

論文の内容の要旨

論文題目「Ki-67 labeling index affects tumor infiltration patterns of
lung squamous cell carcinoma」

(肺扁平上皮癌における Ki-67 陽性率と浸潤増殖様式の関係性に関する検討)

学位申請者 増田 大介

キーワード：原発性肺癌、肺扁平上皮癌、浸潤様式、Ki-67、免疫組織学的染色

【背景】原発性肺癌は、いずれの組織型においても、根治手術を施行後の再発をたびたび経験する。再発治療に対する選択肢に分子標的薬や血管新生阻害薬での治療報告が増えてきているが、その多くは肺腺癌に対する治療であり、肺扁平上皮癌に対しては治療方法に大きな進展はない。したがって、完全切除後の肺扁平上皮癌に対し改めて臨床病理学的検討を加え、その病態の解明を進めていくことは急務である。【目的】本研究では、肺扁平上皮癌の浸潤性に着目して、他臓器癌の取扱い規約に記載されている組織学的評価項目を加味し、さらにミニ染色体維持タンパク質である Ki-67 の発現を、免疫組織学的染色の手法を用いて評価することにより、肺扁平上皮癌の浸潤性と予後との関連を解析した。

【対象・方法】肺葉切除並びに縦隔リンパ節郭清が施行された原発性肺扁平上皮癌 89 例を対象とした。肺扁平上皮癌の浸潤増殖様式(Tumor Infiltrative patterns; INF)は、胃癌の取扱い規約に準じて、INFa, b, c の 3 グループに分類した。Ki-67 陽性率(labeling index; LI)は、30%をカットオフ値とし、30%以上のものを強陽性群、それ未満を弱陽性群とした。【結果】Ki-67 LI $\geq$ 30%群には、浸潤増殖様式($p=0.03$)や性別($p=0.03$)との関わりが認められた。浸潤様式は INFa 18 例、INFb 64 例、INFc 7 例であった。これら従来の INF 分類では、予後に関する有意差は認められなかった。しかしながら、INF は癌胞巣の中で必ずしも単一ではないため、以下のごとく INF 混在領域の大小を表現した。即ち、INFa 10 例(11.2%)、INFa>b 8 例(9.0%)、INFa<b 0 例(0%)、

INFb 37 例(41.6%)、INFb>c 27 例(30.3%)、INFb<c 3 例(3.4%)、INFc 4 例(4.5%)の 7 グループに分類した。次に、INFc を一部にでも含む症例を INFc(+)群としたところ、34 例(38.2%)であった。INFc(+)群の予後に関しては、単変量解析では、ハザード比が 2.069 であった。多変量解析では、リンパ節転移(p=0.001)、年齢(p=0.037) 、INFc(+) (p=0.044)で有意差を認めた。次に、予後に関して有意差を示した INFc(+)の予見について解析をした。単変量解析で、静脈浸潤(p=0.032)、腫瘍間質(p<0.001) 、Ki-67 LI $\geq$ 30%(p=0.044)で有意差を認めた。多変量解析でも、腫瘍間質 p<0.001)、Ki-67 LI $\geq$ 30%(p=0.018)で有意差を認めた。【考察・結語】肺癌において、現在の病理病期は TNM 分類によって行われている。しかし、低肺機能群では肺部分切除などの縮小手術が行われることがある。その場合、リンパ節郭清は省略されることとなり、病理病期の確定がもたらす肺癌治療の必要性やその予後の類推は困難となる。一方、各々のがん取扱い規約では、分化度や浸潤増殖様式、腫瘍間質や脈管侵襲も評価項目となっており、これらも予後規定因子になるということが報告されている。そこで浸潤増殖様式に着目して研究を行ったが、従来通りの方法では予後の差は生じなかった。ところが、必ずしも単一でない腫瘍増殖様式を細分化することにより、わずかでも INFc 領域を確認することが出来れば、予後不良群となることが分かった。ただし、わずかな INFc 領域を見つけることは容易ではなく、その際に Ki-67 LI を評価することが、その発見の重要な手助けとなる。今後も、肺部分切除で得られた腫瘍本体に対して、病理組織学的検討を続けていく必要がある。