

学 位 論 文 題 名

18F-FDG uptake in primary lung cancer as a predictor
of intratumoral vessel invasion

(原発性肺癌の18F-FDG集積性に基づく腫瘍内脈管浸潤の推定)

学位論文内容の要旨

[背景と目的]

肺癌は、先進国における最も重大な死因の1つである。肺癌の原発病変に、リンパ管や静脈への腫瘍内脈管浸潤が存在しているか否かは、そのリンパ節転移や血行性遠隔転移の有無、ひいては長期的な予後を推定する上で有益な情報であるが、腫瘍内脈管浸潤の判断は原発病変の病理学的な精査によって得られるものであるため、外科的な治療方針の策定に直接用いることは出来ない。

一方、肺癌のFDG-PETにおける肺癌原発病変へのFDG集積性は、一般的に肺癌病変の悪性腫瘍としての活動性をよく反映することが知られており、また腫瘍内脈管浸潤のうちリンパ管浸潤の有無に関しては、原発病変のFDG集積の強さと有意な相関を示すことが報告されている。しかしながら、FDG-PET所見と腫瘍内脈管浸潤の関連性については、いまだ十分な検討がされているとは言いがたいのが現状である。

以上を踏まえ、本研究では、肺癌原発病変のFDG集積性と腫瘍内脈管浸潤有無の関連性に関して、より大きい母集団を用いた詳細な検討を行った。

[材料と方法]

札幌南三条病院において肺癌の可能性を疑われ、FDG-PET検査および胸部CT検査の後に、外科的手法による病理組織診断が確定した512例に対して検討を行った。

FDG-PET検査は、検査前6時間以上の絶食および検査直前の血糖値が150未満であることを確認した後、1件あたり300MBqのFDGを静脈注射し、60分間の安静状態を維持した後に、脳底部から大腿近位の撮像を行った(収集時間はemission, transmissionとも2分/step、2D収集で撮像)。撮像されたFDG-PET画像は、視覚評価および病変相当部位の関心領域の最大SUV測定で評価した。

胸部CT検査はFDG-PET検査施行から6週間以内に、2.5mmスライス厚での撮像を行い、肺野条件における腫瘍の最大径を測定した。

外科的に採取された標本は、経験を積んだ病理学医師によって精査され、肺病変の最終的な良悪性・組織形・リンパ節転移有無が評価された。また、腫瘍内および腫瘍近傍の脈管内腔を確認し、腫瘍細胞塊がリンパ管内に認められる場合はリンパ管の腫瘍内脈管浸潤(IVI-L)が陽性、血管内に認められる場合は静脈の腫瘍内脈管浸潤(IVI-V)が陽性であるとした。また、IVI-LあるいはIVI-Vのいずれか一方が陽性である場合は総合的な腫瘍内脈管浸潤(IVI)が陽性であるとした。

[結果]

検討された512例のうち、440例が悪性病変、72例が良性病変であった。病変のSUVは扁平上皮癌(12.3 ± 6.5)が最も高く、次いで大細胞癌(10.5 ± 3.6)、小細胞癌(8.5 ± 2.6)、腺癌(5.1 ± 4.4)、良性病変(2.3 ± 2.5)の順であった。

IVIと標準化集積値(SUV)の関係についての精査は、悪性症例440例のうち、IVI-L、IVI-V、リンパ節転移の有無を全て確認可能だった298例に対して行った。この298例中の比較では、IVI-L、IVI-V、IVIのいずれの比較でも、陽性例が陰性例より有意にSUV高値であった(全て $P < 0.001$)。

この298例をさらに組織形で分類し、総数の多かった腺癌(208例)と扁平上皮癌(59例)にそれぞれ限定して同様の比較を行ったところ、腺癌ではIVI-L、IVI-V、IVIのいずれの比較

でも、陽性例が陰性例より有意に SUV 高値だった（全て $P<0.001$ ）のに対し、扁平上皮癌ではいずれの比較でも有意差は認められなかった。

病変サイズの差違による影響を最小化するため、腺癌、扁平上皮癌のグループをさらに最大腫瘍径 3cm 未満と 3cm 以上にそれぞれ分類して同様の比較を行った場合も、IVI-L、IVI-V、IVI と SUV の関係は、腫瘍サイズで細分化しない場合と同様に、腺癌では陽性例で有意に SUV が高く、扁平上皮癌では有意差が出なかった。

また、IVI-L、IVI-V、IVI のそれぞれとリンパ節転移の有無を比較したところ、肺癌全体、腺癌、扁平上皮癌のいずれとの組み合わせにおいても、腫瘍内脈管浸潤が認められた事例ではリンパ節転移も伴っている事例が有意に多かった。

[考察]

この検討からは、肺癌全体および腺癌において、SUV が腫瘍内脈管浸潤の有無を推測するための良い指標となりうることを示唆される。腫瘍内脈管浸潤の有無はリンパ節転移とも明確な関連性を示しており、SUV が高い症例ほど腫瘍の活動性が高く転移も起こしやすいとする一般的な知見と合致する。一方、扁平上皮癌に限定した場合、SUV の高さと IVI の有無には有意な関連性を見出すことができなかった。

また、腺癌を最大腫瘍径で 2 グループに分けた比較から、腫瘍内脈管浸潤がある事例で SUV が高いのは、腫瘍サイズに起因する部分容積効果の影響ではなく、腫瘍組織そのものの FDG 集積性に起因するものであることが示唆された。

原発性肺癌の SUV の高さは、転移・再発頻度の高さや予後の悪さと相関することが知られている。それと同様に、腫瘍内脈管浸潤の有無も、再発頻度の高さや予後の悪さと相関していると言われてきている。今回の検討では腫瘍の SUV と腫瘍内脈管浸潤の間に直接的な関連性が認められており、腫瘍内脈管浸潤が明確に認められた患者のみならず、原発病変の SUV が高値の肺癌事例でも、術後化学療法の追加を検討すべきと考える。

SUV の高さと腫瘍内脈管浸潤有無の関連性が、腺癌と扁平上皮癌で大きく異なっていた正確な理由は不明である。可能性としては、腺癌は高分化型のものから低分化型のものまで幅広い SUV を示す一方で、SCC はグルコース輸送体 (GLUT) のうち GLUT1 と GLUT3 が過剰発現する傾向が強く、悪性腫瘍細胞としての活動性が SUV に反映されにくいから、というのがありうるだろう。

腫瘍内脈管浸潤は、リンパ節転移や遠隔転移の前段階といえる現象であるが、今回、腫瘍内脈管浸潤とリンパ節転移の有無を比較検討した結果では、肺癌全体、腺癌、扁平上皮癌のいずれでも、腫瘍内脈管浸潤陽性例でリンパ節転移が存在している可能性が高かった。また、過去には原発病変の SUV と遠隔転移や再発に有意な相関性があることも数多く報告されており、今回の検討結果は、それらの知見の根拠を補強するものであると思われる。

ただし、本検討には幾つかの限界も存在する。今回の検討の対象患者は多いが、FDG-PET や CT を施行され、さらに外科的に組織学的診断が確定された患者に限られた後ろ向き研究であり、選択バイアスの混在は避けられない。従って、外科治療の対象にならないような肺癌患者などの事例においても、本研究で示された結果が適用できるとは主張することが出来ない。

また、IVI-V については遠隔転移の有無とも比較するのが理想的であったが、遠隔転移を十分に判定することは困難であるため、遠隔転移の評価は割愛せざるを得なかった。

[結論]

FDG-PET を施行した上で病理学的診断が確定された 512 例の肺癌疑い患者に対する後ろ向き研究を行った。この検討より、原発病変の SUV が高い症例では腫瘍内脈管浸潤も有意に多く見られること、そして腫瘍内脈管浸潤症例ではリンパ節転移も存在している可能性が高いことが示唆された。また、この傾向は特に肺腺癌で顕著であった。

以上より、特に肺腺癌患者で原発病変の SUV が高値の時には、リンパ節転移や予後の悪さに注意する必要がある、術後化学療法を考慮する根拠の 1 つにもなりうることを示唆された。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 秋 田 弘 俊
副 査 教 授 白 土 博 樹
副 査 教 授 田 中 伸 哉
副 査 教 授 玉 木 長 良

学 位 論 文 題 名

18F-FDG uptake in primary lung cancer as a predictor of intratumoral vessel invasion

(原発性肺癌の18F-FDG 集積性に基づく腫瘍内脈管浸潤の推定)

本研究の目的は、非侵襲的な検査である FDG-PET の結果から、病理組織学的検査からしか得られない肺癌の脈管浸潤を予測できないかを評価することである。

FDG-PET、胸部 CT、外科的手法による病理組織診断を行った肺癌疑い患者 512 例に対して検討を行った。FDG-PET の FDG 集積性は SUV として測定し、また病理組織学的には腫瘍組織型、脈管浸潤の有無、リンパ節転移の有無を判定した。その結果、512 例のうち、440 例が悪性病変、72 例が良性病変であった。また、組織形では腺癌が 269 例と突出して多く、次いで扁平上皮癌が 83 例とそれに続き、それ以外の組織形は比較的少数であった。SUV は扁平上皮癌で極めて高い値、腺癌はそれよりは大幅に低い値、良性病変はどの悪性病変よりも低い値であった。以上より、疾患分布や各組織形の FDG 集積性は、概ね既知の報告と合致していた。

脈管浸潤や SUV の詳細な検討は、悪性症例 440 例のうち、脈管浸潤とリンパ節転移を両方確認できた 298 例に対して行い、肺癌全体 (298 例) のほか、腺癌 (208 例)、扁平上皮癌 (59 例) を抽出した群でも行われた。まず、脈管浸潤陽性例でリンパ節転移が統計学的有意に多いことは、腺癌、扁平上皮癌の両方で確認された。

脈管浸潤と SUV の比較では、腺癌では脈管浸潤陽性例で有意に高い SUV が見られた一方で、扁平上皮癌では有意差が見られなかった。また、脈管浸潤をリンパ管のものと血管のものに分類して行った場合も、腺癌では両方の脈管浸潤で同様の有意差が見られたが、扁平上皮癌ではいずれも有意差がなかった。

この検討より、特に肺病変が腺癌と診断されている場合や、疑われている場合であれば、SUV から脈管浸潤の有無を十分に推測しうることが示唆された。脈管浸潤陽性例では補助化学療法の追加なども提言されており、こうした提言を SUV 高値の事例にも適応しうるか検討を行うことで、今回の結果を臨床の現場に生かせる可能性も示された。扁平上皮癌で有意差が認められなかった理由としては、扁平上皮癌における GLUT 過剰発現により、低活動性の病変でも SUV が高くなっている可能性が考えられる。

本研究の結果が手術可能な患者に限られていることや、臨床的な可能性を探るには長期経過観察などを含む追加検討が必要であるなどの課題はあるが、この研究が将来的には肺癌診療における FDG-PET のインパクトを高め、また肺癌患者の QOL や予後を改善する足掛かりになると確信する。

口頭発表の後、田中教授から、腫瘍の血管分布と FDG 集積に関係があるかどうか、核分裂像や浸潤血管の種別などより詳細な病理学的所見と比較したかどうかについて質問があった。次に白土教授から、早期癌の場合に判断するとどうなるか、SUV と関連する他の病理学的因子があるかどうかについての質問があった。秋田教授からは、他の組織形の肺癌でどう判断するか、今後の展望についてどう考えるかという質問があった。最後に玉木教授から

ら、実際の診療にあたる医師がどう PET を利用しているか、PET の結果から臨床病期がダウンステージすることがあるか、今回の結果をそのまま臨床に活かせるか、について質問があった。いずれの質問に対しても、申請者は実験例、臨床例、文献を引用し、概ね適切に回答した。なお、質疑応答の時間は約 15 分、出席者は 18 名であった。

この論文は、臨床的な意義は大きいが侵襲的にしか得られない脈管浸潤を、非侵襲的な FDG-PET から推定しうる可能性を示したものであり、FDG-PET 検査の臨床的な意義を高めると同時に、将来的に患者の QOL や予後を改善するための道標として期待されるものである。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ、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。