

筑波大学

博士（医学）学位論文

早期肺腺癌における 3次元平均 CT 値と  
病理学的悪性度の比較検討

2 0 1 9

筑波大学大学院博士課程人間総合科学研究科

北沢 伸祐

# 目次

第1章 序論	1
1-1. 原発性肺癌の疫学	1
1-2. 原発性肺癌の検査	2
1-3. 非小細胞肺癌の外科治療	3
1-4. 早期肺癌の病理検査における定義	4
1-5. 早期肺癌の画像検査における定義	6
1-6. 問題点	7
第2章 本研究の目的	9
2-1. 仮説	9
2-2. 目的	10
第3章 対象と方法	11
3-1. 対象包含基準	11
3-2. 治療対象基準	12
3-3. CT 撮像プロトコール	13
3-4. FDG-PET 撮像プロトコール	14
3-5. 3次元画像解析	14
3-6. 統計解析	15

第4章 結果	16
4-1. 臨床病理学的因子	16
4-2. 単変量解析	16
4-3. 多変量解析	17
4-4. ROC 曲線によるカットオフ値の算出	18
第5章 考察	19
5-1. 早期肺癌における画像評価の変遷	19
5-2. CT 値の2次元解析と病理所見	20
5-3. 肺癌診断における FDG-PET の有用性	2
	1
5-4. 肺癌の悪性度と腫瘍倍加時間	23
5-5. 肺癌悪性度診断における3次元平均 CT 値	24
5-6. 今後の可能性	27
5-7. Limitation	29
第6章 総括	32
引用文献	33
図表	42
謝辞	56
学会発表	57

参考論文 .....58

## 略号

GGN : Ground glass nodule

BAC : Bronchioloalveolar carcinoma

PRE : Preinvasive lesions

AAH : Atypical adenomatous hyperplasia

AIS : Adenocarcinoma in situ

MIA : Minimally invasive adenocarcinoma

FDG-PET : Fluorodeoxyglucose – positron emission tomography

SUV : Standardized uptake value

HU : Hounsfield unit

IASLC : International Association for the Study of Lung Cancer

ATS : American Thoracic Society

ERS : European Respiratory Society

UICC : Union for International Cancer Control

CEA : Carcinoembryonic antigen

# 第1章 序論

## 1-1. 原発性肺癌の疫学

原発性肺癌は世界的に死亡率、罹患率ともに高い悪性上皮性腫瘍であり、年間130万人の腫瘍死を来している。日本における肺癌による死亡者数は7万人を超え、癌死の第1位である[1]。喫煙が肺癌の最も重要な原因であり、喫煙量に比例して肺癌のリスクは高くなる。その他の危険因子としては慢性閉塞性肺疾患や間質性肺炎、じん肺症等の疾患、大気汚染、受動喫煙などが挙げられている[2]。肺癌に特徴的な臨床症状は無いが、咳嗽、血痰、発熱、体重減少、呼吸困難などの呼吸器症状がみられることもある。

原発性肺癌はその組織型から非小細胞肺癌と小細胞肺癌の2つに大別される。非小細胞肺癌はさらに腺癌、扁平上皮癌、大細胞癌に大きく分けることができ、非小細胞肺癌の大半は腺癌と扁平上皮癌である。日本における原発性肺癌の組織型別の割合は腺癌が約60%と最多であり、次に扁平上皮癌が続く。肺腺癌は男性の肺癌全体の40%、女性の肺癌全体の70%程度を占めるとされている。肺扁平上皮癌は中枢に病巣を作ることが多く、喫煙との関連が指摘されている一方で、肺腺癌は肺末梢に見つかることが多く、さらに喫煙との関連は少ないとされている[3]。

## 1-2. 原発性肺癌の検査

胸部レントゲン検査が最初に行われ、その検出感度は 60 - 80%程度とされている。ただし小型の肺癌においては診断能が高くはないため、特に肺癌の危険因子を有する症例では胸部 CT 検査が行われる。胸部 CT 検査は肺癌を検出する診断法として有用であり、その検出感度は 90%程度、特異度は 70%程度とされている [4]。近年、解像度の高い低線量肺癌 CT 検診の普及により、小型の病変やコントラストの低い病変が発見される機会が増加している。すなわち早期小型肺癌の発見割合が増加してきている。

肺癌の診断の他に、その悪性度予測についても画像診断が果たす役割は大きい。Positron Emission Tomography (PET: 陽電子放出断層撮影) は核医学検査の一種であり、Fluorodeoxyglucose (FDG) などの放射性同位元素を経静脈投与した後に画像化する検査である。肺癌のブドウ糖代謝はその悪性度と相関があるため、FDGの集積程度によって生物学的悪性度を評価することができ、治療方針決定の一助となる [5-7]。

上記画像診断にて肺癌が疑われた際には組織学的な診断を進める。組織採取の手段として広く用いられているのは気管支鏡を用いた生検であり、その他に胸膜下の病変に対してはCTガイド下生検も行われる。いずれの検査もその診断精度は完全ではなく、治療前に組織学的な診断を得ることができな



い症例も存在する。さらに生検検体は病変の一部のみを用いた評価になるため、腫瘍全体の特性を反映することができないという問題点もある [8]。

### 1-3. 非小細胞肺癌の外科治療

臨床病期I-II期の非小細胞肺癌に対する標準治療は外科治療である [9]。従来は後側方開胸、肋骨床開胸などの肋骨切除を伴う開胸術が中心であったが、近年は胸腔鏡を用いた低侵襲手術が主流となっている。さらに日本では2018年に手術支援ロボット (Intuitive Surgical, da Vinci Surgical System) を用いたロボット支援下肺切除術が保険収載され、その低侵襲性と有用性が報告されている [10-12]。

切除様式としては一側肺全摘術、肺葉切除術 (2葉含む)、肺区域切除術、肺部分切除術の4種類に大別することができる。現在の原発性肺癌に対する標準手術様式は原発巣を含む肺葉切除と所属リンパ節の郭清である。これは肺葉切除が肺区域切除や肺部分切除などの縮小手術と比較して5年生存率が高く再発率が低いという1995年に報告されたLung Cancer Study Groupによる無作為化臨床試験に基づいている [13]。同試験では最大腫瘍径30mm以下の肺癌が対象とされているが腫瘍濃度に関しては検討が行われておらず、早期、小型症例の割合が低いことがLimitationである。

先に述べた通り、CT検診の普及や精度向上により、すりガラス陰影主体の早期肺腺癌が発見される頻度が増加しており、早期肺腺癌に対しては縮小手術にても肺葉切除と比較して根治性が非劣勢とする可能性が示唆されている [14, 15]。現在、早期小型肺癌に対する標準術式（肺葉切除）と縮小手術の治療成績を比較する前向きランダム化臨床試験が行われている（JCOG 0802 / WJOG 4607L；肺野末梢小型非小細胞肺癌に対する肺葉切除と縮小切除(区域切除)の第Ⅲ相試験）（図 1）。

#### 1-4. 早期肺癌の病理検査における定義

Noguchiらは小型肺腺癌を病理学的に分類し予後との関連を見出したことから、野口分類が広く用いられている（図 2）。野口分類では20 mm以下の肺腺癌をヘマトキシリン-エオジン染色にて腫瘍の増殖形態と間質の性状によりA - Fの6種類に分類した。野口分類のType Aはいわゆる限局型の細気管支肺胞上皮癌（LBAC：localized bronchioloalveolar carcinoma）であり、Type BはLBACに肺胞構造の虚脱が加わったものである。Type AおよびType Bはその5年生存率は100%であり、予後良好な病変である [16]。

2011年にInternational Association for the Study of Lung Cancer（IASLC）、American Thoracic Surgery（ATS）、European Respiratory Society（ERS）が合

同で新たな肺腺癌の分類を提唱した（図 3）。

同分類の主な特徴は肺腺癌が非浸潤癌と浸潤癌の2つに明確化された点にある。即ち、肺腺癌は前浸潤性病変（PRE：Preinvasive lesions）、微少浸潤性腺癌（MIA：Minimally invasive adenocarcinoma）、浸潤性腺癌（IV：Invasive adenocarcinoma）の3つに分けることができる。前浸潤性病変は異型腺腫様過形成（AAH：Atypical adenomatous hyperplasia）と上皮内腺癌（AIS：Adenocarcinoma in situ）が含まれ、最大径30mm以下の病変で既存の肺胞構造を破壊せずに正常の2型肺胞上皮を置換しながら増殖（肺胞上皮置換性増殖）し、間質・血管・胸膜への浸潤を認めない。微少浸潤性腺癌は同じく最大径30mm以下の病変かつ肺胞上皮置換性の増殖を示す中に5mm以下の浸潤部位を認めるものと定義される。浸潤癌は置換性増殖優位型、腺房性増殖優位型、乳頭状増殖優位型、微少乳頭状増殖優位型、（粘液産生）充実性増殖優位型の5亜型に分けられ、最も優位な組織亜型で分類される [17]。

IASLC/ATS/ERS分類では、野口分類におけるType AおよびType Bが前浸潤性病変にあたり、野口分類におけるType C'は微少浸潤性腺癌にあたりと考えられる。前浸潤性病変および微少浸潤性腺癌は切除後の5年生存率が100%という結果が確認され、その良好な予後から病理学的非浸潤癌と表現される。さらに同病変は縮小手術にてもその根治性が肺葉切除と比較して非

劣勢である可能性が示唆されており [18-20]、そのような縮小手術は積極的縮小手術と呼称される。

## 1-5. 早期肺癌の画像検査における定義

肺結節は最大径30mm以下の円形あるいは病変の辺縁が不整な吸収値上昇領域と定義される。30mmを超える同様の孤立性病変は肺腫瘍と呼称される。胸部薄切CTを実施し、病変の性状により、均一なすりガラス型結節 (Pure GGN : ground-glass nodule)、すりガラス領域以外に一部軟部組織吸収を含む部分充実型結節 (Part-solid GGN)、軟部組織吸収値のみで構成される充実型結節 (Solid nodule) の3つに分類される (図 4)。すりガラス領域とは薄切CTにおいて認められる所見であり、その内部に肺血管陰影や気管支の辺縁を認める淡い吸収値領域と定義されている [21]。

胸部CTにおけるすりガラス領域は病理学的な肺胞上皮置換性増殖を反映しているとされ、低悪性度の腺癌である可能性を示唆する所見である (図 5)。したがって、すりガラス成分を有するPure GGNおよびPart-solid GGNは早期肺癌である可能性が高く、その中でも一定の条件を満たすものを画像的非浸潤癌と定義され、積極的縮小手術にても良好な予後が期待できると報告されている [22-24]。画像的非浸潤癌の定義については全国的なコンセンサ

スが存在しないのが実情であるが、JCOG 0802 / WJOG 4607Lにおける画像的非浸潤癌は最大腫瘍径20mm 以下、最大割面における充実成分径/最大腫瘍径 $>0.5$ により定義された。

## 1-6. 問題点

上記の通り、画像的非浸潤癌の定義は確定しておらず、積極的縮小手術の適応は各施設で異なる現状がある。画像的非浸潤癌との術前評価のもとに縮小手術を施行し、病理学的浸潤癌であった場合が問題となる。病理学的浸潤癌では縮小手術では根治性が保障されないため、追加肺葉切除を行うことが望ましい。しかし2回目の手術では初回手術の影響（胸腔内の癒着など）により手術リスクは高まり、時に開胸創も大きくなることから侵襲は高くなる。したがって、画像的非浸潤癌と病理学的非浸潤癌が一致することが望ましいが、その診断能は十分ではないのが現状である。

CTによる画像的非浸潤癌の評価指標としては最大径や充実成分径の他に腫瘍倍加時間やFDG-PETにおけるSUV値などが報告されている [25-28]。

しかしこれら既存の指標はCTにおける最大割面のみを用いた2次元の評価であり、立体的に不整形を呈することが多い肺腺癌においては評価が不十分となる可能性が否定できない。近年の画像解析技術の進歩により3次元立体

画像を抽出することが可能となった現在、腫瘍評価を3次元で行うことによりさらに正確な解析を行える可能性がある。

## 第2章 本研究の目的

### 2-1. 仮説

前述の通り、画像的非浸潤癌と病理学的非浸潤癌の一致率が満足できるものではない理由の1つとして、画像診断における評価が2次元によるものであることが原因であると考えられる。3次元の解析が実現できればさらに正確な診断指標が得られる可能性が示唆される。

さらに近年、腫瘍の大きさに加えて濃度が悪性度および予後との関連が高いと報告されている。CT画像の濃度はHounsfield Unit (HU) ;CT値として定量化され2次元CTにおけるCT値と肺癌の生物学的悪性度は相関関係にある可能性が示唆されており [29,30]、これはCT画像における腫瘍の濃度上昇領域は病理学的な線維化や膠原線維の増生等の浸潤所見を反映している、という考え方に基づいている。実際に、UICC (Union for International Cancer Control) TNM分類第8版よりT (腫瘍) 因子の指標として最大腫瘍径ではなく充実成分最大径が採用されている。

以上を踏まえ、腫瘍を3次元に立体構成しその内部濃度を定量的に評価することにより正確な悪性度評価を行うことができ、病理学的浸潤癌との一致率も向上する、と仮説を立てた。

## 2-2. 目的

今回、不整形を呈する早期小型肺腺癌を3次元画像解析ソフトを用いて立体的に描出し、腫瘍濃度を3次元CT値として定量化する。既存の画像診断指標として用いられている最大腫瘍径、FDG-PETにおけるSUVmax値、2次元CT値と診断能を比較することにより、早期小型肺腺癌の悪性度診断における3次元CT値の有用性の検討を行う。治療前に小型肺癌の正確な悪性度診断が可能になれば、積極的縮小手術の適応決定に寄与することが期待される。



## 第3章 対象と方法

### 3-1. 対象包含基準

2010年から2016年の期間で、原発性肺癌に対して手術（肺葉切除術、肺区域切除術、肺部分切除術のいずれか）を施行した症例を対象とした。画像情報と病理検査結果を正確に対比するためには両者の間に時間的な差が小さいことが望ましいと考えられ、手術施行2か月以内に胸部薄切造影CTを撮像されていることを条件とした。さらにCT画像にてすりガラス成分を含まない病変（充実成分のみで構成される病変）は早期肺癌である可能性は極めて低く、一般的に積極的縮小手術の適応とはならないため対象から除外し、Pure GGNとPart-Solid GGNの2つを解析対象とした。腫瘍径の上限はCT画像における最大1割面で20mm以下と設定した。その他の包括基準としてはJCOG 0802 / WJOG 4607Lに基づき、次の条件を満足する症例とした。

- ・ 20歳以上である
- ・ 腫瘍の内部に石灰化を伴わない
- ・ 開胸手術の既往がない

- ・他のがん種に対する治療も含めて化学療法と放射線治療のいずれも既往がない（ホルモン療法については治療歴がある場合、現在治療中の場合いずれも適格とする）
- ・肺葉切除可能と判断される
- ・ Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status（ECOG PS）が0、1のいずれかである
- ・悪性胸水、胸膜播種が存在しない
- ・リンパ節転移が認められない

### 3-2. 治療対象基準

本研究で対象とする最大腫瘍径20mm以下のPure GGNまたはPart-Solid GGNは一般に低悪性度病変として分類され、その良好な予後から治療対象とならずに経過観察の対象とされる症例が存在する。これらの病変の手術適応については日本CT検診学会の「低線量CTによる肺がん検診の肺結節の判定基準と経過観察の考え方」に則り、手術施行の是非を判定した [31]。即ち、Pure GGNにおいては、発見時に最大腫瘍径が15mm以上の場合には3か月後に薄切CTを再検し不変（又は増大）の場合は確定診断（手術）を行う。最大腫瘍径が15mm未満の場合は3か月後、12か月後、24か月後と経過

観察を行い、2mm以上の増大または内部の濃度上昇を認めた場合は確定診断（手術）を行う。Part-Solid GGNにおいては、発見時に最大腫瘍径が15mm以上の場合は確定診断（手術）を行う。最大腫瘍径が15mm未満の場合は、充実成分の最大径が肺野条件で5mmを超える場合は確定診断（手術）を行い、反対に充実成分の最大径が5mm以下の場合は経過観察を原則とする。経過観察中に結節全体または充実成分の2mm以上の増大を認めた場合は確定診断（手術）を行う。尚、上記基準を満たさないが患者本人が確定診断（手術）を希望し手術適応とした症例も対象とした。

### 3-3. CT 撮像プロトコール

撮像機器は64列または256列マルチスライスCT (Brilliance 64, Brilliance iCT 256; Philips, Eindhoven, Netherlands) を用いて、スライス厚は精細な評価に耐えうるように1mm または 2mm とした。

主な撮影条件は下記の通りである。

- ・管電圧：120 kilovoltage peak
- ・管電流：180 – 280 milliampere-seconds
- ・ビームピッチ：0.515、0.758
- ・解像度：512 × 512ピクセル

肺野条件はウィンドウレベル -700 HU - -500 HU、ウィンドウ幅 1000 HU - 2000 HU。縦隔条件はウィンドウレベル 20 HU - 60 HU、ウィンドウ幅 350HU - 600 HU と設定した。

### 3-4. FDG-PET 撮像プロトコール

18F- Fluorodeoxyglucose 2.0 - 5.0 MBq/kg を経静脈投与し、60 分後（早期像）および 120 分後（遅延像）の計2回撮像を行った。遅延像において、単位体重あたりの投与量に対する集積比であるSUVの最大値（SUVmax値）を算出した。

### 3-5. 3次元画像解析

3次元画像解析ソフト（SYNAPSE VINCENT® V3.0、富士フィルムメディカル社製）を利用して肺結節の立体評価を行った。上記プロトコールにて撮像したCTデータを同ソフトに転送し、肺結節をモニター画面上で選択することにより周囲肺実質とのコントラストを反映し半自動的に腫瘍が立体描出され体積の測定が可能になる（図 6-1）。腫瘍内部に血管が走行することがあり、同領域も濃度上昇領域として認識されてしまうため手動操作による除去が必要になる（図 6-2）。ボクセル毎のCT値が Hounsfield Unit 値で

表すことができるため、各ボクセルにおけるCT値の総和を腫瘍体積により除することにより腫瘍の3次元平均CT値を得ることができる(図7)。同様の操作で、腫瘍の最大断面にて、各ピクセルにおけるCT値の総和をその面積で除することにより2次元平均CT値を算出した。

### 3-6. 統計解析

IASLC/ATS/ERS分類に基づき前浸潤性病変と微小浸潤性腺癌を病理学的非浸潤癌として、浸潤性腺癌を病理学的浸潤癌と定義し、症例を非浸潤癌と浸潤癌の2群に区別した。最大腫瘍径、PET-CTにおけるSUVmax値、2次元平均CT値、3次元平均CT値と病理学的浸潤性との対比検討を行った。統計解析はSPSS statistics version 25.0を用いて、比較については $\chi^2$ 検定・t検定・Mann-WhitneyのU検定による単変量解析、ロジスティック回帰分析による多変量解析により後方視的に検討した。またROC曲線を作成しAUCを算出することにより各画像検査の診断能を比較した。

## 第4章 結果

### 4-1. 臨床病理学的因子

2010-2016年の肺癌手術症例が721例、そのうち最大径20mm以下の腺癌が138例、さらにすりガラス成分を含む96例を解析対象とした(図8)。臨床検討項目とその内訳は次の通りである(図9)。全対象：96例、年齢：67 ± 9.2才(35-87)、男性：26例(27%)、女性：70例(73%)、喫煙指数400以上の喫煙歴のある例：32例(33%)、肺葉切除：49例(51%)、縮小手術(肺区域切除または肺部分切除)：47例(49%)、CT撮像から手術までの日数：16 ± 14日、血清CEA値：2.3 ± 1.3 ng/ml、最大腫瘍径：15.3 ± 3.4 mm、FDG-PETにおけるSUVmax値：1.63 ± 1.0、2次元平均CT値：-429 ± 164 HU、3次元平均CT値：-444 ± 168 HU、病理学的浸潤癌：30例(31%)、病理学的非浸潤癌：66例(69%)。

### 4-2. 単変量解析

次に病理組織検査の結果より対象を非浸潤癌、浸潤癌の2群に分け、各々の臨床病理学的因子の比較を行った(図10-1,10-2)。非浸潤癌は66例、年齢：67 ± 9.1才、男性：21例(32%)、女性：45例(68%)、喫煙指数400

以上の喫煙歴のある例：25例（38%）、血清CEA値：2.29 ± 1.31 ng/ml、最大腫瘍径：14.8 ± 3.3 mm、FDG-PETにおけるSUVmax値：1.35 ± 0.77、2次元平均CT値：-486 ± 148 HU、3次元平均CT値：-506 ± 152 HU。浸潤癌は30例、年齢：67 ± 9.8才、男性：5例（17%）、女性：25例（83%）、喫煙指数400以上の喫煙歴のある例：7例（23%）、血清CEA値：2.18 ± 1.30 ng/ml、最大腫瘍径：16.5 ± 3.2 mm、FDG-PETにおけるSUVmax値：2.21 ± 1.21、2次元平均CT値：-306 ± 126 HU、3次元平均CT値：-307 ± 114 HU。浸潤癌予測に関する単変量解析では最大腫瘍径（ $P=0.025$ ）、SUV値（ $P<0.01$ ）、2次元平均CT値（ $P<0.01$ ）、3次元平均CT値（ $P<0.01$ ）が有意であった。

### 4-3. 多変量解析

単変量解析にて有意であった4つの臨床項目（最大腫瘍径、SUVmax値、2次元平均CT値、3次元平均CT値）のうち、多重共線性を回避するために2次元平均CT値を検討項目から除外し、最大腫瘍径、SUVmax値、3次元平均CT値の3つを説明変数として、病理学的非浸潤癌または浸潤癌を目的変数としてロジスティック回帰モデルにより多変量解析を行った（図 11）。SUVmax値（OR：1.62,  $P=0.04$ ）、3次元平均CT値（OR：1.01,  $P<0.01$ ）が病理学

的浸潤を予測する有意な因子であった。

#### 4-4. ROC曲線によるカットオフ値の抽出

SUVmax値、2次元平均CT値、3次元平均CT値の3つの因子において、AUC (Area under the curve) による診断能の比較、さらにカットオフ値による臨床応用を目的としてROC曲線を用いた解析を行った (図 12)。

算出されたAUCはSUV値 : 0.765 (感度 : 0.885、特異度 : 0.566)、2次元平均CT値 : 0.810 (感度 : 0.967、特異度 : 0.576)、3次元平均CT値 : 0.838 (感度 : 0.967、特異度 : 0.591) と3次元平均CT値の診断能が最も高い結果となった。3次元CT値におけるROC曲線により求められたカットオフ値は-489 HUであった。

今回の96例の解析において、3次元平均CT値が-489 HUより低い症例で病理学的浸潤癌であった症例は1例のみ認められた。同症例は最大腫瘍径12 mm、病理学的浸潤径6 mmの置換型腺癌であった (図 13)。



## 第5章 考察

### 5-1. 早期肺腺癌における画像評価の変遷

IASLC/ATS/ERS分類における前浸潤性病変および微小浸潤性腺癌は病  
理学的に肺胞上皮置換性増殖を示す病変であり切除後の予後は良好であ  
る。その生物学的悪性度の低さから、従来から標準とされてきた肺葉切除  
ではなく、肺機能を温存した肺区域切除や肺部分切除の適応とされるよ  
うになってきている。治療前に肺癌の悪性度評価を行うにあたっては画像  
診断が重要であり、画像診断技術の進歩により様々な画像的評価指標が報  
告されている。

悪性上皮性腫瘍の病期診断ではTNM分類が広く用いられているが、本  
研究で対象としている腫瘍径20mm以下のすりガラス陰影を含む早期肺癌  
はリンパ節転移や遠隔転移の頻度は極めて少ないため、T因子の評価が重  
要となる。UICC TNM分類 第7版以前ではT因子の評価は最大腫瘍径によ  
って行われていた。2016年まで適用されていたTNM分類 第7版では最大  
腫瘍径20mm未満がT1a、最大腫瘍径20mm以上30mm以下がT1bと定義さ  
れ、腫瘍濃度については無関係であった。一方で、2017年より適用された  
TNM分類 第8版ではT因子の測定条件は充実成分の最大径が適用されてお

り、充実成分径10 mm以下がT1a、11 mm以上20 mm以下がT1b、21 mm以上30 mm以下がT1cと定義し、前版と比較して大きく変化しかつ細分化されている。このように充実成分の割合は予後との関連を認めていることから、肺癌画像診断における濃度評価の重要性は増加してきている[32]。

## 5-2. CT値の2次元解析と病理所見

高分解能の薄切CT画像により肺結節の精細な画像が得られるようになり、小型肺結節の質的診断が可能となっている。肺結節による濃度上昇領域は肺胞の虚脱あるいは肺胞構築を破壊して腫瘍細胞が増殖する病理所見を反映している。

胸部CTにおける濃度の定量的指標としてHU値がある。薄切CTにてすりガラス成分を有する肺結節におけるCT値を用いた悪性度評価は過去にも報告されており、最大断面におけるCT値と病理学的悪性度との間には相関があるとされている。Tamuraらは最大径20 mm以下のPure GGN 63例の解析を行っており、増大または内部濃度上昇を認めた群（Growth group）29例と認めなかった群（Stable group）34例の2群に分け、各群における2次元平均CT値の比較を行った。Growth groupにおける2次元平均CT値は-634.9

± 15.3 HU、Stable groupにおける2次元平均CT値は-712.1 ± 14.1 HUであり、Growth groupの方が有意に2次元平均CT値が高い結果が得られた ( $P = 0.0007$ )。Pure GGNにおいて2次元平均CT値が高いほど増大傾向を示す可能性が高いと結論付けている [33]。Kitamiらは本研究と同様の対象設定、即ち最大腫瘍径20 mm以下のPure GGNまたはPart-solid GGN 44例において2次元平均CT値と野口分類を用いた病理学的悪性度との比較検討を行っている。野口分類Type Aの2次元平均CT値は-544 ± 179 HU、Type Bの2次元平均CT値は-496 ± 147 HU、Type AとType Bを除く浸潤性腺癌の2次元平均CT値は-371 ± 142 HUであり、野口分類による腺癌の病理学悪性度と2次元平均CT値との相関を証明した。同報告では最大径10 mm以下かつ2次元平均CT値は全て前浸潤性病変であるとしている [34]。Nomoriらは異型腺腫様過形成9例と細気管支肺胞上皮癌8例の平面ヒストグラム解析を行い、細気管支肺胞上皮癌における平均CT値とCT値のピーク値は異型腺腫様過形成の症例と比較して低くなる結果を報告している [35]。

### 5-3. 肺癌診断におけるFDG-PETの有用性

FDG-PETも同様に良悪性の判別および悪性度診断の検査において重要な

役割を果たしている。肺癌の悪性度はFDGの集積を定量的に表した SUVmax値で評価されることが多いが、良悪性鑑別に対するFDG-PETの正診率は胸部レントゲン、胸部CTと比較して優位な傾向が認められている [36,37]。さらに非小細胞肺癌におけるFDG-PETにおける集積の程度はその生物学的悪性度との間に相関があるとされており、また術後の再発率にも影響するため、SUVmax値はしばしば縮小手術の適応決定に参考とされる [38,39]。

Okadaらによる臨床病期 I A期肺腺癌手術502症例の解析では、SUVmax値が2.5未満の症例では有意に血管侵襲・リンパ管浸潤・リンパ節転移・再発率が低いと結論付けている [40]。Mutoらは肺腺癌手術354例のSUVmax値とリンパ節転移の相関を解析し、SUVmax値とリンパ節転移には有意な相関があり、SUVmax値が1.0未満の肺腺癌においてはリンパ節郭清の省略も考慮すべきと提唱している [41]。Gouldらの肺腺癌症例における40のメタアナリシスではSUVmax値と腫瘍の悪性度は相関関係にあるとする一方で、10 mm以下の前浸潤性病変や微小浸潤癌においてはPET-CT検査の感度は高くは無く、特にすりガラス成分主体の病変ではFDG集積が弱く検出されないことがあると報告している [42]。

これらを受けて当院にて 2010 年～2013 年に手術を施行した肺腺癌 110

症例について、術前の PET-CT における SUVmax と病理組織所見との比較検討を行った（第 31 回日本呼吸器外科学会総会にて報告）。尚、同解析ではすりガラス成分の有無は問わず、腫瘍径 30 mm 以下の病変を解析対象とした。原発巣の SUVmax 値は前浸潤性病変（8 例）で  $0.88 \pm 0.60$  (0.65 - 2.36)、微小浸潤癌（25 例）で  $1.14 \pm 1.30$  (0.63 - 7.33)、浸潤癌（77 例）で  $3.30 \pm 2.85$  (0.74 - 11.38) という結果が得られ、SUVmax 値と病理学的浸潤度の間には相関関係が認められた。さらに浸潤癌にて認められる所見である血管侵襲・リンパ管浸潤・胸膜浸潤・リンパ節転移のいずれかを有する群と有しない群の比較においては、前者の群の方が有意に SUV 値は高値であった。既報告と矛盾しない結果が得られ、SUVmax 値は良悪性度鑑別に有用であると評価し、本研究においても 3 次元平均 CT との検出感度の比較として採用している。

#### 5-4. 肺癌の悪性度と腫瘍倍加時間

腫瘍倍加時間は悪性上皮性腫瘍において生物学的悪性度や予後と関連する指標とされており、非小細胞肺癌においても同様である。Aoki らの報告ではすりガラス成分を有する肺腺癌は充実型の肺腺癌と比較して腫瘍倍加時間が長いと報告している [43]。肺腺癌における腫瘍倍加時間について検討

した過去の報告は、最大腫瘍径を用いた Schwartz の式により簡易的に計算された報告が殆どである [44]。先に述べた通り、肺腺癌の多くは不整形を呈するため、簡易式では正確な体積評価は不可能であり測定誤差が生じている。

腫瘍倍加時間に関して、当院にて 2013 年～2015 年に手術を施行した非小細胞肺癌 97 例において、3 次元画像解析ソフトにより腫瘍体積を立体的に計算し腫瘍倍加時間と肺癌の悪性度についても比較検討を行った（第 56 回日本肺癌学会学術集会にて報告）。手術前の異なる 2 時点で胸部 CT を撮像していることを条件とし、検査間日数と各時点における腫瘍体積から正確な腫瘍倍加時間を算出した（腫瘍倍加時間 = 検査間日数  $\times$   $\log_2 / \log$  (第 2 時体積/第 1 時体積))。腫瘍倍加時間は前浸潤性病変で 667 日、微小浸潤癌で 505 日、浸潤癌で 279 日という結果が得られた。当院の症例において 3 次元でより正確に算出した腫瘍倍加時間において、既報告と同様に悪性度との相関が認められた。ただし本研究で対象とした前浸潤性病変や微小浸潤性病変では腫瘍の増大速度が遅く、その最大径の変化が微少であるため腫瘍倍加時間の信頼性は高くないと評価し解析対象と設定することは控えた。

## 5-5. 肺癌悪性度診断における3次元平均CT値

本研究では CT 画像における腫瘍濃度と病理学的悪性度が相関関係にあるという事実を踏襲し、3次元画像解析ソフトを用いた立体評価により腫瘍全体の濃度を反映することができる3次元平均CTの有用性を検討することに新規性をおいた。悪性度予測における優位性を示すためには既存の画像指標と対比することが必要であり、最大腫瘍径、FDG-PETにおけるSUVmax値、そして2次元平均CT値と診断能を比較した。

本研究の対象症例は20mm以下のすりガラス成分を有する肺腺癌と設定した。その根拠としては下記の2点を挙げる。

- ① 最大径20mmを超える病変は低悪性度病変である可能性は低く、また肺区域切除や肺部分切除などの縮小手術を行った際には切除マージン（腫瘍辺縁と切除断端との距離）が十分に確保できないという制限が伴う。
- ② 本研究は3次元CT値を積極的縮小手術適応決定の臨床指標として用いられることを目的としており、すりガラス成分を含まない充実型結節は基本的には積極的縮小手術の適応とされない。

肺腺癌の悪性度予測において、単変量解析においてはいずれの画像指標も病理学的悪性度との相関が認められたが、多変量解析およびROC曲線による解析から3次元平均CT値が最も診断能が高い結果が得られた。この要因としては次の3点が主な理由として考えられる。

① 不整形を呈する肺腺癌においては最大断面のみを利用した 2 次元による評価には限界がある。3次元の解析は腫瘍全体の性質を反映できるため、より正確な評価を行える可能性がある。

② CT 値は腫瘍濃度を定量的に表すことができる指標であり、最大腫瘍径よりも腫瘍濃度に予後との関連について重点を置く TNM 分類 第 8 版の考え方と一致する。

③ 先に述べた通り、本研究にて対象としたすりガラス成分を有する肺腺癌においてはその低悪性度ゆえに PET における FDG の集積は弱いため、SUVmax 値の感度・特異度は浸潤性腺癌を対象とした場合と比較して十分ではない。

3次元平均 CT 値に関する ROC 曲線による解析では、-489 HU が病理学的非浸潤癌と浸潤癌を判別するカットオフ値として算出された。その感度は 0.967 と高く、術前の CT における 3次元解析にて-489 HU 以下の症例では縮小手術を考慮してもよいという臨床的示唆を与える。一方で特異度は 0.591 と満足できる結果ではなく、その要因としては次の 2 点が主な理由として考えられる。

① すりガラス成分を有する肺結節の濃度上昇においては、間質への腫瘍細



胞浸潤、浸潤に伴う反応性線維芽細胞の出現等の浸潤性変化を反映することが多いが、同時に癒痕性変化や肺胞虚脱などの良性変化においても濃度上昇領域として認識されてしまう。

- ② すりガラス領域の背景に血管の走行が認められる病変があり、手動操作により解析対象領域から可及的に除去しているが、径の小さい血管などは除去できずに低吸収領域として平均 CT 値の上昇に影響してしまっている可能性がある。

CT における濃度上昇領域について、その良悪性の鑑別を行えるようになることが今後の課題であると考えます。画像的非浸潤癌の定義は JCOG 0802 / WJOG 4607L の臨床試験では最大径 20mm 以下、充実成分径/最大腫瘍径のカットオフ値 0.5 のように 2 つの指標を満足するものと定義している。3 次元 CT 値においても濃度上昇領域が良性変化も反映してしまうという制限があるため、その他の指標（最大径や充実成分径、体積、腫瘍の形状など）と組み合わせることにより病理学的非浸潤癌を高い感度・特異度をもって鑑別できる判断基準の作成が望ましい。

## 5-6. 今後の可能性

前述の通り、画像的非浸潤癌の定義は未だ確立したものは無く、したがって縮小手術の適応決定は施設毎によって異なることが問題点である。その均霑化のためには病理所見をより正確に反映する画像解析の手法が確立されることが必要条件となる。画像解析技術の進歩が続く現在、3次元画像解析も可能となってきており、3次元平均CT値をはじめとしたより精度の高い画像評価指標が臨床応用されていくことが望まれる。

近年、すりガラス成分を有する小型肺癌の発見頻度は増加してきている。前述の通り、これらの早期小型肺癌は即刻の治療対象で無いことも多く、経過観察をされていることも珍しくはない。実臨床において望まれることは経過観察から治療（手術）に移るタイミングの指標である。本邦においてはCT検診ガイドラインに則りすりガラス結節の経過観察が行われているが、すりガラス結節の濃度上昇有無については主観的判断に基づくため読影者間格差が存在することは否定できない。CT値による濃度評価は腫瘍濃度を数値化することで客観的な評価が可能になり、今後3次元平均CT値が濃度上昇有無の判定指標、すなわち経過観察から治療に移るタイミングの指標として用いられる可能性を期待する。

3次元平均CT値の算出に多くの時間を要することは今後解決すべき課題である。臨床応用を検討する際には、その指標を得るための操作が簡潔で

あり迅速であること、さらに客観的であることが求められる。腫瘍描出からCT値のヒストグラムを作成し、その総和と体積から平均CT値を割り出す作業は煩雑であるため、さらなる簡略化が求められる。

早期肺癌の診断は最終的には人工知能（AI ; Artificial intelligence）に移行することが確実視されている。CT画像における病変の大きさや濃度、増大速度などを自動判定し悪性度を判別できるというものである。機械的に早期・非早期癌を判別できれば非常に客観性に富み、より適切な治療方針を提案することができると思われる。将来的なAI化を見据えた上で、多くの呼吸器領域の研究者が様々な手法で肺癌の画像検査と顕微鏡検査結果の比較検討を行っている。それら報告の蓄積が将来的なAI化の実現に寄与すると思われる。

## 5-7. Limitation

本研究にはいくつかの Limitation がある。第一に解析対象とした症例数が十分ではないことである。本研究では 20mm 以下の Pure GGN または Part-Solid GGN を対象としたが、特に Pure GGN については経過観察例が多く手術対象となる例が少ないため症例数の蓄積に難を要した。より結

果に客観性を持たせるためにはさらに解析症例数を増やした検討が必要である。

第二に 3次元画像解析における解析誤差が存在する可能性である。画像解析の最初の段階で行うことは腫瘍を 3次元的に描出する操作である。その際に CT 画像上で腫瘍の辺縁を辿る操作が必要であり背景肺とのコントラストが明瞭な病変では自動認識で描出が進むためその客観性は充分であるが、すりガラス成分主体の病変、特に Pure GGN では背景肺実質との境界が必ずしも明瞭ではないため、淡い病変においては時に立体描出が曖昧となってしまう可能性を含んでいる。腫瘍内部を走行する血管は除去操作を要するが、この過程は手動操作になるため同様に測定誤差が生じている可能性は否定できない。読影者間の再現性は考慮されておらず、複数読影者による一致率の確認や、各工程の自動化が望ましいと考えられる。また本研究では CT が 2 施設で撮像されているため撮像条件の均霑化が十分ではなく、造影剤の CT 値に与える影響も検証の余地がある。

第三に病理学的非浸潤癌予測の画像所見の診断能比較において充実成分径を検討項目として採用していない点である。UICC TNM 分類 第 8 版より T 因子に CT 上の最大断面における充実成分径が採用されており、3次元平均 CT 値の有用性をより強調するためには充実成分径との比較が望ま

しいと考えられる。本研究において充実成分径を解析対象から除外した理由は次の2点である。

① 解析対象内に Pure GGN（充実成分径が 0mm である）が多数含まれており、充実成分径を比較対象とするには症例数が十分では無かったため。

② Part-Solid GGN においては充実成分が島状に複数存在する病変も散見されるため、充実成分径の測定そのものに制限を伴う。

①に関しては症例数の蓄積により解決できる可能性がある。②は画像所見、病理所見ともに認められている課題であり、その評価法については今後とも検討を要する。尚、CT 値による評価では濃度上昇領域は遍く抽出することができるため、充実成分が点在している病変においても制限はないと評価している。

## 第6章 総括

3次元平均CT値は早期小型肺腺癌の浸潤性予測において既存の画像指標と比較して高い診断能を示した。今後、小型肺腺癌の発見頻度は増加することが予想され、その正確な診断と治療方針決定において参考にされるべき指標であると評価する。

3次元平均CT値算出の簡略化や読影者間の再現性向上が今後の課題である。そのためには自動化が望ましく、医工連携を通じた画像診断技術の開発が期待される。

## 引用文献

1. Cancer Information Services, National Cancer Center, Japan.
2. Malhorta J, Malvezzi M, Negri E, et al. Risk factors for lung cancer worldwide. *Eur Respir J*. 2016;48(3):889-902
3. Alberg AJ, Brock MV, Ford JG, et al. Epidemiology of lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd edition: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2013;143:e1S-e29S
4. 日本肺癌学会 EBM の手法による肺癌診療ガイドライン
5. Tsutani Y, Miyata Y, Nakayama H, et al. Prognostic significance of using solid versus whole tumor size on high-resolution computed tomography for predicting pathologic malignant grade of tumors in clinical stage IA lung adenocarcinoma: a multicenter study. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2012;143(3):607-12.

6. Lococo F, Galeone C, Formisano D, et al. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomographic scan in solid-type p-stage-I pulmonary adenocarcinomas: what can produce false-negative results?

Eur J Cardiothorac Surg. 2017;51(4):667-673.

7. Nakamura H, Saji H, Shinmyo T, et al. Close association of IASLC/ATS/ERS lung adenocarcinoma subtypes with glucose-uptake in positron emission tomography. Lung Cancer. 2015;87(1):28-33

8. 日本呼吸器内視鏡学会、気管支鏡テキスト 第3版

9. British Thoracic Society; Society of Cardiothoracic Surgeons of Great Britain and Ireland Working Party. BTS guidelines: guidelines on the selection of patients with lung cancer for surgery.

Thorax. 2001;56(2):89-108.

10. Rehmani S, Bhora F, Flores R. Robotic Lung Cancer Surgery: A Missed Opportunity and a Faulty Conclusion.

Ann Surg. 2018;267(2):e34.

11. Wei B, Eldaif SM, Cerfolio RJ. Robotic Lung Resection for Non-Small Cell Lung Cancer. Surg Oncol Clin N Am. 2016;25(3):515-31.



12. Park BJ, Melfi F, Mussi A, et al. Robotic lobectomy for non-small cell lung cancer (NSCLC): long-term oncologic results.

J Thorac Cardiovasc Surg. 2012;143(2):383-9

13. Ginsberg RJ, Rubinstein LV. Randomised trial of lobectomy versus limited resection for T1N0 non-small cell lung cancer. Lung Cancer Study Group.

Ann Thorac Surg. 1995;60:615-23.

14. Okada M, Tsutani Y, Ikeda T, et al. Radical hybrid video-assisted thoracic segmentectomy: long-term results of minimally invasive anatomical sublobar resection for treating lung cancer.

Interact CardioVasc Thorac Surg. 2012;14:5-11.

15. Whitson BA, Groth SS, Andrade RS, et al. Survival after lobectomy versus segmentectomy for stage I non-small cell lung cancer: a population-based analysis.

Ann Thorac Surg. 2011;92:1943-50.

16. Noguchi M, Morikawa A, Kawasaki M, et al. Small adenocarcinoma of the lung. Histologic characteristics and prognosis. Cancer 1995;75:2844-52.

17. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, et al. International association for the study of lung cancer/american thoracic society/european respiratory society international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma. *J Thorac Oncol.* 2011;6:244-85.
18. Yano M, Yoshida J, Koike T, et al. Survival of 1737 lobectomy-tolerable patients who underwent limited resection for cStage IA non-small-cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2015;47(1):135-42.
19. El-Sherif A, Gooding WE, Santos R, et al. Outcomes of sublobar resection versus lobectomy for stage I non-small cell lung cancer: a 13-year analysis. *Ann Thorac Surg.* 2006;82(2):408-15
20. Dong S, Roberts SA, Chen S, et al. Survival after lobectomy versus sublobar resection in elderly with stage I NSCLC: a meta-analysis. *BMC Surg.* 2019;19(1):38.
21. Kodama K, Higashiyama M, Yokouchi H, et al. Prognostic value of ground-glass opacity found in small lung adenocarcinoma on high-resolution CT scanning. *Lung Cancer* 2001;33:17-25.

22. Sakurai H, Dobashi Y, Mizutani E, et al. Bronchioloalveolar carcinoma of the lung 3 centimeters or less in diameter: a prognostic assessment.

Ann Thorac Surg. 2004;78:1728-33.

23. Koike T, Togashi K, Shirato T, et al. Limited resection for noninvasive bronchioloalveolar carcinoma diagnosed by intraoperative pathologic examination. Ann Thorac Surg. 2009;88:1106-11.

24. Matsuguma H, Nakahara R, Anraku M, 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 Cardiothorac Surg. 2004;25:1102-6.

25. Aoki T, Nakata H, Watanabe H, et al. Evolution of peripheral lung adenocarcinomas: CT findings correlated with histology and tumor doubling time. AJR Am J Roentgenol. 2000;174:763-8.

26. Huang TW, Hsieh CM, Chang H, et al. Standard uptake value of positron emission tomography in clinical stage I lung cancer: clinical application and pathological correlation. Eur J Cardiothorac Surg. 2012;41:869-73.

27. Berghmans T, Dusart M, Paesmans M, et al. Primary tumor standardized uptake value (SUVmax) measured on fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET) is of prognostic value for survival in non-small cell lung cancer (NSCLC): a systematic review and meta-analysis (MA) by the European Lung Cancer Working Party for the IASLC Lung Cancer Staging Project. *J Thorac Oncol.* 2008;3:6-12.

28. Miyata Y, Tsutani Y, Okada M. Use of high-resolution computed tomography and positron emission tomography/computed tomography in the management of stage IA adenocarcinoma.

*Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 2012;24(4):267-74.

29. Kitami A, Sano F, Hayashi S, et al. Correlation between histological invasiveness and the computed tomography value in pure ground-glass nodules. *Surg Today.* 2016;46(5):593-8.

30. Mao H, Labh K, Han F, et al. Diagnosis of the invasiveness of lung adenocarcinoma manifesting as ground glass opacities on high-resolution computed tomography. *Thorac Cancer.* 2016;7(1):129-35.

31. 日本 CT 検診学会、肺がん CT 検診ガイドライン、低線量 CT による肺癌検診、低線量マルチスライス CT による肺癌検診：肺結節の判定と経過観察図 2017 年 10 月

32. Travis WD, Asamura H, Bankier AA, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Coding T Categories for Subsolid Nodules and Assessment of Tumor Size in Part-Solid Tumors in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification of Lung Cancer.

J Thorac Oncol 2016;11:1204-23.

33. Tamura M, Shimizu Y, Yamamoto T, Yoshikawa J, Hashizume Y. Predictive value of one-dimensional mean computed tomography value of ground-glass opacity on high-resolution images for the possibility of future change. J Thorac Oncol 2014;9:469-72

34. Kitami A, Kamio Y, Hayashi S, et al. One-dimensional mean computed tomography value evaluation of ground-glass opacity on high-resolution images. Gen Thorac Cardiovasc Surg 2012;60:425-30.

35. Nomori H, Ohtsuka T, Naruke T, et al. Differentiating between atypical adenomatous hyperplasia and bronchioloalveolar carcinoma using the computed tomography number histogram. *Ann Thorac Surg* 2003;76:867-71.
36. Cronin P, Dwamena BA, Kelly AM, et al. Solitary pulmonary nodules and masses: a meta-analysis of the diagnostic utility of alternative imaging tests. *Eur Radiol*. 2008; 18(9): 1840-56.
37. Cronin P, Dwamena BA, Kelly AM, et al. Solitary pulmonary nodules: meta-analytic comparison of cross-sectional imaging modalities for diagnosis of malignancy. *Radiology*. 2008;246(3): 772-82.
38. Nitadori J, Bograd AJ, Morales EA, et al. Preoperative consolidation-to-tumor ratio and SUVmax stratify the risk of recurrence in patients undergoing limited resection for lung adenocarcinoma  $\leq 2$  cm. *Ann Surg Oncol* 2013;20:4282-8.
39. Stiles BM, Nasar A, Mirza F, et al. Ratio of positron emission tomography uptake to tumor size in surgically resected non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2013;95:397-403.

40. Okada M, Nakayama H, Okumura S, et al. Multicenter analysis of high-resolution computed tomography and positron emission tomography/computed tomography findings to choose therapeutic strategies for clinical stage IA lung adenocarcinoma.

J Thorac Cardiovasc Surg 2011;141:1384-91.

41. Muto J, Hida Y, Kaga K, et al. Use of maximum standardized uptake value on fluorodeoxyglucose positron-emission tomography in predicting lymph node involvement in patients with primary non-small cell lung cancer.

Anticancer Res. 2014;34(2):805-10.

42. Gould MK, Maclean CC, Kuschner WG, et al. Accuracy of positron emission tomography for diagnosis of pulmonary nodules and mass lesions: a meta-analysis. JAMA. 2001;285(7):914-24.

43. Aoki T, Nakata H, Watanabe H, et al. Evolution of peripheral lung adenocarcinomas: CT findings correlated with histology and tumor doubling time. AJR Am J Roentgenol. 2000;174(3):763-8.

44. Schwartz M. A biomathematical approach to clinical tumor growth. Cancer. 1961;14:1272-94.

## 図表

図1. 肺腺癌に対する縮小手術に関する臨床試験

Trial	Country	Phase	Tumor diameter	C/T ratio
JCOG 0201	Japan	Validation study	$\leq 20\text{mm}$	$\leq 0.25$
JCOG 0804/ WJOG 4507L	Japan	Phase II	$\leq 20\text{mm}$	$\leq 0.25$
JCOG 0802/ WJOG 4607L	Japan	Phase III	$\leq 20\text{mm}$	$> 0.5$
CALGB 140503	United States	Phase III	$\leq 20\text{mm}$	-

画像的非浸潤癌の定義は腫瘍径および充実径/最大腫瘍径比が採用されている。



## 図2. 野口分類

---

### Replacement type adenocarcinoma

Type A : Localized bronchioloalveolar carcinoma (LBAC)

Type B : LBAC with foci of collapse of alveolar structure

Type C : LBAC with foci of active fibroblastic proliferation

### Non-replacement type adenocarcinoma

Type D : Poorly differentiated adenocarcinoma

Type E : Tubular adenocarcinoma

Type F : Papillary adenocarcinoma with compressive and destructive growth

---

Noguchi Type AおよびType Bは上皮内癌に相当し、その5年生存率は100%

である。(図は参考論文 Noguchi et al. 1995 [16]より引用、一部改変)

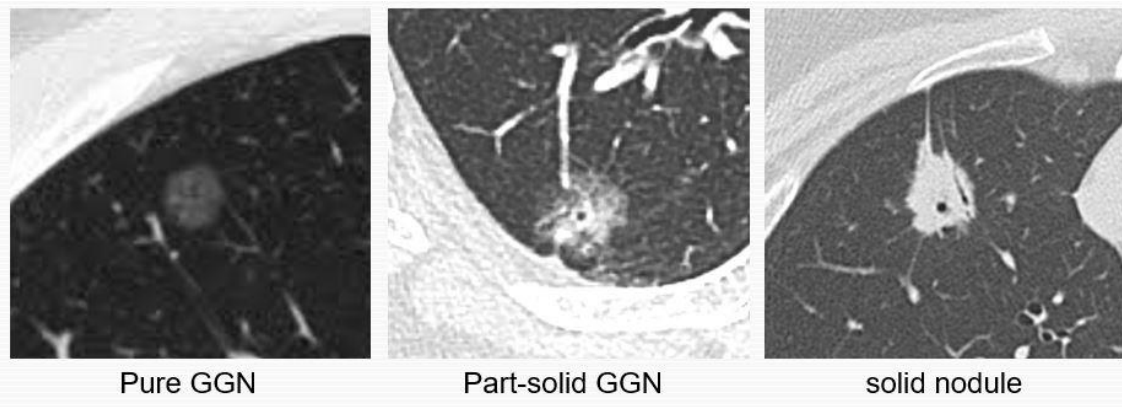
図3. IASLC/ATS/ERS分類

分類	亜型	和訳
Preinvasive lesions		前浸潤性病変
	Atypical adenomatous hyperplasia	異型腺腫様過形成
	Adenocarcinoma in situ	上皮内腺癌
Minimally invasive adenocarcinoma		微少浸潤性腺癌
Invasive adenocarcinoma		浸潤性腺癌
	Lepidic predominant	置換性増殖優位型
	Acinar predominant	腺房性増殖優位型
	Papillary predominant	乳頭状増殖優位型
	Micropapillary predominant	微小乳頭状増殖優位型
	Solid predominant with mucin production	充実性増殖優位型
Variants of invasive adenocarcinoma		特殊型浸潤性腺癌
	Invasive mucinous adenocarcinoma	浸潤性粘液腺癌
	Colloid	膠様腺癌
	Fetal	胎児型
	Enteric	腸型

前浸潤性病変および微少浸潤性腺癌は予後良好であり、積極的縮小手術の適応

とされる。(図は参考論文 Travis WD et al. 2011 [17]より引用、一部改変)

#### 図4. 腺癌の代表的な画像所見

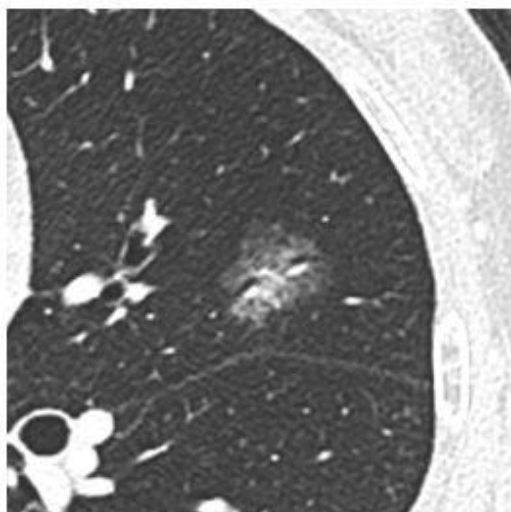


Pure ground-glass nodule (GGN) すりガラス成分のみからなる腫瘍

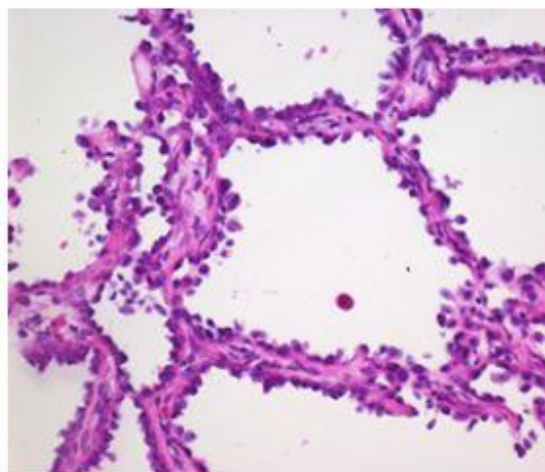
Part-solid GGN 内部に充実濃度成分を含み、周囲にすりガラス成分を有する腫瘍

Solid nodule 充実濃度成分のみからなる腫瘍

図5. CTにおけるすりガラス成分と肺胞上皮置換型増殖



GGO component



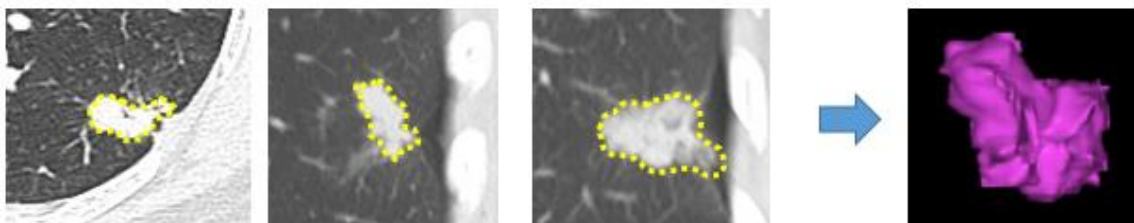
Lepidic component

CTにおけるすりガラス成分は病理学的に肺胞上皮置換性増殖を反映することが多い。

図6-1. 3次元画像解析ソフトによる腫瘍の立体描出

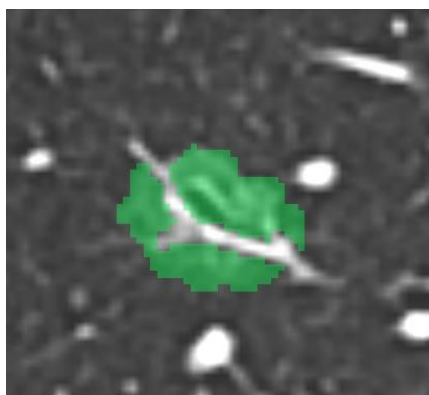


Synapse Vincent®, Fuji Film Co., Tokyo, Japan



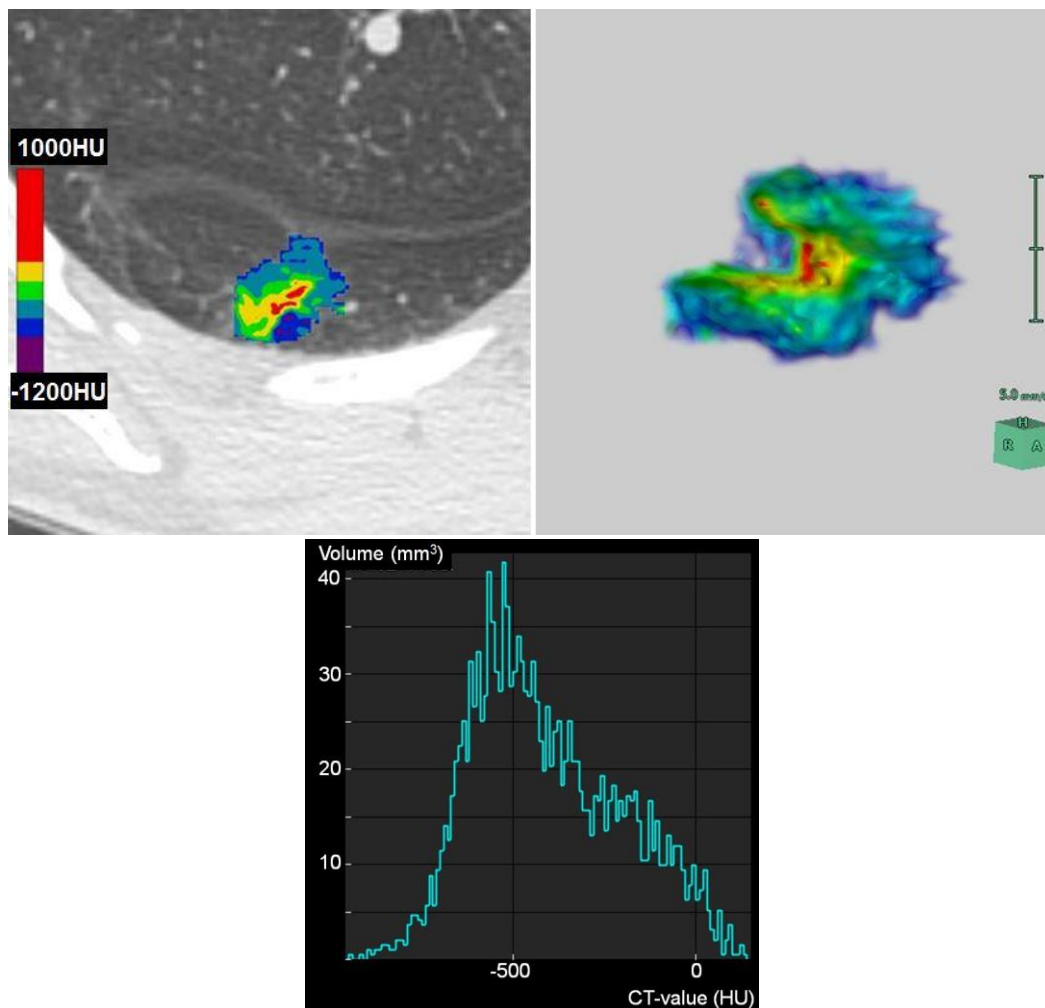
胸部CTにおける水平断、矢状断、冠状断にて、腫瘍の辺縁をトラッキングすることにより腫瘍の立体描出が可能。

図6-2. 腫瘍内に観察される肺血管陰影の除去



腫瘍内部に血管が走行する場合は低吸収域として算出されるため除外する。

図7. CT-値、腫瘍体積のヒストグラム作成



腫瘍ボクセルで細分化し、腫瘍濃度（CT 値）により色分けされる。

X 軸に CT 値,Y 軸に腫瘍体積(ボクセル数の総和)を記したヒストグラムを作成。

下記式により 3 次元平均 CT 値が算出される。

$$\text{mean 3D-CT value} = \frac{\Sigma\{\text{CT value(-HU)} \cdot \text{volume}(\text{mm}^3)\}}{\text{volume}(\text{mm}^3)}$$

図8. 解析対象症例の抽出

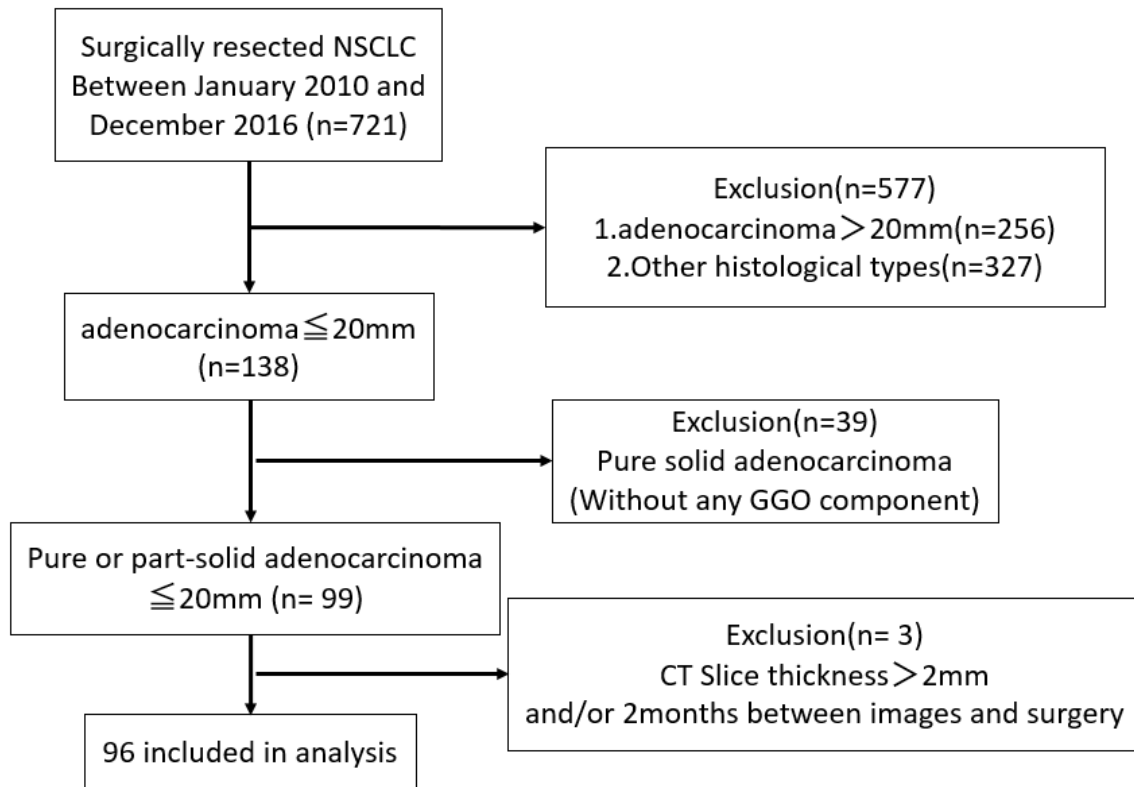




图9. 全症例背景

		Pure or part-solid adenocarcinoma(n=96)
Age		67±9.2
Gender, male		26 (27%)
Smoking habits		32 (33%)
CT scan before surgery(days)		16±14
CEA(ng/ml)		2.3±1.3
Whole Tumor size(mm)		15.3±3.4
PET-CT, SUVmax		1.63±1.0
m2DCT-value(HU)		-429±164
m3DCT-value(HU)		-444±168
Procedure	lobectomy	49 (51%)
	Limited resection	47 (49%)
Pathology	Invasive	30 (31%)
	Noninvasive	66 (69%)

\*Data are mean±SD

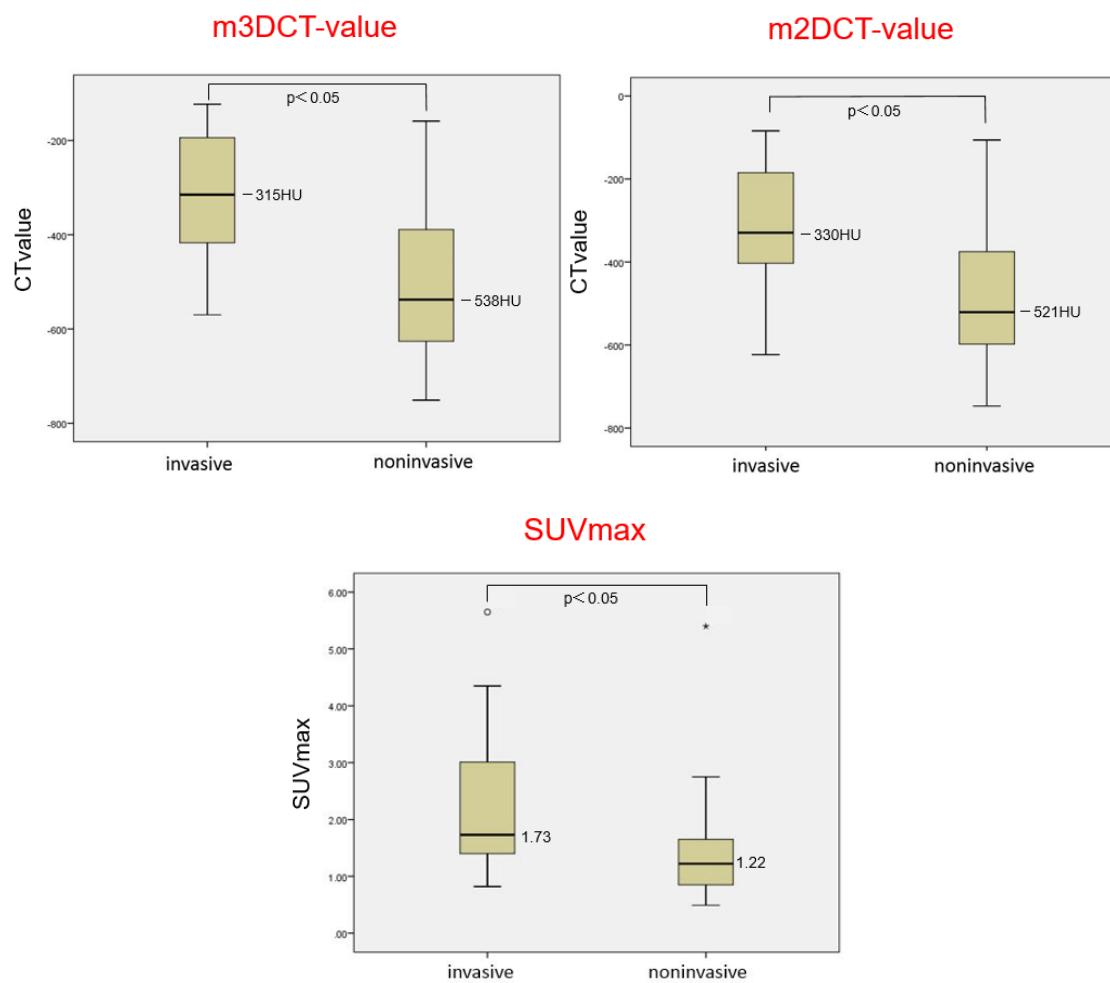
図 10-1. 単変量解析

	Invasive(n=30)	Non-Invasive(n=66)	P-value
Age	67±9.8	67±9.1	0.37
Gender, male	5 (17%)	21 (32%)	0.12
Smoking habits	7 (23%)	25 (38%)	0.16
CEA(ng/ml)	2.18±1.30	2.29±1.31	0.71
Whole Tumor size(mm)	16.5±3.2	14.8±3.3	0.03
PET-CT, SUVmax	2.21±1.21	1.35±0.77	<0.01
m2DCT-value(HU)	-306±126	-486±148	<0.01
m3DCT-value(HU)	-307±114	-506±152	<0.01

\*Data are mean±SD

単変量解析では最大腫瘍径、SUVmax 値、2次元平均 CT 値、3次元平均 CT 値の4項目で有意差が認められた。

図 10-2. SUVmax、2次元平均 CT 値、3次元平均 CT 値の box-plot



左列を浸潤癌、右列を非浸潤癌として box-plot を作成した。

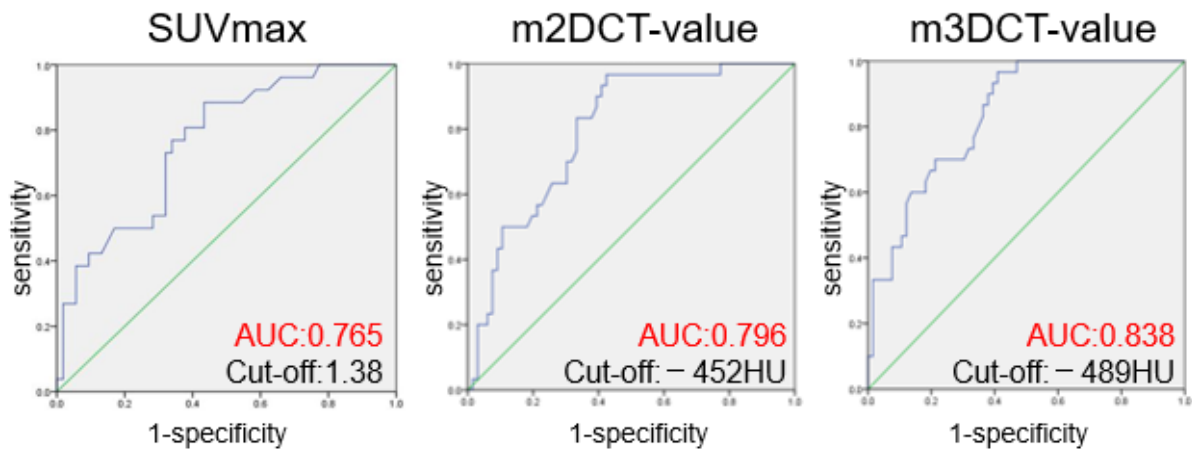
CT 値、SUVmax 値ともに浸潤癌にて有意に高い結果が得られた。

図 11. 多変量解析

Variables	Odds Ratio (95% CI)	P-value
Whole tumor size(mm)	1.156 (0.971-1.375)	0.103
SUVmax	1.615 (1.015-2.568)	0.043
m3D-CT value(HU)	1.009 (1.005-1.013)	<0.01

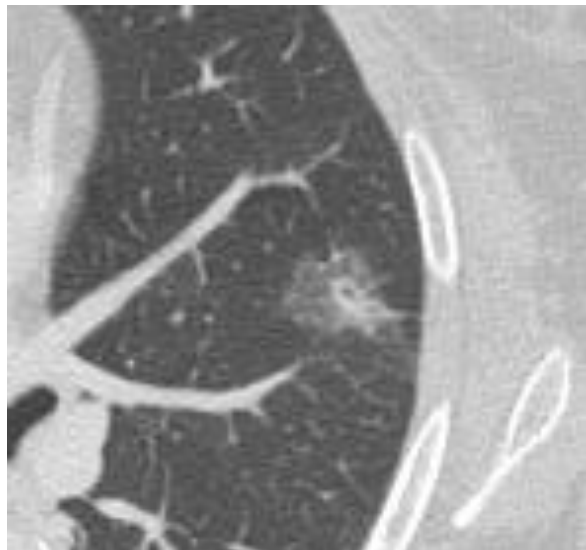
浸潤癌予測において最大腫瘍径、SUVmax 値、3 次元 CT 値が有意な因子であった。

図 12. SUVmax、2次元平均 CT 値、3次元平均 CT 値の ROC 曲線



ROC 曲線を作成し AUC 値を算出した。3次元平均 CT で最も高い AUC 値が得られた。

図 13. カットオフ値-489HU より高い 3 次元平均 CT 値を示した例



病変は左上葉原発の Part-solid nodule。

最大腫瘍径:12mm、3次元平均 CT 値:-521HU、SUVmax 値:1.02 であった。

病理組織では最大 6mm の浸潤部が見られ、置換型腺癌と診断された。

## 謝辞

本研究の遂行にあたり御指導、御校閲を賜りました筑波大学医学医療系呼吸器外科学 佐藤幸夫教授に深甚なる謝意を表します。また、同呼吸器外科学の後藤行延講師、菊池慎二講師、小林尚寛講師の御助言、御協力に対してここに改めて感謝いたします。呼吸器外科肺癌手術症例データベースの使用、情報提供に御協力を頂いた呼吸器外科学教室室員の皆様に深く感謝致します。

## 学会発表

1. Kitazawa S, Saeki Y, Kobayashi N, Kikuchi S, Goto Y, Sato Y : Three-dimensional Mean Computed Tomography Value of Pure or Part-solid Ground-glass Nodule can Predict Tumor Invasiveness of Small Lung Adenocarcinoma  
25<sup>th</sup> European Conference on General Thoracic Surgery,  
Innsbruck, Austria, May 28 – May 31, 2017
2. 北沢 伸祐、河村 知幸、上田 翔、川端 俊太郎、山岡 賢俊、小林 尚寛、  
菊池 慎二、鈴木 久史、後藤 行延、市村 秀夫、佐藤 幸夫  
3D-Workstation を用いた肺癌の腫瘍倍加時間の測定と術後病理所見の検討  
第 56 回日本肺癌学会学術集会 2015 年 11 月 28 日  
日本肺癌学会 肺癌 第 56 回日本肺癌学会学術集会号 702 頁
3. 北沢 伸祐、佐伯 祐典、小林 敬祐、山本 純、菊池 慎二、後藤 行延、  
酒井 光昭、鬼塚 正孝、佐藤 幸夫  
腫瘍径 30mm 以下の原発性肺癌における FDG-PET の集積と IASLC/ATS/ERS  
分類に準じた病理学的進行度の検討  
第 31 回日本呼吸器外科学会総会 2014 年 5 月 30 日  
日本呼吸器外科学会雑誌 2014;28(3):126