

氏名 (本籍)	大 西 涼 子 (岐阜県)
学位の種類	博 士 (医学)
学位授与番号	甲第 896 号
学位授与日付	平成 24 年 9 月 30 日
学位授与要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学位論文題目	Combined endobronchial and endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration for mediastinal nodal staging of lung cancer
審査委員	(主査) 教授 星 博 昭 (副査) 教授 原 明 教授 竹 村 博 文

論文内容の要旨

近年、経食道的超音波内視鏡ガイド下細径針生検(EUS-FNA)が、肺癌の縦隔リンパ節転移診断において縦隔鏡よりも非侵襲的でPET-CTより正診率が高い方法として評価されている。しかし、EUS-FNAは気管前や肺門リンパ節についての評価が行えないという弱点があった。これに対して最近、超音波気管支鏡ガイド下針生検(EBUS-TBNA)が、気管前を含む縦隔および肺門リンパ節の評価ができる新しい技術として導入されたが、この方法では下縦隔に対するアプローチが困難であった。縦隔全体を網羅するには、EUS-FNAとEBUS-TBNAを相補的に組み合わせるcombined endoscopic approachが、理論的には優れた方法と考えられるが、これまでにcombined endoscopic approachの診断能について評価した報告は限られている。本研究において肺癌の縦隔リンパ節転移診断におけるcombined endoscopic approachの診断能を前向きに評価した。

【対象と方法】

2008年6月から2010年5月までの期間に、CTで肺癌疑いとされた連続120例(T4およびM1を除外)に対して、PET-CT、EUS-FNA、EBUS-TBNAを実施した。EUS、EBUSによる縦隔リンパ節観察は系統的に行われ、腫大がみられた際には引き続き吸引針生検を行った。細胞診の結果は陽性のみを転移陽性と判断した。なお、各検査の術者は主病巣の部位のみ情報として伝えられ、他の検査におけるリンパ節転移(病期診断)の結果はブラインドとされた。本研究における一次評価項目はcombined endoscopic approachとPET-CTの縦隔リンパ節転移診断における正診率の比較であるが、二次評価項目として感度・特異度・陽性的中率・陰性的中率についても比較した。対象の背景因子は、年齢40-85歳(中央値69歳)、女性41例、男性79例、腫瘍径8-90mm(中央値26mm)であった。登録された120例のうち、PET-CTにおいて5例に遠隔転移が判明したため、この5例についてはEUS、EBUSは行わず、残り115例にEUS、EBUSを施行した。両検査の結果N0/1:89例、N2:16例、N3:10例と診断されたが、N0/1と診断された89例のうち5例は手術を受けなかったため、病理学的に最終病期診断が下されたのは110例であり、この110例を対象に診断能の比較を行った。

【結果】

Combined endoscopic approachの正診率は90.0%、PET-CTの正診率は73.6%であり、統計学的に有意な差が認められた(McNemar検定: $p < 0.0001$)。また、感度、特異度、陽性的中率、陰性的中率もcombined endoscopic approachが優れていた。EBUS-TBNAの偽陰性は13例、EUSの偽陰性は

20 例であったが、相補的に組み合わせることにより偽陰性が 11 例に減少した。特に外科的治療の適応の決定には N2/3 の有無が重要な因子であり、術前に N2/3 と診断されれば不必要な外科的切除は避けられる。そこで N0/1 と N2/3 を区別する診断能の評価を別に行ったところ、Combined endoscopic approach の正診率は 95.5%、PET-CT の正診率は 87.3%であり、感度、特異度、陽性的中率、陰性的中率も combined endoscopic approach が PET-CT より優れていた。

【考察】

EUS-FNAは下縦隔およびaortopulmonary windowのリンパ節に対するアプローチが、EBUS-TBNAは気管前および肺門リンパ節にアプローチが可能であり、その相補的な組み合わせにより肺門縦隔リンパ節のほぼ全域を評価することができると考えられた。したがって、手術の可能性のある肺癌疑い症例に対しては、最適な治療を選択するためにcombined endoscopic approachを実施することが有用と思われた。しかし、すべての症例に時間・費用を要するcombined endoscopic approachが必要であるかどうかについては疑問が残り、PET-N0では侵襲的な検査を省略できるとの報告やガイドラインもみられる。今回の研究結果をさらに詳細に解析することにより、CTによるT因子やPET-CTによるN因子により適切な検査対象を選別できるかどうか検証を行った。その結果、PET-CTでN0/1、CTでT1の場合は最終診断すべてN0/1であり、combined endoscopic approachを省略して、直接外科的切除に進めることができ、CT所見でT2/3の場合やPET-CTにてN2/3の場合にcombined endoscopic approachを実施すべきであると考えられた。Combined endoscopic approachの結果、N2/3と診断されれば外科的切除を回避することができ、速やかに化学放射線治療や集学的治療を選択することができる。一方、combined endoscopic approach にてN0/1の場合は、陰性的中率は86.6%と比較的高いものの、約15%の偽陰性例が存在するため、縦隔鏡による確認が必要と考えられる。

【結論】

肺癌縦隔リンパ節病期診断において、EUS-FNA と EBUS-TBNA の相補的な組み合わせによる combined endoscopic approach は PET-CT より優れた正診率を示した。本研究により combined endoscopic approach の高い診断能が証明され、術前および縦隔鏡等の侵襲的検査の前に combined endoscopic approach を実施することの有用性が示された。しかし、CT で T1、PET-CT で N0/1 の場合は省略可能と考えられた。

論文審査の結果の要旨

申請者 大西涼子は肺癌の手術前縦隔リンパ節ステージングにおいて、経食道的超音波内視鏡ガイド下細径針生検と超音波気管支鏡ガイド下針生検の相補的組み合わせによる combined endoscopic approach が PET-CT より優れた正診率を有し、偽陰性例が減少する事を prospective に証明した。この研究成果は今後、肺癌の治療アルゴリズムをより適正化するうえで重要な意義を有し、呼吸器学、内視鏡学、臨床腫瘍学の進歩に少なからず寄与するものと評価する。

[主論文公表誌]

R. Ohnishi, I. Yasuda, T. Kato, T. Tanaka, Y. Kaneko, T. Suzuki, S. Yasuda, K. Sano, S. Doi, M. Nakashima, T. Hara, H. Tsurumi, N. Murakami, H. Moriwaki : Combined endobronchial and endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration for mediastinal nodal staging of lung cancer

Endoscopy 43, 1082-1089 (2011)