

肺腺癌切除症例における予後因子としてのCT縦隔/ 肺野腫瘍面積比及びその予後に影響を与える機序に ついての研究 - 肺野条件および縦隔条件の比較から

著者	董 博鳴
号	2221
発行年	2005
URL	http://hdl.handle.net/10097/22803

氏 名（本籍）	董 博 鳴
学 位 の 種 類	博 士（医 学）
学 位 記 番 号	医 博 第 2 2 2 1 号
学 位 授 与 年 月 日	平 成 1 7 年 3 月 2 5 日
学 位 授 与 の 条 件	学 位 規 則 第 4 条 第 1 項 該 当
研 究 科 専 攻	東 北 大 学 大 学 院 医 学 系 研 究 科 （博 士 課 程）医 科 学 専 攻
学 位 論 文 題 目	肺 腺 癌 切 除 症 例 に お け る 予 後 因 子 と し て の CT 縦 隔 / 肺 野 腫 瘍 面 積 比 及 び そ の 予 後 に 影 響 を 与 え る 機 序 に つ い て の 研 究 — 肺 野 条 件 お よ び 縦 隔 条 件 の 比 較 か ら

（主 査）

論 文 審 査 委 員	教 授 近 藤 丘 教 授 西 條 康 夫
	教 授 貫 和 敏 博

論文内容要旨

最大径 30 mm 以下の末梢肺腺癌 143 例を対象に、CT 縦隔/肺野腫瘍面積比 (CT 撮影における肺野条件と縦隔条件による腫瘍面積比, $\text{CT 縦隔/肺野腫瘍面積比} = \frac{\text{縦隔条件の腫瘍面積}}{\text{肺野条件の腫瘍面積}} \times 100\%$) の意義を Ground-Glass Opacity (GGO) の有無, 組織亜型 (Noguchi 分類), TNM 分類, 腫瘍最大径との相関, ならびに切除後の予後との関連から検討した。また, CT 縦隔/肺野腫瘍面積比と腫瘍における細胞増殖能, アポトーシス, 細胞接着, 血管新生, 細胞外基質分解などの生物的現象の関係を明らかにするため, p53, Ki-67, *bcl-2*, CD44v6, 血管内皮成長因子 (Vascular Endothelial Growth Factor; VEGF), 微小血管密度 (microvessel density; MVD), マトリックスメタロプロテナーゼ MMP-2 (matrix metalloproteinase-2), MMP-9 (matrix metalloproteinase-9), MMP-2 の抑制因子 TIMP-2 (tissue inhibitor of MMP-2) について免疫組織化学染色による検討を, また *k-ras* 遺伝子点突然変異に関して, 塩基配列決定法による検討を行い, 同様に CT 縦隔/肺野腫瘍面積比及び予後との関連を検討した。

CT 縦隔/肺野腫瘍面積比により症例を含気型群 (CT 縦隔/肺野腫瘍面積比 $\leq 50\%$) と充実型群 (CT 縦隔/肺野腫瘍面積比 $> 50\%$) に分けた。各因子の蛋白の発現の検討には, 間接酵素抗体法を用い, *k-ras* 遺伝子点突然変異の同定には, microdissection, DNA 抽出, nested PCR と direct sequencing 法を用いた。

143 例中完全切除が施行できた 137 例の 5 年生存率は, 充実型群 54.2%, 含気型群 74.1% で, 含気型群が有意に良好であった。また, 含気型群よりも, 充実型群において, Ki-67, VEGF, CD34 (MVD), MMP-2, MMP-9 の陽性率と *k-ras* 遺伝子点突然変異発生率が有意に高率であった。さらに含気型群には CD44v6 と TIMP-2 の陽性例が有意に多く見られた。一方, Ki-67 陽性群あるいは TIMP-2 陰性群の予後は Ki-67 陰性群, TIMP-2 陽性群より有意に不良であり, *k-ras* 遺伝子野生型群の予後は点突然変異群より有意に良好であった。P53 と *bcl-2* の陽性群と陰性群の間に生存率の差は認められなかったが, p53 陽性或いは *bcl-2* 陰性でかつ充実型群の予後は有意に他群より不良であった。多変量解析の結果, CT 縦隔/肺野腫瘍面積比に加えて, 従来の N 因子, 腫瘍径, TIMP-2, Ki-67 の 4 つの因子も小型肺腺癌の独立した予後因子と判定された。

本研究の結果, 末梢小型肺腺癌における CT 縦隔/肺野腫瘍面積比は術前に推定し得る手術後の予後因子となることが示唆された。現在まで, 術前の予後因子としての CT 縦隔/肺野腫瘍面積比の有用性を報告したものは, ほとんど見られない。術前に用いることの可能な予後因子が, ほぼ cTNM に限定されている現状を鑑みると, この臨床情報は極めて有用と思われる。また, 充実型群では, 含気型群に比較して, 腫瘍細胞の増殖能が高く, 血管新生と細胞外マトリッ

クス分解が活発であり，細胞接着能が低下していることが確認された。これらは，CT 縦隔/肺野腫瘍面積比が予後と相関することの生物的裏付けを示唆するものと考えられた。

審査結果の要旨

近年、画像診断の発達から肺野小型肺癌の発見頻度が増加してきた。しかし、小型であってもリンパ節転移陽性例や播種の存在する例がある。すなわち、臨床病期が必ずしも正確に病理病期を反映しているとは限らないことが大きな問題であり、症例の選択基準について一定の見解は得られていない。したがって、術前に腫瘍の生物学的悪性度、予後などを推定することがより正しい治療方針の決定の上で重要である。

本論文は、最大径 30 mm 以下の末梢肺腺癌 143 例を対象に、CT 縦隔/肺野腫瘍面積比の意義を GGO の有無、Noguchi 分類、TNM 分類、腫瘍最大径及び切除後の予後との関連を検討したものである。また、CT 縦隔/肺野腫瘍面積比に影響を与えている分子機構を解明することを目的として、p53, Ki-67, bc1-2, CD44v6, VEGF, CD34, MMP-2, MMP-9, TIMP-2 などの蛋白の発現に関する免疫組織学的検討と *K-ras* 遺伝子エクソン1 の点突然変異の同定を行い、CT 縦隔/肺野腫瘍面積比との関連についても検討している。

その結果、充実型群より、含気型群の予後は有意に良好であった。また、含気型群よりも、充実型群において、Ki-67, VEGF, CD34 (MVD), MMP-2, MMP-9 の陽性率と *K-ras* 遺伝子点突然変異発生率が有意に高率であった。さらに含気型群には CD44v6 と TIMP-2 の陽性例が有意に多く見られた。充実型群が含気型群に比較し、腫瘍細胞の増殖能が高く、血管新生と細胞外基質分解が活発であり、細胞接着能については低下していることを示唆したものである。多変量解析の結果では、CT 縦隔/肺野腫瘍面積比に加えて、従来の N 因子、腫瘍径、TIMP-2, Ki-67 の 4 つの因子は小型肺腺癌の独立した予後因子と判定された。

本研究の結果、末梢小型肺腺癌における CT 縦隔/肺野腫瘍面積比は術前に推定し得る手術後の予後因子となることが示唆された。現在まで、術前の予後因子としての CT 縦隔/肺野腫瘍面積比の有用性を報告したものは、ほとんど見られない。術前に用いることの可能な予後因子が、ほぼ cTNM に限定されている現状を鑑みると、この臨床情報は極めて有用であると思われる。

よって、本論文は博士（医学）の学位論文として合格と認める。