

論文の内容の要旨

論文題目 小型肺癌の画像診断と外科治療

氏名 吉田幸弘

序文

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。

コンピュータソフトウェアを用いた早期肺腺癌の解析は従来の視覚的な評価と比較しより有望であると考えられる。そこで【研究 1】では Image J ソフトウェアと高分解能 CT 画像を用いて病理学所見の予測精度の評価を行った

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、とりわけ局所再発率が 3 倍となっている。それゆえ縮小手術を検討するには局所再発のリスクを最小とする必要がある。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。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。【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。

従来の研究で使用され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【研究 3】では 3 次元画像解析で求められる 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した。

方法

対象:

【研究 1】では 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。【研究 2,3】では 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 2 cm 以下の原発性肺腺癌症例 233 例を本研究に含めた。

病理診断基準:

【研究 1】では 2004 年 WHO 分類に準拠した。細気管支肺胞上皮癌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。【研究 2,3】では肺腺癌の病理診断基準は IASLC/ATS/ERS 分類に準拠しに準拠し、上皮内腺癌、微少浸潤性腺癌および浸潤性腺癌に分類した。組織亜型は lepidic, acinar, papillary, micropapillary および solid に分類した。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。

高分解能 CT 画像所見の評価方法:

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。

Image J ソフトウェアの使用方法:

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、Image J ソフトウェア上で腫瘍の辺縁を手動的にトレースした。トレースが終了後、病変内部のピクセル総数と分布を求めた。ヒストグラム上で-160 HU 以上の CT 値を solid component と定義し、solid component の面積と割合を計算した。

solid component 径の測定方法:

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。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。

結果

【研究 1】

solid component の面積と割合における再現性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。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($p = 0.121$)。solid component の面積のカットオフ値 7.5 mm²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。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。細気管支肺胞上皮癌の予測精度は別セットでの検討でも同様であった。

【研究 2】

43例(18.5%)は上皮内腺癌、77例(33.0%)は微小浸潤性腺癌、113例(48.5%)が浸潤性腺癌であった。21例(9.0%)が micropapillary 組織亜型を有していた。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。5%以上の micropapillary 組織亜型は 90例の solid を呈する症例中 16例(17.8%)に見られた一方、part-solid では 5.3%また pure GGN 群では 1.5%にとどまった。多変量解析では高分解能 CT 所見は唯一 5%以上の micropapillary 組織亜型の予測因子であった。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($p<0.001$)。

【研究 3】

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上皮内腺癌、微小浸潤性腺癌および浸潤性腺癌の順序で増加していた。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る傾向を認めた。カットオフ値を 5mm とすると 2次元での計測による上皮内腺癌および微小浸潤性腺

癌の予測の感度 66.7%および特異度 92.0%であった。同様に 3 次元での計測では感度 60.0%および特異度 94.7%であった。

考察

【研究 1】では腫瘍における solid component の面積と割合を測定し、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った。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。今回の研究では 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り、コンピュータソフトウェアを用いた解析の有用性が示された。

【研究 2】では 2 cm 以下の肺腺癌のなかで 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 所見が唯一関連していた。高分解能 CT で solid を呈する病変に縮小手術を考慮する際には局所再発に注意する必要がある。

【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、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、軸位断面像上での測定、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。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。

全体のまとめ

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。本研究での成果に基づき、新たに 2 つの研究計画を立案し現在研究を継続している。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進めていく。