



## Nagoya City University Academic Repository

学位の種類	博士（医学）
報告番号	甲第1669号
学位記番号	第1186号
氏名	小田 梨紗
授与年月日	平成31年3月25日
学位論文の題名	<p>Long-term outcomes of video-assisted thoracoscopic surgery lobectomy versus thoracotomy lobectomy for stage IA non-small cell lung cancer</p> <p>IA期非小細胞肺癌に対する肺葉切除の長期成績に関する胸腔鏡手術と開胸手術の比較</p> <p>Surgery Today, Published online before print Dec 3, 2018</p>
論文審査担当者	<p>主査： 新実 彰男</p> <p>副査： 瀧口 修, 中西 良一</p>

## 論文内容の要旨

### 【背景】

I 期肺癌に対する胸腔鏡手術は、その短期成績が開胸手術と同等もしくは良好であるとの報告が多いが、長期成績についての報告は未だに少ない。今回、当科で施行した I 期肺癌手術症例につき、手術アプローチの違いによる長期成績について検討を行った。

### 【対象と方法】

2008 年から 2013 年の間において標準術式である肺葉切除術を施行した臨床・病理病期共に IA 期の 162 例を対象とした。アプローチ別に分けた胸腔鏡手術群 60 例と開胸手術群 102 例について、後方視的に以下の因子について比較検討を行った。

【術前因子：年齢、性別、Eastern Cooperative Oncology Group performance status、術前併存疾患、喫煙指数、肺機能、C-reactive protein（以下、CRP）とアルブミンによる炎症をベースにした栄養状態の指標で独立した予後因子とされる Glasgow prognostic score（以下、GPS）、好中球とリンパ球比、血小板とリンパ球比、腫瘍マーカーである Carcinoembryonic antigen（以下、CEA）値、腫瘍の最大径、腫瘍充実部の最大径、組織型、リンパ管・脈管浸潤の有無

術中因子：肺動静脈処理の先行順、縦隔リンパ節郭清の有無、手術時間、出血量

術後因子：ドレーン留置期間、術後在院日数、術後 1 日目と最大の CRP 値、術後補助化学療法の有無、術後合併症、生存率、無病生存率]

さらに、年齢、性別、喫煙指数、CEA 値、腫瘍の充実部分の最大径、組織型を因子として傾向スコアマッチング分析を行い、各群 58 例で比較検討を行った。

### 【結果】

術前因子において、マッチング前では年齢、性別、喫煙指数、血小板とリンパ球比、CEA 値、腫瘍の最大径、腫瘍充実部の最大径、組織型、リンパ管・脈管浸潤の有無で差を認めたが、その他の因子では差を認めなかった。マッチング後では、腫瘍の最大径は 17 mm と 20 mm で胸腔鏡手術群の方が小さかったが、腫瘍充実部の最大径では 12 mm と 10 mm で差を認めなかった。GPS は 2 群間に差を認めなかったが、血小板とリンパ球比は胸腔鏡手術群の方が高かった。その他の因子では差を認めなかった。

術中因子については、マッチングの前後共に手術時間は胸腔鏡手術群の方が長かったが、出血量は少なかった。その他の因子では差を認めなかった。

術後因子については、マッチングの前後共に胸腔鏡手術群の方が術後在院日数は短く、術後の CRP 最大値が低かった。術後合併症に関しては 2 群間に差を認めなかった。マッチング後の長期成績としては、胸腔鏡手術群と開胸手術群の観察期間は 60 カ月と 66 カ月、5 年生存率は 100% と 87% で、胸腔鏡手術群の方が有意に良好であった。5 年無病生存率も 100% と 86% と胸腔鏡手術群の方が有意に良好であった。再発例は開胸手術群では 16 例（15.7%）に対し、胸腔鏡手術群では術後 70 カ月で再発した 1 例（1.7%）のみであった。開胸手術群では 18 例の死亡を認め、12 例は肺癌によるものであったが、6 例は他病死であった。胸腔鏡手術群では死亡例は認められなかった。

### 【考察】

胸腔鏡手術の長期成績に関しては開胸手術と同等かそれ以下との文献が散見されるに過ぎないが、今回、臨床・病理病期を IA 期に限定し、傾向スコアマッチング分析を行った所、胸腔鏡手術の方が長期成績でも良好な結果が得られた。

胸腔鏡手術群の方が手術時間は長くなったが、胸腔鏡手術を導入した時期からの症例も含まれており、術者の修練により短縮が見込まれると考えられる。術前の腫瘍の最大径はマッチング後も胸腔鏡手術群の方が小さかったが、予後に関しては腫瘍充実部の最大径が関連していると報告されており、予後の差には関係ないと考えられた。術前の GPS では差がなく、血小板とリンパ球比は胸腔鏡手術群の方が高値であったが、術後の CRP 最大値は胸腔鏡手術群で低かった。CRP は炎症性サイトカインの一つであり、胸腔鏡手術の方が術後の炎症反応が抑えられていると考えられ、術後免疫機能の低下を抑え予後に影響を与えた可能性が考えられる。

生存率、無病生存率共に胸腔鏡手術の方が良好な結果であったが、本研究にはいくつかの制限もある。後方視的であり、単施設で症例数も限られている。少しでもバイアスを少なくするために臨床・病理病期を限定し、傾向スコアマッチング分析を行ったが、限界がある。症例のさらなる追跡や、免疫反応に関与する他の項目を計測する必要があると思われる。

#### 【結語】

早期肺癌に対する胸腔鏡手術は、開胸手術と比較して、良好な短期及び長期成績を示した。

## 論文審査の結果の要旨

【発表の概略】肺癌の標準術式である肺葉切除のアプローチ法として、開胸よりも胸腔鏡は短期成績が良好であるとの報告は多いが、長期成績の報告については未だに少なく、その手術手技の困難さも鑑みて同等以下と考えられている。今回、IA 期非小細胞肺癌に対する肺葉切除に関して、手術アプローチによる成績を後方視的に比較検討し、胸腔鏡手術の長期成績を明らかにした。対象は 2008 年から 2013 年までに肺葉切除術を施行した臨床・病理病期共に IA 期の 162 例（胸腔鏡群 60 例と開胸群 102 例）に対し、周術期の様々な因子について比較検討し、バイアスを少なくするために傾向スコアマッチング分析後の比較検討（各群 58 例）を行った。マッチング分析の結果、胸腔鏡群では有意に腫瘍径が小さいが腫瘍充実部分の径は差がなく、血小板/リンパ球比が高く、手術時間は長く、出血量は少なく、ドレーン留置期間や術後在院日数は短く、術後 CRP 最大値は低かった。術後合併症に関しては差を認めず、長期成績では観察期間 60 カ月以上で、5 年生存率（100% versus 87%）・無病生存率（100% versus 86%）共に胸腔鏡群が有意に良好であった。再発は胸腔鏡群 1 例に対し開胸群で 16 例に認められ、その内 12 例は癌死した。以上、IA 期非小細胞肺癌に対する肺葉切除において、胸腔鏡は開胸と比較して短期成績だけでなく長期成績も良好な結果が示された。一般に予後不良な因子は、腫瘍径よりも腫瘍充実部の大きさや血小板/リンパ球比の高さ、そして出血量の多さや術後 CRP（炎症性サイトカイン）の高さと言われている。つまり、胸腔鏡群では良い条件の患者が集められている訳ではなく、出血や術後炎症反応が抑えられ、術後急性期の免疫機能の低下が抑制されたことが再発を少なくし、長期予後に影響を与えた可能性が考えられた。ただ本研究は後方視的であり、単施設で症例数も限られ、免疫反応に関する測定項目が少ないなどの制約があり、さらなる予後の追跡や免疫関連の追加検討が必要と思われた。

【審議の内容】主査の新実教授より、①症例集積期間中の時間経過による手術アプローチの変化は結果に影響しないのか、②傾向スコアマッチング分析以外でのバイアスを減らす方法は何があるのか、③CRP と予後に関するエビデンスはあるのかなど、10 問の質問があった。第一副査の瀧口教授より、①傾向スコアマッチング分析の因子に関して入れ替えを行ったのか、②サイトカインと免疫機能低下、腫瘍増殖の関係についての報告はどうなのか、③開胸創の長さと予後に関する今までの報告についてなど、7 問の質問があった。第二副査の中西教授より、①肺癌に対する組織型・ステージ別の外科治療戦略と②肺癌に対する手術の最近の進歩についての 2 問の質問があった。いずれの質問に対しても概ね適切な回答が得られ、本研究領域について深く理解するとともに、専門分野に関する知識を習得しているものと判断された。本研究は、肺癌の標準術式である肺葉切除のアプローチ法を比較して、開胸手術よりも胸腔鏡手術が、短期成績のみならず長期成績においても有用であることを初めて明らかにしたものであり、これらの新しい知見を報告している本論文の筆頭著者は博士（医学）の学位を授与するに値すると判断した。

論文審査担当者 主査 新実 彰男

副査 瀧口 修司、中西 良一