

腫瘍学勉強会
2005年4月12日 (火曜日)

がんの診断

(画像診断、臨床検査、予後因子と予測因子)

渡辺 亨
twatanab@oncoloplan.com
渡辺内科医院 / 浜松オンコロジーセンター
<http://www.oncoloplan.com>

診断

兆候(signs)、症状(symptoms)から疾病を同定する技術、行為

診断結果に基づいた意志決定

状態、状況、問題の原因または本質の調査、分析

上記の分析から得られた結論、声明、文書

がん診療における診断とは？

狭義の診断：がんなのか、がんではないのか
疑い診断 確定診断

Staging：病気の広がり、転移臓器の有無

諸臓器機能：心、肺、肝、腎、骨髄機能評価

性格診断：予後因子、予測因子

がんの診断

疑い診断

- ・ いろいろな症状がでたり、定期的に検診をうけてその結果で精密検査が必要、たまたま受けた検査で異常あり、など。
- ・ 「ひょっとしたらがんかも知れない」という段階

がんの診断

確定診断

- ・ 医療機関で行なう、がんなのか、がんではないのか、の診断。
- ・ がんが疑われる病変部位から、組織、あるいは細胞を採取（生検） 病理学的検査

がんの診断

性格診断

- ・ がんの性格（分化度、悪性度、異型度）
- ・ 特定の予測因子
 - 乳癌：ホルモン受容体、HER2過剰発現
 - 消化管間質腫瘍：KIT
 - 悪性リンパ腫：CD20

がんの診断

拡がり診断 (ステージング)

- 治療方針を決定するため、がんがどの程度拡がっているかを把握する。
 - 他の臓器に転移があれば原発病巣を手術する意味はない。
 - 原発病巣が小さく周囲のリンパ節に転移がなければ狭い範囲の手術だけで完治させることができる
 - 原発病巣が大きい、周辺のリンパ節に転移がある場合には、術前抗癌剤治療
- TNM分類：0期からIV期に分類

症状 (symptoms) : 患者の主観

- がん特有な症状はない
- 臓器に関連する症状がある
 - 肺 咳、痰、呼吸困難、胸痛
 - 胃 上腹部痛、悪心・嘔吐、胸やけ
 - 膀胱 頻尿、残尿感、血尿
 - 乳房 腫瘍、乳頭分泌、乳房痛
- 症状から特定できる臓器はない
 - 呼吸困難 肺、心臓、血液、肝臓
 - 胸痛 肺、心臓、脾臓、肝臓、骨

兆候 (signs) : 患者の客観

- がん特有な兆候はない
- 理学的診断 (医師の主観)
 - 視診：顔色、歩き方、眼、舌、のど、皮膚・・・
 - 触診：体表臓器 (甲状腺、乳房、リンパ節) : 深部臓器 (腹部臓器)
 - 聴診：胸部 (呼吸音、心音) : 腹部 (胃腸蠕動音)、血管雑音
 - 打診：胸部 (胸水の有無、昔は「結核空洞」を診断) : 腹部 (胃腸管の空気)

画像診断

- 感度、特異度 (陽性、陰性、偽陽性、偽陰性)
- 役に立つが所詮「影絵」にすぎないことを認識
- 客観性、再現性は高いが、主観、恣意、偶然の可能性もあるので、信頼性に限界あり。

画像診断の感度、特異度に関する演習問題

乳癌術後5年目の女性、腰痛を主訴に来院



「腰痛」を来す疾患の鑑別診断

Differential Diagnosis of Low Back Pain*

Mechanical low back or leg pain (97 percent)▷	Nonmechanical spinal conditions (about 1 percent)‡	Visceral disease (2 percent)
Lumbar strain (70 percent)§	Neoplasia (0.7 percent)	Disease of pelvic organs
Degenerative process of disks and facets, usually age-related (10 percent)	Multiple myeloma	Prostatitis
Herniated disk (4 percent)	Metastatic carcinoma	Endometriosis
Spinal stenosis (3 percent)	Lymphoma and leukemia	Chronic pelvic inflammatory disease
Osteoporotic compression fracture (4 percent)	Spinal cord tumors	Renal disease
Spondylolisthesis (2 percent)	Retropertitoneal tumors	Nephrolithiasis
Traumatic fracture (<1 percent)	Primary vertebral tumors	Pyelonephritis
Congenital disease (<1 percent)	Infection (0.01 percent)	Perinephric abscess
Severe kyphosis	Osteomyelitis	Aortic aneurysm
Severe scoliosis	Septic diskitis	Gastrointestinal disease
Transitional vertebrae	Paraspinal abscess	Pancreatitis
Spondylolysis‡	Shingles	Cholecystitis
Internal disk disruption or diskogenic low back pain †	Inflammatory arthritis (often associated with HLA-B27) (0.3 percent)	Penetrating ulcer
Presumed instability**	Ankylosing spondylitis	
	Psoriatic spondylitis	
	Reiter's syndrome	
	Inflammatory bowel disease	
	Scheuermann's disease (osteochondrosis)	
	Paget's disease of bone	

White, AA et al Spine 1982; 7:141.

画像診断の信頼性(1)

		腰椎転移		
		あり	なし	
骨シンチ	異常あり	192	272	464
	異常なし	8	528	536
		200	800	1000

感度 (sensitivity) を求めなさい。 $\frac{192}{200} = 96\%$
 特異度 (specificity) を求めなさい。 $\frac{528}{800} = 66\%$

画像診断の信頼性(2)

		腰椎転移		
		あり	なし	
骨シンチ	異常あり	192	272	464
	異常なし	8	528	536
		200	800	1000

真陽性 (true positive) は何人? 192
 真陰性 (true negative) は何人? 528
 偽陽性 (false positive) は何人? 272
 偽陰性 (false negative) は何人? 8

画像診断の信頼性(3)

		腰椎転移		
		あり	なし	
骨XP	異常あり	64	16	80
	異常なし	136	784	920
		200	800	1000

感度 (sensitivity) を求めなさい。 $\frac{64}{200} = 32\%$
 特異度 (specificity) を求めなさい。 $\frac{784}{800} = 98\%$

骨シンチと骨XP

どちらがいい検査か?

	感度	特異度
骨シンチ	96%	66%
骨XP	32%	98%

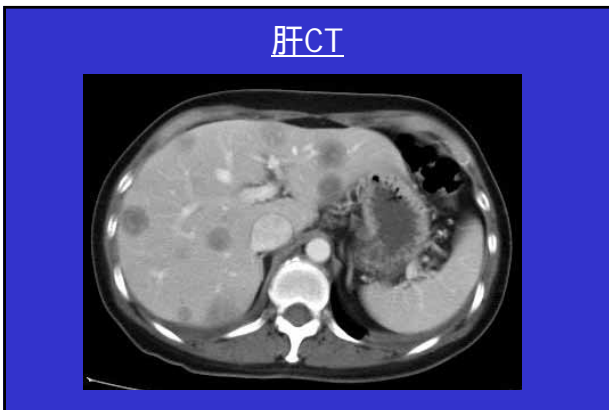
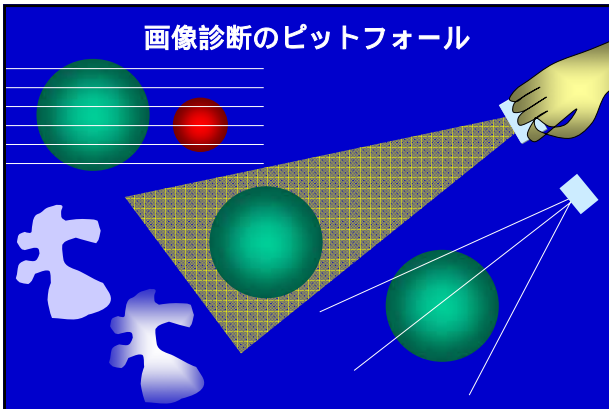
Sn・N・OUT センシティブな検査で陰性なら除外できる
 Sp・P・IN スペシフィックな検査で陽性なら確定できる

画像診断

- 感度、特異度 (陽性、陰性、偽陽性、偽陰性)
- 役に立つが所詮「影絵」にすぎないことを認識
- 客観性、再現性は高いが、主観、恣意、偶然の可能性もあるので、信頼性に限界あり。

画像診断のピットフォール

肺XP、骨XP：レントゲンの透過度の相違で良くも悪くも見ることがある。
 超音波：プローブの当て方で大きくも小さくも見せることができる。
 CT：スライスギャップ、造影タイミング
 MRI：条件設定によりよくも悪くも見せることができる。



- ### 臨床検査
- **検体検査**
血液；（動脈血、静脈血）、（血清、血漿、血球成分）
血液凝固
尿、便、髄液、精液、体腔液（胸水、腹水、関節液）
がん組織抽出物
 - **生理検査**
心機能（心電図、心エコー、心拍出率）
呼吸機能、腎機能、脳波、血液さらさら度、圧脈波
 - **病理検査**
組織診、細胞診

- ### 腫瘍マーカー
- 腫瘍マーカーとは、がん細胞で産生される物質で、検出できる量が血液中に放出されるもの。
 - 酵素、ホルモン、受容体、増殖因子、などがあるが、生物学的意義が不明の物質もある。
 - 理想的な腫瘍マーカー
 - 感度 100%、特異度 100%
 - 安価、簡便、低侵襲で検査可能
 - 検診（早期診断）、確定診断、再発の検知、治療効果判定に使えるもの

各種腫瘍マーカーの有用性

		検診	確定診断	再発検知	効果判断
PSA	前立腺癌				
β-HCG	胚細胞腫	×			
αFP					
CA125	卵巣癌	×	×	×	
CEA	乳癌	×	×		
CA153					
CEA	大腸癌	×	×	×	
SCC	子宮頸癌	×	×	×	

CEAとCA153の疾患特異性

カット オフ値	健常	陽性率									
		乳癌患者				良性疾患			悪性疾患		
		I	II	III	IV	乳腺	肝	胚	胃 大腸	他	
CEA	5ng/ml	5	10	15	35	60	20	60	55	85	50
CA153	22 U/ml	9	36		73	20	50	71	61	66	

がん診療における診断とは？

狭義の診断：がんか、がんでないか

疑い診断 **確定診断**（細胞診、組織診）

Staging：病気の広がり、転移臓器の有無

諸臓器機能：心、肺、肝、腎、骨髄機能評価

性格診断：予後因子、予測因子

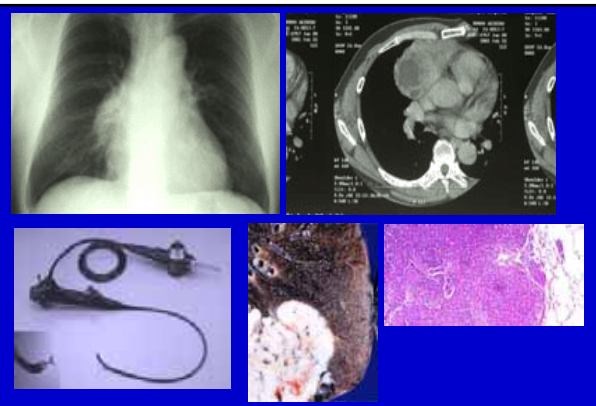
がんの確定診断は病理診断である

組織診

生検、手術で採取した組織をホルマリンで固定、HE（ヘマトキシリン・エオジン）染色し鏡検する。細胞、組織構築から診断。

細胞診

剥離細胞診、吸引細胞診。エタノール固定、パパンニコウ染色し鏡検する。



細胞診

採取部位	代表的な病変
子宮頸部, 子宮体部	子宮頸癌, 子宮体癌など
喀痰	肺癌, 咽頭癌, 喉頭癌など
尿	膀胱癌, 腎盂癌など
胸水	肺癌, 癌性胸膜炎, 食道癌
腹水	胃癌, 卵巣癌, 肝細胞癌など
胆汁	胆道癌, 膵癌など
穿刺吸引細胞診(針が刺せるところならどこでも)	乳癌, 甲状腺癌, リンパ節への癌転移や悪性リンパ腫

Halsted theory

乳房に生じた癌はまず局所皮膚局所リンパ節に転移、次に遠隔臓器に転移する

局所/領域リンパ節はバリアとして機能

徹底した領域郭清が治癒率向上の鍵

と考えられていたが...



Systemic theory

乳房に生じた癌は基底膜を破る(浸潤癌)や否や局所リンパ節、遠隔臓器に同時期転移する

転移巣は「微小転移」として病状の早期より存在

早期からの全身治療が治癒率向上の鍵

がんの拡がりを診断する (乳癌)

T ; Tumor (腫瘍) Tis T0 T1 T2 T3 T4
 N ; Node (リンパ節) N0 N1 N2 N3
 M ; Metastasis (転移) M0 M1

0	Tis N0 M0
I	T1 N0 M0
IIA	T0 N1 M0; T1 N1 M0; T2 N0 M0
IIB	T2 N1 M0; T3 N0 M0
IIIA	T0 N2 M0; T1 N2 M0; T2 N2 M0; T3 N1 M0; T3 N2 M0
IIIB	T4 Any N M0
IIIC	Any T N3 M0
IV	Any T Any N M1

がんの拡がりを診断する (非小細胞肺癌)

T ; Tumor (腫瘍) Tis T0 T1 T2 T3 T4
 N ; Node (リンパ節) N0 N1 N2 N3
 M ; Metastasis (転移) M0 M1

0	Tis N0 M0
IA	T1 N0 M0
IB	T2 N0 M0
IIA	T1 N1 M0
IIB	T2 N1 M0; T3 N0 M0
IIIA	T0 N2 M0; T1 N2 M0; T2 N2 M0; T3 N1 M0; T3 N2 M0
IIIB	T4 Any N M0; Any T N3 M0
IV	Any T Any N M1

がん診療における診断とは?

狭義の診断 : がんか、がんでないか
 疑い診断 確定診断

Staging : 病気の広がり、転移臓器の有無

諸臓器機能 : 心、肺、肝、腎、骨髄機能評価

性格診断 : 予後因子、予測因子

乳がん診療概観

38,000人/年

診断

手術

放射線

薬物

初期治療

Primary Treatment Complex

再発

13,000人/年

薬物

放射線

手術

再発後治療

症状緩和、QOL向上、延命

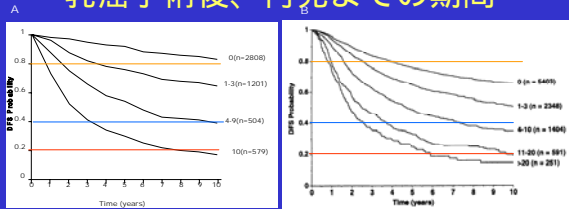
治癒

4000人/年

治癒

死亡

腋窩リンパ節転移個数別にみた 乳癌手術後、再発までの期間



National Cancer Center
Data Base

San Antonio
Data Base

予後因子と予測因子

予後因子 (Prognostic Factors)

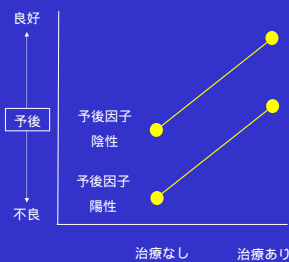
再発、死亡など、病気の自然史を推測する因子

予測因子 (Predictive Factors)

治療効果を推測する因子

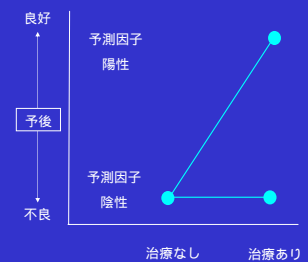
予後因子 (Prognostic Factor)

年齢
腋窩リンパ節転移
病理学的腫瘍浸潤径
臨床病期
病理学的悪性度 (grade)
ホルモン受容体
HER2
Ki 67
cyclin E



予測因子 (Predictive Factors)

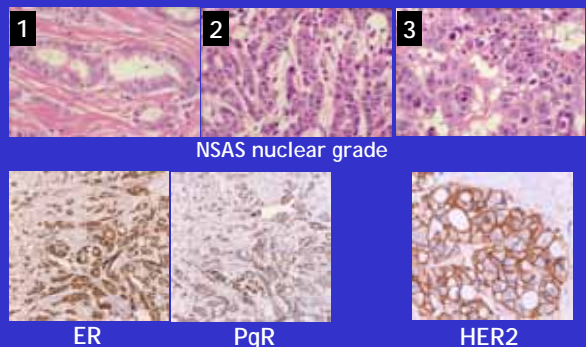
閉経状況
ホルモン受容体
HER2



予後因子と予測因子

- 臨床では予後因子よりも予測因子が必要
- 副作用予測因子：
 - 副作用が出やすい患者を事前に同定する意義は多少はある。
 - 副作用対策を強化する
 - 不要な副作用対策を省く

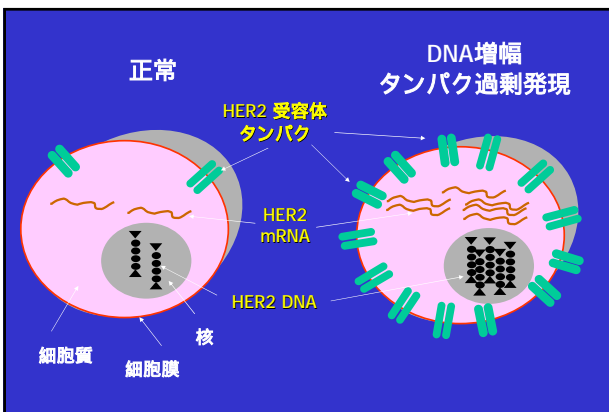
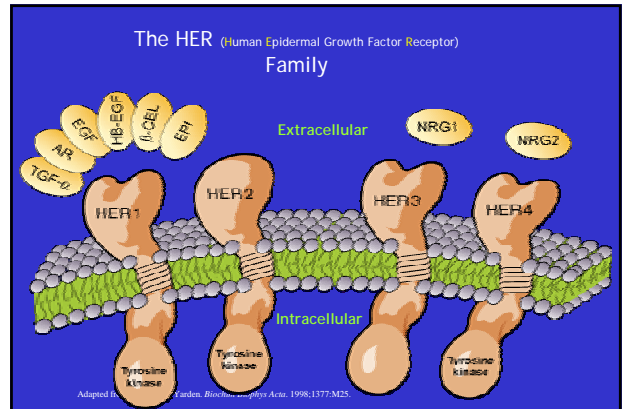
乳癌の予後因子・予測因子



HER2タンパクとホルモン受容体

HER2陽性傾向

ホルモン受容体陽性傾向



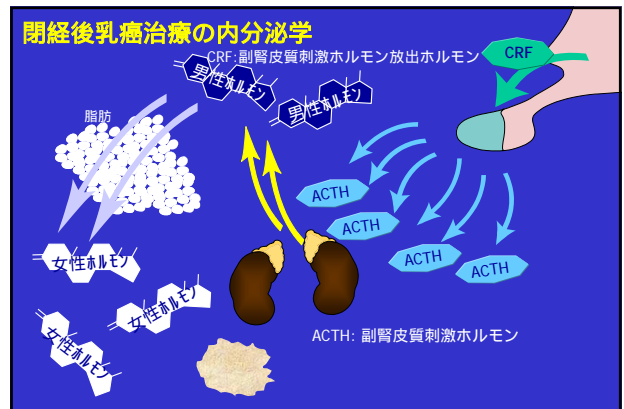
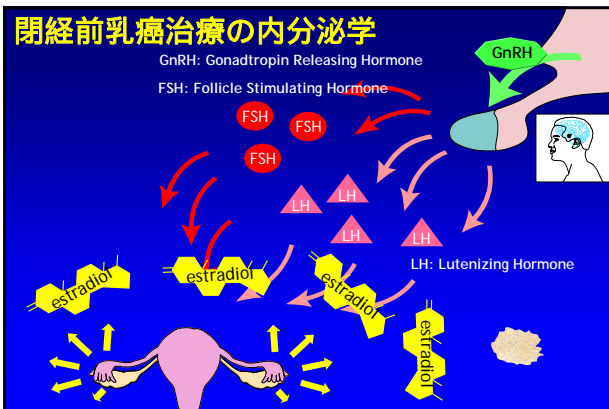
ハーセプチン® (トラスツズマブ)

ヒト化マウス抗HER2 モノクローナル抗体

抗原結合部位: マウス抗体由来

ヒトIgG1部分

- IgG1 (分子量 145kd)
- 95% ヒト 5%マウスアミノ酸
- HER2陽性乳癌の増殖抑制
- 1本150mg入り ¥80,042



まとめ

がんの診断

疑い 確定 拡がり 性格（個性）

症状 臨床検査、画像 病理

臨床医 診断医、検査技師 病理医

がん治療

画一的治療 個性に合わせた治療方法

診断も「個別化治療」を前提に考えないといけない

次回の講義

がんの治療総論

（外科治療、放射線治療、薬物療法の目指すもの）