

朝重 耕一 論文内容の要旨

主 論 文

Intraoperative diagnosis of lymph node metastasis in non-small-cell lung cancer by a semi-dry dot-blot method

SDB 法を用いた非小細胞肺癌の術中リンパ節転移診断についての研究

朝重耕一、土谷智史、大坪竜太、及川将弘、山崎直哉、松本桂太郎、
宮崎拓郎、林 徳眞吉、木下直江、七島篤志、永安 武

European Journal of Cardio-Thoracic Surgery 2015, in press

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 医療科学専攻
(主任指導教員：永安 武 教授)

緒 言

肺癌に対する標準的な手術術式は肺葉切除およびリンパ節廓清であるが、近年、リンパ節転移を有さない 2cm 以下の小さな非小細胞肺癌の中で、肺区域切除術や肺部分切除術などの縮小手術により完全切除が可能と臨床的に判断された症例では、縮小手術を選択される機会が増えてきた。縮小手術では術中リンパ節診断が必須で、転移陽性である場合には標準術式へと術式の変更が必要となる。通常は術中の凍結標本を用いた病理組織診断にて転移の有無を判定しているが、判定は固定標本より難易度が高く、熟練した病理医が必要である。そのため、リンパ節転移診断において高い診断能を有し、簡便な方法の開発が望まれてきた。その一つとして Cytokeratin 19 の mRNA をマーカーにした One-step nucleic acid amplification (OSNA 法) が臨床応用されているが、非常に高価であり未だ普及はしていない。一方、我々は Semi-dry dot-blot (SDB) 法を用いたリンパ節診断法を確立し、本法が安価でありながら、OSNA 法と遜色のない高い診断率であることを乳がんセンチネルリンパ節転移診断において報告した。今回、肺癌手術時のリンパ節転移診断に対する SDB 法を確立し、その精度に関して従来の迅速組織診断法と比較検討を行った。

対象と方法

【対象】2011 年 4 月から 2013 年 6 月に長崎大学腫瘍外科で手術を施行した非小細胞肺癌症例 261 例中、患者同意の得られた 50 例（肺葉切除 49 例、リンパ節サンプリング 1 例）において、術中迅速病理診断を実施した 147 個のリンパ節を対象とし、SDB 法を用い転移診断を行った。

【方法】

術中迅速病理診断に提出する前に、摘出リンパ節に割を入れリン酸緩衝生理食塩水内で転倒混和し、洗浄液を作成した。この洗浄液から得られる細胞集塊に含まれる上皮細胞（癌細胞）に特異的な蛋白（サイトケラチン）を pan-cytokeratin antibody (AE1/AE3) 免疫染色により可視化することで転移診断を行った。洗浄後のリンパ節組織は通常通り術中病理診断を実施した。

結 果

- 19 個の病理学的転移陽性リンパ節のうち、SDB 法では 18 個を転移陽性、術中迅速診断では 16 個を転移陽性と判断した。
- 128 個の病理学的転移陰性リンパ節のうち、SDB 法では 125 個を転移陰性、術中迅速診断では 131 個を転移陰性と判断した。
- SDB 法の感度、特異度、一致率はそれぞれ 94.7%、97.7%、97.3%で、術中迅速診断の感度、特異度、一致率はそれぞれ 84.3%、100%、98%であった。
- SDB 法で偽陽性を示した 3 例は全て肺胞上皮組織の混入を認め、肺胞上皮由来のサイトケラチンにより陽性を示したことがわかった。また、術中迅速診断で偽陰性を示した 3 例については、SDB 法では転移陽性と判断された。

考 察

SDB 法は、これまで乳癌センチネルリンパ節の術中転移診断に対し高い診断率が報告されていたが、今回、非小細胞肺癌のリンパ節転移診断においても同様に高い診断率を得る事が証明できた。

SDB 法は特別な機器や技術は必要がなく、導入コストやランニングコストも安価である。また、診断に要する時間も術中迅速病理と大差がなく、OSNA 法のように組織を破壊する事無く診断ができるため、同一検体を用いて病理組織検査も可能である。

肺癌以外の癌腫の手術においても、リンパ節転移の有無で術式やリンパ節廓清の範囲が変更となるものがあり、その場合は術中迅速診断が必須である。今回の結果より、肺癌以外の上皮性腫瘍におけるリンパ節転移診断への応用も可能と考えられ、熟練した病理医が不足している地域や施設での病理診断を代替できる可能性が示唆された。