

径 15 mm 以下肺腺癌の臨床像，画像所見，病理所見， および予後の対比検討

橋爪敏彦¹・山田耕三¹・鈴木理恵¹・斉藤春洋¹・
尾下文浩¹・野田和正¹・中山治彦¹・亀田陽一²

要旨 **目的**．径 15 mm 以下の肺癌の多くは CT により発見されており，今後 CT 検診が普及するとそれが増加すると予想される．今回 15 mm 以下の肺腺癌を対象に，組織形態と臨床背景の関連，および画像所見と病理，予後の関連を明らかにすることを目的に研究を行った．**対象と方法**．1992 年から 2003 年までに当院で切除された径 15 mm 以下の肺腺癌 160 例を対象とした．野口分類と性別，喫煙の関連を解析した．Thin-section CT (TS-CT) により病変を含気型，充実型に分類し，おのおので病理所見，予後の差を解析した．**結果**．野口分類 type A, B は type C に比べて女性に多く認められた．野口分類 type D, E, F は type C に比べて喫煙者に多く認められた．含気型病変は充実型病変と比較して，リンパ節転移，胸膜浸潤，脈管浸潤が少なく，切除予後が良好であった．病期を含めた予後因子に関する多変量解析の結果では，TS-CT 所見は独立した有意な予後因子とはならなかった ($p = 0.059$)．**結論**．性別や喫煙などの臨床背景により腺癌の組織形態に差があることが示唆された．TS-CT 所見は予後因子としては示されなかったが，TS-CT を用いた画像分類により病理学的浸潤所見の少ない予後良好な腺癌を鑑別しうる可能性が示唆された (肺癌．2005;45:311-317)

索引用語 野口分類，小型肺癌，CT 検診，薄層スライス CT

Correlation Between Clinical Characteristics, Radiological Findings, Pathological Findings, and Prognosis in Patients With a Peripheral Lung Adenocarcinoma Less Than 15 mm in Diameter

*Toshihiko Hashizume¹; Kouzo Yamada¹; Rie Suzuki¹; Haruhiro Saito¹;
Fumihiko Oshita¹; Kazumasa Noda¹; Haruhiko Nakayama¹; Yoichi Kameda²*

ABSTRACT **Objective.** Most small lung cancers less than 15 mm in diameter can be detected by CT. As CT screening for lung cancer becomes more common, more lung cancers less than 15 mm in size will be detected. This study was conducted to evaluate the correlation between clinical characteristics and pathological findings, and the correlation between radiological findings, pathological findings, and outcomes in patients with a peripheral lung adenocarcinoma less than 15 mm in diameter. **Methods.** A retrospective analysis was conducted including 160 patients with a peripheral lung adenocarcinoma less than 15 mm in diameter resected between 1992 and 2003. The correlation between clinical parameters such as gender or smoking state and Noguchi's subtypes of adenocarcinoma was investigated. We classified lung adenocarcinomas by thin-section CT (TS-CT) in two types: air-containing type and solid type. Differences in pathological findings and prognosis between the two groups were also analyzed. **Results.** Noguchi's type A and B

神奈川県立がんセンター¹呼吸器科，²病理診断科。

別刷請求先：山田耕三，神奈川県立がんセンター呼吸器科，
〒241-0815 横浜市旭区中尾 1-1-2 (e-mail: kozoyama@eb.mbn.or.jp)。

¹Department of Thoracic Oncology, ²Department of Pathology, Kanagawa Cancer Center, Japan.

Reprints: Kouzo Yamada, Department of Thoracic Oncology, Kanagawa Cancer Center, 1-1-2 Nakao, Asahi-ku, Yokohama, Kanagawa 241-0815, Japan (e-mail: kozoyama@eb.mbn.or.jp)

Received February 9, 2005; accepted May 11, 2005.

© 2005 The Japan Lung Cancer Society

adenocarcinomas were more frequent in females than males. Noguchi's type D, E and F adenocarcinomas were more frequent in smokers than nonsmokers. Air-containing types had fewer invasive pathological findings and a more excellent prognosis than solid types. Multivariate analysis of prognostic factors including p-stage showed an insignificant correlation between survival and TS-CT findings ($p = 0.059$) **Conclusion.** Differences in gender and smoking status might lead to the differences in pathological subtype of lung adenocarcinomas. Although a TS-CT finding has not shown to be an independent prognostic factor, it is suggested that we may be able to differentiate early lung cancer by TS-CT (JJLC. 2005;45:311-317)

KEY WORDS Noguchi's classification, Small lung cancer, CT screening, Thin-section CT

はじめに

近年 CT 検診の普及などに伴い、末梢小型肺癌の発見される機会が増加しており、その多くは腺癌である。当施設における径 20 mm 以下の小型肺腺癌における発見動機に関する検討では、径 15 mm を超える病変の多くは胸部 X 線写真で発見されているのに対し、径 15 mm 以下の多くは CT により発見されていた。したがって今後さらに CT 検診が普及していくと、径 15 mm 以下の肺腺癌を取り扱う機会が増加すると推測され、15 mm 以下の病変に対する正確な画像診断、適切な治療が求められるものと考えられる。本研究では径 15 mm 以下の肺腺癌を対象として、臨床的背景因子（喫煙、性）と病理形態の関連、および画像所見と病理所見、予後との関連の 2 点について検討した。

方法

検討対象は 1992 年 5 月から 2003 年 4 月までの 11 年間に当院で外科的切除を行った切除径 15 mm 以下の肺腺癌 160 例である。まず、肺腺癌組織型と臨床背景因子の関連について明らかにするために、野口分類²に基づき組織形態を 6 type に分類し、その組織型別に性別および喫煙者の割合を検討した。有意差の統計学的解析は性別と喫煙の交絡因子を調節するためにマンテルヘンツェル検定を用いて行った。次に、画像所見と病理所見および予後との関連を明らかにするために、以下の方法により検討した。病変の thin-section CT (TS-CT) 画像を、1~2 mm 厚、肺野条件 WL-600 HU, WW 1600 HU, 縦隔条件 WL 40 HU, WW 400 HU の条件に統一して作成した。病変の縦隔条件画像と肺野条件画像を比較し、前者の面積

が後者の面積の 50% 以下となる病変を含気型病変、50% を超える病変を充実型病変と分類した。この基準により分類された含気型と充実型の 2 群間で病理学的侵襲所見（リンパ節転移、胸膜浸潤、脈管浸潤）に相違があるかどうかを比較検討した。有意差の検定は χ^2 検定を用いた。さらに、含気型病変と充実型病変でその切除予後に差があるかどうかを Kaplan-Meier 法で分析し、ログランク検定でその差を解析した。画像分類が独立した予後因子かどうか調べるために、病期も含めて Cox 比例ハザードモデルで多変量解析した。

結果

患者背景を Table 1 に示す。喫煙者の割合に関しては、

Table 1. Patient Characteristics

Characteristics	No. of patients
Total	160
Gender (male/female)	64/96
Age (median, range)	64 (26-86)
Smoker/nonsmoker (male : female)	76/84 (57/7 : 19/77)
TS-CT (air-containing type/solid type)	100/60
Noguchi's classification (A/B/C/D/E/F)	36/41/66/8/1/8

Table 2. Gender and Noguchi's Classification

Noguchi's Classification	No. of patients	
	Male	Female
Type A + B	21	56
Type C	31	35
Type D + E + F	12	5

Table 3. Male Gender and Noguchi's Type

Noguchi's type	Adjusted odds ratio	95% confidence interval	P value
Type A + B vs. type C	0.24	0.09-0.65	0.004
Type A + B vs. type D + E + F	0.27	0.05-1.31	0.106
Type C vs. type D + E + F	1.79	0.26-12.19	0.549

男性は喫煙者が多いのに対し、女性は反対に非喫煙者が多かった。臨床背景因子と野口分類との関連を分析するにあたり、便宜上野口分類を type A, type B の早期非浸潤癌 (以下 type A + B), type C の早期浸潤癌, type D, E, F の肺胞上皮癌領域を有さない腺癌 (以下 type D + E + F) の 3 群にまとめ、性別と喫煙の有無との関係を解析した。性別ごとにみた野口分類の例数を Table 2 に示す。喫煙を調整した男性の組織型に与える相対リスクを Table 3 に示す。男性は女性に比べて type C, type D + E + F より type A + B が少なく、type C が type D + E + F より多い傾向が認められた。統計学的には女性は男性に比較して type A + B が type C より有意に多いことが示された。喫煙の有無別にみた野口分類の例数を Table 4 に示す。性別を調整した喫煙の組織型に与える相対リスクを Table 5 に示す。喫煙者は非喫煙者に比べて type C より type A + B が多く、type D + E + F が type A + B, type C より多い傾向が認められた。統計学的には喫煙者

は非喫煙者に比較して type D + E + F が type C より有意に多いことが示された。

TS-CT 所見と病理所見の関連について Table 6 に示す。リンパ節転移に関しては、含気型病変では認められなかったのに対して、充実型病変では 11% に認められた。胸膜浸潤、リンパ管浸潤、血管浸潤に関しては、含気型病変では認められないか認められても極少数であったのに対し、充実型病変では 20~30% の割合で認められた。 χ^2 検定を行うと、リンパ節転移・胸膜浸潤・リンパ管浸潤・血管浸潤の全てにおいて、含気型は充実型に比べてその頻度が少ないことが示された ($p < 0.01$)。病理病期を Table 7 に示す。含気型病変は全て IA 期であったのに対し、充実型病変の約 30% は IB 期以上であった。充実型症例の 10 例が IB 期であったが、これは p 因子が p2 であったためであった。野口分類と TS-CT 所見の対比を Table 8 に示す。Type A + B の多くと type C の約半数は含気型を呈していた。Type C の半数と type D + E + F は充実型を呈した。Type A や type B でも充実型を呈する病変が少数認められた。これは type A では粘液産生型、type B では虚脱巣が主体の病変が充実型を呈したためであった。Figure 1-4 に典型的症例の画像とその病理像を示す。Figure 3 は type C 腺癌であるが、縦隔画像面積が肺野画像面積の 50% 以上であり充実型病変に分類される。

術後 3 年以上経過した症例 (含気型 48 例, 充実型 35

Table 4. Smoking State and Noguchi's Classification

Noguchi's Classification	No. of patients	
	Smoker	Non-smoker
Type A + B	31	46
Type C	31	35
Type D + E + F	14	3

Table 5. Relationship Between Smoking and Noguchi's Type

Noguchi's type	Adjusted odds ratio	95% confidence interval	P value
Type A + B vs. type C	1.90	0.70-5.17	0.205
Type A + B vs. type D + E + F	0.17	0.02-1.17	0.072
Type C vs. type D + E + F	0.06	0.01-0.59	0.016

Table 6. Pathological Findings

TS-CT	LN metastasis		Pleural involvement		Lymphatic invasion		Vessel invasion	
	(-)	(+)	(-)	(+)	(-)	(+)	(-)	(+)
Air	100	0	99	1	100	0	96	4
Solid	53	7	41	19	49	11	37	23

Table 7. Pathological Stage

TS-CT	p-stage				
	A	B	A	A	B
Air	100	0	0	0	0
Solid	43	10	3	1	3

Table 8. Noguchi's Classification

TS-CT	Noguchi's Classification					
	A	B	C	D	E	F
Air	34	34	32	0	0	0
Solid	2	7	34	8	1	8

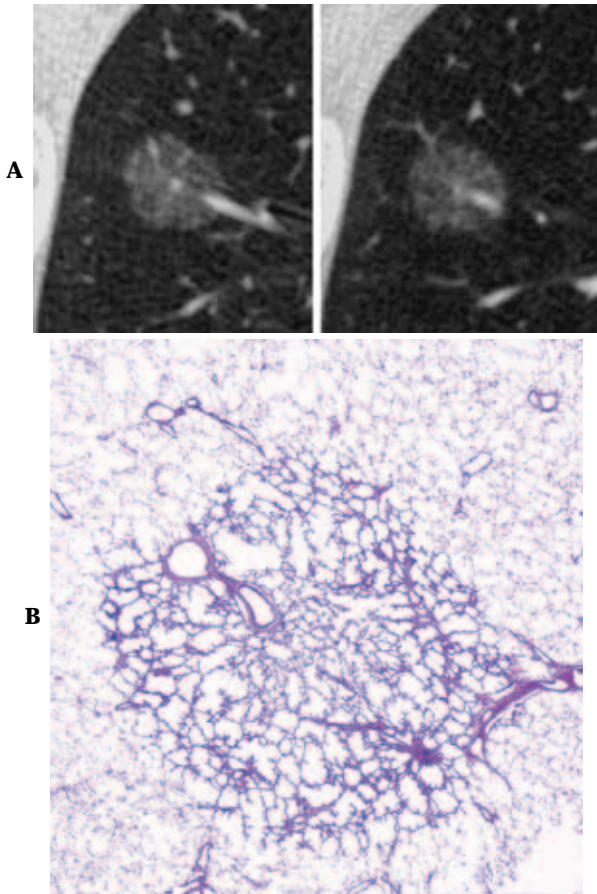


Figure 1. Noguchi's type A adenocarcinoma (right S⁴a; tumor size 14 × 13 mm). TS-CT shows a ground-glass opacity (A). The pathological specimen shows a well-defined lesion with a thickened alveolar septum (B).

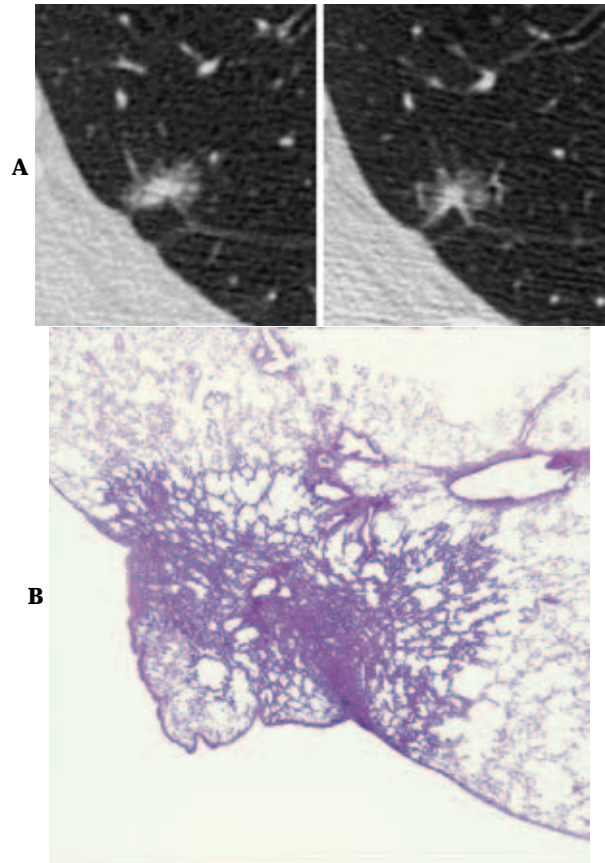


Figure 2. Noguchi's type B adenocarcinoma (right S²b; 11 × 9 mm). TS-CT shows a ground-glass opacity with a central high density focus and pleural indentation (A). The pathological specimen shows a lesion with central collapse (B).

例)を対象に、TS-CT所見別にみた生存曲線を Figure 5 に示す。含気型病変では他病死を少数認めるが、再発例および癌死例はこれまでのところ 1 例も認めていない。充実型病変では再発・癌死例が認められ、5 年生存率は約 70% に低下していた。TS-CT 所見と病期の 2 つの因子の予後に対する影響を比例ハザード解析で多変量解析した結果を Table 9 に示す。病期は有意な予後因子であることが示された。TS-CT 所見から分類される含気型は予後良好因子である傾向が認められたが、統計学的には有意ではなかった ($p = 0.059$)。

考 察

本研究では径 15 mm 以下の小型肺腺癌を対象に臨床的背景因子(喫煙、性別)と病理形態の関連について、および画像所見と病理所見、予後との関連の 2 点について検討した。臨床的背景因子と腺癌病理形態の関連に関しては、予後良好とされている type A + B は type C、type D + E + F に比較して男性より女性に多い傾向が認

められたのに対し、予後不良である type D + E + F は type A + B、type C に比較して喫煙者が多い傾向が示された。女性は男性より type A + B が type C より多く、喫煙者は非喫煙者より type D + E + F が type C より多いことが有意に示された。性別や喫煙の有無により腺癌の組織型に差が認められることが示され、臨床背景因子により肺腺癌の成立機序が異なる可能性が示唆された。遺伝子学的には、喫煙者の肺腺癌では非喫煙者のそれに比べて、遺伝子異常が多く認められることが報告されている³ことに K-ras や p53 遺伝子の変異が喫煙者の肺腺癌では多く、非喫煙者の肺腺癌では少ないことが明らかとなっており⁴喫煙の有無により腺癌の生物学的特徴が異なることが示唆される。喫煙と肺腺癌組織形態の関連については最近 Hashimoto らが報告しており⁵腺癌組織(細胞)形態が、1) hobnail cell type、2) columnar/cuboidal cell type、3) polygonal cell type、4) goblet cell type の 4 つに分類され、columnar cell type は喫煙との関連が強かったのに対し、hobnail cell type は喫煙との関連

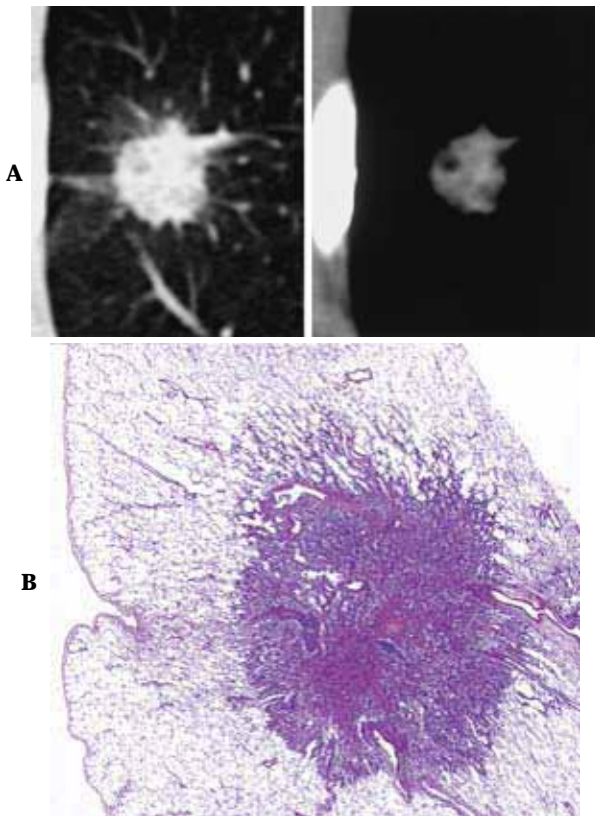


Figure 3. Noguchi's type C adenocarcinoma (right S^{8a}; 14 × 14 mm). TS-CT shows a solid tumor with a small ground-glass opacity and spicula (A). The pathological specimen shows a lesion with central fibrosis formation (B).

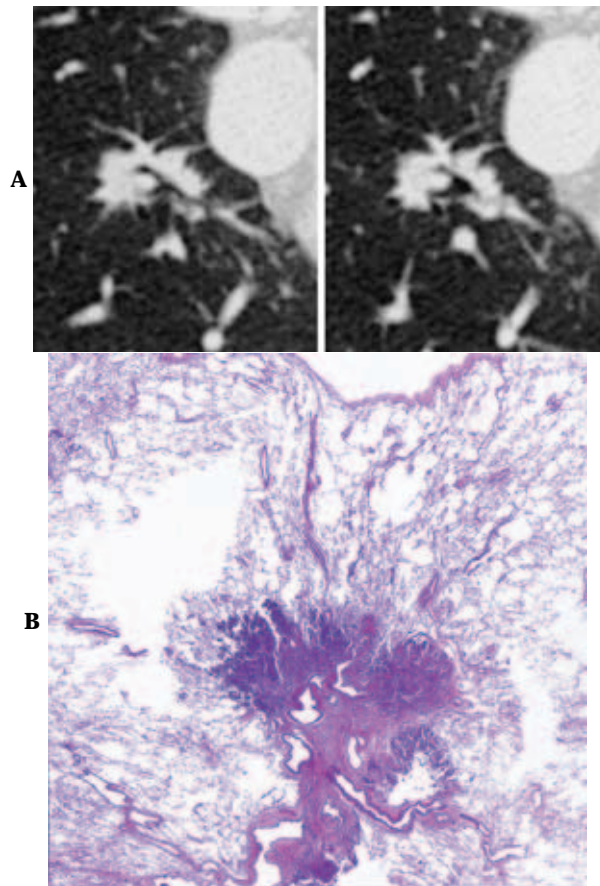


Figure 4. Noguchi's type F adenocarcinoma (right S^{1b}; 15 × 15 mm). TS-CT shows a solid tumor with an irregular margin (A). The pathological specimen shows a papillary adenocarcinoma (B).

が弱かったとしている。遺伝子学的にも変異の様式が喫煙者の腺癌と非喫煙者の腺癌で異なることは他にも報告されており⁶、喫煙に関連した肺腺癌と非喫煙の肺腺癌では成立機序が異なることが推測される。本研究で予後の良い type A + B が女性に多く、予後不良な type D + E + F が喫煙者に多いことが示されたことは、新しい知見と思われる。

画像所見と病理所見・予後との関連についての検討では、TS-CT 画像で含気型を呈するものは、リンパ節転移を認めず、脈管浸潤の頻度も少なく、全て stage IA に属し、切除後再発を認めなかった。一方で充実型は、胸膜浸潤や脈管浸潤が 3 割程度、リンパ節転移も 1 割程度認められ、5 年生存率は 70% に低下した。このことは、TS-CT 所見から病理学的侵襲度や予後がある程度予測できることを示している。小型肺腺癌に関する画像所見と病理所見・予後との関連に関する研究は過去にいくつか報告されている。まず病理所見と予後との関連に関しては、細気管支肺胞上皮癌 (bronchioloalveolar cell carcinoma:

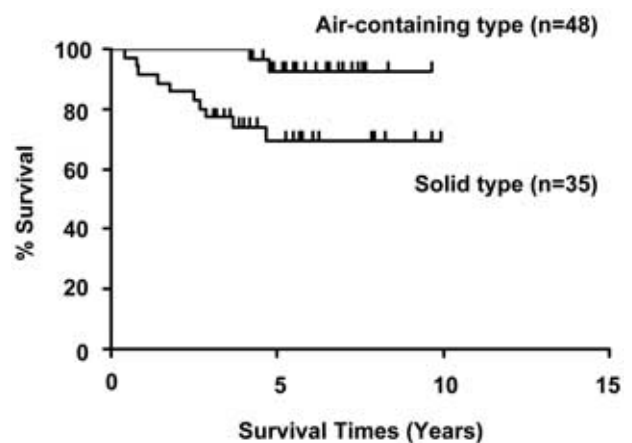


Figure 5. Survival curves for 160 cases of lung adenocarcinoma less than 15 mm. There is a significant difference between air-containing type and solid type (p = 0.002 by log rank test).

Table 9. Cox Proportional Hazards Model Analysis of Prognostic Factors in Surgically Resected Patients With Lung Adenocarcinomas Less Than 15 mm in Diameter

Variables	Hazard ratio	95% confidence interval	P value
TS-CT (air vs. solid)	0.214	0.043-1.059	0.059
p-stage (stage - vs. stage)	41.286	6.842-249.119	< 0.001

BAC)領域が多い腺癌ほど予後が良好であり、中心部線維化巣が大きい腺癌ほど予後が不良であることがNoguchiら²、Suzukiら⁷により明らかにされた。BAC領域はTS-CT画像ではGGO(ground-glass opacity)として描出され、中心部線維化巣は濃い濃度上昇域として描出されるため、TS-CT画像所見と予後の関連に関する研究もなされてきた。Kimら⁸は30mm以下の肺腺癌を対象に、TS-CT画像におけるGGOの割合と転移の有無および再発率との関連を検討した結果、GGOの割合が少ないほど転移や再発が多いと報告した。Aokiら⁹は30mm以下の肺腺癌を対象に検討し、TS-CT画像でGGOが50%以上の症例は50%以下の症例に比較してリンパ節転移や血管浸潤が有意に少なく、切除予後も極めて良好であることを示した。この研究では20mm以下の症例に限ればGGOが50%以上の症例ではリンパ節転移や血管浸潤は認められなかったとしている。Kodamaら¹⁰は20mm以下の肺腺癌でGGOが50%以上を占める症例ではリンパ節転移を認めず、再発もなく術後3年生存率が100%であったと報告した。これらの報告をまとめると、TS-CT画像所見と予後の関連に関しては、GGOが50%以上の病変は切除予後が極めて良好であるとするものが多い。

当施設では、以前からTS-CT画像で病変を評価する際に、肺野条件画像のみでなく縦隔条件画像と比較することで含気型と充実型に分類してきた^{11,12}。この分類は、BAC領域すなわちGGO領域と、線維化巣などの充実性領域との比率に基づいた分類とおおよそ解釈できる。前述の肺野条件画像のみで病変を評価する方法に比べて、画像撮影条件やその処理条件を一定にすることにより、より客観的で簡便な評価方法と考えられる。最近の研究でも、TS-CTを用いた肺野画像面積と縦隔画像面積の比率が、リンパ節転移の予測に有用であったことが報告されている¹³。今回ことにTS-CT画像所見により分類された含気型病変の切除後再発が全くみられなかったという事実は、TS-CT画像所見により外科的切除で治癒が期待できる予後良好な病変を抽出できる可能性が示唆され、非常に有用な診断手法になると考えられた。ただし、多変量解析ではTS-CT所見は独立した有意な予後因子とはならなかった。以前より肺野型早期肺癌の定義は困難

な状況であったが、1995年にNoguchiらにより病理学的な観点から限局性BAC(type A, B)が上皮内癌すなわち早期癌と位置づけられた²。今回の研究結果からは、末梢小型肺腺癌に関してTS-CT画像所見から分類した含気型病変は、画像的な早期癌と定義しうる可能性が示唆された。

まとめ

今回、径15mm以下の小型肺腺癌を対象に臨床的背景因子(喫煙、性別)と病理形態の関連について、および画像所見と病理所見、予後との関連の2点について検討した。性別や喫煙などの臨床背景により腺癌の組織形態に差があることが示唆された。また、画像所見においてはTS-CTを用いた画像分類が、病理学的に浸潤所見の少ない予後良好な腺癌を鑑別しうる可能性が示唆され、CTで発見されるような微小肺野病変の治療方針の一助になることが確認された。ただし予後因子に関する多変量解析ではTS-CT所見は独立した予後因子とはならないことも示された。今後はより前向きの研究が必要であると考えられる。

謝辞：本研究の統計解析につき助言いただきました神奈川県立がんセンター臨床研究所研究第3科、岡本直幸先生に深謝致します。

本研究の一部は平成16年度がん研究助成金の研究課題13「肺野型早期肺癌の診断及び治療法の開発に関する研究(柿沼班)」から援助を受けた。

REFERENCES

- 橋爪敏彦, 山田耕三, 鈴木理恵, 他. 径20mm以下肺腺癌の発見動機別に見た画像所見, 病理所見およびその予後の検討. 日本がん検診・診断学会雑誌. 2003;10:112-117.
- Noguchi M, Morikawa A, Kawasaki M, et al. Small adenocarcinoma of the lung. Histologic characteristics and prognosis. *Cancer*. 1995;75:2844-2852.
- Sanchez-Cespedes M, Ahrendt SA, Piantadosi S, et al. Chromosomal alterations in lung adenocarcinoma from smokers and nonsmokers. *Cancer Res*. 2001;61:1309-1313.

- 4 . Westra WH, Slebos RJ, Offerhaus GJ, et al. K-ras oncogene activation in lung adenocarcinomas from former smokers. Evidence that K-ras mutations are an early and irreversible event in the development of adenocarcinoma of the lung. *Cancer*. 1993;72:432-438.
- 5 . Hashimoto T, Tokuchi Y, Hayashi M, et al. Different subtypes of human lung adenocarcinoma caused by different etiological factors. Evidence from p53 mutational spectra. *Am J Pathol*. 2000;157:2133-2141.
- 6 . Powell CA, Spira A, Derti A, et al. Gene expression in lung adenocarcinomas of smokers and nonsmokers. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2003;29:157-162.
- 7 . Suzuki K, Yokose T, Yoshida J, et al. Prognostic significance of the size of central fibrosis in peripheral adenocarcinoma of the lung. *Ann Thorac Surg*. 2000;69:893-897.
- 8 . Kim EA, Johkoh T, Lee KS, et al. Quantification of ground-glass opacity on high-resolution CT of small peripheral adenocarcinoma of the lung. *Am J Rentgenol*. 2001;177:1417-1422.
- 9 . Aoki T, Tomoda Y, Watanabe H, et al. Peripheral lung adenocarcinoma: correlation of thin-section CT findings with histologic prognostic factors and survival. *Radiology*. 2001;220:803-809.
- 10 . Kodama K, Higashiyama M, Yokouchi H, et al. Prognostic value of ground-glass opacity found in small lung adenocarcinoma on high-resolution CT scanning. *Lung Cancer*. 2001;33:17-25.
- 11 . Kondo T, Yamada K, Noda K, et al. Radiologic-prognostic correlation in patients with small pulmonary adenocarcinomas. *Lung Cancer*. 2002;36:49-57.
- 12 . 清水邦彦, 山田耕三, 野田和正, 他 . 径 15 mm 以下肺野微小腺癌の CT 画像の解析 病理形態学的分類との比較検討を中心に . 日呼吸会誌 . 1998;36:672-677.
- 13 . Takamochi K, Nagai K, Yoshida J, et al. Pathologic N0 status in pulmonary adenocarcinoma is predictable by combining serum carcinoembryonic antigen level and computed tomographic findings. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2001;122:325-330.