

学位番号乙第 2656 号

学位申請者 : おお つか はじめ
大 塚 創

主 論 文 : Tumor invasion of extralobar soft tissue beyond the hilar region does not affect the prognosis of surgically resected lung cancer patients

(胸膜翻転部を介した縦隔脂肪組織への腫瘍浸潤は肺癌切除例の予後には影響を与えない)

著 者 : Hajime Otsuka, Genichiro Ishii, Junji Yoshida, Yoko Yamaguchi, Tomoyuki Hishida, Mitsuyo Nishimura, Kanji Nagai, Atsushi Ochiai

公 表 誌 : Journal of Thoracic Oncology 5 (10) : 1571-1575, 2010

論文内容の要旨 :

背景：臓側胸膜浸潤（胸膜弾性板を超える腫瘍浸潤）は、治癒切除が施行された原発性肺癌切除例において重要な予後規定因子の1つであると広く認識されている。しかしながら肺門部に発生した肺癌の場合、胸膜翻転部を介して縦隔脂肪組織に進展する症例が稀ならず存在する。この場合臓側・縦隔胸膜浸潤を伴わない縦隔脂肪組織への腫瘍浸潤となり、TNM 分類における T 因子の取り扱いに関しては病理診断医の間でもコンセンサスは得られていなかった。2010年に改訂された肺癌取扱い規約第7版で、初めてこのような症例の T 因子の扱いが記載されたが、その根拠となる知見は示されていない。本論文は胸膜翻転部を介した縦隔脂肪組織への腫瘍浸潤が肺癌切除例の予後に与える影響を検討した最初の論文である。

対象：1992年2月から2005年12月まで国立がんセンター東病院で手術が施行された原発性肺癌2684例のうち、肺門部に腫瘍が存在し、肺葉切除以上と系統的リンパ節郭清が施行された症例を対象とし、術前に化学療法もしくは放射線療法が施行された症例、切除断端が陽性であった症例は除外した。上記基準を満たした症例は91例で手術例全体の3.4%であった。

方法：対象症例をA群（肺門部脂肪組織浸潤・胸膜浸潤を認めない）、B群（肺門部脂肪組織浸潤を認めるが胸

膜浸潤を認めない)、C群(肺門部脂肪組織浸潤を認めないが、胸膜浸潤を認める)の3群に分類し、それぞれの臨床病理学的特徴と予後について比較検討した。

結果:A群31例、B群32例、C群28例。A群・B群の間には臨床病理学的背景に有意な差は認められなかった。C群はA群・B群と比較し、より多くのpN0症例が含まれていた(A群13%、B群13%、C群46%)。A群、B群、C群の5年生存率はそれぞれ55%、48%、38%。5年無再発生存率は43%、42%、27%であった。5年生存率・5年無再発生存率ともA-B群間に統計学的優位差は認められなかった。5年無再発生存率においてC群はA群、B群より有意に予後不良であった($p = 0.040$ 、 $p = 0.022$)。

考察:今回の検討では縦隔脂肪組織浸潤を認める症例(B群)と縦隔脂肪組織浸潤を認めない症例(A群)の間には予後に有意差は認められなかった。一方、臓側胸膜浸潤を認めた症例(C群)の予後はA群・B群と比較し不良であり、臓側胸膜浸潤が予後に与える影響を検討した過去の多数の報告と同様の結果となった。

リンパ節転移は肺癌の重要な予後不良因子である。患者背景において、C群はA群・B群と比較して1群リンパ節に転移を認めた症例が少なかった。van VelzenらのpT1N1M0症例58例を検討した報告によれば、N1直接浸潤症例はN1転移症例に比し優位に予後良好となっている。A群及びB群にはN1直接浸潤症例が多く認められており、A群及びB群に1群リンパ節転移症例が多く認められたにも関わらずC群より予後良好であったことの説明になると思われる。

結論:今回の検討で胸膜翻転部を介した縦隔脂肪組織への腫瘍浸潤は肺癌切除例の予後には影響を与えないことが示された。ただし、限られた症例数での検討であるため、より多くの症例での検討を重ね今回の結論の妥当性を検証する必要がある。

1. 論文審査の要旨および担当者

学位番号乙第 2656 号	氏 名	大 塚 創
論文審査担当者	主 査	本 間 栄
	副 査	草 地 信 也
	副 査	島 田 英 昭
	副 査	三 上 哲 夫
	副 査	赤 坂 喜 清
<p>論文審査の結果の要旨 :</p> <p>1992 年から 2005 年までの肺癌切除例 2684 例の内、肺門部に発生した原発性肺癌完全切除例 91 症例を対象とし、症例を A 群（肺門部脂肪組織浸潤・胸膜浸潤を認めない）、B 群（肺門部脂肪組織浸潤を認めるが胸膜浸潤を認めない）、C 群（肺門部脂肪組織浸潤を認めないが、胸膜浸潤を認める）の 3 群に分類し、それぞれの臨床病理学的特徴と予後について比較検討した。その結果、縦隔脂肪組織浸潤を認めない症例（A 群）と認める症例（B 群）との間には予後に有意差は認められず、胸膜翻転部を介した縦隔脂肪組織への腫瘍浸潤は肺癌切除例の予後には影響を与えないことが示された。一方、臓側胸膜浸潤を認めた症例（C 群）の予後は A 群・B 群と比較し不良であり、臓側胸膜浸潤が予後に与える影響が示された。さらに、A 群及び B 群に 1 群リンパ節転移症例が多く認められたにも関わらず C 群より予後良好であったが、その転移形式が直接浸潤であることが関連していることが示された。</p> <p>平成 25 年 9 月 26 日の公開審査会では審査担当者全員から多くの質疑があり、申請者はそのすべてに対し明確かつ的確に回答した。主な質問と回答を記す。1. 3 群間の比較で無再発生存期間では C 群が有意に予後不良であったが、全生存期間では有意差が認められなくなった理由は？ A 群・B 群には他病死が多かったため有意差が出なかったが、生存曲線を見る限り、C 群に予後不良な傾向は認められる為、症例数が増えれば有意な差になると思われる。2. 近年肺門部に発生する肺扁平上皮癌は減少傾向にある、今回検討された症例は古い症例が多いのではないか、またそのことが結果に影響した可能性はないだろうか？ 今回検討した症例は 2000 年以前の古い症例が約半数を占めていたが、手術時期に関しては 3 群間に明らかなばらつきは認められず、結果には特に影響していないと思われる。3. Group C では N0 症例が多い。N 因子を均一にサブ解析を行うと、Group C はさらに予後が悪くなり、Group A, B との間に予後の有意な差が生ずるのではないかと？ 今回検討した症例の N1 転移はすべて直接浸潤によるものであり、リンパ節転移は予後に影響する因子とはならなかった。したがって N 因子別にサブ解析行っても有意な差は出なかったと思われる。4. リンパ節転移を直接浸潤とした根拠は？ 直接浸潤かリンパ行性の転移なのかを検鏡で判断するのは実際には難しいが、今回の症例では腫瘍内にリンパ節が取り込まれ、</p>		

リンパ節の被膜が破壊されていたため直接浸潤と判断した。5. 胸膜浸潤の有無で予後に差が出た理由は？ 胸膜弾性板を破壊するという現象は、腫瘍の生物学的悪性度の高さを反映していると考えている。胸膜表面には微小なリンパ管が存在しており、再発に関与していると思われる。3 群とも再発様式は遠隔転移が中心で再発様式に差はなかった。6. 今回の検討の結果は現在の肺癌治療指針に影響を与えるか？ 現在の肺癌取扱い規約では胸膜翻転部脂肪織浸潤は T2 病変と規定されている。したがって病理病期は IB 期以上となるため術後補助化学療法の対象となる。同領域へ浸潤する症例の中には術後補助化学療法の対象とする必要のない症例が存在する可能性がある。

この後、審査員による討議が行われ、本研究は胸膜翻転部を介した縦隔脂肪組織への腫瘍浸潤の取扱いに関して、その根拠となる知見を示した最初の価値ある研究であり、審査員全員が学位に値すると判定した。