



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	Predicting lymph node involvement in patients with primary non-small cell lung cancer [an abstract of entire text]
Author(s)	武藤, 潤
Description	この博士論文全文の閲覧方法については、以下のサイトをご参照ください。 配架番号 : 2127 https://www.lib.hokudai.ac.jp/dissertations/copy-guides/
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第11603号
Issue Date	2014-12-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/57780
Type	doctoral thesis
File Information	Jun_Muto_summary.pdf



学 位 論 文 (要約)

Predicting lymph node involvement in patients with primary non-small cell
lung cancer

(非小細胞肺癌におけるリンパ節転移予測の研究)

2014 年 12 月

北 海 道 大 学

武藤 潤

【略語表】

本文中および図表中で使用した略語は以下の通りである

AUC	The area under the curve
B.I.	Brinkman index
BAC	Bronchioloalveolar carcinoma
CEA	carcinoembryonic antigen
CT	computed tomography
CYFRA	cytokeratin 19 fragment
FDG-PET	¹⁸ F-Fluorodeoxyglucose positron-emission tomography
GGO	ground-glass opacity
HRCT	high-resolution computed tomography
MRI	magnetic resonance imaging
SCC	Squamous cell carcinoma-related antigen
SUV _{max}	the maximum standardized uptake value
ROC	the receiver operating characteristic

【緒言】

切除可能な非小細胞肺癌の根治的治療の中心は現在もなお外科治療であり、化学療法や放射線療法と比較し、より良好な治療効果が期待できる。現在、肺癌手術の標準術式はリンパ節郭清を併用する根治的肺葉切除術とされている。

近年、Computed Tomography (CT) の普及と High-resolution CT (HRCT) が導入され、小径病変や早期肺癌が予想されるすりガラス病変 (ground-glass opacity, GGO) の発見が増加したことより、根治性を確保しつつ手術侵襲を軽減する、いわゆる縮小手術が検討されているが、適応に関しては未だエビデンスは得られていない。縮小手術には「肺切除範囲の縮小」と、「縦隔リンパ節郭清の省略あるいは縮小」が挙げられる。前者の縮小手術について、北海道大学病院循環器・呼吸器外科では過去に臨床研究を行い、2cm 以下の野口分類タイプ A、B への縮小手術の妥当性を証明した。また永久標本の病理組織学的診断に基づく二期的肺葉切除の方針は手術侵襲の面で好ましくないと判断した。この臨床研究より、術後病理組織学的診断によらず術前因子によって非浸潤癌を予測し、切除範囲の縮小の適応を検討することが課題となった。

一方、もう一つの縮小手術である「縦隔リンパ節郭清の省略あるいは縮小」についても同様に未解決の問題である。縦隔リンパ節郭清の治療的意

義は確立されていないが、少なくとも縦隔リンパ節転移は遠隔転移の予測因子となる。また正確な病期診断のためには縦隔リンパ節を含めた郭清が必要である。しかし、リンパ節郭清には神経麻痺、血管損傷による出血、胸管・リンパ管損傷による乳び胸、食道損傷、気管支断端の虚血による気管支断端瘻などの合併症リスクが伴う。そこで、リンパ節転移の有無を術前あるいは術中に予測し、無用なリンパ節郭清を省略または縮小することで、これらの合併症を回避することが肝要となる。

本研究は、過去の臨床データの集計から縦隔リンパ節転移の分布を解明し、臨床病理学的因子からリンパ節転移の有無と範囲を予測することにより、非小細胞肺癌に対する縮小手術の適応とリンパ節郭清の縮小範囲を明らかにするものである。

第一章 小型非小細胞肺癌における原発巣の局在と肺門および縦隔リンパ節転移との関係

【緒言】

合理的なリンパ節郭清範囲の縮小のためには、リンパ節転移の転移経路の解明が重要である。第一章では過去の肺癌手術症例の集計から、原発巣の局在別にリンパ節郭清部位が縮小できる可能性と、術中因子（術中迅速病理）によるリンパ節郭清省略の判断につき検討した。

【研究方法】

1981年1月～2009年9月の期間で肺葉切除以上と縦隔リンパ節郭清（ND2以上）を施行した非小細胞肺癌症例744例中、縮小手術の対象となる2cm以下の小径の肺癌210例を対象とし、原発肺葉別の縦隔リンパ節転移頻度を集計した。

【研究結果】

腫瘍径2cm以下の症例においては、右上葉と左上区からの下縦隔へのリンパ節転移は1例のみであった。腫瘍径 $\leq$ 2cmの下葉の肺癌では両側とも上縦隔のみの転移は認めなかった。

また、腫瘍径が2cm以下の小型肺癌において、肺門リンパ節（N1）転移は陰性だが、縦隔リンパ節転移（N2）陽性のいわゆるスキップ転移が存在する事も判明した。スキップリンパ節転移は8症例（3.8%）であった。

【考察】

これらの結果から腫瘍径を 2cm 以下の肺癌症例に限った場合、上葉は下縦隔郭清への転移、下葉は上縦隔郭清の転移が少なく、右上葉と左上区は下縦隔のリンパ節郭清は不要となる可能性がある。また、両側下葉は下縦隔リンパ節転移が陰性であれば上縦隔の郭清は不要となる可能性があることが判明した。

一方、腫瘍径を 2cm 以下の小型肺癌症例に限った場合にも、肺門リンパ節 (N1) 転移は陰性だが、縦隔リンパ節転移 (N2) 陽性、いわゆるスキップ転移が存在した。このことは仮に肺門リンパ節の術中迅速病理診断で肺門リンパ節に転移がないからといって縦隔リンパ節郭清を省略することはできないことを意味している。すなわち術中因子から縦隔リンパ節郭清を省略することはできない。そこでリンパ節転移の有無を、術前因子から予測することを次に検討した。

第二章 リンパ節転移術前予測因子の検討

【緒言】

^{18}F -Fluorodeoxyglucose positron-emission tomography (FDG-PET) の The maximum standardized uptake value (SUVmax) は細胞の活動と悪性度を反映する。本学の道免らは、SUVmax 高値を示す肺腺癌の特徴は、non-lepidic type の増殖形態や線維芽細胞増生であることを明らかにし、SUVmax による予後予測や悪性度判定は病理組織学的根拠をもって妥当であることを示した。そこで原発巣の SUVmax がリンパ節転移の予測に有用であるという仮説を立てた。

第二章では、非小細胞肺癌に対する縮小手術の対象を術前因子により抽出するために、以下の解析をおこない原発巣の SUVmax はリンパ節転移の独立した予測因子であることを検討した。さらに予測因子として組織型（腺癌および扁平上皮癌）、カットオフ値との関係につき検討した。

【研究方法】

1999 年から 2008 年まで術前に当院で手術を行った非小細胞肺癌 547 例中、術前に CT および PET を施行した 354 例を対象とした。354 例中、リンパ節転移陰性は 273 例、転移陽性は 81 例であった。

リンパ節郭清を施行していない症例の扱い

リンパ節郭清を行っていない症例については転移の有無が不明なため、転移の有無の取り扱いを 2 年間の無再発をもって rN0、2 年以内に

再発を認めた症例はリンパ節再発の部位によって rN1、rN2 として集計した。部分切除もしくは区域切除のみでリンパ節郭清を省略した例は 51 例あり、rN の 6 例を前述のリンパ節転移陰性の 273 例から陽性 81 例に移しリンパ節転移陰性群 267 例、陽性群 87 例として検討した。

統計学的解析

年齢、性別、原発腫瘍最大径、原発巣の SUVmax、Squamous cell carcinoma-related antigen (SCC)、Cytokeratin 19 fragment (CYFRA)、CEA (carcinoembryonic antigen)、Brinkman index (B.I.)、組織型などの術前臨床病理学的因子とリンパ節転移の関係をロジスティック回帰分析で単変量解析、多変量解析をおこない予後予測因子を。上記項目はすべて $P < 0.05$ を統計学的有意とした。統計学的処理には Stat Flex V6.0 (ArtechCo., Ltd.) を使用した。

【研究結果 1】

リンパ節転移陰性群 267 例、陽性群 87 例に分類し単変量解析で検討した結果、腫瘍長径、SUVmax で p 値 < 0.001 と統計学的に有意なリンパ節転移の危険因子であった。性別、CEA、SCC、CYFRA、B. I.、組織型は p 値 < 0.1 でリンパ節転移に相関傾向を認めた。

続いて上記単変量解析に基づき p 値 < 0.1 の項目について実測値を使用し、多重ロジスティック回帰分析を行ったところ、原発巣の SUVmax のみが p 値 < 0.05 と統計学的に有意な差を認めた。すなわち、原発巣の SUVmax が独立したリンパ節転移予測因子であることが判明した。

原発巣の組織型による検討

次にリンパ節転移の予測に最も有用な原発巣の SUVmax について、リンパ節転移予測のカットオフ値を検討するにあたり、組織型別にも予測が成立するのか、組織型により絶対値の差があるのかについて、腺癌と扁平上皮癌に分類し比較した。

【研究結果 2】

非小細胞癌 354 例について、転移陰性群と陽性群の間で SUVmax に差を認めた ($p < 0.001$)。転移陽性群の症例中、最少の SUVmax は 1.24 で腺癌であった。

組織型別にリンパ節転移陽性群と陰性群の SUVmax を比較した。腺癌では、有意に転移陽性群において高値であった。

扁平上皮癌においても転移陽性群において有意に高値であった。陽性

群の最小の SUVmax には差があり、腺癌では 1.24 に比較し、扁平上皮癌では 2.05 と高値であった。

リンパ節転移を認めた腺癌と扁平上皮癌の原発腫瘍の SUVmax を比較すると、有意に扁平上皮癌で高値であった。

【考察】

北海道大学病院における非小細胞肺癌手術例の多変量解析の結果、原発巣の SUVmax は独立したリンパ節転移予測因子でありその診断能も優れていた。さらに腺癌や扁平上皮癌の組織型別に検討しても、SUVmax は転移陽性群で有意に高値であるが、扁平上皮癌の方がより高値であることが判明した。

肺癌、特に腺癌において SUVmax の高い症例は血管浸潤やリンパ節転移が多いとの報告を認める。本研究でもリンパ節転移症例において SUVmax が高値であったが、それは腺癌に限らず扁平上皮癌でも有意な差を認めた。一般的には扁平上皮癌の方が腺癌よりも原発巣の SUVmax は高値であると報告されているが本研究ではリンパ節転移陽性例でも扁平上皮癌で高値を認める事が証明された。従って組織型が判明している場合には、組織型別にリンパ節転移を予測する SUVmax のカットオフ値を設ける必要がある。本研究の結果からは、非小細胞肺癌でリンパ節転移を認めた最小の SUVmax は 1.24 であったことから、原発性肺癌の原発巣の SUVmax が少なくとも 1 以下であればリンパ節郭清の省略が可能と結論する。しかし、扁平上皮癌に限定すると最小の SUVmax は 2.05 であったことから、扁平上皮癌と術前組織診断がついている場合はカットオフ値を腺癌よりも高く設定できる可能性がある。

第三章 SUVmax を用いたリンパ節転移の範囲の予測

【緒言】

縮小手術には「肺切除範囲の縮小」と、「縦隔リンパ節郭清の省略あるいは縮小」が挙げられる。第二章では、PET 検査による SUVmax はリンパ節転移予測因子として有用、すなわち「リンパ節転移のない症例を抽出してリンパ節郭清を省略」できることを示した。本章では、リンパ節転移の程度（範囲）によって SUVmax に差があれば、「リンパ節郭清範囲の縮小」を規定できるとの仮説をたてた。

【研究方法】

リンパ節転移の程度に影響を及ぼす因子として N 因子 (N0、N1、N2)、リンパ節転移数 (転移陰性群、単数群、複数群)、リンパ節転移領域数 (転移陰性、単数領域、複数領域) の項目について、原発巣の SUVmax を比較した。対象は北海道大学病院にて術前に PET を撮像し、リンパ節郭清を伴う肺葉切除以上の手術を施行した 276 例とした。郭清リンパ節個数が 6 個未満の症例は郭清不十分とし本検討から除外した。臨床情報は入院診療録から収集した。

統計学的解析

2 群間の比較には Mann-Whitney U 検定をおこない、 $P < 0.05$ を統計学的有意とした。統計学的処理には Stat Flex V6.0 (ArtechCo., Ltd.) を使用した。

【研究結果】

N 因子 (N0、N1、N2) について SUVmax を比較した結果は、N0 群と N1 群、N0 群と N2 群はそれぞれ有意な差を認めたが、N1 群と N2 群では差を認めなかった。

リンパ節転移数 (転移陰性群、単数群、複数群) について、SUVmax を比較した結果は、転移陰性群と転移単数群、転移陰性群と転移複数群で有位な差を認めたが、転移単数群と転移複数群で差は認めなかった。

リンパ節転移領域数 (転移陰性、単数領域、複数領域) について、SUVmax を比較した結果は、転移陰性群と転移単数領域群、転移陰性群と転移複数領域群で有位な差を認めたが、転移単数領域群と転移複数領域群では差を認めなかった。

【考察】

上記の結果を踏まえると、原発巣の SUVmax はリンパ節転移の有無の判断には有用であるが、転移の程度 (範囲) の指標にはならないことを示している。よって原発巣の SUVmax からリンパ節郭清範囲の縮小を規定できないことが判明した。

【総括および結論】

非小細胞肺癌の縮小手術において、縦隔リンパ節郭清の省略あるいは縮小の適応を明らかとする目的で、リンパ節転移予測因子として PET 検査による SUVmax に着目し検討した。

本研究から得られた新知見は、次のごとくである。

- ・ リンパ節転移陽性例について、腺癌と扁平上皮癌を比較すると後者で有意に原発巣の SUVmax が高値であった。リンパ節転移の予測カットオフ値は組織別に設定する必要がある。
- ・ 原発巣の SUVmax が 1 以下であればリンパ節転移をきたす可能性は極めて少ない。
- ・ リンパ節転移個数や広がりなどのリンパ節転移の程度は、原発巣の SUVmax から予測することは困難である。

原発巣の SUVmax とリンパ節転移の程度の検討については今まで報告されていない。これらの新知見から、少なくとも SUVmax が 1 以下の症例については縦隔リンパ節郭清を省略する縮小手術の対象となり得ることを本研究は明らかとした。縮小手術の適応については、未だエビデンスはないため、適応の設定や拡大に関する研究の基盤となるものと考ええる。

今後の課題としては、非小細胞肺癌に対する縮小手術の適応を目的としたカットオフ値を今回は 1 以下という設定したが、この値は転移を認めた SUVmax の最小値が 1.24 という事実から推測し設定した値であり、統計学的に設定できるかを、症例を蓄積し再検討する必要がある。

扁平上皮癌は腺癌と比較して高い SUVmax を設定できる可能性があるが、症例数は少なく今後の症例の蓄積が必要である。本検討では術後のフォロー期間が短いため、5 年生存率などを検討していない。予後も含めた検討が必要と考える。

【謝辞】

本研究を行うにあたり、多大な助言を頂きました、北海道大学大学院医学研究科循環器・呼吸器外科教授 松居喜郎先生、診療教授 加賀基知三先生、樋田泰浩先生、北海道大学大学院医学研究科 消化器外科学分野 II 教授 平野聡先生、北海道大学大学院医学研究科核医学分野教授 玉木長良先生、准教授 志賀哲先生、岡本祥三先生、東京大学大学院医学系研究科生物統計学分野准教授 大庭幸治先生に深謝致します。