterman D, Smith RJ, et al. Metabolic imaging of malignant pleural mesothelioma with fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Chest* 1998; 114: 713.
- 4) Flores RM, Akhurst T, Gonen M, et al. Positron emission tomography defines metastatic disease but not locoregional disease in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 126: 11.
- 5) Reid A, de Klerk N, 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.
- 6) 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.
- 7) Hiraki A, Aoe K, Ueoka H. Asbestos exposure and serum osteopontin. *N Engl J Med* 2006 ; 354 : 304.
  - 8) Tigrani DY, Weydert JA. Immunohistochemical expression of osteopontin in epithelioid mesotheliomas and reactive mesothelial proliferations. *Am J Clin Pathol* 2007 ; 127 : 580.
  - 9) 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* 2006 ; 173 : 1155.
  - 10) 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.
  - 11) 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.
  - 12) Saad RS, Lindner JL, Lin X, et al. The diagnostic utility of D2-40 for malignant mesothelioma versus pulmonary carcinoma with pleural involvement. *Diagn Cytopathol* 2006 ; 34 : 801.
  - 13) Saad RS, Cho P, Liu YL, et al. The value of epithelial membrane antigen expression in separating benign mesothelial proliferation from malignant mesothelioma : a comparative study. *Diagn Cytopathol* 2005 ; 32 : 156.
  - 14) Welker L, Müller M, Holz O, et al. Cytological diagnosis of malignant mesothelioma -improvement by additional analysis of hyaluronic acid in pleural effusions. *Virchows Arch* 2007 ; 450 : 455.
  - 15) Agarwal PP, Seely JM, Matzinger FR, et al. Pleural mesothelioma : sensitivity and incidence of needle track seeding after image-guided biopsy versus surgical biopsy. *Radiology* 2006 ; 241 : 589.
  - 16) Sakuraba M, Masuda K, Hebisawa A, et al. Diagnostic value of thoracoscopic pleural biopsy for pleurisy under local anaesthesia. *ANZ J Surg* 2006 ; 76 : 722.
  - 17) Rusch VW. A proposed new international TNM staging system for malignant pleural mesothelioma. From the International Mesothelioma Interest Group. *Chest* 1995 ; 108 : 1122.
  - 18) 玄馬顕一, 岸本卓巳. 中皮腫と職業性石綿ばく露に関する研究. In : 平成17年度厚生労働科学特別研究報告書. 2006. p. 13.

\* \* \*

胸膜中皮腫の臨床像

岸本卓巳

日本胸部臨床  
第65巻7月号別刷  
克誠堂出版株式会社

## 胸膜中皮腫の臨床像

岸本卓巳\*

## 要 旨

胸膜中皮腫の初発症状としては胸痛と息切れが最も多い。約80%に胸水を伴うが、早期病変では胸水貯留のみで、画像上腫瘍性胸膜肥厚像を認めない場合もあるので注意を要する。病状の進展形式は、胸膜に沿って浸潤する場合が多く、近接する肺、胸壁、横隔膜から腹腔内に進展するケースが多いが、リンパ行性あるいは血行性に遠隔転移をする場合も少なくない。胸水中のヒアルロン酸が10万ng/ml以上の場合には診断的価値があるが、これ以下でも中皮腫である場合は少なくない。胸水細胞診や針生検では診断率が低いため、診断率が最もよい胸腔鏡あるいは開胸術を行って、肉眼的に異常所見を呈している部位を確実に生検すべきである。臨床予後では、高齢である、非上皮型である、貧血がある、体重減少がある、発熱がある、白血球数・血小板数増加などが予後不良因子である。

Key words: 呼吸困難, 胸痛, 胸水, ヒアルロン酸, 胸腔鏡下生検/dyspnea, chest pain, pleural effusion, hyaluronic acid, video-assisted thoracoscopic surgery

## 1 はじめに

中皮腫とは胸腔、心膜腔、腹腔、精巣鞘膜腔の閉鎖された体腔表面を覆う中皮細胞から発生する悪性腫瘍である。発生部位別頻度では胸膜>腹膜>心膜>精巣鞘膜の順である。胸膜原発が約80%で、腹膜が約20%、心膜が1%程度、精巣鞘膜はまれである。壁側および臓側の体腔表面を発生し、滲出液の貯留が起こる。胸膜中皮腫の場合胸水貯留例が約80%を占める。その他の20%は腫瘤形成型を中心として、不規則なびまん性胸膜肥厚を

呈する型である。一方で、腫瘍は深達性にも発生し、中皮下に浸潤する。腫瘍は、浸潤性増殖を特徴とする。浸潤性に胸水を伴いながら、縦隔臓器、腹腔、脊椎を巻き込む進展が一般的である。一方で、リンパ節転移や血行性転移もまれではない。遠隔転移は血行性転移として肝臓や副腎などのほか、脳や脾臓転移も報告されている。

## 2 臨床所見

胸膜中皮腫の初発症状として最も多いのは息切れで、胸痛、咳、発熱の順である。一

Clinical Features of Pleural Mesothelioma

Takumi KISHIMOTO\*

\* Department of Internal medicine, Okayama Rosai Hospital, Okayama

\* 岡山労災病院内科 (〒702-8055 岡山県岡山市築港緑町1-10-25)

方、検診で胸水貯留を指摘される場合も15%程度あり、無症状である場合も少なくない。そのため、胸部画像上に、胸膜腫瘍像あるいはびまん性胸膜肥厚像がない場合には原因不明の胸水あるいは結核性胸膜炎として治療されたり、無治療で経過観察されている場合も少なくない。胸水貯留は胸膜中皮腫のearly stageであると考えられているが、中皮腫の頻度が必ずしも高くないため、見落とされている可能性は大きい。臨床医は十分この事実を知っておく必要がある。

息切れの原因は、胸水貯留による呼吸面積の低下が原因であるが、腫瘍が増大して胸郭を占拠する場合も稀だがある。胸痛は持続性である場合が多く、疼痛コントロールが難しく、予後不良因子の1つになっている。

### 3 臨床検査所見

#### 1) 血清検査データ

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、カットオフ値を49.8 ng/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。

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40 kD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>2)</sup> は中皮腫症例の血清で87% (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>3)</sup> 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 と石綿曝露者30 ng/ml あるいは石綿曝露のない健常者20 ng/ml 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%で特異度が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、62.4 ng/ml をカットオフにした場合、感度が84.6%で、特異度が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。

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。

#### 2) 体腔液検査データ

胸水は原則的に滲出液であり、血性である場合は40%以下で、黄色透明である場合の方が多い。胸水中CEAは陰性であることが特徴で、CEAのカットオフ値を5 ng/mlとした場合、中皮腫での陽性率は3.1%である。一方、CYFRA21-1が高値を示す場合があり、カットオフ値を41.9 ng/ml以上とした場合には感度が87.5%で、特異度が93.5%と報告されている<sup>4)</sup>。

一方、中皮腫細胞は発育進展に関与する細胞外マトリックスとしてヒアルロン酸を産生する。胸水中ヒアルロン酸値が100,000 ng

(100  $\mu$ g)/ml 以上であると感度が73~93%で、特異度が90~100%と診断価値が高い<sup>5)</sup>。ヒアルロン酸が多い場合には粘稠度が高い。しかし、これより低値であっても否定はできない。特に、肉腫型では高値を示さない場合が多い。

### 3) 細胞診

胸水細胞診での診断率は反応中皮細胞との鑑別が難しいため25~33%と低く、組織型が上皮型あるいは二相性の場合で、胸水貯留後間もない時期には陽性を示す場合が多いが、胸水が貯留して時間が経過した場合あるいは肉腫型での陽性率は低い。腫瘍細胞の出現様式は孤立散在性に出現する場合、マリモ状、乳頭状、球状の大型細胞集塊や平面的な小集塊を呈するなど多彩である。10核以上に及ぶ巨細胞の出現は中皮腫に特徴的である<sup>6)</sup>。細胞診における特徴的な所見は透過型電子顕微鏡における細長く、密な microvilli と明瞭な核小体をもつ細胞である。細胞診においてもセルブロック標本を作成して、組織診におけると同様にカルレチニン、低分子サイトケラチン(cytokeratin 5/6)、WT (wilms tumor)-1、トロンボモヂュリン、CEA などの免疫染色を行い、診断の正確性を期するべきである

### 4) 初診時の胸部画像所見

初診時に、胸部の孤立性腫瘤病変あるいは不整形の腫瘍性の胸膜肥厚像で来院する場合が多い。しかし、初診時には胸水のみで、胸膜肥厚等の異常所見を認めない場合も少なくない。胸水は胸膜中皮腫の早期病変であると言われているが、石綿曝露者の場合には良性

石綿胸水との鑑別が大変難しい。22例の胸水を17年間経過観察しても1例の中皮腫も発生しなかったとの報告<sup>7)</sup>あるいは12例の経過観察をして1例のみが9年目に中皮腫を発生したとの報告<sup>8)</sup>もある。一方、結核性胸膜炎あるいは原因不明の胸膜炎として、経過観察中に突然の胸痛や呼吸困難を主訴として再来した際に、中皮腫を疑わなければならない異常所見を呈している場合も少なくない。

### 5) 胸腔鏡所見

高部ら<sup>9)</sup>は中皮腫の胸腔鏡所見を隆起型と肥厚型に分類している。隆起型は壁側胸膜に腫瘤を確認できる型で、発赤のある隆起部を生検すれば診断可能がやさしい型で、腫瘍細胞が中皮表面を浸潤増殖している型である。一方、肥厚型は胸膜の肥厚が主体で、腫瘍細胞は中皮下を進展するため、生検場所が難しい。周囲とは色調が異なり、やや発赤している部位の生検を試みるとよい。

### 6) 組織診断方法

#### a. 針生検

針生検としては、①Cope針による胸膜生検がある。胸水貯留時に盲目的に胸膜生検を行う方法であるが、診断率が30%以下と極めて低い。②超音波またはCTガイド針生検は腫瘤形成時に行うが、腫瘍の厚みが薄い早期の中皮腫の診断は困難である。診断率は85%であり、Cope針での診断確率よりはよく、手技的に難しくないので試みるべき方法である。

#### b. 胸腔鏡下生検

胸腔鏡下生検には局所麻酔下に行うものと全身麻酔下に行う video-assisted thoracic

surgery (VATS) 生検がある。局所麻酔下胸腔鏡は低侵襲であり、内視鏡室やベッドサイドでも行える。しかし、胸水貯留がある場合で、生検は壁側胸膜に限られ、検体の大きさが VATS で得られるものに比べて小さいという問題点もある。腫瘍が壁側胸膜に局限しているか (T1a)、臓側胸膜に浸潤しているか (T1b) の鑑別には胸腔鏡による観察が必要である。一方、VATS は全身麻酔下に手術室で行うため、患者侵襲が大きい。重症患者には難しい場合があるが、直視下に異常所見を呈する部のかなり大きな組織を生検することが可能であり、確定診断に有用である。胸腔鏡下生検で得られた組織標本を用いた検査では、診断率が98%以上と高い<sup>10)</sup>。また、胸腔内観察の際に HRCT でも指摘できないような薄い胸膜ブランクを直接観察できるという利点もあるので、石綿曝露が疑われるような症例には胸膜ブランクの有無を観察して、もし存在するなら写真撮影をしておくといよい。中皮腫の組織診断による正確な診断には不可欠である。また、特にアスベスト曝露歴のある患者が胸水貯留を来した場合、胸膜の癒着が進むと胸膜面の観察が困難となるので、できるだけ早い時期の胸腔鏡検査が必要である。

## 7) 進展様式 (IMIG, 1995年による TMN 分類<sup>11)</sup>, 表 1)

胸膜中皮腫は壁側胸膜に初発し、中皮の表層に沿って、または中皮下に潜り込むように発育する。腫瘍が壁側胸膜に局限する場合は IMIG 分類の T1a で、臓側胸膜に進展している場合は T1b である。やがて腫瘍は葉間胸膜を含む臓側胸膜全体に広がり、胸膜直下

の肺実質にも浸潤する (T2)。壁側胸膜において、胸壁脂肪織・横隔膜脂肪層・筋層に浸潤する (T2) さらには、胸郭内筋膜、縦隔脂肪織、心膜 (非貫通性) 等への浸潤が起こる (T3)。浸潤があっても手術可能であれば T3 であるが、それ以上の局所進展で臓器浸潤のため手術が不可能になると T4 である。胸腔内諸臓器に浸潤すると、嚥下困難、嘔声、ホルネル症候群や上大静脈症候群を来す。横隔膜から腹腔内への浸潤については、以前稀であると言われたこともあるが、進展例では腹腔浸潤により、腹水を呈する症例も少なくない。そのため、腸管への浸潤により、イレウスなど腸閉塞を来す場合には手術も必要になる。

一方、リンパ節転移では、所属リンパ節転移は N1 であり、手術の適応が難しい stage III となる。また、肺門リンパ節転移と縦隔リンパ節転移は N2 であり、対側のリンパ節転移は N3 である。

## 8) 鑑別診断

### a. 原発性肺癌

肺腺癌の胸水の場合には細胞診で陽性を示す場合が多く、組織診断においては免疫組織化学で鑑別可能である。中皮腫に極めて類似した進展形式を示す pseudomesotheliomatous adenocarcinoma は画像上中皮腫に類似するため、組織診断を行わないと鑑別が難しい。

### b. 良性石綿胸水

胸部画像において腫瘍を示唆する胸膜の肥厚や腫瘤性病変がない場合、鑑別が最も難しいため、胸腔鏡による肉眼的な観察が必要である。胸水が自然経過で消失する場合も多い



表 1 胸膜中皮腫の TNM 分類

T 1: 原発腫瘍			
T 1: 臓側胸膜の腫瘍有無により亜分類			
T 1 a: 同側壁側胸膜 (縦隔胸膜, 横隔胸膜を含む) に腫瘍が限局しているもの			
T 1 b: 同側壁側胸膜に腫瘍があり, 同側の臓側胸膜にも腫瘍の散布巣が認められるもの			
T 2: 同側胸膜 (壁側および臓側) に 腫瘍があり, 浸潤範囲が下記のもの			
<ul style="list-style-type: none"> <li>・横隔膜筋層浸潤</li> <li>・臓側胸膜全体 (葉間胸膜を含む)</li> <li>・胸膜直下肺実質</li> </ul>			
T 3: 局所進行状態であるが切除可能なもので, すべての臓側胸膜に腫瘍が進展し, 以下が認められる			
<ul style="list-style-type: none"> <li>・胸内筋膜浸潤</li> <li>・縦隔脂肪織浸潤</li> <li>・完全に切除可能な胸壁軟部組織の孤立性進展腫瘍巣</li> <li>・非貫通性心膜浸潤</li> </ul>			
T 4: 切除不能局所進行状態であり, すべての臓側胸膜に腫瘍が進展し, 以下のいずれかが認められるもの			
<ul style="list-style-type: none"> <li>・胸壁へのびまん性浸潤または胸壁の多発性腫瘍巣 (肋骨破壊の有無は問わない)</li> <li>・経横隔膜的腹腔浸潤</li> <li>・対側胸膜への直接浸潤</li> <li>・縦隔臓器浸潤</li> <li>・脊椎浸潤</li> <li>・心膜腔内への浸潤または臓側心膜浸潤 (心嚢液の有無は問わない)</li> </ul>			
N: 所属リンパ節			
Nx: 所属リンパ節が判定できない			
N 0: 所属リンパ節に転移がない			
N 1: 同側気管支周囲または同側肺門リンパ節転移			
N 2: 気管分岐部, 同側縦隔, または同側内胸リンパ節転移			
N 3: 対側縦隔, 対側内胸リンパ節, 同側または対側鎖骨上リンパ節			
M: 遠隔転移			
Mx: 遠隔転移が判定できない			
N 0: 遠隔転移がない			
N 1: 遠隔転移がある			
胸膜中皮腫臨床病期分類 (IMIG, 1995)			
Stage I			
Stage I a	T 1 a	NO	MO
Stage I b	T 1 b	NO	MO
Stage II	T 2	NO	MO
Stage III	any T 3		MO
		any N 1, N 2	MO
Stage IV	any T 4		
		any N 3	
			M 1

ため, 中皮腫ではないと診断したところ, 1~3 年以内に腫瘍性病変が出現して, 中皮腫であった症例をわれわれも 5 例経験してい

る。胸水が自然消失したから中皮腫ではなかったと安易に診断を下すべきでなく, 経過を慎重に観察するべきである。良性石綿胸水が

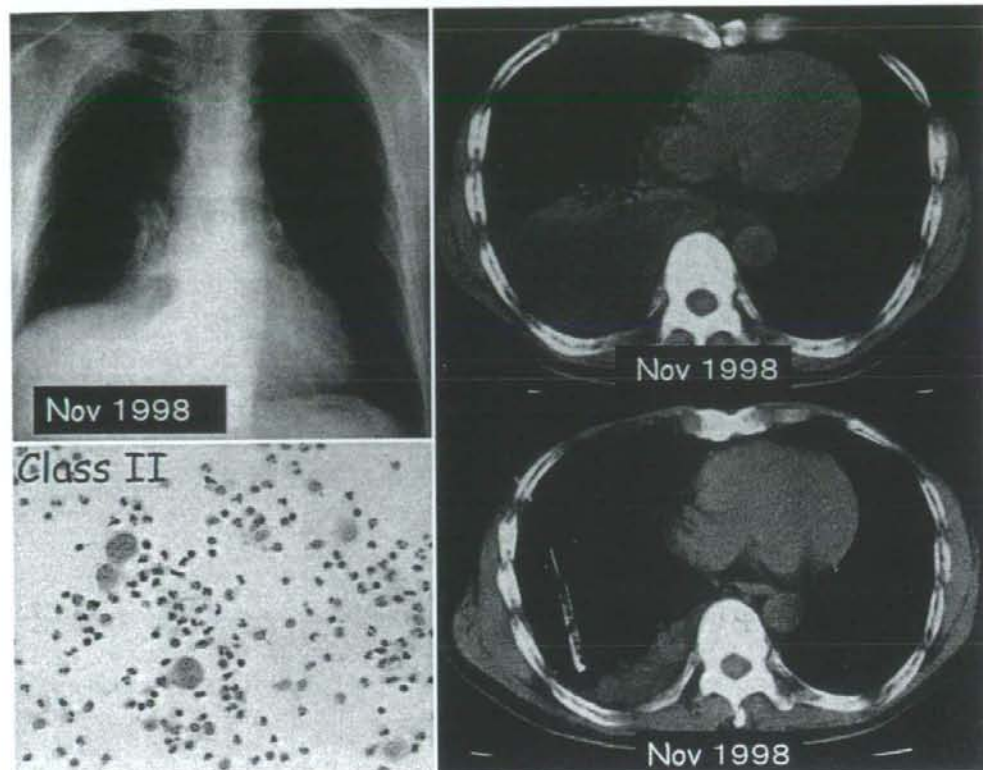


図 1 1998年初診時の胸部画像所見と胸水細胞診

右胸水貯留像のみで、胸膜の肥厚像は認められない。細胞診も炎症細胞の出現のみである。

5年経過した後、中皮腫が発生した症例もある。難治性胸水で、石綿曝露歴のある症例では胸腔鏡を行って、胸膜中皮腫でないことを確認しておくべきである。

#### c. 炎症性胸膜炎

結核性胸膜炎との鑑別は胸水中 PCR で結核菌が証明できるか、ADA が高値を示すことで、鑑別できる場合が多い。しかし、中皮腫でも ADA が高値を示す場合もあるので、注意を要する。また、結核性胸膜炎以外の炎症性胸膜炎の場合でも難治性の場合には中皮細胞が腫瘍類似の増生を示して中皮腫のように見える場合がある。反応性中皮と中皮腫腫瘍細胞は細胞診において鑑別困難な場合が

多々あるので、慎重な病理診断が望まれる。

#### 9) 予後

早期診断例で、stage I または II の症例では胸膜肺合併切除術が行われ、その後、放射線療法と化学療法を併用すれば、予後の改善が報告されている。一方、これ以外の症例では化学療法等で有効な併用療法が限られているため、予後不良である。

予後良好因子として、病期が stage I あるいは II であること、体重減少が 5 kg 以下と少ないこと、年齢が 65 歳以下であること、女性であること、performance status が良いこと、組織型が上皮型であること、COX-

表 2 初回入院時の検査所見データ

Complete Blood Cell Count		Blood Chemistry		Pleural Effusion	
RBC	447×10 <sup>4</sup> /μl	TP	6.5 g/dl	TP	5.1 g/dl
Hb	12.8 g/dl	Alb	3.4 g/dl	LDH	750 IU/l
WBC	8,000/μl	AST	17 IU/l	ADA	19.9 U/l
Nt	79%	ALT	19 IU/l	ヒアルロン酸	
Ly	13%	ALP	110 IU/l		50,000 ng/ml
Mo	4%	γGTP	30 IU/l	Cell Differentiation	
Eo	3%	LDH	264 IU/l	Neu	39.5%
Ba	1%	T.Bil	0.5 mg/dl	Ly	30.5%
PLT	16.5×10 <sup>4</sup> /μl	ChE	350 IU/l	Eo	20.0%
ESR	110 mm/1 Hr	BUN	16.7 mg/dl	Mφ	7.5%
Urinalysis		Cr	0.8 mg/dl	Ba	2.0%
Glucose	(-)	UA	4.7 mg/dl	Meso	0.5%
Protein	(-)	CRP	2.1 mg/dl	Cytology class II	
Urobilinogen	(±)	Tumor Marker		Tbc-DNA	(-)
Occult blood	(-)	CEA	0.5 ng/ml		
Sediment normal		CA19-9	<5 U/ml		

2 (cyclooxygenases-2)<sup>12)</sup> の発現が多いことなどである。

一方、予後不良因子としては男性であること、原因不明の発熱があること、貧血があること、白血球数増加がある、血小板が40万/μl以上と増加していること、LDHが500 U/l以上であること、CYFRA21-1が高値を示すこと、組織型が上皮型でないこと、SV-40が陽性であることなどである<sup>13)</sup>。

#### 4 6年間の胸膜炎の経過中胸膜中皮腫と確定診断した症例

症例は61歳の男性で主訴は乾性咳嗽である。既往歴として60歳の時白内障で手術を受けた。喫煙歴は20本/日を30年間で、48歳で禁煙した。金属製品製造業の研究室で42年間、石綿手袋や石綿付金網を使用しており、石綿曝露が疑われた。

現病歴では1998年10月下旬頃より乾性咳嗽が持続して微熱を伴うようになったため、11月初旬に近医を受診した。そして、感冒の診断で投薬を受けたが、症状は改善せず、労作時の呼吸困難も出現してきたため、岡山労災病院内科を受診した。図1に初診時の胸部単純X線写真およびCT写真を示す。右胸水を認めるが、胸部画像上胸膜の異常はなく、胸水細胞診においてもclass IIと異常細胞を認めず、胸水中ヒアルロン酸も5万 ng/mlと増加していなかったため(表2)、経過観察を行っていたところ、胸水は自然経過で消失した。

2000年8月、再び労作時呼吸困難を来して来院した。その際の胸水細胞診ではclass IIIで、胸水中ヒアルロン酸が15万 ng/mlと高値を示した。画像上胸膜の腫瘍性肥厚像は認めなかったが、胸膜中皮腫を疑って、胸腔鏡下(VATS)胸膜生検を行った(図2)。し

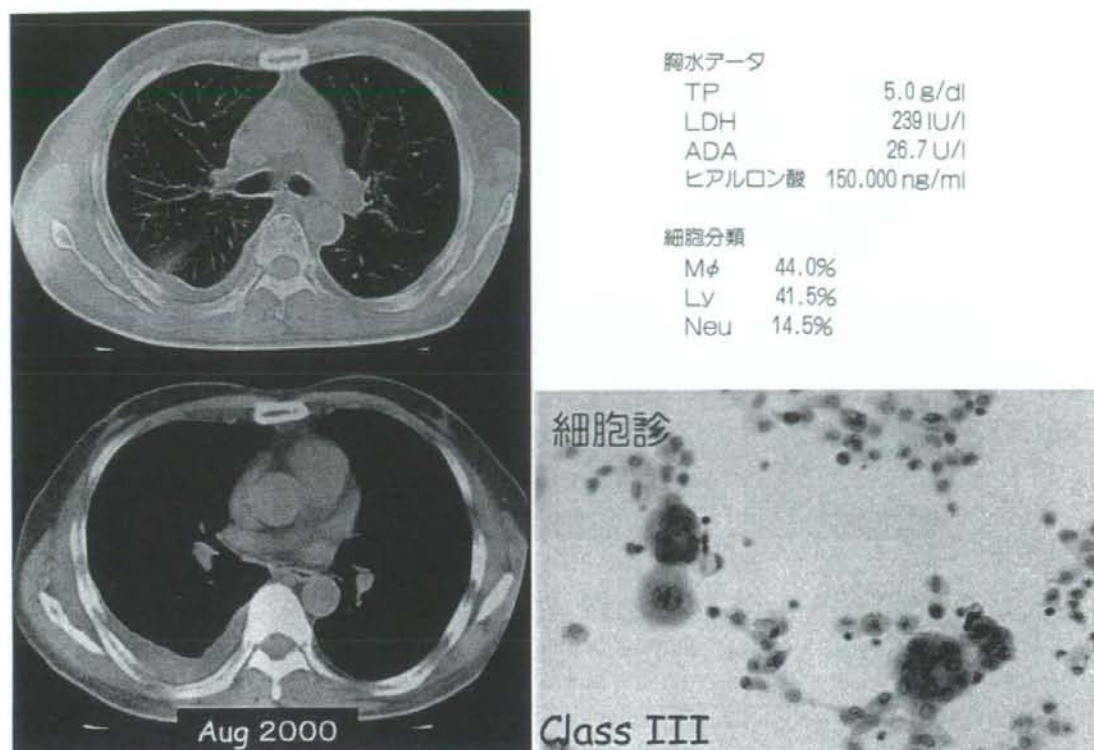


図 2 2000年の胸部CT画像と胸水検査成績

右胸水貯留像は1998年と同様であるが、胸水ヒアルロン酸が150,000 ng/mlと増加するとともに胸水に異型細胞が出現している。

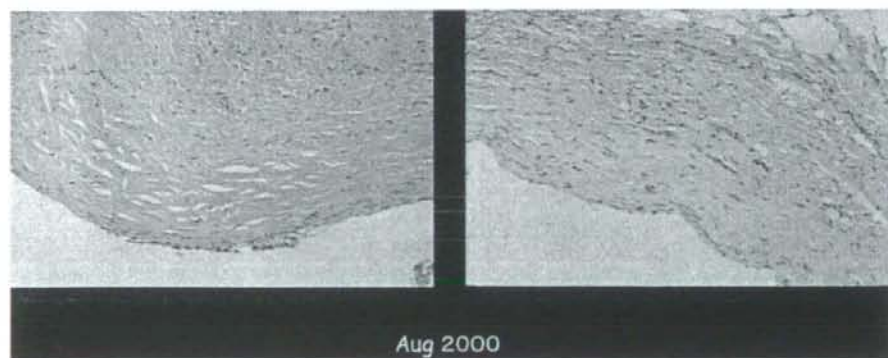


図 3 胸腔鏡下胸膜生検の組織像

胸膜の線維性増殖像は認められるが、腫瘍性増殖変化は認められない。

かし、肉眼的に異常所見はなく、生検でも病理学的にも中皮腫を示唆する異常所見は認められなかった(図3)ので、良性石綿胸水と

診断した。その後、2002～2003年にかけて、胸水貯留が繰り返し、その度に胸水中に滲出する細胞に異常所見がみられ、中皮腫を疑っ