

氏名（本籍） 薄井 真悟（茨城県）  
 学位の種類 博士（医学）  
 学位記番号 博甲第 7033 号  
 学位授与年月 平成 26 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 人間総合科学研究科  
 学位論文題目 肺腺癌と肺扁平上皮癌では血管浸潤が予後へ与える影響が異なる

主	査	筑波大学教授	博士（医学）	檜澤	伸之
副	査	筑波大学准教授	博士（医学）	上杉	憲子
副	査	筑波大学准教授	博士（医学）	村田	聡一郎
副	査	筑波大学講師	博士（医学）	小貫	麻美子

## 論文の内容の要旨

### （目的）

肺腺癌および、肺扁平上皮癌における血管浸潤(vascular invasion: VI)の重要性、さらに組織型の違いによる病理学的特徴の臨床的意義の差異を明らかにする。

### （対象と方法）

筑波大学附属病院において、2001年から2010年に行われた肺癌に対する連続手術症例 511 例中、組織学的に腺癌、または扁平上皮癌と診断された 420 例を対象とした。肺野型肺癌を想定し、中枢発生の扁平上皮癌 14 例、定義上 VI を伴わない上皮内腺癌及び微少浸潤癌 52 例、術前治療例 18 例を除外し、81 例の末梢発生扁平上皮癌、255 例の浸潤性腺癌の合計 336 例を対象とした。

### （結果）

全例の 5 年生存率は VI 陽性群が 38.4%、陰性群が 76.3%であり、統計的な有意差(p<0.0001)を認めた。多変量解析では、病理学的 N 因子と同等の独立した予後因子として VI は評価され、hazard ratio は VI 陰性群に対し陽性群は 1.86 であった。組織型別の生存曲線解析は、腺癌において有意差(p<0.0001)が認められたものの、扁平上皮癌では認められなかった(p=0.086)。新しい腺癌の組織亜型分類に応じた生存解析を行うと、置換型(p<0.0001)、腺房型(p=0.0060)、乳頭型(p=0.0026)は VI 陽性群が陰性群に対して有意に予後不良であったが、充実型では有意差を認めなかった(p=0.58)。扁平上皮癌は、VI 陽性症例を癌細胞が浸潤する血管径に応じて 2 群に分け解析を行った。1000 μm 以上の太い血管に浸潤所見(large vascular invasion: LVI)を有する群は、1000

$\mu$  m 未満 (small vascular invasion: SVI) の群と比較し遠隔転移併存症例の頻度が高く、また空洞所見が有意に多く観察された。

(考察)

VI は既存の種々の予後因子との組み合わせで行った多変量解析において、病理学的 N 因子と同等の独立予後因子であることが示され、有力な予後因子であることが再確認できた。

組織型の違いによる差異として、VI 陽性腺癌は陰性の腺癌と比較して予後が悪いことを示したが、扁平上皮癌における VI の予後に対する影響は明らかではなかった。腺癌では VI が予後と関連することが過去にも報告されており、本研究においても腺癌の VI の発生率 45.1% に対して扁平上皮癌では 55.6% と高率に VI を認めるものの、VI の予後への影響は腺癌の方が大きいことが判明した。

浸潤性腺癌の組織像の多様性を礎に 2011 年に制定された新腺癌亜型分類における VI の影響は、低悪性度組織亜型である置換型、腺房型、乳頭型では VI による予後への影響を認めるものの、高悪性度亜型の充実型ではその影響は示されなかった。また、充実型であること自体が VI に匹敵する予後因子であった。低悪性度の浸潤性腺癌の予後評価に VI は有効であると言える。容易に観察できる VI 所見を用いてこれら予後不良群が選別できることから、術後補助化学療法の実施に対する判断など、個別化医療につながる可能性を持った結果であると考えられる。

扁平上皮癌における VI は予後因子としての意義が乏しいことから、癌細胞の浸潤する血管径に注目して検討し、LVI が遠隔転移の発生頻度、および空洞性病変と強く関連していることを明らかにした。血行動態を考えると、静脈性の LVI が腺癌とは異なる潜在性、及び術後早期の遠隔転移に寄与し、動脈性の LVI が肺梗塞を発生させ空洞を形成した可能性を考える。一般に胸部 CT は術前に空洞性病変を検出するのに適した検査である。CT による腫瘍内の空洞検出が、LVI の併存と潜在的な遠隔転移の存在を示す指標と成り得る可能性があると考えられる。

## 審査の結果の要旨

(批評)

本研究は多数の肺癌手術検体を用いて、特に腺癌における血管浸潤 (vascular invasion: VI) の予後評価における重要性を明らかにした臨床的に価値のある報告である。VI 所見を用いて予後不良群を選別することで、術後補助化学療法の実施に対する判断など、個別化医療につながる可能性を示した。また扁平上皮癌において太い血管への直接浸潤所見 (LVI) が遠隔転移の発生頻度、および空洞性病変と強く関連していることを明らかにし、肺癌の浸潤、遠隔転移に関わるメカニズムの解明に向けた研究への発展が期待される。

平成 25 年 12 月 27 日、学位論文審査委員会において、審査委員全員出席のもと論文について説明を求め、関連事項について質疑応答を行い、最終試験を行った。その結果、審査委員全員が合格と判定した。

よって、著者は博士 (医学) の学位を受けるのに十分な資格を有するものと認める。