

学位論文審査結果の報告書

氏 名 加藤 了資

生 年 月 日 昭和 60年 10月 19日

本 籍 (国 籍) 兵庫県

学 位 の 種 類 博 士 (医 学)

学 位 記 番 号 医 第 1292 号

学位授与の条件
(博士の学位) 学位規程第5条該当

論 文 題 目


Prognostic Impact of Minimal Pericardial Effusion in Patients
With Advanced Non-small-cell Lung Cancer

進行非小細胞肺癌に対する微量心嚢水の予後に関する検討

学位論文受理日 2018年 11月 2日

学位論文審査終了日 2019年 1月 24日

審 査 委 員 (主 査)

光富 徹哉 

(副主査)

伊木 雅之 


(副主査)

東田 有智 

(副 査)



指 導 教 員

甲川 和彦 

論文内容の要旨

【目的】

悪性腫瘍は心嚢水貯留の主要な原因で、肺癌は最も頻度が高い悪性心嚢水の原発巣のうちの1つである。悪性心嚢水はTNM分類においてM1aに分類され、一般的に心嚢水中の悪性細胞の存在によって定義される。心嚢穿刺は心タンポナーデに陥っている場合や心嚢水が大量に貯留している場合に適応であり、心嚢水が微量の場合には穿刺は難しい。

胸部CTは診断時に用いられ、微量の心嚢水が偶発的に発見されることがある。微量の心嚢水は肺癌のステージングには明記されていない。肺癌患者における悪性心嚢水の予後は不良であることを考慮すると、微量の心嚢水も同様に予後が悪いことが予想される。微量の心嚢水と予後に関する報告はなく、今回検討した。

【方法】

2009年4月から2015年3月までに当院を受診した進行非小細胞肺癌患者を後ろ向きに解析した。手術や根治的放射線治療後の再発症例は除外した。全ての患者はTNM分類第7版に沿って、臨床病期が決定された。患者は診断時の胸部CTにて心嚢水の有無とその最大深度によって、無心嚢水群、微量心嚢水群（最大深度1cm未満）、悪性心嚢水群（最大深度1cm以上）の3群に分類した。統計解析はFisher exact test, Pearson χ^2 testを用いた。生存解析にはKaplan-Meier method, log-rank test, Cox proportional-hazards modelを用いた。

【結果】

解析対象428例のうち、無心嚢水群は327例（76.4%）、微量心嚢水群は61例（14.3%）、悪性心嚢水群は40例（9.3%）であった。生存期間の中央値は無心嚢水群、微量心嚢水群、悪性心嚢水群でそれぞれ15.0ヶ月、10.1ヶ月、7.6ヶ月であった（ $p=0.003$ ）。多変量解析にて微量心嚢水は独立した予後不良因子であった（HR 1.46, 95%CI 1.07-1.96, $p=0.019$ ）。61例の微量心嚢水群のうち、9例の患者（14.8%）は経過中に悪性心嚢水群（最大深度1cm以上）に移行した。移行した患者は移行しなかった患者と比較して、生存期間が有意に短かった（生存期間中央値、6.2ヶ月 vs 10.8ヶ月、 $P=0.033$ ）。

【考察】

進行非小細胞肺癌において微量心嚢水は予後不良因子であった。微量心嚢水群の一部は経過中に悪性心嚢水群に移行することが予後不良と関与していると考えられた。

【結論】

診断時微量心嚢水の存在には注意を払う必要がある。

博士論文の印刷公表	公 表 年 月 日	出版物の種類及び名称
	2017年 11 月 公 表	博士学位論文
	Prognostic Impact of Minimal Pericardial Effusion in Patients With Advanced Non-small-cell Lung Cancer	Clinical Lung Cancer 第18巻 第6号 e449頁～e455頁
	全 文	2017年 11 月 発 行

論文審査結果の要旨

1) 論文内容の要旨

【目的】肺癌において、診断時の微量胸水は予後不良因子であることが報告されている。診断時の胸部CTにおいて、微量胸水と同様に、微量心嚢水が偶発的に発見されることがある。診断時の微量心嚢水が経過とともに悪化し、心嚢穿刺が必要になることがある。肺癌患者において、心嚢水中の悪性細胞の存在によって定義される悪性心嚢水の予後は不良であることが報告されているが、微量心嚢水の予後に関する報告はない。よって、今回進行非小細胞肺癌患者において、微量の心嚢水と予後の関連性について検討した。

【方法】2009年4月から2015年3月までに当院を受診した進行非小細胞肺癌患者を後ろ向きに解析した。手術や根治的放射線治療後の再発症例は除外した。全ての患者はTNM分類第7版に沿って、臨床病期が決定された。患者は診断時の胸部CTにて心嚢水の有無とその最大深度によって、無心嚢水群、微量心嚢水群（最大深度1cm未満）、悪性心嚢水群（最大深度1cm以上）の3群に分類した。統計解析は分割表の検定にはFisher exact testを用いた。生存解析にはKaplan-Meier method, log-rank test, Cox proportional-hazards modelを用いた。

【結果】解析対象428例のうち、無心嚢水群は327例（76.4%）、微量心嚢水群は61例（14.3%）、悪性心嚢水群は40例（9.3%）であった。生存期間の中央値は無心嚢水群、微量心嚢水群、悪性心嚢水群でそれぞれ15.0ヶ月、10.1ヶ月、7.6ヶ月であった（ $p=0.003$ ）。多変量解析にて微量心嚢水は独立した予後不良因子であった（HR 1.46、95%CI 1.07-1.96、 $p=0.019$ ）。61例の微量心嚢水群のうち、9例の患者（14.8%）は経過中に悪性心嚢水群（最大深度1cm以上）に移行した。移行した患者は移行しなかった患者と比較して、生存期間が有意に短かった（生存期間中央値、6.2ヶ月 vs 10.8ヶ月、 $p=0.033$ ）。

【考察】進行非小細胞肺癌において微量心嚢水は一定割合の患者に認め、独立した予後不良因子であった。微量心嚢水群の一部は経過中に悪性心嚢水群に移行することが予後不良と関与していると考えられた。

【結論】進行期非小細胞肺癌において微量心嚢水は予後不良因子であり注意を払う必要がある。

2) 審査結果の要旨

本論文に対する最終試験は、平成31年1月8日の17時から病院棟3階会議室で実施された。申請者の発表のあと副主査ついで主査より質疑応答がなされた。

まず、東田教授からは、なぜ微量心嚢水は10mmをカットオフにしたのか、悪性心嚢水群で心嚢穿刺された症例は心嚢水が増えてくる症例であったのか、10例の他に心嚢穿刺された症例はいなかったのか、心膜癒着術をされた症例はいたか、心タンポナーデに至った症例はどのような症状を呈していたか、BNPを測定していたか、などが問われた。

次いで、伊木教授からは本研究の研究デザインや症例の選択バイアス、胸水合併例における胸水の予後への関与、臨床的意義について問われた。

最後に、光富は悪性vs.微量心嚢水と分類する用語上の矛盾、 $m \times n$ 表検定結果に関する解釈の誤りを指摘した。また、微量心嚢水群のまま経過した症例の予後不良の原因をリンパ節転移と関連づけるのであれば、微量心嚢水を独立予後因子という事と矛盾しないか、結論として述べられている慎重フォローの具体例、等を問うた。これらの質問に対して申請者は概ね的確に回答した。

その後の主査・副主査の合議において、まず提出された学位論文は加藤了資氏の研究成果であることを確認した。しかしながら本論文は入学後一年以内に投稿された純粋に臨床的な後ろ向き観察研究であり、これが学位授与に相応しいか否か、副論文IFとの合算によって早期修了が申請されている点が問題となった。しかし、がん薬物療法専門医コースとしては臨床研究が主体とならざるを得ない点、研究が本人の臨床的疑問に根ざした自発的なものであり428例に及ぶ多数を解析している点、医学研究科の他の申請論文との相対的關係を考慮し、最終的には学位授与相当であると結論した。

3) 最終試験の結果： 合格

4) 学位授与の可否： 可