

氏 名	藤 田 史 郎
学位(専攻分野)	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	医 博 第 3190 号
学位授与の日付	平 成 20 年 3 月 24 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 4 条 第 1 項 該 当
研究科・専攻	医 学 研 究 科 内 科 系 専 攻
学 位 論 文 題 目	Postoperative complications after induction chemoradiotherapy in patients with non-small-cell lung cancer (術前導入化学放射線療法を施行された非小細胞肺癌症例の術後合併症についての検討)
論文調査委員	(主 査) 教 授 伊 達 洋 至 教 授 平 岡 眞 寛 教 授 小 池 薫

論 文 内 容 の 要 旨

非小細胞肺癌の治療としては、手術療法が最も根治性が高いとされる。しかし、臨床病期 IIIA 期では 5 年生存率は 15% 未満であり、臨床病期 IB 期と比較的早期であっても 5 年生存率は 50% に留まる。そこで手術前に導入治療を行うことで、理論的には切除率が改善され、かつ微小転移巣を駆逐し遠隔転移による再発を防止できる。これらにより長期生存率の向上が期待されることから、既に多くの試みがなされてきた。近年、臨床病期 IIIA 期のリンパ節病期 N2 という従来予後不良とされた一群に対して、術前導入療法を行い手術することで予後の改善がみられたとする報告が幾つかなされたことから、術前導入療法の概念は広く浸透し、最近ではより早期の症例へ応用されている。

術前導入療法としては、化学療法単独と化学放射線併用療法の 2 種に大別されるが、どちらが優れているかについてのコンセンサスはまだ得られていない。これまでの知見から、術前導入療法により病期をより早期にし得たこと、特に縦隔リンパ節転移巣が消失したことが、予後良好の最も強力な予測因子であるとされ、この点では放射線治療を加えた化学放射線療法が化学療法単独よりもより有効と考えられる。ただし、合併症、とりわけ術後合併症の増加が生じるとされており、合併症の危険因子についての解析が行われているものの依然統一した見解は得られていない。そこで今回、術後合併症の増加をおこす危険因子を同定する目的で、術前導入療法として化学放射線療法を行った症例を対象として単変量分析および多変量ロジスティック回帰分析を行った。

1990 年から 2003 年まで単一施設で治療なされた 124 人の非小細胞肺癌症例を解析対象とした。男性/女性は 94/30 人であり、年齢 31-75 歳 (中央値 61.5 歳)、Eastern Cooperative Oncology Group の Performance Status は 0/1/2 がそれぞれ 61/57/6 人であった。高血圧や虚血性心疾患・糖尿病などの余病が 42 人 (33.9%) で認められた。化学療法のレジメンとしてはカルボプラチンとドセタキセルを併用した症例が 59 例、シスプラチンとエトポシドを用いた症例が 53 例、プラチナ製剤を含むその他の二剤併用レジメンが 12 例であった。放射線照射については総照射量が 27-68Gy (中央値 40Gy) であった。手術は 90 例が肺葉切除を、25 例が肺全摘術、7 例は二肺葉切除、1 例が区域切除され、1 例は開胸のみ施行されていた。気管支断端の補強は 36 例で行われた。入院期間を延長させた術後の有害事象を術後合併症と定義し検索したところ、54 例 (43.5%) で合併症を認めた。7 日以上続くエアリークが最も頻度の高い (30 例) 合併症であった。単変量解析では男性・高齢であること・血清アルブミン低値・%FEV1.0・総量 45Gy 以上の放射線照射・肺を越える拡大切除・術中出血量・手術時間・手術時期 (1990 年から 1996 年まで) が合併症の発生と有意に相関した。Multi-collinearity (多重共線性) を排除し、多変量ロジスティック回帰分析を行った結果、総量 45Gy 以上の放射線照射のみが合併症発生と相関した ($P=0.021$; オッズ比 3.620; 95%信頼区間 1.214-10.797)。

本研究により、非小細胞肺癌症例への術前導入化学放射線療法において、45Gy 以上の放射線照射が術後合併症の発生と有意に相関することが示された。導入療法を施行する際は、生じうる不利益を念頭におく必要がある。

論文審査の結果の要旨

非小細胞肺癌（NSCLC）は、根治切除後も再発率が高い難治性固形癌である。手術前の導入療法は長期予後の改善に寄与するとされ、重要な研究課題である。導入療法は化学療法単独と化学放射線併用療法の 2 種類に大別されるが、有力な予後因子である縦隔リンパ節転移巣の消失がより期待できるのは後者である。ただし術後合併症の増加が懸念されるが、合併症の危険因子については統一した見解は得られていない。そこで危険因子を同定する目的で、導入化学放射線療法を行った NSCLC 症例を対象とした検討を行った。

対象は 1990 年から 2003 年まで単一施設で治療された 124 人で、男／女比は 94／30、年齢中央値 61.5 歳であった。全例がプラチナ製剤を含む二剤併用化学療法を受けていた。放射線治療については総線量が 27-68Gy（中央値 40Gy）であった。手術は 90 例が肺葉切除を、肺全摘術が 25 例で施行された。術後合併症は 54 例（43.5%）で認め、8 日以上続くエアリークが最も頻度が高かった。単変量解析では男性・年齢・総量 45Gy を超える放射線照射・術中出血量・手術時間・手術時期が合併症発生と相関し、多変量ロジスティック回帰分析では総量 45Gy 以上の放射線照射のみが合併症発生と相関した（ $P=0.021$ ）。

NSCLC 症例への導入化学放射線療法において、45Gy を超える放射線照射が術後合併症の発生と有意に相関することが本研究で示された。

以上の研究は導入化学放射線療法を用いた手術後合併症の危険因子の解明に貢献し、NSCLC の治療成績の向上に寄与するところが多い。

したがって、本論文は博士（医学）の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、平成 20 年 1 月 17 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。