

論文の内容の要旨

論文題目「病理病期 I 期の非小細胞肺癌における脈管浸潤の
病理形態学的評価の標準化と予後への影響」

学位申請者 濱中 瑠利香

キーワード：原発性非小細胞肺癌、病理病期 I 期、血管浸潤、リンパ管浸潤、HE 染色

日本での死因第 1 位は悪性新生物である。部位別では肺癌が第 1 位であり、男女別では男性 1 位、女性 2 位である。また、罹患数では男性 3 位、女性 4 位であり、罹患数に比べて死亡数の順位が高いことから悪性度の高い腫瘍であることがわかる。また、罹患数、粗死亡率年次推移は増加傾向にあり、今後も上昇が予測される。発見時にすでに進行期であることも多いが、他の悪性腫瘍と比較して、病理病期が I 期であっても生存率が低い。

原発性非小細胞肺癌(non-small cell lung cancer; 以下 NSCLC)において病理病期 IA 期であっても 10% 以上の症例で術後に再発を来す。予後不良因子の一つとされている胸膜浸潤(pleural invasion; 以下 PL)に関しては UICC TNM 分類第 7 版で見直され、病期を上げる病理学的因子の一つとされた。しかしながら脈管浸潤に関してはこれまで再発に関与する独立した強い予後因子であると報告されているにもかかわらず、未だに病期分類に関与しない因子である。これは脈管浸潤の評価方法が確立されていないことも一因と考えている。そこで我々は、脈管浸潤に焦点をあてて予後不良因子を同定するために病理病期 IA 期の臨床病理学的特徴を検証した。

患者背景は手術前、手術後の無再発期間内に追加治療を行っていない、リンパ節転移のない腫瘍径 3cm 以下の連続症例で、根治的肺葉切除を施行した 335 例を対象とした。年齢は 29-86 歳(平均値 64 歳、中央値 65 歳)、男女比は男性 164 例、女性 171 例。病理病期 IA 期が 299 例、腫瘍径 3cm 以下であったものの PL を認めたために病理病期 IB 期となった症例が 36 例。組織型は腺癌が 288 例、扁平上皮癌が 24 例、その他(大細胞神経内分泌腫瘍、大細胞癌等)が 23 例。再発例は 28 例であった。また同時期に同手術を施行した腫瘍径 3-5cm の病理病期 IB 期の NSCLC 症例は 132 例であり、再発例は 23 例であった。

方法ははじめに脈管浸潤の客観的判定を行う方法を検証した。腫瘍径 3cm 以下の病理病期 I 期の NSCLC 症例の脈管浸潤をヘマトキシリン-エオジン

(hematoxylin-eosin; 以下 HE) 染色、エラスチカ-ワンギーソン (Elastica van Gieson ; 以下 EvG) 染色、抗ポドプラニン抗体 (immunostaining with anti-podoplanin antibody ; 以下 D2-40) 染色を用いてそれぞれ判定し、HE 染色のみで正確に判定できるか検証した。腫瘍最大断面をなすパラフィンブロック全てで判定した。浸潤ありとする基準は腫瘍細胞が脈管壁を破壊しているか、または脈管内腔に進展しているものとした。はじめに HE 染色のみで血管浸潤 (blood vessel invasion ; 以下 v)、リンパ管浸潤 (lymphatic vessel invasion ; 以下 ly) の有無を判定した。その後 EvG 染色で v の有無を、D2-40 染色で ly の有無を判定し決定した。HE 染色の特異度は v で 99.3%、ly で 98.9% と高かったものの、感度はそれぞれ 46%、23.5% と低かった。それゆえ我々は HE 染色のみでの脈管浸潤の判定は不十分であると判断し、v に対しては EvG 染色で、ly に対しては D2-40 染色での結果に基づき判定することとした。

次に、脈管浸潤の予後因子としての有用性を検証した。v、ly の脈管浸潤の数による比較、脈管浸潤内部の腫瘍細胞数の評価を行い再発への影響を検証した。脈管浸潤の数により分類すると、v では、v が 1 個ある例と 2 個以上ある例では $p=0.0131$ と再発率に有意差を認めたが、v のない例と 1 個ある例では $p=0.3673$ と有意差は認めなかった。同様に ly では、ly のない例と 1 個でもある例で $p=0.0009$ と再発率に有意差を認めたが、2 個以上ある例との有意差は認めなかった。

また、脈管浸潤内部の腫瘍細胞数による評価で、v では血管内の腫瘍細胞が 1001 個以上認めることで再発率が有意に高かった ($p=0.0039$)。同様に ly でも検証したが、リンパ管内の腫瘍細胞数による再発率への影響はなかった。これは v ではある程度以上の浸潤血管数や血管内の腫瘍細胞数があることが再発への関与に重要であり、ly では浸潤リンパ管の数やリンパ管内の腫瘍細胞数が増えることに影響はなく、1 個でも ly を認めることが再発に関与するという結果となった。血管浸潤は「度合い」、リンパ管浸潤は「存在」が再発に関与する因子であった。

上記に基づき、2 個以上の v を認める症例を BVI(+)、1 個以上の ly を認める症例を LVI(+)とし、BVI と LVI をあわせたものを腫瘍脈管浸潤 (tumor vessel invasion ; 以下 TVI) と定義した。

これらを単変量と多変量で解析すると、PL(hazard ration(以下 HR) = 2.799)、BVI(HR=5.669)、LVI(HR=2.335)とともに独立した再発に関与する因子であり、TVI(HR=6.946)もまた再発に関与する因子であった。5 年無再発生存率を比較すると、PL(-)94.5%、PL(+)74.6%、BVI(-)96.2%、BVI(+)62.2%、LVI(-)94.6%、LVI(+)79.7%であった。第 7 版で新たに病期を上げる因子となった PL とほぼ同等に LVI は再発に関与する因子であり、BVI

に関しては PL 以上により再発に関与する因子である可能性が示唆された。

次に、UICC TNM 分類第 7 版の病理病期 IA 期、IB 期における脈管浸潤との関係を比較した。病理病期 IA 期症例 299 例を TVI の有無で分け、同時期に同手術を施行した病理病期 IB 期症例 168 例(腫瘍径 3cm 以下で PL(+))の症例 36 例も含む)と無再発生存期間を比較した。IA 期 TVI(-)群(以下 IA(-)群)と IB 群では $p < 0.00001$ で有意差を認めたが、IA 期 TVI(+))群(以下 IA(+))群)と IB 群では $p = 0.8848$ で有意差を認めなかった。病理病期 IB 期症例も同様に TVI の有無で分類すると、IB 期 TVI(-)群(以下 IB(-)群)と IB 期 TVI(+))群(以下 IB(+))群)では $p = 0.0004$ で有意差を認めたが、IA(+))群)と IB(-)群)では $p = 0.1309$ で有意差を認めず、生存曲線では IB(-)群の方が良い結果であった。5 年無再発生存率は IA(-)97.9%、IA(+))79.7%、IB 全例 81.3%、IB(-)89.9%、IB(+))67.7%であった。

以上より、第 7 版への TNM 分類の改訂において重要な予後因子であると示された PL と同等またはそれ以上に TVI は再発に関与する重要な独立した因子であることが示唆された。病理病期 IA 期であっても TVI(+))の患者は IB 期と同等な予後であり、また IB(-)群においては IA(+))群よりも生存曲線はよい結果となった。しかし、現在病理病期 IB 期症例に対しては術後補助化学療法の有効性が示され、投与することが推奨されているが、一方で、TVI(+))の病理病期 IA 期症例はほぼ同等の再発率にもかかわらず、経過観察のみで術後治療は施行されていない。病理病期 IA(+))群には IB 期症例と同等の術後治療を行うことで、さらなる IA 期の予後の改善が期待できる可能性があると考えているおり、TNM 分類上も IA(+))の場合は IB に繰り上げることが実際的であると考えている。