

テーマ：肺腫瘍

特集：肺がん研究の動向

画像診断の進歩

神戸大学大学院医学系研究科生体情報医学講座放射線医学分野¹⁾

国立がんセンター中央病院放射線診断部²⁾

渡辺 裕一¹⁾ 楠本 昌彦²⁾ 杉村 和朗¹⁾

要旨 近年、画像診断の進歩には目覚ましいものがあり、肺癌の診断にも様々な形で臨床応用されている。小さな肺癌の検出、発見された肺結節の質的な診断、肺癌の病期診断などにそれぞれの診断機器の特徴を生かしながら様々な画像診断が行われており、日々着実に進歩している。本稿では肺癌診療における画像診断の進歩について、modality 別に概説する。

キーワード：肺癌，CT，PET，MRI，フラットパネル

lung cancer, CT, PET, MRI, flat panel

1. CT

1.1. MDCT (Multi Detector-row CT, 多列検出器型CT)

CTは形態診断や存在部位診断において、胸部画像診断の中で重要な役割を担っている。特に肺癌の診断や治療の計画には必要不可欠な診断装置となっており、この10年間のヘリカルCTおよび多列検出器型CT (Multi Detector-row CT, 以下MDCT)の普及に伴って診断能の向上には目を見張るものがある。

従来型CTは一回のX線管球と検出器の回転で一回のスキャンを行い、続いて寝台を移動させる動作を繰り返し行っていた。これに対しヘリカルCTは、X線管球と検出器が連続して回転するガントリーの中を寝台が連続移動しながらスキャンしデータ収集を行い、X線ビームの走査が患者に対して螺旋状に行われる。今世紀に入ってからはこのヘリカルスキャンがまさに標準的撮影法となった。ヘリカルCTは開発当初から約10年間、検出器が体軸方向に1列であったため現在ではシングルヘリカルCTと呼ばれているが、1998年より臨床応用が始まったMDCTは、X線ビームに対して体軸方向に複数列の検出器を並べることで、連続的な体積データを1. 短時間に、2. 広範囲で、3. 細かく、収集することが可能となった。当初の4列検出器から更なる多列化が進み、8列、16列が現在までに臨床応用されている。16列検出器では、時間分解能向上により一回の呼吸停止下で、肺尖から骨盤までを1mmスライスで撮像可能であり (Fig. 1)、さらに空間分解能向上により肺全体を0.5mmスライスの薄層スキャンがルーチンに行うことが可能になった。

MDCTによりもたらされた大きな進歩の一つとして、



Fig. 1 MPR image (coronal image) obtained by 16-detector row MDCT from normal case

異なるスライス厚の画像を1回の撮像で再構成することができること以外にも、高微細で広範囲な三次元画像といった様々な再構成画像が得られるようになったことが挙げられる。体積データから任意の断面の画像を再構成する方法として、多断面再構成 (multiplanar recon-



Fig. 2 Three dimensional volume rendering image obtained by 16-detector row MDCT from adenocarcinoma in the right upper lobe.

A : axial image, B : Three-dimensional volume rendering image

struction: MPR)がある。通常の横断像のみだけでなく、MRI同様に冠状断像や矢状断像、さらには任意の断面像も再構成可能である。水平方向以外の広がりや連続性の確認に有効であり、胸膜、血管・気管支の関与や、腫瘍の形態の三次元的な観察も可能となり、病変と連続する既存構造との位置関係の把握にも有用である。16列検出器MDCTによる一回の呼吸停止下に全肺の0.5mmスライスの薄層スキャンで得られる体積データより、空間分解能に優れた肺全体の高微細なMPR像が取得可能となった。抽出voxel領域の表面を表示したり(surface rendering)、voxelに色調や透明度を設定する方法(volume rendering)などの三次元画像も実用化されている(Fig. 2)。これらの手法は、立体構造の直感的認識に優れているのが特徴で、MDCTにより肺全体の高微細な三次元画像が取得可能となった。また三次元画像の一つとして気管支に応用したvirtual bronchoscopyがある。視点を三次元画像の体腔の中におき、視野角を100度前後に設定することで実際の内視鏡を模した画像を得ることができ、臨床応用としては気道内病変の確認、気道腫瘍に対する経過観察、実際の気管支鏡のガイドなどがある。

1.2. CTを用いた肺癌検診

従来型の肺癌集団検診は、末梢型肺癌発見のための胸部単純X線写真と中枢気道に発生する肺門部肺癌発見のための喀痰細胞診検査の併用が行われてきたが、結果は必ずしも十分な満足のものではなかった。有名なMayo Lung Projectでは、コントロール群と比べて検診群の死亡率減少を示すには至っておらず¹⁾。研究デザインや検査精度の問題が指摘されているものの、Johns Hopkins Lung Project²⁾、Memorial Sloan-Kettering Project³⁾ Czech Study⁴⁾の研究でも有効性には否定的な成績

が多く、胸部単純X線写真と喀痰細胞診検査による肺癌検診は推奨されていない⁵⁾。

一方、肺癌検診に低線量ヘリカルCTが導入され、2cm以下の小さな肺癌やstage Iの早期肺癌の発見率は確実に上がってきているのがわが国の現状である。CT検診の臨床研究は日本が先行しており、Kanekoらは高危険群の1,369人を対象に胸部X線と低線量ヘリカルCTを年2回施行する方法で、初期の段階で15人の肺癌を発見し、そのうち14人が臨床病期I期で、11人が胸部X線で指摘できない微小な病変であった⁶⁾。またSoneらは、喫煙者と非喫煙者を含む40歳から74歳の5,483人を対象に低線量ヘリカルCT検診車と喀痰細胞診を年2回の住民検診として行い⁷⁾、Henschkeらの高危険因子群を対象にしたELCAP: Early Lung Cancer Action Projectでは、CTで27人(2.7%)の肺癌が発見され23人(2.3%)がstage Iであった⁸⁾。メイヨークリニックではMDCTを使用した検診を、50歳以上の喫煙者を対象に1,520例に行い40人の肺癌を発見したが、そのうちIA期が22人、IB期が3人であった⁹⁾。どの試験の結果にも共通しているのは、低線量ヘリカルCTが従来の胸部X線写真による検診に比べ多くの肺癌が検出でき、その中でもI期肺癌の割合が高率であったことである。

進行肺癌患者を含めた肺癌全体の5年生存率は15%程度なのに対して、I期肺癌では70%前後と高い予後が期待される。また、I期で発見された症例において、手術を受けた群の約70%が5年以上の生存が得られたのに対し、手術拒否群では殆どが5年以上の生存が得られなかったとの報告もある¹⁰⁾。CTが単純写真よりも検出率が良く、高危険群に低線量CTによるスクリーニングを行えばより多くの早期肺癌を検出できるのは確かである。

ある。よって肺癌治療成績の向上のためにはCT 検診を受け、治り得る時期に小さな肺癌を早期発見し、治癒をもたらす適切な治療を行えば長生きできるという仮説は非常に妥当性があるように見える。

しかし、現在確実なことはCT 検診が小さな肺癌や早期肺癌の検出に優れていたという事実だけで、これらCT により発見された肺癌が治癒可能を見込めるか、死亡率減少に本当に寄与するかに関しては、いまだ証明されていない。Patzらは、IA期510人において腫瘍サイズと生存の間には相関がなかったと報告し、CTスクリーニングで小さな結節の検出率を改善することが死亡率の改善に寄与しない可能性を警告している¹¹⁾。また、3cm以下の肺癌で、病期と原発腫瘍サイズとの間には相関がみられず、CTスクリーニングで小さな結節を検出することが、より早い病期の集団を検出する結果にはならない可能性が示唆されている¹²⁾。早期肺癌の検出率が上がっても、同時に進行肺癌が減少しないことには、真の意味で肺癌全体のステージを下げたことにはならない。また、CT検診を推進するほど偽陽性が増加し、良性病変の切除率が増えることにもなりかねない。メイヨー・クリニックのMDCTを使用した検診で、69% (1520人) に結節がみられたが、このうち実際に肺癌であったのは40人であり、CT検診による発見結節の大部分は良性病変であったと指摘している¹³⁾。切除術が増えることで、手術によって死亡する可能性も小さいがあり、問題としてあげられている¹⁴⁾。

検診にはlead time bias, length biased sampling, overdiagnosis bias, self-selection biasなどのバイアスが伴い、CT検診の有効性は過大評価されている可能性が指摘されている¹⁵⁾。これらのバイアスの影響を最小にするためにも、適切に計画された無作為化比較試験が必須となる。STR (米国胸部放射線学会) のコンセンサスレポートでは現時点では肺癌の大規模検診を推奨してはいないが、低線量CTによる肺癌検診の真の有効性ができるだけ早い時期に証明されるように、適切な被験者に臨床試験に参加するよう強く奨励している¹⁶⁾。現在、NCI (National Cancer Institute) により主導されたThe National Lung Screening Trialという無作為化比較試験が進行中である。

1.3. MDCTの肺癌検診への応用

CTによる肺癌検診の問題点として、胸部単純写真に比べ被曝量が多いことが挙げられる。本来的には検診検査は低侵襲(または非侵襲的)でなければならない。検診の対象者は疾患保有者の数百から数千倍にもなる健常者が殆どであり、その国民的被曝という観点に立つと被曝量低減は解決すべき課題である。従来のCTでも線量を低減する試みは行われているが、MDCTで更に線量

軽減可能とされている。MDCTは通常のスライスで異常と思われた部位に対して、同じ体積データからHRCTを再構成することができ、シングルヘリカルCTのように高分解能CT検査を改めて行う必要がないという大きな利点を有する(Fig. 3)。肺末梢発生の小型肺癌で、同時に複数の肺腫瘍ないしすりガラス影を評価していくことが多いため、必要に応じた様々なスライス厚での評価がX線被曝を増加させずに行えるという点で、MDCTはシングルヘリカルCTに比べて検診により適した装置と言える。STR (米国胸部放射線学会) のコンセンサスレポートでも肺癌スクリーニングはMDCTによるべきとされている。またMDCTは膨大なデータを有するがために読影量が増加するという欠点があるが、これらのデータをコンピューター支援診断(CAD)により検出能を向上させ、読影者の負担軽減を図る試みも進められている。

2. PET

PET (Positron emission tomography) は、陽電子が電子と結合し消滅する際に180°方向に放出される二本の消滅放射線を同時計測して断層画像化する方法であり、肺癌などの悪性腫瘍の診断には、グルコースのアナログであるF-18 fluoro-deoxyglucose (FDG) を用いたFDG-PETが最も多く用いられている。FDG-PETは、わが国では2002年から肺癌の診断に保険適用となり急速に臨床応用が広がっている検査である。

2.1. 肺腫瘍の質的診断

FDG-PETは、当初より肺腫瘍の良・悪性の鑑別が用いられた報告がみられた。SUV (standardized uptake value) が2.5以上を悪性肺腫瘍と診断すると、感度97%、特異度82%、正診率92%であり、再発腫瘍と修飾性変化(術後や放射線治療後)の鑑別にも有用であった結果が報告されている¹⁷⁾。またPETを施行することで良性腫瘍が手術される数を減らせることが示唆され、コスト面でも有用性が示されている。しかし、最近ではPETの限界を示す報告もみられ、肺癌全体では高い診断精度を示すが、長径1cm以下の腫瘍はPETで正確な評価は困難とする報告や¹⁸⁾、細気管支肺胞上皮癌(BAC: bronchioloalveolar lung carcinoma)の検出にはPETの有用性は高くはないとされているとする報告などがある¹⁹⁾。この報告では、BAC以外の病変は4%のみが検出できなかったのに対し、BACは57%が検出できず、高分化型腺癌に対するPET診断の限界を示している。

2.2. 肺癌のリンパ節転移診断

肺癌のリンパ節転移の検出に関して有用な結果が報告されている。N2もしくはN3の27人、75結節を対象として、CTとPETの比較が報告されている²⁰⁾。CTで短

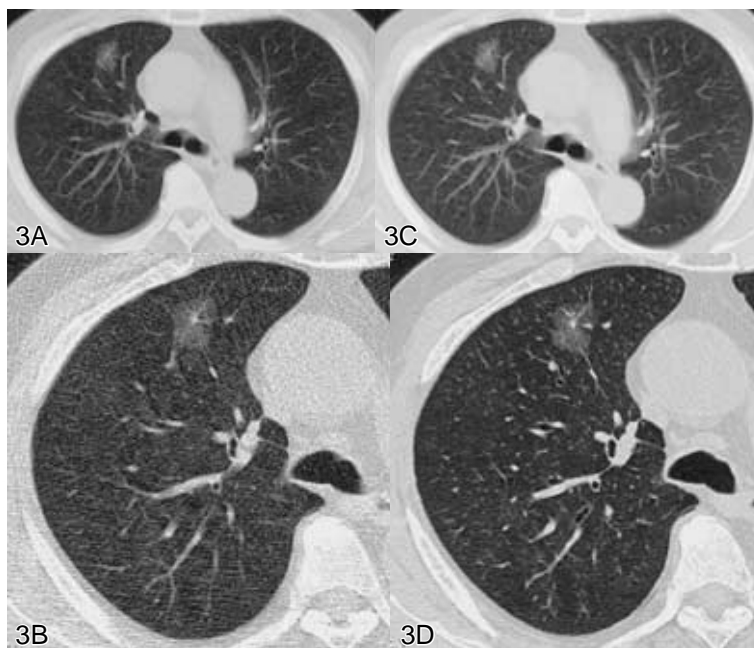


Fig. 3 Low dose CT image obtained by 4-detector row MDCT from adenocarcinoma in the right upper lobe

- | | | |
|----------------------|-------------------|-------------------------|
| A : Low dose CT | 10 effective mAs | 10 mm section thickness |
| B : Low dose CT | 10 effective mAs | 1 mm section thickness |
| C : Standard dose CT | 110 effective mAs | 10 mm section thickness |
| D : Standard dose CT | 110 effective mAs | 1 mm section thickness |

径 1.0 cm 以上を陽性とする、感度 60%、特異度 93%、positive predictive value 60% であった。一方、PET で SUV 4.2 以上を陽性とする、感度 100%、特異度 98%、positive predictive value 91% であった。また CT 単独よりも PET と CT を組み合わせるほうがより正確に縦隔リンパ節を検出することが報告されている。しかし、FDG 集積の非特異性などから必ずしも十分な臨床情報を与えてくれない場合もある。また転移リンパ節のみならず、結核などの肉芽腫性のリンパ節でも PET で集積があることが判明しており、わが国では、潜在的なものも含め結核等の炎症性疾患の罹患率が高いため、偽陽性率が高くなる傾向があり、注意が必要である。

2.3. 全身検査としての PET

PET の大きな利点のひとつに、頭部を除く全身の広範囲を非侵襲的に一度にスクリーニング可能であることが挙げられる。原発性肺癌を対象として、従来の評価方法（胸部 CT、骨シンチ、脳 CT もしくは脳 MRI）よりも、全身 PET において正確な肺癌のステージングが得られた、とする報告もある²¹⁾。PET において 83% が正確なステージングが可能で、従来の評価方法（65%）より優れているとするものである。全身 PET で遠隔転移と診断された 9% において従来の画像で発見されず、従来の画像で遠隔転移と診断された 10% において PET で転移がないことが診断されたとの報告もあり PET の

限界もあるが、一度に全身が検索できる点より、PET は肺癌治療後の再発病巣検出に有用であるとされる（Fig. 4）。また、がんの早期発見のための健康診断にも有用性が報告され、発見症例の多くは治癒が見込める状態であったとするものであり²³⁾、注目されている。

以上のように PET には有用な面も多いが、FDG 集積の非特異性や解剖学的情報の不足から PET 単独では限界があるのも事実で、CT や MRI などの形態画像と相補的に活用されるべきである。

3. MRI

胸部 MRI は高い軟部組織コントラスト分解能を有し、CT と相補的に用いられてきた。CT と比べると肺野の画像化が困難であるために、MRI を肺癌の診断に用いる局面は限定的になっていたが²⁴⁾、近年の MR 装置や撮像法の進歩により肺癌を含めた肺野腫瘍病変、縦隔腫瘍、肺血管疾患に臨床応用されている。

3.1. 肺腫瘍の質的診断

大部分の肺腫瘍は T1 強調像で低信号、T2 強調像で高信号を示すため、単純な信号強度での鑑別は困難である。そこで spin-echo 法による dynamic MRI にて血流情報を得ることで、結核腫とその他の肺腫瘍の鑑別する方法が検討されている²⁵⁾。さらに高速グラディエントエコー (gradient echo: GRE) 法による dynamic MRI は、肺循環及び体循環からの肺腫瘍への血流評価が可能であ

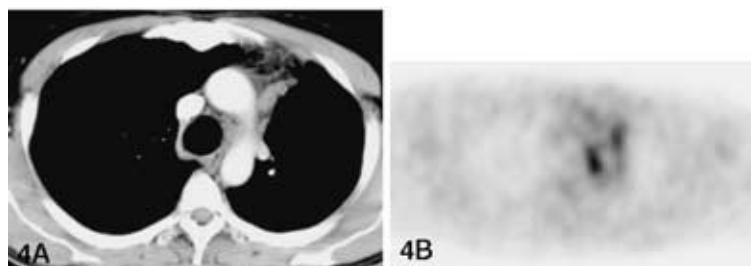


Fig. 4 Metastatic lymph node from postoperative recurrence adenocarcinoma in the left upper lobe. A : CT, B : PET demonstrates the left paratracheal node. Courtesy of Dr. Setsu Sakamoto(Dept. of Image-based Medicine, Institute of Biomedical Research and Innovation). Case from Institute of Biomedical Research and Innovation.(先端医療センター映像医療研究部・坂本攝先生の御好意による, 先端医療センター症例)



Fig. 5 Metastatic lymph node from squamous cell carcinoma in the left upper lobe. A : Contrast-enhanced CT demonstrates the left paratracheal node. Short-axis diameter of the lymph node is 4 mm. This is diagnosed as non metastatic lymph node. B : Respiratory Triggered STIR turbo SE image demonstrates the left paratracheal node as high signal intensity. This is diagnosed as metastatic lymph node. C : High-power field photomicrograph of histologic specimen shows squamous cell carcinoma in the lymphoid tissue.(H & E, $\times 25$)

り, 要生検群(悪性腫瘍及び急性炎症)と生検不要群(結核腫及び良性腫瘍)の鑑別に有用であったと報告されている²⁶⁾。

3.2. 肺癌の T 因子診断

肺癌における T 因子診断は, 原発巣の病期, 手術適応及び手術範囲の決定に重要である。進展範囲診断(縦隔・肺門部血管浸潤及び心・大血管浸潤)における MRI の利点は, T1 強調像を用いた形態診断において任意断面での観察が可能なこと, 高い軟部組織コントラスト分解能の点で有用であるとされた。従来の T1 強調像に加え造影 MRA を応用し, 高時間分解能により血管拍動や血流による flow artifact を軽減, また任意断面での観察も加えることで, 進展範囲診断の向上が得られた報告がある²⁷⁾。

3.3. 肺癌のリンパ節転移診断

CT, MRI におけるリンパ節転移診断は, リンパ節の大きさ(短径)を基準にしているので小さなリンパ節は転移陽性としては診断されず, 特異度は高いものの感度が低い結果になる。呼吸同期 STIR 法による転移リンパ

節診断の報告があり, 胸壁の生理食塩水ファントムの信号強度を reference としてリンパ節の信号強度を半定量的解析し, sensitivity が 100%, specificity が 75%, accuracy が 88% と有用性が報告されている (Fig. 5)²⁸⁾。

4. フラットパネル

最近のデジタル映像技術として, フラットパネル検出器 (flat panel detector) がある。新しい X 線平面検出器で, 従来のフィルム・スクリーンに取って代わるべく開発された。半導体検出器を用いた新しいデジタル X 線撮像法であり, デジタルカメラのようにフィルムなしでデジタルの X 線画像を撮ることができる装置である。現像や読み取りといった中間工程が不要で検査時間を大幅に短縮可能とし, デジタル撮影の利点を生かし良好な画像を得られ, ノイズ特性に優れていることより患者被曝線量の低減が期待でき, 動画像や機能画像への応用も期待されている。

病院全体がフィルムレス化に進んでいる現状では胸部を含む単純 X 線写真もデジタル化が避けることができず, 高精緻な迅速な再現性を持つフラットパネルは画像

デジタル化時代に必須な診断装置となる可能性を含んでいる。

おわりに

近年の画像診断装置の進歩に伴って、肺癌の診断精度の向上ももたらされているといえる。画像診断機器の進歩が診断精度向上や管理上の利便性に寄与していることは事実であると考えが、時に画像診断と病理診断との間には乖離のある場合があり、今後もこれらの間を埋めるべく尚一層の進歩と適切な臨床応用が望まれる。

文 献

- 1) Pamela M. Marcus, Erik J. Bergstralh, Richard M. Fagerstrom, et al: Lung Cancer Mortality in the Mayo Lung Project: Impact of Extended Follow-up Journal of the National Cancer Institute 2000; 92: 1308 1316.
- 2) Frost JK, Ball WC Jr, Levin ML, et al: Early lung cancer detection: results of the initial (prevalence) radiologic and cytologic screening in the Johns Hopkins study. Am Rev Respir Dis 1984; 130: 549 554.
- 3) Melamed MR, Flehinger BJ, Zaman MB, et al: Screening for early lung cancer. Results of the Memorial Sloan-Kettering study in New York. Chest 1984; 86: 44 53.
- 4) Kubik AK, Parkin DM, Zatloukal P: Czech Study on Lung Cancer Screening: post-trial follow-up of lung cancer deaths up to year 15 since enrollment. Cancer 2000; 89: 2363 2368.
- 5) Eddy DM: Screening for lung cancer. Ann Intern Med 1989; 111: 232 237.
- 6) Kaneko M, Eguchi K, Ohmatsu H, et al: Peripheral lung cancer: screening and detection with low-dose spiral CT versus radiography. Radiology 1996; 201: 798 802.
- 7) Sone S, Takashima S, Li F, et al: Mass screening for lung cancer with mobile spiral computed tomography scanner. Lancet 1998; 351: 1242 1245.
- 8) Henschke CI, McCauley DI, Yankelevitz DF, et al: Early Lung Cancer Action Project: overall design and findings from baseline screening. Lancet 1999; 354: 99 105.
- 9) Stephen J. Swensen, James R. Jett, Thomas E. Hartman, et al: Lung Cancer Screening with CT: Mayo Clinic Experience Radiology 2003; 226: 756 761.
- 10) BJ Flehinger, M Kimmel, MR Melamed: The effect of surgical treatment on survival from early lung cancer. Implications for screening Chest; 101: 1013 1018.
- 11) Edward F. Patz, Jr., Santiago Rossi, David H. Harpole, et al: Correlation of Tumor Size and Survival in Patients With Stage IA Non-small Cell Lung Cancer Chest 2000; 117: 1568 1571.
- 12) Heyneman LE, Herndon JE, Goodman PC, et al: Stage distribution in patients with a small (< or = 3 cm) primary nonsmall cell lung carcinoma. Implication for lung carcinoma screening Cancer 2001; 92: 3051 3055.
- 13) Stephen J. Swensen, James R. Jett, Thomas E. Hartman, et al: Lung Cancer Screening with CT: Mayo Clinic Experience Radiology 2003; 226: 756 761.
- 14) PS Romano and DH Mark: Patient and hospital characteristics related to in-hospital mortality after lung cancer resection Chest; 101: 1332 1337.
- 15) Patz EF Jr, Goodman PC, Bepler G: Screening for lung cancer. N Engl J Med 2000; 343: 1627 1633.
- 16) Aberle DR, Gamsu G, Henschke CI, et al: A consensus statement of the Society of Thoracic Radiology: screening for lung cancer with helical computed tomography. J Thorac Imaging 2001; 16: 65 68.
- 17) Duhaylongsod FG, Lowe VJ, Patz EF Jr, et al: Detection of primary and recurrent lung cancer by means of F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography(FDG PET) J Thorac Cardiovasc Surg 1995; 110: 130 139.
- 18) Kubota K, Matsuzawa T, Fujiwara T, et al: Differential diagnosis of lung tumor with positron emission tomography: a prospective study. J Nucl Med 1990; 31: 1927 1932.
- 19) Higashi K, Ueda Y, Seki H, et al: Fluorine-18-FDG PET imaging is negative in bronchioloalveolar lung carcinoma. J Nucl Med 1998; 39: 1016 1020.
- 20) Scott WJ, Gobar LS, Terry JD, et al: Mediastinal lymph node staging of non-small-cell lung cancer: a prospective comparison of computed tomography and positron emission tomography. J Thorac Cardiovasc Surg 1996; 111: 642 648.
- 21) Edith M. Marom, H. Page McAdams, Jeremy J. Erasmus, et al: Staging Non-Small Cell Lung Cancer with Whole-Body PET Radiology 1999; 212: 803 809.
- 22) Inoue T, Kim EE, Komaki R, et al: Detecting recurrent or residual lung cancer with FDG-PET. J Nucl Med 1995; 36: 788 793.
- 23) Yasuda S, Ide M, Fujii H, et al: Application of positron emission tomography imaging to cancer screening. Br J Cancer 2000; 83: 1607 1611.
- 24) Webb WR, Gatsonis C, Zerhouni EA, et al: CT and MR imaging in staging non-small cell bronchogenic carcinoma: report of the Radiologic Diagnostic Oncology Group. Radiology 1991; 178: 705 713.
- 25) Kono M, Adachi S, Kusumoto M, et al: Clinical utility of Gd-DTPA-enhanced magnetic resonance imaging in lung cancer. J Thorac Imaging 1993; 8: 18 26.
- 26) 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.
- 27) Ohno Y, Adachi S, Motoyama A, et al: Multiphase ECG-triggered 3D contrast-enhanced MR angiography: utility for evaluation of hilar and mediastinal invasion of bronchogenic carcinoma. J Magn Reson Imaging 2001; 13: 215 224.
- 28) Takenaka D, Ohno Y, Hatabu H, et al: Differentiation of metastatic versus non-metastatic mediastinal lymph nodes in patients with non-small cell lung cancer using respiratory-triggered short inversion time inversion recovery(STIR)turbo spin-echo MR imaging. Eur J Radiol 2002; 44: 216 224.