氏　　　　　名	いがた　ふみやす 井形　文保
学位の種類	博士（医学）
報告番号	乙第 1887 号
学位授与の日付	令和 3 年 3 月 16 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 2 項該当（論文博士）
学位論文題目	Clinical Features of Lung Cancer in Young Patients （若年者肺癌の臨床的特徴についての検討）
論文審査委員	（主　査）福岡大学　教授　髙松　泰 （副　査）福岡大学　教授　鍋島　一樹 福岡大学　准教授　白石　武史

内　容　の　要　旨

【目的】

本邦では肺癌患者数は増加の一途をたどっており、特に５０歳を境に急激に肺癌患者数が増加している。50 歳未満の若年者肺癌患者数は肺癌患者全体の５～10％と少数ではあるが、50 歳以上の肺癌患者数と同様に増加傾向にある。しかしながら、若年者肺癌における遺伝子変異の頻度や予後について検討した報告は少ない。そのため、50 歳未満の若年者肺癌患者を対象にその臨床的特徴を明らかにすることを目的とした。

【対象と方法】

2008 年 10 月から 2015 年 11 月までに福岡大学病院で原発性肺癌と診断された 50 歳未満の患者 36 例について後ろ向きに調査した。これらを対象に年齢、性別、喫煙歴、発見動機、組織型、臨床病期、遺伝子変異（EGFR 遺伝子変異、ALK 遺伝子転座）、治療、予後を検討した。EGFR 遺伝子検査に関しては生検組織、気管支洗浄もしくは胸水から得られた細胞を用いて polymerase chain reaction（PCR）clamp 法を用い、ALK 遺伝子検査に関しては生検組織において免疫染色および FISH 法を用いて検査を行った。生存曲線は Kaplan-Meier 法、生存率の検定には Generalized-Wilcoxon 検定を用いた。

【結果】

年齢は 31 歳から 49 歳までで中央値は 43 歳であった。年齢分布は 30～39 歳 9 例、40～44 歳 13 例、45～49 歳 14 例であった。性別は男性 23 例（63.9％）、女性 13 例（36.1％）で両者の比率は 1.8：1 であった。

喫煙歴は36例中22例（61.1%）にあり、性別でみると男性23例中18例（78.3%）、女性13例中4例（30.8%）に認めた。Brinkman Indexが400以上の重喫煙者は15例（68.2%）であった。

発見動機は検診が17例（47.2%）で、有症状発見は19例（52.8%）であった。その症状は咳嗽9例、発熱5例、疼痛5例、脳神経症状4例、血痰2例、呼吸困難1例、喀痰1例、体重減少1例、リンパ節腫大1例であった。

組織型は腺癌27例（75.0%）、小細胞癌3例（8.3%）、多型癌2例（5.6%）、扁平上皮癌1例（2.8%）、腺扁平上皮癌1例（2.8%）であった。

臨床病期はⅠA期9例（25.0%）、ⅠB期3例（8.3%）、ⅡA期3例（8.3%）、ⅡB期1例（2.8%）、ⅢA期6例（16.7%）、ⅢB期2例（5.6%）、Ⅳ期12例（33.3%）であった。検診発見17例の臨床病期はⅠA期9例（52.9%）、ⅠB期3例（17.6%）、ⅢA期5例（29.4%）でⅢB/Ⅳ期は認めなかった。

26例（男性18例、女性8例）で遺伝子解析が行われ、EGFR遺伝子変異は10例（38.5%）に、ALK遺伝子転座は4例（15.4%）に認めた。EGFR遺伝子変異陽性10例のうち、男性5例（うち喫煙歴あり3例）、女性5例（うち喫煙歴あり2例）でexon19欠失変異7例（70.0%）、exon21 L858R 3例（30.0%）あった。ALK遺伝子転座陽性4例のうち男性3例（75.0%）で喫煙者1例（25.0%）であった。遺伝子変異解析を行われた腺癌21例に関しては、EGFR遺伝子変異は47.6%に、ALK遺伝子転座は19.0%に認められた。

Ⅰ期からⅢA期までの22例に全例手術が行われた。放射線併用化学療法は1例、化学療法は13例に行われた。

全体の1年生存率は85.2%、2年生存率は77.3%であり、手術症例と非手術症例で比較すると、手術症例の1年生存率は94.1%、2年生存率は93.3%、非手術症例では1年生存率70.0%、2年生存率42.9%であった。IV期の非小細胞肺癌症例に関してはprogression free survival (PFS)の中央値が139 days、およびoverall survival (OS)の中央値は未到達であった。ALK遺伝子転座の有無で解析するとALK転座陽性症例においてPFS,OSともに延長傾向を認めた。

【結論】

50歳未満の若年者では、男女比1.8：1と一般的な肺癌患者の男女比に比べ女性に多い傾向にあった。喫煙率は減少傾向にあるが、自験例では61.1%と高率に喫煙歴を認め、また重喫煙者の割合も高く、若年者発症肺癌との因果関係が示唆される結果であった。一般的に若年者では進行が早いといわれるが、検診発見例は全例に手術適応があったことから、やはり検診による早期発見が重要と思われた。日本対がん協会では40歳以上を肺がん検診の対象としているが、若年者の検診受診率は低いのが現状であり今後の課題と考えられた。

EGFR遺伝子変異に関しては概ね日本人全体における肺腺癌の頻度と同じであったが

ALK 遺伝子転座に関してはこれまでの報告と同様に若年者に多く認められた。今後は喫煙率の減少から相対的に腺癌の増加が予想されるが、腺癌は末梢発生が多く症状を伴いにくい可能性があるため検診受診率の向上により早期発見に努めなければならない。また、若年者肺癌では診断時に進行期であっても、腺癌の場合は遺伝子異常を有する可能性が高いと考えられるため積極的に遺伝子異常を検索することで予後の延長が期待できると考えられた。

審査の結果の要旨

本論文は、50 歳未満の若年者肺癌の臨床的特徴を明らかにすることを目的としたものである。福岡大学病院で原発性肺癌と診断された 50 歳未満の肺癌患者 36 例を後方視的に解析し、若年者の肺癌では高齢者に比べて女性の割合が多いこと（男女比 1.8:1)、喫煙率が高いこと（61.1%)、組織型は腺癌が多いこと（75.0%)、EGRF 遺伝子変異（38.5%）は同等だが、ALK 融合遺伝子（15.4%）を高頻度に認めるといった特徴を明らかにした。若年者肺癌に対する最適な治療法の探索、予後の改善に有用な研究と考えられる。

1.　斬新さ

日本人の死因の第一位は悪性新生物（がん）で、その中で最も多いがん種は肺癌である。高齢化に伴い肺癌の罹患数、死亡数は増加している。しかし、50 歳未満の若年者が占める割合は 5～10％と少数で、その特徴を調べた研究は少ない。本論文は、若年者肺癌に焦点を絞って解析を行い、従来報告されている高齢者肺癌と比べて患者背景や組織型、遺伝子変異の頻度に違いがあることを明らかにしており、斬新であるといえる。

2.　重要性

若年者肺癌の頻度は低いが、productive age であり、その発症の予防や治療成績の向上は社会的に重要である。日本人の喫煙率は低下傾向で 17.8%と報告されているが、本研究では若年者肺癌患者の喫煙率は 61.1%と高かった。36 例中 17 例（47.2%）は検診で発見され、その 17 例は全員 stageⅠからⅢA で手術を受けることができた。これらの結果より、禁煙教育により喫煙率を下げることで肺癌の発生率を低下させ、若年者に対する検診が肺癌の早期発見、予後の改善に有用であると考えられた。また若年者ではドライバー遺伝子変異を有する患者が多く、分子標的薬治療を推進することで予後が改善する可能性が示され、非常に重要な研究である。

3.　研究方法の正確性

福岡大学病院で 2008 年 10 月から 2015 年 11 月の間に原発性肺癌と診断された 50 歳未満の患者 36 例を対象とし、その患者背景、組織型、遺伝子変異の有無、臨床病期、治療

法、予後に関する情報を詳細に収集し、解析されている。生存曲線は Kaplan-Meier 法、生存率は Generalized-Wilcoxon 検定を用いて適正に評価されており、本研究は正確な方法で実施されたと判断される。本論文はすでに 2016 年の Asian Pacific Journal of Cancer Prevention に掲載されている。

4.　表現の明確さ

本論文は、目的、方法、結果、考察が簡潔かつ明瞭に記載されている。発表は理路整然とした内容で、考察も適切であった。学位論文、発表ともその内容は極めて明確と判断される。

5.　主な質疑応答

Q：喫煙率が高いにも関わらず、EGFR 遺伝子変異/ALK 融合遺伝子陽性率が高いのはなぜか？

A：喫煙率は高かったが、非若年者と比較すると喫煙期間は短い。若年者における肺癌発症は非若年者と比較すると遺伝子異常がより関係している可能性があると考えられる。

Q：女性 13 例中 12 例が腺癌であったが、そのうち EGFR 遺伝子変異/ALK 融合遺伝子陽性者の割合は？喫煙者の割合は？

A：12 例中 8 例で遺伝子検索が行われていた。その 8 例中 EGFR 遺伝子変異陽性は 5 例（62.5%）、ALK 融合遺伝子陽性は 1 例（12.5%）であった。EGFR 遺伝子変異陽性 5 例のうち喫煙者は 2 例（40.0%）、ALK 融合遺伝子陽性 1 例は非喫煙者であった。

Q：若年者肺癌は遺伝子異常が多い可能性があることがわかったが、全体集団との比較検討は行ったのか？

A：今回は行っていない。

Q：当院でも若年者肺癌が増えているのか？

A：今回検討した期間では全体の 5%未満とやや少ないが、その後の 5 年間では 7%程度と増加傾向にある。

Q：若年者肺癌は予後が悪いといわれるがその後の予後は調べているか？

A：IV 期非小細胞肺癌の 5 年生存率は 5～6%程度であるが、今回検討した IV 期非小細胞肺癌患者の 5 年生存率は 12.9%であった。少数例での検討であるため今後症例の集積が必要であるが必ずしも非若年者肺癌と比べて予後が悪いとはいえない。

Q：喫煙率が高いことが若年発症の原因とも考えられるが職業や他の呼吸器疾患との関連は調べたか？

A：職業に関しては検討していない。呼吸機能検査を行っていない症例も多くみられたため COPD かどうかは分からないが、４０歳以上の男性では肺気腫が比較的多くみられた。

Q：EGFR 遺伝子変異が起こるメカニズムは分かっているか？

A：明確には分かっていない。

Q：今回はEGFR遺伝子変異とALK融合遺伝子について調べているが、他の遺伝子は調べているのか？
A：当時実臨床ではEGFR遺伝子変異とALK融合遺伝子のみを調べていたことから、他の遺伝子については調べていない。ただし、一部ではLC-SCRUMという臨床研究のプロジェクトで遺伝子パネルを用いて遺伝子検索を行った。

Q：現在ではEGFR遺伝子変異、ALK融合遺伝子の他にもドライバー遺伝子が存在するが若年者に多いとされるドライバー遺伝子はALK融合遺伝子だけなのか？
A：現在、若年者でより多くみられるドライバー遺伝子はALK融合遺伝子だけである。ROS1融合遺伝子、BRAF遺伝子変異などのドライバー遺伝子はさらに発現頻度が低いため分かっていない可能性がある。今後症例の集積で明らかになる可能性がある。

Q：肺癌は遺伝しないと考えられているが今回の対象集団のがん家族歴は調べたか？
A：肺癌の家族歴はほとんどなかった。肺癌以外の癌については調べていない。

Q:検診発見例は全例非進行例であったため検診の重要性が改めて理解できたが、47.2%が検診発見とは驚きであった。若年者は検診を受けない印象があるが実際は？
A:以前は若年者の検診受診率の低さが問題であったが、現在は検診率が上昇している。職場検診を受ける機会が増えていることが要因と思われる。一方で退職後に検診を受けないことが問題となってきている。肺癌全体でみると何らかの症状を主訴に病院を受診し、当院に紹介となる症例が多い。

以上の質疑を中心に活発な討議が行われ、申請者は適切に回答した。

以上の審査の結果、本論文は、本邦における若年者肺癌の治療において重要な論文であり、内容の斬新さ、重要性、研究方法の正確性、表現の明確さ、質疑応答の結果を踏まえ、審査員の討議の結果、学位論文に値すると評価された。