

氏名	まつぐま はるひさ 松隈 治久
学位の種類	博士 (医学)
学位記番号	乙第 684 号
学位授与年月日	平成 26 年 2 月 20 日
学位授与の要件	自治医科大学学位規定第 4 条第 3 項該当
学位論文名	非小細胞肺癌に対するリンパ節転移個数およびリンパ節転移率をもとにした新しいリンパ節分類に関する研究
論文審査委員	(委員長)教授 杉本 英治 (委員)教授 仁木 利郎 教授 坂東 政司

## 論文内容の要旨

### 1 研究目的

現在の肺癌の TNM 分類（第七版）の N 分類つまりリンパ節分類は転移リンパ節分類の存在部位により定義されている。この現行のリンパ節分類の問題点として指摘されてきていることは、N1 および N2 の患者集団が予後に関して不均一な集団であるということである。N1, N2 いずれにおいても多領域にリンパ節転移を認める症例は単領域にのみリンパ節転移を認める症例と比較して予後が不良になることが報告されている。また N2 の中で、スキップ N2、つまり N1 領域に転移を認めず N2 領域に転移を認めた症例は予後の良い亜集団として認識されている。これらのことより、N1, N2 ともに N2 転移領域数や N1 を含めた転移領域数により予後的に不均一な集団になっており、より予後的に均一な集団に分類するためには転移領域数あるいは転移個数によるリンパ節分類の方が有効である可能性が考えられる。さらに最近ではリンパ節転移率という考え方も提唱されてきている。このリンパ節転移率は（転移リンパ節個数）／（郭清リンパ節個数）で求められる数字であり、直腸癌や胃癌において、転移個数と比較して有効な予後因子であり、郭清の程度に影響されにくい事が示されてきている。

今回の研究の目的は将来の肺癌の TNM 分類の改訂に向けて、最良のリンパ節分類を確立するために以下の三つのリンパ節分類を比較検討した。1) 現行の転移リンパ節部位によるリンパ節分類、2) 転移リンパ節の個数によるリンパ節分類、3) リンパ節転移率によるリンパ節分類。

### 2 研究方法

1986 年 10 月から 2003 年 12 月の間に非小細胞肺癌にて栃木県立がんセンターにて手術を行った 972 例のうち、小細胞肺癌例、非完全切除例、同時性多発癌例、病理学的 Tis、IIIB 期、IV 期、術前治療例、縮小手術例、術死例、リンパ節郭清数が 6 未満である 23 例を除外した 651 例を対象とした。

転移を認める縦隔リンパ節領域が一つの場合を単領域 N2 転移、それ以外を多領域 N2 転移と定義した。転移個数によるリンパ節分類と転移率によるリンパ節分類における各カテゴリーを分けるカットオフ値の設定は、比較しやすいように、現行の転移部位によるリンパ節分類の各カテゴリー

一 (N1, N2, N2(単領域転移)、N2(多領域転移)内の患者数とできるだけ同じになるように設定した。

転移個数によるリンパ節分類では nN0: 転移リンパ節 0 ケ、nN1: 転移リンパ節 1-2 ケ、nN2: 転移リンパ節 3 ケ以上とし、さらに nN2 を nN2a: 3-5 ケと nN2b: 6 ケ以上に亜分類した。リンパ節転移率は (転移リンパ節個数/郭清リンパ節個数) x100 で計算し、rN0: リンパ節転移率 0、rN1: 0% < ≤12%、rN2: >12% に分類。さらに rN2 を rN2a: 12% < ≤26%、rN2b: >26% に亜分類した。生存曲線は Kaplan-Meier 法にて計算し、生存曲線の差は log-rank test にて行った。多変量解析は Cox の比例ハザードモデルを用いて行った。

### 3 研究成果

現行のリンパ節分類、リンパ節転移個数によるリンパ節分類、およびリンパ節転移率によるリンパ節分類の各カテゴリーの症例数はほぼ同数になるように分類された。N1 カテゴリーで N1: 113 人、nN1: 116 人、rN1: 114 人。N2 カテゴリーで N2: 101 人、nN2: 98 人、rN2: 100 人。さらに N2a カテゴリーで N2(単領域転移): 60 人、nN2a: 57 人、rN2a: 60 人。N2b カテゴリーで、N2(多領域転移): 41 人、nN2b: 41 人、rN2b: 40 人。この状況で、各々の 5 年生存率を比較すると、N1: 52.2%、nN1: 54.3%、rN1: 58.8%、N2: 42.6%、nN2: 39.8%、rN2: 35.0% であり、rN2 の予後が他の同じ N2 カテゴリーのなかで最も予後不良になっていた。カテゴリーの亜分類に関しても N2b カテゴリーの症例数が上記のようにほぼ同数であるにもかかわらず、リンパ節転移率による分類の rN2b が最も低い 5 年生存率 27.5% を示しており (N2(多領域転移): 39%、nN2b: 31.7%)、リンパ節転移率によるリンパ節分類が予後に関してより均質な、予後不良な集団を抽出できていると思われた。

多変量解析でもこのことは確認された。独立した予後因子であったのは年齢、病理学的 T 因子、術後化学療法、および三つのリンパ節分類であり、個別に解析した三つのリンパ節分類のハザード比を比較すると、N2 カテゴリーでは、リンパ節転移率によるリンパ節分類の rN2 が 3.29 と最も高くなっており、その次が転移リンパ節数によるリンパ節分類の nN2 の 3.17 であり、現行の分類の N2 の 2.75 より高い数字であった。

さらに、なぜリンパ節転移率によるリンパ節分類が転移リンパ節数によるリンパ節分類よりも良いのかを理解するために、転移のない郭清されたリンパ節個数と予後との関連を検討した。その結果、pN0 では摘出したリンパ節の個数と予後との間に関連は認めないが、pN1-2 の症例では摘出した転移のない郭清されたリンパ節数が 15 以下の症例は 15 を超える症例と比較して有意に予後不良であった。(P = 0.002)

### 4 考察

転移リンパ節の部位によるリンパ節分類は次のような考えに基づいている。リンパ節転移は原発病巣の近傍に最初に転移し、その後徐々に遠いリンパ節に転移していくという考えである。しかしながら近年のスキップ転移の研究やセンチネルリンパ節の研究から N2 症例の 1/4 は N1 の部位に転移を認めず、そのような症例の予後は N1 に転移を認める N2 よりも予後が良いことがわかってきた。これらの結果から、我々は転移の部位よりも何世代転移が起こったのかの方がより強く予後と相関するのではないかと考えた。そして、リンパ節転移個数やリンパ節転移率の方がこれを良く表しているのではと考え、今回の検討を行った。その結果、転移部位による現行

のリンパ節分類よりも転移個数によるリンパ節分類やリンパ節転移率によるリンパ節分類の方がよりよく予後に従って分類できていた。そしてリンパ節転移率によるリンパ節分類の方がより優れている可能性が示唆された。

なぜリンパ節転移率は転移リンパ節個数よりも良いのか。その疑問を明らかにするために、我々は郭清したリンパ節の個数の影響を検討した。郭清リンパ節個数には転移をみとめるリンパ節の個数が含まれ、それ自身が予後不良因子であるので、より分かりやすくするために、転移陰性リンパ節個数と予後との関係を調査した。N0 症例では、転移陰性リンパ節個数は予後と関連していなかったが、リンパ節転移症例では、郭清された転移陰性リンパ節数が多いほど予後が良好であった。このことより、摘出したリンパ節個数自体が予後に影響しており、それを含んだリンパ節転移率（＝転移リンパ節個数／郭清リンパ節数）をもとにしたリンパ節分類の方が転移リンパ節個数のみを元にしたリンパ節分類よりもすぐれた予後因子である理由ではないかと考えられた。

## 5 結論

転移リンパ節個数によるリンパ節分類およびリンパ節転移率によるリンパ節分類は現行のリンパ節分類よりは予後に従って分類するという観点からはより良い分類であると考え。次回の TNM のリンパ節分類の改訂に向けて、転移リンパ節個数およびリンパ節転移率を多国間で、多施設にて前向きに集積していく必要があると考える。

## 論文審査の結果の要旨

食道がん、胃癌、大腸癌、乳がんにおいては、リンパ節転移の部位（N stage）よりも、多領域のリンパ節転移、およびリンパ節転移率が予後とより強く関連してことが報告されている。本研究は、これを非小細胞肺癌（NSCLC）で検証したものである。研究背景には、NSCLC の stage N2 集団が治療成績の観点からは均一な集団ではないという先行研究がある。

本研究は、リンパ節転移の部位に基づく stage（N stage）と比較した場合、リンパ節転移の世代数（リンパ節間で何回転移したか）が予後とより強く関連しているという仮説を、リンパ節転移の分類法を変えて術後生存率を比較することにより検証した。

松隈氏は、病理標本で確認されたリンパ節転移数（number of lymphnodes, LNs）を 0, 1-2, 3 個以上の 3 群に、またリンパ節転移率（ratio of metastatic to examined LNs, LNR）を、0, 1-12%, 12-26%, 26%以上の 5 群に分類し、術後の予後予測の精度が LNR > LNs > N stage の順になることを示した。また、病理学的にリンパ節転移を認める pN1-2 群において、転移のないリンパ節数が多い群の予後が、少ない群の予後と比較して良好であることも明らかにした。松隈氏は、これらの結果から、LNR が最も優れた術後生存率の予測因子であると考え、切除されたリンパ節の数や部位に関わらず、切除リンパ節中に転移のないリンパ節が多いほど転移のリスクが少なくなる、すなわち予後が良好になると推論した。

本研究の限界として、LNR を決定するために必要な転移リンパ節の最少数が未定であることがあげられる。松隈氏は、これを求めるためには前向き多施設共同研究が必要であるとの認識を示した。その他の限界として、研究期間が長すぎる、現在では術前の画像診断では CT に代わ

り、さらに感度の高い PET-CT が用いられていること、縦隔鏡を行っていないこと、という 3 点を示した。また、**pathological stage** を用いた後向き研究であるため、研究結果が **clinical stage** に反映されるかどうかは未知であると考察している。

このようにいくつかの限界はあるが、英文誌 (*European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* 41:19, 2012) に掲載された論文をもとに作成された学位論文であり、審査員全員により医学博士号を授与するに値する学位論文であると評価された。

## 試問の結果の要旨

試問は、主に外科治療を含めた肺がん治療とリンパ節転移の病理診断の二つの観点で行われた。

治療の観点からは以下の質疑が行われた。

松隈氏は、論文審査において、**Stage IIIa-N2** の肺がん集団で、術後照射による治療効果がリンパ節転移数 (LNs) により差があるという自身の先行研究 (Matsuguma H, et al. *Ann Thorac Surg.* 7:553, 2008) を示したが、その研究において術後照射をするかどうかをどのような基準で判断したかについて質問があった。松隈氏は、これについては明確な根拠はなく、臨床的背景で決定されたと回答した。

また、これに関連し、**clinical stage IIIA** の肺がんにおいて、手術を行わない集学的治療が選択された場合、今回の研究は応用できないのではないかと指摘があった。松隈氏は、これに対して、今回の検討は **stage II** の肺がんに限ること、**clinical stage** と **pathological stage** を整合させるには多施設共同の臨床試験が必要で、その場合には PET-CT など新しい検査法を導入する必要があると回答した。

次に、一般論として外科手術におけるリンパ節郭清の定義が曖昧ではないかと指摘があった。松隈氏は、リンパ節郭清については施設や国により状況が異なること、切除されたリンパ節の個数、領域に関する記載が曖昧な例があること、画像診断による **clinical stage** と術後の **pathological stage** の間で整合性がとれていないという問題があることなど、リンパ節郭清における問題点について十分に認識していることを説明して、委員の理解が得られた。さらに、本研究は **pathological stage** についての検討であり、この研究が **clinical stage** にフィードバックされるかどうかについては今後の課題であると回答した。

病理学の観点からは以下の質疑が行われた。

まず、リンパ節転移の病理診断における方法論的な問題点について、リンパ節の一部に転移がある場合、現行の標本作製法では転移が見落とされる (偽陰性) になる可能性があるが、これを考慮した場合、本研究の結論は支持されないのではないかと質問があった。松隈氏は、センチネルリンパ節生検の検鏡では摘出されたリンパ節全体を精密に検鏡するが、肺がんではそのようなことは通常行っていないため、指摘された限界はありうると回答した。

次に、N 因子をリンパ節転移数や転移率で分けた場合、死亡原因となるのは遠隔転移か局所再発のどちらが重要か、また、肺がんの組織型でスキップ転移しやすいものがあるかどうか質問された。これに対して、松隈氏は、死亡原因となるのは主に遠隔転移であり、組織型によりスキップ

プ転移のリスクが異なることはない」と回答した。

リンパ節転移の「世代」という用語について、意味がややわかりにくいという指摘があった。これは、リンパ節からリンパ節への転移を単位として想定される転移の回数という意味であると説明して、委員の理解が得られた。

最後に肺のリンパ流について質問があった。肺のリンパ流については、その構造上、詳細な研究は難しい面があるが、胸膜浸潤のある癌では胸膜のリンパ流を介した転移があるという説明がえられた。

松隈氏は、審査員の質問に対して、自験例を踏まえて正確、かつ真摯に回答し、全員一致で試問は合格と判定された。