

17-6 すりガラス状陰影を伴う肺がんの診断・治療方法の確立に関する研究

主任研究者 国立がんセンター東病院 大松 広 伸

研究成果の要旨

肺野の小型腺癌には、種々の割合ですりガラス陰影を伴っており、その割合により、予後が異なることが、レトロスペクティブな検討で明らかとなった。一部の施設においては、thin-section CT 画像所見から、積極的な縮小手術を実践しており、良好な成績をおさめている。切除時には、切除断端の迅速細胞診を行うことにより、局所再発率を低下させることができる。また、胸部 X 線での陰影の発見には、CR のエネルギーサブトラクション法により、発見率の向上が見込まれた。CT 検診を経年的に受診していても、IA 期を超えて発見される肺がんが存在し、リスクに応じた検診間隔の最適化が求められる。今年度は、多施設の肺野の小型結節（の thin-section CT 画像データ）を登録して、工学的・定量的な解析を行うための、共通プロトコルを作成し、各施設の IRB 審査に提出し、一部の施設ではすでに承認され、登録が開始された。

研究者名および所属施設

研究者名	所属施設および職名	
大松 広 伸	国立がんセンター東病院 医長	すりガラス状陰影を伴う肺がんのCT画像解析
山田 構 三	神奈川県立がんセンター 医長	すりガラス状陰影を伴う肺がんの診断・治療方法の確立に関する研究
森 清 志	栃木県立がんセンター 医長	孤立性肺結節に対する診断・治療法の確立
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	肺がんCT検診にてすりガラス陰影を呈する病変の画像診断に関する研究
児玉 憲	大阪府立成人病センター 診療局長	臨床病理像からみた早期肺がんの治療法に関する研究
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	すりガラス状陰影を伴う肺がんの局所浸潤に関する研究
山下 素 弘	独立行政法人国立病院機構四国がんセンター 医長	すりガラス陰影の割合と病理診断の関係に関する研究
山下 眞 一	独立行政法人国立病院機構熊本医療センター 医長	すりガラス状陰影を呈する肺癌における遺伝子発現の解析
渡辺 健 寛	独立行政法人国立病院機構西新潟中央病院 医長	CT画像と術中迅速病理診断を用いた末梢小型肺がんに対する縮小手術の妥当性の研究
岡田 守 人	兵庫県立成人病センター 科長	すりガラス状陰影を伴う肺がんに対する縮小手術の妥当性についての検討
清嶋 護 之	茨城県立中央病院・茨城県地域がんセンター 医長	すりガラス状陰影を伴う肺がんの手術方法の確立に関する研究
近藤 哲 郎	栃木県立がんセンター 医員	すりガラス状陰影を伴う肺がんの経時的変化に関する研究

研究報告

1 研究目的

1993年に、肺がんCT検診が開始されて以降、肺野の小型・低濃度結節発見の機会は大幅に増加した。特に、thin-section CTにてすりガラス状陰影(ground glass opacity, GGO)が結節の一部あるいは全体に含まれる腺癌病変は、その割合によっては、局所治療で十分治療可能な病変であろうと考えられているものの、術前検査の結果から、病態に合わせた適切な治療法を選択するための方法論のコンセンサスは得られていない。更に、全体がすりガラス状陰影からなる小型腺癌は、数年間以上のCTによる経過観察において、ほとんど変化がない場合もあり、切除自体必要であるかどうか疑問視する意見さえある。本研究の目的は、このような背景をもとに、すりガラス状陰影を一部あるいは全体に含まれる病変を、時間軸を含めた解析を行い、悪性度も含めたよりの確な診断を行い、よりの確な治療につなげていくことである。更に、CT検診の間隔は、半年おきに行う施設もあれば、5年おきの節目検診としている施設もある。時間軸を含めた解析により、母集団のリスクに応じた検診間隔を定めるための基礎データともする。

2 研究方法

多施設の肺野の小型結節(のthin-section CT画像データ)を、共通プロトコルに基づいて登録する。画像データは、工学的手法を用いて、形状解析、濃度解析を行うことにより、正確に病巣の状態を把握する。更に、経過観察可能な症例においては、人間の目で見る診断では困難な、微妙なサイズの変化、濃度の変化を正確に測定することにより、より短期間で正確な診断を下すための方法論を確立する。

3 研究成果

- 1) 本研究班共通の成果としては、今年度は、具体的な共通プロトコルを作成し、各施設の倫理審査委員会に諮り、一部の施設に置いて、承認をいただいた。次年度以降、症例の蓄積、解析を行う予定である。
- 2) 肺腺がんにて1993年6月から1998年6月の間に手術がなされた患者56名のthin-section CT画像を用い、肺腺がんの結節を抽出し、濃度解析を行った。CT値-140以上の領域(体積)が、結節全体の体積に占める割合が34%以下の症例では、5年生存していた。すりガラス状陰影を含む腺癌においては、thin-section CT

画像上の濃度が重要な予後因子となる可能性があり、縮小手術の対象症例や術後補助化学療法の対象症例の選別に役立つ可能性が示唆された。

- 3) 結節長径3cm以下、thin-section CT画像上すりガラス状陰影が50%以上占め、かつ、縦隔条件の残存腫瘍径が5mm未満の肺野結節に対し、縮小手術(楔状切除あるいは区域切除)を施行した。切除断端は迅速細胞診にて追加切除が不要であることを確認した。13例の肺腺癌がこの条件にて縮小手術が施行された結果、病理標本上の虚脱線維化巣の径は0-8mmであり、野口分類はtype Aが3例、type Bが6例、type Cが4例であった。リンパ管侵襲及び脈管侵襲を認めた症例はなく、観察期間は短いものの現在までのところ全例ともに無再発生存中である。
- 4) 肺がん切除材料から、p53の下流に存在しアポトーシスの直接のメディエーターとして新しくクローニングされた遺伝子であるp53AIP1の肺癌における発現を調べた。非小細胞肺癌49サンプルからp53AIP1遺伝子の発現についての解析を行ったところ、リンパ節転移陽性群では 9.79 ± 0.7 、陰性では 743.9 ± 3913.8 ($p=0.0312$)と有意に陽性群で発現が低下していたが、腫瘍径、病理学的進行度、組織型との相関は認められなかった。今後は、術前のCT画像上のすりガラス状陰影の割合と比較検討する予定。
- 5) すりガラス状陰影を伴う肺がんの局所浸潤を反映すると思われる充実成分の割合とone-shot energy subtraction法(以下ES法)によるCR画像の検出率との関連を検討した。一連の肺癌症例60例(腺癌49例、扁平上皮癌11例、腫瘍径は 2.7 ± 1.9 cm)を対象とし、正常例は60例を加え、放射線科医2名による読影実験(陰影の存在診断)を行った。ESを併用(A法)、ES法なし(B法)の2通りで読影し、確信度(0-100の無段階評価)にて評価した。また、CT所見により、結節をsolid type、mixed type、pure GGA typeの3つに分類した。全例のROC解析ではA法とB法のAz値は0.9218と0.8786で、有意にA法が優れていた($p<0.05$)。solid type34例ではA法とB法の確信度は96.5%と84.2%であり、有意にA法が優れていた($p=0.0032$)。Mixed type19例ではA法とB法の確信度は70.9%と53.8%であり、有意にA法が優れていた($p=0.0004$)。Pure GGA type7例ではA法とB法の確信度は2.35%と9.14%であり、両者間に差はなく、ES法を用いても検出能の改善は得られなかった($p=0.38$)。すりガラス状陰影を伴う肺がんのうち

- mixed type のものは ES 法で検出能が有意に向上することが明らかとなった。
- 6) 1996 年 4 月から 2005 年 12 月までに、CT 画像上すりガラス状陰影を主体とし、野口 type A あるいは B の腺癌が強く疑われる症例で、文章による同意が得られた症例を対象とし、積極的縮小手術を行った。病変に対して部分切除を行い、術中迅速病理診断に提出し、野口 type A または B の腺癌であり、かつ完全切除されていれば手術を終了とし（リンパ節郭清は行わない）、野口 type A, B 以外の場合は拡大区域切除+リンパ節郭清を行った。対象となった 23 例中 2 例は術中迅速病理診断で野口 type C の腺癌と診断され、拡大区域切除+リンパ節郭清を施行、最終的に 21 例に部分切除に準じた手術を行った結果、術後診断は type A 7 例, type B 12 例, type C 2 例で、術中診断 type B から術後診断 type C に変わった症例が 2 例存在した。現在まで全例無再発生存中で、5 年生存率 100%であった。腫瘍径 2cm 以下ですりガラス状陰影を主体とし（ほぼ pure GGO）、術中迅速組織診で野口 type A あるいは B と診断された症例に対する積極的縮小手術は良好な成績であった。
- 7) 径 20mm 以下の充実部分を有する肺野型病変に対し、Dynamic CT 画像を用いて病変内部の造影効果所見を検討した。対象は、TS-CT 画像で内部に充実部分を含んだ、径 20 mm 以下の肺野型小型病変 57 例で、原発性肺癌では、腺癌 38 例、扁平上皮癌 7 例、その他 4 例であり、転移性肺癌が 1 例であった。非癌性病変は肉芽腫を含む炎症性病変 4 例、良性腫瘍 2 例、肺内リンパ節 1 例であった。撮影時に造影剤 100ml を毎秒 3.0 ml で急速注入し、Dynamic CT（前、30 秒後、60 秒後）による肺野充実部分の造影効果における視覚的にその造影パターンを検討し、病理所見を比較検討した。原発性肺癌 49 例と転移性肺癌を含めた悪性腫瘍では病巣内部の一部が染まるものも含め、全例（100%）において造影効果を認めていた。非癌性病変では、7 例中 3 例（43%）にわずかであるが造影効果を認め、これらは 1 例が肺内のリンパ節であり、残りは活動性の炎症例であった。
- 8) 手術が行われた非小細胞肺癌（NSCLC）1,866 例中、同時多発肺癌は 127 例（14.5%）にみられた。一方、NSCLC 1,866 例中 GGO type（CT 上 GGO 面積の占める割合が 50%以上）は 234 例（12.5%）で、そのうちの同時多発は 57 例（24.4%）で、GGO type の肺癌は多発の場合が多い。
- 9) 肺癌縮小手術時に、迅速肺切離面洗浄細胞診を行うことにより、どれほど肺切離断面再発を制御できるかを検討した。その結果、historical control（margin 非洗浄）群では縮小手術が予定された 95 例中 5 例（5.3%）に margin 再発が見られた。Margin 洗浄群では 151 例中、妥協的縮小手術で margin 洗浄細胞診陽性・術式変更不可能の 1 例（0.7%）のみに局所再発がみられた（ $p=0.06$ ）。がん遺残の有無をチェックするため術中迅速肺切離面（margin）洗浄細胞診を導入することで、局所すなわち margin 再発率を 1%以下に制御できる。
- 10) 胸部 CT 検診を受診した者のうちで、D もしくは E 判定となり、複数回 HRCT による経過観察が行われた者を対象として、その後の経過観察の状況を後ろ向きに調査した。胸部 CT 検診を受診したのべ 1,677 名のうち、要精検となったのは 110 名であり、このうち複数回の TSCT による経過観察の行われたのは 48 名であった。結節サイズは 2mm から 21mm（平均 7.3mm）、結節性状では Pure GGO が 7、Mixed GGO が 6、Solid nodule が 35 であった。経過の TSCT 回数は 2 回から 5 回（平均 2.4 回）、経過観察期間は 87 日から 650 日（平均 287 日）であり、経過によるサイズ変化は増大が 1、縮小が 11、不変が最も多く 36 であった。経過で増大を示した 1 例は手術によりの野口分類の type B の BAC であった。診断は一時点だけの TSCT の評価では困難な場合も多く、経過観察での変化を捉えることも重要な評価方法のひとつである。現在は人の視覚による評価にたよっているが、コンピュータ解析を用いた適切な経過観察方法の確立が望まれる。
- 11) 低線量マルチスライス CT を使用した肺癌検診約 5 年間の結果について。2000 年 5 月より 2005 年 3 月までの受診者総数はのべ 4,176 名である。初年度に 4 例、2 年目に 3 例、3 年目に 2 例、4 年目に 2 例、5 年目に 2 例の合計 13 例の肺癌例を発見した。13 例中 10 例は初回受診者からの発見例で、経年受診者からの発見例は 3 例あったが、stage IA 期、IIA 期、IIIA 期がそれぞれ 1 例であった。短期間に急速増大し進行した状態で発見される症例が存在するため、適正な経過観察期間の問題も含め、今後解決していかなければならない課題が数多く残されている。
- 12) 末梢部発生の小型肺癌に対する積極的根治的縮小手術症例において、術前 HRCT での GGO 率と予後について検討した。1992 年から 2003 年までに末梢 2cm 以下の非小細胞肺癌に対し肺葉切除が可能な症例に対し

て施行した縮小手術（区域切除+部分切除）症例 136 例を対象した。腺癌 117 例、非腺癌 19 例で、腺癌のうち GG050%以下は 69 例、GG051%以上は 48 例であった。非腺癌症例はすべて GG0 率 20%以下であった。腺癌では明らかに GG050%以下の群に進行例が多い。GG051%以上の群では極めて良好な予後を得られた。末梢 2cm 以下の非小細胞肺癌において術前HR-CTにおける GG0 の割合が予後に影響することが示された。

4 倫理面への配慮

本研究班全体のプロトコルは、各施設の倫理審査委員会に諮問し、承認を得た上で研究を進めている。すでに、一部の施設で承認を得ている。このプロトコルに明記してあるが、画像データは、患者を特定できないような匿名化処理を施したのちに、送付して解析している。

研究成果の刊行発表

外国語論文

1. Hirano Y., Ohmatsu H., et al. Interactive Method to Extract Tumor Regions from Chest X-ray CT Images and its Application to Benign/Malignant Discrimination. *Systems and Computers in Japan* 36:90-101, 2005
2. Yoshida J., Ohmatsu H., et al. Limited resection trial for pulmonary ground-glass opacity nodules: Fifty-case experience. *J Thorac Cardiovasc Surg* 129: 991-996, 2005
3. Shimizu K., Yamada K., et al. Surgically curable peripheral lung carcinoma-correlation of thin-section CT findings with histologic prognostic factors and survival-. *CHEST* 127:871-878, 2005
4. Oshita F., Yamada K., et al. Genome-wide cDNA microarray screening of genes related to benefits and toxicities of platinum-based chemotherapy in patients with advanced lung cancer. *Am J Clin Oncol* 28: 367-370, 2005
5. Mori K., Development of a novel computer-aided diagnosis system for automatic discrimination of malignant from benign solitary pulmonary nodules on thin-section dynamic computed tomography. *J Comput Assist Tomogr* 29:215-222, 2005
6. Mori K., A phase II study of docetaxel and infusional cisplatin in advanced non-small-cell lung cancer. *Chemotherapy* 51:120-125, 2005
7. Kubota K., Mori K., et al. Pilot study of concurrent etoposide and cisplatin plus accelerated hyperfractionated thoracic radiotherapy followed by irinotecan and cisplatin for limited-stage small cell lung cancer: Japan Clinical Oncology Group 9903. *Clin Cancer Res* 11:5534-5538, 2005
8. Travis W D., Kakinuma R., Evolving concepts in the pathology and computed tomography imaging of lung adenocarcinoma and bronchioloalveolar carcinoma. *J Clin Oncol* 23:3279-3287, 2005
9. Hamada C., Kodama K., Meta-analysis of post-operative adjuvant chemotherapy with Tegafur-Uracil in non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 23:4999-5006, 2005
10. Mogami H., et al. Inflammatory pseudotumor of the liver in a patient with early gastric cancer: CT-histopathological correlation *Jpn J Clin Oncol* 35(4):218-222, 2005
11. Mogami H., et al. Multiple Ground-Glass Opacity in Metastasis of Malignant Melanoma Diagnosed by Lung Biopsy *Ann Thorac Surg.* 79:1-4, 2005
12. Watanabe T., et al. Intentional limited resection for small peripheral lung cancer based on intraoperative pathologic exploration. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg* 53:29-35, 2005
13. Watanabe T., Limited resection for small peripheral lung cancer. *Lung Cancer.* 49:S59, 2005
14. Okada M., et al. Effect of tumor size on prognosis in non-small cell lung cancer: The role of segmentectomy as a type of lesser resection. *J Thorac Cardiovasc Surg* 129:87-93, 2005.
15. Okada M., et al. Border between N1 and N2 stations in lung carcinoma: Lessons from lymph node metastatic patterns of lower lobe tumors. *J Thorac Cardiovasc Surg* 129:825-830, 2005
16. Okada M., et al. Hybrid surgical approach of video-assisted minithoracotomy for lung cancer -Significance of direct visualization on quality of surgery- *CHEST* 128:2696-2701, 2005

日本語論文

1. 宮下和人、大松広伸、他. 胸部X線CT像における小結節像からの炎症性小結節の自動認識の一手法. Med Imag Tech 23:161-171、2005
2. 大松広伸、結節影を示す画像. 呼吸器ケア 3: 587-592、2005
3. 橋爪敏彦、山田耕三、他. 径 15mm以下肺腺癌の臨床像、画像所見、病理所見および予後の対比. 肺癌 45:311-317、2005
4. 中里顕英、山田耕三、他. 非小細胞肺がんの化学療法-標準治療と最近の動向. 医学の歩み 215:415-419、2005
5. 近藤哲郎、森 清志、CTで発見された末梢小型肺病変への対処. 肺癌-内科医に必要な最新基礎知識. 内科 95 (1) :113-116、2005
6. 萩原芳弘、森 清志、マルチスライス CT による肺癌検診の撮影条件、読影方法、情報管理について-住民検診-. 胸部 CT 検診 12(3): 273-278、2005
7. 森 清志、肺野腫瘍性病変の発見のコツと読影のポイント. 呼吸器診療のコツと落とし穴 -びまん性肺疾患・肺腫瘍-. 中山書店(3) 83-85、2005
8. 森 清志、肺野腫瘍性病変の診断の手順. 呼吸器診療のコツと落とし穴 -びまん性肺疾患・肺腫瘍-. 中山書店(3) 80-82、2005
9. 菅原真人、柿沼龍太郎、マルチスライスCTによる肺癌検診の撮影条件、読影方法、情報の管理について -当施設における撮影方法・読影方法・データ管理-. 胸部CT検診 12(3): 279-283、2005
10. 柿沼龍太郎、特集・癌検診の現状と問題点 Low-dose helical CTによる肺癌検診. 成人病と生活習慣病 35(5): 495-500、2005
11. 柿沼龍太郎、肺癌の画像診断法:最近の展開 肺癌のCT画像診断におけるコンピュータ診断支援システムの現状と展望. 日本胸部臨床 65(1): 47-55、2006
12. 柿沼龍太郎、III. 診断の進歩 10. 低線量CTによる肺癌検診のガイドライン. Annual Review 呼吸器 185-192、中外医学社、2006
13. 山下真一、EBMに基づく高齢者肺癌外科治療 ガイドライン作成の試み. 胸部外科 58(5):371-375、2005
13. 渡辺健寛、他. 異時性肺多発癌に対する手術成績. 肺癌 45: 235-239、2005
13. 近藤哲郎、他. 3D ワークステーションによる肺結節の経時的な体積増大の評価、胸部 CT 検診 12(3):311-323、2005