

胸膜中皮腫の早期診断と治療のためのストラテジー

岸本 卓巳

第63回国立病院総合医学会
(平成21年10月23日 於仙台)

IRYO Vol. 65 No. 1 (6-9) 2011

要 旨

日本では胸膜中皮腫の70%以上が石綿曝露によって発生する。また、胸膜中皮腫の約80%では胸水貯留が認められる。そのため、石綿曝露者で胸水貯留が認められる場合には胸膜中皮腫を疑って、速やかな検査を行うべきである。画像診断としては、胸部CT上の胸膜肥厚像や腫瘍像の有無は重要であるが、早期病変では胸膜肥厚像等を認めないことがあるので注意を要する。また、諸検査を行う前には必ず石綿曝露歴があるかどうかの詳細な問診を行っておく必要がある。たとえ胸水貯留以外に異常所見がなくても、石綿曝露歴が明らかな症例では精密検査が必要である。検査としては、胸水の一般検査とともにヒアルロン酸、CEA、CYFRA21-1、ADAと細胞診は必ず行っておく。これらの検査で、良・悪性の判断ができない時には、速やかに胸腔鏡検査を行う。そして、壁側胸膜の肉眼的な注意深い観察を行うとともに、異常所見を認めた際には適切な大きさの組織生検を行って、病理組織標本によって確定診断を行う。

胸膜中皮腫であると確定診断できた際には、速やかに全身検索を行う。そして、早期病変であった際には、年齢、performance status (PS) 等全身状態を考慮した上で、可能と判断できれば胸膜肺全摘出術とともに化学療法や放射線療法を加えた multimodality 療法を行うことが望まれる。また、上述の手術ができない場合には、化学療法としてシスプラチン、ペメトレキセド併用療法が有効である。たとえ、この治療法でPR (partial response) にならなくても、SD (stable disease) であれば比較的長期間生存する症例もあるので、ねばり強く治療をしていくべきである。

キーワード 胸膜中皮腫、石綿曝露歴、胸腔鏡、ヒアルロン酸、胸膜肺全摘出術

はじめに

胸膜中皮腫は予後不良な疾患であり、有効な治療法も確立されていないことから、早期診断を行うこ

とができるかどうかが予後を左右する。一方、日本における胸膜中皮腫と石綿曝露の関連については、過去には調査がなされていなかったが、その70%以上が石綿曝露によって発生していることが明らかと

労働者健康福祉機構岡山労災病院 内科

(平成22年2月25日受付, 平成22年11月12日受理)

Diagnosis for the Early Stages of Pleural Mesothelioma and the Strategy for the Treatment of this Disease

Takumi Kishimoto, Okayama Rosai Hospital

Key Words: pleural mesothelioma, histories of asbestos exposure, thoracoscope, hyaluronic acid, extrapleural Pneumonectomy

なった¹⁾。

現時点における胸膜中皮腫の早期診断に必要な検査法と望まれる治療法について述べる。

胸膜中皮腫の診断法

1. 石綿曝露歴の聴取

本疾患では、石綿曝露のある症例が70%以上であることから、過去から現在に至るまでの、アルバイトを含む職業歴、住居歴、家族歴等を詳細に聴取して、石綿曝露の有無を確認する。

2. 臨床所見および検査データ

胸膜中皮腫では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。自覚症状をきたした症例では早期病変である割合が低いが、健康診断等で胸部異常陰影を認めて精密検査を受けた症例では早期病変である確率が高い。また、胸膜中皮腫の80%以上では胸水貯留が認められることから、胸水を採取することが診断上不可欠である。

臨床検査データとして、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。海外では、オステオポンチン、soluble mesothelin related peptide (SMRP) も使用されているが、日本では保険適応はない。胸水中ヒアルロン酸のカットオフ値を10万 ng/ml とした場合、中皮腫診断のための特異度は高いが、感度が低く、陽性率は約40%程度である。陽性を示す症例の大半が上皮型で、肉腫型中皮腫ではほとんどで陽性を示さない。一方、癌性胸膜炎では、陽性率は5%未満であり、良性石綿胸水や非悪性の胸膜炎ではほとんど陰性である²⁾。また、胸水中あるいは血清 CEA は上昇しないのが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り、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50Iu/l を超えることがあるので、要注意である。

3. 画像あるいは胸腔鏡診断

石綿曝露歴のある症例では、胸膜プラークを有す

ることが多いため、その有無を確認しておく。胸膜中皮腫では胸水貯留をとらない、典型例では胸部CT、胸腔内に突出する複数の腫瘤様陰影あるいは厚さ1 cm 以上の不整なびまん性胸膜肥厚像 (pleural rind) を呈することが多い。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もあるが、胸水のみで胸膜肥厚像を示さないこともある。また、胸水をともなわず腫瘤形成を示す症例もあるが、肺癌とは異なり早期から肋骨破壊像をきたすことは少ない。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強調像にて低信号、T2強調像で中等度信号を示し、比較的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³⁾。またPETは胸膜中皮腫の診断に特異性はなく、炎症性の胸膜炎たとえば良性石綿胸水でも陽性を示すので、鑑別診断のためには使用できない。しかし、胸膜中皮腫の病期の進展を評価する際に有用である。ただ、縦隔リンパ節転移の評価には問題がある。

胸部CT、MRI、PETで、ほとんど所見がないような早期病変に対しては、胸腔鏡検査が最も有用である。胸腔鏡検査では、画像上胸膜の不整な肥厚像がなくても、肉眼的には壁側胸膜に隆起性病変を認める症例が少なくない(隆起型)。また、壁側胸膜の肥厚所見のみであるが、腫瘍が中皮細胞下を進展する(肥厚型)こともあるので、生検箇所には注意して、適切な部位をできるだけ、広くかつ深く生検する。

4. 細胞診診断

胸膜中皮腫診断における、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上皮型あるいは二相型中皮腫で、胸水が貯留して間もない時期には陽性になる確率が高いが、肉腫型では陽性率が低い。たとえ、胸水細胞診で陽性でなくても胸膜中皮腫を否定してはならない。また、肺癌との鑑別には免疫染色法を用いる。すなわち、中皮腫細胞マーカーとしてはcalretinin, cytokeratin 5/6, WT-1等、腺癌細胞マーカーとしてはCEA, TTF-1等を使用すれば、鑑別は可能である。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、肺腺癌等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マーカーはいまだ確立されていないが、epithelial membrane antigen (EMA) が比較的有用である。胸部CT上、胸膜の腫瘍性肥厚が明らかではなかったが、胸水細胞診にて診断可能であった胸膜中皮腫早期症例を呈示する（図1 - 3）。

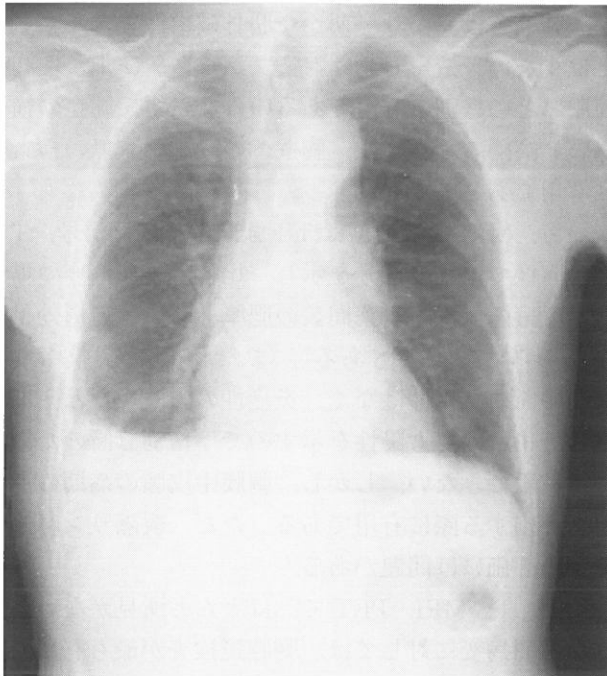


図1 胸膜中皮腫早期例の胸部レントゲン写真
石綿健康管理手帳検診を定期受診した80歳代、男性の胸部レントゲン正面写真である。自覚症状はなかったが、右側に胸水を認める。

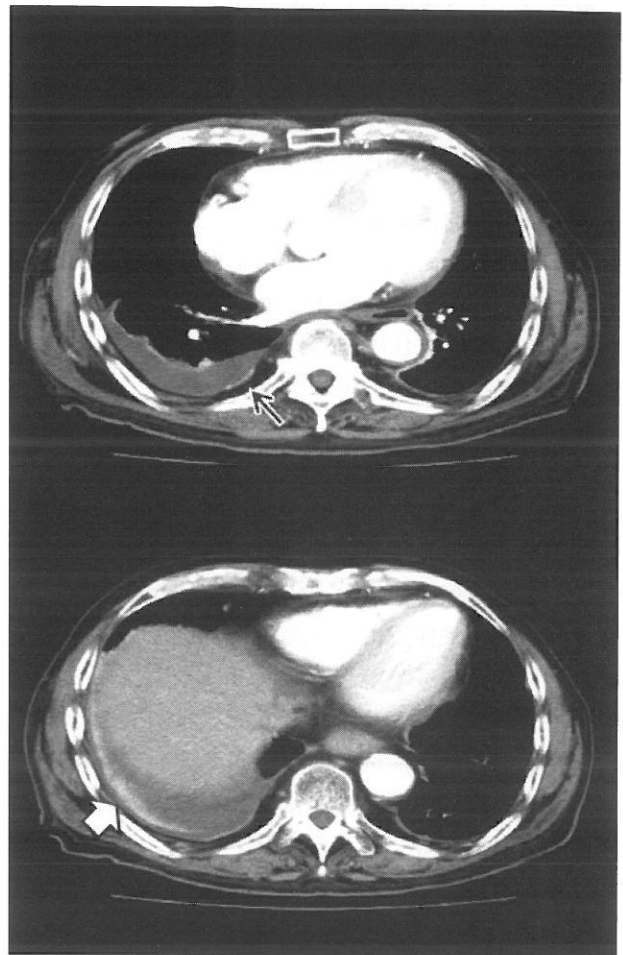


図2 胸膜中皮腫早期例の胸部CT造影写真
同症例の胸部造影CT写真では、右胸水とともに右胸膜プラーク（→）と下部胸膜肥厚像（⇨）を認める。胸膜肥厚はやや厚いが、不整像は認められない。

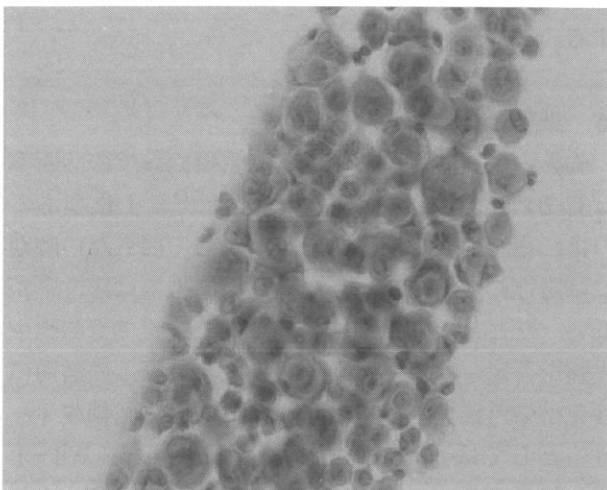


図3 a 胸水細胞のペレット切片パパニコロウ染色像
同症例の胸水細胞診ペレットのパパニコロウ染色では、核小体の目立つ大型の腫瘍細胞を多数認める。

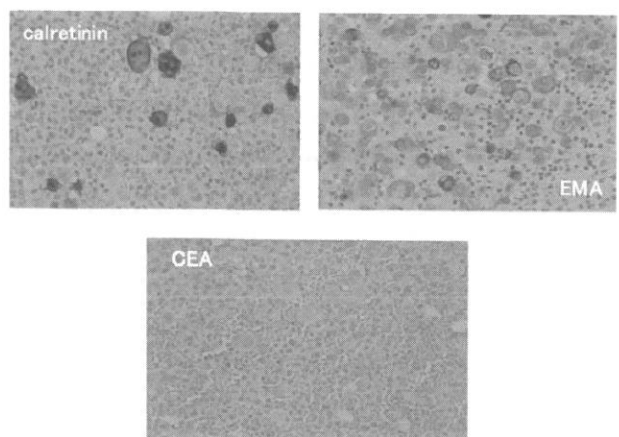


図3 b 同切片の免疫染色像
細胞診の免疫染色では calretinin, EMA 陽性の腫瘍細胞が CEA に陰性であるため、中皮腫細胞であると確定診断した。

胸膜中皮腫の治療のためのストラテジー

IMIG (International Mesothelioma Interest Group) 分類で、Ⅱ期までの早期病変（腫瘍が胸膜あるいは肺にとどまっていて、リンパ節転移等遠隔転移がない時期）では、片側胸膜、肺、横隔膜、心膜の一部を切除する手術療法⁴⁾である胸膜肺全摘出術を行い、化学療法と放射線療法を併用することが最も予後良好であると報告されている⁵⁾。この治療法によって良好な経過をたどっている症例が集積されつつある。また、手術療法ができない症例には、シスプラチンとペメトレキセドの併用化学療法⁶⁾が世界で唯一有効な治療法として日本でも保険適応がある。胸膜癒着療法やベストサポータティブケアも患者の病態をみて考慮する。大半は進行速度の速い悪性度の高い疾患であるが、進行速度の遅い場合にはこの治療法も有効である。その他の治療法として、世界的に認められている治療方法はないので、早期診断を心がけ、診断された後にはこれらの治療法をうまく組み合わせることが必要である。

[文献]

- 1) Kishimoto, T, Gemba, K, Fujimoto, N et al. Clinical study on mesothelioma in Japan: Relevance to occupational asbestos exposure. *Am J Ind Med* 2010 ; 53 : 1081-7.
- 2) 岸本卓巳. 悪性中皮腫の診断・治療に関する現状と将来, 産業医レビュー 2007 ; 20 : 135-50.
- 3) 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 : 156-9.
- 4) Sugarbaker DJ, Jaklitsch MT, Bueno R et al. Prevention, early detection, and management of complications after 328 consecutive extrapleural pneumonectomies *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004 ; 128 : 138-46.
- 5) Pagan V, Ceron L, Paccagnella A et al. 5-years prospective results of trimodality treatment for malignant pleural mesothelioma. *J Cardiovasc Surg* 2006 ; 47 : 595-601.
- 6) Vogelzang, NJ, Rushoven JJ, Symanowski J et al. Phase III study of emetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 2003 ; 21 : 2636-44.