

## 包括的なアスベスト関連胸膜疾患診断法の開発

石田 卓（福島県立医科大学呼吸器内科学講座/臨床腫瘍センター）

### 1 背景

アスベスト（石綿）吸入により起こる疾患はいくつかに分類されるが、その中でもびまん性悪性中皮腫（中皮腫）は予後不良な疾患である。また労働環境により発症する症例も多く、社会的にも問題となっている。同疾患での死亡者数は1994年には500人程度であったが、2004年には900人を超えており、現在も増加傾向である。

アスベスト関連の胸膜疾患は、中皮腫以外にも良性石綿胸水、胸膜斑などがあるが、いずれも早期診断が容易ではない。多くの症例で、自覚症状がでてから画像診断で胸膜の肥厚や胸水の貯留がはじめて確認される。しかしその段階でも確定診断を得るのは容易ではない。その理由の一つとして、胸膜病変から病理学的サンプルを得るのが難しいことが挙げられる。一方、胸水は比較的容易に得られる検体である。一般に胸水の細胞診により良性・悪性の診断がなされる。肺癌による胸水は診断が容易なことが多いが、中皮腫や良性石綿胸水は細胞診での診断が常に容易ではない。胸膜腔が観察可能で、臓側胸膜から検体を採取できる胸腔鏡も普及しているが、患者負担が大きく、必ずしも全例に施行することはできない。

さらに当科では以前から胸腔鏡において胸膜擦過を行い、細胞診による診断を積極的におこなっていたが、胸腔鏡を挿入しなくても胸膜から細胞が採取できないかを検討してきた。その結果、直角に曲がるブラシを胸膜腔に挿入し検体を採取できる可能性を見出した。

### 2 目的

今回は、アスベスト関連胸膜疾患診断を効率的に行うことが種々の方法で可能かを検討した。すでに報告されている方法と当科で検討したブラシを使用する方法などをできる限り同一症例に適応し、それらの方法の効果と限界を検討した。

### 3 方法

#### 3.1 対象

対象は福島県立医科大学附属病院および済生会福島病院に入院した胸膜病変を有する 28 症例。全例で胸水を伴っていた。

#### 3.2 胸水の生化学的検討

胸水が採取できた症例ではその生化学的なパラメーターを測定した。測定項目はタンパク質、LDH、ヒアルロン酸(HA)、アデノシンデアミナーゼ(ADA)、CEA である。

#### 3.3 胸水細胞診および免疫細胞化学的検討

通常のパパニコロー染色およびライトギムザ染色を施行し、胸水中細胞のスクリーニングを行った。必要な症例では特殊染色を追加した。可能な症例ではセルブロックも作成した。

特殊染色は calretinin、cytokeratin 5/6、EMA、thrombomodulin、vimentin、E-cadherin、Ber-EP4、CEA を原則として検索した。

#### 3.4 胸膜の閉鎖式細胞診

できるだけ患者負担の少ない方法で壁側胸膜から細胞診用の検体を採取し、診断率・合併症の頻度を検討した。これには先端が 90 度に曲がる細いブラシを胸壁から挿入し、胸腔内で曲げて壁側胸膜にひっかけるようにして検体を採取を行った。ブラシはオリンパス社に依頼して特注のものを作成した。

#### 3.5 胸腔鏡診断

可能な症例では内科的胸腔鏡を局所麻酔下に施行し、胸膜腔の観察や胸膜からの検体採取を行った。得られた検体は HE 染色以外に必要な応じて胸水細胞診と同様に特殊染色を行い染色態度を検討した。

### 4 結果

#### 4.1 生化学的検討

胸水の生化学検索では全ての症例でタンパク濃度は高値であり、Light の基準の浸出液の基準を満たすものであった。アデノシンデアミナーゼはすべて 50 IU/mL と基準値以下であった。ヒアルロン酸は高値のものから低値のものまであり、一定ではなかった。ただし肺癌症例ではヒアルロン酸は高度上昇のものがなく、1,000 $\mu$ g/mL であると全てが中皮腫

と診断された。ただし中皮腫の中にはヒアルロン酸が低値のものもあり、中皮腫診断という点では必ずしも有用な指標ではなかった。

したがって数値基準のみでは疾患の確定には十分ではない。

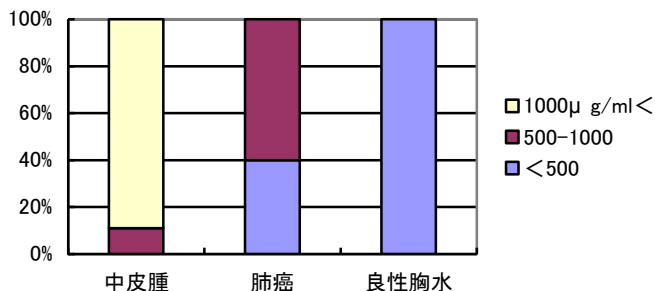


図1 疾患ごとのヒアルロン酸の濃度の分布

#### 4.2 細胞診

細胞診では、上皮型悪性中皮腫は形態的に反応性中皮腫と似ていた。辺縁が不明瞭な、ノブ様、花びら様の厚い細胞集塊が特徴的で、細胞は大小不同が目立ち、大型細胞も混在する。細胞質は厚く、核周囲はピンクからオレンジ色で、辺縁はグリーン色に染色された。隣の細胞と空隙（窓と称される）形成、ブレブ形成を認めることも多かった。核は中心性に位置し、二核、多核、核縁不整がみられた。悪性中皮腫は中皮細胞由来ではあるが、その細胞骨格にサイトケラチンやEMAなど上皮性マーカーが陽性となるため純粋に中皮から発生した悪性新生物とは言い難い特徴を有すると考えられた。

マーカー	陽性率（陽性/陰性症例数）	
	中皮腫	肺原発腺癌
Calretinin	100 (21/21)	14 (1/7)
cytokeratin 5/6	100 (21/21)	14 (1/7)
EMA	90 (17/19)	100 (7/7)
thrombomodulin	75 (14/19)	17 (1/6)
vimentin	45 (9/20)	43 (3/7)
E-cadherin	40 (8/20)	86 (6/7)
Ber-EP4	15 (3/20)	100 (7/7)
CEA	0 (0/19)	86 (6/7)

表1 各マーカーの陽性率

以上より特殊染色では中皮腫と肺癌の鑑別には carletinin、Ber-EP4、CEA の組み合わせが最適であると思われた。表 1 は各マーカーの陽性率である。

#### 4.3 胸膜の閉鎖式細胞診

通常のドレナージ用トロッカーの外套の先端を切り、スタイレットはそのままにして局所麻酔下にトロッカーを留置する。その内部に曲がるブラシ（bending brush）を通して検体を採取した。検体採取後はトロッカーとブラシを抜去する。

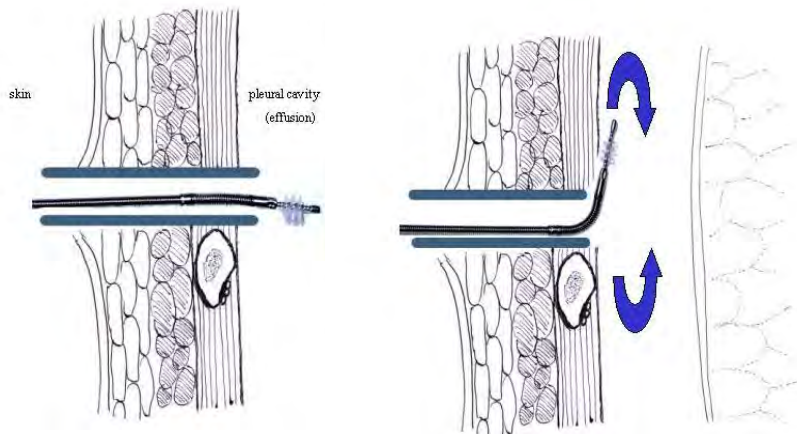


図 2 閉鎖式ブラシ細胞診。左はトロッカーカテを通して胸膜腔にブラシを挿入した模式図。右はブラシを曲げて回転させ、擦過をしているところの模式図。

	Effusion cytopathology	Bending br cytopathol	Final diagnosis
1	negative	positive	adenoca.
2	negative	positive	small cell ca.
3	negative	granuloma	RA pleuritis
4	negative	negative	met. sq. cell ca.†
5	suspicious	positive	mesothelioma¶
6	suspicious	positive	adenoca.
7	suspicious	positive	sarcoma

表 2 検査結果。良性疾患を含め 7 例で施行。† 診断は胸腔鏡下生検で可能であった。

¶ ブラシ細胞診で免疫染色も可能であった。

以上より今回は 86%の症例でブラシによる細胞診診断が可能であった。診断が見つからない例は胸膜表面に腫瘍が露出していない症例であった。胸水がある程度貯留していなければ

施行できない手技であるが、合併症はなく、今後状態の不良な症例では積極的に行うべきであると考えられた。

#### 4.4 胸腔鏡

胸腔鏡では、悪性中皮腫に特徴的な肉眼所見として大小不整な隆起性胸膜病変や胸膜肥厚が特徴であった。隆起性病変のある場合、病理組織採取も容易であり、確定診断が100%可能であった。しかし胸膜肥厚のみの場合、適切な検体が採取できず診断に苦慮する症例もあった。もっとも診断に有用であるもの、侵襲もある程度大きく、患者を選択して行うべき手技である。

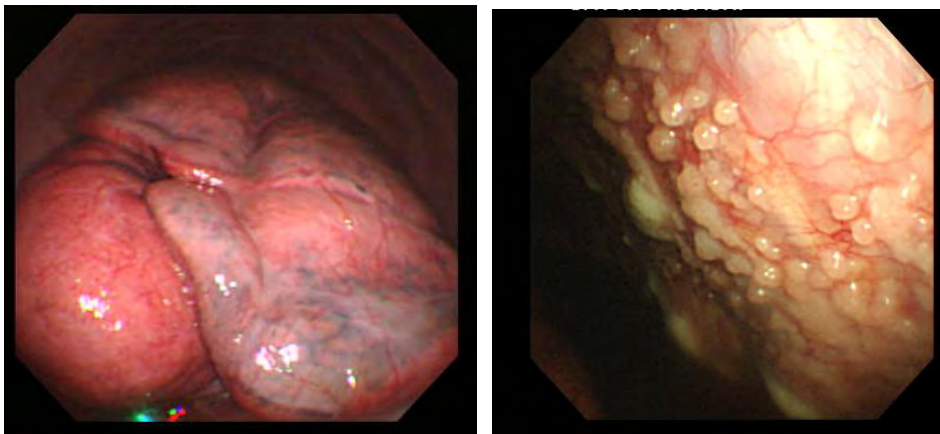


図3 胸腔鏡所見。左は正常な右胸腔、右は悪性胸膜中皮腫症例

## 5 考察

今回の検討ではやはり1つの手技に頼るのではなく、可能な手段を組み合わせることで診断精度が上がる事が確認された。ただ医療経済的にすべての検査をするのは効率的ではないため、症例ごとに手技は選択すべきであると思われた。

基本的には先ず始めに胸水細胞診と胸水細胞の染色態度を carletinin、Ber-EP4、CEA で確認するのが有用であろう。一方、生化学的診断には限界があり、今後のさらなる検討が必要である。その後、症例により閉鎖式擦過細胞診または胸腔鏡検査を行うのが妥当であると思われた。とくに、あれ程度以上胸水が貯留した症例の場合、ドレナージに先行して閉鎖式の細胞診が有用であると考えられた。

## 6 結論

検査手技を症例によって適切に組み合わせることで、多くの症例で比較的非侵襲的な確定診断が可能である事が確認された。

文献

1. Antman KH. Natural history and epidemiology of malignant mesothelioma. *Chest*. 1993;103(4 Suppl):373S-376S.
2. Zellos L, Christiani DC. Epidemiology, biologic behavior, and natural history of mesothelioma. *Thorac Surg Clin*. 2004;14(4):469-77, viii.
3. Ordóñez NG. The immunohistochemical diagnosis of mesothelioma: a comparative study of epithelioid mesothelioma and lung adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol*. 2003;27(8):1031-51.
4. Ordóñez NG. D2-40 and podoplanin are highly specific and sensitive immunohistochemical markers of epithelioid malignant mesothelioma. *Hum Pathol*. 2005;36(4):372-80.
5. Fetsch PA, Abati A. Immunocytochemistry in effusion cytology. *Cancer Cytopathol* 2001; 93(5): 293-308.
6. 磯崎 岳夫, 北村 隆司, 岸本 浩次, 他. 悪性中皮腫細胞と反応性中皮細胞の鑑別—パピニコロウ染色における細胞質の染色性とケラチン, HBME-1 および EMA の発現との関連性—*日臨細誌* 2007;46(2):71-76.
7. Aksoy E, Atac G, Sevim T, et al. Diagnostic yield of closed pleural brushing. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 2005; 53(3): 238-244.