

原発性肺癌における MRI 診断の有用性

—主病巣の病理組織像との対比を中心に—

田中良太¹・堀越浩幸²・中里宜正¹・吉野麗子³・
飯島美砂⁴・呉屋朝幸⁵・湊 浩一³

要旨 — **目的.** MRI 画像解析を病理学的所見と対比しその有用性を検討した. **対象と方法.** 2005 年 5 月から 2006 年 5 月までに当センター呼吸器外科において手術を施行した原発性肺癌 52 症例のうち, 肺野末梢型病変で術前に MRI を施行した 45 例を対象とした. 使用したシーケンスは STIR 法, 呼吸同期下高 b 値拡散強調画像 (DWI), ダイナミックスタディーである. **結果.** 腺癌 35 例と非腺癌 10 例の比較では各シーケンスの所見に有意差を認めなかった. 3 cm 以下の腺癌 27 例を対象として, 仮に生物学的な悪性度の違いから Noguchi 分類の Type A+B を非浸潤癌として一群に, Type C を初期浸潤癌, Type D+E+F を浸潤癌として定義し比較検討した. DWI スコアが 4, もしくはダイナミックで急峻な立ち上がりを示す病変を浸潤陽性と判定すると sensitivity が 94.4%, specificity が 66.6%, accuracy が 85.2% であった. **結論.** 末梢型肺腺癌に対する MRI 画像は病変の質的診断に有用であり, とりわけ高 b 値拡散強調画像は病変の悪性度を見極めるのに有用であると思われる. (肺癌. 2007;47:13-20)

索引用語 — 脂肪抑制法, 拡散強調画像, 核磁気共鳴検査, 肺癌, ダイナミックスタディー

Magnetic Resonance Imaging in Peripheral Lung Cancer

Ryota Tanaka¹; Hiroyuki Horikoshi²; Yoshimasa Nakazato¹; Reiko Yoshino³;
Misa Iijima⁴; Tomoyuki Goya⁵; Koichi Minato³

ABSTRACT — **Objectives.** We evaluated the usefulness of magnetic resonance imaging (MRI) by comparison of MRI studies and pathological findings in lung cancer patients. **Materials and Methods.** From May 2005 to May 2006, 52 lung cancer patients underwent surgical operation in our division. Forty-five patients, each with a preoperatively recognized peripheral lung lesion underwent the MRI study. Short TI inversion recovery (STIR), high b-value diffusion-weighted imaging (DWI) with free breathing scanning and dynamic MRI studies were performed. **Results.** There was no statistically significant difference between adenocarcinoma (n = 35) and other carcinomas (n = 10) on MRI findings. Twenty-seven adenocarcinomas (less than 30 mm in diameter) were histologically diagnosed as follows: 9 patients with bronchioloalveolar carcinoma (BAC), 12 patients with advanced BAC, and 6 non-BAC cases (adenocarcinoma without a BAC component) group. When the lesions demonstrated a strong enhancement (steep type) on dynamic studies or showed a strong signal (score 4) intensity on DWI, we judged them to be positive (indicating invasion). Sensitivity, specificity and accuracy were 94.4%, 66.6%, and 85.2%, respectively. **Conclusion.** The MRI studies permitted the acquisition of more detailed information on peripheral lung adenocarcinomas, and high b-value DWI is valuable as

群馬県立がんセンター ¹呼吸器外科, ²放射線診断部, ³呼吸器内科, ⁴病理部; ⁵杏林大学医学部外科学教室.

別刷請求先: 田中良太, 群馬県立がんセンター呼吸器外科,
〒373-8550 群馬県太田市高林西町 617-1 (e-mail: ryota@gunma-cc.jp).

¹Department of Thoracic Surgery, ²Department of Diagnostic Radiology, ³Department of Chemotherapy, ⁴Department of Pathol-

ogy, Gunma Prefectural Cancer Center, Japan; ⁵Department of Surgery, Kyorin University School of Medicine, Japan.

Reprints: Ryota Tanaka, Department of Thoracic Surgery, Gunma Prefectural Cancer Center, 617-1 Takabayashi-nishi-machi, Ohta-shi, Gunma 373-8550, Japan (e-mail: ryota@gunma-cc.jp).

Received October 11, 2006; accepted November 22, 2006.

© 2007 The Japan Lung Cancer Society

a supporting tool in evaluating the grade of malignancy. (*JJLC*. 2007;47:13-20)

KEY WORDS — STIR, DWI, MRI, Lung cancer, Dynamic study

はじめに

近年、画像診断領域では空間分解能が非常に優れた多列検出型 computed tomography (以下 CT と略す) 装置が登場し、また一般病院でも CT 装置が広く普及し、日常臨床の場で小型肺野病変に多く遭遇する。そして、CT の画像所見で限局性のすりガラス状陰影 (ground-glass opacity: 以下 GGO と略す) として描出される病巣が発見されており、それらの病巣の中には病理学的に Noguchi 分類¹ の Type A、もしくは Type B に代表される極めて予後良好な細気管支肺胞上皮癌が含まれている。しかしながら、CT 装置を用いた画像解析のみでは正診率が低く、例えば経過観察期間や縮小手術の適応などの治療方針を決定するには未だ十分であるとはいえない。現在、当センターでは多診療領域にわたりさらなる画像解析を用いた質的診断の向上を目指して magnetic resonance imaging (以下 MRI と略す) を利用している。以前、我々は本学会雑誌の第 46 巻第 3 号に肺野末梢型病変に対する良悪の鑑別に MRI による画像解析が診断に有用であることを報告した。² その結果を踏まえ、今回、我々は末梢型の原発性肺癌を対象として、MRI の画像解析と切除標本の病理学的な所見とを対比しその有用性を検討した。

対象と方法

2005 年 5 月から 2006 年 5 月までに当センター呼吸器外科において手術を施行した原発性肺癌 52 症例のうち、肺野末梢型病変で術前に MRI を施行した 45 例を対象とした。組織型の内訳は腺癌 35 例、扁平上皮癌 7 例、混合型大細胞神経内分泌癌 1 例、小細胞癌 1 例、多形癌 1 例であり、対象症例の患者背景は Table 1 に示した(なお、

Table 1. Patient Characteristics

Characteristics	Number of patients
Total	45
Gender (male/female)	19/26
Age (median, range)	68 (49-80)
Smoker/Nonsmoker	24/21
Side (left/right)	23/22
Tumor size (median, range, mm)	25 (8-130)
Pathology (adenocarcinoma/others)	35/10

腺癌以外の 10 例は非腺癌として一群にまとめた)。また、すべての対象症例に対して多列検出型 (16 列) CT 装置による画像解析を施行しており、腺癌 35 例中 8 例が充実性陰影 (いわゆる solid)、15 例が一部に GGO を伴う充実性陰影 (いわゆる mixed GGO)、そして 4 例が GGO のみを呈する陰影 (いわゆる pure GGO) で、非腺癌 10 例全例が充実性陰影であった。使用した MRI 装置は total imaging matrix (TIM) を搭載した SIEMENS 社製 MAGNETOM Avanto 1.5T である。撮影シーケンスは short TI inversion recovery (以下 STIR と略す) 法 (4500/170/45)、chemical shift selective (CHESS) 法を併用した呼吸同期下高 b 値拡散強調画像 (2900-3900/63, b=1000)、及びダイナミックスタディー (3/1.1/15°) である。拡散強調画像 (diffusion weighted imaging: 以下 DWI と略す) の詳細な撮影条件は Table 2 に示した。造影 MRI によるダイナミックスタディーは 3D VIBE (volumetric interpolated breath-hold examination) 法により施行した。STIR、及び DWI は 4 段階にスコア化して視覚的に評価した。スコアはいずれも以下のとおりで、スコア 1 が描出されない、スコア 2 がわずかに描出される、スコア 3 が中程度に描出される、スコア 4 が極めて良好に描出されるとした (Figure 1, 2)。なお、STIR はスコア 2 を骨格筋の信号強度と同レベルとし、DWI はスコア 4 を脊髄の信号強度と同レベルと定義した。DWI の異常信号部位の位置情報は、コントラストをカラー表示した画像と同時に撮影した脂肪抑制 T1 強調画像をフュージョンさせることから得られた (Figure 3)。ダイナミックスタ

Table 2. Imaging Parameters of DWI

Type of scan	Non-breath-hold 8 mm
Fat suppression	CHESS
TR (msec)	2900-3900
TE (msec)	60-70
FOV (mm)	450
Matrix	128 × 128 (256 × 256 (I))
b factor	1000
Number of slice	40
Slice thickness (mm)	8
Slice gap (mm)	0
NEX (times)	6

CHESS: Chemical shift selective, DWI: Diffusion weighted imaging, I: Interpolation, NEX: Number of excitations.

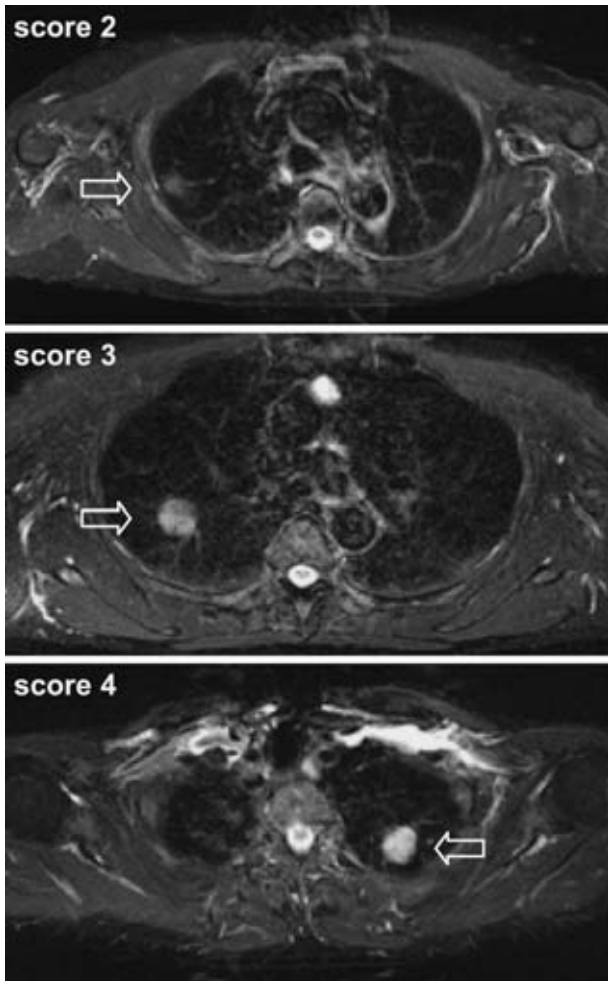


Figure 1. STIR images demonstrate examples of each score on our criteria. Score 2: weak signal intensity, score 3: moderate signal intensity, score 4: strong signal intensity.

ディーの評価検討項目は造影パターンと time-intensity curve である。造影パターンは病巣が造影される際の形態学的な特徴により以下のとおりに、造影されない (not visible)、不均一に造影される (heterogeneous)、均一に造影される (homogeneous)、そして比較的に辺縁に強く造影される (peripheral ring) と定義した (Figure 4)。time-intensity curve は病巣が造影される強度と造影される時間 (30 秒, 90 秒, 180 秒) により以下のとおりに、造影されない (not visible)、わずかに造影され増強しないタイプ (平坦型, flat type)、徐々に造影され緩やかに増強するタイプ (漸増型, gradual type)、急峻に造影されるタイプ (急峻型, steep type) と定義した (Figure 5)。なお対象症例の中で体内金属やアレルギーなどの既往がある場合や安静の保持が不可能な場合はダイナミックスタディーを中止し、得られた画像のうち最終的に評価が可能な病変のみを対象とした。最終判定の方法は放

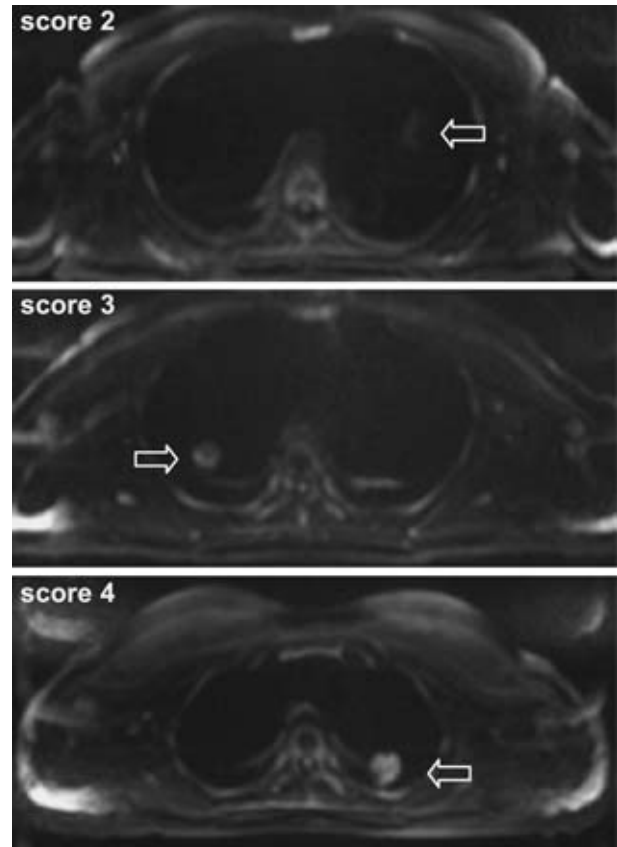


Figure 2. DWI images demonstrate examples of each score on our criteria. Score 2: weak signal intensity, score 3: moderate signal intensity, score 4: strong signal intensity.

射線科診断医師 2 名による合議制を採用した。組織型間には腺癌 35 例と非腺癌 10 例とを比較し、さらに 3 cm 以下の腺癌 27 例を対象として仮に生物学的な悪性度の違いから Noguchi 分類の Type A と Type B を非浸潤癌として一群 (Table では BAC と略す) に、Type C を初期浸潤癌 (Table では Advanced BAC と略す)、Type D と Type E と Type F を一群にまとめて浸潤癌 (Table では Non-BAC と略す) と定義して比較し検討した。2 群間の比較における統計学的手法は χ^2 検定を用いて $p < 0.05$ をもって有意差ありとした。

結 果

腺癌と非腺癌における各シーケンス別の画像解析の比較を Table 3 に示した。DWI では腺癌が比較的到低いスコアであったが、両群間に有意差を認めなかった (Table 3-II)。他のシーケンスでも両群間に有意差を認めなかった。これらシーケンスを利用した肺癌の組織型の鑑別は困難であると考えられる。3 cm 以下の腺癌 27 例における組織亜型間ごとの各シーケンス別の画像解析の比較を

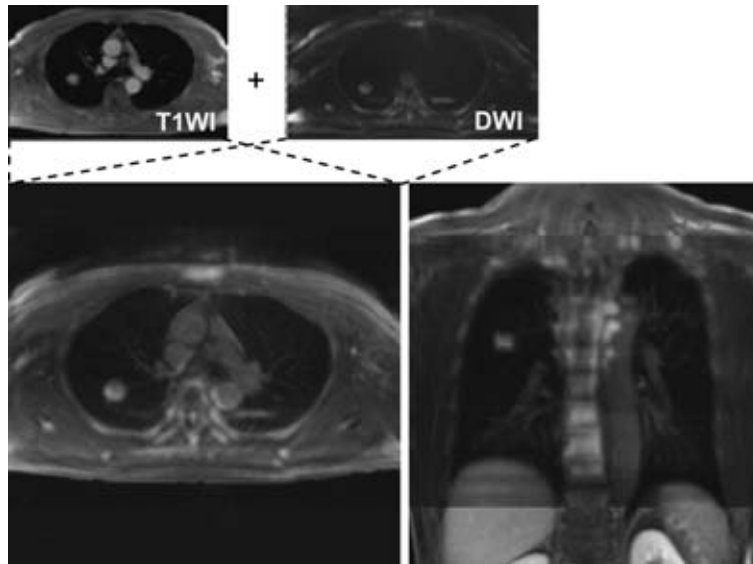


Figure 3. Fusion images are made by sources of T1-weighted imaging and DWI.

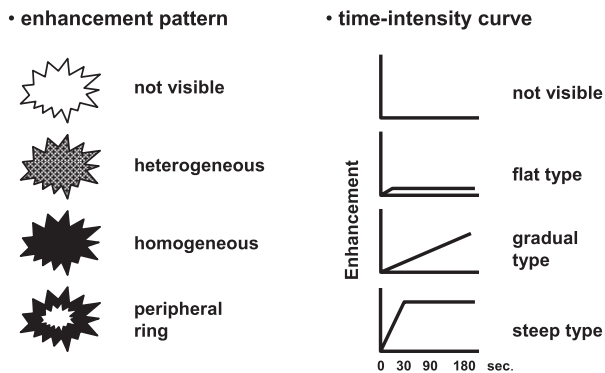


Figure 4. Dynamic MR images for patients were classified according to the criteria of pattern and time-intensity curve.

Table 4 に示した. STIR では対象症例のすべてがスコア 2 以上で描出され, 非検出であった症例を認めなかった (Table 4-I). 初期浸潤癌, 及び浸潤癌では非浸潤癌と比較してより高いスコアで, 非浸潤癌と初期浸潤癌, 及び浸潤癌との間で有意差を認めた. DWI では中等度以上の信号 (スコア 3 以上) が非浸潤癌で 9 例中 3 例 (33.3%), 初期浸潤癌で 12 例中 10 例 (83.3%), 浸潤癌で 6 例中 5 例 (83.3%) であり, 非浸潤癌と初期浸潤癌, 及び浸潤癌との間で有意差を認めた (Table 4-II). ダイナミックスタディーにおける造影パターンの解析では非浸潤癌と初期浸潤癌が均一に造影される (homogeneous) パターンを比較的に多くみたが, 浸潤癌では比較的に病巣辺縁部に強く造影される (peripheral ring) パターンを多く認めた

(Table 4-III). しかしながら各群間の比較では有意差を認めなかった. ダイナミックスタディーにおける time-intensity curve の解析では急峻な立ち上がりを示した病変 (急峻型, steep type) が非浸潤癌で 8 例中 3 例 (37.5%), 初期浸潤癌で 9 例中 9 例 (100%), 浸潤癌で 5 例中 4 例 (80%) であり, 非浸潤癌と初期浸潤癌との間で有意差を認めた (Table 4-IV). 初期浸潤癌, 及び浸潤癌を病理学的な浸潤癌と定義し, 仮に DWI がスコア 4, もしくはダイナミックスタディーの time-intensity curve が急峻型 (steep type) を示す症例を浸潤陽性と判定すると真の陽性 (true positive) が 17 例, 偽陽性 (false positive) が 3 例, 真の陰性 (true negative) が 6 例, 偽陰性 (false negative) が 1 例であった. 診断率は sensitivity が 94.4%, specificity が 66.6%, accuracy が 85.2% であった. 偽陽性の 3 例すべてが組織学的に Noguchi 分類の Type B の腫瘍で, 他の Type B の腫瘍と比較して腫瘍間質へのリンパ球浸潤や肺胞虚脱, 及び肺胞隔壁の線維性肥厚が目立っていた.

考 察

近年, 胸部の画像診断領域では multidetector CT (以下 MDCT と略す) の登場により極めて微小な肺野病変の検出や高解像度の放射線学的な構造解析が可能となった. そして CT や MRI などの画像解析による形態学的な診断に加え, positron emission tomography (以下 PET と略す) などの臨床応用によりさらなる病変の質的診断が求められている. 以前, 我々は本学会雑誌の第 46 巻第 3 号に肺野末梢病変における MRI 診断の有用性について

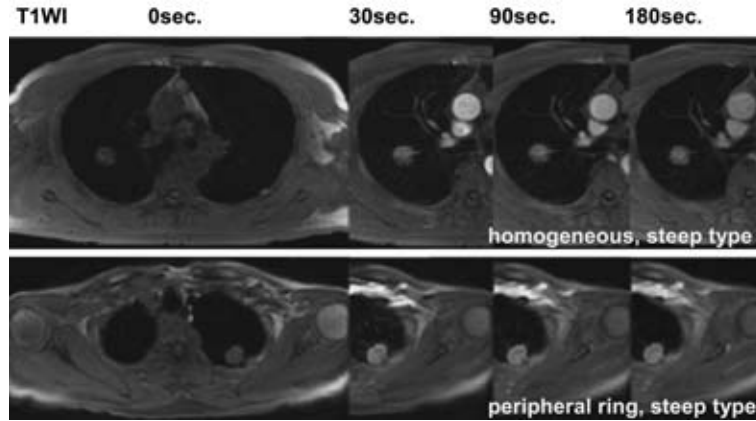


Figure 5. Dynamic MR imaging demonstrates enhancement effects of tumors at each time.

Table 3. Comparison of Adenocarcinoma and the Others About Each Sequence in MRI

I. Results of STIR Score to Diagnosis					
Group	Score				p value
	1	2	3	4	
Adenocarcinoma	0	3	15	16	p=0.9723
Other	0	1	4	5	

II. Results of DWI Score to Diagnosis					
Group	Score				p value
	1	2	3	4	
Adenocarcinoma	5	4	10	16	p=0.0705
Other	0	1	0	9	

III. Results of Enhancement Pattern to Diagnosis					
Group	Enhancement pattern				p value
	Not visible	Heterogeneous	Homogeneous	Peripheral ring	
Adenocarcinoma	1	5	18	10	p=0.1606
Other	1	0	3	6	

IV. Results of Time-intensity Curve to Diagnosis					
Group	Type				p value
	Not visible	Flat	Gradual	Steep	
Adenocarcinoma	1	4	2	22	p=0.5496
Other	1	0	1	8	

STIR: Short TI inversion recovery, Other: A group of the other histologies, DWI: Diffusion weighted imaging.

て報告した。² その中で DWI スコアが3以上、もしくはダイナミックスタディーの time-intensity curve が急峻型 (steep type) を示す症例を悪性 (陽性) と判定すると、診断率は sensitivity が 86.5%, specificity が 66.7%, accuracy が 83.7% であり、偽陰性 5 例中 4 例が Noguchi 分類の Type A または B に相当する細気管支肺胞上皮

癌であった。そして MRI が末梢型肺野病変に対する良悪の鑑別に有用で、とりわけ高 b 値拡散強調画像は Noguchi 分類の Type A または B のような悪性度の低い癌を選別するのに有用であると報告した。そもそも拡散強調画像は水分子のブラウン運動を反映していると考えられ、細胞内外での水分子の拡散の程度を画像化した

Table 4. Histological Subtypes of Adenocarcinoma and Each Sequence in MRI

I. Results of STIR Score to Diagnosis					
Group	Score				p value
	1	2	3	4	BAC vs. Adv.
BAC	0	3	5	0	p=0.0133
Advanced BAC	0	0	6	6	
Non-BAC	0	0	2	4	
II. Results of DWI Score to Diagnosis					
Group	Score				p value
	1	2	3	4	BAC vs. Adv.
BAC	5	1	3	0	p=0.014
Advanced BAC	0	2	5	5	
Non-BAC	0	1	1	4	
III. Results of Enhancement Pattern to Diagnosis					
Group	Enhancement pattern				p value
	Not visible	Heterogeneous	Homogeneous	Peripheral ring	BAC vs. Adv.
BAC	1	2	5	0	p=0.4158
Advanced BAC	0	3	7	2	
Non-BAC	0	0	2	4	
IV. Results of Time-intensity Curve to Diagnosis					
Group	Type				p value
	Not visible	Flat	Gradual	Steep	BAC vs. Adv.
BAC	1	3	1	3	p=0.0467
Advanced BAC	0	0	0	9	
Non-BAC	0	0	1	4	

STIR: Short TI inversion recovery, BAC: Bronchioloalveolar carcinoma (Type A and type B), Adv.: Advanced BAC (Type C), Non-BAC (Type D, type E and type F), DWI: Diffusion weighted imaging.

ものである。拡散強調画像で異常信号を呈するのは拡散能が低下している場合で、例えば細胞性浮腫、粘稠な液体、出血、腫瘍などが原因として挙げられる。また、どの程度に拡散が強調されているかを示す値がb値(b factor)といい、b値を高く設定することにより悪性病変を高感度に検出できると考えられている。また今回、我々はCT画像上充実性陰影を主体とした病変とMRI画像所見とを対比することで、高b値拡散強調画像の信号強度の差が病理学的(質的)情報を反映している可能性を示した(Figure 6)。2004年Takaharaら³は拡散強調背景信号抑制法(diffusion weighted whole body imaging with background body signal suppression: DWIBS)が全身MRIにおいて悪性病変の検出法として有用であると報告した。当センターでは2005年2月より全身撮影が可能なSIEMENS社製MAGNETOME Avanto 1.5Tが稼働しており、より積極的に躯幹部においても拡散強調画像を撮影し画像診断に役立っている。肺野末梢型病変

に対するMRI診断の有用性はダイナミックスタディーを中心としていくつか報告されている。^{4,8} 2004年Ohnoら⁶はMRIのダイナミックスタディーによる画像解析が肺野末梢型の小型肺腺癌における組織亜型(Noguchi分類)の鑑別に有用であると報告した。今回、我々はより簡便な判定基準を用いて拡散強調画像、STIR画像、及びダイナミックスタディーの画像解析により肺野末梢型肺腺癌の悪性度(浸潤度)を比較的に良好な精度をもって見極めることが可能であることを示した。

過去に肺野末梢型肺腺癌を対象とした画像解析はCTを中心として多くの報告をみる。主にGGOの面積比率による解析で、GGOの面積比率が比較的に高い症例では病理学的な浸潤傾向が乏しく、予後が良好であると報告されている。⁹⁻¹² しかしながら、CT画像上充実性陰影を主体とした病変の中にも病理学的な浸潤傾向が乏しい、Noguchi分類のType AやType Bに相当する細気管支肺胞上皮癌が存在するとの報告もある。¹³ 例えば、代表

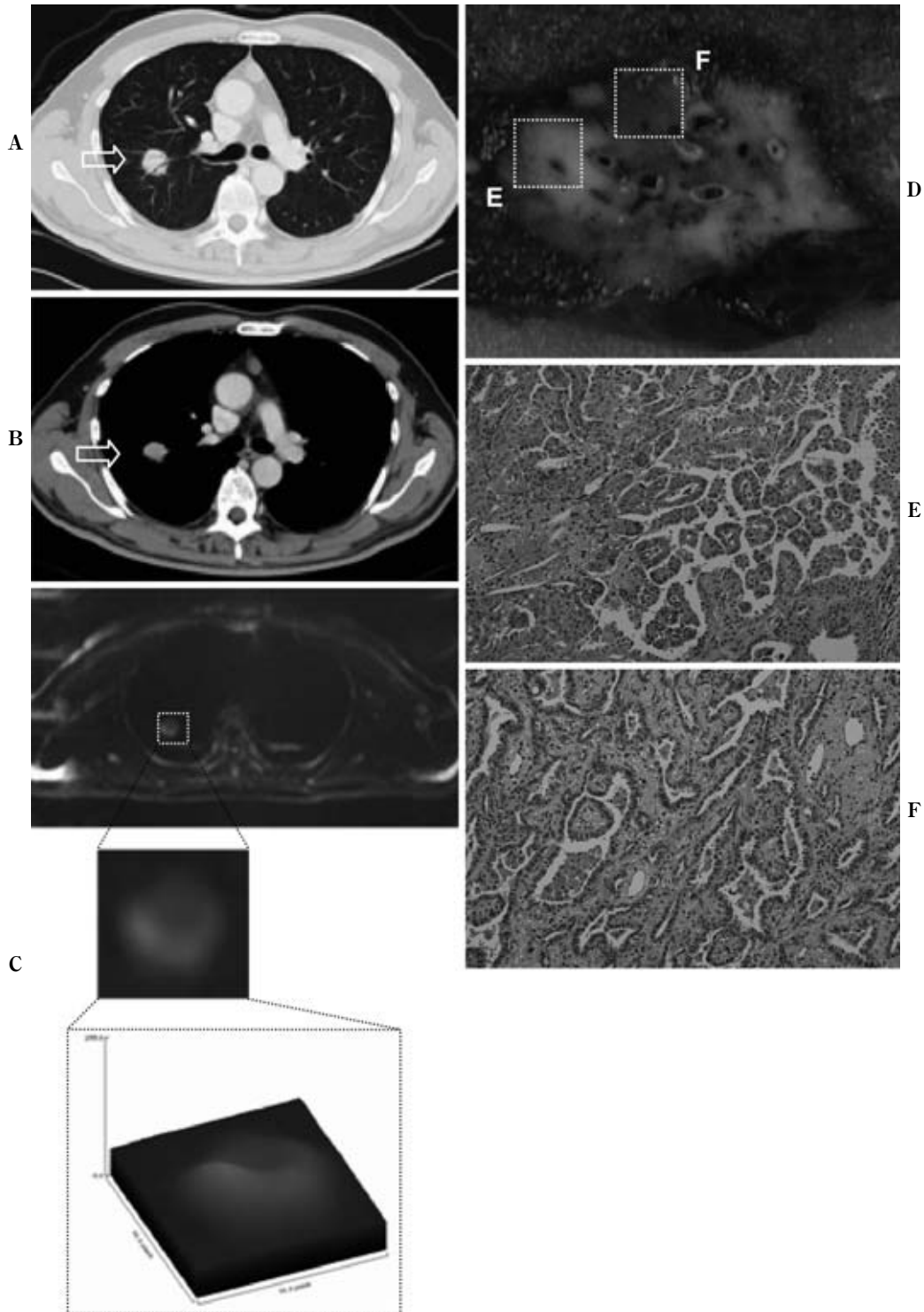


Figure 6. A 58-year-old man with advanced BAC (Type C on Noguchi's classification) in the right upper lobe. (A) Thin-section CT demonstrates a solitary nodule with air bronchogram (arrow). (B) Enhanced CT demonstrates the same lesion with solid pattern (arrow). (C) DWI demonstrates a high-intensity nodule, score 3 according to our criteria with a heterogeneous pattern (enclosure). (D) Macroscopic findings of the lesion also show heterogeneous patterns resembling the DWI findings. (E) The tumor cells of alveolar type II epithelial cell type show bronchioloalveolar growth (lepidic growth) with micropapillary patterns and floating nests in microscopic appearance (HE stain, $\times 200$). (F) The Clara cell type tumor cells show bronchioloalveolar growth (lepidic growth) replacing the alveolar lining (HE stain, $\times 100$).

的な例として粘液産生を伴う低悪性度の goblet cell 型の腺癌はときに CT 画像上充実性陰影を呈することが知られている。しかしながら、MRI の画像解析では DWI が低信号でダイナミックが比較的造影効果の乏しい腫瘍として描出され、MRI 画像がより質的な情報を反映しているものと思われる。² ここ最近になり GGO の面積比率をもとに積極的な縮小手術に取り組む施設も報告されている。^{14,15} 今後、縮小手術の適応を拡大するためには患者に不利益を与えない、より診断精度の高い画像解析が要求されるものと思われる。CT による画像解析が難しいとされる充実性陰影に対しても、MRI は画像形態学的な診断を補完するような病変の質的な情報を与えるモダリティとして有用であると考えている。そして近い将来、MRI 診断は日常臨床の場において肺野末梢型病変の良悪の鑑別や経過観察期間、また縮小手術の適応などの治療方針の決定に関わる付加的な情報を提供するものと思われる。

結 語

末梢型肺腺癌に対する MRI 画像は病変の質的診断に有用であり、とりわけ高 b 値拡散強調画像は病変の悪性度（浸潤度）を見極めるのに有用であると思われる。今後、我々はさらに肺野末梢型の小型肺腺癌を対象として HRCT（high resolution CT）による画像形態学との比較を中心に検討したいと考えている。

REFERENCES

1. Noguchi M, Morikawa A, Kawasaki M, et al. Small adenocarcinoma of the lung. Histologic characteristics and prognosis. *Cancer*. 1995;75:2844-2852.
2. 田中良太, 堀越浩幸, 中里宜正, 他. 肺野末梢型病変に対する MRI 診断の有用性. *肺癌*. 2006;46:199-205.
3. Takahara T, Imai Y, Yamashita T, et al. Diffusion weighted whole body imaging with background body signal suppression (DWIBS): technical improvement using free breathing, STIR and high resolution 3D display. *Radiat Med*. 2004;22:275-282.
4. Ohno Y, Hatabu H, Takenaka D, et al. Solitary pulmonary nodules: potential role of dynamic MR imaging in management initial experience. *Radiology*. 2002;224:503-511.
5. Ohno Y, Sugimura K, Hatabu H. MR imaging of lung cancer. *Eur J Radiol*. 2002;44:172-181.
6. Ohno Y, Hatabu H, Takenaka D, et al. Dynamic MR imaging: value of differentiating subtypes of peripheral small adenocarcinoma of the lung. *Eur J Radiol*. 2004;52:144-150.
7. Schaefer JF, Vollmar J, Schick F, et al. Solitary pulmonary nodules: dynamic contrast-enhanced MR imaging--perfusion differences in malignant and benign lesions. *Radiology*. 2004;232:544-553.
8. Tozaki M, Ichiba N, Fukuda K. Dynamic magnetic resonance imaging of solitary pulmonary nodules: utility of kinetic patterns in differential diagnosis. *J Comput Assist Tomogr*. 2005;29:13-19.
9. 山田耕三. 径 20 mm 以下の肺野型肺癌の CT 診断—画像所見と病理所見および予後との比較—. *肺癌*. 2006;46:7-14.
10. Takashima S, Maruyama Y, Hasegawa M, et al. Prognostic significance of high-resolution CT findings in small peripheral adenocarcinoma of the lung: a retrospective study on 64 patients. *Lung Cancer*. 2002;36:289-295.
11. Matsuguma H, Yokoi K, Anraku M, et al. Proportion of ground-glass opacity on high-resolution computed tomography in clinical T1 N0 M0 adenocarcinoma of the lung: A predictor of lymph node metastasis. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2002;124:278-284.
12. Matsuguma H, Nakahara R, Anraku M, et al. Objective definition and measurement method of ground-glass opacity for planning limited resection in patients with clinical stage IA adenocarcinoma of the lung. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2004;25:1102-1106.
13. 中島義明, 山田 健, 棚橋雅幸, 他. 末梢小型肺腺癌の GGO 面積比率と野口分類—縮小手術に対する 1 考案—. *日呼外会誌*. 2006;20:6-11.
14. Nakata M, Sawada S, Saeki H, et al. Prospective study of thoracoscopic limited resection for ground-glass opacity selected by computed tomography. *Ann Thorac Surg*. 2003;75:1601-1606.
15. 土田正則, 青木 正, 橋本毅久, 他. 画像上すりガラス状陰影を呈した末梢型小型肺癌に対する縮小手術. *胸部外科*. 2004;57:38-43.