



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	Histopathologic characterization of lung adenocarcinoma in relation to fluorine-18-fluorodeoxyglucose uptake on positron emission tomography [an abstract of dissertation and a summary of dissertation review]
Author(s)	道免, 寛充
Description	配架番号 : 2062
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第11154号
Issue Date	2013-12-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/54876
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.1/jp/
Type	doctoral thesis
File Information	Hiromitsu_Domen_review.pdf, 審査の要旨



学 位 論 文 審 査 の 要 旨

博士の専攻分野の名称 博士（医 学） 氏 名 道免寛充

主査 教授 松 居 喜 郎
審査担当者 副査 教授 松 野 吉 宏
副査 教授 秋 田 弘 俊

学 位 論 文 題 名

Histopathologic characterization of lung adenocarcinoma in relation to
fluorine-18-fluorodeoxyglucose uptake on positron emission tomography
(原発性肺腺癌における PET に際して FDG 取り込みを左右する病理組織学的特徴の検討)

肺腺癌は完全切除を行っても 30%程度が再発する。そこで治療選択を適切に行うために術前の予後予測が重要となる。FDG-PET における FDG uptake が肺腺癌の予後予測因子であることが報告されており、治療選択への応用が期待される。一方 FDG uptake が、肺腺癌の示す多様な腫瘍成分とどう関係するかは明らかになっておらず、その解明は FDG-PET を用いた肺腺癌の予後予測や治療選択に根拠を与える。そこで本論文では術前に FDG-PET を行った肺腺癌の病理組織像を詳細に検討した。腫瘍の組織学的増殖様式、線維化、壊死、胸膜浸潤、リンパ管侵襲、静脈侵襲、細胞内粘液、細胞外粘液について評価した。SUVmax と各臨床病理学的因子との多変量解析を行い、腫瘍径 2.0 cm 超、non-lepidic type、fibroblastic group が高 SUVmax との関連を示した。小型肺腺癌の組織学的予後予測因子を示した Noguchi 分類において、non-lepidic component 主体の増殖様式や旺盛な線維芽細胞増生を伴う肺腺癌は予後不良と示されている。本研究では、病理組織学的特徴と SUVmax の関連を明らかにし、術前 FDG-PET による予後予測に組織学的根拠を与えた。

その後副査秋田弘俊から腫瘍径と SUVmax の関係についての質問があった。一般的に腫瘍径が大きいものは SUVmax が高いという認識があるが、これは何を意味するのかという質問に対し申請者は、腫瘍径 1.0-2.0 cm の群と 2.0 cm 超の 2 群で別々に解析を行ったところ、いずれの群においても今回と同様の結果を得た。これは異なった腫瘍径群でも同様の結果が得られたということであり、SUVmax は腫瘍径以外の腫瘍の性質をも反映している、と回答した。さらに、FDG uptake の主因はどの腫瘍構成細胞なのか、という質問があった。申請者は、現在免疫組織化学的に各細胞毎での glucose transporter の発現状況を調査中で、腫瘍細胞および線維芽細胞が SUV と link した陽性像を示す一方、リンパ球やマクロファージ系の細胞はそうした傾向に乏しい、と回答した。さらに、SUVmax の今後の臨床応用について質問があり申請者は、区域切除の適応決定において、すでに北大呼吸器外科では SUVmax1.5 を cutoff 値とした criteria を用いている。今後は術後補助化学療法の適応決定、化学放射線療法の治療効果判定等で活用し得る、と答えた。

次いで副査松野吉宏から、1 cm 以下の腫瘍を対象から除外した理由について質問があっ

た。申請者は、PET の分解能の限界から partial volume effect の問題が生じ、それを避けるために 1 cm 以下の腫瘍を除外した。cutoff を 1 cm としたのは FDG-PET に関する複数の既報に従った、と回答した。さらに、機能的な画像解析において病変の病理学的検討を行うことの意味について質問があった。申請者は、精度の高い機能的画像解析を行う、あるいは modality を開発していくことが、より厳密な症例層別化、より適切な治療選択を可能とし、治療成績の改善をもたらす。そのためには病変の生物学的態度をより精密に反映する tracer を見出す必要があり、腫瘍局所で何が生じ tracer の uptake とどう関わっているのかを知ることが重要である、と回答した。

次いで主査松居喜郎から、SUVmax と病理組織学的悪性度との乖離が生じるケースの有無について質問があった。申請者は、確かに今回の検討症例の中にも SUV 高値ではあるが組織学的悪性度の高くない腫瘍が含まれており、uptake の mechanism の解明がそうした腫瘍の特徴の発見につながるだろう、と答えた。さらに、時代とともに tracer の変化が生じ cutoff 値が変わるのではないかという質問があった。申請者は、tracer や器機自体の変遷、施設間格差等により cutoff 値が変わり、臨床応用への障害の一因とする報告が複数みられる、と回答した。質疑応答の時間は約 18 分であった。

この論文は肺腺癌診療における FDG-PET の臨床応用についての基礎的知見とみなすことができ、より精度の高い modality の開発への手がかりになるとも考えられる。加えて、肺腺癌における組織成分と FDG uptake との関係を記述したことは、腫瘍局所におけるグルコース代謝の生物学的意義を解明するための道を拓くものと期待される。

審査員一同はこれらの成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ申請者が博士（医学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。