

橋爪 聡 学位論文要旨

主 論 文

Accuracy and prognostic impact of a vessel invasion grading system for stage IA non-small cell lung cancer

IA 期非小細胞肺癌における新たな脈管侵襲評価基準を用いた
診断精度と予後因子の検討

橋爪 聡, 永安 武, 林 徳真吉, 日高 重和, 土谷 智史, 田川 努,
山崎 直哉, 古川 克郎, 松本 桂太郎, 宮崎 拓郎

Lung Cancer 65; 363-370, 2009

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科医療科学専攻
(主任指導教員: 永安 武 教授)

【緒 言】

肺癌に関して脈管侵襲が重要な予後因子の一つであると認識されているが、その病理学的評価基準は確立されておらず、これまで多くの報告で血管やリンパ管内腔の腫瘍細胞の“有無”により評価がなされているのが現状である。

今回我々は、Hematoxylin-Eosin (以下 HE)染色と Elastica-Van-Gieson (以下 EVG)染色を用いた従来の染色法と、リンパ管内皮に特異的なモノクローナル抗体である D2-40 を用いた免疫染色により脈管侵襲を正確に再評価し、脈管侵襲の“有無”だけではなく脈管侵襲の“強弱”に注目した。

本研究の目的は、D2-40 免疫染色を用いることで IA 期非小細胞肺癌におけるリンパ管侵襲の診断精度が向上しうるか、またリンパ管侵襲の“強弱”というサブグループ化が従来法であるリンパ管侵襲の“有無”にとって変わることができるかを検証することである。

【対象と方法】

1994 年~2003 年の期間に長崎大学腫瘍外科で治癒切除手術を施行した病理病期 IA 期非小細胞肺癌症例 305 例のうち脈管侵襲の再検討が可能であった 221 例を対象とした。ホルマリン固定パラフィン切片を用い HE 染色・EVG 染色による従来法と D2-40 免疫染色を用いて脈管侵襲の再評価を行った。

脈管内腔に腫瘍細胞を認めた場合に脈管侵襲陽性とし、4段階に分類した。

ly0; リンパ管侵襲なし

ly1; 侵襲が2個以下

ly2; 侵襲が3個以上

ly3; 腫瘍の範囲を超えた著明なリンパ管侵襲

v0; 血管侵襲なし

v1; 小血管に僅かに腫瘍細胞あり

v2; 複数の小血管破壊像か大血管内膜への浸潤

v3; 大血管への明らかな浸潤か内腔の閉塞

さらに、脈管侵襲をその有無(ly/v0 vs. 1, 2, 3)と強弱(ly/v0, 1 vs. 2, 3)にサブグループ化し、診断精度と予後因子としての側面から検討した。

【結 果】

リンパ管侵襲について、HE染色とEVG染色を用いた従来の評価法とD2-40免疫染色法での結果を比較した。従来法でly3とされた4例は、D2-40でもly3の診断であった。従来法でly2とされた28例のうち4例がD2-40染色でly1に、2例がly0へと診断を変更された。また従来法でly1とされた75例のうち31例(41.3%)がD2-40でly0に、従来法でly0とされた114例のうち18例(15.8%)にリンパ管侵襲が新たに検出された(ly1; 17例, ly2; 1例)。リンパ管侵襲の有無(ly0 vs. ly1, 2, 3)と強弱(ly0, 1 vs. ly2, 3)にサブグループ化して検討すると、リンパ管侵襲の強弱での評価で診断精度は感度(92.9%)、特異度(96.9%)、精度(96.4%)と、いずれも侵襲の有無で評価した場合より高かった。

さらに術後5年生存率について、血管侵襲・リンパ管侵襲の有無でサブグループ化した場合には有意な差はなかったが、強弱ではそれぞれ生存率に有意差を認めた($p=0.0038$, $p=0.0002$)。20mm以下の微小肺癌においても同様の結果であった。多変量解析の結果、リンパ管侵襲の強弱のみが独立した予後因子であった($p=0.0061$)。

【考 察】

肺組織は肺泡構造が複雑で他の実質臓器と比べて間質に乏しく、脈管侵襲の検索が非常に困難である。高度のリンパ管侵襲(ly2, 3)については従来の染色方法でも高い再現性をもって検出可能であったが、侵襲の軽度なもの(ly0, 1)はD2-40免疫染色による再検討により従来法での過小過大評価が露呈された。すなわち従来法のみではly0とly1とを明確に区別することは困難である。

またly0とly1, 2, 3とに分けた場合に術後生存率に有意な差はなく、予後因子として議論する場合ly0とly1とを低リンパ管侵襲群として分類してよいのかもしれない。

今回の結果より、我々が示した客観的な脈管侵襲評価基準とD2-40免疫染色を用いれば、高い再現性をもって脈管侵襲のサブグループ化が可能であることが示唆された。

高分解能CTの登場で年々増加しつつある微小肺癌患者において、この新たな脈管侵襲評価基準は、術後補助化学療法の適応となる予後不良群を抽出する有益な指標となる可能性がある。