

学位論文題名

Para-aortic Lymph Node Metastasis in Relation to  
Serum CA 125 Levels and Nuclear grade  
in Endometrial Carcinoma

(子宮体癌における術前血清 CA125値,  
核異型度と傍大動脈リンパ節転移との関連について)

学位論文内容の要旨

緒言

子宮体癌において、傍大動脈リンパ節(PAN)転移は9~12%に認められ、その予後は骨盤リンパ節(PLN)単独転移例よりも不良である。PAN転移の多くは顕微鏡的転移であるため、全例に系統的リンパ節郭清を行い病理組織学的診断によるのが最も確実な方法である。しかし、術前にPAN転移の正確な予測ができれば、治療・術式の個別化を図ることが可能となる。血清CA125は子宮体癌、特に進行例や再発例において高値を示し、腫瘍マーカーとしての有用性が報告されているが、PAN転移の予測について検討した研究はこれまでにない。そこで、

1) 患者の閉経を考慮に入れて、PAN転移に関する血清CA125値のカットオフ値を設定し、  
2) PAN転移について血清CA125値および他の病理組織学的因子の関連を明らかにし、PAN転移の術前予測の可能性について検討することを本研究の目的とした。

対象と方法

1987年3月から2000年10月までに治療した子宮体癌患者203名のうち、高齢等の理由によりPAN郭清を行っていない18例、および血清CA125値を上昇させうる疾患を合併した5例を除外した180例を対象とし、閉経前群(55例)と閉経後群(125例)の2群に分類した。術前の血清CA125値測定は、Centocor CA125キットあるいはCentocor CA125 IIキットを用いて行った。標準術式として、拡大子宮全摘術、両側付属器摘除術、PLNおよびPANの系統的リンパ節郭清を行い、摘出標本について病理組織学的因子を詳細に検討した。本研究において、構造異型度はFIGO分類(1982)の基準に基づき充実性増殖部の割合により、核異型度を加味せずにG1からG3に分類した。核異型度の分類法は、Kurman and Norris (1987)により提唱された基準に基づいて判定した。統計学的解析は、Mann-Whitney U testまたはKruskal-Wallis testを血清CA125値の差の検討に、ROC曲線をPAN転移に関するCA125値のカットオフ値を設定するために用いた。またロジスティック解析を用いて、PAN転移に関する多変量解析を行った。

## 結 果

### (1) 術前の血清CA125値と病理組織学的因子との関連

血清CA125値と有意な関連をもっていたのは、手術進行期、筋層浸潤、頸部浸潤、PLN転移、PAN転移、脈管侵襲、腹腔細胞診、付属器転移(閉経前のみ)であった。

### (2) 術前の血清CA125値とPAN転移との関連

180例中、PAN転移を14例(7.8%)に認め、1例を除いてPLN転移を合併していた。閉経前群において、PAN転移陽性例の術前血清CA125値は253.0U/mlであり、陰性群(21.3U/ml)に比較して有意( $p=0.011$ )に高値であった。閉経後群においても同様に、転移陽性例は172.4U/mlであり陰性例(17.3U/ml)に比較して有意( $p<0.001$ )に高値であった。

PAN転移に関するカットオフ値設定のため、ROC曲線による解析を行った。AUCは閉経前、閉経後ともに高値を示した。閉経前・閉経後の各群において、各々2つのカットオフ値(閉経前では70U/mlと210U/ml、閉経後では20U/mlと60U/ml)を設定した。これらにより症例をCA125レベル: low, moderate, highの3群に分けた。

### (3) PAN転移に関する多重ロジスティック回帰分析

病理組織学的因子のうち組織型、構造異型度、核異型度については、術前の生検内膜組織を用いて診断可能である。さらに筋層浸潤の程度に関しては、MRIで術前に推定が可能である。よってこれらの4因子にCA125レベルを加えた5因子を用いて、PAN転移に関する多重ロジスティック回帰分析を行った。多変量解析において、CA125レベルと核異型度が独立した因子であった。これにより多重ロジスティックモデルを作成すると、血清CA125レベル(low, moderate, high)と核異型度(G1, G2, G3)によって、PAN転移の予測確率の異なる9つの群に分けられる。これらをまとめてPAN転移危険度の異なる3つのrisk群を設けた。すなわち、PAN転移の予測確率が2%未満のlow-risk群、2~25%のintermediate-risk群、50%以上のhigh-risk群とした。実際の対象で、それぞれの群でのPAN転移陽性頻度を検証すると、low-risk群で0.9%(1/106例)、intermediate-risk群では11.1%(7/63例)、そしてhigh-risk群では54.5%(6/11例)という結果であった。

### (4) PAN転移検出に関する多重ロジスティックモデルとCTスキャンとの比較

対象のうち、術前の造影CTスキャン所見を確認できた153例について、PAN転移検出に関する多重ロジスティックモデルとCTスキャンとの比較を行った。PAN転移に関するCTスキャンの感度は50.0%、特異度は98.6%、偽陰性率は50.0%であった。一方、前述の多重ロジスティックモデルを用いて、low-riskとintermediate-riskの間にカットオフを設けると、PAN転移予測に関する感度は92.9%、特異度は63.3%であった。

## 考 察

CA125は免疫組織化学的に、正常子宮内膜、子宮内膜増殖症、子宮体癌などの組織に高頻度に発現しており、子宮体癌における血清CA125値陽性率は、21~43%とされる。血清CA125値の上昇と、手術進行期、筋層浸潤の程度、リンパ節転移、脈管侵襲などの病理組織学的因子とが関連を有すると報告されている。

本研究において、PAN転移に関する多重ロジスティック解析を行なったところ、独立因子はCA125レベルと核異型度であった。筋層浸潤の程度は、単変量解析ではPAN転移に有意な関連を有していたが、CA125レベルを含む多変量解析で有意差を認めなかった。これはCA125レベ

ルが筋層浸潤と強い関連をもっているためであると考えられる。

一方、核異型度は予後に関する独立因子のひとつであることを既に報告している。本研究で得られたCA125レベルと核異型度を組み合わせたロジスティックモデルは、腫瘍の広がりと悪性度を反映し、そのため子宮体癌におけるPAN転移について顕微鏡的な転移をも含めて予測が可能となったものと考えられた。PAN転移の予測確率が2%未満のlow-risk群に対して、PAN郭清を含まない縮小術式の採用が今後検討されなければならない。

患者の閉経状態を考慮して定めた血清CA125レベルと核異型度とをもとにして、CTスキャンより高い感度で子宮体癌のPAN転移の予測が可能であることが示唆された。しかし、本研究にて用いた病理組織学的因子は摘出標本で検索したものであるため、今後は術前における生検内膜組織の核異型度を用いた検討が必要である。

# 学位論文審査の要旨

主 査 教 授 長 嶋 和 郎

副 査 教 授 吉 木 敬

副 査 教 授 藤 本 征一郎

学 位 論 文 題 名

## Para-aortic Lymph Node Metastasis in Relation to Serum CA 125 Levels and Nuclear grade in Endometrial Carcinoma

(子宮体癌における術前血清 CA125値、  
核異型度と傍大動脈リンパ節転移との関連について)

子宮体癌において、傍大動脈リンパ節(PAN)転移は 9~12%に認められ、その予後は骨盤リンパ節(PLN)単独転移例よりも不良である。PAN 転移の多くは顕微鏡的転移であるため、全例に系統的リンパ節郭清を行い病理組織学的診断によるのが最も確実な方法である。しかし、術前に PAN 転移の正確な予測ができれば、治療・術式の個別化を図ることが可能となる。そこで、患者の閉経を考慮に入れて、PAN 転移に関する血清 CA125 値のカットオフ値を設定し、PAN 転移について血清 CA125 値および他の病理組織学的因子の関連を明らかにし、PAN 転移の術前予測の可能性について検討することを目的とした。

子宮体癌患者 203 名のうち、高齢等の理由により PAN 郭清を行っていない 18 例、および血清 CA125 値を上昇させうる疾患を合併した 5 例を除外した 180 例を対象とし、閉経前群(55 例)と閉経後群(125 例)の 2 群に分類し、術前の血清 CA125 値を測定した。標準術式として、拡大子宮全摘術、両側付属器摘除術、PLN および PAN の系統的リンパ節郭清を行い、摘出標本について病理組織学的因子を検討した。

術前血清 CA125 値と有意な関連をもっていたのは、手術進行期、筋層浸潤、頸部浸潤、PLN 転移、PAN 転移、脈管侵襲、腹腔細胞診、付属器転移(閉経前のみ)であった。

術前の血清 CA125 値と PAN 転移との関連では、180 例中、PAN 転移を 14 例(7.8%)に認め、1 例を除いて PLN 転移を合併していた。閉経前群において、PAN 転移陽性例の術前血清 CA125 値は 253.0U/ml であり、陰性群(21.3U/ml)に比較して有意( $p=0.011$ )に高値であった。閉経後群においても同様に、転移陽性例は 172.4U/ml であり陰性例(17.3U/ml)に比較して有意( $p<0.001$ )に高値であった。

PAN 転移に関するカットオフ値設定のため、ROC 曲線による解析を行った。AUC は閉経前、閉経後ともに高値を示した。閉経前・閉経後の各群において、各々 2 つのカットオフ値(閉経前では 70U/ml と 210U/ml、閉経後では 20U/ml と 60U/ml)を設定した。これらにより症例を CA125 レベル : low, moderate, high の 3 群に分けた。

病理組織学的因子のうち組織型，構造異型度，核異型度については，術前の生検内膜組織を用いて診断可能である．さらに筋層浸潤の程度に関しては，MRI で術前に推定が可能である．よってこれらの4因子にCA125レベルを加えた5因子を用いて，PAN転移に関する多重ロジスティック回帰分析を行った．多変量解析において，CA125レベルと核異型度が独立した因子であった．これにより多重ロジスティックモデルを作成すると，血清CA125レベル(low, moderate, high)と核異型度(G1, G2, G3)によって，PAN転移の予測確率の異なる9つの群に分けられる．これらをまとめてPAN転移危険度の異なる3つのrisk群を設けた．すなわち，PAN転移の予測確率が2%未満のlow-risk群，2～25%のintermediate-risk群，50%以上のhigh-risk群とした．実際の対象で，それぞれの群でのPAN転移陽性頻度を検証すると，low-risk群で0.9%(1/106例)，intermediate-risk群で11.1%(7/63例)，high-risk群で54.5%(6/11例)であった．

術前の造影CTスキャン所見を確認できた153例について，PAN転移検出に関する多重ロジスティックモデルとCTスキャンとの比較を行った．PAN転移に関するCTスキャンの感度は50.0%，特異度は98.6%，偽陰性率は50.0%であった．一方，多重ロジスティックモデルを用いて，low-riskとintermediate-riskの間にカットオフを設けると，PAN転移予測に関する感度は92.9%，特異度は63.3%であった．

患者の閉経状態を考慮して定めた血清CA125レベルと核異型度とをもとにして，CTスキャンより高い感度で子宮体癌のPAN転移の予測が可能であることが示唆された．

公開発表に際し，副査の吉木教授より，体癌で上昇している血清CA125の由来について，広い範囲を有するintermediate-risk群を細かく区分することのメリットについて，CT以外の新しい画像技術による転移病巣の検出について，腫瘍の分化度とCA125値との関係などについて，続いて副査の藤本教授から，PAN単独転移の症例とlow-risk群の症例との関係，原発腫瘍のサイズ，リンパ節転移個数と血清CA125値との関連，組織分化度・核異型度別の細胞当たりのCA125産生量などについて，それぞれ質問があった．最後に主査の長嶋教授から，子宮体癌細胞の壊死と血清CA125値の上昇との関連について，子宮体癌のリンパ節転移と癌抑制遺伝子との関係に関する最近の知見あるいは研究の動向についての質問があった．

いずれの質問に対しても，申請者は，対象症例の統計学的解析結果，最近の文献情報，自身の研究経験をもとに概ね妥当な回答をなした．

審査員一同は，申請者のこれまでの研鑽と本研究の成果を高く評価し，申請者が博士(医学)の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した．