

(第3号様式)

学 位 論 文 要 旨

氏 名 大野 史輝

論 文 名 IPMNにおける悪性度予測因子としての術前好中球/リンパ球比の
有用性

学位論文要旨

膵管内乳頭粘液性腫瘍 (intraductal papillary mucinous neoplasm; 以下, IPMN) は, low-grade dysplasia (以下, LGD), intermediate-grade dysplasia (以下, IMGD), high-grade dysplasia (以下, HGD), そして浸潤癌へと多段階に発育していく” adenoma-carcinoma sequence” と呼ばれる発癌経路を辿る膵嚢胞性腫瘍である。HGD および浸潤癌は, LGD および IMGD と比較して有意に予後不良であるとされ, 術前に正確な悪性度を予測することは治療方針決定において大変重要である。2017年 IPMN 国際診療ガイドラインには, “High-risk stigmata” および” Worrisome features” と呼ばれる criteria が設けられ, それらに対する診療方針アルゴリズムが記されているが, 悪性度予測としてはまだまだ診断能が高いとは言えないのが現状である。

好中球は各種サイトカインの産生に伴い腫瘍増殖を促進させ, またアルギナーゼや一酸化窒素, 活性酸素を産生することにより細胞傷害性リンパ球の機能を抑制させる働きを有する。一方, リンパ球は細胞傷害性に腫瘍促進を抑制する。したがって, 好中球/リンパ球比 (neutrophil to lymphocyte ratio; 以下, NLR) は腫瘍促進環境と抗腫瘍免疫状態のバランスを反映していると考えられ, 多くの癌腫において, NLR が予後予測因子として有用であることが報告されている。今回われわれは IPMN における悪性度予測因子としての術前 NLR の有用性について検証を行った。

1996年から2017年までに愛媛県立中央病院消化器外科で膵切除を行い, 病理組織学的

氏名 大野 吏輝

に IPMN と診断された 103 例のうち、NLR に影響を与える疾患の合併症例および術前 NLR を算出できない症例を除外した 56 例を対象とした（この臨床研究は、愛媛県立中央病院の倫理委員会によって承認されている）。

LGD および IMGD を” nonmalignant-IPMN” , HGD および浸潤癌を” malignant-IPMN” と定義し、NLR を含む臨床放射線学的因子と IPMN の悪性度の関係を検討するとともに、国際診療ガイドラインの criteria に NLR を併用し評価することの有用性について検討を行った。

全 56 例中 nonmalignant-IPMN は 21 例、malignant-IPMN は 35 例であり、膵切除を行った症例における malignant-IPMN の割合は 62.5%であった。nonmalignant-IPMN および malignant-IPMN の 2 群に分類し、各臨床放射線学的因子との関係について検討を行った結果、malignant-IPMN で NLR が有意に高値であった ($P < 0.001$)。ROC 解析で算出された NLR の最適カットオフ値 2.2 を用いて、IPMN の悪性度予測因子について単変量および多変量解析を施行した。その結果、単変量解析で、 $NLR \geq 2.2$ ($P = 0.001$)、PNI (prognostic nutritional index) < 45 ($P = 0.016$)、CA19-9 (carbohydrate antigen 19-9) $> 37U/mL$ ($P = 0.039$)、嚢胞径 $\geq 30mm$ ($P = 0.010$)、壁在結節あり ($P = 0.010$)、多変量解析で、 $NLR \geq 2.2$ (odds ratio [OR], 9.79; 95% confidence interval [CI], 2.06-45.6)、嚢胞径 $\geq 30mm$ (OR, 4.65; 95%CI, 1.14-18.9)、壁在結節あり (OR, 4.91; 95%CI, 1.20-20.1) が有意差を認めた。

また国際診療ガイドラインの criteria である“High-risk stigmata”31 例と” Worrisome features” 22 例をそれぞれ NLR 高値群 (≥ 2.2) と NLR 低値群 (< 2.2) に分類して malignant-IPMN の割合を検討したところ、いずれの criteria においても NLR 高値群で有意に malignant-IPMN の割合が多い結果となった。

本研究において、NLR 高値は IPMN における独立した悪性度予測因子であった。また NLR は術前血液検査で簡易に計測可能であり、国際診療ガイドラインをサポートするバイオマーカーとして有用であると考えられた。

| | |
|-------------|--|
| キーワード (3~5) | intraductal papillary mucinous neoplasm (IPMN) malignant potential neutrophil-to- lymphocyte ratio (NLR) |
|-------------|--|