

Table 3. Correlation of genetic alterations with pathologic stage and prognosis in small-sized lung adenocarcinomas

Genetic alteration	No. of cases (%)							
	Pathologic stage				Prognosis*			
	IA		>IA		Alive		Dead	
	(n = 41)		(n = 31)		(n = 47)		(n = 25)	
Allelic imbalance								
1p21-p22	7	(17)	6	(19)	8	(17)	5	(20)
1p13-p21	7	(17)	6	(19)	8	(17)	5	(20)
1q21	8	(20)	5	(16)	8	(17)	5	(20)
2p22-p24	6	(15)	5	(16)	8	(17)	3	(12)
2q35-q37	6	(15)	6	(19)	7	(15)	5	(20)
3p14	10	(24)	14	(45)	17	(36)	7	(28)
3q11	12	(29)	10	(32)	18	(38)	5	(20)
4p12-p13	5	(12)	6	(19)	7	(15)	4	(16)
4q13	10	(24)	7	(23)	11	(23)	6	(24)
4q22	11	(27)	6	(19)	11	(23)	6	(24)
5p15	4	(10)	6	(19)	4	(9)	6	(24)
5p12-p13	5	(12)	5	(16)	6	(13)	4	(16)
5q23	12	(29)	11	(35)	14	(30)	9	(36)
6p11	3	(7)	11 [†]	(35)	7	(15)	7	(28)
6q22	12	(29)	14	(45)	15	(32)	11	(44)
7p21-p22	1	(2)	5	(16)	4	(9)	2	(8)
7p15	1	(2)	5	(16)	4	(9)	2	(8)
7q11	3	(7)	5	(16)	6	(13)	2	(8)
7q31-q32	3	(7)	5	(16)	7	(15)	1	(4)
7q33-q35	3	(7)	5	(16)	7	(15)	1	(4)
7q36	4	(10)	4	(13)	6	(13)	2	(8)
8p22-p23	12	(29)	19 [†]	(61)	17	(36)	14	(56)
8p21	12	(29)	19 [†]	(61)	16	(34)	15 [†]	(60)
8q11	11	(27)	16 [†]	(52)	15	(32)	12	(48)
9p22	16	(39)	17	(55)	19	(40)	14	(56)
9q12-q13	14	(34)	14	(45)	16	(34)	12	(48)
10p13-p14	6	(15)	6	(19)	9	(19)	3	(12)
10p12-p13	6	(15)	6	(19)	9	(19)	3	(12)
10p12	5	(12)	7	(23)	9	(19)	3	(12)
10p11	5	(12)	7	(23)	9	(19)	3	(12)
10q25-q26	6	(15)	10	(32)	12	(26)	4	(16)
11p12	4	(10)	12 [†]	(39)	7	(15)	9	(36)
11p11-p12	5	(12)	11 [†]	(35)	8	(17)	8	(32)
11q24-q25	8	(20)	13	(42)	13	(28)	8	(32)
12p12-p13	10	(24)	14	(45)	12	(26)	12	(48)
12q11-q12	9	(22)	12	(39)	10	(21)	11	(44)
13q13	23	(56)	19	(61)	26	(55)	16	(64)
14q21	6	(15)	8	(26)	11	(23)	3	(12)
15q14-q21	10	(24)	13	(42)	13	(28)	10	(40)
16p11	4	(10)	7	(23)	5	(11)	6	(24)
16q22	6	(15)	12 [†]	(39)	9	(19)	9	(36)
16q23-q24	6	(15)	12 [†]	(39)	9	(19)	9	(36)
17p12-p13	17	(41)	23 [†]	(74)	25	(53)	15	(60)
17q11	15	(37)	17	(55)	19	(40)	13	(52)
18p11	10	(24)	14	(45)	13	(28)	11	(44)
18q21	14	(34)	16	(52)	19	(40)	11	(44)
19p12-p13	11	(27)	9	(29)	12	(26)	8	(32)
19q12	11	(27)	9	(29)	13	(28)	7	(28)
20p11	8	(20)	12	(39)	10	(21)	10	(40)
20q11	8	(20)	11	(35)	10	(21)	9	(36)
21q11-q21	6	(15)	7	(23)	6	(13)	7	(28)
22q12	7	(17)	11	(35)	9	(19)	9	(36)

(Continued on the following page)

Table 3. Correlation of genetic alterations with pathologic stage and prognosis in small-sized lung adenocarcinomas (Cont'd)

Genetic alteration	No. of cases (%)							
	Pathologic stage				Prognosis*			
	IA		>IA		Alive		Dead	
	(n = 41)		(n = 31)		(n = 47)		(n = 25)	
Mutation								
<i>EGFR</i>	23	(56)	17	(55)	24	(51)	16	(64)
<i>KRAS</i>	6	(15)	2	(6)	6	(13)	2	(8)
<i>TP53</i>	18	(44)	19	(61)	21	(45)	16	(64)

* Postoperative 5-y overall survival.

† $P < 0.05$ by Fischer's exact test.

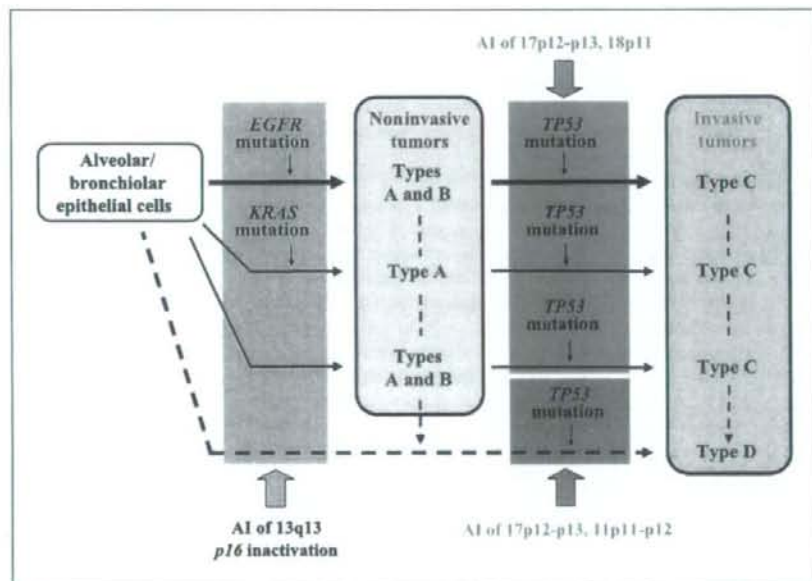
frequency of *EGFR* mutations in type D tumors was much lower than those in replacement growth type tumors. These results strongly indicate that the majority of type D tumors are generated through a pathway(s) distinct from replacement growth type tumors without *EGFR/KRAS* mutations (14), and a subset of type D tumors are progressed from type C tumors, in particular, with *KRAS* mutations.

AI of 13q13 was observed frequently in both noninvasive and invasive tumors, and with similar frequencies in replacement and nonreplacement growth types and among three groups according to the status of *EGFR/KRAS* mutations (Supplementary Table S2). Therefore, 13q13 alterations were suggested to contribute to the formation of noninvasive tumors irrespective of *EGFR/KRAS* mutation. We recently reported that *p16* homozygous deletions also occur with similar frequencies (~25%)

in noninvasive and invasive tumors, in replacement and non-replacement growth types, and among three groups according to the status of *EGFR/KRAS* mutations (8). The *p16* gene is located on chromosome 9p, which was a hotspot/critical region of AI in both noninvasive and invasive tumors. Therefore, *p16* inactivation would also be an early genetic event as 13q13 alterations are.

AI of 17p12-p13 as well as *TP53* mutations was observed frequently in invasive tumors, particularly in type D tumors, and commonly among three groups for *EGFR/KRAS* mutations (Table 1; Supplementary Table S2). There was a significant association between *TP53* mutations and AI of 17p12-p13 ($P = 0.0007$) in the tumors. Therefore, the *TP53* gene was inactivated by these two-hit alterations in the majority of tumors analyzed. The result indicated that *TP53* inactivation contributes to the progression of

Figure 2. A genetic model for progression of small-sized lung adenocarcinoma. *EGFR* or *KRAS* mutations, AI of 13q13, and *p16* inactivation are genetic alterations for the development of type A and type B tumors, and they progress to type C tumors by acquiring *TP53* mutations and AIs of 17p12-p13/18p11. Because *KRAS* mutations were infrequent in type B tumors, tumors with *KRAS* mutations could rapidly progress from type A to type C tumors. A subset of type A, B, or C tumors do not have *EGFR/KRAS* mutations and, thus, are developed through a pathway other than the *EGFR/KRAS* pathways. Type D, nonreplacement growth type tumor, can either arise *de novo* or progress from some replacement growth type tumors by acquiring *p16* inactivation, *TP53* mutations, and AIs of 13q13, 17p12-p13, and 11p11-p12.



noninvasive tumors to invasive ones, irrespective of *EGFR/KRAS* mutation. Because frequencies of AI of 18p11 and 11p11-p12 in type C and type D tumors, respectively, against those in noninvasive tumors were significantly high ($P < 0.01$; Table 2), AI of 18p11 is likely to be involved in the progression of replacement type growth tumors, whereas AI of 11p11-p12 may contribute to the development of type D tumors.

Confirmation of AI at 8p21 by microsatellite analysis. To confirm the presence of AI at 8p21 detected by 10K array analysis, microsatellite analysis was done against two microsatellite markers, *D8S1116* and *D8S322*, mapped in the common region of AI at 8p21 (Supplementary Fig. S1). Among 72 cases subjected to 10K array analysis, DNA was available in 61 cases for the microsatellite analysis. Fifty-one of the 61 cases were informative (heterozygous for either *D8S1116* or *D8S322*), and the frequency of AI by microsatellite analysis (29 of 51, 57%) was slightly higher than that by 10K array analysis (23 of 51, 45%). However, the concordance of the results between microsatellite analysis and 10K array analysis was highly significant ($P < 0.0001$), and AI at 8p21 determined by microsatellite analysis was also significantly more frequently detected in cases with poor prognosis than cases with good prognosis (10 of 12 versus 19 of 39, $P = 0.0475$). Therefore, AI detected by 10K array analysis was confirmed by microsatellite analysis. To validate the prognostic significance of AI at 8p21, newly microdissected 40 cases were further subjected to microsatellite analysis. Thirty-eight of them were informative, and, in total of 89 informative cases, AI at 8p21 in cases with poor prognosis (22 of 29, 76%) was significantly higher than that in cases with good prognosis (30 of 60, 50%; $P = 0.0234$).

Discussion

We undertook a genome-wide comparative analysis of AI as well as mutational analysis of the *EGFR/KRAS/TP53* genes between noninvasive and invasive small-sized lung adenocarcinomas. *EGFR* and *KRAS* mutations were detected at similar frequencies between noninvasive and invasive tumors, whereas the frequency of *TP53* mutations in invasive tumors was significantly higher than that in noninvasive ones (Table 1). The number of AI regions in invasive tumors was significantly higher than that in noninvasive ones. There were 12 regions whose frequencies of AI were significantly higher in invasive tumors than in noninvasive ones, whereas there were no regions whose frequencies of AI were significantly higher vice versa (Table 2). The results indicated that noninvasive tumors progress to invasive ones by further inactivation of several tumor suppressor genes. A genetic model for the progression of small-sized lung adenocarcinoma constructed based on the results of this study went along well with the progression model deduced from the histopathologic findings (15): type A tumors progress sequentially through type B to type C tumors, whereas the majority of type D tumors are generated through a pathway distinct from type C tumors. *EGFR* or *KRAS* mutations and AI at 13q13, in addition to *p16* inactivation, contribute to the development of type A and type B noninvasive tumors, whereas *p53* mutation and AIs of 17p12-p13 and 18p11 contribute to their progression to type C invasive tumors. On the other hand, most type D tumors do not have *EGFR* or *KRAS* mutations and, therefore, are generated through a pathway distinct from that of type C tumors. A small subset of type D tumors carried *EGFR* or *KRAS* mutations and, therefore, could be developed from type A

and type B noninvasive tumors, but these tumors rapidly progressed to invasive ones.

Importantly, AI at 13q13 was frequent not only in replacement growth types but also in nonreplacement growth types. Therefore, it is a common event in adenocarcinoma irrespective of growth types. AI at 13q has been defined as a frequent genetic alteration in non-small-cell lung cancer (9, 10). *RBI* is a tumor suppressor gene located at 13q14 that is frequently inactivated in small-cell lung carcinoma. However, *RBI* inactivation is infrequent in non-small-cell lung cancer (27, 28) and, therefore, *RBI* is unlikely to be a target for AI in adenocarcinoma. Consistently, the 13q13 region defined as a common region of AI in this study did not include the *RBI* gene. Thus, a gene(s) other than *RBI* is likely to function as a tumor suppressor.

17p12-p13 is the most common region of AIs in invasive tumors, in particular in type D tumors. It was shown in our present and previous studies that the *TP53* gene is preferentially mutated in invasive tumors among small-sized adenocarcinomas (6, 8), and the *TP53* gene was mapped in the common region of AIs on 17p in this study. Therefore, *TP53* inactivation due to a mutation of one allele and a loss of the other allele is likely to contribute to the progression of noninvasive tumors to invasive ones. The frequency of *TP53* mutations in invasive tumors, particularly in type D (82%), was extremely high in this study. A major reason of such a high frequency would be the use of microdissected materials for the analysis to avoid overlooking of mutations. In addition, type C cases with poor prognosis and poorly differentiated type D cases were intentionally selected as invasive tumors. Therefore, a majority of the cases were males, smokers, and in advanced stages (>IA). *TP53* mutations were more frequently detected in these subsets, although the difference in each subset was not statistically significant (Table 3; Supplementary Table S3). The results strongly indicate that *TP53* mutations are predominantly accumulated in advanced stage invasive tumors of male smokers.

The 11p12-p13 region possibly contains a tumor suppressor gene involved in the formation of type D tumors. We recently reported that AI at 11p11-p12 is frequently accumulated in brain metastases of lung cancer (21); therefore, this region might contain a gene(s) involved in the invasion and metastasis of adenocarcinoma cells. The 18p11 region possibly contains a tumor suppressor gene involved in the formation of type C tumors. In addition, AIs at 4q13 and 4q22 were significantly more frequent in *EGFR* type tumors than in non-*EGFR/KRAS* type tumors. Therefore, it is likely that these AIs are also involved in the development and/or progression of adenocarcinoma in genetic pathway- and progression stage-specific manners.

Patients with AI at 8p21 in tumors showed worse prognoses than those without. Therefore, AI at 8p21 would also be involved in invasion and metastasis of adenocarcinoma cells and be a useful marker for the prognosis of patients with small-sized lung adenocarcinoma. It was reported that AI at 8p is present in premalignant epithelium of the lung as well as in adenocarcinomas (29, 30), and these findings were confirmed in this study. 8p21 was a hotspot of AIs both in noninvasive and invasive tumors; therefore, AI at 8p21 might enhance metastatic potentials of tumor cells at any developmental stages. AI on 8p was reported to occur frequently in several types of cancers, including hepatocellular carcinoma, prostate cancer, and breast cancer, and its correlation with poor prognosis was also observed in these cancers (31-34). Thus, AI on 8p could be useful for the

prediction of prognosis of patients with small-sized lung adenocarcinoma as well as several other cancers. Although a target gene(s) on 8p is unknown at present, 37 genes, including *TNFRSF10B/TRAIL-R2* and *LZTS1/FEZ1* candidate tumor suppressors (35–37), were mapped in the 8p21 AI regions (Supplementary Table S1). Therefore, mutational and expression analyses of these genes are in progress.

Als associated with other clinicopathologic factors were also identified at several chromosomal regions. There were nine regions more frequently affected in stage >IA tumors than in stage IA tumors ($P < 0.05$; Table 3). Therefore, genes in these regions might also contribute to invasion and/or metastasis of adenocarcinoma cells. AI at 19p12-p13 was detected more frequently in smokers than in nonsmokers (Supplementary Table S3). This result was consistent with our recent report that the *LKB1* gene at 19p13 is inactivated preferentially in lung cancers of smokers (38) and, therefore, indicates that *LKB1* is a target tumor suppressor for 19p AI. In addition, Als of 1p21-p22, 1p13-p21, and 9p22 were detected predominantly in female patients; therefore, these regions might contain tumor suppressors whose inactivation preferentially

contributes to the development of adenocarcinomas in females that are different from those in males in several aspects (25, 26). Further molecular analyses with more cases of small-sized adenocarcinoma will be necessary to validate the roles of these genetic alterations. Identification of target genes will also facilitate the understanding of multistep carcinogenic pathways of lung adenocarcinoma.

Disclosure of Potential Conflicts of Interest

No potential conflicts of interest were disclosed.

Acknowledgments

Received 8/20/2008; revised 10/20/2008; accepted 11/19/2008; published OnlineFirst 02/03/2009.

Grant support: Grants-in-Aid from the Ministry of Health, Labor and Welfare for the 3rd-Term Comprehensive 10-Year Strategy for Cancer Control and for Cancer Research (16-1) and from the Program for Promotion of Fundamental Studies in Health Sciences of the National Institute of Biomedical Innovation (NIBIO).

The costs of publication of this article were defrayed in part by the payment of page charges. This article must therefore be hereby marked advertisement in accordance with 18 U.S.C. Section 1734 solely to indicate this fact.

References

- Travis WD, Brambilla E, Muller-Hermelink HK, Harris CC. World Health Organization classification of tumors: pathology and genetics, tumours of lung, pleura, thymus and heart. Lyon: IARC Press; 2004.
- Adjei AA. Blocking oncogenic Ras signaling for cancer therapy. *J Natl Cancer Inst* 2001;93:1062–74.
- Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, et al. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med* 2004;350:2129–39.
- Paez JG, Janne PA, Lee JC, et al. EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science* 2004;304:1497–500.
- Shigematsu H, Lin L, Takahashi T, et al. Clinical and biological features associated with epidermal growth factor receptor gene mutations in lung cancers. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:339–46.
- Matsumoto S, Iwakawa R, Kohno T, et al. Frequent EGFR mutations in noninvasive bronchioloalveolar carcinoma. *Int J Cancer* 2006;118:2498–504.
- Sakamoto H, Shimizu J, Horio Y, et al. Disproportionate representation of KRAS gene mutation in atypical adenomatous hyperplasia, but even distribution of EGFR gene mutation from preinvasive to invasive adenocarcinomas. *J Pathol* 2007;212:287–94.
- Iwakawa R, Kohno T, Anami Y, et al. Association of p16 homozygous deletions with clinicopathological characteristics and EGFR/KRAS/p53 mutations in lung adenocarcinoma. *Clin Cancer Res* 2008;14:3746–53.
- Shiseki M, Kohno T, Adachi J, et al. Comparative allelotyping of early and advanced stage non-small cell lung carcinomas. *Genes Chromosomes Cancer* 1996;17:71–7.
- Shiseki M, Kohno T, Nishikawa R, Sameshima Y, Mizoguchi H, Yokota J. Frequent allelic losses on chromosomes 2q, 18q, and 22q in advanced non-small cell lung carcinoma. *Cancer Res* 1994;54:5643–8.
- Tsuchiya E, Nakamura Y, Weng SY, et al. Allelotyping of non-small cell lung carcinoma—comparison between loss of heterozygosity in squamous cell carcinoma and adenocarcinoma. *Cancer Res* 1992;52:2478–81.
- Zhao X, Li C, Paez JG, et al. An integrated view of copy number and allelic alterations in the cancer genome using single nucleotide polymorphism arrays. *Cancer Res* 2004;64:3060–71.
- Virmani AK, Fong KM, Kodagoda D, et al. Allelotyping demonstrates common and distinct patterns of chromosomal loss in human lung cancer types. *Genes Chromosomes Cancer* 1998;21:308–19.
- Girard L, Zochbauer-Muller S, Virmani AK, Gazdar AF, Minna JD. Genome-wide allelotyping of lung cancer identifies new regions of allelic loss, differences between small cell lung cancer and non-small cell lung cancer, and loci clustering. *Cancer Res* 2000;60:4894–906.
- Noguchi M, Morikawa A, Kawasaki M, et al. Small adenocarcinoma of the lung. Histologic characteristics and prognosis. *Cancer* 1995;75:2844–52.
- 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.
- Travis WD, Garg K, Franklin WA, et al. Bronchioloalveolar carcinoma and lung adenocarcinoma: the clinical importance and research relevance of the 2004 World Health Organization pathologic criteria. *J Thorac Oncol* 2006;1:513–9.
- Goldstraw P, Crowley J, Chansky K, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM Classification of malignant tumours. *J Thorac Oncol* 2007;2:706–14.
- Aoyagi Y, Yokose T, Minami Y, et al. Accumulation of losses of heterozygosity and multistep carcinogenesis in pulmonary adenocarcinoma. *Cancer Res* 2001;61:7950–4.
- Sobin LHW, editor. TNM classification of malignant tumors. 6th ed. New York: Wiley-Liss; 2002. p. 99–103.
- Takahashi K, Kohno T, Matsumoto S, et al. Clonal and parallel evolution of primary lung cancers and their metastases revealed by molecular dissection of cancer cells. *Clin Cancer Res* 2007;13:111–20.
- Ogihara H, Kohno T, Nakanishi H, Nagayama K, Sato M, Yokota J. Unbalanced translocation, a major chromosome alteration causing loss of heterozygosity in human lung cancer. *Oncogene* 2008;27:4788–97.
- Kosaka T, Yatabe Y, Endoh H, Kuwano H, Takahashi T, Mitsudomi T. Mutations of the epidermal growth factor receptor gene in lung cancer: biological and clinical implications. *Cancer Res* 2004;64:8919–23.
- Eberhard DA, Johnson BE, Amler LC, et al. Mutations in the epidermal growth factor receptor and in KRAS are predictive and prognostic indicators in patients with non-small-cell lung cancer treated with chemotherapy alone and in combination with erlotinib. *J Clin Oncol* 2005;23:5900–9.
- Sun S, Schiller JH, Gazdar AF. Lung cancer in never smokers—a different disease. *Nat Rev Cancer* 2007;7:778–90.
- Toyooka S, Tokumo M, Shigematsu H, et al. Mutational and epigenetic evidence for independent pathways for lung adenocarcinomas arising in smokers and never smokers. *Cancer Res* 2006;66:1371–5.
- Yokota J, Kohno T. Molecular footprints of human lung cancer progression. *Cancer Sci* 2004;95:197–204.
- Tamura K, Zhang X, Murakami Y, et al. Deletion of three distinct regions on chromosome 13q in human non-small-cell lung cancer. *Int J Cancer* 1997;74:45–9.
- Wistuba II, Behrens C, Virmani AK, et al. Allelic losses at chromosome 8p21–23 are early and frequent events in the pathogenesis of lung cancer. *Cancer Res* 1999;59:1973–9.
- Emi M, Fujiwara Y, Nakajima T, et al. Frequent loss of heterozygosity for loci on chromosome 8p in hepatocellular carcinoma, colorectal cancer, and lung cancer. *Cancer Res* 1992;52:368–72.
- Emi M, Fujiwara Y, Ohata H, et al. Allelic loss at chromosome band 8p21.3-p22 is associated with progression of hepatocellular carcinoma. *Genes Chromosomes Cancer* 1993;7:152–7.
- Jenkins R, Takahashi S, DeLacey K, Bergstrahl E, Lieber M. Prognostic significance of allelic imbalance of chromosome arms 7q, 8p, 16q, and 18q in stage T3N0M0 prostate cancer. *Genes Chromosomes Cancer* 1998;21:131–43.
- Sigbjornsdottir BI, Ragnarsson G, Agnarsson BA, et al. Chromosome 8p alterations in sporadic and BRCA2 999del5 linked breast cancer. *J Med Genet* 2000;37:342–7.
- Zhou W, Goodman M, Lyles RH, et al. Surgical margin and Gleason score as predictors of postoperative recurrence in prostate cancer with or without chromosome 8p allelic imbalance. *Prostate* 2004;61:81–91.
- Lee SH, Shin MS, Kim HS, et al. Alterations of the DR5/TRAIL receptor 2 gene in non-small cell lung cancers. *Cancer Res* 1999;59:5683–6.
- Toyooka S, Fukuyama Y, Wistuba II, Tockman MS, Minna JD, Gazdar AF. Differential expression of FEZ1/LZTS1 gene in lung cancers and their cell cultures. *Clin Cancer Res* 2002;8:2292–7.
- Nonaka D, Fabbri A, Rox L, et al. Reduced FEZ1/LZTS1 expression and outcome prediction in lung cancer. *Cancer Res* 2005;65:1207–12.
- Matsumoto S, Iwakawa R, Takahashi K, et al. Prevalence and specificity of LKB1 genetic alterations in lung cancers. *Oncogene* 2007;26:5911–8.

呼 吸 27 卷 2 号 別刷

平成 20 年 2 月

レスピレーション リサーチ ファンデーション

講座

画像診断

系統的胸部画像診断

① 肺腫瘍性病変の CT 診断の進め方

楠本 昌彦

要旨 胸部 X 線等で肺に腫瘍性病変が見つかった場合は、基本的に CT で存在診断を確認し、さらに薄層の高分解能 CT で縦隔条件を追加し性状診断を行っていく。高分解能 CT における肺腫瘍の読影にあたっては、① 腫瘍の存在部位と大きさ、② 辺縁性状、③ 内部性状、④ 周囲の変化、などに着目して読影を行う。特に疾患の特徴を考慮に入れながら高分解能 CT を詳細に読影することは、様々な疾患の診断に役立つ。一方、画像診断のみでは良性、悪性の確定的な診断にはいたらないため、確定診断法を考慮に入れながら診断を進めていく必要がある。

楠本 昌彦：系統的胸部画像診断 ① 肺腫瘍性病変の CT 診断の進め方、呼吸 27(2)：154—157, 2008
 キーワード：肺腫瘍 肺癌 CT MD-CT 画像診断

はじめに

胸部 X 線等で肺に腫瘍性病変が見つかった場合は、基本的に CT で存在診断を確認し、さらに薄層の高分解能 CT を追加して性状診断を行っていく。本稿では、肺腫瘍性病変の画像診断の進め方について、高分解能 CT における診断上の要点や読影のポイントなどを含めて概説する。

I. CT の撮像および再構成条件

肺に腫瘍がみられた場合、その部分を連続的な薄層スライス(通常は 0.5~2mm 程度)に再構成して観察すると、より詳細な形態情報が得られる。高分解能 CT (high-resolution CT: HRCT) は高周波を強調したアルゴリズムで画像が作り出され、肺野条件に設定して読影を行う。しか

Management of pulmonary masses on CT
 国立がんセンター中央病院放射線診断部
 Masahiko Kusumoto
 National Cancer Center Hospital, Division of Diagnostic Radiology,
 Tokyo 104-0045, Japan

し一方で、後述する小さな石灰化の描出や造影 CT 上の結節内の造影効果を見るためには、通常アルゴリズムで作成された縦隔条件の薄層画像も同時に作成して読影すると診断に寄与することがあるため、腫瘍の精査のために薄層スライスを撮影した場合は、縦隔条件も一緒に読影することが望まれる。

高分解能 CT における肺腫瘍の読影にあたっては、腫瘍の存在部位と大きさ、辺縁性状、内部性状、周囲の変化、などに着目して読影を行う。

II. 大きさと存在部位

一般に結節のサイズが大きくなると、その病変は悪性腫瘍の可能性が高くなるが、実際に 3cm を超える良性の腫瘍病変に遭遇することは稀である。だからといって、小さい結節は良性腫瘍が多いかといえども必ずしもそうでない。胸部 CT で肺全体をスクリーニングすることが容易になった現在では、小さい肺癌の発見が増えつつあるのがわが国の実情である。

結節の存在部位が結節の診断にも役立つ場合がある。結

核や結核腫が上葉S¹, S²および下葉S⁶に多いのはよく知られたことである。MACなどの非結核性抗酸菌症は、右中葉、左舌区に気管支拡張を伴ってみられ、右上葉S², S³にもMAC症による肉芽腫の結節が好発する。肺分画症に結節が合併してみられる場合、左肺下葉S¹⁰の縦隔側に多い。

胸部X線で見られることは稀であるが、胸部CTなどで偶然にみつかる小結節病変として肺内リンパ節がある。肺内リンパ節は境界明瞭で辺縁平滑な小結節で、大きさは長径が5~15mmで7, 8mm程度のものが圧倒的に多く、あまり大きなものはみられない。中葉、下葉の胸膜直下、および胸膜から1cm以内に多くみられることが特徴である¹⁾。2, 3個同時にみられることがあり、この場合多発肺転移と診断されたり、肺癌の肺内転移と診断されたりすることがあるので注意を要する。

Ⅲ. 辺縁の性状

結節の辺縁性状をみるには高分解能CTが最も優れた画像診断法であり、結節の辺縁部は時にその結節の病態をよく表すことがあるので、画像診断上重要な因子である。

1. 平滑な辺縁

境界明瞭で辺縁が平滑な結節は、多くの場合良性腫瘍が多い。悪性の場合原発性肺癌であることはむしろ稀であるが、転移性腫瘍は境界明瞭で辺縁平滑な性状を示す傾向にある。境界明瞭で辺縁平滑な性状の良性腫瘍には、過誤腫、硬化性血管腫、などがあり、通常2, 3cm程度の大きさのものが圧倒的に多い。低悪性度の腫瘍としてカルチノイドがある。過誤腫は後述するポップコーン状の石灰化や脂肪がみられれば比較的診断が容易であるが、脂肪や石灰化のみみられないものも多く、この場合は良性腫瘍の可能性が高いという診断にはいたることができても、それ以上の診断は難しい。硬化性血管腫、炎症性偽腫瘍も境界明瞭で辺縁平滑な結節としてみられ、特徴的な所見に乏しいので同様である。カルチノイドは境界明瞭で辺縁平滑な結節を示すが、CTで確認できる大きさの末梢の気管支の腫瘍による閉塞や圧排所見がみられることが多いので、診断に有効である(図1)。

2. 分葉状の辺縁

境界明瞭でも辺縁がやや不整な結節の場合悪性腫瘍が多く、また原発性肺癌の可能性も十分にある。辺縁が分葉状を示す場合は、ノッチ(notch)と呼ばれることもある。ノッチとは癌の不均等な発育によって腫瘍の辺縁にみられる凹凸を指し、肺癌では扁平上皮癌、低分化腺癌、大細胞神経内分泌癌²⁾や小細胞癌にしばしばみられる(図2)。それ以外にも様々な転移性肺腫瘍でみられる所見であるが、

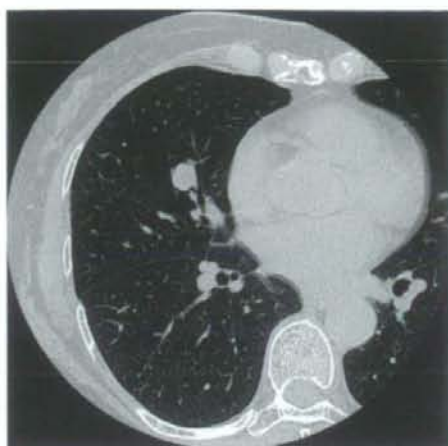


図1 典型的カルチノイド

右中葉に境界が比較的明瞭な結節を認める。結節内部は均一で、中葉の気管支B²aが結節によって閉塞されていることが高分解能CTで確認できる。

稀に過誤腫などの良性腫瘍や、時に肉芽腫でも分葉状の辺縁を示すことがある。

3. スピクラ

境界不鮮明な結節には様々な病態があり、色々な悪性腫瘍や炎症性腫瘍がこの辺縁形状を示す。このなかでよく知られているのは、スピクラと呼ばれる結節辺縁部にみられる1mm以上の細かい棘状の構造物である³⁾。スピクラは結節状を示す腺癌の辺縁部でよくみられる所見であるが、肺末梢発生の扁平上皮癌の辺縁でもしばしばみられる⁴⁾(図3)。また結核性肉芽腫や器質化肺炎といった炎症性腫瘍でもスピクラのような形状の棘状の突起を認めることがあるが、腺癌にみられるものと比べてやや疎で太いことが多い。しかしスピクラ自体癌に特異的な所見ではなく、むしろ診断に難渋する場合も少なくない。

4. すりガラス状陰影

高分解能CTにおける結節の辺縁部のすりガラス状陰影の有無とその性状の情報は、診断を進めていくうえで極めて重要なことである。高分解能CT上のすりガラス状陰影(ground glass attenuation: GGA)とは、CT上の淡い濃度上昇域で、その内部に肺血管や気管支などの既存構造が透見できる状態を指し、あくまでも陰影の性状を表しているに過ぎない。しかし、結節の辺縁部がすりガラス状陰影を示し、そのすりガラス状陰影と正常肺との境界面が境界明瞭な場合は、病変の辺縁部が高分化腺癌の可能性が高く、診断に極めて有用である⁵⁾(図4)。このような腺癌は内部の比較的充実性の部分でも気管支の透亮像を認めることが多く、これらの所見が合わさっていれば高分化腺癌

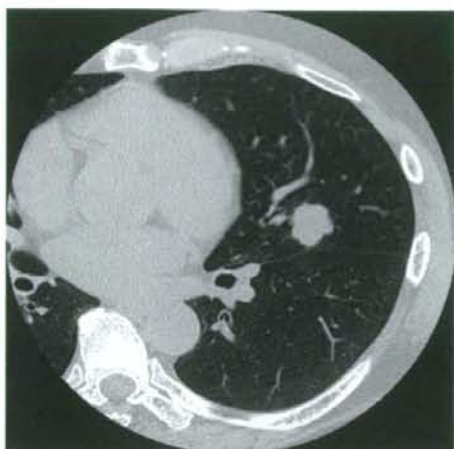


図2 辺縁が分葉状の低分化腺癌
左肺舌区に境界が明瞭な結節を認める。結節内部は均一で、辺縁は分葉状である。

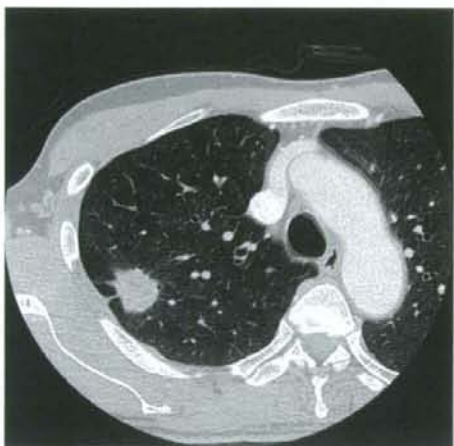


図3 辺縁にスピクラをもつ低分化腺癌
右肺上葉に境界が比較的明瞭な結節を認める。結節内部は均一で、辺縁部大部分にスピクラがみられ、胸膜陥入像もみられる。

の可能性がさらに高くなる。しかし丸い形状を示す肺炎が、治癒過程で周囲にすりガラス影を伴った結節としてみられることもあるので、注意を要する。

IV. 内部性状

結節の内部構造については、高分解能 CT といえども X 線 CT の濃度分解能に限りがあるため様々な病理組織を細かく反映するにいたっていない。CT においてコントラ



図4 辺縁がすりガラス状陰影を示す高分化腺癌
高分解能 CT 右肺上葉に淡い結節を認める。境界は比較的不明瞭で、辺縁部はすりガラス状陰影を示している。中心部にいくほど高吸収を示し、そのなかにエアブロンコグラムがみられる。

ストで明瞭に識別できるのは、軟部組織、石灰化や骨、空気および脂肪である。多くの結節影は軟部組織濃度のみで構成されており、この場合それ以上の内部構造の情報を得ることは難しい。脂肪は結節影の診断には極めて限定的で、過誤腫のごく一部に脂肪を含むことがあること、脂肪肉腫などでみられる程度に過ぎない。一方、石灰化は結節の画像診断には重要な役割を果たし、空気は結節内の含気を含んだ空気管支像(エアブロンコグラム)や空洞として一定の役割を果たす。

肺の結節内の石灰化については、その結節が肉芽腫などの良性的腫瘍の可能性が高くなるので診断には重要である。結節内の小さな石灰化は1cm スライス縦隔条件では検出されないことがあるので、結節内の小石灰化巣の描出には2mm 以下の薄層スライスで標準的な関数で再構成された縦隔条件で読影することが望ましい。肉芽腫の石灰化はびまん性のものや中心部に位置するものが多いとされるが、辺縁部にみられる場合もしばしばある⁶⁾。過誤腫の石灰化はポップコーン様と称される比較的の中心部にみられる粗大な石灰化影が特徴とされ、胸部 X 線で約 20% 程度、CT では約 30% の症例でみられる⁷⁾(図5)。CT 上腫瘍内部に脂肪が確認できることは稀であるが、逆に脂肪をみつけられればほぼ確実に診断可能である。ただし、肺癌の病変内に小さな石灰化を認めることがあり、結節内に石灰化がみられることが直ちに肺癌ではないということを意味しない。

エアブロンコグラムは、腫瘍や結節内に空気の入った気

管支内腔が透見できる場合にみられる所見である。気管支を破壊することなく進展する高分化腺癌や細気管支肺胞上皮癌などで、辺縁部のすりガラス状陰影とともにみられる³⁾。器質化肺炎でも内部にエアブロンコグラムを伴うことがあり、癌に特異度の高い所見ではない。結節状の器質化肺炎は、辺縁不整な結節影を示す点で肺癌と類似し、特に胸膜陥入像や結節内部にエアブロンコグラムを伴う場合、比較的分化度の高い肺腺癌との鑑別が困難なことがある。高分解能CTで、結節によって末梢気管支の閉塞や高度狭窄が確認できる場合は原発性肺癌の可能性が高く、また気管支鏡によるアプローチで確定診断にいたることが期待できるので、結節に関連する細い気管支の読影は重要である。

V. 周囲の変化

結節そのものではなく、結節の周囲の画像所見に着目することで結節の診断やマネージメントに有効なことがある。具体的には、結節周囲の肺、胸膜、血管、気管支などに着目して読影することである。

結節周囲の変化で最も重要かつ臨床的意義があるのは、結節周囲の散布巣である。気管支原性に広がる小葉中心性の散布巣を伴っている場合は、炎症性腫瘍、特に結核や非結核性抗酸菌症による肉芽腫の可能性が高く、これらの疾患を念頭に置いたマネージメントが必要である。

胸膜陥入像は、結節が周囲組織を収縮させることによって起こる胸膜の腫瘍方向への部分的な偏位である。腺癌の多くで収縮性進展を示すことから胸膜陥入像がみられることが知られているが、炎症性腫瘍の治癒過程でも周囲の組織を引き込んで縦横収縮する場合は、同様の胸膜陥入像を示すため、腺癌に特異度の高い変化ではない。

末梢肺血管の結節への収束像も肺腺癌にしばしばみられる所見であるが、病変が周囲の組織を巻き込んで収縮するという性質があるため、炎症性腫瘍でも起こり得る。

結節の周囲の血管が連続上最も重要な所見となる疾患は肺血管奇形である。画像上結節影としてみられることが多いが、この疾患の特徴は結節に連続するやや拡張した流入肺動脈、流出肺静脈がみられることで、この所見が画像上で確認できれば診断可能である。造影CTで腫瘍内部が血管と同程度に造影された効果を受けた場合、診断は確定する。癌とは異なり、画像所見で診断確定ができる数少ない肺結節病変である。

おわりに

肺腫瘍の診断には、画像による性状診断や質的診断が重

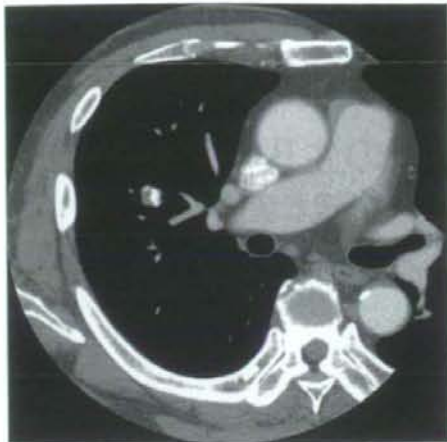


図5 過誤腫

右中葉に境界が明瞭な結節を認める。縦隔条件で結節内部に粗大なポップコーン状の石灰化を認める。

要である。特に疾患の特徴を考慮に入れながら高分解能CTを詳細に読影することで、様々な疾患の診断に役立つ。しかし一方、画像診断のみでは良性、悪性の確定的な診断にはいたらないため、確定診断法を考慮に入れながら診断を進めていく必要がある。

文 献

- Oshiro Y, Kusumoto M, Moriyama N, et al. Intrapulmonary lymph nodes: thin-section CT features of 19 nodules. *J Comput Assist Tomogr* 26: 553-557, 2002
- Oshiro Y, Kusumoto M, Matsuno Y, et al. CT findings of surgically resected larger cell neuroendocrine carcinoma of the lung in 38 patients. *AJR* 182: 87-91, 2004
- Zwirewich CV, Vedal S, Miller RR, et al. Solitary pulmonary nodule: high-resolution CT and radiologic-pathologic correlation. *Radiology* 179: 469-476, 1991
- 徳田均. 肺野型扁平上皮癌のX線像と病理形態. *肺癌* 30: 963-972, 1990
- Suzuki K, Asamura H, Kusumoto M, et al. "Early" peripheral lung cancer: prognostic significance of ground glass opacity on thin-section computed tomographic scan. *Ann Thorac Surg* 74: 1635-1639, 2002
- Webb WR. Radiologic evaluation of the solitary pulmonary nodule. *AJR* 154: 701-708, 1990
- Siegelman SS, et al. Pulmonary hamartoma: CT findings. *Radiology* 160: 313-317, 1986
- Kuriyama K, Tateishi R, Doi O, et al. Prevalence of air bronchograms in small peripheral carcinomas of the lung on thin-section CT: comparison with benign tumors. *AJR* 156: 921-924, 1991

日本臨牀 66 卷 増刊号 6 (2008 年 8 月 28 日発行) 別刷

肺 癌

—基礎・臨床研究のアップデート—

臨床研究 III. 診 断
画像診断

CT 診断

楠本昌彦 渡辺裕一 金子昌弘

画像診断

CT診断

CT diagnosis of lung cancer

楠本昌彦¹ 渡辺裕一¹ 金子昌弘²**Key words** : 肺癌, X線CT, MDCT, 病期診断

はじめに

肺癌診療において、今やX線CTは必要欠くべからざる画像診断法で、呼吸器科の日常診療の中で重要な役割を果たしている。今世紀に入って導入され、ここ数年我が国で急速に普及したマルチスライスCTは、より精緻な画像を提供できるようになり、医療現場を変革しつつある。

本稿では、このマルチスライスCTの肺癌診療への応用の現状について概説する。

1. マルチスライスCT(MDCT)とは

マルチスライスCT(multi-slice CT)は、多検出器型CT(multi-detector CT: MDCT)とも呼ばれており、MDCTと略されて呼ばれることがある。従来型のヘリカルCTの検出器は体軸方向に1列しか存在しなかったが、マルチスライスCTでは1本のX線ビームに対して複数の検出器でデータを取得するものである。そのため一度により多くのデータを得ることが可能である。マルチスライスCTによって、より高速かつ高分解能の画像収集が可能となり、CTの能力は格段に向上した。2000年頃にマルチスライスCTの実用化が行われ、胸部では全肺野をより薄いスライスで1回の息止めで撮影するこ

とが可能になった。マルチスライスCTの登場によって、旧来のヘリカルCTは、シングルヘリカルCTと呼ばれるようになり、マルチスライスCTから区別して呼ばれるようになった。マルチスライスの列数も4列、8列、16列、32列、64列と着実に増加し、我が国でも急速に多列化が普及しつつある。

2. マルチスライスCTの特徴

マルチスライスCTが従来型のヘリカルCTと最も異なる点は、検出器が多数の検出器に細かく分割されていることである。したがって、1回の検査で様々なスライス厚の画像が再構成できることも特徴の一つであり、シングルヘリカルCTにはなかった利点である。マルチスライスCTは、それぞれの検出器がらせん状に回転しながら撮像し、画像再構成の段階で該当スライスに最も近い複数の点から画像再構成がなされる。このような方法によって、16列のマルチスライスCTであれば従来型のシングルヘリカルCTに比べておおむね16倍のデータ量があることになる。マルチスライスCTの利点は多数あるが、特に肺癌の診断の領域では、以下の3点が重要な点である。

a. 薄いスライス厚の画像を高速撮像

このことによりシングルヘリカルCTと比べ

¹Masahiko Kusumoto, Hirokazu Watanabe: Division of Diagnostic Radiology, National Cancer Center Hospital
国立がんセンター中央病院 放射線診断部 ²Masahiro Kaneko: Division of Endoscopy 同 内視鏡部

て体軸方向の空間分解能が向上し、検出器の列数が多いほどより向上することになる。例えば、16列の場合は10秒程度の呼吸停止下に、1mmスライスの画像が全肺野(肺尖から肺底部まで)で撮像可能となる。このことは、より画質の良好なMPR像(multi planner reconstruction)や、三次元表示などにも応用可能である。またスライス厚の設定をやや厚くすると、1回の呼吸停止下に頸部から骨盤部まで撮像することも可能で、肺癌の場合には原発巣の状態やリンパ節転移の診断に加え、遠隔転移診断も一度に行える利点がある。

b. 再構成可能な横断像のスライス厚の選択肢が広い

このことは、1回の撮像でスライス厚の違う画像が得られることを意味する。例えば、全肺を細かいデータで一度採取しておき、肺癌などの主病巣の結節の病変部や問題となるリンパ節のみを1mm程度の薄いスライスで再構成し、それ以外の病変がないと思われる部分は5mm程度のやや厚いスライスで画像を再構成することが可能である。1mm程度の薄いスライスで全肺野を再構成してモニターで読影するのが理想的ではあるが、CT検査を行った全患者にすべて1mm再構成を行うと保管データ量が膨大になるという欠点がある。

c. X線被曝量の低減

X線データをより細かく効率的に使い、またスキャンのスピードが速くなることでX線被曝量の低減が可能である。前述のごとくシングルヘリカルCTとは異なり、薄層CTを撮影するために2度目のスキャンが不要なことも被曝量の低減に寄与する。また、多くの多列検出器CTに搭載されている、相対的に空気の多い肺を撮影する際に自動的にX線照射量を低減できるシステムの応用により、胸部CTの患者被曝量の更なる低減が可能となった。

3. マルチスライスCTの特徴を生かした肺癌診断

a. 小結節の診断のアプローチ

CTでは単純X線に比べて肺の小結節がたく

さん見つかる。特にMDCTでは、従来のシングルヘリカルCTと比べてより薄層で、より画質の良いCT画像が容易に得られるようになったので、数多くの小結節が見つかる。これら的小結節に対しては、径8mmより大きいものについては、その小病変部を1mm程度の連続的なthin-section CTを再構成してアプローチするとより詳細な読影が可能になる。①境界明瞭な結節で、すりガラス影を有しない場合と、②結節全体がすりガラス影を示す場合、③辺縁部がすりガラス影を示す場合に大きく分けて考えると、マネージメントに役立つ¹⁾。辺縁部がすりガラス影を示し内部に充実部をもつタイプは、周辺部に肺胞上皮進展部を伴う腺癌である可能性が高い²⁾。その充実部にエアブロンコグラムが高分解能CTでとらえられることが多い。

b. 小結節のマネージメント

小結節のthin-section CTを再構成する際に、肺野条件だけでなく縦隔条件も同時に再構成して比較すると、肺野条件ではわかりにくかった結節内の小石灰化が描出され、肉芽腫の診断に有用であることがある(図1)。更に造影CTを行って、小結節内の造影程度により質的診断に導く方法もある。また8mm以下の小結節に対しては、基本的にはまず経過観察をすることが勧められている³⁾。境界明瞭な小結節は、肺転移の場合は原発巣の情報があれば診断は比較的容易であり、現実に増大する小結節で最終的に悪性であると診断されるものは、既知の悪性腫瘍がある場合が多いことが理由の一つである⁴⁾。肺内リンパ節は、中下葉の胸膜直下か1cm以内に存在する、長径12mm以下の境界明瞭な小結節という特徴を有するので、診断が比較的容易である⁵⁾。

c. 原発巣の進展範囲診断

MDCTでMPR像を作成することによって、肺癌の原発巣の進展範囲診断に、これまでのCTに付加した画像情報を与えてくれることがある。MPR像は冠状断像や矢状断像など任意の断面での画像再構成が可能であることより、肺癌の複雑な進展や既存の臓器や器官との関連がより把握しやすくなる場合がある。特に冠状

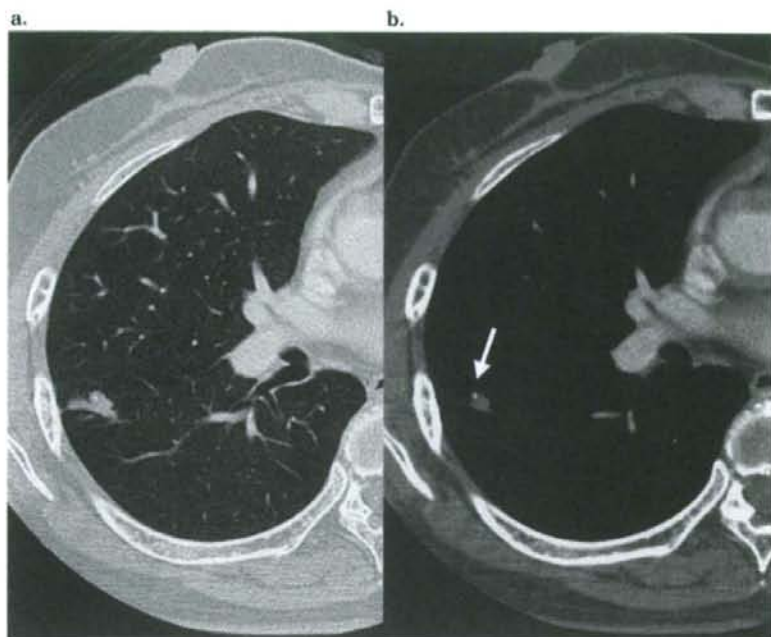


図1 小石灰化を有する肺結節

高分解能CTで、右下葉に境界明瞭な結節を認める(a)。薄層CTの縦隔条件で、結節内の小石灰化が明瞭に描出されている(→)(b)。肉芽腫と診断した。

断像では、腫瘍の気管や気管支との連続性、縦隔側への進展、大血管との関連などが理解しやすい。また腫瘍と葉間胸膜面との関係の評価には矢状断像が優れる⁶⁾。

胸膜播種はT4に分類されており、胸膜播種の診断がつくと手術適応はない。胸膜播種のCT所見は胸壁に接する小結節、葉間胸膜面の小結節とされる⁷⁾が、多数のある程度の大きさの小結節がCTで確認できる場合は診断が容易であるが、1つの小結節のみがみられる場合を胸膜播種と診断すると偽陽性が増えることになり、実際は診断に苦慮することが多い。胸膜播種巣は通常小さいため1cmスライスのCT像では診断が困難な場合が多いが、MDCTでは、薄いスライス厚のCTを連続して広範囲で撮像できるため、胸膜播種の診断には適しているといえよう。特に冠状断や矢状断のMPR像で胸膜播種の診断が明瞭になる場合がある(図2)。

d. 肺門、縦隔リンパ節転移の診断

縦隔リンパ節のCT診断に関する報告はこれ

まで数多くあり、MDCT時代になっても大きさによる診断を基準とする点では大きな変化はない。肺門リンパ節の画像診断の報告には必ずしも満足すべきものがなかった。肺門部は血管と気管支が複雑に絡み合いその間隙にリンパ節が存在するため、造影CTで1-2mm程度の薄層に再構成して観察すると肺血管との分離が良くなり、肺門リンパ節が観察可能になる。MDCTでは造影剤血中濃度が高い短い時間内に全胸部を薄層で撮影できるために、肺門部の薄層造影CTをルーチン検査で得ることができる。

病変のある肺葉の肺門側気管支周囲にあるリンパ節が短径1cmに満たなくても腫大して認識できる場合は、転移陽性のことが多い。肺門リンパ節を血管から分離すること、また比較的小さな肺門リンパ節の形状を評価するのに、MDCTでの薄層造影CTが有用である(図3)。

e. 腹部臓器転移の診断

腹部臓器の転移診断にもCTは重要である。MDCTの登場によってこれらの診断能そのも

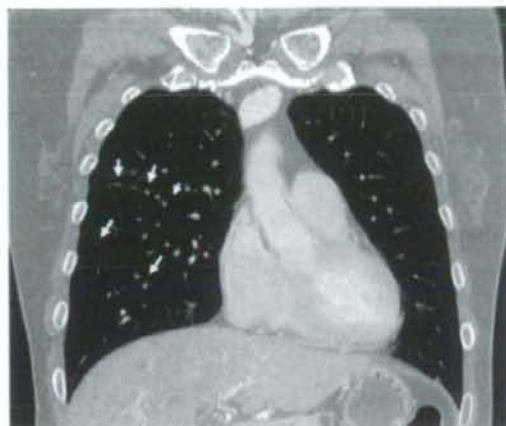


図2 腺癌の胸膜播種(右下葉原発)

冠状断のMPR画像で、葉間胸膜上に小結節が多発しており(→)、胸膜播種と容易に診断できる。

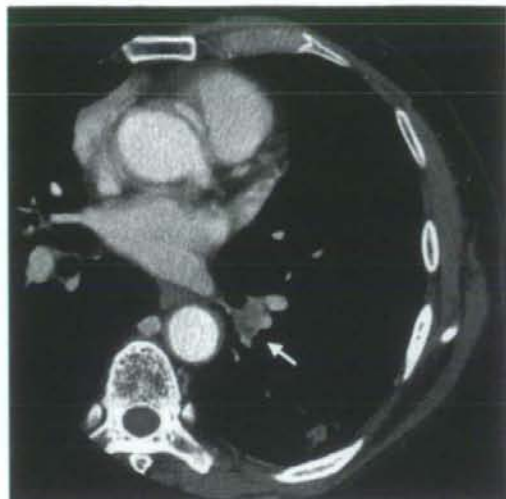


図3 左肺門リンパ節転移(右下葉原発の腺癌)

薄層の造影CTで、左下幹気管支周囲のリンパ節が肺動脈と明瞭に識別でき、腫大していることがわかる(→)。

のには大きな向上は見込めないが、MDCTでは1度の造影剤注入で胸部CTを撮影すると同時に腹部から骨盤までのCTをも撮影できる。したがって、治療前の初回の胸部CT検査の際に、同時に腹部全域のCT検査を1回の造影剤使用で撮影、評価可能である。医療効率を上げ、患者により負担の少ない検査でより多くの診療情報を提供できるという利点がある。

おわりに

X線CTでは、マルチスライスCTの登場に

よって連続した広範囲の薄層CTを容易に得られるようになったことで、肺結節の診断、肺癌原発巣の進展範囲診断、リンパ節転移診断や他臓器転移診断にもより高精度かつ効率的に応用されるようになった。

■文 献

- 1) 楠本昌彦ほか：単純X線写真で検出できない末梢腺癌のCT像。日本画像医学雑誌 21: 77-83, 2002.
- 2) Suzuki K, et al: "Early" peripheral lung cancer: prognostic significance of ground glass opacity on thin-section computed tomographic scan. Ann Thorac Surg 74: 1635-1639, 2002.
- 3) MacMahon H, et al: Guidelines for management of small pulmonary nodules detected on CT scans: a statement from the Fleischner Society. Radiology 237: 395-400, 2005.
- 4) Benjamin MS, et al: Small pulmonary nodules: detection at chest CT and outcome. Radiology 226: 489-493, 2003.
- 5) Oshiro Y, et al: Intrapulmonary lymph nodes: thin-section CT features of 19 nodules. J Comput Assist Tomogr 26: 553-557, 2002.
- 6) Higashino T, et al: Thin-section multiplanar reformats from multidetector-row CT data: utility for assessment of regional tumor extent in non-small cell lung cancer. Eur J Radiol 56: 48-55, 2005.
- 7) 楠本昌彦ほか：肺癌の胸膜播種のCT診断。画像診断 21: 564-569, 2001.

5. CT による肺癌画像診断の進歩

楠本昌彦 渡辺裕一 荒井保明

III 画像検査

5. CT による肺癌画像診断の
進歩

Key words：肺癌，X線CT，MDCT，肺結節，病期診断/lung cancer, CT (computed tomography), MDCT (multi-detector CT), lung nodule, staging

楠本昌彦* 渡辺裕一* 荒井保明*

要 旨

X線CTは、MDCTの登場によって連続した広範囲の薄層CTを容易にかつ短時間で得られるようになった。これらの薄層多断面のCT画像に加え、精緻な冠状断像や矢状断像が得られることにより、肺結節の診断、肺癌原発巣の進展範囲診断、リンパ節転移診断ならびに他臓器転移診断にもより高精度かつ効率的に応用されるようになった。

はじめに

肺癌診療において、X線CTは必要欠くべからざる画像診断法で、呼吸器科の日常診療のなかで重要な役割を果たしている。今世紀に入って導入され、ここ数年わが国で急速に普及したマルチスライスCTは、より精緻な画像を提供できるようになり、医療現場を変革しつつある。本稿では、このマルチスライスCTを用いた肺癌診断の進歩について概説する。

マルチスライスCT (MDCT) とは

マルチスライスCT (multi-slice CT) は、多検出器型CT (multi-detector CT: MDCT) と呼ばれており、MDCTと略されて呼ばれる。従来型のヘリカルCTの検出器は体軸方向に1列しか存在しなかったが、マルチスライスCTでは1本のX線ビームに対して複数の検出器でデータを取得

するものである。そのため一度により多くのデータを得ることが可能である。マルチスライスCTによって、より高速かつ高分解能の画像収集が可能となり、CTの能力は格段に向上した。2000年頃にマルチスライスCTの実用化が行われ、胸部では全肺野をより薄いスライスで一回の息止めで撮影することが可能になった。マルチスライスCTの登場によって、旧来のヘリカルCTは、シングルヘリカルCTと呼ばれるようになり、マルチスライスCTから区別して呼ばれるようになった。マルチスライスの列数も4列、16列、64列と増加し、わが国でも急速に多列化が普及しており、本年に入って320列という機種も商業的に供給されるようになった。

マルチスライスCTの特徴

マルチスライスCTが従来のヘリカルCTとも異なる点は、検出器が多数の検出器に細かく分割されていることである。一回の検査でさまざまなスライス厚の画像が再構成できることが特徴の一つであり、シングルヘリカルCTにはなかった利点である。マルチスライスCTは、それぞれの検出器がらせん状に回転しながら撮像し、画像再構成の段階で該当スライスに最も近い複数の点から画像再構成がなされる。このような方法によって、16列のマルチスライスCTであれば従来のシングルヘリカルCTに比べて、おおむね16倍のデータ量が得られることになる。マルチスライスCTの利点は多数あるが、特に肺癌の診断の領域では、以下の三点が重要な点である。

1. 薄いスライス厚の画像を高速撮像

このことによりシングルヘリカルCTと比べて体軸方向の空間分解能が向上し、検出器の列数が多いほどより向上することになる。たとえば、16列の場合は10秒程度の呼吸停止下に、1mmスライスの画像が全肺野(肺尖から肺底部まで)で撮像可能となる。これは、より画質の良好なMPR像(multi planner reconstruction)や、3次元表示などにも応用可能である。またスライス厚の設定

Progression of CT Diagnosis for Lung Cancer

Masahiko KUSUMOTO*, Hirokazu WATANABE*, Yasuaki ARAI*

* Division of Diagnostic Radiology, National Cancer Center Hospital, Tokyo

* 国立がんセンター中央病院放射線診断部 (〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1)

をやや厚くすると、一回の呼吸停止下に頸部から骨盤部まで撮像することも可能で、肺癌の場合には原発巣の状態やリンパ節転移の診断に加え、遠隔転移診断も一度に行える利点がある。

2. 再構成可能な横断像のスライス厚の選択肢が広い

このことは一回の撮像でスライス厚の違う画像が得られることを意味する。例えば、全肺を細かいデータで一度採取しておき、肺癌などの主病巣の結節の病変部や問題となるリンパ節のみを 1mm 程度の薄いスライスで再構成し、それ以外の病変がないと思われる部分は 5mm 程度のやや厚いスライスで画像を再構成することが可能である。1mm 程度の薄いスライスで全肺野を再構成してモニタで読影するのが理想的ではあるが、CT 検査を行った全患者にすべて 1mm 再構成を行うと保管データ量が膨大になるという欠点がある。

3. X 線被曝量の低減

X 線データをより細かく効率的に使い、またスキャンのスピードが速くなることで X 線被曝量の低減が可能である。前述のごとくシングルヘリカル CT とは異なり、薄層 CT を撮影するために二度目のスキャンが不要なことも被曝量の低減に寄与する。また、多くの多列検出器 CT に搭載されている、相対的に空気の多い肺を撮影する際に自動的に X 線照射線量を低減できるシステムの応用により、胸部 CT の患者被曝線量のさらなる低減が可能となった。

マルチスライス CT の特徴を生かした肺癌診断

1. 小結節診断のアプローチ

CT では単純 X 線に比べて肺の小結節がたくさん見つかる。特に MDCT では、従来のシングルヘリカル CT と比べてより薄層で、より画質のよい CT 画像が容易に得られるようになったので、数多くの小結節が見つかる。これらの小結節に対しては、その小病変部を 1mm 程度の連続的な thin-section CT を再構成してアプローチするとより詳細な読影が可能になる。①境界明瞭な結節で、すりガラス陰影を有しない場合と、②結節全体がすりガラス陰影を示す場合、③辺縁部がすりガラス陰影を示す場合に大きくわけて考えると、マ

ネージメントに役立つ¹⁾。辺縁部がすりガラス陰影を示し内部に充実部を持つタイプは、周辺部に肺胞上皮進展部を伴う腺癌である可能性が高く²⁾、その充実部にエアブロンコグラムが捉えられることが多い。

2. 小結節のマネージメント

小結節の thin-section CT を再構成する際に、肺野条件だけでなく縦隔条件も同時に再構成して比較すると、肺野条件ではわかりにくかった結節内の小石灰化が描出され、肉芽腫の診断に有用なことがある (図 1)。さらに造影 CT を行って、小結節内の造影程度により質的診断に導く方法もある。ただ長径が 1cm に満たないような小結節は、画像診断はもちろん、開胸生検以外での診断も困難である。

したがって、CT で偶然に見つかるような小結節に対するマネージメントとして、胸部放射線専門医の集まりである Fleischner Society が 2005 年にガイドラインを出した³⁾。この数年間の胸部 CT 検診で見つかる小結節に関する報告を再検討しガイドラインとしてまとめたもので、8mm 以下の小結節に対しては、基本的にはまず経過観察をすることが勧められている。その方法は小結節の大きさに加え、喫煙者などの高リスク群と非喫煙者などの低リスク群に分けて経過観察の期間を設定していることが特徴である。ただ 8mm 以上の結節に対しては、PET や造影 CT、生検が勧められるとしているが、これに関する詳細なガイドラインは出ていないのが現状である。

境界明瞭な小結節は、肺転移の場合は原発巣の情報があれば診断は比較的容易であり、現実が増大する小結節で最終的に悪性であると診断されるものは、既知の悪性腫瘍がある場合が多いことが理由の一つである⁴⁾。偶然見つかる境界明瞭な小結節としては、肺内リンパ節がある。肺内リンパ節は、中下葉の胸膜直下か 1cm 以内に存在する、長径 12mm 以下の境界明瞭な小結節という特徴を有するので、診断が比較的容易である⁵⁾。

3. 原発巣の広がり診断

MDCT で MPR 像を作成することによって、肺癌の原発巣の進展範囲診断に、これまでの CT に付加した画像情報を与えてくれることがある。MPR 像は冠状断像や矢状断像など任意の断面で

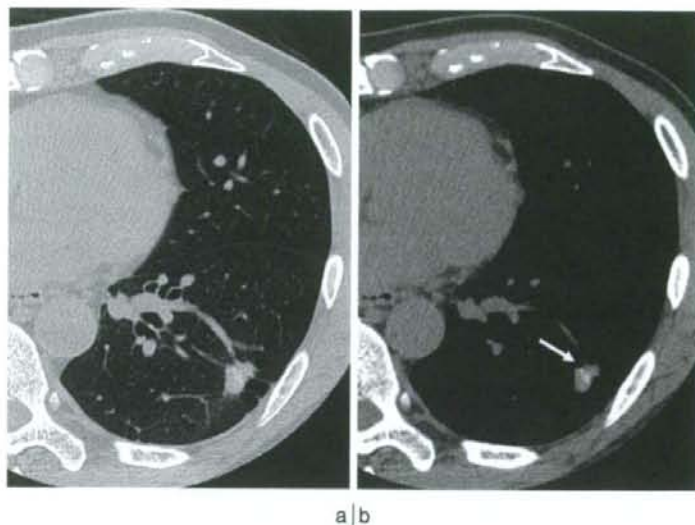


図 1 小石灰化を有する肺結節

高分解能 CT で、左下葉に辺縁不整な結節を認め、周囲血管の集中像も見られる (a)。薄層 CT の縦隔条件で、結節内の小石灰化が淡く描出されている (→) (b)。肉芽腫と診断して、念のため経過観察を行っている。

の画像再構成が可能であることより、肺癌の複雑な進展や既存の臓器や器官との関連がより把握しやすくなる場合がある。特に冠状断像では、腫瘍の気管や気管支との連続性、縦隔側への進展、大血管との関連などが理解しやすい。また腫瘍と葉間胸膜面との関係の評価には矢状断像が優れている⁶⁾(図 2)。

胸膜播種は T4 に分類されており、胸膜播種の診断がつくと手術適応はない。胸膜播種の CT 所見は胸壁に接する小結節、葉間胸膜面の小結節とされ⁷⁾、多数のある程度の大きさの小結節が CT で確認できる場合は診断が容易であるが、一つの小結節のみがみられる場合を胸膜播種と診断すると偽陽性が増えることになり、実際は診断に苦慮することが多い。胸膜播種巣は通常小さいため 1 cm スライス厚の CT 像では診断が困難な場合が多いが、MDCT では、薄いスライス厚の CT を連続して広範囲で撮像できるため、胸膜播種の診断には適しているといえよう。特に冠状断や矢状断の MPR 像で胸膜播種の診断が明瞭になる場合がある (図 3)。

4. 肺門、縦隔リンパ節転移の診断

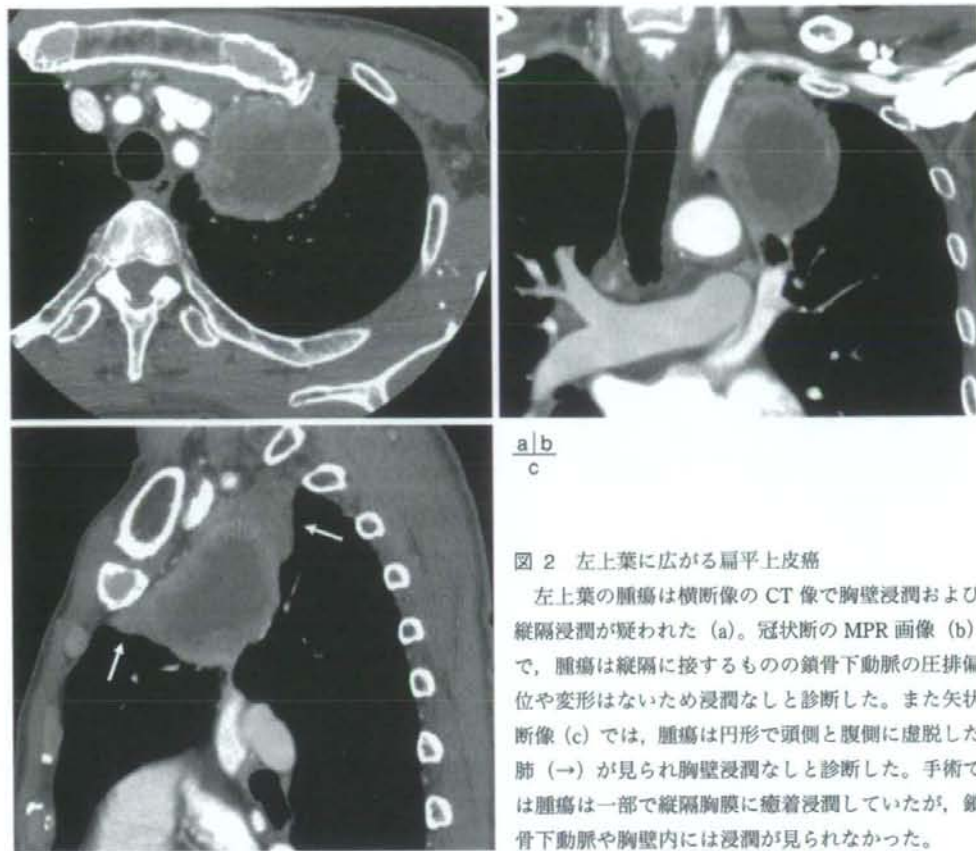
縦隔リンパ節の CT 診断に関する報告はこれま

で数多くあり、MDCT 時代になっても大きさによる診断を基準とする点では大きな変化はない。肺門リンパ節の画像診断の報告には必ずしも満足すべきものがなかった。肺門部は血管と気管支が複雑に絡み合い、その間隙にリンパ節が存在するため、造影 CT で 1~2 mm 程度の薄層に再構成して観察すると肺血管との分離がよくなり、肺門リンパ節が観察可能になる。MDCT では造影剤血中濃度が高く、短い時間内に全胸部を薄層で撮影できるために、肺門部の薄層造影 CT をルーチン検査で得ることができる。

病変のある肺葉の肺門側気管支周囲にあるリンパ節が短径 1 cm に満たなくても腫大して認識できる場合は、転移陽性のことが多い。肺門リンパ節を血管から分離すること、また比較的小さな肺門リンパ節の形状を評価するのに、MDCT での薄層造影 CT が有用である (図 4)。

5. 腹部臓器転移の診断

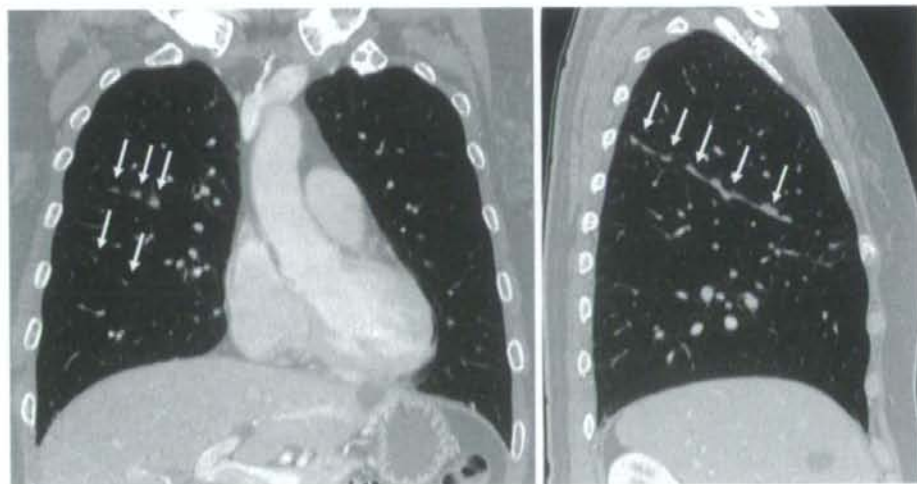
腹部臓器の転移診断にも CT は重要である。MDCT の登場によってこれらの診断能そのものには大きな向上は見込めないが、MDCT では一度の造影剤注入で胸部 CT を撮影すると同時に腹部から骨盤までの CT をも撮影できる。したがっ



a|b
c

図 2 左上葉に広がる扁平上皮癌

左上葉の腫瘍は横断像の CT 像で胸壁浸潤および縦隔浸潤が疑われた (a)。冠状断の MPR 画像 (b) で、腫瘍は縦隔に接するものの鎖骨下動脈の圧排偏位や変形はないため浸潤なしと診断した。また矢状断像 (c) では、腫瘍は円形で頭側と腹側に虚脱した肺 (→) が見られ胸壁浸潤なしと診断した。手術では腫瘍は一部で縦隔胸膜に癒着浸潤していたが、鎖骨下動脈や胸壁内には浸潤が見られなかった。



a|b

図 3 肺癌の胸膜播種 (右下葉原発の腺癌)

冠状断 (a) および矢状断 (b) の MPR 画像で、葉間胸膜上に小結節が多発しており (→)、胸膜播種と容易に診断できる。

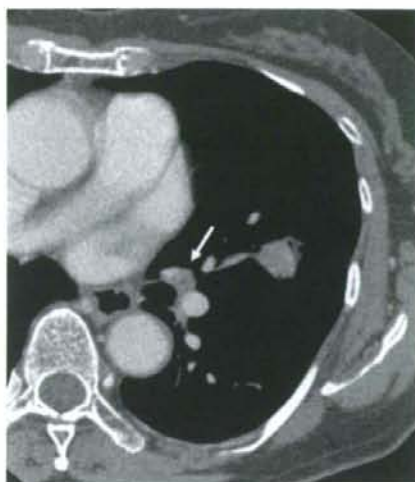


図 4 左肺門リンパ節転移 (左上葉原発の腺癌)

薄層の造影 CT で、左葉間の肺門リンパ節 (11 番) が肺動脈と明瞭に識別でき、腫大していることがわかる (→)。手術で転移が確認された。

て治療前の初回の胸部 CT 検査の際に、同時に腹部全域の CT 検査を一回の造影剤使用で撮影、評価可能である。医療効率を上げ、患者により負担の少ない検査でより多くの診療情報を提供できるという利点がある。

おわりに

X 線 CT では、マルチスライス CT の登場に

よって連続した広範囲の薄層 CT を容易に得られるようになったことで、肺結節の診断、肺癌原発巣の進展範囲診断、リンパ節転移診断や他臓器転移診断にもより高精度かつ効率的に応用されるようになった。

文 献

- 1) 楠本昌彦, 立石宇貴秀, 森山紀之. 単純 X 線写真で検出できない末梢腺癌の CT 像. 日画像医誌 2002 ; 21 : 77-83.
- 2) Suzuki K, Asamura H, Kusumoto M, et al. "Early" peripheral lung cancer : prognostic significance of ground glass opacity on thin-section computed tomographic scan. Ann Thorac Surg 2002 ; 74 : 1635-9.
- 3) MacMahon H, Austin JH, Gamsu G, et al. Guidelines for management of small pulmonary nodules detected on CT scans : a statement from the Fleischner Society. Radiology 2005 ; 237 : 395-400.
- 4) Benjamin MS, Drucker EA, McLoud TC, et al. Small pulmonary nodules : detection at chest CT and outcome. Radiology 2003 ; 226 : 489-93.
- 5) Oshiro Y, Kusumoto M, Moriyama N, et al. Intrapulmonary lymph nodes : thin-section CT features of 19 nodules. J Comput Assist Tomogr 2002 ; 26 : 553-7.
- 6) Higashino T, Ohno Y, Takenaka D, et al. Thin-section multiplanar reformats from multidetector-row CT data : utility for assessment of regional tumor extent in non-small cell lung cancer. Eur J Radiol 2005 ; 56 : 48-55.
- 7) 楠本昌彦, 金子昌弘, 森山紀之. 肺癌の胸膜播種の CT 診断. 画像診断 2001 ; 21 : 564-9.