

氏名・(本籍)	亀山 孔明 (新潟県)
専攻分野の名称	博士(医学)
学位記番号	医博甲第 1084 号
学位授与の日付	令和 5 年 3 月 23 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
研究科・専攻	医学系研究科医学専攻
学位論文題名	New PET/CT criterion for predicting lymph node metastasis in resectable advanced (stage IB-III) lung cancer: The standard uptake values ratio of ipsilateral/contralateral hilar nodes (切除可能 IB-III 期肺癌におけるリンパ節転移を予測するための PET/CT による同側/対側肺門リンパ節 SUV 比 (I/C SUV ratio) の検討)
論文審査委員	(主査) 森 奈緒子 教授 (副査) 中山 勝敏 教授 後藤 明輝 教授

学位論文内容要旨

論文題目

New PET/CT criterion for predicting lymph node metastasis in resectable advanced (stage IB-III) lung cancer: The standard uptake values ratio of ipsilateral/contralateral hilar nodes

(論文題目の和訳)

切除可能 IB-III 期肺癌におけるリンパ節転移を予測するための PET/CT による同側/対側肺門リンパ節 SUV 比 (I/C SUV ratio) の検討

申請者氏名 亀山 孔明

研究目的

早期肺癌に対する外科的切除は良好な予後をもたらすが、リンパ節転移 N1 および N2 病変はしばしば予後不良である。

18 Fluorodeoxyglucose-position emission tomography (FDG-PET) による機能的評価と CT による解剖学的情報を統合した非侵襲的画像診断法である PET/CT が、リンパ節病期決定に用いられることが多くなってきており、悪性病変は原則として、Standardized uptake value (SUVmax) が 2.5 以上である。

しかし、肺炎やリンパ管炎による慢性炎症により、複数の胸部リンパ節に両側性のびまん性 FDG (疑似) 集積が認められ、がんの進行と誤解される場合がある。この不正確な臨床病期診断から患者の今後の治療方針が決定されることにより、大きな影響を与える可能性があることは明らかである。本研究の目的は、切除可能な進行肺癌患者の手術結果および組織学的結果を用いて、腫瘍同側/対側の肺門リンパ節 SUV 比 (I/C-SUV ratio) が、リンパ節臨床病期決定に有効な非侵襲的かつ有用な手法であることを評価することである。

研究方法

患者

2010 年 1 月から 2020 年 12 月までに秋田大学医学部附属病院で、切除可能な肺癌に対して肺葉切除を行った pStage IB-III 患者 182 名を対象とした。これらの患者の縦隔/胸郭内のすべてのリンパ節を測定した。

術前ルーチン検査としての PET/CT におけるリンパ節 SUV 測定

全例に術前 3 か月以内に PET/CT 検査を実施した。SUVmax は、腫瘍の周囲と患部リンパ節内に関心領域 (ROI) を描き、それぞれの ROI 内で記録された最大 SUV を使用して決定した。SUV は、ROI 内の 1 ミリメートルあたりの放射能を注射した線量 (MBq/グラム体重) で割った値として計算した。そして、I/C SUV ratio は同側の肺門リンパ節 SUV/対側の肺門リンパ節 SUV として計算した。各リンパ節ステーションにおいて PET/CT 上の全リンパ節を測定し、最も FGD 集積の高い取り込みを示すリンパ節の SUVmax を本研究のために選択した。同側リンパ節ステーションと対側リンパ節ステーションの両方で最も高い SUVmax を比率算出に採用した。

従来 PET/CT によるリンパ節転移の判定基準および分類について

術前 PET/CT 画像によるリンパ節転移の判定は、従来の基準に基づき、放射線科専門医が行った。

手術について

一般に、肺癌根治術として、区域切除術、肺葉切除術、または肺全摘術に加え、系統的なリンパ節郭清が行われている。完全切除の定義は、肉眼的および病理学的に切除断端陰性の時とした。

病理評価

独立した 2 人の病理医が腫瘍・郭清リンパ節を評価した。切除した腫瘍と全てのリンパ節を薄切・切片化し、ヘマトキシリン・エオジン染色および/または免疫組織化学染色を用いて最終診断した。

統計情報

転移リンパ節と非転移リンパ節における SUVmax と I/C-SUV ratio の測定値の違いは、Wilcoxon 検定を用いて評価した。転移リンパ節の術前画像を用いた臨床病期診断に関して、最も高い感度と特異度の組み合わせをもたらすカットオフ値を決定するために、Receiver operating characteristic (ROC) 曲線を使用した。Area Under the ROC curves (AUC) は Hanley and McNeil らによって報告された方法を用いて比較した。感度、特異度、陽性適中率 (PPV)、陰性適中率 (NPV)、精度、AUC はすべて、収集・解析したデータの 2×2 表を用いて算出した。95%CI は、Clopper-Pearson 法を用いて算出した。すべての検定において、 $p < 0.05$ の時に統計学的に有意であるとみなされた。

研究成績

合計 910 個のリンパ節のうち、364 個の肺門リンパ節を評価のために用いた。腫瘍同側の肺門リンパ節の SUVmax と I/C-SUV ratio は、常に非転移リンパ節より転移リンパ節で有意にサイズが大きかった。転移リンパ節と非転移リンパ節の鑑別に関して、最も高い感度と特異度の組み合わせをもたらすリンパ節転移診断のカットオフ値は、肺門リンパ節 SUVmax (LN-SUV) が 3.0、I/C-SUV 比が 1.32 (またはリンパ節転移陽性患者のみをサブセット解析する時 1.34) と決定された。

I/C-SUV ratio ≥ 1.32 (かつ腫瘍 [Tumor]-SUV ≥ 2.5) を N1 転移診断の前提条件とした場合、感度、特異度、PPV、NPV、精度、AUC はそれぞれ 46.75%、87.5%、76.59%、65.25%、68.48%、0.6944 となった。

I/C SUV ratio ≥ 1.34 (かつ LN-SUV ≥ 2.5) を N1 転移の診断の前提条件とした場合、感度、特異度、PPV、NPV、精度、AUC はそれぞれ 60.34%、82.0%、79.55%、64.06%、70.37%、0.6998 となった。また、I/C-SUV ratio ≥ 1.34 (かつリンパ節・腫瘍いずれの SUVmax も [LN/Tumor-SUV] ≥ 2.5) である条件を N1 転移診断の前提条件とした場合は、感度、特異度、PPV、NPV、精度、AUC はそれぞれ 59.65%、78.05%、79.07%、58.18%、67.35%、0.6692 となり、FDG が腫瘍、リンパ節いずれにも集積するような高悪性度腫瘍においては、高精度に N1 転移診断が可能であることが示唆された。

郭清範囲全てのリンパ節を評価する N1/N2 転移の診断には、I/C-SUV ratio ≥ 1.34 (かつ LN-SUV ≥ 2.5) を用いた場合、感度、特異度、PPV、NPV、精度、AUC はそれぞれ 60.66%、85.11%、84.09%、62.5%、71.29%、0.7309 となり、最も高精度に鑑別可能であった。

結論

臨床病期診断において、リンパ節転移を術前画像診断する場合、術前ルーチン検査としても行われることが多い PET-CT の、FDG 集積・SUVmax から算出される同側/対側リンパ節 I/C SUV ratio (≥ 1.34) は、N1 (/N2) リンパ節転移を非侵襲的かつシンプルに予測可能で、進行肺癌の手術適応を判断する有用な基準となり得る。

学位(博士一甲) 論文審査結果の要旨

主査：森 菜緒子

申請者：亀山 孔明

論文題名：New PET/CT criterion for predicting lymph node metastasis in resectable advanced (stage IB-III) lung cancer: The standard uptake values ratio of ipsilateral/contralateral hilar nodes

(切除可能 IB-III 期肺癌におけるリンパ節転移を予測するための PET/CT による同側/対側肺門リンパ節 SUV 比(I/C SUVratio)の検討)

要旨

著者の研究は、切除可能な肺癌患者において、術前 PET/CT によるリンパ節病期分類を改善するための簡便で非侵襲的な手法を開発することを目的として、肺癌根治術における術前 PET/CT の標準化取り込み値(Standardized uptake value, SUV)の腫瘍同側、対側の比である I/C SUV 比 SUV (SUV ratio of ipsilateral/contralateral hilar nodes)を算出し、Receiver operating characteristic curve (ROC)曲線を用いてそれらのデータを解析したものである。

1) 斬新さ

高齢者に多い肺癌では、その背景肺に間質性肺炎などの炎症性病変が存在することがあり、PET/CT を用いた肺癌病期診断においては偽陽性が生じることが知られている。それは、両側肺門や縦隔リンパ節への、びまん性 ^{18}F -fluorodeoxyglucose (FDG)集積として観察される。このため、PET/CT にて ^{18}F -FDG 集積を認めた場合、集積の理由、すなわち生理的集積なのか、腫瘍による集積か (cN3、手術不能)を判断する必要があり、これは実臨床において経験するクリニカルクエスションである。本研究は、この鑑別のため、腫瘍・対側肺門リンパ節の ^{18}F -FDG 生理的集積を加味した (つまり標準化した) I/C SUV 比が有用ではないかと仮説をたてたことから始まり、一定の条件下では I/C SUV 比が実際に鑑別に有用であるという、実践的な見解を示したことに斬新性がある。

2) 重要性

肺癌診療においては、近年、積極的縮小手術の有用性が示されている。術前ルーチンで行われる PET/CT という簡便・非侵襲的な方法で、肺門・縦隔リンパ節転移の除外に有用な指標を示したことで、より正確な病期診断を実現し、局所再発のない縮小手術を目指した研究でもある。また、組織型や腫瘍の大きさ、 ^{18}F -FDG 集積の程度によっても、比がどう変化するかまで今後も検討を拡大でき、手術で摘出される病理組織所見との対比からびまん性集積の意味を問うことができる発展性のあるテーマである。

3) 研究方法の正確性

画像解析において、造影 CT でのリンパ節画像を参考に Region of interest (ROI)を定め患者個人を丁寧に評価している。SUV 値や I/C SUV 比による転移診断の感度・特異度の算出には、放射線科学で開発され伝統的な解析法である ROC 曲線を用いて検討しており、客観的な手法である。

4) 表現の明瞭さ

これまで行った先行研究を踏まえた臨床的な疑問と、リンパ節転移診断を客観的、非侵襲的に正確に評価すべく、仮説の設定から、目的、方法が合理的に設定されており、実験結果、考察を簡潔・明瞭に記載していると考ええる。

以上述べたように、本論文は学位を授与するに十分値する研究と判定された。