

氏名(本籍)	かご はし かつ のり (茨城県)		
学位の種類	博 士 (医 学)		
学位記番号	博 乙 第 2226 号		
学位授与年月日	平成 18 年 7 月 25 日		
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 2 項該当		
審査研究科	人間総合科学研究科		
学位論文題目	転移を有する原発性肺癌症例に関する臨床的研究		
主 査	筑波大学教授	医学博士	松 村 明
副 査	筑波大助教授	医学博士	大 塚 藤 男
副 査	筑波大学助教授	医学博士	松 崎 靖 司
副 査	筑波大学講師	博士(医学)	山 本 達 生
副 査	筑波大学講師	博士(医学)	清 水 芳 男

## 論 文 の 内 容 の 要 旨

### 目的：

原発性肺癌は、気管支上皮から肺胞上皮までに発生する上皮性悪性腫瘍の総称で、年々増加傾向であり、原発性肺癌の診療は徐々に重要性が増している。一般に臨床研究は、適格基準、除外基準を用いて対象症例を選択し、限定した対象症例に対する治療成績を明らかにしたものである。しかし、日常診療では、大多数の症例が除外基準により除外される傾向にあり、このような症例に対する検討は十分になされているとはいえない。通常の臨床試験で除外される転移症状で初発する症例や複数臓器に同時転移を有する症例について、転移臓器別に臨床的特徴や治療成績を明らかにすることを目的に、可能な限り多くの症例を検討した。

次いで、日常診療で汎用されている血清腫瘍マーカーに注目し、CYFRA21-1 登場後の SCC の有用性について再評価すること目的に検討した。特に転移症例に注目し、詳細な検討を加えた。

### 対象と方法：

今回の検討では、筑波大学附属病院呼吸器内科で病理学的に診断され、現在も病歴が保存されている肺癌症例を対象とした。初診時に転移を有している症例の中で、特に高頻度に転移がみられる臓器である肺、骨、脳、肝への転移症例に着目した。そのうえで、第 2 章 -1 で初診時に肝転移を有する症例、第 2 章 -2 で脳転移症状が初発症状であった症例、第 2 章 -3 で骨転移症状が初発症状であった症例、第 2 章 -4 で初診時に肺、骨同時転移を有する症例について検討を行った。次いで、第 3 章で病理学的に診断された非小細胞肺癌未治療症例の中で、現在診療記録が保存されており、血清 SCC と CYFRA21-1 の同時測定が行われていた症例を対象とし、血清 SCC および CYFRA21-1 値の検討を行った。

### 結果：

#### 1) 肝転移を有している肺癌症例の検討

肝転移症例の割合についての従来の報告では、肺癌の組織型別での有意差がみられないとされていた。今

回の検討では、非小細胞癌症例の組織型別での肝転移症例の割合は有意差がなかったが、小細胞癌症例群における肝転移症例の割合は17.5%と高率で、非小細胞癌症例群と統計学的な有意差がみられた。肝転移を有する症例の割合についての今回の検討結果は、従来の報告より低率であったが、その原因としては、従来の報告は剖検例が中心であるため肺癌診断時との経時的な差がみられること、画像検査における転移病巣検出の限界などが考えられた。

また、化学療法を肝転移症例に施行することは、肝機能を急速に悪化させ、全身状態を悪化させる危険性が危惧される。奏効率は必ずしも満足できるものではなかったが、肝不全に陥った症例はなかった。このことより、化学療法施行前に黄疸原因と転移状況を慎重に評価し、抗癌剤投与後の経過観察をすることは重要であるが、そのうえで、抗癌剤に対する反応性が良好で、閉塞機序の黄疸症例を含む一部の小細胞癌症例に対して、化学療法が生存期間を延長させる可能性があると考えられた。

#### 2) 脳転移症状を初発症状として有する症例

脳が唯一の転移臓器で、化学療法と放射線療法をうけた症例で、症状出現後1年以上長期にわたり生存している症例もみられたことから、十分に計画された局所療法、さらには化学療法を施行することにより、脳以外の他臓器に転移病巣がなく、原発巣が限局し、かつコントロールされており、組織型が小細胞癌で、PSが良好である症例では、生命予後の改善が期待できる可能性が考えられた。

#### 3) 骨転移症状を初発症状として有する症例

骨転移は癌が複数の臓器に播種した進行症例が大多数を占めるとされている。今回の検討で、原発巣が小さく、リンパ節転移を有さない症例であっても、骨転移症状を有する症例が存在しており、注意を要すると考えられた。

#### 4) 肺、骨同時転移を有する症例

肺および骨の両臓器に転移が限局していた24症例では、18症例で肺と骨のそれぞれに複数の転移病巣を有していた。対象症例の大多数は腺癌が占めていたことから、ランダムな転移や全身への同時播種ではなく、肺腺癌の中には、機序は不明ながら、肺と骨に転移しやすいタイプが存在している可能性が示唆された。

#### 5) 非小細胞肺癌の血清腫瘍マーカー SCC の再検討

SCC と CYFRA21-1 を比較すると、CYFRA21-1 の陽性率が、SCC より統計学的に有意に高率であった。また、CYFRA21-1 測定に SCC 測定結果を追加することでの陽性率上昇は、全対象症例では6.3%、転移を有している症例では2.2%であった。陽性率の上昇は、脳転移症例と肺転移症例ではそれぞれ、5.6%、5.9%にとどまり、骨転移症例と肝転移症例では上昇がみられなかった。

#### 考察：

従来の報告では、癌が複数臓器に播種した病期になり、今回検討した肝、脳、骨、肺への転移がみられるとされていたが、今回の検討より、原発巣が小病変で、リンパ節転移を有さない肺癌症例、特に肺腺癌症例で、これらの臓器に転移を有する症例が存在することが明らかになった。従って、原発巣が小病変で、リンパ節転移を有さない症例でも、このことを念頭に置いて、診断に際し、注意を払うことが必要であると考えられた。

SCC の陽性率は CYFRA21-1 と比較して、早期および進行期のいずれの症例においても有意に低率であった。レトロスペクティブであり、症例数は必ずしも多くないことなどの問題点はあるが、SCC の有用性が CYFRA21-1 より劣ることが明らかとなった。

## 審 査 の 結 果 の 要 旨

本研究は転移病巣により発見された肺癌についてその治療成績や予後について詳細に調べた臨床研究であり、その研究成果はただちに臨床の現場で応用できる有用な知見をもたらす。また、肺癌のマーカーである CYFRA および SCC について分析を行い、それぞれの検査法および組み合わせて用いた場合の感度についても検討し、この結果は実際の臨床応用の参考となる有用な知見をもたらした価値ある論文である。Retrospective な臨床研究であることの限界はあるものの、今後このデータをもとに prospective な臨床研究への展開が期待される。

よって、著者は博士（医学）の学位を受けるに十分な資格を有するものと認めた。