

氏名(本籍)	^{みなみ} 南 ^{ゆう} 優 ^こ 子 (茨城県)
学位の種類	博士(医学)
学位記番号	博甲第3463号
学位授与年月日	平成16年3月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
審査研究科	医学研究科
学位論文題目	末梢小型肺腺癌の組織学的特徴と予後 -病理組織学的及び形態計測による解析-
主査	筑波大学教授 博士(医学) 秋根康之
副査	筑波大学教授 医学博士 大塚盛男
副査	筑波大学講師 医学博士 内田義之
副査	筑波大学講師 博士(医学) 花井修次

論文の内容の要旨

(目的)

『野口分類』は1995年に野口ら(Cancer 1995; 75; 2844)が20mm以下の小型肺腺癌をType AからFの6タイプに分類したものである。術後の予後と野口分類のタイプは密接に関係しており、またCTで描出されるすりガラス状陰影(GGO)と野口分類のタイプがよく相関する。pure GGO症例は予後が極めて良いので、CT所見を基にして治療方法の選択が議論されている。しかし、GGOで見つかる腫瘤には腺癌の前癌病変(異型腺腫様過形成, Atypical adenomatous hyperplasia; AAH)も含まれ、数も少ない。一方partial GGO病変の中には、予後の悪い症例も混在してくる。つまりCT所見のみで予後予測を行うには限界があり、より詳細な組織学的な診断指標も必要となる。CT所見と併用して臨床の場で通常行われる術前の生検や術中の迅速組織標本からでも肺腺癌の予後の推測がより正確に行えるように、本研究では腫瘍細胞自体と組織学的な特徴を明らかにすること、また、腺癌と前癌病変の違いも明らかにすることを目的とした。

(対象と方法)

筑波大学附属病院を含むがん専門施設4施設で1995～1996年に外科切除された20mm以下の小型肺腺癌およびAAHの120腫瘍を対象とした。各腫瘍の腫瘍細胞及び腫瘍間質に増生する線維芽細胞の核面積、核円形度、核径、核周囲長を、病理標本画像解析装置を用い計測した。また、2人の病理医と筆者本人の計3人で検鏡し、小型肺腺癌及びAAHの分類、病期分類、リンパ節転移、リンパ管浸潤、脈管浸潤、胸膜浸潤、硝子化、微小偽乳頭増殖、気管支周囲浸潤、線維芽細胞の増殖巣の面積/線維化巣の面積の病理組織学的項目について検討した。2人以上の一致がみられた場合をそれぞれの検討項目に対する評価とした。

(結果)

120腫瘍の内訳は、AAHが4例、Type Aが11例、Type Bが6例、Type Cが82例、Type Dが10例、Type Eが3例、Type Fが4例であった。病理病期では、Stage Iが93例、Stage IIが10例、Stage IIIが7例、

Stage IVが6例であった。タイプ別に5年無再発生存率をみると、AAH, TypeA, Bでは100%, Type Cでは80.5%, Type D, E, Fでは70.6%と各タイプ間に有意差を認めた。腫瘍細胞の形態では、AAHとType A, AAH, Type A, BとTypeC, Type Cの5年無再発生存例と死亡・再発例の間に、核面積、核周囲長、核径、各々の項目の標準偏差で有意差がみられたが、円形度と線維芽細胞の核には有意差は認められなかった。病理組織学的解析項目で5年無再発生存率に有意差を認めた項目は、全タイプを対象にした場合は病理病期、リンパ節転移、リンパ管浸潤、脈管浸潤、微少偽乳頭状増殖、気管支周囲浸潤であり、最も症例数の多いType Cのみを対象とした場合は病理病期、リンパ節転移、リンパ管浸潤、脈管浸潤、微少偽乳頭状増殖、気管支周囲浸潤、線維芽細胞の増生巣の面積／線維化巣の面積比であった。線維芽細胞の増生巣の面積／線維化巣の面積比では、10%以下であれば5年無再発生存率は100%であった。全タイプを対象とした予後に対する多変量解析では、野口分類が最も予後と関連していた。Type Cの5年無再発生存率は、最大核面積 $94.35\mu\text{m}^2$ 、最大核径 $10.90\mu\text{m}$ 以下で、これらの値以上の症例と比較して有意に良好であった。

(考察)

5年無再発生存率が100%のAAH, Type A, Bの症例では生存率に有意差を認めた病理組織学的検討項目のリンパ節転移、リンパ管浸潤、脈管浸潤は認めず、病理病期はIであった。組織学的解析の結果からもAAH, Type A, Bの予後が良好であることが証明された。従って病理病期が高く、リンパ節転移、リンパ管浸潤、脈管浸潤、微少偽乳頭状増殖、気管支周囲浸潤が認められる腫瘍は浸潤がんで予後不良ということになる。実際、Type C, D, E, Fでは、これらの因子で陽性を示す腫瘍が多く、5年無再発生存率がAAH, TypeA, Bなどに比べ、低下している。形態計測では、AAHとTypeA, 予後が良好なAAH, TypeA, BとType Cは形態像に加え、腫瘍細胞の核の大きさや大小不同の程度の違いでも区別ができることがわかった。また、Type Cの中でも、予後良好な症例と不良な症例を最大核面積と最大核径、線維芽細胞の増生巣と線維化巣の面積比で区別が可能であることが証明された。この結果から、迅速標本や生検標本でも腫瘍細胞の核を検討することで予後を推測できる可能性が示唆された。

(結語)

野口分類は、小型肺腺癌の予後を推測するうえで重要な分類であるが、全体像をみられない場合の予後予測や初期の浸潤がんもさらに予後に基づいて分類するには、腫瘍細胞の核の所見が重要な所見となる。また、Type Cにおいては、線維芽細胞の増生の割合が、予後に関与していることが示唆された。

審 査 の 結 果 の 要 旨

本研究は、小型肺腺癌の野口分類を、核の所見と線維芽細胞の増生の割合を指標にして、更に豊富化した臨床的に有意義なものである。肺野の末梢に生じた小型肺腺癌が必ずしも手術で治療されていない今日、この研究成果が生検標本においてはどの程度有用であるかについて等、本研究の発展が更に望まれる。

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る。