

学 位 論 文 題 名

A Clinical and Pathologic Study on Para-Aortic Lymph Node Metastasis in Endometrial Carcinoma

(子宮内膜癌における傍大動脈リンパ節転移に関する臨床病理学的研究)

学位論文内容の要旨

I. 緒 言

子宮内膜癌において、子宮外進展の有無は予後を左右する重要な因子である。本研究では、子宮内膜癌におけるリンパ節転移、特に傍大動脈リンパ節(PAN)転移を規定する病理組織学的因子を検討し、PAN転移の予後における意義について明らかにすることを目的とした。

II. 対象と方法

対象は1982年7月から1996年2月までの期間に北海道大学医学部産婦人科において系統的骨盤リンパ節(PLN)およびPAN郭清を含む根治手術を施行した初回治療の子宮内膜癌200例である。手術術式は臨床進行期(日産婦1983, FIGO1982)に準拠して行った。I期症例に対しては、1982年7月から1987年7月までの期間では単純子宮全摘出術を施行し、1987年8月以降は拡大子宮全摘出術を行った。II期症例に対しては、広汎子宮全摘出術を施行した。III期症例に対しては頸部浸潤を認める場合には広汎子宮全摘出術を、頸部浸潤がない場合には拡大子宮全摘出術を行った。PAN郭清は1988年3月までは64例に対して下腸間膜動脈(IMA)まで施行し、1988年4月以降は136例に対して腎静脈下まで拡大した。郭清リンパ節は子宮体癌取扱い規約(1996)に基づき左右16部位に分類した。

対象症例の年齢分布は23歳から75歳までであり、平均年齢は 55.5 ± 8.8 歳(mean $\pm$ SD)であった。臨床進行期別の内訳はIa期40.5%, Ib期29.5%, II期25.5%, III期4.5%であり、組織型別内訳は類内膜腺癌84%, 腺棘細胞癌7.5%, 腺扁平上皮癌4.5%, 明細胞腺癌3.5%, 未分化癌0.5%であった。術後の病理組織学的検査で、子宮筋層浸潤が深い(>1/2)場合、子宮頸部の浸潤がある場合、リンパ節あるいは付属器転移が認められる場合には化学療法(Cisplatin 50 mg/m², Adriamycin 30 mg/m², Cyclophosphamide 500 mg/body)を6コース追加施行した。統計学的有意差の検定には Chi-square testを、累積生存率の算定にはKaplan-Meier 法を用い、その有意差の検定はgeneralized Wilcoxon testによった。また多変量解析には多重ロジスティック回帰分析を用いた。

III. 結 果

(1) 臨床進行期とPLN転移

PLN転移は200症例中の40例(20%)に認められた。PLNの転移率は臨床進行期とともに

に上昇し、Ia期で8.6%、Ib期で18.7%、II期で31.4%、III期で66.7%であった(Ia期 vs II期, $p<0.005$, Ia期 vs III期, $p<0.005$)。

(2) 臨床進行期とP A N転移

P A N転移は200症例中18例(9.0%)に認められた。臨床進行期別のP A N転移率はIa期2.5%、Ib期8.5%、II期15.7%、III期33.3%であった。Ia期とII期($p<0.05$)、およびIa期とIII期($p<0.01$)との間にはそれぞれ有意差が認められた。

(3) P A N転移と各種病理組織学的因子との関係

P A N転移率と組織分化度別(G1 5.6%, G2 10.3%, G3 15.2%)、付属器転移別(転移あり21.4%、転移なし7%)との間には、それぞれ有意差は認められなかった。しかし子宮体部の筋層浸潤が1/2を超える症例(15.7%)が1/2以下(3.6%)の症例よりも($p<0.01$)、子宮頸部浸潤のある症例(23.5%)が浸潤のない症例(4%)よりも($p<0.0001$)、脈管侵襲のある症例(17.2%)が侵襲の認められない症例(1%)よりも($p<0.0005$)、P L N転移症例(40%)が転移陰性症例(1.3%)よりも($p<0.0001$)、それぞれ有意に転移率が上昇していた。多変量解析ではP L N転移の有無がP A N転移に有意($p=0.0001$)の関連を認めた。

(4) リンパ節転移部位の検討

リンパ節部位別の転移症例数は閉鎖節(12.5%)に最も多く、P A N(9%)、内腸骨節(9%)、総腸骨節(8%)の順であった。腎静脈直下まで郭清し、P A N転移を認めた11例において、I M Aと大動脈右縁を境にして上下、左右にそれぞれ分類してP A N転移部位を検討した。P A N転移の分布は片側性72.8%、両側性27.2%、I M Aの上部領域

(326b1, 日本癌治療学会リンパ節合同委員会, 1991)のみ18.2%、下部領域(326b2)のみ36.3%、上・下部の両領域45.5%に認められた。

(5) P A N転移とP L N転移との関係

P A N転移を認めた症例の88.9%にP L N転移を認めた。P A N転移率とP L N転移部位数別(1部位26.7%、2部位36.4%、3部位以上57.1%)、P L N転移の両側性・片側性別(両側性57.9%、片側性23.8%)との間には有意差はみられなかった。またP A N転移陽性例、陰性例でのP L N転移部位数はそれぞれ 3.0 ± 2.6 , 1.9 ± 1.0 であり、両群間に有意な関連が認められなかった。しかし総腸骨節転移陽性例、陰性例におけるP A N転移率は66.7%、24%に認められた($p<0.05$)。

(6) P A N転移と予後

P A NならびにP L N転移陽性例は、P L N転移陽性でP A N転移陰性例よりも、P L NおよびP A N転移陰性例よりもそれぞれ有意($p<0.05$, $p<0.0001$)に予後不良であった。

IV. 考 察

子宮内膜癌における後腹膜リンパ節転移は予後不良因子のひとつと考えられている。1995年から日本産科婦人科学会婦人科腫瘍委員会への子宮内膜癌の治療例の登録は手術進行期分類(FIGO, 1988)に従い、P L N転移だけではなくP A N転移もIIIC期として分類されるようになった。本研究ではP A N転移とP L N転移との関係について系統的後腹膜リンパ節郭清に基づき検討した。

リンパ節転移部位の検討の結果、P A Nが閉鎖節に次いで転移の高い部位であることが判明した。深い筋層浸潤、頸部浸潤、脈管侵襲、P L N転移がP A N転移の高危険因子であることが示され、特にP A N転移とP L N転移との間に有意の関連性が認められた。

PAN転移を認めた症例の88.9%にPLN転移を認め、一方PLN転移を有する症例の40%にPAN転移を認めた。PAN転移と総腸骨節転移との間に関連性が示されたが、子宮頸癌とは異なり、PLN転移の部位数ならびにPLN転移の側性、すなわち癌の広がりとは関係がなく、PLN転移が少数でも認められればPAN転移率が高いことが子宮内膜癌において示唆された。

PAN転移は片側性が多く、326b1にしばしば認められており、PANの試験切除ではなく腎静脈下の範囲におよぶ系統的郭清の必要性が示された。PANおよびPLN転移例の予後はPLNのみの転移例よりも有意に不良であり、系統的後腹膜リンパ節郭清を行い、転移の有無を確認することは予後を推定するうえで重要であると考えられた。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 吉 木 敬

副 査 教 授 長 嶋 和 郎

副 査 教 授 藤 本 征一郎

学 位 論 文 題 名

A Clinical and Pathologic Study on Para-Aortic Lymph Node Metastasis in Endometrial Carcinoma

(子宮内膜癌における傍大動脈リンパ節転移に関する臨床病理学的研究)

本研究では、子宮内膜癌におけるリンパ節転移，特に傍大動脈リンパ節（PAN）転移を規定する病理組織学的因子を検討し，PAN転移の予後における意義を明らかにしえた。

系統的骨盤リンパ節（PLN）およびPAN郭清を含む根治手術を施行した初回治療の子宮内膜癌200例を対象とした。年齢分布は23歳から75歳までであり，平均年齢は55.5±8.8歳（mean±SD）であった。臨床進行期別の内訳はIa期40.5%，Ib期29.5%，II期25.5%，III期4.5%であり，組織型別内訳は類内膜腺癌84%，腺棘細胞癌7.5%，腺扁平上皮癌4.5%，明細胞腺癌3.5%，未分化癌0.5%であった。術後の病理組織学的検査で，子宮筋層浸潤が深い（>1/2）場合，子宮頸部の浸潤がある場合，リンパ節あるいは付属器転移が認められる場合には化学療法（Cisplatin 50 mg/m²，Adriamycin 30 mg/m²，Cyclophosphamide 500 mg/body）を6コース追加施行した。

PLN転移は200症例中の40例(20%)に認められた。PLNの転移率は臨床進行期とともに上昇し，Ia期で8.6%，Ib期で18.7%，II期で31.4%，III期で66.7%であった（Ia期 vs II期， $P<0.005$ ，Ia期 vs III期， $P<0.005$ ）。PAN転移は200症例中18例(9.0%)に認められた。臨床進行期別のPAN転移率はIa期2.5%，Ib期8.5%，II期15.7%，III期33.3%であった。Ia期とII期($P<0.05$)，およびIa期とIII期($P<0.01$)との間にはそれぞれ有意差が認められた。

PAN転移と病理組織学的因子との関係では，PAN転移率と組織分化度別（G1 5.6%，G2 10.3%，G3 15.2%），付属器転移別（転移あり21.4%，転移なし7%）との間には，それぞれ有意差は認められなかった。しかし，子宮体部の筋層浸潤が1/2を越える症例(15.7%)が1/2以下(3.6%)の症例よりも（ $p<0.01$ ），子宮頸部浸潤のある症例（23.5%）が浸潤のない症例(4%)よりも（ $p<0.0001$ ），脈管侵襲のある症例（17.2%）が侵襲の認められない症例（1%）よりも（ $p<0.0005$ ），PLN転移症例（40%）が転移陰性症例（1.3%）よりも（ $p<0.0001$ ），それぞれ有意に転移率が上昇していた。多変量解析ではPLN転移の有無がPAN転移に有意

($p=0.0001$) の関連を認めた。

リンパ節部位別の転移症例数は閉鎖節 (12.5%) に最も多く、PAN (9%)、内腸骨節 (9%)、総腸骨節 (8%) の順であった。腎静脈直下まで郭清し、PAN 転移を認めた11例において、転移の分布は片側性72.8%、両側性27.2%、326b1のみ18.2%、326b2のみ36.3%、両領域45.5%に認められた。

PAN 転移を認めた症例の88.9%にPLN 転移を認めた。PAN 転移率とPLN 転移部位数別 (1部位26.7%、2部位36.4%、3部位以上57.1%)、PLN 転移の両側性・片側性別 (両側性57.9%、片側性23.8%) との間には有意差はみられなかった。またPAN 転移陽性例、陰性例でのPLN 転移部位数はそれぞれ 3.0 ± 2.6 、 1.9 ± 1.0 であり、両群間に有意な関連が認められなかった。しかし総腸骨節転移例、転移陰性例におけるPAN 転移率は66.7%、24%に認められた ($p<0.05$)。

PAN ならびにPLN 転移陽性例は、PLN 転移陽性でPAN 転移陰性例よりも、PLN およびPAN 転移陰性例よりもそれぞれ有意 ($p<0.05$, $p<0.0001$) に予後不良であった。

リンパ節転移部位の検討の結果、PAN が閉鎖節に次いで転移の高い部位であることが判明した。深い筋層浸潤、頸部浸潤、脈管侵襲、PLN 転移がPAN 転移の高危険因子であることが示され、特にPAN 転移とPLN 転移との間に有意の関連性が認められた。

PAN 転移を認めた症例の88.9%にPLN 転移を認め、一方PLN 転移を有する症例の40%にPAN 転移を認めた。PAN 転移と総腸骨節転移との間に関連性が示されたが、子宮頸癌とは異なり、PLN 転移の部位数ならびにPLN 転移の側性、すなわち癌の広がりとは関係がなく、PLN 転移が少数でも認められればPAN 転移率が高いことが子宮内膜癌においてはじめて示唆された。

PAN 転移は片側性が多く、326b1にしばしば認められており、PAN の試験切除ではなく腎静脈下の範囲におよぶ系統的郭清の必要性が示された。PAN およびPLN 転移例の予後はPLN のみの転移例よりも有意に不良であった。

公開発表にあたり、長嶋教授から総腸骨節から腎静脈下までのリンパ節の数と郭清方法、術後化学療法の内容、国際的データとの比較について、また脇坂助教授から、1988年以前の症例の分化度の判定、PAN とPLN 転移陰性の死亡例の死因、組織切片数の限定の中での転移偽陰性について、それぞれ質問があった。さらに、藤本教授から臨床進行期とPLN 転移の側性との関係、術後補助療法に化学療法を採用した理由について、また吉木教授からDNA 解析がなされていない状況での孤立性PAN 転移陽性の信頼性、PAN 郭清の治療的意義の有無について、それぞれ質問があった。申請者はこれらの質問に対して、概ね妥当な回答をなしたものと審査員一同は判断した。

子宮内膜癌におけるリンパ節転移、PAN 転移を規定する病理組織学的因子を検討し、PAN 転移の予後における意義を明らかにした本研究の成果を、審査員一同は評価し、申請者が博士 (医学) の学位を受けるのに資格を有するものと判定した。