



Title	切除径 5mm以下の肺異型腺腫様過形成の高分解能CT所見
Author(s)	石川, 浩志; 古泉, 直也; 内藤, 眞 他
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 2003, 63(6), p. 311-315
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/19214
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

切除径 5mm以下の肺異型腺腫様過形成の高分解能CT所見

石川 浩志^{1,2)} 古泉 直也¹⁾ 内藤 眞²⁾ 梅津 哉³⁾ 森田 哲郎⁴⁾
根本 健夫⁴⁾ 斉藤 友雄⁵⁾ 奥泉 美奈⁶⁾ 笹井 啓資¹⁾

1)新潟大学大学院医歯学総合研究科腫瘍放射線医学分野 2)新潟大学大学院医歯学総合研究科分子細胞病理学分野
3)新潟大学医学部附属病院病理部 4)新潟大学医学部附属病院放射線科
5)新潟県立がんセンター新潟病院放射線科 6)長岡中央総合病院放射線科

High-resolution CT Findings of Pulmonary Atypical Adenomatous Hyperplasia of 5 mm or Less in Diameter

Hiroyuki Ishikawa^{1,2)}, Naoya Koizumi¹⁾, Makoto Naito²⁾, Hajime Umezu³⁾, Tetsuro Morita⁴⁾, Takeo Nemoto⁴⁾, Tomoo Saito⁵⁾, Mina Okuizumi⁶⁾, and Keisuke Sasai¹⁾

Objective: To clarify the high-resolution CT (HRCT) findings of pulmonary atypical adenomatous hyperplasia (AAH) of 5 mm or less in diameter.

Materials and Methods: We evaluated the HRCT findings of 43 histopathologically confirmed AAH of 5 mm or less in diameter in 7 patients who underwent lobectomy for pulmonary adenocarcinoma. For comparison, we also examined the HRCT findings of 13 bronchioloalveolar carcinomas (BAC) of the same size from these patients.

Results: We identified 36 of 43 AAH and all 13 BAC on HRCT performed with multidetector-row CT. Thirty-five AAH and 11 BAC showed ground-glass opacity without any high-attenuation component. Margins of 20 AAH were well defined, and 16 were ill defined. In BAC, 11 lesions demonstrated well-defined margins, with only 2 showing ill-defined margins.

Conclusion: Most AAH lesions of 5 mm or less in diameter are identified as ground-glass opacity on HRCT. Detection of minute ground-glass opacity is important in locating AAH on HRCT.

Research Code No.: 506. 1

Key words: Lung, Atypical adenomatous hyperplasia, Ground-glass opacity, High-resolution CT, Multidetector-row CT

Received Dec. 26, 2002; revision accepted Apr. 22, 2003

- 1) Division of Radiation Oncology, Graduate School of Medical and Dental Science, Niigata University
- 2) Division of Cellular and Molecular Pathology, Graduate School of Medical and Dental Science, Niigata University
- 3) Department of Surgical Pathology, Niigata University Hospital
- 4) Department of Radiology, Niigata University Hospital
- 5) Department of Radiology, Niigata Cancer Center Hospital
- 6) Department of Radiology, Nagaoka Central General Hospital

別刷請求先

〒951-8510 新潟市旭町通1-757

新潟大学大学院医歯学総合研究科腫瘍放射線医学分野

石川 浩志

はじめに

異型腺腫様過形成 (atypical adenomatous hyperplasia ; AAH) は形態学的、免疫組織化学的、遺伝子学的研究により細気管支肺胞癌 (bronchioloalveolar carcinoma ; BAC) の前癌病変と考えられてきた病変であり¹⁾⁻⁵⁾、1999年のWHO分類の改訂により preinvasive lesion に分類された^{6),7)}。WHOの定義によると、核小体の目立たない濃染核を有する立方ないし低円柱状の異型細胞が肺胞上皮を置換性に増殖する限局性の病変であり、肺胞中隔の軽度の肥厚を伴い、多くは5mm以下の病変であるとされている^{4),6),7)}。BACとの線引きに関してはまだ課題が残されており、癌化の過程や頻度についてもまだよく分かっていない^{6),7)}。

近年画像医学の分野においてもAAHの報告は増えてきており⁸⁾⁻¹⁰⁾、高分解能CT (high-resolution CT ; HRCT) ではすりガラス濃度 (ground-glass opacity ; GGOあるいはground-glass attenuation ; GGA) を呈するとされ、AAHと同様の組織構築を呈するBACのHRCT所見¹¹⁾⁻¹⁴⁾に類似すると報告されている。しかし、これらの報告で扱われているAAHの多くは5mm以上の病変であり、WHO分類に記載されているような5mm以下の病変は十分には検討されていない。

最近、著者は肺癌切除症例においてmultidetector-row CT (MDCT) を用いて術前に全担癌肺葉HRCT (MD-HRCT) を行うことにより、切除肺の病理学的検索で偶発的に見つかる5mm以下のAAHやBACがHRCT上で高率に同定できることを報告した¹⁵⁾。MD-HRCTの範囲を全肺に拡大することにより、さらに多くの微小なAAHを検出することが可能になると考えられ、さらにその経過観察により、肺腺癌の早期発見やAAHの自然史の解明に役立つと期待される。

そこで今回われわれは、全肺HRCTで多数のAAHを効率よく検出するために、5mm以下のAAHについてMD-HRCT所見を検討したので報告する。

対象と方法

2000年6月から2001年5月までの間に新潟大学医学部附属病院第二外科で肺葉切除以上が施行された36例のうち、

術前にMD-HRCTが施行された29例29肺葉(腺癌22例, 扁平上皮癌4例, 腺扁平上皮癌1例, 小細胞癌1例, 転移性腫瘍1例)の術後病理検索で肉眼的に発見され, 病理組織学的に確認された5mm以下のAAH 7例 43病変(1~5mm, 平均3mm大)を対象とした。

AAH 7例の内訳は男性4例, 女性3例, 年齢は51~77歳(平均64歳), 切除肺葉は右上葉が2例, 右中葉が1例, 右下葉が4例であり, 主腫瘍はすべて肺腺癌であった。

MD-HRCTはGE社製LightSpeedQX/iを使用し, 術前10日以内に撮影された。管電圧120kV, 管電流170mA, コリメーション1.25mm, HQ mode(ピッチ3)の設定で, 1~8回の呼吸停止下に切除予定の担癌肺葉全体を撮影し, 1.25mm厚, 1.25mm間隔にてFOV 17.5cm, 再構成タイプBoneで再計算のうえ, ウィンドウ幅2000, ウィンドウ値-400で表示した。

切除肺は手術直後に経気管支的に10%ホルマリンを注入し2~3日間固定した後, CTスライスと平行に5mm以下の厚さに割を入れ, 触診を併用して断面を詳細に観察し, 大きさやAAHの可能性に関わらずあらゆる限局性肺病変を検索した。病変が認められた場合, 病変内部や病変近傍の気管支や血管をMD-HRCT上で同定することで切除肺上の区域解剖上の病変部位を厳密に同定し, 病変に相当する陰影が術前MD-HRCTで同定できるか確認した。陰影の同定の可否により「同定可能」および「同定不可能」と判定した。その後, 断面において最大径を測定した後, 組織標本を切り出し, ヘマトキシリン-エオジン染色を行い, 病理組織像を評価した。診断は病理医2名の合意に基づき, 腫瘍性病変の診断にはWHO分類(1999)を使用した。AAHやBACと診断された場合, 病変内の肺胞中隔の厚さを視覚的に評価した。

切除肺の検索で認められた限局性肺病変のうち, 同定可能病変について胸部画像診断専門医3名によりHRCT所見の評価を行った。1名は切除肺の病変検索とMD-HRCT上の陰影の同定を行ったうえで病理組織所見が判明する前に評価し, 他の2名は切除肺の処理に関与せず, さらに病理組織所見に関する情報もない状況で評価した。評価項目は内部濃度と境界とし, 所見の評価は同一のフィルムで行い, 3名の多数決をもって決定した。内部濃度はGGO, 高濃度(high attenuation; HA), GGOとHAの混合(GGO+HA)の三つに分類し, 境界は明瞭と不明瞭に分類した。GGOは病変内部の血管が同定できる濃度とし, 病変内に血管がないと思われる場合は近傍の血管と比較し, 血管より低吸収であるものとした。境界は病変の輪郭が追えるものを境界明瞭, 輪郭を追えないものを境界不明瞭とした。

これらの所見について, 同一の母集団から発見された5mm以下のBAC 3例 13病変(1~5mm, 平均3mm大)と比較検討した。

結 果(Table 1, Fig. 1-3)

MD-HRCT上AAH 43病変のうち36病変(84%)が同定可能, 7病変(16%)が同定不可能であった。BAC 13病変はす

Table 1 Internal density and marginal pattern of AAH/BAC of 5 mm or less in diameter

	AAH (36)	BAC (13)
internal density		
GGO	35	11
GGO+HA	1	1
HA	0	1
marginal pattern		
well-defined	20	11
ill-defined	16	2

Numbers in parentheses indicate numbers of lesions. AAH: atypical adenomatous hyperplasia, BAC: bronchioloalveolar carcinoma, GGO: ground-glass opacity, HA: high attenuation

べて同定可能であった。AAHのうち同定不可能であった7病変はすべて3mm以下の病変であった。

AAHの内部濃度は同定可能であった36病変のうち35病変(97%)がGGO, 1病変(3%)がGGO+HAであり, BACの内部濃度は13病変のうち11病変(85%)がGGO, 1病変(8%)がGGO+HA, 1病変(8%)がHAであった。AAHとBACはいずれもほとんどの病変がGGOを呈していた。

AAHの境界は同定可能であった36病変のうち20病変(56%)が明瞭, 16病変(44%)が不明瞭であり, BACの境界は13病変のうち11病変(85%)が明瞭, 2病変(15%)が不明瞭であった。AAHの方がBACより境界不明瞭な病変を多く含む傾向が認められた。さらに, 内部濃度がGGOであった病変に限定すると, AAHでは35病変のうち16病変(46%)が境界不明瞭であったのに対し, BACでは11病変中1病変(9%)に過ぎず, その傾向はより明らかなであった。

組織学的な検討では, AAHの方がBACより肺胞中隔の肥厚の程度が軽い傾向が認められた。

考 察

AAHのHRCT所見はこれまでも報告されており, 比較的多くの病変を扱ったものとして, Kushihashiら⁸⁾の7病変(8~32mm大), Kawakamiら⁹⁾の10病変(6~17mm大), 奥泉¹⁰⁾の11病変(4~7mm大)の報告が挙げられる。AAHの切除例を対象としたKushihashiらの報告⁸⁾とKawakamiらの報告⁹⁾では, AAHはすべて円形のGGOを呈したとされ, HRCT上GGOを主体とする直径20mm以下の外科的切除病変を対象とした奥泉の報告¹⁰⁾では, AAHの11病変のうち10病変が内部高濃度陰性のGGOを呈し, 1病変が内部高濃度陽性のGGOを呈したとされている。AAHがHRCTでGGOを呈する機序は, 肺胞中隔の肥厚によりX線吸収が増加し, 正常肺実質より高濃度を呈するが, 病変部が肺胞腔つまり空気を含むのでその濃度上昇が軽度にとどまるためと理解されている¹⁶⁾。

本研究では症例数は7例と決して多くはないが, MD-HRCTと切除肺の詳細な観察との組み合わせによって, これまでの報告より小さな病変を多数検討することが可能で

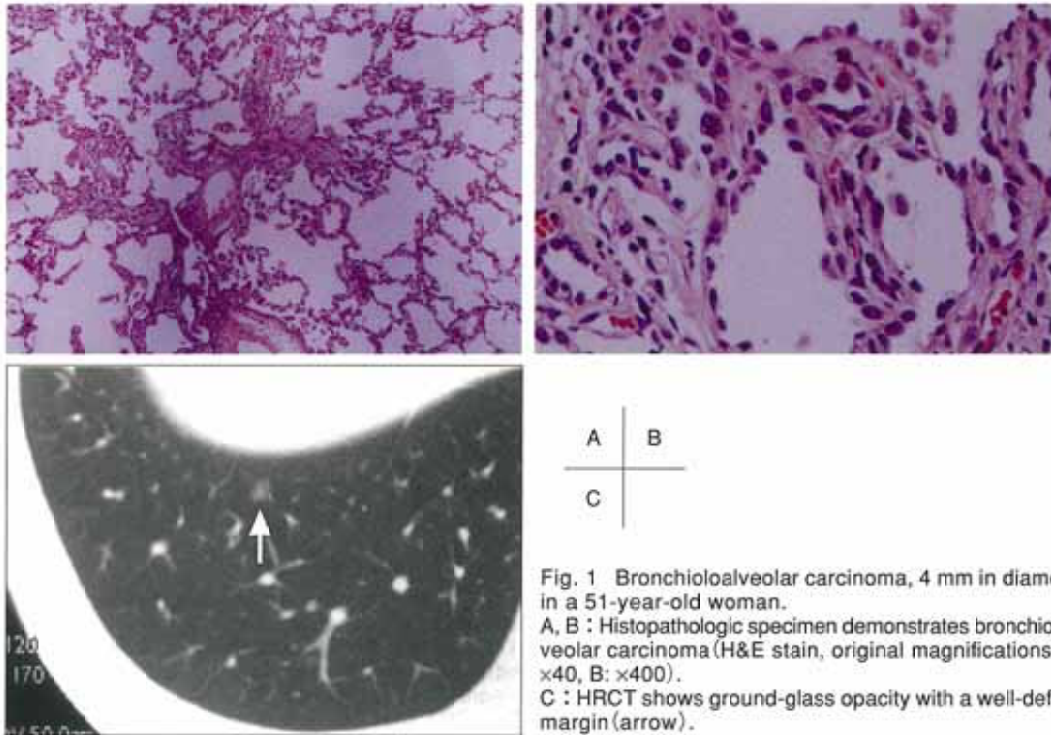


Fig. 1 Bronchioloalveolar carcinoma, 4 mm in diameter, in a 51-year-old woman.

A, B : Histopathologic specimen demonstrates bronchioloalveolar carcinoma (H&E stain, original magnifications : A: $\times 40$, B: $\times 400$).

C : HRCT shows ground-glass opacity with a well-defined margin (arrow).

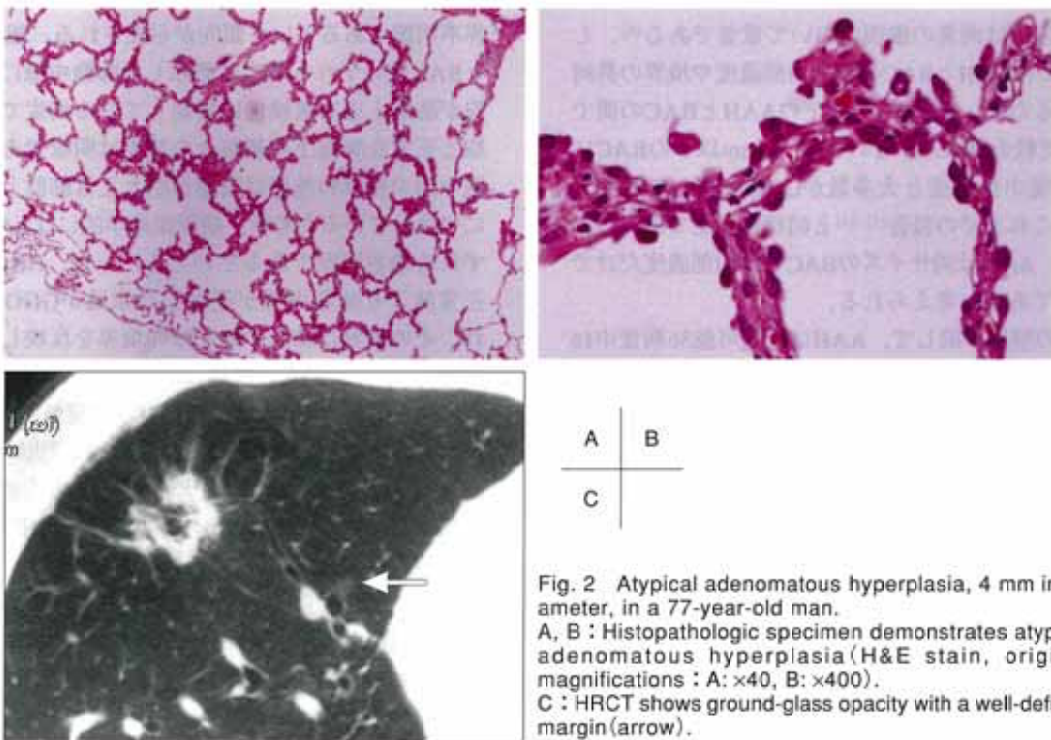


Fig. 2 Atypical adenomatous hyperplasia, 4 mm in diameter, in a 77-year-old man.

A, B : Histopathologic specimen demonstrates atypical adenomatous hyperplasia (H&E stain, original magnifications : A: $\times 40$, B: $\times 400$).

C : HRCT shows ground-glass opacity with a well-defined margin (arrow).

あった。MD-HRCTでは5mm以下のAAH 43病変のうち36病変が同定可能であり、そのうち35病変がGGOを呈し、残りの1病変がGGO+HAを呈していた。この結果は、5mm以下のAAHの多くがこれまでのAAHに関する報告と同様にHRCTでGGOとして描出されることを示している。AAHはBACの前癌病変と推定されていながらも癌化の過程はまだ

よく分かっていない^{6),7)}ため、AAHの可能性がある5mm以下のGGOをHRCTで経過観察できることの意義は大きい。

AAHとBACのHRCT所見の異同はAAHからBACへの癌化の過程を捉えるうえで重要である。病理学的な検討では、AAHとBACの鑑別において大きなウエイトを占めるのは病変の大きさであることが報告されている⁴⁾。よって、HRCT

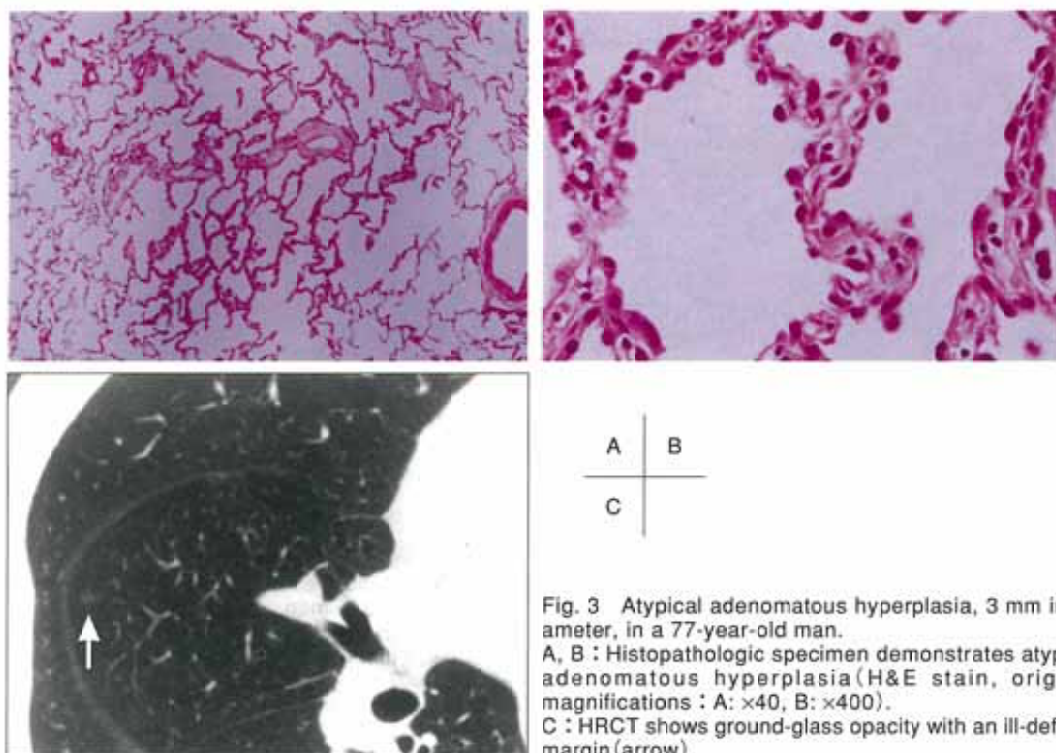


Fig. 3 Atypical adenomatous hyperplasia, 3 mm in diameter, in a 77-year-old man.

A, B: Histopathologic specimen demonstrates atypical adenomatous hyperplasia (H&E stain, original magnifications: A: $\times 40$, B: $\times 400$).

C: HRCT shows ground-glass opacity with an ill-defined margin (arrow).

上の病変の大きさは両者の鑑別において重要である¹⁰⁾。しかし、本研究ではAAHとBACの間の内部濃度や境界の異同を明らかにするため、同じ 5mm以下のAAHとBACの間でHRCT所見の比較を試みた。その結果、5mm以下のBACにおいても13病変中11病変と大多数がGGOを呈しており、BACに関するこれまでの報告^{11)~14)}と同様の所見であった。この結果から、AAHは同サイズのBACとは内部濃度だけでは鑑別が困難であると考えられる。

一方、病変の境界に関して、AAHは同定可能36病変中16病変(44%)が境界不明瞭であったのに対し、BACで境界不明瞭であったのは13病変中2病変(15%)にすぎず、さらにGGOを呈した病変に限るとその傾向はより明らかであった。AAHはBACより境界不明瞭なGGOを呈する病変を多く含む傾向があるといえる。

AAHとBACの境界性状に関して、Kawakamiら⁹⁾はAAHの10病変はすべて境界明瞭であったと報告している。また、Koizumiら¹¹⁾はGGOを呈した12~29mm大のBAC 9病変についてすべて境界明瞭であったと報告している。AAHとBACの両者を含んだ検討として、奥泉¹⁰⁾はGGOを主体とした4~7mm大のAAH 11病変について、7病変が境界明瞭、4病変が境界不明瞭であり、同様にGGOを主体とした4~20mm大のBAC(Noguchiらの分類¹⁷⁾)におけるtype Aとtype B)の36病変について、28病変が境界明瞭で8病変が境界不明瞭であったと報告している。黒崎ら¹³⁾は、GGOを呈した6~35mm大のBAC 25病変について21病変は境界鮮明で4病変は境界不鮮明であり、10mm大のAAH 1病変については境界不鮮明であったと報告している。

これらの報告や本研究から、BACは境界明瞭でAAHは境

界不明瞭であるという傾向が示唆される。組織学的にAAHとBACはいずれも軽度肥厚した肺胞中隔に沿って異型細胞が肺胞上皮を置換性に増殖している病変であり、異型細胞と正常な肺胞上皮細胞との境界は明瞭である。また、肺胞中隔の肥厚の境界は異型細胞と正常肺胞上皮細胞の境界に一致しているため¹⁸⁾、病理組織学的にはAAHとBACはいずれも境界明瞭であるといえる。一方、HRCTでは周囲の正常肺より肺胞中隔が肥厚した領域がGGOとして観察され、その境界は肺胞中隔肥厚の境界を反映しているため、理論上AAHとBACの境界は明瞭になると推測される。

黒崎ら¹³⁾はBACに関してHRCT上境界鮮明な病変は境界不鮮明な病変より病理組織学的に肺胞隔壁肥厚の程度が高度であり、AAHの肺胞隔壁の肥厚はBACよりも程度が軽かったと報告しており、肺胞中隔の厚さの程度とHRCT上の境界性状の関連性を示唆している。本研究においてもデータは示していないが、視覚的・相対的な評価でAAHの方がBACより肺胞中隔の肥厚の程度が軽い傾向が認められ、AAHの中には肺胞中隔の肥厚が非常に軽く正常肺とほとんど差がみられない病変も含まれていた。つまり、AAHの中には同じGGOでも濃度上昇がごく軽度に留まるために視覚的に境界が不明瞭に見える病変が多く含まれている可能性がある。AAHのうち7病変が同定不可能であった原因も、これらの病変では周囲正常肺とのHRCT上の濃度上昇の差が視覚的に認識可能なレベル以下であった可能性が考えられる。

本研究で扱ったような5mm以下のGGOにおいては、その境界性状には部分容積現象も影響すると考えられる。しかし、本研究で検討したAAHとBACはいずれも5mm以下、平均3mm大で大きさが揃っている。よって、AAHの方が

BACよりサイズが小さいために部分容積現象の影響を強く受け、境界が不明瞭になりやすいという可能性は考えられない。5mm以下のAAHとBACをHRCT上で明確に鑑別することはできないが、微小なGGOにもAAHの可能性があり、肺胞中隔の肥厚の程度により境界は明瞭にも不明瞭にもなりうると認識する必要がある。

本研究では所見の判定が視覚的なものであり、客観性、再現性に問題がある可能性があるため、今後の課題として画像工学的な裏付けが必要である。特に、本研究におけるAAHとBACの境界性状の差が肺胞中隔の厚さの差を反映しているとすれば、むしろ内部濃度つまりCT値を評価する必要がある。BACとAAHのような空気を含む病変の鑑別においては、GGOという判定基準のみでは限界がある。また、病理組織学的なAAHとBACの線引きはまだ課題として残されており⁷⁾、HRCTで両者を明瞭に区別するための基盤は整っていない。本研究におけるAAHとBACの病理診断は細胞や核の性状をWHOの記載⁶⁾に照らし合わせて病理医が総合的に判定しており、定量的な判定や具体的な鑑別基準の設定は行っておらず、普遍的なものとはいえない。今後病理学的な進歩を待って、再評価を行う必要がある。

また、微小な炎症性病変との鑑別診断の確立が必要である。5mm以下のAAHとBACでは臨床的対応に差がないと考えられるため、むしろこれらの腫瘍性病変と炎症性病変との鑑別が重要である^{10), 13)}。しかし、AAHとBACはそれぞれ

疾患概念が統一され共通の組織形態を示す病変群であるのに対し、炎症性病変は疾患概念の統一性がなく、さまざまな組織形態を示す病変を含むため、簡単には比較検討できない。しかし、炎症性病変は病変内の含気の程度に応じて内部濃度はGGOからHAまで呈しうると考えられ、少なくとも一部の病変はHRCT上AAHと同様のGGOを呈すると考えられる。現状では、小さなGGOにはAAHやBACとともに微小な炎症性病変が含まれている可能性を念頭に置いて経過観察する必要がある。

結 語

5mm以下のAAHはHRCT上GGOを呈し、BACより境界が不明瞭な病変を多く含む傾向がみられた。HRCT上で微々たるGGOであってもAAHの可能性のあることを認識して経過観察を行うことが重要である。

謝 辞

本研究に際し御指導をいただきました新潟大学大学院医歯学総合研究科腫瘍放射線医学分野・酒井邦夫前教授に深謝いたします。また、貴重な症例を提供してくださいました同・呼吸循環外科学分野・土田正則先生ならびに標本作製に御協力いただきました同・分子細胞病理学分野標本作製室・高橋美恵子氏に深謝いたします。

文 献

- 1) Miller RR, Nelems B, Evans KG, et al: Glandular neoplasia of the lung. A proposed analogy to colonic tumors. *Cancer* 61: 1009-1014, 1988
- 2) Miller RR: Bronchioloalveolar cell adenomas. *Am J Surg Pathol* 14: 904-912, 1990
- 3) Carey FA, Wallace WA, Fergusson RJ, et al: Alveolar atypical hyperplasia in association with primary pulmonary adenocarcinoma: a clinicopathological study of 10 cases. *Thorax* 47: 1041-1043, 1992
- 4) Kitamura H, Kameda Y, Nakamura N, et al: Atypical adenomatous hyperplasia and bronchoalveolar lung carcinoma. Analysis by morphometry and the expressions of p53 and carcinoembryonic antigen. *Am J Surg Pathol* 20: 553-562, 1996
- 5) Niho S, Yokose T, Suzuki K, et al: Monoclonality of atypical adenomatous hyperplasia of the lung. *Am J Pathol* 154: 249-254, 1999
- 6) Travis WD, Colby TV, Corrin B, et al: Histological typing of lung and pleural tumours, World Health Organization International Histological Classification of Tumours, Springer, Berlin, 1999
- 7) 下里幸雄: WHO肺ならびに胸膜腫瘍組織型分類第三版の解説 肺上皮性腫瘍について. *肺癌* 40: 1-10, 2000
- 8) Kushihashi T, Munechika H, Ri K, et al: Bronchioloalveolar adenoma of the lung: CT-pathologic correlation. *Radiology* 193: 789-793, 1994
- 9) Kawakami S, Sone S, Takashima S, et al: Atypical adenomatous hyperplasia of the lung: correlation between high-resolution CT findings and histopathologic features. *Eur Radiol* 11: 811-814, 2001
- 10) 奥泉美奈: 径20mm以下の限局性すりガラス濃度領域を呈する肺野病変の鑑別診断 HRCT所見と病理像との対比. *日本医放会誌* 60: 419-427, 2000
- 11) Koizumi N, Akita S, Sakai K, et al: Cloudy nodule on HRCT: a new clinico-radiologic entity of pulmonary adenocarcinoma. *Radiat Med* 13: 273-278, 1995
- 12) Jang HJ, Lee KS, Kwon OJ, et al: Bronchioloalveolar carcinoma: focal area of ground-glass attenuation at thin-section CT as an early sign. *Radiology* 199: 485-488, 1996
- 13) 黒崎敦子, 奥田逸子, 古川珠見, 他: Nonmucinous bronchioloalveolar carcinomaの高分解能CT所見. *臨床放射線* 42: 53-60, 1997
- 14) Kuriyama K, Seto M, Kasugai T, et al: Ground-glass opacity on thin-section CT: value in differentiating subtypes of adenocarcinoma of the lung. *AJR* 173: 465-469, 1999
- 15) 石川浩志: 切除径5mm以下の限局性肺病変における病理組織と高分解能CTの対比 Multidetector-row CTによる陰影の同定と検出. *日本医放会誌* 62: 415-422, 2002
- 16) 斎藤友雄, 古泉直也, 酒井邦夫, 他: 肺の異型腺腫様過形成. *画像診断* 20: 1194-1195, 2000
- 17) Noguchi M, Morikawa A, Kawasaki M, et al: Small adenocarcinoma of the lung. Histologic characteristics and prognosis. *Cancer* 75: 2844-2852, 1995
- 18) Ritter JH: Pulmonary atypical adenomatous hyperplasia. A histologic lesion in search of usable criteria and clinical significance. *Am J Clin Pathol* 111: 587-589, 1999