

末梢型肺腺癌の脈管侵襲と予後との関連

The Prognostic Significance of Lymphatic Vessel and Blood Vessel Invasion in Peripherally Located Adenocarcinoma of the Lung

太田伸一郎¹・稲葉浩久¹・吉田浩幸¹・江藤 尚²・本多淳郎²・中島信明³・室 博之⁴

要旨：末梢型肺腺癌の脈管侵襲と予後との関連を検討した。1989年1月から1999年12月までに切除した末梢型肺腺癌344例全例を対象とした。平均観察期間は42カ月、5生率は68.2%であった。脈管侵襲別の5生率は、ly0v0群96%、ly0v1群75%、ly1v0群75%、ly1v1群65%、ly2,3 and/or v2,3以下lyv2-3群37%で、ly0v0群の予後は明らかに良好であった。ly0v0症例の97%はI期症例で、ly0v0症例はIA期症例の51%、IB期症例の23%を占めたが、IIA期以上の症例にはわずかであった。IA期症例の脈管侵襲別の5生率は、ly0v0症例98%、ly0v1症例100%、ly1v0症例96%、ly1v1症例84%、lyv2-3症例68%と、IA期症例においても脈管侵襲が軽度な症例の予後は良好であった。ly0v0症例の腫瘍径別の5生率は、腫瘍径が20mm以下で96%、21から30mmで96%、31mm以上でも93%と、腫瘍の大きさにより予後に差を認めなかった。ly0v0症例における縮小手術の5生率は100%で、標準術式の5生率96%と比べても遜色は無かった。

脈管侵襲の有無は簡便かつ客観的で、重要な予後因子であると考えられた。

〔肺癌 41(3):225~229,2001, JJLC 41:225~229,2001〕

Key words : Lymphatic vessel invasion, Blood vessel invasion, Adenocarcinoma, Lung cancer, Prognosis

目 的

他の多くの癌取り扱い規約では、組織学的所見として、脈管侵襲の程度を表現することになっているが、日本肺癌学会による肺癌取り扱い規約¹⁾では脈管侵襲についての記述は無い。他臓器癌と同様に、肺癌においても脈管侵襲は重要な予後因子になる可能性がある。末梢型肺腺癌に関して、脈管侵襲と切除成績との関連を臨床病理学的に検討した。

対象と方法

1989年1月から1999年12月までに当院で切除した末梢型肺腺癌344例全例を対象とした。脈管侵襲の程度は胃癌取り扱い規約²⁾に準じて診断した。すなわち、リンパ管侵襲に関しては、H-E染色と弾性線維染色の両染色で侵襲の認められない場合をly0、侵襲が軽度の場合をly1、侵襲が中等度の場合をly2、侵襲が高度の場合をly3とし、血管侵襲も同様に行った。脈管侵襲を、リンパ管

侵襲と血管侵襲の程度との組み合わせによりly0v0群、ly0v1群、ly1v0群、ly1v1群、そしてlyが2以上或いはvが2以上の群(以下、lyv2-3群)の5群に分類し、脈管侵襲と予後との関連性を臨床病理学的に解析した。

結 果

ly0v0群は他の群と比較し、女性の割合が多く(χ^2 検定, Table 1)、腫瘍径は平均24mmと小さかった(unpaired t検定, Table 1)。腫瘍径が20mm以下の小型肺腺癌では、ly0v0症例が41%を占めており、他の腫瘍径と比較して高率であった(χ^2 検定, Table 1)。

ly0v0群では、胸膜浸潤がp0, p1症例が98%を占め、I期症例が97%を占めていた。他の群と比較して明らかにT1, N0, p0, 術後病期IA期の症例が多かった(χ^2 検定, Table 1)。

術後病期別のly0v0症例の割合は、IA期症例の51%、IB期症例の23%を占めたが、IIA期以上の進行癌にはわずかであった(χ^2 検定, Table 1)。

末梢型腺癌全切除例における脈管侵襲別の5生率は、ly0v0群96%、ly0v1群75%、ly1v0群75%、ly1v1群65%、lyv2-3群37%であった。ly0v0群の予後は、ly1v0群、ly1v1群、lyv2-3群と比較して明らかに良好であった(log-rank検定, Fig. 1)。

比較的良好な予後が期待されるであろうIA期症例における脈管侵襲別の5生率は、ly0v0群98%、ly0v1群100%、ly1v0群96%、ly1v1群84%、lyv2-3群68%であっ

1. 静岡県立総合病院呼吸器外科

2. 同 呼吸器科

3. 同 放射線科

4. 同 病理

別刷請求先: 太田伸一郎 静岡県立総合病院呼吸器外科

〒420-0881 静岡市北安東4丁目27-1

TEL: 054-247-6111

E-mail: ota-shin@general-hasp.pref.shizuoka.jp

Table 1. Clinicopathological profiles

	ly0v0	ly0v1	ly1v0	ly1v1	lyv2-3	
No of cases	91	18	77	63	95	
Gender						* , @ , § p < 0.01
male	36	14	35	41	58	
female	55 * , ® , §	4 *	42	22 @	37 §	
age	63 ± 9 *	68 ± 10 *	64 ± 9	63 ± 11	61 ± 11	* p < 0.05
tumor size(mm)	24 ± 13 * , @ , §	31 ± 17	28 ± 16 *	33 ± 22 @	35 ± 18 §	* , @ , § p < 0.01
0-20 mm	48	6	32	18	14	
21-30 mm	27	5	22	18	34	
31-40 mm	10	2	13	16	25	
41-50 mm	3	3	3	4	7	
51-60 mm	3	2	7	7	15	
T-factor						* p < 0.01 @ , § , † p < 0.001
T1	75 * , @ , § , †	9 *	45 @	29 §	30 †	
T2	15	7	22	23	35	
T3	0	2	3	8	9	
T4	1	0	7	3	21	
N-factor						* , @ , § p < 0.001
N0	89 * , @ , §	16	55 *	40 @	35 §	
N1	2	0	10	7	15	
N2	0	2	11	15	40	
N3	0	0	1	1	5	
p-factor						* , @ , § , † p < 0.001
p0	83 * , @ , § , †	10 *	45 @	31 §	39 †	
p1	6	5	18	16	22	
p2	1	1	9	3	16	
p3	1	2	5	13	18	
p-stage						* p < 0.01 @ , § , † p < 0.001
IA	73 * , @ , § , †	9 *	32 @	18 §	12 †	
IB	15	6	16	15	12	
IIA	2	0	6	2	6	
IIB	0	1	5	8	11	
IIIA	0	2	8	15	22	
IIIB	1	0	8	3	22	
IV	0	0	2	2	10	
curability						
AC	74	8	42	26	20	
RCa	1	1	5	8	11	
RCb	0	0	5	8	12	
RCc	0	2	1	3	6	
RCd	0	0	1	1	3	
RNa	5	2	5	7	1	
RNb	11	5	7	5	9	
RNC	0	0	1	0	2	
RNd	0	0	1	0	2	
RNe	0	0	0	0	1	
AN	0	0	9	5	28	

AC : Absolute curative operation RCa, b, c, d : Relative curative operation a, b, c, d.

RNa, b, c, d, e : Relative noncurative operation a, b, c, d, e AN : Absolute noncurative operation.

た .IA 期症例においても ,ly0v0 症例の予後が良好であったのに対して ,ly1v1 症例 ,lyv2-3 症例の予後は明らかに劣っていた (log-rank 検定 , Fig. 2) .

ly0v0 群全切除例における腫瘍径別の 5 生率は ,腫瘍径が 20mm 以下で 96% , 21 から 30mm で 96% , 31mm

以上でも 93% と ,腫瘍の大きさとは無関係に ly0v0 症例の予後は良好であった (log-rank 検定 , Fig. 3) .

ly0v0 症例の 7 例に部分切除術ならびに区域切除術 , 8 例にリンパ節郭清を省略した単純肺葉切除術が施行されていた . これら縮小手術例の 5 生率は 100% で , 標準術

Fig. 1. Survival curves after resection of peripherally located adenocarcinoma of the lung according to lymphatic and blood vessel invasion in all resected cases. The statistical significance between curves was calculated by log-rank test.

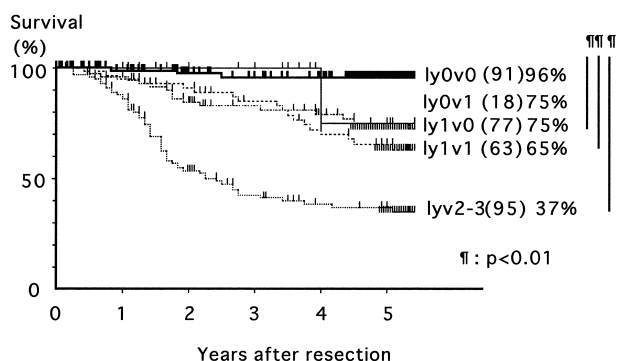
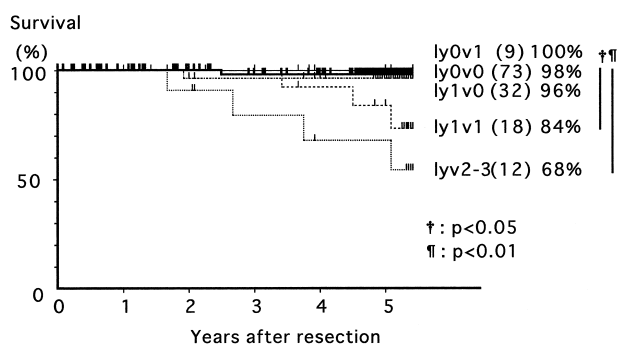


Fig. 2. Survival curves after resection of peripherally located adenocarcinoma of the lung according to lymphatic and blood vessel invasion in stage IA patients. The statistical significance between curves was calculated by log-rank test.



式の96%と比べても遜色の無い結果であった(log-rank検定, Fig. 4)。なお、術前に胸壁浸潤が明らかで前立腺癌・血液凝固障害を合併しているために、肺葉切除と胸壁合併切除を行ったものの縦隔リンパ節郭清を省略した1例は縮小手術例の検討から除外した。

考 察

胃癌²⁾、大腸癌³⁾、胆道癌⁴⁾、食道癌⁵⁾など、多くの癌取り扱い規約では、組織学的所見として脈管侵襲の程度を表現することになっているが、日本肺癌学会による肺癌取り扱い規約¹⁾では脈管侵襲についての記述は無い。Compton⁶⁾は、結腸癌では術後病期が最も強力な予後予測因子であるが、術後病期とは無関係に脈管侵襲は独立した重要な予後因子であるとしている。また、猪狩ら⁷⁾は、胃sm癌においてリンパ節転移の可能性の低い条件として、リンパ管侵襲像を認めないことを条件の一つに挙げている。他臓器癌と同様に、肺癌においても脈管侵襲は

Fig. 3. Survival curves after resection of peripherally located adenocarcinoma of the lung according to the tumor size in ly0v0 patients. The statistical significance between curves was calculated by log-rank test.

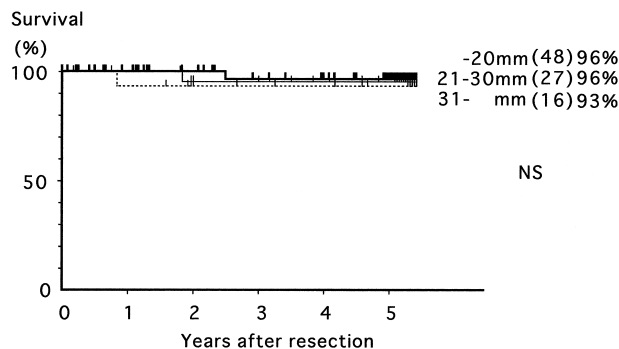
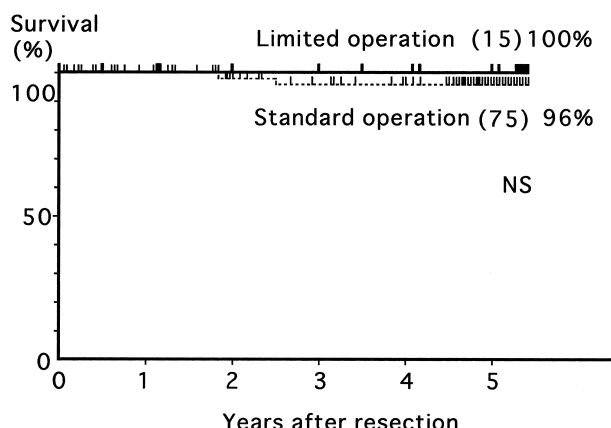


Fig. 4. Survival curves after resection of peripherally located adenocarcinoma of the lung according to the operation method in ly0v0 patients. The statistical significance between curves was calculated by log-rank test.



重要な予後因子になりうる可能性がある。

リンパ管侵襲および血管侵襲の無いly0v0群の予後は、他の群と比べて明らかに良好であった。末梢型肺腺癌ではly0v0群の97%が術後病期I期であった。リンパ管侵襲ならびに血管侵襲は、リンパ行性転移や血行性転移の第一段階と考えられることから、脈管侵襲の無い症例のほとんどが術後病期I期であったことは当然と思われる。しかしながら、ly0症例109例中4例にリンパ節転移が認められた。これらはリンパ管侵襲を過小評価した症例と思われる。組織診断上の限界と考える。癌細胞とリンパ管内皮との間に空隙が認められる場合にはリンパ管侵襲の判定は容易であるが、空隙がリンパ管内腔か人工的变化かの判定が困難なことも多く²⁾、また、腫瘍全体をくまなく検索することも現実的には不可能であることから、脈管侵襲無しとした症例のなかに過小評価例が少数混入することはある程度避けられないことと考える。

IA 期症例でも脈管侵襲の無い症例は 51% に過ぎず、IA 期症例は脈管侵襲の有り無しで半々に二分された。IA 期症例における脈管侵襲別の切除成績は、5 生率で ly0v0 群 98%、ly0v1 群 100%、ly1v0 群 96%、ly1v1 群 84%、lyv2-3 群 68% であった。IA 期症例であっても、脈管侵襲が目立つ症例の予後は不良であった。脈管侵襲は重要な予後予測因子になり得ると考える。

ly0v0 群の平均腫瘍径は 24mm と比較的小型で、腫瘍径が 20mm 以下の末梢型小型腺癌の 41% が ly0v0 症例であった。Ichinose ら⁸⁾は I 期末梢型非小細胞肺癌のリンパ管侵襲は、腫瘍径 10mm 以下で 25%、11mm から 20mm で 40%、21mm から 30mm で 49%、31mm 以上で 57% であったとしている。リンパ管侵襲の頻度は腫瘍径の増大とともに増加するが、リンパ節転移の無い末梢型小型肺癌であってもリンパ管侵襲は比較的多くの症例に認められる。

一方では、ly0v0 症例における腫瘍径別の 5 生率は腫瘍径が 20mm 以下で 96%、21 から 30mm で 96%、31mm 以上でも 93% であり、ly0v0 症例の予後は腫瘍の大きさとは無関係に良好であった。

Brechot ら⁹⁾は、リンパ管侵襲の頻度は、N0 で 47%、N1 で 76%、N2 で 81% と N 因子の進行とともに増加し、リンパ管侵襲例の死に対する相対的危険度は陰性例の 3.2 倍であったとする一方で、血管侵襲の頻度は N 因子間で差を認めず、血管侵襲の有無は予後に影響を及ぼさな

かったとしている。Shields ら¹⁰⁾も、リンパ節転移が無くてもリンパ管侵襲のある症例の予後はリンパ節転移陽性例のそれに近く、リンパ管侵襲はそれ自体が重要な予後予測因子であったのに対して、血管侵襲の意義は乏しかったとしている。また、Ichinose ら⁸⁾は、I 期症例の血管侵襲は静脈侵襲を 11%、動脈侵襲を 13% に認めたのみで、I、II 期で出現頻度に差を認めなかったとしている。このように、文献的には、血管侵襲よりリンパ管侵襲を予後予測因子として重要視するものがほとんどである。本研究では、ly0、ly1、ly2-3 症例、また v0、v1、v2-3 症例の間で、それぞれ予後に差を認めたことから (log-rank 検定、 $p < 0.01$)、リンパ管侵襲と血管侵襲はともに重要な予後予測因子であると考えられる。

ly0v0 症例における術式別の切除成績では、縮小手術例でも 5 生率は 100% と標準術式の 96% と比べ遜色の無い結果であった。Ichinose ら⁸⁾は I 期の末梢型小型肺癌であってもリンパ管侵襲が高頻度に認められたことから、腫瘍を含めて肺を楔状に部分切除するだけでは局所再発をきたす危険性があるとしているが、リンパ管侵襲が無いことが術中に診断できれば、リンパ節郭清の省略や肺切除容積の減量を図ることも許容されると思われる。

本論文の要旨は第 41 回日本肺癌学会総会 (東京)「ワークショップ 6 TNM につづく新しい予後因子としての biological factor」において発表した。

文 献

- 1) 日本肺癌学会編：肺癌取扱い規約。改訂第 5 版。金原出版，東京，1999。
- 2) 胃癌研究会編：胃癌取扱い規約。第 13 版。金原出版，東京，26 頁，1999。
- 3) 大腸癌研究会編：大腸癌取扱い規約。第 6 版。金原出版，東京，14 頁，1999。
- 4) 日本胆道外科研究会編：胆道癌取扱い規約。第 4 版。金原出版，東京，60 頁，1997。
- 5) 日本食道疾患研究会編：食道癌取扱い規約。第 9 版。金原出版，東京，46 頁，1999。
- 6) Compton CC : Pathology report in colon cancer : what is prognostically important? Dig Dis 17 : 67-79, 1999.
- 7) 猪狩 享，中村二郎，滝澤登一郎，他：胃 sm 癌の病理内視鏡的治療の可能性及び根治性の検討。胃と腸 32 : 21-29, 1997.
- 8) Ichinose Y, Yano T, Yokoyama H, et al : The Correlation between tumor size and lymphatic vessel invasion in resected peripheral stage I non-small-cell lung cancer. A potential risk of limited resection. J Thorac Cardiovasc Surg 108 : 684-686, 1994.
- 9) Brechot JM, Chevret S, Charpentier MC, et al : Blood vessel and lymphatic vessel invasion in resected Non-small cell lung carcinoma. Correlation with TNM stage and disease free and overall survival. Cancer 78 : 2111-2118, 1996.
- 10) Shields TW : Prognostic significance of parenchymal lymphatic vessel and blood vessel invasion in carcinoma of the lung. Surgery, Gynecology and Obstetrics 157 : 185-190, 1983.

The Prognostic Significance of Lymphatic Vessel and Blood Vessel Invasion in Peripherally Located Adenocarcinoma of the Lung

*Shin-ichiro Ota¹, Hirohisa Inaba¹, Hiroyuki Yoshida¹, Hisashi Eto²,
Atsuro Honda², Nobuaki Nakazima³ and Hiroyuki Muro⁴*

¹Department of Respiratory Surgery, ²Respiratory Medicine, ³Radiology and ⁴Pathology

Objective : The relationship between prognosis and lymphatic vessel and blood vessel invasion in peripherally located adenocarcinoma of the lung was examined.

Methods : Between January 1989 and December 1999, 344 patients with peripherally located adenocarcinoma of the lung were resected in our hospital. In these cases, outcome in relation to lymphatic vessel and blood vessel invasion was examined clinicopathologically.

Results : The median follow-up time was 42 months. The overall 5-year survival rate was 68.2%. The 5-year survival rate was 96% in ly0v0 cases, 75% in ly0v1 cases, 75% in ly1v0 cases, 65% in ly1v1 cases, and 37% in ly2, 3 and/or v2, 3 (lyv 2-3) cases, respectively. The 5-year survival rate of stage IA disease was 98% in ly0v0 cases, 100% in ly0v1 cases, 96% in ly1v0 cases, 84% in ly1v1 cases, and 68% in lyv 2-3 cases, respectively. Obviously the outcome of ly0v0 cases was good. There was no difference in prognosis by the tumor diameter in ly0v0 cases. The ratio of patients with stage I disease was 97% in ly0v0 cases, 82% in ly0v1 cases, 62% in ly1v0 cases, 52% in ly1v1 cases, and 25% in lyv 2-3 cases, respectively. Most of the ly0v0 cases were stage I disease. The ly0v0 cases comprised 51% of stage IA disease, 23% of stage IB disease, and almost none were of an advanced stage. In 15 patients with limited operation in ly0v0 cases, the 5-year survival rate was 100%.

Conclusions : It is concluded that lymphatic vessel and blood vessel invasion are significant prognostic factors.

[JJLC 41 : 225 ~ 229, 2001]
