

主論文の要旨

**The ratio of cancer cells to stroma after induction
therapy in the treatment of non-small cell lung cancer**

〔 非小細胞肺癌に対する導入療法後の癌細胞と間質の比率 〕

名古屋大学大学院医学系研究科 総合医学専攻
病態外科学講座 呼吸器外科学分野

(指導：碓氷 章彦 教授)

後藤 真輝

【緒言】

局所進行非小細胞肺癌に対しては治療成績改善を目指し導入療法後の外科切除が行われる。その際に再発時の治療選択や予後因子として、導入療法の治療効果判定が病理組織学的に施行される。通常導入療法により癌組織には線維化、硝子化、壊死、炎症細胞浸潤などの組織学的変化が誘導されるが、その程度は症例毎に非常に幅広く、これらの変化と予後との関連は不明であった。また導入療法後の癌組織の最大径も予後との関連はないと報告されており、治療効果として病理組織学的に評価対象とされているのは導入療法後に残存する癌細胞である。具体的には Yamane らにより「癌細胞の面積」が、Pataer らにより「癌組織に占める癌細胞の比率」が導入療法後の予後因子として報告されている。これら二つの評価法が同一の対象群で評価検討されたことはなく、両者の関係性は不明である。

【対象及び方法】

非小細胞肺癌に対し導入療法後に外科切除が施行された集団から、治療前に遠隔転移を認めた症例および分子標的薬による導入療法が施行された症例を除外し、最終解析は 74 例を対象とした。導入療法の有無による比較検討を行うため、非小細胞肺癌に対し導入療法を施行せず外科切除を行った 80 例を対照群として設定した。

腫瘍の最大断面で標本を作製し、癌組織の面積（線維化、壊死などを含む）と癌細胞の面積を測定した。標本は HE 染色と抗 cytokeratin 抗体（AE1/AE3）による免疫組織化学染色（癌細胞をより明瞭に描出するため）を施行した。標本は全てパーチャルスライドに取り込み面積を測定し、癌組織の面積の測定に HE 染色、癌細胞の面積の測定に免疫組織化学染色の標本を使用した（Figure1）。

2 群間における連続変数の比較には Mann-Whitney U 検定を行い、2 変数間の関係の評価には Spearman の順位相関係数を用いた。

【結果】

導入療法群 74 例の年齢中央値は 63 歳、男性が 63 例、組織学的には腺癌が 37 例と半数を占めていた。導入療法として化学療法が 35 例、化学放射線療法が 39 例に施行された。病理学的完全奏効を 13 例に認めた。対照群 80 例の年齢中央値は 69.5 歳、男性が 55 例、組織学的には腺癌が 39 例であった（Table1）。

癌組織の面積は導入療法群（中央値：580mm²）において対照群（中央値：408mm²）より有意に大きかった（ $p<0.01$ ）。一方で、癌細胞の面積は導入療法群（中央値：39mm²）において対照群（中央値：206mm²）より有意に小さかった（ $p<0.01$ ）。癌組織に占める癌細胞の比率は導入療法群（5.9%）において対照群（58.3%）より有意に小さかった（ $p<0.01$ ）。

癌組織の面積と癌細胞の面積の関係について解析した（Figure2）。対照群において癌組織の面積と癌細胞の面積の間には強い正の相関を認めた（ $r=0.93$ 、 $p<0.01$ ）。一方で導入療法群においてこれらの変数間には相関を認めなかった（ $r=0.42$ ）。

癌細胞の面積と癌組織に占める癌細胞の比率の関係について解析した (Figure3)。導入療法群において癌細胞の面積と癌組織に占める癌細胞の比率の間には強い正の相関を認めた ($r=0.95$ 、 $p<0.01$)。一方で対照群においてこれらの変数間には相関を認めなかった ($r=-0.18$)。導入療法群を化学放射線群と化学療法群に分けてのサブグループ解析においても癌細胞の面積と癌組織に占める癌細胞の比率の間に正の相関を認めた。

【考察】

導入療法群は対照群と比較して癌組織の面積が大きい一方で癌細胞の面積や癌細胞が占める比率は小さいことから、導入療法が癌細胞を減少させ間質を増加させることにより癌細胞と間質の比率が変化することが示唆された。また、非小細胞肺癌に対する導入療法後の癌組織において、癌細胞の面積と癌組織に占める癌細胞の比率の間に正の相関があることが明らかとなった。すなわち、導入療法後の癌組織内に残存する癌細胞が少ない際には相対的に間質が豊富であり癌組織に占める癌細胞の比率は小さく、逆に癌細胞が多く残存する際は相対的に間質が少なく癌組織に占める癌細胞の比率が大きいという関係であった。導入療法により癌細胞が減少する際には相対的な間質の増加を伴うことが想定される結果であった。

通常非小細胞肺癌において腫瘍径は重要な予後因子である。しかしながら導入療法後において腫瘍径は予後因子ではないと報告されている。本研究では導入療法群において癌組織の面積と残存する癌細胞の面積に相関を認めなかった。すなわち導入療法後の腫瘍径は癌細胞量を反映してないことを意味し、導入療法後の腫瘍径が予後因子ではないとする報告を立証するものと考えられた。

導入療法後に残存する癌細胞の比率は、これまでに予後因子として複数報告されていること、導入療法後においては癌組織の面積と正の相関を示し、癌細胞量を反映しうることから、治療効果判定の組織学的評価法として妥当であると考えられる。

【結論】

本研究において、癌細胞の面積と癌組織における癌細胞の比率が正の相関を示すことが非小細胞肺癌における導入療法後の病理組織学的特徴であることが示された。導入療法に関する臨床試験において残存する癌細胞の比率が予後を予測する評価項目として使用されているなかで、この結果は重要な見識であると考えられる。