

〈アスベスト・中皮腫を識る〉

アスベスト曝露による中皮腫 — 肺がんの病理

井内康輝

臨床雑誌「内科」第98巻 第2号 [2006年8月号] 別刷

南 江 堂

アスベスト・中皮腫を識る

アスベスト曝露による中皮腫——肺がんの病理

広島大学大学院医歯薬学総合研究科病理学 井内康輝

アスベスト曝露によって健康被害を受けた人に対する救済制度の発足という事態を受けて、改めてアスベスト曝露による中皮腫・肺がんの発生が注目されている。とくに中皮腫については、その診断が救済対象となるか否かを左右することから、病理学的診断の精度向上が求められている。

従来、中皮腫についてはその症例数が少なく、かつ組織像が多彩であることから診断に適切さを欠く場合があると考えられる。多くの疾患との鑑別が必要であるが、そのためには近年開発された新しい抗体を組み合わせた免疫組織化学的染色が有用である。

肺がんについては、アスベスト曝露によって生じた肺がんであるとする根拠を明らかにするための研究の進展が必要である。

7 はじめに

アスベストへの曝露によって生じる非腫瘍性病変としては石綿肺、良性石綿胸水、びまん性胸膜肥厚などが知られ、腫瘍性病変としては、中皮腫と肺がんがあげられる。従来の労災補償ではこれらすべてが指定疾病とされてきたが、労災補償を受けられない人を対象として2006年3月に新たに作られた救済制度においては、中皮腫と肺がんのみが指定疾病となった。中皮腫については、その病理診断を含む中皮腫の診断が確かであれば救済の対象となるので、病理診断に課せられる責務は重い。一方、肺がんの場合は、肺がんであることの診断が疑いをもたれることは少ないと予想されるが、その肺がんの発生がアスベストへの曝露によるものとする根拠をどこに求めるかが大きな問題となる。

Table 1. 中皮腫の分類

WHO 分類(1999)	日本肺癌学会分類(2003)
3.1 Benign	1. 良性
3.1.1 Adenomatoid tumour	1) アデノマトイド腫瘍
3.2 Malignant mesothelioma	2. 悪性中皮腫
3.2.1 Epithelioid mesothelioma	1) 上皮型中皮腫
3.2.2 Sarcomatoid mesothelioma	2) 肉腫型中皮腫
3.2.2.1 Desmoplastic mesothelioma	a) 線維形成型中皮腫
3.2.3 Biphasic mesothelioma	3) 二相型中皮腫
3.2.4 Others	4) その他

本稿では、こうした新たな救済制度の発足を迎えて、アスベスト曝露による中皮腫および肺癌について、とくに病理の側面から考えてみたい。

2 中皮腫の病理

中皮腫は、胸膜、腹膜、心膜、精巣鞘膜という体腔を覆う中皮細胞の存在する部位から発生する。従来は肉眼分類としてびまん型と限局型があり、それぞれに生物学的に良性と悪性の腫瘍を含み、そのうち悪性例は組織型として、上皮型、肉腫型、二相型に分けられるとされてきた。

びまん型と限局型の肉眼分類については、中皮腫の多くが発見時すでにかかなり広い範囲に浸潤した状態であり、限局型と呼べる例はごく少ない。従来、臓側胸膜に有茎性につながる腫瘤や、よく境界された硬い肺内の腫瘤が限局性良性中皮腫と呼ばれていたが、後述するように現在では、これらは中皮細胞由来であることが否定され、localized (solitary) fibrous tumor という別の腫瘍概念で扱われる¹⁾。悪性の中皮腫も発生の初期段階では、胸膜や腹膜の表面に小さな結節を形成するはずであるが、実際にはこの状態で発見される例は少ない。なぜなら、悪性化した中皮細胞は漿膜表面に沿って早期から浸潤を起こしやすく、急速に周囲に進展して、胸膜では肺を囲繞する形をとり、びまん型と呼ばれる状態になると考えられるからである。

一方、組織分類からみると、WHOの提唱する中皮細胞腫瘍はTable 1のごとくであり、日本肺癌学会の組織分類もこれに準拠するので同様である。中皮細胞由来の良性腫瘍はアデノマトイド腫瘍のみとなり、悪性中皮腫の分類の中には、肉腫型の亜型として線維形成型が設けられ、その他に多彩な像を示す中皮腫は特殊型の中を含められた。線維形成型とはその50%以上が細胞密度の低い線維性結合組織よりなるが、一部に細胞密度が高く細胞異型を伴う領域、すなわち悪性と判断できる領域が存在する例を指す。このような組織像は胸膜炎でもみられる所見であり、長く続いた胸膜炎との鑑別が重要となる。特殊型の中には、骨・軟骨細胞への分化を示す例、脱落膜細胞様の所見を示す例、退形成(anaplasia)の強い例、リンパ組織球様の小型細胞からなる例などがあるが、とりわけ高分化型乳頭状中皮腫(well differentiated papillary mesothelioma)は炎症などに伴われる反応性の中皮細胞の増殖との鑑別がむずかしい場合がある²⁾。

Table 2. 中皮腫の鑑別診断

中皮腫	鑑別対象
上皮型中皮腫	肺の腺癌(原発性, 転移性) 卵巣原発の腺癌 反応性中皮細胞増殖
肉腫型中皮腫	軟部組織原発の肉腫 localized(solitary)fibrous tumor
線維形成型中皮腫	線維性胸膜炎
二相型中皮腫	滑膜肉腫(原発性, 転移性) 肺・卵巣原発の癌肉腫 肺芽腫

3 免疫組織化学的染色による中皮腫の鑑別診断

従来の中皮腫の病理診断は、アルシアン青、コロイド鉄などの染色による酸性粘液多糖類の証明、電子顕微鏡観察による細くて長い微絨毛(microvilli)の存在などに頼ってきたが、肉腫型ではこうした所見に乏しく、また上皮型でも腫瘍細胞の分化度によっても上記の所見を認める割合は変わってくる。そこで Table 2 にあげるような鑑別が必要な例では近年、免疫組織化学的染色が広く用いられるようになった。以下にいくつかの例をあげて鑑別の要点を述べてみたい。

1. 上皮型中皮腫と肺の腺癌

肺末梢の胸膜下に生じた腺癌が胸膜に浸潤し、その結果、肺を圍繞してあたかも中皮腫様にみえることがあることが知られており、偽中皮腫様腺癌(pseudomesotheliomatous adenocarcinoma)と呼ばれる³⁾。これ以外でも組織像のみでは上皮型中皮腫と鑑別のむずかしい肺原発の腺癌は少なくない。

免疫組織化学的染色では、これら両者で陽性所見に差のある抗体をいくつか組み合わせることで鑑別に用いる。上皮型中皮腫では calretinin, WT1, thrombomodulin が腺癌と比較して陽性率が高く、腺癌では CEA, TTF-1 の陽性率が高い。したがって現在、calretinin, WT1, CEA を組み合わせると、上皮型中皮腫とするのにもっとも高い感度、特異度が得られる⁴⁾。

2. 上皮型中皮腫と反応性中皮細胞増殖

胸腔ではブラの切除材料などで胸膜の中皮細胞の増殖をみることがある。これらと浸潤像の少ない上皮型中皮腫、とくに高分化型乳頭状中皮腫との鑑別はむずかしい。われわれの検討⁴⁾によれば、免疫組織化学的染色において desmin, EMA, p53 を組み合わせると、両者が鑑別可能となる。すなわち反応性中皮細胞増殖では desmin, EMA が陽性で p53 は陰性、上皮型中皮腫では逆に desmin, EMA は陰性で p53 が陽性である。

3. 肉腫型中皮腫と軟部組織原発の肉腫

組織学的に紡錘形細胞あるいは多角形細胞の束状あるいはびまん性増殖を認めた

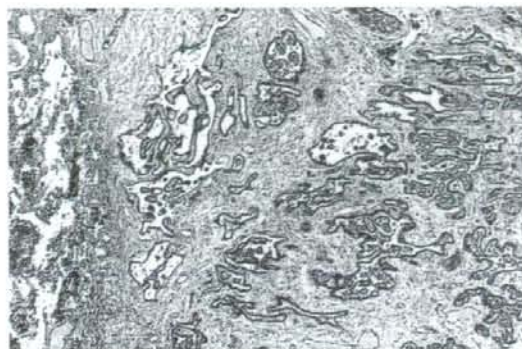


Fig. 1. 上皮型中皮腫の組織所見(HE 染色)

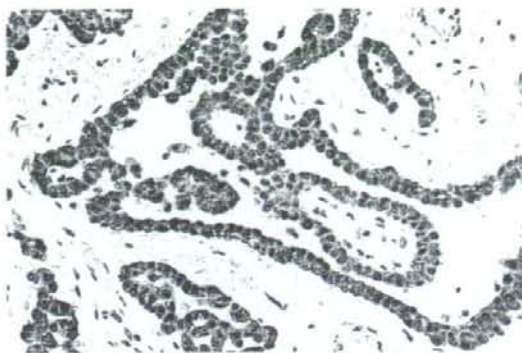


Fig. 2. 上皮型中皮腫の抗 calretinin 抗体による免疫組織化学的所見

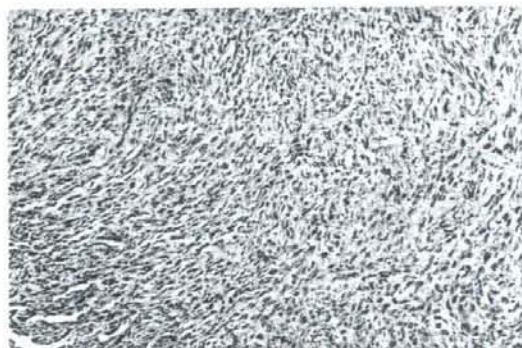


Fig. 3. 肉腫型中皮腫の組織所見(HE 染色)

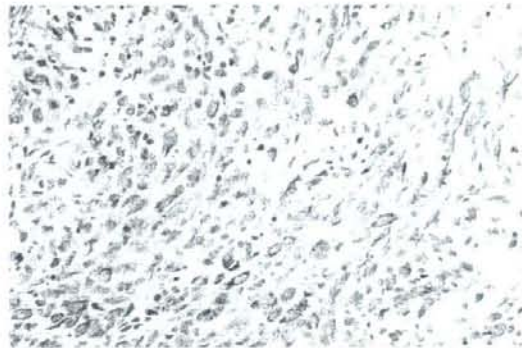


Fig. 4. 肉腫型中皮腫の抗 CAM 5.2 抗体による免疫組織化学的所見

場合は通常肉腫を考えるが、発生部位や腫瘍の拡がりから、肉腫型中皮腫も考慮しなければいけない場合がある。こうした場合、免疫組織化学的染色を用いると、肉腫型中皮腫では、cytokeratin が高率に陽性となる。抗体名では CAM5.2 や、AE1/AE3 を用いて染色すると、細胞質にある中間径フィラメントに一致して陽性所見がみられる。肉腫においても cytokeratin 陽性をみることがあるが、ごく一部に限られ、肉腫型中皮腫の所見とは異なる。一方、上皮型中皮腫で鑑別診断に有用であった calretinin や WT1 は肉腫型中皮腫では陽性所見は腫瘍の一部に限られ、あてにならない。一方、肉腫では腫瘍細胞は多様な分化を示すので、それぞれの肉腫の特徴となる分化像を明らかにすることで、肉腫型中皮腫を否定することが可能である。たとえば、横紋筋肉腫における myoglobin, myoD1, 悪性神経鞘腫瘍における S100p などである。

4. 肉腫型中皮腫と localized(solitary) fibrous tumor(LFT)

LFT はアスベストへの曝露とは無関係に生じる腫瘍であり、どの年齢にも発生する。肉眼的には 2~40 cm(平均 6 cm)大で周囲とはよく境界された硬い腫瘤をつくり、胸腔では、約 80% は臓側胸膜と有茎性につながる。肺実質内に発生することも

ある、組織学的には紡錘形細胞の増殖からなり、配列は patternless pattern と呼ばれる特徴のない像を示すが、部分的には血管周皮腫様パターン (pericytomatous pattern) をみる。これらは肉腫型中皮腫としてもおかしくない像ではあるが、免疫組織化学的に LFT では CD34 が陽性であり、中皮腫ではまったく陰性である。このことは LFT の由来は中皮細胞ではなく、未分化な間葉系細胞であることを示唆している。多くは良性に経過するが、大きさが 10 cm 以上で、多くの核分裂像をみる場合、悪性経過をとるとされている。

5. 線維形成型中皮腫と線維性胸膜炎

この両者を鑑別するにはまず HE 染色での組織像をよくみることが重要である。胸膜炎では、胸腔側の表層側において細胞密度が高く、胸膜表面に垂直な毛細血管が多くみられ、また最表層にフィブリンの析出などの活動期の炎症所見がしばしば残存し、好中球を含む炎症細胞浸潤がみられる。この特徴が胸壁側あるいは肺実質側すなわち深部に至るにつれ消失し、細胞密度が低くなり、全体が瘢痕様の線維性結合組織からなる。こうした組織像の変化を zonation (層状構造) と呼ぶが⁵⁾、線維形成型中皮腫では zonation を欠く。また、全体に細胞密度は低くても、どこかに細胞密度が高く細胞異型を伴う部分を見る。

免疫組織化学的染色でみると、胸膜炎において細胞密度の高い部分にみる紡錘形細胞は、desmin, α -SMA (smooth muscle actin) および cytokeratin に陽性で、反応性に増殖した中皮細胞および肉芽によく出現する myofibroblast (筋線維芽細胞) の性格を示すとみなされる。一方、線維形成型中皮腫において細胞密度の高い部分にみる紡錘形細胞は、cytokeratin に陽性であるが、desmin と α -SMA は陰性である。

病変の広い範囲は前述した zonation を示し、線維性胸膜炎としか診断できない組織像を示しながら、限局性に異型の中皮細胞の増殖を認め、同部は低分化ながら上皮型中皮腫とせざるをえない例に遭遇することもある。すなわち、線維性胸膜炎を背景として中皮腫を生じる例もあると考えられる。したがってアスベストによる胸膜炎が存在した場合、これを経過観察する必要があると同時に、広い範囲にわたる胸膜炎を認めた場合、一部の生検のみで診断を下すことは危険で、できるだけ多くの部位の生検材料を採取して診断を下すことが望まれる。

6. 二相型中皮腫と滑膜肉腫

二相型中皮腫は上皮型中皮腫あるいは肉腫型中皮腫とみなしうる所見が腫瘍の 10% 以上に混在している例をいう。それぞれの成分でみられる腫瘍細胞や組織構築の所見は、上皮型、肉腫型と異なるところはない。この二相型中皮腫こそ、中皮細胞が本来もつ二相性の分化能を具体的に示した例と考えられる。病理診断をつける場合でも二相性を示す腫瘍は中皮腫と診断をつけやすいが、ほかにも二相性を示す腫瘍があることを忘れてはならない。ことに滑膜肉腫は胸膜に原発する例があり、また軟部組織原発例の転移が胸膜や腹膜に生じる場合もある。

滑膜肉腫の特徴としては、発生年齢が若いこと、限局性の腫瘍を作ることが多いことなどがあげられ中皮腫とは異なるが、免疫組織化学的染色では、上皮様部分は cytokeratin, EMA の陽性所見を示し、一部では calretinin も陽性となるので、組織学

的レベルでは中皮腫との鑑別はむずかしい⁶⁾。そこで決め手となるのは、滑膜肉腫では染色体分析でX:18転座をみることや、RT-PCR法によるSYT-SSX融合遺伝子産物が検出されることであり、免疫組織化学的染色で診断の決め手を欠く場合はこうした染色体・遺伝子レベルの検討が必要となる。

4 中皮腫の原因と発生機序

疫学的には90%以上の中皮腫患者にアスベストへの曝露歴が確認されることから、アスベストがその原因とされている。アスベスト以外では、SV40について、そのlarge T-antigenのDNA配列が中皮腫細胞のDNA中に認められること、1960年代にヨーロッパにおいてポリオワクチン中にSV40の汚染があったことから中皮腫の原因として検討されたが、SV40は他のがんでもみられること、ポリオワクチンと中皮腫発生の相関が疫学的に認められなかったことなどから否定的である⁷⁾。そのほかにトロトラスの投与や外部からの放射線照射などによる例が報告されるが、きわめて限られた例である。

中皮腫例の肺実質に沈着しているアスベスト繊維の種類としては、クロシドライトがもっとも多い⁸⁾。従来から鉄の含量の多いクロシドライトはアスベスト繊維の中でもっとも発がん性が高いとされ、二価鉄から三価鉄へのFenton反応による活性酸素が発がんに関与するともいわれている。

中皮腫のがん細胞を用いた分子生物学的研究では、rasを含むがん遺伝子やp53、RBを含むがん抑制遺伝子に変異は少ない。マイクロサテライトマーカーを用いたloss of heterozygosity (LOH)の検討では多くの部位のlossやgainが見出されているが、未知のがん抑制遺伝子の発見にはつながっていない⁹⁾。現在、DNAマイクロアレイを用いた遺伝子の網羅的解析が行われており、こうした手法による研究の進展に期待したい。

5 アスベストによる肺がんの発生機序

アスベスト肺に合併する肺がんについては従来、アスベストによる肺の線維化がもたらすリモデリングが原因とされてきた(asbestosis-cancer theory)。これに従えばアスベストによる肺がんは、発生部位からすると末梢型で組織型からすると腺癌が多いことになるが、近年の研究では発生部位や組織型には一定の傾向はないことが明らかにされている¹⁰⁾。そこでアスベスト繊維自体の発がん性を重視する考え方(asbestos-cancer theory)が唱えられるが、疫学的にはさらに喫煙との相乗効果があるとされる。従来、細くて長いアスベスト繊維ほど発がん性が高いとする仮説(Stantonの仮説)があり、われわれの検討⁸⁾においても肺がん例の肺実質にみる繊維は種類としてはアモサイトが多い。アモサイトは長い繊維がもっとも多いことから、肺がんの発生機序として、大気中あるいはペンツピレンなどのタバコ中の発がん物質の担体としてアスベスト繊維が作用すると考えることが可能かもしれない。なぜなら、アスベスト繊維の特徴の一つは強い吸着性であり、細く長い繊維はより広い表面積をもつことから担体としては有利であり、かつ気管支や肺実質に刺入する可能性も

高いと考えられるからである。

タバコによる肺がんについては、p53 遺伝子に G→T transversion という特異的な変異が起こることが知られている。アスベストによる肺がんでこうした特異的な変異がみつければ、ある肺がんをアスベストによると診断することが可能になるが、現時点ではそうした特異的な遺伝子変異は見出されておらず、今後の研究に期待したい。

6 おわりに

アスベストへの曝露が中皮腫および肺がんを引き起こすことは、主として疫学的あるいは臨床的事実から明らかとなってきた。病理学的には現在、中皮腫の診断を確実に行うことが求められているが、免疫組織化学的染色の普及によって次第に診断の精度は向上すると思われる。しかし病理学的には、アスベストによる中皮腫や肺がんの発生機序を解明することが大きな使命であるにもかかわらず現時点ではいまだ不明な点が多い。現在進められている分子生物学的研究の成果を期待したい。

文 献

- 1) 武島幸男, 井内康輝: 胸膜の Localized (Solitary) fibrous tumor の病理. 病理と臨床 **22**: 708, 2004
- 2) 井内康輝ほか: 中皮腫の病理. 病理と臨床 **22**: 681, 2004
- 3) Koss MN et al: Adenocarcinoma simulating mesothelioma: a clinicopathological and immunohistochemical study of 29 cases. Am Diagn Pathol **2**: 93, 1998
- 4) 井内康輝: 胸膜中皮腫の病理診断—鑑別診断に有用な免疫組織化学の進歩. MOOK 肺癌の臨床 2004-2005, 加藤治文ほか(編), 篠原出版新社, 東京, p81-88, 2005
- 5) US-Canadian Mesothelioma Reference Panel: The separation of benign and malignant mesothelial proliferation. Am J Surg Pathol **24**: 1183, 2000
- 6) Miettinen M et al: Calretinin and other mesothelioma markers in synovial sarcoma: analysis of antigenic similarities and differences with malignant mesothelioma. Am J Surg Pathol **25**: 610, 2001
- 7) Manfredi JJ et al: Evidence against a role for SV40 in human mesothelioma. Cancer Res **65**: 2602, 2005
- 8) 岸植健太郎: ヒト肺内に沈着するアスベスト繊維の分析—殊に肺癌, 悪性中皮腫発生との相関. 広大医誌 **43**: 279, 1995
- 9) Jaurand M-C, Fleury-Feith J: Pathogenesis of malignant pleural mesothelioma. Respirology **10**: 2, 2005
- 10) 立山義朗ほか: アスベスト曝露と肺癌との相関—手術摘出肺を用いた病理学的検討. 病理と臨床 **11**: 967, 1993

連 載

- 第 1 回「連載にあたって」榑野興夫 (順天堂大学第二病理) (97 巻 4 号に掲載済)
- 第 2 回「悪性中皮腫の疫学」森永謙二 (産業医学総合研究所) (97 巻 5 号に掲載済)
- 第 3 回「アスベストによる中皮腫の臨床—診断と治療」玄馬頭一 (岡山労災病院アスベスト疾患ブロックセンター) (98 巻 1 号に掲載済)
- 第 4 回「アスベスト曝露による中皮腫—肺がんの病理」井内康輝 (今月号)
- 第 5 回「アスベストによる健康障害予防対策等の推進について」永野和則 (厚生労働省労働基準局安全衛生部化学物質対策課)

(敬称略)

Alonso-Lej の分類Ⅲ型の先天性総胆管拡張症

症 例 先天性総胆管拡張症の中でもっとも頻度の少ない(0~2.8%)^{1~3)} Alonso-Lej の分類Ⅲ型(cholechocele:胆管瘤)の1例を提示する。症例は52歳,女性で20年以上前から急激に起こる右季肋部痛を何度も経験していたが,数日の安静で軽快していた。今回,同様の痛みで当院に救急搬送された。3D-DIC-CTでは総胆管末端に囊腫状の拡張を認め(Fig.1),また,ERCPでも総胆管末端の囊腫状拡張と囊腫内に直接開口する膵管が確認された(Fig.2)。先天性総胆管拡張症は,本邦が全世界の報告例の約2/3を占める,とくに日本人女性に多い疾患である。しかし,Alonso-LejⅢ型の報告は今なお世界で100例あまりにとどまる³⁾まれな疾患と思われるので,誌上を借りて供覧したい。

文 献

- 1) 田所陽興:先天性胆道拡張症の1例:本邦成人466例の文献的考察。日臨外医学会誌41:96,1980
- 2) 野中杏栄:先天性胆道拡張症:本邦小児769例の文献的考察。日小児外会誌17:73,1981
- 3) Masetti R:Cholechocele:Chaging trend in diagnosis and management. Surg Today (Jpn J Surg)26:281,1996



Fig. 1. 3D-DIC-CT
総胆管末端の囊腫状拡張を認める。

田畑胃腸病院外科

出口浩之

(☎674-0061 兵庫県明石市大久保町森田111-1)



Fig. 2. ERCP
総胆管末端の囊腫状拡張と囊腫内に直接膵管の開口が認められる。

綜合臨牀 第55巻第3号

(平成18年3月1日発行 別刷)

アスベスト曝露による中皮腫・肺癌の発生

Mesothelioma and lung cancer induced by asbestos exposure

井内 康輝

INAI Kouhi

永 井 書 店

アスベスト曝露による 中皮腫・肺癌の発生

Mesothelioma and lung cancer induced by asbestos exposure

特集

井内 康輝
INAI Kouki

対がん戦略

Key words アスベスト 中皮腫 肺癌

アスベスト(石綿)とは、珪酸塩を含む一群の鉱物の総称であり、そのうち工業的によく利用されてきた鉱物は蛇紋石族と角閃石族に属し、アスベストの名称としては、クリソタイル(chrysotile, 温石綿), アモサイト(amosite, 茶石綿), クロシドライト(crocidolite, 青石綿)などとして知られる。これらアスベストは、紡織性があり、耐摩擦性、耐熱性、防音性、耐薬品性、絶縁性に優れているうえ、安価であることから、奇跡の鉱物とよばれ、紡織品として石綿シールやパッキングなど、石綿セメント製品として、石綿スレート(防火壁)など、摩擦材として自動車などのプレーキライニング、断熱・防音を目的とした吹付け石綿として、ビル、工場、学校などに広く利用されてきた。

アスベストの吸引によって起こる呼吸器を中心とした病変は、従来、アスベストを産出する鉱山の労働者や、アスベスト製品を製造する工場従業員にみられる職業病であり、労働災害として取り扱われてきたが、ごく最近になって、工場周辺の一般住民やアスベスト製品の使用者にもその曝露被害がみられるに至って、公害として大きな社会問題となってきた。

アスベストによる非腫瘍性疾患

アスベストの肺への吸引が線維化を起こすことは古くから知られており、1906年にはすでにイギリスで解剖例の報告があり、1927年には塵肺の一種として“アスベスト肺”と命名されている。日本においても戦後、大量に輸入されたアスベストは、主として大阪泉南地方などの工場で織布などに加工されたが、その有害性に対する知識の乏しい時

広島大学大学院医歯薬学総合研究科病理学 教授

代には、それらの工場従業員にアスベスト肺が数多く発生している。

線維化の過程としては、吸入されたアスベストは主として呼吸細気管支レベルでその壁に刺入し、これを貫通して細気管支周囲に膠原線維の増殖を引き起こし、次第に隣接する線維化巣の架橋をきたして、蜂窩肺 honey-comb lung に至ると理解されている。この過程では、アスベスト繊維を貪食したマクロファージからの種々のサイトカインや成長因子の放出が、線維芽細胞からの膠原線維の産生に関与すると考えられる。

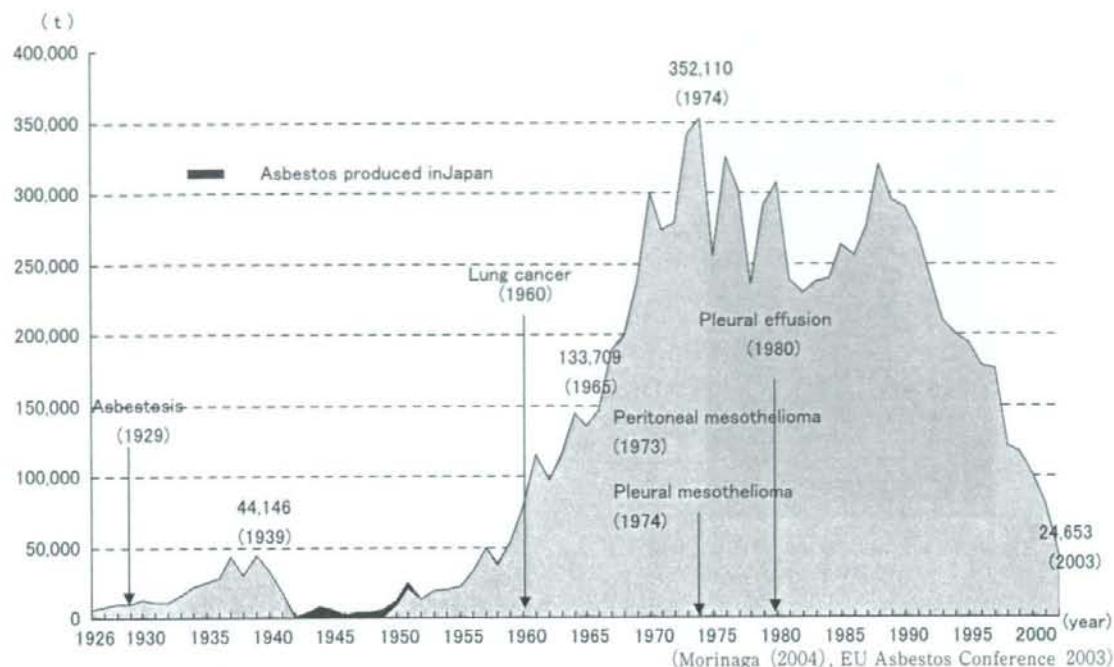


図1 日本におけるアスベストの輸入量の推移

こうしたアスベスト肺は大量の繊維の吸引によって生じると考えられるが、昨今みられる病変は、むしろ少量のアスベスト繊維を吸引した場合に起こる変化と考えられる。すなわち、胸膜プラーク(肥厚斑)、良性石綿胸水、びまん性胸膜肥厚、円形無気肺などの胸膜疾患あるいは病態であるが、この中でとくに胸膜プラークは、壁側胸膜にしか発生せず、細胞密度の低い膠原線維からなる病変である。それ自体が悪性化することはないが、アスベスト曝露との因果関係がきわめて濃厚であり、今後、X線あるいはCTによるアスベスト検診などで、曝露の有無を判断するよい指標となる。

アスベスト曝露と中皮腫

中皮腫 mesothelioma とは、胸膜、腹膜、心膜、精巣鞘膜に存在する中皮細胞を由来とする腫瘍であり¹⁾、その発生原因としては、患者の80%以上にアスベスト曝露歴が証明されること、その他にがん発生の原因となるものが見い出せないことか

ら、発がん物質が特定される稀有な悪性腫瘍である。疫学的には、国単位でアスベストの使用量200トンについて1例の中皮腫が発生していること、アスベスト曝露開始時から中皮腫と診断されるまでの期間(潜伏期間)が胸膜で平均37年、腹膜で平均41年と計算できる点でも特異な腫瘍である²⁾。日本では、国内での産出量はごく少ないため大半を輸入に頼ってきたが、1960年代から輸入量(使用量)は急増し、1974年に35万トンのピークを迎え、1990年以降、さまざまな規制によって激減している(図1)。したがって日本に前述の原則をあてはめるならば、2014年(1974年プラス40年)に1,700例(35万トン÷200トン)の中皮腫が発生し、その前後30年(1960~1990年)にアスベストの大量使用があるので、2000~2030年の間に最大に見積もれば約5万例(毎年1,700例、30年間)の中皮腫をみると計算することが可能である。



図2 胸膜中皮腫の肉眼像(ホルマリン固定後)
肺を囲繞するように灰白色の腫瘍組織の進展をみる。

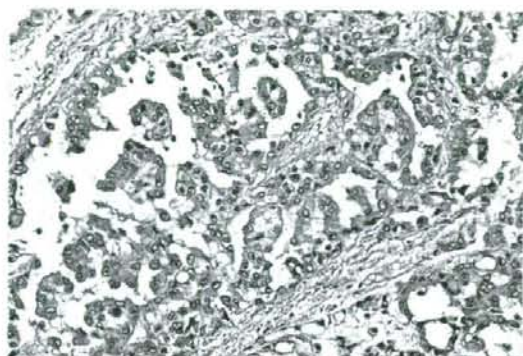


図3 上皮型中皮腫の組織像(HE染色, 中拡大)
上皮様腫瘍細胞の乳頭腺管状の増殖をみる。

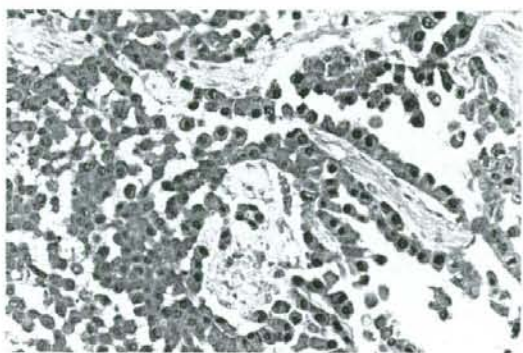


図4 上皮型中皮腫の抗 Calretinin 抗体による
免疫組織化学的染色(強拡大)
核に強く、細胞質に弱い陽性所見をみる。

中皮腫の病理

以前は中皮腫の肉眼分類として、限局型とびまん型に分けられていたが、限局型の多くが、病理学的に localized (solitary) fibrous tumor という別の疾患として分類され³⁾、さらにアスベスト曝露とも関連がないことが判明した。したがって中皮腫の大半は肉眼的にはびまん性増殖を示し肺を囲繞したり(図2)、腹腔で境界不明瞭な腫瘤をつくる。

組織学的には、上皮型 epithelioid (図3)、肉腫型 sarcomatoid、二相型 biphasic に分類され、肉腫型の中に膠原線維の多い例として線維形成型 desmoplastic が含まれる。さらに多くの特殊型があることが知られていることから、中皮腫の組織像はきわめて多彩であるといえる⁴⁾。このことは、中皮腫と正しく診断するためには、多くの腫瘍や病変との鑑別診断が必要であることを意味しており、上皮型では肺原発の腺癌、肉腫型では悪性線維性組織球腫や線維肉腫など真の肉腫、二相型では滑膜肉腫や癌肉腫との区別を求められる。とくに線維形成型では、古い胸膜炎との鑑別が難

しく、生検による小さな材料での診断を求められる場合にはしばしば鑑別に苦慮する。

鑑別の方法として、従来は粘液組織化学によるヒアルロン酸の証明や電子顕微鏡観察による細長い微絨毛の存在をみることに頼っていたが、近年では、多種の抗体を用いた免疫組織化学的染色を用いた鑑別が簡便であるので、全国の医療機関で広く行える方法として普及しつつある。われわれの検討によると、上皮型では calretinin(図4)、WT-1, thrombomodulin の各抗体が陽性マーカーとして、CEA が陰性マーカーとして感度、特異度とも高く、これらを組み合わせる用いることが、肺原発の腺癌との鑑別に有用であることを明らかにしている⁴⁾。また、小さな生検材料などで、浸潤像の乏しい上皮型中皮腫か中皮細胞の反応性増殖かの鑑別が必要な場合があるが、この場合は、

desmin が陰性、EMA と p53 が陽性であることが中皮腫の指標となる。一方肉腫型では、cytokeratin (抗体としては AE1/AE3, CAM5.2) と EMA が中皮腫の指標としては有用であるが、それぞれの真の肉腫に特有な蛋白の証明や遺伝子異常、例えば滑膜肉腫における SYT-SSX 融合遺伝子産物など、を指標とすることが重要である。線維形成型中皮腫と鑑別を要する線維性胸膜炎では、zonation (層状構造) や、胸膜表面に対して垂直で細長い毛細血管をみるのが良性の診断に有用である⁵⁾。

中皮腫の発生機序

アスベスト曝露による中皮腫の発生機序については、いまだ不明な点が数多く残されている。アスベスト繊維のなかでもクロシドライトは鉄を多く含むことから、2価鉄が3価鉄にかわる際の Fenton 反応によって生じる活性酸素が遺伝子異常を引き起こすとされる。また、アスベスト繊維は吸着性に富むことから、細く長いアスベスト繊維はその広い表面積によってタバコ中の benzo(a)pyrene などの発がん物質を吸着して肺内に運ぶという役割を果たすことなどが推測されている。

動物実験では、ハムスターの胸腔やラットの腹腔にアスベスト繊維を入れることによって中皮腫が発生することが報告されているが、ヒトにおいてはそうした胸腔や腹腔への直接的なアスベストの投与は考え難く、気道に吸引されたアスベスト繊維の体内での移動があることを考えざるをえない。われわれの検討では、肺門部から傍大動脈にかけて広い範囲のリンパ節に短いアスベスト繊維が存在することから、気道に吸引された繊維がリンパ行性に漿膜組織に達することを推測しているが、リンパ流に逆行して繊維が流れることを想定しなければならず、説明としては確たるものとはいえない。

一方で、アスベスト繊維が中皮細胞になぜ特異的に発がん作用を及ぼすのか、すなわち中皮細胞

の発がん感受性という面からの検討も必要であろう。既知のがん遺伝子、がん抑制遺伝子の中では、p16, NF2 に不活性化や LOH をみるという報告があるが、動物実験に限られる⁶⁾。サイトカインや成長因子の中にその過剰発現が証明されているものもあるが、それらの発がんにおける役割は説明できていない。DNA マイクロアレイを用いた遺伝子異常の網羅的解析も行われているが、一定の成果をあげるに至っておらず、今後の研究の進展が待たれる。

中皮腫の発生原因として、SV40 が注目されたことがある。すなわち、中皮腫のがん細胞内に SV40-large T-antigen が証明されたことや、ハムスターの胸腔への SV40 投与による中皮腫の発生がみられたこと、ヨーロッパにおいて1960年代に SV40 に汚染したポリオワクチンが投与されたことなどがその根拠である。SV40 が細胞の不死化を起こすことはよく知られた事実であるが、体内では SV40 は広く分布していること、他のがんでも同様の発がんへの関与がいられていることなどを考えると、SV-40 のみで中皮腫が発生するとは考え難く、アスベストによる発がんの co-factor としての役割にとどまるのではないかと推測される⁷⁾。

アスベスト曝露と肺癌の発生

アスベスト肺における肺癌の発生は当初“the asbestosis-cancer hypothesis”として、他の肺線維症と同様、線維化による肺のリモデリングに合併する発がんとして理解されていたが、近年ではアスベスト繊維自体の発がん性を重視して“the asbestos-cancer hypothesis”が唱えられている。アスベスト繊維が25繊維/cc×年の環境下にあるヒトでは肺癌リスクは2倍になるとの報告があり、また、アスベスト曝露に加えて喫煙するヒトの場合は、肺癌のリスクは5倍になると報告されている。すなわち、中皮腫の発がん過程で考えられたアスベスト繊維の吸着性による発がん物質の

肺内への浸透が、肺癌の発生率を上昇させると考えられる。

こうした観点から、日常遭遇する肺癌例の中で、アスベストによる発がんの関与の可能性を指摘できる例がどれくらいの割合かを検討すると、肺癌手術例の中で約10%の例にアスベスト曝露による組織障害を認めている⁸⁾。これらがただちにアスベストによる肺癌と断定する根拠とすることは難しいが、喫煙指数が低い肺癌例の中にアスベスト繊維の沈着量の多い例があることも指摘できる。肺癌では特徴的な遺伝子異常がいくつか見い出されており、これら遺伝子レベルの検索によってア

スベストによる発がんを証明できるようになることが望まれる。

おわりに

アスベストへの曝露が職業性曝露から一般生活環境での曝露へと拡がりを示してきた現在、中皮腫の早朝診断法および治療法の開発が求められる。そのためには、中皮腫の発生機序の解析につながる分子・遺伝子レベルの異常の解明が急務かもしれない。

文 献

- 1) 井内康輝, 武島幸男, 榎谷 桂: 中皮腫の病理, 病理と臨床 22: 681-686, 2004.
- 2) 石綿ばく露労働者に発生した疾病の認定基準に関する検討会報告書, 厚生労働省, 平成15年8月26日.
- 3) 武島幸男, 井内康輝: 胸膜の Localized (solitary) fibrous tumor の病理, 病理と臨床 22: 708-712, 2004.
- 4) Kushitani K, Takeshima Y, Inai K, et al: Immunohistochemical panels for distinguishing between epithelioid mesothelioma and lung adenocarcinoma (in preparation)
- 5) US-Canadian Mesothelioma Reference Panel: The separation of benign and malignant mesothelial proliferation. Am J Surg Pathol 24: 1183-1200, 2000.
- 6) Serman GH, Albelda SM: Advances in the diagnosis, evaluation, and management of malignant pleural mesothelioma. Respirology 10: 266-283, 2005.
- 7) Manfredi JJ, Dong J, Liu W, et al: Evidence against a role for SV40 in human mesothelioma. Cancer Res 65: 2602-2609, 2005.
- 8) 立山義朗, 井内康輝, 米原修治ほか: アスベスト曝露と肺癌の相関—手術摘出肺を用いた病理学的検討, 病理と臨床 11: 967-973, 1993.

Performance Evaluation of 4 Measuring Methods of Ground-Glass Opacities for Predicting the 5-Year Relapse-Free Survival of Patients With Peripheral Nonsmall Cell Lung Cancer: A Multicenter Study

Ryutaro Kakinuma, MD,*† Ken Kodama, MD,‡ Kouzo Yamada, MD,§ Akira Yokoyama, MD,||

Shuji Adachi, MD,¶ Kiyoshi Mori, MD,# Yasuro Fukuyama, MD,** Keiko Kuriyama, MD, ††

Junichi Oda, MD, ‡‡ Masayuki Noguchi, MD,§§ Yoshihiro Matsuno, MD,|||| Tomoyuki Yokose, MD,¶¶

Hironobu Ohmatsu, MD,* and Yutaka Nishiwaki, MD*

Objective: To evaluate the performance of 4 methods of measuring the extent of ground-glass opacities as a means of predicting the 5-year relapse-free survival of patients with peripheral nonsmall cell lung cancer (NSLC).

Methods: Ground-glass opacities on thin-section computed tomographic images of 120 peripheral NSLCs were measured at 7 medical institutions by the length, area, modified length, and vanishing ratio (VR) methods. The performance (Az) of each method in predicting the 5-year relapse-free survival was evaluated using receiver operating characteristic analysis.

Results: The mean Az value obtained by the length, area, modified length, and VR methods in the receiver operating characteristic

analyses was 0.683, 0.702, 0.728, and 0.784, respectively. The differences between the mean Az value obtained by the VR method and by the other 3 methods were significant.

Conclusions: Vanishing ratio method was the most accurate predictor of the 5-year relapse-free survival of patients with peripheral NSLC.

Key Words: lung cancer, ground-glass opacity, 5-year relapse-free survival, GGO measurement

(*J Comput Assist Tomogr* 2008;32:792-798)

The recent use of helical computed tomography (CT) clinically and for lung cancer screening has facilitated the detection of pure ground-glass opacities (GGOs) (nonsolid nodules) and mixed GGOs (part-solid nodules).¹⁻¹⁰ Most localized GGOs have been shown to represent neoplastic disease.¹⁻⁶ Several researchers have reported an improved outcome for patients with peripheral nonsmall cell lung cancer based on the extent of the GGO of lung cancer nodules on thin-section CT images.^{7,11-14} A GGO is a finding on thin-section CT images of the lung that has been described as a hazy area of increased attenuation with preservation of the bronchial and vascular margins.¹⁵ Most peripheral nonsmall cell lung cancers with a diameter of 2 cm or less and a GGO of 50% or greater of the length or volume of the lung cancer nodules are bronchioloalveolar carcinomas without lymph node involvement, lymphatic invasion, or vascular invasion.^{3-7,16,17} These tumors are regarded as early lung cancers¹⁷ and as candidates for limited resection.^{16,17}

At the beginning of our study, only 3 GGO measurement methods had been reported: (1) measurement of the length of the GGO,⁷ (2) measurement of the area of the GGO,^{11,12} and (3) measurement of the vanishing ratio (VR) between the area of lung cancer nodules on thin-section CT images taken with the lung-field window setting and the mediastinal window setting.¹⁴ However, the 3 methods had never been compared to determine which method most accurately predicts 5-year relapse-free survival of patients with peripheral nonsmall cell lung cancer.

The purpose of this retrospective study was to evaluate the performance of these 3 different GGO measurement methods (length, area, and VR) and a fourth GGO measurement

From the *National Cancer Hospital East, Kashiwa, Chiba; †Research Center for Cancer Prevention and Screening, National Cancer Center, Tsukiji, Tokyo; ‡Department of Thoracic Surgery, Osaka Medical Center for Cancer and Cardiovascular Diseases, Osaka, Osaka; §Department of Thoracic Oncology, Kanagawa Cancer Center, Yokohama, Kanagawa; ||Department of Thoracic Oncology, Niigata Cancer Center, Niigata, Niigata; ¶Department of Radiology, Hyogo Cancer Center, Akashi, Hyogo; #Department of Thoracic Oncology, Tohigi Cancer Center, Utsunomiya, Tochigi; **Department of Thoracic Surgery, Nakatsu Municipal Hospital, Nakatsu, Oita; ††Department of Radiology, Osaka National Hospital, Osaka, Osaka; ‡‡Department of Radiology, Tsubame Rosai Hospital, Tsubame, Niigata; §§Department of Pathology, Tsukuba University School of Medicine, Tsukuba, Ibaragi; ||||Department of Surgical Pathology, Hokkaido University Hospital, Sapporo, Hokkaido; ¶¶Department of Pathology, Kanagawa Cancer Center, Yokohama, Kanagawa, Japan.

Received for publication February 7, 2007; accepted July 24, 2007.

Reprints: Ryutaro Kakinuma, MD, PhD, Cancer Screening Technology Division, Research Center for Cancer Prevention and Screening, National Cancer Center, 5-1-1 Tsukiji, Chuo-ku, Tokyo 104-0045, Japan (e-mail: rkaki@ncc.go.jp).

Supported in part by a Grant-in-Aid from the Ministry of Health, Labor and Welfare, Tokyo, Japan (13-8).

The authors do not have a financial relationship with a commercial entity that has an interest in the subject of this manuscript.

method, referred to as the modified length (ML) method in predicting the 5-year relapse-free survival of patients with peripheral nonsmall cell lung cancer.

MATERIALS AND METHODS

Subjects who met the following 4 criteria were selected: (1) peripheral nonsmall cell lung cancer resected before December 31, 1996; (2) tumors 2 cm or less in diameter on thin-section CT images; (3) outcome determined by December 31, 2001; and (4) reoutput of CT films with lung-field setting at a window width of 1800 and a window level of -700 and mediastinal setting at a window width of 400 and a window level of 40. Thin-section CT films of 187 cases obtained from 5 of the 7 medical institutions were submitted for measurement at all 7 medical institutions. Computed tomographic scans were performed with helical CT scanners (TCT-900S Superhelix; Toshiba Medical Systems, Tokyo, Japan; Somatom Plus; Siemens Medical Systems, Erlangen, Germany).

All surgical specimens were fixed in the inflated state by transpleural infusion of formalin. The specimens were sectioned and prepared for routine hematoxylin and eosin staining in each institution. Pathological specimens (hematoxylin and eosin stain) were reevaluated by 3 pathologists (M.N., Y.M., and T.Y.) using the criteria of the 1999 World Health Organization classification for lung cancer.¹⁸ The pathologists were unaware of the thin-section CT findings in any of the cases.

Two readers at each of the 7 medical institutions measured the following parameters on the equators of the periph-

eral nonsmall cell lung cancer nodules: diameter, diameter of the solid component on the lung-field window and the mediastinal window settings, GGO area, and VR between the lung-field window and the mediastinal window settings of thin-section CT images. The equators of the lung cancer nodules were identified by one of the authors (R.K.) and confirmed by another author (H.O.). Readers consisted of 8 thoracic oncologists, 4 chest radiologists, and 2 thoracic surgeons. The 14 readers were specialists in diagnostic imaging with 6 to 24 years of experience (mean, 16.7 years). In Japan, diagnostic imaging of the chest is performed not only by radiologists but also by pulmonologists, thoracic oncologists, and some thoracic surgeons. They were blinded to the pathological diagnosis in each case. Diameters were measured with hand-held calipers according to the scales on the thin-section CT images.

Figure 1 shows all of the parameters of each measurement method. The GGO length (percentage) (ie, as a percentage of the maximal diameter of the nodule) was calculated using the formula: $(L [\text{maximal diameter of the nodule on the lung-field window setting}] - S1 [\text{maximal diameter of the solid component on the lung-field window setting}]) / L \times 100$. The GGO ML (percentage) was calculated using the formula: $(L [\text{maximal diameter of the nodule on the lung-field window setting}] - S_m [\text{maximal diameter of the solid component on the mediastinal window setting}]) / L \times 100$. The GGO area (percentage) (ie, as a percentage of the maximal area of the nodule) was quantified between the area (A1) of the lung cancer nodule on the lung-field

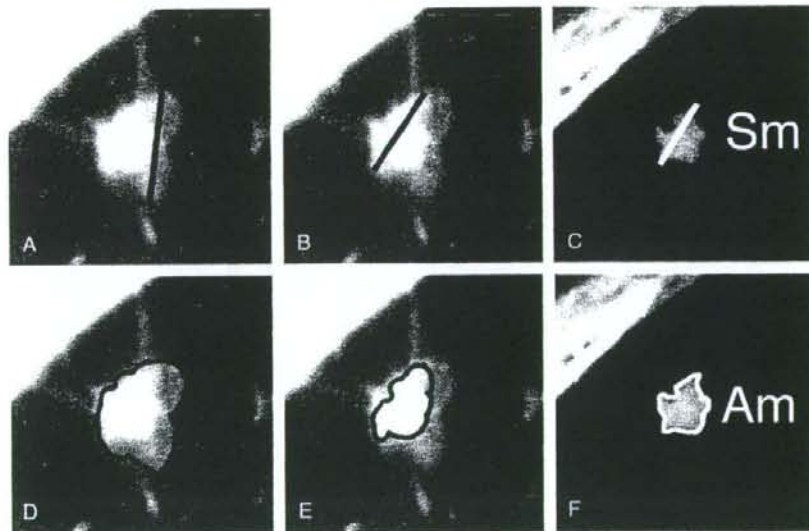


FIGURE 1. L, maximal diameter of the nodule on the lung-field window setting (A); S1, maximal diameter of the solid component on the lung-field window setting (B); Sm, maximal diameter of the solid component on the mediastinal window setting (C); A1, area of the lung cancer nodule on the lung-field window setting (D); A2, area of the solid component on the lung-field window setting (E); and Am, area of the solid component on the mediastinal window setting (F).

window setting and the area (As) of the solid component on the lung-field window setting of thin-section CT images (ie, $[A1 - As] / A1 \times 100$ [%]) based on subjective estimates made by visual inspection. The GGO VR (percentage) was also quantified between the area (A1) of the lung cancer nodule on the lung-field window setting and the area (Am) of the solid component on the mediastinal window setting of the thin-section CT images (ie, $[A1 - Am] / A1 \times 100$ [%]) based on subjective estimates made by visual inspection.

A total of 131 peripheral nonsmall cell lung cancer cases in which there was a peripheral nonsmall cell lung cancer nodule(s) that was 2 cm or less in diameter were selected from the 187 originally submitted cases as follows: 2 readers in each institution measured and found a particular nodule's diameter to be 2 cm or less either independently or by consensus, and at least 8 of the 14 readers were in agreement that the diameter of the nodule was 2 cm or less. The 8 cases in which multiple lung cancers were diagnosed and 3 cases in which the pathology specimens were inappropriate for diagnosing lung cancer as determined by the pathological review were excluded from the final evaluation, and thus, the final number of cases analyzed in this study was 120.

Agreement between measurements made by the 2 members of each pair, among the total 14 readers, was assessed by κ statistics. The 5-year relapse-free survival rate based on values obtained by each method of measurement was calculated using the Kaplan-Meier method. Performance (Az) of the 4 measurement methods was evaluated using receiver operating characteristic (ROC) analysis. The average of the measurements made by the 2 readers at each institution was used to make the calculations using the Kaplan-Meier method and in the ROC analysis. κ statistics was analyzed with Microsoft Excel 2004 software (Microsoft Corp, Seattle, Wash). JMP software version 6.0 (SAS Institute Inc, Cary, NY) was used for the following analyses: evaluation of the normal distribution for the κ statistics and Student *t* tests for the κ statistics; Mann-Whitney *U* tests and Kaplan-Meier analyses for 5-year relapse-free survival; Mann-Whitney *U* tests for the mean numbers of 5-year relapse-free survival cases predicted by the length, area, ML, and VR measurement methods as having a GGO extent of 50% or more. The ROC analyses were performed with LABMRC 1.0B3 software (University of Chicago). Differences were considered significant when *P* values were less than 0.05.

RESULTS

Subjects of the Evaluation

A total of 120 cases (men/women, 69/51) with lesions 2 cm or less in diameter were used in the final evaluation. Patient ages ranged from 26 to 83 years (mean, 63 years). The histological diagnoses were the following: bronchioloalveolar carcinoma (n = 11), adenocarcinoma (n = 93), squamous cell carcinoma (n = 9), adenosquamous cell carcinoma (n = 1), large cell neuroendocrine carcinoma (n = 1), large cell carcinoma (n = 1), carcinoid (n = 2), and nonsmall cell carcinoma (n = 2). Seventy-seven patients underwent lobectomy, 2 underwent lobectomy with wedge resection, 27 patients

underwent segmental resection, and 14 underwent wedge resection. The pathological stages were the following: IA (n = 99), IB (n = 5), IIA (n = 2), IIIA (n = 9), IIIB (n = 4), and IV (n = 1). Of the 120 patients, 24 experienced a relapse by December 31, 2001. Scanning collimations and reconstruction intervals of thin-section CT scans in these cases were the following: 2 mm/2 mm (n = 70), 2 mm/3 mm (n = 30), 3 mm/2 mm (n = 7), 3 mm/3 mm (n = 5), 3 mm/1.5 mm (n = 4), 3 mm/1 mm (n = 3), and 1 mm/1 mm (n = 1).

Agreement on Measurement Results

The total for the combination of 2 readers, of the 14 readers, was 91 for each measurement method. The κ statistics for agreement between measurements made by the 2 members of each pair, among the total 14 readers, at the GGO cutoff value of 50% (ie, whether the extent of the GGO was $\geq 50\%$ or $< 50\%$) by the length, area, ML, and VR measurement methods ranged from 0.52 to 0.91 (mean, 0.68; 95% CI, 0.66–0.69), from 0.51 to 1.0 (mean, 0.7; 95% CI, 0.68–0.72), from 0.61 to 0.91 (mean, 0.78; 95% CI, 0.77–0.79), and from 0.61 to 1.0 (mean, 0.78, 95% CI, 0.77–0.8), respectively. The κ statistics for each measurement method were normally distributed. Student *t* tests showed the differences in the mean κ statistics between pairs of methods, except between the ML and VR methods, to be significant (area vs length, *P* = 0.025; ML vs length, *P* < 0.0001; ML vs area, *P* < 0.0001; VR vs length, *P* < 0.0001; VR vs area, *P* < 0.0001; ML vs VR, *P* = 0.86).

ROC Curve Analysis

Figure 2 shows the results of the ROC curve analyses for performance in predicting the 5-year relapse-free survival of patients with peripheral nonsmall cell lung cancer. The Az values (area under the ROC curve) for the length, area, ML, and VR measurement methods ranged from 0.615 to 0.752 (mean, 0.683; 95% CI, 0.645–0.721), from 0.682 to 0.725 (mean, 0.702; 95% CI, 0.687–0.718), from 0.706 to 0.743 (mean, 0.728; 95% CI, 0.717–0.739), and from 0.748 to 0.825 (mean, 0.784; 95% CI, 0.757–0.81), respectively, with

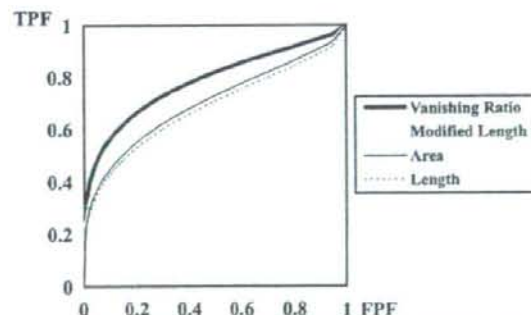


FIGURE 2. The ROC curves according to each measurement method. Mean Az values of the 7 institutions: VR, 0.784; ML, 0.728; area, 0.702; length, 0.683 (VR vs other 3 methods, statistically significant). FPF indicates false-positive fraction; TPF, true-positive fraction.

TABLE 1. 5-Year Relapse-Free Survival Rates According to the Parameter Measured

	5-Yr Survival Rate, %							
	Institution							
	A	B	C	D	E	F	G	
Length method								
Group 1	100	100	100	100	93	100	95	98*
Group 2	79	78	79	78	80	78	78	78†
Area method								
Group 3	100	100	100	100	95	100	96	99*
Group 4	79	77	79	75	79	77	77	77†
ML method								
Group 5	100	97	100	97	100	100	97	99*
Group 6	76	75	77	76	77	77	76	76†
VR method								
Group 7	100	98	100	96	96	100	94	98*
Group 8	70	71	73	70	72	74	83	73†

Each group in which the extent of the GGO was 50% or more in each institution consisted of cases represented by gray boxes or black boxes in each horizontal row in Figure 3 according to the parameter measured. For example, when the length method was used, group 1 in institution A consisted of 14 cases without recurrence (gray boxes), as shown in the first horizontal row of the length method in Figure 3.

*Mean 5-year relapse-free survival rate in the group with a GGO extent of 50% or more.

†Mean 5-year relapse-free survival rate in the group with a GGO extent of less than 50%.

Group 1, $([L - S] / L \times 100) \geq 50\%$; group 2, $([L - S] / L \times 100) < 50\%$; L, maximal diameter of the nodule on the lung-field window setting; S, maximal diameter of the solid component on the lung-field window setting.

Group 3, $([A] - A_s) / A \times 100 \geq 50\%$; group 4, $([A] - A_s) / A \times 100 < 50\%$; A, area of the lung cancer nodule on the lung-field window setting; A_s, area of the solid component on the lung-field window setting.

Group 5, $([L - S_m] / L \times 100) \geq 50\%$; group 6, $([L - S_m] / L \times 100) < 50\%$; S_m, maximal diameter of the solid component on the mediastinal window setting.

Group 7, $([A] - A_m) / A \times 100 \geq 50\%$; group 8, $([A] - A_m) / A \times 100 < 50\%$; A_m, area of the solid component on the mediastinal window setting.

the VR method yielding the highest mean Az value. The differences in mean Az values between pairs of methods, except between the length and the area methods, were significant (ML vs length, $P = 0.031$; ML vs area, $P = 0.036$; VR vs length, $P = 0.0004$; VR vs area, $P = 0.0011$; VR vs ML, $P = 0.0028$; length vs area, $P = 0.297$).

5-Year Relapse-Free Survival Rates

Table 1 shows the 5-year relapse-free survival rates at the GGO cutoff value of 50% for each of the 4 measurement methods in each institution. The 5-year relapse-free survival rates of the cases with a GGO of 50% or more for the length, area, ML, and VR measurement methods ranged from 93% to 100% (mean, 98%), from 95% to 100% (mean, 99%), from 97% to 100% (mean, 99%), and from 94% to 100% (mean, 98%), respectively. None of the differences in the mean survival rates of the cases with a GGO of 50% or more between pairs of measurement methods were significant.

5-Year Relapse-Free Survival Cases With a GGO of 50% or More

Figure 3 shows cases in which the extent of the GGO was 50% or more according to each measurement method. The mean numbers of 5-year relapse-free survival cases predicted by the length, area, ML, and VR measurement methods were 17, 21, 27, and 44, respectively. The differences between the mean numbers of 5-year relapse-free survival cases obtained by the VR method and by the other 3 methods were significant ($P < 0.01$). The numbers of unanimous cases, those in which measurement by the length, area, ML, and VR methods yielded a GGO percentage of at least 50% in all 7 institutions, were 10, 12, 17, and 33, respectively, with the

VR method yielding the highest number of accurately predicted cases.

DISCUSSION

This is the first multicenter study to retrospectively evaluate the correlation between the extent of GGO measured by 4 different methods in patients with peripheral nonsmall cell lung cancer and their 5-year relapse-free survival. The VR method yielded both the highest mean Az value and the largest number of unanimous 5-year relapse-free cases with a GGO of 50% or more.

Pure GGOs represent the lepidic growth of lung cancer cells, especially in adenocarcinoma.³ Higher attenuations or solid components in mixed GGOs are caused by cancer cells, collapse of alveolar spaces, regions of fibrosis, or severe narrowing of the alveolar spaces.⁹ Noguchi et al¹⁹ proposed a new classification for small adenocarcinoma into a replacement type (types A, B, and C) and nonreplacement type (types D, E, and F). The 5-year survival rate of types A (localized bronchioloalveolar carcinoma) and B (localized bronchioloalveolar carcinoma with alveolar collapse) is 100%. Based on the good prognosis, Noguchi et al¹⁹ suspected that types A and B might be carcinoma in situ. Although limited surgery is 1 option for treating such tumors, the pathological diagnoses are made after resection. However, recent radiological-pathological correlations have revealed that GGOs in adenocarcinoma are a sign of noninvasiveness or minimal invasiveness.^{1-5,7-10}

The length and ML methods are intended to be objective, whereas the area and VR methods are subjective in nature. Based on the results of this study, however, one of

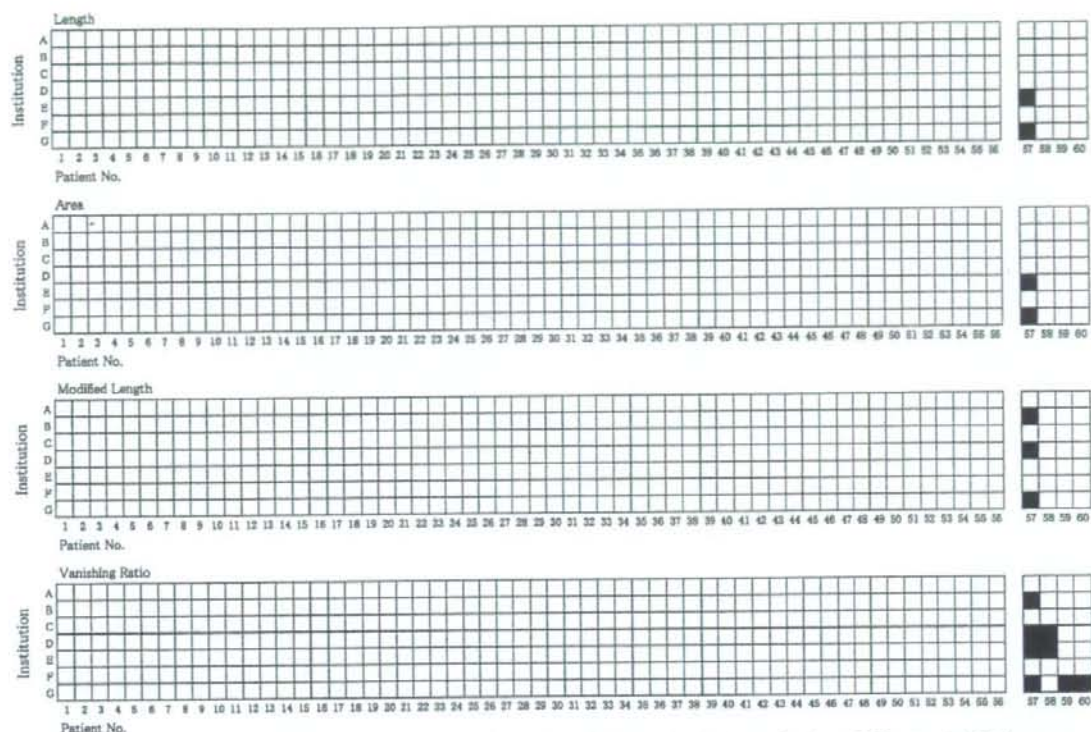


FIGURE 3. Gray and black boxes indicate cases measured by each participating institution as having a GGO extent of 50% or more. The vertical axis lists the 7 institutions that used the 4 different measurement methods. The horizontal axis shows whether a patient survived without recurrence (gray box) or had a recurrence (black box) within 5 years after surgery. Each vertical column of boxes represents the same patient. At 3 of the 7 institutions (A, C, and F), no cases with recurrence had a GGO extent of 50% or more by any of the 4 measurement methods. In institution G, the extent of the GGO was 50% or more by the length method in the 20 patients without recurrence (patient numbers 1–13, 15, 23, 26, 38–40, and 56) and 1 patient with recurrence (patient number 57), whereas in the 46 patients without recurrence (patient numbers 1–41, 43, 44, 48, 49, and 51) and 3 patients with recurrence (patient numbers 57, 59, and 60), the extent of GGO was 50% or more by the VR method.

the "subjective" methods (ie, the VR method) is superior to the "objective" methods in terms of identification of 5-year relapse-free cases and Az values in the ROC analysis. In this study, the length and ML methods were performed with handheld calipers. Measurement with calipers involves inherent subjectivity in identification of the margin of the lesion and measurement of the diameter of the lesion.¹⁶ Despite being a subjective and visual method of evaluation, the VR method identified the largest number of 5-year relapse-free survival cases with a GGO of 50% or more. This may have been because the margin of the solid component of peripheral nonsmall cell lung cancer nodules is clearer with the mediastinal window setting, and the interobserver measurement error may be reduced as a result.

After the measurements in our study had been completed, several other GGO measurement methods were proposed for predicting the outcome of peripheral nonsmall cell lung cancer.^{20–25} A study of the different kinds of length

method concluded that the ratio of the size of the maximum solid component to the size of the entire tumor is the best predictor for noninvasive peripheral adenocarcinoma.²⁰ Another different kind of approach to length measurement is the tumor shadow disappearance rate (TDR).^{21–25} To calculate the area of a tumor by the TDR method, the readers measure the maximum dimension of the tumor and the largest dimension of the perpendicular axis in the lung-field window setting and measured them in the mediastinal window setting, and the area according to each setting is calculated by multiplying the maximum dimension of tumor by the largest dimension of the perpendicular axis. Therefore, the results obtained by the TDR method, as one kind of length method, may be affected by interobserver measurement error because the greatest tumor diameter cannot always be identified by visual inspection of CT images.²⁶

National Institutes of Health Image software, which runs on a Macintosh computer (Apple Inc, Cupertino, Calif), and