氏　　名	渡　辺　恭　孝（わたなべ　やすたか）
学 位 の 種 類	博士 （医学）
学 位 記 番 号	甲第 534 号
学位授与年月日	平成 29 年 3 月 21 日
学位授与の要件	自治医科大学学位規定第 4 条第 2 項該当
学 位 論 文 名	**通常型間質性肺炎合併肺癌における発生部位に関する研究**
論 文 審 査 委 員	(委員長)　教 授 仁 木 利 郎
	(委　員)　教 授 古 川 雄 祐　教 授 遠 藤 俊 輔

論文内容の要旨

1　研究目的

特発性肺線維症（Idiopathic pulmonary fibrosis 以下 IPF）は急性増悪を起こしうる予後不良な疾患で、しばしば肺癌や肺気腫を合併する。病理所見は通常型間質性肺炎（Usual interstitial pneumonia 以下 UIP）に一致する。また、IPF/UIP 合併肺癌は男性に多く、高い喫煙率が関係していると報告されている。さらに癌は末梢肺、下葉に多く、組織型で扁平上皮癌の頻度が高いと報告されている。IPF/UIP は下葉の胸膜直下より病変が進行することが知られている。IPF/UIP に発症した肺癌発生部位などに関する報告は散見されるが、2002 年の ATS/ERS 国際分類以降に病理学的な UIP の有無で肺癌の発生部位や組織型の比較検討を行った報告はない。

我々は UIP の発癌の機序を明らかにするために肺癌外科切除標本を用いて UIP 病変の有無で群別し、肺癌の発生部位、組織型などの臨床病理学的特徴について後ろ向きに検討した。

2　研究方法

患者：5 年間に埼玉県立循環器呼吸器病センターにおいてカルチノイド、気管支腺腫瘍を除く原発性肺癌に対して肺葉切除以上の手術を受けた 526 症例（計 547 病変）を対象とした。

方法：外科切除標本を 3 つのグループに以下のように定義して分類し、肺癌の発生部位、組織型をグループ間で比較検討した。

(1) グループ分類：

・UIP group：UIP 病変を呈する群

・non-UIP group：UIP 病変以外の肺病変をもつ群

・normal group：肺癌以外の肺病変を認めない群。

UIP 以外の肺病変は小葉中心性肺気腫、ブラ、塵肺病変、顕微鏡学的に見られる喫煙者の呼吸細気管支炎や非特異的顕微鏡的線維化とした。

(2) 肺癌発生部位ついて：

・中枢型：腫瘍の主座が葉または区域気管支に位置する病変

・末梢型：腫瘍の主座が区域気管支より末梢に位置する病変

さらに末梢型は胸膜に最大径で底を置き帯状または半球状を呈するもの(胸膜直下型)、それ以外の末梢肺病変の 2 つに分類した。

3　研究成果

UIP group は 86 例(男性 75 例、平均年齢 70 歳、喫煙率 94%), non-UIP group は 348 例(男性 276 例、平均年齢 69 歳、喫煙率 81%), normal group は 113 例(男性 33 例, 平均年齢 63 歳, 喫煙率 26%)であった。UIP group と non-UIP group の比較では性別、年齢、喫煙指数、小葉中心性肺気腫、ブラ、塵肺病変の頻度に有意な差は見られなかった。扁平上皮癌と胸膜直下型の頻度については UIP group で最も高く、non-UIP group、normal group の順で減少した。下葉発生の頻度は UIP group で最も高く、次に normal group が続き、non-UIP group で最も低かった。normal group では 83%が腺癌で、胸膜直下型は 1 例も見られなかった。

4　考察

この研究では、UIP 病変と肺癌との関係を明らかにするために、肺癌に対して肺葉切除以上の手術が行われた標本を用いて検討した。UIP group、 UIP 病変以外の肺病変をもつ non-UIP group、肺癌以外の肺病変のない normal　group の 3 群に分類し、肺癌の発生状況と肺癌が発生した背景肺の病理所見を検討した。UIP　group と同様な肺癌発生の危険因子を有する UIP 病変以外の肺病変を有する non-UIP　group を比較することで、UIP 病変の肺癌発生への関与をより明らかにできるものと考えた。その結果、両群間の肺気腫の合併率が同様であったにもかかわらず、UIP group において有意に下葉発生の肺癌が多くみられた。この結果は、UIP が元々下葉優位で起きることに影響された可能性がある。しかしながら、気腫合併肺線維症でも線維化のある下葉優位に肺癌が発生していたとの報告があり、UIP に関する発癌関与が肺気腫に比べ大きい可能性が十分想定される。non-UIP　group との比較にて UIP　group では胸膜直下型の癌が有意に多かった。胸膜直下型を示す UIP　group の検討においても肺癌近傍の胸膜下に全例で UIP 病変を主体とした線維化が見られており、UIP 病変のある胸膜近くに癌化と関連する因子が存在する可能性が考えられる。

UIP 病変に発生する癌の組織型に関しては、UIP group において扁平上皮癌の割合が有意に高かった。過去の病理学的検討で、UIP 末梢の扁平上皮癌の周囲に扁平上皮異形成や化生が見られたとの報告や IPF における P53 遺伝子異常が扁平上皮化生を誘導するという報告などがあり、本検討でも UIP 病変が扁平上皮癌の発生に関与していることが示唆された。

5　結論

UIP 病変を合併する肺癌は、下葉に発生し、肉眼的に胸膜直下型をとるものが多かった。胸膜直下の肺癌発生に UIP 病変が関与することを示唆する結果と考えられた。

論文審査の結果の要旨

特発性肺線維症（Idiopathic pulmonary fibrosis 以下 IPF）は、原因不明の予後不良な間質性肺炎であり、病理組織学的には、通常型間質性肺炎（Usual interstitial pneumonia 以下 UIP）の形態像を示す。これまでの研究において、IPF/UIP にはしばしば肺癌が合併し、発生部位としては末梢肺、下葉に多いことが指摘されてきた。しかし、従来の研究では UIP の組織判定基準が必ずしも明確でなく、他の間質性肺炎の症例が含まれていた可能性がある。

本研究では、外科的に切除された526例の肺癌を1）UIP group（UIP病変のある群），2）non-UIP group（UIP病変以外の肺病変のある群），3）normal group（肺癌以外の肺病変を認めない群）の3群にわけ、IPF/UIP合併肺癌の臨床病理学的特徴、特に発生部位についての詳細な解析を行っている。その結果、UIP group と non-UIP groupの間には、性別、年齢、喫煙指数、小葉中心性肺気腫、ブラ、塵肺病変の頻度に有意な差は見られなかったが、UIP groupにおいて、組織型として扁平上皮癌、発生部位では胸膜直下型が多くみられた。一方normal groupでは腺癌の頻度が高く、胸膜直下型は1例も見られなかった、としている。

審査では、以下の問題点が指摘された。

１）　先行研究の引用が十分にされておらず、従来の研究と本研究との違いが明確でない。
２）　序論が全般的に短く学位論文としてふさわしいものになっていない。
３）　方法の記載の不備、特にnon-UIP groupについての記載が十分でない。
４）　癌の発生部位に関する肉眼分類の判定基準が明確でない。
５）　切除検体の解析による制限が考察で十分配慮されていない。
６）　UIP group, non-UIP groupの間の比較においては、喫煙、肺癌、UIPというお互いに強く関連した要因を交絡因子のない状態で比較できたと言ってよいか。

総じて本研究は、切除検体を用いた解析である制限があるうえ、分子レベルの解析はなく臨床病学的な解析にとどまっている。しかしながら、本研究では2002年に採用された特発性間質性肺炎の国際的な組織学的分類に基づいていること、肉眼的、組織学的な丁寧な観察によりlocalized (histological) UIP病変を含めた解析を行っていることなど、これまでの先行研究に対し一定の新規性を有している。そこで、申請者には上記の指摘に答えるよう2度にわたり書き直しを行ってもらい、審査委員が改めて内容を確認したうえ最終的に合格とした。

最終試験の結果の要旨

申請者は、研究の背景、方法、結果、考察をわかりやすく発表した。問題点がいくつか指摘されたが、申請者は、指摘を受けた点について、本研究の限界についてもよく理解したうえで謙虚に応答し、可能な範囲で改訂を行った。研究姿勢は真摯であり、研究分野についての知識も備わっているものと判断された。

以上より改訂された学位論文の内容を確認したうえで、全員一致で合格とした。