

学位授与番号：乙 3 1 5 5 号

氏 名：神山 祐太郎

学位の種類：博士（医学）

学位授与日付：平成 28 年 9 月 14 日

学位論文名：

Incidental detection of malignant lymphoma in subjects in a cancer surveillance programme

学位論文名（翻訳）：

(がん検診で偶然発見される悪性リンパ腫の臨床病理学的特徴)

学位審査委員長：教授 柳澤裕之教授

学位審査委員：教授 松島雅人教授 教授 武山浩教授

# 論 文 要 旨

論文提出者名	神山 祐太郎	指導教授名 相羽 恵介
<p>主論文</p> <p><b>Incidental detection of malignant lymphoma in subjects in a cancer surveillance programme</b> (がん検診で偶然発見される悪性リンパ腫の臨床病理学的特徴)</p> <p>Yutaro Kamiyama, Yukio Kobayashi, Suguru Fukuhara, Noriyuki Morikawa, Wataru Munakata, Akiko Miyagi Maeshima, Dai Maruyama, Sung-Won Kim Takashi Watanabe, Takashi Terauchi, Yukio Muramatsu, Kensei Tobinai <i>British Journal of Haematology</i> 2015;169;138~142</p> <p><sup>18</sup>F-FDG-PET/CTを含む、がん検診によって偶然に発見される悪性リンパ腫の頻度はわかっていない。2004年から2011年にがん検診プログラムを受診した、10,659人の40歳以上の健康な成人について、悪性リンパ腫の発見した割合とその臨床的・病理組織学的特徴を研究した。がん検診で用いたスクリーニング検査は末梢血血液検査、尿検査、喀痰細胞診、腹部超音波検査、胸部CT検査、上部消化管内視鏡検査であり、女性には婦人科がんの検索のため子宮頸部細胞診および骨盤単純MRI検査を、乳がんの検診のため乳房超音波検査、マンモグラフィ検査を追加して行った。血液検査では血球算定検査、生化学検査、肝炎ウィルス検査、腫瘍マーカー検査(CEA, CA19-9)を施行した。腫瘍マーカーについては、男性の受診者にはPSA、女性の受診者にはCA125を追加して行った。<sup>18</sup>F-FDG-PET/CTは患者の希望に応じて行われ、検診受診者のうち、7,387人(69%)で行われた。悪性リンパ腫は全検診受診者のうち、初回検診において18人で見つかった。がん検診プログラムは希望に応じて1年ごとに再度受診することができ、2回目以降の検診において、更に7人が悪性リンパ腫と診断された。計25人の悪性リンパ腫の内訳は、12人(48%)は節外性濾胞辺縁帯粘膜関連リンパ組織型リンパ腫(MALTリンパ腫)、5人(20%)は濾胞性リンパ腫(FL)、4人(16%)はびまん性大細胞型B細胞リンパ腫(DLBCL)、2人(8%)は小細胞性リンパ腫/慢性リンパ性白血病(SLL/CLL)、2人(8%)は低悪性度B細胞リンパ腫-非特異型(Low-grade B-cell lymphoma, NOS)であった。12人のMALTリンパ腫の原発臓器としては、9人(75%)は胃、2人(17%)は肺、1人(8%)は胸腺であった。PET/CTは悪性リンパ腫と診断された受診者のうち、18%において有効であった。25人の患者のうち、22人(88%)は当稿執筆現在において生存中である。発見された悪性リンパ腫のうちの大部分は低悪性度リンパ腫であった。がん検診プログラムへのPET/CTの追加により、診断率は22%向上した。当がん検診プログラムにおいては、診断率の上昇が、本来のがん検診の目的である、がんの早期発見および早期治療介入による悪性リンパ腫による死亡率の低減にはつながらないと考えられる。悪性リンパ腫を含めたがんの早期発見による死亡率減少の重要性は、当研究以外にも、他のがん検診プロトコルによっても評価される必要があるだろう。</p>		

## 学位審査の結果の要旨

神山祐太郎氏学位論文は、和文タイトル「がん検診で偶発発見される悪性リンパ腫の臨床病理学的特徴」と題するものでBritish Journal of Haematology 誌 (IF 5.812), 2014 年 (doi:10.1111/bjh.13178)に掲載された論文であり相羽恵介教授の指導によるものです。経歴については添付資料をご覧ください。

がん検診によって偶然に発見される悪性リンパ腫の頻度は今まで調べられていない。2004年から2011年に国立がん研究センターのがん検診プログラムを受診した10,659名の40歳以上の健康な成人について、悪性リンパ腫を発見した割合とその臨床的・病理組織学的特徴を調査した。<sup>18</sup>F-FDG-PET/CTは患者の希望に応じて行われ、検診受診者のうち、7,387名(69%)で行われた。悪性リンパ腫は、全検診受診者のうち、初回検診で18名発見された。2回目以降の検診で、更に7名が悪性リンパ腫と診断された。計25名の悪性リンパ腫の内訳は、12人名(48%)は節外性濾胞辺縁帯粘膜関連リンパ組織型リンパ腫(MALTリンパ腫)、5名(20%)は濾胞性リンパ腫(FL)、4名(16%)はびまん性大細胞型B細胞リンパ腫(DLBCL)、2名(8%)は小細胞性リンパ腫/慢性リンパ性白血病(SLL/CLL)、2名(8%)は低悪性度B細胞リンパ腫-非特異型(Low-grade B-cell lymphoma, NOS)であった。12名のMALTリンパ腫の原発臓器は、9名(75%)が胃、2名(17%)が肺、1名(8%)が胸腺であった。悪性リンパ腫と診断された25名の受診者のうち、4名だけが<sup>18</sup>F-FDG-PET/CTで診断された。がん検診プログラムへの<sup>18</sup>F-FDG-PET/CTの導入により、がん診断率は22%向上したが、悪性リンパ腫の診断には有効性を見出せなかった。また、発見された悪性リンパ腫は低悪性度であったため、早期発見および早期治療介入による悪性リンパ腫の死亡率低減にもつながらないと考えられた。

学位審査は2016年7月7日、武山浩教授と松島雅人教授のご出席のもとに公開で行われました。席上以下の質問がありました。①悪性リンパ腫の早期発見に対して、<sup>18</sup>F-FDG-PET/CTが有効でないのに検診に取り入れて意味があるのか。②費用対効果を考えると<sup>18</sup>F-FDG-PET/CTを検診に取り入れるのはどうか。③検診を受けた方の経済力は高いと考えられる。検診では、MALTリンパ腫の発見率

が高かった。このような方々のピロリ菌の感染率はどうか。④低悪性度リンパ腫を見つけるのは意味を持たないが、高悪性度リンパ腫だけを見つけるのであれば意味があるのではないか。⑤低悪性度リンパ腫ではなく、中高悪性度リンパ腫の follow up に有効か。⑥他のがんに対する  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET/CT の有効性はどうか。など多数ありましたが、神山祐太郎氏はこれらの質問に的確に回答しました。

学位審査委員会は慎重審議の結果、がん検診で発見される悪性リンパ腫の臨床病理学的特徴と悪性リンパ腫の診断に対する  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET/CT の効果を評価した本論文を学位申請論文として十分価値あるものとして認めました。ご審議の程、宜しくお願い致します。