

要 約

報告番号	甲 ㊦ 第	号	氏 名	政 井 恭 兵
------	-------	---	-----	---------

主 論 文 題 名

Clinicopathological, Immunohistochemical, and Genetic Features of Primary Lung Adenocarcinoma Occurring in the Setting of Usual Interstitial Pneumonia Pattern
(通常型間質性肺炎内部に発生した原発性肺腺癌における臨床病理学的、免疫組織学的、遺伝子学的特徴に関する検討)

(内 容 の 要 旨)

間質性肺炎、特に特発性肺線維症に原発性肺癌が高頻度で合併することは以前からよく知られており、間質性肺炎は肺癌発生の重要な発癌因子であるが、その発癌メカニズムは十分に解明されていない。通常型間質性肺炎 (Usual interstitial pneumonia: UIP) 合併肺腺癌の臨床病理学的特徴を解明することは、間質性肺炎がどのような影響を与え発癌に至るのかを解明するうえで重要である。また、近年肺腺癌の多くでドライバー遺伝子変異が解明され、遺伝子変異に対応した分子標的薬が標準治療となる肺癌薬物治療の観点でも、UIP合併肺腺癌の遺伝子学的特徴を解明することは薬剤選択のうえでも重要である。このような背景をもとに本研究ではUIP合併肺腺癌の臨床病理学的、免疫組織学的、遺伝子学的特徴についての検討を行った。

1998年より2007年までの10年間に国立がん研究センター中央病院で原発性肺癌と診断され手術を施行した前治療歴のない肺腺癌手術例2309例を本研究対象とした。外科切除標本でUIP patternを示す線維化巣内に合併した肺腺癌を UIP-ADCと定義した。UIPの診断はATS/ERS/JRS/ALAT ガイドラインに準拠した。肺腺癌2309例の臨床病理学的特徴について後方視的に検討した。また、肺癌ドライバー遺伝子であるepidermal growth factor receptor (EGFR)、v-Ki-ras2 Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog (KRAS)、v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1 (BRAF)、anaplastic lymphoma kinase (ALK) についてもその遺伝子変異の有無を確認し、遺伝子学的特徴についても検討した。

肺腺癌2309例のうち、44例のUIP-ADCを抽出した (1.9%)。UIP-ADC群/non UIP-ADC群の2群において、年齢 (69.0/63.8歳)、男性比率 (93.2/49.3%)、喫煙者比率 (90.9/46.5%)、腫瘍径 (5.72/2.65cm)、下葉発生割合 (90.9/33.7%) の5項目で統計学的な有意差を認めた (いずれも $p < .001$)。生存解析では、UIP-ADCはnon UIP-ADCと比較し予後不良の集団であることが示されたが ($p < .001$)、cancer specific survivalでは有意差がみられなかった ($p = 0.54$)。病理組織学的検討において、UIP-ADCはnon UIP-ADC群に対して粘液産生型腺癌の比率が有意に高かった (29.5/4.0%, $p < .001$)。TTF-1の発現は46.5%であり、通常の肺腺癌に比べ低値であった。肺腺癌において重要なドライバー遺伝子であるEGFR変異は2.3%と極めて低い陽性頻度であった ($p < .001$)。また、KRAS変異は30.2%と高頻度であった ($p < .001$)。

以上より、UIP-ADCはnon UIP-ADCと比較し間質性肺炎急性増悪などの呼吸器疾患関連合併症が影響し予後不良な疾患である。形態学的には、non UIP-ADCに比して杯細胞主体の粘液産生型腺癌の比率が高く、EGFR変異低発現、KRAS変異高発現という遺伝子学的特徴がみられた。この結果はUIP-ADCが従来肺腺癌とは異なる発癌メカニズムにより発生している可能性が示唆された。