

博士の学位論文審査結果の要旨

申請者氏名 野間大督

横浜市立大学大学院医学研究科外科治療学

審査員

主査 横浜市立大学大学院医学研究科 呼吸器病学教授 金子 猛

副査 横浜市立大学大学院医学研究科 臓器再生医学教授 小川 毅彦

副査 横浜市立大学附属病院 病理診断科准教授 山中 正二

博士の学位論文審査結果の要旨

Prognostic Effect of Lymphovascular Invasion on TNM Staging in Stage I Non-Small cell

Lung Cancer

(病理病期 I 期非小細胞肺癌患者における 脈管侵襲の TNM 分類に及ぼす影響)

本研究は pI 期非小細胞肺癌患者における脈管侵襲の TNM 分類に及ぼす影響を明らかにし、これをより適正化することを目的とした。今回の検討で完全切除が行われた pIA 期非小細胞肺癌において血管浸潤 (Vascular invasion, VI) は独立予後規定因子であることが明らかになった。また VI を伴う pIA 期非小細胞肺癌の疾患特異的生存率は、pIB 期に相当した。これらの結果から VI 陽性の pIA 期非小細胞肺癌は、pIB 期へのアップステージング、および再発高リスク群としての適切な対応が望ましいと考えられた。

審査にあたり、上記の論文内容についての説明がなされた後、以下の質疑応答がなされた。

まず、小川副査より以下の質問がなされた。

1. 大腸癌や胃癌では脈管侵襲が本邦取り扱い規約でのTNM分類に反映されている一方で、肺癌で遅れているバックグラウンドは何か？
2. Stage IAにおける脈管侵襲診断率が34%と比較的多い点をどのように考えるか？
3. 一般的に術後補助化学療法の有効性はどの程度か？
4. 今回の結果を受け、自身ではLVI症例に補助化学療法を行っているか。

以上の質問に対して以下の回答がなされた。

1. 脈管侵襲診断は胃癌大腸癌で検討されてきており、多くの文献が蓄積されてきた。一方、肺は背景に間質成分が少なく、脈管の同定が困難であったことから検討が遅れたと考えられる。
2. 小型の早期肺癌にもかかわらず予後に関わる因子(LVI)が比較的多いのは肺胞上皮と脈管の間の組織が少ないということが考えられ、外科医としてこれを看過できない。他の予後良好の小型肺癌と区別して経過観察すべきと考える。
3. 早期肺癌で、5年生存率で3~15%の予後改善効果が示されている。

4. ガイドライン上術後補助化学療法適応外となっている2cm以下の小型肺癌においては現状では行っていない。自分の診療では適応内の症例でLVI陽性の場合は強く補助化学療法を薦める場面がある。

次に、山中副査より以下の質問がなされた。

1. リンパ管侵襲診断において、HE染色とD2-40染色の診断率の差を調べたか？
2. 病理診断は同一人物によって行われたか？
3. 自身で脈管侵襲診断を行ったか？ その他の貢献は？
4. 病理スライドで脈管侵襲はどの割合を、何枚確認したか？
5. 今後脈管侵襲診断の統一的方法を多施設で広めて行くにはどうしたらよいか？

以上の質問に対して以下の回答がなされた。

1. 今回は検討していない。既報告ではHE染色では8-9%の偽陰性、5%の偽陽性を認めるとされ、D2-40の使用により正診率の改善が報告されている。D2-40を使用する施設は増えてきており、今後もう少し精度の高いデータを用いて検討を行いたい。
2. 複数人の病理医による肺診断チームが存在したが、当時の病理部責任者が肺の専門家で

あり全例チェックを行う体制であった。

3. 自身で脈管病理診断は行っておらず、データを用いた解析を行った。統計解析、論文執筆については癌研上級指導医と共に自身で行った。第8版の追加解析においては腫瘍浸潤径の再評価を自身でも行った。
4. 腫瘍最大断面で、原則3枚ずつ、脈管侵襲用のHE+EVG染色を行った。
5. 免疫染色法をできれば統一するのが一つ。また比較的細かい点まで診断ルールを設ける必要性が考えられる。例えば内皮細胞を半周以上認めた場合のみ脈管と認定する、と規定すると診断一致率が上がるとする報告もある。

次に、金子主査から以下の質問がなされた。

1. 今回リンパ管侵襲は予後因子とならなかったが、Ly単独や、LyかつVとして予後を見た場合はどうか？
2. AdとSqで違いはあるか。

以上の質問に対して以下の回答がなされた。

1. 第8版追加解析のデータで検討を行っている。Ly単独でみると、HR1.9の有意な予後規定因子となった。LyかつVはさらにHR4.0と、強い予後因子であった。この考え方であ

ればリンパ管侵襲も有意な予後因子と結論づけることができると考えられる。

2. AdにおいてはLVIが予後因子であると結論づける論調が多い。Sqについてはnが不足している研究が多く、一定の見解が得られていない。nを大規模に集めた検討が望まれる。

また、金子主査、山中副査より以下の1の意見があり、そして金子主査、小川副査からは以下の2の意見がなされた。これらに対しても、今後検討したいとの回答がなされた。

1. 診断の難しさがある脈管侵襲の領域において、今後の構想としてまず検討すべきは universal に通用する統一的な診断基準が確立されることではないか。免疫染色法も含め、多施設間においても一致率の高い基準が検討されるべきである。
2. 今回脈管侵襲が staging に反映すべき病態であることが示された。さらに多施設での検討を行い、術後補助化学療法の適応拡大についても検討、情報発信がなされることが望まれる。

その他、いくつかの質問がなされたが、いずれにおいても適切な返答がなされた。

本研究は、pI期非小細胞肺癌を対象とし、脈管侵襲のTNMステージングへの明確な反映を提唱した初めての報告である。今後のさらなる検討により脈管侵襲のTNMステージングへの採用、術後補助化学療法の実施拡大の可能性があり、その足掛かりを提供した。以上より本研究は、博士（医学）の学位に値するものと判定された。