

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 13 日現在

機関番号：15501

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25461826

研究課題名(和文) 肺癌化学療法の個別化治療における高分解能CTの役割

研究課題名(英文) The role of high-resolution CT in the individual chemotherapeutic treatment for lung cancer

研究代表者

田中 伸幸 (TANAKA, Nobuyuki)

山口大学・医学部・特別医学研究員

研究者番号：90294636

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：353例の腺癌手術症例に対して、肺腺癌のEGFR遺伝子変異の有無とCT所見、特に、容積測定法によるCT測定値との関連を検討した。単変量解析で、EGFR遺伝子変異陽性群に女性症例の結節、エアースピクラを有する結節、結節全体の平均CT値<-253.5HUが、変異陰性群にスピクラおよび気腫性変化を有する結節が高頻度であった。多変量解析にて、女性症例、円形の形態、気腫性変化の欠如、結節全体の平均CT値<-253.5HUが、EGFR遺伝子変異陽性と関連していた。EGFR遺伝子変異サブグループでの解析から、上述の結果は、遺伝子変異陰性群とexon21欠失群との差に起因していると考えられた。

研究成果の概要(英文)：This study retrospectively assessed the association between epidermal growth factor receptor (EGFR) mutation status and CT features. Comparisons of the morphologic findings and volumetric measurement values were conducted between EGFR wild-type (EGFR-W) and EGFR mutation (EGFR-M) groups in 353 patients with lung adenocarcinoma using univariate and multiple logistic regression analyses. Female gender, nodules with air bronchogram, and mean CT value of the entire nodule < -253.5HU were more frequent in the EGFR-M group, whereas spiculation and emphysematous change were more frequent in the EGFR-W group. A multiple logistic regression analysis revealed that female gender, a round shape, a lack of emphysematous change and a mean CT value of the entire nodule < -253.5 HU were associated with EGFR mutations. According to the results of subgroup analyses, the differences between the EGFR-W and EGFR-M groups might be caused by the differences between the EGFR-W and exon 21 deletion groups.

研究分野：胸部画像診断

キーワード：肺腺癌 高分解能CT EGFR遺伝子変異 肺結節の容積測定法 多変量解析

1. 研究開始当初の背景

EGFR 遺伝子変異は、女性、腺癌症例、非喫煙者、東アジア人であること、などの因子と関連しており、EGFR チロシンキナーゼ阻害薬 (EGFR-TKI) に対する反応性を決定する主要な因子である。CT 所見にて、EGFR 遺伝子変異の類推が可能であれば、手術不能症例、手術および生検を希望しない症例において、非常に有用である。高分解能 CT (HRCT) 所見と EGFR 遺伝子変異との関連を検討した報告はあるが、おそらく症例数が少ないことが原因で、それらの報告間で、結果が一致していない。

最近、肺結節の容積の自動解析方法が客観的かつ再現性に富む方法として発達してきている。特に、結節の自動認識および、結節内部の充実部と GGA 部の分離が、結節全体、充実部、GGA 部の体積、CT 値、重量を評価する方法として有望視されている。我々の知る限り、EGFR 変異の状態と体積解析値との関連において、多症例を用いての検討はほとんどない。

2. 研究の目的

この研究の目的は、EGFR 遺伝子変異と形態学および容積計測値による CT 所見との間の関連を後ろ向きに検討することである。

3. 研究の方法

(1) 患者

当施設の倫理審査委員会はこの研究を承認し、後ろ向きに患者の臨床情報、CT 検査、EGFR 遺伝子変異を参照することに対して、インフォームド・コンセントの取得は免除した。我々は、2006 年から 2014 年の間に肺腺癌にて手術を受けた 353 例の患者 (男性 185 人、女性 168 人、平均年齢、69.7 ± 9.7 歳、年齢幅、30-93 歳) について、CT 所見を検討した。最終的な肺癌の TNM 分類による病期は、IA 期 (265 例、75.1%)、IB 期 (68 例、19.3%)、IIA 期 (12 例、3.4%)、IIB 期 (2 例、0.6%)、IIIA 期 (5 例、1.4%)、IIIB (0 例、0%)、および IV 期 (1 例、0.3%) であった。これらの患者は全例、術前に化学療法は施行されておらず、CT は手術の 1 か月以内に施行されていた。

(2) CT 検査

CT 検査は、Siemens 社製の Somatom Definition および Somatom Sensation 64 を用いて撮像された。全例、仰臥位、深吸気の状態、造影剤を用いず撮像がなされた。撮像条件は、コリメーション 0.6 mm、ピッチ 0.9、回転時間 0.33 秒/回転、管電圧 120 kVp、管電流 200 mA、関心領域 200 または 300 mm であった。すべての画像は、高分解能アルゴリズムで再構成され、再構成スライス厚および間隔は、141 例において、1mm 厚、1mm 間隔、212 例において、2mm 厚、2mm 間隔であった。すべての画像は、肺野条件 (ウィンドウ幅 1500 あるいは 1600HU、ウィンドウレベル -600 あるいは -700HU) および縦隔条件 (ウィンドウ幅 250 あるいは 400HU、ウ

インドウレベル 40 あるいは 50HU) で画像化された。

(3) 分子学的分析

すべての切除標本はホルマリン固定され、EGFR 遺伝子変異 (exon 18, 19, 20, 21) の評価が peptide nucleic acid (PNA)-locked nucleic acid (LNA) polymerase chain reaction (PCR) clamp method (PNA-LNA PCR clamp 法) によってなされた。この結果により、患者は、EGFR 変異陰性 (野生) 群 (EGFR-W 群) と EGFR 変異陽性群 (EGFR-M 群) とに分けられ、さらに、EGFR-M 群のサブグループにおいては、exon 19 欠失群 (Ex19-M 群) が 49 例、exon 21 点変異群 (Ex21-M 群) が 97 例と多く、その他の 9 例の少数群はサブグループ解析から省かれた。

(4) 肺結節の視覚評価

2 名の胸部放射線科医が個別に CT 画像を評価した。これらの放射線科医は、評価患者が肺腺癌患者である事以外は、最終組織学的所見 (浸潤度など) や EGFR 遺伝子変異の結果を知らされていない。評価項目は、結節の最大径、形態 (類円型、多角形)、境界 (明瞭、不明瞭)、辺縁 (整、不整)、分葉有無、スピクラ有無、エアープロンコグラム有無、空洞有無、全肺あるいは周囲の気腫の有無、とした。両者で意見が分かれた場合には、両者の合意にて判断した。結節最大径については、モニター上の最大断面で最大長径を前述の 2 名が測定し、その平均値を採用した。

(5) 肺結節のコンピューター評価

PACS ビューア付属の結節評価ソフト (Synapse Vincent®, フジフィルム社製) を用いた。CT 画像上で、結節領域の半自動抽出を行い、一人の放射線科医が結節抽出が正確であるかどうかを吟味し、不正確である場合には、付属のツールにて、結節の境界抽出の補正を行った。また、結節の各スライス内の血管は、付属ツールにて注意深く省いた。各断面の積算にて、結節を 3 次元的に抽出した。次に、抽出した結節において、GGA 部と充実部を自動的に分離した。正常部と GGA 部との CT 値の域値は -800HU を、GGA 部と充実部との域値は -300HU を用いた。

GGA 部、充実部の平均 CT 値や体積が自動的に計算され、GGA 部の体積および平均 CT 値 (それぞれ、V-GGA および CTv-GGA)、充実部の体積および平均 CT 値 (それぞれ、V-solid および CTv-solid) を用いると、結節全体の平均 CT 値 (CTv-total) は以下の計算式で算出される。

$$CTv-total = \frac{V-GGA \times CTv-GGA + V-solid \times CTv-solid}{V-GGA + V-solid}$$

$$V-GGA + V-solid$$

これらの数値を用いて、結節全体、GGA 部、充実部の重量 (mass) が計算可能である。すなわち、HU で示される CT 値に 1,000 を加える事により、CT 値が直接、密度 (mg/ml) に変換可能である。従って、重量 (mass) は、以下の計算式で算出さ

れる。重量(mass) (mg)=体積 (ml) × (CT 値 + 1,000; mg/ml) また、結節全体の充実部の体積割合(% solid)も V-total (V-solid+V-GGA) および、V-solid から計算される。

(6)統計学的分析

EGFR-W 群と EGFR-M 群の 2 群間での年齢および前述の測定値の比較は、2 標本 t 検定を用いた。p 値が 0.05 未満で有意とした。この検定で有意差が存在した測定値に関しては、ROC 解析にて 2 群間で最も差が検出されるカットオフ値が計算され、その値以上、未満で、2 値化し、形態学的 CT 所見も加えて、2 群間での有意差の有無を 2 検定を用いて評価した。p 値が 0.05 未満で有意とした。次に、有意差の検出された項目及び、有意差はないが、p 値が 0.1 未満の項目に関して、多重ロジスティック回帰分析による多変量解析を行った。

さらに、EGFR-W 群、Ex19-M 群、Ex21-M 群 3 群間においても、形態学的 CT 所見、測定値に関して、それぞれ、2 検定、一元配置分散分析 (one-way ANOVA) で有意差の検討を行った。3 群間の検討においては、2 検定において、有意差が検出された場合、どの群のどの値 (度数) が有意差に貢献しているかを、調整済み標準化残差を用いて調べた。すなわち、ある群の度数の調整済み標準化残差が、1.96 より大きい、あるいは、-1.96 より小さければ、それぞれ、有意に高頻度、低頻度である、とした。また、one-way ANOVA 解析においては、等分散性の有無に応じて、それぞれ、Tukey 法か、あるいは、Games-Howell 法を用いて評価した。いずれも、p 値が 0.05 未満で有意とした。

すべての検討には、解析ソフトウェアとして、IBM 社製の SPSS (version 21)を用いたが、ROC 解析のみ、SAS 社製の JMP (version 12)を用いた。

4. 研究成果

(1)結果

EGFR-W 群と EGFR-M 群の 2 群間での年齢および前述の測定値の比較の結果は、表 1 に示した。

表 1. 2 群間 2 標本 t 検定及び ROC でのカットオフ値

	EGFR 変異陰性群 (198 例)	EGFR 変異陽性群 (155 例)	P 値	ROC でのカットオフ値
年齢	69.7 ± 10.2	69.8 ± 9.2	0.89	-
結節最大径(mm)	24.5 ± 13.5	24.1 ± 9.2	0.728	-
充実部体積割合 (%)	51.6 ± 31.8	39.8 ± 28.9	<0.001	52.3
GGA 部体積 (ml)	2.572 ± 5.814	2.518 ± 2.806	0.92	-
GGA 部平均 CT 値 (HU)	-546.4 ± 77.9	-558.5 ± 69.1	0.13	-
GGA 部重量 (mg)	1092.6 ± 2476.7	1046.1 ± 1139.9	0.83	-
充実部体積 (ml)	5.590 ± 14.640	3.339 ± 10.141	0.09	-
充実部平均 CT 値 (HU)	-62.6 ± 67.9	-90.0 ± 67.9	<0.001	-52.1
充実部重量 (mg)	5552.5 ± 14545.7	3301.3 ± 10380.4	0.09	-
結節全体体積 (ml)	8.162 ± 19.151	5.857 ± 11.468	0.16	-
結節全体平均 CT 値 (HU)	-304.2 ± 210.1	-375.2 ± 187.8	<0.001	-253.5
結節全体重量 (mg)	6576.5 ± 16352.0	4267.7 ± 10444.6	0.11	-

2 群間で、充実部の体積割合 (% solid)、充実部の平均 CT 値 (CTv-solid), CTv-total において有意差があった (いずれも、p<0.001)。ROC 解析によるカットオフ値はそれぞれ、52.3%、

-52.1 HU, and -253.5 HU であった。この 3 項目をカットオフ値で 2 値化し、さらに、形態学的 CT 所見を加えて、2 検定を行った結果を表 2 に示す。

女性症例、エアブロンコグラムを有する結節、% solid < 52.3%、CTv-solid < -52.1HU、CTv-total < -253.5HU を示す結節が、EGFR-M 群で有意に高頻度であった。一方、スピクラを有する結節、周囲および肺全体に気腫を有する結節は、EGFR-W 群で有意に高頻度であった。

表 2. 2 群間での CT 形態学的所見の 2 検定

		EGFR 変異陰性群 (198 例)	EGFR 変異陽性群 (155 例)	P 値
性別	女性	74	94	<0.001
	男性	124	61	
形態	類円型	117	107	0.054
	多角形	81	48	
境界	明瞭	137	112	0.531
	不明瞭	61	43	
辺縁	整	6	6	0.665
	不整	192	149	
分葉形態	なし	72	49	0.351
	あり	126	106	
スピクラ	なし	113	118	<0.001
	あり	85	37	
エアブロンコグラム	なし	21	2	<0.001
	あり	177	153	
空洞	なし	154	131	0.111
	あり	44	24	
気腫性変化 (結節周囲)	なし	133	146	<0.001
	あり	65	9	
気腫性変化 (肺全体)	なし	119	138	<0.001
	あり	79	17	
充実部の体積割合 (%)	<52.3	92	108	<0.001
	≥52.3	106	47	
充実部の平均 CT 値 (HU)	<-52.1	88	103	<0.001
	≥-52.1	106	52	
結節全体の平均 CT 値 (HU)	<-253.5	97	113	<0.001
	≥-253.5	101	42	

多重ロジスティック回帰分析の結果を表 3 に示す。女性症例 (オッズ比=1.996 [95% 信頼区間 =1.239-3.218], p=0.005)、円型の形態 (1.740 [1.065-2.845], P<0.001)、周囲に気腫のない結節 (4.893 [2.258-10.602], P<0.001)、および、CTv-total <-253.5 HU を示す結節 (2.548 [1.556-4.173], P<0.001)が、EGFR 遺伝子変異陽性と有意に関連を有していた。

表 3. 多重ロジスティック回帰分析

	EGFR 変異陰性群 (198 例)	EGFR 変異陽性群 (155 例)	オッズ比	P 値
性別				
女性	74 (37.4%)	94 (60.6%)	1.996 (1.239, 3.218)	0.005
男性	124 (62.6%)	61 (39.4%)	---	---
形態				
類円型	117 (59.1%)	107 (69.0%)	1.740 (1.065, 2.845)	<0.001
多角形	81 (40.9%)	48 (31.0%)	---	---
気腫性変化 (結節周囲)				
陰性	133 (67.2%)	146 (94.2%)	4.893 (2.258, 10.602)	<0.001
陽性	65 (32.8%)	9 (5.8%)	---	---
結節全体の平均 CT 値 (HU)				
<-253.5	97 (49.0%)	113 (72.9%)	2.548 (1.556, 4.173)	<0.001
≥-253.5	101 (51.0%)	42 (27.1%)	---	---

EGFR-W 群、Ex19-M 群、Ex21-M 群の 3 群間の比較を表 4 に示す。形態学的 CT 所見に関しては、EGFR-W 群と Ex21-M 群において、性別 (p<0.001)、形態 (p=0.028)、スピクラ (p=0.002)、エアブロンコグラム (p=0.003)、結節周囲および肺全体の気腫性変化 (いずれも p<0.001) において、有意差が見られ、この結果は、Ex21-M 群を EGFR-M 群に置き換えると、EGFR-W 群と EGFR-M 群との比較とほとんど同じ結果であつ

た。測定値の比較においても、EGFR-W 群と Ex21-M 群において、% solid (P<0.001)、CTv-GGA (P=0.025)、CTv-solid (P<0.001)、CTv-total (P<0.001) で有意差があり、同様に、EGFR-W 群と EGFR-M 群との比較とほとんど同じ結果であった。それに加えて、V-solid (P=0.031) および Mass-solid (P=0.028) は、Ex21-M 群において、EGFR-W 群よりも有意に低値であった。

表 4. EGFR 遺伝子変異サブグループ解析

	EGFR 変異 陰性群 (198例)	exon 19 欠失群 (n=49)	exon 21 点変異群 (n=97)	P 値
性別	女性 74*	27	60**	<0.001 a
	男性 124**	22	37*	
年齢	69.7 ± 10.2	68.8 ± 10.4	70.5 ± 8.8	0.596
形態	類円型 117	39**	60	0.028 a
	多角形 81	10*	37	
境界	明瞭 137	36	69	0.825
	不明瞭 61	13	28	
辺縁	整 6	1	5	0.541
	不整 192	48	92	
充実形態	なし 72	14	33	0.585
	あり 126	35	64	
スピクラ	なし 113*	39**	71**	0.002 a
	あり 85**	10*	26*	
エアースロンコ グラム	なし 21**	1	1*	0.003 a
	あり 177*	48	96**	
空洞	なし 154	41	81	0.412
	あり 44	8	16	
気腫性変化 (結節周囲)	なし 133*	45**	92**	<0.001
	あり 65**	4*	5*	
気腫性変化 (肺全体)	なし 119*	43**	87**	<0.001
	あり 79**	6*	10*	
結節最大径 (mm)	24.5 ± 13.5	24.7 ± 8.9	24.0 ± 9.5	0.933
充実部体積割合 (%)	51.6 ± 31.8##	46.4 ± 29.2	35.0 ± 27.3#	<0.001 c
GGA 部体積 (ml)	2.572 ± 5.814	2.534 ± 2.180	2.629 ± 3.141	0.992
GGA 部平均 CT 値 (HU)	-546.4 ± 77.9##	-545.1 ± 67.0	-570.1 ± 67.3#	0.025 b
GGA 部重量 (mg)	1092.6 ± 2476.7	1093.3 ± 946.8	1069.1 ± 1253.9	0.995
充実部体積 (ml)	5.590 ± 14.640	5.199 ± 15.516	2.452 ± 6.391	0.145
充実部平均 CT 値 (HU)	-62.6 ± 67.9##	-76.0 ± 63.6	-100.7 ± 66.5#	<0.001 b
充実部重量 (mg)	5552.5 ± 14545.7	5207.3 ± 15976.7	2383.9 ± 6418.5	0.139
結節全体体積 (ml)	8.162 ± 19.151	7.733 ± 16.697	5.081 ± 8.224	0.312
結節全体平均 CT 値 (HU)	-304.2 ± 210.1##	-331.9 ± 184.9	-406.4 ± 183.4#	<0.001 c
結節全体重量 (mg)	6576.5 ± 16352.0	6122.9 ± 15639.1	3431.9 ± 7007.4	0.199

a: χ^2 検定での有意差あり、b: Tukey 法(one-way ANOVA)での有意差あり、
c: Games-Howell 法(one-way ANOVA)での有意差あり
*: χ^2 検定で有意に低頻度、**: χ^2 検定で有意に高頻度
#: one-way ANOVA で有意に低頻度、##: one-way ANOVA で有意に高頻度

(2) 考察

EGFR-TKI 療法は、EGFR 遺伝子変異陽性症例に対して有効であり、EGFR 遺伝子変異の有無の推定は、特に生検などの侵襲的検査の困難な患者においては、非常に有益である。HRCT 所見と EGFR 遺伝子変異の相関を検討した論文が散見され、これらは、主として、形態学的 CT 所見に関してのものが多い。

本研究においても、形態学的 CT 所見と EGFR 遺伝子変異の関連を検討した。EGFR 遺伝子変異は、女性症例、エアースロンコグラムを有する症例、スピクラ、周囲および肺全体に気腫を有さない結節に有意に高頻度であった。女性症例に遺伝子変異が多い点については、同様の結果を示した論文がいくつか報告されている。全肺野の気腫性変化は喫煙の影響を示唆していると考えられ、遺伝子変異陰性例に同所見が高頻度であったのは、以前より報告されている、喫煙者に EGFR 遺伝子変異が少ない事実を示唆していると思われる。結節近傍の気腫性変化は、腫瘍が進展する際の収縮性変化を示唆していると思われる。Yoshizawa らは、腺癌が、上皮内癌 (adenocarcinoma in situ, AIS) から浸潤癌に進展していく過程において、EGFR 遺伝子変異

の頻度が減少していくことを示しているが、腺癌は進展するに従い、収縮性変化を示すので、本研究は彼らの論文の結果を支持しているものと思われる。女性症例、気腫性変化を有しない結節は、多変量解析の結果にも影響を及ぼしているため、EGFR 遺伝子変異の決定に重要な要素であると思われる。

最近、CT による容積解析の手法は、結節の体積、CT 値、重量の評価を可能にし、有用であることが報告されてきている。De Hoop や Kim らの論文によると、とくに、GGA を有する肺結節においては、単なる、結節の大きさや体積よりも、重量 (mass) の測定が結節の増大の信頼性のある早期指標になるとされており、我々も結節全体、GGA 部、充実部の体積、CT 値、重量と EGFR 遺伝子変異との間に何らかの相関があることを期待した。その中で、我々は、結節全体の体積中の充実部の体積の割合 (% solid) が EGFR 遺伝子変異と相関があることを示した。EGFR 遺伝子変異と GGA や充実部の割合との相関に関しては、いくつかの相反する報告がなされている。Hsu ら、および Chung らの報告では、内部の充実部分の割合が増加するとともに、EGFR 遺伝子変異陽性の頻度は、増加すると報告している。それに対し、Yano らは、内部の GGA の割合が 50% 以上の症例において、EGFR 遺伝子変異陽性の頻度が高い事を報告している。また、Aoki ら、および、Haneda らは、肺胞置換型有意の腺癌 (GGA の割合が多い腺癌) において、EGFR 遺伝子変異陽性を示す傾向があることを示した。さらに、前述のごとく、Yoshizawa らは、組織学的浸潤度が低くなるほど EGFR 遺伝子変異の頻度が増加することを示し、すなわち、GGA の割合が、高い腺癌症例ほど、EGFR 遺伝子変異の頻度が高まると示唆した。我々の報告はこの仮説を支持するものと考えられる。

充実部および結節全体の CT 値に関しては、EGFR 遺伝子変異陽性、陰性群の間で、有意差があったが、容積や重量に関する検討では、% solid 以外には有意差は検出されなかった。この理由については、不明だが、EGFR 遺伝子変異の有無が結節全体の平均 CT 値 (CTv-total) と関連があったことには意味があると思われる。CTv-total は、肺腔内の空気や粘液の割合、肺壁肥厚の程度、腫瘍細胞の密度、および、浸潤部 (充実部) により影響される。これらのなかで、どれが最も関与しているかは不明だが、% solid に関しては、多変量解析にも影響を及ぼしているため、より、重要なパラメーターと推測される。この、CTv-total の測定は、ワークステーションにおいて、多くのソフトウェアで測定可能であるため、より、簡単で、かつ、実施可能な測定値であると考えられる。

EGFR 遺伝子変異のサブグループ解析においては、検出された多くの有意差は、EGFR-W 群と Ex21-M 群との間であった。これらの有意差のなかで、充実部の割合 (% solid) は Ex21-M 群において、EGFR-W 群よりも低値であった。この結果は、Lee らの報告には一致していたが、Hsu らの報告とは相反していた。EGFR-W 群と

Ex21-M 群との間で有意差が検出された項目は、EGFR-W 群と EGFR-M 群との間で検出された項目とほとんど一致していた。このことは、EGFR-W 群と EGFR-M 群との間の有意差は、EGFR-W 群と Ex21-M 群との間の有意差に起因していることを示唆すると考えられた。

今回の研究には、いくつかの限界がある。最初に、この研究は後向き研究であったので、CT 装置や撮像条件が様々であった。特に、再構成スライス厚が 1mm と 2mm の 2 種類であった。理想的には、全例、1mm の再構成厚が望ましかったが、我々の施設では、2011 年より以前は標準再構成厚は 2mm であった。2 番目に、我々は市販されているソフトウェアを使用した。結節内部の血管の除去に関しては、手作業で行う必要があった。自動的に血管除去が可能であれば理想的であったが、使用したソフトウェアでは不可能であった。3 番目に、研究に用いた患者は、全例、手術施行患者であり、従って、研究の結果も早期の腺癌患者のみからもたらされたものである。すべての腺癌患者に対して本研究の結果を当てはめるためには、今後は進行例も使用して検討する事が望まれる。最後に、正常部と GGA 部および、GGA 部と充実部との域値を、それぞれ、-800HU、-300HU とした事においては、議論が生じるかもしれない。Okada らの研究では、正常部と GGA 部との間の域値を -780HU と見なし、また、Kitami らの研究では GGA 部と充実部との間の域値を -300HU と見なしており、今回の我々の用いた域値はそれらの研究での域値とほぼ同様であった。我々の研究の強みは、EGFR 遺伝子変異の有無の検討に必要な結節全体の情報が得られる手術症例を多数例使用して、容積評価を用いた検討を行ったことと思われる。

結論として、いくつかの CT 形態学的項目に加え、結節全体および充実部の平均 CT 値が、EGFR-W 群と EGFR-M 群との間および、EGFR-W 群と Ex21-M 群との間で有意差があった。多変量解析では、女性症例、円型形態を有する症例、および、周囲に気腫のない症例、および、結節全体の平均 CT 値が -253.5HU 未満の症例が EGFR 遺伝子変異陽性と関連していた。

<引用文献>

- Yoshizawa A, Sumiyoshi S, Sonobe M, et al. Validation of the IASLC/ATS/ERS lung adenocarcinoma classification for prognosis and association with EGFR and KRAS gene mutations: analysis of 440 Japanese patients. *J Thorac Oncol* 2013;8(1):52-61.
- de Hoop B, Gietema H, van de Vorst S, Murphy K, van Klaveren RJ, Prokop M. Pulmonary ground-glass nodules: increase in mass as an early indicator of growth. *Radiology* 2010;255(1):199-206.
- Kim H, Park CM, Woo S, et al. Pure and part-solid pulmonary ground-glass nodules: measurement variability of volume and mass in nodules with a solid portion less than or equal to 5 mm. *Radiology*

2013;269(2):585-593.

Chung JH, Choe G, Jheon S, et al. Epidermal growth factor receptor mutation and pathologic-radiologic correlation between multiple lung nodules with ground-glass opacity differentiates multicentric origin from intrapulmonary spread. *J Thorac Oncol* 2009;4(12):1490-1495.

Yano M, Sasaki H, Kobayashi Y, et al. Epidermal growth factor receptor gene mutation and computed tomographic findings in peripheral pulmonary adenocarcinoma. *J Thorac Oncol* 2006;1(5):413-416.

Haneda H, Sasaki H, Lindeman N, et al. A correlation between EGFR gene mutation status and bronchioloalveolar carcinoma features in Japanese patients with adenocarcinoma. *Jpn J Clin Oncol* 2006;36(2):69-75.

Lee HJ, Kim YT, Kang CH, et al. Epidermal growth factor receptor mutation in lung adenocarcinomas: relationship with CT characteristics and histologic subtypes. *Radiology* 2013;268(1):254-264.

Hsu K, Chen K, Yang T, et al. Epidermal growth factor receptor mutation status in stage I lung adenocarcinoma with different image patterns. *J Thorac Oncol* 2011;6(6):1066-1072.

Okada T, Iwano S, Ishigaki T, et al. Computer-aided diagnosis of lung cancer: definition and detection of ground-glass opacity type of nodules by high-resolution computed tomography. *Jpn J Radiol* 2009;27(2):91-99.

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;46:593-598.

5. 主な発表論文等

(学会発表)(計 3 件)

田中伸幸, 肺腺癌手術症例における GGO 成分の検出 ~ Vincent のソフトウェアを用いて ~, 山口県放射線科医会, 平成 27 年 12 月 19 日, 国際ホテル宇部(山口県宇部市)

田中伸幸, CT 検診で発見された結節のマネージメント, 第 3 回 CT 勉強会, 平成 27 年 3 月 7 日, NC サンプラザ(鹿児島県鹿児島市)

田中伸幸, すりガラス様印影の経過観察について, 第 21 回日本 CT 検診学会, 平成 26 年 2 月 14 日, 京葉銀行文化プラザ(千葉県千葉市)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

田中 伸幸 (TANAKA, Nobuyuki)
山口大学・医学部・特別医学研究員

研究者番号:90294636

(2)研究分担者

星井 嘉信(HOSHII, Yoshinobu)
山口大学・医学部附属病院・准教授
研究者番号:00263773

松永 尚文(MATSUNAGA, Naofumi)
山口大学・大学院医学系研究科・教授
研究者番号:40157334

木戸 尚治(KIDO, Shoji)
山口大学・大学院医学系研究科・教授
研究者番号:90314814

上田 和弘(UEDA, Kazuhiro)
山口大学・医学部附属病院・講師
研究者番号:90420520