

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

すりガラス病変を呈する肺腺癌の HRCT 上での進展形式には、増大型、縮小型、濃度型の3種類に分類でき、noninvasive か minimally invasive な腺癌であることを明らかにした。BAC 症例の至適 follow 間隔について検討し、GG0 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回が妥当である。径 20mm 以下の肺腺癌における TS-CT 画像での質的診断のための定量的評価-画像所見と病理所見、予後との対比検討を行い、消失率を 50%に区切ることが病理所見や予後が全く異なる 2 群に大別する基準であることを明らかにした。肺がん縮小手術における術中迅速肺切除 margin 洗浄細胞診の有用性について検討し、細胞診陰性であった 167 例には局所再発は認められず、本細胞診検査は縮小手術を安全に行うための有用な手段と考えられた。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。

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	*1国立がんセンター東病院 医長 *2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	*3大阪府立成人病センター 部長 *4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

*1：平成15年4月1日～平成15年12月31日

*2：平成16年1月1日～平成17年3月31日

*3：平成15年4月1日～平成15年8月31日

*4：平成15年9月1日～平成17年3月31日

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、高分解能 CT (high resolution CT: HRCT) 上で、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

結節の存在診断に関しては、マルチスライス CT を用いた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を行った。マルチスライス CT 肺癌検診において再構成画像 10mm 画像と 2mm 画像を作成し、両画像での結節の描出能を比較検討した。対象は 508 名で、2mm 画像では 484 結節、10mm 画像では 435 結節指摘し、平均の大きさは各々 4.48mm、4.50mm であった。10mm 画像での読影を最初に行い、その後に 2mm 画像を参照画像とすることで、false positive を約 14% 低減することができる可能性があること、さらに無所見者においては、読影時間をおよそ半分に減らすことができる可能性があることがわかった。しかし、約 20% 弱の偽陰性があり、5mm 以上の結節でも、約 3.5% の偽陰性が出た。偽陰性の多くは、partial volume effect の影響を受ける部位 (肺尖、横隔膜部) で、この部位では 2mm 画像の追加読影することで見落としを防ぐことができた。

HRCT で経過観察した GGO141 病巣のうち腫瘤径・中心部高濃度 (C) 領域の増大を認めた 25 病巣の臨床背景・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。前者は男性喫煙者の比率が高く、不変例の大半は pure GGO で、増大病巣は 3 病巣以外は観察開始時から C 領域を有する mixed GGO であった。Pure GGO で増大した 3 例は男性肺癌術後観察例であり多発肺癌のない pure GGO は長期間増大しない傾向があると考えられた。

肺がん CT 検診で発見された pure GGO については、6

ヶ月以上 TS-CT にて経過観察された後に切除され肺がんと診断された 8 症例の進展を解析した。5 例は大きさの増大を認め (増大型)、2 例は縮小するとともに高濃度領域が出現した (縮小型)。残り 1 例は、2 年間大きさは不変であったが濃度の増大を認めたが切除時点でも pure GGO と診断した (濃度型)。縮小し高濃度領域が出現した 1 例が腺癌であったが線維化の領域は 2mm であり minimally invasive と考えられた。その他の 7 例は細気管支肺胞上皮癌であった。

CT 上充実性濃度を呈する肺癌とそうでないものの局所進行度 (リンパ管侵襲、血管侵襲) について比較検討した。結節内の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 であった。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。客観的で簡易に計測できるこの指標が縮小手術の適応の検討項目になる可能性があると考えられた。

X 線透視下気管支鏡診断における 2cm 以下の悪性腫瘍 58 例に対する経気管支吸引細胞診 (trans-bronchial aspiration cytology: TBAC) の有用性を検討した。気管支鏡検査総合の正診率は 75.9%、鋭匙では 72.6%、生検鉗子では 85.7%、TBAC 針では 73.1% で、TBAC 針のみで診断されたのは 5 例 (8.6%) であった TBAC による偶発症は少なく通常検査では到達困難な症例の確定診断が可能で診断率が向上した。

径 2cm 以下の肺腺癌における HRCT 画像での質的診断のための定量的評価-画像所見と病理所見、予後との対比検討を行った。切除された径 2cm 以下の肺腺癌 245 例を対象とした。画像解析は病変の縦隔条件での最大長径/肺野条件での最大長径の比 (消失率) を算出し予後との関係を検討した。消失率を 50% に区切ることが病理所見や予後が全く異なる 2 群に大別する基準であることが判明した。

CT 画像において、径 2cm 以下の肺腺癌の定量的な診断基準を作成する目的で、画像所見と病理所見の対比検討を行った。結果は、病変の縦隔条件と肺野条件での最大長径の比 (消失率) が 30% 以下の例は、病理学的には予後が悪い一群であった。一方、消失率 50% 以上の例は病理学的には野口 type A や B を主体とする予後のよい一群であった。以上、この消失率を算出することで、肺腺癌の病理所見の異なる 2 群に大別することが可能であり、治療方針決定の基準となることが示唆された。

肺がん縮小手術における術中迅速肺切除 margin 洗浄細胞診の有用性について検討した。肺野型早期肺がんの

著しい増加に伴い、安全な縮小手術術式の確立は急務である。その際、局所再発を防止する目的で、術中迅速肺切除マージン洗浄細胞診を開発した。1997年以降、積極的縮小手術あるいは低肺機能ゆえやむなく縮小手術が行われた計185例に本細胞診を行い、積極的縮小手術95例中3例、消極的縮小手術90例中15例に陽性所見が得られた。その結果、margin洗浄細胞診陽性のため縮小手術から標準手術に術式を変更した5例と、細胞診陰性であった167例には局所再発は認められず、本細胞診検査は縮小手術を安全に行うための有用な手段と考えられる。

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所見について検討を行った。野口分類による浸潤度の評価では迅速と永久の診断の一致率は25%と低く、主に標本作成方法の違いに起因するものと考えられた。またHRCTで浸潤度が高いと判定されるものの中には病理では浸潤度が低いものが多く含まれた。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。

最大腫瘍径2cm以下の小型goblet cell type肺腺がんの臨床病理学的特徴につき検討した。goblet cell typeは術式選択基準に則って、すべて縮小手術が行われた。一方、mixed typeはsize criteriaおよび術中のTN因子から、2例に縮小手術、5例に肺葉切除が行われた。その結果、病理学的にgoblet cell typeはすべてstage IAで、脈管侵襲はなく、すべて生存しているが、mixed typeは4例がstage IB以上の進行がんで、脈管侵襲も4例にみられ、2例が転移再発死亡しており、予後不良の傾向にあった。

1992年11月から1998年12月までの間に切除された臓側胸膜浸潤が疑われる末梢型原発性肺癌143例に対し、肺表面噴射細胞診による臓側胸膜浸潤の有無と再発型式および予後について検討した。IA期症例中、病理診断での臓側胸膜浸潤はなかったが、噴射細胞診では22%が陽性であった。再発型式としての癌性胸膜炎発症例は、全てが肺表面噴射細胞診陽性症例であり、病理学的に胸膜浸潤を認めなかった症例においても癌性胸膜炎の発症を認めた。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。

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。

BAC症例のKi-67 labeling index、GG0長期観察例の発育速度、および超多発手術症例の遺残GG0病変の発育態度から、それらの至適follow間隔について検討した。その結果、GG0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回が妥当である。

16列検出器型CTを用いた低線量CTにおける肺野小結節の測定誤差を検証することで、肺野小結節の経過観察の指針を示した。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、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。

2cm以下の小型肺がんで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。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。