

13 - 8 肺野型早期肺がんの診断及び治療法の開発に関する研究

主任研究者 国立がんセンター がん予防・検診研究センター 柿沼 龍太郎

研究成果の要旨

BAC 症例の至適 follow 間隔について検討した。その結果、GGO を呈する BAC の発育は極めて緩慢で、経過観察あるいは術後の follow は年 1 回の CT による annual screening が妥当である。HRCT で経過観察した GGO 病変の検討から pure GGO は長期間増大しない可能性が高いと考えられた。低線量 MSCT による経過観察時の肺野小結節の測定誤差を検証し、読影方法とスライス厚の指針を示した。MSCT 肺癌検診の読影は再構成画像 10mm で充分、但し肺尖や横隔膜部では 2mm 画像の追加読影が必要である。肺野型肺腺癌における TS-CT 画像に基づいて消失率 50% 以上の含気型に分類される病変は、肺野型早期癌としての基準を充たすものであった。結節内の充実成分の比率が、脈管侵襲すなわち局所進行度を予測することの可能性が示唆された。肺野末梢型早期肺癌における胸膜浸潤を予測する因子を、術中肺表面噴射細胞診や術前 HRCT 画像から検討を行った。肺野型早期肺がんに対する縮小手術に関して術中迅速病理の問題点および HRCT 所見についての検討を行った。2cm 以下の肺がんの PET 検査と腫瘍浸潤の関係を検討したが SUV 値から浸潤の有無を推測することはできないと考えられた。

研究者名および所属施設

研究者名	所属施設および職名	分担研究課題
柿沼 龍太郎	国立がんセンターがん予防・検診研究センター 室長	肺野型早期肺がんの診断及び治療法の標準化の研究
児玉 憲	大阪府立成人病センター 局長	臨床病理像からみた早期肺がんの治療法に関する研究
横山 晶	新潟県立がんセンター新潟病院 副院長	早期肺がんの質的診断と治療法の研究
足立 秀治	兵庫県立成人病センター 部長	肺野型早期肺がんの画像診断及び画像所見分類の確立に関する研究
森 清志	栃木県立がんセンター 医長	肺野型早期肺がんの画像診断精度に関する研究
山田 耕三	神奈川県立がんセンター 医長	早期肺がんの CT 画像診断及び予後に関する研究
最上 博	独立行政法人国立病院機構四国がんセンター 医長	CT 上充実性陰影を呈する肺癌の発育、進展に関する研究
岡本 龍郎	独立行政法人国立病院機構九州がんセンター 医師	肺野型早期肺がんにおける縮小手術の妥当性に関する研究（遺伝子変化を指標として）
朝戸 裕二	茨城県立中央病院・県地域がんセンター 医長	肺野型早期肺がんに対する縮小手術の適応及び術式確率に関する研究

総括研究報告

1 研究目的

本研究班の目的は、肺野型早期肺がんの診断と治療法の開発をすることである。診断に関しては、胸部 CT 検診の普及や、日常臨床での胸部 CT 検査が実施されるようになり、小型の結節が多く発見されるようになった。それらの中で、限局するすりガラス濃度を呈する病変 (ground-glass opacity: GGO) は、前癌病変である異型腺腫様過形成か腺癌である可能性が高いことが報告されている。しかし、GGO を呈する病変がすべて進展していくのかどうか、その自然史は十分には解明されていない。一方、小型の結節の中で、充実性濃度を呈する結節 (solid nodule) は、大きさが 10mm 未満である場合、そのほとんどは良性である。しかし、その中に肺がんである結節が含まれることがあり、その鑑別診断方法の確立が重要な課題となっている。治療に関しては、引き続き、縮小手術の対象となる症例の選択、および、縮小手術の精度をあげる方法を検討していく。

2 研究成果

リンパ球の増殖・浸潤を主体とした肺野病変の病理像および HRCT (high resolution CT) 所見について、1996 年以降、手術が行われた GGO 病変 173 例中、病変全体に強度のリンパ節浸潤を伴う 15 症例 (8.7%) を対象とした。それらをリンパ増殖性病変 (LPD lineage) 5 例と、強度リンパ球浸潤を伴う細気管支肺胞上皮がん (BAC lineage) 10 例とに分類し、それらの臨床病理的特徴につき検討した。その結果、治療法の異なる LPD とリンパ球浸潤の強い BAC との鑑別は重要であるが、発育速度や現状の HRCT 画像での鑑別は容易ではなく、さらに解像度の高い CT や撮像条件の工夫が必要と考えられる。小型 (<20mm) bronchio-alveolar carcinoma (BAC) の合理的な CT follow に関する研究では、BAC 症例の Ki-67 labeling index からみた発育速度、GGO 長期観察例の発育速度、および 超多発 GGO 手術症例の遺残 GGO 病変の発育速度を解析し、GGO を呈する BAC 病変の至適 follow 間隔について検討した。その結果、51 例中 41 例は labeling index が 5% 以下、GGO 長期観察 14 例中 2 年以降に手術が行われた 4 例中 3 例は野口分類 type A or B であったこと、超多発 GGO 術後遺残病変 45 病変中、2 年以内に増大傾向を示したのは 1 病変のみであった。以上の結果から、最大径 20mm 以下の GGO 病変を follow する場合、あるいは GGO を呈する BAC 術後の follow は年 1 回の CT による annual

screening が妥当である。

すりガラス濃度陰影 (GGO) を呈する高分化腺癌の多くは増大速度が緩徐であるが、一部に短期間に腫瘤径または中心部高濃度領域の拡大を認めるものもある。GGO を呈する病変の自然史の検討は、その経過観察の間隔や治療方針を考える上で重要である。GGO 病変のうち 2 年以内に増大した病変と 2 年以上不変の病変との比較により増大の予測可能性について検討した。当院で 1998 年 9 月～2004 年 1 月に 3 ヶ月以上の間隔で HRCT による経過観察を行った GGO を含む径 5mm 以上の肺結節影は 114 例、141 病巣であった。このうち腫瘤径または中心部高濃度領域の増大を認めた 25 病巣の臨床背景・観察開始時画像所見を、2 年以上不変であった 43 病巣と対比検討した。前者は後者と比較して高齢で男性喫煙者の比率が高かった。また、GGO 増大病巣は 3 病巣以外が全て観察開始時より中心部高濃度領域を有する mixed GGO であり、不変例の大半が pure GGO であった。Pure GGO で増大した 3 例はいずれも男性で肺癌術後の経過観察例であった。多発肺癌の既往のない中心部高濃度領域を持たない pure GGO は長期間増大しない傾向があると考えられた。

肺野小結節の経過観察における腫瘍径の増減の正しい評価法の指針を示すことを目的として、低線量 MSCT (multi-slice CT) による経過観察時の肺野小結節の測定誤差を検討した。対象は胸部 CT を施行し肺野に 20mm 以下の小結節を有する 16 例 (25 結節) である。方法は、低線量 CT における raw data から 1, 2, 3, 5, 10 mm 再構成厚の画像を作成して肺野小結節の大きさを測定し、測定値の差の平均と Spearman rank correlation coefficient を用いた測定値の相関係数を求め、同じ読影者間および異なる読影者間でそれぞれ検討した。測定誤差は同じ評価者間よりも異なる評価者間の方が大きく、かつ同じ評価者間と異なる評価者間ともにスライス厚が厚いほど測定誤差が大きい傾向にあった。肺野小結節の良悪性の鑑別根拠となる妥当な測定値を得るには、なるべく薄いスライス厚にて腫瘍径を測定すること、また同じ評価者が以前の CT も含めて腫瘍径を再測定することが望ましいことが示唆された。

Single slice CT から multi-slice CT を検診に使用することにより、より薄層の CT 画像を検診の場で得ることが可能となった。一方で、読影量は確実に増加しており読影者への負担は相当なものである。読影負担も軽減でき、見落としの少ない読影方法の検討が必要である。Multi-slice CT 肺癌検診における再構成画像 10mm 画像と 2mm 画像での結節描出能の比較検討した。2mm スライ

スで得られたデータから 10mm 厚画像と 2mm 厚画像の 2 種類の画像を作成し、10mm 画像での読影を始めに行い、その後に 2mm 画像を参照することで、偽陽性を低減できた。さらに読影時間をおよそ半分に減らせた。しかし、約 20% 弱の偽陰性があり、指摘する結節のサイズが 5mm 以上でも、約 3.5% の偽陰性が出る可能性がある。偽陰性の多くは、partial volume effect の影響を受ける部位（例えば肺尖部や横隔膜上の肺底区）であり、この部位では 2mm 画像を追加読影することで見落としを防ぐことができた。

以前より CT 画像での視覚評価 (HRCT 画像の肺野条件と縦隔条件での病巣の大きさの変化) による形態分類が、小型肺癌の病理所見や予後に相関することを報告してきた。今回、CT 画像において、より定量的な診断基準を作成する目的で、微小肺腺癌の画像所見と病理所見、予後との対比検討を行った。対象は最近 7 年間に切除された径 20mm 以下の肺腺癌 245 例である。これらの病巣について retrospective に病変の縦隔条件での最大長径と肺野条件での最大長径の比（消失率）を算出した。また、従来法である視覚評価の形態分類（含気型、充実型）との比較も行った。結果は消失率 30% 以下の例は、従来法の充実型に相当し、病理学的には大きな癒痕を形成した野口 type C および type D 腺癌であり、予後が悪い一群であった。一方、消失率 50% 以上の例は従来の含気型に相当し、病理学的には野口 type A および type B の腺癌を主体とする予後のよい一群であった。また、消失率が 30% 以上 50% 未満の例は、従来法での形態分類では区分に難渋する例が多く含まれていたが、消失率を 50% に区切ることにより病理所見や予後が異なる 2 群に大別することが可能であり、これが一つの基準となることが示唆された。

末梢肺癌の CT 上の充実成分の比率と病理所見の脈管侵襲因子であるリンパ管侵襲 (Ly) と血管侵襲 (V) の有無との関連性について検討し、縮小手術の可能性を探った。対象は年齢は 50 歳から 80 歳 (中央値 66 歳)、男性 19 例、女性 15 例の 34 例であった。Ly(+) か V(+) のどちらかがあれば脈管侵襲陽性とし、陽性であった症例が 12 病変、陰性の症例が 22 病変であった。肺野条件と縦隔条件での CT 上の病変の最大径を計測した。結節内の充実成分の最大径の比率および充実成分の大きさと脈管侵襲の有無について検討した。充実成分の大きさと関連では 15mm 以上では 13 例中 8 例、15mm 未満では 21 例中 4 例であった。充実成分の最大径の比率が 70% 以上では、脈管侵襲陽性は 18 例中 12 例であり、70% 未満では 16 例中 0 例で

あった。最大径の比率が 70% 未満では、1 例も脈管侵襲例がなかったことから、縮小手術のための一つの指標になりうる可能性が示唆された。充実成分の結節内を占める比率が、脈管侵襲を予測することの可能性が示唆された。

臨床的早期肺癌のなかで、生物学的悪性度を予測する因子を明らかにする事は意義があると思われる。その一つとして胸膜浸潤があげられるが、その指標として、まず肺表面噴射細胞診を用いた胸膜浸潤診断が有用かどうかを検討した。IA 期症例中、噴射細胞診では 22% が臓側胸膜浸潤陽性であり、臓側胸膜浸潤を認めた症例は非浸潤症例に比べ有意に予後が悪かった。したがって、肺表面噴射細胞診は正確な臓側胸膜浸潤に関して、また癌性胸膜炎の発症と予後を規定する上でも有用であると考えられた。次に術前 3.0cm 以下の末梢型肺癌において、術前 HRCT 像から臓側胸膜浸潤に関係する因子を retrospective に検討した。胸膜と接する長さ / 腫瘍径の比が 0.2 以上では有意に胸膜浸潤の頻度が多かった ($p=0.023$)。これに関してはさらに症例を追加して解析する必要があると思われた。最後に、遺伝子解析に関して、手術標本より DNA、RNA を抽出し蓄積した。肺癌に係る遺伝子変異の解析を行うため、現在 PCR 等の条件設定を行っている。今後この結果と臨床的背景との比較検討する予定である。

肺腺癌の一種である気管支肺胞上皮癌 (BAC) は予後が良いことが知られており、縮小手術により根治できる可能性が高い。縮小手術の適応基準決定および術式確立を目指し以下の項目について検討を行った。術中迅速病理診断時の野口分類の精度については、HRCT で pure GGO もしくはそれに近い所見を呈し縮小手術を施行した肺野末梢の結節 8 病変を対象とした。迅速と永久病理の野口分類診断の一致は 2 病変 (25%) にとどまった。これは主に標本作成方法の違いに起因するものと考えられ、迅速時に指摘できなかった癌病巣や虚脱巣、線維化巣が全割した永久標本で発見されたことによった。mixed GGO 病変と術後病理所見の対比では、腫瘍径が 6 ~ 30mm で腫瘍の過半が BAC pattern の腫瘍進展により占められていた肺腺癌 40 例を対象とし HRCT の縦隔条件における腫瘍面積 / 肺野条件における腫瘍面積 (=腫瘍残存率) と病理の中心癒痕面積 / 腫瘍面積 (=中心癒痕比) の関係を検討するとともにこの両者に著しい差が生じる症例について検討を行った。腫瘍残存率が高いものの中に中心癒痕比が低いものが多く含まれ、これらの相違は病理標本上の粘液、間質の肥厚、低乳頭状構築、細胞丈の増高の所見により

説明されることがわかった。

2cm 以下の小型肺がん PET 検査を手術前に実施した症例の SUV (standardized uptake value) と腫瘍浸潤性について検討をおこなった。また、PET 陰性の肺がん症例についても検討した。2002 年 2 月から 2004 年 1 月までに PET 検査後、手術が実施された 2cm 以下の症例は 24 例 (男性 14 例、女性 10 例) である。年齢は 32 歳 ~ 72 歳 (平均 59 歳)、肺がんの大きさは 0.9 ~ 2cm (平均 1.5cm) であった。組織型は腺がん 20 例、扁平上皮がん 2 例、大細胞がん 2 例である。病理病期は IA 期 20 例、IB 期 1 例、IIIA 期 3 例であった。浸潤の有無と、それぞれの群の SUV 値の平均値と最大値の平均値の差は有意差がなかった。PET 陰性症例は 7 例 (男性 3 例、女性 4 例) である。肺がんの大きさは 0.9 ~ 2cm (平均 1.4cm) であった。組織型は 7 例とも腺がんであった。腺がんの野口分類では B 型 1 例、C 型 6 例であった。病理病期は 7 例とも IA 期であった。今後 prospective に症例を蓄積し、PET 検査が、GG0 が 50% 未満の mixed GG0 例や solid 例で、縮小手術の選択の指標として有用かどうかの検討、すなわち、PET 検査が陰性であれば浸潤がないと予測できるのかどうかの検討が必要である。

3 倫理面への配慮

研究目的の検査及び現時点では標準的手術とみなされていない縮小手術など実験的治療に際し、その内容、意義、合併症を各施設の倫理委員会で認められた文書をもとに十分説明した上で、同意書を得た。各症例のデータを扱う場合、個人情報の流出を完全に防いだ。

研究成果の刊行発表

外国語論文

1. Kakinuma, R., et al., Progression of focal pure ground-glass opacity detected by low-dose helical computed tomography screening for lung cancer. *J. Comput. Assist. Tomogr.*, 28:17-23., 2004
2. Higashiyama, M., Kodama, K., et al., Pulmonary middle lobe fixation using TachoComb in patients undergoing right upper lobectomy with complete oblique fissure. *Interactive Cardiovasc. Thorac. Surg.*, 3:107-109, 2004
3. Shimakage, M., Kodama, K., et al., Expression of Epstein-Barr virus in Langerhans' cell histiocytosis. *Human Pathol.*, 35:862-864, 2004
4. Kodama, K., et al., Synchronous pulmonary atypical adenomatous hyperplasia and metastatic osteo-sarcoma in a young female. *Jpn. J. Thorac. Cardio-vasc. Surg.*, 52:357-359, 2004
5. Higashiyama, M., Kodama, K., et al., Surgical treatment of bone metastasis followed by a primary lung cancer lesion: Report of a case. *Surg. Today*, 34:600-6005, 2004
6. Matsuguma, H., Mori, K., et al., Objective definition and measurement method of ground-glass opacity for planning limited resection in patients with clinical stage IA adenocarcinoma of the lung. *Eur. J. Cardio-thoracic Surgery*, 25:1102-1106, 2004
7. Kano, Y., Mori, K., et al., Schedule-dependent synergism and antagonism between pemetrexed and paclitaxel in human carcinoma cell lines in vitro. *Cancer Chemother Pharmacol*, 54:505-513, 2004
8. Mori, K., et al., A phase II study of docetaxel and infusional cisplatin in advanced non-small-cell lung cancer. *Chemotherapy*, 883 (in press), 2005
9. Mori, K., et al., Development of a novel computer-aided diagnosis system for auto-matic discrimination of malignant from benign solitary pulmonary nodules on thin-section dynamic computed tomography. *J. Comput. Assist. Tomogr.*, 29 (in press), 2005
10. Ikehara, M., Yamada, K., et al., Phase II study of OK-432 intrapleural administration followed systemic cisplatin and gemcitabine for non-small cell lung cancer with pleuritis carcinomatosa. *Journal of Experimental Therapeutics and Oncology*, 4:79-83, 2004
11. Yamada, K., et al., Dose escalation study of paclitaxel in combination with fixed-dose irinotecan in patients with advanced non-small cell lung cancer (JCOG 9807). *Oncology*, 66:94-100, 2004
12. Oshita, F., Yamada, K., et al., High expression of integrin $\beta 1$ and p53 is a greater poor prognostic factor than stage in small-cell lung cancer. *Am J Clin Oncol.*, 27:215-219, 2004
13. Okamoto, T., et al., Clinical patterns and treatment outcome of elderly patients in clinical

stage IB/II non-small cell lung cancer. J. Surg. Oncol., 87:134-138, 2004

14. Maruyama, R., Okamoto, T., et al., Prognostic value of visceral pleural invasion in resected non-small cell lung cancer diagnosed by using a jet stream of saline solution. J. Thorac. Cardiovasc. Surg., 127:1587-92, 2004
 15. Yoshino, I., Okamoto, T., et al., Multimodal treatment for resectable epithelial type malignant pleural mesothelioma. World J. Surg. Oncol., 2:11-15, 2004
- 日本語論文
1. 柿沼龍太郎、他、肺癌 CT 検診での結節の診断基準、臨床放射線、49:369-376、2004
 2. 児玉憲、他、癌の標準手術アトラス 肺癌の標準手術 肺区域切除・楔状切除、外科治療、90(Suppl):680-688、2004
 3. 児玉憲、他、超高齢者(80 歳以上)の肺癌手術(縮小手術 vs 標準手術)con -縮小手術-、金原出版、Medical Practice、21:1373-1375、2004
 4. 児玉憲、他、肺癌縮小手術の留意点、肺癌診療二頁の秘訣、藤村重文編、214-215、2004
 5. 横山晶、他、がん予防総合センターの現状・呼吸器・The Present Status of Niigata Cancer Prevention Center・Lung Cancer、県立がんセンター新潟病院医誌、43(1):14-17、2004
 6. 西脇裕、横山晶、他、小細胞肺癌患者に対する Gefitinib IDEAL 1 試験の日本人サブセット解析、癌と化学療法、31(4):567-573、2004
 7. 浜中章洋、足立秀治、他、胸部単純写真の肺癌診断における有用性 pro、Medical Practice、21(8):1346-1348、2004
 8. 足立秀治、他、胸膜・胸壁疾患、胸部の CT 第 2 版、村田喜代史、上甲 剛、池添潤平編、メディカル・サイエンス・インターナショナル、435-455、2004
 9. 森清志、縦隔リンパ節転移の診断、呼吸器科、6(3):223-230、2004
 10. 近藤哲郎、森清志、胸郭内発生の神経原性腫瘍の CT、MRI 画像の検討、臨床放射線、49(1):157-166、2004
 11. 濱中伸介、山田耕三、他、Thin-section CT による retrospective な経過追跡が可能であった肺腺癌の増大様式の検討、日本がん検診・診断学会、11:115-122、2004
 12. 鈴木理恵、山田耕三、他、径 20mm 以下肺腺癌の CT 画像による定量評価・画像所見と病理所見および予後の対比、日本がん検診・診断学会、11:109-114、2004
 13. 斉藤春洋、山田耕三、他、Thin-section CT 画像所見で bubble-like appearance (BLA)を呈した肺腺癌の検討、気管支学、26:346-351、2004
 14. 藤田敦、山田耕三、他、肺腺癌の発育進展に関する臨床病理学的検討、肺癌、44:95-101、2004
 15. 鈴木理恵、山田耕三、他、造影 Multi-slice CT(MS-CT)画像を用いた径 20mm 以下の肺野型充実性病変における内部構造の検討、胸部 CT 検診、11:123-128、2004
 16. 山田耕三、他、Large cell neuroendocrine carcinoma の臨床像、CT 画像所見、およびその病理所見の検討、臨床放射線、49:141-149、2004
 17. 鈴木理恵、山田耕三、他、肺癌の CT 画像診断、内科、95:28-35、2005
 18. 山田耕三、肺癌の CT 診断-画像所見と病理所見の対比-、肺癌、45:97-103、2005
 19. 最上博、他、【胸部の最新画像情報 2004】胸部単純 X 線診断における one shot energy subtraction 法の日常診療への応用と臨床的有用性、臨床放射線、49:63-71、2004
 20. 最上博、他、微小結節の診断の現状と展望 CT 肺がん検診で発見された 10mm 未満の結節の検討 特に CT 所見について、胸部 CT 検診、11:13、2004
 21. 岡本龍郎、他、術前導入療法および術後補助療法、Lung Cancer Today、4(1):6-9、2004
 22. 岡本龍郎、他、非小細胞肺癌に対する術後化学療法の最近の認識、血液・腫瘍科、49(3):266-71、2004
 23. 岡本龍郎、他、病期診断に苦慮する肺癌へのアプローチ、肺癌診療二頁の秘訣、藤村重文編、金原出版、2004
 24. 庄司文裕、岡本龍郎、他、集学的治療により長期生存を得られたステージ IV 肺原発 Giant Cell Carcinoma の 1 例、治療学、38:691-693、2004