

学 位 論 文 の 要 旨

| | | | |
|-----------|-----|-----|--------|
| 学 位 の 種 類 | 博 士 | 氏 名 | 佐々木 智章 |
|-----------|-----|-----|--------|

学 位 論 文 題 目

Potential Direct Communication of the Lung to the Mediastinum: Computed Tomographic Evaluation of Pulmonary Venous Connections.

肺葉と縦隔間の肺門を介さない直接経路の可能性：CT画像における肺静脈解析

共 著 者 名
高橋康二、油野民雄

Journal of Thorac Imaging. 2011 Feb 11 掲載
[Epub ahead of print]
doi:10.1097/RTI.0b013e31820561c0

研 究 目 的

非小細胞性肺癌患者において縦隔直接浸潤のT4症例、同側縦隔リンパ節転移のN2症例は進行癌であるとされる。しかし、T4症例の中の右肺上葉肺癌の上大静脈浸潤、左肺上葉肺癌の大動脈浸潤に限定した場合は他のT4因子より予後が良いとされる。また同様にN2症例の中の右肺上葉肺癌の気管前リンパ節転移、左肺上葉肺癌の大動脈下リンパ節転移は、肺門リンパ節転移を伴わない(skip N2転移)ことがあり他のN2因子より予後が良いとされる。

通常、肺静脈は胎生期に体循環-肺循環連結が形成された後にその連結が退縮して発生するが、稀に体循環-肺循環連結遺残と考えられる成人例における報告がみられる。また肺静脈環流異常も同様の機序で発生するとされる。さらに、剖検例における肺葉から縦隔への肺門を介さないリンパ経路の存在の報告もなされている。

そこで我々は肺葉から縦隔への肺門を介さない直接経路が存在すると仮定し、その存在を証明するためにCT画像における正常肺の肺静脈解析および気胸患者の架橋構造解析を行った。

材 料 ・ 方 法

64列検出器型CTを用いて以下の3項目を検討した。1)肺静脈から伸びる静脈隔壁および静脈隔壁内の縦隔脂肪進展の頻度および分布、2)肺疾患のない気胸患者の肺葉と縦隔間の架橋構造の頻度および分布をそれぞれ調べた。

1) 静脈隔壁および静脈隔壁内縦隔脂肪進展解析

この研究は前向き研究であり、倫理委員会にて承認された。文書にて研究参加に同意された患者を対象とした。胸部CTが撮像され、肺野に異常がないと診断された120人を対象とした。CT機器は東芝社Aquilion64を使用した。120人の肺CT画像は全肺を1mmスライスで再構成し、2名の放射線科専門医の合議により、①3スライス以上連続する肺静脈と縦隔間の隔壁構造(静脈隔壁と定義した)の有無、②静脈隔壁内の縦隔脂肪進展の有無を各肺区域での頻度をそれぞれ調べた。両肺での頻度を χ 二乗検定で比較した。

2) 肺疾患のない気胸患者における胸腔内架橋構造解析

この研究は後ろ向き研究であり、倫理委員会にて承認された。CTが撮像されて、明らかな肺疾患の既往がない気胸患者62人(右気胸39、左気胸26)を対象にした。患者内訳は自然気胸14人、外傷42人(内3人が両側気胸)、手技に伴う合併症6人であった。気胸の程度を2分類し、気胸の重症度と架橋構造の頻度差を調べた(χ 二乗検定)。軽度気胸は1/3以下の胸腔全体のair space、高度気胸は1/3より多いair spaceと定義した。架橋構造は肺葉と縦隔を連結する胸腔内を横切る索状構造と定義し、その頻度および分布を調べた。

成 績

1) 静脈隔壁および静脈隔壁内縦隔脂肪進展解析

静脈隔壁は右肺S1で92/120(77%)、右肺S3で43/120(36%)、右肺S5で80/120(67%)、右肺S10で27/120(23%)、左肺S1+2で89/120(74%)、左肺S3で72/120(60%)、左肺S5で64/120(53%)、左肺S10で41/120(34%)と高頻度に認めた。静脈隔壁は右肺S6、左肺S3、左肺S4、左肺S5、左肺S10で対側より有意に高頻度であった。静脈隔壁は主に右肺S1から気管前/上大静脈周囲、左肺S1+2から大動脈下/大動脈周囲、両肺S3から前縦隔、右肺S5から心右縁、左肺S5から心左縁、右肺S10から下大静脈/傍食道周囲、左肺S10から下行大動脈/傍食道周囲に認められた。

静脈隔壁内脂肪進展は右肺S5で44/80(55%)、右肺S3で15/43(35%)、右肺S6で13/17(77%)、左肺S3で40/72(56%)、左肺S4で11/23(48%)、左肺S5で19/64(30%)、左肺S1+2で24/89(27%)で比較的高頻度に認めた。特に静脈内脂肪進展は左肺S1+2、左肺S3、右肺S5で対側より有意に高頻度に認めた。静脈隔壁内脂肪進展は静脈隔壁と同様の分布を示した。

2) 肺疾患のない気胸患者における胸腔内架橋構造解析

右気胸39例中17例(44%)で架橋構造を認めた。そのうち、軽度の右気胸21例中7例(33%)、高度の右気胸18例中10例(56%)で架橋構造を認めた。架橋構造は合計で21本

(1本13例、2本4例)認めた。右肺上葉では21本中15本の架橋構造があり、8/15は右肺S3から前縦隔、6/15は右肺S1から傍気管部/上縦隔および上大静脈、1/15は右肺S2から気管分岐下に分布していた。右肺中葉では21本中6本の架橋構造があり、5/6は右肺S5から心右縁、1/6は右肺S5から前胸壁に分布していた。

左気胸26例中10本(38%)に架橋構造を認めた。そのうち、軽度の左気胸17例中4本(24%)、高度の左気胸9例中6例(67%)で架橋構造を認め、高度気胸患者においては有意に架橋構造が多く確認された。架橋構造は合計で12本(1本8例、2本2例)認めた。12本中すべて左肺上葉から分布しており、6/12は左肺S1+2から大動脈下/上縦隔、2/12は左肺S3から前縦隔、4/12は左肺舌区から心左縁に分布していた。

考 案

右肺S1から気管前/上大静脈周囲、左肺S1+2から大動脈下領域、両肺S3から前縦隔、右肺中葉から心右縁、左肺舌区から心左縁で高頻度に静脈隔壁および静脈隔壁内縦隔脂肪進展、気胸患者の胸腔内に架橋構造が確認された。この結果から肺門を介さないで肺葉から縦隔へと連続する構造が存在する可能性が強く示された。

静脈隔壁や静脈隔壁内縦隔脂肪進展は肺静脈と縦隔の大静脈(上大静脈、奇静脈、左上大静脈遺残)近傍に多く分布していた。肺の発生過程において胎芽期に体静脈-肺静脈連結が一度は形成され、消退する。その際に体循環-肺循環連結の消退が部分的に起こらない場合が存在しうる。例えば『肺静脈環流異常』の先天奇形は同様のメカニズムで発生すると考えられている。またGrayetらは上大静脈閉塞により強調された解剖学的な体循環-肺循環シャントの存在を示している(Grayet D, et al. *AJR* 2001)。一方静脈管索の様に生体内で胎生期の静脈管が索状に遺残するので、同様の索状構造が肺静脈-大静脈間にも発生している可能性が十分ある。

肺疾患の既往のない気胸患者の架橋構造解析において、気胸の重症度に応じて架橋構造の頻度が増加傾向にあり、特に左側で統計学的に有意差が見られた。このことは、軽度気胸患者が多く含まれていた今回の結果が架橋構造を過小評価している可能性がある。すなわち潜在的な架橋構造がもっと多く存在していることを示している。

また拡大切除された非小細胞性肺癌縦隔直接浸潤(T4)の症例において、右上葉肺癌の上大静脈直接浸潤、左上葉肺癌の大動脈直接浸潤は他のT4因子より予後が良いとの報告がある(Fukuse T, et al. *Eur J Cardiothorac Surg* 1997)。さらに、縦隔リンパ節転移を伴う非小細胞性肺癌患者の中で、右肺上葉原発の気管前リンパ節転移、左肺上葉原発の大動脈下リンパ節転移の場合は、肺門リンパ節転移を伴わないskip転移の頻度が高く、同じN2 stageの他のリンパ節転移を示す場合より予後が良好であると報告されている(Sagawa M, et al. *Cancer* 1999, Misthos P, et al. *Eur J Cardiothorac*

Surg 2004)。Riquetらは解剖学的研究で肺葉から縦隔への直接リンパ経路が存在することを証明し、同様の分布で直接リンパ経路が存在していることを示している(Riquet M. *Surg Radiol Anat* 1993)。これらの事実より、潜在的な体循環-肺循環連結が残存し、その際に静脈やリンパ管構造を含んでいる可能性がある。

結 論

静脈隔壁および静脈隔壁内縦隔脂肪進展と気胸患者における架橋構造は肺門を介さない肺葉から縦隔への直接経路の一つである可能性があり、内部に潜在的な体静脈-肺静脈連結とリンパ管構造を有し、非小細胞性肺癌の縦隔進展経路として重要な役割を担っている可能性がある。

引 用 文 献

(重要な引用文献 3 編以内を掲載すること。)




- 1) Takahashi K, Stanford W, Van Beek E, Thompson B, Mullan B, Sato Y. Mediastinal lymphatic drainage from pulmonary lobe based on CT observations of histoplasmosis: implications for minimal N2 disease of non-small-cell lung cancer. *Radiat Med.* 2007;25(8):393-401.

参 考 論 文

(参考論文 5 編以内を掲載すること。)

- 1) Sasaki T, Takahashi K, Aburano T. Effect of aging and pulmonary inflammation on the incidence and number of cross-bridging structures in pneumothorax patients. *Acta Radiologica*; published ahead of print 31 October 2011, doi:10.1258/ar.2011.110196
- 2) T. Sasaki, K. Takahashi, M. Mineta, T. Fujita, T. Aburano. Immunoglobulin G 4—Related Sclerosing Disease Mimicking Invasive Tumor in the Nasal Cavity and Paranasal Sinuses *AJNR Am. J. Neuroradiol.*, first published on May 5, 2011 as doi: doi:10.3174/ajnr.A2495
- 3) Sasaki T, Okizaki A, Takahashi K, et al. Absent skeletal uptake of (99m)Tc-hydroxymethylene diphosphonate in the presence of AL-type amyloidosis associated with multiple myeloma. *Jpn J Radiol* 2011; 29:595-597.
- 4) Sasaki T, Mineta M, Kobayashi K, Ando M, Obata M. Zygomycotic invasion of the central nervous system. *Jpn J Radiol* 2010; 28:376-380.

学位論文の審査結果の要旨

| | | | |
|---|--------|-----|-------|
| 報告番号 | 第 号 | | |
| 学位の種類 | 博士(医学) | 氏 名 | 佐々木智章 |
| <p>審査委員長 大崎能伸 </p> <p>審査委員 平田 哲 </p> <p>審査委員 油野民雄 </p> | | | |
| <p>学 位 論 文 題 目</p> <p>Potential direct communication of the lung to the mediastinum: Computed tomographic evaluation of pulmonary venous connections.</p> <p>肺葉と縦隔間の肺門を介さない直接経路の可能性：CT画像における肺静脈解析</p> | | | |

非小細胞肺癌で、縦隔に直接浸潤した T4 の症例と同側縦隔リンパ節転移の N2 の症例は局所進行型とされ、手術の適応から外されたり、術後に強力な化学療法が行われる。しかし、T4 症例でも、右上葉に発生した肺癌で上大静脈に浸潤した症例、および左上葉に発生した肺癌で大動脈に浸潤した症例は、他の T4 症例よりも予後が良いとされている。また、右上葉に発生した肺癌で気管前リンパ節に転移した症例、および左上葉に発生した肺癌で大動脈下リンパ節に転移した症例では肺門リンパ節に転移しないいわゆる skip N2 である場合があり、他の N2 症例に比較して予後が良いとされている。

胎生期に体循環 - 肺循環連結が形成された後に、体循環との連結が退縮して肺循環が発生する。このように、胎生期には様々な循環系が構築されたのちに、その一部が発達したり退縮したりして循環系が完成する。本学位審査の申請者は T4 症例、N2 症例で予後が異なる原因を、胎生期のリンパ系の遺残により、腫瘍からのリンパ流が肺門リンパ節を介さずに、直接上記のリンパ節に流入するためと仮設した。事実、剖検例で肺葉から縦隔への肺門を介さないリンパ経路の存在が報告されている。

本学位審査の申請者は、肺癌症例で遺残したリンパ系を介して、直接縦隔に入るリンパ流が肺門をとばしたリンパ節転移の原因であることを示すために、CT 画像を詳細に解析して、肺葉から肺門を介さないで直接縦隔に入るリンパ経路が存在するか検討を加えた。

肺野に異常がない 120 名を対象に、1mm スライス CT を撮影し、肺静脈と縦隔間の隔壁構造を前向きに検索した。さらに、62 名の気胸の患者の CT を後ろ向きに検討し、気胸の重症度と架橋構造について検討した。その結果、静脈隔壁は右上、中葉および左上葉を中心に高頻度に認められ、静脈隔壁内の脂肪進展も同様に高頻度に認められた。また、気胸症例の解析では、架橋構造が高頻度に認められた。

以上の検討の結果、ヒト肺には胎生期の循環系の遺残による肺葉から縦隔へのリンパ経路が存在し、肺癌症例での肺門リンパ節を介さない直接的な縦隔へのリンパ節転移の原因となっている可能性が示された。本研究は 2011 年に *Journal of Thoracic Imaging* に掲載された。

本研究の結果は、肺癌治療や病期の分類に大きな影響を与える可能性があり、学術的に非常に価値が高いと判断される。本学位審査の申請者に対して各委員から論文内容、関連領域について査問が行われたが、その結果申請者は関連分野に関して深く理解していることが確認された。

本委員会では委員間で慎重な意見交換を行い、本論文は申請者が積み重ねた努力の結果であり、学術的にも十分貢献したことを認め、医学博士を授与する価値があると結論した。