

## 論 文 要 旨

**Altered lymphatic structure and function in pleural anthracosis: Negative role in skip N2 metastasis**

炭粉沈着をきたした胸膜におけるリンパ管の構造的・機能的変化

：リンパ節スキップ転移への影響

武田 亜矢

**【序論及び目的】**

**序論**：肺の主たるリンパ管は気管支に併走するため、癌細胞は肺門リンパ節（以下 N1）から縦隔リンパ節（以下 N2）へと順次転移することが多い。しかし、臓側胸膜に沿ったリンパ管は N1 を経由せずに N2 に向かうものがあり、スキップ N2 転移の機序の一つと考えられる。インドシアニンググリーン（以下 ICG）蛍光法を用いた先行研究により、胸膜に沿う蛍光の移動（以下、胸膜リンパ流）を肺切除患者の 58% で認めた。胸膜リンパ流のある症例では非喫煙者が多く、リンパ流のない症例では重喫煙者が多かった。一般的に喫煙者では胸膜への炭粉沈着を認めることから、喫煙による胸膜への炭粉沈着が胸膜リンパ流を障害する可能性が推察された。そこで、炭粉沈着をきたした胸膜ではリンパ管の構造的・機能的変化を引き起こし、胸膜リンパ流を経由したスキップ N2 転移の頻度が低くなるという仮説を立てた。

**目的**：上記の仮説を検証するために下記の 2 点を明らかにする。

- ① 胸膜におけるリンパ流、リンパ管構造、炭粉沈着の程度を評価し、炭粉沈着をきたした胸膜におけるリンパ管の構造的・機能的変化を明らかにすること。
- ② 病理学的 N2 転移陽性症例において胸膜の炭粉沈着の程度とリンパ節転移パターン（スキップ転移 vs. 非スキップ転移）の関連性を明らかにすること。

**【対象及び方法】**

**対象**：目的①、②を達成するためにそれぞれの解析対象①、②を設定した。いずれも鹿児島大学病院呼吸器外科で非小細胞肺癌に対して手術が行われた患者である。

- ① 2013 年～2020 年に肺葉切除あるいは区域切除ならびにリンパ節郭清が行われ、ICG 蛍光法の研究に同意を得られた 42 例。
- ③ 2010 年～2019 年に肺葉切除ならびに系統的縦隔リンパ節郭清が行われた症例のうち、病理学的に N2 転移を認めた 53 例。ただし、胸膜浸潤を伴わない症例は除外した。

**方法**：

<胸膜リンパ流の可視化> 開胸後に罹患肺葉のうちの任意の 1 区域内の胸膜下に ICG を 0.5ml ずつ 3~5 箇所に入射した。5 分間の両肺換気後、近赤外光カメラ下に 2 人の外科医が観察し、注入部位からの ICG の移動の有無と移動範囲を判定した。

＜炭粉沈着の定量化＞ 胸腔鏡下に臓側胸膜を観察し、炭粉沈着の程度を以下のようにスコア化した；炭粉 score 0 =炭粉沈着なしあるいは点状に沈着，1 =炭粉が線状に沈着，2 =炭粉が斑を形成。過去の症例は，手術ビデオを参照した。また，画像解析ソフト Image J を用いて，切除肺外側面における炭粉の割合を以下の式で算出した；炭粉 ratio (%) = 炭粉面積 / 胸膜面積 ×100。

＜免疫組織学的評価＞ 切除肺の非癌部に対して，抗ヒトポドプラニン抗体で免疫染色を行い，40倍率で観察して以下の項目を測定あるいは算出した；胸膜長，胸膜横断面積，胸膜厚，胸膜リンパ管密度，胸膜リンパ管長（水平方向），胸膜リンパ管断面積。

## 【結果】

＜胸膜リンパ流（対象①）＞ 注入部位から ICG 蛍光の移動を 42 例中 23 例(55%)に認めた。なお，11 例で注入区域を越え，4 例で注入肺葉を越える ICG 蛍光の移動を認めた。ICG 蛍光の移動を認めた群では，有意に炭粉 score ならびに炭粉 ratio が低く，気腫性変化も少なかった(いずれも  $p < 0.05$ )。

＜炭粉沈着（対象①）＞ 炭粉 score と炭粉 ratio は有意に正の相関を示した( $r = 0.683$ )。相関解析で，炭粉 ratio が高いほど，胸膜は厚く( $r = 0.410$ )，胸膜リンパ管密度は高く( $r = 0.452$ )，胸膜リンパ管長は中央値，上位四分位数ともに短かった( $r = -0.304$ ,  $r = -0.358$ )。特徴としては，炭粉沈着が強い症例では胸膜リンパ管は短く，リンパ管の断片的または蛇行があるものと思われた。一方，炭粉沈着の乏しい症例では長く直走する胸膜リンパ管がより多く認められた。

＜スキップ転移（対象②）＞ スキップ転移を 24 例，非スキップ転移を 29 例に認めた。スキップ転移群では女性，非喫煙者が有意に多かった( $p = 0.001$ ,  $p = 0.004$ )。加えて，スキップ転移群では炭粉 score ならびに炭粉 ratio が有意に低かった( $p = 0.035$ ,  $p = 0.012$ )。

## 【結論及び考察】

**考察：**ICG 蛍光法を用いた症例の検討から，炭粉沈着が強い症例では胸膜リンパ流が制限され，病理学的にも胸膜リンパ管の変化を伴うことが示された。N2 陽性例の検討から，炭粉沈着が強い症例ではスキップ転移が少ないことが示された。以上より，喫煙による胸膜への炭粉沈着は，胸膜リンパ管を変化させることでリンパ流を抑制し，胸膜浸潤を起因としたスキップ N2 転移を抑制することが示唆され，我々の仮説を支持する結果であった。炭粉沈着の程度に関する主観的評価（炭粉 score）と客観的評価（炭粉 ratio）が互いに相関しており，さらには炭粉沈着の程度が胸膜リンパ管の病理学的所見と相関していた。興味深いことに胸膜リンパ流の低下と炭粉沈着は有意に相関していたが，喫煙の有無とは有意な相関関係を認めなかった。このことは，単なる喫煙歴の有無ではなく胸膜の術中肉眼所見が郭清すべき領域の決定に重要であることを示唆している。

様々な慢性肺疾患において肺内のリンパ管密度が上昇するとされているが，胸膜リンパ管密度についての報告はない。剖検研究では，炭粉沈着の程度は肺内と胸膜内で相関し，胸膜においても肺内と同様に炭粉が炎症細胞浸潤やリモデリングを引き起こすことが示されている。本研究において，炭粉沈着の強い症例ではリモデリングによって胸膜のリンパ管が断片化や蛇行し，結果としてリンパ管密度が上昇した可能性があるが，この因果関係を明らかにするにはさらなる検証が必要である。

**結論：**胸膜の炭粉沈着は胸膜リンパ管の病理学的・機能的低下に関与し，スキップリンパ節転移の抑制に関与することが示唆された。