博士の学位論文審査結果の要旨

申請者氏名 今井一章

横浜市立大学大学院医学研究科 生殖生育病態医学

審 査 員

主 査	横浜市立大学大学院医学研究科	分子病理学	教授	藤井 誠志
副 査	横浜市立大学附属病院	消化器・一般外科	准教授	利野 靖
副 査	横浜市立大学大学院医学研究科	泌尿器科学	准教授	蓮見 壽史

博士の学位論文審査結果の要旨

A preoperative risk-scoring system to predict lymph node metastasis in endometrial cancer and stratify patients for lymphadenectomy.

（子宮体癌におけるリンパ節転移の予測およびリンパ節郭清を要する患者の識別のための術前スコアリングシステム）

１．序論

日本において子宮体癌は年々増加傾向にあり，女性の罹患する悪性腫瘍では５位である．2015 年治療例の日本における子宮体癌の 5 年生存率は，International Federation of Gynecology and Obstetrics（FIGO）stage Ⅰ，Ⅱ，Ⅲでそれぞれ，95.3%，89.8%，75.6%，で早期症例が多く，予後は比較的良好である．初回治療は外科的手術が第一選択であり，症例に応じて，後腹膜リンパ節郭清（骨盤・傍大動脈リンパ節）を施行する．しかしながら，子宮体癌におけるリンパ節郭清（Lymphadenectomy：LND）は，診断的意義はあるものの，治療的意義は確立されておらず，海外の２つのグループで，LND におけるランダム化比較試験の結果でも治療的意義は証明されなかった(Panici et al. 2008, Kitchener et al. 2009).その為，LND に関しては，各施設，各医師の経験に委ねられていることが現状である．神奈川県立がんセンター（Kanagawa Cancer Center：KCC）では，従来から術前の臨床項目を用いた独自のスコアリングシステムを使用して，子宮体癌治療の個別化を実践している．本研究では，KCC と横浜市立大学付属病院（Yokohama City University：YCU）の子宮体癌症例を比較検討し，KCC スコアリングが子宮体癌に対するリンパ節郭清の適応として，妥当性のあるツールとなるかを明らかにすることを目的とした．

２．方法

2005 年 1 月から 2011 年 12 月の 7 年間に，神奈川県立がんセンター（KCC）と横浜市大付属病院（YCU）の 2 施設で施行した子宮体癌（Ⅰ期～ⅢC 期）患者，それぞれ 432 例，221 例の 653 例を対象とした．KCC は，KCC スコアリングを適応に，YCU は主に筋層浸潤の程度のみを適応に初回手術を実施した．KCC スコアリングとは，(1) 腫瘍体積（術前 MRI 検査による 3 方向の積）が 6cm3 超，(2) 筋層浸潤が 1/2 以上（術前 MRI 検査または術中肉眼所見），(3) 術前子宮内膜組織検査で，類内膜腺癌 G1 以外の組織型，(4) 血清 CA125 高値（閉経前 70U/ml 超，閉経後 25U/ml 超），これら 4 項目を各々1 点とし，4 点満点の点数方法で，術式を決定する．0 点群では，基本術式（腹式単純子宮全摘術+両側付属器摘

出術）を行い，リンパ節郭清は省略する，1～2 点では，基本術式に加えて骨盤領域までのリンパ節郭清を行い，3～4 点では，基本術式に加えて骨盤から傍大動脈領域のリンパ節までの郭清を行う．主要評価項目は，KCC スコアリングによるリンパ節郭清の省略（0 点群）の全生存率，副次評価項目は，KCC スコアリングを使用した KCC と YCU のリンパ節転移診断率の比較，KCC の FIGO 進行期別の 5 年生存率，2 施設における FIGO 進行期別の 5 年生存率の比較とした．本研究は，神奈川県立がんセンターの倫理委員会の承認を得て実施した（申請番号 2016-27）．

３．結果

2 施設間の患者背景において，年齢，経産回数，BMI，腫瘍体積，筋層浸潤の程度，血清 CA125 値に有意差は認めなかったが，術前組織型と FIGO 進行期は KCC の方がそれぞれ，悪性度が高く，進行期が高い傾向であった（P=0.008, P=0.005）．その為、LND 施行群も KCC の方が多かった（P<0.001）．

0 点群（178 例）において，22 例（12.4%）に LND が実施されていたが，リンパ節転移を認めた症例は 1 例もなかった．また主要評価項目である 0 点群の LND 省略例の 5 年生存率は，99.1%と非常に良好な成績であった．

KCC と YCU で傍大動脈リンパ節郭清を実施した骨盤・傍大動脈リンパ節転移率はそれぞれ,19.4%（103 例中 20 例）, 6.3%（48 例中 3 例）と有意に KCC の方が高率な診断率を示した．スコアリング未使用の YCU では不要な傍大動脈リンパ節郭清例があるのではないかと考え，YCU の傍大動脈リンパ節郭清症例を後方視的に KCC スコアリング（3-4 点群）に simulation した．simulation 後，KCC スコアリング 3-4 点群に該当する症例は 25 例に絞ることが出来た，かつ転移症例を見逃すことはなかった．その結果，傍大動脈リンパ節転移診断率は，6.3%から 12.0%まで上昇した．

KCC の FIGO 進行期別 の 5 年存率は, stage Ⅰ, Ⅱ, Ⅲでそれぞれ 95.1%, 94.7%, 85.6%であり，本邦の 2015 年治療例の生存率とも差はなく，また 2 施設における 5 年生存率においても有意差は認めなかった．

4．考察

KCC スコアリングによる 0 点群では，リンパ節郭清の省略が可能であることが示された．また傍大動脈リンパ節転移の診断率を正確に行い，不要な傍大動脈リンパ節郭清を省略できる可能性が示された．今後は低侵襲手術を用いて KCC スコアリング の前向き観察研究に着手し，リンパ節郭清が必要な症例選択に応用していきたいと考える。

以上の論文要旨の説明の後，質疑応答がなされた．

利野副査より以下の指摘と質問がなされた．

1，類内膜癌 G2 を高分化のカテゴリーにしているが，それは良いのか？
2，本研究のリンパ節郭清は予防的郭清なのか治療的郭清なのか？
3，リンパ節郭清を腎静脈上まででではなく，腎静脈下でやめる理由は？
4，子宮体癌における骨盤リンパ節郭清は直腸がんでの側方リンパ節郭清と同じか？
5，スコアリングにとよりリンパ節郭清を省略する意義は QOL 向上が目的だと考えるが，本研究の中で QOL についての言及がなかったがその点はどうか？リンパ節郭清を省略することで神経系、リンパ系の損傷がないことがこの試験のメリットだと思うので、今後 QOL の差を示してほしい。
6，リンパ節郭清により排便障害とか尿失禁はないか？
7，リンパ節郭清によりリンパ瘻はどれくらいの頻度で起こるか？
8，子宮体癌では 10 年生存をみているのか？
9，腹腔鏡下による傍大動脈リンパ節郭清術後の郭清後の写真が提示されていたが，完成度の高い郭清はできているのか？

上記に対して，以下の通り回答があった．

1，類内膜癌G2 は，充実成分が 5%から 49%と分化度、悪性度に幅がある為，KCC スコアリングの組織型で術前類内膜癌 G２が疑われる症例に対しては 1 点とし，骨盤以上のリンパ節郭清を実施した．
2，画像上、明らかなリンパ節転移がある場合には，治療的郭清となるが，現在の子宮体癌におけるリンパ節郭清の位置づけとしては，診断的意義がほとんどであり，予防的郭清とほぼ同じ意味と考える．本研究でも診断的，予防的郭清を対象としている症例がほとんどである．
3，子宮体癌の所属リンパ節領域は腎静脈下まである為，系統的郭清において腎静脈上までは施行していない．悪性度が高く，腎静脈上までのＡ２領域のリンパ節転移があった場合は，開腹アプローチで徹底的な摘出を行うこともある．
4，婦人科領域での骨盤郭清は，外科での側方郭清と同じ領域のリンパ節郭清である．直腸がんとリンパ流が多少ことなる為、子宮体癌では診断的，予防的郭清の場合は，内腸骨領域の徹底的な郭清は行っていない．0
5，本研究ではスコアリングを使用したリンパ節郭清群とリンパ節省略群の QOL 評価に関しては示していない．実際にリンパ節郭清を省略することにより，リンパ節郭清による合併症（下肢リンパ浮腫，リンパ漏，乳び腹水など）は生じない．今後の研究では，リンパ節郭清と省略例の比較で，QOL 評価を評価項目に入れていきたい．
6，基本的に自律神経温存している為，排便障害，排尿障害は生じることはほとんどない．

７，リンパ節郭清を実施することでリンパ漏が生じるが，施設により郭清範囲や摘出リンパ節個数が異なるので具体的なリンパ漏の頻度ははっきりしない．しかし文献的報告はある．
８，治療後５年間のフォローが一般的であるが，晩期再発の症例もある為，５年以降の経過観察も症例に応じて行う．
９，提示したリンパ節郭清の写真は，下大動静脈を正面からみたものであり，実際には大血管の背側，腰動脈の周囲まで徹底的に郭清を行っている．

蓮見副査より以下の指摘と質問がなされた．

1. 本研究でのリンパ節郭清において、骨盤と傍大動脈領域で分けられているが，リンパ節領域の詳細な分類はされていないのか？リンパ節郭清領域によって合併症や出血が異なるので、そこに意義が見いだせれば良いと思った。
2. KCC と YCU の比較において、YCU（スコアリングなし）の結果はマルチファクターが影響している可能性はないのか？例えば、若年患者だからリンパ節郭清まで徹底的に行った方が良い，高齢だから合併症を考慮して最低限の手術を行う、など。
3. 画像所見でリンパ節転移があった場合はどうしているか。画像学的にリンパ節転移がない症例でどういう対応をしているのが知りたい。
4. 0 点群の症例で 1 例再発を認めたがどこに再発したのか。所属リンパ節領域外から再発したのか。

上記に対して，以下の通り回答があった．
1. 骨盤リンパ節領域は詳細な部位に分けている．骨盤領域であれば，外腸骨，閉径上節，内腸骨，閉鎖リンパ節など．実施に骨盤までのリンパ節郭清と傍大動脈までのリンパ節郭清では，リンパ関連合併症に違いがある．
2. マルチファクターがあった可能性はあると思われる。手術を行ううえで，患者の PS を考慮することは必須であり，高齢であれば術後合併症を懸念してリンパ節郭清を省略し縮小手術とする場合もある．どのような症例に系統的なリンパ節郭清を施行した方が良いかは，患者の基礎疾患や全身状態も加えたスコアリングによって今後層別化される可能性もある．
3. 画像上，明らかなリンパ節転移が疑われる症例は徹底的に初回治療として手術で摘出を行う。子宮体癌に関しては腺癌がほとんどの為，放射線感受性が不良で，卵巣癌と比べると化学療法の奏功も良くない為，可能な限り所属リンパ節転移はリンパ節郭清を行った方が予後良好である．画像上リンパ節転移がない症例においても組織学的なリンパ節転移を認める症例がある為，そのような症例に対しては本研究の KCC スコアリングを用いてリンパ節郭清を実施している．一方，画像上のリンパ節転移の有無については本

研究のスコアリングには含まれていない為，今後の研究課題のひとつである．

4. リンパ節転移の低リスク群である 0 点群の中で，1 例のみ再発した．この症例は，摘出子宮検体が，no malignancy であり，低リスク群の中でもより再発リスクの低い症例であった．しかし術後 4 年目のフォローで，腫瘍マーカー（CA125）が異常高値を呈しており，画像検査を施行したところ，全身リンパ節転移（左鎖骨，縦隔，骨盤，傍大動脈，鼡径など）と診断された稀なケースであった．悪性リンパ腫などの可能性もないか検討されたが，精査の結果，子宮体癌の再発と臨床的に判断され，治療を検討したが，再発診断後 3 か月で亡くなられた．

藤井主査より以下の指摘と質問がなされた．

1. KCC スコアリングのファクターは全て 1 点だが，ハザード比に差異がなかったから重み付けされなかったのか．
2. スコアリングの加算方式のみでは診断的，治療的意義に反映しえない部分があり，患者の治療後の経過によるフィードバックも必要と思われた．
3. 組織型は類内膜癌 G2 の扱いや混合型などと判断が難しい場合があるが、スコアリングで使用した組織型は何で診断しているのか．摘出検体で判断しているのか．
4. リンパ節郭清範囲を決めたいというイントロダクションだったと思うが，結局予後を見たいのか，治療術式の決定として用いたいのかが混在している．
5. 本研究は後ろ向き研究だが，前向き研究にしないと治療指針としては扱えない．
6. リンパ節に転移があるかどうか見極めることが一つの大事なフィードバックと考える．後方視的に見返して実際にリンパ節転移のあった症例は，術前画像で転移を疑う所見があったのか．画像診断によるリンパ節転移の予測精度の検証はあったのか．
7. 予防的郭清なのか治療的郭清なのかが混在した論調になっているため解釈が難しい．このスコアリングの確からしさは検証しているが，術前に決めるための検証ができていない．
8. スコアリング低リスク 0 点群の患者が 1 例死亡しているが，病理学的解析はどうだったか．スコアリングを改良する試みはされているのか．
9. 論文化から学位申請まで時間が空いてしまった理由は．

上記に対して，以下の通り回答があった．

1. KCC スコアリングの 4 つの項目のひとつひとつに対して，ハザード比は出していない。腫瘍体積と筋層浸潤＞1/2 はスコアリングで同じ 1 点として扱っているが，実際，腫瘍体積がカットオフ値よりも少し大きい症例と子宮漿膜面までの深い筋層浸潤では，同じ 1 点であるが，リンパ節転移のおける重み付けが違うと考える．
2. 集学的治療に関して検討をしていないことは本研究の limitation である．
3. 初回手術前の外来検体や入院による全身麻酔下での子宮内膜掻把検体で判断している．

外来と入院での内膜組織の検体採取量は異なる為，臨床現場では，術前病理学的診断の精度に差が生じ得る．

4. 2000 年くらいから神奈川県立がんセンター婦人科で行われていたスコアリングで，長年にわたって一貫して施行していた．子宮体癌のリンパ節郭清の意義に長年議論がある現状と KCC スコアリングに妥当性があるのかどうかというふたつの臨床的疑問が生じたため始めた研究である．今後はスコアリングの改良も考えていきたい．
5. 今後 KCC スコアリングの前向き観察研究に着手していきたい．
6. 組織学的にリンパ節転移のあった症例の術前の画像学的診断精度に関しては検証していない．実際ほとんどが診断的，予防的郭清であり，画像でリンパ節転移を指摘された症例はほとんどなかった．
7. 指摘して頂いた通り，予防的郭清と治療的郭清が混在している．これらのすみ分けを行う必要性が今後の課題でもある．
8. 再発した症例は術前の内膜組織診断では類内膜癌Ｇ1 であった．摘出子宮には残存病変がなく，おそらく術前の子宮内膜掻把でほとんどが排除されてしまうほどの初期症例であった．スコアリング改良に関して準備はしている．CT，MRI，PET の画像検査やリンパ節転移に関連する項目としての血小板数の値などの因子を現在の KCC クライテリアとどのように組み合わせていくか検討している．
9. 国内留学のため北海道勤務していた為．

本学位論文は、子宮体癌におけるリンパ節転移の予測およびリンパ節郭清を要する患者識別のための術前スコアリングシステムの有用性を検証し、今後の個別化医療に資する可能性を示す報告である。申請者は本学位論文の内容ならびに子宮体癌の治療戦略に対する質問に的確に答え、課題に対する深い理解と真摯な問題意識を備えていることを示した。以上から、申請者の論文は博士（医学）の学位授与に値すると判断する。