

The 35th Diagnostic Imaging Seminar

胸膜びまん性中皮腫の画像診断

酒井文和¹

Imaging Evaluation of Diffuse Pleural Mesothelioma

Fumikazu Sakai¹

¹Department of Diagnostic Radiology, Saitama International Medical Center, Saitama Medical University, Japan.

ABSTRACT — Imaging findings of diffuse pleural mesothelioma (DPM) include irregular thick pleural thickening extending to the mediastinal side and multiple pleural masses extending along the chest wall. The major roles of imaging evaluation in the diagnosis and treatment of DPM are the differential diagnosis between neoplastic pleural thickening including DPM and inflammatory thickening, and evaluation of staging and treatment effect. A differential diagnosis between DPM and inflammatory pleural thickening, or DPM and pleural dissemination of other malignant tumors appears impossible based only on imaging findings. Histopathologic investigation is necessary to differentiate DPM from pleural dissemination of other malignant tumors such as bronchogenic carcinoma, unless the primary site is evident. We described current knowledges of imaging findings of DPM, recent advance of imaging diagnosis including the use of ¹⁸F-fluorodeoxyglucose emission CT (FDG-PET), and the usefulness and limitations of imaging diagnosis.

(JLJC. 2010;50:860-866)

KEY WORDS — Mesothelioma, Asbestos pleurisy, CT, MRI, FDG-PET

Reprints: Fumikazu Sakai, Department of Diagnostic Radiology, Saitama International Medical Center, Saitama Medical University, 1397-1 Yamane, Hidaka, Saitama 350-1298, Japan (e-mail: fmksakai@saitama-med.ac.jp).

要旨 — 中皮腫の画像所見を総括し中皮腫診療における画像診断の役割を明らかにする。胸膜びまん性中皮腫例および類似疾患のMRI, CT, FDG-PET/CTなどの画像所見は、胸膜沿いに進展する不整胸膜肥厚あるいは多発胸膜腫瘍である。中皮腫診断における画像診断の役割は、炎症性胸膜肥厚との鑑別診断、治療法選択のための臨床病期診断、治療効果判定や経過観察などである。肺

癌などのその他の悪性腫瘍の胸膜播種との鑑別は、明瞭な原発巣が証明できない限りは困難で、病理組織診断を必要とする。中皮腫の画像診断所見の概要、FDG-PETを中心とする最近の画像診断の進歩、画像診断の限界と問題点、中皮腫診療における画像診断の有用性などについて概説した。

索引用語 — 中皮腫, 石綿胸膜炎, CT, MRI, FDG-PET

1. はじめに

びまん性中皮腫は、疫学的観点から、石綿と深い関係にあることが知られている。本邦においても、石綿吸入による健康被害が社会的に大きな問題となっており、今後20年以上は、本疾患は増加することが予測されている。¹ びまん性中皮腫は胸膜以外に心膜、腹膜、精巣鞘膜などにも発生することが知られ、その大部分は石綿の吸

入に関連しているが、若年女性の腹膜に稀に発生するwell differentiated papillary mesotheliomaや腹部手術後に発生するcystic mesotheliomaは石綿吸入とは関連していない可能性が高いとされる。

2. 中皮腫の病理

悪性中皮腫のほとんどはびまん性中皮腫の形態をとり、厳密な意味での限局型悪性中皮腫(単発の胸膜腫瘍)

¹埼玉医科大学国際医療センター画像診断科。
別刷請求先：酒井文和，埼玉医科大学国際医療センター画像診

断科，〒350-1298 埼玉県日高市山根1397-1 (e-mail: fmksakai@saitama-med.ac.jp)。

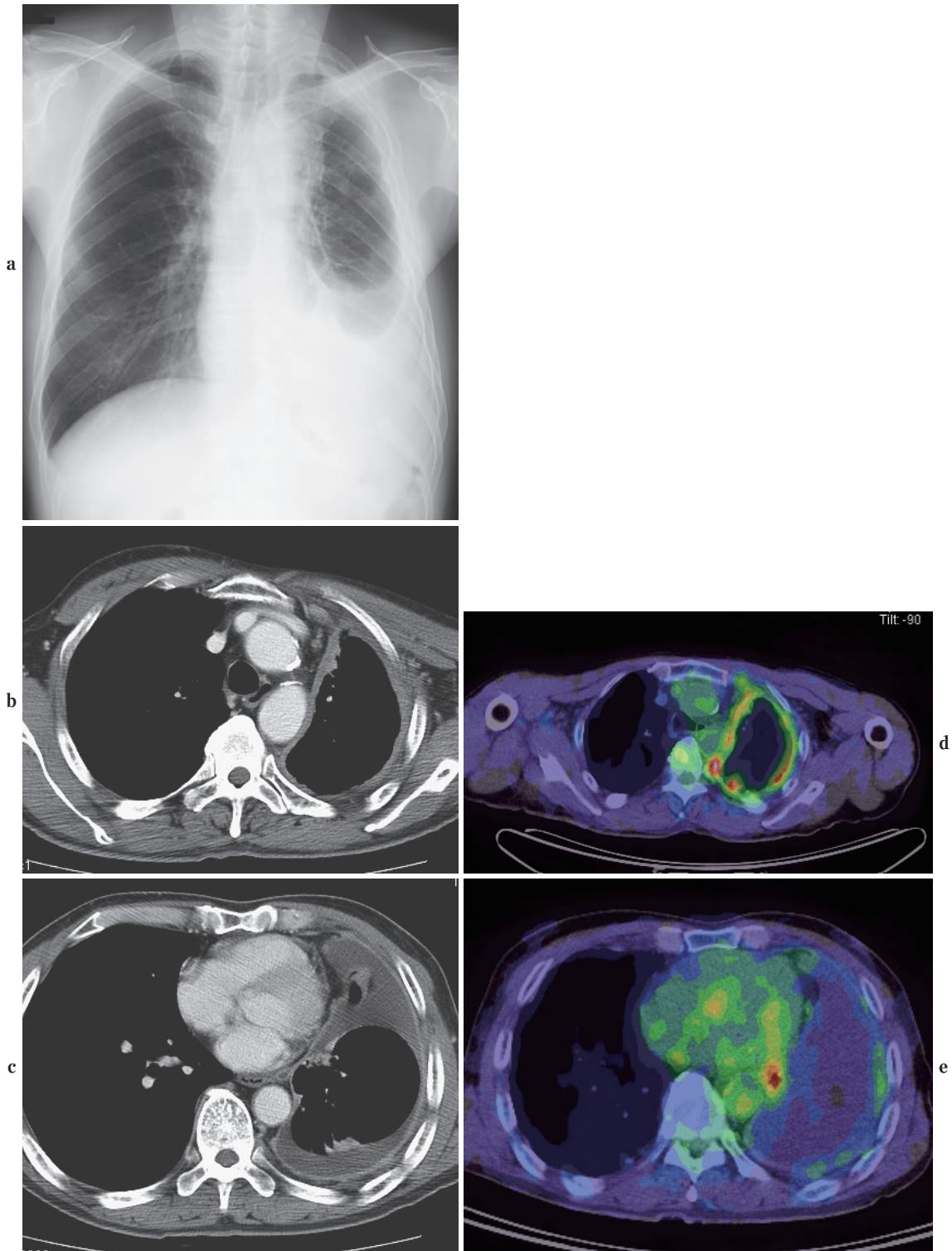


Figure 1. Typical imaging findings of diffuse pleural mesothelioma. **a.** A chest X-ray film shows a moderate amount of left pleural effusion and pleural thickening in the cranial aspect. Shrinkage of the left hemithorax can also be seen, due to the desmoplastic reaction of pleural mesothelioma. **b.** CECT in the cranial aspect shows thick irregular pleural thickening extending to the mediastinal side. **c.** CECT in the caudal aspect shows thin and regular, but circumferential-pleural thickening involving the left hemithorax. **d.** FDG-PET/CT in the cranial aspect shows prominent FDG uptake in the thickened pleura. **e.** FDG-PET/CT in the caudal aspect shows low-grade uptake in the thickened pleura.

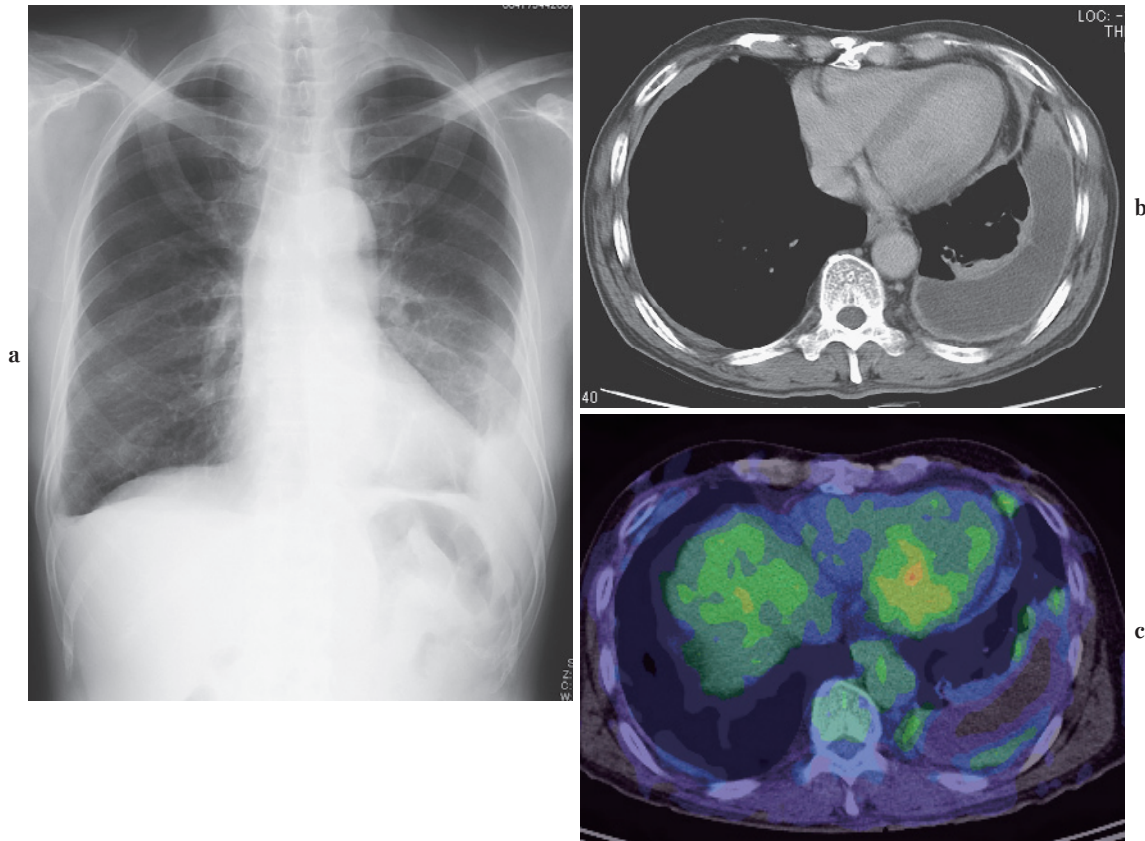


Figure 2. Asbestos pleurisy. **a.** A chest X-ray film shows left pleural effusion. A small amount of pleural effusion and pleural adhesion can be seen in the right side. **b.** CECT shows bilateral pleural thickening. Pleural thickening extended to the mediastinal side on the left. The final pathologic diagnosis was fibrous pleuritis on both sides. Follow-up CT studies over 3 years did not show any progression of pleural thickening. **c.** FDG-PET/CT shows low uptake of FDG by thickened pleura.

はかなり稀と考えられている。²⁴ 病理学的には、胸膜沿いに進展し、多発腫瘤を形成していても、画像所見では、限局型の近い症例（臨床的な限局型）は、時に見られることがある。組織学的には、上皮型、肉腫型、その混在型である二相型に分類される。腫瘍の肉眼形態と組織学的な分類は対応がなく、肉眼所見から組織型は推定できない場合が多い。また、well differentiated papillary mesothelioma や cystic astrocytoma、あるいは稀な間葉系成分の混在した特殊型も存在する。⁵

中皮腫の診断には、原則として病理診断が必須である。⁴ 石棉胸膜炎を含む炎症性胸膜肥厚と腫瘍性胸膜肥厚は、画像的にある程度鑑別が可能であるが、腫瘍性胸膜肥厚の間での鑑別診断は画像に頼ることが困難なので、適切な病理組織診断が必要である。HE 染色による組織像が鑑別の基本であるが、適宜免疫組織化学的検索を加えないと鑑別診断が困難である。すなわち HE 染色標本のみによる病理組織学的な鑑別診断には、限界がある。またかつて鑑別のために行われていたヒアルロニダーゼ

消化試験は信頼性に乏しく現在は行われない。すなわち、中皮腫で陽性になりやすい calretinin や D2-40、WT-1、thrombomodulin などが陽性を示し、鑑別の対象である肺癌の胸膜播種で陽性になる CEA や TTF-1、MOC31 などが陰性になることが鑑別診断上重要である。ことに女性腹膜中皮腫などでは、卵巣癌腹膜播種との鑑別に適切な免疫組織化学所見が必須である。

典型的所見を示す症例では、中皮腫診断に習熟した病理医は、細胞診のみにより中皮腫を診断することができ、また細胞診材料でも組織化学診断が可能であるが、中皮腫の診断は、病理組織診断によるのが原則である。すなわち、細胞診のみでは、胸水中に出現している細胞が中皮由来の性格を持つことが判断しえても、それが腫瘍性の増殖をしているかの判断ができないことが多い。

肉腫型中皮腫のうち、線維形成型中皮腫は、desmoplastic reaction が高度であり、線維胸との鑑別が問題になることがある。また中皮腫の早期では、胸水が先行し、胸水の自然の増減がある症例（胸水先行型）が知られてい

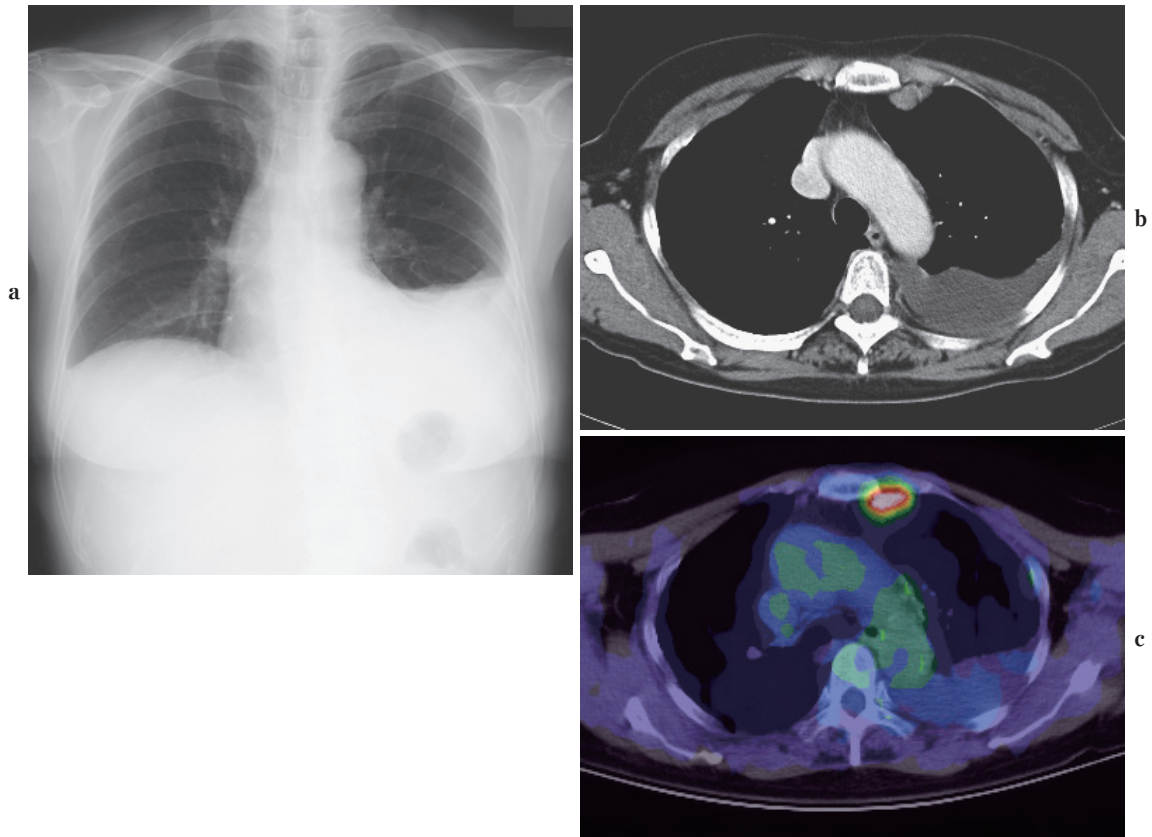


Figure 3. Localized mesothelioma. **a.** A chest X-ray film shows left pleural effusion. Increased opacity can be seen in the mediastinal side on the left hemithorax. **b.** CECT shows a soft tissue mass lesion in the left side. No other discrete mass or pleural thickening was found. **c.** FDG-PET/CT. Uptake of FDG can be seen on the parasternal mass.

る。この場合には、石綿胸膜炎が先行する例との鑑別が問題になるので、石綿胸膜炎の診断基準には、胸水出現後3年間は、腫瘍の発生がないことがその条件になっている。

中皮腫の早期病変がどのような臨床病理学的特徴を持っているか、まだ不明の点が多い。比較的長期間胸水が先行する例では、異型度の低い中皮細胞の増殖が見られ、mesothelial hyperplasia と呼ばれ、現時点では、中皮腫とは考えられていない。このような病態は、中皮腫の発生と関連を持っていると思われるが、その関連についての詳細は明らかにされていない。

3. 中皮腫の画像所見

(1) 胸部単純撮影

胸部単純撮影は、スクリーニング検査として重要であり、また経過観察の手段としても重要である。また概観像を把握できるという特徴がある。早期例では、胸水みの症例も少なくなく、このような例では通常の胸水と何ら異なるところはない。また比較的早期の症例で、胸

膜の肥厚が軽度な場合は、単純像での診断は困難である。進行した中皮腫では、広範な不整の胸膜肥厚があり、胸水の量は症例により異なる。また desmoplastic reaction が比較的高度であるために、進行例では患側の胸郭は縮小し、縦隔は患側への偏移することが多い (Figure 1)。

(2) CT

現在、中皮腫画像診断の中心的役割を占める検査方法である。^{6,7} 早期例では、胸水のみで、胸膜の肥厚が全く見られない症例があり、このような例では、通常の胸水や胸膜炎との鑑別ができない。画像診断が最もよく用いられるのは、胸膜の炎症性肥厚と腫瘍性肥厚の鑑別、中皮腫と診断されたのちの臨床病期の決定である。

胸膜の炎症性肥厚と腫瘍性肥厚の鑑別はCTを中心とする画像所見で、ある程度可能である。すなわち、胸膜肥厚が見られる場合に、その肥厚が腫瘍性病変によるものであることを示唆する所見として、縦隔側胸膜に肥厚が及ぶ場合、特に一側胸腔の全周性胸膜肥厚、厚さ10 mm以上の胸膜肥厚、不整の胸膜肥厚である (Figure 1~3)。これらの所見は、単独でも腫瘍性肥厚の診断につ

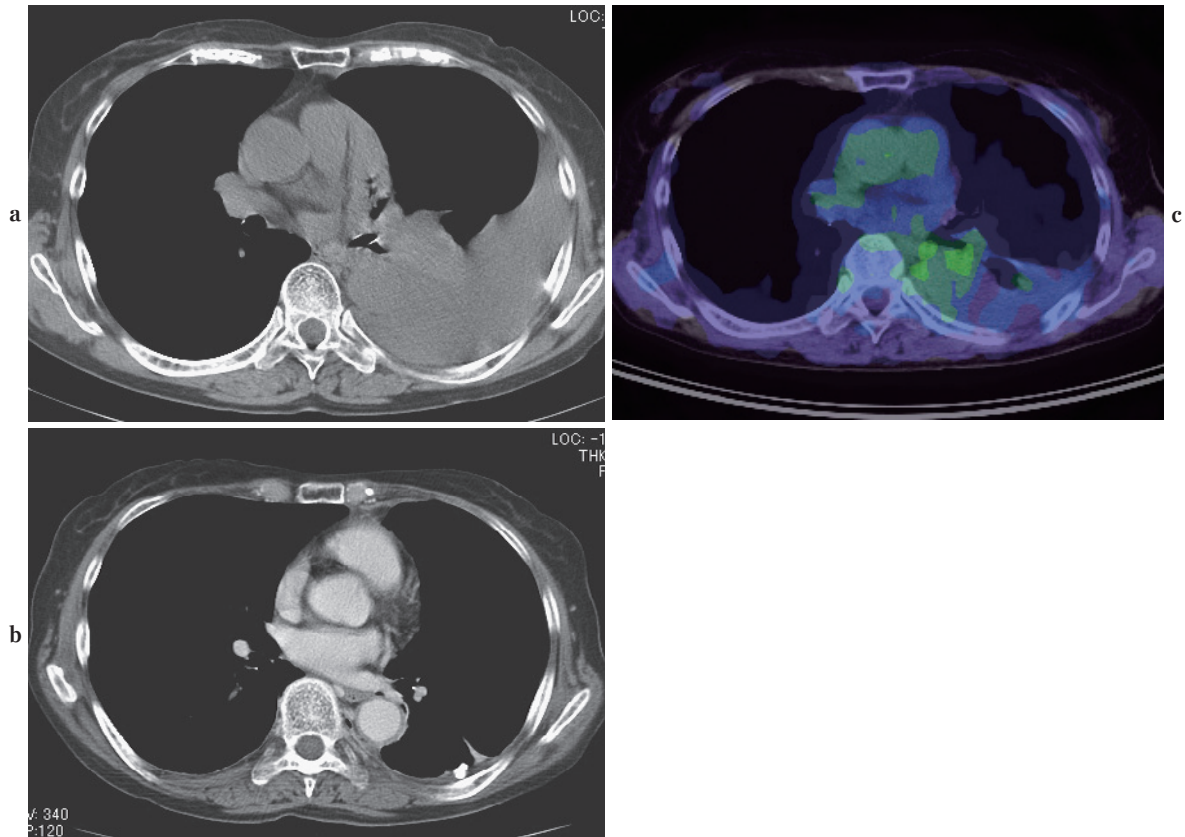


Figure 4. Pleural effusion type mesothelioma. **a.** Plain CT before the drainage of pleural effusion shows an accumulation of pleural effusion, but no pleural thickening or mass lesions. **b.** CECT after the drainage of pleural effusion does not show a mass lesion or pleural thickening. **c.** FDG-PET/CT before the drainage of pleural effusion: no definite accumulation of FDG can be seen.

いて、specificity が90%を超えるが、sensitivity は50%以下である。すなわち、これらの所見が見られれば、腫瘍性胸膜肥厚である確率はかなり高くなるが、これらの所見が見られないからと言って腫瘍性胸膜肥厚は否定できない (Figure 2, 4)。⁸ 腫瘍性胸膜肥厚では、造影剤の投与によって、肥厚部分に造影剤増強効果を認める。

炎症性胸膜肥厚は、通常、薄く(10 mm以下の厚み)一様な厚みの肥厚で、縦隔側胸膜に及ばない。造影剤増強効果の程度は様々である。中皮腫は、CT上は胸膜肥厚や多発胸膜腫瘍を示すことが多いが、胸水のみしか示さないこともある (Figure 2)。⁹⁻¹¹

腫瘍性胸膜肥厚と診断できても、その原因すなわち、組織学的診断を画像から推定することはできない。¹¹ すなわち、實際上、鑑別診断で最も問題になる肺癌や卵巣癌の播種病変との鑑別は、明瞭な原発巣と思われる所見がない限りは、画像による鑑別診断は困難で、組織化学を加えた病理組織診断にゆだねられる (Figure 5)。特に肺腺癌の一部では、肺癌の原発巣が非常に小さく画像的あるいは肉眼病理学的に同定ができない例があり、偽性

中皮腫型の肺癌 pseudomesotheliomatous type lung cancer と呼ばれる。¹² また胸壁原発の肉腫が鑑別の対象になることがあるが、通常中皮腫では、胸膜沿いの進展が主体で、胸膜に沿っての進展が広がった後に、胸壁の軟部に浸潤することが多く、胸壁の浸潤が主体あるいは胸壁腫瘍の性格を示す胸壁原発腫瘍や胸壁浸潤を主体とする多形癌などの腫瘍とは、画像からある程度鑑別が可能である。^{7,9-11,13,14}

臨床病期診断に関しても、CTが最も中心的役割を果たす。¹⁵⁻¹⁷ 臨床病期は International Mesothelioma Interest Group (IMIG)分類が用いられることが多いが、TNMシステムを採用している。¹⁸

(3) MRI

MRIで、得られる形態的情報は、ほぼCTと同様である。腫瘍の信号強度は、T1強調像では中等度の信号強度、T2強調像では不均一な高信号を示す。また腫瘍内部には、粘液の貯留による高信号を示す領域が含まれる。腫瘍の存在診断については、CTとほぼ同様である。病期診断に関してもCTとほぼ同様と考えられるが、横隔膜浸

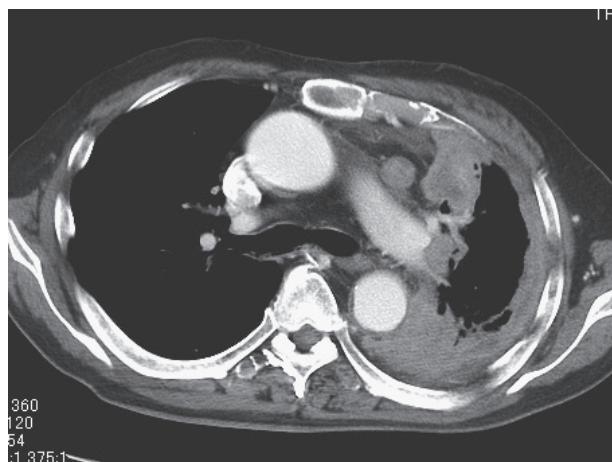


Figure 5. CECT of pleural dissemination of lung cancer. CECT shows diffuse irregular thickening. Circumferential pleural thickening can be seen. A differential diagnosis between the dissemination of lung cancer and diffuse pleural mesothelioma appears to be impossible when the primary site of lung cancer is not clear on imaging findings.

潤、胸壁浸潤に関して、CTよりやや優れた能力を示すが、臨床病期を変えるまでには至らないとされる。^{15,16}

(4) FDG-PET

最近、広範な臨床応用が進んだFDG-PETについて、いくつかの臨床的有用性が報告されている。¹⁹ FDG-PETでは、ポジトロン核種である¹⁸Fを組み込んだブドウ糖のアナログの集積を画像化するもので、ブドウ糖代謝の多い部分に集積する。このために、悪性度の高い腫瘍ほど集積が高度であり、悪性腫瘍の診療に必須の検査法となってきた。FDG-PETの中皮腫診療への応用として、炎症性胸膜肥厚と中皮腫などの腫瘍性胸膜肥厚の鑑別診断に対する有用性や臨床病期診断に対する有用性などがある。

炎症性胸膜肥厚と腫瘍性胸膜肥厚の鑑別についての最近の報告では、良性疾患と中皮腫を中心とする腫瘍性肥厚の鑑別は90%以上で可能とされる。²⁰⁻²³しかし、いずれの論文も比較的少数の症例についての検討であり、今後症例数を増やした検討が必要となる (Figure 1~4)。

臨床病期診断に関しては、予期しない転移巣の発見やリンパ節転移の診断率の改善などから、CT、MRIよりもより正確な診断が可能であるとされる。^{19,24-27}また、FDGの集積の程度は、腫瘍の生物学的悪性度を反映していることから、予後や抗腫瘍剤の効果の推定などにも期待が持たれる。^{28,29}その他にも、放射線治療の際の照射体積の精度向上、化学療法や放射線療法の治療効果のモニタリング、生検部位の推定などに有用とされる。³⁰

4. 中皮腫の鑑別診断と非定形的画像所見

中皮腫の鑑別診断となる疾患は、良性疾患では、石棉胸膜炎を含む炎症性胸膜肥厚や良性胸膜孤立性線維腫、肋間神経鞘腫などの良性胸壁腫瘍などである。炎症性胸膜肥厚ないし胸膜炎との鑑別診断については、すでに述べた。限局性悪中皮腫は、きわめて稀であるとされ、悪性中皮腫のほとんどがびまん性中皮腫であるとされることから、限局性の胸膜腫瘍は中皮腫である可能性は低い。病理学的には、胸膜沿いの進展を伴う中皮腫であっても、臨床画像的には限局性の病変である症例や、稀とされる限局性中皮腫も否定はできないことから、最終的な診断には病理学的検索が必須である。

孤立性胸膜線維腫は、線維成分に富む腫瘍であり、dynamic CTないしMRIの遅延相での造影効果が高くなる点が特徴的な所見とされる。孤立性線維腫には、悪性型も存在するが、画像所見から良性と悪性の孤立性線維腫の鑑別は困難である。肋間神経鞘腫は、肋骨下縁に接する軟部組織腫瘍であり、MRIで、target patternを示せば、画像所見から強くその診断を疑うことができる。

鑑別の対象となる悪性疾患では、胸壁浸潤を伴う肺癌、肺癌の播種、その他の悪性腫瘍の転移または播種、滑膜肉腫などの胸壁ないし胸膜由来の中皮腫以外の悪性腫瘍などがある。胸壁浸潤を伴い胸膜沿いの進展を示す肺癌、たとえば多形癌などは、時に中皮腫に類似することがあるが、胸壁浸潤が高度である点が、胸壁沿いの進展を主な画像所見とする中皮腫との鑑別点となる。また胸壁肉腫も同様に胸壁への浸潤を主体とする発育進展を示す点が重要である。また肺癌やその他の悪性腫瘍の胸膜播種は、原発巣が画像的に明らかでない限りは、画像診断による鑑別が困難である。肺癌の播種で、病理学的にも原発巣が不明瞭な例があり、偽性中皮腫型肺癌と呼ばれる例があることは前述した。

これらの中皮腫以外の悪性腫瘍との最終的な鑑別診断にも、適切な免疫染色を加えた病理組織学的診断が必要となる。

5. 中皮腫診療における画像診断の役割—まとめにかえて—

中皮腫診療における画像診断の役割は、炎症性胸膜肥厚と腫瘍性胸膜肥厚の鑑別診断、腫瘍性胸膜肥厚の鑑別診断、中皮腫の臨床病期診断、経過観察と治療効果の判定などにあると思われる。これらの諸点に関して、その現状と問題点について述べた。

REFERENCES

1. Pistolesi M, Rusthoven J. Malignant pleural mesothe-

- lioma: update, current management, and newer therapeutic strategies. *Chest*. 2004;126:1318-1329.
2. Robinson BW, Lake RA. Advances in malignant mesothelioma. *N Engl J Med*. 2005;353:1591-1603.
 3. Galateau-Sallé F. *Pathology of malignant mesothelioma*. New York: Springer; 2006:1-10.
 4. Lee KS, Im JG, Choe KO, Kim CJ, Lee BH. CT findings in benign fibrous mesothelioma of the pleura: pathologic correlation in nine patients. *AJR Am J Roentgenol*. 1992;158:983-986.
 5. Chave G, Chalabreysse L, Picaud G, Blineau N, Loire R, Thivolet F, et al. Malignant pleural mesothelioma with osteoblastic heterologous elements: CT and MR imaging findings. *AJR Am J Roentgenol*. 2002;178:949-951.
 6. Garg K, Lynch DA. Imaging of thoracic occupational and environmental malignancies. *J Thorac Imaging*. 2002;17:198-210.
 7. Roach HD, Davies GJ, Attanoos R, Crane M, Adams H, Phillips S. Asbestos: when the dust settles an imaging review of asbestos-related disease. *Radiographics*. 2002;22:S167-S184.
 8. Leung AN, Müller NL, Miller RR. CT in differential diagnosis of diffuse pleural disease. *AJR Am J Roentgenol*. 1990;154:487-492.
 9. Miller BH, Rosado-de-Christenson ML, Mason AC, Fleming MV, White CC, Krasna MJ. From the archives of the AFIP. Malignant pleural mesothelioma: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics*. 1996;16:613-644.
 10. Kawashima A, Libshitz HI. Malignant pleural mesothelioma: CT manifestations in 50 cases. *AJR Am J Roentgenol*. 1990;155:965-969.
 11. Attanoos RL, Suvarna SK, Rhead E, Stephens M, Locke TJ, Sheppard MN, et al. Malignant vascular tumours of the pleura in "asbestos" workers and endothelial differentiation in malignant mesothelioma. *Thorax*. 2000;55:860-863.
 12. Kobashi Y, Matsushima T, Irei T. Clinicopathological analysis of lung cancer resembling malignant pleural mesothelioma. *Respirology*. 2005;10:660-665.
 13. Kim TH, Kim SJ, Ryu YH, Lee HJ, Goo JM, Im JG, et al. Pleomorphic carcinoma of the lung: comparison of CT features and pathologic findings. *Radiology*. 2004;232:554-559.
 14. Kim TS, Han J, Lee KS, Jeong YJ, Kwak SH, Byun HS, et al. CT findings of surgically resected pleomorphic carcinoma of the lung in 30 patients. *AJR Am J Roentgenol*. 2005;185:120-125.
 15. Patz EF Jr, Rusch VW, Heelan R. The proposed new international TNM staging system for malignant pleural mesothelioma: application to imaging. *AJR Am J Roentgenol*. 1996;166:323-327.
 16. Patz EF Jr, Shaffer K, Piwnica-Worms DR, Jochelson M, Sarin M, Sugarbaker DJ, et al. Malignant pleural mesothelioma: value of CT and MR imaging in predicting resectability. *AJR Am J Roentgenol*. 1992;159:961-966.
 17. Tammilehto L, Kivisaari L, Salminen US, Maasilta P, Mattson K. Evaluation of the clinical TNM staging system for malignant pleural mesothelioma: an assessment in 88 patients. *Lung Cancer*. 1995;12:25-34.
 18. Rusch VW. A proposed new international TNM staging system for malignant pleural mesothelioma from the International Mesothelioma Interest Group. *Lung Cancer*. 1996;14:1-12.
 19. Wang ZJ, Reddy GP, Gotway MB, Higgins CB, Jablons DM, Ramaswamy M, et al. Malignant pleural mesothelioma: evaluation with CT, MR imaging, and PET. *Radiographics*. 2004;24:105-119.
 20. Bénard F, Sterman D, Smith RJ, Kaiser LR, Albelda SM, Alavi A. Metabolic imaging of malignant pleural mesothelioma with fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Chest*. 1998;114:713-722.
 21. Melloni B, Monteil J, Vincent F, Bertin F, Gaillard S, Ducloux T, et al. Assessment of 18F-fluorodeoxyglucose dual-head gamma camera in asbestos lung diseases. *Eur Respir J*. 2004;24:814-821.
 22. von Schulthess GK, Steinert HC, Hany TF. Integrated PET/CT: current applications and future directions. *Radiology*. 2006;238:405-422.
 23. Yildirim H, Metintas M, Entok E, Ak G, Ak I, Dundar E, et al. Clinical value of fluorodeoxyglucose-positron emission tomography/computed tomography in differentiation of malignant mesothelioma from asbestos-related benign pleural disease: an observational pilot study. *J Thorac Oncol*. 2009;4:1480-1484.
 24. Orki A, Akin O, Tasci AE, Ciftci H, Urek S, Falay O, et al. The role of positron emission tomography/computed tomography in the diagnosis of pleural diseases. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2009;57:217-221.
 25. Huncharek M, Smith K. Extrathoracic lymph node metastases in malignant pleural mesothelioma. *Chest*. 1988;93:443-444.
 26. Boiselle PM, Patz EF Jr, Vining DJ, Weissleder R, Shepard JA, McLoud TC. Imaging of mediastinal lymph nodes: CT, MR, and FDG PET. *Radiographics*. 1998;18:1061-1069.
 27. Schneider DB, Clary-Macy C, Challa S, Sasse KC, Merrick SH, Hawkins R, et al. Positron emission tomography with f18-fluorodeoxyglucose in the staging and preoperative evaluation of malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2000;120:128-133.
 28. Ng DC, Hain SF, O'Doherty MJ, Dussek J. Prognostic value of FDG PET imaging in malignant pleural mesothelioma. *J Nucl Med*. 2000;41:1443-1444.
 29. Pehlivan B, Topkan E, Onal C, Nursal GN, Yuksel O, Dolek Y, et al. Comparison of CT and integrated PET-CT based radiation therapy planning in patients with malignant pleural mesothelioma. *Radiat Oncol*. 2009;4:35.
 30. Bénard F, Sterman D, Smith RJ, Kaiser LR, Albelda SM, Alavi A. Prognostic value of FDG PET imaging in malignant pleural mesothelioma. *J Nucl Med*. 1999;40:1241-1245.