

博士論文

小型肺癌の画像診断と外科治療

吉田 幸弘

## 目次

要旨	.....3
序文	.....4
方法	.....15
患者	.....15
病理診断基準	.....16
術前病期診断評価	.....17
胸部 CT 撮影条件	.....17
Positron emission tomography (PET)撮影条件	.....17
Image J ソフトウェアの使用方法	.....17
高分解能 CT 画像所見の評価方法(研究 2)	.....19
solid component 径の測定方法(研究 3)	.....20
術後補助療法および術後観察方法	.....22
統計学的手法	.....22
結果	.....24
考察	.....41
今後の発展の方向性	.....49
全体のまとめ	.....52
謝辞	.....53
引用文献	.....54

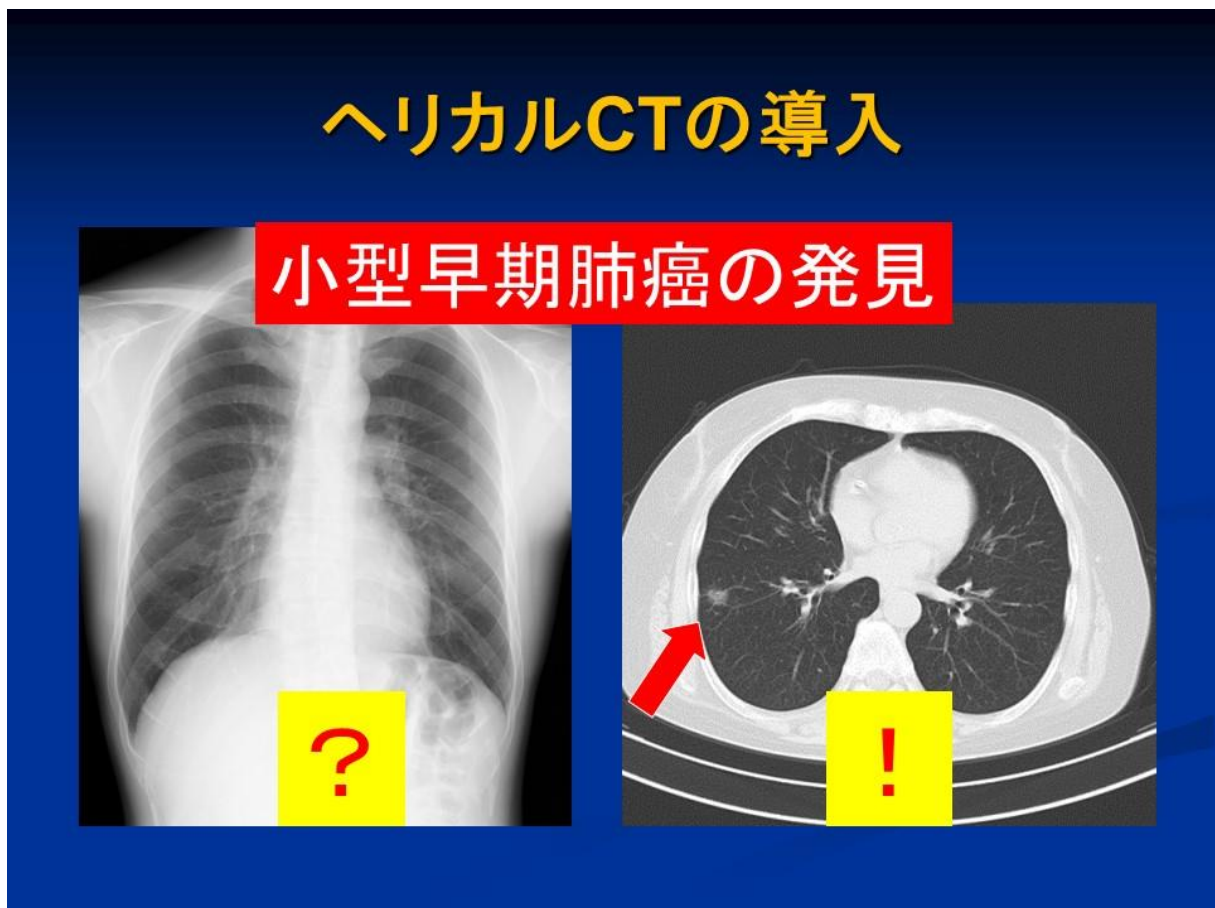
## 要旨

画像機器の進歩とヘリカル CT を用いた肺癌検診の普及により、胸部レントゲンでは指摘しえない小型早期肺癌の頻度が日本や米国で増加している。現在の肺癌に対する標準治療は肺葉切除であるが、腫瘍径 2 cm 以下のすりガラス陰影を呈する肺腺癌においてはリンパ節転移の頻度はまれであり、縮小手術の良い適応であると考えられている。小型肺腺癌の CT 所見は病理学的悪性度を反映しており、画像所見に基づく病理学的悪性度の正確な予測が術式の決定に重要である。縮小手術の適応をより正確に判断するには、新たな小型肺腺癌の画像解析技術の開発が必要不可欠となっている。以下に行った 3 つの研究につき述べる。また現在進めている新たな研究の概略について解説し、最後に今後の展望について記載する。

## 序文

近年の肺癌治療の大きな進歩は 2000 年前後のヘリカル CT の導入によってもたらされた。ヘリカル CT により従来胸部レントゲンでは指摘しえない小型早期肺癌が発見されるようになった (Figure 1)。

Figure 1. ヘリカル CT (右) では右肺下葉に径 1cm の病変を認める (赤矢印) が、胸部レントゲン (左) では指摘しえない



画像機器の進歩とヘリカル CT を用いた肺癌検診の普及により、小型早期肺癌の頻度が日本や米国で増加している[1,2]。ヘリカル CT で発見される肺癌の多くは末梢肺発

生の腺癌である[3]。このような肺腺癌の中にはヘリカル CT にて淡い濃度上昇を伴うすりガラス陰影を呈することがある。2 cm以下のすりガラス陰影で発見される肺癌は術前に診断困難なことが多く、診断と治療を兼ねた外科的な生検が必要となることが多い。

高分解能 CT 所見上、「すりガラス陰影」は既存の肺血管構造を認識しうる軽度の肺野の濃度上昇と定義されている(Table 1) [4]。一方、「充実濃度成分」は腫瘍内部の既存の血管気管支構造が同定できない濃い濃度上昇と定義されている(Table 1) [4]。

Table 1. 高分解能 CT 所見の定義

用語	定義
すりガラス陰影	腫瘍内部の既存の血管気管支構造が同定可能な淡い濃度上昇
充実濃度成分	腫瘍内部の既存の血管気管支構造が同定できない濃い濃度上昇

すりガラス陰影のみからなる腫瘍は pure ground-glass nodule (pure GGN)と定義され、充実濃度成分のみからなる腫瘍は solid nodule と定義されている(Table 2) [5]。一方、中心部に充実濃度成分を含み周囲にすりガラス陰影を有する腫瘍は part-solid nodule と定義されている(Table 2) [5]。

Table 2. 高分解能 CT 所見に基づく小型肺癌の画像分類

用語	定義
pure ground-glass nodule (GGN)	すりガラス陰影のみからなる腫瘍
part-solid nodule	中心部に充実濃度成分を含み、周囲にすりガラス陰影を有する腫瘍
solid nodule	充実濃度成分のみからなる腫瘍

これまでの知見から高分解能 CT 所見は肺腺癌の病理所見と対応することが分かっている [5]。すなわち、すりガラス陰影は腫瘍細胞が既存の肺胞壁を非浸潤性に置換しながら増殖する領域に対応する(Figure 2)。一方、充実濃度成分は肺胞の虚脱あるいは腫瘍細胞が間質に浸潤する領域に対応する(Figure 3)。

Figure 2. すりガラス陰影は腫瘍細胞の置換性増殖に対応する

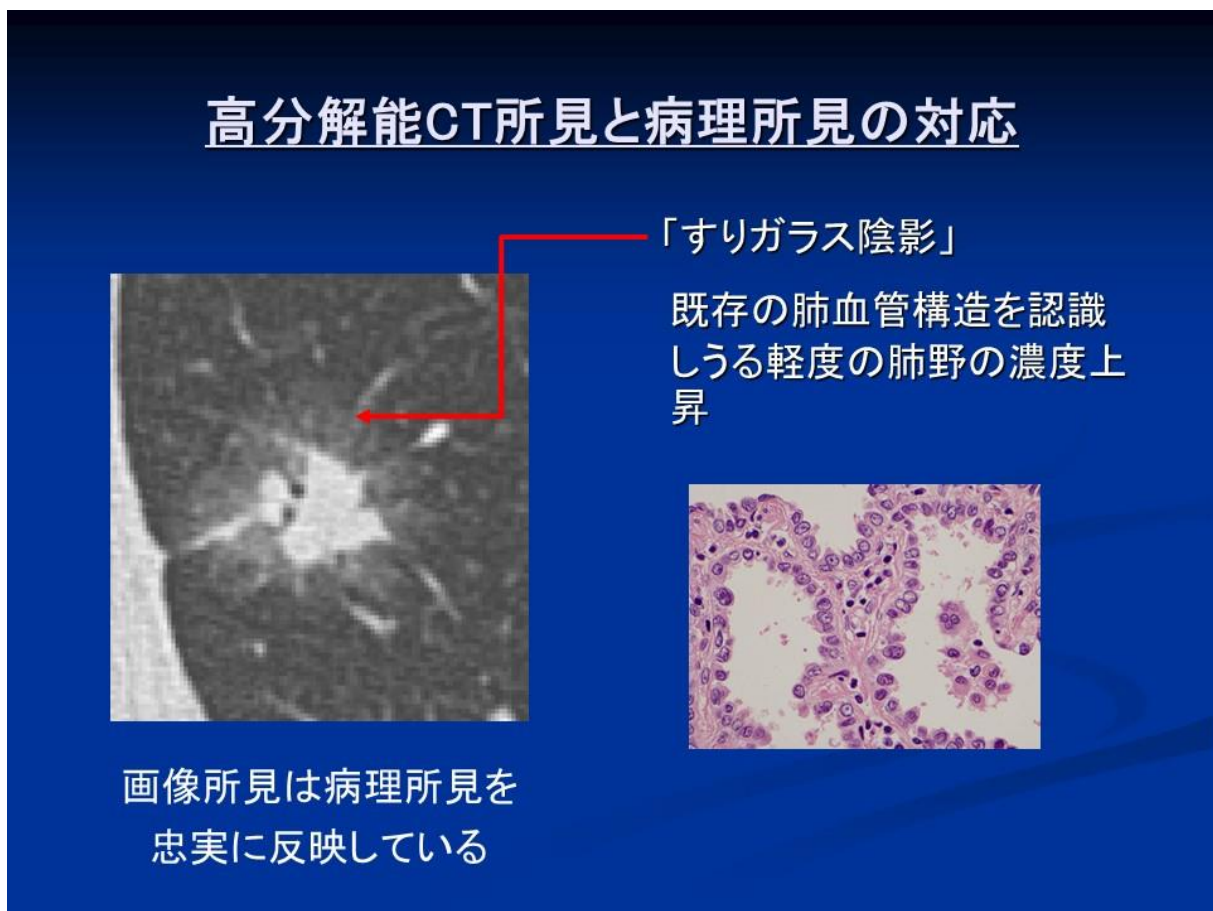
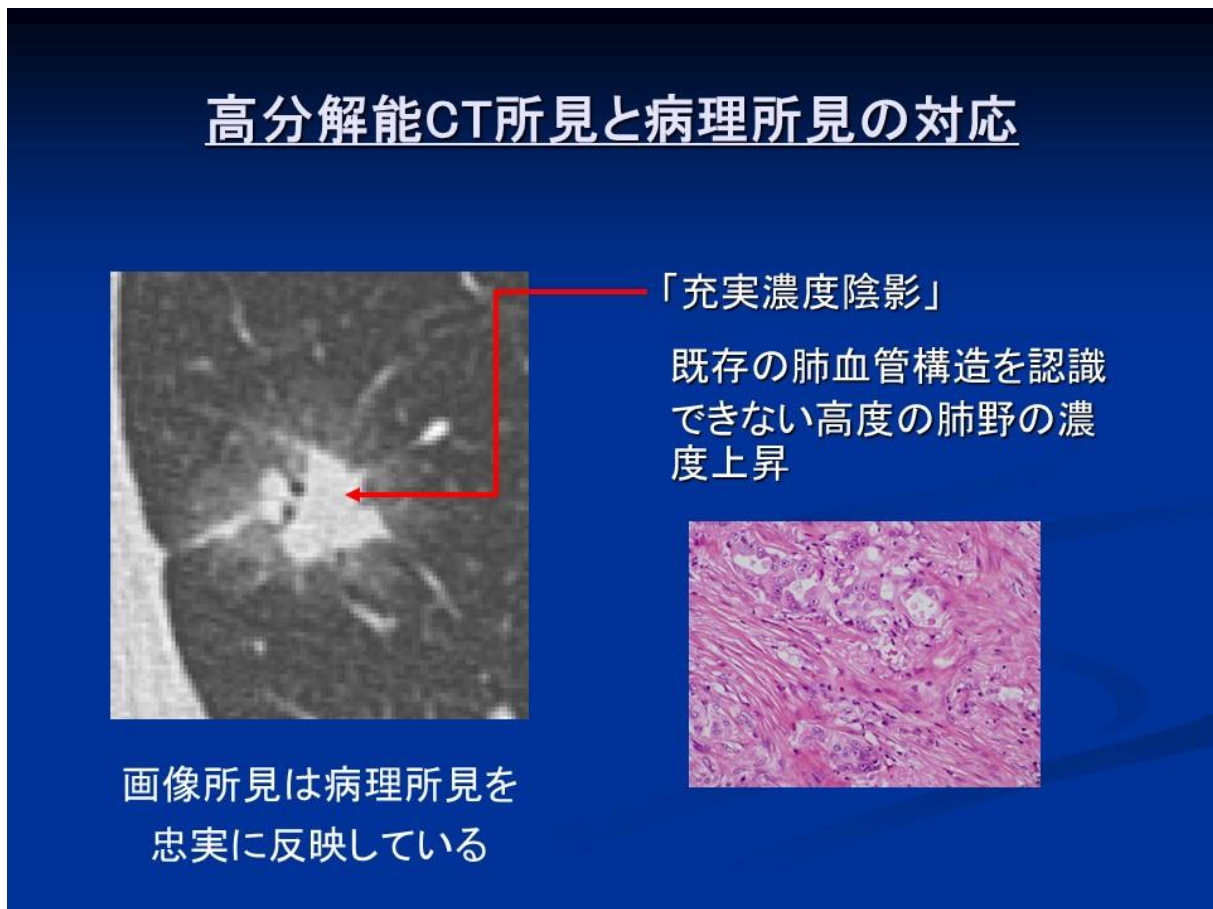


Figure 3. 充実濃度成分は腫瘍の浸潤性増殖に対応する



小型肺腺癌に関する研究の多くは日本から発表されてきた[1,4]。当初は病理医による小型肺腺癌の病理所見に関する報告が先行していたが、次第に放射線科医によるCT検診結果の報告や呼吸器外科医による小型肺腺癌の手術成績が報告されるようになった(Figure 4)。また術前の高分解能CT画像から病理学的悪性度を予測することが試みられるようになった。この流れは”「病理診断」から「画像診断」へ”、あるいは”「切除後」から「切除前」診断へ”と表現することができる。

Figure 4. 小型肺腺癌に関する研究の推移



腫瘍径 2 cm 以下の肺腺癌におけるリンパ節転移の頻度は 15-20%とされるが、すりガラス陰影のみからなる“薄い”肺癌においてはリンパ節転移、脈管浸潤は認めない。一方、充実濃度成分のみからなる“濃い”肺癌においてはリンパ節転移の頻度は 30%に認められる(Figure 5) [6]。



Figure 5. 画像所見分類に基づく2 cm以下肺腺癌の病理学的所見



すなわち小型肺腺癌のCT所見は病理学的悪性度を反映しており、画像所見に基づく病理学的悪性度の正確な予測が術式の決定に重要である。現在の肺癌に対する標準治療は肺葉切除であるが、すりガラス陰影を呈する肺腺癌においてはリンパ節転移の頻度はまれであり、腫瘍径2 cm以下のすりガラス陰影を呈する肺腺癌は縮小手術の良い適応であると考えられている[7,8]。

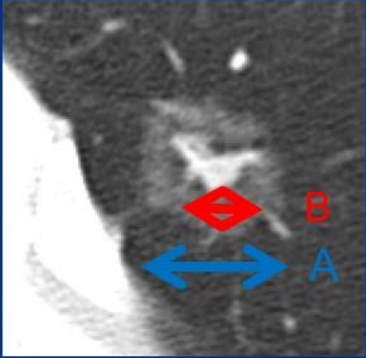
小型肺腺癌の予測に関してはいくつかの方法が提唱されている[4,9]。もっとも普及した方法としては充実濃度成分と腫瘍径の比を算出する方法である(Figure 6) [4]。現状、この比が0.25以下である肺癌症例を「画像的非浸潤癌」と定義し Japan Clinical Oncology Group (JCOG)は現在肺葉切除に対する区域切除の非劣勢を検証する前向き臨床試験を

行っている[10,11]。しかしこの方法は主観的で読影者によるばらつきがでる可能性がある。これまでいくつかの方法が報告されているが客観性や読影者間の再現性については検討されていない[4,6,9]。縮小手術の適応をより正確に判断するには、新たな小型肺腺癌の画像解析技術の開発が必要不可欠となっている。近年コンピュータソフトウェアを用いた早期肺腺癌の解析が行われ有望な結果が報告されている[12,13]。

Figure 6. 現状用いられている早期肺腺癌の予測方法と問題点

## 現状

- A/B 比 0.25 以下＝「画像的非浸潤癌」として前向き臨床試験が進行中
- 主観的で読影者によるばらつき
- より精密な画像所見の解析が必要



The image shows a cross-sectional CT scan of a lung. A red diamond is drawn over a small, bright nodule. A blue double-headed horizontal arrow is drawn below the diamond, spanning its width. To the right of the diamond, the letter 'B' is written in red, and below the arrow, the letter 'A' is written in blue. This diagram illustrates the measurement of the nodule's width (A) and height (B) to calculate the A/B ratio.

小型肺腺癌の病理診断基準は近年の知見に基づき改定されている。2004年WHO分類では細気管支肺胞上皮癌(Bronchiolo-alveolar carcinoma, BAC)は既存の肺胞上皮を置換し間質や脈管、胸膜に浸潤を認めない非浸潤腺癌と定義されており、切除後の

5年生存率は100%と報告されている[14] (Table 3)。肺腺癌の研究は当初 WHO 分類に準拠して行われ、細気管支肺胞上皮癌は縮小手術のよい対象と考えられた。

Table 3. 2004 年 WHO 分類

分類	亜型
前浸潤性病変	異型腺腫様過形成
腺癌	腺房型
	乳頭型
	細気管支肺胞上皮癌
	粘液産生充実型腺癌
	混合型腺癌

2011 年には肺腺癌の新たな診断基準が IASLC/ATS/ERS 分類として提唱された (Table 4)[5]。新しい診断基準においては 2004 年 WHO 分類において定義されていた細気管支肺胞上皮癌は上皮内腺癌(adenocarcinoma in situ, AIS)と名称が変更され、また浸潤径が 5mm 以下の肺腺癌は新たに微小浸潤性腺癌(minimally invasive adenocarcinoma, MIA)と定義された。また浸潤径が 5mm より大きな肺腺癌は浸潤性腺癌(invasive adenocarcinoma)と定義された。IASLC/ATS/ERS 分類における上皮内癌および微小浸潤性腺癌の切除後 5 年生存率はほぼ 100%であり両者は縮小切除の良い適応と考えられる [5,15] (Figure 7)。

Table 4. 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
Minimally invasive adenocarcinoma	Adenocarcinoma in situ	上皮内腺癌
		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

Figure 7. 上皮内腺癌、微少浸潤性腺癌および浸潤性腺癌の高分解能 CT 所見



新しい肺腺癌病理分類である IASLC/ATS/ERS 分類は多様な組織像を呈する肺腺癌所見をより詳細に記述し分類するように提唱し、肺腺癌を lepidic, acinar, papillary, micropapillary および solid の 5 つの組織亜型に分類している[5]。多くの研究はこの分類は切除後の予後を反映していることを報告している[16]。micropapillary 組織亜型は縮小手術後の再発のリスク因子であり、60%以上の再発が局所再発であったと報告されている[17]。それゆえ術前に micropapillary 組織亜型を予測することは縮小手術を検討する際に再発を防ぐうえで重要と考えられる。

また、画像解析においては従来使用されている画像は軸位断の高分解能 CT 画像であった。腫瘍は肺組織中において立体的な広がりを呈しており、3次元画像解析はより有用である可能性がある。

そこで我々は 3 つの小型肺腺癌研究における現在の課題に対してそれぞれ研究を行った。

**【研究1】:**コンピュータソフトウェアを用いた解析の客観性と再現性を検証する目的で、National Institutes of Health (NIH)から提供されているImage Jソフトウェア[18]と高分解能 CT画像を用いて非浸潤癌である細気管支肺胞上皮癌の予測精度の評価を行った。病理所見は2004年WHO分類に準拠した[14]。

**【研究2】:**術前の臨床および画像所見から 2 cm以下の肺腺癌における micropapillary 組織亜型と関連する因子を検索した。

**【研究3】:**3次元画像解析で求められる充実濃度成分(solid component)径が、従来の軸位断画像での径と比較し、病理所見の予測指標としてより優れているかを検討する目的で、3次元画像解析で求められるsolid component径から上皮内腺癌および微少浸潤性腺癌の予

測精度の評価を行った。研究2および研究3において病理所見は2011年IASLC/ATS/ERS  
分類に準拠した[5]。

## 方法

本研究は東京大学医学部倫理審査委員会での承認(承認番号:10392【承認日 2014年3月3日】、10257【承認日 2013年9月10日】)およびヘルシンキ宣言に則り行われた。本研究に当たっての書面による同意は不要とされた。

## 患者

研究が行われた期間に応じて、研究 1 および研究 2, 3 では異なる患者群が用いられた。いずれもカルテを参照し後ろ向きに臨床情報を抽出した。

### 【研究 1】

東京大学医学部附属病院呼吸器外科データベースを使用し、2001年1月から2009年12月までの期間に手術が実施された臨床病期 IA 期かつ腫瘍径 2cm 以下の原発性肺腺癌手術症例を抽出した。この際 Digital Imaging and Communications in Medicine (DICOM) 形式の高分解能 CT 画像が入手できない症例は除外した。適格症例は 2001年1月から2008年12月までに手術が実施された cohort 1 および 2009年1月から2009年12月までに手術が実施された cohort 2 の 2 群に分割した。cohort 1 は病理所見の予測のための最適なカットオフ値を算出するためのテストセットとして用いた。また cohort 2 は cohort 1 から得られたカットオフ値を用いて予測性能を検証するためのバリデーションセットとして用いた。

### 【研究 2, 3】

呼吸器外科データベースを使用して症例の選択を行った。2001年1月から2012年12月までの期間に東大病院呼吸器外科で手術を行った 983 例のうち臨床病期 IA 期か

つ腫瘍径 2 cm以下の原発性肺腺癌症例は 349 例であった。うち病理腫瘍径が 2 cmより大きい 64 例、DICOM 形式の画像データが入手できない 23 例、同時性肺癌 23 例、過去 2 年以内の肺癌手術歴を有する 2 例、不完全切除 2 例の合計 116 例は解析より除外した。合計 233 例を本研究に含めた。

### 病理診断基準

研究 1 では病理分類には 2004 年 WHO 分類を用いた[14]。細気管支肺胞上皮癌の定義は既存の肺胞上皮を置換し間質や脈管、胸膜に浸潤を認めない非浸潤腺癌と定義した。病理診断は少なくとも 2 名の病理専門医の合議により決定された。

研究 2, 3 では肺腺癌の病理診断基準は IASLC/ATS/ERS 分類に準拠した[5]。臨床情報を知らされていない病理専門医が本研究のために病理標本の見直しを行った。組織亜型は lepidic (adenocarcinoma in situ と minimally invasive adenocarcinoma を含む), acinar, papillary, micropapillary および solid に分類した。その他の組織亜型には invasive mucinous adenocarcinoma, colloid, fetal および enteric adenocarcinoma を含めた。各組織亜型は 5%ごとに割合を測定し、もっとも割合の多い組織亜型を主たる組織亜型として記載した。上皮内腺癌は間質浸潤・血管浸潤・リンパ管浸潤・胸膜浸潤を認めず腫瘍細胞が既存の肺胞上皮を置換性に増殖する非浸潤癌と定義した。微少浸潤性腺癌は血管浸潤・リンパ管浸潤・胸膜浸潤および壊死を認めず、5mm 以下の浸潤を有する肺腺癌と定義した。病理学的 N 因子は少なくとも 1 個のリンパ節が病理学的に検索されている症例で検討し、その他の症例では pNX と記載した。

研究 1 および研究 2, 3 においていずれも病期分類は第 7 版 TNM 分類に準拠した[19]。



## 術前病期診断評価

術前の病期診断には肝臓と副腎までを撮像範囲とする胸部 CT が用いられた。神経学的所見や症状を有する場合には脳 CT が追加された。造影剤が禁忌である場合や担当医の判断により造影剤を使用しない症例を除き、撮影には造影剤を使用した。

## 胸部 CT 撮影条件

胸部 CT の撮影には以下の 11 台のヘリカル CT 機器を使用した。Aquilion (Toshiba Medical Systems, Tokyo, Japan), Discovery CT750 HD (GE, Milwaukee, WI), LightSpeed VCT (GE, Milwaukee, WI), LightSpeed QX/I (GE, Milwaukee, WI), LightSpeed Ultra (GE, Milwaukee, WI), Aquilion One (Toshiba Medical Systems, Tokyo, Japan), Brilliance16 (Philips Medical Systems, Cleveland, OH), ROBUSTO (Hitachi Medical Corporation, Tokyo, Japan), HiSpeed CT/I (GE, Milwaukee, WI), PROSEED EF (GE, Milwaukee, WI)および SCENARIA (Hitachi Medical Corporation, Tokyo, Japan)。すべての腫瘍部位は 1-3mm スライス厚の高分解能 CT にて評価された。撮影プロトコールは撮影機器毎に設定された。

## Positron emission tomography (PET)撮影条件

PET 画像は 296 MBq (8 mCi) の 18F-fluorodeoxyglucose を静注後、45 分後に Advance NXi PET/CT scanner (GE, Milwaukee, WI)を用いて撮影された。

## Image J ソフトウェアの使用法

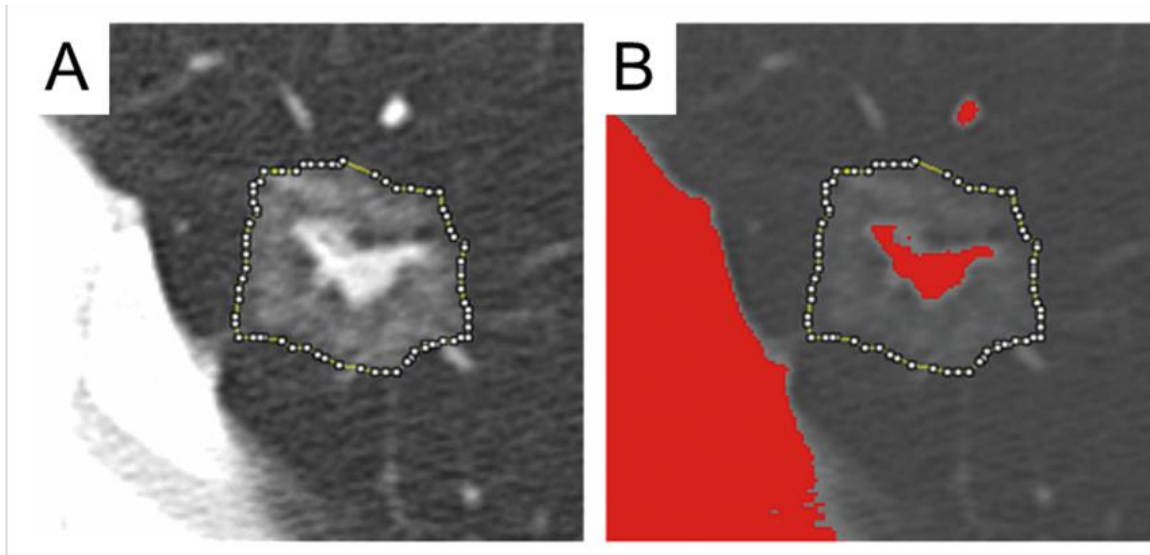
DICOM 形式の高分解能 CT 画像には腫瘍の最大径を含む軸位断画像を使用し、

解析には Image J 1.46r ソフトウェアを用いた[18]。Image J ソフトウェア上で腫瘍の辺縁を segmented line selection を用いて手動的にトレースした(Figure 8A)。この際ウィンドウレベルおよびウィンドウ幅は各々-600, 1400 Hounsfield unit (HU)とした。Segmented line selection は Image J に実装されているツールの一つであり、CT 画像上でパソコンのマウスをクリックすることで折れ線が付与され、これを連続的に実行し最後にマウスのダブルクリックを行うことで多角形状に腫瘍の抽出を行うことができる(Figure 8A)。適宜 magnifying glass および scrolling tool を用いて画像の拡大と移動を行った。トレースが終了後、histogram feature を用いて病変内部のピクセル総数と分布を求めた。本研究においては過去の報告に基づき-160 HU 以上の CT 値を solid component と定義した[13]。ヒストグラム上で-160 HU 以上の CT 値を有するピクセル数を求め solid component の面積と割合を計算した(Figure 8B)。高分解能 CT 画像のピクセル幅は Show Info 機能を用いて DICOM header 情報を参照し確認した。Cohort 1 の症例について 2 名の臨床病理情報を知らされていない読影者が各々病変のトレースを行った。Cohort 2 の症例については 1 名の読影者がトレースを行った。

Figure 8. Image J ソフトウェアを用いた腫瘍辺縁のトレース

(A) segmented line selection を用いたトレース

(B) 腫瘍内部の solid component を赤色で表示



#### 高分解能 CT 画像所見の評価方法 (研究 2)

画像所見は臨床病理学的情報を知らされていない 2 名の呼吸器外科専門医が独立して判定した。HRCT 画像は DICOM 形式の画像ファイルと Image J 1.46r ソフトウェアを用いて読影した[18]。ウィンドウレベルとウィンドウ幅はそれぞれ -600 および 1400 HU とした。高分解能 CT 画像所見は IASLC/ATS/ERS 分類を用いて pure ground glass nodules (GGN), part-solid nodules および solid nodules の 3 つに分類した[5]。この画像所見分類は肺腺癌の新しい病理分類と併せて用いられる一般的な分類である。2 名の読影者で判定結果が異なる場合は協議のうえ最終診断を決定した。腫瘍径は軸位断の高分解能 CT 画像を用いて測定した[4]。本研究での腫瘍径は術前高分解能 CT 画像を用いて測定した値とし

た。すりガラス陰影はこれまでの報告に基づき腫瘍内部の既存の血管気管支構造が同定可能な薄い濃度上昇と定義した[4]。

### solid component 径の測定方法(研究3)

2次元での solid component 径は腫瘍の最大断面を含む軸位断画像上で測定した。2名の読影者がそれぞれ径を測定した。また1名の読影者は約3か月間の期間をあげて2回の測定を行った。3次元での solid component 径の測定は、軸位断画像上で solid component の辺縁を1スライス毎プロットし3次元表面形状モデルを再構成後、最大長さを求めた(Figure 9)

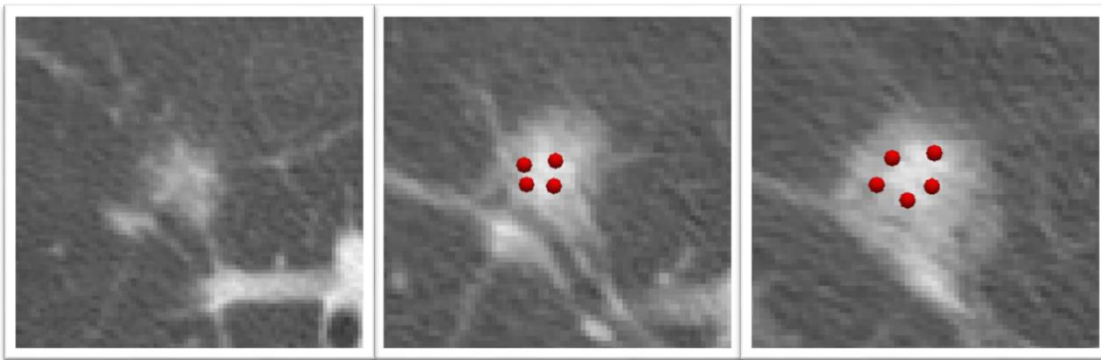
Figure 9: 3次元でのsolid component径の測定

A: 軸位断画像上でsolid componentの辺縁を1スライス毎プロットする(赤丸がプロットされた点を示す)

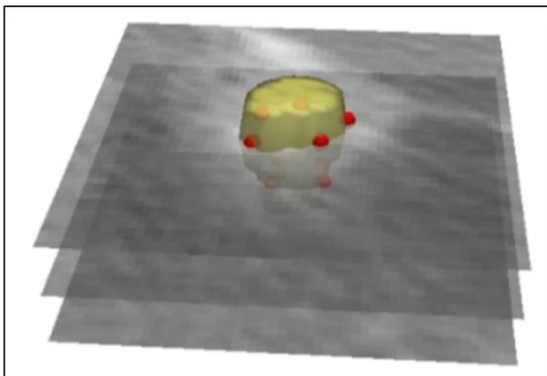
B: プロットされた点を用いて3次元表面形状モデルを再構成する(solid componentは黄色で示される範囲)

C: solid componentの最大長さ(青線で示される)を算出

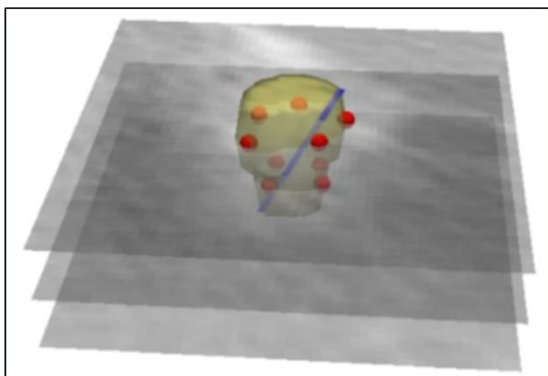
A



B



C



## 術後補助療法および術後観察方法

適格性がある病理病期 IB 期の症例には 2 年間の uracil-tegafur の内服を、また病理病期 IIA から III 期症例にはプラチナ製剤を含むレジメンを用いた術後補助化学療法が推奨された[20,21]。術後の定期フォローは最初の 2 年間は 3 か月ごとに、また以後は術後 5 年目まで半年ごとに行った。診察時には身体所見と胸部レントゲン撮影を行った。NCCN ガイドラインに準拠し、禁忌症例を除き胸部造影 CT を術後 2 年間は半年ごとに、以後は 1 年ごとに行った[22]。異時性肺癌は ACCP ガイドラインに準拠して再発と区別した[23]。

## 統計学的手法

2 群間の患者背景の違いはカテゴリー変数については Fisher の直接検定あるいはカイ二乗検定を、また連続変数については t 検定を使用し検討した。また連続変数に関する 3 群間の比較には分散分析を用いた。

読影者間の測定値のばらつきの評価には級内相関係数と 95%信頼区間を算出し[24]、高分解能 CT 所見の読影者間のばらつきは Kappa 統計を用いて検討した。読影者間の一致率を示す指標となる Kappa 値の判定は以下の通りである。<0, poor; 0-0.20, slight; 0.21-0.40, fair; 0.41-0.60, moderate; 0.61-0.80, substantial; 0.81-1.00, almost perfect [25]。

病理所見の予測精度は ROC 解析を行い、各 ROC カーブについて AUC 値を算出した。パラメーターのカットオフ値は Youden index を最大化する値を求めた[26]。多変量解析は単変量解析で有意であった因子を用いてステップワイズ法を用いたロジスティック回帰分析法にて行った。

全生存率は手術日からすべての原因を含む死亡までの期間とした。最終追跡日に

生存している症例は打ち切り例とした。生存曲線は Kaplan-Meier 曲線を用いて描図した。2 群間の死亡を競合する因子とする cumulative incidence of recurrence は Gray の方法を用いて評価した[27]。

すべての解析は両側検定で 0.05 以下の p 値を統計学的に有意とし、すべての統計学的計算は SAS 9.2 software (SAS Institute Inc., Cary, North Carolina, USA)あるいは SPSS statistical package, version 11.0 for Windows (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA)、JMP 10 (SAS Institute Inc., Cary, NC) および“cmprsk” package を含む R ver. 3.1.0 を用いた[28]。

## 結果

### 【研究 1】

患者背景を Table 5 に示す。Cohort 1 は 157 例(34 例の細気管支肺胞上皮癌と 123 例の浸潤性肺腺癌)、また Cohort 2 は 41 例(15 例の細気管支肺胞上皮癌と 26 例の浸潤性肺腺癌)を含む。細気管支肺胞上皮癌の組織亜型は Cohort 1 での粘液産生性 1 例を除き、48 例で粘液非産性であった。

Table 5. 患者背景

		Cohort 1 (n=157)		Cohort 2 (n=41)	
		細気管支 肺胞上皮 癌	浸潤性 腺癌	細気管支肺 胞上皮癌	浸潤性 腺癌
性別	男性	19	68	6	13
	女性	15	55	9	13
年齢(平均), 歳		67.1	66.0	61.9	68.3
喫煙者, %		58.8	54.5	53.3	57.7
腫瘍径(平均), cm		1.3	1.6	1.4	1.4
術式	肺葉切除	11	98	4	18
	区域切除	2	5	4	3
	楔状切除	21	20	7	5



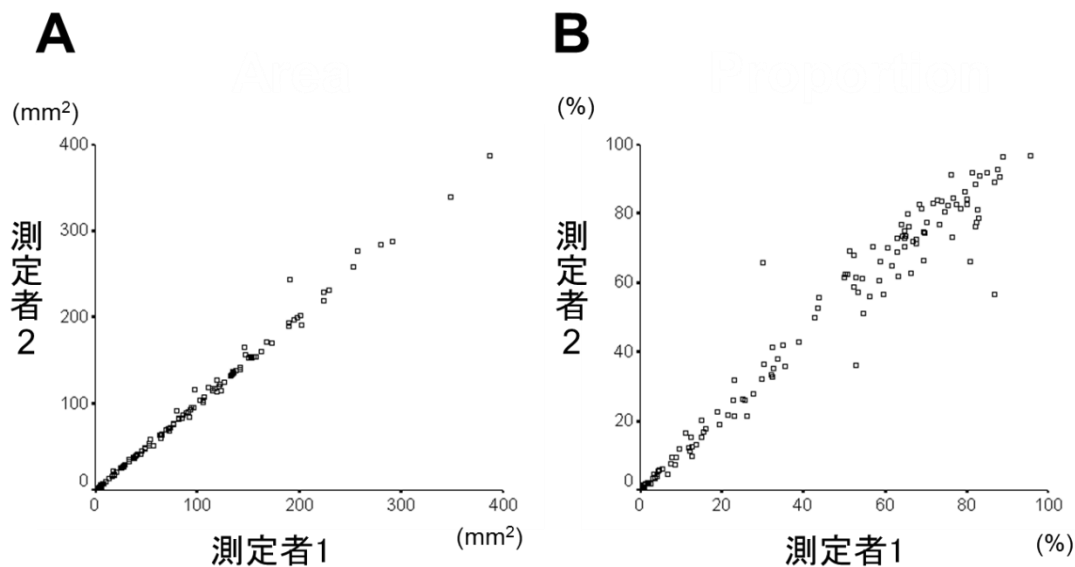
solid component の面積と割合における読影者間のばらつきの指標となる級内相関係数値は 0.997 (95%信頼区間, 0.996-0.998)および 0.979 (95%信頼区間, 0.958-0.986)であった (Figure 10)。

Figure 10. 2 名の測定者による測定値の散布図

(A) solid component の面積の散布図

(B) solid component の割合の散布図

横軸は測定者 1 による測定値を、縦軸は測定者 2 による測定値を表し、小円は各症例を示す。



34 例の細気管支肺胞上皮癌での solid component の面積の平均値は  $9.1 \text{ mm}^2$  であり範囲は  $0\text{-}89.6 \text{ mm}^2$  に及んでいた。また 123 例の浸潤性肺腺癌では平均値は  $90.9 \text{ mm}^2$  であり範囲は  $0\text{-}386.2 \text{ mm}^2$  に及んでいた (Figure 11A)。34 例の細気管支肺胞上皮癌での solid component の割合の平均値は 7.8% であり範囲は 0-71% に及んでいた。また 123 例

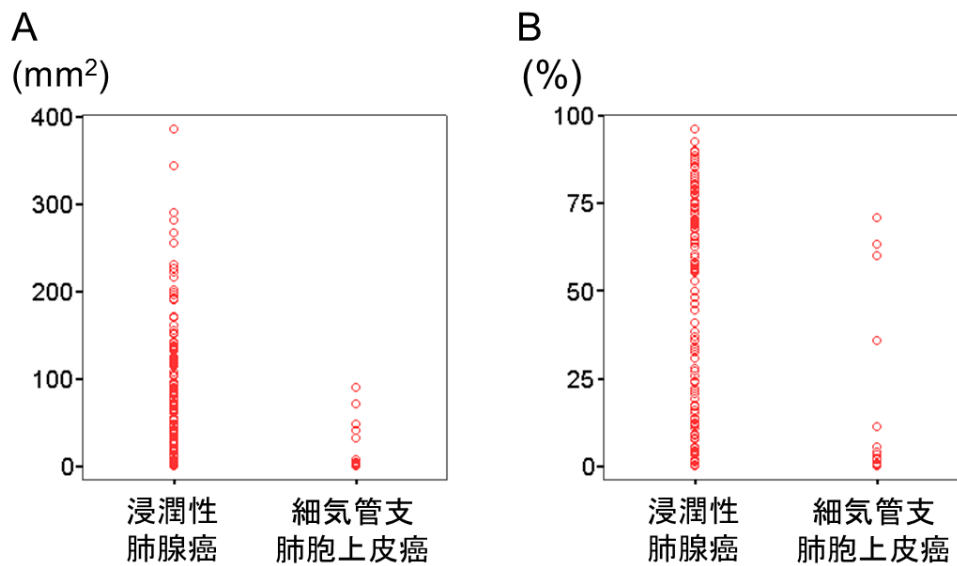
の浸潤性肺腺癌では平均値は 46.1%であり範囲は 0-96.1%に及んでいた (Figure 11B)。

solid component の面積および割合は浸潤性肺腺癌と比較して細気管支肺胞上皮癌において有意に低かった ( $p < 0.001$ ; t-test)。

Figure 11. 病理診断毎の測定値の分布

(A) solid component の面積

(B) solid component の割合

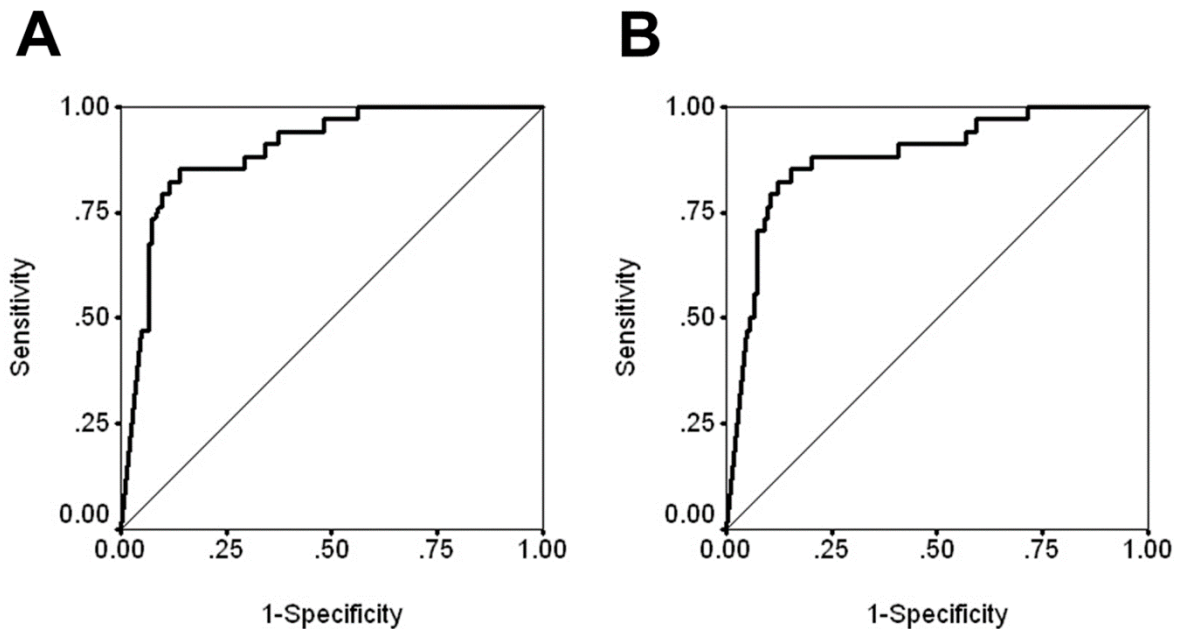


細気管支肺胞上皮癌の予測精度に関して solid component の面積および割合の AUC 値はそれぞれ 0.898 (95%信頼区間, 0.842-0.953)、また 0.882 (95%信頼区間, 0.816-0.949)であり両者に有意な差は認められなかった ( $p = 0.121$ ) (Figure 12)。

Figure 12. 細気管支肺胞上皮癌の予測に関するROC 解析

(A) solid component の面積

(B) solid component の割合



細気管支肺胞上皮癌の予測に関してYouden indexを最大化するカットオフ値は solid componentの面積では7.5 mm<sup>2</sup>、また割合では4.2%であった。solid componentの面積のカットオフ値7.5 mm<sup>2</sup>において感度、特異度、陽性的中率、陰性的中率はそれぞれ85.3%, 86.2%, 63.0% および95.5%であった (Table 6)。

Table 6. テストセットにおけるsolid componentの面積を用いた細気管支肺胞上皮癌の予測

面積 (mm <sup>2</sup> )	細気管支肺上皮癌	浸潤性腺癌
<7.5	29	17
>7.5	5	106

またsolid componentの割合のカットオフ値4.2%において感度、特異度、陽性的中率、陰性的中率はそれぞれ82.4%, 87.8%, 65.1%および94.7%であった(Table 7)。

Table 7. テストセットにおけるsolid componentの割合を用いた細気管支肺胞上皮癌の予測

割合 (%)	細気管支肺上皮癌	浸潤性腺癌
<4.2	28	15
>4.2	6	108

#### 予測モデルの検証

細気管支肺胞上皮癌の予測精度を41例のCohort 2を用いて検証した。solid componentの面積のカットオフ値7.5 mm<sup>2</sup>において感度、特異度、陽性的中率、陰性的中率はそれぞれ66.7%, 88.5%, 76.9%および82.1%であった(Table 8)。

Table 8. バリデーションセットにおけるsolid componentの面積を用いた細気管支肺胞上皮癌の予測

面積 (mm <sup>2</sup> )	細気管支肺上皮癌	浸潤性腺癌
<7.5	10	3
>7.5	5	23

またsolid componentの割合のカットオフ値4.2%において感度、特異度、陽性的中率、陰性的中率はそれぞれ66.7%, 88.5%, 76.9%および82.1%であった(Table 9)。

Table 9. バリデーションセットにおけるsolid componentの割合を用いた細気管支肺胞上皮癌の予測

割合 (%)	細気管支肺上皮癌	浸潤性腺癌
<4.2	10	3
>4.2	5	23

## 【研究 2】

PET 検査は 116 名で実施された。他院で PET 検査が実施された 10 名と maximum standardized uptake value (SUVmax)値が測定されなかった 1 名は除外し、105 名 (45.1%)の SUVmax 値を検討した。血清 carcinoembryonic antigen (CEA)値は術前に 219 名 (94.0%)で測定された。

43 例(18.5%)は上皮内腺癌、77 例(33.0%)は微少浸潤性腺癌、113 例(48.5%)が浸潤性腺癌であった。全 233 例中 21 例(9.0%)が micropapillary 組織亜型を有していた。PET 検査は 67 例の pure GGN 群のうち 21 例(31.3%)で、76 例の part-solid 群のうち 35 例 (46.1%)で、また 90 例の solid 群のうち 49 例(54.4%)で施行された。高分解能 CT 所見の読影者間の再現性に関して、Kappa 値は 0.72 (95%信頼区間, 0.64-0.79)であった。

5%以上の micropapillary 組織亜型を有する肺腺癌の腫瘍径は、micropapillary 組織亜型が 5%未満の症例と比較して有意に大きい結果であった(t-test,  $p=0.042$ )。性別、喫煙歴、喫煙指数、血清 CEA 値、SUVmax 値は単変量解析において micropapillary 組織亜型との相関は認められなかった(Table 10)。

Table 10. 患者背景

		Adenocarcinoma	Adenocarcinoma	
		with $\geq 5\%$ MIP	with $< 5\%$ MIP	p 值
		component	component	
性別	男性	10	106	
	女性	11	106	1.000 <sup>a</sup>
年齡	平均, SD	66.7, 9.5	66.1, 10.3	0.814 <sup>b</sup>
Smoking history	Current			
	and	13	109	
	Former			
喫煙指數 pack-years	Never	8	103	0.493 <sup>a</sup>
	平均, SD	29.5, 30.3	22.0, 30.7	0.284 <sup>b</sup>
血清 CEA (ng/ml) <sup>c</sup>	平均, SD	5.9, 7.4	4.8, 6.9	0.522 <sup>b</sup>
腫瘍徑 (cm)	平均, SD	1.55, 0.35	1.36, 0.41	0.042 <sup>b</sup>
	0.1-1.5	10	148	
	1.6-2.0	11	64	0.050 <sup>a</sup>
SUVmax <sup>d</sup>	平均, SD	2.2, 1.4	2.2, 2.6	0.996 <sup>b</sup>
術式	肺葉切除	16	141	
	區域切除	1	12	
	楔狀切除	4	59	0.786 <sup>a</sup>

略語: CEA, carcinoembryonic antigen; MIP, micropapillary; SD, standard deviation; SUVmax,

maximum standardized uptake value

<sup>a</sup> Fisher's exact test and <sup>b</sup> t-test

<sup>c</sup> 血清 CEA 値は 5%以上の micropapillary 組織亜型を有する 19 例(90.5%)、および 5%未満の micropapillary 組織亜型を有する 200 例(94.3%)で測定された。

<sup>d</sup> SUVmax 値は 5%以上の micropapillary 組織亜型を有する 16 例(76.2%)、および 5%未満の micropapillary 組織亜型を有する 89 例(42.0%)で測定された。

高分解能 CT 所見は micropapillary 組織亜型と関連していた(Table 11)。

Table 11. IASLC/ATS/ERS 分類に基づく高分解能 CT 所見

HRCT 所見	Adenocarcinoma	Adenocarcinoma
	with $\geq$ 5% MIP component	with <5% MIP component
Pure GGN	1	66
Part-solid	4	72
Solid	16	74

Fisher's exact test:  $p = 0.001$

略語: GGN, ground glass nodule; HRCT, high-resolution computed tomography; MIP, micropapillary;

5%以上の micropapillary 組織亜型を有する症例での主たる組織亜型は 19.0%の症例で lepidic であったのに対し、5%未満の micropapillary 組織亜型を有する症例では 62.7%の症例で lepidic が主たる組織亜型であった(Table 12)。



Table 12. 病理所見

		Adenocarcinoma	Adenocarcinoma	
		with $\geq 5\%$ MIP	with $< 5\%$ MIP	p 値
		component	component	
リンパ管浸潤	あり	6	16	0.008
	なし	15	196	
血管浸潤	あり	8	32	0.014
	なし	13	180	
胸膜浸潤	PL0	18	189	0.481 <sup>a</sup>
	PL1	3	16	
	PL2	0	4	
	PL3	0	2	
	不明	0	1	
リンパ節転移	pN0	11	145	0.003 <sup>b</sup>
	pN1	1	3	
	pN2	4	5	
	pNX	5	59	
主体となる組織亜型	LEP	4	133	<0.001
	ACI	8	42	
	PAP	3	5	
	SOL	4	32	
	Others	2	0	

略語: ACI, acinar; LEP, lepidic; MIP, micropapillary; PAP, papillary; SOL, solid

すべての統計解析は Fisher's exact test を使用した

a PL0 vs. PL1, PL2 and PL3 combined

<sup>b</sup> pN0 vs. pN1 and pN2 combined

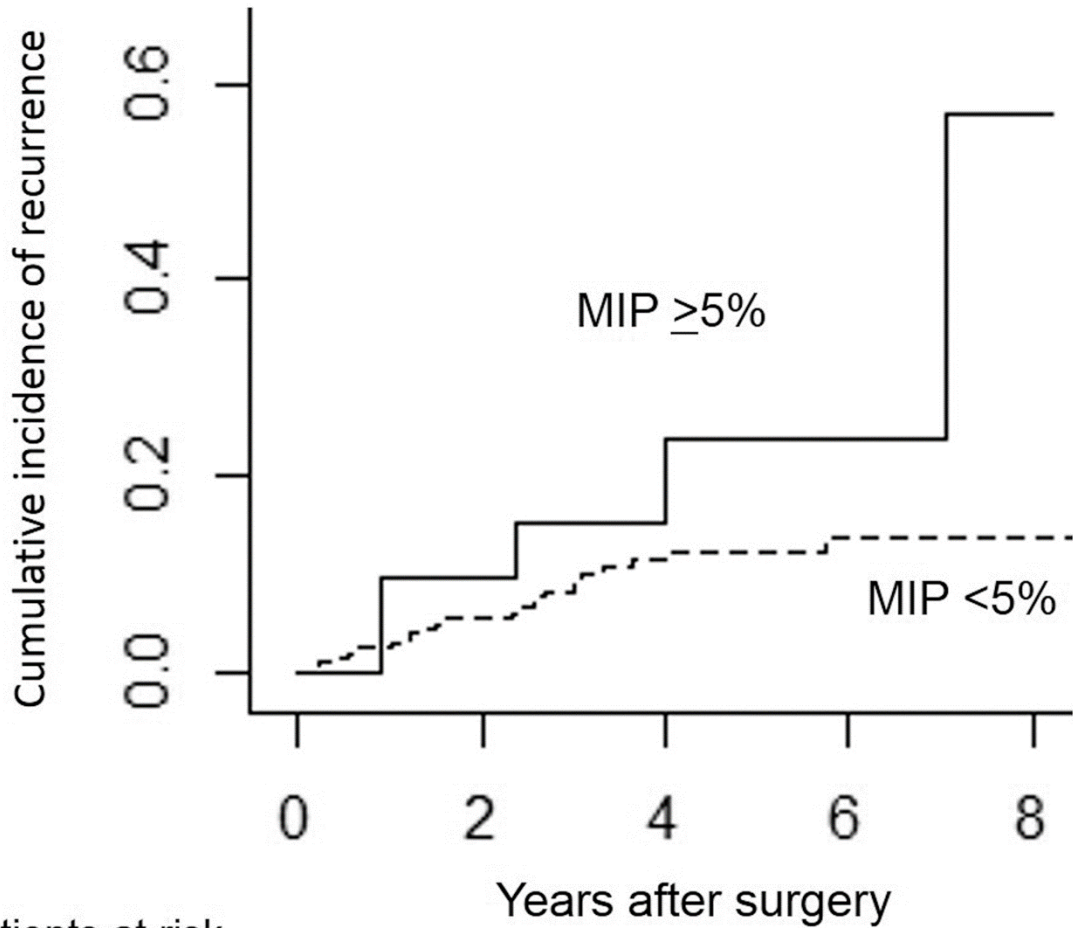
高分解能 CT 上の腫瘍径および IASLC/ATS/ERS 分類に基づく高分解能 CT 所見が単変量解析で有意な因子であり、両者を多変量解析に含めて解析した。多変量解析では高分解能 CT 所見は唯一 5%以上の micropapillary 組織亜型と関連する因子であった。part-solid と pure GGN を対象とすると、高分解能 CT 所見で solid を呈する肺腺癌のハザード比は 5.97 (95%信頼区間, 2.24-18.8)であった( $p < 0.001$ )。

プラチナ製剤を含む二剤併用療法を用いた術後化学療法は 5%以上の micropapillary 組織亜型を含む 21 例中 3 例で実施された。uracil-tegafur あるいはプラチナ製剤を含む二剤併用療法を用いた術後化学療法は 5%未満の micropapillary 組織亜型を含む肺腺癌 212 例のうちそれぞれ 7 例および 3 例で実施された。

25 例(10.7%)が死亡し、最終追跡日に生存していた 208 名の観察期間の中央値は 4.6 年(範囲, 0-12.9 年)。全 233 例の 5 年生存率は 89.6% (95%信頼区間, 84.1-93.3%)であった。5 年 cumulative incidence of recurrence は 5%以上の micropapillary 組織亜型を有する肺腺癌においては 23.6% (95%信頼区間, 6.3-47.1%)、また 5%未満の micropapillary 組織亜型を含む肺腺癌では 12.2% (95%信頼区間, 7.9-17.6%)であった。5%以上の micropapillary 組織亜型を有する肺腺癌は予後が不良な傾向を認めた( $p = 0.071$ ) (Figure 13)

Figure 13. Micropapillary 組織亜型ごとの cumulative incidence of recurrence

略語: MIP, micropapillary



Patients at risk

MIP $\geq 5\%$	21	18	15	12	8	5	3
MIP $< 5\%$	212	202	174	145	113	85	50

### 【研究 3】

患者背景をTable 13に示す。

Table 13:患者背景

因子		症例数	
性別	男性	116	49.8%
	女性	117	50.2%
年齢(歳)	平均	66.2	
喫煙歴	現喫煙者/過去喫煙者	122	52.4%
	非喫煙者	111	47.6%
病理診断	上皮内腺癌	43	18.5%
	微少浸潤性腺癌	77	33.0%
	浸潤性腺癌	113	48.5%

軸位断高分解能CT画像を用いた2次元でのsolid component径の解析に関する再現性の結果をTable 14に示す。検者内信頼性は同一読影者の2回の測定結果を、また検者間信頼性は2名の読影者の測定結果のばらつきを示す。

Table 14: 軸位断におけるsolid component径の再現性

	級内相関係数	95%信頼区間	
検者内信頼性(同一測定者による2回の測定)	0.970	0.961	0.977
検者間信頼性(異なる2名の測定者による測定)	0.880	0.847	0.907

病理所見とsolid component径の結果をTable 15に示す。Solid component径は2次元および3次元のいずれの解析においても病理診断に応じて増加していた。

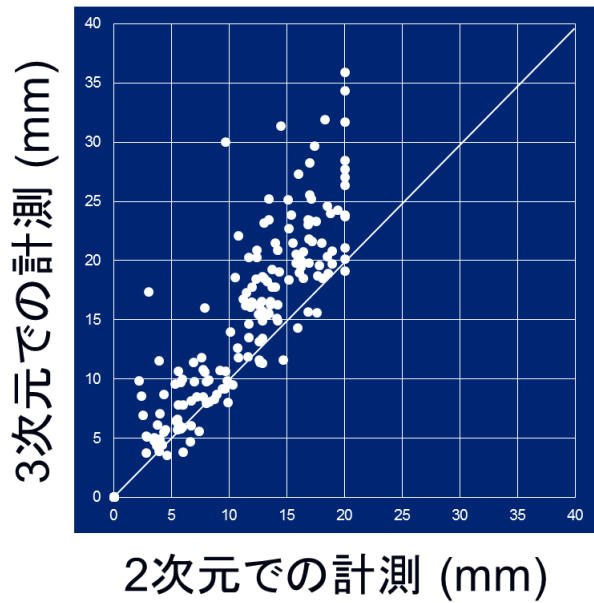
Table 15. 病理所見とsolid component径の平均値

	上皮内腺癌	微小浸潤性腺癌	浸潤性腺癌	分散分析
2次元	2.9mm	4.7mm	13.0mm	p<0.0001
3次元	3.8mm	6.5mm	16.9mm	p<0.0001

測定方法によるsolid component長の比較の結果をFigure 14に示す。

Figure 14. 測定方法によるsolid component長の比較

各点は症例ごとの測定値を示す

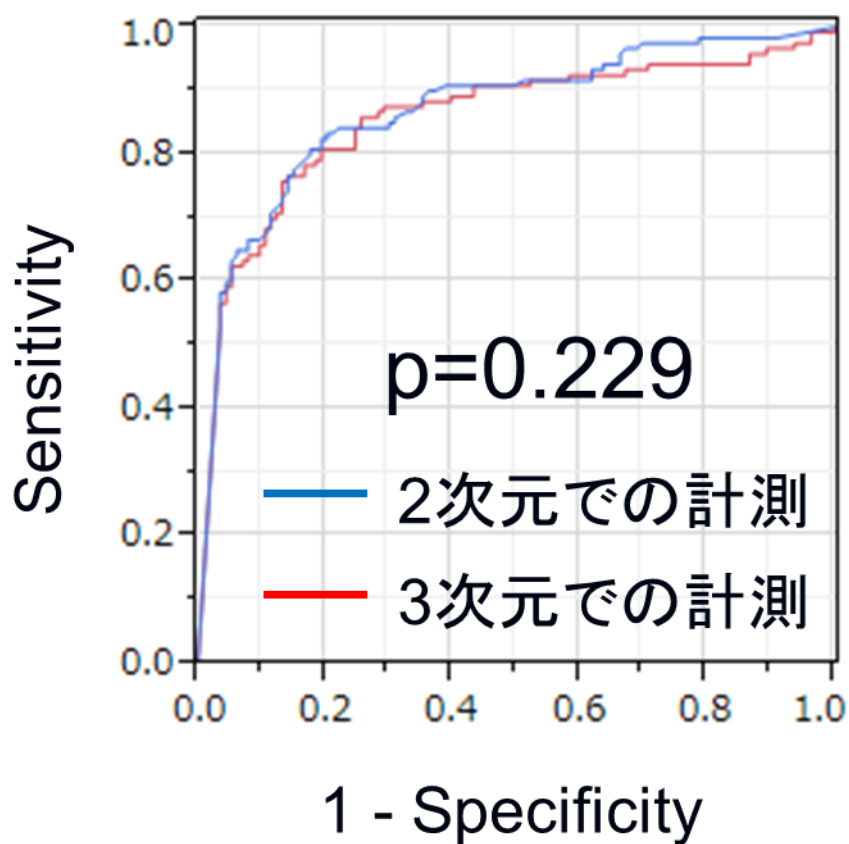


測定方法による病理所見の予測精度の結果をTable 16およびROCカーブをFigure 15に示す。

Table 16. 測定方法による病理所見の予測精度

	曲線下面積	95%信頼区間	
2次元	0.871	0.817	0.911
3次元	0.857	0.798	0.901

Figure 15. 測定方法による病理所見の予測精度のROCカーブ



2次元での計測による病理所見予測の感度・特異度の結果を Table 17 に示す。カ

ットオフ値は病理学診断基準に準拠し 5mm とした。感度 66.7%および特異度 92.0%であつた。

Table 17. 2次元での計測による病理所見予測の感度・特異度

Solid component 径	上皮内腺癌/微少浸潤性腺癌	浸潤性腺癌
	>5 mm	40
<5 mm	80	9

3次元での計測による病理所見予測の感度・特異度の結果をTable 18に示す。感度60.0%および特異度94.7%であった。

Table 18. 3次元での計測による病理所見予測の感度・特異度

Solid component 径	上皮内腺癌/微少浸潤性腺癌	浸潤性腺癌
>5 mm	48	107
<5 mm	72	6



## 考察

病期 I ないし II 期の非小細胞肺癌に対する標準手術は肺葉切除である[29]。Lung Cancer Study Group による IA 期非小細胞肺癌に対する比較試験では、肺葉切除と比較して縮小手術では 75%の再発率の増加を認めた。とりわけ縮小手術群においては局所再発率が 3 倍となっている[8]。それゆえ縮小手術を検討する際には再発のリスクを最小とする必要がある。

近年の報告では、術前の画像診断に基づく適切な症例の選択のため肺葉切除と比較して区域切除後の無再発生存期間や全生存期間は同等であるとされている[30]。高分解能 CT 所見に基づく solid component の割合や SUVmax 値は 2 cm 以下肺腺癌の縮小手術後の再発のリスク因子であるとされている[31]。JCOG 0201 臨床試験では 2cm 以下の肺腺癌のうち solid component が 25%以下の症例を早期肺癌と定義し、2 cm 以下の非小細胞肺癌に対する肺葉切除と区域切除を比較する前向き試験を行っている[10,11]。

これまで高分解能 CT 画像に基づく solid component の割合や tumor shadow disappearance rate は 2 cm 以下の肺腺癌の病学的悪性度を反映すると報告されている[4,9]。これらの研究では読影者間の再現性は評価されていない。また施設間における CT 機器の違いやウインドウレベル・ウインドウ幅の違いも結果に影響を及ぼすと考えられる。これらの問題のいくつかはコンピュータソフトウェアを用いることで解決されると期待される[11,12]。研究 1 ではコンピュータソフトウェアを用いた解析の客観性と再現性を検証した。ま

たテストセットで求められたカットオフ値をバリデーションセットに当てはめることで Image J ソフトウェアを用いた細気管支肺胞上皮癌の予測精度の検証をおこなった。

すりガラス陰影は淡く不明瞭であることから辺縁のトレースは困難であることがあり、solid component の割合は読影者間のばらつきの原因となりえる。一方 solid component の面積はトレースの影響を受けにくいと考えられる。このような仮説にもとづき、研究 1 では従来報告されている solid component の割合に加えて、腫瘍における solid component の面積を測定した。今回の研究では solid component の面積も割合もいずれも級内相関係数は高く、これらの指標は読影者間で再現性があることが示された。solid component の面積において級内相関係数は solid component の割合より高い傾向があつた。Image J を用いて腫瘍の辺縁をトレースした際の腫瘍全体の面積の級内相関係数は 0.928 (95%信頼区間, 0.891-0.948) であり、この比較的低い値は腫瘍辺縁のすりガラス陰影をトレースする際にばらつきが生じることを示唆している。solid component の割合は solid component のピクセル数を腫瘍全体のピクセル数で割り算して計算するため、すりガラス陰影を伴う病変ではばらつきやすいと考えられる。それゆえ縮小手術の適応症例の選択においては solid component の面積を用いるほうが読影者間のばらつきが少なく優れていると考えられる。研究 1 では Image J ソフトウェアを用いた細気管支肺胞上皮癌の予測精度は solid component の面積と割合において AUC 値を計算することで評価した。これらの結果は両者のいずれも細気管支肺胞上皮癌の予測精度は高いという結果であつたが、カットオフ値は統計学的に決定されており臨床的な妥当性とは異なる点に注意する必要がある。細気管支肺胞上皮癌と浸潤性肺腺

癌では solid component の割合と面積のいずれも値の範囲は重複していた。実臨床において縮小手術の適応となる早期肺腺癌を予測する際には特異度を十分に高くする(偽陽性を減らす)ようにカットオフ値を決定する必要がある。

非浸潤性肺腺癌は縮小手術において理想的な対象であると考えられる。50 症例を登録した前向き試験は優れた結果を報告している[32]。また微少浸潤性腺癌も縮小手術の適応であることが報告されている[15]。JCOG0201 ではリンパ節転移、血管浸潤、リンパ管浸潤のない肺腺癌を病理学的非浸潤癌と定義している[10]。新たに提唱されている肺腺癌の病理分類である IASLC/ATS/ERS 分類では浸潤性腺癌と微少浸潤性腺癌に区別されているが[5]、研究 1 では肺腺癌の分類は 2004 年 WHO 病理診断に準拠しており[14]、新分類を用いた浸潤の評価は行っていない。それゆえ新たな病理分類に基づく縮小手術の適応や、微少浸潤性腺癌の画像診断による予測に関しては将来の課題となる。非浸潤肺腺癌においても当初の良好な結果ののち、3 例において縮小手術後の遠隔期においておそらく切除断端部位の局所再発が報告されている[32,33]。

Yoshioka らは高分解能 CT 画像と 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography (18F-FDG PET)を組み合わせた非浸潤性腺癌の予測を報告している[34]。早期肺腺癌の予測における FDG PET の役割についても今後の検討課題である。

研究 1 の課題としては 2 名以上の読影者での読影結果のばらつきは評価されていないこと、solid component と同じ CT 値を有する腫瘍内部の血管については Image J ソフトウェアは区別することはできず除外されていないこと、solid component の腫瘍内での分布に

については検討されていないことが挙げられる。また研究 1 では過去の研究結果から solid component のカットオフ値を-160HU としたが、臨床的な妥当性から決定されていないという批判がある[13]。研究の方法や用いられたソフトウェアによる違いや他のカットオフ値が報告されている研究もあり、solid component のカットオフ値は検討の余地がある[12,13,35,36]。solid component の面積において Cohort 1 での感度は 85.3%、また solid component の割合では特異度は 82.4%であった。一方 Cohort 2 では 66.7%であった。Cohort 1 は 157 症例を含み、細気管支肺胞上皮癌の割合は 34 例(21.7%)であるが、Cohort 2 では 36.6%である。Cohort 2 は症例数が少ないわりに細気管支肺胞上皮癌の割合が高く両者における患者背景の違いが Cohort 2 における感度の低下につながっていると考えられる。より多くの症例で検討する必要がある。また、Cohort 1 と Cohort 2 は手術年度によって群別したが、対象となった期間が 9 年間に及んでいることより、より最近の症例を含んでいる Cohort 2 において CT 機器の進歩に伴う高分解能 CT 画質の向上が結果に影響した可能性もある。撮影条件に関しては造影剤を使用した症例と非造影 CT の症例があり、また造影 CT においても造影のタイミングや使用量などは一定でなく結果に影響を及ぼしている可能性もある。

研究 1 の有用性は読影者による高分解能 CT 画像の評価と比較してより詳細な分析が可能となる利点がある。また DICOM フォーマットは医療画像における標準的なフォーマットでありコンピュータを用いた多施設で解析に適していることがあげられる。(研究 1 は英文雑誌上にて発表した[37]。)

最近、5%以上の micropapillary 組織亜型が縮小手術後の再発のリスク因子であり、また 60%以上の再発が局所であったと報告されている[17]。それゆえ術前に micropapillary 組織亜型の予測は手術術式を検討するうえで重要な課題と考え、研究 2 では術前の臨床および画像所見から 2 cm 以下の肺腺癌における micropapillary 組織亜型と関連する因子を検索した。

研究 2 では 2 cm 以下の肺腺癌 233 例中 5%以上の micropapillary 組織亜型を含む肺腺癌は 21 例(9.0%)認め、高分解能 CT 所見が唯一 5%以上の micropapillary 組織亜型と関連していた。また高分解能 CT にて solid nodule を呈する 90 例中 16 例(17.8%)が 5%以上の micropapillary 組織亜型を有していた。それゆえ高分解能 CT で solid nodule を呈する病変に縮小手術を考慮する際には micropapillary 組織亜型を含む頻度が高く、切除後の再発に注意する必要がある。

これまで肺腺癌に関するIASLC/ATS/ERS病理分類は術後の予後を反映していることが報告され、micropapillaryあるいはsolid組織亜型が主体となる腺癌は予後不良とされている[16,38]。今回の研究でも5%以上のmicropapillary組織亜型を有する肺腺癌ではリンパ管浸潤・血管浸潤、リンパ節転移の頻度がより高く、また予後が悪い傾向を認めた。今回の結果はこれまでの報告と同様にmicropapillary組織亜型が高悪性度であることを反映している。

研究2では高分解能CT所見が唯一5%以上のmicropapillary組織亜系と関連してい

た。5%以上のmicropapillary組織亜型は90例のsolid noduleを呈する症例中16例(17.8%)に見られた一方、part-solid noduleでは5.3%またpure GGN群では1.5%にとどまった。5%以上のmicropapillary組織亜型を有する症例での主たる組織亜型は19.0%の症例でlepidicであったのに対し、5%未満のmicropapillary組織亜型を有する症例では62.7%の症例でlepidicが主たる組織亜型であった(Table 12)。両者の主たる組織亜型の頻度の違いが高分解能CT所見の違いにつながったと考えられる。

Cha MJらは臨床病期II期以上、腫瘍径2.5cm以上、solid noduleを呈する病変およびSUVmax値7以上が、3cm以下の肺腺癌におけるmicropapillaryおよびsolid組織亜型の予測因子であると報告している[39]。Cha MJらは1%以上の組織亜型を有する場合をmicropapillaryおよびsolid組織亜型と定義しており、腫瘍径と高分解能CT所見がmicropapillary組織亜型の予測因子である点は今回の結果と合致している。しかしながら腫瘍径については、研究2では2cm以下の症例のみを対象としており選択バイアスに注意が必要である。

研究2の限界として術前PET検査が実施された症例が少ない(105例, 45.1%)ことが挙げられる。日本ではPET検査は2002年4月以降に保険収載された。PET検査は67例のpure GGN症例中21例(31.3%)のみに実施された。この低い頻度は、PET検査はlepidicが主たる組織亜型である肺腺癌において偽陰性となるため、高分解能CT所見に応じてPET検査症例が省略された結果を反映していると考えられた[40]。

従来の軸位断での画像評価にかわり、3次元立体での病変の評価はCT検診で見つかる肺結節の悪性度評価や抗がん剤の治療効果判定などで試みられるようになっている[41,42]。3次元画像解析で求められる充実濃度成分(solid component)径が、従来の軸位断画像での径と比較し、病理所見の予測指標としてより優れているかを検討する目的で、研究3では3次元画像解析で求められるsolid component径から上皮内腺癌および微少浸潤性腺癌の予測精度の評価を行った

研究3では3次元でのSolid component径の測定値は、2次元での測定値より大きくなり、また病理所見の予測において特異性は高まる結果であった。腫瘍の広がり是不規則であり、3次元での解析では平面での解析では把握できない頭尾側の広がりを考慮でき、solid componentの正確な長さを計測できるためと考えられた。一方、軸位断画像上での測定、および3Dデータを用いたソフトウェアでの測定のいずれも病理所見の予測精度は同等であった。Leeらは同様な研究を行い3Dで測定したsolid component径の測定値は病理学的な浸潤径より大きい傾向があり、平面で測定したsolid component径は病理学的な浸潤径と同様な値となる傾向があることを報告している[43]。現時点では実臨床で用いられている軸位断でのsolid componentの測定は簡便で有用性があることも示された。病理診断基準が浸潤径の長さという一次元での評価に基づいていることが理由の一つである可能性がある。

研究3の限界として高分解能CTのスライス厚が1-3mmであったことが挙げられる。本研究で使用した症例は過去12年間に後ろ向きに集積された症例であり高分解能CT撮影機器や撮影条件は症例ごとに異なっていた。また最新の多列ヘリカルCTでは0.5mmスライ

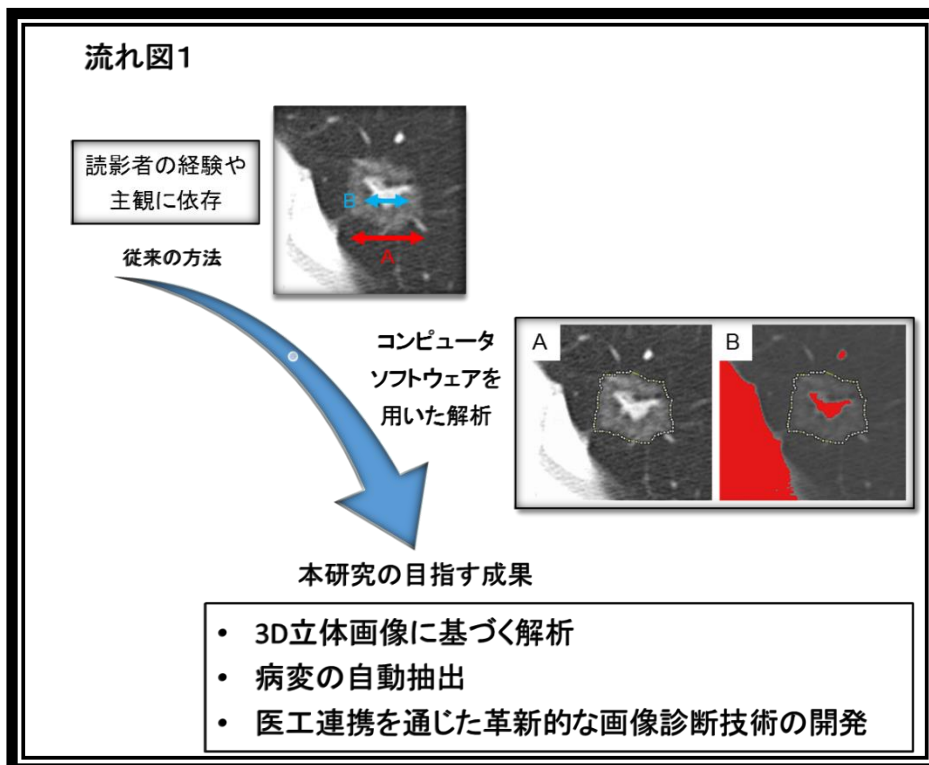
ス厚で撮影可能であり、本研究のような厚いスライス厚を用いた解析は測定誤差の原因となりえる。この点に関しては後述したように、現在呼吸器外科手術症例を対象として前向きに画像データを取得する研究を進めており今後の課題となる。Solid component径の測定誤差については2次元での測定値について検者内および検者間で検討し再現性は高いことが示された。しかし3次元での測定値については検証がされておらず、読影者間でのばらつきはあり得る可能性があると考えられた。また切除肺はホルマリン固定後、1方向に切離されているが、軸位断とは異なる断面に切離される症例もある。研究3では便宜的にsolid component径のカットオフ値を5mmとしたが、CTから求められたsolid component径と病理学的な浸潤径は対応しない可能性も考慮される。



## 今後の発展の方向性

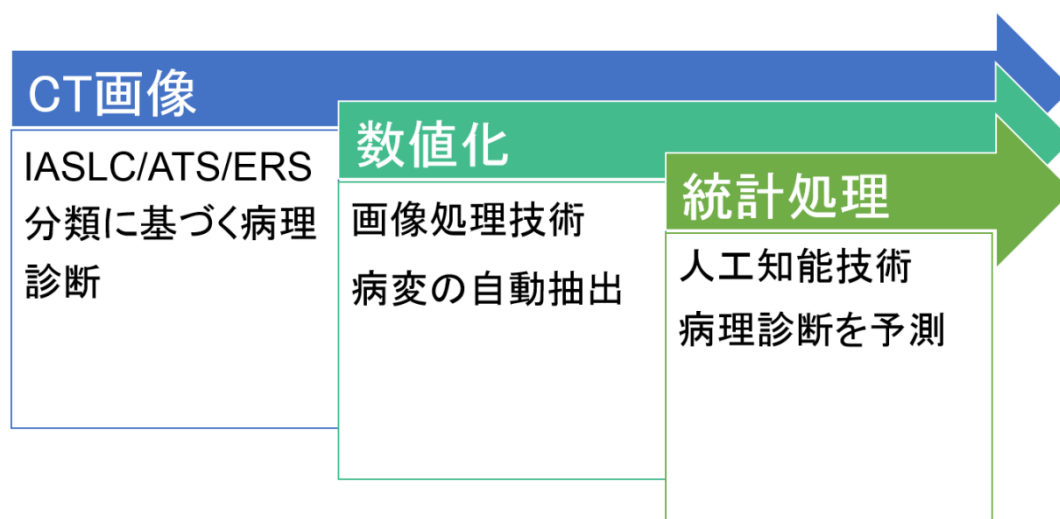
研究1は The International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC)が主催する第13回 World Conference on Lung Cancer において Young Investigator Travel Award を受賞した。研究1において我々はコンピュータソフトウェアを用いた小型肺腺癌の画像解析研究を行い、より客観的に非浸潤癌を予測できることを明らかにした[37]。近年デジタルカメラにおける顔認識に代表される画像処理技術やパターン認識技術は急速に進歩しており、これらの技術を医用画像に導入することで新たな肺腺癌の画像所見の解析と分類が可能になると考えられる (Figure 16)。

Figure 16. 今後の流れ1



現在われわれは東京大学工学部医用画像情報学研究室(中島研究室)との共同研究を開始し、画像処理技術、人工知能技術などの計算機科学(コンピュータ・サイエンス)を基盤とした高度な画像処理技術を導入し病理診断の予測を目的とした画像解析アルゴリズムの開発を行っている(Figure 17)。この研究は「病学的悪性度の予測を目的とした小型肺腺癌の画像解析～医工連携による革新的な画像診断技術の開発～」として、一般社団法人日本外科学会平成 25 年度若手外科医のための臨床研究助成に採択された。

Figure 17. 研究計画



画像診断機器の向上により、より精密な CT 画像データの取得、保存管理が高度の画像処理技術の開発に必須となっている。呼吸器外科で CT 撮影を行う患者のうち書式による説明と同意が得られた症例を対象として日常臨床で廃棄されているスライス厚 0.5mm の画像データを全肺野にわたり研究目的に取得し、より詳細な画像解析に利用するために

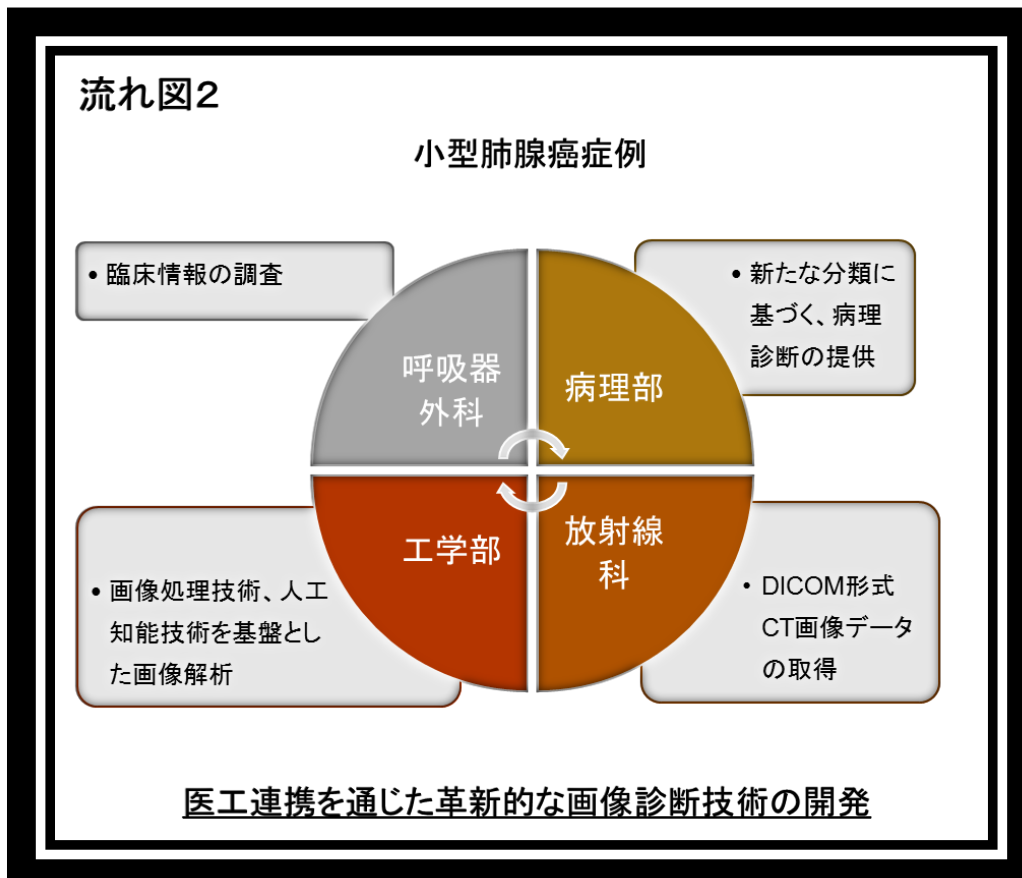
「呼吸器外科症例を対象とした全肺野高分解能 CT データを用いた画像解析アルゴリズムの開発」を計画立案した。2015 年 3 月 2 日倫理委員会の承認(審査番号:10739)を得て研究を進めている。

## 全体のまとめ

今後多施設での縮小手術の前向き臨床試験においては客観的で再現性のある早期肺腺癌の定義に基づき行われる必要がある。コンピュータソフトウェアを用いた画像解析は有用であると考えられる。パターン認識技術などのより高度な画像処理技術、人工知能技術などの計算機科学(コンピュータ・サイエンス)の導入も有用と思われる。

今後は工学部との共同研究を通じた医工連携の推進、診断機器の進歩に伴い最先端の研究に適した画像データの取得、また他科との協力により小型肺腺癌の研究を今後とも進めていく(Figure 18)。

Figure 18. 今後の流れ 2



## 謝辞

最後に本研究をまとめ英語論文として発表する際に共同著者としてご指導いただきました呼吸器外科坂本未紀先生、放射線科前田恵理子先生、臨床試験データ管理学講座大津洋先生、病理部大田聡先生、国立がん研究センター中央病院呼吸器外科浅村尚生先生および指導教官である中島淳教授、また臨床研究の共同研究者である呼吸器外科安樂真樹先生・長山和弘先生・似鳥純一先生、病理部深山正久先生・牛久綾先生、放射線科渡谷岳行先生・佐藤次郎先生・井野賢司副技師長、臨床試験データ管理学講座山口拓洋先生・宮路天平先生、工学系研究科中島義和先生・道家健仁先生・真中俊輝先生、医学系研究科斎藤李先生に感謝申し上げます(所属は論文発表時または研究開始時のもの)。

## 引用文献

- 1) Kaneko M, Eguchi K, Ohmatsu H, Kakinuma R, Naruke T, Suemasu K, Moriyama N. Peripheral lung cancer: screening and detection with low-dose spiral CT versus radiography. *Radiology*. 1996;201:798-802.
- 2) International Early Lung Cancer Action Program Investigators, Henschke CI, Yankelevitz DF, Libby DM, Pasmantier MW, Smith JP, Miettinen OS. Survival of patients with stage I lung cancer detected on CT screening. *N Engl J Med*. 2006;355:1763-71.
- 3) Flieder DB, Vazquez M, Carter D, Brambilla E, Gazdar A, Noguchi M, Travis WD, Kramer A, Yankelevitz DF, Henschke CI. Pathologic findings of lung tumors diagnosed on baseline CT screening. *Am J Surg Pathol*. 2006;30:606-13.
- 4) Suzuki K, Asamura H, Kusumoto M, Kondo H, Tsuchiya R. "Early" peripheral lung cancer: prognostic significance of ground glass opacity on thin-section computed tomographic scan. *Ann Thorac Surg*. 2002;74:1635-9.
- 5) Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, Nicholson AG, Geisinger KR, Yatabe Y, Beer DG, Powell CA, Riely GJ, Van Schil PE, Garg K, Austin JH, Asamura H, Rusch VW, Hirsch FR, Scagliotti G, Mitsudomi T, Huber RM, Ishikawa Y, Jett J, Sanchez-Cespedes M, Sculier JP, Takahashi T, Tsuboi M, Vansteenkiste J, Wistuba I, Yang PC, Aberle D, Brambilla C, Flieder D, Franklin W, Gazdar A, Gould M, Hasleton P, Henderson D, Johnson B, Johnson D, Kerr K, Kuriyama K, Lee JS, Miller VA, Petersen I, Roggli V,

Rosell R, Saijo N, Thunnissen E, Tsao M, Yankelewitz D. 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.

6) Suzuki K, Kusumoto M, Watanabe S, Tsuchiya R, Asamura H. Radiologic classification of small adenocarcinoma of the lung: radiologic–pathologic correlation and its prognostic impact. *Ann Thorac Surg.* 2006;81:413–9.

7) Asamura H, Suzuki K, Watanabe S, Matsuno Y, Maeshima A, Tsuchiya R. A clinicopathological study of resected subcentimeter lung cancers: a favorable prognosis for ground glass opacity lesions. *Ann Thorac Surg.* 2003;76:1016–22.

8) Ginsberg RJ, Rubinstein LV. Randomized trial of lobectomy versus limited resection for T1 N0 non–small cell lung cancer. Lung Cancer Study Group. *Ann Thorac Surg.* 1995;60:615–22.

9) Takamochi K, Nagai K, Yoshida J, Suzuki K, Ohde Y, Nishimura M, Sasaki S, Nishiwaki Y. Pathologic N0 status in pulmonary adenocarcinoma is predictable by combining serum carcinoembryonic antigen level and computed tomographic findings. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2001;122:325–30.

10) Suzuki K, Koike T, Asakawa T, Kusumoto M, Asamura H, Nagai K, Tada H, Mitsudomi T, Tsuboi M, Shibata T, Fukuda H, Kato H; Japan Lung Cancer Surgical Study Group (JCOG LCSSG). A prospective radiological study of thin–section computed tomography to

predict pathological noninvasiveness in peripheral clinical IA lung cancer (Japan Clinical Oncology Group 0201). *J Thorac Oncol*. 2011;6:751–6.

11) Nakamura K, Saji H, Nakajima R, Okada M, Asamura H, Shibata T, Nakamura S, Tada H, Tsuboi M. A phase III randomized trial of lobectomy versus limited resection for small-sized peripheral non-small cell lung cancer (JCOG0802/WJOG4607L). *Jpn J Clin Oncol*. 2010;40:271–274.

12) Nakata M, Sawada S, Yamashita M, Saeki H, Kurita A, Takashima S, Tanemoto K. Objective radiologic analysis of ground-glass opacity aimed at curative limited resection for small peripheral nonsmall cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2005;129:1226–31.

13) Matsuguma H, Nakahara R, Anraku M, Kondo T, Tsuura Y, Kamiyama Y, Mori K, Yokoi K. 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.

14) Travis WD, Brambilla E, Müller-Hermelink HK, Harris CC, eds.; Pathology & Genetics of Tumours of the Lung, Thymus and Heart (World Health Organization Classification of Tumours). Lyon: IARC Press, 2004.

15) Sakurai H, Maeshima A, Watanabe S, Suzuki K, Tsuchiya R, Maeshima AM, Matsuno Y, Asamura H. Grade of stromal invasion in small adenocarcinoma of the lung: histopathological minimal invasion and prognosis. *Am J Surg Pathol*. 2004;28:198–206.



- 16) Mansuet-Lupo A, Bobbio A, Blons H, Becht E, Ouakrim H, Didelot A, Charpentier MC, Bain S, Marmey B, Bonjour P, Biton J, Cremer I, Dieu-Nosjean MC, Sautès-Fridman C, Régnard JF, Laurent-Puig P, Alifano M, Damotte D. The new histologic classification of lung primary adenocarcinoma subtypes is a reliable prognostic marker and identifies tumors with different mutation status: the experience of a French cohort. *Chest*. 2014;146:633-43.
- 17) Nitadori J, Bograd AJ, Kadota K, Sima CS, Rizk NP, Morales EA, Rusch VW, Travis WD, Adusumilli PS. Impact of micropapillary histologic subtype in selecting limited resection vs lobectomy for lung adenocarcinoma of 2cm or smaller. *J Natl Cancer Inst*. 2013;105:1212-1220.
- 18) Abramoff MD, Magelhaes PJ, Ram SJ. Image Processing with Image J. *Biophotonics International*. 2004;11:36-42.
- 19) International Union Against Cancer (UICC). Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind C, eds.; TNM Classification of Malignant Tumours. 7th ed. Oxford: Wiley-Blackwell, 2009.
- 20) Kato H, Ichinose Y, Ohta M, Hata E, Tsubota N, Tada H, Watanabe Y, Wada H, Tsuboi M, Hamajima N, Ohta M; Japan Lung Cancer Research Group on Postsurgical Adjuvant Chemotherapy. A randomized trial of adjuvant chemotherapy with uracil-tegafur for adenocarcinoma of the lung. *N Engl J Med*. 2004;350:1713-1721.
- 21) Pisters KM, Evans WK, Azzoli CG, Kris MG, Smith CA, Desch CE, Somerfield MR,

Brouwers MC, Darling G, Ellis PM, Gaspar LE, Pass HI, Spigel DR, Strawn JR, Ung YC, Shepherd FA; Cancer Care Ontario; American Society of Clinical Oncology. Cancer Care Ontario and American Society of Clinical Oncology adjuvant chemotherapy and adjuvant radiation therapy for stages I–IIIA resectable non-small-cell lung cancer guideline. *J Clin Oncol*. 2007;25:5506–5518.

22) Ettinger DS, Akerley W, Bepler G, Blum MG, Chang A, Cheney RT, Chirieac LR, D’Amico TA, Demmy TL, Ganti AK, Govindan R, Grannis FW Jr, Jahan T, Jahanzeb M, Johnson DH, Kessinger A, Komaki R, Kong FM, Kris MG, Krug LM, Le QT, Lennes IT, Martins R, O’Malley J, Osarogiagbon RU, Otterson GA, Patel JD, Pisters KM, Reckamp K, Riely GJ, Rohren E, Simon GR, Swanson SJ, Wood DE, Yang SC; NCCN Non-Small Cell Lung Cancer Panel Members. Non-small cell lung cancer. *J Natl Compr Canc Netw*. 2010;8:740–801.

23) Kozower BD, Larner JM, Detterbeck FC, Jones DR. Special treatment issues in non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2013;143:e369S–399S.

24) Shrout PE, Fleiss JL. Intraclass correlations: uses in assessing rater reliability. *Psychol Bull*. 1979; 86: 420–8.

- 25) Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics*. 1977;33:159–74.
- 26) Perkins NJ, Schisterman EF. The inconsistency of “optimal” cutpoints obtained using two criteria based on the receiver operating characteristic curve. *Am J Epidemiol*. 2006; 163: 670–5.
- 27) Gray RJ. A class of K–sample tests for comparing the cumulative incidence of a competing risk. *Ann Stat*. 1988;16:1141–1154.
- 28) Scrucca L, Santucci A, Aversa F. Competing risk analysis using R: an easy guide for clinicians. *Bone Marrow Transplant* 2007;40:381–7.
- 29) Howington JA, Blum MG, Chang AC, Balekian AA, Murthy SC. Treatment of stage I and II non–small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence–based clinical practice guidelines. *Chest*. 2013;143:e278S–313S.
- 30) Tsutani Y, Miyata Y, Nakayama H, Okumura S, Adachi S, Yoshimura M, Okada M. Sublobar resection for lung adenocarcinoma meeting node–negative criteria on preoperative imaging. *Ann Thorac Surg*. 2014;97:1701–1707.
- 31) Nitadori J, Bograd AJ, Morales EA, Rizk NP, Dunphy MP, Sima CS, Rusch VW, Adusumilli PS. 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;20:4282–4288.

32) Yoshida J, Nagai K, Yokose T, Nishimura M, Kakinuma R, Ohmatsu H, Nishiwaki Y.

Limited resection trial for pulmonary ground-glass opacity nodules: fifty-case experience. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2005;129:991–6.

33) Yoshida J, Ishii G, Yokose T, Aokage K, Hishida T, Nishimura M, Onuki T, Noguchi

M, Nagai K. Possible delayed cut-end recurrence after limited resection for groundglass opacity adenocarcinoma, intraoperatively diagnosed as Noguchi type B, in three patients. *J Thorac Oncol.* 2010;5:546–50.

34) Yoshioka M, Ichiguchi O. Selection of sublobar resection for c-stage IA non-small cell lung cancer based on a combination of structural imaging by CT and functional imaging by FDG PET. *Ann Thorac Cardiovasc Surg.* 2009;15:82–8.

35) Okada T, Iwano S, Ishigaki T, Kitasaka T, Hirano Y, Mori K, Suenaga Y, Naganawa S.

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;27:91–9.

36) Yanagawa M, Tanaka Y, Kusumoto M, Watanabe S, Tsuchiya R, Honda O, Sumikawa

H, Inoue A, Inoue M, Okumura M, Tomiyama N, Johkoh T. Automated assessment of malignant degree of small peripheral adenocarcinomas using volumetric CT data: correlation with pathologic prognostic factors. *Lung Cancer.* 2010;70:286–94.

37) Yoshida Y, Sakamoto M, Maeda E, Ohtsu H, Ota S, Asamura H, Nakajima J. Can

image analysis on high-resolution computed tomography predict non-invasive growth in adenocarcinoma of the lung? *Ann Thorac Cardiovasc Surg.* 2015;21:8-13.

38) Hung JJ, Yeh YC, Jeng WJ, Wu KJ, Huang BS, Wu YC, Chou TY, Hsu WH. Predictive value of the international association for the study of lung cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society classification of lung adenocarcinoma in tumor recurrence and patient survival. *J Clin Oncol.* 2014;32:2357-2364.

39) Cha MJ, Lee HY, Lee KS, Jeong JY, Han J, Shim YM, Hwang HS. Micropapillary and solid subtypes of invasive lung adenocarcinoma: clinical predictors of histopathology and outcome. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2014;147:921-928.e2.

40) Gould MK, Donington J, Lynch WR, Mazzone PJ, Midthun DE, Naidich DP, Wiener RS. Evaluation of individuals with pulmonary nodules: when is it lung cancer? Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2013;143:e93S-120S.

41) Yankelevitz DF, Reeves AP, Kostis WJ, Zhao B, Henschke CI. Small pulmonary nodules: volumetrically determined growth rates based on CT evaluation. *Radiology.* 2000;217:251-6.

42) Force J, Rajan A, Dombi E, Steinberg SM, Giaccone G. Assessment of objective responses using volumetric evaluation in advanced thymic malignancies and metastatic non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2011;6:1267-73.

43) Lee KH, Goo JM, Park SJ, Wi JY, Chung DH, Go H, Park HS, Park CM, Lee SM.

Correlation between the size of the solid component on thin-section CT and the invasive component on pathology in small lung adenocarcinomas manifesting as ground-glass nodules. *J Thorac Oncol.* 2014;9:74-82.