

氏 名（本籍）	うす だ かつ お 薄 田 勝 男
学位の種類	博 士（医 学）
学位記番号	医 第 2548 号
学位授与年月日	平 成 5 年 9 月 8 日
学位授与の条件	学位規則第4条第2項該当
最 終 学 歴	昭 和 59 年 3 月 10 日 福島県立医科大学医学部医学科卒業
学位論文題目	増殖速度からみた原発性肺癌の臨床病理学的研究

（主 査）

論文審査委員	教授 藤 村 重 文	教授 松 野 正 紀
	教授 名 倉 宏	

論文内容要旨

【研究の目的】

癌の増殖速度は、癌の悪性度および予後を示す重要な因子であるが、肺癌例において増殖速度と他の予後因子との関係は明らかではなく、死亡率への寄与の程度も不明である。症例の寄せ集めといった人為的影響を極力排除し発生肺癌全例を母集団として Tumor doubling time (DT) を推定するため、一定地域で一定期間に発生した肺癌全例を目標として症例を収集した。これらの原発性肺癌例に対して、DT 分布および臨床病理学的特性を検討した。予後因子別に生存率を単因子分析し、Cox の比例ハザードモデルによる多変量解析で死亡率への寄与の程度を検討した。また、腫瘍の増殖に関わるその他の指標との関連を明らかにするため、切除肺癌例において、DT と核小体形成部位 (Ag-NORs) および核 DNA 量との相関関係を分析し、Cox の比例ハザードモデルを用いて予後因子を多変量解析した。

【対象及び方法】

宮城県の46市町村において、1985年1月～1986年12月の2年間に発見された原発性肺癌174例(男123例、女51例)を対象とした。126例が切除例、48例が非切除例であった。組織型は、腺癌86例、扁平上皮癌67例、小細胞癌7例、大細胞癌12例、カルチノイド1例、腺扁平上皮癌1例であった。病期は、I期73例、II期15例、III期70例、IV期16例であった。胸部X線写真上の腫瘍径の最大径とその中点で直交する径を測定し、Schwartzの式より Volume doubling time を算出した。

切除126例のうち、ホルマリン固定パラフィン包埋ブロックが使用可能であった86例を対象に Ag-NORs 染色を行った。Ag-NORs 染色は Ploton らの方法に準じ、癌病巣のパラフィン包埋ブロックより $3\mu\text{m}$ の切片を作り、1%蟻酸で溶解した2%ゼラチン溶液と50%硝酸銀溶液を1対2の割合で混合した染色液を使い、暗室にて40分間室温で one-step silver 染色を行った。

Ag-NORs 染色を行った86例のうち、ホルマリン固定パラフィン包埋ブロックを用いて flow cytometry による分析が72例で可能であったが、このうち G_0/G_1 ピークの CV 値 (変動係数) が8.0未満の65例を対象に核 DNA 量を解析した。核 DNA 量は、癌病巣のパラフィン包埋ブロックより $50\mu\text{m}$ の切片を4～5枚作り、Schutte-Vindel ϕV 法を用い、Becton-Dickinson 社の FACS-CAN にて20,000個の細胞で計測した。

【結果及び結論】

- 1) DT の分布は対数正規分布に従った。
- 2) DT の平均値は、性別・喫煙の有無・症状の有無・組織型・T 因子・病期において有意差を認めた。
- 3) 予後因子別の生存率（単因子分析）では、DT の長短・年齢の高低・性別・発見方法・喫煙の有無・症状の有無・治療方法・組織型・T 因子・N 因子・M 因子・病期において有意差を認めた。
- 4) 死亡率への寄与度の大きい有意な予後因子は、大きい順に N 因子 ($P=0.0001$)、治療方法 ($P=0.0016$)、M 因子 ($P=0.0017$)、T 因子 ($P=0.0018$)、DT ($P=0.0152$) であった。DT は有意でかつ独立した予後因子と判明した。予後を考慮する上で TNM 分類が重要であることは言うまでもないが、増殖速度を考慮することによりさらに良好な予後予測が可能である。
- 5) 平均 Ag-NORs 数は対数正規分布に従った。
- 6) 平均 Ag-NORs 数と DT とは有意の相関関係（相関係数 $r = -0.705$, $P < 0.001$ ）を有した。X 軸に $\log(DT)$ 、Y 軸に $\log(\text{Ag-NORs})$ をとり相関を求めると、 $Y = 1.17 - 0.312X$ 、相関係数 $r = -0.886$ の直線回帰となった。平均 Ag-NORs 数は DT に準ずる指標となり得る。
- 7) 平均 Ag-NORs 数が 3 以上の症例の 5 生率は 35% と、平均 Ag-NORs 数が 3 未満の症例の 74% に比較し有意に不良であった。
- 8) 進行肺癌例または DT の短い肺癌例で DNA aneuploid 症例の割合が高い傾向があった。DNA aneuploid 例の 5 生率は 45% と、DNA diploid 例の 78% に比較し有意に不良であった。
- 9) Cox のモデルを用いた切除肺癌例の予後因子の解析では、N 因子、DT、平均 Ag-NORs 数、DNA ploidy、T 因子が有意な予後因子であった。
- 10) 平均 Ag-NORs 数、核 DNA 量は共に有意な予後因子であるが、生物学的意義は異なった。つまり、平均 Ag-NORs 数は DT に代表される増殖速度と有意な相関関係を有する指標であるが、核 DNA 量は増殖速度と有意な相関関係を有さず生物学的に異なる指標であった。

審査結果の要旨

癌の増殖速度は、癌の悪性度および予後を示す重要な因子である。原発性肺癌では通常胸部X線写真を用いて増殖速度が算出可能であるが、それと他の予後因子との関係や死亡率への寄与の程度については未だ不明である。

本研究では、症例の寄せ集めといった人為的影響を極力排除した一定地域内の集団において、肺癌のTumor doubling time (DT) は対数正規分布に従うことが示された。さらに著者は、他の予後因子との関係を詳細に検討するとともに、Coxの比例ハザードモデルによる多変量解析により、死亡率への寄与度の大きな予後因子は、順にN因子、治療方法、M因子、T因子、DTであることを示した。DTは有意でかつ独立した予後因子であることが判明した。本研究は、肺癌の増殖速度の意義を多変量解析を用いて初めて明確にしたといえる。

次に著者は、腫瘍の増殖に関わるその他の指標との関連を明らかにするため、切除肺癌例において、DTと核小体形成部位 (Ag-NORs) および核DNA量との相関関係を分析した。平均Ag-NORs数はDTに代表される増殖速度と有意な相関関係を有する指標であり、特にLog (DT)とLog (Ag-NORs)とは相関係数 -0.886 と良好な相関を有した。一方核DNA量は増殖速度および他の指標と有意な相関関係を有さず独立した予後因子であった。平均Ag-NORs数、核DNA量は共に有意な予後因子であるが、生物学的意義が異なることが判明した。

以上のことから本研究は、肺癌の増殖速度を臨床的および病理学的側面から深く洞察した優れた業績を有し、医学博士論文に十分値するものである。