

低線量 CT 検診で発見された肺結節に対する診断と 経過観察の問題点

芦澤和人¹

要旨—— 肺癌検診への CT の導入が世界的に広まり、高い肺癌発見率であることが明らかとなってきた。一方で、非常に高い有所見率、かつ高い偽陽性率が問題となっている。受診者の 30~70% に少なくとも 1 個の結節性病変が初回の検診 CT で認められる。しかし、指摘された病変の約 2~3% 前後が肺癌であるに過ぎない。また、CT 検診による肺癌の死亡率減少効果は、未だ証明されていない。このような状況で、低線量 CT 検診で発見される小病変の診断と経過観察基準の制定は非常に重要である。孤立肺結節の取り扱いのガイドラインは、費用—利益効果を十分に考慮したものでなければならない。我が国では、日本 CT 検診学会より「Single slice helical CT による肺癌 CT 検診の判定基準と経過観察ガイドライン」の案が 2005 年 1 月に出された。本稿では、この案をもとに低線量 CT 検診における診断と経過観察の現状と問題点について述べる。(肺癌. 2007;47:769-776)

索引用語—— 低線量 CT, 肺癌検診, ガイドライン, 経過観察

Problem of Diagnosis and Follow-up for Pulmonary Nodules Detected on Low-dose CT Screening

Kazuto Ashizawa¹

ABSTRACT—— Low-dose CT screening for lung cancer has become widespread, and while it is evident that it is sensitive for lung cancer detection, the very high false-positive rate has been problematic. In reported studies, 30-70% of subjects have at least one lung nodule on initial CT scans. However, only 2-3% of the detected nodules are malignant. Moreover, since CT screening has not yet been proved to help reduce mortality from lung cancer, guidelines for the diagnosis and follow-up of lung nodules detected on screening CT are very important. The cost-benefit effect must be considered in making these guidelines. In our country, the guidelines for the diagnosis and follow-up on single helical screening CT was developed by the Japanese Society of CT Screening in 2005. In this paper, we discuss about the problem of diagnosis and follow-up for lung nodules detected on low-dose CT screening based on these guidelines. (JLCC. 2007;47:769-776)

KEY WORDS—— Low-dose CT, Lung cancer screening, Guidelines, Follow-up

はじめに

肺癌検診への CT の導入が検診施設を中心に始まり、
現行検診より高い肺癌発見率であることが明らかとなっ

てきた。胸部単純写真では指摘できない、或いは指摘困難な肺癌が多くみつかるようになった一方で、非常に高い有所見率、かつ高い偽陽性率が問題となっている。CT の使用機種やスライス厚、受診者の母集団(年齢や喫

¹長崎大学医学部・歯学部附属病院がん診療センター。
別刷請求先：芦澤和人，長崎大学医学部・歯学部附属病院がん診療センター，〒852-8501 長崎市坂本 1-7-1 (e-mail: ashi@nagasaki-u.ac.jp)。

¹Clinical Oncology Center, Nagasaki University Hospital, Japan.

Reprints: Kazuto Ashizawa, Clinical Oncology Center, Nagasaki University Hospital, 1-7-1 Sakamoto, Nagasaki 852-8501, Japan (e-mail: ashi@nagasaki-u.ac.jp).

© 2007 The Japan Lung Cancer Society

結節判定基準案

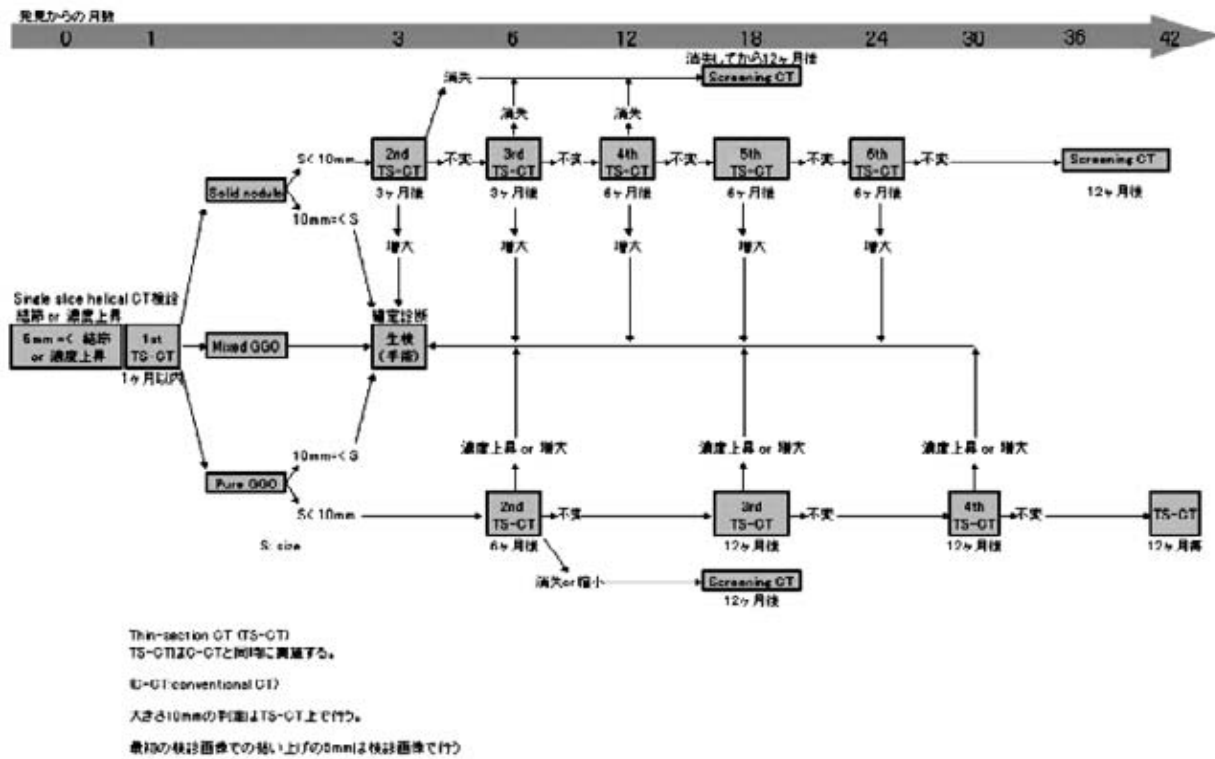


Figure 1. Guidelines for judgment and follow-up for pulmonary nodules detected by low-dose CT screening. (Reprinted with permission from the Japanese Society of CT Screening)

煙など)にもよるが、受診者の30~70%に少なくとも1個の結節性病変が初回の検診CTで認められる。¹⁻³しかし、指摘された病変の約2~3%前後が肺癌であるに過ぎない。^{1,3}

このような状況で、低線量CT検診で発見される小病変の診断と経過観察基準の制定は非常に重要である。2003年にAmerican College of Chest Physiciansから出された孤立肺結節の取り扱いのガイドラインでは、3ヶ月、6ヶ月、12ヶ月、24ヶ月後に経過観察CTを施行することを推奨しているが、結節のサイズなどに関しては言及されていない。⁴我が国では、日本CT検診学会の肺癌診断基準部会より「Single slice helical CTによる肺癌CT検診の判定基準と経過観察ガイドライン」の案(第1版)が2005年1月に出された(Figure 1)。本稿では、この案をもとに低線量CT検診における診断と経過観察の現状と問題点について述べる。

肺癌CT検診の判定基準と経過観察ガイドライン (Figure 1)

結節の診断と経過観察基準に関わる因子としては、結節と受診者に大別される。結節に関する因子には、サイ

ズ・内部性状・増大速度が、受診者側の因子としては、年齢・性別・喫煙の有無・基礎疾患が挙げられる。本ガイドラインは、結節のサイズ・内部性状・増大速度を考慮して作成されている。

低線量 single slice helical CTを用いた肺癌検診症例を対象としたガイドラインであり、画像再構成厚は10mmである。経過観察は最長3年半に及ぶものだが、基本的には以下の3つのステップより構成されていると考えられる。

- ステップ1: 検診画像における結節の拾い上げ
 - ステップ2: TSCT (thin-section CT) 画像による結節の取り扱い
 - ステップ3: 結節の経過観察
- 以下、各ステップにおける現状と問題点について言及する。

ステップ1: 検診画像における結節の拾い上げ

明らかな石灰化病変は良性と判断し除外される。拾い上げの対象となるのは非石灰化病変であり、基本的に病変の大きさや性状に基づいて分類がなされる。検診画像で径5mm未満の病変は1年後の検診CT受診が勧めら

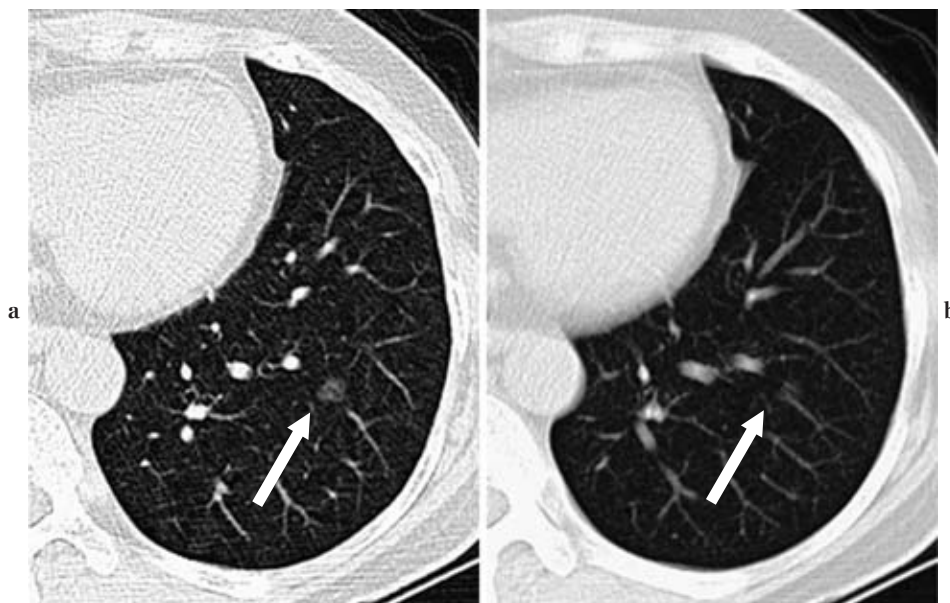


Figure 2. Focal pure GGO suspected AAH. (a) Screening CT image with 2.5 mm collimation reconstruction clearly shows a focal pure GGO (arrow). (b) This lesion may be easily overlooked on screening CT image with 10 mm-collimation (arrow). GGO: ground-glass opacity, AAH: atypical adenomatous hyperplasia.

れ、径5 mm以上の病変（結節や濃度上昇）に対してTSCTが施行される。

Henschkeらは、CT検診で指摘された2897例の結節を12ヶ月後まで経過観察し、径4 mmまでの結節は12ヶ月後に診断の遅れはなかったが、径5～9 mmでは6%の症例で4～8ヶ月後に増大しいずれも悪性であったと報告している。⁵ この結果は、結節の拾い上げにおけるサイズの閾値を5 mmとするこのガイドラインの妥当性を示すものである。Mayo Clinic CT Screening Trialでは、結節のサイズと悪性の割合を検討しているが、径～3 mmで0.2%、径4～7 mmで0.9%、径8～20 mmで18%、径21 mm～で50%であった。⁶ 従って、径8 mm以上で急に悪性の割合が上昇することより径8 mmに閾値を設定することも考えられる。しかし、径4～7 mmでも0.9%が悪性病変であり無視はできない点や、前述したHenschkeらのデータからは、径5 mm以上の結節を拾い上げるのは妥当なものと考えられる。

問題点は、画像再構成10 mm厚の画像による部分容積現象の影響である。真の径5 mm以上の病変が拾い上げられないという過小評価や、限局性すりガラス影（ground-glass opacity：GGO）などの淡い病変の見落としなどがある（Figure 2）。また、非石灰化病変として拾い上げながら、TSCTで石灰化の存在が確認されることもある。これらの問題点は、マルチスライスCTが検診に普及してきており、薄い再構成厚の画像の利用で解決さ

れるものと思われる。

ステップ2：TSCT画像による結節の取り扱い

ステップ1で拾い上げられた径5 mm以上の病変は、TSCT上のGGOの有無により、pure GGO（均一なすりガラス影）、mixed GGO（一部充実部分を含むすりガラス影）、solid nodule（充実部分のみですりガラス影を含まない）に分類される。これに結節のサイズが加味されて方針が決定される。mixed GGOは悪性腫瘍、特に肺腺癌の可能性が高いため、^{1,7,8} 大きさによらず、原則的に確定診断（生検ないし手術施行）が施行される。一方、pure GGOとsolid noduleは、径10 mm以上の病変は確定診断が選択され、径10 mm未満の病変は、精検間隔は異なるが原則的に経過観察が行われる方針となっている。

mixed GGOに関しては、すぐに確定診断を行わず経過観察の選択を残しておくことが望まれる。これは、mixed GGOが腫瘍性病変であれば悪性の可能性が高いが、しばしば限局性肺炎の吸収過程でもみられるからである（Figure 3）。従って、TSCTでmixed GGOに分類される病変のなかで、炎症性病変が疑われる（周囲のすりガラス影の境界が不明瞭な場合など）症例では、経過観察CTを数ヶ月以内に施行することを推奨したい。また、径10 mm未満のmixed GGOを確定診断すべきかは議論のあるところであるが、十分な症例の蓄積はないものの経過観察の選択の余地はあると思われる（Figure 4）。

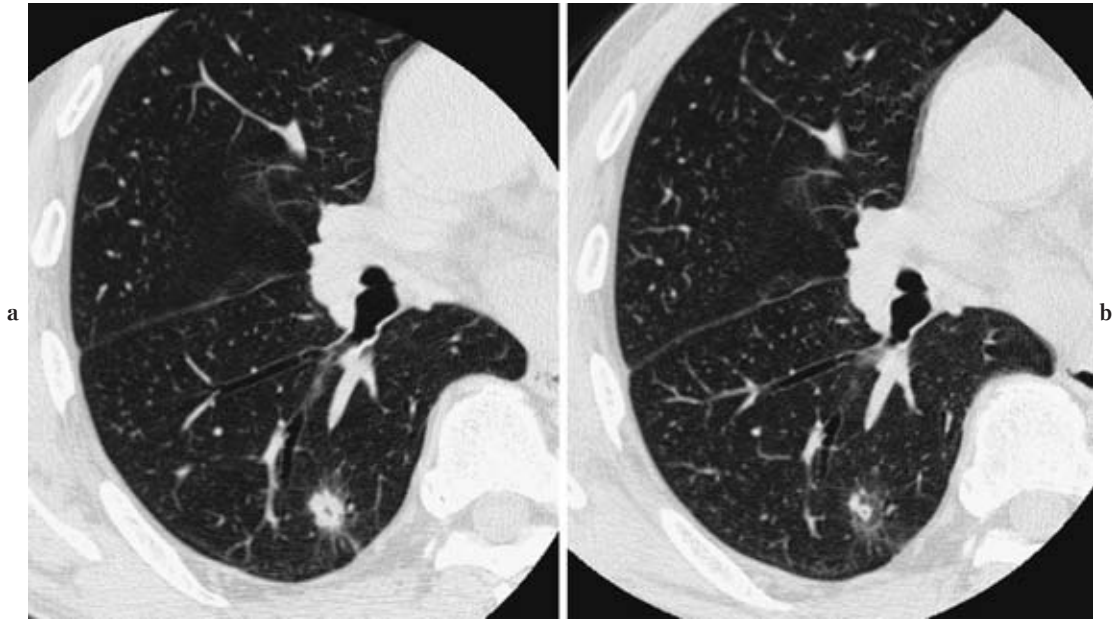


Figure 3. Focal pneumonia. (a) CT image shows a solid nodule with pleural indentation in right S⁶. (b) The nodule changed to mixed GGO on CT image 1 month after.

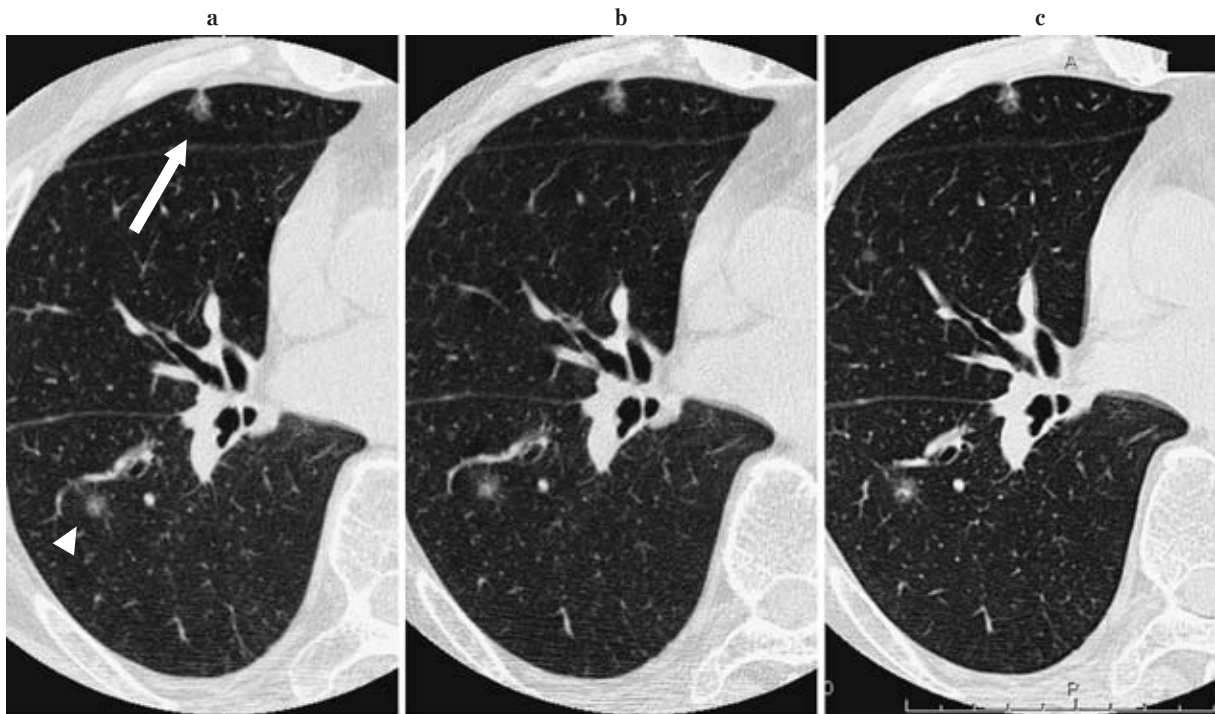


Figure 4. Focal mixed GGOs suspected lung adenocarcinoma. (a) CT image shows two mixed GGOs with less than 10 mm in diameter in right S³ (arrow) and S⁶ (arrowhead). These two lesions did not change in size and internal characteristics on CT images 5 months after (b) and 18 months after (c). GGOs: ground-glass opacities.

径 10 mm 未満の pure GGO に対する経過観察の方針には異論はないと思われるが、径 10 mm 以上の病変に直ちに確定診断が必要かどうかは検討すべき課題である。

まず、pure GGO 病変にも限局性肺炎などの炎症性病変が含まれており、一度は経過観察 CT が望まれる。また、径 10 mm 以上の pure GGO でありながら手術適応など

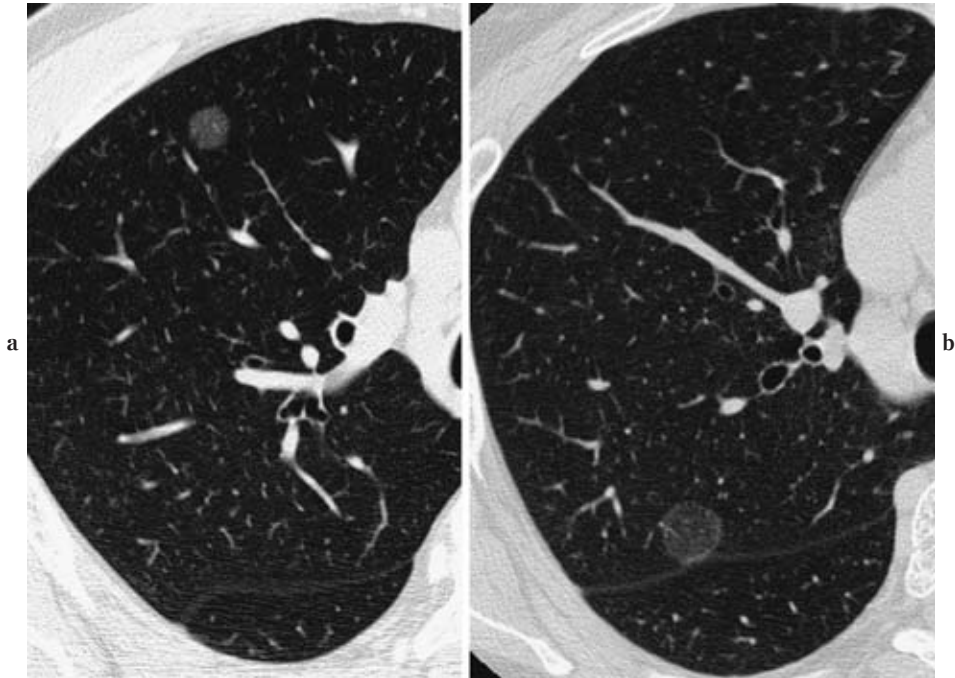


Figure 5. (a) CT shows a pure GGO 8 mm in diameter pathologically proven AAH. (b) CT shows a pure GGO 13 mm in diameter pathologically proven type A BAC. BAC: bronchiolo-alveolar carcinoma.

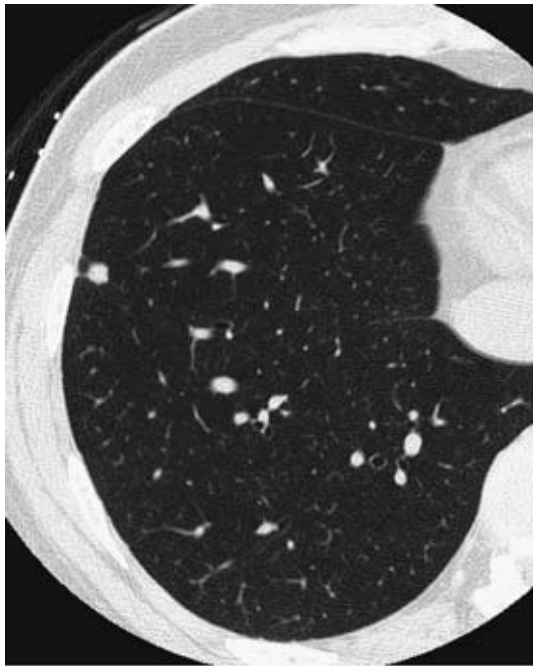


Figure 6. Solid nodule pathologically proven intrapulmonary lymph node. CT shows a subpleural polygonal shaped nodule with linear opacity between the nodule and the pleural surface.

の問題で経過観察が選択され、増大傾向がなく不変の症例を経験している施設も認められる。^{9,10} このガイドラインでも言及されているが、十分なエビデンスはないものの、少なくとも径10~14 mmのpure GGOは、大きさの増大や濃度上昇の有無を確認するために経過観察を行う選択の余地はあると考えられる (Figure 5)。

solid noduleも、径10 mm未満の病変だけでなく径10 mm以上の病変も一度は経過観察CTが望まれる。やはり限局性肺炎などの炎症性病変が含まれているからで、肺癌疑いで紹介され術前施行のCTで病変が縮小ないし消失している症例が時に経験される (Figure 3)。また、solid noduleのなかで肺内リンパ節が強く疑われる症例に関しては、径10 mm以上の病変でも経過観察することが選択可能と考えられる。肺内リンパ節を疑う所見としては、下葉や右中葉の胸膜直下に存在、多角形ないし直線状の辺縁を有する、胸膜に達する線状影(小葉間隔壁)、末梢肺静脈に連続、などが挙げられる (Figure 6)。^{11,12} しかし、solid noduleは悪性腫瘍であれば急速に増大する進行例が多く、肺内リンパ節の診断は慎重でなければならない。

ステップ3：結節の経過観察

径5 mm以上10 mm未満のpure GGOとsolid noduleは、それぞれ6ヶ月後、3ヶ月後に2回目のTSCTが施

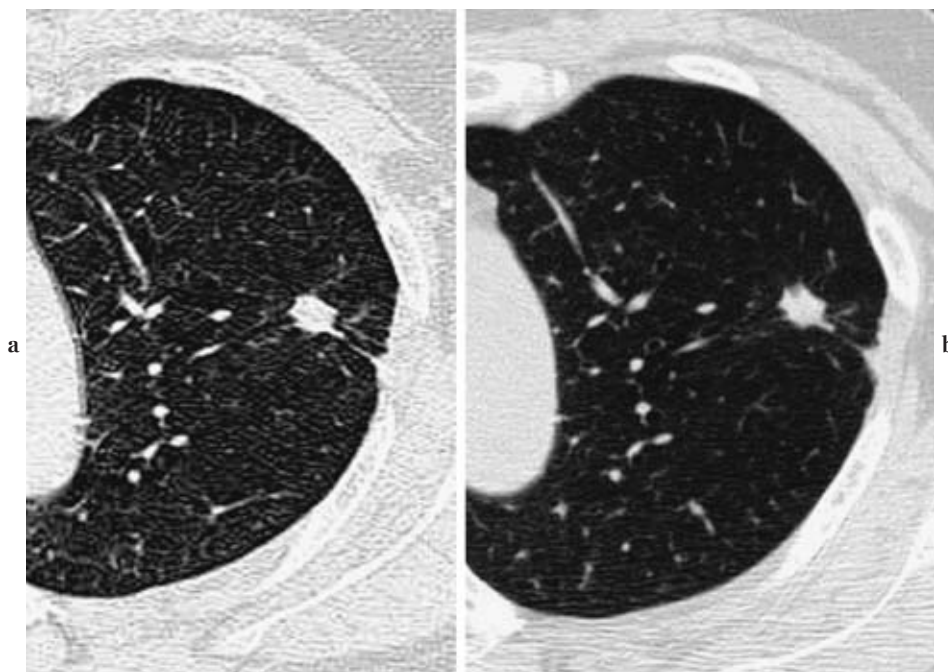


Figure 7. Solid nodule suspected focal fibrosis. (a) CT image shows a polygonal shaped solid nodule with pleural indentation in the left upper lobe. (b) CT image 12 months later shows no significant interval change.

行される。いずれも、1)増大ないし濃度上昇すれば確定診断へ、2)縮小、消失すれば1年後検診CTへ、3)不変の場合は、経過観察が施行される。pure GGOでは、12ヶ月ごとに(18, 30, 42ヶ月後)TSCTが、solid noduleでは、6, 12, 18, 24ヶ月後にTSCTが実施され、24ヶ月後まで不変であれば検診CTへ戻るとされている。

これらの精検間隔やいつ検診CTに戻すかなどに関しては、いくつかの問題点が挙げられる。まず、pure GGOに関しては、増大ないし濃度上昇がみられても経過観察の選択が残されるべきと考えられる。Hasegawaらの肺癌の結節の内部性状と倍加時間の検討では、pure GGOが813日、mixed GGOが457日、solid noduleが149日である。¹³ pure GGOでは2年より長い倍加時間であり、2回目のTSCTで不変であれば、1年ごとにTSCTを撮像しなくても1年後の検診CTに戻しても治療の時期を逸するようなことはないと考えられる。

solid noduleでは、倍加時間が6ヶ月より短いことを考慮すると、6ヶ月後の3回目のTSCTで不変であれば悪性の可能性は低く、その後の経過観察で6ヶ月ごとにTSCTを施行する必要は少なく、1年後の検診CTに戻してもよいと思われる (Figure 7)。

経過観察の基準・方針は、結節のサイズに基づいており、サイズ計測の正確度や再現性が非常に重要である。径4mmの病変が径5mmになると容積は約2倍になる

わけで、特に小さな病変における増大・不変・縮小の判断には、正確な計測が必須である。最近では、コンピュータを用いた結節の容積の自動解析も行われている。

結節の取り扱いにおけるその他の問題点

経過観察のTSCT施行時には、全肺のCTスキャンも施行すべきであり、新たな病変の出現がないかを判断しなければならない。CT検診の経年受診でも同様であり、新たに出てきた結節は、急性炎症性病変か、非常に急速に増大する悪性度の高い病変である可能性が高く、サイズによらず経過観察か精査を行うべきと考えられる。

前述したように、結節の診断と経過観察基準に関わる受診者側の因子としては、年齢・性別・喫煙の有無・基礎疾患が挙げられる。加齢とともに悪性病変の頻度が増加する、男性喫煙者は非喫煙者より肺癌発生率が高い、喫煙者の結節の増大速度が大きい、喫煙者の肺癌死亡率は高い、喫煙の程度と期間が悪性リスクと相関することなどが知られており、受診者側の因子を加味することも重要と考えられる。Fleischner Societyからは、結節のサイズと喫煙やその他のリスクファクターを考慮したガイドラインが2005年に示されている。¹⁴ また、径8mmより大きな結節に関しては、造影CTやPET検査が組み込まれている点は特記すべきであるが、その妥当性に関してはこの後の検討が必要と思われる。

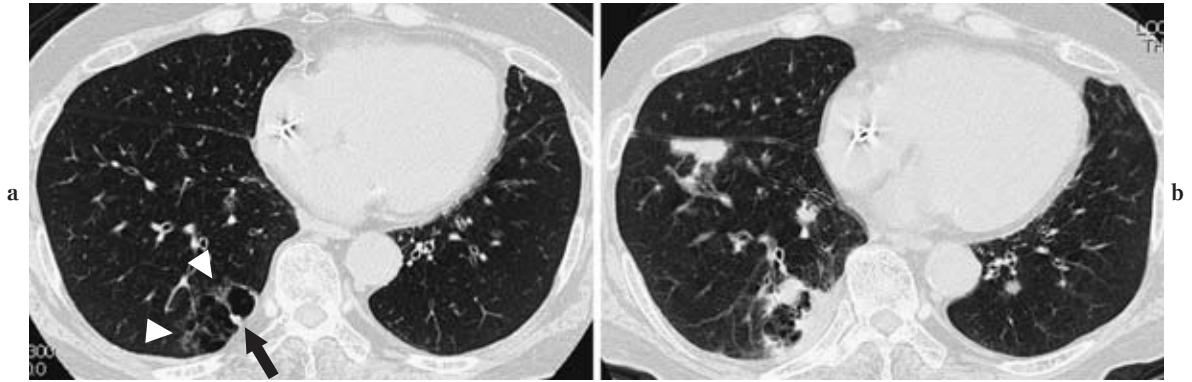
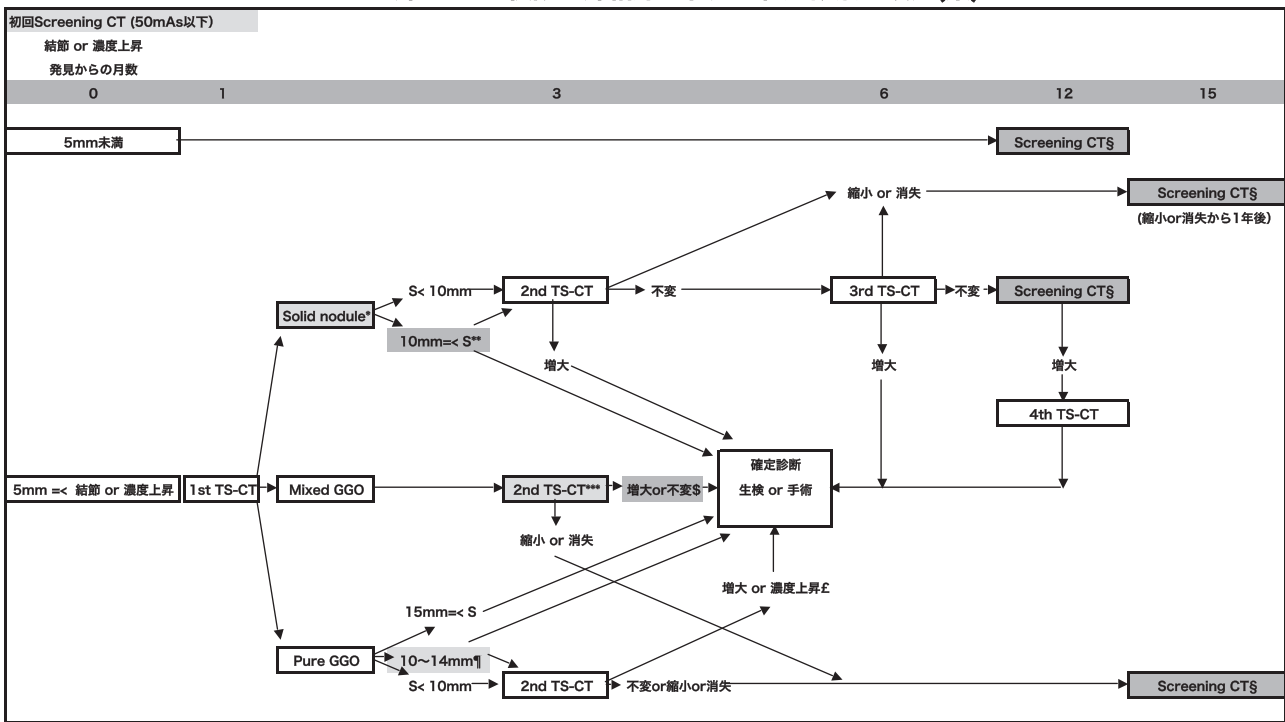


Figure 8. Lung adenocarcinoma. (a) CT image shows a multisepetal bulla with a small nodule (arrow) and surrounding GGO (arrowheads). (b) CT image 12 months later shows progression of the nodule and GGO. Multiple pulmonary lesions indicating intrapulmonary metastasis have newly developed.

肺癌CT検診：肺結節の判定と経過観察の改定(案)



Screening CT : 50mAs以下、helical pitch 2、10mm再構成が原則
 初回CT検診での5mm以上の病変の拾い上げは検診画像で行う。

Thin-section CT (TS-CT)、Conventional CT (C-CT)
 TS-CTはC-CTと同時に実施する。
 大きさ10mmの判定はTS-CT上で行う。

経年CT検診での新病変は5mm未満でも精査(TS-CT)する。

S: size

*肺内リンパ節が強く疑われるなら10mm以上でも2nd TS-CTへ。不変、消失はScreening CT、増大は確定診断へ。

**炎症性病変を除外するなら2nd TS-CTへ。がんを強く疑うなら確定診断へ。

**炎症性病変を除外する。がんを強く疑うならskipの選択もある。

§10mm未満なら経過観察の選択もある。

¶経過観察の余地はあり得るが、現状では十分なエビデンスがないので各施設の方針による。

§原則、経年検診とする。最低、2年目まで継続する。増大や濃度上昇はTS-CTの上、経過観察が確定診断へ。

£経過観察が確定診断へ。各施設の方針による。

Figure 9. Guidelines for judgment and follow-up for pulmonary nodules detected by low-dose CT screening (revision). (Reprinted with permission from the Japanese Society of CT Screening)

背景肺の状態を考慮することも重要と考えられる。特に、肺気腫やブラ、肺線維症の患者では、進行の早い悪性病変の合併が少なくないこと (Figure 8)、結節の形態が周囲の肺で修飾されることがあり、注意が必要である。

マルチスライス CT が検診に普及してきているが、画像再構成厚は 2 mm 程度が最適と考えられる。この検診画像を利用すれば、現在のガイドラインにおけるステップ 1 での径 5 mm 以上の結節の拾い上げがより正確になり、またステップ 2 の TSCT を施行することなく結節を分類することが可能となる。

おわりに

肺癌 CT 検診に関しては、高い肺癌発見率と長期生存率の観点から有効であるとの考え方が一方で、¹⁵ 死亡率減少効果の証明がなされておらず否定的な意見も認められる。¹⁶ 欧米の無作為比較試験の結果が待たれるところであるが、たとえ死亡率減少効果の証明がなされなくても、任意型検診 (人間ドックなど) としては CT 検診が施行されていくものと考えられる。発見される肺結節が正しく取り扱われる精度の高い検診が行われることが望まれる。日本 CT 検診学会のホームページ上に、肺癌診断基準部会より会員向けに最新の「肺癌 CT 検診の判定と経過観察のガイドライン (改定案)」が出されているので提示する (Figure 9)。読者の参考になれば幸いである。

REFERENCES

1. 芦澤和人, 福島喜代康, 江原尚美, 奥野一裕, 南和徳, 福田俊夫, 他. 長崎におけるマルチスライス CT による肺癌検診の現状. 胸部 CT 検診. 2004;11:196-199.
2. Henschke CI, McCauley DI, Yankelevitz DF, Naidich DP, McGuinness G, Miettinen OS, et al. Early Lung Cancer Action Project: overall design and findings from baseline screening. *Lancet*. 1999;354:99-105.
3. Swensen SJ, Jett JR, Hartman T, Midthun DE, Sloan JA, Sykes AM, et al. Lung cancer screening with CT: Mayo Clinic experience. *Radiology*. 2003;226:756-761.
4. Tan BB, Flaherty KR, Kazerooni EA, Iannettoni MD, American College of Chest Physicians. The solitary pulmonary nodule. *Chest*. 2003;123 (1 Suppl):89S-96S.
5. Henschke CI, Yankelevitz DF, Naidich DP, McCauley DI, McGuinness G, Libby DM, et al. CT screening for lung cancer: suspiciousness of nodules according to size on baseline scans. *Radiology*. 2004;231:164-168.
6. Midthun DE, Swensen SJ, Jett JR, Hartman TE. Evaluation of nodules detected by screening for lung cancer with low dose spiral computed tomography. *Lung Cancer*. 2003;41 (Suppl 2):S40.
7. Henschke CI, Yankelevitz DF, Mirtcheva R, McGuinness G, McCauley D, Miettinen OS, et al. CT screening for lung cancer: frequency and significance of part-solid and nonsolid nodules. *AJR Am J Roentgenol*. 2002;178:1053-1057.
8. Nakata M, Sawada S, Saeki H, Takashima S, Mogami H, Teramoto N, et al. Prospective study of thoracoscopic limited resection for ground-glass opacity selected by computed tomography. *Ann Thorac Surg*. 2003;75:1601-1606.
9. Kakinuma R, Ohmatsu H, Kaneko M, Kusumoto M, Yoshida J, Nagaki K, et al. Progression of focal ground-glass opacity detected by low-dose helical computed tomography screening for lung cancer. *J Comput Assist Tomogr*. 2004;28:17-23.
10. Kodama K, Higashiyama M, Yokouchi H, Takami K, Kuriyama K, Kusunoki Y, et al. Natural history of pure ground-glass opacity after long-term follow-up of more than 2 years. *Ann Thorac Surg*. 2002;73:386-393.
11. Bankoff MS, McEniff NJ, Bhadelia RA, Garcia-Moliner M, Daly BD. Prevalence of pathologically proven intrapulmonary lymph nodes and their appearance on CT. *AJR Am J Roentgenol*. 1996;167:629-630.
12. Oshiro Y, Kusumoto M, Moriyama N, Kaneko M, Suzuki K, Asamura H, et al. Intrapulmonary lymph nodes: thin-section CT features of 19 nodules. *J Comput Assist Tomogr*. 2002;26:553-557.
13. Hasegawa M, Sone S, Takashima S, Li F, Yang ZG, Maruyama Y, et al. Growth rate of small lung cancers detected on mass CT screening. *Br J Radiol*. 2000;73:1252-1259.
14. MacMahon H, Austin JH, Gamsu G, Herold CJ, Jett JR, Naidich DP, et al. Guidelines for management of small pulmonary nodules detected on CT scans: a statement from the Fleischner Society. *Radiology*. 2005;237:395-400.
15. International Early Lung Cancer Action Program Investigators, Henschke CI, Yankelevitz DF, Libby DM, Pasmantier MW, Smith JP, et al. Survival of patients with stage I lung cancer detected on CT screening. *N Engl J Med*. 2006;355:1763-1771.
16. Bach PB, Jett JR, Pastorino U, Tockman MS, Swensen SJ, Begg CB. Computed tomography screening and lung cancer outcomes. *JAMA*. 2007;297:953-961.