

中皮腫早期診断における 血清・胸水マーカーについて

青江 啓介¹⁾²⁾
岡部 和倫³⁾

三村 由香²⁾
村上 知之⁴⁾

三村 雄輔²⁾
上岡 博¹⁾

第63回国立病院総合医学会
(平成21年10月23日 於仙台)

IRYO Vol. 65 No. 1 (10-12) 2011

要旨

悪性中皮腫は胸膜、腹膜、心膜、精巣鞘膜などの中皮細胞に由来する悪性腫瘍のひとつで、きわめて予後不良な疾患である。治療成績の向上のためには早期診断が必要である。血清や胸水のマーカーの開発が進められ、メソテリン (mesothelin : MSLN) やオステオポンチン (osteopontin : OPN) などの測定が試みられている。胸水マーカーの検討では、メソテリン、オステオポンチンも感度では劣るが特異度にすぐれている。現時点では、血清・胸水マーカーは補助診断のひとつであり、総合的に診断を進め胸腔鏡下胸膜生検の候補者をよりの確に選別することが役割のひとつと考えられる。

キーワード 中皮腫, 血清マーカー, 胸水マーカー

はじめに

悪性中皮腫は胸膜、腹膜、心膜、精巣鞘膜などの中皮細胞に由来する悪性腫瘍のひとつである。胸膜中皮腫は胸膜肺全摘術、放射線治療、化学療法の併用により予後が改善されるとの報告もあるが¹⁾、比較的早期の患者のみが適応で、予後改善のためには早期発見が必要である。胸膜中皮腫の約80%は胸水貯留をきたすといわれ、胸膜中皮腫の初期像は胸膜腫瘍をともなわない胸水貯留であると考えられる。早期診断のためにはこの段階での診断精度の向上が必要である。近年、中皮腫に対する血清・胸水マーカーの研究が進められている。われわれの研究成果

も踏まえながら、現状を紹介する。

「100分の1」の疾患

胸膜中皮腫は比較的まれな疾患である。厚生労働省人口動態統計では1995年には500例の死亡であったものが、次第に増加しているが、2004年の時点で肺がんの死亡数に対して1.6%にすぎない。つまり、胸部悪性疾患の「100分の1」の頻度を占めるにすぎない。また、1995年から1999年までに当院 (山口宇部医療センター) で診断した胸水例の検討では、胸水例206例中悪性胸膜中皮腫は2例のみで胸水例全体の1%にすぎなかった²⁾。胸膜中皮腫の80%が胸水貯留を呈し、胸膜中皮腫の診断には十分な量の

国立病院機構山口宇部医療センター 1) 腫瘍内科, 2) 同臨床研究部, 3) 同呼吸器外科, 4) 国立病院機構関門医療センター 病理

(平成22年4月1日受付, 平成22年11月12日受理)

Biomarkers in Serum and Pleural Effusion for Early Diagnosis of Mesothelioma

Kesuke Aoe¹⁾²⁾, Yuka Mimura²⁾, Yusuke Mimura²⁾, Kazunori Okabe³⁾, Tomoyuki Murakami⁴⁾ and Hiroshi Ueoka¹⁾, 1) Departments of Medical Oncology, 2) Clinical Research, 3) Thoracic Surgery, NHO Yamaguchi-Ube Medical Center, 4) NHO Kanmon Medical Center

Key Words: mesothelioma, serum marker, pleural effusion marker

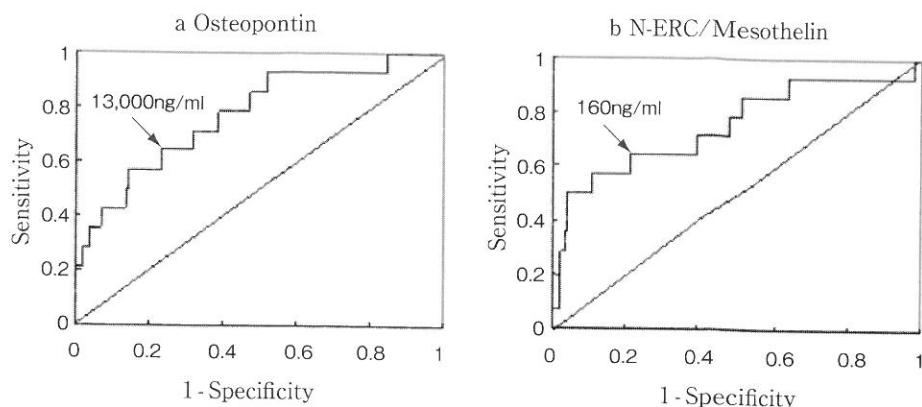


図1 胸水中オステオポンチン、メソテリンのROC曲線 (→12pを参照)

生検組織が必要であるが、「100分の1」の疾患を見出すために胸水例をすべて胸膜生検するというわけにはいかない。アスベスト曝露者あるいは胸水貯留患者の中から中皮腫のリスクの高い人を絞り込んでいく必要がある。職歴や胸膜プラークなどのアスベスト曝露を示唆する医学的所見に加えて血清・胸水マーカーを考慮して中皮腫患者の早期診断につなげていかなければならない。

血清マーカー

Soluble mesothelin-related peptide (SMRP) はメソテリン (mesothelin: MSLN) の可溶成分で、中皮腫症例の84%で高値を示すが、その他の肺・胸膜疾患では2%しか高値とならないことがRobinsonらによって報告され、血清診断による早期発見への期待が高まった³⁾。また、Passらは、悪性腫瘍を除くアスベスト関連疾患69例とアスベスト曝露のない健常人45例、外科的に病期が確認された中皮腫76例を対象に血清オステオポンチン (osteopontin: OPN) 濃度を測定し比較検討を行った⁴⁾。その結果、アスベスト曝露者の中では、胸膜プラークと肺線維症両方を有する症例の血清中OPN濃度は、胸部レントゲン写真で異常のない症例や、胸膜プラークあるいは肺線維症のみの症例より有意に高値を示した。また、中皮腫症例では、アスベスト関連疾患症例よりさらに高値を示した。

胸水マーカー

われわれは、中皮腫9例、その他の非転移性胸膜炎27例の胸水中OPN濃度を測定し、中皮腫群では $22,692 \pm 5,014 \text{ ng/ml}$ で、その他の胸水 $9,575 \pm$

$1,923 \text{ ng/ml}$ に比べ中皮腫群で有意に高値を認めた⁵⁾。また、ROC曲線 (→12pを参照) による解析では、 $\text{AUC} = 0.885$ 、 $11,436 \text{ ng/ml}$ をカットオフ値とすると感度100%、特異度77.8%と診断マーカーとしても有用である可能性が示唆された。さらに転移性胸膜炎、アスベスト胸膜炎を加えてさらに樋野ら⁶⁾が開発したN-ERC/mesothelin, RCAS1とともに検討した。

対象症例は、中皮腫14例、転移性胸膜炎74例、アスベスト胸膜炎8例、結核性胸膜炎15例、その他の胸水7例である。胸水中OPN, N-ERC/mesothelin, RCAS1の濃度は多群比較においていずれも有意の差を示した。中皮腫か否かでは、胸水中OPN, N-ERC/mesothelinは有意差を示したが、胸水中RCAS1には差は認められなかった。ROC解析を行うと、胸水中OPNの中皮腫鑑別能をみたROC曲線の曲線下面積 (AUC) は0.772、カットオフ値を $13,000 \text{ ng/ml}$ とすると、感度64.3%、特異度76.7%であった (図1a)。胸水中N-ERC/mesothelinについてみると、 $\text{AUC} = 0.752$ 、カットオフ値を 160 ng/ml とすると、感度64.3%、特異度78.6%であった (図1b)。いずれも感度はそれほど高くないものの特異度が高く診断補助としてある程度の有用性を示している。

まとめ

現時点において中皮腫を100%診断しうるような血清・胸水マーカーは存在しない。血清・胸水マーカーは、積極的に胸腔鏡下胸膜生検を行うべき患者の選別などの補助診断と考えたほうが現実的である。胸膜中皮腫の80%が胸水貯留を呈する現状からは胸水を用いた診断精度の向上が望まれる。マーカー、

細胞診など総合的に鑑別診断を進め、必要な患者を絞り込みながら胸腔鏡下胸膜生検による確定診断を行うことが大切である。

[文献]

- 1) Sugarbaker DJ, Flores R, Jacklitsch M et al. Resection margins, extrapleural nodal status, and cell type determine postoperative long-term survival in trimodality therapy of malignant mesothelioma: Results in 183 patients. J Thoracic Cardiovasc Surg 1999 ; 117 : 54-65.
- 2) 青江啓介, 平木章夫, 巻幡清ほか. 国立療養所山陽病院における胸水細胞診350例の検討. 医療
- 2003 ; 57 : 315-8.
- 3) Robinson BW, Creaney J, Lake R et al. Mesothelin-family proteins and diagnosis of mesothelioma. Lancet 2003 ; 362 : 1612-6.
- 4) Pass HI, Lott D, Lonardo F et al. Asbestos exposure, pleural mesothelioma, and serum osteopontin levels. N Engl J Med 2005 ; 353 : 1564-73.
- 5) Hiraki A, Aoe K, Ueoka H. Asbestos exposure and serum osteopontin. N Engl J Med 2006 ; 354 : 304-5.
- 6) Shiomi K, Miyamoto H, Segawa T et al. Novel ELISA system for detection of N-ERC/Mesothelin in the sera of mesothelioma patients. Cancer Sci 2006 ; 97 : 928-32.

今月の 用語 隣に伝えたい 新たな言葉と概念

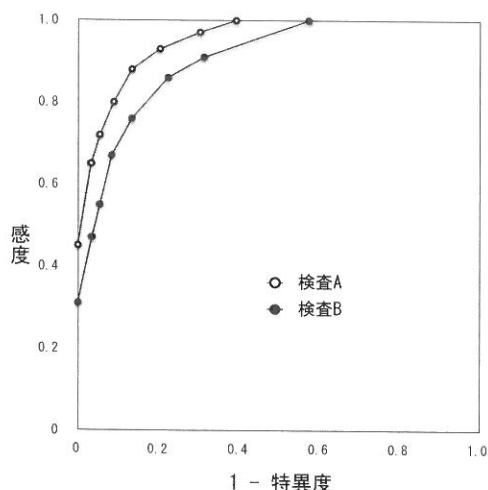
【ROC 曲線】

〔英〕 receiver operator characteristic curve, receiver operating characteristic curve

ある検査の有用性を確認あるいは比較するときに用いられる図の曲線を指す (図, 文献)。縦軸に検査の感度, 横軸に 1-特異度とする。その検査のカットオフ値を複数仮定し, それぞれのカットオフポイントにおける感度と 1-特異度の点を取り, 各点を結んだ曲線が実際の ROC 曲線となる。

ROC 曲線には 2 つのわかりやすい利点がある。1 つは, ある単一の検査 (たとえば検査 A) 結果において, どの値を検査のカットオフ値とするかを決定する場合である。このとき, 感度と特異度両方を最も高い値でバランスをとるのが一般的であるが, ROC 曲線ではその値は図の左上の隅に一番近い点となり, 視覚的に大変わかりやすい。なお, その点より右上に近ければ感度は高いが特異度が低いカットオフ値, 逆に左下に近ければ感度は低いが特異度が高いカットオフ値を示している。

もう一つの利点は, 1 つの目的のために 2 つの検査の有用性を比較する場合である。ROC 曲線で左上に曲線がくる検査がより有用であるということになる。すなわち, 検査 A では検査 B に比べてより感度と特異度が高く, さらにより有用なカットオフ値が設定できることが視覚的に理解できる。



〈参考文献〉

- 1) Zweig M H. Evaluation of the clinical accuracy of laboratory tests. Arch Pathol Lab Med 1998 ; 112 : 383-6

(国立病院機構東京医療センター 大島久二) 本誌11pに掲載