

## 学位論文内容の要旨

博士の専攻分野の名称 博士(医学)

氏名 武藤 潤

### 学位論文題名

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)

#### 【背景と目的】

全世界で最も多い癌関連死の原因は肺癌であり、5年生存率は全体で約15%とされている。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。そして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) の導入され、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、非浸潤癌に対する縮小手術の妥当性は証明されたものの、永久標本の病理組織学的診断に基づく二次的肺葉切除の方針は手術侵襲の面で好ましくないと結論づけた。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。また術前の臨床画像診断でリンパ節転移なし(N0)の症例であっても、術後診断ではその20%程度にリンパ節転移が認められるため、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、胸管・リンパ管損傷、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

##### 【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、とりわけ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。リンパ節部位は、肺癌取扱い規約第7版に基づき上縦隔、下縦隔およびN1、N2、N3に分類した。

##### 【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117例中1例(1.2%)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。

## 第二章 リンパ節転移術前予測因子の検討

### 【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。病理病期診断およびリンパ節転移については肺癌取扱い規約第7版を使用した。画像診断上のリンパ節転移はCTで短径1cm以上を転移陽性とした。

### 【研究結果1】

北海道大学病院で非小細胞肺癌に対して手術を施行した354例を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、原発腫瘍の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。

### 【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。転移陰性群の症例中、最小のSUVmaxは0.47で組織型は腺癌であった。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。ただし、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。そこで、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を比較した。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。

## 第三章 SUVmaxを用いたリンパ節転移の範囲の予測

### 【研究の方法】

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、原発腫瘍の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。リンパ節領域は成毛のリンパ節マップを使用した。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。

### 【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意差を認めたが、転移単数群と転移複数群では差を認めなかった。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意差を認めたが、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。

### 【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にする目的で、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。

- ・ 非小細胞肺癌の原発腫瘍のSUVmaxはリンパ節転移の予測因子となりうる。
- ・ 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腫瘍の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。
- ・ 原発腫瘍の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、原発腫瘍のSUVmaxから予測することは困難である。