

原 著

胸部 CT 画像より再構築した立体腫瘍像による 肺癌治療効果判定に関する研究

東京女子医科大学 第一内科学 (主任: 金野公郎教授)

片桐佐和子・吉野 克樹・金野 公郎

(受付 平成8年10月24日)

Evaluation of Lung Tumor Using Three-Dimensional Stereoscopic Imaging by CT Scan

Sawako KATAGIRI, Katsuki YOSHINO and Kimio KONNO

Department of Medicine I (Director: Prof. Kimio KONNO)

Tokyo Women's Medical College

The effect of chemotherapy in lung cancer is evaluated by the response rate (the ratio of tumor area on plane roentgen film before and after chemotherapy), but it is preferable to evaluate tumor size by volume rather than by area. We therefore hypothesized that the doubling time after chemotherapy calculated by accurate volume measurement would predict survival time better than the conventional response rate. To clarify this hypothesis, we studied twenty-two primary lung cancer patients treated with anticancer agents. The response rate, the doubling time after chemotherapy and the survival time after chemotherapy were evaluated. To calculate doubling time, we measured tumor volume using three-dimensional stereoscopic imaging by serial CT scan using a personal computer. To determine the accuracy of this measurement, we compared clay models of known volume (five different shapes) and surgically resected lung cancers. We found the difference between the real volume and volume as determined by CT measurement was 6% in clay models and 11% in resected lung cancers. The correlation coefficient of the response rate and survival time after chemotherapy and that of doubling time after chemotherapy and survival time were 0.165 and 0.527, respectively. We conclude that measurement of tumor volume by serial CT images using personal computer is accurate and the doubling time after chemotherapy calculated by this method predicts survival time better than the conventional response rate.

緒 言

通常肺癌の治療効果, 予後の判定は日本癌治療学会固形癌化学療法効果判定基準によるレントゲン写真上の腫瘍径¹⁾や, CT 画像上の腫瘍径²⁾に基づいて評価される。しかし腫瘍はしばしば不均等に進展し, 一平面上でその径を求めることが困難であることも少なくない。そこでCT 画像から腫瘍を立体的に再構成してその体積を求める方法を

検討し, 臨床的有用性をみるため肺癌化学療法の治療効果と予後との関連について検討を行なった。

対象および方法

1. 腫瘍立体像の再構築方法

5mm にスライスした胸部 CT 画像上の腫瘍輪郭をパーソナルコンピューター (NEC PC9801 RA) に入力後, 各輪郭を結んで立体像を再構築し

て腫瘍体積を求めた。この際画像入力時に CT 写真上の縮尺を入力し、各スライス上の腫瘍輪郭に含まれる画像数をもとに面積を計算してこれにスライス間距離を乗じて積算することにより体積を算出した³⁾。

2. コンピューター再構築腫瘍立体像 (CT 再構築腫瘍立体像) の検証

まず、本法による体積算出の検証を行なった。

1) 腫瘍モデル型を用いて

体積がほぼ同じで、様々な形の腫瘍モデル (ball, column, cone, spindle, dumbell) を粘土で作製して 5mm 間隔で CT 撮影を行ない、その画像から再構築して得られた体積と実体積 (モデルを水中に入れ体積を測定) との比較を行なった。

2) 腫瘍切除肺標本を用いて

5mm 間隔でスライスした切除肺標本の腫瘍断面を CT 撮影して得られた立体像より算出した体積と、手術前の胸部 CT 画像から再構築した腫瘍体積とを比較した。

3. 臨床症例を対象にした従来法との比較

対象は手術適応がない stage III_B の原発性肺癌患者 31 例 (男 27 例, 女 4 例) で、腫瘍組織は腺癌 14 例, 小細胞癌 11 例, 大細胞癌 2 例, 扁平上皮癌 4 例である。

胸部 CT 画像より求めた腫瘍体積 (CT 再構築腫瘍体積) を用いて算出した response rate をレントゲン二次元法 (長径×短径), レントゲン三次元法 (長径×短径×側面長径), CT 二次元法 (最大径の長径×短径), CT 三次元法 (腫瘍最大断面における〈長径×短径〉×腫瘍縦軸における上下端距離) の各方法と比較検討を行なった。Response rate は化学療法前後の同時期に撮影された胸部単純 X 線フィルムと胸部 CT 写真を用いて

$$\frac{[\text{化学療法前腫瘍径の積(体積)} - \text{化学療法後腫瘍径の積(体積)}]}{\text{化学療法前腫瘍径の積(体積)}} \times 100(\%)$$

で算出した。

4. 三次元腫瘍体積による化学療法効果と予後

CT 再構築腫瘍体積法による化学療法効果と予後を検討するため, response rate, 化学療法後の

腫瘍発育速度の doubling time (DT), 化学療法後の生存日数について検討した。対象は stage III_B 以上の肺癌患者 22 例で, その内訳は男 18 例, 女 4 例で, 小細胞癌 8 例, 非小細胞癌 14 例 (腺癌 9 例, 大細胞癌 2 例, 扁平上皮癌 3 例) である。Doubling time は, 腫瘍が指数関数的に増大する特徴⁴⁾に基づいて提案された以下の Schwartz の計算式⁵⁾を用いた。

$$\text{Doubling time (DT)} = t \log 2 / \log V_t / V_0$$

腫瘍が体積 V_0 から V_t になる時間を t とする。

統計処理は回帰分析を用い, $p < 0.05$ を有意差ありと判定した。

結 果

1. CT 再構築腫瘍立体像の検証

1) 腫瘍モデル型を用いて

CT 再構築による腫瘍体積は腫瘍粘土モデルによる検証では, 実際の体積より小さい傾向を示した (差 6~11%)。特に紡錘形と円筒で差が大きかった (表)。

2) 腫瘍切除標本を用いて

術前撮影 CT 画像より求めた体積は切除肺標本より求めた体積に比し大きい値であったが, その差は 11% であった (図 1)。

2. 臨床症例を対象にした従来法との比較

臨床応用では肺癌化学療法前後の胸部 X 線フィルム, 胸部 CT, CT 再構築腫瘍立体像のそれぞれからの response rate を求めた (図 2)。そして CT 再構築腫瘍体積法とレントゲン二次元法 (図 3A), レントゲン三次元法 (図 3B) および CT

表 粘土腫瘍モデルとの比較

	実体積 (cm ³)	3D による体積 (cm ³)	誤差 (cm ³)
ball	24.8	23.9	0.9
column	25.4	23.4	2.0
cone	25.0	23.8	1.2
spindle	25.5	23.3	2.2
dumbell	24.8	23.4	1.4

体積のわかっているさまざまな形の粘土を作り CT 撮影を行ない, CT 再構築腫瘍立体像を作製し, 既知の体積と比較検討した。ball の誤差が一番少なく, spindle が一番誤差が大きい。形が複雑であるほど誤差は大きい傾向を示す。誤差は平均で 6% である。



切除標本：体積 20.2cm^3

(術前CT画像による体積 22.6cm^3)

図1 切除肺標本による比較

5mm スライス切除肺断面写真より CT 撮影して再構築した腫瘍体積と、術前撮影 CT 写真より再構築した腫瘍体積とを比較した。誤差は11%である。

二次元法 (図 4A) の response rate を比較検討した。レントゲン二次元法は $r=0.647$, $p<0.0001$, レントゲン三次元法は $r=0.649$, $p=0.0003$ と比較的相関は良いが identity line から離れ、ばらつきが目立った。CT 二次元法も $r=0.748$, $p<0.0001$ と比較的良い相関がみられたが、更に CT 二次元に腫瘍縦軸の両端距離を乗じる CT 三次元法 (図 4B) はほとんど identity line に沿い、 $r=0.88$, $p<0.0001$ と極めて良好な相関が認められた。

3. 三次元腫瘍体積による化学療法効果の判定と予後について検討

予後 (化学療法開始日から死亡までの日数) と、化学療法前後の CT 画像より再構築した腫瘍体積から算出した response rate との関係では、非小細胞癌 ($r=0.223$, $p=0.45$), 小細胞癌 ($r=0.170$, $p=0.39$) とともに相関はみられなかった (図 5)。一方予後と CT 再構築腫瘍体積法に基づいた DT との関係は、非小細胞癌 ($r=0.612$, $p=0.01$) において小細胞癌 ($r=0.259$, $p=0.55$) に比べ良好な相関関係がみられ (図 6), DT が長いほど死亡までの日数が長くなる傾向を認めた。また小細胞

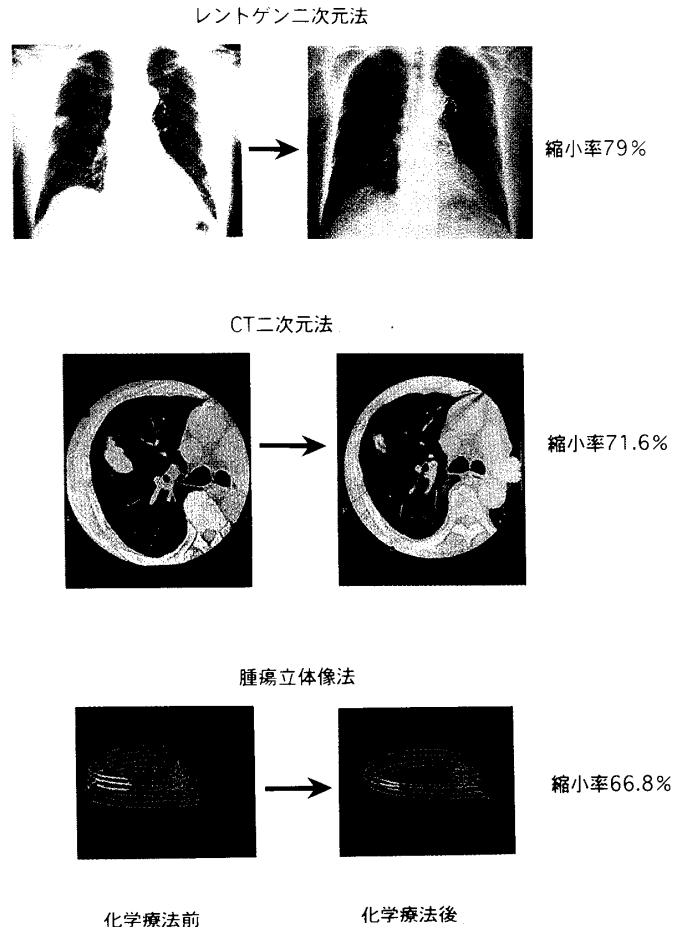


図2 各種評価法による化学療法前後の response rate の1例

上段：胸部単純正面写真によるレントゲン二次元法，縮小率79%。

中段：腫瘍最大断面の胸部 CT による CT 二次元法，縮小率71.6%。

下段：CT 再構築腫瘍立体像法。赤色は腫瘍像，青色のフレームは胸壁の輪郭を示す。縮小率66.8%。

癌と非小細胞癌の DT と response rate の関係は非小細胞癌 ($r=0.505$, $p=0.01$), 小細胞癌 ($r=0.343$, $p=0.39$) とともに逆相関傾向を示した (図 7)。

考案

CT 画像より立体像を再構築して得られた腫瘍体積は粘土モデルによる対比検討結果，複雑な形状でその違いが認められるが，大体実体積に近い値が得られた (差 6~11%)。本法による腫瘍体積が実体積に近似し得ることが示された。切除標本を用いた検討では術前撮影 CT 画像より求めた体積が切除標本から算出した体積より大きい値を示

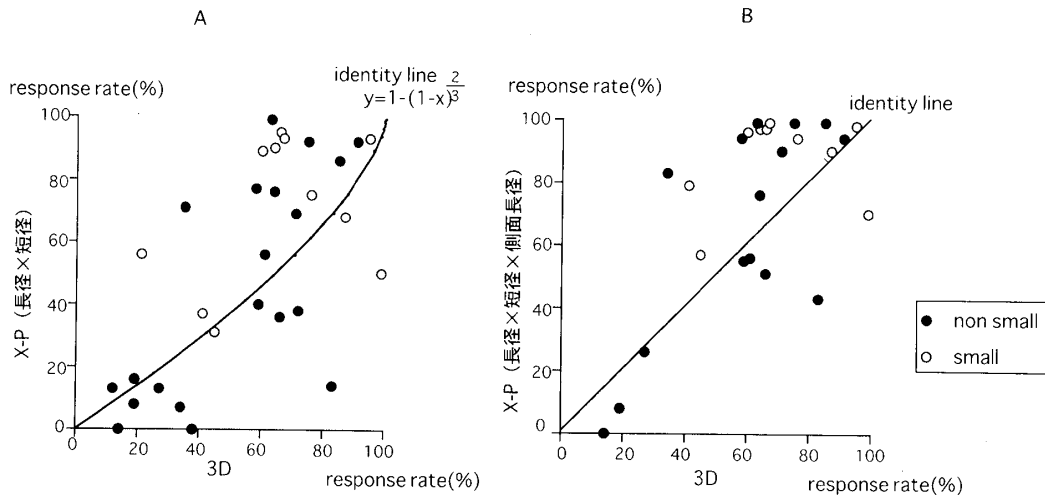


図3 レントゲン二次元法 (A), レントゲン三次元法 (B) との response rate の比較
A の identity line は三次元と二次元の同一性をみるために直線ではなく、指数関数曲線になる。

3D: CT 再構築腫瘍体積法。

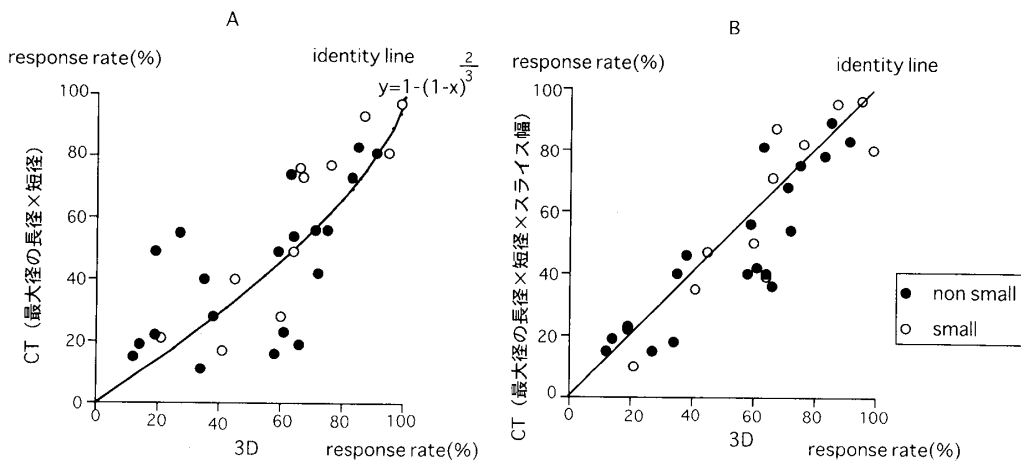


図4 CT 二次元法 (A), CT 三次元法 (B) との response rate の比較

A の identity line は三次元と二次元の同一性をみるために直線ではなく指数関数曲線になる。

3D: CT 再構築腫瘍体積法。

したが、これは病理標本を伸展固定にしないこと、腫瘍周囲の組織のホルマリン処理による影響が考えられる。

肺癌の治療効果は日本癌治療学会固形癌化学療法効果判定基準¹⁾に基づき、更に、その基準は WHO 癌治療結果報告基準²⁾を参考に作られている。その基準は胸部単純 X 線フィルム上の測定可能腫瘍病変の最大の長径と、それに直交する最大径を乗ずる方法を採用している。1995年、CT の普及に伴い肺癌取り扱い規約は改訂され、X 線写真が

ないものでも CT によって縦隔、肺門部病変を客観的に計測し得る場合は、同じレベルの CT 断面を用いて計測すると付け加えられた²⁾。その際の計測は特に記述されていない。森ら⁷⁾は胸部 CT の最大面積の最大長径と直交する径の積と、トレースで求めた最大面積と、面積が計測できる全スライスの和の3つの方法により化学療法後の腫瘍の縮小の割合を比較し、3方法は相関関係にあり、最大腫瘍のスライスの直交する径の積で腫瘍の縮小割合を評価してよいと報告している。しか

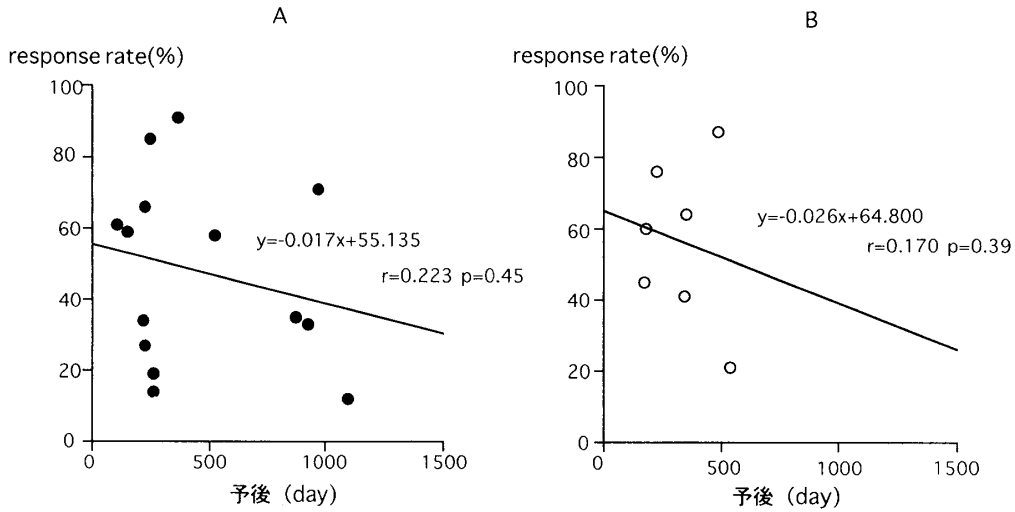


図5 CT再構築腫瘍体積法による response rate と予後の関係
 A：非小細胞癌，B：小細胞癌。●：non small，○：small.

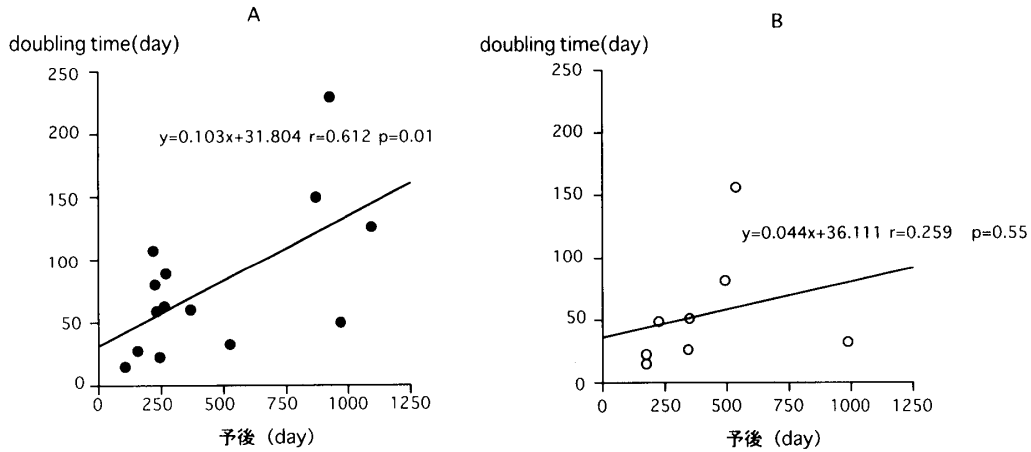


図6 CT再構築腫瘍体積法による化学療法後の doubling time と予後の関係
 A：非小細胞癌，B：小細胞癌。●：non small，○：small.

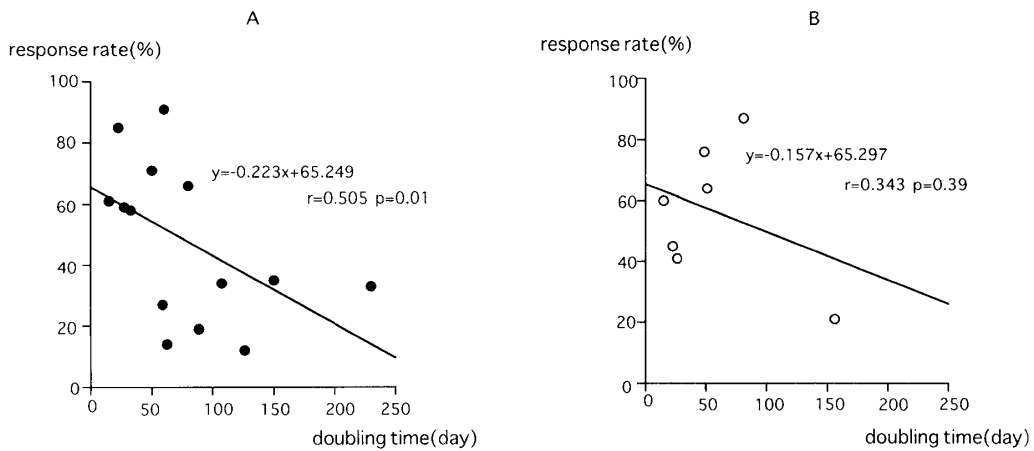


図7 CT再構築腫瘍体積法による化学療法後の doubling time と response rate の関係
 A：非小細胞癌，B：小細胞癌。●：non small，○：small.

し今回の CT 再構築腫瘍体積に基づく検討では、従来の X 線フィルムによる二次元法、三次元法、CT 画像による二次元法で算出した response rate は比較的相関はみられるものの、ばらつきもみられた。このことは X 線フィルム上での横隔膜や縦隔などによる腫瘍形状の不明瞭と腫瘍自体の形状の多様性から、従来法は腫瘍体積への近似に限界があることを意味する。したがって CT 再構築腫瘍体積法による評価が腫瘍の実体積を反映し有効と思われるが、本法は画像処理等に手間と時間を要し、臨床的应用には限界がある。しかし今回の研究で CT 再構築腫瘍体積法と最大腫瘍面積の CT 画像スライス面での最大長径と直交径の積に、腫瘍縦軸の上下端距離を乗じた値は極めて良好な相関関係がみられたことから、この方法で臨床上代用できる可能性が示された。

一般に化学療法による効果判定には response rate が用いられる¹⁾。今回の検討結果では非小細胞癌、小細胞癌ともに response rate と予後の良好な相関関係はみられなかった。しかし、非小細胞癌では化学療法後の DT と予後の間では良好な相関関係が認められ、かつ DT と response rate とは逆相関関係が認められた。このことは非小細胞癌では化学療法効果が良いにもかかわらず予後は悪いということを意味し、非小細胞癌に対する化学療法の意義を考える上で重大な問題を提起していると思われる。これまでも DT と予後に関して、DT が長い程予後が良いとの報告はある。しかしここで用いられている DT は化学療法前⁸⁾もしくは外科治療前⁹⁾の腫瘍の発育速度に基づいた DT で、本研究のような化学療法後の DT を用いて検討した報告はない。化学療法効果がより期待され得る小細胞癌については非小細胞癌のように DT と予後の関連で有意な相関は得られなかったが、今後多くの症例を追加して更なる検討が必要と思われる。

以上より、CT 再構築腫瘍体積法は肺癌の治療効果を評価する上で有用な方法で、かつ本法に基

づく化学療法後の DT は予後を評価する上で臨床的意義があると思われた。

結 語

1. パーソナルコンピュータを用いて CT 画像より腫瘍立体像を再構築した。
2. 再構築した腫瘍体積は粘土腫瘍モデル体積、手術摘出腫瘍体積にほぼ近似していた。
3. CT 再構築腫瘍立体像に基づく、従来の X 線フィルムや CT 二次元法で求めた response rate はある程度の相関はみられるが、CT 画像の二次元法に縦軸における上下端の距離を乗じた CT 三次元法が CT 再構築腫瘍体積法に近似できた。
4. 化学療法による response rate は予後を直接的に反映せず、化学療法後の DT が予後をよく反映することが示された。

文 献

- 1) 日本癌治療学会：日本癌治療学会固形がん化学療法効果判定基準。日癌治療会誌 21：929-942, 1986
- 2) 日本肺癌学会編：臨床・病理。「肺癌取扱い規約、第4版」、金原出版、東京（1995）
- 3) 吉野克樹：呼吸筋機能の新しい評価アプローチ。日胸疾会誌 27：1418-1426, 1989
- 4) Collins VP, Loeffler RK, Tivey H: Observations on growth rates of human tumors. Am J Roent Rad Ther 76：988-1000, 1956
- 5) Schwartz M: A biomathematical approach to clinical tumor growth. Cancer 14：1272-1294, 1961
- 6) 高谷 治, 市川平三郎 訳：WHO 癌治療結果報告基準 第2版, 金原出版, 東京（1981）
- 7) Mori K, Eguchi K, Moriyama N: Evaluation of the effects of chemotherapy in lung cancer by thoracic computed tomography. Cancer 62：2631-2634, 1988
- 8) 中山昌彦, 朝妻茂生, 辻 重行ほか：腫瘍発育速度よりみた肺癌の予後と治療効果判定について。京都医会誌 34：57-61, 1987
- 9) Arai T, Kuroishi T, Saito Y: Tumor doubling time and prognosis in lung cancer patients. Evaluation from chest films and clinical follow-up study. Jpn J Clin Oncol 124：199-204, 1994