（第７号様式）

学位論文審査結果の要旨

氏　　名	神　﨑　博　充
審　査　委　員	主査　高田　泰次 副査　羽藤　直人 副査　佐野　由文 副査　北澤　理子 副査　吉田　素平

論　　文　　名　　根治的放射線治療を施行された病期 III 期非小細胞肺癌における組織学的な亜型による早期の腫瘍縮小の治療成績への影響の違い

審査結果の要旨（2,000 字以内）

本論文の要旨を以下に記す。

【目的】

根治的放射線治療を施行された手術不能の病期 III 期非小細胞肺癌について、治療前と治療途中の照射野縮小時の腫瘍体積の変化と予後との間の関連について、扁平上皮癌や腺癌などの組織学的亜型ごとに検討した。

【方法】

2006 年 11 月から 2012 年 12 月の間に根治的放射線治療を施行された手術不能の病期 III 期非小細胞肺癌 152 症例のうち、解析に適格な 111 例について後方視的に検討した。エンドポイントは全生存期間と無増悪生存期間とし、年齢や性別、パフォーマンスステータス(PS)、組織学的亜型、Ｔ因子、Ｎ因子、治療期間、治療開始時腫瘍体積、腫瘍縮小率、処方線量、同時化学放射線療法などの因子が与える影響について解析した。

【結果】

１）全 111 症例における経過観察期間中央値は 52.2 ヶ月。全生存期間の中央値と 5 年生存率は 21.7 ヶ月と 22.6%、無増悪生存期間の中央値と 5 年生存率は 9.1 ヶ月と 14.9%であった。全生存期間について、単変量解析では年齢(P=0.004)、PS(P=0.028)、T 因子(P=0.048)、治療開始時腫瘍体積(P=0.013)が有意な関連因子であったが、多変量解析では年齢のみが独立した因子であった。無増悪生存期間については、単変量解析ではいずれも有意な因子でなかったが、多変量解析では治療開始時腫瘍体積と腫瘍縮小率が独立した因子として残った。２）扁平上皮癌(n=45)と腺癌(n=48)において観察期間中央値はそれぞれ 52.2 ヶ月と 31.9 ヶ月。扁平上皮癌では、全生存期間の中央値と 5 年生存率は 16.6 ヶ月と 26.8%、無増悪生存期間の中央値と 5 年生存率は 8.3 ヶ月と 15.2%であった。腺癌においては、全生存期間の中央値と 5 年生存率は

32.0ヶ月と23.7%、無増悪生存期間の中央値と5年生存率は9.6ヶ月と16.4%であった。扁平上皮癌と腺癌の間に、生存期間、無増悪生存期間に有意な差がなかった。３）扁平上皮癌の生存解析では、全生存期間、無増悪生存期間ともに、腫瘍縮小率のみが単変量解析(それぞれP=0.012,P=0.024)、ならびに多変量解析(P=0.013,P=0.040)において有意で独立した関連因子であり、縮小率が大きいほど両生存期間が延長した。４）腺癌の生存解析では、全生存期間について、単変量解析では年齢(P=0.020)、T因子(P=0.011)、治療期間(P=0.002)、治療開始時腫瘍体積(P=0.005)、腫瘍縮小率(P=0.024)が有意な関連因子であったが、多変量解析では年齢、治療開始時腫瘍体積、腫瘍縮小率が独立した因子として残った。この場合、腫瘍縮小率が大きいほど生存率が低下することになり、扁平上皮癌とは逆の結果であった。無増悪生存期間については、単変量解析では治療期間(P=0.047)、治療開始時腫瘍体積(P=0.012)が有意に関連し、多変量解析では治療開始時腫瘍体積のみが独立した因子として残り、腫瘍体積が大きいほど無増悪生存率が低下するという結果であった。５）腫瘍縮小率に焦点を当て、低値群と高値群の2群に分けて全生存率および無増悪生存率に与える影響を検討した。高値と低値を分けるカットオフ値は2群に分けた場合それぞれの生存率の差が最も大きくなる値とした。その結果扁平上皮癌の患者の場合、腫瘍縮小率が高値群では低値群に比べて全生存率(P=0.001)及び無増悪生存率(P=0.012)ともに有意に良好であった。一方、腺癌の患者では逆に高値群では低値群に比べて全生存率が有意に不良であった(P=0.002)。無増悪生存率には有意差がなかった。

【結論】

治療経過中の腫瘍体積の縮小と生存率との関連性について、扁平上皮癌のグループでは縮小率が大きいほど全生存期間、無増悪生存期間ともに有意に良好であったが、逆に腺癌のグループでは縮小率が大きいほど全生存期間が有意に不良となるという結果であった。この理由については、扁平上皮癌に比べて腺癌では腫瘍縮小速度が遅いため縮小の評価時期（40または44 Gy照射後）が早かった可能性があること、遠隔転移の頻度が扁平上皮癌より腺癌で有意に高く、腺癌では腫瘍縮小率が大きい症例では遠隔転移再発が多い傾向にあった、など複合的な原因が絡んでいたと推測される。本研究により病期III期非小細胞肺癌において腫瘍縮小率が予後予測や個別化治療に有用である可能性が示唆された。

本論文の公開審査は平成29年2月2日に実施された。申請者はまず、本論文の内容ならびに研究意義について英語により明解な発表を行った。審査委員からは１）研究方法に関して、照射治療の方法や、腫瘍体積の測定方法、照射後のフォローアップの間隔と評価法、再発の定義などについて、２）照射前のFDG-PET/CTにおける腫瘍のSUVと予後に関係はあったのか、３）リンパ節転移と診断した病巣はすべて組織学的に悪性と確認されていたのか、４）腺癌グループでは腫瘍縮小率が大きい場合に早期死亡した患者が多かったが、その死亡原因や解釈について、などの質問やコメントがあり、それらすべてに対して明確に応答した。特に本論文で注目される“腺癌では腫瘍縮小率が高いほど予後が不良であった”という結果について多くの審査委員から質問があり、腫瘍のcell cycleと放射線治療の効果、遠隔転移などの悪性度との関係などの観点から申請者の考えを詳細に説明した。さらに、本研究結果を踏まえて非小細胞肺癌治療法の今後の展望についても申請者の考えを述べた。

以上から審査委員は，申請者が本論文関連領域に対して学位授与に値する十分な見識と能力を有することを全員一致で確認し，本論文が学位授与に値すると判定した。