

造影剤を使用した薄層スライス CT による 肺癌の縦隔リンパ節の質的診断

Evaluation of Mediastinal Lymph Node Metastasis of Lung Cancer by
Thin-section Computed Tomography

石和直樹^{1,4}・山田耕三²・中山治彦¹・伊藤宏之¹・尾下文浩²
野村郁男²・野田和正²・亀田陽一³・前原孝光⁴・高梨吉則⁴

要旨：肺癌の術前における縦隔リンパ節の質的診断の正診率を向上する目的で、造影薄層スライス CT を使用して、リンパ節の大きさと、その内部所見や外形所見を考慮した評価を行った。対象は当センターにおいて術前 1 週間以内に CT が施行され、ND2a 以上の郭清を行った原発性肺癌 110 例である。リンパ節転移陽性の診断規準は、①短径 10mm を越える、②長径が短径の 2 倍を越えない（扁平ではない）、③内部が均一に造影される、の 3 項目をみたまのとした。その結果、specificity が 94.6%、accuracy が 89.7% と従来の報告に比べ改善した。リンパ節の内部所見では、内部が低濃度で見かけ上ドーナツ状を呈するものは、大きさに関わらず全て転移を認めなかった（doughnut sign）。しかし腺癌の false negative を減らすことはできず、sensitivity は 55.2% と改善しなかった。腺癌では、病理学的に癌がリンパ節全体に対して占める割合（腫瘍占拠率）が 50% 未満のものは、転移診断能が有意に不良であり、このような微小リンパ節転移を診断するためには他の modality との併用が必要と考えられた。

〔肺癌 40 (6): 593~599, 2000, JJLC 40: 593~599, 2000〕

Key words : Lung cancer, Thin section computed tomography, Mediastinal lymph node, Staging

はじめに

肺癌の術前診断における縦隔リンパ節転移の質的診断は、その治療法の選択や予後に大きな影響を与える因子である。X 線 CT 装置（以下 CT と略す）が普及して以来、現在では縦隔リンパ節の術前診断は CT によることが中心となっているが、その成績は近年あまり進歩していない。その原因の一つとして、リンパ節転移の診断規準に、その大きさのみを評価する“size criteria”が頻用されていることがあげられている。これは、リンパ節の大きさという規準のみでは、その質的な診断を行うには限界があることがすでに報告されている¹⁾²⁾ことから明らかである。この解決のためには、リンパ節の大きさに加え、その形態や内部構造をも考慮した診断規準の作成の必要性が唱えられているが³⁾、いまだ満足できるものはないのが現状である。そこで今回我々は、CT 画像での従来の

“size criteria”に加え、リンパ節の形態および内部所見を考慮した新しい診断規準を用いて転移の有無を評価し、病理所見との比較検討を前向きに行ったので報告する。

対象と方法

1997 年 6 月から 1999 年 10 月までに当センターにおいて手術を施行した原発性肺癌 231 例のうち、手術前に造影剤を使用した薄層スライス CT（以下造影 TS-CT と略す）を施行し、かつ ND2a 以上の郭清を施行して、画像所見と病理所見の比較検討が可能であった 110 例を対象とした。その内訳は、男性 74 例、女性 36 例で、年齢は 34~83 歳（中央値 63 歳）であった。組織型では腺癌 70 例、扁平上皮癌 30 例、小細胞癌 3 例、カルチノイド 3 例、腺扁平上皮癌 2 例、大細胞癌 2 例であり、原発巣の局在部位では右上葉 39 例、右中葉 5 例、右下葉 25 例、左上葉 28 例、左下葉 7 例、その他 6 例であった（Table 1）。

CT は東芝製 TCT-900S、superHELIX または X-Vigor を使用し、術前 1 週間以内に施行した。造影 TS-CT では、初めに造影剤 60ml を用いて通常の造影 CT を撮影（120 kVp、200mA）した後に、残り 35ml の造影剤を 8ml/秒で注入しながら①気管分岐下から左腕頭静脈が気管正中線と交差する高さ②両側の下肺静脈尾側から気管分岐部までを、CT 寝台を 2mm/秒で移動させながら深呼吸保持下

1. 神奈川県立がんセンター 呼吸器科外科

2. 同 呼吸器科内科

3. 同 検査第 1 科

4. 横浜市立大学第 1 外科

刷別請求先：石和直樹 神奈川県立循環器呼吸器病センター
呼吸器外科

〒236 0051 横浜市金沢区富岡東 6 16 1

TEL: 045 701 9581

Table 1. Patient characteristics

No. of patients	110
Sex	male 74/female 36
Age(median)	83 34(63)
Histology	
Adenoca.	70
Squamous cell ca.	30
Small cell ca.	3
Carcinoid	3
Large cell ca.	2
Adenosquamous ca.	2
Location	
R. upper lobe	39
R. middle lobe	5
R. lower lobe	25
L. upper lobe	28
L. lower lobe	7
Others	6

ca.: carcinoma, R.: right, L.: left

Table 2. Results of mediastinal lymph node evaluation

	Ad.	Sq.	Others	Total
True positive	8	8	0	16
True negative	121	48	23	192
False positive	4	7	0	11
False negative	9	3	1	13
Sensitivity(%)	47.1	72.7		55.2
Specificity(%)	96.8	87.3		94.6
Accuracy (%)	90.8	84.8		89.7

Ad.: adenocarcinoma, Sq.: squamous cell carcinoma

に撮影 (120kvp, 200mA) した。画像は 2mm 厚, 2mm 間隔で大きさ 200mm にしぼって再構成し, WL40HU, WW400HU の縦隔条件とした。検討したリンパ節は, #3a, #3p, #1 ~ #9 の縦隔リンパ節であり, その転移の有無の診断規準は, ①リンパ節の短径 10mm 以上という従来の “size criteria” に加えて, ②長径が短径の 2 倍を越えない (扁平でない) という外部形態学的所見 (以下外形所見と略す), および③リンパ節の内部構造が均一な造影効果を示すという内部形態学的所見 (以下内部所見と略す), の全てをみたまつ場合に転移ありとした。開胸時にリンパ節の部位を同定した後に郭清を施行し, 術後の病理診断と術前の画像所見を比較検討した。なお, 因子間の相関関係には Fisher の直接法を用い, p 値は 0.05 以下をもって有意差ありとした。

結 果

1. 術前の CT 所見と病理所見が比較可能であったリンパ節は 232 個であった。その評価は, true positive 16 個, true negative 192 個, false positive 11 個, false negative 13 個であり, sensitivity 55.2%, specificity 94.6%, ac-

curacy 89.7% であった (Table 2)。

2. 組織型別では, 腺癌では sensitivity 47.1%, specificity 96.8%, accuracy 90.8% であり, 扁平上皮癌では sensitivity 72.7%, specificity 87.3%, accuracy 84.8% であった (Table 2)。

3. 部位別では, #1, #2, #3, #3a の上縦隔リンパ節群では sensitivity 70.0%, specificity 97.8%, accuracy 95.1%, #4, #5, #6 の中縦隔リンパ節群では sensitivity 55.6%, specificity 93.6%, accuracy 87.5%, #7, #8, #9 の下縦隔リンパ節群では sensitivity 40.0%, specificity 90.6%, accuracy 83.8% であった。組織型別にみると, 腺癌では上縦隔リンパ節群は sensitivity 50.0%, specificity 100.0%, accuracy 95.2%, 中縦隔リンパ節群は sensitivity 66.7%, specificity 100.0%, accuracy 95.1%, 下縦隔リンパ節群は sensitivity 20.0%, specificity 88.2%, accuracy 79.5% であり, 扁平上皮癌では, 上縦隔リンパ節群は sensitivity 100.0%, specificity 91.7%, accuracy 92.9%, 中縦隔リンパ節群は sensitivity 33.3%, specificity 70.0%, accuracy 61.5%, 下縦隔リンパ節群は sensitivity 75.0%, specificity 90.5%, accuracy 88.0% であった (Table 3)。

4. 個々のリンパ節の外形所見では, 長径が短径の 2 倍未満の類円形リンパ節においては, 短径 10mm 以上では 29.0% に転移を認め, 短径が 10mm 未満の場合でも 6.7% に転移を認めた。一方長径が短径の 2 倍以上の扁平リンパ節においては, 短径 10mm 未満でも 5.9% に転移を認めた (Table 4)。

5. 内部所見では, 短径 10mm 以上の内部均一なリンパ節群に 51.7% と転移が多かったが, 短径 10mm 以上の内部不均一なリンパ節群にも 8.8% に転移が認められた。短径 10mm 未満のリンパ節群では, 内部均一なものは 6.8%, 内部不均一なものも 6.2% に転移を認めた。しかし, リンパ節の周囲のみ造影されて, 中心が造影されないもの (doughnut sign 陽性のもの) では, リンパ節の短径や組織型に関わらず, 全てに転移がみられなかった (Table 5)。

考 察

p-N2 肺癌における手術単独例の予後成績は悪く, 5 年生存率は 30% に満たないとされている^{4),5)}。現状では, 術前の induction therapy が予後を改善させる可能性があるとする比較試験の結果が報告^{6),7)}されて以来, p-N2 肺癌にはまず induction therapy を施行することが検討されている。このため術前の N 因子診断は, 治療法の選択に関わる最も重要な因子となっている。現在, 術前の N 因子診断の主体は CT 画像であるが, 近年の報告^{8),9)}をみても, 過去の報告¹⁰⁾に比してあまり成績が改善されていないのが現状である。その原因としては, CT 画像の精度の悪さによるものと, 診断規準のあいまいさによるも

Table 3. Results of node station evaluation

	#1・#2・#3・#3a	#4・#5・#6	#7・#8・#9
True positive	7 { Ad.: 3 Sq.: 4	5 { Ad.: 4 Sq.: 1	4 { Ad.: 1 Sq.: 3
True negative	90 { Ad.: 56 Sq.: 22	44 { Ad.: 35 Sq.: 7	58 { Ad.: 30 Sq.: 19
False positive	2 Sq.: 2	3 Sq.: 3	6 { Ad.: 4 Sq.: 2
False negative	3 Ad.: 3	4 { Ad.: 2 Sq.: 2	6 { Ad.: 4 Sq.: 1
Sensitivity(%)	70.0 { Ad.: 50.0 Sq.: 100	55.6 { Ad.: 66.7 Sq.: 33.3	40.0 { Ad.: 20.0 Sq.: 75.0
Specificity(%)	97.8 { Ad.: 100 Sq.: 91.7	93.6 { Ad.: 100 Sq.: 70.0	90.6 { Ad.: 88.2 Sq.: 90.5
Accuracy(%)	95.1 { Ad.: 95.2 Sq.: 92.9	87.5 { Ad.: 95.1 Sq.: 61.5	83.8 { Ad.: 79.5 Sq.: 88.0

Ad.: adenocarcinoma, Sq.: squamous cell carcinoma

Table 4. Results of external morphological evaluation

External morphological findings	Lymphatic metastasis		
	SA < 10 mm	SA 10 mm	Total
LA < SA × 2	9/135(6.7%) { Ad.: 6/88 Sq.: 3/30	18/62(29.0%) { Ad.: 9/29 Sq.: 8/26	27/197(13.7%) { Ad.: 15/117 Sq.: 11/56
LA SA × 2	2/34 (5.9%) { Ad.: 2/24 Sq.: 0/10	0/1 (0%) Ad.: 0/1	2/35 (5.7%) { Ad.: 2/25 Sq.: 0/10

SA : short axis, LA : long axis, Ad.: adenocarcinoma, Sq.: squamous cell carcinoma

Table 5. Results of internal morphological evaluation

Internal morphological findings	Lymphatic metastasis		
	SA < 10 mm	SA 10 mm	Total
homogeneous	6/88(6.8%) { Ad.: 5/54 Sq.: 1/25	15/29(51.7%) { Ad.: 8/15 Sq.: 7/14	21/117(17.9%) { Ad.: 13/69 Sq.: 8/39
heterogeneous	5/81(6.2%) { Ad.: 3/55 Sq.: 2/17	3/34(8.8%) { Ad.: 1/16 Sq.: 1/12	8/115(7.0%) { Ad.: 4/71 Sq.: 3/29
doughnut sign(+)	0/43(0%) Ad.: 30, Sq.: 7	0/21(0%) Ad.: 11, Sq.: 7	0/64(0%) Ad.: 41, Sq.: 14

SA : short axis, LA : long axis, Ad.: adenocarcinoma, Sq.: squamous cell carcinoma

のが考えられている。前者に関しては、通常用いられている10mm厚のCT画像では、多くの血管に囲まれた縦隔領域においては、画像に partial volume effect が入りやすくなり、リンパ節を正確に描出するには限界があることがすでに報告されている。そこで今回は、我々がすでに肺野の微小病変¹¹⁾や肺癌と胸膜との関係¹²⁾の描出能に優れていることを報告してきた2mm厚の薄層スライスCT画像を縦隔リンパ節の正確な評価に応用することを試みた。また後者に関しては、リンパ節の大きさの規

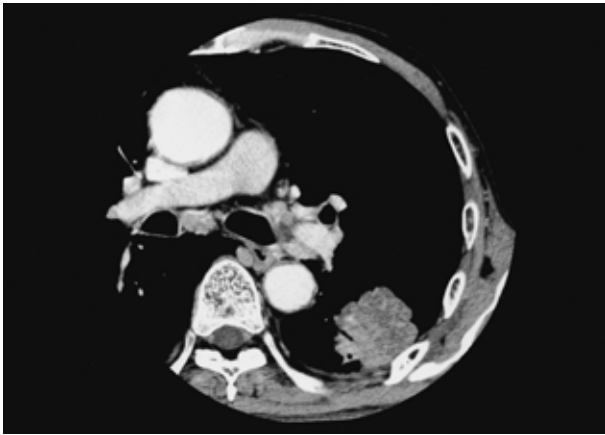
準を、リンパ節の部位や原発巣の組織型によって変えるべきであるとする報告^{1),13)}もあるが、大きさのみでは対応できない症例²⁾が存在するのも事実である。従って現状では、リンパ節を大きさのみで評価する“size criteria”の質的診断能はすでに限界に達していると考えている。今回のリンパ節の評価において、外形所見の評価方法としては、腫瘍細胞で置換されたリンパ節は全方向性に腫大し、扁平にはならないことが臨床上で経験されていることから、長径が短径の2倍を越える扁平なリンパ節

Fig. 1. Adenocarcinoma of the left lower lobe.

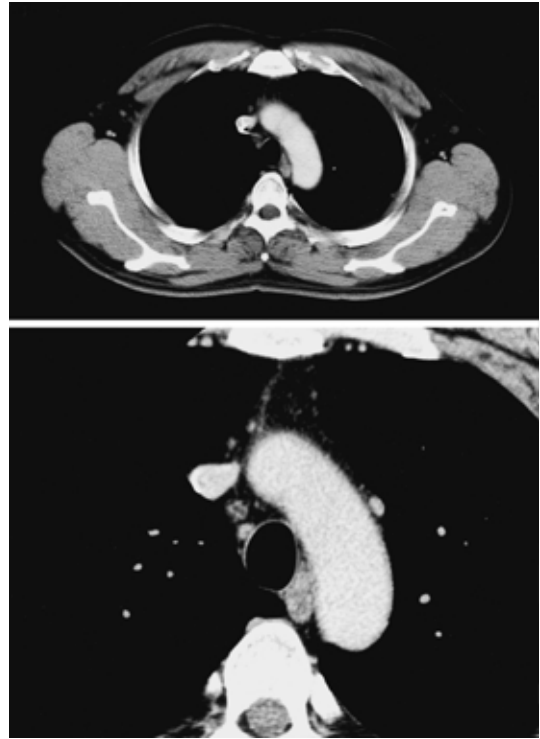
The left tracheobronchial lymph node is enhanced homogeneously.

**Fig. 2.** Adenocarcinoma of the left lower lobe.

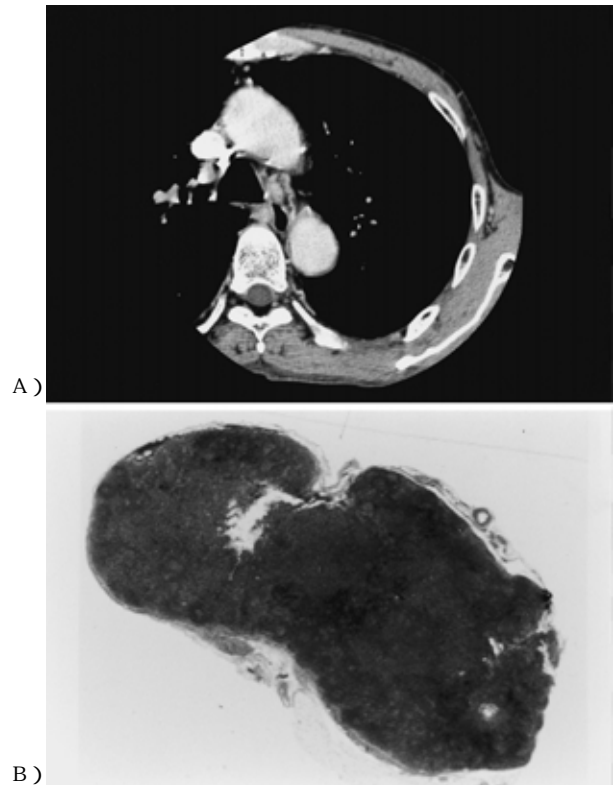
The subcarinal lymph node is enhanced heterogeneously.

**Fig. 3.** Adenocarcinoma of the left upper lobe.

A small paraaortic lymph node is shown on thin-section CT (lower) but is not detected by conventional CT (upper).

**Fig. 4.** Adenocarcinoma of the left lower lobe.

A) Thin-section CT findings show a swollen left tracheobronchial lymph node (short axis=12mm) with a central defect.
B) Histopathological findings reveal a reactive enlarged node.



は転移なしと規定した。また造影による内部所見の評価方法としては、腫瘍細胞で置換されたリンパ節は (Fig. 1) のように均一に造影されるものと考え (Fig. 2) のようなリンパ節の内部が均一に造影されないものは転移なしと規定した。以上のような新規準を用いて前向きに術前診断を行った結果, specificity 94.6%, accuracy 89.7% と従来の報告よりは上昇したが, sensitivity は 55.2% であり全く改善がみられなかった。

今回の規準により, specificity と accuracy が向上したのは, true negative の増加と false positive の減少によるものと考えられた。造影 TS-CT を用いたことによりリンパ節の描出能が上がり, 従来法では描出されなかった小型のリンパ節 (Fig. 3) も検出可能となったために true negative が増加した。また診断規準に造影剤による内部所見の評価を加えたことで, false positive が減少した。すなわち従来なら false positive となるような短径 10mm 以上のリンパ節の中で, 31 個を true negative とすること

Fig. 5. Squamous cell carcinoma of the right upper lobe.

A) Thin section CT findings show a swollen pretracheal lymph node (short axis=12mm) with a central defect.

B) Histopathological findings reveal a reactive enlarged node.

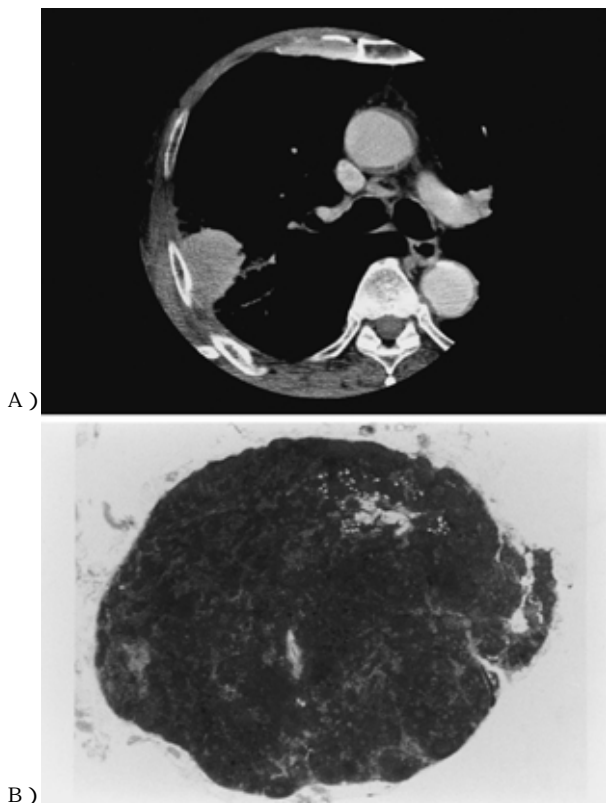
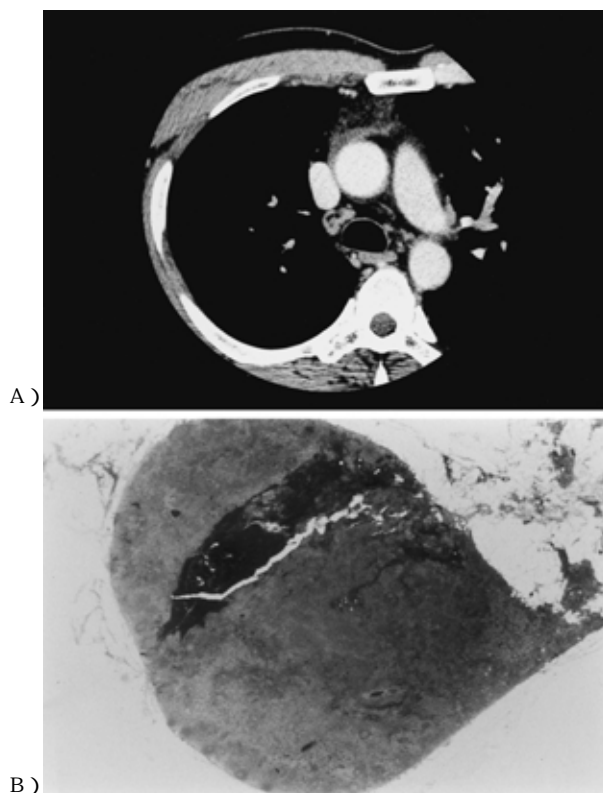


Fig. 6. Squamous cell carcinoma of the truncus intermedius.

A) Thin section CT findings show a swollen paratracheal lymph node (short axis=11mm) with a central defect.

B) Histopathological findings reveal a reactive enlarged node.



が可能であった (Table 5). 更に，いわゆる “ doughnut sign ” を呈するリンパ節では，その大きさや組織型に関係なく 64 個全てにおいて転移陰性であった．CT によるリンパ節診断では，乳癌の腋窩リンパ節の転移診断において，“ doughnut sign ” が有用であることが報告されており¹⁴⁾，これを肺癌の縦隔リンパ節診断において応用することとした．この “ doughnut sign ” を呈したリンパ節の病理所見をみると，リンパ節の中心部に脂肪が存在するものは少なく，多くは反応性に腫大しているものであった (Fig. 4 6). この反応性に腫大したリンパ節では，皮質の lymphatic follicle の毛細血管網が非常に発達しており，髄質よりも血流が豊富であることが報告されている¹⁵⁾．これにより，皮質の lymphatic follicle が造影されて doughnut 状を呈したものと考えられた．

sensitivity が改善しなかった原因は，false negative を減らせなかったことによるものと考えられた．組織型別の成績 (Table 2) をみると，腺癌症例において false negative が多く，sensitivity が低かった．病理学的に転移リンパ節の最大断面における腫瘍細胞の占拠率との関係をみると (Table 6)，占拠率が 50% 以上のリンパ節では，18 個中 13 個 (72.2%) が術前に転移陽性と判定できたが，

Table 6. Comparison of the histological occupational ratio of cancer cells in positive lymph nodes

		Histological occupational ratio		
		50%	< 50%	Total
*	True positive	13	3	16
	False negative	5	8	13
Total		18	11	29

* p = 0.02

占拠率が 50% 未満のリンパ節では，術前に陽性と判定できたのは 11 個中わずか 3 個 (27.3%) であった (p=0.02). 腺癌症例では，小型のリンパ節に微小転移が認められることがしばしば経験される．今回の診断規準では，小型リンパ節の質的診断は不十分であり，sensitivity を向上するには至らなかった．

造影剤を使用した TS-CT 画像による術前の縦隔リンパ節の評価を行い，specificity，accuracy は従来の報告より改善がみられたが，sensitivity は依然として低値であった．より一層の成績向上，特に小型リンパ節の質的診断の向上のためには，診断規準の見直しと，他の mo-

dality を併用する必要があると考えられる。実際、縦隔鏡による縦隔リンパ節転移診断の報告では、sensitivity は約 90% との報告がみられ^{9),16)}, FDG-PET (fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography) を使用した報告では、単独でも好成績であるとの報告が認められている^{17),18)}。しかし、これらの検査は、どの施設においても行えるものではなく、簡便な造影 TS-CT の果たす役割は大きいと考えられる。今後は原発巣の組織型やリンパ節の内部所見を再考慮した診断規準を確立し、CT による術前リンパ節診断のより一層の成績向上を目指すことが必要と考える。

まとめ

1. 原発性肺癌 110 例に対し、造影 TS-CT を用いた縦隔リンパ節の質的診断を行った。
2. 転移の判定規準には、大きさのみで評価する “size

文 献

- 1) Kobayashi J, Kitamura S : Evaluation of lymph nodes on computed tomography images in epidermoid lung cancer. Intern Med 34 : 507 513, 1995.
- 2) 金藤睦美, 山田耕三, 尾下文浩, 他 : サルコイド様反応による著明な縦隔リンパ節腫大を呈した肺腺癌の 1 切除例。肺癌 38 : 57 62, 1998.
- 3) 瀬戸真由美, 栗山啓子, 横内秀起, 他 : cN2pN0 症例 48 例についての検討。肺癌 39 : 403 409, 1999.
- 4) Martini N, Flehinger BJ : The role of surgery in N2 lung cancer. Surg Clin North Am 67 : 1037 1049, 1987.
- 5) Mountain CF : Expanded possibilities for surgical treatment of lung cancer. Chest 97 : 1045 1051, 1990.
- 6) Roth JA, Fossella F, Komaki R, et al : A randomized trial comparing perioperative chemotherapy and surgery with surgery alone in resectable stage IIIA non-small-cell lung cancer. J Natl Cancer Inst 86 : 673 680, 1994.
- 7) Rosell R, Gomez-Codina J, Camps C, et al : A randomized trial comparing preoperative chemotherapy plus surgery with surgery alone in patients with non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 330 : 153 158, 1994.
- 8) McLoud TC, Bourgouin PM, Greenberg RW, et al : Bronchogenic carcinoma : analysis of staging in the mediastinum with CT by correlative lymph node mapping and sampling. Radiology 182 : 319 323, 1992.
- 9) Gdeedo A, Van Schil P, Corthouts B, et al : Prospective evaluation of computed tomography and mediastinoscopy in mediastinal lymph node staging. Eur Respir J 10 : 1547 1551, 1997.
- 10) Libshitz HI, McKenna RJ, Hayne TP : Mediastinal evaluation in lung cancer. Radiology 151 : 295 299, 1984.
- 11) 山田耕三 : Thin-slice CT を用いた肺野小型病変の内部構造の解析。肺癌 32 : 1035 1042, 1992.
- 12) 加藤雄二, 山田耕三, 野村郁男, 他 : Thin-section CT 画像を用いた肺癌の術前診断における葉間胸膜の評価。気管支学 20 : 566 573, 1998.
- 13) 小林 健, 上村良一, 鈴木正行, 他 : 肺癌のリンパ節転移。臨放 36 : 1347 1359, 1991.
- 14) 川上義弘, 藤田昌宏, 渡辺一男, 他 : 胸骨旁リンパ節転移の CT 診断と治療法。乳癌の臨床 5 : 458 460, 1990.
- 15) 藤田尚男, 藤田恒夫 : 標準組織学各論第 2 版, 医学書院, 東京, 39 44 頁, 1987.
- 16) Staples CA, Mullar LN, Miller RR, et al : Mediastinal nodes in bronchogenic carcinoma : comparison between CT and mediastinoscopy. Radiology 167 : 367 372, 1988.
- 17) Gupta NC, Graeber GM, Rogers JS, et al : Comparative efficacy of positron emission tomography with FDG and computed tomographic scanning in preoperative staging of non-small cell lung cancer. Ann Surg 229 : 286 291, 1999.
- 18) Saunders CA, Dussek JE, O'Doherty MJ, et al : Evaluation of fluorine-18-fluorodeoxyglucose whole body positron emission tomography imaging in the staging of lung cancer. Ann Thorac Surg 67 : 790 797, 1999.

criteria”だけでなく、外部形態学的所見や内部形態学的所見を追加した。

3. 成績は specificity が 94.6%, accuracy が 89.7% と従来の報告より改善したが、sensitivity は 55.2% と改善しなかった。

4. specificity, accuracy の上昇は、TS-CT の使用により true negative が増えたことと、内部所見の考慮により false positive を減らせたためと考えられた。

5. 内部所見での、いわゆる “doughnut sign” を示すリンパ節は全て転移がなく、術前診断に有用であった。

本論文の要旨は、第 40 回日本肺癌学会総会(1999 年 10 月、札幌)において発表した。

本研究の一部は、平成 11 年度厚生科学研究費補助金(がん克服戦略事業森山班)の援助を受けた。

Evaluation of Mediastinal Lymph Node Metastasis of Lung Cancer by Thin-section Computed Tomography

*Naoki Ishiwa^{1,4}, Kozo Yamada², Haruhiko Nakayama¹, Hiroyuki Ito¹
Fumihiko Oshita², Ikuo Nomura², Kazumasa Noda², Yoichi Kameda³
Takamitsu Maehara⁴ and Yoshinori Takanashi⁴*

Department of Thoracic Diseases¹, Thoracic Surgery² and Pathology³, Kanagawa Cancer Center
First Department of Surgery⁴, Yokohama City University

Objective : The aim of this study was to improve the predictive value of evaluation of mediastinal lymph nodes in lung cancer.

Methods : We reviewed 110 patients with operable lung cancer, and compared preoperative thin-section CT findings and postoperative histo-pathological findings. The positive criteria for a CT diagnosis based on not only node size (10 mm) but external morphological evaluation (long axis < short axis × 2) and internal morphological evaluation (homogeneous)

Results : Specificity and accuracy were better than in the former reports (94.6% : 89.7%) but sensitivity was not improved (55.2%) Considering internal morphological features, lymph nodes showing a central defect resembling a doughnut were all truly negative.

Conclusion : These positive criteria improved specificity and accuracy, but not sensitivity. Usage with other modalities is desirable to improve prospective evaluation of mediastinal lymph nodes in lung cancer.

[JJLC 40 : 593 ~ 599, 2000]
