

研究種目：基盤研究（C）  
 研究期間：2007～2009  
 課題番号：19591650  
 研究課題名（和文）仮想・極細気管支鏡とPET-CTを用いた肺野微小肺癌の悪性度解析と個別治療の確立  
 研究課題名（英文）Personalized medicine for small-size peripheral lung cancer using virtual bronchoscopy, ultra-thin bronchoscope and PET-CT.  
 研究代表者  
 佐川 元保（SAGAWA MOTOYASU）  
 金沢医科大学・医学部・教授  
 研究者番号：70292274

研究成果の概要（和文）：仮想気管支鏡の作成に関して、16列と64列MD-CTおよび3種の画像作成アプリケーションを比較検討した。その結果、3種類中2種類は実用に耐え、16列と64列CTで得られたデータからの画像は質的にはほぼ同等であった。仮想気管支鏡作成に新しいシステムを採用し飛躍的に作成能率を改善させた。また、作成の一部自動化に関して、さまざまなシミュレーションを行いつつ解析した。その結果、末梢での基準点の設定方法に問題があることが判明した。また、リンパ節を標的とした検査への仮想気管支鏡の応用を検討している。

研究成果の概要（英文）：About creating a virtual bronchoscopy, a data from 16-row Multi-detector CT (MD-CT) and that from 64-row MD-CT were compared. Three kinds of applications for virtual bronchoscopic image creation were also compared. As a result, two of three appreciations were enough for practical use, and images constructed from the data of 64-row MD-CT and those of 16-row MD-CT were almost equivalent in image quality. Since new system for VB image creation was adopted, the efficiency was dramatically improved. In order to establish the automated VB creation, many kinds of simulation were performed. We found there were some problems how to set the indicating point in the peripheral area. We are also considering virtual bronchoscopy technique to use for some examination targeting lymph nodes.

## 交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	2,200,000	660,000	2,860,000
2008年度	500,000	150,000	650,000
2009年度	500,000	150,000	650,000
年度			
年度			
総計	3,200,000	960,000	4,160,000

研究分野：外科学

科研費の分科・細目：胸部外科学・呼吸器外科

キーワード：仮想気管支鏡、早期肺癌、極細気管支鏡、野口分類、すりガラス状陰影

## 1. 研究開始当初の背景

肺癌は癌死亡のトップとなり、肺癌の早期診断・早期治療は以前にも増して重要と

なっている。近年、肺癌に対する胸部CT検診の普及とともに、胸部単純X線では検出できずCTでしか発見できないよう

な微小な病変が数多く発見されるようになってきた。このような微小な病変を的確に診断し早期治療に結びつけることが、肺癌死亡を減らすためにまず第1に重要なことである。しかしながら現実には、発見される陰影が小さければ小さいほど、X線透視下の細胞診や生検では病変部に到達させることが困難になってくる。その結果、術前診断率はむしろ以前に比較して低下する傾向さえある。胸腔鏡下肺切除手術が比較的 safely 施行できるようになったとはいえ、良性だった場合には、不要な全身麻酔や手術を施行することは問題があり、このような微小な病変の診断法を確立することが、現在きわめて重要になってきている。

近年、十分な組織量の採取できる極細径(2.8mm)の気管支鏡が開発され、末梢気道へのアプローチが画期的な進歩を遂げた。当初はびまん性肺疾患や細気管支病変の研究に用いられていたが、徐々に肺癌の診断への応用がなされ始めている。しかし、気管支鏡が細くなるほど気管支の分岐は多くかつ複雑となり、腫瘍に関連する細小気管支の同定は容易ではなく、検査時間の増大やX線透視による被験者・術者の被曝量増大が懸念されている。

仮想気管支鏡 (Virtual Bronchoscopy) は、Multidetector CT (MD-CT) を用いて3次元的に気管支の再構築を行うもので、1990年代から研究がなされていたが、最近コンピューターの解析能が上がり、臨床的に実用可能な段階となってきた。仮想気管支鏡は、理論的には10次気管支以上の末梢の気管支も描出・同定可能であり、これを末梢肺野の微小病変の診断に用いることができれば、前述した誘導気管支の同定に大きな力を発揮すると考えられ、懸念されている検査時間や被曝量に関する問題は大きく改善する。しかしながら、現在市販されているソフトは、そのような末梢での使用は想定されていないため、末梢部分では有効な画像が作成できず、全く使用できないのが現状である。

この点を改善すべく、我々は以前から、極細径気管支鏡による末梢型微小肺癌の診断のための仮想気管支鏡の適正条件確立に関わる研究を行ってきた。MD-CTデータからの画像再構成における閾値の設定方法の変更や、閾値カーブの作成法の改良などにより、徐々に3次元画像である仮想気管支鏡の画質の向上が得られ、最近では臨床に応用できるレベルの条件を比較的容易に設定することが可能となってきた。

肺野末梢の微小肺癌における重要な問題の一つに「過剰診断」の問題がある。「過剰診断」とは、癌となってから症状が出るまでの期間(前臨床期)が著しく長いタイプの癌で問題となるものであり、本来はその癌では症状が出ないような癌に対して、結果的に無駄な診断や治療を行ってしまう、というものである。前立腺癌や甲状腺癌の一部にこのようなものがあると考えられているが、肺野末梢の微小肺癌にも、肺癌発見率が死亡率よりも著しく高く診断能力の差だけでは説明できないことから「過剰診断」があると推定されている。一方で最大径10mm以下でも遠隔転移を起こすような悪性度の高い肺癌も存在し、それらを術前に鑑別することは、適切な治療法の選択上、きわめて意義が大きい。

FDG-PETは近年、急速に全国に普及してきたが、肺癌の診断においては、良悪性の鑑別よりもむしろ、肺癌であった場合の悪性度の評価に、より大きな有用性が認められている。我々の検討でも、小型の肺腺癌におけるFDG取り込みの程度は、リンパ節転移や病期のみならず、野口分類や再発の有無、また予後とも相関することが判明しており、PET陰性であれば標準治療である肺葉切除は不要であり楔状切除で充分である可能性が高まってきた。今後、「過剰診断」を除外する、すなわち手術が不要であるような条件を確立できれば、該当する患者さんに与える福音はきわめて大きい。最近PETに加えて、CTを組み合わせたPET-CTにより空間分解能が飛躍的に上昇し、一層の診断能の向上が認められている。PET-CTに仮想および極細径気管支鏡による生検検体の遺伝子変化による悪性度の解析を加えれば、より確実に治療法の適切な選択が可能になることが期待される。これは、各患者の癌の悪性度に応じた治療を行なうという意味で、テーラーメイド治療(個別治療)と考えられる。

## 2. 研究の目的

今回の研究の目的は、我々がこれまでに行ってきた仮想気管支鏡・極細径気管支鏡による末梢微小肺癌の診断をより容易に、および確実にすることに加えて、PET-CTの画像解析を行うことにより、末梢微小肺癌の悪性度を推定し、当該癌の適切な治療法を選択する方法を確立することにある。

## 3. 研究の方法

県下で行われている胸部CT検診および胸部X線検診で発見された症例、および

近医などで異常所見を指摘された症例を対象の候補とする。

患者さんの通常のCT検査の際に最も薄いスライス厚で撮影し、そのデータからVirtual Bronchoscopyを作成しておく。それをもとに、陰影に到達するまでの区域支よりも末梢側の分岐のパターンをスケッチしておく。その後、患者さんに対する気管支鏡検査を行うが、CT室でCTガイド下に行う点以外は、通常の当科における気管支鏡検査に準じて検査を行う。局所麻酔に軽い静脈麻酔を併用し、通常の気管支鏡検査の後、極細径気管支鏡を患者さんの気道に挿入し、Virtual Bronchoscopyのデータをもとにして分岐を確認しつつ陰影の方向へ極細径気管支鏡を進めていき、限界に達したところでCTを一度撮り、その所見を参考にして処置具を挿入して組織採取を行う。組織採取時にもう一度CTを撮り確実な採取ができたかどうか確認する。

この方法の問題点として、Virtual Bronchoscopyの作成と陰影までのルート作成に、現在もなお、ある程度の準備時間（当初は1時間以上かかったが現在は30-40分）を要することがある。現在、準備時間の短縮のために、作成の一部自動化を試みている。また、陰影には達しているが適切な標本を採取できないという問題も時に起こり、検体採取方法に関しても研究を進める必要がある。

一方、気管支鏡検査の前に、PET-CTを撮影しておき、FDGのuptakeを目視による半定量的な評価とSUVmax値を用いた定量的評価、およびパターン分析を行っておく。また、時間をおいてのuptakeの変化を、同様に半定量および定量評価にて記録しておく。その上で、切除した検体の形態学的・遺伝子学的解析を加える。その後症例を蓄積しながら、不要な手術を避けられるような症例の抽出を試みていく。

#### 4. 研究成果

(1) Virtual Bronchoscopy(VB)の作成に関して、さまざまな検討を行った。特に使用するCTおよびVB作成アプリケーションによる画像の差異に関して、2種のCT、3種のアプリケーションを用いて作成したVB画像を比較検討した。概略を以下にまとめた。

方法：被験者は健康成人男性2名、用いたCTは16列MD-CTと64列MD-CTを用い、VB画像作成アプリケーションは、SOMATOM 付属 Leonardo(Leo), ZIOSOFT社製 ZIOSTATION (ZIO), オリンパス社気管支鏡挿入支援システム Plus XNVZ2 (Plus)

を用いた。画質の評価は3名の気管支鏡指導医が判定した。

結果:Leoでは閾値変更が必要であったが、Plus, ZIOではそのまま実用に耐えるものであった。Plusと他の2種ではVB作成アルゴリズムが異なるため厳密な比較は困難であるが、PlusとZIOに関しては画像の差は少なかった。Plusを用いる際、16列と64列CTで得られたデータからの画像は質的にほぼ同等であった。

結論：画像作成法は異なるが、Plusの画質はZIOやLeoに劣らないと思われた。これらの結果を、日本呼吸器内視鏡学会総会で発表するとともに、論文化し公表した。

(2) VB作成に関して新しい方法を導入し、飛躍的に作成能率を改善させた。さらにその一部自動化を試みた。中枢側および末梢の標的の基準点の設定、および病巣の表示方法、複数のルートが考えられる場合の解析方法と表示方法などに関して、さまざまなシミュレーションを行いつつ解析した。その結果、中枢側の基準点の設定など、おおむね問題は解決されたが、特に末梢での基準点の設定方法に時として問題が残り、そのため適切なVBルートの表示が困難であることが判明した。現在、その解消へ向けて研究を行っている。

(3) その他、気管支鏡下組織採取のための器具が到達しない末梢の病巣、および気道外のリンパ節を標的とした検査へのVBの応用を検討中である。現在までに、病巣の大きさや形を気道内の気管支鏡の視野から透見できるような画面を作成した。現在は、どのような条件下で透視画像を表示させるのがもっとも検査効率が良いかを解析中である。今後、縦隔鏡への応用も検討している。

#### 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23件)

1. Sagawa M, Usuda K, Aikawa H, Machida Y, Tanaka M, Ueno M, Sakuma T. Lung cancer screening and its efficacy. Gen Thorac Cardiovasc Surg 57: 519-527, 2009. (査読有)
2. Sagawa M, Endo C, Sato M, Saito Y, Sobue T, Usuda K, Aikawa H, Fujimura S, Sakuma T. Four years experience of the survey on quality control of lung cancer screening system in Japan. Lung Cancer 63: 291-294, 2009. (査読有)
3. Sagawa M, Higashi K, Usuda K, Aikawa H, Machida Y, Tanaka M, Ueno M, Sakuma

- T. Curative wedge resection for non-invasive bronchioloalveolar carcinoma. *Tohoku J Exp Med* 217: 133-137, 2009. (査読有)
4. Endo C, Miyamoto A, Sakurada A, Aikawa H, Sagawa M, Sato M, Saito Y, Kondo T. Results of long-term follow-up of photodynamic therapy for roentgenographically occult bronchogenic squamous cell carcinoma. *Chest* 136: 369-375, 2009. (査読有)
  5. Xu J, Wang Z, Ma G, Sagawa M, Ueda Y, Shimazaki M, Sakuma T. Endogenous catecholamine stimulates alveolar fluid clearance in rats with acute pancreatitis. *Respirology* 14: 195-202, 2009. (査読有)
  6. Hamashima C, Nakayama T, Sagawa M, Saito H, Sobue T. The Japanese guideline for prostate cancer screening. *Jap J Clin Oncol* 39: 339-351, 2009. (査読有)
  7. 佐川元保, 薄田勝男, 相川広一, 町田雄一郎, 田中 良, 上野正克, 佐久間勉. 肺癌の効果的な検診体制の確立を目指して. *外科治療* 100: 217-224, 2009. (査読無)
  8. 中山富雄, 濱島ちさと, 斎藤 博, 祖父江友孝, 佐川元保. 厚生労働省研究班作成前立腺がんガイドラインについて. *日本がん検診・診断学会誌* 16: 36-40, 2009. (査読有)
  9. Sagawa M, Aikawa H, Usuda K, Machida Y, Tanaka M, Ueno M, Ueda Y, Sakuma T. Extended sleeve pulmonary resection in a patient with synchronous triple bronchogenic squamous cell carcinoma. *Lung Cancer* 59: 262-265, 2008. (査読有)
  10. Usuda K, Sagawa M, Aikawa H, Tanaka M, Machida Y, Ueno M, Ueda Y, Sakuma T. Virtual bronchoscopic navigation is useful in the diagnosis of synchronous pulmonary squamous cell carcinomas. *J Bronchol* 15: 104-106, 2008. (査読有)
  11. Ma G, Zao X, Ueno M, Tanaka M, Machida Y, Aikawa H, Usuda K, Sagawa M, Ueda Y, Sakuma T. Increased reabsorption of alveolar edema fluid in the obese Zucker rat. *Tohoku J Exp Med* 216: 223-230, 2008. (査読有)
  12. 佐川元保, 薄田勝男, 相川広一, 佐久間勉. 低線量CT検診の現状と展望. *日臨* 66: 219-224, 2008. (査読無)
  13. 佐川元保, 薄田勝男, 相川広一, 町田雄一郎, 田中 良, 上野正克, 佐久間勉. 検診制度の変化と早期肺癌検出. *Modern Physician* 28: 845-848, 2008. (査読無)
  14. 佐川元保, 薄田勝男, 土原一真, 相川広一, 町田雄一郎, 田中 良, 上野正克, 中川 研, 佐久間勉. 異なる条件下で作成されたVirtual bronchoscopy画像の差異の検討. *胸部外科* 61: 102-108, 2008. (査読有)
  15. 江口研二, 佐川元保, 長尾啓一, 矢野栄二. 肺癌検診proとcon. *呼吸* 27: 350-359, 2008. (査読無)
  16. 佐川元保. 検診の「質」: 良質な検診とは? *診療と新薬* 45: 786-803, 2008. (査読無)
  17. 相川広一, 佐川元保, 薄田勝男, 上野正克, 田中 良, 町田雄一郎, 佐久間勉. 21世紀の肺癌集学的治療がめざすもの. *胸部外科* 61: 51-54, 2008. (査読有)
  18. 佐川元保, 中山富雄, 遠藤千頭, 相川広一, 薄田勝男, 佐久間勉. 肺癌検診の有効性評価にかかわる現況: エビデンスと論争点. *EBMジャーナル* 8: 186-192, 2007. (査読無)
  19. 佐川元保, 相川広一, 薄田勝男, 佐久間勉. 肺がん検診の精度管理とその実態調査. *日本がん検診・診断学会誌* 14: 125-127, 2007. (査読有)
  20. 森本忠興, 今村清子, 青木大輔, 足立秀治, 佐川元保, 三神一哉, 麦島秀雄, 小野良樹, 荒川泰行. 本邦における各種がん検診の精度管理の現状. *日本がん検診・診断学会誌* 14: 109-114, 2007. (査読有)
  21. 薄田勝男, 佐川元保, 相川広一, 上野正克, 田中 良, 町田雄一郎, 佐久間勉. Virtual bronchoscopyの有効性と将来展望. *金医大誌* 32: 218-221, 2007. (査読有)
  22. Sagawa M, Ueda Y, Matsubara F, Sakuma H, Yoshimitsu Y, Aikawa H, Usuda K, Minato H, Sakuma T. Intrapulmonary solitary fibrous tumor diagnosed by immunohistochemical and genetic approaches: report of a case. *Surg Today* 37: 423-425, 2007. (査読有)
  23. Wang Z, Xu J, Ma G, Sagawa M, Shimazaki M, Ueda Y, Sakuma T. Chronic pulmonary artery occlusion increases alveolar fluid clearance in rats. *J Thorac Cardiovasc Surg* 134: 1213-1219, 2007. (査読有)
- [学会発表] (計15件)
1. 薄田勝男, 佐川元保, 相川広一, 上野正克, 田中 良, 町田雄一郎, 的場宗孝, 上田善道, 佐久間勉. 肺病変に対するMR

- 拡散強調画像の検討. 第 50 回日本肺癌学会総会, 2009. 11. 12. 東京.
2. 佐川元保, 佐久間勉. PSA検診の有効性を証明するためには何が必要か?—肺がん検診での経験をもとに—. 第 47 回日本癌治療学会総会, 2009. 10. 22. 横浜.
  3. 佐川元保, 祖父江友孝, 江口研二, 中山富雄, 西井研治, 佐藤雅美, 塚田裕子, 鈴木隆一郎, 佐藤俊哉, 林朝茂, 小林健, 斎藤博, 濱島ちさと, 柿沼龍太郎, 三澤潤, 佐久間勉. RCTの挑戦. 第 16 回日本CT検診学会総会, 2009. 2. 14. 横浜.
  4. 佐川元保, 遠藤千頭, 佐藤雅美, 相川広二, 薄田勝男, 上野正克, 田中良, 町田雄一郎, 斎藤泰紀, 藤村重文, 佐久間勉. 肺癌集検精度管理指標を集計することは実際の指標の数値に影響するのか? 第 49 回日本肺癌学会総会, 2008. 11. 8. 北九州.
  5. 薄田勝男, 佐川元保, 相川広一, 上野正克, 田中良, 町田雄一郎, 上田善道, 東光太郎, 佐久間勉. 肺癌例でのGlut1免疫染色性とFDG-PET集積度との相関性の解析. 第 61 回日本胸部外科学会総会, 2008. 10. 12. 福岡.
  6. 相川広一, 佐川元保, 田中良, 薄田勝男, 上野正克, 町田雄一郎, 佐久間勉. 多発GGO病変に対するCTガイド下気管支鏡を用いたバリウムマーキングの経験. 第 31 回日本呼吸器内視鏡学会総会, 2008. 6. 13. 大阪.
  7. 田中良, 薄田勝男, 佐川元保, 町田雄一郎, 上野正克, 相川広一, 佐久間勉. 仮想気管支鏡, 超音波気管支鏡補助下に確定診断し得た小型末梢肺癌の 1 例. 第 31 回日本呼吸器内視鏡学会総会, 2008. 6. 13. 大阪.
  8. 薄田勝男, 佐川元保, 相川広一, 上野正克, 田中良, 土原一真, 中川研, 佐久間勉. ミダゾラムの段階的静脈麻酔を用いた気管支鏡検査の有効性: アンケート調査からみた患者満足度について. 第 31 回日本呼吸器内視鏡学会総会, 2008. 6. 13. 大阪.
  9. 中山富雄, 佐川元保, 祖父江友孝. CT検診セミナー: 肺癌検診ガイドラインにおけるCT検診の評価と現状での考え方. 第 15 回日本がん検診・診断学会総会, 2007. 7. 6. 京都.
  10. 相川広一, 町田雄一郎, 田中良, 上野正克, 薄田勝男, 佐川元保, 木下英理子, 東光太郎, 戸部勇保, 佐久間勉. FDG-PET所見で肺癌が疑われた稀な肺腫瘍の経験. 第 56 回日本肺癌学会北陸支部会, 2007. 6. 30. 福井.
  11. 佐川元保, 薄田勝男, 土原一真, 相川広二, 町田雄一郎, 田中良, 上野正克, 中川研, 佐久間勉. フォーラム: 異なる条件下で作成されたVirtual Bronchoscopy画像の差異の検討. 第 30 回日本呼吸器内視鏡学会総会, 2007. 6. 7. 東京.
  12. 薄田勝男, 佐川元保, 土原一真, 相川広二, 上野正克, 田中良, 町田雄一郎, 中川研, 佐久間勉. Virtual Bronchoscopyの使用により2病変の確診を得た多発肺癌(扁平上皮癌)の1例. 第 30 回日本呼吸器内視鏡学会総会, 2007. 6. 7. 東京.
  13. 佐川元保, 相川広一, 町田雄一郎, 田中良, 上野正克, 薄田勝男, 佐久間勉. 超早期肺癌に対する根治的楔状切除の適応: PET, CT, 術中病理診断の組み合わせによる多施設臨床試験に向けて. 第 24 回日本呼吸器外科学会総会, 2007. 5. 17. 横浜.
  14. 町田雄一郎, 田中良, 相川広一, 薄田勝男, 佐川元保, 佐久間勉. 術前診断で肺癌を疑われ, 開胸検査で非肺癌と診断された症例の検討. 第 24 回日本呼吸器外科学会総会, 2007. 5. 17. 横浜.
  15. 佐川元保. ワークショップ「低線量CT検診の現状と課題」, 特別発言: CT検診をめぐる. 第 47 回日本呼吸器学会総会. 2007. 5. 12. 東京.
- 〔図書〕(計4件)
1. 薄田勝男, 佐川元保, 相川広一, 佐久間勉. 縦隔セミノーマ. In: 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 X縦隔疾患 B. 縦隔腫瘍. 日本臨床社, 東京, pp484-484, 2009.
  2. 中山富雄, 渋谷大助, 松田一夫, 佐川元保, 濱島ちさと. がん検診ガイドラインガイドブック. 厚生労働省, 東京, 2008.
  3. 中山富雄, 佐川元保, 斎藤博, 祖父江友孝, 濱島ちさと. 有効性評価に基づく前立腺がん検診ガイドライン. 厚生労働省, 東京, 2008.
  4. 佐川元保, 佐久間勉. 気管支鏡での, がんの特徴的所見は? In: 肺がんケア Q&A, 総合医学社, 東京, pp60-61, 2008.
6. 研究組織  
(1) 研究代表者  
佐川 元保 (SAGAWA MOTOYASU)  
金沢医科大学・医学部・教授  
研究者番号: 70292274

(2)研究分担者

佐久間 勉 (SAKUMA TSUTOMU)  
金沢医科大学・医学部・教授  
研究者番号：90215674

相川 広一 (AIKAWA HIROKAZU)  
金沢医科大学・医学部・助教  
研究者番号：40445903

薄田 勝男 (USUDA KATSUO)  
金沢医科大学・医学部・准教授  
研究者番号：00324046

(3)連携研究者

なし