

## 学位論文審査結果の要旨

氏名	寺尾 孝志
審査委員	主査 薬師神 芳洋 副査 大澤 春彦 副査 永井 将弘 副査 打田 俊司 副査 吉田 素平

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  
審査結果の要旨

**(背景と目的)** 膵癌の唯一の根治療法は外科的切除であるが、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予後不良である。現在までに、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。Ehime Pancreato-Cholangiology

(EPOCH) Study Group では、2011～2013年に愛媛県内多施設において膵癌患者 566名の臨床データを後ろ向きに収集した。本研究では、このデータを元に、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詳細な解析を行った。

**(方法)** 愛媛大学医学部倫理委員会の承認を得た後、2011～2013年に EPOCH Study Group 施設内で診断された切除不能膵癌患者で、化学療法施行群 (n=153)、緩和ケアのみ施行群 (n=43) 計 196人の臨床データを後ろ向きに検討した。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)** 化学療法群での年齢中央値は 68 歳 (女性 40%)、PS 0 または 1、ステージ IV、および膵頭部原発の比率はそれぞれ 92%、80% および 49%。緩和ケア群での年齢中央値は 78 歳 (女性 42%)、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％。化学療法群と比較して緩和ケア群患者は高齢であり、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 が高値であった。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 (neutrophil-to-lymphocyte ratio)、CAR (C reactive protein-to-albumin ratio)、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 と肺および腹膜への転移、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で別々に使用しうる、簡便な予後予測因子を同定した。また膵癌の緩和ケア群では、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となった。化学療法と緩和ケアの2群間で異なる転移臓器が抽出された理由としては、膵癌は通常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考えられた。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、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。更に、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知られている。これらが予後因子として CRP が抽出された背景にあると考えられた。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みられ、炎症マーカーである CRP とアルブミン値を組み合わせた指標である CAR は、進行膵癌の予後予測に有益と考えられる。

**(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。これらの簡便な因子は、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。

公開審査会は、令和3年2月15日に開催され、申請者は、研究内容を英語で明確に発表した後、審査員から膵がん治療についての基本的な質問および#1. 全体患者の35%の解析が全体の患者に反映出来るのか、また欠損データが多い理由は何か、#2. 今回同定した因子の他癌腫における比較や評価について、#3. NLR と CRP がそれぞれの群において予後予測因子となった理由、#4. 「年齢」が今回同定されなかった理由、#5. 当研究の強調すべき意義ならびに緩和ケアを受ける患者に敢えて予後予測因子を求める意義等の質問がなされ、申請者は的確に返答した。

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。