

## 博士論文の要旨及び審査結果の要旨

氏名 山崎 元彦  
学位 博士 (医学)  
学位記番号 新大院博 (医) 第 622 号  
学位授与の日付 平成 27 年 3 月 23 日  
学位授与の要件 学位規則第 4 条第 1 項該当  
博士論文名 A combination of preoperative CT findings and postoperative serum CEA levels improves recurrence prediction for stage I lung adenocarcinoma  
(術前 CT 所見と術後血清癌胎児性抗原 (CEA) の値を組み合わせると病理病期 I 期肺腺癌の再発予測能が向上する)  
  
論文審査委員 主査 教授 西條 康夫  
副査 教授 青山 英史  
副査 准教授 各務 博

### 博士論文の要旨

#### 1. 背景と目的

非小細胞肺癌では血清癌胎児性抗原 (CEA) 高値は独立な予後不良因子である事が知られている。特に術後 CEA 高値症例は非常に予後不良であり、その原因に術後残存病変との関連が疑われている。一方肺腺癌では CT 所見も重要な予後因子であり、腫瘍内の充実部分の割合を始めとし、スピクラ、気管支透亮像など様々な画像所見が予後に関連する事が知られている。

この様に CT 所見と血清 CEA 値はいずれも腺癌の予後因子ではあるが、両者を併せて予後を検討した報告は少なく、またその過去の報告においては、充実部分の割合以外の CT 所見が検討されていなかったり、血清 CEA 値が術前の値しか検討されていなかったり、対象症例の術後病期の統一がなされていなかったりしている。従って、詳細な術前 CT 所見と術前・術後の血清 CEA 値を併せて評価することの予後に対する有用性は、同一の病理病期肺腺癌症例において明らかとなっていない。

そこで申請者らは術後患者の予後をより正確にするため、病理病期 I 期肺腺癌症例の術前 CT 所見と術前・術後血清 CEA 値を併せて評価し、その予後に対する有用性を検討した。

#### 2. 方法

新潟大学医歯学総合病院で 2000 年 4 月から 2011 年 4 月までに外科的切除され病理病期 I 期肺腺癌 (T1a-2aN0M0) と診断された連続症例のうち、長径 3cm 以下で術前 CEA 値 (手術日 3 カ月以内) と術後 CEA 値 (手術日 6 ヶ月以内) が同院で得られている 250 症例を対象とした (男性 132 人、女性 118 人、平均年齢 67.8 歳)。放射線科医は腫瘍長径、腫瘍内の充実部分の割合、気管支透亮像、腫瘍周囲の気腫や間質性肺炎、スピクラ、ノッチ、胸膜陥入像の有無を評価し、これら CT 所見と、術前・術後血清 CEA 値、患者年齢、性別、喫煙指数 (ブリンクマン指数) を検討予後因子とした。なお充実部分の割合は、腫瘍最大径とこれに直行する最大短径の積を縦隔条件・肺野条件それぞれで算出し、前者の値を後者の値で除することで算出した。予後の指標には無病生存日数 (手術日を起点とした時の腺癌再発までの期間) を用いた。統

計学的評価にまず単変量・多変量Cox回帰分析を行い、独立な予後因子の組み合わせ（予後モデル）を構築した。続いてこの予後モデルの5年無病生存予測能を評価するため、予測能の指標に受信者動作特性曲線（ROC曲線）の曲線下面積を用いた。モデル内の各予後因子の最適カットオフ値もROC曲線から決定し、曲線下面積間の有意差検定にDeLongらの方法を用いた。ROC解析で決定したカットオフ値を用いて Kaplan-Meier生存曲線を作成し、生存率に有意な差があるかをログランク検定で検討した。

### 3. 結果

中央値73.2カ月の観察期間中、35人に腺癌再発を認めた。単変量・多変量Cox回帰分析の結果より、充実部分の割合の増加、腫瘍周囲の気腫または間質性肺炎の存在、術後血清CEA高値が独立な予後不良因子であった。これら3因子からなる予後モデルの5年無病生存予測能は、充実部分単独の予測能に比して有意に高く（ROC曲線下の面積=0.853対0.792、 $P=0.023$ ）、最適カットオフ値における感度は85.7%、特異度は74.3%であった。充実部分の割合と術後CEA値の最適カットオフ値はそれぞれ48%と3.7ng/mLであった。充実部分の割合 $\geq 48\%$ 、腫瘍周囲の気腫または間質性肺炎の存在、血清CEA $\geq 3.7$ ng/mLの各予後不良因子の数が0個、1個、2個以上の患者間において無病生存率に有意な差が認められ（ $P<0.05$ ）、5年無病生存率はそれぞれ100%、83.4%、65.4%であった。

### 4. 考察

本検討結果より、充実部分の割合の増加、腫瘍周囲の気腫または間質性肺炎の存在、術後血清CEA高値はそれぞれ独立な予後不良因子であり、これらを組み合わせて評価することで、充実部分の割合単独の評価に比し有意に再発予測能が向上することが明らかとなった。

術後血清CEA値が独立な予後因子であるという結果と、その最適カットオフ値がCEAの基準値(5.0ng/mL)未満であるという結果は、いずれも過去の検討結果と一致している。

一方、過去の検討結果に反し術前血清CEA値は独立な予後因子とはならなかった。その理由の一つに、本検討が過去の検討よりもCT所見を詳細に検討し、これら詳細なCT所見の方が術前血清CEA値よりも予後をよく反映する指標であった可能性が考えられる。また別の理由として、過去の検討は本検討と異なり様々な術後病期の患者を対象としたが、病期の違いを統計学的に補正しておらず、術前血清CEA高値症例の中に病期のより進行した症例が多く含まれていた可能性も考えられる。

腫瘍周囲の気腫ないし間質性肺炎の存在と再発との関連性はこれまで十分明らかにされていない。しかし、気腫発生の肺癌に低分化腫瘍が多いという報告や、間質性肺炎を背景に発生する肺癌に再発が多いという報告も認められ、本検討結果を支持している。このような特徴を示す肺癌に関してさらに詳細に検討する必要がある。

CTは腺癌の予後の指標に広く用いられており、また血清CEA値は臨床的に簡便に得られる指標である点を考慮すると、本検討結果は重要であると思われる。今後は詳細な病理所見やFDG-PETなどの所見も含めた予後検討が必要であると考えられる。

### 審査結果の要旨

新潟大学医歯学総合病院で外科的切除された病理病期I期肺腺癌250症例の術前CT所見と術前・術後血清CEA値を併せて評価し、予後に対する有用性を検討した論文である。中央値73.2カ月の観察期間中35人に腺癌再発を認め、多変量Cox回帰分析の結果より、充実部分の割合の増加、腫瘍周囲の気腫または間質性肺炎の存在、術後血清CEA高値が独立な予後不良因子であった。これら3因子からなる予後モデルの5年無病生存予測能は、充実部分単独の予測能に比して有意に高く（ROC曲線下の面積=0.853対0.792、

P=0.023)、最適カットオフ値における感度は85.7%、特異度は74.3%であった。充実部分の割合と術後CEA値の最適カットオフ値はそれぞれ48%と3.7 ng/mlであった。充実部分の割合 $\geq$ 48%、腫瘍周囲の気腫または間質性肺炎の存在、血清CEA $\geq$ 3.7 ng/mlの各予後不良因子の数が0個、1個、2個以上の患者間において無病生存率に有意な差が認められ(P<0.05)、5年無病生存率はそれぞれ100%、83.4%、65.4%であった。

CT所見とCEA値を組み合わせる有効性を詳細に検討した論文は少ない。また、腫瘍周囲の気腫と予後との関連は今まで十分知られていない知見であり、学位論文に十分値すると判断された。