

研究種目：若手研究（B）  
 研究期間：2007～2008  
 課題番号：19790859  
 研究課題名（和文） マルチスライスCTによる微小肺結節の病理組織推定法に関する研究

研究課題名（英文） Study of method to estimate histopathologic diagnosis of ultra-small pulmonary nodule by multi-slice CT

## 研究代表者

石川 浩志 (ISHIKAWA HIROYUKI)  
 新潟大学・医歯学総合病院・助教  
 研究者番号：90377151

研究成果の概要： 高分解能CTで微小なすりガラス濃度を呈する腫瘍性病変として細気管支肺胞上皮癌と異型腺腫様過形成が知られている。3-6mm大の確定診断症例の検討から、高分解能CTにおけるCT値の計測が微小な細気管支肺胞上皮癌と異型腺腫様過形成の鑑別に有用である可能性が示唆された。また、7mm以下の微小肺結節の経過観察例の検討から、微小なすりガラス濃度結節は増大を示しにくい、微小な高濃度結節は少数ながら増大を示すものがあり、高分解能CTの内部濃度によって画像の経過も異なる可能性が示唆された。

## 交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	1300,000	0	1300,000
2008年度	700,000	210,000	910,000
年度			
年度			
年度			
総計	2000,000	210,000	2210,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・放射線科学

キーワード：肺腫瘍、肺結節、マルチスライスCT、細気管支肺胞上皮癌、異型腺腫様過形成

## 1. 研究開始当初の背景

胸部CTを用いた肺癌検診の普及やマルチスライスCTによるスライスの薄層化により5mm前後からそれ以下の微小肺結節の検出の頻度が増加している。しかし、それらに対応する病理組織所見に関する知見が乏しいため、質の評価方法、臨床的対処法は十分に確立していない。

現時点では、5mm以下の微小肺結節に悪性腫瘍が含まれる頻度はまれであるとして、精

密検査はおろか経過観察もされないのが一般的である。しかし、そのような結節の中に肺癌が含まれていることは経験上も理論上も明らかである。肺癌は1cm未満であってもリンパ節転移や他臓器転移をきたすことがあるため、これら微小肺結節の病理組織像を解明することは有意義である。

しかし、すべての微小肺結節に対して生検や切除を行うことはリスクを考えると倫理的に問題である。また、すべての微小肺結節

に対して CT で経過観察を行うこともその数の膨大さから非効率的であり、X線被曝の問題も生じる。

われわれは、これまでに肺癌の肺葉切除標本で偶発的に発見される微小肺結節の遡及的病理画像対比研究で、5mm以下の病変でも術前全肺高分解能 CT で相当陰影が効率的に同定できることを明らかにした。

さらに、同様の手法で前向き画像病理対比研究を行い、高分解能 CT 画像から微小肺結節の病理組織形態をある程度推測できることを明らかにした。

また、微小すりガラス濃度結節の代表といえる異型腺腫様過形成の高分解能 CT 所見、微小高濃度結節の代表といえる肺内リンパ節の高分解能 CT 所見を解明してきた。

しかし、これらの研究から得られた知見をもってしても、CT で発見される超小型肺結節の確実な良悪性判定や特異的画像診断にはまだ到達できておらず、さらなる画像病理対比の蓄積と画像所見解析の進歩が必要である。

## 2. 研究の目的

本研究の目的は、われわれがこれまで行ってきた高分解能 CT と病理組織像の対比の手法をさらに発展させるため、さらに症例を蓄積し、画像所見の解析に画像工学的手法を導入する。最終的には、CT でみつける subclinical な微小肺結節に対して、経過観察や侵襲的な検査を行わずに病理組織所見を特定できるようにすることを目指す。

## 3. 研究の方法

(1) 新潟大学医歯学総合病院の肺癌切除症例において、術前に同病院放射線部に設置されている 16 列 (途中から 64 列) マルチスライス CT で全肺 1mm スライスの高分解能 CT 画像を取得した。高分解能 CT を術前にあらかじめ読影し、切除対象となった主病変のほか、特に同一肺葉内に認められる微小肺結節を拾い上げた。肺葉切除例や片肺全摘例など、術前に拾い上げられた微小結節が切除標本に含まれる場合は相当部の病理組織標本作製した。個々の微小肺病変の高分解能 CT 所見について遡及的に解析した。症例が十分に集まらなかった場合に備えて、新潟大学医歯学総合病院に 4 列マルチスライス CT が導入された 2000 年以降の肺癌切除例を調査し、同一の手法で蓄積された微小肺病変の高分解能 CT 画像と病理組織像を対象に加えた。

(2) このように蓄積された微小病変のうち、すりガラス濃度を呈する病変について解析を行った。高分解能 CT で微小なすりガラス

濃度を呈する腫瘍性病変として細気管支肺胞上皮癌と異型腺腫様過形成が知られている。また、炎症性病変の一部もすりガラス濃度を呈することが知られている。そこで、高分解能 CT 所見からこれらの病理組織像を推定するために必要な評価項目や評価方法を確立するための手段として、3-6mm 大の微小なすりガラス濃度病変における CT 値計測による鑑別診断の可能性を検討した。

病理診断の結果を知らない 2 名の放射線科医が 4 列のマルチスライス CT で術前に撮影された全肺高分解能 CT において病変が最大となるスライスで可能な限り病変の輪郭に沿った自由曲線の ROI を描き平均 CT 値を記録した。個々の病変につき 3 回計測し、2 名の平均を採用した。

(3) また、微小肺結節の臨床的重要性の検討において、病理画像対比とともに重要な位置を占める画像検査上の経時変化について、微小肺結節の経過観察例において検討した。特にすりガラス濃度結節、高濃度結節に分けた場合の経時変化の違いを明らかにすることに主眼をおいた。

2000 年 10 月から 2004 年 12 月の当科胸部検診外来初診症例 (総数 476 例:男性 150 例、女性 326 例、年齢 27-90 歳:中央値 65 歳) を調査対象とし、2-4 人の放射線科画像診断専門医による合意で作成された CT 報告書を見直し、結節の有無、最大径、高分解能 CT における内部濃度、経過、転帰を調査した。

特に、高分解能 CT における内部濃度をすりガラス濃度 (pure GGO、mixed GGO) と高濃度 (solid nodule) に分類した場合の経時変化や悪性腫瘍診断症例数の検討に重点を置いた。

## 4. 研究成果

(1) 3-6mm 大の微小なすりガラス濃度病変における CT 値計測による鑑別診断の検討においては、対象は 2000 年 6 月から 2002 年 5 月の肺癌切除標本ないしその術前 CT で副病変として発見され、病理学的確定診断のえられた 3-6mm 大のすりガラス濃度病変 35 病変を対象とした。その内訳は細気管支肺胞上皮癌 12 病変、異型腺腫様過形成 15 病変、炎症性病変 8 病変であった。

細気管支肺胞上皮癌、異型腺腫様過形成、炎症性病変の平均 CT 値はそれぞれ  $-680 \pm 109$ 、 $-756 \pm 72$ 、 $-728 \pm 97$  HU であり、細気管支肺胞上皮癌は異型腺腫様過形成より有意 ( $p < 0.05$ ) に CT 値が高かった。炎症性病変と細気管支肺胞上皮癌、炎症性病変と異型腺腫様過形成との間にはいずれも有意差を認めなかった。細気管支肺胞上皮癌と異型腺腫様過形成の間では  $-750$  HU が両者を鑑別する目安と

なったが、オーバーラップがみられた。

平均CT値の計測が微小(3-6mm)な細気管支肺胞上皮と異型腺腫様過形成の鑑別に有用である可能性が示唆された。しかし、両者の間にはオーバーラップがあり、さらに炎症性病変との鑑別が不十分であることが明らかとなった。

このような微小なすりガラス濃度結節に対し鑑別診断の可能性を検討した研究はこれまでになく、今回の結果はCT検診などで多く見つかる微小結節の対処方法に関し、有用な情報をもたらすことが期待される。

(2) 微小肺結節の経時変化の検討においては、最大結節の最大径が7mm以下の有結節症例は129例(3-7mm大、中央値5mm)あり、そのうち133例でCTによる経過観察(1-60カ月)が行われていた。

pure GGOは28例であり、画像経過は消退5例、不変23例であった。mixed GGOは4例であり、消退1例、不変3例であった。pure GGOとmixed GGOに関しては病理学的に確定診断の得られた症例はなかった。

solid noduleは81例であり、消退4例、不変75例、増大2例であった。増大の2例の内訳は扁平上皮癌1例、転移性腫瘍1例であった。

病理学的確定診断の難しい7mm以下の結節に関し、pure GGOとmixed GGOに関して増大を示す症例はなかったが、solid noduleには頻度は低いがながら増大を示し、悪性腫瘍であることが判明する場合があるため、CTで経過観察を行う場合にはGGOとsolid noduleで検査の間隔を分けて設定する必要があると考えられた。

また、病理学的確定診断が得られていないため、推測の域をでないが、経時変化が不変であったpure GGOとmixed GGOの中には、増大速度の非常に緩徐な細気管支肺胞上皮癌や異型腺腫様過形成が混在していると考えられた。

経時変化が不変であったsolid noduleには肺内リンパ節の特徴(多角形、胸膜から2cm以内、胸膜との間に線状影あり、肺静脈に接する)を有するものが多くみられた。肺内リンパ節を示唆する画像所見を有する場合には検査間隔を広くする、さらには経過観察期間を短くする、などのゆるめの対応が可能かもしれないが、今後さらに検討する必要がある。

(3) 小型肺結節のCT所見に関して、最大径2cm以下や1cm以下の病変を扱った研究は多く報告されているが、5mm以下の微小結節に踏み込んだ研究は、われわれを除いてほとんど報告されていない。本研究を通して、われわれがこれまで行ってきた微小病変の高分

解能CTと病理組織像の対比をさらに発展させることができた。また、これらの微小結節がCTによる経過観察でたどる経過に関する知見も追加することができた。

これらの知見をもとに、今後も高分解能CTによる微小肺結節の病理組織推定法とそれらの微小病変の臨床的意義の確立を目指したい。

また、その結果をもとに、CTでみつかる膨大な数の微小肺結節のなかから、癌の可能性を十分に秘めたものを効率的に抽出し、癌を否定できるものを精査や経過観察の対象から外すための方法を確立し、肺癌の非侵襲的早期診断、肺癌治療成績の向上、肺癌死亡率の低下とともに、肺癌の可能性がない微小肺結節を有する患者においては、早期の診断により精神的負担の軽減が得られるようにしたいと考えている。

## 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計1件)

- ① 石川浩志、GGOと肺内リンパ節らしさと経時変化に着目した小病変(5-6mm以下)の鑑別法、CT検診、15、138-142、2008、査読有

[学会発表] (計3件)

- ① 石川浩志、CT値計測による3-6mm大のすりガラス濃度病変の鑑別、第68回日本医学放射線学会総会学術集会、2009年4月17日-19日、横浜市
- ② 石川浩志、CT値計測による微小すりガラス濃度病変(細気管支肺胞上皮癌、異型腺腫様過形成、炎症性病変)の鑑別の試み、第103回新潟臨床放射線学会、2008年12月13日、新潟市
- ③ 石川浩志、MDCTで検出される微小肺結節：病理組織との対比および経過観察による画像所見の変化、第67回日本医学放射線学会総会学術集会、2008年4月4日-6日、横浜市

[図書] (計1件)

- ① 石川浩志、日本臨床社、別冊日本臨床新領域別症候群シリーズ No. 10 呼吸器症候群(第2版)Ⅲ—その他の呼吸器疾患を含めて—Ⅷ 腫瘍性疾患 E. その他腫瘍性病変 肺内リンパ節、2009、291-293

6. 研究組織

(1) 研究代表者

石川 浩志 (ISHIKAWA HIROYUKI)  
新潟大学・医歯学総合病院・助教  
研究者番号：90377151

(2) 研究分担者

( )

研究者番号：

(3) 連携研究者

( )

研究者番号：