

論 文 審 査 の 要 旨

筆頭著者（学位申請者）氏名

木村 祐之

主論文の題目
および
掲載・審査委員

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）

掲載誌 Journal of Thoracic Disease 2017 ; 9 : 3038-3044.

主査 北川 博昭

副査 峯下 昌道

副査 小池 淳樹

[論文の要旨・価値] **緒言**：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が肺嚢胞に隣接する肺癌の臨床的特徴に関して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月までに当院で肺癌の根治切除を受けた288名の病理病期I期NSCLCを検討した。そのうち、不完全切除や他の組織型の患者計13名を除外し、残り275名の患者を解析対象とした。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にて術前評価し、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。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。なお本研究は、聖マリアンナ医科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)。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の(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%)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(P<0.0001)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た。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。 **考察**：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が示唆されている。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はある。また、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、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、発癌物質が蓄積し予後不良な肺癌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。

[審査概要]2019年12月24日午後4時半から副査2名と当該教室から数名の陪席者を含めて約20分間のPower Pointを用いた発表がおこなわれた。審査員から、言葉の定義で嚢胞性肺疾患は先天性も含まれるので後天性に限定したと述べる必要がある点を指摘された。また、Group Cで肺癌以外で死亡した人がいないのか、Cavity Formationの定義はどうなっているか等の質問があった。また、肺癌で重要なALK融合遺伝子、ROS1融合遺伝子は調べないのか、肺癌の組織型のGrade分類が重要であるがその点が調べていない点、また嚢胞壁の炎症の程度を見る事が癌との関連に結びつけられるのではないかなど今後の本研究の課題が指摘された。また、嚢胞壁に何か傷のある遺伝子の関与が見つけられないかなどの質問に対し自分の考えを述べおおむね解答していた。

最 終 試 験 結 果 の 要 旨

[研究能力・専門的学識・外国語（英語）試験等の評価] 学位申請者は人員の少ない診療科でありながら多くの肺癌患者のレントゲン写真を見直し、肺嚢胞を持った患者の追跡をおこないStage I期の肺癌で完全切除がおこなわれたにもかかわらず予後不良な結果を導き、英文で論文を仕上げた点は研究者として優れていると判断した。いくつかの課題はあるが専門的知識、研究意欲等に問題が無いと判断した。英文読解は発音などに準備不足はあったもののおおむね的確に翻訳できていた。以上の事から木村氏は学位授与に値すると評価した。