

図 2. 前医の PET-CT 画像

しかし、当院初診時の造影胸部 CT では、左右胸膜には中皮腫を示唆する不整な胸膜肥厚は認めなかった（図 3）。確定診断のため、左胸腔鏡検査を施行したところ、肉眼的に癒着はなく、また明らかな胸膜プラークは認めなかった。しかし、図 4 に示すような白い小結節が散在しているため、この小結節を中心に生検を行った（横隔膜近傍の胸膜）。

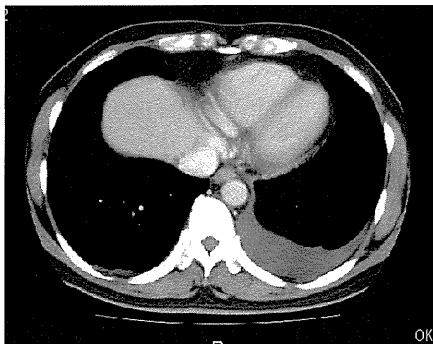


図 3. 当院初診時の胸部造影 CT 所見

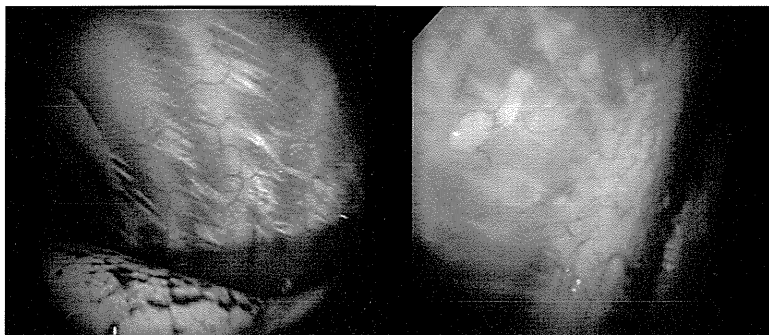


図 4. 左胸腔鏡肉眼所見

胸腔鏡下生検結果では、図 5 に示すように脂肪織を伴った線維増生巣内には、中皮細胞の索状の浸潤様増殖像を認めた。

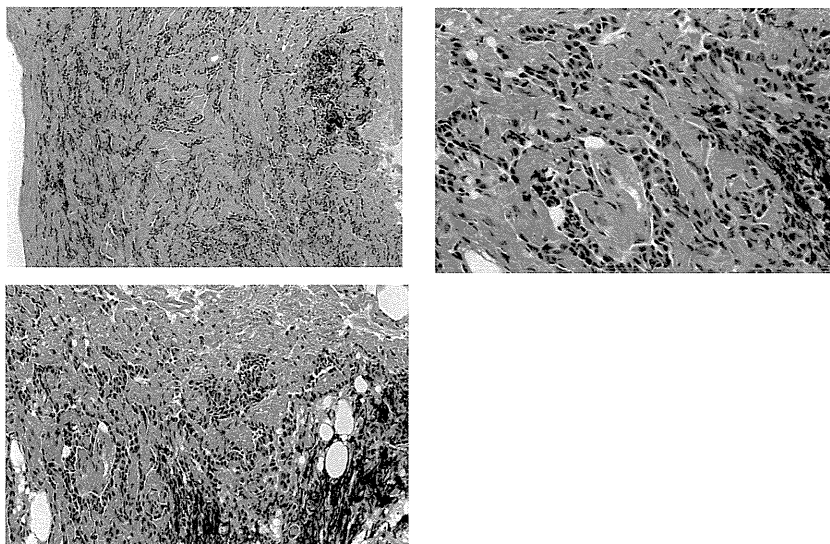


図 5. 左胸腔鏡下生検組織像

この浸潤増殖している腫瘍細胞は、免疫染色の結果中皮細胞マーカーである Calretinin, WT-1, D2-40, CAM5.2, EMA などが陽性、肺腺癌のマーカーである TTF-1, CEA が陰性であった (図 6)。以上の結果から、左胸膜に発生した上皮型胸膜中皮腫早期病変 (Stage1A) であると診断した。

左胸膜全摘出術を考慮したが、前医での FDG-PET で右胸膜に陽性を示す箇所があったため、この病変が中皮腫ではないことを確認するため、右胸腔鏡検査を施行した。その結果、左胸膜と同様の白い結節病変が散見されたため同部の生検を行った。

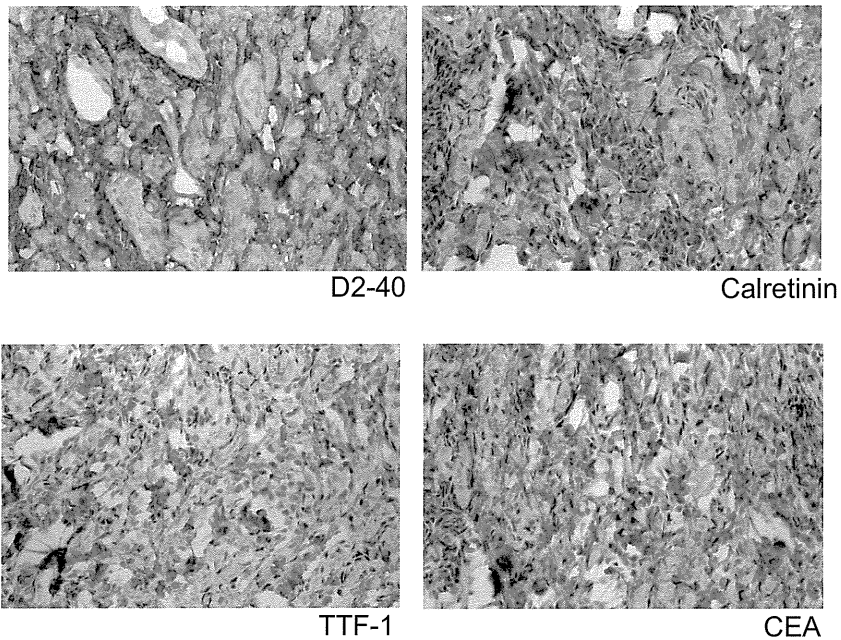


図 6. 左胸膜腫瘍標本の免疫組織染色結果

右胸腔鏡下胸膜生検標本では、表面の大部分を一層の腫大した中皮細胞、ごく一部が重層した中皮細胞によって被われ膠原線維の増加により肥厚した胸膜とそれに付着している少量の脂肪組織が採取されていた。肥厚した胸膜の膠原線維間にも扁平～小型多角形の中皮細胞が多数の pseudoglandular structure を形成しつつ一部脂肪織まで浸潤性に増殖していた(図 7)。

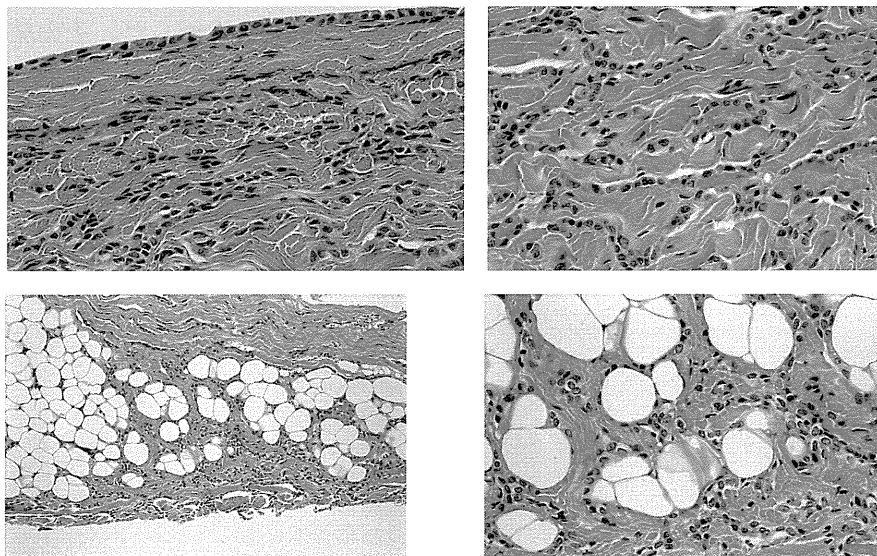


図 7. 右胸腔鏡下生検組織像

同標本の免疫染色では、中皮腫マーカーである Calretinin, D2-40, CAM5.2, WT-1 等が陽性、肺腺癌のマーカーである TTF-1, CEA が陰性であったため、右胸膜も上皮型中皮腫 (Stage 1A) であると診断した (図 8)。

また、両側胸膜の腫瘍病変を FISH 法を用いて、p16 遺伝子の変異の有無について検討したが、左右ともに変異はなかった (図 9)。

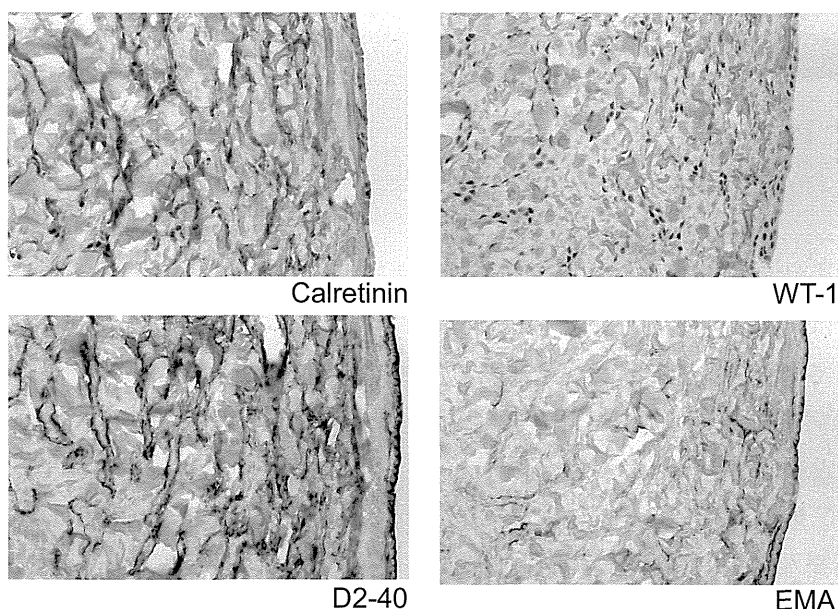


図 8. 右胸膜病変の免疫組織化学染色結果

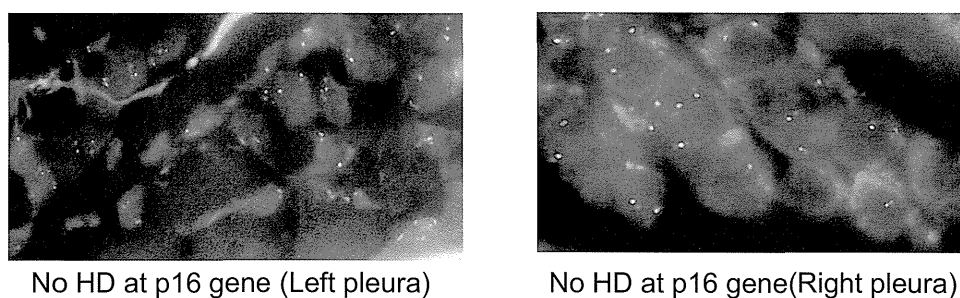


図 9. FISH 法を用いた p16 遺伝子の変異検査

【治療経過】

以上の結果から両側同時発症の上皮型中皮腫早期病変と診断、胸膜・肺全摘術の適応外と判断した。そのため、CDDP/Pem 併用療法を開始した。3 コース施行後に PET-CT を施行したところ、右背側胸膜に前回指摘された FDG 集積像は指摘できなくなっていた (図 10)。CDDP/Pem を 4 コース施行後、Pem 単剤による維持療法を開始し、現在までに 6 コース施行しているが、病状の悪化傾向はなく、左側胸水貯留は不変で、両側胸膜に腫瘍性肥厚等の異常所見を認めていない。

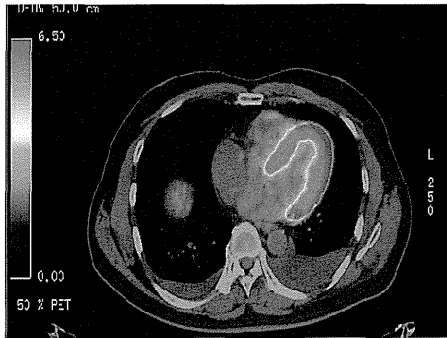


図 10. 3 コース終了後の PET-CT

【考察】

本症例は、胸腔鏡検査の結果、両側ともに上皮型胸膜中皮腫と診断した。

胸膜中皮腫の病期診断は IMIG による TNM 分類が最も一般的である。本症例は両側ともに胸膜腔に病変が局限しており各々 Stage1A であった。免疫染色と FISH 法による p16 遺伝子解析の結果、左右の病変は同様の性格をもち合わせていたが、いずれの病変も早期であり両側同時に発症したと考えられた。

FDG-PET はポジトロン崩壊核種である ^{18}F でラベルしたブドウ糖の集積を画像化したものでブドウ糖代謝の活発な部分に集積し、悪性腫瘍によく集積する。中皮腫は一般的に悪性度が高く、細胞の代謝回転が速いので FDG の陽性率は高いとされている¹⁾。本症例でも、胸部 CT では右胸膜に明らかな不整な胸膜肥厚像を指摘できなかったが、FDG の集積像により病変の存在が疑われ、胸腔鏡検査により中皮腫の診断に至った。このことより、PET-CT と胸腔鏡検査は胸膜中皮腫の早期診断に有用であることが示唆された。

通常、臨床病期 I・II 期は手術適応があるが、本症例は両側同時発症であることより胸膜肺全摘術の適応はないと判断し化学療法を行っている。p16 遺伝子のホモ欠失は、肉腫成分を有する胸膜中皮腫に多いとされ、また胸膜中皮腫の予後不良因子である²⁾。本症例では両側検体共に、p16 遺伝子のホモ欠失を認めず、現在のところ治療後 1 年を経過したが、pem 単剤による治療効果が継続しており、両側胸膜の腫瘍性胸膜肥厚もなく長期予後が期待される。

【文献】

- 1) 酒井文和: 中皮腫とその早期の画像診断. 胸膜中皮腫ハンドブック 岸本卓巳 (編) 中外医学社 東京: 57-76
- 2) 豊岡伸一: 胸膜中皮腫に対する遺伝子診断の試み. 胸膜中皮腫ハンドブック 岸本卓巳 (編) 中外医学社 東京: 48-56

おわりに

本研究の趣旨をご理解いただき、継続的にまたは新たに低線量腹臥位 CT 検診に参加していただいた現在および過去の職業性石綿ばく露労働者の皆様に深謝します。また、石綿肺あるいは石綿肺合併肺がんによって死亡し剖検をされ、石綿肺の画像及び病理診断に協力していただいた患者の御遺族の皆様に深謝します。

肺がん、中皮腫の早期診断のための低線量腹臥位 CT の件数は 2,100 例を超えるにあたって、早期診断が可能であった肺がんのみならず中皮腫症例も増加していることから今後はこれら対象者に対して低線量 CT 検診が有用であるかどうかの検討を行う予定である。胸部 CT 画像の読影に関しては、研究分担者の加藤勝也、荒川浩明、芦澤和人と研究協力者である本田理先生と野口尚美先生が担当した。そして、加藤勝也がその内容を報告書にまとめた。芦澤和人は本研究班の低線量 CT の撮影方法を記載し、通常線量による CT 撮影と比較してその利益及び不利益について報告書にまとめた。また、本 CT 検診対象者に発生した肺がんについて研究分担者の玄馬顕一が、中皮腫については研究代表者岸本卓巳が症例の概要についてまとめた。

石綿肺の多発地区である大阪南部の症例を近畿中央胸部疾患センターから提供を受け、職業歴、臨床経過は岸本卓巳と研究分担者林清二が、画像所見は研究分担者の加藤勝也、荒川浩明と芦澤和人が、また、病理は研究分担者の岡本賢三、井内康輝と研究協力者の本間浩一先生、北市正則先生が担当し、画像及び病理組織所見をバーチャルスライドにして、担当者全員が一同に会して石綿肺と診断してよいかどうかについて討論を行った。その結果、昨年度の研究成果とは異なる新たな知見を得ることができた。

中皮腫パネルの開催には研究協力者の武島幸男先生が中心となり、労働者健康福祉機構の後援を受けた。本研究班からは研究分担者青江啓介、水橋啓一、藤本伸一と研究協力者淵本康子先生が症例呈示を行い、岸本卓巳、加藤勝也、岡本賢三が司会を担当して討論の中心的役割を果たした。

中皮腫診断に関しては、日本における正診率が約 85%であり、容易に確定診断できない症例も少なくない。今回も剖検まで施行できながら確定診断に至らなかった症例を呈示した。中皮腫パネルを中心とした全国レベルの確定診断会議が開かれることが望まれる。

本研究班としては、今後職業性石綿ばく露歴のある労働者に対する肺がんの早期診断のための低線量 CT 撮影の意義、石綿肺及び中皮腫診断のための指針の基となるようなデータを創出して、様々な提言して行きたいと思っている。

