

positron emission tomography(PET)¹⁵⁾が有用である場合もある。すなわち石綿曝露によるびまん性胸膜肥厚との鑑別に用いられる。その他悪性中皮腫のリンパ節転移あるいは遠隔転移の診断にも有用である。

腹膜中皮腫では腹水の有無で画像所見が異なる。腹水を伴わない型では充実性の腫瘤形成を認める。一方、腹水を伴う型では腫瘤形成はなく、びまん性の腹膜の肥厚像と壁側腹膜側に小結節を認める。この所見は特に右横隔膜の下に多く認められる。

中皮腫発生頻度について、石綿肺やびまん性胸膜肥厚などの石綿関連良性疾患のある例を経過観察した結果がオーストラリアのクロシドライト鉱山であるWittenoomの鉱夫あるいは周辺住民を対象として調査されているが、腹膜中皮腫ではリスクが高くなるが、胸膜中皮腫ではリスクにならないと報告されている¹⁶⁾。

悪性胸膜中皮腫のstaging分類では、手術適応を基本とした1995年のinternational Mesothelioma Interest Group (IMIG) の分類が標準的である¹⁷⁾。この分類は以下の点で特徴がある。T因子では壁側胸膜に限局しておればT1aで、一部の臓側胸膜に病変が及ぶ場合をT1bとする。病変範囲が広くても手術可能であればT3そうでなければT4である。また、リンパ節転移が重要視され、たとえば同側のリンパ節転移のあるN1であってもStage IIIということになる。T3あるいはN1であってもStage IIIで、胸膜肺全摘出術の適応はあるが、確実に腫瘍を摘出できない可能性が高く、手術をすることで全身状態を悪化させることもあるので、慎重に適応を決定すべきである。

2. 血清診断の進歩

現時点では中皮腫診断の血清マーカーはないが、以下の2マーカーが期待されている。第一としてsoluble mesothelin-related peptides (SMRP)

がある。mesothelinは正常中皮細胞の膜表面に存在する40kDの糖蛋白であるが、その可溶性蛋白のモノクロナル抗体であるSMRPの診断価値があると報告されている。Robinsonら¹⁸⁾は中皮腫症例の血清で84% (37/44) 陽性を示し、中皮腫以外の胸膜疾患では陽性率が0%で、胸膜以外の肺悪性腫瘍3%や胸膜以外の炎症性呼吸器疾患でも2%であり、中皮腫での特異性が高いと報告している。

第二としてアメリカのPassら¹⁹⁾は血清オステオポンチンが胸膜中皮腫の場合には133ng/mlと石綿曝露者30ng/mlあるいは石綿曝露のない健康者20ng/mlより有意に高く、48.3ng/mlをカットオフ値にすると、sensitivityが77.6%でspecificityが85.5%であったと報告している。さらに、中皮腫の早期病変stage Iの場合には石綿曝露者と比較して、62.4ng/mlをカットオフにした場合、sensitivityが84.6%で、specificityが88.4%で有意に高値を示し、早期診断上有用であると報告している。しかし、肺癌などの悪性腫瘍との比較試験などがなされていないため、中皮腫に特異性があるかどうか問題が残る。

これらのマーカーの臨床的意義については、今後の症例集積による大規模な検討が待たれる。

その他、血液検査上、貧血を認める場合があり、予後不良の徴候となる。一方、白血球数増加あるいは40万/m³以上の血小板増加のある場合には予後が不良であると報告されている。血清platelet-derived growth factor (PDGF)も中皮腫患者で増加しており²⁰⁾、cut-off値を49.8ng/mlとした場合43%で陽性を示し、この値が高いほど予後が悪いと報告されている。

3. 胸腹水検査の進歩

胸腹水検査で診断に有用な検査項目としてヒアルロン酸がある。胸水中ヒアルロン酸の場合カットオフ値を100,000 ng/mlとした場合、三浦は

sensitivity 62%, specificity 98%と診断価値が高いが、ウイルス感染を伴った胸水とリウマチ性胸膜炎では高値をとるとしている²¹⁾。血清ヒアルロン酸値も上昇することがあるが、中皮腫末期状態の場合が多く、早期診断には適さない。また、胸水中あるいは血清CEAは上昇しないのが悪性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3.1%のsensitivityで陰性になると報告されており、CEAが10ng/ml以上を呈する場合には腺癌を考慮すべきである²²⁾。一方、Hirakiら²³⁾は胸膜中皮腫7例の胸水中osteopontinが22,692ng/mlと高値を示し、11,436ng/mlをcut-offとした場合に非悪性疾患の胸水と比較して、sensitivityが100%, specificityが77.8%であり、鑑別診断に有用な検査方法であると報告している。一方、胸水中可溶性RCAS1は平均2.18U/mlで、肺癌による胸膜炎の胸水の46.3U/mlに比べて有意に低値を示すので、鑑別に有用であると報告している²⁴⁾。さらにCarlettiらは乳癌関連抗原であるhuman mammaglobinが胸膜中皮腫26例中6例(23%)の胸水中に存在し、細胞診のデータとは関連がなく、新たな胸水中の中皮腫のマーカーになる可能性があることを報告している²⁵⁾。オステオポンチン、RCAS1あるいはhuman mammaglobinについては今後の症例集積による詳細な結果が期待される。

4. 細胞診の進歩

胸腹水細胞診での診断率は33~84%であると報告されている²⁶⁾。特に免疫組織化学的な手法を用いると診断率が高くなる。すなわち、第一段階として腺癌との鑑別のため、中皮細胞のマーカーとしてcalretininとthe Wilms'tumor 1 antigen (WT1)を使用する。第二段階として、悪性であることを確認するため、epithelial membrane antigen (EMA)を行い、陽性であれば、80%の中皮腫を診断できると報告されている²⁷⁾。細胞

診での診断率は組織型と関係が深く、上皮型あるいは2相性の場合で胸・腹水が貯留して間もない時期には陽性になる確率が高く、肉腫型では陽性率が低い。肺腺癌の場合には細胞診で陽性である場合が多く、上述の免疫染色法を用いると鑑別は比較的容易である。

5. 組織診断方法の進歩

組織診断のうち、エコーあるいはCTガイド下針生検の診断率は85%で有用である。一方、胸腔鏡下生検で組織診断を行うことが推奨されており、確定診断率も98%以上と報告されている。高部ら²⁸⁾は胸腔鏡所見から悪性中皮腫の特徴的な肉眼像として多発性隆起型と非特異的肥厚型の2つのパターンがあることを報告している。胸腔鏡を用いれば肉眼的な観察が可能であるので、画像を駆使しても診断困難な比較的早期病変の微妙な胸膜の色調の違いから腫瘍性病変を見出すことができる。最近では局所麻酔下で簡単に行うことができる胸腔鏡が開発されたため、患者負担なく安全に行うことが可能である。

一方、腹膜中皮腫の場合には腹腔鏡下生検を行う場合が多い。特に大腸癌、胃癌、膵臓癌の腹膜転移と卵巣癌(papillary serous type)の腹膜播種との鑑別が重要である。

D. 病理診断の進歩

肉眼的には限局型とびまん型に分類される。限局型は有茎あるいは無茎性に突出し、肺に浸潤する場合があるが、比較的まれである。大半はびまん型で、胸膜、腹膜にそって増殖し、周辺臓器に浸潤する特徴をもつ。肺腺癌が胸膜に浸潤して、中皮腫と同様の進展を示す場合があり、このような症例をpseudomesotheliomatous adenocarcinoma²⁹⁾と称し、組織型では腺癌が圧倒的に多いが、鑑別は組織診断によらなければならない。

腹膜中皮腫の場合には、腸管漿膜が結節状に肥厚して癒着する場合、大網が一塊となって腫瘤を形成する場合、腸間膜が板状に肥厚する場合がある。

WHO分類では、良性の中皮腫関連腫瘍はアデノマトイド腫瘍 (adenomatoid tumor) だけであり、悪性腫瘍は上皮型、肉腫型、2相型の3型に大別される。線維形成型 (desmoplastic type) は肉腫型の亜型と分類されるが、50%程度の組織で、著明な膠原線維の増生が存在する。佐々木ら³⁰⁾は大阪中皮腫パネルで検討した177例のびまん性中皮腫のうち、上皮型が60.2%で過半数を占め、2相型が31.3%、肉腫型は8.5%に過ぎなかったと報告している。一方、井内³¹⁾は2004年の中皮腫研究班全国アンケートでは上皮型が47.9%、肉腫型が18.2%、2相型が21.4%であると報告しており、日本のデータでも若干の相違がみられるが、頻度は上皮型が最も多く、肉腫型が最も少ないが、腫瘍組織の顕微鏡下で観察する範囲が広くなるに連れて、2相型の頻度が増加するといわれている。

上皮型中皮腫と鑑別が必要な腫瘍として、肺腺癌や卵巣癌が問題となるため、免疫組織化学的手法を用いた方法で染色性を検討し、総合的な評価の下で鑑別を行うことが推奨されている。Ordonezら³²⁾は中皮腫の陽性マーカーとしてはcalretinin, cytokeratin, WT-1, 陰性マーカーとして、CEA, MOC-31, Ber-EP4, BG-8をあげている。一方、武島ら³³⁾は追加として陽性マーカーではcytokeratin5/6, また陰性マーカーとしてTTF-1, CA19-9を推奨している。Kingら³⁴⁾は過去の論文をレビューして、これらのどの抗体も単一では中皮腫と腺癌の区別にはならないので、これらの抗体を複数使って両者の鑑別を行うことを推奨している。

また、最近ではfetal germ cell由来のD2-40抗体とラット腎糸球体上皮細胞から得られたpodoplanin³⁵⁾はリンパ管内皮細胞のマーカーで

あるが、ともに上皮型中皮腫に対する染色性がよく、陽性抗体として使用すべきであるとの報告^{36,37)}もある。一方、h-caldesmonが上皮型中皮腫で97%陽性で、肺腺癌では全例陰性であり、両者の鑑別に最もよいとする報告もある³⁸⁾。

また、肉腫型中皮腫と真の肉腫の鑑別では、肉腫型中皮腫ではcalretininの陽性率が60%程度と低いため、pancyokeratinのAE1/AE3あるいはCAM5.2が有用であると報告されている。2相型中皮腫では少なくともいずれかの成分が10%以上存在することを定義とされている。鑑別すべき疾患としては、滑膜肉腫、肺癌肉腫、肺芽腫など2相性の増殖を示す腫瘍が問題となるが、免疫組織化学染色が鑑別に有用である³⁹⁾。

さらに、反応中皮細胞(胸膜炎の際に多数出現する)との鑑別では、calretinin, cytokeratin, WT-1はすべて陽性になるので、鑑別には適さない。反応中皮細胞では、EMAが陰性もしくは弱陽性で、中皮腫では陽性になる。また、desminは中皮腫では陰性であるが、反応中皮では陽性になるので、この2つの染色性を参考とする。一方、癌抑制遺伝子p53は中皮腫では10%以上で陽性になるが、反応中皮では10%以下の陽性であるので、鑑別の参考とする⁴⁰⁾。しかし、両者の鑑別には浸潤があるかどうかを最も重要である。胸膜生検では、悪性腫瘍が疑われる場合には非定型的な中皮の増殖と診断し、浸潤があるかどうかについてさらに精度の高い検査を行い、浸潤所見を確認することが推奨されている⁴¹⁾。

また、免疫染色の結果でも判断できない場合には、透過型電子顕微鏡を用いて、中皮腫細胞に特徴的な細く長いmicrovilliが密に存在することを確認する。microvilliの長さとの比率の平均値が10~17で、腺癌の場合には10以下のものが多く、鑑別に有用であるといわれている。その他の所見で腺癌との鑑別に有用な所見は細胞質内の中間型filamentの量が多いこと、細胞間接着

装置の長さが長い, 細胞内リボゾームの量が多いなどが中皮腫の診断に有用である⁴²⁾。

文献

- 1) Antman K, Hassan R, Eisner M, et al. Update on malignant mesothelioma. *Oncology*. 2005; 19: 1301-9.
- 2) Peto J, Hodgson JT, Matthews FE, et al. Continuing increase in mesothelioma mortality in Britain. *Lancet*. 1995; 345: 535-9.
- 3) Muruyama T, Takahashi K, Natori Y, et al. Estimation of future mortality from pleural malignant mesothelioma in Japan based on an age-cohort model. *Am J Ind Med*. 2006; 49: 1-7.
- 4) Consensus report Asbestos, Asbestosis, and Cancer. the Helsinki criteria for diagnosis and attribution. *Scan J Work Health*. 1997; 23: 11-6.
- 5) Wagner JC, Sleggs CA, Marchand P. Diffuse pleural mesothelioma in North Cape Province. *Br J Ind Med*. 1960; 17: 260-71.
- 6) Leigh J, Robinson BWS. The history of mesothelioma in Australia 1945-2001. In: Robinson BWS, Chahinian PA, editors. *Mesothelioma*. London: Martin Dunitz; 2002. p.55-110.
- 7) Bianchi C, Brollo A, Ramani L, et al. Asbestos exposure in mesothelioma of the pleura: A survey of 557 cases. *Ind Health*. 2001; 39: 161-9.
- 8) 玄馬 顕一, 岸本卓巳. 平成17年度厚生労働科学特別研究 中皮腫と職業性石綿ばく露に関する研究報告書. 2006: 13-26.
- 9) 岸本卓巳, 木村清延, 宇佐美郁治, 他. 石綿曝露による肺がん及び悪性中皮腫例の調査研究 労働者健康福祉機構労災疾病等13分野医学研究・開発, 普及事業 分野名「粉じん等による呼吸器疾患」調査研究中間報告書. 2006: 1-15.
- 10) MacLachlan DS. SV40 in human tumors: new documents shed light on the apparent controversy. *Anticancer Res*. 2002; 22: 3495-9.
- 11) Aoe K, Hiraki A, Murakami T, et al. Infrequent existence of simian virus 40 large T antigen DNA in malignant mesothelioma in Japan. *Cancer Sci*. 2006; 97: 292-5.
- 12) Cristaudo A, Foddìs R, Vivaldi A, et al. SV40 enhances the risk of malignant mesothelioma among people exposed to asbestos: a molecular epidemiologic case-control study. *Cancer Res*. 2005; 65: 3049-52.
- 13) Bang KM, Pinheiro GA, Wood JM. Malignant mesothelioma mortality in the United States, 1999-2001. *Int J Occup Environ Health*. 2006; 12: 9-15.
- 14) Knuutila A, Kivisaari L, Kivisaari A, et al. Evaluation of pleural disease using MR and CT: With special reference to malignant pleural mesothelioma. *Acta Radiol*. 2001; 42: 302-7.
- 15) Benard F, Serman D, Smith RJ, et al. Metabolic imaging of malignant pleural mesothelioma with fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Chest*. 1998; 114: 713-22.
- 16) Reid A, de Klerk, Ambrosini G, et al. The additional risk of malignant mesothelioma in former workers and residents of Wittenoom with benign pleural disease or asbestosis. *Occup Environ Med*. 2005; 62: 665-9.
- 17) Rusch VW. A proposed new international TNM staging system for malignant pleural mesothelioma. From the International Mesothelioma Interest Group. *Chest*. 1995; 108: 1122-8.
- 18) Robinson BWS, Creaney J, Lake R, et al. Mesothelin-family proteins and diagnosis of mesothelioma. *Lancet*. 2003; 362: 1612-6.
- 19) Pass H, Lott D, Harbut M, et al. Asbestos exposure, pleural mesothelioma, and serum osteopontin levels. *N Engl J Med*. 2005; 353: 1546-73.
- 20) Filiberti R, Marroni P, Neri M, et al. Serum PDGF-AB in pleural mesothelioma. *Tumor Biol*. 2005; 26: 221-6.
- 21) 三浦 博太郎. 第3章 第3節 中皮腫. In: 森永謙二, 編. 職業性石綿ばく露と石綿関連疾患—基礎知識と労災補償—. 東京: 三信図書; 2005. p.185-8.
- 22) Paganuzzi M, Onetto M, Marroni P, et al. Diagnostic value of CYFRA21-1 tumor marker as CEA in pleural effusion due to mesothelioma. *Chest*. 2001; 119: 1138-42.
- 23) Hiraki A, Aoe K, Ueoka H. Asbestos exposure and serum osteopontin. *N Engl J Med*. 2006; 354: 304-5.
- 24) Hiraki A, Aoe K, Murakami T, et al. Clinical significance of the expression of tumor-associated antigen, RCAS1, and its soluble protein in pleural

- fluid in malignant mesothelioma. *Oncol Rep.* 2005; 14: 357-62.
- 25) Carletti AM, Roncella S, Canessa PA, et al. Expression of human mammaglobin gene in pleural effusions of patients with malignant mesothelioma. *Thorax.* 2006; 61: 271-4.
- 26) Whitaker D. The cytology of malignant mesothelioma. *Cytopathology.* 2000; 11: 139-51.
- 27) Robinson BWS, Lake RA. Advances in malignant mesothelioma. *N Engl J Med.* 2005; 353: 1591-603.
- 28) 高部和彦, 清水 孝, 高際 淳, 他. 悪性胸膜中皮腫9例の胸腔鏡所見, 組織学的所見と臨床所見の関連についての検討. *肺癌.* 1997; 37: 335-45.
- 29) Kobashi Y, Matsushima T, Irei T. Clinicopathological analysis of lung cancer resembling malignant mesothelioma. *Respirology.* 2005; 10: 660-5.
- 30) 佐々木正道, 北川正信, 森永謙二. びまん型悪性中皮腫の病理—大阪中皮腫パネル117例の検討—. *病理と臨床.* 1999; 17: 1111-6.
- 31) 井内康輝. 第4章, 第3節 中皮腫. In: 森永謙二, 編. 職業性石綿ばく露と石綿関連疾患—基礎知識と労災補償—. 東京: 三信図書; 2005. p.243-65.
- 32) Ordonez NG. The immunohistochemical diagnosis of mesothelioma. A comparative study of epithelioid mesothelioma and lung adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol.* 2003; 27: 1031-51.
- 33) 武島幸男, 柳谷 桂, Amatya VJ, 他. 胸膜中皮腫の病理. *Mebio.* 2006; 23: 42-51.
- 34) King JE, Thatcher N, Pickering CAC, et al. Sensitivity and specificity of immunohistochemical markers used in the diagnosis of epithelioid mesothelioma: a detailed systematic analysis using published data. *Histopathology.* 2006; 48: 223-32.
- 35) Kimura N, Kimura I. Podoplanin as a marker for mesothelioma. *Pathol Int.* 2005; 55: 83-6.
- 36) Ordonez NG. D2-40 and podoplanin are highly specific and sensitive immunohistochemical markers of epithelioid malignant mesothelioma. *Hum Pathol.* 2005; 36: 372-80.
- 37) Ordonez NG. Immunohistochemical diagnosis of epithelioid mesothelioma: An update. *Arch Pathol Lab Med.* 2005; 129: 1407-14.
- 38) Comin CE, Dini S, Novelli L, et al. h-caldesmon, a useful positive marker in the diagnosis of pleural malignant mesothelioma, epithelioid type. *Am J Surg Pathol.* 2006; 30: 463-9.
- 39) Lucas DR, Pass HI, Madan SK, et al. Sarcomatoid mesothelioma and its histological mimics: a comparative immunohistochemical study. *Histopathology.* 2003; 42: 270-9.
- 40) Attanoos RL, Griffin A, Gibbs AR. The use of immunohistochemistry in distinguishing reactive from neoplastic mesothelium. A novel use for desmin and comparative evaluation with epithelial membrane antigen, p53, platelet-derived growth factor-receptor, P-glycoprotein and Bcl-2. *Histopathology.* 2003; 43: 231-8.
- 41) Cagle P, Churg A. Differential diagnosis of benign and malignant mesothelial proliferations on pleural biopsies. *Arch Pathol Lab Med.* 2005; 129: 1421-7.
- 42) 亀井敏昭, 岡村 宏, 佐久間暢夫. 悪性中皮腫の電子顕微鏡学的所見. In: 海老原善郎, 亀井敏昭, 編. 体腔液細胞診アトラス. 東京: 篠原書店; 2002. p.91-3.

Immunohistochemical detection of GLUT-1 can discriminate between reactive mesothelium and malignant mesothelioma

Yasufumi Kato^{1,2}, Koji Tsuta¹, Kunihiko Seki¹, Akiko Miyagi Maeshima³, Shunichi Watanabe², Kenji Suzuki², Hisao Asamura², Ryosuke Tsuchiya² and Yoshihiro Matsuno¹

¹Clinical Laboratory, National Cancer Center Hospital, Tokyo, Japan; ²Thoracic Surgery Divisions, National Cancer Center Hospital, Tokyo, Japan and ³Pathology Division, National Cancer Center Research Institute, Tokyo, Japan

The separation of benign reactive mesothelium (RM) from malignant mesothelial proliferation can be a major challenge. A number of markers have been proposed, including epithelial membrane antigen, p53 protein, and P-glycoprotein. To date, however, no immunohistochemical marker that allows unequivocal discrimination of RM from malignant pleural mesothelioma (MPM) has been available. A family of glucose transporter isoforms (GLUT), of which GLUT-1 is a member, facilitate the entry of glucose into cells. GLUT-1 is largely undetectable by immunohistochemistry in normal epithelial tissues and benign tumors, but is expressed in a variety of malignancies. Thus, the expression of GLUT-1 appears to be a potential marker of malignant transformation. Recently, in fact, some studies have shown that GLUT-1 expression is useful for distinguishing benign from malignant lesions. The purpose of the present study was to evaluate the diagnostic utility of GLUT-1 expression for diagnostic differentiation between RM and MPM. Immunohistochemical staining for GLUT-1 was performed in 40 cases of RM, 48 cases of MPM, and 58 cases of lung carcinoma. Immunohistochemical GLUT-1 expression was seen in 40 of 40 (100%) MPMs, and in all cases the expression was demonstrated by linear plasma membrane staining, sometimes with cytoplasmic staining in addition. GLUT-1 expression was also observed in 56 out of 58 (96.5%) lung carcinomas. On the other hand, no RM cases were positive for GLUT-1. GLUT-1 is a sensitive and specific immunohistochemical marker enabling differential diagnosis of RM from MPM, whereas it cannot discriminate MPM from lung carcinoma.

Modern Pathology (2007) 20, 215–220. doi:10.1038/modpathol.3800732; published online 22 December 2006

Keywords: Glut-1; reactive mesothelium; malignant pleural mesothelioma; immunohistochemistry; lung carcinoma

The separation of benign reactive mesothelium (RM) from malignant mesothelial proliferation can be a major challenge. The common cytomorphological features associated with malignancy, such as high cellularity/proliferation, marked cytonuclear atypia and high mitotic rate are of very limited use in this setting. Thus, it is sometimes very difficult, or almost impossible even for expert pathologists to make a definite diagnosis of malignant mesothelioma, especially in small specimens, unless there is unequivocal invasion of adjacent tissues by tumor cells.¹ On the other hand, early diagnosis of

malignant pleural mesothelioma (MPM) in small closed pleural biopsy samples, or by cytology, is crucial for patient management and may facilitate the avoidance of invasive surgical procedures.

A number of immunohistochemical markers have been proposed to assist conventional morphological diagnosis, including epithelial membrane antigen (EMA)^{2–5} p53 protein,^{2–11} and P-glycoprotein.^{2,5,12} Other markers tested have included Bcl-2,^{2,3,13} platelet-derived growth factor receptor (PDGF-R) β -chain^{2,5,8} and desmin.² To date, however, no single immunohistochemical marker that can unequivocally discriminate RM from MPM has been available.

GLUT-1 is one of 14 members of the mammalian facilitative glucose transporter (GLUT) family of passive carriers that function as an energy-independent system for transport of glucose down a concentration gradient.¹⁴ GLUT-1 is not detectable

Correspondence: Dr Y Matsuno, MD, Clinical Laboratory Division, National Cancer Center Hospital, 1-1, Tsukiji 5-chome, Chuo-ku, Tokyo 104-0045, Japan.

E-mail: ymatsuno@ncc.go.jp

Received 30 August 2006; accepted 23 October 2006; published online 22 December 2006

in a large proportion of cells from normal tissues and benign lesions, except for erythrocytes, germinal cells of the testis, renal tubules, perineurium of peripheral nerves, endothelial cells in blood-brain barrier vessels, and placenta (trophoblasts and capillaries).^{15,16} In contrast, GLUT-1 is expressed in a variety of carcinomas such as those of the breast, head and neck, bladder, renal cells, and lung.¹⁵⁻²⁴ Previous reports suggest that the expression of GLUT-1 may be a potential marker for malignancy.

Recently, some studies have shown that GLUT-1 expression is useful for resolving the common diagnostic dilemma of distinguishing benign from malignant lesions.^{25,26} Although a few studies have demonstrated that GLUT-1 is useful for distinguishing RM from metastatic adenocarcinoma in body cavity effusions,²⁷⁻²⁹ the study cohorts did not include MPM. Using immunohistochemistry, Godoy *et al*¹⁶ analyzed coexpression of GLUT-1 and other GLUT isoforms (GLUT-2 to -6 and GLUT-9) in a variety of benign and malignant tumors, and demonstrated that two of four MPMs were positive for GLUT-1. However, they did not analyze reactive and normal mesothelium.

The purpose of the present study was to evaluate the diagnostic utility of GLUT-1 detection for differential diagnosis between RM and MPM.

Materials and methods

Case Selection

The materials for the present study were extracted from cases deposited in the pathology files of the National Cancer Center Hospital, Tokyo, between 1971 and 2005. They comprised 40 cases of RM, 48 cases of MPM (epithelioid, 36 cases; biphasic, 11 cases; sarcomatoid, 1 case), and 58 cases of lung carcinoma (squamous cell carcinoma, 28 cases; adenocarcinoma, 30 cases). All diagnoses had been made on the basis of conventional histopathologic features evident in slide preparations stained with hematoxylin and eosin, some special stains, and immunohistochemical techniques available at that

time.^{30,31} In the present study, immunohistochemistry for D2-40 and calretinin was added for all cases to confirm the identity of mesothelial cells (see below).

Immunohistochemistry

For immunohistochemical staining, 5- μ m-thick sections were deparaffinized and treated with 3% hydrogen peroxide for 30 min to block endogenous peroxidase activity, followed by washing in deionized water for 2-3 min. Heat-induced epitope retrieval with Target Retrieval Solution (DAKO, Carpinteria, CA, USA) was performed for GLUT-1 and calretinin. After the slides had been allowed to cool at room temperature for 40 min, they were rinsed with deionized water and then washed in phosphate-buffered saline for 5 min. The slides were then stained by overnight incubation with primary antibodies against GLUT-1 (1:200, polyclonal, Dako), D2-40 (1:200, clone D2-40, Signet Laboratories, Dedham, MA, USA), and calretinin (1:100, polyclonal, Zymed, San Francisco, CA, USA). Immunoreactions were detected by the labeled streptavidin-biotin method, and visualized with 3, 3'-diaminobenzidine, followed by counterstaining with hematoxylin. Appropriate positive and negative controls (red blood cells for GLUT-1) were used for each antibody. The area of GLUT-1 staining was evaluated on a sliding scale of 0 to 3+ to represent the percentage of positive cells among mesothelial cells (indicated by D2-40 and calretinin immunostain) or tumor cells (0 = <1%, 1+ = 1-25%, 2+ = 26-50%, 3+ = >51%). Immunohistochemical staining was scored independently by two observers (YK and KT).

Results

The results of immunohistochemistry are summarized in Table 1. GLUT-1 expression was demonstrated by distinct linear plasma membrane staining, sometimes with cytoplasmic staining in addition

Table 1 Immunoreactivity of GLUT-1

	n	GLUT-1 positive (%)	Staining area			
			0	1+	2+	3+
Mesothelioma, all subtypes	48	48 (100)	0	15	15	18
Epithelioid	36	36 (100)	0	9	12	15
Biphasic	11	10 (90.9) ^a 7 (63.6) ^b	1 ^a 4 ^b	6 ^a 3 ^b	3 ^a 2 ^b	1 ^a 2 ^b
Sarcomatoid	1	1 (100)	0	1	0	0
Reactive mesothelium	40	0 (0)	40	0	0	0
Lung carcinoma	58	56 (96.5)	2	12	9	35
Squamous cell carcinoma	28	28 (100)	0	1	3	24
Adenocarcinoma	30	28 (93.3)	2	11	6	11

^aEpithelioid areas.

^bSarcomatoid areas.

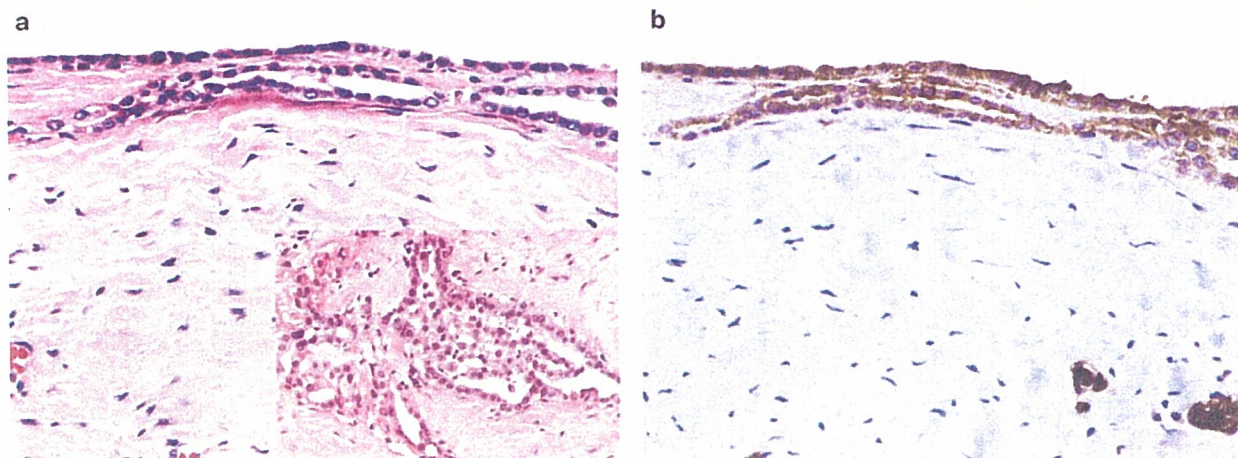


Figure 1 (a) In the surface area, the tumor cells showed bland cytologic atypia, nevertheless malignant mesothelioma (HE stain, $\times 10$). Inset: the tumor cells arranged complex branching tubular formation (HE stain, $\times 10$). (b) Most of the tumor cells in the epithelioid MPM were positive for GLUT-1 and red blood cells were served as internal positive control ($\times 10$).

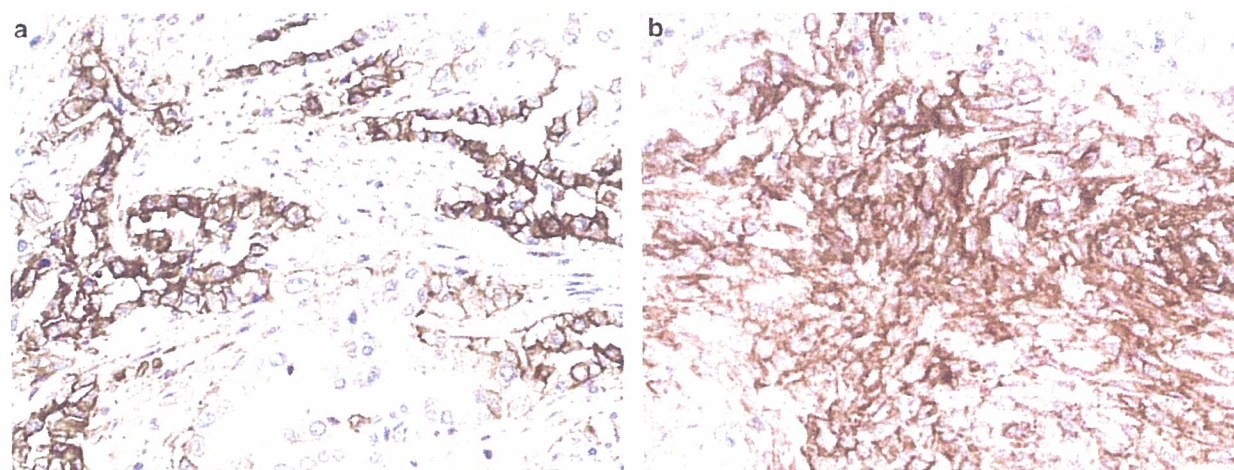


Figure 2 (a) More than half of the epithelioid tumor cells were positive for GLUT-1 ($\times 10$). (b) Most of the sarcomatoid tumor cells were positive for GLUT-1 ($\times 10$). The immunoreactivity was observed as distinct linear plasma membrane staining, with weak cytoplasmic staining in addition.

Table 2 GLUT-1 immunoreactivity according to MPM histological subtype

	n	GLUT-1-positive (%)	Staining area			
			0	1+	2+	3+
Epithelioid area	47	46 (97.8)	1	15	15	16
Sarcomatoid area	12	8 (66.7)	4	4	2	2

(Figure 1a and b). GLUT-1 immunoreactivity was seen in 48 of 48 (100%) MPM cases, whereas no RM cases were positive for GLUT-1.

We also evaluated GLUT-1 immunoreactivity according to histological subtype, as shown in Table 2. Immunoreactivity was observed in 46 of

47 (96.7%) epithelioid mesothelioma (Figure 2a) including epithelioid areas of biphasic mesothelioma, and in seven of 12 (66.7%) sarcomatoid mesothelioma (Figure 2b) including sarcomatoid areas of biphasic mesothelioma. However, immunoreactive cells more than half of tumor cell was only 16 of 47 (34%) of epithelioid mesothelioma including epithelioid areas of biphasic mesothelioma, and two of 12 (14.1%) of sarcomatoid mesothelioma including sarcomatoid areas of biphasic mesothelioma. The GLUT-1-positive cells varied from a few cells to almost all cells in the clusters, but no characteristic staining pattern was observed in MPM.

GLUT-1 immunoreactivity was also seen in 56 of 58 (96.5%) cases of lung carcinoma. According to histological subtype, immunoreactivity was

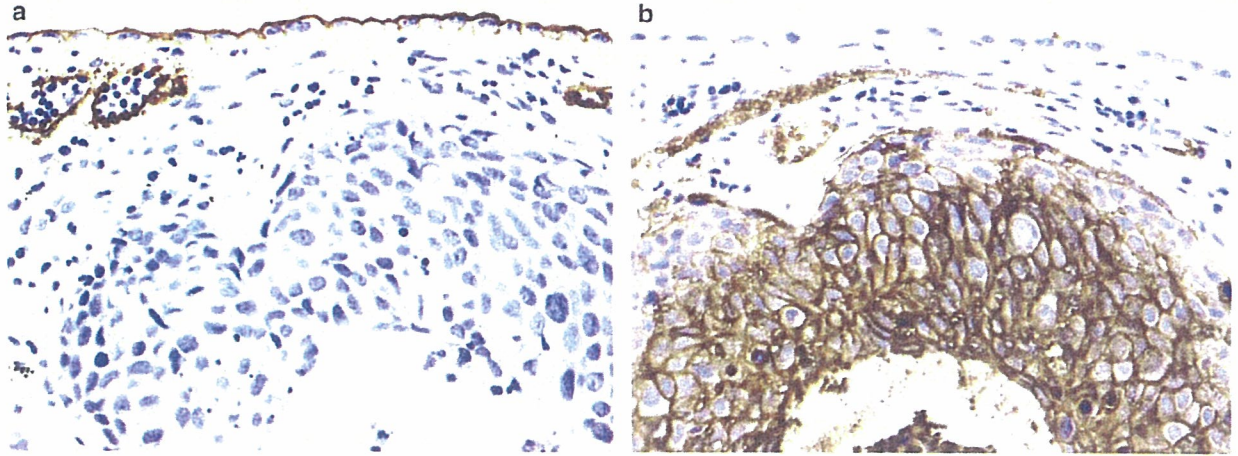


Figure 3 (a) D2-40 immunoreactivity was observed in the RM and lymph vessels beneath the pleura, but no immunoreactivity was observed in the poorly differentiated squamous cell carcinoma ($\times 10$). (b) Most of the tumor cells without peripheral lesion in of the poorly differentiated squamous cell carcinoma were positive for GLUT-1 (red blood cells were served as internal positive control). On the other hand, RM showed no immunoreactivity for GLUT-1 ($\times 10$).

observed in 28 of 28 (100%) cases of squamous cell carcinoma (Figure 3a and b) and 28 of 30 (93.3%) cases of adenocarcinoma. In squamous cell carcinoma, the area of positive staining was 3+ in 24 of 28 (85.7%) cases, compared with only 11 of 30 (36.7%) in cases of adenocarcinoma. Also in squamous cell carcinoma, a characteristic staining pattern was observed; tumor cells showed more intensely positive staining in the central area of tumor nests than in the peripheral area (Figure 3b).

Discussion

Morphologic differentiation between RM and MPM in small specimens can be a diagnostic challenge. The difficulty is compounded when neoplastic cells demonstrate only slight atypia. In addition, there are currently no reliable markers that allow immunohistochemical discrimination between RM and MPM. In the present study, we clearly demonstrated that GLUT-1 is a sensitive and specific immunohistochemical marker that can differentiate RM from MPM. To our knowledge, this is the first report to describe the usefulness of GLUT-1 immunostaining for discriminating between RM and MPM.

Elevated levels of expression or activation of GLUT-1, or both, have been shown to be associated with transformation of cells and malignancy, and to be modified by changes in the physiological micro-environment in tissues.^{32,33} High GLUT-1 expression correlates with increased metabolism and glucose utilization in a number of normal tissues, and this transporter is overexpressed in a variety of human tumors.^{15,16} Increased expression of GLUT-1 is also seen in conditions that induce greater dependency on glycolysis as an energy source, such as ischemia, hypoxia, or both.³⁴ These data suggest that over-expression of GLUT-1 may play an important role in

the survival of tumor cells by maintaining an adequate energy supply to support their high metabolism and rapid growth in an often less-than-ideal physiological environment.³⁵

GLUT-1 expression has been revealed in a variety of carcinomas, such as those of the breast, head and neck, bladder, and renal cells.^{15–19,23} In the lung, about 34.3–100% of lung adenocarcinomas^{16,20–22,24} and 100% of lung squamous cell carcinomas^{20–22,24} are reported to express GLUT-1 at the primary site. With regard to MPM, only one article has describe that two of four studied cases were positive for GLUT-1.¹⁶ In the present study, GLUT-1 immunoreactivity was observed in all MPMs and 56 out of 58 (96.5%) cases of lung carcinoma. These results indicate that GLUT-1 cannot discriminate between MPM and lung carcinoma. Therefore, additional appropriate positive and negative mesothelial markers are needed in order to differentiate between MPM and lung carcinoma.³¹

The heterogeneity of GLUT-1-positive areas has been reported previously. In squamous cell carcinoma, cells in the center of cancer nests, close to the necrotic area, were stained more strongly than those in peripheral areas. In adenocarcinoma, poorly differentiated areas such as the solid central area were stained more strongly than well differentiated areas such as those showing lepidic growth.^{20–22,24} In the present study, more than half of all tumor cells were positive for GLUT-1 in 37.5% of MPMs, 85.7% of lung squamous cell carcinomas, and 36.7% of lung adenocarcinomas. These results indicate that GLUT-1 negativity in small samples such as those obtained by biopsy does not exclude malignancy, and that positive immunoreactivity for GLUT-1 may be an aid to accurate diagnosis of malignancy.

The GLUT-1 positivity rate in RM has been reported to be 0% (present study and Afify *et al*²⁹), 3% (Zimmerman *et al*²⁸), and 20% (Burstein *et al*²⁷).

However, Zimmerman *et al* and Burstein *et al* reported that GLUT-1-positive cells of RM showed equivocal-to-weak staining and were easily distinguishable from unequivocal positivity of other cell types, so that the specificity of GLUT-1 was not diminished. According to them, a number of 'false-positive' cases occurred in patients with cirrhosis. The RM resulting from cirrhosis may be prompted by glucose intake to compensate for the unfavorable environment in effusion. Our cohort of RM consisted of surgically resectable cases within the physiological range or without effusion.

Positron emission tomography (PET) measurements of fluorodeoxyglucose (FDG) accumulation in different animal tumors has shown a correlation between tracer FDG uptake and the GLUT-1 mRNA content. GLUT-1 has been found to be overexpressed in tumor cells and to promote glucose metabolism and FDG accumulation in humans.^{22,24} In MPM, Carretta *et al*³⁶ have reported that FDG-PET can differentiate RM from MPM. These findings are consistent with the present immunohistochemical results.

In summary, GLUT-1 appears to be a sensitive and specific marker for differentiating between RM and MPM, although it is unable to discriminate between MPM and lung carcinoma.

Acknowledgement

This work is supported in part by Special Coordination Funds for Promoting Science and Technology of Japan.

References

- Allen TC, Cagle PT, Churg AM, *et al*. The separation of benign and malignant mesothelial proliferations. *Am J Surg Pathol* 2000;24:1183-2000.
- Attanoos RL, Gibbs AR. Pathology of malignant mesothelioma. *Histopathology* 1997;30:403-418.
- Cury PM, Butcher DN, Corrin B, *et al*. The use of histological and immunohistochemical markers to distinguish pleural malignant mesothelioma and *in situ* mesothelioma from reactive mesothelial hyperplasia and reactive pleural fibrosis. *J Pathol* 1999;189:251-257.
- Salas A, Fernandez-Banares F, Casalots J, *et al*. Utility of epithelial membrane antigen and p53 in the differential diagnosis of benign reactive processes from malignancy in pleural biopsy specimens. *Virchows Arch* 1999;435:286.
- Roberts F, Harper CM, Downie I, *et al*. Immunohistochemical analysis still has a limited role in the diagnosis of malignant mesothelioma. *Am J Clin Pathol* 2001;116:253-262.
- Kafiri G, Thomas DM, Shepherd NA, *et al*. p53 expression is common in malignant mesothelioma. *Histopathology* 1992;21:331-334.
- Mayall FG, Goddard H, Gibbs AR. p53 immunostaining in the distinction between benign and malignant mesothelial proliferations using formalin-fixed paraffin sections. *J Pathol* 1992;168:377-381.
- Ramael M, Buysse C, van den Bossche J, *et al*. Immunoreactivity for the b chain of the platelet-derived growth factor receptor in malignant mesothelioma and non-neoplastic mesothelium. *J Pathol* 1992;167:1-4.
- Ramael M, Lemmens G, Eerdekens C, *et al*. Immunoreactivity for p53 protein in malignant mesothelioma and non-neoplastic mesothelium. *J Pathol* 1992;168:371-375.
- Cagle PT, Brown RW, Lebovitz RM. p53 immunostaining in the differentiation of reactive processes from malignancy in pleural biopsy specimens. *Hum Pathol* 1994;25:443-448.
- Esposito V, Baldi A, De Luca A, *et al*. p53 immunostaining in differential diagnosis of pleural mesothelial proliferations. *Anticancer Res* 1997;17:733-736.
- Ramael M, van den Bossche J, Buysse C, *et al*. Immunoreactivity for P-170 glycoprotein in malignant and in non-neoplastic mesothelium of the pleura arising the murine monoclonal antibody JSB-1. *J Pathol* 1992;167:5-8.
- Segers K, Kumar-Singh S, Weyler J, *et al*. Immunoreactivity for bcl-2 protein in malignant mesothelioma and non-neoplastic mesothelium. *Virchows Arch* 1994;242:631-634.
- Olson AL, Pessin JE. Structure, function, and regulation of the mammalian facilitative glucose transporter gene family. *Annu Rev Nutr* 1996;16:235-256.
- Younes M, Lechago LV, Somoano JR, *et al*. Wide expression of the human erythrocyte glucose transporter Glut1 in human cancers. *Cancer Res* 1996;56:1164-1167.
- Godoy A, Ulloa V, Rodriguez F, *et al*. Differential subcellular distribution of glucose transporters GLUT1-6 and GLUT9 in human cancer: ultrastructural localization of GLUT1 and GLUT5 in breast tumor tissues. *J Cell Physiol* 2006;207:614-627.
- Brown RS, Wahl RL. Overexpression of Glut-1 glucose transporter in human breast cancer. An immunohistochemical study. *Cancer* 1993;72:2979-2985.
- Mellanen P, Minn H, Grenman R, *et al*. Expression of glucose transporters in head-and-neck tumors. *Int J Cancer* 1994;56:622-629.
- Nagase Y, Takata K, Moriyama N, *et al*. Immunohistochemical localization of glucose transporters in human renal cell carcinoma. *J Urol* 1995;153:798-801.
- Younes M, Brown RW, Stephenson M, *et al*. Overexpression of Glut1 and Glut3 in stage I nonsmall cell lung carcinoma is associated with poor survival. *Cancer* 1997;80:1046-1051.
- Ito T, Noguchi Y, Satoh S, *et al*. Expression of facilitative glucose transporter isoforms in lung carcinomas: its relation to histologic type, differentiation grade, and tumor stage. *Mod Pathol* 1998;11:437-443.
- Brown RS, Leung JY, Kison PV, *et al*. Glucose transporters and FDG uptake in untreated primary human non-small cell lung cancer. *J Nucl Med* 1999;40:556-565.
- Chang S, Lee S, Lee C, *et al*. Expression of the human erythrocyte glucose transporter in transitional cell carcinoma of the bladder. *Urology* 2000;55:448-452.
- Mamede M, Higashi T, Kitaichi M, *et al*. [18F]FDG uptake and PCNA, Glut-1, and Hexokinase-II expressions in cancers and inflammatory lesions of the lung. *Neoplasia* 2005;7:369-379.

- 25 Weiner MF, Miranda RN, Bardales RH, *et al*. Diagnostic value of GLUT-1 immunoreactivity to distinguish benign from malignant cystic squamous lesions of the head and neck in fine-needle aspiration biopsy material. *Diagn Cytopathol* 2004;31:294–299.
- 26 Chandan VS, Faquin WC, Wilbur DC, *et al*. The utility of GLUT-1 immunolocalization in cell blocks: an adjunct to the fine needle aspiration diagnosis of cystic squamous lesions of the head and neck. *Cancer* 2006;108:124–128.
- 27 Burstein DE, Reder I, Weiser K, *et al*. GLUT1 glucose transporter: a highly sensitive marker of malignancy in body cavity effusions. *Mod Pathol* 1998;11:392–396.
- 28 Zimmerman RL, Goonewardene S, Fogt F. Glucose transporter Glut-1 is of limited value for detecting breast carcinoma in serous effusions. *Mod Pathol* 2001;14:748–751.
- 29 Afify A, Zhou H, Howell L, *et al*. Diagnostic utility of Glut-1 expression in the cytologic evaluation of serous fluids. *Acta Cytol* 2005;49:621–626.
- 30 Churg A, Roggli V, Galateau-Salle F, *et al*. Mesothelioma. In: Travis WD, Brambilla E, Muller-Hermelink HK, Harris CC (eds). *Pathology and Genetics: Tumors of the Lung, Pleura, Thymus and Heart*. IARC: Lyon, France, 2004, pp 128–136.
- 31 Ordonez NG. Immunohistochemical diagnosis of epithelioid mesothelioma: an update. *Arch Pathol Lab Med* 2005;129:1407–1414.
- 32 Merrall NW, Plevin R, Gould GW. Growth factors, mitogens, oncogenes and the regulation of glucose transport. *Cell Signal* 1993;5:667–675.
- 33 Mueckler M. Facilitative glucose transporters. *Eur J Biochem* 1994;219:713–725.
- 34 Clavo AC, Brown RS, Wahl RL. Fluorodeoxyglucose uptake in human cancer cell lines is increased by hypoxia. *J Nucl Med* 1995;36:1625–1632.
- 35 Newsholme EA, Board M. Application of metabolic-control logic to fuel utilization and its significance in tumor cells. *Adv Enzyme Regul* 1991;31:225–246.
- 36 Carretta A, Landoni C, Melloni G, *et al*. 18-FDG positron emission tomography in the evaluation of malignant pleural diseases—a pilot study. *Eur J Cardiothorac Surg* 2000;17:377–383.



話 題

マルチスライスCTによる
肺がんの診断*

楠本昌彦** 金子昌弘*** 荒井保明**

Key Words : lung nodule, lung cancer, CT, multi-detector CT

はじめに

1990年代に普及したヘリカルCTは、その後マルチスライスCT〔多列検出器CT(multi-detector CT; MDCT)〕へと進歩し、さらにマルチスライスの検出器列の数も当初の4列から16列、さらに64列にまで実用化されるに至っている。

マルチスライスCTの普及に伴って、マルチスライスCTを肺がん発見目的に用いたり、また全身をCTでスキャンする機会が増え、肺に小結節が見つかることが日常臨床の場で数多く経験される。マルチスライスCTで肺腫瘍の性状診断や、肺がんの広がり診断にもその特長を生かして活用されている。本稿では、このようなCTで発見される小型肺がんおよびその特徴、また肺がんの広がり診断におけるマルチスライスCTの利点などについて概説する。

マルチスライスCT(MDCT)とは

これまでのヘリカルCTの検出器は体軸方向に1列しか存在しなかったが、マルチスライスCTでは1本のX線ビームに対して複数の検出器でデータを取得するものである。そのため一度により多くのデータを得ることが可能である。マルチスライスCTによって、より高速かつ高分解能の画像収集が可能となり、CTの能力は格段に向上した。マルチスライスCTの登場によって、従来のヘリカルCTはとくにシングルヘリカルま

たはシングルスライスCTと呼ばれるようになった。

マルチスライスCTが従来のヘリカルCTともっとも異なる点は、検出器が多数の検出器に細かく分割されていることである。したがって、1回の検査でさまざまなスライス厚の画像が再構成できることも特徴の一つであり、シングルヘリカルCTにはなかった利点である。マルチスライスCTは、それぞれの検出器がらせん状に回転しながら撮像し、画像再構成の段階で該当スライスにもっとも近い複数の点から画像再構成がなされる。このような方法によって、16列のマルチスライスCTであれば従来のシングルヘリカルCTに比べておおむね16倍のデータ量があることになる。

マルチスライスCTの利点は多数あるが、とくに肺がんの診断の領域では、以下の3点が重要な点であろう。

1. 薄いスライス厚の画像を高速撮像可能

このことによりシングルヘリカルCTと比べて体軸方向の空間分解能が向上し、検出器の列数が多いほどより向上することになる。たとえば、16列の場合は1回の呼吸停止下に、1mmスライスの画像が全肺野(肺尖から肺底部まで)で撮像可能となる。このことは、より画質の良好なmulti planner reconstruction(MPR)像や、3次元表示などにも応用可能である。また、スライス厚の設定をやや厚くすると、1回の呼吸停止下に全身

* Diagnostic imaging of lung cancer on multi-slice CT.

** Masahiko KUSUMOTO & Yasuaki ARAI : 国立がんセンター中央病院放射線診断部(〒104-0045 東京都中央区築地5-1-1) ; Division of Diagnostic Radiology, National Cancer Center Hospital, Tokyo 104-0045, JAPAN

*** Masahiro KANEKO : 国立がんセンター中央病院内視鏡部



図1 肺内リンパ節

高分解能CT上、左下葉S9の胸膜直下に大きさ約6 mm大の境界明瞭な小結節を認める。

を撮像することも可能で、肺がんの場合には原発巣の状態やリンパ節転移の診断に加え、遠隔転移診断も一度に行える利点がある。

2. 再構成可能な横断像のスライス厚の選択肢が広い

このことは、1回の撮像でスライス厚の違う画像が得られることを意味する。たとえば、全肺を細かいデータで一度採取しておき、肺がんなどの結節の病変部や問題となるリンパ節のみを1 mm程度の薄いスライスで再構成し、それ以外の病変がないと思われる部分は従来どおりの1 cm程度の厚いスライスで画像を再構成することが可能である。現在、国立がんセンター中央病院放射線診断部では、肺がんの初診時の撮影をこの方法で行っている。1 mm程度の薄いスライスで全肺野を再構成してフィルムに焼きつけるとフィルム枚数が膨大になるのを避けるため、病変のある部位に限定しているのが現状である。

3. X線被曝量の低減

X線データをより細かく効率的に使い、またスキャンのスピードが速くなることでX線被曝量の低減が可能である。前述のようにシングルヘリカルCTとは異なり、薄層CTを撮影するために2度目のスキャンが不要なことも被曝量の低減に寄与する。また、多くのMDCTに搭載されている相対的に空気の多い肺を撮影する際に自動的に照射線量を低減できるシステムの応用によ



図2 小さな扁平上皮がん

高分解能CT上、左上葉に縦隔側に境界明瞭な小結節を認める。他疾患経過観察中に発見された小結節で、末梢発生の扁平上皮がんであった。

り、胸部CTの被曝線量のさらなる低減が可能となった。

MDCTの肺がん検診への応用

ヘリカルCTは1回の息止めで全肺の撮影が可能なることから、この利点を肺がんの早期発見に生かす目的で、ヘリカルCTを用いる検診が1990年代にわが国で始まった¹⁾。2000年に入って、マルチスライスCT(MDCT)が臨床現場に登場するに従って、1回の息止めで体幹部をすべてCTで撮影できることから、胸部CTが撮影される機会が以前にも増して増加し、偶然に肺小結節が指摘されることが診療現場でも増えつつある。

ヘリカルCTを肺がんの早期発見のスクリーニングとして用いる方法の先駆的な施設は「東京から肺癌をなくす会」で、従来の胸部単純X線写真と喀痰細胞診に加えて、1993年から(シングル)ヘリカルCTを用いた肺がん一次検診を一般募集された会員に対して年2回の定期検診として実施しており、2002年9月からは、マルチスライスCTを用いて低線量CTを継続実施している。

CTを肺がん発見のスクリーニングとして用いることの利点としては、①連続した断層像であるため既存構造との重なりがなく、肺のどの部位にあっても病変の存在診断が可能、②胸部単



図3 限局性のすりガラス影：経過観察例
高分解能CT上、右肺下葉に大きさ7 mm大の小さなすりガラス状陰影を認める。境界は明瞭で辺縁平滑で、内部は均一で充実部がみられない。高分化腺がんか異型腺腫様過形成を考える画像である。すでに5年間経過観察しているが、画像上増大は確認できない。



図4 微小浸潤がみられる高分化腺がん
高分解能CT上、右肺中葉に小さい結節を認める。境界は明瞭で、辺縁部はすりガラス状陰影であるが、中心部は充実性である。病理学的には、辺縁部は肺胞上皮置換型進展を示し、内部には乳頭状発育を示す高分化腺がんであった。

純X線写真で描出できない微小で淡い病変の存在診断が可能、といったことがある一方で、①肺がん以外の微小病変も数多く見つかる、②CTを比較的低線量(50mA程度)に抑えても、被曝線量が胸部単純X線写真の約10倍程度と多い(2~3 mGy程度)、③検査の費用や読影の労力が大きくなる、などの問題点もある。さらに、費用効果の点や数多く見つかる偽陽性に対する侵襲的な検査などを考えて、肺がんの早期発見のためにCTを用いることは推奨できないとする考え方もある²⁾。

偽陽性が多いという点からは、「東京から肺癌をなくす会」のデータでも、初回CTを行った症例の約11.5%にCT上での陽性所見があり、この数字は単純X線写真の約3倍という高い割合である³⁾。メイヨークリニックのデータでも、1,520名の検診参加者中1,049名(69%)の受診者に石灰化のない結節が見つかり、その結節の総数は2,832個と数多く見つかった⁴⁾。診断上の最大の問題は、この肺がん以外の微小病変と肺がんとの画像上での振り分けである。シングルヘリカルCTを用いた検診では、10mm間隔で再構成された画像で評価していることが通常で、このためにスクリーニングCTで見つかった小病変の性状診断がやや困難なことが多かった。1回の呼吸停

止で薄いスライスで全肺の再構成可能なマルチスライスCT(MDCT)の検診用CTへの導入により、1回の低線量のCT撮影で1~2 mm程度のスライスで全肺が読影可能なことから、小病変の中でも肺がんの可能性のない病変の除外診断が、検診時のCT読影でより多くの場合可能となった。MDCTの登場で肺がん検診の発見精度の向上は見込めないが、要精検率を抑えることができ、撮影から診断に至る過程の効率化が図られるようになった⁵⁾。

MDCTで得られた高分解能CTでの肺小結節の診断

CTで小さい結節や淡い結節を見つけた場合、MDCTで薄層用のデータで採取されている場合は、小病変部を連続的な0.5mmから2 mm程度の薄さで再構成して読影する。この小結節を、①境界明瞭な結節ですりガラス様陰影を有しない場合と、②結節全体がすりガラス様陰影を示す場合、③辺縁部がすりガラス様陰影を示し、内部に充実部を有する場合、に大きく分けて考える。

高分解能CTで、大きさが径1 cm未満で境界明瞭な結節としてみられる場合は、通常多くは炎

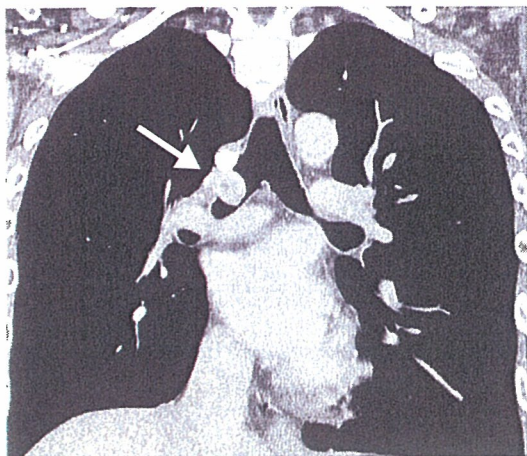


図5 気管支カルチノイド

MPR冠状断像で、右上葉枝から右主気管支内腔に向かって突出する境界鮮明で辺縁平滑な腫瘍を認める(→)。腫瘍は均一によく造影を受けている。患者は20歳代の男性で、比較的太い気管支から発生したカルチノイドであった。

症性肉芽腫か肺内リンパ節であることが多い(図1)。メイヨークリニックのデータでも、CT検診参加者の69%に石灰化のない結節がみられ(しかも、95%が径8 mm以下の小結節)、このうち98%以上が結果的に良性結節と診断されている⁴⁾。もちろん肺転移や良性腫瘍もありうるが、肺転移の場合は原発巣の情報があれば診断は比較的容易であり、現実には増大する小結節で最終的に悪性であると診断されるものは、既知の悪

性腫瘍がある場合が多い⁶⁾。肺内リンパ節は、中下葉の胸膜直下か1 cm以内に存在する、長径12mm以下の境界明瞭な小結節という特徴を有するので、診断が比較的容易である⁷⁾。

1 cm内外の小結節のうちで鑑別上もっとも問題になるのは、肺原発の低分化型腺がんや扁平上皮がんであり、これらは小さいとき境界明瞭な結節を示すことが多い(図2)。また、小さいために分葉状の辺縁や空洞などの特徴的な所見がみられないことが多い。しかし、通常これらの肺がんは、増大が急速であるため短期間の画像の経過観察で診断できることが多い。これらの病変を経過観察してよいかどうかは問題の残る部分であるが、1 cm未満の小結節の場合は、画像上で経過を観察するのが現実的、実際的であると考える⁸⁾。

結節全体がすりガラス影を示す場合、径2 cm程度でも単純X線写真で捉えることは通常困難な場合がある。境界明瞭な小円形のすりガラス様陰影の場合でかつ内部に充実部をまったくもたず、経過観察で消退傾向がみられない場合は、限局性の細気管支肺胞上皮がんか、あるいは異型腺腫様過形成であることがほとんどである⁹⁾¹⁰⁾(図3)。

辺縁部がすりガラス影を示し内部に充実部をもつタイプも、周辺部に肺胞上皮進展部を伴う

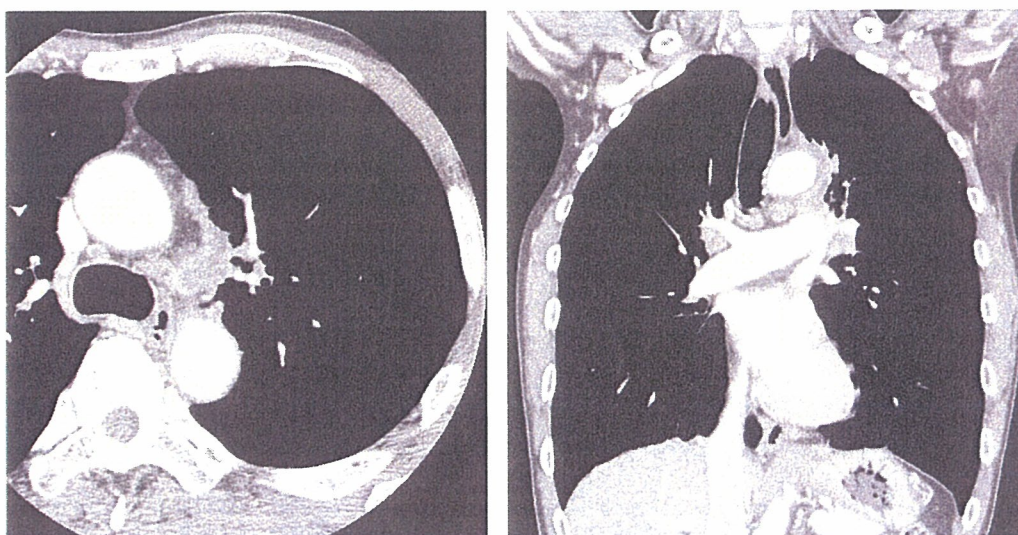


図6 縦隔進展の高度な肺腺がん

左上葉の縦隔胸膜側から縦隔内に広がる腫瘍がみられる。辺縁は不整で、不均一に造影されている(左)。MPR冠状断像では、大動脈弓周囲から右肺動脈頭側を経て、左肺門部の葉間リンパ節の腫大に至る腫瘍の進展が明瞭である。

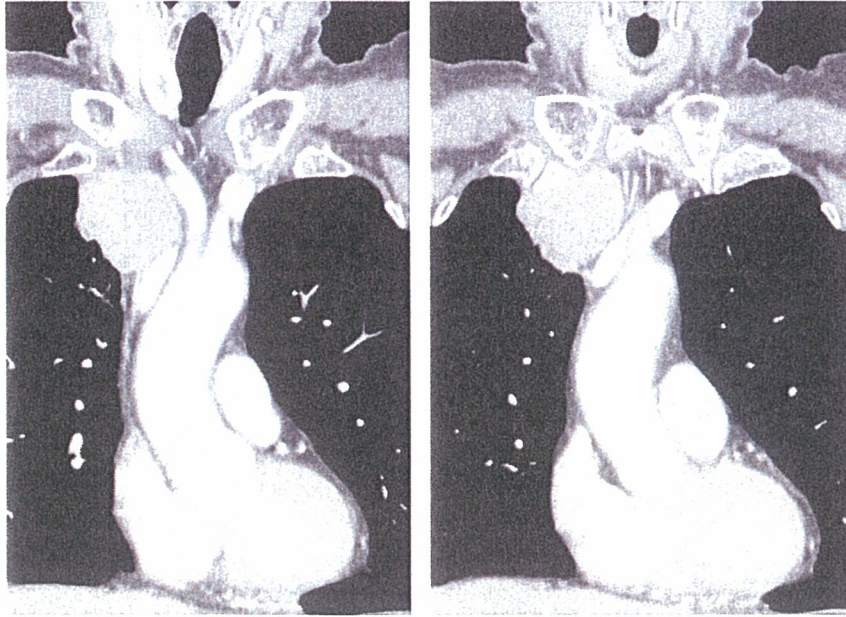


図7 縦隔浸潤のある扁平上皮がん

横断像のCTで縦隔浸潤，とくに左右の腕頭静脈への浸潤が疑われたが，MPR冠状断像では腫瘍と左腕頭静脈との間に明らかな連続性はみられず，同部への浸潤の可能性は低いとの術前診断で，開胸術を行った．腫瘍の腕頭動脈への浸潤はなく，かつ左腕頭静脈とも剥離が容易で左腕頭静脈の温存が可能であった．

腺がんである特異性が高い¹¹⁾．その充実部にエアブロンコグラムが高分解能CTで捉えられることが多い(図4)．ただし，これも稀に限局性の炎症の治癒過程で同様の画像所見を示す場合もあり，注意が必要である．

MDCTの特徴を生かした 肺がんの病期診断

ひとたび肺がんが診断されると，治療法決定のために病期診断が重要である．この肺がんの臨床病期診断に対する画像診断の役割は大きい，必要不可欠なものとなっている．このうち従来CTと比べてMDCTの特長をより生かせる病期診断として，①原発巣の広がり診断，②肺門リンパ節転移の診断，③腹部臓器転移の診断，などがある．

1. 原発巣の広がり診断

MDCTでMPR像を作成することによって，肺がんの原発巣の広がり診断に，これまでのCTに付加した画像情報を与えてくれることがある．MPR像は冠状断像や矢状断像など任意の断面での画像再構成が可能であることより，肺がんの複雑な進展や既存の臓器や器官との関連がより

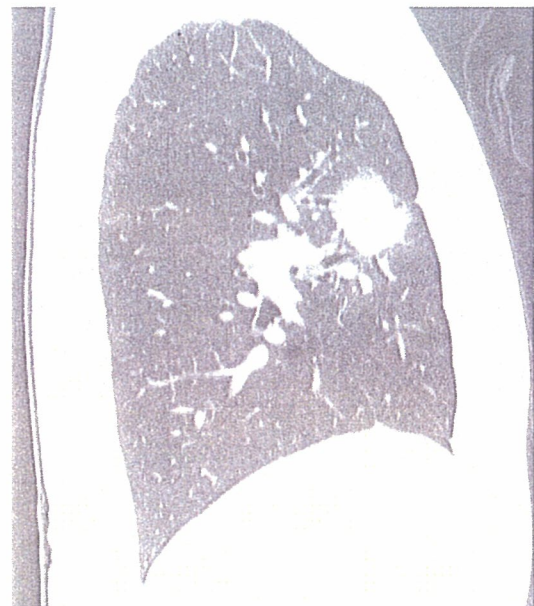


図8 上葉と中葉に広がる末梢性の肺腺がん
右肺に大きさ約3 cm大の結節がみられるが，上中葉間が不全分葉のため両葉にまたがって進展しているのがMPR矢状断像で明確に描出されている．右上葉および中葉からの気管支の腫瘍による閉塞像が明瞭に確認できる．

把握しやすくなる場合がある．とくに冠状断像では，腫瘍の気管や気管支との連続性(図5)，縦隔側への進展(図6)，大血管との関連(図7)など

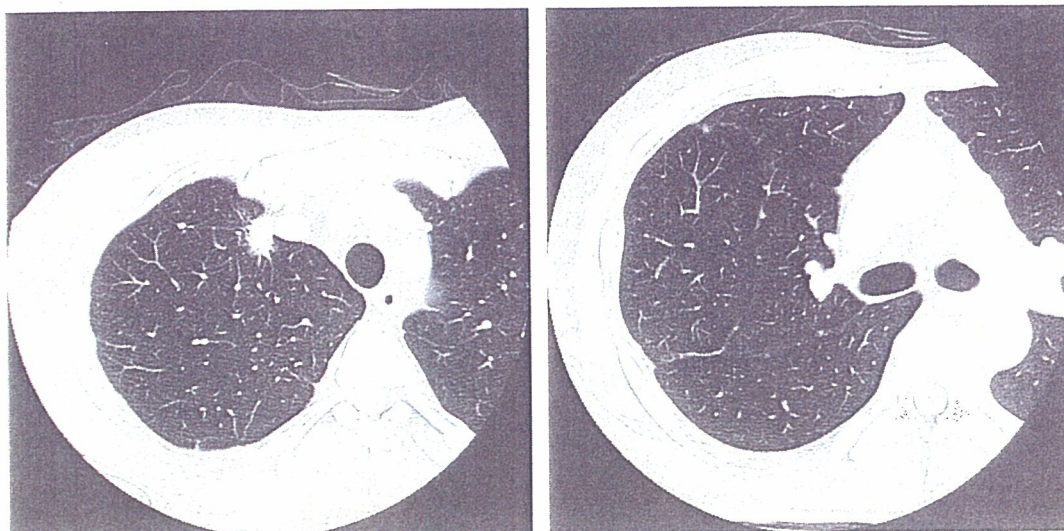


図9 腺がんの胸膜播種

右上葉肺尖部に大きさ約1 cm大のスピクラを有する結節を認め、原発性肺がんと考えられる(左)。それよりも尾側のスライス(右)の高分解能CTでは、葉間胸膜上に小結節が多発しており胸膜播腫が疑われた。審査胸腔鏡が行われ、腺がんの胸膜播腫が確認された。

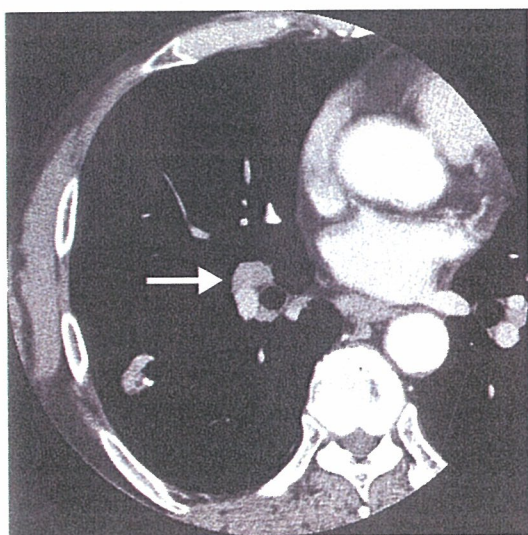


図10 右肺門リンパ節転移

右下葉の腺がん、右肺門部の葉気管支間リンパ節(#11i)が腫大している(N1)(→)。短径は1 cmを越えないが、転移陽性であった。

が理解しやすい。また、腫瘍と葉間胸膜面との関係の評価には矢状断像が優れる(図8)¹²⁾。

胸膜播種は、『肺癌取り扱い規約』でT4に分類されており、胸膜播種の診断がつくと通常手術適応はない。胸膜播種のCT所見は胸壁に接する小結節、葉間胸膜面の小結節とされる¹³⁾(図9)が、多数のある程度の大きさの小結節がCTで確認できる場合は診断が容易であるが、1つの小結節のみがみられる場合を胸膜播種と診断すると偽陽

性が増えることになり、実際は診断に苦慮することが多い。胸膜播種巣は通常小さいため1 cmスライスのCT像では診断が困難な場合が多いが、MDCTでは、薄いスライス厚のCTを連続して広範囲で撮像できるため、胸膜播腫の診断には適しているといえよう。

2. 肺門リンパ節転移の診断

縦隔リンパ節のCT診断に関する報告は数多くあるが、それに比べると肺門リンパ節診断の報告には必ずしも満足すべきものがなかった。肺門リンパ節のCT診断には造影CTが必須となる。肺門部は血管と気管支が複雑に絡み合いその間にリンパ節が存在するため、造影CTを行うことで肺血管との分離がよくなるためである。MDCTでは造影剤血中濃度が高い短い時間内に全胸部を薄層で撮影できるために、肺門部の薄層造影CTをルーチン検査で得ることができる。

肺門部のリンパ節転移診断は、短径1 cm以上を転移陽性と判定するのが一般的であるが、この診断基準では特異度が比較的高い一方で、敏感度が低いことが問題である。肺門リンパ節の転移診断には原発巣の部位も考えた診断が重要で、原発巣の存在する肺葉の肺門側気管支周囲にあるリンパ節が短径1 cmに満たなくても腫大して認識できる場合は、転移陽性のことが多い(図10)。また、大きさによらず形態的な変化か

ら腫大と判定する方法もある。かつて超高速CTを用いた薄層の造影CTで、肺門リンパ節と肺との境界面が肺に向かって凸を示す場合をリンパ節転移陽性と診断する方法で、短径1 cm以上を転移陽性とする診断基準よりも診断能が向上すると報告されている¹⁴⁾。このような方法は、かつての特殊な超高速CTのみでしか得られなかった画像であるが、MDCTが登場した現在では簡単に高精度の画像が得られることができ、肺門リンパ節を血管から分離すること、また比較的小さな肺門リンパ節の形状を評価するのにもより適した方法であるといえる。

3. 腹部臓器転移の診断

腹部臓器の転移診断にもCTは重要である。MDCTの登場によってこれらの診断能そのものには大きな向上は見込めないが、MDCTでは一度の造影剤注入で胸部CTを撮影すると同時に腹部のCTをも撮影できるため、医療効率を上げ、患者により負担の少ない検査でより多くの診療情報を提供できるという利点がある。

おわりに

マルチスライスCTの登場によって、肺がん発見のスクリーニングのCT診断の精度がより向上し、また連続した広範囲の高分解能CTを容易に得られることによって肺結節の診断に寄与するようになった。また、多列検出器CT(MDCT)は高速で全身を薄層で撮影できることより、造影CTの活用の幅が広がり、肺がんの進展範囲診断の把握や、リンパ節転移診断や他臓器転移診断にもより高精度かつ効率的に応用されるようになってきた。

文 献

- 1) Kaneko M, Eguchi K, Ohmatsu H, et al. Peripheral lung cancer : screening and detection with low-dose spiral CT versus radiography. *Radiology* 1996 ; 201 : 798.
- 2) Mahadevia PJ, Fleisher LA, Frick KD, et al. Lung cancer screening with helical computed tomography in older adult smokers : a decision and cost-effectiveness analysis. *JAMA* 2003 ; 289 : 313.
- 3) Sobue T, Moriyama N, Kaneko M, et al. Screening for lung cancer with low-dose helical computed tomography : Anti-Lung Cancer Association project. *J Clin Oncol* 2002 ; 20 : 911.
- 4) Swensen SJ, Jett JR, Hartman TE. Lung cancer screening with CT : Mayo Clinic experience. *Radiology* 2003 ; 226 : 756.
- 5) 丸山雄一郎. マルチスライスCTでの胸部CT検診の現状. *新医療* 2004 ; 31 : 101.
- 6) Benjamin MS, Drucker EA, McLoud TC, et al. Small pulmonary nodules : detection at chest CT and outcome. *Radiology* 2003 ; 226 : 489.
- 7) Oshiro Y, Kusumoto M, Moriyama N, et al. Intrapulmonary lymph nodes : thin-section CT features of 19 nodules. *J Comput Assist Tomogr* 2002 ; 26 : 553.
- 8) 楠本昌彦, 金子昌弘, 立石宇貴秀, ほか. 微小結節一経過観察と外科的切除の選択— . *臨床医* 2003 ; 29 : 461.
- 9) Kodama K, Higashiyama M, Yokouchi H, et al. Natural history of pure ground-glass opacity after long-term follow-up of more than 2 years. *Ann Thorac Surg* 2002 ; 73 : 386.
- 10) Nakata M, Saeki H, Takata I, et al. Focal ground-glass opacity detected by low-dose helical CT. *Chest* 2002 ; 121 : 1464.
- 11) Suzuki K, Asamura H, Kusumoto M, et al. "Early" peripheral lung cancer : prognostic significance of ground glass opacity on thin-section computed tomographic scan. *Ann Thorac Surg* 2002 ; 74 : 1635.
- 12) Higashino T, Ohno Y, Takenaka D, et al. Thin-section multiplanar reformats from multidetector-row CT data : utility for assessment of regional tumor extent in non-small cell lung cancer. *Eur J Radiol* 2005 ; 56 : 48.
- 13) 楠本昌彦, 金子昌弘, 森山紀之. 肺癌の胸膜播種のCT診断. *画像診断* 2001 ; 21 : 564.
- 14) Shimoyama K, Murata K, Takahashi M, et al. Pulmonary hilar lymph node metastases from lung cancer : evaluation based on morphology at thin-section, incremental, dynamic CT. *Radiology* 1997 ; 203 : 187.

7. マルチスライス CT を用いた 肺結節の鑑別診断

楠本昌彦 立石宇貴秀 金子昌弘 荒井保明

日本胸部臨床
第65巻増刊号別刷
克誠堂出版株式会社

7. マルチスライス CT を用いた 肺結節の鑑別診断

楠 本 昌 彦* 立 石 宇 貴 秀* 金 子 昌 弘** 荒 井 保 明*

要 旨

マルチスライス CT の登場で、連続した広範囲の高分解能 CT を容易に得られることによって肺結節の画像診断に一層寄与するようになった。高分解能 CT による結節の辺縁性状や内部構造の読影に加え、画質の良好な MPR 像が比較的容易に得られることができるので、肺結節の周囲の変化や周辺の器官との関連、病変の頭尾方向への広がりなどが明瞭に理解でき、肺結節の鑑別診断にさらに役立つようになった。

Key words : 肺結節, 肺癌, CT, MD-CT/lung nodule, lung cancer, CT, MD-CT

1. はじめに

1990 年代に普及したヘリカル CT は、その後マルチスライス CT [multi-slice CT, または多列検出器 CT (multi-detector CT : MDCT)] へと進歩し、さらにマルチスライスの検出器列の数も当初の 4 列から 16 列, 32 列, さらに 64 列にまで実用化されるに至っている。

マルチスライス CT の普及に伴って、マルチスライス CT を肺癌発見目的に用いたり、また全身を CT でスキャンする機会が増え、肺に結節がみ

つかることが日常臨床の場で数多く経験される。肺結節の診断は、CT を主にした画像による診断が重要である。本項では、肺結節の鑑別診断について、マルチスライス CT で得られる高分解能 CT の画像の特徴や読影のポイントなどについて概説する。

2. マルチスライス CT (MDCT) について

これまでのヘリカル CT の検出器は体軸方向に 1 列しか存在しなかったが、マルチスライス CT では 1 本の X 線ビームに対して複数の検出器でデータを取得するものである (図 1)。そのため一度により多くのデータを得ることが可能である。マルチスライス CT によって、より高速かつ高分解能の画像収集が可能となり、CT の能力は格段に向上した。マルチスライス CT の登場によって、従来のヘリカル CT は特にシングルヘリカルまたはシングルスライス CT と呼ばれるようになった。

マルチスライス CT が従来のヘリカル CT と最も異なる点は、検出器が多数の検出器に細かく分割されていることである。したがって、1 回の検査でさまざまなスライス厚の画像が再構成できることも特徴の一つであり、シングルヘリカル CT にはなかった利点である。マルチスライス CT は、

Diagnostic Imaging of Lung Nodules on Multi-Slice CT

Masahiko KUSUMOTO*, Ukihide TATEISHI*, Masahiro KANEKO**, Yasuaki ARAI*

* National Cancer Center Hospital, Division of Diagnostic Radiology, Tokyo

** National Cancer Center Hospital, Division of Endoscopy, Tokyo

* 国立がんセンター中央病院放射線診断部 (〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1)

** 国立がんセンター中央病院内視鏡部