

平成30年4月1日

第47回山梨肺癌研究会 平成29年12月2日

早期肺腺癌について考える

櫻井裕幸

日本大学医学部外科学系呼吸器外科学分野 主任教授

E-mail: sakurai.hiroyuki@nihon-u.ac.jp

はじめに

肺癌は、呼吸器外科医が扱う疾患の中で頻度の一番高い疾患である（図 1）[1]。そして、肺がんは日本人の部位別のがん死亡数において、男性では第 1 位を占め、女性では大腸がんに次いで第 2 位を占めている[2]。全国での肺がん死亡数は約 7 万 7000 人といわれ、その死亡数は年々増加の一途をたどっている[2]。一方で、CT 画像の改良や CT 検診などの普及により、胸部単純 X 線写真では捉えられない早期肺癌に遭遇する機会も増えている。早期肺腺癌を反映する CT 画像所見として、「すりガラス濃度」病変が知られている。「すりガラス濃度」病変について概説したい。

「すりガラス濃度」の定義と成り立ち

肺のすりガラス濃度は、CT 所見において既存の血管・気管支が明瞭に透見できる程度の濃度上昇として定義させる所見であり、高分解能 CT（スライス幅 $\leq 2\text{mm}$ 、再構成間隔 $\leq 2\text{mm}$ 、ウィンドウ幅 1500HU、ウィンドウレベル - 500～-650HU 目安）で評価する[3]。すりガラス濃度は、病理学的に肺胞隔壁の肥厚や、肺胞腔が組織液や細胞成分によって部分的に満たされ、肺胞腔が狭小化する所見を反映している。よって、細気管支炎、間質性肺炎、ウィルス性・薬剤性・アレルギー性・好酸球性肺炎、浮腫、出血、線維化、ARDS、肺胞蛋白症、肺癌などによって、肺野にすりガラス濃度所見が見られることとなる[4,5]。

「すりガラス濃度」は、英記では ground-glass opacity (GGO)、ground-glass attenuation (GGA)、ground-glass nodule (GGN) と表現され、その略語で呼ばれている。早期肺腺癌におけるすりガラス濃度は、主に肺胞上皮置換性に発育する癌細胞とその発育する部分での肺胞隔壁の肥厚によって生じる。その範囲は限局性であるので、GGN（すりガラス濃度結節）という方が好まれて用いられるので[3]。実際に GGN 病変を切除すると、文献的には、約 90%が腺癌、5%が異型腺腫様過形成、残りが非主要性病変であるとされている[6]。

肺結節—CT 所見

胸部 CT 所見における肺結節は、大きく二つに分けられる。Subsolid nodule と Solid nodule である[3]。さらに Subsolid nodule は pure GGN（すりガラス型）と part-solid GGN（部分充実型）の二つに分けられる（図 1）。

1) 高分解能 CT における「すりガラス濃度結節（GGN）」

肺癌の質的評価として、高分解能 CT 所見における、いわゆる“すりガラス濃度（GGO）”所見が、肺癌の肺胞上皮置換性の発育（非浸潤癌）に相当する病理所見と関連する（図 2）ことがわかり、腫瘍に占める GGO 成分の比率が、リンパ節転移など生物学的腫瘍悪性度と相関することがこれまでに報告されてきた[7-9]。すなわち、GGN 病変において、癌の浸潤巣を反映した充実性部分と非浸潤巣を反映する GGO 部分との比率（consolidation tumor ratio; CTR）（図 3）から病理学的な悪性度を予測する試みである。腫瘍径に占める GGO 成分の比率が 5 割以上ある肺癌症例ではその切除後の良好な予後が報告されてきた[9-11]。これらの報告は後方視的に行われているものであり、その普遍性・再現性を確認するため、日本臨床腫瘍研究グループ(JCOG)では術前の高分解能 CT 所見に基づき、腫瘍径に占める GGO 成分が 5 割以上の肺癌に対する縮小手術の妥当性を検証する臨床試験がなされている[12]が、実地臨床ではすでにこれらの病変に対する縮小手術は積極的に行われているのが現状である。

2) 「すりガラス型」結節の扱い

CT 検診や他疾患の精査中の胸部 CT 画像所見において、「すりガラス型」結節に遭遇する機会は少なくない。実際、遭遇したすりガラス結節が、その後、消失したり、不変のままであることもあれば、増大傾向を認めることもある。これまでの報告から増大傾向を示す「すりガラス型結節—GGN」の特徴について考察する。CT にて GGN 病変を見つけた際には、日本検診学会でも推奨している[13]ように、まずは1か月程度の経過観察にて、再度 CT を確認し、消失する病変でないこと確認する必要がある。最初の経過観察で消失せず残存する小型 GGN 病変で pure GGN や部分充実型（充実部分のサイズが 5 mm 以下）結節の経過観察の報告からは、発見された GGN 病変の約 20% が増大傾向を示すとされ、増大するリスク因子として、肺癌の既往、発見時の病変のサイズが 1 cm 以上、病変内部の充実部分の存在などがあげられる（図 4）[14-20]。『病変が増大した』と評価されるサイズ変化は、測定者間の誤差を踏まえ、2 mm とされることが多い[21,22]。また、多くは発見されたから 3 年以内に増大傾向を示すことが多いとされている。Cho ら[20]は、3 年間サイズ変化のなかった GGN 病変がその後に増大する率は 3.3% で、病変径が 5 mm 以下のものでは増大した例はなかったと報告している。Kakimura ら[23]は病変径 5 mm 以下の GGN 病変 437 例のうちで、増大を示したものは 44 例（10%）で、その中で手術になった症例（充実成分が出現したため）は 4 例であった。充実成分が出現するまでの期間は平均 3.6 年であった。

Subsolid nodule と Solid nodule

先に CTR が予後と関連することがこれまでの報告により明らかにされていることに触れた。臨床病期 IA 肺癌において、CTR \leq 0.5 であれば、病理学的にリンパ節転移がなく、予後も極めて良好であることが繰り返し報告されてきた。近年、Hattori ら[24]によれば、CTR>0.5 であっても、subsolid nodule であれば、病理学的にリンパ節転移の頻度は 4% で、5 年生存率 95.3% と良好であることが示された。一方で、solid nodule 肺癌は、たとえ腫瘍径 1 cm 以下であっても、リンパ節転移は約 10% 認められ、5 年生存率は 88% と報告されており[25]、subsolid nodule と solid nodule においては、その生物学的特性に相違があることが予測される。現行の TNM 分類第 8 版[26]では、病変の solid 部分（充実成分径）のみを測定し、T 因子が決定されていることになっているので、同じ充実成分径であれば、Subsolid nodule であったとしても Solid nodule であったとしても、同じカテゴリーに分類されることになっているが、これらは分けて TNM 分類に反映されることが検討されても良いかもしれない。

WHO 分類からみた早期肺腺癌

現行の WHO 分類第 4 版[27]の肺腺癌においては、第 3 版との主な改定点として、①細気管支肺胞上皮癌（BAC）の診断名がなくなり、非浸潤性腺癌を上皮内腺癌（AIS）と名付けられた②微少浸潤性腺癌（MIA）が新たに加わった。③混合型腺癌がなくなり、優位な組織亜型で分類されるようになった（例：置換型腺癌、乳頭型腺癌など）、が挙げられる。AIS は浸潤所見のない腺癌で、MIA は病変の中の浸潤径が 5mm 以下の腺癌と定義されている。そして、AIS や MIA は脈管侵襲やリンパ節転移などを伴わない、ごく早期の腺癌といえる。TNM 分類[26]では、それぞれ Tis、T1mi と記載される。さらに Tis および T1mi に分類される腫瘍は病変全体径が 3 cm 以下の病変に限られている。腫瘍の浸潤径が 5mm 以下であっても病変全体径が 3 cm を越える場合には T1a に分類されることになるが、我々は、最近、腫瘍の浸潤径が 5mm 以下で病変全体径が 3 cm を越える肺腺癌切除例についての臨床病理学的特徴をまとめた[28]。それに基づけば、そのような病変であっても、脈管侵襲やリンパ節転移を認めた症例はなく、再発症例もなかった。よって、浸潤径が 5mm 以下の肺腺癌は病変全体径に関わらず、微少浸潤癌の範疇に定義されても良いかもしれない。

まとめ

- 1) 経過観察を行う GGN 病変の約 20%に増大するリスクがある。
- 2) 経過観察の GGN 病変の増大するリスク因子として、①発見時の病変径 1 cm以上②肺癌の既往③充実部分の存在（部分充実型）が挙げられる。
- 3) 経過観察の GGN 病変の増大はおおよそ 3 年以内に生じる。
- 4) 病変径 5mm 以下の pure GGN 病変の経過観察 CT は 3.5 年程度経ってから行えばよさそう。
- 5) 病変径 3 cm 以下の部分充実型を示す肺腺癌は、たとえ充実部分が大きくても良好な予後が期待できる（5 年生存率 95%以上）
- 6) 充実型を示す肺癌は、たとえ腫瘍径 1 cm 以下でもリンパ・血行性に進展しているリスクを考慮する必要がある。
- 7) 同じ T 分類であっても、すりガラス型・部分充実型の肺癌と充実型の肺癌の間には生物学的特性に違いがある。
- 8) 病理学的に浸潤径が 5mm 以下であれば、病変全体径が 3 cm を越えていても、微少浸潤性腺癌とみなせるかもしれない。

謝辞

平成 29 年 12 月 2 日 第 47 回山梨肺癌研究会において、発表の機会をいただき、世話人であった山梨県立中央病院 後藤太一郎先生および事務局代表の山梨大学第 2 外科 松原寛知先生に深謝申し上げます。研究会での活発な討論に感銘を受けました。今後とも本研究会の発展を心より祈念いたします。

参考文献

1. The Japanese Association for Thoracic Surgery. Thoracic and cardiovascular surgery in Japan during 2014: annual report by the Japanese Association for Thoracic Surgery. Gen Thorac Cardiovasc Surg 2016;64:665-97.
2. がん統計' 16. 公益財団法人がん研究振興財団 2017
3. MacMahon H, Naidich DP, Goo JM, et al. Guidelines for management of incidental pulmonary nodules detected on CT images: from the Fleischner Society 2017. Radiology 2017;284:228-43.
4. Engeler CE, Tashjian JH, Trenkner SW, et al. Ground-glass opacity of the lung parenchyma: a guide to analysis with high-resolution CT. AJR 1993;160:249-51.
5. Collins J, Stern EJ. Ground-glass opacity at CT: the ABCs. AJR 1997;169:355-67.
6. Suzuki K, Watanabe S, Mizusawa J, et al. Predictors of non-neoplastic lesions in lung tumours showing ground-glass opacity on thin-section computed tomography based on a multi-institutional prospective study. Interact Cardiovasc Thorac Surg 2015;21:218-23.
7. Suzuki K, Asamura H, Kusumoto M, et al. "Early" peripheral lung cancer: prognostic significance of ground glass opacity on thin-section computed tomographic scan. Ann Thorac Surg 2002;74:1635-9.
8. 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;124:278-84.
9. Asamura H, Hishida T, Suzuki K, et al. Radiographically determined noninvasive adenocarcinoma of the lung: survival outcomes of Japan Clinical Oncology Group 0201. J Thorac Cardiovasc Surg 2013;146:24-30.

10. 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.
11. Ohde Y, Nagai K, Yoshida J, et al. The proportion of consolidation to ground-glass opacity on high resolution CT is a good predictor for distinguishing the population of non-invasive peripheral adenocarcinoma. *Lung Cancer* 2003;42:303-10.
12. Aokage K, Yoshida J, Hishida T, et al. Limited resection for early-stage non-small cell lung cancer as function-preserving radical surgery: a review. *Jpn J Clin Oncol* 2017;47:7-11.
13. 日本CT検診学会. 低線量CTによる肺がん検診の肺結節の判定基準と経過観察の考え方. 第4版. 肺がん診断基準部会編 2016.
14. Hiramatsu M, Inagaki T, Inagaki T, et al. Pulmonary ground-glass opacity (GGO) lesions—large size and a history of lung cancer are risk factors for growth. *J Thorac Oncol* 2008;3:1245-50.
15. Lee SW, Leem CS, Kim TJ, et al. The long-term course of ground-glass opacities detected on thin-section computed tomography. *Respir Med* 2013;107:904-10.
16. Chang B, Hwang JH, Choi YH, et al. Natural History of pure ground-glass opacity lung nodules detected by low-dose CT scan. *Chest* 2013;143:172-8.
17. Matsuguma H, Mori K, Nakahara R, et al. Characteristics of subsolid pulmonary nodules showing growth during follow-up with CT scanning. *Chest* 2013;143:436-43.
18. Shin KE, Lee KS, Yi CA, et al. Subcentimeter lung nodules stable for 2 years at LDCT: long-term follow-up using volumetry. *Respirology* 2014;19:921-28.
19. Lee JH, Park CM, Lee SM, et al. Persistent pulmonary subsolid nodules with solid portions of 5 mm or smaller: their natural course and predictors of interval growth. *Eur Radiol* 2016;26:1529-37.
20. Cho J, Kim ES, Kim SJ, et al. Long-term follow-up of small pulmonary ground-glass nodules stable for 3 years: implications of the proper follow-up period and risk factors for subsequent growth. *J Thorac Oncol* 2016;11:1453-59.
21. Kakinuma R, Ashizawa K, Kuriyama K, et al. Measurement of focal ground-glass opacity diameters on CT images: interobserver agreement in regard to identifying increases in the size of ground-glass opacities. *Acad Radiol* 2012;19:389-94.
22. Kim H, Park CM, Song YS, et al. Measurement variability of persistent pulmonary subsolid nodules on same-day repeat CT: what is the threshold to determine true nodule growth during follow-up? *PLoS One* 2016;11:e0148853.
23. Kakinuma R, Muramatsu Y, Kusumoto M, et al. Solitary pure ground-glass nodules 5 mm or smaller: frequency of growth. *Radiology* 2015;276:873-882.
24. Hattori A, Matsunaga T, Takamochi K, et al. Importance of ground-glass opacity component in clinical stage IA radiologic invasive lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2017;104:313-20.
25. Sakurai H, Nakagawa K, Watanabe S, et al. Clinicopathologic features of resected subcentimeter lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2015;99:1731-8.
26. Union for International Cancer Control. Lung, pleural, and thymic tumours. In: Brierley JD, Gospodarowicz MK (eds). *TNM Classification of Malignant Tumours*. 8th edn. New York, NY: Wiley-Blackwell, 2017:105-15.
27. Travis WD, Brambilla E, Burke AP, et al. *WHO Classification of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus, and Heart*. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2015.
28. Suzuki S, Sakurai H, Masai K, et al. A proposal for definition of minimally invasive adenocarcinoma of the lung regardless of tumor size. *Ann Thorac Surg* 2017;104:1027-32.

図説明

図 1. 肺結節—CT 所見

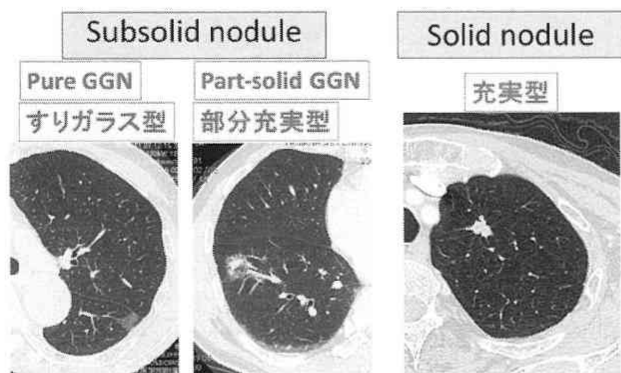


図 2. すりガラス濃度（高分解能 CT 所見）—病理組織所見

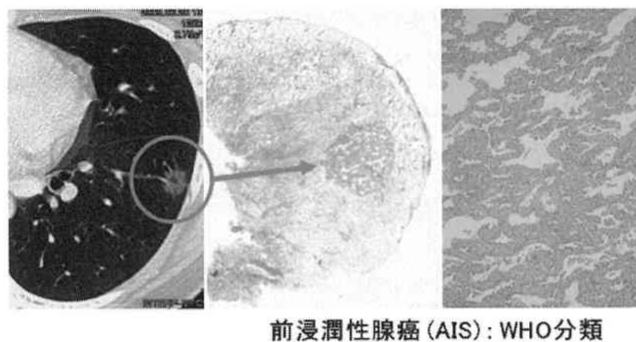


図 3. Consolidation-Tumor Ratio (CTR)

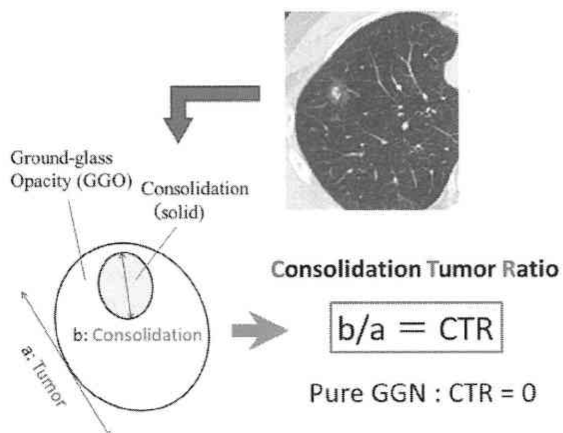


図 4. すりガラス濃度結節(GGN)の増大リスク因子

著者(年)	対象GGO	病変数	増大数(%)	リスク因子
Hiramatsu (2008)	Sub-solid	125	26(21%)	<ul style="list-style-type: none"> 最初の病変径($\geq 10\text{mm}$) 肺癌の既往
Lee (2013)	Sub-solid	175	46(26%)	<ul style="list-style-type: none"> 最初の病変径($\geq 10\text{mm}$) Part-solid GGO 年齢65歳以上
Chang (2013)	Pure GGN	122	12(10%)	<ul style="list-style-type: none"> 最初の病変径 内部solid-part出現
Matsuguma (2013)	Pure($\leq 2\text{cm}$)	98	22(23%)	<ul style="list-style-type: none"> 最初の病変径($\geq 10\text{mm}$) 肺癌の既往
Shin (2014)	Sub-solid ($\leq 1\text{cm}$)	70	11(16%)	
Lee (2016)	Sub-solid ($\leq 3\text{cm}$)	213	42(20%)	<ul style="list-style-type: none"> 最初の病変径 肺癌の既往 Part-solid GGO
Cho (2016)	Sub-solid(3年 間変化なし)	453	15(3%)	<ul style="list-style-type: none"> 年齢65歳以上 肺癌の既往 最初の病変径($\geq 8\text{mm}$) Part-solid GGO