

主論文の要旨

Doubling time calculations for lung cancer by three-dimensional computer-aided volumetry: Effects of inter-observer differences and nodule characteristics

〔 コンピュータ支援容積計測ソフトを用いた肺癌の腫瘍倍加時間の算出：
検者間での相違や結節性状がもたらす影響 〕

名古屋大学大学院医学系研究科 分子総合医学専攻
高次医用科学講座 量子医学分野

(指導：長縄 慎二 教授)

古池 亘

【目的】

CT によって肺腫瘍の経時的サイズ変化を評価する事は、腫瘍の質的判別や治療効果判定に有用である。肺癌の大きさは従来 1 次元(1D)である最大径で評価されてきた。しかし CT 装置の進歩に伴い腫瘍の 3 次元(3D)データを取得できるようになった。複雑な形態を示す腫瘍の大きさは最大径よりも 3D 容積で評価した方が正確と考えられる。本研究ではコンピュータ支援容積計測ソフト(3D computer-aided volumetric software: 3D-CAV)を使用し、3D-CT 画像から末梢型小型肺癌の最大径と容積を計測し、サイズ変化率の計測精度を比較検討した。さらに計測した 3D 容積から腫瘍倍加時間(doubling time: DT)を算出し、肺癌の CT 画像所見と対比・検討した。

【対象及び方法】

対象

手術によって病理診断の確定した径 3cm 以下(平均:18.5mm)の末梢型肺癌 71 例(扁平上皮癌:7、腺癌:64)で、術前に 2 回以上の胸部 CT が撮影されていた症例を対象とした。初回 CT と最終 CT の間隔は 28-322 日(平均 76 日)であった。

コンピュータ支援容積計測ソフト(3D-CAV)

肺癌には境界が不明瞭なケースがあり、自動では胸壁や脈管等の既存構造物と腫瘍との分離が困難な例も少なくない。本研究では Fuji Film と共同開発した 3D-CAV (Synapse Vincent; Fuji Film Medical, Tokyo, Japan)を使用した。この 3D-CAV は自動で腫瘍境界を規定できない場合でも、半自動的に簡便な修正を加える事でほぼ全ての対象症例で容積計測が可能であった。

CT 撮影、画像分析

16 列/64 列のマルチスライス CT で撮影されたスライス厚 0.5-1.0mm の thin-section 画像のボリュームデータをワークステーションに転送し、2 名の放射線科医が初回 CT と最終 CT の肺癌最大径(1D)・容積(3D)を計測した。

同時に CT 所見に基づいて充実性腫瘤影を呈する Solid type (n=33)、充実成分とすりガラス影の混在する part-solid (PS) type (n=23)、すりガラス影を呈する non-solid (NS) type (n=15)の 3 群に分類した。

統計解析 1: 検者間の相関、計測方法の信頼性

以下の公式で肺癌のサイズ変化率を定義した。

◎ 変化率 : Ratio of change (RC)

> 最大径変化率 : $RC_{\text{diameter}} = D_f / D_i$

- D_f : final largest diameter of nodule
- D_i : initial largest diameter of nodule

> 容積変化率 : $RC_{\text{volume}} = V_f / V_i$

- V_f : final volume of nodule
- V_i : initial volume of nodule

2 名の検者間の腫瘍サイズ変化率の一致度について、スピアマン相関係数 r_s を求め、

1D法と3D法を比較した。また肺癌タイプ別のサイズ変化率の読影者間相関も同様にしてスピアマン相関係数検定で解析した。最後に1D法・3D法で算出したサイズ変化率計測方法の信頼性についてブランド・アルトマン分析を用いて検討した。

統計解析 2: 腫瘍倍加時間(doubling time: DT)と肺癌タイプとの関係

3D法で求めた変化率をもとに以下の公式からDTを算出した。

◎ 腫瘍容積倍加時間 : Doubling time (DT)

$$DT = (t \cdot \log 2) / \log (V_f/V_i)$$

- ・ t (days): interval between initial and final CT examination
- ・ V_f : final volume of nodule
- ・ V_i : initial volume of nodule

次に、CT画像所見をもとに分類した肺癌3タイプにおいて、DTに差があるかマン-ホイットニ検定を用いて解析した。最後に、DTの値をもとに3群に分類(400日未満, 401~1000日未満, 1000日以上)し、肺癌のCT画像所見とDTの関係性をスピアマン順位相関係数で解析した。

【結果】

1: 検者間の相関、計測方法の信頼性

NS typeの1例のみ、腫瘍の境界が非常に不明瞭なため計測できなかった。残り70例において、肺癌サイズ変化率の検者間相関係数は1D法 $rs = 0.64$ 、3D法 $rs = 0.87$ で、3D法の方が2名の検者間で強い相関を示した(Figure 1)。また肺癌のタイプ別の検討でもSolid type、PS type、NS typeの3群いずれにおいても3D法の相関が強かった(Table 1)。ブランド・アルトマン分析では1D法・3D法共に有意な計測誤差は認めなかった(Figure 2)。

2: 腫瘍倍加時間(doubling time: DT)と肺癌タイプとの関係

70例のうち11例においてDTが負の値を示したため統計解析から除外し、残り59例のDTを肺癌タイプ別に検討した。DTの中央値はSolid type 279日、PS type 347日、NS type 584日であった(Table 2)。Solid typeではNS typeやNS type+PS typeと比較してDTの中央値が有意に短かった(Figure 3, $p=0.0097$, $p=0.022$: マン-ホイットニ検定)。スリガラス影を含む腫瘍ほどDTが長くなる傾向がみられた(Table 3, $p=0.024$: スピアマン順位相関係数検定)。

【考察】

従来の最大径を用いた腫瘍サイズ評価と比較して、3D容積による腫瘍サイズ評価は検者間の相関が強く、計測精度が高いことが示された。

過去の報告と同様に、肺癌のDTはSolid type、PS type、NS typeの順に長くなり、すりガラス影を有する肺癌はSolid typeの腫瘍と比べて増大速度が緩徐であることが示された。

今回の研究において、70例のうち11例でDTが負の値を示した。負のDTを示す

一因として、一時的な腫瘍の縮小が考えられた。過去の文献においても、本研究と同程度の割合で肺癌の一時的な容積縮小が報告されており、肺胞虚脱や中心線維化を反映した現象と考えられている。また、負の DT を示す別の要因として計測誤差の影響も考えられた。

今回の研究の問題点としては、対象が手術で病理診断が確定した原発性肺癌のみで、なおかつ平均経過観察期間が 3 カ月弱であった。このため、早く増大する、DT の短い腫瘍が多く選択されている可能性がある。また、1mm 厚と 0.5mm 厚の CT 画像を用いているため、スライス厚の相違が計測誤差に影響している可能性がある。

【結論】

従来 of 最大径による腫瘍サイズ評価と比較して、3D 容積による腫瘍サイズ評価は検者間の相関が強く、計測精度が高いことが示唆された。また CT 所見上でスリガラス影を有する肺癌は、Solid type の腫瘍と比べて増大速度が緩徐であることが示唆された。