

## The 28th Lung Cancer Workshop

### 早期肺癌の画像診断

久保 武<sup>1</sup>

#### Imaging Findings of Early Lung Cancer

Takeshi Kubo<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Division of Clinical Radiology Service, Kyoto University Hospital, Japan.

**ABSTRACT** — In the General Rules for Clinical and Pathological Record of Lung Cancer, 7th edition, early lung cancer is defined as squamous carcinoma in the central airway, whereas there is no definition for early lung adenocarcinoma. Noguchi et al. reported that the subset of small adenocarcinoma, i.e. localized bronchioloalveolar carcinoma without active fibroblastic foci, is amenable to therapy, with a 5-year survival of almost 100%. These lesions may be called early lung adenocarcinomas. On lung CT images, such lesions appear as pure ground-glass nodules or partly solid ground-glass nodules, collectively called subsolid nodules (SSNs). For example, the radiological differential diagnosis of SSN should include organizing pneumonia and atypical adenomatous hyperplasia. The rate of incidentally discovered SSN has recently increased due to the wider availability of CT scanners, and the detection of multiple SSNs in a single patient is not rare. The recommendation statement issued by the Fleischner Society in 2013 provides follow-up/treatment strategies for cases of solitary or multiple SSNs. However, these recommendation statements are based largely on expert opinion, rather than the results of clinical studies, due to the lack of solid evidence regarding various important issues in SSN management. Nevertheless, the recommendations are reasonable and readily applicable to clinical practice. This article summarizes these recommendations below.

(JLCC. 2014;54:854-861)

**KEY WORDS** — Lung tumor, Early-stage cancer, Adenocarcinoma, Computed tomography

Reprints: Takeshi Kubo, Division of Clinical Radiology Service, Kyoto University Hospital, 54 Kawaharacho, Shogoin, Sakyo-ku, Kyoto 606-8507, Japan (e-mail: tkubo@kuhp.kyoto-u.ac.jp).

**要旨** — 早期肺癌は、日本の取扱い規約上、中枢型扁平上皮癌に対して定義されているが、頻度の高い末梢型腺癌には定義されていない。野口らにより、小型肺癌の予後良好群として組織学的に localized bronchioloalveolar carcinoma を示すものがあり、特に活動性線維芽細胞増生のないものは極めて予後良好であることが示され、早期肺癌に相当するものと考えられる。これらは画像的に経時的变化の乏しい、すりガラス状結節あるいは部分的に充実性のすりガラス状結節で、subsolid nodule (SSN) と総称される。SSN は CT の普及により発見頻度が増え

ており、しばしば多発する。Fleischner Society による 2013 年の recommendation は SSN を単発、多発に分け、各々に対し推奨される取扱いを提示している。SSN 治療方針の信頼度の高いエビデンスは少ないが、Fleischner Society が標準的方針を示したことは、日常臨床での意思決定に有用と考えられる。本稿では SSN の画像所見と、SSN に対する Fleischner Society の推奨を中心に解説する。

**索引用語** — 肺腫瘍, 早期癌, 腺癌, コンピュータ断層撮影

<sup>1</sup>京都大学医学部附属病院放射線部.

別刷請求先: 久保 武, 京都大学医学部附属病院放射線部,

〒606-8507 京都市左京区聖護院川原町 54 (e-mail: tkubo@kuhp.kyoto-u.ac.jp).

## はじめに

近年、日常臨床でCTを用いる頻度が高くなるにつれ、小型肺癌が偶発的に発見される機会が増加している。肺癌の場合、サイズが小さくても遠隔転移を伴うことがあり、小型肺癌であることが早期癌であることを意味するわけではない。しかし、治療により良好な予後が期待できる早期癌がこのような小型肺癌の中にあることは間違いない。本稿ではまず肺癌において早期肺癌と呼ぶものの画像的特徴を示し、次に画像的フォローアップ、診断、治療について推奨される方針について解説したい。

## 早期癌とは

早期癌については、胃癌、食道癌、肝癌などにおいて我が国の取扱い規約に規定が示されている。肺癌では、中枢型肺癌に対し、取扱い規約に内視鏡的早期肺癌の定義が明示されている<sup>1</sup> (Table 1)。この早期肺癌の定義は主に内視鏡的治療の適応を評価するために定められたものであり、画像的に異常が指摘できないことが定義に含まれている。したがって、中枢型早期肺癌診断において画像診断には病変の発見や形態評価といった役割は求められていないと考えられる。実際に、スクリーニングなどの目的で撮影されたCTで小型の中枢型扁平上皮癌が検出されることはまれである。

肺癌の中で最も頻度の高い末梢型腺癌については、早期肺癌の基準は示されていない。現在、CT検査で偶然に発見されることが増えているのは小型腺癌であり、この中に局所療法でほぼ治療が見込まれる、早期癌と呼ぶに値する病変が多く存在すると考えられる。それでは、小型腺癌のうちどのような画像所見を呈するものが早期肺癌と呼ぶにふさわしいであろうか。

## 小型肺癌の形態的分類

肺腺癌において、早期肺癌の定義を満たすものには、癌細胞が背景の肺胞構造を保ったまま、正常肺胞上皮を置き換えるように広がるものがあり、このような進展形式は置換型進展と呼ばれている。Noguchiらは小型肺癌を形態的にA～Fの6群に分けてその予後を検討し、野口分類として知られている。<sup>2</sup> このうちType A, B, Cに認められるlocalized bronchioalveolar carcinoma (LBAC)の成分が上記の置換型進展に相当する群である<sup>2</sup> (Table 2)。LBACの成分を持つ腫瘍はType A(顕著な肺胞隔壁肥厚を伴わない)、Type B(肺胞構造の虚脱を伴う)およびType C(活動性の線維芽細胞増殖を伴う)に分類されている。そしてこの分類に基づいて検討した結果、Type AとType Bについては5年生存率が100%であること、Type CはType A・Bと比較し有意に予後

**Table 1.** Diagnostic Criteria of Bronchoscopic Early Lung Cancer<sup>1</sup> (7th Edition of General Rules for Clinical and Pathological Record of Lung Cancer, Japan Lung Cancer Society)

内視鏡的早期肺癌・診断基準 (肺癌取扱い規約第7版)	
基準 A: 臨床的基準	
1.	胸部 X 線写真 (断層, および CT 像を含む) が正常像であること。
2.	通常の病期診断に用いられる方法 (CT を含む胸部 X 線写真, 腹部 CT およびエコー, 脳 CT, 骨シンチグラムなど) によりリンパ節および遠隔転移がないこと。
基準 B: 臨床的基準	
1.	気管から亜区域支までに限局する。
2.	病巣の末梢辺縁が, 内視鏡的に可視できること。
3.	病巣の長径が 2 cm 以下であること。
4.	組織学的に扁平上皮癌であること。

**Table 2.** Histological Typing of Small Adenocarcinoma of the Lungs<sup>2</sup>

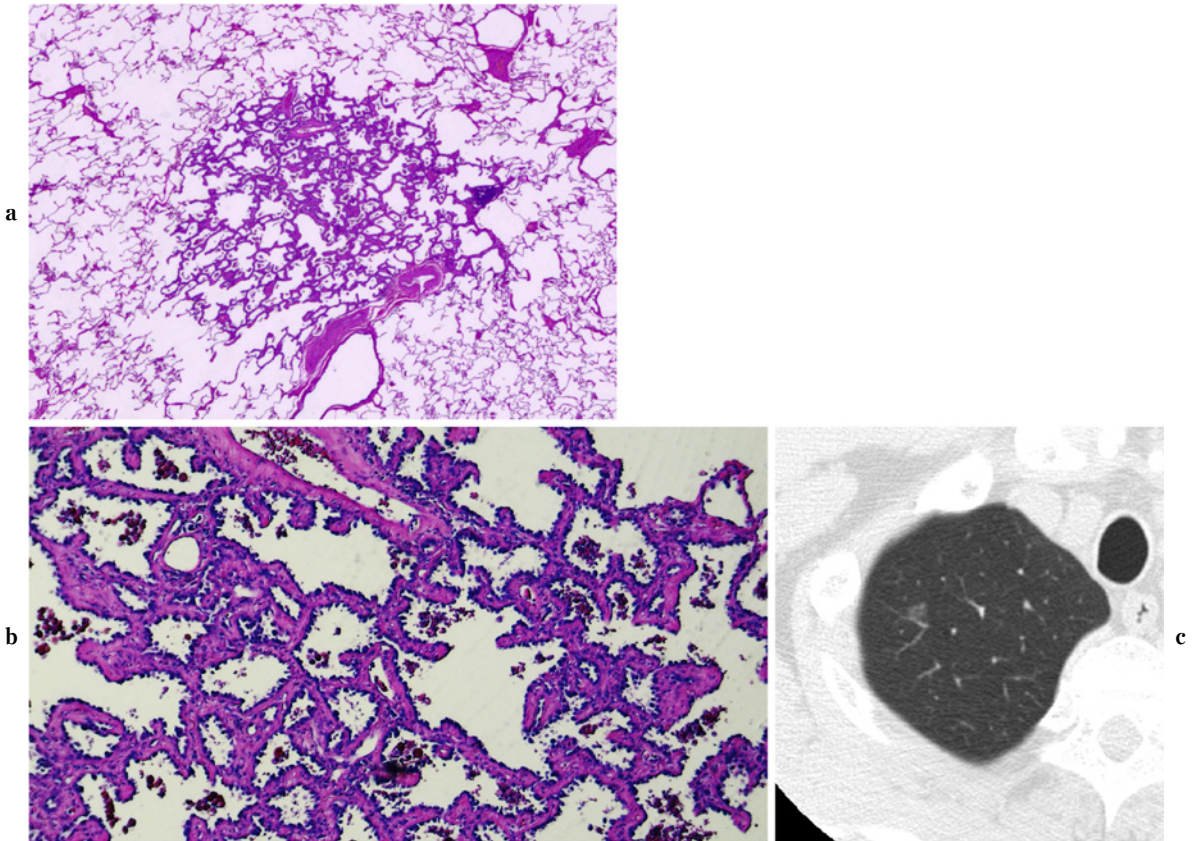
Type	Description
A	Localized bronchioalveolar carcinoma (LBAC)
B	LBAC with foci of collapse of alveolar structure
C	LBAC with foci of active fibroblastic proliferation
D	Poorly differentiated adenocarcinoma
E	Tubular adenocarcinoma
F	Papillary adenocarcinoma with compressive and destructive growth

不良であることを示した。それゆえ、Type A・Bは早期肺癌と呼ぶにふさわしいものと考えられる一方、Type Cは浸潤癌の性格を有しており早期肺癌とは言えない病変が多数を占めると考えられる。

なお、野口分類の Type D, E, F はいずれも置換型進展を呈さない群であり、小型肺癌であっても、置換型進展を呈するものと比べ予後が明らかに悪く、早期肺癌には該当しないタイプの病変である。

## 置換型進展を呈する小型肺癌の画像所見

肺腺癌で腫瘍が置換型進展を呈する部分では、肺胞の構造が保たれており、そのため内部に含気が残っている。CTでは、このような発育形態を呈する部分は内部の含気のために X 線透過性が高く、軟部組織より低い吸収値 (ground-glass attenuation, GGA) を呈する領域として描出される (Figure 1)。このため、置換型進展パターンを有する肺腺癌では、thin slice CT 画像において、置換型進展部分はすりガラス状陰影として描出され、肺胞構造の虚脱や線維芽細胞増殖を伴う部分はより高い吸収値の病変として描出されると考えられるので、上記の Type A



**Figure 1.** Adenocarcinoma *in situ* (AIS). Low-power view of a 6-mm nodule showing regional thickening of the alveolar wall (a) in which cuboidal adenocarcinoma cells with a high N/C ratio exhibit a lepidic growth pattern, leaving alveolar space filled with air (b). Thin-slice CT (0.5 mm in thickness) showing a pure ground-glass attenuation (GGA) nodule (c).

と Type B・C の形態的違いは画像上の吸収値の違いとして現れる。

すなわち、Type A はすりガラス状陰影のみからなる結節 (pure ground-glass opacity nodules, pure GGN) に相当する (Figure 1)。Type B では、肺胞構造の虚脱を伴うために、内部の含気が減少ないし消失し、Type A よりも高い吸収値を呈する病変として描出され、典型的には軟部組織の吸収値を呈する部分を伴う結節 (part-solid nodule, PSN) の所見を呈する (Figure 2)。Type C でも、内部に活動性の線維化病変が生じるために含気が消失し、同様に part-solid nodule の所見を呈する。

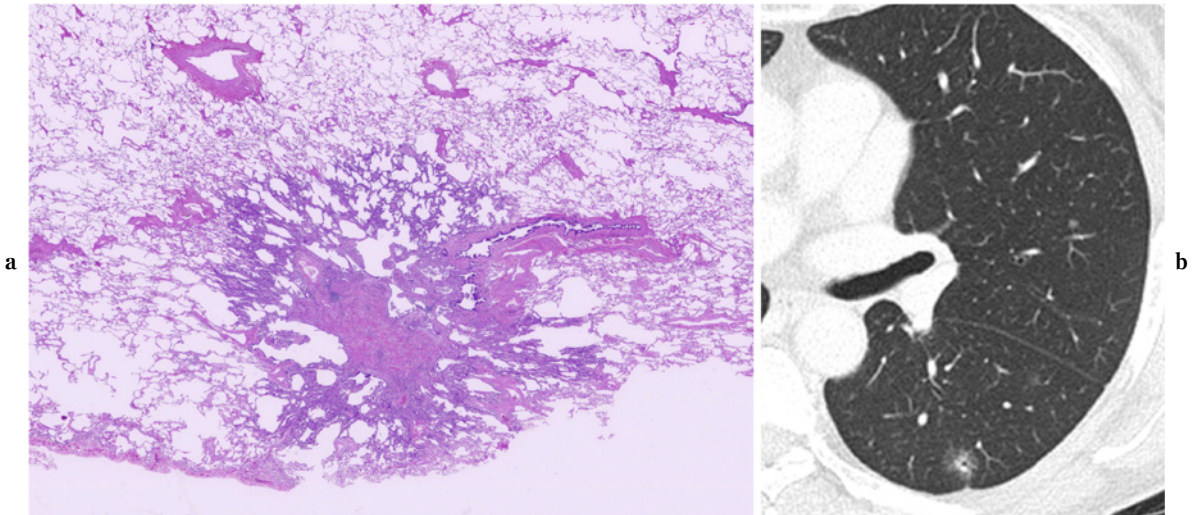
このように GGA を呈する部分を含んだ pure GGA nodule や part-solid nodule は完全に充実性ではないので、subsolid nodule と呼ばれる。これらは、比較的緩徐に進行し、早期発見で治癒が期待されやすい病変であるため、肺癌の診断上極めて重要な病変である。

2011 年に発表された世界肺癌学会 (IASLC)、米国胸部疾患学会 (ATS)、欧州呼吸器学会 (ERS) による肺癌の分類<sup>3</sup>では、これらの subsolid nodules は、preinvasive

lesions, minimally invasive adenocarcinoma と、invasive adenocarcinoma のうち lepidic predominant と呼ばれる置換性進展が大部分を占める腫瘍に相当する (Table 3)。

### 画像診断上の問題点

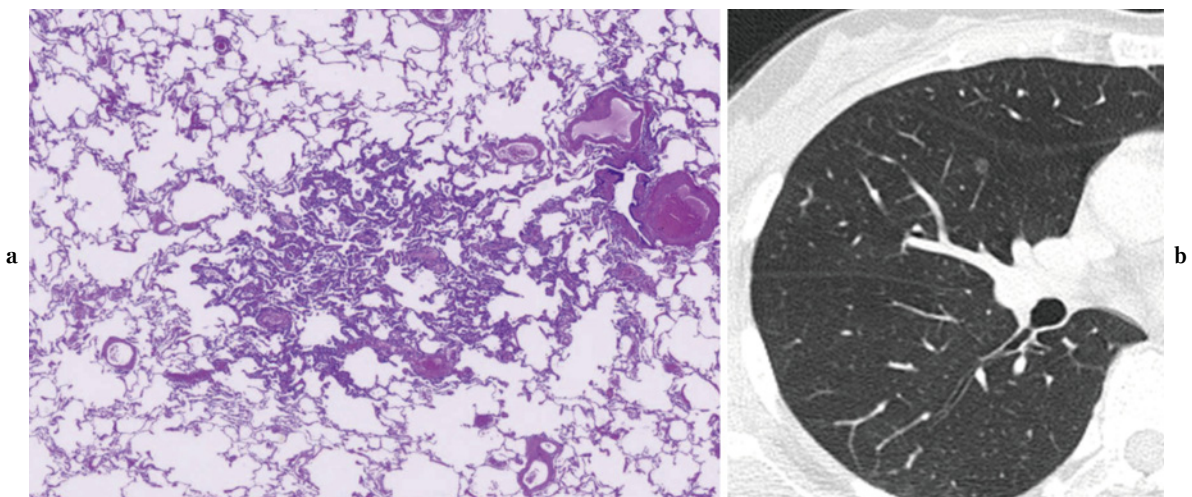
このように、CT 所見は置換型進展を呈する肺腺癌の特徴的な内部構造を反映するが、CT 所見から早期肺癌を疑う場合に注意すべき点が存在する。まず第一に、純粋な GGA を呈する結節では、atypical adenomatous hyperplasia (AAH) と adenocarcinoma *in situ* (AIS) の区別が問題となる。サイズの小さいものは AAH である可能性が高くなるが、両者の病理学的な違いは細胞密度の増多と細胞異型であり、画像での両者の区別は困難である (Figure 3)。純粋な GGA を呈する結節のもう一つの問題点として、微小浸潤検出能の限界がある。CT の名目上の解像度は頭尾方向が 0.5~0.625 mm、横断面内でも通常約 0.4 mm 以上 (HRCT の場合) であり、1~2 mm 程度の浸潤部があっても濃度の違いとしては検出しがたく、微小浸潤は CT での検出は原理的に困難である。



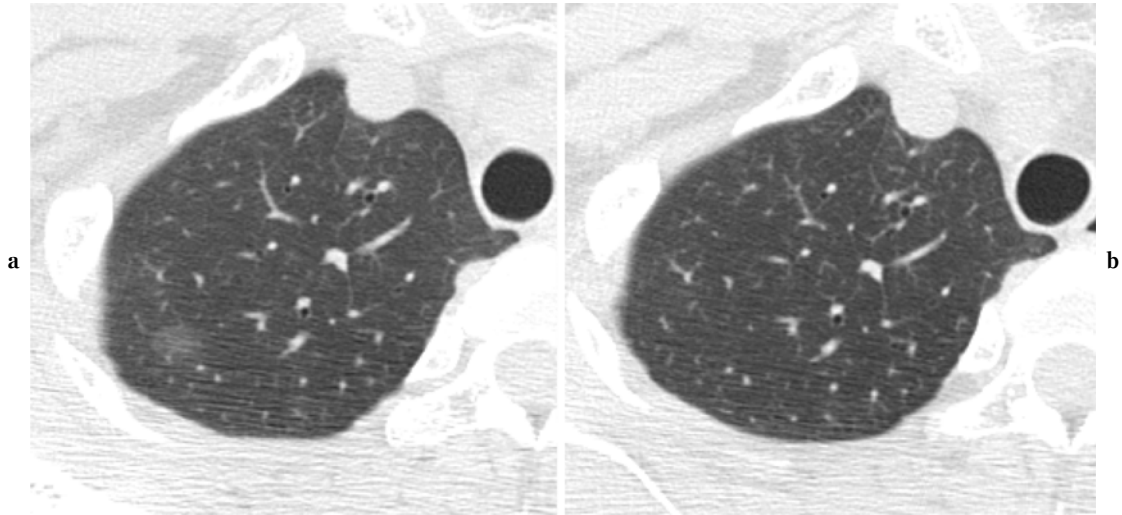
**Figure 2.** Adenocarcinoma *in situ* (AIS). Low-power view of a 12-mm nodule showing fibrosis and thickening of the alveolar wall (a). Thin-slice CT (0.5 mm in thickness) showing a part-solid nodule (b).

**Table 3.** Subtypes of Lung Adenocarcinoma That May Appear as Subsolid Nodules on Lung CT<sup>4</sup>

<ul style="list-style-type: none"> <li>· Preinvasive lesions                             <ul style="list-style-type: none"> <li>Atypical adenomatous hyperplasia</li> <li>Adenocarcinoma <i>in situ</i> (<math>\leq 3</math> cm formerly BAC)</li> </ul> </li> <li>· Minimally invasive adenocarcinoma (<math>\leq 3</math> cm lepidic predominant tumor with <math>\leq 5</math> mm invasion)</li> <li>· Invasive adenocarcinoma, lepidic predominant (formerly nonmucinous BAC pattern, with <math>\geq 5</math> mm invasion)</li> </ul>
BAC: bronchioloalveolar carcinoma.



**Figure 3.** Atypical adenomatous hyperplasia (AAH). Low-power view of a 5-mm nodule showing localized thickening of the alveolar wall with a lepidic growth pattern. The alveolar space remains open with air in the alveoli (a). Thin-slice CT (0.5 mm in thickness) shows a GGA nodule representing an increased uptake within the lesion (b). Distinguishing between AAH and AIS on CT images is generally impossible, although larger lesions are more likely to be AIS, while smaller lesions, especially those measuring less than 5 mm, are usually AAH.



**Figure 4.** Transient pulmonary GGA nodule. A GGA nodule was discovered on postoperative surveillance whole-body CT (a). A follow-up examination performed three months later revealed no nodular lesions in the same location, implying that the nodule was a transient lesion, most likely representing an inflammatory process of unknown etiology (b).

限局性 GGA 病変の一部は経過の中で消失しうる点も注意が必要である。一過性の subsolid nodule は CT でよく認められる所見で、炎症性であると考えられている。<sup>4</sup> 炎症性の場合、すりガラス状陰影を呈している部分は、通常経時的に消退するため、一定の間隔をおいて再検を行い、サイズ変化の有無を見ることで一過性の結節であることが確認できることが多い (Figure 4)。逆に subsolid nodule で経時的に縮小傾向を認めないものはサイズの増大がなくても腫瘍性の可能性が高いと考えるべきである。そのような場合、サイズだけでなく、内部性状の変化が診断的に重要であるので、thin slice CT による評価の必要性が高い (Figure 5)。

また、GGA と充実成分の混在した結節における CT 所見による Type B と Type C の区別にも限界がある。Type B と C では予後に有意な差が見られるが、part-solid nodule の充実性部分については、両者とも CT では比較的高吸収を呈するので画像的に両者の区別は困難である。結節の中で充実性部分の占める割合や、充実性部分のサイズから、Type B、C のどちらの可能性が高いかを推定することはある程度可能と考えられているが、最適な基準は確立していない。

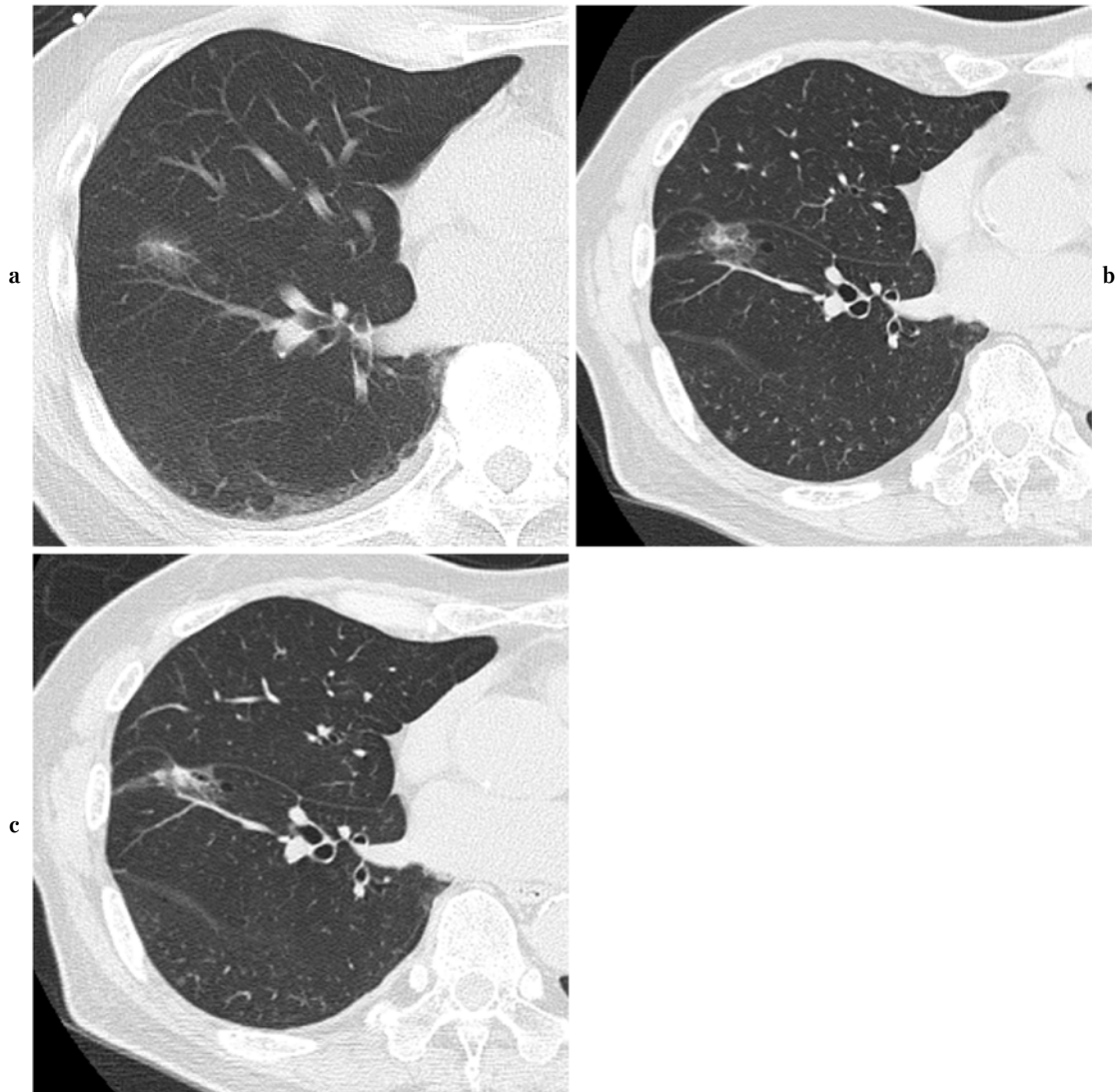
### 肺 GGA 結節の取扱い

肺では置換型進展を呈する早期の異形成結節～悪性腫瘍が GGA 結節として見つかりやすい点の特徴的である。一般には、置換型進展を呈する腫瘍性病変は、背景組織に対し圧排性の発育を呈さないために早期発見は難しい。肝臓を例にとると、早期肝細胞癌は領域性を持つ

た肝細胞の細胞密度増大、構造異型を持つ細胞集団が背景肝の肝細胞索と連続し、それを置換するように増殖するものを意味している。<sup>5</sup> これは早期の肺腺癌と似た特徴を持つと言えるが、このような早期肝細胞癌は単純 CT で発見することは通常困難で、見つかる場合は肝細胞特異性造影剤投与下 MRI や造影剤を用いた血流画像など、特に肝癌を発見する意図を持って行われる検査で発見されることが普通である。一方、肺においては置換型進展を呈する病変内に見られるわずかな含気減少が CT 値上昇という形で鋭敏に検出できるために、偶然にこの種の異形成～早期肺癌相当の結節が発見される確率が高い。また、thin slice CT は鋭敏に GGA を呈する結節を描出するため、多発性の subsolid nodule が見つかることも珍しいことではない。

このように肺の subsolid nodule の診断とマネジメントは日常的に重要な問題となってきた。この問題について、2013年に胸部放射線の国際的組織である Fleischner Society から subsolid nodule、すなわち、少なくとも一部にすりガラス状部分を含む結節、の取扱いについてのガイドラインが示された。<sup>6</sup> このガイドラインは、孤立性腫瘍について3項目の recommendation と多発腫瘍についての3項目の recommendation からなる (Table 4)。

このガイドラインでは、孤立性の純粋なすりガラス結節 (pure GGN) のうち、5 mm 以下のものについては、経過観察は不要であるとしている。5 mm を超えるものについては、炎症性変化を除外するために、3ヶ月後に再検を推奨しており、消退しないことを確認した場合に最



**Figure 5.** Growth of a part-solid nodule on serial CT images. The patient was incidentally found to have a 22-mm part-solid nodule on a chest CT examination (a) and was followed up with repeated CT examinations. A CT image obtained two years after the initial examination (b) revealed very little growth of the nodule (23 mm). A dense area, i.e., a solid component is clearly visualized on the image. On an image obtained three years after the first examination (c), the nodule measured 24 mm. A change in the shape of the nodule is evident, with a larger and denser solid component and the adjacent interlobar pleura deviated toward the nodule.

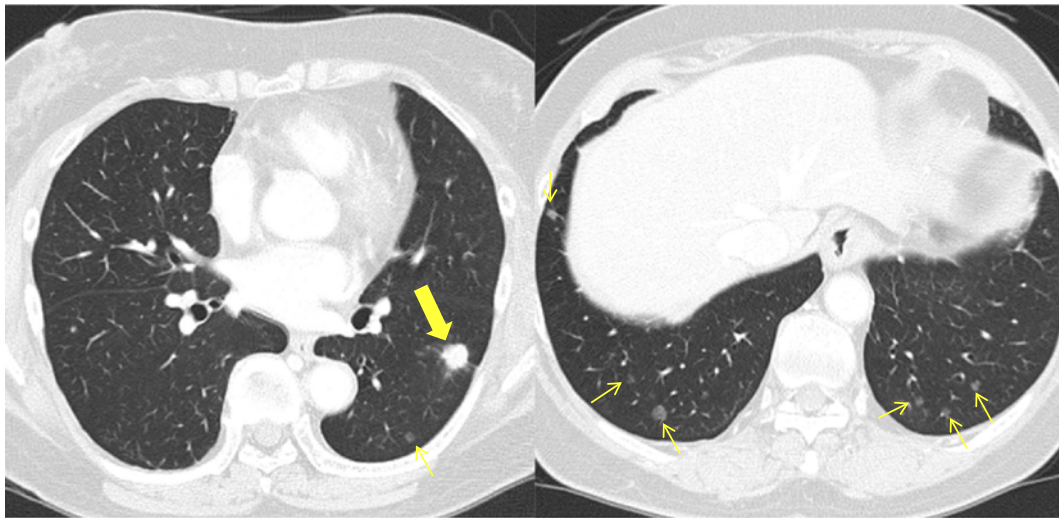
低3年間の経過観察を推奨している。5 mmを超えないサイズの病変は、高頻度に見つかる一方で、病変がAAHであることが多いことや、adenocarcinomaと診断されても臨床的に問題となるサイズになるまで長期間かかると推測されるため、あえて経過観察しないことを勧めるというのは現実的かと思われる。一方、5 mm以上のものについては3年という経過観察の推奨期間を設定しているが、この種の腫瘍は緩徐進行のことが多いために3年の経過観察で変化がなくてもその後増大しないとは言えない。このためフォローアップ期間の上限を設定すること

は難しい。どこで経過観察を打ち切るかについては患者の年齢、全身状態、治療についての希望などを考慮して総合的に決定する必要があると思われる。

孤立性の充実性部分を伴うすりガラス結節 (part-solid nodule)については、同様に3ヶ月後の消退の有無を確認することを推奨しており、消退のない場合には充実性部分が5 mm以上の場合には生検あるいは切除を推奨、充実性部分が5 mm未満の場合には pure GGNの場合と同様に最低3年間の経過観察を推奨している。Part-solid noduleの場合も経過観察期間については pure GGA nodule

**Table 4.** Recommendations for the Management of Subsolid Pulmonary Nodules Detected on CT: Statement from the Fleischner Society<sup>6</sup>

Nodule Type	Management Recommendations
Solitary pure GGNs	
≤5 mm	No CT follow-up required
>5 mm	Initial follow-up CT at 3 months to confirm persistence then annual surveillance CT for a minimum of 3 years
Solitary part-solid nodules	Initial follow-up CT at 3 months to confirm persistence. If persistent and solid component <5 mm, then yearly surveillance CT for a minimum of 3 years. If persistent and solid component ≥5 mm, then biopsy or surgical resection
Multiple subsolid nodules	
Pure GGNs ≤5 mm	Obtain follow-up CT at 2 and 4 years
Pure GGNs >5 mm without a dominant lesion(s)	Initial follow-up CT at 3 months to confirm persistence and then annual surveillance CT for a minimum of 3 years
Dominant nodule(s) with part-solid or solid component	Initial follow-up CT at 3 months to confirm persistence. If persistent, biopsy or surgical resection is recommended, especially for lesions with >5 mm solid component



**Figure 6.** Multiple pulmonary subsolid nodules with a dominant lesion. Multiple GGA nodules (thin arrows) were discovered on a chest CT scan of a patient with a mostly solid dominant lesion (thick arrow) suspicious of lung cancer. Occasionally, numerous similar GGAs or subsolid lesions are found on chest CT that may affect the management strategy for the main lesion.

と同様に総合的な判断が必要であるが、pure GGAと比較すると進行した病変であり、増大して臨床的な浸潤癌になる可能性が高いと考えられることから、増大傾向が明らかでなくとも経過観察打ち切りについては患者にもよく説明した上で慎重に行うべきと思われる。

このガイドラインでは、同様に多発結節についてのガイドラインも呈示している。5 mm以下のpure GGN病変に対し、多発の場合は2年後、4年後の経過観察CTを推奨している。5 mm以上のpure GGN病変については、その中に他と比較して悪性の疑いが強い病変(dominant lesion)が存在する場合には、孤立性のpart-solid

noduleと同様の扱いとし、3ヶ月後に消退しない場合、特に5 mm以上の充実性部分を持つ病変については生検あるいは切除を推奨するとしている。Dominant lesionの例としては5 mm以上の充実性部分を持つもの以外に、10 mm以上のpure GGN、辺縁にスピキュラが存在するもの、泡状や網状の性状を示すもの、経過観察中にサイズの増大を示すものや、浸潤癌を疑わせる所見を持った充実性結節が挙げられている。Dominant lesionを伴う多発結節でdominant lesionの治療を考える際は、他の結節が将来治療が必要な結節となってくる可能性がどの程度あるかということも考えた上で、治療戦略を考える必要が

ある (Figure 6).

上記のような dominant lesion がない場合には孤発性の 5 mm を超える GGN と同様の扱いが推奨されており、3 ヶ月後に消退しないものについては最低 3 年の経過観察が推奨されている。

## おわりに

予後の良い早期肺癌を発見し、適切に治療するためには、すりガラス状の部分を含む subsolid nodule に注意を向けて診断する必要がある。これらの病変は胸部 X 線写真では検出が難しいが、胸部 CT では明瞭に描出されることが多い。

Subsolid nodule 取扱いのガイドラインについては、ガイドライン本文にも記載されているように、まだ質の高いエビデンスが示されていない推奨事項が多いのは事実であるが、現在末梢型腺癌が最も多く、診療の指針が必要とされていることを考慮すると、このガイドラインの公表は評価されるべきであろう。これらの病変は緩徐な増大を呈することが多いことから、長期の経過観察を推奨したことも重要と考えられる。もっとも 3 年間の最低フォローアップ期間が妥当かどうかは年齢など患者ごとの事情を勘案して慎重に判断する必要があると思われる。また、多発肺癌が多いことを考えると、多発結節についての指針も示したことの意義は大きいと考えられる。

画像的な早期肺癌は腺癌のうちすりガラス状陰影を主体とするものに相当すると考えられ、浸潤癌との境界に

ついては画像的な評価に限界がある。Fleischner Society のガイドラインは現状での良い指針となっていると考えられ、よく内容を理解した上で日常の結節性病変の診療に活かすことが重要と考えられる。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

## REFERENCES

1. 日本肺癌学会. 臨床・病理 肺癌取扱い規約. 第 7 版. 東京: 金原出版; 2010.
2. Noguchi M, Morikawa A, Kawasaki M, Matsuno Y, Yamada T, Hirohashi S, et al. Small adenocarcinoma of the lung. Histologic characteristics and prognosis. *Cancer*. 1995;75:2844-2852.
3. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, Nicholson AG, Geisinger KR, Yatabe Y, et al. International association for the study of lung cancer/american thoracic society/european respiratory society international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma. *J Thorac Oncol*. 2011;6:244-285.
4. Lee SM, Park CM, Goo JM, Lee CH, Lee HJ, Kim KG, et al. Transient part-solid nodules detected at screening thin-section CT for lung cancer: comparison with persistent part-solid nodules. *Radiology*. 2010;255:242-251.
5. 日本肝癌研究会. 臨床・病理 原発性肝癌取扱い規約. 第 5 版補訂版. 東京: 金原出版; 2009.
6. Naidich DP, Bankier AA, MacMahon H, Schaefer-Prokop CM, Pistolesi M, Goo JM, et al. Recommendations for the management of subsolid pulmonary nodules detected at CT: a statement from the Fleischner Society. *Radiology*. 2013;266:304-317.