

最終試験の結果の要旨

| | | | |
|------|-----------|-------|------------------|
| 報告番号 | 総研第 663 号 | 学位申請者 | 武田 亜矢 |
| 審査委員 | 主査 | 大塚 隆生 | 学位 博士 (医学・歯学・学術) |
| | 副査 | 井上 博雅 | 副査 家入 里志 |
| | 副査 | 上野 真一 | 副査 東 美智代 |

主査および副査の5名は、令和4年5月9日、学位申請者 武田 亜矢 君に面接し、学位申請論文の内容について説明を求めると共に、関連事項について試問を行った。具体的には、以下のような質疑応答がなされ、いずれについても満足すべき回答を得ることができた。

質問1) 検証する仮説のどのような所に問題点があると考えたか。

(回答) 3つの因子を追う形が複雑である点。病理において、始めは胸膜と併せて肺内の炭粉沈着も評価していたが、肺膨張が悪いホルマリン固定では見え方に影響が出ると判明し、胸膜という局所に限定した点。

質問2) 1個体内でのリンパ流の heterogeneity はどう考えたらよいか。

(回答) 本研究では、胸膜リンパ流が区域を超えるか観察できるよう1個体の1区域の評価に留まるが、上下・左右差は認めなかった。教科書や報告では、上葉より下葉、左より右の方が胸膜リンパ流は豊富とある。

質問3) リンパ管の評価は1症例1切片1方向であり、結果が影響を受けていないか。

(回答) 指摘の可能性はありうる。病理は後方視的検討で、残存する2cm角もないブロックであったが、切り出す面を何方向か作ることは可能だったと思われる。他論文では、3D画像を作成していた。今後の課題である。

質問4) リンパ節転移のメカニズムの機序をどのように考えているか。

(回答) 必ずしもリンパ節で腫瘍細胞が捉えられるとは考えていない。よって、表現型はスキップ転移パターンであっても、実際の転移ルートは肺門から縦隔を経た従来の気管支沿いのパターンもありうると考えている。

質問5) 今回検討した末梢型と反対に、深部の癌に対する検討はあるのか。

(回答) 深部の検討はしていない。我々の先行研究結果から、肺における ICG の蛍光深度は2mm程度であった。また、ICG所見を得た部位に割を入れても、ICGが液漏れして剖面全体が蛍光してしまい、手法の限界であった。

質問6) 深部の流れは肺門経由に表層の流れと合流してスキップ転移に関与するののか。

(回答) 深部の評価ができていないため、回答は持ち合わせていない。ただし、我々の先行研究にて、胸膜リンパ流が同定されなくても、縦隔リンパ節で ICG 蛍光を認めた症例はあった。肺門リンパ節で trap されずにスキップ転移パターンの表現型となる点では、関与すると言えるかもしれない。

質問7) 先行研究の目的は、胸膜リンパ流だったのか、センチネルリンパ節だったのか。

(回答) 胸膜リンパ流が目的であった。正常胸膜における胸膜リンパ流の同定頻度やその流入部位などを観察した。さらに、スキップ転移を起こしうる胸膜リンパ流パターンに着目してまとめ、本研究に通ずる報告となった。

質問8) その時すでに、縦隔に行く胸膜のリンパ流は定石的なものだったのか。

(回答) 色素法では従来から指摘があったが、ICG 蛍光法で評価した報告はまだ少なかったため、報告に至った。

質問9) ICG 注入場所は腫瘍に近いとリンパ管閉塞の影響を受ける、という乳癌と同じコンセプトか。

(回答) ご指摘の通りである。術中の肉眼所見で注入部位を決定する、切除する罹患肺葉内でしか手技が行えないなどの制限があり、ICGを注入する際は区域内の腫瘍部位から極力避けた部位を選択することで影響を低減させた。

最終試験の結果の要旨

質問 10) スキップ転移は胸膜からすれば1群であり、転移個数は少なかったのでは。

(回答) ご指摘の通りである。論文には掲載しなかったが、縦隔リンパ節の転移個数において、非スキップ群より有意にスキップ群が少なかった。肺は一つでもリンパ節転移があればその領域は転移とみなすが、スキップ転移のような転移パターンではジレンマを生じることがあり、消化器のように個数制を唱える声も学会などで見かける。

質問 11) JCOG0802 試験の話は、先生が言われているように考えるのか。

(回答) 対象も異なり、本研究だけではパワー不足で、そのまま適用することはできないと考えている。しかし、積極的縮小手術の流れは少しずつだが確実に来ており、本研究結果もその一つを担う側面があると思われる。

質問 12) 炭粉沈着は、炭素以外の化合物が含まれている可能性はあるのか。

(回答) 大きな括りでは粉塵の中の炭素化合物として、今回炭粉に着目した。環境系論文によると、粉塵暴露には喫煙の他に大気汚染や職業など要因は様々あるため、炭素以外の化合物の含有の可能性はあると考えている。炭素化合物は染色不要で、肉眼でも所見が得られ、簡便で有用なマーカーと考えている。

質問 13) 火山灰の影響はあるのか。

(回答) 今回はそれを踏まえた検討はしておらず、回答を持ち合わせていない。

質問 14) 喫煙ありなしで検討しているが、喫煙指数とは検討したのか。

(回答) 論文には掲載しなかったが、今回の2対象 ICG42 例と N2 53 例、ならびに両者併せた 95 例の3パターンに対して検討していた。いずれも比例の相関ではあるが、有意差が出たり出なかったりという結果であった。極端な BI 高値例があること、N が少ないためと考えている。よって、シンプルに喫煙歴の有無で論文は報告した。

質問 15) 炭粉沈着が強いと胸膜が厚いという結果だったが、どちらが先なのか。

(回答) ご指摘の通り、炭粉沈着による器質性変化で胸膜肥厚が起こる説と、何らかの要因で胸膜肥厚を起こして炭粉ドレナージが低下して沈着した説が考えられる。報告では前者の説が多い印象であった。検証過程で、リンパ管新生を免疫染色で評価することで解明の一手にならないか案までは出たが、今回はそこまで行わなかった。

質問 16) 実臨床で、ICG 所見や炭粉沈着の肉眼所見で郭清や切除範囲を決定しているか。

(回答) N もそう多くない retro 解析段階のデータであり、現段階では行ってはいない。特に、積極的縮小手術の判断材料にするならば、他施設共同など大規模データの必要性や前向き試験が望ましいと考えている。

質問 17) スキップ転移の方が予後が良い機序はどう考えるか。

(回答) スキップ転移リンパ節は解剖学的には N2 だが、役割的にセンチネルリンパ節=N1 相当の症例があるため、非スキップ転移群より予後が良くなると考えられる。加えて、スキップ転移の中でも転移を single station のみ認める場合は、さらに予後が良い報告も複数ある。腫瘍から広がるリンパ流路が単一や少ない状況を反映していると思われる。

質問 18) 病理像は2Dになってしまう。ICG を撮影した手術ビデオの方が、リンパ管の蛇行の有無は評価しやすいと思われるが、そのような解析はしたのか。

(回答) ICG 蛍光法時の手術ビデオでは形態評価は行わなかった。今回用いた近赤外光カメラでは、ICG 自体はある程度見えるが、白色光と比較すると解像度が落ちるため、客観性に劣ると考えた。また、ICG 以外の周囲の構造物は視野が暗くて判別が困難なため、区域を超える流れであったなど周囲との関係性を評価するのに不適と考えた。

質問 19) ICG が隣接肺葉まで移動した症例で、スキップ転移の有無に傾向はあったか。

(回答) 傾向の有無が言えるほどの N がなく、回答を持ち合わせていない。症例の集積が必要である。

以上の結果から、5名の審査委員は申請者が大学院博士課程修了者としての学力・識見を有しているものと認め、博士(医学)の学位を与えるに足る資格を有するものと認定した。