

学位論文題名

子宮頸癌における傍大動脈リンパ節転移の
臨床病理学的検討

(A Clinical and Pathological Study on Paraaortic Lymph
Node Metastasis in Uterine Cervical Carcinoma)

学位論文内容の要旨

1. 目的

子宮頸癌症例においてリンパ節転移、特に傍大動脈リンパ節（以下PAN）転移の有無は予後を左右する重要な因子である。しかしこれまで子宮頸癌では広汎性子宮全摘出術に際し、PAN郭清は標準的術式として施行されてはいない。術後治療の個別化を計ることを目的に、系統的PAN郭清により子宮頸癌におけるPAN転移の頻度と病理組織学的因子とPAN転移との関連からsystemic diseaseとしての高危険群を明らかにすることを目的とした。

2. 方法

初回治療の子宮頸癌303例において、広汎性子宮全摘および骨盤リンパ節（以下PLN）、PANの系統的郭清を行い、PAN転移と臨床進行期、組織型、PLN転移、子宮傍結合織浸潤（以下PIZ）および予後との関連を検討した。なおPIZ（parametrial initial zone）は子宮筋層と子宮傍結合織との間で短径が300 μ m以上の血管の存在する部位と規定した。

PAN郭清の上界は下腸間膜動脈レベルである。臨床進行期III期、および郭清時にPAN領域にリンパ節腫大を認めた例では、両側の腎静脈下までの郭清を行った。郭清リンパ節は子宮頸癌取扱規約（1987年）に基き、左右20部位に分類した。

対象症例の年齢分布は24歳から77歳までであり、平均年齢は49.1歳であった。臨床進行期別内訳は、Ib期38.6%、II期43.6%、III期17.8%であった。組織型別内訳は、扁平上皮癌73.9%、腺癌15.9%、混合型10.2%であった。統計学的有意差検定は、Chi-square test、Fisher's exact test、Log-rank test、ロジスティックモデルによる多変量解析を用い、累積生存率の算定はKaplan-Meier法を用いた。

3. 結果

1) 臨床進行期および組織型と P L N 転移

P L N 転移例は25.7%であった。進行期別の P L N 転移例はIb期6.8%, II 期33.3%, III期48.1%であった。組織型別の P L N 転移例は、扁平上皮癌 25.9%, 腺癌33.3%で、混合型では12.9%に認められた。

2) 臨床進行期および組織型と P A N 転移

P A N 転移は303 例のうち16例 (5.3%) に認められた。臨床進行期別の P A N 転移率はIb期 0.9%, II期4.5%, III期16.7%であった (Ib期vsIII期、 $p<0.001$; II期vsIII期、 $p<0.02$)。組織型別では、扁平上皮癌4.9% 腺癌8.3%, 混合型3.2%であった。

3) P I Z 浸潤と P L N および P A N 転移

P I Z 非浸潤例、浸潤例での P L N 転移率は1.8%、40.2%に観察された($p<0.001$)。また P I Z 非浸潤、浸潤例での、P A N 転移率はそれぞれ0.9%、7.9%に認められた($p<0.001$)。そして P A N 転移例の93.8%が P I Z 浸潤例であった。

4) P L N 転移および総腸骨リンパ節転移と P A N 転移

P A N 転移例は全例に P L N 転移を認め、しかも両側性転移であった ($p<0.001$)。また P A N 転移例の81.3%に総腸骨節転移が観察された。一方、総腸骨節転移例、非転移例における P A N 転移率は41.9%、6.4%に認められた ($p<0.001$)。

5) P A N 転移と P L N 転移部位数

P A N 転移例、非転移例での P L N 転移部位数はそれぞれ、 8.7 ± 0.8 , 2.8 ± 0.5 (mean $\pm$ SD)で、P A N 転移例に P L N 転移部位数の有意 ($p<0.01$)の増加を認めた。

6) P L N 転移部位数と P A N 転移率

P L N 転移部位数別 (1 ~ 2 部位、3 部位、4 部位以上) の P A N 転移率は0%、18.2%, 48.3%で、4部位以上の群は1-2部位に対し有意 ($p<0.001$) に高い P A N 転移頻度であった。

7) リンパ節転移部位および転移経路の検討

リンパ節部位別の転移症例数は、左右ともに閉鎖節において最も多く認められた。閉鎖節の上位リンパ経路にある内腸骨節、総腸骨節が閉鎖節について比較的高頻度であった。

8) P A N 転移と予後

P A N 転移例は非転移例に対して、有意($p<0.05$)に予後不良であった。

9)多変量解析によるP A N転移と臨床進行期および病理組織学的リスク因子との関係
臨床進行期、P L N転移部位数、総腸骨節転移の有無がP A N転移にそれぞれ有意
($p=0.013, p=0.001, p=0.001$)の関連を認めた。しかし組織型、P I Z浸潤とP A N転移
との間には明らかな関連は認められなかった。

4. 考察

P A N転移を有する子宮頸癌例の予後が不良であるとの報告はみられるものの、P
A N転移とP L N転移との関係につき系統的リンパ節郭清に基づいた検討成績の報告は
これまでに見られない。本研究ではP A N転移成立に關与するリンパ行性転移経路を明
らかにすることを目的に、リンパ節転移を転移個数によらず転移部位別に検索した。

その結果、P A N転移例は全例が3部位以上のP L N転移を有し、しかも全例が両側
性のP L N転移を有していた。またP A N転移とP A Nの下部リンパ節である総腸骨節
転移との関係を見ると、P A N転移例の81.3%に総腸骨節転移が観察された。

以上の結果は、P A N転移の成立にはP L N転移の拡大が深く關与していることを示
唆するものと考えられる。P A N転移経路として1)posteriorからdirectにP A Nへ、2)P
L Nのprogressive involvement、3)posteriorから仙骨節を経由したルートが報告されてい
る。本研究のP A N転移は全例がこのリンパ行性転移経路の2)に沿ったものと推定され、
1)ないしは3)の経路を介したと思われるP A N転移は本研究においては観察されず、
P L N転移の連続的な拡大がP A N転移の成立に深く關与していると考えられた。また、
浸潤が深くない場合(P I Zにまで達していない場合)、P L N転移が片側性で1～2部
位にとどまる場合には、P A N転移の可能性は極めて低いものと推定される。

癌が更に進展しP L N転移が3部位(P A N転移率：18.2%)あるいは4部位以上
(P A N転移率：48.3%)に存在する場合、または癌の頸部におけるひろがりを反映す
ると考えられる両側性P L N転移(P A N転移率：34.8%)が存在する場合には、P A
N転移の存在を強く疑わなければならない。更にリンパ節転移が総腸骨節に及んだ場合
のP A N転移率は41.9%であり、P A N郭清あるいは試験切除を行わない場合には総腸
骨節の転移の有無の確認が、術後の追加治療の選択にあたり非常に重要であることが示
された。

以上の検討結果から、P A N転移は子宮頸癌のひろがりやと密接な関連をもつことが明
らかとなった。

5. 結語

P A N転移とP L N転移との関連から、4部位以上のP L N転移、両側P L N転移、
総腸骨節転移がP A N転移の高危険群であることが今回の検討において初めて明らかに
された。

これらの結果から、子宮頸癌(通常Ib-I Ib期)にたいして広汎性子宮全摘出術を施
行する際、P A N郭清あるいは試験切除を行わないのであれば、4部位以上のP L N転
移、両側性P L N転移もしくは総腸骨節転移がある症例についてはP A N転移高危険群

として予後改善のための追加治療の施行あるいは嚴重な経過観察の必要性が強く示唆された。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 藤 本 征一郎

副 査 教 授 吉 本 敬

副 査 教 授 長 嶋 和 郎

学 位 論 文 題 名

子宮頸癌における傍大動脈リンパ節転移の 臨床病理学的検討

(A Clinical and Pathological Study on Paraaortic Lymph
Node Metastasis in Uterine Cervical Carcinoma)

子宮頸癌においてリンパ節転移、特に傍大動脈リンパ節（以下PAN）転移の有無は予後を左右する重要な因子である。しかしこれまで子宮頸癌では、PAN郭清は標準的術式として施行されていない。系統的PAN郭清により、子宮頸癌におけるPAN転移の頻度ならびに病理組織学的因子とPAN転移との関連からsystemic diseaseとしての高危険性を明らかにすることを本研究の目的とした。

すなわち、初回治療の子宮頸癌 303例において、広汎性子宮全摘および骨盤リンパ節（以下PLN）、PANの系統的郭清を行い、PAN転移と臨床進行期、組織型、PLN転移、子宮傍結合組織浸潤（以下PIZ）および予後との関連を検討した。PAN郭清の上界は下腸間膜動脈レベルである。しかし、臨床進行期 III期、および郭清時にPAN領域にリンパ節腫大を認めた例では、両側の腎静脈下までの郭清を行った。郭清リンパ節は子宮頸癌取扱規約に基き、左右20部位に分類した。

対象症例の平均年齢は49.1歳（24～77歳）であった。臨床進行期は、Ib期38.6%、II期43.6%、III期17.8%であった。組織型は、扁平上皮癌73.9%、腺癌15.9%、混合型10.2%であった。統計学的有意差検定は、Chi-square test, Fisher's exact test, Log-rank test、ロジスティックモデルによる多変量解析を用い、累積生存率の算定はKaplan-Meier法を用いた。

研究成績は以下の如くであった。

- 1) 臨床進行期および組織型とPLN転移；進行期別のPLN転移例はIb期6.8%、II期33.3%、III期48.1%、組織型別のPLN転移は、扁平上皮癌25.9%、腺癌33.3%で、混合型では12.9%に認められた。
- 2) 臨床進行期および組織型とPAN転移；PAN転移は303例のうち16例（5.3%）に認められた。臨床進行期別のPAN転移率はIb期0.9%、II期4.5%、III期16.7%であった（Ib期vsIII期、 $p<0.001$ ；II期vsIII期、 $p<0.02$ ）。組織型別では、扁平上皮癌4.9%、腺癌8.3%、混合型3.2%であった。
- 3) PIZ浸潤とPLNおよびPAN転移；PIZ非浸潤例、浸潤例でのPLN転移率は1.8%、40.2%に観察された（ $p<0.001$ ）。またPIZ非浸潤、浸潤例でのPAN転移率はそれぞれ0.9%、7.9%に認められた（ $p<0.001$ ）。そしてPAN転移例の93.8%がPIZ浸潤例であった。

- 4) PLN転移および総腸骨リンパ節転移とPAN転移；PAN転移例は全例にPLN転移を認め、しかも両側性転移であった ($p<0.001$)。またPAN転移例の81.3% に総腸骨節転移が観察された。一方、総腸骨節転移例、非転移例におけるPAN転移率は41.9%、6.4 %であった ($p<0.001$)。
- 5) PAN転移とPLN転移部位数；PAN転移例、非転移例でのPLN転移部位数はそれぞれ 8.7 ± 0.8 (mean $\pm$ SD)、 2.8 ± 0.5 でPAN転移例にPLN転移部位数の有意 ($p<0.01$) の増加を認めた。
- 6) PLN転移部位数とPAN転移率；PLN転移部位数別 (1~2部位、3部位、4部位以上) のPAN転移率は0 %、18.2%、48.3%で、4部位以上の群は1~2部位に対し有意 ($p<0.001$) に高いPAN転移頻度であった。
- 7) リンパ節転移部位および転移経路の検討；リンパ節部位別の転移症例数は、左右ともに閉鎖節において最も多く認められた。閉鎖節の上位リンパ経路にある内腸骨節、総腸骨節が閉鎖節について比較的高頻度であった。
- 8) PAN転移と予後；PAN転移陽性例は陰性例に対して、有意 ($p<0.05$) に予後不良であった。
- 9) 多変量解析によるPAN転移と臨床進行期および病理組織学的リスク因子との関係；臨床進行期、PLN転移部位数、総腸骨節転移の有無がPAN転移にそれぞれ有意 ($p=0.013$, $p=0.001$, $p=0.001$) の関連を認めた。しかし組織型、PIZ浸潤とPAN転移との間には明らかな関連は認められなかった。

その結果、PAN転移例は全例が3部位以上のPLN転移を有し、しかも全例が両側性のPLN転移を有していた。またPAN転移とPANの下部リンパ節である総腸骨節転移との関係を見ると、PAN転移例の81.3% に総腸骨節転移が観察された。PAN転移の成立にはPLN転移の拡大が深く関与していることが示唆された。また、浸潤がPIZにまで達してない場合、PLN転移が片側性で1~2部位にとどまる場合にはPAN転移の可能性は極めて低いものとはじめて明確にされた。

癌が更に進展しPLN転移が3部位 (PAN転移率：18.2%) あるいは4部位以上 (PAN転移率：48.3%) に存在する場合、または癌の頸部におけるひろがりを反映すると考えられる両側性PLN転移 (PAN転移率：34.8%) が存在する場合にはPAN転移の存在を強く疑わなければならない。更にリンパ節転移が総腸骨節に及んだ場合のPAN転移率は41.9% であり、PAN郭清あるいは試験切除を行わない場合には総腸骨節の転移の有無の確認が、術後の追加治療の選択にあたり非常に重要であることが示された。

PAN転移とPLN転移とのこれらの関連の検討から、4部位以上のPLN転移、両側PLN転移、総腸骨節転移が子宮頸癌におけるPAN転移の高危険群であることが今回の検討において初めて明らかにされた。

発表に際し、吉木教授から、年齢別、分化度別あるいは混合型のPAN転移の頻度と予後について、さらにPAN転移の有無による治療方針と術後追加治療の有意性などについて、長嶋教授から、PAN郭清の必要性、PAN転移例の予後が不良であることの理由などについて、また細川教授から系統的PAN郭清を施行していなかった本研究より以前の時期のPAN転移例の治療法についてそれぞれ質問があったが、申請者は概ね適切に解答した。

発表後、副査の吉木教授、長嶋教授には個別に口頭試問による審査をうけ合格の判定を下された。

以上、本研究は303症例の子宮頸癌における系統的後腹膜リンパ節郭清により傍大動脈リンパ節転移の頻度とその危険因子を病理組織学的にはじめて明らかにした臨床研究であり、今後の子宮頸癌治療に貢献することは自明である。よって、博士 (医学) の授与に値するものと判定された。