

総 説

肺野限局性すりガラス結節(GGN)/subsolid nodule(SSN)についての解説

 Ground-Glass Opacity Nodule/
 SubSolid Nodules on Thin-section CT of the Lung

 古 泉 直 也 園 山 康 之 大 井 博 之
 麻 谷 美 奈 尾 崎 利 郎 関 裕 史

 Naoyu KOIZUMI, Yasuyuki SONOYAMA, Hiroyuki OI
 Mina ASATANI, Toshiro OZAKI and Hiroshi SEKI

抄 録

肺野限局性すりガラス結節(Ground-Glass Opacity Nodule: GGN)は薄層CT(thin-section CT:TSCT)上で肺血管や気管支の辺縁を認める淡い濃度からなる結節である。pure GGNと軟部濃度を伴うすりガラス結節/部分充実型結節(part-solid nodule)を合わせたsubsolid-nodule(SSN)は、異型腺腫様過形成や上皮内腺癌の前浸潤性病変や浸潤性腺癌と幅があり、さらに進行が遅いものもみられ、その扱いは重要である。多列検出器CTなどCTの高速化およびその普及・日常検査化やCT検診の拡大に伴いCTで多数見つかる微細病変、特に多く検出されるGGN/SSNをどう扱うのか、どのような検診・どのような臨床的対応を行うのかに関して、肺癌、特に肺腺癌の発生や自然史解明に重要であると考えられる。GGN/SSNの臨床的発生や遺伝子的発生要因についての研究で、肺腺癌の自然史の解明が肺がん検診や肺がん治療にさらに貢献するものとおもわれ、今後の研究発展に期待が持たれる。

はじめに

肺野限局性すりガラス結節 (Ground-Glass Opacity Nodule:以降, GGN) は薄層CT (thin-section CT:以降TSCT) 上で肺血管や気管支の辺縁を認める淡い濃度からなる結節¹⁾である。pure GGNと軟部濃度を伴うすりガラス結節/部分充実型結節 (part-solid nodule) を合わせたsubsolid-nodule (以降SSN)²⁾は、異型腺腫様過形成や上皮内腺癌の前浸潤性病変や浸潤性腺癌と幅があり、さらに進行が遅いものもみられ、その扱いは重要である²⁾⁻¹³⁾。

多列検出器CTなどのCTの高速化およびその普及・日常検査化やCT検診の拡大に伴い、CTで多数見つかる微細病変、特に多く検出されるGGN/SSNをどう扱うのか、どのような検診・どのような臨床的対応を行うのかに関して、肺癌、特に肺腺癌の発生や自然史解明に重要であると考えられる¹³⁾⁻¹⁷⁾。

GGN ? SSN ?

肺野の淡い陰影はTSCTの登場により所見として認められるようになり、“淡い”(fluffy/cloudy) もしくはすりガラス状領域 (ground-glass attenuation:GGA/ground-glass opacity:GGO) と呼ばれ、肺腺癌では肺胞上皮置換型発育(lepoid growth)の部分とされる。¹⁸⁾⁻²¹⁾

ground-glass attenuation(GGA)かground-glass opacity(GGO)かと言う議論は、かつてはGGA=呼吸器を専門とする放射線科医ら、GGO=主に肺がんを専門とする呼吸器内科外科医らで論争となったが、attenuationは物理現象だという“native?”からの意見と“non-solid”という(当時まだあまり肺腺癌や異型腺腫様過形成に詳しいわけではなかった)海外の研究者らからの独自用語提唱によりにより下火となってしまった。その後GGOという言葉のみが使われ、本来限局性という意味を伴わないGGOという言葉で限局性すりガラス病変を扱うことが問題と

新潟県立がんセンター新潟病院 放射線診断科

Key words : 多列検出器CT(Multidetector-row CT), subsolid nodule(subsolid nodule), すりガラス結節(ground-glass opacity nodule), 上皮内腺癌(Adenocarcinoma in situ), 異型腺腫様過形成(Atypical adenomatous Hyperplasia)

なり，ground-glass (opacity) noduleとして使われるようになった。さらに近年では，高濃度部分を伴うGGN (GGO結節/すりガラス結節) や不均一なGGN (GGO結節/すりガラス結節) を部分充実型 (part-solid) とする方向となっており，部分充実型とpure

ground-glass opacity noduleを併せて，subsolid noduleとするようになってきている。

GGNもその内部の高濃度部分の評価も現状では主観的であり，客観的なものとはいえない²²⁾。ここでは，高濃度部分の有無を問わないGGNをまとめ

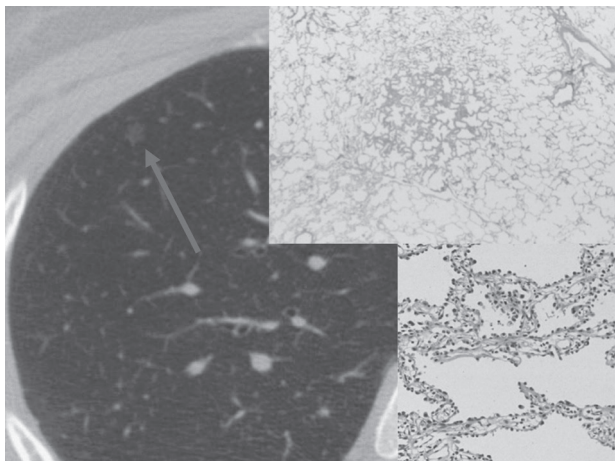


図1 φ 5mm大 GGN 異型腺腫様過形成

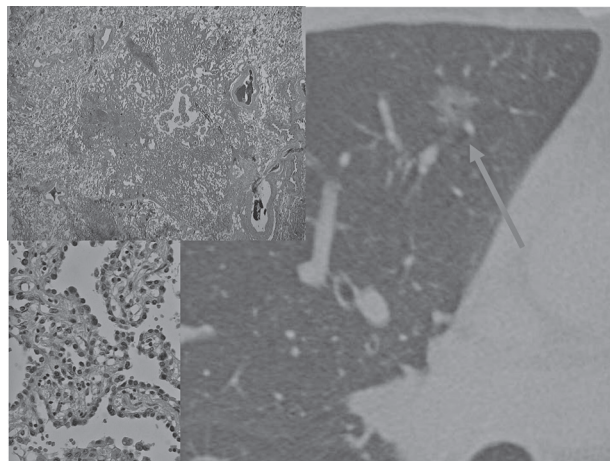


図3 φ 8mm大 GGN 上皮内腺癌

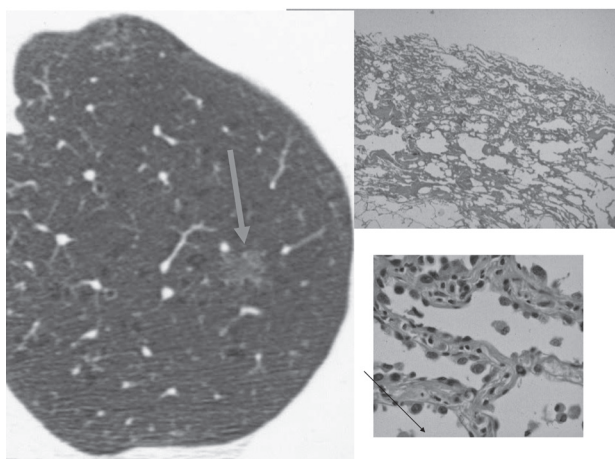


図2 φ 10mm大 GGN 異型腺腫様過形成

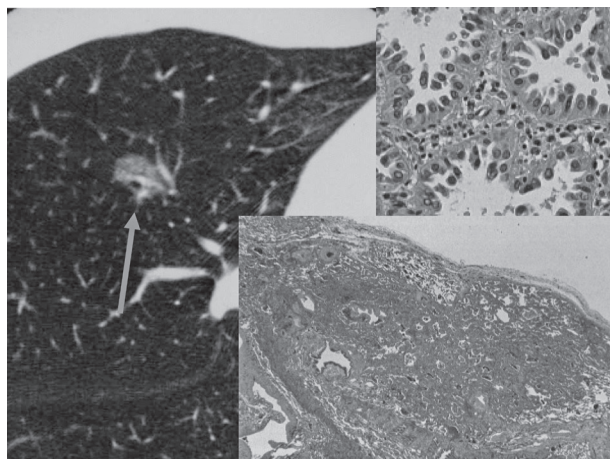


図4 φ 15mm大 SSN 上皮内腺癌

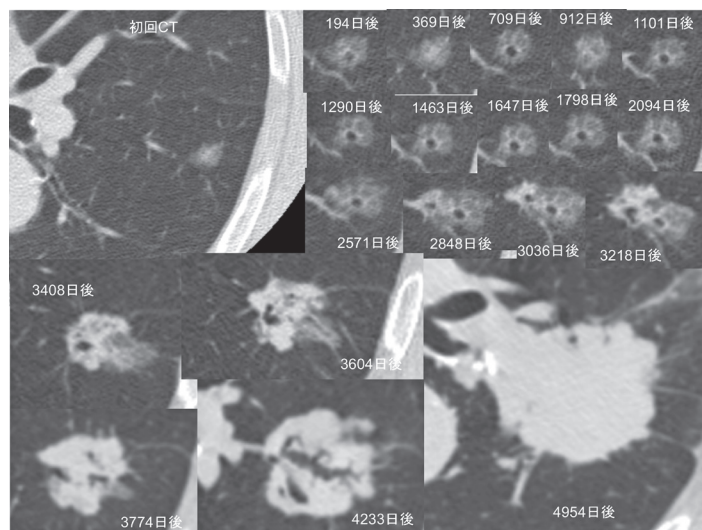


図5 67歳 女性 SSN 非切除例

て扱い、また不均一GGNをGGNとするか否かの議論を避るためsubsolid nodule (SSN) とする。(名称/言語は使われ伝えられるため存在する, すなわち“生きている”ため、使わないところで定義されても定着しない)。SSNを疾患単位として扱うべきだが、SSNの簡潔な日本語訳はまだない。いずれにながしが定着することを期待する。

GGN/SSNの鑑別診断

限局性線維化巣 (Focal interstitial fibrosis) は肺胞壁の線維性肥厚, 虚脱, 線維化巣からなりGGNを呈する²³⁾。消退しないGGNでは、非腫瘍性病変として鑑別に上がる。

異型腺腫様過形成 (AAH:atypical adenomatous hyperplasia) は肺胞上皮細胞もしくはクララ細胞が肺胞上にもしくは細気管支上皮を置換する。通常5mm未満とされるが、それ以上のものも存在する。上皮内腺癌 (AIS:Adenocarcinoma in situ) は肺胞上皮置換型発育を呈し間質浸潤, 脈管浸潤, 胸膜浸潤を伴わない病変である。浸潤巣の大きさが5mm以下の微小浸潤性腺癌 (MIA:minimally invasive adenocarcinoma) とinvasive adenocarcinomaの病理標本上の鑑別は、浸潤巣の大きさが5mm以下 (MIA) か、5mmより大きい (invasive adenocarcinoma) で診断される。上皮内腺癌や微小浸潤性腺癌は良好な予後が推測され、近年は積極的に治療されてはいない。

かつての症例を提示し (図1 ~ 図4)、当院のGGN/SSNの非切除例を提示する (図5)。

GGN/SSNの計測

GGN (GGO結節/すりガラス結節) の計測では、結節全体の増大の定義は、Kakinumaら²⁴⁾は読影者間の測定誤差は1.72mm, Kimら²⁵⁾は、2.2mmと報告している。その結果からは両端の位置設定には1mm程度の範囲での輪郭設定の差異が想定される。輪郭の設定を人為的に行う定量的検討も臨床的普遍的にCTの機種や観測者が異なる他施設間の結果を比較することは困難を伴うと考えられる。

GGN/SSNをいつまで経過観察するべきか?

CT検診学会によるガイドライン第5版²⁶⁾ではTSCT上で、結節の最大径が15mm以上のすりガラス型結節は、3ヶ月後のTSCTにて不変 (ないし増大) の場合は確定診断を行う。結節の最大径が15mm未満の場合は、TSCTにて3ヶ月後, 12ヶ月後, 24ヶ月後と経過観察を行ない、i) 2mm以上の増大あるいは濃度上昇の場合、確定診断を行う、ii) 内部に充実成分が出現した場合でも最大径5mm以下の場合、さらに経過観察する余地はある。iii) 24ヶ月後不変であってもさらに原則として年1回の経過

観察CTは長期にわたって必要である、とされる。Kobayashiら¹²⁾は3年以上としている。Fleischner Society 2017²⁷⁾ではGGNは6mm以上ではCTで6-12ヶ月で消退しないことを確認し、2年おき5年まで観察、部分充実型では6mm以上でCTで3-6ヶ月で消退しないことを確認し、1年おき5年まで観察とされる。多発例では6mm未満ではCTを3-6ヶ月後に確認し、もし不変ならば2年後, 4年後もCTを考慮すべきとされ、6mm以上ではCTを3-6ヶ月後に確認し最大の病変に準じて対応すべきとされる。

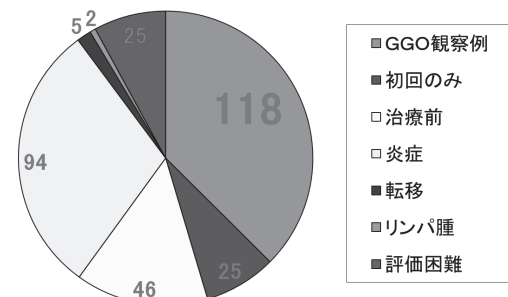
GGNは約10~25%で増大あるいは充実性部分が出現するされるが⁸⁾⁻¹³⁾、当院での検討では観察期間が追加されると増大する割合が増え、半数近くが増大することが推測され、10年近くでは多くが微細な変化がみられ、半永久的な経過観察が必要と推測される。

どれくらいGGNは見つかるのか?

GGN/SSNの出現頻度はCT検診では、60歳以上の喫煙者1000人で16個の部分充実結節がみつきうち10例が悪性であり、また28例のGGNがみつきうち2例が悪性であったとされる²⁾²⁸⁾。多発の記載は不明だが約1.2%にGGN/SSNが見つかるという計算となる。Leeら²⁹⁾によれば、16777例から93例 (0.55%) 126病変のSSNがみつき、病変が消失しなかった。Yankelevitzら³⁰⁾によれば、57496例中nonsolid nodule 2392例 (4.2%) 73例の腺癌が組織学的に確認された。64677例の年一回の繰り返された検査で新たなnonsolid nodule 485例 (0.7%) が同定された。

新潟県立がんセンター新潟病院は現在3台の64列多列検出器CTで月1700~1800件、年間約20000件のCT検査を行っており、10000件前後の胸部を含む撮像が行われている。2008年~2009年に消退しないGGN/SSN経過観察例993例が確認され、2010年に315例の新規にGGN/SSN症例が検出された。315例

2010年1月~12月の新規GGO症例 315例



GGO新規経過追加例118例
2008年~2009年の症例993例と合わせて
GGO経過観察例1111例

図6 当院GGN症例

のうち118例が経過観察症例となり、2009年まで経過観察されていた993例にさらに2010年一年間で118例が追加されて2010年末での当院でのGGN/SSN経過観察例は計1111例となった。精密な計算ではないが、年間10000例の胸部CTを施行している施設では、約1000例GGN/SSN経過観察例があり、さらに約100例の追加が年間に行われているという計算となる。

多発GGN/SSN

近年の分子生物学的検討での報告では、Kimら³¹⁾は、136例中48例(35%)で多発とされ、Kobayashiら¹²⁾は61例中21例(34%)に多発、Sato³²⁾らによれば、187例中78例(42%)に多発とされている。全肺でTSCTが行われる近年では以前より多発の報告は多くなっていると考えられる。Wuら³³⁾の検討ではGGNを伴う非小細胞癌35例中、24例(68.6%)では2個以上のGGNがみられた。現在の全肺TSCTでは5mm程度が検出限界であり、3~4mm大の病変は探せば探すほどみつかるとの程度が多発例が存在するかは実際には不明である。

GGN/SSNの自然史モデル

我々は、「GGO進展の数理モデルの検討」(CT検診学会誌20:100-107, 2013)¹⁵⁾として高濃度部分の有無を問わないGGO/SSNでの近似式による数理的検討では、SSN症例は比較的若年で発生し、壮年以降で増大する傾向を示した。また我々は「肺野限局性すりガラス結節の経過上の増大群・非増大群間の移行の検証」(CT検診学会誌22-3:3-11, 2015)¹⁶⁾として長期のSSN経過観察例において、増大群・非増大群(不変群もしくは縮小群)との間の移行が実際に観察されるのか否かを検討し、SSN増大群・非増大群間の移行について疑問を呈した。

GGN/SSNの分子生物学

GGOとEGFR変異との関連が報告されているが反する報告もあり、論争中である³⁴⁾。Kobayashiら³⁵⁾は増大したGGNにEGFR/KRAS/ALK/HER2の変異がみられ、増大しなかったGGNは4種のいずれの変異も見られなかったとしている。また、多発GGNの遺伝子的異質性³³⁾³⁶⁾が提示されており、多発GGNが異なる起源を持っていることが推測される。分子標的治療薬の時代では治療中の多発GGNの増減に興味をもたれる。

おわり

GGN/SSNの臨床的発生や遺伝子的発生要因についての研究で、肺腺癌の自然史の解明が肺がん検診や肺がん治療にさらに貢献するものとおもわれ。今後の研究発展に期待が持たれる。

文 献

- Hansell DM, Bankier AA, MacMahon H, et al: Fleischner Society: glossary of terms for thoracic imaging. *Radiology*. 246(3):697-722. 2008.
- Henschke CI, Yankelevitz DF, Mirtcheva R, et al: CT screening for lung cancer: frequency and significance of part-solid and non-solid nodules. *AJR Am J Roentgenol*. 178(5):1053-1057. 2002.
- Noguchi M, Morikawa A, Kawasaki M, et al: Small adenocarcinoma of the lung. Histologic characteristics and prognosis. *Cancer*. 75(12):2844-2852. 1995.
- Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, 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*. 6(2):244-285. 2011.
- Austin JHW, Garg K, MD, Aberle D, et al: Radiologic Implications of the 2011 Classification of Adenocarcinoma of the Lung. *Radiology*. 266(1):162-171. 2013.
- Lee HY and Lee KS: Ground-glass Opacity Nodules: Histopathology, Imaging Evaluation, and Clinical Implications. *J Thorac Imaging*. 26(2):106-118. 2011.
- Kakinuma R, Ohmatsu H, Kaneko M, et al: Progression of focal pure ground-glass opacity detected by low-dose helical computed tomography screening for lung cancer. *J Comput Assist Tomogr*. 28(1):17-23. 2004.
- Lee HY, Choi YL, Lee KS, et al: Pure ground-glass opacity neoplastic lung nodules: histopathology, imaging, and management. *AJR Am J Roentgenol*. 202(3):W224-233. 2014.
- Chang B, Hwang JH, Choi YH, et al: Natural history of pure ground-glass opacity lung nodules detected by low-dose CT scan. *Chest*. 143(1):172-178. 2013.
- Matsuguma H, Mori K, Nakahara R, et al: Characteristics of subsolid pulmonary nodules showing growth during follow-up with CT scanning. *Chest*. 143(2):436-443. 2013.
- Lee SW, Leem CS, Kim TJ, et al: The long-term course of ground-glass opacities detected on thin-section computed tomography. *Respir Med*. 107(6):904-910. 2013.
- Kobayashi Y, Fukui T, Ito S, et al: How long should small lung lesions of ground-glass opacity be followed? *J Thorac Oncol*. 8(3):309-314. 2013.
- Kakinuma R, Noguchi M, Ashizawa K, et al: Natural History of Pulmonary Subsolid Nodules: A Prospective Multicenter Study. *J Thorac Oncol*. 11(7):1012-1028. 2016.
- 古泉直也, 石川浩志, 笹井啓資, 他: 肺腺癌におけるNoguchiらの分類間の移行の数理生物学的検討 - 近似関数の推計 - 胸部CT検診. 12(2): 231-237. 2005.
- 古泉直也, 田崎晃一郎, 小川 玲, 他: GGO進展の数理モデルの検討. CT検診. 20(2):100-107. 2013.
- 古泉直也, 竹内 悟, 大井博之, 他: 肺野限局性すりガラス結節の経過上の増大群・非増大群間の移行の検証. CT検診. 22(3):3-11, 2015.
[引用2018-7-2] http://www.jscts.org/member/pdf/magazine/jscts22_4_0115.pdf
- 古泉直也, 竹内 悟, 大井博之, 他: 肺野限局性すりガラス結節不変例の検討 新潟県立病院医学会誌. 65:11-16. 2017.
- Kuriyama K, Tateishi R, Doi O, et al: CT-pathologic correlation in small peripheral lung cancers. *AJR Am J Roentgenol*. 149(6):1139-43. 1987.
- Koizumi N, Akita S, Sakai K, et al: Cloudy nodule on HRCT:

- a new clinico-radiologic entity of pulmonary adenocarcinoma. *Radiation Medicine* . 13(6):273-8. 1995.
- 20) Okuizumi M. [Differential diagnosis of focal areas of ground-glass attenuation in the peripheral lung 20 mm or less in diameter: high-resolution CT-pathologic correlation]. *Nihon Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi*. 2000 Jul;60(8):419-27.[Article in Japanese]
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. *日本医学放射線学会雑誌*. 60(8):419-427.2000.
- 21) 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 Am J Roentgenol* 173(2):465-469.1999.
- 22) Fan L, Li Q, Xiao Y, Wang Y, et al:How to Define and Display Solid Components within Ground-Glass Nodules and Differentiate Pure Ground-Glass Nodules from Mixed Ground-Glass Nodules? *Radiology*. 281(1):325-6. 2016 .
- 23) Nakajima R, Yokose T, Kakinuma R, et al. Localized pure ground-glass opacity on high-resolution CT: histologic characteristics. *J Comput Assist Tomogr*. 26(3):323-329. 2002.
- 24) 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*. 19(4):389-394. 2012.
- 25) 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*. 11(2):e0148853. 2016.
- 26) 日本CT 検診学会:肺がん診断基準部会編: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5版.
[引用2018-7-2] <http://www.jscts.org/pdf/guideline/gls5th201710.pdf>
- 27) 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*. 284(1):228-243. 2017 .
- 28) Henschke CI, McCauley DI, Yankelevitz DF, et al.:Early Lung Cancer Action Project: overall design and findings from baseline screening. *Lancet*. 354(9173):99-105. 1999.
- 29) Lee SM, Park CM, Goo JM, et al.:Transient part-solid nodules detected at screening thin-section CT for lung cancer: comparison with persistent part-solid nodules. *Radiology*. 255(1):242-251. 2010.;
- 30) Yankelevitz DF, Yip R, Smith JP, et al.:CT screening for lung cancer: nonsolid nodules in baseline and annual repeat rounds. *Radiology*. 277(2):555-564. 2015.
- 31) Kim TJ, Goo JM, Lee KW, et al.:Clinical, pathological and thin-section CT features of persistent multiple ground-glass opacity nodules: comparison with solitary ground-glass opacity nodule. *Lung Cancer*. 64:171-178. 2009.
- 32) Sato Y, Fujimoto D, Morimoto T,et al.:Natural history and clinical characteristics of multiple pulmonary nodules with ground glass opacity. *Respirology*. 22(8):1615-1621. 2017.
- 33) Wu C, Zhao C, Yang Y, et al. : High Discrepancy of Driver Mutations in Patients with NSCLC and Synchronous Multiple Lung Ground-Glass Nodules. *J Thorac Oncol* 10(5):778-783. 2015.
- 34) Gao JW, Rizzo S, Ma LH, et al:Pulmonary ground-glass opacity: computed tomography features, histopathology and molecular pathology. *Transl Lung Cancer Res*. 6(1):68-75.2017.
- 35) Kobayashi Y, Mitsudomi T, Sakao Y, et al:Genetic features of pulmonary adenocarcinoma presenting with groundglass nodules: the differences between nodules with and without growth. *Ann Oncol*. 26(1):156-161. 2015.
- 37) Liu M, He WX, Song N, et al:Discrepancy of epidermal growth factor receptor mutation in lung adenocarcinoma presenting as multiple ground-glass opacities. *Eur J Cardiothorac Surg* . 50(5):909-913. 2016.