審査様式２－１

氏　　名	田村　智宏
学位の種類	博士（医学）
学位記番号	博甲第　7865　号
学位授与年月	平成　28 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	Prognostic factors in advanced non-small cell lung cancer (進行非小細胞肺癌における予後因子の検討)
主　　査	筑波大学教授　博士（医学）　佐藤　幸夫
副　　査	筑波大学准教授　博士（医学）　高屋敷　典生
副　　査	筑波大学講師　博士（医学）　福田　邦明
副　　査	筑波大学講師　博士（医学）　水本　斉志

論文の内容の要旨

（目的）

非小細胞肺癌は，遠隔転移がある場合，他の背景因子に依らず全て IV 期の進行癌と診断される．進行非小細胞肺癌に対し，殺細胞性抗癌剤によるプラチナ併用化学療法が生存期間を延長することが示されており，標準治療とされてきたが，奏効率は 30%程度であった．また罹患の約半数が 75 歳以上と高齢の症例が多く，予後は不良であった．

近年，治療法の進歩により選択肢が広がってきている．それに伴い，症例の背景因子により最適な治療が異なる可能性があるが，どのような因子が予後や治療方針に影響を及ぼすのかについては，不明な点が多い．

進行非小細胞肺癌における予後因子を明らかにすることが，適切な治療方針を検討する上で有用であると考え，研究を計画した．

（対象と方法）

1999 年より 2013 年までの間に，筑波大学附属病院および筑波メディカルセンター病院呼吸器内科において，病理学的に非小細胞肺癌と確定診断された症例のうち，切除不能進行例であった全症例を対象とし，診療録よりレトロスペクティブに調査した．病理診断は WHO 分類に従った．病期分類は Union for International Cancer Control（UICC）の TNM 分類（第 7 版）に従った．比率の差の

検定にはカイ二乗検定を用いた．生存曲線の分析にはカプランマイヤー法を用い，2 群間の差の検定にはログランクテストを用いた．予後因子の評価には，コックス比例ハザードモデルによる多変量解析を用いた．因子間の関連をロジスティック回帰分析で評価した．危険率 5%未満をもって有意差ありとした．
第 1 章では，対象症例全体の背景を概観した．第 2 章では，固形がんの治療効果判定のためのガイドライン(RECIST) version 1.1 に従い，プラチナ併用化学療法例における治療効果と予後について検討した．第 3 章では，75 歳以上を高齢者と定義し，年齢と予後について検討した．第 4 章では，CT にて短径 1cm 以上のリンパ節腫大を有意とし，clinical N 因子と予後について検討した．第 5 章では，画像検査による治療前の病期診断をもとに，転移臓器（M 因子）と予後について検討した．

（結果）
第 1 章では，対象症例を概観した．症例は 761 例．年齢の中央値は 69 歳（21-96 歳）で，75 歳以上の高齢者は 26.9%であった．65.2%が積極的治療を施行され，47.0%が初回治療としてプラチナ併用化学療法を施行された．第 2 章では，初回プラチナ併用化学療法例における奏効例と安定例は全生存期間が同等で，病勢コントロールが予後因子であることを明らかにした．また 72.0%で病勢コントロールを得られていた．第 3 章では，年齢自体は予後因子ではなく，化学療法が施行された高齢者は非高齢者と同等の予後が得られることを明らかにした．また，高齢者において化学療法が施行された割合は年次推移とともに増加していた．第 4 章では，clinical N0（cN0）群は clinical N1-3 群に比較して生存期間中央値が長く，cN0 は独立した予後良好因子であること，また cN0 群は副腎転移例が少ないことを初めて明らかにした．第 5 章では，副腎および肝転移が予後不良因子であり，副腎転移例は Performance status 不良例が多いこと，肝転移例は治療効果が乏しく病勢コントロール不良であることを明らかにした．

（考察）
進行非小細胞肺癌の予後改善には，化学療法の奏効により腫瘍を縮小させることではなく，病勢コントロールを維持することが重要である．75 歳以上の高齢者であっても，全身状態が良好であれば，化学療法の施行をためらうべきではない．さらに，cN0 症例，副腎・肝転移の見られない症例は比較的良好な予後が見込まれるため，積極的な治療行う事が望ましい．逆に，肝転移例は治療効果が乏しく，Quality of life を重視した治療が適切である可能性がある．また，副腎転移と N 因子の関連が見られた事から，副腎転移症例においては，PET/CT を併用するなどして N 因子を慎重に評価する必要がある．

審査の結果の要旨

（批評）
田村氏の研究により、進行非小細胞肺癌の治療において以下の知見が得られた。
１.予後改善には，病勢コントロールを維持することが重要である．２.75 歳以上の高齢者であっても，全身状態が良好であれば，化学療法の施行をためらうべきではない．3.N0 症例，副腎・肝転移の見られない症例は比較的良好な予後が見込まれるため，積極的な治療行う事が望ましい．4.副腎転移症例

においてはPET/CTを併用しN因子を評価する必要がある.

これらは進行非小細胞肺癌 700 例以上の臨床データから導き出されたもので，今後の実臨床に役立つことが期待される。

平成28年1月14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。