

学 位 論 文 題 名

Distribution Pattern and Risk Factors of
Pelvic and Para-Aortic Lymph Node
Metastasis in Epithelial Ovarian Carcinoma

(上皮性卵巣癌における骨盤リンパ節および傍大動脈
リンパ節転移に関する転移分布と危険因子)

学位論文内容の要旨

I. 緒言

卵巣癌において、後腹膜リンパ節(RPLN)転移の有無は予後を左右する重要な因子の一つである。本研究では、卵巣癌における骨盤リンパ節(PLN)および傍大動脈リンパ節(PAN)転移の分布を把握するとともにリンパ節転移を規定する危険因子を解析し、卵巣癌の正確な進行期診断と進展様式の解明にRPLN転移の検討が必要であることを明らかにする。

II. 対象と方法

対象は1987年4月から1997年10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PLNおよびPAN郭清を含む根治手術を施行した表層上皮性間質性卵巣癌115例である。115例のうち、初回手術で残存腫瘍径を2cm以下にすることが可能であった79例にはPLNおよびPANを系統的に郭清し、不可能な36例には導入化学療法(Cisplatin 50-70mg/m², Adriamycin 30-40mg/m², Cyclophosphamide 350mg/m²)を術前に2～3コース行い Secondary surgeryとして同様に郭清を行った。郭清リンパ節は日本産科婦人科学会の卵巣腫瘍取扱い規約(1996)に基づき左右16部位に分類した。またリンパ節転移の危険因子を、臨床進行期、組織型、分化度、腫瘍径、腹膜転移、腹水量、腹水細胞診、血清CA-125値の8項目について解析した。

対象症例の平均年齢は52.8歳(24歳～80歳)であった。リンパ節転移の有無を考慮せずに決定された暫定的進行期別内訳はI期68例、II期13例、III期27例、IV期7例であり、組織型別内訳は漿液性嚢胞腺癌(S型)46例、粘液性嚢胞腺癌(M型)30例、明細胞腺癌(C型)24例、類内膜腺癌(E型)11例、未分化癌(U型)4例であった。統計学的有意差の検定には相関表解析とFisher 検定を、PLNとPANの危険因子の算定には多重ロジスティック回帰分析を用いた。

III. 結果

(1) 臨床進行期とリンパ節転移率

リンパ節転移は115症例中29例(25.2%)に認められた。リンパ節転移率は臨床進行期

とともに上昇し、I期で5.9%、II期で23.1%、III期で59.3%、IV期で85.7%であった ($p < 0.0001$)。PANとPLNの転移率は、I期(5.9%, 0%)、II期(23.1%, 7.7%)、III期(55.6%, 33.3%)、IV期(71.4%, 42.9%)と、両部位において有意($p < 0.0001$)に進行期とともに上昇した。また、どの進行期においてもPANの転移率が高かった。

(2) 組織型とリンパ節転移率

リンパ節転移率はS型34.8%、M型6.7%、C型25.0%、E型27.3%、U型50.0%であった。M型とS型($p < 0.005$)、およびM型とC型($p < 0.05$)の間にはそれぞれ有意差が認められた。

(3) 組織分化度とリンパ節転移率

リンパ節転移率は、G1 7.1%、G2 31.4%、G3 58.3%と低分化なほど有意 ($p < 0.0001$) に高かった。

(4) リンパ節転移部位の検討

リンパ節転移部位別の転移症例数はPANに最も多く、下腸間膜動脈(IMA)の上部領域(326b1)が16.5%、下部領域(326b2)が15.7%であった。腸骨血管群リンパ節では、総腸骨節8.6%、外腸骨節7.8%、外鼠径上節6.9%、閉鎖節6.0%とPANに次いで多く、内鼠径上節、基靭帯節、仙骨節への転移は比較的まれであった。孤立性のリンパ節転移は115症例中12例に認められたが、そのほとんどがPAN(11例)で、PLNは基靭帯節への1例(腹膜への直接浸潤例)のみであった。

(5) 原発巣とリンパ節転移の側性の検討

病巣が片側性の症例でのリンパ節転移例はPANが19例、PLNが7例であった。PAN転移例の84.2%(16/19)は同側に、52.6%(10/19)は反対側に認められた。同側だけに認められたのは47.4%(9/19)で、反対側だけに認められたのはすべて腹膜転移を有する3例であった。PLN転移例の6例は両側性であり、1例は同側であった。また腹膜転移もなく腹水細胞診も陰性である1例にPLN転移が認められた。

(6) PLN転移例の総腸骨節転移率

PLNならびにPAN転移陽性例での総腸骨節転移率は90.9%(10/11)であった。この症例はPAN転移陰性のPLN転移症例(0/2)よりも高率であった($p < 0.05$)。

(7) リンパ節転移の危険因子

PAN転移率は腫瘍の低分化($p < 0.005$)と腹水細胞診陽性例($p < 0.001$)でそれぞれ有意に高かった。PLN転移がPAN転移の二次的なものと仮定しPAN転移を含めて解析すると、PLN転移率は臨床進行期、腹膜転移、PAN転移、分化度、腹水量、CA125値、組織型、腹水細胞診と正の関連を認め、腫瘍径とは負の関連を単変量解析で認めた。臨床進行期を除いた多変量解析では、腹膜転移($p < 0.01$)とPAN転移($p < 0.005$)はそれぞれPLN転移の独立した危険因子であることが判明した。

IV. 考察

卵巣癌において、RPLN転移の把握は進行期を決定するためには必須である。本研究ではリンパ節転移の転移分布ならびに危険因子について系統的RPLN郭清に基づき検討した。臨床進行期とともにリンパ節転移率は上昇するが、どの進行期においてもPANの転移率が有意に高く、またI期、II期の早期癌でもPAN転移が8.6%に認められた。卵巣癌の

リンパ節転移様式は、IMAの上部領域より拡大していくことが本研究により初めて推察されたため、PANを含めたリンパ節郭清の必要性が示唆された。

PAN転移の危険因子は分化度の低さと腹水細胞診陽性で、PLN転移の危険因子は腹膜転移とPAN転移である。PLN転移を認めた13例中11例にPAN転移を認め、PAN転移陰性例はわずか2例であった。PLN転移がおもにPAN転移の結果として生じるものと推察されるが、広靭帯ならびに円靭帯を介したリンパ流によるもの、また腹膜転移巣あるいは腹水細胞が直接腹膜に浸潤転移していく機序も考えられる。

化学療法施行後にリンパ節郭清した36例をも本研究の対象に含めたが、化学療法によるリンパ節転移病巣の消失も考慮に入れるとリンパ節転移率は25.2%よりもさらに高値を示すと推察される。今後、系統的RPLN郭清が予後に与える影響について解析する必要がある。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 長 嶋 和 郎
副 査 教 授 加 藤 紘 之
副 査 教 授 藤 本 征 一 郎

学 位 論 文 題 名

Distribution Pattern and Risk Factors of Pelvic and Para-Aortic Lymph Node Metastasis in Epithelial Ovarian Carcinoma

(上皮性卵巣癌における骨盤リンパ節および傍大動脈
リンパ節転移に関する転移分布と危険因子)

卵巣癌において、後腹膜リンパ節(RPLN)転移の有無は予後を左右する重要な因子の一つである。本研究では、卵巣癌における骨盤リンパ節(PLN)および傍大動脈リンパ節(PAN)転移の分布を把握するとともに、リンパ節転移を規定する危険因子を解析し、卵巣癌の正確な進行期診断と進展様式の解明にRPLN転移の検討が必要であることを明らかにすることを目的とした。対象は1987年4月から1997年10月までの期間に系統的後腹膜リンパ節郭清を含む根治手術をした表層上皮性・間質性卵巣癌158例(初回手術で残存腫瘍径を2cm以下にすることが可能であった79例にはPLNおよびPANを系統的に郭清し、不可能な36例には導入化学療法を術前に行いSecondary surgeryとして同様に郭清を行った)のうち臨床進行期、組織型、分化度、腫瘍径、腹膜転移、腹水量、腹水細胞診、血清CA-125値の危険因子8項目すべてを確認しえた115例で、郭清リンパ節は日本産科婦人科学会の卵巣腫瘍取扱い規約に基づき左右20部位に分類した。平均年齢は52.8歳である。リンパ節転移の有無を考慮せずに決定された暫定的進行期内訳は、I期68例、II期13例、III期27例、IV期7例で、組織型は漿液性腺癌46例、粘液性腺癌30例、明細胞腺癌24例、類内膜腺癌11例、未分化癌4例であった。

(1)リンパ節転移は115症例中29例(25.2%)に認められ、臨床進行期とともに転移率は増加し、PAN転移頻度はPLN転移頻度に比べ有意に高率であった。(2)I,II期の早期癌で転移症例7例の全例に326b1に転移が認められた。(3)組織型では粘液性腺癌が他に比し転移率が低い傾向にあった。(4)分化度が低くなるにつれて転移頻度が有意に高くなった。(5)後腹膜リンパ節部位別の転移頻度はPAN領域に最も多い。(6)孤立性のリンパ節転移部位は、ほとんどがPAN領域であった。(7)リンパ節転移の側性の検討で、PANは腹膜転移が無ければ同側への転移が多く、腹膜転移があれば側性との関連は認められない。一方、PLNはほとんどが両側性で腹膜転移を伴っている症例が多い。(8)総腸骨節転移例では、

ほとんどがPAN、PLNともに転移を認め、PAN転移陰性でPLN転移陽性例では総腸骨転移例は認められなかった。(9)リンパ節転移の危険因子については、単変量解析では原発腫瘍径を除き、すべての因子と有意な関連を認めた。多変量解析ではPAN転移は腹水細胞診と分化度が独立した危険因子であり、PLN転移がPAN転移の二次的なものと仮定すると、PLN転移の危険因子は腹膜転移とPAN転移である。

本研究で以下に示すことが判明した。(a)臨床進行期とともに卵巣癌のリンパ節転移率は増加する。(b)PLNに比しPANの転移率が有意に高率である。(c)PLNの転移径路としてPAN転移からの逆行性転移、腹膜転移巣からの浸潤・転移、広間膜・円靭帯を介した転移などが考えられる。(d)リンパ節転移の危険因子の解析で、PAN転移の危険因子は分化度の低さと腹水細胞診陽性でPLN転移の危険因子は腹膜転移とPAN転移であることが推察された。(e)卵巣癌のリンパ節転移経路を想定すると卵巣血管に沿ったリンパ流路で326b1領域に転移し、その後逆行性に骨盤リンパ節に転移していくものと、腹水中の癌細胞や腹膜転移巣より直接浸潤あるいは腹膜を介してのリンパ節転移が主体である。それゆえ卵巣癌の手術治療に当たっては、PANを含めた系統的後腹膜リンパ節郭清が必要であることが示唆された。

口頭発表に際し、副査の加藤教授から、初回手術時のリンパ節郭清と化学療法後に郭清したものを併せて解析していることの問題点、またリンパ節転移の危険因子の背景的統一性、PANの転移リンパ節の位置的検討、腫瘍サイズを危険因子として扱うことの問題点、暫定的病期の臨床面への反映の具体的な方法、などについて質問があり考察を求められた。次いで病理学第一講座の吉木教授から、逆行性リンパ節転移の機序、micro metastasis検索の必要性、などについての質問があった。さらに副査の藤本教授から、リンパ節郭清を系統的に行う場合の開始部位、縮小手術の場合の郭清範囲、化学療法が転移率に与える影響、卵巣血管に沿ったリンパ流路の存在の証明、などについて質問があった。

いずれの質問に対しても、申請者は対象症例の統計学的解析の結果や実際の卵巣癌リンパ節郭清手術、化学療法の臨床経験を引用し、概ね妥当な回答をなした。

審査員一同は、上皮性卵巣癌における骨盤リンパ節および傍大動脈リンパ節の転移分布と危険因子についてのこれらの研究成果を高く評価し、申請者が博士(医学)の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。