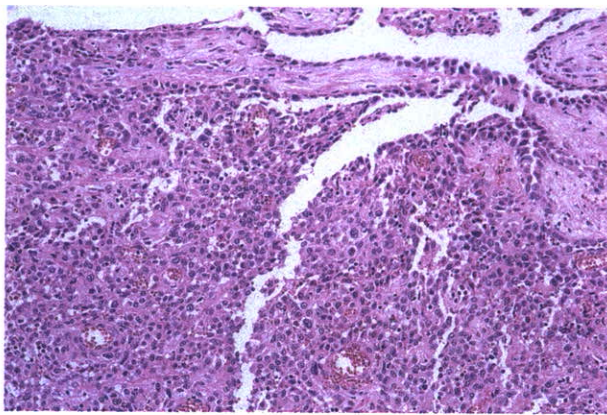


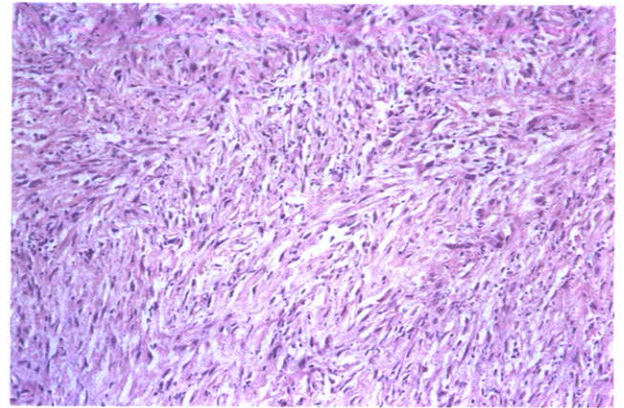
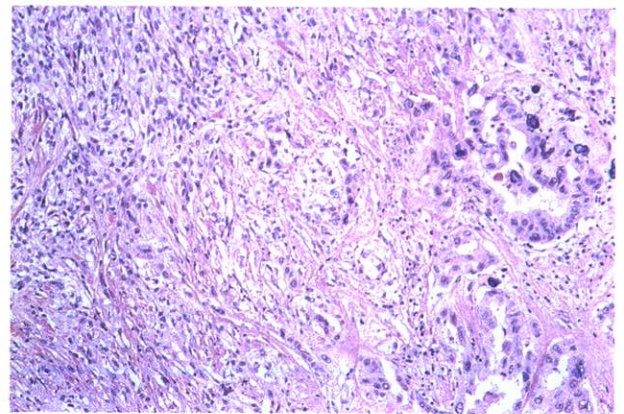
**Table 3.** Histological Classification of Mesothelioma

- |   |
|---|
| 1. Epithelioid mesothelioma                   |
| 2. Sarcomatoid mesothelioma                   |
| 1) Desmoplastic mesothelioma                  |
| 3. Biphasic mesothelioma                      |
| 4. Variants                                   |
| 1) Lymphohistiocytoid mesothelioma            |
| 2) Anaplastic mesothelioma                    |
| 3) Deciduoid mesothelioma                     |
| 4) Well differentiated papillary mesothelioma |
| 5) Others                                     |

**Figure 3.** Histology of epithelioid mesothelioma (HE). Tumor shows papillotubular structure or solid growth of epithelioid cells.

限局型中皮腫の頻度は大きく減少した。中皮腫の多くは、早期から漿膜に沿って連続的な拡がりを示すため、びまん性と表現される例が圧倒的に多いが、限局性の発育を示す例もまれには存在する。その頻度については現時点で正確なデータはないが、おそらく数%と推測される。

これまで中皮腫の早期診断は困難であったことから、中皮腫の発生早期の肉眼所見についてはほとんど知られていなかった。しかし近年、胸水貯留例などにおいて胸腔鏡による診断などが積極的に行われるようになり、発生早期とみなされる例の所見が得られつつある。それによると、胸腔の場合、壁側胸膜に小結節が生じ、これらが急速に癒合する、あるいは臓側胸膜を含め胸腔内に播種性に散布され、胸膜に沿う直接的な進展と相まって臓側と壁側胸膜の癒着を生じ、最終的には肺を囲繞するような肉眼所見を示すと考えられる。臓側胸膜から生じる例もあるが、その頻度は低いと推測される。腹膜や心膜発生例については、早期例は報告されておらず、その進

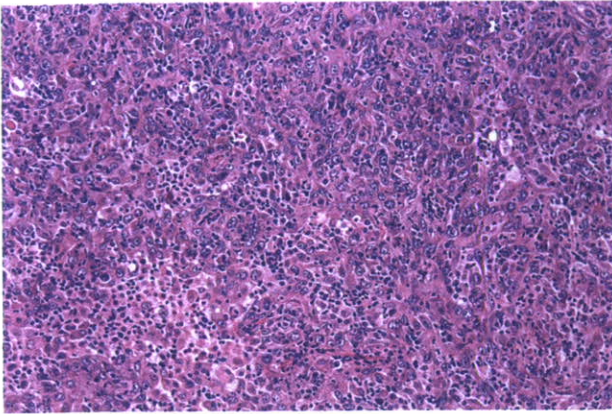
**Figure 4.** Histology of sarcomatoid mesothelioma (HE). Tumor shows fascicles of spindle cells.**Figure 5.** Histology of biphasic mesothelioma (HE). Between epithelioid mesothelioma in right side and sarcomatoid mesothelioma, the transitional pattern is seen.

展過程についてもほとんど知られていないが、おそらく胸膜と同様であると思われる。精巣鞘膜例については多くは陰嚢の腫大（腫瘤）として気づかれている。

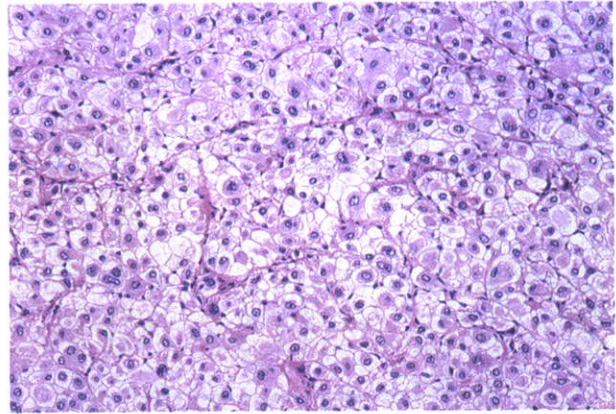
### 3) 組織所見

中皮腫の組織分類は、日本肺癌学会分類（2003年）においてはWHO分類（1999年）に準拠して、Table 3のように定めている。WHO分類は2004年に新しいブルーブックの出版にあわせて記述の多少の変更がなされたが、基本的な分類に変更はない。<sup>4</sup>

中皮腫は、上皮細胞様の腫瘍細胞の乳頭腺管状構造からなる上皮型（Figure 3）、紡錘形あるいは多角形の腫瘍細胞の束状配列あるいは充実性増殖からなる肉腫型（Figure 4）、上皮型および肉腫型の混在からなる二相型（Figure 5）、高度な線維性結合組織の増殖を伴う線維形成型 desmoplastic type に分けられる。当初、線維形成型は肉腫型の亜型と位置づけられ予後の悪い組織型とされ



**Figure 6.** Histology of lymphohistiocytoid mesothelioma (HE). Poorly differentiated tumor resembles malignant lymphoma or lymphoepithelioma shows positive for mesothelial markers such as calretinin or D2-40.



**Figure 7.** Histology of deciduoid mesothelioma (HE). Tumor is composed of large polyhedral cells with abundant and clear cytoplasm. Tumor cells are positive by calretinin or WT1 as mesothelial marker.

ていたが、上皮型でも間質に相当する部分に硝子化を伴う線維性結合組織の増殖の強い例も存在し、これらをどのように扱うかについては今後の検討の余地がある。さらに中皮腫は、特殊型として、多彩な組織像をとることが知られている (Table 3)。中でもリンパ組織球様型<sup>5</sup> (Figure 6)、脱落膜様型<sup>6</sup> (Figure 7)の頻度が高い。脱落膜様型は上皮型の部分像としてみることは比較的多い。これらの組織型のそれぞれが占める割合は Table 4 のようになる。中皮腫の病理診断に際して二相型は比較的容易に診断をつけられるが、上皮型でも低分化となると肉腫型とつけてしまう場合があり、これが組織型割合の差異に繋がっている可能性がある。

#### 4) 粘液組織化学的所見および電顕所見

中皮腫の診断に際して、免疫組織化学的染色の普及以前には、腫瘍のヒアルロン酸産生を証明することが有用とされてきた。すなわち、間質での酸性粘液多糖類の存在をコロイド鉄染色やアルシアンブルー染色で明らかにし、ヒアルロニダーゼでその染色性が消失あるいは減弱することで、ヒアルロン酸が主体を占めることを証明してきた。<sup>7</sup> これは分化した上皮型中皮腫の診断において有効な方法であるが、上皮型でも分化度が低下し、乳頭腺管構造を欠くような例および肉腫型ではヒアルロン酸の産生は必ずしも多くない。また、真の肉腫では、間質に酸性粘液が存在し、とりわけヒアルロン酸が優位を占める腫瘍もあり、ヒアルロン酸の存在は真の肉腫を否定して肉腫型中皮腫と診断する根拠とはならない。ヒアルロン酸の存在を鑑別診断に用いることには限界がある点には留意すべきである。

従来、電子顕微鏡による観察も粘液の染色とともに中皮腫の診断において重視されてきたが、この方法に費や

す労力と経費を考えると、全国どこの医療機関でも行える診断方法ではない。現在では、その簡便さから免疫組織化学的染色が頻用され、電子顕微鏡での観察は付加的価値を与えるにとどまる。その所見としては、細くて長い microvilli の存在が特徴的であるが、これは上皮型中皮腫と腺癌の鑑別には有用である。<sup>7</sup> 肉腫型ではこうした特徴をもつ細胞をどこかに認めることが求められてきたが、多数の電顕標本を用いてこの所見を探すことは労力を要することが多く、免疫組織化学的染色によって広い範囲の所見をみる方が労力も少なく信頼性も高いと考えられる。

#### 中皮腫の病理学的鑑別診断

##### 1) 中皮腫と鑑別すべき疾患・病変

鑑別すべき疾患・病変を胸膜・腹膜の別にあげると Table 5 となる。胸膜では肺癌との鑑別が重要である。上皮型の場合は、肺腺癌との鑑別が必須である。中でも肺腺癌の胸膜浸潤型、すなわち胸膜に沿って中皮腫様の拡がりを示す肺腺癌があり、偽中皮腫様腺癌 pseudomesotheliomatous adenocarcinoma として報告されている。<sup>8,9</sup> この場合、末梢肺に原発巣とみなしうる腫瘍があるか否かを慎重に見極めることが大切であり、その上で免疫組織化学的染色を用いて鑑別する。肉腫型の場合は、肺癌の中の肉腫様癌 (多形癌) sarcomatoid carcinoma (pleomorphic carcinoma) との鑑別が重要である。この場合は、後述するように免疫組織化学的染色では完全に区別できないため、肉眼的に肺内に腫瘍があるか否か、胸膜原発の腫瘍として矛盾しない肉眼所見か否かを慎重に判断することが特に求められる。

腹膜では女性の場合、卵巣癌との鑑別が難しい。卵巣

Table 4. Proportion of Mesothelioma by Histological Type

Histological type	Cases reported by questionnaire (837 cases)	Cases entered to group study (116 cases)	French mesothelioma panel
Epithelioid type	47.9%	62.1%	60%
Sarcomatoid type	18.4%	20.7%	9%
Desmoplastic type			12%
Biphasic type	22.0%	17.2%	16.5%
Others			9%
Unknown	11.7%		

Table 5. Differential Diagnosis from Mesothelioma

1. Epithelioid mesothelioma	Pleura:	Adenocarcinoma, lung Metastatic adenocarcinoma Reactive mesothelial hyperplasia
	Peritoneum:	Serous papillary adenocarcinoma, ovary Peritoneal serous carcinoma
2. Sarcomatoid mesothelioma	Pleura:	Sarcoma, chest wall, pleura or lung Sarcomatoid carcinoma, lung (spindle cell ca., pleomorphic ca.)
	Peritoneum:	Sarcoma, abdominal wall, peritoneum or intestine
3. Desmoplastic mesothelioma	Pleura:	Fibrous pleuritis
4. Biphasic mesothelioma	Pleura:	Carcinosarcoma, lung Pulmonary blastoma, lung Synovial sarcoma (biphasic)
	Peritoneum:	Carcinosarcoma, uterus or ovary

癌では、卵巣実質での病巣は小さく進展部に大きな病巣をつくるか、あるいは卵巣被膜に限局して腫瘍があるために卵巣の腫大がなく、卵巣原発腫瘍であることが除外されてしまう例 (normal-sized ovary) がある。さらにまれな例として腹膜原発の漿液性癌 serous carcinoma があるが、これは形態学的に中皮腫との鑑別が難しい。<sup>10</sup> この腫瘍と腹膜中皮腫が発生母地を含めて本質的にどう異なるかは今後検討しなければならない課題のひとつである。

近年、診断目的での胸腔鏡検査が頻用され、中皮腫の早期例の的確な診断が求められている。プラの周囲などに上皮様の中皮細胞の過形成をみることがあるが、過形成においても中皮細胞の異型性 atypia は強く、良悪性の判断は細胞異型にもとづいて行うことはできないとするのが常識である。従って良悪性の判断については、診断者間のバラツキ interobserver variability が大きい。さらに線維形成型中皮腫と線維性胸膜炎の間の鑑別も、小さな生検材料で診断を求められた際には極めて難しい。後者では胸膜表面側で細胞密度が高く、深部胸壁側になるにつれて細胞密度が低くなるという、いわゆる zonation がみられ、さらに胸膜表面に対して垂直な細くて長い毛細血管を多数みることが特徴として知られている。<sup>11</sup> 前

者では細胞密度が低くても膠原線維束に storiform pattern がうかがえることが特徴とされている。ここでも増殖する紡錘形細胞の異型性はあてにならない。

## 2) 免疫組織化学的所見による鑑別

多数の抗体を用いた免疫組織化学的染色における上皮型中皮腫と肺腺癌の陽性割合の比較を Table 6 に示す。<sup>12</sup> 感度の点からは中皮腫では AE1/AE3 あるいは CAM5.2 でみる cytokeratin や EMA の陽性率は高いが、肺腺癌でも高率に陽性であり、特異度は低い。感度・特異度を総合的に考えた場合、calretinin, WT1, thrombomodulin が上皮型中皮腫の陽性マーカーといえる。ただし、陽性所見の局在に注意を払う必要がある。Calretinin は分化度の高い上皮型中皮腫では核に強く、細胞質に弱く染まる (Figure 8)。細胞質のみの陽性は他の腫瘍でもみられる。WT1 は核に陽性、thrombomodulin は細胞膜に陽性である。他に mesothelin, D2-40 (Figure 9), EMA は細胞膜に陽性である。分化度が下がると、上皮型でも上記の中皮腫の陽性マーカーの染色性は弱陽性となり、核に強いという陽性所見の局在が変化することや、一部にしか陽性所見が認められなくなることには注意が必要である。一方、この表からは CEA が陰性マーカーとして選ばれるが、他に末梢肺腺癌のマーカーである TTF-1 や

**Table 6.** Comparison of Immunohistochemical Findings between Epithelioid Mesothelioma and Lung Adenocarcinoma

Antibody	Proportion of positive cases (%)		P-value
	Epithelioid mesothelioma	Lung adenocarcinoma	
Calretinin	83/87 (95.4)	17/51 (33.3)	< 0.001
WT1	82/84 (97.6)	8/51 (15.7)	< 0.001
AE1/AE3	88/88 (100)	51/51 (100)	-
CAM5.2	84/87 (96.6)	51/51 (100)	0.18
Cytokeratin 5/6	54/78 (69.2)	21/51 (41.2)	0.0016
Vimentin	80/88 (90.9)	24/51 (47.1)	< 0.001
EMA	84/88 (95.5)	51/51 (100)	0.12
Thrombomodulin	57/84 (67.9)	10/51 (19.6)	< 0.001
Mesothelin	64/83 (77.1)	36/51 (68.6)	0.31
CEA	6/86 (7.0)	50/51 (98.0)	< 0.001
CA19-9	7/40 (17.5)	37/51 (72.5)	< 0.001
CA125	34/40 (85)	41/51 (80.4)	0.57

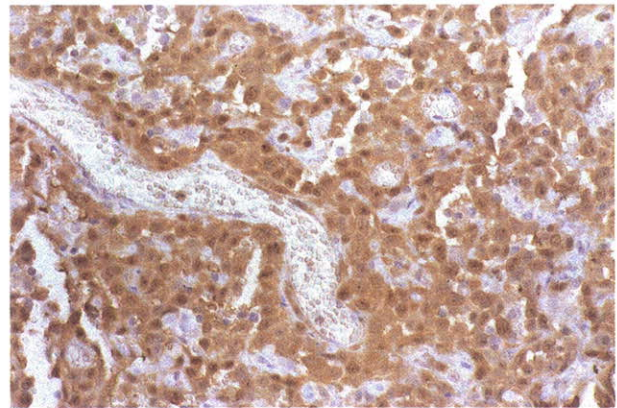
(Kushitani et al, 2007)

Naspin A が中皮腫の陰性マーカーとなる。

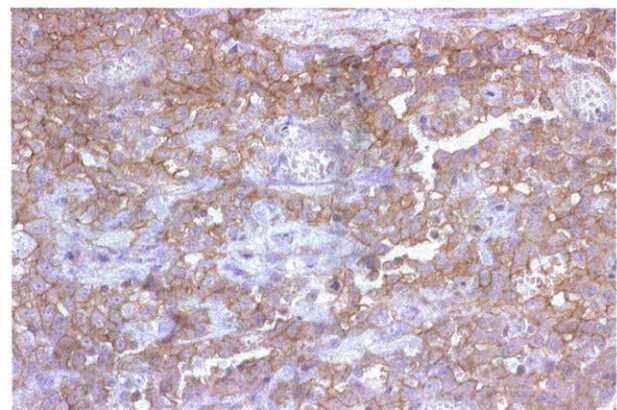
肉腫型中皮腫と真の肉腫の免疫組織化学的染色の結果を比較すると Table 7 となる。<sup>13</sup> この表でみると、AE1/AE3 あるいは CAM5.2 (Figure 10) という cytokeratin の陽性像が感度・特異度ともに高い。これらを用いると 95% 以上の肉腫型中皮腫は真の肉腫と鑑別することが可能であり、これに陽性マーカーとして WT1 を加えると、ほぼ 100% の肉腫型中皮腫は診断できる。他の肉腫に特異的な陽性所見を示す抗体を中皮腫としては陰性マーカーとして用いる。例えば横紋筋肉腫における myoglobin, myoD1 などである。前述のごとく、肉腫型中皮腫は肺原発の肉腫様癌との鑑別が必要であるが、この場合は AE1/AE3 あるいは CAM5.2 は両者とも陽性で、鑑別は不可能となる。そこで前述した肉眼所見の詳細な検討が必要となるが、calretinin などの他の中皮腫の陽性マーカーが部分的に陽性になることなどを慎重に判断して中皮腫か否かを診断することが求められる。

腹膜中皮腫と卵巣癌の鑑別では、腹膜の上皮型中皮腫でも calretinin, WT1, thrombomodulin, mesothelin, D2-40 などが胸膜の場合と同様、中皮腫としての陽性マーカーとなりうる。一方、卵巣癌で陽性となる MOC-31, BerEP-4, estrogen receptor (ER) などを中皮腫の陰性マーカーとして用いることが奨められる。<sup>14</sup>

最も難しい鑑別といえる中皮細胞過形成と上皮型中皮腫の鑑別において免疫組織化学的染色が有用か否かについては論議のあるところであるが、EMA と p53 が陽性で、desmin が陰性であることが、中皮腫の診断には有利な所見である (Figure 11a, 11b, Figure 12a, 12b)。線維性胸膜炎と線維形成型中皮腫の鑑別の場合でも、前者では desmin が陽性であること (Figure 13a, 13b)、後者



**Figure 8.** Immunohistochemical findings of epithelioid mesothelioma using antibody for calretinin. The nucleus is strongly positive and the cytoplasm is weakly positive.

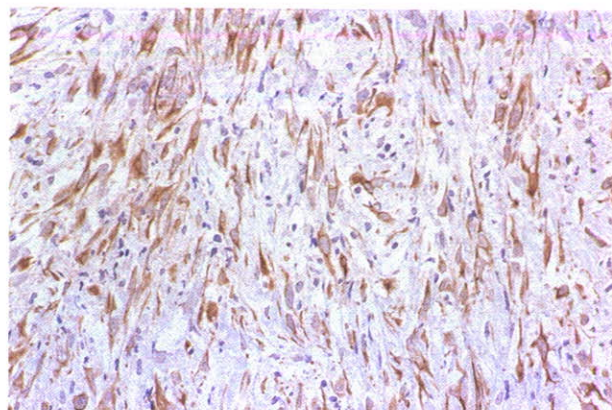
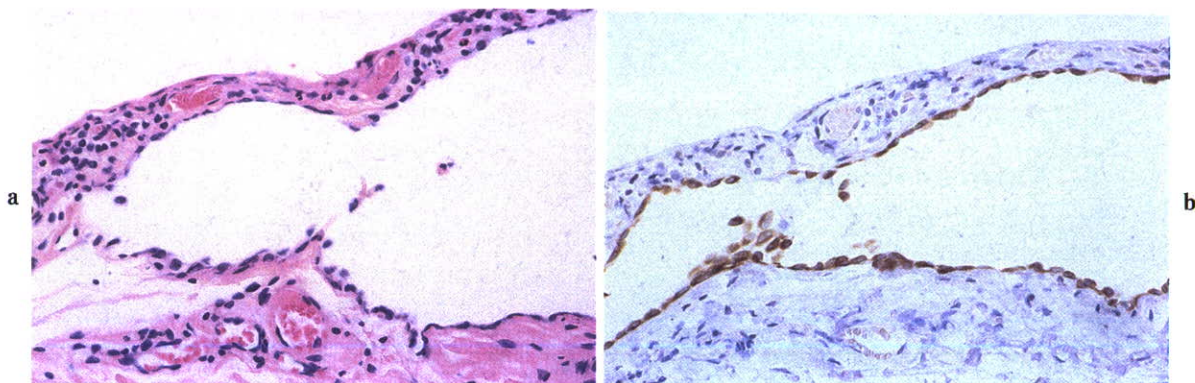


**Figure 9.** Immunohistochemical findings of epithelioid mesothelioma using antibody for D2-40. The cytoplasmic membrane is strongly positive.

**Table 7.** Comparison of Immunohistochemical Findings between Sarcomatoid Mesothelioma and True Sarcoma

Antibody	Proportion of positive cases (%)		P-value
	Sarcomatoid mesothelioma	True sarcoma	
Calretinin	39/44 (88.6)	14/47 (29.8)	< 0.001
WT1	39/44 (88.6)	20/47 (42.6)	< 0.001
AE1/AE3	38/44 (86.4)	2/47 (4.3)	< 0.001
CAM5.2	41/44 (93.2)	3/47 (6.4)	< 0.001
EMA	22/44 (50)	5/47 (10.6)	0.001
Desmin	5/44 (11.4)	25/47 (53.2)	< 0.001
$\alpha$ -SMA	24/42 (57.1)	28/47 (59.6)	0.81
S-100p	18/41 (43.9)	17/47 (36.2)	0.46
CD34	2/37 (5.4)	20/47 (42.6)	0.0001
KP-1	27/41 (65.9)	38/47 (80.9)	0.11

(Kushitani et al, 2007)

**Figure 10.** Immunohistochemical findings of sarcomatoid mesothelioma using antibody for CAM5.2. The cytoplasm is strongly positive.**Figure 11.** (a) Mesothelial cells on the surface visceral pleura (HE). (b) The cytoplasm of those cells is positive for desmin by immunohistochemistry.

では陰性であること (Figure 14a, 14b) が多く、鑑別に参考となる所見といえる。<sup>15,16</sup>

### 中皮腫の病理診断の精度

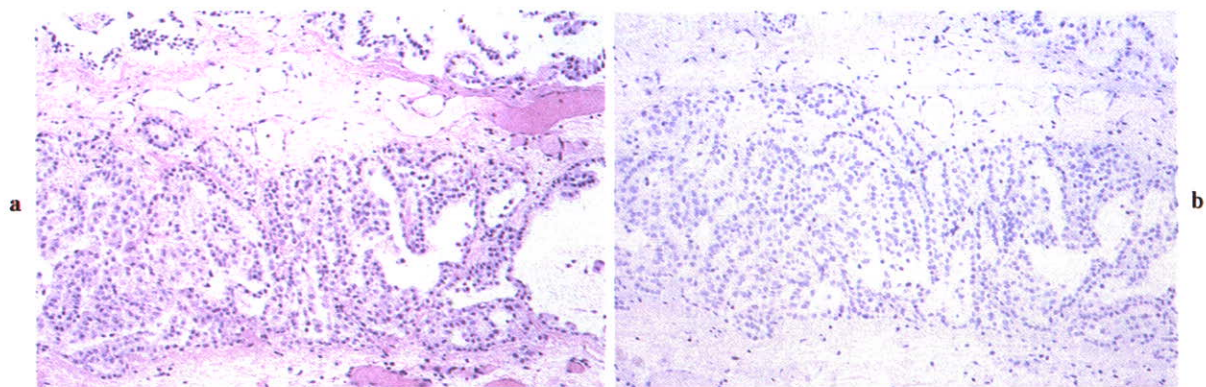
2003年度の厚生労働省がん研究助成金による班研究において、本邦の中皮腫の実態調査を病理医へのアンケートで行った。1995～2002年に診断された中皮腫837例の情報を収集できたが、さらにこれらの中から組織ブロックを借用して我々の施設で免疫組織化学的染色を行い診断を再検討した例が116例ある。これらの再検討の結果、中皮腫の病理診断が妥当でないとした例は11例(9.5%)であり、訂正後の診断は胸膜炎4例、肺腺癌1例、非小細胞性肺癌1例、肺の癌肉腫1例、胸腔の滑膜肉腫1例、卵巣あるいは腹膜の漿液性癌2例、心膜への癌転移1例であった。またその後、2003年の中皮腫による死亡届(厚生労働省人口動態統計による)にもとづいて878例の調査を行ったが、その際にも主治医、遺族の

承諾を得られた例について病理診断の妥当性を再検討した。この場合、111例中14例(12.6%)は診断が妥当でないと判断したが、その訂正後の診断は、肺腺癌5例、胸膜炎4例、反応性中皮細胞過形成2例、solitary fibrous tumor 1例、悪性リンパ腫1例、横紋筋肉腫1例であった。すなわち本邦の現状としては、中皮腫の病理診断は10～15%程度の割合で妥当性を欠いていることが予想され、この精度をいかに改善するかが大きな課題といえる。

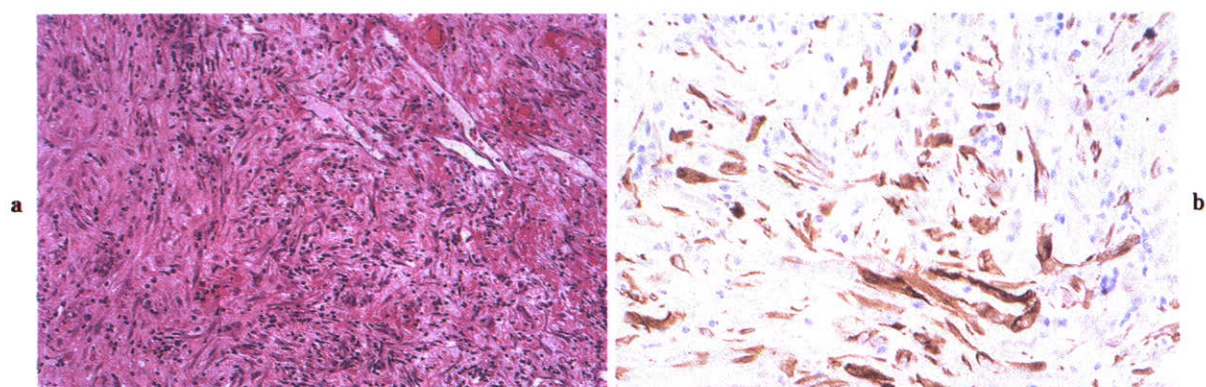
前述のごとく、中皮腫の診断は患者の補償や救済に直結しており、正しい診断をつけることが社会的に重要な意味をもつといえる。従って病理診断の精度向上のために実際に標本を鏡検する形での病理診断講習会などを開催して、診断の均てん化をはかることが急務といえる。

### おわりに

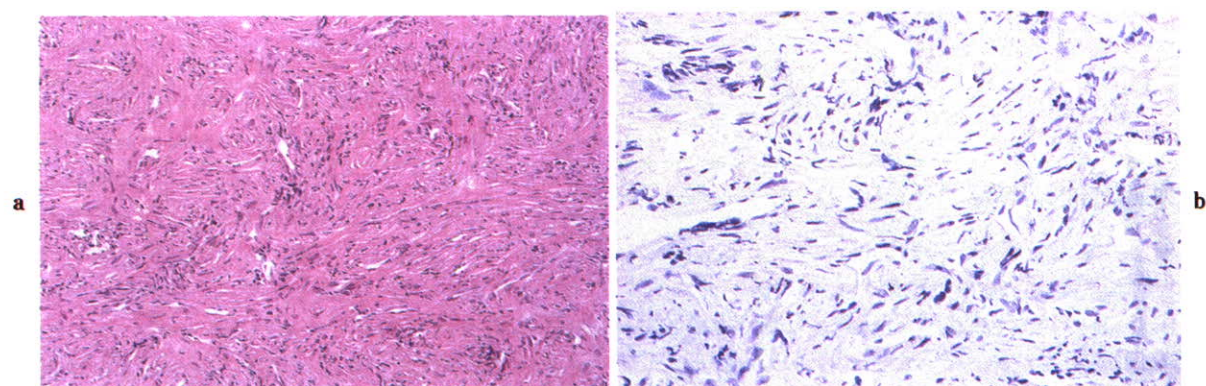
本稿では中皮腫の病理診断の実際を中心に述べた。特



**Figure 12.** (a) Epithelioid mesothelioma is limited on the pleural surface (HE). (b) The tumor cell is negative for desmin by immunohistochemistry.



**Figure 13.** (a) Histology of fibrous pleuritis (HE). (b) The spindle cell is positive for desmin by immunohistochemistry.



**Figure 14.** (a) Histology of desmoplastic mesothelioma (HE). (b) The spindle tumor cell is negative for desmin by immunohistochemistry.

に肉眼所見の把握が重要であることと、組織学的には免疫組織化学的染色を適切な抗体を用いて行い、その陽性所見を的確に判断することが正しい診断を導くことに繋がることを強調した。

さらに中皮腫については未だその早期の所見を把握す

る方法が十分といえず、早期診断の遅れが患者の予後を悪くしているとの指摘がある。臨床的には胸部CT画像でいかに早く病変が見出せるかを検討する必要があるし、胸水の貯留しか所見のない例では、細胞診での中皮腫の診断の精度をあげることが求められる。病理組織診

断では、小さな生検材料で中皮細胞反応性過形成と上皮型中皮腫、線維性胸膜炎と線維形成型中皮腫の鑑別を的確に行う方法を見出すことが求められる。

## REFERENCES

1. 神山宣彦. アスベストとはなにか. 森永謙二, 編集. アスベスト汚染と健康被害. 第2版. 東京: 日本評論社; 2006:13-29.
2. 岸本卓巳, 玄馬顕一, 城戸優光, 他. 平成17年度厚生労働科学研究「中皮腫と職業性石綿ばく露に関する研究報告書」. 2006.
3. 武島幸男, 井内康輝. 胸膜の Localized (Solitary) fibrous tumor の病理. 病理と臨床. 2004;22:708-712.
4. WHO. Tumours of the pleura. In: Travis WD, Brambilla E, Muller-Hermelink HK, et al, eds. *Pathology and Genetics, Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart*. Lyon: IARC Press; 2003:125-144.
5. Henderson DW, Attwood HD, Constance TJ, et al. Lymphohistiocytoid mesothelioma: a rare lymphomatoid variant of predominantly sarcomatoid mesothelioma. *Ultrastruct Pathol*. 1988;12:367-384.
6. Shanks JH, Harris M, Banerjee SS, et al. Mesotheliomas with decidual morphology: a morphologic spectrum and a variant not confined to young females. *Am J Surg Pathol*. 2000;24:285-294.
7. 小武家俊博, 米原修治, 井内康輝, 他. 悪性中皮腫, とくに肉腫型の診断ならびに上皮型中皮腫と腺癌の鑑別. 病理と臨床. 1987;5:1290-1299.
8. Harwood TR, Gracey DR, Yokoo H, et al. Pseudomesotheliomatous carcinoma of the lung. A variant of peripheral lung cancer. *Am J Clin Pathol*. 1976;65:159-167.
9. Koss MN, Fleming M, Przygodzki RM. Adenocarcinoma simulating mesothelioma: a clinicopathological and immunohistochemical study of 29 cases. *Ann Diagn Pathol*. 1998;2:93-102.
10. Dalrymple JC, Bannatyne P, Russell P, et al. Extraovarian peritoneal serous papillary carcinoma. A clinicopathologic study of 31 cases. *Cancer*. 1989;64:110-115.
11. Chung A, Colby TV, Cagle P, et al (US-Canadian Mesothelioma Reference Panel). The separation of benign and malignant mesothelial proliferations. *Am J Surg Pathol*. 2000;24:1183-1200.
12. Kushitani K, Takeshima Y, Amaty VJ, et al. Immunohistochemical marker panels for distinguishing between epithelioid mesothelioma and lung adenocarcinoma. *Pathol Int*. 2007;57:190-199.
13. Kushitani K, Takeshima Y, Inai K, et al. Differential diagnosis between sarcomatoid mesothelioma and sarcoma, sarcomatoid carcinoma using immunohistochemistry. *Pathol Int*. (in submitted)
14. Attanoos RL, Webb R, Dojcinov SD, et al. Value of mesothelial and epithelial antibodies in distinguishing diffuse peritoneal mesothelioma in females from serous papillary carcinoma of the ovary and peritoneum. *Histopathology*. 2002;40:237-244.
15. 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;43:231-238.
16. 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;48:223-232.

---

---

中皮腫の病理診断の精度向上

—現状と将来—

---

---

井内康輝<sup>1</sup>

<sup>1</sup>広島大学大学院医歯薬学総合研究科病理学

*Japanese Journal of Lung Cancer*

**肺 癌** 第47巻 第7号 2007年12月



## 中皮腫の病理診断の精度向上

### —現状と将来—

井内康輝<sup>1</sup>

**要旨** — 本邦では近年、1960～1990年代における膨大な量のアスベストの使用の結果として、中皮腫の増加が著しい。従来からの労災補償に加えて、石綿救済新法の成立によって、労災補償の対象とならない中皮腫患者の補償・救済が広く行われるようになったが、これらの制度においては中皮腫の診断が補償・救済の是非を決めることになり、特に病理診断の精度向上が求められている。中皮腫が従来まれな腫瘍であることに加え、その組織像が多彩であることから、現状の中皮腫の病理診断の精度には問題があるといわざるをえない。中皮細胞の陽性マーカー、陰性マーカーとなる多種類の抗体を用いた免疫組織化学的染色が大変有用であることが判明してきたので、今後は中皮腫の組織型別に適切な抗体の選択をして診断を行うことが奨められる。(肺癌, 2007;47:945-950)

**索引用語** — 中皮腫, アスベスト曝露, 補償・救済, 免疫組織化学的染色, 抗体

## Improvement of Accuracy in Pathological Diagnosis of Mesothelioma —Present and Future—

Kouki Inai<sup>1</sup>

**ABSTRACT** — Recently in Japan, the incidence of mesothelioma has increased extremely, as a reflection of amounts of the use of asbestos in 1960's through 1990's. By the establishment of a new law for non-occupational asbestos-exposure in addition to the present system for occupational asbestos-exposure, the relief and compensation has be widely provided, and in these condition, the diagnosis of mesothelioma is an important point, and in particular the accuracy of pathological diagnosis as mesothelioma is required. As mesothelioma is a rare tumor in the past and the histological type shows a wide variety, diagnostic accuracy needs to be improved. As immunohistochemical staining is very useful using various antibodies as positive or negative markers of mesothelial cells, it is recommended that the diagnosis should be made by selecting adequate antibodies according to the histological types of mesothelioma. (*JJLC*, 2007;47:945-950)

**KEY WORDS** — Mesothelioma, Asbestos-exposure, Relief and compensation, Immunohistochemical stainings, Antibody

### 1. 中皮腫患者の補償と救済

労災保険制度において職業上のアスベスト曝露による

健康被害を補償する場合は、アスベスト曝露による疾病を、1. アスベスト肺(石綿肺)、2. 肺がん、3. 中皮腫、4. 良性石綿胸水、5. びまん性胸膜肥厚と規定している。

<sup>1</sup>広島大学大学院医歯薬学総合研究科病理学。

別刷請求先：井内康輝, 広島大学大学院医歯薬学総合研究科病理学, 〒734-8551 広島市南区霞 1-2-3 (e-mail: koinai@hiroshima-u.ac.jp).

<sup>1</sup>Department of Pathology, Graduate School of Biomedical Sciences, Hiroshima University, Japan.

Reprints: Kouki Inai, Department of Pathology, Graduate School of Biomedical Sciences, Hiroshima University, 1-2-3 Kasumi, Minami-ku, Hiroshima 734-8551, Japan (e-mail: koinai@hiroshima-u.ac.jp).

© 2007 The Japan Lung Cancer Society

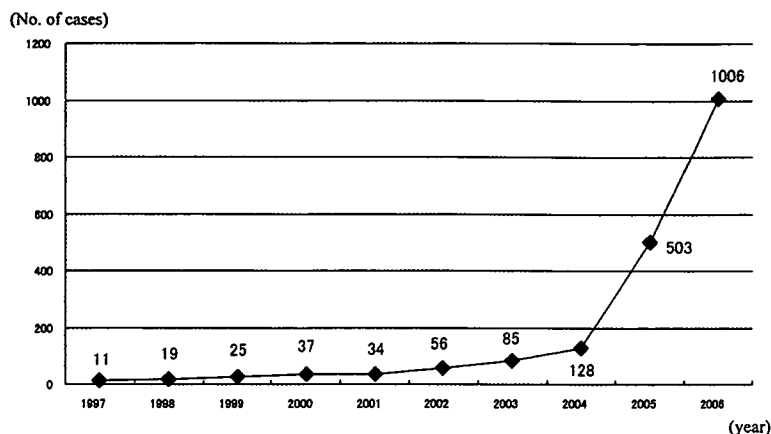


Figure 1. The number of mesothelioma in the occupational exposures to asbestos.

そのうち中皮腫については、胸膜、腹膜、心膜、精巣鞘膜のいずれに発生しても、胸部 X 線写真上、アスベスト肺（石綿肺）の所見があるか、または、アスベストへの曝露作業に従事した期間が 1 年以上あることを満足すれば、業務上の疾病として認められる。以前はより厳しい条件が付加されていたが、2006 年（平成 18 年）2 月の改正によって、中皮腫の診断の確からしさが担保されれば、中皮腫のほとんどはアスベスト曝露によると推測できることから条件が緩和された。これによって支給決定件数は平成 18 年度に倍増し、1,000 件を超えることになった（Figure 1）。

一方、2005 年（平成 17 年）夏、兵庫県尼崎市にあるクボタ旧神崎工場の周辺住民に集団的に中皮腫が発生していることが報道され、アスベストの中でも最も発がんの危険性の高いクロシドライトを大量に使用していたクボタは工場外へのアスベストの飛散の可能性を認め、患者に謝罪しその救済を始めた（いわゆるクボタショック）。この事態を受けて政府は労災補償の対象とならない人々を対象とする「石綿による健康被害の救済に関する法律」（いわゆる石綿救済新法）を提案し、国会の迅速な審議を経て、この法律は 2006 年（平成 18 年）3 月に施行された。石綿救済新法では、対象となる疾病は中皮腫と肺がんに限定されたが、中皮腫については労災補償と同じ条件で認定されることとなった。その結果、2006 年 3 月から 2007 年 3 月までの 1 年間に中皮腫として 800 件以上が救済申請され、その約 3/4 は救済対象として認定された（Table 1）。これらは必ずしもこの 1 年間に発症した例ではないが、労災事例と同様にここ数年間での中皮腫の急増を物語るといえよう。

こうした中皮腫の急増は、本邦におけるアスベストの輸入量の推移の中で 1960 年代から 1975 年頃までの輸入

Table 1. Number of Cases with Mesothelioma in the Non-occupational Exposure to Asbestos Relieved by New Law (March 2006-March 2007)

The number of applicants	841 cases
Cases with confirmed diagnosis	628 cases (74.7%)
Cases with denied diagnosis	76 cases (9.0%)
Cases with deferred decision	137 cases (16.3%)

量の急増と並行している。<sup>1</sup> アスベスト曝露の開始から中皮腫の発症（発生）までの潜伏期間は約 40 年と推測されるので、中皮腫の急増は、この時期の輸入量（本邦ではアスベストの生産量は僅かであるので、輸入量＝使用量としてよい）が急増したことの反映であるとしてほぼ間違いはない。また、国単位でアスベスト使用量と中皮腫の発生数を比較したデータによると、アスベスト使用量 200 トンにつき中皮腫 1 例が発生するとの指摘があり、これをあてはめるならば、本邦では 2010～2020 年の間に、1960～1975 年の間の約 30 万トンのアスベスト使用量を反映して約 1,500 例の中皮腫が発生することになる。使用されたアスベスト繊維の種類や使用された態様の詳細は不明であるので、こうした計算上の値が必ずあてはまるとの確証はないが、本邦では今後毎年 1,000 例から 1,500 例の中皮腫の発生を覚悟しておかなければならないと思われる。

## 2. 中皮腫の病理診断の精度

中皮腫の臨床診断の現状は、X 線写真や CT 写真などの画像に頼らざるをえないことから、その精度は高いとはいえない。従って細胞診や生検・手術あるいは病理解剖でえられた材料の病理組織診断が重視されることにな

**Table 2.** Materials of Diagnosis in the Death-certified Cases Diagnosed as Mesothelioma (2003)

Materials	No. of cases (%)
1. Cytology only	12 (11)
2. Histology (HE) only	63 (57)
3. Histology (HE) + cytology	8 (7)
4. Histology (HE) + cytology + immunohistochemistry (IHC)	3 (3)
5. Histology (HE) + IHC	25 (23)
Total	111 (100)

HE: Hematoxylin and eosin staining, IHC: Immunohistochemistry.

**Table 3.** Review of Death-certified Cases Diagnosed as Mesothelioma (2003)

Category of diagnosis	No. of cases (%)
5: Definite	62 (56)
4: Probable	23 (21)
3: Possible	12 (11)
2: Unlikely	6 (5)
1: Definitely not	8 (7)
Total	111 (100)

るが、この病理組織診断が前述した患者の補償や救済に直結するとなれば、その精度を高くすることが急務である。

日本における中皮腫の実態を調査する目的で、厚生労働科学特別研究費による研究班（岸本卓巳班長）のもとで、2003年（平成15年）に中皮腫として死亡届の出ている877例について、その臨床所見、画像所見および病理所見を再検討したことがある。<sup>2</sup> そのうち111例については、遺族および主治医の許諾をえて診断の根拠となった細胞診標本、組織標本あるいは組織ブロックを借用することができ、その診断の精度を検討することとなった。111例の診断根拠となった材料の内訳はTable 2のようになる。ここで判明したことは、細胞診のみあるいは免疫組織化学的染色を行わずHE染色のみで組織診断がつけられている例が、かなりの割合を占めていることである。これら111例について、我々が臨床医、放射線科医とともに診断の再検討を行った結果、その診断を5段階のカテゴリーに分けてみると、Table 3のようになった。すなわち、カテゴリー2(Unlikely, 診断の妥当性が低い)あるいはカテゴリー1(Definitely not, 診断は妥当でない)とされた例はあわせて14例(12.6%)となった。さらに、その訂正診断をみると(Table 4)、その多くは腺癌、胸膜炎あるいは反応性の中皮細胞過形成であった。こうした妥当性を欠く診断が多い理由を考えてみると、ひと

**Table 4.** Revised Diagnosis of Death-certified Cases (2003) with Unlikely Or Definitely Not Categories

Revised diagnosis	No. of cases (%)
Adenocarcinoma	5 (36)
Pleuritis	4 (29)
Reactive mesothelial hyperplasia	2 (14)
Solitary fibrous tumor	1 (7)
Malignant lymphoma	1 (7)
Rhabdomyosarcoma	1 (7)

**Table 5.** Histological Types of Mesothelioma (WHO Classification)

1. Epithelioid mesothelioma
2. Sarcomatoid mesothelioma
1) Desmoplastic mesothelioma
3. Biphasic mesothelioma
4. Others
1) With heterologous elements (chondroid, osteoblastic rhabdomyoblastic, neurogenic sarcoma-like)
2) Adenomatoid tumour-like
3) Lymphohistiocytoid
4) Myxoid stroma deciduoid
5) Multicystic
6) Clear cell
7) Small cell and poorly differentiated or anaplastic

つには中皮腫は肺がんには比べるとかなりまれな腫瘍であり、877例中調査が可能であった848例中の501例(59.1%)が年に1例、176例(20.8%)が年に2例しか診断されていない医療機関から提出された例であり、臨床医も病理医も中皮腫の診断に慣れていないことがあげられる。二つ目には、後述するように中皮腫の組織像は多彩であり、病理学的なレベルでも多くの鑑別診断があがることがあげられよう。三つ目としては、これらの病理学的な鑑別を適切に行う方法、すなわち現在では多種類の抗体を用いた免疫組織化学的染色を行っているが、これまではそうした確診に至る客観的なエビデンスを示すような染色が行われていなかったことによると考えられる。

### 3. 中皮腫の病理組織診断

中皮腫の組織型分類(Table 5)は多彩であることから、<sup>3</sup> その診断に際して鑑別すべき疾患が多く、特にその組織型毎に鑑別対象が異なることを念頭におくことが大切である(Table 6)。組織型別にみて最も頻度の高い上皮型中皮腫の場合、胸膜であれば肺の腺癌、腹膜であれば卵巣あるいは腹膜原発の漿液性癌あるいは卵巣の明細胞癌との鑑別が必要である。この場合は腫瘍細胞が中皮細胞の性格を保持しているか否かの判断を、中皮細胞で

Table 6. Differential Diagnosis in Mesothelioma

1. Epithelioid mesothelioma	Pleura:	Invasion of adenocarcinoma of lung Metastatic adenocarcinoma involving pleura Reactive mesothelial hyperplasia (pleuritis)
	Peritoneum:	Serous papillary adenocarcinoma or clear cell adenocarcinoma of ovary Peritoneal serous carcinoma Reactive mesothelial hyperplasia (peritonitis)
2. Sarcomatoid mesothelioma	Pleura:	Primary or metastatic sarcoma involving pleura Invasion of sarcomatoid carcinoma of lung
	Peritoneum:	Primary or metastatic sarcoma involving peritoneum
3. Desmoplastic mesothelioma	Pleura:	Fibrous or organizing pleuritis
4. Biphasic mesothelioma	Pleura:	Carcinosarcoma or pulmonary blastoma of lung Synovial sarcoma (biphasic) involving pleura
	Peritoneum:	Carcinosarcoma of female genital organs or others

陽性となる抗体と肺末梢上皮あるいは卵巣の表層上皮で陽性となるマーカーを組み合わせて免疫組織化学的染色を行い、その結果を総合的に判定することが必要である。すなわち、中皮細胞マーカーとして calretinin, WT1, thrombomodulin, mesothelin, D2-40 などあげられ、肺の腺癌のマーカーとしては CEA, TTF-1, Napsin A, surfactant apoprotein などを用いる。<sup>4</sup> いずれも特異度は 100% でないことを忘れてはならないし、腫瘍の一部のみが陽性の場合、あるいは陽性所見の局在が異常である場合（例えば calretinin は正常中皮細胞では核に強陽性、細胞質に弱陽性であるが、calretinin が核で陰性で、細胞質のみに陽性である場合は中皮細胞のマーカーとしては疑わしい）、その判断は慎重にすべきである。卵巣の腺癌のマーカーとしては、CEA の他に Ber-EP4, MOC31 および ER (estrogen receptor) を用いることが奨められる。<sup>5</sup>

肉腫型中皮腫は上皮型中皮腫の場合と選択する抗体は大きく異なる。軟部組織に発生する紡錘形細胞肉腫あるいは多形細胞肉腫との鑑別では、cytokeratin (抗体としては AE1/AE3 あるいは CAM5.2) が特異度が高く最も有用である。<sup>6</sup> 上皮型中皮腫で中皮細胞マーカーとして用いた calretinin, WT1 は、真の肉腫の 30~40% で陽性となり、かつ肉腫型中皮腫での陽性所見としては弱陽性であり、上皮型中皮腫のような核に強い染色性を示さないことから、信頼性に欠ける。一方、真の肉腫については、その診断は腫瘍細胞の特異な分化にもとづいてつけられるものであるため、その分化を明らかにすることが中皮腫を否定する根拠となる。例えば、横紋筋肉腫であれば Myo D1, myogenin, desmin, myoglobin など、平滑筋肉腫であれば desmin, SMA (smooth muscle actin), h-caldesmon など、悪性神経鞘腫瘍であれば S-100p など、悪性線維性組織球腫であれば KP-1 など、solitary fibrous tumor であれば CD34 が腫瘍の診断に有用な抗体

として知られている。<sup>7</sup>

胸膜において肉腫型中皮腫と最も鑑別の難しい腫瘍は、肺の肉腫様癌 sarcomatoid carcinoma (紡錘細胞癌 spindle cell carcinoma, 多形細胞癌 pleomorphic carcinoma) である。この腫瘍が胸膜へ進展した場合、HE 染色では肉腫型中皮腫と鑑別は難しい。さらに免疫組織化学的染色でも、ともに cytokeratin 陽性であり区別できない。<sup>6</sup> 肺の肉腫様癌は組織学的にいずれかの部分に癌腫 (腺癌, 扁平上皮癌など) の所見がある例と定義されるので、広い範囲の組織像を検索できる場合は鑑別可能となるが、少量の生検材料などで診断をつける場合は組織所見のみで確定的な診断をつけることは不可能である。従って画像診断によって、肺内における原発巣とみなしうる腫瘍の有無、胸膜における拡がりの特徴などをみた上で、肺癌の可能性が強い例は除外する他はない。

線維形成型中皮腫は線維性胸膜炎と鑑別しなければならない。画像による特異的な拡がりや胸膜の肥厚が急速であることなどがみられれば中皮腫の診断は容易となるが、臨床的所見が確定的でない上に小さな生検材料で診断をつけることを求められた場合、しばしば鑑別に苦慮する。この場合、HE 染色の所見で Table 7 のような鑑別点を検討した上で、<sup>8</sup> Table 8 にみるような規準で免疫組織化学的染色の結果を参考にすることが奨められる。<sup>9</sup> 紡錘形細胞の細胞密度や異型性に頼ることは危険である。Overdiagnosis によって患者が肺胸膜全摘術などの過剰な治療を受けるような事態は避けるべきである。

胸膜炎に伴う異型的な上皮様中皮細胞の過形成も上皮型中皮腫と鑑別しなければならない。この場合はやはり細胞異型はあてにせず浸潤の有無の判断が決め手となる。従って小さな生検材料での判断を求められる場合は迷う例も多い。この際、Table 9 に示す免疫組織化学的染色は参考となる。<sup>10</sup>

**Table 7.** Separation of Desmoplastic Mesothelioma from Fibrous Or Organizing Pleuritis

Desmoplastic mesothelioma	Fibrous or organizing pleuritis
No zonation	Zonation (Cellularity greatest immediately under effusion, becomes more fibrotic away from effusion)
Capillaries inconspicuous	Capillaries perpendicular to pleural surface
Cytologic atypia often hard to discern	Cells immediately under effusion may be very atypical
Stromal invasion	No stromal invasion
Bland necrosis	No necrosis
Sarcomatous foci	No sarcomatous foci
Nodular expansions of stroma (sometimes present)	No nodular expansions of stroma

(Churg A., AFIP Atlas, 2006)

**Table 8.** Immunohistochemistry for Differential Diagnosis Between Desmoplastic Mesothelioma and Fibrous Or Organizing Pleuritis

Antibody	Desmoplastic mesothelioma (Tumor cell)	Fibrous or organizing pleuritis (Nonneoplastic mesenchymal cell)
Calretinin	+	+
Cytokeratin (CAM5.2 or AE1/AE3)	++	++
Desmin	-	+
α-SMA	+	++

**Table 9.** Immunohistochemistry for Differential Diagnosis Between Epithelioid Mesothelioma and Reactive Mesothelial Hyperplasia

Antibody	Epithelioid mesothelioma (Tumor cell)	Reactive mesothelial hyperplasia (Mesothelial cell)
Calretinin	++	++
Cytokeratin (CAM5.2 or AE1/AE3)	++	++
Desmin	-	+
EMA	++	--+
p53 protein	+	-

#### 4. おわりに

中皮腫の病理診断については、これまでは適切でない診断がつけられていた可能性のある例が10~15%程度はありと推測される。この病理診断の精度を改善するためには、中皮腫の組織型別にいくつかの抗体を組み合わせた免疫組織化学的染色を行うことが奨められる。現状では、単一の抗体で中皮腫の診断を確定することはできていない。今後、遺伝子の網羅的な発現解析などの方法によって、特異度の高い抗体(マーカー)の開発に務め、より高い精度での中皮腫の診断が容易に行われるようにしなければならない。

#### REFERENCES

1. 神山宣彦, アスベストとはなにか, 森永謙二, 編集, アスベスト汚染と健康被害, 第2版, 東京: 日本評論社: 2006:13-29.
2. 岸本卓巳, 青江啓介, 井内康輝, 大西一男, 加藤勝也, 城戸優光, 他, 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.
3. WHO. Tumours of the pleura. In: Travis WD, Brambilla E, Muller-Hermelink HK, et al. eds. *Pathology and genetics, tumours of the lung, pleura, thymus and heart*. Lyon: IARC Press: 2003:125-144.
4. Kushitani K, Takeshima Y, Amatya VJ, Furonaka O, Sakatani A, Inai K. Immunohistochemical marker panels for distinguishing between epithelioid mesothelioma and lung adenocarcinoma. *Pathol Int*. 2007;57:190-199.

5. Attanoos RL, Webb R, Dojcinov SD, Gibbs AR. Value of mesothelial and epithelial antibodies in distinguishing diffuse peritoneal mesothelioma in females from serous papillary carcinoma of the ovary and peritoneum. *Histopathology*. 2002;40:237-244.
6. Kushitani K, Takeshima Y, Amatya VJ, Furonaka O, Sakatani A, Inai K. Differential diagnosis of sarcomatoid mesothelioma from sarcoma and sarcomatoid carcinoma using immunohistochemistry. *Pathol Int.* (in press)
7. 武島幸男, 井内康輝. 胸膜の Localized (Solitary) fibrous tumor の病理. *病理と臨床*. 2004;22:708-712.
8. Churg A, Colby TV, Cagle P, Corson J, Gibbs AR, Gilks B, et al (US-Canadian Mesothelioma Reference Panel). The separation of benign and malignant mesothelial proliferations. *Am J Surg Pathol*. 2000;24:1183-1200.
9. 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;43:231-238.
10. King JE, Thatcher N, Pickering CA, Hasleton PS. Sensitivity and specificity of immunohistochemical markers used in the diagnosis of epithelioid mesothelioma: a detailed systematic analysis using published data. *Histopathology*. 2006;48:223-232.

# CT検診

The Journal of the Japanese Society of CT Screening

C

VOL.14  
NO.2  
2007

T



S

第15回 日本CT検診学会会報

## 報告

## 肺がん CT 検診認定技師の要件

## — 撮影およびスクリーニングにおける minimum requirement —

低線量肺がん CT 検診(以下, CT 検診)における今後の受診者数の増加とそのニーズに応じて CT 検診を実用的に、同時に精度良く行うためには、従来と異なる新しい検診システムの構築が不可欠となる。この課題に対し日本 CT 検診学会を中心に肺がん CT 検診分野における読影認定医と認定技師(胸部 CT スクリーナー)の構想が進んでいる。後者の認定技師の資格は、専門的なトレーニングを受けた後、認定試験によって与えられる。またその業務は肺がん CT 検診画像読影の専門知識をもつ認定医師の下でのみ行われることを前提としている。ここに CT 検診分野における認定技師に求める minimum requirement と今後の展望について考察する。

キーワード：低線量 CT、肺がん検診、認定技師、CT スクリーナー

花井耕造<sup>1</sup>、柿沼龍太郎<sup>2</sup>、江口研二<sup>3</sup>、松本徹<sup>4</sup>、長尾啓一<sup>5</sup>、金子昌広<sup>6</sup>、  
村松禎久<sup>7</sup>、山口 功<sup>8</sup>、中村義正<sup>9</sup>、津田雪之<sup>10</sup>、萩原芳広<sup>11</sup>、松本久美子<sup>12</sup>、  
永野優子<sup>13</sup>、五味志穂<sup>2</sup>、土屋了介<sup>6</sup>

- 1) 国立病院機構栃木病院, 2) 国立がんセンターがん予防・検診研究センター,  
3) 東海大学医学部腫瘍内科, 4) 放射線医学総合研究所, 5) 国立大学法人千葉大学,  
6) 国立がんセンター中央病院, 7) 国立がんセンター東病院, 8) 福井大学病院,  
9) 東京都予防医学協会, 10) 神奈川県予防医学協会, 11) 栃木がんセンター病院,  
12) 日立健康管理センター, 13) 新潟県労働衛生協会

## 1. 目的と背景

肺がん CT 検診は、1990 年初めより金子、森山らにより肺がんの早期発見のための手段としてその試みが導入され、本邦での 1996 年<sup>2</sup>、1998 年<sup>3</sup>の報告に続き、1999 年には米国においても CT 検診の実施とその成績が報告<sup>4</sup>されている。本邦において現行の胸部 X 線写真による肺がん検診の受診者数は年間 700 万人以上であり、その中で CT 検診は既に 6 万人以上が行われている。しかし、その割合は全受診者の 1% であり、現行の肺がん検診を CT 検診で置き換えるには読影医の確保と養成に限界があることは明白である。

このような状況の中で、受診者数の増加とニーズに応じて国民が、いつ、どこの施設でも精度の高い CT 検診を受けることができる体制をつくるためには、従来と異なる新しい検診システムの構築が不可欠となる。この課題に対し日本 CT 検診学会では CT 検診のための読影認定医と胸部 CT スクリー

ナーが議論されてきた<sup>5</sup>。この中で胸部 CT スクリーナー(以下、肺がん CT 検診認定技師)とは、診療放射線技師が専門的なトレーニングと認定試験を受けることで、CT 装置の保全とスキャン条件の管理、受診者の被曝管理、受診者情報の管理を行う能力を身につけると共に、検診 CT 画像の肺結節に対する存在診断の能力を身につけることで肺がん CT 検診認定技師として 1 次読影<sup>6-7</sup>を担当することである。これにより読影能率の向上と読影医の負担軽減を行いながら、厳密な被曝線量低減の下に CT 検診全体を精度良くかつ実用的なレベルで行って行く。この新しい検診システムにより CT 検診を実用的な運用と共に、その量的拡大と質的維持を行うことで国民がそのニーズに応じて、今後検討が予定されている肺がん CT 検診認定医師が勤務する認定施設において精度の高い CT 検診を受けられる体制の構築を目指して行くものである。



## 2. 肺がん CT 検診認定技師の業務内容 (案)

肺がん CT 検診認定技師の業務は CT 検診における役割の中で、①撮影業務、②装置管理、③線量(被ばく)管理、そして④1次読影としての肺結節の拾い上げ(以下、存在診断と呼ぶ)の4つである。

### 2.1.1 撮影業務

CT 検診では健康な人を対象とする。このために受診者の X 線被曝を最大限に抑えつつ、検診のための読影に適した最適なスキャンパラメーターによる撮影が必須な業務となる。同時にリスクとしての X 線被曝に対して得られる診断情報を最大にするためのスキャンデータに対する画像処理が必要となる。

#### a) シングルスライス CT (Single slice CT) を用いた検診において

一定の大きさの肺結節に対してスキャン終了後、その場で 2 から 3mm 厚の Thin section CT (TSCT) を実施する。これにより要精査受診者の再来院などに伴う負担軽減を行ない読影精度と検診能率の向上を図って行く。ここでは得られた CT 画像に対して存在診断を行なうことで積極的に結節の拾い上げを行い、適切に TSCT を実施できる能力が要求される。この場合に受診者に対して TSCT の実施に伴う医療被曝を過度に与えることのないように解剖と疾患に対する十分な知識、および撮影技術を持つことが要求される。

#### b) マルチスライス CT (Multislice CT : MSCT) を用いた検診において

検診現場の MSCT では 1 ~ 2.5mm 前後の撮影スライスでデータ収集された後、5mm ~ 8mm のスライス画像として再構成され読影されることが多い<sup>8</sup>。この場合に結節の存在を的確に判断しスキャン終了と同時に結節に対する拡大処理を含む 1 から 2.5mm 厚の TSCT 画像を作成し、また必要に応じた多断面画像 (sagittal, coronal 像)

の作成、生データ(投影データ)の保存<sup>1</sup>などスキャンデータに対し最善な処理を行なう能力が要求される。これにより MSCT の特徴であるアイソトロピックなスキャン情報を有効に生かすためのスキャンデータの運用を可能とし、MSCT の性能を最大限に生かした診断情報の高い CT 画像を読影医に提供する。

これらの業務は既に多くの検診施設で行なわれている(土屋班: 全国検診施設アンケート調査より)。しかしその判断基準は施設、担当技師により異なるのが現状<sup>8, 9</sup>である。この課題に対し肺がん CT 検診認定技師によって、これらの業務を統一した基準で行なうことで、常に読影医に対して最新の撮影技術に対応した最高の画像情報<sup>10</sup>提供して行く。

### 2.1.2 装置管理、線量(被曝)管理

多くの検診施設では CT 装置は 1 台であり代替装置はない。この場合に装置の故障に伴うダウンタイムの延長は円滑な検査の実施に大きな影響を与える。CT 装置を安全に管理し、その予防保全を行うことで故障を未然に予防し、装置の稼働率と信頼性を維持しながらその性能を最大限に発揮させる<sup>10</sup>ことは必須な業務となる。同時に、最小限の被曝線量<sup>11, 12</sup>で肺結節を検出するための最適スキャン条件の設計、画像描出条件、線量管理などの環境の整備を行ってゆく

### 2.1.3 1次読影としての肺結節の拾い上げ

今後、予想される検診施設と受診者数の増加<sup>8</sup>、MSCT に代表される膨大な画像データは読影医に対し過度な負担となり、読影能率と検診能率を低下させる。これに対し

<sup>1</sup> ディスク内の生データ容量には制限がある。再構成画像と異なり、生データはスキャンの繰り返しにより上書きされ消去される。TSCT に必要な拡大再構成、高分解能関数処理は生データに対して再構成処理を行うことで得られる。

て画像データに対して肺結節の拾い上げ(存在診断)という1次読影の業務を担うことにより読影医の負担を軽減し、検診能率を向上させて行く。ただしこの業務は肺がんCT検診認定医師の監督下でのみ、行われることが前提となる。また、そのための専門的トレーニングによる肺解剖と疾患、読影に関する十分な基礎知識の習得が行われることが必須条件となる。到達目標の1つは肺がんCT検診認定技師による1次読影、その結果を参考にして行なわれる読影医による2次読影(責任読影)というダブルチェックシステムである。

### 3. スクリーニングと肺がんCT検診認定技師としての要件

#### 3.1 スクリーニングを行なうための minimum requirement

スクリーニングを行なうための必要条件として次の2つがある。1つは肺がんCT検診認定技師の1次読影の業務は肺がんCT検診認定医師の下でのみ行われなければならない。第2には、肺がんCT検診認定技師における1次読影の業務は肺に関する解剖と疾患、読影に関する専門的なトレーニングを受け、基礎知識を十分に習得した後、認定試験に合格した技師のみが担当することである。

肺がんCT検診認定技師による1次読影、肺がんCT検診認定医師による責任読影というダブルチェックシステムの問題点は診断結果の責任<sup>13</sup>にある。肺がんCT検診認定技師はCT撮影業務を行うと共に、その読影結果をレポートする。しかし現行において医師でない肺がんCT検診認定技師にその読影結果の医学的(法的)責任は取れない。医師は法的責任が取れない肺がんCT検診認定技師が読んだ読影結果を参考にし、2次読影、すなわち責任読影を行なうことになる。従ってこの場合の医師には肺がんCT検診認定技師の読影結果の採否に関し医学的責任がとれる高度な低線量CT画像に対

する読影能力と専門性が求められる。また肺がんCT検診認定技師の独り歩きを防ぐために、その業務は肺がんCT検診認定医師の下でのみ行なえるようにしなければならない。さらに医師との連携した読影業務が行えるように、医師には肺がんCT検診認定技師を指導、管理する義務と責任が伴う。肺がんCT検診認定技師と肺がんCT検診認定医師は同時に機能し、業務を行なうことが必要条件<sup>13</sup>である。

#### 3.2 スクリーニング手順の minimum requirement

スクリーニング手順を図1\*に示す。方法-1として従来までの医師によるダブルチェックシステムの運用がある。方法-2として、肺がんCT検診認定技師が1次読影を行い、肺結節のある画像を積極的に拾い上げ、その後、肺がんCT検診認定医師が責任を持って判定する方法である。この場合に読影医は責任読影という立場を堅持するためにも再度、全てのCT画像を読影することが必要条件と考える。この場合にも肺がんCT検診認定技師からの読影結果を基に読影医側は2次読影(責任読影)を行なうことで負担が軽減され検診能率の向上が図れる。方法-3として、肺がんCT検診認定技師の1次読影と並行してコンピュータ診断支援(computer-aided diagnosis: CAD)<sup>14, 15</sup>の使用が考えられる。肺がんCT検診認定技師がCADを用いてより確かな情報を2次読影側に提供する方法<sup>15, 16</sup>である。しかし、現時点では、日常的に使用できるCADはなく、今後の研究の結果を待つ必要がある。

#### 3.3 肺がんCT検診認定技師としての minimum requirement

肺がんCT検診認定技師は専門的トレーニングを受けた後、以下の能力を習得していることを必要条件とする。能力の有無は筆記および読影試験により行なわれ、定められた成績と感度を持つことが要求される

1. 10mm以上の大きさを持つ結節の確実な拾い上げ
2. 5-9mmの大きさの結節の拾い上げ(95%以上の感度で)
3. 被検者に合った最適なスキャン条件による検査を行なう能力
4. 受診者の被曝管理と被曝低減を行なえる能力
5. 受診者情報保護・管理の能力

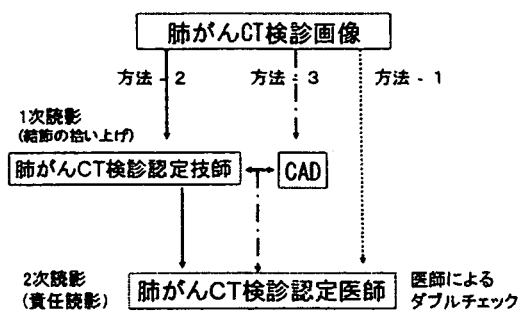


図1\_ 肺がんCT検診画像の2重読影の方法

#### 4. 報告様式

拾い上げた結節を医師に伝える報告用紙(レポート)の記載内容および方法に関して以下の方法を班研究として検討した。1) 現在の報告様式の延長として結節の存在する位置をシェーマ上にマークする方法, 2) 結節の存在するスライス位置、スライスNoの記載, 3) フィルム上に赤鉛筆でマーキング<sup>6, 7)</sup> 4) 肺がんCT検診認定技師のマーキングした結節の座標を記録し, 2次読影の際に参照表示できるビューアーシステムの使用などが挙げられる。

特に4)の報告様式はマルチスライスCTを用いたモニターによる読影システムと併用が可能であり、読影能率を向上させるために有用な手段と考えられる。4)のシステムの1例は、現在、新潟大学(和田真一研究室)、放射線医学総合研究所(松本 徹)、

富士通の共同研究にて開発中である。

#### 5. 肺がんCT検診認定技師養成のための教育研修(案)

5.1 Web, CDを利用した受講準備システム  
講習会(教育研修)はこれを受講し、その内容を修得することで肺がんCT検診認定技師に必要な解剖・疾患に関する知識、そして業務を行うため必要な肺結節に対する検出基準に達することが前提となる。このためには、いかに講習会を能率良く行うかが課題となる。このためには講習会の前に時間をかけての自己学習が必須条件となる。この課題に対して、①Web, CDを利用したティーチングファイル、②東京から肺がんをなくす会の症例を用いたソフト「The Simulation」の利用、③マルチスライスCT検診の肺がん症例ソフトを用いることが提案され、準備されている。これらを講習会受講前に十分に学習することで肺がんCT検診認定技師の肺結節に対する検出能力を短時間で目標レベルに到達させることが可能と考える。

#### 5.2 講習会案

講習会は2日間を想定している。肺がんCT検診認定技師の受講科目の内容の中で基礎項目の習得はWeb, CDで講習会の受講前に済まし、講習会では存在診断に関するトレーニングに重点を置く。また2日目の最終に認定試験と読影試験を実施し、肺結節の検出能力が目標としている感度に達しているか否かの試験を行なうことが計画されている。この計画に対しては平成18年度には斎藤班の小班として、読影能力試験を想定した駒沢大学IT教室(50台のパソコンとサーバーのローカルエリアネットワークシステム)にて、保健学科学生と診療放射線技師の合計25名にて検診CT画像の読影認定試験のシミュレーションが実施され、どのように肺がんCT検診認定技師の読影能力を認定するのかの検討が行われた(図

2)。ビューアシステムでは受講者がCT画像上にマーキングした結節の座標を記録し、2次読影の際に参照表示できる。読影結果はリアルタイムで主制御PCに集められ試験終了と同時に、それぞれの読影者の感度や偽陽性などを算出することも可能である。



図2 専用画像ビューアを用いた肺がんCT検診の読影認定試験のシミュレーション実験

## 6. 肺がんCT検診認定技師の実現に向けての課題

制度の実現に向けた今後の課題として、その有効性の評価と効果的な教育方法、認定制度準備委員会の設置、技術力の向上などがある。

第1の肺がんCT検診認定技師の存在を保証するエビデンスとして、専門的なトレーニングを受けた肺がんCT検診認定技師は、実際に肺がんCT検診画像を読影している医師と比較し、結節の存在診断において差がないということの証明が必要となる。この課題に対しては2007年2月の第14回日本CT検診学会において、土屋班研究結果として柿沼らは、5mm以上のpure ground-glass opacity (GGO)やmixed GGOの結節や、6mm以上の充実型の結節の存在診断において有意差がないことを報告<sup>17</sup>

している。その他、土屋班の研究として、インターネット上での教育ソフトウェアの開発、講習会テキスト(案)の作成などが行なわれている。第2の効果的な教育方法については講習会の受講、インターネット上での教育ソフトでの自己学習などの前と後での結節検出能に関する比較実験などを通じての学習効果に関する検討が必要となる。第3に現在、検討されている認定構想(①肺がんCT検診認定医師、②肺がんCT検診認定技師、③認定施設)のオーソライズ、それらの維持管理のための関連学会からなる委員会の設置(仮称:低線量CT検診精度管理中央委員会)が検討されなければならない。

今後、肺がんCT検診認定技師制度が真に役立つ制度となるためには医師側は肺がんCT検診認定技師に対してCT画像から必要最低限のどのような所見を読み取り、どのようなレポートが欲しいのか、具体的な要求が必要となる(例としては10mm以上の結節に対して100%、5-9mmに対して95%の感度で検出、検出結果をモニター上に円形マークで表示など)、それに対して肺がんCT検診認定技師側は医師からの要求に答えられるように1次読影のための具体的な方法と得られる読影結果を医師と共に検討し、十分な協力体制による読影力向上を図った上で実務に入ることが必要となる。さらに肺がんCT検診認定技師および肺がんCT検診認定医の技術向上のために、結果をフィードバックする施設内および精検施設、治療施設との合同カンファレンスの設置、あるいは精度管理への積極的な参加が行われる体制を作ることが必要と考える。また臨床的に緊急な対応を要する病態の存在を検出した場合のCT検診認定医に対する連絡体制のルールの検討も必要となる。

## 5. まとめ

低線量肺がんCT検診は日本が世界に先駆けて行なった画期的な早期肺がん発見の