

反覆胸痛的惡性肋膜間皮癌個案報告

蕭文棋 李國任 林佳臻 陳民虹

惡性肋膜間皮癌在台灣的发生率不高，若忽略了個案的職業史及暴露史，不容易被納入胸痛的鑑別診斷。本文報告59歲男性個案，從事以石綿為隔熱材質的鍋爐製造業，將近兩年以反覆發作的胸痛求診，雖在病程初期即出現單側肋膜積液，但其積液不像多數的惡性肋膜積液持續地增加而是反覆地出現，再加上其臨床表現有許多發炎症候，也未詢問職業暴露史，因此病程中多以感染性疾病來治療，直至腫瘤快速生長時才安排組織學切片，確診時已是第三期的惡性肋膜間皮癌。本個案提醒基層醫師不能忽略職業史及暴露史，若有石綿暴露且病人出現反覆發作性的胸痛或肋膜積液，雖不是典型地持續增加，也應積極地安排進一步檢查。

(台灣家醫誌 2019; 29: 98-104) DOI: 10.3966/168232812019062902005

關鍵詞：石綿、胸痛、肋膜積液、惡性肋膜間皮癌、職業暴露

前言

本文個案是59歲男性鍋爐工，有反覆發作的胸痛及肋膜積液，確診為惡性肋膜間皮癌。

胸痛是基層門診常見的主訴，可能來自心臟、肺部、腸胃道、骨骼肌肉或疱疹病毒感染[1]。鑑別診斷時首要排除致死性的胸痛，例如心肌梗塞、主動脈剝離、張力性氣胸等。當胸痛持續數個月，則須將癌症列入考慮[2]。

惡性間皮細胞癌的危險因子包括石棉暴露、高劑量輻射線以及SV40病毒，最重要的是石棉暴露[3]。石棉為矽酸鹽類礦物質，具有絕緣、絕熱、隔音、耐高溫 and 耐磨等特性，工業用途廣泛。台

灣石棉的消耗量在1980-1990年代到達高峰後降低，2018年1月1日起全面禁用石棉[4]；高暴露族群為石棉紡織品製造業、石棉採礦及研磨業、煞車來令製造業、造船業等。初始暴露的前10到15年，發展成惡性間皮細胞癌的風險幾乎為零[5]，此後逐年上升，潛伏期約25到45年[6]。

2012年英國、荷蘭、比利時的惡性間皮細胞癌發生率每十萬人為3.4人，屬高發生率地區，波蘭每十萬人為0.6人，屬低發生率地區[7]，2010年台灣惡性間皮細胞癌的發生率每十萬人為0.25人，比波蘭還低，男女比約為2:1 [8]。但男性發生率2013年是1979年的4倍，女性發生率則是2.75倍[9]，考慮台灣石棉的消

耗量及惡性間皮細胞癌的潛伏期，個案數將在2020-2030年間達到高峰[10]。此外，吸菸雖不是惡性肋膜間皮癌的危險因子，卻是肺癌的危險因子，相對於未吸菸者，吸菸會提高石棉暴露者得肺癌風險高達60倍[11]。

透過本個案，基層醫師可以對惡性間皮癌的臨床表現、早期診斷及篩檢有更深的認識。

病例報告

59歲男性，有慢性B型肝炎及40年一天一包的吸菸史。

個案因一個月左右的右下胸持續性悶痛（沒有轉移痛，沒有加重或緩解因素）合併有痰的咳嗽求診。胸部X光顯示右側肋膜積液，電腦斷層發現右側肋膜積液及膽囊結石，同位素骨骼掃描結果無異常，肺結核病抗酸性染色顯示陰性（圖1）。

2016年10月個案因腹痛合併發燒入院治療，右腹有廣泛性壓痛，沒有腹膜炎徵象。除有急性C反應蛋白上升(6.1 mg/dL)，其它檢驗數值正常。胸部X光顯示雙側肺部浸潤增加合併右側肋膜積液。腹部超音波報告為膽結石和疑似急性膽囊炎。抗生素治療後，症狀改善，追蹤的胸部X光顯示右側肋膜積液亦有改善而出院。

出院後個案仍感到腹部疼痛，電腦斷層報告為膽囊腺肌增生症(adenomyomatosis)併慢性膽囊炎，2016年11月接受腹腔鏡膽囊切除術。術後個案仍然持續感覺腹部及右側胸部疼痛，電腦斷層檢查發現切除處有膿瘍，抗生素治療後腹部疼痛改善而出院。



圖1A 初診胸部X光，可見右側肋隔角鈍化。



圖1B 初診後2個月胸部X光，右側肋隔角鈍化改善。

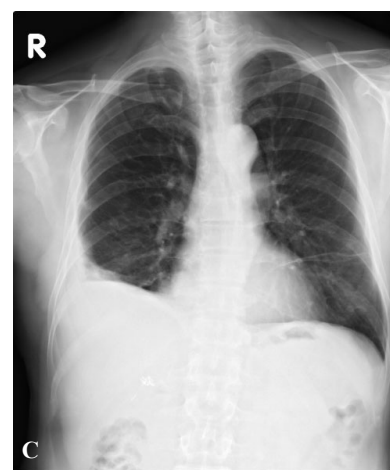


圖1C 2年後胸部X光，右側肋隔角鈍化變嚴重。

2018年4月個案主訴右上腹痛至急診就診，抽血檢查無明顯異常，胸部X光顯示右側肋膜增厚及橫膈角鈍化，肺部電腦斷層報告發現右下肺肋膜增厚，合併局部肋膜積液及數顆肋膜下結節，懷疑是肋膜發炎反應給予治療。治療後右側胸痛未見改善，於2018年8月再度安排肺部電腦斷層檢查，發現右側的肋膜結節增大、右側肋膜腫塊亦明顯變大，而且右側肺門淋巴腺腫大及右側支氣管旁淋巴腺腫大，疑右胸惡性腫瘤（圖2），因此安排胸腔內視鏡輔助手術切片，術中發現右側肋膜腔有明顯沾黏，術中發現右側肋膜腔有明顯沾黏。病理切片顯示在纖維化基質中出現上皮樣腫瘤細胞浸潤，免疫化學染色calretinin、CK5/6、WT-1陽性，組織型態為上皮樣型(epithelioid type)；TTF-1陰性，表示為非肺腺癌。確診為惡性肋膜間皮癌，期別為不可切除且轉移到同側淋巴結的stage IIIB T4N1M0。此時再去詢問個案的職業史，是20年有石棉暴露的鍋爐工，離職時間已超過20年。2018年9月入院接受pemetrexed合併cisplatin的化學治療，目前持續治療中。

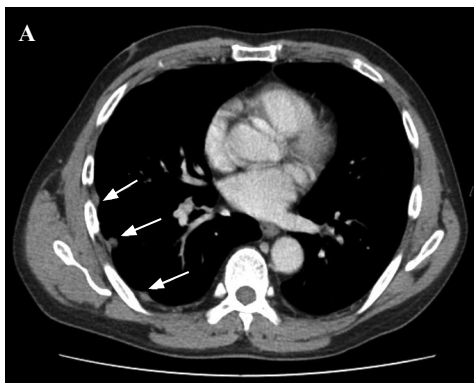


圖2A 右胸數個肋膜結節。



圖2B 右側胸部腫瘤。



圖2C 右側胸部腫瘤。

討 論

惡性肋膜間皮癌有三種病理類型：最常見的上皮樣(epithelioid)間皮癌約佔六成，預後最佳[12]，另外兩類是肉癌(sarcomatoid)間皮癌以及混和(biphasic)間皮癌。本個案被確診時已為 stage IIIB T4N1M0 上皮間皮癌，平均存活期約16個月，若能更早期發現，stage I 的平均存活期約21個月，stage II 的平均存活期約19個月[13]。

因為惡性肋膜積液會持續累積，間皮癌病患典型的症狀多為逐漸惡化的持

續性胸痛或肋膜積液引起的喘，後期可能有體重減輕及虛弱等系統性症狀[14]；常見的理學檢查為單側肺底部肋膜積液引起的叩診濁音；常見的影像學表現有逐漸增加的單側肋膜斑、肋膜積液、肋膜腫塊、瀰漫性胸膜增厚，以及因腫瘤包裹肺部造成同側縱隔移位[15]。

回顧本個案的病史，胸痛初期的影像學表現就有單側肋膜積液，是惡性肋膜間皮癌可能有的表現，然而一直未安排細胞學或組織學切片檢查。原因之一是本個案的胸痛時有合併感染的臨床表現如發燒、有痰的咳嗽、右下肺囉音、或C反應蛋白上升等，因此數次被診斷為感染性疾病而接受治療；這種狀況在惡性肋膜間皮癌的臨床表現並不少見，因為不易和發炎疾病如慢性膿胸、肋膜斑、肋膜增厚，或轉移到肋膜的肺腺癌區分，多數個案確診時已為晚期[15]。原因之二是本個案的症狀及肋膜積液是反覆出現，時好時壞，相當少見，不是惡性肋膜積液的典型持續性胸痛[16]。原因之三是在本個案就診的兩年期間，皆未詢問個案的職業暴露史，直到確診時才有職業史之紀錄，因此一直未將惡性肋膜間皮癌列入鑑別診斷；台灣惡性間皮細胞癌的發生率低，2010年每十萬人僅為0.25人，若未仔細詢問職業史及相關的暴露，不容易被納入鑑別診斷。

本個案過去從事以石棉為隔熱材質的鍋爐製造相關產業，每天工作8小時，工作時間長達20年後發病；符合勞動部職業安全衛生署「職業病參考指引」確認石棉引起的惡性間皮癌須包括的三個要件：惡性間皮癌病理診斷證據、石棉暴露證據，以及首次石棉暴露與癌症發生的時間必須相隔10年以上[17]。

因惡性肋膜間皮癌不易被早期診

斷，替石棉高暴露族群安排定期篩檢以期提早發現，成為各國努力的目標。以德國為例，自1972年起，便對曾在工作中接觸石棉粉塵的勞工進行登記，當作業場所的石棉粉塵暴露濃度超過0.01纖維/毫升(fiber/mL)，雇主即有法定責任要求受雇者做健檢，若濃度未達上述標準，仍有義務提供自由參加的健檢服務，對於已離職者，亦有提供健檢的義務，可委由職業災害保險機構代為執行[18]。再以日本為例，自2005年起，石棉暴露者可向就職時事業場所所在地的勞動局，或離職之後居住所在地的勞動局，申請「石棉健康管理手冊」，依此接受免費健康檢查，且在發現罹患石棉疾病時，申請職業災害補償，石棉暴露者包括（一）因石棉暴露而被醫師診斷肺部有不正常陰影或胸膜斑影像證據者，（二）曾在石棉作業任職一年以上，且首次暴露至今已有十年以上者，（三）曾從事與石棉物質有直接接觸工作達十年以上者[19]；可見制度較完善的德國以及日本皆對離職員工有定期健檢的機制。台灣的「勞工健康保護規則」認定石棉屬特別危害健康作業，包括鍋爐製造[17]，規定雇主對在職勞工，應定期或於變更其作業時，實施特殊健康檢查，因此台灣並未將離職員工納入特殊健康檢查的對象，只規定離職勞工要求提供其健康檢查有關資料時，雇主不得拒絕。回顧本個案的職業史，過去從事有石棉暴露的鍋爐工作雖長達20年，但離職時間亦已超過20年，因此不曾被告知應接受定期篩檢，而惡性肋膜間皮癌的潛伏期長達25到45年，因此錯失早期診斷的機會。

本個案是在症狀出現後才確診，不是篩檢應在的臨床前期，但若要早期

診斷，是否選擇敏感性最高的低劑量電腦斷層為篩檢工具，至今仍未有定論；2018年德國社會意外保險組織提供接觸石棉10年以上的族群，每年低劑量電腦斷層檢查；但以15位台灣職業醫學專科醫師為對象的訪談研究，建議仍以胸部X光片作為判定石棉相關疾病的檢查工具，主要因低劑量電腦斷層費用太過昂貴，且檢驗結果多有「假陽性」，可能會造成不必要的恐慌[20]。惡性肋膜間皮癌病人的血液或肋膜積液中hyaluronic acid、osteopontin、mesothelin和soluble mesothelin-related peptides的數值會較高，是否可做為腫瘤指標或應用於篩檢，仍須進一步評估[21,22]。

目前尚無方法可以改變石棉相關疾病的進程，但早期診斷可以提高惡性肋膜間皮癌患者的存活時間。此個案提醒基層醫師在問診時，不能忽略職業史及暴露史，而無論是持續性或反覆發作性的胸痛合併有惡性肋膜間皮癌的相關影像學發現，應積極轉介。而落實台灣石棉高暴露族群的建檔及定期篩檢，包括離職者，是職業醫學刻不容緩的任務。

參考文獻

1. Kost RG, Straus SE: Postherpetic neuralgia — pathogenesis, treatment, and prevention. *N Engl J Med* 1996; 335: 32-42.
2. Buntinx F, Knockaert D, Bruyninckx R, et al: Chest pain in general practice or in the hospital emergency department: is it the same? *Fam Pract* 2001; 18: 586-9.
3. Asbestos: IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Lyon, France: IARC (International Agency for Research on Cancer), 2012.
4. 行政院環境保護署：環保署提前全面禁用石棉之時程。108年1月10日，取自https://enews.epa.gov.tw/enews/fact_Newsdetail.asp?InputTime=1060510120308
5. Robinson BW, Musk AW, Lake RA: Malignant mesothelioma. *Lancet* 2005; 366: 397-408.
6. Neumann V, Löseke S, Nowak D, Herth FJ, Tannapfel A: Malignant pleural mesothelioma: incidence, etiology, diagnosis, treatment, and occupational health. *Dtsch Arztebl Int* 2013; 110: 319-26.
7. Bianchi C, Bianchi T: Global mesothelioma epidemic: trend and features. *Indian J Occup Environ Med* 2014; 18: 82-8.
8. 李俊賢：石棉的健康危害與台灣現況。《勞動者》2016；187：30-9。
9. Lin RT, Chang YY, Wang JD, Lee LJ: Upcoming epidemic of asbestos-related malignant pleural mesothelioma in Taiwan: A prediction of incidence in the next 30 years. *J Formos Med Assoc* 2019; 118(1 Pt 3): 463-70.
10. 鄭雅文：石棉宣導手冊。初版。新北市：新北市政府勞動檢查處，2016。
11. Hammond EC, Selikoff IJ, Seidman H: Asbestos exposure, cigarette smoking and death rates. *Ann N Y Acad Sci* 1979; 330: 473-90.
12. Herndon JE, Green MR, Chahinian AP, Corson JM, Suzuki Y, Vogelzang NJ: Factors predictive of survival among 337 patients with mesothelioma treated between 1984 and 1994 by the Cancer and Leukemia Group B. *Chest* 1998; 113: 723-31.
13. Rusch VW, Giroux D, Kennedy C, et al: Initial analysis of the international association for the study of lung cancer mesothelioma

- database. *J Thorac Oncol* 2012; 7: 1631-9.
14. O'reilly KM, McLaughlin AM, Beckett WS, Sime PJ: Asbestos-related lung disease. *Am Fam Physician* 2007; 75: 683-8.
15. Wang ZJ, Reddy GP, Gotway MB, et al: Malignant pleural mesothelioma: evaluation with CT, MR imaging, and PET. *Radiographics* 2004; 24: 105-19.
16. Muruganandan S, Fitzgerald DB, Lee YCG: Malignant pleural mesothelioma presenting with remitting-relapsing pleural effusions: report of two cases. *Respirol Case Rep* 2018; 6: 1-3.
17. 勞動部職業安全衛生署：石綿（包括含石綿的滑石）引起之職業性癌症診斷認定參考指引-1惡性間皮細胞瘤。100年修訂1版。勞動部職業安全衛生署，2011。
18. 藍郁青：職場石綿暴露與勞工職業病調查研究。初版。新北市：勞動部勞研所，2018。
19. 蕭汎如、鄭雅文、王榮德：石綿疾病的補償政策：日本、韓國與香港經驗。《勞動者》2016；187：20-9。
20. 蕭汎如：石綿暴露工作者的職業健檢：職業醫學專科醫師的觀點。《臺灣衛誌》2018；37：24-33。
21. Cui A, Jin XG, Zhai K, Tong ZH, Shi HZ: Diagnostic values of soluble mesothelin-related peptides for malignant pleural mesothelioma: updated meta-analysis. *BMJ Open* 2014; 4: e004145.
22. Hjerpe A, Ascoli V, Bedrossian CW: Guidelines for cytopathologic diagnosis of epithelioid and mixed type malignant mesothelioma. *Acta Cytol* 2015; 59: 2-16.

A Case Report of Malignant Mesothelioma Presenting with Recurrent Chest Pain

Wen-Chi Hsiao, Kuo-Jen Li, Chia-Chen Lin and Ming-Hung Chen

Due to its low incidence in Taiwan, malignant pleural mesothelioma is seldom considered by physicians in their differential diagnosis of chest pain, especially when information about patients' occupation and asbestos-exposure history are not obtained. This article presents a 59-year-old male, a former boiler worker with high asbestos exposure, who had recurrent chest pain with some infectious symptoms and signs in the past two years. In spite of the occurrence of unilateral pleural effusion in the early stage, biopsy was not performed to confirm mesothelioma until it rapidly progressed to stage III tumor. The physicians did not inquire into the patient's asbestos exposure history, and his pleural effusion appeared to be remitting-relapsing, instead of the persistent and increasing manner typical of malignant pleural mesothelioma. Both factors led to the delay in his diagnosis. This case reminds physicians of the need to understand patients' occupational and exposure history. Aggressive investigation need to be arranged for high asbestos exposure patients presenting with recurrent chest pain or remitting-relapsing pleural effusion.

(Taiwan J Fam Med 2019; 29: 98-104) DOI: 10.3966/168232812019062902005

Key words: asbestos, chest pain, malignant pleural mesothelioma, occupational exposure, pleural effusion