

学 位 論 文 要 旨

氏 名 寺尾 孝志

論 文 名 切除不能膵臓癌患者のための簡便な予後予測因子の探索

学位論文要旨

背景と目的：

膵癌の唯一の根治療法は外科的切除だが、ほとんどの患者は診断時に既に外科的切除の適応がなく、化学療法または緩和ケアのみを受け、全生存期間（OS）は他の上皮性腫瘍に比べて著しく短い。これまで化学療法を受けた患者の予後因子を特定する多くの研究が行われており、パフォーマンスステータス（PS）ヘモグロビン値、腫瘍量、転移、CA19-9 など、多くの因子が報告されている。一方、緩和ケアのみの膵癌患者の予後因子に関しては、ほとんど報告がない。しかし、担癌患者の予後因子としては、好中球数、リンパ球%、アルブミン値、C反応性タンパク質（CRP）などが独立した因子として挙げられている。また、癌に関連する炎症と栄養状態が腫瘍の進行に重要な役割を果たすことが証明されており、好中球対リンパ球比（NLR）、血小板対リンパ球比（PLR）およびC反応性タンパク質対アルブミン比（CAR）など、幾つかの免疫学的または栄養学的に関連するバイオマーカーが予後予測因子として特定されている。愛媛大学医学部附属病院第三内科および関連病院からなる Ehime Pancreato-Cholangiology (EPOCH) Study Group では、2011～2013年に愛媛県内多施設において化学療法（n = 153）、緩和ケアのみ（n = 43）を受けた196人の切除不能膵癌患者の臨床データを後ろ向きに収集したデータから、切除不能膵癌患者のための簡便な予後予測因子を探索することを目的に解析を行った。

方法：

愛媛大学医学部倫理委員会の承認を得た後に、2011～2013年の間に EPOCH Study Group で診断された膵癌患者で検討を行った。予後因子に関するデータは、年齢、性別、PS、治療前検査成績（白血球、好中球、リンパ球、血小板、アルブミン、CRP、CA19-9、CEA）、腫瘍因子 [国際癌胎児性制御 (UICC) ステージ (第7版)、腫瘍の位置、遠隔転移]、および診断からの生存期間などを医療記録から収集した。統計解析は Kaplan-Meier 法および Cox 比例ハザード回帰を用いて予後を解析した。

結果：

化学療法群では年齢中央値は 68 歳、60%が男性であり、PS 0 または 1、ステージ IV、および腓頭部原発の比率はそれぞれ 92%、80%および 49%であった。緩和ケア群では年齢中央値は 78 歳、58%が男性であり、PS 0 または 1、ステージ IV および頭部原発の比率はそれぞれ 77%、86%、37%であった。化学療法群と比較して緩和ケア群は高齢であり、PS 不良、体尾部原発の腫瘍が多く、低アルブミン値および CRP 高値であった。化学療法群における単変量分析では肝転移および腹膜転移、好中球数、アルブミン値、CRP、NLR、CAR、CEA および CA19-9 が予後予測因子であり、多変量解析では肝転移 ($p < 0.001$)、NLR ($p < 0.001$) および CA19-9 ($p = 0.036$) が OS の独立した予後予測因子であった。緩和ケア群における単変量解析では PS と肺および腹膜の転移、CRP、CAR、CEA、CA19-9 が予後予測因子であり、多変量解析では肺転移 ($p = 0.004$)、腹膜転移 ($p = 0.014$) および CAR ($p = 0.003$) が OS の独立した予後予測因子であった。

考察：

本研究では、切除不能膵癌患者の化学療法と緩和ケアに別々に使用しうる簡便な予後予測因子を同定した。また膵癌の緩和ケアでは特異的な肺/腹膜転移および CAR が予後予測因子であることが明らかになった。化学療法群と緩和ケア群の 2 群間で異なる転移臓器が抽出された理由として、膵癌は基本的に肝臓および腹膜転移を伴った後に肺転移することから、遠隔転移の異なる病期を捉えた可能性がある。また癌から全身への炎症反応は、癌の進展および悪性形質転換に影響する。膵癌の腫瘍微小環境は、炎症を促進するサイトカインの増加や血管増殖因子や線維芽細胞の増殖因子の産生を刺激し、腫瘍増殖と局所の線維化反応を促進する。そして好中球増多症と CRP 分泌を誘発し、ホルモンと化学療法治療薬への反応を変化させることが考えられている。一方、慢性栄養失調の指標である低アルブミン血症は進行した末期癌患者によく見られ、炎症マーカーである CRP は、膵癌を含む様々な癌の予後とも関連する。従って、これら 2 つのパラメーターを組み合わせた指標である CAR は、進行膵癌の予後予測に適していると考えられる。

結論：

化学療法を受ける進行膵癌患者の NLR、肝転移および CA19-9、緩和ケアを受ける末期膵癌患者の CAR および肺/腹膜転移は独立した予後予測因子となる。これらの簡便なマーカーは、切除不能膵癌患者の予後評価および治療選択の際に役立つ指標と考えられる。

キーワード (3~5)	膵臓がん 好中球対リンパ球比 (NLR) C 反応性タンパク質対アルブミン比 (CAR) 転移 全生存期間 (OS)
-------------	--