

氏名 (本籍)	小林 尚寛 (兵庫県)		
学位の種類	博士 (医学)		
学位記番号	博甲第 7040 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	Preoperative lymphocyte count is an independent prognostic factor in node-negative non-small cell lung cancer (術前のリンパ球数はリンパ節転移陰性の非小細胞肺癌において独立した予後因子である)		
主査	筑波大学教授	博士 (医学)	原 尚人
副査	筑波大学准教授	博士 (医学)	南 優子
副査	筑波大学講師	博士 (医学)	福永 潔
副査	筑波大学講師	博士 (医学)	本間 晋介

論文の内容の要旨

(目的)

非小細胞肺癌 (N0 症例) における術前末梢血リンパ球数と好中球数の予後への影響を調べ、さらに各々の臨床病理学的因子との関連を検討することでその予後に関わる機序を推察することを目的とした。

(対象と方法)

2000 年から 2009 年に筑波大学附属病院における非小細胞肺癌根治術例を対象とした。リンパ節転移陽性例、白血球分画未測定例、術前治療例、granulocyte-colony stimulating factor 産生肺癌例 (疑いを含む)、自己免疫疾患例を除外した 237 例で検討した。方法は、Kaplan-Meier 生存曲線を作成し、Log-rank statistical value が最も大きい値を示す時をリンパ球数・好中球数のカットオフ値とした。そのカットオフ値を用いて症例を 2 群に分け、臨床病理学的因子で有意差を認めた因子を抽出した。多変量解析は Cox 比例ハザード解析を使用した。

(結果)

リンパ球数はカットオフ値が 1900mm^{-3} の時に最大の Log-rank statistical value を示した。5 年

審査様式 2 - 1

生存率はリンパ球数が多い群（リンパ球数 $> 1900 \text{ mm}^{-3}$ ）で 87.7%，リンパ球数が少ない群（リンパ球数 $\leq 1900 \text{ mm}^{-3}$ ）で 67.9%であった（ $P < 0.001$ ）。好中球数はカットオフ値が 4500 mm^{-3} の時に最大の Log-rank statistical value を示した。5 年生存率は好中球数が多い群（好中球数 $> 4500 \text{ mm}^{-3}$ ）で 69.5%，好中球数が少ない群（好中球数 $\leq 4500 \text{ mm}^{-3}$ ）で 79.7%であった（ $P = 0.040$ ）。臨床病理学的因子において、リンパ球数が少ない群は血管侵襲（ $P = 0.018$ ）と再発の有無（ $P = 0.010$ ）と有意に関連があり、好中球数が多い群は腫瘍径（ $P = 0.002$ ）と胸膜浸潤（ $P < 0.001$ ）と有意な関連を認めた。多変量解析にてリンパ球数は有意な独立因子であった（Hazard ratio: 3.842, confidence interval: 1.827-8.078, $P < 0.001$ ）。一方、好中球数は有意ではなかった（ $P = 0.185$ ）

（考察）

本検討において、末梢血リンパ球数がリンパ節転移陰性の非小細胞肺癌において有意な独立因子であった。過去に膀胱癌、乳癌において末梢血リンパ球数が予後因子であることが報告されているが、その機序については述べられていない。リンパ球は腫瘍免疫の中心的な役割を果たしており、腫瘍へ浸潤しているリンパ球（Tumor-infiltrating lymphocyte, TIL）は様々な癌において予後因子として報告されている。非小細胞肺癌に関しては TIL が多いと予後が良いとする報告とその反対の報告があり、今のところ確定的ではない。その中で TIL と脈管侵襲との関連を示した報告がある。本検討において、リンパ球数と病理学的な血管侵襲は有意な関連を認めており、何らかの関係が示唆された。一方、末梢血好中球数は多変量解析で有意な因子ではなかった。好中球数は腫瘍径や胸膜浸潤と関連しており、腫瘍による炎症の強さを反映しているものと推定された。

（結論）

リンパ節転移陰性の非小細胞肺癌において、末梢血リンパ球数は有意な独立因子であった。病理学的因子の血管侵襲と有意な関連があり、末梢血リンパ球数と TIL、血管侵襲の関係を検討することが今後の課題である。

審査の結果の要旨

（批評）

本研究はリンパ節陰性非小細胞肺癌の予後因子となりうる術前末梢血リンパ球数に着目している。データベースの作成、改定に多大な努力が見受けられた。多くの症例を集めた病理組織学および臨床的検討は、前向き研究を見据えて将来の治療指針の作成に大きく貢献すると考えられ、非常に高く評価できる。また、簡便な指標を予後因子として証明したことで、すぐに臨床応用できることも評価できる。

平成 26 年 1 月 7 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の説明を求め、関連事項について質疑応答を行い、最終試験を行なった。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。