

肺全摘術 (extrapleural pneumonectomy : EPP) がある。P/D に横隔膜切除±心膜切除を加えた術式を extended P/D (radical P/D) と呼んでいる。

完全切除率は P/D よりも EPP のほうが良好であるが、完全切除されても局所再発がきわめて高率であり、放射線治療や化学療法との併用が必要である。したがって、MPM の EPP または P/D は単独で行う治療法ではなく、集学的治療の1つとして実施される必要がある。術後の QOL の低下や手術関連死亡率も高いことから、MPM に対する外科治療を含む集学的治療法に関しては議論が多い。

2) 悪性胸膜中皮腫に対する胸膜肺全摘術—MARS 試験の解釈

MPM に対する外科治療の有効性を確認するには無作為化試験が必要である。2005年に登録が始まった英国の MARS 試験 (Mesothelioma and Radical Surgery feasibility study) は多くの関心を集めた臨床試験であった。完全切除が可能な MPM に対して、外科治療を行わない群と EPP を行う群の無作為化比較試験が実際に可能であるのかについて、1年間に50例の無作為化組み入れを primary endpoint として実施された臨床試験が MARS 試験である。EPP の有用性に関する比較試験としてデザインされたものではなかったが、無作為化された EPP 実施群 (24例) と化学療法単独群 (26例) の成績の比較を中心に考案が進められ、EPP は化学療法単独治療よりも明らかに劣っているとの結論が報告された⁴⁾。また、MARS 試験の EPP の手術関連死亡が 15.8% であり、そのほかにも多くの手術関連合併症のあったことが明らかにされた。この結論に対して批判が出ている。MARS 試験は1年間に50例の組み入れを endpoint とした feasibility study であったが、50例の組み入れに3年を要している点、EPP の有無による生存期間を比較するためには少なくとも670人が必要であるが、実際には30人の死亡の段階で解析が進められている点などである。MARS 試験は無作為化比較試験でありエビデンスレベルは高いが、科学的ではない問題点を含んでいる⁵⁾。日本で実施された術前化学療法 + EPP + 放射線治療の多施設共同試験での EPP の完全切除率は 71.4%、手術関連死亡は 9.5% と

いう成績である。

3) 胸膜切除 / 肺剥皮術—胸膜肺全摘術にかかわる外科治療法の可能性

MPM に対する P/D では、すべての壁側胸膜を腫瘍とともに切除し、続いて腫瘍性に肥厚した臓側胸膜を可及的に肺から剥離し切除する。したがって EPP に比べ腫瘍が遺残する可能性が高い。従来、P/D の完全切除率は EPP より低く、術後の生存期間も EPP より短いと思われてきた。しかし、最近になり MPM に対する P/D が見直されている。後方視的検討であるが、外科治療を実施した 663 例では、P/D のほうが EPP よりも生存期間が長く (16 ヶ月 vs 12 ヶ月)、手術関連死亡率 (4% vs 7%) も低いことが示されている⁶⁾。日本では MPM に対する P/D または extended P/D はほとんど実施されていなかったが、Okada らの成績では、EPP ($n = 31$) の手術関連死亡率が 3.2% に対して、P/D ($n = 34$) には関連死亡がなく、MST も EPP が 13 ヶ月に対し P/D は 17 ヶ月である⁷⁾。P/D は臨床早期の MPM (T_1 例) にはよい適応があり、肉眼的完全切除を得ることが可能である。 T_2 以上になると中皮腫腫瘍細胞が肺実質に浸潤していることが多く、P/D での完全切除が不可能になる。

EPP に比べると P/D の手術侵襲は低い。これは呼吸器外科医の一般的な認識であるが、一方では P/D も侵襲的であることにかわりがなく、後方視的検討で強調されている P/D の利点はわずかなものであることを強調する報告もある。P/D に関する報告はすべて後方視的検討であり、日本での MPM に対する P/D の前方視的試験が必要であり、その前に feasibility study が必要である。切除可能 MPM に対する EPP vs PD (または extended P/D) の無作為化比較試験は近い将来、必要になる。

4) 緩和治療としての胸膜切除 / 肺剥皮術—ERS/ESTS (2010年) ガイドライン

ERS/ESTS の 2010 年の 中皮腫診療ガイドライン⁸⁾ では、P/D は緩和目的の外科治療法に位置づけている。つまり、腫瘍化し固く肥厚した胸膜の剥皮を行い、肺の呼吸性運動を復活させるのであるが、日本では完全切除が不可能な進行期に緩和を目的に P/D が行われることは通常はない。

● 5. 腫瘍マーカー
悪性中皮腫マーカー
（可溶性メソテリン関連ペプチド） 中野孝司

■ デシジョンレベル（表1）

表1 デシジョンレベル

値 (nM/l)	原因・疾患	否定できない疾患・病態
1.5 以下（基準値）	健常人	・ 早期悪性中皮腫 ・ 石綿関連良性疾患（びまん性胸膜肥厚、石綿肺、良性石綿胸水）、胸膜プラーク ・ 早期肺癌、早期の膵癌・卵巣癌
1.5～3.0（軽度上昇）	悪性中皮腫 石綿関連良性疾患 肺癌、卵巣癌、膵癌	・ アスベスト曝露歴のある健常人
3.0～5.0（中程度上昇）	悪性中皮腫（可能性が高い） 肺癌	・ 石綿関連良性疾患 ・ 卵巣癌、膵癌
5.0～10.0（高度上昇）	悪性中皮腫（可能性が高い）	・ 肺癌
10.0 以上	悪性中皮腫（可能性が非常に高い）	

可溶性メソテリン関連ペプチド (soluble mesothelin related peptide : SMRP) は中皮細胞膜に結合したメソテリンの可溶化分子である。中皮細胞は胸膜、心膜、腹膜、および腹膜鞘状突起の遺残である精巣鞘膜に存在するが、71kDaのメソテリンの前駆蛋白 (GP I アンカー型蛋白) が酵素分解を受け、N末端が megakaryocyte potentiating factor (MPF) と呼ばれる可溶性蛋白となり、C末端の断片がメソテリンと呼ばれ、GP I アンカーで膜に結合している。メソテリンには3種の variant があり、その可溶性分子の1種が SMRP である。

メソテリンの生理的な役割は明らかではないが、特異的に中皮細胞に発現しているため、中皮細胞の腫瘍化や中皮細胞が影響を受けるような病態で SMRP レベルが増加する。血清 SMRP 測定は中皮腫の補助診断である。

中皮腫は例外なく致死的な経過を辿るため、悪性を冠して悪性中皮腫と呼ぶこともあるが同じ疾患である。中皮腫はかつて稀な腫瘍と考え

られていたが、大量のアスベスト消費の影響で、ほとんどの先進諸国では増加傾向がみられる。2010年の日本の中皮腫死亡は1,209人であり、ICD-10が導入された1995年の2.4倍に増加している。

■ 基準値（表2）

表2 基準値

項目	基準値	測定法
SMRP (メソテリン)*	1.5nM/l	ELISA 法
MPF**	19.1ng/ml	ELISA 法

*富士レビオ (ルミパルス®メソテリン)。

**免疫生物研究所 (Mouse N-ERC/Mesothelin Assay Kit-IBL)。

SMRP と MPF の関係 : SMRP と MPF は共に同じ前駆体が酵素分解を受けた可溶性断片である。中皮腫診断能の優劣に関して、IwahoriらはMPF、CreaneyらはSMRPの優位性を強調しているが、両者を直接比較した Hollevoet

ら¹⁾は、これらが非常に良く相関し ($r=0.88$, $p<0.001$), 体外診断能は同等としている。

■ 測定上の注意

1. 検体保存の影響

SMRP の測定は血清で行う。2℃ 7日間, 8℃ 7日間の保存検体は, コントロール検体のそれぞれ 94%, 92% の感度を示す。

2. 胸水の SMRP 測定

胸水 SMRP 値は血清のそれよりも高値を呈する。中皮腫の血清 SMRP 値が $5.67 \pm 0.82 \text{ nM/l}$ に対して, 胸水は $65.57 \pm 11.33 \text{ nM/l}$ と高く, 良性胸水 ($18.99 \pm 7.48 \text{ nM/l}$) や他の癌性胸水 ($27.46 \pm 11.25 \text{ nM/l}$) よりも有意に高値である²⁾。中皮腫胸水を他の胸水と鑑別する AUC は 0.76 であり, 基準値を 12.6 nM/l とすると, 感度 75.6%, 特異度 82%, 正確度 97% である。

3. 尿の SMRP 測定

尿採取は容易であるため, 尿の SMRP 測定が行われることがある。一般的に中皮腫では血清よりも感度が低い。しかし, 早期の卵巣癌では血清よりも尿 SMRP 値の感度が高い³⁾。尿では 42% に陽性所見が得られるのに対して, 血清のそれは 12% である。また, 進行期の卵巣癌では尿の 75%, 血清の 48% に SMRP の増加がみられる³⁾。

■ 検査によって何がわかるか

1. 中皮腫の診断

中皮腫の発生とアスベスト曝露は密接に関連している。胸膜中皮腫の血清 SMRP 値は良性石綿疾患や肺癌よりも有意に上昇している。基準値 1.5 nM/l での陽性率は, 中皮腫が 66% に対して, 肺癌 21%, 石綿関連良性疾患 15%, 石綿非関連良性肺疾患 18%, 高血圧・慢性心疾患 9%, 健常者 1% である。Scherpereel らは中皮腫と石綿関連疾患との鑑別に最適な基準値は 0.93 nM/l であり, その感度は 80%, 特異度は 82.6% であると報告している⁴⁾。血清 SMRP 値が高くなると中皮腫の可能性がより高くなり, 今までの報告では 10.0 nM/l 以上に

なるのは中皮腫だけである。病理診断は必須であるが, 10.0 nM/l 以上の上昇があれば中皮腫の可能性が極めて高いと考えられる。

肺癌との鑑別は基準値を 1.1 nM/l とすると, 感度 78.9%, 特異度 76.4%, 正確度 77% になる。

2. アスベスト既曝露健常群のスクリーニング

アスベスト曝露を受けた健常群では, 年齢, 性別, 曝露期間による血清 SMRP 値に差はないが, 曝露のない健常人よりも高い値を示し, 胸膜プラーク, びまん性胸膜肥厚の画像所見がみられる症例は, より高くなる傾向がある²⁾。Robinson らは, 血清 SMRP 値は中皮腫の臨床症状が出現するより前に増加すると報じたが, 538 例の職業性アスベスト曝露群のスクリーニングでは有効性が示されなかった。

3. 中皮腫の予後指標

血清 SMRP 値が 3.5 nM/l 以上の中皮腫の生存期間は有意に短いという報告がある。SMRP 値は臨床病期の進行とともに増加するので独立した予後予測因子ではないといえる²⁾。

4. 中皮腫病理亜型と SMRP 値

中皮腫には上皮型, 肉腫型, および両者の混在する二相型の病理亜型がある。上皮型は肺腺癌などの癌腫と, 肉腫型は肉腫や紡錘形腫瘍細胞からなる多形癌と, 二相型は胸膜滑膜肉腫との鑑別が必要である。組織型別の血清 SMRP 値は, 上皮型の 65% (34/52 例), 二相型の 60% (6/10 例), 肉腫型の 75% (6/8 例) に基準値以上の増加がみられ, 各病理亜型の診断に有用であるが, 組織亜型間に差はない。

■ どういうときに検査するか

胸膜中皮腫の最も早期の臨床所見は無症候性胸水であり, 90% の患者に認められる。

SMRP の測定は, ① アスベスト曝露歴のある胸水貯留例, ② 悪性胸水があり肺癌との鑑別が必要な胸膜肥厚例, ③ 胸膜腫瘍あるいは不規則な胸膜肥厚が認められる症例 (胸水のない場合) に行う。

胸膜発生に次いで多い悪性腹膜中皮腫には, 腹水が主で腫瘍形成のほとんどない腹水貯留型, 腫瘍形成が主で腹水貯留のない腫瘍形成型, 両

者が混在した混合型の臨床亜型がある。アスベスト曝露歴のある原因不明腹水、CT画像でパンケーキ様の大網肥厚と腹水を呈する症例に検査を行う。原因不明の心嚢液貯留と心膜肥厚が認められた場合は、頻度は低いが悪性心膜中皮腫を疑い検査を実施する。

■ 異常となる疾患/異常となる薬物

血清 SMRP が異常値を示す疾患の第一は中皮腫である。中皮腫の部位別発生頻度は胸膜 (85.5%)、腹膜 (13.2%)、心膜 (0.8%)、精巣鞘膜 (0.5%) であり、圧倒的に胸膜発生が多い。また、腹膜中皮腫の鑑別に挙げられる卵巣癌でも血清 SMRP 値が上昇する。

メソテリン免疫組織染色が陽性所見を示す腫瘍には、中皮腫、肺癌、卵巣癌、膵臓癌がある。その内で血清 SMRP、MPF の増加が確認され、高頻度にみられるのは中皮腫と卵巣癌である⁵⁾。しかし両腫瘍の SMRP 値を直接比較した報告はない。また、肺癌では各組織型での SMRP 値には差がない²⁾。

中皮腫の標準的初回化学療法はシスプラチン (CDDP) とペメトレキセド (PEM) の併用療法である。中皮腫化学療法によく用いられる CDDP, PEM, カルボプラチン, ゲムシタピンの測定値への影響はほとんどない。

■ 検査の総合評価

SMRP は中皮腫の早期診断マーカーとしての期待が大きい。中皮腫の原因となるアスベスト繊維は、同時に胸膜に炎症性変化と線維化、肺に線維化と癌化を起こす。SMRP 値が軽～中等度に上昇している場合には、中皮腫だけではなく石綿関連病変や原発性肺癌でも認められる。しかし SMRP 値が 10.0 nM/l 以上になると中皮腫の可能性が非常に高くなる。

一方、CEA は中皮腫陰性マーカーとして知られ、中皮腫腫瘍組織には染色されず、また、血清 CEA 値に増加がみられない。CEA と SMRP の同時測定が非常に有用であり、CEA 値の上昇があれば中皮腫が否定される。

■ 異常値がみられた場合の検査の進め方と対応

SMRP 値に異常がみられた場合、画像所見を基に胸腔鏡検査による十分な腫瘍組織を採取し、病理組織検査を実施する。細胞診のみで中皮腫の確定診断を行うことは難しい。

■ 保険適応の条件

2012年11月現在、SMRPは保険適応されていない。

文 献

- 1) Hollevoet, K. et al.: Diagnostic performance of soluble mesothelin and megakaryocyte potentiating factor in mesothelioma. *Am J Respir Crit Care Med* 181: 620-625, 2010
- 2) Pass, H.I. et al.: Soluble mesothelin-related peptide level elevation in mesothelioma serum and pleural effusions. *Ann Thorac Surg* 85: 265-272, 2008
- 3) Badgwell, D. et al.: Urinary mesothelin provides greater sensitivity for early stage ovarian cancer than serum mesothelin, urinary hCG free beta subunit and urinary hCG beta core fragment. *Gynecol Oncol* 106: 490-497, 2007
- 4) Scherpereel, A. et al.: Soluble mesothelin-related peptides in the diagnosis of malignant pleural mesothelioma. *Am J Respir Crit Care Med* 173: 1155-1160, 2006
- 5) Scholler, N. et al.: Soluble member(s) of the mesothelin/megakaryocyte potentiating factor family are detectable in sera from patients with ovarian carcinoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 96: 11531-11536, 1999

胸膜全書

胸膜疾患のグローバルスタンダード

兵庫医科大学内科学呼吸器RCU科主任教授

中野 孝司 編

1. 中皮細胞の生理機能

【田端 千春】

はじめに

中皮細胞は中胚葉由来の細胞で、胸膜表面を覆う漿膜最表層に単層細胞として存在する。この中皮細胞から成る単層すなわち中皮は、なめらかで非接着性で保護作用を持つ胸膜表面を形成する。そのほか中皮細胞は、体液や細胞の輸送、抗原提示、炎症、組織修復、血液凝固線溶や腫瘍細胞接着などにおいて大きな役割を持つ。中皮が傷害されることによって中皮細胞は体腔へ剥離し、その後中皮が修復されなければ、臓器と体壁が線維性癒着する。近年、中皮細胞はアスベスト曝露によって発症する中皮腫の原因細胞としても注目されている。

1 中皮細胞の形態

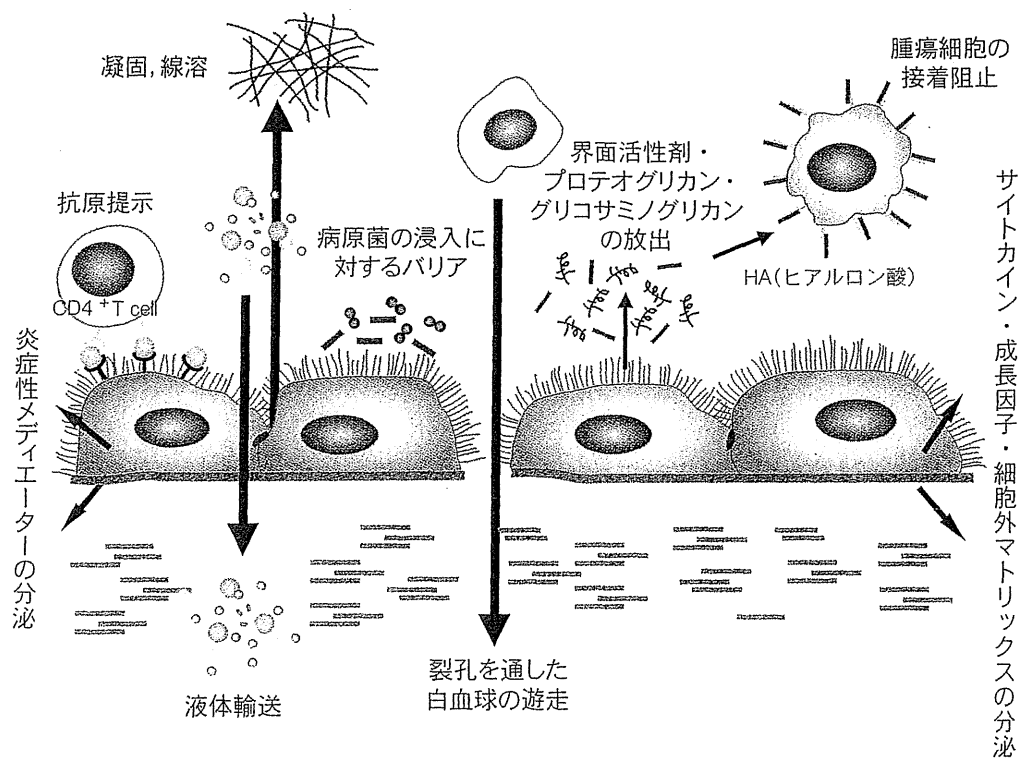
- ① 中皮細胞は、胸腔・腹腔とこれらの体腔に含まれる臓器を単層で覆うが、その単層を中皮と呼ぶ。種々の刺激で傷害された中皮の再生は、創縁からの細胞の遊走や、体腔に剥離・浮遊した中皮細胞の付着や融合によって行われる。治癒の傷害や中皮細胞の形質転換は、組織の癒着や悪性中皮腫の発症を引き起こす¹⁾。
- ② 中皮細胞は表面に微絨毛を持ち、tight junction, gap junction, desmosomeなどで細胞間を接着させている。また中皮細胞の細胞質には、ミトコンドリア、リボゾーム、ゴルジ装置、グリコーゲン、小胞体などを含む^{1, 2)}。
- ③ 中皮細胞は中胚葉由来であるが、細胞骨格蛋白として間葉系に特有な中間径フィラメントである vimentin や desmin, および上皮系に特有な中間径フィラメントである cytokeratin を含む。さらに中皮細胞は、上皮間葉移行(epithelial-mesenchymal transition : EMT)といった表現型を変化させる機能を持つが、特に持続携行式腹膜透析 (continuous ambulatory peritoneal dialysis : CAPD) において、中皮細胞の EMT によって腹膜が線維化し肥厚する¹⁾。

2 中皮細胞の生理機能 (図1)

組織学的には中皮細胞の主要な役割は、ヒアルロン酸などのグリコサミノグリカンを分泌することによって身体的傷害、微生物の浸潤に対する防御作用を持つことや、中皮に覆われた周辺臓器間の摩擦を減少させるための潤滑油としてのフォスファチジルコリンの分泌などがある。最近の研究によって、中皮細胞のその他の機能が明らかにされてきた¹⁾。

1) 抗原提示能

中皮細胞は CD4⁺ヘルパー T細胞への抗原提示機能を持つが、その際に、インターフェロン- γ で刺激されて CD4⁺ヘルパー T細胞の増殖を誘導する。また、CD4⁺ヘルパー T細胞への抗原提示には、中皮細胞の intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) が関与する¹⁾。



■ 図1 中皮細胞の生理機能

中皮細胞の主要な役割は、防御作用以外にも、抗原提示能、腫瘍細胞の接着阻止、液体や細胞の輸送、炎症の惹起と組織修復、凝固線溶系などの機能が明らかにされてきた。

(文献1を基にイラスト作成)

2) 腫瘍細胞の接着阻止

細胞実験において、中皮細胞が分泌するヒアルロン酸は、腫瘍細胞の中皮細胞への接着を阻止することが証明されている¹⁾。

3) 液体や細胞の輸送

中皮は、漿膜腔からの液体や細胞の輸送に大いに関与する。その際には、数個の中皮細胞の接合間に存在する直径3～12μmのstomata(裂孔)などを介して輸送する¹⁾。

4) 炎症の惹起と組織修復

中皮細胞は種々の炎症性メディエーターを分泌することで炎症を惹起させたり、組織の修復に関与する。これらにはサイトカイン、ケモカイン、成長因子、プロスタグランジン、プロスタサイクリン、活性酸素や細胞外マトリックスなどが関与する。

中皮細胞からのケモカインの分泌は、好中球や単球を血管内から漿膜腔へ遊走させ、これらの細胞のリンパ球機能関連抗原-1(lymphocyte function-associated antigen-1: LFA-1)や中皮細胞のICAM-1などの接着因子の発現を促進させる。

中皮細胞は傷害が起こるとそれに反応して、細胞増殖、細胞遊走や細胞外マトリックス合成を促進させるメディエーターを放出するが、それらにはトランスフォーミング成長因子(transforming growth factor: TGF)-β, 血小板由来成長因子(platelet-derived growth factor: PDGF), 線維芽細胞増殖因子(fibroblast growth factor: FGF), 肝細胞増殖因子(hepatocyte growth factor: HGF), 上皮成長因子(epidermal growth factor: EGF)などがある³⁾。また、中皮細胞が産生する細胞外マトリックスにはcollagen type I, III, fibronectinやlamininなどがある²⁾。さらに、それらを調節するmatrix metalloproteinase (MMP)-1, 9 tissue inhibitor of matrix metalloproteinase(TIMP)-2なども産生する³⁾。中皮細胞は上記のメディエーターを産生することで、手術、感染やCAPDなどの処置によって引き起こされる傷害修復の調節に重要な役割を持つ。この中皮細胞の修復調整作用の喪失は、組織の癒着や線維化を引き起こす¹⁾。

5) 凝固線溶系

中皮細胞は漿膜腔内のフィブリンの沈着とクリアランスに重要な役割を果たす。中皮細胞は、機械的傷害、血胸や感染後のフィブリンの沈着を抑制したり修復する作用を持つが、その作用において重要であるのは線溶活性である。線溶活性が不十分で、フィブリンの集積が取り除かれなければ、対面する漿膜間が線維性癒着を起こす。中皮細胞は凝固および線溶活性の両

3. 中皮細胞傷害と修復・再生機序

【中野 孝司・栗林 康造】

はじめに

中皮の修復・再生メカニズムは、通常の上皮とは大きく異なる。単に、創辺縁部の中皮細胞の増殖と創中心部への遊走だけで修復されるのではない。創面に対峙する中皮層にも細胞増殖がみられ、また、遊離した浮遊中皮細胞は創面に沈着し増殖する。Talc(タルク)などでの広範囲の中皮細胞の傷害では、胸膜のリモデリングが起こる。中皮細胞は極めて高い生物活性があり、腹膜、心膜、精巣鞘膜しゅうまくにも存在するが、本稿では胸膜中皮細胞を中心に修復・再生のメカニズムを概説する。

1 胸膜中皮細胞・中皮下層基底膜の基本構造

胸膜中皮細胞は、極めて広範な壁側胸膜 (parietal pleura) と臓側胸膜 (visceral pleura) の腔側を単層に覆っている。壁側胸膜は胸腔内面を覆い、肺門部で反転して肺を包む臓側胸膜となり、中皮細胞のみで囲まれた胸腔を形成している。腔にはわずかな漿液が含まれ、腔側によく発達した極めて多数の絨毛 (microvilli) がある。呼吸運動により常に伸展・収縮が繰り返され、非常に激しい呼吸運動でも中皮細胞層が破綻することはない。中皮下層は比較的疎な結合組織と、より深部の脂肪組織からなり、薄い基底膜で支えられている。規則正しく単層に並ぶ中皮細胞は幅 15 ~ 40 μm , 厚み 5 ~ 7 μm の平坦な細胞であり、tight junction で細胞間接合している。

胸腔内の陰圧は呼吸生理学上、重要であるが、体重が5トンを超える大型哺乳動物である象は、生後まもなく胸腔は脂肪織に置き換わり、freeな腔は存在しない。中皮細胞のみで形成された胸腔の生理的な役割や中皮細胞の病態面での関与の解明は不十分である。胸腔内炎症などによって中皮細胞が損傷されると、胸水が高頻度に貯留し、治癒後には線維性癒着を残すことが多い。正常時には分裂所見のほとんどない静かな様相の中皮細胞であるが、何らかの刺激を受けると形態を変化させ、活発に増殖し、しばしば胸膜面から遊離して細胞質に富む球状の細

胞に形態を変え、貪食能を有する浮遊細胞になる。

2 中皮細胞に傷害を及ぼす因子

胸膜中皮細胞は、外傷、気胸、外科的処置などのように傷害を直接受ける場合以外に、臨床的には下記の因子や病態で傷害を受けることが知られている。

1) 吸入異物 – アスベスト、カーボンナノパーティクル

経気道的に吸入された異物は、形状やサイズにもよるが、胸腔に達することが確認されている。胸腔は外界とは直接的な接点がない閉鎖腔であるが、炭素粒子を経気道的に吸入させると胸腔内に炭素粒子が認められる。アスベスト繊維は中皮細胞に強く影響を与え、胸水貯留(良性石綿胸水)やがん化(中皮腫)を起こす。また、カーボンナノパーティクルの曝露は、実験レベルでは発がんが確認され、ヒトに対しては胸水を貯留させることが報告されている¹⁾。アスベストによる良性胸膜炎(良性胸水)は胸水の自然消失後に線維胸になることが多いが、これらの発症プロセスでの中皮細胞への影響は別稿に譲る。

2) 硬化剤(タルク, OK-432)

欧米では胸膜癒着を目的に硬化剤としてタルクが汎用されるが、わが国で用いられることはほとんどなく、主にA群溶連菌の菌体成分であるOK-432が使われることが多い。OK-432とタルクの動物実験での比較では、硬化剤としての作用はタルクの方が強い²⁾。胸腔内投与後、OK-432はマクロファージに貪食され、炎症性サイトカインの放出から癒着プロセスが始まると考えられるが、OK-432による胸膜癒着のメカニズムに関する報告はほとんどない。一方、タルクに関しては多くの検討がなされている。主な機序は、中皮細胞の傷害と胸膜のリモデリング(再構築)である。

タルクを家兎の胸腔に注入すると、15分後にはすでに中皮細胞、微絨毛、および中皮下層結合組織～基底膜(mesothelial cell-mesothelial basement membrane union)に局所的な強い傷害が認められる³⁾。中皮の欠損創は滲出液で覆われ、中皮細胞の増殖・遊走によって巣状の中皮再構築(focal remesothelialization)が起こり、中皮下層結合組織～基底膜の間隙に筋線維芽細胞が増殖する。7日目には筋線維芽細胞の増殖が盛んになり、極めて豊富な細胞外マトリックスを産生するようになる。従来、胸膜癒着には、硬化剤による高度の中皮細胞の傷害が必要と考えられてきたが、中皮細胞からの炎症・線維化に作用するサイトカインの放出が重要であり⁴⁾、できるだけ多く中皮細胞が硬化剤に曝露されることが、臨床的に求められる癒着には重要である。硬化剤注入後の胸腔は、凝固系が亢進し、線溶系が抑制される状態となる^{5, 6)}。フィブリン析出はネットワークを形成し、ハプトタキシス(走触性)によって線維芽細胞が創部に増

加する。わが国ではタルクを用いることがないので、硬化剤による胸膜リモデリングの研究は進んでいない。

3) 細菌感染

細菌が胸腔内に侵入し、中皮細胞の腔側で補足されると表1に示す多くの遊走因子、炎症性サイトカインが中皮細胞から産生される。炎症は中皮細胞の腔側で起こるため、細胞底部の基

■ 表1 ヒト胸膜中皮細胞が産生する生物活性分子・シグナル分子

cytokines	interleukin-1 (IL-1), IL-6, IL-8, IL-15 CSF (granulocyte, macrophage, granulocyte-macrophage)
chemokines	MCP-1 (monocyte chemoattractant protein-1) Eotaxin
growth factors	TGF- β (transforming growth factor- β) PDGF (platelet-derived growth factor) FGF (fibroblast growth factor) VEGF (vascular endothelial growth factor) HGF (hepatocyte growth factor)
ECM-related molecules	collagen-I, -III, fibronectin, hyaluronan, biglycan, decortin MMP (matrix metalloproteinase) TIMP (tissue-specific inhibitory of metalloproteinase) integrins ($\alpha 1 \sim 6$, β -1, β -3, $\alpha 4 \beta 3$)
coagulation cascade proteins	tissue factor tPA (tissue plasminogen activator) uPA (urokinase plasminogen activator) PAI (plasminogen activator inhibitor)
adhesion molecules	ICAM (intercellular adhesion molecule) VCAM (vascular cell adhesion molecule) E-cadherin N-cadherin
other molecules	cyclo-oxygenase/prostaglandins HSP (heat shock protein) NO (nitric oxide) reactive species scavengers

ECM : extracellular matrix

(文献7より改変)

底膜側よりも中皮細胞の腔側の方が遊走因子の濃度が高くなり, 好中球が濃度勾配に従い胸膜腔に向かって遊走する。中皮細胞の ICAM-1 (intercellular adhesion molecule-1: 細胞接着分子-1) と VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule-1: 血管細胞接着分子) は腔側に存在する絨毛にのみ発現している⁸⁾。細菌の有する外毒素による中皮細胞傷害を検討した報告はないが, 外毒素による中皮細胞の viability の低下が示されている⁹⁾。

感染による強い局所炎症により, 中皮細胞は基底膜から脱落するが, 結核性胸水においては中皮細胞がほとんど認められないことが知られている¹⁰⁾。遊離した球状の中皮細胞は, TGF- β (transforming growth factor - β : トランスフォーミング成長因子- β) の存在下で培養すると, 紡錘状の線維芽細胞のような形状に変化し, EMT (epithelial to mesenchymal transition: 上皮間葉転換) を起こすことが示されている¹¹⁾。発症当初の結核性胸水中の中皮細胞が短期間に消失するメカニズムは明らかではないが, 結核が蔓延していた 1960 年代には, 析出したフィブリンによって漿膜(胸膜)が覆われるために胸水中に出現しないという説明がなされていた¹²⁾。ヒト中皮細胞は TGF- β を産生し¹³⁾, また, 結核性胸水の TGF- β のレベルは非結核性胸水よりも高いことが示されている¹⁴⁾。したがって, TGF- β による中皮細胞の EMT も一因として考えられる。

胸腔内に細菌が侵入する最も多い疾患は肺炎であり, 胸腔内への細菌侵入は, 臓側胸膜の単層中皮細胞を介する¹⁵⁾。炎症が胸膜に波及し, 臓側胸膜の透過性が亢進して胸水が貯留する肺炎随伴胸水では, 中皮細胞に関わる病態が問題になることは少ない。単純肺炎随伴胸水中の VEGF (vascular endothelial growth factor: 血管内皮増殖因子) のレベルは高く, 膿胸ではその数倍になる¹⁶⁾。黄色ブドウ球菌は中皮細胞の VEGF 産生を促進することが示され, 増加した VEGF により中皮を介するアルブミンの移送が増加する¹⁶⁾。中皮細胞はブドウ球菌を貪食すると¹⁷⁾, 多くの炎症性サイトカインのレベルが上昇し, 中皮の細胞結合が緩み, その間隙を介して体液や蛋白の漏出が起り滲出性胸水の性状を構築する。胸水に関する Light の診断基準は呼吸器病学の基本であるが, 胸水の性格上は, 中皮細胞の活動を伴うものは滲出性胸水, 伴わないものは漏出性胸水である。フィブリン析出で形成されたフィブリンネットに浮遊マクロファージが着床し, フィブリンネット下では脱落した中皮細胞の再生が進み, 同時にフィブリンもマクロファージに貪食され, 通常は癒着なく創が治癒する。

3 中皮細胞の再生機序

炎症や外傷などによって脱落した中皮細胞は, 単に創辺縁部の中皮細胞の増殖と創の中心部に向けた中皮細胞の遊走だけで修復されるのではない。創面と対峙する中皮層にも増殖因子の影響を受けて中皮細胞の増殖が起こる¹⁸⁾。つまり, 壁側胸膜に創傷があれば, それに接する臓

側胸膜に増殖が認められるのである。再生に関わる中皮細胞の由来は、① 中皮細胞への分化能を持つ中皮下層の細胞 (mesenchymal precursors, pluripotent subserosal fibroblast-like cells), ② 遊離浮遊中皮細胞 (free-floating mesothelial cell)^{19, 20)}, ③ 浮遊マクロファージ (free-floating macrophage)⁷⁾, ④ 骨髄由来 precursors, などが考えられている。従来, 中皮下層の細胞が中皮の再生に関与すると考えられていたが, Mutsaers らは, ほとんど関与していないことを示している²¹⁾。

1) 遊離浮遊中皮細胞の関与

健常人の胸腔に存在するわずかな胸水中には, 稀に 100 cells/ μ L を超える場合もあるが, 主にリンパ球からなる少数の細胞が含まれている²²⁾。胸膜の炎症が腔側の表層で起こることに異論はないが, 胸水中に急増する浮遊中皮細胞 (free-floating mesothelial cell) がどのような役割を果たすのか, どのように病態に関与しているのか, 十分には明らかにされていない。

活性化した中皮細胞は細胞-細胞間結合を破壊し, 個々の細胞となって遊走し, また中皮層から遊離して浮遊細胞となる。基底膜から中皮細胞が離脱する機序は不明であるが, 中皮細胞の脱落した漿膜 (胸膜) 創に浮遊中皮細胞が沈着する可能性は以前から考えられていた。実験モデルでは, 中皮細胞の修復過程での浮遊中皮細胞の役割が明らかにされている。腹膜中皮細胞に傷害を加えると, 2 日後には浮遊中皮細胞数が増加する。これらの細胞は, 中皮細胞が欠損した創周囲や創面に対峙する胸膜面で増殖した中皮細胞が, 基底膜から剥離して遊離したものである。中皮細胞の修復メカニズムに関して, Foley-Comer ら²³⁾ は fluorescence labeling cultured cell を使って詳細に検討している。その結果, ラベルした培養中皮細胞を注入すると, 傷害された漿膜 (胸膜) 創に着床し, 増殖することを確認し, また, 修復された中皮細胞には注入細胞の標識があり, 中皮細胞の修復に注入された浮遊中皮細胞の関与を明らかにしている。

2) 浮遊マクロファージと中皮細胞の関係

胸膜 (漿膜) が傷害されると浮遊中皮細胞が増加するが, 同時に浮遊マクロファージ (free-floating macrophage) の増加も認められる。Ryan らは, これらのマクロファージが中皮細胞に形態を変え, 中皮の修復・再構築に関与することを報告している²⁴⁾。一方, Foley-Comer らは, 修復メカニズムに関与する中皮細胞の由来に関して, ラベルした浮遊マクロファージを腹腔に投与して検討している²⁵⁾。その結果, ラベルされたマクロファージは 3~5 日間は創表層にあるが, 8 日目には消失し, 浮遊マクロファージが中皮細胞に形態を変化させることは確認できなかったとしている。

おわりに

中皮細胞層の修復メカニズムは議論の多いところであり, 不明な点も多い。どのような機序で細胞-細胞間結合が外れ浮遊細胞になるのか, なぜ浮遊中皮細胞の生物活性が劣化しないのか, 胸膜リモデリングを促進させる因子は何か, など明らかにしなければならない点が多い。中皮細胞が関与する病態は多く, その解明が望まれる。

文 献

- 1) Song Y, Li X, Du X : Exposure to nanoparticles is related to pleural effusion, pulmonary fibrosis and granuloma. *Eur Respir J* 34 : 559-567, 2009.
- 2) Muta F, Takamori S, Matsuo T, et al : Changes in the pleural cavity by pleurodesis using talc or OK-432 : an experimental study. *Surg Today* 41 : 111-114, 2011.
- 3) Genofre EH, Vargas FS, Antonangelo L, et al : Ultrastructural acute features of active remodeling after chemical pleurodesis induced by silver nitrate or talc. *Lung* 183 : 197-207, 2005.
- 4) Nasreen N, Hartman DL, Mohammed KA, et al : Talc-induced expression of C-C and C-X-C chemokines and intercellular adhesion molecule-1 in mesothelial cells. *Am J Respir Crit Care Med* 158 : 971-978, 1998.
- 5) Agrenius V, Chmielewska J, Widstrom O, et al : Increased coagulation activity of the pleura after tube drainage and quinacrine instillation in malignant pleural effusion. *Eur Respir J* 4 : 1135-1139, 1991.
- 6) Agrenius V, Chmielewska J, Widstrom O, et al : Pleural fibrinolytic activity is decreased in inflammation as demonstrated in quinacrine pleurodesis treatment of malignant pleural effusion. *Am Rev Respir Dis* 140 : 1381-1385, 1989.
- 7) Mutsaers SE : Mesothelial cells : Their structure, function and role in serosal repair. *Respirology* 7 : 171-191, 2002.
- 8) Liang Y, Sasaki K : Expression of adhesion molecules relevant to leukocyte migration on the microvilli of liver peritoneal mesothelial cells. *Anat Rec* 258 : 39-46, 2000.
- 9) van Bronswijk H, Verbrugh HA, Bos HJ, et al : Cytotoxic effects of commercial continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD) fluids and of bacterial exoproducts on human mesothelial cells in vitro. *Perit Dial Int* 9 : 197-202, 1989.
- 10) Hurwitz S, Leiman G, Shapiro C : Mesothelial cells in pleural fluid : TB or not TB ? *S Afr Med J* 57 : 937-939, 1980.
- 11) Kim C, Kim DG, Park SH, et al : Epithelial to mesenchymal transition of mesothelial cells in tuberculous pleurisy. *Yonsei Med J* 52 : 51-58, 2011.
- 12) Spriggs AI, Boddington MM : Absence of mesothelial cells from tuberculous pleural effusions. *Thorax* 15 : 169-171, 1960.
- 13) Offner FA, Feichtinger H, Stadlmann S, et al : Transforming growth factor-beta synthesis by human peritoneal mesothelial cells. Induction by interleukin-1. *Am J Pathol* 148 : 1679-1688, 1996.
- 14) Maeda J, Ueki N, Ohkawa T, et al : Local production and localization of transforming growth factor-beta in tuberculous pleurisy. *Clin Exp Immunol* 92 : 32-38, 1993.
- 15) Wilkosz S, Edwards LA, Bielsa S, et al : Characterization of a new mouse model of empyema and

- the mechanisms of pleural invasion by *Streptococcus pneumoniae*. Am J Respir Cell Mol Biol 46 : 180-187, 2012.
- 16) Mohammed KA, Nasreen N, Hardwick J, et al : Bacterial induction of pleural mesothelial monolayer barrier dysfunction. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 281 : L119-125, 2001.
 - 17) Visser CE, Brouwer-Steenbergen JJ, Schadee-Eestermans IL, et al : Ingestion of *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, and *Escherichia coli* by human peritoneal mesothelial cells. Infect Immun 64 : 3425-3428, 1996.
 - 18) Watters WB, Buck RC : Mitotic activity of peritoneum in contact with a regenerating area of peritoneum. Virchows Arch B Cell Pathol 13 : 48-54, 1973.
 - 19) Foley-Comer AJ, Herrick SE, Al-Mishlab T, et al : Evidence for incorporation of free-floating mesothelial cells as a mechanism of serosal healing. J Cell Sci 115 : 1383-1389, 2002.
 - 20) Whitaker D, Papadimitriou JM, Walters MN : The mesothelium and its reactions : a review. Crit Rev Toxicol 10 : 81-144, 1982.
 - 21) Mutsaers SE, Whitaker D, Papadimitriou JM : Mesothelial regeneration is not dependent on subserosal cells. J Pathol 190 : 86-92, 2000.
 - 22) Kroegel C, Antony VB : Immunobiology of pleural inflammation : potential implications for pathogenesis, diagnosis and therapy. Eur Respir J 10 : 2411-2418, 1997.
 - 23) Foley-Comer AJ, Herrick SE, Al-Mishlab T, et al : Evidence for incorporation of free-floating mesothelial cells as a mechanism of serosal healing. J Cell Science 115 : 1383-1389, 2002.
 - 24) Ryan GB, Grobety G, Majno G : Mesothelial injury and recovery. Am J Pathol 71 : 93-112, 1973.

2. 全身麻酔下胸腔鏡検査, VATS

【水野 鉄也・横井 香平】

はじめに

原因不明の胸水や胸膜肥厚を認めた場合、臨床的には胸膜疾患の存在が疑われ、精密検査が必要となる。しかしながら、胸腔穿刺によって採取された胸水や穿刺針生検による診断では、適切な診断に至らないことがある。そのため、それらの手法によって診断が得られない場合や悪性疾患が強く疑われる場合には、胸腔鏡下胸膜生検の適応となる。

悪性胸膜中皮腫は予後不良の疾患ではあるが、近年では集学的治療によって良好な予後が得られることも報告されている。よって、特に悪性胸膜中皮腫が疑われる場合には、可能な限り早期に確定診断を得る必要がある。実際には、炎症性疾患、肺腺癌や胸腺腫、悪性胸膜中皮腫などの鑑別が必要となることが多いが、悪性胸膜中皮腫と診断された場合の治療の侵襲性を考慮すると、その診断には慎重でなければならない。確実な診断のためには、壁側胸膜全層を含めた十分量の組織検体が必要となるため、非侵襲的な手法により十分に検体が採取できない場合には、胸腔鏡による胸膜生検を考慮すべきである。全身麻酔下胸腔鏡検査は、広範な胸腔内の観察ができ、標的病変から確実に十分な組織検体を採取することが可能な、有用な診断手法である。

1 背景・適応

胸膜疾患に対する診断手法に関して、結核症などの良性疾患においては胸水、穿刺針生検による診断率は80～90%と比較的良好であるのに対し、悪性疾患に対する診断率は60%以下と不良である^{1, 2)}。そのため、悪性胸膜疾患の確定診断のためには胸腔鏡検査が適応となることが多い。

悪性胸膜中皮腫は、早期では特徴的な臨床所見は認めず、胸水は少量で、疼痛を伴うことも少ないため、特に診断が困難な疾患である。近年では疾患そのものの発生率が増加したこともあり、形態学的・免疫組織学的な細胞・組織学的診断手法も確立されつつあるが、確定診断の

ためには十分な組織検体量が必要である。診断が困難である要因としては、病変部位による細胞の形態・分化度が異なること、組織構築パターンが一様でないこと、病変部において結核組織以外の腫瘍細胞成分が少ないことなどが挙げられる。一般的に胸水細胞診において、応性中皮細胞や他の悪性腫瘍由来細胞と悪性胸膜中皮腫細胞との鑑別は極めて困難である³。古くは1970年代における胸水の悪性胸膜中皮腫の診断率はわずか4%と報告されているが、その後の診断技術の向上をもってしても60%程度である。また、針生検における診断率も～60%程度と、十分とはいえないレベルである^{2, 4, 5)}。それら比較的低侵襲な診断手法による確定診断に至らない場合には、外科的生検の適応となる。

比較的簡易な硬性鏡を用いた胸腔鏡は1910年にJacobaeusによって導入され、当初は急性膿胸に対する治療に用いられた。その後、抗結核薬の改善もあり、1940年代には胸膜疾患診断に用いられるようになったものの、悪性疾患の診断・治療においてはさほど使用されることはなかった。1990年代に入ると、内視鏡の技術の進歩に伴いビデオ胸腔鏡が開発・導入され、肺癌をはじめとする外科治療に利用され、胸膜疾患の診断や治療においても容易で確実な手法として定着した。

2 硬性胸腔鏡

全身麻酔、分離肺換気下に、術者は金属製の光源付硬性鏡（縦隔鏡、胸腔鏡、腹腔鏡、胆鏡など）を肋間から胸腔内に挿入する。特に縦隔鏡は、チャンネルが広いこと十分な作業スペースが得られ、胸腔内の視野も良好である。チャンネルを通じて生検鉗子を挿入して胸膜生検を施し、必要に応じて止血用器具、止血材を用いることも可能である。近年では、後述するビデオ胸腔鏡器具の進歩に伴い、使用頻度は減少している。

3 ビデオ胸腔鏡 (VATS)

ビデオ胸腔鏡を用いた手術(video-assisted thoracoscopic surgery : VATS)は開胸手術にして、侵襲をより少なくする目的で簡易な検査・手術に導入された方法であるが、近年では従来開胸下に行われた複雑な処置にまでも広く利用されるようになってきている。また、周辺機の改善、画像のハイビジョン化に伴い、胸腔内の視野は非常に良好となっており、病変部の細な観察も可能である。熟練した術者においては繊細な処置も可能であり、肺癌に対しての切除術や区域切除術が一般化しつつある。

通常、胸腔鏡手術は、スコープや器具を挿入するための5～10 mm程度の孔(ポート)をつか造設して行われる。短時間の簡単な操作であれば局所麻酔下でも施行可能であるが、

複雑な手技は患者の苦痛も大きくなることがあるため、全身麻酔・分離肺換気下に行われるのが望ましい。十分な鎮静、鎮痛を得ることにより、診断に必要な広範な胸腔内の観察が可能となり、適切な生検部位の選択や十分な組織の採取が施行できる。

4 胸腔鏡下生検の利点

胸腔鏡下生検における第一の利点は、胸腔内および胸膜病変を直接観察できることと、標的部位を選択した上での生検が可能なことである。この点が、盲目下の穿刺生検に比べて診断率が高い要因の一つである。胸水のみで発症した画像的に病変として検出不可能な局所の胸膜不整や肥厚、5 mm 未満の小結節など、悪性胸膜中皮腫の初期病変の検出も視覚的に可能である。また、胸膜全層にわたる大きな検体を得ることができ、このことも診断率の向上に大きく寄与している。さらに、胸膜の変化や胸腔内の癒着によって肺の拡張が阻害されている場合には、原因となっている癒着、隔壁などを剥離して肺の拡張を促すことも可能である。

5 胸腔鏡下生検の診断率

胸腔鏡による生検は、他の手法によって確定診断が得られなかった場合に行われることが多い。結核性胸膜炎などの良性疾患に対する診断率は、ほぼ100%である^{1, 2)}。悪性病変に対する診断率は、細胞診、針生検などが60%前後と報告されているのに対して、80～100%と高く^{1~4, 6)}、開胸下における生検の診断率に匹敵する⁷⁾。

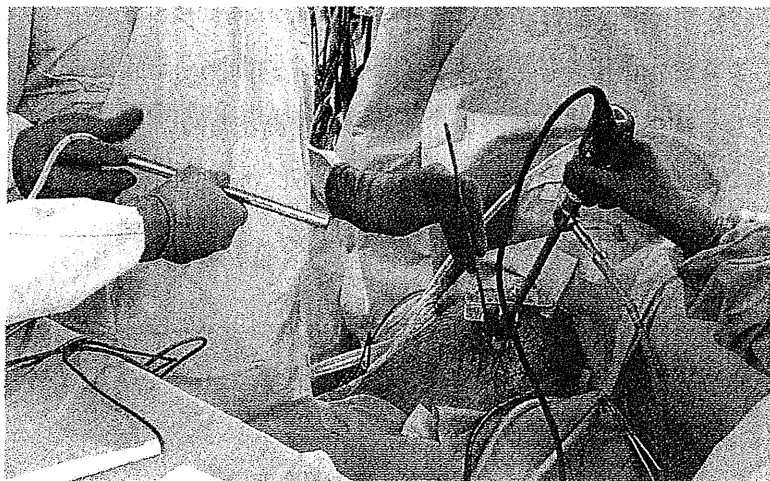
Greillierらは、悪性胸膜中皮腫切除症例における術前の胸腔鏡下生検による診断と切除標本による診断を比較した結果、胸腔鏡検査の組織亜型の診断感度は、上皮型で94%であったのに対して二相型では20%と低く、特異度は、上皮型20%に対して二相型は98%で、最終的には14%に組織亜型診断の誤りがあったとしている。以上のことより、胸腔鏡下生検による悪性胸膜中皮腫の組織亜型診断は適当ではないとしている⁸⁾。

6 胸腔鏡下生検の手技

前述したように、悪性胸膜中皮腫の診断は形態学的特徴とともに免疫組織学的手法に基づくため、診断には十分量の組織検体が必要とされる。したがって、胸腔鏡下生検における検体採取に関して最も重要なことは、組織量が十分であること、また壁側胸膜から肋間筋に至るまでの全層の生検がなされることである^{9, 10)}。さらに、異なる病変部位からより多くの検体を採取することで、正診率が最大になるとも考えられている¹¹⁾。

通常、全身麻酔下胸腔鏡下胸膜生検は、ダブルルーメンチューブを用いた分離肺換気の下体位は患側が上となる側臥位で行われる。術中は患側肺を虚脱させて健側の片肺換気で呼吸が行われる。悪性胸膜中皮腫においては、壁側胸膜と臓側胸膜の癒着もしくは腫瘍の浸潤による固着を認めることも多いが、胸腔内の損傷を避けるため、画像上胸水の存在するフリースペースをめがけてポートを挿入する。胸腔内に到達した後、胸水を除き胸腔内の観察を行う。この際に、必要に応じて操作用ポートを追加する。特に、手術を含む集学的治療によって根治的治療が可能な悪性胸膜中皮腫が疑われる症例においては、後の手術療法を視野に入れたアプローチを考える必要がある。生検、穿刺、ドレーン留置部位においては高頻度に局所再発（瘍の implantation）の起こることが知られており、根治手術においては、生検部位の胸壁は膚から壁側胸膜までの全層が切除される。したがって、胸膜生検部位は、手術創と一致した所をあらかじめ選択することが推奨されている。

筆者らの施設においては、根治切除の可能性のある症例に対して胸腔鏡下生検を行う場合胸膜肺全摘術で用いる第6肋間の予定皮膚切開線上に生検部位を置き、壁側胸膜生検を行った後に30度斜視の硬性胸腔鏡を挿入している(図1)。胸腔鏡で胸腔内を観察した結果、ほかに当な部位を認めた場合には生検を追加するが、生検の結果引き起こされる癒着が根治術の妨となる可能性については、十分に留意する必要がある(図2)。検体採取終了後には切開創より胸腔ドレーンを挿入して手術を終了し(図3)、肺瘻がないことや排液量を確認した後に抜去している。



■ 図1 全身麻酔下胸腔鏡検査

術者は第6肋間の1つの皮膚切開創より胸腔鏡、鉗子を挿入し、モニター視をしながら操作を行う。

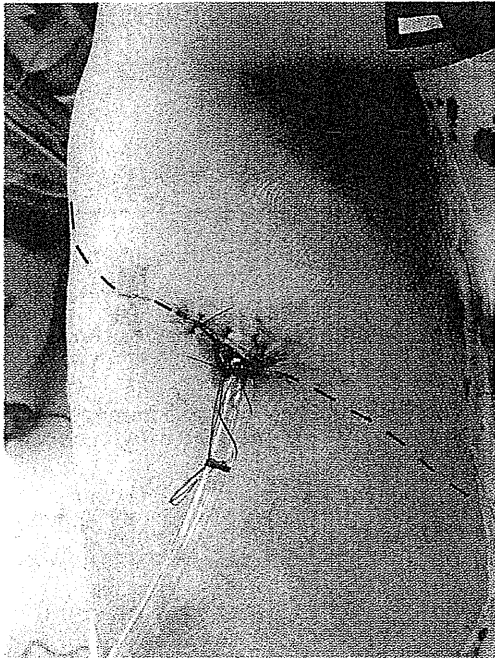
(筆者提供)



■ 図2 全身麻酔下胸腔鏡検査の内視鏡所見

壁側胸膜のびまん性白色変調, 肥厚を認める。胸膜表面から肋間筋に至る壁側胸膜全層を生検する。

(筆者提供)



■ 図3 全身麻酔下胸腔鏡検査終了後の術創

第6肋間の皮膚切開創より胸腔ドレーンを挿入して閉創する。切開創背側(左側)には前医において施行された局所麻酔下胸腔鏡検査の創を認める。赤破線は、根治手術時の予定切開線である。

(筆者提供)

7 胸腔鏡下生検の合併症

胸腔鏡下胸膜生検は、胸腔穿刺、針生検に比較して侵襲的な診断手法ではあるが、比較的完全に施行することが可能である。合併症発生率は10～20%であり^{1, 3, 12~14}, Harrisらの182