

主 論 文 要 旨

論文提出者氏名：木村 祐之

専攻分野：外科学(呼吸器外科)

指導教授：佐治 久

主論文の題目：

Worse Survival After Curative Resection in Patients with Pathological Stage I Non-Small Cell Lung Cancer Adjoining Pulmonary Cavity Formation

(肺嚢胞に隣接する病理病期 I 期の非小細胞肺癌患者は予後が悪い)

共著者：

Hisashi Saji, Tomoyuki Miyazawa, Hiroki Sakai, Masataka Tsuda, Yoichi Wakiyama, Hideki Marushima, Koji Kojima, Haruhiko Nakamura.

緒言

これまでも嚢胞性肺疾患が原発性肺癌の危険因子になりうるとする報告はある、また肺嚢胞に隣接する肺癌の臨床的特徴に関していくつかの報告があるが、その臨床的意義や発癌性との相関関係は明らかになっていない。本研究では、臨床病理学的意義を明らかにすることを目的として、肺嚢胞に隣接する早期非小細胞肺癌 (NSCLC) 根治的切除後の予後を解析し検証した。

方法・対象

2010年1月から2014年12月までの期間に当院で肺全摘除、肺葉切除、区域切除を含む根治切除を受けた288名の病理病期I期NSCLCを検討した。そのうち、術前化学療法、放射線療法を受けた患者3名と、完全切除し得なかった2名、術後病理で診断されたカルチノイド患者4名、小細胞肺癌患者3名、多形癌患者1名の計13名を除外し、残り275名の患者を解析対象とした。放射線科医によって読影された275名の胸部CT画像を胸部外科医2名で再評価し後ろ向きに検討した。

放射線学における肺嚢胞の定義は、肺の透過性の亢進、低減衰領域として見られるガスで満たされた空間であり、終末細気管支より遠位の空間の破壊、拡張、および合流に起因する。

全ての患者は身体検査、血液検査、胸部レントゲン撮影、胸腹部 CT、頭部 CT、頭部 MRI および PET-CT にて術前評価されており、肺癌の病理病期および組織型は、肺および胸膜腫瘍の TNM 分類第 7 版に従って決定した。

術後経過観察は 1 年目に 3 ヶ月ごと、2 年目から 5 年目までは 6 ヶ月ごと、その後は 1 年ごとに診察、血液検査、画像検査（胸腹部 CT）にて行われた。検討項目は年齢、性別、喫煙歴、喫煙年数、スパイロメトリー、病理学的 T 因子、術式、外科的処置、再発型、EGFR 遺伝子変異等を後向きに集積し、臨床病理学的意義と全生存期間 (OS)、および無再発生存期間 (RFS) に関して統計学的解析を施行した (SPSS version 21.0, SPSS, Inc., Chicago, IL, USA)。なお本研究は、聖マリアンナ大学生命倫理委員会 (第 2233 号) によって承認を得たものである。

結果

対象患者 275 名のうち、12 名 (4.4%) の患者は肺嚢胞に隣接する原発性肺癌を有し (CF 群)、残りの 263 人の原発性肺癌患者は対照とした (C 群)。

全対象患者の中央追跡期間は 43.2 (6.0~86.0) ヶ月であり、CF の 6 名 (50.0%) と C (対照群、n = 263) の 19 名 (7.2%) が研究期間中に死亡した。また CF および C のそれぞれ 6 名 (50.0%) と 32 名 (12.2%) の患者で再発を確認した。各群の 5 年生存率は CF 群と C 群で、それぞれ 37.0% と 91.7% であり CF 群の統計学的有意低値を認めた ($P < 0.0001$)。さらに 5 年無再発生存率は、それぞれ 55.0% と 86.7% で CF 群の統計学的有意低値を認めた ($P = 0.001$)。単変量解析では、男性、喫煙歴、非腺癌、および肺嚢胞ありが予後不良と関連していることが示された (それぞれ $P = 0.008$ 、 $P = 0.001$ 、 $P < 0.0001$ 、および $P < 0.0001$)。さらに多変量解析により、喫煙、非腺癌、および肺嚢胞ありが予後不良を予測する独立因子であることが示された (それぞれ $P = 0.043$ 、 $P = 0.004$ および $P < 0.0001$)。

考察

嚢胞性肺疾患の壁に発生する肺癌の相対リスクは高く、肺嚢胞に隣接する肺癌の発生率は、原発性肺癌の 7~29% と報告されている。肺の嚢胞性変化は肺癌発生の危険因子であり、癌化に寄与する要因であることを示唆している。嚢胞性肺疾患に隣接する発癌のメカニズムは未だ明らかになっておらず多くの可能性が推測されている。我々の研究では、C

群より CF 群で喫煙者の割合が高いことが観察されており、喫煙による後天的な病因の可能性もある。また、肺嚢胞の形成は嚢胞性気腔と細気管支で構成されており、脆弱化した実質および結合組織が嚢胞壁となり、結果として嚢胞腔内の換気障害による感染を繰り返していることが予想される。炎症が繰り返されると、嚢胞の周囲に線維性癒痕が形成され、発癌物質が蓄積する。さらに嚢胞腔の換気障害により発癌物質の沈着を促進され、これにより上皮細胞の内層の形質転換が起こり、嚢胞壁に発生する肺癌の活動性を高めるため予後不良となる可能性がある。

結論

肺嚢胞に隣接する早期 NSCLC 患者は、外科的切除後の OS および RFS において予後不良因子であることを後方視的に検証した。嚢胞形成と肺癌との予後における詳細な評価のために、さらなる前向きが多施設共同調査と実質的な臨床研究が必要であると考えられる。