



Title	Significance of the Surgical Treatment with Lymph Node Dissection for Neuroendocrine Tumors of Thymus
Author(s)	大瀬, 尚子
Citation	大阪大学, 2024, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/95963
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

論文内容の要旨

Synopsis of Thesis

氏 名 Name	大瀬 尚子
論文題名 Title	Significance of the Surgical Treatment with Lymph Node Dissection for Neuroendocrine Tumors of Thymus (胸腺原発神経内分泌腫瘍に対するリンパ節郭清を伴う外科治療の意義)
論文内容の要旨 〔目的 (Purpose)〕 神経内分泌細胞に由来する神経内分泌腫瘍は、その細胞の分布から全身の臓器に発生する。もっとも多いのは消化管で約60%、肺や気管支に発生するものが30%を占めるとされるが、胸腺原発神経内分泌腫瘍 (Neuroendocrine tumors of thymus: NETTs) の頻度はまれであり、胸腺原発は神経内分泌腫瘍全体の0.4%に過ぎないと報告されている。NETTsは胸腺上皮性腫瘍の約2-5%とされ、消化管や肺原発神経内分泌腫瘍に比べ予後不良とされ、胸腺癌と同等の予後であるとされる。リンパ節転移や遠隔転移を高い確率で起こしうるとされるが、化学療法や放射線治療の感受性は低いため、外科治療による完全切除が重要とされてきた。リンパ節転移陽性は予後不良因子であるが、リンパ節郭清により予後が改善されるかどうかは明確にされていない。本研究では、NETTsに対する外科治療と、リンパ節郭清の意義を明らかにすることを目的とした。 〔方法 (Methods)〕 1986年1月から2022年8月に、当施設とThoracic Surgery Study Group of Osaka University (TSSGO) に属する10施設で、外科切除または生検にて組織学的にNETTsと診断された症例を対象とした。他院の症例は大阪大学にて中央病理診断を行った。2015年のWHO分類による診断基準に該当した40例の臨床病理学的背景と治療成績を後方視的に検証した。術式を含めた治療法に関しては後方視的研究であることから各施設に委ねられた。胸腺全摘の場合は浅縦隔(1群)リンパ節郭清を施行したものとし、別途深縦隔リンパ節郭清を施行したものを2群リンパ節郭清とした。生存率は、手術日から何らかの原因で死亡するまでの期間 (Overall survival; OS)、および再発するまでの期間 (Relapse-free survival)、最終診察日までの期間 (打ち切りOS、RFS) をカプランマイヤー法で算出した。サブグループ間の差の評価には、ログランク検定を使用した。0.05未満の確率を有意とみなした。ハザード比と信頼限界は、Cox比例ハザードモデルを用いて各変数について推定した。すべての解析は、JMP15.0.1 (SAS Institute Inc.) を用いて行った。 〔成績 (Results)〕 組織型はTypical carcinoid (TC) 9例、Atypical carcinoid (ATC) 17例、Large cell neuroendocrine carcinoma (LCNEC) 3例、small cell carcinoma (SCC) 11例であった。外科的切除は35例に行われ、そのうち34例が完全切除され、リンパ節郭清を行ったのは33例であった。胸腺部分切除は2例のみで、他は胸腺全摘がなされた。外科的生検のみにとどまった症例は5例であった。リンパ節転移は11例に認め、術前診断でリンパ節転移陰性から術後にリンパ節転移陽性となりupstageしたのは5例であった。2群リンパ節への転移が手術で判明したのは3例あった。Upstageしたのは40例中9例であり、リンパ節転移によるものが5例と最も多かった。全症例のOSは5年: 81.4%、10年: 52.3%であった。生検症例は2年生存率が20%であり、切除症例の方が有意に予後良好であった ($p<0.001$) が、組織型・stageで有意差は認めなかった。完全切除34例のRFSは5年: 61.7%、10年: 37.6%で、長期経過後の再発を多く認めた。p-TNM stageがあがると再発率は上昇した ($p=0.0332$) ものの、組織型では有意差は認めなかった。17例で再発し、再発形式としては11例 (64.7%) に遠隔転移、5例が胸膜播種で1例のみ郭清範囲外のリンパ節転移であった。単変量解析において、切除症例 ($p=0.0002$) のOSは良好で、1期と2期に比べると4期が予後不良であった。組織型、腫瘍型、Ki67 indexでは有意差は認めなかった。 〔総括 (Conclusion)〕 組織型、病期にかかわらず、外科的完全切除が予後を改善すると考えられた。NETTsはリンパ節転移を起こすことが多く、術前に予測できないリンパ節転移を伴うことがあるので、完全切除を達成するためにはリンパ節郭清を伴う胸腺全摘術が重要で、1群リンパ節を含む胸腺全摘術に加え、2群リンパ節への転移の可能性を鑑みて深縦隔郭清を行うことが局所制御に有効であると考えられた。遠隔転移再発も多いが、再発後も治療によって生存を延長できる症例もあり、リンパ節郭清に伴う正確な病期診断が厳重な長期間の経過観察を可能にすると考えられた。	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名)		大瀬 尚子	
論文審査担当者	(職)	氏 名	
	主 査	大阪大学教授	新谷 康
	副 査	大阪大学教授	奥山 宏臣
	副 査	大阪大学教授	宮川 繁

論文審査の結果の要旨

胸腺原発神経内分泌腫瘍（Neuroendocrine tumors of thymus: NETTs）は神経内分泌腫瘍全体の0.4%に過ぎない稀な予後不良な腫瘍である。外科的完全切除が重要とされるが、リンパ節郭清により予後が改善されるかどうかは議論の余地がある。本多施設共同後方視研究では、NETTsに対する外科治療と、リンパ節郭清の意義を明らかにすることを目的とした。

1986年1月から2022年8月に外科切除または生検にて組織学的にNETTsと診断された40症例を対象とした。

組織型、病期にかかわらず、外科的完全切除が予後を改善した。リンパ節郭清は生存率改善に直結しなかったが、局所制御に有効である可能性が示唆された。またリンパ節郭清に伴う正確な病期診断が厳重な長期間の経過観察を可能にし、再発後治療につながって生存率の改善に寄与すると考えられた。

本研究はNETTsに対する外科治療の定義を提案する成果であると考え、学位に値するものと認める。