

(第7号様式)

## 学位論文審査結果の要旨

氏名	大野 吏輝
審査委員	主査 高田 泰次 副査 城戸 輝仁 副査 北澤 理子 副査 山之内 純 副査 ミヤケ 深雪

### 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

### 審査結果の要旨 (2,000字以内)

【背景と目的】膵管内乳頭粘液性腫瘍 (intraductal papillary mucinous neoplasm; IPMN) は、low-grade dysplasia (LGD)、intermediate-grade dysplasia (IMGD)、high-grade dysplasia (HGD) そして浸潤癌へと多段階に発育していく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り、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重要である。2017年 IPMN 国際診療ガイドラインに診断基準と診療方針アルゴリズムが定められているが、悪性度予測の精度はまだ十分に高くはない。

近年末梢血中の好中球/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予後予測因子として有用であることが報告されている。本研究では IPMN における悪性度予測における術前 NLR の有用性について検討を行った。

【材料と方法】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に IPMN と診断された103例のうち、NLRに影響を与える併存疾患を有する症例および術前 NLR を算出できない症例を除外した56例を対象とした。LGD および IMGD を “non-malignant-IPMN”、HGD および浸潤癌を “malignant-IPMN” と定義、NLRを含む臨床放射線

学的因子と IPMN の悪性度の関係について検討を行った。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。

【結果】全 56 例中 nonmalignant-IPMN は 21 例(37.5%)、malignant-IPMN は 35 例(62.5%)であった。NLR を含む連続変数については ROC 解析 ROC 解析を用いて至適カットオフ値を算出した。単変量解析では  $NLR \geq 2.2$  ( $P=0.001$ )、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 ( $P=0.010$ ) が有意な予測因子であり、多変量解析では  $NLR \geq 2.2$  (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) が独立した因子として残った。また国際診療ガイドラインの criteria である High-risk stigmata と Worrisome features を有する症例それぞれ 31 例と 22 例について、NLR 高値群 ( $\geq 2.2$ ) と NLR 低値群 ( $< 2.2$ ) に分類したところ、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。

【結論】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。

本論文の公開審査会は、令和 3 年 1 月 21 日に開催された。申請者はまず本論文の内容ならびに研究意義について英語により明解な発表を行った。審査委員からは本研究の方法や結果の解釈、今後の展望などについて次のような質疑がなされた。1) リンパ球のサブセット (CD4, CD8 など) と NLR の関係はどうか、2) NLR のカットオフ値を決めた根拠は? カットオフ 2.2 という値は他の研究に較べて低いのではないか、3) NLR が特に高い値の症例の特徴は何かあるのか、4) 術後の NLR の推移はどうであったか、また NLR の経時的変化と腫瘍の悪性度、予後との関係はどうか、5) NLR と IPMN の悪性度が関連している機序をどう考えるのか、6) ガイドラインの criteria と NLR を組み合わせた適応基準の活用について、などであった。申請者はこれらの質問やコメントすべてに対して明確に応答し、さらに NLR を組み入れた IPMN に対する外科治療戦略の展望について申請者の考えを詳細に説明した。

審査委員は、申請者が本論文関連領域に対して学位授与に値する十分な見識と能力を有することを全員一致で確認し、本論文が学位授与に値すると判定した。